

AMCoR

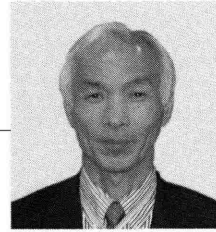
Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2004.11) 24巻11号:2665～2669.

【血管組織親和性Caチャンネルブロッカー「アゼルニジピン」の基礎と臨床】
基礎
アゼルニジピンの虚血性心疾患に対する作用

市原和夫、佐藤久美

特集

血管組織親和性Caチャネルブロッカー
「アゼルニジピン」の基礎と臨床

市原 和夫



佐藤 久美

基礎

6. アゼルニジピンの虚血性
心疾患に対する作用

Ichihara Kazuo

市原 和夫

Satoh Kumi

佐藤 久美*

*北海道薬科大学薬理学分野

はじめに

虚血性心疾患治療薬、狭心症治療薬の開発に当たっては、冠血管拡張作用の有無がその化合物を拾い上げるか否かの決めての1つになる。1970年代初め、Caチャネルブロッカーが、その強力な冠血管拡張作用を特徴として抗狭心症薬として登場した。しかし、当時でもジピリダモールなどの冠拡張薬の抗狭心症効果に懐疑的な意見が存在した。そこで筆者らは、血管拡張作用にとらわれることなく薬物の抗虚血効果を評価する方法として、心筋虚血部位の好気性・嫌気性を直接測定することを思いついた¹⁾。心筋組織は、その収縮エネルギー(ATP)を好气的条件下ではミトコンドリア呼吸鎖により得ており、嫌气的条件下では解糖系によって得ている。すなわち、冠血流量を測定するのではなく、虚血によって起こる心筋代謝変化を生化学的手法で調べ、薬物はその虚血によって起こる代謝変化を軽減・改善するかを検討すればよい(図1)。筆者らは、Caチャネルブロッカーを含む種々の薬物の虚血心筋代謝変化に対する影響を指標にして、その薬物の抗虚血効果を評価してきた。興味深いことに、血管拡張作用が期待できないβブロッカーは、嫌气的心筋代謝プロファイルを好气的代謝プロフィールへと転換させる²⁻⁶⁾のに対し、強力な血管拡張作用を有するCaチャネルブロッカー、特にジヒドロピリジン系Caチャネルブロッカーは、心筋代謝プロフィールに好影響をもたらすことはない⁷⁻⁹⁾。実験動物(イヌ)における1例を図2に示す。

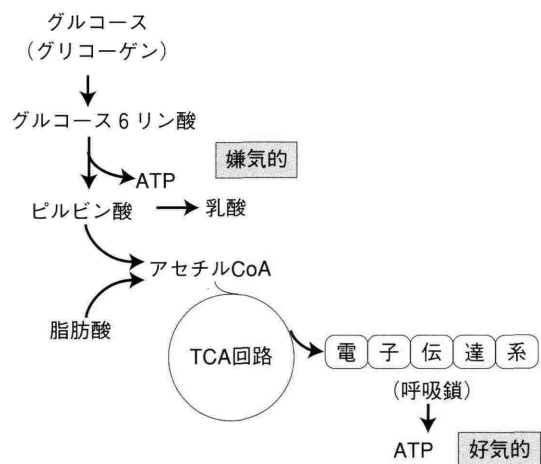


図1 収縮エネルギーを得るための心筋代謝

冠動脈からの酸素供給が十分なときは、好气的エネルギー産生系によって収縮エネルギーを得る。心筋組織への酸素供給が途絶えると、嫌气的エネルギー産生系からのエネルギーによって一時的にエネルギーを得る。

結紮した冠動脈支配領域の虚血心筋局所では、嫌气的解糖系亢進による乳酸蓄積により、瞬時に解糖系は抑制されてしまう¹⁰⁾。この抑制が強いほど、心筋に対する虚血の影響が大きい。律速酵素であるホスホフルクトキナーゼの段階で解糖系が抑制されると、基質であるグルコース6リン酸(G6P)とフルクトース6リン酸(F6P)が蓄積し、生成物であるフルクトース1,6二リン酸(FDP)が低下する。したがって、 $([G6P] + [F6P])/[FDP]$ 比は増大する¹¹⁾。筆者らの経験では、この比の変化が心筋の虚血の程度を反映する良い指標になる。図2に示すように、虚血にするとこの比は10倍に跳ね上がる。βブロッカーは虚血にしたときの比の増加をかなり軽減する、すなわち虚血にもかかわらず嫌

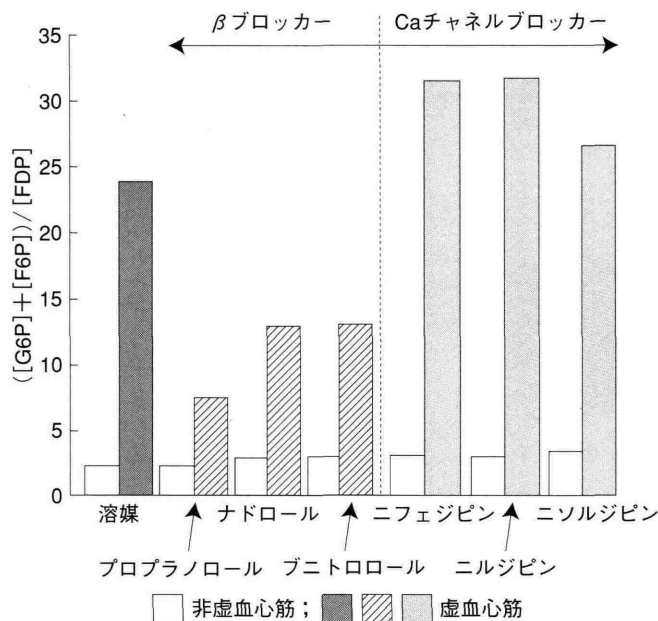


図2 虚血による心筋代謝プロファイルの転換とβブロッカーおよびCaチャンネルブロッカー

イヌ心臓の左冠動脈前下行枝を3分間結紮したときの心筋虚血部の([G6P] + [F6P]) / [FDP]比の上昇に対して、βブロッカーは抑制し、Caチャンネルブロッカーは抑制しない。
G6P; グルコース6リン酸, F6P; フルクトース6リン酸, FDP; フルクトース1,6二リン酸。

氣的代謝プロファイルを示さない。一方、Caチャンネルブロッカーは対照と同等か、それ以上の比の増大をもたらす。Caチャンネルブロッカーは、嫌氣的代謝プロファイルを好氣的プロファイルに転じない、すなわち心筋に対する虚血の影響を改善するどころか、かえって増悪する。この原因として、ジヒドロピリジン系Caチャンネルブロッカーは血管選択性が高く、冠盗流現象を引き起こすこと、強力な一過性血圧低下による反射性頻脈をもたらすことなどが考えられる。いずれにしても、Caチャンネルブロッカー全盛期(1970年代中期)に、筆者らのデータが顧みられることはなかった。

1990年代中期に入って、Psatyら¹²⁾の報告を代表とするCaチャンネルブロッカーの臨床試験結果は、虚血性心疾患、特に慢性期に対するCaチャンネルブロッカーの効果を否定するものであった。筆者らの動物実験データが臨床的にも意味があると20数年を経て実証されたことになる。

第3世代のジヒドロピリジン系Caチャンネルブロッカーといわれるアムロジピンは作用発現が緩徐で持続的であり、反射性頻脈が少なく、陰性変力作用がほとんどない。すなわち、前述した古いCaチャンネルブロッカーのデメリットが改善されていることになる。Grossら¹³⁾はアムロジピンが短時間虚血後の再灌流時

に発生する心筋収縮不全(スタニング現象)を改善することを報告している。アゼルニジピンは、アムロジピンと同様に第3世代のジヒドロピリジン系Caチャンネルブロッカーに分類され、嫌氣的心筋代謝プロファイルを好氣的プロファイルへと転換させる抗虚血効果が期待される。

第3世代のCaチャンネルブロッカー

アムロジピンは、半減期の長いジヒドロピリジン系Caチャンネルブロッカーであり¹⁴⁾、虚血前にアムロジピンを静脈内投与することによって、虚血10分後あるいは虚血45分後に再灌流したときの心筋収縮不全を明らかに改善する^{13,15)}。この薬物は、重症慢性心不全の患者の臨床治療に成功している¹⁶⁾。アゼルニジピンもまた長い半減期をもつジヒドロピリジン系Caチャンネルブロッカーであり、血管選択性を有する¹⁷⁾。自然発症高血圧ラット(SHR)に対するアゼルニジピンの抗高血圧効果は、静脈内投与の少なくとも2時間後まで持続する¹⁷⁾。イヌにおいても、アゼルニジピン経口投与はニカルジピンと異なり、緩徐で持続性の抗高血圧効果が、反射性頻脈を観察することなく8時間以上持続する¹⁸⁾。本稿では、このような性質を有するアゼルニジ

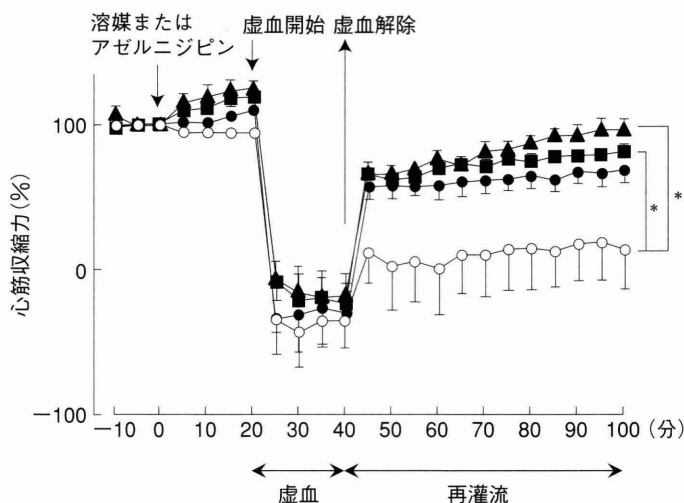


図3 心筋収縮力の変化に対するアゼルニジピンの作用

心筋収縮力は、溶媒あるいはアゼルニジピン投与直前の値を100%として表示してある。溶媒(○)あるいはアゼルニジピン0.03 mg/kg(●), 0.1 mg/kg(■), 0.3 mg/kg(▲)は、左冠動脈前下行枝結紮(虚血開始)の20分前に静脈内投与された。冠動脈結紮20分後に虚血を解除し、60分間観察した(再灌流)。

*: $p < 0.05$, 溶媒投与群の再灌流による収縮力回復との比較。

ピンの抗虚血効果を虚血後再灌流時の心筋収縮不全と、心筋糖代謝プロファイルを指標に評価した結果について概説する¹⁹⁾。

1. 心筋収縮力

ビーグル犬を含む健康な雌雄雑種成犬を麻酔し、人工呼吸下に開胸する。左冠動脈前下行枝支配領域の左心室前壁に局所心筋収縮力測定のために一对の超音波クリスタルを刺入する。2個の超音波クリスタルの間隔(約1 cm)の収縮期-拡張期の変化を測定することによって、心筋収縮力を測定する。すなわち、拡張期の心筋壁長の収縮期における短縮率を計算し、この短縮率が大きいほど、収縮力が強いことになる。虚血になると好氣的エネルギー産生が途絶え、筋収縮のためのエネルギーが不足する。このため、虚血部位の心筋は収縮期に短縮できず、かえって左心室内圧上昇によって虚血部分の心筋壁は外側に押し出される形で伸展し、短縮率は負の値になる。当然、虚血が解除されると心筋壁短縮率は正常に復するが、虚血の影響が残っているとその回復は悪くなる。大腿静脈より溶媒(100% DMSO)を投与した後、左冠動脈前下行枝を絹糸で結紮すると、支配領域の心筋は直ちにチアノーゼを起し、心筋収縮力は負の値にまで低下する(図3)。冠動脈結紮を解除し、虚血部位に新鮮血が再灌流されると、心筋収縮力は0値を超え虚血前の値に回復しようとする。しかし、心筋収縮力は決して元に戻ることはない。急性心筋収縮不全である。この収縮が元に復

するには数日を要する。このような状態のとき、虚血が再発すると再灌流時の収縮不全はさらに悪化し、最終的には心停止に至る。一刻も早い収縮の回復が望まれる。溶媒の代わりに0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kgのアゼルニジピンを投与し、同様の実験を行う。虚血による心筋収縮力の陰性化は溶媒投与時と同程度に観察されるが、虚血解除・再灌流時の収縮力回復には目を見張るものがある。再灌流60分後に到達する収縮力はアゼルニジピンの投与量に依存しているようにさえ見える。このような状況でも虚血が再発しても、アゼルニジピンを与えられていないときよりも心停止に至る確率ははるかに小さいに違いない。

アゼルニジピン投与直後から虚血開始に至る間にアゼルニジピンによる陽性変力作用が観察されるが、これは交感神経か副交感神経、もしくは両者が関与する拡張期血圧低下に対する反射性の反応である¹⁹⁾。血管選択性の高いアゼルニジピンは、ここでの用量では心筋細胞に反射性反応を打ち消すだけの陰性変力作用をもたらすことはない。収縮力増強の余地を残すアゼルニジピンは、慢性心不全治療に有利かもしれない。

2. 血圧と心拍数

一般的な血行動態パラメータは、すべて測定しているが、図4に拡張期血圧と心拍数の変化を示してある。血管選択性の高いアゼルニジピンは、拡張期血圧を用量依存的に低下させ、その作用は前世代のCaチャネルブロッカーよりもはるかに持続する。生体は、急激な

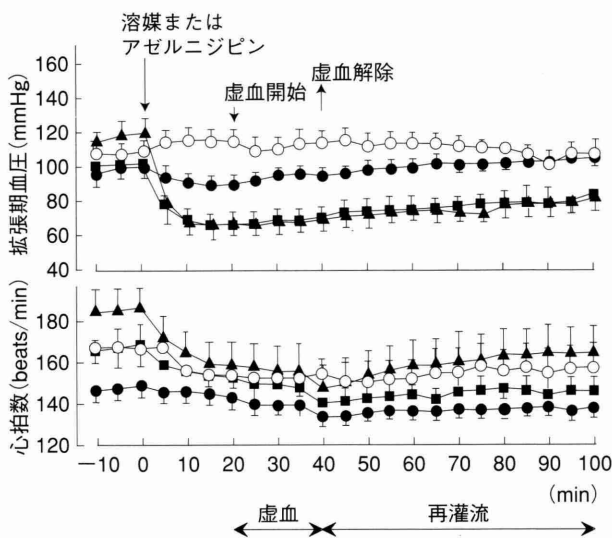


図4 拡張期血圧と心拍数に対するアゼルニジピンの作用
図の構成は図3と同じ。

血圧低下に対して反射的に心拍数を上昇させ、分時拍出量を増加して血圧を維持しようとする。この反射性頻脈が心筋エネルギー需要の増加をもたらすので、Caチャンネルブロッカーに限らず強力な血管拡張薬(血圧低下薬)は虚血性心疾患に対してかえって不利になる。アゼルニジピンは、用量依存的な血圧低下とともに心拍数低下が観察される。虚血心筋にとっては、エネルギー需要のさらなる軽減に繋がる。血管選択性が高いといわれるアゼルニジピンは、心筋細胞のCaチャンネルにも程よく奏効しているに違いない(陰性変力作用を示さず、心拍数を低下させる)。

3. 心筋代謝プロフィール

実験終了後(虚血20分+再灌流60分)、虚血であった部位の心筋組織の糖代謝中間体含量を測定し、 $([G6P] + [F6P])/[FDP]$ 比を計算して図5に示す。図2に示す虚血時の変化と比較すると、再灌流によって虚血前の状態に復している分だけ変化量は小さい。しかし、虚血20分後に再灌流を60分間施した心筋でも、この比は非虚血心筋の値と比較すると有意に高値である。アゼルニジピンは、この比をさらに小さくする傾向が認められ、この時点の心筋に対する虚血の影響もアゼルニジピンによって多少軽減されていることがうかがわれる。

おわりに

血圧低下、心拍数低下は心筋エネルギー需要を低下させる。このような作用をもつアゼルニジピンは、虚

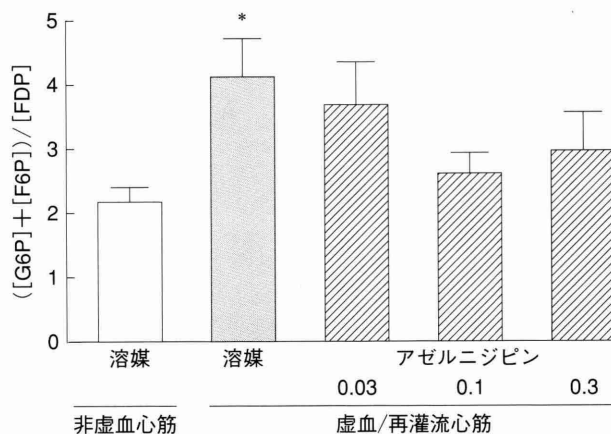


図5 虚血・再灌流後の心筋 $([G6P] + [F6P])/[FDP]$ 比に対するアゼルニジピンの作用

サンプルは、虚血20分後に60分再灌流された心筋から採取した。溶媒(□; ▨), あるいはアゼルニジピン(▩)を投与した。

*: $p < 0.05$, 溶媒投与非虚血の値との比較。

血心筋代謝プロフィールを好氣的プロフィールに転換するとともに、虚血後再灌流時の収縮機能不全を改善する。この虚血心筋保護効果は、冠血流量に対する効果の有無にかかわらず、虚血性心疾患治療に有益かもしれない。

文献

- 1) Ichihara, K. and Abiko, Y.: Difference between endocardial and epicardial utilization of glycogen in the ischemic heart. *Am. J. Physiol.* **229**: 1585-1589, 1975
- 2) Ichihara, K. and Abiko, Y.: Inhibition of endo- and epicardial glycogenolysis by propranolol in ischemic heart. *Am. J. Physiol.* **232**: H349-H353, 1977
- 3) Ichihara, K., Saitoh, Y. and Abiko, Y.: Effect of carteolol, a new beta-adrenergic blocking agent, on myocardial metabolic response to coronary artery ligation in dogs. *Jap. J. Pharmacol.* **27**: 475-478, 1977
- 4) Ichihara, K. and Abiko, Y.: Effect of nadolol, a β -adrenoceptor blocking agent, on myocardial metabolism in the dog ischaemic heart. *J. Pharm. Pharmacol.* **242**: 1109-1113, 1987
- 5) Hayase, N., Chiba, K., Ichihara, K. et al.: Effect of nifedipine on myocardial energy metabolism in the dog ischaemic heart. *J. Pharm. Pharmacol.* **255**: 680-689, 1990
- 6) Chiba, K., Hayase, N. and Ichihara, K.: Effect of bunitrolol on ischemic myocardial energy metabolism in dogs. *J. Pharmaceu. Sci.* **82**: 384-388, 1993
- 7) Ichihara, K., Ichihara, M. and Abiko, Y.: Effect of verapamil and nifedipine on ischemic myocardial metabolism in dogs. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **29**: 1539-1544, 1979

- 8) Ichihara, K., Ichihara, M. and Abiko, Y. : Effect of niludipine on ischemic myocardial metabolism in the dog. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **30** : 785-791, 1980
- 9) Ichihara, K., Sakai, K. and Abiko, Y. : Effect of nifedipine and niludipine on myocardial pH in the ischemic canine heart. *Arch. Inter. Pharmacodyn. Ther.* **280** : 58-73, 1986
- 10) Ichihara, K. and Abiko, Y. : Crossover plot study of glycolytic intermediates in the ischemic canine heart. *Jap. Heart J.* **23** : 817-828, 1982
- 11) Ichihara, K. and Abiko, Y. : Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial pH in ischemic canine heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **222** : 720-725, 1982
- 12) Psaty, B. M., Heckbert, S. R., Koepsell, T. D. et al. : The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* **274** : 620-625, 1995
- 13) Gross, G. J., Farber, N. E. and Pieper, G. M. : Effects of amlodipine on myocardial ischemia-reperfusion injury in dogs. *Am. J. Cardiol.* **64** : 94I-100I, 1989
- 14) Stopher, D. A., Beresford, A. P., Macrae, P. V. et al. : The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in man and animals. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **12** (Suppl. 7) : S55-S59, 1988
- 15) Dunlap, E. D., Matlib, M. A. and Millard, R. W. : Protection of regional mechanics and mitochondrial oxidative phosphorylation by amlodipine in transiently ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.* **64** : 84I-93I, 1989
- 16) Packer, M., Christopher, C. M., Ghali, J. K. et al. : Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* **335** : 1107-1114, 1996
- 17) Oizumi, K., Nishino, H., Koike, H. et al. : Antihypertensive effects of CS-905, a novel dihydropyridine Ca channel blocker. *Jap. J. Pharmacol.* **51** : 57-64, 1989
- 18) Oizumi, K., Miyamoto, M. and Koike, H. : Antihypertensive effect of CS-905, a novel dihydropyridine calcium blocker, in conscious hypertensive dogs. *Jap. J. Pharmacol.* **53** : 264-266, 1990
- 19) Satoh, K., Yamamoto, A., Hoshi, K. et al. : Effects of azelnidipine, a dihydropyridine calcium antagonist, on myocardial stunning in dogs. *Jpn. J. Pharmacol.* **76** : 369-376, 1998

Effects of Azelnidipine on an Animal Model of Ischemic Heart Disease

Kazuo Ichihara and Kumi Satoh*

*Department of Pharmacology, Hokkaido College of Pharmacy

Effects of azelnidipine on ischemic myocardium were examined in anesthetized open-chest dogs. The left anterior descending coronary artery was ligated for 20 min, and then released for 60 min. Myocardial contractile function was assessed by segment shortening determined with sonomicrometry. Ischemia significantly decreased myocardial contraction in ischemic area in all groups.

The contractile function that had been decreased by ischemia recovered during reperfusion, but incompletely. Azelnidipine at 0.1 and 0.3 mg/kg significantly enhanced the recovery of contraction during reperfusion.