



Cardiac and hemodynamic effects of TZC-5665, a novel pyridazinone derivative, and its metabolite in humans and dogs

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 荒木, 誠一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1550

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 273号	学位授与年月日	平成10年 3月 9日
氏 名	荒 木 誠 一		
論文題目	<p>Cardiac and hemodynamic effects of TZC-5665, a novel pyridazinone derivative, and its metabolite in humans and dogs (新規ピリダジノン誘導体 TZC-5665 およびその代謝物の健常人およびイヌにおける心血行動態に対する作用)</p>		

博士(医学) 荒 木 誠 一

論文題目

Cardiac and hemodynamic effects of TZC-5665, a novel pyridazinone derivative, and its metabolite in humans and dogs

(新規ピリダジノン誘導体 TZC-5665およびその代謝物の健常人およびイヌにおける心血行動態に対する作用)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

心不全の治療には心臓の収縮力を増強させる強心配糖体が古くから用いられてきたが、副作用等の問題も多く、新しい心不全治療薬の開発が進められている。現在開発中の TZC-5665は phosphodiesterase III (PDE III) 阻害作用由来の心収縮力増強作用だけでなく、血管拡張作用および β 遮断作用を併せ持つ新規心不全治療薬である。今回我々は、健常人における TZC-5665の薬力学的動態および心血行動態に対する作用を検討し、さらにイヌを用いて TZC-5665の活性代謝物である M-2の心血行動態に対する作用を代表的な PDE III 阻害薬である milrinone (MIL) と比較検討した。

〔材料ならびに方法〕

◇健常人における検討… TZC-5665、2、4、6mgの各用量を単回経口投与した後に静脈血を採取し、血漿中の TZC-5665、代謝物 M-1、M-2の各濃度を測定して、体内動態について解析した。6 mg投与群においては投与前と投与3時間後に心エコー法で心血行動態について測定した。

◇イヌにおける検討…麻酔、開胸下で平均血圧 (MBP)、心拍数 (HR)、心拍出量 (CO)、中心静脈圧 (CVP)、左室内圧一次微分値の最大値 ($LVdp/dt_{max}$)、左室拡張終期圧 (LVEDP) を測定した。MBP と CO の値から総末梢抵抗 (TPR) を算出した。これらのパラメータに対する M-2および MIL の作用を次の3つのモデルにおいて検討した。①正常イヌ ②急性鬱血心不全モデル (ACHF) ; 容量負荷と冠動脈左前下行枝 (LAD) 結紮により作成 ③心筋梗塞モデル (MI) ; LAD 結紮して作成

〔結果〕

◇健常人における結果… TZC-5665、M-1、M-2の各 T_{max} 、 C_{max} の値から TZC-5665は速やかに吸収され、殆ど M-1、M-2に代謝された。さらに $t_{1/2}$ の値から TZC-5665よりも代謝物の方が血漿中に長く存在していた。TZC-5665の投与で心機能が亢進する傾向が見られた。

◇イヌにおける結果…①正常イヌ ; M-2は用量依存的に HR、LV dp/dt_{max} を増加させ、MBP、CVP、LVEDP、TPR を減少させた。M-2の CO の増加作用は一過性で弱かった。MIL の作用は M-2と類似した傾向を示したが、その効力は M-2より弱かった。②ACHF モデル ; M-2は HR、LV dp/dt_{max} および CO を有意に増加させ、その作用は持続的であった。M-2は CVP および TPR を持続的かつ有意に減少させたが、LVEDP の減少はわずかだった。MIL の作用は M-2と類似していたが、CVP と TPR の減少作用は M-2と比較して一過性で弱いものであった。③MI モデル ; M-2の作用は MBP に対する作用を除いて ACHF モデルで観察された結果と同様であった。しかし、MI モデルにおける M-2の CO 増加作用は ACHF モデルでの増加作用に比べて一過性で弱いものであった。MIL の LV dp/dt_{max} 、CO、HR に対する増加作用は M-2と同等だったが、CVP、LVEDP、TPR の減少作用は M-2と比較して弱かった。

〔考察〕

ヒトの結果から TZC-5665は速やかに吸収、代謝され、特にM-2はヒトにおいてはラットよりも高い割合で長時間血漿中に存在しており、TZC-5665の心血行動態への作用は TZC-5665自身よりもM-2の寄与が大きいことが考えられた。イヌの結果からM-2は MILよりも約3倍強い心筋収縮力増強作用を示した。さらにM-2はMILよりも強い血管拡張作用を有しており、特に静脈系に対して強い作用を持つことが示唆された。よってM-2は心収縮力を増強させるが、心臓に対する前負荷、後負荷の両方を減らし、過度に心仕事量を増やさず心機能亢進作用を示すことが予想され、心不全治療薬として優れていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

心不全の治療に古くから強心配糖体が用いられているが、副作用の問題等があり、新しい心不全治療薬の開発が進められているとのことである。最近開発された TZC-5665(6-[4-[2-[3-(5-chloro-2-cyanophenoxy)-2-hydroxypropylamino]-2-methylpropyl-amino]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinone monoethyl maleate)はⅢ型ホスホジエステラーゼ(PDEⅢ)阻害作用に基づく心収縮力増強作用に加えて血管拡張作用とβ遮断作用を併せ持つ新しいタイプの心不全治療薬である。ヒトおよびラットでは2つの産物M-1、M-2に代謝されること、およびM-2はTZC-5665に匹敵する強力且つ特異的なPDEⅢ阻害活性を持つことが知られている。本研究では健常人におけるTZC-5665の薬物動態と血行動態に対する作用の検討、およびイヌの心血行動態に対するM-2と代表的なPDEⅢ阻害剤であるmilrinoneの作用の比較検討がなされた。

TZC-5665を単回経口投与した健常人の血漿中のTZC-5665、M-1、M-2の濃度の推移の解析から、TZC-5665は速やかに吸収、代謝されるが、代謝物の特にM-2は長時間血漿に留まることが明らかになった。また、6mgのTZC-5665投与3時間後に行ったエコーカルジオグラフィーにおいて心機能亢進傾向(心筋収縮力増強、心臓負荷軽減)が認められた。一方、麻酔、開胸下で行ったイヌの実験では、正常イヌの外、急性鬱血性心不全モデルと心筋梗塞モデルの心血行動態に対するM-2の効果の検討がmilrinoneとの比較の下に行われた。急性鬱血性心不全(急性CHF)モデルは20mg/lプロプラノロールを含む6%デキストランによる容量負荷と冠動脈左前下行枝結紮により作成し、結紮5分後に使用した。冠動脈左前下行枝結紮後7-9日の動物を心筋梗塞モデルとした。その結果、M-2は正常、急性CHFモデル、心筋梗塞モデルのいずれの群でも心筋収縮力を表わす心拍数、左室圧最大上昇速度、心拍出量を増加させ、血管拡張作用を表わす中心静脈圧、左室拡張終期圧を低下させた。総末梢抵抗もいずれの群でもM-2投与により低下した。しかし、平均血圧は正常群と心筋梗塞モデルでは低下したが、急性CHFモデルでは逆に上昇させるという結果が得られた。milrinoneはいずれの群でもM-2と類似の効果を示したが、作用が弱い傾向にあり、特にその血管拡張作用がM-2と比較すると弱かった。申請者は以上の結果より、①TZC-5665の作用には、速やかに生じ血漿中に長時間留まるM-2の寄与が大きい、②M-2は心筋収縮力を増強させ、且つ血管拡張作用により心臓に対する前負荷、後負荷を減らすということで、過度に心仕事量を増やすことなく機能亢進作用を示すことが期待できる、と推論した。

本研究に関して次のような質疑、試問を行った。

1) TZC-5665投与により心拍出量の低下が起る理由

- 2) M-2の生成機構、特に、TZC-5665からM-1を介してM-1のアセチル化により生じるのか否か
- 3) 急性鬱血心不全モデルおよび心筋梗塞モデル作成の際結紮した冠動脈左前下行枝の部位、およびこの操作により心臓が停止し死亡する割合
- 4) 心拍出量測定のためのプローブを肺動脈ではなく大動脈にかけた理由
- 5) 体血管抵抗のみ測定し、肺血管抵抗を考慮に入れなかった理由
- 6) M-1、M-2の β 遮断作用の有無
- 7) 左室圧最大上昇速度に対するM-2の効果がmilrinoneの3倍とした根拠
- 8) milrinoneは血圧が下がった人には使わない。急性鬱血心不全イヌモデルではmilrinoneが逆に血圧を上げる理由
- 9) 薬理作用を調べるための臨床モデルとしての心不全イヌモデルの作成にプロプラノロールを用いていることの妥当性
- 10) milrinoneの血管拡張作用がM-2のそれより弱いのは何故か
- 11) M-2により心筋の収縮力がよくなったのは残存の心筋が苔打たれて頑張るためか、心筋収縮力の改善にともない心筋の酸素消費が増加するか

これらの質問に対する申請者の答えは概ね適切であり、問題点をよく把握していることを示した。併せて本論文は多くの項目を精力的に検討した力作であり、博士（医学）の学位授与に値すると論文審査委員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 市 山 新

副査 教授 数 井 暉 久 副査 教授 大 橋 京 一