

循環機能の病態モデルと影響指標

山梨医科大学 薬理学教室 橋本敬太郎

従来いろいろな動物を用いた各種の心血管系病態モデルは薬物や治療法の開発のために使われてきた。その多くは健常な動物に急性に病態を模した侵襲を加えて作るもので、必ずしも臨床の病態に近くない場合もあるが、種差等を含め理屈にあった解釈さえすれば、ヒトにおける病態や治療法等の有用性や逆に有害性を推測させる情報を提供出来る。我々はイヌやラットを用いた循環薬理学研究を行ってきたが、急性に作成したモデルを用いて、短期間の現象を観察するのが主であった。慢性循環器疾患の動物モデルを用いて長期間の暴露試験等の経験は無いので、非臨床試験として十分に使う実験系を作成するのは仲々難しいと思っている。最近、薬物の副作用として、非循環器系薬物で心電図でのQT間隔を延長するものに、頻度は数万人に一人と低頻度ではあるが突然死を起こすことが知られており、その現象を証明するための動物モデルを開発して実験したので、それらのモデルを紹介してみたい。

不整脈モデル

心循環系の突然死は心室細動という心臓の興奮が多すぎるために同期して心臓の筋肉が収縮できなくなり循環が突然止まったり、心臓の興奮が発生しなくなるといった電気現象の異常である不整脈によるものが多い。薬物などの作用点については近年の分子レベルや細胞レベルの実験や正常心電図に対する作用からで解明されても、不整脈に対する有効性、安全性については各種の病態モデルが必要になる。心電図はテレメータや24時間記録心電計などを用いれば、長期の記録などは可能で、心臓突然死の瞬間を記録することも可能である。

不整脈の発生機序は大きく分けると自動能の亢進か、不応期の短縮と興奮伝導の遅延が単独、または並行して起こることにより興奮が消失しなくなることにより発生するリエントリー現象である。動物実験モデルでの自動能不整脈はカテコールアミン、ジギタリスやアコニチンの様な自動能を亢進させることが分かっている薬物を使ったり、イヌでは発症後2-3日の亜急性期の心筋梗塞部位から自動能が亢進するので、冠動脈を結紮して作成できる。これらの自動能不整脈が発生するまでの時間を短縮せるか、または不整脈誘発薬物用量を減少させるか、発生した不整脈を心室細動に移行しやすい危険度の高いものに移行させるかで再不整脈作用を検討出来る。我々はQT延長を起こす薬物がカテコールアミンとの併用で不整脈を起こし易くすることを発表している。リエントリー不整脈のモデルとしては慢性期心筋梗塞後、不応期ギリギリの期外刺激による伝導が遅い興奮を起こさせ心室内リエントリーを誘発させたり(プログラム電気刺激法、Programmed Electrical Stimulation Test, PES)、心房筋にタルクなどによる傷害を起こさせるか、迷走神経刺激などにより不応期を短縮させた後に期外刺激を与えたりして心房阻動や細動を起こさせるものが典型的である。発生機序の同定は難しくとも不整脈を発生させやすい条件は臨床的にも、実験動物でも知られており、心筋血流障害、その後に再灌流させることによって致死的な心室性不整脈を作成したり(虚血・再灌流不整脈)、torsades de pointes (TdP)や心室細動を作ることにも出来る。また不整脈は臨床的に心臓のポンプ機能が低下しているときに起こりやすくなり、突然死が起こり易くなると言われている。心不全はより長期の観察を必要とする慢性のモデルが用いられている。

心不全モデル

心不全は心筋全体が収縮力低下するか、心筋梗塞などで局所的に収縮力不足が起こるためにポンプとしての心臓全体の機能が落ちるために発生する。収縮性の測定はそれほど簡単ではないが圧測定用カニューレを挿入するか、直接圧トランスデューサーを心室内に埋込んで、心室内圧の上昇速度($\max dP/dt$)を指標にするのが良く使われる。また拡張末期圧の低下や超音波クリスタルや心エコー法による心筋短縮速度を用いることも出来る。これらを用いて、心収縮性に対する薬物の作用は慢性動物、特に心不全モデル動物を用いても検討できるようになった。もっとも手術操作や埋め込むカテーテルの大きさなどの制限が有るため、イヌやブタなどの大型動物を使うことが多いが、心エコー法などはラットやマウスにも応用できる可能性が有る。実際には容量負荷心不全モデルを心拍出量の増加を動脈と静脈のシャントを作製するか、大動脈弁、僧帽弁などを機械的に破壊させて前負荷、静脈還流量を増加させると、数週間の経過で心拡大、浮腫の出現など心不全症状が発生する。圧負荷心不全モデルとしては大動脈や肺動脈を狭窄させることにより後負荷を増加させることにより、数週間の経過で心不全が作れる。心機能亢進誘発心不全モデルには強心薬や電気刺激で心拍数を慢性的に増加させると心筋障害や心不全を起こす。最近開発され、良く使われるイヌ等の大型動物で使われる心不全モデルはイヌで普通の心拍数の2倍以上の250/分前後で数週間心房または心室ペーシングをすることで作成できる。我々の経験ではこの心不全モデル犬では、虚血再灌流心室細動が、正常犬より起こりやすいことを示した。他に心筋障害による心不全モデルもある。古くはイソプロテレノールの繰り返し投与や心筋障害薬によりラットやイヌに心不全を誘発させることも出来る。

おわりに

心血管系の病態動物モデルは他にも多数知られているし、今後は遺伝子改変などでも臨床に近い病態モデルが開発される可能性があり、慢性の環境変化による循環器系への影響なども検討出来るようになる。

参考文献

1. Hearse, D.J. and Sutherland, F.J.: Experimental models for the study of cardiovascular function and disease. *Pharmacol. Res.* 41: 597-603, 2000.
2. 永野允、今井昭一編：続心臓代謝実験法、六法出版社、1998.
3. Muders, F. and Elsner, D.: Animal models of chronic heart failure. *Pharmacol. Res.* 41: 605-612, 2000.
4. 橋本敬太郎：動物実験での抗不整脈薬評価の問題点。順天堂医学 42:439-449, 1997
5. 野村護、堀井郁夫、吉田武美編：非臨床試験マニュアル、エル・アイ・シー、2001.