

## 選択的 PDE III 阻害剤 (MKS 492) 気道内投与 による気道収縮抑制作用

—メソコリン誘発ネコ気道収縮モデルによる検討—

国立小児病院小児医療研究センター病態生理研究室

胡 紅

### Attenuation of Methacholine-induced Bronchoconstriction by Intratracheal Administration of Selective RDE III Inhibitor (MKS 492) in Cats

Hong, HU

Pathophysiology Research Laboratory, National Children's Medical Research Center

The effects of direct intratracheal administration of selective PDE III inhibitor (SDZ MKS 492, MKS) on bronchial smooth muscle in methacholine-challenged cats were investigated. The percent increase of total respiratory system resistance (Rrs) by intratracheal administration of methacholine was used as an index of bronchial hyper-responsiveness in the Saline and MKS groups. Total respiratory system compliance (Cr<sub>s</sub>), systemic arterial pressure (MBP) and heart rate (HR) were measured to evaluate the systemic effects of intratracheal administration of MKS. The results showed that intratracheal administration of MKS gave significant protection against increases in Rrs induced by methacholine challenges. The intratracheal administration of MKS did not however, affect Cr<sub>s</sub>, MBP or HR.

These data suggest that intratracheal administration of selective PDE III inhibitor (MKS) attenuates methacholine-induced bronchoconstriction in cats without affecting the cardiovascular system. Intratracheal administration of selective PDE III inhibitor could be expected to exert a beneficial effect on bronchoconstriction in patients with asthma without any serious side effect.

#### 緒 言

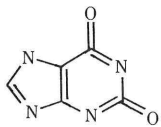
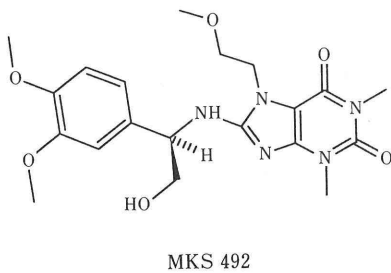
気管支拡張薬は気管支喘息発作の治療では重要な役割を有している。臨床で気管支喘息に用いられる気管支拡張剤としては、キサチン誘導体のアミノプイリン、テオフィリンなどの Phosphodiesterase

的であり、投与方法は主として経静脈、経口及び経直腸投与が用いられている<sup>1)</sup>。これらキサチン誘導体は非常に有効ではあるが治療域（即ち、最小有効濃度と毒性発現濃度との幅）が極めて狭いため、静脈投与により血圧低下、心悸亢進、中枢神経作用などの副作用<sup>2)</sup>がしばしば認められ、臨床使用上細心の血中濃度管理が要求されるなどの制限があ

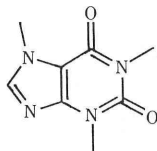
(以下 PDE) の非選択的な阻害剤の応用が最も一般

(1994年10月24日受付, 1994年11月2日受理)

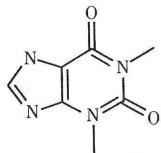
**Key words:** PDE III の選択的阻害剤 MKS 492 (Selective PDE III inhibitor: MKS 492), 気道内投与方法 (Intratracheal administration), 全呼吸器系抵抗 (Total respiratory system resistance), 全呼吸器系コンプライアンス (Total respiratory system compliance), Methacholine 誘発気道収縮ネコ (Methacholine-challenged cats)



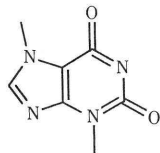
Xanthine



Caffeine



Theophylline



Theobromine

図 1 MKS 492 及び他のキサントシン誘導体の化学構造式

る<sup>34)</sup>。また喘息を伴う急性心筋梗塞患者、麻酔中の気管支喘息患者ではアミノフィリンの静脈投与による不整脈が起こり易いとされ、場合により心停止に陥る恐れもあると考えられる<sup>12)</sup>。また、キサントシン誘導体の経口及び経直腸投与では、口腔粘膜や直腸粘膜からの吸収が一定でなく不安定な血中濃度をもたらす上に胃腸障害など問題になる<sup>2)</sup>。この意味で、キサントシン誘導体の吸入療法は薬剤を直接気道に作用させるため少量の投与量にて速やかな効果が期待でき、副作用も少ない可能性を有する。β 受容体刺激剤やステロイド系薬剤の気道内投与（吸入療法）が臨床一般化しているのに対して、キサントシン誘導体であるアミノフィリンなどの非選択的な PDE 阻害剤の吸入療法の臨床応用に関してさまざまな論議があり、臨床にはあまり普及していない。キサントシン誘導体を気管支喘息患者に吸入療法で用いることにより、気道収縮を抑えるという報告がある<sup>5)6)7)</sup>一方、アミノフィリンの吸入療法では、気道収縮を抑えら

れないという報告もある<sup>8)</sup>。

そこで、今回は、気管支拡張作用と抗炎症作用を併せもつとされる PDE III の選択的な阻害剤である新しいキサントシン誘導体 MKS 492 (以下 MKS)<sup>9)10)</sup> の喘息患者へ気道内投与と応用を前提とした検討を考え、methacholine (以下 Mch) 誘発ネコ気道収縮モデルを用い、MKS の気道内投与による気道収縮抑制作用及び循環系に及ぼす影響について検討した。

MKS 492: R (+)-(8- {[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino} -3,7-dihydro-7-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione) はキサントシン誘導体の類似体であり、PDE III の選択的な阻害剤である<sup>10)</sup>。一般化学式は  $C_{20}H_{27}N_5O_6$  でありその化学構造式を図 1 に示した。

喘息の病因、病態について気道の炎症細胞を中心とした議論がなされており<sup>11)12)</sup>、気管支喘息患者の治療における PDE の選択的な阻害剤のもつ潜在的な有用性が見直されてきている<sup>9)10)13)~17)</sup>。PDE には 5 つのアイソザイムクラス (PDE I-Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-stimulated, PDE II-cyclic GMP-stimulated, PDE III-cyclic GMP inhibited, cyclic AMP specific, PDE IV-cyclic AMP-specific, and PDE V-cyclic GMP-specific) が知られ、それぞれについての生化学的性格が明らかにされてきている<sup>13)</sup>が、特に PDE III 及び IV の選択的な阻害剤の気管支拡張作用が注目されている<sup>9)10)14)~17)</sup>。

### 対象及び方法

**使用動物:** 体重  $3.2 \pm 0.2$  kg (Mean  $\pm$  S.E.M.) の雑種成猫 10 頭を用いた。塩酸ケタミン (10 mg/kg) 筋注にて麻酔を導入し、臭化ベクロニウム (0.5 mg/kg) 静注にて気管内挿管した後、ネコを背臥位に手術台に固定した。薬剤を気管内注入するために気管切開を行い、薬剤注入用ルーメン付き気管切開カニューレ (内径 6.0 mm のカフ付き気管内チューブ先端部分を切り落とし長さ 5 cm にしたもので、薬剤注入口はカニューレ先端に開口) を挿入し、リークのない様に気管とともに円周結紮を施した (図 2)。気管切開カニューレよりタイムサイクル式人工呼吸器 (Newport E100, NMI) を用いて、1 回換気量 15~20 ml/kg, 換気数 20~24 回/min, 吸気時間 0.8 sec, FiO<sub>2</sub> 0.4 で、PaCO<sub>2</sub> と PaO<sub>2</sub> が生理的範囲になるように調節呼吸を行った。実験を通じて維持電解質溶液ソリタ T3 液 (Na=35 mEq/L, K=20 mEq/L

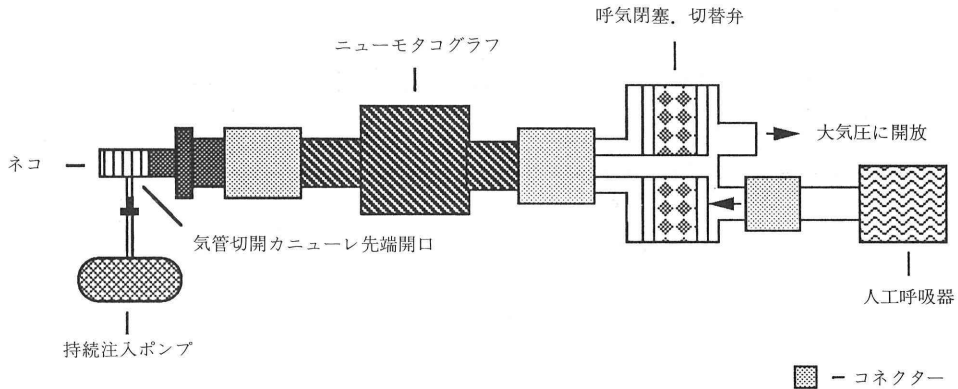


図2 実験配置

L,  $Cl=35 \text{ mEq/L}$ ,  $Lac=20 \text{ mEq/L}$ ) を  $6 \text{ ml/kg/h}$  にて輸液を行い, 麻酔の維持はペントバルビタール ( $2\sim 5 \text{ mg/kg}$ ) とベクロニウム ( $0.1\sim 0.5 \text{ mg/kg}$ ) を適宜静注して行った. 大腿動脈に経皮的に留置した  $20G$  のプラスチック留置針にて血圧を観血的にモニター (血圧用増幅ユニット 2238, 日本電気三栄) し, 動脈圧波形をタコメーター (Model 1321, 日本電気三栄) にてカウントして心拍数を測定した. 体血圧, 心拍数はチャートレコーダー (8M14, 日本電気三栄) に記録した. また, 舌にプローブをつけたパルスオキシメーター (Biox 3700, Ohmeda) にて経皮動脈血酸素飽和度 ( $SpO_2$ ) をモニターし, かつ動脈血血液ガス分析を頻回に行ない, 低酸素血症・高炭酸ガス血症・アシドーシスを予防した. なお, 実験中は直腸温をモニターし, 直腸温が  $36\sim 38^\circ\text{C}$  になるよう保温手術台を調節した.

**呼吸機能の測定:** Mch 投与による気道収縮の指標として, 全呼吸器系抵抗 (Rrs) の上昇率を用いた. また気道平滑筋収縮より肺コンプライアンスも変化することが報告されているので<sup>18)19)</sup>, Rrs と同時に全呼吸器系コンプライアンス (Crs) も測定した. Rrs 及び Crs の測定には LeSouef らによる occlusion method を用いた<sup>20)</sup>. すなわち, 筋弛緩薬による呼吸筋の弛緩を得たネコ吸気終末で一時的に気道を閉塞した後にそのまま気道を大気圧に開放して受動的に呼吸をさせ, 流量曲線から計算する方法である. この方法で得られる値は, 気道, 肺と胸郭を合わせた全呼吸器系コンプライアンス (Crs) 及び, 気道抵抗, 肺組織抵抗及び胸郭抵抗を加えた全呼吸器系抵抗 (Rrs) である. 使用した装置は, フライシュ型ニューモタコグラフ (No #0), 呼吸モニタ

ー (VM-8400), 圧縮空気にて駆動される呼吸閉塞及び切替弁, データ収集及び解析用のパーソナルコンピュータ (PC9801, NEC) より呼吸機能検査システム (アイビジョン) で, 上述した気道閉塞後の passive flow-volume curve から, Rrs と Crs を算出した<sup>21)</sup>.

人工呼吸器と気管切開カニューレの間にニューモタコグラフと呼吸閉塞・切替弁 (図2) を挿入し, 1 回換気量  $15\sim 20 \text{ ml/kg}$ , 換気数  $20\sim 24 \text{ 回/min}$  の人工呼吸器による換気の吸気終末で約 2 秒間気道を閉塞し, その時の気道内圧すなわち閉塞圧 ( $P_o$ ) を測定した. 次いで閉塞を解除して呼吸を約 5 秒間大気圧に開放し, 呼気流量と気道内圧の変化をニューモタコグラフと呼吸モニターを介してコンピューターに取り込み, 流量を積分して得られた換気量を X 軸, 流量を Y 軸にとり passive flow-volume curve を描いた. Flow-volume curve の直線部分より最小 2 乗法で時定数 T を求め, かつ総呼出量 V を算出した. Crs と Rrs は,

$$Crs = V/P_o$$

$$Rrs = T/Crs$$

の関係から算出した<sup>20)</sup>. Rrs と Crs の値は 2 回測定した数値の平均値で表した.

**実験群及び実験設定:** 実験群は対照群 (生理食塩水,  $n=5$ ) と MKS 群 ( $MKS 10^{-6} \text{ mg/ml}$ ,  $n=5$ ) である. 実験設定において, 気道収縮の抑制効果の評価には, 対照群及び MKS 群での薬剤気道内注入による Mch による全呼吸器系抵抗 (Rrs) の上昇率を指標とした. また, Mch を繰り返して気道内投与することにより Tachyphylaxis<sup>22)</sup> が生じ Rrs, Crs に及ぼす影響をさけるために, 対照群と MKS 群それ

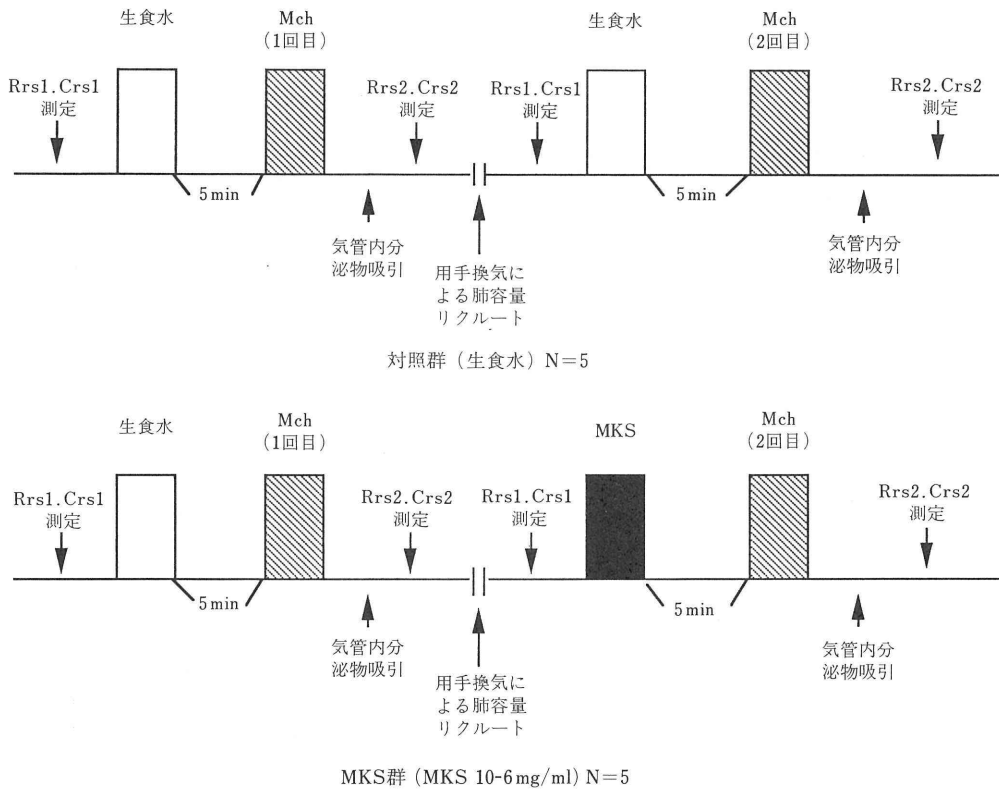


図 3 実験群及びプロトコール

Rrs1 Crs1 は Mch 投与前のベースラインの Rrs Crs の値であり、Rrs2 Crs2 は Mch 投与後の Rrs Crs の値である。

それぞれで都合 2 回の Mch を、時間をあけて気道内投与することとし、Rrs, Crs の上昇率の比較は Mch 投与回数による対照群と MKS 群の間で行った。

**実験の手順:** 実験のプロトコールを第 3 図に示した。

1) 対照群(生理食塩水) : 実験準備が終了し、呼吸及び循環動態安定後に、まず対照群として生理食塩水を気道内注入し、その後 Mch により気道収縮を誘発させ、コントロールの Mch の反応とした。

ベースラインの Rrs, Crs の測定を行った後、生理食塩水 1 ml を気管切開カニューレの注入用ルーメンより持続注入ポンプを用いて 1 分間かけて気道内注入した。5 分後に 1 回目の 3 mg/ml の Mch 1 ml (Mch 3 mg) を注入ポンプで 1 分間かけて気道内注入した。その 1 分後に気管内吸引を施行し気道内の分泌物を除去し、さらに 1 分間待って 1 回目の Mch 投与後の Rrs と Crs を測定した。同じ方法で、ベースラインの Rrs, Crs の測定を行った後、対照

群として生理食塩水 1 ml を気道内投与し、5 分後に Mch を気道内投与し、2 回目の Mch 投与後の Rrs, Crs を測定した。

2) MKS 群 (MKS 10<sup>-6</sup> mg/ml) : 同様の方法で、MKS を気道内に注入による気道収縮の抑制効果を調べた。

ベースラインの Rrs, Crs の測定を行った後、生理食塩水 1 ml を気道内注入した。5 分後に 1 回目 3 mg/ml の Mch 1 ml (Mch 3 mg) を注入、1 分後に気管内吸引を施行し、さらに、1 分間待って 1 回目の Mch 投与後の Rrs と Crs を測定した。そして、同じ方法を用いて、ベースラインの Rrs, Crs の測定してから、10<sup>-6</sup> mg/ml の MKS 1 ml (MKS 10<sup>-6</sup> mg) を気道内注入、2 回目の Mch 投与後の Rrs と Crs を測定した。

各々の薬剤 (生理食塩水及び MKS) の投与の間には (すなわち、1 回目の Mch を気道注入後、2 回目の Mch 投与までの間には)、気管内を十分吸引

し、100%酸素による用手換気を繰り返して肺の recruitment を促し、呼吸循環系が安定し Rrs と Crs がベースラインの値の±25%以内に帰るのを確認してから、次の2回目 Mchの実験を行った。Mchによる Rrsの上昇率はベースライン Rrsの200~400%増加を目標とした。Mch 3 mgの用量を気道内投与による Rrsの上昇率は丁度この値にあたる。

**データ解析及び統計処理:** 対照群(生理食塩水)及び(MKS  $10^{-6}$  mg/ml)におけるMchによる全呼吸器系抵抗(Rrs)及び全呼吸器系コンプライアンス(Crs)の反応の程度を、Rrsの上昇率とCrsの減少率で表した。すなわち、生理食塩水またはMKSにおけるMch投与前のベースラインのRrs, Crsの値をRrs1, Crs1とし、Mch投与後のRrs, Crsの値をRrs2, Crs2として、

$$\text{Rrsの上昇率} \quad \% \text{increase in Rrs} = \frac{\text{Rrs2} - \text{Rrs1}}{\text{Rrs1}} \times 100$$

$$\text{Crsの減少率} \quad \% \text{decrease in Crs} = -\frac{\text{Crs2} - \text{Crs1}}{\text{Crs1}} \times 100$$

と計算した。また、MKSの気道内投与の心循環系に対する影響を評価するため、MKSの気道内投与前後で、平均血圧と心拍数の変化を比較した。同様にMchの気道内投与の全呼吸器系コンプライアンスに対する影響を評価するため、Mchの気道内投与前、後におけるCrsを比較した。

データはすべてMean±S.E.M.で示した。対照群(生理食塩水)とMKS群(MKS  $10^{-6}$  mg/ml)の気道内投与における、RrsのMch投与回数による上昇率とCrsのMch投与回数による減少率はMKS投与によっての差を調べるため(すなわち、Rrsの上昇率及びCrsの減少率のMch投与回数とMKS投与の相互関係を調べるため)、統計学的検定方法としてはTwo-Way ANOVAを用いた。また、MKSの投与前、後における平均血圧と心拍数の値及びMchの投与前、後における全呼吸器系コンプライアンスの値の検定はpaired t-testを用いて行った。全ての統計学的はP<0.05を有意差ありとした。

## 実験結果

### 1. MKS 気道内投与による気道収縮抑制作用

図4に、対照群(生理食塩水)とMKS群(MKS  $10^{-6}$  mg/ml)の気道内投与におけるMch投与回数によるRrsの上昇率を示した。Rrsの上昇率は対照

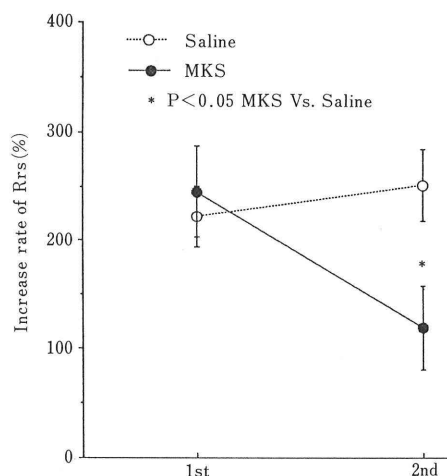


図4 対照群(生理食塩水)及びMKS群(MKS  $10^{-6}$  mg/ml)の気道内投与におけるMch投与回数によるRrsの上昇率。MKS群でのMch投与回数によるRrsの上昇率は対照群での上昇率と比較して有意に低下した(Two-Way ANOVA \*P<0.05)。

Increase rate of Rrs (%) = 全呼吸器系抵抗の上昇率

1st = 1回目のMch気管内投与後

2nd = 2回目のMch気管内投与後

群では、1回目のMch投与後、222.6±28.4(%)で、2回目のMch投与後251.7±33.0であった。MKS群では、1回目の投与後、245.1±42.1(%)、2回目の投与後118.9±38.7であった。対照群でのMch投与回数によるRrsの上昇率と比較して、MKS群(MKS  $10^{-6}$  mg/ml)でのMch投与回数によるRrsの上昇率は有意に低下した。すなわち、RrsのMch投与回数による上昇はMKSによって有意に抑制された(Two-Way ANOVA, P<0.05)。

### 2. MKS 気道内投与による全呼吸コンプライアンスの変化

図5に、対照群(生理食塩水)とMKS群(MKS  $10^{-6}$  mg/ml)の気道内投与におけるMch投与回数によるCrsの減少率を示した。Crsの減少率は対照群では、1回目のMch投与後、67.9±5.9(%)で、2回目のMch投与後は41.4±1.7であった。MKS群では、1回目のMch投与後、50.1±8.4(%)、2回目のMch投与後は23.3±2.9であった。MKSのMch投与回数によるCrsの減少率は、対照群のMch投与回数によるCrsの減少率と比較して、有意差は認められなかった。すなわち、CrsのMch投

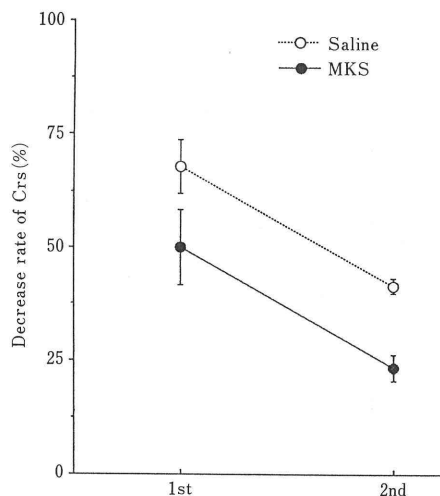


図 5 対照群 (生理食塩水) 及び MKS 群 (MKS  $10^{-6}$  mg/ml) の気道内投与における Mch 投与回数による Crs の減少率. MKS 投与群と対照群で Mch 投与回数による Crs 減少率に有意差を認めない (Two-Way ANOVA,  $P < 0.05$ ).  
Decrease rate of Crs (%) = 全呼吸器系コンプライアンスの減少率  
1st=1 回目の Mch 気管内投与後  
2nd=2 回目の Mch 気管内投与後

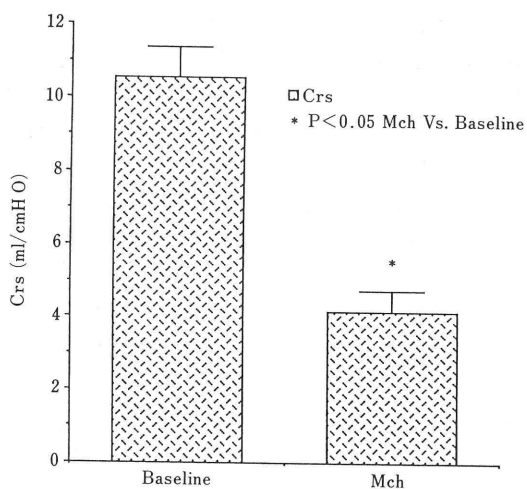


図 6 Mch (3 mg) の気道内投与前後の, 全呼吸器系コンプライアンス (Crs) の変化, Mch 気道内投与後の全呼吸器系コンプライアンスは投与前に比較して, 有意に低下した (Paired t-test,  $P < 0.05$ ). Baseline: Mch 気管内投与前, Mch 気管内投与後, Crs (ml/cmH<sub>2</sub>O): 全呼吸器系コンプライアンス.

与回数による減少は MKS によって影響を受けなかった (Two Way ANOVA,  $P < 0.05$ ).

### 3. MKS 気道内投与による平均血圧及び心拍数の変化

MKS ( $10^{-6}$  mg/ml) の気道内投与前後の, 平均血圧と心拍数の変化を調べた. 平均血圧の変化は MKS 投与前では,  $128.8 \pm 6.6$  (mmHg) で, 投与後  $130.2 \pm 7.2$  であった. 心拍数の変化は MKS 投与前では,  $178.0 \pm 10.1$  (beats/min) で, 投与後  $183.0 \pm 12.4$  であった. MKS の気道内投与後による平均血圧と心拍数は投与前に比較して, 有意差を認めなかった (Paired t-test,  $P < 0.05$ ).

### 4. Mch 気道内投与による全呼吸器系コンプライアンスの変化

図 6 に, Mch (3 mg) の気道内投与前後の, 全呼吸器系コンプライアンスの変化を示した. Mch 投与前では,  $10.6 \pm 0.8$  (ml/cmH<sub>2</sub>O) で, 投与後  $4.2 \pm 0.6$  であった. Mch の気道内投与後による全呼吸器系コンプライアンスは投与前に比較して, 有意に低下した (Paired t-test,  $P < 0.05$ ).

## 考 察

今回の実験では, Mch 誘発ネコ気道収縮モデルにおいて呼吸力学的パラメーター (Rrs, Crs) を測定し, PDE III の選択的な阻害剤である新しいキサンチン誘導体 MKS 492 (MKS) の気道内投与による気道収縮抑制作用を検討した. また, MKS の気道内投与による循環系への副作用の指標としての血圧ならびに心拍数に対する影響の検討も行った. 今回の結果により, PDE III の選択的な阻害剤 MKS 気道内投与は Mch 誘発ネコにおいて気道収縮を有意に抑制し, 全呼吸器系コンプライアンス, 血圧及び心拍数への影響は認められなかった. この結果 MKS の吸入療法は有効, 安全な喘息治療法である可能性が示唆され, また, この方法による MKS の投与がより呼吸器系に選択性強く作用し副作用も少ない薬剤である可能性が示唆された. 吸入療法は薬剤を直接気道に作用させるため, 少量で速やかな効果が得られ, 静脈投与によって起こり易い低血圧, 心悸亢進などの副作用も少ない可能性を持つ. しかし, キサンチン誘導体 (PDE の非選択的な阻害剤) の吸入療法に関しては, 気管支喘息患者にアミノフィリンあるいはテオフィリンの吸入療法を行うことによって気道収縮を抑える<sup>5)6)7)</sup> という報告と, 気道収縮は

抑えられないという相反する報告がある<sup>8)</sup>ため吸入療法臨床応用はあまり普及していない。そこで、気管支拡張作用と抗炎症作用を併せもつとされる PDE III の選択的な阻害剤 MKS<sup>9)</sup>を用い、気道内投与による気道収縮抑制作用についての検討を考えた。

今回の実験では、MKS の気道内投与による気道収縮抑制作用を正確に評価するため、以下の方法を採用した。1) MKS の口腔粘膜や消化管粘膜からの吸収を防ぐため、MKS を気道内のみ直接注入する実験方法を採った。2) 全呼吸器系抵抗 Prs に影響をもたらす他の要因を除外するための措置として、第1に Mch による気道内分泌物の貯溜による影響を避けるため、Mch 気道内注入1分後気管内チューブ内吸引を施行し、その後1分間安定を待って Rrs, Crs を測定した。第2にこの吸引は気道直接刺激を生じさせないように気管内チューブ内の吸引に留めた。第3に、低酸素血症・高炭酸ガス血症・アシドーシスによる気道収縮への影響を考慮して、実験中に SpO<sub>2</sub> 及び血液ガスを頻回に測定し、PaCO<sub>2</sub> 及び PaO<sub>2</sub> が生理的範囲になるように調節した。第4に、Mch を繰り返し気道内投与することにより Tachyphylaxis が生じ、気道反応が低下する<sup>22)</sup>ことによる影響を防ぐため、対照群と MKS 群における Mch 投与回数による Rrs の上昇率の差で比較した。以上の措置を採用した結果、今回の Mch 誘発ネコにおける気道収縮抑制作用は純粋に MKS の気道内投与方法のみによって引き起こされた部分を検討できたと考えられる。

現在までにモルモットを用いた実験で MKS の気道収縮抑制作用が示唆されている<sup>9)</sup>。また、他の PDE III の選択的な阻害剤 (CI-930, Enoximone, Siguazodan) に関しては、モルモット、犬及び慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者で気道収縮を抑制したという報告がある<sup>14)~17)</sup>。しかし、ネコ気道収縮モデルを用いて PDE III の選択的な阻害剤 MKS の気道収縮抑制作用を検討した研究ははじめてである。モルモットなどとは異なり自然発生喘息が知られているネコでの今回の結果は将来ヒトでの臨床応用検討の際には特に有利であると考えた。

Mch 誘発ヒツジ気道収縮モデルでは、Mch による気道 (conducting airway) 平滑筋収縮により Dynamic compliance (Cdyn) の有意な低下が見られたと報告されている<sup>19)</sup>。また、ヒスタミン誘発モル

モット気道収縮においては、Cdyn が有意に低下したとの報告もある<sup>18)</sup>。これらのことから、Mch による気道収縮時には全呼吸器系コンプライアンス Crs の低下する可能性が予想されたため、今回の実験においても Rrs を測定すると同時に Crs も測定した。結果として、Mch 誘発ネコ気道収縮モデルにおいて、気道収縮が生じた場合には Rrs の上昇に伴い Crs は有意に低下した。しかし MKS の投与は、Mch による気道平滑筋収縮により生じる Rrs の上昇は抑制したが、Crs の低下は防止できず、Crs は低下した。人工呼吸中の COPD 患者での他の PDE III の選択的な阻害剤 (Enoximone) の投与による Cdyn には有意ではないが、上昇傾向が見られたとの報告もある<sup>15)</sup>。

MKS の循環に及ぼす影響については、今回の Mch 誘発ネコ気道収縮モデル試験では、10<sup>-6</sup> mg の MKS の気道内注入による血圧、心拍数への影響は認められなかった。これは気道内投与方法を用いた場合 MKS の用量が少なく直接に気道に作用を得られたため、低血圧、心悸亢進などの全身的副作用が出現しなかったものと考えられ、静脈投与などに比較しての有利性が示された。また、MKS 自体が呼吸器系への作用の選択性が強く、循環系への作用が弱い可能性もあると考えられた。

MKS の気道内投与により Mch 誘発ネコの気道収縮は確かに抑制されたが、その作用のメカニズムに関してはまだ不明である。PDE III の選択的な阻害剤は、気道平滑筋細胞に作用し、細胞内 cAMP の量を増加させ<sup>23)</sup>、cGMP は抑制させ<sup>13)</sup> 気道平滑筋収縮の抑制作用に関与することが示唆されている<sup>9)~12)</sup>。しかし、今回の MKS の気道内投与による気道収縮抑制の作用効果が直接気道平滑筋細胞に作用したのか、あるいは、気道から血液内への吸収を介してからの作用なのかはまだ明らかではない。テオフィリンの吸収による気道収縮抑制作用は血液内へ再吸収の作用機序によるものではないという報告があった<sup>5)</sup>。今回の検討では、MKS 投与量が少量で循環への影響は認められなく、しかも速やかに気道収縮抑制効果が出現することから再吸収による可能性は少ないと考えられる。

キサントシン誘導体である PDE の非選択的阻害剤 アミノファイリンとテオフィリンの吸入療法における作用出現時間について、吸入後 5~15 分の間出現したという報告がある<sup>6)</sup>。また、アミノファイリンの吸

入により気道収縮抑制作用が最大効果を示す時間が15分という報告もある<sup>9)</sup>。今回の検討ではMKSの気道内投与後8分には気道収縮抑制作用を示すことが観察された。しかし、MKSの気道収縮抑制作用の維持時間に関しては検討しなかったため、今後の検討が必要であろう。

今回の実験では極めて少量( $10^{-6}$  mg)のMKS気道内投与により、投与8分後で気道収縮抑制効果を見ることができた。また、全呼吸コンプライアンスCrs、体血圧、心拍数に与える影響は認められなかった。この結果は、新しいキサンチン誘導体であるPDE IIIの選択的な阻害剤MKSの気道内投与方法の有効性、有用性及び安全性を十分に示すものであり、今後、新しい喘息治療法として、気管支喘息患者及び喘息を伴う心筋梗塞患者、術中の気管支喘息患者に広く臨床応用できることが期待される。

気管支喘息患者に対して、アミノフィリン等の高濃度吸入治療を行う場合吸入時に異味感や咳反射を呈するという報告も知られている<sup>6)</sup>。しかし、今回の実験は麻酔ネコでの気道内投与であり、これらの症状の確認ができなかった。

## 結 語

Methacholine (以下 Mch) 誘発ネコ気道収縮モデルを用いて、phosphodiesterase (以下 PDE) IIIの選択的な阻害剤MKSの気道内投与により気道収縮抑制作用ならびに体血圧、心拍数に与える影響について検討し、次のような結果が得られた。

1. Mch 誘発ネコにおいて、PDE IIIの選択的な阻害剤MKSの気道内投与により気道収縮を有意に抑制することができた。しかし、全呼吸コンプライアンスCrsには変化がなかった。また、血圧、心拍数に与える影響は認められなかった。これにより、キサンチン誘導体(特にPDE IIIの選択的な阻害剤)での吸入療法という喘息治療法の有効性、有用性及び安全性の可能性が示唆された。

2. PDE IIIの選択的な阻害剤である新しいキサンチン誘導体(MKS 492)を気道内に直接投与した場合、より呼吸器系に選択性強く有効に作用し、副作用も少なくかつ安全な喘息治療薬である可能性が示唆された。

3. ネコにおける、Mch (3 mg)の気道内投与による気道収縮ではRrsの上昇に伴いCrsの有意な低下が引き起こされた。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜りました本研究室の宮坂勝之先生、高田正雄先生並に本論文の御校閲を賜りました東京医科大学生理学第一講座、登坂恒夫教授に深謝致します。

## 文 献

- 1) Rall, TW: The xanthines, Chapter 25 Central Nervous System Stimulants. in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (6th), Goodman Gilman A, Goodman LS and Gilman A (ed.) Macmillan publishing Co. Inc, New York, 1980 p592~607
- 2) Stirt, JA and Sullivan, SF: Aminophylline. Anesth. Analg. **60**(8): 587~602, 1981
- 3) Jacobs, MH. Senior, RM and Kessler, G: Clinical experience with theophylline: relationships between dosage, serum concentration, and toxicity. JAMA **235**(18): 1983~1986, 1976
- 4) Weinberger, MW et al: Intravenous aminophylline dosage: use of serum theophylline measurement for guidance. JAMA **235**(19): 2110~2113, 1976
- 5) Bohadana, AB et al: The bronchodilator action of theophylline aerosol in subjects with chronic airflow obstruction. Bull. Europ. Physiopath. Resp. **16**: 13~24, 1980
- 6) Cushley, MJ and Holgate, ST: Bronchodilator actions of xanthine derivatives administered by inhalation in asthma. Thorax **40**: 176~179, 1985
- 7) Fontana, GA et al: Effect of Aminophylline aerosol on the bronchial response to ultrasonic mist of distilled water in asthmatic patients. Respiration **54**: 241~246, 1988
- 8) Stewart, BN and Block, AJ: A trial of aerosolized theophylline in relieving bronchospasm. Chest **69**: 718~721, 1976
- 9) Morley, J. Chapman, ID and Mazzoni, L: SDZ MKS 492. Agents Actions Suppl. **34**: 403~410, 1991
- 10) Foster, RW & Jubber, AS: Bronchodilator effectiveness of oral MKS 492 assessed in normal human subjects. Br. J. Clin. Pharmacol. **33**(2): 239, February 1991
- 11) Tomioka, M et al: Mast cells in bronchoalveolar



- human of patients with bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* **129**:1000~1005, 1984.
- 12) Wenzel, SE et al: Spectrum of prostanoid release after bronchoalveolar allergen challenge in atopic asthmatics and in control groups: an alteration in the ratio of bronchoconstrictive to bronchoprotective mediators. *Am. Rev. Respir. Dis.* **139**: 450~457, 1989
- 13) Giembycz, MA and Dent, G: Prospects for selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors in the treatment of bronchial asthma. *Clinical and Experimental Allergy* **22**: 337~344, 1992
- 14) Harris, AL et al: Role of low Km cyclic AMP phosphodiesterase inhibition in tracheal relaxation and bronchodilation in the guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**(1): 199~206, 1989
- 15) Leeman, M et al: Reduction in pulmonary hypertension and in airway resistance by enoximone (MDL 17,043) in decompensated COPD. *Chest* **91**: 662~666, 1987
- 16) Murray, KJ et al: Potential use of selective phosphodiesterase inhibitor in the treatment of asthma. *Agents Actions Suppl.* **34**: 27~46, 1991
- 17) Howell, RE Sickels, BD Woepfel, SL: Pulmonary antiallergic and bronchodilator effects of isozyme-selective phosphodiesterase inhibitors in guinea-pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Feb **264**(2): 609~615, 1993
- 18) 青木 栄, 塚越秀男, 黒沢元博: ヒスタミン静脈内投与によるモルモット呼吸抵抗と動肺コンプライアンスの変化に関する基礎的検討. *日胸疾会誌* **29**(10): 1239~1246, 1991
- 19) Mitzner, W et al: Effect of bronchial smooth muscle contraction on lung compliance. *J. Appl. Physiol.* **72**(1): 158~167, 1992
- 20) LeSouef, PN, England, SJ and Bryan, AC: Passive respiratory mechanics in newborns and children. *Am. Rev. Respir. Dis.* **129**: 552~556, 1984
- 21) 片山正夫 他: ベッドサイドでの肺機能検査. *小児医学* **23**(2): 183~196, 1990
- 22) Ramsdell, JW and Georghiou, PF: Prolonged methacholine-induced bronchoconstriction in dogs. *J. Appl. Physiol.* **47**(2): 418~424, 1979
- 23) Murray, KJ et al: The effects of siguazadon, a selective phosphodiesterase inhibitor, on human platelet function. *Br. J. Pharmacol.* **99**: 612~616, 1990
- (別刷請求先: 〒154 世田谷区太子堂 3-35-31  
国立小児病院, 小児医療研究センター  
病態生理研究室 胡 紅)