(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3872290号
(P3872290)
(45)発行日　平成19年1月24日(2007.1.24)　(24)登録日　平成18年10月27日(2006.10.27)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00
A61K 31/138	(2006.01)	A61K	31/138
A61K 31/277	(2006.01)	A61K	31/277
A61K 31/4425	(2006.01)	A61K	31/4425
A61P 41/00	(2006.01)	A61P	41/00

請求項の数 16　(全 12 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2000-507363 (P2000-507363)
(86)(22)出願日	平成10年8月26日 (1998.8.26)
(65)公表番号	特表2001-526176 (P2001-526176A)
(43)公表日	平成13年12月18日 (2001.12.18)
(86)国際出願番号	PCT/US1998/017680
(87)国際公開番号	WO1999/009973
(87)国際公開日	平成11年3月4日 (1999.3.4)
審査請求日	平成14年7月17日 (2002.7.17)
(31)優先権主張番号	60/056,994
(32)優先日	平成9年8月26日 (1997.8.26)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/072,284
(32)優先日	平成10年1月23日 (1998.1.23)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(73)特許権者　500087752
エモリィ　ユニバーシティ
アメリカ合衆国　ジョージア　３０３２２
アトランタ　サウス　オックスフォード
ロード　１３８０
(74)代理人　100089244
弁理士　遠山　勉
(74)代理人　100090516
弁理士　松倉　秀実
(74)代理人　100100549
弁理士　川口　嘉之
(74)代理人　100098268
弁理士　永田　豊
(74)代理人　100089026
弁理士　木村　高明

最終頁に続く

(54)【発明の名称】迷走神経誘発不全収縮における薬理学的薬物併用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、アドレナリンβ受容体遮断薬、および、カルシウムチャンネル遮断薬を含む、心臓外科手術における迷走神経刺激による調節不全収縮を得るための医薬組成物。

【請求項２】

最小侵襲性直接冠状動脈バイパス手術における迷走神経刺激による調節間欠不全収縮を得るための請求項１記載の組成物。

【請求項３】

迷走神経刺激が、一方もしくは両方の迷走神経に対する少なくとも一つの単極もしくは双極の電極の直接適用を伴うか、または気管、食道、内頚静脈もしくはそれらのある組合せにおける少なくとも一つの単極もしくは双極の電極の設置を伴うことを特徴とする、請求項１記載の組成物。

【請求項４】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が臭化ピリドスチグミンである請求項１記載の組成物。

【請求項５】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にある請求項４記載の組成物。

【請求項６】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にある請求項５記載の組成物。
【請求項７】
アドレナリンβ受容体遮断薬が塩酸プロプラノロールである請求項１記載の組成物。
【請求項８】
アドレナリンβ受容体遮断薬が約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にある請求項７記載の組成物。
【請求項９】
アドレナリンβ受容体遮断薬が約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にある請求項８記載の組成物。
【請求項１０】
カルシウムチャンネル遮断薬が臭化ベラパミルである請求項１記載の組成物。
【請求項１１】
カルシウムチャンネル遮断薬が約１ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にある請求項１０記載の組成物。
【請求項１２】
カルシウムチャンネル遮断薬が約１０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にある請求項１１記載の組成物。
【請求項１３】
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である臭化ピリドスチグミン、アドレナリンβ受容体遮断薬である塩酸プロプラノロール、および、カルシウムチャンネル遮断薬である臭化ベラパミルを含む医薬組成物であって、最小侵襲性直接冠状動脈バイパス手術における迷走神経刺激による調節間欠不全収縮を得るための組成物。
【請求項１４】
迷走神経刺激が、一方もしくは両方の迷走神経に対する少なくとも一つの単極もしくは双極の電極の直接適用を伴うか、または、気管、食道、内頚静脈もしくはそれらのある組合せにおける少なくとも一つの単極もしくは双極の電極の設置を伴うことを特徴とする、請求項１３記載の組成物。
【請求項１５】
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にあり、アドレナリンβ受容体遮断薬が約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にあり、かつカルシウムチャンネル遮断薬が約１ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にある請求項１３記載の組成物。
【請求項１６】
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にあり、アドレナリンβ受容体遮断薬が約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にあり、かつカルシウムチャンネル遮断薬が約１０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇの用量範囲内にある請求項１５記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
背景技術
胸骨切開術およびその代替切開術による、最小侵襲性直接冠状動脈バイパス（ＭＩＤＣＡＢ）手術は、拍動中の心臓にバイパス手術を施すことを可能にするため、外科手術における実質的に画期的な進展である。しかしながら、拍動中の心臓の手術は、心肺バイパスおよび心停止法を用いた通常の冠状動脈バイパス法よりも、好ましからぬ高比率で初期の移植不全を示す。拍動中の心臓に対して冠状動脈吻合を縫合することの技術的困難さは、この二つの技術間の成果の差異においては恐らく重要な因子であろう。吻合部縫合に必要とされる短い間隔の調節間欠不全収縮（ＣＩＡ）は、拍動中の心臓に対して施される大動脈吻合の精度の改良に適したものであり、移植不全を減少させると共に手術の容易さを増すものである。

【０００２】
心肺バイパス（ＣＰＢ）および心停止溶液を用いた化学物質による停止は、最適な手術条件、すなわち血流動態の制御および心臓の静止を伝統的に外科医に提供してきた。この最適な場は、ますます複雑化する心臓外科手術における技術的成功に貢献してきた。しかしながら、最近では完全な心肺バイパスも心停止法も用いずに冠状動脈バイパス手術を行なうことに興味が持たれるようになった。心停止法による停止および心肺バイパスによらない冠状動脈バイパス移植（ＣＡＢＧ）法を観察および実行している心臓外科医の間では、遠位の吻合の質が一番の関心事である。冠状動脈バイパス移植の失敗率は、最小侵襲性直接冠状動脈バイパス術を用いた場合３．８～８．９％の範囲であると報告されており、一方ＣＰＢに基づく慣例的なＣＡＢＧでは吻合の失敗率は０．１２％と報告されている。このことはＭＩＤＣＡＢと、ＣＰＢによるＣＡＢＧとの間の吻合の精度の差異を反映しているのかもしれない。拍動中の心臓を処す場合、体外循環と全体的な心停止とを避ける利点は重要ではあるが、それらは最適な冠状動脈吻合の実施にまさることはない。

【０００３】
通常のＣＡＢＧと拍動中の心臓のＣＡＢＧとの間の吻合結果における重要な差異は、遠位吻合の実施時の選択的な不全収縮の達成に関係する。心臓の動きは、薬理学的徐脈（アデノシン、β遮断薬）および種々の装置を用いた機械的安定化により、ＭＩＤＣＡＢ手術中最小化することができる。これらの技術は手術条件を改良はするが、ＣＰＢおよび心停止法を用いて行なわれる選択的不全収縮の利点に近づくにすぎない。

【０００４】
出願人らは調節間欠不全収縮（ＣＩＡ）の状態がＣＰＢ以外から作り出され、それにより、ＣＰＢに基づく心停止法により得られる重要な利点が得られることを示す。とくに、ＣＩＡは電気機械的逸脱活動の薬理学的抑制と組合せた片側（または両側）の迷走神経刺激を用いて行なわれる。

【０００５】
出願人らは、選択的な調節間欠不全収縮が、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、アドレナリンβ受容体遮断薬もしくはカルシウムチャンネル遮断薬またはそれらの組合わせを用いて処理した後の迷走神経刺激により引き起こされることを証明する。

【０００６】
略語および定義

ＣＡＢＧ	冠状動脈バイパス移植
ＣＩＡ	調節間欠不全収縮(controlled intermittent asystole)
ＣＰＢ	心肺バイパス
ＭＩＤＣＡＢ	最小侵襲性直接冠状動脈バイパス(minimally invasive direct coronary artery bypass)；全体的な心停止を使用しない全てのＣＡＢＧを含む；切開に拘わらず、拍動中の心臓の外科手術と同義

【０００７】
発明の実施の形態
迷走神経刺激時の、アセチルコリンエステラーゼの阻害による亢進されたアセチルコリン活性と、アドレナリンβ受容体およびカルシウムチャンネルの遮断による電気機械的な逸脱収縮の防止は、迷走神経により誘発される不全収縮の著しい増強作用と、ＣＩＡを達成するための手段とを生じる。迷走神経により誘発される不全収縮の薬理学的増強によって達成されるＣＩＡは、ＭＩＤＣＡＢ手術を容易にするために適した技術である。とくに、吻合および他の複雑な縫合は、かかる調節不全収縮事象の間は容易化され、拍動する心臓に対する最小侵襲性直接冠状動脈バイパス手術を含む外科手術において容易に認識される利益である。ＣＩＡは部分的または全体的に内視鏡によるＣＡＢＧにおいて、また経皮的または外科的な心筋層を横切るレーザーによる血管再生において、特に有利であろう。

【０００８】
本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤と、アドレナリンβ遮断薬およびカルシウムチャンネル遮断薬を含む医薬組成物であって、拍動する心臓の外科手術を行なうために

有用である組成物を提供する。本発明はまた前記組成物が、最小侵襲性直接冠状動脈バイパス手術における調節間欠不全収縮に有用な組成物であるものを提供する。本発明はさらに前記組成物が、迷走神経刺激と組合せて投与することができるものを提供する。迷走神経刺激は直接または間接的な電気刺激により行なうことができる。

【０００９】

好ましい個々の態様においては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は臭化ピリドスチグミンでよく、アドレナリンβ受容体遮断薬は塩酸プロパノロールでよく、またカルシウムチャンネル遮断薬は臭化ベラパミルでよい。

【００１０】

本発明はまたアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とアドレナリンβ受容体遮断薬とを含む医薬組成物であって、拍動する心臓の外科手術を行なうために有用である組成物を提供する。好ましい態様においては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は臭化ピリドスチグミン、アドレナリンβ受容体遮断薬は塩酸プロパノロール、またカルシウムチャンネル遮断薬は臭化ベラパミルでよい。本発明はまた、前記組成物が最小侵襲性直接冠状動脈バイパス手術における調節間欠不全収縮に有用な組成物であるものを提供する。本発明はさらに、前記組成物が迷走神経刺激と組合わせて投与することができるものを提供する。迷走神経刺激は直接または間接的な電気刺激により行なうことができる。

【００１１】

本発明はまた、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤とカルシウムチャンネル遮断薬とを含む医薬組成物であって、拍動する心臓の外科手術を行なうために有用である組成物を提供する。好ましい態様においては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は臭化ピリドスチグミン、アドレナリンβ受容体遮断薬は塩酸プロパノロール、またカルシウムチャンネル遮断薬は臭化ベラパミルでよい。本発明はまた、前記組成物が最小侵襲性直接冠状動脈バイパス手術における調節間欠不全収縮に有用な組成物であるものを提供する。本発明はさらに、前記組成物が迷走神経刺激と組合わせて投与することができるものを提供する。迷走神経刺激は直接または間接的な電気刺激により行なうことができる。

【００１２】

拍動する心臓のＣＡＢＧ手術の主要な問題は、ＣＰＢと心停止法による停止を用いた通常のＣＡＢＧ時に提供される静止した手術野という有利な手術条件を再現することにある。種々の薬理学的処置および機械的安定化技術がポンプ無しのＣＡＢＧの実行を補佐する。今日までのこのような介入は、心臓の動きを最小にするが消失させることはない。ＣＰＢにより補佐されない場合の調節間欠不全収縮の状態が遠位の冠状動脈バイパスの形成条件を改善するという概念が、出願人により証明された。ＣＩＡは、手術者によって開始かつ調節される機械的な心臓停止の間隔として定義される。このような間隔は、吻合部における縫合の設置に一致するべく時間を定めることができ、その後に正常な心臓のリズムおよび血流動態が回復すると共に、次のひと針の準備がなされるようにする。出願人により報告された実験は、迷走神経刺激により生じることが周知である小さい徐脈が、アセチルコリンエステラーゼの薬理学的阻害とアドレナリンβ受容体およびカルシウムチャンネルの薬理学的遮断とにより、電気機械的な「オンオフスイッチ」として機能するべく劇的に増大することを示している。調節間欠不全収縮は、全体的な心停止を用いないＣＰＢに支援された心臓手術に対しても同様に有用であることが証明されよう。

【００１３】

迷走神経刺激の周期変更作用はよく説明されており、典型的には初期の停止と、それに続く「迷走神経逸脱」拍動と、迷走神経の連続最適刺激の間持続する徐脈を生じる。付加的な処置なしで迷走神経を６０秒間刺激した場合の心臓は、心拍数の１９％の減少を伴う迷走神経による逸脱拍動で終結する平均１．６秒間の停止という反応を示した。迷走神経刺激のみでは、ＣＩＡに所望される制御された不全収縮期間を生ずることはなかった。対照的に、たとえば、ピリドスチグミン、プロプラノロールおよびベラパミルの３種からなる薬理学的処置方式は、迷走神経による逸脱拍動を阻害し、かつ６０秒間まで持続する不全収縮の持続期間と、１５秒間ずつの続発性の不全収縮とを可能にした。分節性の不全収縮

には何ら有意な血流動態上の影響がなかった。

【００１４】

迷走神経刺激の間の電気機械的逸脱拍動の抑制が、遠位のＣＡＢＧ吻合部の形成に縫合のひと針を確実に設置するのに十分な不全収縮の間隔を生じるために必要であることは明白である。迷走神経刺激の周期変更の負の作用は、アセチルコリン放出により生じる。アセチルコリン活性は、ピリドスチグミンなどの薬物によるアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害により亢進されてもよい。さらに、たとえばベラパミルによるカルシウムチャンネルの遮断が、迷走神経刺激の周期変更の負の効果を強化することが知られている。電気機械的逸脱拍動におけるもう一つの成分は、交感神経系における、低血圧が引き金となって亢進されるカテコールアミン活性に関係しているかもしれない。カテコールアミンは、拡張期脱分極の速度を亢進し、閾値電位を低下させる。たとえばプロプラノールなどによるアドレナリンβ受容体遮断は、カテコールアミン活性の効果を減じ、かつ電気機械的逸脱拍動の抑制を容易にする。

【００１５】

このような組み合わせ処置を施すことで、左心室拡張終期圧の増加と共に、心拍数および最大心室内圧の有意な減少を生じたが、平均動脈圧は変わらなかった。刺激を繰り返した後でも、この薬理学的作用による明らかな疲労はみられなかった。予備実験に用いた動物は、アシドーシスなどの有害な血流動態上の副作用なしにこの薬理学的処置方式に耐えるようであった。

【００１６】

単回の長い刺激が短時間の血流動態上に及ぼす作用は、実質的に有意ではないことがわかった。同様に、ｐＨおよび塩基欠乏の変化により検出される代謝への影響も有意ではなかった。

【００１７】

本発明に用いた薬理学的処置方式は、迷走神経により誘発される不全収縮の期間を約６０分間にわたって持続した。この間隔により、遠位のＣＡＢＧ吻合形成に十二分な時間が得られる。薬物の投与後２時間を経た動物は、迷走神経刺激に対して非薬物処理の状態の動物と同様の反応を示し、薬物作用の可逆性が確証された。

【００１８】

臨床応用の前に検討を要する薬理学的処置方式の有害作用は、迷走神経により誘導される分泌である。すべての動物が迷走神経刺激開始の後に有意な唾液分泌過多を示した。しかしながら、これらの実験では気管・気管支分泌による酸素付加および換気については問題がなかった。迷走神経により誘導される口と咽頭との、また気管・気管支の分泌は、この臨床上の環境にあっては適切である。さらに、再発性の喉頭神経機能に対する影響は検討を要する。

【００１９】

迷走神経に対するこの処置方式の長期間の影響が有害ではないことは、証拠が示唆している。慢性の迷走神経刺激は難治性の発作障害のための療法として、明らかな神経損傷または欠陥機能なしに利用されてきた。出願人らは、実験プロトコルの完了の２時間後の、迷走神経を介する変時性の調節が非薬物処理の状態と同様であることを示した。

【００２０】

要約すれば、調節間欠不全収縮を、電気機械的逸脱拍動抑制用のたとえばプロパノロールおよびベラパミルと、アセチルコリンエステラーゼ阻害用のたとえばピリドスチグミンとの薬理学的組合わせによる、迷走神経により誘発される不全収縮の増強により達成することが可能である。この技術を用いれば長い間隔用に、またより短い一連の多くの間隔用に、不全収縮を再現性をもって達成することができる。

【００２１】

神経刺激

出願人らは、一貫した不全収縮を達成するためには、本発明の薬理学的組合せによる処理の前または後の、右側迷走神経の神経刺激が好ましいことを発見した。

【００２２】
電気刺激は、右側迷走神経上の、好ましくは頚部の位置におこなわれる。迷走神経刺激用に適した他の位置は、右または左迷走神経、あるいはその両方の単極または双極性の電気刺激、胸骨切開後の胸部における迷走神経刺激、内頚静脈、食道もしくは気管またはそれらの組み合わせにおける経皮カテーテルまたは電極プローブを用いた刺激を含むが、これらに制限されない。神経の刺激装置は、典型的には単一の接点を有するグラス（Grass）ワイヤーであるが、他の適当な刺激装置には、双極性前駆刺激を可能にするように約１ｃｍ離して設置された一対のペーシングワイヤーまたは電極が含まれる。単回の連続したインパルスを、約５秒間から約９０秒間までの間、好ましくは約５秒間から約１５秒間までの間適用して外科手術の間の単一のステッチができるようにする。インパルスパラメータは容易に変えることができ、たとえば周波数は約１Ｈｚ～約５００Ｈｚ、好ましくは約２０Ｈｚ～約８０Ｈｚの範囲であり、さらに好ましくは約４０Ｈｚであり、振幅は約１～約４０ボルトの間である。
【００２３】
薬理学的増強作用
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、コリンエステラーゼ阻害剤としても知られている。適当なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、塩酸タクリン、臭化ピリドスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミンおよび塩化エドロフォニウムを含むがこれらに制限されない。好ましいアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は臭化ピリドスチグミンである。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇであり、好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内で、さらに好ましくは約０．５ｍｇ／ｋｇで投与される。
【００２４】
アドレナリンβ受容体遮断薬は、またアドレナリンβ遮断薬としても知られている。適当なアドレナリンβ受容体遮断薬は、塩酸ソタロール、マレイン酸チモロール、塩酸エスモロール、塩酸カルテロール、塩酸プロプラノロール、塩酸ベタキソロール、硫酸ペンブトロール、酒石酸メトプロロール、塩酸アセブトロール(acetbutolol hydrochloride)、アテノロールとクロルタリドンとの組み合わせ、コハク酸メトプロロール、ピンドロールおよびフマル酸ビソプロロール（bisoprolol fumarate）を含むがこれらに制限されない。好ましいアドレナリンβ受容体遮断薬は、塩酸プロプラノロールである。アドレナリンβ受容体遮断薬は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲内で、さらに好ましくは約８０μｇ／ｋｇで投与される。
【００２５】
適当なカルシウムチャンネル遮断薬は、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、イスラジピン、塩酸ベラパミル、ニモジピン、ベシル酸アムロジピン、フェロジピン、塩酸ベプリジルおよびニソルジピンを含むがこれらに制限されない。好ましいカルシウムチャンネル遮断薬は、塩酸ベラパミルである。カルシウムチャンネル遮断薬は、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇの用量範囲内で、さらに好ましくは約５０μｇ／ｋｇで投与される。
【００２６】
他の投与量の組み合わせが有効であり得ることが理解されよう。適切な用量は、患者の年齢、体重、性別、健康状態によって決定され、通常の臨床診療による他の種々の因子により変わり得る。
【００２７】
実施例１
実験準備
本発明の実施例におけるヒツジは、国立医学研究学会（National Society for Medical Research）によりまとめられた「実験動物管理基準（Principles of Laboratory Animal Care)」ならびに国立科学アカデミー（National Academy of Science）により作成され国

立予防衛生研究所により発表された「実験動物の管理および使用に関する指針（Guide for Care and Use of Laboratory Animals）」（ＮＩＨ出版　No. 80-23、1985年改訂）に従って保護管理を受けた。実験のプロトコールは、エモリ（Emory）大学の実験動物管理使用委員会（Institutional Animal Care and Use Committee）により承認された。

【００２８】

体重４４～４５ｋｇのヒツジ７匹に、チオペンタール（２．２ｍｇ／ｋｇ）およびリドカイン（２．２ｍｇ／ｋｇ）の静脈内投与による麻酔の導入の３０分前に、キシラジン（０．１ｍｇ／ｋｇ）およびアトロピン（０．２ｍｇ／ｋｍ）の前投薬を行なった。この動物に気管内挿管し、麻酔の維持のためのイソフルランを用い従量式ベンチレータ(volume ventilator)を装着した。四肢誘導ならびに胸部誘導をエレクトロカルジオグラフィーによるモニタリング用に設置した。右大腿動脈にカニューレ挿入して、動脈圧ならびに動脈血ガスのモニタリング用とした。一回換気量は１０ｃｃ／ｋｇで毎分１２回の呼吸速度に調整し、ｐＨは７．３５～７．４５に、ｐＯ２は１００ｍｍＨｇより高く、またｐＣＯ２は３５～４５ｍｍＨｇに維持するべく調整した。

【００２９】

右頚部切開を行ない、迷走神経を注意深く分離し、さらにこの神経の上に神経刺激プローブ（Harvard Apparatus、サウスナテック、マサチューセッツ州）を設置した。胸骨正中切開を施して心臓を露出させた。高性能固体マイクロマノメーター（Miller Inc.、ヒューストン、テキサス州）を上大動脈に取付けて大動脈血圧のモニタリング用とした。左心室圧のモニタリング用には、付加的なマイクロマノメーターを尖を通して左心室に導入した。

【００３０】

実施例２

実験プロトコール

各々の動物は、薬物投与の前後に迷走神経刺激を受けた。薬理学的処置方式は、アセチルコリンエステラーゼ阻害用のピリドスチグミン（０．５ｍｇ／ｋｇ）、アドレナリンβ受容体遮断用のプロプラノロール（８０μｇ／ｋｇ）、および、カルシウムチャンネル遮断用のベラパミル（５０μｇ／ｋｇ）からなっていた。迷走神経刺激は、神経刺激装置（Grass Instrument Co.、クインシー、マサチューセッツ州）において、単極モードで周波数４０Ｈｚ、インパルス持続時間０．４ミリ秒、振幅２～６ボルトにて行なった。迷走神経刺激は二つの治療用処置方式、すなわち１）連続した６０秒間のインパルス、および２）続発性(sequential)の１５秒間のインパルス、で与えられた。連続した６０秒間の刺激は、迷走神経により誘発される不全収縮の寿命と迷走神経により誘発される延長された低血圧の生理学的影響とを測定するべく設定された。続発性の１５秒間の迷走神経刺激は、移植片の吻合に必要な縫合のための間隔をシミュレートするべく、またこのような実際的条件下において心臓の疲労、電気機械的逸脱拍動および生理学的影響が生じるかどうかを決定するべく行なわれた。

【００３１】

実施例３

データ収集および分析

エレクトロカルジオグラフィーおよび血流動態についてのデータをアナログ－ディジタル変換ボード（Data Translation Inc.、マールボロ、マサチューセッツ州）により集め、さらにマイクロプロセッサーパーソナル４８６コンピュータ（Compaq Computer Corp.、ヒューストン、テキサス州）により、対話式の専売ソフトウェア（Spectrum™, Triton Technology、サンジエゴ、カリフォルニア州）を用いて処理、記録および分析した。このシステムは、周波数５０Ｈｚ（徐波の波形および平均内圧のデータには十分）における４チャンネルの生理学的データを、６０秒間の刺激または続発性の１５秒間の刺激の連続を包含する２００秒間より長い期間収集すべく構成された。このソフトウェアは、血流動態のデータのその後のビデオグラフによる表示および分析を可能にした。

【００３２】

実施例４
結果
薬物投与の前では、６０秒間の迷走神経刺激は、電気機械的活動度に短い休止期（１．６±０．９秒）とそれに続く迷走神経の逸脱拍動、および、刺激前の心拍数に比較して１９．４±１１．９％までの心拍数の減少を伴う洞律動の再開を生じた。同様に、ＣＡＢＧの吻合に必要な縫合用休止期を刺激するべく行なわれた続発性の１５秒間の迷走神経刺激は、短い休止期（１．１±０．４秒）とそれに続く迷走神経の逸脱拍動、および、３７±６％の心拍数の減少を伴う洞律動を生じた。
【００３３】
薬理学的処置方式（プロプラノロール、ベラパミル、ピリドスチグミン）は、表１に示したように、心拍数を減少させ、左心室拡張終期圧を増加させたが、平均動脈圧または最大ｄＰ／ｄｔには何ら影響しなかった。
【００３４】
【表１】

表１　薬剤処理前後の血流動態

	薬剤前	薬剤後	p値
	(平均値±SEM)	(平均値±SEM)	(ペアードt検定)
心拍数(bpm)	114±4	87±4	0.002
MAP(mmHg)	84±5	84±5	NS
最大dP/dt(mmHg/sec)	3286±232	2847±140	NS
LVEDP(mmHG)	3.9±0.5	7.3±0.9	0.005

bpm－分当りの拍動；dP/dt max－最大発生左心室圧；

LVEDP－左心室拡張終期圧；MAP－平均大動脈圧；NS－有意ではない；

SEM－平均値の標準誤差；sec－秒。

薬物投与後では、６０秒間の迷走神経刺激は平均５２±５．６秒間の不全収縮を生じた。薬物投与前後の動物の個々の反応を第１図に示す。６匹の動物で調節不全収縮が得られた。これらの６匹のうち５匹は、５０秒間より長い間調節された不全収縮が得られた。反応性の動物における薬物処理前後の６０秒間の迷走神経刺激の効果を、代表的な左心室圧および大動脈圧の追跡によって対比させたものを、代表的な実験として第２図に示す。薬物処置の前では、迷走神経刺激は心臓リズムまたは血流動態に何ら明らかな変化を生じなかった。対照的に、三つの薬物による処置方式は、刺激が止められるまでの一貫した不全収縮および循環停止を容易にし、その後の血流動態は速やかに刺激前の値に回復した。延長された不全収縮および循環停止は、薬物に補佐された６０秒間の迷走神経刺激の前後に測定された血流動態パラメーターに何ら有意の差異を生じなかった（表２）。
【００３５】
【表２】

表２　薬物処理後の６０秒間の刺激により生じる不全収縮前後の血流動態

	不全収縮前 (平均値±SEM)	不全収縮後 (平均値±SEM)	p値 (ペアードt検定)
心拍数(bpm)	91±8	87±7	NS
MAP(mmHg)	86±6	92±6	NS
最大dP/dt(mmHg/sec)	3032±182	3223±212	NS
LVEDP(mmHG)	5.8±1.0	6.0±0.8	NS

bpm－分当りの拍動；dP/dt max-最大発生左心室圧；

LVEDP－左心室拡張終期圧；MAP－平均大動脈圧；NS－有意ではない；

SEM－平均値の標準誤差；sec－秒。

同様に、６０秒間の刺激の１および５分後の動脈血ガスによって測定されたパラメーターは、刺激前の値と比較して差異がなかった（表３）。

【００３６】

【表３】

表３　薬物処理後における６０秒間の刺激の前、１分後および５分後の心収縮についての動脈血ガスデータ

	不全収縮前 (平均±SEM)	不全収縮後 1分 (平均±SEM)	5分 (平均±SEM)	p*p*値 (ANOVA)
pH	7.42±0.03	7.40±0.03	7.42±0.03	NS
PCO_2(mmHg)	41±4	42±4	40±4	NS
PO_2(mmHg)	377±87	380±75	390±83	NS
HCO_3(mEq/L)	26±1	26±1	26±1	NS
塩基過剰 (mEq/L)	1.2±0.7	1.0±0.4	1.3±0.5	NS

ANOVA－反復測定値を用いる変数の片側分析；NS－有意ではない；

SEM－平均値の標準誤差。

薬物処理状態における続発性の５ないし６回の１５秒間の迷走神経刺激は、一貫した安定な不全収縮を生じた（第３図）。６匹の動物のうち３匹には、１５秒刺激のうちの一つの間に単一の逸脱拍動収縮があった。他の３匹は、各々の１５秒刺激の間完全な不全収縮を示した。持続性の心リズムは、１５秒インパルス終了後平均５．３±１．８秒で開始し、その間隔の間には、刺激の停止直後に単一の拍動がしばしば観察された。

【００３７】

前述の明細書は、説明のために提供した実施例を用いて本発明の原理を教示するものであるが、すべての通常の変更、適用および修正が特許請求の範囲及びその均等の範囲内に入るものとして本発明の実施に含まれることが理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【図１】　第１図。６０秒間の迷走神経刺激の間に達成された不全収縮の持続時間である。直線は、非薬物処理および薬物処理状態で観察された不全収縮の期間を個々の動物ごとに結んだものである。薬物投与は不全収縮の期間を有意に延長した。

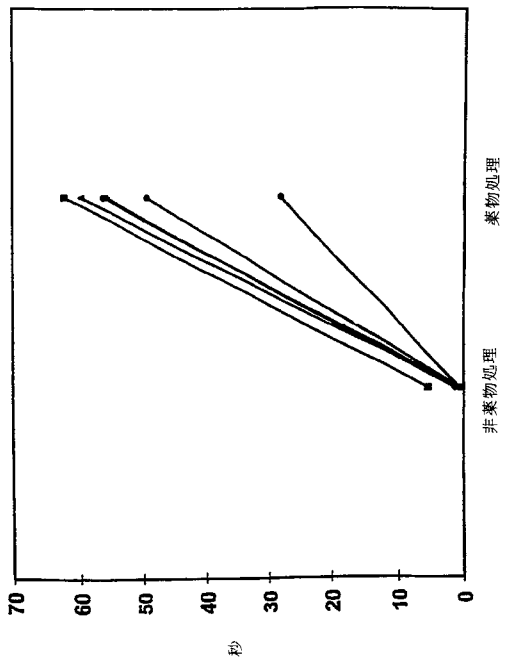
【図２】　第２図Ａ。非薬物処理状態における６０秒間の迷走神経刺激時の左心室圧および大動脈圧の追跡を示す。黒い矢印および白い矢印は、各々迷走神経刺激の開始および終了を示す。薬物処理の前では、６０秒間の刺激の間に短い停止とその後逸脱収縮と徐脈が観察された。ｌｖｐ－左心室圧；ａｏｐ－大動脈圧。

【図３】　第２図Ｂ。薬物処理状態における６０秒間の迷走神経刺激時の左心室圧および大動脈圧の追跡を示す。黒い矢印および白い矢印は、各々迷走神経刺激の開始および終了を示す。薬物処理後では、６０秒間の刺激の間に延長された不全収縮が起き、終了後に機械的な機能が回復した。ｌｖｐ－左心室圧；ａｏｐ－大動脈圧。

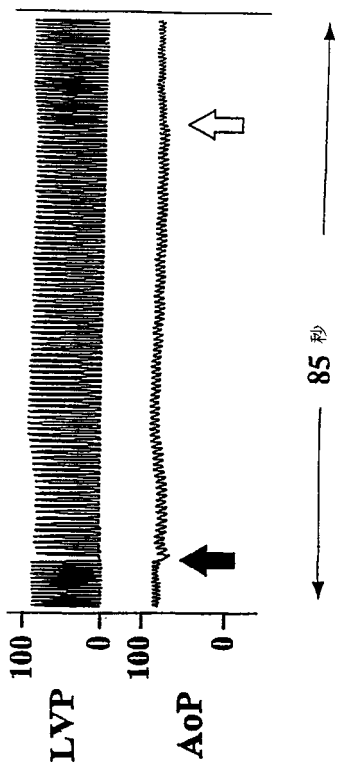
【図４】　第３図Ａ。非薬物処理状態における、迷走神経を１５秒間続発的に刺激した場合の左心室圧および大動脈圧の追跡を示す。黒の矢印および白の矢印は、各々迷走神経刺激の開始および終了を示す。薬物処理前では、各１５秒間の刺激は短い停止とそれに続く徐脈を引き起こした。ｌｖｐ－左心室圧；ａｏｐ－大動脈圧。

【図５】　第３図Ｂ。薬物処理状態における、迷走神経を１５秒間続発的に刺激した場合の左心室圧および大動脈圧の追跡を示す。黒の矢印および白の矢印は、各々迷走神経刺激の開始および終了を示す。薬剤処理後では、各１５秒間の刺激の間不全収縮が持続した。ｌｖｐ－左心室圧；ａｏｐ－大動脈圧。

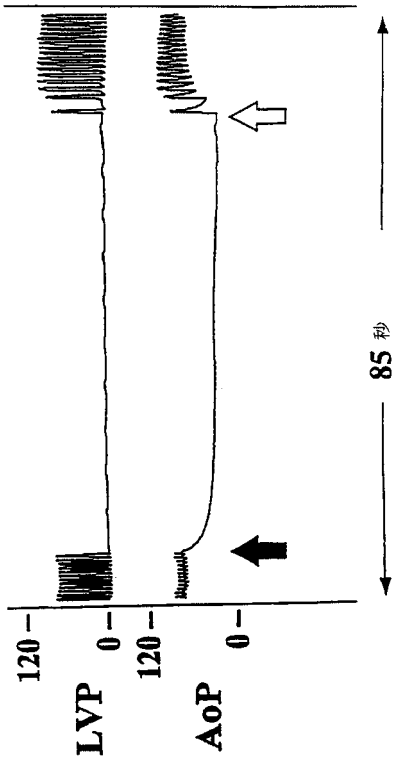
【図１】



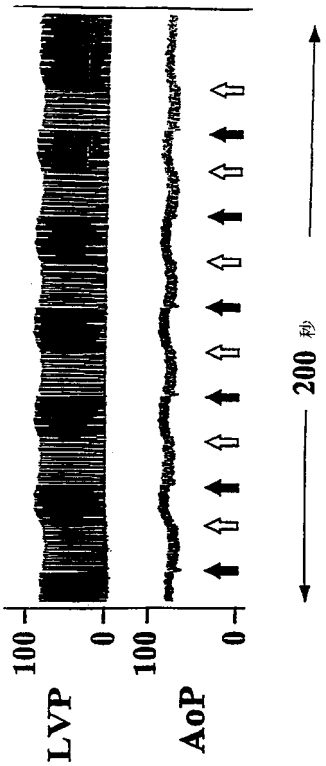
【図２】



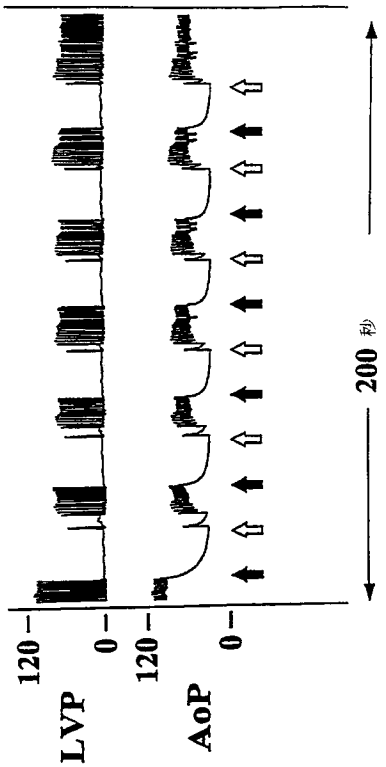
【図３】


120
0
120
0
LVP
AoP
85 秒

【図４】


100
0
100
0
LVP
AoP
200 秒

【図５】


120
0
120
0
LVP
AoP
200 秒

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01) Ａ６１Ｐ 43/00 １２１

(31)優先権主張番号 09/139,442
(32)優先日 平成10年8月25日(1998.8.25)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 パスカス, ジョン ディー.
アメリカ合衆国 ジョージア ３０３４２ アトランタ カールトン リッジ ８５４

審査官 八原 由美子

(56)参考文献 Valavanur A.Subramanian, Eur J Cardio-thorac Surg., １９９６年, Vol.10, p.1058-1063
Robert G. Matheny et al., Ann Thorac Surg., １９９７年, Vol.63, S28-29

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 45/00
A61K 31/138
A61K 31/277
A61K 31/4425
A61P 41/00
A61P 43/00
CA(STN)
MEDLINE(STN)