

原 著

Halothane 抑制心筋に対する dopamine,
dobutamine の効果

劔物 修* 田中 亮*

はじめに

Halothane 麻酔において血圧の下降や心拍出量の減少はしばしば経験することであり、これは halothane の心筋に対する直接的な抑制作用と考えられている¹⁾。著者らは、carnigen® がこの halothane 心筋収縮性抑制効果に拮抗的に作用することを報告した²⁾。今回は、臨床で頻用されている dopamine^{3,4)} と、心臓に対する正の変力効果が優れていると注目されている dobutamine⁵⁻⁷⁾ について halothane 抑制心筋に対する効果を比較検討した。

1. 方 法

ネコ(平均体重30 Kg)をpentobarbital 30mg/kgの腹腔内投与で麻酔後、心臓を摘出して右室乳頭筋標本を作成した。実験方法の詳細はこれまでに報告してある⁸⁾ので、ここでは要点のみにとどめる。摘出心筋の両端を2つの metal clip にそれぞれ挟み、すみやかに 37°C に維持されている Krebs-Henseleit 溶液100ml で満たされ、95%O₂-5% CO₂混合ガスで持続的に通気されている muscle-bath 中に図1のように懸垂固定した。一方を rotary variable differential transducer に連結している isotonic lever に、他方を force transducer にそれぞれ接続固定した。電気刺激装置

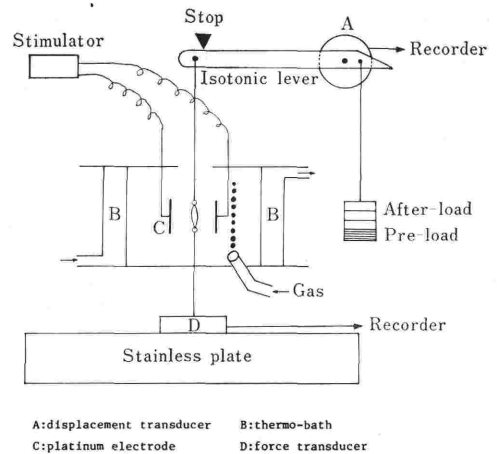


図1. Schematic representation of the isolated muscle preparation

を用い、白金双極電極により毎分12回の頻度で、持続時間 5msec の矩形波を域値よりも 20%高い電位で刺激した。静止筋長を前負荷(0.5g mm²)と micrometer stop で設定し、90分間等張性収縮に放置して収縮高の安定を待った。短縮の長さ、張力を differentiator による dl/dt, dF/dt とともに熱ペン式記録装置に100mm/secの速度で同時記録した。最小前負荷(0.5g/mm²)時の最大短縮速度(maximal velocity of shortening: Vmax)、十分な後負荷を加えた時点での最大発生張力(maximal developed force: Fm)および最大張力発生速度(maximal dF/dt)を求め

* 北里大学医学部麻酔科

た. 実験終了後に筋長と重量を計測し, cross-sectional areaを算出した. 短縮速度は, muscle length/sec (ML/sec), 張力は g/mm^2 で表現した. V_{max} , F_m , maximal dF/dt について以下の検索を行った. ① 薬物投与前の対照値を測定後, dopamineの $10^8 M \sim 10^4 M$, dobutamineの $10^{-8} M \sim 10^{-5} M$ を低濃度から順に Eppendorf pipette を用いて100mlの muscle-bath 中に添加し, 3~5分後に最大効果の得られた時点で測定を繰り返した. Dopamine, dobutamineの1回投与量は0.1mlを越えないようにした. ② 混合ガス回路にhalothane 気化器 (Fluotec MK-3)を接続し, halothane 1.5%を通気の30分後に収縮高が安定したことを確認してから①と同様の検索を行った. Dopamineは市販のアンブル溶液を使用し, 溶解液は別入手して溶解液のみの影響を検索した. Dobutamineは結晶を入手できたので, 使用直前に溶解使用した. 薬物の希釈には生理的食塩水を用い, 実験中はアイスボックス中に保存した. すべての値は平均値 \pm SEで表現し, 統計学的処置は従属するデータの検定により行った.

2. 実験結果

使用した右室乳頭筋標本は dopamine-7, dobutamine-7, dopamine 溶解液 -2, halothane 投与後 dopamine-7, dobutamine-7 の計30個である. 静止筋長および cross-sectional areaの平均はそれぞれ $7.3 \pm 1.8 mm$, $1.32 \pm 0.25 mm^2$ であった.

Dopamineの溶解液は心筋収縮性に全く影響を及ぼさなかった. Dopamineの $10^8 M \sim 10^7 M$ では変化はみられず, $10^6 M$ からは V_{max} , F_m , maximal dF/dt に量依存性の増加がみられた. Dobutamineでは $10^7 M$ から量依存性の正の変力効果が認められた. V_{max} , F_m , maximal dF/dt に対する両薬物の効果は表1にまとめた. V_{max} について両薬物の効果を比較すると, 図2のように dopamineでは $10^{-6} M - 33\%$, $10^{-5} M - 114\%$, $10^{-4} M - 160\%$ とそれぞれ増加を示す. Dobutamineの場合には, $10^{-7} M - 17\%$, $10^{-6} M - 39\%$, $10^{-5} M 100\%$ となり, $10^{-6} M \sim 10^{-5} M$ では両薬物の効果はほぼ同程度のものであるといえる. F_m についてみると, V_{max} とは異なり dopamineの $10^{-5} M$ でも増加率は72%程度, dobutamineの

表1. Effects of dopamine and dobutamine on V_{max} , F_m and maximal dF/dt

	V_{max} (ML/sec)	F_m (g/mm ²)	maximal dF/dt (g/mm ² /sec)
control	1.33 \pm 0.08	4.35 \pm 0.28	12.32 \pm 1.04
dopamine			
$10^{-6} M$	1.77 \pm 0.17*	5.15 \pm 0.18**	14.54 \pm 0.64**
$3 \times 10^{-6} M$	2.41 \pm 0.28*	6.19 \pm 0.24*	18.71 \pm 1.01*
$10^{-5} M$	2.84 \pm 0.34*	7.46 \pm 0.40*	22.50 \pm 1.57*
$3 \times 10^{-5} M$	3.16 \pm 0.28*	8.41 \pm 0.45*	26.35 \pm 2.18*
$10^{-4} M$	3.46 \pm 0.40*	8.55 \pm 0.53*	28.30 \pm 2.50*
~~~~~			
control	1.21 $\pm$ 0.07	4.23 $\pm$ 0.24	11.92 $\pm$ 0.81
dobutamine			
$10^{-7} M$	1.28 $\pm$ 0.12***	4.34 $\pm$ 0.24***	12.68 $\pm$ 0.38**
$3 \times 10^{-7} M$	1.49 $\pm$ 0.10**	4.88 $\pm$ 0.34**	14.14 $\pm$ 1.15**
$10^{-6} M$	1.75 $\pm$ 0.13*	5.53 $\pm$ 0.54*	16.63 $\pm$ 1.87*
$3 \times 10^{-6} M$	2.11 $\pm$ 0.21*	6.36 $\pm$ 0.70*	19.58 $\pm$ 2.38*
$10^{-5} M$	2.42 $\pm$ 0.19*	6.95 $\pm$ 0.52*	22.92 $\pm$ 3.45*

* Significantly different ( $p < 0.001$ ) compared to control value.

** significantly different ( $p < 0.01$ ) compared to control value.

*** significantly different ( $p < 0.05$ ) compared to control value.

$10^{-5}$  M では増加率は65%とVmaxの場合よりも低くなっている(図3)。Maximal dF/dt に対する両薬物の効果はVmaxの場合とほぼ同程度といえる(図4)。

Halothane を投与後の dopamine, dobutamine の Vmax, Fm, maximal dF/dt に及ぼす効果は表2に示す通りである。Halothane 投与の30分後にVmax, Fm, maximal dF/dt はそれぞれ28%, 37%, 32%の減少を示している。これらの変化に対して, dopamine  $10^{-6}$  M の投与によりVmax, Fm は4%の減少 maximal dF/dt は3%の増加となり, halothane 投与前の値に回復している(図5)。Dobutamine についても図6のように, halothane 投与で Vmax 31%, Fm 31%, maximal dF/dt 29%の減少がみられているが dobutamine の  $10^{-7}$  M から量依存性の改善がみられ  $6 \times 10^{-7}$  M の濃度で対照値に回復している。

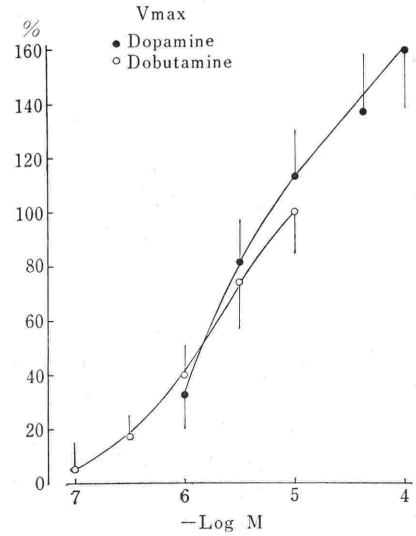


図2. Percentage changes in Vmax by various doses of dopamine and dobutamine. Vertical bars indicate  $\pm$ SE

表2. Effects of dopamine and dobutamine on Vmax, Fm and maximal dF/dt of halothane-depressed myocardium

	Vmax (ML/sec)	Fm (g/mm ² )	maximal dF/dt (g/mm ² /sec)
control	1.28 $\pm$ 0.08	4.37 $\pm$ 0.19	12.16 $\pm$ 0.97
halothane	0.92 $\pm$ 0.05***	2.74 $\pm$ 0.31***	8.27 $\pm$ 1.02***
dopamine			
$10^{-6}$ M	1.24 $\pm$ 0.02*	4.22 $\pm$ 0.45*	12.50 $\pm$ 1.41*
$3 \times 10^{-6}$ M	1.46 $\pm$ 0.09*	4.92 $\pm$ 0.62*	14.85 $\pm$ 1.36*
$10^{-5}$ M	1.58 $\pm$ 0.08*	5.61 $\pm$ 0.59*	17.49 $\pm$ 1.26*
$3 \times 10^{-5}$ M	1.79 $\pm$ 0.20*	6.27 $\pm$ 0.62*	19.97 $\pm$ 1.82*
$10^{-4}$ M	1.86 $\pm$ 0.20*	6.56 $\pm$ 0.58*	21.10 $\pm$ 1.73*
~~~~~			
control	1.42 \pm 0.09	4.52 \pm 0.23	12.61 \pm 1.07
halothane	0.98 \pm 0.04***	3.14 \pm 0.09***	9.00 \pm 0.23***
dobutamine			
10^{-7} M	1.14 \pm 0.05**	3.42 \pm 0.17**	9.85 \pm 0.23**
3×10^{-7} M	1.31 \pm 0.06*	4.08 \pm 0.33	11.77 \pm 1.14**
10^{-6} M	1.48 \pm 0.07*	4.88 \pm 0.46*	13.86 \pm 1.30*
3×10^{-6} M	1.69 \pm 0.08*	5.52 \pm 0.32*	16.75 \pm 0.96*
10^{-5} M	1.86 \pm 0.06*	6.26 \pm 0.17*	19.36 \pm 0.76*

(mean SE)

* significantly different ($p < 0.001$) compared to halothane value.

** significantly different ($p < 0.01$) compared to halothane value.

*** significantly different ($p < 0.001$) compared to control value.

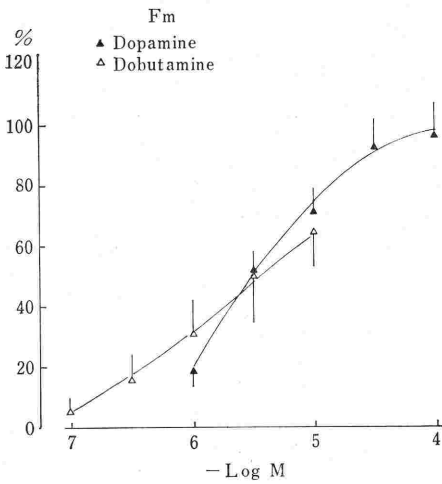


図3. Percentage changes in Fm by various doses of dopamine and dobutamine. Vertical bars indicate \pm SE

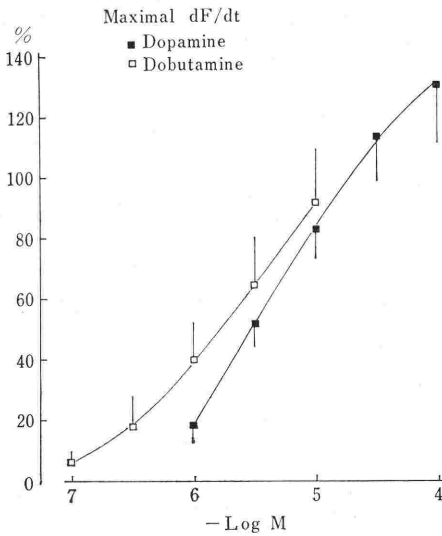


図4. Percentage changes in maximal dF/dt by various doses of dopamine and dobutamine. Vertical bars indicate \pm SE

3. 考案

Dopamine は norepinephrine の前駆物質であるが、交感神経 α および β 刺激作用を有し、dopaminergic receptor に作用して腎や腸管膜の血流を特異的に増加させる³⁾。投与量により、 α 、 β 、dopaminergic の作用を選択的に期待できるが投与量が多くなると norepinephrine と作

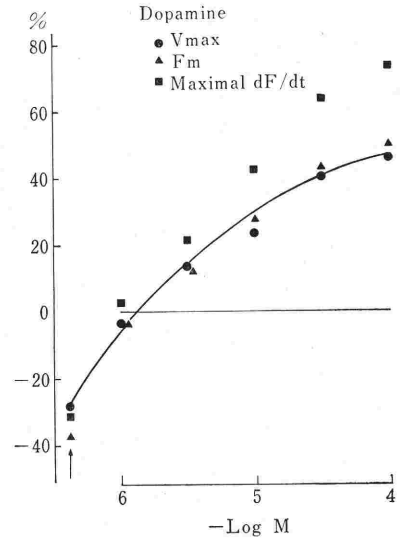


図5. Effects of dopamine on Vmax, Fm, and maximal dF/dt of halothane-depressed myocardium. A dose-response curve is shown for Vmax

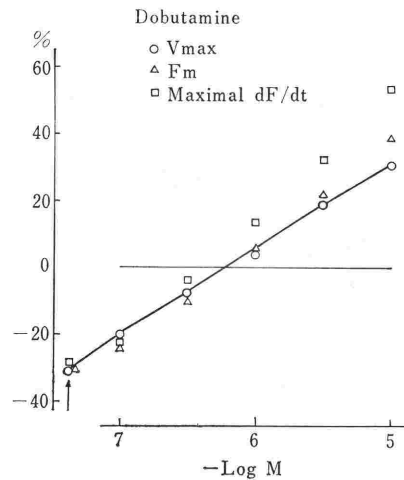


図6. Effects of dobutamine on Vmax, Fm, and maximal dF/dt of halothane-depressed myocardium. A dose-response curve is shown for Vmax

用は類似してくる。近年、その臨床応用は盛んであり、各種のショック状態^{4,9-11)}、開心術での人工心肺からの離脱時に使用されている。Isopropylnor-adrenaline の誘導体である dobutamine は dopamine と異なり¹²⁾、norepinephrine とは無関係に、心筋収縮性を亢進させるが、心拍数をあまり増加させず、同時に血管収縮作用が少ないとされている^{5,7,9,13)}。Dopamine にみる腎や腸管

膜の血流増加はみられない。最近、この薬物の臨床応用の報告^{10,14~19})も多い。本邦ではまだ市販されていないが、近く臨床使用が可能になるものと思われる。

吸入麻酔薬、とりわけ halothane は心機能を抑制する。前述したように、心筋に対する直接的抑制作用によるもので、血圧の下降や心拍出量の減少として臨床麻酔において良く経験するところである。Halothane 麻酔のもとでの dopamine, dobutamine の使用を試みた報告はいくつか散見される^{5,20,22}。イヌにおいて1.7%の halothane 吸入により平均動脈血圧が60mmHgに低下した時点での dopamine 20~40 μ g/kg の静注は血圧, dp/dt max, 心拍出量などを改善する²⁰。Dobutamine では4 μ g/kg/min の点滴静注の5分後に心拍出量, 左心室仕事量, dp/dt max などは halothane 1.74%の吸入前の値に復している²²。

Halothane により抑制された心筋収縮性に及ぼす dopamine, dobutamine の直接効果を検索したのは、今回の著者らのものが初めてである。Dopamine, dobutamine はともに量依存的に心筋の収縮(等張性および等尺性)を亢進させる。等尺性収縮については、これまでの成績と一致する^{6,23}。等張性収縮についての報告はこれまでみないが、等尺性収縮と近似の成績と思われる。心筋収縮性の示標としての Vmax に対する批判はあるが、麻酔薬や dopamine, dobutamine のような薬物の変力効果を検討するには、非常に貴重な手段であるといえる。Vmax でみると, dopamine, dobutamine の 10^{-6} M~ 10^{-5} M濃度での正の変力効果は同程度のものといえる(図2参照)。

Halothane による心筋収縮性の抑制(Vmax 28%~31%の減少)はdopamine 10^{-6} M, dobutamine 6×10^{-7} Mの投与により、改善されている(図5, 6)。この投与量を分子量から計算すると dopamine で 190 μ g/L, dobutamine では 203 μ g/L となり、今、仮に体重 50 kg のヒトで循環血液量が 4 L とすると, dopamine 15 μ g/kg, dobutamine 16 μ g/kg を one bolus で静脈内投与した場合の濃度に相当する。Dobutamine のもつ正の変力効果は dopamine のものより強いとする報告^{5,6,14,24})が多いが、今回の halothane 抑制心筋に対する効果をみた成績では、同程度のもの

のと結論される。

この両薬物を臨床で使用する場合、変力効果はもとより、halothane 麻酔での catecholamine の使用は、しばしば重篤な心室性不整脈の誘起をみるので、変時効果が問題となる。Dopamine に比して dobutamine の変時効果は軽度とされ、不整脈透発作用も少ないとされている^{5,6,23}。この点では dobutamine の使用がより有利といえるかもしれない^{5,21}。今回の実験においても、成績には含まれていないが、両薬物とも高濃度(10^{-5} M~ 10^{-4} M)で、電気刺激には無関係な自動性収縮が観察されている。しかし、この自動性収縮は halothane 投与とはとくに関係はなく、太い心筋標本で中根部の壊死が疑われる場合にみられており、低酸素状態での使用には注意が必要との示唆が得られている。

今回の成績をそのままヒトでの臨床にあてはめることはできないにしても、貴重な示唆を与えるものといえよう。すなわち、halothane による心拍出量の減少や血圧下降が、この麻酔薬のもつ負の変力効果に基づく心筋収縮性の抑制にあるとすれば、dopamine, dobutamine の使用は今日的である。両薬物の正の変力効果は halothane によって抑制された心筋収縮性に対して拮抗的に作用すると判断される。

結 語

ネコの摘出乳頭筋標本を用いて、halothane 抑制心筋を作成し、dopamine, dobutamine の効果と比較検討した。Dopamine 10^{-6} M あるいは dobutamine 5×10^{-7} M は halothane 抑制心筋に対して拮抗的に作用する。臨床麻酔において、halothane による心拍出量の減少、血圧下降をみた場合の dopamine や dobutamine の使用は今日的と思われる。

(本研究の要旨は第27回日本麻酔学会総会、1980年6月6日、名古屋において発表した。)

文 献

- 1) Dripps, R.D., Eckenhoff, E., Vandam, L. D. : Introduction to anesthesia-The principle to safe practice (5th Ed), Philadelphia, W B Saunders Co., pp. 144~145, 1977.
- 2) 劔物 修, 田中 亮, 泉 堯, 安孫子 保: Halothane 抑制心筋に及ぼす Carnigen® の効果. 麻酔 28: 1032~1037, 1979.
- 3) Goldberg, L.I. : Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* 24: 1~29, 1972.
- 4) Goldberg, L. I., Hsieh, Y.Y., Resnekov, L. : Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock : An update on dopamine and a first look at dobutamine. *Prg. Cardiovasc. Dis.* 19: 327~340, 1977.
- 5) Holloway, G.A., Fredrickson, E.L. : Dobutamine, a new beta agonist. *Anesth. Analg.* 53: 616~623, 1974.
- 6) Tuttle R.R., Milles, J. : Dobutamine-development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ. Res.* 36: 185~196, 1975.
- 7) Sonnenblick, E.H., Frishman, W. H., LeJemtl, T.H. : Dobutamine : A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *New. Eng. J. Med.* 300: 17~22, 1979.
- 8) 劔物 修 : 各種吸入麻酔薬の心筋の収縮性に及ぼす影響 : 1, 正常心筋に対する効果. 麻酔 23: 402~413, 1974.
- 9) Loeb, H. S., Bredakis, J., Gunar, R.M. : Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation* 55: 375~381, 1977.
- 10) Stoner, J.D. III, Boeln, J.L., Harrison, D.C. : Comparison of dobutamine and dopamine in treatment of severe heart failure. *Br. Heart J.* 39: 536~539, 1977.
- 11) Ruitz, L.E., Weil, M.H., Carlson, R. : Treatment of circulatory shock with dopamine : Studies on survival. *JAMA* 242:165~168, 1979.
- 12) Lokhandwala, M. F., Jandhyale, B. S. : Role of sympathetic nervous system in the vascular actions of dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 210: 120~126, 1979.
- 13) Tuttle, R.R., Pollock, G.D., Todd, G., MacDonald, B., Tust, R., Dusenberry, W. : The effect of dobutamine on cardiac oxygen balance, regional blood flow, and infarction severity after coronary artery narrowing in dogs. *Circ. Res.* 41: 357~364, 1977.
- 14) 藤田達土, 古川幸道, 菅井直介, 山村秀夫: 急性循環不全とドブタミン. 臨床麻酔 3:31~37, 1979.
- 15) Gillespie, T. A., Ambos, A. D., Sobel, R.E., Roberts, R. : Effects of dobutamine in patients with acutemyocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 39: 588~594, 1977.
- 16) Leier, C. V., Webel, J., Bush, C. A. : The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation* 56: 468~472, 1977.
- 17) Sakamoto, T., Yamada, T. : Hemodynamic effects of dobutamine in patients following open heart surgery. *Circulation* 55: 525~533, 1977.
- 18) Meyer, S.L., Curry, G.C., Donsky, M.S., Twieg, D.M., Parkey, R. W., Willerson, J. T. : Influence of dobutamine on hemodynamic and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. : *Am. J. Cardiol.* 38: 103~108, 1976.
- 19) Tinker, J.H., Tarhan, S., White, R.D., Pluth, J.R., Barnhorst, D. A. : Dobutamine for inotropic support during emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 44: 281~286, 1976.
- 20) Tarnow, J., Bruckner, J.B., Eberlein, H.J., Patschke, D., Reinecke, A., Schmicke, P. : Experimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Hämodynamik in tiefer Halothannarkose durch Dopamine, Glucagon, Effortil, Noradrenalin und Dextran. *Anaesthesist* 22: 8~15, 1973.
- 21) Neighton, K.M., Bruce, C. : Dobutamine and general anesthesia : A study of the response of arterial pressure, heart rate and renal blood flow. *Canad. Aaesth. Soc. J.* 23: 176~184, 1976.
- 22) 矢島通夫, 糸野繁雄, 久保田宗宏, 後藤康之 : Halothane による循環抑制に対する dopamine の効果. 麻酔と蘇生 14: 93~98, 1978.
- 23) 上田元彦, 松村彰一, 松田三郎, 川上 勝, 森 茂栄一, 宇野 攻, 武田 寛 : 心収縮力, 心律動におよぼす Dobutamine と数種, Catecholamine の作用比較. 日薬理誌 73: 501~516, 1977.
- 24) Vatner, S. F., McRitchie, R. J., Braunwald, E. : Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 53: 1265~1273, 1974.

Comparative effects of dopamine and dobutamine on halothane depressed myocardium.

Osamu Kemmotsu and Ryo Tanaka

Department of Anesthesiology, Kitasato University School of
Medicine, Sagamihara, Kanagawa 228

Comparative effects of dopamine and dobutamine on halothane-induced depression of myocardial contractility were studied by isotonic and isometric contractions in isolated cat papillary muscles. Depressed contractility shown by decreases in V_{max} (maximal velocity of shortening) and F_m (maximal developed force) by administration of halothane was improved to the control level with dopamine 10^{-6} M or dobutamine 6×10^{-7} M.

Results of the present study indicate that both dopamine and dobutamine may be useful in clinical anesthesia, when low cardiac output state is noted by the myocardial depressant effect of halothane. Because the negative inotropic effect of halothane can be counteracted by the positive inotropic effect of dopamine or dobutamine.

Key words: dopamine, dobutamine, halothane-depressed myocardium.