

原 著

グルカゴンの陽性変時作用ならびに
陽性変導作用に関する治験報告

豊嶋英明* 山川隆司* 住川正明*
石川雄一* 小沢俊* 松久茂久雄*
大江透* 中山龍*

グルカゴンは、心臓に対し陽性変力作用のみならず、陽性変時作用ならびに陽性変導作用をもっていることが、動物実験により明らかにされている¹⁻⁵⁾。これらの作用のうち、陽性変力作用の臨床効果に関しては、心不全患者に投与した場合の結果から、有効性が認められている⁶⁾。われわれは、他の二つの作用につき、臨床効果を検討する目的で、グルカゴンを、不整脈患者に使用し、洞

結節自動能回復時間および房室興奮伝導時間に対する効果を観察した。

対象ならびに方法

対象は、不整脈を有する5名の患者で、その内訳は、表1に示した。3名は、病的洞結節症候群（以下SSSと略す）を有し、2名は、Ⅱ度ないしⅢ度の房室ブロックを有していた。

表 1.

症 例	年 齢	性	診 断	グルカゴン投与量 mg/kg/hr
1. T. N.	73	M	Ⅱ度房室ブロック、完全左脚ブロック 高血圧症	0.1, 0.3
2. M. S.	60	F	Ⅱ度（ときにⅢ度）房室ブロック 高脂血症	0.1
3. N. S.	73	M	病的洞結節症候群 陳旧性肺結核	0.1, 0.3
4. K. K.	50	M	病的洞結節症候群 下大静脈欠損、奇静脈-上大静脈結合	0.1
5. K. H.	65	F	病的洞結節症候群 陳旧性脳梗塞	0.1

SSS を有する患者に対しては、グルカゴン投与前ならびに投与中に、overdrive suppression test を施行し、グルカゴンの洞結節自動能回復時間に及ぼす影響を観察した。このテストで、心房刺激に用いられた刺激頻度は、毎分60回から毎分

210回までの範囲であり、低頻度刺激から、高頻度刺激へと段階的に、頻度を変えて検査を行った。なお、刺激時間は、各段階において30秒ずつであり、30秒間無刺激状態に放置した後、つぎの段階の刺激頻度へと移った。検査中の心電図は、紙送り速度 5 cm/sec で記録した。

*国立循環器病センター内科

観察結果の再現性をみる目的で、3名ともグルカゴン投与前、投与中ともに上記の一連の検査を、2度ずつ繰り返し行った。

房室ブロックを有する患者では、ヒス束心電図の記録を、グルカゴン投与前と投与中に行い、グルカゴンの房室伝導時間に対する影響を、心房ヒス束時間（以下 A-H 時間と略す）または刺激ヒス束時間（以下 St-H 時間と略す）を、指標として観察した。ヒス束心電図の記録は、紙送り速度 10cm/sec で行った。

グルカゴンの投与量は、各症例とも、0.1mg/kg/hr であり、5 mg のグルカゴンを、50ml の生理食塩水に希釈溶解して、点滴静注した。グル

カゴンの効果は、投与開始後15分から30分までのあいだに、えられた上記各テストの結果から判定した。一部の患者においては、薬効の投与量に対する依存性をみるために、さらに 0.3mg/kg/hr の投与を行い、その効果を観察した。

なお、グルカゴン投与前と投与開始後15分から30分までのあいだに採血を行い、ブドウ糖、遊離脂酸、ならびにグルカゴンの血中濃度を測定し、グルカゴンのこれらに対する影響も観察した。

結 果

グルカゴンが、自動能回復時間に及ぼす影響を、表 2, 3, 4 に示した。各症例とも、グルカゴン

表 2. 自動能回復時間 1

刺激頻度 回/分	症 例 3				症 例 4				症 例 5			
	コントロール		G投与中		コントロール		G投与中		コントロール		G投与中	
	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2
60									3.4	3.1	1.7	2.7
80	1.5	1.5	1.4	*1.3	2.6	3.9	3.0	1.4	3.3	3.3	1.8	2.9
100	1.6	1.6	1.5	1.6	2.8	3.9	3.4	1.3	1.6	1.6	*1.4	*1.9
120	1.6	1.9	1.7	1.7	1.1	1.2	1.2	1.2	1.5	1.4	*1.4	1.4
140					1.1	1.4	1.1	1.1	1.2	*1.7	*1.4	*1.4
150	1.6	1.8	1.5	1.5								
160					1.4	1.5	*1.3	1.4	*1.5	*1.6	*1.3	*1.2
165	1.2	1.3	1.2	1.2								
170		1.1	1.0	1.1								
180	1.4	1.3	1.0	1.1	1.5	1.7	1.3	1.3	*1.7	*1.7	*1.3	*1.4
210	3.0	3.1	2.9	2.5								

表 3. 自動能回復時間 2

刺激頻度 回/分	症 例 3				症 例 4				症 例 5			
	コントロール		G投与中		コントロール		G投与中		コントロール		G投与中	
	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2
60									3.2	4.0	1.6	2.4
80	1.1	1.2	1.1	1.2	2.0	3.1	2.2	3.2	2.9	3.1	1.8	2.4
100	1.1	1.1	1.0	1.1	2.2	2.2	2.3	3.5	*1.9	1.9	*1.6	*2.5
120	1.1	1.3	1.1	1.2	1.3	1.3	3.3	1.3	1.9	1.8	*1.5	*1.7
140					1.1	*1.9	1.2	1.2	*1.7	*2.1	*1.6	1.5
150	1.2	1.1	1.1	1.1								
160					3.3	3.1	*1.5	2.1	*2.1	2.1	*1.4	*1.4
165	1.0	0.9	0.9	0.9								
170		0.9	0.9	0.8								
180	1.1	1.1	0.8	0.8	3.1		1.4	1.3	*2.5	2.4	*1.7	*1.7
210	1.0	1.1	1.0	1.0								

G : グルカゴン

表 4. 自動能回復時間 3

刺激頻度 回/分	症例 3				症例 4				症例 5			
	コントロール		G投与中		コントロール		G投与中		コントロール		G投与中	
	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2	井1	井2
60									1.8	1.9	1.6	3.7
80	0.9	1.1	1.0	0.9	2.2	2.8	2.4		1.8	1.9	1.6	1.9
100	1.0	1.0	1.0	0.9	2.2	2.4	2.4	2.6	*2.5	2.3	*1.7	2.1
120	1.0	1.1	1.0	1.0	2.7	2.9	1.0	3.6	6.1	2.2	*1.9	2.3
140					*2.0	2.5	3.0	3.1	2.3	3.0	*1.9	1.9
150	1.0	1.2	1.0	1.0								
160					2.4	2.3	*1.7	2.5	3.2	6.3	*2.0	*2.0
165	0.9	0.9	0.8	0.8								
170		0.8	0.8	0.8								
180	0.9	0.9	0.8	0.7	2.3		1.7	1.7	3.2	3.2	*2.1	*2.4
210	1.0	1.1	0.8	0.8								

投与前と投与中にとられた、おのおの2回の測定結果が示されている。

表2は、高頻度刺激の最後の刺激によって、生じたP波から、刺激を切った後、最初に出現したP波までの時間（自動能回復時間1と称し、これをART1と略す）を示す。なお、この測定にさいし、とくに洞結節自動のみに、こだわらず血液の拍出に有効な拍動に注目したので、上室性異所性自動とみなされる拍動も、測定の対象とした。この上室性自動による拍動については、測定結果に※印を付した。

症例3では、グルカゴン投与により、自動能回復時間は影響を受けなかった。症例4と5においては、グルカゴン投与前では、毎分60回から80回までの比較的low頻度の刺激で、最高3.9秒および3.4秒に達する自動能回復時間の延長が認められた。グルカゴン投与により、これら症例では2回の測定のうち、少なくとも一方では自動能回復時間は、1.3秒と1.7秒に短縮した。また、グルカゴン投与により、自動能回復時が延長することは、3症例すべてにおいて認められなかった。

表3は、高頻度刺激を切った後に出現した、第一自動拍動から第二自動拍動が出現するまでの時間、すなわち、自動能回復時間2（ART2と略す）を示す。症例3では、ART1はART2と同様、グルカゴン投与によりほとんど影響されなかった。症例4では、毎分160回ならびに180回の刺激により、グルカゴン投与前では、ART2は3.1

秒ないし3.3秒と長かったが、グルカゴン投与により、1秒ないし1.8秒の短縮を示した。症例5では、毎分60回ならびに80回のlow頻度刺激時と、毎分160回ならびに180回の高頻度刺激時に、ART2は最高4秒ならびに2.5秒と長かった。グルカゴン投与により、最高値でも2.5秒ならびに1.7秒とおのおの1.6秒、0.8秒の短縮を示した。

表4は、刺激中止後の第2番目の自動心拍から第3番目の自動心拍が出現するまでの時間、すなわち、自動能回復時間3（ART3と略す）を示す。全症例において、ART3はART1ならびにART2ほど、明らかな短縮を示さなかった。なお、症例4と5においては、上室性異所性自動の出現する頻度が、グルカゴン投与により増加する傾向が認められた。

この、3症例においてグルカゴンの房室伝導に及ぼす影響をみる目的で、心房を刺激した時点とQRS群の開始時点の間隔（St-Q時間）を測定し、グルカゴン投与前、投与中で、おのおの2回ずつえられた測定値の平均値を、表5に示した。各症例とも、グルカゴン投与前で、Wenckebach型房室ブロックを生じた刺激頻度において、グルカゴン投与中では、1対1の房室伝導が認められた。症例4と5では、グルカゴン投与前にくらべ、投与中ではSt-Q時間が、最大20~70msec短縮したことから、房室伝導が促進されること、が示唆された。

なお、グルカゴン投与中に本テスト施行中、あ

表 5. Mean St-Q interval

刺激頻度 回/分	症例 3		症例 4		症例 5	
	コントロール	G投与中	コントロール	G投与中	コントロール	G投与中
60					260	230
80	180	175	215	215	340	270
100	190	190	235	235	390	340
120	200	200	260	245	400	380
140			280	260	W	380
150	220	215				
160			W	290	M II	M II
165	235	225				
170	230	225	W	W	M II	M II
180	W	240				
210	M II	M II				

W: Wenckebach 型房室ブロック M II: Mobitz II 型房室ブロック G: グルカゴン

表 6.

	自動拍動		右房ペーシング下の A-H時間	
	H R	A-H時間	90/分	95/分
コントロール	80	120	150	140
グルカゴン投与 5分後	73	120		
(0.1mg/kg/hr) 10分後	83	125	150	II°AVブロック
15分後	77	135		
グルカゴン投与 5分後	81	135		
(0.3mg/kg/hr) 10分後	92	130	—	130

るいは終了後に、嘔気が出現した。症例3では、0.3mg/kg/hrの投与開始後3分で、症例4と5では、0.1mg/kg/hr開始後約30分で嘔気が出現した。

症例1において、グルカゴン投与前、投与中に記録したヒス束心電図の測定結果を、表6に示した。投与前において、心拍数は毎分80であり、A-H時間は120msecであった。0.1mg/kg/hrのグルカゴン投与下で、投与開始後15分まで観察したが、心拍数は、毎分73から83までのあいだにあり、心拍数の著しい増加は認められなかった。しかしグルカゴン投与により、A-H時間は約15msecの延長を示した。0.3mg/kg/hrのグルカゴン投与により、10分後には心拍数は、毎分92まで増加したが、この直後、突然患者は嘔気を訴え、嘔吐をしたため、グルカゴンの投与は中止した。0.1mg/kg/hrの投与下で、毎分90ならびに95の頻度の右房ペーシングを行った結果、前者の場合には、

A-H時間の変化は認められなかったが、後者の場合には、投与開始後10分でII度のA-Hブロックが生じた。

図1に、症例2から記録されるヒス束心電図の測定結果を示した。基本周期750msecにおける右房ペーシングの第8刺激(S₁)の後に、同じ刺激電極から早期刺激(S₂)を加え、その刺激によって、生じた興奮の房室結節内伝導時間(A₂H₂)を測定した。A₂H₂をS₁によって生じた心房興奮(A₁)と、S₂によって生じた心房興奮(A₂)のあいだの、時間間隔(A₁A₂)に対してプロットした。

グルカゴン投与前においては、黒丸で示したごとく、房室結節の有効不応期は290msecであったが、グルカゴン投与により250msecに短縮した。また、房室結節内伝導時間(A₂H₂)も、約350msecから300msecまでのあいだのA₁A₂では、グルカゴン投与中では、投与前にくらべ約

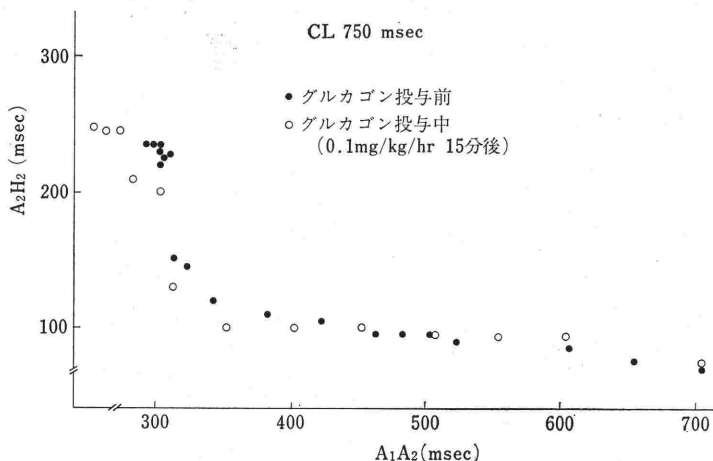


図 1.

30msec の短縮が生じた。これら所見は、房室結節における伝導性の改善を意味した。この患者も、グルカゴン投与開始後約30分で嘔気、嘔吐を生じた。

図 2 は、グルカゴン投与後におけるブドウ糖、遊離脂酸およびグルカゴンの血中濃度を示す。図中、M₁ は 0.1mg/kg/hr のグルカゴン投与開始後 15 分における値、M₂ は 0.3mg/kg/hr のグルカゴン投与開始後 3 分以内の値を示す。

ブドウ糖は、同図左端に示したごとく 5 例中、4 例において、グルカゴン投与により増加する傾向を示した。遊離脂酸は、同図中央に示したごとく、5 例中、4 例においてグルカゴン投与により低下する傾向を示し、1 例では、著しい減少が認められた。グルカゴンの濃度は、図 2 右端に示したごとく、4 例において測定されたが、0.1/mg/kg/hr のグルカゴンを 15 分間投与した時点で、4 例全例において著しい増加が認められた。

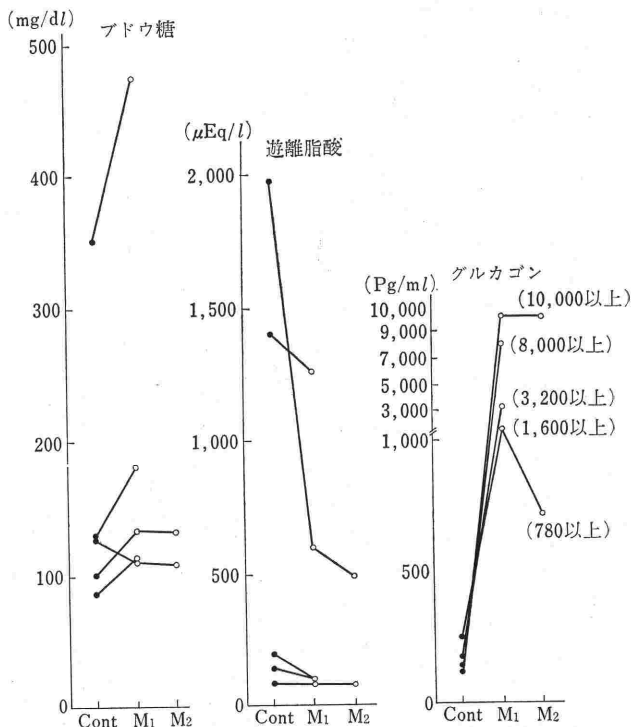


図 2.

考 察

グルカゴンには、陽性変時作用があり、洞結節および房室結節の自動能を高めることは、動物実験により確かめられている^{4,7,8}。さらに、Whit-sitt ら³、Steiner ら⁵は、プロプラノロールにより抑えられていた房室伝導が、グルカゴン投与に

より改善されることを認めた。橋本ら⁹も、交叉環流を施したイヌの摘出洞房結節標本ならびに房室結節標本に、グルカゴンを使用し、房室伝導時間の短縮は、洞調律の促進よりも著しかったと述べている。一方、I 度または II 度の房室ブロックあるいは心室細動を有する患者に、グルカゴン 5

mg を1回静注法で使用し、房室伝導は、何ら影響を受けなかったという報告¹⁰⁾もある。

今回、不整脈を有する患者を対象として、グルカゴンを投与したわれわれの臨床成績において、1症例では、房室結節の伝導は抑制された。しかし、残り4症例においては、Wenckebach型ブロックの消失、St-Q時間とA-H時間の短縮から房室結節における伝導の改善を、示唆する所見が認められた。

Overdrive suppression test を施行し、自動能回復時間を観察しえた3例のSSS患者のうち、2例においては、2回の測定のうち、少なくとも1回において自動能回復時間の短縮が認められた。

以上の結果から、グルカゴンは病的な心臓においても、房室伝導に対する陽性変導作用あるいは陽性変時作用を発揮すると考えられる。心不全にさいし、強心配糖体の使用により、著しい徐脈あるいは房室伝導障害が、ひき起こされることが予期される場合とか、ひき起こされてしまった場合、グルカゴンは、強心配糖体に代わるものとして、その効果が期待できよう。

しかし、今回の使用経験では、全例において嘔気が出現し、2例において嘔吐が認められた。幸い、この副作用は、薬剤の投与を中止することにより速やかに消失した。われわれの用いた投与量は、0.1mg/kg/hr と 0.3mg/kg/hrであった。後者は、効果の薬剤使用量に対する依存性を調べるため用いた量であるため、通常の使用量に比して多いので、副作用の出現は、やむをえないところであろう。しかし、前者は、とくに大量とはみなされない量であるので、この副作用の出現は、グルカゴンの臨床的使用を、むずかしくすることは否めない。今回は、副作用が出現したため、薬剤の投与量に対する依存性は、調べられなかったが、この評価も兼ねて、副作用の生じない量の投与下における変時作用、変導作用を検討する必要がある。

ところで、遊離脂酸は、グルカゴン投与により血中で増加するといわれている¹¹⁾。しかし、われわれの5例の観察においては、減少する傾向が認められた。最近、血中遊離脂酸の増加と心室性不整脈の出現が、関連しているという報告¹²⁾もあるため、遊離脂酸の動向は興味深い。この点に関し

ては、基礎的な研究と同時に症例を増して詳細な検討が必要であろう。

文 献

- 1) Lucchesi, B. R.: Cardiac Actions of glucagon. *Circ. Res.* 22: 777~787, 1968.
- 2) Glick, G., Parmley, W. W., Wechsler, A. S. and Sonnenblick, E. H.: Glucagon: Its enhancement of Cardiac performance in cat and dog and persistence of its inotropic action despite beta-receptor blockade with propranolol. *Circ. Res.* 22: 789~799, 1968.
- 3) Whitsitt, L. S. and Lucchesi, B. R.: Effects of beta-receptor blockade on glucagon on the atrioventricular transmission system in the dog. *Circ. Res.* 23: 585~595, 1968.
- 4) Lucchesi, B. R., Stutz, D. and Winfield, R.: Glucagon: Its enhancement of atrioventricular nodal pacemaker activity and failure to increase ventricular automaticity in dogs. *Circ. Res.* 25: 183~190, 1969.
- 5) Steiner, C., Wit, A. L. and Damato, A. N.: Effects of glucagon on atrioventricular automaticity. *Circ. Res.* 24: 167~177, 1969.
- 6) Brogan, E., Kozonis, M. C. and Ovrey, D. C.: Glucagon therapy in heart failure. *Lancet* 1: 482~484, 1969.
- 7) Puri, P. S. and Bing, R. J.: Effects of glucagon on myocardial contractility and hemodynamics in acute experimental myocardial infarction. Basis for its possible use in cardiogenic shock. *Am. Heart J.* 78: 660~668, 1969.
- 8) Katz, R. L., Hinds, L., Mills, C. J. and Schillingford, J. P.: Glucagon: Cardiac stimulation without arrhythmias. *Br. J. Anaesth.* 41: 574~578, 1969.
- 9) 橋本虎六, 平 則夫, 飯島俊彦, 木村智彦, 元村 成: グルカゴンの心臓作用について. *心 臓* 6: 1663~1670, 1974.
- 10) Nishimura, A., Fortner, R. B. and William, J. F. Jr.: Effects of glucagon on automaticity, threshold for stimulation and junctional conduction in patients with impaired impulse formation or conduction. *Am. Heart J.* 84: 359, 1972.
- 11) Lucchesi, B. R.: Inotropic agents and drugs used to support the failing heart. p. 337~375, in *Cardiovascular Pharmacology*, ed. by Antonaccio, M. J., Raven Press, New York, 1977.
- 12) 小沢高将, 杉山 理, 鈴木章八, 加藤忠之: 心筋ミトコンドリアの機能障害と不整脈の発生の関連性について. *日循環* 43: 82, 1979. (Suppl.)