

原 著

代謝性アシドーシスにおけるドパミン、
ドブタミンの心筋収縮性に及ぼす効果

劔物 修* 田中 亮*

要 旨

ネコの摘出右室乳頭筋標本を用い、ドブタミン、ドパミンの心筋に対する直接的効果を正常状態 (pH=7.40) および代謝性アシドーシス状態 (pH=7.00) において比較検討した。等張性収縮と等尺性収縮を観察し、最大短縮速度 (Vmax)、最大発生張力 (Fm)、最大張力発生速度 (maximal dF/dt) につき両薬物の 10^{-7} M から 10^{-4} M までの7段階の濃度で比較した。両薬物とも正常状態およびアシドーシス状態において量依存性の陽性変力効果が認められた。アシドーシスでの効果が正常状態に比較して軽度であった。アシドーシス自体で抑制される心筋収縮性はドパミン 5×10^{-7} M、ドブタミン 3×10^{-7} M で拮抗された。アシドーシスでの両薬物の陽性変力効果は十分期待されるが、アシドーシスの補正も重要であることが示唆された。

はじめに

代謝性アシドーシスはそれ自体心筋収縮性を抑制するし、カテコールアミンに対する心筋の反応性を減少させるとされている¹⁻³⁾。アシドーシスを伴うショック患者にカテコールアミンを使用する場合には、まずアシドーシスを補正することが重要と考えられている。ドパミン、ドブタミンは各種のショック時に、これらの薬物が有する正の変力効果を期待して使用されている⁴⁻¹⁰⁾。しかし

ながら、代謝性アシドーシス状態のもとでの心筋収縮性に及ぼす直接的効果を比較した報告はない。そこで、ネコの摘出右室乳頭筋標本を用い、正常状態と代謝性アシドーシス状態での両薬物の心筋収縮性に及ぼす影響を比較検討した。

1. 実験方法

ネコをペントバルビタール 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きているので¹¹⁾、ここでは要点のみにとどめる。摘出心筋標本を 95%O₂-5%CO₂ 混合ガスで持続的に通気され、37℃に維持されている Krebs-Henseleit 溶液 100ml の muscle bath 中に懸垂固定した。摘出心筋の両端をそれぞれ等張性および等尺性圧トランスジューサーに接続し、双極電極を用いての電気的刺激により発生する等張性収縮 (短縮) および等尺性収縮 (張力)、同時にそれぞれの一次微分 dl/dt, dF/dt を熱ペン記録用紙に 100mm/sec の速度で記録した。摘出心筋の初期長は最大の等張性収縮高をえる点 (Lmax) で固定し、実験中は一定に保持した。最小前負荷時の最大短縮速度 (dl/dt の最大値, 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) について検討した。摘出心筋を以下の4群に区分した。a) 正常状態 (pH:7.40) におけるドパミン群、b) アシドーシス (pH:7.00)

*北里大学医学部麻酔科

におけるドパミン群, c) 正常状態におけるドパミン群, d) アンドーシスにおけるドブタミン群, である. ドパミン, ドブタミンはそれぞれ $10^{-7}M$, $3 \times 10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $3 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $3 \times 10^{-5}M$, $10^{-4}M$ の7段階の濃度について検討した. 実験的代謝性アンドーシスは Krebs-Henseleit 溶液に $95\%O_2-5\%CO_2$ 混合ガスを30分間持続的に通気の後, IN-HCl を添加することで pH:7.00 になるように作成した. 成績はすべて平均値 \pm SEM で表現し, 成績の統計学的処置は t 検定により行い, $p < 0.05$ を推計学的に有意なものと判定した.

2. 実験結果

使用した右室乳頭筋標本は各群7個ずつの計28個である. 静止筋長および cross-sectional area は各群間に差異に差異を認めなく, 平均は7.2 \pm 1.4mm, $1.23 \pm 0.27mm^2$ であった.

正常状態におけるドパミン, ドブタミンの V_{max} , Fm, maximal dF/dt に及ぼす効果は表1にまとめたとおり, ドパミンでは $3 \times 10^{-7}M$ ない

し $10^{-6}M$ から, ドブタミンでは $3 \times 10^{-7}M$ から, それぞれ量依存性の効果が認められる. 代謝性アンドーシスにおける両薬物の V_{max} , Fm, maximal dF/dt に及ぼす効果は表2に示すように, ドパミンでは $10^{-6}M$ から, ドブタミンでは $3 \times 10^{-7}M$ からそれぞれ対照値に比較して有意の変化が認められる.

図1はドパミンの V_{max} に及ぼす効果を正常とアンドーシスの両状態で比較したものである. 正常状態では $10^{-6}M-32\%$, $10^{-5}M-112\%$, $10^{-4}M-160\%$ とそれぞれ V_{max} の亢進をみる. アンドーシスでは $10^{-6}M-22\%$, $10^{-5}M-97\%$, $10^{-4}M-131\%$ の亢進である. いずれの濃度で比較してもアンドーシス状態での V_{max} の亢進は正常状態の場合に比較して小さいことがわかる. 図2はドブタミンの V_{max} に及ぼす効果を両状態について比較したものである. 正常では $10^{-6}M-40\%$, $10^{-5}M-100\%$, $10^{-4}M-180\%$, アンドーシスでは $10^{-6}M-27\%$, $10^{-5}M-80\%$, $10^{-4}M-147\%$ と, いずれの濃度においてもアンドーシスでの V_{max} の亢進は正常の場合よりも小さいことを示している.

表1. Effects of dopamine and dobutamine on V_{max} , Fm and maximal dF/dt at normal state (pH=7.40).

	V_{max} (ML/sec)	Fm (g/mm ²)	maximal dF/dt (g/mm ² /sec)
control	1.36 ± 0.07	4.32 ± 0.28	12.35 ± 1.02
dopamine			
$10^{-7}M$	1.39 ± 0.20	4.41 ± 0.21	12.72 ± 0.74
$3 \times 10^{-7}M$	$1.50 \pm 0.72^*$	4.54 ± 0.25	$13.38 \pm 1.03^*$
$10^{-6}M$	$1.80 \pm 0.32^*$	$5.18 \pm 0.23^*$	$14.82 \pm 1.52^*$
$3 \times 10^{-6}M$	$2.45 \pm 0.30^*$	$6.48 \pm 0.41^*$	$19.14 \pm 1.60^*$
$10^{-5}M$	$2.99 \pm 0.28^*$	$7.56 \pm 0.45^*$	$23.71 \pm 2.15^*$
$3 \times 10^{-5}M$	$3.22 \pm 0.31^*$	$8.38 \pm 0.50^*$	$25.94 \pm 3.01^*$
$10^{-4}M$	$3.54 \pm 0.37^*$	$8.55 \pm 0.42^*$	$28.40 \pm 2.62^*$
control	1.24 ± 0.08	4.27 ± 0.23	12.13 ± 0.85
dobutamine			
$10^{-7}M$	1.27 ± 0.14	4.48 ± 0.24	12.37 ± 0.40
$3 \times 10^{-7}M$	$1.44 \pm 0.13^*$	$5.00 \pm 0.35^*$	$14.31 \pm 1.17^*$
$10^{-6}M$	$1.74 \pm 0.15^*$	$5.55 \pm 0.53^*$	$16.98 \pm 1.82^*$
$3 \times 10^{-6}M$	$2.16 \pm 0.19^*$	$6.41 \pm 0.67^*$	$20.01 \pm 2.37^*$
$10^{-5}M$	$2.48 \pm 0.21^*$	$6.94 \pm 0.53^*$	$23.05 \pm 3.44^*$
$3 \times 10^{-5}M$	$2.98 \pm 0.23^*$	$7.81 \pm 0.57^*$	$26.08 \pm 4.21^*$
$10^{-4}M$	$3.47 \pm 0.18^*$	$9.18 \pm 0.58^*$	$29.35 \pm 3.89^*$
			(mean \pm SEM)

* significantly different compared to control value.

表 3. Effects of dopamine and dobutamine on Vmax, Fm and maximal dF/dt at metabolic acidosis (pH=7.00).

	Vmax (ML/sec)	Fm (g/mm ²)	maximal dF/dt (g/mm ² /sec)
control	1.12 ± 0.06	3.74 ± 0.33	10.46 ± 1.02
dopamine			
10 ⁻⁷ M	1.14 ± 0.08	3.78 ± 0.31	10.56 ± 0.97
3 × 10 ⁻⁷ M	1.16 ± 0.09	3.85 ± 0.41	10.67 ± 1.41
10 ⁻⁶ M	1.37 ± 0.12*	4.11 ± 0.43*	11.19 ± 1.35*
3 × 10 ⁻⁶ M	1.88 ± 0.15*	5.05 ± 0.62*	13.60 ± 1.27*
10 ⁻⁵ M	2.21 ± 0.17*	5.61 ± 0.57*	17.47 ± 1.72*
3 × 10 ⁻⁵ M	2.42 ± 0.21*	6.62 ± 0.56*	20.08 ± 1.80*
10 ⁻⁴ M	2.59 ± 0.19*	6.92 ± 0.60*	21.55 ± 1.92*
control	1.01 ± 0.05	3.55 ± 0.21	9.89 ± 1.05
dobutamine			
10 ⁻⁷ M	1.02 ± 0.07	3.62 ± 0.19	9.99 ± 1.12
3 × 10 ⁻⁷ M	1.09 ± 0.08*	3.80 ± 0.21*	10.53 ± 1.30*
10 ⁻⁶ M	1.27 ± 0.12*	4.08 ± 0.43*	12.36 ± 2.07*
3 × 10 ⁻⁶ M	1.52 ± 0.13*	4.62 ± 0.33*	14.04 ± 2.15*
10 ⁻⁵ M	1.82 ± 0.17*	5.15 ± 0.46*	16.81 ± 2.42*
3 × 10 ⁻⁵ M	2.12 ± 0.18*	5.93 ± 0.52*	19.78 ± 0.98*
10 ⁻⁴ M	2.47 ± 0.21*	6.75 ± 0.61*	21.76 ± 1.72*

* significantly different compared to control value.

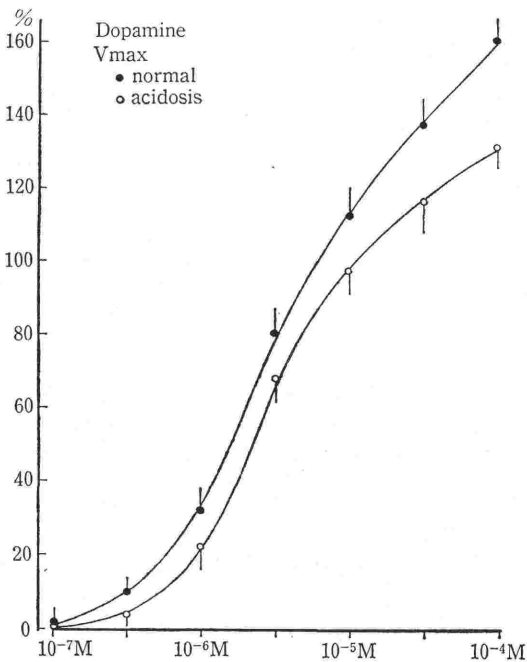


図 1. Percentage changes in Vmax by various concentrations of dopamine at normal state and metabolic acidosis.

Vertical bars indicate ± SEM.

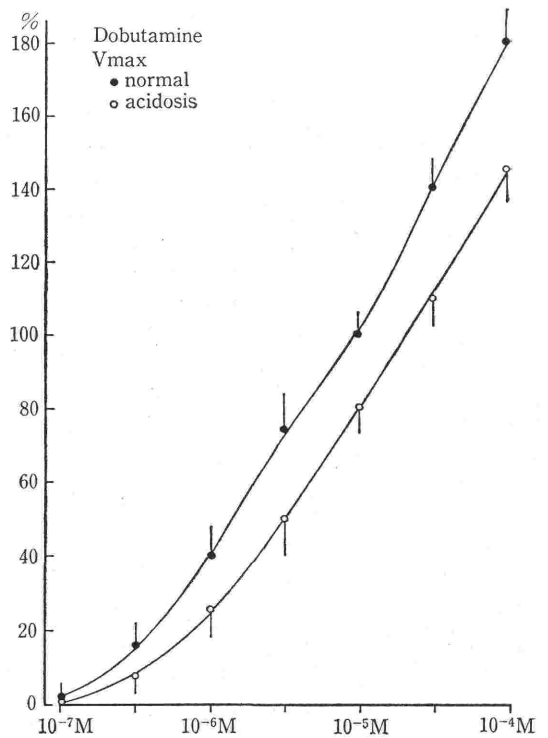


図 2. Percentage changes in Vmax by various concentrations of dobutamine at normal state and metabolic acidosis.

Vertical bars indicate ± SEM.

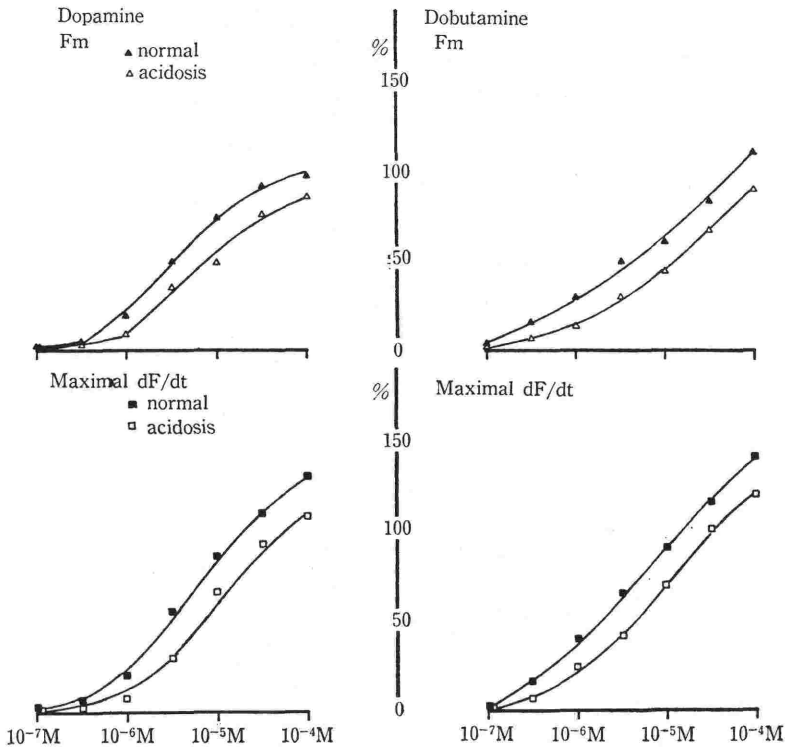


図 3. Percentage changes in Fm and maximal dF/dt at various concentrations of dopamine (left panel) and dobutamine (right panel) at normal state and metabolic acidosis.

Fm, maximal dF/dt に対するドパミン, ドブタミンの効果を正常状態, アシドーシス状態で比較した場合にも, Vmax に対すると同様の傾向を示している (図 3).

3. 考 案

今回の成績はドパミン, ドブタミンが正常状態のみならずアシドーシス状態においても量依存性の陽性変力効果を有していることを示している。正常状態における効果は先に報告した成績と一致している¹²⁾。本研究では muscle bath 溶液中の H⁺ を増すことで pH を 7.00 にしており, PCO₂ は一定 (37.2 ± 2.5) に保持されているので, 代謝性アシドーシスと考えて良い。代謝性アシドーシスにおいては心筋収縮性が抑制されるとされている¹⁻³⁾。等張性収縮 (短縮) についての報告はないが, 等尺性収縮 (張力) に関してはヒトの左室筋で Fm 21%, maximal dF/dt 19% の抑制を認めている²⁾。今回の成績では Vmax 18%, Fm 15%, maximal dF/dt 17% の抑制が観察されている

(表 1, 2 参照)。アシドーシスにおける収縮性抑制に関しては必ずしも意見の一致をみないが, ① H⁺ による心筋の ATP 変換障害, ② Ca⁺⁺ と心筋収縮蛋白との相互作用の抑制, ③ 細胞内 K⁺ の漏出, などが考えられる。アシドーシスにおける心筋収縮性の低下が細胞内の酸塩基平衡に密接に関与していることは, ウサギの心肺標本を用いた実験によりある程度明らかにされている³⁾。これによると心筋細胞内への HCO₃⁻ の移動, 逆にいえば H⁺ の細胞外から細胞内への移行, は速やかであり, その移動量は 21.2mM/L になり, このうちの 68% は細胞内由来であるとしている。H⁺ は CO₂ に比較して細胞膜を通過しにくいので, 代謝性アシドーシスにおけるよりも呼吸性アシドーシスでの心筋収縮性の低下が迅速に生じ, 程度も大きいと考えられている。しかしながら, H⁺ も相当速やかに細胞膜を通過して細胞内に変化を及ぼし³⁾, 呼吸性であっても代謝性であっても pH の変化により同程度の心筋収縮性は抑制されるとする成績もある²⁾。

アシドーシス (pH=7.00) におけるドパミン、ドブタミンの陽性変力効果は正常状態 (pH=7.40) の場合に比較して軽度である (図 1, 2, 3, 参照). これはエピネフィリン, ノルエピネフィリン, イソプロテレノールについて知られているように, カテコールアミンの心筋に対する反応性がアシドーシスでは減弱されるとする成績と一致する¹³⁾.

代謝性アシドーシスにおける V_{max} の低下に対して, 図 1, 2 の量依存曲線から求めると, ドパミン $5 \times 10^{-7} M$, ドブタミン $3 \times 10^{-7} M$ がそれぞれ拮抗的に作用し, 正常状態の対照値に回復することがわかる. 摘出心筋標本からえられた成績をそのままヒトの臨床にあてはめることには問題はあるが, 分子量から計算すると, ドパミン $95 \mu g/L$, ドブタミン $101 \mu g/L$ となり, 今仮に体重 $50 kg$, 循環血流量 $4 l$ とするとドパミン $7.6 \mu g/kg$, ドブタミン $8.1 \mu g/kg$ を静脈投与した場合の濃度に相当する. 代謝性アシドーシスによる心筋収縮性の抑制に拮抗する投与量は両薬物で差異がないことを意味している.

生体での代謝性アシドーシスではドブタミンに比してドパミンの効果は少ないとする報告がある¹⁴⁾. ドパミンの有する α -作用とドパミンにより増加する内因性カテコールアミンの α -作用により, 末梢血管抵抗が増加するために心への後負荷が増強し, 心拍出量が減少すると説明している. アシドーシスにより内因性カテコールアミンの遊離が減少することで, ドパミンの効果が正常時に比較して軽度となる可能性もある¹⁵⁾. いずれにせよ, この生体におけるアシドーシスでのドパミン, ドブタミンの差異は摘出心筋標本を用いた成績ではみられなかった. 今回の成績では, pH が 7.00 程度の代謝性アシドーシスでは, ドパミン, ドブタミンの有する陽性変力効果は十分期待できるといえる. しかしながら, pH が 7.40 の場合の方が反応性は高いので, アシドーシスの補正も重要である.

結 語

ドパミン, ドブタミンは正常状態およびアシドーシス状態において, 量依存性の陽性変力効果を示す. アシドーシスにおける効果は正常の場合よ

りも軽度である. アシドーシス自体による心筋収縮性の低下に対しては, 両薬物とも同程度の量で拮抗的に作用する. アシドーシスを伴うショック患者での使用は合目的と考えられるが, アシドーシスの補正も重要であることが示唆される.

本論文の要旨は第 6 回ヨーロッパ麻酔学会 (1982. 9. ロンドン) にて発表した.

文 献

- 1) Wildenthal, K., Mierzwjak, DS., Myers, RW., Mitchell, JH.: Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am. J. Physiol.* **214**:1352~1359, 1968.
- 2) Cingolani, HE., Faulkner, SL., Mattiazzi, AR., Bender, HW., Graham, TP.: Depression of human myocardial contractility with "respiratory" and "metabolic" acidosis. *Surgery* **77**:427~432, 1975.
- 3) Gonzalez, NC., Clancy, RL.: Inotropic and intracellular acid-base changes during metabolic acidosis. *Am. J. Physiol.* **228**:1060~1064, 1975.
- 4) Tinker, JH., Tarhan, S., White, RD., Pluth, JR., Barnhorst, DA.: Dobutamine for inotropic support during emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* **44**:281~286, 1976.
- 5) Stoner, JD. III, Boeln, JL., Harrison, DC.: Comparison of dobutamine and dopamine in treatment of severe heart failure. *Br. Heart J.* **39**:536~539, 1977.
- 6) Loeb, HS., Bredakis, J., Gunar, RM.: Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation* **55**:375~381, 1977.
- 7) Ruitz, LE., Weil, MH., Carlson, R.: Treatment of circulatory shock with dopamine: Studies on survival. *JAMA* **242**:165~168, 1979.
- 8) Mueller H., Evans, R., Ayress, S.: Effect of dopamine on hemodynamics and myocardial metabolism in shock following acute myocardial infarction. *Circulation* **57**:361~365, 1978.
- 9) Sonnenblick, EH., Frishman, WH., LeJemtel, TM.: Dobutamine: A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *New Eng. J. Med.* **300**:17~22, 1979.
- 10) 藤田達士, 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.
- 11) 剣物 修: 各種吸入麻酔薬の心筋収縮性に及ぼす影響, 正常心筋に対する効果. *麻酔* **23**:402~413, 1974.
- 12) 剣物 修, 田中 亮: Halothane 抑制心筋に対する dopamine, dobutamine の効果. *循環制御* **2**:171

- ~177, 1981.
 13) 矢島通夫, 粕野繁雄, 久保田宗宏, 後藤康之, 古川幸道: 代謝性アシドーシスにおける dobutamine の循環動態に及ぼす影響. 麻酔 27:1425~1430, 1978.
 14) 小杉 功: 代謝性アシドーシス時のドパミンとド

- ブタミンの効果. 麻酔 31:713~720, 1982.
 15) Verbsuren, T.J., Janssens, W.J., Vanhonte, P.M.: Effects of moderate acidosis on adrenergic neurotransmission in canine saphenous vein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 206:105~114, 1978.

Comparative effects of dopamine and dobutamine on contractile state of myocardium in metabolic acidosis

Osamu Kemmotsu Ryo Tanaka

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

Key words: dopamine, dobutamine, contractile state, myocardium, metabolic acidosis

Metabolic acidosis decreases contractile performance of myocardium and responsiveness of heart to catecholamines. This may play an important role in treating patients in shock with metabolic acidosis. This study was designed to compare the effects of dopamine and dobutamine on the contractile state of isolated cat papillary muscles in normal state (pH=7.40) with those in experimentally produced metabolic acidosis (pH=7.00). Four equal group of muscles were studied (total 28 muscles): a) dopamine, b) dobutamine in normal state, c) dopamine, d) dobutamine in metabolic acidosis. Dopamine or dobutamine was added into bathing solution in 7 different molar concentrations: $10^{-7}M$, $3 \times 10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $3 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $3 \times 10^{-5}M$ and

$10^{-4}M$. Dose-dependent positive inotropic responses were assessed both in normal and metabolic acidosis. The per cent increases in V_{max} at $10^{-6}M$ were 32 in normal state and 22 in metabolic acidosis. At $10^{-6}M$ dobutamine, these values were 40 and 27, respectively. Changes in F_m and maximal dF/dt were similar to those observed with V_{max} . In the acidotic state, both dopamine and dobutamine produced less positive inotropism. However, these increases of contractile properties obtained at pH 7.00 were significant. Our data may imply that both dopamine and dobutamine can be used effectively in patients with metabolic acidosis and that correction of pH is vitally important in order to obtain the maximal efficacy in those patients.