

薬剤紹介

dipyridamole (Persantin®)

齋藤 隆雄*

歴史の古い薬である。1959年に冠血管拡張薬として登場し¹⁾、心筋への酸素供給改善の目的で広く用いられた。今もなお主要病院薬剤部の医薬品在庫リストには「冠拡張薬」のカテゴリーに分類され収載されていることが多い。20余年の歴史はジピリダモール【ペルサンチン®:dipyridamole:2,6-bis(diethanol amino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidine, 図1】の評価と用途を変えたように見える。ペルサンチンの商品名で親しまれたこの薬を単なる冠拡張薬ないし心筋血流増進薬と考えている人は今日では少ないと思うが、さりとて作用態度や臨床的位置づけが正確に理解されているかというところでもなさそうなので、現時点での著者の考え方をまとめてみた。

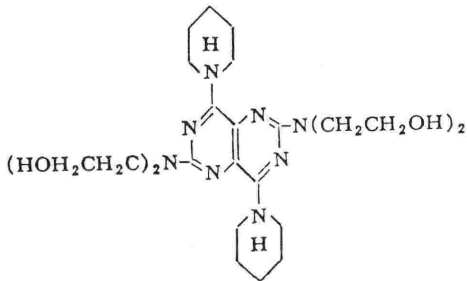


図1. dipyridamole の構造式

ジピリダモールは体循環系の抵抗血管を拡張させるが、冠血管ではとくに著しい。0.5~1.0mg/kg の静注で冠血管抵抗は1/3~1/4に低下する²⁾。著明な冠拡張作用があるにもかかわらず、この程度の投与量ではふつう大動脈圧の下降は軽微で、冠血流量は著明に増加する。心活動に著変なく、体血管抵抗もそれほど低下していない状態、つまり心筋酸素消費量があまり変化していない状態で冠血流量が3~4倍に増える結果、正常状態では10

~15vol%ある冠動静脈酸素含有量較差³⁾が一挙にその1/3~1/4に減少してしまうのである。酸素含有量4~6vol%というまっくらな冠静脈洞血がジピリダモール静注によって13~15vol%の混合静脈血なみの赤黒い血液に変わる現象はまことに劇的である

この作用は確かに冠血管拡張作用に違いないが、果たしてジピリダモールが「心筋虚血部」への血流を改善するのだろうかということになると議論がある。抵抗血管主体の冠拡張を起こし、冠血管の自動調節能を失わせる性質を持つジピリダモール⁴⁾は、たとえば狭窄などの機械的血流障害がある場合、むしろ盗流現象をひき起し虚血部への血流をむしろ減少させるかも知れないし、機械的な狭窄のない心臓でも心外膜から内膜へ向かって高い圧勾配を持つ心室壁内では流れやすい外層の心筋に過剰な血流が流れ、内層は血流が不足することになることも考えられる。心筋虚血のある患者にジピリダモールを投与しても、必ずしも愁訴が軽減せず、心電図所見も改善されない例がかなりあるという内科医達の経験はこの考え方を裏書きするように見える。

動物実験で前下降枝を一過性に閉塞した後解放して反応性充血を起こさせる一連のプロセスで左室壁内外層の血流配分を観察すると、ジピリダモールが役に立たないとばかりは思えない成績が得られる⁴⁾。マイクロスフェア法で内外層血流比(I/O比)を見ると、閉塞前はほぼ1.0であったI/O比は閉塞時には0.2程度に下降するがあらかじめジピリダモールを投与しておくともI/O比は0.5前後の水準を維持し、副血行からの血流供給が対照よりも増加していることを想像させる。反応性充血の極期にはI/O比は、1.5~2.0と逆転し、不足して

*徳島大学医学部麻酔学教室

いた内層への血流が借金を返す形で送り込まれるようになるが、ジピリダモール投与後には反応性充血時のI/O比が1.0以上に増加することはない。副血行路拡張も盗流現象も共に抵抗血管拡張という「盾」の両面と思われるが、結局プラス側に働くのかマイナス側に働くのかは軽々に断言し難い。

冠閉塞部末梢の心筋酸素分圧を測定して冠拡張薬とβ-blockerの作用を見た報告がある⁵⁾。ジピリダモールは虚血心筋のpO₂もpHも変化させなかったが、ニトログリセリンはpHを改善、プロプラノロールはpO₂もpHも共に上昇させたという。心筋組織内のpO₂を測定する電極の直径は文献⁵⁾の場合650μ、われわれが日常使用しているものでも100μである。1mm²の心筋断面に3,000~4,000本と言われる毛細管密度、4~8μの毛細管径、30μの細動脈、細静脈径を考えると、太い電極が検知するpO₂はどの部分のものになるのだろうか。周囲のいろいろなpO₂の平均的なものと考えればそれなりの価値はあるが、成績の解釈には慎重であってもよいと思う。実際に測定してみると冠洞血pO₂よりも心筋組織のpO₂はしばしば高値を示すが、これは太い電極が動脈側の高いpO₂の影響もかなり拾うためであろう。冠洞血なみのpO₂を心筋組織について報告している論文もあるが、較正に問題はないだろうか。

ジピリダモールの冠拡張作用の機序は心筋から冠循環に入るアデノシンの分解抑制⁶⁾ならびに赤血球内へのとり込み抑制⁷⁾が主要なもので、血管壁に作用してプロスタサイクリンを増量させる作用⁸⁾も関与する。一方、ジピリダモールは腎血管を収縮させるが、ATPの腎血管収縮作用と対比すると興味深いものがある。

ジピリダモールには血小板のphosphodiesteraseを抑制してcyclic AMPを蓄積させる結果、細胞

内Ca⁺⁺濃度が低下して血小板凝集が抑制されるという。最近では冠拡張作用と血液凝固抑制の両作用を考慮して、心筋梗塞の予防効果を主張する向きもあるが、果たして臨床的にどの程度の実効が得られるかは今後の検討にまたなければならぬと思われる。

文 献

- 1) Kadatz, R.: Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz 2,6-Bis (diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)pyrimidin. *Arzneim.-Forsch.* **9**: 39~45, 1959.
- 2) 斎藤隆雄, 岡崎亀義, 平野禎造ほか: ペルサンチンの麻酔への応用についての基礎的研究. *麻酔* **15**: 322~327, 1966.
- 3) 斎藤隆雄: 心筋虚血と静脈血, 斎藤隆雄編: 心筋虚血と麻酔. 克誠堂, 東京, 1979, 1~17頁.
- 4) 神山有史: ハロセン麻酔下における冠拡張薬, 抗狭心症薬の体・冠循環動態および冠急性閉塞時の心筋内血流分布に及ぼす影響. *麻酔* **30**: 127~140, 1981.
- 5) Shibano, T. and Abiko, Y.: Effects of nitroglycerin, dipyridamole and propranolol on myocardial pH and pO₂ during regional ischemia in the dog heart. *Arch. int. Pharmacodyn.* **264**: 274~289, 1983.
- 6) Klabunde, R. E.: Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *European J. Pharmacol.* **93**: 21~26, 1983.
- 7) Needleman, P. and Johnson, E. M., Jr.: Vasodilators and treatment of angina, In: Goodman Gilman, A., Goodman, L. S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*, ed. 6, Macmillan, New York, Toronto, London, 1980, p. 819~833.
- 8) Van de Velde, V. J. S., Bult, H., Weisenberger, H. and Herman, A. G.: Dipyridamole stimulates prostacyclin production in isolated rat aortic tissue. *Arch. int. Pharmacodyn.* **256**: 327~328, 1982.