

薬剤紹介

# アムリノンとミルリノンの強心作用

横田 祥\* 劔持 修\*

## 1. 諸 言

心筋に対する陽性変力効果を持ち、経口投与が可能で、強心配糖体でもカテコールアミンでもない薬物として、バイピリジン誘導体であるアムリノンとミルリノンが開発された<sup>1)</sup>。ミルリノンはアムリノンの類似構造(図1)をもち、薬理学的性状もよく似ているが、アムリノンの約30倍の強度である<sup>2)3)</sup>。これらバイピリジンの心筋に対する変力効果は動物の種差と年齢によって異なる<sup>3)</sup>。摘出心筋標本では発生張力、張力発生速度(+dF/dt)、張力弛緩速度(-dF/dt)が、アムリノンとミルリノンによって増加する<sup>3)</sup>。生体では経口的あるいは静脈内投与により種々の動物ではもとより心不全患者での有効性も示されている。また、多くの心血管作動薬との併用も有効であることが分ってきている。陽性変力効果に加えて、バイピリジンは強力な血管拡張作用があり、摘出血管<sup>7)</sup>や生体<sup>8)</sup>で証明されている。

バイピリジンの作用機序は完全には解明されて

はいないが、交感神経作動性アミンとは異なり、 $\alpha$  および  $\beta$ -アドレナリン受容体を刺激しないこと、ヒスタミンやプロスタグランジンの分泌もないことは知られている<sup>2)</sup>。さらに、バイピリジンは  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  を抑制しないという点で強心配糖体と異なっている。メチルキサンチンの心血管作用はホスホジエステラーゼの抑制による。バイピリジンもこの抑制作用を持つが、メチルキサンチンが三つのアイソザイム全てを抑制するのに対してアムリノンとミルリノンはホスホジエステラーゼⅢを特異的に抑制する点が特徴的である。メチルキサンチンとバイピリジンはともに心筋の cyclic AMP (cAMP) レベルを増加させる<sup>9)10)</sup>。バイピリジンの陽性変力効果にカルシウムは大きな役割をはたしている<sup>11)</sup>。

以下に最も新しい文献<sup>12)</sup> からアムリノンとミルリノンの強心作用について紹介する。

## 2. 血行動態への影響

麻酔を施した開胸していないイヌで、カテ先トランスジューサーとスワン・ガンツカテーテルにより血行動態を観察すると、アムリノン (1.0 mg/kg iv) とミルリノン (0.03 mg/kg iv) は左室 dP/dt max, 心拍出量, 心拍数を有意に増加させ、肺動脈の収縮期圧および拡張期圧を低下させた。全身血圧の有意な低下はなかった。

## 3. 心筋刺激頻度の影響

モルモットの乳頭筋をタイロード液中に懸垂し、刺激頻度を 0.25~3.0 Hz で変化させると、発生張力は刺激頻度に依存して変化した。1 Hz までは刺激頻度の増加に伴い張力も増加した。この張力は 2 Hz, 3 Hz ではしだいに減少した(図

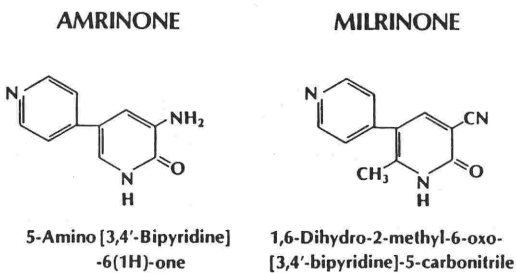


図1 アムリノンとミルリノンの化学構造

\*北海道大学医学部麻酔学教室

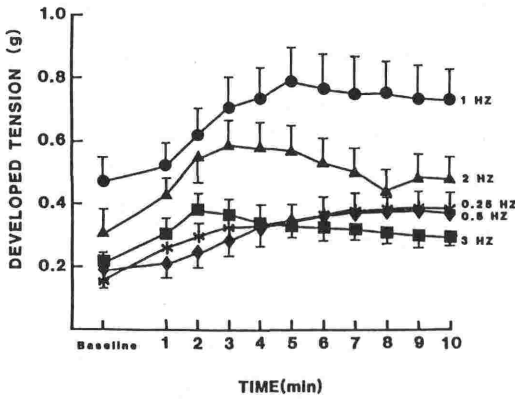


図2 モルモットの乳頭筋におけるミルリノン 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の陽性変力作用に対する刺激頻度の影響. 各刺激頻度で30分の平衡時間を取り, 発生張力が安定した後にミルリノンを加えて時間経過を観察 (平均値 $\pm$ SEM; n=8)<sup>12)</sup>.

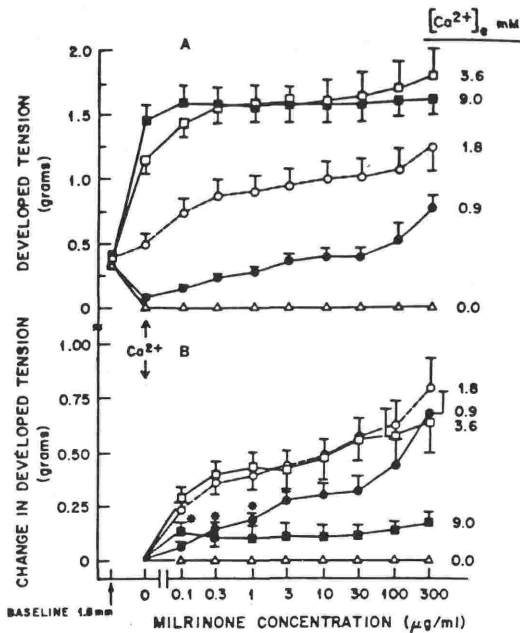


図3 モルモットの乳頭筋におけるミルリノンの陽性変力作用に対する細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の影響 (平均値 $\pm$ SEM; n=8 \* $p < 0.05$ )<sup>12)</sup>.

る張力の反応の大きさにも大いに関係している。刺激の頻度が多いほど張力発生を開始までに要する時間が短く, ミルリノンの最大効果も速く出現する。速い刺激では筋収縮活動のための  $\text{Ca}^{2+}$  の貯留は筋線維膜を通したスローチャンネルからの  $\text{Ca}^{2+}$  の流入に依存している。低い刺激頻度では  $\text{Ca}^{2+}$  の貯留はほとんど細胞内の再循環によっていと考えられる。したがって, ミルリノンは 0.25~1.0 Hz の間では筋線維膜を通した  $\text{Ca}^{2+}$  の流入を刺激頻度依存性に増加させると思われる, これより速い刺激 (2, 3 Hz) では収縮時間が短くなるために  $\text{Ca}^{2+}$  流入の時間も短くなり, ミルリノンの陽性変力効果も低下したと思われる。

#### 4. $\text{Ca}^{2+}$ の役割

パイピリジンの薬理学的作用に対する細胞外の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の役割をモルモットの乳頭筋を使用して検討した。乳頭筋の発生張力は  $\text{Ca}^{2+}$  が 0~9.0 mM の間で量依存性に増加した (図3)。細胞外に  $\text{Ca}^{2+}$  が全くない場合の心筋収縮は完全に静止し, ミルリノンを加えても心筋収縮を引き出すことはできない。0.9 mM の  $\text{Ca}^{2+}$  (正常タイロード液の1/2) では発生張力は有意に減少するが, 高濃度のミルリノンに対する張力の反応は影響を受けない。反対に, 3.6 mM  $\text{Ca}^{2+}$  は, 発生張力を有意に増加させるが, ミルリノンに対する反応は有意な変化を示さない。9.0 mM  $\text{Ca}^{2+}$  は発生張力を最大限に増加させるが, ミルリノンによって張力をさらに増加することはできない。これらと同様の成績はアムリノンに関して報告されている。

ミルリノンの陽性変力効果に関してスロー  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルの役割を検討するために高濃度  $\text{K}^{+}$  で脱分極した心筋組織を作成した。25 mM  $\text{K}^{+}$  でモルモットの乳頭筋は完全に静止するが, 静止までの時間は刺激頻度に依存していた。ミルリノンを 0.01~100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $5 \times 10^{-8}$ ~ $5 \times 10^{-4}$  M) 段階的に投与していくと, 静止していた乳頭筋の収縮を回復できる。この時の最大発生張力も刺激頻度に依存しており, 最も低い刺激頻度 (0.25 Hz) で最大であった。低い刺激頻度では開いた  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルより流入する  $\text{Ca}^{2+}$  の量も少ないので乳頭筋が静止するまでの時間も短くなると考えられる。一方, 速い刺激 (0.5~2.0 Hz) では筋線維膜

2). 刺激頻度は張力発生を開始までに要する時間, ピークに達する時間およびミルリノンに対す

を通過して  $Ca^{2+}$  が多く流入し、収縮が停止するまでに長い時間を要した。2 Hz 以上では収縮期の時間が短くなるので  $Ca^{2+}$  の流入は実質的に減少し、静止するまでの時間は短縮される。 $K^{+}$  により脱分極された乳頭筋に対するミルリノンの陽性変力効果は、筋が静止するまでに要した時間と逆相関を示すが、これは細胞内に貯留した  $Ca^{2+}$  の放出を増加させたためと思われる。

モルモットの乳頭筋を  $Ca^{2+}$  拮抗薬（ベラパミル、ニフェジピン、ニモジピン）の発生張力を90%ぐらい低下させる濃度で前処理しておく、ミルリノンの陽性変力効果は有意に減少した。これはミルリノンによってスロー  $Ca^{2+}$  チャンネルが活性化していることを示唆している。

筋線維膜にある  $Na^{+}$  と  $Ca^{2+}$  の両方向性交換機構の役割を検討する目的で、正常のタイロード液の1/2の  $Na^{+}$  (68 mM) 中に乳頭筋を浸すと発生張力は大きく増加し、ミルリノンによってさらに張力を増加することはできない。

$Na^{+}$  濃度を正常の3/4 (103 mM) とすると、やはり発生張力は増加し、ミルリノンによってさらに張力を増すことができた。したがって、ミルリノンの効果発現には  $Na^{+}$  が必要であり、 $Na^{+}$  と  $Ca^{2+}$  の交換機序がミルリノンによって活性化されるということが示唆される。

5. cAMP の役割

乳頭筋をアムリノン (30, 100, 300  $\mu\text{g/ml}$ ) に浸し、発生張力と cAMP レベルの時間的経過を検討した (図4)。30  $\mu\text{g/ml}$  のアムリノンでは発生張力は著明に増大するが、cAMP には影響はない。100  $\mu\text{g/ml}$  では、発生張力は2分以内に67±10%の増加を示すが、cAMP は2分以内では有意な変化がなく、4分後に有意な増加 (30%) を示した。300  $\mu\text{g/ml}$  では、発生張力は2, 4, 8, 16分で著明な増大を示し、4分後が最大であるが、cAMP は4, 8, 16分で有意な増加であり、時間経過とともに増加している。アムリノンの100  $\mu\text{g/ml}$  と300  $\mu\text{g/ml}$  を加えた場合に、張力のはじめ一次的に低下したのは溶剤として使用した乳酸のためである。30  $\mu\text{g/ml}$  のアムリノンではcAMP は増加せず、高濃度のアムリノンによるcAMP の増加は発生張力の増大に遅れており、ノルエピネフリンで示されるような、原因と結果の関係は示されなかった。

コリン性薬物であるカルバコールによってミルリノンの陽性変力効果は急速に減弱する。同様のことはイソプロテレノールでも観察されるが、ジキタリスではみられない。この抑制作用に対するcAMP と cGMP の関与についてはさらに詳しい検討が必要である。

6. 結 語

バイピリジンの陽性変力効果には複数の作用機

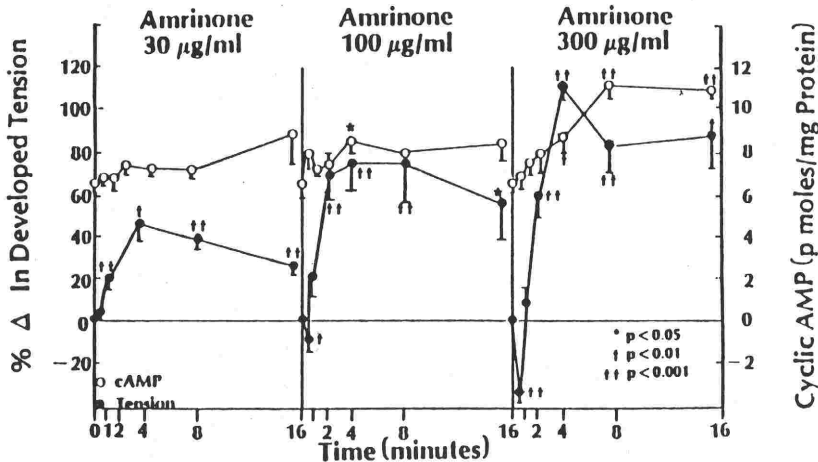


図4 モルモットの乳頭筋における発生張力と cAMP に対するアムリノンの影響 (平均値±SEM;n=7~8)<sup>12)</sup>.

序が関与している。ミルリノンの陽性変力効果はホスホジエステラーゼの抑制によるスロー Ca<sup>+</sup>チャンネルからの Ca<sup>+</sup>の流入の増加, Na<sup>+</sup>-Ca<sup>+</sup>の交換機序の活性化およびその他の機序によると考えられる。

文 献

- 1) Benotti, J. R., Grossman, W., Braunwald, E., et al: Hemodynamic assessment of amrinone: a new inotropic agent.: *N Engl J Med* 299:1373, 1978.
- 2) Alousi, A. A., Canter, J. M., Montenegro, M. J., et al: Cardiotonic activity of milrinone, a new and potent cardiac bipyridine, on the normal and failing heart of experimental animals.: *J Cardiovasc Pharmacol* 5:792, 1983.
- 3) Alousi, A. A., Stankus, G. P., Stuart, J. C., et al: Characterization of the cardiotonic effects of milrinone, a new and potent cardiac bipyridine, on isolated tissues from several animal species.: *J Cardiovasc Pharmacol* 5:804, 1983.
- 4) LeJemtel, T. H., Keung, E., Ribner, H. S., et al: Sustained beneficial effects of oral amrinone on cardiac and renal function in patients with severe congestive heart failure.: *Am J Cardiol* 45:123, 1980.
- 5) Sinoway, L. S., Maskin, C. S., Chadwick, B., et al: Long-term therapy with a new cardiotonic agent, Win 47203: drug-dependent improvement in cardiac performance and progression of the underlying disease.: *J Am Coll Cardiol* 2:327, 1983.
- 6) Klein, N. A., Siskind, S. J., Frishman, W. H., et al: Hemodynamic comparison of intravenous amrinone and dobutamine in patients with chronic congestive heart failure.: *Am J Cardiol* 48:170, 1981.
- 7) Grant, A. M., Harris, A. L., Aousi, A. A.: Actions of amrinone and milrinone in isolated rabbit renal artery.: *Fed Proc* 43:937, 1984.
- 8) Einzig, S., Rao, G. H., Pierpont, M. E., et al: Acute effects of amrinone on regional myocardial and systemic blood flow distribution in the dog.: *Can J Physiol Pharmacol* 60:811, 1982.
- 9) Endoh, M., Yamashita, S., Taira, N.: Positive inotropic effect of amrinone in relation to cyclic nucleotide metabolism in the canine ventricular muscle.: *J Pharmacol Exp Ther* 221:775, 1982.
- 10) Hayes, S. J., Bowling, N., Boder, G. B., et al: Molecular basis for the cardiovascular activities of amrinone and AR-L52.: *J Pharmacol Exp Ther* 230:124, 1984.
- 11) Morgan, J. P., Chesebro, J. H., Pluth, J. R., et al: Intracellular calcium transients in human working myocardium as detected with aequorin.: *J Am Coll Cardiol* 3:410, 1984.
- 12) Alousi, A. A., Johnson, D. C.: Pharmacology of the bipyridines: amrinone and milrinone.: *Circulation* 73(suppl III):III-10, 1986.

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*