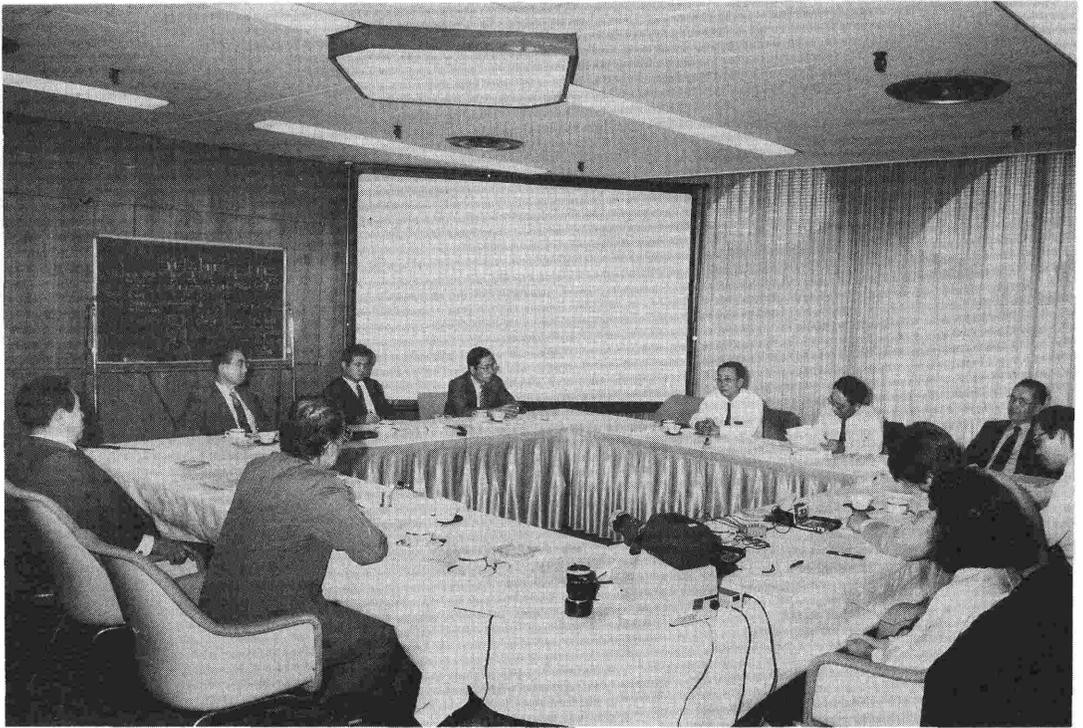


討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

— 血 管 拡 張 —

討 論 風 景



シンポジスト	栗山熙 先生
	今井昭一 先生
	谷口隆之 先生
	渡辺務 先生
	相澤忠範 先生
モデレータ	安孫子保 先生
	谷口興一 先生
オブサーバ	岡田和夫 先生
	斎藤隆雄 先生

日 時：昭和62年10月3日（土）  
場 所：経 団 連 会 館



栗山 照 先生

**安孫子 (旭川医科大学・薬理)** お忙しいところお集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日は、日本はもとより、世界的なレベルで研究なされている先生方に集まってお集まりいただきまして、血管拡張というテーマでお話をいただくことになっています。

「循環制御」は、麻酔の先生方が中心になっておつくりになっている雑誌でございます。どうして私がこれに関係があるのかということをおまづご説明しておいた方がよろしいかと存じます。実は、今、北海道大学の麻酔学講座の教授をされています剣物先生が、以前に旭川医大の麻酔学講座の助教授をしておられました。そのころ、私共も剣物先生との間に研究上の交流がございました。それが縁になりまして、剣物先生からここにおられます斎藤先生に私が紹介されて、こういうことになったわけでございます。

誌上シンポジウムというのは、ほかではあまりないことだと思いますので、簡単に御説明させていただきます。まず、先生方が、書いていただいた論文の中から、読者としてこういうことをもう少し知りたいということをお、司会の方から質問をするという形で進めますのでこれに対してやさしい形でお話ししていただければありがたいと思います。

基礎側の司会として私がやらさせていただきますが、臨床側の司会といたしまして、谷口 (興) 先生をお願いしたいと思います。

まず最初に、自己紹介からお願いしたいと思います。

私は、昭和32年に北海道大学医学部を出まして、それからずっと循環器系の薬理をやっています。最初のうちはジキタリスを研究していました。福島医大の助教授になりましてから、虚血心筋に対する薬理的なアプローチの研究をしています。血管自身を研究したことはありませんので、今日はいろいろなお話を聞かせていただきたいと思っています。どうぞよろしくお願いいたします。

**谷口 (興) (東京医科歯科大学・内科)** 私は内科医でございますけれども、麻酔領域の雑誌である循環制御の編集員に入ってほしいと依頼されて、微力ではございますが、新参の編集員としてお手伝いさせていただきますことになりました。

きょうは、安孫子先生の後を受けまして、臨床側の司会をさせていただきますが、本日用意された各先生方の文献を読んでみますと、中には難解な部分もございます。本日はその内容を十分理解できるチャンスとしてぜひお話を聞ききたいと楽しみにしています。

それから、臨床の場合における治療として薬剤の種類、使い方、薬理作用その他を含めまして、基礎医学の進歩と臨床応用との間にかなりギャップがあるような印象を受けます。できましたら、基礎の先生方からは臨床に対して薬物療法への示唆をいただければありがたいと思います。

臨床の先生方は、渡辺先生と相沢先生のお2人ですが、血管拡張薬の基礎的な問題に関して日ごろ考えておられるような疑問がございましたら、この際、基礎の先生方に質問をして、その疑問点を解決していただければ幸いと存じます。よろしくお願いいたします。

**渡辺 (愛知医科大学・内科)** 誌上シンポジウムの依頼がありましたときに、栗山先生とか今井先生とか、大変立派な先生方のいらっしゃるところで、どうも力不足の私などがと随分考えましたが、今も谷口 (興) 先生がおっしゃいましたように、いろいろお聞きすることができるといこともございまして、参加させていただいた次第でございます。

私は、昭和27年に名古屋大学の医学部を卒業いたしました。青山進午先生が主宰して名大の第二内科に入りました。その当時、青山内科の循環器グループは、心臓カテーテル法による心筋代謝の研究、これは東大の小林太刀夫先生のところで

始めになりました技術を教えていただいたのをやり始めておまして、私は丁度その頃に配属されたわけでございます。そういう関係で、それ以後、心臓カテーテル法による心筋代謝の研究を随分永井間やってまいりました。

心臓カテーテル法による心筋代謝の研究というのは、部屋の入口と出口を見ていて中の様子を推察する方法ですので詳しいことはわからない、もう少し詳しいことを調べたいというような状況になりまして、しばらくの間、心肺標本を使って代謝の研究をやった時代がございます。犬の心肺標本のつくり方を、当時東大にいらっしゃった橋本虎六先生のところに、当時一緒に仕事をしておりました現在、浜松医大教授の山崎昇先生と2人で行って教わった経験がございます。

昭和43年頃から学園紛争が始まり、まっとうに研究ができるような雰囲気ではなくなり、また、青山教授が定年で名城病院に出られまして、そのときに私も一緒に名城病院の循環器科の部長として出ました。それからは代謝の研究とは縁が切れてしまいまして、もっぱら臨床の方をやっておりました。

昭和50年に愛知医大の第三内科が新設されまして、そのときに呼ばれてまた大学生活に戻ったわけですが、最初のうちは何の設備もなく、総勢4人で教育から診療から研究まで全部やらなければならず、研究面では本当におぎなりのことしかできませんでした。まず研究費をためなきゃいけないので、研究費をかせぐことができる $\beta$ -blockerの仕事をするようになりました。丁度そのころ愛知医大に大きな社会問題となった事件が起り、いろいろな面でやりにくい時代が続き、ようやくここ五、六年前から何とか研究もできるようになってきた次第でございます。現在は、代謝的なことではなくて、血行動態や冠循環など、心筋梗塞の治療と兼ね合わせて、主に臨床的な仕事をやっております。

今井(新潟大学医学部・薬理) 私、大学を出るとすぐ薬理教室に入りまして、大学院学生からスタートしたわけですが、一番最初に、橋本虎六先生と一緒に仕事をすることになりました。ちょうど橋本先生が循環器学会の宿題報告を引き受けられて、二頭犬灌流法で coronary circulation の研究を始められたばかりのところでご



今井 昭一 先生

ざいまして、Vanslyke を振ったりすることをいきなりやらされました。

その後も、もう二十数年前になりますけれども、アメリカにまいりまして、coronary circulation の regulation, 酸素不足のときにどうして冠血管が開くかということで、アシデノシン学説を出しましたバーン教授のところへ行きました。橋本先生がやられたお仕事は心筋の酸素消費と coronary flow を関連づけるという着想でありまして、そのころとしては非常に新しい考え方でしたし、バーン先生の考えも、酸素不足のときになぜ血管が開くかという問題でございまして、それ以来ずっと心筋の代謝と coronary flow の関係を考えてまいりました。とはいいまして、そういう仕事はお金がかかるものですから、ほかのこともやってまいりましたので、その道一筋とはなかなかいかなかったんですが、私としてはそこが自分のメインの仕事であると思っております。

そういうことをやっておりました関係で、当然のことながら、ニトログリセリンに非常に魅力を感じまして、ニトログリセリンがなぜ血管を拡張させるのかという問題を、私なりにずっと考え続けてまいりました。

今回は、EDRF について書きましたけれども、実は、あまりの人のやることはやらない主義でございまして、EDRF も多分日本ではだれかがすぐ飛びついてはやるのではないかと思ったものですから、敬遠して手を出さなかったのですが、ニトログリセリンをずっと続けておりましたところ、はからずも EDRF とその道が交差しまして、こういうことになりました。



谷口興一先生

EDRF につきましては、ここにおられる先生の方がかなり詳しくご存じではないかと思しますので、わからないところはわからないと申し上げようと思いますが、心筋の代謝と coronary circulation, それに関連してニトログリセリンというようなことで、皆様と有意義なディスカッションができればありがたいと思っております。

相澤(心臓血管研究所・内科) 41年に福島医大を卒業後、すぐ東京医科歯科大学の第二内科の入局して、谷口(興)先生のもとで基礎的な訓練。殊に、心臓カテーテルにつきましてはその手ほどきを受けました。その後現在の勤務地であります心臓血管研究所に移りました。主にカテーテルを中心とした臨床の仕事をさせていただいております。

幸いなことに、当院の加藤院長は、かなり以前から、冠スパスム、異型狭心症に取り組んでおりましたので、症例数が割合に多く、虚血性心臓病のうちで殊に冠スパスムに興味を持って仕事を進めております。しかし、最近のように循環器の治療法が飛躍的に進歩してくると病棟側の主治医の方からは、いろいろな細かい病態を診る前に治療を早くしてほしいということもございまして、カテーテル室で代謝とか冠循環を調べるのは大変な時代になっております。

本日は、諸先生方のお話を伺いまして、今後の臨床研究並びに治療に役立てるようにさせていただきますと思います。

栗山(九州大学医学部・薬理) 私は、今、平滑筋の薬理を専門にしておりますが、もともと、大学に助手として採用されましたときから10年間

は網膜の仕事をやっておりました。網膜の電気生理を専攻していましたが、はからずも九州大学の医学部の助教授でございました。後藤昌義教授が鹿児島大学にまいりました。アメリカで後藤先生が平滑筋の研究をやっていると言われるので、帰ってきたら平滑筋をおやりになるのではないかとということで、平滑筋を始めまして、もう30年近くになります。

しかしながら、その間は消化管とか、泌尿器臓器を主にやっておりましたが、10年前に医学部の薬理の教授になりましたときに、先代の田中教授は中枢神経でございましたが、その前の貫教授、福田教授が循環器の薬理をおやりになっておりましたので、それに関連した方がいいだろうと思って、血管平滑筋の研究を始めました。まだ10年にしかありませんので、全く何もわからない現状です。血管平滑筋を含め、平滑筋には性質にいろいろ差があるんだと考えて、今後血管平滑筋の研究をもう少し進めていきたいと思っております。

岡田(帝京大学医学部・麻酔科) 本日は、オブザーバーとして参加させていただくことになりました。私は、斉藤先生のもとで編集院をやらせていただいておりますが、誌上シンポジウムでは、今まで心機能、血管の収縮というものが出てきまして、次に血管の拡張をお願いしたらと、少しこの企画に口を入れさせていただいたので、参加させていただいたわけです。

「循環制御」は非常に学際的な雑誌でございまして、例えば、麻酔、または外科という同じ分野の人だけで話すと同じことの繰り返しの話になりますが、いろいろな分野の先生方のご意見が聞けるのがこの雑誌の特長ではないかと思えます。本日もお話を聞かせていただくのを楽しみにしている次第です。よろしく願いいたします。

斎藤(徳島大学医学部・麻酔科) 今、岡田先生が、私が10年ほど前にこの雑誌を始めようと思った動機をお話しさせていただきます。

私も循環器に興味を持っておりましたので、循環器学会、あるいは脈管学会等で発表をしたことがございます。その当時は、麻酔化というのは小さな専門でございましたので、たまたま私どもがユニバーサルな問題を検討する手段の一つとして麻酔薬を使いまして、座長さんにそれは麻酔の問題でしようから麻酔の先生方同志でどうぞディ

スカッションをしてくださいと簡単に片づけられた時期がございます。そういうことでは不本意ですので、発表の場をもう少し広げた方がいいのではないかとおもいまして、新しい研究会を創設いたしましたわけでございます。当時は循環制御研究会と申しておりました、ただいまは日本循環制御医学会に改称いたしました、そういうものをつくって、伸び伸びとやらせていただいたわけでございます。

準機関誌ま形でこの雑誌をスタートしたわけですが、先ほど岡田先生がおっしゃられたように、いざ始めてみますと、麻酔科医が主な構成員ですから内容もよくわかるし、伸び伸び発表できるのはいいんですが、一面、どうしても麻酔の連中が主に話してしまふ。そうすると話題に限られて、同じことの繰り返しになりがちであるということもございまして、一つの反省といえますか、できるだけ学際的な色彩を出そうということで、只今の編集の方針はそちらの方に重点を置かせていただいているようなわけでございます。

本日は、日本の代表的な方々にお集まりいただきまして、話を聞かせていただけるのを大変ありがたくまた楽しみにございます。どうぞよろしく願いいたします。

谷 口(隆)(京都大学医学部・薬理) きょうは、藤原教授出席の予定でございましたけれども、私がかわりにまいりました。

藤原教室のテーマの一つに血管の薬理学がございまして、私もその一人として実験を行っているわけですが、特に興味がございますのは受容体で、主に受容体結合実験をやっています。ブラゾシンとかヨヒンビンといった血管に対しての拮抗薬を実験に使っておりまして、その辺が本日の話題の血管拡張とかかわりがあると思います。諸先生方と比べましたら経験が浅いのですがよろしく願いいたします。

安孫子 どうもありがとうございました。

これから本題に入るわけですが、血管拡張というのは振るくて新しい問題だと思います。まず、基礎側といたしまして、1番目は $\alpha$ 受容体の問題、2番目にEDRFの問題、3番目に細胞内のメカニズム、とくにカルシウム、cyclic AMPの問題、それにカリウムイオンの問題を含めまして栗山先生からお話しをお願いしたいと思います。



渡 辺 務 先生

1番目に、 $\alpha$ 受容体および $\alpha$ ブロッカーということで、ご説明いただきたいと思います。そこに図がございまして、まずは $\alpha$ 受容体と血管収縮との関係、そのメカニズムといいたしめようか。そこにカルシウムイオンが絡んでくるわけですが、それについて谷口(隆)先生、ご説明いただければありがたく存じます。

谷 口(隆) 私が今実験をやっているのは、この中のごく一部のことでございまして、ほかのところは文献的なことばかりでございますので、十分にご説明できるかどうかはわかりませんが、お話したいと思います。

まず、 $\alpha_1$ 受容体でございますが、 $\alpha_1$ 受容体にagonistが結合いたしますと、そこからの機構がもうひとつよくわかっていないわけですが、phospholipase Cという酵素が活性化されまして、膜に存在しているphosphatidylinositolの加水分解を行い、その分解物として、DG (1,2-diacylglycerol)とIP<sub>3</sub>(イノシトール三リン酸)というのが出てまいります。この2つのものがそれぞれ役目をするわけりですが、イノシトール三リン酸の方は、細胞内のstored calciumに作用いたしまして、細胞内のフリーのカルシウムを増加させる働きがあるということです。もう一つの産物でありますDGの方は、神戸の西塚先生たちが発表されておりますprotein kinase Cを活性化することがわかっています。こちらの経路はIP<sub>3</sub>に比べてはっきりしていませんが、それが膜に作用して、カルシウムを流入させるようなreceptor operated calcium channelをオープンさせて、カルシウムを細胞外から中へ入れるという



相沢忠範先生

働きをしていることが考えられます。

ですから、今ほとんど証明されているのは、 $\alpha_1$  against が receptor に結合いたしますと、phospholipase C が活性化されて、細胞膜に存在します phosphatidyinositol が分解を受けてイノシトール三リン酸ができる。それが細胞内に蓄えておりますカルシウムをたたき出して、細胞のフリーのカルシウムを増加させるということでございます。

もう一つ  $\alpha_1$  の方としては、電位依存性のカルシウム・チャンネル (Voltage dependent calcium channel) がございます。この場合の機構はよくわかっておりません。

$\alpha_2$  受容体に関しましては、すべて Voltage dependent calcium channel のみだと聞いております。しかしながら、 $\alpha_2$  receptor を介して cyclic AMP の生産が減少するという宇井先生たちの研究がございますので、こちらの方からも何らかの形で生理反応に関与すると思っておりますが、ここから先のことははっきりしておりません。

細胞内にこのように増加いたしましたカルシウムが、calcium, calmodulin と complex をつくりまして MLC kinase に働いて、MLC kinase が MLC をリン酸化する。それによって収縮が生じることができるのでございます。Protein kinase C の活性化によっても影響が及んで、これもリン酸化する作用がございますので、恐らくこういう方からも収縮が起こるだろうということでもあります。

安孫子 そうしますと、 $\alpha_1$  受容体と、Voltage dependent のカルシウムのチャンネル、その関連は

今のところほとんどわかっていないと考えてよろしいのでしょうか。

谷口(隆) どのようなプロセスを経て Voltage dependent カルシウムチャンネルを開くかという意味でしょうか。

安孫子 そうです。栗山先生、いかがでしょう。

栗山  $\alpha_1$  の血管の場合には主にナトリウムの透過性を高めますので、それによって膜が脱分極して、電位依存性のカルシウム・チャンネルの活性化が起こるだろうという考えです。平滑筋の膜電位が大体  $-60 \sim 70$  mV ですが、電位依存性のカルシウム・チャンネルを完全に静止状態に置くためには、膜電位が  $-80$  mV に保つ必要があります。それ以上脱分極していくとカルシウムが入りやすくなるという条件が加わると思います。

ただ、今おっしゃいましたように受容体作動性カルシウム・チャンネルというのが薬理的には便利な言葉でございますが、実態はまだ、わかっているのは、ATP による活性化だけです。 $A_2$  受容器が活性化されたときに Ca と Na が同じ channel を通過するのですが、今まで薬理的に非常に誤解を招いている点は、電位依存性カルシウム・チャンネルの中に nifedipine などの Ca 拮抗薬に sensitive なカルシウム・チャンネルと insensitive なカルシウム・チャンネルがあって、nifedipine を投与した後に noradrenaline を投与すると収縮が起こるのは、receptor operated calcium channel だと、直結して考えられております。しかし、それは間違いであって、電位依存性の nifedipine insensitive なカルシウム・チャンネルのことは無視して考察されているからです。 $P_2$  受容器では、純粋なカルシウム・チャンネルではなくて、ナトリウムとカルシウムを通すというチャンネルで、受容体作動性カルシウム・チャンネルという本体は何一つわかっていないというのが現状だと思っております。

安孫子  $\alpha_1$  受容体は presynaptic のものと postsynaptic のものと2種類ございますね。それは両方について共通の現象だと考えてよろしいのでしょうか。

谷口(隆) pre はいろいろな説がございますして、 $\alpha_2$  受容体の刺激により電位依存性のカルシウム・チャンネルが閉じて、カルシウム流出が抑制されることにより、noradrenaline の遊離を抑制するという説と、 $\alpha_2$  受容体の刺激により

adenylate cyclase の活性が抑制され、その結果、細胞内 cyclic AMP が減少して noradrenalin の遊離が抑制される。それからもう一つは、 $\alpha_2$  受容体を刺激しますと、 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  活性が上昇しまして、神経終末からのカルシウムの流出が増加することにより、noradrenaline の遊離が抑制されるという説がございます。このうち、どれがそうなのかということは議論のあるところだと思いますが、恐らく、今最もよく考えられているのは、電位依存性のカルシウム・チャンネルが閉じてカルシウム流出が抑制されることにより、noradrenaline 遊離が抑制されるということだと思います。

ですから、あそこに書いてあるのは postsynaptic だと考えていただいた方がいいと思います。

安孫子 京都大学の薬理では、postsynaptic な  $\alpha_2$  受容体を characterize するというすばらしいお仕事をされたわけですが、その postsynaptic  $\alpha_2$  受容体と考えてよろしいですね。

そうしますと、postsynaptic  $\alpha_2$  受容体を刺激すると、血管収縮の方に働くと考えてよろしいんですか。

谷 口(隆) 私たちは、イヌで椎骨動脈、総頸動脈、腎動脈、大腿動脈の4部位で見た限りでは、noradrenaline の  $10^{-5}\text{M}$  という最大濃度の収縮を1といたしますと、 $\alpha_2$  刺激薬である clonidine の最大濃度の収縮が大体1割ないしそれ以下でございまして、動脈に関する限り、 $\alpha_2$  受容体を介する収縮は非常に弱いということです。

安孫子 あの機構も、やはりナトリウム・チャンネルとも関係があるのでしょうか。先ほど栗山先生の方から、 $\alpha_1$  の方はナトリウム・チャンネルと関係があるということなんです、 $\alpha_2$  の方は栗山先生何かご存じですか。

栗 山 私たちもささやかな実験ですが、膜減少を modify するのは  $\alpha_1$  よりも  $\alpha_2$  の方が強いようです。

一番よくやったのは、tail artery ですが、この場合には、phenylephrine と clohidine の方がよく効くし、脱分極の程度が多い。そして、それは prazosin では抑止されないという現象です。ナトリウムがなくて、カルシウムが存在する溶液では脱分極が起こらないということで、恐らく私たちも、電位依存性のカルシウム・チャンネルを活性化



安孫子 保 先生

する機構としては、膜の脱分極がナトリウムで起こっているのではないかと考えています。

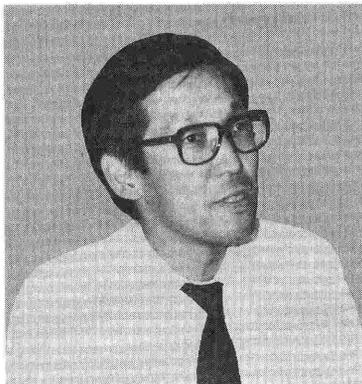
静脈系の  $\alpha_2$  の方がより動脈よりも著名な脱分極が起こるように思いますが、 $\alpha_2$  の作用が postsynaptic だというのは、個々の組織、部位差はあるにせよ、静脈の方に多いように思っております。post 側の筋肉側の方です。

安孫子 あの図を見ていると、 $\alpha_1$  の受容体を刺激すると、まずカルシウムが入ってくる。それには Voltage dependent, receptor operated のカルシウム・チャンネルが関係し、細胞外から、細胞内にカルシウムが入ってくるということです。また、P Iresponse のところでは、 $\text{IP}_3$  のために筋小胞体にあるカルシウムがたたき出される。つまり、 $\alpha$  受容体を刺激すると、外から入るカルシウムを促進するメカニズムと、細胞の中に入っているカルシウムをたたき出すメカニズムの2つが作動すると考えられるように思うのですが、そういうふうに考えてよろしいでしょうか。

谷 口(隆) 文献を4でみますと、大体そのようなことです。

安孫子 そうしますと収縮にはどちらが大事なのかという、非常にシンプルな問題がございますが、その点はいかがなものでしょうか。先生の研究されている P Iresponse を介する細胞内のカルシウムの移動の方がメインだと考えてよいのでしょうか。

谷 口(隆) 血管の部位によって P Iresponse が非常に強い、つまりカルシウム・フリーの条件で noradrenaline を作用させた場合、かなり収縮する場所と、ほとんどしなくなるとい



谷口隆之先生

う場所があるように聞いていますので、どちらが  
 どういうふうに簡単には申せないと思います。し  
 かし、外から入ってくるカルシウムがなくなった  
 場合、もとの正常な条件の収縮高に比べて何割か  
 減少するということですので、外からの方が重要  
 ではないかと思えます。

安孫子 血管の場所にもよるといことですね。

谷口(隆) それは確かにあるようでござい  
 ます。

栗山 おっしゃるとおりだと思います。例え  
 ば、イノシトール3リン酸で貯蔵カルシウムを放出  
 いたしますと、Ca を再び貯蔵する機構がない限  
 り、一回放出されたものかなりの部分が細胞外  
 へ pumped out されますので、再びとりこまな  
 いとならないが直接外から入ってきたカルシウム  
 が遊離カルシウムとして収縮系に効くのか、一回  
 入ってきたカルシウムが筋小胞体に取り込まれて  
 それがまたイノシトール3リン酸で放出されるか  
 、またはカルシウムによるカルシウムが放出が  
 発生するかということがあります。少なくとも、  
 筋小胞体の中にカルシウムを蓄えて、それを  
 regulate するためには、細胞外からカルシウム  
 が入ってこなければいけないと思います。

そういう場合には、いろいろ問題がございま  
 して、 $\alpha_1$  受容器の中で、GTP 結合タンパクに  
 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , subunit があって、それがイオンの透  
 過性を調節しているのではないかということは、  
 アセチルコリンではわかっていますが、noradrenaline  
 では具体的な証明はありません。しかし、GTP  
 を細胞の中に注入したりしてイオン量を測定す  
 るということで、恐らく関係していることだとい

ことはわかっています。そうしますと、  
 noradrenaline では、脱分極をしないで収縮を起  
 こす部位がございます。そうした場合には、果た  
 して電位依存性カルシウム流入だけで説明できる  
 か、receptor operated calcium の流入が関与す  
 るのではないかということも考えられます。い  
 ずれにせよ、外のカルシウムが細胞の中へ入っ  
 てきているという条件がいつもない限りは、今、  
 谷口(隆)先生がおっしゃったように、カルシ  
 ウムのない溶液では収縮が小さくなるというこ  
 とがありますので、常に外から筋小胞体にカル  
 シウムを貯蔵すると考えています。

谷口(興)  $\alpha_1$  受容体の両側に ROC と  
 VDC があって、細胞膜のところ矢印が書いて  
 あるのは、その中で動くという意味でしょうか。

谷口(隆) 現象としては、VDC も、ROC  
 と想定するものもあるだろう。つまり、細胞外  
 から細胞内に入ってくるカルシウムのチャンネル  
 があるということです。しかしながら、なぜこ  
 ういうふうに書いたかと申しますと、生化学  
 的に説明ができていのかどうかというのがまだ  
 はっきりしていません。ですから、こういうこ  
 とはあります。しかしその機構についてはもう  
 ひとつわからないという意味で、ああいう図  
 になっているわけです。

谷口(興)  $\alpha_1$  受容体に壺型があるとい  
 うことですが、それをもう少し説明していただ  
 けませんか。

谷口(隆)  $\alpha_1$  受容体に2つの認識部位  
 が存在するのではないかという考え方がありま  
 す。1つは、細胞外カルシウムの流入に関与し  
 て、もう一つは細胞内カルシウム流入に関与  
 する、それぞれ違う役目を持った $\alpha_1$  受容体  
 があるのではないかということです。

谷口(興) 周りの環境や条件が変わった  
 ために、一つの $\alpha$  受容体が別な働きをする  
 のではなくて、機能的に種類の異なる受容体  
 が2つあるというふうに考えてよろしいでし  
 ょうか。

谷口(隆) それは、カルシウム拮抗薬の実  
 験によってそういうふうに考えられること  
 ございますので、恐らく、ある環境によ  
 って変るというものではなくて、もともと  
 そういうものがあると考えられています。

安孫子 ほかの方から何かご質問その他  
 ございませんか。

今井 このモデルの問題ですが、 $\alpha_1$  の場合には potential operated と receptor operated の両方ともあって、 $\alpha_2$  は POC だけだということなんです。膜電位依存性のチャンネルが働いているという根拠は、一つはさっき栗山先生が言われた脱分極が見つかるということですね。それからもう一つは、カルシウム拮抗薬で切れるとか切れないという話ですが、それは非常に論拠薄弱なような気がするんですが、やはりそれしかないんでしょうか。

谷口(隆) PI の方につきましては、細胞の表面に孔をあけて、イノシトール三リン酸を細胞の中に入れるという方法がございます。それによって細胞の stored のカルシウムが遊離されるという報告があります。それが細胞内のフリーのカルシウムを増加するという根拠なんだろうと思います。

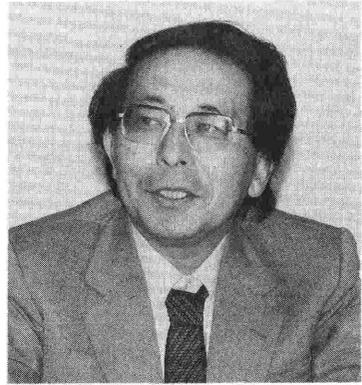
今井 それと  $\alpha$  を結びつける根拠を伺っているんですけどね。3つの矢印をつけているその全部について、どれもこれも根拠がはっきりしないのではないかと思うんです。

栗山  $\alpha_1$  を作用させますと、phosphatidyl bisphosphate (PI-P<sub>2</sub>) の量が減少するんです。

今井 たしかにそういう仕事はありますけれども、非常に断片的ですね。私が伺いたいのは、統一的に、 $\alpha$  はこうであるということを言っているのかどうかということです。

栗山  $\alpha_1$  のこの下の経路は、systematic に、膜の磷脂質がどう変化して次に出て、どれくらいできて、AMP がいくらで、その量では SR から離れて、SR の中のどのタンパクにくっつき、そして離れるところまではわかっていますから、それはこれ以上覆る理由はないと思います。

今井 そういふことがあるのでしょうか3つ矢印がどこでも、起こるわけではないでしょう。ある標本でやればこっちが起こるということだとしてそのうちの何が本当に  $\alpha$  のメインなのか、そういう言い方をしてはいけないのかもしれないし、みんな違うんだという言い方もできると思いますけれども、やはり  $\alpha$  受容体に薬物が働いたときのメインな経路は何なのか、一番多くの場所で起こることは何なのかということを知りたいわけです。確かにこういうことがありましたと言われるのは結構ですけども、それがどれだけの



岡田和夫先生

ウェートを持っているかというところが足りないような気がするので質問をしている訳です。

栗山 receptor GTB 結合蛋白, phospholipase C と channel のそれぞれは、発生的に gene が違うわけです。ですから、これが全部そろったらイオン透過性とイノシトール3リン酸の産生が同時に活性化される。しかし、どこかが抜けているときには、一つの現象のみ発生するわけです。例えば、肺動脈では PI-P<sub>2</sub> の分解はおこるが、ROP がない。腸間動脈では、PI-P<sub>2</sub> も ROP もあるが、瞳孔括約筋では VOP も ROP もなく PI-P<sub>2</sub> の分解がおこると考えられます。そこで恐らくこっちの方は、臓器によって違うということです。

今井 ですから、その話を聞かせていただきたくて、さっきから申し上げていたんです。

安孫子 そこは非常に重要なポイントだと思いますね。

ホットなディスカッションが出てまいりましたが、今井先生の質問によって、その辺のことがはっきりと区別できてきたように思います。

栗山 neuroblastoma では protein kinase C の活性化で Ica は促進されるという報告もありますが抑制するという報告もあって、全くあてになりません。血管平滑筋では、私たちも半年やってうまくいきません。また C kinase の活性化は収縮ではなくて抑制だと思います。

谷口(隆) その抑制ということは、ごく最近のことですか。

栗山 日高先生のグループは抑制とおっしゃるんですが、ほかのグループは収縮促進という結



齋藤隆雄先生

果です。C kinase が収縮蛋白に作用する機序は日高先生のグループで研究されておりますが MLCK に対しては抑制と考えられています。さっき先生がお書きになるときに収縮だとおっしゃったので、ちょっと間違われる心配があったので、申しそえました。

谷口(隆) これは pharmacological review の図をそのまま出ささせていただきます、そこにはこのように書いてありましたものですから……。

栗山 Abdel-Latif の論文と思いますが、この点は review で間違って書いてあります。

岡田 今、臓器の血管によってどれがどうだとおっしゃいましたが、脱分極性が静脈の方が動脈より強いとおっしゃいましたね。

栗山 それは、恐らく  $\alpha_2$  の方がかなり強いようでございます。

岡田  $\alpha_2$  の話ですね。もう一つ臨床的なお話をさせていただきますと、今、dopamine をわずかな量を使っていると、dopamine の受容体があって、血圧はは変わらないけれども、output は比較的よく維持される。この状態では静脈系の収縮が強い。これで、venous return がふえてくるから、depamine にはこの効果が期待できるのではないかという考えが出てきたんです。

$\alpha_2$  は10%しか動脈で働かないけれども、静脈系では、そういうふうな作用があるということは、倫理の飛躍になるのでしょうか。

栗山 dopamine receptor は、中枢では sub-type があって I ~ IVまでございますし、抹消でも I ~ II型がございますので、いろいろなものがあります。

岡田 depamine を除いても、もしも血管作動薬で  $\alpha$  型のものを使ったときに、比較的血圧はあがらないのに静脈灌流をふやすというのは、静脈を収縮するという考え方をしたら解釈しやすいということが言われているんです。今の先生のお話で、 $\alpha_2$  は静脈系の方が強いというのはどうかなと思ったんですが。

栗山 今井先生がご専門だと思えますけれども、動脈と静脈の heterogeneity はすごいもので、例えばカルシウム拮抗薬が動脈の方に効きやすいとか、亜硝酸剤が静脈の方に効きやすいということがありますね。それから、receptor の分布が違うとか、innervation も動脈と静脈でかなり違いますので、ショックのときの dopamine の治療はおもしろい例だとは思いますが、今からの問題だと思います。

岡田 この差をクリアに説明した論文がアメリカから出ているんです。ここまでクリアに出ているのなら、薬理の先生方はデータがあつてのことかと思つたんです。

今井 静脈の方が  $\alpha_2$  の脱分極が大きいいと言われましたね。それは今の岡田先生のご質問にも関係があるのかと思うんですが、要するに  $\alpha_2$  が静脈は多いということなんですか。receptor の分布が多いからということか、それとも、receptor の分布は同じだけれども、あとの反応が大きいということでしょうか。

栗山 反応じゃなくて、receptor の distribution については、谷口(隆)先生の方が comparative におやりになっていらっしゃいますが。

谷口(隆) 動脈に関してはほとんど変わりません。

栗山 ところが静脈ではいかがですか？……。

谷口(隆) 申しわけないんですが、静脈はやってないものですから。

栗山 density は  $\alpha_1$  より  $\alpha_2$  が静脈系に多いと言われていますが……。

今井 やはりそういう理解でいいわけですね。

岡田 私は、Bmax の方が変わるというような論文を読んでいて感じたんです。先生は今、脱分極の度合いをおっしゃったような気がしたので……。

栗山 脱分極の度合いというものも、density が大きければ大きくなりますし、系統的にはやっ

ていませんで、比較できません。

岡田 いずれにしても、反応が多いということとは間違いないわけですね。

今井 ということは、現在もそういう理解でいいんですね。静脈の方はどちらかというところ  $\alpha$  が強いと、一時そういうことを言った時期がありましたが、その後どうなっているのか。

栗山 私はそのままだと思います。

谷口(隆) 先ほど、protein kinase C は平滑筋収縮に抑制と促進と両方の論文があるとおっしゃいましたが、現状は抑制の方に完全に傾いているということですか。

栗山 抑制をおっしゃるのは日高先生のグループだけです。Rasmussen か、Chattejea とか、そういう人たちは興奮だと申します。

それで、問題は、収縮タンパクがどのレベルにあるかということで違ってきているようで、例えばかなり MLCK があって、ミオシン軽鎖キナーゼが活性化された状態では、抑制が強く出てくるという日高先生の報告がありますし、比較的そうでない状態では、すべて興奮をもたらすという結果が得られているようです。

谷口(隆) そうすると、こういうところに書くのは、これでいいんでしょうか。書き直さなければいけませんか。

栗山 下の図は、protein kinase C が、ミオシン軽鎖キナーゼに効果を及ぼすということも言われておりますし、それからミオシン、アクチンの interaction にも効果があるということは言われておりますので、それはいいと思います。

それから protein kinase C が、もう一つは受容器に働いて、イノシトール三リン酸の合成を抑制するというフィードバック機構が存在するということがわかっております。

谷口(隆) ということは、phospholipase の方に働くということですか。

栗山 それが、GTP 結合タンパクに効くか、phospholipase C に効くか、まだわかっておりませんが、C kinase をホルボールエステルを使って活性化しますと、イノシトール三リン酸の合成が抑制されてくるという報告がございます。

谷口(隆) それでは、今回のこの図はこのままでよろしいでしょうか。

栗山 私は、構わないと思います。

谷口(隆) さっき、ラスムンセンのあれがちょっとまずいとおっしゃられたので。

栗山 Abdel-latif の図をそのまま引用されたら、彼が間違っているところがそのまま引用されるという心配があるということです。

安孫子 いろいろありがとうございました。

$\alpha$  レセプターの問題、非常におもしろい問題として発展しているわけですが、ブロッカーの話が出てこなかったのですか、今の話でよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。もし特別のご質問がなければ、次の問題に移動したいと思います。よろしゅうございましょうか。

それでは次の問題、EDRF でございます。これは、今井先生に書いていただきました。最近大変おもしろいことになってまいりましたけれども、まず EDRF とは何かというのを、臨床の方もおられますので、簡単にお話ししていただきまして、後から新しいことについて話していただきたいと思っております。

今井 非常に有名な話で、よくご存じじゃないかと思いますが、アセチルコリンを用いて in vivo で実験しますと、非常に血流がふえるわけで、恐らく細動脈は非常によく開いていると思われるんですけど、切り出した血管標本で実験をすると、拡張が起きないで収縮が起こることが、随分前から知られているわけで、私も大分前に血管平滑筋の仕事をやり出した時にこれじゃとても実験にならないというのでやめたのもアセチルコリンで収縮がしてしまうという事のためでした。生体内では拡張が出て、なぜ切り出した標本では出ないかという問題から発展しまして、1980年に Furchgott が、内膜が関係していること、内膜にアセチルコリンが作用して、内膜から拡張性の物質が出るんだということを言い出したわけです。

したがって、切り出した標本でも、内膜を壊さないようにして取り出せば拡張が出たんだと思うんですが、普通標本をつくる場合に、ある程度それを傷つけますので、通常はなかなか出なかったわけで、非常に巧妙な実験をやりまして証明したわけです。その物質に対して、EDRF (endothelium-derived relaxing factor) という名前をつけました。

そのころ既にプロスタグランジンがかなりはっ

きりわかっておりまして、いろいろな場合にプロスタグランジンも出て来る事がわかっていました。例えばブラジキニンなどをやると、プロスタグランジンとは違う物質であるということをいろいろな方法ではっきり確かめて、新しい物質だということで、そういう名前をつけたというのが、この物質の始まりではないかと思えます。

**安孫子** 血管の内皮細胞から血管拡張性の物質が出てくる、その問題でございませうけれども、ことし、EDRF の正体は非常に簡単な物質ではなからうかというおもしろい論文が出ましたので、その辺のところをご紹介いただければありがたいのですが。

**今井** 今、安孫子先生が言われましたのは、1987年のネーチャーに、例の prostacyclin などにも関係していたウェルカムグループが論文を出しまして、EDRF は、NO (nitric oxide)、酸化窒素ではないかということを書き出したわけです。私が専門としております亜硝酸化合物ニトログリセリンはその代表なんですが、その血管拡張が、恐らく NO を介して起こるんだろうということが一方で言われていたわけです。ニトログリセリンの拡張作用は、メチレンブルーとかヘモグロビンとかで非常によく抑えられます。一方、EDRF を介して起こると思われる拡張もメチレンブルーとかヘモグロビンで抑えられるということがわかってきておりまして、NO に収斂していくのは、ある意味では見えていたようなところもあるわけですが、それが、ことしの論文ではっきり示されたということではないかと思えます。

ただ、EDRF が NO ですべて説明がつかないのかどうか、問題はまだ残っているかと思えますが、その一つであるということは……。

**安孫子** ところで、ニトログリセリンと NO との関係は一体どのよになっているんでしょうか。ニトログリセリンを生体内に与えると、NO が発生するんでしょうか、その辺のところ、もしわかっているところがありましたら教えていただきたいんですが。

**今井** ニトログリセリンというのは硝酸塩ですけれども、生体内では SH の関係した反応で還元された亜硝酸になるということが、肝臓などでは証明されております。亜硝酸になった上で、そこから NO が自然に出てくるかどうかというところ

で、ちょっと意見の不一致があるようでして、ある人は、直接そこから NO は出ないので、もう一回 SH が関係して、ニトロソチオールというのができて、そのニトロソチオールからできると考えています。ニトロソチオールは非常に簡単に NO を出すということがわかっているので、そういう経路を通るという考えがもう一つあるわけですが、いずれにしても、亜硝酸に還元されて、それからさらに NO になってという形で効くと考えられています、全体の反応のそれぞれについては、部分的に証明があるわけです。

亜硝酸から先のところについても、cysteine と反応させて、ニトロソチオールができるということとか、そういう部分的な反応が起こることとはいろいろなところで調べられています。

それと、そういう SH を介する反応で還元されていきますので、SH がなくなると、そういう変化が起こりにくくなって、作用が出にくくなるのではないかということが考えられるわけですが、ニトログリセリンに関しては、昔から非常に tachyphylaxis があるというのがよくわかっているわけですし、それとの関連でいろいろ調べられていて、SH が減っているという仕事もあります。

しかしその辺は、実は非常に controversial で、そうでないという人もあって、SH が減っているかどうかということに関しては、必ずしもみんなの意見が一致しているわけではありませんが、確かにそういう経路で変化していくのではないかということは考えられています。

**安孫子** ケミルミネッセンスで NO を検出する方法がございませうね。あの方法によれば、ニトログリセリンをかけたときに NO が出てくるのでしょうか。Palmer たちがやっていたように思いましたが。

**今井** Palmer らはやって居りませんが、最近 Feelisch and Noack (1987) がニトログリセリンからたしかに NO ができる事を証明しています。

**安孫子** ニトログリセリンというと動脈よりも静脈の方が開きやすいという問題がございませう。もしニトログリセリンによる血管拡張が、NO と非常に関係があるとすると、静脈の方が NO を発生しやすいとか、発生した NO に対して静脈の方が非常に敏感に開くようにするのかとか、そ

ういう問題も出てくるかと思いますが、

今 井 今、先生が最後に言われました NO に対する反応性が動脈と静脈で違うかどうかというところは、ちょっと私、そういう仕事があるかどうか知りませんが、EDRF の遊離に関しては、静脈の方は余りないんだということをやっている仕事があります。こういうことを非常に一生懸命やっている Vanhoutte というのがいますが、彼がやった仕事がありましたので、私が書いた原稿の中にも載せておきました。それですべて説明つくかどうか知りませんが、もともと EDRF がたくさん出ている動脈では、ニトログリセリンは効きにくいんじゃないかという説明がある程度成り立つのではないかということを考えてさせる成績ではないかと思えます。

安孫子 大変おもしろいことになってきたわけですが、栗山先生、NO と血管拡張との間の関係といいましようか、その辺はいかがなものでしょうか。

栗 山 私もらからないんですけど、今、今井先生がおっしゃったように、最終的には cyclic GMP ができるだろう。形質膜でできる cyclic GMP、一番典型的な例は ANF です。心房性の利尿ホルモンの場合には形質膜でできる。ニトログリセリンとか、EDRF とか、そういう場合には形質内でつくられる。果たして、異なる場所で作られた cyclic GMP が同じような作用をするかどうかはよくわからないと思います。しかし、いずれの場合にしても、今、はっきり言えることは、そういう物質を作用させると、細胞の中の遊離カルシウムの量が減少しているということだけは確かでございます。

今での考え方に、2つ大まかにございまして、亜硝酸剤とか、そういうものを使う場合には、細胞の中の自由カルシウムを減少させることが弛緩であるという考え方と、もう一つは、谷口先生がお書きになったミオシン軽鎖キナーゼに関連して、正常に起こるミオシンの磷酸化を抑制するものであろうということが言われております。形質膜での Ca-ATPase に対して、Popescu とか Casteels の教室では、cyclic GMP によって、カルシウムポンプが促進されると報告しています。すなわち細胞外へカルシウムが排出されると結果が得られています。私たちもそうだろうと思

ます。

ところが、SR への取り込みは余り促進しないという結果も得られております。そこで、pumped out でカルシウムが減少することだけで弛緩が説明されるか、またはミオシンの磷酸化を抑制することの両方起こっているかはまだよくわかりませんが、フリーカルシウムが減少しているということは、少なくとも細胞の中のカルシウムを pumped out するというのが、亜硝酸剤の一つの大きな機能なんだと考えていいんじゃないかと思えますけれども、今井先生、何かコメントございますか。

今 井 栗山の先生のお考えでは、今言われた2つのうち、どっちが……。

栗 山 私は、磷酸化されるために Ca-calmodulin, MLCK の ternary complex によるミオシン磷酸化の方が抑制されるという考えなんですけど、そっちの方ではなくて、一番説明しやすいのは、実際に細胞の中のカルシウムが減少しているということだから、pumped out が、促進が主作用ではないかというふうに考えておりますけれども、よくわかりません。

今 井 その場合に、私が昔からよくわからないのは、消化管の平滑筋で、カリウム拘縮を起こしたとき、ニトログリセリンは効かないんですね。もし、ポンプ促進なら、当然効いてもいいと思うんですけど、その辺のところは何か説明があるんでしょうか。

栗 山 先生の昔の論文で非常におもしろいと思ったのは、ニトログリセリンをお使いになって、消化管では過分極するという現象を見て以来、それはおもしろい例だと思ひまして、門脈でも、ニトログリセリンをやると過分極が起こるんですね。それも弛緩の一つのメカニズムとして説明できることだろうと思うんです。ところが、ATPase というのは性質に非常に差があるようでございまして、筋小胞体と形質膜のカルシウム ATPase というのは全く違う性質でございます。

それからもう一つ、心筋と平滑筋でよく比較されますように、心筋では確かにカルシウム ATPase は形質膜は少ないんですが、だから、Na-Ca 交換拡散が重要だとされていますが、平滑筋では、それに比べて Ca-ATPase 多いと報告されています。よく平滑すじも Na-Ca 交換拡散

のことが存在すると言われているのは、Blaustein の例をのければ、みんな消化管でやってありますね。これもはた言い逃れかもしれませんが、動物差、臓器別というのが出てきて、言い逃れとして組織差を使いますけれども、まだよくわかりません。

今井 消化管でも cyclic GMP はやはりふえているのでしょうか。

栗山 それは、やった人がおりますでしょうか。

消化管はほとんど関係ないと言って、やっていないみたいですね。

今井 Cyclic GMP というのは、そういう意味で、ある時期何もやられていないような時期があって、また今ちょっと復活しているというか。

栗山 そうでございますね。cyclic-AMP にすぐ引き続いて cyclic-GMP が発見されたけど、cyclic-GMP というのは余り必要じゃないということで、ほとんど研究が途絶えて、再脚光をあびたのは Ignarro, Murad, Rapoport  $\alpha$ -human natriuretic peptide ( $\alpha$ -hANP) ができて、再びリバイバルだということで、今井先生のおっしゃる点では確かだと思いますので、まだそこはだれもやっていない領域だと思います。

安孫子 栗山先生、先ほど細胞内の cyclic GMP が上がると、細胞内のカルシウムが減ってくるというのは、実際にはどういうふうな経緯で、どんな実験で証明されたのか、ご存じですか。

栗山 簡単でございます。今は aequorin とか、fura-2 を使って、細胞の中のカルシウムトランジェントを測定いたしますと、例えばカリウム拘縮や起こしておいて、その上にニトログリセリンをやりますと、カルシウムトランジェントは急激に減少します。

agonist の場合も落ちますが、agonist の場合よりもカリウムの方がよく落ちるといった例もございます。

安孫子 例えば 8-bromo-cyclic CMP を与える、それでもやっぱり落ちますね。

栗山 はい、落ちます。

安孫子 そうしますと、細胞内の cyclic CMP がふえるということが、細胞内のカルシウムを減らすということと非常に関係があるということ、それが血管の弛緩と結びついているんだろうとい

うことでございますね。

谷口先生、何かご意見ございますか。

谷口(隆) 2つ教えていただきたいんですけども、1つは、いろいろな薬物で EDRF が出ると報告されておりますけれども、どれもそれぞれのレセプターがあるわけですね。そこから後ろの NO なり、NO でないかもしれませんが、その機構というのが、どれも単一というか、同じものを介しているのかどうかというのが一つ。

それからもう一つは、以前に見た論文なんですけれども、これはラットの大動脈なんですけれども、内皮細胞をとって、 $\alpha_1$  agonist を作用させますと、収縮が内皮細胞があったときに比べて非常に大きくなる。このことから、内皮細胞にも  $\alpha_1$  があって、EDRF を出して、収縮高が総和として低い。内皮をとって、直接平滑筋に  $\alpha_1$  agonist がいくものですから大きく見えるという考え方も、もう一つは、内皮細胞には  $\alpha$  の薬物を取り込む場所があって、平滑筋の  $\alpha_1$  受容体に到達する濃度を下げるから、contraction がある程度抑えられて、内皮をとるとそれがなくなるものだから、直接濃い濃度が平滑筋にいくと。

これは以前の論文なんですけれども、最近では、 $\alpha$  受容体と EDRF の関係はどのようになっているのでしょうか。

今井 最初の方は、多分内皮にそれぞれレセプターがあって、そこに agonist が結合すると、最終的に EDRF が出てくるということになるんだと思うんですけれども、その過程がどうなっているかということは、恐らくまだほとんどわかっていないんじゃないかと思えます。やっとなら、EDRF が何であるかということがわかって来た段階ですから。これまでは lipoygenase との関係とかに関心が行って、EDRF=NO になったばかりの現在、今までのそういうことをどうやって整理したらいいのかと、整理がついていません。私の原稿でも、古いところは古いままに書いてあります。それらの仕事の結果も必ず最後には生きてくるんだと思うんですけれども、一寸見当はずれかも知れない方面ばかりが一生涯懸命やられていたようです。EDRF が何かということが、少し見当が外れていたのも、その辺の間のつながりは、これから丹念に調べられていくのではないかと思いますけれども、もし

栗山先生がご存じでしたら、後でちょっと追加していただきたいとおもいます。

それから、もう一つの大動脈の話なんですけれども、私のところで、実はそれをちょっとやることがありまして、 $\alpha_2$  の agonist を作用させると、確かに内皮から EDRF が出てまいります。それで、ラットの大動脈は、 $\alpha_2$  agonist による収縮が、非常ににくいんですね。昔から、なぜそうなのかということいろいろなことが言われていました。先ほど先生が言われたような取り込みのこととか、いろいろなこともあるわけなんですけれども、1つは、 $\alpha_2$  agonist は内皮に効いて EDRF を出すということは確かなようで、内皮を壊してやりますと、かなりはっきりとした収縮が出てきます。先生、たしか今、 $\alpha_1$  agonist のことを言われたと思いますけれども……。

谷 口 (隆) いや、 $\alpha_1$   $\alpha_2$  agonist の両方文献はあったんですけれども、いずれにしても、とると、ノーマルのときよりも収縮が出るといことですね。そのことを考えるに、ノーマルのときに EDRF が出ているから、見かけ上収縮が下がっている。それから取り込みということなんでございますけれども。

今 井 取り込みの方は、そういう考えとしてはまだ残っているんだと思うんですけれども、私自身は、EDRF の release を実験しましたので、そのことがあることは確かだと思います。それで、お答えになったかどうかわかりませんが……。

栗 山 最後の点でいきますと、トロンボキサン  $A_2$   $TXA_2$  で血管を収縮させますと、内皮細胞を剥離しますと数倍収縮が大きくなります。そういう意味では、おっしゃるように、いつも EDRF は出ていると考えられます。

谷 口 (隆) 今のトロンボキサン  $A_2$  は、むしろ contraction を……、EDRF, relaxing factor というよりも、むしろ endothelium derived contracting factor (EDCF) じゃないですか。

栗 山 内皮細胞を剥離すると  $TXA_2$  で縮小が大きくなるわけです。

EDRF には resting release がありそれが収縮を常に抑制しているということです。

NO が EDRF の本体ではないかと考えられる前は、分子量が5,000前後の物質ではないかと考えられていたわけですね。そして半減期が1分以

内という非常に短いものでした。非常におもしろい結果ですが、アセチルコリンとオキシトレモリンを、両立とも muscarinic stimulant でございますが、これをやりますと、両方とも EDRF による弛緩は発生します。そのときに、平滑筋の膜を見ていますと、アセチルコリンでは relaxation と independent に膜を過分極するんです。それからオキシトレモリンは過分極をしないんです。それで、少なくとも EDRF といえば弛緩物質ですけれども、内皮細胞から、そういう chemical stimulant によって出てくる物質は1種類ではなくて、血管を弛緩させるのものもあるし、膜を過分極させる物質も出てくる。例えばヘモグロビンをやりますと、弛緩はとれますけれども、過分極はそのまま持続するという現象がありまして、内皮細胞から出てくる物質も1種類ではないんだと。しかし、基礎的な立場にたちますと、先生が図示されたようなモデルから考えて、 $\alpha_1$  でなくても、いろいろなもので生産されるセカンドメッセンジャーが同じであるという意味では、例えば A23187 が EDRF を非常に出しますし、カルシウムが必要だということはわかっていますし、そこで EDRF の放出には、何らかのセカンドメッセンジャー+カルシウムを必要とする機構があって、それはどのような agonist の刺激でも、最終的な反応は同じところにきている可能性はあると考えていますけれども、今井先生、何か飛躍がありませんか。

今 井 栗山先生が言われたことは、そのとおりだと思います。そういう意味では、意外に途中の経路も少ないようですし、最後の response も、窓口がたくさんある割には割合限られているという感じが非常にあるわけですね。ですから、EDRF の場合に限らず、いろいろな現象に関してリセプターはたくさんあっても、途中の経路は割合限定されているということはあるんじゃないかと思っています。

それと、さっきのことで、なぜメカニズムがやられていないかということのもう一つの理由は、意外にものをつかまえるのが難しかったんですね。Furchgott のサイドイッチ標本なども、そのための非常な工夫なんです。ところが、最近は内皮をグラスビーズの上で培養するということができるようになって、かなり大量に EDRF を集める事

が出来たようになったので、そういう意味でもこれから非常に盛んになるんじゃないかと思えます。

さっきちょっと言い忘れたんですけども、一番肝心なアセチルコリンが意外なことを言われていまして、それは、内皮だけのカルチャーじゃ出ないというんですね。内皮と平滑筋とを一しょにカルチャーしないと EDRF は出てこないということが言われています。アセチルコリンの agonist は、リガンドは QNB の binding も内皮では起こらないという報告もあります。先ほどの、どういう機構で起こってくるかということに関して、ひよっとしたら平滑筋の方にレセプターがあって、それが内皮に何かしてということも、可能性としてはあるかもしれないですね。

**安孫子** だんだんいろいろなことがわかってきたようですけれども、大変難しい問題にもなっておるわけです。1つの問題は、酸化窒素が生体内でどうやってできるかという問題はわかっているのでしょうか。

**栗山** 今のところ、Ignarro の仮説が一番信用されて、その変形として、Kukovitz の仮説がありますが、その辺が一番近いだろうと考えられています。

**安孫子** そして出てきた NO はすでに酸化されて、radical をつくるわけですね。ですから、NO の作用はすでになくなってしまうというふうに考えてよろしゅうございますか。

**栗山** ただ、ここで非常にわからない点は、形質膜でつくられる場合は、レセプター、GTP 結合タンパク、そして guanylate cyclase を活性化して cyclic GMP をがつくられますが、細胞の中に入りましたニトロ剤のときには、guylate cyclase をダイレクトに活性化しなくてはいけない。その差はあるわけでございます。nitrate が、guanylate cyclase をどう活性化するか、GTP タンパクが必要かどうか、そういう問題はやられていない領域で、だから、NO が細胞の形質内でどう guanylate cyclase を活性化するかという機構は、おもしろい問題だと思います。

**安孫子** いろいろありがとうございます。臨床の先生方からの質問がなかったんですけども、いかがでございましょうか。

**岡田** クモ膜下出血後などで非常に難治性の血管攣縮がきて、ヘモグロビンが原因だと云わ

れています。それに oxygen scavenger をやったらいいとかカルシウムブロッカーをやったらいいとかいろいろ言われましたが、結局決定的な策がなく、私もいろいろ読んでいて、EDRF の関与を考えねばならないと思うようになりました。または desensitize されるのかとも思ったんですけども、もしもそういう脳血管攣縮等で、この存在と機能がおかしくなったということを考えて、説明がつくようなサジェスションはないでしょうか。ヘモグロビンによって、EDRF が抑えられるようなことをおっしゃっておられたと思うんですけども。

**今井** 一応、現在一番特異的な拮抗薬といえますか、そういう形で実験的にも一番よく使われているのがヘモグロビンとメチレンブルーなんです。抑えるためにですね。

**岡田** 血管攣縮というのは、抑えられた現象で縮まり切っているんじゃないかなと。

**今井** 抑えると言っても、ヘモグロビンの場合 EDRF を抑えるということではなくて、つまりヘモグロビンの場合は、NO<sup>1</sup> と結合して効果をなくすようです。EDRF は、basal にも出ているらしいという話をさっき栗山先生もされていましたが、出ているわけですし、例えば我々の切り出した血管平滑筋などにもメチレンブルーとかヘモグロビンをやりますと、それで収縮が起きます。それが、血管の種類によってかなり違うんです。ですから、脳が特に強いのか、私はその辺は余りよく覚えていないんですけども、もしかすると、脳でヘモグロビンがたぐさんたまったときに、普段は EDRF が出ている程度拡張されていたものが、抑えられるために収縮してということが考えられるんじゃないかと思うんですけどもね。現にそういうことを考えているんじゃないかと思えますけれども。

**安孫子** どうもありがとうございます。

ディスカッションがおもしろくなってきたところで、また次の主題になるのですが、今までカルシウム、cyclic GMP のことをいろいろお話しくださったのですが、血管拡張のところでカリウムの透過性の増大と血管拡張の問題が残っておりますので、その点に関して栗山先生にお話しいただければありがたいと思います。

**栗山** 従来血圧降下薬として  $\alpha$ ,  $\beta$  遮断薬、

カルシウム拮抗薬、そういういろいろなものが使われてまいりましたが、この二、三年の間に、カリウムチャンネルオープナー、またはカリウムチャンネルアクチベータということが強調されてくる現象が出てまいりました。それは、原則的にはどうかといいますと、カルシウム拮抗薬は、先ほどのように電位依存性カルシウムチャンネルを抑制することによって、細胞の中へ入ってくるカルシウムを減らすことによって、平滑筋を弛緩させるというところで使われるんですが、この薬物はカリウムの透過性を増加させることによって、膜を過分極して、電位依存性カルシウムチャンネルが活性化しないようにするという機構で、血圧降下をもたらすということが考えられて、今、例えば BRL 34915 ペナシデルが出ております。これはおおい日本に入ってくる薬だと思います。これは、今までのカテゴリーと違う血圧降下薬でございまして、基本的には、中外で出ている nicorandil と比較的似た薬でございまして。ところが、nicorandil の場合には、内田先生がおつくりになって、亜硝酸薬としての作用とカリウムの透過性増加の作用があり、狭心症治療薬として使われておりますが、日本では血圧降下作用は少ないと言われております。ところが、外国では血圧を下げるという報告がなされております。これは、亜硝酸剤をつけたものですから、ほかの作用も考えなくてはいけません。純粋にカリウムの透過性を増加して、電位依存性カルシウムチャンネルを活性化しないで血圧を降下させるという新しい一つの方向が出てきたということです。血管の中のカリウムチャンネルは、今五、六種類わかっておりまして、大まかに言いますと、カルシウム存在性カリウムチャンネルと、カルシウム非依存性カリウムチャンネルと分けられておりますが、恐らくはカルシウム非依存性カリウムチャンネルを活性化して分極して、カルシウムが細胞の中へ入ってくるのを抑制するだろうと考えられております。

安孫子 今井先生、カリウムのことに関しては何かご意見ございませんか。

今井 脱分極すれば収縮が起こって、過分極すれば弛緩が起こる我々は理解しているわけですが、過分極が起こるとなぜ弛緩が起こるのかというところの理解は、やはり voltage dependent のカルシウムチャンネルと結びつけて考えて

よろしいのでしょうか。もしそうだとしたら、カリウムチャンネルのオープナーの弛緩作用は、カルシウム拮抗薬で抑えられるはずじゃないかと思うんですけども、その辺はいかがなんでしょうか。

栗山 作用部位が別なものですから、一つは、先ほど申しましたように、電位依存性カルシウムチャンネルというものは、現在いろいろな興奮膜では大まかに3つに分けてあります。……。

電位依存性ということは、膜電位の変化に依存するわけです。カルシウムチャンネルというものは膜電位が  $-80 \text{ mV}$  にないと完全に静止状態ではなくて、それより脱分極させた場合にも活性化が起こる。ですから、なんでカルシウム拮抗薬が心臓より血管平滑筋によく効くかということの説明の一つは、血管平滑筋が膜電位が浅いからだということが言えるわけです。そういうことの一つで、膜電位が深ければ深いだけ、電位依存性カルシウムの活性化を起しにくいということで、それが直接的なカルシウムチャンネルを開く、閉じるの問題ではなくて、カルシウムチャンネルを活性化に持っていく電位を落としているということだけだと思います。

今井 そうじゃなくて、降圧作用が目的になると思うので、カルシウム拮抗薬と一緒に使う場合も起こってくるかもしれない。そういう場合に、もしカルシウム拮抗薬、既にカルシウムチャンネルが抑えられていたら、これは効かない。

栗山 効きが悪くなりますと考えられますが、Ca 拮抗薬非感受性電位依存性 Ca channel を抑制します。

今井 悪くなるという理解でいいわけですね。

栗山 結果的にはそう思いますが、Ca 拮抗薬で効果がない場合も作用があると考えられます。

今井 そのときのチャンネルというのが、カルシウム拮抗薬の効くチャンネルなのか、それとも効かないTチャンネルなのか、そこをちょっと。

栗山 両方ともだと思います。だから、カルシウム拮抗薬で処置していても効く場合と効かない場合があり得るだろうと思われまして。血管平滑筋の中でT型とL型という分類ができるもののできないものがあるので、カルシウム拮抗薬で、すべての電位依存性カルシウムチャンネルが抑制されないために、カルシウム拮抗薬が効きの悪い高血

庄もあると思われませんがしかしながら、カリウムチャンネルオープナーを使えば、いずれの場合でも抑制し得るといふ利点はあるだろうと思ひます。

安孫子 TとLのことを御説明願ひますか。

栗山 問題が非常に複雑で、血管平滑筋の1個1個の細胞の電位固定法を行ひまして調べてみますと、閾値の低いカルシウムチャンネルと閾値が高いカルシウムチャンネルと不活性化が起りやすいものと起りにくいものがありまして、閾値が低くて不活性化が起りやすいもの(T型)、それから閾値が高くて不活性化が起りにくいものがございます(L型)。閾値が高くて不活性化が起りにくいL型にカルシウム拮抗薬が効く。T型には効きにくいと考えられております。

そうしますと、今、今井先生がおっしゃったように、閾値の低いところでT型が興奮する場合、膜が過分極すれば、起りにくくなるということが出てくるわけですね。ただ、これは膜電位を下げるだけでございまして、直接チャンネルをふさぐという性質はないわけですから、作用としては、ジヒドロピリジン誘導体みたいなものに比べたら弱いだろうと考えられる。ただ、血管平滑筋の中にもT型、L型に分けられない、一つしかないという組織も報告されております。

安孫子 北歐からの薬剤の名前、ちょっと書き漏らしたんですが。

栗山 ピナシデルとBRL 34915です。

安孫子 別のメカニズムで結局は電位依存性のカルシウムチャンネルと関係があると思うんですけども、ともかく別のメカニズムで血管がdilatationするということで、大変おもしろい仕事でございます。

大分時間もたってきたんですけども、今までのところで何か質問その他ございますでしょうか。もしなければ、臨床の方のご発表に移りたいと思うんですけども、いかがでしょうか。

栗山 今のことはマンチェスター大学のWestonがよく研究しております。

今井 直前に、インディアナポリスでpinacidilの会があったんですね。それで、その記録みたいな形であれば紹介してました。

栗山 そうですね。

谷口(興) それでは臨床の領域に移りたいと思ひますが、まず最初に渡辺先生に心不全に対

する血管拡張薬療法についてお話し願ひます。最近、私たち内科医はジギタリスと利尿薬だけではコントロールできないような重症心不全によく使っております。いろいろな種類の血管拡張薬が使われていると思ひますが、まず先生に説明していただきたいのは、どういう根拠で心不全に使われるのか、一般的な概念だけでなく先生のご体験から得られた考え方も含めて、願ひします。

渡辺 理論的なことですか、それとも臨床的に。

谷口(興) まず臨床的な面から願ひします。

渡辺 皆さんよくご存じのことです、とくに申し上げることもないかと思ひますけれども、心不全の場合に前負荷が過剰にかかります。これは、本来は心室の収縮不全に対する生体反応の一つで、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系などの神経体液性機序が働いて、前負荷を高めたり、末梢血管抵抗を高めたり、特に余り重要でない臓器の末梢血管抵抗を高め、生きていくために必要な臓器への血流の再分布がはかれるわけで、後負荷が非常に高まります。それに対応する心臓の方では、心室機能曲線の一番flatなところで作動するわけでございまして、前負荷が過剰に高まり、また後負荷が過剰にかかるということに対して、対応し切れずに、ますます神経体液調節機序が働いていって、そこに悪循環が形成されます。その悪循環をどこかで断ち切って状況の好転を図るということが一番基本的な考え方だろうと思ひます。実際問題、血管拡張薬療法は急性心不全に対しては非常に効果があり、大体理論どおりの結果が得られるということで、現在ルーティンにつかわれているような状況でございます。

谷口(興) 通常、一番多く使われるのは、やはり硝酸薬が多いと思ひますが、動脈系抵抗血管に作用するものと静脈系容量血管に作用するもの、および両方に作用するbalanced dilatorsの3種があると思ひますが、その中で、3者を使い分けておられるでしょうか。

渡辺 急性の心不全でしょうか、それとも慢性の心不全でしょうか。

谷口(興) それぞれの場合で願ひします。

渡辺 急性心不全の場合は、Forresterの血行動態分類に従った治療薬剤の選択法がござい

して、ほぼそれにしただけで使っております。前負荷、すなわち肺動脈楔入圧が非常に高まって、肺うっ血症状が表面に出ているような場合には、静脈系容量血管拡張剤を使いますし、また低拍出状態が表面に出ているような場合、例えば尿量が減っているとか、冷汗が出ているという状況の場合には、どちらかという、動脈系抵抗血管拡張剤を使います。しかし、大体は、まずカテコラミン類を使っています。低拍出状態の場合、まずカテコラミンを使って、そのために肺動脈楔入圧が上がってきて、肺うっ血症状が強い場合、あるいは肺うっ血症状がまだ残っているような場合には静脈拡張剤を併用するという使い方が一般的じゃないかと思えます。

それから、慢性の心不全の場合ですが、急性心不全に対する血管拡張薬療法はすでに確立された治療法として認められているわけですけれども、慢性心不全の場合にはまだ問題点が多く、血管拡張薬療法についての現在の話題は、主に、血管拡張薬が、慢性心不全に対してどの程度の効果があるかということがまだ問題になっている段階だと思います。実際問題、慢性心不全に使う場合には、先ほど今井先生から硝酸剤の話がございましたように、薬剤不応性といいたまいますか、ずっと連続で使っていると、効かなくなってくるということで、急性効果は十分に認められるのに、慢性投与した場合に調べてみるといつしか効果がなくなっているという結果が出されておまして、そういうような薬剤不応性をいかに切り抜けるかということが、恐らく今後の研究の焦点になってくると思います。私自身は余り使っていないんですけども、今回、この論文をまとめてみて感じたのは、一番期待されているのが動静脈の両方を同程度に開く ACE 阻害剤でございます。

谷 口(興) 相沢先生、何かございますか。

相 沢 今、渡辺先生がおっしゃったとおりで、急性期の評価については確定されたものだと思うんです。慢性期の、薬剤の慣れといいますか、不応性と副作用の問題に尽きるかと思うんですが。

谷 口(興) 血管拡張薬を使う場合に、末梢の各種臓器に対する血流の配分が、血管拡張によって好ましい方向になされるかどうかということが大きな問題になると思うんですが、その辺はどうでしょうか。

渡 辺 例えばどういような……。

谷 口(興) 先生がいつもお使いになっておられる血管拡張薬を例としてとりあげて、心不全の場合に重要臓器に血流の再配分がなされるかということです。先ほども岡田先生からお話がありましたが、例えばドパミンを使う場合は、腎血管拡張が特徴的であるとされていますが、我々が望んでいる臓器の血管拡張が実際に起っているでしょうか。

渡 辺 私、そのことはよくわかりませんけれども、急性心不全ですと、患者さんが症状を持って緊急入院してくるわけですから、まず肺うっ血症状、呼吸困難をとってやらなければならないだろうと思えますし、それで、静脈拡張性の、例えばニトログリセリンのようなものを一番よく使わんですけれども、そういうものを使って、それから output が非常に低い場合には、時間尿を何とかして出そうということで苦勞するわけございまして、カテコラミンを使って、ドブタミンを最初に使われる先生の方が多いかもしれせんけれども、うちのグループはドパミンを先に使わして、ドパミンで脈が非常に早くなってしまような場合に、ドブタミンに切りかえるか、あるいはドブタミンをあわせて使い、それでもなかなか尿が出ない場合には、フェントラミンを好んで使っております。フェントラミンは、今は一般的にはあまり使われていないようですけれども、私のところでは割合よくフェントラミンを使っております。

谷 口(興) 血管拡張薬を慢性に使われる場合は、何をお使いになりますか。

渡 辺 ニトログリセリンの軟膏が一番よく使われております。

安孫子 ニトログリセリンの軟膏を慢性の心不全にお使いになる場合、やはりだんだんと効かなくなってくるわけですが、大体どのくらいの単位、例えば週単位で効かなくなるとか、いろいろあると思いますけれども。

渡 辺 そうですね、結構長いこと使っていて、効いているような気がするんですけども、その評価が、なかなか慢性の場合には……。

安孫子 軟膏を塗っている間、血圧は低下しているのですか。

渡 辺 個人差がございましたので、そうばかり

とは言えませんね。最近ではテープ剤が出ておりますが、テープ剤は軟膏よりはかなり作用が落ちるものですから、心不全をコントロールするのはどうしても軟膏でないといふのですが、狭心症あたりですとテープでもいいと思います。

**安孫子** 先ほど今井先生から出ましたけれども、ニトログリセリンの作用とSH基がかなり関係がある。ニトログリセリンをやっていると、SH基がだんだん少なくなってくる。とすると、もしニトログリセリンが効かなくなるようなケースには、例えばSH基を外側から与えてやったらどうかと思いますが、今井先生、そういうのはだめですか。

**今井** 実際にそういう考えがありまして、アセチルシステインをやるとよくなるという報告があるんですけども、だめだという報告もあります。

私自身は、これは慢性投与ではないんですけども、動物実験ですとニトログリセリンは本当に短い時間の間に耐性が出てくるものですから、それが治るかなというので、やはりアセチルシステインをやってみたことがあるんですけども、それは全然だめでした。しかし非常に短期間に出るのと、慢性のとは違うかもしれせんのでわかりません。

**渡辺** 効果が全部消えてしまうことはないようです。作用は落ちますけれども、ある程度残る、プラズミンみたいなものはほとんど消えてしまいうらしいですけども、残った分を引っ張っていくという感じで使いますね。

**谷口(興)** 確かに私もそのように思います。最近の信しいニトログリセリンテープを結構長期に使っていても効果が持続しているように思える例があります。二、三カ月使っていても、いわゆる明らかな down regulation というものがみられず、それをやめると再び浮腫が出現したり、呼吸困難・息切れが出てくることがあります。

**安孫子** テープの場合はどこへ貼るのですか。

**谷口(興)** 大部分は胸に貼るようです。前胸部から心窩部付近までが多いようです。

**安孫子** それが吸収されて、もし肝臓を通れば、どっちみちすぐに効かなくなるでしょうから、余り肝臓を通らないような血管のある場所に貼るとか……。

**渡辺** 今新しく、あるメーカーのテープ剤の治験をやっておりますけれども、そのメーカーの調べでは、どこへ貼っても変わりなかったという話なんです。その治験メンバーの一人から、いや随分変わるよという反論がありましたので、どちらが正しいのか、ちょっとわかりませんね。

**谷口(興)** 血管拡張等の長期投与は効果が落ちるとはいうものの、剤系によってはニトログリセリンテープのように、長期に使えないことはないということが、ある程度経験されているということでしょうか。ところで、カルシウムブロッカーについては、渡辺先生は、心不全に対してどのようにお使いになっていますか。

**渡辺** カルシウムブロッカーは血管拡張薬、特に動脈拡張剤として、理論的にはいいはずなんですけれども、実際問題としては虚血性心疾患、ベースに狭心症を持っている人に、硝酸剤と併用で使うことがほとんどで、今回調べてみたところでは、カルシウム拮抗剤が慢性心不全にどの程度効くかというデータが全くないんですね。それで、今のところ何とも言えない。ただ、心不全に対しては、心臓を抑えるようなカルシウム拮抗剤は使にくいものですから、使うとすればニフェジピンになるだろうと思うんですが、虚血性心疾患と心不全の両方を持っているような患者さんに使うぐらいで、普通の心不全にはあまり使いません。

**谷口(興)** 最近開発中の新しい薬剤の中で抗狭心作用というよりもむしろ血管拡張作用の方が強いのではないかという印象を受けるものがありますが、先生は、そういう薬剤が使われた経験がございしますか。

**渡辺** 臨床では、今少し治験を依頼されてやっています。実際には私はまだ経験はありません。ただ、アムリノン、慢性に使うのは副作用の問題でだめになりましたものですから、急性心不全に注射で使うぐらいしかないとはいえませんが、そういう急性の心不全に対しては有望のようにお聞きしております。inotropic で、しかも dilator と、両方の作用を持った薬で副作用のないのが一番理想的ではあると思います。今開発中の薬がいくつかございしますようですけれども。

**谷口(興)** 要するに心不全を治して、いわゆる患者さんの quality of life を向上しようとい

うのが治療の目的になるかと思いますが、最近では、anaerobic threshold を測定して、それを運動能力の改善の一つの指標にしようという試みがあります。先生のところでは、心不全の治療効果の指標として活動能力の改善に注目し、quality of life が改善されたという評価をする、あるいはそういう運動能力を調べるといふ何か具体的な方法を行っておられますか。

渡 辺 もっぱら自覚症状の改善、NYHA の身体活動能力分類での grade up といいたまいますか、それを目標にしております、運動耐容能を見たりということではやっておりませんが、最近の anaerobic threshold などは、確かに割合正確に評価できそうな印象があるので、ぜひ取り入れていきたいと思っております。

これは余談ですが、うちの大学に運動療育センターが10月中旬ごろオープンしまして、心肺機能はうちが担当するものですから、そちらの方でぜひやらせてみようかなと思っております。ただ、quality of life ということに関しては、確かに動けるようにすることが大切なわけなんです、動かすことと長生きさせることとは必ずしも一致しないものですから、そういう点はやはり主治医の好みの問題といいたまいますか、私は患者さんの置かれた立場に沿って治療を進めるわけですが、余り動けるようにさせますと、かえって動き過ぎて早く悪くしてしまうということがあり得るものですから、どちらをねらったらいのか、なかなか難しい問題ではないかなと思っております。

谷 口(興) 渡辺先生が、表1に挙げておられます hydralazine、これはいつも血管拡張薬として一応名前が挙がってくるんですが、お使いになって現実に効いたという症例がございますでしょうか。

渡 辺 私、余り好きじゃないものですから使わないんです。降圧剤として使う場合も、耐性ができてだんだん dose up していく必要があります、使う量が多くなると効かないものですから、使うのが面倒であり、最近降圧剤としてもあまり使っておりません。心不全によいと言われておりますが、私は経験がございません。

谷 口(興) 心不全に対する血管拡張薬について、何か薬理の先生からございますでしょうか。

渡 辺 フェントラミンは他所では、余りお使

いにならないようですけども、岡田先生、麻酔科は救急医療も随分おやりになると思いますが、先生のところは動脈系の拡張剤としては何を主にお使いでしょうか。

岡 田 うち、極端な場合は pheochromocytoma の手術ですね。腫瘍を摘出するまでは操作により異常血圧上昇となり、これにかなりの点滴速度で使って、摘出されたらドリップを中止して回復するというようにします。非常に使いやすい薬だと思います。ただ、今、先生がおっしゃいましたフェントラミンの剤形として慢性に使うような薬があるんですか。

渡 辺 ですから、急性期ですね。

岡 田 逆にお聞きしたかったなと思ったのは、今、麻酔中に血圧をコントロールしようというときに使う薬といたしましたらフェントラミンもちゃんとそのリストに入っていますが、その他にカルシウムブロッカーやニトログリセリンはかなり使われます。特にニトログリセリンは点滴投与で静脈系以外に動脈系も拡張するのが利点になります。ですから、フェントラミンをぜひ使わなければいけないというケースはそれほどないというのが私の感じです。

渡 辺 そうすると、動脈系拡張剤を必要とする場合には、ニフェジピンをお使いになるわけですが。

岡 田 ペルジピンを使います。これは、厚生省に申請して近く使えると思います。ジルチアゼムもこの目的で点滴で使うようになります。カルシウムブロッカーがかなり使われています。

渡 辺 ジルチアゼムの点滴は、うちも使っています。

斎 藤 私どもはアルフォナードをよく使います。また、フェントアミンも使いますが、時にはフェントラミンを嫌うケースがありますね。tachykardia がかなり強くなりますから。例えば、心筋の酸素受給バランスを気にしなければいけないようなケースでは、別の方法で下げたいと思いますけれども。

渡 辺 やはり tachykardia が一番ネックになるわけがございますね。

斎 藤 やはり tachykardia が嫌われるケースが多いと思いますが、それに、ちょうど15分・20

分ぐらいで切れてまいりますね。この位の時間がちょうどいいケースもありますし、もう少し短い方がいい場合もありますし、あるいはもっと長い方がいい場合もありますので、行われている手術との関連でいろいろ選択いたします。

**安孫子** 素人考えですが、心不全では交感神経が activate されていると物の本には書いてあります。そういう状態の中でフェントラミンを使うと、せっかく active された状態が元に戻ります。心不全の時に交感神経系が activate されるというのは、一つの防御機構だと思わなければいけません。そういうものを積極的に抑えてしまうよりも、むしろそういう機構は最期まで残しておいた方がいいというのが素人の考え方ですけれども、いかがなものでしょうか。

**渡辺** 交感神経系の activation は確かに代償機序の一つですけれども、初めにもお話ししましたように、心不全では過剰に働いて、末梢血管抵抗が高まってしまって、後負荷が過剰にかかるので、心機能には却って悪影響を与えているわけでございます。フェントラミンで  $\alpha$  遮断して末梢血管抵抗を下げると、後負荷が減り、むしろ心拍出量が増えるというわけでございます。重症心不全にフェントラミンを点滴で使いますが、作用時間が短いものですから、効き過ぎて血圧が非常に下がってしまった場合には、切ればすぐ元に戻るものですから、それで非常に使いやすいという面がございます。

それから、急性心筋硬塞の発症早期には交感神経が過緊張するといいますが、overactivity の状態になっている症例が、3割ぐらいみられます。血圧が160以上とか、心拍数が100以上になっている、こういうときに使う薬がなかなかないんですね。これは、やはり心筋の酸素消費を非常に高めますから、できれば抑えたい。そういうときに一番いいのが、先ほどお話に出ましたジルチアゼムの注射で、これを使いますと血圧と心拍数の両方を抑えてくれます。ほかは脈を大抵ふやしてしまうんですね。

**谷口(興)** 今井先生、臨床で心不全に硝酸薬を用いる場合、比較的多いのはニトログリセリンか ISDN です。臨床報告をごらんになって、何か感じておられるようなことはございますでしょうか。

**今井** 我々の理解ですと、静脈の方によく効くのではないかと理解しているわけですね。そうしますと、肺循環のうっ血をとるとか、そういう目的が一番理解しやすいんですけども、実際にそういうことに一番よく使われているんですか。

**谷口(興)** wedge pressure が高い症例にはリトログリセリンを用いる。一般的にはこのような考えであると思います。

**今井** output とか、そういうことを考えた場合は、むしろ減らすわけですよ。

**谷口(興)** ところが、うっ血性心不全の場合には心拍出量が実際増加します。

**今井** なんか、そういうデータが載っていますね。その辺をどう説明するのか、いつもよくわからないんですが。

**谷口(興)** しかし、心機能がいい例に使いますと明らかに減ります。

**今井** 我々はそういうことしか見ていないものですから、そういう臨床のデータを見ると、ちょっと奇異な感じがするんですけどね。あれは、どういうふうに説明されるんでしょうか。酸素化がよくなるからその分戻るとか、そんな理解でいいんでしょうか。

**谷口(興)** いつもこの質問に対して答えるのは難かしいのですが、実証は困難ですから、Speculation として考えていますが、多くの場合があると思います。やはり心不全のときには心拍出量が減少していますから、冠血流も低下しているだろう。冠拡張により冠循環がよくなれば、それだけ心機能もよくなるだろうという考えもあると思います。それからうっ血が改善すると、酸素化がよくなります。それから、例えば左室造影で左室容量を測定すると、拡張終期容量が小さくなります。収縮終期容量がほぼ同じであるから、拡張終期容量が小さくなった分だけ、ejection fraction が増大する。結果的には、心臓の仕事量が減少する。すなわち、冠血行が改善して、心仕事量が減少する、その結果 ejection fraction が増大する。つまり、preload が減り全体としてバランスがとれた心機能の改善をみるのではないかと思います。Afterload の問題もからむので、それだけで十分な説明になるかどうかわかりません。

**渡辺** 今、先生がおっしゃったような代謝的な問題のほかに、リトログリセリンは点滴で使い

ますと、動脈の方も少し開くものですから、動脈側の抵抗を減らすことによって、output をふやすという面が、不全心の場合には絡んでくると思います。

岡田 イソソルバイドとニトログリセリンの比較ですが、ニトログリセリンで動脈系を開いてやり、血圧が高い時の調節が容易に行えます。ところが、イソソルバイドを使ってみますと、心不全はなくてただ血圧を下げようとしたら血圧が下がってくれない。だから、どういうときに使うのかなと思ったら、虚血心にはいいかもしれないけれども、ST が下がっていないときに、麻酔中にこれを使うことはどういう時かなと思っっています。慢性心不全のときにお聞きしたいと思っただ点ですが、また、両者での効果がどうかという点でもですね。

谷口(興) 短期に限って言えば経験上では、やはりニトログリセリンがいいですね。しかし、長期に使うときには、先ほどの軟膏かテープにします。

岡田 それはニトログリセリンでしょう。

谷口(興) そうです。

岡田 イソソルバイドはないでしょう。

谷口(興) やはりニトログリセリンが効果はいいように思います。血圧下降が著明で、頭痛を訴えるような症例には、ISDN の軟膏またはテープを使います。

岡田 使い分けは、大体どの辺に置いてあるんですか。

谷口(興) 現在、ニトログリセリンテープはまだ市販されておらず、通常、ISDN テープが用いられていると思います。しかしニトログリセリンテープが市販されれば一般には心不全のときにはニトログリセリンを使う方が多くなるんじゃないでしょうか。

渡辺 ISDN の注射はこのごろ使い始めたばかりでして、切れ味がまだわかっていないものですから、ニトログリセリンばかりです。

岡田 経口剤の論文ですが注射策としての効果はどうかと思っまして。

渡辺 ISDN の注射剤は、私のところはまだ使い始めたばかりなんです。

今井 ちょっと今思い出したんですけども、ニトログリセリンの場合に、細動脈にも確かに

効き血流増加を起しますね。ただ、濃度がずっと高いところになるようですけども、その場合には、さっきの tachyphylaxis の問題で、動脈作用には tachyphylaxis ができやすいけれども、静脈にはできないというペーパーを見たことがあるんですが、そういうことは実際に臨床のご経験でどうなんでしょうか。そうすれば、さっきのような問題はある程度理解できますね。我々がやっているのは血流の実験なので、細動脈の問題をやっていますのでね。臨床的に使っても、静脈系には余り耐性ができないということならいいわけですね。

渡辺 その辺はちょっとわかりませんが、普通、動脈側にも効くというのは注射だけ、要するに血中濃度がかなり上がったときに、徐々に吸収されていく場合には、静脈側しか効かないものですから。

谷口(興) どうもありがとうございます。

それでは最後になりましたが、相沢先生お願いします。先生は冠スパズムの臨床を長い間手がけてきておられますが、冠スパズムを起こした患者さんの臨床像には、一言で言えないいろいろなパターンがあると思います。本日は基礎の先生もいらっしゃるので、臨床像を総括的に話していただきたいのです。

相沢 臨床像と申しますと、症状も含めてでしようか。

谷口(興) そうです。

相沢 まず、冠スパズムという概念は、Prinzmetal の報告以来興味を持たれてきたわけですけども、まず臨床的に、冠スパズムを疑う症状が幾つかございまして、その一番多くは、早朝、睡眠中に胸がぎゅっと痛むという起り方があります。その次に多いのが朝起きるまでは何でもないんですが、起きてから洗面をしたり、ちょっと窓を開けようとする動作で、やはり胸がぎゅっとくるということです。その次に、例えば運動によって起こるような発作の場合ですと、ある日は、発作がわずかな労作でも起こるんですが、あるときには幾ら頑張っても何でもないという場合、あるいは朝方はわずかな坂道でも起こりますが、午後帰るときには、急ぎ足で上っても平気であるというふうに、発作が起こる誘因およびその閾値が変動するような場合の労作時発作には、冠スパズムの関与が濃厚に疑われるわけです。

もう一つ忘れてならないのは、カルシウム拮抗薬の効果なんです、それによって発作が全く消えてしまうという場合、通常冠スパズムの関与がその主体をなしているということを考えるべきだと思います。

その次に、心電図上の特徴ですけれども、異型狭心症が冠スパズム性狭心症の代表的なわけですが、発作時に ST が上がるものを異型狭心症と言います。実際に冠動脈造影に冠動脈にスパズムを起こさせて、標準12誘導の心電図の変化を見ますと、冠動脈がスパズムによって完全閉塞を起こしたにもかかわらず、ST 上昇を起こさない場合があります。回旋枝の場合には ST 上昇を検出することは極めて困難でして、通常は、その8割ぐらいは ST 下降を示します。これは、誘導を後ろ側に回していきますと、ST 上昇がつかまるわけですけれども、通常の標準12誘導、あるいはホルター心電図で見た場合には、やはり ST 上昇を認めないこととなります。その意味では、いわゆる異型狭心症の定義自体が少し問題になるかと思えますけれども、そのようなことがあります。

それからもう一つは、スパズムによる閉塞時に、一過性に極めて良好な側副血行が出ることがあるんですね。人でも側副血行が瞬時に発達しまして、通常は数秒以内に出ると思われますけれども、そのために ST が上がらないで下がってしまうという現象があります。

冠スパズムが関与する狭心症の病型は、先ほど申しあげましたけれども、異型狭心症、安静狭心症の大部分、それから安静時と労作時の両方に発作がある安静労作狭心症の大部分、それから梗塞後狭心症の一部、および労作狭心症の一部ということになるかと思えます。

谷口(興) 臨床像にいろいろなタイプがあるということですが、異型狭心症の場合、患者さんが外来を受診し、問診をしていると突然心停止が起こるということがあります。Prinzmetal の最初の論文のように、いつも朝方発現するというようなタイプだけでなく、救急治療を要するような非常に重篤な例があるわけですが、このような異なったタイプの病像の原因はどこが違うんでしょうか。

相沢 基本的にはわからないと思うんですけども、実際に異型狭心症の発作時の血行動態の

変化、ないしは不整脈を見ますと、むしろ冠動脈病変の軽い症例に頑固な不整脈が多いということが第一点です。それから心室性不整脈、ないしは房室ブロックを含めた比較的重篤な不整脈の出現頻度は、ホルダーで調べますと、約50%です。で、実際に致死的な心室細動を起こして、電氣的に除細動をした症例も入院中に数例経験しておりますし、大変危険なものです。それらの症例に共通したことは、冠動脈に重症病変がないということと、右冠動脈のスパズムが一番危険であります。その次に多枝スパズムは、エルゴノピンで調べますと約30%なんです、アセチルコリン等の冠動脈内注入で見ますと、70%の症例では多枝スパズムを示します。つまり、2本以上の冠動脈にスパズムが起こることになりますので、急性期の治療はやはり予防が大変大事になるかと思えます。

谷口(興) 治療に入る前にもう一つお聞きしたいのですが、冠スパズムが頻繁に反復する症例と、そうでない症例があります。学生の頃、講義で虚血性心疾患について教わったころは、狭心症で死ぬことはないと言われていたのですが、恐らく突然死が予想外にあると思えます。しかし、何の子兆もなく突然死した場合は死因を心筋硬塞にされてしまう場合が多いと思えます。そうじゃなくて、いわゆる冠スパズムが死因となる場合も少なくない。もちろん心筋硬塞の誘因が冠スパズムである場合もあると思えます。そういう意味で、先ほど言ったように反復する場合と、そうでない場合との違い、特に危険性との関連でどうでしょうか。

相沢 臨床的には、やはり発作の出現頻度と持続時間、それからもちろん重症不整脈の有無がやはり決め手になると思えます。それで、心電図から見て最も危険な、突然死に結びつくような所見は、そういう重症不整脈のみならず、ST 上昇の程度がきついものは突然死のリスクが高いという成績も出ております。

谷口(興) ST 上昇が 5 mm とか 6 mm とか、著しいのがありますね。このようなタイプがより危険であるというわけですね。

いわゆる異型狭心症の場合、一般に不整脈が多発する。特に右冠動脈の完全閉塞の場合他の2枝にも病変があると、徐脈、stand still、著しい心機能低下、あるいは VT などがみられます。正確

な統計はないかもしれないんですが、冠スパズムによる死亡例を不整脈による突然死と、冠動脈の完全閉塞、いわゆる冠閉塞による死亡に分けますと、どっちが多いでしょうか。

相 沢 突然死ですと、先ほど申し上げました3本の枝にわたっての完全閉塞ですと、不整脈よりも先に low output で失う可能性があると思うんです。ところが、例えば1枝ぐらゐのスパズムですと、不整脈以外ではという簡単に……。

谷 口(興) 不整脈以外では死亡しない。

相 沢 ええ。死亡しないと思いますので、そういう意味では、異型狭心症例の突然死というのは、多くは不整脈が関与すると考えた方がよろしいと思うんですけども。

谷 口(興) そうすると、多くは不整脈死と考えるといいわけですね。

相 沢 と思います。

谷 口(興) それでは、治療に入っていくしたいと思います。先ほどからお話に出ている Ca 拮抗薬、あるいは硝酸薬が一番使われていると思いますが、いわゆる冠スパズムに対する治療として最もよい薬剤として、先生はどれを選ばれますか。

相 沢 急性期にはニトログリセリン、それから予防的な慢性期の使用では、やはりカルシウム拮抗薬、そのうちでも、先ほどお話をしましたように、心筋の収縮力、房室伝導系、血圧に対する反応、あるいは心拍数に対する反応はちょっと違いますけれども、ニフェジピンかジルチアゼム。

谷 口(興) どちらが優れていますか。

相 沢 切れ味はニフェジピンの方が上だと思います。

谷 口(興) それからもう一つ、いろいろな剤型が工夫され、持続性製剤が出ていますが、このような持続性製剤の効果はどうでしょうか。

相 沢 極めて有効だと思います。私どもはかなり積極的に、急性期には通常のカプセルの、分4ないし分6の投与をしますが、それに加えて、1日2回の徐放型の薬剤を併用するということによって、薬の切れ目で発作が起こる例などは、よくコントロールできると思います。

谷 口(興) そうすると、従来のニフェジピンのカプセルが切れ味がよいわけですね。したがってそれに同じ系統の薬剤で long active なものを加えて長期治療をするわけですね。

相 沢 そうします。

unstable な時期の症例ですと、ニフェジピン 80 mg, それに long acting ニフェジピンを朝晩 20 mg ずつという処方をよく行ないます。

谷 口(興) 外来で患者さんを診察したとき、反復して狭心発作を起こすか否かを、見た瞬間に判断する方法が何かありますか。私自身1例経験がありますが胸痛を訴え歩いて来た患者さんが、座った途端にパタッと倒れ心蘇生術から始まったわけです。そして、心拍動が出てから、心電図をみると著しい ST 上昇がみられます。心電図モニターしていると VT の反復ですね。結局、1時間の間に数回の直流通電を行った経験があります。ところが、それを過ぎてしまうと、あと何も起こらないんです。このような激しい症状の予知は可能かどうか。いかがでしょうか。

相 沢 それはほとんど不可能だと思います。ただ、症状がある程度安定しますと、多少薬を減らすわけですけども、薬を完全に休薬するかどうかという判定が、現在のところ大変問題になっております。2つぐらゐの方法が提唱されているんですが、1つは、薬をやめるに当たって入院していただいて、薬を完全に中断して、1週間ほど様子を見る。それで、ホルター等で、全く変化が出なければやめてしまうという考えと、それだけでは不十分なので、入院の上でエルゴノビンによる冠スパズムの誘発試験を行って、そこで出なければ休薬しようかということが行われていますが、いまだ十分とは言えないのが現状だと思います。

谷 口(興) それでは最後に、1種類の薬剤ではどうしてもコントロールできないという症例の場合、どのような併用療法がよいでしょうか。例えば何と何、あるいは何種類と具体的に示していただけですか。

相 沢 まず一番先に選ぶのはカルシウム拮抗薬と硝酸薬、通常はそれを使うわけですが、それでコントロール不可能となりますとカルシウム拮抗薬同士の併用、つまりニフェジピン、ジルチアゼムの両者の併用を行います。それで結構有効な例が少なくないんですが、それでもコントロールが困難で、先ほど先生がおっしゃいましたようにしょっちゅう発作の頻発するような症例ですと、次にニコランディルが意外と有効な場合があります。

す。

それから硝酸薬を併用するかしないかという問題、慢性期の治療なんです、これは有意病変があるかないかということの一つの目安にもしております。

谷口(興) 硝酸薬を用いる場合はニトログリセリンですか。ISDN ですか。

相沢 慢性期には ISDN の徐放剤を使っております。

谷口(興) 先生方、何かございませんでしょうか。

斎藤 大変興味あるお話で、私どもは手術中にそう稀でなく、冠スパズムを疑わせる症状にぶつかることがあります。この間私共が主催しました国際心臓血管麻酔薬シンポジウムでも、冠スパズムのシンポジウムを組みましたが、そこで大変おもしろい指摘がありました。硬膜外麻酔との関連です。例えば胸部硬膜外麻酔を頸～胸部の手術に行う場合がございますね。この場合は、当然心臓促進神経の出るセグメントが全部カバーされてしまうわけですが、そのときにも冠スパズムが起きやすいというご発言がありまして、それからもう一つは、そうじゃなくて、麻酔のレベルが剣状突起以下の場合の問題です。そのあたりまでの麻酔のレベルでも起きるということは昔から言われておりました。先ほどからアセチルコリンのお話、いろいろな内皮細胞の関与のお話もございました。自律神経のバランスとの関係で起きやすくなるものかならないものかということに絡めて、大変難しい議論に発展して来るように思いますが、その点はいかがお考えでしょうか。泰江先生がシンポジストとしていらっしやったのですけれども、歯切れのいいお答えは得られなかったわけですが。

相沢 それは大変難しい問題だと思うんです。一番最初は Nowlin らの、例の REM 睡眠期の問題から自律神経の関与が言われたわけですけども、その後いろいろな状況で起こることがわかりまして、自律神経が本当に関係するかどうか、例えば移植心でも、スパズムが起こることが発表されたりしますし、ちょっと難しい問題だと思うんです。

斎藤 バイパスの手術に好んで胸部硬膜外麻酔をなさる大学がございますが、ただ、ときどき

急死例があると聞いております。このあたりのところを教えていただくと大変ありがたいのですが。

相沢 ちょっと違うかもしれませんが、冠動脈の周囲の炎症でスパズムが起こったという報告があるんですが、一方高安動脈炎とか、そういうものを調べてみても、特に頻度的に多いということがないということもありまして、その辺は非常に難しい問題だと思います。ただ、trigger は何かは別にしまして、スパズム発現に自律神経系が大きな役割を果していることは推定されます。

斎藤 泰江先生のお出しになった誘発薬のリストの中にエピネフリンが入っております。我々は術中に冠スパズムらしいと判断したときには、ニトログリセリンとノルエピネフリンの点滴と一緒にやりますが、エピネフリンが誘発薬になるとのとノルエピネフリンと、どうもそのあたりの解釈が難しいのですが。

相沢 エピネフリンは誘発薬として通常使われないと思います。

斎藤 誘発するのでしょうか。

相沢 する例もあるということにして、その頻度は、エルゴノピンなどに比べると非常に低いと思います。

谷口(興) エピネフリンを誘発に使われる場合はないと思いますが。

斎藤 ノルエピネフリンは全くそういうことはないのでしょうか。

相沢 ないと思います。私ども、冠動脈造影でスパズムを誘発しまして、硝酸薬でなかなかスパズムを解除できない、血圧は下がる、そのときにはノルエピネフリンを使います。そうしますと、かなりいい効果があります。

斎藤 なかなかクリアカットに理解できませんが、きれいに説明できる段階ではないのでしょうか。

谷口(興) 冠攣縮性狭心症にはいろいろなタイプがあって、一筋縄ではいかないという印象を受けます。

斎藤 もう一つ、麻酔が下手だと起きるんですね。硬膜外麻酔ではなしに全身麻酔の場合、麻酔が加えられる手術刺激に比べて、不適切で浅いという場合に、よく起きていているということは聞いて

ておりますが、例えば胃の手術で胃を引っ張った  
ら途端にきゅっとなったというふうな心電図が出  
たとか、ですから、そのあたりはどうなのかなと  
いう気もするんですが、そうすると、交感神経の  
緊張とか、迷走神経反射とか、いろいろなことが  
ありそうに思うんですが、薬理的にいかがでし  
ょうか。

安孫子 私、イヌのことばかりしかやっていま  
せんが、やはり交感神経の緊張は、スパズムにつ  
ながるような気がしますけれども、あるところだ  
けがスパズムが起これるというのはよくわかりませ  
ん。

今井 人間は、アセチルコリンで冠動脈は拡  
張するんですか、収縮するんですか。

相沢 異型狭心症の場合には、アセチルコリン  
の冠動脈内入によってスパズムの誘発率は現在  
100%といわれています。

谷口(興) スパズムはエルゴノピンより強  
いんですか。

相沢 強いようです。

谷口(興) そうすると危ないですね。持続  
はどうですか。

相沢 ただ、自然回復が早いとおっしゃって  
いるんですが、強いのを起こせばやはり大変みた  
いですね。

話はちょっと違いますけれども、エルゴノピン  
自体も冠動脈内に投与しますと、10分の1ぐらい  
の量で、選択的にスパズムを起こすことができま  
す。

斎藤 さっきの続きですが、硬膜外麻酔で交  
感神経系が総体的に抑えられてアセチルコリンが  
たくさんある状態というのは危ないですか。

相沢 可能性ありますね。

栗山 どこまで持続できるかが問題だと思  
いますね。コリンエステラーゼの活性はかなり高  
いんですからね。

谷口(興) そういう可能性は少ないかもし  
れないということでしょうか。

岡田 斎藤先生、麻酔が浅いと、侵襲に対  
して反応しているわけですね。

斎藤 まあそういうことですね。

岡田 そういうときは大概頻脈であって、血  
圧が高いという症例に起こっているわけですか。

斎藤 必ずしも頻脈が起きているというふう

にも結びついていないと思います。ただ、痛みも、  
例えば胃の手術を考えますと、普通の手術操作で  
はそれほど反応しないのに、臓器をひくとか、あ  
るいは何か急激に刺激が加わったときにぱっと起  
きるということがよく言われるんですけどね。

岡田 麻酔の話をおっしゃっていただきま  
すと、麻酔が浅いと虚血性心疾患がある患者さん  
では、そういうストレスが加わると、心臓の仕事  
がふえてくる。そうすると、虚血心の病態を増悪  
させるので、なるべく血圧を上げるな、なるべく  
頻脈にするなと言っています。しかし下げ過ぎにな  
るとサプライが悪くなるということも考えねばな  
りません。谷口先生がおっしゃったように、人の  
顔見て起こるとということがわかっておれば、私ど  
も、この人はなるべく麻酔を不覚しようとしませ  
ずし、カテコルアミンをはかってみたらおもしろ  
いのではないかなと。

それから、ローカルにそこしか起こらないとい  
うことがわかっていないのかなと思ってお聞きし  
たいんですけども。心臓のある場所に起こるわ  
けでしょう。それは、何か説明がつかないんです  
か。肉眼的な病変はないとおっしゃったですね。

谷口(興) そういう症例の場合が、意外と  
危険なんですね。

岡田 例えばカルシウムブロッカーが効くと  
か、ニトログリセリンには効くということで、よ  
く診ると、実はこういう病変があったとか、今回  
のお話の拡張に関しても、何が……。

谷口(興) それは、恐らく、相沢先生も述  
べておられるように、冠動脈造影で見える限りでは  
明らかな病変がないという意味だと思います。手  
術や剖検で冠血管を全部検索してみたわけではあ  
りませんから、実際の病変の有無はわかりません。  
要するに、冠動脈造影では異常所見を認めない  
という意味で、病理学的に調べて正常という意味で  
はないということでしょうか。

相沢 ちょっと誤解があるようですが、冠動  
脈造影で全く正常というのは極めてまれです。つ  
まり、通常は何らかの軽い硬化性変化と思われる  
壁不整はあるわけです。ただ、危険な不整脈はそ  
ういうものの方に多くて、むしろかなり凶作の強  
いものは意外と危険な不整脈はどちらかという  
と少ないというお話です。

それから、異型狭心症の病理解剖例があるわけ

ですが、特徴的な病理組織学的な所見はまだつかまっていないと思います。

渡 辺 先程の手術時のお話で、臓器をひっぱるとスパズムがおこるとするのは、なにか反射機構があるんじゃないでしょうか。スパズムと言わないまでも tonus が高まるということで、冠血流が減るということは、内腔臓器、例えば magen をふくらませたり、胆嚢をふくらませたり、あるいは膀胱に風船を入れて膨らませると、冠血流が減るといふことがあるようですから。急にひっぱられるとひよっとするとスパズムがおこるかなというふうにお聞きしたんですけれども。

斎 藤 おっしゃったような現象は、浅い麻酔にしなければ起きません。

渡 辺 ずっと以前に、患者さんで心筋代謝を調べたときに、冠静脈カテーテルを使って冠静脈血を採血したんですが、同時に動脈採血すると痛いんですね。痛い、数秒冠静脈血が出てこないんですね。恐らく冠動脈がきゅっと収縮するんじゃないかなと思いました。その当時から冠動脈のスパズムはありそうだなと思っていたんですけれども、ちょっとしたことで、スパズムないし tonus の亢進は起こり得るような気がいたします。

相 沢 スパズムが起こるのはいつも同じ場所じゃないんですね。起こる場所は、同一症例でも変わりますし、あるときには同じ症例がび慢性に、ほとんど99%、糸みたいになってしまうこともあります。それが1度広がってから、また今度は限局性に起こってきたり、大変多彩な様相を呈します。

谷 口 (興) 男女比とか、年齢はどうでしょうか。

相 沢 男女比は、私どものところでは圧倒的に男性が多いんです。

谷 口 (興) 労作狭心症なんかよりも男性が多いということですか。

相 沢 やはり、男性が多いです。

谷 口 (興) 年齢はどうですか。

相 沢 年齢は、一番若い方で31歳、最高齢は86歳初発で平均54歳位です。

谷 口 (興) 86歳というお年寄りでもいるのですか。

相 沢 はい。初発が86歳です。

谷 口 (興) 徐々に病状が進行するという経

過よりも、どちらかと言えば、あるときから急にひどくなるという感じでしょう。

相 沢 そうですね。

斎 藤 日本人に多いということをお聞きすけれども、それはございますか。

相 沢 その問題は解決されていないんですが、実際には余り差がないかもしれません。と申しますのは、私どものところで欧米人に誘発試験をやりますと、スパズムの出現率はそんなに差がないような印象です。例えばカナダのグループのところだと、大変に異型狭心症が多い。ところが、それに余り興味のないグループになると少ないということがありますので、人種差が本当に存在するかどうかはまだわからないと思います。

斎 藤 この間やりました手術に関連したスパズムのシンポジウムでございまして、向こうさんは余り関心がないんですね。で、日本の方だけ非常に熱心にやられていたということが、少なくとも麻酔に関連してはございました。ベースになるデータがあるかないかはよく知りませんが、そういう印象でございました。

栗 山 primitive な質問を3つ、1つは、誘発試験をして発作を起こしたので、薬でも絶対に治らない、回復しないという例はどれぐらいのパーセンテージでありますか。

相 沢 実は、一昨日その第1例目がありまして、右冠動脈に95%ぐらいの器質狭窄がございまして、検査のために薬を中断した段階から発作が頻発し出して、その都度硝酸薬でおさまって、カテーテル検査時に、エルゴノビンを0.1mg 静注した段階で、スパズムによる完全閉塞を生じました。直ちに、冠動脈内に ISDN とニトログリセリンを動注して開くんですが、また起こる。開く、起こるの繰り返しでニコランジルを含めてほとんどすべての薬はいきましたけれども十分な効果が得られませんでした。ただ、幸いなことに心内膜下梗塞ですみまして、Wall motion は非常によく保たれているんですが、ピーク CK が300台に上がったという症例を初めて経験しました。その症例は、何をやっても一度は開くんですが、また閉塞する。以前は、そういう症例はニコランジルでぴたっと発作がおさまったんですが、今回は、酵素の上昇まで生じてしまいました。

栗 山 そういうのもときにはあるのでござい

ますね。

相 沢 あります。ただ、現在ちょうど1,500例ぐらいになると思うんです。しかし、そのうちの1例で、初めての経験です。

栗 山 2番目に、カルシウム拮抗薬とか、亜硝酸薬を使って効かないときに、ニコランジルが効く場合があるとおっしゃったのですが初めからニコランジルを使うことはないんですか。

相 沢 いや、その症例もございしますが、例えば先ほどからお話が出ています発作が強そうだという症例に初めから使いますと、やはり切れ味は落ちると思います。そこで、通常は安全を見て、併用療法にしてしまいます。

栗 山 そうしますと、誘発じゃなくて、発作が起こって、今知られている薬で、どうしても冠動脈弛緩がないという例は、かなり数はあるんでございませぬか。というのは、基礎的に興味がある点は、我々が知らないプロセスでスパズムが起こっている可能性を引き出す上で興味があります。

相 沢 その文献はまだないと思いますし、私どもも、少なくとも確認したものは今回の1例で、大変抑えにくかったということと、ただ、通常スパズムと見誤りやすいのに冠動脈の解離がございまして、一見非常に紛らわしい像を呈するんです。ですから、そういうものがスパズムに入ってきますと、ちょっとまた頻度が変わるかもいけません。

谷 口(興) 冠動脈の解離は女性の方が多くないですか。

相 沢 女性の方が多いです。

渡 辺 その場合に、thromboxan A<sub>2</sub> inhibitorのOKYはどうでしょうか。

相 沢 はい、OKYが一時そういうことで大分使われたと思うんですけども、リバウンド現象などもあり結局はやはり硝酸薬にかなわないということ。

渡 辺 PTCAのときにおこったスパズムで、硝酸薬でなかなか開かないようなものに、うちでは3例ほどOKYで開いたものがあることはあるんですが。

相 沢 そうですか。

谷 口(興) 何かほかにもございませぬでしょうか。

渡 辺 異型狭心症で、発作時には非常に不整

脈が伴いやすいわけですが、あれは、reperfusion arrhythmiaと考えていいんでしょうか。

相 沢 違うと思うんです。と申しますのは、STが上がる前に期外収縮が頻発し出す例は極めてまれでして、通常STの上昇に伴って起こってきます。そこで造影をしますと、本文には少し症例が出ているんですけども、TVとか、そういうものが出る段階ではまだ冠動脈は完全閉塞なんです。その段階で硝酸薬を投与しますとSTが下がりきに転じます。下がりきに転じた段階では、当然coonyaryは開いているわけなんですけれども、その段階では、不整脈がかなり急速に消退しますので、むしろ急に起こった虚血によるものと考えております。

渡 辺 むしろ虚血が悪いわけですね。

相 沢 そう考えます。それで、誘発前にリドカインドを使っても、不整脈の予防効果は全くございませぬ。

谷 口(興) イヌではヒトの異型狭心症のようにST上昇はみられないでしょうか。例えば実験中に、心筋硬塞じゃなくて、いきなり心電図のST上昇をきたすというようなことはないでしょうか。

今 井 余りそういう形で真面目にやっていませんのでわかりませぬね。

相 沢 先ほどの麻酔の話じゃないんですが、アルコールを飲んだ後でないと発作が起こらない人が確かにおりますね。アルコールを飲まなければ絶対に起こらない。ホルターをとってみても確かに起こらないですね。ある一定量以上のアルコールを飲むと、覚めかけですから、通常は飲酒後6~7時間以降だと思わんですが、に起こるといふのがあります。

岡 田 アルコールを飲むといい気持ちになるというのは、カテコルアミンが出なくなる状態じゃないですか。それが覚めてくると出てくるんですかね。深いときには起こらないでしょう。

相 沢 飲酒後トロポキサン上がりますね。覚め際には一たん下がったところで発作が起こるんですね。

それから、アルコール自体の代謝産物ではないようです。それからカテコルアミンの検討でも、どうもそのときにボンと上がるという傾向は明らかじゃないようです。何かヒントになるような症

例ですので、スパズムの機序の解明に役立つかも知れませんね。

渡辺 アルコールを飲んだときの Tachycardie が  $\beta$  ブロッカーで抑制されるように思います。私自身はプロプラノロールをのむと非常に楽になるものですから、そうすると、なにかカテコラミンが絡んでいるかなという気がしているんですけれども。

谷口(興) 何かほかにございますか。

それでは、一応これで誌上シンポジウムを終わらせていただきます。きょうは、先生方、お忙しいところ参席を賜り、誠にありがとうございました。基礎の最先端の話から、臨床の難しい問題に至るまで、話がまだ尽きないようでございますけれども、時間もまいりましたので、一応これでお開きにしたいと思います。どうもありがとうございました。

—了—