

原 著

末梢血管拡張薬 cinepazide の
冠循環、腎循環に及ぼす影響原田知和* 曾根健之* 塚原郁夫*
上松治孝* 山本道雄*

要 旨

雑種成犬 8 頭に、脳循環障害治療薬 cinepazide を 10 mg/kg/10 min, で投与し、その後 60 分間において冠循環、腎循環に及ぼす影響を検討した。平均動脈圧、心拍数は不変であったが、心拍出量は増大傾向を、全末梢血管抵抗は減少傾向を示した。冠血流量は対照値より 192% (投与後 0 分)、および 166% (投与後 5 分) 増大し、冠血管抵抗は減少し、心筋酸素摂取率は 75.1% から 47.9% (投与後 5 分) に低下した。心筋外層血流量は内層より優位に増大したが、心筋酸素消費量が不変であったため、transmural steal の状態ではないと考えられ、良好な冠血流量の増大作用を示した。腎血流量もまた増大傾向を示し、cinepazide によるこれらの臓器の血流増大作用が確認された。

はじめに

末梢血管拡張薬 cinepazide は、その優れた脳および脳局所の血流増加作用により、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に適応され、高い有用性が認められている¹⁾。又、この薬剤は冠血流、腎血流も増加させ、特に冠循環系に対しては心筋酸素供給の良好な改善作用を持つとされている^{2,3)}。今回の作用について、心筋血流量測定を中心に検討したので報告する。

実験方法

平均体重 11 kg, 平均ヘマトクリット値 41% の雑種成犬 8 頭を用いた。ペントバルビタール 25

mg/kg 静脈内投与後、気管内挿管を行い、PaO₂ 100~150 mmHg, PaCO₂ 30~35 mmHg となるように AIKA レスピレータ R60 で酸素投与下調節呼吸を行った。左第 5 肋間開胸後、大動脈起始部、左冠動脈回旋枝に電磁プローブを装着し、電磁流量計 (日本光電社製 MF-27) で心拍出量、冠血流量を測定した。また、左腰部より後腹膜下に左腎動脈に到達し、同様にして腎血流量を測定した。右大腿動静脈、右房、左房、肺動脈、左室および冠静脈洞 Vieussens 弁直下にカテーテルを留置し、輸液、圧測定および採血用とした。輸液は乳酸加リンゲル液を 10 ml/kg/hr 投与した。左室圧より微分演算ユニット (日本光電社製 EQ601G) で得た一次微分値の最大値を Max dp/dt とした。上記パラメータはポリグラフ (日本光電社製 RM-6300) で連続記録した。酸素含量測定に LexO₂-ConK (レキシントン社製) を用いた。乳酸値測定に酵素法を用いた。

心筋血流量測定に電解式水素クリアランス法 (バイオメディカルサイエンス社製 RBF-2) を用い、電極は左室前壁自由壁内層および外層に留置した。ポーラロ電圧、電解電流および電解時間はそれぞれ 600 mV, 10 μA および 100 sec とした。実験系作成中のみ収縮期血圧 100 mmHg を目安に塩酸モルヒネ 10 mg を間歇的に筋肉内投与した。平均投与量は 30 mg であった。

実験系を作成し、循環動態が安定したところで対照値 (Con.) を測定した。cinepazide 10 mg/kg を 10 分間で投与し、投与後 0, 5, 15, 30, 60 分後 (0, 5, 15, 30, 60) に各種パラメータの測定を行った。測定中は右側臥位とし、食道温 38±1°C に保った。各種パラメータの対照値との

*岐阜大学医学部麻酔学教室

表1 体循環系の変化

CO は増加傾向を, TPR は低下傾向を示した. 尚, 計算には以下の式を用いた.
 $TPR = (MAP - RAP) * 80 / CO$

	(min)	Con.	0	5	15	30	60
HR	(beats/min)	129±24	136±20	137±22	139±24	144±25	143±31
MAP	(mmHg)	93±15	89±14	88±13	88±14	90±14	88±12
CO	(l/min)	0.94±0.31	1.13±0.25	1.03±0.21	0.94±0.27	0.91±0.24	0.83±0.16
RAP	(mmHg)	4.6±1.9	5.9±2.9	5.0±1.9	4.6±1.7	4.0±1.5	5.0±2.0
Max dp/dt	(mmHg/sec)	2188±285	2388±209	2250±166	2075±205	2088±257	1975±291
TPR	(dyne·sec·cm ⁻⁵)	8556±2964	6355±1976	6862±1900	7513±1653	8089±1684	8247±1238

(mean±SD)

表2 肺循環系および腎循環系の変化

RBF は 5, 15, 30分後で増加傾向を示した. 尚計算には以下の式を用いた.
 $PVR = (PAP - LAP) * 80 / CO$
 $RVR = (MAP - RAP) * 80 / RBF$

	(min)	Con.	0	5	15	30	60
PAP	(mmHg)	20±8	22±10	22±10	21±8	20±8	21±8
LAP	(mmHg)	4.0±0.5	2.9±1.2	3.1±1.2	3.5±1.0	3.8±1.1	3.9±1.5
PVR	(dyne·sec·cm ⁻⁵)	1655±1134	1585±1070	1670±996	1670±1005	1642±1068	1801±994
RBF	(ml/min)	44±24	46±25	52±28	52±28	50±28	45±24
RVR (×10 ⁵)	(dyne·sec·cm ⁻⁵)	2.12±1.06	2.02±1.37	1.82±1.23	1.78±1.19	1.89±1.18	2.11±1.46

(mean±SD)

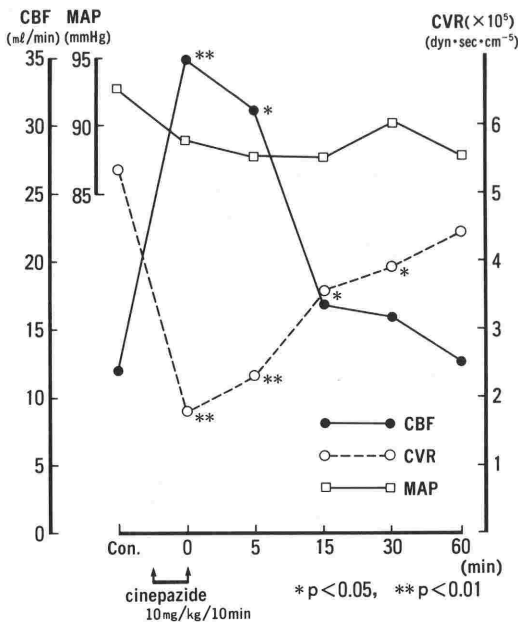


図1 冠血流量 (CBF), 冠血管抵抗 (CVR), および平均動脈圧 (MAP) の変化
 CBF は 0, 5分 で有意な増加, CVR は 0, 5, 15, 30分 で有意な減少を示したが, MAP は不変であった.

差の検定には, 分散分析を行いその後 t 分布による検定を行い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した.

結果

心拍数 (HR), 平均動脈圧 (MAP), 右房圧 (RAP) は不変であった. 全末梢血管抵抗 (TPR) は cinepazide 投与後 0, 5分 (以下 0, 5分) で, それぞれ対照値より 26%, 20% の減少傾向を示した. 心拍量 (CO), Max dp/dt は 0分 でそれぞれ, 0.94 ± 0.31 l/min から 1.13 ± 0.25 l/min, 2188 ± 285 mmHg/sec から 2388 ± 209 mmHg/sec へと増加傾向を示した (表 1). 平均肺動脈圧 (PAP), 左房圧 (LAP), 肺血管抵抗 (PVR) は不変であった. 腎血流量 (RBF) は, 5, 15, 30分 で軽度増加傾向を, 腎血管抵抗 (RVR) は, 5, 15, 30分 で軽度減少傾向を示した (表 2).

冠循環系において, 冠血流量 (CBF) は, 0, 5分 でそれぞれ 12 ± 4 ml/min から 35 ± 15 ml/min ($p < 0.01$), 32 ± 23 ml/min ($p < 0.05$) の有意な増大を示し, 60分 で対照値に復した. 冠血管抵抗 (CVR) は 0, 5分 ($p < 0.01$), 15, 30分

表3 冠循環系および心筋血流量の変化

CBF は0, 5分で有意な増大, CVR は0, 5, 15, 30分で有意な減少, O₂-R は5分で有意に減少した。MBF-O は5, 15分で増大傾向を示した。尚, 計算には以下の式を用いた。

$CVR = (DP - RAP) \times 80 / CBF$ DP; 拡張期圧

$O_2 - R = (CaO_2 - CcsO_2) \times 100 / CaO_2$

CaO₂, CcsO₂; 動脈血, 冠静脈洞血酸素含量

$Lac - R = (La - Lcs) \times 100 / La$

La, Lcs; 動脈血, 冠静脈洞血乳酸値

	(min)	Con.	0	5	15	30	60
CBF	(ml/min)	12±4	35±15**	32±23**	17±7	16±8	13±3
CVR (×10 ⁵)	(dyne·sec·cm ⁻⁵)	5.38±1.66	1.73±0.69**	2.28±1.06**	3.57±1.35*	3.93±1.35*	4.47±1.37
O ₂ -R	(%)	75.1±5.1	(-)	47.9±13.2**	64.7±8.7	66.6±9.2	70.1±10.0
Lac-R	(%)	28.8±13.6	(-)	22.5±3.7	21.6±17.6	32.6±10.5	28.5±6.6
MVO ₂	(ml/min)	1.6±0.6	(-)	2.3±1.5	1.8±0.7	1.9±0.7	1.6±0.5
MBF-I	(ml/100 g/min)	77.3±17.4	(-)	86.6±17.8	84.6±20.7	79.4±17.5	74.7±18.0
MBF-O	(ml/100 g/min)	90.0±14.2	(-)	122.8±20.0	113.7±19.5	107.2±21.4	94.5±20.1
I/O		0.86±0.12	(-)	0.72±0.16	0.75±0.16	0.76±0.18	0.80±0.15

*p<0.05, **p<0.01

(mean±SD)

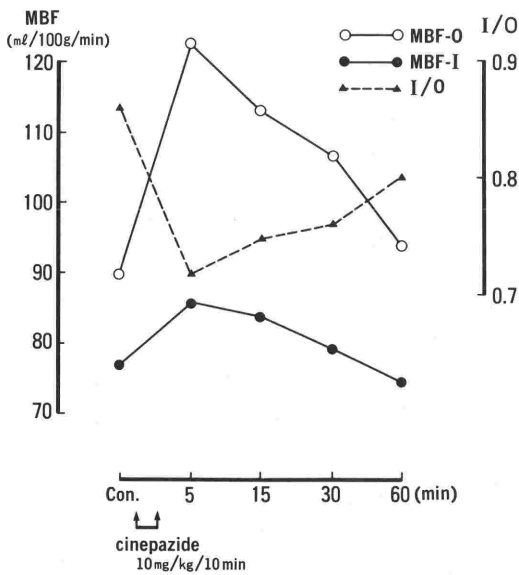


図2 心筋血流量の変化

心筋外層血流量 (MBF-O) は増加傾向を示したが, 心筋内層血流量 (MBF-I) は不変であった。そのため, 心筋内外層血流量比 (I/O) は減少傾向を示した。

($p < 0.05$) で有意な減少を示した (表3, 図1)。心筋酸素摂取率 (O₂-R) は5分で75.1±5.1%から47.9±13.2% ($p < 0.01$) の有意な減少を示した。心筋酸素消費量 (MVO₂), 心筋乳酸摂取率

(Lac-R) は不変であった。心筋内外層血流量比 (I/O) は5分で減少傾向を示した。心筋内層血流量 (MBF-I) は不変であったが, 心筋外層血流量 (MBF-O) は, 5, 15分でそれぞれ36%, 26%の有意ではないが増加傾向を示した (表3, 図2)。

考 察

脳血管障害を来し, 治療を受ける患者の多くはその他の重要臓器血管の障害を合併していると考えられる。血流改善, 血管拡張を主作用とする脳血管障害治療薬が他臓器に及ぼす影響は重要である。特に血行動態に特異性を持つ冠循環系に対しては, 強力な血管拡張作用を持つ薬剤を投与することは血流の再分布を惹起し, いわゆる“Coronary Steal”といわれる現象を起こし, 思わぬ合併症を引き起こす可能性が考えられる。実際に多くの血管拡張薬が Coronary Steal を起こすとされ, 冠循環障害患者への投与には注意を要するとされている⁴⁾。したがって, 治療薬となりうる血管拡張薬は次の必要条件を満たさなければならない。即ち, 心筋酸素消費量の増大を伴わない冠血流量の増加であること, 血圧下降 (冠灌流圧下降) は軽微であること, 心拍数の増加は心筋酸素消費量を増加させるためできるだけ抑えることである。いかに脳血管障害改善を主目的とする薬剤であっても, その薬剤の性質上, 投与を受ける患者にとっては上記のような作用をもつことが望まし

い。

今回検討した薬剤 cinapazide (一般名 cinapazide maleate) の認められている薬理作用は、1. 脳および脳局所の血流増加作用、2. 赤血球変形能の改善作用、3. 赤血球酸素解離能の促進作用、4. 脳代謝の賦活作用である²⁾。このうち1. の作用機序としては、ホスホジエステラーゼ活性阻害による c-AMP の作用増強と、アデノシンの作用増強によると考えられている。c-AMP の作用については、加藤の DBcAMP (dibutyryl cyclic AMP) の冠循環に及ぼす影響についての報告がある⁵⁾。それによると、c-AMP を上昇させるとされる DBcAMP は陽性変力作用と冠血流の一次性増加作用を持つが、大量投与により心筋内層の虚血を発生させる可能性があると考えられている。アデノシンは虚血時組織から遊離され、血管を拡張し血流を確保するといわれている²⁾。cinapazide はこのように種々の機序で血管拡張、血流改善作用を発現する。

本実験において、cinapazide の静脈内投与による全身循環への影響は、心拍出量、左室圧 Max dp/dt は一過性の増加傾向を、全末梢血管抵抗は低下傾向を示したが、平均動脈圧、心拍数は不変であった。このことから cinapazide は、末梢血管拡張作用と同時に軽度の心筋収縮力の増強作用を合わせ持つことが示唆された。このような灌流圧の低下しない心拍出量の増加はあらゆる臓器全体としては有利に働くと考えられる。Brückner ら³⁾ は、麻酔犬に cinapazide 5~10 mg/kg を一回投与することにより平均動脈圧は低下し、心拍数は増大すると述べているが、今回これらのパラメータの変化量は軽微であった。

冠循環系においては、冠血流量の有意な増大、冠血管抵抗の有意な減少、心筋酸素摂取率の有意な減少とともに心筋乳酸摂取率、心筋酸素消費量が不変であるという良好な結果を得た。心臓は他臓器に比し酸素摂取率が高いため、心筋酸素摂取率を調べる意義は高く、80%以上は左室不全時であるといわれている⁶⁾。また、乳酸を調べる意義も高く、心筋乳酸摂取率10%以下で嫌気性代謝が発生しているとされている⁷⁾。cinapazide は、心筋酸素需給関係を良好に保ちつつ冠血流量を増大させている。しかし、心筋全体として捉えた心筋酸素需給関係は保たれていても、心筋内層は心筋

外層に比べて心筋内圧の影響を強く受けるため血流不足から虚血に陥りやすいといわれており⁸⁾、さらに局所的判定が必要である。加藤⁵⁾ は、心筋内層虚血判定に心筋血流量および、心筋酸素消費量を用い、さらにその判定における心筋酸素消費量の有用性を述べている。また、心筋内外層血流量比 (以下 I/O) が心筋酸素摂取率、心筋乳酸摂取率より鋭敏に心筋虚血を表すことは従来から指摘されている⁹⁾。本実験において、心筋外層血流量は有意ではないもののかなりの増加傾向を示し、心筋内層血流量は不変であった。このため I/O は減少傾向を示した。しかし、I/O の減少はすべて心筋内層虚血を示すのではなく¹⁰⁾、相対的または絶対的な I/O の減少に分類されうると考えられる。今回は心筋酸素消費量が不変であったことより、相対的減少と考えられる。cinapazide による冠血流量の増大量の多くは心筋外層に shift しており、冠血管抵抗の減少量のかかなりの部分が心筋外層血管によっているということが容易に推察できる。しかし、心筋内層の血流は保たれており、心筋酸素消費量は増加していないので、いわゆる transmural steal mechanism の状態¹¹⁾には至っていないと考えられる。

麻酔犬において左前下行枝を急性狭窄させた後 cinapazide を投与した報告においても、Coronary Steal は観察されていない¹²⁾。しかし、心筋内層虚血時は微細なポンプ機能と考えられる心筋壁運動の悪化を伴うとされており⁹⁾¹¹⁾、今後は心筋壁運動をも含めた検討が必要である。

腎血流量、腎血管抵抗は冠循環系より少し遅れてそれぞれ増加または、減少傾向を示した。時相のずれの原因は不明であるが、冠動脈に対すると同様な腎動脈の拡張作用が示唆された。

ま と め

cinapazide の冠、腎循環に及ぼす作用について検討を加えた。cinapazide による脳血流の改善は、広く認められているところであり、今回の結果から、冠血流、心筋血流の良好な増加、腎血流、心拍出量の増加傾向が認められ、優れた血流改善作用が確認された。

cinapazide 注射液を提供していただきました第一製薬株式会社に深謝いたします。

引用文献

- 1) 馬場元毅, 喜多村孝一: Cinepazide の脳循環におよぼす影響. 脳と神経, **31**: 621-629, 1979.
- 2) 明石 章, 広橋正章, 鈴木育夫, 芝村誠一, 笠原明: Cinepazide の循環器作用. 日薬理誌, **75**: 507-515, 1979.
- 3) Brückner, U. B., Schmier, J.: Effects of Cinepazide, a New Vasoactive Substance, on Heart and Circulation in the Dog. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **26**:1565-1568, 1976.
- 4) 金沢知博: 冠副血行路, 冠状循環—基礎と臨床—. 岳中典男編. 朝倉書店, 東京, pp. 277-278, 1978.
- 5) 加藤利政: ドパミン, ドブタミンおよび dibutyryl cyclic AMP の冠循環に及ぼす影響. 麻酔, **36**: 218-226, 1987.
- 6) 斉藤隆雄: 心筋虚血と静脈血, 心筋虚血と麻酔. 斉藤隆雄編. 克誠堂出版, 東京, pp. 1-21, 1979.
- 7) Gertz, E. W., Wisneski, J. A., Neese, R., Houser, A., Korte, R., Bristow, J. D.: Myocardial lactate extraction; multi-determined metabolic function. *Circulation* **61**:256-261, 1980.
- 8) 中村元臣: 心筋局所血流量, 冠状循環—基礎と臨床—. 岳中典男編. 朝倉書店, 東京, pp. 37-47, 1978.
- 9) Buffington, C. W.: Hemodynamic determinants of ischemic myocardial dysfunction in presence of coronary stenosis in dogs. *Anesthesiology* **63**: 651-662, 1985.
- 10) Hoffman, J. I. E., Buckberg, G. D.: The myocardial supply; demand ratio—a critical review. *Amer J Cardiol* **41**:327-332, 1978.
- 11) Gallagher, K. P., Osakada, G., Matsuzaki, M., Kemper, W. S., Ross, J.: Myocardial blood flow and function with critical coronary stenosis in exercising dogs. *Am J Physiol* **243**:H698-H707, 1982.
- 12) Brückner, U. B., Dietze, W., Mittmann, U., Schmier, J., Wirth, R. H.: Influence of Cinepazide, a Vasoactive Substance, on Canine Coronary Circulation after Acute Constriction of the Left Anterior Descending Coronary Artery. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **26**:1569-1574, 1976.

Effects of cinepazide on coronary and renal circulation in dogs.

Tomokazu Harada, Takeshi Sone, Ikuo Tsukahara,
Harutaka Uematsu and Michio Yamamoto

Department of Anesthesiology, Gifu University, School of Medicine

Effects of cinepazide, a vasoactive agent, at the dose of 10 mg/kg/10 min. on coronary and renal circulation in anesthetized open chest dogs were studied.

Cardiac output and Max dp/dt had the tendency to increase and total peripheral resistance had the tendency to decrease, while mean aortic pressure and heart rate remained constant on the average. These are indications of a positive inotropic effect of the drug.

The marked increase in coronary blood flow and the marked decrease in coronary vascular

resistance were observed, but the ratio of subendocardial-subepicardial blood flow had the tendency to decrease. Although these conditions suggest the possibility of subendocardial ischemia, the facts of significant decrease of myocardial oxygen extraction and no change in myocardial oxygen consumption neglect the possibility of transmural steal.

The drug cinepazide acts mainly as a peripheral vasodilator, but is also to be classified among the so-called "coronary vasodilators of benign type".

Key words: coronary circulation, myocardial blood flow, cinepazide