

原 著

麻醉犬の冠循環動態に及ぼすアムリノン, ミルリノン, DBcAMP の影響

藤 垣 徹* 長谷場 純敬* 都 正彦*
福 井 滋* 平野 和宏* 後藤 裕*

要 旨

雑種成犬を用いて新しい陽性変力薬であるアムリノン, ミルリノン, Dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) の心機能, 冠循環動態に及ぼす影響について検討した. 体循環に関しては3剤は力価が異なるのみでいずれも陽性変力作用と後負荷減少作用を示した. 冠循環に関してはいずれも冠血流量の増加, 冠血管抵抗の減少, 心筋酸素消費量の増加を示したが, 心筋酸素摂取率はアムリノン, DBcAMP は減少したがミルリノンは不変であった. 従って冠血流量増加の機序としては, アムリノン, DBcAMP は冠血管拡張作用によって, 一方, ミルリノンは心筋酸素消費量増加に伴う自動調節による可能性が大きいと考えられ, 冠血管に対する作用はミルリノンは他の2剤とは異なることが示唆された.

はじめに

最近, カテコラミンにもジギタリスにも属さない新しいタイプの陽性変力薬が出現するようになった. アムリノンとその誘導体であるミルリノンは米国においてはすでに臨床に用いられ, 重症鬱血性心不全の治療薬として注目を集めており, 今後本邦においても麻醉や ICU で使用される機会が生じてくると考えられる. 今回, 我々に比較的近い感じが深く, アムリノン, ミルリノンと似た作用を有していると考えられる Dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) を加えて, 3剤が冠循環に及ぼす影響を調べて, それぞれの特性について比較検

討した.

1. 方 法

雑種成犬23頭を用いた. ペントバルビタール 30 mg/kg 静注後挿管し, パンクロニウムで非動化させ, 100%酸素で人工呼吸を行なった. 以後実験終了まで麻醉維持にペントバルビタール 5 mg/kg/h の持続投与を行なった. 両大腿静脈より輸液ラインおよび肺動脈圧測定用カテーテルを, 右大腿動脈より腹部大動脈までカテーテルを挿入して動脈圧測定に用いた. 左第5肋間で開胸を行ない, 心膜切開後左外頸静脈より冠静脈洞約 3 cm の位置にカテーテルを留置して採血に用いた. つづいて大動脈起始部および左冠動脈起始部を剥離してそれぞれに電磁流量プローベを装着. さらに心尖部より左心室内に短カテーテルを刺入して, ダンプングデバイス (ダイナボット製アキュダイナミック) を取り付けて左心室内圧測定を行なった.

30分間循環を安定させた後, 無作為にアムリノン群 (以下A群 n=8), ミルリノン群 (以下M群 n=8), DBcAMP 群 (以下D群 n=7) に分けて, 体循環に関する諸量として, 心拍数 (HR), 平均動脈圧 (MAP), 平均肺動脈圧 (MPAP), 左心室拡張終期圧 (LVEDP), 心係数 (CI), 一回拍出量係数 (SVI), 末梢血管抵抗 (TPR), 最大左室圧一次微分値 (LVdp/dtmax). 冠循環に関する諸量として, 左冠動脈血流量 (LCBF), 左冠血管抵抗 (LCVR), 心筋酸素摂取率 (MO₂ExR), 心筋酸素消費量 (MVO₂), 心筋乳酸摂取率 (MLaExR), Diastolic Pressure Time Index/Tension Time Index (DPTI/TTI) を測定算出してこれを対照値とし

*長崎大学医学部麻醉学教室

た. つづいてアムリノン 1.5 mg/kg, ミルリノン 50 μg/kg, DBcAMP 10 mg/kg をいずれも3分間で静注し, 対照値と同様の測定を静注後5, 15, 30, 60分で行ない, 各薬剤の効果を比較検討した.

諸量の計算は次式を用いた. TPR (Unit)=MAP (mmHg)/Cardiac Output (l/min). LCVR (Unit)=(Diastolic Aortic Pressure-LVEDP) (mmHg)/LCBF (ml/min). 血液酸素含量 (Vol%)=1.39×ヘモグロビン濃度 (g/dl)×酸素飽和度(%) /100+0.0031×PO₂ (mmHg). MO₂ExR (%)=(動脈血酸素含量-冠静脈洞血酸素含量) (Vol%)×100/動脈血酸素含量 (Vol%). MVO₂ (ml/min)=LCBF (ml/min)×(動脈血酸素含量-冠静脈洞血酸素含量) (Vol%)/100. MLaExR (%)=(動脈血乳酸値-冠静脈洞血乳酸値) (mg/dl)×100/動脈血乳酸値 (mg/dl). DPTI/TTI=(Diastolic Aortic Pressure-LVEDP) (mmHg)×拡

張時間 (sec)/MAP (mmHg)×収縮時間 (sec).

また測定に用いた装置は, 電磁流量計は MFV-2100 (日本光電), 血液ガス分析は ABL-2 (ラジオメータ), ヘモグロビン濃度, 血液酸素飽和度は CO-OXIMETER 282 (IL), 乳酸値は ACA 測定キット (デュポン) を用いた.

統計学的評価は, 群内における対照値との比較は絶対値を用いて対応関係のある t-検定を用いて行ない, 群間の比較は各群の対照値に対するパーセント変化値を用いて, F-検定と対応のない t-検定を用いて行なって, p<0.05 を有意と判定した. また数値は平均値±標準誤差で表わした.

2. 結 果 (表1, 2, 図1, 2, 3)

HR はA群+12% (5分), M群+20% (5分), D群+13% (15分) の増加を示した. MAP はA群-8% (60分), D群-4% (5分) の減少を

表1 体循環における絶対値変化

		(Mean±SE)				
	群	Control	5 min	15 min	30 min	60 min
HR (beats/min)	A	169±8	189±9 ***	179±10	172±10	166±10
	M	147±7	177±10***	165±9 **	160±10*	154±9
	D	150±9	163±11*	170±12*	164±11	152±8
MAP (mmHg)	A	114±7	110±8	110±8	109±7	105±7*
	M	124±6	122±6	123±6	123±7	122±8
	D	101±7	96±7*	96±5	95±5	92±4
MPAP (mmHg)	A	12.6±0.6	12.7±0.8	12.8±0.8	13.3±0.7	12.7±0.5
	M	13.1±1.0	12.4±0.9	13.3±0.9	13.4±1.1	13.1±0.9
	D	11.8±0.6	12.4±1.0	13.2±1.2	13.1±1.5	12.5±1.4
LVEDP (mmHg)	A	5.6±0.7	3.6±0.6*	5.9±1.2	5.5±1.0	5.9±1.3
	M	6.1±1.1	5.4±0.8	5.9±0.9	6.0±1.1	5.8±1.0
	D	5.8±0.4	5.4±0.3	6.2±0.4	6.8±1.1	6.3±0.8
CI (l/min/m ²)	A	2.2±0.2	2.7±0.3**	2.7±0.2***	2.6±0.2**	2.3±0.2
	M	2.0±0.2	2.5±0.3*	2.6±0.3*	2.6±0.3*	2.4±0.3
	D	2.0±0.2	2.4±0.2**	2.5±0.2**	2.5±0.3*	2.1±0.3
SVI (ml/beat/m ²)	A	13.3±1.0	14.6±1.5*	15.4±1.4**	15.4±1.5*	14.3±1.5
	M	13.8±1.0	13.9±1.2	15.3±1.2	16.2±1.3*	15.5±1.5
	D	13.9±1.5	15.1±1.8	15.4±1.9	15.7±2.2	14.1±2.1
LVdp/dtmax (mmHg/sec)	A	2370±199	3495±308**	2958±284**	2818±253**	2510±227
	M	2935±181	4043±244***	3806±258**	3646±300*	3223±293
	D	2587±176	3197±210***	3691±262***	3521±270**	3006±218
TPR (Unit)	A	95±6	76±7***	77±7***	79±6***	85±6*
	M	112±8	93±9**	91±8**	89±9*	97±10
	D	92±9	74±7**	70±6**	73±7*	85±10

A : アムリノン群, M : ミルリノン群, D : DBcAMP 群

Control 値と有意差あり *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

群間に有意差あり ◆ p<0.05

表2 冠循環における絶対値変化

		(Mean±SE)				
	群	Control	5 min	15 min	30 min	60 min
LCBF (ml/min)	A	60±4	80±6***	71±5**	67±4***	61±5
	M	52±4	66±4***	62±5***	60±5*	56±5
	D	49±5	58±6**	60±5**	59±4*	52±3
LCVR (Unit)	A	1.7±0.2	1.2±0.1***	1.4±0.1***	1.4±0.1***	1.5±0.2*
	M	2.0±0.2	1.5±0.1***	1.7±0.2**	1.7±0.2**	1.8±0.2
	D	1.8±0.3	1.4±0.2***	1.2±0.1*	1.2±0.1	1.4±0.1
MO ₂ ExR (%)	A	63±3	56±4*	60±4	60±3**	59±3*
	M	71±2	71±2	72±2	71±2	70±2
	D	71±4	65±4**	64±4**	63±3**	64±4*
MVO ₂ (ml/min)	A	5.3±0.4	6.4±0.5**	6.0±0.5	5.7±0.4	5.2±0.4
	M	5.9±0.6	7.4±0.8***	6.8±0.8*	6.6±0.9	6.1±0.7
	D	5.5±0.5	6.1±0.5*	6.3±0.5	6.2±0.6	5.2±0.4
MLaExR (%)	A	24±2	21±3	22±3	19±2	22±2
	M	25±6	26±5	22±4	25±4	28±4
	D	21±2	19±1	21±3	19±1	21±1
DPTI/TTI	A	1.22±0.11	1.15±0.11	1.17±0.10	1.18±0.10	1.22±0.10
	M	1.41±0.15	1.21±0.08	1.23±0.09	1.24±0.11	1.27±0.13
	D	1.42±0.11	1.22±0.06*	1.10±0.04*	1.15±0.05	1.21±0.03

A : アムリノン群, M : ミルリノン群, D : DBcAMP 群

Control 値と有意差あり *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

群間に有意差あり ◆ p<0.05

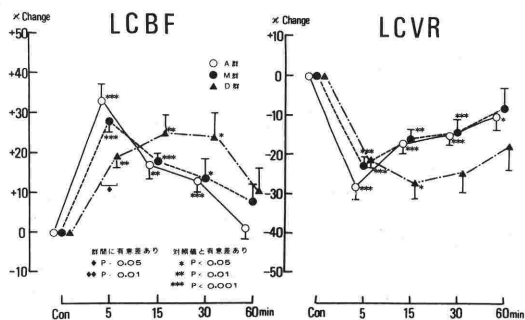


図1 左冠動脈血流量 (LCBF), 左冠血管抵抗 (LCVR) のパーセント変化

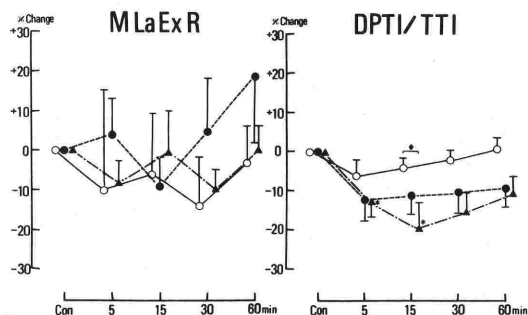


図3 心筋乳酸摂取率 (MLaExR), DPTI/TTI のパーセント変化

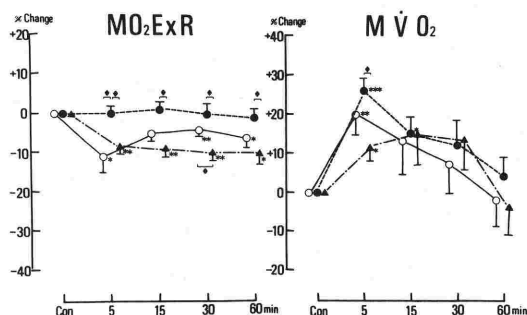


図2 心筋酸素摂取率 (MO₂ExR), 心筋酸素消費量 (MVO₂) のパーセント変化

示したが、M群は不変であった。MPAP は各群ともに不変であった。LVEDP はA群-32% (5分) の減少を示したが、他の2群は不変であった。CI はA群+21% (5分), M群+28% (30分), D群+26% (15分) の増加を示した。SVI はA群+15% (15分), M群+17% (30分) の増加を示したが、D群は増加傾向を示したものの統計的有意差は認められなかった。LVdp/dtmax はA群+51% (5分), M群+39% (5分), D群+44% (15分) の増加を示した。TPR はA群-20% (5

分), M群-19% (30分), D群-23% (15分) の減少を示した。

冠循環の諸量に関しては, LCBF はA群+33% (5分), M群+28% (5分), D群+25% (15分) の増加を示し, 群間では5分においてD群よりもA群が有意に高値を示した。LCVR はA群-28% (5分), M群-23% (5分), D群-27% (15分) の減少を示した。MO₂ ExR はA群-11% (5分), D群-10% (30分) の減少を示したが, M群は不変であった。群間においてもM群よりもA群, D群が有意に低値を示した。MVO₂ はA群+20% (5分), M群+26% (5分), D群+11% (5分) の増加を示した。MLaExR は各群ともに不変で, また乳酸産生を示したものは一例も認められなかった。DPTI/TTI はD群-20% (15分) の減少を示したが, A群, M群は有意な変化を示さなかった。しかしながら, 絶対値は各群ともに1.0以上を示した。

3. 考 案

アムリノンとミルリノンはピペリジン構造を有する陽性変力薬で, その作用はホスホジエステラーゼのサブタイプⅢを抑制することにより, 心筋細胞内のサイクリック AMP レベルを増加させて陽性変力作用を生じると考えられている^{1)~3)}。一方, DBcAMP も細胞内でサイクリック AMP に変換されて作用する⁴⁾。このように3剤ともにβ受容体を介さずに作用するためか, アムリノン, ミルリノンはカテコラミンよりも耐性が生じにくいとされ⁵⁾⁶⁾, また DBcAMP はカテコラミン不応のいわゆるβ受容体の downward regulation の状態にも効力を発揮するとされており⁷⁾, これらの薬剤が注目される原因のひとつになっている。

本実験において, 3剤は CI の増加とともに LVdp/dtmax は A 群 +1125 mmHg/sec, M 群 +1108 mmHg/sec, D 群 +1104 mmHg/sec, の増加を示した。LVdp/dtmax は心筋収縮力の他に動脈圧, 心拍数, 前負荷, 後負荷の変化によっても影響を受ける⁸⁾。しかしながらそれは心筋収縮力による影響に比べればわずかで, 本実験のように 1000 mmHg/sec 以上もの増加を示した場合, その大部分は心筋収縮力の増加によって生じたものと考えられる。またいずれも昇圧作用は示さず, TPR は-19~-23%減少して, 体循環に

関しては3剤ともに陽性変力作用と後負荷減少作用を示した。ただし, 心不全状態ではいずれも強力な前負荷減少作用を有するとされるが^{9)~11)}, 本実験では正常心を用いたためか LVEDP が減少したのはアムリノンのみであった。また各薬剤の投与量の比率は DBcAMP:アムリノン:ミルリノンは200:30:1でほぼ同程度の LVdp/dtmax の増加を示したことから, ミルリノンはアムリノンの30倍の力価を有すると in vitro の結果が in vivo でも確かめられた¹²⁾。さらに, LVdp/dtmax の最大値はA群とM群は5分, D群は15分で, アムリノン, ミルリノンに比べて DBcAMP は遅れて最大作用発現が生じることが示された。

冠循環動態に及ぼす影響に関しては, 3剤ともに LCBF の増加, LCVR の減少, MVO₂ の増加を示した。しかしながら, MO₂ExR はA群, D群では減少したのに対して, M群は不変で群間にも有意差が生じた。すなわち, アムリノンと DBcAMP は心筋酸素需要の増加を上回る酸素供給の増加を示し, 冠血管拡張作用を有することが示唆されたのに対して, ミルリノンの冠血流量増加は冠拡張作用よりも心筋酸素消費量の増加に伴う自動調節による影響が大きいものと考えられ, 同じピペリジン誘導体でありながら, アムリノンとミルリノンは冠血管に対する作用が異なることが示唆された。Sato ら¹³⁾ は血液灌流心筋標本を用いて, 心筋収縮力が50%増加する薬剤血中濃度でアムリノンは75%, ミルリノンは45%の冠血流量の増加を生じたとしたが, この場合もミルリノンはほぼ心筋収縮力の増加に見合う冠血流量の増加を示しており, 自動調節による可能性が大きい。ところが Monrad ら¹⁴⁾ は鬱血性心不全患者にミルリノンを投与して, 冠血流量の増加, 動脈-冠静脈洞血酸素含量較差の減少を生じたことから, ミルリノンはアムリノンと同じく冠拡張作用を有すると報告している。本実験結果との相違の原因として, ヒトと犬での作用の違いや麻酔開胸下の影響なども考えられるが, 彼らの報告ではミルリノン投与によって肺動脈楔入圧は 28 mmHg から 17 mmHg へ低下しており, この著明な壁張力の減少が冠循環動態に影響を及ぼし, 冠血流量を増加させ, 一方では心筋酸素消費量を減少させて心筋酸素需給関係を好転させ, 前述した結果が生じ

た可能性が大きいと考える。

さて、冠動脈系の太い血管と細い血管はカテラミン受容体の分布が異なるのをはじめ、刺激や薬物に対する反応にかなり違いがあることが知られるようになった¹⁵⁾¹⁶⁾。また太い血管の抵抗よりも細い血管の抵抗のほうがはるかに大きく、太い血管にかなりの狭窄が生じるまでは冠血流量は細い血管抵抗に支配されることも知られている¹⁷⁾。従って、本実験においてアムリノンと DBcAMP が冠拡張作用を有することが示されたが、これは細い血管の拡張を意味するものであり、実際、動脈硬化性狭窄や冠スパズムが生じ、虚血性心疾患の本態となる太い血管に対する作用を見たものではない。これらの薬剤がもし太い血管も同様に拡張させる作用を有していれば、虚血性心疾患患者に対して有効な陽性変力薬となる可能性もあるが、細い血管のみを拡張させるのであれば steal を生じて心筋虚血を増悪させる危険性を有する。太い血管への作用は今後究明されるべき重要な問題であり、これらの薬剤の心筋虚血域に及ぼす作用が明らかになるまでは、虚血性心疾患患者に対しては steal の可能性を有するアムリノンや DBcAMP よりも、ミルリノンを用いたほうが無難であろうと考える。しかしながら、今回の実験においては、心筋虚血の敏感な指標とされる心筋乳酸摂取率が変化を示さなかったことから、3剤ともに心筋虚血は生じなかったものと考えられる。

以上、3種の新しい陽性変力薬の心機能、冠循環動態に及ぼす影響について比較検討した。その結果、3剤ともに陽性変力作用と後負荷減少作用を示した。また冠血管に対する作用は心筋酸素需給関係から考えて、アムリノンと DBcAMP は冠拡張作用を有するが、ミルリノンは冠拡張作用を有していないか有していても他の2剤よりも弱いものと考えられた。

本論文の要旨は第34回日本麻酔学会総会において発表した。

引用文献

- 1) Honerjäger, P., Schäfer-Korting, M., Reiter, M.: Involvement of cyclic AMP in the direct inotropic action of amrinone. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 318:112-120, 1981.
- 2) Endoh, M., Yamashita, S., Taira, N.: Positive inotropic effect of amrinone in relation to cyclic

- nucreotide metabolism in the canine ventricular muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 221:775-783, 1982.
- 3) Endoh, M., Yanagisawa, T., Taira, N., et al: Effects of newer inotropic agents on cyclic nucleotide metabolism and calcium transients in canine ventricular muscle. *Circulation* 73(suppl. III):117-133, 1986.
- 4) Imai, S., Otorii, T., Takeda, K., et al: Effects of cyclic AMP and dibutyryl cyclic AMP on the heart and coronary circulation. *Japan. J. Pharmacol.* 24:499-510, 1974.
- 5) 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.* 48:170-175, 1981.
- 6) Monrad, E. S., Baim, D. S., Smith, H. S., et al: Assessment of long-term therapy with milrinone and the effects of milrinone withdrawal. *Circulation* 73(suppl III):205-212, 1986.
- 7) 山田崇之, 中原秀樹, 金子 博, その他:開心術後低心拍出量症候群に対する DBcAMP の効果—血行動態からの検討—. *日胸外会誌* 85:409-414, 1984.
- 8) Barnes, G. E., Horwitz, L. D., Bishop, V. S.: Reliability of the maximum derivatives of left ventricular pressure and internal diameter as indices of the inotropic state of the depressed myocardium. *Cardiovasc. Res.* 13:652-662, 1979.
- 9) 藤垣 徹, 橋口順康, 中原 巖, その他:心室細動反復により発生させた心機能低下犬の体、冠循環に及ぼすアムリノンの影響. *麻酔* 36:561-567, 1987.
- 10) Jaski, B. E., Fifer, M. A., Wright, R. F., et al: Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. *J. Clin. Invest.* 75:643-649.
- 11) 西川英郎, 森本美典, 岡野秀活, その他:重症心不全に対する dibutyryl cyclic AMP の急性効果. *心臓* 16:450-459, 1984.
- 12) Alousi, A. A., Stankus, G. P., Stuart, J. C., et al: Characterization of the cardiotoxic effects of milrinone, a new and potent cardiac bipyridine, on isolated tissues from several animal species. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:804-811, 1983.
- 13) Sato, Y., Wada Y., Taira, N.: Comparative study of cardiovascular profiles of milrinone and amrinone by use of isolated, blood-perfused dog heart preparations. *Heart Vessels* 2:213-220, 1986.
- 14) Monrad, E. S., Baim, D. S., Smith, H. S., et al: Effects of milrinone on coronary hemodynamics and myocardial energetics in patients with congestive heart failure. *Circulation* 71:972-979, 1985.
- 15) Harrison, D. G., Chilian, W. M., Marcus, M. L.: Absence of functioning α -adrenergic receptors in mature canine coronary collaterals. *Circ. Res.* 59:133-142, 1986.
- 16) 上野 昭, 野中 和子:血行動態から見た虚血性心疾患治療薬の作用機構. *日薬理誌* 88:1S-2S, 1986.

17) Folts, J. D., Gallagher, K., Rowe, G. G.: Hemodynamic effects of controlled degrees of coronary artery stenosis in short-term and long-

term studies in dogs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73:722-727, 1977.

The Effects of Amrinone, Milrinone and Dibutyryl cyclic AMP on Myocardial Oxygen Balances in Anesthetized Dogs

Toru Fujigaki, Sumitaka Haseba, Masahiko Miyako, Shigeru Fukui, Kazuhiko Hirano and Yutaka Gotoh

Department of Anesthesiology, Nagasaki University
School of Medicine, Nagasaki 852

The coronary hemodynamic effects of intravenous bolus injections of amrinone (1.5 mg/kg), milrinone (50 μ g/kg) and DBcAMP (10 mg/kg) were evaluated in 23 mongrel dogs under pentobarbital anesthesia.

Coronary blood flow significantly increased by 33% in amrinone, 28% in milrinone and 25% in DBcAMP. Myocardial oxygen consumption significantly increased by 20% in amrinone, 26% in milrinone and 11% in DBcAMP. While coronary vascular resistance significantly decreased by 28% in amrinone, 23% in milrinone and 27% in DBcAMP. Myocardial

oxygen extraction ratio which indicated myocardial oxygen demand-supply balances significantly decreased by 11% in amrinone and 10% in DBcAMP, but showed no change in milrinone. These results suggest that amrinone and DBcAMP had direct coronary vasodilating effects, while milrinone had no or small effects, because it showed no changes of myocardial oxygen balances. Therefore amrinone and DBcAMP might worsen myocardial ischemia in some patients with critical coronary stenosis owing to coronary steal.