

原 著

冠動脈狭窄・脱血犬の血行動態に及ぼす
2-[(5-Chloro-2-methoxyphenyl) azo]-
1H-imidazole (M6434) の効果

—フェニレフリン，ドブタミンとの比較—

宇野幸彦* 手塚新吉* 森田茂穂**
川端博秋* 郡 彰一* 矢萩真弓*
岡田和夫*

要 旨

冠動脈狭窄・脱血犬を用い、血行動態に及ぼす2-[(5-Chloro-2-methoxyphenyl) azo]-1H-imidazole (M6434) の効果について検討し、その作用をフェニレフリン、ドブタミンの作用と比較した。M6434 投与による血行動態の変化は、全般にフェニレフリン投与後の変化に類似し、ドブタミン投与による血行動態の変化とは左室拡張終期圧、心拍数、末梢血管抵抗係数において最も大きな相違が認められた。3薬剤のいずれも、脱血により低下した平均動脈圧を脱血前値まで上昇させ、それに伴い左冠動脈回旋枝血流量も脱血前値に回復した。しかし心拍あたりの回旋枝血流量の回復という観点からは、M6434、フェニレフリンはドブタミンよりも有効と考えられ、本剤の冠動脈疾患における有用性が示唆された。

序 論

M6434 は近年開発された循環系作用薬で、主に交感神経 α_1 受容体を介して強心、昇圧作用を示すことが報告されている¹⁻³⁾。また本剤は、出血性ショックおよび心原性ショックの動物に対し、生存率を増加させることが報告されている⁴⁾。

著者らは、冠動脈狭窄・脱血犬をモデルとして

冠動脈疾患における心筋保護の立場から本剤の循環動態に対する効果について検討した。また本剤の効果をフェニレフリン、ドブタミンの作用と比較検討した。

方 法

1. 実験動物および測定項目

雑種成犬28頭（体重 14~20 kg）にペントバルビタール (25 mg/kg)、パンクロニウム (0.1 mg/kg) を投与し気管内挿管をした後、調節呼吸下で酸素-笑気-1%エンフルレンにて麻酔を維持した。パンクロニウムは適宜追加投与した。橈側皮静脈、大腿静脈に静脈路を確保し、前者は輸液、後者は薬剤投与に使用した。大腿動脈にカテーテルを挿入し、血圧トランスデューサー (P23ID; Gould-Statham Instruments Inc.) に接続して動脈圧、心拍数を測定した。また、大腿静脈より肺動脈カテーテル (7Fr.;Gould Inc.) を挿入し、中心静脈圧および心拍出量を熱希釈型心拍出量計 (Model 3500E;Mansfield Scientific) によって測定した。さらに左室内圧をカテーテル先端型トランスデューサー (Camino System 420;Camino Lab.) により、左冠動脈回旋枝の血流量を超音波トランジットタイム血流計 (T101;Transonic Systems Inc.) により測定した。冠動脈の狭窄は、自作の狭窄器により行った。以上の測定項目をポリグラフ (360; 日本電気三栄(株)) を用い記録した。

*帝京大学医学部麻酔学教室

**帝京大学附属市原病院麻酔学教室

2. プロトコール

上記の各測定値が安定したときをコントロール (C) とし、その後、左冠動脈回旋枝の平均血流量がコントロール値の約50%になるように回旋枝の狭窄を行った。各測定値の安定を待って、狭窄後の値 (S) とした。次に脱血により平均動脈圧を狭窄後の値の約60%に低下させ、10分間変化がないことを確認し、脱血後の値 (B) とした。その後3群に分け、各薬剤の投与を開始した。M6434 (9頭) とフェニレフリン (10頭) は 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与速度で、ドブタミン (9頭) は 3.0, 5.0, 7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与速度で薬剤を注入し、これらの各段階で上記測定を行った。

データはすべて平均値±標準誤差で表した。また Student t-test により $p < 0.05$ を有意差として判定した。

結 果

平均動脈圧 (図1) は M6434 およびフェニレフリン (1.0~1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)、ドブタミン (5.0~7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) のいずれによっても脱血前値まで回復させることができた。M6434、フェニレフリンの投与により、平均動脈圧は、3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで用量依存性に増加したが、ドブタミンでは 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ からプラトーとなり、

7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ との間には有意差は認められなかった。

心拍数 (図2) は M6434、フェニレフリンの投与により有意な変化を示さなかった。ドブタミンでは用量依存性に増加する傾向を示し、5.0, 7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の時点の値は脱血後に比し有意に高かった。

左室拡張終期圧 (図3)、末梢血管抵抗係数 (図4) は M6434、フェニレフリンの投与により用量依存性の傾向で上昇したのに対し、ドブタミンでは著明な変化は認められなかった。

一回拍出量係数 (図5) はフェニレフリンでは用量依存性の増加傾向を示し、1.5, 2.0, 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の時点は脱血後に比し有意に高値であった。M6434 も同様の傾向であったが、いずれの時点も脱血後との間に有意差は認められなかった。ドブタミンの場合も同様の傾向で 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の時点は脱血後に比し有意に高値であった。

左冠動脈回旋枝平均血流量 (図6) は、M6434、フェニレフリンの投与により用量依存的に増加した。各薬剤の冠血流量増加作用を比較するために、脱血後の冠血流量と、平均動脈圧が薬剤により脱血前値に戻ったとき (M6434 とフェニレフリンでは 1.0, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、ドブタミンで

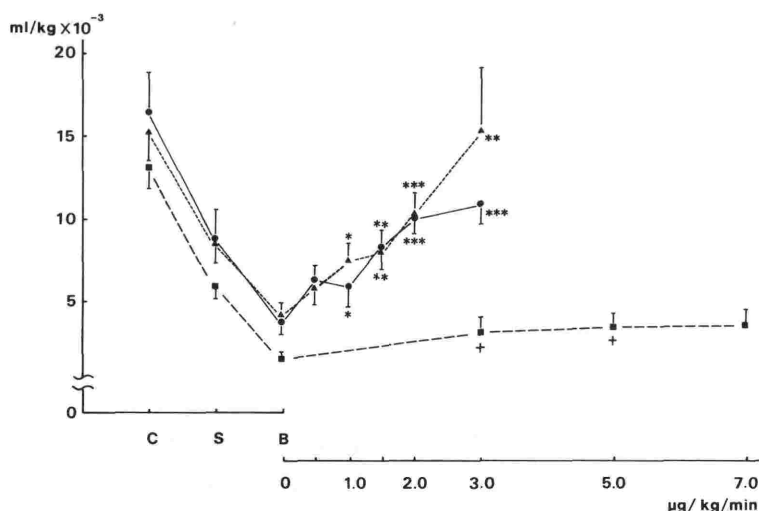


図1 平均動脈圧の変化
 C : コントロール, S : 冠動脈狭窄後, B : 脱血後 ; ● : M6434, ▲ : フェニレフリン, ■ : ドブタミン ; * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$; vs. B

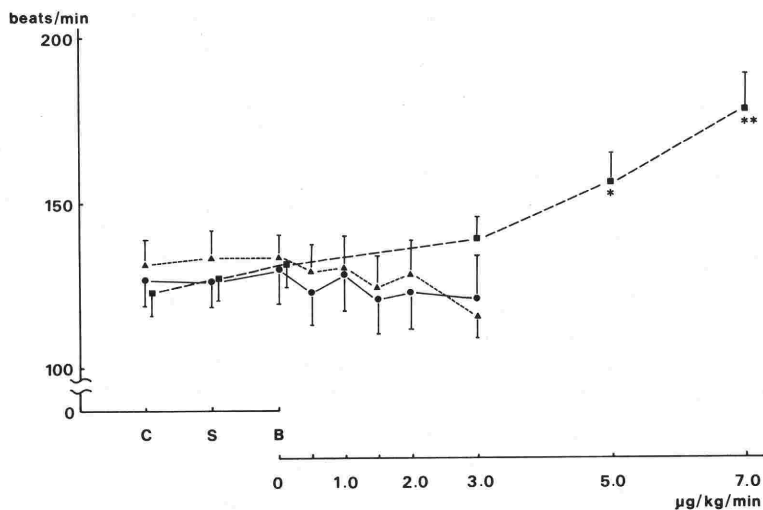


図2 心拍数の変化
(略号は図1と同じ)

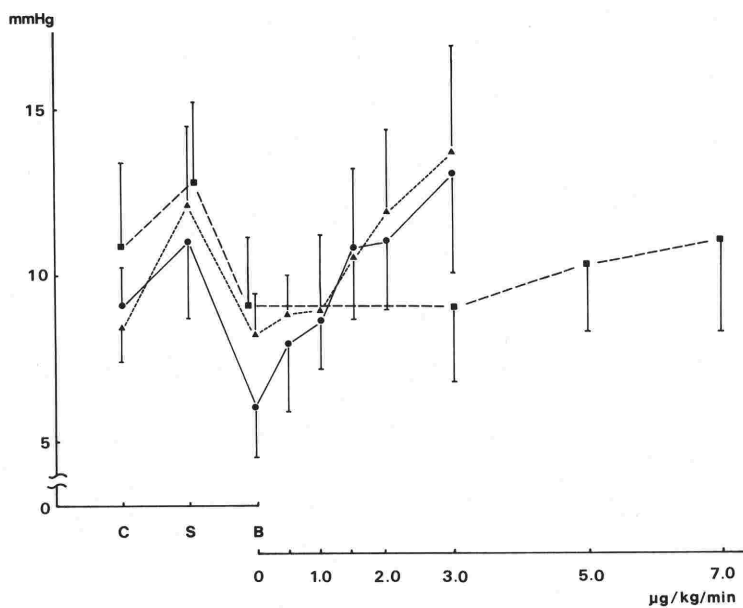


図3 左室拡張終期圧の変化
(略号は図1と同じ)

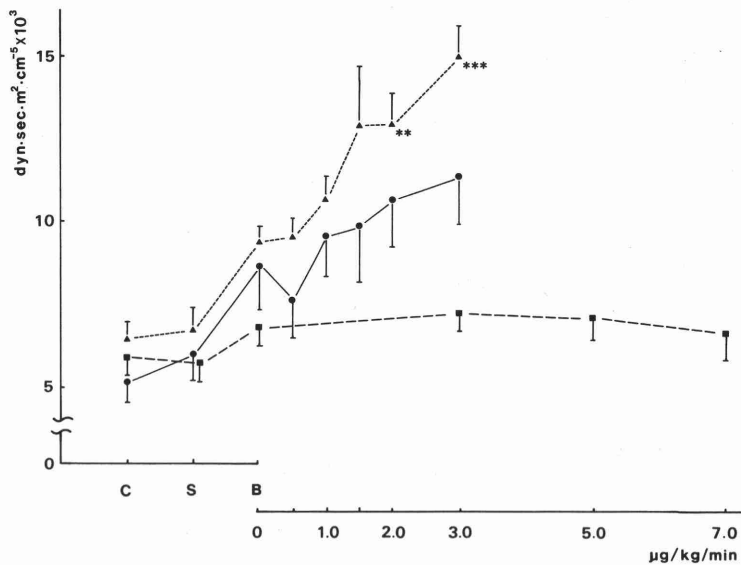


図4 末梢血管抵抗係数の変化
(略号は図1と同じ)

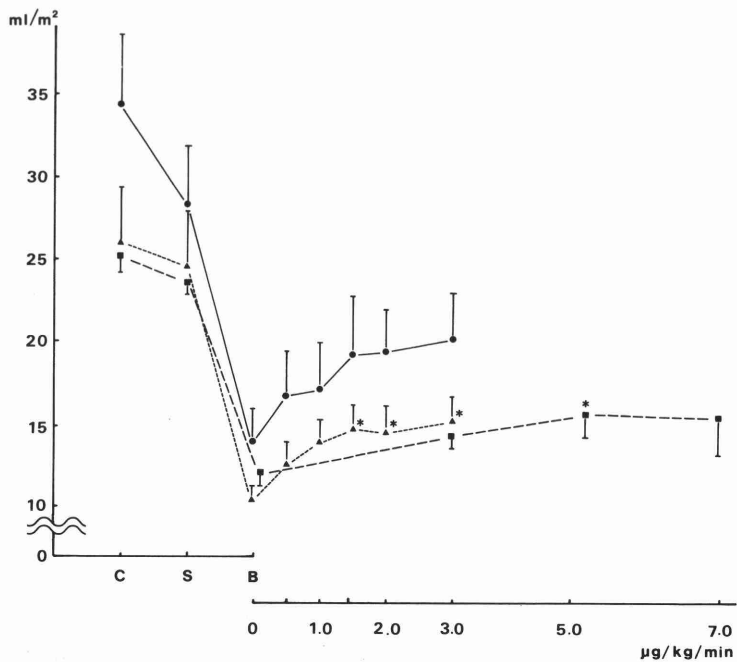


図5 一回拍出量係数の変化
(略号は図1と同じ)

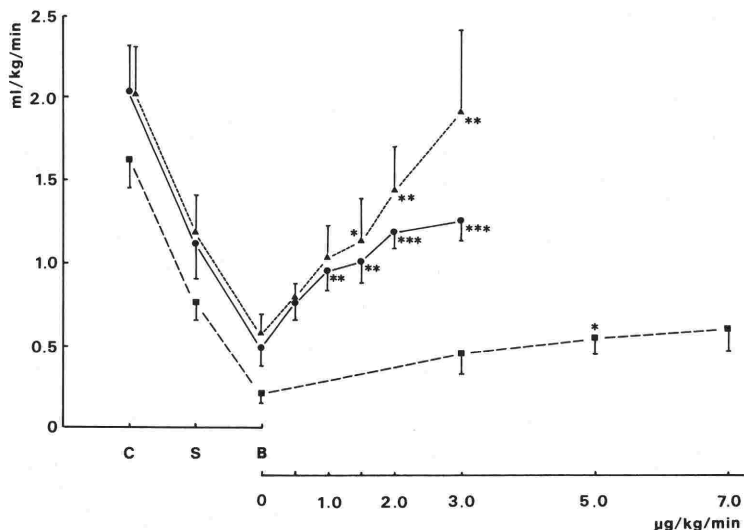


図6 左冠動脈回旋枝平均血流量の変化 (略号は図1と同じ)

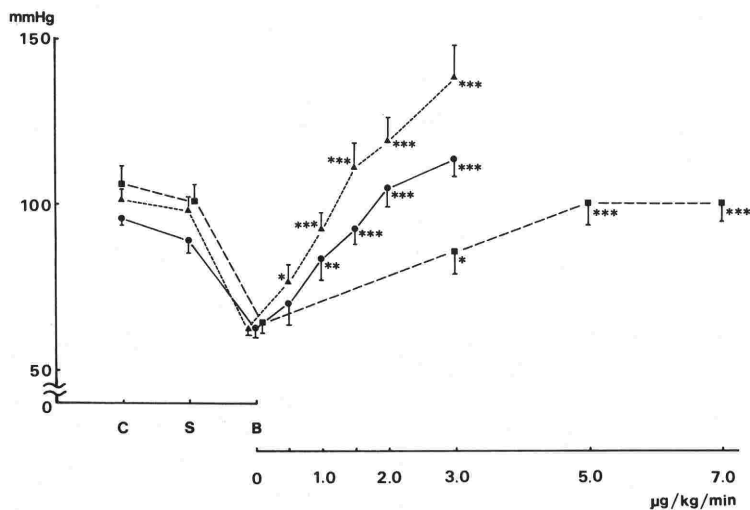


図7 一心拍あたりの左冠動脈回旋枝血流量の変化 (略号は図1と同じ)
+ : p < 0.05; vs. S

は 5.0, 7.0 µg/kg/min) の冠血流量から増加率を算出すると、各薬剤間に有意差は認められなかった (表1-A)。また薬剤により平均動脈圧が回復したときの冠血流量は、脱血前の冠血流量と比較し、各薬剤とも有意差が認められなかった。

一心拍あたりの回旋枝血流量 (図7) は、M6434 とフェニレフリン 1.0, 1.5 µg/kg/min 投与時においていずれも脱血後に比し有意に高値で、脱血前値との間に有意差は認められなかった。

ドブタミンの場合、いずれの時点も脱血後と有意差は認められず、また脱血前値に比し 3.0, 5.0 µg/kg/min 投与時は有意に低値であった。脱血後から、薬剤により平均動脈圧が回復したときへの増加率は、各薬剤間で有意差が認められなかった (表1-B)。

考 察

冠動脈疾患では冠拡張予備力は減少しており、

表1 各薬剤投与時の冠血流量増加率の比較
(各薬剤により平均動脈圧が脱血前値に回復したときの冠血流量の増加率)

(A) 1分間の平均血流量で比較した場合

投与速度 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	M6434		フェニレフリン		ドブタミン	
	1.0	1.5	1.0	1.5	5.0	7.0
増加率(%)	229 \pm 41	271 \pm 61	193 \pm 22	252 \pm 32	284 \pm 61	373 \pm 85

Mean \pm S. E.

(B) 一心拍あたりの血流量で比較した場合

投与速度 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	M6434		フェニレフリン		ドブタミン	
	1.0	1.5	1.0	1.5	5.0	7.0
増加率(%)	258 \pm 48	285 \pm 71	192 \pm 22	248 \pm 26	240 \pm 50	295 \pm 65

Mean \pm S. E.

血圧が低下した場合、正常の心臓に比べ冠血流の自己調節機構は早期に消失することが報告されている⁵⁾。従って血圧の維持は心筋保護の観点からきわめて重要な意味をもち、低血圧は早急に治療する必要がある。そこで著者らは冠動脈狭窄犬を用い、脱血により血圧を低下させることにより冠動脈の低灌流状態を作成し、このような状況における各種心血管作動薬の効果について検討した。

M6434 は従来の報告同様、今回の実験でも強力な昇圧作用を示した。脱血による平均動脈圧の低下は、M6434、フェニレフリン（ともに1.0~1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）、ドブタミン（5.0~7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）のいずれによっても脱血前値まで上昇させることができ、それに伴い冠血流量も増加した。しかし3薬剤間には心筋保護の面で考慮すべき相違点が認められた。すなわち冠血流量と心拍数の問題である。冠血流量を評価する際、単位時間あたりの流量を問題にするだけでなく、一心拍あたりの流量を考慮することも必要である⁶⁾。M6434、フェニレフリンは、心拍数を増加させることはなく、上記の投与速度において一心拍あたりの冠血流量も脱血前値まで回復させた点で、ドブタミンに比し心筋保護の観点からは明らかに有利である。ドブタミンは一般に陽性変時作用は弱く⁷⁾、また虚血領域への血流を増加させるため心筋酸素消費量が増加しても心筋虚血は増悪しない、あるいは心筋梗塞の範囲が縮小すると報告されている^{7,8)}。また、一心拍中の拡張期の占める割合を増加させることも報告されている⁹⁾。しかし

覚醒状態と異なり麻酔下の動物は、ドブタミンにより心拍数が著明に増加するという報告がある¹⁰⁾。ドブタミンが心筋虚血を悪化させたという報告では、ドブタミンによる心拍数の増加が原因であることが多い¹⁰⁾。ドブタミンの使用に際しては、心拍数の増加にとくに注意する必要がある。

一回拍出量についてみると、今回の実験では3薬剤間に顕著な差は認められず、ドブタミンによっても顕著な増加は認められなかった。従来ドブタミンは一回拍出量を増加させることが報告されているが¹¹⁾、今回の実験では循環血液量減少があったこと、ドブタミンによる心拍数増加により心筋虚血が増悪し、ポンプ機能が低下したこと等があった一回拍出量の顕著な増加が認められなかったものと考えられる。一方フェニレフリンとM6434の場合、 α 受容体を介した心収縮性の増強^{2,3,12)}や静脈系の収縮による静脈還流の増加、冠血流量増加による心機能の回復¹³⁾等により一回拍出量が軽度増加したことが考えられる。

今回のM6434投与による平均動脈圧、左室拡張終期圧、心拍数、一回拍出量係数、末梢血管抵抗係数の変化はフェニレフリンの場合と極めて類似しており、これは本剤が α_1 受容体作用薬であるという報告¹⁻³⁾と一致するものである。また、これら循環系に及ぼす薬剤の力価についても、両薬剤間に顕著な相違は認められなかった。しかしM6434は従来の α 作用薬とは異なり、利尿作用を有することが報告されている^{3,4)}。

α 受容体刺激は冠抵抗血管を収縮させ、その結

果, 冠血流量が減少し心筋虚血を増悪させるという報告がある¹⁴⁾。一方, 冠抵抗血管を収縮させるが, 乳酸産生など顕著な虚血を起こすまでには至らないとする報告¹⁴⁾ や α 受容体を介した冠抵抗血管の収縮は冠血流の壁内盗血現象を防ぐ働きがある¹⁴⁾, あるいは虚血領域と非虚血領域のあいだで逆盗血現象をおこす¹⁵⁾ ことも報告されている。また α 作用薬は正常な large coronary artery を収縮させることが知られており¹⁶⁾, 冠動脈狭窄モデルにおいて α 作用薬は狭窄の程度を増し, 血流量を減少させるという報告もある¹⁷⁾。さらに α 受容体刺激による冠動脈スパズムの発生についても相反するデータが報告されている^{18, 19)}。このように α 作用薬の large coronary artery や small resistance vessel への作用が心筋虚血に及ぼす影響については, 統一された結論には至っていない。

今回の実験で, M6434, フェニレフリン, ドブタミンはいずれも平均動脈圧を脱血前値にまで上昇させ, それに伴い回旋枝平均血流量も脱血前値と有意差が認められなくなった。しかし一心拍あたりの回旋枝血流量の改善という観点からは, M6434, フェニレフリンの方がドブタミンより有利であると考えられた。出血性ショックなど種々の原因による血圧の低下に伴い冠血流量が減少した場合, M6434 は動脈圧を上昇させ冠血流量を回復させるために急性期において第一に選択されるべき薬剤のひとつと考えられる。しかし本剤は強力な α 作用薬であることから, 本剤による動脈圧の回復が得られた後は, 出血性ショックにおける輸液, 輸血のような血圧低下の原因に対する根本的な治療を行うべきである。M6434 により今回認められた冠血流量の維持が, ショックモデルの生存率増加⁴⁾ にも貢献したのと考えられる。しかし冠動脈狭窄²⁰⁾, 麻酔²¹⁾, 心不全²²⁾ の有無などにより薬剤の効果が異なることも考えられ, 疾患の病態生理, 薬剤に対する反応, 薬剤の投与時期等に応じた薬剤選択が重要であると考えられた。

ま と め

冠動脈狭窄・脱血犬を用い, 血行動態に及ぼす 2-[(5-Chloro-2-methoxyphenyl)azo]-1H-imidazole (M6434) の効果について検討した。その結果, 本剤の強力な昇圧作用と冠動脈疾患における

有用性が示された。

引用文献

- 1) Sato, M., Muramatu, I. and Fujiwara, M.: Effects of 2-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)azo]-1H-imidazole (M6434), a new α -adrenoceptor agonist, on pre- and postsynaptic α -adrenoceptors in canine mesenteric artery. *Blood Vessels* 21:246-251, 1984.
- 2) Ohnishi, H., Yamaguchi, K., Satoh, M. et al: Pharmacological properties of 2-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)azo]-1H-imidazole (M6434). *Drug Res* 31:1425-1429, 1981.
- 3) Nakashima, M., Hashimoto, H. and Niho T.: Effects of 2-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)azo]-1H-imidazole (M6434) on alpha adrenergic receptors. *Jpn J Pharmacol* 45:507-512, 1987.
- 4) Ohnishi, H., Yamaguchi, K., Sato, M. et al: Effects of 2-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)azo]-1H-imidazole (M6434) on hemorrhagic, cardiogenic, and endotoxin shock in rats and rabbits. *Circ Shock* 13:261-270, 1984.
- 5) Hoffman, J. I. E.: A critical view of coronary reserve. *Circulation* 75(Suppl I):I-6~I-11, 1987.
- 6) Guth, B. D., Heusch, G., Seiterberger, R. et al: Mechanism of beneficial effect of β -adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs. *Circ Res* 60:738-746, 1987.
- 7) Roberts, R.: Inotropic therapy for cardiac failure associated with acute myocardial infarction. *Chest* 93:22S-24S, 1988.
- 8) Tuttle, R. R., Pollock, G. D., Todd, G. et al: The effect of dobutamine on cardiac oxygen balance, regional blood flow, and infarction severity after coronary artery narrowing in dogs. *Circulation* 41:357-364, 1977.
- 9) Boudoulas, H., Rittgers, S. E., Lewis, R. P. et al: Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. *Circulation* 60:164-169, 1979.
- 10) Willerson, J. T., Hutton, I., Watson, J. T. et al: Influence of dobutamine on regional myocardial blood flow and ventricular performance during acute and chronic myocardial ischemia in dogs. *Circulation* 53:828-833, 1976.
- 11) Silke, B., Verma, S. P., Midtbo, K. A. et al: Comparative haemodynamic dose-response effects of dobutamine and amrinone in left ventricular failure complicating acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 9:19-25, 1987.
- 12) Bruckner, R., Meyer, W., Mugge, A. et al: α -adrenoceptor-mediated positive inotropic effect of phenylephrine in isolated human ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* 99:345-347, 1984.
- 13) Sasayama, S., Osakada, G., Takahashi, M. et al: Modification of regional function of ischemic myocardium by the alteration of arterial pressure in dogs. *Cardiovasc Res* 14:93-102, 1980.
- 14) Feigl, E. O.: The paradox of adrenergic coronary

- vasoconstriction. *Circulation* 76:737-745, 1987.
- 15) Chiariello, M., Ribeiro, L. G. T., Davis, M. A. et al: "Reverse coronary steal" induced by coronary vasoconstriction following coronary artery occlusion in dogs. *Circulation* 56:809-815, 1977.
 - 16) Vatner, S. F., Pagani, M., Manders, W. T. et al: Alpha adrenergic vasoconstriction and nitroglycerin vasodilation of large coronary arteries in the conscious dog. *J Clin Invest* 65:5-14, 1980.
 - 17) Sakamoto, S., Yokoyama, M. and Fukuzawa, H.: Regulation of coronary blood flow by counteraction of coronary vascular α and β adrenergic activation during experimental pliable coronary stenosis. *Jpn Circ J* 50:416-425, 1986.
 - 18) Yasue, H., Touyama, M., Kato, H. et al: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am Heart J* 91:148-155, 1976.
 - 19) Feldman, R. L.: A review of medical therapy for coronary artery spasm. *Circulation* 75(suppl V): V-96~V-102, 1987.
 - 20) Santamore, W. P. and Walinsky, P.: Altered coronary flow responses to vasoactive drugs in the presence of coronary arterial stenosis in the dog. *Am J Cardiol* 45:276-285, 1980.
 - 21) Gwartz, P. A. and Stone, H. L.: Coronary blood flow changes following activation of adrenergic receptors in the conscious dog. *Am J Physiol* 243:H13~H19, 1982.
 - 22) Watanabe, T., Covell, J. W., Maroko, P. R. et al: Effects of increased arterial pressure and positive inotropic agents on the severity of myocardial ischemia in the acutely depressed heart. *Am J Cardiol* 30:371-377, 1972.

**Effects of 2-[(5-Chloro-2-methoxyphenyl)azo]-1H-imidazole (M6434)
on hemodynamics in hemorrhagic dogs with coronary stenosis**

—Comparison with phenylephrine and dobutamine—

Yukihiko Uno, Shinkichi Tezuka, Shigeo Morita
Hiroaki Kawabata, Shoichi Kori, Mayumi Yahagi
and Kazuo Okada

Department of Anesthesiology, Teikyo University
School of Medicine, Tokyo 173, Japan

Hemodynamic effects of M6434, a potent vasopressor, were evaluated in hemorrhagic hypotensive dogs with coronary artery stenosis. Mongrel dogs (n=28) were subjected to left thoracotomy, and left circumflex coronary artery was narrowed to about 50% of control flow, and then, mean arterial blood pressure was kept at approximately 60% by bleeding. After obtaining steady state condition, M6434 was infused at the rate ranging from 0.5 to 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Mean arterial blood pressure and narrowed coronary flow

were increased to the pre-bleeding value by M6434 infusion (1.0~1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Similar hemodynamic alterations were observed when phenylephrine was infused. Dobutamine increased mean arterial blood pressure and the coronary flow as well, but marked increase in heart rate was observed which was not observed in M6434 and phenylephrine infusion. These results indicate that M6434 may have a preferable effect to maintain coronary flow in terms of preservation of ischemic myocardium.