

原著

超短時間作用性 β 遮断薬 ONO-1101 の心行動態に及ぼす影響阿部 正* 木村 英之*
北畑 洋* 神山 有史*

要 旨

ペントバルビタール麻酔下のイヌ10頭に対して超短時間作用性 β 遮断薬 ONO-1101 (1101) を投与し、その心行動態に及ぼす影響ならびに投与中止後の回復過程を観察した。10 (S₁), 30 (S₂), 100 (S₃) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で 1101 を順次段階的に投与し、S₃での計測後投与を中止、10 (S₄), 20 (S₅), 30 (S₆), 分後にも観察を行った。

1101 の投与により用量依存的な強い陰性変時作用が観察された。血圧には変化はなく、rate-pressure product は減少した。心拍出量は減少したが、左室一回拍出係数は増加し、体血管抵抗は上昇した。左冠動脈回旋枝血流量は減少し、冠血管抵抗は上昇した。投与中止後、心行動態

はただちに回復しはじめ、20~30分後には大部分のパラメータは対照値に近く回復した。

1101 の安全域は広く、超短時間作用性で調節性に優れることから今後臨床での有用性が期待される。

はじめに

β 遮断薬は周術期における頻脈、不整脈、虚血性心疾患患者の管理に用いられる。その特性として、心臓選択性が高く、静脈内投与が可能であり、短時間作用性でかつ調節性に優れることが望まれる。しかしながら、現在のところ静注薬として市販されている β 遮断薬はプロプラノロールの他数種類に限られ、これらの条件を十分に満たすものはない。一方、エスマロールは静注可能な超短

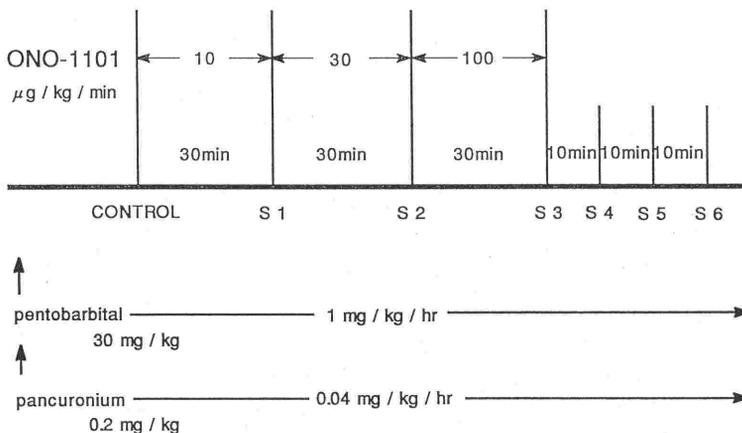


Fig. 1. Experimental protocol.

*徳島大学医学部麻酔学教室

時間作用性の選択的 β_1 遮断薬であり¹⁾, 米国においては広く使用されているが日本では未だ使用できない. ONO-1101 は日本で新たに開発された β 遮断薬 であり静注可能で, 心臓選択性が高く, エスモロールと同様にエステラーゼで分解されるためにその作用時間は著しく短いとされる²⁾. 今回, ペントバルビタール麻酔下のイヌに 1101 を投与し, その心行動態に及ぼす影響ならびに投与中止後の過程を検討した.

研究方法

体重 9.0~17.0 kg のイヌ10頭を対象とした. ペントバルビタール 30 mg/kg を静脈内投与後に気管内挿管し, PaCO₂ を 35~40 mmHg に維持するように100%酸素にて調節呼吸した. 右大腿静脈にカテーテルを挿入後, 生理食塩水を 5 ml/kg/hr, ペントバルビタールを 1 mg/kg/hr の速度で持続静脈内投与した. また, 筋弛緩薬としてパンクロニウム 0.2 mg/kg を一回静脈内投与後, 0.04 mg/kg/hr の速度で持続投与した. 左第6肋間にて開胸, 心嚢を切開し大動脈起始部および左冠動脈回旋枝 (LCX) に電磁血流計プローブをそれぞれ装着, 日本光電社製血流計 (MF-3200) に接続した. 右大腿動脈より大動脈弁直上に, 右総頸動脈より左心室内に Millar 社製カテ先型圧トランスデューサ (MIKRO-TIP SPC-370) を, 右外頸静脈からは右房内に圧測定用カテーテルを挿入した. これらのデータは日本光電社製ポリグラフ (RMC-1100) に入力させ, 連続記録した.

実験のプロトコールを Fig. 1 に示した. 外科的操作終了の30~45分後, 循環動態が安定した時点を対照 (CONTROL) とした. つづいて, 1101 を 10 (S₁), 30 (S₂), 100 (S₃) μ g/kg/min の速度で段階的に順次それぞれ30分間投与後に計測を行った. また, S₃ での計測後投与を中止, 10 (S₄), 20 (S₅), 30 (S₆) 分後にも観察を行った.

各測定時点において, 心拍数 (HR), PQ 間隔 (PQ-I), 心拍出量 (CO), 大動脈収縮期圧 (AoPs), 大動脈拡張期圧 (AoPd), 平均大動脈圧 (AoPm), 左室拡張終期圧 (LVEDP), 最大左室圧一次微分値 (LV dp/dt max), 右房圧 (RAP), LCX 血流量 (CBF_{LCX}) を測定し, 心係数 (CI), rate-pressure product (RPP), 左室一回拍出係数 (SVI), 左室一

回仕事係数 (LVSWI), 体血管抵抗 (SVR), LCX 冠血管抵抗 (CVR_{LCX}) を通常の計算式にて算出した.

計測および算出値は平均値±標準偏差で表示し, 各測定ポイント間の統計学的処理には分散分

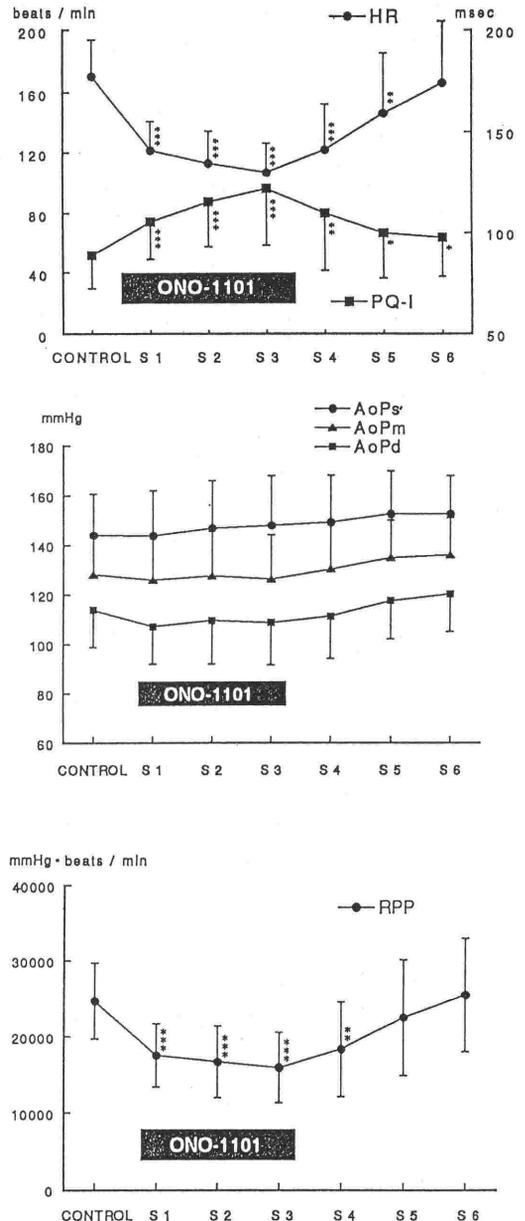


Fig. 2 Effects of ONO-1101 on heart rate, PQ-1, aortic blood pressure and rate-pressure product. Values are mean±SD. *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 compared with control value.

析のち paired t-test を用い、有意水準は 5% とした。

成績

(1) HR, PQ-I, AoP, RPP (Fig. 2)

対照時 171 ± 23 beats/min であった HR は 1101 の投与により 121 ± 20 (S₁), 113 ± 21 (S₂), 107 ± 19 (S₃) beats/min へと有意に減少した。投与中止により HR はただちに増加しはじめ S₆ において対照値まで回復した。PQ-I は S₁~S₃ で有意に延長し、投与中止により短縮したが、S₆ においても対照値より延長していた。AoPs, AoPd, AoPm には全経過を通じて有意な変化を認めなかったが、AoPd は S₁~S₃ にかけて低下する傾向を示した。RPP は HR の減少に関連して S₁~S₃ で有意に減少したが、投与中止により増加しはじめ、S₅, S₆ においては対照値まで回復

した。

(2) LVEDP, LV dp/dt max (Fig. 3)

LVEDP は S₁~S₂ で有意に上昇したが、投与中止によりすみやかに低下した。LV dp/dt max は S₁~S₃ で有意に低下したが、投与中止により S₅ で対照値に近く回復した。

(3) CI, SVI, LVSWI (Fig. 4)

CI は S₁~S₃ で有意に減少したが、S₆ で対照値まで回復した。SVI は S₁~S₃ で有意に増加したが、S₅ で対照値まで回復した。LVSWI は投与中やや増加、投与中止後回復する傾向にあったが有意な変化ではなかった。

(4) CBF_{LCX}, SVR, CVR_{LCX} (Fig. 5)

CBF_{LCX} は S₁~S₃ で有意に減少したが、S₄ で対照値まで回復した。SVR は S₁~S₃ において有意に上昇し、投与中止後 S₆ においても高値が継続した。これに対して CVR_{LCX} は S₁~S₃ で有意

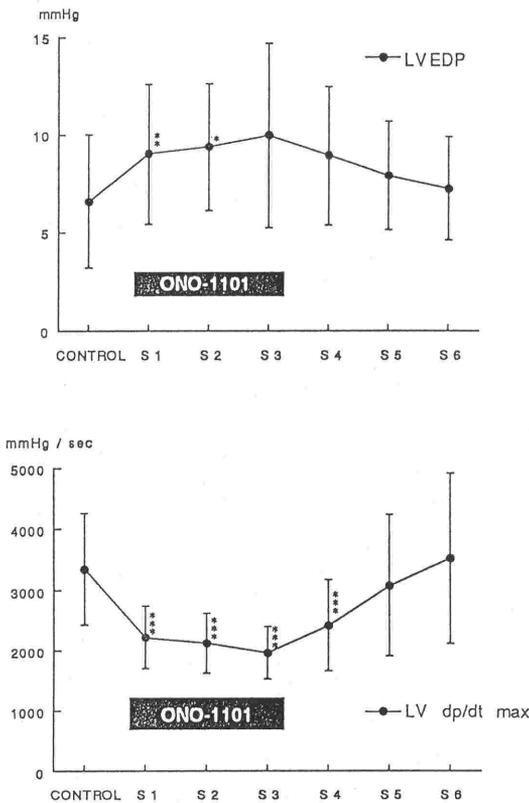


Fig. 3 Effects of ONO-1101 on LVEDP and LV dp/dt max. Values are mean \pm SD. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ compared with control value.

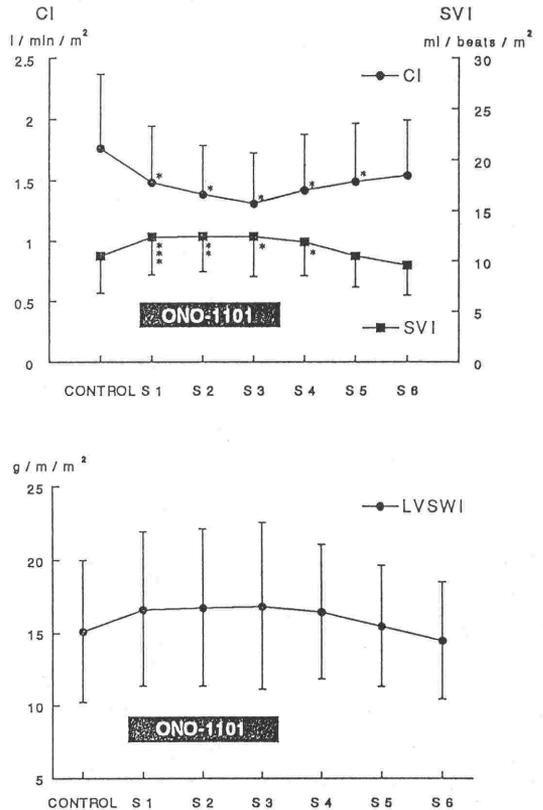


Fig. 4 Effects of ONO-1101 on CI, SVI and LVSWI. Values are mean \pm SD. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ compared with control value.

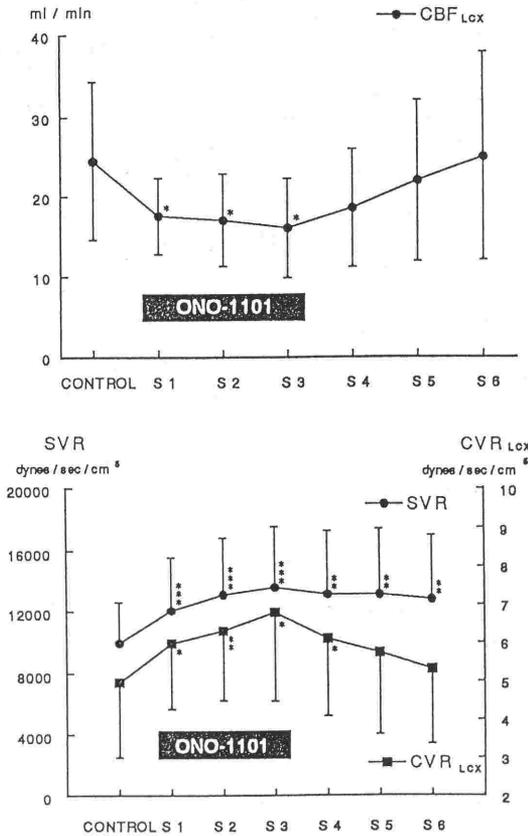


Fig. 5 Effects of ONO-1101 on CBF_{LCX}, SVR and CVR_{LCX}. Values are mean±SD. * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 compared with control value.

に上昇後、投与中止により低下し、S₅ で対照値に回復した。

考 察

1101 の投与により心拍数は用量依存的に有意に減少した。これは β₁ 遮断作用により洞結節に対する交感神経活動の影響が減少したためと考えられるが、1101 が洞結節自動能に対する直接作用すなわちアゴニスト活性を持つ可能性がある。しかし、レセルピン処理モルモット摘出心房標本においてはアゴニスト活性は認められていない³⁾。β₁ 遮断作用により心拍数が減少したとすると、その作用は投与前の交感神経活動の緊張度によって異なると考えられる。例えばエスモロールは覚醒安静状態のイヌの心拍数をほとんど変化させな

いが⁴⁾、ペントバルビタール麻酔下では減少させる¹⁾。今回の観察においても基礎麻酔薬としてペントバルビタールを選択したため対照時の循環動態は hyperdynamic であったが、低用量 (10 μg/kg/min) 投与によっても強力な心拍数減少作用が認められ、周術期の頻脈に対しても十分対応できるものと思われる。また、高用量 (100 μg/kg/min) 投与においても高度な徐脈および第2度以上の房室ブロックを呈したイヌは認められず、投与量の安全域は広いことが認められた。

血圧には変化がなかった。β 遮断薬のうち強い β₂ 受容体遮断作用を持つものはその直接作用により血管収縮を起こしたり、間接的な α 受容体刺激による血管収縮を増強させる場合がある。モルモットの心房と気管を用いた研究において 1101 の心臓選択性はエスモロールの約8倍、プロプラノロールの約380倍であると報告されている²⁾。今回計算上の体血管抵抗は有意に上昇したが、心拍出量が有意に減少しているために体血管に対する作用を正確には評価できない。したがって、体血管への作用については今後の検討を要する。

1101 の投与により LV dp/dt max は有意に低下し、心係数は有意に減少した。β 遮断薬には受容体の遮断を介しての間接的心筋抑制作用があり、1101 においても心ポンプ機能の抑制が認められた。膜安定化作用を持つ β 遮断薬の大量投与では、受容体の遮断を介した心筋抑制作用に加えて膜安定化作用による直接的な心筋抑制が加わる⁵⁾。エスモロールでは心拍数の変化と無関係に血圧の低下が起こることが報告されており⁶⁾、これは β 受容体に関与しない直接的な心筋抑制に伴う左室一回拍出量の減少によると考えられる⁷⁾。今回の観察では高用量 (100 μg/kg/min) 投与においても心係数の著明な減少をきたしたイヌは認められず、左室一回拍出係数は S₁ で有意に増加し、S₂, S₃ においても減少することはなかった。したがって、心係数の減少は心拍数の減少に起因するもので、今回の投与量の範囲内では 1101 が直接的な心筋抑制作用を持つ可能性は小さいと考える。

1101 の投与により左冠動脈回旋枝血流量は有意に減少し、計算上の冠血管抵抗は有意に上昇した。また RPP は有意に減少し、心筋酸素消費量は大きく減少したと考えられる。したがって、冠血管抵抗を規定する第一因子である代謝需要の影

響が大きい冠血管に存在する β 受容体を介しての作用については今後の検討を要する。

投与中止により循環動態は直ちに回復をはじめ、20~30分後にはほとんどのパラメータで対照値に近く回復した。1101 は赤血球細胞質内のエステラーゼによって急速に加水分解され、その作用消失半減期はイヌにおいて9分と報告されている²⁾。また、 β 遮断作用の力価はエスマロールの約10倍である²⁾。エスマロールが 100-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を中心に投与されていることより、1101 の臨床投与量は単純に計算すると 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が中心になると考えられるが、この投与量では今回の観察よりも速やかな心行動態の回復が期待できる。

以上より、ONO-1101 は安全域が広く、短時間作用性で調節性に優れることが示唆され、今後臨床での有用性が期待される。

ま と め

1. ONO-1101 の心行動態に及ぼす影響をペントバルビタール麻酔下のイヌにおいて観察した。
2. 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与速度で十分な心拍数減少作用が認められた。心係数は有意に減少したが、左室1回拍出係数は有意に増加し、血圧には変化がなかった。
3. 計算上の体血管抵抗ならびに冠血管抵抗は有意に上昇した。
4. これらの作用の大部分は投与中止後短時間の

うちにほぼ完全に消失した。

本論文の要旨は第14回日本循環制御医学会総会(1993年、甲府市)において発表した。また、使用した ONO-1101 は小野薬品工業株式会社より提供されたものであり、稿を終えるにあたり謝意を表します。

文 献

- 1) Gorczynski, R. J., Murthy, V. S., Hwang, T. F.: β -blocking and hemodynamic effects of ASL-8052. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6: 1048-1059, 1984.
- 2) Iguchi, S., Iwamura, H., Nishizaki, M., et al.: Development of a highly cardioselective ultra short-acting β -blocker, ONO-1101. *Chem. Pharm. Bull.* 40:1462-1469, 1992.
- 3) 小野薬品工業株式会社社内資料。
- 4) Gorczynski, R. J.: Basic pharmacology of esmolol. *Am. J. Cardiol.* 56:3F-13F, 1985.
- 5) Hellenbrecht, D., Lemmer, B., Wiethold, G., et al.: Measurement of hydrophobicity, surface activity, local anesthesia and myocardial conduction velocity as quantitative parameters of the non-specific membrane affinity of nine beta-adrenergic blocking agents. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 277:211-226, 1973.
- 6) Kirshenbaum, J. M., Kloner, R. A., Antman, E. M., et al.: Use of an ultra short-acting β -blocker in patients with acute myocardial ischemia. *Circulation.* 72:873-880, 1985.
- 7) Jacobs, J. R., Maier, G. W., Rankin, J. S., et al.: Esmolol and left ventricular function in the awake dog. *Anesthesiology.* 68:373-378, 1988.

**Cardiovascular effects of an ultra short-acting
 β -blocker (ONO-1101)**

Tadashi Abe, Hideyuki Kimura
Hiroshi Kitahata and Arifumi Kohyama

Department of Anesthesiology, The University of Tokushima School
of Medicine, Tokushima, 770 Japan

The effects of an ultra short-acting β -blocker (ONO-1101) on systemic and coronary hemodynamics were studied in 10 pentobarbital-anesthetized mongrel dogs. After control measurement, the drug was infused intravenously for 30 min at the rate of 10, 30 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, respectively. Hemodynamic measurements were performed at the end of each dose administration, and 10, 20 and 30 min following termination of the last dose.

The drug produced dose-dependent decreases in heart rate, rate-pressure product, cardiac out-

put, left circumflex coronary blood flow and LV dP/dt max except left ventricular stroke volume index, which increased dose-dependently. Both systemic and coronary vascular resistances were increased. After termination of the drug infusion, β -blockade of the drug rapidly returned to the baseline values within 20-30 min.

It is concluded that the newly developed ultra short-acting β -blocker may be useful in clinical settings because of its short duration of action and easy control.

Key words: β -blocker, ultra short-acting, ONO-1101.