

原 著

冠狭窄心における超短時間作用性 β 遮断薬 ONO-1101の局所心筋酸素需給平衡に及ぼす影響

阿 部 正* 木 村 英 之*
北 畑 洋* 神 山 有 史*

要 旨

超短時間作用性 β 遮断薬 ONO-1101を冠動脈狭窄犬 ($n = 9$) に対して投与し、その局所心筋酸素需給平衡に及ぼす影響を検討した。冠動脈狭窄により 29.0 ± 10.7 mmHg から 20.2 ± 9.9 mmHg へと有意に低下した心筋内層酸素分圧値 (PtiO₂) は ONO-1101の投与 ($2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) によって、15分後 27.6 ± 13.2 mmHg, 30分後 30.0 ± 15.4 mmHg へと有意に上昇した。ONO-1101投与による PtiO₂ の変化は心拍数の変化と有意な負の相関を、LV dp/dt max の変化と有意な正の相関を示したが、平均大動脈圧、左室拡張終期圧、rate-pressure product, pressure-rate quotient の変化との間には有意な相関をもたなかった。

心筋酸素需給平衡の改善は主として心拍数の減少と収縮力の低下にともなう心筋酸素消費量の減少によるものと考えられ、急速な β 受容体遮断が望ましい周術期の心筋虚血患者に対して ONO-1101の有用性が期待される。

はじめに

β 遮断薬は狭心症、本態性高血圧症、上室性頻脈性不整脈の治療に広く用いられているが、その周術期の使用に際しては静注可能で短時間作用性であることが望まれる。エスモロールは静注可能な超短時間作用性の選択的 β_1 遮断薬で、米国では周術期に広く使用されている。一方、わが国で現在市販されている β 遮断薬にはこれらの条件を十分に満たすものはない。ONO-1101はわが国で

新たに開発された β 遮断薬で、その作用時間は短く、調節性に優れることをわれわれは以前に報告した¹⁾。

虚血心に対して、プロプラノロールは心拍数減少と収縮力の低下にともなう心筋酸素消費量の減少²⁾や心筋内血流分布の改善³⁾、虚血部への側副血流の保持⁴⁾により有利に作用するとされる。一方、ONO-1101の心臓 (β_1) 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倍と報告されている⁵⁾が、投与にともなう循環動態の変化と冠動脈に対する作用を総合した虚血心に対する作用態度については不明である。そこで今回、ペントバルビタール麻酔下の雑種成犬を対象とし、冠狭窄心における ONO-1101の局所心筋酸素需給平衡に及ぼす影響について検討した。

1. 研究方法

体重 $9 \sim 17$ kg の雑種成犬 9 頭を対象とした。ペントバルビタール $30 \text{ mg}/\text{kg}$ を静脈内投与後気管挿管し、PaCO₂ $30 \sim 40$ mmHg, PaO₂ $100 \sim 200$ mmHg を目標に窒素と酸素の混合ガスにて調節呼吸した。右大腿静脈にカテーテルを挿入後、生理食塩水を $5 \text{ ml}/\text{kg}/\text{hr}$ 、ペントバルビタールを $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で持続点滴した。また、筋弛緩薬としてパンクロニウム $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ を一回投与後、 $0.04 \text{ mg}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で持続投与した。左第6肋間にて開胸、心嚢を切開し左冠動脈回旋枝 (LCX) に電磁血流計プローブを装着、日本光電社製血流計 (MF-3200) に接続し、LCX 血流量 (CBFLCX) を測定した。また、LCX には血流量を調節するネジ式コンストリクターを電磁血流計プローブの末梢側に取り付け、その間に動脈の分枝がないこ

とを確認した。さらに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) を挿入し、大動脈圧、左室内圧を測定した。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。以上の操作終了後、短時間の LCX 閉塞によりチアノーゼの生じる LCX 灌流域心筋内層 (心外膜より 9~10 mm) に心筋酸素分圧測定用の高分子膜でコーティングされた径200 μ m の白金探査電極を刺入、固定した。基準電極として銀塩化銀電極を胸壁の筋層内に縫着し、両電極間に0.4 V の電圧を印加することによって発生する脱分極電流を MT 技研社製酸素分圧測定装置 POG 200で連続的に測定した。

実験のプロトコールを Fig. 1 に示した。外科的操作終了30~45分後、循環動態が安定した時点をおよび①基礎状態 (basal state) とし、血流量が①の約80%になるように LCX を狭窄、安定約15分後をおよび②対照 (control) とした。続いて、ONO-1101を 2 μ g/kg/min の速度で30分間持続投与した。①②および ONO-1101投与開始③15分後、④30分後の時点で局所心筋内層酸素分圧値 (PtiO₂)、一般体循環動態、CBF_{LCX} を計測し、rate-pressure product (RPP)、pressure-rate quotient (PRQ) を算出した。

計測および算出値は平均値 \pm 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析のち paired t-test を用い、いずれも P < 0.05 をもって有意とした。心筋内層酸素分圧値と各変量の相関の決定には偏相関係数を用い、その回帰式の決定には stepwise regression を用いた。

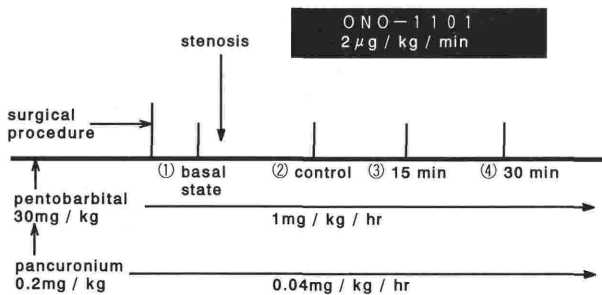


Fig 1 Experimental protocol.

2. 成績

(1) 心筋内層酸素分圧値 (PtiO₂) の変化 (Fig. 2)

①で29.0 \pm 10.7 mmHgであった PtiO₂ は冠狭窄により②で20.2 \pm 9.9 mmHg へと有意 (P < 0.01) に低下した。ONO-1101の投与により③および④で PtiO₂ はそれぞれ27.6 \pm 13.2 mmHg, 30.0 \pm 15.4 mmHg へと有意 (P < 0.05) に上昇したが、その程度は個体により差が大きかった。

(2) 血行動態の変化 (Table. 1)

LCX の狭窄により CBF_{LCX} は②で①の約79%に減少したが、他のパラメータに有意な変化はなかった。ONO-1101の投与により③および④では②に対して心拍数 (HR) は有意 (P < 0.01) に減少、左室拡張終期圧 (LVEDP) は有意 (P < 0.05) に上昇した。平均動脈圧 (AoPm) には有意な変化がなかった。LV dp/dt max は有意 (P < 0.01) に低下、CBF_{LCX} は有意 (P < 0.05) に減少した。RPP は有意 (P < 0.01) に減少し、PRQ は有意 (P

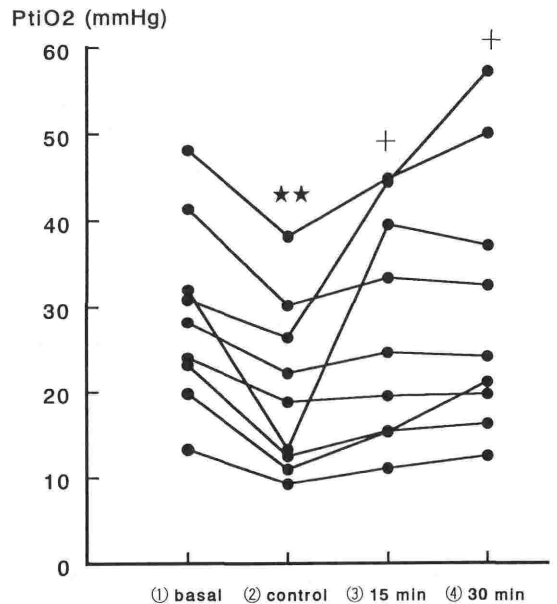


Fig 2 Regional myocardial oxygen tension following coronary artery stenosis and administration of ONO-1101.

PtiO₂: myocardial oxygen tension (inner layer).
 + : P < 0.05 compared with control value.
 ** : P < 0.01 compared with preceding value.

<0.01) に増加した。

(3) PtiO₂ と各指標の相関 (Table. 2)

Table. 2 には対照②に対する③④での PtiO₂ の変化分 (Δ PtiO₂) と各変量の変化分 (Δ HR, Δ AoPm, Δ LV dp/dt max, Δ LVEDP, Δ RPP, Δ PRQ) との偏相関係数を呈示した。Δ PtiO₂ は Δ HR と有意 (P < 0.01) な負の相関を, Δ LV dp/dt max と有意 (P < 0.05) な正の相関を示したが, Δ AoPm, Δ LVEDP, Δ RPP, Δ PRQ との間には有意な相関をもたなかった。stepwise regression により得られた回帰式は Δ PtiO₂ = -1.834 - 0.614Δ HR + 0.01Δ LV dp/dt max (R² = 0.830, P < 0.001) であった。

3. 考 察

今回, 心筋酸素需給平衡の指標として酸素電極法による心筋内層酸素分圧値を用いた。刺入に伴う組織損傷や絶対値への較正などに若干の問題は

あるが, 心筋は部位により血流分布と酸素消費量が異なるためマイクロスフェア法や水素クリアランス法による血流量絶対値の測定のみでは得られない心筋局所の正味の酸素供給量と消費量のバランス, すなわち酸素需給平衡を簡便かつ連続的に評価するには最適と考える。

LCX 狭窄により低下した心筋内層酸素分圧値は ONO-1101 の投与により有意に上昇し, 酸素需給平衡は改善した。β₁ 受容体を介さない直接的な収縮力の低下がおこる可能性は今回の投与量では小さい¹⁾。β₁ 受容体遮断を介した心拍数の減少と収縮力の低下によって虚血域心筋内層酸素消費量は大きく減少したと考えられる。LVEDP の上昇に見られる心筋壁張力の上昇は酸素需要を増加させるが, 今回観察された程度の上昇はこれを凌駕するものではない⁶⁾。酸素供給の面から考えた場合, 心拍数の減少は拡張期時間を延長させる利点をもつが, CBF_{LCX} は ONO-1101 の投与によ

Table 1 Hemodynamic parameters following coronary artery stenosis and administration of ONO-1101.

	① BASAL	② CONTROL	③ 15 min	④ 30 min
HR (beats/min)	167 ± 29	166 ± 28	137 ± 23 ⁺⁺	134 ± 25 ⁺⁺
AoPs (mmHg)	139 ± 28	139 ± 25	136 ± 29	141 ± 31
AoPd (mmHg)	110 ± 28	110 ± 29	107 ± 30	111 ± 31
AoPm (mmHg)	122 ± 31	122 ± 32	120 ± 34	124 ± 35
LVEDP (mmHg)	4.7 ± 2.0	5.4 ± 2.5	6.8 ± 2.2 ⁺	6.6 ± 2.1 ⁺
LV dp/dt max (mmHg/sec)	3160 ± 1120	3120 ± 980	2190 ± 640 ⁺⁺	2330 ± 730 ⁺⁺
CBF _{LCX} (ml/min)	21.7 ± 5.5	17.1 ± 4.4 ^{★★}	14.7 ± 4.5 ⁺⁺	14.8 ± 4.8 ⁺⁺
RPP (mmHg·beats/min)	23550 ± 7640	23410 ± 7010	18920 ± 6180 ⁺⁺	19240 ± 6690 ⁺⁺
PRQ (mmHg·min/beats)	0.752 ± 0.152	0.755 ± 0.159	0.892 ± 0.186 ⁺⁺	0.948 ± 0.207 ^{++★}

Values are means ± SD. HR = heart rate; AoPs = systolic aortic blood pressure; AoPd = diastolic aortic blood pressure; AoPm = mean aortic blood pressure; LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure; LV dp/dt max = maximal first derivative of left ventricular pressure; CBF_{LCX} = left circumflex coronary artery blood flow; RPP = rate-pressure product; PRQ = pressure-rate quotient.

+ P < 0.05 compared with control value.

++ P < 0.01 compared with control value.

★ P < 0.05 compared with preceding value.

★★ P < 0.05 compared with preceding value.

Table 2 Partial correlation between Δ PtiO₂ and other parameters.

	Δ HR	Δ AoPm	Δ LV dp/dt max	Δ LVEDP	Δ RPP	Δ PRQ
Δ PtiO ₂	r = -0.614 P < 0.01	r = -0.312 N. S.	r = 0.502 P < 0.05	r = -0.272 N. S.	r = 0.151 N. S.	r = 0.145 N. S.

PtiO₂ = myocardial oxygen tension (inner layer); HR = heart rate; AoPm = mean aortic blood pressure; LV dp/dt max = maximal first derivative of left ventricular pressure; LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure; RPP = rate-pressure product; PRQ = pressure-rate quotient; r = partial correlation coefficient; N. S. = not significant.

り有意に減少した。血圧に有意な変化がなかったことから LVEDP の上昇にともなう冠灌流圧の低下もしくは虚血域冠動脈の血流に対する自己調節能の残存が原因と考える。

今回の観察において内層血流量ならびに心筋内層/外層層別血流量比 (I/O ratio) の変化については不明である。動物実験モデルにおいてマイクロスフェア法ならびに水素クリアランス法を用いてプロプラノロールの局所心筋血流量に及ぼす影響を検討した報告は数多い。絶対的な内層血流量は増加⁷⁾, 不変⁸⁾, 減少⁹⁾と一定の結果が得られていないが, I/O ratio に関しては上昇するとしたものが多い³⁾⁷⁾⁸⁾。この原因として①β遮断薬投与による心拍数減少と収縮力低下にともなって心筋酸素消費量が減少すると自己調節によって冠予備能の大きい外層から内層への血流のシフトが起こる¹⁰⁾。②冠血管β受容体の遮断やそれにとまなうα受容体の顕性化によって外層での冠血管抵抗が上昇し, reverse coronary steal 現象¹¹⁾により内層への血流のシフトが生じるという2つの考え方がある。今回の冠狭窄度は一律に基礎状態の20%減とした。この状態では内層の冠拡張予備能は消失しているが, 外層のそれは残存していると考えられる¹²⁾。β₁選択性の高いベバントロールにおいても血流再配分と内層血流量の増加が観察されている⁸⁾ことや Gross ら¹⁰⁾, Marshal ら¹³⁾がプロプラノロールによる血流再配分はペーシングによって消失すると報告していること, 今回の研究において ONO-1101投与後の心筋内層酸素分圧値の上昇が心拍数の減少と非常に良く相関している (通常相関係数 $r = -0.843$, $P < 0.001$ であった。) こと, ONO-1101は心臓選択性が非常に高いこと⁵⁾などから今回の研究においては主に①の機序が関与し, 心筋内層酸素供給量増加を介して酸素需給平衡改善に寄与した可能性が高い。しかし, Becker ら²⁾はプロプラノロール投与による I/O ratio の上昇度と心拍数の減少度との間に相関がないことを, Sidi ら¹⁴⁾はエスモロール投与による血行動態を介さない I/O ratio の保持と乳酸代謝の改善を報告しており, ONO-1101にも血行動態を介さない何らかの虚血心筋保護作用をもつ可能性があり, 代謝面からの検討が今後必要である。

虚血性心疾患患者の麻酔管理のうえで周術期の

心筋虚血を予防することは重要である。今回の観察で心筋内層酸素分圧値の変化と有意な相関をもった循環動態の因子は心拍数と LV dp/dt max のみであった。LV dp/dt max は心拍数と負荷状態が一定であれば収縮性の指標となりうるが, 今回の観察では心拍数が大きく変化したため偏相関を検討すると予想に反して有意な正の相関をもった。これに関して心筋内層酸素分圧値の上昇度が大きいほど収縮性が保持されたとも解釈されるが, 原因については不明である。術中虚血を予期する指標として現在までに RPP や PRQ などが評価されてきた。しかし, RPP についてはその有用性が否定されている¹⁵⁾¹⁶⁾。Buffington¹⁷⁾によって提唱された PRQ についても冠動脈バイパス術 (CABG) を受ける患者を対象とした検討がなされている。Shiraki ら¹⁸⁾はその有用性にたいして肯定的であるが, Harris ら¹⁹⁾, Gordon ら²⁰⁾は否定的である。実際の CABG 中の虚血の発生には冠攣縮や血小板の凝集, 多枝病変か否か, 側副血行路の発達程度, 心不全の有無, 手術操作などが関与することや虚血の好発時期が施設により異なることなどが意見の一致をみない原因として考えられる。一方, CABG 以外の術中虚血を予期する指標として PRQ が有用かどうかについては報告がない。今回の観察では, ONO-1101投与後の心筋内層酸素分圧値の変化は PRQ, RPP の変化と相関 (偏相関) がなかったが, これは血圧の変化の幅が小さかったことが原因かもしれない。今回得られた観察結果から, 少なくとも血行動態を介する虚血の発生を防止するうえで心拍数の適正な管理が非常に重要であることが再確認された。

β受容体遮断薬は浅麻酔下の有害な交感神経刺激を減弱させることにより心筋酸素需給平衡を改善させることが今回の観察でも確認された。しかし, 心筋虚血時のその使用にあたっては, 心不全の発生が問題となる。交感神経系のサポートにより正常部位の心筋がどの程度代償的に機能しているかを予測することは困難であるため, 周術期に使用する場合, 静脈内投与可能で作用時間が短く調節性に富むことが要求される。われわれは以前に ONO-1101を高用量投与 (今回の投与量の100倍) した場合でも投与中止10~20分後にはほぼ完全に作用が消失すること, 直接的な心筋抑制作用を持つ可能性が小さいことなどを報告した¹⁾。し

たがって、今回の観察結果と考えあわせ、急速な β 受容体遮断が臨床的に望ましい周術期の心筋虚血患者に対してONO-1101の有用性が期待される。

ま と め

1. ONO-1101の冠狭窄心酸素需給平衡に及ぼす影響をペントバルビタール麻酔下の雑種成犬において観察した。
2. $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与速度で虚血域心筋内層酸素需給平衡の改善が認められた。

本論文の要旨は第41回日本麻酔学会総会(東京)において発表した。また、本研究に使用した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) 阿部正, 木村英之, 北畑洋ほか: 超短時間作用性 β 遮断薬 ONO-1101の心行動態に及ぼす影響. 循環制御 **14**: 341-346, 1993
- 2) Murray J F, Escobar E, Jones N L, et al: Hemodynamic effects of two beta adrenergic blocking drugs in anesthetized intact dogs. *Am. Heart J* **72**: 39-49, 1966
- 3) Becker L C, Fortuin N J, Pitts B.: Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ. Res* **28**: 263-269, 1971
- 4) Barcia F, Borer J S, Capurro N, et al: Propranolol-mediated increase in collateral flow during acute myocardial infarction. *Circulation* **53** (Suppl. II): 159, 1976
- 5) 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
- 6) Kjekshus J K.: Mechanism for flow distribution in normal and ischemic myocardium during increased ventricular preload in the dog. *Circ. Res* **33**: 489-499, 1973
- 7) Thuillez C, Berdeaux A, Bonhenry C, et al: Effects of propranolol on regional myocardial blood flow and function during severe coronary stenosis in dogs. *Eur. J. Pharmacol* **92**: 171-179, 1983
- 8) Buck J D, Gross G J, Warltier D C, et al: Comparative effects of cardioselective versus noncardioselective beta blockade on subendocardial blood flow and contractile function in ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol* **44**: 657-663, 1979
- 9) Kloner R A, Reimer K A, Jennings R B.: Distribution of coronary collateral flow in acute myocardial ischaemic injury: effect of propranolol. *Cardiovasc. Res* **10**: 81-90, 1976
- 10) Gross G J, Winbury M M.: Beta adrenergic blockade on intramyocardial distribution of coronary blood flow. *J. Pharmacol. Exp. Ther* **187**: 451-464, 1973
- 11) 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**: 809-825, 1977
- 12) Elzingra W E, Skinner D B.: Hemodynamic characteristics of critical stenosis in canine coronary arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* **69**: 217-222, 1975
- 13) Marshall R J, Parratt J R.: Comparative effects of propranolol and practolol in the early stages of experimental canine myocardial infarction. *Br. J. Pharmacol* **57**: 295-303, 1976
- 14) Sidi A, Davis R F.: Esmolol decreases the adverse effects of acute coronary artery occlusion on myocardial metabolism and regional myocardial blood flow in dogs. *Anesth. Analg* **67**: 124-130, 1988
- 15) Lieberman R W, Orkin F K, Jobs D R, et al: Hemodynamic predictors of myocardial ischemia during halothane anesthesia for coronary-artery revascularization. *Anesthesiology* **59**: 36-41, 1983
- 16) Moffitt E A, Sethna D F, Gray R J, et al: Rate-pressure product correlates poorly with myocardial oxygen consumption during anaesthesia in coronary patients. *Can. Anaesth. Soc. J* **31**: 5-12, 1984.
- 17) Buffington C W.: Hemodynamic determinants of ischemic myocardial dysfunction in the presence of coronary stenosis in dogs. *Anesthesiology* **63**: 651-662, 1985
- 18) Shiraki H, Lee S, Hong Y W, et al: Diagnosis of myocardial ischemia by the pressure-rate quotient and diastolic time interval during coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Anesth* **3**: 592-596, 1989
- 19) Gordon M A, Urban M K, O'Connor T, et al: Is the pressure rate quotient a predictor or indicator of myocardial ischemia as measured by ST-segment changes in patients undergoing coronary bypass surgery? *Anesthesiology* **74**: 848-853, 1991
- 20) Harris S N, Gordon M A, Urban M K, et al: The pressure rate quotient is not an indicator of myocardial ischemia in humans. *Anesthesiology* **78**: 242-250, 1993

Effects of ONO-1101, An Ultra Short-acting β -blocker, on Regional myocardial Oxygen Balance in the Canine Heart with Coronary Artery Stenosis

Tadashi Abe, Hideyuki Kimura,
Hiroshi Kitahata and Arifumi Kohyama

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

The effects of an ultra short-acting β -blocker ONO-1101 on regional myocardial oxygen balance were studied in 9 pentobarbital-anesthetized mongrel dogs with coronary artery stenosis. Regional myocardial oxygen balance was assessed by continuous recording of subendocardial oxygen tension. After the basal measurement, the left circumflex coronary artery blood flow was reduced by 20% with a screw flow regulator. The institution of stenosis caused a significant decline in subendocardial oxygen tension (from 29.0 ± 10.7 mmHg to 20.2 ± 9.9 mmHg). Otherwise, there were no significant differences between basal values and those after the stenosis.

After 15 and 30 minutes of the initiation of ONO-1101 administration ($2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), sub-

endocardial oxygen tension significantly increased to 27.6 ± 13.2 mmHg and 30.4 ± 15.4 mmHg respectively. The changes in subendocardial oxygen tension significantly correlated with those in heart rate and LV dp/dt max, but no significant correlation was found with those in aortic pressure, LVEDP, rate-pressure product, and pressure-rate quotient.

It seems that regional myocardial oxygen balance was improved by reduction in myocardial oxygen consumption accompanied with decrease in heart rate and contractile force. The newly developed ultra short-acting β -blocker ONO-1101 could be used safely in patients suffered from perioperative myocardial ischemia and required rapid β -blockade.

Key words : ultra short-acting β -blocker (ONO-1101), regional myocardial oxygen balance, myocardial ischemia