新しい β 遮断薬 Kö 1400 の供血犬つきイヌ心肺標本における作用, 後肢灌流標本におよぼす作用について

仲川 義人, 武田 敬介, 片野 由美, 塚田 徳昌
松原 一誠, 桜井 浩, 今井 昭一

新潟大学医学部薬理学教室*

大鳥居 健

山形大学医学部薬理学教室**

(昭和52年1月10日〔特〕)

要約: 新しい β 遮断薬 dl-1-(tert. butylamino)-3-[(2-propinyloxy)phenoxy]-2-propanol hydrochloride (Kö 1400) の冠循環, 心機能, 心筋エネルギー代謝および末梢血管に対する作用について検討した。その結果, Kö 1400 は心臓に対し陽性変力作用, 陽性変時作用を示すが, 冠血流はやや減少の傾向を示す事がわかった。心筋酸素消費は Kö 1400 投与後, 多少増加を示すので, 冠血流の減少は冠血管に対する直接の収縮作用を示唆するものである。心筋酸化還元電位 (ΔE_h) は Kö 1400 によって陽性化の傾向を示した。又, 遊離脂肪酸 (FFA) の uptake は増加の傾向を示した。心臓での β 遮断効果は propranolol の約2~3倍強く, Kö 1400 0.3~1mg で noradrenaline 3 μ g, adrenaline 3 μ g, isoproterenol 0.3 μ g の心臓作用を完全に遮断した。イヌ後肢の定圧灌流標本では Kö 1400 (100 μ g~1 mg) で一過性の血管拡張につづく持続的な血管収縮作用が認められた。収縮作用は Kö 1400 の反復投与により消失した。一方, 血管拡張作用は β 遮断薬を投与しても抑制されなかった。

結 言

Kö 1400 はベーリンガー・ゾーンにおいて合成された新しい β 遮断薬で Fig. 1 に示す通り化学構造上, oxprenolol に近縁のものである。その薬理作用については未だ研究が少なく, 一連の合成 β 遮断薬の作用を比較した Marmo ら¹⁾ の報告の中で簡単にとりあげられているにすぎない。最近教室の松原ら²⁾ は数種の不整脈モデルについて Kö 1400 の抗不整脈作用につき, propranolol および oxprenolol のそれと比較検討し, propranolol よりも強い抗不整脈作用をもつことを報告したが, 今回は供血犬つきイヌ心肺標本を用い, この薬物の心機能, 冠循環に対する作用を propranolol のそれらと比較するとともに, 遊離脂肪酸のとり込みや, 心筋エネルギー代謝に対する作用についても検討を試みた。その結果, これらの薬物が冠血管収縮作用を有する事がわかったので, イヌ後肢灌流標本を用いて, 末梢血管に対する作用についても検討を加えた。

実 験 方 法

供血犬つきイヌ心肺標本を用いる実験の詳細については既に報告した通りである (Imai ら³⁾) ので, ここでは概略について記述するにとどめる。

1) 供血犬つきイヌ心肺標本

Fig. 2 に示すごとく標本は基本的には心肺標本であるが, 冠血流量を長時間, 生理的な一定の低い値に維持するために, 心肺標本の冠静脈洞より Morawitz のカニューレで導き出された冠静脈血を, 小血液溜 (V.R. (B)) を介して一定の静水圧で供血犬の右大腿静脈へ送りこみ, 左大腿動脈よりの新鮮な動脈血をポンプを用いて, 心肺標本の静脈側血液溜 (V. R. (A)) へ送り返す。標本犬にはあらかじめフィラリア寄生のないことを確か

* 951 新潟市旭町通1の757

** 990-23 山形市蔵王飯田字西の前

Kö 1400

1-(tert. butylamino)-3- [(2-propinyloxy)phenoxy] -2-propanol

Propranolol

1-isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol

Oxprenolol

1-isopropylamino-3-(O-allyloxy-phenoxy)-2-propanol

Fig. 1. Structural formulas of Kö 1400, propranolol and oxprenolol.

た体重 7~13.5 kg の雌雄雑種犬を用い pentobarbital sodium 35 mg/kg を腹腔内注射して麻酔した。供血犬には 15.5~38 kg の雌雄雑種犬を用い, morphine hydrochloride 1.5 mg/kg 皮下注射にて前麻酔後, α -chloralose 45 mg/kg と urethane 450 mg/kg を静脈内注射して麻酔した。冠血流量 (Coronary flow) は冠静脈洞からの流出血流量を, 内径 2 mm の体外型プローブを用い, 矩形波電磁流量計 (日本光電 MF-26) にて測定し, これを全冠血流量の60%と見做した (Evans and Starling⁴⁾)。心筋酸素消費量は血液ヘモグロビン含量, 冠動脈血酸素飽和度の値から, 冠動脈血の酸素較差を求め, その値と冠血流量の値とから, Fick の原理に従って計算した。血液ヘモグロビン量は 30 min 毎に採血した動脈血についてヘモグロビノメーター (エルマ光学 303 型) を用いて測定し, 冠動脈血の酸素飽和度は同一サンプルを使って hemoreflexor (Kipp & Zonen 社) で測定した。また, 冠静脈血の酸素飽和度は C-C oximeter (Kipp & Zonen 社) にて連続的に記録測定した。他のパラメータとして動脈圧 (arterial pressure), 全身拍出量 (systemic output), そして心臓の収縮力の指標として, 右心房圧 (right atrial pressure) を記録した。また第II誘導心電図の R 波により心拍タコメーターを駆動して心拍数を連続的に記録した。その他, 供血犬の血圧も同時に記録した。なお心仕事量⁵⁾ と心仕事効率⁵⁾ は次式よりそれぞれ算出した。

$$\text{心仕事量 (Cardiac Work) kg-m/hr/100g} = 7/6 \times \text{動脈圧} \times \text{総拍出量}$$

$$\text{心仕事効率 (Cardiac efficiency) \%} = \frac{\text{心仕事量}}{\text{酸素消費量} \times 120} \times 100$$

さらに心筋のエネルギー代謝の変化を知る目的で, 冠動脈血中の乳酸, ピルビン酸を測定し, 心筋酸化還元電位 (ΔEh) を次の式から求めた。

$$Eh = -204 - 30.7 \log \frac{\text{lactate}}{\text{pyruvate}}$$

$$\Delta Eh = Eh(\text{coronary sinus}) - Eh(\text{artery}) = 30.7 \log \frac{\text{動脈血乳酸量}}{\text{静脈血乳酸量}} \times \frac{\text{静脈血ピルビン酸量}}{\text{動脈血ピルビン酸量}}$$

また, Fig. 2 の S.A. (a), S.A. (v) より適宜採血した動静脈血につき, 遊離脂肪酸量を Ui-Itaya の改良法に

従った NEFA キット N (日本商事 K.K.) を用いて測定し、動静脈較差を動脈血中 FFA で割り、100 倍して $\left(\frac{A-V}{A} \times 100\right)$ extraction ratio を、更に動静脈較差に冠血流量を掛け合わせて、とり込み量を算出した ($\mu\text{Eq}/\text{min}/100\text{g}$)。薬物の注入は β 遮断薬は心肺標本の血液溜 (V.R. (A)) に、カテコールアミン等は血液溜 (V.R. (A)) より右心房へ血液を送りこむゴム管に10秒間で注入した。

Fig. 2. Schematic diagram of the canine heart-lung preparation supported by a donor dog.

2) 後肢灌流標本

体重 10~25 kg の雌雄雑種成犬を用い実験を行った。麻酔は前述の供血犬における場合と同様に morphine 1.5 mg/kg を皮下注射してのち α -chloralose 45 mg/kg と urethane 450 mg/kg を混合して静脈内注射して行った。後肢の灌流は、heparin 500 u/kg を静脈内注射したのち Fig. 3 の模式図で示す様な回路を組み、行った。即ち、右大腿動脈中枢側に挿入した動脈カニューレより動脈血を閉鎖血液溜 (A) に導き、ポンプにより 37°C に保温した恒温槽内の蛇管を介して大腿動脈末梢側に送り込んだ。標本は定圧灌流するため、大腿動脈末梢側に血液を導く回路と並行に、Starling の抵抗 (R) を置き、絶えず overflow がある様にポンプで血液を送り込んだ。Overflow は右外頸静脈にもとした。体外循環回路は心肺標本の場合と同様、thiopental (20 mg/kg i.v.) で麻酔した雑犬より採血した血液で満たした。血流は内径 2 mm の体外型プローブを備えた電磁流量計 (B) (日本光電 MF-26) にて測定し、大腿動脈末梢部へのカニューレ側管に圧トランスデューサー (D) (日本光電 MPU-0.5) を接続して灌流圧をモニターした。薬物の投与はマイクロシリンジを用い、ゴムチューブに5秒間かけて近接動注した。標本犬の状態を監視する目的で、左総頸動脈より圧トランスデューサー (C) (日本光電 MPU-0.5) を用いて全身血圧を測定した。血液凝固阻止のため、2時間毎に heparin 100 u/kg を静脈内注射した。標本には人工呼吸機を用い、混合ガス (95% O_2 + 5% CO_2) を吸入させ1時間毎に succinylcholine (1 mg/kg) を筋注した。

使用した薬物

DI-Kō 1400 hydrochloride (北陸製薬 K.K.)

DI-propranolol hydrochloride (Inderal 住友化学工業 K.K.)

Fig. 3. Schematic diagram of the perfused hindlimb preparation of the dog. A: arterial reservoir. B: cannulating-type probe (2mm ϕ) C, D: strain gauge pressure transducer. R: Starling resistance. W. B.: water bath (37°C). P. B.: pressure bottle.

L-isoproterenol hydrochloride (Protanol-L 日研化学 K.K.)

Heparin sodium (N.B.C.)

L-adrenaline hydrochloride (塩化アドレナリン 三共 K.K.)

DL-noradrenaline (ノルアドレナリン 三共K.K.)

Thiopental sodium (ラボナール 田辺製薬K.K.)

Pentobarbital sodium (ネンブタール 大日本製薬 K.K. -アボット)

Morphine hydrochloride (三共 K.K.)

α -chloralose (半井化学薬品 K.K.)

Urethane (半井化学薬品 K.K.)

Succinylcholine chloride (サクシン 山之内製薬K.K.)

Atropine sulfate (半井化学薬品 K.K.)

Hexamethonium bromide (メトブロミン 山之内製薬 K.K.)

Acetylcholine chloride (オビスート 第一製薬 K.K.)

実 験 結 果

1) 心機能および冠循環に対する作用

Fig. 4 に心機能と冠循環に対する Kō 1400 の作用を示す。

Fig. 4 の右に示すように心臓に対し Kō 1400 は陽性変力作用, 陽性変時作用を示す場合と Fig. 4 の左に示すように, 逆に, 陰性変力作用と陰性変時作用とを現わす場合とがあった。Kō 1400 投与の場合, 陽性の作用は10例中7例 (1 mg) でみられ, のこり3例 (0.3~1 mg) では陰性の作用がみられた。冠血流量は心臓作用が陽性に現われた1例において, わずかに持続的増加を示した以外は, Fig. 4 に示したようにわずかではあるが持続的に減少を示した。これに対し propranolol は専ら陰性変力作用と陰性変時作用のみを示し, 冠血流量も多くの場合, わずかに減少した (Fig. 5)。

Fig. 4. Effects of Kö 1400 on the heart and the coronary circulation. On the left are shown negative inotropic and chronotropic effects of Kö 1400 (0.3mg). Positive inotropic and chronotropic effects of Kö 1400 (1mg) are illustrated on the right.

Fig. 5. Effects of propranolol (1mg) on the heart and the coronary circulation.

Fig. 6 に Kö 1400 と propranolol との冠血流量に対する作用を心筋酸素消費との関連において示す。

Fig. 6 からわかるように propranolol の場合、心筋酸素消費の減少率に対し、冠血流量の減少率が大きく、1対1の勾配よりややY軸側に寄ったところにプロットが集まるが、Kö 1400 では心筋の酸素消費が減少する場合にも、その程度は小さく、増加のみられる場合が多く、平均すると酸素消費はやや増加するという結果であったが、これを心機能に対する作用と関連づけて検討してみると、陰性変力作用、陰性変時作用のみられた例では、プロットはY軸のやや左下方 ($n=3$) に、陽性変力作用、陽性変時作用を示した例では、Y軸のやや右下方 ($n=6$) に来る事がわかった。図中の白丸は陽性効果のみられたときの反応を示したものである。このように propranolol では心筋酸素消費の低下を上まわる冠血流量の減少がみられるし、Kö 1400 では酸素消費が増大す

Fig. 6. Effects of propranolol (0.3~2 mg) and Kō 1400 (0.3~1 mg) on the relation between myocardial O₂ consumption and coronary blood flow. ΔCor. flow (%): changes in the coronary blood flow expressed as percent of the control. ΔO₂ consumption (%): changes in the myocardial O₂ consumption expressed as percent of the control. Open circles represent the cases producing positive inotropic and chronotropic effects. Closed circles represent the cases with negative inotropic and chronotropic effects.

るにもかかわらず、冠血流量は減少するので、何れの場合にも冠血管直接の収縮作用が考えられた。

Table 1 に Kō 1400 (1 mg) と propranolol (1~2 mg) による冠血流量 (CF), 総拍出量 (TOP), 冠静脈血酸素飽和度 (Vo₂), 酸素消費量 (O₂C) 心仕事量 (C.W.), 効率 (C.eff.), 心拍数 (H.R.), 右心房圧 (RAP), および酸化還元電位 (ΔEh) の変化を示す。これらの結果から、propranolol では心仕事量が減り、効率も悪くなるのに対し、Kō 1400 では心仕事量にわずかの増加がみられ、効率の改善が認められる事がわかる。また、

Table 1. Effects of propranolol (1~2 mg) (n=10) and Kō 1400 (1 mg) (n=6) on the cardiac functions. Mean±S.E.

Drugs		0 min	2 min	5 min	10 min	15 min
Coronary flow (ml/min/100 g)	Propranolol	52.3± 7.3	51.2± 6.9	49.0± 6.9	47.4± 6.7	
	Kō 1400	47.1± 4.8	45.0± 4.7	43.9± 4.5	43.4± 4.9	43.0± 4.5
Total output (ml/min/100 g)	Propranolol	341.8±42.6	325.5±40.3	301.0±41.9	281.9±42.5	
	Kō 1400	323.1±43.3	355.2±38.0	342.2±44.0	339.8±45.4	338.2±46.1
Vo ₂ (%)	Propranolol	59.1± 2.5	59.1± 2.4	58.4± 2.4	57.5± 2.5	
	Kō 1400	62.3± 5.1	60.5± 5.0	59.4± 4.5	58.7± 4.4	58.2± 4.4
O ₂ consumption (ml/min/100 g)	Propranolol	3.3± 0.3	3.3± 0.3	3.1± 0.3	3.1± 0.3	
	Kō 1400	2.9± 0.3	3.0± 0.3	3.0± 0.2	3.0± 0.2	3.0± 0.2
Cardiac work (kg·m/hr/100 g)	Propranolol	28.5± 3.8	26.3± 3.2	24.3± 3.3	23.1± 3.5	
	Kō 1400	25.2± 3.7	27.8± 3.4	26.8± 3.8	26.6± 4.0	26.5± 4.0
Cardiac efficiency (%)	Propranolol	7.1± 0.9	6.9± 0.9	6.6± 0.9	6.3± 0.9	
	Kō 1400	7.2± 0.7	8.6± 0.8	8.2± 1.0	7.9± 1.0	8.0± 1.1
Heart rate (beats/min)	Propranolol	131.8± 5.8	128.5± 5.9	125.9± 6.4	124.7± 6.5	
	Kō 1400	125.5± 5.5	128.8± 5.5	130.9± 5.4	132.0± 5.3	132.2± 5.2
Right atrial pressure (mmH ₂ O)	Propranolol	33.7± 2.6	37.4± 2.5	39.4± 3.5	43.4± 3.1	
	Kō 1400	37.7± 8.3	35.9± 9.0	35.6± 9.0	35.3± 9.0	35.6± 9.4
ΔEh (mV)	Propranolol (n=7)	3.26± 1.0	3.45± 1.0	3.68± 1.1	4.02± 1.1	
	Kō 1400 (n=5)	2.62± 0.9	2.92± 0.7	3.22± 2.2	2.69± 1.8	2.93± 1.9

これら二つの β 遮断薬により酸化還元電位の陽性化が認められた。

2) β 遮断効果

心肺標本における Kö 1400 の β 遮断効果を, Fig. 7 に示した. Kö 1400 0.3~1 mg を心肺標本に投与すると noradrenaline 3 μ g, adrenaline 3 μ g, isoproterenol 0.3 μ g の心臓作用を完全に遮断した. 心肺標本は薬物作用の定量的取扱いには必ずしも適当な標本ではないが, 同じ程度の遮断を得るのに必要な propranolol の量は 1~3 mg であり, Kö 1400 の β 遮断効果は, propranolol のほぼ 2~3 倍の強さであるという事ができる. 図には isoproterenol の陽性変力作用と陽性変時作用, および, 冠血流量に対する作用が Kö 1400 0.3 mg によって完全に遮断された例を示す.

Fig 7. Antagonistic effects of Kö 1400 (0.3 mg) towards the positive inotropic and chronotropic effects of isoproterenol. SOP : systemic output. CF: coronary flow. RAP : right atrial pressure. HR: heart rate.

Kö 1400 は心臓に対し陽性変力作用, 陽性変時作用を示したので, 遊離脂肪酸のとり込みに対する作用についても検討を加えた。

3) 遊離脂肪酸 (FFA) の uptake に対する作用

Fig. 8 に心筋の FFA の extraction ratio と uptake に対する Kö 1400 1 mg の作用を示した. Fig. 8 からわかるように extraction ratio も uptake も増加の傾向を示し, 5 分で peak となり, のち control level に戻る傾向を示した. 参考のために Table 2 に冠-動静脈血中の FFA 濃度と動静脈較差を示す. Kö 1400 投与後, 動脈血中の FFA は増加した. 冠静脈血中の FFA は一時増加したが, のち減少し, 動静脈較差の増加がみられた.

4) 後肢血流量に対する作用

後肢の定圧灌流標本に Kö 1400 および propranolol を投与すると, 一過性の血流増加の後, 持続的な血流の減少が観察された. 血流減少は長時間持続性であり, その間に Kö 1400 または propranolol を再度投与しても, もはや減少は認められず, 血流増加のみが認められた. しかし, 血流減少が消失したのちに投与すれば, 再び, 二相性の反応が観察された. 血流増加作用は dose dependent であり, 同じ程度の増加を得るには propranolol の場合, Kö 1400 のほぼ 3 倍の量を必要とした. Fig. 9 に Kö 1400 0.2 mg 動注の作用を示す. Kö 1400 による一過性の血流増加は, atropine, hexamethonium の前投与により明らかに抑制された (但し, 消失には至らな

Fig. 8. Effects of Kō 1400 (1 mg) on the extraction ratio and the myocardial uptake of free fatty acid (FFA). abscissa : time in minutes. ordinate : on the left is shown the extraction ratio of FFA and on the right uptake of FFA in mEq/min/100g heart. Each point represents the mean of 6 determinations and the vertical bars, the standard errors of the mean.

い) (Fig. 10) が, propranolol のそれは殆んど変化しないか, やや抑制されるといった程度であった. なお, 後肢灌流標本でも Kō 1400 により isoproterenol の作用の明確な遮断が認められた. Fig. 11 には isoproterenol 0.1 μ g 動注による後肢血流量の増加と, Kō 1400 0.2 mg i.a. によるその完全な抑制を示す. この標本で同量の isoproterenol の効果を完全に遮断するに必要な propranolol の量は Kō 1400 のおよそ 3 倍であり, β_2 受容体においても, Kō 1400 の遮断効果は propranolol のそれのほぼ 3 倍であると考えられる.

Table. 2. Changes produced by Kō 1400 in the free fatty acid concentration of the coronary arterial, venous blood and arterial-venous difference. FFA mEq/L

Time min	A	V	A-V
0	0.52 $\pm$ 0.10	0.44 $\pm$ 0.09	0.08 $\pm$ 0.03
5	0.61 $\pm$ 0.14	0.47 $\pm$ 0.14	0.14 $\pm$ 0.02
10	0.55 $\pm$ 0.11	0.43 $\pm$ 0.10	0.12 $\pm$ 0.03
15	0.54 $\pm$ 0.12	0.43 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.05

考 察

飯塚ら⁶⁾ はモルモットの摘出心房標本, および気管平滑筋標本および無麻醉ラット及至イヌを用い, Kō 1400 の β 遮断効果は propranolol のほぼ 2~3 倍程度強く, 臓器選択性は殆んど認められないと報告しているが, 供血犬つきイヌ心肺標本, イヌ後肢灌流標本を用いた今回の研究でも, Kō 1400 の β 遮断効果は, propranolol の 2~3 倍であり, 摘出臓器や無麻醉動物で求められた効力比とはほぼ一致した. β 遮断薬の中にはそれ自身, 心筋興

Fig. 9. Effect of Kö 1400 (0.2 mg i.a.) on the femoral arterial blood flow. PP: perfusion pressure. FBF: femoral blood flow.

Fig. 10. Inhibition by atropine (3 mg/kg, i.v.) of the dilations of the femoral artery produced by Kö 1400 (0.2 mg, i.a.) and acetylcholine (0.01 mg, i.a.).

奮的に作用するものがあるが、Kö 1400 では10例中7例で明らかな陽性変力作用、陽性変時作用が認められた。これは practolol とほぼ同じ頻度の出現率である（7例中5例に陽性変力作用、陽性変時作用が認められた）。Kö 1400 に構造上近縁の oxprenolol は既に報告したように（Takeda ら⁷⁾、常に陽性変力作用と陽性変時作用を

Fig. 11. Antagonistic effect of Kö 1400 (0.2 mg, i.a.) towards the dilatation of the femoral artery produced by isoproterenol.

示すから Kö 1400 の心筋興奮作用は oxprenolol に比すればやや弱いと考えられる。心筋酸素消費と冠血流量に対する Kö 1400 の作用は, propranolol と異なり, Kö 1400 0.3~1 mg 投与では 1 例で冠血流量の増加が認められたが, 他の例では心臓作用が陽性でも陰性でも, 血流減少が認められた。この際, 心筋酸素消費はあまり減少しないから, Kö 1400 は冠血管収縮作用を有するものと考えざるを得ない。一方, propranolol の場合も血流量の減少は心筋酸素消費の減少を上まわっており, 冠血管の軽度収縮が考えられた。Propranolol の場合 intrinsic sympathomimetic action は考えられていないから, この場合の機序としては, 冠血管の β 受容体の遮断が考えられる。心筋のエネルギー代謝に対する Kö 1400 の作用を心筋酸化還元電位の変化から調べてみると, わずかではあるが, 心筋酸化還元電位 (ΔE_h) を陽性化させる傾向が認められた。 ΔE_h の陽性化傾向は propranolol より顕著であり, これら β 遮断薬による ΔE_h の陽性化は, 恐らく, 大島居ら⁸⁾が報告したように, 内因性カテコールアミンの β 作用の遮断による α 作用の優性化によっておこるものと考えられる。Propranolol よりも β 遮断作用の強い Kö 1400 で ΔE_h の陽性化が propranolol より弱いのは, 陽性変力作用, 陽性変時作用に加え, 心筋酸素消費があまり減少しないのに, 冠血管収縮が起るため, 心筋の酸素不足傾向が強くなり, そのため ΔE_h を陽性化させる作用が相殺されるためと考えられるが, その他, 脂肪酸利用に対する作用の違いも無視できない。Intrinsic の作用をもたない propranolol では FFA の uptake 抑制作用が著明であると報告されている⁹⁾が Kö 1400 では FFA の uptake の促進が認められた。FFA の利用促進は pyruvate dehydrogenase の抑制により, アセチル CoA と NADH との蓄積を起し Krebs の回路によるピルビン酸の酸化を抑制する事が知られており^{10,11)}, このため Kö 1400 では ΔE_h の陽性化が更に引き込まれるのであろう。何れにせよ, FFA のとり込み促進は, Kö 1400 による心拍数増加, 心収縮力増強とともに intrinsic sympathomimetic action の存在を示唆する事実であり, 今後さらに詳細な研究が必要と思われる。

Kö 1400, propranolol は何れも冠血管を収縮せしめたが, 後肢灌流実験でも血流減少が認められた。この収縮はおそらく β 受容体の遮断によるものと考えられたが, 短時間の間の反復適用ではただ一回発現を見るにすぎなかったため, その機序を明らかにする事はできなかった。血流減少に先立ち認められる一過性の血流増加

作用は, atropine, hexamethonium を予め投与すると抑制される傾向を示したので, cholinergic system の関与が考えられるが, 抗セロトニン薬によっても抑制が認められる(未発表)など, 今後の研究が必要である。

Nakano ら¹²⁾ は propranolol について, 橋本ら¹³⁾ は LB-46 について, 竹中ら¹⁴⁾ は YB-2 について, 鍵和田ら¹⁵⁾ は KL 255 について同様の血流増加作用を報告しており, β 遮断薬にかなり共通に認められる作用と考えられるが, その機序は必ずしも同じではないらしく, propranolol のそれは, atropine で抑制されにくかった。

謝辞: 本実験に協力された三富明夫氏に感謝致します。なお本論文の要旨は第26回日本薬理学会北部会(昭和50年10月9日於新潟)にて発表したものである。

文 献

- 1) MARMO, E., CAPUTI, A. P. and SAINI, R. K.: *Arzneim.-Forsch.* **22**, 1109 (1972)
- 2) 松原一誠, 橋本敬太郎, 片野由美, 塚田徳昌, 松田博人, 名畑博之, 今井昭一: *日薬理誌* **72**, 557 (1976)
- 3) IMAI, S., OTORII, T., TAKEDA, K. and KATANO, Y.: *Japan. J. Pharmacol.* **25**, 423 (1975)
- 4) EVANS, C. L. and STARLING, E. H.: *J. Physiol.* **46**, 413 (1913)
- 5) EVANS, C. L.: *J. Physiol.* **52**, 6 (1918)
- 6) 飯塚宏美, 仲川義人, 松原一誠, 今井昭一, 柳田知司: *日薬理誌* **73**, 401 (1977)
- 7) TAKEDA, K., IIZUKA, H. and IMAI, S.: *Arzneim.-Forsch.* **23**, 1446 (1973)
- 8) 大島居健, 橋本敬太郎, 武田敬介, 片野由美, 仲川義人, 松原一誠, 名畑博之, 塚田徳昌, 桜井 浩, 今井昭一: *日薬理誌* **72**, 1P (1976)
- 9) MASTERS, T. N. and GLAVIANO, V. V.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **167**, 187 (1969)
- 10) GARLAND, P. B. and RANDLE, P. J.: *Biochem. J.* **91**, 6C (1964)
- 11) Garland, P. B.: *Biochem. J.* **92**, 10C (1964)
- 12) NAKANO, J. and KUSAKARI, T.: *Nature* **209**, 923 (1966)
- 13) 橋本虎六, 平 則夫, 佐藤 進, 千葉茂俊, 橋本敬太郎, 遠藤政夫, 中山貢一, 大島武史, 熊倉清次: *応用薬理* **4**, 929 (1970)
- 14) 竹中登一, 立川四郎, 竹田正明, 白田真治: *応用薬理* **6**, 1233 (1972)
- 15) 鍵和田和男, 長田永三郎, 村井 健: *応用薬理* **7**, 97 (1973)

Abstract—Yoshito NAKAGAWA, Keisuke TAKEDA, Yumi KATANO, Tokumasa TSUKADA, Issei MATSUBARA, Hiroshi ŞAKURAI, Takeshi OTORII* and Shoichi IMAI (Department of Pharmacology, Niigata University School of Medicine, Niigata-City 951, Japan. Department of Pharmacology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata-City 990-23, Japan*.) Effects of a new adrenergic β -blocking agent, Kö 1400 on the canine heart-lung preparation supported by a donor dog and the perfused hindlimb preparation of the dog. *Folia pharmacol. japon.* **73**, 411~421 (1977).

Using the canine heart-lung preparation supported by a donor, effects of a new adrenergic β -blocking agent, dl-1-(tert. butylamino)-3-[(2-propinyloxy) phenoxy]-2-propanol hydrochloride (Kö 1400), on cardiac function, myocardial metabolism, and coronary circulation were studied and compared with those of propranolol. Effects of this substance on the peripheral vascular bed were also studied in the perfused hindlimb preparation of the dog. Kö 1400 produced a positive inotropic and chronotropic effect. Mechanical efficiency of the heart improved after Kö 1400, while it lessened after propranolol. A decrease in the coronary flow was observed in association with a slight increase in myocardial O_2 consumption, indicating that the substance exerted a direct constrictive effect on the coronary vasculature. As a β -blocker, Kö 1400 was found to be 2-3 times more effective than propranolol. The uptake of the free fatty acid (FFA) by the heart was increased by Kö 1400 and the myocardial redox potential improved. In the perfused hindlimb preparation, intraarterial injection of Kö 1400 resulted in a transient increase of the femoral blood flow for a decrease in the flow followed by a sustained decrease. With repeated administration a marked tachyphylaxis was observed.

〔訂 正〕

第73巻第4号（昭和52年5月号）の仲川義人他論文（411～421頁）中に次の誤りがありましたので訂正致します。

421頁下から3行目

（正） In the perfused hindlimb preparation, intraarterial injection of K δ 1400 resulted in a transient increase of the femoral blood flow followed by a sustained decrease. With repeated administration a marked tachyphylaxis was observed for a decrease in the flow.

（誤） In the perfused hindlimb preparation, intraarterial injection of K δ 1400 resulted in a transient increase of the femoral blood flow for a decrease in the flow followed by a sustained decrease. With repeated administration a marked tachyphylaxis was observed.