第 5 回 日本臨床薬理学会 1984年11月28~29日 東京

イヌにおける Epinine と Dopamine の
心血管作用の比較伊 東 春 樹^{*1} 谷 口 興 一^{*1}Rajfer, S. I.^{*2} Kohli, J. D.^{*2} and Goldberg, L. I.^{*2}

1968 年 Goldberg は 44 種類の phenylethylamine について検討し, dopamine (DA) と同様の腎血管拡張作用をする catecholamine は epinine (EPI) だけであることを報告した. その後 EPI は DA とほぼ同等の DA₁ 作用ならびに DA₂ 作用を持つことも確認された. 最近, 経口投与可能な catecholamine 製剤である ibopamine (diisobutyric ester of epinie) が開発され, 臨床応用が検討されている. しかし ibopamine 自身は不活性で, active metabolite は epinine と考えており, その心血作用を dopamine と比較検討した.

方法: 18-25 kg の雑種成熟イヌ 13 頭を pentobarbital 30 mg/kg にて麻酔し, 3 μ g/kg/min および 6 μ g/kg/min の DA と EPI を交互に投与した. また α 遮断薬として phenoxybenzamine (POB) 20 mg/kg, iv 後, 続いて β 遮断薬の propranolol (PROP) 2 mg/kg, iv 後, 最後に DA₁ antagonist の R-sulpiride (R-SULP) 4 mg/kg, iv 後にも同様に DA と EPI の投与を行った. 測定した指標は心拍数 (HR), 大動脈圧 (AP), 腎動脈血流量 (RBF), 腸管膜動脈血流量 (MBF) ならびに大腿動脈血流量 (FBF) であり, 平均大動脈圧 (MAP) と血流量から血管抵抗を計算しそれぞれ, RVR $\cdot$ MVR $\cdot$ FVR

とした.

別に 6 頭のイヌを PROP 2 mg/kg と hexamethonium 10 mg/kg で β および節を遮断したのち 2 群に分け, 3 頭は terazosin 0.3 mg/kg, iv (α_1 選択的拮抗薬), rauwolsine 0.3 mg/kg, iv (α_2 選択的拮抗薬), 最後に R-SULP 4 mg/kg, iv の順に投与し, 各 antagonist 投与前後で DA と EPI の 6 μ g/kg/min の投与を行った. 残りの 3 頭は $\alpha_2 \cdot \alpha_1 \cdot$ DA₁ antagonist の順に投与し, 同様に DA と EPI の投与による HR $\cdot$ AP $\cdot$ RBF $\cdot$ FBF の変化を観測した.

結果: 1) 各拮抗薬投与前の DA および EPI の効果; 3 μ g/kg/min の投与量では DA, EPI ともに血圧を上昇させなかった. また, EPI は RBF を変化させなかったが, DA は RBF を 15% 増加させた. 6 μ g/kg/min の投与量では両 catecholamine ともに AP を約 20 mmHg 上昇させた (Fig. A).

2) POB 投与後の変化; POB 投与後は 6 μ g/kg/min の投与量で DA は 22%, EPI は 33% の血行下降を惹起した. また, DA, EPI ともに RVR $\cdot$ MVR を減少させ HR を上昇させた (Fig. B).

3) PROP 投与後の変化; POB にひき続いて PROP を投与すると 6 μ g/kg/min の DA 投与で血圧は 36 mmHg (32%) と下降したが, EPI は血圧下降を惹き起こさなかった. FVR については, DA による有意の変化はみられなかったが, EPI では +65% の著明な増加が認められた (Fig.

^{*1} 東京医科歯科大学医学部第二内科
〒113 東京都文京区湯島1-5-45

^{*2} Committee on Clinical Pharmacology,
The University of Chicago

Fig. Dopamine と epinephrine による平均血圧 (上段), 腎血管抵抗 (中段), 大腿動脈血管抵抗 (下段) の変化を % 変化率で示す. (*P < 0.05, **P < 0.01).

C).

4) R-SULP 投与後の変化; DA による血圧下降・RBF の増加は消失し, EPI は軽度の血圧上昇を示し, PROP 投与後にみられた FVR の増加が再度認められた。

5) DA と EPI の α_1 と α_2 作用の比較; β および節遮断後のイヌでは, EPI は DA より強い昇圧作用を示した (+80% 対 +25%). DA の血圧上昇作用は terazosin または rauwolscine のいずれか一方で逆転したが, EPI による血圧の上昇を下降に転じるには α_1 と α_2 antagonist の併用が必需であった。また, EPI の昇圧作用は terazo-

sin により +58%, rauwolscine により +34% まで減弱し, rauwolscine 方法が昇圧作用を有意に強く抑制した (P < 0.02)。

RVR に対して, antagonist 投与前には EPI は +100% の増加を惹起したが, DA は変化させなかった。Terazosin 投与後 EPI による RVR 変化は +54%, DA による変化は -27% となり, rauwolscine ではそれぞれ +14%, -44% といずれの catecholamine の α 作用に対しても α_2 antagonist の効果が大であった (P < 0.02)。 $\alpha_1 \cdot \alpha_2$ 両 antagonist 処置により EPI は -35%, DA は -45% の RVR 減少を惹起し, これらの作用は R-SULP により消失した。FVR は antagonist 投与前に EPI により +620%, DA により +66% の上昇を示したが RVR と同様に rauwolscine が terazosin よりこの反応を強く抑制した。

考察・まとめ: β および節遮断後のイヌ 6 頭の実験において, EPI の昇圧作用が DA より強く, 両者の β_1 作用がほぼ同等であることを考えれば EPI は DA より強い α 作用を有すると考えられる。DA の昇圧作用は α_1 または α_2 いずれかの antagonist 投与で逆転したのに対し, EPI の血管収縮作用をとりのぞくには $\alpha_1 \cdot \alpha_2$ antagonist の両者が必要であったこともこれを裏付ける。

Terazosin と rauwolscine を用いた実験で, AP, RVR FVR に対する両 catecholamine の作用は terazosin より rauwolscine の方が強く抑制した。これは α_2 作用が α_1 より強いことを示している。

以上の結果より 1) EPI と DA は α -receptor を介する血管収縮作用と DA $_1$ receptor を介する血管拡張作用を有すること, 2) DA には β_2 作用がほとんど認められないが EPI は β_2 -receptor を介する血管拡張作用を有すること, 3) EPI・DA ともに α_1 作用より α_2 作用が強いことが確認された。