第6回 日本臨床薬理学会 1985年11月29日～30日 別府

Dopamine と Dobutamine の左室拡張能に対する作用

伊 東 春 樹^{*1} 谷 口 興 一^{*1} R. Lang^{*2}J. D. Carroll^{*2} 中 村 滋^{*3} S. I. Rajfer^{*3}

うっ血性心不全における肺うっ血や奔馬調律などは左室拡張終期圧の上昇, 左室壁の拡張性の低下および左室への血液流入様式の変化など, 拡張期能の低下に密接に関係していると考えられる。代表的なカテコールアミンである dopamine (DA) と dobutamine (DB) についても, 収縮期能に対する作用は強心作用を中心にかなり検討されているが, 拡張期に対する作用は未だ不明の点も多い。

そこでイヌを用いて両薬剤の左室拡張期動態に対する作用の差異を検討した。

方法: 8頭の雑種成熟イヌ (20～30 kg) を morphine と chloralose で麻酔し, 胸骨正中切開を施行した。左房と左室に Millar micromanometer tipped catheter, 大腿動脈に fluid filled catheter を挿入し, 左室の前壁と後壁に piezocrystals を縫着した。観察した血行動態指標は, 心拍数, 平均動脈圧, 左室径, 左房圧で, 左室圧から dp/dt, pressure decay (拡張期時定数) を求め, 左室圧と左室径から pressure-diameter loop を作成した。DA と DB はそれぞれ 1, 2, 4, 6, 10 $\mu\text{g/kg/min}$ で静脈内に投与し, 用量作用曲線を求めた。

結果: 心拍数は DB では不変ないし増加傾向を示したが (control: 92 ± 7 , 6 $\mu\text{g/kg}$: 90 ± 8 , 10 $\mu\text{g/kg}$: 100 ± 11 bpm) DA では有意に減少した (control: 95 ± 8 , 6 $\mu\text{g/kg/min}$: $74 \pm 6^*$, 10 $\mu\text{g/kg/min}$: 71 ± 11 bpm*, * $P < 0.05$ vs control)。

平均動脈圧は DB では 85 ± 4 mmHg から 104 ± 4 mmHg* (10 $\mu\text{g/kg/min}$) へ有意に上昇した。DA では 90 ± 4 mmHg (control) から一旦低下傾向を示し 2 $\mu\text{g/kg/min}$ で 82 ± 5 mmHg となった後, 6 $\mu\text{g/kg/min}$ で 103 ± 7 mmHg*, 10 $\mu\text{g/kg/min}$ では 121 ± 13 mmHg* と DB よりも急峻な上昇を認めた。左室拡張終期圧についてみると, DB では不変であったが, DA では control: 4.3 ± 0.5 mmHg から 6.7 ± 1.4 mmHg* (10 $\mu\text{g/kg/min}$) へと有意の上昇を認めた。Maximum + dp/dt は両薬剤ともに用量依存的に増加を示した (DB: control: 2124 ± 279 , 10 $\mu\text{g/kg/min}$: $4765 \pm 548^*$ mmHg/sec, DA: control: 2146 ± 295 , 10 $\mu\text{g/kg/min}$: $5220 \pm 1079^*$ mmHg/sec)。拡張期時定数に対しても両者の間に差はなく共に短縮させた。左室径については, 心拍数, 左室圧と同様に DA と DB の間に差異が認められた。すなわち, 左室収縮期径は DB では用量増加にともなって有意に減少したが (control: 24.6 ± 2.3 mm, 4 $\mu\text{g/kg/min}$: $23 \pm 3.2^*$ mm, 10 $\mu\text{g/kg/min}$: $21.6 \pm 3.0^*$ mm), DA では 22.9 ± 2.3 mm (control) から 23.0 ± 2.2 mm (6 $\mu\text{g/kg/min}$) と変化はみられなかった。左室拡張終期径は逆に DB で変化なく (control: 32.0 ± 1.9 mm, 10 $\mu\text{g/kg/min}$: 32.5 ± 2.6 mm), DA では左室拡張終期圧と平行して有意に増大した (control: 30.2 ± 1.9 mm, 10 $\mu\text{g/kg/min}$: $33.5 \pm 2.3^*$ mm)。拡張早期の pressure-diameter relation をみると, DA, DB ともに loop を左下方に移動させていた。

考察: DB の心血管系に対する作用は β_1

^{*1} 東京医科歯科大学第二内科

〒113 東京都文京区湯島 1-5-45

^{*2} Cardiology Section, Dep. of Medicine, Univ. of Chicago

^{*3} Committee on Clin. Pharmacol., Univ. of Chicago

Fig. 左室拡張終期圧, 左室拡張終期径, maximum dp/dt, 拡張期時定数に対する dopamine と dobutamine の作用.

(positive inotropic と chronotropic 作用), β_2 (血管拡張作用), 一部 α_1 (positive inotropic 作用) 受容体を介する作用と考えられている. 本研究でも心拍数の増加傾向や左室収縮期径の減少, maximum + dp/dt 増加や拡張期時定数の短縮など β_1 作用が主体となって表れ, β_2 作用は血圧上昇の程度を軽くする方向に働いたと思われる. 一方, DA は α_1 (血管収縮作用)・ α_2 (血管収縮作用と神経終末からの norepinephrine 放出の抑制)・ β_1 ・ DA_1 (血管拡張作用)・ DA_2 (norepinephrine 放出の抑制)と多くの受容体に作用するため, 複雑な心血管動態変化を惹起すると考えられる. すなわち, 心拍数の減少は α_2 ・ DA_2 receptor を介する presynaptic effect の結果と考えられ, 低用量における平均動脈圧の低下には DA_1

作用, 高用量での上昇には β_1 作用に加え α_1 作用が寄与していると考えられる. DA で有意に上昇した左室拡張終期圧について見ると, 動脈圧の上昇が出現する用量より低い用量から上昇が認められ, 左室拡張終期径の増加と一致して上昇していることから, 心拍数の減少や静脈還流量の増加がその原因と思われ, 左室の compliance の低下によるものではないと考えられた.

結語: DA と DB の左室拡張期能への作用として, 1) DB の効果は主に β_1 受容体を介する positive inotropic と chronotropic 作用であるが, 2) DA の作用は複雑で, β_1 作用だけでなく α_1 ・ α_2 ・ DA_1 ・ DA_2 など複数の受容体に関与していると考えられた.