



強心薬の作用機序に関する研究 : 強心配糖体, カルシウムイオン及び心筋カテコールアミンについて

岩崎, 忠明

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1969-04-23

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0105

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000105>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名・本 籍	岩 崎 忠 昭 (広島県)
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 ろ 第 67 号
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項
学位授与の日付	昭 和 44 年 4 月 23 日
学 位 論 文 題 目	「Studies on the Mechanism of Cardiotonica with Reference to the Cardiac Glycoside Calcium Ion and Myocardial Catecholamine in the Canine Heart」(強心薬の作用機序に関する研究 強心配糖体、カルシウムイオン及び心筋カテコールアミンについて)
審 査 委 員	主査 教授 友松 達 弥 教授 辻 昇 三 教授 岡本 彰 祐

論 文 内 容 の 要 旨

著者は digitalis の正変力作用 (PIA) に細胞外 Ca (以下外 Ca と略す) と心筋内 Catecholamine (CA) が如何なる役割を果しているかを犬左室心筋片で検討し、心不全時に於ける心筋内 CA の減少が心収縮力に如何なる意義を有するかを解明せんとした。

〔実験方法〕 正常雄犬を麻酔下で開胸、心臓を摘出、 $20 \times 0.4 \times 0.4 \text{ mm}$ の左心室中層輪状筋を剔出、直ちに灌流液中で電気刺激を加え、一端を U 型歪み計に接続し等尺性の収縮力を経時的に記録した。灌流液は Na 149 mM , K 4.0 mM , Ca 2.0 mM , Mg 0.49 mM , 右旋糖 11.1 mM , pH 7.4, 温度 37°C , 浸透圧 299 mOsm で $95\% \text{ O}_2$, $5\% \text{ CO}_2$ で飽和, 電気刺激は 30/分, 5 mS で閾値より少し高い電圧を使用した。

心筋内 CA 活性抑制状態の心筋片は reserpine 処置犬 (0.1 mg/kg/日 を前日及び前々日に筋注) betharidine (放出抑制剤) 処置心筋片 (灌流液中に 3 mcg/cc 3 時間処置), propranolol (β 受容体遮断剤) 処置心筋片を使用した。

心不全心筋片は考案した特殊器具を頸動脈より挿入し大動脈弁に 5 mm の穿孔を作り、約 3 ヶ月生存させた大動脈弁閉鎖不全犬より得た。

Poststimulation potentiation (PSP) は、 $0.2/\text{秒}$ (基本刺激頻度) の電気刺激を与え、 $5/\text{秒}$ の頻度に変えて 5 秒間刺激を加え、次いで 10 秒間の休息期後、基本刺激頻度で再び収縮させる時その第 1 回目の収縮力を前値の収縮力に対する増加度で示した。

〔 成 績 〕

1) 湿度及び時間的影響 剔出心筋収縮の振巾、収縮持続時間及び収縮立上り時間は $34 \sim 38^\circ\text{C}$ で安

定していた。灌流液中で蘇生後3時間経過した心筋片を電子顕微鏡を用いて検索したが糸粒体は極めて明瞭で空胞形成、膨化等の変化は認めなかった。

2) G-strophanthine (G-st) PIA と Ca 濃度

Ca 濃度が4 mMになると110%の増加を1 mMでは55%の減少を来した。Ca濃度4 mM, 2 mM, 1 mMでのG-stのPIAは+15%, +110%, +147%で最大効果発現時間は各々25分, 40分, 110分でそれに要するG-st, は0.94, 1.13, $3.37 \times 10^{-7} M$ である。

3) G-st, の PIA と 心筋内 CA について

bethanidine 処置心筋片でG-stのPIAはbethanidine処置時間の経過と共に抑制された。又180分処置後ではG-stの投与量の増大と共にそのPIAも増加した。この心筋片ではNorepinephrine (NE) には鋭敏に, tyramine には無反応であった。

propranolol 処置心筋片ではG-stのPIAは著明に抑制され最大効果発現時間も延長した。又G-stのPIAが現れている時にもNE及びtyramineに対して無反応であった。

reserpine 2回及び1回処置後の心筋内CAは0.02mcg/g, 0.08mcg/g (無処置群 $1.0 \pm 0.3 mcg/g$)であった。そしてG-stのPIAは各々+100%, +70%と軽度低下していた。

4) 各種 Ca 濃度に於ける G-st の PIA と 心筋内 CA,

bethanidine 処置心筋片ではCa濃度1 mM, 2 mM, 4 mMでG-stのPIAは+16%, +110%, +220%で低Caでは著明に抑制され高Caでは著明に増加している。同時に最大効果発現時間に対するCaの影響は消失した。reserpine 処置心筋片ではG-st.のPIAに及ぼすCa濃度の影響はbethanidine 処置心筋片と類似していた。

5) Poststimulation potentiation に於ける検討

正常心筋片のPSPは $96 \pm 14\%$ でG-stの投与によりそのPIAの発現と共にPSPは減少した。bethanidine 処置でPSPは増加を, AI心筋片では減少しているがいずれもG-st.の投与によりPSPは減少した。正常心筋片ではG-st.投与前のPSPとG-st.の収縮力の増加率との間には正の相関が($\gamma=0.825$)認められた。同時に高Ca状態ではPSPは著明に減少した。bethanidine 及びreserpine 処置心筋片についてはこの相関係数は $\gamma=-0.190$ 及び0.164で相関は認められない。同時に高Ca状態にしてもPSPは不変である。

6) 大動脈弁閉鎖不全犬 (AI犬) に於ける検討

AI犬の屠殺時の状態は心体係数, 肺体係数, 心肺係数は各々+26, +47, +16%の増加を示した。心筋内CAは $0.38 \pm 0.19 mcg/g$ と38%に減少していた。G-st, のPIAはCa濃度1 mM, 2 mM, 4 mMの時各々+18, +84, +182%で高Caで著明なPIAを低CaでPIAの減少が認められた。同時に最も効果到達時間, 薬用量にも差異が認められない。G-st, 投与前のPSPとG-st.のPIAとの相関性はCa 2 mMの時 $\gamma=0.804$ で有意と認められた。

〔考案並びに結語〕

心筋を用いた実験では一般に心房筋が使用されているが, 左室筋も使用された実験条件下では安定であり, 又蘇生3時間後の電子顕微鏡による検索でも認められる変化のない事より酸素化は十分保たれた

左室輪状筋が実験にたえうるものと考えられる。かかる犬左室輪状筋片の digitalis 感受性は猫心房筋より 1.5 倍鋭敏で $G\text{-st. } 1.13 \times 10^{-7} M$ が至適な濃度であった。濃度については薬効量と中毒量で議論があるが、著者は PIA 発現時期を薬効期、負変力化を中毒期と考えた。

Digitalis と Ca とは PIA, 最大効果発現時間, 薬用量では外 Ca が著明に影響し, digitalis と Ca の作用の類似性又は digitalis が Ca を介して作用する事が推定された。

Digitalis の PIA に心筋内 CA が如何なる役割を演じているか検討した。著者の成績では bethanidine, propranolol 処置による $G\text{-st.}$ の PIA 障害は処置時間の経過と共に高度となる。このことは一見 digitalis は心筋内 CA を放出して PIA を行っているかに見えるが, $G\text{-st.}$ の PIA 発現時期に bethanidine 処置心筋片は tyramine に, propranolol 処置心筋片は NA に反応しない事と 98% 放出された reserpine 処置心筋片でも $G\text{-st.}$ の PIA がある事より digitalis の CA 放出説は否定出来る。しかし上記の心筋内 CA 活性抑制状態下では digitalis と Ca の共力作用が認められず, 高 Ca 状態下で $G\text{-st.}$ の PIA が著明で, 低 Ca の時抑制される事は少なくとも心筋内 CA は digitalis と CA の共力作用に必要であると推定される。

PSP は階段現象と同一の機序で起り, 頻回の収縮により賦活体が細胞内に蓄積され, この物質が休息期後の収縮に利用されて強い収縮が起ると考えられ, 興奮収縮連関系の 1 つの指標と考えられる。PSP は著者の成績でも示された如く外 Ca と Digitalis に影響される。又 digitalis の PIA と一致して PSP が減少する事と digitalis の PIA と PSP が良い相関を示す事は digitalis の PIA に賦活体を利用している可能性が推定された。同時に心筋内 CA 抑制心筋片で PSP は digitalis で消失するのには digitalis の PIA と PSP に相関のない事は, digitalis が賦活体のみを介して PIA を行うとは解釈出来ず, 外 Ca も利用していると考えられる。以上より心筋内 CA は賦活体が産生利用に必要であり外 Ca の利用を統御していると推定出来る。

屠殺時の AI 犬は前述の如く左心負荷の状態であり心筋内 CA も 38% に減少している。digitalis と Ca の関係は正常と異り高 Ca で著明で低 Ca では抑制されていた。この事は reserpine 及び bethanidine 処置のものと類似している。PSP に於いても同様の所見である。AI 心では心筋内 CA が 62% 減少しているに過ぎないが, 一般に心不全時には available type が減少しその減少度が軽微でもその機能は著明に減少していると推定され, digitalis と Ca の共力作用の認められない事は心筋 CA 活性低下の為と考えられ, digitalis は外 Ca を利用して PIA を行っていると推定され, 外 Ca の収縮機構への利用は心筋内 CA により統御されていると推定される。

論文審査の結果の要旨

著者は digitalis の正変力作用 (PIA) に細胞外 Ca と心筋内カテコラミン (CA) が関与する機序を解明する目的で本研究を企図した, 犬の心筋片を一定の灌流液中に電気刺激による等尺性収縮を記録して収縮力を計った。CA 活性抑制の為に reserpine, bethanidine, propranolol 処置を行い且, 大動脈弁閉鎖不全犬の心筋を (CA 含量減少) を用いた。

G-Strophauthin の PIA は Ca 濃度 (1 mM, 2 mM, 4 mM) を増加すると減少, 最大効果発現時間が短縮, 薬用量が減少して両者の Synergism が示されるが, CA 抑制状態にある心筋では G-Strophauthin の PIA は阻害される。一見 G-Strophauthin は心筋内 CA を放出することによって PIA を発現する如く思われるが, G-Strophauthin の PIA 発現する時期に bethanidin 処置心筋片では tyramine に, propranolol 処置心筋片では Noradrenaline に反応しないこと, reserpine 処置で CA が 98% 放出された心筋片でも G-Strophauthin には反応するから, CA 放出説は否定される, しかし CA 活性抑制状態においては G-Strophauthin と Ca とには正常心筋片に見られる Synergism が認められず, 高 Ca 灌流液中においても G-Strophauthin は充分著明な PIA を示し低 Ca 灌流液中では軽度に過ぎない, 従って心筋 CA は digitalis と Ca との Synergism に必要な存在と考えられる。

著者は Poststimulation potential (PSP) を利用して解明を試みた。この現象は高頻度電気刺激によって心筋収縮を賦活する或要因が細胞内に蓄積され, この要因が利用され次の収縮を増大すると考えられているが著者の成績では PSP は細胞外 Ca 濃度と G-strophauthin に影響される, 即ち G-strophauthin による PIA と PSP とは正の相関を示し, PIA が刺激反復により増強すると PSP は遂に減少し, G-Strophauthin が賦活要因を利用していると考えられる。しかし心筋内 CA 抑制状態においては PSP は前者と同じように G-Strophauthin による反復収縮により減退していくのに G-Strophauthine による初回の PIA と相関しないから, 一般に digitalis は賦活要因のみに依存しているのではない。心筋 CA はこの賦活要因の産生或は利用に必要である。恐らく細胞外 Ca の利用を統御していると考ええる。大動脈弁閉鎖不全犬の心筋は CA が正常の 38% に減少し, CA 活性抑制心筋と同様の諸反応を呈した。CA の減少高は 62% であったが, 心不全時には available type の CA が減少しその程度が差程高度でなくてもその機能は著明に減少している。

以上は心筋収縮において Digitalis の変力作用に対するカテコラミンの意義の解明に一助を与えたもので学位申請に価するものと認めた。