



Effects of propranolol on coronary vasculature and cardiac performance in dogs with fixed and dynamic coronary stenosis

檜木, 道弘

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1990-03-22

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1418

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001418>

※ 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)	かし 榎 木 道 弘 (兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第1157号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	平成2年3月22日
学位論文題目	Effects of Propranolol on Coronary Vasculature and Cardiac Performance in Dogs with Fixed and Dynamic Coronary Stenosis (犬冠狭窄下におけるプロプラノロールの冠血管及び心機能に 対する効果)
審査委員	主査 教授 福 崎 恒 教授 田 中 千賀子 教授 中 村 和 夫

論 文 内 容 の 要 旨

β -アドレナリン受容体拮抗薬は、労作狭心症患者の症状を効果的に改善する。しかしながら、この薬剤は冠攣縮性狭心症患者の症状を改善することは少ないか、却って増悪させる。狭心症の基本病態は、太い冠動脈における固定性狭窄と可動性狭窄に分類されるが、実際狭心症患者の多くの例で太い冠動脈の粥状硬化病変部位での正常ないし病的な血管トーンス亢進による心筋虚血の発現が考えられている。異なったタイプの狭心症に対する β -アドレナリン受容体拮抗薬の効果とその反応機序を検討する目的で、2種の異なった実験的冠狭窄モデル、即ち冠狭窄部の血管反応性が極度に抑制された固定性冠狭窄(fixed coronary stenosis)と冠狭窄部の血管反応性が保たれた可動性冠狭窄(dynamic coronary stenosis)を作製した。これらのモデルを用い、冠血管及び心機能に対するプロプラノロールの静脈内投与の効果を検討した。

【方法】

本研究には麻酔開胸犬35頭を用いた。大腿動脈よりカテーテルを大動脈弓部まで挿入し、大動脈圧を測定した。大腿静脈より薬剤投与のためのカテーテルを挿入した。直接穿刺法にて左室圧、左室 dP/dt を測定した。左冠動脈回施枝を左頸動脈より自己灌流した。回施枝末梢の分枝より微小カテーテルを挿入した。心拍数、大動脈圧、回施枝末梢冠灌流圧、左室圧とその dP/dt および回施枝血流量を連続測定した。

fixed coronary stenosis は、回施枝近位部の血管外周に装着したネジ式constrictor により作製した。dynamic coronary stenosis は、自己灌流回路の side arm より回施枝近位部に挿入留置した

微小バルーンを膨らませ、血管内腔を部分閉塞することで作製した。冠狭窄の程度は、共に狭窄を介する圧較差が25～30mmHgになるように設定した。狭窄抵抗は圧較差を冠血流量で除して算出し、圧較差は平均大動脈圧より平均末梢灌流圧を減じて求めた。

非狭窄, fixed coronary stenosis, dynamic coronary stenosis (各群7頭) で、プロプラノロール (0.1mg/Kg) を2分間以上かけ静脈内投与を行った。dynamic coronary stenosis 下において心房ペーシング (7頭) により心拍数をプロプラノロール投与前値に固定し、プロプラノロール投与を行った。また、dynamic coronary stenosis 下において、phentolamine (0.5mg/Kg, 7頭) の静脈内前投与の影響を検討した。

【結果】

プロプラノロールは、非狭窄, fixed coronary stenosis, dynamic coronary stenosis 下のいずれにおいてもほぼ同等の心拍数および左室dP/dtの減少を来した。非狭窄下においてプロプラノロールは、心拍数を 25 ± 2.1 /分、左室dP/dtを 450 ± 72 mmHg/secおよび冠血流量を $18 \pm 1.7\%$ 減少させた。fixed および dynamic coronary stenosis の作製により、それぞれ冠血流量は 18 ± 1.8 と $20 \pm 1.7\%$ 、末梢冠灌流圧は 27 ± 3.7 と 27 ± 1.8 mmHg減少した。fixed coronary stenosis 下においてプロプラノロールは、末梢冠灌流圧を 7 ± 2.1 mmHg増加させ、冠血流量を $6.8 \pm 2.7\%$ 、狭窄抵抗を $26 \pm 3.1\%$ 減少させた。一方、dynamic coronary stenosis 下においてプロプラノロールは、冠血流量を $68 \pm 3.4\%$ 、末梢冠灌流圧を 36 ± 4.2 mmHg減少させ、狭窄抵抗を $694 \pm 109\%$ 増加させた。phentolamine の前投与は、平均大動脈圧を 6 ± 1.1 mmHg減少させ、心拍数を 11 ± 2.6 /分増加させた。dynamic coronary stenosis 下において phentolamine の前投与された状態でプロプラノロールは、心拍数を 34 ± 5.0 /分、左室dP/dtを 743 ± 149 mmHg/sec 減少させた。この状態においてプロプラノロールは、冠血流量を $49 \pm 4.7\%$ 、末梢冠灌流圧を 25 ± 3.4 mmHg減少させ、狭窄抵抗を $228 \pm 42\%$ 増加させた。dynamic coronary stenosis 下において心拍数をペーシングによってプロプラノロール投与前値に固定した場合、プロプラノロール投与は冠血流量を $38 \pm 8.5\%$ 、末梢冠灌流圧を 22 ± 3.3 mmHg減少させ、狭窄抵抗を $284 \pm 103\%$ 増加させた。dynamic coronary stenosis 下においてプロプラノロールによる狭窄抵抗の増加は、phentolamine 前投与あるいは心拍数の固定によりいずれも有意に抑制された。

【考案】

本研究により冠血管床に対するプロプラノロールの効果は、冠狭窄の実験モデルにより異なることが示された。従来から用いられてきた冠狭窄モデルは、血管外周より constrictor device を装着するか非弾力性の灌流チューブに狭窄を作製するもので、狭窄部の active vasomotion が極度に抑制されたものであった (fixed stenosis)。このため本研究では、全く新しい冠狭窄モデルとして冠動脈近位部の血管内腔に挿入留置した微小バルーンを膨らませ、血管内腔を部分閉塞する方法が考案された。この冠狭窄モデルは、狭窄部冠血管の active vasomotion が保たれており (dynamic stenosis),

nitroglycerin は狭窄度を軽減させ心筋虚血を改善し、また ergonovine は狭窄度を増強させ虚血を発現させることが証明されている。

非狭窄下においてプロプラノロールは、その陰性変時および変力作用により心拍数と左室dP/dtを減少させ、心筋酸素需要の低下によって冠血流量を減少させた。動物実験において冠血管外側よりのconstrictor device による狭窄下においてプロプラノロールは、狭窄抵抗を減少させたと報告されている。この作用機序として陰性変時、陰性変力作用に伴う心筋酸素需要の低下に起因する末梢血管床の血管抵抗の増大、末梢冠灌流圧の増加が考えられている。私達の fixed coronary stenosis 下の結果はこれらの報告と合致するものであった。fixed coronary stenosis 下では心筋酸素需要の低下により細い冠血管の収縮が生じ、末梢冠灌流圧が上昇し、受動的な狭窄抵抗の減少が見られた。これらの結果は、労作狭心症の患者のプロプラノロールによる症状の改善と対応するものであると考えられる。一方、dynamic coronary stenosis 下においてプロプラノロールは、狭窄抵抗を増加させた。狭窄度の増強に対していくつかの作用機序が考えられる。

第一に α -アドレナリン受容体作用発現による狭窄部を含む太い冠動脈の収縮が考えられる。麻酔ないし無麻酔犬において α -アドレナリン受容体刺激は、冠血管抵抗を増大させ太い冠動脈の血管径を減少させる。臨床においても α -アドレナリン受容体刺激は、異型狭心症、労作狭心症、心筋梗塞の患者の症状を増悪させるとされている。本研究においてプロプラノロールによる狭窄抵抗の増加は phentolamine の前投与により抑制されている。

次に心筋酸素需要減少による狭窄部冠血管の収縮の可能性も考えられる。本研究においてプロプラノロールによる狭窄抵抗の増加は、心拍数を固定することにより抑制された。この状態においてプロプラノロールの陰性変時効果は重要であると考えられる。

最後にプロプラノロールの冠血管平滑筋に対する直接収縮作用による狭窄部を含む太い冠血管の収縮の可能性が考えられる。本研究においてプロプラノロールによる狭窄抵抗の増加が phentolamine の前投与のないしは心拍数の固定により抑制されており、プロプラノロールの冠血管平滑筋に対する直接収縮作用は狭窄抵抗の増加の主要な機序とは考えられない。

結論として、プロプラノロールは冠狭窄部の vasomobility によって異なる冠血管反応を生じた。fixed stenosis 下では末梢冠灌流圧を上昇させ、狭窄抵抗を減少させた。一方、dynamic stenosis 下では本薬剤は冠血管 α -アドレナリン受容体の作用発現と心筋酸素需要の低下によって狭窄抵抗を増加させた。

論文審査の結果の要旨

临床上 β 遮断薬(β -BL)は、労作狭心症には有効であるが、冠攣縮性狭心症には奏効しないか、或いは却って悪化させるとされている。しかし、かかる β -BLの臨床適応を的確にするためにはその根拠として本剤の作用機構を明確にすることが肝要であり、そのためには適切な冠狭窄モデル動物による精細な検討が必要である。本研究は、労作性並びに冠攣縮性狭心症のモデル動物を作製し、 β -BL

の作用様式を冠循環と心機能の両面により観察し、本剤の臨床応用への指針を得る目的で行われたものである。

(方法)

麻酔開胸犬35頭を用い、左冠動脈回施枝を左頸動脈より自己灌流し、固定性冠狭窄（FCS）は回施枝近位部の血管外周に装着したネジ式 constrictor により作製し、可動性冠狭窄（DCS）は自己灌流回路の side arm より冠血管近位部に挿入留置した微小バルーンを膨らませ血管内腔を部分閉塞させることで作製した。心拍数、大動脈圧、回施枝末梢冠灌流圧（DCP）、左室圧とその dP/dt 及び冠血流量（CBF）が連続測定された。また、狭窄抵抗（SR）は狭窄部を介する圧較差をCBFで除して算出された。

非狭窄、FCS、DCSの各条件下で、propranolol（P）を静脈内投与した。また、DCS下において心房ペースングで心拍数をP投与前値に固定してP投与が行われた。一方、DCS下で phentolamine の静脈内前投与下でのPの影響が観察された。

(結果)

(1) FCS下でPは $\dot{MVO}_2$ の減少により細い冠血管の収縮を来しCBFを減少させ、DCPを上昇させ、結果としてSRは低下した。(2) DCS下では、FCS下と異なり、PはCBFとDCPを減少させ、SRを著明に増大させた。このSRの増大は α -adrenergic receptor antagonist の phen-tolamineの前処置或いは心房ペースングで心拍数をP投与前値に保つことにより改善された。

以上の結果より、PはFCSでは近位部冠動脈の狭窄程度を軽減するが、DCS下ではそれを著しく増強することが示された。そして、active vasomotion の保持されたDCS下でのPによるSRの増大の機序としては、冠動脈の α 受容体作用並びに $\dot{MVO}_2$ 減少作用の両者に基づく冠動脈近位狭窄部での攣縮が与るものとみなされた。

本研究は、病型の異なる狭心症モデル動物を新たに考案作製し、これを用いて β -BLの作用機序を明らかにしたもので、本剤の臨床適応の決定上有用な知見を提示したものであり価値ある集積とみなされる。依って、本申請者は医学博士の学位を得る資格を有するものと認めた。