

氏名 (本籍)	井 上 清 明 (広島県)
学位の種類	博 士 (医学)
学位授与番号	乙 第 1115 号
学位授与日付	平成 9 年 4 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	ドパミンとドブタミンの体静脈系血行動態に対する作用相違 —心拍出量増加機序の推定—
審 査 委 員	(主査) 教授 藤 原 久 義 (副査) 教授 廣 瀬 一 教授 植 松 俊 彦

論 文 内 容 の 要 旨

ドパミン (DOP), ドブタミン (DOB) というカテコラミン製剤はうっ血性心不全患者の治療にはこと欠かさない薬剤として多用されている。

DOPとDOBは同じカテコラミン製剤でありながら薬理作用を異にし, うっ血性心不全患者に対する使用目的は異なる。DOPの“低”用量は, 腎動脈ドパミン受容体を刺激, 腎動脈を拡張し, 利尿効果をもたらす。しかし, “高”用量を用いた場合, アドレナージック (α , β) 受容体刺激作用が発現し, うっ血性心不全患者において強心剤的に臨床使用されるが, 後負荷増加をもたらすことから, “高”用量ドパミンのうっ血性心不全患者への使用は好ましくないとされている。一方, DOBは, ドパミン受容体に対する作用を欠き, ほぼ β_1 受容体選択性刺激剤とされ, うっ血性心不全患者の低拍出量改善のために使用される。しかし, DOPとDOBの静脈に対する作用の報告は少なく, “まるごと”の体容量血管に対する作用を検討した報告は認められない。

そこで, 申請者は麻酔開胸犬を用い, Guytonにより提唱された全循環充満平均圧 (MCP) の変化を求めて簡便的体静脈環流曲線を描き, これら両剤によって発現する心拍出量 (CO) 増加が体静脈系の血行動態因子によって影響を受けるのか, また, それらに相違があるのかについて検討した。

対象および方法

雑種成犬14頭を用い, ベントパルビタール静注麻酔, 人工呼吸下に, 一側の頸動脈から大動脈に, また, 他側の頸動脈から右房にクールナンドカテーテルを挿入し, 平均大動脈圧 (MBP), 平均右房圧 (RAP) を測定, また左側第IV肋間で開胸し, 大動脈起始部に磁気血流計プローブを装着して心拍出量 (CO) を測定し, 右心耳と心尖部に電極を装着し通電にて心室細動を誘発可能とした。一方, 両側の股動・静脈をビニールチューブで連結した動・静脈シャントを作製, この回路中定流量ポンプで心室細動誘発と同時に動脈血を静脈側へと送血, MBPとRAPを平衡にせしめた。この動・静脈平衡圧がMCPであり, この値を求た後, 除細動, 拍動心へと戻した。DOP, DOBはいずれも $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (10分間持続静注) を用いた。

血行動態の安定状態において, 静脈環流量 (VR) はCOと同じであることから, $\text{VR}=\text{CO}$ として取り扱い, 横軸 (x軸) にRAPを, 縦軸 (y軸) にVRを取り, VR-RAPプロット (B点) とx軸上にとったMCPの値 (A点) とを直線で結んで簡便的静脈環流曲線を描いた。直線ABとB点からx軸に下ろした垂線をなす角度 (θ), $\tan \theta$ は静脈環流抵抗 (RVR) を表し, $\tan \theta$ の減少はRVRの減少を, $\tan \theta$ の増大はRVRの増加を示す。

MCP以外の循環諸量は心室細動を誘発する直前の値をもって示した。なお, 体循環系のextra volumeを一定と仮定した場合, MCPの上昇は体容量血管壁トーンスの増大を, また, MCPの低下は体容量血管壁トーンスの減少を概ね反映することから, MCPの上昇 \rightleftharpoons 体容量血管の収縮を, MCPの低下 \rightleftharpoons 体容量血管の弛緩を推定し, また, TPRの変化から, 体抵抗血管の伸縮を判定した。

結 果

- (1) DOP ($n=7$) とDOB ($n=7$) はいずれもTPRを減少, COを増加したが, MBP, RAPに変化を与えなかった。DOBは心拍数を著しく増加したが, DOPでは不変であった。
- (2) DOPはRVR不変下でMCPを上昇, DOBはMCP不変下でRVRを減少した。

(3)簡便的体静脈環流曲線から推定されるVR増加は、DOPの場合、①右室拍出量曲線の増強と、②MCPの上昇により、DOBの場合、③右室拍出量曲線の増強と、④RVRの減少によることが示唆された。

考 察

DOPとDOBはTPRを低下せしめ、体抵抗血管を拡張したことが示唆された。動物実験的に、両剤は、 β_1 と β_2 受容体刺激作用を有し、両受容体刺激効力とも、DOB>DOPであるといわれている。さらに、DOPの α 受容体刺激作用は、“高”用量にて発現するのに反し、DOBの α 受容体刺激作用はきわめて弱いと考えられている。このような受容体に対する効力差はDOBによって、強い血管拡張作用の生じる可能性を予測させるが、本研究において両剤の血管拡張作用は、TPRから推定するかぎり、ほぼ同等であった。用いた用量において、DOPの β_2 受容体刺激効力はいわれているよりも強い可能性が考えられる。一方、DOBは血圧を低下させず、心拍数を顕著に増加したが、DOPでは明らかな心拍数増加を認めなかった。心拍数増加は、主として β_1 受容体を介することから、 β_1 受容体刺激効力は、DOB>DOPであることが本研究においても認められた。

一方、体静脈系循環諸量であるMCPとRVRに対して、2剤は全く異なる作用を示した。DOPはMCPを上昇し、体容量血管を収縮したことが推定されるのに反し、DOBは有意の変化を与えなかった。他方、DOBはRVRを著しく低下したのに反し、DOPは明らかな変化を与えなかった。イヌ体容量血管において、 α 受容体を介する収縮反応は顕著に発現するが、 β 受容体を介する拡張反応はほとんど認められず、体容量血管が収縮状態の時、はじめて β 受容体を介する拡張反応が発現するという。体容量血管に分布する受容体数は、 α 受容体> β 受容体であろうと推定される。このようなイヌ体容量血管におけるアドレナージック受容体分布の特異性と、 $10\mu\text{g/kg}$ /分という“高”用量における α 受容体> β 受容体なる刺激効力差がDOPによる体容量血管収縮をもたらしたものである。摘出イヌ伏在静脈において、 β 受容体のサブタイプ、 β_1 と β_2 受容体はほぼ同等に混在したという。“まるごと”の体容量血管における β 受容体サブタイプの果たす血管拡張の効力差は明らかでないが、 β 受容体に比し、 α 受容体が顕著に優位というイヌ体容量血管アドレナージック受容体の特異性と、 α 受容体刺激作用はきわめて弱く、 β_1 受容体に強い親和性を有するというDOBの薬理学的特性が相まって、DOBは体容量血管に対して明らかな拡張あるいは収縮を示さなかったものと思われる。

両剤はともにCOを増加した。簡便的体静脈環流曲線の解析から、両剤とのRAP不変下にVRを増加し、VR-RAPプロットは対照値からほぼ垂直に上方に移行した。RAP不変で、VRが増加したという成績は、同一右室拍出量曲線上で生じたVR増加とは考えがたく、右室拍出量曲線は左上方へ移行したものと推定され、右心ポンプ機能は増強したことが示唆された。両剤による右心ポンプ機能の増強は、おそらく、両剤が有する心筋 β_1 受容体刺激にもとづく、主として心筋収縮力増強の結果と思われる。

DOPはRVR不変下にMCPを上昇させ、DOBはMCP不変下にRVRを減少させるという、体静脈系循環パラメータに相異が認められた。MCP上昇、RVR減少という体容量血管系循環パラメータの変化はいずれもVRを増加する方向に作動する。このように、DOPとDOBのVR増加機序は異なり、両剤は心ポンプ機能増強によるVR増加作用を有するとともに、DOPはMCPを上昇することによるVR増加作用が、また、DOBはRVRを減少することによるVR増加作用が加わり、結果として、CO増加の生じていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 井上清明は、麻酔開胸犬による循環諸量の検討からドパミンとドブタミンの心拍出量増加機序の違いを特に、体静脈系の因子から明らかにし、これら薬剤の臨床使用での注意点を喚起した。これらの新知見は循環器学および薬理学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

ドパミンとドブタミンの体静脈系血行動態に対する作用相違

—心拍出量増加機序の推定—

平成9年1月発行 岐阜大医紀 45 (1) : 72~78