

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

心臓 (1992.07) 24巻Suppl.3:5～7.

ドブタミンによる心収縮力増強時の心筋エネルギー代謝

市原和夫、安孫子保

カテコールアミンと循環器系研究会

ドブタミンによる心収縮力 増強時の心筋エネルギー代謝

市原和夫* 安孫子 保*

*旭川医科大学薬理学教室
(〒078 旭川市西神楽4線5号3-11)

Effect of dobutamine, a carditonic drug, on myocardial energy metabolism

Kazuo Ichihara*, Yasushi Abiko*.

*Department of Pharmacology,
Asahikawa Medical College.

Key words

dobutamine
ATP
cardiac function

強心配糖体および心筋のホスホジエステラーゼ阻害によって陽性変力作用を現すたくさんの薬物が心不全患者の心収縮力を増加させるために用いられている¹⁾。陽性変力作用の機構が何であれ、心筋収縮機能の増加は心筋のエネルギー需要を増大する。エネルギー需要の増大は不全心にとって障害をもたらすかもしれない。我々²⁾はウアバインは虚血時の心筋エネルギー代謝の変化を修飾しないことを報告した。強心薬の心筋収縮機能に関する知見はたくさんあるが、この種の薬物によって心筋のエネルギー状態が影響されるかどうかについては十分に理解されてはいない。したがって、この研究ではドブタミンが心収縮力増強作用を現しているとき、心筋のエネルギー状態がどのように影響されるかを調べた。

§ 方法

ベントバルビタール ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv.) で麻酔された雌雄雑犬を用い、気管内挿管後、人工呼吸下に第4と第5肋間で左開胸し、左心室を露出させた。左室拡張終期圧 (LVEDP) と左心室内圧の一次微分 (LVdP/dT) を測定するために、圧トランスデューサーに接続したポリエチレンチューブを心尖部から左心室内腔に挿入した。左冠動脈前下行枝 (LAD) 起始部を剝離し、電磁流量計のプロープを装着した。超音波クリスタルを LAD 領域の心室表面に埋め込み、心室筋収縮パーセント (% SS) の値を $(DL - SL) / DL \times 100$ によって計算した。DL は拡張期の心室筋の長さ、SL は収縮期の心室筋の長さを表す。動脈圧は左大腿動脈から動脈弓近傍にまで挿入された管を介して測定され、心拍数は肢誘導の心電図波形から計測した。

生理的食塩水、あるいはドブタミン (0.3 および $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) を静脈内投与し、ドブタミン注射 2 分後に左室心筋サンプルを切り出し、予め液体窒素中で冷却しておいた凍結用クランプで瞬時に凍結した。アデノシン三リン酸 (ATP)、アデノシン二リン酸 (ADP)、アデノシン一リン酸 (AMP)、クレアチンリン酸 (CrP)、グルコース 6 リン酸 (G 6 P)、フルクトース 6 リン酸 (F 6 P)、フルクトース 1,6 二リン酸 (FDP)、ピルビン酸、および乳酸含量を中和した過塩素酸抽出液中、酵素法によって定量した。心筋細胞内のエネルギー状態を評価するために、エネルギー・チャージ・ポテンシャル (ECP) が $([ATP] + 0.5 [ADP]) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])$ によって計算され³⁾、 $([G 6 P] + [F 6 P]) / [FDP]$ の比⁴⁾と $[乳酸] / [ピルビン酸]$ 比は解糖系に対する薬物の効果を調べるために計算された。

動物を 3 群に分けた：生理的食塩水投与群 (7 頭)、ドブタミン投与群 ($0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$: 6 頭)、およびドブ

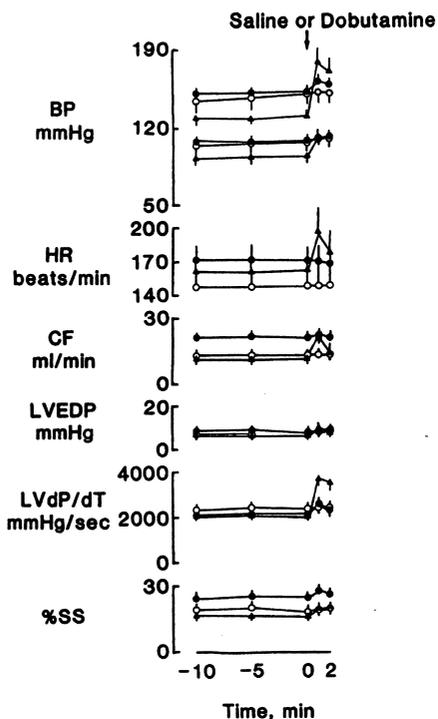


図1 ドブタミン投与によって起こる正常心臓動物の血行動態の変化
 生理的食塩水(○), 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ のドブタミン(●), 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ のドブタミン(▲). 心臓は薬物注射の2分後に取り出された.
 LVEDP=左室拡張終期圧,
 LVdP/dT=左室内圧の一次微分,
 %SS=心室筋収縮パーセント.

タミン投与群 (1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$; 6頭)である.

すべての値は平均値±標準誤差で表され, データは一元配置の分散分析で分析し, その後, Dunnett のt-テストで分析した. 0.05以下のP値を有意とした.

§ 結果

心筋収縮機能: 図1は生理的食塩水投与群, ドブタミン投与群の血行動態の変化を示す. 生理的食塩水投与群では, すべての血行動態指標は実験の間中変化しなかった. ドブタミン (0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 投与群では, ドブタミン注射によって収縮期血圧, LVdP/dT, %SSは増加し, 拡張期血圧, 心拍数, 冠血流量, LVEDPは変化しなかった. ドブタミン (1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 投与群では, 投与後, すべての指標は増加した.

心筋代謝: ATP, ADP, AMPの組織含量を表1に示す. ATPとADPの変化は生理的食塩水投与群と両濃度のドブタミン投与群では, 両者の間に有意差はなかったが, ADP濃度は僅かであったがしかし有意にドブタミン投与後に増加していた. 図2の左図はアデ

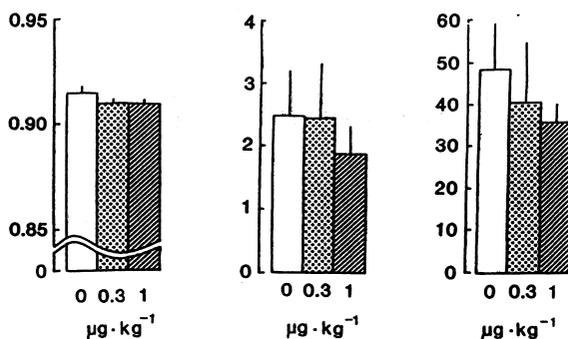


図2 ECP, $([\text{G6P}]+[\text{F6P}])/[\text{FDP}]$, および[乳酸]/[ピルビン酸]に及ぼすドブタミンの作用
 生理的食塩水 (0, □), 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ のドブタミン (0.3, ▨), 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ のドブタミン (1, ▩).

表1 心筋代謝中間体におよぼすドブタミンの影響

代謝中間体	生理的食塩水投与群	ドブタミン投与群 (0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	ドブタミン投与群 (1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)
ATP	5.10±0.15	5.33±0.08	5.14±0.06
ADP	0.78±0.02	0.94±0.03**	0.88±0.12*
AMP	0.12±0.01	0.11±0.01	0.12±0.01
CrP	6.60±0.37	5.43±0.43	5.89±0.68
G6P	0.17±0.02	0.25±0.04**	0.27±0.05
F6P	0.02±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01
FDP	0.11±0.02	0.17±0.04	0.19±0.04
ピルビン酸	0.02±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01
乳酸	0.99±0.16	0.87±0.36	1.13±0.19

値は $\mu\text{moles}\cdot\text{g wet weight}^{-1}$ で表す. 心筋サンプルは生理的食塩水あるいはドブタミン注射2分後に取り出された.

* $p<0.05$; ** $p<0.01$; 生理的食塩水投与群の値との比較.

ニンヌクレオチドから計算したECP値を図示してある. ドブタミンはECP値を有意に変化させなかった. クレアチン燐酸濃度もドブタミンによって修飾されなかった(表1). 表1にはG6P, F6P, FDP濃度も示してある. ドブタミン投与群では, 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ のドブタミン投与によりG6P濃度が有意に増加した. $([\text{G6P}]+[\text{F6P}])/[\text{FDP}]$ 比を図2に示す(中図). $([\text{G6P}]+[\text{F6P}])/[\text{FDP}]$ 比は低用量のドブタミン (0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) によっては変化しなかったが, 高用量のドブタミン (1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) によって低下した. 表1に乳酸とピルビン酸の濃度を示している. ドブタミン投与は乳酸とピルビン酸濃度を変化させなかった. [乳酸]/[ピルビン酸]比の変化を図2(右図)に示す. ドブタミンは[乳酸]/[ピルビン酸]比を僅かにではあるが, 濃度依存的に低下させた.

§ 考察

イヌ心臓においてドブタミンはLVdP/dTを増加し、陽性変力作用を示した。しかし、ドブタミン投与によって増加したLVdP/dTは数分以内に減少し始めた。ドブタミン投与による収縮期血圧の上昇は恐らく薬物の陽性変力作用によると考えられる。 $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ のドブタミン投与により冠血流量が増加したが、これもドブタミンの陽性変力作用によるかもしれない。

陽性変力作用が最大に維持された後の心筋エネルギー状態を調べるために、心筋サンプルがドブタミン投与の2分後に採取された。ドブタミン投与後、ECP値の有意な変化がみられないということはドブタミンが心収縮力を増大しているのにもかかわらず、エネルギー変動を起こさないことを示唆している。([G6P]+[F6P])/[FDP]比は解糖系の律速段階であるホスホフルクトキナーゼ反応での解糖の流れを示している⁵⁾。ドブタミン($1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)によって([G6P]+[F6P])/[FDP]比が減少する傾向が認められるが、これは解糖系の流れの促進を示しているのかもしれない。ドブタミンが投与されて心収縮力が増加すると、解糖系は心臓に対して収縮エネルギーを部分的に供給するのかもしれない。[乳酸]/[ピルビン酸]比はドブタミン投与によって、濃度依存的に低下する傾向が認められた。ドブタミン投与で冠血流量が増加するので、心筋内の

血液循環がよくなって、産生された乳酸が洗い流されるのかもしれない。

以上の結果から、ドブタミンは心収縮機能を増加させるが、心筋エネルギー状態の有意な変動を引き起こさないことが明らかになった。

§ 文献

- 1) Farah AE, Alousi AA and Schwartz RP: Rositive inotropic agents. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 24: 275, 1984
- 2) Abiko Y and Ichihara K: Effect of ouabain on myocardial metabolic and contractile responses to coronary ligation. *Eur J Pharmacol* 47: 87, 1978
- 3) Atkinson DE and Walton GM: Adenosine triphosphate conservation in metabolic regulation. *J Biol Chem* 242: 3239, 1967
- 4) Ichihara K and Abiko Y: Effect of nadolol, a β -adrenoceptor blocking agent, on myocardial metabolism in the dog ischaemic heart. *J Pharm Pharmacol* 39: 604, 1987
- 5) Ichihara K and Abiko Y: Crossover plot study of glycolytic intermediates in the ischemic canine heart. *Jpn Heart J* 23: 817, 1982