

## Bradycardic Agent アリニジンの 心臓脈管作用と薬理学的特性

荻原 康宏

信州大学医学部薬理学教室

(主任: 千葉 茂俊教授)

### Cardiovascular Effects of the Bradycardic Agent Alinidine and Its Pharmacological Profile

Yasuhiro OGIWARA

*Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine*

*(Director: Prof. Shigetoshi CHIBA)*

Cardiovascular effects of the bradycardic agents alinidine and AQ-A 39, and effects of alinidine on the autonomic nervous system were investigated in isolated dog heart preparations which were cross-perfused with blood fed from anesthetized donor dogs. Intravenous administration of alinidine or AQ-A 39 into the donor dog induced dose-dependent decreases in heart rate and small changes in arterial blood pressure of the donor dog. In the isolated, perfused atrium, 1.5 min later, alinidine induced dose-dependent negative chronotropic and inotropic effects, whereas AQ-A 39 induced dose-dependent negative chronotropic effects and small positive inotropic ones. Alinidine- and AQ-A 39-induced bradycardic effects were predominant and the AQ-A 39-induced bradycardia was greater than that produced by alinidine. Their negative cardiac effects were not modified by atropine.

In the isolated preparation, alinidine significantly decreases the positive chronotropic, but not the inotropic effects of norepinephrine, isoproterenol or dibutyryl cyclic AMP. Alinidine inhibited the negative chronotropic and inotropic effects of vagal nerve stimulation, acetylcholine or carbachol at 1/100 of the potency of atropine but not those of adenosine.

From these results, it is concluded that (1) alinidine has a direct predominant bradycardic effect with a mild negative inotropic effect, (2) it selectively attenuates the cyclic AMP-dependent positive chronotropic effect and (3) alinidine has an anti-muscarinic property which may modify the cardiovascular system. *Shinshu Med. J.*, 35:761-781, 1987

(Received for publication May 20, 1987)

---

**Key words** : alinidine, bradycardia, cyclic AMP, anti-muscarinic effect, isolated and cross-perfused atrium

アリニジン, 徐脈, サイクリック AMP, 抗ムスカリン様作用, 摘出交叉灌流心房標本

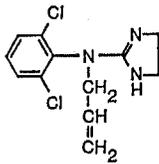
---

I はじめに

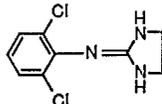
近年、心臓機能の中で心拍数を選択的に減少させ、心収縮力に対する抑制作用が比較的弱いとされる新しい薬物が開発され、これらの薬物は specific bradycardic agent と呼ばれている<sup>1)-5)</sup>。それらの薬物の1つであるアリニジン (Fig. 1) は中枢性の降圧剤であるクロニジンの誘導体である。摘出モルモット心房においてアリニジンの徐脈作用は、非選択性的アドレナリン  $\alpha$  受容体遮断薬であるフェントラミンや、ムスカリン受容体遮断薬であるアトロピンによって影響されず、またアドレナリン  $\beta$  受容体作動薬であるイソプロテレンールによる頻脈がアリニジンによって競合的に拮抗されなかったことから、その徐脈作用は心臓の  $\alpha$  受容体、ムスカリン受容体あるいは  $\beta$  受容体を介して生ずるのではないとされている<sup>1)6)</sup>。電気生理学的実験においてアリニジンは洞結節の活動電位に対し、いわゆる歩調取り電位と呼ばれる拡張期緩徐脱分極のスロープを抑制し、また再分極の持続時間を増加することにより洞周長の延長すなわち徐脈を生ずると報告されている<sup>7)-9)</sup>。一方、アリニジンと同様に

選択的な徐脈薬として AQ-A 39 が開発された<sup>4)5)</sup>。AQ-A 39 はカルシウム拮抗薬であるベラパミルの誘導体であり (Fig. 1)、アリニジン様の作用の他にカルシウム拮抗薬としての作用も合わせ持つとされている<sup>10)</sup>。そこで筆者は Chiba ら<sup>11)12)</sup>の開発した摘出イヌ右心房筋血液灌流標本を用いて、アリニジンと AQ-A 39 の心房拍動数と心房収縮力に対する直接作用および、標本へ血液を供給する供血犬の外頸静脈内に薬物を投与することにより、供血犬の心拍数と体血圧および標本の心房拍動数と心房収縮力を同時に観察し比較検討した。

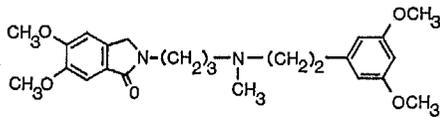
一方、 $\beta$  受容体およびムスカリン受容体を介して生ずる心臓反応に対するアリニジンの影響については様々な報告がなされている。すなわち、Kobinger ら<sup>1)6)</sup>はモルモット摘出心房標本においてアリニジンが  $\beta$  作動薬の陽性変時作用のみを抑制し陽性変力作用には影響を与えないと報告したが、Scholtysik<sup>13)</sup>はノルエピネフリンによる陽性変時作用に対しての抑制作用はないとしている。一方 Hageman ら<sup>14)</sup>は麻酔犬において迷走神経刺激による心臓反応をアリニジンが抑制し、アセチルコリンを直接投与した際の心臓反応には影響を与えないと報告したが、最近 Ophthof ら<sup>15)</sup>はウサギの心臓標本を用いて、アセチルコリンによる作用がアリニジンによって抑制されたと報告している。この様に、アリニジンと自律神経系あるいは自律神経作動性物質との相互作用については意見の一致をみていない。そこで今回イヌの心臓におけるそれらの関係についても同時に検討した。



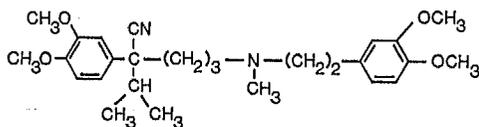
ALINIDINE



CLONIDINE



AQ-A 39



VERAPAMIL

Fig. 1 Chemical structures of alinidine, clonidine, AQ-A 39 and verapamil.

II 実験方法

供血犬は、体重 9~24kg の雑種成犬を用い、ペントバルビタール 30mg/kg で静注麻酔を行った。気管挿管後、陽圧人工呼吸器 (Harvard Apparatus model 607) にて呼吸管理した。体血圧は左大腿動脈にカニューレを挿入し、圧トランスデューサー (日本光電 AP 600G) を介して測定し、心拍数は肢誘導心電図の第 II 誘導 R 波より cardiometer (日本電光 AT 600 G) を駆動して測定しそれぞれ記録した。摘出標本の灌流の前に 500 units/kg のヘパリンを静脈内投与し、その後 1 時間ごとに 200 units/kg を追加した。

右心房筋標本作製にはもう 1 頭の雑種成犬 (7~20 kg) をペントバルビタール (30mg/kg) で静注麻酔後、ヘパリン (200 units/kg i. v.) を処置し、直ちに右第 4 肋間を開胸して右心房を摘出した。今回の実験における標本の湿重量は 8~15g であった。摘出右心

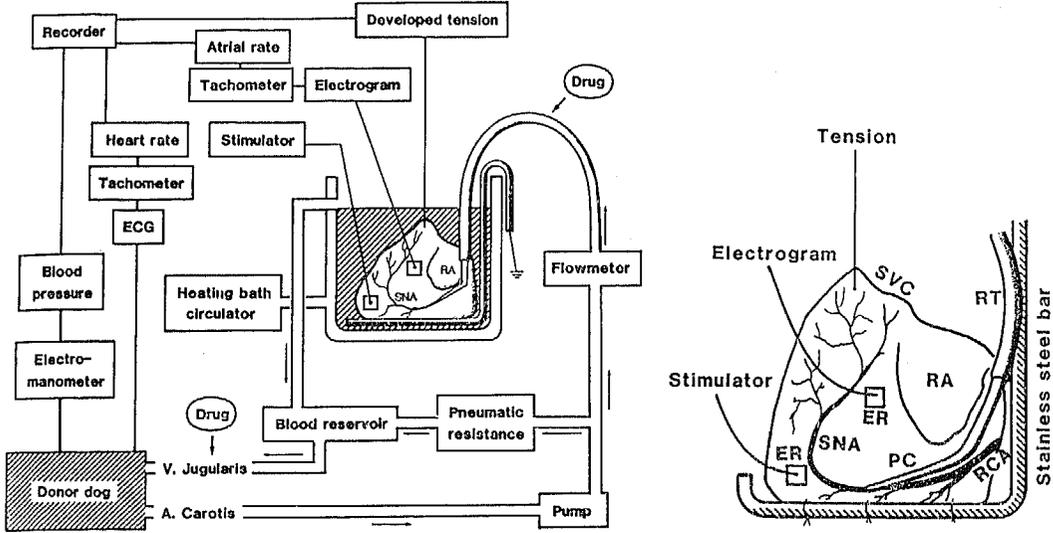


Fig. 2 Diagram of perfusion system of the isolated dog atrial preparation (left panel) and schema of the preparation (right panel). RCA : right coronary artery, SNA : sinus node artery, SVC : superior vena cava, RA : right auricle, ER : electrode, RT : rubber tube, PC : polyethylene cannula.

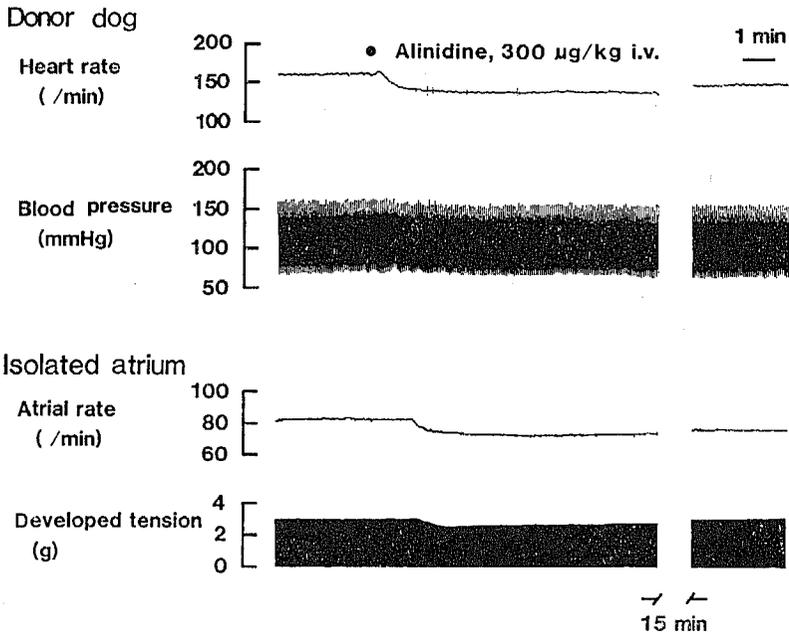


Fig. 3 Effects of alinidine at a dose of 300 µg/kg injected into the jugular vein of an anesthetized donor dog on heart rate and blood pressure (upper panel) and on atrial rate and developed tension in an isolated, blood-perfused dog atrial preparation (lower panel).

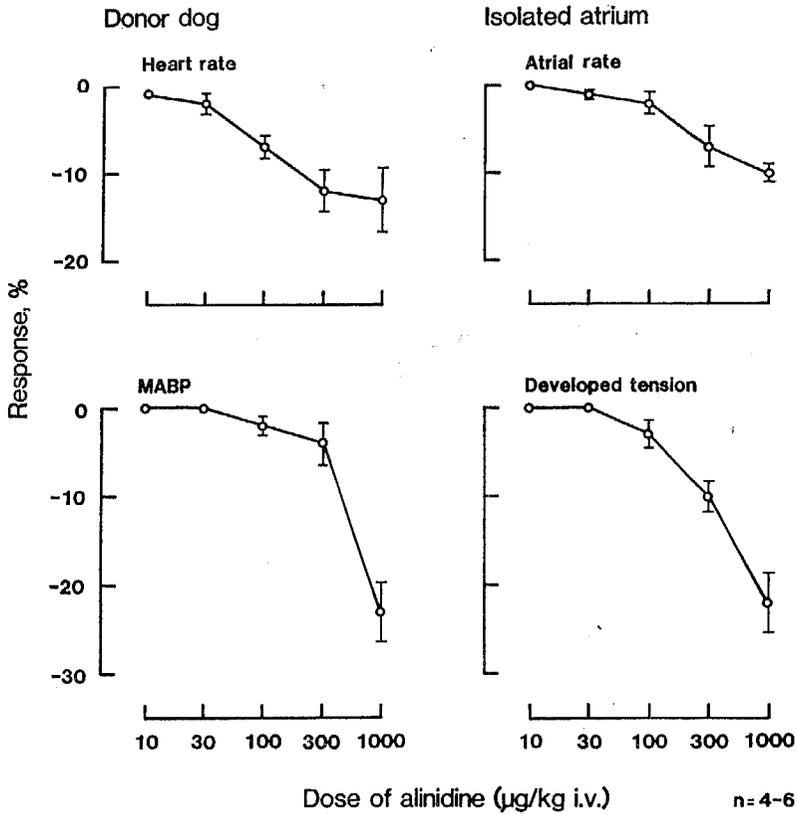


Fig. 4 Alinidine-induced dose-response curves for percent changes in heart rate and mean arterial blood pressure (MABP) of the anesthetized donor dog (left panel), and in atrial rate and developed tension of the isolated, blood-perfused dog atrium (right panel) in 4-6 experiments. Alinidine was injected intravenously to the donor dog at doses of 10-1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The control levels of heart rate and MABP were  $137 \pm 11.0$  (mean  $\pm$  S. E. M.) beats/min and  $88 \pm 11.2$  mmHg, respectively, and the control levels of atrial rate and developed tension on isolated atria were  $95 \pm 5.2$  beats/min and  $1.4 \pm 0.18\text{g}$ , respectively. Vertical bars show S. E. M.

房筋は約  $4^{\circ}\text{C}$  の Tyrode 液中に浸しつつ右冠状動脈にポリエチレン・カニューレを挿入固定後、洞結節動脈以外の分枝をできるだけ結紮した。2つの双極性白金電極を摘出右心房標本の心外膜側にそれぞれ縫着した。1つは心房電位記録用電極で cardiometer (日本光電 AT 600G) を介して自発の心房拍動数を記録した。もう1つの電極は右心房筋標本の壁内迷走神経線維を電気的に刺激するためのもので、標本の caval margin の後部に縫着した。神経刺激は電気刺激装置 (日本光電 SEN 7103) によりおこなった。壁内迷走神経線維は、 $0.1 \sim 0.3$  msec の矩形波を用い 5, 10,

30 Hz で 5 秒間刺激し、刺激電圧は約 4V とした。今回の実験においてこの刺激条件下では迷走神経線維刺激による陰性変時・変力作用のみを認め、交感神経線維刺激による陽性変時・変力作用は生じなかった。電極を縫着した標本は心室筋側をステンレス・スチール製の棒に固定し、血液槽内に留置固定した。標本は右冠状動脈に挿入したカニューレを介して、供血犬から導いたヘパリン化動脈血を回路途中の蠕動型ポンプ (Harvard Apparatus Model 1210) を駆動して灌流した。回路の途中に Starling の空気抵抗を置くことにより灌流圧を 100 mmHg の定圧に保った。標本を

アリニジンの心臓脈管作用

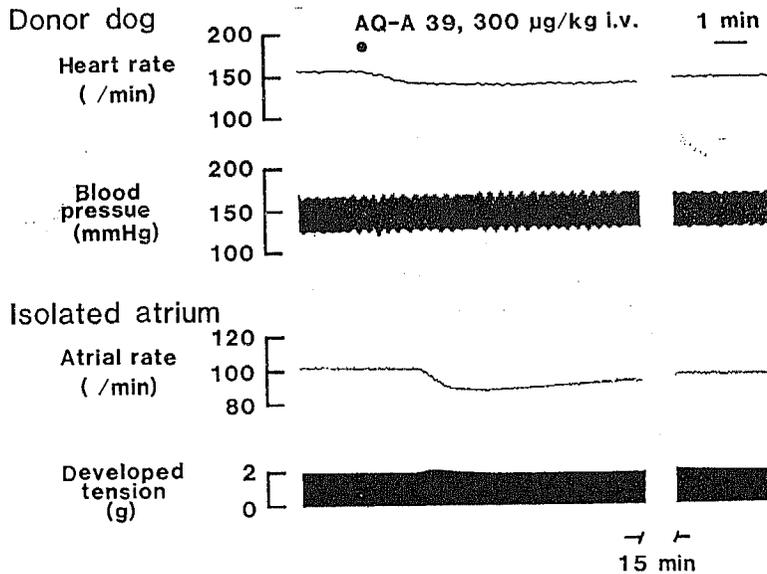


Fig. 5 Effects of AQ-A 39 at a dose of 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  injected into the jugular vein of an anesthetized donor dog on heart rate and blood pressure (upper panel) and on atrial rate and developed tension in an isolated, blood-perfused dog atrial preparation.

灌流した血液は血液槽の中を満たしたのち、血液貯めを介し外頸静脈を経て供血犬に戻された。血液槽は恒温槽 (Haake FE2) を用い、 $37^{\circ}\text{C}$  の定温に保った。右心筋筋の一部に絹糸をかけ張力トランスデューサーにつなぎ発生張力を等尺性に測定した。静止張力は 2g とした。Fig. 2 に摘出右心筋筋標本および実験回路の模式図を示した。

摘出右心筋筋に対する薬剤の影響を検討する際には、右冠状動脈に挿入したカニューレに接続するゴム・チューブより、マイクロシリンジを用いて薬物を直接注入した。薬剤の容量は 0.01~0.03ml で約 4 秒間かけて注入した。薬剤の持続注入は Harvard の持続注入ポンプ (model 901) を用い行った。静注実験では供血犬の外頸静脈より薬剤を注入した。

今回の実験に用いた薬剤は、alinidine hydrobromide (Boehringer Ingelheim), AQ-A 39 (Dr. Karl Thomae GmbH), acetylcholine chloride (ACh, 第一製薬), carbamylcholine chloride (CCh, Aldrich), adenosine (東京化成), atropine sulfate (田辺), sodium  $\text{N}^6,2'$ - $\text{O}$ -dibutyryl adenosine 3', 5'-cyclic phosphate (DBcAMP, 第一製薬), norepinephrine hydrochloride (NE, 三共), isoprote-

renol hydrochloride (ISP, 日研) であった。

薬物投与および神経刺激による反応はすべて最大変化時において計測した。データは平均値士標準誤差で表し、統計学的な検定は paired *t*-test を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

### III 結 果

#### A アリニジンの心血管作用

1 アリニジンと AQ-A 39 の静注に対する供血犬の心拍数・大腿動脈血圧および摘出右心筋筋標本の心房拍動数・心房収縮力の反応

Fig. 3 はアリニジン  $300\mu\text{g}/\text{kg}$  を供血犬の外頸静脈に投与した際のデータの 1 例を示したものである。この例ではアリニジン静注により供血犬の心拍数は直ちに減少した後徐々にコントロールに戻り、その持続時間は約 30 分であったのに対し、血圧には明らかな変化は認められなかった。一方その供血犬の血液で灌流された摘出右心筋筋標本は静注約 1.5 分後に陰性変時作用および陰性変力作用を生じた。この約 1.5 分間の時間差は静注された薬物が灌流回路内を循環するのに要する時間であり、通常 1.5~2 分間であった。アリニジン  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  から  $1\text{mg}/\text{kg}$  の静注実験を 4~6 例についてまとめると Fig. 4 のようになる。アリニジン

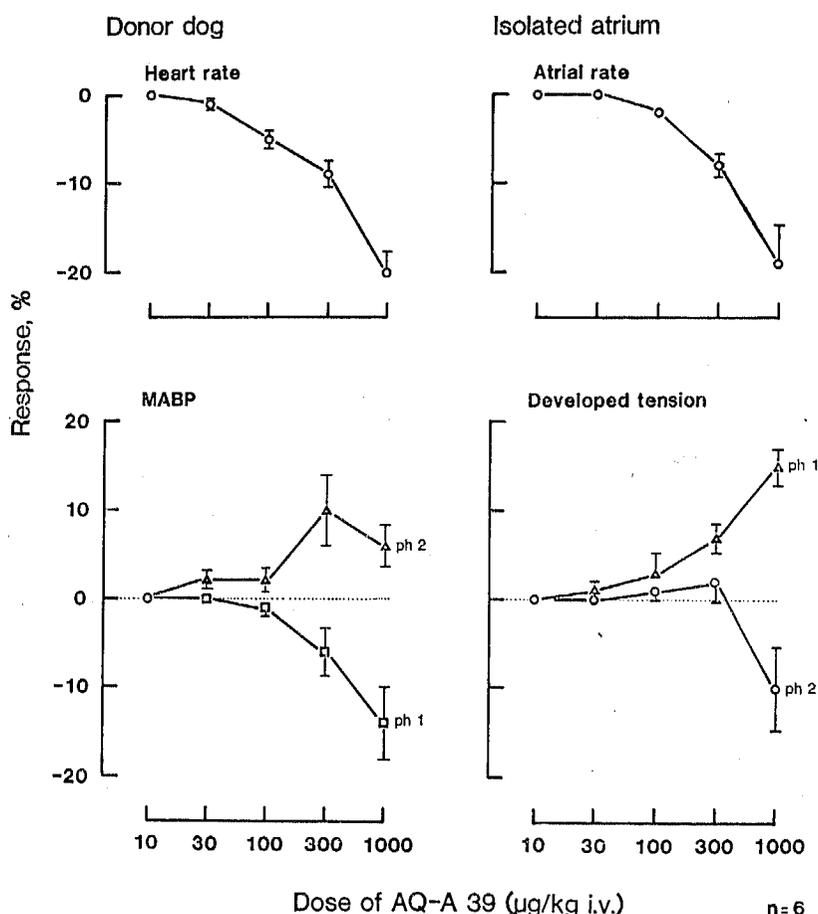


Fig. 6 AQ-A 39-induced dose-response curves for percent changes in heart rate and mean arterial blood pressure (MABP) of the anesthetized donor dog (left panel), and in atrial rate and developed tension of the isolated, blood-perfused dog atrium (right panel) in 6 experiments. AQ-A 39 was injected intravenously to the donor dog at doses of 10-1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The control levels of heart rate and MABP were  $134 \pm 11.0$  (mean  $\pm$  S. E. M.) beats/min and  $85 \pm 12.5$  mmHg, respectively, and the control levels of atrial rate and developed tension on isolated atria were  $92 \pm 9.3$  beats/min and  $1.8 \pm 0.20\text{g}$ , respectively. Vertical bars show S. E. M. See text for explanation of ph 1 and 2.

は  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  の用量から供血犬の心拍数を減少させるのに対し、血圧に関しては  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  より降圧作用を生じた。 $1\text{mg}/\text{kg}$  の静注では心拍数の低下よりむしろ血圧の低下が明らかとなった。一方摘出右心房標本の陰性変時作用および陰性変力作用に対する閾用量は前者の方が小さかった。しかし、その効果は陰性変力作用がより大であった。

AQ-A 39 ( $10\sim 1000\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を供血犬に静注すると、

その心拍数および摘出右心房筋標本の心房拍動数は著明に減少した。一方血圧に対する AQ-A 39 の作用は、一過性の下降と上昇を示した後にはほぼコントロールの値に戻る 2 相性の反応を示し、心房発生張力に対しては一過性の上昇の後に高用量では低下する 2 相性の反応を示した。Fig. 5 は AQ-A 39 を  $300\mu\text{g}/\text{kg}$  静注した時のデータの 1 例を示すものである。この例では血圧の一過性の変化が明らかでなかった。 $10\mu\text{g}/\text{kg}$  が

アリジンの心臓脈管作用

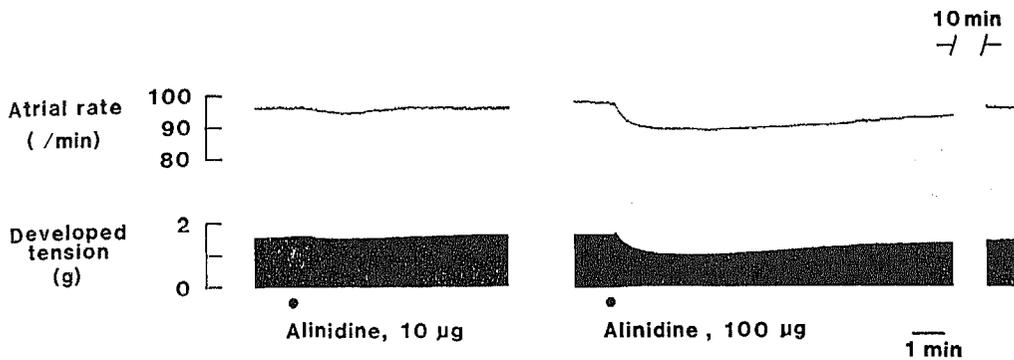


Fig. 7 Changes in atrial rate and developed tension by alinidine at doses of 10 and 100  $\mu\text{g}$  injected directly into the sinus node artery of the isolated, blood-perfused dog atrial preparation.

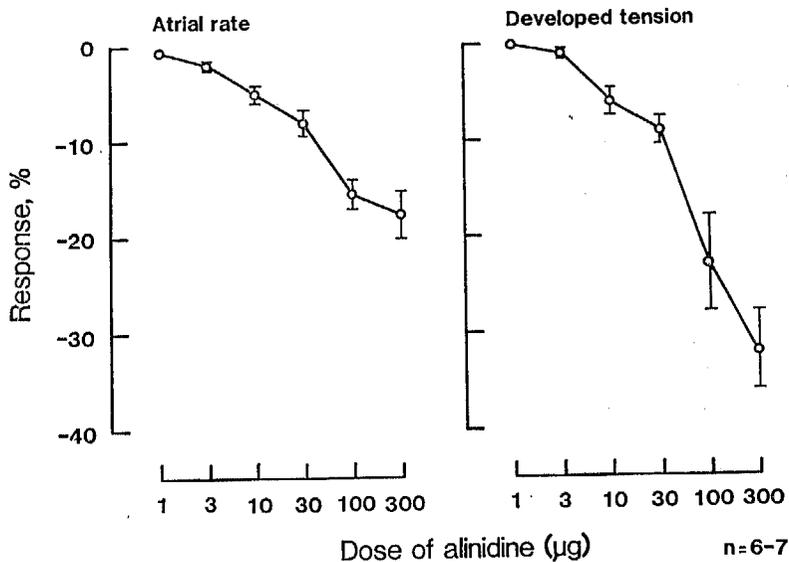


Fig. 8 Dose-response curves for mean percent changes in atrial rate and developed tension by direct injection of alinidine into the sinus node artery of the isolated, blood-perfused dog atrium. The control levels of atrial rate and developed tension were  $99 \pm 6.4$  (mean  $\pm$  S.E.M.) beats/min and  $1.7 \pm 0.26\text{g}$ , respectively. Vertical bars show S.E.M.

ら  $1\text{mg/kg}$  までの AQ-A 39 の静注実験を 6 例についてまとめた成績を Fig. 6 に示す。ここでは血圧の 2 相性の反応、すなわち最初の一過性の下降と上昇の変化をそれぞれ第 1 相 (ph 1) および第 2 相 (ph 2) とし、また心房発生張力の 2 相性の変化、すなわち最初の一過性の上昇とその後の変化をそれぞれ第 1 相 (ph 1) と第 2 相 (ph 2) として示した。供血犬の心拍数と摘出標本の心房拍動数は、AQ-A 39 により用量依

的に抑制されたが、供血犬の血圧は約 10% の 2 相性の変化を示すに留まった。また AQ-A 39 は用量依存的に心房発生張力の増強 (ph 1) を示したが、 $1\text{mg/kg}$  の大量においてのみ明らかな陰性変力作用 (ph 2) を示した。

2 摘出イヌ右心房筋標本の洞結節動脈に直接投与したアリジンおよび AQ-A 39 の作用

a アリジンの心房拍動数および心房発生張力に

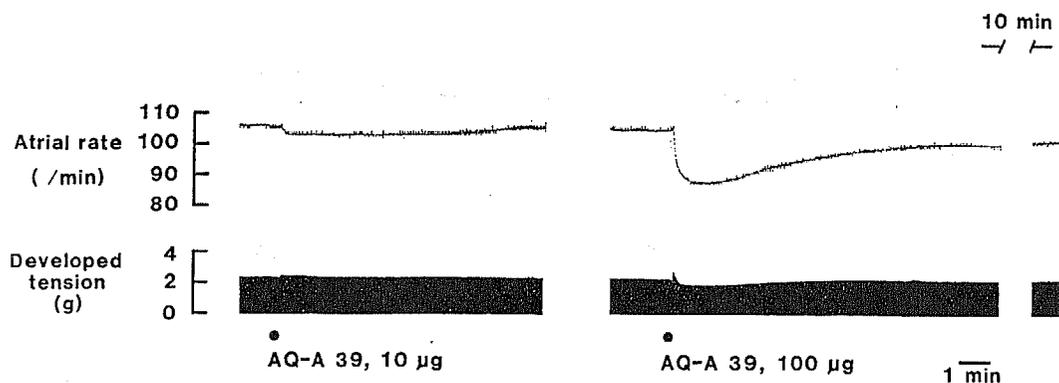


Fig. 9 Changes in atrial rate and developed tension by AQ-A 39 at doses of 10 and 100  $\mu\text{g}$  injected directly into the sinus node artery of the isolated, blood-perfused dog atrial preparation.

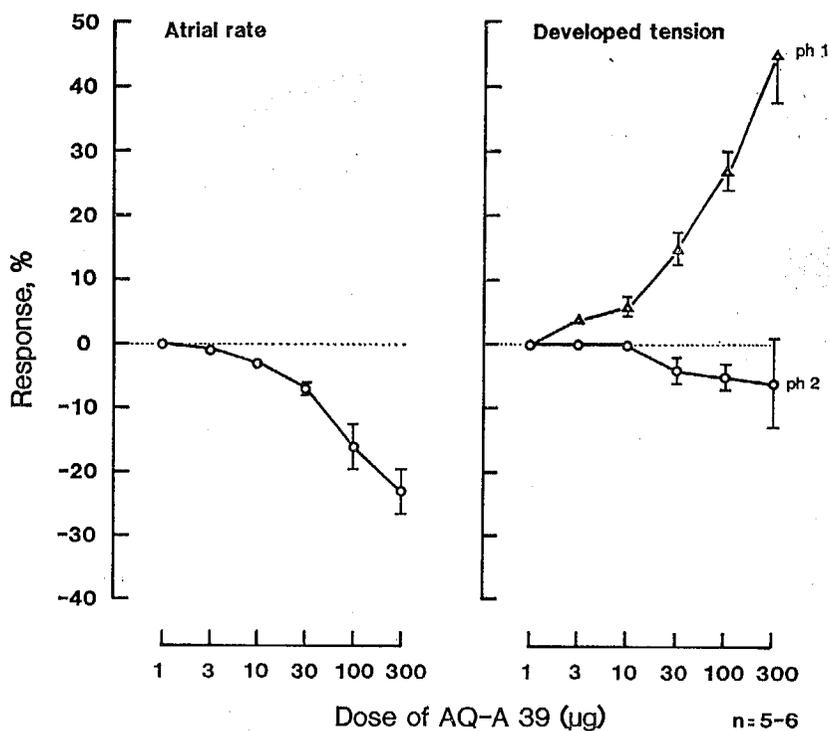


Fig. 10 Dose-response curves for mean percent changes in atrial rate and developed tension by direct injection of AQ-A 39 into the sinus node artery of the isolated, blood-perfused dog atrium. The control levels of atrial rate and developed tension were  $99 \pm 6.4$  (mean  $\pm$  S.E.M.) beats/min and  $1.9 \pm 0.26\text{g}$ , respectively. Vertical bars show S.E.M. See text for explanation of ph 1 and 2.

アリジンの心臓血管作用

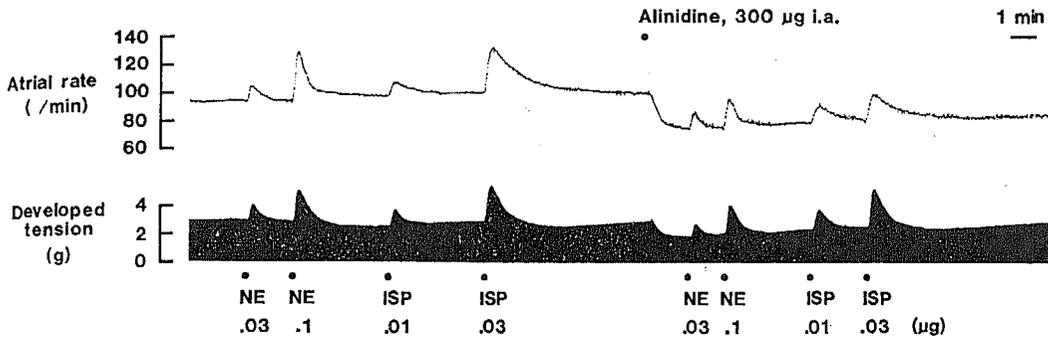


Fig. 11 Effects of alinidine (300 µg) on changes in atrial rate and developed tension to norepinephrine (NE) at doses of 0.03 and 0.1 µg, and to isoproterenol (ISP) at doses of 0.01 and 0.03 µg in an isolated, blood-perfused dog atrial preparation.

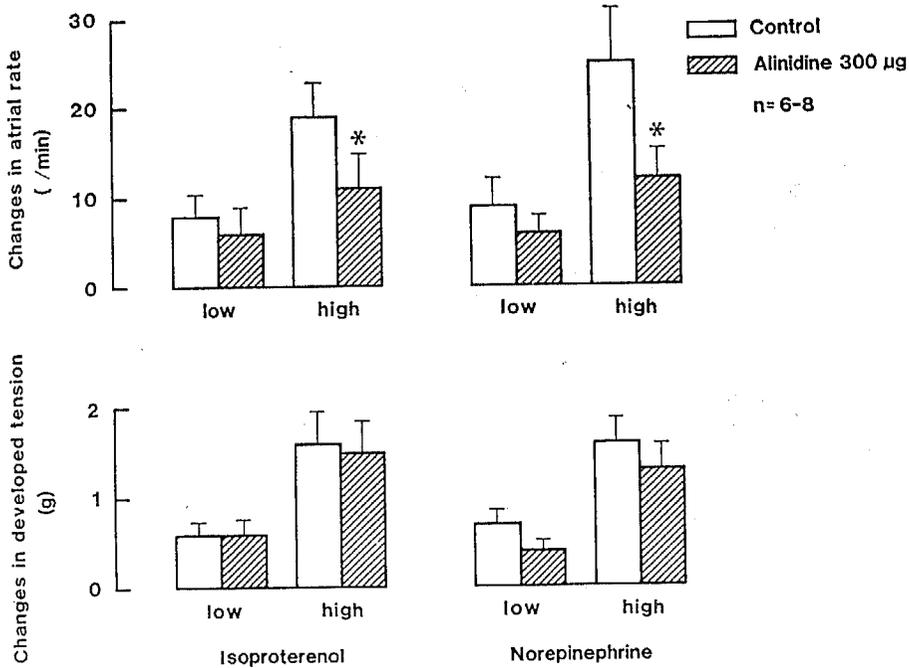


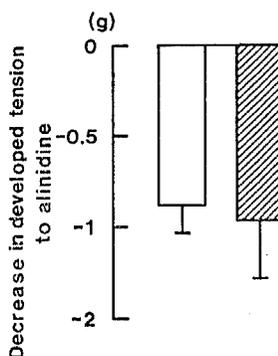
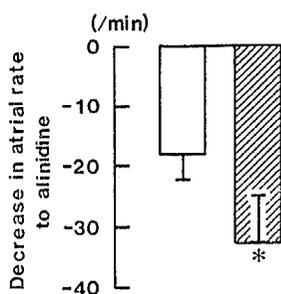
Fig. 12 Effects of alinidine (300 µg) on the changes in atrial rate (upper panel) and developed tension (lower panel) to isoproterenol and norepinephrine at low or high doses in the isolated, blood-perfused dog atrial preparations. Comparisons are with control values (paired *t*-test); \**p*<0.01. Vertical bars show S. E. M.

対する作用

アリジンを右心房筋標本の洞結節動脈に直接投与すると、心房拍動数および心房発生張力はともに抑制された。アリジン10および100µg 動注の1例をFig. 7に示す。1~300µgのアリジンの用量反応曲

線を6~7例についてまとめたものがFig. 8である。図に示す様にアリジンは用量依存的な陰性変時・変力作用を生じたが、変時・変力作用の程度をその最大反応のパーセント変化で比較すると、3µgまでは陰性変時作用の方が強く、それ以上の用量では陰性変力作

NE infusion



DBcAMP

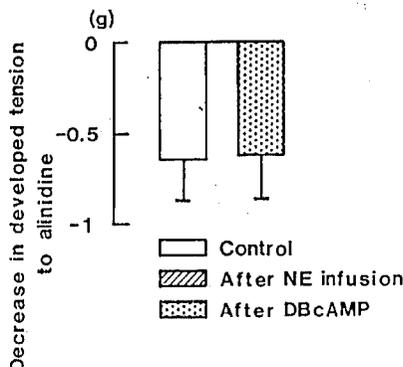
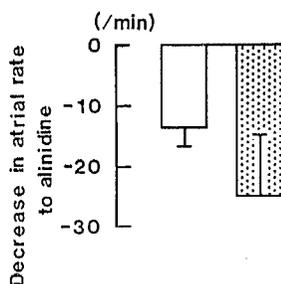


Fig. 13 Effects of alinidine (300  $\mu$ g) on the decreases in atrial rate and developed tension before and after norepinephrine (NE) infusion or DBcAMP administration in isolated, blood-perfused dog atrial preparations. Comparisons are with control values (paired *t*-test); \**p*<0.05. Vertical bars show S. E. M.

用の方がより強く表れた。また摘出右心房筋標本あるいは左心室筋標本を 2Hz で電氣的に駆動し収縮頻度を一定とした際にも、アリジンの高用量 (100~1000  $\mu$ g) で陰性変力作用が観察された。

代表的なムスカリン受容体遮断薬であるアトロピンを用いてアリジンの作用を検討した。アリジン 300 $\mu$ g 動注による陰性変時・変力作用は、ACh (0.01~0.3 $\mu$ g) の陰性変時・変力作用をほぼ完全に抑制する 10 $\mu$ g のアトロピン処置によって影響を受けなかった。

b AQ-A 39 の心房拍動数および心房発生張力に対する作用

AQ-A 39 を摘出右心房筋標本の洞結節動脈に直接

投与すると、心房拍動数の減少および心房筋発生張力の一過性の上昇に続く僅かな減少を観察した。AQ-A 39 の 10 $\mu$ g および 100 $\mu$ g 動注の 1 例を Fig. 9 に示す。AQ-A 39 の心房拍動数および心房発生張力における用量反応曲線を 5~6 例についてまとめたものが Fig. 10 である。心房拍動数は AQ-A 39 の 1~300 $\mu$ g により用量依存的に抑制された。一方心房筋発生張力に関しては、最初の一過性の上昇を第 1 相 (ph 1), それに続く抑制を第 2 相 (ph 2) として表すと、第 1 相の陽性作用は 1 $\mu$ g から、第 2 相の陰性作用は 30 $\mu$ g から用量依存的に増加した。AQ-A 39 の陰性変時作用の程度と陰性変力作用の程度をパーセント変化で比較すると、今回用いたすべての用量で陰性変時作用の方が大

アリジンの心臓脈管作用

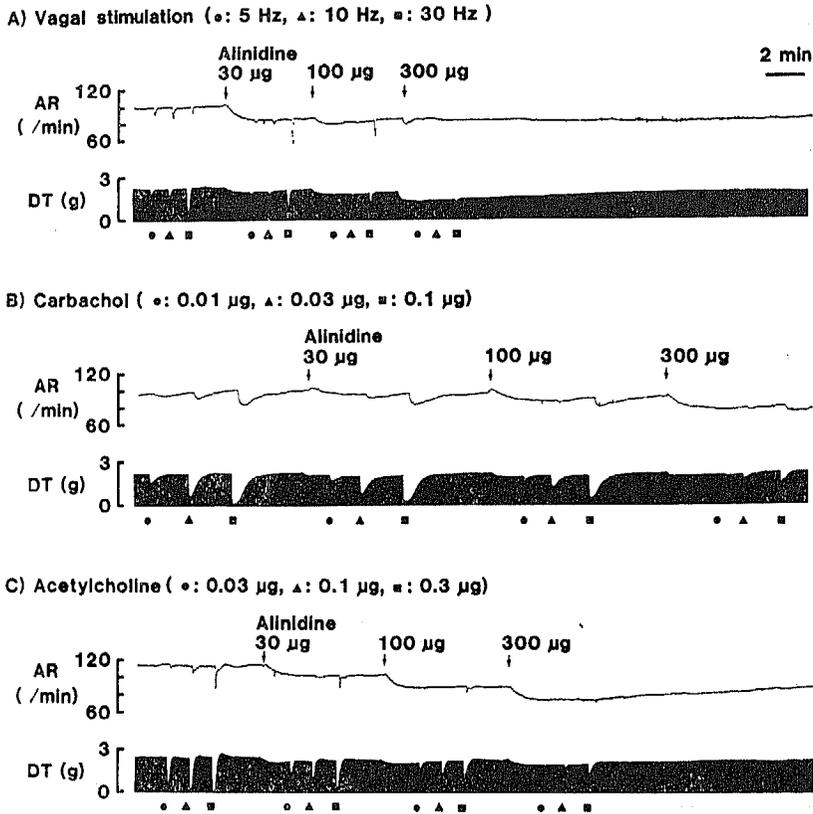


Fig. 14 The effects of cumulative doses of alinidine (30, 100 and 300 μg) on changes in atrial rate (AR) and developed tension (DT) of an isolated, blood-perfused dog atrial preparation evoked by A) intramural vagal nerve stimulation at frequencies of 5, 10 and 30 Hz, B) injections of carbachol at doses of 0.01, 0.03 and 0.1 μg and C) injections of acetylcholine at doses of 0.03, 0.1 and 0.3 μg into the sinus node artery.

であった。

AQ-A 39 の陰性変時・変力作用に対するアトロピン 10μg 処置による影響を 6 例について検討したが、有意な変化は認められなかった。

アドレナリン β 受容体遮断薬であるプロプラノロールの 10μg が、ノルエピネフリン (0.03, 0.1 μg) およびイソプロテレノール (0.01, 0.03 μg) の陽性変時・変力作用をほぼ完全に抑制することを確認した後に、プロプラノロールの AQ-A 39 による反応に対する影響を 6 例について検討した。AQ-A 39 の最初の一過性の陽性変力作用はプロプラノロールの 10μg 処置によって影響を受けなかったが、陰性変時作用は有意に ( $p < 0.05$ ) 増大し、陰性変力作用も増大する傾向を示した。

B アリジンの自律神経作動薬の反応に対する作用

1 摘出右心房筋標本におけるカテコールアミンおよびジブチリル・サイクリック AMP の作用に対するアリジンの影響

Fig. 11 はノルエピネフリンおよびイソプロテレノールによる陽性変時・変力作用に対するアリジン処置の影響の典型例を示したものである。摘出右心房筋標本の洞結節動脈にノルエピネフリン (0.03, 0.1 μg) とイソプロテレノール (0.01, 0.03 μg) を投与するとそれぞれ用量依存的な陽性変時・変力作用を生じた。アリジン (300 μg) を処置後に同用量のカテコールアミンを投与すると、ノルエピネフリン 0.1 μg とイソプロテレノール 0.03 μg の陽性変時作用の抑制が認められたが、陽性変力作用に関してはほとんど影響が

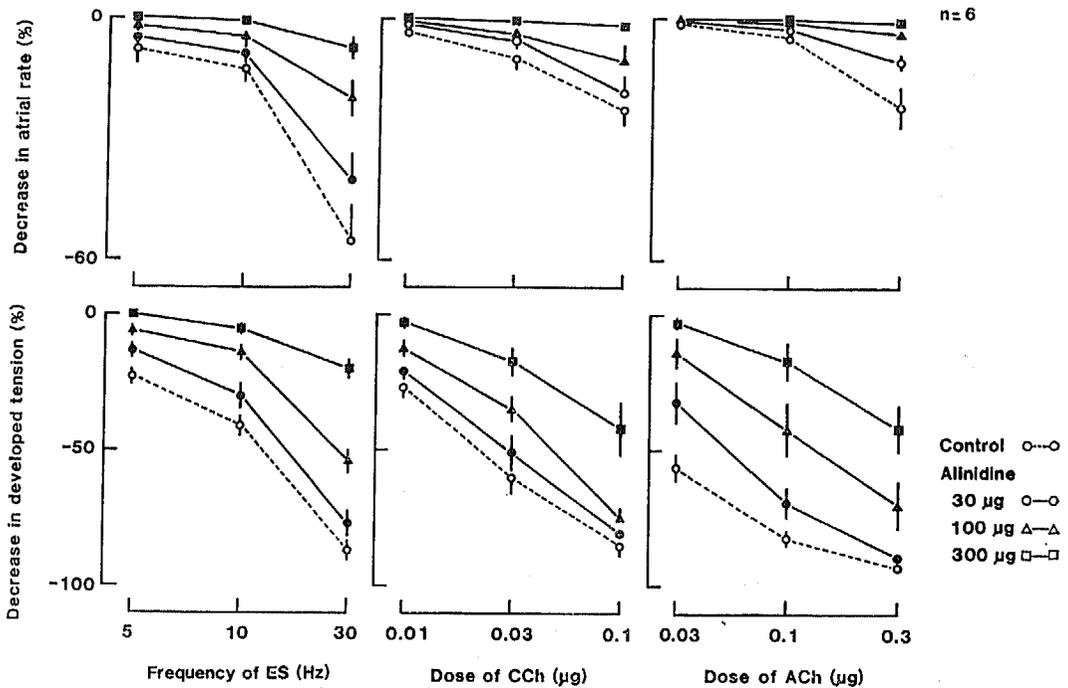


Fig. 15 The effects of cumulative doses of alinidine on the maximum percent changes in the atrial rate (upper panel) and developed tension (lower panel) to vagal nerve stimulation at frequencies of 5, 10 and 30 Hz (left), carbachol (CCh) at doses of 0.01, 0.03 and 0.1  $\mu\text{g}$  (center) and acetylcholine (ACh) of 0.03, 0.1 and 0.3  $\mu\text{g}$  (right) in the isolated, blood-perfused atrial preparations ( $n=6$ ). Vertical bars show S.E.M. Open circles with the dotted line show control changes to vagal stimulation, CCh and ACh. Solid lines with circles (30  $\mu\text{g}$ ), triangles (100  $\mu\text{g}$ ) and squares (300  $\mu\text{g}$ ) show changes after alinidine treatment. Closed symbols show significant ( $p<0.05$ ) suppression from control. Open symbols mean no significant ( $p>0.05$ ) difference from control.

なかった。6～8例についてまとめた成績を Fig. 12 に示す。アリジンはカテコールアミンの高用量での陽性変時作用を有意に抑制した ( $p<0.01$ ) のに対し、陽性変力作用に対しては僅かに抑制する傾向はあるものの有意ではなかった。

次にサイクリック AMP (cAMP) の心臓反応に対するアリジンの作用を検討するために、カテコールアミンとジブチリル・サイクリック AMP (DBcAMP) の反応に対するアリジンの作用を検討した。DBcAMP を投与すると持続性の心房拍動数・発生張力の増加が観察された。DBcAMP の陽性変時・変力作用がほぼ最大に達した後、アリジン (300 $\mu\text{g}$ ) を投与し DBcAMP 投与前のアリジンの陰性変時・変力作用と比較した。Fig. 13 に示す様に、アリジン

の陰性変時作用は DBcAMP 投与時において、統計学的には有意ではなかったが、実験の全例でアリジンの陰性変時作用の増大傾向が観察された。このとき、アリジンの陰性変力作用は変化しなかった。次にノルエピネフリンを持続注入ポンプを用いて 0.25～0.5  $\mu\text{g}/\text{min}$  で右心房筋標本に持続投与すると、心房拍動数および心房発生張力の上昇が観察された。安定した心房拍動数および発生張力増大が得られた時点でアリジン (300 $\mu\text{g}$ ) を投与すると、ノルエピネフリンの持続注入前と比較して注入中の方がより大きな陰性変時作用が認められたが ( $p<0.05$ )、陰性変力作用に関しては明らかな変化はなかった。

2 副交感神経刺激およびコリン作動性物質による心臓作用に対するアリジンの影響

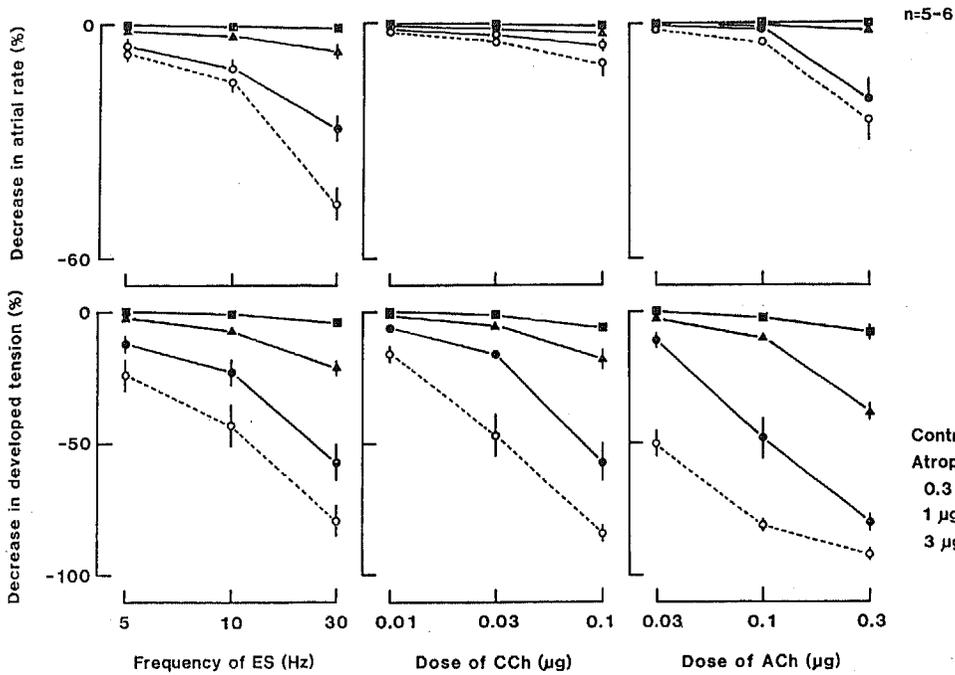


Fig. 16 The effects of cumulative doses of atropine on the maximum percent changes in the atrial rate (upper panel) and developed tension (lower panel) to vagal stimulation at frequencies of 5, 10 and 30 Hz (left), carbachol (CCh) at doses of 0.01, 0.03 and 0.1  $\mu\text{g}$  (center) and acetylcholine (ACh) at doses 0.03, 0.1 and 0.3  $\mu\text{g}$  (right) in isolated, blood-perfused atrial preparations ( $n=5-6$ ). Vertical bars show S.E.M. Open circles with dotted lines show control changes to cholinergic interventions. Solid lines with circles, triangles, and squares show changes after atropine treatment at doses of 0.3, 1 and 3  $\mu\text{g}$ , respectively. See the legend to Fig. 15 for explanation of open or closed symbols with solid lines.

Fig. 14 は摘出右心房筋標本における副交感神経刺激、カルバコール (CCh) およびアセチルコリン (ACh) の陰性変時・変力作用に対するアリジンの影響について行った実験の 1 例である。右心房筋標本の壁内副交感神経を 5, 10, 30 Hz の頻度で電気刺激すると刺激頻度に依存して心房拍動数および発生張力が減少した。またコリン作動性薬物である CCh (0.01~0.1 $\mu\text{g}$ ) および ACh (0.03~0.3 $\mu\text{g}$ ) を右心房筋標本の洞結節動脈にそれぞれ投与すると、用量依存的な心房拍動数・発生張力の減少が観察された。これらの反応をコントロールとしてアリジン 30~300 $\mu\text{g}$  を処置すると、アリジンの用量に依存していずれの陰性変時・変力作用も抑制された。以上を 6 例についてまとめたものを Fig. 15 に示す。副交感神経刺激、CCh および ACh による陰性変時・変力作用はアリジンの用量

に依存して有意に ( $p<0.05$ ) 抑制された。アリジンによるこれらの抑制作用は、300 $\mu\text{g}$  処置時におよそ 20 分間持続した。

このアリジンの抑制作用の比較として、代表的な抗ムスカリン様作用薬であるアトロピンを用いて同様の実験を行った。右心房筋標本の洞結節動脈にアトロピン (0.3~1 $\mu\text{g}$ ) を直接投与した際には心房拍動数・発生張力の明らかな変化を認めなかった。副交感神経刺激と CCh および ACh の投与による心房拍動数・発生張力の減少はアトロピン処置により用量依存的に抑制された (Fig. 16)。3 $\mu\text{g}$  のアトロピンによるこの抑制作用は約 30 分間持続した。

副交感神経刺激、CCh および ACh の陰性変時・変力作用に対するアリジンとアトロピンの抑制作用の用量・抑制曲線を Fig. 17 に示す。アリジンは陰性

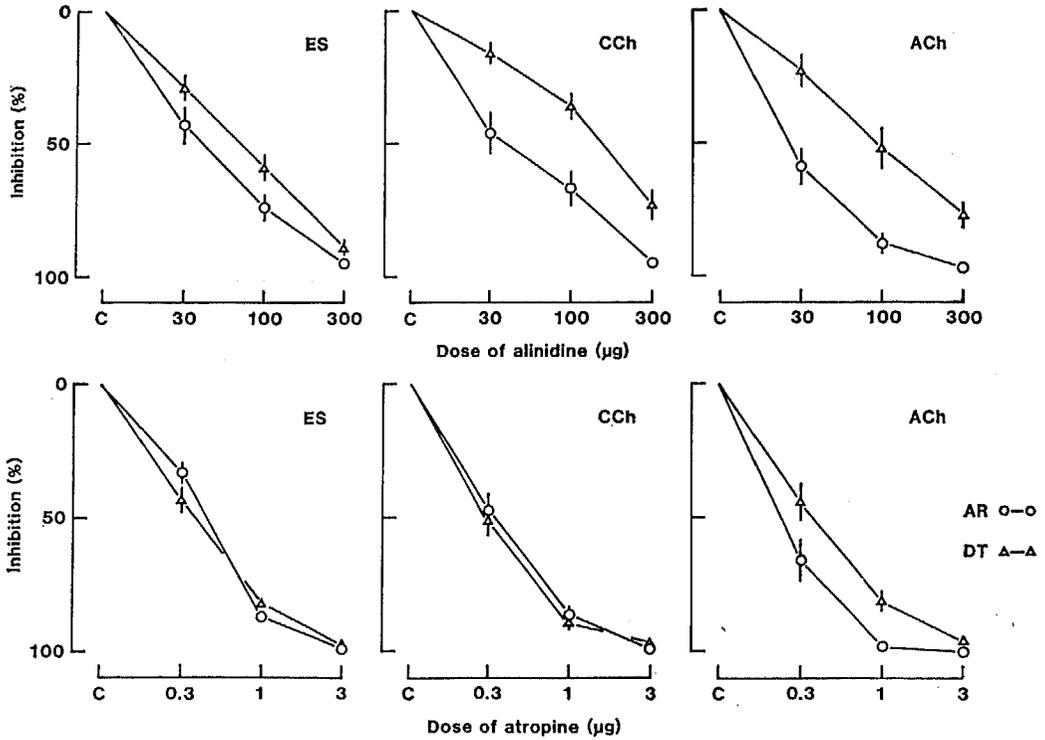


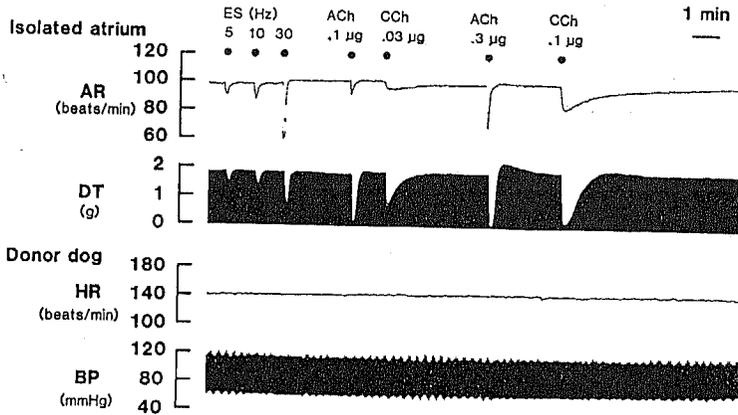
Fig. 17 Percent inhibitory effects of alinidine (upper panel) and atropine (lower panel) on the negative chronotropic and inotropic responses to vagal stimulation (ES, left), injections of carbachol (CCh, center) and acetylcholine (ACh, right) in isolated, blood-perfused atrial preparations. Data were obtained from experiments in Figs. 15 and 16. Vertical bars show S.E.M. Circles and triangles show effects on atrial rate (AR) and developed tension (DT), respectively. C: control.

Table 1 Fifty percent inhibition doses ( $ID_{50}$ ) of alinidine and atropine to cholinergic interventions.  $ID_{50}$  values were evaluated from each dose-inhibition curve for alinidine or atropine to vagal stimulation (ES, 5 to 30 Hz), an injection of carbachol (CCh, 0.01 to 0.1 µg) or acetylcholine (ACh 0.03 to 0.3 µg). AR: atrial rate. DT: developed tension.

	Alinidine (µg)		Atropine (µg)	
	AR	DT	AR	DT
ES	51.8±12.3	65.6±11.3	0.44±0.04	0.34±0.33
CCh	64.9±15.1	130.4±29.1	0.33±0.04	0.28±0.04
ACh	31.0± 6.5	82.0±17.6	0.20±0.01	0.30±0.04

アリニジンの心臓脈管作用

A) Before alinidine



B) After alinidine (1 mg/kg i.v.)

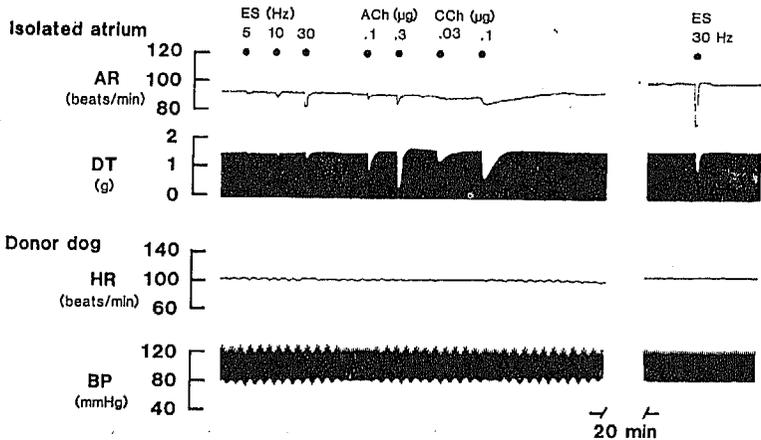


Fig. 18 Effects of intramural vagal nerve stimulation (ES; 5, 10 and 30 Hz) and injections of carbachol (CCh; 0.03 and 0.1  $\mu$ g) and acetylcholine (ACh; 0.1 and 0.3  $\mu$ g) in the isolated atrial preparation perfused with arterial blood fed from donor dog A) before and B) after alinidine (1 mg/kg) injected intravenously into the donor dog. AR: atrial rate, DT: developed tension, HR: heart rate, BP: systemic arterial blood pressure.

変力作用に対する抑制よりも陰性変時作用に対する抑制の方が大きいのにに対し、アトロピンはほぼ同程度の抑制を示した。しかし、副交感神経刺激とコリン作動性薬物のおおのの反応に対するアリニジンの抑制作用の間には大きな差はなかった。アリニジンの抑制作用を50%抑制用量 ( $ID_{50}$ ) で比較すると、アトロピンの約100倍であった (Table 1)。

摘出右心房筋標本にアデノシン10および30 $\mu$ gを投与すると用量依存的な心房拍動数・発生張力の減少を生じた。アリニジン300 $\mu$ g処置後に同用量のアデノシンを投与しても処置前と比較して明らかな影響は認められなかった (n=6)。

供血犬の血液で灌流されている右心房筋標本の副交感神経刺激 (5, 10, 30 Hz), CCh (0.03, 0.1 $\mu$ g),

Table 2 Effects of alinidine injected intravenously into the donor dog on negative chrono- and inotropic responses to intramural vagal nerve stimulation, CCh and ACh injections in four isolated dog atria perfused with arterial blood from donor dogs.

	Control				Alinidine treatment			
	% decrease in				0.3 mg/kg i. v.		1 mg/kg i. v.	
	AR	DT	AR	DT	% decrease in		% decrease in	
Vagal stim. (Hz)	5	5.4±1.86	11.5±1.72	2.8±1.02	5.8±3.94***	0.3±0.30	0*	
	10	10.2±2.54	20.6±3.17	8.5±2.26	13.8±3.39**	2.1±0.77*	5.1±2.01**	
	30	29.4±7.48	53.3±6.07	23.3±5.86	38.6±10.33	7.8±2.06*	13.6±4.97**	
CCh (μg)	0.03	6.0±0.43	68.4±5.29	4.5±1.18	56.2±6.73	1.3±0.81*	21.1±8.20*	
	0.1	11.5±3.32	87.2±4.92	7.6±3.73	77.3±8.17	1.6±1.63*	42.8±9.29*	
ACh (μg)	0.1	3.9±1.75	63.2±15.69	3.5±2.81	43.8±20.0	0.9±0.90	27.5±14.02**	
	0.3	13.3±6.62	79.6±8.65	8.9±5.49	74.8±9.51*	1.5±1.54	53.9±13.7*	

AR : atrial rate, DT : developed tension, CCh : carbachol, ACh : acetylcholine.  
Significantly different from control, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001.  
Control atrial rate was 104±6.1 beats/min, and control developed tension was 1.7±0.08g in 4 atria.

ACh (0.1, 0.3μg) による陰性変時・変力作用は、アリニジン (1mg/kg) の供血犬への静注によっても抑制された。その1例をFig. 18に示す。Table 2には0.3および1mg/kgのアリニジン静注による影響を4例についてまとめたものを示す。副交感神経刺激とCChによる陰性変時・変力作用、およびAChによる陰性変力作用はアリニジン (1mg/kg) 静注により有意に(p<0.05)抑制された。AChによる陰性変時作用は有意ではないが抑制される傾向にあった。

#### IV 考 察

心臓の洞結節に直接作用して心拍数を減少させる薬物には多くのものがある。たとえばコリン作動性薬物、抗不整脈剤、カルシウム拮抗剤などがそうであるが、これらは徐脈を生ずると同時に他の心臓機能(伝導性、収縮性)をも抑制することが知られている。今回実験に用いたアリニジンとAQ-A 39は、洞結節の自動能を直接抑制して徐脈を生ずるが、心収縮力などに対する作用が比較的弱いと言う特性を持つために specific bradycardic agent と呼ばれている<sup>1)~5)</sup>。これらの薬剤による徐脈作用は心臓のムスカリン受容体の刺激や交感神経β受容体の遮断によって生ずるのではないことがモルモットの摘出心房筋標本において確認されている<sup>1)4)6)</sup>、その作用メカニズムに関しては未

だ不明な点が多い。今回筆者は摘出イヌ右心房筋を供血犬へのヘパリン化動脈血で交叉灌流する標本を用いて、アリニジンの心臓作用について検討しいくつかの知見を得た。

#### A アリニジンの心臓作用

アリニジンは生体位または摘出した心臓において選択的な徐脈を生ずると報告されている<sup>1)~3)</sup>。今回アリニジンを供血犬に静脈内投与すると、用量依存的な心拍数と大腿動脈血圧の減少を生じた。その程度をおのおのの反応のパーセント変化で比較すると、比較的高用量の1mg/kgでは強い降圧作用を生じたが、300μg/kgまでは心拍数の減少が優位であった。摘出イヌ右心房筋標本においても用量依存的な陰性変時・変力作用を生じたが、その程度は100μg/kgまではほぼ等しく、300μg/kg以上で陰性変力作用の方が優位であった。一方、洞結節動脈にアリニジンを直接投与した際にも低用量ではほぼ等しい陰性変時・変力作用を示したが、高用量では陰性変力作用の方が優位であった。同じ摘出イヌ右心房筋標本を用いた当教室からの報告において、アセチルコリン<sup>16)</sup>、ベラパミル<sup>17)</sup>、アデノシン<sup>16)</sup>、ジソピラミド<sup>18)</sup>等の徐脈を生ずる薬剤は、実験に用いたすべての用量で陰性変時作用よりも陰性変力作用の方が優位であった。したがってアリニジンは心拍数抑制作用に関してより高い選択性があると考

えられる。アリジンの徐脈作用の機序については、アセチルコリン<sup>16)</sup>、アデノシン<sup>16)</sup>、ベラパミル<sup>17)</sup>の心拍数・収縮力に対する作用とは異なること、アトロピン処置で影響を受けなかったこと、アドレナリン $\beta$ 受容体作動薬のノルエピネフリン、イソプロテノールの陽性変力作用を抑制しなかったこと、また Kobinger ら<sup>1)</sup>によって報告されたように、 $\alpha$ 遮断薬のフェントラミンによって影響されなかったことから上述の受容体に対する作用によるものではないと推察される。さらに、電気生理学的な検討によってアリジンが洞結節の歩調取り電位のスローブを抑制し、活動電位の持続時間を延長させることが報告されている<sup>7-9)</sup>。また、Millar と Vaughan Williams<sup>7)</sup>は、アリジンがナトリウム、カリウムおよびカルシウム・チャンネルに対しては作用がないことから、陰イオン・チャンネル（主にクロール・イオン・チャンネル）との関与を示唆しており、彼らはアリジンを新しいクラスの抗不整脈剤（class V）と呼ぶことを提唱しているが、電気生理学的な作用機序についてはさらに研究が必要であると考えられる。

アリジンの陰性変力作用の一部は頻度収縮関連によって生ずるが、直接の陰性変力作用も持つという報告がなされている<sup>20)21)</sup>。今回の実験でも左心室筋標本を 2 Hz でベーンシングし一定の拍動数に保った状態でアリジンを投与すると、高用量においてのみ陰性変力作用を認めたことによりこれまでの報告と一致する。

AQ-A 39 もアリジンと同じく心拍数を選択的に抑制するため、specific bradycardic agent とされている<sup>4)5)</sup>。AQ-A 39 は洞結節活動電位に対してアリジンと同じく主に拡張期脱分極速度の抑制を生ずるとされているが、その作用機序については AQ-A 39 がカルシウム拮抗作用を持つことより、その徐脈作用の一部に緩徐内向き電流の抑制が関与している可能性が示唆されている<sup>22)</sup>。しかし AQ-A 39 についてはアリジン様作用、カルシウム拮抗作用<sup>10)22)</sup>に加えて抗ムスカリン様作用<sup>22)</sup>、ノルエピネフリン遊離作用<sup>23)</sup>など様々な性質を合わせ持つという報告がなされており、緩徐内向き電流の抑制のみではその作用機序を説明することは困難であろう。今回、AQ-A 39 の供血犬への静注および摘出右心房筋標本の洞結節動脈への直接投与により、用量依存的な陰性変時作用が認められたのに対し、血圧と心房発生張力に対して最初に一過性の変化はあるもののアリジンのような明

らかな抑制作用は認められなかった。すなわち、AQ-A 39 の方がアリジンよりも選択的に心拍数を減少させることから、specific bradycardic agent としての特異性が高いと考えられる。AQ-A 39 の高用量においては陰性変力作用を認めたが、それは一部に AQ-A 39 のカルシウム拮抗作用<sup>10)22)</sup>によると推測される。

摘出右心房筋における AQ-A 39 の作用はアトロピン処置によって影響されなかったことより、それが心臓のムスカリン受容体を介しての作用でないことが確認された。一方プロプラノロール処置により AQ-A 39 の陰性変時作用が有意に、また陰性変力作用も有意ではないが増強される傾向を示したが、一部 AQ-A 39 の持つノルエピネフリン遊離作用<sup>23)</sup>による反応が $\beta$ 受容体の遮断で抑制されたためと考えられる。

## B アリジンの心臓自律神経系との相互作用

Kobinger ら<sup>1)6)</sup>はモルモットの摘出心臓標本において、イソプロテノールによって引き起こされた陽性変時作用をアリジンが抑制するが、陽性変力作用には影響を与えないと報告し、陽性変時作用の抑制は $\beta$ 受容体における競合的拮抗作用によるものではないとしている。一方、Harron ら<sup>24)</sup>はヒトにおいて運動による頻脈は抑制されるが、カテコールアミン投与によって生じた頻脈に対する抑制作用はないと報告している。さらにフォスホジエステラーゼ阻害作用およびカルシウム感作用を持つとされる新しい強心薬である AR-L 115 BS<sup>25)-28)</sup>による頻脈がアリジンによって抑制されると報告されている<sup>29)</sup>。しかし Scholtysik<sup>13)</sup>はモルモットにおける実験でアリジンは PGE<sub>2</sub> の陽性変時作用は抑制するが、ノルエピネフリンのそれは抑制しなかったと述べている。この様にいわゆる cardiotonic agent とアリジンとの関係については必ずしも明らかではない。今回の実験においては、カテコールアミンによる陽性変時・変力作用に対してアリジンが選択的に陽性変時作用を抑制することが認められた。カテコールアミン類は $\beta$ 受容体を介しアデニレート・サイクレスの活性を高めて細胞内 cAMP を増加し、この cAMP の作用により心臓作用が発現するとされている<sup>30)</sup>。そこで、細胞内に取り込まれたのち cAMP となって蓄積することにより心臓作用を生ずるとされる DBcAMP<sup>31)32)</sup>ならびにノルエピネフリンの持続注入で右心房筋の心房拍動数・発生張力を増加させた。このときアリジンは発生張力を抑えることなく選択的に心房拍動数を抑制

した。これらの結果は、cAMP 上昇による心拍数および収縮力増強が生じた状況においてもアリニジンがその specific bradycardic agent としての作用を持つことを示唆している。これは冠動脈疾患およびそれに伴う心不全の患者においてはしばしば交感神経系の緊張により頻脈を生じ状態を悪化させることがあるが、その様な状況においてアリニジンが有用である可能性を示唆している。

アリニジンは体内において代謝され僅かな量のクロニジンを生ずることが報告されている<sup>33)34)</sup>。Chiba ら<sup>35)</sup>は摘出イヌ右心房筋標本において、クロニジンが交感神経刺激およびノルエピネフリンによる陽性変時・変力作用とともに僅かに抑制することを報告した。今回の実験でアリニジンはカテコールアミンによる作用のうち、陽性変時作用のみを選択的に抑制したことよりクロニジンとはその作用が異なることが示唆された。

Hageman ら<sup>14)</sup>は生体位の麻酔イヌ心臓においてアリニジンが副交感神経刺激による陰性変時作用を抑制するが、ACh の洞結節動脈への投与による反応に対し影響を与えなかったため、アリニジンが受容体レベルではなく、副交感神経終末からの ACh 放出をシナプス前において抑制する作用を持つ可能性を示唆した。最近 Opthof ら<sup>15)</sup>はウサギの心房筋標本において、ACh による陰性変時作用のみならずアドレナリンによる陽性変時作用がアリニジンによってともに抑制され、さらにそれらによるペースメーカー・シフトも抑えられることを報告した。しかし彼らはそれがどの様なメカニズムによって生ずるのかについては言及していない。今回著者はアリニジンが副交感神経刺激による反応のみならず、コリン作動性物質である CCh および ACh による陰性変時・変力作用を用量依存的にそれぞれほぼ等しく抑制するという結果を得た。すなわち、今回用いた用量のアリニジンは、外因性に投与した ACh による心臓反応と、副交感神経終末から放出された ACh による反応とをともに等しく抑制することから、post-junctional のムスカリン受容体における抑制作用と考えざるを得ない。

ACh とアデノシンはカリウム電流を増加させ陰性変時・変力作用を生じ、またカルシウム電流における  $\beta$  作動薬の効果に対し拮抗することが知られている<sup>36)37)</sup>。Endoh ら<sup>38)39)</sup>はグアニン・ヌクレオチド調節蛋白 (Gi/o) の活性を阻害するとされる islet activating protein である pertussis toxin が、心房組織において ACh とアデノシンの作用とともに抑制する

ことを報告している。最近、Kurachi ら<sup>40)</sup>は電気生理学的な研究によりアデノシンとコリン性ムスカリン受容体が、GTP 結合蛋白を介しカリウム・チャンネルと結合している可能性をモルモット心房細胞において示した。この様に、もしもアリニジンが細胞膜上のムスカリン受容体以後の部位で ACh の作用を抑制するのならば、アデノシンによる陰性変時・変力作用の一部は抑制されると考えられる。しかし、今回の実験において ACh の反応を十分抑制する用量のアリニジンでアデノシンの反応は全く影響を受けなかった。すなわちアリニジンはムスカリン受容体を介する心臓作用に対して、受容体レベルで特異的な抑制作用を持つことが示唆された。

代表的なムスカリン受容体遮断薬であるアトロピンは、副交感神経刺激とコリン作動性物質による陰性変時・変力作用とともにほぼ同程度抑制した。アリニジンの抗ムスカリン様作用は  $ID_{50}$  で比較するとアトロピンの約 1/100 であるが、アリニジンはムスカリン受容体を介して生ずる陰性変力作用に対してよりも、陰性変時作用に対する抑制の方がより強く認められた。このことはアリニジンの抗ムスカリン様作用に加えて、それ以外のメカニズムによる抑制作用の存在を示唆する。

Harron ら<sup>41)</sup>はペントバルビタールに加えハロセンで麻酔したイヌにおいて、副交感神経刺激による徐脈に対して 0.5 および 1mg/kg のアリニジン静注が影響を与えないと報告している。しかし今回 1mg/kg のアリニジン静注によりペントバルビタール麻酔犬の心拍数とその血液にて灌流されている右心房筋の心房拍動数の減少が認められた際に、標本における副交感神経刺激とコリン作動性物質による陰性変時・変力作用の抑制もまた認められた。一般にイヌにおけるアリニジンの心血管作用は 0.31~10mg/kg の用量で研究されている<sup>3)42)43)</sup>、今回の結果より、イヌにおいて十分な徐脈を生ずる用量のアリニジンが抗ムスカリン様作用も同時に生ずることが示唆された。Kobinger ら<sup>2)</sup>はアリニジンの徐脈作用がペントバルビタール麻酔犬においてよりも、覚醒犬における方がより小さいと報告している。この差異はアリニジンの持つ抗ムスカリン様作用により一部説明できるであろう。すなわち、ペントバルビタールは強い抗ムスカリン様作用を持つことが知られている<sup>44)45)</sup>、そのため相対的に交感神経系が優位となり心拍数の上昇を生ずる。かかる状態においてアリニジンを与えると、本来持つ

ている直接的な徐脈作用により心拍数の減少を生ずるが、覚醒犬においては徐脈と同時に、自身の持つ抗ムスカリン様作用によりその心拍数の減少に拮抗するため徐脈作用が小さくなることが考えられる。

## V 結 語

Specific bradycardic agent であるアリジンの心臓血管作用およびその薬理学的特性について検討した結果と、これまでの報告により以下の結論を得た。

1 アリジンは洞結節に対し選択的および直接的な徐脈作用を持ち、心収縮力に対する抑制作用は比較的に弱い。

2 アリジンは細胞内 cAMP の増加による陽性

変時作用を選択的に抑制する。

3 アリジンは徐脈を生ずる用量で抗ムスカリン様作用を持つため、心血管系に対してその影響を考慮する必要がある。

本論文の要旨は、第74回日本薬理学会関東部会(1986年6月, 神奈川), 第60回日本薬理学会 総会 (1987年4月, 千葉), 第10回世界薬理学会 (1987年8月, シドニー) において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただきました千葉茂俊教授ならびに古川安之講師を始めとする薬理学教室諸兄に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- 1) Kobinger, W., Lillie, C. and Pichler, L. : N-allyl-derivative of clonidine, a substance with specific bradycardic action at a cardiac site. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 306 : 255-262, 1979
- 2) Kobinger, W., Lillie, C. and Pichler, L. : Cardiovascular actions of N-allyl-clonidine (St 567), a substance with specific bradycardic action. *Eur J Pharmacol*, 58 : 141-150, 1979
- 3) Traunecker, W. and Walland, A. : Haemodynamic and electrophysiological actions of alinidine in the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 244 : 58-72, 1980
- 4) Kobinger, W. and Lillie, C. : AQ-A 39 (5, 6-dimethoxy-2-[3 [[ $\alpha$ -(3, 4-dimethoxy)-phenylethyl] methylamino] propyl] phthalidine), a specific bradycardic agent with direct action on the heart. *Eur J Pharmacol*, 72 : 153-164, 1981
- 5) Dammgren, J. and Kadatz, R.D. : Cardiovascular actions of 5, 6-dimethoxy-2-[3 [[ $\alpha$ -(3, 4-dimethoxy)-phenylethyl] methylamino] propyl] phthalidine (AQ-A 39), a specific bradycardic agent. *Arzneimittelforsch*, 31 : 666-670, 1981
- 6) Lillie, C. and Kobinger, W. : Actions of alinidine and AQ-A 39 on rate and contractility of guinea-pig atria during  $\beta$ -adrenoceptor stimulation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 5 : 1048-1051, 1983
- 7) Millar, J.S. and Vaughan Williams, E.M. : Pacemaker selectivity : influence on rabbit atria of ionic environment and of alinidine, a possible anion antagonist. *Cardiovasc Res*, 15 : 335-350, 1981
- 8) Tritthart, H.A., Windisch, H. and Heuberger, S. : The effect of bradycardia-inducing compound alinidine on action potential and tension development in cardiac fibers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 316 : 172-177, 1981
- 9) Bouman, L.N., Duivenvoorden, J.J., Opthof, T. and Treijtel, B.W. : Electrophysiological effects of alinidine on nodal and atrial fibers in the guinea-pig heart. *J Pharmacol Exp Ther*, 229 : 551-556, 1984
- 10) Trautwein, W., Pelzer, D., McDonald, T.F. and Osterrieder, W. : AQA 39, a new bradycardic agent which blocks myocardial calcium (Ca) channel in a frequency- and voltage-dependent manner. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 317 : 228-232, 1981
- 11) Chiba, S., Kimura, T. and Hashimoto, K. : Muscarinic suppression of the nicotinic action of acetylcholine in the isolated, blood-perfused atrium of the dog. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 289 : 315-325, 1975

- 12) Chiba, S., Yabuuchi, Y. and Hashimoto, K. : Comparison of the effects of norepinephrine and acetylcholine between intraarterial and extravascular administration to the isolated, blood-perfused canine atrium. *Jpn J Pharmacol*, 25 : 433-439, 1975
- 13) Scholtysik, G. : Inhibition of positive chronotropic effects of PGE<sub>2</sub> by alinidine. *Eur J Pharmacol*, 78 : 137-139, 1982
- 14) Hageman, G.R., Neely, B.H., Urthaler, F. and James, T.N. : Negative chronotropic and parasympatholytic effects of alinidine on canine sinus node and AV junction. *Am J Physiol*, 248 (Heart Circ Physiol, 17) : H324-H330, 1985
- 15) Opthof, T., Duivenvoorden, J. J., Vanginneken, A. C. G., Jongasma, H. J. and Bouman, L. N. : Electrophysiological effects of alinidine (St 567) on sinoatrial node fibers on the rabbit heart. *Cardiovasc Res*, 20 : 727-739, 1986
- 16) Chiba, S. : Differences in chronotropic and inotropic responses of canine atrial muscle and SA node pacemaker activity to adenosine and ACh. *Jpn Heart J*, 17 : 73-79, 1976
- 17) Chiba, S. : Effects of verapamil on the blood-perfused, isolated atrium preparation of the dog heart. *Jpn Heart J*, 16 : 709-718, 1975
- 18) Chiba, S., Kobayashi, M. and Furukawa, Y. : Effects of disopyramide on SA nodal pacemaker activity and contractility in the isolated blood-perfused atrium of the dog. *Eur J Pharmacol*, 57 : 13-19, 1979
- 19) Millar, J.S. and Vaughan Williams, E.M. : Anion antagonism : a fifth class of antiarrhythmic action? *Lancet*, 1 : 1291-1292, 1981
- 20) Schamhardt, H.C., Verdouw, P.D. and Saxena, P.R. : Improvement of perfusion and function of ischemic porcine myocardium after reduction of heart rate by alinidine. *J Cardiovasc pharmacol*, 3 : 728-738, 1981
- 21) Verdouw, P.D., Saxena, P.R., Van Der Hoek, T.M. and Rutteman, A.M. : The effect of alinidine, an N-allyl-derivative of clonidine, on regional myocardial perfusion and performance in the pig with or without atrial pacing. *Eur J Pharmacol*, 64 : 209-220, 1980
- 22) Osterrieder, W., Pelzer, D., Yang, Q-F. and Trautwein, W. : The electrophysiological basis of the bradycardic action of AQA 39 on the sinoatrial node. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 317 : 233-237, 1981
- 23) Urthaler, F. and Walker, A.A. : Indirect stimulatory action of the calcium channel blocker AQ-A 39. *J Pharmacol Exp Ther*, 230 : 336-340, 1984
- 24) Harron, D.W.G., Jady, K., Riddell, J.D. and Shanks, R.G. : Effects of alinidine, a novel bradycardic agent, on heart rate and blood pressure in man. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4 : 213-220, 1982
- 25) Diederer, W. and Kadatz, R. : Effects of AR-L 115 BS, a new cardiotonic compound, on cardiac contractility, heart rate and blood-pressure in anesthetized and conscious animals. *Arzneimittelforsch/Drug Res*, 31 : 146-150, 1981
- 26) Endoh, M., Yanagisawa, T., Morita, T. and Taira, N. : Differential effects of sulmazole (AR-L 115 BS) on contractile force and cyclic AMP levels in canine ventricular muscle : Comparison with MDL 17,043. *J Pharmacol Exp Ther*, 234 : 267-273, 1985
- 27) Herzig, J.W., Feile, K. and Rüegg, J.C. : Activating effects of AR-L 115 BS on the Ca<sup>2+</sup> sensitive force, stiffness and unloaded shortening velocity (V<sub>max</sub>) in isolated contractile structures from mammalian heart muscle. *Arzneimittelforsch/Drug Res*, 31 : 188-191, 1981
- 28) Rüegg, J.C. : Effects of new inotropic agents on Ca sensitivity of contractile proteins. *Circulation*, [Suppl III] 73 : III 78-III 84, 1986
- 29) Verdouw, P.D., Hartog, J.M. and Rutteman, A.M. : Systemic and regional myocardial responses to AR-L 115 BS, a positive inotropic imidazo-pyridine, in the absence or in the presence of the bradycardic action of alinidine. *Basic Res Cardiol*, 76 : 328-343, 1981

- 30) Murad, F., Chi, Y.-M., Rall, T.W. and Sutherland, E.W. : Adenyl cyclase III, The effect of catecholamines and choline esters on the formation of adenosine 3', 5'-phosphate by preparations from cardiac muscle and liver. *J Biol Chem*, 237 : 1233-1238, 1962
- 31) Skelton, C.L., Levey, G.S. and Epstein, S.E. : Positive inotropic effects of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate. *Circ Res*, 26 : 35-43, 1970
- 32) Drummond, G.I., Hemmings, S. and Warneboldt, R.B. : Uptake and catabolism of N<sup>6</sup>, 2'-O-Dibutyryl cyclic AMP by the perfused heart. *Life Sci*, 15 : 319-328, 1974
- 33) Harron, D.W.G., Arndts, D., Finch, M. and Shanks, R.G. : An assessment of the contribution of clonidine metabolized from alinidine to the cardiovascular effects of alinidine. *Br J Clin Pharmacol*, 16 : 451-455, 1983
- 34) Harron, D.W.G., Arndts, D. and Snanks, R.G. : Alinidine Pharmacokinetics following acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol*, 13 : 821-827, 1982
- 35) Chiba, S., Furukawa, Y. and Kobayashi, M. : Cardiac effects of clonidine on isolated dog atria. *Tohoku J Exp Med*, 133 : 461-465, 1981
- 36) Isenberg, G. and Belardinelli, L. : Ionic basis for the antagonism between adenosine and isoproterenol on isolated mammalian ventricular myocytes. *Circ Res*, 55 : 309-325, 1984
- 37) Breitwieser, G.E. and Szabo, G. : Uncoupling of cardiac muscarinic and  $\beta$ -adrenergic receptors from ion channels by a guanine nucleotide analogue. *Nature*, 317 : 538-540, 1985
- 38) Endoh, M., Maruyama, M. and Taira, N. : Modification by islet-activating protein of direct and indirect inhibitory actions of adenosine on rat atrial contraction in relation to cyclic nucleotide metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol*, 5 : 131-142, 1983
- 39) Endoh, M., Maruyama, M. and Iijima, T. : Attenuation of muscarinic cholinergic inhibition by islet-activating protein in the heart. *Am J Physiol*, 249 (Heart Circ Physiol, 18) : H309-H320, 1985
- 40) Kurachi, Y., Nakajima, T. and Sugimoto, T. : On the mechanism of activation of muscarinic K<sup>+</sup> channels by adenosine in isolated atrial cells : involvement of GTP-binding proteins. *Pflügers Arch*, 407 : 264-274, 1986
- 41) Harron, D.W.G., Allen, J.D., Wilson, R. and Shanks, R.G. : Effects of alinidine on experimental cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4 : 221-225, 1982
- 42) Krümpf, G., Mayer, N., Schneider, W. and Raberger, G. : Effects of alinidine on exercise-induced regional contractile dysfunction in dogs. *Eur J Pharmacol*, 130 : 37-46, 1986
- 43) Siegel, P.K.S., Weiger, H.C. and Sweet, C.S. : Comparison of cardiovascular responses to the bradycardic drugs, alinidine, AQ-A 39, and mixidine, in the anesthetized dog. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6 : 565-574, 1984
- 44) Lindmer, R., Löffelholz, K. and Weide, W. : Inhibition by pentobarbital of the acetylcholine release from the postganglionic parasympathetic neuron of the heart. *J Pharmacol Exp Ther*, 210 : 166-173, 1979
- 45) Murthy, V.S., Zagar, M.E., Vollmer, R.R. and Schmidt, D.H. : Pentobarbital-induced changes in vagal tone and reflex vagal activity in rabbits. *Eur J Pharmacol*, 84 : 42-50, 1982

(62. 5. 20 受稿)