

# Hydralazine の心臓循環系に対する作用と その薬理学的分析

三 枝 公 昭

信州大学医学部薬理学教室

(主任: 千葉茂俊教授)

## Pharmacological Analyses of Effects of Hydralazine on the Cardiovascular System in Dogs

Kimiaki SAEGUSA

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Shigetoshi CHIBA)

Cardiovascular effects of hydralazine were evaluated in intact dogs and isolated, cross-circulated canine atria. When hydralazine was injected into the sinus node artery, negative chronotropic and double-peaked positive inotropic responses were induced in a dose-related manner. The negative chronotropic and first-peak positive inotropic effects were not affected by atropine and propranolol, respectively. The second-peak positive inotropic effect was inhibited by propranolol or reserpine but not suppressed by imipramine or tetrodotoxin. When hydralazine was administered intravenously to the donor dog, an initial increase followed by a decrease in blood pressure and an increase in heart rate were observed. Hydralazine-induced tachycardia preceded the fall in arterial pressure. A large amount of hydralazine occasionally caused an immediate and transient bradycardia followed by a long-lasting tachycardia. In the isolated atrium perfused with donor's blood, an increase in contractile force was induced but was not so prominent. The positive effect was suppressed by reserpine.

From these results, it is concluded that (1) hydralazine has direct cardiac depressant and catecholamine releasing properties, (2) hydralazine-induced catecholamine release in the isolated heart is not mediated by a tyramine-like action or via nerve excitation, and (3) catecholamine release evoked by intravenous hydralazine may be mainly due to reflex sympathetic activation. *Shinshu Med. J.*, 34: 235-252, 1986

(Received for publication January 24, 1986)

**Key words:** hydralazine, hypotensive action, chronotropism, inotropism, isolated blood-perfused atrial preparation

ヒドララジン, 降圧作用, 変時作用, 変力作用, 摘出血液灌流心房標本

### I はじめに

合成フタラジン誘導体の降圧剤 hydralazine (Fig. 1 左) が, 心拍数の増加および心拍出量の増大をおこすことはよく知られている<sup>1)-3)</sup>。これらの副作用は,

一般的には血圧下降に伴う反射によるものと考えられている<sup>1)-3)</sup>。しかし圧受容器反射により高められた交感神経系の活動だけでは, hydralazine の心機能亢進効果を説明することはできない。なぜならば hydralazine による心機能の亢進は, 血圧下降以前にも認

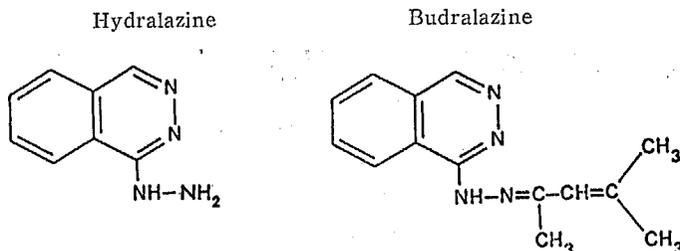


Fig. 1 Chemical structures of hydralazine (1-hydrazinophthalazine) and budralazine (1-[2-(1,3-dimethyl-2-butenylidene)-hydrazino]-phthalazine).

められることが多いからである<sup>4)-9)</sup>。この所見に加えて、摘出心筋に対し陽性変力作用を示した<sup>10)</sup> という報告もあり、心臓に対する直接作用の有無に関してはいまだ定説をみるに至っていない。また心機能に対する hydralazine の作用機序も、十分には解明されていない。

一方 budralazine (Fig.1 右) も合成フタラジン誘導体の降圧剤であるが、心刺激作用は hydralazine よりも弱い<sup>11)-14)</sup> という報告がある。

そこで著者は、Chiba らの開発した摘出イヌ右心房血液灌流標本<sup>15)16)</sup> を用い、hydralazine の心機能に対する直接および間接作用を、摘出右心房標本の洞結節動脈あるいは供血犬の外頸静脈への薬剤投与により観察し、その作用機序を薬理的に分析した。また同じ誘導体である budralazine の作用との比較検討を行い、心臓循環系に対する作用機序に関して考察を加えた。

## II 実験方法

体重 9 kg から 17 kg の雑種成犬 59 頭を sodium pentobarbital (30mg/kg) で静脈内麻酔後、sodium heparin (200 USP units/kg) を投与し、右第 4 肋間開胸により右心房筋を摘出した。摘出した右心房筋は、4-10°C の Tyrode 液で冷しながら、右冠状動脈にポリエチレンカニューレを挿入し絹糸で固定した後、洞結節動脈以外の分枝を結紮した。摘出右心房標本の心外膜側に双極性白金電極を縫着し、心室側 2 カ所をスチール製の棒に固定してから血液槽内に入れた。血液槽は heating bath circulator (Haake FJ) により 37°C の一定温に保った。右心房標本の上部に絹糸を結び、約 2 g の負荷を加え張力トランスデューサー (日本光電 AP620 G) に連結した。摘出標本の灌流は、蠕動型ポンプ (Harvard Apparatus Model 1210)

の駆動により、供血犬の総頸動脈からの heparin 化新鮮血液を、カニューレを挿入した右冠状動脈へ導くことにより行った。灌流圧は回路の途中に Starling の空気抵抗を置き 100 mmHg の定圧に保った。心房拍動数は cardiometer (日本光電 AT600 G) を使用して、双極性白金電極から記録されるエレクトログラムより測定した。心房筋収縮力は張力トランスデューサーを用い、等尺性収縮張力として測定した。

供血犬には体重 10 kg から 25 kg の雑種成犬 59 頭を用いた。Sodium pentobarbital (30mg/kg) 静注により麻酔し、気管カニューレ挿入後、陽圧人工呼吸器 (Harvard Apparatus Model 607) を用い、room air による呼吸管理を行った。心拍数は cardiometer (日本光電 AT600 G) を使用して、心電図第 II 誘導の R 波より測定した。血圧は右大腿動脈に挿入したカニューレを圧トランスデューサー (日本光電 RT-2) に接続し測定した。摘出右心房標本の心房拍動数・心房筋収縮力ならびに供血犬の心拍数・大腿動脈血圧の記録には熱書式記録計 (日本光電 WT685 G) を用いた。血液凝固の防止は、sodium heparin を灌流開始前に 500 USP units/kg、さらに 1 時間ごとに 200 USP units/kg 静脈内投与することにより行った。標本を灌流した血液および Starling の空気抵抗を通り抜けた血液は、静脈槽を経て供血犬の外頸静脈に還された。Fig. 2 に実験回路および摘出右心房標本の模式図を示した。今回の実験では、洞結節への血流量は 3-8 ml/min、摘出標本の湿重量は 7-16 g であった。

Reserpine 処置は、実験開始 48 時間前に 0.1 mg/kg、24 時間前に 0.2 mg/kg を心臓摘出犬 (5 頭) と供血犬 (5 頭) の双方に腹腔内注射することにより行った。

本実験に使用した薬剤は、hydralazine hydrochloride (第一製薬)、budralazine hydrochloride (第

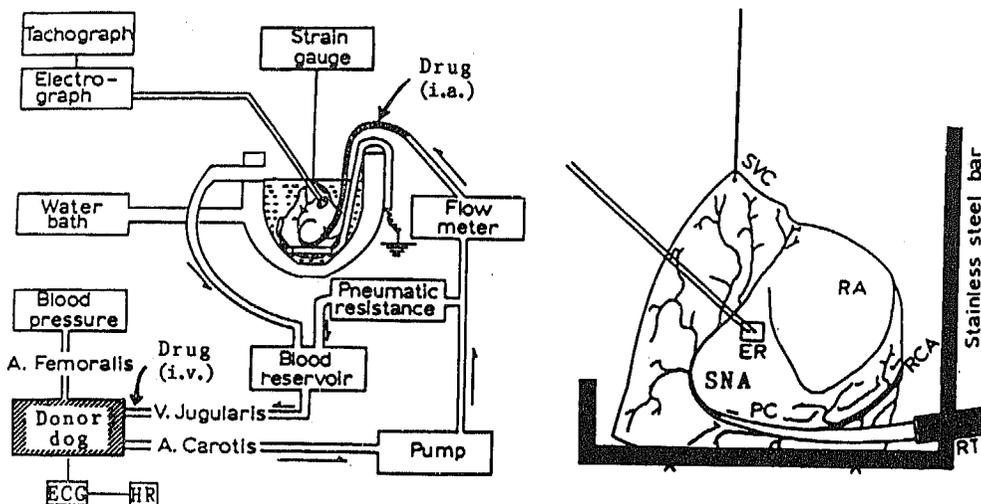


Fig. 2 Experimental set-up showing isolated preparation, perfusion system from donor dog and various recordings (left panel) and schematic presentation of isolated, blood-perfused atrial preparation (right panel). Abbreviations, ECG : electrocardiogram, HR : heart rate, RA : right auricle, SVC : superior vena cava, SNA : sinus node artery, RCA : right coronary artery, ER : electrode for recording, PC : polyethylene cannula, RT : rubber tube.

一製薬), d, 1-propranolol hydrochloride (住友化学), d, 1-norepinephrine hydrochloride (三共), imipramine hydrochloride (藤沢), tyramine hydrochloride (和光), tetrodotoxin (三共), nicotine (山之内), reserpine (Ciba-Geigy), atropine sulphate (武田) ならびに acetylcholine chloride (第一製薬) である。

Budralazine は, 0.9%の生理食塩水45%, methanol 50%, および polyethylene caster oil 誘導体の CO-40TX (Nikkol) 5%を含んだ液に溶かして使用した。その他の薬剤は0.9%の生理食塩水で希釈して用いた。

洞結節動脈への薬剤投与は, 圧変化による影響を除外するため, 薬液量を0.01-0.1ml, 薬液注入時間を4-10秒間に設定して行った。

統計学的検定は, paired *t*-test あるいは unpaired *t*-test により行い,  $p < 0.05$  を有意とした。

### III 結 果

#### A 摘出右心房標本の洞結節動脈に投与した hydralazine の効果

1 心房拍動数ならびに心房筋収縮力におよぼす hydralazine の効果

Hydralazine (0.1-1mg) 動注により, 陰性変時反応および二峰性の陽性変力反応が生じた。Fig. 3 にその1例を示した。この例では明らかとはいえないが, 陰性変時反応に続いてわずかな陽性変時反応が認められる例もあった。

以下の図においては, 陰性変時反応および最初の陽性変力反応を hydralazine 1, わずかな陽性変時反応および2番めの陽性変力反応を hydralazine 2 として示してある。Hydralazine の用量—反応曲線を6例についてまとめたものが Fig. 4 である。Fig. 4 では hydralazine による陰性変時反応および二峰性の陽性変力反応が, 用量依存的に生じたことが示されている。なお薬理学的分析には, 明らかな陰性変時・陽性変力反応を示す量 (1mg) を使用した。

#### 2 Hydralazine の作用に対する propranolol の影響

Hydralazine 1 の陽性変力作用は, 交感神経  $\beta$  受容体遮断剤 propranolol  $3\mu\text{g}$  処置により影響されなかった。これに対して, hydralazine 2 の陽性変力作用および norepinephrine  $0.03\mu\text{g}$  の陽性変時・変力作用は, propranolol 処置により抑制された。その1例を Fig. 5 に示した。この例に示されるように, hydralazine 1 の陰性変時作用の持続時間は, prop-

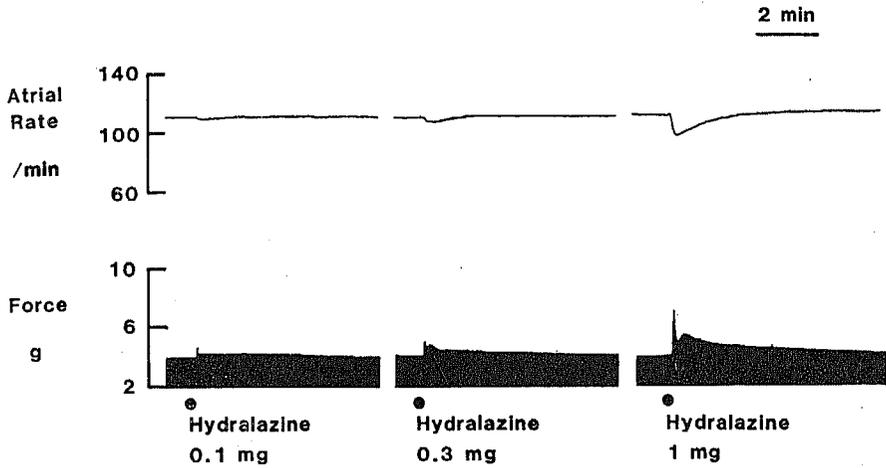


Fig. 3 Changes in atrial rate and contractile force produced by hydralazine injected into the sinus node artery in an isolated, blood-perfused atrium. In regard to the following figures, the initial negative chronotropic and first-peak positive inotropic responses to hydralazine are defined as hydralazine 1, and the small positive chronotropic and second-peak positive inotropic responses as hydralazine 2.

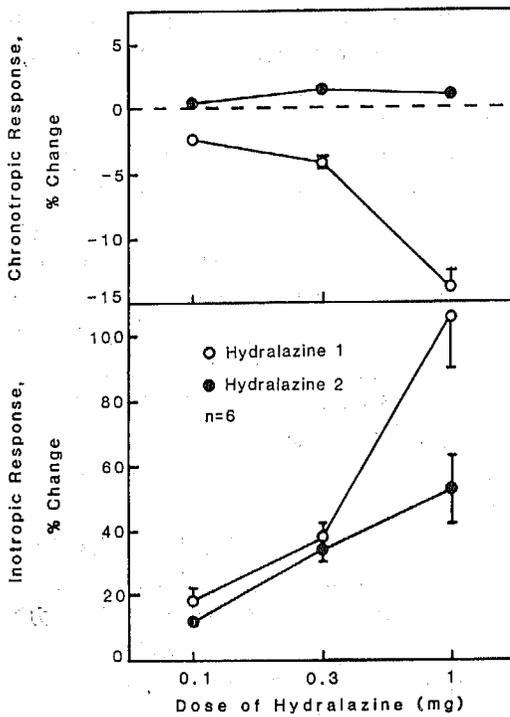


Fig. 4 Dose-response curves for percentage changes in the maximum negative or positive chronotropic (upper panel) and positive inotropic (lower panel) responses to hydralazine. Points represent means and vertical lines show standard errors of means (SEM). Basal levels of atrial rate and contractile force for the six perfused atria were  $105.8 \pm 5.4$  (mean  $\pm$  SEM) beats/min and  $2.1 \pm 0.1$  g, respectively. See legend to Fig. 3 for explanation of hydralazine 1 and 2.

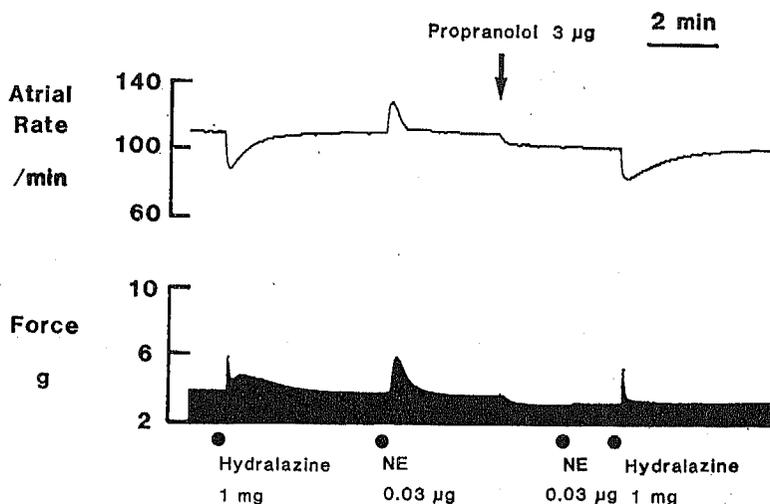


Fig. 5 Effects of propranolol on atrial rate and contractile force responses to hydralazine and norepinephrine (NE) in an isolated, blood-perfused atrium. One milligram of hydralazine, 0.03 μg NE, and 3 μg propranolol were injected into the sinus node artery.

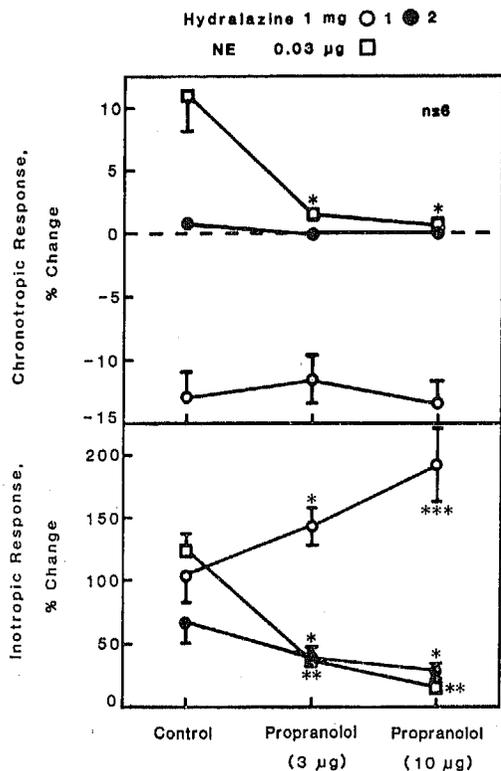


Fig. 6 Effects of propranolol on percentage changes in chronotropic and inotropic responses to hydralazine and NE in six isolated, blood-perfused atria. Points represent means and vertical lines show SEM. Comparisons are with control values (paired *t*-test): \**p*<0.05, \*\**p*<0.005, \*\*\**p*<0.001. Basal levels of atrial rate and contractile force for the six isolated atria were 108.3±3.8 (mean±SEM) beats/min and 2.3±0.3 g, respectively. See legend to Fig. 3 for explanation of hydralazine 1 and 2.

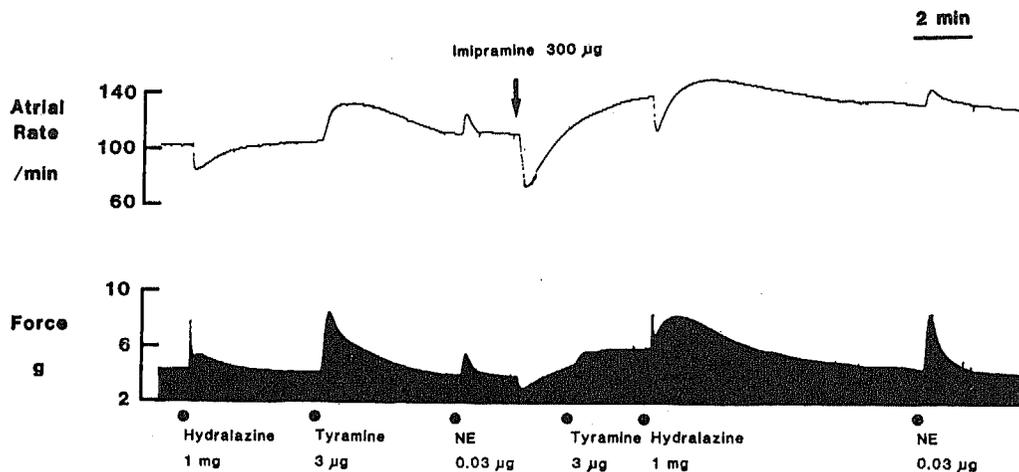


Fig. 7 Effects of imipramine on atrial rate and contractile force responses to hydralazine, tyramine and NE in an isolated, blood-perfused atrium. One milligram of hydralazine, 3µg tyramine, 0.03 µg NE, and 300 µg imipramine were injected into the sinus node artery.

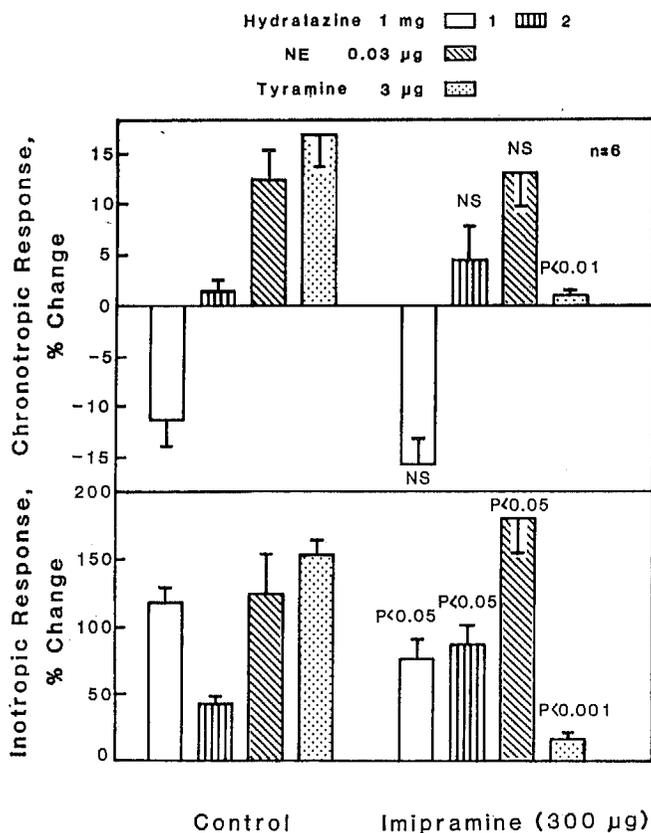


Fig. 8 Effects of imipramine on percentage changes in chronotropic and inotropic responses to hydralazine, NE and tyramine in six isolated, blood-perfused atria. Vertical lines show SEM. Comparisons are with control values (paired *t*-test): NS indicates no statistical significance ( $p > 0.05$ ). Basal levels of atrial rate and contractile force for the six isolated atria were  $102.3 \pm 5.8$  (mean  $\pm$  SEM) beats/min and  $2.3 \pm 0.2$  g, respectively. See legend to Fig. 3 for explanation of hydralazine 1 and 2.

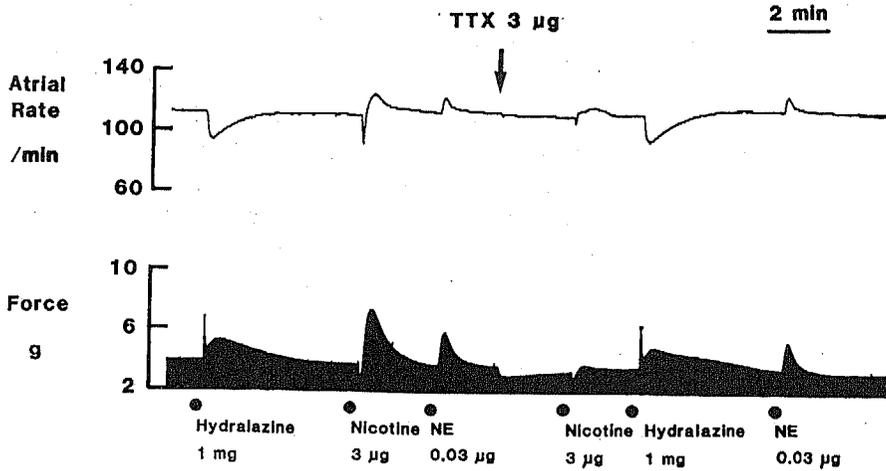


Fig. 9 Effects of tetrodotoxin (TTX) on atrial rate and contractile force responses to hydralazine, nicotine and NE in an isolated, blood-perfused atrium. One milligram of hydralazine, 3  $\mu$ g nicotine, 0.03  $\mu$ g NE, and 3  $\mu$ g TTX were injected into the sinus node artery.

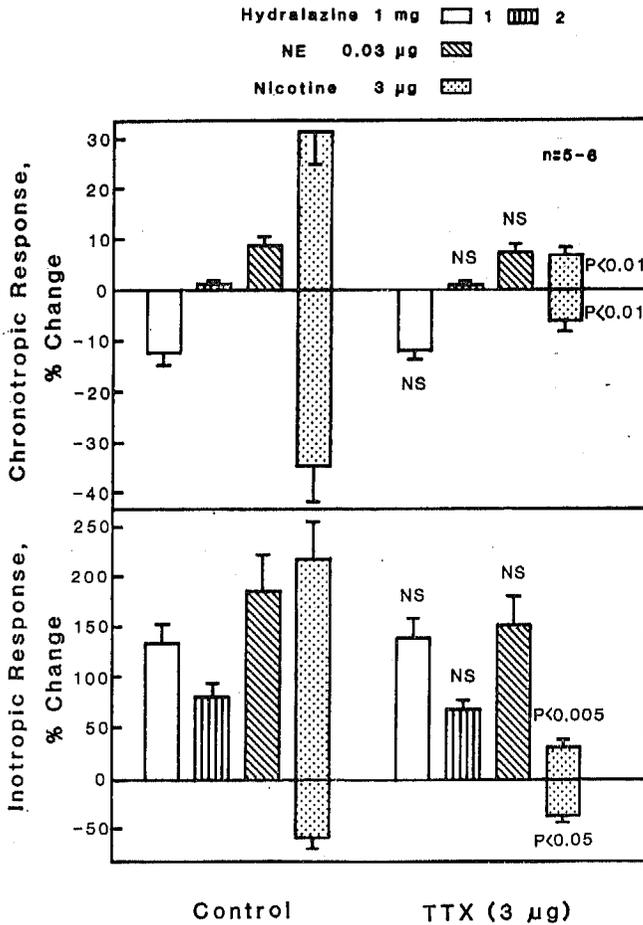


Fig. 10 Effects of TTX on percentage changes in chronotropic and inotropic responses to hydralazine, NE and nicotine in five or six isolated, blood-perfused atria. Vertical lines show SEM. Comparisons are with control values (paired *t*-test): NS as defined in Fig. 8 legend. Basal levels of atrial rate and contractile force for the six isolated atria were  $103.5 \pm 6.1$  (mean  $\pm$  SEM) beats/min and  $2.4 \pm 0.3$ g, respectively. See legend to Fig. 3 for explanation of hydralazine 1 and 2.

ranolol 処置により延長した。Fig. 6 は propranolol の影響を 6 例についてまとめたものである。Hydralazine 2 の陽性変力作用および norepinephrine の作用は、3 $\mu$ g あるいは 10 $\mu$ g の propranolol 処置により有意に抑制された。Hydralazine 1 の陽性変力作用は、絶対値では propranolol の処置前と処置後の値にほとんど変化はなかったが、basal contraction が propranolol の直接作用により減少したため、百分率変化としては有意な増加として示されている (Fig. 5 参照)。

### 3 Hydralazine の作用に対する imipramine の影響

Hydralazine 1 の陽性変力作用は交感神経終末への norepinephrine 取り込み阻害剤 imipramine 300 $\mu$ g 処置により影響されなかった。これに対して、hydralazine 2 および norepinephrine 0.03  $\mu$ g の陽性変力作用は、imipramine 処置により増強された。一方 tyramine 3 $\mu$ g の陽性変時・変力作用は imipramine により抑制された。その典型的な 1 例を Fig. 7 に示した。この例に示されるように imipramine 処置後には、hydralazine 2 の明らかな陽性変時作用が観察された。Fig. 8 は imipramine の影響を 6 例についてまとめたものである。Hydralazine 2 および norepinephrine の陽性変力作用は、imipramine 処置により有意に増強された。Hydralazine 2 および norepinephrine の陽性変時作用も、有意ではないが増強される傾向を示した。これに対し tyramine の作用は、imipramine により有意に抑制された。Hydralazine 1 の陽性変力作用は、絶対値では imipramine の処置前と処置後の値にほとんど変化はなかったが、basal contraction が imipramine により増加したため、百分率変化としては有意な減少として示されている (Fig. 7 参照)。

### 4 Hydralazine の作用に対する tetrodotoxin の影響

Nicotine 3 $\mu$ g の陰性および陽性の変時・変力作用は、神経興奮伝達阻害剤 tetrodotoxin 3 $\mu$ g の前処置により抑制された。しかし hydralazine および norepinephrine の作用は、tetrodotoxin 処置により影響されなかった。Fig. 9 はその典型例であり、Fig. 10 は 5-6 例についてまとめたものである。

### 5 Hydralazine の作用に対する reserpine の影響

Reserpine 処置の確認は、tyramine の用量一反

応曲線を対照群 (無処置におけるもの) と比較することにより行った (Fig. 11)。Fig. 11 に示されるように、3 $\mu$ g あるいは 10 $\mu$ g の tyramine の陽性変時・変力作用は、catecholamine の潤滑薬 reserpine 処置により有意に抑制された。一方 hydralazine 2 の陽性変力作用も reserpine 処置により抑制された。Fig. 12 はその典型例であり、Fig. 13 は 4-5 例についてまとめたものである。

### 6 Hydralazine の作用に対する atropine の影響

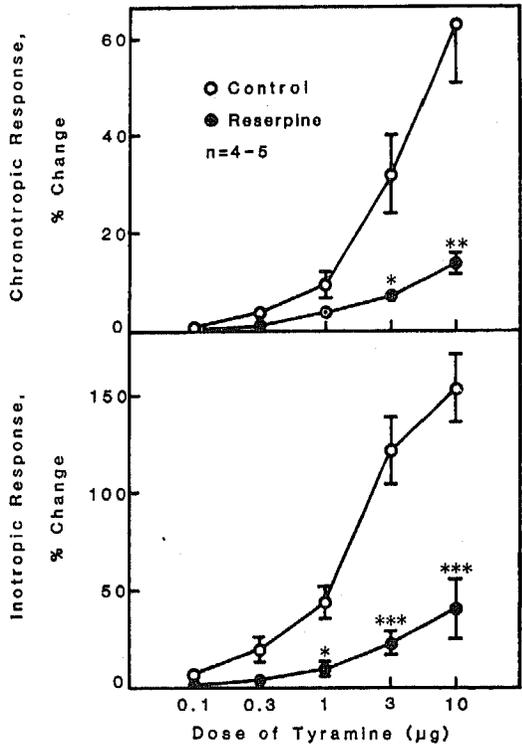


Fig. 11 Dose-response curves for percentage changes in the maximum positive chronotropic (upper panel) and inotropic (lower panel) responses to tyramine in five non-treated or four reserpinized isolated, blood-perfused atria. Points represent means and vertical lines show SEM. Comparisons are with the values of non-treated preparations (unpaired *t*-test): \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.005. Basal levels of atrial rate and contractile force for the five non-treated and four reserpinized isolated atria were 111.8  $\pm$  6.2 (mean  $\pm$  SEM) and 98.8  $\pm$  5.6 beats/min, and 2.1  $\pm$  0.4 and 2.1  $\pm$  0.2 g, respectively.

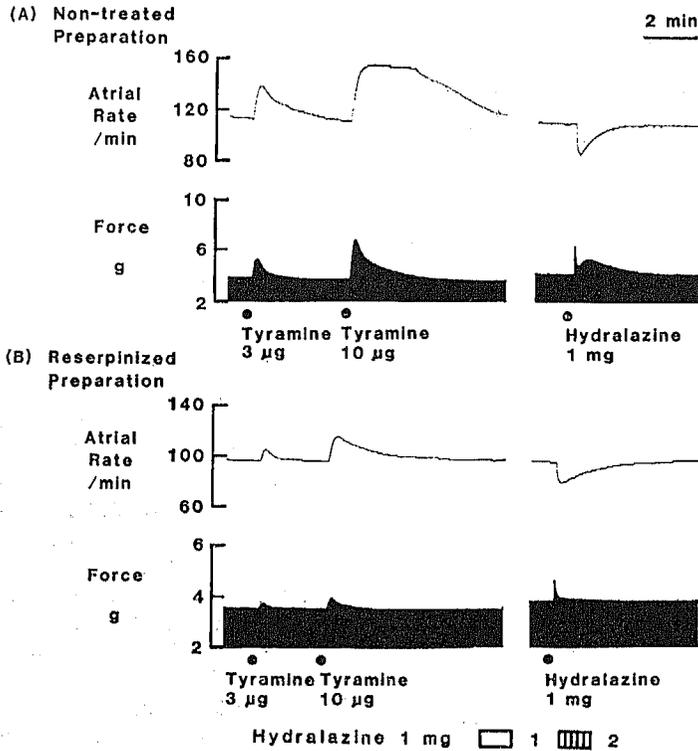


Fig. 12 Cardiac effects of tyramine and hydralazine injected into the sinus node artery of non-treated (upper panel) or reserpinized (lower panel) isolated, blood-perfused atrium.

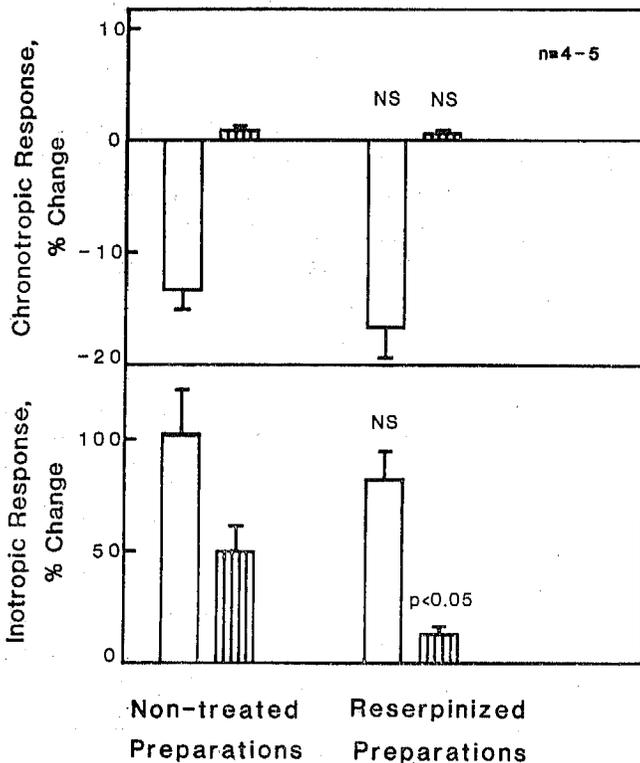


Fig. 13 Percentage changes in chronotropic and inotropic responses to hydralazine in five non-treated and four reserpinized isolated, blood-perfused atria. Vertical lines show SEM. Comparisons are with the values of non-treated preparations (unpaired *t*-test): NS as defined in Fig. 8 legend. Basal levels of atrial rate and contractile force for the five non-treated and four reserpinized isolated atria were 107.4 ± 4.0 (mean ± SEM) and 99.3 ± 6.1 beats/min, and 2.6 ± 0.3 and 2.2 ± 0.3 g, respectively. See legend to Fig. 3 for explanation of hydralazine 1 and 2.

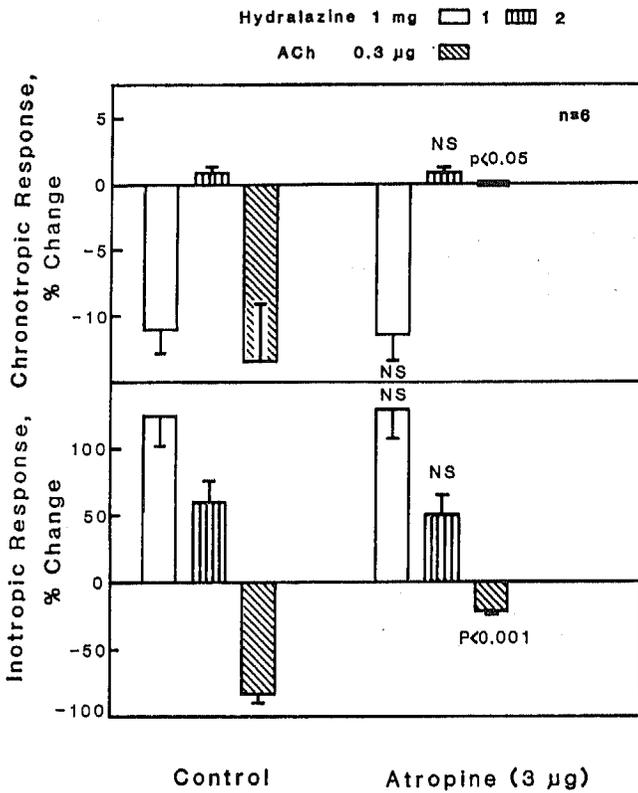


Fig. 14 Effects of atropine on percentage changes in chronotropic and inotropic responses to hydralazine and acetylcholine (ACh) in six isolated, blood-perfused atria. Vertical lines show SEM. Comparisons are with control values (paired *t*-test): NS as defined in Fig. 8 legend. Basal levels of atrial rate and contractile force for the six isolated atria were  $108.5 \pm 3.6$  (mean  $\pm$  SEM) beats/min and  $2.9 \pm 0.4$  g, respectively. See legend to Fig. 3 for explanation of hydralazine 1 and 2.

Acetylcholine 0.3 μg の陰性変時・変力作用は、ムスカリン受容体拮抗薬 atropine 3 μg 処置により有意に抑制された。しかし hydralazine 1 の陰性変時作用は、atropine 処置により影響されなかった。Fig. 14 は 6 例についての実験結果である。

**B 供血犬の外頸静脈に投与した hydralazine の効果**

1 供血犬の心拍数・大腿動脈血圧ならびに摘出右心房標本の心房拍動数・心房筋収縮力におよぼす hydralazine の効果

Hydralazine (0.1-1mg/kg) 静注により、供血犬の大腿動脈血圧は、一過性の上昇続いて下降の二相性の反応を示した。投与してから 5~10 分後には脈圧の増加が生じた。心拍数は血圧下降以前から増加した。1 mg/kg 静注では 6 例中 3 例において、投与直後に徐脈が生じた。摘出標本では、一峰性の陽性変力反応およびわずかな陽性変時反応が観察された。Fig. 15 に hydralazine (1 mg/kg) 静注による反応の 1 例を示した。この例では、投与直後に一過性の徐脈が発現し

ている。摘出標本には供血犬に hydralazine を投与してから 2~3 分後に反応が現れるが、この 2~3 分間は、供血犬から導出される血液が灌流回路を経て標本に達するまでに要する時間である。Hydralazine 静注 6 例の結果は Table 1 に示した。

2 Hydralazine (1 mg/kg i.v.) の作用に対する reserpine の影響

Reserpine 処置の確認は、tyramine (0.1-10 μg) の反応を対照群と比較することにより行った (Fig. 11 参照)。Reserpine 処置を施した供血犬および摘出右心房標本においては、hydralazine (1 mg/kg) 静注による供血犬の血圧上昇、心拍数増加ならびに摘出標本の陽性変力反応は、ほとんど観察されなかった。Fig. 16 に reserpine 処置後の hydralazine (1 mg/kg) 静注による反応の 1 例を示した。この例では観察されなかったが、reserpine 処置を施した供血犬においても、4 例中 1 例に投与直後の一過性の徐脈がみられた。4 例についての実験結果は Table 1 に示した。Hydralazine の血圧降下作用は、reserpine に

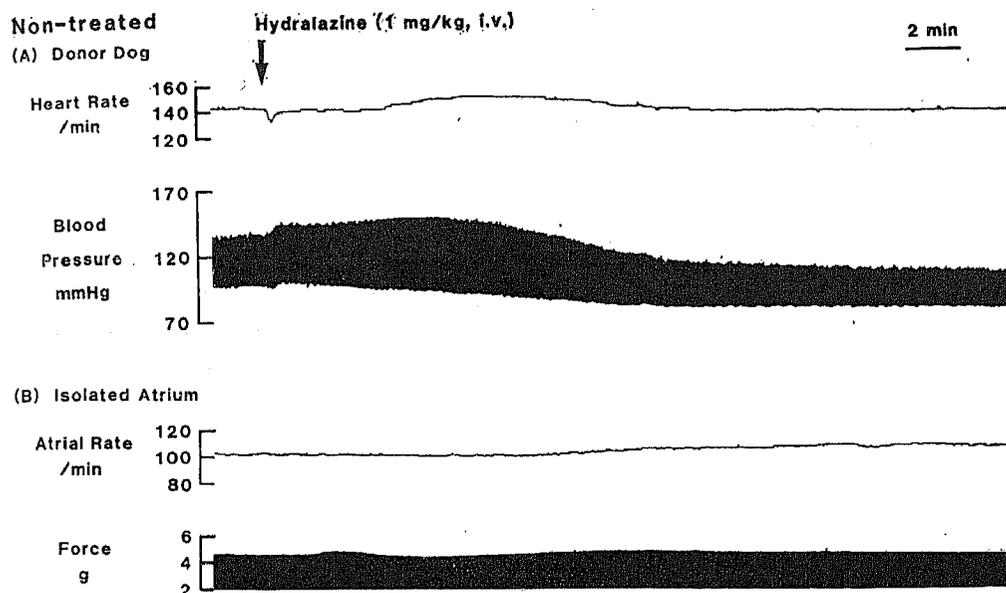


Fig. 15 Effects of hydralazine injected into the jugular vein of non-treated donor dog on heart rate and blood pressure in intact dog (A) and on atrial rate and contractile force in non-treated isolated atrium (B).

Table 1 Effects of hydralazine injected into the jugular vein of six non-treated and four reserpinized donor dogs on mean systemic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) in intact dogs and on contractile force (CF) and atrial rate (AR) in isolated atria.

Dose of hydralazine (mg/kg)	Maximum increase of SBP (%)	Donor dogs		Isolated atria	
		Maximum decrease of SBP (%)	Maximum increase of HR (%)	Maximum increase of CF (%)	Maximum increase of AR (%)
Non-treated dogs					
0.1	3.4±0.6	10.7±2.5	6.0±1.3	7.9±3.3	2.1±0.9
0.3	8.9±1.1	12.7±2.1	9.6±1.3	7.6±1.7	1.3±0.6
1	9.5±1.4	16.7±2.7	9.4±2.2	14.2±4.0	1.0±0.5
Reserpinized dogs					
1	2.2±1.1**	19.3±1.7	1.8±1.0*	2.1±1.2*	0

Values are mean±SEM. Basal values of non-treated dogs: SBP, 104±5 mmHg; HR, 131±4 beats/min; CF, 2.5±0.3 g; and AR, 108±4 beats/min. Basal values of reserpinized dogs: SBP, 78±10 mmHg; HR, 113±4 beats/min; CF, 2.4±0.1 g; and AR, 105±6 beats/min. Comparisons are with the values of non-treated donor dogs and isolated preparations at a dose of 1 mg/kg i.v. to the donor dog (unpaired *t*-test): \**p*<0.05, \*\**p*<0.005.

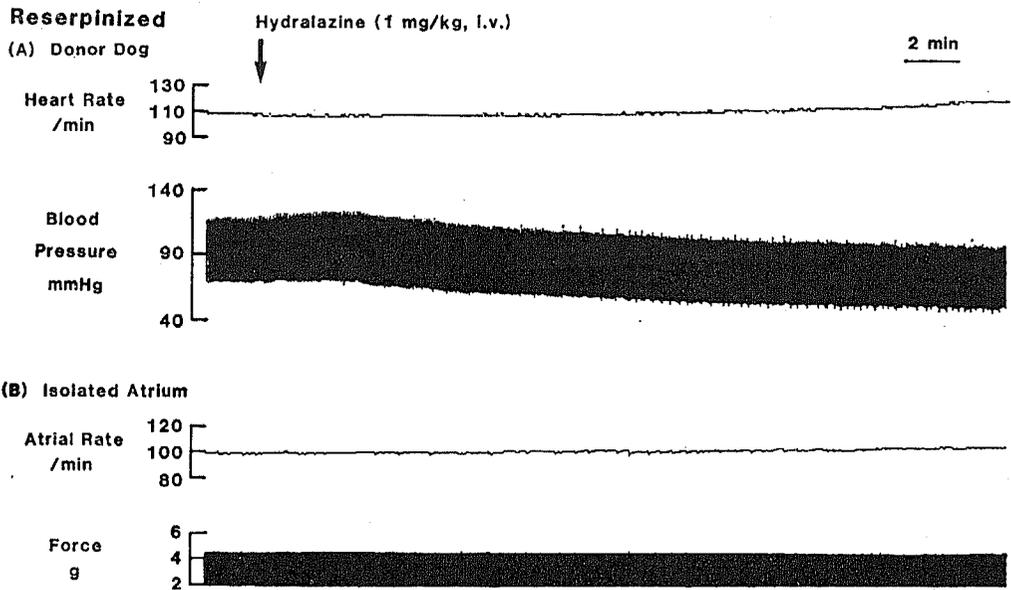


Fig. 16 Effects of hydralazine injected into the jugular vein of reserpinized donor dog on heart rate and blood pressure in intact dog (A) and on atrial rate and contractile force in reserpinized isolated atrium (B).

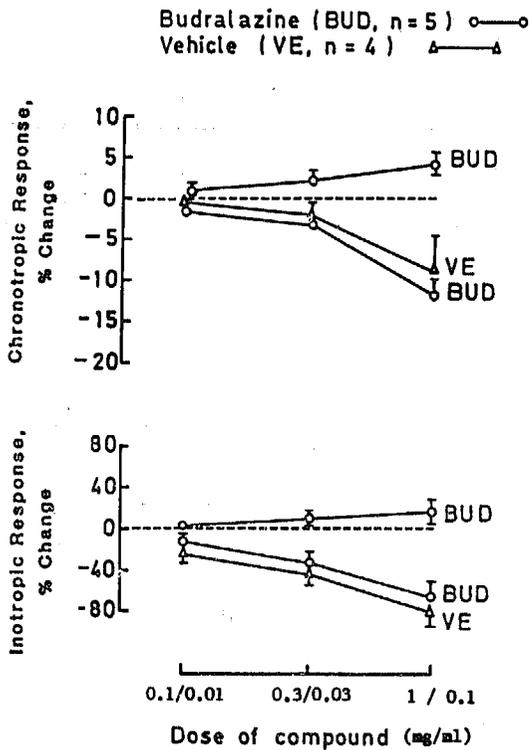


Fig. 17 Summarized data for cardiac effects of increasing doses of budralazine and its vehicle when injected into the sinus node artery of isolated, blood-perfused atria. Vertical lines show SEM. Basal levels of atrial rate and contractile force for the five isolated atria were  $119.0 \pm 6.1$  (mean  $\pm$  SEM) beats/min and  $3.0 \pm 0.3$  g, respectively.

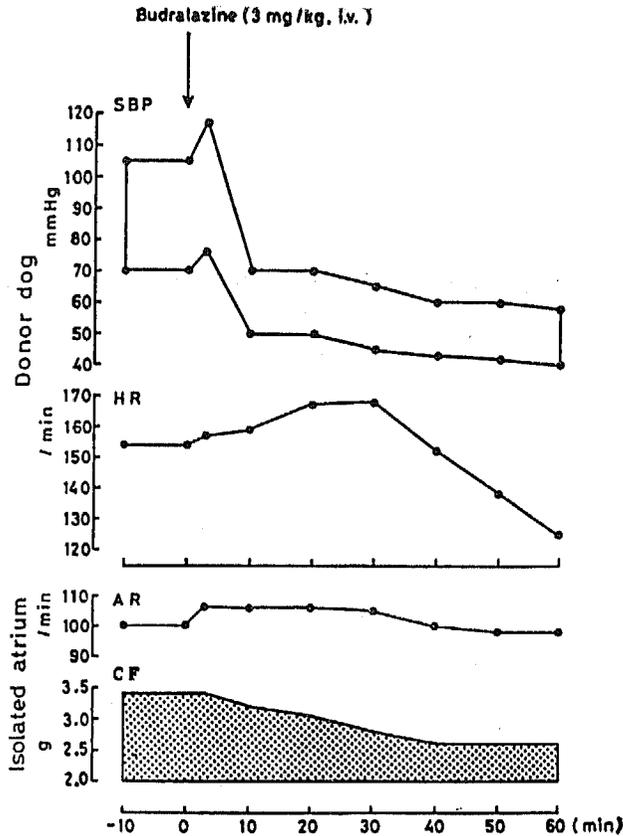


Fig. 18 Experimental tracing of effects of budralazine injected into the jugular vein of donor dog on systemic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) in intact dog and on atrial rate (AR) and contractile force (CF) in isolated atrium.

よりやや増強されたが有意ではなかった。一方 hydralazine (1 mg/kg) 静注により生じた脈圧の増加は、無処置犬で $38.8 \pm 8.3\%$ の増加、また reserpine 処置犬で $11.8 \pm 2.0\%$ の増加と、reserpine 処置により有意 ( $p < 0.05$ ) に抑制された。

C 摘出右心房標本の洞結節動脈に投与した budralazine の効果

1 心房拍動数ならびに心房筋収縮力におよぼす budralazine の効果

Budralazine の溶媒 (0.01-0.1 ml) の単独投与では、心房拍動数・心房筋収縮力はともに陰性の反応を示した。これに対して budralazine (0.1-1 mg/0.01-0.1 ml) は、溶媒の反応に類似した陰性の反応を示した。また引き続いてわずかな陽性の反応を示す例もあった。Fig.17は 4-5 例についての実験結果である。溶媒の効果を除外すると、budralazine には有意な作用はないものと考えられる。

D 供血犬の外頸静脈に投与した budralazine の効果

1 供血犬の心拍数・大腿動脈血圧ならびに摘出右心房標本の心房拍動数・心房筋収縮力におよぼす budralazine の効果

0.1mg/kg の budralazine 静注では、供血犬の心拍数・血圧および摘出標本の心房拍動数・心房筋収縮力は、何の変化も示さなかった。0.3-3 mg/kg の budralazine 静注により、供血犬の大腿動脈血圧は、わずかな上昇続いて下降の二相性反応を示した。血圧下降に伴い頻脈が生じた。投与後30分以降では徐脈が観察された。摘出標本においては、陽性変時反応および増加・減少の二相性の変力反応がほぼ全例で認められた。Fig.18は budralazine (3 mg/kg) 静注による反応の1例である。3-5 例についての実験結果は Fig.19 に示した。Budralazine の溶媒の単独投与では、5 例中1例においては供血犬の血圧下降、徐脈および摘出標本の陰性変時・変力反応がみられたが、その他の例では溶媒の影響はほとんど認められなかった。

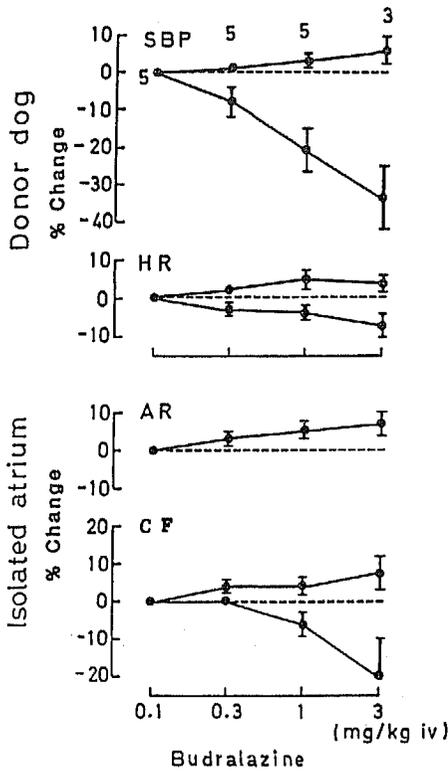


Fig. 19 Summarized data for effects of intravenous injection of budralazine to donor dogs on mean systemic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) in intact dogs and on atrial rate (AR) and contractile force (CF) in isolated atria. Points represent means and vertical lines show SEM. Numbers indicate the number of experiments performed. Basal values: SBP,  $92 \pm 12$  mmHg (mean  $\pm$  SEM); HR,  $152 \pm 16$  beats/min; AR,  $95 \pm 7$  beats/min; and CF,  $2.3 \pm 0.5$  g.

IV 考 察

Hydralazine の心機能亢進効果は、血圧下降による圧受容器からの放電減少に基づく交感神経の反射性緊張増大の結果として起こるという考えが、長年にわたり広く受け入れられてきている<sup>1)~3)</sup>。しかし Gershwin と Smith<sup>10)</sup>は、摘出モルモット心筋筋において、hydralazine の陽性変力効果を観察し、hydralazine には圧受容器反射を介さない心直接刺激作用があることを報告した。また Khatri ら<sup>6)</sup>は、開胸犬の冠状動脈に hydralazine を投与すると、心筋収縮力の増加が起こることを確認し、hydralazine による心

機能の促進は、反射による間接効果と心臓に対する直接効果の2つから成り立っていると推察した。一方 Craver と Yonkman<sup>17)</sup>は、摘出ネコ心筋あるいはイス心肺標本においては、hydralazine の陽性変時効果が観察されないことを報告し、hydralazine には心臓に対する直接作用がないという見解を示した。また Demers と Gauthier<sup>18)</sup>は、イスの洞結節動脈に投与した hydralazine は、心拍数の有意な増加をおこさないことを示し、hydralazine による頻脈は反射機構を介して生ずるものと推定した。

今回著者が行った、変時反応および変力反応を同時に観察した実験では、摘出右心房筋の洞結節動脈への hydralazine の投与により、陰性変時効果および二峰性の陽性変力効果が用量依存的に生じた。

A 摘出心筋における hydralazine の作用

Hydralazine 1 の陰性変時効果および陽性変力効果は、ムスカリン受容体拮抗薬 atropine および交感神経  $\beta$  受容体遮断剤 propranolol の前処置により影響されなかった。したがってこれらの効果は、コリン作働性機構あるいはアドレナリン作働性機構を介さず、心筋に対する直接作用により発現するものと推測される。一方 hydralazine 2 の陽性変力効果は、 $\beta$  受容体遮断剤により有意に抑制された。すなわちこの効果は、心臓交感神経系の  $\beta$  受容体を介して現れるものと考えられる。この  $\beta$  受容体を介する hydralazine の効果は、交感神経終末への norepinephrine の取り込みを阻害する薬剤である imipramine<sup>19)</sup> の前処置により増強された。一方 tyramine の効果は imipramine により抑制された。したがってこの hydralazine の作用は、tyramine 様作用すなわち交感神経終末の catecholamine 貯蔵部位に作用し、norepinephrine を置換放出させることにより効果をおよぼすものとは異なっている。さらにこの hydralazine の効果は、 $Na^+$  の急速な内向き流入を選択的に遮断し神経の興奮および伝導を阻害する tetrodotoxin<sup>20)21)</sup> の処置によっても影響を受けなかった。ゆえに hydralazine の作用は、nicotine 様作用すなわち交感神経終末に存在する nicotine 受容体に作用し、神経の興奮により生ずる norepinephrine の遊離を介して効果をおよぼすものとも異なっている。しかし hydralazine が、 $\beta$  受容体に直接作用して陽性変力効果を発現させたとは考えられない。なぜならばこの効果は、交感神経終末において catecholamine を潤滑する薬剤 reserpine<sup>22)</sup> の前処置により抑制されたからであ

る。したがって hydralazine 2 の陽性変力効果は、交感神経終末からの norepinephrine 遊離を介し発現するものと推察される。Linnet<sup>23)</sup>は、ラットの心筋において、hydralazine の投与により高められた心臓の交感神経系の活動が、catecholamine 貯蔵部位における norepinephrine の一過性の減少に起因していたことを示した。彼らは、この一過性の減少は、hydralazine が貯蔵部位に直接作用して、norepinephrine を置換放出させたことにより生じたと考えるよりは、むしろ圧受容器反射を介した交感神経の興奮により生じたと考える方が妥当であろうと述べている。しかし今回の実験結果は、中枢からの影響はまったく受けない摘出心筋において、hydralazine が tyramine 様作用とは異なる機序により貯蔵部位に作用し、交感神経終末から norepinephrine を遊離させた可能性のあることを示唆している。Gershwin と Smith<sup>10)</sup>は、摘出モルモット心筋筋において、hydralazine の陽性変力作用が、 $\beta$  受容体遮断剤と同様に、histamine 受容体拮抗薬によっても抑制されることを報告した。彼らは、hydralazine が histamine を遊離し、次にこの遊離した histamine が交感神経終末に作用することにより、貯蔵部位から norepinephrine が遊離するものと推定した。一方 Chiba<sup>24)</sup>は、histamine の陽性変力作用が  $\beta$  受容体遮断剤により抑制されないことを、摘出イヌ右心房筋を用いた実験で明らかにしている。最近 Kobayashi<sup>25)</sup>は、摘出イヌ右心房筋において、acetaldehyde の陽性変時・変力作用が、propranolol の前処置により抑制されるが、imipramine 処置あるいは tetrodotoxin 処置のいずれによっても抑制されないことを発表した。また Møller<sup>26)</sup>は、acetaldehyde の陽性変時作用が、reserpine 処置により抑制されることを、摘出モルモット心筋で観察している。これらの実験結果から、hydralazine による catecholamine の遊離機序は acetaldehyde によるものと類似しているように思われる。しかしこの tyramine 様作用あるいは nicotine 様作用とは異なる第 3 の catecholamine 遊離機構を解明するためには、さらに詳細な研究が必要であろう。今回の実験では、対照群においては hydralazine 2 の明らかな陽性変時作用は観察されなかった。しかし hydralazine 1 の陰性変時作用の持続時間が propranolol 処置により延長したこと (Fig. 5)、および imipramine 処置後には hydralazine 2 の陽性変時作用が明らかに認められたこと (Fig. 7) からも、hydra-

lazine による catecholamine の遊離が説明される。したがって hydralazine の洞調律におよぼす直接的な抑制効果が、catecholamine の遊離による陽性変時反応の出現をマスクしているものと推測される。1968年に発表された Demers と Gauthier<sup>18)</sup>の論文には、イヌの洞結節動脈への hydralazine (0.001-100 $\mu$ g/ml) 投与により観察された一過性の徐脈は、Ringer 液 (1 ml) の単独投与により生じた徐脈と類似していたと記載されている。確かに冠状動脈の血流量の急激な増大による圧の上昇が、一過性の徐脈を誘発する<sup>27)28)</sup>ことはよく知られている。したがって彼らの行った実験では、hydralazine 投与による徐脈が薬液注入による圧変化により生じたという可能性を否定できないであろう。今回の実験では、hydralazine の希釈液として用いた 0.9% 生理食塩水 (0.01-0.1 ml) を 4-10 秒間かけて動注した際には、何の変化もみられなかった。よって hydralazine は、心調律に対し直接的な抑制効果を有すると結論づけられる。

#### B 静脈内投与した hydralazine の作用

今回の実験では、hydralazine 静注により血圧の一過性の上昇および脈圧の増加が認められた。さらに Fig. 15 に示したように、収縮期圧の上昇と拡張期圧の下降により、脈圧の増加が生ずることも確認された。この所見は、1963年に Åblad<sup>29)</sup>が、また最近では 1980 年に Spokas と Wang<sup>7)</sup>が報告したものと一致している。今回の実験では、脈圧の増加は reserpine 処置により有意に抑制された。よって脈圧の増加は、部分的には hydralazine による catecholamine の遊離に基づいているものと推定される。一方 hydralazine の降圧効果は、動脈の血管平滑筋細胞に対する直接的な拡張作用による<sup>29)-31)</sup>という考えが、広く受け入れられている。さらに hydralazine は収縮期圧よりも拡張期圧を著明に下げ<sup>29)32)</sup>という報告もなされている。これらの観点から hydralazine は、(a) catecholamine 遊離作用による収縮期圧の上昇効果、および (b) 直接的な血管拡張作用による拡張期圧の下降効果を、同時に発現させることにより、著しい脈圧の増加をおこすものと推察される。Fig. 15 に示したように、hydralazine による頻脈は平均血圧下降以前から生じている。この所見も 30 年以上にわたり報告されてきたもの<sup>4)-9)</sup>と一致している。Spokas と Wang<sup>7)</sup>は、hydralazine の投与による頻脈は、静脈還流量の増大による心房の B 型伸展受容器からのインパルスの増加によりおこるのではないかと考察した。しかし今

回の実験では, hydralazine による心拍数の増加は, reserpine 処置により有意に抑制された。したがってこの初期にみられる頻脈は, 反射を介したのではなく, hydralazine が交感神経終末に直接作用し norepinephrine を遊離させたことによるものと考えられる。Shibamura ら<sup>33)</sup>は, hydralazine 静注による一過性の徐脈を, 腎臓ラットを用いた実験で観察した。今回の実験においても, hydralazine (1 mg/kg) 静注により一過性の徐脈が約半数の例に認められ, 動注による陰性変時効果は全例に観察された。したがって多量に静注した hydralazine は, 心調律に対し直接的な抑制効果を有するが, その効果は交感神経系の活動により容易に打ち消されてしまうものと推察される。しかしこの hydralazine の陰性変時作用の生体内における薬理学的意義は, それほど重要ではないものと考えられる。なぜならば reserpine 処置後においても, 供血犬の外頸静脈に投与した hydralazine (1 mg/kg) は, 供血犬の血液で灌流している摘出右心房標本に対し, 直接効果を何も示さなかったからである。今回の実験において, 同じ誘導体の budralazine の洞結節動脈への投与は, 有意な効果を示さず, また外頸静脈への投与により生じた供血犬の頻脈の多くは, 血圧下降に伴うものであった。しかしこの budralazine の反射性頻脈も, 血圧の著しい下降の割には顕著ではなかった。1967年に Brunner ら<sup>34)</sup>は, hydralazine 投与による著しい頻脈は, 覚醒犬では観察されたが, 麻酔犬においてはほとんど認めることができなかつたと報告している。彼らの報告と同様に, 今回の実験で著明な反射性の頻脈が観察されなかつたのは, おそらく pentobarbital の麻酔により, 副交感神経系が抑制され<sup>35)36)</sup>, 覚醒時よりも心拍数が高められていたからであろう。すなわち pentobarbital 麻酔下では, 反射性頻脈は生じにくいものと推定される。今回の実験では, 供血犬の血圧を著しく下げる hydralazine の血中濃度が得られる量 (1 mg/kg) を静注した際にも, 血液灌流標本には著明な陽性反応が認め

られなかつた。したがって覚醒時にみられる hydralazine の著しい頻脈は, 主として反射機構を介する catecholamine の遊離により生ずるものと推察される。

## V 結 語

摘出イヌ右心房交叉灌流法による実験を行い, hydralazine の心血管作用を検討した結果, 以下の結論を得た。

1 Hydralazine は, 心筋に対する直接作用による心機能抑制 (陰性変時) 効果, および catecholamine 遊離を介する間接作用としての心機能亢進 (陽性変時・変力) 効果の双方を有する。

2 Hydralazine による心機能の亢進は, 次の2つの効果から成り立っているものと推察される。

a Tyramine 様作用あるいは nicotine 様作用とは異なる機序により交感神経系に作用し, catecholamine を遊離させることにより生ずる効果 (直接効果)

b 血圧下降による圧受容器からの放電減少に基づく交感神経の反射性緊張増大により生ずる効果 (間接効果)

以上により, 臨床使用時にみられる hydralazine の頻脈は, 圧受容器反射を介する作用と介さない作用の双方により誘発されるものと推定した。

なお, 本論文の要旨は, 第71回日本薬理学会関東部会 (1984年10月), 第58回日本薬理学会総会 (1985年3月) および第4回東南アジア西太平洋地域薬理学会 (1985年5月, マレーシア) において発表した。

稿を終わるにあたり, 御指導, 御校閲を賜り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く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Koch-Weser, J. : Hydralazine. *N Engl J Med*, 295 : 320-323, 1976
- 2) Gross, F. : Antihypertensive agents. II. Hydralazines. In : Gross, F. (ed.), *Handbook of experimental pharmacology*, 39th ed., pp. 399-418, Springer-Verlag, Berlin, 1978
- 3) David, G. T., Jr. : Hydralazine. In : Scriabine, A. (ed.), *Pharmacology of antihypertensive drugs*, pp. 407-414, Raven Press, New York, 1980
- 4) Moyer, J. H., Handley, C. H. and Huggins, R. A. : Some pharmacodynamic effects of 1-hydra-

- zinophthalazine (C-5958) with particular reference to renal function and cardiovascular response. *J Pharmacol*, 103 : 368-376, 1951
- 5) Grimson, K.S., Orgain, E.S., Rowe, C.R. Jr. and Sieber, H.A. : Caution with regard to use of hexamethonium and "apresoline". *J Am Med Assoc*, 149 : 215-220, 1952
  - 6) Khatri, I., Uemura, N., Notargiacomo, A. and Freis, E.D. : Direct and reflex cardiostimulating effects of hydralazine. *Am J Cardiol*, 40 : 38-42, 1977
  - 7) Spokas, E.G. and Wang, H.H. : Regional blood flow and cardiac responses to hydrazine. *J Pharmacol Exp Ther*, 212 : 294-303, 1980
  - 8) Maekawa, K., Liang, C.S., Tsui, A., Chen, B.T. and Kawashima, S. : Vasodilative effect of hydralazine in awake dogs : the roles of prostaglandins and the sympathetic nervous system. *Circulation*, 70 : 908-916, 1984
  - 9) Kawashima, S. and Liang, C.S. : Systemic and coronary hemodynamic effects of pinacidil, a new antihypertensive agent, in awake dogs : comparison with hydralazine. *J Pharmacol Exp Ther*, 232 : 369-375, 1985
  - 10) Gershwin, M.E. and Smith, N.T. : Mode of action of hydralazine on guinea pig atria. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 170 : 108-116, 1967
  - 11) Akashi, A., Chiba, T. and Kasahara, A. : Antihypertensive activity of 1-[2-(1,3-dimethyl-2-butenylidene)-hydrazino]-phthalazine (DJ-1461), a new phthalazine derivative. *Eur J Pharmacol*, 29 : 161-164, 1974
  - 12) Akashi, A., Chiba, T., Suzuki, I. and Hashimoto, H. : Pharmacology of budralazine, a new antihypertensive drug. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 235 : 134-146, 1978
  - 13) Konno, K., Nonaka, K. and Ueno, A. : Hypotensive and cardiovascular action of budralazine in unanesthetized and unrestrained dogs. *Arzneim Forsch Drug Res*, 31 : 1072-1075, 1981
  - 14) Chiba, T., Shibamura, S., Tanaka, M., Yamasaki, T., Hashimoto, H., Kurebayashi, Y., Kasai, Y., Ryokawa, Y., Tamura, K., Hirohashi, M. and Akashi, A. : Antihypertensive and general pharmacological properties of budralazine. *Arzneim Forsch Drug Res*, 31 : 1080-1087, 1981
  - 15) Chiba, S., Kimura, T. and Hashimoto, K. : Muscarinic suppression of the nicotinic action of acetylcholine on the isolated, blood-perfused atrium of the dog. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 289 : 315-325, 1975
  - 16) 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
  - 17) Craver, B.N. and Yonkman, F.F. : Some pharmacological properties of 1-hydrazinophthalazine, a hypotensive agent. *Fed Proc*, 9 : 265-266, 1950
  - 18) Demers, L. and Gauthier, P. : Absence d'effet direct de l'hydralazine sur la fréquence cardiaque. *Rev Can Biol*, 27 : 175-177, 1968
  - 19) Klerman, G.L. and Cole, J.O. : Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Pharmacol Rev*, 17 : 101-141, 1965
  - 20) Hashimoto, K. and Chiba, S. : Pharmacologic isolation of sinoatrial activity from effects of neural excitation by use of tetrodotoxin. *J Pharmacol Exp Ther*, 170 : 91-96, 1969
  - 21) Chiba, S., Tamura, K. and Hashimoto, K. : Pharmacologic analysis of nicotine and dimethylphenylpiperazinium on pacemaker activity of the SA node in the dog. *Jpn J Pharmacol*, 22 : 645-651, 1972
  - 22) Muscholl, E. and Vogt, M. : The action of reserpine on the peripheral sympathetic system. *J Physiol (Lond)*, 141 : 132-155, 1958
  - 23) Linet, O., van Zwieten P.A. and Hertting, G. : Effect of hydrazinophthalazines on catecholamines in rats. *Eur J Pharmacol*, 6 : 121-124, 1969

- 24) Chiba, S. : Absence of blocking effect of burimamide and metiamide on positive chronotropic and inotropic responses to histamine in isolated dog atrium. *Jpn J Pharmacol*, 27 : 267-273, 1977
- 25) Kobayashi, M., Furukawa, Y. and Chiba, S. : Effects of ethanol and acetaldehyde on the isolated, blood-perfused canine atrium. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 239 : 109-120, 1979
- 26) Møller, S.E. : Studies on the mode of action of acetaldehyde on the isolated guinea-pig heart. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 30 : 449-457, 1971
- 27) James, T.N. and Nadeau, R.A. : Sinus bradycardia during injections directly into the sinus node artery. *Am J Physiol*, 204 : 9-15, 1963
- 28) Hashimoto, K., Tanaka, S., Hirata, M. and Chiba, S. : Responses of the sino-atrial node to changes in pressure in the sinus node artery. *Circ Res*, 21 : 297-304, 1967
- 29) Åblad, B. : A study of the mechanism of the hemodynamic effects of hydralazine in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) [Suppl]*, 20 : 1-53, 1963
- 30) Gross, F., Druey, J. and Meier, R. : Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter. *Experientia*, 6 : 19-21, 1950
- 31) Bein, H.J., Tripod, J. and Meier, R. : Zur Kreislaufwirkung des 1-hydrazinophthalazins. *Experientia*, 8 : 74-75, 1952
- 32) Freis, E.D., Rose, J.C., Riggins, T.F., Finnerty, F.A. Jr., Kelley, R.T. and Partenop, E.A. : The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. I. 1-Hydrazinophthalazine. *Circulation*, 8 : 188-204, 1953
- 33) Shibamura, S., Chiba, T., Suzuki, I. and Akashi, A. : Pre- and post-synaptic  $\alpha$ -adrenergic effects of the antihypertensive drug budralazine. *Arzneim Forsch Drug Res*, 31 : 1076-1079, 1981
- 34) Brunner, H., Hedwall, P.R. and Meier, M. : Influence of adrenergic beta-receptor blockade on the acute cardiovascular effects of hydralazine. *Br J Pharmacol Chemother*, 30 : 123-133, 1967
- 35) Chiba, S. and Nakajima, T. : Effect of sodium pentobarbital on the SA nodal activity of the dog heart *in vivo*. *Tohoku J Exp Med*, 106 : 381-385, 1972
- 36) Chiba, S. : Different chronotropic and inotropic effects of pentobarbital in the blood-perfused, isolated dog atrium. *Eur J Pharmacol*, 38 : 89-94, 1976

(61. 1. 24 受稿)