

徐脈薬アリニジンとファリパミルの 房室伝導に対する作用

武 田 昌 慶

信州大学医学部第3内科学教室
(主任: 柳沢 信夫教授)

Effects of the Bradycardic Agents, Alinidine and Falipamil on Atrio-ventricular Conduction

Masayoshi TAKEDA

*Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Nobuo YANAGISAWA)*

Effects of the bradycardic agent: 1) the newly synthesized agents, alinidine and falipamil (AQ-A 39), 2) acetylcholine (ACh), carbachol (CCh), adenosine and nicorandil, 3) verapamil and 4) procainamide and lidocaine, on atrio-ventricular conduction were investigated using the self-perfused AV nodal preparation of the open-chest, anesthetized dog. When the drugs were selectively administered into the AV node artery, no changes occurred in the sinus rate and arterial blood pressure. Falipamil prolonged the atrio-ventricular conduction time (AVCT) dose-dependently but alinidine did not change it significantly. Alinidine and falipamil significantly suppressed CCh-induced prolongation of the AVCT but not that induced by adenosine. These results suggest that alinidine plays a minor role in AV conduction and that a muscarinic receptor blocking effect of alinidine and falipamil may secondarily attenuate their negative dromotropic effects in the *in situ* dog heart. Although nicorandil and procainamide did not change the AVCT significantly, ACh, CCh, adenosine, verapamil and lidocaine induced negative dromotropic effects dose-dependently. The His bundle electrocardiogram revealed that all AV blocks occurred between the atrium and the His bundle (A-H block). The order of AVCT prolongation was CCh>ACh>verapamil>lidocaine>adenosine≥falipamil>alinidine≥nicorandil≥procainamide. In the isolated, blood-perfused dog atrium, each drug induced a dose-related negative chronotropic effect. The order was CCh≥ACh>verapamil>adenosine>falipamil=alinidine=lidocaine>nicorandil=procainamide. This different order of potency in inducing negative dromotropic and chronotropic effects suggests different effectiveness of the drug in changes in pacemaker activity and AV conductivity. *Shinshu Med. J.*, 36: 55-72, 1988

(Received for publication August 4, 1987)

Key words: atrio-ventricular node, bradycardic agent, chronotropism, dromotropism, open-chest anesthetized dog

房室結節, 徐脈薬, 変時作用, 変伝導作用, 開胸麻醉犬

I はじめに

房室結節は、刺激伝導系のなかできわめて伝導速度が遅く、心房から心室への興奮伝播を調節する重要な部位である。房室結節の活動電位の形成に緩徐な内向き電流の役割が報告されている¹⁾⁻³⁾。房室結節部の変伝導作用に関してコリン性作動薬、あるいはカルシウム拮抗薬等多くの薬剤が、陰性変伝導作用を示すことが報告されている¹⁾⁻⁶⁾。最近、主として心拍数のみを減少させ、他の心機能にほとんど影響を与えない薬剤として、アリニジンとファリパミル (AQ-A 39) が開発された⁷⁾⁸⁾。これらの薬剤は 'specific bradycardic agent' と呼ばれているが、それらの詳細な作用機序についてはいまだ不明な点が多い。アリニジンとファリパミルの生体位動物の実験において、房室伝導に対する作用はほとんどないと報告⁷⁾⁸⁾されているが、摘出標本においては陰性変伝導作用を示すことが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。生体位の静注実験においては、心拍数の変化や血圧の変化による圧受容器反射等を除外して薬剤の房室伝導に対する直接作用を観察することは困難である。そこで著者は、Chiba と Hashimoto⁵⁾⁶⁾ の開発した生体麻酔犬房室結節動脈血液灌流標本を用い、

アリニジンとファリパミルの房室伝導に対する作用を検討した。同時に陰性変時作用を示すコリン作動薬のアセチルコリンとカルバコール、アデノシン、カルシウム拮抗薬のベラパミル、および抗不整脈薬のプロカイナムドとリドカインの変伝導作用を比較検討し、'specific bradycardic agent' の変伝導作用の機序を考察した。さらに、摘出イヌ右心房血液灌流標本¹¹⁾を用いて上記薬剤の陰性変時作用を調べ、変時・変伝導作用に対する薬剤の差異を検討した。

II 実験方法

A 生体麻酔犬房室結節動脈灌流標本⁵⁾⁶⁾

雑種成犬30頭 (8—17kg) をペントバルビタール (sodium pentobarbital, 30mg/kg) で静脈内麻酔後気管内挿管し、陽圧人工呼吸器 (Harvard Apparatus model 607) で呼吸管理した。右第5肋間で開胸し、心臓を切開ハンモック状にし、心臓を固定した。左冠状動脈回旋枝の終末枝を注意深く分離、露出し、逆行性にカニューレを挿入し、冠静脈洞より近位部の回旋枝を結紮した。左大腿動脈からの自己血液を蠕動型ポンプ (Harvard Apparatus model 1210) で駆動し、左冠状動脈回旋枝の分枝である房室結節動脈を

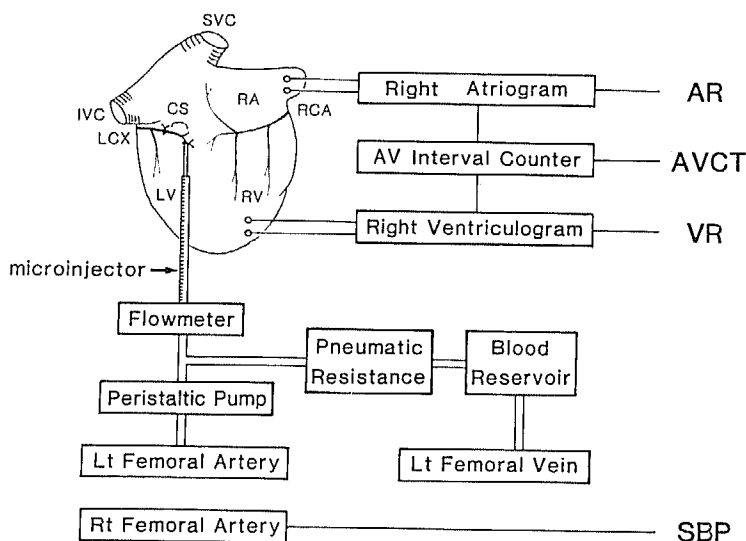


Fig. 1 Schematic representation of *in situ* canine atrio-ventricular (AV) node preparation and diagram of perfusion system. Abbreviations: RA, right atrium; RV, right ventricle; LV, left ventricle; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava; CS, coronary sinus; RCA, right coronary artery; LCX, left circumflex artery; AR, atrial rate; AVCT, AV conduction time; VR, ventricular rate; SBP, systemic blood pressure.

選択的に灌流した(図1, 表1)。実験終了後メチレンブルーを注入し, 房室結節動脈を選択的に灌流していたことを確認した。回路に並列にスターリングの空気抵抗を装着し灌流圧を 100 mmHg の定圧に保った。灌流を開始する時に, ヘパリン (sodium heparin) を 500U/kg, i. v. 投与し, さらに1時間ごとに 200 U/kg, i. v. を追加した。房室結節動脈への血流量は 9.6 ± 1.0 (平均±標準誤差) ml/min であった。右心耳から右房電位, 右室心尖部付近から右室電位を記録し, それぞれの信号を AV interval counter (Nihon Kohden ET-601G) に入力し房室伝導時間を計測し右房拍動数, 右室拍動数とともに, 熱書式記録器 (Nihon Kohden WT-685G) に記録した。体血圧は右大腿動脈から圧トランスジューサー (Nihon Kohden RP-2) を介して計測した。薬剤はカニューレに接続したゴムチューブから選択的に房室結節動脈に投与した。図1に灌流回路の模式図を示す。また, ヒス束心電図は右大腿静脈から 5F 3極電極カテーテルを挿入し, 三尖弁中隔尖部に位置させ, 30-300Hz のフィルターをかけて記録した。

B 摘出イヌ右心房血液灌流標本¹⁾

雑種成犬20頭(8-25 kg)をベントバルビタール(30 mg/kg)で静脈内麻酔後, 右心房を摘出した。摘出右心房筋の右冠状動脈にカニューレを挿入し, 洞結節動脈を供血犬の頸動脈からのヘパリン化血液で選択的に灌流した。回路に並列にスターリングの空気抵抗を置き灌流圧を 100mmHg の定圧に保った。心房筋に 2g の張力をかけ, 標本を 37°C の血液槽内に保持し, 心拍数は標本に縫着した双極電極からの電位変化を cardi tachometer (Nihon Kohden AT 600G) を駆動し記録した。薬剤はカニューレに接続したゴムチューブから選択的に洞結節動脈に投与した。

C 薬剤および統計処理

使用した薬剤は, acetylcholine chloride (ACh, 第一製薬), carbachol chloride (CCh, Chemwey), adenosine (東京化成), verapamil hydrochloride (Knoll A. G.), nicorandil (中外製薬), alinidine hydrobromide (Boehringer Ingelheim), AQ-A 39 (falipamil, Dr. Karl Thomae GmbH 合成), lidocaine hydrochloride (藤沢), procainamide hydrochloride (第一製薬) であった。薬剤は生理的食塩水で溶解し, テルモ社製のマイクロシリンジを用いて, 0.01-0.03 ml の溶液を4秒間で房室結節動脈または洞結節動脈内に注入した。統計学的検討は, Student's

t-test を用い, $p < 0.05$ を有意とした。

III 結 果

A 生体麻酔犬房室結節動脈灌流標本

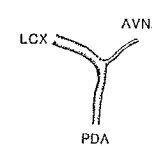
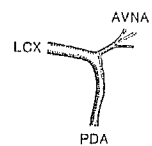
1 解剖学的検討

25標本で実験終了後に房室結節動脈内にメチレンブルーを注入し, 血管分布を調べた。回旋枝から直接房室結節動脈が派生しているものを type A, 回旋枝から出る心房枝から派生しているものを type B とした。Type A, B 間において発生頻度, 回旋枝から分枝した血管の直径, 血流量の間に有意差は見られなかった(表1)。Type B で直径 0.2mm のものが1例あり, アセチルコリン (ACh) およびカルバコール (CCh) の投与で房室伝導の延長は見られなかった。その例では前中隔動脈は房室結節部で直径 0.4mm あり, 房室結節は主に前中隔動脈によって支配されていた。

2 心拍数の房室伝導に対する影響(図2)

心拍数が房室伝導に与える影響を検索するために, 洞結節動脈を結紮し, さらに洞結節を機械的に破壊した麻酔犬5頭で心房ペースングを行った。ペースング部位は高位右房とし, 刺激は 2 msec の矩形波を用い刺激電圧は閾値の2倍とし, 60 beats/min から200 beats/min まで心拍数を増加させた。160 beats/min までは房室伝導時間は徐々に延びたが, 160 beats/min 以上では伝導時間は著明に延長し, 190 beats/min では Wenckebach 周期が2頭にみられ, 200 beats/min 以上では今回使用したすべての犬で第2度房室ブロックが観察された。

Table 1 Characteristics of the canine AV node artery

Type	A	B
Schema		
Incidence (n=25)	48% (n=12)	52% (n=13)
Diameter (mm)	0.77 ± 0.08	0.72 ± 0.07
Flow (ml/min)	9.92 ± 1.70	8.85 ± 0.93

Abbreviations: AVNA, AV node artery; LCX, left circumflex artery; PDA, posterior descending artery.

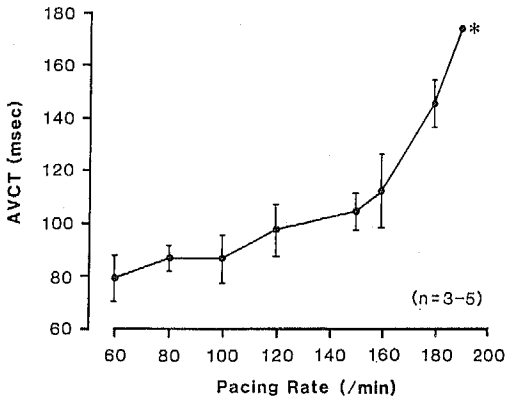


Fig. 2 Effects of the pacing rate on AV conduction time (AVCT) in five dogs whose sinus nodes were destroyed. The right atrium was paced at a rate of 60 beats/min to 200 beats/min. The pulse duration of the stimuli was 2 msec, and the voltage was adjusted to twice the threshold for pacing. At a rate of 190 beats/min, Wenckebach periodicity was induced in two dogs (asterisk). At a rate over 200 beats/min, second-degree AV block was induced in all dogs.

3 カルバコール (CCh) の変伝導作用

図3は、CChを房室結節動脈に投与した際に観察された房室伝導時間 (AVCT), 心房拍動数 (AR), 心室拍動数 (VR) と大腿動脈血圧 (SBP) の変化の1例である。コントロールの房室伝導時間は114 msec, 心拍数は140 beats/minであった。カルバコール0.01 μ gから0.1 μ gの範囲では用量依存的に房室伝導時間の延長がみられたが、心拍数、血圧ともに変化しなかった。0.3 μ g投与後は、房室伝導時間は160 msecまで延長し第2房室ブロックとなり、完全房室ブロックが続き、再び第2度、第1度へと房室ブロックの程度が変化した。房室ブロックの間、心房拍動数のわずかな上昇が見られたが、心室拍動数はブロックの程度に応じて変化した。

図4は、別のイヌにおけるCCh投与時のヒス束心電図 (HBE)である。上段の0.1 μ g投与時ではA-H時間が65 msecから110 msecまで延長したが、H-V時間は25 msecで不変であった。下段の0.3 μ g投与時にはA-H時間が70 msecから135 msecまで延長し2:1房室ブロックを引き起こした。H-V時間は25 msecで変化しなかった。したがって、房室伝導時間の延長はA-H時間の延長によると考えられた。

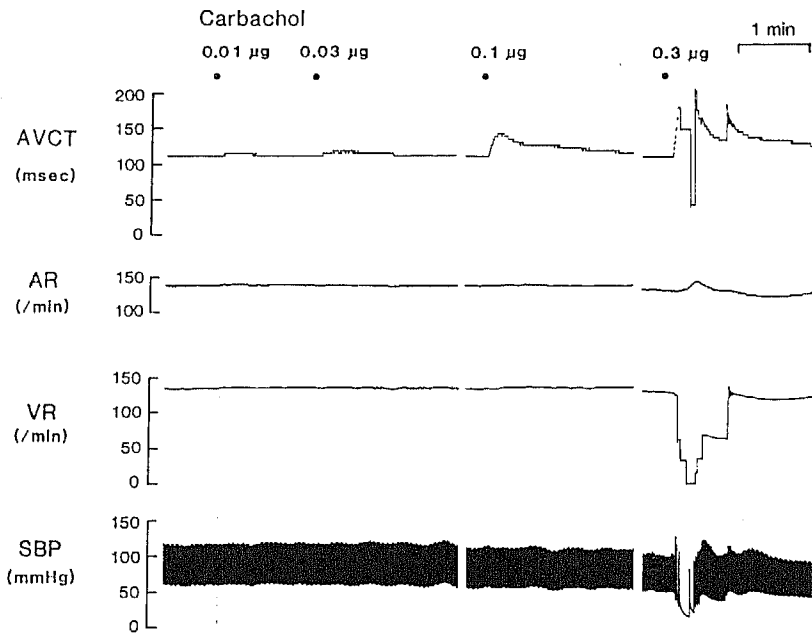


Fig. 3 Effects of carbachol (CCh, 0.01–0.3 μ g) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT), atrial rate (AR), ventricular rate (VR) and systemic blood pressure (SBP) in an anesthetized, open-chest dog heart.

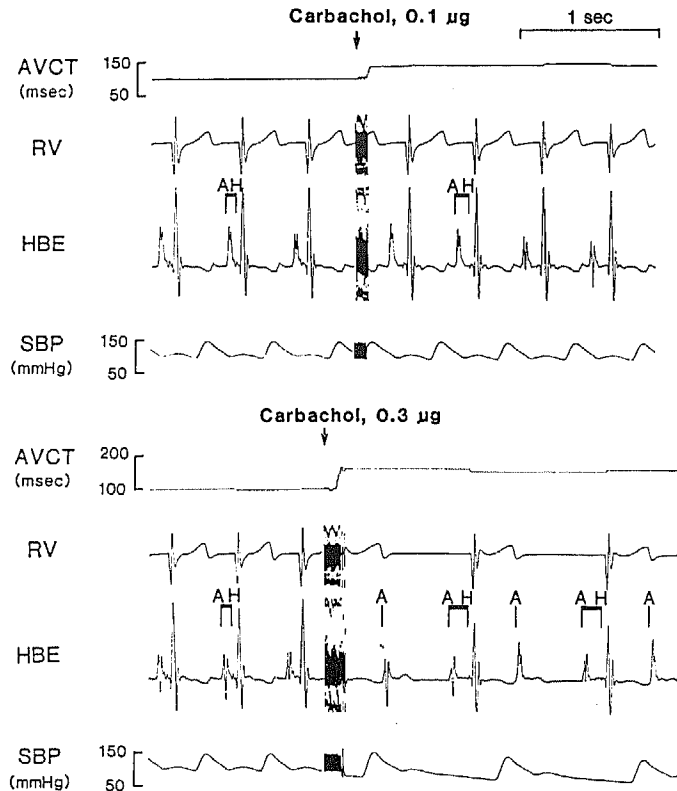


Fig. 4 Effects of carbachol (CCh, 0.1 and 0.3 μg) injected into the AV node artery on A-H interval in His bundle electrocardiogram in an anesthetized, open-chest dog heart.

Abbreviations: AVCT, AV conduction time; RV, right ventriculogram; HBE, His bundle electrocardiogram; A, A spike; H, H spike; SBP, systemic blood pressure.

CCh (0.1 あるいは 0.3 μg) を房室結節動脈に投与すると全ての標本で第2度以上の房室ブロックが観察された。したがって、CCh (0.1 あるいは 0.3 μg) 投与で第2度以上の房室ブロックが引きおこされなくなった時、房室結節部の反応性が低下したと判断し実験を中止した。また、コントロールの房室伝導時間が80 msec から 120 msec (平均 ± 2 標準偏差) の範囲を越えたものは結果から除去した。

B 陰性変時作用薬の変伝導作用

1 'Specific bradycardic agent', アリニジンとファリパミルの変伝導作用

図5は、アリニジン (10-1000 μg) を房室結節動脈に注入した時に観察された反応の典型例を示している。コントロールの房室伝導時間は 108 msec, 心拍数は 140 beats/min であった。100, 300 μg では房室伝導

時間はわずかに短縮したが、心拍数、血圧は不変であった。アリニジン 1000 μg の大量投与で 8 msec の房室伝導の延長が見られ、引き続いて心拍数の徐々に減少が観察された。このとき、血圧の有意な変化は観察されなかった。

図6は、ファリパミルを 30-3000 μg 動注した際の用量依存的な陰性変伝導作用を示した1例である。コントロールの房室伝導時間は 82 msec, 心拍数は 140 beats/min であった。30-1000 μg の範囲で用量依存的に房室伝導時間は延長したが、心拍数の変化はみられなかった。ファリパミル 3000 μg では、62 msec の房室伝導の延長と心拍数の徐々に減少および動脈血圧の一過性の低下がみられた。下段のヒス束心電図は、ファリパミル、300 μg 投与後、A-H 時間は 70 msec から 80 msec に延長したが、H-V 時間は 25 msec で

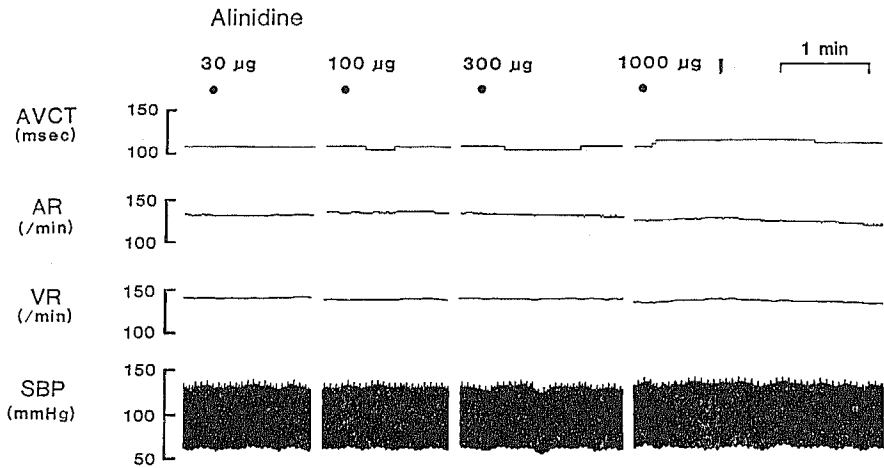


Fig. 5 Effects of alinidine (3000 μ g) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT) in an anesthetized, open-chest dog heart. Abbreviations are as in figure 3.

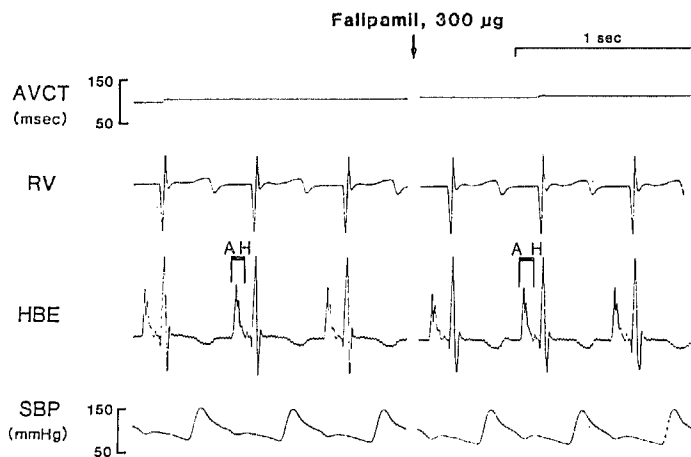
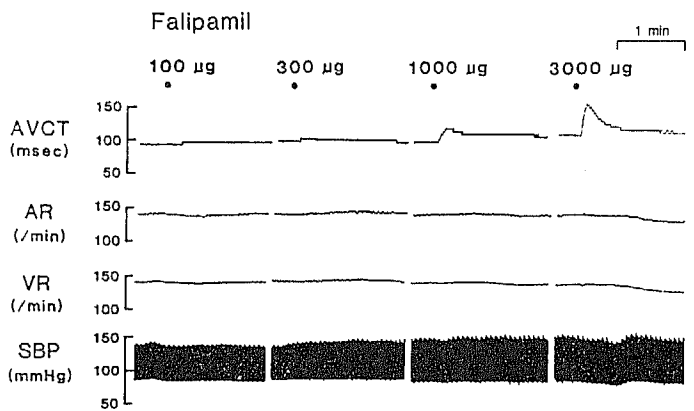


Fig. 6 Effects of falipamil (30-3000 μ g) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT) (upper panel) and on A-H interval in His bundle electrocardiogram (lower panel) in an anesthetized, open-chest dog heart. Abbreviations are as in figures 3 and 4.

Fig. 7 Effects of alinidine (300 μg) on carbachol (CCh, 0.1 μg)- or adenosine (300 μg)-induced prolongation of AVCT (upper panel) and those of falipamil (300 μg) on carbachol (CCh, 0.1-0.3 μg)- or adenosine (100-300 μg)-induced prolongation of AV conduction time (AVCT) (lower panel) in the anesthetized, open-chest dog heart. Vertical bars show SEM.

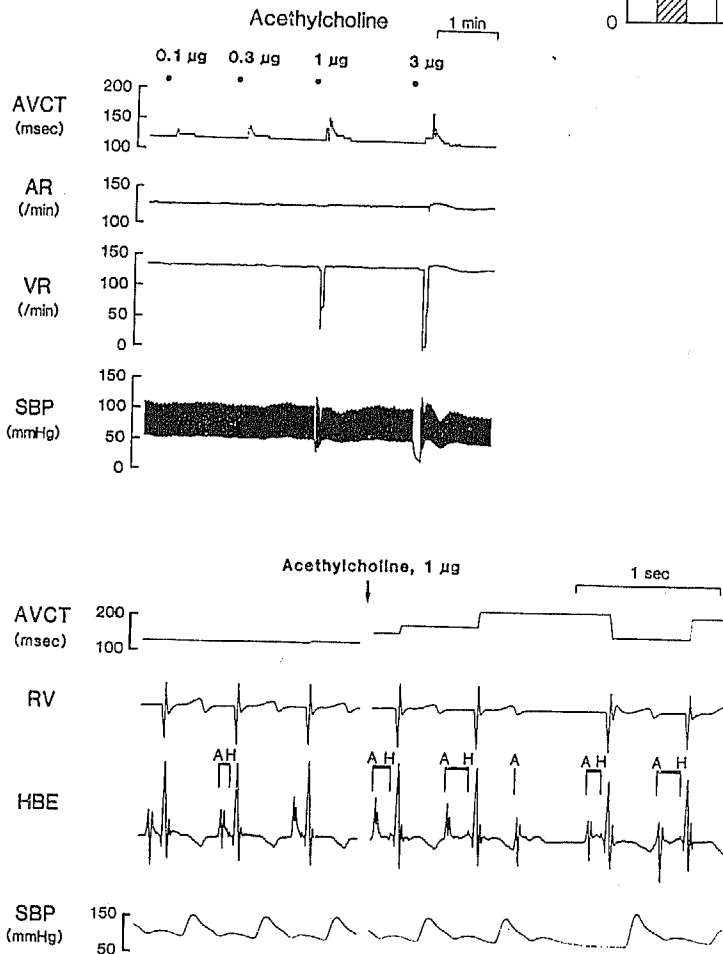
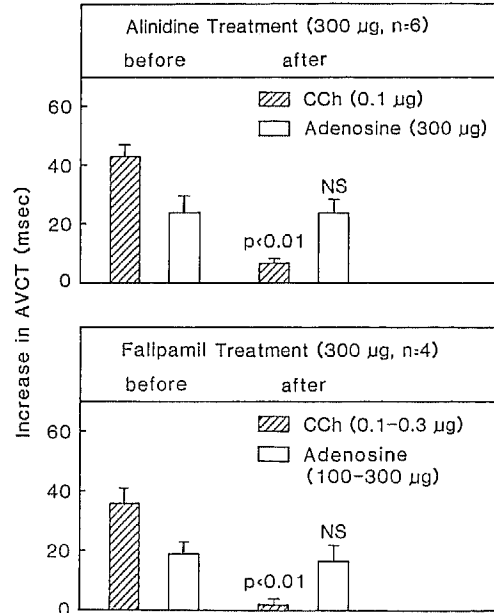


Fig. 8 Effects of acetylcholine (ACh, 0.1-3 μg) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT) (upper panel) and on A-H interval in His bundle electrocardiogram (lower panel) in an anesthetized, open-chest dog heart. Abbreviations are as in figures 3 and 4.

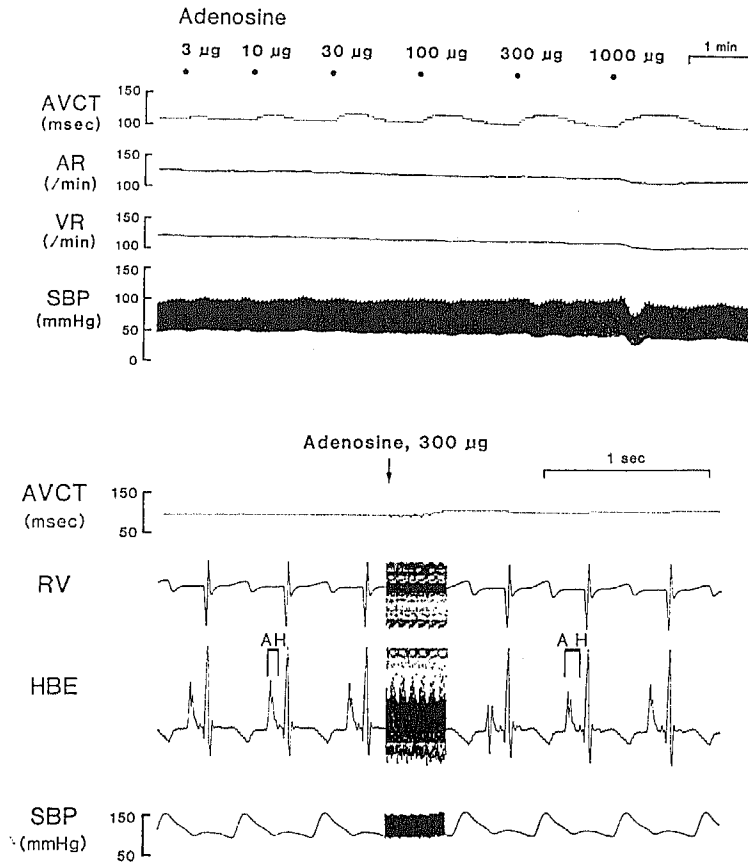


Fig. 9 Effects of adenosine (3-1000 µg) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT) (upper panel) and on A-H interval in His bundle electrocardiogram (lower panel) in an anesthetized, open-chest dog heart. Abbreviations are as in figures 3 and 4.

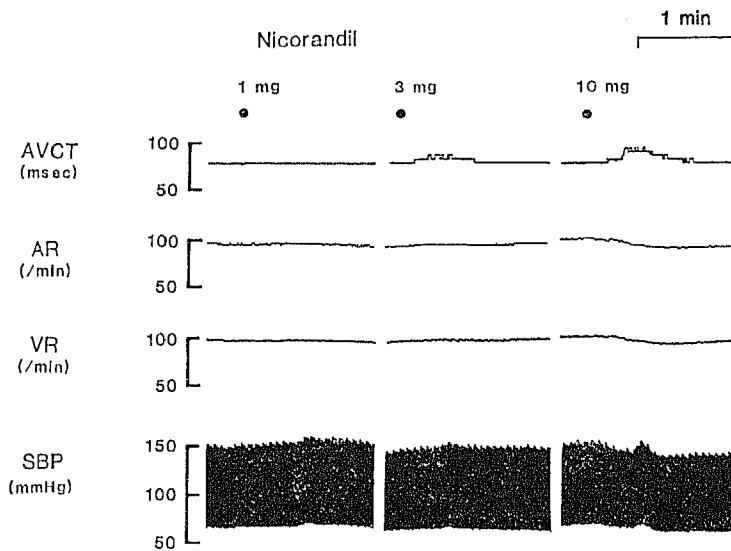


Fig. 10 Effects of nicorandil (1-10 mg) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT) in an anesthetized, open-chest dog heart. Abbreviations are as in figure 3.

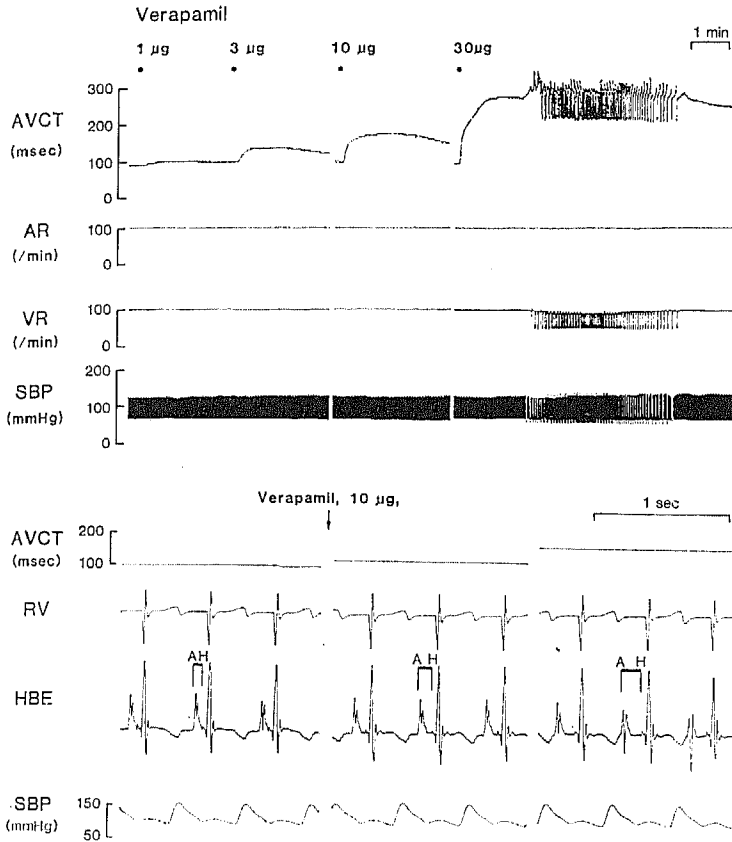


Fig. 11 Effects of verapamil (1-30 µg) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT) (upper panel) and on A-H interval in His bundle electrocardiogram (lower panel) in an anesthetized, open-chest dog heart. Abbreviations are as in figures 3 and 4.

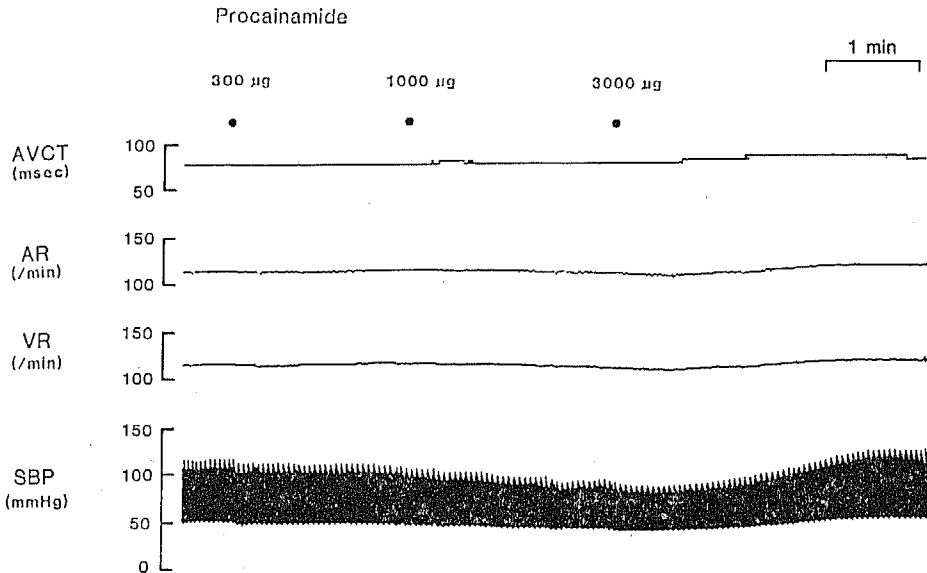


Fig. 12 Effects of procainamide (300-3000 µg) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT) in an anesthetized, open-chest dog heart. Abbreviations are as in figure 3.

不変であることを示している。

アリジンは、迷走神経電気刺激による房室伝導時間の延長を抑制することが報告されている¹²⁾。著者は、その作用がコリン作動性ムスカリン様受容体の阻害によるものであるかどうかを検討するため、CCh (0.1 μg) およびアデノシン (300 μg) による房室伝導延長作用に対するアリジン (300 μg) の効果を6標本で検討した。アリジン前処置により CCh の房室伝導延長作用は、 44.3 ± 4.1 msec から 7.0 ± 1.3 msec に著明に抑制された ($p < 0.01$)。一方、アデノシンによる房室伝導延長は影響されなかった (図7, 上段)。また、CCh とアデノシンによる房室伝導延長作用に対するフェリパミルの効果を4標本で検討した。フェリパミルによって CCh による房室伝導延長は、 $36 \pm$

4.9 msec から 2 ± 1.9 msec に抑制された ($p < 0.01$)。一方、アデノシンによる房室伝導延長は影響されなかった (図7, 下段)。

2 CCh, ACh, アデノシン, ニコランジル, ベラパミル, プロカインアミドおよびリドカインの変伝導作用

アリジンとフェリパミルの房室伝導作用を他の陰性変時作用薬の変伝導作用と比較検討するために、CCh, ACh, アデノシン, ニコランジル, ベラパミル、プロカインアミドおよびリドカインらの作用機序の異なる種々の物質を用いて変伝導作用を観察した。

ACh (0.1-0.3 μg) は、CCh (図3, 4) と同様に用量依存的な陰性変伝導作用を示した。その作用時間は図8に示すように CCh に比しきわめて短いものであ

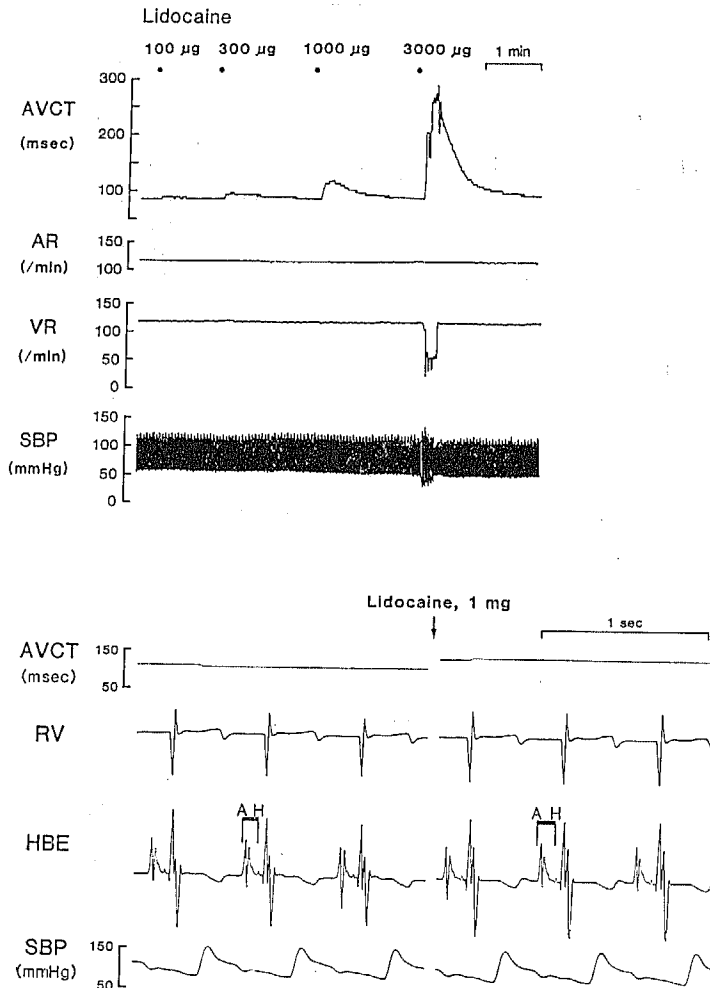


Fig. 13 Effects of lidocaine (100-3000 μg) injected into the AV node artery on AV conduction time (AVCT) (upper panel) and on A-H interval in His bundle electrocardiogram (lower panel) in an anesthetized, open-chest dog heart. Abbreviations are as in figures 3 and 4.

った。図8は、コントロールの房室伝導時間が 107 msec のとき、ACh を房室結節動脈内に投与すると用量依存的に房室伝導時間が延長するのを示している。ACh 1 および 3 μg の投与によって心室拍動停止に引続き 2 : 1 房室ブロックが観察された。下段のヒス束心電図は、1 μg の ACh 投与によって、A-H 時間が 70 msec から 160 msec まで延長し、H-V 時間は不変であったことを示している。

図9はアデノシン (3-1000 μg) を投与した際に観察された1例である。アデノシンは用量依存的な陰性変伝導作用を示したが、1000 μg の大量投与でも2度以上の房室ブロックは観察されなかった。下段にはアデノシンによる A-H 時間の延長がヒス束心電図上で示されている。

次に、コリン作動薬あるいはアデノシンと同様にカ

リウムコンダクタンスを増加させると報告¹³⁾されているニコランジルについて検討した。図10に示すようにニコランジル 3mg と 10mg で僅かな房室伝導時間の延長を示したが、10mg の投与時には心房拍動数と動脈血圧の僅かな低下も同時に観察された。

カルシウムチャンネル拮抗薬であるベラパミル (1-30 μg) は、図11に示すように用量依存的に房室伝導時間の延長を引き起こした。延長は緩徐で最大反応は投与後60秒から90秒で観察された。30 μg の投与によって房室伝導時間はコントロールの 90 msec から 200 msec 延長し、続いて Wenckebach 周期が観察された。この時、心室拍動数と動脈血圧は周期的に低下した。下段のヒス束心電図は、ベラパミル 10 μg の投与により、A-H 時間が 70 msec から 135 msec まで延長したが、H-V 時間は 25 msec で不変であったことを示

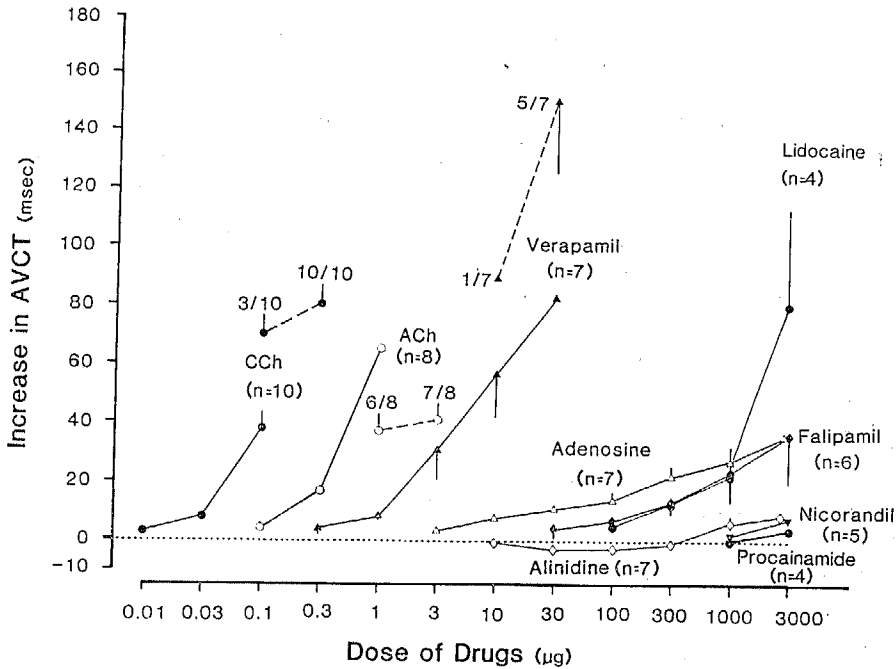


Fig. 14 Dose-response curves of changes in AV conduction time (AVCT) for alinidine, falipamil, carbachol (CCh), acetylcholine (ACh), adenosine, nicorandil, verapamil, lidocaine and procainamide injected into the AV node artery in the anesthetized, open-chest dog heart. The control value of AVCT and atrial rate were 99.1 ± 1.5 (mean \pm SE) msec and 134.7 ± 3.2 beats/min, respectively. The solid lines indicate responses to each drug administration within a range of first-degree AV block. The broken lines indicate an increase in AVCT when AV conduction recovered from higher degree AV block to 1 : 1 AV conduction (first-degree AV block). The fractional numbers above the broken lines mean the incidence of higher AV block. Each point represents the mean value and vertical bars show SEM.

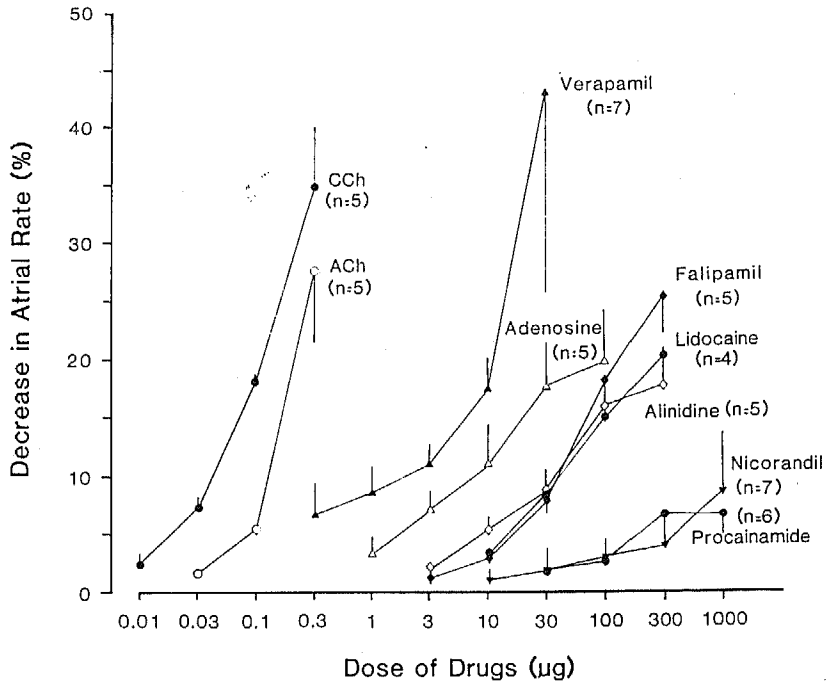


Fig. 15 Dose-response curves of decreases in atrial rate for alinidine, falipamil, carbachol (CCh), acetylcholine (ACh), adenosine, nicorandil, verapamil, lidocaine and procainamide injected into the sinus node artery in the isolated, blood-perfused dog atrium. The control atrial rate was 103.8 ± 1.8 (mean \pm SE) beats/min. Each point represents the mean value and vertical bars show SEM.

している。

さらに、ナトリウム電流を抑制すると報告¹⁴⁾されている抗不整脈薬であるプロカインアミドとリドカインの変伝導作用を観察した実験例がそれぞれ図12と図13である。プロカインアミドは、1000 μ g および 3000 μ g を投与した時に僅かに房室伝導を延長した。このとき大腿動脈血圧も低下した。一方、リドカインは、100 μ g から 3000 μ g まで用量依存的に房室伝導時間を延長し、3000 μ g 投与時には完全房室ブロックが観察された。下段は別の標本でのヒス束心電図である。リドカイン 1000 μ g 投与により、A-H 時間は 85msec から 110msec に延長したことを示している。

以上、CCh, ACh, アデノシン, ニコランジル, ベラパミル, プロカインアミド, リドカインとアリニジン, フェリパミルとを比較するため、それぞれの薬剤の用量反応曲線を図14にまとめた。破線は2度以上の房室ブロックが1:1房室伝導に戻ったときの房室伝導時間を表す(リドカインは4例中1例が完全房室ブ

ロックをおこしたので図からは削除した)。

ACh, CCh, ベラパミル, リドカインは2度以上の房室ブロックを引きおこしたが、他の薬剤は房室伝導時間の延長のみを示した。アリニジン, ニコランジル, プロカインアミドは房室伝導時間にほとんど作用しなかった。各薬剤の房室伝導延長の効果は CCh > ACh > ベラパミル > リドカイン > アデノシン \cong フェリパミル \gg アリニジン \cong ニコランジル \cong プロカインアミドの順であった。

C 各種薬剤の陰性変時作用と陰性変伝導作用の比較

さらに著者は、房室伝導と洞結節歩調取り活性の差異を検討するため、Chiba ら¹¹⁾の開発した摘出イス右心房血液灌流標本を用いて各薬剤の陰性変時作用を検討した。図15は、CCh, ACh, アデノシン, ニコランジル, ベラパミル, プロカインアミド, リドカインの洞結節歩調取り活性に対する用量反応曲線である。いずれの薬剤も用量依存的な陰性変時作用を示した。陰性変時作用の効力は、CCh \cong ACh \gg ベラパミル > アデ

ノシン>フェリパミル=アリニジン=リドカイン>>ニコランジル=プロカインアミドの順であった。アリニジンはほとんど陰性変伝導作用を示さなかったが、陰性変時作用については、フェリパミルとリドカインとはほぼ等しい効力を示した。

IV 考 察

Lumb ら¹⁵⁾および James¹⁶⁾ の検討から、イヌでは左冠状動脈回旋枝の終末枝が十字 (crux) を通る時に分枝された後中隔動脈 (房室結節動脈) が心房-房室結節領域に分布し、前中隔動脈の終末分枝から由来するものが房室結節-ヒス束部以下に分布し房室結節部は二重支配となっている。したがって今回著者の用いた生体麻酔犬房室結節動脈灌流法では房室結節動脈に選択的に薬剤を注入することにより、主に薬剤の近位房室結節部に対する作用を見るには都合がよい。ヒス束心電図の検討から、薬剤の選択的投与により A-H 時間が延長し、各薬剤が近位房室結節部の伝導を延長していることが示された。また、心拍数が房室伝導時間に影響を及ぼすことはよく知られているが¹⁷⁾、房室結節動脈に直接薬剤を投与することにより、この実験法では心房拍動数や体血圧などにほとんど影響を及ぼすことなく薬剤の直接作用を観察することができた。また、各種薬剤の変伝導作用を摘出イヌ房室結節標本⁹⁾¹⁰⁾を用いて検討することができるが、摘出標本では除神経されているため薬剤の生体内での作用を忠実に反映していない可能性がある。本研究では、生体位の実験であり除神経を行っていないため、自律神経支配のある心臓における薬剤の房室伝導に対する直接作用を観察したことになる。

A アリニジンとフェリパミルの房室伝導に対する作用

近年、'specific bradycardic agent' としてアリニジンおよびフェリパミルが開発された。これらの薬剤は他の心機能を抑えるより少ない用量で徐脈作用を示すことが報告されている⁷⁾⁸⁾。ウサギ洞結節標本でアリニジンは緩徐なカルシウム内向き電流、ナトリウム電流あるいはカリウム電流には影響なく、anion selective channel を通る電流を抑制する作用があると報告されている¹⁸⁾。一方、フェリパミルはカルシウムチャンネル抑制作用のほか、アリニジンと同様の徐脈機構があることがモルモット洞結節で示唆されている¹⁹⁾²⁰⁾。両者ともムスカリン受容体刺激作用およびアドレナリン作動性 β 受容体遮断作用はないと報告され

ている⁷⁾⁸⁾。

Kobinger ら⁷⁾は、ラット、ネコにアリニジンを静注した際にほとんど P Q 時間に影響しなかったことを報告している。また、Hageman ら¹²⁾は、イヌにおいても房室伝導にほとんど作用しなかったことを述べている。本実験において、アリニジンは、房室結節動脈に投与すると低用量では房室伝導時間を短縮する傾向を示し、大量では僅かに房室伝導時間を延長した。しかし、1 mg の大量のアリニジンによって僅か 7 msec の房室伝導時間の延長が観察されただけであった。それに対して Kawada ら⁹⁾は、摘出イヌ房室結節血液灌流標本でアリニジンの用量依存的な陰性変伝導作用を観察している。この房室伝導に及ぼす実験結果の解離は実験条件の差によると思われる。図 2 で示した様に、洞結節を破壊し心房ペースングを行うと房室伝導時間は刺激心拍数の増加と平行して延長する。150 beats/min でペースングした摘出標本ではコントロールの房室伝導時間は 135 msec であり⁹⁾、本実験 (生体位房室結節血液灌流標本) では、心拍数は約 135 beats/min で房室伝導時間は 99 msec であった。すなわち、生体位標本と摘出標本におけるコントロール房室伝導時間の相異が原因なのかもしれない。また、生体位房室結節血液灌流標本では tonic neural regulation があるため、今回の実験 (図 7) で示したようにアリニジンの抗ムスカリン作用により陰性変伝導作用が減弱している可能性がある。図 3 で示した様に、100 および 300 μ g のアリニジンでは、むしろ房室伝導時間を短縮する傾向があったのもアリニジンの抗ムスカリン作用によると考えられる。また、カルバコールの房室伝導時間延長作用を抑制する量のアトロピン処置後に、アリニジンは房室伝導時間を延長する傾向を示したが有意ではなかった。したがって、生体犬においては治療量程度のアリニジンはほとんど陰性変伝導作用を示さないと考えられる。

Hageman ら¹²⁾は、アリニジンは、頸部迷走神経の電気刺激による陰性変時および変伝導作用を有意に抑制したが、アセチルコリンを洞結節動脈あるいは房室結節動脈に選択的に投与した際の陰性変時・変伝導作用に影響しなかったため、イヌの心臓においてアリニジンが副交感神経終末からのアセチルコリンの遊離を抑制する可能性を示唆した。しかし、本実験では、アリニジンはカルバコールによる陰性変伝導作用を抑制したが、アデノシンによる陰性変伝導作用は抑えなかった。このことは、アリニジンが、ムスカリン受容体

遮断作用によってカルバコールの陰性変伝導作用を抑制したことを示唆している。また、我々は摘出イヌ右心房標本で、アリニジンに抗ムスカリン作用があることを報告している²¹⁾。Hageman らが抗ムスカリン作用を看過したのはアリニジンの使用量が最大でも 50 μg と少なかったためかもしれない。

フェリパミルはアリニジンと同様、選択的な陰性変時作用をもたらす⁸⁾¹⁰⁾¹⁹⁾²⁰⁾。フェリパミルの変伝導作用については、Kobinger と Lillie⁸⁾ は、モルモットにおいて 10 mg/kg までのフェリパミルを静注しても P Q 時間に変化はみられなかったことを報告している。しかし、Kawada ら¹⁰⁾は摘出イヌ房室結節血液灌流標本を用いて陰性変伝導作用を観察した。今回用いた生体麻酔犬房室結節動脈灌流標本では、フェリパミルは用量依存的な陰性変伝導作用を示し、その作用はアリニジンより大であった。フェリパミルは、カルシウムチャンネルを抑制するとの報告¹⁹⁾があり、このカルシウム拮抗作用によりアリニジンより強い陰性変伝導作用を示したと考えられる。また、本研究で示したように、フェリパミルには、抗ムスカリン作用の他、ノルエピネフリン遊離作用等の間接作用があるとの報告がある²²⁾。これらの間接作用が、生体位動物において全身投与したフェリパミルによる陰性変伝導作用を減弱することも考えられる。

今回の結果では、アリニジンおよびフェリパミルは心房筋標本で同程度に心拍数を抑制したが、フェリパミルが用量依存的に陰性変伝導作用を示したのに対して、アリニジンはほとんど房室伝導に作用しなかった。したがって、アリニジンはフェリパミルよりもさらに選択的な bradycardic agent であると結論できる。

B 房室伝導に対する K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Cl^- の作用

房室結節の活動電位には、 Na^+ と Ca^{2+} による緩徐な内向き電流が重要な役割を演じているが、外向きの K^+ 電流が増えることによっても、活動電位は抑制され伝導障害がおこるとされている¹⁾。ACh はムスカリン受容体に働いて細胞膜の K^+ に対する透過性を高め過分極をおこすこと²³⁾²⁴⁾、さらに高濃度では緩徐な内向き電流を抑制すること²⁵⁾が報告されている。すでに Nadeau と Amir-Jahd⁴⁾ および Chiba と Hashimoto⁵⁾ によってコリン作動薬で容易に房室ブロックが引き起こされることが報告されている。今回の結果でも、ACh および CCh により用量依存的に房室伝導が延長し、全例で完全房室ブロックが観察された。

アデノシンは下壁梗塞発症時に合併する房室ブロッ

クの原因物質として注目されているが、アデノシン受容体に作用し、カリウムイオンの透過性を増すことにより作用を発現する²⁶⁾。Belardinelli ら²⁶⁾や Kurachi ら²⁷⁾はアセチルコリンとアデノシンが同一の GPT 結合蛋白を介してカリウムイオンの透過性を増すことを報告しているが、アデノシンの房室伝導時間延長作用は、ACh の作用に比べ弱く、第 2 度以上の房室ブロックは観察されなかった。Urthaler と James²⁸⁾や、Chiba と Hashimoto²⁹⁾も、アデノシンは、ACh に比べ陰性変伝導作用が弱いことをイヌ房室結節動脈灌流標本によって観察した。これらの差はアデノシン受容体とムスカリン受容体の密度の差³⁰⁾によるものかもしれない。

ニコランジルの冠血管拡張作用は細胞膜のカリウム透過を増加させることによると報告¹³⁾されているが、今回の著者の検討では、ニコランジルは、洞結節動脈内に 1 mg 投与しても心拍数の減少は僅かであり、また房室結節動脈内に 3 mg 投与して僅かに房室伝導を延長させただけであった。これは、Taira ら³¹⁾が摘出イヌ房室結節標本で得たのと同様の結果であり、ニコランジルは洞結節および房室結節の電気的活動にはほとんど影響を及ぼさないと考えられた。以上のように K^+ の透過性を亢進する薬物の房室伝導時間に対する作用は異なり K^+ 電流の各種成分の房室伝導に対する作用、さらに、各薬剤の他の作用、たとえば、アデノシンの c-AMP 減少作用³⁰⁾、ニコランジルの c-GMP 増加作用³²⁾などについてさらに詳細に検討する必要がある。

以前から、ベラパミルは哺乳類の心室筋³³⁾やイヌのプルキンエ線維³⁴⁾で緩徐な内向き電流を抑制することが明らかにされている。Wit と Cranefield²⁾ は摘出ウサギ房室結節標本で、Zipes と Fischer³⁾ は麻酔犬で、ベラパミルが房室結節において緩徐な内向き電流を抑制することを示し、その電流が房室結節における活動電位の発生に重要な役割を果たしていることを示唆した。今回の結果でも、ベラパミルを房室結節動脈に投与すると房室伝導時間を確実に用量依存的に延長し、多量では第 2 度以上の房室ブロックを引き起こすことが観察された。

さらに著者は、クラス Ia のプロカインアミドおよびクラス Ib のリドカインを用いて房室伝導に対する作用を検討した。クラス I は心筋細胞膜の速いナトリウム電流を抑制する作用を持つもので、その中で活動電位持続時間を延長するものがクラス Ia、プルキンエ

線維の活動電位持続時間を短縮し、心房筋にはほとんど作用しないものがクラス Ib と分類される¹⁴⁾。生体麻酔犬房室結節動脈灌流標本において、リドカインは大量投与により房室伝導を延長したが、プロカインアミドは房室伝導に対してほとんど作用しなかった。しかし、Sato^ら³⁵⁾は、摘出イヌ房室結節標本でリドカインおよびプロカインアミドは房室結節動脈に投与した時に用量依存的に房室伝導時間を延長したと報告している。プロカインアミドには抗ムスカリン様作用があり³⁶⁾、そのため陰性変伝導作用が隠蔽されている可能性がある。抗不整脈剤の陰性変伝導作用の機構については、速いナトリウムチャンネル遮断剤であるテトロドトキシンを房室結節動脈に大量投与すると房室伝導が延長することが報告³⁷⁾されており、心房側において伝導時間を延長させ房室伝導時間を延長する可能性がある。また、リドカインに関してはラットの子宮筋においてカルシウムの流入を抑制するとの報告³⁸⁾があり、リドカインは緩徐な内向き電流を抑制し、房室伝導を延長した可能性も考えられた。

以上から、房室伝導には Ca^{2+} の役割が重要であると同時に ACh やアデノシンの受容体を介した K^+ の関与が考えられ、一方、 Na^+ の関与は無視することはできないが、比較的少ないと思われる。また、アリジンの陰性変時作用については Cl^- に対する作用によることが示唆されている¹⁸⁾。しかし、アリジンが房室伝導時間にほとんど作用しなかったことから、房室伝導時間に対しては Cl^- の関与はほとんどないだろうと推察される。

C 房室伝導と洞調律

心臓のポンプ作用は洞結節の歩調取り細胞の活動電位の発生、この活動電位の心室への伝導(主に房室伝導)に引き続く心筋細胞の細胞膜の脱分極、心筋収縮の一連の変化によって維持されている。そこで、心筋収縮力とともに、洞調律、房室伝導は薬物の心臓作用を考える点で重要である。今回の実験では、洞結節の歩調取り活性を抑制する徐脈薬の房室伝導に対する作用とともに各薬剤の洞調律に対する作用も検討した。房室伝導時間延長の効力順は $CCh > ACh > ベラパミル > リドカイン > アデノシン \cong フェリパミル \gg アリジン \cong ニコランジル \cong プロカインアミド$ であったのに対し、洞調律抑制の効力順は $CCh \cong ACh \gg ベラパミル > アデノシン > フェリパミル = アリジン = リドカイン \gg ニコランジル = プロカインアミド$ であった。このような房室伝導と洞調律に対する効力の差異は、

薬物に対する感受性の違いを示すものである。アリジンとフェリパミルはほぼ等しい徐脈作用を示したが、アリジンは房室伝導時間にほとんど影響を及ぼさなかったことから、より洞調律に対して選択的な薬剤であるといえる。

今回の検討から、生体麻酔犬房室結節動脈灌流標本において、アリジン様の徐脈をおこす機構は房室伝導に対してほとんど作用しないと考えられる。アリジンは、他の心機能に影響せず徐脈をもたらす特異な薬剤であることが確かめられた⁷⁹⁾。狭心症の治療において、心拍数を減少させることは、心筋の酸素消費量を減らすことにつながり有利である³⁹⁾。今後、アリジン様の徐脈薬は、狭心症の治療に対して β ブロッカーとならび臨床応用される可能性が大と思われる。

V 結 語

生体麻酔犬房室結節動脈灌流標本を用い、陰性変時作用薬の房室伝導に対する作用を検討した。また、摘出イヌ右心房血液灌流標本を用い変時作用と比較検討した。

1 アリジンおよびフェリパミルは、ほぼ同等の陰性変時作用を示したが、前者は房室伝導にほとんど作用はなく、後者よりも選択的な bradycardic agent であると考えられた。また、両者には抗ムスカリン作用が認められ、全身投与の際に間接的な心血管系への修飾が示唆された。

2 房室伝導時間延長の効力順は $CCh > ACh > ベラパミル > リドカイン > アデノシン \cong フェリパミル \gg アリジン \cong ニコランジル \cong プロカインアミド$ であったのに対し、洞調律抑制の効力順は $CCh \cong ACh \gg ベラパミル > アデノシン > フェリパミル = アリジン = リドカイン \gg ニコランジル = プロカインアミド$ であった。房室伝導と洞調律に対する効力の差異がみられ、薬物に対する房室伝導と洞調律の感受性の違いが示唆された。

なお、本論文の一部は、第60回薬理学会総会(1987年3月)において発表した。

稿を終るに当たり、御指導、御校閲を賜りました柳沢信夫教授に深甚なる謝意を表します。同時に本研究に際し、御教示、御指導ください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の諸兄に深く感謝致します。

文 献

- 1) Zipes, D. P. and Mendez, C. : Action of manganese ions and tetrodotoxin on atrioventricular nodal transmembrane potentials in isolated rabbit hearts. *Circ Res*, 32 : 447-454, 1973
- 2) Wit, A. L. and Cranefield, P. F. : Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia. *Circ Res*, 35 : 413-425, 1974
- 3) Zipes, D. P. and Fischer, J. C. : Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Circ Res*, 34 : 184-192, 1974
- 4) Nadeau, R. A. and Amir-Jahd, A. K. : Selective perfusion on the AV node of the dog by cannulation of the posterior septal artery. *Rev Canad Biol*, 24 : 291-297, 1965
- 5) Chiba, S. and Hashimoto, K. : Blocking of acetylcholine-induced fibrillation by use of norepinephrine into the AV node artery. *Jpn J Physiol*, 20 : 560-570, 1970
- 6) Chiba, S. and Hashimoto, K. : AV block and atrial fibrillation induced by acetylcholine into the AV node artery of the dog. *Arch Int Pharmacodyn*, 201 : 381-388, 1973
- 7) 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
- 8) Kobinger, W. and Lillie, C. : AQ-A 39 (5, 6-dimethoxy-2-[3[[α -(3, 4-dimethoxy)-phenyl-ethyl] methylamino]propyl]phtalimidine), a specific bradycardic agent with direct action on the heart. *Eur J Pharmacol*, 72 : 153-164, 1981
- 9) Kawada, M., Satoh, K. and Taira, N. : Selectivity of alinidine, a bradycardic agent, for SA nodal automaticity versus other cardiac activities in isolated, blood-perfused dog-heart preparations. *Arch Int Pharmacodyn*, 272 : 88-102, 1984
- 10) Kawada, M., Satoh, K. and Taira, N. : Analyses of the cardiac action of the bradycardic agent, AQ-A 39, by use of isolated, blood-perfused dog-heart preparations. *J Pharmacol Exp Ther*, 228 : 484-490, 1984
- 11) 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 Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 289 : 315-325, 1975
- 12) 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 : H324-H330, 1985
- 13) Yanagisawa, T. and Taira, N. : Effect of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75) on the membrane potential of the left atrial muscle fibers of the dog : increase in potassium conductance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 312 : 69-76, 1980
- 14) Singh, B. N. and Nadamane, K. : The electrophysiological classification of antiarrhythmic drugs. In : Coltart, J. and Jewitt, D. E. (ed.), *Recent developments, in cardiovascular drugs*, pp. 59-77, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982
- 15) Lumb, G., Shacklett, R. S. and Dawkins, W. A. : The cardiac conduction tissue and its blood supply in the dog. *Am J Pathol*, 35 : 467-487, 1959
- 16) James, T. N. : Anatomy of the A-V node of the dog. *Anat Rec*, 148 : 15-27, 1964
- 17) Levy, M. N. and Martin, P. J. : Neural control of the heart. In : Berne, R. M. and Sperelakis, N. (ed.), *Handbook of physiology*, sec. 2, Cardiovascular system, Vol. I, Heart, pp. 581-620, American Physiological Society, Washington, D. C., 1979
- 18) 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
- 19) 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

- 20) Lillie, C. and Kobinger, W.: Comparison of the bradycardic effects of alinidine (St 567), AQ-A 39 and verapamil on guinea-pig sinoatrial node superfused with different Ca^{2+} and NaCl solutions. *Eur J Pharmacol*, 87 : 25-33, 1983
- 21) Ogiwara, Y., Furukawa, Y., Saegusa, K., Takeda, M. and Chiba, S. : Anti-muscarinic effect of alinidine in the isolated dog heart. *Jpn J Pharmacol [Suppl]*, 43 : 248P, 1987
- 22) Urthaler, F. and Walker, A. A. : Indirect stimulatory action of the calcium channel blocker AQA-39. *J Pharmacol Exp Ther*, 230 : 336-340, 1984
- 23) Sakman, A., Noma, A. and Trautwein, W. : Acetylcholine activation of single muscarinic K^+ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature*, 303 : 250, 1983
- 24) Kurachi, Y., Nakajima, T. and Sugimoto, T. : Acetylcholine activation of K^+ channels in cell-free membrane of atrial cells. *Am J Physiol*, 251 : H681-H684, 1986
- 25) Noma, A. and Trautwein, W. : Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflügers Arch*, 337 : 193-200, 1978
- 26) Belardinelli, L., Fenton, R. A., West, A., Linden, J., Althaus, J. S. and Berne, R. M. : Extracellular action of adenosine and the antagonism by aminophylline on atrioventricular conduction of isolated perfused guinea pig and rat hearts. *Circ Res*, 51 : 569-579, 1982
- 27) Kurachi, Y., Nakajima, T. and Sugimoto, T. : On the mechanism of activation of muscarinic K^+ channels by adenosine in isolated atrial cells : involvement of GTP-binding proteins. *Pflügers Arch*, 407 : 264-274, 1986
- 28) Urthaler, F. and James, T. N. : Effects of adenosine and ATP on AV conduction and on AV junctional rhythm. *J Lab Clin Med*, 79 : 96-105, 1972
- 29) Chiba, S. and Hashimoto, K. : Differences in chronotropic and dromotropic responses of the SA and AV nodes to adenosine and acetylcholine. *Jpn J Pharmacol*, 22 : 273-274, 1972
- 30) Linden, J., Hollen, C. E. and Patel, A. : The mechanism by which adenosine and cholinergic agents reduce contractility in rat myocardium. *Circ Res*, 56 : 365-385, 1985
- 31) Taira, N., Satoh, K., Yanagisawa, T., Imai, Y. and Hiwatari, M. : Pharmacological profile of a new coronary vasodilator drug, 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75). *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 6 : 301-316, 1979
- 32) Endoh, M. and Iijima, T. : Effects of nicorandil and its interaction with isoproterenol on force of contraction and cyclic nucleotide levels of canine atrial muscle : comparison with carbachol. *J Cardiovasc Pharmacol*, 5 : 878-882, 1983
- 33) Kohlhardt, M., Bauer, B., Krause, H. and Fleckenstein, A. : Differentiation of the transmembrane Na^+ and Ca^{2+} channels in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors. *Pflügers Arch*, 335 : 309-322, 1972
- 34) Craneffeld, P. F., Aronson, R. S. and Wit, A. L. : Effect of verapamil on the normal action potential and on a calcium-dependent slow response of canine cardiac Purkinje fibers. *Circ Res*, 34 : 204-213, 1974
- 35) Satoh, K., Narimatsu, A. and Taira, N. : Effects of antiarrhythmic drugs on AV nodal and intraventricular conduction as assessed in the isolated, blood-perfused AV node preparation of the dog. *J Cardiovasc Pharmacol*, 3 : 753-768, 1981
- 36) Bigger, J. T. and Hoffman, B. F. : Procainamide. In : Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T.W. and Murad, F. (ed.), *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed., Chap. 31, Antiarrhythmic drugs, pp. 762-766, Macmillan Publishing Co., New York, 1985
- 37) Iijima, T., Motomura, S., Taira, N. and Hashimoto, K. : Selective suppression of neural excitation by tetrodotoxin injected into the canine atrioventricular node artery. *J Pharmacol Exp Ther*, 189 : 638-645, 1974

- 38) Feinstein, M. B. : Inhibition of contraction and calcium exchangeability in rat uterus by local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther*, 152 : 516-524, 1966
- 39) Weber, K. T. and Janicki, J. S. : The metabolic demand and oxygen supply of the heart : Physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol*, 44 : 722-729, 1979

(62. 8. 4 受稿)
