

OPC-1427のイヌ心臓機能に対する作用

千葉 茂俊 小林三世治 古川 安之
信州大学医学部薬理学教室

Direct Cardiac Effects of OPC-1427 in the Dog

Shigetoshi CHIBA, Miyoharu KOBAYASHI and Yasuyuki FURUKAWA
Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

The effects of a new selective cardiac beta-receptor blocking agent (OPC-1427) on heart function were investigated in 20 mongrel dogs weighing 8 to 17 kg by use of 3 heart-lung preparations and 17 isolated blood-perfused atrial preparations. As an adrenergic beta-blocking agent OPC-1427 to SA nodal pacemaker activity and atrial contractility, showed approximately 1/10 the potency of propranolol. An amount of the substance larger than that which markedly inhibited isoproterenol-induced positive chronotropic and inotropic responses caused negative chronotropic and inotropic effects both in heart-lung and isolated atrial preparations. In particular, the negative chronotropic response to OPC-1427 was much greater than the negative inotropic response. *Shinshu Med. J.*, 31: 402-407, 1983

(Received for publication April 26, 1983)

Key words: OPC-1427, dog heart-lung preparation, isolated blood-perfused atrial preparation
OPC-1427, イヌ心肺標本, 摘出血液灌流心房標本

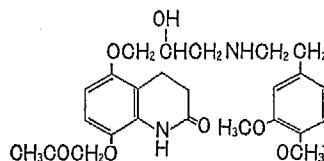
I 緒 言

OPC-1427 (8-acetyloxy-5-{3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]-2-hydroxypropoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl) は心臓に選択的なアドレナリン作動性β受容体遮断作用のあることが最近報告されている¹⁾。心臓におけるアドレナリン作動性β受容体は Lands ら²⁾³⁾によりβ₁受容体として分類され、β₁受容体の選択的遮断薬である practolol の作用が発表されてから⁴⁾、一般に認められる様になったのは周知のことである。ここではイヌを使用しての心肺標本⁵⁾および血液灌流摘出心房筋標本⁶⁾⁷⁾を用いて OPC-1427の心臓への直接作用を観察した。

II 実験材料

OPC-1427は下記の構造式を有し、8-acetyloxy-

5-{3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]-2-hydroxypropoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl である。



分子量 472 である。本品は大塚製薬株式会社から提供されたもので、この塩酸塩を実験開始直前に生理的食塩水に暖めながら溶かして使用した。

ほかに使用した薬物は 1-isoproterenol hydrochloride (日研化学), dl-norepinephrine hydrochloride (三共), と dl-propranolol hydrochloride (住友化学) である。

III 実験方法

A イヌ心肺標本による方法

この方法は心臓に対する薬物の直接効果を観察するためにはきわめて有用な方法である。方法は古典的な橋本の方法⁵⁾により行った。雑種成犬の大きさは8~17kgである。大動脈圧(A.P.)は動脈圧用の pressure transducer (日本光電)を用い、右心房圧(RAP)は右心耳に小切開を加えて導入したカニューレを通して誘導し、これを静脈圧用の pressure transducer (東洋ポールドウィン LPV-0.1-350)で測定した。心拍数は心電図のR波で駆動させた cardiachometer (日本光電, RT-5)を用い、分時搏出量(SOP)は電磁流量計(日本光電, MF25)で測定した。薬物投与は静脈カニューレの手前のゴムチューブより1mlの注射器を用いて行った。

B 血液灌流摘出イヌ心房筋標本による方法

Chibaら⁶⁾が開発したもので、イヌの右心房筋を摘出し、摘出筋の洞房結節動脈に挿入したカニューレを通して、供血犬のヘパリン化動脈血で交叉灌流する標本である。心房筋は37°Cの定温の血液槽に固定し

である。灌流血圧は100mmHgの定圧とし、右心房に白金電極を縫着しエレクトログラムを記録し、また cardiachometer (日本光電, RT-5)を用いて心拍数を常時測定記録している。収縮力は心房筋に直接糸を吊し張力 transducer (Grass FTO3B)に結合して等尺性張力を常時記録した。またさらにもう1つの白金電極を心房壁に装着して電気刺激を行える様になっている。

薬物投与は洞房結節動脈に挿入したカニューレに連結したゴムチューブより マイクロシリンジを使って 0.01~0.1mlの容量を4~10秒内で投与した。

IV 実験成績

A 心肺標本における OPC-1427 の効果 (n=3)

心肺標本を作成し、各パラメーターが安定した値を示すことを確かめてから competence test (静脈還流の血液流入圧を50~100mm H₂O上昇させて静脈還流を増して心臓に対する負荷を増すと、正常心臓であればただちに収縮力が増加して心搏出量(SOP)を増すので右心房圧(RAP)はあまり上昇しない)および薬物投与を行った。正常心臓での competence

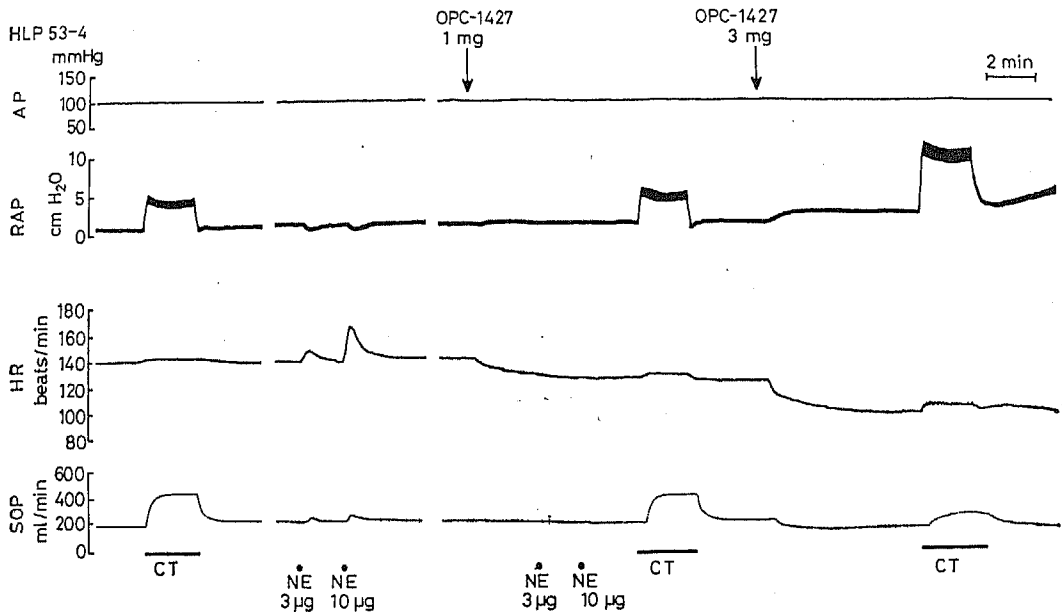


Fig. 1 Effect of OPC-1427 on the heart-lung preparation of the dog. Recordings from above downwards; aortic pressure (AP), right atrial pressure (RAP), heart rate (HR) and systemic output (SOP). Competence test (CT) index: an increase in right atrial pressure produced by elevation of the level of blood in the venous reservoir (actually, in the CT, the level of blood in reservoir was raised by 10 cm).

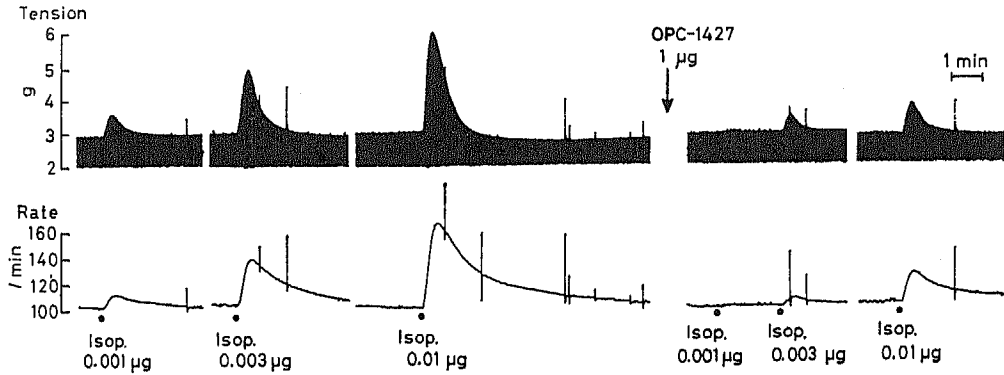


Fig. 2 Effects of 1 μ g of OPC-1427 on isoproterenol (isop)-induced positive chronotropic and inotropic responses of an isolated and blood-perfused dog atrial preparation.

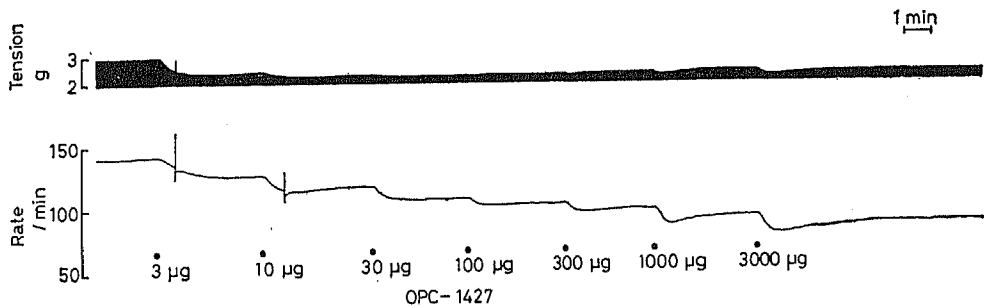


Fig. 3 Effects of increasing doses of OPC-1427 in an isolated dog atrium.

test index (右心房圧/静脈還流入圧)は0.1~0.2である。

norepinephrine, 1~10 μ gの投与によりRAPの低下, SOPの増加と心拍数の増加が一過性に観察される。

OPC-1427を100 μ g投与しても各パラメーターの変化はほとんどない(この時norepinephrine 1 μ gの反応は著明に抑制される)。OPC-1427, 1mgの投与によりRAPの上昇はわずかしき見られず, SOPの変化もない。しかし心拍数の減少は明らかである。この時点でcompetence testを行うとRAPの上昇が見られSOPの増加も抑制される。OPC-1427の投与を3mgと増量すればより顕著な心拍数減少とRAPの明瞭な上昇が見られ, この状態でのSOPの低下も明白となる。この時点のcompetence testではRAPの著明な上昇(すなわちcompetence test indexが1に近づく)を見る。この場合にはRAPの上昇が著しいのであるがSOPの増加はcontrolの1/3程度にしかならない。OPC-1427の10mgを投与すればcompetence

indexは1となりSOPの増加はcompetence testを行ってもまったく生ぜず, 心室細動に移行した例が3例中1例である。Fig. 1は心肺標本にOPC-1427を投与した時の実験の典型的な例である。

B 血液灌流摘出イヌ心房筋標本

1 isoproterenol 効果の OPC-1427 による遮断作用 (n=3)

摘出イヌ心房筋標本にisoproterenolを投与すれば陽性変周期作用および陽性変力作用が用量依存的に出現する。これらの効果はOPC-1427の前処置によって遮断される。Fig. 2はisoproterenolの0.001, 0.003および0.01 μ gによって誘起された反応がOPC-1427 1 μ gの前処置により明瞭に抑制されていることを示している。OPC-1427(3例の実験)はisoproterenolによる心拍数増加作用と心房収縮力増強作用を抑制するがその効力はpropranololに比較してほぼ1/10である。

2 OPC-1427の心房筋への直接作用 (n=11)

OPC-1427を摘出イヌ心房筋標本に投与すると陰性

変周期作用(徐脈)および陰性変力作用(収縮張力抑制)が用量依存的に示される。しかしながら、陰性変力作用については必ずしも抑制のみではなく用量を増しても収縮力低下はそれ以上は明瞭でなく、100, 300 μ gの大量投与でむしろやや増加する例(6例中3例)も見られた。Fig. 3は1実験例であるがOPC-1427の3 μ gで著明な収縮力の低下と心拍抑制が見られている。当初のOPC-1427の投与で観察された比較的著明な心機能抑制は循環カテコールアミンの作用を抑制した為であろう。Fig. 3ではOPC-1427の30 μ gの投与で収縮張力は最低値を示し、100, 300および1,000 μ gの投与でわずかながら収縮張力の増加が観察されている。一方心拍数の減少については用量依存的に徐脈が著明に観察されている。Fig. 4は6例についてまとめている。OPC-1427の心拍および心収縮に及ぼす効果をpropranololでの効果⁸⁾と比較したものがFig. 5である。どちらも心抑制効果が明瞭に示されているがpropranololの方が著明であり用量反応曲線の傾斜が急峻であることが示されている。

3 摘出イヌ心房筋の頻度-収縮曲線に対する OPC-1427の影響 (n = 3)

血液灌流摘出イヌ心房筋標本において、1-3Hzの刺激頻度(1-3V, 1 msec)の範囲では positive stair-

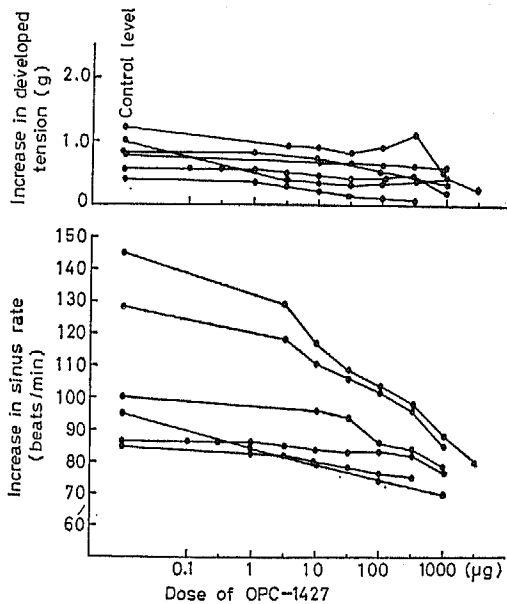


Fig. 4 Effects of increasing doses of OPC-1427 in 6 isolated dog atria.

case phenomenon が常に観察される⁹⁾。OPC-1427 処置によって収縮張力の減少がおきている状態でも positive staircase phenomenon は消失しない。

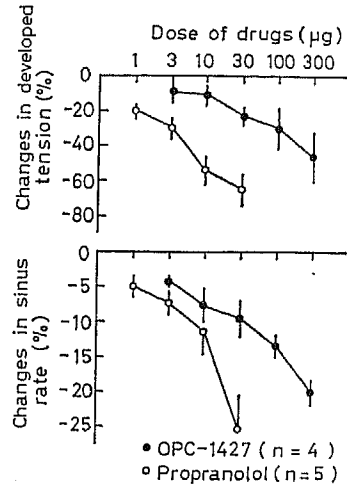


Fig. 5 Comparison between negative chronotropic and inotropic responses to OPC-1427 and propranolol on spontaneously beating atria of dogs. The control sinus rate before OPC-1427 administration was 102 ± 3.9 beats/min (mean \pm S. E. M.) in 4 preparations. Vertical lines represent the standard errors of mean. Responses to propranolol are cited from a previous report (Chiba⁸⁾)

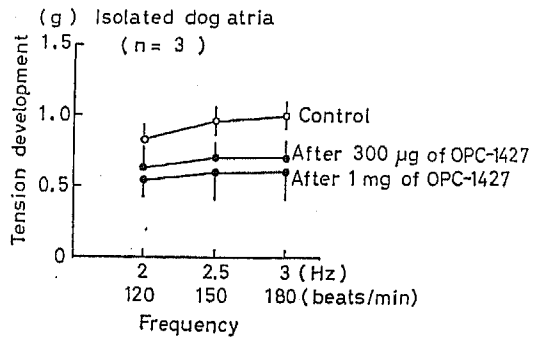


Fig. 6 Steady-state frequency-force relationship of isometrically contracting dog atrial muscle: influence of OPC-1427 (300 μ g and 1 mg). Each point represents the mean of 3 atrial muscle preparations. Vertical lines represent the standard errors of mean. Ordinate: tension in g. Abscissa: frequency of electric pacing.

すなわち低頻度の収縮も高頻度の収縮も一様に抑制されることを示している。Fig. 6 は3例についてまとめたものである。

V 考 察

OPC-1427 が比較的選択的に心臓のアドレナリン作動性 β 受容体の遮断作用を示すことについてはすでに報告されている¹⁾。その心臓での β 遮断作用は propranolol の約1/10の効力を示した。この値はこれまでの報告とほぼ同様である。

今実験はおもに OPC-1427 の心臓への直接作用を観察したものである。心肺標本においても摘出心房標本でも明瞭に示された様に心拍抑制効果と心収縮力抑制作用が大量の OPC-1427 投与で出現する。心拍数の抑制効果では propranolol の約1/10の効力を示したが、一方心収縮力の抑制は Fig. 5 より推定される様に約1/30の効力であった。このことから、この OPC-1427 は心拍抑制効果の方に比較的強く作用する物質であると考えられる。このことは自動興奮性の抑制作用を示しており、心筋の異所性刺激生成によって誘発される不整脈に効果が期待し得るものであり今後の研究が待たれる。

先に著者は摘出イヌ心房および心室筋標本を使用して心筋の収縮間隔—張力曲線を示した⁸⁾。いわゆる Ca antagonist と云われている verapamil や nifedipine は高頻度での収縮力をきわめて顕著に抑制す

る⁹⁾¹⁰⁾。AChも同様に高頻度での心房筋収縮力をより強く抑制し低頻度での収縮力はあまり抑制しない¹¹⁾。一方 pentobarbital や $MnCl_2$ 等は低頻度でも高頻度でも一様に抑制する。また propranolol も一様に収縮力を抑制することが著者らによって確かめられている(未発表)。今回の OPC-1427 の頻度—張力曲線に対する作用は後者の様に各頻度による収縮力を一様に抑制することが示された。したがって verapamil や nifedipine 等の作用部位とは異なった作用点に働いて収縮力低下を誘発するものと思われる。

VI 総 括

本薬剤の心機能に及ぼす特長は以下の通りである。

- 1 十分に心臓の β 受容体遮断作用を示す量の OPC-1427 では調律および収縮力にあまり影響を及ぼさない。 β 遮断効果は propranolol の約1/10である。
- 2 イヌ心肺標本において、大量の OPC-1427 投与により著明な心拍抑制効果と右心房圧の増加が観察される。
- 3 血液灌流イヌ右心房摘出標本において OPC-1427 の投与量を増加すれば調律および収縮力がともに抑制される。調律の方がより大きく抑制される。収縮張力の方は最初抑制されるが、増量によりむしろわずかながら収縮力の増加を認めることがある。
- 4 心房筋の収縮間隔—張力曲線は一様に抑制される。

文 献

- 1) 渡辺耕三, 宇野敏行, 池園勝美, 星野 洋, 高田馨子, 富田潤子, 石原高文: 新しい心臓選択性 β 遮断薬 OPC-1427 について—第1報—. 日薬理誌, 74: 11P, 1978
- 2) Lands, A.M., Arnold, A., McAuliffe, J.P., Luduena, F.P. and Brown, T.G.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214: 597-598, 1967
- 3) Lands, A.M., Luduena, F.P. and Buzzo, H.J.: Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci*, 6: 2241-2249, 1967
- 4) Dunlop, D. and Shanks, R.G.: Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. *Br J Pharmacol*, 32: 201-218, 1968
- 5) 橋本虎六: 心肺標本の作り方. 呼吸と循, 3: 441-447, 1955
- 6) 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-Schmiedeb. Arch Pharmacol*, 289: 215-325, 1975
- 7) 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
- 8) Chiba, S.: Comparative study of the action of antiarrhythmic drugs on sinoatrial nodal pacemaker activity and contractility in the isolated blood-perfused atrium of the dog. *Clin Exp*

Pharmacol Physiol, 3 : 599-608, 1976

- 9) Chiba, S. : Effects of pentobarbital, verapamil and manganese on the frequency-force relationship of the isolated atrium and ventricle of the dog. Eur J Pharmacol, 40 : 225-232, 1976
- 10) Chiba, S., Furukawa, Y. and Kobayashi, M. : Effect of nifedipine on frequency-force relationship in isolated dog left ventricular muscle. Jpn J Pharmacol, 28 : 783-785, 1978
- 11) Chiba, S. : Effects of acetylcholine on the frequency-force relationship of the isolated dog atrium. Clin Exp Pharmacol Physiol, 4 : 575-577, 1977

(58. 4. 26 受稿)

次から

「川崎病」医学セミナーのお知らせ

「川崎病」という病名が世に出た頃は、川崎市で発生する公害病ではないかと誤解されたりしたが、今日では広く一般にも知られている。この疾患が特に注目されるようになったのは、その経過中に突然死をきたす症例が出てきたからである。剖検例の検索から、その死因として冠状動脈の炎症を基盤とする動脈瘤と、その二次的な障害が考えられている。さらに冠状動脈のみならず、全身の系統的な血管が存在することも判明した。

「川崎病」とは、すでに周知のごとく、日赤医療センター小児科部長・川崎富作博士が昭和42年「指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴腺症候群」(アレルギー, 16 : 178-222, 1967)として最初に報告した clinical entity である。また英語では Infantile acute febrile muco-cutaneous lymphnode syndrome (MCLS) と言われている。主として5才以下の乳幼児を冒す急性熱性疾患である。その原因としてさまざまな説が提唱されているが、定説はない。我が国に最も多く、アメリカや韓国を始め諸外国でも報告されるようになった。厚生省、文部省ならびに心臓財団などが研究班を組織して、原因の究明、実態調査、治療の研究などに努めている。

主要な臨床所見は、①5日以上続く発熱、②両側眼球結膜の充血、③口唇の乾燥と亀裂、苺舌、口腔咽頭粘膜の発赤、④手足の浮腫性硬化、指趾先の紅斑、爪皮膚移行部からの膜様落屑、⑤軀幹の水疱・痂皮を形成しない不定形発疹、⑥急性非化膿性頸部リンパ節腫脹などであり、心電図の異常、白血球増多、血沈値の亢進、CRP陽性、 α_2 グロブリンの増加などがある。1才前後にピークがあり、やや男に多い。死亡率は、最近では0.5~0.7%と考えられている。

病理学的には、皮膚やリンパ節の所見は非特異的な急性滲出性炎で、ほとんど組織学的な変化を残さない。ところが前述のごとく、冠状動脈を中心とする系統的血管炎は重大である。一見治癒したかに見える患児が、数年後突然死することがある。急性期の活動性動脈病変が消退しても、血管壁の特性から元に復することはない。すなわち、陳旧化や動脈硬化へ向かい、新たな病態を残すことになる。この事実は、患児が成人に達してからも一種の後遺症として注目されなければならない。

以上、川崎病について略記したが、本学の第43回医学セミナーにおいて取り上げられるので、多数の方々の御参加を期待致します。

日時：昭和58年10月22日(土) 1:30~4:30 pm

場所：信州大学旭会館大会議室

講師：若林靖伸部長(長野日赤)、草川三治教授(東京女医大)、発地雅夫教授(信大病理)

(発地雅夫)