

原 著

## 心調律および心収縮力に及ぼす温度の直接効果

古 川 安 之

信州大学医学部薬理学教室

(主任: 千葉茂俊教授)

### DIRECT EFFECTS OF TEMPERATURE CHANGES ON CHRONOTROPIC AND INOTROPIC RESPONSES OF ISOLATED CANINE ATRIA

Yasuyuki FURUKAWA

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Shigetoshi CHIBA)

FURUKAWA, Y. *Direct effects of temperature changes on chronotropic and inotropic responses of isolated canine atria.* Shinshu Med. J., 28: 279-291, 1980

Effects of temperature on both atrial pacemaker and contractile activities were investigated, using the isolated and blood-perfused canine atrial preparation with heparinized arterial blood conducted from the support dog. By cooling, atrial rate was lineally decreased from about 110 beats/min at 37°C to 29 beats/min at 20°C and then followed by atrial arrest. On the other hand, by cooling the contraction was increased until about 25°C and then slightly decreased. However, the maximum rate of developed tension was hardly altered, since the duration of shortening and relaxation was longer than that in normothermia.

The positive chrono- and inotropic effects of five sympathomimetics were compared at 37°, 32° and 29°C. The order of potencies of chrono- and inotropic effects of each amine was *l*-isoproterenol > *l*-norepinephrine ≥ *l*-epinephrine > dopamine > tyramine at each examined temperature. At a low temperature percentage changes in positive inotropic effects at submaximal doses were slightly depressed, but the positive chronotropic ones were markedly suppressed both in absolute and percentage values. Thus, differential chrono- and inotropic actions observed by sympathomimetic amines at different temperatures lead to the speculation that  $\beta_1$ -type cardiac adrenergic receptors may not be homogenous. (Received for publication; February 4, 1980)

Key words ; 摘出血液灌流右心房 (isolated, blood-perfused atrium)

低温 (low temperature)

変時作用 (chronotropism)

変力作用 (inotropism)

交感神経作動性アミン (sympathomimetic amines)

I はじめに

心機能に及ぼす温度の影響に関しては従来より種々の報告がある<sup>1)-9)</sup>。一般的に低温では心拍数が低下するが、心収縮力はむしろ増加することが *in vivo* 或いは *in vitro* の実験で知られている。しかし摘出心筋を使って心調律と心収縮力を同時に観察した報告は少ない。またカテコールアミン類による陽性変時及び変力作用は低温により抑制されることが報告されている<sup>6)10)-12)</sup>。しかし、イヌ心臓における交感神経作動性薬物の温度変化による反応性の変化についての比較検討はなされていない。

そこで、著者は Chiba らの開発したイヌ摘出右心房血液灌流標本<sup>13)14)</sup>を用い、冷却及び加温によって誘起される心拍数、心収縮力及び収縮速度の変化を観察し、次に交感神経作動性アミン5種の効果を常温(37°C)及び低温(32°Cと29°C)で比較を行い、薬物の収縮力と心拍変化に及ぼす効果の相違を検討した。

II 実験方法

体重 6 kg から 20 kg の雑種成犬 35 頭をベントバルビタール 30 mg/kg で静脈内麻酔した後、ヘパリン 200 units/kg を静注後右心房筋を摘出した。摘出右心房筋は 4~10°C の Tyrode 液に浸し右冠状動脈よりカニューレを挿入し固定した。標本は供血犬の左頸動脈よりのヘパリン化した動脈血を用いカニューレを通して蠕動型ポンプ(Harvard Apparatus Model 1210)

を駆動して血液灌流をした。灌流には回路の途中で Starling の空気抵抗を平行に置き、灌流圧を 100 mm Hg の定圧に保った (Fig. 1)。摘出心房筋は血液槽内にスチールの固定棒に心房筋の心室側二カ所を縛り固定し heating bath circulator を用い灌流回路の一部と血液槽を同時に冷却、保温、及び加温できるように設定した。温度変化は通常 0.5~1°C/min の割合で変化させた。標本には 2 g の負荷を加えた後張力トランスジューサー (Grass FTO3B) を用い張力を等尺性に測定し、同時に収縮速度 (dT/dt) も直記式記録器 (三栄測器) に記録した。心拍数は右心房壁に縫着した双極白金電極より electrogram を記録し cardiograph (日本光電 RT-5) を駆動して測定した。供血犬 35 頭はベントバルビタール 30 mg/kg 静注によって麻酔し、陽圧人工呼吸器で管理した。灌流開始前にヘパリン 500 units/kg を静注し血液凝固を防止する為に一時間毎にヘパリン 200 units/kg を追加した。灌流実験の模式図を Fig. 1 に示した。

本実験に使用した薬物は以下の如くである。Dopamine hydrochloride (協和醸酵), *l*-norepinephrine bitartrate (和光), *l*-epinephrine bitartrate (Sigma), *l*-isoproterenol hydrochloride (日研化学) そして tyramine hydrochloride (東京化成)。全ての薬物は 0.9% の生理食塩水で希釈して用いた。薬物は microsyringe (Terumo Co.) を用い 0.01~0.03 ml の溶液を 4 秒間で動注した。摘出右心房標本の湿重量は 8~22 g であった。

III 成績

A 自発拍動心房筋標本に及ぼす温度の影響

1 冷却時の心調律及び心収縮力

温度を 37°C から 27°C まで低下させると、心拍数はほぼ直線的に低下し、心収縮力はむしろ増加した。また収縮及び弛緩時間は延長した。しかし、収縮及び弛緩速度はその変化が小さい。Fig. 2 は実験例を示している。温度を下げると、収縮力が徐々に増加し心拍数が減少していることが示されている。一方、dT/dt の大きさはあまり変わっていないことが解る。各温度における心拍数、収縮力、収縮速度、弛緩速度、収縮時間そして弛緩時間に関して 5 例についてまとめたものが Fig. 3 に示されている。心拍数は絶対値で表しているが、他の変化は % 変化としてそれぞれ表してある。

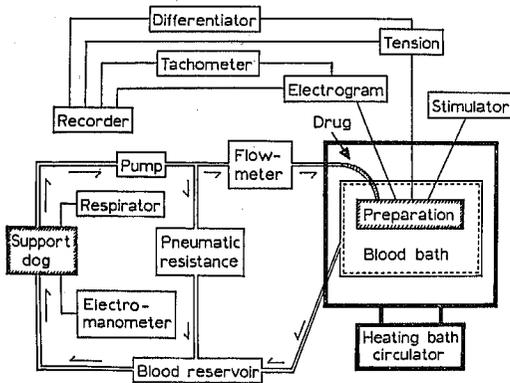


Fig. 1. Diagram of perfusion system of the isolated canine atrial preparation. A black thick frame shows the range of changes of temperature.

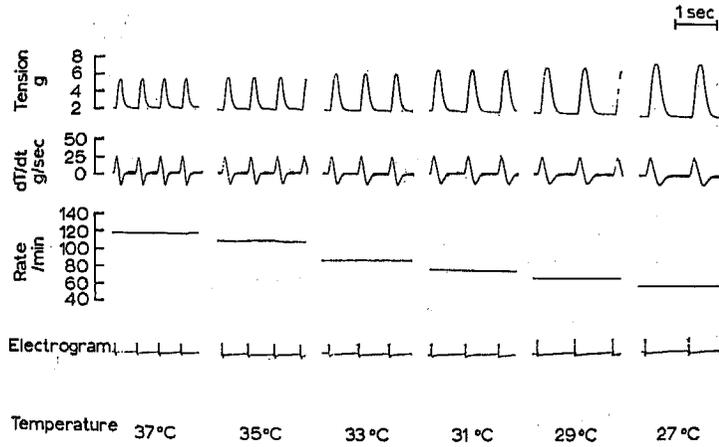


Fig. 2. Effect of changes in temperatures from 37°C to 27°C on an isolated, blood-perfused canine atrial preparation.

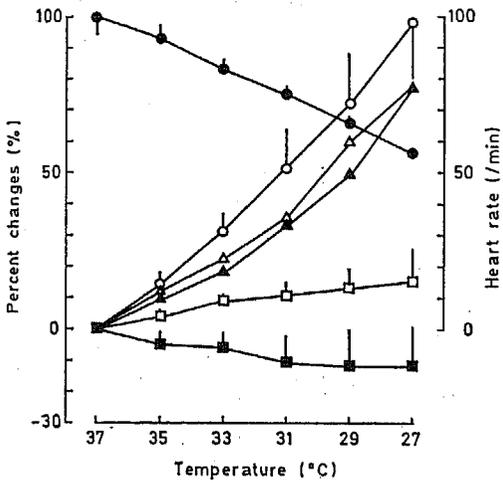


Fig. 3. Effect of temperature on the inotropic and chronotropic responses in five spontaneously beating preparations.  $\bullet$ — $\bullet$ ; heart rate,  $\circ$ — $\circ$ ; tension development,  $\square$ — $\square$ ; shortening dT/dt,  $\blacksquare$ — $\blacksquare$ ; relaxation dT/dt,  $\blacktriangle$ — $\blacktriangle$ ; duration of shortening and  $\triangle$ — $\triangle$ ; duration of relaxation. Vertical bars show S. E. M.

2 冷却及び加温に対する心調律と収縮力の反応

Fig. 4 は温度変化に伴って起こる収縮力、dT/dt および心拍の変化を連続的に記録したものである。温度変化は37°Cから27°Cまでを冷却、次に加温したも

のである。Fig. 5 には7例について収縮力と心拍変化をまとめたものを示した。Fig. 5 のように心拍数は37°Cの107 beats/min から27°Cでは51 beats/min まで下降し、加温により再び約110beats/min まで回復した。一方、収縮力は27°Cまでの冷却により37°Cのコントロール値よりも約80%の増加を示し、加温で減少し30°Cから35°Cにかけてコントロール値よりやや低下した後再び37°Cでコントロール値に回復している。

次に冷却により心停止を惹起し、加温による心調律の回復を観察した。冷却による心停止及び加温による回復過程の典型例を Fig. 6 に示した。心拍数は120 beats/min から22 beats/min まで減少し20°Cで心停止となり、次いで加温を行うと26°Cまでの加温で、先ず小さいながらも局所性の興奮が見られ次に明確な心房筋の電気活動が認められるようになった。この時の心拍数は約60 beats/min である。36°Cでは再びコントロール値と等しく120 beats/min に回復した。一方収縮力は冷却で約150%もの増加をきたした後心停止となる。またdT/dt はむしろ小さくなっている。加温によって心拍数が回復しても収縮力は徐々にしか回復せず、元に戻る迄には長時間を要した。冷却による心停止までを観察した6例についてまとめたものが Fig. 7 に示してある。Fig. 7 に示すように冷却により心停止は $20 \pm 0.3^\circ\text{C}$ で起こり、次に加温すると $25 \pm 0.8^\circ\text{C}$ で心房活動が回復している。心拍数はコントロールの37°Cで111 beats/min、冷却時の24°Cで45

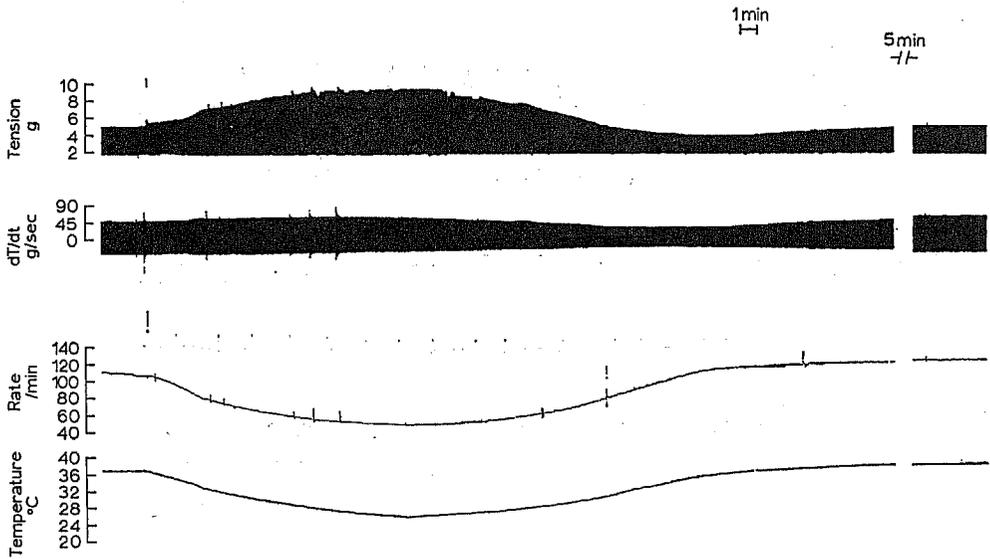


Fig. 4. Changes of developed tension,  $dT/dt$  and sinus rate produced by cooling and rewarming in an isolated, blood-perfused canine atrial preparation.

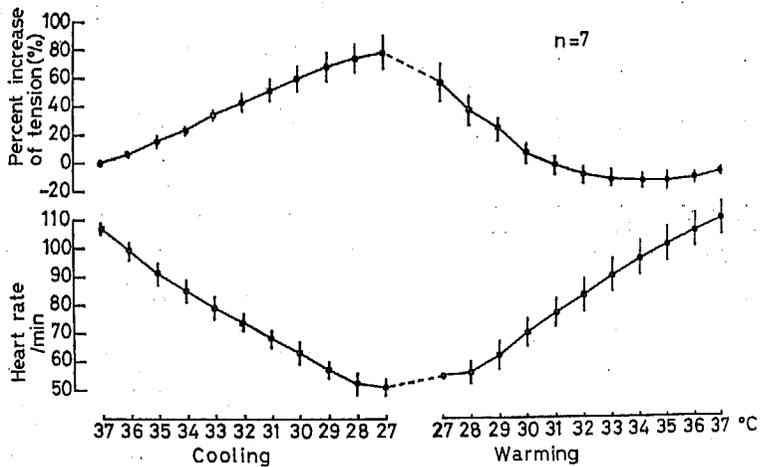


Fig. 5. Effects of temperature changes on the strength of contraction (upper) and heart rate (lower) in 7 preparations. Each point represents the mean of 7 experiments. Vertical bars show S. E. M.

心臓機能と温度

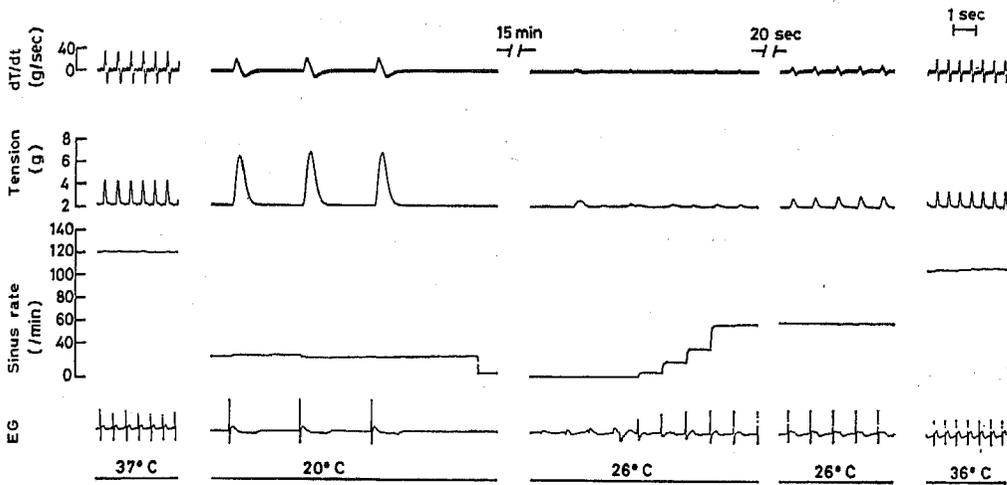


Fig. 6. Cardiac arrest by cooling and resuscitation by rewarming on an isolated, blood-perfused canine atrium which spontaneously beated. EG : electrocardiogram from atrial wall. Atrium ceased at 20°C (left) and resuscitated at 26°C (right).

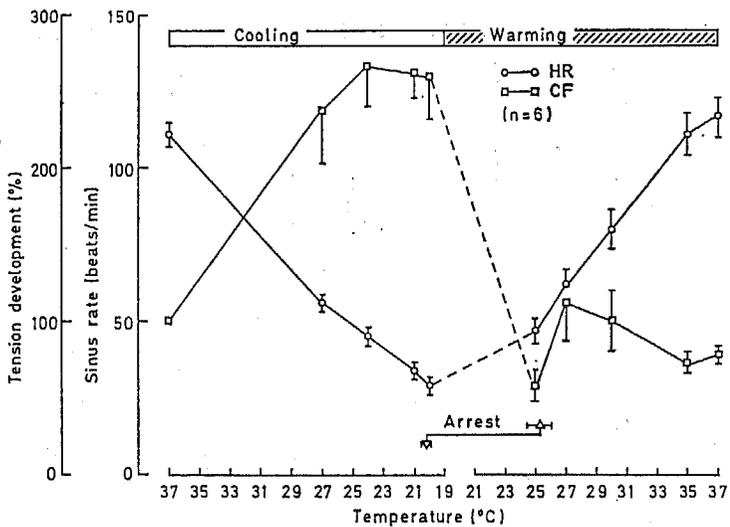


Fig. 7. Effects of temperature by cooling and rewarming on six isolated, blood-perfused canine atria. Ordinate, atrial rate (beats/min) and tension development as a percentage of control. Abscissa, changes of temperature by cooling and rewarming between 37°C and 19°C. HR : heart rate, CF : contractile force. Data at 27°C by rewarming were obtained from 5 experiments. Vertical and horizontal bars show S. E. M. Dotted lines show the duration of atrial arrest.

beats/min, 心停止直前に 29 beats/min である。そして加温による回復時には 25°C に 47 beats/min 37°C では 117 beats/min と対称的に回復しているのに対し, 心収縮力は心停止直前にはコントロール値の約 260% であったものが回復するのに極めて長い時間を要し, 37°C においてコントロール値より小さい約 60% の発生張力を示してから徐々に回復した。完全に回復するには心調律の回復後, 20分以上要するのが常であった。

B 交感神経作動性薬物の心臓作用に及ぼす温度の影響

1 標本の安定性

37°C での標本の安定性については既に報告されている<sup>13)</sup>。低温における安定性について検討した結果, 25°C 以下においては不整脈が出現し易くなるのでそれよりやや高めの 29°C と 32°C に設定して以下の実験を行った。

2 37°C における交感神経作動性薬物の陽性変時および変力作用

交感神経作動性薬物 (dopamine, *l*-norepineph-

rine, *l*-epinephrine, *l*-isoproterenol, tyramine) を所謂洞結節動脈に投与すると既に報告されている様に<sup>14)15)</sup>, 容量依存的に陽性変時および変力作用を示した。各種アミンの閾容量は陽性変時および変力作用共に tyramine が 1.0nmol, dopamine が 0.3 nmol, *l*-norepinephrine と *l*-epinephrine が 0.01~0.03nmol, *l*-isoproterenol が 0.001~0.003 nmol であった。5 種薬物の 37°C における陽性変時作用および変力作用の 6 例についてまとめたのが Table 1 (A) および Fig. 8 (A) である。45% の心拍数増加を引き起こす各薬物の容量比はおおよそ *l*-isoproterenol : *l*-norepinephrine : *l*-epinephrine : dopamine : tyramine = 1/4 : 1 : 1 : 20 : 90 であり, 15% の心拍数増加を引き起こす容量比は 1/3 : 1 : 2 : 20 : 80 であった。一方収縮力に関しては 100% 増加時の容量比はおおよそ *l*-isoproterenol : *l*-norepinephrine : *l*-epinephrine : dopamine : tyramine = 1/10 : 1 : 1 : 10 : 70 であった。各薬物の作用時間は陽性変時作用の作用時間が陽性変力作用の作用時間よりも長く, 50% の心拍数増加を起こす容量

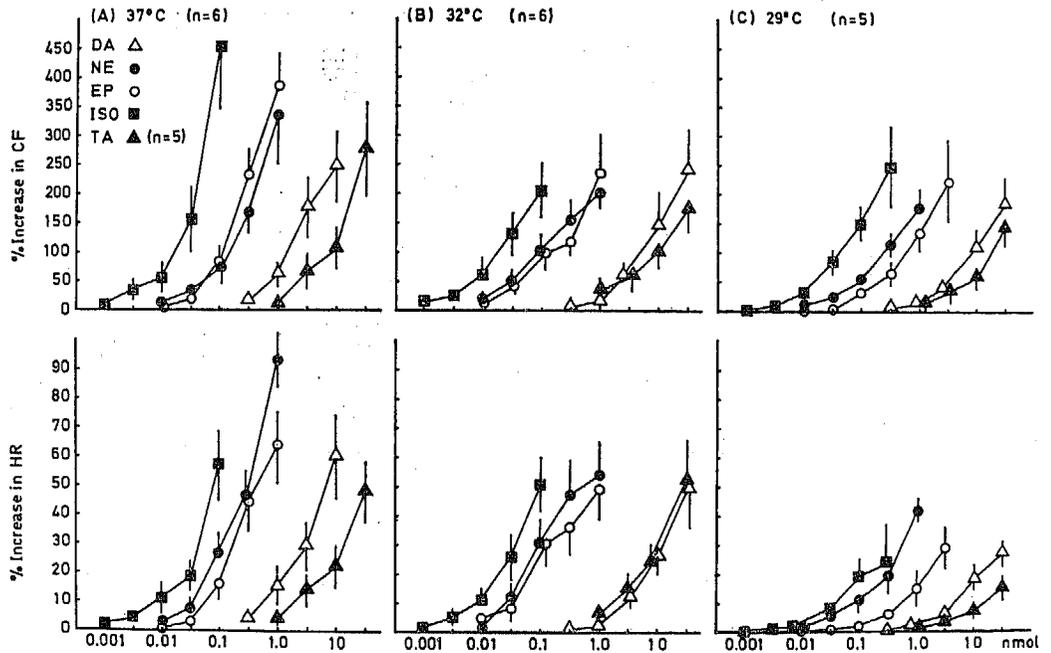


Fig. 8. Dose-response curves for dopamine (DA), *l*-norepinephrine (NE), *l*-epinephrine (EP), *l*-isoproterenol (ISO) and tyramine (TA) on contractile force (%) and heart rate (%) at 37°C (A), 32°C (B) and 29°C.

心臓機能と温度

Table 1. (A) Chronotropic and inotropic responses to catecholamines and tyramine at 37°C

Compounds (nmol)	Maximum sinus rate (beats/min)	Percent increase in sinus rate (%)	Percent increase in developed tension (%)	Duration of positive chronotropic effect (sec)
Dopamine (n=6)				
0.3	103± 7	4± 1.4	13± 9.6	34± 10
1.0	116±13	16± 6.9	62± 21.3	95± 24
3.0	130±14	29± 8.1	174± 50.5	205± 45
10.0	162±24	60±14.3	246± 63.0	438± 97
Norepinephrine (n=6)				
0.01	106± 5	3± 1.5	11± 7.3	24± 9
0.03	111± 6	8± 3.0	30± 13.6	62± 12
0.1	131± 8	27± 6.6	74± 28.9	103± 19
0.3	152±12	46± 8.5	166± 34.0	159± 36
1.0	203±11	93± 9.0	333± 80.8	221± 32
Epinephrine (n=6)				
0.01	103± 6	1± 1.1	6± 6.3	14± 9
0.03	105± 8	3± 1.3	19± 11.3	40± 12
0.1	118±12	16± 4.5	79± 28.5	118± 12
0.3	148±18	44±10.1	232± 43.6	166± 30
1.0	166±17	64±12.9	364± 55.8	261± 75
Isoproterenol (n=6)				
0.001	104± 5	2± 0.6	12± 5.6	51± 17
0.003	106± 6	4± 1.1	34± 14.8	100± 29
0.01	115± 9	11± 5.4	54± 26.7	189± 77
0.03	123± 9	19± 4.6	155± 57.1	293± 86
0.1	168±20	57±12.1	455±108.6	459±128
Tyramine (n=5)				
1.0	108± 6	4± 2.0	13± 7.8	50± 20
3.0	120± 8	14± 5.3	68±32.4	218± 69
10.0	126± 9	22± 6.8	105±34.0	314± 74
30.0	152±11	48±10.5	279±81.7	574± 39

Control sinus rate was 102±7 beats/min (mean ± S. E. M.) in 6 preparations. Values represent mean ± S. E. M. Numbers in parentheses refer to number of experiments.

では *l*-norepinephrine と *l*-epinephrine が最も作用時間が短く dopamine, *l*-isoproterenol は長く tyramine が最も長時間作用した。

3 32°C における交感神経作動性薬物の陽性変時および変力作用

交感神経作動性アミン類の 32°C における閾容量は dopamine を除いて殆ど変化しなかった。Dopamine の閾容量は 0.1nmol から 0.3nmol に増加した。15%の心拍数増加時の各種アミンの容量比はおおよそ *l*-isoproterenol : *l*-norepinephrine : *l*-epineph-

rine : dopamine : tyramine=1/3 : 1 : 2 : 110 : 80 であり, 100%の収縮力増加時の容量比は1/5 : 1 : 1 : 50 : 100 であった。心拍数の変化, 収縮力の変化においては37°C とほぼ同様であったが作用時間は 37°C に比べ多少延長した。32°C における 6 例の結果は Table 1 (B) と Fig. 8 (B) に示してある。

4 29°C における交感神経作動性薬物の陽性変時および変力作用

陽性変時作用における *l*-norepinephrine の閾容量は 0.03nmol と殆ど変化しなかったが *l*-isopro-

## (B) Chronotropic and inotropic responses to catecholamines and tyramine at 32°C

Compounds (nmol)	Maximum sinus rate (beats/min)	Percent increase in sinus rate (%)	Percent increase in developed tension (%)	Duration of positive chronotropic effect (sec)
Dopamine (n=6)				
0.3	77± 2	1± 0.3	7± 4.0	28± 13
1.0	78± 2	2± 0.4	17± 6.8	41± 10
3.0	86± 3	12± 3.4	57±17.9	152± 48
10.0	99± 6	26± 7.3	144±57.0	286± 85
30.0	119±10	49±12.6	239±68.6	568±100
Norepinephrine (n=6)				
0.01	73± 2	1± 0.7	17±10.0	18± 9
0.03	81± 3	12± 4.5	45±15.4	44± 10
0.1	95± 5	31± 7.7	101±27.8	106± 23
0.3	107± 7	47±11.5	154±31.5	161± 18
1.0	113± 8	54±11.3	203±25.2	245± 24
Epinephrine (n=6)				
0.01	79± 1	5± 2.6	18± 7.8	32± 11
0.03	82± 3	8± 3.6	49±19.4	55± 15
0.1	98± 6	31± 8.6	102±28.6	124± 39
0.3	102± 6	36± 8.7	114±18.6	189± 32
1.0	112± 6	49± 9.6	234±63.5	267± 47
Isoproterenol (n=6)				
0.001	78± 2	2± 0.6	14± 6.8	29± 9
0.003	81± 4	5± 2.6	23± 6.4	76± 26
0.01	86± 5	11± 4.2	62±29.0	127± 44
0.03	98± 8	26± 7.5	131±36.0	225± 50
0.1	116± 8	51± 8.8	205±44.7	397± 62
Tyramine (n=6)				
1.0	79± 4	6± 2.5	35±21.2	97± 32
3.0	87± 5	15± 4.5	59±22.8	173± 46
10.0	94± 4	25± 6.5	98±26.0	310± 67
30.0	117±10	53±12.9	176±37.8	672±178

Control sinus rate was  $75 \pm 2$  beats/min (mean  $\pm$  S. E. M.) in 6 preparations. Values represent mean  $\pm$  S. E. M. Numbers in parentheses refer to number of experiments.

terenol は 0.01~0.03nmol に *l*-epinephrine は 0.1~0.3nmol, dopamine は 1.0~3.0nmol として tyramine は 3.0nmol と有意に閾容量が増加した。一方陽性変力作用に関しては陽性変時作用の様な大きな変化は観察できなかった。特に *l*-norepinephrine は殆ど変化しなかった。15%の心拍数増加時の各種ア

ミンの容量比はおおよそ *l*-isoproterenol : *l*-norepinephrine : *l*-epinephrine : dopamine : tyramine = 1/3 : 1 : 6 : 40 : 170であり100%収縮力増加時の容量比は1/5 : 1 : 3 : 50 : 60であった。この時作用時間は延長したが有意の差はなかった。29°Cで5例についての実験結果は Table 1 (C) と Fig. 8 (C)

心臓機能と温度

(C) Chronotropic and inotropic responses to catecholamines and tyramine at 29°C

<i>Compounds (nmol)</i>	<i>Maximum sinus rate (beats/min)</i>	<i>Percent increase in sinus rate (%)</i>	<i>Percent increase in developed tension (%)</i>	<i>Duration of positive chronotropic effect (sec)</i>
Dopamine (n=5)				
0.3	70±4	1± 0.4	4± 2.0	12± 12
1.0	69±4	2± 0.7	13± 4.0	74± 36
3.0	72±4	6± 1.3	40±10.2	151± 29
10.0	82±3	18± 4.7	109±28.2	340± 65
30.0	92±5	27± 4.5	187±42.2	538± 54
Norepinephrine (n=5)				
0.01	72±2	3± 1.5	11± 3.5	38± 12
0.03	73±2	5± 3.0	25± 2.5	65± 8
0.1	77±2	11± 4.1	57± 7.2	116± 17
0.3	82±1	19± 5.4	115±17.5	188± 24
1.0	98±2	42± 4.2	179±30.0	320± 56
Epinephrine (n=5)				
0.01	72±2	0± 0	0± 0	0± 0
0.03	73±2	1± 0.3	5± 2.7	28± 12
0.1	74±1	2± 0.7	34± 9.4	72± 25
0.3	76±1	6± 1.1	64±20.3	132± 15
1.0	82±4	15± 5.8	134±33.3	223± 29
3.0	91±6	29± 6.7	223±93.6	368± 62
Isoproterenol (n=5)				
0.001	73±1	0± 0.3	3± 1.6	6± 6
0.003	74±1	1± 0.6	12± 3.5	64± 29
0.01	75±1	2± 0.9	32±11.0	83± 36
0.03	79±2	8± 1.7	84±20.5	247± 55
0.1	87±4	19± 6.3	149±31.9	432±129
0.3	90±8	24±13.3	251±67.5	486± 93
Tyramine (n=5)				
1.0	73±1	1± 0.6	16±16.3	76±57
3.0	74±1	3± 0.9	32±16.7	148±73
10.0	76±2	7± 2.5	59±18.2	228±71
30.0	84±3	15± 4.3	147±29.1	480±95

Control sinus rate was 70 ± 3 beats/min (mean ± S. E. M.) in 5 preparations. Values represent mean ± S. E. M. Numbers in parentheses refer to number of experiments.

にまとめてある。

IV 考 察

A 自発性収縮に及ぼす温度の影響

正常生体体温に比較して低温にした場合に心収縮力が増加することは従来より多くの研究者によって報告されており<sup>1)2)10)16)-19)</sup>, また心拍数が減少することも知られている<sup>1)3)4)6)10)</sup>。今回、著者は摘出イヌ右

心房血液灌流標本を用い、冷却による心拍数の減少と心収縮力の増加を同時に観察した。収縮速度については Reinhardtら<sup>18)</sup> や Yeatmanら<sup>20)</sup> は減少を示したのに対し、Langer と Brady<sup>21)</sup> は増大を示し、Mattiazzi と Nilsson<sup>22)</sup> は不変であることを報告している。本実験ではその最大値に関しては殆ど影響されないことを観察した。このことは収縮力の増大が収縮速度の増加を必ずしも伴わないことを示している。また収縮時間と弛緩時間に関しては Blinks と Koch-Weser<sup>8)</sup> が述べていると同様に低温によりそれらの延長が著明に起こることを確認できた。電気生理学的には Carpentier と Vassalle<sup>5)</sup> が自動拍動を示さない摘出心房筋を使って温度を下降させると静止膜電位が低下するが拍動心房標本においては静止膜電位が変化しないことを guinea-pig の右心房筋を用いて観察している。また Yamagishi と Sano<sup>3)</sup> と Samson ら<sup>7)</sup> も静止膜電位が変化しないことを述べている。このことから、本実験においても静止膜電位は変化しないものと考えられ、冷却による心拍数の減少は Yamagishi と Sano<sup>3)</sup> あるいは Trautwein と Dudel<sup>23)</sup> が述べているように pacemaker action potential duration の延長と slow diastolic depolarization の傾斜の減少という両者によると考えられる。

1975年に Marshall<sup>24)</sup> は微小電極法で人工栄養液灌流下のウサギの右心房の pacemaker activity が 10°C で停止することを示した。また Carpentier と Vassalle<sup>5)</sup> は guinea-pig の右心房の pacemaker activity が約 20°C で停止することを報告している。さらに *in situ* のイヌを用いて Covino と D'Amato<sup>25)</sup> は約 18°C で心停止が心室細動の起こることを観察している。またイヌ心肺標本の実験では約 23°C で心停止の起こることが報告されている<sup>26)</sup>。本実験では摘出イヌ右心房血液灌流標本の活性が約 20°C で停止することを観察した。心肺標本や *in situ* 標本では均一な冷却が困難なことが心室細動を起こす一因となったと考えられる。それは心臓の不均一な冷却は心臓各部位の不応期が一様でなくなりそれが興奮の re-entry や伝導ブロックと言った伝導障害を心室筋に引き起こすためであると考えられる。

本実験において、20°C で心停止が起きたが、その直前の心拍数は 29 beats/min でこれは常温の約 1/4 の心拍数である。加温で心房が再び拍動するのは 25°C になってからであり、その時に心拍数は約 50 beats/min であった。この心停止は本当に洞結節の歩調取

り細胞が停止して誘発されたのではないであろう。何故ならば SA nodal pacemaker cell は既に報告されているように<sup>3)24)</sup> 温度に対し抵抗性が強く 20°C 以下でも pacemaker activity は保持されていると考えられる。それ故 20°C で洞房伝導障害が惹き起こされて心房筋に興奮が伝わらず心房の活動が停止したものと考えられる。洞結節は Strauss と Bigger<sup>27)</sup> が記している“perinodal fibers”に囲まれており、これは洞房結節と心房筋の接合部であり、ここの機能が興奮の伝導に障害をきたし易い事が報告されている。彼らによると perinodal fibers は sinus node activity を表現する調節的役割を演じていると言うことになる。本実験でも心房調律の回復は心活動停止後加温により温度が 20°C 以上に上昇しても心房活動がなかなか回復できないことは、一旦低温により伝導障害を惹き起こした洞房接合部の機能が回復しにくい事を示唆している。しかし perinodal fibers が低温によりどのように影響されるものかを明確に示した微小電極法等による電気生理学的研究は見あたらない。

拍動数が発生張力に影響することは frequency-force あるいは interval-force relationship として良く知られている<sup>28)</sup>。イヌ右心房筋においても長時間の静止後の第一収縮は非常に大きな発生張力が得られている<sup>29)</sup>。しかし、本実験では長期静止後の第一収縮は第二、第三収縮より大きい程大きいものではなかった。これは低温時の収縮過程が常温のものとは異なることを示している。

自発拍動性心臓やペースングをしている心臓において低温にすると収縮力が増加することは良く知られている。これは収縮時間の延長による細胞内 Ca<sup>++</sup> 濃度の保持と弛緩延長に示される Ca<sup>++</sup> の細胞内貯蔵部位への移行の抑制が一因を成していると考えられている<sup>21)30)</sup>。また Langer と Brady<sup>21)</sup> は低温において膜カルシウム濃度が増加することによって収縮力の指標である収縮速度の増加を起こすことを報告しており、Mattiazzi と Nilsson<sup>22)</sup> も低温が細胞内の Ca<sup>++</sup> の分布に変化を起こすことが収縮力増加の成因であることを述べている。近年イヌの心筋 sarcoplasmic reticulum で Ca<sup>++</sup> の uptake 或いは Ca<sup>++</sup>-activated ATPase 活性が温度依存性であることが報告されている<sup>31)32)</sup>。しかし細胞内 Ca<sup>++</sup> の動きに対する温度の影響についてはまだ詳細には解明されてはおらず、その収縮への影響因子は幾つかあり複雑に作用している筈である。

B 交感神経作動性薬物の心臓作用に及ぼす温度の影響

1973年 Chibaら<sup>33)</sup> はイヌ生体洞房結節直接灌流標本で交感神経作動性アミンの50%の心拍数増加時の容量比がおおよそ isoproterenol : norepinephrine : epinephrine : dopamine : tyramine = 1/30 : 1 : 1 : 10 : 10であることを報告している。しかし、本実験では45%の心拍数増加時の容量比がおおよそ 1/4 : 1 : 1 : 20 : 90であった。この差異は *in situ* と摘出標本の差によると考えられる。これらの結果は血液灌流標本においても摘出標本ではカテコールアミンの神経末端への uptake mechanism が少なからず障害されるためと思われる。それはアドレナリン作動性神経線維では殆ど uptake されない isoproterenol は *in situ* で norepinephrine の30倍の potency を示したが摘出標本ではわずか4倍であったこと、直接作用のない tyramine が *in situ* 標本では dopamine と同程度の potency であったものが摘出標本で1/4の potency であったことによって示される。一方100%の心収縮力増加を表す容量比はおおよそ *l*-isoproterenol : *l*-norepinephrine : *l*-epinephrine : dopamine : tyramine = 1/10 : 1 : 1 : 10 : 70であり、陽性変力作用の作用時間の容量比は陽性変時作用のものに

類似している。*l*-Norepinephrine が *l*-epinephrine より potency が強いとの報告もある<sup>34)</sup> が本実験では37°Cでは認められなかった。しかし29°Cでは両者に差が認められた。1976年 Chibaら<sup>6)</sup> は低温が陽性変時作用を抑制するだけでなくその閾容量を増大することを示した。本実験では特に陽性変力作用より陽性変時作用に対して低温が抑制することを明確に示している (Fig. 8)。5種の交感神経作動性アミンの中では tyramine と isoproterenol が生体内カテコールアミンより変時作用でより顕著に抑制された。Fig. 9 に示すように陽性変時作用に対する陽性変力作用の比を各種アミンについて 37, 32, 29°Cについて示してある。32°Cでの比は37°Cに比べて著しい変化はなくむしろ減少する傾向にあるが29°Cでの比は37°Cや32°Cに比べて明らかに増加している。これらの結果は pacemaker activity と収縮力の2つのβ<sub>1</sub>-アドレナリン作動性受容体の機能が温度によって分離され得ることを示唆する。しかし、このことについては更に遮断薬を使つての実験が必要と思われる。

本論文の要旨は第51回日本薬理学会総会(昭和53年3月)において発表した。

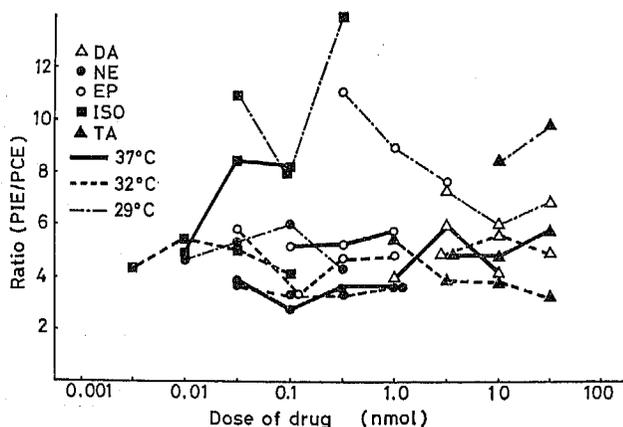


Fig. 9. Ratios (values of percentage increase in inotropism/ those in chronotropism) are illustrated at 29°, 32° and 37°C. Each point shows a mean value of each ratio. PIE : positive inotropic effect, PCE : positive chronotropic effect, DA; dopamine, NE; *l*-norepinephrine, EP; *l*-epinephrine, ISO ; *l*-isoproterenol and TA; tyramine.

## 文 献

- 1) Clark, A. J. : The effect of alternations of temperature upon the functions of the isolated heart. *J Physiol (Lond)*, 54 : 275-286, 1920
- 2) Kelly, J. J. Jr. and Hoffman, B. F. : Mechanical activity of rat papillary muscle. *Am J Physiol*, 167 : 76-80, 1951
- 3) Yamagishi, S. and Sano, T. : Effect of temperature on pacemaker activity of rabbit sinus node. *Am J Physiol*, 212 : 829-834, 1967
- 4) Broadley, K. J. : The effects of temperature on responses of the isolated perfused heart of the guinea-pig to catecholamines : a separation of the heart of the rate and force responses. *Eur J Pharmacol*, 20 : 291-299, 1972
- 5) Carpentier, R. and Vassalle, M. : Restoration of electrical activity of guinea-pig atria during hypothermia : effects of nor-epinephrine and electrical stimulation on membrane potentials. *Circ Res*, 31 : 509-519, 1972
- 6) Chiba, S., Simmons, T. W. and Levy, M. N. : Effects of temperature on nor-epinephrine-induced sinus acceleration and overdrive suppression in the isolated dog atrium. *Jpn Heart J*, 17 : 656-662, 1976
- 7) Samson, J. P., Reisin, I., Ruiz-Ceretti, E. and Schanne, O. F. : Effects of low temperature on intracellular ionic concentrations and transmembrane potential in isolated rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 9 : 39-50, 1977
- 8) Blinks, J. R. and Koch-Weser, J. : Physical factors in the analysis of the actions of drugs on myocardial contractility. *Pharmacol Rev*, 15 : 531-599, 1963
- 9) Furukawa, Y., Kobayashi, M. and Chiba, S. : Effects of temperature on chronotropic and inotropic responses of isolated canine atria to five sympathomimetic amines. *Cardiovasc Res*, 13:225-232, 1979
- 10) Brown, T. C. Jr. and Cotten, M. Dev. : Responses to cardiovascular drugs during extreme hypothermia. *J Pharmacol Exp Ther*, 110 : 8, 1954
- 11) Booker, W. M. : Comparison of the action of adrenaline and noradrenaline on the isolated perfused guinea pig heart during normothermia and hypothermia. *Arch Int Pharmacodyn Thér*, 124 : 11-20, 1960
- 12) Nayler, W. G. and Wright, J. E. : Effect of epinephrine on the mechanical and phosphorylase activity of normo- and hypothermic hearts. *Circ Res*, 13 : 199-206, 1963
- 13) 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, 1975a
- 14) Chiba, S., Yabuuchi, Y. and Hashimoto, K. : Comparison of the effects of nor-epinephrine and acetylcholine between intraarterial and extravascular administration to the isolated, blood-perfused canine atrium. *Jpn J Pharmacol*, 25 : 433-439, 1975b
- 15) Chiba, S. : Pharmacological analysis of dopamine action on the isolated dog atrium. *Tohoku J Exp Med*, 115 : 355-360, 1975
- 16) Feigen, G. A., Sutherland, G. B. and Macpherson, C. H. : Mechanical response of the isolated electrically driven rat ventricle strip. II. Static and dynamic response to temperature and gas phase. *Stanford M Bull*, 10 : 89-95, 1952
- 17) Sanders, P. R. and Sanyal, P. N. : Effect of temperature upon the positive inotropic action of ouabain. *J Pharmacol Exp Ther*, 123 : 161-163, 1958
- 18) Reinhardt, D., Wagner, J. and Schümann, H. J. : Influence of temperature on the sensitivity of the  $\beta$ -receptors and contractility of guinea-pig atrium. *Naunyn-*

- Schmiedebergs Arch Pharmacol, 275 : 95-104, 1972
- 19) Martinez, T. T. and McNeill, J. H. : The effect of temperature on cardiac adrenoceptors. J Pharmacol Exp Ther, 203 : 457-466, 1977
- 20) Yeatman, L. A. Jr., Parmley, W. W. and Sonnenblick, E. H. : Effects of temperature on series elasticity and contractile element motion in heart muscle. Am J Physiol, 217 : 1030-1034, 1969
- 21) Langer, G. A. and Brady, A. J. : The effects of temperature upon contraction and ionic exchange in rabbit ventricular myocardium. Relation to control of active state. J Gen Physiol, 52 : 682-713, 1968
- 22) Mattiazzi, A. R. and Nilsson, E. : The influence mechanical activity in rabbit papillary muscle. Acta Physiol Scand, 97 : 310-318, 1976
- 23) Trautwein, W. and Dudel, J. : Aktionspotential und Mechanogramm des Katzen Papillarmuskels als Funktion der Temperatur. Pfluegers Arch, 260 : 104-115, 1954
- 24) Marshall, J. M. : Effects of low temperatures on transmembrane potentials of single fibers of the rabbit atrium. Circ Res, 5 : 664-669, 1957
- 25) Covino, B. G. and D'Amato, H. E. : Mechanism of ventricular fibrillation in hypothermia. Circ Res, 10 : 148-155, 1962
- 26) Badeer, H. : Influence of temperature on S-A rate of dog's heart in denervated heart-lung preparation. Am J Physiol, 167 : 76-80, 1951
- 27) Strauss, H. C. and Bigger, J. T. Jr. : Electrophysiological properties of the rabbit sinoatrial perinodal fibers. Circ Res, 31 : 490-506, 1972
- 28) Koch-Weser, J. and Blinks, J. R. : The influence of the interval between beats on myocardial contractility. Pharmacol Rev, 15 : 601-652, 1963
- 29) Chiba, S. : Effects of acetylcholine on the frequency force relationship of the isolated dog atrium. Clin Exp Pharmacol Physiol, 4 : 575-577, 1977
- 30) Nayler, W. G. and Dunnett, J. : In "Regulation of myocardial contraction." vol. 12, pp. 45-58, Karger, Basel, 1974
- 31) Suko, J. : The effect of temperature on  $Ca^{2+}$  uptake and  $Ca^{2+}$ -activated ATP hydrolysis by cardiac sarcoplasmic reticulum. Experientia, 29 : 396-398, 1973
- 32) Chiesi, M. : Temperature-dependency of the functional activities of dog cardiac sarcoplasmic reticulum : a comparison with sarcoplasmic reticulum from rabbit and lobster muscle. J Mol Cell Cardiol, 11 : 245-259, 1979
- 33) Chiba, S., Hashimoto, H. and Hashimoto, K. : Comparative study of chronotropic effects of catecholamines and tyramine on the SA node of dog heart *in situ*. Jpn J Pharmacol, 23 : 329-335, 1973
- 34) Endoh, M., Kimura, T. and Hashimoto, K. : Comparative study of inotropic effects of catecholamines on blood perfused canine papillary muscle. Tohoku J Exp Med, 106 : 165-173, 1972

(55. 2. 4 受稿)