

綜 説

アドレナリン作動性 α 機構による徐脈

千葉 茂 俊

信州大学医学部薬理学教室

BRADYCARDIA INDUCED BY ADRENERGIC
ALPHA STIMULATION

Shigetoshi CHIBA

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

Key words: アドレナリン作動性 α 受容器 (adrenergic alpha receptor)
 α 遮断薬 (alpha-blocker)
 β 遮断薬 (beta-blocker)
 アトロピン (atropine)
 テトロドトキシン (tetrodotoxin)

I. はじめに

心臓におけるアドレナリン作動性機構は通例興奮性であり β 受容器を介して作動するものとされている¹⁾。その中で冠状動脈の血管反応については、他の末梢血管の場合と同様に、 β 受容器のみならず α 受容器の存在が確かめられている^{2) 4)}。しかしながら、心臓は常時運動をしており、極めて代謝が盛んで酸素消費の激しい臓器であり、冠状動脈の血管平滑筋の反応が心筋の代謝量や血中酸素量に依存して変化する機構が大きいと考えられている。従って血管反応に関するアドレナリン作動性 α 機構の存在はむしろ小さいと思われる。一方、心筋の収縮力に関しての α 作動性機構は僅かながら認められているが、これは β 作用と同様に収縮力増強作用という風に受けとられている^{5) 6)}。それでは心調律(歩調取り活性)に於けるアドレナリン作動性 α 機構はどうなっているのでしょうか。筆者等のこれまでの実験報告を引き合いに出しながら解説する事にする。

II. 洞房結節のアドレナリン α 作動性機構

(A) James 等の報告

(sinus node artery 直接灌流法)

1968年に James 等⁷⁾はイヌの生体内洞房結節動脈

直接灌流法⁸⁾を使用して、アドレナリン α 作動性機構について研究した。彼等は sinus node artery に比較的純粋な α 作動薬の methoxamine を注入すると徐脈が起こる事を観察した。この徐脈が α 受容器遮断薬の phentolamine や phenoxybenzamine を投与することにより反転する事から、methoxamine による徐脈は α 受容器に作用して誘発されたものと推定した。更にこの徐脈が atropine 前処置で影響を受けなかった事からコリン作動性のものではないと結論している。しかし、methoxamine と同様に α 作動薬と云われている phenylephrine の使用では徐脈が全く見られないで心拍亢進のみが起こると報告している。その後、洞房結節自体に α 受容器が存在して、その興奮が調律に対して抑制的に作動するという報告は見あたらない。

(B) 橋本および筆者等の報告

(sinus node artery 定圧灌流法)

1967年に橋本等⁹⁾は James & Nadeau⁸⁾により開発された生体内イヌ洞房結節動脈直接灌流法を定圧灌流で行なえる様に改良した。また灌流血液中に薬液を投与する場合の容量も灌流血圧に殆ど影響を及ぼさない程度の少量(0.01~0.03ml)にして、実験中の灌流圧を常に一定に保つ様に工夫した^{9) 10)}。James & Nadeau の方法⁸⁾では注入薬液容量が 1ml と大量で

あり、しかも血液灌流を一旦停止してから薬液投与を行なっているので、どうしても灌流圧の大きな変化を誘起し、必ず心拍の動揺が起こる¹¹⁾。橋本等による改良法⁹⁾を用いて、生理的食塩水やリンガー液等を0.01~0.03ml 注入した場合には灌流圧に変化が起らず、全く心拍に影響を及ぼさない事が確かめられているので、純粋に薬物の心拍に及ぼす効果が判定できる事になる。

生体内心臓を用いての実験で、橋本等¹²⁾は4つのカテコールアミン(dopamine, norepinephrine, epinephrine および isoproterenol)の効果を比較した。これ等は通例強い心拍上昇作用を示したが、このうち生体アミンである dopamine, norepinephrine および epinephrine の3者は比較的大量の用量を使用した時に一過性の心拍減少作用を示すことがあった。一方、合成アミンの isoproterenol のみは常に心拍上昇作用を示した。epinephrine の心拍上昇作用を誘起する閾用量は0.01 μ g 以下であったが、0.1 μ g を投与した時の41例(頭)中9例に、1 μ g を投与した時の51例中28例に、また10 μ g を投与した時の9例中4例において一過性心拍減少作用の発現を観察した。図1は生体内標本を使用して epinephrine を sinus node artery に投与した時の反応である。0.3 μ g の投与では心拍上昇作用のみであるが、1 μ g で一過性の心拍減少作用が観察されるし、3 μ g では明らかな徐脈相が示されている。図2は epinephrine 1 μ g の投与に

よる徐脈効果が再現性のある事を示している。このカテコールアミンの生体内イヌ sinus node artery 内投与による一過性心拍減少効果については米国クリーブランドの Levy 教授の研究室で追試したのであるが、特に norepinephrine のみを使った実験においても確認できた¹³⁾。これら一過性心拍減少作用は反応期間が非常に短いことから ACh の反応と似ているが、atropine 処置によって抑制される事から生体カテコールアミンが ACh を遊離して徐脈を誘発するものと考えられた。事実、この徐脈は神経興奮を選択的に抑制する物質の tetrodotoxin の前処置により全く完全に遮断される¹⁴⁾。また、ACh の合成を阻止する薬物である hemicholinium (HC-3) を灌流血液中に持続注入してにおいてもこの徐脈は抑制される¹²⁾。更に、hexamethonium (C₆) の前処置によりかなり抑制される事から、カテコールアミンによる徐脈発現の作用部位としてはコリン作動性神経線維を考えざるを得ない。従って、カテコールアミンが洞房結節領域に濃密に分布しているコリン作動性神経線維を興奮させて、末端から ACh を遊離させ、その ACh が洞房結節のムスカリン様受容器に作用して一過性に心拍減少を誘起するものと思える。次に、これらカテコールアミンによる徐脈がアドレナリン作動性 α 受容器遮断剤の phenoxybenzamine 前処置により抑制される事がわかった¹²⁾¹⁵⁾。図3は epinephrine 1 μ g による2相性の反応が phenoxybenzamine 前処置により、徐脈相

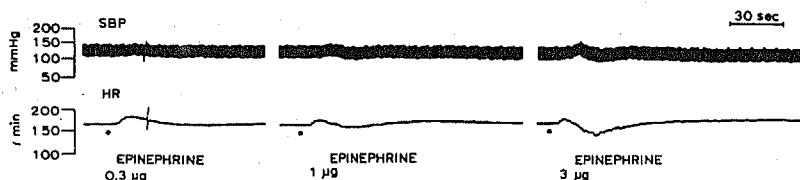


図1 イヌ生体内 sinus node artery に epinephrine を投与した時に徐脈を誘起した例。SBP：股動脈より測定した全身血圧。HR：心拍数。(Hashimoto 等¹²⁾)。

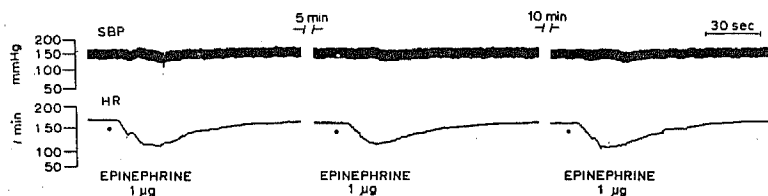


図2 イヌ生体内 sinus node artery に1 μ g の epinephrine を繰返し投与した時の反応で、徐脈の再現性を確かめた実験例。(Hashimoto 等¹²⁾)。

心臓内アドレナリン作動 α 機構

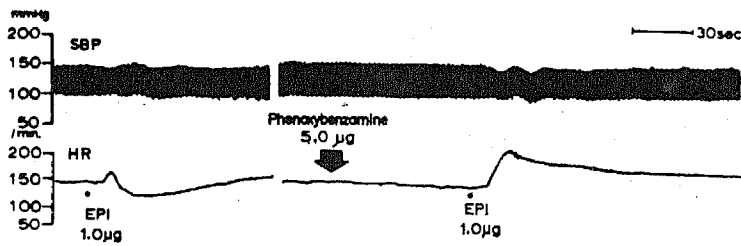


図3 イヌ生体内 sinus node artery に $1\mu\text{g}$ の epinephrine (EPI) を投与して誘発した徐脈相が $5\mu\text{g}$ の phenoxybenzamine で遮断された事を示す実験例。(Hashimoto and Chiba¹⁵⁾。

が遮断され、単相性の反応を示すようになった事を示している。phenoxybenzamine には atropine 様作用のない事が同実験で確認されているので、この phenoxybenzamine の作用部位は神経側と考えなくてはならない。そうするとコリン作動性神経線維にアドレナリン作動性 α 受容器の存在を認める事になる。

さて、次に橋本等¹⁵⁾は純粋な α 作動薬のひとつである phenylephrine を使って同様な実験を行なった¹⁶⁾。生体内 sinus node artery に phenylephrine を投与すると、心拍数は上昇したり、下降したり、2相性に変化したり、およそ3つのタイプに分けられる。図4は phenylephrine 投与により徐脈相が著明に用量依存的に出現した例を示している。phenylephrine により頻脈相の誘起した場合には β -受容器遮断剤 (DL-propranolol や alprenolol) 処置で完全に抑制されるので、phenylephrine には β 刺激作用もかなりある事がわかる。phenylephrine による徐脈作用は atropine, tetrodotoxin, phentolamine および phenoxybenzamine 前処置により完全に抑制されるので、phenylephrine がコリン作動性神経線維に存在するアドレナリン作動性 α 受容器に作用して、結局 ACh の遊離を促すものと考えた。更にこの徐脈は神経節遮断剤の hexamethonium や tetraethylammonium (TEA) の前処置で抑制される事がある

事から、 α 受容器は主に節前線維上に存在しているようである。

(C) 摘出イヌ心房筋標本による報告

最近、千葉等¹⁷⁾¹⁸⁾はイヌの右心房を摘出して、供血犬のヘパリン化動脈血で定圧灌流する方法を開発したが、千葉¹⁸⁾はこの方法で phenylephrine ともう一つの α -作動薬である methoxamine の心拍のみならず収縮力に及ぼす作用も調べた。この摘出標本は 100 mmHg の定圧で sinus node artery を通して血液灌流されていて、完全に心臓外性因子からの影響(中枢を介する反射等)を受けないので、より純粋に洞房結節の薬物反応を知る事ができる。methoxamine の投与では実験例5例全部で常に心拍減少および収縮力減少が用量依存的に誘起された。この methoxamine による徐脈と収縮力減少効果は atropine, tetrodotoxin および phentolamine 前処置で影響を受けなかった。methoxamine に強力な α 受容器刺激作用のある事はよく知られているが、心機能抑制作用が著明な為に、直接洞房結節および心筋に作用してその機能を抑制した作用のみが全面的に現れているものと思える。一方 phenylephrine の投与では、少量で心拍増加および収縮力増加作用のみを示すが、大量投与では一過性に心拍減少および収縮力減少作用を示す。phenylephrine $10\mu\text{g}$ の投与で18例中10例に一過性の

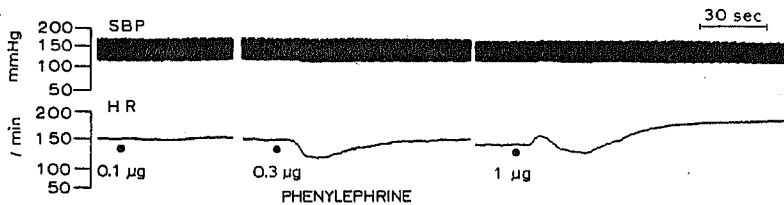


図4 イヌ生体内 sinus node artery に phenylephrine を投与した時の反応。増量すると徐脈相も頻脈相も著明になる。(未発表図)。

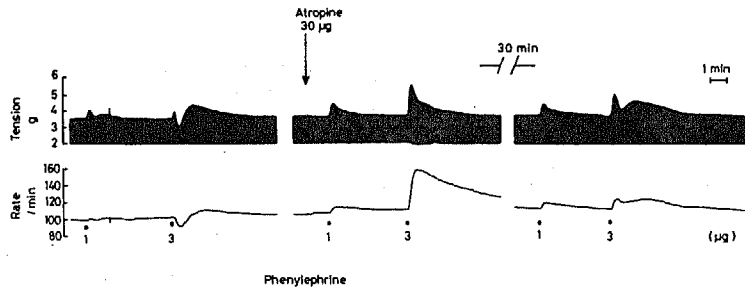


図5 摘出イヌ心房標本の sinus node artery に phenylephrine を投与して徐脈相および心房収縮力低下相の出現した例であるが、atropine 処置により徐脈および収縮力低下相が抑制されている。(Chiba¹⁹⁾。

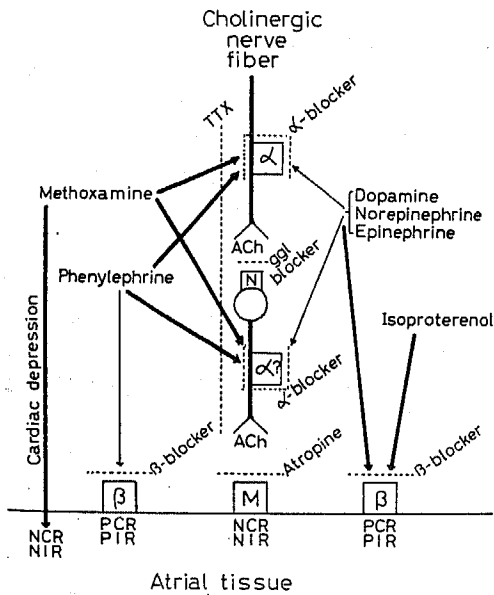


図6 アドレナリン作動性 α 受容体の刺激により徐脈が発現する機構を模式的に示した図。 α ：アドレナリン作動性 α 受容器，N：ニコチン様受容器，ggi：神経節， β アドレナリン作動性 β 受容器，M：ムスカリン様受容器，TTX：テトロドトキシン，PCR：陽性変周期反応(頻脈)，PIR：陽性変力反応(収縮力増強)，NCR：陰性変周期反応(徐脈)，NIR：陰性変力反応(収縮力低下)。点線は各種遮断剤の作用部位を示す。実線のうち太い線は主作用を示し、細い線は主でない作用を示す。

徐脈および収縮力減少効果が観察されている。この反応は頻度こそ少ないが生体内心臓¹⁶⁾での反応とほぼ同様である。またこの効果が atropine, tetrodotoxin および phentolamine の前処置によって抑制される事は生体内標本の場合の結果と正に同様であった。図5は摘出標本に於いて、phenylephrine により誘起した徐脈および収縮力減少が atropine 処置により遮断されている事を示す実験例である。

以上の如き、生体内および摘出右心房筋の sinus node artery 灌流方法を使用しての実験から図6の様な模式図を考える事が出来る。カテコールアミンおよび phenylephrine の sinus node artery 内投与によって発現する徐脈には末梢のコリン作動性神経線維との相互作用の存在があると推定される。

Ⅲ. 実験方法ならびに薬物効果の考察

James 等⁷⁾の実験でも α -stimulant として phenylephrine を使用しているが、methoxamine の効果とは異って心拍増加作用しかないと報告している。phenylephrine も methoxamine に劣らず強力な α -stimulant である事は周知の事実であるので、 α 受容器刺激効果が心拍減少反応を発現するという彼等の仮説と矛盾する事になる。また methoxamine が α 受容器刺激作用の他に強力な心臓抑制物質であり、しかも弱いながら β 遮断作用を有する事は橋本等²⁰⁾や今井等²¹⁾により既に報告されている。故に methoxamine による徐脈は α 受容器を介さなくとも十分起り得るのである。次に、methoxamine の徐脈が α 遮断薬の投与で逆転する点であるが、この拮抗も α 受容器を介するものと考えなくともよい。何故ならば、千葉等²²⁾は α 作動性薬の phentolamine を生体内 sinus node artery に投与すると通例用量依存的に心拍上昇作用

が起こる事を報告している。そしてこの頻脈が交感神経の末端からカテコールアミンの遊離によって誘起する事を示した。従って James 等の観察したものは methoxamine による心抑制作用および β 遮断作用と α 遮断剤により遊離されたカテコールアミンの β 作用亢進効果との拮抗と考えてもよいのである。

methoxamine による心拍減少作用に関しては冠状血管の収縮により洞房結節の酸素欠乏をきたし2次的に誘起されたものとする考え方も出来るが、洞房結節の歩調取り活性は少々の酸素欠乏には極めて抵抗性があり、sinus node artery の血流遮断の実験²³⁾に於いても急激な徐脈は生ぜず、むしろ遮断初期には僅かながら心拍上昇を示す事さえある。またカテコールアミンと sinus node artery の血管反応との関係を調べた実験²⁴⁾では、 α 受容器興奮による血管収縮が確かに認められるのだが非常に弱いと云わざるを得ない。更に強力な血管収縮作用を持つ vasopressin の sinus node artery 内投与でも心拍上昇のみが見られた²⁵⁾。同様に angiotensin II の sinus node artery 内投与でも通例心拍増加作用のみが観察された(小林ら、未発表)、従って methoxamine による徐脈作用を冠状血管の収縮に伴う2次的なものとする考え方も全く無理という事になる。

次に図6に示されるような機構が実際の生体内で生理的な役割を演じているのであろうか。洞房結節領域にはコリン作動性およびアドレナリン作動性神経線維が濃密に分布している事は周知の事であるので、内因性カテコールアミンがコリン作動性神経から ACh を遊離させる可能性は考えてよいように思える。しかし、これらの実験に使用された様な高濃度のカテコールアミン(特に norepinephrine)がはたして生体内に存在するであろうか、血液濃度から言えば非生理的な量と云う批判が起こるであろう。しかしながら、神経末端から遊離される norepinephrine の局所濃度と血管経由で同じ局所に達した際の濃度が同じであれば外因性 norepinephrine の血中濃度が高いからと云ってそれを非生理的な量と云う事は出来ない筈である。従ってコリン作動性とアドレナリン作動性機構が α 受容体を介して起こり得るという可能性は十分考慮してよいと考える。

VI. 最後に

筆者は長い間橋本虎六先生(現在食品薬品センター所長)の下でこの心臓の洞房結節におけるコリン作動

性とアドレナリン作動性相互作用についての研究を指導していただいた。1971年に Levy 教授²⁶⁾は心臓の中における交感神経と副交感神経系の相互作用について綜説を記している。その中で筆者等の説「コリン作動性神経線維にアドレナリン作動性 α 受容器の存在する事」も可能性として指摘している。その後、筆者は Levy 教授の研究室に留学し、norepinephrine による徐脈作用について共同研究を行なった¹³⁾。最近、1977年信州大学において、筆者は摘出イヌ洞房結節標本を使用して、この機構の存在を再確認し発表した¹⁹⁾。この機会に総合的にここにまとめてみた次第である。

文 献

- 1) Ahlquist, R. P.: A study of the adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.*, 153: 586-600, 1948
- 2) Nickerson, M.: *In: The pharmacologic basis of therapeutics*, edited by L. S. Goodman and A. Gilman. New York: Macmillan, 1965
- 3) Feigl, E. O.: Sympathetic control of coronary circulation. *Circul. Res.*, 20: 262-271, 1967
- 4) Granata, L., Olsson, R. A., Huvos, A., and Gregg, D. E.: Coronary inflow and oxygen usage following cardiac sympathetic nerve stimulation in unanesthetized dogs. *Circulat. Res.*, 16: 114-120, 1965
- 5) Govier, W. C.: A positive inotropic effect of phenylephrine mediated through alpha adrenergic receptors. *Life Sci.*, 6: 1361-1365, 1967
- 6) Schümann, H. J., Endoh, M., and Wagner, J.: Positive inotropic effects of phenylephrine in the isolated rabbit papillary muscle mediated both by α - and β -adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeb. Arch Pharmacol.*, 284: 133-148, 1974
- 7) James, T. N., Bear, E. S., Lang, K. F., and Green, E. W.: Evidence for adrenergic alpha receptor depressant activity in the heart. *Amer. J. Physiol.*, 215: 1366-1375, 1968
- 8) James, T. N., and Nadeau, R. A.: Direct perfusion of the sinus node: An experimental model for pharmacologic and electrophysiologic studies of the heart. *Henry Ford*

- Hosp. Med. Bull., 10 : 21-25, 1962
- 9) Hashimoto, K., Tanaka, S., Hirata, M., and Chiba, S. : Responses of the sino-atrial node to change in pressure in the sinus node artery. *Circulat. Res.*, 21 : 297-304, 1967
 - 10) Hashimoto, K., Chiba, S., Tanaka, S., Hirata, M., and Suzuki, Y. : Adrenergic mechanism participating in induction of atrial fibrillation by ACh. *Amer. J. Physiol.*, 215 : 1183-1191, 1968
 - 11) James, T. N., and Nadeau, R. A. : Sinus bradycardia during injections directly into the sinus node artery. *Amer. J. Physiol.*, 204 : 9-15, 1963
 - 12) Hashimoto, K., Chiba, S., and Suzuki, Y. : Paradoxical deceleration response of the S-A node to naturally occurring catecholamines given into the sinus node artery. *Tohoku J. exp. Med.*, 102 : 315-324, 1970
 - 13) Chiba, S., Levy, M., and Zieske, H. : Negative chronotropic response to norepinephrine. *Jap. Heart J.*, 15 : 308-313, 1974
 - 14) 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
 - 15) Hashimoto, K., and Chiba, S. : Blocking of adrenergic-cholinergic interaction by phenoxylbenzamine. *Tohoku J. exp. Med.*, 94 : 431-432, 1968
 - 16) Hashimoto, K., Chiba, S., and Hashimoto, K. : Negative chronotropic response to phenylephrine of the canine S-A node. *Tohoku J. exp. Med.*, 105 : 1-9, 1971
 - 17) 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 : 315-325, 1975
 - 18) 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. *Jap. J. Pharmacol.*, 25 : 433-439, 1975
 - 19) Chiba, S. : Mechanism of chronotropic and inotropic effects of phenylephrine. *Jap. J. Pharmacol.*, 27 : 563-571, 1977
 - 20) Hashimoto, K., Shigei, T., Imai, S., Saito, Y., Yago, Y., Uei, I., and Clark, R. E. : Oxygen consumption and coronary vascular tone in the isolated fibrillating dog heart. *Amer. J. Physiol.*, 198 : 965-970, 1960
 - 21) Imai, S., Shigei, T., and Hashimoto, K. : Cardiac actions of methoxamine with special reference to its antagonistic action to epinephrine. *Circulat. Res.*, 9 : 552-560, 1961
 - 22) Chiba, S., Ono, H., and Iwatsuki, K. : Effects of phentolamine on the SA node of dog heart in situ. *Jap. Heart J.*, 15 : 610-614, 1974
 - 23) Chiba, S., Simmons, T. W., and Levy, M. N. : Chronotropic responses to experimental ischemia of the canine sinoauricular node. *Arch. int. Physiol. Biochim.*, 84 : 81-88, 1976
 - 24) Chiba, S., and Hashimoto, K. : Vascular responses to catecholamine of the sinus node artery of the dog. *Jap. J. Physiol.*, 20 : 112-117, 1970
 - 25) Chiba, S. : Positive chronotropic and negative inotropic actions of vasopressin in isolated blood-perfused canine atrium. *Jap. Heart J.*, 18 : 221-224, 1977
 - 26) Levy, M. N. : Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulat. Res.*, 29 : 437-445, 1971

(52. 10. 13 受稿)