

Theophylline-ethylendiamineとDihydroxypropyltheophylline の心臓血管系にたいする薬理作用の比較

昭和34年6月27日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

松岡 義忠 山岸 行雄

Comparison of Cardiovascular Actions of Theophylline-ethylendiamine and Dihydroxypropyl theophylline

Yoshitada Matsuoka and Yukio Yamagishi

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Jiro Akabane)

Xanthine 系薬物の中樞神経系ならびに心臓血管系にたいする作用については古くから知られており^①, なかでも Theophylline はその特異な利尿作用・心臓冠状血管拡張作用を有することから注目され^②, 既に前世紀から心臓血管系の疾患に応用されている。しかしこの薬物は難溶性であるため, 迅速なる作用の発現をうるために注射剤としてもちいることが困難であった。その後 Theophylline 2分子に ethylendiamine 1分の結合物質たる Theophylline-ethylendiamine (TE) がつくられるにいたり, 臨床応用の範囲は俄然ひろまり, 実地診療の上でも, 日常しばしばもちいらる重要な薬物の一つとなつてきた。しかし本薬物はアルカリ性を有し, かなり強い局所刺激作用があることから, 静脈内注射以外の投与方法ではもちい難い欠点があるため, これら欠点を除き, しかも治療効果が低下しない Theophylline 剤として合成されたのが Dihydroxypropyl theophylline (DPT) である。現在, 両者は臨床的に全く同じ適応がおこなわれ^③, TE は主として静脈注射に, DPT は内服もしくは皮下・筋肉注射用としてもちいられている。しかし両者は同じ Theophylline 系薬物とはいえ, 薬理作用の強さや方向の点では若干の相違があるとかんがえられる。

今回はこの点について主として心臓血管系にたいする作用を中心に両薬物の比較実験を行った。

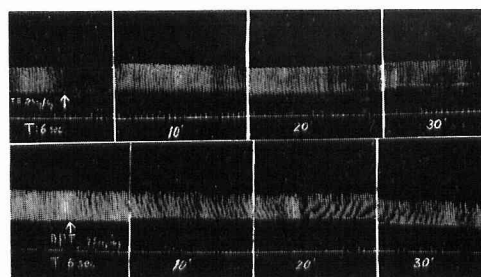
実験方法ならびに実験成績

実験にもちいた薬物…… TE は橋生薬品のテオリン, DPT はエーザイのネオファイリンMを, いずれも使用目的に応じて生理的食塩水もしくはリンゲル液で稀釈してもちいた。

1) カエル生体内心臓にたいする作用

Engelmann 法^④にしたがつて Urethane 麻醉カエルの心運動をキモグラフに描記させた。なお, 薬液は生理的食塩水で稀釈して両側大腿リンパ嚢へ分割して注射した。

カエル生体内心臓にたいしては, TE, DPT とも比較的作用がすくなく, TE 12.5mg per 10g, DPT 75mg per 10g の投与でも, 注射後 20~30m ではじめて軽度の心搏動数の減少があらわれるにすぎず, 心動の振幅には著変はみとめられなかつた (図1)。



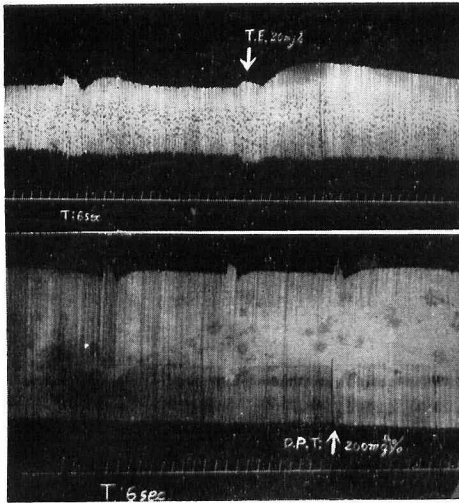
第1図 カエル生体内心臓にたいする作用
上: Theophylline ethylendiamine, 12.5mg/10g
下: Dihydroxypropyltheophylline, 75mg/10g

3) カエル摘出心臓にたいする作用。

Straub 法^④によりおこない, 薬液はいずれもリンゲル液で稀釈してもちいた。

TE は 5mg per cent 以上の濃度では著明な心動振幅の増大がみられるが, 搏動数には著変なく, 心搏出量の明らかな増加をきたす。かかる心動振幅の増大は灌流薬液をリンゲル液に交換すると完全にもとの状態にもどる。

DPT は 100~200mg per cent の高濃度においても, 心搏動数, 振幅ともに著変はない (図2)。



第2図 カエル摘出心臓にたいする作用
上: Theophylline ethyldiamine 20mg%
下: Dihydroxypropyltheophylline 200mg%

3) ウサギの呼吸, 血圧, 心動にたいする作用。

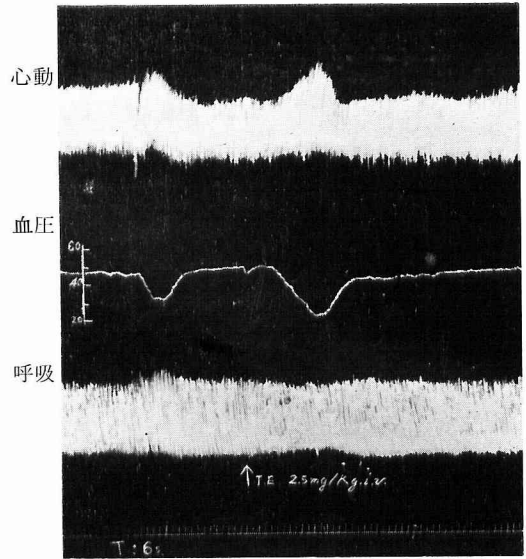
呼吸は気管にカニューレを挿入, マレーのタンブールに接続し, 血圧は1側頸動脈にカニューレを挿入し, チトラートを介して水銀マンオメーターに接続し, 心動は直接心尖部に糸をかけヘーベルに接続し, いずれもキモグラフを描記せしめつつ観察した。なお, 薬液はすべて耳介静脈内に注射した。

TE は 2.5mg per Kg の静注では一過性の血圧下降, 呼吸の抑制, 心動振幅の増大がみられる。さらに投与量をますと血圧下降の度はつよくなり, 持続も長くなる。しかし, DPT は 100mg per Kg の静脈内投与にても呼吸, 血圧, 心動ともにほとんど変化がみられない (3, 4 図)。

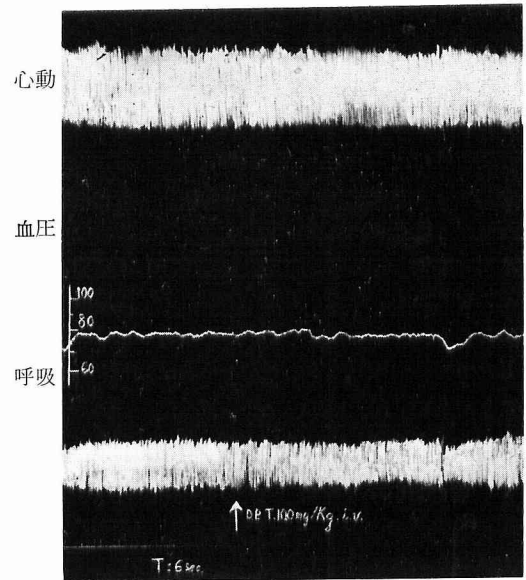
4) ウサギ心電図にたいする作用。

実験には福田エレクトロ製 FAC-2 型心電計をもちいた。被検動物は絶縁した固定台上に背位に固定し, 誘導は標準肢誘導の第2誘導をもとめた。薬液は耳介静脈に注射し, 注射前の E. C. G. をコントロールとして, 注射後のそれと比較した。

TE は 12.5mg per Kg の静注では軽度のTの平低化がみられるが, 18mg per Kg 以上の静注では洞性頻脈と著明なTの平低化がみられ, 注射後 10m 以上にわたつてこの作用はつよくなる。DPT ではほとんど作用はみられないが, 100mg per Kg 以上の静注で軽度のTの平低化の傾向がみられるにすぎない (図5, 6)。



第3図 Theophylline ethyldiamine (2.5mg/Kg i.v.) のウサギ呼吸, 血圧, 心動にたいする作用



第4図 Dihydroxypropyltheophylline (100mg/Kg i.v.) のウサギ呼吸, 血圧, 心動にたいする作用

5) ウサギ末梢血管にたいする作用。

Krawkow-Pissemiski 法^④にしたがつて, ウサギ摘出耳介をリングル液にて灌流し, 薬液は動脈カニューレの上方約 5cm のゴム管部に徐々に注入した。なお, もちいた耳介は摘出後数時間氷室に保存したものであるが, 一部の実験には新鮮標本でおこなつた。

第5図 Theophylline-ethylendiamine のウサギ E. C. G. にたいする作用
T. E. 12.5 mg per Kg. i. v.

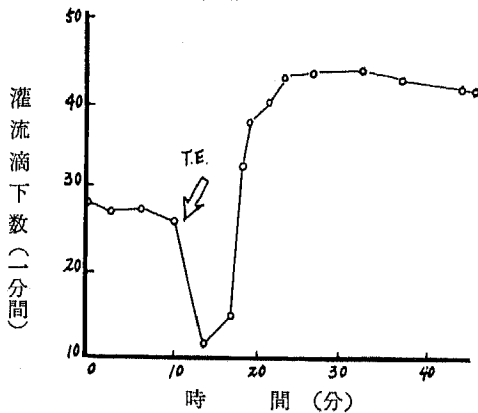


第6図 Dihydroxypropyl-theophylline のウサギ E. C. G. にたいする作用
D P T 125 mg per Kg. i. v.

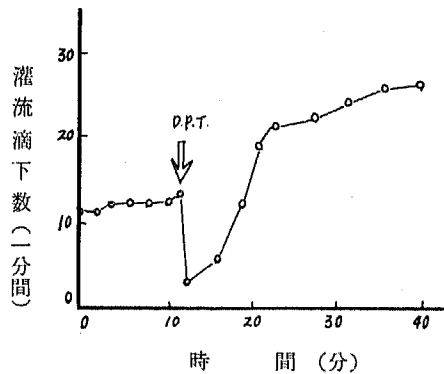


末梢血管にたいしては T.E. D.P.T. とも同様な傾向をしめし、灌流液中に被検薬液を注入すると、注入直後にごく短時間にわたり灌流量は減少するが、間もなく次第に増加しはじめ灌流量は増加して著明な血管拡張をしめす。また、T.E. D.P.T. とも濃厚液は血管にむしる収縮的にはたらくが、比較的低濃度では、はじめから拡張作用がみられるのみで収縮のみられないことが多い(図7, 8)。

第7図 Theophylline ethylendiamine の末梢血管にたいする作用



第8図 Dihydroxypropyl-theophylline の末梢血管にたいする作用



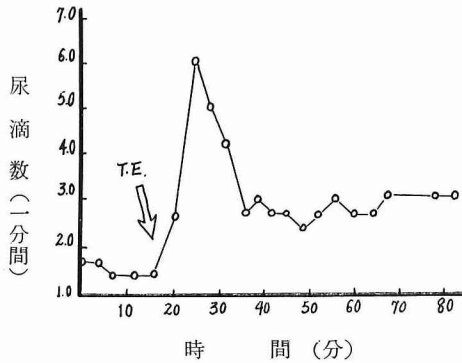
6) ウサギの利尿にたいする作用。

輸尿管カニューレ法により Urethane 麻醉ウサギの両側輸尿管を視血的に露出して輸尿管カニューレを挿入し、直接、尿の流出滴下数を算定した。なお利尿作用の観察にはいわゆる Urethane diuresis の時期をさけて、尿流出量の一定となるのをまつて、薬液を耳介静脈に注射した。

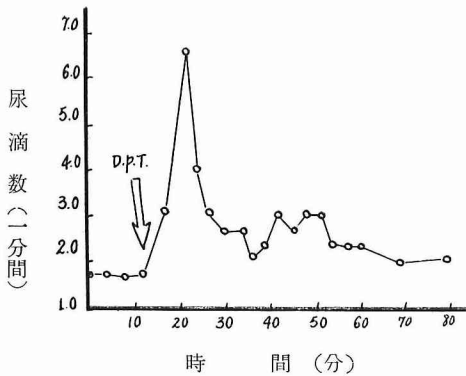
TE 7.5mg per Kg, DPT 60mg per Kg の静注では、いずれも注射後間もなく利尿は増加しはじめ数

分以内にして尿量は注射前の4~5倍に達する。かかる利尿作用の亢進は両薬物とも1時間以上にわたって持続するが、TEの方がDPTよりいくぶん作用の持続が長いようにおもわれる(図9, 10)。

第9図 Theophylline-ethylendiamine の利尿にたいする作用。



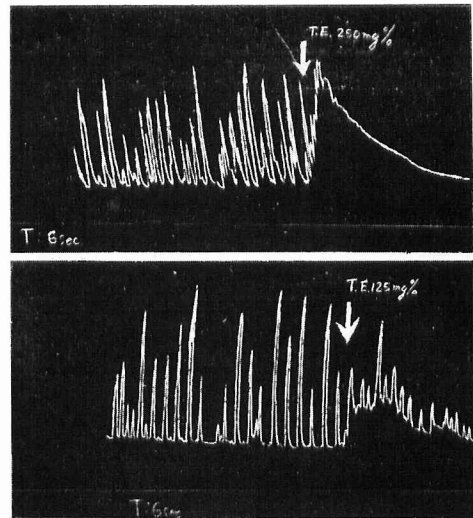
第10図 Dihydroxypropyl-theophylline の利尿にたいする作用



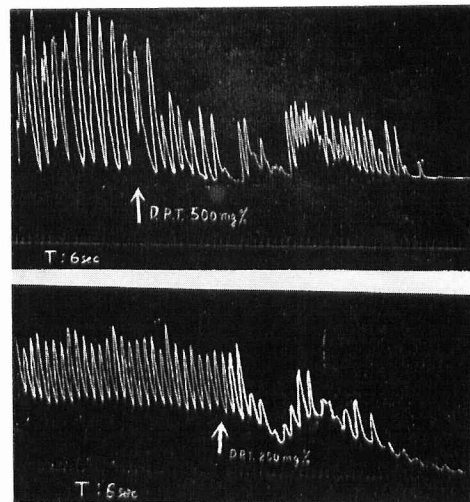
7) 摘出平滑筋臓器にたいする作用。

Magnus法^④によりウサギ小腸の摘出標本について実験した。

摘出腸管にたいしては、TEは62.5mg per cent以上の濃度で蠕動は抑制され、緊張は一時上昇するが、間もなく低下し腸管運動は弛緩状態にて静止する。DPTは50mg per cent以上の濃度で軽度の運動抑制の傾向をしめすが、125mg per cent以上になると、かかる傾向はいちぢるしく腸管は次第に蠕動が減弱するとともに緊張も低下して、間もなく腸運動は弛緩性に静止する(図11, 12)。



第11図 ウサギ摘出腸管にたいする Theophylline ethylendiamine の作用
上: 250mg%
下: 125mg%



第12図 ウサギ摘出腸管にたいする Dihydroxypropyl theophylline の作用
上: 500mg%
下: 250mg%

考 按

今回の成績から、TEならびにDPTの心臓血管系にたいする作用には、かなりけん著な差があることは明白である。このことは冷血動物にも温血動物にもひとしくみとめられ、同一効果の発現を期待するには、DPTは少くともTEの5~10倍の投与量を必要とするとかんがえられる。しかもDPTは100mg

per Kg とゆう大量の静脈内投与においてさえもウサギの呼吸、血圧にはほとんど作用がみとめられない。このことはウサギの ECG についての実験でもたしかめられた。しかし摘出平滑筋臓器にたいして両者の作用の程度には差異がみとめられず、ともにほぼ同程度の弛緩作用をしめしている。現在、臨床的には両薬物はほとんど同様な投与量でもちいられているが、経験深い臨床家^⑥は、DPT は TE と同量もちいたさいは効果が充分ではなく、通常もちいられる量の3倍くらいは投与した方がよいのではないかと述べている。このことは、今回の動物実験の結果からも当然のこととおもわれる。しかし、DPT は TE に比して毒性はかなり低く、投与量が適切であれば充分強力な利尿作用、末梢血管拡張作用を期待でき、また TE の静注のさい往々経験させているような副作用はほとんどみられない。我々の実験でも TE は比較少量でも急速に静注されるときは急激な血圧下降がみられ、ときには心臓停止にも到る例のあることを経験している。この点、TE の臨床応用上留意すべきであるとかんがえる。

総 括

Theophylline-ethylendiamine (TE) ならび Dihydroxypropyltheophylline (DPT) の心臓血管系にたいする作用を比較した。

1) カエル生体内心臓には、両者ともに軽度の心搏動数減少をおこすが、TE がはるかに作用が強い。

カエル摘出心には TE は振幅増大をひきおこすが、DPT には著変をみとめない。

2) TE はウサギの呼吸抑制、血圧下降、心動振幅増大をきたすが、DPT はかなり大量にても、呼吸、血圧、心動には作用はない。ウサギ ECG にたいして TE には洞性頻脈、T 平低化がみられるが、DPT には著変はない。

3) ウサギの耳介血管には両者とも著明な拡張作用をしめすが、TE が作用が強い。

4) ウサギ利尿にたいしては両者とも強力な利尿作用をひきおこすが、TE が作用の程度、持続ともにやや著明である。

5) ウサギ摘出腸管には、ともに蠕動抑制、緊張低下をおこすが、作用の程度はほぼ同様である。

懇篤なる御指導校閲を賜った赤羽治郎教授に深謝します。また、薬を提供された橋生薬品工業会社に感謝します。

文 献

- ① Sollmann, T., : A Manual of Pharmacology, 第7版, 213頁, 1950, W. B. Saunders Company (Philadelphia and London) ② Wilson, A., and Schield, H. O., : Clark's Applied Pharmacology, 第8版, 370頁, 1952 ③ 藪野前維摩郷, 守山隆章 : 診断と治療, 40, 10, 1952. ④ 小林芳人 : 薬理学実習講義, 南江堂, 昭和16年. ⑤ 佐々廉平 : 内科, 1, 301, 1958.