
原 著

高血圧と心不全の心筋内カテコラミンと
 α_1 , β_1 , Ca^{2+} 受容体について

燕労災病院循環器内科
渡 辺 賢 一

Cardiac Catecholamine Concentrations and α_1 , β_1 , Ca^{2+} -Receptors
in Patients of Hypertension or Heart Failure

Kenichi WATANABE

Division of Cardiology, Tsubame Rosai Hospital

An improved high performance liquid chromatographic procedure using an electrochemical detector (HPLC-ECD) for the analysis of catecholamine in tissue is described. The separation of norepinephrine (NE), epinephrine (E), dopamine (DA) and 3, 4-dihydroxybenzylamine (internal standard) was achieved within 14 min. Detection limits were 5 pg for NE, 15 pg for E and 20 pg for DA at a signal to noise ratio of 3, respectively. The recovery of these catecholamines eluted from the alumina was above 80%. Using this method, the determination of cardiac catecholamine concentrations of Wistar-kyoto rat (WKY) and the spontaneously hypertensive rat (SHR) was carried out. In fetus of WKY and SHR, cardiac E concentration was high. With the growth of rats, cardiac E concentration went down, while a rapid increase of cardiac NE concentration appeared. Cardiac NE concentration of SHR became higher than that of WKY significantly in 16 week-old rats and cardiac NE concentration of pregnant SHR was higher than that of 16 weeks-old SHR.

Cardiac NE was lower in cardiomyopathic hamster (BIO 14.6) than in the control hamster. Coenzyme Q_{10} was administered orally for 10 months tended to increase cardiac NE in cardiomyopathic hamster. These findings confirm the protective effect of Coenzyme Q_{10} in myocardium of idiopathic dilated cardiomyopathy patients. Xamoterol, a β_1 -partial agonist, was given orally for 7 days (100 mg twice daily) to healthy volunteers and patients with heart failure. Lymphocyte β -receptor density (B_{max}) and affinity were determined

Reprint requests to: Ken-ichi WATANABE,
Division of cardiology, Tsubame Rosai Hospital
Sawatari, Tsubame City, Niigata 959-12,
JAPAN.

別刷請求先: 〒959-12 新潟県燕市佐渡 633
燕労災病院循環器内科 渡辺賢一

by radioligand binding assay using ^{125}I -ICYP before and after the treatment. B_{max} was lower in the patient group compared with control group. During treatment with xamoterol, B_{max} increased markedly in both groups. Following withdrawal of the treatment, B_{max} decreased in both groups. Blood pressure rose slightly in both groups. The long-term effects after 3 and 12 months of treatment with xamoterol were assessed. Xamoterol increased exercised tolerance after 12 months of treatment. Echocardiographic fractional shortening increased and pulmonary wedge pressure (PAW) during exercise at the same work load decreased at 3 months. Resting PAW and exercise heart rate decreased at 3 months. The density of the β -receptors in lymphocytes increased at 3 and 12 months.

To elucidate the mechanism by which the new inotropic agent dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) improves the cardiac function, I examined multiple indices of the left ventricular systolic and diastolic functions before and during administration of DBcAMP to patients with congestive heart failure (CHF, NYHA II-IV). In 12 patients echocardiographic and radionuclide angiographic studies were performed during right heart catheterization. During intravenous administration of DBcAMP, there were no significant changes in the heart rate, left ventricular dimension, right ventricular ejection fraction or left ventricular peak systolic ejection rate. Left ventricular ejection fraction, left ventricular peak diastolic filling rate and cardiac index increased significantly during DBcAMP. Additionally, blood pressure, mean pulmonary wedge pressure and total peripheral vascular resistance decreased significantly.

In conclusion, an improved method for the determination of cardiac catecholamines by HPLC-ECD is presented. The relation between the progression of the hypertension or pregnant-toxicosis and cardiac catecholamine concentrations was strongly suggested. β -receptor in myocardium was lower in CHF compared with control. Xamoterol demonstrated both β -agonist and antagonist effects in CHF and DCM patients. β -receptors in lymphocytes were up-regulated during treatment with xamoterol without deterioration in cardiac function in the patient with CHF. DBcAMP improved systolic and diastolic functions in patients with CHF.

Key words: Catecholamine, β -adrenoceptor, Xamoterol, dibutyryl cyclic AMP, heart failure, hypertension, cardiomyopathy
カテコラミン, β 受容体, ザモテロール, ブクラデシン, 心不全, 高血圧, 心筋症

緒 言

高血圧治療の目的は、随伴症状の改善と二次性臓器、特に脳・心・腎障害の発症進展防止である。治療にもかかわらず、高血圧患者の一部は左室肥大や心不全を合併する。一方、原因不明の心不全を呈する拡張型心筋症 (DCM) は各種治療薬投与にもかかわらず、5年生存率

が約50%と予後不良である¹⁾。高血圧、心不全の発症進展さらに治療にカテコラミンや α , β -adrenoceptor, Ca^{2+} -binding site (α , β , Ca 受容体) が密接に関係している²⁾。

心筋内カテコラミン濃度と α , β , Ca 受容体を測定し、高血圧と心不全に対する可能性を検討した。

〈第一部〉 心筋カテコラミン濃度と心筋 α_1 , β_1 , Ca^{2+} 受容体の測定法

本態性高血圧の病因はいまだ明らかではなく、高血圧患者が必ずしも均一な病態を示すものではない。交感神経系やレニン・アンギオテンシン系の昇圧系が注目されているが、指標となる血漿ノルエピネフリンや血漿レニン活性は正常血圧者と比較して高値を示すとは限らない。つまり本態性高血圧の病因や昇圧機転は、単一な昇圧系の変化のみでは説明しえない。

高血圧治療の目的は、随伴症状の改善と二次性臓器障害の防止である。心臓では左室肥大、心筋梗塞などが重要であるが、それらの発症進展にはカテコラミンや α , β , Ca 受容体が関連している。

一方、心不全状態では、何らかの原因で心筋収縮力の減弱があり、これを補助するために3つの適応機構が働いている。第1に Frank-Starling 法則による心拍出量の増加であり、さらにカテコラミンなどによる心筋収縮力の増強、心拍数の増加による心拍出量の増加である。その他の適応現象として心肥大、心拡大、末梢血管作用もみられる。

生体試料中のカテコラミン含有量の測定は、本態性高血圧症をはじめ種々の疾患の診断および病態生理の解明に重要である。生体試料中のカテコラミンはきわめて微量のために、その測定には高感度な検出法が要求される。測定方法にはガスクロマトグラフィ法、酵素アイソトープ法および高速液体クロマトグラフィ法 (HPLC) があるが、ガスクロマトグラフィ法と酵素アイソトープ法は前処理の煩雑さや装置が高価であることなどの難点がある³⁾。最近 HPLC に電気化学検出器 (ECD) を組み合わせた測定法が開発されカテコラミン測定に使用されるようになり、前処理法の簡易化など検討されている⁴⁾⁵⁾。

自然発症高血圧ラット (SHR) はヒトの本態性高血圧症のすぐれたモデルとされ、成長とともに高血圧、心肥大が進行してくる⁶⁾⁷⁾。心筋症ハムスター (BIO 14.6) は心肥大から心不全が発症し、心筋症のモデルとして使用されている。高血圧と心不全の病態解明のためヒト及び動物のカテコラミン濃度と α , β , Ca 受容体を測定することは意義がある。

(1) 第1章 ヒトリンパ球 β 受容体の測定 (図 1, 2)

ヘパリン化血液を 15 ml 採血し、Ficoll conray に上直し、1,500 rpm で30分間遠心した。その中間層を

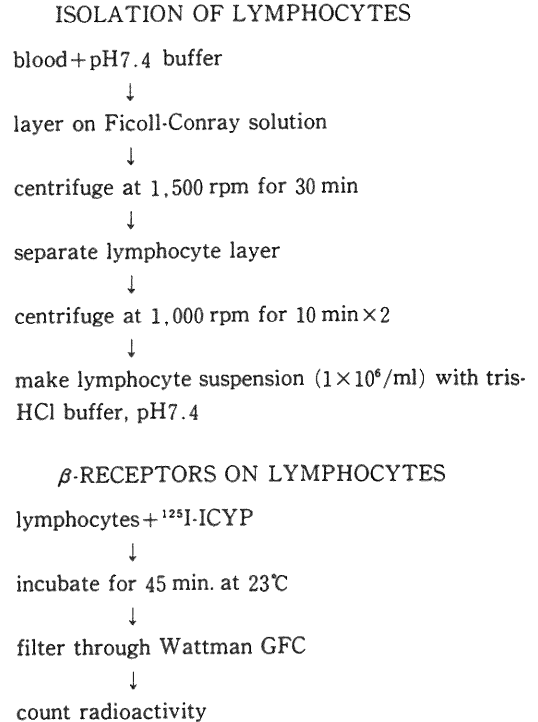


Fig. 1 Isolation of lymphocytes.

phosphate buffered saline で 1,000 rpm 10分間2回洗浄後、120 mM Tris-HCl と 40 mM MgCl_2 (pH 7.4) 液中でリンパ球数 $1 \times 10^6/\text{ml}$ となるように調整した。

得られたリンパ球は終濃度が 60 mM Tris-HCl と 20 mM MgCl_2 となるように ^{125}I -iodocyanopindorol (ICYP) を加え、23°Cの水槽で60分間 incubate した。incubation は冷水にて glass fiber filter (GF/C, Whatman) で濾過して終了した。10 μM 1-propranolol 加と不加2種類を6~12個に radioligand 0.01~1.0 mM 追加し、Scatchard 法にてリンパ球 β 受容体数と親和性を測定した⁸⁾。

蛋白量は Lowry 法にて測定した。

図 2 のごとく良好な Scatchard 曲線が得られた。

(2) 第2章 心筋 α , β , Ca 受容体測定

ヒト心筋は死体解剖時摘出標本を液体窒素で急速冷凍し、測定日まで-80°Cで保存した。ラットおよびハムス

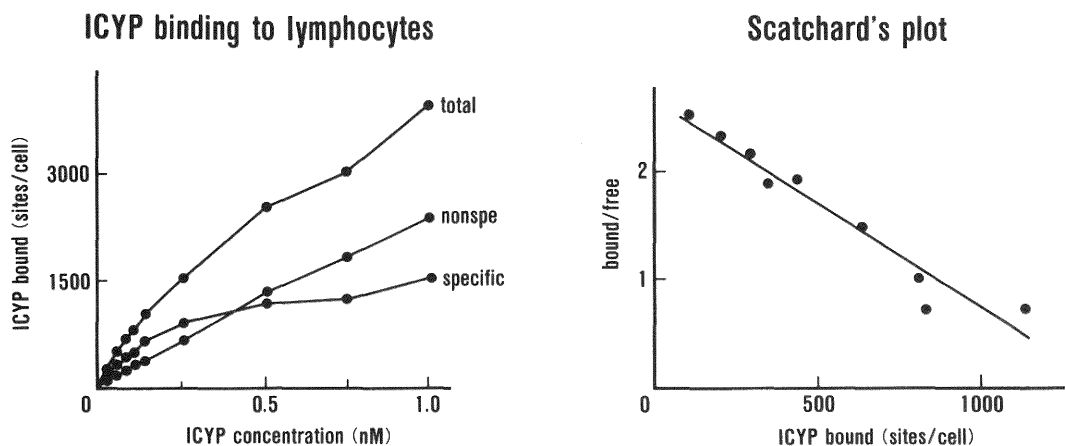


Fig. 2 ^{125}I -iodocyanopindolol (ICYP) binding to human lymphocytes.

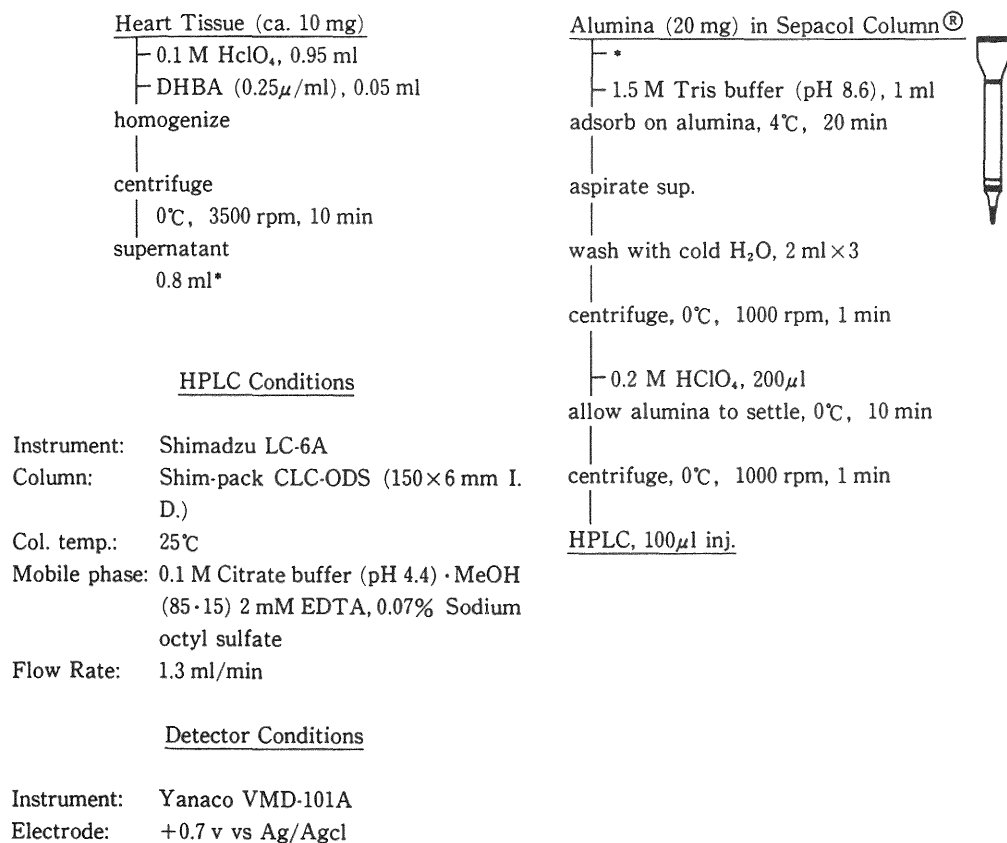


Fig. 3 Analytical procedure for catecholamines. DHBA: 3, 4-dihydroxybenzylamine.

ター心筋は、標本摘出後膜製成と Ca 受容体測定を行い後日 α , β 受容体を測定した。

10 mM Tris-HCl と 0.25 M Sucrose (pH 7.4) 中の心筋を polytron homogenizer にてホモジェネイト後ガーゼにて濾過した。濾過液を 40,000 g 30分の遠心にて得られた pellets を 120 mM Tris-HCl, 40 mM MgCl₂ (pH 7.4) 液で洗浄ホモジェネイトし binding assay に用いた。ウシ血清アルブミンを標準とし蛋白量を決定した。

α , β , Ca 受容体のラジオリガンドとして ³H-prazosin, ICYP, ³H-nitrendipine を使用した。0.25 mg 蛋白含有の膜蛋白を終濃度が 0.5 ml, 60 mM Tris-HCl, 20 mM MgCl₂ (pH 7.4) となるように作成し, 23°C で 30~60 分間 incubation した。ラジオリガンドの濃度は 0.1~0.8 nM (ICYP), 0.1~1.0 nM (³H-prozosin), 0.1~0.6 nM (³H-nitrendipine) とした。インキュベーション後, ガラスファイバーフィルター (Whatman GF/C) 濾過を Cell harvester (LM-101 Labo Science) で行った。³H は Tl 76 シンチレーション液 5 ml を追加し Scintillation counter で測定し, ¹²⁵I は autowell gamma counter で測定した。10 μ M 1-propranolol (ICYP), 10 μ M phentolamine (³H-prazosin), 10 μ M nitrendipine (³H-nitrendipine binding) 加および不加で Scatchard 解析を施行した。図 2 と同様の結果を得た。

(3) 第3章 高速クロマトグラフィーと電気化学 検出器によるカテコラミンの測定

<方法>

(1) 心筋保存

各心筋を液体窒素で凍結後 -80°C にて保存し, 2 週間以内に測定した。

(2) カテコラミンの前処理法

凍結心筋 (約 10 mg) を 0.1 M HClO₄ 0.09 ml, 5 mM メタ亜硫酸ナトリウム 0.05 ml, internal standard である 3,4-dihydroxy benzylamine (DHBA) 液 0.25 μ g/ml を 0.05 ml 混合した液中にてホモジナイズし, 0°C 3,500 rpm で 10 分間冷却遠沈した。その上清 0.8 ml に 1.5 M tris buffer (pH 8.6) 1 ml を加え活性アルミナ (和光純薬) 20 mg を混合したセパコールミニカラム (生化学工業) に入れ 0°C で 20 分間ゆっくり回転混合した。その後流水ポンプでこの混合液を除去し, さらに冷水でアルミナを 3 回洗浄した。1,000 rpm で 1 分間の遠心操作によりアルミナを脱水後, 0.2 M HClO₄ 200 μ l を加え 10 分間冷却下に静置しカテコラミンをアルミナより脱

離させた。さらに 1,000 rpm で 1 分間の遠心操作によって得られた濾液 100 μ l を HPLC に直接注入した (図 3)。

(3) HPCL 条件

島津 LC-6A 型高速液体クロマトグラフに Shim-pack CLC-ODS (150×6 mm ID) カラムを接続し, カラム

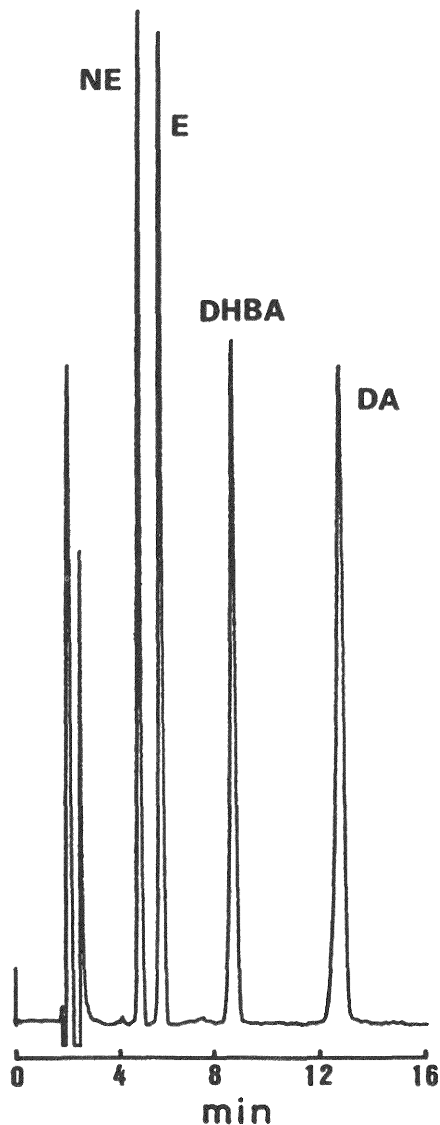


Fig. 4 Chromatogram of standard catecholamines. NE=norepinephrine, E=epinephrine, DHBA=3, 4-dihydroxybenzylamine, DA=dopamine.

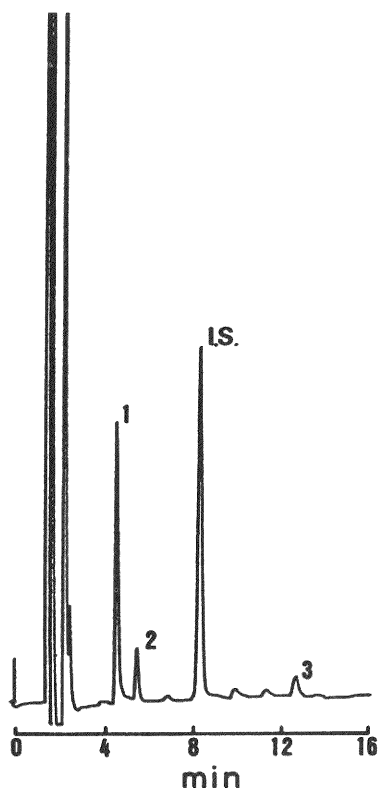


Fig. 5 Chromatogram of Wister-Kyoto rats heart extract. I.S.=internal standard.
1 = ノルエピネフリン, 2 = エピネフリン,
3 = ドーパミン

温度は25°Cに設定した。移動相は 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 4.4) とメタノール混合液 (85対15) に 2 mM EDTA \cdot 2Na と 0.07 % オクチル硫酸ナトリウム含有の溶液を用い, 流速は 1.3 ml/min とした。ECD には Yanaco VMD-101 A (柳本製作所)を用い, 設定加電圧は+0.7 V vs Ag/AgCl とした⁹⁾。

ノルエピネフリン (NE), エピネフリン (E), ドーパミン (DA) は DHBA のピーク高さに対する比から算出した。

〈結果〉

(1) カテコラミン定量

カテコラミン分離は試料注入後 NE=4.6分, E=5.8分, DHBA=8.3分, DA=12.4分の順に分離し, 個々のピークの見分け状態も良好であった (図 4, 5)。

心筋ホモジネートに対するカテコラミンの添加回収実験では 0.5 ng, 2.5 ng で検討したところいずれも95%以上を示した (表 1)。

この測定系による最小検出限界は signal/noise=3 で NE=5 pg, E=15 pg, DA=20 pg であった。またアルミナからの回収率は平均84%であり, 変動係数はそれぞれ3%以内であった。

さらに保存によるカテコラミンの変動を検討したが, 心筋摘出後-80°Cで2週間保存後と当日測定した NE (318 \pm 73, 319 \pm 95 ng/g. w. t. 平均 \pm 1 SD), E (40 \pm 21, 46 \pm 21 ng/g. w. t.), DA (5.2 \pm 2.1, 6.2 \pm 3.2 ng/g. w. t.) は不変であった。

Table 1 Analytical recovery of catecholamines added to rat heart.

| Compound | Added (ng) | Found (ng/10 mg tissue) | Recovery (%) | C. V. (%) |
|----------------|------------|-------------------------|----------------|-----------|
| Norepinephrine | 0 | 4.47 \pm 0.06 | | |
| | 0.5 | 4.95 \pm 0.02 | 96.5 \pm 2.5 | 3 |
| | 2.5 | 6.89 \pm 0.04 | 97.1 \pm 1.7 | 2 |
| Epinephrine | 0 | 0.49 \pm 0.05 | | |
| | 0.5 | 0.98 \pm 0.02 | 97.0 \pm 5.0 | 3 |
| | 2.5 | 2.95 \pm 0.07 | 98.2 \pm 3.1 | 3 |
| Dopamine | 0 | 0.30 \pm 0.05 | | |
| | 0.5 | 0.98 \pm 0.03 | 95.5 \pm 2.6 | 3 |
| | 2.5 | 2.77 \pm 0.07 | 98.7 \pm 2.8 | 3 |

mean \pm S. D. (N=5)

〈第二部〉 高血圧と心不全における心筋カテコラミン濃度と α_1 , β_1 , Ca^{2+} 受容体

第一部で述べたように高血圧や心不全の病態に交感神経系が大きな役割を演じている。しかし方法論の問題もありまだ不明の点が多く、将来の研究に期待する多くのものが残されている。

SHR, 心筋症ハムスター, 心不全患者の心筋または血液を用い高血圧と心不全におけるカテコラミン濃度と α , β , Ca 受容体を測定した。

(1) 第1章 SHR の成長と心筋カテコラミンの変動

〈対象〉

SHR と Wister-Kyoto ラット (WKY) の心筋を以下の5期で摘出使用した。生後13週目に受胎したラットを妊娠20日目にエーテル麻酔下で開腹し、胎仔心筋(雄+雌)と親心筋(妊娠期の16週齢雌)を摘出した。また生後2週齢(雄), 6週齢(雄)および16週齢(雄)ラットの心筋を各群10匹ずつ同様に摘出した。胎仔は全心筋, その他は心尖部を使用した。

〈結果〉

(2) 各期の心筋内 NE, E, DA 含有量

胎仔心では WKY, SHR とも E が高く, WKY は 64 ± 21 ng/g. w. t., SHR は 90 ± 37 ng/g. w. t. であった。出生後は E の低下と NE の急激な上昇がみられ, 特に SHR で著明であった。妊娠で SHR の NE はさらに上昇 (527 ± 68 , 661 ± 78 ng/g. w. t., $p < 0.01$) したのに対し WKY では上昇はみられなかった (350 ± 77 , 354 ± 89 ng/g. w. t.)。DA は妊娠で高くなる傾向にあった (図6)。

〈考察〉

SHR の高血圧発症進展とカテコラミンの関係を明らかにするため, 著者らが改良した HPLC-ECD 法を用いて, 心筋内カテコラミン含有量を各週齢で測定した。胎仔心筋では E が多く, 生後発育するにつれて E の量は低下し, 逆に NE は急激に増加した。SHR では4週齢で高血圧が発症し以後進展するといわれるが, 2週齢 SHR で WKY に比し NE が高い傾向を示し, さらに

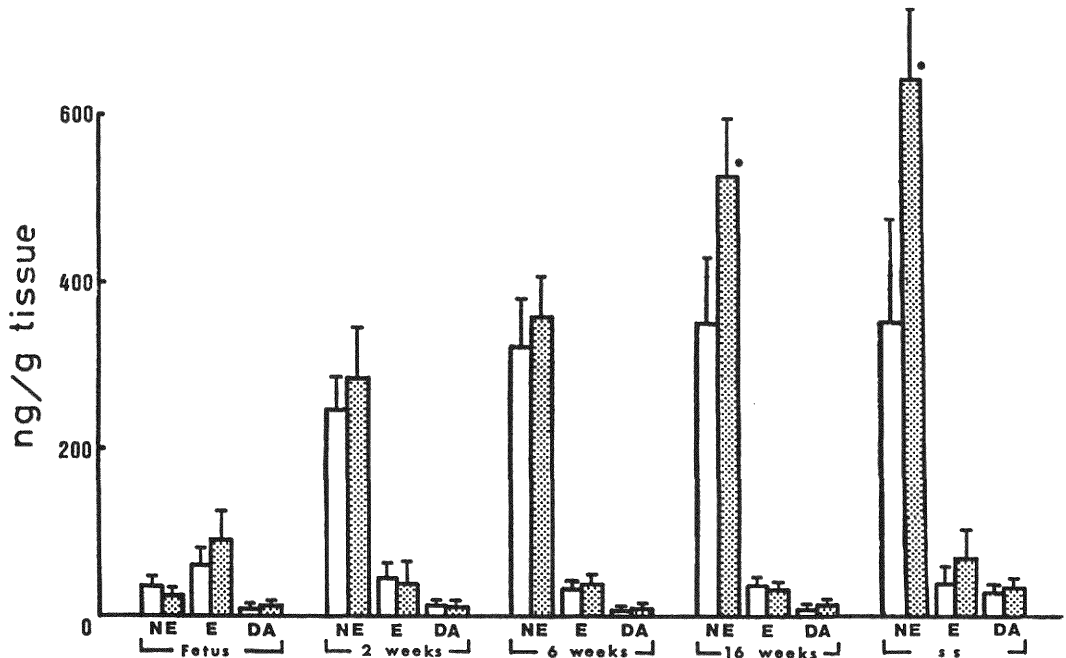


Fig. 6 Catecholamine concentrations in heart of Wister-Kyoto rats (White bar) and spontaneously hypertensive rats (dot bar). mean \pm 1 SD.

* $p < 0.01$ SHR vs WKY. SS=pregnant rat.

高血圧状態が維持されている16週齢では NE が有意に高値を示した。また、妊娠 SHR ではさらに NE の上昇がみられたことは心肥大や妊娠中毒症などとの関連で重要と思われた¹⁰⁾。

(2) 第2章 心筋症ハムスター (BIO 14.6) とヒトの血中および心筋カテコラミン

体内カテコラミンは、E, NE, DA の3種が存在

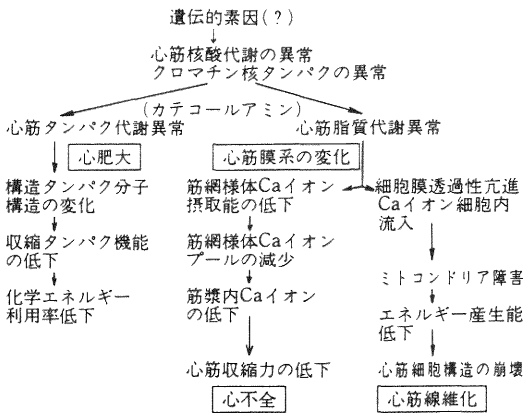


Fig. 7 Possible causes or precipitating factors in cardiomyopathy.

し、交感神経終末部において、チロシンからチロシン水酸化酵素により DA が作られ、この DA はドーパミン β 水酸化酵素により NE となる。生成された NE は交感神経終末部において貯蔵され、交感神経刺激により放出され、その作用を果たした後に、再吸収されるかま

Table 2 Human plasma norepinephrine concentrations and β -receptors in lymphocyte.

| (A) Healthy volunteers | |
|---------------------------|-----------|
| Norepinephrine (ng/ml) | 0.23±0.08 |
| Heart rate (beats/min) | 78±15 |
| Systolic BP (mmHg) | 118±17 |
| Fractional shortening (%) | 35±3 |
| Bmax (sites/cell) | 1,466±373 |
| (B) Heart failure | |
| Norepinephrine (ng/ml) | 0.51±0.29 |
| Heart rate (beats/min) | 70±9 |
| Systolic BP (mmHg) | 110±13 |
| Fractional shortening (%) | 19±7 |
| Bmax (sites/cell) | 931±214 |

BP, blood pressure mean±1 SD.

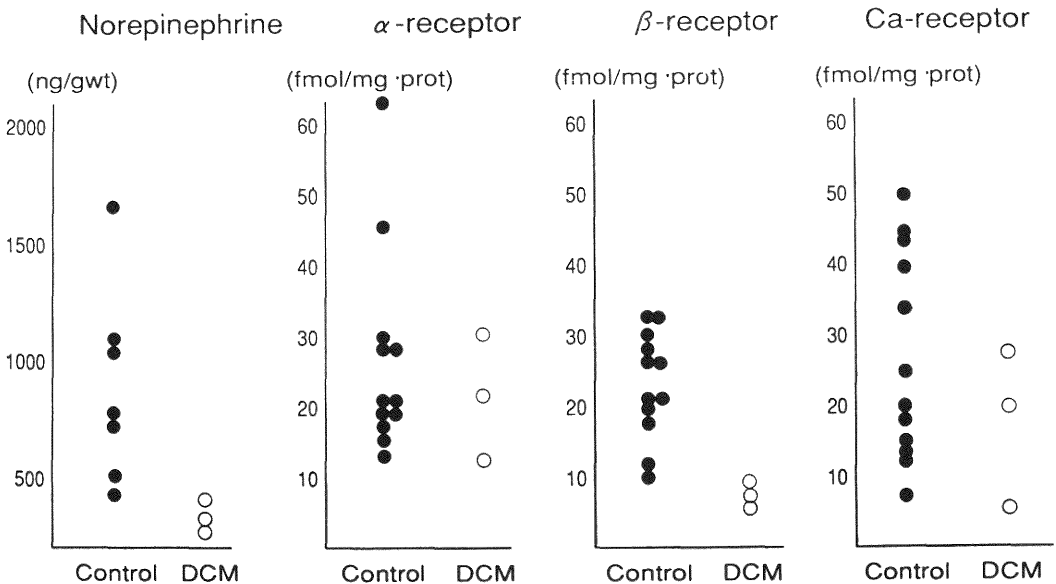


Fig. 8 Norepinephrine and α , β , Ca receptors in human myocardium. DCM=dilated cardiomyopathy.

Table 3 Cardiac norepinephrine concentrations. Cardiac norepinephrine was lower in cardiomyopathic (DCM) hamster than in the control hamster. Coenzyme Q₁₀ tended to increase cardiac norepinephrine.

| | Control hamster | DCM hamster | DCM + NaCl | DCM + α -blocker | DCM + Ca-antagonist | DCM + β -antagonist |
|-----------------------------|-----------------|--------------|---------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|
| Norepinephrine (ng/g. w.t.) | 1250 \pm 62 | 681 \pm 44 | 478 \pm 81* | 681 \pm 97 | 741 \pm 109 | 482 \pm 75* |

| DCM + β -agonist | DCM + serotonin-antagonist | DCM + coenzyme Q ₁₀ |
|------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 716 \pm 198 | 746 \pm 86 | 945 \pm 195* |

mean \pm 1 SD *p<0.05 vs DCM hamster

たは分解されるが、これらを逃れた微量の NE は流雪中カテコラミンの一部となる。一方、Eは、主として副腎髄質で NE からフェニールエタノールアミン-N-メチル基転位酵素 (PNMT) により E に変換して、放出される。この酵素活性は、副腎皮質より分泌されるグルココルチコイドによって規制されている。

心不全時には、血中カテコラミン濃度が有意の上昇を示し、その重症度が重くなるほど高くなる (表 2)。

図 7 のごとく心筋症における心筋の病態と代謝異常は多数認められている¹¹⁾。DCM の病態を心筋の代謝面から検討を加えて化学的に分析することにより、心筋に原発した病因と発症機構を解明できると期待されている。しかしヒト心筋で化学的分析を行うことは量的制限などがあるために、疾患モデルとされるシリア系ハムスターで実験が多く行われている。

心不全時の心筋内 NE はハムスター、ヒト共に有意に減少している (表 2, 3, 図 8)。これは心不全時の交感神経活動の強化による収縮力増加作用のため、交感神経終末部よりの NE の放出の増加が、血漿カテコラミン濃度の増加をもたらす、心筋内カテコラミンの枯渇をもたらしたものと考えられる。また、心不全時に心筋のカテコラミン合成速成酵素であるチロシン水酸化酵素活性の有意の低下が観察されていて、合成系と放出系の異常が相まって、心筋内 NE の低下をもたらしている

考えられる。

(3) 第3章 ヒト血中および心筋における α , β , Ca 受容体

表 2, 図 8 のごとく心不全ではリンパ球 β 受容体、心筋 β 受容体ともに正常者より低下していた。リンパ球の β 受容体は β_2 といわれ、このリンパ球 β_2 受容体や血小板の α_2 受容体と、心筋や血管の β_1 , α_2 受容体との関係は不明の点が多い。しかし心筋を経時点に検査することは困難であり、現時点ではとりあえずの目安として測定されている¹²⁾。

心不全時の心筋 β 受容体は正常の心筋のそれよりも 50% も減少している。この受容体の減少は、イソプロテレノール刺激により心筋収縮力とアデニールサイクラゼ活性の減弱に結びついている。この心不全心筋の減少した β 受容体数が一次性的のものか、心筋が高濃度のカテコラミン値にさらされて “desensitizing” した結果かは不明であるが、この減少した β 受容体のため、心筋収縮力保持の目的で交感神経刺激や外因性に投与したカテコラミンの効果が一定の制限を受けることが考えられる。この制限のため増加した血中カテコラミンはさらに上昇し、これが逆に、末梢動脈ではカテコラミンの α 刺激作用の増大をもたらす、血管収縮性に働き、結果的に末梢血管抵抗を増し、後負荷の増大につながると思われる。

〈第三部〉 心不全患者における新薬の効果

DCM は収縮不全を本態とする原因不明で予後不良の疾患である。本症の根本的治療はない。心不全に対しては発病初期から心筋を保存すること、症状を取り除くことが治療の目的となる。従来の治療に加え、最近では血

管拡張薬、カテコラミン、経口強心薬が用いられるようになってきている。不整脈は予後に重大な影響を与えるが現在まで有効な治療法は確立していない。

(1) 第1章 心筋症ハムスター (BIO 14.6) における Coenzyme Q₁₀ について

Coenzyme Q₁₀ は心筋の電子伝達系において重要な役割を果たし、その製剤は ATP 産生を高め心筋代謝を賦活する。心不全に対し効果が期待される⁸⁾¹³⁾。

BIO 14.6 ハムスターの心不全期心筋ではカテコラミン濃度は逆に低下している。そこで心筋内カテコラミン濃度の正常化が起こっているかどうかで、DCM に対する各種薬剤の効果判定が可能と思われる。

BIO 14.6 シリア系ハムスターに1% NaCl, Coenzyme Q₁₀, Ca 拮抗剤, β , α 遮断剤, β 刺激剤, セロトニン拮抗剤を生後2カ月目から投与し、11カ月目の心不全期に心筋内 NE 濃度を電気化学検出・高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

表3のごとく心筋内 NE 濃度は対象群 (1250±62 ng/g. w. t.) に比し心筋症ハムスター群 (681±44 ng/g. w. t., p<0.01) で有意に低下し、1% NaCl 投与群 (478±81

ng/g. w. t., p<0.05) ではさらに低下していた。薬剤投与群では β 遮断剤群で低下し (482±75 ng/g. w. t., p<0.05), Coenzyme Q₁₀ 群のみ心筋内 NE 濃度の上昇 (954±195 ng/g. w. t., p<0.05) がみられた。

Coenzyme Q₁₀ は1957年 Cranes 等によりウシ心筋ミトコンドリアから発見され、障害心筋中で減少していることがよく知られている。Coenzyme Q₁₀ は虚血心筋での代謝を賦活し、ATP 生成に必須のものであり臨床でも心機能改善を期待して広く使用されている。Coenzyme Q₁₀ が DCM に有効とは断定できないが、その作用機序などから有望と思われる。

(2) 第2章 心不全患者における dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) の効果

血管拡張薬を DCM がどの状態に達した時に用いるとその予後を改善するかは明確になっていないが、心筋の喪失を防ぐという点から考えれば、心不全の軽症なる

Table 4 Echo cardiographic and hemodynamic responses to intravenous dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP).

| | HR (beats/min) | BP (systolic/diastolic mmHg) | PEP/LVET | |
|---------|----------------|------------------------------|-------------|--|
| before | 61±9 | 146±19/75±16 | 0.44±0.021 | |
| 30 min | 66±9 | 128±21/63±15 | — | |
| 60 min | 65±8 | 123±21/60±12 | 0.403±0.034 | |
| p value | NS | <0.05 | <0.01 | |

| LVDd (cm) | LVDs (cm) | EF (%) | mPA (mmHg) | PWP (mmHg) |
|-----------|-----------|--------|------------|------------|
| 5.4±0.9 | 4.3±1.1 | 41±9 | 22±5 | 20±4 |
| — | — | — | 19±6 | 9±6 |
| 5.5±1.0 | 4.4±1.2 | 42±10 | 20±6 | 10±6 |
| NS | NS | NS | NS | <0.01 |

| CI (L/min/m ²) | SI (ml/beat/m ²) | TPR (dyne·sec·cm ⁻⁵) |
|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 2.2±0.4 | 50±20 | 1860±760 |
| 3.4±0.6 | 60±15 | 1520±625 |
| 3.6±0.7 | 64±13 | 1230±520 |
| <0.01 | <0.05 | <0.05 and <0.01 |

DBcAMP was dissolved in 200 ml of saline and administered for 60 min (0.1 mg/kg/min.) by intravenous drip infusion.

HR=heart rate, BP=blood pressure, PEP/LVET=pre-ejection period/left ventricular ejection time, LVDd=left ventricular end-diastolic dimension, LVDs=left ventricular end-systolic dimension, EF=ejection fraction, mPA=mean pulmonary arterial pressure, PWP=pulmonary wedge pressure, CI=cardiac index, SI=stroke volume index, TPR=total peripheral vascular resistance. p values=at 30 and 60 min vs before DBcAMP infusion.

ちから投与し、負荷を軽減することによりその後の経過を変えられる可能性はある。

DBcAMP は、種々のホルモンの各標的器官での second messenger として知られている cAMP の analog であるが、比較的容易に細胞膜を通過し、cAMP と類似の生化学的作用を現し、また phosphodiesterase による分解が cAMP より遅いと言われている。DBcAMP の心行動態に及ぼす影響については陽性の変時作用のあることが知られ、血管平滑筋には直接働き、インスリンの分泌促進など糖の利用を高める作用を有し、エネルギー代謝を改善させると考えられている。

DBcAMP をショックの治療に用いた報告はあるが、重症心不全の治療に用いた報告はいまだ少ない。DBcAMP を NYHA II-IV 度12名の心不全患者に投与し、心エコー法、RI 法、右心カテーテル法を用いて収縮及び拡張機

能の変化を検討した。

DBcAMP を静脈内投与中、心拍数、左室径、右室駆出率、最高左室収縮速度は変化を示さなかったが、左室駆出率、最高左室拡張速度、心拍出量係数は増加した。さらに血圧、平均肺動脈契入圧、末梢血管抵抗は有意に低下した(表4)。

これらの変化から DBcAMP を心不全患者に投与した場合、拡張機能の改善も期待できる。

(3) 第3章 心不全患者における β_1 -partial agonist (Xamoterol) について

β 遮断薬は1975年、Waagstein らにより7人の DCM 患者に使用され、臨床的に効果があったと初めて報告された¹⁶⁾¹⁷⁾。直接的には β 遮断薬は心不全を増悪させるように考えられるが、治療に用いる根拠としては、1)

Table 5 Changes of systolic blood pressure, heart rate, fractional shortning and lymphocyte β -receptors during xamoterol treatment.

β -receptor was lower in the patient group compared with control group.

During xamoterol treatment, blood pressure and β -receptor increased in both groups.

1. control group (n=8)

| | 前 | 投薬2日目 | 投薬5日目 | 投薬7日目 | 中止2日目 | 中止5日目 |
|--------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|----------|
| Norepinephrine (ng/ml) | 0.23±0.08 | — | — | — | — | — |
| drug concentration (ng/ml) | — | 84±23 | 61±35 | 69±24 | <5 | <5 |
| systolic blood pressure (mmHg) | 118±17 | 127±17* | 133±19* | 126±16* | 122±16 | 120±15 |
| heart rate (beats/min) | 78±15 | 81±7 | 75±13 | 86±13 | 78±11 | 73±11 |
| fractional shortning (%) | 36±3 | 40±5* | 41±5* | 41±4* | 36±4 | 36±3 |
| Bmax (sites/cell) | 1466±373 | 7169±3768** | 4946±2500** | 5130±2889** | 1998±214* | 1420±383 |

2. heart failure group (n=6)

| | 前 | 投薬2日目 | 投薬5日目 | 投薬7日目 | 中止2日目 | 中止5日目 |
|--------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| Norepinephrine (ng/ml) | 0.51±0.29 | — | — | — | — | — |
| drug concentration (ng/ml) | — | 73±20 | 88±31 | 82±37 | <5 | <5 |
| systolic blood pressure (mmHg) | 110±13 | 115±11* | 127±16** | 121±11* | 117±5 | 116±11 |
| heart rate (beats/min) | 70±9 | 72±11 | 75±7 | 71±8 | 74±8 | 76±8 |
| fractional shortning (%) | 19±7 | 19±7 | 20±8 | 20±9 | 20±9 | 19±8 |
| Bmax (sites/cell) | 931±214 | 7749±3807** | 4293±2160** | 4125±1928** | 1696±435* | 1385±457* |

mean±1 SD *p<0.05, **<0.01 vs before drugs.

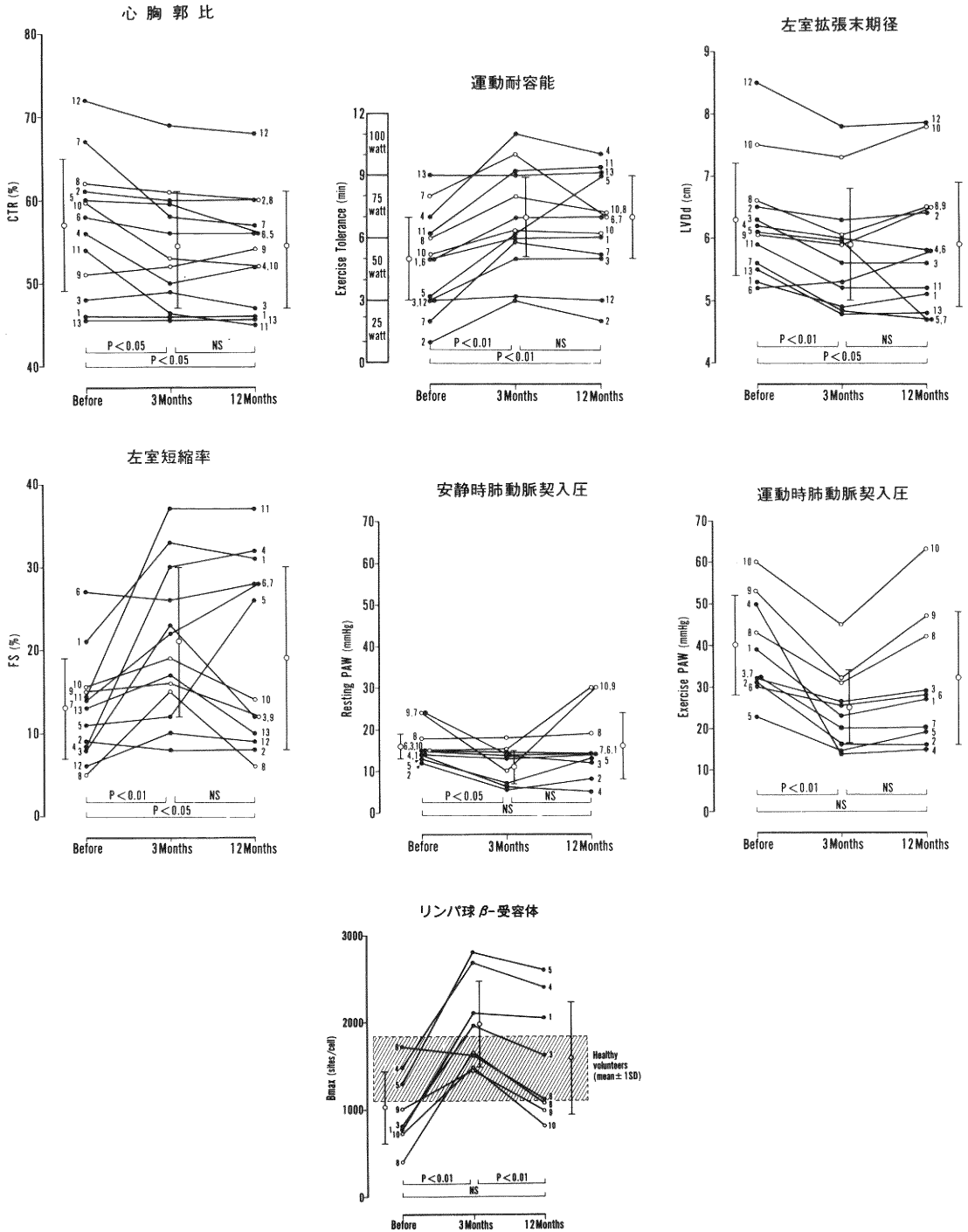


Fig. 9 Long-term effects of xamoterol in DCM patients.

心筋の利用できる有効なエネルギーを増やす。2) 拡張特性を改善する, 3) 血管収縮を解除する, 4) カテコラミンによる心筋障害から保護する, 5) カテコラミンに対するレセプターの感受性を回復する等のメカニズムが考えられる。その後, いくつかの施設からもデータが出ているが有効と無効に分かれる。現時点でいえることは1) DCM に対する β 遮断薬の効果については結論が出ていない, 2) DCM 患者のある群には確かに有効である, という2点であろう¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

一方, partial agonist と呼ばれ作用の少し異なる薬剤がある。Xamoterol は full agonist の43%の β 刺激作用を持ち交感神経の緊張が高いときは antagonist として, 緊張の低い時には agonist として働く¹⁾²⁰⁾²¹⁾。

健常者及び心不全患者に Xamoterol 200 mg/日を7日間経口投与しその前後で血圧, 心拍数, 心エコーによる左室内径短縮率, リンパ球 β レセプター数の変化を検討した。心不全患者では β レセプター数 (Bmax) が低下していた。Xamoterol 投与中は両群ともに血圧, Bmaxの上昇がみられた。以上の結果から, Xamoterol を DCM 患者に投与し, その前後で運動耐容能, 血行動態を測定し, 急性および慢性効果を検討した。

Xamoterol 0.2 mg/kg を静注後急性効果はほとんどみられなかったが, 200 mg/日を12カ月間長期経口投与後自覚症状, 心胸郭比 (CTR), 運動耐容能, 左室径 (LVDD), 駆出率 (FS), 血行動態 (肺動脈契入圧) の改善がみられた (表 5, 図 9)。

β -partial agonist である Xamoterol はカテコラミンの cardiotoxic effect をブロックする, down regulated β -adrenergic pathway を正常にもどす, exercise induced tachycardia を抑えるなどの β 遮断作用と, ventricular contraction を増強する β 刺激作用とがうまく相互作用し心不全を徐々に改善すると考えられた。適応を慎重に選べば Xamoterol は DCM 患者にとって有望な新薬となりうるであろう。

総 括

第一部では HPLC 法を用いたカテコラミン濃度の測定法, ラジオリガンドバイディングアッセイ法を用いた α , β , Ca 受容体の測定法について述べた。

第二部では高血圧と心不全におけるカテコラミンと α , β , Ca 受容体の役割について検討した。SHR の成長とともに心筋内カテコラミン濃度が上昇し受容体数も変化し, ヒト心不全心筋ではそれらの減少がみられた。

第三部では心不全患者に Coenzyme Q₁₀ が有効で,

受容体を介さない dibutyryl cyclic AMP が有効であることを述べ, β -partial agonist である Xamoterol の有用性も検討した。

謝 辞

本研究の遂行にあたり, 終始御指導, 御助言をいただきました新潟大学医学部第一内科 柴田 昭教授, 新潟薬科大学 長友孝文教授, 嶋田健次教授, 若林広行助手をはじめ各研究室員に心から感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Watanabe, K., Hirokawa, Y., Suzuki, K., Masani, F., Otsuka, H. and Shibata, A.: Effects of Long-term Xamoterol in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Jpn Circ J.*, **56**: 12~20, 1992.
- 2) 河合忠一, 由井芳樹, 星野恒雄, 篠山重威, 若林章: 心筋症の病態における心筋カテコラミンの役割. 呼と循, **31**: 1177~1180, 1983.
- 3) Engelman, K., Portnoy, B. and Lovenberg, W.: A sensitive and specific double-isotope derivative method for the determination of catecholamines in biological specimens. *Am. J. Med. Sci.*, **255**: 259~268, 1968.
- 4) Kissinger, P., Bruntlett, C.S. and Shoup, R.E.: Neurochemical applications of liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci.*, **28**: 455~465, 1981.
- 5) 山本和彦, 安田 晃, 吉野和男, 渋川敏彦, 北尾学: 高速液体クロマトグラフィーと電気化学検出器の組み合わせによる尿中ならびに血漿中カテコールアミン測定法の検討. *ホルモンと臨床*, **33**: 385~391, 1985.
- 6) Okamoto, K. and Aoki, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circulation J.*, **27**: 282~293, 1963.
- 7) 岡本耕造: 高血圧モデル動物の生成とそれによる研究の発展. *病態生理*, **1**: 459~474, 1982.
- 8) 渡辺賢一, 広川陽一, 津田隆志, 和泉 徹, 柴田昭: 拡張型心筋症の現状と展望—コエンザイム Q₁₀ と Xamoterol への期待—. *新大医短紀要*, **3** (1): 1~11, 1987.
- 9) 若林広行, 渡辺賢一, 柴田 昭, 大和 進, 中島正晴, 嶋田健次: 液体クロマトグラフィーによるカ

- テコールアミン定量用の血しょう及び心筋サンプルの前処理法. 分析化学, **36**: 814~817, 1987.
- 10) 渡辺賢一, 広川陽一, 柴田 昭, 丸山晋司, 若林広行, 嶋田健次: 高速液体クロマトグラフィーと電気化学検出器によるカテコラミンの測定—SHR の成長と心筋カテコラミンの変動—. 新大医短紀要, **3** (1): 30~35, 1987.
- 11) 矢崎義雄: 『心筋症』, 朝倉書店, 東京, 1985, pp.103~113.
- 12) 堀 正二, 鎌谷俊文, 井上通敏: 心筋レセプターと心不全. 臨床化学, **21**: 1648~1654, 1985.
- 13) Folkers, K., Littarru, G.P., Ho, L. and Runge, T.H.: Evidence for a deficiency of Coenzyme Q_{10} in human heart disease. Int. J. Vit. Res, **40** (5): 380~390, 1970.
- 14) Watanabe, K., Hirokawa, Y., Shibata, A. and Shibukawa, M.: Effect of short-term dibutyryl cyclic AMP administration in patients with congestive heart failure. Bull. Coll. Biomed. Technol. Niigata Univ, **3** (1): 19~29, 1987.
- 15) Imai, S., Otori, T., Takada, K., Kawano, Y. and Horii, D.: Effects of cyclic AMP and dibutyryl cyclic AMP on the heart and coronary circulation. Jpn. J. Pharmacol, **24**: 499~510, 1974.
- 16) Waagstein, F., Hjalmarson, A., Varnauskas, E. and Wallentin, I.: Effects of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br. Heart. J, **37**: 1022~1036, 1975.
- 17) Waagstein, F., Caidahl, K., Wallentin, I., Bergh, C.H. and Hjalmaeson, A.: Long-term β -blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short-and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. Circulation, **80**: 551~563, 1989.
- 18) Swedberg, K., Waagstein, F., Hjalmarson, A. and Wallentin, I.: Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. Br. Heart. J, **44**: 117~133, 1980.
- 19) Alderman, J. and Grossman, W.: Are β -adrenergic blocking drugs useful in the treatment of dilated cardiomyopathy? Circulation, **71**: 854~857, 1985.
- 20) Marlow, H.F.: Xamoterol, a β_1 -adrenoceptor partial agonist: review of the clinical efficacy in heart failure. Br. J. Clin. Pharmac, **28**: 23S~30S, 1989.
- 21) Watanabe, K., Hirokawa, Y., Suzuki, K. and Shibata, A.: Acute and chronic effects of xamoterol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Jpn. Heart J, **29**: 603~615, 1988.

(平成4年6月4日受付)