

Beta-Adrenergic Blockade の血行動態 に与える影響——Alprenolol, Propranolol および Practolol の実験的比較検討

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

齊藤大治 田原律哉
平野和博 上田稔
前律夫 湊武
与那原宣彦

岡山大学医学部中央検査部

助教授 原岡昭一

（昭和50年9月3日受稿）

1948年 Ahlquist¹⁾ は交感神経受容体に α 受容体と β 受容体の2種類があるという仮説を発表したが、この説は長い間あまり注目されなかった。しかし1958年 Powell と Slatter が DCI を開発し、さらに Pro-nethalol から Propranolol へと開発が進み、Ahlquist の説は小修正を加えられながら基本的に容認されるようになった。

β -Adrenergic Blockade は交感神経と心、血管系との関係の解明に利用されるだけでなく、狭心症、不整脈、高血圧等の治療面で、临床上重要な役割を担うようになってきた。このため最近では多くの β -Adrenergic Blockade が開発されているが、これら Blockade が心、血行動態に与える影響について、各薬剤間の差異は必ずしも明確にされていない。

そこで著者らは多少異った作用を有すると考えられている Alprenolol, Propranolol および Practolol の三種類の β -Adrenergic Blockade (以下 β -Blockade) を用いて、それらが血行動態に如何なる影響を与えるかについて実験的に検討したので報告する。

方 法

体重10~15Kgの雑種成犬10頭を Pentobarbital (25~30mg/Kg) にて静脈麻酔後、人工呼吸下に左第5肋間で開胸し、左冠動脈回旋枝起始部および大動脈起始部に矩形波電磁血流計のプロープを装着して、同部の血流を測定した。また大腿動脈よりカテー

テルを挿入して上行大動脈血圧を、Strain-Gauge Arch 変位型収縮力計を用いて、左室前壁回旋枝領域の収縮曲線を記録した。収縮曲線は薬剤投与前の最大伸展位をゼロとし、収縮曲線の最大伸展位および最大収縮位のゼロ線からの変位距離を、収縮側をプラス、伸展側をマイナスとしてmmで表現した。各パラメーターは直記式電磁オシログラフ (Photocorder) にて100mm/sec. のペーパー速度で記録し、計測には連続した5拍の平均値を用いた。各装置の装着後、血圧、血流等が安定したのを確認した後、Alprenolol (以下 Alp), Propranolol (以下 Prop) または Practolol (以下 Pract) の各0.5mg/Kgを股静脈より5~10秒で投与した。各動物は1剤または2剤の投与を受け、2剤投与時には約2時間の間隔をあけた。

成 績

A) 冠血流量および冠血管抵抗。

冠血流量は回旋枝分布領域の心筋100g当りの流量として算出した。

β -Blockade の投与により、いずれの薬剤でも平均冠血流量はゆっくりと減少し、2~3分頃からはほぼ一定の値を示すようになる。Phasic Pattern みると Peak Systolic Coronary Flow (以下PSCF) と Peak Diastolic Coronary Flow (以下PDCF) はほぼ平行して減少しており、平均冠血流量の変動とも大略一致する (図1)。また収縮に伴う

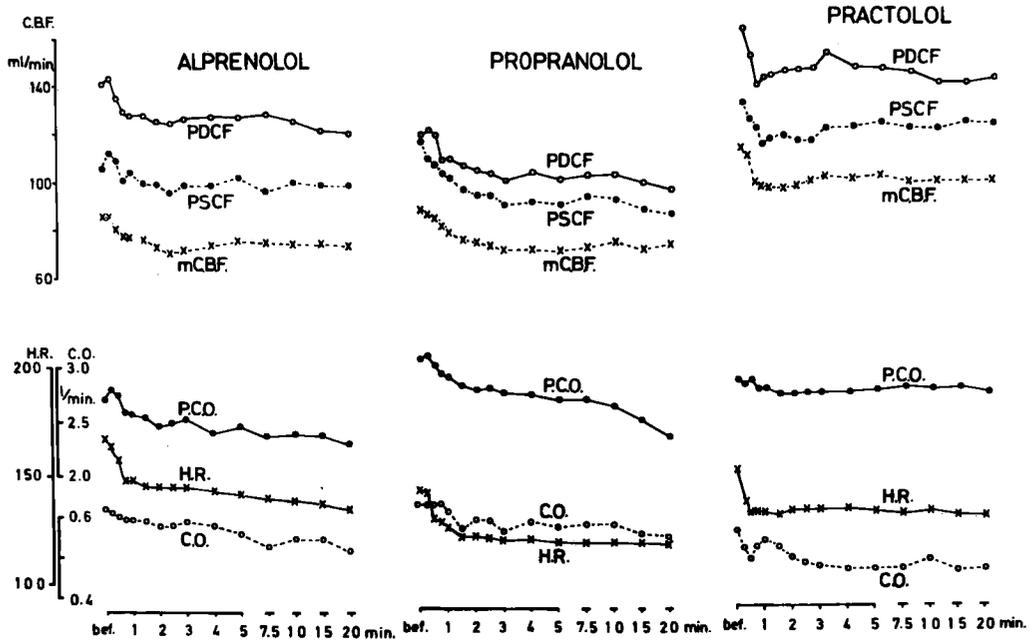


Fig 1 Effects of the beta-adrenergic blockade on coronary blood flow (upper half), cardiac output and heart rate (lower half). PSCF=peak systolic coronary blood flow, PDCF=peak diastolic coronary blood flow, mC.B.F.=mean coronary blood flow, P.C.O.=peak aortic flow rate, H.R.=heart rate, C.O.=cardiac output.

冠血管の extravascular compression の大きさを反映していると考えられる, Endosystolic Coronary Flow (以下 ESCF) も明らかに減少するが, 減少の絶対量は PSCF, PDCF のそれよりもやや小さい。従って図 2 a-c にみるごとく, 冠血流量は Control とほぼ同じ形態のまま, 全体としての高さと振幅が減少するようになる。

薬剤別に検討すると, 冠血流量は Alp と Prop では比較的ゆっくりと減少して, 2~3分で最低値に達するのに反し, Pract では投与1分後には既に大略最低値に達する。平均冠血流量の最大減少率は Alp 17.3%, Prop 19.3%, Pract 14.9%と Prop が最も大きく, Pract で最小となるが, 統計的な有意差は認められなかつた。

冠血管抵抗(平均血圧/平均冠血流量)は, β -Blockade 投与により15秒後には一過性にわずかに低下し, 次いで急速に上昇する。最大上昇率は Alp 19.6%, Prop 19.8%, Pract 13.2%と Pract における上昇率が軽度であった ($P < 0.05$) (図 3)。

B) 心拍数および心拍出量。

心拍数は図 1 の下段に示すごとく, 各薬剤ともに明らかに減少する。最大減少率は Alp 12.4%, Prop 15.3%, Pract 14.1%と三者間に有意差はなく, 他のパラメーターが一応安定する, 投与3分後の減少率にも大差がない。

心拍出量(図 1 の下段)は三剤ともにやや減少する傾向を示す。大動脈最大血流速度で見ると, Alp と Prop では明らかに減少を認めるが, Pract では, 有意ではあるが ($P < 0.05$) その減少率はわずかで, 約 4.7%にすぎない。

C) 収縮曲線および大動脈血圧(図 4)。

いずれの β -Blockade を投与しても, 収縮曲線はやや収縮幅(振幅)を減じるとともに, 全体としてマイナス側, 即ち拡張位に変位するようになる。拡張位への変位には心拍数の減少も関与しており, 左室拡張時間の延長が左室への灌流血量を増加させ, このため拡張末期には左室はより拡張された状態になるものと考えられる。

血圧はわずかに低下する傾向を示すが有意でなく, 収縮期血圧と拡張期血圧および各薬剤の間にも差を認

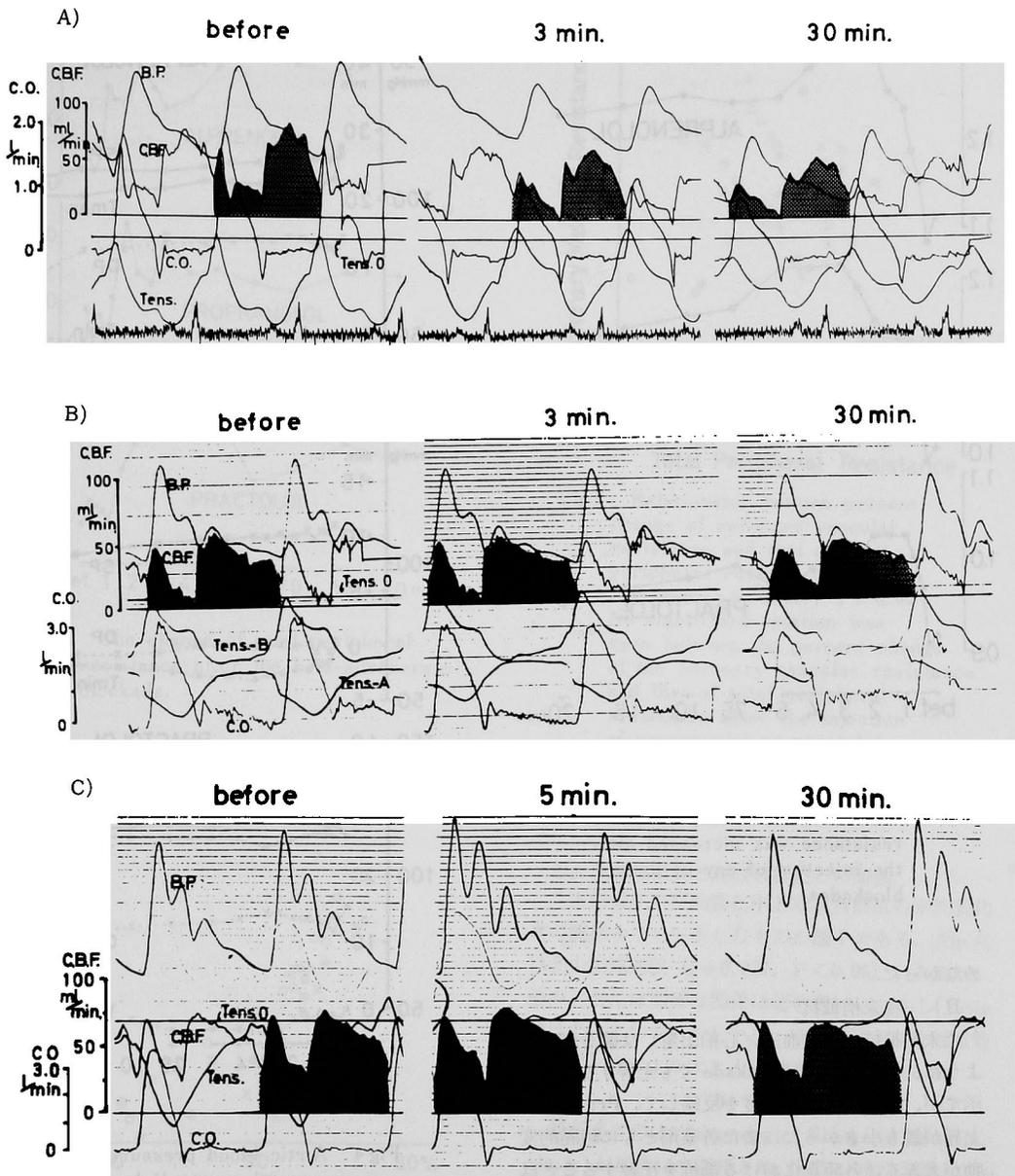


Fig 2 A actual case of hemodynamic changes after the intravenous injection of the beta- adrenergic blockade.

A) Alprenolol, B) Propranolol, C) Fractolol.

B. P. = aortic blood pressure, C. B. F. = coronary blood flow, C. O. = cardiac output, Tens. = segmental myocardial tension in left ventricular anterior wall.

A stippled area shows a stroke coronary blood flow.

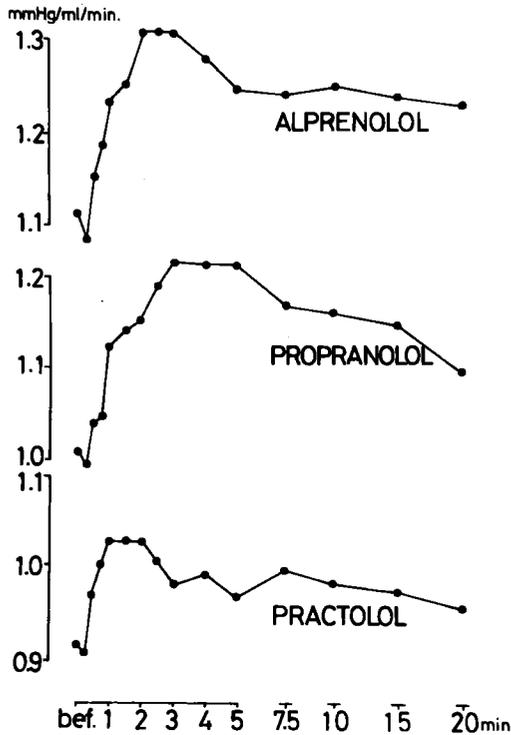


Fig 3 Effects of the beta-adrenergic blockade on coronary vascular resistance. Coronary vascular resistance was increased after the injection of any of three blockades.

めなかった。

D) 全末梢抵抗.

全末梢抵抗 (平均血圧/心拍出量) は図 5 に示すように、いずれの β -Blockade でも上昇する傾向を示すが、心拍出量の低下度を反映して、Pract での上昇が最も小さかった。また各薬剤ともに時間的変動が大きく、各時点における抵抗を比較することは困難であった。

E) 心拍数と大動脈最大血流速度との関係.

心拍数の平均変化率と大動脈最大血流速度の平均変化率の関係をプロットすると図 6 のごとくなる。Alp と Prop はほぼ 45° の直線上に位置するが (Alp : $Y=1.09X-3.19$, Prop : $Y=1.04X-2.85$)、心拍数が β -Blockade 投与前の 90% 以下の場合には、Prop では大動脈最大血流速度がより著明に低下する傾向がある。Pract は心拍数で Control の 90% 弱、

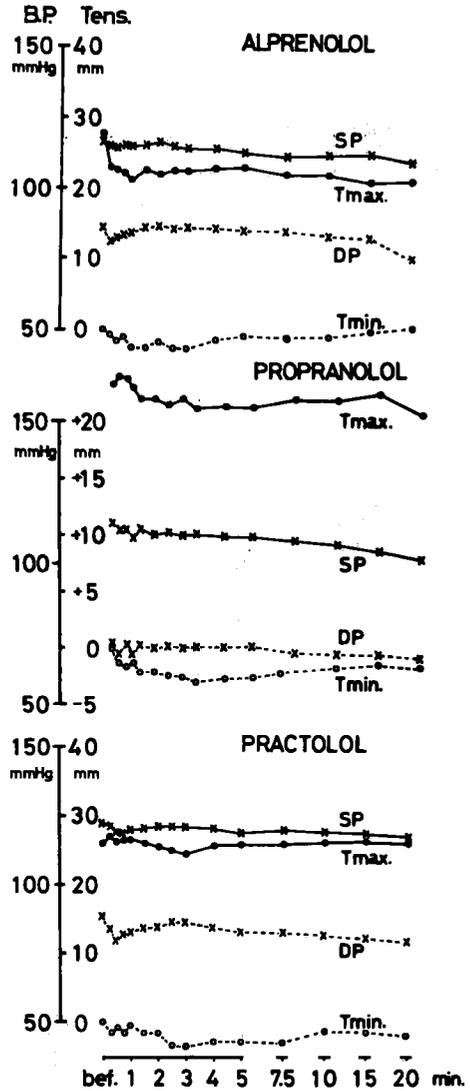


Fig 4 Aortic blood pressure and segmental myocardial contraction in left ventricular anterior wall before and after the beta-adrenergic blockade. S. P. = systolic pressure, D. P. = diastolic pressure, Tmax. = maximum contraction, Tmin. = minimum contraction.

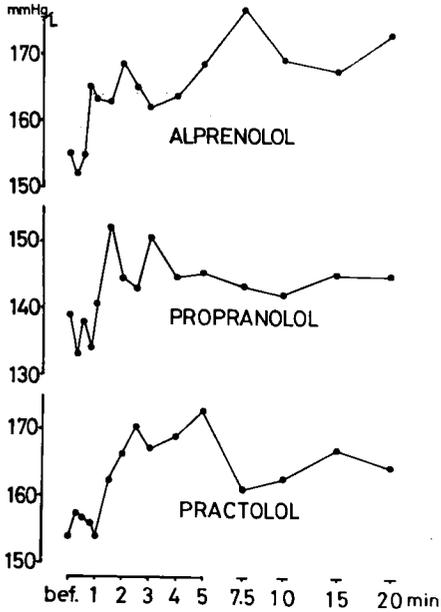


Fig 5 The change of total peripheral resistance after the beta-adrenergic blockade.

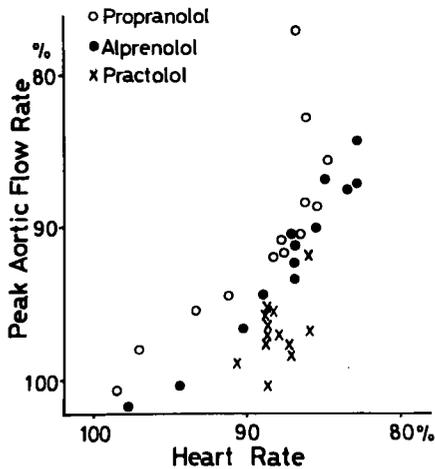


Fig 6 Relationship between heart rate and peak aortic flow rate after the injection of the beta-adrenergic blockade.
 Alprenolol ; $Y = 1.09X - 3.19$ ($r = 0.971$, $P < 0.01$)
 Propranolol ; $Y = 1.04X - 2.58$ ($r = 0.825$, $P < 0.01$)
 Practolol ; $Y = 0.183X - 8.13$ ($r = 0.410$, $P > 0.1$)

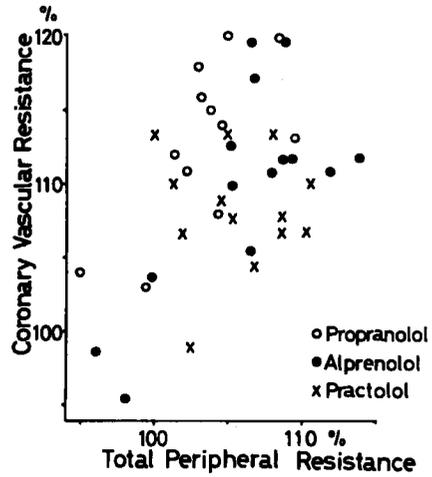


Fig 7 Relationship between percent change of coronary vascular resistance and that of total peripheral resistance.
 Alprenolol ; $r = 0.627$, $P < 0.05$
 No significant relation was seen between the percent change of the coronary vascular resistance and that of total peripheral resistance after the injection of propranolol or practolol.

大動脈最大血流速度で Control の95%のあたりに集っており、他の二剤とはやや異った分布を示している。

F) 全末梢抵抗と冠血管抵抗との関係。

全末梢抵抗の平均変化率と冠血管抵抗の平均変化率の関係をプロットしたものが図7である。Alpには多少相関関係 ($r = 0.627$, $P < 0.05$)があるが、他の二剤には明確な関係は認め難い。しかし Propでは全体としてやや左上方、即ち末梢よりも冠血管の抵抗上昇により大きく作用する傾向を示した。

考 案

最近多くの β -Adrenergic Blockade (β -Blockade)が相次いで開発され、次第に一般の認識も広がりつつある。これら β -Blockade は β -受容体刺激作用の有無、臓器選択性、局所麻酔作用の有無により、いくつかの種類に分類されている²が、一般臨床家にとっては、薬剤の種類が増加することは便利になる反面、個々の薬剤が血行動態に与える影響等を正確に理解することが、必ずしも容易ではなくなってきた。Propは現在临床上使用されている β -Blockadeのうちでは最も古く、 β -受容体刺激作用は無く、局所麻酔作用を有し、心臓以外の平滑筋にも

作用する^{3,4}といわれており、最も切れ味の鋭い薬剤の一つである。しかし Prop が鋭い効果を示すことが、逆に副作用、特に心不全を出現あるいは助長させる^{5,6} ことがあり、これを補う意味で、 β -受容体の刺激作用を有するといわれる Alp が登場した。Alp では安静時には心拍数、心拍出量の減少が明らかでないが、後から投与された Isoproterenol 作用の阻害効果は Prop とほぼ同等との報告がある⁷⁻⁹。蔵本らは若年性高血圧症の12例に Alp を静脈内投与して Prop の効果と比較したところ、血圧および心拍数の減少度は二剤間に有意差はないが、心係数および一回拍出係数は Prop で有意に低下するのに反し、Alp ではほとんど不変であったと報告¹⁰している。また吉田¹¹は犬に Alp と Prop を各々0.2mg/Kg 静注したところ、血圧は二剤ともほとんど変動させなかったが、心拍数、心拍出量は Alp では不変であるのに反し、Prop では明らかに低下して、二剤の間には有意差を認めている。Pract はほとんど心臓に特異的に作用し (β_1 作用)、他の血管平滑筋や気管支平滑筋に対する作用は極めて少ない^{12,13}。 β -Blockade であり、心拍数に対する作用は Dunlop¹³によると Prop の1/4~1/3とされている。

著者らの成績では、心拍数はどの β -Blockade を投与しても減少し、減少率は Prop で最も大きく、Pract がこれに次ぎ Alp が最も小さかったが、症例が少なく統計的な有意差は得られなかった。心拍出量は三剤とも減少させる傾向を有し、その減少率はいずれも最高13%前後で差を認めなかったが、大動脈最大血流速度の減少率は Pract ではわずか5%足らずで他の二剤よりも明らかに小さく、他の報告と類似した成績であった。血圧はあまり変化を認めなかったが、全末梢抵抗は三剤ともに上昇させ、その程度は Prop と Alp ではほとんど差がなく、Pract でやや小さかった。Pract での上昇率が小さいことは、この薬剤が末梢血管への影響が少なく、比較的心臓に特異性が高いという従来の成績と一致するが、Alp に関しては上述の報告とかなり差がある。この差が何に由来するかは定かではないが、麻酔開胸という条件下では既に相当量の Catecholamine が分泌され、Sympatricotony の状態になっていることが考えられ、従って Alp でも Prop と同様に心拍出量が低下し、全末梢抵抗が上昇したとも考えられ、麻酔深度、術式等の差が関係していることが推測される。

心拍数の変化と大動脈最大血流速度との関係を見ると、Prop と Alp はほぼ同様のパターンを示し、

大略45°の傾斜を有するが、Pract は大動脈最大血流速度の減少は軽度で、ほとんど心拍数の面に作用している。Alp と Prop が同一の作用効果を示したことは従来の報告とは多少異なるが、既にかかなりの量の Catecholamine が分泌されていたとすれば十分説明可能である。Pract の効果が主として negative α -chronotropic action の面に表われ、大動脈最大血流速度即ち inotropic action の面への影響が少なかったことは興味ある点であり、この薬剤の特徴かもしれない。

最近 β -Blockade が狭心症の治療剤として使用され、特にその予防効果が注目されている。 β -Blockade の狭心症予防作用の機序は、心拍数を減じ、左室仕事量を減少させて心筋の酸素消費量を低下させること^{14,15}、健常部の末梢冠動脈(細小動脈)を収縮させ、側副血行路を介して虚血部に致る血流を増すこと¹⁶などが考えられている。Whitsitt¹⁷、Stein¹⁸は Prop で冠血管抵抗が増し、冠血流量は減少することを認めているが、Pract では逆に増加する¹⁹との報告もある。皆川²⁰は85Kgを用いたヒトの成績から、Prop、Alp とも冠血流量を減少させると報告している。著者らの成績では三剤ともに冠血流量を減少させた。冠血流量の減少度は Prop と Alp には差がなく、Pract が最も軽度であったが、Bussmann¹⁹のいうように Pract で冠血管が拡張し、冠血流量が増加する所見は認められなかった。Pract に関して Bussmann らの成績と逆になった理由は不明だが、心筋の酸素需要を減少させ、たとえ弱い作用であっても血管自体には収縮性に作用する薬剤が、冠血管のみを拡張させることは考えにくく、冠血管を収縮させ、冠血流量は減少させると考えるほうが妥当であろう。

冠血管と末梢血管に与える影響に差があるかどうかは、このような Whole animal による検討では判定し得ない面が多いが、Prop では末梢血管抵抗の上昇が、冠血管抵抗の上昇よりもわずかながら小さい傾向を認めた。しかしここに用いた冠血管抵抗のうちには、心筋酸素需要の減少に基づく間接的な冠血管の収縮や、心筋収縮力低下による冠血管の extravascular compression の減少などが複雑な影響を与えており、一元的な解釈は出来ない。

結 語

麻酔開胸犬を用い Alprenolol, Propranolol および Practolol の三種類の β -Adrenergic Blockade

が、冠および全身の血行動態に与える影響について比較検討した。

1, 麻酔開胸という条件下では、三剤の効果には一般にいわれているような明確な差異が認められず、冠血管抵抗上昇、冠血流量減少、心拍数減少、心拍出量減少、全末梢抵抗上昇を認めた。

2, 三剤の作用効果は Propranolol と Alprenolol

がほぼ同等、Practolol がやや弱い傾向を認め、特に Practolol における全末梢抵抗の上昇および大動脈最大血流速度の低下が軽度であった。

(本論文の要旨は第14回日本脈管学会総会で発表した。)

小坂教授の御校閲を深謝いたします。

文 献

1. Ahlquist, R. P. :A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, **153** :586, 1948.
2. Fitzgerald, J. D. :Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **10** :292, 1969
3. Black, J. W., Crowther, A. F., Shanks, R. G., Smith, L. H. and Dornhorst, A. C. :A new adrenergic beta-receptor antagonist. *Lancet*, **1** :1080, 1964.
4. 橋本虎六： β -アドレナリン遮断剤の発見と発展. *心臓*, **1** :545, 1969.
5. Hamer, J. and Swoton, E. :Cardiac output after beta-adrenergic blockade in ischemic heart disease. *Brit. Heart J.*, **27** :892, 1965.
6. Sowton, E. and Hamer, J. :Hemodynamic changes after beta-adrenergic blockade. *Am. J. Cardiol.*, **18** :317, 1966.
7. Ablad, B., Brogard, M. and Ek, L. :Pharmacological properties of H 56/28-a β -adrenergic receptor antagonist. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **25** (suppl. 2) :2, 1967.
8. Forsberg, S. A. and Johnsson, G. :Hemodynamic effects of propranolol and H 56/28 in man ; a comparative study of two adrenergic receptor antagonists. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **25** (suppl. 2) :75, 1967.
9. Johnsson, G., Norrby, A. and Solvell, L. :Potency and time-effect relationship in man of propranolol and H56/28. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **25** (suppl. 2) :95, 1967.
10. 蔵本築, 金子二郎, 村田和彦, リーホンユイグ, 倉持衛夫, 矢崎義雄, 関頭, 池田正男, 藤井潤, 細田 瑛一： β 受容体遮断剤Alprenolol の血行動態に及ぼす影響およびその臨床応用. *心臓*, **1** :1025, 1969.
11. 吉田剛, 久保田宗宏, 田村陽子, 鈴木公雄, 吉川幸道：新しい β -blockade-alprenolol の心循環系に及ぼす影響, *麻酔*, **18** :1071, 1969.
12. Dunlop, D. and Shanks, R. G. :Selective blockade of adrenoceptive beta-receptors in the heart. *Brit. J. Pharmacol.*, **32** :201, 1968.
13. Dunlop, D., Shanks, R. G. and Smith, L. H. :Cardioselective β -Blockade. *Arch. Pharmacol. Exp. Path.*, **259** :152, 1967.
14. Epstein, S. E. and Braunwald, E. :Beta-adrenergic receptor blocking drugs. *New Engl. J. Med.*, **275** :1106, 1966.
15. 小野圭吾： β -blocking agent の血行力学および心筋代謝におよぼす影響. *日大医誌*, **27** :109, 1968.
16. Pitt, B. and Ross, R. J. ;Beta adrenergic blockade in cardiovascular therapy. *Modern Concepts. Cardiovasc. Dis.*, **38** :47, 1969.

17. Whitsitt, L. S. and Lucchesi, B. R. :Effects of propranolol and its stereoisomers upon coronary vascular resistance. *Circulation Res.*, **21** :305, 1967.
18. Nayler, W. G., McInnes, I., Swann, J. B., Carson, V. and Lowe, T. E. :Effect of propranolol, a beta-adrenergic antagonist, on blood flow in the coronary and other vascular fields. *Am. Heart J.*, **73** :207, 1967.
19. Bussmann, W. D., Rauh, M. and Krayenbuehl, H. P. :Coronary and hemodynamic effects of myocardio-selective beta-receptor blockade by ICI 50172 in the closed-chest dog. *Am. Heart J.*, **79** :347, 1970.
20. 皆川英二, 山田賢典, 有馬正, 水口宣信, 児玉俊一, 戸嶋裕徳, 木村登, 小須賀健一, 田代寛美, 中山裕照, 守津典彦 : β 受容体遮断剤の血行動態および心筋代謝に及ぼす影響. *心臓*, **2** : 473, 1970.

**Hemodynamic Effects of Three Kinds of Beta-Adrenergic
Blockade (Alprenolol, Propranolol and Practolol)**

—experimental study—

**Daiji Saito* Ritsuya Tawara* Kazuhiro Hirano*
Minoru Ueda* Ritsuo Mae* Takeshi Minato*
Nobuhiko Yonahara***

and

Shoichi Haraoka **

*The First Department of Internal Medicine, Okayama
University School of Medicine

**The Central Laboratory of Okayama University School of
Medicine

Effects of alprenolol, propranolol and practolol on hemodynamics were studied in open-chest anesthetized dogs, and following results were obtained;

Coronary blood flow was decreased accompanied with a rise in coronary vascular resistance following the administration of the drug. Cardiac output and heart rate were decreased, and total peripheral resistance was elevated significantly.

Practolol produced lesser changes in coronary and systemic hemodynamics than alprenolol or propranolol; especially lesser elevation in total peripheral resistance and smaller decrease in maximum blood flow of aorta.