

Chlorpromazine の心・血行動態に 与える影響について

第 2 編

冠動脈内注入による実験的研究

岡山大学医学部第一内科学教室（主任：長島秀夫教授）

安 原 耕 一 郎

（昭和57年9月1日受稿）

Key words : Chlorpromazine
Open-chest dog
heart
myocardial shortening
direct effect of heart muscle

緒 言

Phenothiazine 系薬剤の精神科領域での治療効果は疑うべきもないが、心・血管系^{1,2)}へ重大な影響を与え、かつ急死の原因であることも事実である。しかし現在 Phenothiazine 系薬剤の心・血管系への作用機序は十分に解明されたとは云えず、今日多くの研究が行なわれている。

Phenothiazine 系薬剤には、体液性因子を介する作用および中枢神経系や自律神経系を介する作用^{2,3)}、即ち中枢神経を介する昇圧作用の抑制、末梢 α 受容体遮断作用および間接的 β 受容体刺激作用などが存在するため心臓に対する作用は単純には理解しがたい。このため Phenothiazine 系薬剤が心筋に対する直接作用を有するか否かは未だに混沌としており、一定の結論が得られていない。そこで Phenothiazine 系薬剤の心筋に対する直接作用の有無について検討するためには、こうした体液性および神経性因子を可及的に除外する必要がある。

そこで著者は、体液性および神経性因子を除外し、Phenothiazine 系薬剤の心筋に対する作用を比較的純粋な状態で検討するため、Chlor-

promazine（以下 CP）を冠動脈内に持続注入する方法を用いて検討した。

次に、CPの心筋抑制作用がどのような機序に由来するかもほとんど検討されていない。紀氏¹⁴⁾らは CP が心筋ミトコンドリアの機能を抑制することを報告している。そこで、もし CP の心毒性がミトコンドリア機能の抑制に由来するならば、ミトコンドリア機能を保護する薬剤により CPの毒性が抑制されることが考えられる。そこで、著者は Coenzyme Q₁₀（以下 CoQ₁₀）で前処置した犬を用いることにより、CP の心毒性に対する CoQ₁₀の予防効果から、CP の直接的な心筋障害作用について検討を行なった。

実 験 方 法

雑種成犬（13～20kg）を Pentobarbital（25～30mg/kg, i.v.）で麻酔後、room air と酸素の混合気体で人工呼吸下に左第 5 肋間で開胸した。その後心膜を切開し、心臓が適当な位置になるように胸壁に固定し、大動脈起始部、左冠動脈回旋枝（以下 LCX）、前下行枝（以下 LAD）に、プローブを装着し、矩形波電磁流量計（Model MF-26 または MVF 1100, 日本光電社製）を用

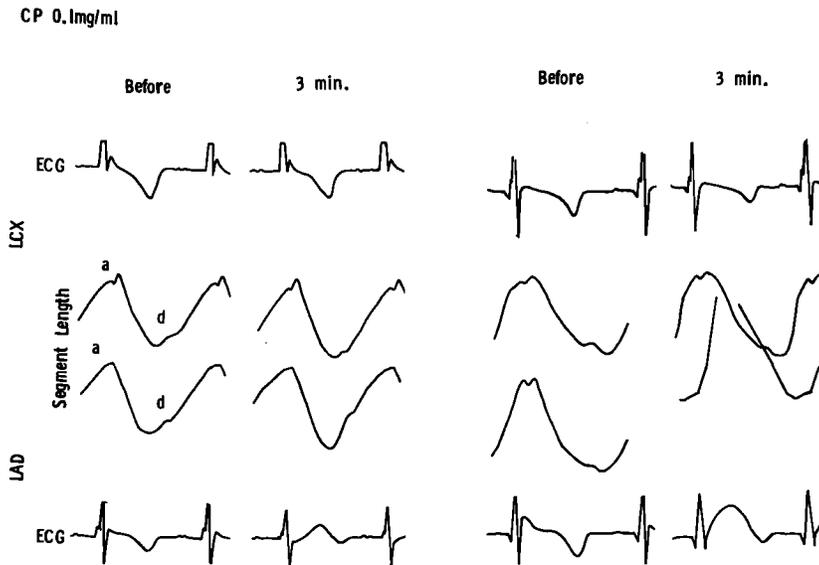


Fig. 1 Hemodynamic changes by intracoronary infusion of CP 0.1mg/ml. Segment length curve was defined at four points according to Tawara. Point a appears at end-diastole and point d is at end-systole and a-d indicates systolic shortening. Segment length curve in the LAD area after 3 min was shown systolic bulge. CP; Chlorpromazine, ECG; epicardial electro-cardiogram.

いて、心拍出量（以下CO）、冠血流量（以下CBF）の測定を行なった。さらにLCX、LAD領域に脚間距離10mmの変位型ピックアップ（Model HDS-1T、日本光電社製）を左室自由壁の長軸と平行になるように縫着し、各領域の心筋収縮曲線をヒズミ圧カンプ（Model RP-5、日本光電社製）にて測定した。また各領域の心外膜に心表面心電図の導子を縫着し、心電計（Model FD-61、フクダ社製）に接続して心表面心電図の記録に供した。大腿動脈より逆行性にカテーテルを挿入し、電気血圧計（Model MPU-0.5、日本光電社製）により動脈圧（以下BP）の記録を行なった。次にLADの電磁流量計プローブの末梢側の冠動脈に細いポリエチレンカテーテル（内径0.5mm以下）を挿入し、持続注入ポンプ（ツルース万能注入器A-II型）によりCPの冠動脈内注入を行なった。CPは4.0mg/mlの濃度のを冠血流量1mlに対して(A)CP 0.01mg(10頭)または(B)CP 0.1mg(14頭)になるような速度で注入し、対照としては(C)生理食塩水の同一量を注入した。CPの冠動脈内注入による局所作用を可及的に除外するため、CP溶解液

の浸透圧は280~300 osm/mlになるようにNaClで補正した。またCPは中性では溶解しないため、pH5.5~6.4のCP溶解液を用いた。冠灌流液のpHにより冠血管抵抗、心筋収縮力などが変化することは既に報告されている⁴⁾。そこで投与したCPにより冠動脈血のpHが影響を受けるか否かをin vitroおよびin vivoで検討した。

1) in vivoにおける検討

CPを冠血流量1ml当り0.1mgの速度で注入しながら、注入点より2cm以上離れたLAD末梢端より採血し、 PO_2 、 PCO_2 およびpHを測定した(3頭)。

2) in vitroにおける検討

anerobicに採血した動脈血に、前記のCPを0.1mg/mlになるように加え、 PO_2 、 PCO_2 およびpHを測定した(3頭)。

pHの測定にはCorning Gas analyzer (Model 165/2, Corning社製)を、浸透圧の測定にはOsmometer (Model OS-20, Nikkiso社製)を用いた。

まず注入前の各パラメーターを記録した後、生理食塩水、CP 0.01mg/ml of coronary flow

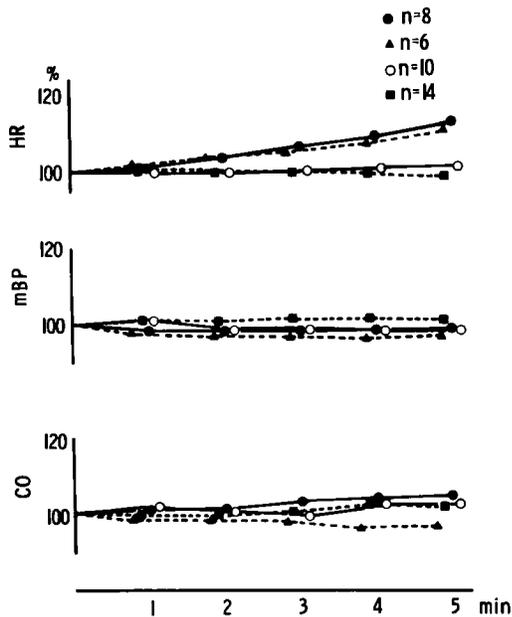


Fig. 2. Hemodynamic changes by intracoronary infusion of CP. CP 0.01mg/ml (○-----○), CP 0.1mg/ml bulge(-)(●-----●), CP 0.1mg/ml bulge(+)(▲-----▲) and 0.9% NaCl(■-----■). CO was obtained in 6 dogs. CP; Chlorpromazine, HR; heart rate, mBP; mean blood pressure, CO; cardiac output.

(以下 mg/ml) または 0.1mg/ml を 5 分間持続注入した。記録終了後、各パラメーターが前値に復帰したことを確認した後、他の薬剤の注入を行なった。BP, CO, LCX および LAD 領域の心表面心電図、心筋収縮曲線、CBF の記録は、ミンゴグラフ (Model 804, Siemens-Elema 社製) を用いて紙送り速度 100mm/sec で、1 分間隔で 5 分間行なった。

次に CP による心筋障害が CoQ₁₀ により抑制できるか否かを検討した。まず CoQ₁₀ 10mg/kg を静注し、60 分後に再び同量を追加、その 15 分後に前述と同様の方法で CP 0.1mg/ml を冠動脈内に持続注入した。

記録終了後、飽和 KCl 溶液にて屠殺し、LCX, LAD 領域の心筋重量を測定し冠血流量の補正に用いた。また局所心筋機能の指標として用いた心筋収縮曲線は田原の方法⁵⁾で分析した。

実験成績

冠動脈内持続注入前の心拍数、BP・CO・LCX および LAD の CBF は、対照群でそれぞれ 130.7 ± 5.7 (平均 \pm SEM) beat/min, 102.8 ± 6.1 mmHg, 1.88 ± 0.18 l/min, 92.0 ± 4.4 ml/min/100g, および 83.1 ± 5.4 ml/min/100g であり、CP 0.01mg/ml で 132.6 ± 7.8 beat/min, 103.4 ± 6.1 mmHg, 1.77 ± 0.31 l/min, 89.5 ± 7.0 ml/min/100g, 79.7 ± 5.9 ml/min/100g, CP 0.1 mg/ml では 129.4 ± 6.4 beat/min, 97.8 ± 4.5 mmHg, 1.97 ± 0.24 l/min, 89.6 ± 7.0 ml/min/100g, 81.8 ± 8.0 ml/min/100g と三群間に有意の差を認めなかった。

ところで、CP 0.1mg/ml 注入時 14 例中 6 例 (42.9%) で、Fig. 1 に示す如く LAD 領域の心筋収縮曲線で収縮末期点 (d 点) が拡張末期点 (a 点) を越えて上方への振れ、即ち systolic expansion (systolic bulge) を示した。この 6 例では記録器の限界を越える巨大な bulge を形成したため、心筋収縮曲線の記録が不可能であった。そこで、bulge の出現が血行動態に与える影響を考慮して、CP 0.1mg/ml 注入時の心、血行動態は bulge の出現しなかった群 (C 群, 8 頭) と bulge の出現群 (D 群, 6 頭) に分けて検討した。全身の血行動態では (Fig. 2), まず心拍数は対照群 (A 群) および CP 0.01mg/ml 群 (B 群) で注入 5 分後の変化率は $-0.9 \pm 0.6\%$, $1.8 \pm 1.2\%$ とほぼ不変であったが、CP 0.1mg/ml では bulge 出現の有無にかかわらず 2 分後より増加を始め、5 分後には C 群で $12.1 \pm 3.4\%$, D 群で $11.6 \pm 2.6\%$ の増加を示した ($p < 0.01$)。BP, CO は 4 群とも薬剤注入後もほぼ不変であった。次に CP 注入による心筋局所への影響の動態、つまり心筋収縮、CBF および心表面心電図を検討した。心筋収縮曲線は Fig. 1 に実例を示した如く、田原の方法に従って、拡張末期点を a 点、収縮末期点を d 点として、この 2 点を中心に分析した。著者の用いた方法では心筋収縮曲線の上方への振れは局所心筋長の延長、下方への振れは局所心筋長の短縮を示し、systolic shortening は (a-d) として表現される。薬物注入による収縮曲線の変化を検討するため、注

Table 1. Percent changes in segment length of heart muscle by intracoronary infusion of CP.

| min | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|---------------|-----|-----|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 0.9% NaCl | LCX | a | -0.3±2.1 | 0.5±2.9 | 1.9±2.1 | 1.9±3.5 | 1.9±4.2 |
| | | d | -1.1±2.8 | -1.7±3.3 | 1.0±2.2 | -0.9±3.4 | -1.5±4.0 |
| | | a-d | 0.8±1.7 | 2.2±2.1 | 0.4±2.2 | 2.8±2.3 | 3.4±2.7 |
| | LAD | a | 0.5±1.1 | 0.8±0.8 | 0.6±0.9 | 0. ±1.3 | 1.7±2.1 |
| | | d | -3.1±2.3 | -1.9±1.8 | -1.1±2.4 | -1.4±2.2 | -3.1±2.4 |
| | | a-d | 3.7±2.7 | 2.7±2.1 | 1.7±2.5 | 1.3±2.8 | 4.9±3.4 |
| CP 0.01 mg/ml | LCX | a | 0.2±1.7 | 1.9±3.2 | 4.9±2.7 | 3.4±2.6 | 1.4±3.1 |
| | | d | 5.0±2.8 | 4.6±2.4 | 5.9±3.9 | 5.8±2.9 | 0.5±4.6 |
| | | a-d | -4.8±2.2 | -2.7±2.0 | -0.9±2.5 | -2.4±1.5 | 1.0±3.1 |
| | LAD | a | 0.4±1.6 | -1.6±1.0 | 2.3±4.4 | 2.6±4.2 | 2.5±5.4 |
| | | d | -2.2±0.8 | -5.7±2.4 | 3.2±6.4 | -1.2±5.2 | -3.7±7.3 |
| | | a-d | 2.7±2.3 | 4.0±2.7 | 2.1±5.0 | 3.8±2.7 | 6.2±4.2 |
| CP 0.1 mg/ml | LCX | a | 2.4±3.2 | 3.3±3.6 | -3.0±5.4 | -4.4±5.5 | -6.2±4.7 |
| | | d | -1.3±4.2 | -7.0±6.5 | -15.7±4.5 | -13.6±4.8 | -18.6±6.0 |
| | | a-d | 3.7±3.2 | 10.3±5.7 | 12.7±4.4 | 13.2±5.4 | 12.4±7.4 |
| | LAD | a | 4.4±4.4 | 7.2±5.4 | 5.7±5.9 | 7.6±5.8 | 9.3±6.1 |
| | | d | 6.7±5.1 | 11.5±6.8 | 10.0±8.4 | 11.1±8.8 | 13.8±10.0 |
| | | a-d | 2.1±4.5 | -4.2±4.9 | -4.3±6.6 | -3.5±7.2 | -4.6±7.3 |

CP; Chlorpromazine, a; end-diastolic point, d; end-systolic point, a-d; systolic shortening of heart muscle.

The data was expressed as mean±SEM (standard error of mean).

入前の (a-d) を基準とし, aおよびd点では上方への振れ (心筋長の延長) を (+), 下方への振れ (心筋長の短縮) を (-) とし, (a-d) 即ち systolic shortening は増加を (+), 減少を (-) として表現した. A.BおよびC群の収縮曲線の変化を Table 1にまとめて示した. A群では注入域(LAD領域), 対照域(LCX領域)とも a, d点にはほぼ不変で, 5分後には注入域でそれぞれ

1.7±2.1%, -3.1±2.4%, 対照域では 1.9±4.2%, -1.5±4.0%の変化を示したにすぎなかった. 即ち systolic shorteningには注入域, 対照域ともに有意の変化を認めなかった. B群でもA群とほぼ同様で, この程度の量ではCPの作用は認められなかった. これに対しC群では, 対照域で a, d点とも下方に振れ, 5分後には -6.2±4.7% (N, S), -18.6±6.0% (p<0.05)

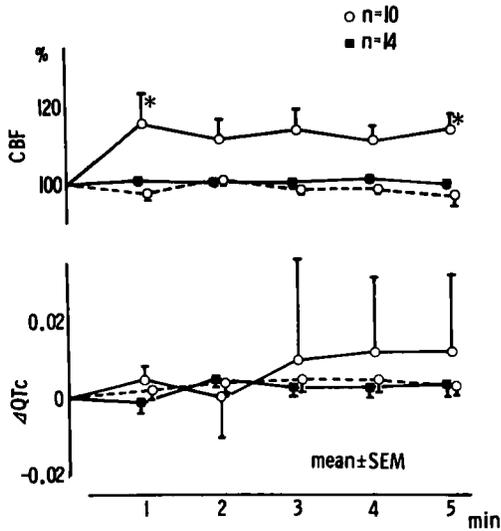


Fig. 3. Time course of CBF and QTc during intracoronary infusion of 0.01mg/ml in LAD. LAD(○—○) LCX(○-----○), 0.9% NaCl(■—■). CP; Chlorpromazine; CBF; coronary blood flow, SEM; standard error of mean. Significantly different from the the pre-CP values at the levels of $p < 0.05$ (*).

となり, systolic shortening は $12.4 \pm 7.4\%$ と増加した。一方注入域では a, d点とも徐々に上方に偏位し, 5分後にはそれぞれ $9.3 \pm 6.1\%$, $13.8 \pm 10.0\%$ と増加, systolic shortening は $-4.6 \pm 7.3\%$ と減少し, 対照域との間にはいずれのパラメーターも有意の差を示した($p < 0.01$)。即ち対照域の局所心筋は拡張末期長の短縮と, systolic shortening の増大を示したのに対し, 注入域では逆に局所心筋の拡張末期長の延長と systolic shortening の減少する傾向がみられた。5分後の心筋収縮曲線の変化をA群と比較すると, C群では対照域でsystolic shortening の増大を, 注入域では減少を認めた。

CBFは, A群ではLCX, LADともほぼ不変であった。B群ではLCXで, ほぼ不変であったが, CPを注入したLADでは注入直後より増加をはじめ, 5分後には $14.6 \pm 3.6\%$ ($p < 0.05$) の増加を認めた(Fig. 3)。C群では, 非注入動脈であるLCXでも3分後より冠血流量は漸増し, 5分後には $11.3 \pm 5.7\%$ の増加を認めた。一方LADの冠血流量はCP注入直後より増加をはじ

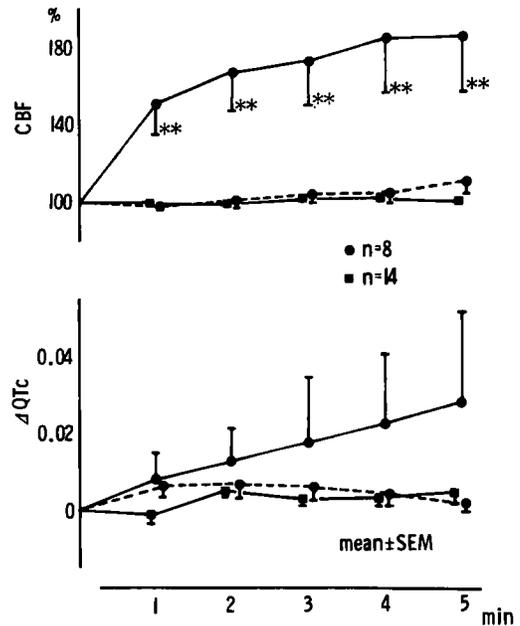


Fig. 4. Time course of CBF and QTc during intracoronary infusion of CP 0.1mg/ml in LAD without systolic bulge. LAD(●—●), LCX(●-----●), 0.9% NaCl in LAD(■—■). CP; Chlorpromazine, CBF; coronary blood flow, SEM; standard error of mean. Significantly different from the pre-CP values at the levels of $p < 0.01$ (**), and $p < 0.05$ (*).

め, 5分後には $84.7 \pm 28.2\%$ ($p < 0.01$) と著明な増加を示した(Fig. 4)。D群では, LCX, LADともC群と同様の傾向を示し, 5分後にはそれぞれ $8.6 \pm 4.7\%$, $147.5 \pm 30.7\%$ の増加を示した。

電氣的収縮の指標であるQTcの注入前の値はLCX領域では, A群で 0.382 ± 0.011 , B群で 0.381 ± 0.014 , C群で 0.390 ± 0.013 , D群で 0.376 ± 0.017 , またLAD領域ではそれぞれA群で 0.376 ± 0.012 , B群で 0.379 ± 0.015 , C群で 0.383 ± 0.015 , D群で 0.364 ± 0.020 でありLCX, LAD領域ともに4群間に差を認めなかった。そこで薬剤注入によるQTcの変化(ΔQTc)をみると, 4群すべてのLCX領域およびA群のLAD領域ではほぼ不変であったが, BおよびC群ではLAD領域のQTcは延長傾向を示し, しかも注入時間に平行して延長度も増大す

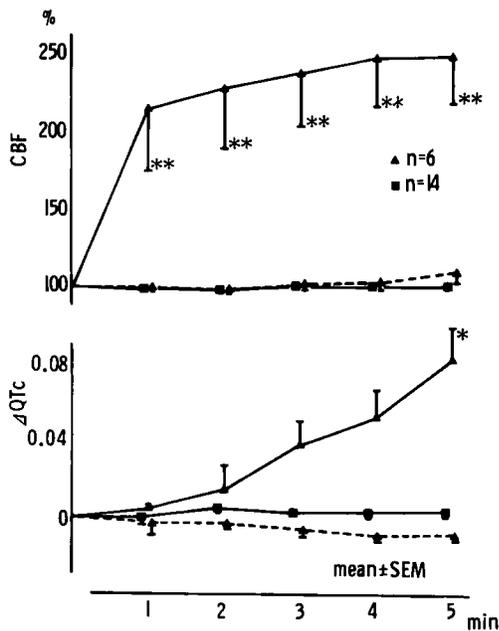


Fig. 5. Time course of CBF and QTc during intracoronary infusion of CP 0.1mg/ml in LAD with systolic bulge. LAD(▲—▲), LCX(▲.....▲), 0.9% NaCl in LAD(■—■). CP; Chlorpromazine, CBF; coronary blood flow, SEM; standard error of mean. Significantly different from the pre-CP values at the levels of $p < 0.01$ (**) and $p < 0.05$ (*).

Table 2. Prevalence rate of systolic bulge during infusion of CP 0.1mg/ml with and without CoQ₁₀ pretreatment.

| | bulge(+) | bulge(-) |
|----------------------|-----------|-----------|
| CP | 6/14(43%) | 8/14(57%) |
| CP+CoQ ₁₀ | 0/5 (0%) | 5/5(100%) |

CP-induced bulge formation was apparently ($p < 0.01$) prevented by the pretreatment of CoQ₁₀.

CP; Chlorpromazine, CoQ₁₀; Coenzyme Q₁₀.

る傾向があった。また CP 注入量が多いほど、即ち CP 0.01mg/ml より CP 0.1mg/ml の方が増加傾向が大であった。D 群では、C 群と同様の变化を示したが、その延長度は C 群より大であり、D 群の ΔQTc は 5 分後に 0.083 ± 0.016 であった ($p < 0.05$)。

以上の如く、CP 0.1mg/ml 注入により、冠血流量および局所心筋の機械的、電気的機能状態

Table 3. Effect of CP 0.1mg on blood gases.

| | P _{O2} | | P _{CO2} | | PH | |
|----------|-----------------|-------|------------------|------|---------|-------|
| | control | CP | Control | CP | Control | CP |
| in vivo | | | | | | |
| dog 1 | 88.4 | 88.2 | 36.2 | 36.0 | 7.388 | 7.388 |
| dog 2 | 104.6 | 105.1 | 39.2 | 40.0 | 7.362 | 7.362 |
| dog 3 | 90.8 | 90.8 | 40.0 | 40.3 | 7.370 | 7.371 |
| in vitro | | | | | | |
| dog 4 | 121.3 | 120.5 | 34.9 | 34.6 | 7.442 | 7.444 |
| dog 5 | 86.9 | 86.9 | 39.8 | 39.5 | 7.387 | 7.385 |
| dog 6 | 103.0 | 102.8 | 41.3 | 41.4 | 7.410 | 7.410 |

に大きな変化が出現した。そこで、これらの変化が CoQ₁₀ 前処置で抑制出来るか否かを検討した。CoQ₁₀ 前処置後、CP 注入前の血行動態は、心拍数 148.8 ± 5.2 beat/min, BP 90.7 ± 2.7 mmHg, CBF は LCX で 95.3 ± 9.7 ml/min/100g LAD で 92.0 ± 7.8 ml/min/100g, QTc は LCX 領域で 0.391 ± 0.030 , LAD 領域で 0.378 ± 0.030 であった。CP 0.1mg/ml 注入により、bulge は 5 例中 1 例も出現せず、CP 単独注入により 14 例中 6 例 (42.9%) で bulge が認められたのに比し bulge の出現率は有意に ($p < 0.01$) 少なかった (Table 2)。心筋収縮曲線の分析では注入域 (LAD 領域) の a 点は $16.4 \pm 21.2\%$, d 点は $32.8 \pm 36.5\%$, systolic shortening は $-16.4 \pm 10.9\%$ の変化を示し、従って局所心筋の拡張末期長は延長し、systolic shortening は減少を示した。一方対照域では、無処置群と同様心筋収縮曲線は拡張末期長の短縮と systolic shortening の増大を示した。これに対し心表面心電図の QTc は CoQ₁₀ 前処置の影響を受けず、LAD 領域で 0.060 ± 0.054 の増加を示し、無処置群との間に統計的に差を認めなかった。また CoQ₁₀ 前処置群の心拍数・BP・LCX および LAD の CBF も CP 0.1 mg/ml 注入により CoQ₁₀ 無処置群と同様の变化を示した。即ち 5 分後の変化率は BP で $-1.9 \pm 3.6\%$, LAD の CBF は $118.3 \pm 48.2\%$, LCX の CBF は $8.6 \pm 4.7\%$ であった。

CP による血液 pH の変動をまとめて Table 3 に示した。CP により in vivo, in vitro のいずれでも血液ガス、pH とも殆んど変化せず、これらの因子による冠血液および心筋収縮影響は無視し得ると考えられた。

考 案

1964年 Kellyら¹⁾が、急死と Phenothiazine 系薬剤の大量投与との因果関係について警告して以来、Phenothiazine 系薬剤の心毒性に関する多くの研究が行なわれ、今日では急死は心室細動などの重篤な不整脈に起因しているとされている⁶⁾。しかし、重篤な不整脈発生の機序に関しては、電解質の異常⁷⁾、交感神経のアンバランス^{3,8)}や Phenothiazine 系薬剤の直接的な心筋障害⁹⁾等が挙げられているが、未だ十分な解明は行なわれていない。また Phenothiazine 系薬剤が直接心筋を抑制する作用があるか否かも現在のところ不明である。従来 CP の心筋障害作用については、いくつかの報告があるが⁹⁻¹¹⁾、その殆んどが摘出灌流心あるいは摘出心筋を用いた成績であり、in situでの成績はほとんど見当らない。この理由として全身投与した場合 CP が α -blocker として作用するとともに、さらに大量のカテコールアミンを遊離し、このカテコールアミンの効果により CP 自体の作用が明確に出来なかったためと考えられる。そこで著者は α -blocker 作用およびカテコールアミンの効果を一時的に除外するため、冠動脈内に CP を持続注入し、心・血行動態と電気的指標としての心表面心電図を検討した。このモデルの利点は CP による血圧降下および全身からのカテコールアミンの遊離による影響を可及的に除外でき、さらに CP 注入域と対照域を同一犬で比較対照できることである。冠動脈へ直接薬剤を投与する場合には薬剤本来の作用とともに、血液 pH や浸透圧変化による影響を考慮することが必要である。そこで著者は CP 溶液の浸透圧を NaCl により血漿のそれに等しくして血液浸透圧の変化を防ぐと同時に、投与した CP により冠動脈血の pH に変化が生じるかどうかを検討した。この結果 in vivo, in vitroいずれの検討においても今回使用した CP の量では血液の pH に変化を生じないことを認め、pH 変動による心筋機能の変化を除外し得た。

CP の冠動脈内持続注入量は、既報の如く CP 1.0mg/kg および 10mg/kg 全身投与時の血行動態の変化に差のあること¹²⁾を考え、心筋レベル

でのそれらの量に匹敵する量として冠血流量 1 ml 当り CP 0.01mg および CP 0.1mg とした。

実験の結果では、BP は CP 注入でもほぼ不変であり、当初の目的の 1 つである afterload などの影響を除外できたと考えられる。一方、CP の全身的影響としての β -受容体刺激作用は、CP 大量投与時には軽度ながら出現した。つまり、CP 0.1mg/ml 群 (C 群) の注入 5 分後には、心拍数は約 12% の増加を認め、対照域の局所心筋は拡張末期長の軽度の短縮および systolic shortening の増大を認めた。この変化は CP 少量静注時の β -受容体刺激状態の変化と類似しており¹²⁾、事実 CP の冠動脈内持続注入量は total 約 0.5mg/kg となるため、この心拍数および対照域での心筋収縮曲線並びに冠血流量の変化は CP 注入域の代償作用も否定できないが、主として β -受容体刺激によるものと考えられる。そこで、CP 0.1mg/ml 注入時の対照域は全くの無処置対照域ではなく、軽度ながら β 受容体刺激状態下にあると考えられる。

CP 注入による心筋収縮の変化は、少量では変化なく、比較的大量と考えられる CP 0.1mg/ml での注入域の局所心筋は拡張末期長の延長および systolic shortening の減弱を示し、約半数に bulge の出現を認めた。即ち CP 注入域では心筋の拡張末期長が延長し、preload が増加しているにもかかわらず systolic shortening はむしろ減少していること、および afterload には著変がないことから、CP には直接的な心筋収縮抑制作用が存在し、こうした心筋収縮の抑制が顕著になり、bulge を形成したものが D 群と考えられる。さらに CP 0.01mg/ml と CP 0.1mg/ml での心筋収縮の差および CP 0.1mg/ml での変化が CP 注入時間とともに増強したことは、その作用が dose dependent であることを示唆している。Langslet¹⁰⁾、Landmark¹¹⁾、Aronson¹³⁾らは、ラットの摘出灌流心で CP の心筋収縮力低下およびその変化が dose dependent であることを報告しており、著者の実験成績と一致する。

次に CP の心筋直接作用の機序に関して、近年 Alexander⁹⁾らは、人心筋の電顕所見よりミトコンドリアのエネルギー産生障害によると述べ、紀氏¹⁴⁾らは牛の培養心筋を用いた成績から

ミトコンドリアの異常を指摘している。また、北沢¹⁵⁾らはCPを静注した犬の心筋ミトコンドリアではその電子伝達系の障害、即ちNADH→CoQ₁₀→cyt. Cのactivityの減少を認め、さらにCoQ₁₀前処置によりそれが改善されたと報告している。そこでCPのミトコンドリアでの電子伝達系の障害に対しCoQ₁₀の予防効果が考えられるようになった。著者の成績ではCoQ₁₀前処置後には明らかにCPによるbulgeの出現が抑制された。この事実はCoQ₁₀により心筋ミトコンドリアの機能不全、つまりエネルギー産生障害がCoQ₁₀により改善したためと推定できる。しかし、CPによる心筋収縮の異常はCoQ₁₀前投与により完全には防止できなかった。この事実からは、投与したCoQ₁₀がCPによるミトコンドリアの機能障害を十分に抑制することができなかった可能性とCPの心筋収縮障害作用にミトコンドリアの機能不全以外のものの存在する可能性が考えられるが、今回の研究からはそのいずれによるものかは確定できなかった。一方、CPによる冠血流の増加は、酸素供給の増大を意味している。Langslet¹¹⁾らによれば、高濃度の際冠血流量は減少しているが、本実験では冠血流量は増大しており、心筋収縮異常の原因をいわずに心筋虚血に求めるのは困難であろう。

CPの細胞レベルでの作用として、Kwanz¹⁶⁾らは赤血球膜でCa⁺⁺がCPに置換されることを、Sibata¹⁷⁾らはブタでCPによりCa⁺⁺の移動および心筋収縮力の抑制を報告している。心筋収縮にはCa⁺⁺の役割は重要であり、このような報告に基づくとCPによる心筋収縮の抑制はCa⁺⁺に対する作用が一端を担っていると考えられる。

ところで、Phenothiazine系薬剤によるECG変化として、頻脈・ST-T変化・QT間隔延長・不整脈などが知られている。しかもPhenothiazine系薬剤による急死と不整脈、即ち心室細動などの重篤な不整脈との関係が明らかにされ、その誘因の1つとしてCPによるQT間隔の延長が注目されている。QT間隔の延長は心筋の電気的な不応期が細胞毎にあるいは心臓の部位により異なることを意味し、このためre-entryを生じやすくなると考えられている。ある領域におけるQT間隔の延長はその領域における心

筋細胞間での不応期の差を増大させたこととともに正常領域との比較ではより大きな不応期の差となることが考えられる。そこで著者はCPが局所心筋の電気現象に与える影響として心表面心電図におけるQTcを測定した。既に報告したごとく¹⁸⁾心表面心電図でのQTcは、短時間の実験では局所心筋の電気的収縮時間の指標として十分耐え得ると考えられる。本実験ではQTcは対照域でほぼ不変であったが、CPの注入域では心筋収縮曲線の変化と同時に、CP 0.1mg/ml (C・D群)で延長傾向を示した。しかしこのQTcの変化はCoQ₁₀前投与では予想に反し全く改善されなかった。Abildskov¹⁹⁾らは持続的交感神経刺激は犬の心電図のQTを短縮させるかまたは変化させなかったと報告しており、著者の成績で対照域のQTcが変化しなかったことはこの領域が交感神経刺激状態下にあるとしても十分理解できる。またMadan²⁰⁾らはCPのキニジン類似作用を報告しており、CP注入域でのQTc延長はキニジン様作用のためと推測される。またこのQTc延長がCoQ₁₀で全く影響を受けなかったこともこの推測を支持する所見と考えられる。

ところで、LADの冠血流量はCP注入により増加した。これはCPの α -受容体遮断作用の結果、太い冠動脈の血管抵抗が低下し、かつ注入域の心筋から遊離したカテコールアミンによる細小冠動脈の拡張の両者が関与していると考えられる。Langslet¹⁰⁾らは、高濃度では冠血流量が減少するとしているが、一方Aronson¹³⁾らの報告では冠血流量は増加している。Aronsonらは両者の差を灌流液の温度差によるものとしているが、Langsletらの成績ではCP高濃度では灌流圧が低下しており、このため冠血管抵抗の低下にもかかわらず冠血流量が減少したものと考えられる。従ってCP自体は冠血管拡張性に作用し、血圧が保持できれば本実験の如く冠血流量は増加すると考えられる。

結 語

雑種成犬を用い、CP (0.01mg/mlおよび0.1mg/ml)を冠動脈内に持続注入し、全身への影響を除外して、心・血行動態および心表面心電

図について、CP 注入域 (LAD 領域) と対照域 (LCX 領域) を比較検討した。さらに CoQ₁₀ 前処置により CP によって生じる心筋の電気的および機械的異常の予防効果について検討した。

A) CP の冠動脈内持続注入による変化

1) BP・CO は不変であったが、心拍数は CP 0.1mg/ml 注入 5 分後に約 12% 増加した。

2) CBF は注入と同時に LAD で増加した。

3) 心筋収縮曲線および心表面心電図の QTc は、CP 0.01mg/ml 注入ではほぼ不変であった。CP 0.1mg/ml 注入では対照域の systolic shortening は増大し、QTc は変化しなかったが、注入域では systolic shortening の減少と bulge の

出現をみ、QTc の延長を認めた。以上より CP は心筋に対して直接傷害作用を有し、しかもこれは dose dependent であることが示唆された。

B) CoQ₁₀ 前処置による変化

CoQ₁₀ 前処置を行なうと CP 0.1mg/ml 注入による bulge の出現は抑制されたが、QTc 延長には影響を与えなかった。

稿を終えるに臨み、御校閲を頂いた長島秀夫教授に深甚なる謝意を表するとともに、御懇篤なる御指導を頂いた原岡昭一教授に深謝いたします。また実験に際し、直接御指導頂いた斉藤大治講師、吉田英紀博士に感謝いたします。

文 献

1. Kelly, G.H., Fay, J.E. and Laverty, S.G.: Thioridazine hydrochloride (Mellarril): Its effects of the electro-cardiogram and a report of two fatalities with electro-graphic abnormalities. *Can. Med. Assoc. J.* **89**, 546—554, 1963.
2. Spurr, G.B., Horvath, S.M. and Farrand, E.A.: Cardiovascular effects of chlorpromazine in the dogs. *Am. J. Physiol.* **186**, 525—528, 1956.
3. 真柴裕人, 有田 真, 牛島定信, 高田亮介, 栗田五郎, 江見五郎, 古賀 勝: Propranolol (Inderal) の基礎と臨床—向精神薬によっておこされた心電図異常におよぼす効果, 臨床と研究, **42**, 2262—2267, 1967.
4. Opie, H.L.: Effect of extracellular pH on function and metabolism of isolated perfused rat heart. *Am. J. Physiol.* **209**, 1075—1080, 1965.
5. 田原律哉: 急性虚血心における虚血部収縮曲線と循環量の関係, 岡山医誌, **87**, 817—833, 1975.
6. Deasautels, S., Filtear, C. and St. Jean, A.: Ventricular tachycardia associated with administration of thioridazine hydrochloride (Mellarril): Report of a case with favourable outcome. *Can. Med. Assoc. J.* **90**, 1030—1031, 1964.
7. Ban, T.A. and St. Jean, A.: The effect of phenothiazines on the electrocardiogram. *Can. Med. Assoc. J.* **91**, 537—540, 1964.
8. Carlsson, C., Dencker, S.J. and Grinby, G. and Häggendal, J.: Noradrenaline in blood-plasma and urine during chlorpromazine treatment. *Lancet* **1**, 1208, 1966.
9. Alexander, C. and Nino, A.: Cardiovascular complication in young patients taking psychotropic drugs. *Am. Heart J.* **78**: 757—769, 1969.
10. Langslet, A.: Changes in coronary flow and ECG in the isolated perfused rat heart induced by phenothiazine drugs. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **27**, 183—192, 1969.
11. Landmark, K., Glomstein, A. and øye, I.: The effect of thioridazine and chlorpromazine on the isolated contracting rat heart. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **27**, 173—182, 1969.
12. 安原耕一郎: Chlorpromazine (静脈内投与) の心・血行動態に与える影響について (実験的研究) 投稿予定.
13. Aronson, C.E. and Serlick, E.R.: Effects of Chlorpromazine on the Isolated Perfused Rat Heart. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **39**, 157—176, 1977.
14. Kishi, T., Fujii, K., Motoyama, S. Okamoto, T., Yamazaki, H., Kakiuchi, Y., Kishi, H. and Folkers, K.:

- Inhibition of succinoxidase in myocardial mitochondria by the psychotropic phenothiazines and butyrophenones and prevention of inhibition by Coenzyme Q₁₀. *J. Mol. Med.* **3**, 185—191, 1978.
15. Kitazawa, M., Sugiyama, S., Ozawa, T., Miyazaki, Y. and Kotaka, K.: Mechanism of chlorpromazine-induced arrhythmia-arrhythmia and mitochondrial dysfunction. *J. Electrocardiol.* **14**, 219—224, 1981.
 16. Kwant, W.O. and Seeman, P.: The displacement of membrane calcium by a local anesthetic (chlorpromazine). *Biochem. Biophys. Acta* **193**, 338—349, 1969.
 17. Sibata, S., Carrier, O.Jr. and Frankenheim, J: Effect of chlorpromazine, dibenamine and phenoxybenzamine on the contractile response of taenia coli from guinea pigs to potassium acetylcholine angiotensin and barium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **160**, 106—111, 1968.
 18. 安原耕一郎・武田 光, 兵頭多津男, 齊藤大治, 原岡昭一, 長島秀夫: 心表面心電図での QT interval について (実験的研究) 岡山医誌に掲載予定
 19. Abildskov, J.A.: Adrenergic effects on the QT interval the electrocardiogram. *Am. Heart. J.* **92**, 210—216, 1976.
 20. Madan, B.R. and Rendse, V.K.: Antiarrhythmic activity of thiroidazine hydrochloride (Mellaril). *Am. J. Cardiol.* **11**, 78—81, 1963.

**Effects of intracoronary infusion of Chlorpromazine on
myocardial performance, regional QTc and coronary hemodynamics
in the anesthetized open-chest dog.**

Koichiro YASUHARA

The First Department of Internal Medicine, Okayama University

Medical School, Okayama.

(Director : Prof. H. Nagashima)

The direct effects of CP on the heart muscle were studied in anesthetized open-chest dogs by intracoronary infusion of chlorpromazine (CP) to LAD in doses of 0.01 and 0.1 mg at the flow rate of 1 ml/min. At 0.01 mg/ml/min of CP, no significant changes in the measurements were observed. At 0.1 mg/ml/min, CP caused a gradual increase in heart rate and CBF of LAD without changes in systemic blood pressure and cardiac output. In the LAD area, systolic expansion of the heart muscle (systolic bulge) occurred in 6 out of 14 dogs (43%). In 8 dogs having no bulge, systolic shortening of segmental myocardium of the infused area decreased by 9.4% and end-systolic length increased, while in the control (LCX) area, systolic shortening of the heart muscle increased markedly with a reduction in the end-diastolic length. Local QTc was prolonged in the LAD area, but did not change in the LCX area. In the LAD area, more prolongation of QTc was observed in the dogs with bulge than the dogs without bulge.

Pretreatment with CoQ₁₀ completely prevented CP-induced bulge. No significant changes in other measurements including QTc were observed in comparison with dogs without CoQ₁₀ pretreatment.

These results suggest that the effects of CP are of direct myocardial suppression and are incompletely prevented by CoQ₁₀ pretreatment.