



Title	β 1部分刺激剤xamoterolが左室不全患者の血行動態に及ぼす効果：運動時血中ノルエピネフリンレベルとの関連
Author(s)	佐藤, 秀幸
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36504
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	さ 佐 とう 藤 ひで 秀 ゆき 幸
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 3 0 9 号
学位授与の日付	昭和 63 年 7 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	β_1 部分刺激剤 xamoterol が左室不全患者の血行動態に及ぼす効果 —運動時血中ノルエピネフリンレベルとの関連—
論文審査委員	(主査) 教 授 鎌田 武信 (副査) 教 授 和田 博 教 授 井上 通敏

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

慢性心不全に対する強心剤の長期投与の成績は薬剤耐性などのため一定せず、むしろ長期におよぶ過剰な強心刺激は心筋不全の進行を速めることが指摘されている。交感神経 β 受容体部分刺激剤 xamoterol には耐性を起こさず穏やかに不全心を刺激する作用が期待でき、新しいクラスの心不全治療薬として有望と考えられる。動物実験から本薬剤は内因性のカテコラミンと競合して β_1 受容体に結合することにより完全刺激剤に比し43%の内因性 β_1 刺激作用(I SA)を発揮し、心臓に対する交感神経刺激をそのI SAに匹敵するレベルに安定化させるように働くことが明らかにされている。しかしこのような β_1 部分刺激剤の薬理学的特性がヒト、特に心不全患者においてどのように発揮されるのかは明かでない。本研究の目的は、左室不全患者を対象に交感神経刺激—心血管応答曲線に対する xamoterol の効果を解析することにより β_1 部分刺激剤の臨床薬理学的特徴を明らかにし、心不全治療薬としての意義を検討することである。

〔方法ならびに成績〕

対象は16例の左室疾患患者(大動脈弁逆流症7例, 陳旧性心筋梗塞4例, 特発性心筋症5例)であり, NYHA心機能分類はⅠ度2例, Ⅱ度10例, Ⅲ度4例である。交感神経活性を増加させるため右心カテテル下に, 事前に把握した最大負荷量の $\frac{1}{3}$ より開始し, 4分毎に $\frac{1}{3}$ ずつ増加する3段階臥位自転車負荷を行ない, 安静時および各負荷レベルの4点で心拍数(HR), 直接橈骨動脈圧, 心係数(CI)末梢血管抵抗(SVR)を計測算出し, 同時に混合静脈血と動脈血を採取し, 交感神経活性の指標として混合静脈血中ノルエピネフリン(NE)濃度をHPLC-ECD法により測定し, 動静脈酸素含量較差と

心拍出量の積から体酸素消費量 (VO_2) を求めた。一回目の負荷終了後1時間の安静を置き10例に対しては xamoterol 0.15mg/kg を、6例に対しては対照として生理食塩水を静注し、同じプロトコールおよび負荷量で二回目の試験を行なった。各群ごとに4時点で各指標の平均±標準偏差を算出した。xamoterol 群、対照群とも投与前後で安静時、運動時の VO_2 に差は認めず、また、生食群においては投与前後で血行動態、血中NEに差を認めなかった。xamoterol 群では投与前後とも、血中NEおよびHRは負荷量に従って増加し両者の間には正相関を認めたが、血中NE-HR関係の回帰直線の勾配（すなわち交感神経刺激に対するHRの反応性）は投与後有意に減少し、かつ投与前後の回帰直線は血中NEにして 440pg/ml で交差した。この交差点はHRでは100min また負荷量では最大負荷の $\frac{1}{3}$ の軽度負荷時に相当した。すなわち xamoterol は血中NEレベルが 440pg/ml より低い場合にはHRを増加させ、高い場合には減少させたことから xamoterol の変時作用はこの血中NEレベルを境に陽性から陰性に変化することが明らかになった。同様の二相性の効果は血中NE-CI関係、血中NE-収縮期血圧関係にも認め、回帰直線の交差点も血中NEにしてそれぞれ 380pg/ml 、 530pg/ml とHRの場合に近接していた。すなわち xamoterol の変力作用も400ないし 500pg/ml の血中NEレベルで陽性から陰性へ変化することが示された。一方、SVRと血中NEの関係は本剤によって変化せず、xamoterol は β_2 あるいは α 受容体に対する作用はないことが確認された。

〔総括〕

左室不全患者において β_1 部分刺激剤である xamoterol の変時および変力作用は交感神経活性に従って陽性から陰性に二相性に変化すること、またその移行帯は血中NEにして400ないし 500pg/ml の軽度運動時のレベルに存在し、本薬剤のISAはこの血中NEレベルで表わされる交感神経活性性に相当することが明らかになった。 β_1 部分刺激薬は心臓 β_1 受容体に対する交感神経刺激をそれ自身のISAに匹敵するレベルに安定化させるように働き、従って内因性交感神経活動がこのレベルより低い場合には、 β_1 刺激作用を、高い場合には遮断作用を示すものと考えられた。心不全患者において β_1 部分刺激薬は安静時などの交感神経活性の低いときには、 β_1 刺激作用により穏やかな強心作用を発揮するとともに、運動時などの交感神経興奮時には β_1 遮断作用により過剰な交感神経刺激から不全心筋を保護する作用が期待できる。

論文の審査結果の要旨

慢性心不全において過剰な交感神経刺激が心筋不全の進行に重要な役割を果たすとされ、治療面からは強心作用とともに交感神経刺激から不全心筋を保護する作用をあわせもつ薬剤が望ましい。本研究は β_1 部分刺激薬の臨床薬理学的な特性を血行動態と血中ノルエピネフリン濃度の関係から解析し、このクラスの薬剤が心不全患者において安静時など交感神経活性の低いときは β_1 刺激作用により穏やかな強心作用を発揮するとともに、運動時などの交感神経興奮時には β_1 遮断作用を発揮することを初めて明らかにし、新しい分類の心不全治療薬として有望であることを指摘したものである。以上より本研究

の循環器内科学および臨床薬理学に対する貢献は大であると考えられる。