



Title	Bidirectional Effects of Aminophylline on Myocardial Ischemia
Author(s)	南野, 哲男
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39872">https://hdl.handle.net/11094/39872</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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	みなみの 哲男
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 4 0 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 8 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Bidirectional Effects of Aminophylline on Myocardial Ischemia (アミノフィリンの心筋虚血に及ぼす影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 井上 通敏  (副査) 教 授 松沢 佑次    教 授 谷口 直之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

アミノフィリンはアデノシン受容体を遮断するのみならず、ノルアドレナリン分泌亢進を介して $\alpha$ -,  $\beta$ -アドレナリン受容体を刺激する。アミノフィリンはこのアドレナリン受容体刺激作用により心筋酸素消費量を増大させるため、虚血性心疾患患者に対する投与は好ましくないと考えられていた。しかし、近年、アミノフィリンが虚血性心疾患患者の運動耐容能・心筋虚血を改善することが報告され注目を集めている。このアミノフィリンによる虚血改善の機序として、1)  $\alpha_1$ アドレナリン受容体刺激による心外膜側抵抗血管優位の血管収縮を介した心内膜側血流量増加作用、2) 虚血時に産生されるアデノシンによる冠血流不均等分布現象 (Coronary Steal Phenomenon) の阻害作用、の二つのメカニズムが考えられる。しかし、アミノフィリンがいずれの機序を介して心筋虚血を改善しうるかは明らかではない。そこで、本研究ではアミノフィリンの心筋虚血に及ぼす影響を、異なる程度の虚血条件下で検討した。

#### [方法]

雑種成犬を麻酔開胸後、頸動脈からの体外バイパスチューブにて冠動脈左前下行枝領域を灌流し、その血流量を計測した。更に灌流領域の局所心筋長を測定し、心筋短縮率を算出した。また灌流域の冠静脈にカニューレを刺入し、冠静脈血中の乳酸濃度を測定した。この時、同時に、マイクロスフェア法にて心内膜側/心外膜側血流比を求めた。心血行動態の安定後、左前下行枝の冠血流量を対照時の80%に低下させ、軽度の心筋虚血を作成した。まず、冠血流量を低下させたまま10分間一定に保ち、心血行動態および代謝の指標を計測した。ついで、冠狭窄を解除し、心血行動態が対照値に復した後、アミノフィリンの静脈内投与下 ( $0.8\text{mg/kg/min}$ ) に冠血流量を同程度低下させ、上記指標を計測した。次に、アミノフィリンの如何なる作用が心筋虚血を改善するかを検討するため、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体阻害剤であるプラazosin冠動脈内 ( $4\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ ) を投与下にアミノフィリンの心筋虚血への作用を検討した。また、アミノフィリンのアデノシン受容体遮断作用が心筋虚血に及ぼす影響を検討するために、アデノシン受容体遮断作用のみを有する8-フェニールテオフィリン ( $250\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ ) を静脈内投与し、同様の検討を行った。さらに、アミノフィリンの強度の心筋虚血に対する影響を検討するために、左前下行枝の冠血流量を対照時の33%に低下させ、軽度心筋虚血と同様の検討を行った。

#### [結果]

冠血流量を80%に低下させると、コントロール時に比し心筋短縮率 ( $24 \pm 1$  vs.  $11 \pm 1\%$ )・乳酸摂取率 ( $24 \pm 3$  vs.  $7 \pm 1\%$ )は有意に低下し、心筋虚血が生じた。アミノフィリン投与下では非投与時に比し、心筋短縮率 ( $18 \pm 3\%$ )、乳酸摂取率 ( $12 \pm 2\%$ )は有意に増大した。このとき、アミノフィリンにより虚血中の心内膜側/心外膜側血流比は増加した ( $0.93 \pm 0.07$  vs.  $0.82 \pm 0.03$ )。プラゾシン投与下では、アミノフィリンによる心筋短縮率 ( $10 \pm 2\%$ )・乳酸摂取率 ( $8 \pm 1\%$ )改善効果は抑制された。この時、アミノフィリンによる心内膜側/心外膜側血流改善効果はプラゾシン投与により抑制された ( $0.85 \pm 0.03$ )。また、8-フェニールテオフィリンは心筋虚血時における心筋短縮率 ( $10 \pm 1\%$ )・乳酸摂取率 ( $7 \pm 1\%$ )、心内膜側/外膜側血流 ( $0.81 \pm 0.04$ )を改善しなかった。以上より、軽度の心筋虚血時におけるアミノフィリンの虚血改善効果はアデノシン受容体阻害による Coronary steal 阻害ではなく、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体刺激による心内膜側血流増加によることが明らかになった。一方、冠血流量を33%に低下させると、心筋短縮率 ( $3 \pm 1\%$ )、乳酸摂取率 ( $-54 \pm 4\%$ )は低下し、強度心筋虚血が生じた。このような条件下では軽度虚血時とは逆にアミノフィリンにより心筋短縮率 ( $-4 \pm 2\%$ )、乳酸摂取率 ( $-62 \pm 4\%$ )はさらに低下した。強度心筋虚血下では、アミノフィリンにより心内膜側/心外膜側血流比は低下した ( $0.64 \pm 0.07$  vs.  $0.50 \pm 0.04$ )。さらにかかる条件下では、アミノフィリンの虚血増悪効果はアデノシン受容体阻害剤である8-フェニールテオフィリン投与時に認められる虚血増悪の程度とほぼ等しかった。

#### [総括]

以上の結果より、アミノフィリンは、軽度心筋虚血では主に $\alpha_1$ アドレナリン受容体刺激作用によって心内膜側/心外膜側血流比を改善し、心筋虚血を軽減するが、強度の心筋虚血ではアデノシン受容体阻害作用が主体となるため、心筋虚血を増悪をさせることが明らかになった。アミノフィリンは安定狭心症等の軽度心筋虚血には有効であるが、不安定狭心症・急性心筋梗塞のように、虚血程度が強くなるとその使用には注意を要することが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

アミノフィリンは呼吸器・循環器疾患によく用いられる薬剤であるが、虚血性心疾患に及ぼす影響は未だ十分明らかにされていない。本論研究はアミノフィリンの心筋虚血に及ぼす影響を実験的に検討したものである。麻酔開胸犬において冠灌流圧低下の程度が軽い心筋虚血条件下ではアミノフィリンは $\alpha_1$ アドレナリン受容体刺激を介する心内膜側血流増加により心筋虚血を改善するが、より高度な心筋虚血条件下ではアミノフィリンは主にアデノシン受容体遮断作用により心筋虚血を増悪することを明らかにした。临床上、虚血性心疾患患者に対する治療には血管拡張作用及び心筋酸素消費量を軽減する薬剤が用いられているが、本論文ではアミノフィリンは新しいメカニズムにて虚血を改善することが示され、さらに、その臨床応用の注意点を示した。かかる点より本論文は博士論文に値すると考える。