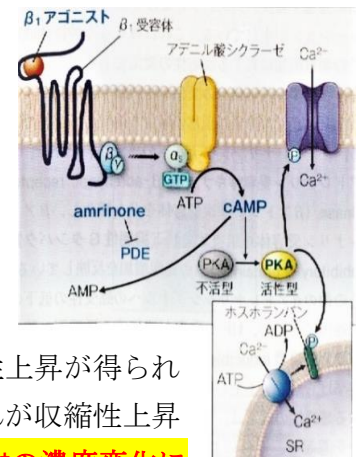


## 心筋酸素消費量と強心剤（2）

<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 11

単位心仕事量当たりの酸素消費量( $O_2$ コスト)は ①心収縮性上昇(カテコラミン、 $Ca^{2+}$ ) が最も高く ②心筋ストレス(後負荷)増加 ③容量負荷(フランク・スターリングの法則)の順<sup>\*1</sup>。【 $Ca^{2+}$ 】江橋のトロポニン C の発見( $Ca^{2+}$ と結合してトロポミオシンを変位させ、アクチン-ミオシン重合を起こす)や遠藤の  $Ca^{2+}$  リリース  $Ca^{2+}$  説によりカルシウムのみが筋収縮を制御、 $Ca^{2+}$  以外に強心作用を持つ物質は見当たらない(例外あり↓)。【強心配糖体】強心薬として知られるジギタリスは細胞膜の  $Na^+-K^+$  ATPase (ATP 依存性  $Na^+-K^+$  交換チャネル) を阻害、細胞内  $Na^+$  濃度を上昇させる。細胞膜には  $Na^+-Ca^{2+}$  交換メカニズム ( $Na^+-Ca^{2+}$  exchanger) があり  $Na^+$  上昇は  $Ca^{2+}$  上昇に置換される結果、心収縮性が上昇<sup>\*2</sup>。【カテコラミン】実験では  $Ca^{2+}$  濃度は  $5 \times 10^{-3}$  mol/L に対し  $\beta$ -イソプロテノールで  $10^{-7}$  mol/L 程度で同等の収縮性上昇。カテコラミンは細胞表面の  $\beta$  受容器に結合、アデニル酸シクラーゼ→サイクリック AMP→活性型プロテインカイネース (PKA) → $Ca^{2+}$  チャネルに作用、細胞内に  $Ca^{2+}$  を流入させる(右図)。この心収縮性上昇による仕事率増加は、心筋の後負荷上昇による同等の仕事量増加の 3~5 倍の酸素需要を要求する。冠血管からの  $O_2$  供給に制限がある場合確実に死亡率を上昇させる。昔はジギタリスでマイルドな心収縮性上昇が得られれば収縮性上昇で心室半径減少→ラプラスの法則で壁応力が減少→これが収縮性上昇による  $O_2$  消費増加を打ち消して心不全が改善すると説明された。【 $Ca^{2+}$  の濃度変化によらない強心剤】レボシメンダン (levosimendan) はトロポニン C の  $Ca^{2+}$  親和性改善で強心作用(欧州でのみ認可)。ニューレグリン (cardiac neuregulins) は合成収縮性蛋白質。その他ホスホランパン、SERCA (sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase) トロポニン I など研究中。【カテコラミン各論】①ドパミン (DA) は低用量で腎、腸間膜血管の  $D_1$  受容体を刺激して拡張、中用量では  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  を刺激して血管拡張、心収縮性と心拍数の上昇。高容量で末梢  $\alpha_1$  を刺激して血管収縮(後負荷増大) ②ドブタミンは 2 種の光学異性体混合のラセミ体で双方とも強い  $\beta_1$  作用を持つ。(+)体は  $\alpha_1$  に拮抗、(-)体は  $\alpha_1$  刺激のアゴニストで打ち消しが起き、全体として  $\beta_2$  末梢拡張と  $\beta_1$  収縮性上昇。臨床例では上室性頻拍と心室性不整脈はドパミンより少ないとされる。③アドレナリンは低用量で  $\beta_2$  血管拡張、高容量で  $\alpha_1$  血管収縮と頻脈だが、この薬品は基本的に心停止からの自発的心拍の回復のためのみに使用。④ノルアドレナリン (NA) は  $\alpha_1$  と  $\beta_1$  刺激、治療用量で頻脈や不整脈を発生、心筋  $O_2$  需要の増加。心不全に投与すると頻脈、後負荷の増大で強心効果を相殺。但し基礎疾患を有しないグラム陰性菌のエンドトキシンショックには使用される。【PDE-III 阻害剤】ネオフィリン、アムリノン<sup>\*3</sup>、ミリルノン、ピモペンダン(アカルディ)などはフォスフォジエステラーゼを阻害、サイクリック AMP の分解を阻害するのでカテコラミンと同様の強心効果を持つが、大部分の PDE-III 阻害剤は死亡率の大幅な上昇をもたらす<sup>\*4</sup>。



<sup>\*1</sup>心不全で( $O_2$ 消費のコストが高いので)やっつけはいけないこと ①カテコラミン投与(収縮性上昇)②昇圧剤(後負荷増加)③容量負荷(前負荷増加)の順。状況によって OK は① $\beta$  ブロッカー ②血管拡張剤 ③利尿剤、の順。<sup>\*2</sup>  $Na^+-Ca^{2+}$  exchanger ノックアウトマウスでは強心配糖体が無効という実験結果で証明された。<sup>\*3</sup>昔シンシナティ大薬理で開発に関与。<sup>\*4</sup>FDA が認可した経口強心剤はジギタリス製剤のみ。