

心筋酸素消費量と強心剤（２）

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

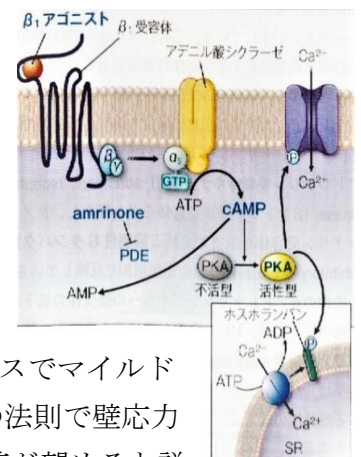
2017. 11

単位心仕事量当たりの酸素消費量増加は ①心収縮性変化（カテコラミン、 Ca^{2+} ）が最も多く②心筋ストレス（後負荷）③容量負荷（フランク・スターリングの法則）の順^{*1}。

【 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】古くから強心薬として知られたジギタリスは細胞膜の $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase（ATP 依存性 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 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 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交換メカニズム（ $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger）があり Na^+ 上昇は Ca^{2+} 上昇に置換され心収縮性を上昇させる^{*2}。【カテコラミン】実験時の濃度が Ca^{2+} では 10^{-5} mol/L に対し（ノル）アドレナリンでは 10^{-7} mol/L 程度で同等の収縮性上昇がみられる。カテコラミンは細胞表面の β 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）を介して細胞外の Ca^{2+} イオンを細胞内に流入させる（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一の仕事量増加の 3~5 倍の酸素需要の増加を必要とする。冠血管からの O_2 供給に制限がある場合は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が減少、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の改善が望めると説明された。【 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。その他ホスホランバン、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 D1 受容体を刺激して拡張、中用量では β_1 、 β_2 を刺激して血管拡張と心収縮性、心拍数上昇。高容量で末梢 α_1 を刺激して後負荷増大 ②ドブタミンは 2 種の光学異性体の混合したラセミ体で双方とも強い β_1 作用を持つ。（+）体は α_1 に拮抗、（-）体は α_1 刺激のアゴニストで、打ち消しが起こり、全体として末梢拡張 β_2 と β_1 刺激で収縮性上昇。臨床例では上室性頻拍と心室性不整脈は DA より少ない ③アドレナリンは低用量で β_2 血管拡張、高容量で α_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 α_1 と β_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

阻害剤】ネオフィリン、アムリノン^{*3}、ミリルノン、ピモペンダンなどはフォスホ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 阻害剤は死亡率の大幅な上昇をもたらす^{*4}。

^{*1} 虚血性心不全で（ 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 β ブロッカー ②血管拡張剤 ③利尿剤、の順 ^{*2} $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger ノックアウトマウスでは強心配糖体が無効という結果で証明された。 ^{*3} 昔シンシナティ大薬理で開発に関与。 ^{*4} FDA が認可した経口強心剤はジギタリス製剤のみ。