

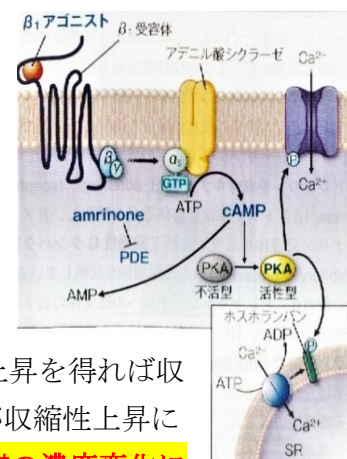
強心剤（２）

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

2017. 11

単位心仕事量に対する酸素消費量は ①心収縮性変化（カテコラミン、Ca）が最も高く 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}。【Ca²⁺】江橋のトロポニン C の発見（Ca²⁺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 Ca²⁺リリース Ca²⁺説によりカルシウムのみが筋収縮を制御、Ca²⁺以外に強心作用を持つ物質は見当たらない。【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 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 Na⁺-Ca²⁺交換メカニズム（Na⁺ Ca²⁺ exchanger）があり Na⁺の上昇は Ca²⁺の上昇に変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 Ca²⁺では 10⁻⁵ mol/L に対し（ノル）アドレナリンの α、β 作用は 10⁻⁷ mol/L で収縮性上昇がみられる。カテコラミンは細胞表面の β 受容器に結合し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 Ca²⁺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 O₂ 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を得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し、これが収縮性上昇による O₂ 消費増加を打ち消して心不全の改善が望めるとされた。【Ca²⁺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 Ca²⁺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 Ca²⁺ 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 β1、β2 を刺激して血管拡張と心収縮性、心拍数を上昇。高容量で末梢 α1 を刺激して後負荷の増大 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 β1 作用を持つ。（+）体は α1 に拮抗、（-）体は α1 刺激のアゴニストで、打ち消しが起き、全体として末梢拡張 β2 と β1 刺激収縮性上昇。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 β2 血管拡張、高容量で α1 血管収縮と頻脈。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 α1 と β1 刺激、治療用量で頻脈や不整脈を発生、心筋 O₂ 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して、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} 学問は失敗事例の知識データベース（knowledge base）！ 偶然的個人的成功体験は記憶に残り、失敗事例は忘却（心理的に抑圧）される（publication bias）。心不全で（O₂消費コストが高いので）やっつけいけないこと 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①βブロッカー ②血管拡張剤 ③利尿剤、の順 ^{*2} Na-Ca 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} 若い時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。