

心肺圧受容体を介する反射性交感神経活動調節に及ぼす心収縮力の影響に関する検討

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/9416 |

心肺圧受容体を介する反射性交感神経活動調節に及ぼす 心収縮力の影響に関する検討

金沢大学医学部医学科内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

丸 山 美 知 郎

心肺圧受容体を介した反射性交感神経活動調節に及ぼす心収縮力の影響を、健常男性16例(年齢 22 ± 2 歳)を対象にピモベンダンとプロプラノロールを用いて検討した。動脈圧、中心静脈圧を心電図とともに連続記録し、ストレインゲージ・ブレチスモグラフより前腕血流量を求め、前腕血管抵抗を算出した。筋交感神経活動は、微小神経電図法を用い腓骨神経より導出し、1分間あたりのバースト数 (burst rate, BR) と100心拍あたりのバースト数 (burst incidence, BI) を指標とした。心肺圧受容体感受性は、下半身陰圧 (lower body negative pressure) 負荷による中心静脈圧の変化に対するBIの変化で評価した。ピモベンダン投与群 (n=8) とプロプラノロール投与群 (n=8) 間に年齢、安静時血行動態、筋交感神経活動諸指標に差はなかった。ピモベンダン5mg経口投与後、中心静脈圧は有意に低下し、心係数は有意に増加した (それぞれ $p < 0.01$)。プロプラノロール0.2mg/kg静脈投与後、心拍数は有意に低下し ($p < 0.01$)、心係数は低下傾向 ($0.05 < p < 0.1$) を示し、中心静脈圧、前腕血管抵抗は有意に上昇した (それぞれ $p < 0.05$)。安静時BIはピモベンダン投与により 33 ± 3 から 47 ± 5 バースト/100心拍 ($p < 0.01$)、プロプラノロール投与により 32 ± 3 から 53 ± 7 バースト/100心拍 ($p < 0.01$) に有意に増加し、BRも同様に増加した。下半身陰圧負荷により、両薬剤投与前後とも中心静脈圧は有意に低下しBIは有意に亢進したが、動脈圧に有意な変化はなかった。下半身陰圧10mmHg負荷により評価した心肺圧受容体反射感受性は、ピモベンダン投与によりBIは 5.53 ± 0.75 から 8.59 ± 0.78 バースト/100心拍 \cdot mmHg $^{-1}$ へ有意に亢進し、プロプラノロール投与により 8.12 ± 1.42 から 4.42 ± 0.62 バースト/100心拍 \cdot mmHg $^{-1}$ へ有意に減弱した (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)。ハンドグリップ負荷によるBIの増加率は、ピモベンダンおよびプロプラノロール投与前後でいずれも差はなかった。以上より、ヒトにおいて心収縮力の変化は心肺圧受容体反射機能に影響を及ぼし、心収縮力の増強により心肺圧受容体反射機能が改善する可能性が示唆された。

Key words cardiopulmonary baroreceptor, muscle sympathetic nerve activity, cardiac contractility, β -blocker, positive inotropic agent

心不全では、交感神経系^{1)~5)}やレニン-アンジオテンシン系などの神経体液性因子⁶⁾⁷⁾の賦活化がみられ、急性期においては血行動態の維持に重要な働きをする。しかし、慢性期においては神経体液性因子の持続した亢進により、心筋細胞は傷害され、いわゆる心不全の悪循環を形成する¹⁾。交感神経活動の亢進は、心不全における賦活化した神経体液性因子の中で最も重要な因子の一つとされている。交感神経活動が亢進した状態では、心拍数、心収縮力の増加や過度の後負荷による心仕事量の増大、ノルエピネフリンによる直接の心筋傷害および致死性不整脈などをもたらす予後に悪影響を与える。近年、このような観点から慢性心不全に対する β 遮断薬の治療効果をみた大規模臨床試験^{8)~12)}が欧米を中心に施行され、 β 遮断薬投与により心機能、心不全による入院回数および予後が改善することが報告されている。

心不全における交感神経活動亢進の機序は明らかではない。

しかし、心肺圧受容体や動脈圧受容体を介する筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity, MSNA)¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、心拍数¹³⁾や末梢血管抵抗¹⁶⁾の反射性調節が心不全患者で障害されていることから、交感神経活動亢進の機序として圧受容体、特に心肺圧受容体機能の障害が提唱されている。心肺圧受容体は、大静脈-心房接合部、肺静脈、心房および心室に存在し、無随性のC線維を入力路とする圧受容体である^{13)~15)}。心肺圧受容体は、延髄の血管運動中枢に対し求心性抑制性インパルスを送り、交感神経活動の中枢からの流出を持続的に抑制しており^{13)~17)}、心肺圧受容体機能の障害は持続的な交感神経活動の亢進をもたらす。心不全においても、このような機序により説明されているが、心肺圧受容体機能障害の成因については明らかではない。一方、心肺圧受容体には、左室拡張末期圧の変化を感知する受容体と心筋収縮に伴い発火する受容体の2つのタイプの存在が知られている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾。したがって、心不全でみられる心筋収縮

平成10年12月28日受付, 平成11年3月5日受理

Abbreviations: BI, burst incidence; BR, burst rate; CPBS, cardiopulmonary baroreceptor sensitivity; LBNP, lower body negative pressure; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVDs, left ventricular end-systolic diameter; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; SVRI, systemic vascular resistance index

力の低下により心肺圧受容体機能が低下している可能性がある。

そこで今回、ヒトにおいて心収縮力の変化が心肺圧受容体機能に影響するかどうかを明らかにするため、健常者を対象に心肺圧受容体機能に及ぼすカルシウム感受性増強薬と β 遮断薬の影響を検討した。なお、ヒトにおける心肺圧受容体の評価は、中心静脈圧の変化に対する効果器(四肢末梢血管抵抗)の反応により行われてきた^{14)15)18)~21)}が、末梢血管反応には血管の刺激に対する反応性の問題がある。今回の検討では、近年臨床応用された微小神経電図法^{22)~24)}を用い、中心静脈圧の変化に対する直接の交感神経活動の変化により評価した。

対象および方法

I. 対象

若年健常男性16例を対象とした。年齢は18~25歳(22 \pm 2歳、平均 \pm 標準偏差)で、標準体重の+10%以上の肥満がなく、収縮期血圧140mmHgおよび拡張期血圧90mmHg以下の健常者とした。なお、被験者すべてに心血管系疾患などの既往や加療中の疾病のないことを確認した。無作為に抽出したピモベンダン投与群8例で心収縮力増加が心肺圧受容体に及ぼす影響を、プロプラノロール投与群8例で心収縮力減少が心肺圧受容体に及ぼす影響をそれぞれ検討した。なお被験者には検査施行前、検査内容を説明し全例に承諾を得た。

II. 方法

検査は軽い朝食または昼食後に施行した。被験者は密閉した下半身陰圧ボックスに骨盤部と右下肢を入れ安静仰臥位とした後、胸部に電極を装着しP波の明瞭な位置にて心電図を連続記録した。上腕動脈より22ゲージポリエチレンカテーテルを挿入し、また肘静脈より18ゲージポリエチレンカテーテルを胸腔内まで挿入して、それぞれ圧トランスデューサーUK1000(バクスター、東京)に接続した。直接測定した動脈圧と中心静脈圧は心電図、MSNAとともにサーマルアレイレコーダーWS-682G(日本光電、東京)にて検査中連続記録した。動脈圧記録より収縮期動脈圧と拡張期動脈圧を求め、平均動脈圧は1/3(収縮期動脈圧+2 \times 拡張期動脈圧)mmHgの式により算出した。心拍数は連続心電図記録から求めた。

前腕血流量はストレインゲージ・プレチスモグラフSPG-16(MedaSonics, California, USA)を用い、静脈閉鎖法²⁵⁾により測定した。すなわち、上腕部に静脈閉塞用カフを、前腕部の最も太い場所にストレインゲージを巻いた後、前腕部を心臓の高さより挙上させて静脈を虚脱状態にした。静脈閉塞用カフを30mmHgまで急速に加圧した時の動脈流入曲線を記録し、その最大傾斜から前腕血流量を求めた。動脈流入曲線が安定した後、前腕血流量の記録は少なくとも3回以上行い、その平均値を使用した。また、前腕血管抵抗は平均動脈圧を前腕血流量で除して求めた。

心収縮力の評価は、ピモベンダン投与群では8例に投与前後で色素希釈法²⁶⁾により心拍出量を測定し、体表面積で除し心係数を求めた。また、全身血管抵抗係数(systemic vascular resistance index, SVRI)は平均動脈圧を心係数で除し算出した。一方、プロプラノロール投与群では傍胸骨アプローチを用いた心エコー図検査を行い、左室Mモード心エコー図を記録した。少なくとも5心拍の左室拡張末期径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd)と左室収縮末期径(left ventricular

end-systolic diameter, LVDs)を測定し、その平均値を使用した。Pombo法²⁷⁾より1回拍出量を算出し、その値に心拍数を乗じて心拍出量を求め、ピモベンダン投与群と同様な方法で心係数およびSVRIを算出した。また、左室駆出分画を $(LVDd^3 - LVDs^3) / LVDd^3 \times 100$ の式により求めた。

MSNAの記録は、左腓骨神経にて微小神経電図法^{22)~24)}を用いた。すなわち、筋電計JB-401B(日本光電)を用い1~5mAの電気刺激で左腓骨神経の走行を同定した後、先端直径約1 μ m、軸直径約100 μ m、インピーダンス1~10M Ω のタングステン微小電極(Brunswick, Maine, USA)を無麻酔下に経皮的に刺入した。タングステン微小電極より1~2cm離れた部位に表面電極を置き不関電極とした。導出したMSNAは、神経活動解析装置ニューロバック4(日本光電)内の多用途プリアンプ装置RMP-6004(日本光電)にて70,000倍に増幅した。増幅した神経活動は、ローカットフィルター95.5Hz、ハイカットフィルター5000Hzのフィルターを通した後、0.1秒の時定数をもつ抵抗容量回路で積分した。MSNAは、ブラウン管オシロスコープ上で観察するとともに、スピーカーで音としてモニターした。MSNAは多線維性の複合遠心性インパルスによるバースト活動として記録されるため、それをアナログ積分器を用いて全波整流積分した平均電位神経図を解析に用いた。MSNAの同定^{22)~24)}は、心拍同期性、呼吸性変動がみられ、バルサルバ手技中のストレイン時に増加を示すこと、また音などの感覚刺激により誘発されないことより行った。MSNAの評価^{22)~24)28)29)}は、1分間あたりのバースト数(burst rate, BR)、100心拍あたりのバースト数(burst incidence, BI)により行った。

心肺圧受容体反射機能の評価は下半身陰圧(lower body negative pressure, LBNP)法²⁸⁾²⁹⁾を用いた。すなわち、LBNPにより動脈圧が低下しないとされる-5、-10mmHgを段階的にそれぞれ3分間ずつ負荷し、各段階の2~3分の間に心拍数、動脈圧、中心静脈圧、MSNA、前腕血流量を測定した。安静時と各陰圧レベルのBI、前腕血管抵抗の変化を中心静脈圧の変化で除した値を求め、心肺圧受容体反射感受性(cardiopulmonary baroreceptor sensitivity, CPBS)の指標とした。なお、CPBSの変化が薬剤の中樞作用によりもたらされた可能性を除外するため、薬剤投与前後でハンドグリップ法²⁸⁾による等尺性運動負荷を行い、体性反射のMSNAに及ぼす影響を検討した。すなわち、最大随意収縮の30%で3分間握力計を握り、運動開始後2~3分の間に心拍数、動脈圧、中心静脈圧、MSNAおよび前腕血流量を測定した。

被験者を15分間安静仰臥位とした後血行動態諸指標、MSNAの測定を行い、LBNPおよび等尺性運動負荷を施行した。その後ピモベンダン群では、ピモベンダン5mgを単回経口投与し、60分後より安静時血行動態、MSNAの測定、等尺性運動負荷およびLBNP法を繰り返し施行した。プロプラノロール群では、プロプラノロール0.2mg/kgを生理食塩水に希釈して5分間で静脈投与し、20分後に同様の検討を行った。

III. 統計学的検討

結果は平均 \pm 標準誤差($\bar{X} \pm$ SEM)で示した。薬剤投与前のコントロール値(年齢、体格指数、心拍数、動脈圧、中心静脈圧、BR、BI、前腕血流量、前腕血管抵抗)の比較は、2標本t検定を用いた。各薬剤投与前後での安静時の血行動態およびMSNA諸指標の比較は、1標本t検定を用いて比較した。薬剤投与前後での、安静時、LBNP5、10mmHg負荷時の血行動態

およびMSNA諸指標の比較はBonferroni検定を用いた。また、各薬剤投与前後でのCPBSの比較と安静時とハンドグリップ負荷時の各種血行動態とMSNAの比較は、1標本t検定を用いて比較した。なお、危険率が0.05未満を統計学的に有意とした。

成 績

I. 臨床所見の比較

両群の年齢、性差、体格指数と安静時血行動態(心拍数、動脈圧、中心静脈圧、前腕血流量、前腕血管抵抗)、MSNA(BR, BI)の比較を表1に示す。いずれもピモベンダン投与群とプロプラノロール投与群間で差を認めなかった。

II. 安静時血行動態およびMSNAに及ぼすピモベンダン、プロプラノロールの影響

ピモベンダンとプロプラノロール投与による安静時血行動態、MSNAの変化を表1に示す。心拍数はピモベンダン投与前後で差はなかったが、プロプラノロール投与により 59 ± 3 から 53 ± 2 心拍/分へ有意に低下した($p < 0.01$)。収縮期動脈圧、拡張期動脈圧、平均動脈圧はピモベンダンとプロプラノロール投与によりいずれも有意な変化はなかった。中心静脈圧はピモベンダン投与により 5.6 ± 0.4 から 4.1 ± 0.3 mmHgへ有意に低下し($p < 0.01$)、プロプラノロール投与により 4.4 ± 0.5 から 5.5 ± 0.7 mmHgへ有意に上昇した($p < 0.05$)。末梢循環への影響では、ピモベンダン投与前後で前腕血流量、前腕血管抵抗に変化はみられなかったが、プロプラノロール投与により前腕血流量は 7.65 ± 1.42 から 5.88 ± 0.89 ml/分・ 100ml^{-1} へ有意に減少し($p < 0.05$)、前腕血管抵抗は 13.5 ± 2.1 から 16.9 ± 2.3 ユニットへ有意に増加した($p < 0.05$)。心収縮力の変化については、ピモベンダン投与により心係数は 3.32 ± 0.15 から 3.95 ± 0.25 l/分・ m^{-2} へ有意に増加し($p < 0.01$)、SVRIは 25.19 ± 1.48 から 21.38 ± 1.34 ユニットへ有意に減少した($p < 0.05$)。一方、プロプラノロ

ール投与により、心係数は 3.03 ± 0.38 から 2.27 ± 0.25 l/分・ m^{-2} へ低下傾向($0.05 < p < 0.1$)を示し、SVRIは 29.53 ± 3.25 から 40.11 ± 2.90 ユニットへ有意に増加した($p < 0.05$)。左室駆出分画はプロプラノロール投与により 64.3 ± 3.0 から $52.0 \pm 3.9\%$ へ有意に低下した($p < 0.01$)。MSNAへの影響では、BRはピモベンダン投与により 20 ± 2 から 29 ± 3 バースト/分($p < 0.01$)へ、プロプラノロール投与により 19 ± 2 から 28 ± 4 バースト/分($p < 0.05$)へ有意に増加し、同様にBIもピモベンダン投与により 33 ± 3 から 47 ± 5 バースト/100心拍($p < 0.01$)へ、プロプラノロール投与により 32 ± 3 から 53 ± 7 バースト/100心拍($p < 0.01$)へ有意に増加した。

III. 心肺圧受容体反射に及ぼすピモベンダン、プロプラノロールの影響

各薬剤投与前後でのLBNP負荷時の血行動態およびMSNA諸指標の変化を表2、表3に示す。薬剤投与前、ピモベンダン投与後、プロプラノロール投与後のいずれにおいてもLBNP負荷により心拍数、収縮期動脈圧、拡張期動脈圧、平均動脈圧に有意な変化はみられなかった。

ピモベンダン投与群では、安静時からLBNP5、10mmHgの負荷により、中心静脈圧はピモベンダン投与前で 5.6 ± 0.4 から 3.8 ± 0.4 、 3.0 ± 0.4 mmHg(安静時vsLBNP5mmHg, $p < 0.01$; 安静時vsLBNP10mmHg, $p < 0.01$; LBNP5vs10mmHg, $p < 0.01$)へ、ピモベンダン投与後で 4.1 ± 0.3 から 2.8 ± 0.3 、 2.4 ± 0.4 mmHg(安静時vsLBNP5mmHg, $p < 0.01$; 安静時vsLBNP10mmHg, $p < 0.01$)といずれも有意に低下した(表2)。BRは投与前には安静時で 20 ± 2 からLBNP5、10mmHgにより、 24 ± 2 、 28 ± 2 バースト/分(安静時vsLBNP5mmHg, $p < 0.01$; 安静時vsLBNP10mmHg, $p < 0.01$; LBNP5vs10mmHg, $p < 0.01$)へ、ピモベンダン投与後でそれぞれ 29 ± 3 から 35 ± 2 、 39 ± 2 バースト/分(安静時vsLBNP5mmHg, $p < 0.01$; 安静時vsLBNP10mmHg, $p < 0.01$; LBNP5vs10mmHg, $p < 0.01$)へと有意に増加した。BIも投与前で

Table 1. Effects of pimobendan and propranolol on hemodynamics and MSNA

| Measurements | Control | Pimobendan | Control | Propranolol |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Heart rate (beats/min) | 59 ± 2 | 62 ± 2 | 59 ± 3 | 53 ± 2 ** |
| Systolic arterial pressure (mmHg) | 120 ± 6 | 123 ± 6 | 119 ± 2 | 119 ± 2 |
| Diastolic arterial pressure (mmHg) | 65 ± 2 | 64 ± 2 | 68 ± 2 | 70 ± 2 |
| Mean arterial pressure (mmHg) | 83 ± 3 | 84 ± 3 | 85 ± 1 | 86 ± 2 |
| Central venous pressure (mmHg) | 5.6 ± 0.4 | 4.1 ± 0.3 ** | 4.4 ± 0.5 | 5.5 ± 0.7 * |
| Forearm blood flow (ml/min · 100ml^{-1}) | 7.65 ± 1.42 | 5.37 ± 0.76 | 7.65 ± 1.42 | 5.88 ± 0.89 * |
| Forearm vascular resistance (units) | 13.5 ± 2.1 | 17.8 ± 2.6 | 13.5 ± 2.1 | 16.9 ± 2.3 * |
| Burst rate (bursts/min) | 20 ± 2 | 29 ± 3 ** | 19 ± 2 | 28 ± 4 * |
| Burst incidence (bursts/100 beats) | 33 ± 3 | 47 ± 5 ** | 32 ± 3 | 53 ± 7 ** |

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$.

Statistical difference between control and drugs.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

LBNPにより 33 ± 3 から 42 ± 3 , 47 ± 3 バースト/100心拍 (安静時 vs LBNP5mmHg, $p < 0.01$; 安静時 vs LBNP10mmHg, $p < 0.01$; LBNP5 vs 10mmHg, $p < 0.01$) へ, ピモベンダン投与後でそれぞれ 47 ± 5 から 56 ± 5 , 61 ± 4 バースト/100心拍 (安静時 vs LBNP5

mmHg, $p < 0.01$; 安静時 vs LBNP10mmHg, $p < 0.01$; LBNP5 vs 10mmHg, $p < 0.01$) へ有意に増加した (表2).

プロプラノロール投与群では, 安静時から LBNP5, 10mmHgの負荷により, 中心静脈圧はプロプラノロール投与前

Table 2. Effects of pimobendan on hemodynamic and MSNA responses to LBNP

| Measurements | Control | | | Pimobendan | | |
|--|-------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | Baseline | LBNP-5 mmHg | LBNP-10 mmHg | Baseline | LBNP-5 mmHg | LBNP-10 mmHg |
| Heart rate (beats/min) | 59 ± 2 | 59 ± 2 | 60 ± 2 | 62 ± 2 | 63 ± 2 | 64 ± 2 |
| Systolic arterial pressure (mmHg) | 120 ± 6 | 120 ± 6 | 119 ± 6 | 123 ± 6 | 124 ± 7 | 124 ± 7 |
| Diastolic arterial pressure (mmHg) | 65 ± 2 | 68 ± 2 | 67 ± 2 | 64 ± 2 | 69 ± 3 | 70 ± 3 |
| Mean arterial pressure (mmHg) | 83 ± 3 | 84 ± 2 | 84 ± 3 | 84 ± 3 | 84 ± 5 | 83 ± 6 |
| Central venous pressure (mmHg) | 5.6 ± 0.4 | 3.8 ± 0.4 †† | 3 ± 0.4 ††,## | 4.1 ± 0.3 ** | 2.8 ± 0.3 †† | 2.4 ± 0.4 †† |
| Forearm blood flow (ml/min · 100 ml ⁻¹) | 5.46 ± 1.24 | 4.20 ± 0.76 † | 4.25 ± 0.85 | 5.37 ± 0.76 | 4.81 ± 0.93 | 3.97 ± 0.59 |
| Forearm vascular resistance (units) | 20.2 ± 3.2 | 24.3 ± 3.5 | 25.5 ± 4.4 | 17.8 ± 2.6 | 23.6 ± 4.4 | 27.2 ± 4.0 † |
| Burst rate (bursts/min) | 20 ± 2 | 24 ± 2 †† | 28 ± 2 ††,## | 29 ± 3 ** | 35 ± 2 †† | 39 ± 2 ††,## |
| Burst incidence (bursts/100 beats) | 33 ± 3 | 42 ± 3 †† | 47 ± 3 ††,## | 47 ± 5 ** | 56 ± 5 †† | 61 ± 4 ††,## |

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. MSNA, muscle sympathetic nerve activity; LBNP, lower body negative pressure; Statistical difference between control and pimobendan at baseline; ** $p < 0.01$. Statistical difference between baseline and LBNP; † $p < 0.05$; †† $p < 0.01$. Statistical difference between LBNP-5 and -10 mmHg; # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$.

Table 3. Effects of propranolol on hemodynamic and MSNA responses to LBNP

| Measurements | Control | | | Propranolol | | |
|--|-------------|--------------|-----------------|----------------|--------------|-----------------|
| | Baseline | LBNP-5 mmHg | LBNP-10 mmHg | Baseline | LBNP-5 mmHg | LBNP-10 mmHg |
| Heart rate (beats/min) | 59 ± 3 | 58 ± 3 | 59 ± 3 | 53 ± 2 ** | 53 ± 2 | 53 ± 2 |
| Systolic arterial pressure (mmHg) | 119 ± 2 | 117 ± 3 | 117 ± 4 | 119 ± 2 | 120 ± 2 | 118 ± 2 # |
| Diastolic arterial pressure (mmHg) | 68 ± 2 | 68 ± 2 | 67 ± 2 | 70 ± 2 | 73 ± 2 | 72 ± 2 |
| Mean arterial pressure (mmHg) | 85 ± 1 | 84 ± 2 | 84 ± 2 | 86 ± 2 | 89 ± 1 | 87 ± 2 |
| Central venous pressure (mmHg) | 4.4 ± 0.5 | 2.6 ± 0.7 †† | 1.5 ± 0.8 ††,## | 5.5 ± 0.7 ** | 3.5 ± 0.7 †† | 2.1 ± 0.7 ††,## |
| Forearm blood flow (ml/min · 100 ml ⁻¹) | 7.65 ± 1.43 | 7.59 ± 1.67 | 6.51 ± 1.44 # | 5.88 ± 0.89 ** | 5.8 ± 0.82 | 6.67 ± 0.79 |
| Forearm vascular resistance (units) | 13.5 ± 2.1 | 14.5 ± 2.5 | 17.3 ± 3.1 † | 16.9 ± 2.3 ** | 17.6 ± 2.4 | 14.4 ± 1.9 |
| Burst rate (bursts/min) | 19 ± 2 | 27 ± 3 †† | 31 ± 3 ††,## | 28 ± 4 ** | 33 ± 4 †† | 36 ± 3 ††,## |
| Burst incidence (bursts/100 beats) | 32 ± 3 | 45 ± 4 †† | 53 ± 5 ††,## | 53 ± 7 ** | 62 ± 6 †† | 68 ± 6 ††,## |

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. MSNA, muscle sympathetic nerve activity; LBNP, lower body negative pressure; Statistical difference between control and propranolol at baseline; ** $p < 0.01$. Statistical difference between baseline and LBNP; † $p < 0.05$; †† $p < 0.01$. Statistical difference between LBNP-5 and -10 mmHg; # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$.

で 4.4 ± 0.5 から 2.6 ± 0.7 , 1.5 ± 0.8 mmHg (安静時 vs LBNP 5mmHg, $p < 0.01$; 安静時 vs LBNP 10mmHg, $p < 0.01$; LBNP 5vs 10 mmHg, $p < 0.01$) へ, プロプラノロール投与後で 5.5 ± 0.7 から 3.5 ± 0.7 , 2.1 ± 0.7 mmHg (安静時 vs LBNP 5mmHg, $p < 0.01$; 安静時 vs LBNP 10mmHg, $p < 0.01$; LBNP 5vs 10mmHg, $p < 0.01$) へと有意に低下した (表3). BRは投与前には安静時で 19 ± 2 から LBNP 5, 10mmHgにより 27 ± 3 , 31 ± 3 パースト/分 (安静時 vs LBNP 5mmHg, $p < 0.01$; 安静時 vs LBNP 10mmHg, $p < 0.01$; LBNP 5vs 10mmHg, $p < 0.01$), プロプラノロール投与後でそれぞれ 28 ± 4 から 33 ± 4 , 36 ± 3 パースト/分 (安静時 vs LBNP 5mmHg, $p < 0.01$; 安静時 vs LBNP 10mmHg, $p < 0.01$; LBNP 5vs 10mmHg, $p < 0.01$) と有意に増加した. BIも投与前で LBNPにより 32 ± 3 から 45 ± 4 , 53 ± 5 パースト/100心拍 (安静時 vs LBNP 5mmHg, $p < 0.01$; 安静時 vs LBNP 10mmHg, $p < 0.01$; LBNP 5vs 10mmHg, $p < 0.01$), プロプラノロール投与後でそれぞれ 53 ± 7 から 62 ± 6 , 68 ± 6 パースト/100心拍 (安静時 vs LBNP 5mmHg, $p < 0.01$; 安静時 vs LBNP 10mmHg, $p < 0.01$; LBNP 5vs 10mmHg, $p < 0.01$) と有意に増加した (表3).

各 LBNP 負荷時の BI の変化を中心静脈圧の変化で除した値より評価した CPBS は, ピモベンダン投与により LBNP 5mmHg で 5.77 ± 1.19 から 7.78 ± 1.02 パースト/100心拍 \cdot mmHg⁻¹, LBNP 10 mmHg で 5.53 ± 0.75 から 8.59 ± 0.78 パースト/100心拍 \cdot mmHg⁻¹ へ有意に亢進した (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$). しかし, プロプラノロール投与では, LBNP 5mmHg で 8.95 ± 1.92 から 4.18 ± 0.52 パースト/100心拍 \cdot mmHg⁻¹, LBNP 10mmHg で 8.12 ± 1.42 から 4.42 ± 0.62 パースト/100心拍 \cdot mmHg⁻¹ へ有意に抑制された (それぞれ $p < 0.05$). 一方, 各 LBNP 負荷時の前腕血管抵抗の変化を中心静脈圧の変化で除した値は, ピモベンダン投与により LBNP 5mmHg で 3.41 ± 1.31 から 4.49 ± 1.72 ユニット/mmHg, LBNP 10mmHg で 2.01 ± 1.54 から 7.74 ± 3.29

ユニット/mmHg へ, プロプラノロール投与により LBNP 5mmHg で 0.66 ± 0.72 から 0.61 ± 1.23 ユニット/mmHg, LBNP 10mmHg で 1.52 ± 0.57 から -0.33 ± 0.55 ユニット/mmHg へ, いずれも投与前と比較して有意な変化はなかった.

IV. 等尺性運動負荷に及ぼすピモベンダン, プロプラノロールの影響

ピモベンダン投与前後のハンドグリップ負荷時の各血行動態, MSNA の変化を表4に示す. 心拍数はハンドグリップ負荷により投与前後とも有意に増加した. 収縮期動脈圧は投与前にのみ有意に増加し, 拡張期動脈圧, 平均動脈圧は投与前後ともハンドグリップ負荷により有意に増加したが, いずれもピモベンダン投与前後で増加率に差はなかった. 中心静脈圧, 前腕血流量, 前腕血管抵抗は, ピモベンダン投与前後ともハンドグリップ負荷により有意な変化はなかった. BRは投与前でハンドグリップ負荷により 20 ± 2 から 27 ± 3 パースト/分, ピモベンダン投与後で 29 ± 3 から 42 ± 4 パースト/分へ有意に増加した (それぞれ $P < 0.01$). BIも, 投与前で 33 ± 3 から 39 ± 4 パースト/100心拍, ピモベンダン投与後で 47 ± 5 から 56 ± 5 パースト/100心拍へ有意に増加した (それぞれ $P < 0.01$) が, ハンドグリップ負荷による BI の増加率は投与前で $17.8 \pm 4.8\%$, ピモベンダン投与後で $17.1 \pm 3.7\%$ と差はみられなかった.

プロプラノロール投与前後でのハンドグリップ負荷時の各血行動態, MSNA の変化を表5に示す. 心拍数はハンドグリップ負荷により投与前後とも有意に増加した. 収縮期動脈圧, 拡張期動脈圧, 平均動脈圧はいずれもプロプラノロール投与前後ともハンドグリップ負荷により有意に増加したが, 増加率は投与前後でいずれも同程度であった. 中心静脈圧は投与前では差はみられなかったが, プロプラノロール投与後, ハンドグリップ負荷により 5.5 ± 0.7 から 6.4 ± 0.6 mmHg へ有意に増加した ($P < 0.01$). 前腕血流量, 前腕血管抵抗はプロプラノロール投与

Table 4. Effects of pimobendan on hemodynamic and MSNA responses to handgrip exercise

| Measurements | Control | | Pimobendan | |
|--|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | Baseline | Handgrip exercise | Baseline | Handgrip exercise |
| Heart rate (beats/min) | 59 ± 2 | $70 \pm 2^{**}$ | 62 ± 2 | $76 \pm 4^*$ |
| Systolic arterial pressure (mmHg) | 120 ± 6 | $130 \pm 5^{**}$ | 123 ± 6 | 130 ± 8 |
| Diastolic arterial pressure (mmHg) | 65 ± 2 | $84 \pm 3^{**}$ | 64 ± 2 | $81 \pm 6^*$ |
| Mean arterial pressure (mmHg) | 83 ± 3 | $99 \pm 4^{**}$ | 84 ± 3 | $97 \pm 6^*$ |
| Central venous pressure (mmHg) | 5.6 ± 0.4 | 6.4 ± 1 | 4.1 ± 0.3 | 4.3 ± 0.7 |
| Forearm blood flow (ml/min \cdot 100 ml ⁻¹) | 5.46 ± 1.24 | 4.05 ± 0.40 | 5.37 ± 0.76 | 4.41 ± 0.47 |
| Forearm vascular resistance (units) | 20.2 ± 3.2 | 26.2 ± 2.4 | 17.8 ± 2.6 | 23.4 ± 2.6 |
| Burst rate (bursts/min) | 20 ± 2 | $27 \pm 3^{**}$ | 29 ± 3 | $42 \pm 4^{**}$ |
| Burst incidence (bursts/100 beats) | 33 ± 3 | $39 \pm 4^{**}$ | 47 ± 5 | $56 \pm 5^{**}$ |

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$.

Statistical difference between baseline and handgrip exercise. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Table 5. Effects of propranolol on hemodynamic and MSNA responses to handgrip exercise

| Measurements | Control | | Propranolol | |
|--|-----------|-------------------|-------------|-------------------|
| | Baseline | Handgrip exercise | Baseline | Handgrip exercise |
| Heart rate (beats/min) | 59±3 | 70±2 ** | 53±2 | 60±2 ** |
| Systolic arterial pressure (mmHg) | 119±2 | 135±5 ** | 119±6 | 140±6 ** |
| Diastolic arterial pressure (mmHg) | 68±2 | 89±3 ** | 70±2 | 90±6 * |
| Mean arterial pressure (mmHg) | 85±1 | 104±3 ** | 86±3 | 107±5 ** |
| Central venous pressure (mmHg) | 4.4±0.5 | 4.9±0.5 | 5.5±0.7 | 6.4±0.6 ** |
| Forearm blood flow (ml/min · 100 ml ⁻¹) | 7.65±1.42 | 8.12±1.21 | 5.88±0.76 | 6.43±0.78 |
| Forearm vascular resistance (units) | 13.5±2.1 | 15.6±3.7 | 16.9±2.6 | 18.2±2.5 |
| Burst rate (bursts/min) | 19±2 | 30±2 ** | 28±3 | 38±4 ** |
| Burst incidence (bursts/100 beats) | 32±3 | 43±3 ** | 53±7 | 61±8 * |

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$.

Statistical difference between baseline and handgrip exercise. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

前後ともハンドグリップ負荷により有意な変化はみられなかった。BRは投与前でハンドグリップ負荷により19±2から30±2バースト/分、プロプラノロール投与後で28±4から38±4バースト/分へ有意に増加した(それぞれ $P < 0.01$)。BIも投与前でハンドグリップ負荷により32±3から43±3バースト/100心拍、プロプラノロール投与後で53±7から61±8バースト/100心拍へ有意に増加した(それぞれ $P < 0.01$, $P < 0.05$)⁸⁾が、ハンドグリップ負荷によるBIの増加率は投与前で37.7±11.2%、プロプラノロール投与で21.8±6.0%と差はみられなかった。

考 察

心不全とは、種々の原因により心ポンプ機能が障害され、心臓が末梢の需要に見合う血液を供給できない状態である。生体は心拍出量や血圧の低下に対し、種々の神経体液性因子を賦活化させることにより代償しようとする。心不全における自律神経活動の変化は、レニン-アンジオテンシン系とともに神経体液性因子の中で最も重要な因子の1つとされている。急性の心筋傷害において自律神経は、心臓への交感神経活動の亢進と迷走神経活動の低下により、心拍数と心収縮力を増加させ低下した心拍出量を正常に回復させようとする。また、末梢血管への交感神経活動の亢進に伴い、末梢血管を収縮させることにより臓器への血流を再分布し、これらの作用により生命を維持しようとする。しかし、Cohnら³⁰⁾は、心不全患者では血漿ノルエピネフリン濃度の上昇に伴い、予後が悪化することを報告した。この成績は、心不全急性期には生命維持に極めて重要な働きをする交感神経活動の亢進が、心不全慢性期には逆に心筋傷害を進展させ、心不全患者の予後を悪化させることを示したもので注目された。持続した交感神経活動亢進による心筋傷害の進展には、心拍数や心収縮力の増加と血管収縮による過度の後負荷に伴った心仕事量の増大、心拍数の増加による心筋細胞のカルシウム過負荷、ノルエピネフリンによる心筋細胞の肥大や直接

の心筋傷害の関与が想定されている¹⁾。さらに、交感神経活動亢進による重症不整脈や血栓・塞栓症の発症が予後の悪化に関与している。

近年、このような観点から慢性心不全に対する β 遮断薬の長期治療効果をみた大規模臨床試験^{8)~12)}が、欧米を中心に多く施行されている。これらの大規模臨床試験では治療目標を、単なる症状の改善効果ではなく、第一に生命予後に対する影響に、第二に心不全の悪化による入院に対する効果に設定したものである。その結果、 β 遮断薬は心不全患者の心機能を改善する^{8)~12)}のみならず、生命予後の改善^{8)10)~12)}や心不全の悪化による入院を減少させる⁹⁾¹⁰⁾ことが明らかとなった。大規模臨床試験の結果は、心不全における交感神経活動の亢進が、心不全の悪循環の形成に重要な役割をはたしていることを臨床例でもって実証したものであり、臨床的には極めて意義のある成績と思われる。

心不全における交感神経活動亢進が、その病態に密接に関与することが明らかとなったが、交感神経活動亢進の機序については一定の見解は得られていない。心不全患者では、動脈圧受容体を介する心拍反応¹⁾³⁾や心肺圧受容体を介する末梢血管抵抗¹⁾⁶⁾の調節に障害がみられることが報告されている。圧受容体は、動脈圧や心室充満圧の急性の変化に対し負のフィードバック機序として働き、姿勢の変換や運動に伴う循環動態の変化を瞬時的に是正する重要な反射性神経性循環調節系である。一方、圧受容体は延髄の血管運動中枢に対し持続的に抑制性のインパルスを送り、中枢からの交感神経流出を持続的に抑制している。したがって、圧受容体の障害は、反射性の交感神経調節の障害のみならず、安静時の交感神経活動の亢進をもたらす。心不全においても、圧受容体機能の異常がみられることから、圧受容体特に心肺圧受容体の障害が持続性の交感神経活動亢進に関与しているとされている¹⁾⁴⁾⁹⁾。しかし、心不全における心肺圧受容体機能の障害がどのような機序によりもたらされるか

は明らかではない。

そこで今回、著者は心不全における心肺圧受容体機能の障害が、心不全でみられる心収縮力の低下によりもたらされるとの仮説をたて、この仮説を実証するため健康者を対象に心肺圧受容体機能に及ぼす心収縮力の変化の影響を検討した。その結果、ピモベンダンによる心収縮力の増加により心肺圧受容体反射は亢進し、逆にプロプラノロールによる心収縮力の低下により心肺圧受容体反射は抑制された。一方、等尺性運動負荷に対する交感神経反応は、ピモベンダンとプロプラノロールにより影響を受けなかった。これらの成績は、両薬剤による心肺圧受容体反射の変化は薬剤の循環調節中枢系への作用ではなく、心肺圧受容体機能自体に影響したもので、心収縮力の変化が心肺圧受容体機能の重要な規定因子であることを示している。また、心不全での心機能の障害が心肺圧受容体機能低下の一因となる可能性を示唆している。

心肺圧受容体は、大静脈-右房接合部、肺静脈、心房、心室に存在し、有髄性または無髄性の求心性迷走神経を介して延髄孤束核にある血管運動中枢に持続的に抑制性インパルスを入力している。この求心性抑制性インパルスは、末梢血管、特に腎動脈への交感神経活動の流出を調節している。心肺圧受容体の入力情報については、Öbergら¹⁹⁾は、麻酔ネコを用いた実験において、心肺圧受容体からの無髄性求心性迷走神経線維の活動は、上行大動脈の閉塞や生理食塩水の急速静注による左室拡張末期容量や左室拡張末期圧の上昇により増加し、アドレナリン投与による心収縮力の上昇に伴い増加することを報告した。また、ネコの無髄性迷走神経線維の活動が、フェニレフリンによる昇圧に伴う左室拡張末期圧の上昇により増加すること²⁰⁾、プロプラノロール投与による心収縮力の抑制により減少すること¹⁸⁾が示されている。このように、心肺圧受容体からの無髄性求心性迷走神経活動は、主に左室拡張末期圧と心収縮力により規定されていることが動物実験において明らかにされているが^{14)15)18)~21)}、ヒトにおける心肺圧受容体機能の規定因子については十分な検討は行われていない。しかし、今回の成績でピモベンダンによる心収縮力の上昇により心肺圧受容体反射は亢進し、逆にプロプラノロールによる心収縮力の低下により心肺圧受容体反射は抑制され、ヒトにおいても心収縮力が心肺圧受容体機能の重要な規定因子であることが示された。

今回の検討では、ヒトにおける心肺圧受容体機能の評価法としてLBNP負荷に対するMSNA反応を用いた。LBNP法は、下半身を密閉した箱に入れ、箱内を陰圧にすることで下半身に血液が貯留され、仰臥位のままで起立負荷を施行できる方法である²¹⁾²³⁾²⁷⁾²⁸⁾。傾斜試験と異なり、体位変換に伴う頸動脈洞や大動脈弓の動脈圧受容体の刺激がないため、心肺圧受容体の反応を動脈圧受容体の反応から分離して評価することが可能となる。すなわち、 -20mmHg までの陰圧では中心静脈圧は減少するが、心拍数、動脈圧には変化はなく血管抵抗の上昇のみがみられ心肺圧受容体反射のみが作動し、 -20mmHg 以上では心拍数の増加と動脈圧の低下がみられ動脈圧受容体反射の作動が加わるとされている。そこで、今回の検討では -5 、 -10mmHg の陰圧でLBNPを施行したが、いずれの薬剤投与前後も中心静脈圧の有意な低下はみられたが、心拍数、動脈圧に変化はなく、心肺圧受容体へのみの刺激であった。

これまでの心肺圧受容体機能の評価はLBNP法に対する血管収縮反応により行われてきた^{21)31)~34)}が、今回の検討では

MSNAの反応を用いた。MSNAは骨格筋への遠心性交感神経節後線維の活動を記録するもので、血圧などの循環調節と密接に関係し、瞬時的血行動態の変化に対する反射性交感神経反応を評価できる特徴がある。また、交感神経活動は臓器特異性を持つことが知られているが、安静時MSNAは心臓ノルエピネフリン濾出率や冠静脈内血漿ノルエピネフリン濃度と相関することが示されており³⁵⁾³⁶⁾、少なくとも安静時には骨格筋と心臓への交感神経活動は共通の機序により制御されていると考えられる。このため、交感神経活動の指標としてMSNAを用い、LBNPによる中心静脈圧の変化に対するMSNAの変化の程度を求め心肺圧受容体機能の指標とした。従来、心肺圧受容体機能の評価は、LBNP法に対する血管反応により行われてきたが、この方法では交感神経活動に対する血管反応性が問題となる。特に、血管収縮性を変化させる薬剤の心肺圧受容体機能への影響を評価する場合には、薬剤により交感神経活動に対する血管反応性が変化するため、評価が困難になると思われる。今回用いたピモベンダンはホスホジエステラーゼ阻害作用により、またプロプラノロールは血管の β_2 受容体への作用により交感神経活動に対する血管反応性が変化する可能性がある。実際、MSNAを用い評価した心肺圧受容体反射は、ピモベンダンにより亢進しプロプラノロールにより抑制されたが、前腕血管抵抗により評価した心肺圧受容体反射機能は有意な変化はみられなかった。したがって、前腕血管抵抗を用いた心肺圧受容体機能の評価には限界があり、LBNP法に対するMSNA反応の測定を、ヒトにおける心肺圧受容体機能の評価に用いるべきと思われる。

今回測定したCPBSは、入力として中心静脈圧の変化を使用し、出力としてMSNAの変化を用い算出した。この反射系は、心肺圧受容体、迷走神経求心路、血管運動中枢、交感神経遠心路よりなる。したがって、薬物によるCPBSの変化は、心肺圧受容体および血管運動中枢への作用によりもたらされる。そこで、血管運動中枢への薬物の影響を除外する目的で、体性反射に対するMSNAの反応を薬剤投与前後で比較検討した。体性反射として等尺性運動負荷を用いたが、ピモベンダン、プロプラノロールいずれの投与においてもMSNA反応には変化はみられなかった。この成績は、両薬剤によるCPBSの変化は、薬剤の血管運動中枢への作用ではなく心肺圧受容体自体への作用によりもたらされたことを示している。

ピモベンダンは、心筋収縮蛋白のトロポニンCにおけるカルシウム感受性増強作用とホスホジエステラーゼⅢ活性阻害作用を持ち、より少ないサイクリック・アデニン3',5'-リン酸の蓄積で効率よく心収縮力を増強させる^{37)~40)}。また、ホスホジエステラーゼⅢ活性阻害により血管平滑筋を弛緩させ血管拡張作用を示し、冠循環改善作用⁴¹⁾、血小板抑制作用⁴²⁾も報告されている。動物、ヒトでのピモベンダンとその代謝産物の血中濃度のピークは投与後1~3時間であり³⁷⁾³⁹⁾⁴⁰⁾、心不全患者での有効投与量が 2.5mg から $5\text{mg}/\text{日}$ とされている³⁹⁾⁴⁰⁾⁴³⁾。そこで今回、健康者に対してピモベンダン 5mg を単回経口投与し、60分後に血行動態やMSNAを測定した。血行動態については、これまでの報告^{37)~40)}と同様に、心係数の増加とSVRIや中心静脈圧の低下がみられ、末梢血管拡張作用と心収縮力の増加がみられた。ピモベンダンの心肺圧受容体機能やMSNAに及ぼす影響を検討した報告はこれまでになく、今回の検討で心肺圧受容体機能が改善し、MSNAが亢進することが初めて明らかとなった。

なお、ピモベンダンによる心肺圧受容体機能の改善効果からは、むしろMSNAの低下が期待されるが、MSNAはむしろ亢進した。これは本薬剤による血管拡張作用による反射性交感神経活動亢進が加わったためと思われる。心収縮力の抑制に用いたプロプラノロールは、非選択性 β 遮断薬の一つで、 β 1受容体遮断による陰性変時作用、陰性変力作用、レニン-アンジオテンシン系抑制作用と β 2受容体遮断による末梢血管収縮作用、気管支平滑筋収縮作用、グリコゲン合成作用、インスリン分泌抑制作用を示す。ヒトにおいて、プロプラノロール0.2mg/kgの投与によりイソプロテレノールの反応が完全に遮断されることが報告⁴⁴⁾されており、今回、健常者に対してプロプラノロール0.2mg/kgを静注投与し20分後に血行動態やMSNAを測定した。その結果、血行動態では、心拍数、左室駆出分画の低下とSVRIの増加がみられ、同時にMSNAの増加とCPBSの低下がみられた。安静時MSNAに及ぼすプロプラノロールの影響についてはこれまでいくつかの報告がみられる。Sundlöfら⁴⁶⁾は、本態性高血圧患者を対象にメトプロロール0.15mg/kg静注投与したところ、動脈圧の低下はなかったが、心拍数は低下し中心静脈圧、MSNAは増加したことを報告した。また、Wallinら⁴⁷⁾も、本態性高血圧患者を対象にメトプロロールを0.15mg/kgの急性と経口で100mg/日の慢性投与を行ったところ、急性投与では動脈圧は不変でMSNAは亢進したが、慢性投与では動脈圧は低下し、MSNAは投与前値に復することを示した。このように、プロプラノロールの急性投与では、Jacobsenら⁴⁸⁾の報告以外はいずれもMSNAが亢進する⁴⁶⁾⁴⁷⁾ことが示されている。しかし、プロプラノロール投与における交感神経活動亢進の機序は、動脈圧が不変であり、中心静脈圧もむしろ増加することから不明とされている。今回の検討では、プロプラノロールの投与による心収縮力の低下に伴い心肺圧受容体機能が低下しており、MSNA亢進の一因として心肺圧受容体機能の低下が関与しているものと思われる。また、健常者においては圧受容体は短期間にリセットされることが報告⁴⁵⁾されており、この圧受容体のリセットにより慢性投与では亢進したMSNAが正常に復したと考えられる。ヒトの心肺圧受容体機能に及ぼすプロプラノロールの影響についてもいくつかの報告がみられるが一定の見解は得られていない。すなわち、心肺圧受容体機能は亢進するとの報告¹⁹⁾²¹⁾⁴⁵⁾⁴⁸⁾と、変化しないとの報告⁴⁴⁾⁴⁸⁾がみられる。これらの報告では、今回の検討と異なり、心肺圧受容体機能を前腕血管抵抗で評価したもの²¹⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾や、プロプラノロールの投与量がいずれも少量⁴⁸⁾であり、比較的高齢者⁴⁸⁾や高血圧患者⁴⁴⁾を対象としており、その差が成績の違いとなったものと考えられる。

今回の検討では、心収縮力が心肺圧受容体の重要な規定因子であることが示された。この調節系の生理学的意義は明らかではないが、運動などにより心収縮力や静脈還流量が過度に増加したとき、負のフィードバックとして働き心保護的に作用しているものと考えられる。また、この成績は、心不全患者でみられる心肺圧受容体機能の低下の一因として心収縮力の低下が関与している可能性を示唆している。しかし、ジギタリスが健常者⁵⁰⁾や心不全患者⁵¹⁾⁵²⁾の交感神経活動を低下させ、心肺圧受容体機能を改善することが報告されている。その機序として、心不全では心肺圧受容体の細胞膜のナトリウム・カリウム・アデノシントリフォスファターゼが過度に亢進しており、ジギタリスはナトリウム・カリウム・アデノシントリフォスファターゼ

を抑制することにより心肺圧受容体機能が改善するとされている^{50)~52)}。また、心筋梗塞による心不全ラットモデルにおいて、ウアバインに対する中和抗体を脳内に注入することにより心肺圧受容体や動脈圧受容体を介する腎交感神経活動の調節が改善することから、心不全の圧受容体反射機能障害に脳内ウアバインの増加が関与することが示されている⁵³⁾。さらに、アンジオテンシン変換酵素阻害薬により、交感神経活動の低下と動脈および心肺圧受容体機能が改善することが報告され⁵⁴⁾⁵⁵⁾、アンジオテンシンIIが圧受容体機能を低下させる可能性も示されている。このように、心不全における心肺圧受容体機能障害の原因は多くの要因によるものと思われる。今回、健常者において示した心収縮力の心肺圧受容体機能への関与が、ヒトの心不全の心肺圧受容体機能の障害にどの程度関与しているかは、今後心不全患者を対象とした検討において明らかにする必要があると思われる。

結 論

心収縮力が心肺圧受容体機能に影響するか否かを明らかにするため、若年健常者を対象にピモベンダンによる心収縮力の増加とプロプラノロールによる心収縮力の低下の心肺圧受容体反射感受性に及ぼす影響を検討し、以下の結論を得た。

1. ピモベンダン投与後、中心静脈圧、全身血管抵抗は有意に低下し、心係数は有意に増加した。
 2. プロプラノロール投与後、心拍数、前腕血流量、左室駆出分画は有意に低下し、中心静脈圧、前腕血管抵抗は有意に上昇した。
 3. 安静時筋交感神経活動は、ピモベンダンおよびプロプラノロール投与によりいずれも有意に亢進した。
 4. 下半身陰圧法により評価した心肺圧受容体反射感受性は、ピモベンダン投与後に有意に亢進し、プロプラノロール投与後に有意に抑制された。
 5. ハンドグリップ負荷に対する筋交感神経活動の増加率は、ピモベンダンとプロプラノロールの投与により影響を受けなかった。
- 以上よりヒトにおいて心収縮力の変化は心肺圧受容体反射を介した筋交感神経活動に影響を及ぼし、また心収縮力の増強により心肺圧受容体反射感受性が改善する可能性が示唆される。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導と御検閲を賜りました恩師小林健一教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行に際し終始、御指導、御助言をいただきました金沢大学医学部保健学科高田重男教授、金沢大学医学部第一内科学講座島倉淳泰博士、湯浅豊司先生および金沢大学医学部第一内科学講座循環器班の諸先生方に深謝いたします。

なお、本論文の一部は、第45回心臓病学会(平成9年9月、札幌)、第1回心不全学会(平成9年10月、京都)において発表した。

文 献

- 1) Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 22 (Suppl A): 72A-84A, 1993
- 2) van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 95: 1449-1454, 1997
- 3) Goldstein RE, Beiser GD, Stampfer M, Epstein SE. Impairment of autonomically mediated heart rate control in

patients with cardiac dysfunction. *Circ Res* 36 : 571-578, 1975

- 4) Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL, Kempf JS. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol* 69 : 523-531, 1992
- 5) Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Del Bo A, Sala C, Bolla GB, Pozzi M, Mancia G. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 92 : 3206-3211, 1995
- 6) Mohanty PK, Arrowood JA, Ellenbogen KA, Thames MD. Neurohumoral and hemodynamic effects of lower body negative pressure in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 118: 78-85, 1989
- 7) Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM, Kopin IJ, Goldstein DS, Esler MD. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 93 : 1667-1676, 1996
- 8) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. , for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342 : 1441-1446, 1993
- 9) CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 90 : 1765-1773, 1994
- 10) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334: 1349-1355, 1996
- 11) Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang C-S, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH, for the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 94 : 2793-2799, 1996
- 12) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N, for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 94 : 2807-2816, 1996
- 13) Shepherd RFJ, Shepherd JT. Control of blood pressure and the circulation in man. In SR Bannister, CJ Mathias (eds), *Autonomic Failure*, 3rd ed, p78-91, Oxford University Press, New York, 1992
- 14) Donald DE, Shepherd JT. Reflexes from the heart and lungs: Physiological curiosities or important regulatory mechanisms. *Cardiovasc Res* 12 : 449-469, 1978
- 15) Öberg B, Thorén P. Studies on left ventricular receptors, signalling in non-medullated vagal afferents. *Acta Physiol Scand* 85 : 145-163, 1972
- 16) Bishop VS, Malliani A, Thorén P. Cardiac mechanoreceptors. In JT Shepherd, FM Abboud (eds),

Handbook of Physiology, Section 2 The Cardiovascular System, Volume III Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, 1st ed, p497-555, American Physiological Society, Bethesda, 1983

- 17) Mark AL, Mancia G. Cardiopulmonary baroreflexes in humans. In JT Shepherd, FM Abboud (eds), *Handbook of Physiology, Section 2 The Cardiovascular System, Vol III Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*, 1st ed, p795-813, American Physiological Society, Bethesda, 1983
- 18) Thorén PN. Characteristics of left ventricular receptors with nonmedullated vagal afferents in cats. *Circ Res* 40 : 415-421, 1977
- 19) Thames MD. Effect of d- and l-propranolol on the discharge of cardiac vagal C fibers. *Am J Physiol* 238 : H465-H470, 1980
- 20) Thames MD, Donald DE, Shepherd JT. Behavior of cardiac receptors with nonmyelinated vagal afferents during spontaneous respiration in cats. *Circ Res* 41 : 694-701, 1977
- 21) Ferguson DW, Thames MD, Mark AL. Effects of propranolol on reflex vascular responses to orthostatic stress in humans. *Circulation* 67 : 802-807, 1983
- 22) Delius W, Hagbarth K-E, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84 : 65-81, 1972
- 23) Vallbo AB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 59 : 919-957, 1979
- 24) 間野忠明, 岩瀬敏. 筋交感神経活動. *神経進歩* 33 : 346 - 356, 1989
- 25) Mason DT, Braunwald E. A simplified plethysmographic system for the measurement of systemic arterial pressure and peripheral blood flow. *Am Heart J* 64 : 796-804, 1962
- 26) Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Indicator-dilution methods for determining cardiac output. In AC Guyton, CE Jones, TG Coleman. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*, 2nd ed, p40-80, WB Saunders Company, Philadelphia, 1973
- 27) Pombo JF, Russell RO Jr, Rackley CE, Foster GL. Comparison of stroke volume and cardiac output determination by ultrasound and dye dilution in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 27 : 630-635, 1971
- 28) Scherrer U, Vissing SF, Victor RG. Effects of lower-body negative pressure on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. Microneurographic evidence against cardiac baroreflex modulation of the exercise pressor reflex. *Circulation* 78 : 49-59, 1988
- 29) Sundlöf G, Wallin BG. Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. *J Physiol* 278 : 525-532, 1978
- 30) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311 : 819-823, 1984
- 31) Thomson HL, Wright K, Frenneaux M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 95 : 395-400, 1997

- 32) Giannattasio C, Seravalle G, Bolla GB, Cattaneo BM, Cléroux J, Cuspidi C, Sampieri L, Grassi G, Mancia G. Cardiopulmonary receptor reflexes in normotensive athletes with cardiac hypertrophy. *Circulation* 82 : 1222-1229, 1990
- 33) Mohanty PK, Thames MD, Arrowood JA, Sowers JR, McNamara C, Szentpetery S. Impairment of cardiopulmonary baroreflex after cardiac transplantation in humans. *Circulation* 75 : 914-921, 1987
- 34) Victor R, Scherrer U, Vissing S, Morgan B, Urias L, Hansen P. Orthostatic stress activates sympathetic outflow in patients with heart transplants. *Circulation* 78 (Suppl II) : 365, 1988
- 35) Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, Jennings G. Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol* 453 : 45-58, 1992
- 36) Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 90 : 234-240, 1994
- 37) van Meel JCA, Diederer W. Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 (Suppl 2) : S1-S6, 1989
- 38) Sundberg S, Lilleberg J, Nieminen MS, Lehtonen L. Hemodynamic and neurohumoral effects of levosimendan, a new calcium sensitizer, at rest and during exercise in healthy men. *Am J Cardiol* 75 : 1061-1066, 1995
- 39) 山下尋史, 百村伸一, 松本晃裕, 横山郁夫, 松井浩, 河本修身, 杉浦清了, 大谷余志, 芹澤剛, 杉本恒明. 心不全患者の血行動態に及ぼす Pimobendan (UD-CG115BS) 単回投与の効果. *薬理と治療* 19 : 373-379, 1991
- 40) 谷口興一, 廣江道昭, 丹羽明博, 梅澤滋男, 飯泉智弘, 宮原康弘, 中村滋, 伊藤春樹, 中村真人, 辻林隆. 急性心不全に対する Pimobendan (UD-CG115BS) カプセル単回投与による血行動態および臨床効果. *薬理と治療* 20 : 333-347, 1992
- 41) Verdouw PD, Hartog JM, Duncker DJ, Roth W, Saxena PR. Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties. *Eur J Pharmacol* 126 : 21-30, 1986
- 42) Arnout J, Deckmyn H, Huybrechts E, Verstraete M. UD-CG 115 and 212, two benzimidazole-pyridazinones with broad spectrum antiplatelet activity. *Thromb Haemost* 54 : 134, 1986
- 43) Ferguson JJ. Pimobendan use in congestive heart failure. *Circulation* 92 : 2359-2363, 1995
- 44) Takata S, Ogawa J, Okuwa H, Yagi S, Iwase N, Ikeda T, Hattori N. Effect of propranolol on baroreflex control of heart rate in young patients with essential hypertension. *Angiology* 37 : 106-111, 1986
- 45) Ogawa J, Takata S, Aoki K, Okuwa H, Iwase N, Ikeda T, Hattori N. Acute changes in the properties of baroreflexes in man after β -blockade. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 15 : 125-128, 1989
- 46) Sundlöf G, Wallin BG, Strömberg E, Nerhed C. Acute effects of metoprolol on muscle sympathetic activity in hypertensive humans. *Hypertension* 5 : 749-756, 1983
- 47) Wallin BG, Sundlöf G, Strömberg E, Åberg H. Sympathetic outflow to muscles during treatment of hypertension with metoprolol. *Hypertension* 6 : 557-562, 1984
- 48) Jacobsen TN, Converse RL Jr, Victor RG. Contrasting effects of propranolol on sympathetic nerve activity and vascular resistance during orthostatic stress. *Circulation* 85 : 1072-1076, 1992
- 49) de Vecchis R, Pucciarelli G, Zarrelli V, Setaro A, Graziano T, Rizzo S. Abnorme risposta vasomotoria dell'avambraccio da perdita della sensibilità baroriflessa cardiopolmonare correlata a trattamento con propranololo: esperienza su sette casi di infarto miocardico recente. *Cardiologia* 41 : 759-765, 1996
- 50) Schobel HP, Oren RM, Roach PJ, Mark AL, Ferguson DW. Contrasting effects of digitalis and dobutamine on baroreflex sympathetic control in normal humans. *Circulation* 84 : 1118-1129, 1991
- 51) Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 80 : 65-77, 1989
- 52) 湯浅豊司, 高田重男, 島倉淳泰, 中村由紀夫, 白田和生, 山田素宏, 紺谷真, 小林健一. 心不全患者の心肺圧受容体を介する交感神経活動調節に及ぼすジギタリスの影響. *心臓* 27 : 1050-1056, 1995
- 53) Huang BS, Yuan B, Leenen FHH. Blockade of brain 'ouabain' prevents the impairment of baroreflexes in rats after myocardial infarction. *Circulation* 96 : 1654-1659, 1997
- 54) Dibner-Dunlap ME, Smith ML, Kinugawa T, Thames MD. Enalaprilat augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27 : 358-364, 1996
- 55) Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Pozzi M, Morganti A, Carugo S, Mancia G. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation* 96 : 1173-1179, 1997

Effects of Cardiac Contractility on Cardiopulmonary Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity in Humans. Michirou Maruyama, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8641 — J. Juzen Med Soc., **108**, 241 — 251 (1999)

Key words muscle sympathetic nerve activity, cardiopulmonary baro- reflex, cardiac contractility, β -blocker, inotropic agents

Abstract

To clarify whether cardiac contractility modulates the cardiopulmonary baroreflex in humans, we examined the effects of pimobendan and propranolol on sympathetic responses to lower body negative pressure (LBNP) at -5 and -10 mmHg in 16 young healthy subjects. Arterial pressure, central venous pressure (CVP) and electrocardiograms were continuously recorded. Forearm blood flow (FBF) was measured using a strain-gauge plethysmograph and forearm vascular resistance (FVR) was calculated. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was recorded by microneurography of a peroneal nerve and was expressed as bursts per minute (burst rate, BR) and as bursts per 100 heart beats (burst incidence, BI). Cardiopulmonary baroreflex sensitivity was calculated by dividing the changes in CVP into the changes in BI during LBNP. There was no difference in the resting hemodynamics and MSNA before drug administration between the pimobendan (n=8) and propranolol (n=8) treated groups. After oral administration of pimobendan (5mg), the cardiac index was significantly increased ($p<0.01$) and CVP was significantly decreased ($p<0.01$). After intravenous administration of propranolol (0.2mg/kg), HR and left ventricular ejection fraction measured by echocardiogram were significantly decreased ($p<0.01$) and CVP and FVR were significantly increased ($p<0.05$). The resting BIs were significantly increased from 33 ± 3 to 47 ± 5 bursts/100beats by pimobendan and from 32 ± 3 to 53 ± 7 bursts/100beats by propranolol ($p<0.01$, respectively). During LBNP, CVP was significantly decreased and BI was significantly increased before and after drug administration, whereas arterial pressure and HR remained unchanged in the two groups. Cardiopulmonary baroreflex sensitivity, which was evaluated by LBNP at -10mmHg, was significantly augmented from 5.53 ± 0.75 to 8.59 ± 0.78 bursts/100beats/mmHg by pimobendan ($p<0.01$), and was significantly attenuated from 8.12 ± 1.42 to 4.42 ± 0.62 bursts/100beats/mmHg by propranolol ($p<0.05$). There was no significant difference in the percentage increase of BI during handgrip exercise before and after drug administration between the two groups. These results suggest that in young healthy subjects, cardiac contractility modulates the cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity, and that targeted inotropic effects might contribute to the augmentation of the cardiopulmonary baroreflex.