

論文要旨

Different Effects of Propranolol, Phenylephrine, and Saline Volume Loading on Catecholamine-Induced Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Acute Coronary Syndrome

（急性心筋梗塞発症時のカテコラミン投与による左室流出路閉塞の治療：
β遮断薬・α刺激薬・生理食塩水注入による効果の違い）

大場 一郎

【背景】

急性心筋梗塞発症時のカテコラミン投与が左室流出路閉塞を誘発し、重篤な循環動態の悪化を生じる症例が報告されている。閉塞性肥大型心筋症に見られる左室流出路閉塞にはβ遮断薬・α刺激薬の投与や容量負荷が有効であるが、急性心筋梗塞発症時のカテコラミン投与による左室流出路閉塞にはカテコラミン投与の中止・β遮断薬・α刺激薬の投与や容量負荷が期待される効果をもたらさなかったとする報告があり、その治療法には一定の見解が得られていない。本研究の目的は、急性心筋梗塞発症時にドブタミンを投与し左室流出路閉塞を作成した動物モデルにおいてβ遮断薬・α刺激薬投与および生理食塩水負荷による治療を行い、各々の効果を比較検討することである。

【対象および方法】

麻酔開胸犬29頭の冠動脈左前下行枝を結紮し急性心筋梗塞を作成した。梗塞発症30分後よりドブタミン投与(10-40 μg/kg/min)を開始した。心エコードプラ法により左室流出路圧較差を算出し、圧較差30 mmHg以上の有意流出路閉塞が出現した21頭を対象とした。8頭にβ遮断薬投与(プロプラノロール: 0.7-1.5 μg/kg/min)、7頭にα刺激薬投与(フェニレフリン: 18-36 μg/kg/min)および6頭に生理食塩水負荷(生食負荷: 200-400 ml/時間)を施行した。各治療の前後で、心拍数を測定し、心カテーテル法による大動脈圧・肺動脈圧・心拍出量および一回拍出量の測定を行い、断層心エコー法による左室内径および連続波ドプラ法による流出路圧較差の測定を行った。

【結果】

- (1) 左室流出路圧較差は全ての治療により有意かつ同様に軽減した（プロプラノロール：60±16 vs. 15±12 mmHg, P<0.01, フェニレフリン：68±15 vs. 12±10 mmHg, P<0.01, 生食負荷：58±18 vs. 22±10 mmHg, P<0.01）。
- (2) 心拍数は、プロプラノロールで有意に減少し（168±34 vs. 148±27 回/分, P<0.01）、フェニレフリンにより有意ではないが減少傾向がみられ、生食負荷では変化がなかった。収縮期および拡張期左室径は、全ての治療で有意に増加し、フェニレフリン・生食負荷でその増加は顕著であった。収縮期血圧も全ての治療で有意に増加し、フェニレフリンで最も増加した（118±10 vs. 170±38 mmHg, P<0.05）。心拍出量は、プロプラノロールでは変化なかったが、フェニレフリンで有意に増加し（P<0.05）、生食負荷で最も増加した（2.1±0.6 vs. 2.8±1.2 l/分, P<0.05）。一回拍出量は全ての治療で有意に増加し、生食負荷で最も増加した（12±3 vs. 16±6 ml/beat, P<0.05）。収縮期肺動脈圧は、プロプラノロールでは変化なかったが、フェニレフリンおよび生食負荷では有意な増加がみられた（P<0.05）。拡張期肺動脈圧は、プロプラノロールでは有意に減少したが（16±5 vs. 11±3 mmHg, P<0.05）、フェニレフリンおよび生食負荷では変化なかった。

【考察】

急性心筋梗塞発症時にカテコラミン投与で生じる左室流出路閉塞は、これまでに複数の症例報告があり、その重要性が示されている。これまでにカテコラミン投与量の減少や中止では必ずしも流出路閉塞の改善には有効でなかったことや、β遮断薬・α刺激薬・生食負荷の有効性も症例により異なることが報告されている。この研究では左室流出路閉塞の改善に伴う複数の循環動態指標の変化を測定し、各々の治療法にそれぞれ特徴的な効果があることが判明した。β遮断薬は拡張期肺動脈圧を減少させ肺うっ血例に特に有効であることが示唆され、α遮断薬は体血圧を上昇させ低血圧例に勧められ、生理食塩水負荷は心拍出量を増加させ低心拍出状態の症例に有効と予測される。今回の研究で、症例の特徴に応じた治療法の選択が必要であることが示唆された。

【結語】

急性心筋梗塞発症後カテコラミン投与による左室流出路閉塞にβ遮断薬・α刺激薬投与および生理食塩水負荷はそれぞれ同様に有効であった。左室流出路閉塞以外の循環動態への効果はそれぞれの治療法により異なるため、病態に応じた治療法の選択が必要であることが示唆される。

(International Heart Journal. Vol.47, 287-295, 2006年掲載)

論文審査の要旨

報告番号	医研第628号	氏名	大場 一郎
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	上村 裕一	坂田 隆造

Different Effects of Propranolol, Phenylephrine, and Saline Volume Loading on Catecholamine-Induced Left Ventricular Obstruction in Acute Coronary Syndrome

(急性心筋梗塞発症時のカテコラミン投与による左室流出路閉塞の治療)

急性心筋梗塞時のカテコラミン投与が左室流出路閉塞を誘発し、結果として重篤な循環動態の悪化を生じた症例が報告されている。左室流出路閉塞は一般に閉塞性肥大型心筋症にみられるがβ遮断剤、α刺激剤投与や容量負荷により治療される。本研究の目的は急性心筋梗塞発症時にドブタミンを投与し左室流出路閉塞を作成した動物モデルに、β遮断剤、α刺激剤投与および生理食塩水負荷の異なる治療を行い、各々の左室流出路閉塞および循環動態への影響を比較検討することにある。

麻酔下開胸犬29頭の左冠動脈前下行枝を結紮し、その30分後からドブタミン(10-40μg/kg/min)を投与した。心エコードプラ法により左室流出路圧較差 30mmHg以上となった21頭を左室流出路閉塞モデルとした。この中の8頭にβ遮断剤投与(プロプラノロール、0.7-1.5μg/kg/min)、7頭にα刺激剤投与(フェニレフリン、18-36μg/kg/min)、6頭に生理食塩水負荷(生食負荷、200-400ml/hr)を施行した。それぞれの治療前後で、心拍数、カテーテル法による大動脈圧、肺動脈圧、心拍出量および一回拍出量の測定と、ドプラ心エコー法による左室内腔径および流出路圧較差の測定を行い以下の結果を得ている。

左室流出路圧較差はすべての治療で有意に同程度軽減した(プロプラノロール: 60±16 vs. 15±12, P<0.01, フェニレフリン: 68±15 vs. 12±10, P<0.01, 生食負荷: 58±18 vs. 22±10mmHg, P<0.01)。心拍数はプロプラノロールで有意に減少し(168±34 vs. 148±27回/分, P<0.01)、フェニレフリンで有意ではないが減少傾向がみられ、生食負荷では変化なかった。心内腔径は収縮期、拡張期ともに全ての治療で有意に増加した。収縮期大動脈圧は全ての治療で有意に増加し、フェニレフリンで最も増加した(118±10 vs. 170±38mmHg, P<0.05)。心拍出量はフェニレフリン、生食負荷で有意に増加し、生食負荷で最も増加した(2.1±0.6 vs. 2.8±1.2 L/分, P<0.05)。一回拍出量は全ての治療で有意に増加し、生食負荷で最も増加した(12±3 vs. 16±6ml, P<0.05)。肺動脈圧はプロプラノロールで収縮期、拡張期ともに減少したが、(収縮期圧; 28±7 vs. 25±4, 拡張期圧; 16±5 vs. 11±3mmHg, P<0.05)、フェニレフリン、生食負荷では変化なかった。

本研究で、左室流出路閉塞の改善にはβ遮断剤、α刺激剤投与および生食負荷による治療が全て同様に有効であるが、血行動態に及ぼす影響はそれぞれ異なることが判明した。β遮断剤は肺動脈圧を減少させるので肺うっ血症例に、α刺激剤は血圧を上昇させるので低血圧症例に、生理食塩水負荷は心拍出量を増加させるので低拍出症例にそれぞれ有効な治療法であると考えられた。

本研究は、急性心筋梗塞時のカテコラミン投与による左室流出路閉塞に、β遮断剤、α刺激剤投与、生理食塩水負荷が全て有効で、それぞれ異なる循環動態への影響があり病態に応じた治療法選択の必要性を報告するものである。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第628号	氏名	大場 一郎
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	上村 裕一	坂田 隆造

主査および副査の3名は、平成18年7月25日、学位請求者 大場 一郎 に対して論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には以下のような質疑応答がされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

- 【質問 1】 29頭中21頭で流出路閉塞が出現して8頭では流出路閉塞が出現しなかったが、その違いは何ですか？
 【回答】 ドブタミンに対する心筋収縮の増強反応が異なり、左室後壁の心筋収縮の増強が良かった群で僧帽弁輪の前後径が短縮し左室流出路閉塞が出現しました。
- 【質問 2】 生理食塩水負荷はどのくらいの量で左室流出路閉塞を改善しましたか？
 【回答】 生理食塩水の投与量は約100mlで、ほとんどの動物の流出路圧較差は改善しました。
- 【質問 3】 イヌの体重が15から25kg程度なので、ヒトに置き換えると300-400mlの急速静注になりますが、そのくらいの量で反応するのですか？
 【回答】 はい、この投与量で反応しました。
- 【質問 4】 α 刺激剤、 β 遮断剤は投与を開始してからどのくらいの時間で効果が出ましたか？
 【回答】 α 刺激剤は投与を開始してから数十秒で血圧が上昇し始め、流出路圧較差が改善しました。 β 遮断剤は投与を開始してから15から20分で流出路圧較差が改善しました。
- 【質問 5】 最初から α 刺激剤、 β 遮断剤投与量を決めていましたか？
 【回答】 α 刺激剤、 β 遮断剤の投与量は最初で決めずに、流出路圧較差が消失するまで増量することもありました。
- 【質問 6】 生理食塩水負荷の際には、中心静脈圧を測定していませんか？
 【回答】 今回の実験では測定しませんでした。
- 【質問 7】 流出路閉塞を作成する際のドブタミン投与量が最大 $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と臨床症例に用いる量より多いですが、この量が必要なのですか？
 【回答】 今回の実験ではドブタミンの投与量は最大で $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ になりました。流出路圧較差作成に必要なだったドブタミンの投与量は最小で $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、通常は $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ でした。28頭中21頭で左室流出路閉塞を作成するにはこの大量投与が必要でした。
- 【質問 8】 イヌはヒトよりドブタミンへの反応が悪いのでしょうか？
 【回答】 臨床例では 5 から $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の通常量のドブタミン投与で閉塞を生じた症例が報告されていますが、前壁中隔梗塞症例で約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のドブタミン投与により流出路閉塞を生じるわけではありません。イヌがヒトよりドブタミンへの反応が悪いとはっきり比較は出来ないと考えます。
- 【質問 9】 今回の実験は急性心筋梗塞と考えてよいのですか？急性冠症候群なのですか？
 【回答】 左冠動脈前下行枝を結紮して約30分でドブタミン投与を開始して実験を始めたことから、厳密には心筋が壊死を生じる前の段階であります。そこを考えると急性心筋梗塞というより急性冠症候群であると考えます。
- 【質問 10】 3通りの全ての治療法で左室流出路が同様に改善しましたが、流出路閉塞改善の機序は同じですか？
 【回答】 流出路閉塞出現時には全例で収縮期僧帽弁前方運動が関与し、全例で収縮期僧帽弁前方運動の解除により流出路閉塞が解除されていることを心エコーにより確認出来ていることから、流出路閉塞改善の機序は3通りの全ての治療法で収縮期前方運動の解除と考えます。
- 【質問 11】 左室内腔が拡大して収縮期僧帽弁前方運動が消失したわけですが、各治療方法で左室拡大の程度が違いますか？
 【回答】 それぞれの治療法で投与量により効果の差が出てくる可能性がありますので、どの治療法で最も左室拡大が起こりやすいかは不明です。

最終試験の結果の要旨

【質問 11】 イヌの安静時心拍数はどれくらいですか？

[回答] 約 100 拍/分です。

【質問 12】 α 刺激剤投与で大動脈圧が最も上昇していますが投与量の目標値はありましたか？

[回答] 投与量は固定させずに流出路圧較差が消失するまで投与量を増加させました。その結果として収縮期大動脈圧は高くなりました。

【質問 13】 α 刺激剤投与で収縮力が低下するという表現は適当でしょうか？

[回答] 例えば血圧の著しい上昇に伴い左室駆出率が低下する現象のことをこの論文では収縮力の低下と表現しました。収縮力と負荷との反応の関係から厳密にみると収縮力の低下とはいえないと思います。

【質問 14】 α 刺激剤投与で心拍数が減少し生理食塩水負荷で心拍数があまり変化しなかったのは、 α 刺激剤は急激な血圧上昇で反射性に脈拍が減少し生理食塩水負荷では血圧上昇の程度が軽度だったからですか？

[回答] そのように考えました。

【質問 15】 α 刺激剤投与で血圧が上昇し流出路閉塞がなくなり圧較差が消失しましたが、昇圧の程度と圧較差の改善の程度に関連はありましたか？

[回答] α 刺激剤投与量を少量、中等量、多量と変化させ血圧上昇の程度と圧較差減少を比較すると、血圧上昇すればする程圧較差も軽減すると予想されますが、今回はそのような比較は行いませんでした。

【質問 16】 実際の臨床で α 刺激剤投与の目安はありますか？

[回答] 臨床例では α 刺激剤投与の報告は少なく、ほとんどの症例で β 遮断剤と生理食塩水負荷が施行されています。従って明らかな α 刺激剤の投与の目安は確認していません。

【質問 17】 臨床では投与カテコラミンを減量することで左室流出路閉塞が改善することがあるが、今回は減量について検討しませんでしたか？

[回答] 2 頭でドブタミン投与を中断したところ、いずれも急性循環不全を生じました。徐々に投与量を減らすことは検討しませんでした。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士（医学）の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。