日本小児循環器学会雑誌　1巻2号　220～226頁（1986年）

左右短絡量におよぼすDopamineおよびPhentolamineの影響
—心室位短絡作成犬を用いた実験的研究—

（昭和60年8月7日受付）
（昭和60年12月3日受理）

徳島大学小児科
松岡　優　　宮内　吉男　　倉橋　佳英　　富松　宏文
秋田　裕二　　中津　忠則　　湯浅　安人　　宮尾　益英

key words：短絡量，VSD, Dopamine, Phentolamine

要　旨

心外ないし心内心室位左右短絡を有するモデル犬を作成し，Dopamine（5～20μg/kg/min）およびPhentolamine（10～40μg/kg/min）の左右短絡量に与える影響を検討した．

その結果，Dopamineは量依存性に左右短絡量を減少させ，体血流量を増加させた．高濃度のDopamineは大動脈平均圧および体血管抵抗を上昇させたが，肺動脈平均圧および肺血管抵抗には影響がなかった．

一方，Phentolamineは左右短絡量，大動脈平均圧および体血管抵抗を減少させたが，体血流量，肺動脈平均圧および肺血管抵抗には有意な変化を与えなかった．

左右短絡量を減少させた主な機序はPhentolamineにおいては体血管抵抗の減少および肺・体血管抵抗比の上昇によると思われるが，Dopamineはこれらの原因よりもむしろ陽性変力作用が関係したと思われる．

緒　言

心室位短絡を有する患児にカテコールアミンや末梢血管拡張剤を投与する場合，これら薬剤の短絡量に与える影響を知っておくことは重要である．しかし今日でも，臨床での短絡量測定は，Fick法，稀釈法，心エコー図法などから間接的にしか求めることができず，短絡に与える薬物の影響についての報告は少ない[1)~6)]．

一方，Meselら[7)]，Synhorstら[8)]および著者ら[9)~14)]は以前より，実験的に左室—右室短絡モデル犬を作成し，短絡量を経時的に直接測定してきた．なお著者らはIsoproterenolやIsosorbide dinitrateの短絡量への影響についてすでに報告してきた[10)11)]．

今回はDopamineおよびPhentolamineの短絡量および各種血行動態への影響について検討したので報告する．

別刷請求先：（〒770）徳島市蔵本町3丁目
徳島大学小児科　　松岡　優

対象および方法

体重8～14kgの雑種犬16頭をthiopental sodium 30 mg/kgで静脈麻酔し，ただちに気管内挿管を行ない，Igarashi Respiratorにて空気による調節呼吸を行った（呼吸数：20回/分，一回換気量：300ml）．

心外および心内左室—右室短絡の作成

前回の報告のごとく[9)~14)]，心外短絡は胸骨正中切開にて開胸し，左室心尖部と右室自由壁をポリエチレン・チューブで連結して作成した．実験中の零較正は短絡を機械的に一時crampすることによって行った．

心内短絡は右室自由壁を切開し，この切開口より円柱状のcutter（内径：6mm）を挿入し，心室中隔膜様部に穴をあけ，この欠損口に特注のふた付き電磁流量プローベ（内径：6mm）を装着し，作成した．実験中の零較正はふたを閉鎖することによって行った．

装置および測定方法

左室—右室短絡量および大動脈血流量は電磁流量プ

Presented by Medical*Online

ローベ（日本光電工業，Model FF-060T）をSquare-wave Electromagenetic Flowmeterに接続し測定した．大動脈圧（Ao P），左室圧（LV P），および肺動脈圧（PA P）は外頚動脈，左室心尖部および右肺動脈からそれぞれMillar catheter-tip micromanometerを挿入して測定した．なお左室一次微分圧波（LV dP/dt）は時定数0.5msecで行なった．

記録はMingograf 800にて，LV P, Ao P, PA P, LV dP/dt, 大動脈血流量（Ao F），短絡量（shunt F）および心電図（ECG）を紙送り速度100mm/secで同時に行った．

心外および心内心室位短絡を作成した後，一時短絡を閉鎖し，作成後の血行動態の安定を観察した．その後，短絡を開放し約20分後に，薬物負荷前の各血行動態指標を測定した．心外短絡作成犬10頭を2群に分け，5頭には5, 10, 20μg/kg/minの濃度のDopamineを，他の5頭には10，20，40μg/kg/minの濃度のPhentolamineをそれぞれ20分間，点滴静注した．

なお前回の研究結果[9]より，左右短絡開始後5分から180分までの血行動態は安定していたので，すべてのプロトコールが180分以内に終了するようにした．

測定項目は大動脈平均圧，肺動脈平均圧，左右短絡量，大動脈血流量，肺動脈血流量（＝Ao F＋L-R shunt F），肺・体血流量比（Qp/Qs ratio），R to peak LV dP/dt（心電図R波からLV dP/dtの量大値までの時間），体血管抵抗（Rs）（＝80×大動脈平均圧/大動脈血流量），肺血管抵抗（Rp）＝80×〔（肺動脈平均圧－平均肺動脈契入圧）/肺動脈血流量〕および肺・体血管抵抗比（Rp/Rs比）である．

なお心外短絡の欠点を補うために，心内短絡作成犬を用いて，それぞれの3頭にDopamine（20μg/kg/min）およびPhentolamine（40 μg/kg/min）を投与し，投与前を0として，その変化率を検討した．またDopamine投与時の収縮期および拡張期における短絡量への影響を検討した．

これらの測定値は平均±標準偏差で示し，統計学的検討は前値を対照としてpaired-t-testで行った．なお有意水準を$p<0.05$とした．

結　果

心室位短絡開始によって，図1に示すごとく，肺動脈圧の上昇，左室圧および大動脈圧の低下を認めた．短絡開始約20分後の肺動脈平均圧，左右短絡量およびQp/Qs比は心外短絡作成犬において，それぞれ16±5 mmHg，0.57±0.17l/minおよび1.63±0.22であった．一方，心内短絡作成犬における肺動脈平均圧，左右短絡量およびQp/Qs比はそれぞれ21±6mmHg，1.35±0.28l/minおよび2.79±0.38であった．

心外短絡作成犬を用いたDopamineおよび

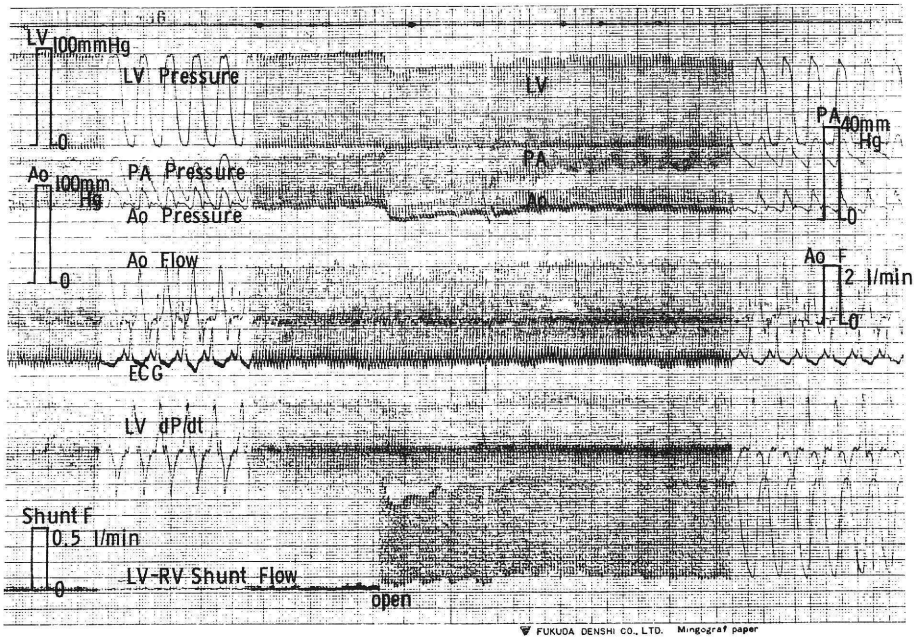


図1　心室位短絡開始前後における各種血行動態の変動

Presented by Medical*Online

Table 1. Hemodynamic data in 5 dogs with extracardiac LV-RV shunt before and after dopamine infusion.

	Before	Dopamine (μg/kg/min)		
		5	10	20
Shunt flow (l/min)	0.55±0.17	0.47±0.19	0.32±0.14**	0.24±0.13**
Aortic flow (l/min)	0.96±0.20	1.02±0.19	1.10±0.19	1.17±0.21*
PA fiow (l/min)	1.49±0.25	1.48±0.28	1.42±0.21	1.40±0.22
Qp/Qs ratio	1.6±0.3	1.4±0.2	1.3±0.2*	1.2±0.2**
Mean Ao pressure (mmHg)	72±7	76±9	87±16*	109±19**
Mean PA pressure (mmHg)	16±5	16±4	18±5	20±6
R to peak LVdP/dt (msec)	51±10	41±10*	39±9*	35±8**
Systemic R (R unit)	75±9	75±10	79±14	94±17**
Pulmonary R (R unit)	7.4±3.3	7.4±4.4	7.7±4.2	8.6±5.4
Rp/Rs ratio	0.10±0.04	0.10±0.06	0.10±0.05	0.10±0.06
Heart rate (beats/min)	135±17	133±17	133±10	142±12

All values are means±standard deviations. n=5.
Abbreviations : PA=pulmonary artery, Qp/Qs ratio=the pulmonary to systemic flow ratio, Ao=aorta, LVdP/dt=the first derivative of left ventricular pressure, R=vascular resistance, Rp/Rs ratio=the pulmonary to systemic vascular resistance ratio.
* and ** show the significantly different from the values before dopamine infusion
* : P<0.05, ** : P<0.01.

Table 2. Hemodynamic data in 5 dogs with extracardiac LV-RV shunt before and after phentolamine infusion.

	Befofe	Phentolamine (μg/kg/min)		
		10	20	40
Shunt flow (l/min)	0.57±0.10	0.39±0.09**	0.34±0.08**	0.32±0.09**
Aortic flow (l/min)	0.95±0.15	1.00±0.16	0.99±0.16	1.01±0.13
PA flow (l/min)	1.52±0.22	1.39±0.22	1.33±0.19	1.32±0.18
Qp/Qp ratio	1.6±0.2	1.4±0.2**	1.3±0.2**	1.3±0.2**
Mean Ao pressure (mmHg)	81±10	74±12	69±12*	67±13*
Mean PA pressure (mmHg)	16±5	15±5	14±4	13±4
R to peak LVdP/dt (msec)	49±10	41±13	39±14	35±13*
Systemic R (R unit)	85±11	74±12	70±12*	66±13**
Pulmonary R (R unit)	7.2±3.3	7.2±3.0	6.8±2.3	6.3±2.0
Rp/Rs ratio	0.08±0.04	0.10±0.04	0.10±0.03	0.10±0.03
Heart rate (beats/min)	143±18	156±15	155±18	159±22

All values are mean±standard deviations. n=5.
* and ** show the significantly different from the values before phentolamine infusion.
* : P<0.05, ** : P<0.01.

Phentolamine 投与時の各種血行動態指標の変動を表1，2に示した．Dopamine 投与によって左右短絡量および Qp/Qs 比は量依存性に減少し，大動脈血流量，大動脈平均圧および体血管抵抗は Dopamine 20μg/kg/min で有意に増加した．一方肺動脈平均圧，肺血管抵抗および心拍数は有意な変化を示さなかった．なお，心筋収縮力を表わす指標の一つである R to peak LV dP/dt は短縮した．図2に Dopamine 20μg/min 点滴静注中止後の血行動態の回復過程を示した．

Phentolamine も Dopamine 投与時と同様に，左右短絡量および Qp/Qs 比を減少させたが，大動脈血流量の有意な変化は示さなかった．大動脈平均圧および体血管抵抗は有意に減少したが，一方肺動脈平均圧および肺血管抵抗は有意な変化を示さなかった．なお，R to

Presented by Medical*Online

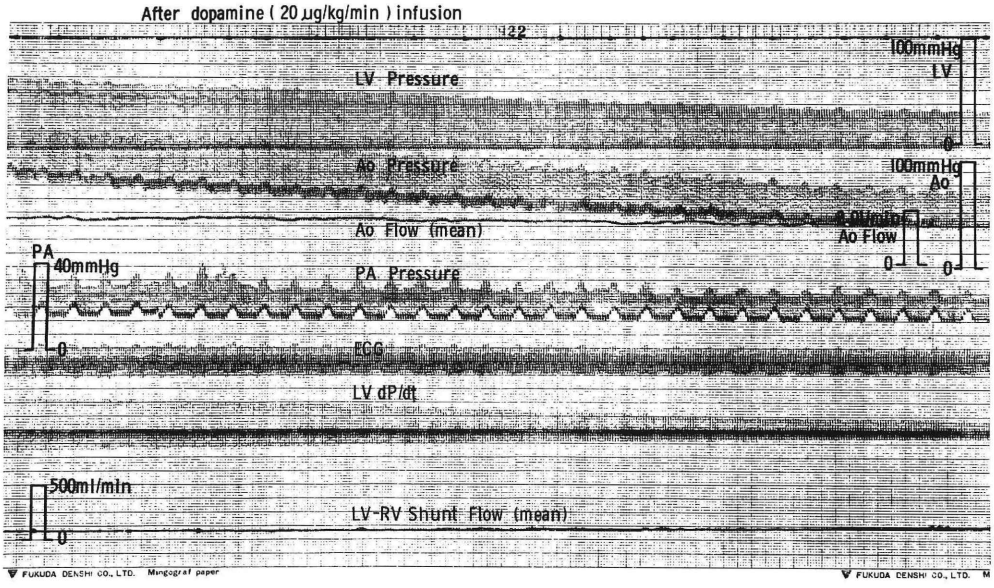


図2　Dopamine (20μg/kg/min)点滴静注中止後の血行動態の変動．Dopamine投与中に大動脈血流量（Ao flow）が増加し，左→右短絡量が減少していたことがうかがえる．

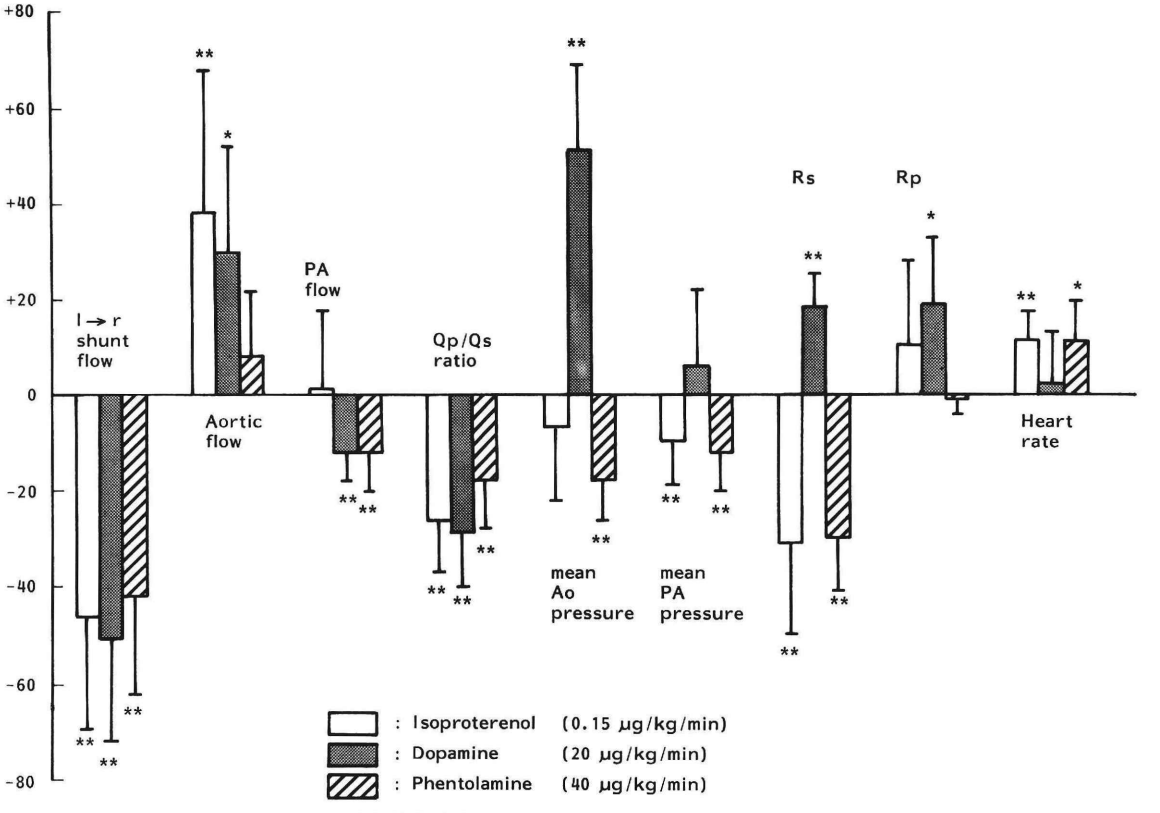
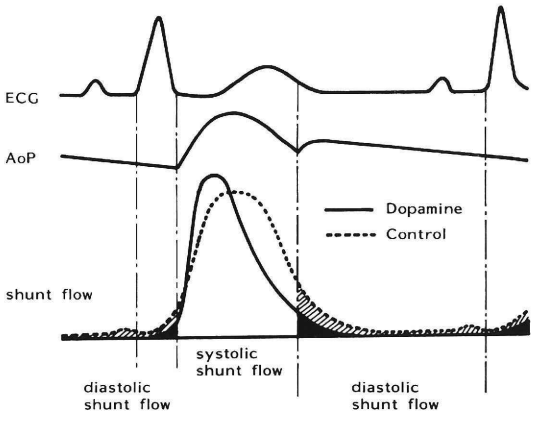


図3　心内短絡作成犬における各種薬剤の血行動態に与える影響

Presented by Medical*Online



	Total SF (ml/min)	Systolic SF (%)	Diastolic SF (%)
Control	950 ± 170	75 ± 9	25 ± 6
Dopamine (5 μg/kg/min)	810 ± 140	80 ± 11	20 ± 7
(10 μg/kg/min)	540 ± 120*	83 ± 10	17 ± 6
(20 μg/kg/min)	410 ± 120*	86 ± 8	15 ± 5*

図4　Dopamine投与前後の左右短絡量および収縮期と拡張期における分画

peak LV dP/dtはDopamine投与時と同様に短縮した．

心内短絡作成犬におけるDopamineおよびPhentolamineのパーセント変化率を前回のIsoproterenolの成績と合わせて図3に示した．各種血行動態指標は，心外短絡作成犬と同様な方向に反応した．ただし，Dopamine 20μg/kg/min, Phentolamine 40μg/kg/minおよびIsoproterenol 0.15μg/kg/minを等価として比較したものではない．Dopamine投与によって全周期の左右短絡量は減少し，なかでも拡張期における左右短絡量は著明に減少した（図4）．

考　案

DopamineおよびPhentolamineの血行動態におよぼす影響を検討した報告は数多くみられるが，心室中隔欠損症および中隔穿孔におけるDopamineおよびPhentolamineの作用についての研究は少ない[6]．これは臨床における短絡量の測定が直接行なえず，連続的に正確に記録することが不可能であるからかもしれない．今回，著者らは心室位短絡を有するモデル犬を用いて，短絡量におよぼすDopamineおよびPhentolamineの影響を検討した．その結果，前回のIsoproterenol[10]やIsosorbide dinitrateと同様にこれらの薬剤は左右短絡量を減少させた．

従来より左右短絡量は，大きい心室中隔欠損症において，主に肺・体血管抵抗比によって決まり，小さな心室中隔欠損症においては，欠損口面積によって決まると言われてきた[15)~17)]．著者らはさらに駆出期の体血管抵抗，拡張期の左室容量および圧の重要性を示摘してきた[13)]．Dopamine（20μg/kg/min）およびIsoproterenol（0.15μg/kg/min）はともに左右短絡量を減少させたが，末梢血管に対する働きを異にする．高濃度のDopamineはα作用のため，血管収縮，体血圧上昇および体血管抵抗の上昇をもたらす．一方，Phentolamineはβ1作用のため，末梢血管を拡張させ，体血管抵抗を減少させる．Isoproterenol，Isosorbide dinitrateおよびPhentolamine投与における左右短絡量の減少は，欠損口が一定であるから，肺・体血管抵抗比の増加や体血管抵抗の減少によって説明し得た．しかし，Dopamineにおける左右短絡量の減少は，上記の理由では説明できない．従来より，心筋収縮力と左右短絡量との関係は不明である．しかし，心筋収縮力の増強は左室血が欠損口を通して肺動脈へ流れるよりもむしろ，左室から大動脈方向へ駆出させ易くさせる可能性がある．また心筋収縮力増強に伴うfilling pressureの低下は拡張期における左右短絡量を減少させると考えられる．事実，Dopamine投与時の左右短絡量の減少は，収縮期のみならず，拡張期においても著明であった（図4）．中沢ら[6)]は心室中隔欠損症患児8例にDopamine（5μg/kg/min）投与を行ないQp/Qs比の減少が2例，増加が5例，不変が1例であったと報告している．これらの対象は左室駆出率でみると，左室機能低下はないが，心筋収縮力低下を伴う症例においては，DopamineによってQp/Qs比が減少する可能性があると述べている．

今回，心筋収縮力を示す指標として用いたR to peak LV dP/dtは左右短絡量の変化には影響されないが，後負荷の影響を受ける[12)]．本実験においてPhentolamine投与は，大動脈平均圧を減少させ，R to peak LV dP/dtを短縮させた．この事実は，Phentolamineにも陽性変力作用があることを示唆し，従来の報告と一致する[18)~20)]．なお，Phentolamineの陽性変力作用および心拍数の増加は，β1作用によるものと思われる．

もし，VSD患児の心拍出量の減少が，心筋収縮力の低下に起因する場合は，強力な陽性変力作用を持つカテコールアミンの使用が有用と思われる．Rudolph

Presented by Medical*Online

ら[23]は，肺水腫をきたすような左右短絡を有する心不全患児にepinephrineを投与し，有効であったと述べている．また，心筋収縮力の低下をきたしていない患児に，体血管抵抗を上げるような薬剤の使用は，左右短絡量を増加させるので不適当と思われる．Abrahamsenら[24]は，左右短絡を有する患児に，methoxamineを投与し，左右短絡の増加を観察している．

一方，心筋収縮力の低下はないが，後負荷の増大に対して心筋収縮性ないしポンプ機能が不釣合な理由で低心拍出量となっている患児は，カテコールアミンよりもむしろ後負荷を軽減させる薬剤が適当であろう．なお重症心不全症例には強力なpositive inotropic agentと末梢血管拡張剤の併用が必要であろう．

心拍数増加が左右短絡量に影響するかどうかという問題は以前に右房ペーシングによる研究で報告した[14]．その結果，心拍数が左室充満を損うほどの頻脈にならないかぎり，心拍数増加は左右短絡量に影響を与えなかった．なお，今回の急性実験は，臨床におけるVSDおよび中隔穿孔とは当然異なり，本研究結果と同様な結果が臨床において得られるとはかぎらず，投与には慎重な注意が必要であろう．

結　語

強力な陽性変力作用を持つDopamineは左右短絡量を減少させ，体血流量を増加させた．一方，α-blockerであるPhentolamineも左右短絡量を減少させたが，有意な体血流量の増加はなかった．左右短絡量減少の機序として，Dopamineは従来の肺・体血管抵抗比や体血管抵抗で説明できず，陽性変力作用が主に関与したと思われる．一方，Phentolamineは他の血管拡張剤と同様に体血管抵抗の減少が主な原因と思われた．

文　献

1) Rudolph, A.M., Mesel, E. and Levy, J.M.: Epinephrine in the treatment of cardiac failure due to shunt. Circulation, 28: 3, 1963.
2) Linday, L.A., Levin, A.R., Klein, A.A., Reidenberg, M.M. and Engle, M.A.: Effect of vasodilators on left-to-right shunts in infants and children. Pediatr. Res., 14: 447, 1980.
3) Beekman, R.H., Rocchini, A.P. and Rosenthal, A.: Hemodynamic effects of nitroprusside in infants with a large ventricular septal defect. Circulation, 64: 553, 1981.
4) Beekman, R.H., Rocchini, A.P. and Rosenthal, A.: Hemodynamic effects of hydralazine in infants with a large ventricular septal defect. Circuflation, 65: 523, 1982.
5) Nakazawa, M., Takao, A., Chon, Y., Chimizu, T., Kanaya, M. and Momma, K.: Sigificance of systemic vascular resistance in determining the hemodynamic effects of hydralazine on large ventricular septal defect. Circulation, 68: 440, 1983.
6) 中沢　誠，高橋良明，全　勇，渡辺　茂，中西敏雄，奥田浩史，瀬口正史，加藤　卓，近藤千里，萩原温久，太田文夫，門間和夫，高尾篤良：心室中隔欠損症におけるドーパミン及びドブタミンの血行動態作用．日児誌，88：913，1984.
7) Mesel, E.: Direct measurement of intracardiac blood flow in dogs with experimental ventricular septal defects. Circ. Res., 27: 1033, 1970.
8) Synhorst, D.P., Lauer, R.M., Doty, D.B. and Brody, M.J.: Hemodynamic effects of vasodilator agents in dogs with experimental ventricular septal defects. Circulation, 54: 472, 1976.
9) Matsuoka, S., Miyauchi, Y., Nakatsu, T., Yuasa, Y., Ueda, H. and Miyao, M.: Effect of respiratory acidosis on ventricular shunt flow and hemodynamics in dogs with ventricular septal defect. Jpn. Circ. J., 49: 499, 1985.
10) 中津忠則，富松宏文，佐藤　登，湯浅安人，松岡　優，植田秀信，宮尾前英：Isoproterenolのシャント量および血行動態への影響．心室中隔欠損作成犬における検討．心臓，14：316，1982.
11) 中津忠則，富松宏文，佐藤　登，松岡　優，植田秀信，宮尾益英，湯浅安人：心室中隔欠損作成犬における硝酸イソソルビトール静注の血行動態に及ぼす影響．呼と循，31：1111，1983.
12) 中津忠則，宮内吉男，湯浅安人，松岡　優，植田秀信，宮尾益英：心室位VSD作成犬における心機能指標の検討．VSD作成前後およびDopamine負荷による変化．心臓，14：12，1982.
13) 中津忠則，宮内吉男，佐藤　登，松岡　優，植田秀信，宮尾益英：心室位左右短絡量に関係する血行動態上の因子について．心室中隔欠損作成犬における検討．心臓，15：149，1983.
14) 佐藤　登，松岡　優：心室位左→右短絡量におよぼす頻脈の影響．四国医誌，41：278，1985.
15) Hoffman, J.I.P.: Ventricular septal defect: Indication for therapy in infants. Pediatr. Clin. North. Am., 18: 1091, 1971.
16) Levin, A.R., Spach, M.S., Canent, R.V., Boineau, J.P., Capp, M.P., Jain, V. and Barr, R.C.: Intracardiac pressure-flow dynamics in isolated ventricular septal defects. Circulation, 35: 430, 1967.
17) Jarmakani, M.J.: Catheterization and an-

Presented by Medical*Online

giocardiography In: Adams. F.J. and Emmanouilides, G.C. (eds). Heart Disease in Infants. Children and Adolescents. Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, p. 83—100.
18) Taylor, S.H., Sutherland, G.R., MacKenzie, G. J., Staunton, H.P. and Donald, K.W.: The circulatory effects of intravenous phenotolamine in man. Circulation, 31: 741, 1965.
19) Stern, M.A., Gohlke, H.K., Loeb, H.S., Croke, R. P. and Gunnar, R.M.: Hemodynamic effects of intravenous phenotolamine in low output cardiac failure. Dose-response relationship. Circulation, 58: 157, 1978.
20) Hood, W.B., Singh, J.B., Abelmann, W.H. and Polansky, B.J.: Positive inotropic effects of phentolamine in left ventricular failure due to experimental myocardial infarction. Circulation, 43(Suppl II): 11—127, 1971.
21) White, R.D. and Lietman, P.S.: Commentary: A reappraisal of digitalis for infants with left-to-right shunts and "heart failure". J. Pediatr., 92: 867, 1978.
22) Berman, W.J., Yabek, S.M., Dillon, T., Niland, C., Corlew, S. and Christensen, D.: Effects of digoxin in infants with a congested circulatory state due to a ventricular septal defect. N. Engl. J. Med., 308: 363, 1983.
23) Rudolph, A.M., Mesel, E. and Levy, J.M.: Epinephrine in the treatment of cardiac failure due to shount. Circulation, 28: 3, 1963.
24) Abrahamsen, A.M., Grendahl, H. and Muller, C.: Hemodynamic effects of methoxamine in patients with left-to-right shunts. Acta Med. Scand., 191: 283, 1972.

Effects of Dopamine and Phentolamine on the Left-to-Right Shunt Flow in a Dog with Interventricular Shunt

Suguru Matsuoka, Yoshio Miyauchi, Yoshihide Kurahashi, Hirofumi Tomimatsu, Tadanori Nakatsu, Yasuhito Yuasa and Masuhide Miyao
Department of Pediatrics, Tokushima University

The effects of dopamine (5—20 μg/kg/min) and phentolamine (10—40 μg/kg/min) on the left-to-right shunt flow were studied in 16 anesthetized dogs with a extracardiac or intracardiac interventricular shunt. The shunt flow was measured directly by using a specially designed electromagnetic flow probe.

Dopamine decreased the left-to-right shunt flow and increased aortic flow in a dose dependent fashion. Mean aortic pressure (AoP) and systemic vascular resistance (Rs) increased at the high dose of dopamine, but mean pulmonary arterial pressure (PAP) did not change significantly. Phentolamine decreased the left-to-right shunt flow, mean AoP and Rs without a significant change of aortic flow, mean PAP and Rp.

The amount of the shunt flow varied with the change of the Rp/Rs ratio and Rs in the phentolamine infusion. However the decrease of shunt flow induced by dopamine infusion might be associated with the positive inotopic action,rather than the change of the Rp/Rs ratio and Rs.

Presented by Medical*Online