

Amrinoneのヒト末梢血管拡張作用 に対する一酸化窒素の関与について

Endothelial-Derived Nitric Oxide Mediates the Peripheral Vasodilatory Effects of Amrinone in Humans

坂根 健志
石橋 豊
島田 俊夫
井上 慎一
菅 森 峰
平野 能文
高橋 伸幸
大畑 修三
浅沼 俊彦
加藤 晴美
吉富 裕之
佐野 和也
村上 陽
村上 林児*

Takeshi SAKANE, MD
Yutaka ISHIBASHI, MD
Toshio SHIMADA, MD
Shinichi INOUE, MD
Takashi SUGAMORI, MD
Yoshifumi HIRANO, MD
Nobuyuki TAKAHASHI, MD
Syuzo OHATA, MD
Toshihiko ASANUMA, MD
Harumi KATO, MD
Hiroyuki YOSHITOMI, MD
Kazuya SANO, MD
Yo MURAKAMI, MD
Rinji MURAKAMI, MD*

Abstract

Amrinone, which is used for the treatment of acute congestive heart failure, has vasodilatory and positive inotropic effects through the increment of intracellular cyclic adenosine monophosphate. Recent *in vitro* investigations have shown that amrinone has an endothelium-dependent vasodilatory effect. The present study examined whether amrinone shows this endothelium-dependent vasodilatory effect in human peripheral vessels.

Forearm blood flow during intra-arterial infusion of graded doses (12.5, 25, 50, 100, 200 μ g/min) of amrinone was measured using plethysmography in 10 healthy subjects without organic vascular disease before and after nitric oxide synthase blocking with *N*^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA, 400 μ mol). The graded dose of amrinone produced progressive increases in amrinone plasma concentrations, and a dose over 100 μ g/min caused amrinone plasma concentrations of more than 1.0 μ g/ml. The increase in forearm blood flow in response to amrinone was significantly depressed after L-NMMA doses of less than 100 μ g/min, but the increase in forearm blood flow during infusion of higher doses (100, 200 μ g/min) was not affected by L-NMMA.

These results suggest that endothelial-derived nitric oxide may partially contribute to amrinone-induced vasodilation in humans. Thus, the vasodilatory effect of amrinone might be impaired in patients with endothelial dysfunction.

J Cardiol 1999; 33(1): 13-19

Key Words

■ Phosphodiesterase inhibitors ■ Nitric oxide ■ Drug therapy (amrinone)
■ Vasodilation

島根医科大学 第四内科, *救急部: 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

The Fourth Department of Internal Medicine and *the Emergency Medicine, Shimane Medical University, Shimane

Address for reprints: SAKANE T, MD, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Enya-cyo 89-1, Izumo, Shimane 693-8501

Manuscript received August 27, 1998; accepted October 29, 1998

はじめに

Phosphodiesterase (PDE) III 阻害薬である amrinone は、catecholamine とは異なる機序による強心作用と血管拡張作用とを併せ持ち¹⁾、心不全急性期の治療薬として広く使われている。本剤の血管拡張作用は、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の分解を特異的に阻害することにより、細胞内 cAMP 濃度を上昇させて血管平滑筋の弛緩をきたすとされている。しかし、最近、本剤の血管拡張作用の機序の一つとして、血管内皮細胞由来の一酸化窒素 (nitric oxide: NO) を介した拡張作用が提唱されている。ラットの大動脈²⁾ またはヒト³⁾ の末梢血管を用いた *in vitro* の検討では、NO の関与について肯定する報告²⁾ と否定する報告³⁾ とがあり、NO を介した血管拡張作用の是非についてはいまだ定まっていない。一方、*in vivo* での検討は、Hemida ら⁴⁾ がラットを用いて全身の血管抵抗の変化に対する amrinone の作用には血管内皮を介する機序はないとした報告のみで、ヒトでの検討はいまだ行われていない。

そこで、我々は今回プレチスモグラフィ計測システムを使ってヒト前腕の血流量測定を行い、NO 合成阻害前後での amrinone による血流量増加反応を比較し、本剤の血管拡張作用と内皮由来の NO の関与について検討した。

対象と方法

健康成人 10 例 (男性 10 例、平均 41 ± 17 歳) を対象とし、全例に検査目的、検査方法について十分説明し、書面での承諾を得た。

検査室は 25°C に設定し、血圧測定と薬剤注入を目的として左上腕動脈に 22G のカテーテル (RA-4122, ARROW 製, USA) を、静脈採血目的のため左右の肘静脈に 22G のカテーテル (Angiocath, USA) を留置した。カテーテル留置後 30 分以上の安静を保った後、検査を開始した。

安静時基礎前腕血流量および末梢動脈圧を測定した後、NO 合成阻害薬 [N^G -monomethyl-L-arginine (L-NMMA) $400 \mu\text{mol}$, CLINALFA 製 (スイス)] 投与前後の amrinone 動脈内注入に対する血流量増加反応を観察した。一方、左右の肘静脈に留置したカテーテルより採血を行い静脈血中の amrinone 濃度測定を行っ

た。

1. 前腕血流量と前腕血管抵抗の測定

前腕血流量 (forearm blood flow: FBF) の測定は、Hokanson 製 (USA) プレチスモグラフィ計測システム (EC-5 plethysmograph) を用いて静脈閉塞手技により行った。肘関節より約 5 cm 末梢の前腕にストレインゲージを装着し、手掌への血液循環を止めるため手首を測定前よりカフにて 200 mmHg に加圧した。その後前腕の静脈還流を阻害するため、上腕に装着したカフを 5 秒間 40 mmHg で加圧し、上腕加圧中の前腕の体積増加率より血流量を求めた。血流量は 15 秒ごと 3 回測定した平均値とし、前腕血管抵抗 (forearm vascular resistance: FVR) は末梢平均動脈圧を血流量で除して求めた。

2. Amrinone の注入

上腕動脈に留置したカテーテルより、amrinone 12.5, 25, 50, 100, $200 \mu\text{g}/\text{min}$ の各濃度を 3 分間持続注入し、注入開始 2 分後に血中濃度測定のための採血を左右の肘静脈に留置したカテーテルより行い、引き続き血流量、末梢動脈圧の測定を行った。

3. NO 合成阻害薬の注入

Amrinone $200 \mu\text{g}/\text{min}$ での測定終了後血流量が前値に戻ったのを確認した後 (51 ± 15 分), L-NMMA $400 \mu\text{mol}$ を上腕動脈に留置したカテーテルより 5 分間かけて注入した。注入終了 5 分後より再び本剤の注入を開始し、L-NMMA 投与前と同様に各用量 (12.5, 25, 50, 100, $200 \mu\text{g}/\text{min}$) での血流量、末梢動脈圧、本剤の血中濃度の測定を行った。

4. 統計解析

各測定値はいずれも平均 \pm 標準誤差で示した。Amrinone 投与による血流量、血管抵抗の変化の有意差検定は投与前値に対する paired *t* 検定を行い、L-NMMA 前後での比較は反復測定による二元配置 (L-NMMA の有無、amrinone 濃度) の分散分析を行い、Bonferroni/Dunn 検定、分散分析 (ANOVA) を行った。いずれも $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. Amrinoneの血中濃度 (Fig. 1)

Amrinoneの血中濃度は注入側ではamrinoneの注入量増加に従って増加し、100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以上の用量では、末梢において1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の血中濃度が得られた。一方、反対側から採取した血中では有意な濃度(いずれの濃度でも0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満)は観察されなかった。すなわち、今回の注入量では全身へ影響はないことが示された。L-NMMA投与前後では、本剤の血中濃度に有意な差は認められなかった(Fig. 1)。

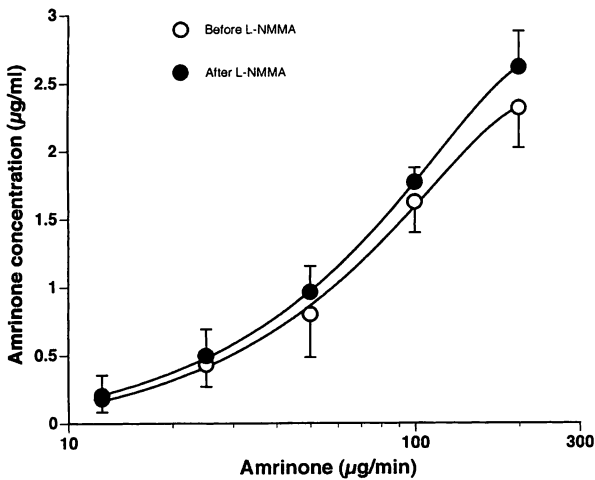


Fig. 1 Amrinone plasma concentration before and after N^G -monomethyl-L-arginine (L-NMMA) administration

2. Amrinoneによる血管拡張およびNO合成阻害による影響

L-NMMA投与前後でのamrinone注入による末梢平均動脈圧、心拍数、血流量および血管抵抗の変化をTable 1に、血流量の増加率をFig. 2に、血管抵抗の減少率をFig. 3に示す。L-NMMA投与前後もamrinone注入中の血圧、心拍数の変化は認められなかった。血流量はamrinone投与前3.31 \pm 0.71 ml/min/100 mlから25 $\mu\text{g}/\text{min}$ 注入で4.12 \pm 1.86, 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ で5.83 \pm 2.10, 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ で7.16 \pm 4.80へと濃度依存性に有意に増加し、血管抵抗は投与前38.1 \pm 6.8 mmHg/ml/min/100 mlからamrinone 25, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ の注入濃度でそれぞれ30.0 \pm 4.4, 25.1 \pm 4.0, 16.5 \pm 3.7へと有意に減少した。

L-NMMA投与後は、amrinone投与前の血流量は2.37 \pm 0.39 ml/min/100 mlとL-NMMA投与前に比して約20%の減少を認め、200 $\mu\text{g}/\text{min}$ を除くいずれの注入濃度においてもL-NMMA投与後有意に低値を示した。一方、血管抵抗はいずれの濃度においても有意に高い値を示した(Table 1)。Amrinone投与前の血流量に対する増加率をL-NMMA投与前後で比較すると、L-NMMA投与前では12.5, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ それぞれの注入濃度で12 \pm 7%, 27 \pm 8%, 45 \pm 12%増加したのに対して、L-NMMA投与後はそれぞれ2 \pm 3%, 4 \pm 3%, 11 \pm 11%とNO合成阻害後には有意に増加率が抑制された(いずれも $p < 0.01$)。しかし、100, 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ の注入濃度ではその増加率は減少したが、統計学的には有意ではなかった(それぞれ $p = 0.1$, $p = 0.4$; Fig. 2)。

Table 1 Forearm blood flow (FBF) and vascular resistance (FVR) during intra-arterial infusion of amrinone before and after L-NMMA administration

Amrinone ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Mean BP (mmHg)		Heart rate (beat/min)		FBF (ml/min/100 ml)		FVR (mmHg/ml/min/100 ml)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Baseline	90 \pm 6	96 \pm 6 [†]	62 \pm 16	60 \pm 15	3.31 \pm 0.71	2.37 \pm 0.39 [†]	38.1 \pm 6.8	48.3 \pm 6.7 [†]
12.5	90 \pm 5	98 \pm 8 [†]	61 \pm 15	63 \pm 14	3.91 \pm 0.86	2.41 \pm 1.21 [†]	32.9 \pm 6.8	45.6 \pm 7.2 [†]
25	92 \pm 7	96 \pm 8 [†]	62 \pm 14	63 \pm 12	4.12 \pm 1.86*	2.54 \pm 0.90 [†]	30.0 \pm 4.4*	43.2 \pm 5.0 [†]
50	91 \pm 7	96 \pm 8 [†]	63 \pm 13	62 \pm 12	4.27 \pm 1.53*	2.69 \pm 1.29 [†]	27.6 \pm 3.8*	39.6 \pm 3.8* [†]
100	90 \pm 7	97 \pm 8 [†]	62 \pm 13	63 \pm 13	5.83 \pm 2.10*	3.14 \pm 2.3* [†]	25.1 \pm 4.0*	34.0 \pm 3.3* [†]
200	88 \pm 3	94 \pm 7	65 \pm 18	64 \pm 13	7.16 \pm 4.80*	5.57 \pm 2.72*	16.5 \pm 3.7*	22.8 \pm 2.6* [†]

Values are mean \pm SD. * $p < 0.05$ vs baseline, [†] $p < 0.05$ vs before L-NMMA.

BP=blood pressure. Other abbreviation as in Fig. 1.

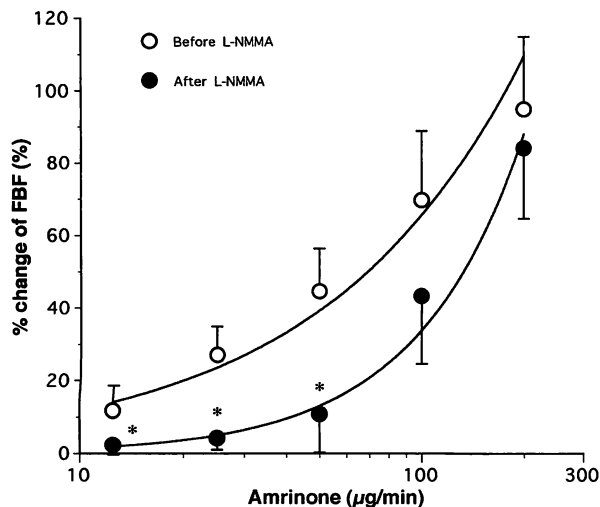


Fig. 2 Percentage changes of FBV during intra-arterial infusion of amrinone before and after L-NMMA administration

* $p < 0.05$ vs before L-NMMA.

Abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

血管抵抗の減少率も amrinone 12.5, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ の濃度で, L-NMMA 投与前はそれぞれ, 10 \pm 3%, 18 \pm 5%, 28 \pm 10% の減少を示したが, L-NMMA 投与後はそれぞれ 3 \pm 1%, 7 \pm 4%, 12 \pm 10% と NO 合成阻害前に比して有意に低値を示した. 100, 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ の注入濃度では NO 合成阻害前それぞれ 39 \pm 14%, 50 \pm 17% の血管抵抗の減少を認めたが, NO 合成阻害の影響はみられなかった(それぞれ 36 \pm 13%, 47 \pm 15%; **Fig. 3**). すなわち, amrinone 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以下の低い濃度では NO 産生を介した血管内皮依存性の血管拡張機序の関与が明らかであったが, 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以上の高い濃度では同様の傾向はあるものの, 血管内皮由来の NO の関与は不明であった.

考 察

今回の検討の中で最も重要な所見は, L-NMMA により amrinone による前腕血流量増加率が抑制されたことにある. L-NMMA は, 血管内皮構成型 NO の合成酵素を選択的に阻害する薬剤である. これを投与することにより, 血管内皮由来の NO 合成を妨げ, NO による血管拡張作用を阻害することが知られている. L-NMMA 投与後に amrinone による血管拡張作用が抑制されたことは, amrinone の血管拡張作用に血管内皮を介した NO が関与することを示している.

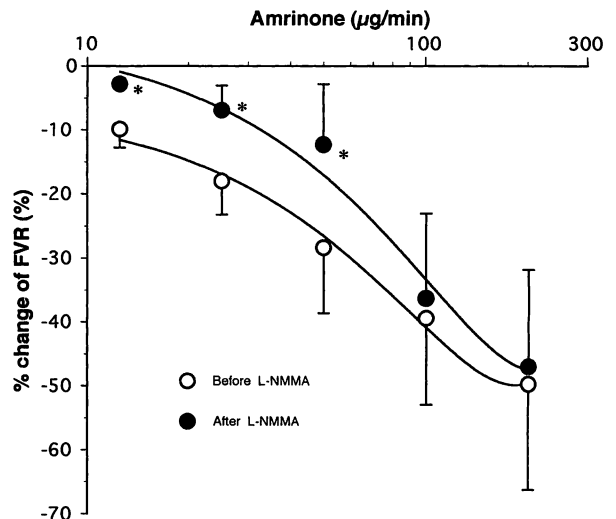


Fig. 3 Percentage changes of FVR during intra-arterial infusion of amrinone before and after L-NMMA administration

* $p < 0.05$ vs before L-NMMA.

Abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

1. Amrinone の血管拡張作用について

PDE III 阻害薬である amrinone は, cAMP の分解を特異的に阻害することにより, β 受容体を介さずに細胞内の cAMP 濃度を上昇させる. それにより本剤は心筋では, 心筋細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇し, 心筋収縮力が増大して強心作用を惹起する⁵⁾. 一方, 血管平滑筋では, 1) 平滑筋細胞内でミオシン軽鎖の脱リン酸化を促進し, ミオシンとアクチンの相互作用を低下させる⁶⁾, 2) 筋小胞体への Ca^{2+} の取り込みを促進し, 細胞内 Ca^{2+} を低下させる⁷⁾, 3) Na-K-ATPase を活性化して細胞膜を過分極し, Ca^{2+} を細胞外へ汲み出す⁸⁾, などの機序により血管拡張作用が発現するとされる. また, Lee ら⁹⁾ は, norepinephrine と KCl による血管収縮機転に対する amrinone の拡張作用の程度に差があることから, 本剤の血管拡張作用機序として Ca チャネルのブロック様の作用がある可能性を報告している.

一方, amrinone の新たな血管拡張機序として血管内皮細胞由来の NO の関与が示唆されているが, いまだ一致した見解が得られていない. 最近では Vroom ら³⁾ がヒトでの乳癌手術時に取り出した組織中の小動脈から動脈リングを作成し, NO 合成阻害前後での amrinone, milrinone, enoximone の 3 種類の PDE III 阻害薬による血管拡張反応を観察し, milrinone では軽度の NO を介した拡張作用があるが, 他の 2 剤には NO は関与

しないとした。*in vivo*での検討でも、Hemidaら⁴⁾は麻酔ラットを用いた実験で、全身の血管抵抗に対するamrinoneの作用には血管内皮からのNOは関与しないとした。

しかし一方で、Clarkeら¹⁰⁾は家兎肺動脈リングに対する本薬剤の血管弛緩反応は、内皮を除去した血管に比して内皮を有する血管で大きかったと報告している。また、Moriら²⁾はラットの胸部大動脈リングにおいて本剤の血管拡張反応はNO合成阻害後に有意に低下することを示した。また、同じ胸部大動脈の血管片を用いた実験において特殊電極を用いて本剤によるNO産生を直接観察し、その産生がNO合成阻害薬により完全に抑制されることを示した。しかし、*in vivo*の研究ではNOの関与を肯定するものはなく、*in vitro*でもヒトの血管を使って本剤と血管内皮機能の関与を示した検討はない。今回の我々の研究は、ヒトでの*in vivo*の研究である点でこれまででは初めてである。Amrinone 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以下の用量においては、血流量の増加率はL-NMMA投与後に有意に減少し、血管抵抗の減少率も有意に低下した。これはヒト末梢血管においての本剤の血管拡張作用に血管内皮由来のNO産生が関与していることを示しており、*in vivo*で本剤と血管内皮との密接な関連を示した最初の報告と思われる。報告により結果が異なる理由については、実験システム、対象とした血管の種の違いなどが関係すると思われるが、明らかではない。

AmrinoneのNOを介した血管拡張反応の機序としては、詳細は明らかになっていない。現在のところでは、本剤の誘導によって増加したcAMPがNO産生を直接増強しているのではないかと考えられているが^{2,11,12)}、否定する報告もあり^{3,13)}、いまだ未解決の問題である。今後の更なる研究が期待される。

2. Amrinone濃度によるNOの関与の相違について

Amrinone 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以下の低い濃度では、L-NMMA投与により血流量の低下をきたしたことから、本剤の血管拡張反応にNOが関与していることが推察された。一方、100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以上の高い濃度のamrinoneでは、L-NMMA投与後には、投与前と比べ血流量増加率、血管抵抗減少率ともに低下傾向は認められたものの、低い濃度の時と比べると、その変化は明らかではなかった。同様の結果はMoriら²⁾も示しており、ラットでの*in*

*vivo*の実験においてamrinoneの血管拡張反応に内皮は関与しないという。Hemidaら⁴⁾の検討でも10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の高い濃度ではNO合成阻害の影響はなかったものの、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の低い濃度では全身の血管抵抗がNO合成阻害前には24%低下したのに対し、阻害後は9%に有意に低下したことを示している。彼らの報告は50 $\mu\text{g}/\text{min}$ のamrinoneにより28%の血管抵抗の減少がL-NMMA投与後に12%に低下した我々の結果とも一致している。

低い濃度のamrinoneに比べて高い濃度でNOの関与が明らかでなかったのは、高い濃度ではNOを介した血管拡張反応が行われなかったためではない。高い濃度では本剤により増加したcAMPの血管平滑筋に対する直接的な血管拡張反応が、NOを介した血管拡張反応と比べて非常に大きく、血管内皮を介したNOによる血管拡張反応をマスクしたものと推察された。そのために、NO合成阻害によりもたらされる血管拡張反応の低下が明らかにならなかったと考えられる。

今回の検討は、L-NMMAを単回投与しており、低い濃度でL-NMMAの影響が大きくなった原因として、L-NMMAのNO合成阻害の効果が時間の経過とともに減弱した可能性も考えられた。この点について、4例の被験者においてL-NMMA投与後45分間acetylcholineを動脈内注入しつつ血流量の測定を行った。その結果、L-NMMA投与前に比べ投与後ではacetylcholineに対する血管拡張反応は、血流量については60%低下した。そしてその効果は、L-NMMA投与後5分と45分を比べても特に有意な減少は認められなかった。このことから、低い濃度のamrinoneに比べ、高い濃度ではNOを介した血管拡張反応が明らかでなかった原因として、L-NMMAの経時的な作用の減弱は否定的と考えられた。

しかし、今回の研究において我々はamrinone投与によるNOの産生を直接には証明しておらず、また本剤にはPDE III以外のPDEアイソザイムへの阻害作用も若干持っている点において¹⁴⁾、本研究のみから上記の推察を最終的な結論とは出来ない。より選択性の高いNO合成阻害剤による検討、または直接的なNOの測定など、今後更に検討を加えていく必要がある。

3. 心不全治療における amrinone と血管内皮とのかわり

現在の急性心不全における本剤の使用法は、維持量として5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を投与し、治療域の amrinone 血中濃度は1.0-4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とされている¹⁵⁾。

今回の検討では、治療域の濃度よりかなり低い濃度から血管拡張反応は認められた。このことは本剤は従来より低い濃度での使用も、直接的作用に加えて血管内皮からのNO産生を介した作用により心不全の血管拡張療法として有効である可能性を示唆している。しかし一方で、今回対象とした健常者に比して心不全例

では血管内皮機能が低下しているとの報告もある¹⁶⁾。すなわち、心不全例では低い濃度での血管拡張作用にNOを介した作用は期待出来ない可能性もある。今後、検討されるべき問題と考えられた。

結 語

以上より、健常人における amrinone の血管拡張作用に、血管内皮由来のNOの関与が示唆されたが、これは特に低用量の濃度で明らかであった。心不全治療薬として amrinone を選択する場合、血管内皮機能も考慮する必要があると考えられた。

要 約

急性心不全治療薬として使用されている amrinone は、細胞内のcAMP増加により血管拡張作用と陽性変力作用を引き起こすとされている。また近年の *in vitro* の研究では、本剤は血管内皮を介した血管拡張作用を有しているとも報告されている。今回の研究の目的は、amrinone のヒトでの末梢血管拡張作用における、血管内皮依存性の拡張作用の有無を検討することである。

対象は動脈硬化性疾患を有しない健康な男性10例である。Amrinone の持続注入(12.5, 25, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{min}$)による前腕血流量増加反応を、プレチスモグラフィー計測システムを用いて測定し、NO合成阻害剤であるL-NMMA 400 μmol 投与前後での血流増加反応の変化を比較検討した。Amrinone の血中濃度は注入量に比例して増加し、100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以上の高い用量においては1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の血中濃度が得られた。L-NMMA投与後には、amrinone に対する前腕血流量の増加率は、50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以下の低い用量では有意に抑制されたが、100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以上の高い用量ではL-NMMAの影響は明らかではなかった。

以上の結果から、amrinoneによるヒト血管拡張作用には、一部では血管内皮由来のNOの関与が考えられた。このことから血管内皮機能の低下している症例では、本剤による血管拡張作用は減弱している可能性が示唆された。

J Cardiol 1999; 33(1): 13-19

文 献

- 1) Levy JH, Bailey JM: Amrinone: Its effect on vascular resistance and capacitance in human subjects. *Chest* 1994; **105**: 62-64
- 2) Mori K, Takeuchi S, Moritoki H, Tsuchiya K, Nakaya Y, Matsuoka S, Kuroda Y: Endothelium-dependent relaxation of rat thoracic aorta by amrinone-induced nitric oxide release. *Eur Heart J* 1996; **17**: 308-316
- 3) Vroom MB, Pfaffendorf M, van Wezel HB, van Zwieten P: Effect of phosphodiesterase inhibitors on human arteries in vitro. *Br J Anaesth* 1996; **76**: 122-129
- 4) Hemida MR, Brum JM, Estafanous FG, Khairallah PA, Shamloula M, El-Kasstawy B: Role of nitric oxide in systemic hemodynamic responses to dobutamine, epinephrine, and amrinone. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; **9**: 627-633
- 5) Alousi AA, Farah AE, Leshner GY, Opalka CJ Jr: Cardiotoxic activity of amrinone: Win 40680 [5-amino-3,4'-bipyridine-6(1H)-one]. *Circ Res* 1979; **45**: 666-677
- 6) Adelstein RS, Sellers JR, Conti MA, Pato MD, de Lanerolle P: Regulation of smooth muscle contractile proteins by calmodulin and cyclic AMP. *Fed Proc* 1982; **41**: 2873-2878
- 7) Honerjager P: Pharmacology of positive inotropic phosphodiesterase III inhibitors. *Eur Heart J* 1989; **10**(Suppl C): C25-C31
- 8) Meisheri KD, Palmer RF, Van Breemen C: The effects of amrinone on contractility, Ca^{2+} uptake and cAMP in smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1980; **61**: 159-165
- 9) Lee TS, Hou X: Comparative vasoactive effects of amrinone on systemic and pulmonary arteries in rabbits. *Chest* 1995; **108**: 1364-1367
- 10) Clarke WR, Soltow LO: Amrinone causes vasodilation by both endothelium-dependent and endothelium-independent

- mechanisms in small pulmonary arteries. *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: A773(abstr)
- 11) Gray DW, Marshall I: Novel signal transduction pathway mediating endothelium-dependent beta-adrenoceptor vasorelaxation in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 1992; **107**: 684-690
 - 12) Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA: Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; **97**: 851-856
 - 13) 内田 渡, 稲垣 治: 摘出イヌ伏在静脈にたいするアムリノンの弛緩作用. *薬理と臨* 1992; **2**: 693-396
 - 14) 大内章吉, 長田直美, 鹿島幸子, 下山由美, 名倉 純, 蜂須 貢, 平沼豊一, 紺野不器夫: アムリノンの陽性変力作用発現のメカニズム. *薬理と治療* 1990; **18**: 2211-2218
 - 15) Lawless ST, Zaritsky A, Miles M: The acute pharmacokinetics and pharmacodynamics of amrinone in pediatric patients. *J Clin Pharmacol* 1991; **31**: 800-803
 - 16) Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM: Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; **84**: 1589-1596