

Title	抗高血圧薬の実験的高血圧ラットの血行動態におよぼす影響に関する研究
Author(s)	松永, 和樹
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/33733">http://hdl.handle.net/11094/33733</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	まつ 松	なが 永	かず 和	き 樹
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6 1 7 4	号	
学位授与の日付	昭和 58 年 9 月 26 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学位論文題目	抗高血圧薬の実験的高血圧ラットの血行動態におよぼす影響に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岩田平太郎		
	(副査)			
	教授	近藤 雅臣	教授	鎌田 皎 教授 三浦 喜温

## 論 文 内 容 の 要 旨

### (緒 言)

現在、臨床で用いられている多くの抗高血圧薬は、すでに他の治療目的に使われていた薬物で、偶然にその抗高血圧作用が発見され、転用されてきた経緯を持つため、抗高血圧作用に関する基礎的な検討が未完のまま治療効果をあげているのが現状である。その作用機構の検討は、ヒト高血圧患者についても鋭意なされているが、临床上の多くの制約のため詳細な研究はおのずと実験動物を用いた基礎実験に委ねられてくる。

基礎研究の第 1 歩は、各種実験的高血圧モデル動物における抗高血圧作用の確認であるが、次の課題は作用発現時の血行動態変化の把握である。ところが血行動態変化の把握に必須な心拍出量の測定がとりわけラットでは困難とされているため抗高血圧薬のラット血行動態への作用に関しては仮説の域を出ていない事が少なくない。

そこで著者らは、実験目的に即したラット血行動態測定法の開発から着手し、本法を用いて本態性高血圧症治療の第 1 次選択薬とされている thiazide 系降圧利尿剤 (trichlormethiazide) と交感神経  $\beta$  遮断薬 (propranolol および pindolol) の実験的高血圧ラットにおける急性および亜慢性投与による血行動態におよぼす影響とその作用機構について検討した。

### (本 論)

#### 第 1 章 ラット心拍出量の測定法開発

ラットは手術により 2 次性的高血圧症モデルを簡単に作成できることや、高血圧自然発症ラット (SHR) のように遺伝的素因によるとされているヒト本態性高血圧症の優れたモデルが存するなどの理

由から高血圧の基礎研究には繁用されている。そして、生体の血行動態研究において心拍出量の測定は心機能を評価する上で最も重要な課題の1つである。

特に高血圧の分野においては、平均血圧=心拍出量×全末梢抵抗の式で表わされるように血圧に対する心臓および血管系の相関を知るためにも不可欠の因子である。

心拍出量の測定法は従来から各種報告されているがラットのような小動物には不向きであったり、高血圧症の血行動態を著しく損う麻酔状態や開胸を条件としたり、採血を要するために測定回数が限定されるなどの難点を有している。そこで著者らは、色素希釈法の原理に基づき高血圧ラットの心拍出量を簡便な装置で無麻酔無拘束下反復測定可能な方法を開発した。

## 第2章 Thiazide系降圧利尿剤 trichlormethiazide (TCM) のDOC/saline 高血圧ラットにおける血行動態におよぼす影響

Thiazide系降圧利尿剤が抗高血圧薬として適用されるようになってすでに20数年を経たが、奏効率が高い、作用が緩徐で副作用が少ないなどの理由から今もって第1次選択薬の地位を占めている。しかしながらその作用機構に関しては未だ不明な点を多く残している。これまでに報告されてきた検討は主としてヒトで行なわれており高血圧ラットを用いて血行動態に対する影響を検討したものはほとんどなかった。

ここでは治療的な効果を検討するために高血圧発症後のDOC/saline 高血圧ラットにTCMを3または10 mg/kg連日経口投与して5週間の血行動態におよぼす影響について検討した。TCM投与によって1週目から5週目まで持続した抗高血圧作用が認められ、その間心拍出量はほとんど変化せず、いずれの時期の抗高血圧作用も全末梢抵抗の減少に由来するものであった。

TCMの抗高血圧作用には利尿を伴うことからSharらは体液量の減少から心拍出量の減少が生じ、この減少が生体の自動調節機構を介して全末梢抵抗の低下を導くとの仮説を唱えたが、Brummelenらは血漿量の減少を伴わない全末梢抵抗の低下を認める等、体液balanceと血行動態の関連性すら充分には解明されていない。著者らの検討においても持続的な利尿作用は認めたが、血漿量や心拍出量との相関性は乏しくBrummelenらに近い結果であった。今後は全末梢抵抗低下の原因を探るべく、血管壁の水、電解質変化、血管の反応性および交感神経活性への影響等を検討してゆく必要がある。

## 第3章 交感神経β遮断薬のSHRにおける血行動態へおよぼす影響

### 1. Propranolol

高血圧発症後のSHRにpropranolol 5 mg/kg 腹腔内単回投与により持続性のある急性降圧作用が得られた。初期の降圧作用は心拍出量の減少に、それに続く持続性の降圧作用は全末梢抵抗の低下に由来するものであった。

初期の心拍出量の減少はβ遮断作用によると思われるが続く全末梢抵抗の低下は、ColemanとGytonの提唱する血管の適応性変化によるかもしれない。

次に高血圧発症過程の6週令のSHRにpropranolol 25 mg/kg 連日5週間経口投与により持続性のある抗高血圧作用が得られた。その抗高血圧作用は全期間を通じて全末梢抵抗の低下に由来するものであり急性降圧作用の時とは異なっていた。交感神経活性へのpropranolol連用による影響を検討するた

めに血漿と副腎中の dopamine  $\beta$  - hydroxylase 活性を永津らの方法に準じて測定するに血漿中の活性低下が認められた。

このように, propranolol の抗高血圧作用にはその引き金としての心拍出量の減少と抗高血圧作用の持続に役割を果たす全末梢抵抗の低下が関連していることが示唆された。

## 2. Pindolol

Pindolol は内因性の  $\beta$  刺激作用 (ISA) を有する強力な  $\beta$  遮断薬である。高血圧発症後の SHR に pindolol 0.1 mg/kg 腹腔内単回投与により顕著で持続性のある急性降圧作用が得られた。その降圧作用は全て全末梢抵抗の低下に由来するものであり, 心拍出量は顕著に増加した。この降圧作用は  $d\ell$  - または  $\ell$  体の propranolol 前処置により抑制されることより, propranolol の ISA が抵抗血管の弛緩を生じたためと考えられる。

次に高血圧発症後の SHR に各種用量 (0.03 ~ 10 mg/kg) の pindolol を連日 2 週間腹腔内投与すると 0.3 mg/kg 以上の高用量投与群で急性降圧作用の減弱または消失が観察された。この急性耐性は, captopril, TCM および propranolol 等との併用によっても緩和されないし, hydralazine, prazosin および nifedipine 等作用機構の異なる降圧薬との間に交叉耐性は生じなかった。Isoproterenol の降圧反応に対する抑制との相関等の検討から, この急性耐性は pindolol の  $\beta$  遮断作用が ISA の発現を autblockade 現象によって封じた可能性の強いことが示唆された。

## (結 論)

1. 著者らの開発した色素希釈法に基づく無麻酔ラットの心拍出量の測定法は, 実験的高血圧ラットの血行動態変化を追跡するのに有用である。
2. Trichlormethiazide を DOC/saline 高血圧ラットに亜慢性投与した際に認められた持続性の抗高血圧作用は全末梢抵抗の低下に由来していた。しかし利尿作用や体液バランスとの相関は明らかではなかった。
3. Propranolol の SHR における抗高血圧作用には, その引き金としては  $\beta$  遮断作用による心拍出量の減少が, そして抗高血圧作用の持続には全末梢抵抗の低下が関連していた。これらの作用に交感神経活性の低下も関与することが示唆された。
4. Pindolol の SHR における急性降圧作用は, 主として内因性  $\beta$  刺激作用による全末梢抵抗の低下に由来していた。そして Pindolol の連用時に観察された降圧作用の acute tolerance は, 自らの  $\beta$  遮断作用による autblockade 現象であることが示唆された。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は, 実験的高血圧ラットの動態を簡便に追跡し得る著者の開発した方法を用い, 各種抗高血圧症等の作用機序を解析したもので, 薬学博士の称号を授与するに値するものである。