



Title	高血圧自然発症ラットの循環動態におよぼす $\beta$ 遮断薬とリドカインに添加されたエピネフリンとの相互作用
Author(s)	金, 容善
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39465">https://hdl.handle.net/11094/39465</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	金 容 善
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 歯 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 1 5 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 1 月 2 7 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	高血圧自然発症ラットの循環動態におよぼす $\beta$ 遮断薬とリドカインに添加されたエピネフリンとの相互作用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松浦 英夫 (副査) 教 授 森本 俊文    講 師 松本 憲    講 師 前田 定秋

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【研究目的】

高血圧症などの循環器系疾患を有する患者に対しては、通常、様々な循環器系薬剤が投与されており、それらの薬剤と血管収縮薬との相互作用が患者の循環動態に影響をおよぼすことがある。近年、 $\beta$ 遮断薬とエピネフリンとの併用による血圧の上昇が報告されてはいるが、その詳細については不明点が多い。本研究に先立って、有志健康成人において、非選択性 $\beta$ 遮断薬のピンドロールとエピネフリンとの相互作用を検討したところ、著しい血圧の上昇と心拍数の減少をきたした例に遭遇した。実際の高血圧症患者では、さらに著しい変化が起こる可能性がある。そこで本研究では、ヒトの本態性高血圧症のモデルとして広く利用されている高血圧自然発症ラットを実験モデルとして、 $\beta$ 遮断薬とリドカインに添加されたエピネフリンとの相互作用が、その循環動態におよぼす影響について研究を行った。

### 【方法と結果】

#### 1. 循環動態の変化に関する実験

##### 〔方法〕

実験には、10週齢の雄性高血圧自然発症ラット（以下SHR）およびその対照として同週齢のウィスター京都ラット（以下WKY）を用いた。光電脈波法により無麻酔下での心拍数（HR）、収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）を測定した。投与した薬剤とその投与量は、リドカインに添加されたエピネフリン $20\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬のアセブトロール $10\text{mg}/\text{kg}$ 、非選択性 $\beta$ 遮断薬のピンドロール $0.7\text{mg}/\text{kg}$ で、すべての腹腔内に投与した。

$\beta$ 遮断薬の1回の投与実験では、SHR、WKYにエピネフリン投与の1時間前に $\beta$ 遮断薬を投与し、エピネフリン投与後、60分間の循環動態の変化を測定した。また、連続投与実験では、SHRに $\beta$ 遮断薬を8週間連続投与した後、1回投与実験と同様に測定を行った。

##### 〔結果〕

1回投与実験、連続投与実験ともに、エピネフリンはSHRに対して単独で投与した場合には、循環動態に有意な変化はみられなかったが、ピンドロールと併用した場合には、著しいDBPの上昇をもたらした。これらのSHRの中には、

肺水腫様の泡沫状の分泌物を吹き出して死亡するものもみられた。しかし、アセプトロールと併用した場合には有意な変化はみられなかった。一方、WKYでは、ピンドロールとエピネフリンを併用しても有意な変化はみられなかった。

## 2. SHRにみられた肺水腫様症状の検索

### 〔方法〕

まず、エピネフリンを単独で投与した場合とピンドロールと併用した場合での肺湿重量／体重比を比較した。1回投与実験に準じて、SHRに対してピンドロールとエピネフリンとを投与した後、脳脊髄を穿刺し、背臥位にして開胸、肺を摘出し、肺内血液を含む肺湿重量／体重比を計測、比較した。

さらに、肺組織の変化を比較するため、肺組織標本を作製した。1回投与実験に準じて、SHRに対してピンドロールとエピネフリンとを投与した後、ペントバルビタール腹腔内麻酔下に背臥位にして開腹し、下大静脈より200mlの10%ホルマリン液にて灌流固定した。次いで心肺を摘出し、10%ホルマリンで後固定した。パラフィン包埋した後、連続切片を作製、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、光学顕微鏡下で組織を観察した。

### 〔結果〕

肺湿重量／体重比は、エピネフリンを単独で投与した場合と比較して、ピンドロールと併用した場合には有意に高値となり、肺にうっ血が生じたことが示唆された。また、肺組織標本では、ピンドロールとエピネフリンを併用した場合に、肺動脈圧の上昇と肺水腫を示唆する所見がみられた。

## 3. SHRにみられた循環動態の変化のメカニズムの解明

### 〔方法〕

SHRにピンドロールと $\alpha$ 遮断薬のフェントラミンを投与した後に、エピネフリンの循環動態におよぼす影響を観察した。

また、 $\alpha$ 作動薬のフェニレフリンに対するSHRとWKYの感受性を比較するため、投与量反応曲線を作製し、比較した。

### 〔結果〕

ピンドロールとエピネフリンとを併用した場合にみられた著名なDBPの上昇は、フェントラミンの投与により抑制された。従ってこのDBPの上昇は、 $\alpha$ 作用によりもたらされたものであることが示された。またSHRは、WKYと比較して、フェニレフリンに対して、より著しいSBP、DBPの上昇反応を示すことがわかった。

### 【考察と結論】

SHRにおいて、 $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬とエピネフリンとを併用した場合には循環動態に変化はなかった。一方、非選択性 $\beta$ 遮断薬と併用すると著しい血圧の上昇を生じた。これらの事実はエピネフリンが有する $\alpha$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ の作用のうち、 $\beta_1$ 作用が選択的に遮断されても循環動態に変化はみられないが、末梢血管拡張作用を有する $\beta_2$ 作用が遮断されると、エピネフリンの持つ $\alpha$ 作用が相対的に優位となり、末梢血管抵抗が増大し、血圧が著しく上昇したと考えられる。その結果、肺にうっ血が生じ、肺水腫をきたした。また、 $\alpha$ 作用に対する感受性が、WKYと比較してSHRの方が高いため、SHRにのみ著しい循環動態の変化が起こった。

実際の臨床の場合においても、非選択性の $\beta$ 遮断薬を服用している高血圧症患者に対して歯科治療を行う場合、歯科用局所麻酔薬の選択には、この点特に注意を払う必要があることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒトの本態性高血圧症の実験モデルである高血圧自然発症ラット（SHR）を用いて、非選択性 $\beta$ 遮断薬のピンドロールとエピネフリンとの相互作用を検討したものである。

その結果、SHRにおいて非選択性 $\beta$ 遮断薬とエピネフリンとを併用すると、著しい拡張期血圧の上昇と肺水腫をきたすことが示された。これは、エピネフリンが有する末梢血管拡張性の $\beta_2$ 作用が非選択性 $\beta$ 遮断薬により遮断され、 $\alpha_1$

作用が相対的に優位となり末梢血管抵抗が増大したためであることが示唆された。さらに、SHRでは $\alpha_1$ 作用に対する感受性が高いことも、この相互作用を著しいものとした理由であることが示された。

以上の研究成果は、非選択性の $\beta$ 遮断薬を服用している高血圧症患者に対して局所麻酔薬を投与する場合には、局所麻酔薬に添加された血管収縮薬として、エピネフリンをはじめ $\alpha_1$ 作用を持つカテコラミンの使用は避けるべきであるとの有益かつ新しい示唆を与えるものである。よって、本研究者は博士（歯学）の学位を得るには十分な資格があるものと認める。