

Title	Antiarrhythmic action of rilmenidine on adrenaline-induced arrhythmia via central imidazoline receptors in halothane-anaesthetized dogs.
Author(s)	萬本, 忠徳
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39861">https://hdl.handle.net/11094/39861</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	萬本忠徳
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 12425 号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	Antiarrhythmic action of rilmenidine on adrenaline-induced arrhythmia via central imidazoline receptors in halothane-anaesthetized dogs. (中枢性イミダズリン受容体を介した Rilmenidine のハロセン-アドレナリン不整脈抑制作用)
論文審査委員	(主査) 教授 吉矢 生人  (副査) 教授 井上 通敏 教授 三木 直正

#### 論文内容の要旨

(目的) 揮発性の吸入麻酔薬であるハロセンは外因性に投与されたアドレナリンに対する心筋の感受性を高める。またこの心筋感作作用は中枢神経系の修飾をうけることが知られている。我々は以前に $\alpha_2$ 受容体作動薬である Dexmedetomidine がハロセン麻酔下で中枢神経系を介しハロセン-アドレナリン不整脈を抑制すること及び頸部硬膜外麻酔による交感神経の抑制がハロセン-アドレナリン不整脈に対し予防的に作用することを報告した。近年イミダズリン構造を持つ $\alpha_2$ 受容体作動薬の交感神経抑制および血圧低下作用がイミダズリン受容体を介するものであるという報告がなされている。我々はイミダズリン受容体の刺激が交感神経系を抑制しハロセン-アドレナリン不整脈の発生に影響を与えるのではないかという仮説を立てイミダズリン受容体作動薬である Rilmenidine を用いて中枢性のイミダズリン受容体がハロセン-アドレナリン不整脈に与える影響を評価した。また Rilmenidine は弱いながらも $\alpha_2$ 受容体に親和性を持つことが知られており、より明確な受容体の機序を明らかにするため各々の受容体に選択的な拮抗薬が Rilmenidine の作用に及ぼす影響をも評価した。加えて Rilmenidine の作用機序における迷走神経の役割を明確にするため両側の迷走神経切除が Rilmenidine の作用に与える影響を評価した。

(方法) 雑種成犬にハロセン麻酔を施し気管内挿管後、調節呼吸とし、呼吸終末のハロセン濃度を1.3%に維持した。大腿動静脈にカテーテルを挿入した後、心電図と観血的動脈圧を持続的にモニターした。その後ハロセン麻酔下でアドレナリンの心筋感作作用を評価した。具体的には外因性のアドレナリンを Standerized logarithmically method により静脈内に3分間持続投与し、不整脈発生に必要なアドレナリンの投与量及び不整脈発生時の血中アドレナリン濃度を測定した。不整脈は15秒間に4個以上の心室性期外収縮をクライテリアとし、不整脈発生時に採血を行ない血中アドレナリン濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。以下の4群で外因性アドレナリン投与による不整脈発生いき値を求めた。1-Rilmenidine 投与群 (1, 3, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.), 2-Rilmenidine (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.) + Idazoxan (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.c.v.), 3-Rilmenidine (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) + Rauwolscine (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.c.v.), 4-Rilmenidine (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.) + 両側迷走神経切除。

(成績) Rilmenidine はハロセン麻酔下において血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかったが、不整脈発生に必要なアドレナリン投与量及び血中アドレナリン濃度を有意に増加させた。なお不整脈発生時の血圧、心拍数は Rilmenidine 投与群で非投与群に比し減少傾向であった。また Rilmenidine の抗不整脈作用は Idazoxan の中枢投与で拮抗されたが Rauwolscine で拮抗されなかった。加えて両側の迷走神経切除により Rilmenidine の抗不整脈作用は完全に消失

した。

(総括) イミダゾリン受容体は中枢神経系においてRVL (rostral ventrolateral medulla) に密に存在しこの受容体の刺激は交感神経の出力を低下させ血圧低下や徐脈をきたすことが知られている。RilmenidineはClonidineのオキサゾリン誘導体であり $\alpha_2$ 受容体に比しイミダゾリン受容体に高い選択性を持つ中枢性の降圧薬として臨床的に用いられている。本研究においてRilmenidineはハロセン-アドレナリン不整脈を抑制しその作用はイミダゾリン受容体拮抗薬であるIdazoxanの中枢投与で拮抗されたが、イミダゾリン受容体に親和性を持たない $\alpha_2$ 受容体拮抗薬であるRauwolscineで拮抗されなかった。従ってRilmenidineの抗不整脈作用はイミダゾリン受容体を介することが示唆された。加えてRilmenidine投与群では血行動態上、圧受容体反射の亢進が示唆され、圧受容体反射の求心性繊維である迷走神経の切除がRilmenidineの抗不整脈作用を完全に消失させた。またRVLが受容体反射の中継点であるNTS (nucleus tractus solitarii) と機能的に連絡を持つことが知られている。従って本実験におけるRilmenidineの作用機序が中枢性のイミダゾリン受容体を介する交感神経系の抑制による圧受容体反射の亢進であることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は中枢性のイミダゾリン受容体がハロセン麻酔下でのアドレナリン投与による不整脈に与える影響を評価した研究である。

イミダゾリン受容体の作動薬であるリルメニジンをハロセン麻酔下の雑種成犬に投与しアドレナリン不整脈に与える影響を検討した結果、リルメニジンは血圧に影響を与えない投与量でハロセン-アドレナリン不整脈を用量依存性に抑制した。また圧受容体の求心線維である迷走神経の切除はリルメニジンの抗不整脈作用を全く消失させた。加えてリルメニジンの抗不整脈作用はイミダゾリン受容体の拮抗薬であるイダゾキサンの中枢投与で拮抗された。以上の結果からリルメニジンが中枢性のイミダゾリン受容体を介してハロセン-アドレナリン不整脈を抑制することが示唆された。

本研究はハロセン麻酔下において大量のカテコラミンが存在する状況、例えば褐色細胞腫の麻酔管理において中枢性のイミダゾリン受容体の刺激が不整脈発生に有効であることを示した。これは臨床的に非常に意義あることであり、学位論文に値すると思われる。