

氏 名(本 籍)	小 ^こ 山 ^{やま} 完 ^{かん} 二 ^じ (長野県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 950 号
学位授与年月日	平成 6 年 2 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	イミノクタジン含有殺菌剤（ベフラン® 液剤）の急性毒性に関する研究：ラットに於ける循環不全の薬理学的解析
主 査	筑波大学教授 薬学博士 相 良 悦 郎
副 査	筑波大学教授 医学博士 小 田 晋
副 査	筑波大学教授 薬学博士 下 條 信 弘
副 査	山之内製薬株式会社第二創薬研究所所長 (筑波大学客員教授) 医学博士 竹 中 登 一
副 査	筑波大学教授 医学博士 土 屋 滋

論 文 の 要 旨

〔目的〕

イミノクタジンは果樹などの殺菌に有用である。市販品にイミノクタジン25%，界面活性剤であるポリオキシエチレンアルキルエーテル（AE）5%を含有するベフラン®がある。本剤の服毒中毒では著明な低血圧をきたし，重症例では循環不全により急性期に死亡する。イミノクタジンをイヌに静注投与すると全血管抵抗の減少による血圧の低下が惹起されるが，その機序は解明されていない。また界面活性剤の急性中毒においては，心抑制をとまなう循環不全が惹起されるが，ベフラン®の服毒中毒における界面活性剤の役割は不明である。

本研究では，ベフラン®中毒の治療法の確率を最終目標とし，ラットの血圧，心拍数に対するイミノクタジン，AE，製品としてのベフラン®の影響を *in vivo* で調べ，さらに摘出心房，摘出大動脈に対するそれぞれの薬物の作用とその機序を *in vitro* で検討した。

〔対象と方法〕

In vivo の実験では，ウレタン麻酔下に Wistar 系雄ラット（8週齢）の股動脈にカニューレを挿入し，観血的に動脈圧と心拍数を測定した。続いて股静脈内にイミノクタジン，AE，ベフラン®のそれぞれを低用量から高用量へ順に投与し，各投与量に対する心拍数と血圧の変化を記録した。

In vitro の実験では，ラットの心臓を摘出し右心房と左心房を切離して37℃のクレブスリンゲル液中に懸垂した。続いて右心房では自動心拍数を，左心房では一定頻度の電気刺激による等尺性収縮力

を測定した。また大動脈の輪状標本をクレブスリンゲル液中に懸垂し、等尺性張力を測定した。これらの in vitro の実験では、イミノクタジン、AE、ベフラン® のそれぞれを累積的に添加して反応を記録すると共に、その作用機序を解明するために種々の条件下で実験を行った。

〔結果と考察〕

(1)摘出心房に対する影響

摘出心房に対し、イミノクタジンは陽性変時変力作用を、AE とベフラン® は陰性変時変力作用を示した。

イミノクタジンの陽性変時変力作用は、レセルピンでラットを全処置することにより部分的に抑制され、またアテノロール存在下でも同程度抑制された。従って、イミノクタジンの陽性変時変力作用は交感神経終末からのノルアドレナリンの放出、ならびに心筋に対する直接刺激作用によると考えられた。

一方、AE の陰性変時変力作用はアトロピンの存在下においても影響を受けなかった。またイソプロテレノール並びに Ca^{2+} の心房に対する用量-反応曲線は高濃度の AE 存在下でも大きな影響を受けなかった。従って、AE の陰性変時変力作用は、心筋の興奮収縮連関において Ca^{2+} がトロポニンと結合した後でアクチンフィラメントがミオシンフィラメント上を滑走する過程の抑制によると考えられた。

(2)摘出大動脈に対する影響

摘出大動脈に対しイミノクタジンは収縮作用を示さなかったが、AE とベフラン® は緩徐な収縮作用を示した。フェニレフリンで収縮させた摘出大動脈に対しては、イミノクタジンは強い弛緩作用を示し、ベフラン® はそれよりもやや弱い弛緩作用を示したが、AE は弛緩作用を示さなかった。

内皮を除去した大動脈標本では、イミノクタジンの弛緩性用量-反応曲線はやや右方へ平行移動した。従ってイミノクタジンの血管弛緩作用の一分は内皮由来の血管弛緩因子によると考えられた。一方、プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ や KCl で収縮させた大動脈標本に対しては、イミノクタジンの弛緩作用は非常に弱かった。またフェニレフリンの収縮性用量-反応曲線はイミノクタジン存在下では用量依存的に右方へ平行移動したが、プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ 、KCl の収縮性用量-反応曲線はイミノクタジンの存在下でも移動しなかった。従って、イミノクタジンの血管弛緩作用は交感神経 α_1 受容体拮抗作用によるところが大であると考えられた。

一方、AE の大動脈に対する収縮反応は内皮の除外による影響を受けなかった。また細胞内や細胞外の Ca^{2+} を除去した場合にも AE により同程度の収縮反応が認められた。従って、AE による血管収縮の機序として、血管平滑筋の興奮収縮連関においてミオシンキナーゼの活性化からアクチンフィラメントがミオシンフィラメント上を滑走する過程の抑制が考えられた。

(3)ラットの心拍数と血圧に対する影響

麻酔下のラットに対しイミノクタジンの静注は心拍数の増加と血圧の低下をもたらした。これはイミノクタジンの血管弛緩作用と心刺激作用により惹起されたと考えられた。AE 静注は心拍数の低下と血圧の低下をもたらした。これは AE の心抑制作用によるものと考えられた。ベフラン® の静注は

イミノクタジンの静注と同様に心拍数の増加と血圧の低下を引き起こしたが、イミノクタジン単独投与の場合と比較し低用量で心拍数の増加を伴わない血圧の低下が認められ、高用量を投与しないと心拍数は増加しなかった。従って、ベフラン®による血圧低下はイミノクタジンによる血管弛緩作用だけでなく AE による心抑制作用の影響を受けていると考えられた。

審 査 の 要 旨

ベフラン® 中毒による循環不全の原因としてベフラン® の主成分イミノクタジンの血管弛緩作用の作用機序を追求し、また界面活性剤 AE の心抑制作用を解明した本研究は、イミノクタジンが摘出右心房、左心房に対して陽性変時変力作用を示すことを見いだし、この作用が交感神経終末からノルアドレナリン放出の促進、心筋に対する直接刺激作用をすることを考察した。

摘出大動脈に対しては、イミノクタジンに強い血管弛緩作用のあることを見いだし、この作用が内皮由来の血管弛緩因子とイミノクタジンの α_1 受容体拮抗作用によるものと推察した。さらにラットによる血圧低下を伴う心拍数の上昇の惹起はイミノクタジンの血管拡張作用（血圧低下）に伴う反射性の交感神経活動の亢進に基づくものであると推察された。

これら連関の作用には AE が重要な意味をもち、とくに AE が摘出右心房、左心房に対し陰性変時変力反応をもたらしたこと、摘出大動脈にみられた微弱ではあるが血管収縮作用を見いだしたことからベフラン® 液剤が血管収縮作用と弛緩作用を併せもつことなど多くの有用な事柄が示唆された。イミノクタジン含有殺菌剤（ベフラン® 液剤）の急性毒性に関する研究は薬理学的観点から有意義な研究であると評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。