

氏 名(本 籍)	ふく だ たえ こ 福 田 妙 子 (埼 玉 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 乙 第 1,097 号		
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 5 月 31 日		
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当		
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科		
学 位 論 文 題 目	脊 椎 麻 酔 に お け る α_2 ア ド レ ナ リ ン 作 動 薬 (ク ロ ニ ジ ン) の 効 果 に つ い て		
主 査	筑波大学教授	薬学博士	後 藤 勝 年
副 査	筑波大学教授	医学博士	小 山 哲 夫
副 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	杉 下 靖 郎
副 査	筑波大学客員教授	医学博士	竹 中 登 一

論 文 の 要 旨

〈目的〉

α_2 アドレナリン作動薬であるクロニジンは降圧薬として知られるが、麻酔領域ではくも膜下腔や硬膜外腔投与が試みられている。この経路によるクロニジンの鎮痛効果はモルヒネに匹敵するほど強力なもので、その作用は脳幹部から脊髄に至る下降性侵害刺激抑制システムの働きを高めることによるものである。本来中枢性の降圧薬であるクロニジンをくも膜下腔に投与した場合、大幅な血圧降下が起これば、クロニジンの無視できない副作用となることが予想される。しかし、如何なる時にどの程度の血圧降下が生じるかは明らかではない。本研究は、脊椎麻酔時のクロニジンの降圧作用とその機構を探ることを目的として、高血圧症患者を含む患者を対象とした臨床研究と、高血圧ラットを用いた動物実験を行った。

〈方法と結果〉

1. 臨床研究

高血圧症患者27名を含む75名の患者に、クロニジン150 μ g、フェニレフリン3 mg、生理食塩水のいずれかと、高比重テトラカイン溶液(テトラカイン10mg)を混合して腰部くも膜下腔に投与した。その結果、脊椎麻酔の範囲と程度には各群間に差はなかったが、クロニジン群とフェニレフリン群は対照群に比べ有意に麻酔効果が延長した。クロニジン群は他の2群より血圧低下が大きく、約7時間にわたり20%程の血圧低下が持続した。高血圧症患者ではこの傾向が強かったが、正常血圧患者と比較して有意差はなかった。各群間に心拍数には有意な変化は認められなかった。

2. 動物実験

SHR(自然発症高血圧ラット)とWKYラット(対照)を対象とし、ペントバルビタール麻酔下に各ラットの腰部くも膜下腔に塩酸クロニジン15 μ gを投与し、血圧、心拍数及び呼吸数を60分間測定した。同様の実験を、アトロピン0.5mg/kg、プロプラノロール1 mg/kg又はブナゾシン1 mg/kg(いずれも静脈内投与)処置下で行った。その結果、心拍数と呼吸数の変化には両群間で差はなかったが、平均血圧の低下率はクロニジン投与後50分と60分後に、SHR群で有意に大きかった。又、クロニジンのくも膜下腔投与による血圧低下は、アトロピン及びブナゾシンにより有意に抑制された。

〈考察〉

中枢神経系における α_2 アドレナリン受容体が刺激されると、抹消交感神経系の活動が抑制されて血圧は下降する。高血圧症患者では正常血圧者に比べ、 α_2 アドレナリン受容体の数あるいは感受性が増大している可能性が示唆されている。従って、高血圧症患者では同じ量のクロニジンを投与しても、正常血圧者と比較して、血圧降下が著しいことが考えられる。今回の臨床研究からは、くも膜下腔投与後のクロニジンによる血圧下降に関して両患者群に有意な差は認められなかったが、高血圧症患者においてより著明な血圧降下のある傾向が見出された。しかし、SHRを用いた動物実験において、クロニジンのくも膜下腔への投与による血圧下降の程度が、高血圧群に有意に大きいことが認められた。動物実験における薬理学的解析から、この血圧降下には中枢性に末梢交感神経が抑制されることと、一部は副交感神経系機能の亢進が関わっていることが示唆された。

審 査 の 要 旨

脊椎麻酔を目的として、くも膜下腔にクロニジンを投与した際の血圧降下は、麻酔領域における副作用として重要な関心事である。局所麻酔薬やモルヒネ類に対して耐性を生じたり嘔吐などが問題となる症例に対し、強い鎮痛作用を発揮するクロニジンのくも膜下腔投与は、今後益々期待されるものと予想される。今回の臨床研究からは明確な差は見出されなかったものの、動物実験において、高血圧群の方が正常血圧群に比べクロニジンによる血圧降下が有意に大きかったことが認められた。このことは、臨床に適用する際には、特に高血圧症患者の場合に注意を要することを物語っている。現在、 α_2 アドレナリン受容体は更に幾つかに細分類されており、将来的には α_2 アドレナリン作動薬の神経系に対する作用と循環系に対する作用とが分離され、鎮痛作用のより強い特異的 α_2 アドレナリン作動薬が開発される可能性も考えられる。本研究は、クロニジンのくも膜下腔投与による脊椎麻酔の有用性と、その際生ずる血圧降下という副作用に対する注意と対処の方法を明らかにした点で、臨床面で特に価値が高いものと評価される。

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。