

氏名(本籍)	たか はし しん じ 高橋伸二(栃木県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1658号
学位授与年月日	平成12年10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	Landiolol increases a dysrhythmogenic dose of eqinephrine in dogs during halothane anesthesia (ランジオロールは、ハロセン麻酔下のイヌにおいて、エピネフリンによる心室性不整脈の発生を抑制する。)
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 山口巖
副査	筑波大学教授 医学博士 落合直之
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 寺田康

論文の内容の要旨

(目的)

β 受容体遮断薬は、高血圧や頻脈性不整脈の治療に用いられるが、周術期に用いる場合、作用時間が長いものや気管収縮作用の強いものは好ましくない。従って、より β_1 受容体に選択性が高い β 遮断薬が望ましく、作用も短時間の方が好ましい。

ランジオロールは超短時間作用型で高い β_1 選択性をもつ新しい β 遮断薬である。本研究では、周術期に生じる不整脈に対処するのにランジオロールの適否を調べる目的で、ハロセン麻酔下のイヌを用い、エピネフリン誘発の不整脈に対する効果を検討した。

(対象と方法)

体重10～15kgの雑種成犬を対象に、ハロセン麻酔下に心電図、動脈圧、心拍出量、血液ガス、電解質などをモニターしながら実験を進めた。ハロセンは終末呼気濃度が1.1%となるように、又終末呼気炭酸ガス分圧が35～45mmHgとなるよう、調節した。エピネフリンを静脈内に3分間持続投与し、15秒あたり4発以上の期外収縮を惹起する最小催不整脈量を求めた。この最小催不整脈量を投与しているときの血中エピネフリン濃度も測定した。4段階のランジオロール量(0.1, 0.5, 1.0, 10 μ g/kg/min)を静脈内に持続投与しながら、先と同様にエピネフリンの最小催不整脈量を求めた。

(結果)

対照(ランジオロール投与前)のエピネフリンの最小催不整脈量は $1.26 \pm 0.44 \mu$ g/kg/min(平均値 \pm 標準偏差)で、この時のエピネフリンの血中濃度は 12.2 ± 8.3 ng/mlであった。ランジオロール0.1, 1.0, 10 μ g/kg/minの前投与により、エピネフリンの最小催不整脈量はそれぞれ1.24, 1.79, 2.17, 7.24 μ g/kg/minとなった。対照値と比べ、エピネフリンの最小催不整脈量が有意に増加したのは、ランジオロール10 μ g/kg/min投与時であった。この時のエピネフリンの血中濃度は 311.6 ± 226.6 ng/mlであった。

ランジオロール 10 μ g/kg/min 投与時に、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍出量はそれぞれ対照値の 83%、79%、74%、77%、53% に低下した。しかし、ランジオロールの投与を中止すると 10 分後に血圧が、20 分後に心拍出量が、30 分後には心拍数がそれぞれ対照値にまで回復した。

(考察)

本研究により、ランジオロールの 10 μ g/kg/min の前投与で、エピネフリンによる心室性不整脈が有意に抑制されることが判明した。この際、エピネフリンの最小催不整脈量を約 6 倍増加させたことから、ランジオロールと同じく短時間作用型の β 受容体遮断薬であるエスモロールの有効濃度と比較すると、単純計算で、ランジオロールが約 10 倍強力であると推測される。この強い抗不整脈効果は、ランジオロールの高い β_1 選択性にあると考えられる (ランジオロールの β_1 遮断作用 : β_2 遮断作用が 255 に対し、エスモロールのそれは 33 である)。

ランジオロールは生体のエステラーゼによって分解され (イヌでは主として組織中のエステラーゼ、ヒトでは主に血中のエステラーゼによる)、血中の半減期は約 9 分であることが知られている。今回の研究でも、投与中止後 30 分で循環動態の各パラメーターはほぼ投与前の値に回復した。この短時間作用性は、周術期に用いる上で好ましい特性である。

ランジオロールの投与により心拍数、血圧、心拍出量などが減少したことから、ランジオロール投与中は循環動態を慎重に観察することが必要と思われる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、ハロゲン化炭化水素系の吸入麻酔薬 (特にハロセン) での麻酔下に手術を行う際によく遭遇する心室性不整脈を、如何に的確に処置するかを想定し、動物における心室性不整脈モデルを用いて検討したものである。この種の不整脈は、ハロセン等により心筋のカテコールアミンに対する感受性が上昇するために生じることが多く、 β 受容体遮断薬の効果が期待されるものである。本研究では、ハロセン麻酔下のイヌにおけるエピネフリンの催不整脈作用を、極めて低容量の超短時間作用型 β 受容体遮断薬であるランジオロールが著明に抑制することを見出している。短時間だけ作用して効率良く不整脈を抑制するのは、ランジオロールの β_1 受容体選択性が高いことによるものと思われる (β_2 受容体に対し約 255 倍強い)。催不整脈やランジオロールの作用のより詳細なメカニズムの解明は今後に残された課題であるが、本研究の結果は臨床面では即刻応用できるものであることが評価される。

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。