



α_1 -刺激薬メトキサミンが意識下 SHRSP の 血行動態に与えた影響

吾孫子邦生 東野英明 鈴木有朋 菱田守彦

近畿大学医学部薬理学教室

抄 録

SHRSP を用いて、選択的 α_1 -刺激薬である塩酸メトキサミンの末梢血行動態に対する影響を放射性マイクロスフェア法により観察した。心係数、局所血流量の計測は、2種類のマイクロスフェア (^{57}Co , ^{113}Sn : $\phi 16.5 \pm 0.1 \mu\text{m}$) を一尾のラットについて生理食塩水投与40秒後と薬物投与40秒後に、右頸動脈カテーテルを通じて左心室内に注入して行った。その結果、平均動脈圧はメトキサミン投与後、平均動脈圧の38%の上昇に対して心拍数は28%低下した。したがって、このような高度な血圧上昇に対しては圧受容体反射機構は SHRSP でも比較的正常に作動するものと思われた。また、心係数は有意に低下し、総末梢血管抵抗係数は有意に上昇した。皮膚の局所血流量は末梢血管抵抗の上昇により有意な低下を示し、筋肉の局所血流量は57%低下して筋末梢血管抵抗は約4倍上昇した。脳、心臓では、末梢血管抵抗は変化しなかったものの局所血流量は約30%増加した。心係数の有意な低下に対して脳、心臓の重要臓器での血管抵抗には変化がなく、それぞれの局所血流量が増加傾向を示したことから、脳、心臓の心拍出量分配率が増加したことが示唆された。

Key words: メトキサミン, α_1 -作動薬, SHRSP, マイクロスフェア法, 局所血流量。

緒 言

前回の報告¹でわれわれは、放射性マイクロスフェア法²を用いて、ブナゾシンの α_1 -受容体に対する効果を検討した。しかし、 α_1 -受容体に対する効果を完全に解明することは α_1 -遮断薬^{1,3} だけでは難しく、選択的 α_1 -刺激薬である塩酸メトキサミン (methoxamine hydrochloride) を用いた検討も加える必要がある。

正常血圧ラットに対するメトキサミンの効果⁴ は、パルスドップラー法を用いて末梢血行動態の一部しか報告されていない。そこで、われわれは、岡本らが1974年に SHR⁵ から分離した著しく血圧の高い脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP)⁶ を用いて、メトキサミンの末梢血行動態に対する影響を観察した。

実験方法

動物は教室で継代飼育している6月齢の雄性 SHRSP を使用した。ラットは予めペントバルビタール30 mg/kg および塩酸ケタミン30 mg/kg で麻酔し、大腿動静脈、右頸動脈にカテーテルを留置し

た。手術後別々のケージで回復させ、24時間後に以下の方法で測定を行なった。

塩酸メトキサミンは、メキサン注射後(日本新薬)を使用した。予備実験により、血圧上昇が採血の間安定して観察される薬物投与量(1.0 mg/kg)と、効果が安定する時間(40秒から100秒)を設定した。平均動脈圧と心拍数は圧トランスデューサー (MPU-0.5-290-0-III, (株)東洋ポールドウイン) とポリグラフ (Biophysigraph 115 System, 日本電気三栄) を用いて記録した。

心係数、局所血流量の計測には、2種類のマイクロスフェア (^{57}Co , ^{113}Sn : $\phi 16.5 \pm 0.1 \mu\text{m}$, NEN, Boston, USA) を一尾のラットについて生理食塩水投与40秒後と薬物投与40秒後に、右頸動脈カテーテルを通じて左心室内に注入を行なった。

大腿動脈カニューレを通じての採血はマイクロスフェア注入10秒前に開始し、注入60秒後に吸入ポンプを止めた。その後、ペントバルビタール大量静脈内投与 (50 mg/kg) で屠殺し、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃腸管系(胃、膵臓、小腸、大腸)、睪丸、皮膚、筋肉、骨に分けて、それぞれの重量とアイソトープ線量を計測した。RI線量は γ

カウンター (ARC-301B, Aloka 株式会社) にて計測した。

なお成績は平均値±標準誤差で表示し、有意差の検定は対のある Student's t-test により行ない、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. 全身血行動態の変化 (表 1)

平均動脈圧はメトキサミン投与後有意に上昇し、心拍数は逆に有意に低下した。放射性マイクロスフェア法で求めた心係数は有意に低下し、総末梢血管抵抗係数は有意に上昇した。

表 1 メトキサミンが意識下 SHRSP の全身血行動態に与えた影響

m±SE (n=6)	薬物投与前	メトキサミン1.0 mg/kg 静脈内投与後
平均動脈圧(mmHg)	178±2.8	246±7.4**
心拍数 (拍/分)	363±14	260±21*
心係数	31.4±3.7	17.3±2.5**
総末梢血管抵抗係数	6.2±1.0	15.8±2.3**

心係数；ml/分・100 g 体重，総末梢血管抵抗係数；mmHg/(ml/分・100 g 体重)，*； $p < 0.05$ ，**； $p < 0.01$ ：薬物投与前の値と比較したときの有意差確率

2. 局所血行動態の変化 (表 2)

メトキサミン投与後、皮膚の局所血流量は末梢血管抵抗の上昇により有意な低下を示した。筋肉の局

表 2 メトキサミンが意識下 SHRSP の局所血行動態に与えた影響

m±SE (n=6)	薬物投与前	メトキサミン1.0 mg/kg 静脈内投与後
[皮膚]		
局所血流量	8.60±1.53	4.46±1.39*
末梢血管抵抗	24.1±4.4	88.6±18.4*
[筋肉]		
局所血流量	25.3±3.7	10.8±2.3
末梢血管抵抗	8.51±2.13	35.7±14.6
[脳]		
局所血流量	74.8±13.1	99.7±11.4
末梢血管抵抗	2.91±0.70	2.74±0.48
[心臓]		
局所血流量	487±97	641±94
末梢血管抵抗	0.43±0.09	0.44±0.07
[腎臓]		
局所血流量	463±48	31.4±13.1**
末梢血管抵抗	0.41±0.05	35.6±24.7

局所血流量；ml/分・100 g 組織重量，末梢血管抵抗；mmHg/(ml/分・100 g 組織重量)，*； $p < 0.05$ ，**； $p < 0.01$ ：薬物投与前の値と比較したときの有意差確率

所血流量は57%低下し、筋末梢血管抵抗は約4倍上昇した。脳、心臓では、薬物投与により末梢血管抵抗は変化しなかったが、局所血流量は約30%増加した。腎臓では、メトキサミン投与により著しい局所血流量の低下と末梢血管抵抗の上昇が観察された。また、表2には記載しなかったが、胃腸管では局所血流量の有意な低下と末梢血管抵抗の有意な増加がみられ、脾臓および副腎では有意な局所血流量の低下がみられた。

考 察

平均動脈圧の38%の上昇に対して心拍数は28%低下した。SHRSPでは圧受容体反射機構が障害されているとの我々の見解^{7,8}から思考すると、このような高度な血圧上昇に対する圧受容体反射機構は比較的正常に作動するものと思われた。心拍数と心係数から換算すると1回拍出量は27%低下していた。これは末梢血管抵抗の増加による後負荷上昇に由来して起こったと考えられる。

正常血圧ラットにメトキサミン静脈内投与を行ない、パルスドップラー法で経時的に計測した報告⁴では、後肢筋肉の血流は30秒で上昇し、1分から2分でやや減少していた。今回の実験では後肢筋肉の血流増加が観察されなかったが、それはメトキサミン投与の40秒から100秒後のマイクロスフェア注入および採取よりも前の時間に、血流増加があったからだとも考えられる。

パルスドップラー法において腸間膜動脈や腎動脈の血流減少は5分以上観察されたと報告⁴されている。ここには示せなかったが、今回の実験でも同じ結果が得られた。また、 α_1 -受容体を介する血圧調節は、腎臓や筋肉および皮膚で優位であることが明らかとなった。

心係数の有意な低下に対して脳、心臓の重要臓器での血管抵抗には変化がなく、それぞれの局所血流量が増加傾向を示したことから、今回計算しなかったが、脳や心臓の心拍出量分配率が増加したことが示唆される。

今後、心拍出量分配率の計算を行ない、さらに正常血圧ラットと α_1 -作動薬の血行動態を比較して、 α_1 -受容体を介した血流および血圧調節機構を解明したい。

文 献

- 吾孫子邦生，東野英明，鈴木有朋，菱田守彦。 α_1 -遮断薬の意識下 SHRSP 血行動態に与える影響 近畿大医誌 1994；19(suppl)：23-25。
- Domenech RJ, Hoffman JI, Noble MI, Saunders KB,

- Henson JR, Subijanto S. Total and peripheral coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious anesthetized dogs. *Circ Res* 1969; 25: 581-595.
3. Nakai M, Yamamoto J, Matsui Y. Acute systemic and regional hemodynamics effects of alpha 1-adrenoreceptor blockade in conscious spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Theory Practice* 1986; 8: 981-996.
 4. Rohmeiss P, Photiadis J, Rohmeiss S, Unger R. Hemodynamic actions of endothelin in rats: comparison with sodium nitroprusside and methoxamine. *Am J Physiol* 1990; 258: H337-346.
 5. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 1963; 27: 282-293.
 6. Okamoto K, Yamori Y, Nagaoka A. Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* 1974; 34 and 35 (suppl): 143-15.
 7. 吾孫子邦生, 東野英明, 鈴木有朋. SHRSP, WKY の圧受容体反射機構の比較 近畿大医誌 1987; 12 (suppl): 23-25.
 8. 吾孫子邦生, 東野英明, 鈴木有朋. SHRSP, WKY の圧受容体反射機構の比較(2): 急速脱血および生食水圧入時の変化 近畿大医誌 1988; 13 (suppl): 15-18.