

全身・腎血行動態と血中および心筋・腎組織内 カテコラミンに及ぼす α_1 受容体遮断薬の影響

奈良県立医科大学第1内科学教室

伴 圭一郎

EFFECTS OF BUNAZOSIN, AN α_1 -RECEPTOR BLOCKING AGENT, ON SYSTEMIC AND RENAL HEMODYNAMICS, PLASMA CATECHOLAMINE CONCENTRATIONS, AND CATECHOLAMINE STORES IN CANINE HEART AND KIDNEY

KEIICHIRO BAN

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received September 19, 1994

Abstract: A study was performed on anesthetized adult mongrel dogs to investigate changes in hemodynamics, plasma catecholamine concentrations, and catecholamine stores in the heart muscle and kidney induced by administration of a selective α_1 -receptor blocking agent, bunazosin (Bu). To investigate the effects of Bu on systemic and renal hemodynamics, cardiac output (CO), renal blood flow (RBF), and renal cortical blood flow (RCBF) were measured with an electromagnetic flowmeter and regional blood flow-meter; effects on noradrenaline (NAD) and adrenaline (AD) concentrations were measured by high-performance liquid chromatography. Intravenous administration of Bu at an intermediate dose (0.05 mg/kg) or a high dose (0.25 mg/kg) caused the following: 1) reductions in the aortic and renal blood pressure; 2) a decrease in CO; 3) decreases in RBF, RCBF, effective renal blood flow, and glomerular filtration rate; 4) decreases in NAD concentrations in aortic, coronary sinus, and renal vein blood at the intermediate dose, but increases at the high dose. The concentrations of NAD stored in heart muscle and kidney increased at the intermediate dose, but were unchanged at the high dose; 5) AD concentrations in aortic, coronary sinus, and renal vein blood increased to a greater extent at the intermediate dose than at the high dose. The increases in AD stores in heart muscle and kidney were almost the same as that seen in plasma AD concentration.

The results suggest that the effects of Bu on systemic and renal hemodynamics varied with the dose, with alterations in plasma catecholamine concentrations and catecholamine stores in canine heart and kidney.

Index Terms

bunazosin, catecholamine stores in heart and kidney, hemodynamics, plasma catecholamine concentrations

緒 言

高血圧症の発症機序に多種・多様の因子が関与している¹⁾ことは周知のとおりであるが、その機序のひとつに α 受容体を介した交感神経の緊張亢進に起因する末梢血管抵抗の増大が挙げられる²⁾。現在、高血圧の降圧治療にはCa拮抗薬、ACE阻害薬、 β 受容体遮断薬、 α_1 受容体遮断薬などの様々な薬物が使用されている。そのうち、 α_1 受容体遮断薬は、 α 受容体を直接遮断することで末梢血管抵抗を減弱させて降圧効果を発揮する薬物³⁾として汎用されている。最近では、 α_1 受容体遮断薬は、脂質改善作用⁴⁾⁵⁾やインスリン感受性改善作用⁶⁾も有することが報告されており、動脈硬化性疾患の予防薬としても注目されている。

α_1 受容体遮断薬は、カテコラミンの受容体での結合を阻害することにより血管を拡張させ、血行動態を変動させる薬物である³⁾。しかし、 α_1 受容体遮断薬をはじめとする種々の血管拡張薬は、全身の各臓器血管に対して同一の拡張作用を示すものではないので、臓器によっては血管が拡張するにもかかわらず臓器血流が減少する場合も知られている⁷⁾⁸⁾。つまり、 α_1 受容体遮断薬投与が全身および腎血行動態に及ぼす影響については未だ不明な点が多いといえる。加えて、 α_1 受容体遮断薬の投与が血中および組織内カテコラミンに及ぼす影響、血行動態と血中および組織内カテコラミンの関係についても同様である。

そこで著者は、全身麻酔、開胸および調節呼吸の条件下で、 α_1 受容体遮断薬である塩酸 bunazosin (Bu) のイヌへの全身投与が全身および腎血行動態と、血中および心筋・腎組織内カテコラミンに及ぼす影響について検討した。

実 験 方 法

1. 実験動物

体重7~15 kg(平均11 kg)の雑種成犬24頭を、Bu無投与群(対照群, 8頭)、中等量投与群(Bu 0.05 mg/kg 投与群, 8頭)、および大量投与群(Bu 0.25 mg/kg 投与群, 8頭)の3群に分けた。

2. 方法

(1) 全身血行動態

1) 前処置

イヌの腹腔内にペントバルビタール 30 mg/kg を投与後、レスピレータによる調節呼吸下に左第4あるいは第5肋間を切開して左第5肋骨を4~5 cm 切除し、開胸して大動脈起始部を鉤的に剝離した。ついで大動脈起始部に内径12~14 mm の電磁流量計プローブ(米国 Narco

社製)を装着した。さらに右大腿動脈から5 Fr のカテーテルを挿入して先端を大動脈起始部に、また右大腿静脈から6 Fr のカテーテルを挿入して先端を腎静脈分岐部より中枢側の下大静脈内に留置し、これらのカテーテルを圧トランスジューサ(三栄測器製 MPU-0.5-290 および LPU-0.1-350)に接続した。心電図電極は、左・右上肢と左下肢にそれぞれ装着した。

すべての前処置の終了後、10分間イヌの血行動態が安定しているのを確認してから、Bu 投与群には生理食塩水に溶解した0.05 mg/kg あるいは0.25 mg/kg の Bu 溶液 2 ml, 対照群には生理食塩水 2 ml を肘静脈内に投与し、実験を開始して以下に記載した項目を測定した (Fig. 1)。

2) 測定項目

心拍数(HR; beats/min): 心電図の連続3R-R間隔の平均値から算出した。

大動脈圧(ABP; mmHg): 大動脈起始部に挿入したカテーテルを介して測定した。平均血圧(MBP)は、記録した圧曲線から求めた。

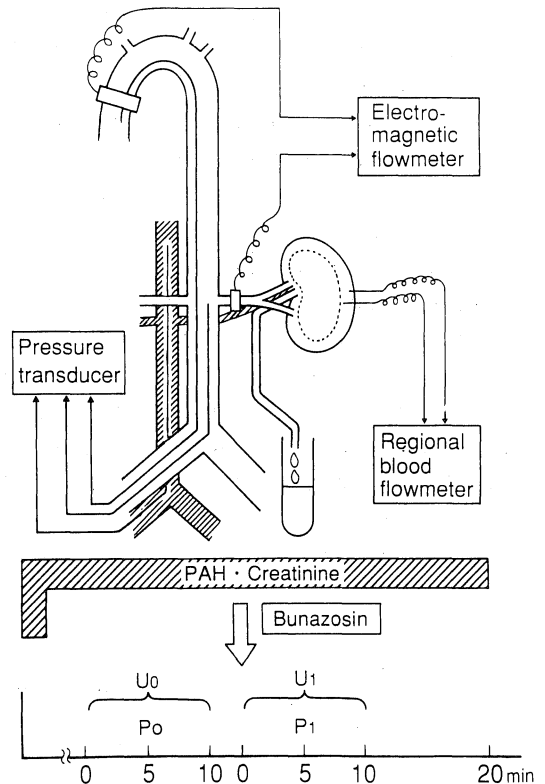


Fig. 1. Procedure of experiment.
U; urine sampling, P; blood sampling.

下大静脈圧(IVP; mmHg): 下大静脈内に挿入したカテーテルを介して測定した。

心拍出量(CO; ml/min·kg): 大動脈起始部に装着した電磁流量計プローブを用いて測定し、体重1 kg 当りの血流量に換算した。

全末梢血管抵抗(TPR; mmHg·min·kg/ml): (MBP-IVP)/CO から算出した。

3)測定時期

HR, ABP, IVP, CO および TPR は, Bu 投与前と投与後1分, 3分, 5分, 7分, 10分, 15分および20分の各時点で測定した。

(2)腎血行動態

1)前処置

全身血行動態の測定と同様の処置を加えてから、後腹膜腔に達するまで左側腹を切開し、神経を損傷しないように注意して左腎動脈、左腎表面を露出し、左腎動脈に内径2~4 mmの電磁流量計プローブを装着した。ついで右大腿動脈から5 Frのカテーテルを挿入して先端を腹部大動脈内腎動脈分岐部に留置し、圧トランスジューサーに接続した。さらに水素ガス発生電極と水素濃度検出電極からなる双極電極(バイオメディカルサイエンス社製 BE-ND 400-30)を左腎表面から2 mm(皮質外層)と4 mm(皮質内層)の深さにそれぞれ刺入し、不関電極(バイオメディカルサイエンス社製 BE-R 10)を左側腹切開部の真皮組織に埋没させ、これらの電極を電解式組織血流量計(バイオメディカルサイエンス社製 RBF-1)に接続した(Fig. 1)。

2)測定項目

腎動脈圧(RBP; mmHg): 腹部大動脈内腎動脈分岐部に挿入したカテーテルを介して測定した。平均腎動脈圧(MRBP)は、記録した圧曲線から求めた。

腎血流量(RBF; ml/min·g): 左腎動脈に装着したプローブを用いて測定し、腎湿重量1 g 当りの血流量に換算した。

腎血管抵抗(RVR; mmHg·min·g/ml): (MRBP-IVP)/RBF から算出した。

腎皮質血流量(RCBF; ml/min·g): 電解式水素クリアランス法⁹⁾¹⁰⁾で得られたクリアランス曲線から、半減時間 $t_{1/2}$ (min) を求めた。ついで塩化カリウム4 g 溶液の静注による心停止下での測定値(拡散によるみかけ上の血流量)を求めた。これらの測定値をもとに甲州らの方法¹⁰⁾にしたがって、次式の

$$\{(69.3/t_{1/2}) - (\text{拡散によるみかけ上の血流量})\} / 100$$

から腎湿重量1 g 当りの腎皮質外層血流量(OCBF)および腎皮質内層血流量(ICBF)をそれぞれ算出した。

3)測定時期

RCBF は薬物投与前と投与後5分, 10分, 15分および20分の各時点, その他の腎血行動態は薬物投与前と投与後1分, 3分, 5分, 7分, 10分, 15分および20分の各時点で測定した。

(3)腎機能

1)前処置

全身および腎血行動態測定時の前処置に加え、左尿管を露出して18 Gのカテーテルの先端を腎盂まで挿入した。

すべての前処置が完了してから10分間イヌの血行動態が安定しているのを確認した時点で、8 mg/kg のパラアミノ馬尿酸ナトリウム(PAH)と30 mg/kg のクレアチニン(Cr)を溶解した20 mlの生理食塩水をイヌに1回静注したのち、PAHを0.25 mg/kg/min, Crを0.58 mg/kg/minの速度で持続点滴してPAHとCrの血中濃度を一定に保持させた。

2)測定項目

有効腎血流量(ERBF; ml/min·g): PAH クリアランス(C_{PAH})をヘマトクリット(Ht)で補正してから、腎湿重量1 g 当りの量に換算した。

糸球体濾過量(GFR; ml/min·g): 外因性クレアチンクリアランス(C_{Cr})から求めた。つまり、 $U_{Cr} \cdot V / P_{Cr}$ (U_{Cr} : 左腎尿中Cr濃度, V : 左腎の1分間尿量, P_{Cr} : 血漿Cr濃度)から算出し、これを腎湿重量1 g 当りの量に換算した。

糸球体濾過率(FF): C_{Cr} / C_{PAH} から算出した。

3)測定時期

腎機能は、Bu投与前後にそれぞれ1回ずつ測定した(Fig. 1)。

(4)カテコラミン

1)血中カテコラミン濃度

i)検体の採取

薬物投与前と投与20分後に、大動脈血と腎静脈血は大動脈圧測定用カテーテルと左腎静脈内に留置した7 Frのスワンガンツカテーテルから、冠静脈洞血は冠静脈洞の穿刺でEDTA入りの氷冷したスピッツグラスに採取した。

ii)測定法

検体の処理: 採取した検体は、ただちに遠心(3,000 rpm, 15分, 4°C)し、得られた血漿を-60°Cで保存した。検体の前処理は、アルミナ吸着法¹¹⁾によった。すなわち、血漿2.0 mlに1.5 N トリス緩衝液(pH 8.5)1.0 ml, 3,4-ジヒドロキシベンジルアミン(0.5 ng/ml)50 μ l, 活性アルミナ50 mgを混和してから遠心(1,500 rpm, 1

分)し、上清を除去した。ついで、2%トリス緩衝液(pH 8.5)1.0 mlを添加し、攪拌(1分)と遠心(1,500 rpm, 1分)により上清を除去した(洗浄操作)。この洗浄操作を2回繰り返してから、0.75 N 酢酸 0.2 mlを加えて遠心(1,500 rpm, 5分)し、得られた上清 50 μ lを分析した(Fig. 2)。

装置：カテコラミンの分離には、高速液体クロマトグラフィー(米国 Waters 社製 M 510 型高圧ポンプ, V 6 K インジェクター)を用いた。カラムには μ -Bondapak C₁₈カラム, 移動相には酢酸ナトリウム 50 mM, クエン酸 20 mM, ジ-n-ブチルアミン 1 mM, イオンペアーにはオクタンスルホン酸ナトリウム 3.75 mM を含む脱イオン蒸留水溶液を用いた。0.8 ml/minの流速でシステム全体に 100 mlの移動相を送液した。

分析法：分析は Kissinger の方法¹²⁾にしたがった。検体の処理により得られた上清 50 μ lを高速液体クロマトグラフィーに注入し、ノルアドレナリン濃度(NAD; pg/ml)とアドレナリン濃度(AD; pg/ml)は電気化学検出器(米国 Waters 社製 460)を用いて分析し、データモジュール(米国 Waters 社製 M 740)に記録した。なお、検

出条件は、1.5 nA, 600 mVとした。

2)心筋および腎組織内カテコラミン量

i)検体の採取

実験開始 20 分後の時点で塩化カリウム 4 g 溶液を静脈内投与し、心停止後速やかに心臓および腎臓を摘出した。心筋検体は、心外膜と心内膜を含むものを左心室、右心室、心室中隔、左心房、右心房の計 5 箇所から、腎組織検体は皮質・髄質の計 2 箇所からそれぞれ湿重量 1 g ずつ採取した。

ii)測定法

検体の処理：検体は、摘出後 15 分以内に凍結して-60°Cで保存した。検体の前処理は、Refshauge et al.の方法¹³⁾にしたがった。氷冷したホモジナイズ用容器に検体と 1 N 硫酸ナトリウム 1 ml, 0.1 N EDTA 1 ml および 0.05 N 過塩素酸 27 ml の混合溶液を入れ、ホモジナイザー(オメガエレクトリック社製 SM-3)でホモジナイズした¹⁴⁾。つぎに遠心(3,000 rpm, 10分, 0°C)し、上清を孔径 0.45 μ m のメンブランフィルター(米国 Millipore 社製 MILLEX-HV)で濾過した(Fig. 3)。

装置：血中カテコラミン濃度の測定と同じ装置を使用

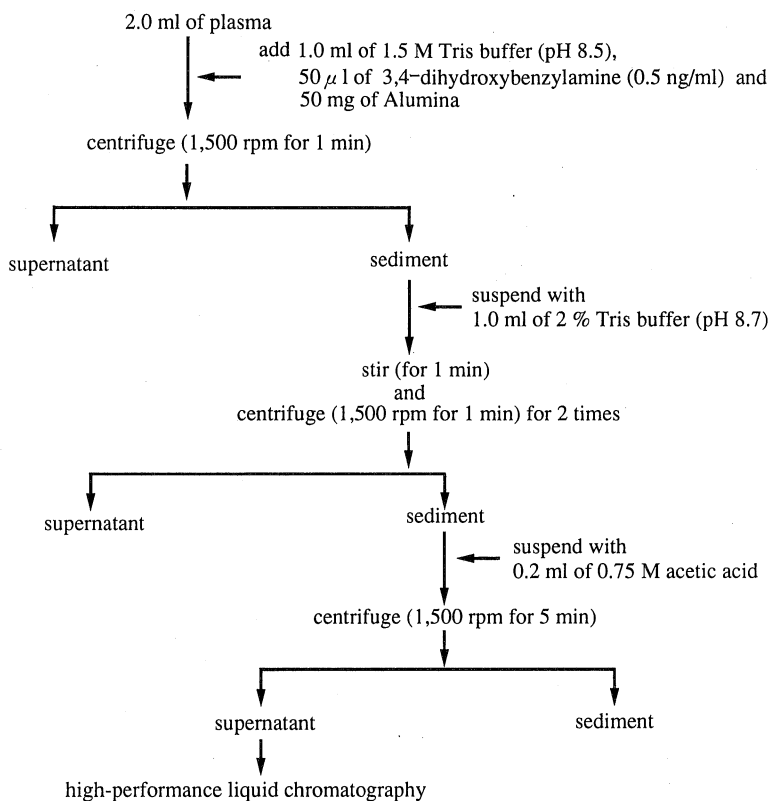


Fig. 2. Preparation of blood catecholamine concentrations.

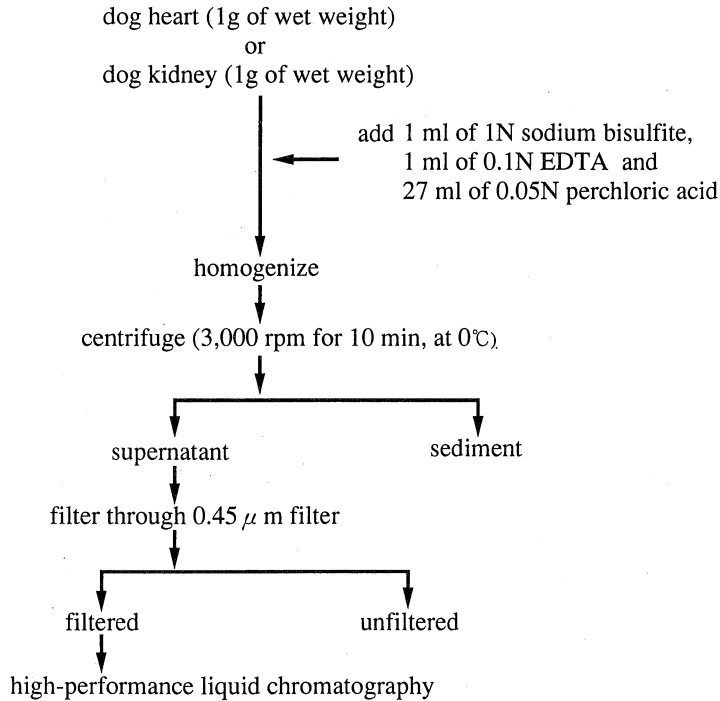


Fig. 3. Preparation of tissue catecholamine stores.

した。

分析法：血中カテコラミン濃度の測定と同様に，得られた濾過液 50 μ l を高速液体クロマトグラフィーに注入し，電気化学検出器を用いて NAD 量 (ng/g) と AD 量 (ng/g) を分析し，データモジュールに記録した。

3. 推計学的処理

測定値の比較は，分散分析で検討したのち Student's paired あるいは unpaired t-test, 群間の比較は分散分析で検定した。有意水準は，危険率が 5% 未満とした。なお，本文の測定値は，平均 \pm 標準誤差で示した。

実験成績

1. 全身血行動態

HR：中等量投与群と大量投与群の両群で，投与前後に有意の変動を示さなかった (Table 1)。

ABP：中等量投与群と大量投与群の両群で，1分後から有意に下降，3分以降も徐々に下降した。実験終了時の20分後には，中等量投与群では前値の 104 ± 8 mmHg から 82 ± 8 mmHg へ，大量投与群では前値の 108 ± 8 mmHg から 81 ± 9 mmHg へそれぞれ有意に下降した。しかし，20分間の実験中での変動の程度は，大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなか

った (Table 1)。

IVP：中等量投与群と大量投与群の両群で，投与前後に有意の変動を示さなかった (Table 1)。

CO：両群で1分後には減少せず，3分後から減少する傾向を示した。中等量投与群では，5分以降に有意に減少し，20分後には前値の 134 ± 8 ml/min \cdot kg から 113 ± 9 ml/min \cdot kg へ有意に減少した。大量投与群では，5分以降も減少したが，20分後には前値の 133 ± 7 ml/min \cdot kg から 115 ± 9 ml/min \cdot kg へ有意に減少した。なお，20分間の実験中での変動の程度は，両群間に差がなかった (Table 1)。

TPR：中等量投与群では，1分後に前値の 0.76 ± 0.05 mmHg \cdot min \cdot kg/ml から 0.66 ± 0.05 mmHg \cdot min \cdot kg/ml へ有意に減弱した。しかし，3分後には 0.69 ± 0.05 mmHg \cdot min \cdot kg/ml に復し，以後はその減弱が持続した。大量投与群でも，1分後に前値の 0.77 ± 0.04 mmHg \cdot min \cdot kg/ml から 0.64 ± 0.03 mmHg \cdot min \cdot kg/ml へ有意に減弱し，3分後には 0.67 ± 0.05 mmHg \cdot min \cdot kg/ml に復したが，以後はその減弱が持続した。しかし，20分間の実験中での変動の程度は，大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなかった (Table 1)。

Table 1. Values obtained before and after administration of bunazosin (Bu) on systemic and renal hemodynamics

Item	Dose of Bu (mg/kg)	Control value	Time after administration of Bu									
			1 min	3 min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min			
Systemic hemodynamics	HR	107±5	107±6	106±6	106±6	106±5	104±7	104±7	104±7	104±7	104±7	104±7
	ABP	131±6	131±7	131±7	130±6	127±5	125±5	126±5	126±5	126±5	126±5	126±5
		104±8	88±9**	89±8**	88±7**	86±8**	82±8**	82±8**	82±8**	82±8**	82±8**	82±8**
	IVP	108±8	88±7**	87±8**	84±8**	85±8**	89±9**	81±9**	81±9**	81±9**	81±9**	81±9**
		3.3±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1	3.3±0.1	3.3±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1
Renal hemodynamics	CO	5.3±0.6	5.2±0.6	5.2±0.6	5.0±0.6	5.0±0.6	5.1±0.6	5.2±0.6	5.2±0.6	5.2±0.6	5.2±0.6	5.2±0.6
		134±8	124±9	124±8*	123±8*	119±8**	111±9**	113±9**	113±9**	113±9**	113±9**	113±9**
	133±7	124±9	125±9	125±8	122±8	119±9	115±9*	115±9*	115±9*	115±9*	115±9*	
	0.76±0.05	0.66±0.05*	0.70±0.04**	0.69±0.04**	0.70±0.04**	0.72±0.05*	0.71±0.05*	0.71±0.05*	0.71±0.05*	0.71±0.05*	0.71±0.05*	
	0.77±0.04	0.64±0.03**	0.67±0.05**	0.64±0.05**	0.66±0.05**	0.73±0.08	0.67±0.06*	0.67±0.06*	0.67±0.06*	0.67±0.06*	0.67±0.06*	
Renal hemodynamics	RBP	103±8	90±9**	85±8**	84±8**	90±9**	76±7**	80±8**	80±8**	80±8**	80±8**	80±8**
		105±7	77±6**	79±7**	75±7**	77±7**	75±7**	75±7**	75±7**	75±7**	75±7**	75±7**
	3.03±0.21	2.99±0.21	2.86±0.23	2.78±0.20*	2.68±0.19**	2.58±0.21**	2.74±0.23	2.74±0.23	2.74±0.23	2.74±0.23	2.74±0.23	
	3.76±0.33	3.33±0.31*	3.34±0.30*	3.24±0.35	3.25±0.29*	3.22±0.29	3.14±0.28*	3.14±0.28*	3.14±0.28*	3.14±0.28*	3.14±0.28*	
	33.8±3.1	28.3±3.2*	30.9±3.4*	29.7±3.2*	32.9±3.9	29.0±3.0**	28.7±3.2**	28.7±3.2**	28.7±3.2**	28.7±3.2**	28.7±3.2**	
RVR	27.9±3.1	25.1±3.5	22.3±2.2**	23.1±3.0*	22.8±2.2**	22.3±2.1**	22.7±2.2**	22.7±2.2**	22.7±2.2**	22.7±2.2**	22.7±2.2**	

HR; heart rate (beat/min), ABP; aortic blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min•body weight), TPR; total peripheral resistance (mmHg•min•body weight/ml), RBP, renal blood pressure (mmHg), RBF; renal blood flow (ml/min•weight of kidney), RVR; renal vascular resistance (mmHg•min•weight of kidney/ml), n=8, mean±SE, * : p<0.05, ** : p<0.01.

Table 2. Values obtained before and after administration of bunazosin (Bu) on renal cortical blood flow

Item	Dose of Bu (mg/kg)	Control value	Time after administration of Bu			
			5 min	10 min	15 min	20 min
OCBF	0.05	1.41±0.13	1.24±0.09*	1.27±0.10	1.21±0.11	1.21±0.13
	0.25	1.38±0.14	1.18±0.11*	1.09±0.13	1.06±0.12	1.12±0.17
ICBF	0.05	1.08±0.14	1.07±0.21	1.02±0.22	1.02±0.18	0.96±0.14*
	0.25	1.05±0.10	0.83±0.09	0.92±0.10	0.91±0.10	0.91±0.11

OCBF; outer cortical blood flow (ml/min·weight of kidney),
 ICBF; inner cortical blood flow (ml/min·weight of kidney),
 n=8, mean±SE, * : p<0.05.

2. 腎血行動態

RBP: 両群で1分後から有意に下降した。中等量投与群では、その下降が持続し、実験終了時の20分後には前値の103±8 mmHg から80±8 mmHg へ有意に下降した。大量投与群では、3分後に前値の105±7 mmHg から77±6 mmHg へ有意に下降し、以後はその下降が持続した。しかし、20分間の実験中での変動の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなかった(Table 1)。

RBF: 中等量投与群では、5分以降に有意に減少し、15分後には前値の3.03±0.21 ml/min·g から2.58±0.21 ml/min·g へ有意に減少した。大量投与群では、1分以降に有意に減少し、20分後には前値の3.76±0.33 ml/min·g から3.14±0.28 ml/min·g へ有意に減少した。なお、20分間の実験中での変動の程度は、両群間に差がなかった(Table 1)。

RVR: 中等量投与群では、1分後に前値の33.8±3.1 mmHg·min·g/ml から28.3±3.2 mmHg·min·g/ml へ有意に減弱したが、3分後には30.9±3.4 mmHg·min·g/ml に復し、以後は変動を示さずに推移した。大量投与群では、3分後に前値の27.9±3.1 mmHg·min·g/ml から22.3±2.2 mmHg·min·g/ml へ有意に減弱し、以後は変動を示さずに推移した。しかし、20分間の実験中での変動の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなかった(Table 1)。

3. 腎皮質血流量

OCBF: 中等量投与群では5分後に前値の1.41±0.13 ml/min·g から1.24±0.09 ml/min·g へ、大量投与群でも5分後に前値の1.38±0.14 ml/min·g から1.18±0.11 ml/min·g へそれぞれ有意に減少し、両群ともに10分以降もその減少が持続した。しかし、20分間の実験中での変動の程度は、両群間に差がなかった(Table 2)。

ICBF: 中等量投与群では、10分以降に減少し、20分

Table 3. Values obtained before and after administration of bunazosin (Bu) on renal functions

Item	Dose of Bu (mg/kg)	Before administration for 10 minutes	After administration for 10 minutes
ERBF	0.05	3.19±0.20	2.85±0.29
	0.25	3.61±0.25	3.00±0.33*
GFR	0.05	0.41±0.01	0.36±0.03
	0.25	0.44±0.03	0.35±0.03*
FF	0.05	0.132±0.006	0.129±0.006
	0.25	0.125±0.009	0.118±0.005

ERBF; effective renal blood flow (ml/min·weight of kidney),
 GFR; glomerular filtration rate (ml/min·weight of kidney),
 FF; filtration fraction,
 n=8, mean±SE, * : p<0.05.

後には前値の1.08±0.14 ml/min·g から0.96±0.14 ml/min·g へ有意に減少した。大量投与群では、5分以降に減少したが、有意の変動ではなかった。しかし、20分間の実験中での変動の程度は、両群間に差がなかった(Table 2)。

OCBFとICBFの関係: 実験中の変動の程度は、両群ともにOCBFとICBFとの間に差がなかった(Table 2)。

4. 腎機能

ERBF: 中等量投与群では、実験開始後10分間で前値の3.19±0.20 ml/min·g から2.85±0.29 ml/min·g に減少したが、有意の変動ではなかった。大量投与群では、実験開始後10分間で前値の3.61±0.25 ml/min·g から3.00±0.33 ml/min·g へ有意に減少した。しかし、減少の程度は、両群間に差がなかった(Table 3)。

GFR: 中等量投与群では、実験開始後10分間で前値の0.41±0.01 ml/min·g から0.36±0.03 ml/min·g に減少したが、有意の変動ではなかった。大量投与群では、

実験開始後 10 分間で前値の 0.44 ± 0.03 ml/min·g から 0.35 ± 0.03 ml/min·g へ有意に減少した。しかし、減少の程度は、両群間に差がなかった (Table 3)。

FF: 両群ともに投与前後で有意の変動を示さなかった (Table 3)。

5. 血中カテコラミン濃度

大動脈血中 NAD 濃度: 中等量投与群では、実験終了時の 20 分値は、 558.9 ± 68.0 pg/ml であり、前値の 719.9 ± 54.4 pg/ml に比して有意に低下していた。一方、大量投与群では、実験終了時の 20 分値は、 1370.2 ± 135.2 pg/ml であり、前値の 723.5 ± 78.5 pg/ml に比して有意に上昇していた (Fig. 4)。

冠静脈洞血中 NAD 濃度: 中等量投与群では、20 分値は、 394.8 ± 68.4 pg/ml であり、前値の 648.0 ± 63.6 pg/ml に比して有意に低下していた。一方、大量投与群では、20 分値は、 1715.7 ± 186.1 pg/ml であり、前値の 701.0 ± 75.1 pg/ml に比して有意に上昇していた (Fig. 4)。

腎静脈血中 NAD 濃度: 中等量投与群では、20 分値は、 742.4 ± 63.7 pg/ml であり、前値の 927.5 ± 62.0 pg/ml に比して有意に低下していた。一方、大量投与群では、20 分値は、 1493.8 ± 127.4 pg/ml であり、前値の 942.2 ± 106.0 pg/ml に比して有意に上昇していた (Fig. 4)。

大動脈血中 AD 濃度: 中等量投与群では、実験終了時の 20 分値は、 1238.0 ± 136.2 pg/ml であり、前値の 519.3 ± 83.4 pg/ml に比して有意に上昇していた。大量投与群では、実験終了時の 20 分値は、 957.0 ± 70.8 pg/ml であり、前値の 535.6 ± 64.0 pg/ml に比して有意に上昇していた。しかし、上昇の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して軽度の傾向を示したにすぎなかった (Fig. 4)。

冠静脈洞血中 AD 濃度: 中等量投与群では、20 分値は、 1293.8 ± 92.2 pg/ml であり、前値の 544.5 ± 75.7 pg/ml に比して有意に上昇していた。大量投与群では、20 分値は、 847.7 ± 52.7 pg/ml であり、前値の 547.4 ± 87.2 pg/ml に比して有意に上昇していた。しかし、上昇の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して軽度の傾向を示したにすぎなかった (Fig. 4)。

腎静脈血中 AD 濃度: 中等量投与群では、20 分値は、 799.7 ± 134.8 pg/ml であり、前値の 368.0 ± 53.8 pg/ml に比して有意に上昇していた。大量投与群では、20 分値は、 547.0 ± 80.4 pg/ml であり、前値の 365.3 ± 47.7 pg/ml に比して有意に上昇していた。しかし、上昇の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して軽度の傾向を示

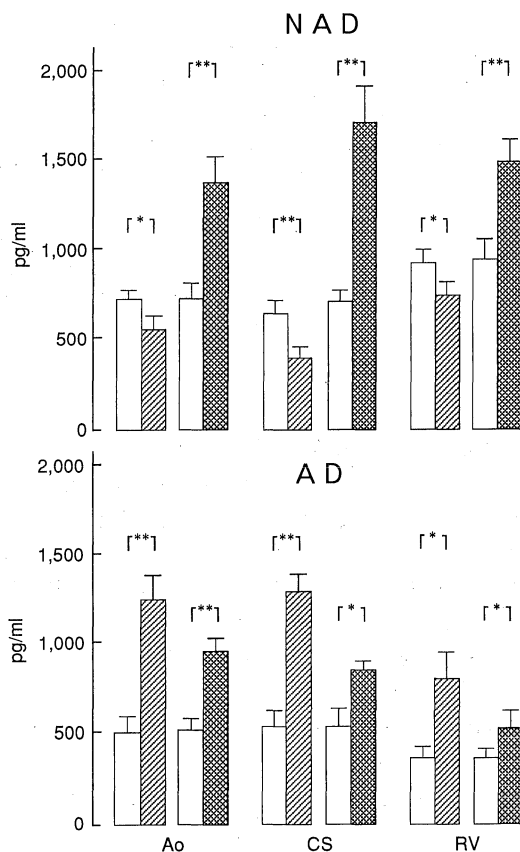


Fig. 4. Plasma catecholamine concentrations. NAD; noradrenaline, AD; adrenaline, Ao; aorta, CS; coronary sinus, RV; renal vein, □; control, ▨; 0.05 mg/kg, ▩; 0.25 mg/kg, n=8, mean±SE, * : p<0.05, ** : p<0.01.

したにすぎなかった (Fig. 4)。

6. 組織内カテコラミン量

心筋組織内 NAD 量: 中等量投与群は、左心室が 5136.9 ± 464.9 ng/g, 右心室が 5538.7 ± 650.9 ng/g, 心室中隔が 5769.0 ± 627.4 ng/g, 左心房が 9869.1 ± 481.1 ng/g, 右心房が 10956.8 ± 966.1 ng/g であり、対照群のそれぞれ 2916.1 ± 218.2 ng/g, 3611.4 ± 319.7 ng/g, 3292.5 ± 227.3 ng/g, 7166.9 ± 827.7 ng/g, 6599.6 ± 758.8 ng/g に比して有意に増加していた。しかし、大量投与群は、いずれも対照群と差を示さなかった (Fig. 5)。

腎組織内 NAD 量: 中等量投与群は、皮質が 3273.4 ± 622.2 ng/g, 髄質が 2595.8 ± 342.5 ng/g であり、対照群のそれぞれ 1256.4 ± 134.1 ng/g, 1098.7 ± 115.4 ng/g に比して有意に増加していた。しかし、大量投与群は、い

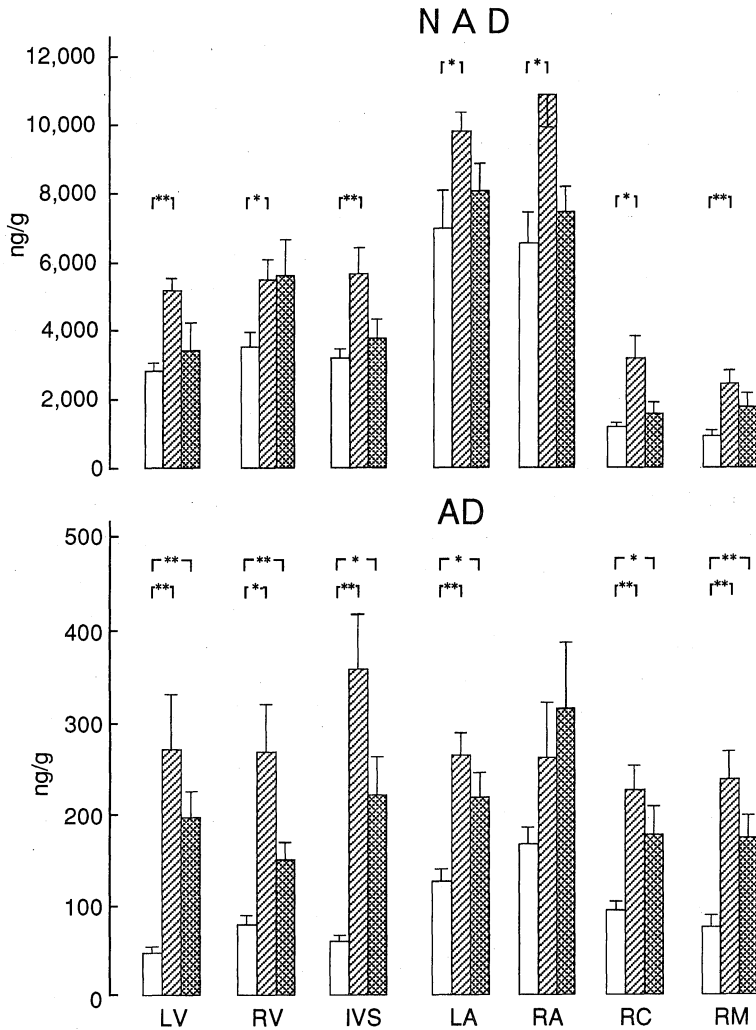


Fig. 5. Catecholamine stores in heart muscle and kidney.

NAD; noradrenaline, AD; adrenaline,
 LV; left ventricle, RV; right ventricle,
 IVS; interventricular septum,
 LA; left atrium, RA; right atrium,
 RC; renal cortex, RM; renal medulla,
 □; control, ▨; 0.05 mg/kg,
 ▩; 0.25 mg/kg,
 n=8, mean±SE, * : p<0.05, ** : p<0.01.

ずれも対照群と差を示さなかった(Fig. 5).

心筋組織内AD量：中等量投与群は、左心室が269.7±58.3 ng/g、右心室が267.7±51.5 ng/g、心室中隔が359.3±58.8 ng/g、左心房が262.8±24.2 ng/gであり、対照群のそれぞれ49.8±5.1 ng/g、79.2±6.6 ng/g、61.9±6.6 ng/g、125.2±11.7 ng/gに比して有意に増

加していた。大量投与群も、左心室が194.8±29.4 ng/g、右心室が149.4±18.6 ng/g、心室中隔が221.5±42.7 ng/g、左心房が217.5±25.1 ng/gであり、対照群に比して有意に増加していた。しかし、増加の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して軽度の傾向を示したにすぎなかった(Fig. 5)。

腎組織内AD量：中等量投与群は、皮質が 226.3 ± 25.1 ng/g、髓質が 237.6 ± 30.2 ng/gであり、対照群のそれぞれ 95.8 ± 8.7 ng/g、 77.4 ± 8.3 ng/gに比して有意に増加していた。大量投与群も、皮質が 177.1 ± 28.3 ng/g、髓質が 172.6 ± 23.2 ng/gであり、対照群に比して有意に増加していた。しかし、増加の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して軽度の傾向を示したにすぎなかった(Fig. 5)。

考 察

1. Buの薬理作用

quinazoline系の化合物であるBuの薬理作用は、交感神経終末のシナプス後 α 受容体(α_1 受容体)に選択的に結合し、カテコラミンの結合を阻害することにある¹⁵⁾¹⁶⁾。Buは、この α_1 受容体遮断作用により末梢血管の平滑筋を弛緩し、全末梢血管抵抗を減弱させて降圧効果を発揮する。また、Buは、シナプス後 α_1 受容体に対する選択性がprazosinに比して高く¹⁶⁾、臨床で使用される常用量ではシナプス前 α_2 受容体遮断作用をほとんど示さない¹⁵⁾¹⁶⁾。しかも、prazosinやtimazosinと同様に抵抗血管のみならず容量血管をも拡張させるといわれている^{17)~19)}。

2. Buの投与量

本研究は、高血圧症患者への常用量投与時に得られた血中濃度²⁰⁾とほぼ同程度の血中濃度に匹敵する0.05 mg/kgを中等量、その5倍の0.25 mg/kgを大量とし、投与量の相違による血行動態のみならず血中および組織内カテコラミンに対する影響についても検討し得るように実験を計画した。

3. 実験モデル

本研究は、全身および腎血行動態に及ぼすBuの影響を検討することを目的にしているため、COおよびRBFの測定が不可欠である。そのためには、大動脈起始部および腎動脈に電磁流量計プローブを装着することが必要になる。そこで、前処置として全身麻酔後、調節呼吸下に開胸および開腹した。したがって、本研究モデルでの血行動態や血中および組織内カテコラミンの変動は、麻酔や呼吸様式などの実験条件によって影響されている²¹⁾²²⁾。そこで本研究は、手術侵襲の影響を可能な限り軽減するために、全身麻酔、開胸および調節呼吸などの前処置の終了後、イヌの血行動態が安定したことを確認してから実験を開始し、さらに対照群にも同様の前処置を加えた。

4. 血行動態に及ぼすBuの影響

(1)全身血行動態

本態性高血圧症患者を対象とした血行動態に及ぼすBuの影響を検討した築山・大塚²³⁾の成績では、HRとCOはBu(3~9 mg/day)投与によっても変動しなかったが、ABPは下降、TPRは減弱を示したという。ヒトはイヌと異種であるため、必ずしも同様の成績が得られるわけではない。しかし、全身麻酔、開胸および調節呼吸の条件下で検討した本研究でも、HRは変動しなかったが、ABPはBu投与1分後から有意に下降し、TPRも1分後から有意に減弱した。一方、COは、3分後から減少する傾向を示した。このABPの下降は、COがBu投与1分後まで変動しなかったことから、Buの末梢交感神経 α_1 受容体遮断作用に起因する末梢細動脈系の拡張によるTPRの減弱が主因と考えられる。しかし、3分以降でのABPの下降は、COも3分以降に減少していることから、TPRの減弱にCOの減少も加わって関与していると考えられる。つまり、Buは、静脈系の拡張作用も有している^{17)~19)}ことから、容量血管内に血液を貯留させて静脈還流量を減少させ、その結果としてCOを減少させたものと考えられる。

一方、ABPとTPRの変動の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなかった。Buの投与量と降圧効果の関係については、以下のように推測される。Buは、中等量0.05 mg/kg投与では、末梢血管の交感神経終末でシナプス後 α_1 受容体を選択的に遮断して血管を拡張することにより降圧作用を発揮する。しかし、常用量の5倍(0.25 mg/kg)に増量した大量投与では、Buのシナプス後 α_1 受容体に対する選択性が低下して相対的にシナプス前 α_2 受容体遮断作用が出現してくる²⁴⁾ため、Buによる降圧効果はシナプス終末からのNAD遊離が増大して減弱する。つまり、本研究の実験条件下でのBuの降圧効果は、大量投与時には限界に達しており、両群間で差を示さなかったものと考えられる。

本研究の成績を参考にすると、Buは、抵抗血管を拡張させてTPRを減弱させるので、細動脈硬化を示す拡張期高血圧治療に有効であると思われる。また、Buは、血管拡張作用を期待してうっ血性心不全の減負荷療法^{17)~19)}に使用することがあるが、COを減少させる可能性を忘れてはならない。

(2)腎血行動態

腎血行動態は、神経性、体液性および自己調節機構により調節されている²⁵⁾。そのうち神経性調節は、主として交感神経の α_1 受容体を介している²⁶⁾。Hata et al.²⁷⁾は、³Hで標識したBuを用いてラット臓器への結合性を検討し、シナプス後 α_1 受容体に対するBuの親和性が臓器によって異なることを報告している。この成績は、全身

各臓器に対する Bu の薬理作用が同一ではないことを示唆している。したがって、Bu の薬理作用は、腎循環と体循環で異なる可能性がある。

高血圧症患者または動物の腎血行動態に対する Bu の効果を検討した報告の大半が、RVR は減弱するが、RBF は不変あるいは増加するという^{28)~30)}。一方では、RBF は減少するという成績³¹⁾もみられる。全身麻酔、開胸および調節呼吸という条件下で検討した著者の成績では、RBP は有意に下降し RVR は減弱したが、RBF は有意に減少した。腎動脈の収縮と弛緩には、交感神経終末のシナプス後 α_1 受容体とシナプス前 α_2 受容体の両者が大きく関与している⁸⁾³²⁾³³⁾。RBF の減少は、腎動脈が Bu の選択的腎動脈シナプス後 α_1 受容体遮断作用によって高度に拡張し、その結果として RBP が著しく下降したことに起因する³¹⁾と考えられる。一方、RBP と RVR の変動の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなかった。この Bu の降圧効果の限界については、全身血行動態の場合と同様の機序に起因すると考えられる。

Bu は、本研究の実験条件下での成績を参考にすると、腎動脈を拡張させて RVR を減弱させるので、腎性高血圧症や腎硬化を合併した高血圧症治療に有用と考えられる。しかし、Bu は腎動脈を拡張させるにもかかわらず RBF を減少させる場合もあることから、腎機能低下例に対する投与には細心の注意が必要になる。

(3)腎皮質血行動態

腎では、シナプス後 α_1 受容体とシナプス前 α_2 受容体が皮質と髄質の両者に存在する³⁴⁾。しかし、シナプス後 α_1 受容体は腎内局在が一様でない³⁴⁾とされており、皮質内でも局在部位によって α_1 受容体遮断薬に対する反応性の異なる可能性が考えられる。そこで本研究は、全身麻酔、開胸および調節呼吸の条件下で、Bu 投与前後における腎皮質外層および内層血流量を測定し、皮質外層および内層の細動脈に対する反応性を検討した。RCBF の測定には電解式組織血流計が有用とされており^{8)~10)35)}、今回の検討も同法を採用した。

RCBF は、OCBF と ICBF の両者が Bu 中等量投与群と大量投与群の両群で減少した。RCBF の減少は、RBF の減少の場合と同様に、RBP が著しく下降したためと推測される。また、OCBF と ICBF の減少の程度は、中等量投与群と大量投与群の両群で差がなかった。つまり、本研究の実験条件下では、腎皮質血行動態への Bu の作用は、外層と内層の血管系に対して同程度であることを示唆している。また今回の成績は、 α_1 受容体遮断薬 prazosin を用いて本研究と同様の実験条件下で腎皮質

血行動態を検討した吉村の報告⁸⁾とほぼ一致している。したがって、 α_1 受容体遮断薬は、シナプス後 α_1 受容体の腎内局在部位と無関係に、皮質外層および内層の細動脈に対して同程度に作用するものと推測される。

5. 腎機能に及ぼす Bu の影響

α_1 受容体遮断薬は、腎皮質内で輸入細動脈と輸出細動脈を同等か、あるいは輸出細動脈に比して輸入細動脈をより高度に拡張させるとされている²⁸⁾³⁰⁾。高血圧症患者の腎機能に対する Bu の影響について検討した報告では、ERBF と GFR は増加²⁸⁾³⁰⁾³⁶⁾したか、あるいは不変⁴⁾³⁷⁾であったという成績が大半を占めている。しかし、本研究の実験条件、すなわち全身麻酔、開胸および調節呼吸の条件下での報告はみられない。

今回の検討では、ERBF と GFR は、大量投与群で有意に減少したが、中等量投与群では減少傾向を示したにすぎなかった。Bu による腎機能低下の原因は、以下のように推測される。Bu 投与によって腎動脈が拡張するため、RBP が著しく下降して RBF は減少することになる。さらに、血圧下降に伴う反射性交感神経緊張は、輸出細動脈に比して輸入細動脈をより高度に収縮させる。つまり、Bu の輸入細動脈拡張作用が反射性交感神経緊張によって減弱するので輸入細動脈血流量は輸出細動脈血流量と差を示さなくなる。その結果、GFR は減少し、FF は変動しないことになる。したがって、Bu は、本研究の実験条件下では腎機能を低下させることが示唆された。

6. 血中および組織内カテコラミンに及ぼす Bu の影響

循環器系の調節にはカテコラミン、とくに NAD と AD が重要な役割を果たしていることは周知のとおりである。このうち NAD は、主として神経終末部で血中のチロシンから合成されて同部に貯蔵されており、交感神経刺激で遊離してシナプス後 α_1 受容体に作用する³⁸⁾。この遊離した NAD はシナプス前 α_2 受容体にも結合して NAD の遊離を抑制するので、negative feedback 機構が形成される³⁾。一方、AD は、交感神経刺激によって副腎髄質から循環血中に放出され、主として循環ホルモンとして全身的に作用する³⁹⁾。

血中カテコラミンに対する α_1 受容体遮断薬投与の影響については不明な点が多く、血中カテコラミンと組織内カテコラミンの関係、血行動態と血中および組織内カテコラミンの関係についても同様である。そこで著者は、 α_1 受容体遮断薬である Bu の静脈内投与が血中および心筋・腎組織内カテコラミンに及ぼす影響について検討した。

(1)血中 NAD 濃度および組織内 NAD 量

phentolamine や phenoxybenzamine などの非選択性 α 受容体遮断薬は、シナプス後 α_1 受容体のみならずシナプス前 α_2 受容体も遮断するので、NAD を交感神経終末部から血中に遊離させる¹⁵⁾²³⁾⁴⁰⁾。これに対して、シナプス後 α_1 受容体を選択的に遮断する薬物は、NAD の遊離を促進しないとされている¹⁵⁾¹⁶⁾。高血圧症患者や心不全患者を対象として Bu 投与前後の血中 NAD 濃度を検討した報告では、投与後の血中 NAD 濃度は不変¹⁹⁾⁴¹⁾または低下⁴²⁾するという。しかし、上昇するとの報告¹⁷⁾²³⁾²⁸⁾もみられる。つまり、 α_1 受容体遮断薬投与前後の血中 NAD 濃度の推移から、 α 受容体に対する遮断作用の選択性を考察するのは困難である。そこで、本研究では、血中カテコラミン濃度および組織内カテコラミン量を同時に測定し、 α 受容体に対する Bu の影響を検討した。

今回の検討は、全身麻酔、開胸および調節呼吸の条件下であるが、中等量投与群での大動脈、冠静脈洞および腎静脈血中 NAD 濃度が Bu 投与前に比して投与後に有意に低下すること、心筋および腎組織内 NAD 量が生理食塩水投与の対照群に比して有意に増加することを明らかにした。血中 NAD 濃度の低下と組織内 NAD 量の増加には、以下のような機序が推測される。Bu は、中等量投与では、シナプス後 α_1 受容体を選択的に遮断し、血圧を下降させる。この血圧下降により、交感神経終末部から NAD 遊離が促進する。遊離した NAD は、negative feedback 機構¹⁹⁾²³⁾を介してシナプス前 α_2 受容体の相対的優位を惹起する⁴³⁾。その結果として、シナプス前 α_2 受容体が作動し、交感神経終末部からの NAD 遊離が抑制されることになる。以上の機序によって交感神経終末から血中に流出する NAD 量が減少するため、血中 NAD 濃度は低下し、組織内 NAD 量が増加したものと考えられる。また別の機序として、Bu が神経終末部での NAD 合成を促進した可能性も否定できない。

大量投与群では、大動脈、冠静脈洞および腎静脈血中 NAD 濃度は Bu 投与前に比して投与後に上昇したが、心筋および腎組織内 NAD 量は対照群と差を示さなかった。血中 NAD 濃度の上昇と、それに反して組織内 NAD 量に変動のみられなかった機序については、以下のように推測される。中等量投与では、Bu は、シナプス後 α_1 受容体を選択的に遮断する。しかし、大量投与では、Bu は、 α_1 受容体の選択性を失い、シナプス後 α_1 受容体のみならずシナプス前 α_2 受容体も遮断する²⁴⁾。その結果、大量の Bu は、negative feedback 機構を抑制し、交感神経終末からの NAD 遊離を促進する。したがって、Bu の大量投与時には、血圧下降とシナプス前 α_2 受容体遮断作用によって、大量の NAD が交感神経終末から遊離して血

中に流出するため、血中 NAD 濃度は上昇するものと考えられる。一方、組織内から血中に流出する NAD 量は総遊離 NAD 量の数パーセントにすぎない⁴⁴⁾ので、Bu 投与後でも組織内 NAD 量は減少しないと推測される。つまり、組織内 NAD 量は、対照群と差を示さないことになる。

以上、本研究の実験条件下では、血中 NAD 濃度および組織内 NAD 量は中等量投与群と大量投与群で異なることから、Bu の α 受容体への選択性も投与量により差異のあることが示唆された。

(2) 血中 AD 濃度および組織内 AD 量

今回の検討では、中等量投与群は、Bu 投与前に比して投与後に大動脈、冠静脈洞および腎静脈血中 AD 濃度の上昇を示し、心筋および腎組織内 AD 量も生理食塩水投与の対照群に比して増加を示した。この血中 AD 濃度の上昇は、大動脈血中すなわち冠動脈血中と冠静脈洞血中および大動脈血中すなわち腎動脈血中と腎静脈血中で同程度であった。したがって、血中 AD 濃度の上昇は、心筋および腎組織に由来するものとは考えにくい。むしろ、この上昇は、血圧の下降、CO の減少という血行動態の変動に対する副腎の反応⁴⁵⁾に由来するものと考えられる。また、組織内 AD 量の増加は、血圧下降時に AD が血中から心筋および腎組織内の交感神経終末に取り込まれる⁴⁶⁾⁴⁷⁾ことに起因すると推測される。

一方、大量投与群でも、大動脈、冠静脈洞および腎静脈血中 AD 濃度は上昇し、心筋および腎組織内 AD 量は増加した。しかし、これらの変動は中等量投与群に比して軽度にとどまっていた。この原因は、以下のように推測される。大量投与群でも、中等量投与群と同様に血行動態の変動によって副腎髄質から AD が放出される。しかも本研究の成績から、Bu の大量投与時には血中の NAD 流出量は中等量投与時に比して大量となる。この大量の血中 NAD は、副腎髄質の α_2 受容体を刺激して副腎髄質からの AD 放出を抑制する⁴⁸⁾。この機序により、血中 AD 濃度の上昇と組織内 AD 量の増加は、軽度にとどまると考えられる。しかし、Bu は、大量投与で α_2 受容体遮断作用を示す²⁴⁾ことから、血中 NAD による副腎髄質 α_2 受容体への刺激作用を減弱した可能性がある。そのため、血中 AD 濃度および組織内 AD 量は、中等量投与群と大量投与群との間に差を示さなかったと推測される。

(3) 血中および心筋・腎組織内カテコラミンと血行動態との関係

Bu は、全身の抵抗血管のみならず容量血管も拡張させるので、前述したように臨床では減負荷を期待して心

不全に用いられることがある。うっ血性心不全患者では、交感神経活動の亢進によって血中 NAD 濃度が上昇している⁴⁹⁾⁵⁰⁾。この大量の血中 NAD は、末梢血管抵抗を増大して心不全をさらに増悪させるという悪循環を形成する。今回の検討から、全身麻酔、開胸および調節呼吸の条件下ではあるが、血中 NAD 濃度は Bu の中等量投与により低下することが明らかになったのであり、Bu は心不全治療に目的な薬物といえる。しかし、Bu の大量投与群では血中 NAD 濃度が上昇しており、大量投与時には心不全の増悪する可能性は捨てきれない。また、 α_1 受容体遮断薬の長期投与は慢性心不全に対して無効であるとの報告⁵¹⁾もある。その原因として、 α_1 受容体遮断薬の長期投与は、血管拡張作用に耐性が出現することが指摘されている⁵²⁾。加えて、今回の検討では、Bu の中等量投与が心筋組織内カテコラミン量を増加させたことから、この増加したカテコラミンが心筋を障害して慢性心不全に悪影響を及ぼす可能性も推測される。したがって、本研究の成績を参考にすると、心不全患者への Bu 投与量は慎重に決定することが肝要である。

腎では、先に ERBF の減少と腎機能低下の機序を、血行動態の変動から考察した。しかし、Bu 投与前後での血中および組織内カテコラミンの変動から、以下のような ERBF の減少と腎機能低下の機序も推測される。本研究の成績から、Bu 投与によって血中 AD 濃度が上昇するため、組織内 AD 量は増加する。この増加した組織内 AD は腎皮質内の多量に存在するレニン²⁹⁾を刺激してレニン-アンジオテンシン系を賦活するため、腎内血行動態が変化して皮質から髄質への血流が再配分される⁴⁶⁾。その結果、RCBF は減少し、腎機能が低下したものと考えられる。

また、ABP および RBP の変動の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなかった。降圧効果の限界については、先に血行動態に及ぼす Bu の影響から、Bu の投与量によりシナプス後 α_1 受容体とシナプス前 α_2 受容体への Bu の遮断作用が変化することに起因するものと推測した。Bu の投与量によって α 受容体遮断作用の選択性が変化し、血中 NAD 濃度および組織内 NAD 量に差異のみられた今回の成績は、この推測を裏付けるものといえる。

以上、全身麻酔、開胸および調節呼吸の条件下での全身および腎血行動態に及ぼす α_1 受容体遮断薬 Bu の影響と合わせて、血中カテコラミン濃度と組織内カテコラミン量に及ぼす影響について考察した。血管作動性物質の効果は各臓器で必ずしも一様でなく、血管拡張にもかかわらず血流量に減少のみられた今回の成績は、Bu の

効果を検討するうえで重要である。加えて、Bu 投与による血中カテコラミン濃度および組織内カテコラミン量の推移に一致して全身および腎血行動態が変動することも明らかになった。したがって、動脈硬化性疾患や心および腎機能障害を有する患者に Bu を投与する場合は、本研究の実験条件下での成績を参考にして投与量に留意する必要があるものと考えられる。

結 語

全身麻酔、開胸および調節呼吸の条件下での α_1 選択性交感神経遮断薬塩酸 bunazosin (Bu) の全身投与が全身および腎血行動態と血中および組織内カテコラミンに及ぼす影響についてイヌを用いて検討し、以下の成績を得た。

1. Bu 中等量投与群(0.05 mg/kg)および大量投与群(0.25 mg/kg)の両群で、心拍数は変動しなかったが、大動脈圧は有意に下降し、心拍出量は有意に減少し、全末梢血管抵抗は有意に減弱した。しかし、これらの変動の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなかった。

2. 腎動脈圧は有意に下降し、腎血流量は有意に減少し、腎血管抵抗は有意に減弱した。しかし、これらの変動の程度は、大量投与群が中等量投与群に比して高度の傾向を示したにすぎなかった。

3. 腎皮質血流量は、内層血流量および外層血流量ともに有意に減少した。しかし、内層血流量および外層血流量の減少は、中等量投与群と大量投与群の両群間に差がなかった。また、変動の程度は、中等量投与群と大量投与群の両群ともに内層血流量と外層血流量の両者間に差がなかった。

4. 有効腎血流量と糸球体濾過量は、大量投与群で有意に減少したが、中等量投与群では減少傾向を示したにすぎなかった。濾過率は、中等量投与群と大量投与群の両群で有意の変動を示さなかった。

5. 大動脈、冠静脈洞および腎静脈の血中ノルアドレナリン濃度は、中等量投与群で有意に下降し、大量投与群で有意に上昇した。心筋および腎組織内ノルアドレナリン量は、生理食塩水投与の対照群に比して中等量投与群で有意に増加したが、大量投与群では対照群と差を示さなかった。

6. 大動脈、冠静脈洞および腎静脈の血中アドレナリン濃度は、中等量投与群と大量投与群の両群で有意に上昇した。心筋および腎組織内アドレナリン量は、生理食塩水投与の対照群に比して中等量投与群と大量投与群の両群で有意に増加した。しかし、これらの増加の程度は、

中等量投与群に比して大量投与群で軽度の傾向にとどまった。

以上の成績から、本研究の実験条件下では、全身および腎血行動態の変動と血中カテコラミン濃度および組織内カテコラミン量の推移は、Buの投与量によって相違すること、さらに血中カテコラミン濃度および組織内カテコラミン量の推移と全身および腎血行動態の変動が一致することも明らかになった。したがって、血行動態と血中および組織内カテコラミンは密接に関連しているといえる。

謝 辞

稿を終わるに当り、ご指導、ご校閲を賜りました土肥和紘教授に深甚の謝意を捧げますとともに、ご校閲・ご助言をいただきました薬理学講座中嶋敏勝教授ならびに病態検査学講座中野 博教授に深謝します。あわせて直接ご指導いただいた野中秀郎元助教授(現奈良県立三室病院院長)はじめ血行動態グループの諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第13回日本微小循環学会総会(1988年5月, 弘前), 第28回および第29回日本臨床生理学会総会(1991年10月, 盛岡, および1992年10月, 岐阜)において発表した。

文 献

- 1) Page, I. H. and McCubbin, J. W. : Renal hypertension. 1st. ed., Year Book Medical Pub., Chicago, p391, 1968.
- 2) Amann, F. W., Bolli, P., Kiowski, W. and Bühler, F. R. : Enhanced alpha-adrenoreceptor-mediated vasoconstriction in essential hypertension. *Hypertension* 3 : 119, 1981.
- 3) Langer, S. Z. : Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* 32 : 337, 1981.
- 4) 片山江理子, 小倉俊郎, 高取克彦, 吉田総一郎, 村上和春, 榎野博史, 太田善介 : 腎性高血圧に対するBunazosinの効果. *Prog. Med.* 10 : 371, 1990.
- 5) Leren, P. : Effect of alpha- and beta-blocker therapy on blood lipids : European experience. *Am. J. Med.* 27 : 67, 1984.
- 6) Pollare, T., Lithell, H., Selinus, I. and Berne, C. : Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 31 : 415, 1988.
- 7) 野中秀郎, 鹿子木和彦, 岡林正純, 松島明彦, 上田明美, 飯田義文, 藤本順一郎, 中堀克己, 布谷隆治, 森藤哲章, 石川兵衛 : 虚血性心疾患治療薬 Trapidil が諸臓器循環動態におよぼす影響. *日臨生理会誌.* 12 : 71, 1982.
- 8) 吉村克敏 : α_1 遮断薬 Prazosin と腎循環. *奈医誌.* 43 : 389, 1992.
- 9) Stosseh, K., Lübbers, D. W. and Cottin, N. : Determination of local blood flow (microflow) by electrochemically generated hydrogen. Construction and application of the measuring probe. *Pflügers Arch.* 348 : 225, 1974.
- 10) 甲州啓二, 遠藤俊郎, 高久 晃, 齊藤建夫 : 電気分解法により発生させた水素ガスを利用しての局所脳血流量測定を試み. *脳神経外科* 9 : 1261, 1981.
- 11) Kissinger, P. T., Bruntlett, C. S. and Shoup, R. E. : Neurochemical applications of liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci.* 28 : 455, 1981.
- 12) Kissinger, P. T. : Amperometric and coulometric detectors for high-performance liquid chromatography. *Anal. Chem.* 49 : 447 A, 1977.
- 13) Refshauge, C., Kissinger, P. T., Dreiling, R., Blank, L., Freeman, R. and Adams, R. N. : New high performance liquid chromatographic analysis of brain catecholamines. *Life Sci.* 14 : 311, 1974.
- 14) 丹羽正美, 前村俊一, 尾崎正若 : LC-EC システムとその臨床応用(高速液クロと電気化学的検出器の組み合わせ). とくに生体活性アミンを中心として. *日臨.* 42 : 196, 1984.
- 15) Shoji, T., Daiku, Y. and Igarashi, T. : α -adrenoceptor blocking properties of a new anti-hypertensive agent, 2-[4-(n-butyl)-homopiperazine-1-yl]-4-amino-6, 7-dimethoxyquinazoline (E-643). *Jpn. J. Pharmacol.* 30 : 763, 1980.
- 16) Shoji, T. : Comparison of pre- and post-synaptic α -adrenoceptor blocking effects of E-643 in the isolated vas deferens of the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* 31 : 361, 1981.
- 17) 伊藤一輔, 甲谷哲郎, 西島宏隆, 南 勝, 辻永宏文, 安田寿一 : 治療抵抗性慢性うっ血性心不全患者に対する新 α_1 -receptor blocker E-643 の急性効果. 薬物動態と血行動態による検討. *呼吸と循環* 31 :

- 1117, 1983.
- 18) 角谷昭佳, 坂東重信, 四宮秀美, 野田俊剛, 峯園浩二, 森 博愛: 実験的急性虚血心における E-643 の局所心筋動態および血行動態に及ぼす影響. 呼吸と循環 **31**: 979, 1983.
 - 19) 森本美典, 野田悦生, 山森雅彦, 中井久太夫, 小西得司, 川浪千尋, 浜田正行, 中野 赴, 竹中英郎: 重症心不全に対する新規 Quinazoline 系血管拡張剤, E-643 の急性効果. 血行動態, 血漿カテコラミンおよび血液ガスによる検討. 呼吸と循環 **29**: 749, 1981.
 - 20) 中嶋光好, 大口貞雄, 滝口祥令, 橋本久邦, 小黒捷義, 植松俊彦, 高橋勢津子, 上田正隆, 森下亘通: α -遮断剤・E-643 の健康成人における降圧作用と心機能に対する影響. 臨と研. **60**: 1393, 1983.
 - 21) Yamamura, T., Kimura, T. and Furukawa, K.: Effects of halothane, thiamylal, and ketamine on central sympathetic and vagal tone. Anesth. Analg. **62**: 129, 1983.
 - 22) Nealon, T. F. Jr, Catbcart, R. T., Fraimow, W., McLaughlin, E. D. and Gibbon, J. H. Jr: The effect of mean endotracheal pressure on the cardiac output of patients undergoing intrathoracic operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **38**: 449, 1959.
 - 23) 築山久一郎, 大塚啓子: 本態性高血圧症の循環動態に及ぼす α , β 遮断剤 Arotinolol(S-596), α 遮断剤 Bunazosin(E-643)および Prazosin の効果の比較. 臨薬理. **15**: 341, 1984.
 - 24) 三須良史, 久保孝夫: アドレナリン性 α_1 及び α_2 受容体の分布と機能的役割. 最新医学 **41**: 705, 1986.
 - 25) 安部陽一, 岡原 猛: 腎血流量の調節. 日薬理誌. **82**: 1, 1983.
 - 26) Schmitz, J. M., Graham, R. M., Sagalowsky, A. and Pettinger, W. A.: Renal alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors: Biochemical and pharmacological correlations. J. Pharmacol. Exp. Ther. **219**: 400, 1981.
 - 27) Hata, F., Kondo, E., Kondo, S., Kagawa, K. and Ishida, H.: Characteristics of [3 H] E-643-binding to alpha adrenoceptors. Jpn. J. Pharmacol. **32**: 181, 1982.
 - 28) Hirata, Y., Fukui, K., Dan, Y., Matsuoka, H., Sugimoto, T. and Ishii, M.: Renal and hormonal effects of alpha₁-adrenoceptor blockade by bunazosin in essential hypertension. Eur. J. Clin. Pharmacol. **36**: 575, 1989.
 - 29) Nakai, M., Yamamoto, J. and Matsui, Y.: Acute systemic and regional hemodynamic effects of alpha₁-adrenoceptor blockade in conscious spontaneously hypertensive rats. Clin. Exp. Hypertens. [A] **6**: 981, 1986.
 - 30) Baba, T., Tomiyama, T., Murabayashi, S. and Takebe, K.: Renal effects of bunazosin, a new α_1 -adrenoceptor blocker, in patients with mild-to-moderate essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. **15**: 826, 1990.
 - 31) Sakanashi, M., Noguchi, K., Kato, T., Miyamoto, Y., Nakasone, J. and Takeo, S.: Acute effects of bunazosin on aortic, vertebral, coronary and renal blood flows of anesthetized dogs. Arzneim. Forsch. Drug Res. **36**: 1202, 1986.
 - 32) Imagawa, J., Nabata, H. and Sakai, K.: Comparison of cardiovascular effects of SGB-1534 and prazosin, selective α_1 -adrenoceptor antagonists, in anesthetized dogs. Jpn. J. Pharmacol. **44**: 35, 1987.
 - 33) Toda, N., Okamura, T., Nakajima, M. and Miyazaki, M.: Modification by yohimbine and prazosin of the mechanical response of isolated dog mesenteric, renal and coronary arteries to transmural stimulation and norepinephrine. Eur. J. Pharmacol. **98**: 69, 1984.
 - 34) Katayama, E., Ogura, T., Takatori, K., Mitsui, T., Yamamoto, I., Ota, Z., Ogawa, N. and Mizukawa, K.: Localization of α_1 -adrenoceptor in the rat kidney: In vitro autoradiography using [3 H]-bunazosin. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. **64**: 205, 1989.
 - 35) 北岡壯一: 腎循環に関する研究. Diltiazem による影響. 奈医誌. **39**: 293, 1988.
 - 36) Matsuzaki, M., Kohno, M., Matsuda, Y., Ogawa, H., Ozaki, M., Toma, Y., Fujii, H. and Kusukawa, R.: The effects of vasodilators on hemodynamics and renal circulation in stable chronic heart failure. Jpn. Circ. J. **53**: 463, 1989.
 - 37) 松橋尚生, 東 徹, 中川昌一, 深沢佐和子, 桜井哲男, 上田峻弘, 片岡是充: 腎実質性高血圧症に対する塩酸 bunazosin の効果. Prog. Med. **9**: 2127, 1989.

- 38) **Brown, M. J., Jenner, D. A. and Allison, D. J.** : Variation individual organ release of noradrenaline measured by an improved radioenzymatic technique, limitation of peripheral venous measurement in assessment of sympathetic nerve activity. *Clin. Sci.* **61** : 585, 1981.
- 39) **Pope, S. E., Stinson, E. B., Daughters, G. T., Schroeder, J. S., Ingels, N. B. Jr and Alderman, E. L.** : Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am. J. Cardiol.* **46** : 213, 1980.
- 40) **Dubocovich, M. L. and Langer, S. Z.** : Negative feed-back regulation of noradrenaline release by nerve stimulation in the perfused cat's spleen : Differences in potency of phenoxybenzamine in blocking the pre- and post-synaptic adrenergic receptors. *J. Physiol.(Lond.)* **237** : 505, 1974.
- 41) **Kawasaki, T., Uezono, K., Abe, I., Nakamuta, S., Ueno, M., Kawazoe, N. and Omae, T.** : Antihypertensive effect of E-643, a new alpha-adrenergic blocking agent. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **20** : 399, 1981.
- 42) 坂井 誠, 上田慶二 : 老年者うっ血性心不全例の血行動態に及ぼす E-643 の急性効果. *ICU と CCU* **9** : 675, 1985.
- 43) **Sánchez, A., Sáiz, J., Torres, A., Montero, D. and Martínez-Sierra, R.** : Effect of prazosin and yohimbine on systolic blood pressure and on renal norepinephrine content in DOCA-salt rats. *Life Sci.* **36** : 1589, 1985.
- 44) **Silverberg, A. B., Shah, S. D., Haymond, M. W. and Cryer, P. E.** : Norepinephrine : Hormone and neurotransmitter in man. *Am. J. Physiol.* **234** : E 252, 1978.
- 45) 谷 成寛 : 出血性ショック時の副腎カテコールアミン分泌の動態. *広島大歯誌.* **17** : 289, 1985.
- 46) 円山啓司, 鈴樹正大 : 出血性低血圧時における腎でのカテコラミンの動態. *麻酔* **36** : 699, 1987.
- 47) 本田俊弘, 二宮石雄 : 心臓交感神経活動と冠動静脈カテコールアミン動態. *自律神経* **25** : 126, 1988.
- 48) **Wilson, S. K.** : Peripheral alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors in three models of hypertension in rats : An in vitro autoradiography study. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **256** : 801, 1991.
- 49) 田中啓治 : 急性心筋梗塞における糖代謝異常の発現機序. 特に心血行動態との関係について. *日医大誌.* **52** : 58, 1985.
- 50) **Strange, R. C., Vetter, N., Rowe, M. J. and Oliver, M. F.** : Plasma cyclic AMP and total catecholamines during acute myocardial infarction in man. *Eur. J. Clin. Invest.* **4** : 115, 1974.
- 51) **Packer, M., Meller, J., Gorlin, R. and Herman, M. V.** : Hemodynamic and clinical tachyphylaxis to prazosin-mediated afterload reduction in severe chronic congestive heart failure. *Circulation* **59** : 531, 1979.
- 52) **Colucci, W. S., Williams, G. H. and Braunwald, E.** : Clinical, hemodynamic, and neuroendocrine effects of chronic prazosin therapy for congestive heart failure. *Am. Heart J.* **102** : 615, 1981.