

氏名・(本籍)	北川 裕 利 (兵庫県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 (論) 第238号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成10年6月30日
学位論文題目	Myocardial interstitial norepinephrine monitoring during occlusion of inferior vena cava in cats (下大静脈閉塞時の心筋間質ノルエピネフリン動態)
審査委員	主査 教授 戸 田 昇 副査 教授 小 玉 正 智 副査 教授 野 坂 修 一

## 論文内容の要旨

### 【目 的】

心筋間質ノルエピネフリン (NE) 動態のモニタリングは左室心筋に対する交感神経調節を調べる上で重要である。心筋間質NE動態は間質へのNEの流入と間質からのNE除去の関係で成り立っている。心筋間質のNEの流入と流出は主に局所的要因 (心臓交感神経終末からの放出および再取り込み) と全身的要因 (血中NEのextractionおよびwashout) で決まる。しかしながら現在のところ全身の交感神経活動亢進状態におけるこれらの因子の関与についてはよくわかっていない。

本研究は全身の交感神経活動が亢進した際、心筋間質NE濃度に心臓交感神経のNE放出と再取り込みおよび血中からのNE extractionがどの程度影響を与えるのかを調べた。

### 【方 法】

ネンブータル麻酔下の猫を左開胸し、長さ13mmの半透膜 (PAN-1200, 50000MW cut off) 部分を含むダイアリスプローブを左室心筋に植え込んだ。ダイアリスプローブの一方よりリンゲル液を  $10 \mu\text{l min}^{-1}$  にて灌流し、他方で心筋透析液を回収し、そのNE濃度を心筋間質NE濃度の指標として、液体クロマトグラムにて測定した。

#### プロトコール

プロトコール1では繰り返される下大静脈の閉塞に対して心筋間質NE濃度の応答が同等であるか否か調べるため、60分間で反復する6分間の下大静脈閉塞を行い、その応答を比較研究した。プロトコール2aでは、心臓交感神経終末からのNE開口放出が心筋間質NE動態におよぼす影響を調べるために2回目の下大静脈閉塞の前にN-typeカルシウムチャンネルブロッカーである $\omega$ -conotoxin  $10 \mu\text{M}$ をダイアリスプローブを介して局所に灌流し下大静脈を閉塞した。プロトコール2bでは全身の交感神経終末からのNE放出が血流を介して、心筋間質NE動態に影響をおよぼすかを調べるために $\omega$ -conotoxin  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ を静脈内投与し60分後に下大静脈を閉塞した。プロトコール3では心臓交感神経終末のNE再取り込みが心筋間質NE動態におよぼす影響を調べる目的でNE再取り込み阻害剤であるdesipramine  $100 \mu\text{M}$ を含んだリンゲル液を灌流し、2回目の下大静脈閉塞を行った。心筋透析の採取は閉塞前に4分間で1回、閉塞中は2分間隔で連続3回行った。

### 【結 果】

#### 心拍数および平均動脈圧

プロトコール1において下大静脈閉塞により心拍数は  $170 \pm 21$  から  $218 \pm 14 \text{ min}^{-1}$  に上昇し、平均動脈圧は  $103 \pm 6$  から  $32 \pm 2 \text{ mmHg}$  に減少した。2回目の閉塞時も1回目と応答に差はなかった。プロトコール2aおよび3においてもプロトコール1と同様であった。プロトコール2bでは $\omega$ -conotoxinの静脈内投与によりコントロール時の心拍数および平均動脈圧は減少した。血行動態は下大静脈閉塞によりプロトコール1と類似した。

#### 心筋間質NE濃度

プロトコール1：心筋間質NE濃度はコントロールで $110 \pm 17 \text{ pmol L}^{-1}$ 、下大静脈閉塞0-2分で $290 \pm 77$ 、2-4分で $540 \pm 240$ 、4-6分で $620 \pm 160 \text{ pmol L}^{-1}$ と上昇した。2回目の下大静脈閉塞の応答でも1回目と同様の応答が得られた。

プロトコール2a： $\omega$ -conotoxin局所灌流により、コントロールの心筋間質NE濃度は $35 \pm 0.2 \text{ pmol L}^{-1}$ と1回目の $100 \pm 18 \text{ pmol L}^{-1}$ に比して減少した。下大静脈閉塞0-2分はコントロールに比して有意に上昇しなかったが、2-4分で $340 \pm 92$ 、4-6分で $660 \pm 210 \text{ pmol L}^{-1}$ と有意に上昇した。

プロトコール2b： $\omega$ -conotoxin静脈内投与により心筋透析液NE濃度は下大静脈閉塞0-6分で上昇しなかった。

プロトコール3：desipramineの局所灌流により、コントロール時の心筋間質NE濃度は $900 \pm 73 \text{ pmol L}^{-1}$ と上昇した。下大静脈閉塞によって0-2分で $1400 \pm 140$ 、2-4分で $3900 \pm 520$ 、4-6分で $7400 \pm 1100 \text{ pmol L}^{-1}$ と著明に上昇した。

#### 【考 察】

心臓交感神経終末からのNE開口放出の抑制により、心筋間質NE濃度は下大静脈閉塞0-2分のみ抑制されたことおよび、全身の交感神経終末からのNE開口放出の抑制により心筋間質NE濃度は下大静脈閉塞0-6分で抑制されたことから、下大静脈閉塞0-2分の心筋間質NE上昇は心臓交感神経終末からのNE放出に依存し、下大静脈閉塞2-6分の心筋間質NE上昇は血液からのextractionによると推察される。心臓交感神経のNE再取り込み阻害により下大静脈閉塞中は心筋間質NE濃度の著明な上昇が見られたことにより、心臓交感神経活動亢進時にNEの再取り込みは心筋間質NE濃度を減少させる重要な役割を果たしていると考えられた。

#### 【結 論】

下大静脈閉塞に伴う全身の交感神経活動亢進状態における心筋間質NE濃度の上昇は2分以内の早期では主に心臓交感神経終末からのNE開口放出が、また2分以降では血中からのNE extractionが関与していた。心臓交感神経のNEの再取り込みに関しては心筋間質NE濃度を減少させる役目をしていて、全身の交感神経亢進時、心筋間質NE濃度は心臓交感神経終末でのNE放出とNE再取り込みおよび血液からのNE extractionによって決定されていた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、麻酔ネコにおいて心臓交感神経および循環血由来のノルエピネフリン (NE) が心筋間質NE濃度に与える影響を左心室壁に挿入した微量透析装置を用いて分析し、下大静脈閉塞によってその動態がどのように変化するかを検討したものである。

6分間の下大静脈閉塞による心筋間質NE濃度の上昇には、2分以内では主に心臓交感神経終末からのNE放出が、2分以降は血液からのNEとりこみが関与していた。その際には心臓交感神経終末へのNEの再摂取を亢進することにより、心筋間質のNE濃度を減少すると考えられる。

本研究は、下大静脈閉塞による全身の交感神経活動亢進が、心筋における神経。体液性調節をどのように変化するかをin vivoにおいてはじめて明らかにした興味あるものである。また、臨床的にも下大静脈圧迫時の麻酔管理に対して有益な情報を提供したと云える。以上により、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年5月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた。