



# 心脈管感受性に及ぼす糖質コルチコイドの効果

宇高, 功

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1979-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0286

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000286>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	宇 <sup>う</sup> 高 <sup>たか</sup> 功 <sup>いさお</sup> (兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博い第 278 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の日付	昭和 5 4 年 3 月 3 1 日
学位論文題目	心脈管感受性に及ぼす糖質コルチコイドの効果

審査委員 主査教授 福崎 恒  
教授 西塚 泰美 教授 木村 修治

## 論文内容の要旨

### 緒言

従来、心血管反応性におけるグルコルチコイドの関与について、副腎不全の状態ではカテコールアミンに対する反応性が低下し、これが副腎皮質抽出物の投与により回復すること、コルチゾル過剰状態であるクッシング症候群の約 85% に高血圧がみられること、またグルコルチコイドの長期大量投与例のうち 3～17% に、高血圧の発症がみられることなどが指摘されてきた。しかし、グルコルチコイドの心血管系への影響についてはなお不明の点が多い。

そこで著者は、クッシング症候群の症例について、副腎腫瘍摘出前後におけるノルエピネフリン (NE) 投与に対する血圧の変動を健常対照者と比較検討すると共に、実験的観察として家兎を用い、デキサメサゾン (Dx) およびパパベリン (P) 投与時における心臓と末梢血管の NE に対する収縮性の変動と組織中環状ヌクレオチド濃度の変動を観察し、心血管系の NE に対する感受性と組織中の生化学的変化の関連性を検討した。

### 対象ならびに方法

#### 1. クッシング症候群症例における NE 投与による昇圧反応

クッシング症候群症例における副腎腫瘍摘出前後の NE 投与に対する昇圧反応を健常対照者のそれと比較検討した。被検者を安静臥位に保ち、NE を連続的に肘静脈より、漸次増量投与し、血圧をくり返し測定した。

#### 2. 家兎における NE 投与による昇圧反応

体重 2 kg の健常家兎を用い、仰臥位に固定した後、右大腿静脈へ挿入したカテーテルより NE を投

与し、右頸動脈へ挿入したカテーテルより連続的に動脈圧を測定した。この実験モデルにより、予め体重1kg当りDx 3mg/日、5日間連続筋肉内投与した家兎およびDx非投与家兎での反応を対比観察した。

### 3. 家兎摘出心におけるNEに対する収縮反応

Langendorff灌流装置を用い、摘出心の最大発生張力を観察し、NEの心筋収縮力に対する用量-作用曲線(D-R curve)ならびにこれに及ぼすDxおよびP(灌流側管より0.041mg/minと0.082mg/min投与したそれぞれについて)の影響を検討した。

### 4. 家兎後肢血管灌流量に対するNEの影響

後肢血管灌流標本を用い、NEの後肢血管灌流量に対するD-R curveならびにこれに及ぼすDxおよびP(灌流側管より0.095mg/minと0.190mg/min投与したそれぞれについて)の影響を検討した。

### 5. 家兎心血管組織中環状ヌクレオチド濃度の測定

心および血管組織中環状ヌクレオチド濃度の測定は、それぞれの組織よりKrishnaの変法にて抽出し、ラジオイムノアッセイキットを用いて測定した。この測定はDxおよびP(1時間前に2mg/kg静注投与)にて前処置した家兎についておこない、Dx、P非投与の対照群家兎と比較観察した。

## 結 果

1. クッシング症候群におけるNE投与による昇圧反応は、健常対照群におけるより明らかに著明であり、副腎腫瘍摘出1ヶ月後には正常化した。
2. Dx投与群家兎におけるNE投与による昇圧反応は、Dx非投与群より著明で、NE 7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時に有意差( $p < 0.05$ )がみられた。
3. 家兎のLangendorff灌流心の収縮力に対するNEのD-R curveに関して、Dx投与群およびP投与群では、対照群に比し、有意に左方へ偏位し、NEに対する反応性の増強がみられた。
4. 家兎後肢血管灌流量に対するNEのD-R curveに関して、Dx投与群では、有意に左方へ偏位し、NEに対するより強い血管収縮反応がみられた。一方、P投与群では、有意に右方へ偏位し、NEによる血管収縮反応の低下がみられた。
5. 心血管組織中環状ヌクレオチドの変化に関して、Dx投与群では、対照群に比し、心筋組織中cyclic AMPは有意( $p < 0.01$ )に増加するが、大動脈および大腿動脈組織中cyclic AMPは有意(それぞれ $p < 0.001$ ,  $p < 0.02$ )に減少した。一方、cyclic GMPは心筋組織において有意( $p < 0.05$ )に減少した。

Pの前投与により、心筋および大動脈組織中cyclic AMPが有意(それぞれ $p < 0.001$ ,  $p < 0.02$ )に増加した。組織中cyclic GMPには変化がみられなかった。

## 考 察

グルココルチコイドの心脈管系への関与については、クッシング症候群で高血圧の発症をみ、アジソン氏病で低血圧をみること、人間や家兎で、グルココルチコイドの投与により、指血管や眼球結膜

毛細血管床の観察で、NEに対する血管反応性の増強をみることなどが多くの報告があり、これはグルココルチコイドのNEに対する“許容作用”として紹介されているが、その作用機構についてはなお不明である。本研究では、まずこの効果をより明確にするため、クッシング症候群症例について、NE投与に対する昇圧反応をみたところ、健常対照群に比し、明らかに亢進がみられ、また実験的にDxを投与した家兎についても、NE投与に対する昇圧反応の亢進がみられた。さらにDx投与を行なった家兎から摘出したLangendorff灌流心にてNE投与に対する心筋収縮力は、対照群に比し、増強し、また予めDx投与を行なった家兎での後肢血管灌流においても、NE投与に対して、対照群より著明な末梢血管抵抗の増強がみられた。この様にグルココルチコイドはNE投与に対し、心においては心筋収縮力の増強、血管系では血管収縮反応性の増強を招来し、両要因の相乗効果により、昇圧反応の亢進を惹起すると類推される。

これらグルココルチコイドの心血管系のNEに対する収縮反応の増強に関して、従来は、グルココルチコイドがreceptor siteでカテコールアミンに対する親和性を増大させること、あるいは、カテコールアミンの分解酵素であるcatechol-O-methyl transferase (COMT)の阻害により、カテコールアミンに対する反応性が高められると推測されてきた。近年、ラジオイムノアッセイの進歩とともに血管組織などにおける微量の環状ヌクレオチドの測定が可能となり、心脈管系における機能とカテコールアミンなどの細胞内伝達物質である環状ヌクレオチドとの関連性について報告がなされている。しかし、グルココルチコイド投与時の心脈管系におけるcyclic AMPおよびcyclic GMP濃度の変化とNE投与に対する反応性との関連性についての報告は非常に少なく、一定の見解は得られていない。これらの点に関する本実験の結果によれば、心では、Dx投与により、組織中cyclic AMPの増加ならびにNEに対する心筋収縮力の増強をきたし、cyclic AMP phosphodiesteraseの強力な阻害剤であるPの投与に際しても、心筋組織中cyclic AMPの増加とNEに対する心筋収縮力の増強が認められた。すなわち、心筋組織中cyclic AMPの増加とNEに対する心筋収縮力の増強との間に密接な関連性のあることが示唆された。一方、血管系ではDx投与により、組織中cyclic AMPの減少ならびにNEに対する末梢血管抵抗のより著明な増強が認められた。しかし、Pの投与の際には、組織中cyclic AMPは逆に増加し、NEに対する末梢血管抵抗の増強は有意に抑制された。すなわち、血管系においては、組織中cyclic AMPの増加と血管拡張の間に関連性のあることが示唆された。組織中cyclic GMPについては、Dx投与時、心において有意な低下がみられたが、血管系では有意な変化がみられず、P投与では、いずれにても有意な変化はみられなかった。つまり、cyclic GMPに関しては、心筋組織中cyclic GMPの減少とNEに対する心筋収縮力の増強の間のみ、有意の関連性があることが示された。

## 結 語

心脈管感受性に及ぼすグルココルチコイドの影響につき、臨床的ならびに実験的研究を行い、次の結果を得た。

- 1) クッシング症候群において、ノルエピネフリン (NE) 投与に対し、昇圧反応の亢進がみられた。
- 2) デキサメサゾン (Dx) を前投与した家兎において、NE投与に対し、Langendorff 灌流心で

は心筋収縮力の増強，後肢血管灌流では末梢血管抵抗の亢進がみられた。

- 3) パパベリン (P) を前投与した家兎において，NE 投与に対し，Langendorff 灌流心では心筋収縮力の増強，後肢血管灌流では末梢血管抵抗の低下がみられた。
- 4) Dx 前投与により，心筋組織中 cyclic AMP が増加するが，大動脈および大腿動脈組織中 cyclic AMP は減少した。また心筋組織中 cyclic GMP は減少したが，大動脈および大腿動脈組織中 cyclic GMP には変化がなかった。
- 5) P 前投与により，心筋および大動脈組織中 cyclic AMP が増加した。組織中 cyclic GMP には変化がなかった。

以上により，組織中環状ヌクレオチド濃度は，心筋収縮反応性および血管感受性と関連し，グルココルチコイドにより惹起された NE 投与に対する昇圧反応の亢進は，心および血管組織中環状ヌクレオチド濃度の変化を介していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

従来よりショックの病態生理と治療並びにクッシング症候群とグルココルチコイド長期投与患者での高血圧の発症病理などの面からグルココルチコイドの心脈管反応性における意義が注目されてきた。そこで，本研究者はノルエピネフリン (NE) に対する心血管系の反応性に及ぼすグルココルチコイドの影響を観察すると共に，そのメカニズムを追求するべく以下の如き臨床的並びに実験的研究を企図した。

- (1) 臨床的観察；クッシング症候群例において副腎腫瘍摘出前後の NE 頸静脈投与に対する昇圧反応を健常者のそれと比較検討した。その結果，本症候群例では健者と比べ NE 投与による昇圧反応は明らかに著明であったが，副腎腫瘍摘出後 1 カ月目では正常に復した。
- (2) 実験的観察；①健常家兎の大腿静脈よりカテーテルを用い NE を投与し，頸動脈に挿入したカテーテルから連続的に動脈圧を測定した。この実験モデルでデキサメサゾン (Dx) 3 mg/day 5 日間投与家兎と Dx 非投与家兎での昇圧反応が比較された。Dx 投与群は非投与群より NE 投与による昇圧反応が著明であった。②Langendorff 灌流装置を用い，摘出心の最大発生張力を観察し，NE の心筋収縮力に対する dose-response curve (D-R curve) 並びにこれに及ぼす灌流側管より添加された Dx 及びパパベリン (P) の影響が検討された。その結果 Dx 及び P の投与により NE の D-R curve が有意に左方へ偏位し，NE に対する心収縮反応の増強がみられた。③家兎の後肢血管灌流標本を用い，NE の灌流量に対する D-R curve 並びにこれに及ぼす Dx と P の影響が観察された。その結果，Dx では D-R curve が左分偏位することから NE に対する血管収縮反応の増大が，また P では逆に右方に偏位することから NE に対する血管収縮反応の低下がそれぞれみられた。④家兎の心及び血管組織中の環状ヌクレオチド濃度の測定が Krishna 変法による組織抽出後ラジオイムノアッセイキットを用いて行われた。この測定は Dx 及び P の投与群と非投与群でなされ，両群間で対比検討がなされた。その結果，Dx 投与群では非投与群と比べ心筋組織

中 cyclic AMP は有意に増加するが、大動脈と大腿動脈組織中の cyclic AMP は有意に減少した。又 cyclic GMP は心筋組織で有意に減少した。一方、P の投与群では非投与群と比べ心筋と大動脈組織中の cyclic AMP が有意に増加したが、cyclic GMP は変化しなかった。

以上の成績より、グルココルチコイドは NE 投与に対して心においては心筋収縮力の増強、血管系では血管収縮反応性の増強を来し、両者が要因となって昇圧反応の亢進を来すものと推量することができる。

さて、かかるグルココルチコイドの作用機序に関しては、従来よりグルココルチコイドが receptor site でカテコールアミンに対する親和性を増大すること、或はカテコールアミン分解酵素である COMT を阻害することなどによりカテコールアミンに対する反応性を増強するとの推測がなされてきた。本研究では心脈管系の機能とカテコールアミンなどの細胞内伝達物質である環状ヌクレオチドとの関連性が検討された。そして、心筋組織中 cyclic AMP の増加と NE に対する心筋収縮力増強との間に密接な関連性のあること、更に血管系では Dx 投与により組織中 cyclic AMP の減少と共に NE に対する末梢血管抵抗の増大はより顕著となり P 投与により cyclic AMP の増加と共に NE に対する末梢血管抵抗の増大が抑制された。すなわち、血管系では、組織中 cyclic AMP の増加と血管拡張の間に関連性のあることが示唆された。なお、組織中 cyclic GMP に関しては、心筋中 cyclic AMP の減少と NE に対する心筋収縮力の増強との間にのみ関連性が認められた。

本研究は、グルココルチコイドの心脈管反応性に及ぼす効果に関して、組織中環状ヌクレオチド濃度との関連性の面から検討し有用な知見を加えたもので価値ある集積であるとみなされる。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。