



## Release of thromboxane A2 by low-dose almitrine in the hypoxic dog

中馬, 理一郎

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1989-03-22

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1287

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001287>

※ 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)	中馬理一郎 (兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第1071号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	平成元年3月22日
学位論文題目	Release of thromboxane A <sub>2</sub> by low-dose almitrine in the hypoxic dog (低酸素性肺血管収縮時におけるアルミトリンのトロンボキサンA <sub>2</sub> の遊離作用)
審査委員	主査 教授 岩井誠三 教授 福崎恒 教授 中村和夫

#### 論文内容の要旨

##### 〈緒言〉

慢性閉塞性肺疾患や急性呼吸不全においてアルミトリンは、動脈血酸素分圧 ( $\text{PaO}_2$ ) を上昇させるという報告が数多く見られるが、その作用機序についてはいまだ明確ではない。最近アルミトリンの末梢化学受容体を介する作用以外に、特にその少量投与時における低酸素性肺血管収縮反応増強効果が示唆されている。低酸素性肺血管収縮反応のメカニズムに関連して種々の化学伝達物質の関与が数多く報告されてきたが、アルミトリンに関してはプロスタサイクリンの関与が報告されているのみに過ぎない。本研究はアルミトリン少量投与時の低酸素性肺血管収縮反応増強のメカニズムを解明することを目的として、アルミトリン投与後の各種化学伝達物質の血中濃度、血液ガス、血行動態の変化について検討を加えた。

##### 〈対象及び方法〉

ビーグル犬22頭（体重10–15kg）をペントバルビタール20mg/kg、パンクロニウム2mg/kgで麻酔し、気管内挿管後レスピレータにて仰臥位で調節呼吸を行った。大腿動脈と両側の前肘静脈に、カニューレを挿入し、動脈カニューレは体血圧測定と採血に、静脈カニューレは麻酔剤投与（ペントバルビタール5mg/kg/h、パンクロニウム0.06mg/kg/h）とアルミトリン投与に用いた。また右内頸静脈にスワンガンツカテーテルを挿入し各種血行動態の測定に用いた。

酸素濃度21%、12%の各吸入気を用いて、空気呼吸と低酸素負荷状態を作成し対象を以下の3群に分けた。

- (1) 群一低酸素負荷アルミトリン群 (6頭)
- (2) 群一空気呼吸アルミトリン群 (6頭)

### (3) 群一低酸素負荷溶剤群 (5頭)

各群はそれぞれ60分の安定期間をおいた後、アルミトリン（低濃度： $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）又は溶剤（0.6%マレイン酸）を15分間持続投与した。注入前（コントロール）、注入開始後5分、10分、15分、30分、45分における血液ガス、血行動態の各種パラメータ及び、各種化学伝達物質（アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミン、6-ケトープロスタグランдинF<sub>1</sub>α、トロンボキサンB<sub>2</sub>）の血中濃度を測定した。

更に他の5頭の犬を用いて低酸素負荷を行い、高濃度アルミトリン（ $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）を投与して、6-ケトープロスタグランдинF<sub>1</sub>α、トロンボキサンB<sub>2</sub>の血中濃度を測定し検討を加えた。

## 〈結 果〉

### (1) 血液ガスに対する影響

アルミトリン投与により低酸素負荷群 ((1) 群)、空気呼吸群 ((2) 群) 共に動脈血中の酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>)、炭酸ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>)、pHはコントロールに比し特に変化を認めなかった。

### (2) 血行動態に対する影響

アルミトリン投与により低酸素負荷群 ((1) 群)、空気呼吸群 ((2) 群) ともに肺動脈圧、肺血管抵抗の有意な上昇を示したが、(2) 群では (1) 群に比しその上昇は一過性であった。又低酸素負荷溶剤群 ((3) 群) ではすべてのパラメータに変化を認めなかった。

### (3) 各種化学伝達物質の血中濃度の変化

アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミンは全ての群で変化は認められなかった。トロンボキサンB<sub>2</sub>は (1) 群—低酸素負荷アルミトリン ( $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 群でのみ有意に上昇し、30分でコントロール値の6倍にも達した。このトロンボキサンB<sub>2</sub>の上昇は (2)、(3) 群ならびに低酸素負荷高濃度アルミトリン ( $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 群では認められなかった。6-ケトープロスタグランдинF<sub>1</sub>αは、低酸素負荷時にアルミトリン（低濃度及び高濃度）投与で上昇傾向を示したが有意ではなかった。

## 〈考 察〉

犬の左下葉分離肺換気モデルにおいてアルミトリンは少量投与時低酸素性肺血管攣縮反応を増強することが示唆されている。一方、アルミトリンの肺血管抵抗に対する効果は、投与量、投与法、研究モデル等の因子の影響を受け、上昇、あまり効果なし、むしろ低下などと種々の報告が見られるが、本研究では上昇を示した。全肺低酸素負荷モデルに於ては、血流再分布による換気血流比の改善は得られず、動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) の上昇が認められなかったと考えられた。

低酸素性肺血管攣縮反応には幾つかの化学伝達物質の関与が示唆されてきたが、近年これらの物質は直接低酸素性肺血管攣縮反応を惹起するものではないという考え方へ至っている。本研究に於ても、低酸素負荷溶媒群では測定したいずれの化学伝達物質も変化を示さなかった。一方アル

ミトリンによるプロスタサイクリン遊離作用が過去に報告されており、アルミトリンと何らかのプロスタサイクリン様物質との関連も示唆されている。本研究では各種化学伝達物質とプロスタサイクリンの代謝産物である6-ケトープロスタグランдинF<sub>1</sub>αの測定を行ったが、この中で低濃度アルミトリンは低酸素負荷時にのみトロンボキサンB<sub>2</sub>の著明な上昇を示した。以上によりアルミトリンはその少量投与時に、低酸素部位において選択的にトロンボキサンを遊離させ血管収縮を生じ、血流を再分布する可能性が示唆された。

#### 〈結語〉

- (1) アルミトリンにより肺動脈圧、肺血管抵抗が上昇した。
- (2) 各種化学伝達物質の中で低酸素負荷時にトロンボキサンB<sub>2</sub>が低濃度アルミトリン投与により著明に上昇した。
- (3) 低酸素負荷時のアルミトリンの肺血管攣縮反応増強の一因としてトロンボキサン等のプロスタグランдин系の関与が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

#### 〈緒言〉

慢性閉塞性肺疾患や急性呼吸不全においてアルミトリンは、PaO<sub>2</sub>を上昇させるという報告が数多く見られるが、その作用機序についてはいまだ明確ではない。最近アルミトリンの末梢化学受容体を介する作用以外に、特にその少量投与時における低酸素性肺血管攣縮反応増強効果が示唆されている。本研究はアルミトリン少量投与時の低酸素性肺血管攣縮反応増強のメカニズムを解明することを目的として、アルミトリン投与後の各種化学伝達物質の血中濃度、血液ガス、血行動態の変化について検討を加えた。

#### 〈対象及び方法〉

ビーグル犬22頭をペントバルビタール、パンクロニウムで麻酔し、気管内挿管後レスピレータにて仰臥位で調節呼吸を行った。大腿動脈と両側の前肘静脈に、カニューレを挿入し、動脈カニューレは体血圧測定と採血に、静脈カニューレは麻酔剤投与とアルミトリン投与に用いた。また右内頸静脈にスワンガンツカテーテルを挿入し各種血行動態の測定に用いた。

酸素濃度21%、12%の各吸入気を用いて、空気呼吸と低酸素負荷状態を作成し対象を以下の3群に分けた。

- (1) 群一低酸素負荷アルミトリン群（6頭）
- (2) 群一空気呼吸アルミトリン群（6頭）
- (3) 群一低酸素負荷溶剤群（5頭）

各群はそれぞれ60分の安定期間をおいた後、アルミトリン（低濃度：1 μg/kg/min）又は溶剤（0.6%マレイン酸）を15分間持続投与した。注入前（コントロール）、注入開始後5分、10分、

15分、30分、45分における血液ガス、血行動態の各種パラメータ及び、各種化学伝達物質(アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミン、6-ケトープロスタグランдинF<sub>1</sub>α、トロンボキサンB<sub>2</sub>)の血中濃度を測定した。更に他の5頭の犬を用いて低酸素負荷を行い、高濃度アルミトリリン(5 μg/kg/min)を投与して、6-ケトープロスタグランдинF<sub>1</sub>α、トロンボキサンB<sub>2</sub>の血中濃度を測定し検討を加えた。

## 〈結 果〉

### (1) 血液ガスに対する影響

アルミトリリン投与により(1)群、(2)群共にPaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、pHはコントロールに比し特に変化を認めなかった。

### (2) 血行動態に対する影響

アルミトリリン投与により(1)群、(2)群ともに肺動脈圧、肺血管抵抗の有意な上昇を示したが、(2)群では(1)群に比しその上昇は一過性であった。又(3)群ではすべてのパラメータに変化を認めなかった。

### (3) 各種化学伝達物質の血中濃度の変化

アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミンは全ての群で変化は認められなかつた。トロンボキサンB<sub>2</sub>は(1)群でのみ有意に上昇し、30分でコントロール値の6倍にも達した。このトロンボキサンB<sub>2</sub>の上昇は(2)、(3)群ならびに低酸素負荷高濃度アルミトリリン群では認められなかつた。6-ケトープロスタグランдинF<sub>1</sub>αは、低酸素負荷時にアルミトリリン投与で上昇傾向を示したが有意ではなかつた。

## 〈考 察〉

犬の左下葉分離肺換気モデルにおいてアルミトリリンは少量投与時、低酸素性肺血管攣縮反応を増強しPaO<sub>2</sub>を上昇させることが示唆されている。一方、アルミトリリンの肺血管抵抗に対する効果は、投与量、投与法、研究モデル等の因子の影響を受け、上昇、あまり効果なし、むしろ低下などと種々の報告が見られるが、本研究では上昇を示した。全肺低酸素負荷モデルに於ては、血流再分布による換気血流比の改善は得られず、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)の上昇が認められなかつたと考えられた。

低酸素性肺血管攣縮反応には幾つかの化学伝達物質の関与が示唆されてきたが、近年これらの物質は直接低酸素性肺血管攣縮反応を惹起するものではないという考え方へ至っている。本研究に於ても、低酸素負荷溶媒群では測定したいずれの化学伝達物質も変化を示さなかつた。一方アルミトリリンは何らかのプロスタサイクリン様物質との関連が過去に示唆されている。本研究では各種化学伝達物質とプロスタサイクリンの代謝産物である6-ケトープロスタグランдинF<sub>1</sub>αの測定を行つたが、この中で低濃度アルミトリリンは低酸素負荷時にのみトロンボキサンB<sub>2</sub>の著明な上昇を示した。以上によりアルミトリリンはその少量投与時に、低酸素部位において選択的にトロ

ンボキサンを遊離させ血管収縮を生じ、血流を再分布する可能性が示唆された。

〈結 語〉

- (1) アルミトリルにより肺動脈圧、肺血管抵抗が上昇した。
- (2) 各種化学伝達物質の中で低酸素負荷時にトロンボキサンB<sub>2</sub>が低濃度アルミトリル投与により著明に上昇した。
- (3) 低酸素負荷時のアルミトリルの肺血管攣縮反応増強の一因としてトロンボキサン等のプロスタグランдин系の関与が示唆された。

本研究は慢性閉塞性肺疾患治療薬としてのアルミトリルの作用機序の解明に示唆を与えるもので、今後この方面的研究に貢献するものであり、医学博士の学位を授与するに値するものである。