

Title	The Vasodilatory Effects of Hydralazine, Nicazdipine, Nitroglycerin, and Fenoldopam in the Human Umbilical Artery.
Sub Title	ヒト臍動脈におけるヒドララジン、ニカルジピン、ニトログリセリン、フェノルドパムの血管拡張作用
Author	佐藤, 暢一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.12-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0012

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

The Vasodilatory Effects of Hydralazine, Nicardipine, Nitroglycerin, and Fenoldopam in the Human Umbilical Artery.

(ヒト臍動脈におけるヒドララジン、ニカルジピン、ニトログリセリン、フェノルドパムの血管拡張作用)

佐藤 暢一

内容の要旨

論文審査の要旨

背景

妊娠に伴う高血圧症は一般的な合併症であり、胎児、母体の重要な死亡原因である。妊娠中は胎盤および臍帯血中のプロスタサイクリン (PGI₂) およびトロンボキササンA₂ (TxA₂) が上昇し、これらの濃度変化が妊娠高血圧症の病態に関与すると考えられている。治療には、ヒドララジン、ニカルジピン、ニトログリセリン等の血管拡張薬が利用されている。また、腎機能の悪化に対して腎血流維持のためドパミンが利用されているが、この作用はドパミンレセプター (D1) を介すると考えられ、腎血流だけでなく胎盤血流も増加させると考えられている。フェノルドパムはドパミンよりもさらに特異的なD1アゴニストであるが、妊婦および胎児に対する影響については未だ研究されておらず、ごく少数の子癩前症患者への治療報告しかない。そこでTxA₂アナログ (U46619) で収縮させた臍動脈に対する血管拡張薬の効果の比較と、ドパミンとフェノルドパムの臍動脈に対する直接作用について検討した。

方法

IRBによる承認のもとに、19人の妊婦 (正常血圧群15人、高血圧群4人) より出産時に臍帯を採取し、リング状にカットした臍動脈を用いて実験を行った。サンプルをKrebs-Henseleitバッファーを満たしたオルガンバスに留置し、U46619で収縮させた後、フェノルドパム、ヒドララジン、ニカルジピン、ニトログリセリンを加え、反応曲線を得た。第二に、フェノルドパムおよびドパミンの臍動脈に対する作用を検討した。 α 受容体の作用を確認するために、ブラゾシン、フェノキシベンザミンで前処置を行った後、フェノルドパムを作用させる実験も行った。

結果

ニトログリセリン、ヒドララジン、ニカルジピンは濃度依存性の血管拡張を引き起こした。正常群、高血圧群ともにニトログリセリンの最大拡張量 (Emax) が最も大きかった。ニトログリセリンとヒドララジンのEmaxは正常群、高血圧群の間に差はなかった。ニカルジピンのEmaxは正常群よりも高血圧群で低い傾向があった ($p=0.0654$)。フェノルドパムは両群において 10^{-9} M以上の濃度で臍動脈の収縮を引き起こしたが、ドパミンは 10^{-14} Mでのみ収縮を起こした。フェノルドパムによる最大反応量はドパミンよりも有意に高値であった。フェノキシベンザミンによる前処置は、フェノルドパムによる収縮を完全に遮断したが、ブラゾシンによる前処置では部分的な遮断にとどまった。

結論

臍動脈に対して、ニトログリセリン、ニカルジピン、ヒドララジンが拡張作用を持つことを示した。また、フェノルドパムが治療濃度よりも高濃度で臍動脈の収縮を起こすことを示した。フェノルドパムの臍動脈に対する収縮作用は非競合型 α アドレナリンアンタゴニストであるフェノキシベンザミンにより減弱することから、 α アドレナリン作用であることが示唆された。

妊娠高血圧症 (PIH) の病態にはPGI₂とTxA₂の濃度バランスの変化が関与すると考えられている。本研究ではヒト臍動脈を用いてTxA₂アナログ (U46619) による収縮に対するヒドララジン、ニトログリセリン、ニカルジピン、フェノルドパムの各血管拡張薬の効果比較と、ドパミンとフェノルドパムの臍動脈に対する直接作用について検討した。ニトログリセリン、ヒドララジン、ニカルジピンはU46619による収縮に対し濃度依存性の拡張を示し、その拡張作用はニトログリセリンが最も大きく、ヒドララジン、ニカルジピンは同程度であった。フェノルドパムは拡張作用を示すことなく、高濃度においては収縮反応を呈した。以上の結果は、正常血圧患者群とPIH群の間に有意差は認められなかった。次に、フェノルドパムによる臍動脈の収縮反応は、ドパミンよりも強力であった。 α 遮断薬の存在下では、フェノルドパムの収縮反応は減弱し、フェノルドパムのヒト臍動脈に対する収縮反応は α 受容体作動性作用であることが示唆された。

審査ではまず、PIH群の症例数が少数であり、正常血圧群との比較に問題があることが指摘された。また、妊娠中毒症の複雑な病態から、本態性高血圧合併の有無、高血圧発症時期などPIH群の患者背景に関する詳細提示の必要性が指摘された。また、フェノルドパムが臍動脈を収縮させたことから、PIHの治療に対するフェノルドパムの使用可否について質問がなされた。これに対しては、収縮反応は臨床濃度では問題とならず、異常高血圧のコントロールには安全かつ有用であると思われるが、従来の血管拡張薬や、腎血流維持を目的としたD1アゴニストとしてのドパミンと比較した時に、積極的な使用を考慮するには至らないと回答された。また、PIHの臨床上の問題点は子宮内胎児死亡および発育不全であり、臍動脈はこれららの問題を反映しないとの指摘があった。さらにヒドララジンやニカルジピンの臍動脈血流に対する研究は殆どなく、今回の拡張作用が臨床的に胎児血流への程度の影響を与えると推測されるかとの質問があった。これに対し、臨床的には胎盤関門により臍動脈での薬物濃度は低下し、拡張作用はさらに減弱すると予想されることから、母体の体血圧変動に比べて影響は少ないと予想される旨、回答がなされた。また、臍動脈の反応が全身末梢血管の反応を反映するか検討が必要との助言がなされた。

以上、本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、in vitroでのヒト臍動脈に対する各種血管拡張薬の効果の相違を示し、また、従来 α 遮断薬であると考えられているフェノルドパムが、完全な α 遮断薬ではなく α 受容体部分アゴニストとして働く可能性をはじめて示唆した点で麻酔学上有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 臨床麻酔学 武田 純三

薬剤学 谷川原 祐介 内科学 猿田 享男

産婦人科学 吉村 泰典

学術確認担当者: 北島 政樹、谷川原 祐介

審査委員長: 谷川原 祐介

試問日: 平成15年11月17日