

学位論文題名

フェリプレッシンの心機能に及ぼす影響に関する研究

—非虚血心および虚血心での検討—

学位論文内容の要旨

緒言

歯科用局所麻酔薬に添加される各種血管収縮薬の循環動態に及ぼす影響に関して、カテコラミン類については種々検討が加えられてきた。すなわち、アドレナリンは、血圧や心拍数などのみかけの変化以上に心筋収縮力や心拍出量を上昇させることから、またノルアドレナリンは、血圧を著しく上昇させ心機能に負荷をかけることから、ともに心筋酸素消費量を亢進させる。また、いずれも不整脈誘発性があること、心臓の予備能力が低下した患者に不用意に投与すると、合併症発症の危険性があることが指摘されている。しかし、フェリプレッシンに関しては、現在カテコラミン類と同様に日常の歯科臨床で広く用いられているにもかかわらず、十分な検討がなされているとは言い難い。すなわち、フェリプレッシンはその構造が類似しているバソプレッシンと同様の作用を有し、血圧上昇や冠動脈の収縮を招くとされているが、これらは臨床使用量の10~100倍以上の大量投与下での変化をみたものである。現在、臨床的投与量のフェリプレッシンが循環に及ぼす影響についての報告は少なく、特に心機能に及ぼす影響についての研究は、著者が渉猟した範囲では見当たらなかった。しかし、一方で、フェリプレッシン添加局所麻酔薬は、とりわけ循環器疾患を有する歯科患者を中心として、カテコラミン類の副作用を避ける目的でよく用いられている。したがっ

て、このように未だ不明な点が多いフェリプレッシンの心機能に及ぼす影響をより詳細に検討しておくことは、現在、歯科麻酔領域での重要な課題の一つと思われる。

そこで著者は、まず、実験1として非虚血心を対象にフェリプレッシンが心機能に及ぼす影響を観察した。次いで、実験2として冠動脈の一部を狭窄した急性心筋虚血モデルを作製し、虚血領域と非虚血領域でのフェリプレッシンの作用の相違について観察し、フェリプレッシンが虚血心の心機能に及ぼす影響について検討した。

### 実験1—非虚血心に対するフェリプレッシンの影響

方法：対象は体重7~12kgのビーグル犬雌雄6頭とし、ウレタンとクロラロースの持続静脈内投与により麻酔を維持した。循環動態の安定を確認後、フェリプレッシンを0.05, 0.10, 0.20, 0.40mIU/kg/minの持続静注速度でそれぞれ30分間投与し、循環諸指標の変化を観察した。すなわち、循環、心機能を評価するために、心拍数、前負荷として肺動脈楔入圧、心収縮性として最大左室圧一次微分値、後負荷として血圧および体血管抵抗係数、血液駆出能として左室仕事量係数および心係数を測定した。また心筋酸素消費量はRate Pressure Product(RPP)で、心筋酸素需要の増減は冠動脈血流量および局所心筋組織血流量で、心筋虚血の有無は虚血の鋭敏な指標である局所心筋短縮率(%SS)を測定し評価した。

結果：フェリプレッシン投与によって有意な変化を認めた循環指標は、血圧および体血管抵抗係数の上昇、心拍数の低下、最大左室圧一次微分値の低下、心係数の低下であった。また、左室仕事量係数には有意な変化はなく、肺動脈楔入圧には上昇傾向が認められたが有意差はなかった。一方、%SSには変化がなかったが、RPP、冠動脈血流量および局所心筋組織血流量は同程度に低下した。

考察：(1)血圧と体血管抵抗係数の上昇は、フェリプレッシンによる血管平滑筋の収縮によるものと考えられた。また局所心筋組織血流量および冠動脈血流量も減少を認めたことから、フェリプレッシンの血管収縮作用は、体血管のみでなく冠動脈にも作用すること

が示唆された。さらに、心拍数の低下は血圧上昇に対する圧受容体の作用によるもので、心収縮性と心係数の低下は、冠血流量の減少によるものと考えられた。これらのことから、フェリプレッシンが心機能に及ぼす影響を評価すると、前負荷に上昇傾向があるにもかかわらず、血液駆出能は低下あるいは変化がなく、心収縮性が低下したことから、フェリプレッシンによって心機能は抑制されたといえる。(2)フェリプレッシン投与によって、冠血流量は低下したが、RPPも同程度に減少したことから、心筋の酸素需要および酸素供給の両者も同程度に減少したといえる。また、%SSに変化がなかったことから心筋に虚血性の変化は生じなかったと考えられた。

これらのことから、フェリプレッシンは少量でも心機能を抑制し、冠血流量を減少させる作用を有するが、その変化は心筋の酸素供給バランスを崩すほどの著しいものではないことが明らかになった。

以上の結果から、冠血流量が低下した状態にある虚血心に及ぼすフェリプレッシンの影響についても検討する必要があると思われた。そこで、冠動脈一枝を狭窄した虚血心モデルを作製し、虚血心の心機能に対するフェリプレッシンの影響について明らかにする目的で実験2を行った。

## 実験2 虚血心に対するフェリプレッシンの影響

方法： 体重7~20kgのビーグル犬雌雄6頭を実験対象とした。麻酔方法、循環諸指標の測定は実験1と同様に行った。虚血心は、血管狭窄器で左冠動脈回旋枝(LCX)を狭窄して作製した。LCX狭窄によって、色調が暗赤色を呈した虚血領域と、色調の変化を認めなかった左冠動脈前下行枝(LAD)の非虚血領域に、それぞれ水素クリアランス電極と一対の超音波クリスタルを刺入し、局所心筋組織血流量と%SSを観察した。LCXの狭窄は、LCX血流量が対照値より50%程度減少するのを目標に行い、循環動態が安定した時点であらためて狭窄時の実測値を測定した。その後、実験1と同様にフェリプレッシンを投与し測定値を得た。

結果：(1)まず、LCXの狭窄によって、LCX血流量およびLCX領域局

所心筋組織血流量( $MBF_{Lcx}$ )は有意に減少したが、LAD領域局所心筋組織血流量( $MBF_{LAD}$ )には有意な変化は認められなかった。また、肺動脈楔入圧が上昇し、最大左室圧一次微分値が減少したが、他の指標には有意差が認められなかった。(2)フェリプレッシン投与後、対照値との間に有意差を認めたのは、心拍数の減少、体血管抵抗係数の上昇、最大左室圧一次微分値の減少、肺動脈楔入圧の上昇、左室仕事量係数の減少、心係数の減少であった。すなわち、実験1の非虚血心での結果と異なり、平均血圧に有意な上昇が認められず、肺動脈楔入圧と左室仕事量係数に有意な変化が認められた。また、 $MBF_{LAD}$ はフェリプレッシン投与によって減少したが、 $MBF_{Lcx}$ とLCX血流量は狭窄時と比較して変化がなかった。さらに、%SSはLAD領域で減少したが、LCX領域では逆に増加した。

考察：(1)虚血心では、フェリプレッシン投与により、前負荷の著明な上昇を認めたものの、血液駆出能と心収縮性が著しく低下した。したがって、冠動脈狭窄で低下した心機能はフェリプレッシン投与によってさらに顕著に抑制されたといえる。(2)%SSの変化だけからみると、フェリプレッシンによって虚血領域の虚血が改善され、非虚血領域に虚血が生じたことになるが、%SSは心収縮性や局所後負荷の影響を受けること、さらに、フェリプレッシンによって心機能が抑制されたことを考慮に入れる必要がある。すなわち、非虚血領域の血流量や心収縮性の低下によって、虚血領域にかかる負荷が減少したため、虚血領域の%SSの改善が見かけ上観察されたものと考えられる。逆に、非虚血領域は自身の心収縮性が低下したにもかかわらず、虚血領域の心収縮性が変化しなかったために、相対的に負荷が増大し、%SSが下降したものと考えられる。したがって、フェリプレッシンは、虚血心全体の心機能を抑制するが、領域毎にみると非虚血領域は虚血領域より強く抑制されると考えられた。

## 結語

以上のことから、非虚血心に対してフェリプレッシンは比較的少量でも心機能を抑制し、冠血流量を減少させるが、心筋の酸素需給

バランスにはほぼ影響を与えないことが明らかになった。また虚血心に対してフェリプレッシンは、虚血領域より非虚血領域を強く抑制し、非虚血心に比べて心機能を顕著に低下させることが明らかになった。

## 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 福 島 和 昭  
副 査 教 授 松 本 章  
副 査 教 授 亀 田 和 夫

### 学位論文題名

## フェリプレッシンの心機能に及ぼす影響に関する研究

### —非虚血心および虚血心での検討—

本論文の審査は、審査担当者が一堂に会して、口頭試問にて行った。まず、学位申請者に対して研究の概要についての説明を求めた。

フェリプレッシンが添加された局所麻酔薬は、とりわけ循環器疾患を有する歯科患者を中心として、カテコラミン類の副作用を避ける目的でよく用いられている。しかし、臨床的投与量のフェリプレッシンが循環に及ぼす影響についての報告は少なく、特に心機能に及ぼす影響についての研究は見当たらない。そこで著者は、まず、実験1として非虚血心を対象にフェリプレッシンが心機能に及ぼす影響を観察した。次いで、実験2として冠動脈の一部を狭窄した急性心筋虚血モデルを作製し、虚血領域と非虚血領域でのフェリプレッシンの作用の相違について観察し、フェリプレッシンが虚血心の心機能に及ぼす影響について検討した。

### 実験1—非虚血心に対するフェリプレッシンの影響

方法： 対象は体重7~12kgのビーグル犬雌雄6頭とした。フェリプレッシンを 0.05, 0.10, 0.20, 0.40mIU/kg/minの持続静注速度でそれぞれ30分間投与し、心拍数、肺動脈楔入圧、最大左室圧一次微分値、血圧および体血管抵抗係数、左室仕事量係数および心係数、

Rate Pressure Product(RPP), 冠動脈血流量および局所心筋組織血流量, 局所心筋短縮率(%SS)の変化を観察した。

結果：フェリプレッシン投与によって有意な変化を認めた循環指標は, 血圧および体血管抵抗係数の上昇, 心拍数の低下, 最大左室圧一次微分値の低下, 心係数の低下であった。また, 左室仕事量係数には有意な変化はなく, 肺動脈楔入圧には上昇傾向が認められたが有意差はなかった。一方, %SSには変化がなかったが, RPP, 冠動脈血流量および局所心筋組織血流量は同程度に低下した。

考察：(1)血圧と体血管抵抗係数の上昇は, フェリプレッシンによる血管平滑筋の収縮によるものと考えられた。また局所心筋組織血流量および冠動脈血流量も減少を認めたことから, フェリプレッシンの血管収縮作用は, 体血管のみでなく冠動脈にも作用することが示唆された。さらに, 心拍数の低下は血圧上昇に対する圧受容体の作用によるもので, 心収縮性と心係数の低下は, 冠血流量の減少によるものと考えられた。これらのことから, フェリプレッシンが心機能に及ぼす影響を評価すると, 前負荷に上昇傾向があるにもかかわらず, 血液駆出能は低下あるいは変化がなく, 心収縮性が低下したことから, フェリプレッシンによって心機能は抑制されたといえる。(2)フェリプレッシン投与によって, 冠血流量は低下したが, RPPも同程度に減少したことから, 心筋の酸素需要および酸素供給の両者も同程度に減少したといえる。また, %SSに変化がなかったことから心筋に虚血性の変化は生じなかったと考えられた。

以上の結果から, 虚血心に及ぼすフェリプレッシンの影響についても明らかにする必要があると思われ, 実験2を行った。

## 実験2 虚血心に対するフェリプレッシンの影響

方法：体重7~20kgのビーグル犬雌雄6頭を実験対象とした。麻酔方法, 循環諸指標の測定は実験1と同様に行った。虚血心は, 血管狭窄器で左冠動脈回旋枝(LCX)を狭窄して作製した。LCX狭窄によって, 色調が暗赤色を呈した虚血領域と, 色調の変化を認めなかった左冠動脈前下行枝(LAD)の非虚血領域に, それぞれ水素クリアラン

ス電極と一対の超音波クリスタルを刺入し、局所心筋組織血流量と%SSを観察した。LCXの狭窄は、LCX血流量が対照値より50%程度減少するのを目標に行い、循環動態が安定した時点であらためて狭窄時の実測値を測定した。その後、実験1と同様にフェリプレッシンを投与し測定値を得た。

結果：(1)まず、LCXの狭窄によって、LCX血流量およびLCX領域局所心筋組織血流量( $MBF_{LCX}$ )は有意に減少したが、LAD領域局所心筋組織血流量( $MBF_{LAD}$ )には有意な変化は認められなかった。また、肺動脈楔入圧が上昇し、最大左室圧一次微分値が減少したが、他の指標には有意差が認められなかった。(2)フェリプレッシン投与後、対照値との間に有意差を認めたのは、心拍数の減少、体血管抵抗係数の上昇、最大左室圧一次微分値の減少、肺動脈楔入圧の上昇、左室仕事量係数の減少、心係数の減少であった。すなわち、実験1の非虚血心での結果と異なり、平均血圧に有意な上昇が認められず、肺動脈楔入圧と左室仕事量係数に有意な変化が認められた。また、 $MBF_{LAD}$ はフェリプレッシン投与によって減少したが、 $MBF_{LCX}$ とLCX血流量は狭窄時と比較して変化がなかった。さらに、%SSはLAD領域で減少したが、LCX領域では逆に増加した。

考察：(1)虚血心では、フェリプレッシン投与により、前負荷の著明な上昇を認めたものの、血液駆出能と心収縮性が著しく低下した。したがって、冠動脈狭窄で低下した心機能はフェリプレッシン投与によってさらに顕著に抑制されたといえる。(2)非虚血領域の血流量や心収縮性の低下によって、虚血領域にかかる負荷が減少したため、虚血領域の%SSの改善が見かけ上観察されたものと考えられる。逆に、非虚血領域は自身の心収縮性が低下したにもかかわらず、虚血領域の心収縮性が変化しなかったために、相対的に負荷が増大し、%SSが下降したものと考えられる。したがって、フェリプレッシンは、虚血心全体の心機能を抑制するが、領域毎にみると非虚血領域は虚血領域より強く抑制されると考えられた。

## 結論

以上のことから、非虚血心に対してフェリプレッシンは比較的少量でも心機能を抑制し、冠血流量を減少させるが、心筋の酸素需給バランスにはほぼ影響を与えないことが明らかになった。また虚血心に対してフェリプレッシンは、虚血領域より非虚血領域を強く抑制し、非虚血心に比べて心機能を顕著に低下させることが明らかになった。

以上のような概要説明がなされた後、審査担当者より研究内容およびその関連事項、すなわち各循環指標の変動の意味と相互関連性、心機能の評価、麻酔維持に用いた薬物や呼吸調節などの実験条件、虚血心の代謝、フェリプレッシンとバソプレッシンとの相違、カテコラミン類との比較、フェリプレッシンの歯科用局所麻酔薬の血管収縮薬としての適切性などに関して、種々の試問がなされた。学位申請者は、これら質疑に対して明快かつ適切な説明をもって回答し、本研究に関する領域はもちろんのこと、専門および関連領域についても十分な学識と理解を有していることが認められた。

本研究は、フェリプレッシンの心機能に及ぼす詳細な影響およびその機序について総合的な検討がなされており、今後の進展性についても、多くの新たな研究課題が明らかにされた。

以上より、審査担当者は全員、本研究論文が学位論文として十分値し、本学位申請者が歯学博士の学位授与に値すると認定した。