

博士（医学）五十嵐

毅

学位論文題名

Effect of aminophylline on plasma $[K^+]$ and hypoxic ventilatory response during mild exercise in men

(運動時におけるアミノフィリンのカリウムおよび低酸素換気応答に与える効果について)

学位論文内容の要旨

研究目的

運動中に100%酸素を吸入すると一時的に換気量が減少するが、その程度は安静時に比べて大きい。これは運動時に末梢化学受容体の感受性が亢進するためと説明されている。実際、運動時に低酸素換気応答を測定すると安静時に比べて明らかに増大している。しかし、この運動に伴ってみられる末梢化学受容体の低酸素化感受性亢進の機序は未だ明らかではない。本研究は末梢化学受容体活動を亢進させるとされる血清カリウムとアデノシンの役割に着目し、この両者あるいはいずれか一方が運動時の低酸素化感受性亢進に関与している可能性について検討したものである。

対象と方法

対象は健常男性9名、年令19-20歳。一人につき検査は少なくとも2日以上の間隔をあけて3日間にわたり行なった。はじめに安静仰臥位にて低酸素換気応答検査を行ない、次に20分以上の間隔をあけて運動時の低酸素換気応答を測定した。低酸素換気応答は吸入気酸素濃度と炭酸ガス濃度を自動制御することによって、呼気終末炭酸ガス濃度を低酸素負荷開始前のレベルに保ったまま、呼気終末酸素ガス濃度を約120Torrから約40Torrまで約6分間で連続的に低下させ、そのときの分時換気量(VE)増加の程度を SaO_2 低下に対する回帰直線の傾きで評価した ($\Delta VE/\Delta SaO_2$)。運動は自転車エルゴメーターによる一定運動負荷(12.5W)とし、運動開始後6分以上経過して呼吸が安定した状態で換気応答検査を開始した。なお、検査開始前にアデノシン受容体拮抗作用をもつ aminophylline (5mg/kg)、内因性アデノシンの効果を強めるとされる dipyridamole (0.6mg/kg)、あるいはプラセボとして生理的食塩水の3者のいずれかを順不同の二重盲検法によって約5分間かけて静注した。また、血清カリウムとカテコールアミンの測定のために、安静時および運動時低酸素換気応答測定前後で上腕静脈より採血を行った。

結果

安静時低酸素換気応答はプラセボ、 aminophylline、 dipyridamole 前投与でそれぞれ 0.24 ± 0.05

(SE)、 0.21 ± 0.04 、 $0.27 \pm 0.04 \text{ l/min}\% \text{ fall of SaO}_2$ と実験 3 日間に有意差は認めなかった。このときの呼気終末炭酸ガス分圧はそれぞれ、 37.9 ± 0.6 、 35.5 ± 0.7 、 $35.8 \pm 0.9 \text{ Torr}$ とプラセボに比べ両薬剤投与時に有意に低下していた。一方、運動時の低酸素換気応答はプラセボで 0.64 ± 0.13 、aminophylline で 0.42 ± 0.07 、dipyridamole で $0.64 \pm 0.08 \text{ l/min \% fall of SaO}_2$ といずれの実験日も運動時の応答値は安静時に比べて有意に増大したが（すべて $p < 0.01$ ）、運動時の値を実験 3 日間で比べると aminophylline 投与日はプラセボや dipyridamole 投与日より有意に小さかった（それぞれ $p < 0.05$ ）。運動時の平均呼気終末炭酸ガス分圧はプラセボで 37.9 ± 1.0 、aminophylline で 36.3 ± 0.6 、dipyridamole で $37.6 \pm 1.0 \text{ Torr}$ と各実験日間で差がなかった。血清カリウム濃度は、プラセボ実験日には安静時 $4.41 \pm 0.10 \text{ mEq/l}$ 、運動 6 分後に $4.73 \pm 0.14 \text{ mEq/l}$ 、運動時低酸素換気応答測定後には $4.92 \pm 0.18 \text{ mEq/l}$ と運動と低酸素負荷によって有意に増加した（それぞれ $p < 0.05$ ）。血清カリウムは dipyridamole 実験日も同様に増加したが、aminophylline 投与日には安静時 $4.43 \pm 0.11 \text{ mEq/l}$ 、運動 6 分後に $4.54 \pm 0.16 \text{ mEq/l}$ と有意の増加がなく、運動時低酸素換気応答測定後も $4.71 \pm 0.19 \text{ mEq/l}$ と安静時に比べ有意に増加はしたが、その増加の程度はプラセボ、dipyridamole 実験日に比べて有意に小さかった（それぞれ $p < 0.05$ ）。血清 norepinephrine 濃度は実験 3 日とも有意の上昇はなかったが、血清 epinephrine 濃度は aminophylline 投与日の運動時低酸素換気応答測定後にのみ有意に上昇した。なお、血清テオフィリン濃度は 2 回の測定でそれぞれ平均 8.7 ± 0.6 、 $8.0 \pm 0.2 \text{ mg/l}$ といずれも有効血中濃度に達していた。

考察

運動時に末梢化学受容器の低酸素化学感受性が亢進する現象は、これまで代謝の亢進、体温上昇、血中カテコールアミンの増加などが関与していると推測されていたが未だ定説はない。近年、内因性アデノシンやカリウムが末梢化学受容体の刺激物質として注目されてきたため、今回我々はこの両者あるいはいずれかが関与している可能性を検討した。運動により血中カリウムが上昇することは古くから知られており、一方アデノシンについても運動筋の血流増加に対する関与が指摘されており血中に流入することは充分考えられる。もしアデノシンがこの現象に関与しているとすれば、内因性アデノシンの効果を強めると期待される dipyridamole の前投与によって運動時低酸素換気応答の亢進はより増強され、一方アデノシン受容体拮抗作用をもつ aminophylline の投与によりその亢進は減弱するはずである。今回の結果は運動時の低酸素換気応答亢進は aminophylline 前投与により減弱したが、dipyridamole 前投与時には変化がなく、運動時の低酸素化学感受性亢進にアデノシンが関与しているとは結論できなかった。一方、aminophylline のみが運動時の低酸素換気応答に影響を与えた理由として血清カリウムの動きが注目された。すなわち、aminophylline 前投与をした場合にのみ運動と低酸素負荷に伴う血清カリウムの上昇が 50% 以下に抑えられた。この結果は、aminophylline 類似物質である caffeine が運動に伴う血清カリウム上昇を抑制とした最近の報告と一致するものである。従って今回の結果は、aminophylline が運動中に増加する血清カリウムの上昇を抑えることによって運動時低酸素換気応答の亢進を減弱させたと考えるのが最も妥当である。従来 theophylline 製剤の血清カリウム低下作用は中毒症状の 1 つとして一部で知られていたにすぎない。今回の結果は、代表的 theophylline 製剤である aminophylline が常用量で運動に伴う血清カリウム上昇を有意に抑制することを初めて示したものである。従来、theophylline 製剤は気管支拡張効果とは別に慢性呼吸器疾患患者の運動耐容能を改善するとも言われてきたが、今回示した結果は同製剤に関する新しい薬理効果を示唆した点からも重要である。

結語

運動時に認められる低酸素換気応答の増大は内因性アデノシンの生理作用を増強する dipyridamole 前投与により影響されず、アデノシン受容体拮抗作用をもつ aminophylline 前投与によって有意に減弱した。このとき、運動および低酸素負荷に伴う血清カリウム上昇が aminophylline 前投与の場合にのみ有意に抑制された。以上の結果は、運動中の低酸素化学感受性亢進に血清カリウム上昇が関与しているとする仮説を支持するものである。

学位論文審査の要旨

主査 教授 小山 富康
副査 教授 川上 義和
副査 教授 劍物 修

学位論文題名

Effect of aminophylline on plasma $[K^+]$ and hypoxic ventilatory response during mild exercise in men

(運動時におけるアミノフィリンのカリウムおよび低酸素換気応答に与える効果について)

運動中に 100% 酸素を吸入すると一時的に換気量が減少するが、その程度は安静時に比べて大きい。これは運動時に末梢化学受容体の感受性が亢進するためと説明されている。本研究は末梢化学受容体活動を亢進させるとされる血清カリウムとアデノシンの役割に着目し、これらが運動時の低酸素化学感受性亢進に関与している可能性について検討した。

方法は健常成人男性 9 名に対し、はじめに安静仰臥位にて低酸素換気応答検査を行ない、次に 20 分以上の間隔をあけて運動時の低酸素換気応答を測定した。低酸素換気応答は吸入気酸素濃度と炭酸ガス濃度を自動制御することによって、呼気終末炭酸ガス濃度を一定に保ったまま、呼気終末酸素ガス濃度を約 120Torr から約 40Torr まで連続的に低下させ、そのときの分時換気量増加の程度を SaO_2 低下に対する回帰直線の傾きで評価した。運動時の低酸素換気応答は自転車エルゴメーターによる一定 12.5W の運動負荷を加え、運動開始後 6 分以上経過して呼吸が安定した状態で測定した。なお、検査開始前にアデノシン受容体拮抗作用をもつアミノフィリン (5mg/kg)、内因性アデノシンの効果を強めるとされるジピリダモール (0.6mg/kg)、あるいはプラセボとして生理的食塩水の 3 者のいずれかを二重盲検法によって静注した。また、血清カリウムとカテコールアミンの測定を安静時および運動時低酸素換気応答測定前後で採血した。

安静時低酸素換気応答はプラセボ、アミノフィリン、ジピリダモール前投与でそれぞれ 0.24 ± 0.05 (SE)、 0.21 ± 0.04 、 0.27 ± 0.04 l/min%fall of SaO_2 と

有意差は認めなかつたが、運動時の低酸素換気応答はプラセボで 0.64 ± 0.13 、アミノフィリンで 0.42 ± 0.07 、ジピリダモールで 0.64 ± 0.08 l/min %fall of SaO_2 といづれの実験日も安静時に比べて有意に増大した（すべて $p < 0.01$ ）。運動時の値を各群間で比べるとアミノフィリン投与日はプラセボやジピリダモール投与日より有意に小さかつた（それぞれ $p < 0.05$ ）。血清カリウム濃度は、プラセボ、ジピリダモール前投与では運動時に有意に増加したが、アミノフィリン前投与時には運動時の有意な増加は見られず、運動時低酸素換気応答後もプラセボ、ジピリダモール前投与では安静時に比べ平均 0.51mEq/l , 0.58mEq/l 増加したが、アミノフィリン前投与では 0.23mEq/l と増加の程度は有意に小さかつた（それぞれ $p < 0.05$ ）。

運動時に末梢化学受容体の低酸素化学感受性が亢進する現象は、これまで代謝の亢進、体温上昇、血中カテコールアミンの増加などが関与していると推測されていたが未だ定説はない。今回の結果は運動時の低酸素換気応答亢進はアミノフィリン前投与により減弱したが、ジピリダモール前投与時には変化がなく、運動時の低酸素化学感受性亢進にアデノシンが関与しているとは結論できなかつた。一方、アミノフィリンのみが運動時の低酸素換気応答に影響を与えた理由として血清カリウムの動きが注目された。すなわち、アミノフィリン前投与をした場合にのみ運動と低酸素負荷に伴う血清カリウムの上昇が 50%以下に抑えられた。従つて今回の結果は、アミノフィリンが運動中に増加する血清カリウムの上昇を抑えることによって運動時低酸素換気応答の亢進を減弱させたと考えるのが妥当である。従来テオフィリン製剤の血清カリウム低下作用は中毒症状の 1 つとして一部で知られていたにすぎないが、本研究は常用量でアミノフィリンが運動時のカリウムの上昇を抑制することを始めて示したものである。このことは、テオフィリン製剤が気管支拡張効果とは別に慢性呼吸器疾患者の運動耐容能を改善するとも言われてきたが、同薬物に関する新しい薬理効果を示唆した点からも重要である。

公開討議は約 20 名の中で行われ、発表の後討議が行われた。副査の歯物教授よりアミノフィリンが運動中のカリウムの上昇を抑制した機序について、アデノシンの量、役割についての質問があつた。副査の川上教授からは血液濃縮の関与について、菅野教授からは実験結果に対する中枢神経系の関与、末梢化学受容体におけるカリウムの役割についての質問、主査の小山教授からは運動時に上昇するカリウムが抑制されることの臨床的意義について、末梢化学受容体のカリウムの作用について今後の研究方法についての質問と助言があつた。申請者はこれらに対し現在考えられている可能性について説明し、本実験結果の解釈について

適切な回答を行った。本研究は人において初めて運動時の低酸素換気応答の亢進と血清カリウムの関係を示し、アミノフィリン投与で運動時のカリウムの上昇が抑制されることを初めて示したものであり、博士（医学）の授与に値するものと判定した。