

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592319

研究課題名(和文) 塩酸デクスメトミジンが自律神経性の循環調節に及ぼす中枢及び末梢作用の解明

研究課題名(英文) Central and peripheral effects of dexmedetomidine on autonomic cardiovascular regulation

研究代表者

川田 徹 (Kawada, Toru)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：30243752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：塩酸デクスメトミジンは中枢性の α_2 アドレナリン受容体刺激薬で、呼吸抑制が少ないなどの利点から、集中治療における鎮静薬として利用されるが、重篤な徐脈や洞停止などの副作用をきたす場合がある。本研究ではそのような徐脈や洞停止が、心臓に対する薬物の直接作用(末梢作用)か、迷走神経の活性化を介する中枢作用かを調べた。迷走神経活動を評価するために、麻酔下ウサギの心筋間質に微量透析用のファイバーを刺入してアセチルコリン濃度を測定した。その結果、メトミジン投与によってアセチルコリン濃度が上昇し、この作用は迷走神経を切断すると消失したことから、メトミジンには中枢性の迷走神経活性化作用があることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Dexmedetomidine is a centrally acting α_2 -adrenergic agonist and is used for sedation in the intensive care units. Although it has a minimal effect on respiratory function, severe bradycardia and sinus arrest are occasionally observed. The aim of the present study was to examine which of the direct effect on the heart (peripheral effect) or the central vagal activation is responsible for such side effects of medetomidine. To evaluate efferent vagal activity, acetylcholine was measured through a microdialysis fiber implanted into the myocardial interstitium of anesthetized rabbits. Intravenous medetomidine administration increased myocardial interstitial acetylcholine concentration, which was abolished by vagotomy. These results indicate that medetomidine centrally activates the vagal nerve and can cause bradycardia and, in severe cases, sinus arrest.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：循環器・高血圧 薬理学 生理学 制御工学 システム生理学 メトミジン 迷走神経 動脈圧反射

1. 研究開始当初の背景

塩酸デクスメトミジンは中枢性の α_2 アドレナリン受容体刺激薬で、呼吸抑制が少ないなどの利点から、集中治療における鎮静薬として利用されるが、これまでに知られている中枢性の α_2 刺激作用だけでは説明できない重篤な徐脈や洞停止をきたす場合がある。そのような副作用の予防や、副作用発生時の適切な対応には、病態の正確な理解が必要である。

2. 研究の目的

(1) 本研究では自律神経活動や血行動態を直接記録できる動物実験を用いて、デクスメトミジンまたはそのラセミ体であるメドトミジンが自律神経による心循環調節に与える影響を調べ、副作用の予防や対策に役立てることを目的とした。

(2) 研究の過程でメドトミジンには中枢性の迷走神経賦活化作用があることが判明したので、心不全の迷走神経刺激治療との関連についても検討した。

3. 研究の方法

(1) 自律神経活動を直接測定するために、麻酔下のラットを用いて内臓交感神経に記録電極を装着し、交感神経活動を記録した。通常の観察的研究では、血圧の現在値の周辺でしか動脈圧反射機能を評価できない。そこで、動脈圧反射による自律神経活動および循環系の調節機構を生理的な入力範囲全体にわたって調べるために、頸動脈洞圧受容器領域を体循環系から分離し、圧受容器に加わる圧を体血圧とは無関係にサーボポンプで制御した。これにより、動脈圧反射の負帰還ループを開き、入力範囲全体にわたって動脈圧反射機能を評価した(図1)。

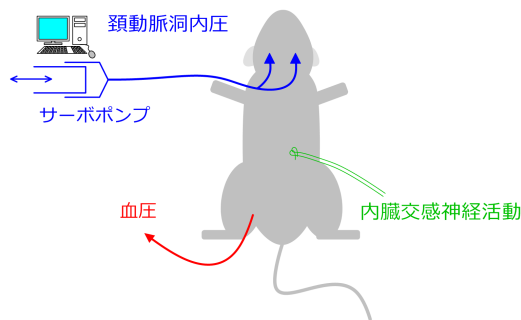


図1 開ループ実験の模式図

(2) 迷走神経活動については遠心性の電気活動を直接記録することが困難であるため、心臓微量透析法を用いた。麻酔下のラットまたはウサギを用いて、心房または心室に微量透析用のファイバーを刺入してリンゲル液を灌流し、回収液中のアセチルコリン濃度をクロマトグラフィー法(HPLC)で測定することで、迷走神経活動の指標とした。なお、アセチルコリンの分解を阻害するために灌流液にはアセチルコリンエステラーゼの阻害

薬であるフィソスチグミンを加えた。

(3) メドトミジンによる迷走神経賦活化の治療応用に関連して、心不全時の迷走神経による動的な心拍数調節の変化、迷走神経刺激による心不全治療が動脈圧反射の開ループ特性に及ぼす影響を検討した。迷走神経による動的な心拍数調節は、迷走神経を二値白色雑音で刺激することによって推定した。

4. 研究成果

(1) Sprague-Dawley ラットにおいて、コントロール条件下では、頸動脈洞内圧を階段状に上昇させると、反射的に交感神経活動が抑制され、血圧が低下した。メドトミジンの静脈内投与(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.)は、投与後1時間以上にわたって、頸動脈洞への入力圧に関係なく、交感神経活動を強力に抑制した(図2)。このことから、メドトミジンは中枢神経路においてシナプス前膜に存在する α_2 アドレナリン受容体を強力に刺激することにより、節前抑制機構を介して中枢からの交感神経出力を抑え、循環系に対して抑制的に作用すると考えられた。

一方、メドトミジン投与直後は末梢血管においてシナプス後膜の α_1 アドレナリン受容体に対する交差性の刺激により、一過性の血圧上昇がみられた(図2)。この昇圧作用は短時間で消失し、中枢性に交感神経活動を抑制する作用が前面に出て、血圧は持続的に低下した。

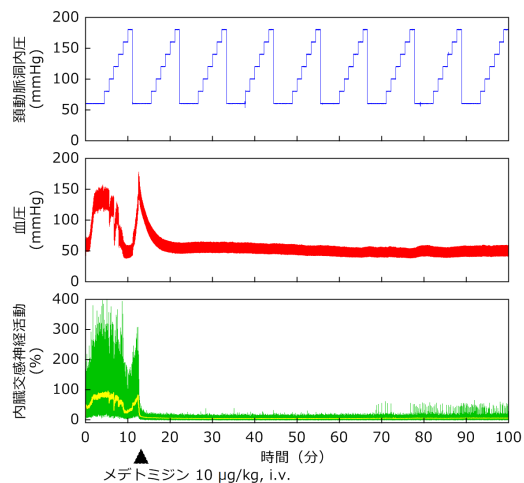


図2 メドトミジンが交感神経活動に及ぼす影響

メドトミジンの静脈投与に対する血圧低下反応を自然発症高血圧ラット(SHR)とその正常血圧対照であるWistar Kyotoラットとで比較すると、SHRにおいて顕著であった(雑誌論文5)。したがって、もともと交感神経活動の緊張度が高いほど、メドトミジンによって交感神経活動を抑制したときの血圧降下作用が大きいことが推察された。

(2) 麻酔下ウサギにおいて、心筋間質におけ

るノルアドレナリン濃度とアセチルコリン濃度を同時に直接測定することにより、メドトミジンの静脈投与は低容量(10 µg/kg, i.v.)では交感神経活動を抑制し、さらに投与量を増やす(100 µg/kg, i.v.)と、交感神経抑制に加えて迷走神経活動を亢進させる作用が現れることが明らかとなった。このとき、メドトミジンを単独投与したときに比べて、メドトミジン投与による血圧低下を昇圧薬の同時投与で防いだときのほうがアセチルコリン濃度の上昇が大きかった。このことから、メドトミジンは動脈圧反射を修飾することで迷走神経を賦活化させると推察された(雑誌論文6)。

メドトミジンを静脈投与したときにみられる心筋間質アセチルコリン濃度の増加と心拍数の減少反応は、頸部で迷走神経を切断することで消失した。このことから、メドトミジン投与時の徐脈や洞停止は、薬物の心臓への直接作用ではなく、中枢性の迷走神経活動亢進を介するものであることが示唆された。したがって、メドトミジン投与時の重篤な徐脈や洞停止には、迷走神経作用を遮断するアトロピンなどが有効であると思われる。ただし、メドトミジンの交感神経抑制作用についてはアトロピンでは遮断できないため、輸液や昇圧剤投与による血圧維持は必要と考えられる。

病態モデルにおいてもメドトミジンによる迷走神経賦活化作用がみられるかどうか、自然発症高血圧ラット(SHR)を用いて検討した。その結果、SHRでは正常血圧対照のWistar Kyotoラットに比べてメドトミジンによる迷走神経賦活化作用が障害されていることが判明した(雑誌論文5)。その一方で、迷走神経を直接電気刺激したときの心筋間質アセチルコリン濃度の上昇は両者で差がなく、迷走神経終末におけるアセチルコリン放出機構はSHRにおいてもWistar Kyotoラットと同等に保たれていた。このことから、SHRにおいては従来報告されている交感神経系の過活動だけでなく、中枢性の迷走神経の賦活化障害が病態の形成に関与していると考えられた。また、Wistar Kyotoラットにおいても、星状神経節レベルで心臓からの内臓求心路を電気刺激すると、メドトミジンによる迷走神経賦活化作用が抑制されることを明らかにした(雑誌論文3)。

さらに、麻酔下ウサギを用いて心筋間質と胃壁において同時にアセチルコリン濃度を測定することにより、メドトミジンによる迷走神経賦活化は心臓選択的であり、消化管においては逆に迷走神経活動を抑制することを明らかにした(雑誌論文1)。このような部位差が生じる原因の一つに迷走神経の起始核に大きく疑核と迷走神経背側運動核の二つがあり、メドトミジンの両部位に対する作用が異なる可能性が挙げられる。迷走神経の電気刺激は催潰瘍的にはたらくことが知られているが、メドトミジンによる迷走神経賦

活化にはそのような副作用が少ないことが示唆された。このような心臓と胃に対する異なる作用はいずれも₂アドレナリン受容体拮抗薬であるアチパメゾールの投与によって遮断されることから、主として₂アドレナリン受容体の刺激を介するものであることを確認した(雑誌論文1)。

(3) 迷走神経による心拍数調節は、交感神経による心拍数調節に比べて高速であることが知られているが、心不全においては迷走神経による動的な心拍数調節が高い周波領域数で障害されることを明らかにした(雑誌論文4)。したがって、心不全においてみられる心拍変動の高周波成分の低下は、単に中枢からの迷走神経出力の低下だけでなく、末梢性の動的な心拍数応答の障害の影響を受けることが推察された。

心不全ラットに対して迷走神経を電気刺激すると長期生存率が改善する(Li et al. *Circulation* 2004, 109(1): 120-124)。そのメカニズムを調べるために、心不全ラットを用いて迷走神経刺激群と非刺激群とで、動脈圧反射による交感神経調節機能を比較した。その結果、迷走神経刺激治療を実施することで、動脈圧反射機能が中枢性に改善することが判明した(雑誌論文2)。このことと、心臓からの内臓求心路刺激によって、メドトミジンによる中枢性の迷走神経賦活化が障害されることを合わせて考えると、効果的な迷走神経賦活化には、虚血心筋などからの異常な求心性信号を遮断することも重要であると考えられた。心不全ラットにおいて、メドトミジン投与による中枢性の迷走神経賦活化作用が障害されるかどうか、あるいは電気的な迷走神経刺激治療によってそのような中枢性の迷走神経賦活化障害が改善されるかどうかについては、今後の研究課題である。

近年、迷走神経の電気刺激が心不全に対する新たなデバイス治療として研究されている。心不全では交感神経の過活動と迷走神経活動の消退が起こり、これが心臓にさらに負担をかけるという悪循環を形成すると考えられている。メドトミジンは強力な交感神経抑制作用と迷走神経賦活化作用を持つので、鎮静目的だけでなく、心不全の治療に使える可能性がある。迷走神経の電気刺激を頸部で実施する際、心臓だけでなく消化管までも刺激され、悪心、嘔吐、潰瘍形成等の副作用が生じる場合がある。これに対して、メドトミジンは心臓選択的な迷走神経賦活化作用を持つので、迷走神経の電気刺激に比べて消化管での副作用を回避できる可能性がある。一方、メドトミジンは一過性の血圧上昇作用やその後の血圧低下作用、また鎮静作用を持つので、広く外来患者への適用することは難しいと予測される。このため、心不全に対する迷走神経賦活化治療にはさらなる薬物の探索あるいは開発が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

{雑誌論文}(計9件)

1. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Kamiya A, Turner MJ, Yamamoto H, Shishido T, Shirai M, Sugimachi M. Medetomidine suppresses cardiac and gastric sympathetic nerve activities but selectively activates cardiac vagal nerve. *Circ J*. **2014**, 78(6): 140-1413. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-1456. 査読有.
2. Kawada T, Li M, Zheng C, Shimizu S, Uemura K, Turner MJ, Yamamoto H, Sugimachi M. Chronic vagal nerve stimulation improves baroreflex neural arc function in heart failure rats. *J Appl Physiol (1985)* **2014**, 116(10): 1308-1314. DOI: 10.1152/jappphysiol.00140.2014. 査読有.
3. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Turner MJ, Shirai M, Sugimachi M. Sympathetic afferent stimulation inhibits central vagal activation induced by intravenous medetomidine in rats. *Acta Physiol (Oxf)*. **2013**, 209: 55-61. DOI: 10.1111/apha.12123. 査読有.
4. Kawada T, Li M, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Turner MJ, Mizuno M, Sugimachi M. High-frequency dominant depression of peripheral vagal control of heart rate in rats with chronic heart failure. *Acta Physiol (Oxf)*. **2013**, 207(3): 494-502. DOI: 10.1111/apha.12055. 査読有.
5. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Shirai M, Sugimachi M. Central vagal activation by α_2 -adrenergic stimulation is impaired in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol (Oxf)*. **2012**, 206(1): 72-79. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2012.02439.x. 査読有.
6. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. Medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. *Circ J*. **2012**, 76(1): 152-159. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0574. 査読有.

{学会発表}(計27件)

1. Zheng C, Li M, Kawada T, Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M. Vagal

stimulation prevent increment of thirst in rats with myocardial infarction. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2014.3.21-3.23. Tokyo.

2. 川田徹, 清水秀二, ターナーマイケルジェームズ, 杉町勝. 心不全および高血圧における動脈圧受容器反射の開ループ特性. 第91回日本生理学会大会. 2014.3.16-3.18. 鹿児島.
3. Kawada T, Li M, Zheng C, Shimizu S, Kamiya A, Turner MJ, Sugimachi M. Effects of chronic vagal stimulation on open-loop baroreflex function in heart failure rats. American Heart Association Scientific Sessions 2013. 2013.11.16-11.20. Dallas, USA.
4. Kawada T, Li M, Zheng C, Uemura K, Sugimachi M. Effects of vagal stimulation therapy on dynamic characteristics of the arterial baroreflex in chronic heart failure rats. Life Engineering Symposium 2013 (LE2013). 2013.9.12-9.14. Yokohama.
5. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Medetomidine can selectively activate cardiac vagal nerve without vagal activation in gastrointestinal tract. European Society of Cardiology Congress 2013. 2013.8.31-9.4. Amsterdam, Netherland.
6. 川田徹, 李梅花, 鄭燦, 清水秀二, ターナーマイケル, 神谷厚範, 上村和紀, 杉町勝. 迷走神経刺激治療は心不全ラットの動脈圧受容器反射の中樞機能を改善する. 第34回日本循環制御医学会総会. 2013.6.7-6.8. Fukui.
7. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. An α_2 -adrenergic agonist, medetomidine, enhances cardiac vagal acetylcholine release without gastric vagal over-activation seen in electrical stimulation. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2013. 3.15-3.17. Yokohama.
8. Kawada T, Li M, Shimizu S, Sata Y, Kamiya A, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. Loss of high-frequency dynamic heart rate response to vagal stimulation in chronic heart failure rats. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2013.3.15-3.17. Yokohama.
9. 清水秀二, 川田徹, 秋山剛, 神谷厚範, 杉町勝. メデトミジンは心臓迷走神経活動を賦活化し、胃迷走神経活動を抑制す

- る. 第 105 回近畿生理学談話会.
2012.9.29. 大阪.
10. 川田徹, 杉町勝. 開ループ動脈圧受容器反射と交感神経活動の病態における変化. 第 60 回日本心臓病学会学術集会(招待講演). 2012.9.14-9.16. 金沢.
 11. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Li M, Sata Y, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M. Alpha₂-adrenergic stimulation-induced vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. American Heart Association Scientific Sessions 2011. 2011.11.12-11.16. Orland, USA.
 12. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M. Alpha₂ adrenergic agonists enhances baroreflex-induced cardiac vagal acetylcholine release. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2011.8.3-8.4. Yokohama.

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

なし

取得状況 (計 0 件)

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川田 徹 (KAWADA, Toru)

国立循環器病研究センター・

研究所・室長

研究者番号: 30243752

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

清水 秀二 (SHIMIZU, Shuji)

国立循環器病研究センター・

研究所・特任研究員

研究者番号: 80443498

李 梅花 (LI, Meihua)

国立循環器病研究センター・

研究所・特任研究員

研究者番号: 60443496