

であり、大基準を満たすもの(男性で腹囲85cm以上、女性で腹囲90cm以上)は男性203名(44%)に対し、女性では93名(25%)と少数であった。M群の該当者は男性77名(16.7%)、女性33名(8.9%)の計110名(13.2%)であった。一方、A群の該当者は男性203名、女性238名の計441名、B群の該当者は男性55名、女性44名の計99名、C群の該当者は男性126名、女性62名の計188名であった。

4群間を比較したところ、HOMA指数は、男女ともM群が一番高く(男性 $1.59 \pm 1.04$ 、女性 $1.92 \pm 1.30$ )、インスリン抵抗性が示唆された。一方、A群は男女とも他群に比較して有意に低値であった(男性 $0.63 \pm 0.37$ 、女性 $0.87 \pm 0.54$ )。心電図所見では、平坦T波、ST低下などの虚血性変化は、男女ともM群が一番多くみられた(男性37%、女性41%)。女性のB群においても34%のものに虚血性変化がみられた。蛋白尿陽性の割合は男女ともM群が一番多くみられた(男性10%、女性12%)。眼底所見では、動脈硬化性変化(眼底出血、網膜血管硬化など)の割合が、男性ではB群において最も多く(7.3%)、女性ではM群において多くみられた(9.3%)。

【結論】①M群では、インスリン抵抗性がみられ、蛋白尿、心電図での虚血性変化、眼底の動脈硬化性所見が他群に比して多くみられた。

②B群の該当者数はM群とほぼ同数であった。B群は男性の眼底・動脈硬化性変化の頻度が4群間で一番多くみられ、心電図の虚血性変化、蛋白尿の頻度ではM群に次いで多かった。

③このことから腹囲が基準未満でもリスクを複数有する場合には、動脈硬化性疾患(脳梗塞・心筋梗塞など)の発症に注意が必要であると考えられた。

### 3 脳内ノルアドレナリン $\beta$ 受容体を介する心拍数の調節

山口 賢一・飯田 久貴・庄子 聡  
小森 咲子・庄田 佳未・赤石 隆夫  
山田 貴穂\*・濱 齋\*\*  
田中 裕子\*\*\*・渡辺 賢一\*\*\*

新潟大学医学部第二生理

同 第一内科\*

木戸病院内科\*\*

新潟薬科大学臨床薬理\*\*\*

第三脳室を取り囲む前方腹側領域(AV3V)は、生理活性物質に対する様々な受容体をもつことに加え、強い血液-脳関門をもたないことから、種々の内因性・外因性ストレスの存在下で、心血管、水・電解質、神経内分泌反応などを通し、ホメオスタシスの維持に重要な機能を営むことが知られている。我々は、これまで、ラットのAV3Vにノルアドレナリンの $\alpha$ 受容体アゴニストであるphenylephrineを局所注入すると、抗利尿ホルモンの分泌と昇圧作用が惹起されるが、 $\beta$ 受容体アゴニストであるIsoproterenol(Isop)の注入では、降圧作用と頻脈反応がもたらされることを明らかにしている(Exp. Brain Res. 129: 532-540, 1999)。しかし、Isopの頻脈作用が血圧低下に伴う二次的な反射性反応であるのか、或いはこれを選択的に媒介する $\beta$ 受容体が脳内に存在することによるのか、と言う問題はまだ解明されていない。現在、交感神経の頻脈作用に携わる心臓 $\beta$ 受容体の役割は広く知られているにも拘らず、脳内 $\beta$ 受容体の働きは余り良く分かっていないと言う状況を考慮し、我々は本研究においてこの問題を追究した。

実験は、脳(薬物投与用)、大腿動脈(心血管因子測定用)、および大腿静脈内(薬物投与用)に、ステンレスまたはポリエチレン細管を予め植え込んだ(各々約1週間および1-2日前)覚醒状態のWistar系ラット(体重300-500g)にて行った。心拍数と血圧は、30秒ごとに計測し、5分間の平均値を算出し、統計計算を行った。薬物の脳内注入部位は、実験終了後、ホルマリン固定した脳から凍結連続切片を作成し、組織学的に決

定した。

AV3Vを含む前脳および視床下部領域に $\beta$ 受容体アゴニスト、Isoproterenol (Isop) を局所注入(0.1-25 $\mu$ g in 1 $\mu$ l/min) すると、投与量に依存した頻脈反応が生じた。投与量が2.5 $\mu$ gの場合には、心拍数は5分後から25分後にかけて有意に増加し、約1時間後に投与前のレベルに戻った。頻脈反応の頂値は10分から15分後に出現し(投与前に比べ、約160 beats/minの増加)、tachyphylaxis(速成耐性)は認められなかった。血压は、25 $\mu$ g投与の場合には、5分後、15分後に一過性に減少したが、2.5 $\mu$ g投与の場合には有意に変わらなかった。Isopを側脳室や対角帯に注入した場合、血压、心拍数は変化せず、視床下部後縁の乳頭体核近傍に与えた場合には、5分後、10分後にのみ、弱い頻脈反応が生じた。他方、Isop或いはnitroprussideを末梢性(大腿静脈)に与え、5分後の血压を約15mmHg減少させると、心拍数が、5分後および10分後、有意に増加した。しかし、頻脈反応の持続時間は、Isopの中枢投与によって生じる場合より短く、静脈投与の10分後から20分後に観察される心拍数は、脳内投与後に認めた値と比較し、有意に小さかった。Isopの脳内投与による頻脈反応は、 $\alpha$ 受容体アンタゴニストであるphenoxybenzamineの前投与(30 $\mu$ g in

1 $\mu$ l)によって変わらず、 $\beta$ 受容体アンタゴニストであるpropranolol(30 $\mu$ g in 1 $\mu$ l)の前投与によって部分的に阻害され、10分後から25分後にかけて見られる頻脈反応は減弱、或いは消失した。propranololは血压反応に影響しなかったが、phenoxybenzamineは、Isopの降圧作用を増強することが確認された。Isopの脳内注入で生じる頻脈反応は、さらに、神経節遮断薬であるhexamethoniumを静脈内に前投与(20mg/kg BW in 0.5ml)しても、部分的に、しかし有意に抑制されることが観察された。

以上の結果は、(1)頻脈反応を選択的に媒介するノルアドレナリン $\beta$ 受容体が前脳や視床下部領域に広範囲にわたり存在すること、(2)この受容体の働きで惹起される頻脈反応の少なくとも一部は、心臓に投射する遠心性交感神経の作用によってもたらされること、を示唆している。

## II. 特 別 講 演

### 降圧治療における心拍数調節の重要性

東山武田病院内科 副院長  
京都大学医学部臨床 教授

梶 田 出