**心拍変動測定　レポート**

実施日　2022年　9月12日　～　9月13日

番号　　　081　　　　氏名　　　　　永松由衣

**〔レポートについて〕**

表1. プロタノール投与後のR-R間隔 (秒)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 間隔  時間(秒) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 平均値 | 標準偏差 |
| 0 | 0.121 | 0.137 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.1296 | 0.005683309 |
| 15 | 0.134 | 0.133 | 0.122 | 0.135 | 0.132 | 0.1312 | 0.005263079 |
| 30 | 0.114 | 0.111 | 0.113 | 0.115 | 0.114 | 0.1134 | 0.001516575 |
| 60 | 0.094 | 0.094 | 0.094 | 0.093 | 0.094 | 0.0938 | 0.000447214 |
| 120 | 0.094 | 0.094 | 0.094 | 0.095 | 0.095 | 0.0944 | 0.000547723 |
| 300 | 0.098 | 0.099 | 0.1 | 0.099 | 0.099 | 0.099 | 0.000707107 |
| 600 | 0.097 | 0.099 | 0.098 | 0.097 | 0.098 | 0.0978 | 0.00083666 |

表2. オビソート投与後のR-R間隔 (秒)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 間隔  時間(秒) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 平均値 | 標準偏差 |
| 0 | 0.101 | 0.1 | 0.097 | 0.1 | 0.1 | 0.0996 | 0.001516575 |
| 15 | 0.099 | 0.101 | 0.099 | 0.099 | 0.099 | 0.0994 | 0.000894427 |
| 30 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.099 | 0.1 | 0.0998 | 0.000447214 |
| 60 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.099 | 0.0998 | 0.000447214 |
| 120 | 0.101 | 0.103 | 0.1 | 0.1 | 0.101 | 0.101 | 0.001224745 |
| 300 | 0.101 | 0.101 | 0.102 | 0.101 | 0.104 | 0.1018 | 0.00130384 |
| 600 | 0.104 | 0.104 | 0.102 | 0.103 | 0.102 | 0.103 | 0.001 |

表3. ネオシネジンコーワ投与後のR-R間隔 (秒)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 間隔  時間(秒) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 平均値 | 標準偏差 |
| 0 | 0.16 | 0.147 | 0.163 | 0.145 | 0.16 | 0.155 | 0.008336666 |
| 15 | 0.157 | 0.146 | 0.147 | 0.151 | 0.145 | 0.1492 | 0.00491935 |
| 30 | 0.14 | 0.157 | 0.14 | 0.159 | 0.148 | 0.1488 | 0.009038805 |
| 60 | 0.155 | 0.14 | 0.16 | 0.15 | 0.156 | 0.1522 | 0.007694154 |
| 120 | 0.143 | 0.149 | 0.145 | 0.148 | 0.153 | 0.1476 | 0.003847077 |
| 300 | 0.135 | 0.128 | 0.135 | 0.129 | 0.136 | 0.1326 | 0.003781534 |
| 600 | 0.124 | 0.118 | 0.125 | 0.119 | 0.12 | 0.1212 | 0.003114482 |

表4. アトロピン硫酸塩投与後のR-R間隔 (秒)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 間隔  時間(秒) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 平均値 | 標準偏差 |
| 0 | 0.123 | 0.124 | 0.114 | 0.123 | 0.125 | 0.1218 | 0.004438468 |
| 15 | 0.127 | 0.127 | 0.125 | 0.131 | 0.128 | 0.1276 | 0.00219089 |
| 30 | 0.118 | 0.127 | 0.131 | 0.125 | 0.129 | 0.126 | 0.005 |
| 60 | 0.141 | 0.134 | 0.127 | 0.128 | 0.123 | 0.1306 | 0.007021396 |
| 120 | 0.12 | 0.118 | 0.121 | 0.122 | 0.12 | 0.1202 | 0.00148324 |
| 300 | 0.124 | 0.115 | 0.123 | 0.124 | 0.116 | 0.1204 | 0.004505552 |
| 600 | 0.115 | 0.115 | 0.109 | 0.114 | 0.116 | 0.1138 | 0.002774887 |

表5. インデラル投与後のR-R間隔 (秒)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 間隔  時間(秒) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 平均値 | 標準偏差 |
| 0 | 0.113 | 0.151 | 0.135 | 0.133 | 0.13 | 0.1324 | 0.013557286 |
| 15 | 0.131 | 0.128 | 0.132 | 0.131 | 0.123 | 0.129 | 0.003674235 |
| 30 | 0.123 | 0.132 | 0.127 | 0.133 | 0.132 | 0.1294 | 0.00427785 |
| 60 | 0.131 | 0.123 | 0.132 | 0.131 | 0.122 | 0.1278 | 0.004868265 |
| 120 | 0.126 | 0.131 | 0.13 | 0.123 | 0.13 | 0.128 | 0.003391165 |
| 300 | 0.131 | 0.131 | 0.124 | 0.131 | 0.131 | 0.1296 | 0.003130495 |
| 600 | 0.127 | 0.135 | 0.134 | 0.125 | 0.133 | 0.1308 | 0.004494441 |

**〔目的〕** [1]

本実験は、マウスへの薬物投与を通じた自律神経の心拍数調節機序、および動物実験にあたり念頭におくべき法律や基本指針の理解を目的とする。

**〔方法〕** [1]

　以下の手順のもと、マウスに薬物投与を行い心電図を記録した。

1. 薬剤の準備

　シリンジおよび注射針をそれぞれ5つ用意した。シリンジに注射針を装着し、それぞれ薬剤名を記入した。

　使用する薬剤をシリンジで投与量より多めに吸い上げた後、針がついている方向を上向きにして、軽く少しだけ内筒を引いた。上向きにした状態のまま、指で注射器をはじいて気泡をできるだけ針側に寄せ、内筒をゆっくり押して気泡を押し出した。コットンを針におさえ、シリンジ内の液量を投与量にあわせるように内筒を押した。

2. マウスの麻酔処理

　マウスの尾をつまみゲージから1体取り出し、ポリ袋に移した。麻酔は、実験動物用麻酔装置を用いて行った。ポリ袋の口にチューブを入れ、イソフルラン (濃度4％) を注入した。（この濃度は、ヒトに対する外科的手術においても適用される。）

　マウスの動きが止まって眠りについたことを目視したら、尾をつまみ、痛みを感じていない様子を確認した。マウスを袋から取り出し、麻酔用マスクをつけ、イソフルラン濃度を2％に変更した。

　適宜心拍数に配慮しながらイソフルラン濃度を調節した。心拍数が450〜500回 / 分に収まるようにし、心拍数が減少した体を温めるなどの工夫を施した。

3. 固定、電極の接続

　マウスの四肢をテープで固定した。電極設置部位を消毒した上、右上肢に-電極 (黒)、左上肢に+電極 (赤)、 右下肢にアース (緑)の針を刺した。針を刺す際は、皮膚を持ち上げ、皮膚を貫通させるように刺した。

4. 薬剤投与と心拍数の測定、心電図変化の記録

　コンピュータソフトLab chart を使用して、記録を行った。心拍数安定後、そのままの状態で10分間心電図を記録した。

　続いて、薬剤投与による心拍数・心電図の変化を確認した。薬剤投与は腹腔内に行った。まず針を刺す部分を消毒し、皮膚を少しつまんで持ち上げた。注射器を約60°に立て、鼠径部より約1 cm上部かつ下腹部の正中線から約5 mmずれた点に血針を刺した。針を根元まで挿し入れ、少しだけ内筒を引いて血液の逆流が起きないことを確認し、針先腹腔内に存在していることを確かめた（血液の逆流が見られる場合は、腹腔臓器内に針先が存在している）上、薬液を注入した。

薬液が完全に注入されたタイミングで、Lab chartにコメントを追加した。その後も薬剤投与を以下の順に行い、各薬物投与後15秒、30秒、1分、2分、5分、10分経過した時点でコメントを追加した。

　使用薬剤を以下にまとめる。

　実験①では、マウス（マウス①）にプロタノールL注を投与し、その後心拍数が安定したことを確認してからオビソート注射用を投与した。マウスを取り替え（マウス②）、ネオシネジンコーワ注を投与した。

　実験②では、再度マウスを取り替え（マウス③）、アトロピン硫酸塩注を投与し、その後心拍数が安定したことを確認してから、インデラル注射液を投与した。

**〔結果〕**

　p.1〜2に示した表1〜5の結果をそれぞれ参考にされたい。各薬剤投与によって得られた結果の説明に先立ち、表1〜5からどのような情報を抽出することができるかについて説明したい。主に2つの情報が得られる。1つ目に、R-R間隔の平均値の経時的な変化である。R-R間隔は、あるR波の頂点から次のR波の頂点までの時間、つまり心臓の拍動一回に要する時間（心周期）を表している。R-R間隔を用いることで、以下の式より心拍数を求めることができる。[2]

実際に式（＊）を用いて、R-R間隔の平均値から算出した各経過時間の心拍数を、プロタノールL注のデータは表6に、オビソート注射用は表7に、ネオシネジンコーワ注は表8に、アトロピン硫酸塩注は表9に、インデラル注射液は表10にまとめた。

表6. プロタノール投与後の心拍数

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | R-R間隔平均値 | 心拍数 | 心拍数 投与直後比(%) |
| 0 | 0.1296 | 463.0 | 100% |
| 15 | 0.1312 | 457.3 | 99% |
| 30 | 0.1134 | 529.1 | 114% |
| 60 | 0.0938 | 639.7 | 138% |
| 120 | 0.0944 | 635.6 | 137% |
| 300 | 0.0990 | 606.1 | 131% |
| 600 | 0.0978 | 613.5 | 133% |

表7. オビソート投与後の心拍数

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | R-R間隔平均値 | 心拍数 | 心拍数 投与直後比(%) |
| 0 | 0.0996 | 602.4 | 100% |
| 15 | 0.0994 | 603.6 | 100% |
| 30 | 0.0998 | 601.2 | 100% |
| 60 | 0.0998 | 601.2 | 100% |
| 120 | 0.101 | 594.1 | 99% |
| 300 | 0.1018 | 589.4 | 98% |
| 600 | 0.103 | 582.5 | 97% |

表8. ネオシネジンコーワ投与後の心拍数

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | R-R間隔平均値 | 心拍数 | 心拍数 投与直後比(%) |
| 0 | 0.155 | 387.1 | 100% |
| 15 | 0.1492 | 402.1 | 104% |
| 30 | 0.1488 | 403.2 | 104% |
| 60 | 0.1522 | 394.2 | 102% |
| 120 | 0.1476 | 406.5 | 105% |
| 300 | 0.1326 | 452.5 | 117% |
| 600 | 0.1212 | 495.0 | 128% |

表9. アトロピン投与後の心拍数

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | R-R間隔平均値 | 心拍数 | 心拍数 投与直後比(%) |
| 0 | 0.1218 | 492.6 | 100% |
| 15 | 0.1276 | 470.2 | 95% |
| 30 | 0.126 | 476.2 | 97% |
| 60 | 0.1306 | 459.4 | 93% |
| 120 | 0.1202 | 499.2 | 101% |
| 300 | 0.1204 | 498.3 | 101% |
| 600 | 0.1138 | 527.2 | 107% |

表10. インデラル投与後の心拍数

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | R-R間隔平均値 | 心拍数 | 心拍数 投与直後比(%) |
| 0 | 0.1324 | 453.2 | 100% |
| 15 | 0.129 | 465.1 | 103% |
| 30 | 0.1294 | 463.7 | 102% |
| 60 | 0.1278 | 469.5 | 104% |
| 120 | 0.128 | 468.8 | 103% |
| 300 | 0.1296 | 463.0 | 102% |
| 600 | 0.1308 | 458.7 | 101% |

　2つ目に、心拍数の安定性の経時的な変化である。標準偏差より、心拍数がどれだけ安定しているかを確認することができる。標準偏差が大きいほど心拍数が安定しておらず上下に揺れ動いていること、小さいほど心拍数が安定して一定に落ち着いた状態に近いことがわかる。

　以下、各薬剤投与によって得られた結果を説明する。表1〜5および表6〜10を注目されたい。

　まず、マウス①に最初に投与したプロタノールL注について、表1より投与後時間を追うごとにR-R間隔の平均値が急激に下降した、つまりR-R間隔が短縮したことが確認できた。表6より、投与直後は463bpmであった心拍数が10分後には613.5bpmまで30%以上急増した様子が分かる。また、表1より標準偏差も徐々に小さくなっていることから、心拍の変動が徐々に収束し安定化することが確かめられた。

　続いてマウス①に投与したオビソート注射用について、表2より投与後時間を追うごとにR-R間隔の平均値が徐々に上昇した、つまりR-R間隔が延長したことが確認できた。表7より、投与直後は602.4bpmであった心拍数が10分後には582.5bpmまで約3%減少した様子が分かる。また、目視で観察された結果として、投与後5分経過以降、マウスの口元から分泌物が漏れ出す様子が見られた。

　マウス②に投与したネオシネジンコーワについて、表3より投与後5分経過以降R-R間隔の平均値が急激に下降した、つまりR-R間隔が短縮したことが確認できた。表8より、投与直後には387.1bpmであった心拍数が10分後には495bpmまで約30%程増加した様子が分かる。

　マウス③に投与したアトロピンについて、表4よりR-R間隔の平均値は当初は下降傾向であったものの、投与後2分経過を皮切りに上昇傾向に転じた、つまりR-R間隔は当初は短縮したもののすぐに延長したことが確認できた。表9より、投与直後には492.6bpmであった心拍数が2分後までに459.4bpmまで減少したものの、その後増加傾向へ転じ10分後には527.2bpmに達した様子が分かる。10分間での心拍数の変動幅は約14%に収まった。

　続いてマウス③に投与したインデラルについて、表5より、R-R間隔の平均値は投与後1分経過時にかけてなだらかに上昇しその後下降した、つまりR-R間隔は穏やかに延長した後短縮したことが確認できた。表10より投与直後には453.2bpmであった心拍数が1分後にかけて469.5bpmまで増加し、その後10分後にかけて458.7bpmまで減少した様子が分かる。10分間での心拍数の変動幅は約4%に収まった。

**〔考察〕**

　これまで観察してきた結果をもとに、各薬剤の薬効や作用機序の説明を交えながら、以下考察を進める。

1. プロタノールL注

　マウス①への投与により心拍数の増加が認められたことから、プロタノールL注には心拍数を増加させる効果があることが明らかになった。

　プロタノールL注は、興和株式会社から販売されている心機能・組織循環促進剤である。本実験で用いたのは、1アンプル（1mL）中に*l*-イソプレナリン塩酸塩が0.2mgが含まれるものである。

　その作用機序は、*l*-イソプレナリン塩酸塩が交感神経のアドレナリン受容体および受容体に非選択的に作用することから始まる。受容体と受容体はいずれもGタンパク質共役型受容体（以下、GPCR）であり、受容体と共役したGタンパク質Gsはアデニル酸シクラーゼ（以下、AC）を活性化する。ACはcAMPを増加させ、cAMPはセカンドメッセンジャーとしてタンパク質キナーゼA（以下、PKA）を活性化する。PKAがチャネルがリン酸化し、その開口の頻度を上昇させる。これによりの細胞内流入が更新され、ホスホランバンがリン酸化される。ホスホランバンは筋小胞体の膜上に存在し、筋小胞体膜のポンプSERCAを調節する。ホスホランバンのリン酸化により、SERCA が活性化され、筋小胞体へのの取り込み量が増加する。

　これにより、受容体は洞機能と房室伝導亢進による心拍数増加、心収縮力増大、心拍出量増大といった作用を示す。一方、受容体は 血管拡張、気管支拡張、胃腸壁平滑筋弛緩、尿路系や子宮の平滑筋弛緩といった作用を示す。[3][4]

　これらの作用により、プロタノールL注は、徐脈型のアダムス・ストークス症候群の発作時あるいは発作反復時、心筋梗塞や細菌内毒素等による急性心不全、手術後の心拍出量症候群、気管支喘息の重症発作時に対処する。 [5][6]

　したがって、本実験で見られた心拍数増加は、*l*-イソプレナリン塩酸塩が心臓に存在するアドレナリン受容体に結合したことによって催された作用による効果だと考えられる。

2. オビソート注射用

　マウス①への投与により心拍数の減少が認められたことから、オビソート注射用には心拍数を減少させる効果があることが明らかになった。

　オビソート注射用は、第一三共株式会社から販売されている副交感神経刺激薬であり、1アンプル中にアセチルコリン塩化物が0.1gが含まれている。

　アセチルコリン塩化物は、神経節接合部、自律神経節、副交感神経効果器接合部、中枢神経系といったコリン作動性ニューロンから放出される伝達物質である。シナプス前神経終末内にて、アセチルコリン合成酵素の触媒のもと、アセチルCoAとコリンから合成される。神経が興奮するとシナプス間隙へ放出され、ニコチン性アセチルコリン受容体もしくはムスカリン性アセチルコリン受容体に結合して生理作用を示す。

　ニコチン性アセチルコリン受容体はイオンチャネル共役型受容体である。アセチルコリンの結合により、直ちにチャネルが開き細胞外からなどの1価のイオンが流入する。中枢神経でのシナプスと同様に興奮性シナプス後電流EPSCを担う。体性神経の効果器である骨格筋に存在するN1受容体と、交感神経・副交感神経の節後ニューロンに存在するN2受容体に分類される。なお、神経伝達後、アセチルコリンはコリンエステラーゼにより、コリンと酢酸に速やかに分解される。一方、ムスカリン性アセチルコリン受容体はGPCRであり、M1〜M5受容体に細別される。中でもM1受容体は胃と神経に局在しGqと、M2受容体は心臓と神経終末に局在しGiと、M3受容体は平滑筋と分泌線に局在しGqと共役する。Giに共役する場合は、前項のGsと相反する機序を追う。GiはACを不活性化させることで、それ以降のカスケードを抑制する。一方、Gqはホスホリパーゼを活性化することからそのカスケードが始まる。活性化されたホスホリパーゼは、プロススファチジルイノシトール2リン酸 PIP2を イノシトール3リン酸（以下、IP3）とジアシルグリセロール（以下、DG）に分解する。IP3はIP3受容体に結合して、小胞体にあるチャネルからの放出を促進する。またDGは、タンパク質キナーゼC（以下、PKC）を活性化し、基質タンパク質をリン酸化する。

　以上の機序を経て、局所血管拡張作用や末梢血管拡張作用、消化管の緊張と律動収縮の振幅を増大する作用が誘導される。[3][4][7][8]

　これらの作用により、オビソート注射用は、冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験における冠攣縮の誘発、麻酔後の腸管麻痺や消化管機能低下がみられる急性胃拡張、円形脱毛症の治療といった場面で投与される。[7][8]

　したがって、本実験で見られた心拍数の減少は、アセチルコリン塩化物が心臓に存在するM2受容体に結合したことによる副交感神経亢進による効果だと考えられる。なお、交換刺激亢進作用のあるプロタノールL注と比較して、本薬剤による反応が穏やかに見られた原因としては、2つのことが考えられる。1つ目は、マウス①のプロタノールL注への感受性が非常に高く、交感神経が過剰に亢進した状態に陥っていたためとkマウス①が当初から交感神経優位な状態であったことが考えられる。実験室という不慣れな環境に置かれた中、ケージから尻尾を摘んで袋に移されるというシチュエーションに対する恐怖心や緊張感、ストレスが交感神経優位な状態を作り出したために、副交感神経亢進状態への移行に困難が生じたのではないかと推察できる。

　マウスの口元から観察された分泌物もまた、副交感神経が亢進した結果であると考えられる。副交感神経が亢進すると、迷走神経を介した気道からの気管支腺分泌が促進される。また、顔面神経および舌咽神経を介した唾液腺における漿液性の唾液分泌も促進される。これら腺分泌の促進により、オビソート注射用が効果を示し始めた5分経過以降に、口元から分泌物が見られるようになったと考えられる。[4]

3. ネオシネジンコーワ注

　マウス②への投与により心拍数の増加が認められたことから、ネオシネジンコーワ注には心拍数を増加させる効果があるという考察が導かれる結果となった。

　しかし、論理上はネオシネジンコーワ注には心拍数を減少させる効果があると考えられる。ネオシネジンコーワ注は、興和株式会社から販売されている血管収縮・血圧上昇剤である。本実験で用いたのは、1アンプル（1mL）中にフェニレフリン塩酸塩が1mg含まれるものである。

　フェニレフリン塩酸塩は、アドレナリンのp-位のOH基を欠いた構造を持ち、アドレナリン様の作用を示す。その作用機序は、交感神経のアドレナリン受容体に選択的に作用することから始まる。受容体はGPCRでありGqと共役し、先述した機序を通じて、交感神経末梢刺激による末梢血管収縮とそれに伴う昇圧作用を誘導する。実際に、配布資料のデータ[9]にも、ネオシネジンコーワ注による収縮期血圧の上昇が記されている。

　これらの作用をアドレナリンと比較すると、作用の強さ自体はアドレナリンには劣るものの、薬剤としての効力・安全性の面から、フェニレフリン塩酸塩の方が優れている面があるとされている。例えば、昇圧作用はアドレナリンの約20%に止まるものの、効力の持続はフェニレフリン塩酸塩の方が期待されるという。また、心臓刺激作用もアドレナリンの5%以下に止まるものの、フェニレフリン塩酸塩ではアドレナリン投与によって生じる頻脈を防ぎ、 かつ冠動脈の血流を著しく増加させるという。

　これらの作用により、ネオシネジンコーワ注は、急性低血圧やショックへの補助治療、発作性上室頻拍PSVTへの治療、局所麻酔時の作用延長といった場面で投与される。[3][4][10][11]

　こうして引き起こされた血圧上昇は、頸動脈洞と大動脈弓にある圧受容体に感知され、循環中枢である延髄はネガティブフィードバックを受ける。これにより、血を低下させる方向、つまり副交感神経の亢進が誘導され、心拍数が減少すると考えられる。[12]

　 以上より、ネオシネジンコーワ注投与によって見られた結果は、理論上考察される心拍数の変動とは矛盾するものであった。これには、前項でも述べたような環境等の外的要因が作り出す恐怖心や緊張感、ストレスによるマウスの交感神経亢進状態が関与したのではないかと考えられる。

4. アトロピン硫酸塩注

　マウス③への投与により心拍数の増加が認められたことから、アトロピン硫酸塩注には心拍数を増加させる効果があると考えられる。ただし、プロタノールL注と比較すると、アトロピン硫酸塩注による心拍数の増加分は14%に収まったことからその効果は大きいものではないこと、またその効果は投与後2分経過以降に見られるようになったことから効果の現れが遅いことが分かった。

　アトロピン硫酸塩注は、ニプロ株式会社から販売されている抗コリン作動薬である。1アンプル（1mL）中に日局アトロピン硫酸塩水和物が0.5 ㎎含まれている。

　アトロピン硫酸塩水和物は、アセチルコリンやムスカリン様の薬物に対して競合的な拮抗作用を示す。その作用機序は、平滑筋や心筋、外分泌線に局在するムスカリン性アセチルコリン受容体、つまりM2受容体およびM3受容体に対して特に選択的に作用することから始まる。前項で説明した機序を辿り、消化管や胆管、膀胱、尿管における攣縮緩解作用、唾液、気管支粘膜、胃液、膵液などの分泌抑制作用、また心拍数増加作用を誘導する。

　これらの作用により、アトロピン硫酸塩注には以下に挙げる5つの効用が期待される。第一に、胃十二指腸潰瘍における分泌および運動の亢進、胃腸の痙攣性䬶痛、痙攣性便秘である。第二に、胆管と尿管における疝痛、第三に有機リン系の殺虫剤および副交感神経興奮剤の中毒である。第四に、迷走神経性徐脈および迷走神経性房室伝導障害と、その他の徐脈及び房室伝導障害である。第五に、麻酔前投薬、電気痙攣療法ECTの前投与である。[3][4][13][14]

　なお、アトロピン硫酸塩注は、1995年に起きた地下鉄サリン事件でサリン中毒症状を催した患者に対して投与された薬剤としてもよく知られている。これはまさに上記に取り上げた5つの効用のうちの第3項目に相当し、有機リン化合物のムスカリン様作用とニコチン様作用への拮抗作用を活用した例である。[15]

　したがって、本実験で見られた心拍数の増加は、アトロピン硫酸塩水和物がアセチルコリンやムスカリン様の薬物に対して競合的な拮抗作用を示し、副交感神経が抑えられた結果だと考えられる。ただし、これがプロタノールL注と比較すると小さな変化に収まった理由としては、心拍数増加を担う受容体に作用し交感神経を直接的に刺激するプロタノールL注とは異なり、アトロピン硫酸塩注の作用は副交感神経を遮断するという間接的な拮抗作用に過ぎないためであると考えられる。また、薬効の現れが遅延する理由としては、アトロピン硫酸塩注の作用点はあくまで副交感神経の遮断であるため、交感神経による効果が現れ心拍数が増加するには時間的なギャップが存在してしまうということが挙げられる。

5. インデラル注射液

　マウス③への投与により心拍数の減少が認められたことから、インデラル注射液には心拍数を増加させる効果があると考えられる。ただし、心拍数の増加分は4%に収まったことからその効果は大きいものではないこと、またその効果は投与後1分経過以降に見られるようになったことから効果の現れが遅いことが分かった。

　インデラル注射液は、アストラゼネカ株式会社から太陽ファルマ株式会社へ販売移管したβ遮断性の不整脈および狭心症治療剤である。1アンプル（2mL）中に日局プロプラノロール塩酸塩が2 mg含まれている。

　プロプラノロール塩酸塩は、交感神経β受容体におけるカテコールアミンの競合的アンタゴニストであり、プロタノールL注の項にて述べた機序を遮断する。これにより、β作用を抑制する効果がある。受容体を遮断することで、洞機能と房室伝導抑制による心拍数減少、心収縮力減弱、心拍出量減少といった作用、受容体を遮断することで、血管収縮、気管支収縮、胃腸壁平滑筋収縮、尿路系や子宮の平滑筋収縮といった作用を示す。

　これらの作用により、狭心症、上室性および心室性の期外収縮、上室性および心室性の発作性頻拍、頻拍性心房細動、麻酔に伴う不整脈、新鮮心房細動、洞性頻脈に対する治療薬として投与される。[3][4][5][6][16][17]

　したがって、本実験で見られた心拍数の増加は、プロプラノロール塩酸塩が受容体を遮断したことで副交感神経が亢進した結果だと考えられる。ただし、これが小さな変化に収まった理由としては、インデラル注射液の作用は受容体の遮断によって交感神経を遮断するという間接的なものに過ぎないためであると考えられる。また、薬効の現れが遅延する理由としては、インデラル注射液の作用点はあくまで交感神経の遮断であるため、心拍数が増加するには時間的なギャップが存在してしまうということが挙げられる。なお本実験では、アトロピン硫酸塩注を投与して副交感神経を抑えたのちにインデラル注射液を投与して交感神経を抑えたため、インデラル注射液投与後の心拍数は自律神経による支配を欠いた心臓の自動能によるものであった。

**〔参考文献〕**

[1]2022年度生理学実習書「心拍変動測定」

[2]2021年9月29日生理学I「心周期と心機能」授業資料

[3]2021年9月1日生理学I「細胞生理の基本②」授業資料

[4] Gillian Pocock; Christopher D. Richards; David A. Richards. オックスフォード生理学. 岡野栄之訳. 原書4版, 丸善出版, 2016

[5]興和株式会社.プロタノールL注0.2mg プロタノールL注1mg. 2020年5月改訂. 第1版, https://medical.kowa.co.jp/asset/item/38/4-pt\_098.pdf (参照 2022-09-16)

[6]興和株式会社.医薬品インタビューフォーム プロタノールL注0.2mg プロタノールL注1mg. 2020年5月改訂. 第6版. https://medical.kowa.co.jp/asset/item/38/1-pi\_098.pdf (参照 2022-09-16)

[7]第一三共株式会社.オビソート注射用0.1g. 2017年8月改訂. 第8版, <https://www.medicalcommunity.jp/filedsp/products$druginfo$ovisot$pi/field_file_pdf> (参照 2022-09-16)

[8]第一三共株式会社. 医薬品インタビューフォーム オビソート注射用0.1g. 2017年8月改訂. 第 11 版. <https://www.medicalcommunity.jp/filedsp/products$druginfo$ovisot$if/field_file_pdf> (参照 2022-09-16)

[9] 2022年度生理学実習. 心拍変動測定 オンデマンド用データ 心拍変動測定\_実験①\_マウス②データ\_2022.pdf (参照 2022-09-16)

[10]興和株式会社. ネオシネジンコーワ注1mg ネオシネジンコーワ注5mg. 2019年7月改訂. 第6版. <https://medical.kowa.co.jp/asset/item/30/4-pt_082.pdf> (参照 2022-09-16)

[11]興和株式会社. 医薬品インタビューフォーム ネオシネジンコーワ注1mg ネオシネジンコーワ注5mg. 2020年4月改訂. 第8版, <https://medical.kowa.co.jp/asset/item/30/1-pi_082.pdf> (参照 2022-09-16)

[12]2021年10月6日生理学I「血圧調節」授業資料

[13]ニプロ株式会社. アトロピン硫酸塩注射液 アトロピン硫酸塩注0.5mf「タナベ」. 2020年1月改訂. 第12版. D1, <https://www.nipro-es-pharma.co.jp/product/di/filedownloader.php/%E3%82%A2%E3%83%88%E3%83%AD%E3%83%94%E3%83%B3%E7%A1%AB%E9%85%B8%E5%A1%A9%E6%B3%A80%EF%BC%8E5mg%E3%80%8C%E3%82%BF%E3%83%8A%E3%83%99%E3%80%8D_%E6%B7%BB%E4%BB%98%E6%96%87%E6%9B%B8%EF%BC%88PDF%29.pdf?pid=6536&ftid=1> (参照 2022-09-16)

[14] ニプロ株式会社. 医薬品インタビューフォーム アトロピン硫酸塩注射液 アトロピン硫酸塩注0.5mf「タナベ」. 2020年1月改訂. 第10版, <https://www.nipro-es-pharma.co.jp/product/di/filedownloader4mtrx.php?pid=6536&ftid=8&fnum=> (参照 2022-09-16)

[15] 2022年10月9日薬理学「基本概念III−自律神経」授業資料

[16]太陽ファルマ株式会社. インデラル注射液2mg. 2021年12月改訂. 第14版, <https://www.data-index.co.jp/dragdata/pdf/2/431010_2123402A1020_4_02.pdf> (参照 2022-09-16)

[17]アストラゼネカ株式会社. 医薬品インタビューフォーム インデラル注射液2mg. 2016 年 4 月改訂. 第11版, <http://www2.astrazeneca.co.jp/product/di.asp?pr_kikaku_id=INDI&di_type=02> (参照 2022-09-16)

**〔心拍変動測定実習の感想〕**

　生きたマウスを実験に用いるのは初めての経験であったため、非常に印象に残る実験となった。マウスにも個体差というものが存在することを再確認し、その差異をどのようにして埋めるかが研究においては重要な側面なのではないかと感じた。

　ネオシネジンコーワ注投与の結果が、論理上考えられるものと矛盾する結果となったことが自らの中で大きな疑問として残っているため、何かの機会にこの謎を紐解くことができたら後学のためにもなると感じた。