

Title	Catecholの痙攣作用
Author(s)	西, 博通
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28427
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	西 にし	博 ひろ	通 みち
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	233	号
学位授与の日付	昭和 36 年 10 月 4 日		
学位授与の要件	医学研究科生理系 学位規則第 5 条第 1 項該当		
学位論文題目	Catechol の痙攣作用		
	(主 査)	(副 査)	
論文審査委員	教授 吉井直三郎	教授 今泉 礼治	教授 黒津 敏行

論 文 内 容 の 要 旨

実 験 目 的

松本等により、クレゾールの痙攣作用が偶然見出されて以来、各フェノール誘導体について、その作用が調べられ、中でもカテコールの作用が最も強いことが明らかにされている。そこで主としてカテコールを用い、その痙攣作用を解明せんとした。

方法並びに成績

1) カテコール痙攣に対する各種薬剤の作用

白鼠 (150g前後) を胴衣を用いて吊り下げ、後肢のキモグラムにより痙攣の観察を行った。

カテコール (0.1M, 3cc/kg) を皮下注射し、各薬剤の効果は痙攣開始までの潜時、1分間の平均痙攣回数および痙攣持続時間を示標として検べた。結果は下記の如くであった。

a) カテコール痙攣を増強するもの

チオペンタール (70mg/kg i.p.), クロールプロマジン (20mg/kg i.p.),

アドレナリン (20 μ g/kg i.v.), ノルアドレナリン (20 μ g/kg i.v.)

b) 抑制するもの

ペントバルビタール (70mg/kg i.p.), マイアネシン (150mg/kg i.p.), エーテル

c) 影響を与えぬもの

ミノアレピアチン (500mg/kg i.p.), アレピアチン (50mg/kg i.p.), ピリドキサミン (200mg/kg i.v.),

アセチルコリン (20 μ g/kg i.v.), GABOB (100mg/kg i.v.)

2) 系統発生的にみたカテコール痙攣

切除実験、皮質塗布実験等により、カテコールは主として皮質下に作用するといわれている。そこで系統

発生的に新皮質発達程度の異なる動物について、「上げ下げ法」により、50%痙攣量 CD_{50} 、および致死量 LD_{50} を求めた。

- a) CD_{50} : 十姉妹 > 白鼠 > イシガメ > トノサマガエル > フナ
- b) LD_{50} : フナ > 白鼠 > イシガメ > 十姉妹 > トノサマガエル

即ち、発生的に下等である程、痙攣はおこり易く、メトラゾール痙攣と正反対である。ただし鳥類は例外であった。

3) カテコール痙攣と脳内カテコール体

a) ノルアドレナリン (NA) の変動

カテコール痙攣が NA により特に著明に増強されること、およびカテコールと NA が構造上類似していることから、痙攣時の脳内カテコールアミンを佐野らの方法によって測定した。

脳内 NA は痙攣直前に明らかに増量し、痙攣の最強期では正常との間に差は認められなかった。一方、脳内の中性・酸性カテコール体は痙攣最強期で最大値を示し、痙攣終了後15分ではほとんど正常値に戻っていた。なお、フェノール注射による痙攣の場合は、NA および中性・酸性カテコール体共に正常値と変らなかった。

b) レセルピン、ドーパ、ドーパミンの影響

レセルピン10mg/kg	腹腔内注射	}	4時間, 24時間後	……増強
			30分後	……抑制
ドーパミン20 μ g/kg	静脈内注射		5分後	……抑制
ドーパ	}	"	"	……影響なし
"				

レセルピン10mg/kg注射24時間後では脳内 NA およびドーパミンは夫々正常値の5%および8%に減少していた。また、ドーパ150mg/kg注射後30分では、脳内 NA 量は著変なく、ドーパミン量は正常値の約3.5倍に増加していた。

c) レセルピンの効果と NA, およびドーパ

- i) カテコール痙攣のレセルピンによる増強効果はドーパで抑えられた。
- ii) また、レセルピンによるその抑制効果は NA で除かれた。

4) カテコール痙攣時の脳波分析

23帯域脳波周波数分析装置を用いたカテコール、ドーパ投与時の脳波分析スペクトルによると、

a) カテコール注射後4分では、特に尾状核で速波成分 (13~18%) が増大し、徐波成分はやや減少した。

b) ドーパ150mg/kg腹腔内投与で、十数分後より全般的に徐波成分が増大したが、つづいてカテコールを与えることにより、この影響は消失した。

総括

1. 各種薬剤の作用からみて、カテコールは特異の痙攣剤である。
2. 系統発生的研究よりみて、作用部位は大脳皮質ではなく、皮質下の古い構造であろう。

3. カテコール痙攣はノルアドレナリンの前処置により促進，ドーパミンにより抑制された。
4. カテコール痙攣の強度と脳内 NA の変動との間には平行的な関係はみとめられなかった。むしろ，中性・酸性カテコール体の変動と平行している。
5. カテコールとドーパミンは，脳波周波数分析スペクトルに対して，逆の作用をもっている。
6. カテコール痙攣の促進と抑制の一つの機構として，脳内ノルアドレナリン，ドーパミンの相対的量関係が関与すると推察する。

論文の審査結果の要旨

catechol の痙攣作用

本論文において著者は catechol の痙攣作用を種々なる面から解明せんとし，次の成績をえた。

1. catechol 痙攣に対する各種薬剤の作用

白鼠を胴衣で吊り下げ，後肢のキモグラムにより痙攣の観察を行った。

catechol (0.1M, 3 cc/kg) を皮下注射し，痙攣開始迄の潜時，1 分間平均痙攣回数および痙攣持続時間を示標として，各種薬剤の効果を判定した。

- a) catechol 痙攣を増強したもの：thiopental, chlorpromazine adrenaline (AD), noradrenaline (NA)
- b) 抑制したもの：pentobarbital, myanesin, ether.
- c) minoaleviatin, aleviatin pyridoxamine, acetylcholine, GABOB.

この成績からみて，catechol は metrazol 等とは異った特異な痙攣剤であると考えられる。

2. 系統発生的にみた catechol 痙攣

中枢神経系切除実験，皮質塗布実験等により，catechol は主として皮質下部に作用するといわれている。しかしこれらの実験では手術的侵襲が大きく，動物が生理学的に満足な状態にあるとはいえない。

そこで系統発生的に異なる動物を用い，痙攣閾値 CD_{50} を測定し，大脳発達程度から侵襲部位を推定せんとした。結果は

CD_{50} ：十姉妹>白鼠>イシガメ>トノサマガエル>フナ

の順であり，発生的に下等なものほど痙攣はおこり易く metrazol とは逆の関係にあった。ただし鳥類は例外であった。この成績から侵襲部位は皮質下部の古い構造であろうと考えられる。

3. catechol 痙攣と脳内 catechol 体

a) NA の変動：catechol 痙攣が NA により著明に増強されたこと，および catechol が NA, dopamine の構造の主要部をなしていることから，痙攣時の脳内 catecholamine を佐野らの方法で測定した。

脳内 NA は痙攣直前に明らかに増量し，一方中性・酸性 catechol 体は痙攣最強期に最大値を示し，痙攣の経過と平行していた。dopamine 量には変化を認めなかった。なお phenol 痙攣の場合は NA および中性・酸性 catechol 体ともに正常値と変らなかった。

以上のことから考えて，脳内 NA の増量は脳幹網様系を通じて広く大脳の興奮性をたかめ，痙攣の発動は catechol 自体の作用によるものであろう。

b) reserpine, DOPA, dopamine の影響 : reserpine (10mg/kg) 投与 4, 24時間後に catechol 痙攣は著明に増強された。この時期に脳内 NA および dopamine はそれぞれ正常値の 5% および 8% に減少していた。

reserpine 投与30分後では逆に catechol 痙攣は抑制された。

DOPA の少量 (20 μ g/kg) 静注 5 分後では影響をみとめなかったが、大量 (150mg/kg) を腹腔内投与して30分後には著明な抑制効果がみられた。

dopamine (20 μ g/kg) を静注した際には 5 分後でも catechol 痙攣を抑制した。

DOPA (150mg/kg) 腹腔内投与30分後には脳内 dopamine は正常値の約3.5倍に増加しており、一方 NA 量には変化がみられなかったことから、大量の DOPA による catechol 抑制効果は dopamine の増量によるものと考えられる。ただし phenol, metrazol および電撃による痙攣は DOPA により抑制されなかった。

また catechol 痙攣に対する reserpine の増強効果は DOPA の大量で抑えられ、reserpine による抑制効果は NA により消失した。

これらの結果は catechol 痙攣に対して、NA と dopamine が拮抗的な作用をもっていることを示している。

4. catechol 痙攣時の脳波分析

23帯域脳波周波数分析装置を用いた catechol, DOPA投与時の脳波分析スペクトルによると、

a) catechol 投与 4 分後に特に尾状核で速波成分が増大し、徐波成分がやや減少した。

b) DOPA 大量投与十数分後より全般的に徐波成分が増大したが、つづいて catechol を与えることにより、この影響は消失した。

以上の成績を総括すると、1) catechol は特異の痙攣剤である。2) その作用部位は皮質下部の古い構造であると考えられる。3) catechol 痙攣は NA の前処置より促進、dopamine により抑制される。4) catechol 痙攣の強度と脳内 NA の変動との間には平行的な関係はみとめられなかった。むしろ中性・酸性 catechol 体の変動と平行している。5) catechol と dopamine は、脳波周波数分析スペクトルに対して逆の作用をもっている。6) catechol痙攣の促進と抑制の一つの機構として、脳内 NA, dopamine の相対的量関係が関与すると推察する。

かくして松本が見出した catechol 痙攣の機序の一部が解明されたというべきである。