

Title	β - 遮断剤の覚醒剤急性中毒死抑制効果
Author(s)	清水, 葉子
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33959
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	し 清	みず 水	よう 葉	こ 子
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6395	号	
学位授与の日付	昭和59年3月24日			
学位授与の要件	医学研究科 社会系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	β -遮断剤の覚醒剤急性中毒死抑制効果			
論文審査委員	(主査) 教授 四方 一郎 (副査) 教授 和田 博 教授 田川 邦夫			

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

覚醒剤中毒者は、社会医学的に犯罪等多くの問題を投げかけている。その変死体は法医学領域とも多くの関わりがあり、死因究明等が要求されてきた。過去5年間の大阪府下での覚醒剤中毒死を疑われる剖検例の事歴をみると、薬物摂取後、異常に暴れ回ったと思われるような打撲擦過傷が全身にみられ、その後静穏化した時には死んでいたという例が多かった。その剖検結果、内景所見では、心臓の肥大、線維化等の病変を認めるものが多かった。そこでマウスを使用し methamphetamine (大日本製薬：ヒロボン 以下MAと略す)の大量投与で覚醒剤中毒死のモデルをつくり、その中毒死と心臓との関係を薬理学的に検索した。

(方 法)

ddY系雄マウス $27 \pm 2g$ をもちい、同一の大きさのゲージを使用、1ケージ内のマウスは5匹、室内温度は $20 \pm 2^{\circ}C$ 、薬物投与時間は午前11時から午後2時の間の条件下で行った。薬物は全て腹腔内投与をし、 β -blocker および β -stimulant はMA投与の15分前に行い、コントロールとしてそれぞれ等容量の生理的食塩水を投与した。心拍数および心電図の観察はマウスを無麻酔下にてクリップ電極で固定し、三栄ポリグラフで行った。cyclic AMP およびカテコールアミン測定は、マウスを断頭後、直ちに液体窒素で凍結し心臓を摘出、5%過塩素酸溶液でホモジナイズし、 $7000 \times g$ で30分間遠心後上清を試料に用いた。カテコールアミン測定はTHI法によるカテコールアミン分析器を用い、cyclic AMP測定はYAMASA cyclic AMP assay kitを用い radioimmunoassay法で測定した。

(結 果)

1. methamphetamine 急性中毒死

マウスは、MA 90 mg/kg投与後1分で暴れ出し 3~4分後に短時間の徐脈の出現を繰り返し、死に至った。

2. 薬物の中毒死抑制効果

phentolamine (1 mg/kg), propranolol (1 mg/kg), pentobarbital (10 mg/kg), ketamine (5 mg/kg), doxapram (1 mg/kg), dimorpholamine (1 mg/kg) を検討したところ、propranolol のみMAの中毒死を抑制した。

3. β -blocker による中毒死抑制効果

propranolol 0.1 mg/kg前投与で、MA 90 mg/kg投与時の致死率 90%が 50%に抑制され、0.5 mg/kgで 20%、1 mg/kgで 4%、5 mg/kgで 0%に抑制された。

又、oxprenolol 5 mg/kgで 20%、pindolol 1 mg/kgで 0%、alprenolol 5 mg/kgで 10%に抑制された。 β_1 -blocker である atenolol では 0.1 mg/kgから MA 中毒死抑制効果が出現し、1 mg/kgで MA 90 mg/kg投与時の致死率 90%を 60%に抑制した。

4. β -stimulant の効果

ℓ -isoproterenol 0.2 mg/kg前投与により、MA 60 mg/kg投与時の致死率は 10%から 80%に増加した。又、この ℓ -isoproterenol の中毒死促進効果は propranolol 1 mg/kg前投与で抑制された。

5. methamphetamine および propranolol 投与時における心筋のカテコールアミン値と cyclic AMP 値の変化

心筋のカテコールアミン値は(1)methamphetamine の単独投与群(M)と(2) propranolol 前投与群(P+M)との間で有意差は認められなかったが、cyclic AMP 値は薬物投与後 30秒後に、(M)群が(P+M)群の約 1.5 倍の上昇を示し有意差を示した。

(総 括)

覚醒剤中毒者の死体解剖例の多くに、心臓の病変が認められる。propranolol をはじめ β -blocker での methamphetamine 急性中毒死抑制効果の発現は、中毒死に β -receptor の関与を示唆させる。さらにその証拠に、初期での心筋の cyclic AMP 値の変化、又 β -stimulant である ℓ -isoproterenol の methamphetamine 中毒死促進効果、そしてその促進効果は propranolol で抑制できたことがあげられる。 β_1 -blocker である atenolol で methamphetamine 中毒死抑制効果が出現したことより、methamphetamine は心臓への作用があるものと思われる。

論文の審査結果の要旨

本研究は、覚醒剤急性中毒死と心臓との関係を特にカテコールアミンの立場から検索した。

マウスを用いて、methamphetamine (以下 MA と略す)の大量投与で、覚醒剤中毒のモデルをつくり、

propranolol でMAの急性中毒死が抑制され、 ℓ -isoproterenolがMAの致死率を増加させることを見出した。そして、他の非選択的 β -blockerであるpindolol, oxprenolol, alprenololでも同様に、MAの急性中毒死が抑制され、選択的な β_1 -blockerであるatenololによっても、MAの急性中毒死が抑制されることを確認した。さらに、MA投与初期で心筋のcyclic AMP量が増加するが、その増加はpropranololで抑制されることをみた。以上のことより、MAの大量急性中毒死はMA投与後、心筋のカテコールアミンが大量に放出され、 β_1 -receptorを介して心臓を刺激し、急性心不全に陥ったものと思われる。又、 β -blockerでのMA急性中毒死抑制効果の発見は、今後MA中毒において治療への足がかりの一步になると思われる。