

Title	メタンフェタミン長期投与におけるマウス心筋病変の形態学的観察
Author(s)	的場, 梁次
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/35723
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	ま 的	ば 場	り ょう 梁	し 次
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8022	号	
学位授与の日付	昭和63年3月9日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	メタンフェタミン長期投与におけるマウス心筋病変の形態学的観察			
論文審査委員	(主査)			
	教	授	四	方 一 郎
	(副査)			
	教	授	橋	本 一 成
			教	授 塩谷弥兵衛

論文内容の要旨

[目 的]

慢性覚醒剤中毒者が、しばしば暴れまわった後などに急死する事例が法医学解剖において認められる。このような症例の死因を検索しているうちにこれら中毒者の心臓に種々の病変があることが分かり、死因との関係が疑われている。また、本病変は心筋の肥大、コントラクションバンド、錯綜配列、線維化などを呈し、臨床・病理分野における肥大型心筋症の病像とも似ている。そこで本研究は、①マウスに比較的長期間覚醒剤の一種、メタンフェタミン（以下MA）を投与して、ヒト慢性覚醒剤中毒者に見られた心病変が生じるか否かについて確かめ、さらにその心病変の発因機序を調べるため、② β -遮断剤やカルシウム拮抗剤を投与してその病変が抑制できるか否かを形態学的に検索し、併せて肥大型心筋症についても若干の考察を加えたものである。

[方法ならびに成績]

実験はすべてddy系雄性マウスを用いた。4週齢にて日本動物より購入の後、1週間予備飼育を行い、実験を開始した。MA（ヒロポン®：大日本製薬）を体重1kg当たり10mlになるように生食に溶解して皮下注射にて投与した。また、対照として生食のみを同量投与し、同時にノルエピネフリン（ノルアドレナリン®：三共株式会社）1mg/kgを同様の方法で投与した。また β -遮断剤としてプロプラノロール（インデラル®：住友化学）を、カルシウム拮抗剤としてベラパミル（ワンラン®：住友化学）をそれぞれ1mg/kgずつ、MA投与の30分前に前投与して、実験を行った。MA投与は1日1回、1週間に6日間行い、以下の各群に分けて投与を行った。なお1群は5～10匹で構成した。2週間投与群—①MA 5mg/kg②MA 10mg/kg③MA 20mg/kg④ノルエピネフリン 1mg/kg⑤プロプラノロール 1mg/kg+

MA 20mg/kg⑥ベラパミル 1 mg/kg+MA 20mg/kg⑦生食, 4週間投与群—①MA 5 mg/kg②MA 10mg/kg③MA 20mg/kg④ノルエピネフリン 1 mg/kg⑤生食。

最終投与2～3日後にペントバルビタール麻酔下に心臓を摘出し、心室を心長軸に垂直な面で三等分した中央部を光顕用切片として取り、主としてHE染色、ハイデンハイン鉄染色などを行い検索した。また、同部から一部を採取し、カルノフスキー固定液にて固定後、オスミニウム後固定、脱水の後エボン812にて包埋し、ウルトラカットにて超薄切、JEM-100CX電顕にて検索した。なお、マウスは大きき24×17×12cmのケージに1匹ずつ飼育し、体重、心重量、心・体重比を求めた。

MA投与を行ったマウス心筋には、投与量や投与期間に拘らず、様々な心病変を認めた。光顕では、心筋の肥大、錯綜配列、コントラクションバンド、筋融解、空胞変性、細胞浸潤などを認めた。一般にこれら病変は、投与量や投与期間の大なる程、心筋病変は強かったが、心肥大や錯綜配列は少量の5 mg/kgの4週間投与群で強く認められた。電顕では、MA投与群で筋原線維の融解や過収縮、Z線の消失や電子密度の上昇などが認められた。また、ミトコンドリアは種々の変性を示したが、全体に病変は軽かった。一方、SR系は著明に拡張傾向を示し、細胞膜直下に、SRに同様の形態を示す単一膜小胞が多く認められた。また、 β -遮断剤であるプロプラノロールやカルシウム拮抗剤であるベラパミルを投与して、MAを20mg/kg投与した群では、心病変はほとんど認められなかったが、ベラパミル前投与群では、水腫様の心筋細胞の変性が見られた。また、ノルエピネフリン1 mg/kg投与群においても、MAと同様の病変は認められたが、その程度は軽度であった。なお、体重、心重量、心・体重比にはほとんど差は認められなかったが、プロプラノロール前投与群の体重や心重量が減少していた。

[総括]

慢性覚醒剤中毒者に認められる心病変が動物において確かに生じるかどうか、またその発因機序について検討した。MAを種々の量投与したところ、マウス心筋にヒト慢性覚醒剤中毒者と類似した病変が生じることが証明された。これら病変は β -遮断剤であるプロプラノロールやカルシウム拮抗剤であるベラパミルの前投与にて発現が抑制された。また、電顕にてSR系の著明な拡張が認められた。以上のことより、ヒト慢性覚醒剤中毒者の心病変は、頻回のMA投与にて生じ、その病因機序はMAの主作用であるカテコールアミンの遊出を介して起こり得ると考えられ、その発因機序としての細胞内カルシウムのoverloadが考えられた。

論文の審査結果の要旨

慢性覚醒剤中毒者に多く認められる心病変について、それが動物実験においても認められる否かを検討し、同時にその発因機序についても検索した。5週齢ddy系雄性マウスに2または4週間5, 10, 20 mg/kgの覚醒剤の一種であるメタンフェタミンを投与したところ、その程度に差はあったが、いずれの群においても心筋の肥大、錯綜配列、コントラクションバンド、筋融解、空胞変性などの病変が認められた。また電顕では、筋原線維の消失、Z線の消失もしくは電子密度の上昇、ミトコンドリアの変性、

筋小胞体の強い拡張などが認められた。また、 β -遮断剤のプロプラノロール1 mg/kg, カルシウム拮抗剤のベラパミル1 mg/kgを前投与して、同様の実験を行ったところ、上記病変はほとんど出現せず、その心病変の発因機序としてカテコールアミンや細胞内calcium overloadが考えられた。これらの結果は、ヒト慢性覚醒剤中毒者の心病変の発因機序や急死の原因の解明の可能性を示唆しており、学位に値するものである。