



Title	新規な急性循環不全治療薬M6434の薬理作用に関する研究
Author(s)	植村, 昭夫
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36766
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	うえ 植	むら 村	あき 昭	お 夫
学位の種類	工	学	博	士
学位記番号	第	8771	号	
学位授与の日付	平成元年6月16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	新規な急性循環不全治療薬M6434の薬理作用に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授 葛西 道生			
	(副査)			
	教授	村上富士夫	教授	有働 正夫
			教授	中村 隆雄

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、医薬品として現在開発中である新規合成化合物M6434の基礎薬効薬理試験の結果を集大成したものである。内容は、循環薬理を主とした基本薬理試験を始めとして、実験的ショックモデルでの有効性、並びにその抗ショック作用メカニズムについての検討にわたっている。

ショックとは、出血、心不全、細菌感染などの原因により、急性かつ全身的に血液循環不全が起こり、末梢臓器の血流量が低下して機能的、器質的障害がもたらされた結果生じる病態で、血圧の著明な低下、意識の混濁、尿量減少がおこり、放置すれば死に至る。ショック誘因の本質は末梢臓器血流量の低下にあると考えられるため、治療には根本の原因除去のための処置に加えて、循環血液量を増大させる輸液や、心拍出量を増大させる作用を有するアドレナリン β 受容体刺激薬、乏尿を防ぐための利尿剤などが用いられる。

最初に行った薬理学的検討により、M6434は強力なアドレナリン α 受容体刺激作用を有し、血管収縮、血圧上昇、心収縮力増大、利尿などの作用を併せ持つことが判明した。これらの特性は、 α 受容体刺激薬全般に共通するものに加えて、急性循環不全(=ショック)治療薬として常用されているdopamineに類似している部分もあることから、M6434のショック治療薬としての臨床応用を考え、以後の実験を行った。

アドレナリン α 受容体刺激薬は、昇圧作用は有するものの、低下した末梢臓器の血流量をさらに減少させてしまう恐れがあるため、近年ではショックの治療の第一選択ではなくなっている。しかし、今回行なった非可逆的ショックモデルでの有効性検討実験においては、M6434はこの通念に反して著明な生存率増大作用を示し、しかもその作用dopamineなどに比べて明らかに強力であった。 α 受容体刺激薬

として知られる phenylephrine はM6434のように有効性を示さなかった。ショック状態の動物の循環系に対するM6434の作用は正常動物に対するそれと異なり、dopamineとも異なる挙動を示したことから、M6434の作用は極めてユニークなものであった。

ひき続いて行なった作用メカニズムの検討により、M6434が容量血管をも収縮させて、静脈還流量を増大することにより心拍出量を増大する作用を有すること、また臓器血流分布を変化させて重要臓器の血流量を維持し、臓器におけるエネルギー代謝を改善する作用を有することが明らかになった。phenylephrine や dopamine はこのような作用を示さなかった。

以上の結果より、M6434は α 受容体作用薬や dopamine などに部分的に類似した薬理作用を持ちながら、それらの薬物が有さない二つの作用メカニズム……静脈還流量増大作用と臓器血流再分配作用……によって、実験動物においてより優れた抗ショック作用を示すことがあきらかとなった。

論文の審査結果の要旨

本論文は、ショックの治療薬として有望視されている新規合成化合物2-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)azo]-1H-imidazole (M6434) の薬理作用を解析し、その抗ショック作用のメカニズムについて研究した結果をまとめたものであり、4章からなる。

まず第1章では、ショックの定義およびショックに対する治療法の歴史的概説がなされている。本論文では、ショックを「外傷や出血など種々の原因によって急性的・全身的に循環不全が起こり、末梢臓器の血流量が低下して機能的、器質的障害がもたらされた結果生じる症状や兆候の総称」としている。その治療には根本の原因を除去する処置に加えて、循環血流量を増大させる輸液や、心拍出量を増大させる作用を有するアドレナリン β 受容体刺激薬や、尿量を増大させる利尿薬などが用いられていることが述べられている。

第2章では、薬理的検討によって、M6434は血管収縮や血圧上昇などの強力なアドレナリン α 受容体刺激作用を有すると同時に、急性循環不全(=ショック)の治療薬として用いられている dopamine に類似した心収縮力増大、利尿などの作用も併せ持つことを示している。ついで第3章では、M6434をショックの治療薬として臨床的に応用することを考え、非可逆的な種々のショックモデルを作製しその作用を検討した結果、強力な生存率増大作用を示すことを明らかにした。通常の α 受容体刺激薬である phenylephrine は全くそのような作用を有せず、また dopamine 等よりその作用は強力である事が分かった。そこで、第4章ではその生存率増大作用のメカニズムを検討した。その結果、M6434は α 受容体作用薬や dopamine などに部分的には似た薬理作用を示すが、更にこれらの薬物にはない静脈還流量増大作用と臓器血流再分配作用を有し、それによって抗ショック作用を有することを明らかにした。

以上のように、本論文は新規な合成化合物の薬物作用の機構の解析において新しい知見を与えたものであり、工学博士の学位論文として価値あるものと認める。