

氏名(本籍) やす 安 た 田 けい 圭 と 吾

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 博 第 6 3 3 号

学位授与年月日 昭 和 4 5 年 3 月 2 5 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

研究科専門課程 東北大学大学院医学研究科
(博士課程)内科学専攻

学位論文題目 Renal vascular effect of dipyrid-
amole: Potentiation of norepineph-
rine and adenosine
(ダイピリダモールの腎血管に対する影響:
ノルエピネフリンとアデノシンの増強)

(主 査)

論文審査委員 教授 鳥 飼 龍 生 教授 橋 本 虎 六

教授 鈴 木 泰 三

論文内容要旨

1959年以来臨床的に使用されてきた代表的冠血管拡張剤である dipyridamole (2,6-Bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidine) の冠血管拡張作用の機序については Bretschneider 等により、閉発当初より adenosine の冠血管拡張作用を dipyridamole が特異的に増強することがその本態であると報告されてきた。すなわち dipyridamole が adenosine deaminase inhibitor として作用し、adenosine の作用を増強する。これらの事実は又 Imai 等により生化学的に確かめられた。その後 Bunag 等及び Stafford により dipyridamole の adenosine の増強作用は adenosine deaminase inhibitor として作用するのではなく、赤血球への adenosine の取り込みを抑制することによると報告された。

一方、Hashimoto 等は dipyridamole が adenosine ばかりでなく、adenine nucleotides の作用を増強し、cytidine 及び uridine nucleotides には何ら影響を及ぼさないことを、又 Hashimoto and Kamakura は dipyridamole と adenosine が腎以外の臓器循環においては血管拡張作用を示すにかかわらず、腎循環においてのみ両薬物が特異的に血管収縮作用を示すことを報告した。これらの事実は各種臓器循環の生理的反應における adenosine の役割を究明する手段としての dipyridamole の使用を示唆した。すなわち Ono 等は犬腎自動調節における adenosine の関与を、又 Miura 等は犬心反応性充血における adenosine の関与を dipyridamole を用いて明らかにした。Sakai 等は犬腎反応性虚血が dipyridamole により増強され、反応性虚血を示さない例では adenosine 又は norepinephrine の前処置により反応性虚血を示すようになること、又これらは phenoxybenzamine にて抑制されることを報告し腎反応性虚血における adenosine の役割を示すと同時に adenosine 及び norepinephrine の間に特異な関係のあることを示唆した。

私は dipyridamole と norepinephrine の関係及び dipyridamole の adenosine 増強作用の機序を解明するため以下の実験を行った。

Pentobarbital 麻酔した犬の左腎動脈を剝離露出し、ポリエチレンカニューレを挿入し、両側大腿動脈よりポンプを用い動脈血を駆動し、直接左側腎臓を定流量にて灌流した。薬物に対する反応は灌流圧の変化として観察した。薬物は 0.1 ml に調整し、10秒間で直接腎動脈内に投与した。神経刺激は大動脈の左腎動脈分岐部にて腎神経を露出し、白金電極を用い刺激した。

dipyridamoleは持続注入装置にて動脈内に注入され、dipyridamole注入前後の薬物の反応が比較された。

dipyridamoleの低濃度持続注入(0.05~0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)にてnorepinephrineの血管収縮反応は21例中17例にて増強され、その割合は50~60%であつた。adenosineの血管収縮反応に対しては18例中16例において増強が観察され、増強の割合は60~70%であつた。同時に低濃度持続注入は腎神経刺激の収縮作用をも全例(5)にて増強し、その割合は約60%であり、又tyramineの反応を5例全例にて増強し、その割合は約90%であつた。一方dipyridamoleの濃度が0.4~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度持続注入の場合はnorepinephrine及びadenosineの血管収縮作用は増強されず、統計学的にcontrol値と差異はなかつた。これ以上の高濃度のdipyridamoleは腎血管収縮を起し、灌流圧の上昇をきたし実験の継続は不可能であつた。

dipyridamoleはadenosineばかりでなく、内因性及び外因性のcatecholaminesを増強することが判明した。このnorepinephrineに対する増強作用の機序は、catecholamineの取り込み阻害や、MAOやCOMTの酵素阻害による出来事とは考えにくい。又adenosineの増強作用の機序に関しては、薬理的に異なつた作用機序を有するnorepinephrine及びadenosineの両薬物を同じ態度で増強することより、従来報告されてきたadenosine deaminase inhibitorとして作用することによるものや、赤血球へのadenosineの取り込みを抑えることによるものとする説は肯定し難い。今回の実験より得られた事実は、dipyridamoleが効果器側に作用してnorepinephrine及びadenosineを増強することを示唆している。高濃度にて増強作用が観察出来ない理由は不明である。

審 査 結 果 の 要 旨

臨床で広く使用されている冠血管拡張剤の一つであるダイピリダモールの作用機序に関しては数多くの研究がある。現在ダイピリダモールがアデノシンの冠血管拡張作用を特異的に増強することが証明され、間接的に冠血管の拡張作用が起ると考えられている。しかしこの薬物のアデノシン作用を増強する機序に関しては未だ不明の点が多い。一方ダイピリダモールはアデノシンの作用を特異的に増強することを利用して、各種臓器の生理反応におけるアデノシンの関与を証明するのに用いられてきた。特に Sakai 等は犬腎反応性虚血におけるアデノシンのみならず同時にカテコールアミンの関与を示唆した。しかしダイピリダモールとカテコールアミンの関係については不明であった。

本論文では犬腎循環を用い、ダイピリダモールのノルエピネフリンとアデノシンに対する作用を比較検討した。その結果ダイピリダモールはアデノシンばかりでなくノルエピネフリンの作用をも増強すること、及び両者に対する増強作用は灌流血量 1 cc あたり 0.3 μ g 以下の濃度の場合でのみ観察され、それ以上の濃度では増強作用は観察されなかつた。

従来言われる如くダイピリダモールがアデノシンの血中における分解を抑制するためにアデノシンの作用が強く表われるのであれば、ダイピリダモールの濃度が上昇すればするほどアデノシンの作用は増強される筈である。又ダイピリダモールがカテコールアミンの作用を増強することは従来の説では理解することが出来ない。これに反して未梢の効果の面で考えるのであれば濃度上昇によつて反応が減少することはしばしば見られる現象である。

以上の研究はダイピリダモールの作用機序の解明に寄与するばかりでなく、腎循環の生理を理解する上にも貢献すると考えられる。

よつて本論文は学位授与に値する。