

論文内容要旨

Bradykininおよびその他の疼痛誘起物質の動脈内投与による幼若犬の吠声反応と抑制物質の作用機序について。

〔序論〕 橋本等は犬腸間膜動脈交差灌流標本を用いた実験において各種の疼痛誘起物質を、腸間膜動脈内に投与すると、受血犬の呼吸や循環系に変化が現われる事を報告した。この変化はWoodworthやSherringtonによって疑似情動反射 (pseudoaffective reflex) と名付けられたものに属すると考えられる。一方Guzman等は軽く麻酔したり、麻酔から覚めた犬の色々な器官の動脈に疼痛誘起物質を投与して、吠声反応や呼吸循環系の変化を観察した。さらにGuzman等やLim等は無麻酔動物の吠声反応が鎮痛剤の評価に有用であると強調した。著者は幼若犬が有害刺激に対して、耐性なしに吠声反応を現わす事を発見した。本論文においては、腸間膜動脈と大腿動脈に慢性的にカニューレを植込み、有害刺激反応の相異を、成犬と幼若犬で比較し、さらに、腸間膜動脈と大腿動脈で比較した。

〔方法〕 体重4ないし6Kgの幼若犬30頭を用いた。ペントバルビタール麻酔し、無菌的にカニューレを入れる。腹部正中切開により腸間膜動脈を露出し、小腸縁より4ないし5cmの所の動脈の一枝にポリビニール製カニューレを逆行性に入れる。カニューレはヘパリンで満し、末梢端にはステンレス製の栓をする。カニューレは皮下を通し、頸部の所でその末梢部を固定する。同様にして大腿動脈にカニューレを順行性に入れる。生体接着剤を用い、血流を遮断する事なく大腿動脈本幹にカニューレを入れる。外科的侵襲より回復の後、動物をゆるく固定する。吠声反応を有害刺激反応の主たる指標とする。無指向性マイクロフォンを犬の鼻先に置き、吠声反応を記録し、増幅の後、時定数2秒で積分し、ペン書きオシログラフ上に記録する。動物の動きを固定装置に接続した張力ひずみ計で記録する。各種疼痛誘起物質とその抑制物質はカニューレの先端に接続したチューブより、1mlの注射筒を用いて投与する。

〔結果〕 1) 幼若犬と成犬の有害刺激反応の相異について。

幼若犬は有害刺激に対して確実に吠声反応を誘起し、その際身体的防護反応はほとんど発現しなかった。したがって行動反応の量的評価のために成犬で用いたような評点尺度 (rating scale) は応用出来なかった。一方成犬は既に報告されているように、有害刺激に対して一様な行動反応を得ることが難しかった。

2) 吠声反応の量的評価 (閾値量と用量-反応関係) について。

各種の薬物を腸間膜動脈に選択的に投与して吠声反応を調べた。吠声反応誘起の強さを閾値量

で比較すると、bradykinin (Bradyk) >eledoisin > histamine (Hist) > acetylcholine (Ach) > barium chloride (BaCl₂)であった。Bradyk, Hist および Achは投与量が増加するにつれて、吠声反応の持続時間は長くなり、薬物投与後反応発生に至る潜時は短くなる。いずれの薬物も数分おきに与えても、耐性は認められなかった。一方、5-hydroxytryptamine (5-HT)は多量投与しても吠声反応を誘起しなかった。

3) 各種薬物の腸間膜動脈内投与による吠声反応抑制効果。

一定した吠声反応を与える閾値量の4倍ないし8倍の有害刺激反応誘起物質を投与し、これに対する各種薬物の抑制効果を調べた。atropineはほぼ投与量比が1:1で、特異的にAchの反応を抑制した。抗ヒスタミン剤のtriplennamineやdiphenhydramineは、Histの反応を抑制する投与量でAchやBradykの反応も抑制し特異性に乏しい。procaineやsodium salicylateは多量投与すると、AchやHistの反応を抑制したが、Bradykやeledoisinの反応は抑制出来なかった。平滑筋弛緩剤であるpapaverine (Pap)はBradyk, Hist, AchやBaCl₂の反応のいずれも有効に抑制した。吠声反応誘起に用いた薬物はいずれも、腸管を強く収縮し腸管部分が虚血状態になる。norepinephrineを与えても、虚血状態にはなるが腸管は弛緩し、吠声反応は誘起されなかった。したがって腸管の痙攣性収縮が有害刺激反応を誘発する原因であろうと考えられる。

4) 各種薬物の大腿動脈内投与による有害刺激反応と抑制物質の作用機序について。

BradykとAchを大腿動脈に投与すると、耐性を生ずる事なく吠声反応を誘起する。これに対する抑制物質の作用を調べた。左右の大腿動脈内にカニューレを入れ、一方を対照として用いる。procaineやsalicylateで前処置すると、与えた側のBradykやAchによる吠声反応は完全に抑制されたが、反対側より誘起される反応は抑制されなかった。またPapには抑制作用がなかった。故にprocaineとsalicylateは、末梢において吠声反応を抑制したと考えられる。

〔考察〕 幼若犬は成犬に比較し、各種疼痛誘起物質に対して耐性を生ぜず確実に吠声反応を誘起し、また条件付けがされ難く、より長期間にわたり実験可能である。腸管より誘起される吠声反応の原因としては、Pap, atropineや抗ヒスタミン剤が有効な事から、腸管の痙攣性収縮が第一に考えられる。おそらく腸管平滑筋と直列になっている有害刺激伝達神経のC線維が、腸管の強い収縮により刺激されるのではないかと考えられる。procaineやsalicylateも多量に投与すると有効なので、化学受容機構の関与も否定出来ない。虚血による吠声反応誘起の可能性はnorepinephrineの実験から除外出来る。一方大腿動脈においてはprocaineやsalicylateが有効に吠声反応を抑制し、Papは無効であった。この事から大腿動脈の有害受容には化学受容機構が考えられる。

審査結果の要旨

中山貢一君の論文は、夫々独創的なものをもっているが、学位申請の主論文は、先きに無麻酔犬の動脈内に疼痛誘発物質を注射して起す犬の情動反応は成犬では単に声をあげるのみでなく、その経験から色々と粉飾されて来る。あるものは声をあげずひたすらあばれ、あるものは、周囲にある物体にかみつきこらえる等を示すので声の如くこれを物理的な量に転換することが出来ない。これに対して未成犬では比較的劃一的に声を出すのを見出し、これを利用して動脈内薬物投与による有害反応を検討すると薬物量と反応との間に量反応関係が比較的容易にとれることを確め腸管動脈と大腿動脈流域での薬物反応の差異をきわめて劃然と実証した。

これを抑制するに当って局所麻酔剤、サリチル酸剤、抗痙 剤の差異をきわめて明確に判別した。

この論文の成果は、鎮痛剤の作用機序解明やきわめて敏感なテストに利用出来るので薬理学の進歩のために重要な寄与をするものである。

よって学位授与に値すると認める。