

アドレナリン類似の化学構造を有する血管拡張剤投与後における尿中カテコールアミンの変動について

京都大学医学部外科教室第2講座（指導：木村忠司教授）

山 本 孝 昭

（原稿受付：昭和43年5月6日）

Change of Catecholamine Level in Urine After the Administration of the Vasodilating Agents with the Chemical Formulae related to Adrenaline

by

TAKAAKI YAMAMOTO

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University, Medical School

(Director ; Prof. Dr. CHUJI KIMURA)

It is already reported that there are increase of urinary catecholamine after administration of various agents or catecholamine itself.

We measured the catecholamine quantity in urine of patients suffering from peripheral vascular diseases after administration of the vasodilating agents with the chemical formulae related to adrenaline, and knew increasing of urinary catecholamine of them, and gave some literary considerations to this result.

I 結 言

カテコールアミン自身、或は他の薬剤投与後における尿中カテコールアミンの排泄についての研究は数多くなされているか、我々は最近カテコールアミン殊にアドレナリン（A）に類似の化学構造を有し、しかもその薬理作用は末梢血管を拡張し、Aとは相反する作用を有するズファジラン（D）及びベリーナ（V）なる薬剤をピュルゲル氏病その他の末梢血管障害患者に服用せしめて、その後の尿中に多量のカテコールアミン（CA）の排泄を見たのでここに報告する。

II 尿水 CA の測定法

Eular & Floding 蛍光測定法を若干改良した杉谷・由良氏改良法を採用した。（表 1.2）

III 実験方法

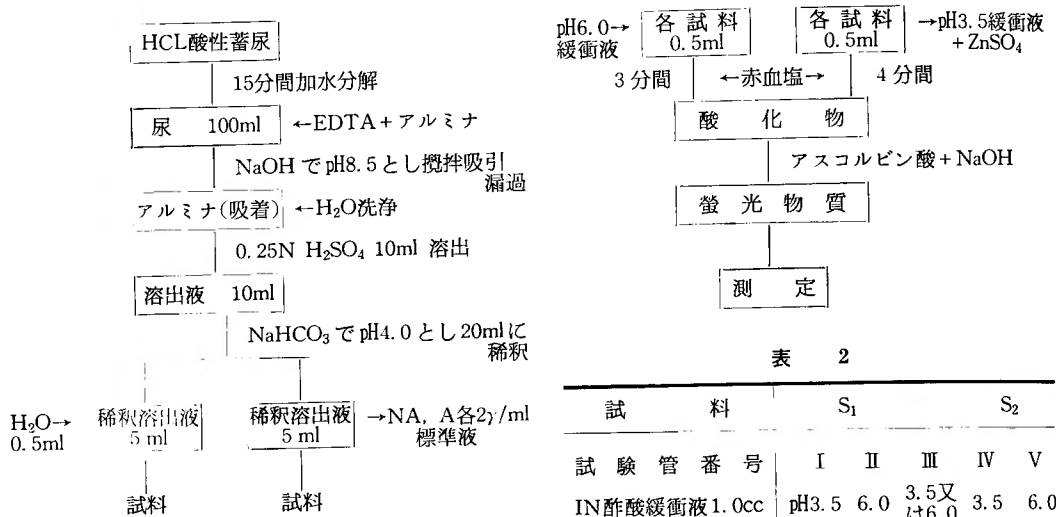
D及びV投与前数日を対照とし午前6時より翌日午前6時迄の24時間尿を採尿し、試験当日はD60mg或はV18mgを朝昼夕食後の3回に分割投与し、対照と同様24時間尿を採尿し、その24時間尿につき、CAの測定を行なつた。

IV 測定結果

D投与後においてはAは著明に増加し、平均約20γ/24Hの増加を示し、NAは平均約120γ/24Hの増加を示している。

しかし、Aは全例において増加しているのに対し、NAは5例中2例が平均値で10～30mgの減少を示している。

表 1 尿中カテコールアミン測定法



V 投与後においてはAは平均約 7.9γ/24H 増加し、しかもDと同様全例において増加しているが、NA は増減まちまちで変化がないと考えた方が良い様である

表 2

試料	S ₁					S ₂	
	I	II	III	IV	V		
試験管番号	I	II	III	IV	V		
IN酢酸緩衝液 1.0cc	pH3.5	6.0	3.5又は6.0	3.5	6.0		
0.5%硫酸亜鉛 0.4cc	+	-	-	+	-		
0.25% 赤血塩 0.1cc 酸化	4分	3分	-	4分	3分		

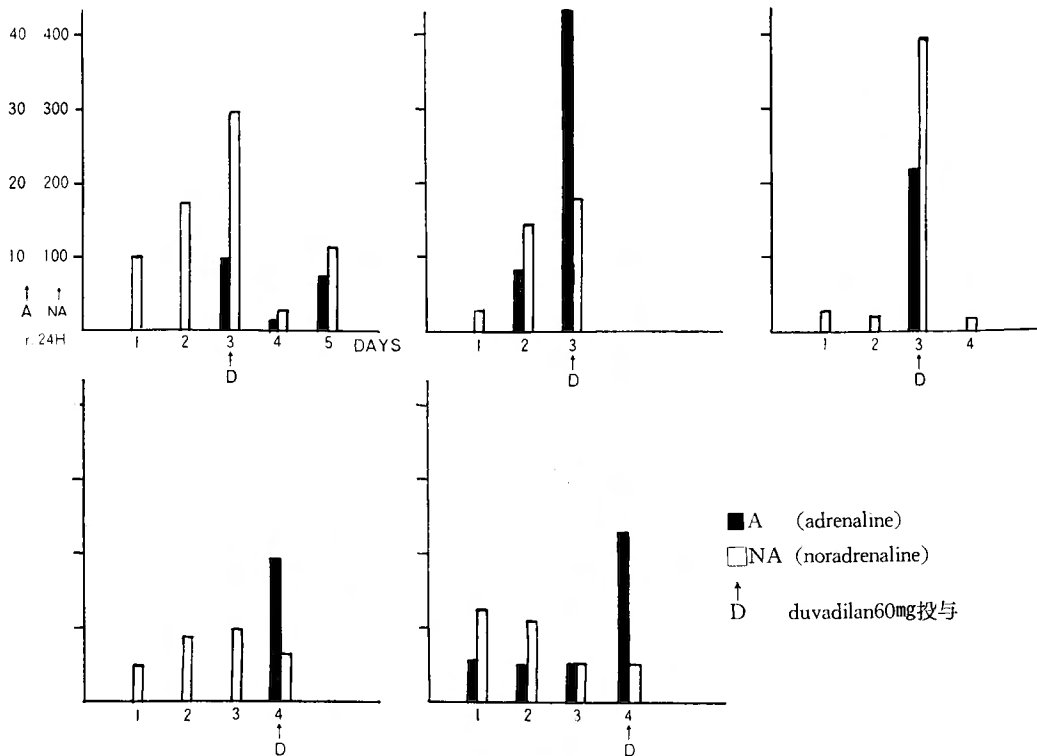


図 1 Duvadilan 投与後における尿中カテコールアミンの変動

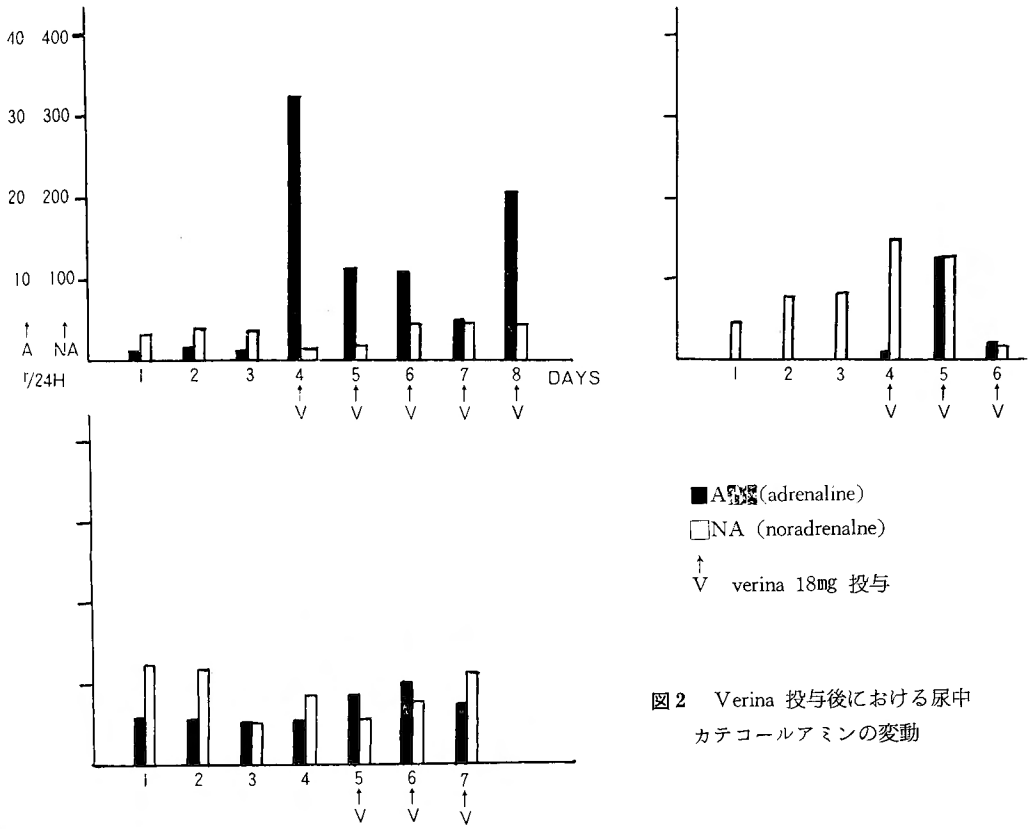
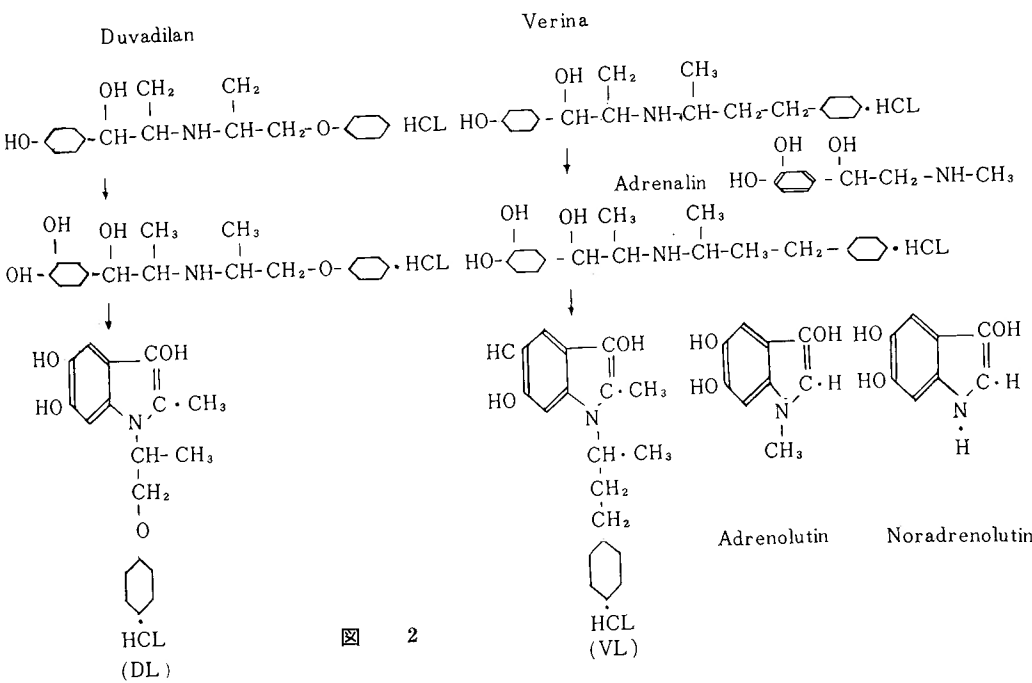


図2 Verina 投与後における尿中
カテコールアミンの変動



V 考 察

以上の如く、D及びV投与後にA及びNAの尿中への排泄が増加したわけであるが、その機序については判然としない。

しかもA及びNAの増加という結果をそのまま受け入れてよいかという疑問も起こつて来る。

すなわち①この増加がA又はNAその物である場合と、②、然々異なつた新物質を測定している場合とがあるわけである。そこで先づ①の場合について考えてみると、a；D或はVの分解産物よりA或はNAが生成せられた。b；拮抗的作用にもとづく。c；D及びVがA或はNAの排泄をうながす。d；その他が考えられる。

aについて考えると、D及びVはA及びNAにその化学構造が類似しているためその分解過程において、A或はNAが生成せられたとすると、その化学構造からその約半分がA或はNAの生成に役立ちうる。すなわち1日量にしてD60mgからA或はNAが約30mg、V18mgからはそれぞれ約9mg生成可能であるから、上述の如きA及びNAの増加があつても考えられぬ事はなく、またSchmitterlow(1951)の知見によれば、5～15mgのNA carboxylic acidをウサギに注射して尿中のNA含量が非常に増したという。しかし、現在の知見からすればAはNAより生成せられることになつており、これが動かかせない事実とすれば、今の場合、NAよりAの増加が主体である点うなずけないし、また生成する好材料が血中に増えたからといつて、この様にかなり大量の排泄増加があるほどA或はNAを生成することは生体にとつて不都合の様に思われる。すなわち何か副作用が起こりそうなものであるがこの実験に関する限り副作用を認めなかつた。

次にbについて考えてみると、インシュリン静注の際、インシュリン拮抗物質として、低血糖時にAが分泌せられることは諸家によつて認められており、由良によれば、精神病患者にインシュリン4単位静注により、その後の尿中に平均約4γ/6hのAの増量を証明しており、インシュリン衝撃療法においては、インシュリン100～250単位注射により、その後の尿中に平均約30γ/12hのAの増量を証明している。自験例でもインシュリン4単位静注後12時間尿に約8γのAの増量を見ている。

D及びVは共に末梢血管を拡張するという点でA又はNAに拮抗的である。従つてこの血管拡張が血圧に

影響があると考えたと、当然血圧降下を来すであろうから、血圧恒常反射の活動からNAの排泄増加が考えられねばならない。しかるに上述の結果においてはAの増加が主体であり、Dの場合はNAが多少増加しているがVにおいては然々NAの増加は認められない。この点納得がいかないし、またインシュリンの場合とAの排泄増加ではよく似た数値が得られているが、インシュリン4単位静注においてすら発汗や心悸亢進等の副作用が現われており、高単位の衝撃療法においては昏睡にまで至つてゐるのに、D或はVの投与後には然々副作用らしきものが見られなかつた。それにもかかわらずAの排泄増加はかなり大量で、4単位静注と高単位衝撃療法の間際にあり、この様なことを考えると拮抗物質としての排泄増加の説明にはいささか不明な点が残される。

cの場合についていえば、類似化学構造を有する物質の血中混入がNaとKの関係の様にAの血中濃度の上昇と同じ様な結果を惹起し尿中へのA排泄を容易にしたか、または更に排泄を促進したのではないかと考えられる。

dについてはカリウム中毒、炭酸ガス中毒、カリウム塩、ヒスタミン等による尿中排泄増加が認められているが中毒症状の然々現われていないことから中毒とは考えられず、またカリウム塩やヒスタミンの様に随質細胞に対する直接作用があるかどうかは然々分らないので何ともいえない。

そこで②の場合について考えてみると、D或はVは体内においてPhenol核にOH基が入ればカテコール核が形成せられる。側鎖においても何等かの変化が起こりうるわけだが、便宜上一応側鎖には変化がないものと考えて考察を進めると、V及びDは夫々図3の如く2つの形で尿中に排泄せられることとなり、我々の行なつてゐる測定法によつて生ずる螢光物質は夫々図3の様なものとなると考えられる。これ等を便宜上DL及びVLと名付けると、これ等の構造式はアドレノルチン及びノルアドレノルチンに類似し、しかも前者に共に近い。両者は従つてアドレノルチンに近い螢光スペクトルが得られると想像され、よつて測定値がAを主とした増加という結果をもたらしても当然といわざるを得ない。従つて②の場合もあり得る事を念頭に置きながら、①cの場合がもつともな所と考える。

VI 結 語

Aに類似の化学構造を有する血管拡張剤を末梢血管障害患者に投与し、その尿中に多量のCAの排泄を見たのでここに報告し、若干の考察を加えた。