

(甲種)

論 文 要 旨

学 位 論 文

表 題 急性コカイン中毒の治療法の開発

申 請 者 氏 名 岡田 剛史

担当指導教員氏名 須田 史朗

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療学系
精神・神経・筋骨格疾患学
精神医学

使用文字数 2,870 字

論文要旨

氏名 岡田 剛史

表題

急性コカイン中毒の治療法の開発

1 研究目的

Cocaine 中毒では時に高体温を呈し致死的となるが、現在のところ高体温に対する確立された治療法はない。そのため cocaine 中毒による高体温に対する治療法が切望されており、本研究は cocaine による高体温を抑制する薬物療法の開発を目指した。非定型抗精神病薬である risperidone は、cocaine と同様にドーパミン (DA)、セロトニン (5-HT) およびノルアドレナリン (NA) の脳内細胞外濃度を上昇させる精神刺激薬による高体温を抑制するとされ、cocaine においても同様の効果を有することを明らかにするとともに、その効果機序の解明を目指した。

2 研究方法

実験には Wistar 系雄性ラットを用い、いずれの実験においても自由行動可能な状況で実験を行った。いずれの薬物も腹腔内投与で実験を行った。

1) cocaine 誘発性高体温に対する risperidone の効果

ラットに生理食塩水または risperidone を、cocaine (30mg/kg) の投与 15 分前又は 15 分後に投与し、その後 30 分毎に cocaine 投与後 4 時間まで直腸温を測定した。

2) 各 5-HT, DA 受容体拮抗薬の cocaine による高体温に対する有効性

ラットに生理食塩水、ketanserin、ritanserin、haloperidol、SCH 23390、WAY-00635、SB 206553 を cocaine (30mg/kg) 投与 15 分前に投与し、その後 30 分毎に cocaine 投与後 4 時間まで直腸温を測定した。前投与で効果を認めた薬剤は、risperidone と同様の後投与実験も同様に行った。

3) Risperidone の cocaine による行動量増加に対する抑制効果

ラットの頸部皮下に行動量計(nanotag)を埋め込み、risperidone または生理食塩水を cocaine (30mg/kg) 注射の 15 分前または 15 分後に腹腔内に注射し、振動数の推移を計測した。

4) Risperidone の cocaine による脳内 5-HT, DA, NA 濃度上昇に対する影響

脳内マイクロダイアリシス法を用いて、前視床下部における cocaine による DA、5-HT、NA の上昇および、それに対する risperidone の効果を測定した。ラットに生理食塩水または risperidone (0.5mg/kg) を注射し、15 分後に cocaine (30mg/kg) を注射した。その後 30 分ごとに、cocaine 投与後 240 分までの間、DA、5-HT および NA レベルを測定した。

3 研究成果

1) cocaine 誘発性高体温に対する risperidone の効果

cocaine (30 mg/kg) の投与のみでは、直腸温は cocaine 投与の 60 分後をピークとして 39.5 °C を超えた。risperidone (0.25 mg/kg または 0.5 mg/kg) の前投与では cocaine 投与後 30 分後から 120 分後まで、後投与では cocaine 投与後 30 分後から 240 分後まで高体温が有意に抑制された。

2) 各 5-HT, DA 受容体拮抗薬の cocaine による高体温に対する有効性

5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である ketanserin (5 mg/kg) および ritanserin (3 mg/kg) の前投与、ketanserin (5 mg/kg および 2.5 mg/kg) および ritanserin (3 mg/kg および 1.5 mg/kg) の後投与は cocaine 誘発性高体温を有意に抑制した。しかし、5-HT_{2B/2C} 受容体拮抗薬である SB 206553 (3.0 mg/kg) および 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬である WAY-100635 (1 mg/kg) の前投与では高体温は抑制されなかった。D1 及び D2 受容体拮抗薬である haloperidol (0.5 mg/kg) および D1 受容体拮抗薬 SCH 23390 (0.5 mg/kg) の前投与および haloperidol (0.5 mg/kg および 0.25 mg/kg) および SCH 23390 (0.5 mg/kg および 0.25 mg/kg) の後投与はコカイン誘発性高体温を有意に抑制したが、D2 受容体拮抗薬 sulpiride (50 mg/kg) の前投与は抑制しなかった。

3) Risperidone の cocaine による行動量増加に対する抑制効果

生理食塩水投与群では Cocaine 投与後、振動数 (活動量) は顕著に上昇し、cocaine 投与後 45 分でピークの約 2500 回/分となった。Risperidone の 15 分前投与では cocaine 投与後 30 分から 45 分で、15 分後投与では cocaine 投与後 30 分から 60 分で有意に振動数増加を抑制した。

4) Risperidone の cocaine による脳内 5-HT, DA, NA 濃度上昇に対する影響

Cocaine (30 mg/kg) 投与により前視床下部の DA レベルは cocaine 投与後 60 分で約 25 倍に増加したが、risperidone の前投与は、cocaine 投与後 60 分および 90 分で DA レベルの上昇を有意に抑制した。5-HT および NA のレベルは cocaine 投与により、それぞれ約 6 倍、約 17 倍に上昇したが、risperidone の前投与では抑制されなかった。

4 考察

今回の研究で、risperidone が cocaine 誘発性の高体温及び活動量増加を前投与で予防、後投与で抑制することを明らかとなった。Risperidone は各種 5-HT, DA 受容体拮抗作用を有するが、5-HT_{2A} 受容体拮抗薬及び D1 受容体拮抗薬で cocaine 誘発性高体温は予防・抑制されたことから、risperidone による cocaine 誘発性の高体温抑制効果は、その 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用及び D₁ 受容体拮抗作用によるものと考えられた。Risperidone の D₁ 受容体拮抗作用は 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用に比べて弱いことから、5-HT_{2A} 受容体拮抗作用が中心作用と推測された。また行動量を抑制することも cocaine による高体温を抑制する機序と考えられた。

さらに cocaine 投与により前視床下部の DA、5-HT、NA レベルは上昇するが、risperidone の前投与は cocaine による DA 上昇を有意に抑制することから、この作用も risperidone による cocaine 誘発性高体温を抑制する機序の 1 つと推測された。

5 結論

Risperidone により、cocaine 誘発性の高体温および視床下部の DA 上昇が抑制された。その機序としては、risperidone の 5-HT_{2A} 受容体と D₁ 受容体への拮抗作用、行動量増加抑制作用および DA レベル上昇抑制作用と推測された。

Risperidone は非定型抗精神病薬として世界的に使用されており、risperidone がヒトにおける cocaine 誘発性の高体温の治療薬となる可能性が示唆された。