

〔原 著〕

甲状腺摘除・グアネチジンまたはクロニジン 処置ラットの血圧に及ぼす チラミン投与の影響

東京女子医科大学 薬理学教室 (主任: 野本照子教授)

講 師 藤井恵美子・教授 野本 照子
フジイ エミコ ノモト テルコ

(受付 昭和57年2月4日)

Modification of Arterial Pressor Response to Tyramine in Thyroidectomized Rats: by Guanethidine and Clonidine

Emiko FUJII and Teruko NOMOTO

Department of Pharmacology (Director: Prof. Teruko NOMOTO)
Tokyo Women's Medical College

The effects of repeated intraperitoneal injection of guanethidine (40 mg/kg/day) and clonidine (30 μ g/kg/day) on the body weight and tyramine (125, 250, 500 μ g/kg i.v.)-induced blood pressure responses were investigated in the thyroidectomized female rats. Single dose of guanethidine produced a loss in body weight in intact and thyroidectomized rats. The reduced body weight induced by repeated doses of guanethidine tended to recover toward the control level 7 days after guanethidine in intact rats, but the body weight progressively decreased throughout the experimental period in thyroidectomized rats.

Tyramine-induced pressor responses decreased by guanethidine both in intact and thyroidectomized rats. After repeated doses of clonidine the body weight was not increased in thyroidectomized rats and tyramine-induced pressor responses were not influenced by clonidine both in intact and thyroidectomized rats.

緒 言

レセルピンは、従来降圧薬として軽症、中等症の高血圧治療薬として広く使用されてきた。甲状腺摘除ラットは、レセルピン 1mg/kg を皮下に反復投与した場合、非手術対照群に比しレセルピンに対する耐性が低下し、死亡率が上昇するが、同時に心血管系の反応の変化が認められることをすでに報告した¹⁾。

本実験では、レセルピンと作用機構の異なる降

圧薬であるグアネチジンとクロニジンを前投与し、チラミンによる昇圧反応に対する甲状腺摘除の影響について検討し、レセルピン前投与時の反応との相異について検索した。

実験材料および方法

1. 実験動物

動物は、Wistar-今道系成熟雌ラット (40匹) を使用。恒温恒湿下 (23 \pm 2 $^{\circ}$ C, 55 \pm 5%) に飼育し、ラット用固型飼料 (ラボ MR プリーダー・

日本農産工業 KK) と水を自由に摂取させた。甲状腺摘除は、軽いエーテル麻酔下に外科的に行ない、術後は飲料水として 0.1% CaCl_2 溶液を与え、7 日目に実験に供した。動物は無処置群 (Intact), 甲状腺摘除群 (甲摘群, Tx) とした。

2. 投与薬物および投与方法

グアナネチジン (硫酸グアナネチジン, 東京化成工業 KK) は, 0.9% NaCl にとかし 2.5N・NaOH で pH 7~7.5 に調製。40mg/kg/day を日曜と祭日を除き 9 回腹腔内投与し, 最終投与の翌日に血圧を測定した。

クロニジン (カタプレス原末・日本 C.H. ベーリンガーゾーン KK) は, 0.9% NaCl にとかし, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を日曜と祭日を除き 11 回腹腔内投与し, 最終投与の翌日に血圧を測定。対照群には 0.9% NaCl を腹腔内投与した。

チラミン (半井化学薬品 KK) は, 125, 250, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。

3. 測定方法

血圧は, ウレタン (1.6g/kg) 麻酔後, 外頸静脈に挿入したポリエチレンカニューレよりチラミンを注入し, 総頸動脈より直接的に記録した。

実験成績

1. グアナネチジン連続投与の体重変化に及ぼす甲摘の影響 (Fig. 1)

実験開始時体重約 260g 前後の雌ラットでは, 無処置, 甲摘群共に, 経日的な明らかな体重増加は認められない。

グアナネチジン投与後は, 無処置ラットでは 5~7% の体重減少が投与後 1 日目に認められその後 1 週間体重は横ばいとなるが, その後は, グアナネチジンの反復投与にもかかわらず, 体重減少はみられず, 無処置対照群とほぼ同様の体重変動を示した。甲摘群におけるグアナネチジンの投与後 1 日目では 5% の体重減少であるが, 以後経日的に減少し, 12 日目には 17% の減少を示した。

2. クロニジン連続投与の体重変化に及ぼす甲摘の影響 (Fig. 2)

無処置, 甲摘ラット共にクロニジン投与後 1 日目では 5% の体重減少がみられた。以後, 無処置

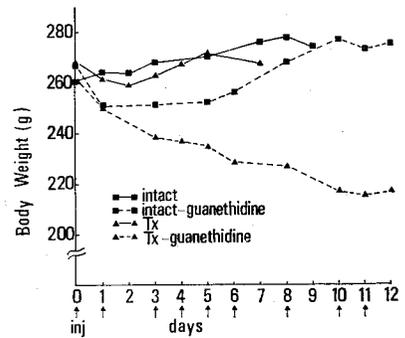


Fig. 1 Effects of guanethidine on body weight in intact and thyroidectomized female rats. ↑ guanethidine 40mg/kg i.p. injection

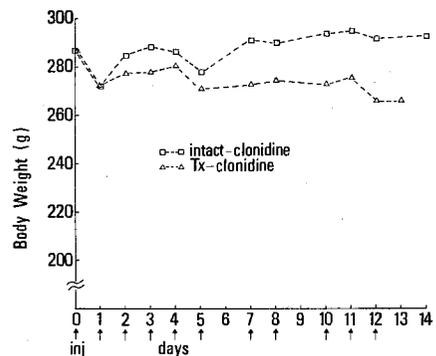


Fig. 2 Effects of clonidine on body weight in intact and thyroidectomized female rats. ↑ clonidine 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.p. injection

ラットでは 5 日目を除き, 投与前の体重を維持したのに対し, 甲摘ラットでは 5 日目以後は増加を示さず, 13 日目には 7% の減少を示し, 無処置ラットにみられる体重の維持は認められなかつた。

3. 甲摘+グアナネチジン連続投与ラットにおけるチラミン 125, 250, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後の血圧変動 (Fig. 3, a, b)

Fig. 3, a に示すごとく, 無処置ラットの血圧は $124.4 \pm 3.19 \text{mmHg}$ (mean \pm S.E.), 甲摘では $111.7 \pm 10.31 \text{mmHg}$ と甲摘後血圧は低下する。チラミン 125, 250, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後は, 無処置, 甲摘群共に用量に依存した血圧上昇を示し, 各々の上昇値は同程度であつた。Fig. 3, b に示すごとく, グアナネチジン連続投与後も, 初期血圧は無処置, 甲摘ラット共に対照群と同値である。無処

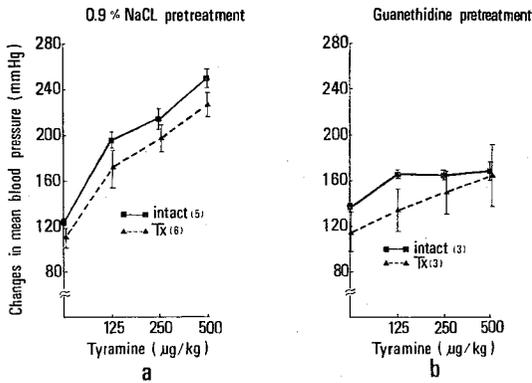


Fig. 3 Effects of tyramine on blood pressure in the guanethidine treated intact and thyroidectomized female rats.

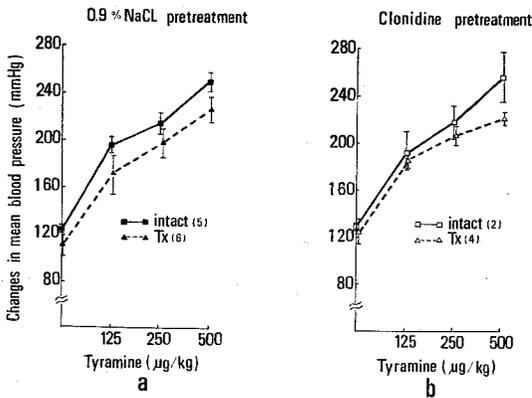


Fig. 4 Effects of tyramine on blood pressure in the clonidine treated intact and thyroidectomized female rats.

置ラットでは、チラミン投与量に依存する増加は消失したが、甲摘ラットでは、0.9% NaCl 投与の対照群に比し、血圧上昇値は著しく小となったが、用量依存性の上昇はみられた。

4. 甲摘+クロニジン連続投与ラットにおけるチラミン 125, 250, 500 µg/kg 投与後の血圧変動 (Fig. 4, a, b)

Fig. 4, b に示すごとく、クロニジン投与後も初期血圧は無処置、甲摘ラット共に対照群と同値である。チラミン投与後も、無処置、甲摘ラット共に対照群とほぼ同程度の用量依存性の血圧上昇を示した。

考 察

グアネチジンを実験動物に投与した場合の降圧作用の機序については、いくつか考えられている。主として交感神経終末遮断によるノルエピネフリン遊離の抑制(速効性作用)であるが、レセルピン様の遅効性ノルエピネフリン枯渇作用もある^{2)~4)}。グアネチジンは、血液-脳関門を通過しないため、レセルピンに比し中枢作用も示さず、副腎髄質に対する作用も弱い⁵⁾。

レセルピンの長期投与に関する研究は多いが、グアネチジンの長期投与による交感神経系のノルエピネフリンの貯蔵や遊離に関する報告は非常に少ない³⁾。Johnson, Jr & O' Brien⁶⁾ は、無処置成熟雄ラットにグアネチジン40mg/kg/day を1週間に5回、5週間腹腔内投与した場合の変化について報告している。即ち、投与後1週目までは無処置群(生食水投与)と同様の体重増加を示したが、2週目以後の増加の割合は小さく、投与中止6カ月後においてもなお、グアネチジン投与群では体重が小であった。同時に、末梢組織のノルエピネフリン量は著しく減少したが、副腎髄質中のエピネフリン量およびチロシン水酸化酵素の活性には変化がなかつたことから、グアネチジンの長期投与は、末梢交感神経系の不可逆的且つ著しい障害をもたらすことが示されている。

本実験の無処置群では、グアネチジン腹腔内連続投与1週間は体重減少が続いたが、以後は投与前値に回復した。今回の実験では、体重約260gの成熟雌ラットを使用したため、対照群の体重の経日的変化に著しい増加はみられなかつた。甲摘ラットへのグアネチジン連続投与は、上記実験期間中漸次体重減少を示したことから、甲摘前処置がグアネチジンによる体重変動に対し著しい影響を及ぼすことが示唆され興味深いことである。

グアネチジン投与後の甲摘群は、体重が著しく減少したにもかかわらず、初期血圧はグアネチジン投与前と変わらず、無処置群ではチラミン投与後の昇圧は、125 µg/kg で既に頭打ちとなり、用量依存性の反応が消失した。それに対し、甲摘群では昇圧の程度は小さいが、用量依存性の反応は認

められ、チラミン500 μ g/kg投与後の昇圧は、対照群と同程度であった。

一方、クロニジンは、血管運動中枢に作用（中枢性 α 受容器刺激）し、交感神経終末におけるインパルスを減弱して降圧作用を現わす中枢性交感神経遮断薬で、新しいカテゴリーに入るものである⁷⁻⁹。しかし、クロニジンによる脊髄の α -adrenergic receptor 刺激作用とクロニジン降圧作用との関連性についてはなお解明されていない¹⁰。無処置へのクロニジン投与では、投与量は異なるがグアネチジンとほぼ同様の体重変動を示したが、甲摘群ではクロニジンはグアネチジン投与時の著しい体重減少を示すことはなかつた。

クロニジン投与後のチラミンによる昇圧は、無処置群、甲摘群共に対照群と同程度の用量に依存した反応を示した。即ち、クロニジン連続投与は、チラミンの血圧反応に影響を及ぼさず、また、甲摘処置の影響もみられなかつた。

以上、作用機序の異なる降圧薬、グアネチジンとクロニジンの前処置が、チラミンの昇圧反応にそれぞれ異なる影響を及ぼすことが明らかとなつた。グアネチジンでは、無処置群、甲摘群共に先に報告したレセルピン皮下1回投与後のチラミンによる昇圧反応と非常に類似した結果となつた¹⁾。この事実は、グアネチジンの作用の一部にレセルピン様作用があることを裏付けるものである。クロニジン投与によるチラミンの血圧反応への影響がみられなかつたことは、クロニジンが交感神経終末におけるノルエピネフリンの遊離の抑制には関与していないようにみえる。しかし、今回使用したクロニジンの投与量30 μ g/kgは、血圧、レニン分泌、ACTHおよび成長ホルモン分泌などの関連を検索する際に静注される量である¹¹⁾。この投与量では降圧作用を現わすには不十分なのかも知れない。神経刺激によるカテコラミン遊離をクロニジンが抑制するが¹²⁾¹³⁾、グアネチジン類似作用に基づくか否か明らかではない。クロニジンには postsynaptic membrane に対する直接作用以外に presynaptic membrane を介する間接作用が考えられる。この間接作用が果してクロニ

ジンの降圧作用にどの様に関連しているのかは今後の問題である¹⁴⁾。

結 語

甲状腺摘除ラットにおけるグアネチジン(40 mg/kg/day)またはクロニジン(30 μ g/kg/day)の連続投与による体重変動およびチラミン(125, 250, 500 μ g/kg)静注による血圧変動について実験した。

グアネチジン投与は、無処置、甲摘群共に投与1日目より体重を減少した。無処置群では1週後には正常レベルにまで回復したが、甲摘群では経目的に著しい体重減少がみられた。無処置、甲摘群共にチラミンによる血圧上昇は抑制され、レセルピン類似の反応を示した。クロニジン投与は、甲摘群で体重増加が抑制されたが、チラミンによる血圧反応は、無処置、甲摘群共にクロニジン投与前の反応と同程度の用量依存性の昇圧反応を示した。

文 献

- 1) 藤井恵美子・野本照子：甲状腺摘除・レセルピン処置ラットの血圧に及ぼすチラミン投与の影響。東女医大誌 49 1051~1061 (1979)
- 2) Misu, Y. and T. Hosotani: Adrenergic neuron blocking agents: Mode of action of guanethidine. Japan J Pharmacol 28 Supplementum (1978)
- 3) Khan, M.T. and A.R. Wakade: Relationship between accumulation, storage and overflow of noradrenaline in the rat salivary gland after chronic treatment with guanethidine. Br J Pharmac 66 223~228 (1979)
- 4) Maxwell, R.A., A.J. Plummer, F. Schneider, H. Povalski and A.I. Daniel: Pharmacology of [2 - (Octahydro - 1 - Azocinyl) - Ethyl]guanidine sulfate (SU-5864). J Pharmac exp Ther 128 22~29 (1960)
- 5) Gilman, A.G., L.S. Goodman and A. Gilman (Editors): The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Edition Macmillan, N.Y. (1980) p199
- 6) Johnson, E.M. Jr. and F.Ó'Brien: Evaluation of the permanent sympathectomy produced by the administration of guanethidine to adult rats. J Pharmac exp Ther 196 53~61 (1976)
- 7) Schmitt, H., H. Schmitt and S. Fenard:

- Evidence for an α -sympathomimetic component in the effects of catapresan on vasomotor centres: antagonism by piperoxane. *Europ J Pharmacol* **14** 98~100 (1971)
- 8) **Bolme, P.** and **K. Fuxe:** Pharmacological studies on the hypotensive effects of clonidine. *Europ J Pharmacol* **13** 168~174 (1971)
- 9) **Dormer, K.J.** and **H.L. Stone:** The effect of clonidine on the fastigial pressor response in dogs. *J Pharmac exp Ther* **205** 212—220 (1978)
- 10) 齋藤秀哉: 中枢作用薬: とくに clonidine の降圧作用について. 第51回日本薬理学会 総会要旨集 シンポジウム I—3 (1978) p 59
- 11) **Ganong, W.F., B.L. Wise, I.A. Reid, J. Holland, S. Kaplan, R. Shackelford** and **A.T. Boryczka:** Effect of spinal cord transection on the endocrine and blood pressure responses to intravenous clonidine. *Neuroendocrinology* **25** 105~110 (1978)
- 12) **Starke, K.** and **K.P. Altmann:** Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine: An action on prejunctional α -receptors. *Neuropharmacology* **12** 339~347 (1973)
- 13) **Scriabine, A.** and **J.M. Stavorski:** Effect of clonidine on cardiac acceleration in vagotomized dogs. *Europ J Pharmacol* **24** 101~104 (1973)
- 14) 小沢 光・植松利男: 中枢性降圧薬 clonidine の交感神経作動薬との相互作用による作用様式の解析. *日薬理誌* **71** 273~ 284 (1975)