第3回 日本臨床薬理学会 1982年12月3～4日 浜松

Nicotine の自覚的および生理学的効果に及
ぼす Mecamylamine の影響宮 里 勝 政^{*1}Henningfield, J. E.^{*2}Johnson, R. E.^{*2}Jasinski, D. R.^{*2}

緒言 喫煙における nicotine の役割りを明らかにする研究の一つとして, nicotine の生理学および自覚的効果の発現機序を mecamylamine を前投与することにより検索した。

方法 対象は4名の成人男性志願者で, いずれも持続的喫煙歴がある。これらの被験者は一般内科的および精神医学的診察, 臨床検査により研究参加に支障のないことが確認され規定の同意手続き施行後, NIDA, Addiction Research Center の臨床研究棟に継続的に居住し実験に参加した。

まず, はじめに本実験で試験する nicotine のすべての用量を静脈内経路で, 低用量から1hr 間隔で投与し, 何ら重篤な障害の起こらないことを確認した。実験開始前8hr より当日の実験終了時までは, タバコとカフェイン含有物の摂取は禁止した。

Nicotine 静脈内投与用試験溶液は, nicotine hydrogen (+) tartrate を生理食塩水に溶解し, 1 ml 中に nicotine 0.0, 0.75, 1.5, 3.0 mg 含まれるよう調整した。Mecamylamine 経口投与用として Inversive (Merk, Sharp and Dohme) を用い, 1 カプセル中に 0.0 (lactose), 2.5, 5.0, 10.0 mg の mecamylamine が含まれるように調整した。

各被験者は1ないし3日間隔で, 4回の試験日

に, mecamylamine 1 用量に対し nicotine 4 用量ずつ試験された。試験日には, まず mecamylamine 0.0, 2.5, 5.0, 10.0 mg のいずれかを経口投与し, その1hr 後から1hr 間隔で nicotine 4 用量を, あらかじめ正中静脈に装着した留置針経路で約10 sec で投与した。各試験用量は二重盲検下でラテン方格に基づく順序で試験した。

生理学的指標として瞳孔直径と指尖の皮膚温を, 各 nicotine 試験用量の静脈内投与前3 min から投与後6 min にわたり, 2 sec 間測定後3 sec 休止で繰り返し継続記録した。瞳孔直径の測定には左眼を対象に, TV Pupillometer (Series 100, Gulf ± Western Manuf. Co.) を, 皮膚温の測定には nicotine 投与と反対側の第4手指尖を対象に thermister sensor を用い, Biolab Physiological Data Acquisition System (Cyborg Co.) を介し処理記録した。被験者は楽な姿勢で椅子に座り, 両側前腕を前の机の上に置き, 眼位を保持するために前額部と下顎部を前の机の上に設けた枠に位置させ, 次の指示を与えられた。1) 被験者の眼前150 cm に眼と同じ高さに設置されたモニター用スクリーンをみること, 2) 2 sec 間の音刺激の間は開眼状態を保つこと, 3) 音刺激のない3 sec の間は楽に3回瞬目を行うこと, 4) 全身的に楽な同一姿勢を保持すること。

実験室の照明, 温度はほぼ一定に保ったが, 予備試験で, 指尖皮膚温が実験開始毎に不安定であることから, ゆるいグローブを装着させ, その都

^{*1} 浜松医科大学精神神経科

〒431-31 浜松市半田町 3600

^{*2} National Institute on Drug Abuse,
Addiction Research Center

度皮膚温が安定してから実験を開始した。

Nicotine 試験量に対する自覚的变化は、生理学的指標の測定前後に質問紙を用い分析評価した。

Mecamylamine による血圧、脈拍および自覚症状についてもその投与前後で記録した。

結果・考察 本実験に先立ち行った nicotine の静脈内投与試験において、nicotine の自覚効果および生理学的効果が投与直後より発現し数 min 内に消失することが示唆された。そこで、本実験では短時間内での瞳孔変化をとらえるべく予備試験を重ね、前記方法を用いた。その結果、mecamylamine・placebo 投与後では、いずれの静脈内用量によっても投与直後より 1 min 内の散瞳が起こり、その後 nicotine の用量に応じて一過性の縮瞳が起こった。Mecamylamine の前投与により、これらの変化のうち縮瞳が阻害された。

皮膚温の測定法も予備試験を重ね、前記の方法が変化をよくとらえ得ることが分った。結果を図に示す。Mecamylamine・placebo 前投与後では、皮膚温は nicotine の用量に応じ 1 min 頃より減少し始め、3 ないし 5 min 頃まで低値にあり、その後対照レベルへ戻る傾向を示した。Mecamylamine 投与後では、nicotine による皮膚温低下作用は、ほぼ mecamylamine の用量に応じて、阻害されることがわかる。

自覚効果の特徴については、ARC で用いられてきた依存性薬物に関する質問表を用いて調べた¹⁾²⁾。Mecamylamine・placebo 投与後では、nicotine の用量に応じた自覚効果の強度と嗜好度の得点が得られ、依存性薬物の中では cocaine に類似していることが認められた。これらの nicotine による自覚効果も、mecamylamine 前投与により阻害された。

Mecamylamine 自身は上記の指標に対し何ら変化を起こさず、特異な自覚症状の発現もなかった。

これらの結果は、nicotine の瞳孔径、皮膚温および自覚的反応に及ぼす効果がコリン性機序にもとづくことを示唆する。また、本実験で用いた瞳孔および皮膚温測定法が、短時間内での変化を経時的にとらえる上で、有用と考えられる。

文 献

- 1) Fraser, H. H., Van Horn, G. D., Martin, W. R. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 133: 371-387 (1961).
- 2) Haertzen, C. A.: Psychological Rep., 18: 163-194 (1966).