



Title	麻薬性鎮痛薬の脊髄内作用部位に関する研究
Author(s)	岩田, 宜芳
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30474
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【6】

氏名・(本籍)	岩 ^{いわ} 田 ^た 宜 ^{のぶ} 芳 ^{よし}
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 2331 号
学位授与の日付	昭和46年5月10日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	麻薬性鎮痛薬の脊髄内作用部位に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 平太郎
	(副査) 教授 青沼 繁 教授 上原 喜八郎 教授 鎌田 皎

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

鎮痛薬の作用部位ならびに作用機序に関する研究は、極めて多彩になされているが、今日なお多くの疑問を残している。

麻薬性鎮痛薬は、単シナプス反射を抑制しないが、多シナプス反射および末梢神経刺激による脊髄内、あるいは脳内諸核における誘発電位をいずれも抑制することが知られている。このことは、この種の鎮痛薬が少なくとも脊髄の介在ニューロンを抑制することを示唆している。しかし、抑制される介在ニューロンと“痛み”との関連は不明のままであった。

著者は、1つの伸筋 α 運動ニューロンが、“痛み”のインパルスを伝導するであろうといわれている筋の Group III および皮膚の A δ 線維を含めて、末梢の各種求心性インプットから、さまざまな介在ニューロンを介して抑制を受けている神経生理学上の事実に着目した。そこでこの抑制系を指標にして、麻薬性鎮痛薬が抑制する介在ニューロンの性質をしらべることにより、麻薬性鎮痛薬の一つの作用部位を明らかにすることが出来るのではないかと考え、本研究に着手した。

本 論

第一章 Fentanyl および Morphine の鎮痛作用ならびに伸筋単シナプス反射に対する各種インプットからの抑制におよぼすこれら薬物の影響

Fentanyl (N-phenethyl-4-piperidinyl) propionanilide は、最近開発された短時間持続で、且つ Morphine よりはるかに強力な麻薬性鎮痛薬であることが報告されている。

はじめに、これらの薬物の鎮痛 ED₅₀ 量をマウスを用いた Haffner 法、および慢性的に電極を歯髄に植え込んだ家兔の、歯髄刺激による“痛み様反応”の発生閾値を指標にしてみとめた。

第一節 Fentanyl および Morphine の鎮痛作用

マウスを用いた Haffner 法による Fentanyl および Morphine の ED_{50} は、それぞれ 0.087 および 7.7 mg/kg であり、その値の比から、Fentanyl は Morphine の約 90 倍の効力比を示した。

一方、歯髄刺激法では、“痛み様反応”の発生閾値を 50% 以上上昇させる用量は、Fentanyl が 0.01 mg/kg 以上であり、また Morphine は 3 mg/kg 以上であった。Fentanyl および Morphine のこの作用の時間経過をしらべると、投与後 5 分において、ともに最大の効果を示すので、この時間にはほぼ同程度の閾値上昇を示す両薬物の用量比も効力比を示すと考えられる。従って Fentanyl は Morphine の約 90 ～ 300 倍の鎮痛作用をもつと考えられるが、この数値の差を生ずる理由は明らかでない。

第二節 伸筋単シナプス反射に対する各種インプットからの抑制とこれによぼす Fentanyl ならびに Morphine の作用

無麻酔、不動化の脊髄ネコにおける伸筋単シナプス反射は、屈筋 Group I a、伸筋 Group I b、Group II - III、皮膚求心性神経のほか、前根の条件刺激によってそれぞれ抑制を受ける。これらの抑制は、いずれも α 運動ニューロン内に発生する抑制性後シナプス電位 (IPSP) によるものである。この α 運動ニューロンの抑制には、ほかに伸筋 Group I a 求心性線維終末に発生する脱分極により、興奮後シナプス電位 (EPSP) の振幅を減少させるシナプス前抑制がある。これらの抑制系について、Fentanyl (40 または 80 μ g/kg) および Morphine (1 - 5 mg/kg) の影響を検討した。その結果、皮膚神経からの反射の抑制のうち、皮膚の A δ 求心性線維に由来する相、および高閾値筋求心性神経線維からの抑制のうちおそらく Group III 線維に由来する相がともに、Fentanyl および Morphine の投与後特異的に阻止された。

第二章 皮膚および筋の高閾値求心性線維刺激による伸筋単シナプス反射の抑制におよぼす諸種薬物の影響

前章第二節でみとめられた現象が、Fentanyl および Morphine の鎮痛作用と関係があるのかどうかをしらべる手段として、1) ほかの麻薬性鎮痛薬、2) 非麻薬性鎮痛薬、3) 麻薬拮抗薬、4) Morphine と類似の構造をもち、且つ鎮痛作用をもたない化合物の 4 種類について、皮膚 A δ ならびに高閾値筋求心性神経線維刺激による、伸筋単シナプス反射の抑制におよぼす作用を検討した。

第一節 麻薬性鎮痛薬の作用

Morphine より 10 倍作用がつよいといわれている Oxymorphone、Morphine と同程度の鎮痛作用をもつことが明らかにされている Dimethyl thiambutene および新たに合成され、ヒトにおける身体依存性は未だ証明されていないが、動物で耐性を生じ、Haffner 法でその鎮痛作用を検出でき、またマウスで挙尾反応がみられる等、麻薬性鎮痛薬に共通ないくつかの性質をもっている Azabicyclane は、いずれも前章第二節で述べた Fentanyl および Morphine と同様の効果を生じた。その作用強度は、Fentanyl > Oxymorphone > Morphine > Azabicyclane の順であり、鎮痛作用のつよさの順序と一致した。また、それらの脱抑制作用を生ずる量は、マウス、家兎およびイヌで報告されているそれぞれの鎮痛量とよく一致した。さらに、ほぼ同一量における鎮痛作用の持続時間が明らかである、Fentanyl および Azabicyclane の脱抑制作用の持続時間は、鎮痛作用の持続時間とほぼ一致した。

第二節 非麻薬性鎮痛薬、麻薬拮抗薬および Morphine と類似構造をもち、且つ鎮痛作用の

ない化合物の作用

非麻薬性鎮痛薬(Pentazocine, Aspirin)、麻薬拮抗薬(Levallorphan, Nalorphine)および Morphin と類似の化学構造をもち、且つ鎮痛作用のない化合物(14-Hydroxy-dihydro-6 α -thebainol, 14-Hydroxy-dihydro-6 β -thebainol)には、いずれも麻薬性鎮痛薬でみられた脱抑制作用はみとめられなかった。

第三章 皮膚 A δ 求心性神経線維刺激により賦活される脊髄内介在ニューロンにおよぼす

Fentanyl の影響

第一章第一節および第二章第一節で述べたように、麻薬性鎮痛薬はその鎮痛量に極めて近似の量で、共通にしかも特異的に、皮膚の A δ ならびに筋のおそらく Group III 求心性神経線維からの、伸筋単シナプス反射の抑制を阻止した。この現象を惹起する機序には次の2つの可能性が考えられる。

即ち 1) これら細い線維の刺激によって興奮し、且つ α 運動ニューロンに促通性の影響をもつ脊髄内介在ニューロンの活動が、麻薬鎮痛薬によってさらに興奮し、 α 運動ニューロンに対する抑制効果をマスクする。

2) これら細い線維の刺激によって興奮し、且つ α 運動ニューロンに抑制性の影響をもつ脊髄内介在ニューロンの活動が、麻薬性鎮痛薬によって抑制される。この2つの可能性のうちいずれであるのかをしらべるために、第一章および第二章と同種ネコ標本を用いて実験した。Methyl blue を飽和させた 1 MK-acetate 溶液を満した、先端の直径が 1 μ 以下のガラス微小電極を脊髄内に刺入して、皮膚の A δ 求心性神経線維の刺激によって興奮する単一ニューロン活動を記録した。ついで約 10 μ A の負の直流電流を約 5 分流して、Methyl blue により記録部位を染色した。実験終了後、脊髄をとり出して 10% Formalin 液で固定し、組織化学的に染色部位を確認した。

伏在神経の A α 線維のみの刺激では興奮せず、A δ 線維の刺激ではじめて興奮する 8 ケのニューロンは、いずれもその放電が Fentanyl (40 μ g/kg) の投与により消失した。

また 3 ケの上向性伝導路の起始細胞を含めて、伏在神経の A α 線維の刺激で興奮し、A δ 線維の刺激が加重されて、さらにつよく興奮する 32 ケのニューロンは、いずれも Fentanyl (20 または 40 μ g/kg) によりその放電頻度は著明に減少した。またこのうちのいくつかは、筋の高閾値求心性神経線維刺激によっても興奮したが、その活動も同量の Fentanyl によって抑制された。しかし、皮膚の A α 線維および筋の Group I 線維刺激によって生ずる放電には、殆ど影響をおよぼさなかった。

上記 2 つの型のニューロンはいずれも脊髄の後角から中間核にかけて存在した。

以上のように、皮膚の A δ および高閾値筋求心神経線維の刺激によって興奮するニューロン 40 ケのうち、Fentanyl によってさらに興奮が増強されるニューロンは 1 つもなく、全て抑制された。従って、前章までに述べた、麻薬性鎮痛薬にみられる特異な脱抑制作用は、先に述べた 2 つの可能性のうち、後者の機序によるものであらうと考えられる。

結 論

“痛み”のインパルスは、末梢で筋の Group III および皮膚の A δ ならびに C 線維によって、おそらく伝播されるであらうといわれている。本論文で述べたように、これらの求心性神経線維のうち、皮

膚の A δ および筋のおそらく Group III 線維の条件刺激によりみとめられる、伸筋単シナプス反射の抑制が麻薬性鎮痛薬(麻薬性鎮痛薬に共通の性質のうち、いくつかをもつ Azabicyclane を含む)によって特異的に、しかも鎮痛量に極めて近い用量で阻止され、またこれら細い線維の刺激によって興奮する脊髄介在ニューロンが、いずれも麻薬性鎮痛薬である Fentanyl によって抑制された。

これらの事実、麻薬性鎮痛薬が少なくとも皮膚の A δ および筋の Group III 線維によって伝播される“痛み”のインパルスが脊髄内で阻止すること、そしてこの機序はこれらの細い線維によって賦活される介在ニューロンの興奮性を低下させることによる可能性を極めてよく示唆するものである。

論文の審査結果の要旨

本論文は、麻薬性鎮痛薬が特異的に皮膚 A δ および筋のおそらく Group III 線維の条件刺激による伸筋単シナプス反射の抑制を、鎮痛有効量に近似の用量で阻止することをみとめ、脊髄介在ニューロンのうち、皮膚の A δ ならびに筋の高閾値求心性神経刺激によって興奮されるニューロンが Fentanyl により抑制されることをたしかめたもので、今まで不明であった麻薬性鎮痛薬の脊髄内作用点を明らかにした論文として薬学博士の学位授与に適当なものである。