



Title	Morphineの鎮痛効果ならびに耐性発現に関する研究
Author(s)	渡邊, 宏一
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30567
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、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

氏名・(本籍)	わた 渡	なべ 邊	こう 宏	いち 一
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	2379	号	
学位授与の日付	昭和46年9月20日			
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	Morphine の鎮痛効果ならびに耐性発現に関する研究			
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 近藤 雅臣

論文内容の要旨

緒 論

Morphine を prototype とする麻薬性鎮痛薬は、強力な鎮痛作用を有するが、連用することにより順次一定量の morphine ではもはや鎮痛効果が得られなくなる。すなわち、耐性が生ずる。しかも、耐性形成に伴って、多くの場合、肉体的依存を生じ、さらに、精神的依存をも生ずるが故に、その使用が激痛の緩解に限定されている。

それ故、morphine の鎮痛作用や、それに伴う各現象の発現機作を明らかにし、それぞれの作用機構の分離を試みる数多くの研究がなされてきた。それは主に morphine 投与による生体内成分の変動を見出し、それと morphine の鎮痛効果、鎮痛効果に対する耐性形成や、肉体的、精神的依存性の形成との関連性を追求し、解明しようとしたものである。しかし、morphine による各現象の発現機作を直接説明し得る生体内成分の変動は未だ明らかにされていない。

そこで著者は、morphine の鎮痛効果ならびにそれに対する耐性発現を生体内成分の変動との関連性において把握すべく本実験に着手した。

第I章 Morphine の鎮痛効果発現と脳内 catecholamine (CA) 含量との関係

脳内 CA と morphine の鎮痛効果発現との関連性(CA 仮説)が報告されているが、CA のうち、no-radrenaline (NA) と dopamine (DA) のいずれがより重要な役割を演じているかは明らかでない。

そこで、dopamine- β -hydroxylase inhibitor である sodium diethyldithiocarbamate (DDC)、および CA の depletor である reserpine の morphine の鎮痛効果発現に与える影響を検討し、鎮痛効果発現に脳内のいずれの部位の NA あるいは DA がより密接な関与を示すかを明らかにすべく実験を行った。

Morphine の鎮痛効果は reserpine 前処置により抑制され、DDC 前処置により増強された。脳内

のCA含量は、reserpine投与によって、大脳皮質、脳幹および小脳において対照群の約 $\frac{1}{3}$ に低下した。500mg/kg $\times$ 2のDDCによつては、3部位のNA含量は著明に低下し、一方、DA含量は脳幹においてのみ有意な増加がみとめられた。このことから、morphineの鎮痛効果発現にはNAよりDAが重要であることが推察され、DDCによるmorphineの鎮痛効果増強作用は、脳幹におけるDA含量の増加に起因すると考えられた。しかし、脳内のNAおよびDA含量に有意な変動を及ぼさない量のDDC、350mg/kgの投与によつてもmorphineの鎮痛効果の増強作用がみとめられたことから、DDCのmorphineの鎮痛効果増強作用は、脳内のCA含量のみでは説明し得ないことが明らかとなった。

第Ⅱ章 Morphineの鎮痛効果発現における銅代謝の役割

DDCによるdopamine- β -hydroxylaseの阻害作用は、この酵素の補酵素である銅に対するキレート作用に基ずくと考えられている。そこで、DDCによる生体内銅代謝の変動および銅代謝とmorphineの鎮痛効果発現との関連性について検討した。

少量のDDC投与1時間後、脳内のNAおよびDA含量に有意な変動のみとめられない時点で、血漿または血清銅含量は著明に減少した。Morphineも同様、銅含量の低下作用を示し、それはlevallorphanの同時投与により拮抗された。一方、levallorphan単独では銅含量の増加がひき起こされた。

血清の α_2 -銅-globulinであるceruloplasminは銅担体蛋白として知られている。このceruloplasmin含量をp-phenylenediamine oxidase活性で測定したところ、in vivoにおいて、morphine投与によつては有意な変動を示さず、levallorphanによつて増加が、DDCによつて減少がみとめられた。in vitroではDDCのみがp-phenylenediamine oxidase活性に影響を与え、抑制を示した。

一方、臓器内の銅含量は、morphine投与により、脊髄において増加がみとめられ、levallorphan同時投与により、それは拮抗された。DDCを1日2回、2週間にわたって連続投与することにより、大脳皮質、脳幹および脊髄において銅含量の増加がみとめられた。

さらに、中枢神経系内に蓄積する銅の生理的意義の一端を知る目的で、末梢から投与することにより、中枢神経系内に侵入することが知られている硫酸銅を腹腔内に前投与すると、morphineの鎮痛効果は、著明に増強された。

以上の結果は、morphineの鎮痛効果発現に血漿、血清さらに中枢神経系内における銅含量や銅代謝の変化が重要な役割を演じていることを示唆するものである。

第Ⅲ章 慢性耐性動物における銅代謝の変動

Morphineを反復投与すると、一定量のmorphineではもはや鎮痛効果や呼吸の抑制は生じなくなる。すなわち耐性が獲得される。そこで、morphineの鎮痛効果発現時においてみとめられた銅代謝の変動が、鎮痛効果に対する耐性を生じた場合にはどのようなになっているかを検討した。

Morphineに対する慢性耐性を獲得した動物において、血漿あるいは血清銅含量の増加に伴つてceruloplasmin含量の著明な増加が観察された。この増加した血漿銅は、morphineの連続投与中止(禁断)後、66時間に対照群と耐性群の中間の値にまで低下し、それは一週間後でも同様であった。この慢性耐性動物では尿中への銅排泄が対照群に比し低下しており、血漿、血清中での銅含量の著明な

増加と関係あるものと推察される。一方、中枢神経系内銅含量は、大脳皮質で対照群に比し減少していた。

慢性耐性動物にDDCを前投与することにより、少量20mg/kgのmorphineの鎮痛効果は再出現し、耐性動物で増加していた血漿銅含量は、DDCにより著明に減少し、対照群の値と等しくなった。

すなわち、morphine慢性耐性動物においてはmorphineの急性作用時とは逆の銅代謝の変動が観察された。このことは、morphineの慢性耐性発現と銅代謝の変動が密接な関係にあることを示している。

第IV章 急性耐性形成にともなう銅代謝の変動とその機作

Morphineの鎮痛効果に対する耐性は、また、morphineを静脈内に持続投与することによっても数時間のうちに形成される(急性耐性)。慢性耐性動物においては、肝臓で合成され、血液中へ放出されると報告されている血清ceruloplasminの増加と肝臓銅含量との関係や、耐性形成過程との関連性を経時的に把握することが困難であったので、この点を解明すべく、急性耐性動物を用いて実験を行った。また、急性耐性の獲得と蛋白、ceruloplasmin代謝の関連性について、puromycinやDDCを用いて検討を加えた。

Morphineを頸静脈に7時間にわたり反復投与すると、鎮痛効果に対する耐性は、投与開始後約5時間後にみとめられ、実験終了後17時間目に再度同量のmorphineを反復投与しても鎮痛効果は出現せず、一度獲得された耐性は持続されていた。DDCをmorphineと併用反復投与した群や、脳室内にDDC、puromycinを処置後morphineを投与した群においては共に、急性耐性の発現は遅延した。

Morphineの静脈内反復投与7時間目に、血清銅とceruloplasmin含量の増加がみとめられた。DDCとmorphineの併用反復投与群では、それ等は対照群の約 $\frac{1}{2}$ に、また、脳室内にDDCやpuromycinを前処置した群では対照群と同値を示した。

Morphineの静脈内反復投与による血清ceruloplasmin含量の増加は、これが肝microsomeで合成されるとの報告を考慮すると、morphine反復投与群においてみとめられた肝臓銅、特にそのmicrosome画分における一過性の増加(3時間目)と関連していることが考えられる。

また、肝臓銅の恒常性を保つもう一つの機作である胆汁中への銅排泄量は、血中の銅含量の変動と平行した。DDCはmorphineによってひきおこされた銅代謝の変動と逆の変動を示すことが明らかになった。また、puromycinもmorphineによる銅代謝の変動を阻止することが示された。

以上、急性耐性が形成されると、慢性耐性を獲得したラット同様、血清銅やceruloplasmin含量が増加することが明らかになった。また血清中のceruloplasmin含量の増加は、肝臓銅含量の変化によるものであることが推論された。さらに、耐性形成と生体内銅代謝の変動とは極めて密接な関係にあることが確かめられた。

結 論

Dopamine- β -hydroxylase inhibitorであり、銅のキレート剤でもあるDDCのmorphineの鎮痛効果に対する作用を検討した。その結果、DDCはmorphineの鎮痛効果を増強することを見出したが、これはDDCのCA含量に対する作用のみでは説明し得ないことが明らかになった。そこで、

DDC や morphine の生体内銅代謝に対する影響を検討した。Morphine は急性作用時では、血漿や血清銅含量を低下させ、中枢神経系内に銅を蓄積させることが明らかになった。一方、慢性耐性動物においては、血漿や血清銅、血清 ceruloplasmin 含量の増加、および中枢神経系内の銅含量が低下すること等、morphine の急性作用時と逆の銅代謝の変動が生じていた。さらに、急性耐性形成に伴い、慢性耐性と同様、血清銅、ceruloplasmin 含量の増加がみとめられた。さらに、DDC や puromycin を用いて、ceruloplasmin 含量の増加機作やその意義を検討し、morphine の鎮痛効果やそれに対する耐性形成に、生体内銅代謝が極めて重要な役割を演じていることを示唆した。

論文の審査結果の要旨

Dopamine- β -hydroxylase 阻害剤であり、銅のキレート剤である、sodium diethyldithiocarbamate (DDC) の morphine の鎮痛効果に対する影響を検討した。

DDC の catecholamine 代謝に及ぼす結果から銅代謝に対する作用に着目し、morphine の鎮痛効果ならびに耐性発現に生体内銅代謝が、きわめて重要な役割を演じていることを示したもので、薬学博士の学位を授与するに値する論文である。