



Title	Pentazocine-induced catecholamine efflux from the dog perfused adrenals
Author(s)	福光, 一夫
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37771
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	福 光 一 夫
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 9964 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 3 年 12 月 3 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Pentazocine-induced catecholamine efflux from the dog perfused adrenals (副腎髄質のカテコラミン遊離機構におけるペントゾシンの作用機序に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 吉矢 生人 (副査) 教授 和田 博 教授 三木 直正

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

ペントゾシンは耽溺性の少ない強力な鎮痛薬として広く臨床使用されている。大量に投与すればエピネフリン(EP)とノルエピネフリン(NE)の血中濃度上昇をともなう血圧と脈拍の増加をきたすことが知られているがその機序の詳細は明らかではない。ペントゾシンによる血圧上昇作用は、一般的にはその作用部位が中枢神経であると信じられているが、上位交感神経が遮断されている症例でも血圧の上昇が認められることから副腎髄質に対して直接的なカテコラミン(CA)の遊離作用を有する可能性がある。

ペントゾシンが副腎髄質に対して直接的なCAの遊離作用を発揮するか否かを調べ、さらにその機序についての検討を加えることを研究目的とした。

[方 法]

雑種成犬(9—13kg)をペントバルビタールにて麻酔し、両側の副腎を摘出した。副腎静脈よりカテーテルを挿入して逆行性に灌流を行った。灌流液はLocke液を用い、95%O₂、5%CO₂の混合ガスで飽和し、37°Cに保った。灌流液の組成はNaCl 154 mM, KCl 5.6 mM, CaCl₂ 2.2 mM, glucose 10 mM, Tris-HCl buffer 40 mM-pH 7.4とした。灌流圧は40—80cmH₂Oとし、灌流速度は0.9—1.3 ml/minの範囲で一定とした。約80分間灌流を行ってCAの自然遊離が安定した後に実験を開始した。副腎髄質に対する刺激作用は灌流液に25—400μMのペントゾシンを加えることによって調べた。副腎より滴下する灌流液は2分毎の分画に採取し、CA濃度、乳酸脱水素酵素(LDH)および

dopamine- β -hydroxylase (DBH) の活性を測定した。各種刺激物質を6—10分間灌流液内に添加することにより、副腎髓質に対するCA遊離作用を調べた。刺激物質としては(-), (+), (\pm)の各光学異性体のペントゾシン、アセチルコリン (ACh) およびモルヒネについても灌流を行った。各薬剤の副腎からのCA遊離作用に対する拮抗薬の影響は、灌流液中に麻薬拮抗薬 (ナロキソン)、カルシウムチャネル拮抗薬 (ベラパミル)、ACh受容体拮抗薬 (アトロピン+ツボクラリン) を刺激薬投与前から加えて調べた。

さらに副腎髓質の生理的刺激物質である ACh の CA 遊離作用に対するペントゾシンの相互作用を調べた。6 分間の ACh 刺激を 30 分間隔で 3 回繰り返し、2 回目の ACh 刺激の 8 分前よりペントゾシンを灌流液中に添加して、この影響を ACh 単独での CA 遊離量と比較した。CA の測定は高速液体クロマトグラフィーと電気化学検出器を用いて行った。LDH 活性は Wacker 法で測定した。DBH 活性は Nagatsu と Udenfriend の方法で測定した。統計学的検定は Student's t-test を用い、危険率 5 % 未満を有意とした。

〔成 績〕

薬剤投与前の CA 自然遊離量はそれぞれ NE; 0.02 ± 0.01 , EP; $0.14 \pm 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ (mean \pm sem) であった。100 μM の(\pm)ペントゾシン灌流開始によって CA の遊離量はそれぞれ 0.07 ± 0.01 , $0.46 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{ml}$ に増加した。ペントゾシンによる CA 遊離作用は $50 - 400 \mu\text{M}$ の範囲で用量依存性を示した。光学異性体別では(-)体と(+)体の作用強度に差は認められず、またナロキソンでも拮抗されなかった。モルヒネについては $25 - 400 \mu\text{M}$ で検討したが CA 遊離作用は認められなかった。カルシウムチャネル拮抗薬のベラパミルは ACh の CA 遊離作用を著明に抑制したが、ペントゾシンの作用は抑制しなかった。ACh受容体拮抗薬のアトロピンとツボクラリンによって ACh の CA 遊離作用は完全に抑制されたがペントゾシンの作用は抑制されなかった。ACh による CA の遊離は(-)体および(+)体のペントゾシンにより可逆的に抑制され、この抑制作用はナロキソンで拮抗されなかった。ACh による CA の遊離は DBH の遊離をともない、LDH の遊離をともなわなかった。一方、ペントゾシンによる CA 遊離は DBH、LDH いずれの遊離もともなわなかった。

〔総括〕

- 1) ペントゾシンの CA 遊離作用を犬副腎還流実験において研究した。
- 2) ペントゾシンは副腎髓質に対して用量依存性の CA 遊離作用を示した。この遊離作用には立体特異性がなく、ナロキソンによる拮抗作用が認められなかつたためオピエート受容体を介するものではないことが示唆される。
- 3) ペントゾシンによる CA 遊離作用は ACh受容体拮抗薬に影響を受けず、かつペントゾシンは ACh による CA 分泌をむしろ抑制する作用が認められたことから、ペントゾシンによる CA の遊離作用は生理的な ACh を介する刺激一分泌連関の増強作用による CA 遊離ではない機序が示唆される。
- 4) ペントゾシンによる CA 遊離時には灌流液中の LDH の上昇が認められなかつたことから細胞の障

害による分泌ではなく、またDBH活性の上昇やカルシウムチャネル拮抗薬（ペラパミル）による影響が認められなかったことから、開口放出（exocytosis）によらない機序が示唆された。

論文審査の結果の要旨

この論文は広く臨床に用いられているオピエート受容体作動薬であるペンタゾシンが犬の副腎髓質に対してカテコラミン遊離作用のあることを示し、その機序がオピエート受容体を介さないものであることを示したものである。そしてカテコラミンの遊離様式については開口放出（exocytosis）によらない機序を示唆したものである。得られた知見はペンタゾシンの薬理作用の理解に役立つものであり、学位を授与するに値すると認める。