

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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タゾシンの作用機 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〕

ペンタ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。ペンタ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系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てい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。

ペンタ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 40-80 cmH₂O 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 25-400 μM のペンタ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、副腎髄質に対するCA遊離作用を調べた。刺激物質としては(-), (+), (±)の各光学異性体のペンタゾシン、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)、カルシウムチャンネル拮抗薬(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。

さらに副腎髄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タ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回繰り返して、2回目のACh刺激の8分前よりペンタ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; $0.14 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ (mean + sem)であった。100 μM の(±)ペンタ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 , $0.46 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$ に増加した。ペンタゾシンによるCA遊離作用は50 - 400 μM 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 μM で検討したがCA遊離作用は認められなかった。カルシウムチャン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、ペンタ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タ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(+)体のペンタ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の遊離をとまない、LDHの遊離をとまなわなかった。一方、ペンタゾシンによるCA遊離はDBH、LDHいずれの遊離もとまなわなかった。

〔総括〕

- 1) ペンタゾシンのCA遊離作用を犬副腎還流実験において研究した。
- 2) ペンタゾシンは副腎髄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っ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) ペンタゾシンによるCA遊離作用はACh受容体拮抗薬に影響を受けず、かつペンタゾシンは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、ペンタゾシンによるCAの遊離作用は生理的なAChを介する刺激-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) ペンタゾシンによるCA遊離時には灌流液中のLDHの上昇が認められなかっ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ンネル拮抗薬（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働薬であるペンタゾシンが犬の副腎髄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。