

- suppresses the morphine-induced antinociception in the mouse *Neurosci Lett* 350, 69-72 (2003)
- 2 Narita M , Ohnishi O , Narita M , Aoki T , Suzuki M , Yajima Y , Funahashi H , Shioda S and Suzuki T Direct evidence for the activation of phospholipase C  $\gamma$  1 by in vivo treatment with morphine in the mouse periaqueductal gray matter *Brain Res* 970, 140-148 (2003)
- 3 Ozaki S , Narita M , Narita M , Iino M , Miyoshi K and Suzuki T Suppression of the morphine-induced rewarding effect and G-protein activation in lower midbrain following nerve injury in the mouse Involvement of G-protein-coupled receptor kinase 2 *Neuroscience* 116, 89-97 (2003)
- 4 Yajima Y , Narita M , Shimamura M , Narita M , Kubota C and Suzuki T Differential involvement of spinal protein kinase C and protein kinase A in neuropathic and inflammatory pain in mice *Brain Res* 992, 288-293 (2003)
- 5 伊勢雄也、室田陽右、高山幸三、成田 年、鈴木 勉、宋 静香、片山志郎、平野公晟 NSAIDs の術後疼痛に対する処方状況並びに副作用発現における因子の解析 *薬学雑誌* 123, 613-618 (2003)
- 6 成田 年 基礎から見た痛みと痛みの評価 *治療* 85, 21-25 (2003)
- 7 矢島義識 NSAIDs 治療 85, 137-138 (2003)
- 8 矢島義識、島村昌弘、成田 年、鈴木 勉 COX-2 阻害薬の薬理作用とその機序 COX-2 阻害薬 Q&A 河井眞一 (編), (株) 医薬ジャーナル, 47-53 (2003)
- 9 Narita M , Ozaki S , Narita M , Ise Y , Yajima Y and Suzuki T Change in expression of c-fos in the rat brain following sciatic nerve ligation *Neurosci Lett* 352, 231-233 (2004)
- 10 Narita M , Kuzumaki N , Suzuki M , Narita M , Oe K , Yamazaki M , Yajima Y and Suzuki T Increased phosphorylated- $\mu$ -opioid receptor immunoreactivity in the mouse spinal cord following sciatic nerve ligation *Neurosci Lett* 354, 148-152 (2004)
- 11 Narita M , Imai S , Narita M , Kasukawa A , Yajima Y and Suzuki T Increased level of neuronal phosphoinositide 3-kinase  $\gamma$  by the activation of  $\mu$ -opioid receptor in the mouse periaqueductal gray matter Further evidence for the implication in morphine-induced antinociception *Neuroscience* 124, 515-521 (2004)
- 12 Narita M , Suzuki M , Narita M , Yajima Y , Suzuki R , Shioda S and Suzuki T Neuronal protein kinase

C $\gamma$ -dependent proliferation and hypertrophy of spinal cord astrocytes following repeated *in vivo* administration of morphine Eur J Neurosci 19, 479-484 (2004)

in the suppression of the morphine-induced rewarding effect in mice with sciatic nerve ligation J Neurochem (in press)

13 Narita M , Imai S , Ozaki S , Suzuki M , Narita M and Suzuki T Reduced expression of a novel  $\mu$ -opioid receptor (MOR) subtype MOR-1B in CXBK mice Implications of MOR-1B in the expression of MOR-mediated responses Eur J Neurosci 18, 3193-3198 (2004)

14 Narita M , Suzuki M , Imai S , Narita M , Ozaki S , Kishimoto Y , Oe K , Yajima Y , Yamazaki M and Suzuki T Molecular mechanism of changes in the morphine-induced pharmacological actions under chronic pain-like state Suppression of dopaminergic transmission in the brain Life Sci 74, 2655-2673 (2004)

15 Narita M , Oe K , Kato H , Shibasaki M , Narita M , Yajima Y , Yamazaki M and Suzuki T Implication of spinal protein kinase C in the suppression of morphine-induced rewarding effect under a neuropathic pain-like state in mice Neuroscience (in press)

16 Ozaki S , Narita M , Narita M , Ozaki M , Khotib J and Suzuki T Role of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in the ventral tegmental area (VTA)

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

モルヒネの悪心 嘔吐と Vasopressin (ADH) の影響について

分担研究者 村國 均  
東邦大学医学部第二外科 講師

研究要旨

悪心・嘔吐は延髄の化学受容体 (CTZ), 大脳, 前庭器などを介して嘔吐中枢へ伝達される。また胃内容の停滞が同時に起こり求心性神経により嘔吐中枢を刺激するとされている。今回は主に前庭器の関与についてモルヒネなどのオピオイド投与後の血中 vasopressin (ADH) 濃度を経時的に測定し, ADH の変動からオピオイドによる悪心 嘔吐の作用機序を推定することを試みた。また胃内容の停滞を消化管運動から検討すると3つに大別される。①嘔吐に先行し小腸上部に発現する逆行性の蠕動波 (retrograde giant contraction-RGC), ②空腹期強収縮運動 (migrating myogenic contraction-MMC) の周期的な発現の抑制, ③胃の基本的律動収縮運動のリズム異常 - dysrhythmia の誘発である。胃の dysrhythmia の発現機序の詳細は十分に解明されていない。一方, 動揺病により生じる悪心 嘔吐は胃の収縮リズム異常を惹起し航空宇宙学の分野で高高度の航空機操縦にともない胃の dysrhythmia が発現し, 眩暈誘発試験でも胃の dysrhythmia が生じるか, 同時に被験者の ADH 増加が報告されている。オピオイド投与後の ADH に変動が生じれば前庭器由来の悪心 嘔吐と判定することか出来る。その場合には抗動揺病薬か悪心 嘔吐対策に有用となると思われる。いくつかの制吐薬についてもその有用性を検討する。分担研究ではモルヒネ, モルヒネ-6-グルクロン酸 (M-6-G), フェンタニル投与後の血中 ADH を測定し, 制吐薬 (メチルスコポラミン, トラヘルミン), 麻薬拮抗薬 (ロルファノ) の効果について追加検討した。

## A 研究の目的

モルヒネによる悪心・嘔吐の発生機序については依然として不明な点か少なくない。前庭器経由の悪心・嘔吐に注目しモルヒネなどのオピオイド投与後の血中 vasopressin (ADH) 濃度を測定し前庭器の関与について検討し、さらに臨床的にさまざまな制吐薬が使用されるなかでも乗り物酔いとして汎用される合剤、トラヘルミンと抗コリン薬、メチルスコポラミンについて、その前投与後の血中 ADH の動態を比較し有用性について検討する。

## B 研究方法

東邦大学医学部実験動物センターの倫理規定を順守し以下の実験を行った。ヒゲル大 (n=5) を全身麻酔下に開腹し消化管運動記録用フォーストランスデュサー (F121S スターメディカル株) を胃前庭部、十二指腸、小腸に固定、リート線、平型ケーブル (WPS-16PA 同) を大用シャケント (スターメディカル株) におき、術後 2 週から無拘束 意識下の消化管運動をコンピューター収録解析用ソフト (エイトスター, スターメディカル株) 上に記録 観察対象は嘔吐とレッチングの有無, 逆行性強収縮運動 Retrograde Giant Contraction-RGC, Amyogenesis 相の持続時間 (duration) と空腹期強収縮運動 Migrating Motor Complex-MMC を検討した。薬物はモルヒネ注射液 10mg (武田薬品工業 KK), M-6-G 2mg 生理食塩水 10ml に溶解し前肢静脈内に投与 モルヒネと M-6-G の投与用量を次のように設定した。麻薬拮抗薬は Levallorphone を用いた。モル

ヒネ 4, 40, 400 microg/kg

M-6-G 0.5, 1, 4, 8, 40 microg/kg

Fentanyl 0.4, 0.8, 1.6, 4 microg/kg

血中 ADH 値の測定は Vor、5、15、30、60、120、240、360 分後に外頸静脈から 5ml 毎採血し直ちに遠心し上清を -70 度で凍結しランオイムノアッセイ法で計測 (三菱ヒューエル KK) した。

## C 研究結果

### ① Retching と嘔吐

モルヒネは 20 microg/kg, M-6-G は 4 microg/kg の低用量から生シフェンタニルは 0.8 microg/kg の常用量にたいし 1.6 microg/kg まで嘔吐はなく 5 倍量の 4 microg/kg になると retching が目立ち嘔吐も 3~5 回生じた。

② Motility index (MI) 消化管運動量を表す MI は空腹期強収縮運動の最大振幅を示す Phase III を中心に 30 分間の積分値を 1 とするとモルヒネ投与により 1 以上を示すのは 40 microg/kg で M-6-G は 4~8 microg/kg であった さらに高用量になると MI は低下する傾向がみられた。

③ モルヒネ, M-6-G 投与後の血中 ADH 値末梢血管からオピオイド投与後, 15 分値か最も高くそれぞれ 9.6~10.6 pg/ml と正常値の 2.5 倍に増加した。60 分後には正常値に復した。メチルスコポラミンおよびトラヘルミン前投与例では ADH 値は 4 pg/ml 以下であった。またフェンタニルの 0.8 microg/kg では ADH 値は変動しなかった。ロルファン前投与時は増加しない。

## D 考察

悪心 嘔吐に同期して胃のリズム不整が生ずること、MMCが不規則になることか判明しているか、消化管の dysrhythmia に有効な薬剤は未だ不明である。一方、悪心・嘔吐の反射回路としては延髄の化学受容器 (CTZ) を経由して嘔吐中枢 (VC) にいたる経路か最も多いか、動揺病においては前庭器を経由しCTZからVCに至ることか知られている。モルヒネあるいはその代謝産物M-6-Gにより前庭器を経由する経路の関与をみるため、血中ADH値を経時的に測定し、15分以内の早期に正常値の2.5倍に増加することかわかった。この現象は60分以内に正常値に復した。フェンタニルは常用量では嘔吐のエピソードはなくADHにも変化はなかった。またトラヘルミン、メチルスコポラミンを前投与するとモルヒネ、M-6-Gによる嘔吐は抑制され、血中ADH値は正常値の4pg/ml以下であった。オピオイドによる悪心 嘔吐の病態に少なからず前庭器を経由する嘔吐反射の回路が重要であることか示唆された。

#### E 結論

悪心 嘔吐の反射回路としては延髄の化学受容器 (CTZ) を経由して嘔吐中枢 (VC) にいたる経路か一般的か、オピオイドによる悪心 嘔吐の病態には少なからず前庭器を経由する嘔吐反射の回路が重要であることか示唆された。

#### F 参考文献

Thompson PI et al Morphine  
6-glucuronide a metabolite of morphine

with greater emetic potency than morphine in the ferret 1992 Br J Pharmacol 106 3-8

Lang IM et al Gastrointestinal myoelectric correlates of vomiting in the dog Am J Physiol 1986 Dec, 251(6 Pt 1) G830-8

#### G 研究発表

##### 学会発表

村國 均 白倉立也 若林峰生 柴 忠明  
morphine, morphine-6-glucuronide (M-6-G)  
および Fentanyl の消化管運動におよぼす  
影響と血中 arginine-vasopressin (AVP) 値  
の変動について  
第45回日本平滑筋学会総会 シンポジウム  
消化管運動の制御と病態, 富士吉田  
2003, 7

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌（日本語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
平賀一陽	肺癌合併症と肺癌治療の副作用に対する最新治療法 癌性疼痛対策	呼吸器科	4(3)	186-190	2003
本家好文	どうする？在宅ターミナルケアは	Medical Rehabilitation	34	117-121	2003

20030853

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。