

氏 名	畑 堃 義 雄 はた の よし お
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 505 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	fentanyl の自律神経作用に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 日 笠 頼 則 教 授 河 合 忠 一 教 授 藤 原 元 始

論 文 内 容 の 要 旨

fentanyl は morphine の約 100 倍の鎮痛作用力価を有する合成麻薬で、麻酔科では neuroleptanesthesia に必須の薬物として広く各国で多用されている。臨床的には常用量の fentanyl 静注によって徐脈や血圧下降を来すが、循環系の自律神経系に対する作用についてはよく知られていない。今回の実験では摘出ウサギ心臓および血管を用いて fentanyl の自律神経作用を分析し、morphine のそれと比較した。実験には成熟ウサギより摘出した洞房結節—右心房標本および大動脈ラセン状条片を使用した。洞房結節—右心房標本は 95%—O₂, 5%—CO₂ で飽和した 30°C modified Ringer 液中に 0.3 g の張力を負荷して水平に固定し、標本の一端に連結したトランスジューサーを介して収縮張力を描記した。必要に際してガラス微小電極を用いて心房膜電位を記録した。大動脈ラセン状条片は同ガスで飽和した 37°C modified Ringer 液中に 2g の張力を負荷して懸垂し、等尺性収縮をトランスジューサーを介して記録した。

洞房結節に経壁電気刺激 (0.1 msec 巾, 頻度 5, 20 ないし 100/秒, 3 秒間) を加えると刺激頻度に依存した一過性の副交感神経刺激効果 (徐脈, atropine-sensitive) とその後に交感神経刺激効果 (頻脈, propranolol-sensitive) が認められた。副交感神経刺激効果は fentanyl $2 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-6}$ M 前処置により用量に応じて著明に抑制された。fentanyl 処置により副交感神経刺激効果が抑制された標本に麻薬拮抗薬である naloxone ないし levallorphan を適用すると神経刺激効果は有意に回復した。naloxone 単独投与は副交感神経刺激効果を有意に変化しなかったが, levallorphan は同効果を軽度抑制した。levallorphan の partial agonist としての作用によると考えられる。morphine 10^{-5} および 10^{-4} M 前処置は fentanyl と同様副交感神経刺激効果を抑制した。心房標本における acetylcholine (Ach) の用量—拍動数減少作用曲線は fentanyl および morphine 前処置によって影響を受けなかった。fentanyl および morphine は opiate receptor に作用して副交感神経節後線維終末からの Ach 遊離を阻害するようである。

上行大動脈条片に経壁電気刺激 (0.3 msec 巾, 頻度 5, 20 ないし 100/秒, 40~2 秒間) を加えると刺激頻度に依存した一過性の収縮反応 (交感神経刺激効果, phentolamine-sensitive) が認められた。この

交感神経刺激効果は fentanyl $10^{-6} \sim 10^{-5} \text{M}$ 前処置により用量に応じて有意に抑制された。morphine は fentanyl の100~1000倍の用量でも有意の影響を及ぼさなかった。noradrenaline (NA) の用量収縮作用曲線は fentanyl 前処置により用量に応じて右に平行移動した。交感神経刺激効果ならびに NA-収縮に対する fentanyl の抑制作用は naloxone によって拮抗されなかったことから opiate receptor とは無関係の作用と考えられる。fentanyl の NA 拮抗作用力価は pA_2 値で比較すると phentolamine の約 1/30 であった。fentanyl 前処置は phentolamine と同様、phenoxybenzamine の非可逆性遮断作用から α 受容体を保護する効果を示した。

以上の成績より、fentanyl は①心房において副交感神経終末の opiate receptor に作用して morphine の約 100 倍の力価で同終末からの Ach 遊離を阻害すること、ならびに②血管平滑筋では morphine と異なり、アドレナリン α 受容体を可逆的かつ競合的に遮断することが結論される。これらの fentanyl に関する新しい成果は臨床応用面でのより有効で安全な使用法の確立に貢献するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、心臓血管の自律神経系に対する新しい合成麻薬 fentanyl の影響を摘出兔心房および大動脈平滑筋を用いて検討したものである。fentanyl は兔心臓副交感神経節後線維末端の opiate receptor に作用して神経からの acetylcholine の遊離も阻害する。fentanyl の同作用は morphine に比べ約50倍強力である。血管において、fentanyl は可逆性かつ競合性の α 受容体遮断作用を示す事を薬理学的手法を駆使して初めて証明した。この作用は opiate receptor を介さない。morphine にはこの作用はみられない。イヌ気管平滑筋の副交感刺激、acetylcholine および histamine による収縮を fentanyl が抑制する事実は morphine の作用と著しく異なる点であり、fentanyl を喘息患者に使用しても安全である事を示唆する重要な所見である。fentanyl は京大病院における手術の約80%に主麻酔薬として使用されている事実からも知られる如く麻酔科領域では極めて重要な薬物であるにも拘わらずその作用についての検討はこれまで十分でなかった。今回の一連の業績は fentanyl の今後の適切な臨床応用に貢献するところ大であると考えられる。

以上の内容から判断して本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。