

[原著論文]

モルヒネ誘発悪心・嘔吐，便秘に対する ムスカリン M₁ 受容体拮抗薬の有用性

小宮 幸子^{*1, *2} 森 友久^{*1} 堀之内 藍^{*1}
鳥越 一宏^{*3} 芝崎 真裕^{*1} 鈴木 勉^{*1}

^{*1} 星薬科大学薬品毒性学教室

^{*2} 横浜市立大学附属病院薬剤部

^{*3} 星薬科大学実務教育研究部門

(2014年9月26日受理)

【要旨】 我々は，multi-acting-receptor-targeted-antipsychotics (MARTA) であるオランザピンがモルヒネ誘発悪心・嘔吐を抑制し，ムスカリン M₁ 受容体に高い親和性を示すことを報告してきた。ムスカリン受容体拮抗薬は，モルヒネによる便秘を抑制しうることが経験的に知られている。そこで，ムスカリン M₁ 受容体に親和性の高いトリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンを用いて，モルヒネ誘発悪心・嘔吐および消化管輸送能に対するムスカリン M₁ 受容体拮抗薬の効果を検討した。フェレットにおけるモルヒネ誘発悪心・嘔吐回数は，トリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンにより有意に抑制された。また，トリヘキシフェニジルは，マウスにおけるモルヒネ誘発腸管輸送能抑制作用を狭い用量範囲で減弱させた。一方，ピレンゼピンは，広い用量範囲でモルヒネ誘発腸管輸送能抑制作用を改善させた。本研究の結果より，ピレンゼピンは，モルヒネによる悪心・嘔吐，便秘に対して有用な薬剤となる可能性が示唆された。

キーワード：モルヒネ，悪心・嘔吐，便秘，トリヘキシフェニジル，ピレンゼピン

緒 言

がん疼痛治療に用いられるオピオイド鎮痛薬の代表的な副作用は，悪心・嘔吐，便秘，眠気である。患者にとって苦痛な症状である悪心・嘔吐および便秘は，鎮痛用量よりも低い用量から発現し，オピオイド鎮痛薬の継続使用を妨げる原因となりうる。オピオイドによる悪心・嘔吐の機序の詳細は未だ明確になっていないものの，作用機序の一つとして中枢のドパミン神経系の関与が考えられているため，プロクロルペラジンなど中枢移行性の高いドパミン D₂ 受容体拮抗薬が従来より予防および治療薬として用いられてきた¹⁾。しかしながら，臨床的には，ドパミン D₂ 受容体拮抗薬が無効の難治性悪心・嘔吐も少なくない。難治性悪心・嘔吐では，前庭器から延髄に投射するヒスタミン神経の活性化，消化管からの迷走神経刺激を介した機序などがあり，ドパミン D₂ 受容体のほか，ヒスタミン H₁ 受容体，セロトニン 5-HT₃ 受容体，ムスカリン M₁ 受容体の関与が考えられている。最近では，これら多数の受容体に対して親和性をもつ multi-acting-receptor-targeted-antipsychotics (MARTA) であるオランザピンなどが，モルヒネによる難治性悪心・嘔吐の治療薬として使用される

ようになってきている²⁾。

一方，オピオイドによる便秘は，① 腸管に分布する μ -オピオイド受容体が活性化し，小腸および大腸の蠕動運動を低下させて腸内容物の通過が遅延する，② 十二指腸で腸管分泌を抑制し，腸内容物の粘稠度を増加させる，③ 大腸において腸管平滑筋の緊張が上昇することにより腸管蠕動運動が低下し，水分の過剰吸収が生じて便の固化が進行する，などがその作用機序として想定されている¹⁾。現在，オピオイドによる便秘に対する対策として大腸刺激性下剤や塩類下剤が用いられているが，コントロール困難な症例では便秘の苦痛からオピオイド鎮痛薬による疼痛治療への不信につながり，コンプライアンスの低下を招く場合もある³⁾。

当教室では，multi-acting-receptor-targeted-antipsychotics (MARTA) であるオランザピンがモルヒネ誘発悪心・嘔吐に有効であり，ムスカリン M₁ 受容体に特に高い親和性を示すことを報告している⁴⁾。しかしながら，オランザピンによるモルヒネ誘発悪心・嘔吐の抑制作用が，ムスカリン M₁ 受容体を介した作用であるか否かについては明らかにされていない。また，これまでにムスカリン受容体拮抗薬がオピオイド鎮痛薬による便秘の回避に使われてきた例はあるものの，その有効性に対するエビデンスは存在しない。そこで本研究では，ムスカリン M₁ 受容体に高い選択性を示すトリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンを用い

て、モルヒネ誘発悪心・嘔吐および消化管輸送能に対する影響を検討した。

方 法

本研究を遂行するにあたり、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適正な動物実験の実施を促すことを目的として制定された星薬科大学動物実験指針に従い、本学の動物実験委員会で承認を得たうえで、動物実験に対する倫理面を十分に考慮し、使用動物数を最小限にしてすべての実験を行った。

1. 使用薬物

実験には、モルヒネ塩酸塩水和物（第一三共(株)，東京）、ピレンゼピン塩酸塩二水和物（和光純薬工業(株)，東京）、トリヘキシフェニジル塩酸塩（和光純薬工業(株)，東京）を使用した。モルヒネとピレンゼピンは生理食塩液（大塚製薬(株)，大阪）、トリヘキシフェニジルはDMSO、Tween 80、生理食塩液混合液（混合比5:5:90）にそれぞれ溶解した。薬物の投与用量は、マウスの体重10g当り0.1mlまたはフェレットの体重400g当り0.1mlとした。

2. 使用動物および飼育条件

体重20～25gのICR系雄性マウス（東京実験動物，東京）、体重1～1.5kgの雄性フェレット（Marshall Research Laboratories）を、恒温恒湿室（23±1℃，55±5%）において8:00点灯，20:00消灯の12時間サイクルの明暗条件下で飼育した。摂餌（固形飼料MF：オリエンタル酵母工業(株)，東京）および飲水（水道水）はともに自由摂取とした。

3. 実験方法

3-1. 悪心・嘔吐反応の評価

フェレットを観測用ケージに移し、30分間新奇環境に適應させた。モルヒネまたは生理食塩液を投与する15分前にピレンゼピン（0.1～3mg/kg）あるいは生理食塩液、30分前にトリヘキシフェニジル（0.01～1mg/kg）あるいはその溶媒を皮下投与した。モルヒネ（0.6mg/kg）または生理食塩液を皮下投与後、30分間にわたり悪心ならびに嘔吐反応を観察した。悪心は内容物の吐露を伴わない腹部の収縮、嘔吐は内容物の吐露を伴う腹部の収縮として、その回数を目視で測定した。

3-2. Gastrointestinal transit 法実験

24時間絶食させたマウスを観察用ケージに移し、30分間新奇環境に適應させた。ピレンゼピン（0.1～3mg/kg）、トリヘキシフェニジル（0.01～1mg/kg）あるいはその溶媒を皮下投与し、15分後にモルヒネ（1mg/kg）または生理食塩液を皮下投与した。モルヒネまたは生理食塩液投与の20分後に0.3mlのインクを経口投与し、その20分後に頸椎脱臼して小腸を摘出し、全腸の長さに対するインクの移動距離をインク移動率として算出した。

3-3. Beads 法実験

マウスを観測用ケージに移し、30分間新奇環境に適應させた。ピレンゼピン（0.1～3mg/kg）、トリヘキシフェニジル（0.01～1mg/kg）あるいはこれらの溶媒を皮下投与し、15分後にモルヒネ（1mg/kg）または生理食塩液を皮下投与した。モルヒネまたは生理食塩液投与の20分後に、マウスの肛門から直腸までプラスチックビーズ（3mm）を挿入し、ビーズが排出されるまでの時間を180分間測定した。

3-4. 自発運動量の評価

自発運動量の測定には、自発運動測定装置（AMB-M1型アンビュロメーター：小原医科産業(株)，東京）を使用し、tilting cage法に従って行った。マウスをtilting cageに1匹ずつ入れ、マウスの動きに伴うケージの傾きを、マイクロスイッチを介して測定した。薬物投与60分前にマウスを1匹ずつ測定用バケツ型ケージに入れ新奇環境に適應させた。ピレンゼピン（1～3mg/kg）、トリヘキシフェニジル（1～3mg/kg）およびその溶媒はモルヒネ投与30分前に皮下投与した。モルヒネ（10mg/kg）皮下投与後、自発運動量を10分間隔で計120分間にわたり連続的に測定した。なお、総運動量は、薬物処置後から測定終了までにわたる自発運動量の累計とした。

4. 統計解析

すべての実験における測定値は、平均値±標準誤差（mean±SEM）で表示し、統計学的有意差検定は一元配置分散分析の後、Bonferroni検定により行った。

結 果

1. モルヒネ誘発悪心・嘔吐反応に対するトリヘキシフェニジルならびにピレンゼピンの影響

フェレットを用い、モルヒネ誘発悪心・嘔吐反応に対するトリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンの効果について評価した。モルヒネ（0.6mg/kg）皮下投与により、有意な悪心および嘔吐回数の上昇が認められた（ $p < 0.001$ ）。トリヘキシフェニジル投与群ならびにピレンゼピン投与群では、vehicle投与群と比較してモルヒネ誘発悪心・嘔吐回数の有意な減少が認められた（Fig. 1A, 1B）。

2. モルヒネ誘発消化管輸送能抑制作用に対するトリヘキシフェニジルならびにピレンゼピンの影響

マウスにおけるモルヒネ誘発消化管輸送能抑制作用に対するトリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンの効果について評価した。Gastrointestinal transit法を用いた小腸輸送能の検討において、モルヒネ（1mg/kg）皮下投与により、インク移動率で示される小腸輸送能は有意に抑制された（ $p < 0.001$ ）。トリヘキシフェニジル投与群では0.03mg/kgの用量においてのみ、vehicle投与群と比較して、有意な改善効果が認められた（ $p < 0.01$, Fig. 2A）。

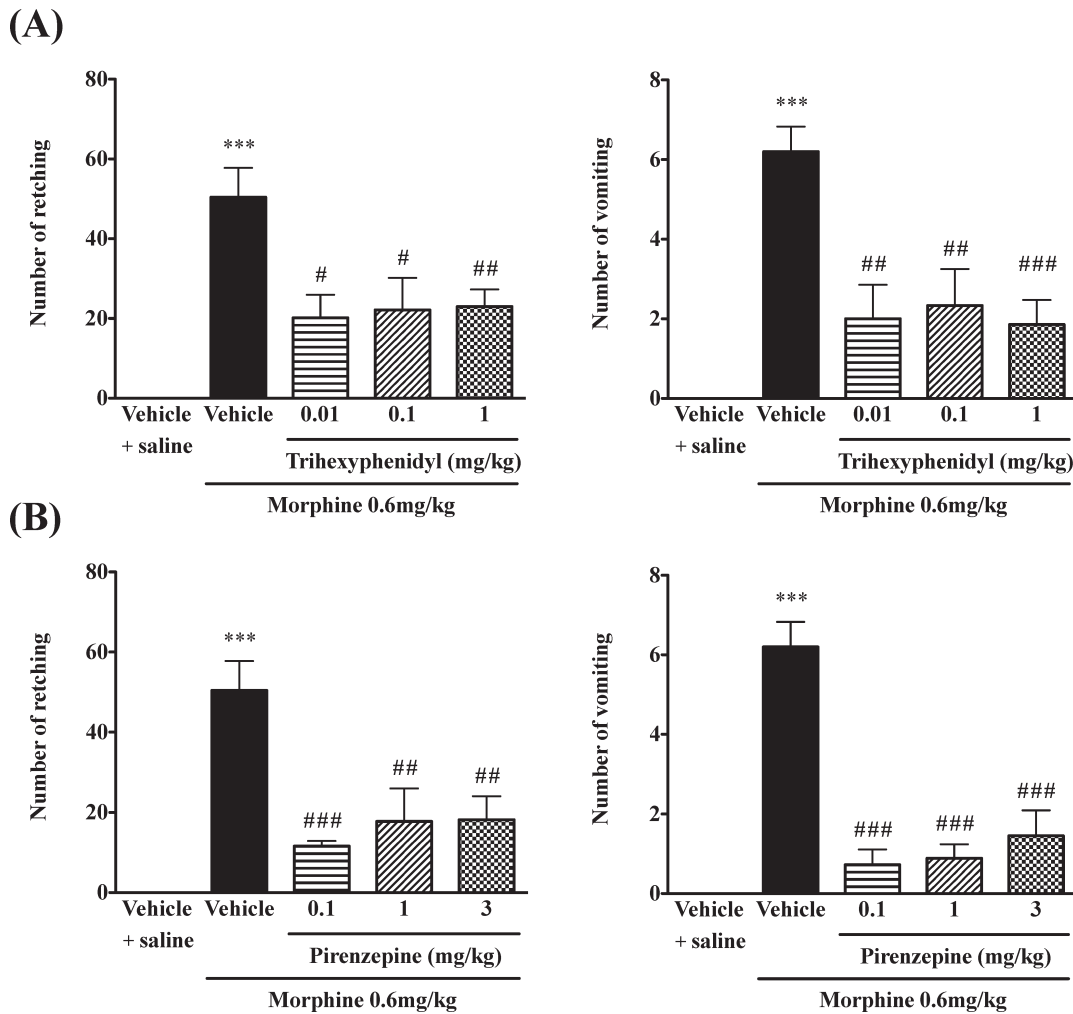


Fig. 1 Effects of pretreatment with trihexyphenidyl (A) and pirenzepine (B) on morphine-induced retching and vomiting in ferrets. Groups of ferrets were 30 min pretreated with trihexyphenidyl (0.01-1 mg/kg, s.c.) and 15 min pretreated with pirenzepine (0.1-3 mg/kg) before morphine (0.6 mg/kg, s.c.) injection. Number of retching and vomiting was counted for 30 min after injection of morphine. Each column represents the mean number of vomiting and retching with SEM of 5-8 ferrets. *** $p < 0.001$ vs. vehicle-saline. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ or ### $p < 0.001$ vs. vehicle-morphine.

ピレンゼピン投与群では，低用量 (0.01 ~ 0.03 mg/kg) で vehicle 投与群と比較して有意な改善効果が認められ ($p < 0.01$, Fig. 2B)，高用量 (1 mg/kg) では有意な改善効果は認められなかった。

Beads 法を用いた大腸輸送能の検討において，モルヒネ (1 mg/kg) 皮下投与により，ビーズ排出までの時間で示される大腸輸送能は有意に抑制された ($p < 0.001$)。トリヘキシフェニジル投与群では vehicle 投与群と比較して低用量で抑制が認められたものの，高用量になるに従い，用量依存的なモルヒネ誘発大腸輸送能抑制作用の悪化が認められた (Fig. 3A)。一方，ピレンゼピン投与群は，vehicle 投与群と比較して有意な減弱作用が認められた ($p < 0.05$, Fig. 3B)。

3. モルヒネ誘発自発運動促進作用に対するトリヘキシフェニジルならびにピレンゼピンの影響

M₁ 受容体拮抗薬の中樞神経系活動に対する影響を検討するために，マウスにおけるモルヒネ誘発自発運動促進作用に対するトリヘキシフェニジルならびにピレンゼピンの効果について評価した。モルヒネ (10 mg/kg) 皮下投与により，自発運動量は有意に増加した ($p < 0.001$)。トリヘキシフェニジル投与群は，vehicle 投与群と比較して有意な差は認められなかったものの，モルヒネ誘発自発運動促進作用の増加傾向が認められた (Fig. 4A)。一方，ピレンゼピン投与群と vehicle 投与群においては，変化は認められなかった (Fig. 4B)。

考 察

現在，ムスカリン受容体には5種類のサブタイプが知

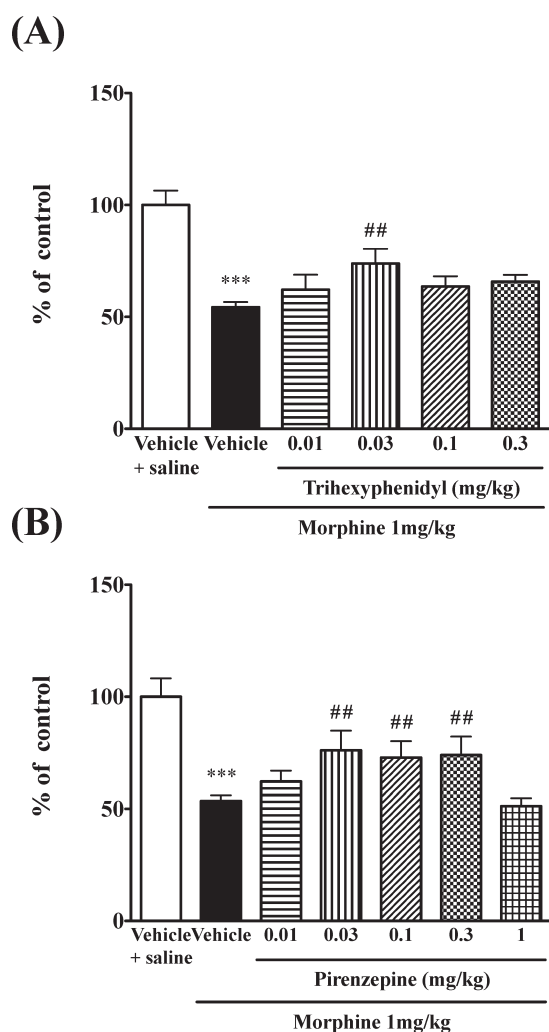


Fig. 2 Effects of pretreatment with trihexyphenidyl (A) or pirenzepine (B) on the morphine-induced inhibition of gastrointestinal transit. Groups of mice were 15 min pretreated with trihexyphenidyl (0.01–0.3 mg/kg, s.c.) and pirenzepine (0.01 and 1 mg/kg, s.c.) before morphine (1 mg/kg, s.c.) injection. Each column represents the mean \pm SEM of 5–17 mice. *** $p < 0.001$ vs. vehicle-saline. ** $p < 0.01$ vs. vehicle-morphine.

られている。このうち、ムスカリン M_1 受容体への選択性が高く拮抗作用を示すオランザピンが、モルヒネ誘発悪心・嘔吐反応を有意に抑制することを我々はすでに報告しており⁴⁾、トリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンはムスカリン M_1 受容体への親和性が高いことが報告されている⁵⁻⁸⁾。そこで本研究では、モルヒネ誘発悪心・嘔吐反応における M_1 受容体の関与を明確にするために、フェレットを用いてモルヒネによる悪心・嘔吐反応に対するトリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンの作用について検討した。その結果、トリヘキシフェニジルならびにピレンゼピンは、モルヒネによる悪心・嘔吐反応を有意に抑制した。以上の結果より、モルヒネで誘発される悪心・嘔吐反応の発現には、ムスカリン M_1 受容体を介した機序が一部関与している可能性が示唆された。

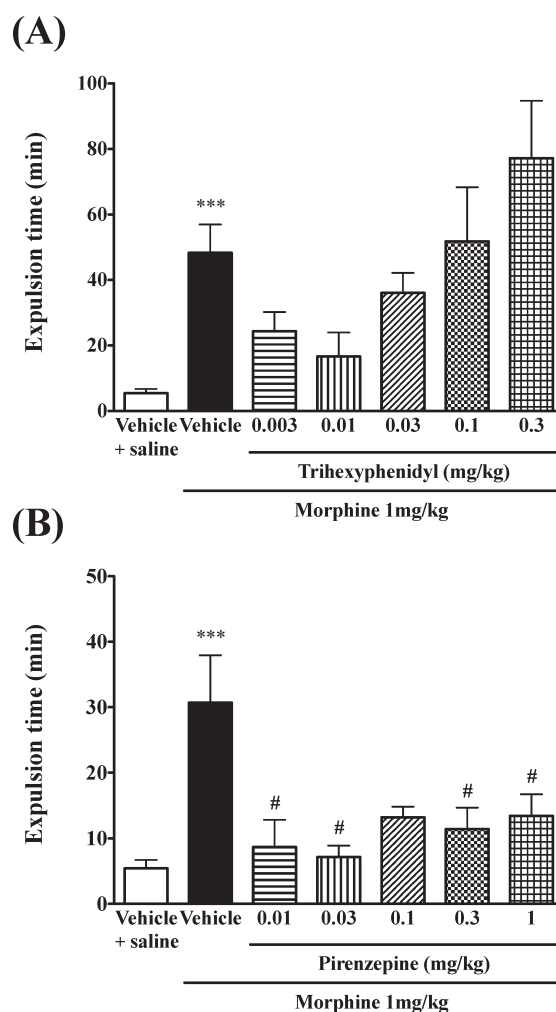


Fig. 3 Effects of trihexyphenidyl (A) and pirenzepine (B) on the colonic bead expulsion time in mice. Groups of mice were 15 min pretreated with trihexyphenidyl (0.003–0.3 mg/kg, s.c.) and pirenzepine (0.003–0.3 mg/kg, s.c.) before morphine (1 mg/kg, s.c.) injection. Each value represents the mean \pm SEM of 6–14 mice. *** $p < 0.001$ vs. vehicle-saline. # $p < 0.05$ vs. vehicle-morphine.

オピオイドにより誘発される悪心・嘔吐発現機序として、①延髄第4脳室底にあるCTZの μ -オピオイド受容体へ直接作用する、②内耳の前庭器に存在する μ -オピオイド受容体に作用し、遊離されたヒスタミンあるいはアセチルコリンがCTZを刺激する、③消化管に存在する末梢性 μ -オピオイド受容体に作用し、胃内容物の停留による胃内圧増大の刺激が求心性迷走神経を介して孤東核へ入力しCTZを刺激する、などが考えられている^{1, 9-11)}。本研究において、トリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンは、前庭器を介したCTZへの刺激の遮断および、副交感神経終末の効果器側に多く存在するムスカリン M_1 受容体を阻害して求心性迷走神経から孤東核への興奮性入力を減少することにより、モルヒネによる悪心・嘔吐反応を抑制したと推測される。しかしながら、CTZにおける悪心・嘔吐

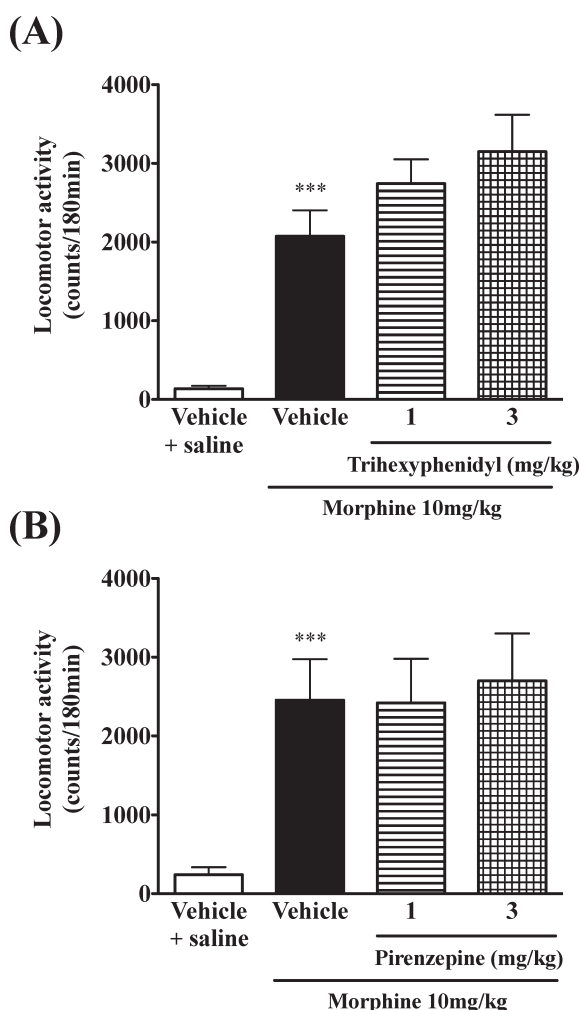


Fig. 4 Effect of trihexyphenidyl (A) and pirenzepine (B) on the morphine-induced hyperlocomotion in mice. Groups of mice were 30 min pretreated with trihexyphenidyl (1 and 3 mg/kg, s.c.) and pirenzepine (1 and 3 mg/kg, s.c.) before morphine (10 mg/kg, s.c.) injection. Each column represents the mean total activity for 180 min with \pm SEM of 6-10 mice. *** $p < 0.001$ vs. vehicle-saline.

の作用機序は不明な点が多く，さらなる詳細な検討が必要であると思われる。

本研究では，モルヒネ誘発消化管輸送能抑制作用に対するトリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンの影響を検討する目的で，gastrointestinal transit (GI transit) 法を用いた小腸輸送能の測定，beads 法を用いた大腸輸送能の測定を行った。その結果，トリヘキシフェニジルは，モルヒネにより惹起された小腸輸送能抑制作用を狭い用量範囲で減弱させたが，ピレンゼピンでは，幅広い用量で有意な改善効果が認められた。大腸輸送能において，トリヘキシフェニジルでは一部改善効果が認められたものの，モルヒネにより惹起された大腸輸送能抑制作用は用量依存的に悪化傾向を示した。しかしながら，ピレンゼピンでは，有意な改善効果が認められた。以上の結果より，ピレンゼピン

は，モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬による腸管輸送能抑制作用に対して改善効果を期待できることが示唆された。

本研究では，モルヒネ誘発消化管輸送能抑制作用の改善にムスカリン M₁ 受容体拮抗作用が有効である可能性が示唆された。一般的に，消化管機能の調節にはムスカリン M₃ 受容体が重要な役割を果たしており^{12, 13}，これまでの報告では，ムスカリン受容体の遮断により腸管の運動機能は抑制されると考えられている。しかしながら，摘出結腸分節標本を用いた研究^{14, 15}では，ムスカリン M₂, M₃ 受容体の刺激による筋収縮にはコリン作用が関与し，ムスカリン M₁ 受容体を刺激すると一酸化窒素 (NO) の産生増加により筋弛緩が起こり，消化管運動が抑制されることが報告されている。よって，本研究におけるトリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンによるモルヒネ誘発消化管輸送能抑制作用に対する改善効果には，ムスカリン M₁ 受容体拮抗作用による NO 産生減少が一部関与していると考えられた。また，ピレンゼピンがより強いモルヒネ誘発消化管輸送能抑制作用の改善効果を示したことに関しては，ムスカリン M₁ 受容体への選択性の違いが挙げられる⁶。トリヘキシフェニジルのムスカリン M₁ 受容体への選択性はピレンゼピンの 5 倍を示す。一方で，トリヘキシフェニジルはムスカリン M₂ および M₃ 受容体への選択性も高い。したがって，トリヘキシフェニジル投与では，ムスカリン M₁ 受容体拮抗作用による消化管運動抑制の減少に加えて，ムスカリン M₂ ならびに M₃ 受容体拮抗作用による消化管運動抑制作用により，モルヒネ誘発腸管輸送能抑制の改善作用が認められにくかったと考えられた。また，小腸輸送能に関して，ピレンゼピンは低用量ではモルヒネ誘発小腸輸送能抑制作用の有意な改善作用が認められたが，高用量では認められなかった。この理由として，高用量投与の結果，ピレンゼピンがムスカリン M₁ 受容体以外の受容体にも作用し，特にムスカリン M₃ 受容体拮抗作用が小腸輸送能抑制作用の改善効果を減弱した可能性が考えられる。

ムスカリン受容体拮抗薬は，せん妄や認知機能の低下などの副作用を引き起こすことが知られている。そのため，臨床においてムスカリン受容体拮抗薬をモルヒネと併用する際には，モルヒネによる中枢神経系の副作用の増悪が懸念される。そこで，トリヘキシフェニジルおよびピレンゼピンのモルヒネによる中枢神経系活動に及ぼす影響について tilting cage 法を用いて自発運動量を指標に検討した。その結果，トリヘキシフェニジル前処置によるモルヒネ誘発自発運動量促進作用には増加傾向が認められたものの，有意な差は認められなかった。一方，ピレンゼピン前処置では，まったく影響を与えなかった。これまでの報告においては，ムスカリン M₃ 受容体が遮断されることで GABA 神経の脱抑制が起こり，ドパミン神経が活性化してドパミン遊離が亢進するとされている¹⁶⁻¹⁸。これらの知見が，ト

リヘキシフェニジルによりモルヒネ誘発自発運動量促進作用が増加傾向を示したことを説明しうられるが、モルヒネとムスカリン M₁ 受容体拮抗薬を併用した際の脳内ドパミン遊離量に関しては、今後さらなる検討が必要であると考えられる。一方、ピレンゼピンをモルヒネとの併用薬として考えた場合、比較的中枢作用が少ないものと考えられる。ピレンゼピンは、1981年より本邦で市販されている胃炎・消化性潰瘍治療薬で、主な副作用は口渇、便秘、下痢であり¹⁹⁾、副作用は比較的少ない薬物である。また、ピレンゼピンは体内で代謝を受けず主に糞中に排泄されるため、肝腎機能が低下していることが多いがん患者にも比較的使用しやすい薬剤であると思われる。

以上、本研究の結果より、ピレンゼピンは、ムスカリン M₁ 受容体拮抗作用を介して、モルヒネ誘発悪心・嘔吐および便秘を改善し、中枢性の副作用が少ないことから、モルヒネによる悪心・嘔吐、便秘に対して有用性の高い薬剤となる可能性が示唆された。

利益相反： なし。

謝 辞

本研究は、JSPS 科研費 23590651 の助成を受けて行われた。

文 献

- Herndon CM, Jackson KC 2nd, and Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 240-250.
- Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2002; 23: 526-532.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009; 10: 35-42.
- Torigoe K, Nakahara K, Rahmadi M, et al. Usefulness of olanzapine as an adjunct to opioid treatment and for the treatment of neuropathic pain. *Anesthesiology* 2012; 116: 159-169.
- Matsui M, Yamada S, Oki T, et al. Functional analysis of muscarinic acetylcholine receptors using knockout mice. *Life Sci.* 2004; 75: 2971-2981.
- Bolden C, Cusack B, and Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 260: 576-580.
- Dörje F, Wess J, Lambrecht G, et al. Antagonist binding profiles of five cloned human muscarinic receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 256: 727-733.
- Buckley NJ, Bonner TI, Buckley CM, et al. Antagonist binding properties of five cloned muscarinic receptors expressed in CHO-K1 cells. *Mol. Pharmacol.* 1989; 35: 469-476.
- Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am. J. Med.* 2001; 111: 106S-112S.
- Porreca F and Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: Mechanisms, implications, and management options. *Pain Med.* 2009; 10: 654-662.
- Rousseau P. Nonpain symptom management in terminal care. *Clin. Geriatr. Med.* 1996; 12: 313-327.
- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 565-578.
- Bharucha AE, Ravi K, and Zinsmeister AR. Comparison of selective M3 and nonselective muscarinic receptor antagonists on gastrointestinal transit and bowel habits in humans. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010; 299: G215-G219.
- Kondo T, Nakajima M, Teraoka H, et al. Muscarinic receptor subtypes involved in regulation of colonic motility in mice: Functional studies using muscarinic receptor-deficient mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 670: 236-243.
- Olgart C and Iversen HH. Nitric oxide-dependent relaxation induced by M1 muscarinic receptor activation in the rat small intestine. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 127: 309-313.
- Grillner P, Berretta N, Bernardi G, et al. Muscarinic receptors depress GABAergic synaptic transmission in rat midbrain dopamine neurons. *Neuroscience* 2000; 96: 299-307.
- Hashimoto T, Shu H, and Kuriyama K. Muscarinic M1 receptor mediated inhibition of GABA release from rat cerebral cortex. *Neurochem. Int.* 1994; 24: 389-394.
- Zhang W, Yamada M, Gomez J, et al. Multiple muscarinic acetylcholine receptor subtypes modulate striatal dopamine release, as studied with M1-M5 muscarinic receptor knock-out mice. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6347-6352.
- ガストロゼピン錠 医薬品インタビューフォーム、改訂第5版。2011。日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社。

Usefulness of Muscarine M₁ Receptor Antagonists for Morphine-Induced Nausea, Vomiting and Constipation in Animals

Sachiko KOMIYA^{*1, *2}, Tomohisa MORI^{*1}, Ai HORINOUCI^{*1},
Kazuhiro TORIGOE^{*3}, Masahiro SHIBASAKI^{*1},
and Tsutomu SUZUKI^{*1}

^{*1}Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Science,

2-4-41, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

^{*2}Department of Pharmacy, Yokohama City University Hospital,

3-9 Fukuura, Kanazawa-ku Yokohama 236-0004, Japan

^{*3}Division of Applied Pharmaceutical Education and Research, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Science,

2-4-41, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

Abstract: Opioid analgesics such as morphine have been widely used for treatment of pain in palliative care. Reducing the adverse effects of morphine, such as emesis, constipation, and drowsiness is one of the important strategies for quality of life of the patient. Previously we showed that olanzapine is effective for preventing the morphine-induced nausea and vomiting in ferrets, and possesses a high affinity for muscarine M₁ receptors. Furthermore, muscarine receptor antagonist has been used for treatment of morphine-induced constipation in humans. However, there is little information whether M₁ receptor antagonists would suppress morphine-induced adverse effects. Therefore, we investigated the effects of M₁ receptor antagonists, such as pirenzepine and trihexyphenidyl, on the morphine-induced nausea and vomiting in ferrets, and on the gastrointestinal dysfunction induced by morphine in mice. Pirenzepine and trihexyphenidyl significantly reduced the frequency of retching and vomiting. Furthermore, trihexyphenidyl slightly inhibited the reduction of gastro-intestinal transit, whereas pirenzepine significantly inhibited it. Regarding the large intestinal motility dysfunction induced by morphine in mice, trihexyphenidyl did not suppress the retardation of beads expulsion induced by morphine. In contrast, pirenzepine significantly inhibited the retardation of the beads expulsion. Our findings suggest that M₁ receptor antagonists, especially pirenzepine, could be a useful adjunct for treatment of adverse effects of morphine.

Key words: morphine, nausea and vomiting, constipation, trihexyphenidyl, pirenzepine