

Pentazocine의 家兔 血糖, 血清 Transaminase 및 Alkaline Phosphatase 活性度에 對한 作用

高麗大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 申 萬 鍊 教授>

朴貞仁 · 李芸求 · 洪權憲 · 金陽順

=Abstract=

The Action of Pentazocine on the Blood Sugar Level, Serum Transaminase and Alkaline Phosphatase Activities in Rabbits

Jung In Park, Woon Ku Lee, Kown Hee Hong and Yang Soon Kim

Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University
Seoul, Korea

(Director: Prof. Man Ryun Shin, M.D.)

A benzomorphan derivative, pentazocine has both opioid agonistic actions and weak narcotic antagonistic activity. In this paper, authors attempted to study the dose response of pentazocine on the blood sugar level, serum transaminase and alkaline phosphatase activity in rabbits.

Eighteen rabbits were divided into 3 groups, and each group were injected with pentazocine 5mg, 15mg, and 30mg/kg respectively. And metabolic effects were investigated measuring the change of blood sugar contents, serum transaminase (S-GOT, S-GPT) activities and alkaline phosphatase activities in rabbits.

The results were obtained as follows;

1. Pentazocine significantly increased the blood sugar content in rabbits.
2. Pentazocine significantly increased the serum GOT activity but in the serum GPT activity, it significantly increased in large dose.
3. Pentazocine significantly increased serum alkaline phosphatase activity.

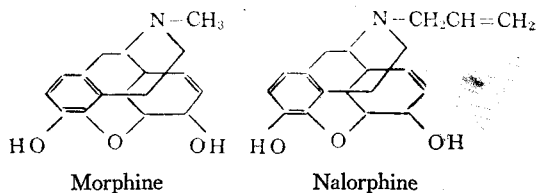
I. 緒 論

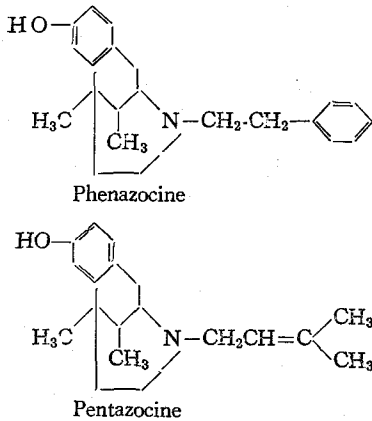
Pentazocine 은 benzomorphan 系 化合物로서 nalorphine, levallorphan 等과 같이 narcotic antagonist 로 紹介 되었다^{1,2)}. 그러나 이것은 nalorphine 等 臨床의으로 使用되는 narcotic antagonist 와는 달리 morphine 에 對하여 弱한 拮抗作用이 있을 뿐 强하지 않고, 그 反面에 鎮痛作用이 强하기 때문에 非麻藥性 鎮痛藥으로 使用되고 있다^{1,3,4)}.

Nalorphine 은 morphine 의 N-methyl 基 代身에 N-

allyl 基로 代置된 것 같이 pentazocine 은 같은 benzomorphan 系 鎮痛藥인 phenazocine 의 N-allyl 誘導體이다^{1,2,5)}.

Pentazocine 은 morphine 代用藥으로 使用되나 鎮痛作用은 morphine 의 1/4 程度이고, 呼吸鈍麻作用은 그것





의 1/2 程度로서 鎮痛作用에 比하여 呼吸鈍麻作用이 強하다⁶⁾. 著者等⁷⁾은 pentazocine 30mg/kg 가 白色家兔의 血糖量, 血清 transaminase 活性度 및 血清 alkaline phosphatase 活性度を 顯著히 上昇시켰음을 觀察한 바 있었으므로 本 論文에서는 pentazocine 을 體重當 5mg, 15 mg 및 30 mg 씩 各各 注射하여 量的인 影響을 實驗 觀察하였기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

實驗動物로는 一定飼料로서 一週日以上 同一 場所에 서 飼育한 體重 2.0kg 內外의 健康한 白色家兔를 性의 區別없이 使用하였다. Pentazocine 의 物質代謝에 對한 作用을 보기 위하여 血糖量의 變動과 血清 transaminase (GOT 및 GPT) 活性度 및 血清 alkaline phosphatase 活性度を 測定 比較하였다.

各 群에 使用된 動物은 6 마리씩이었다.

A. 血糖量測定

家兔의 耳靜脈에서 採血하여 Nelson-Somogyi 法⁸⁾에 依하여 測定하였다.

B. 血清 transaminase 活性度 測定

血清 transaminase 活性度로는 家兔血清 transaminase(GOT 및 GPT)의 活性度を 測定하였다. 家兔의 耳靜脈에서 採血하여 30分內에 3,000r.p.m.으로 15分間 遠心沈澱하여 血清을 分離하여, Reitman-Frankel 法 變法⁹⁾에 依하여 測定 比較하였으며, 試藥은 Sigma 社 製品을 使用하였고, Spectronic 20 으로 比色 測定하였다. 測定時에는 溶血의 痕跡이 있는 血清은 使用하지 않았다.

C. Alkaline phosphatase 活性度 測定

血清 transaminase 活性度 測定時와 同一하게 血清을 分離하여 King-Armstrong 法¹⁰⁾에 依하여 測定하였다. 本 實驗에 使用된 藥物은 다음과 같다.

Talwin (pentazocine lactate: Winthrop Laboratories Division of Sterling Drug Inc.)

III. 實驗成績

A. 血糖量

1. Pentazocine 5 mg/kg 注射群

6 마리의 家兔에 pentazocine 5 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血糖量은 各各 130.8±18.6, 134.8±14.4, 86.0±3.0, 80.0±8.0 mg/dl 로서 正常群의 血糖量 85.1±3.3, 89.2±3.6, 98.7±9.3, 92.0±4.0 mg/dl 에 比하여 注射後 1時間 및 2時間에는 53.7%, 55.6%로 增加하여 統計學的으로 有意義 하였다. (Table 1)

2. Pentazocine 15 mg/kg 注射群

6 마리의 家兔에 pentazocine 15 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血

Table 1. The effect of pentazocine on the blood sugar levels in rabbits

Time interval (hrs.) Blood sugar (mg/dl) Medication	1		2		4		7	
	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)
Control	85.1±3.3		89.2±3.6		98.7±9.3		92.0±4.0	
Pentazocine 5 mg/kg	130.8±18.6	53.7 P<0.02	134.8±14.4	55.6 P<0.001	86.0±3.0	-12.8	80.0±8.0	-13.0
Pentazocine 15 mg/kg	154.8±13.2	81.9 P<0.001	167.5±18.1	87.7 P<0.001	104.4±6.8	5.7	84.0±5.1	-8.6
Pentazocine 30 mg/kg	173.4±16.7	103.7 P<0.001	209.5±22.4	134.8 P<0.001	151.2±9.7	53.1 P<0.001	104.0±16.0	13.0

Table 2. The effect of pentazocine on the serum GOT activity of rabbits

Time interval (hrs.) GOT activity (unit)	1		2		4		7	
	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)
Medication								
Control	23.8±2.4		23.0±2.4		16.4±1.6		17.0±1.9	
Pentazocine 5 mg/kg	41.0±3.4	72.2 P<0.001	31.7±4.1	37.8 P<0.05	17.0±2.2	3.6	20.0±2.7	17.6
Pentazocine 15 mg/kg	47.3±8.0	98.7 P<0.01	34.3±3.4	49.1 P<0.02	25.4±5.0	54.8	33.6±4.9	97.6 P<0.001
Pentazocine 30 mg/kg	46.0±2.8	93.2 P<0.001	47.2±5.7	105.2 P<0.001	50.0±5.7	204.8 P<0.001	49.0±5.7	182.3 P<0.001

糖량은 各各 154.8±13.2, 167.5±18.1, 104.4±6.8, 84.0±5.1 mg/dl 로서 正常群에 比하여 81.9%, 87.7%, 5.7%, -8.6%로 增加하였고, 1時間, 2時間은 統計學的으로 有意義 하였다(Table 1).

3. Pentazocine 30mg/kg 注射群

6 마리의 家兎에 pentazocine 30 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血糖量은 各各 173.4±16.7, 209.5±22.4, 151.2±9.7, 104.0±16.0 mg/dl 로서 正常群에 比하여 103.7%, 134.8%, 53.1%, 13.0%로 增加하여 1時間, 2時間 및 4時間은 統計學的으로 有意義 하였다(Table 1).

B. 血清 transaminase 活性度

a) GOT 活性度

1. Pentazocine 5 mg/kg 注射群

6 마리의 家兎에 pentazocine 5 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 GOT 活性도는 各各 41.0±3.4, 31.7±4.1, 17.0±2.2, 20.0±2.7 units 로서 正常群의 GOT 活性도 23.8±2.4, 23.0±2.4, 16.4±1.6, 17.0±1.9 units 에 比하여 各各 72.2%, 37.8%, 3.6%, 17.6%로 增加하여 1時間, 2時間은 統計學的으로 有意義 하였다(Table 2).

2. Pentazocine 15 mg/kg 注射群

6 마리의 家兎에 pentazocine 15 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 GOT 活性도는 各各 47.3±8.0, 34.3±3.4, 25.4±5.0, 33.6±4.9 units 로서 正常群에 比하여 各各 98.7%, 49.1%, 54.8%, 97.6%로 增加하여 1時間, 2時間 및 7時間은 統計學的으로 有意義 하였다(Table 2).

3. Pentazocine 30 mg/kg 注射群

6 마리의 家兎에 pentazocine 30 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 GOT 活性도는 各各 46.0±2.8, 47.2±5.7, 50.0±5.7, 49.0±5.7 units 로서 正常群에 比하여 各各 93.2%, 105.2%, 204.8%, 182.3%로 增加하여 모두가 統計學的으로 有意義 하였다(Table 2).

b) GPT 活性度

1. Pentazocine 5 mg/kg 注射群

6 마리의 家兎에 pentazocine 5mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 GPT 活性도는 各各 46.8±5.2, 43.8±3.4, 31.7±4.1, 28.6±6.0 units 로서 正常群의 GPT 活性도 37.6±5.0, 34.2±4.4, 28.4±2.2, 28.0±2.7 units 에 比하여 各各 24.4%, 28.0%, 11.6%, 2.1%로 增加하였으나 統計

Table 3. The effect of pentazocine on the serum GPT activity of rabbits

Time interval (hrs.) GPT activity (unit)	1		2		4		7	
	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)
Medication								
Control	37.6±5.0		34.2±4.4		28.4±2.2		28.0±2.7	
Pentazocine 5 mg/kg	46.8±5.2	24.4	43.8±3.4	28.0	31.7±4.1	11.6	28.6±6.0	2.1
Pentazocine 15 mg/kg	48.0±5.6	27.6	40.5±3.1	18.4	32.8±3.5	15.4	29.2±2.3	4.2
Pentazocine 30 mg/kg	58.6±5.5	55.8 P<0.01	61.0±5.7	78.3 P<0.001	46.8±1.7	64.7 P<0.001	51.0±5.4	82.1 P<0.001

Table 4. The effect of pentazocine on the serum alkaline phosphatase activity of rabbits

Time interval (hrs.) Alkaline phosphatase activity (unit) Medication	1		2		4		7	
	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)	M±S.E.	Increase (%)
Control	4.0±0.82		6.2±1.40		5.0±0.98		2.0±0.02	
Pentazocine 5 mg/kg	5.7±0.61	42.5	6.7±1.03	8.0	5.3±0.69	6.0	4.4±0.47	120.0 P<0.001
Pentazocine 15 mg/kg	9.4±2.11	135.0 P<0.02	6.4±0.27	3.2	5.2±0.66	4.0	4.8±0.64	140.0 P<0.001
Pentazocine 30 mg/kg	10.4±1.26	160.0 P<0.001	12.0±1.62	93.5 P<0.01	10.4±0.86	108.0 P<0.001	6.8±1.02	240.0 P<0.001

學的인 意義는 없었다(Table 3).

2. Pentazocine 15 mg/kg 注射群

6마리의 家兔에 pentazocine 15 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 GPT 活性度는 各各 48.0±5.6, 40.5±3.1, 32.8±3.5, 29.2±2.3 units 로서 正常群에 比하여 各各 27.6%, 18.4%, 15.4%, 4.2%로 增加하였으나 統計學的인 意義는 없었다(Table 3).

3. Pentazocine 30mg/kg 注射群

6마리의 家兔에 pentazocine 30 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 GPT 活性度는 各各 58.6±5.5, 61.0±5.7, 46.8±1.7, 51.0±5.4 units 로서 正常群에 比하여 各各 55.8%, 78.3%, 64.7%, 82.1%로 增加하여 모두가 統計學的으로 有意義 하였다(Table 3).

C. 血清 alkaline phosphatase 活性度 測定

1. Pentazocine 5 mg/kg 注射群

6마리의 家兔에 pentazocine 5 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 alkaline phosphatase 活性度는 各各 5.7±0.61, 6.7±1.03, 5.3±0.69, 4.4±0.47 units 로서 正常群의 血清 alkaline phosphatase 活性度 4.0±0.82, 6.2±1.40, 5.0±0.98, 2.0±0.02 units 에 比하여 各各 42.5%, 8.0%, 6.0%, 120.0%로 增加하여 7時間은 統計學的으로 有意義 하였다(Table 4).

2. Pentazocine 15 mg/kg 注射群

6마리의 家兔에 pentazocine 15 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 alkaline phosphatase 活性度는 各各 9.4±2.11, 6.4±0.27, 5.2±0.66, 4.8±0.64 units 로서 正常群에 比하여 各各 135.0%, 3.2%, 4.0%, 140.0%로 增加하여 1時間, 7時間은 統計學的으로 有意義 하였다(Table 4).

3. Pentazocine 30 mg/kg 注射群

6마리의 家兔에 pentazocine 30 mg/kg 를 筋肉內 注射後 1時間, 2時間, 4時間 및 7時間에 測定한 血清 alkaline phosphatase 活性度는 各各 10.4±1.26, 12.0±1.62, 10.4±0.86, 6.8±1.02 units 로서 正常群에 比하여 各各 160.0%, 93.5%, 108.0%, 240.0%로 增加하여 모두가 統計學的으로 有意義 하였다(Table 4).

N. 考 察

Pentazocine 은 非麻藥性 鎮痛藥으로 取扱되기 때문에 비록 高價이기는 하지만 痛症治療에 使用될 機會가 많을 것으로 생각된다. 그렇기 때문에 이 藥의 物質代謝 및 肝機能에 미치는 影響을 알아두는 것은 治療指針에 有意하다고 할 수 있다.

Pentazocine 은 benzomorphan 系 鎮痛藥인 phenazocine 의 N-allyl 誘導體로서 morphine 과는 化學的 構造가 判異하나 弱한 morphine 拮抗作用이 있다¹⁻⁵⁾. 著者等⁷⁾의 實驗觀察에 依하면 pentazocine 의 大量(30 mg/kg) 은 morphine 의 鎮痛效果에는 拮抗의 作用하였지만, morphine 의 過血糖作用과 morphine 으로 上昇된 transaminase 活性度 및 alkaline phosphatase 活性度에 對해서는 拮抗作用이 없었을 뿐만 아니라 오히려 增加시키는 傾向을 볼 수 있었다. 그리고 그 自體 morphine 과 같이 血糖量을 上昇시키고, transaminase 및 alkaline phosphatase 活性度を 顯著히 上昇시켰다. Morphine 의 過血糖作用은 副腎髓質에 作用하여 epinephrine 의 遊離를 增加시키기 때문에 일어난 것으로 推定되고¹⁰⁾ 있으나, 그 外에도 肝에 對한 直接的인 神經刺戟과 未知의 第三要因이 關與함으로^{12, 13)} 나타난다고 한다. Pentazocine 의 過血糖作用의 機轉에 關해서는 morphine 과 類似한지는 알 수 없으나 아직 究明된 바 없고, 5mg/kg 에서도 注射後 1~2時間에서는 顯著히 上昇한

을 보아 pentazocine 은 糖代謝에 銳敏하게 作用함을 알 수 있다.

近來 肝機能檢査에 100 餘가지 利用되고 있으나 우리나라에서 應用되고 있는 것이 GOT, GPT, alkaline phosphatase 活性度, B.S.P. 및 A/G ratio 等이고, 그 중에서도 血清 GOT 活性度檢査가 優秀한 것의 하나라고 한다¹⁴⁾. 肝疾患이나 肝障害가 있을 때는 血清 GOT, GPT 및 alkaline phosphatase 活性도가 크게 上昇한다. 本 實驗成績을 보면 pentazocine 은 血清 GOT 活性도를 5mg/kg 에서 顯著히 上昇케 하고, 量이 增加함에 따라 더욱 뚜렷하였고, 血清 GPT 活性도 5mg/kg, 15mg/kg 에서는 上昇하는 傾向을 보였으며, 30mg/kg 에서는 뚜렷하게 上昇시켰다. 血清 alkaline phosphatase 活性도 顯著히 上昇시켰다. Pentazocine 은 肝機能에 障害를 招來할 可能性을 內包한 것으로 思料되며, 肝疾患 및 肝障害가 있는 患者에게 使用할 때는 그 點을 留意할 必要가 있다고 생각된다.

V. 結 論

Pentazocine 의 家兎血糖, 血清 transaminase(GOT 및 GPT)活性度 및 alkaline phosphatase 活性도에 對한 量의인 影響을 보기 위하여 家兎 6마리를 1群으로 하여 pentazocine 을 體重當 5mg, 15mg 및 30mg 씩을 各各 注射하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

- 1) Pentazocine 은 血糖量을 顯著히 上昇시켰다.
- 2) Pentazocine 은 血清 transaminase 活性도를 上昇시켰으며, GOT 活性도를 더욱 顯著히 上昇시켰다.
- 3) Pentazocine 은 血清 alkaline phosphatase 活性도를 顯著히 上昇시켰다.

< 擧筆에 즈음하여 指導와 校閱을 하여 주신 千然淑 副教授님과 實驗에 적극 協力하여 주신 金鐸技術員에게 深甚한 謝意를 드리는 바입니다. >

REFERENCES

1) Dipalma, J.R.: *Drill's Pharmacology in Medicine*, pp. 355-359, 4th Ed., McGraw-Hill Book Com-

- pany, 1971.
- 2) Gorden, M., Lafferty, J.J., Tedeschi, D.H., Eddy, N.B. and May, E.L.: *A new potent analgesic antagonist. Nature*, 192:1089, 1961.
 - 3) Harris, L.S. and Pierson, A.K.: *Some narcotic antagonists in the benzomorphan series. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 143:141, 1964.
 - 4) Cass, L.J., Frederik, W.S. and Teodoro, J.V.: *Pentazocine as an analgesic, Clinical evaluation. J.A.M.A.*, 188:112, 1964.
 - 5) Goth, A.: *Medical Pharmacology*, p. 286, 6th Ed., Mosby, 1972.
 - 6) Bellville, J.W. and Green, J.: *The respiratory and subjective effects of pentazocine. Clin. Pharmacol. Therap.*, 6:152, 1965.
 - 7) 李曾子, 朴貞仁, 李敬熙, 李芸求: *Morphine* 의 鎮痛效果 및 物質代謝에 미치는 *pentazocine* 의 影響. *中央醫學*, 24:89, 1973.
 - 8) Nelson, N.: *A photometric adaptation of the Somogyi method for determination of glucose. J. Biol. Chem.*, 153:377, 1944.
 - 9) Reitman, S. and Frankel, S.: *A colorimetric method for the determination of serum glutamic pyruvic transaminases. Am. J. Clin. Path.*, 28:56, 1957.
 - 10) King, E.J. and Armstrong, A.R.: *A convenient method for determining serum bile phosphatase activity. Canada. Med. Assoc. J.*, 31:376, 1934.
 - 11) 各 醫科大學 教授: *藥理學*, p. 60, 二改訂版, 東明社, 1964.
 - 12) Houssay, B.A., Lewis, J.T. and Mollinelli, E.A.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 99:1408, 1928, Cited from *Am. J. Physiol.*, 200:530, 1961.
 - 13) De Podo, R.C., Cotui, F.W. and Benaglia, A.E.: *Morphine hyperglycemia. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 61:48, 1937.
 - 14) 이삼열: *간장질환과 간기능검사의 의의. 한국의 과학*, 4:629(No. 10), 1972.