原 著

Aminopyrine と Barbiturate の併用作用に 関する研究 (第2報)

Aminopyrine の鎮痛作用と Isomytal-Na 併用の影響

関西医科大学薬理学教室

森田 雅夫, 竹内 芳江, 木村 俊子, 北尾 範子

Studies on the Combination of Aminopyrine and Barbiturate (Report II)

On the analgesic action of aminopyrine and combined substances of aminopyrine, sodium isomytal and urethane

Masao Mcrita, Yoshie Takeuchi, Toshiko Kimura and Noriko Kitao

Department of Pharmacology, Kansai Medical School

The analgesic action of aminopyrine was studied by means of the hot-plate method with mice and by the electromyographic method with rabbits.

Aminopyrine in a dose of 0.5~1.0 mg per 10 g was found to prolong the reaction time of mice to painful heat (at 55°C) stimuli. This analgesic effect of aminopyrine was depressed by the combination of sodium isomytal (sodium amyta) in a dose of 0.3 mg per 10 g, while the duration of the effect was prolonged by the combination of sodium isomytal in a dose of 0.1 mg per 10 g. The combined substance of aminopyrine, sodium isomytal and urethane in the weight ratio of 5:1~2:10, was synergistic in the analgesic effect estimated by the hot-plate method.

By means of the electromyographic method, the nociceptively induced reflex activity of a rabbit's hindlimb was studied to reveal that aminopyrine facilitated the nociceptive reflex in a dose of 5~30 mg per kg and inhibited in a dose of 40~100 mg per kg. The inhibitory action of aminopyrine was produced more remarkably in intact rabbits than in spinal rabbits. However, the proprioceptively induced reflex activity in spinal rabbits was facilitated by aminopyrine in a dose of 5~100 mg per kg.

From the above results, it is considered that the central analgesic action of aminopyrine might be produced by stimulation of the inhibitory center of brain and also by inhibition of spinal afferent synapses.

Aminopyrine は神経幹あるいは腹部臓器に由来する疼痛に対しては軽度に過ぎないが、頭痛、歯痛、筋痛等に対しては意識の障害なく、一定度の鎮痛作用を示すといわれる。この Aminopyrine の鎮痛作用に関して Hardy, Wolff & Goodell¹⁾ は人体に輻射熱をあててこれを疼痛として感受す

る閾値を上昇させると報告している。動物実験では Woolfe & Macdonald 法²⁾ にならつてマウス熱板法を用い上島³⁾ は偽性疼痛反射に対する本薬物の作用を検して、脊髄より上位の中樞の関与する反射には閾値上昇作用が認められるが、脊髄反射に於ては殆ど作用を示さない、又柳井⁴⁾ は熱刺

激によるマウス翻尾反応を利用して, Aminopyrine が中毒量に近い投与量に於て始めてこの反射運動を消失させた例のあることを認め, Fujita, Yasuhara, Yamamoto & Ogiu は Aminopyrine が猫の内側絨帯の連続電気刺激による大脳皮質の誘発電位を抑制することから, Corticothalamic reverberating circuit 中のノイロンにその作用点を考えている。

こうした専ら中枢神経内に作用を限局した考え方に対して, 刺激の与えられる皮膚に於ける炎症性反応が Aminopyrine によつて抑制される為に鎮痛作用が認められるという末梢作用説もある。即ち Ungar, Damgard & Hummel は Aminopyrine が炎症性変化に関与している fibrinolysin 作用を抑制することを認め, 熱刺激による組織障害時の Histamine 遊離が抑制されることを暗示した。又山崎, 入野⁷⁾は Aminopyrine がラットの足背部に卵白を注射して生じた浮腫を26.8%抑制すると記載している。このようにAminopyrine の鎮痛作用はその薬理学的見解が尚一致していない。私たちがマウス熱板法を用い或はウサギの侵害反射性筋放電から本薬物の作用を検討した目的はここにある。Aminopyrine の鎮痛作用を増強する目的で Starkenstein⁸⁾ は Aminopyrine と Barbitol の併用による中枢作用を検し, 各薬物の中毒症状は軽減されるに拘らず, その鎮痛作用は強くなると報告した。その後 Rose⁹⁾ は Aminopyrine の急性中毒作用は約1/5量の Barbiturate を併用すると減退することを認め, 三並¹⁰⁾もこれを確認している。しかしながらその併用下に於ける鎮痛作用の変動に就ては実験方法が問題であつて, ある方法による結果から即断することは危険である。Aminopyrine の表面痛覚に対する作用にはその炎症に対する作用も加味されなければならないように思われるし, 又臨床的に Aminopyrine は炎性疼痛に有効である。このような意味から Woolfe & Macdonald の報告に見られるマウス熱板法と近似した実験方法をとつて, Aminopyrine と Sodium isoamylethylbarbiturate (Isomytal-Na) の併用による効果を検討すると共に神経刺激による侵害反射に対する Aminopyrine の作用をしらべて Aminopyrine の鎮痛効果を窺

つた。

実験方法

1) マウスを用いる熱板法

純系ドイツマウス(体重12~17g)を用いて10~20℃の室温で実験を行つた。55℃(±0.5℃)の温水を極めて薄い厚さをもつた直径15cmの銅板の下面に接触させ, 上面には高さ20cmのガラス円筒を置いた。この円筒内にマウスを入れると銅板上に於て熱刺激を持続的に足底皮膚に受けるわけである。そしてこの熱刺激が加重してくると, 先ず後肢の異常運動又は震顫を認めるようになった。この反応が出現するまでの時間を測つて閾値とした。薬物を投与する前にこの閾値を測つて, 後10^分置きに同様に閾値を測定し, その間に薬物を腹壁皮内に注射し, 閾値の変動を追跡した。10匹のマウスを一群とし, 各マウスの閾値の平均値を算出し, その標準偏差は $\sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$ (n: 一群

の動物数, d は各動物の示した閾値と平均値との差)によつて求め, 薬物作用を判定した。銅板は常に乾燥状態に保ち, 熱刺激を与えた後はマウス足底の温度を早く常態に復するために, 飼育箱の下には新鮮なクローバ葉をしいた。本実験の薬物投与量はマウス体重10gに対する量である。

2) ウサギを用いる侵害反射性及び固有受容器性筋放電に関する方法

ウサギ(体重2~3kg)はすべて無麻酔で実験した。中枢神経組織に侵襲を加えない正常ウサギ, 視床後縁及び第12胸椎又は第1腰椎(Th₁₂~L₁)に於て脊髓に切断を加えた中脳及び脊髓ウサギを用いた。このウサギの膝関節窩の皮膚を切開し, 脛骨神経と腓骨神経を露出した後, 脛骨神経を切断した。又すべての実験に於て同側のアヒレス腱を切断した。中枢神経を切断したものでは2~3時間を経過した後実験を始めた。ウサギは特定の固定器に背位に固定し, 刺激は侵害反射の実験に於ては脛骨神経の切断中枢端に電気刺激を加えて, 前脛骨筋の収縮を招き, 固有受容器性反射の実験では足関節を背側に一定度数曲げて前脛骨筋に一定の伸張を加えるようにした。電気刺激の頻度は1.5c/s及び30c/sである。誘導電極は1/8皮

下針の中に 0.1 mm の絶縁銅線を封入してその先端のみを露出させた同心型針電極で、これを前脛骨筋に挿入した。筋の活動電流は C-R 結合型ブラウン管オシログラフにより観察し、電磁オシログラフによつて連続記録した。以下記載した後発放電、遅発放電という言葉はそれぞれ誘発放電に後続するもの、及び更におくれて発現する放電のことである(森田等¹¹⁾)。本実験に於ては藥物は耳静脈内に注射し、体重 1 kg についての投与量として記載した。

実験成績

1. Aminopyrine

〔A〕 マウス熱板法に於ける作用

熱板刺激に対する後肢の閾値は実験開始後 20～30 分間はやや低くその後は大体近似した 10 匹平均値を示し、数時間の連続 10^m 間隔測定にも 10 匹平均閾値に大きな変動を来さずただ極めて軽度上昇してくる傾向がみられたのみである。即ち藥物を投与しない場合には 10^m 間隔の測定において各マウスの閾値の平均値は測定開始後 30^m の値が数時間つづくものと考えて先づ差支えないようである。従つて以下藥物は測定開始後 30^m 後に注入し、その影響を検した。

Aminopyrine 1mg を投与すると興奮症状は全く現われず、十数分後に静止状態となり 3^h 前後で常態に恢復する。三並¹⁰⁾は Haffner 法による判定では 1 mg で鎮痛作用を認めていない。2 mg 以上を与えると間代性痙攣をおこすものが現われ、LD₅₀ を算出すると 2.6 mg であつた。私たちは痙攣をおこさない 0.5～1.5 mg を用いた。

a) 0.5 mg: 投与後 30^m を経過すると軽度に閾値は上昇したが有意とは思われなかつた。

b) 0.75 mg: 投与後徐々に閾値は上昇し、30^m 後に最高となつて 1^h 前後で正常に復した。

c) 1 mg: 投与後 10^m にて閾値は明らかに上昇し 30^m 後に最も大きくなり、その後降下して 120^m 前後で常位に恢復した(第 5 図参照)。

即ち 0.75～1 mg の投与量で明かに疼痛閾値の上昇を認めた(第 1 表参照)。

〔B〕 マウス熱板法に於ける Aminopyrine の作用に及ぼす Strychnine と Myanesin の影響

Strychnine (-nitrate) 0.007 mg を腹腔内に注入すると 20^m 位より閾値の下降がみられ、又 Myanesin 1.5 mg をマウス皮下に注入すると、速かに閾値は上昇して 10～20^m で最大となり、その程度は Aminopyrine 1 mg に優る成績をえた。

Aminopyrine 1 mg を投与する前に Strychnine 0.007 mg を注入しておくと、〔A〕に於てみられたような Aminopyrine の閾値上昇作用が認められなくなつた。

又 Strychnine 0.007 mg の前処置を行い、次いで Myanesin 1.5 mg の皮下注射を行うと Maynesin 1.5 mg によつて見られた作用に近い程度の経過をとつて閾値は上昇し、70～80^m 後に恢復した。

〔C〕 ウサギによる侵害反射性筋放電及び固有受容器性筋放電に対する作用

a) 脊髄ウサギに於ける侵害反射実験

低頻度 1.5 c/s の刺激下に出現する放電にたいして、5 mg は誘発放電、遅発放電の電位と数を増大した。投与量を増すと、この効果はより著明になり、30 mg に於て最も強く、更に Aminopyrine の投与量を増すと逆に放電は抑制を蒙つて来るのを認めた。これら筋放電を抑制しうる作用が発現するのに、大量の投与量に於ても 10～15^m を要したような場合があつた。そしてこの場合には抑制作用の見られる前に一過性に筋放電の増大を来した。Aminopyrine によつて放電が抑制された時に、刺激の強さを大きくすると、藥物投与前の放電はすべて出現した(第 1 図参照)。

高頻度 30 c/s の刺激によつて出現する誘発、後発放電に対しては、Aminopyrine 5～30 mg は後発放電に影響を与えることの少い特徴を見出した。しかしより大量の Aminopyrine では誘発、後発放電共に抑制された。

b) 正常ウサギ及び中脳ウサギに於ける侵害反射実験

低頻度 1.5 c/s の刺激によつて出現する誘発、後発放電は 5～30 mg によつて増大し、それ以上の投与量では脊髄ウサギの場合よりも著明に抑制された(第 2 図参照)。

c) 脊髄ウサギに於ける固有受容器性反射実験
脊髄ウサギの前脛骨筋に伸張を加えると、GIa

第1図. 脊髄ウサギの脛骨神経刺激(1.5c/s)により前脛骨筋に出現する侵害反射性放電に及ぼす Aminopyrine の影響. 時標, 60c/s.

- A. 薬物投与前.
 B. Aminopyrine 5 mg/kg (静注) 投与後, 誘発放電は増大, 遅発放電が出現している.
 C. Aminopyrine 15mg/kg (静注) 投与後, 誘発, 遅発放電共に B に比較して減少している.
 D. Aminopyrine 85mg/kg (静注) 投与後誘発放電は C よりも更に抑制され遅発放電は消失している.

GIb の2種類の放電をうるが(森田等¹¹⁾), 5 mg 以上でこれら放電は増大した。しかしそのパターンは Strychnine を投与した時に見られるものとはことなり, Strychnine-burst も見られなかつた。Aminopyrine 100 mg 以上になるとこれら放電は抑制された。

d) 中脳ウサギに於ける固有受容器性反射実験
 中脳ウサギの固有受容器性反射放電は脊髄ウサギの場合に見られた GIa 放電と似た放電を数多く認めたが, Aminopyrine は 10~20mg でこれら放電を増大させ, 40mg 以上の投与量では抑制した。

e) 正常ウサギに於ける固有受容器性反射実験
 正常ウサギでは固有受容器性反射放電として E 放電と D 放電を認めた(森田等¹¹⁾) が, Aminopyrine は 10~30mg で増大を来し, 更に Aminopyrine の投与量を多くして 100 mg 以上になると E, D 放電は共に抑制された。

第2図. 正常ウサギの脛骨神経刺激(1.5c/s)により前脛骨筋に出現する侵害反射性放電に及ぼす Aminopyrine の影響. 時標, 60c/s.

- A. 薬物投与前.
 B. Aminopyrine 15 mg/kg (静注) 投与後, 誘発, 遅発放電は総て増大している.
 C. Aminopyrine 65mg/kg (静注) 投与後, 総ての放電は消失している.
 D. C の刺激を強くしたものの。

II. Isomytal-Na の熱板法に於ける作用

Isomytal-Na をマウス腹腔内に投与すると 0.5 ~0.75mg に於て睡眠を来し, Haffner 法により 1 mg で鎮痛作用が認められた(森田¹²⁾) ので私たちは Isomytal-Na を腹壁皮内に注射した場合の熱板法に於ける影響を検した。0.3 mg では 50^m 位鎮静するが, 閾値は下降した。0.5mg では注入後一時興奮症状を招くが間もなく睡眠状態に移行し, その間閾値は始め下降し, 後上昇した(第2表参照)。

III. 熱板法に於ける Aminopyrine と Isomytal-Na の併用による作用

Aminopyrine と Isomytal-Na を 10:3 (重量比) の併用としてマウス腹腔内に投与すると, LD₅₀ は Aminopyrine 量に於て 3.3mg となつたが, これは Isomytal-Na が Aminopyrine の毒性を減少させることを示すものである。熱板法

第1表. マウス熱板法による Aminopyrine の作用

投与後経過 (m)	反 応 時 間 (s)										
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	± 標準 偏差 (s)
投与量, 腹壁皮内 mg/10g 0.5	13.0±1.4	14.1±1.9	14.8±2.0	18.1±2.8	14.7±1.9	15.1±2.1	16.1±2.0	14.8±1.8	13.5±1.5	14.1±1.8	14.5±2.2
0.75	15.0±1.8	15.8±2.9	17.6±2.4	27.1±5.5	19.3±4.3	17.3±1.9	15.6±3.3	16.2±3.1	16.0±2.9	16.3±2.7	15.4±2.8
1.0	12.7±2.1	16.4±4.8	29.0±7.2	37.3±5.8	34.5±5.8	24.5±5.4	23.1±5.6	19.0±2.5	19.8±2.8	18.6±3.3	16.4±3.4
1.5	14.1±1.5	19.1±3.6	30.1±6.8	33.4±7.1	39.6±5.9	26.8±5.4	28.5±6.1	25.9±3.1	27.2±3.2	23.2±3.4	20.3±3.1
											121.2±2.9
											17.2±3.1
											18.3±3.3
											15.1±2.9
											14.8±2.5

第2表. マウス熱板法による Isomylal-Na の作用

投与後経過 (m)	反 応 時 間 (s)										
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	± 標準 偏差 (s)
投与量, 腹壁皮内 mg/10g 0.5	17.0±1.8	19.8±2.3	15.1±2.1	12.3±2.2	13.8±2.2	21.4±5.1	14.3±2.9	22.9±4.1	21.7±3.2	25.7±4.3	19.5±3.6
											19.8±2.2

第3表. マウス熱板法による Aminopyrine (A) と Isomylal-Na (I) 併用の作用

投与後経過 (m)	反 応 時 間 (s)										
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	± 標準 偏差 (s)
投与量, 腹壁皮内 mg/10g A: 1.0 I: 0.1	14.1±2.8	21.7±4.4	33.4±5.6	35.6±5.2	36.2±5.0	24.1±4.8	31.6±5.3	24.4±4.3	28.1±6.6	26.4±5.7	25.6±6.3
											21.9±6.0
											22.9±6.4
											18.4±5.5
											17.1±5.2
											15.4±4.3
A: 1.0 I: 0.3	12.0±2.1	7.7±1.4	13.6±2.9	14.1±2.5	17.3±2.3	15.2±2.6	13.9±2.7	12.8±2.3	11.2±2.7		

に於いては種々の割合に併用して効果を検した。

a) Aminopyrine 1mg + Isomytal-Na 0.3mg

注入後 20~30^m は鎮静状態となつたが、閾値には殆ど変化を認めず、40^m 後に僅かに上昇した (第3表参照)。

b) Aminopyrine 1mg + Isomytal-Na 0.1mg

注入後閾値は次第に上昇して、30~40^m 後に最大となり、150^m 位で恢復した (第3表参照)。

IV. Aminopyrine と Isomytal-Na と Urethane を併用した場合の熱板法に於ける作用

a) Aminopyrine 0.75mg + Isomytal-Na 0.22mg + Urethane 1.5mg

注入後 50~60^m に閾値は最高となり、その程度は Aminopyrine 0.75mg の場合よりも大きい 140^m 位で恢復した。

注入後 20~40^m 後に閾値が軽度上昇した。

b) Aminopyrine 1mg + Isomytal-Na 0.1mg + Urethane 2mg

注入後 20~40^m 後に閾値が軽度上昇した。

c) Aminopyrine 1mg + Isomytal-Na 0.2mg + Urethane 2mg

注入後 40~70^m に閾値は最も上昇して Aminopyrine 1mg 投与時の程度に近くなつた。その後徐々に下降して 180^m 位で恢復した。

d) Aminopyrine 1mg + Isomytal-Na 0.3mg + Urethane 2mg

法入後閾値は徐々に上昇して、100~150^m で頂点となるが、その程度は Aminopyrine 1mg の場合と同じ位である。その後徐々に下降して 300^m 位で恢復した (第4表参照)。

e) Aminopyrine 1mg + Isomytal-Na 0.4mg + Urethane 2mg

注入後徐々に閾値は上昇するが上記した c), d) の場合に比べて低く、又その恢復は 100^m 位であつた。

考 察

Aminopyrine はマウス熱板法に於て間代性痙攣等の中毒作用を発現する量よりも少量で明かに熱刺激に対する反応閾値を上昇させることを認めた。LD₅₀ の 1/2 量以下である 0.75~1mg に於て、Haffner 法によつては鎮痛作用の見出せないにも拘らず本法によつては偽性疼痛反射は抑制さ

れて、その作用は 30^m 後に頂点となつた (第3図参照)。

第3図. マウス熱板法による反応時間に及ぼす Aminopyrine 0.75 mg/10g (—) と Aminopyrine 0.75 mg/10g + Isomytal-Na 0.22 mg/10g + Urethane 1.5 mg/10g (-----) の影響。
各薬物は共に腹壁皮内に注射した。

本反応は運動神経末梢接合部或は脊髄の運動細胞又は運動系シナプスが麻痺されても閾値の上昇を来す性質のものであるから、Berger & Bradley¹³⁾ が初めて介在ノイロン遮断剤として報告し、私たちもその作用は脊髄、脳幹部に於ける多ノイロン性反射弓の運動系シナプスの抑制にあると認めた Myanesin のような薬物でも Aminopyrine 同様の効果が現われてくることが想像され、事実 1.5 mg の Myanesin が Aminopyrine と似た成績を示した。

しかし Dusser de Barenne¹⁴⁾ により脊髄の前角、後角細胞の興奮をきたすと報告され、私たちは small motor nerve system の興奮性を高めて運動ノイロンの閾値下降を招き、又、脊髄内抑制機構を遮断して、知覚性刺激が前柱細胞の強い興奮を招くものと考えている Strychnine を前処置すると、Aminopyrine の上記作用は現われなくなってしまうが、Myanesin の作用は同様認められることを知つた。従つて Aminopyrine の本反応に於ける作用は Myanesin のごとく脊髄、脳幹部に存在する運動系シナプスの抑制によるものではなく、他に作用点を求めなければならない。

次にウサギによつて行つた Aminopyrine の侵

第4表 マウス熱板法による Aminopyrine (A) と Isomyltal-Na (I) と Urethane(U) 併用の作用

		反 応 時 間 (s)																土 標 準 偏 差 (s)			
投与後経過(m)		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150				
投与量, 腹壁皮内 mg/10g A:0.75 I:0.22 U:1.5		15.8±1.6	15.2±1.5	18.4±1.4	28.9±4.5	23.2±3.1	31.1±5.6	29.3±4.7	25.9±4.7	23.7±1.4	21.5±2.1	19.3±1.7	21.7±3.1	18.9±2.2	17.5±1.5	16.3±2.1					
A:1.0 I:0.2 U:2.0		17.6±1.9	22.3±3.7	24.6±4.8	29.9±5.3	36.5±5.2	31.3±4.7	32.9±5.3	38.6±5.3	34.7±4.5	31.3±5.1	33.5±5.2	33.4±3.8	26.2±3.1	27.5±4.4	32.8±5.1	28.2±4.9				
A:1.0 I:0.3 U:2.0		18.6±2.4	25.2±4.3	27.8±5.5	30.1±4.1	33.5±4.1	32.5±5.2	33.8±5.0	36.2±5.4	38.4±5.5	46.5±4.4	43.5±5.2	44.2±5.7	42.4±4.8	43.5±5.0	43.5±5.1	43.9±4.7				

害反射及び固有受容器性反射に於ける筋放電に及ぼす影響の成績に就て考察したい。本実験での多ノイロン性反射弓活動による侵害反射性放電はマウス熱板法に於けるように皮膚に熱刺激を与えるものと異つて神経線維に直接電気刺激を与えることによつて誘発されるものであるから、熱刺激の与えられる部位(皮膚)に於ける作用を考慮する必要がない点でマウス熱板法に於ける成績と比較して興味がある。又侵害反射性、固有受容器性筋放電のパターンが異なり、脊髓反射弓のみの活動、脊髓反射弓に対する脳幹網様体の影響更に高位中枢の活動等も類推されるので、Aminopyrineの作用がどの組織に向けられるかを推定するには便である。

Aminopyrine は侵害反射に対し 5~30 mg に於いて促進的影響を示した。これは脊髓、中脳、正常ウサギに共通的な性質で、ただ高頻度刺激後に現われる後発放電のみが影響をうけなかつた(第4図参照)。固有受容器性反射弓に対しても

第4図。ウサギの前脛骨筋に於ける侵害反射性放電に対する Aminopyrine の作用の概略を示す図。

斜線にて示す部分の幅で放電の電位を現わしており、薬物投与前より 5mg/kg i. v. までの幅が対象となる電位である。それ故この図では Aminopyrine 投与後放電の増大する範囲の幅は広くなつており、これが抑制される範囲では狭くなつてゐる。勿論この図は Aminopyrine の刺激、抑制の両作用の正確な作用範囲を示すものでなく、その概略を示したにすぎない。

同様に興奮的效果を示した。投与量が 40~50mg 以上では正常、中脳ウサギの侵害反射性放電はすべて抑制された。又中脳ウサギの GIa 放電は抑制された。これに反して脊髓の固有受容器性反射放電は促進され、しかも Strychnine のとき GIb

系放電の抑制をきたさなかつた。100 mg 以上の投与量になると、漸く GIa, GIb 放電は抑制を蒙つた。これらの成績から Aminopyrine は脊髓の運動系シナップスを興奮する、次に知覚系シナップスをより大量で抑制する作用をもつものと思われる。ここに考慮すべきことは、Aminopyrine を充分大量に与えた場合にも侵害反射抑制作用発現に長い分時(10~15^m)を必要とした例が認められたことである。もしも Aminopyrine が、Myanesin の脊髓運動系シナップスに対するごとく、知覚系シナップスの抑制をきたしうる性質のものであるならばこのような分時を必要としない筈である。ここに知覚系シナップス抑制作用には尚問題が潜在するようである。

前報告¹⁵⁾に於て Aminopyrine (50~100mg)の体温下降作用は体温調節機構の一部の興奮によることを推定した。本実験に於ても脊髓ウサギよりも、正常ウサギに於て侵害反射抑制作用は強いような成績を得た(第2図参照)が、脊髓の知覚系シナップスが抑制されるよりも、より少量で高位中枢機構に対し、Aminopyrine は興奮的に作用して侵害反射を抑制するものであろう。近時大脳皮質下の limbic system の一つとして注目されるものに扁桃核がある。その機能的研究は Penfield, Jasper & Feindel,¹⁶⁾ MacLean¹⁷⁾ & Delgado¹⁷⁾ 等により行われ、中枢神経系に広範囲に亘つて抑制的影響を及ぼすものであろうと考えられている。その中枢組織との連絡に就ても視床下部、脳幹部網様体、海馬等が認められて、又扁桃核を刺激すると記憶喪失や arrest reaction を来すことも報告されている。この様に中枢神経機構に於て抑制的役割を示す組織がもしも Aminopyrine によつて興奮すると想定するならば、疼痛の感受及び反応が鈍化する即ち閾値の上昇することを説明するに好都合である。

Preston¹⁸⁾ は皮質知覚領と扁桃核より誘導した脳波が Pentobarbital (10~20mg) によつて著明な影響を蒙り、これらの活動が抑制されることを見出した。又森田¹⁹⁾ は Aminopyrine の解熱作用、末梢血管拡大作用に就て Isomytal-Na が拮抗する性質のあることを知り、これは Aminopyrine が体温調節機構の一部を興奮させるため

であろうと推定している。これらの成績から見ると Aminopyrine の中枢作用は (1) 脊髄運動系シナプスの興奮 (2) 高位抑制中枢機構の興奮, そのために来る疼痛感受の鈍化と脊髄侵害反射の抑制及び解熱効果 (中等量) (3) 脊髄知覚系シナプスの抑制 (大量) (4) 広範囲中枢興奮による間代性, 強直性痙攣 (中毒量) の 4 階段に分けることが出来ると思う。

次に Isomytal-Na の侵害反射及び固有受容器性反射に対する作用に就ての森田等¹¹⁾, 竹内¹²⁾等の研究によれば, 本薬物が脊髄反射弓や脳幹網様体に強い抑制作用を有することが見出されている。マウス熱板法に於ける Isomytal-Na の効果では閾値は, はじめ下降し, 麻酔症状を招く時に上昇してくる事を知つたが, 麻酔症状発現時の閾値上昇は脊髄反射弓の抑制作用によるものであると思われる。Aminopyrine の毒性が Isomytal-Na によつて弱くなり, 又 Isomytal-Na の麻酔作用は Aminopyrine により減退してくるが, これは両薬物の高位中枢作用に拮抗するところのあることを示すもので, Preston¹³⁾ の実験成績から, 恐らくは高位中枢抑制機構に対する作用も Aminopyrine と Isomytal との間に拮抗が存するものと思われる。Isomytal-Na による閾値の下降はこの機構が麻痺されたために招かれたものであろう。

本実験に於て Aminopyrine と Isomytal-Na を併用したマウス熱板法に於ける成績を見ても Aminopyrine の閾値上昇作用が抑制を蒙っているのはこうした想定を裏付けするものである。

しかしながら興味ある現象は Aminopyrine と Isomytal-Na の特定の併用比及び Urethane を加えた場合に, マウス熱板法の閾値の上昇が Aminopyrine 単独の場合と程度こそ同じ位であるが, 上昇を招いている時間がながくなることである。特に Urethane を併用した場合に著しい (第 5 図参照)。この説明を中枢作用の巧妙な組合せとして, 例えば Corticothalamic reverberating circuit 中のノイロンに対する強力な抑制効果 (Fujita et al.⁵⁾) が現われて来るものとして簡単に片付けることは出来ないように思われる。むしろ Aminopyrine の尿中排泄の遅延すること

第 5 図. マウス熱板法による反応時間に及ぼす Aminopyrine 1 mg/10g (—) と Aminopyrine 1 mg/10g + Isomytal-Na 0.1 mg/10g (---) と Aminopyrine 1 mg/10g + Isomytal-Na 0.3 mg/10g + Urethane 2 mg/10g (.....) の影響。

各薬物は共に腹壁皮内に注射した。

(三並¹⁰⁾) 及びマウス熱板法での刺激の与え方が特種であり, 足底皮膚に於て炎症変化を伴うことも考えねばならないので, 即ち Aminopyrine の消炎作用 (Ungar, Damgård & Himmelfarb¹⁴⁾) が Urethane で増強されるのではないかという末梢作用の問題が浮び上つて来るが, 更に検討を要すると思う。

総 括

1. Aminopyrine の鎮痛作用をマウス熱板法による偽性疼痛反射並にウサギ侵害反射に及ぼす影響から検討した。
2. マウス熱板法に於て, Aminopyrine は 0.5 ~ 1 mg で疼痛閾値を上昇させた。この作用は Isomytal-Na 0.3 mg の併用により減じ, 0.1 mg の併用によつて増強された。
3. Urethane と Isomytal-Na を Aminopyrine に特定重量比に於て併用すると, Aminopyrine の作用が増強された。
4. ウサギの脊髄固有受容器性反射活動は Aminopyrine 5 ~ 100 mg によつて促進された。即ち脊髄運動細胞の興奮性を高めた。
5. ウサギの侵害反射活動は Aminopyrine 5 ~ 30 mg によつて促進し, 40 ~ 100 mg によつて抑制された。この抑制作用は脊髄ウサギよりも正常ウサギに於てより著明に現われた。
6. Aminopyrine の鎮痛作用に就て, その中

枢機序には恐らく高位抑制中枢の興奮と脊髄知覚系シナプスの抑制の関与を考えねばならないと思う。

引用書目

- 1) Hardy, Wolff, & Goodell: Amer. J. Physiol. **126**, 523 (1939); 同誌, **129**, 375 (1940).
- 2) Woolfe & McDonald: J. Pharmacol. **80**, 300 (1944).
- 3) 上島: 日薬理誌 **50**, 556 (1954).
- 4) 柳井: 日薬理誌 **51**, 34 (1955).
- 5) Fujita, Yasuhara, Yamamoto & Ogiu: Jap. J. Pharmacol. **4**, 41 (1954).
- 6) Ungar, Damgard & Hummel: Amer. J. Physiol. **171**, 545, (1952).
- 7) 山崎, 入野: 熊谷, 山田, 貫編集, 基礎医学最近の進歩 (1956), 薬理篇, 252, 医歯薬出版株式会社 (東京).
- 8) Starkenstein: Klin. Wochenschr. **4**, 114 (1925).
- 9) Rose: Proc. Soc. exper. Biol. Med. **32**, 1249 (1935).
- 10) 三並: 日薬理誌 **34**, 285 (1942).
- 11) 森田, 安原, 竹内: 熊谷, 山田, 貫編集, 基礎医学最近の進歩 (1956), 薬理篇 163, 医歯薬出版株式会社 (東京).
- 12) 森田: 日薬理誌 **45**, 111 (1950).
- 13) Berger & Bradley: Brit. J. Pharmacol. **1**, 265 (1946).
- 14) Dusser de Barenne: Physiol. Revs. **13**, 325 (1933).
- 15) 森田: 関西医大誌, **8**, 218 (1956).
- 16) Penfield, Jasper & Feindel: EEG Clin. Neurophysiol. **4**, 369 (1952).
- 17) MacLean & Delgado: EEG Clin. Neurophysiol. **5**, 91 (1953).
- 18) Preston: J. Pharmacol. **118**, 100 (1956).
- 19) 竹内: 日薬理誌 **53** (1957) に発表予定.