論 述

電気薬理学的研究より見た
鎮痛薬の中樞作用機序に関する一考察

関西医科大学薬理学教室

森田 雅夫, 安原 基弘, 木村 俊子, 伊藤智恵子, 北尾 範子

**Electropharmacological Consideration on Action Mechanism
of Analgesics in Central Nervous System.**

Masao Morita, Motohiro Yasuhara, Toshiko Kimura,
Chieko Ito and Noriko Kitao.

Department of Pharmacology, Kansai Medical School.

Electropharmacological studies have been done by many investigators in order to determine the site of action of anesthetics and analgesics in central nervous system. Cortical action potential i.e. reverberating response, recruiting response, local cortical response and also spinal action potential in afferent as well as efferent pathways were used in these experiments as indicator of activity of central nervous system. On the other hand, electromyographic experiments on reflex activity of spinal cord with unanesthetized rabbits have in past few years been carried out in our laboratory and the influences of these drugs on nociceptively and proprioceptively induced reflex pattern of hind limb were investigated in reference to the central action of these drugs.

The results reported in the papers were picked up and discussed.

(1) In barbiturate anesthetized animal, morphine blocked splanchnic afferent synapses in spinal cord and depressed intracortical neurone activity. Conduction of repetitive impulses through N. ventralis posterolateralis of thalamus was suppressed by morphine as well as aminopyrine.

(2) The activity of ascending activating system was depressed by barbiturate and ether but aminopyrine might be probably stimulating on this system.

(3) Barbiturate depressed significantly nociceptively induced muscle-after-discharge in spinal and midbrain rabbit and proprioceptively induced muscle-discharge in spinal rabbit. It was suggestive that barbiturate also affected on central motor regulatory system.

Morphine depressed these muscle-discharges in the same degree in spinal level, and in nociceptive muscle-discharges, the one originated in higher center was more susceptible to morphine than the others.

Aminopyrine suppressed spinal interneurone-interneurone synapses.

(4) It was discussed that morphine exerted the strong action at higher center as well as spinal cord and aminopyrine at spinal cord and that morphine or barbiturate had both direct and indirect action on the central nervous system.

はじめに

1950年に発表された Wikler の鎮痛薬の作用機構に関する総説は非常に広範な文献を総括し、しかも電気生理学的な研究を取り入れたという点に於て当時刮目すべきものであつたが、その後のこの方面に於ける研究はその上に尚多くの新知見をもたらした。そして既に藤田のものを始めとして、幾多の優れた総説があるが本論文の目的は鎮痛薬の最近の電気生理学的な研究の紹介と、これについて私たちの見解を述べてみたいと思う。

鎮痛薬には広い意味では平滑筋に作用してその痙攣を除く Atropine や亜硝酸塩なども含まれているが、本論文に於ては主として中枢神経系に作用して疼痛を除くと考えられる薬物、即ち狭い意味での鎮痛薬に属する Morphine と Aminopyrine 及び麻酔薬である Ether と Barbiturate を中心とした。

I. 鎮痛薬の作用点に関する電気生理学的研究

A) Barbiturate 投与下に認められる誘発電位

動物実験を行うには、あらかじめ何らかの方法によつて動物を麻酔した後実験を行うのを普通とする。誘発電位を対象とした実験の場合には Barbiturate がよく使用されておるが、それらの活動電位のなかには Barbiturate 投与下にのみ認められるものもある。この Barbiturate 麻酔下によく認められる活動電位としては求心性の 1 次、2 次反応を始めとして、reverberating response, recruiting response, local cortical response などがあるが、このうち reverberating response は 1 次反応の impulse が大脳皮質に到達した後、thalamus の知覚中継核と皮質との間の reverberating circuit によつて出現するものであり、recruiting response は thalamus の diffusely projecting nuclei と大脳皮質との間の diffusely projecting circuit によつて出現するものである。又 local cortical response は大脳皮質内の神経組織によつて現われるものである。このような反応を対象とし

て薬物の作用が調べられているが、これらの成績のうちで最も興味あるものは Morphine の求心性の活動電位に対するものである。

B) 求心性の誘発電位と Morphine

Morphine の求心性の活動電位に対する実験には内臓神経からのものと、坐骨神経からのものがある。その中先ず順序として内臓神経の実験から述べてみたいと思う。この実験は総てネコで行われたものであつて、内臓神経に刺激電極を置き、それを通じて与えた電気刺激によつて生ずる誘発電位をこの求心路のいろいろの部位から誘導したものである。この場合大脳皮質には第 1 図の

第 1 図. ネコの内臓神経刺激による皮質の誘発電位に及ぼす Morphine の影響

A : Barbiturate 麻酔下の 1 次及び 2 次反応.

B : Barbiturate 麻酔下の反応の Morphine (6mg/kg, i.v.) による消失.
時標 : 60 cycle/sec.

如き 2 種類の 1 次反応と 2 次反応が認められる。ところがこの 2 つの反応は Morphine を 6mg/kg 静脈内に注射することによつて完全に消失してしまうのである。これと同様の所見は誘導電極を脊髄内に置いた場合にも認められており、これらの Morphine の内臓神経よりの活動電位に対する成績は、この薬物が脊髄に於て内臓からの知覚を遮断することを示すもので、従来のこの薬物の作用点とは異つた成績ではないかと思う。

このようにして Morphine は内臓神経を刺激した場合の求心性の活動電位に著明な抑制作用を有することがわかったが、これは坐骨神経の場合でも認められている。この実験は内臓神経の場合とはいささか異り坐骨神経を刺激した場合、大脳皮質には内臓神経と同様の1次、2次反応が認められるが、Morphine はこのような反応に対しては6mg/kgの静脈内注射ではなんら影響を及ぼさなかった。ところが誘導電極を内側絨帯のあたりに置き、それと反対側の脊髄に切断を加え、坐骨神経を左右交互に刺激しながら Morphine を投与すると、誘導電極と同側の坐骨神経を刺激した場合の活動電位は Morphine を投与した後も依然として認められるにも拘らず、反対側の坐骨神経を刺激した場合の活動電位は直ちに消失してしまうのである。ところでこの得られた成績を如何に解釈するかということであるが、epicritic な伝導路は刺激と同側の脊髄を上行することが知られているので、誘導とは反対側を刺激した場合の誘発電位は protopatic な求心路を上行するものであり、Morphine はこの求心路を遮断することが考えられるのである。

以上述べたことから Morphine は求心路に対して protopatic なものを脊髄で遮断することが考えられるようになったが、この Morphine の誘発電位に対する作用は前述した reverberating response, recruiting response, local cortical response などに対しても調べられており、Morphine はこれらの総ての誘発電位に対して抑制的な作用を示すことが明らかにされている。けれども rever-

berating response と recruiting response に対する Morphine の抑制作用は求心性の誘発電位や local cortical response に対する作用よりも弱く、Barbiturate 投与下の反応を目標とした場合の実験結果からは、Morphine の主要な作用点は脊髄における求心路の遮断と、大脳皮質にあるものと考えられる。

G) Ether 及び Aminopyrine の諸種誘発電位に対する作用

Ether と Aminopyrine のこれらの反応に及ぼす影響について検討し、これらの成績を Morphine のものと一括して表示すれば第1表の如くである。この表をみると Ether は坐骨神経を刺激した場合の1次反応を除き他の総ての反応に対し抑制的な作用を示しており、この薬物の広範な作用部位を考えさせるのであるが、Aminopyrine は特定の反応に対してのみ抑制作用を示し、内臓神経よりの1次、2次反応や reverberating response 或は recruiting response などを抑制することが明かである。この Aminopyrine の作用は local cortical response 以外では Morphine のものとよく似ているが、その抑制度は幾分弱いように思われる。中でも内臓神経よりの求心路に対する作用が特に弱く、このことは Aminopyrine の腹痛に対する効果が Morphine のものより弱いという臨床的な所見とも一致しており、しかも Morphine の主要な作用点の一つである local cortical response に対しては Aminopyrine は興奮的に作用することが知られている。

以上述べてきた Barbiturate 麻酔下にえられる

第1表. 誘発電位に対する諸種薬物の作用

薬 物 名		Ether	Morphine	Aminopyrine
反 応 の 種 類	primary response	—	—	—
	secondary response	+	—	—
splanchnic	primary response	+	+	+
	secondary response	+	+	+
reverberating response		+	+	+
recruiting response		+	+	+
local cortical response		+	+	—

註： + は抑制作用を示す。

放電に対する作用は抱水クロール、Urethane, Myanesisなどについても調べられており、Etherと略々同様の作用を有することが明らかにされている。

D) BarbiturateとAscending activating system.

薬物の作用点の研究に Barbiturate 麻酔下の誘発電位を対象とすることは新しい研究方法として注目すべきである。しかし一面 Barbiturate 自体が中枢神経系に対し強力な作用を有する薬物であるために、その他の中枢に作用する薬物の中枢作用機構を知る上に無欠な方法であるとはいえないのである。とはいえ今まで述べて来た誘発電位が必ずしも Barbiturate 投与下でなければ認められないというわけではない。特に local cortical response はその持続時間が Barbiturate 麻酔下のものよりも無麻酔の時かえつて長いことが観察されており、このことは逆に Barbiturate がこの反応に関与する大脳皮質の神経組織の一部に抑制的な作用を及ぼすことを示すものである。ところでこの Barbiturate であるが、これは大脳皮質の他、ascending activating system に対しても著しい作用を示すことが明かにされているのである。この実験は Magoun たちによつて詳細に行われているが、彼らは Barbiturate が特殊知覚路である絨帯路を上行する誘発電位よりも網様体を含む絨帯外路を上行する誘発電位に強い作用を示すことを明かにしている。このように、ascending activating system は Barbiturate に対して非常に抵抗性が弱いのであるが、そのためこの組織を経由する活動電位は Barbiturate 麻酔下の動物では認めることが出来ないのであつて、これを観察するためには無麻酔下の動物で実験を行わなければならないのである。そして通常この実験には Ether 麻酔下に準備された動物が使用されている。Magoun たちもこのような状態で実験を行つたのであるが、彼らはこの実験に於て Barbiturate の他に Ether が ascending activating system に対して強力な作用を有することを明らかにしており、これらの薬物による意識の消失はこの組織の麻痺によつて起ることを主張している。

ascending activating system の活動は誘発電

位として記録出来るが、この部分の活動状態は脳波の arousal response によつても観察することが出来るのであつて、Morphine は arousal response を誘発する刺激閾値を僅かに上昇せしめることが知られている。又 Aminopyrine は投与直後一時的に閾値の上昇を来たした後、arousal response によつて現れると同様の速波を出現することが認められている。arousal response は nociceptive な刺激に対して最も強い反応を示すことが Gellhorn たちによつて明らかにされているので、Morphine の arousal response に対する作用は前述した protopathic な求心路の遮断作用によるものと考えてさしつかえないのではないかと思う。次に Aminopyrine であるが、これは arousal response と同様の波型を出現することから一応 ascending activating system に対して刺激的な作用を有するものと推定しうるのでないかと思う。

E) 直接作用と間接作用

前項に於て述べたことから中枢神経内には Ether や Barbiturate のような麻酔薬に対して非常に抵抗性の弱い組織が存在することが分るが、このような組織は中枢神経内の他の部分の活動に影響を及ぼすことが知られており、脳幹網様体は recruiting response と種々の反射性放電に対して促進的或は抑制的な作用を示すことが明かにされている。それ故このような組織に対して強力な作用を有する薬物の中枢作用を考える場合には、直接作用の他に間接作用をも考慮しなければならないのである。ところがこの調節作用は求心路に対しても考えられるのであつて、坐骨神経刺激による1次、2次反応は Barbiturate による脳幹網様体の麻痺下にその電位と持続を増大することが観察されているのである。この成績は求心路に対する薬物の作用にその伝導路に対する直接作用の他に、脳幹網様体のようなこれに間接的な影響を及ぼす組織への作用の関与することを考えさせているのである。この薬物の神経組織に対する直接、間接の作用は同一の薬物が同一の神経伝導路に対して作用を現わす場合について云えるのであつて、例を Barbiturate にとれば、この薬物の1次反応に対する作用は増大作用の後、投与量を増加

することによつて逆にその電位と持続の減少することが知られている。この場合の *Barbiturate* の抑制作用は間接的なものよりも直接的な作用の方がより多く考えられるのである。即ちこの薬物には同一の神経伝導路に対して間接作用と直接作用の両作用を有することが推定されるのである。

勿論 *Barbiturate* の場合の直接及び間接作用は決定的なものではなく、一応の推定にすぎないが、このような薬物の求心路に対する直接、間接作用は *Morphine* に於ても認められているのである。*Morphine* の求心路に対する作用についてはすでに述べた如く、この遮断作用は脊椎動物の場合でも認められ、一応脳幹網様体のような高位中枢からの影響を否定出来るので、直接作用によるものと考えられるが、この *Morphine* の実験に於て誘導電極を大脳皮質と *thalamus* の *N. ventralis posterolateralis* におき、坐骨神経を刺激して大脳皮質と *thalamus* より同時に誘発電位を観察しながら *Morphine* を投与し、その量を漸次増加して行き、大脳皮質に *spike and dome* が現われるようになると、*thalamus* の誘発電位の抑制されることが観察されている。この成績は *Morphine* が *spike and dome* の *focus* に作用し、求心路に対し抑制的な影響を及ぼすことを考えさせるのであつて、*Morphine* は知覚系に対し、直接的な遮断作用の他に間接的な抑制作用を有することが考えられるのである。このように *Morphine* に於ても *Barbiturate* と同様、求心路に対して直接、間接作用を有することが考えられるのであるが、これらの薬物の求心路に対する間接作用は *Barbiturate* の場合は促進作用であり、*Morphine* の場合は抑制作用であつて、反対の作用を示すのである。ところがここに面白いことには、*Morphine* の間接作用は *Barbiturate* 投与下により少量で出現することが観察されているのである。これは一見矛盾した結果に思われるが、*Barbiturate* の間接作用が脳幹網様体への麻酔作用によつて現われる解放現象と考えられるので、*Barbiturate* 投与により *spike and dome* の *focus* も脳幹網様体からの抑制より解放され、*Morphine* に対して興奮しやすくなつた結果と解釈されるのではないかと思う。そして *spike and dome* の出現が意識の消失

と関係あるところから、これらの薬物による知覚抑制に於ける協力作用の機構を示唆するものである。

II. 筋電図を応用した鎮痛薬の作用機構に関する研究

A) 誘発筋放電を対象とする実験方法の利点

私たちは誘発電位に対する薬物の作用を *Barbiturate* 投与下のものとそうでないものとの2つに分けて述べ、*Barbiturate* を前投与しないものの方がそれらの薬物の作用機構を知る上に於て適当であることを指摘したが、これらの実験に於ては *Barbiturate* が投与されていないといつても、多くの場合 *Ether* などの麻酔下に準備されたものであり、たとえ動物がこれらの麻酔から一見回復したと思われる後にも必ずしも中枢神経系の活動状態が生理的に完全なものであるとは誰しも断言することは出来ないのである。そこで中枢神経に対して作用する薬物の作用機構をより完全なものとして知るためには、無麻酔の動物を使用して補足実験を行うことが必要となつてくるのである。ところでこのような状態下で実験を行うということは動物を安静に保ち難いため、上記した誘発電位を目標としてはその波型が動物の運動につれて変化を来し、従つて薬物の効果の判定が困難となり、この場合適切な方法であるとは云えないのである。

ところが最近普及してきた誘発筋電図による方法は筋の運動を対象とする方法でありながら中枢機構をうかがうことも出来るので、この条件を満足させる一つの方法である。そこでこの誘発筋電図を応用した鎮痛薬の薬理的な研究について述べてみたいと思う。

この実験は総てウサギで行われており、正常ウサギの他に中脳及び脊髄ウサギが使用されているが、それらのものは総て無麻酔下に準備されたものである。ウサギは第2図に示すような固定器に背位に固定し、その前脛骨筋に出現する反射性放電に対する薬物の作用が観察されている。この実験に於て対象としている反射性放電は侵害性の反射放電と固有受容性の反射放電であるが、侵害性の反射放電は脛骨神経に電気刺激を加えることにより得られたものであり、固有受容性の反射放電

第2図. 誘発筋放電の実験方法を示す図

は足関節を背側に曲げ前脛骨筋に伸張を加えることによって得られたものである。

B) 前脛骨筋に於ける誘発放電の種類

以上の如き装作により、前脛骨筋には数多くの放電が認められるが、私たちはこれらの放電を区別するため、一応誘発放電に後続する放電を後発放電、更に遅れて出現するものを遅発放電と呼んでいる。侵害反射性放電は脊髄ウサギの実験に於ては低頻度刺激により、多シナプス性の誘発放電につづいて遅発放電が認められ、高頻度の刺激では後発放電が出現するようになったが、中脳ウサギと正常ウサギの実験に於ては、高頻度の刺激では勿論のこと低頻度の刺激によつても後発放電が認められ、しかもこの場合の遅発放電は脊髄ウサギのものと同様に数多くの放電群となつて認められた。

次にこのような実験に於て認められる固有受容性の反射放電であるが、脊髄ウサギの実験に於ては第3図に示す如く大小2種類の放電が比較的等間隔に出現し、中脳ウサギの実験に於てはこの小さい方と同様の放電が数多く認められたが、正常ウサギの実験ではこれらの放電よりも電位の大きな放電が潜時を異にして2つの放電群を作つて出現した。私たちはこれらの固有受容性の放電のうち脊髄ウサギの電位の小さい方をGIa放電、大きな方をGIb放電、正常ウサギの潜時の短い放電群をE放電、長い方のものをD放電と呼んでいる。

ところでこのようにして認められる種々の反射性放電の中樞経路であるが、これは残念ながらその多くのものは現在のところまだはつきり分つて

第3図. ウサギの前脛骨筋に於ける固有受容性反射放電

A: 脊髄ウサギ

B: 正常ウサギ

いない。けれども大凡の経路は推定することが出来るのであつて、中でも Procaine に対する反応態度から脊髄ウサギの固有受容性反射放電のうち大きな方は Golgi の腱受容器に由来するものであり、小さい方は筋紡錘に由来するものと考えられている。

従来脊髄の反射弓に対する薬物の作用の電気生理学的な研究は麻酔薬の投与下に準備された動物の脊髄前根より誘導された誘導電位を対象としたものであり、この場合には単シナプス性のものと多シナプス性のものと2種類の反射放電が観察されているが、この誘発筋電図による方法では今述べた如く数多くの放電が認められるのであつて、この方法による時には前根に於ける誘発放電を対象とする場合よりも中枢神経系に対する薬物の作用態度を更にくわしく知ることが出来るのである。

C) Ether, Barbiturate, Myanesin の作用

以上述べたような誘発筋放電に対する薬物の作用が検討されているのであるが、そのうち Ether, Barbiturate, Myanesin の作用を一括すれば第2表の如くである。この表はこれらの薬物の作用を抑制的な面からのみ見たもので、●印の多いものほどその作用の強いことを示しているが、この表を一覧して分るように、これらの放電は各薬物に対してそれぞれ異つた反応態度を示すのである。

Ether は従来 ascending activating system をの

第2表. ウウギの前脛骨筋の反射性放電に及ぼす諸種薬物の影響

薬物の種類			Ether	Barbiturate	Morphine
放電の種類					
侵害 反 射 性 放 電	脊髄ウサギの放電	誘発放電	●	●	●
		遅発放電	● ● ●	● ● ●	● ● ●
		後発放電(高)	● ●	● ●	● ●
	中脳ウサギの放電	誘発放電	●	●	●
		後発放電(低)	● ● ●	● ●	● ● ●
		遅発放電	● ● ●	● ● ●	● ● ●
		後発放電(高)	● ●	● ●	● ●
	正常ウサギの放電	誘発放電	●	●	●
		後発放電(低)	● ● ●	● ● ●	● ● ●
		遅発放電	● ● ●	● ● ●	● ● ●
		後発放電(高)	● ●	● ●	● ●
固性 有反 受射 容放 器電	脊髄ウサギの放電	Gla 放電	● ● ●	● ● ●	● ●
		Glb 放電	● ● ●	● ● ●	● ● ●
	中脳ウサギの放電		● ● ●	● ●	● ●
	正常ウサギの放電	E 放電	●	●	●
		D 放電	●	●	● ●

註：●●●、●●及び●は夫々強度、中等度及び弱度の抑制作用を示したことを意味する。
(高)及び(低)は夫々高頻度刺激及び低頻度刺激を加えて発現した放電である。

ぞけば各中枢レベルに於て殆ど同時に作用するように考えられていたが、この誘発筋放電に対する作用からは他の薬物と同様、同じ中枢レベルに於ても神経組織によつては犯されやすいものと犯され難いもののあることが分るのである。次にBarbiturate であるが、これもこれらの放電に対して Ether とほぼ同様の作用を示している。けれどもこの薬物の後発、遅発放電に対する作用は Ether よりも強力で、Barbiturate によつて消失した後発、遅発放電は Ether に於ける如く刺激の増強により再現するようなことはなかつた。又 Barbiturate は脊髄の固有受容性反射放電に対して非常に強力な作用を示した。侵害反射性の後発、遅発放電の中枢伝導路は前にも述べたように未だ明らかではないけれども、中脳及び正常ウサギでよく認められるところから高位の中枢機構に關与する神経組織を経由することが推測されるし、又脊髄の固有受容性の反射弓は脊髄運動神経細胞に対して促進、抑制の調節作用を及ぼすことが知られているので、この成績から Barbiturate は中枢神経内に於て調節的な役割を演ずる組織に対し強力な作

用を有することが考えられるのである。次に My-anesin であるが、これは侵害反射性放電に対しては Ether や Barbiturate と同様、誘発放電より後発、遅発放電に強い作用を示したが、固有受容性の反射放電に対しては、Gla 放電よりも Glb 放電を、E 放電よりも D 放電を少量で抑制し、介在ノイロンの多い反射弓を経由する放電に強い作用を示す傾向がうかがわれたのである。このように誘発筋放電を対象とする方法による時には麻酔薬にて前処置した動物では見られない放電が数多く認められ、これらの放電に対する薬物の作用から前根の誘発電位を対象とする実験ではうかがうことの出来ない薬物の作用機構を知ることが出来るのである。

D) Morphine と Aminopyrine との作用の比較

Morphine と Aminopyrine の作用を図表にすれば第4図の如くである。この図の黒くぬりつぶしてある部分と斜線にて現す部分はそれぞれ Morphine と Aminopyrine の投与下に尚放電の認められる大凡の範囲を示しているが、この図か

第4図. ウサギの前脛骨筋の反射性放電に対する Morphine と Aminopyrine の作用

黒くぬりつぶしてある部分はMorphine, 斜線にて現わす部分は Aminopyrine の投与下に尚放電の認められる範囲を示す。

ら Morphine は低頻度刺激による侵害反射性の遅発放電に対して最も強力な作用を示し、ついで後発放電を強く犯すことが分るのである。そして侵害反射性の誘発放電と脊髄の固有受容性反射放電に対してはその作用に殆ど相異のみられないことが知られるのである。次に Aminopyrine であるが、その抑制作用は低頻度刺激下の後発、遅発放電に於て特に強いというようなことはなく、その抑制度は誘発放電と異ならないことが示されている。又固有受容性の反射放電は侵害性の反射放電よりも抑制され難いことが分るのである。このように Morphine と Aminopyrine のこれらの放電に対する作用は異なるのであるが、Morphine と Aminopyrine の結果を Perry (1956) の schema にあてはめて考えてみたい。第5図がその schema であつて、○印が運動神経細胞に抑制的な作用を及ぼす synapse で、●印と◎印が興奮を伝える synapse を現わしているが、これらの反射経路のうちで一番下のは単シナプスにて運動神経細胞と連絡し、筋紡錘からのものを現わしており、下から2番目のものは2シナプス性のもので、Golgi の腱受容器よりのものと考えてよいのではないかと思う。そしてその他の2つのものは多シナプス性のものであるから現在検討中の反射性放電のうちでは侵害反射性の誘発放電の反射経路に相当するものと考えてよいのではないかと思う。Morphine は前述した如く脊髄の固有受容性の反射放電と侵害反射性の誘発放電にはほぼ同様の作用態度を示しており、これをこの図に適用すれ

- ◎ EXCITATORY (? Ach)
- EXCITATORY (Not Ach)
- INHIBITORY (unknown)

BLOCKED AT : —

- A—by Tubocurarine
- B—by β -Erythroidine
- C—by β -Erythroidine, Parpanit & Atropine
- D—by Strychnine (inhibitory)
- E—by ? (excitatory)

第5図. Perry の脊髄反射弓に関する Schema

ばこれらの反射弓に総て等しい作用態度を示していることになるのであつて、この場合この作用点は求心線維のシナプスと考えるのが妥当ではないかと思う。次に Aminopyrine であるが、これは固有受容性反射放電に対して促進作用を示し、相当大量まで抑制作用が認められず、従つてこの場合侵害反射放電の抑制作用は●印のシナプスと○印のシナプスでは考え難く、当然その抑制作用は◎印のシナプスに対するものと考えねばならないのである。このようにして中枢神経の誘発電位を対象とした実験では抑制作用の面からのみでは、よく似た作用態度を示したこれら2つの薬物も、誘発筋放電を対象とした実験に於てはその作用機構の異なることが分るのであつて、これら

の薬物の作用部位の一面をより正確に知ることが出来るのである。もしこの仮定が事実であれば、先に述べた求心性の誘発電位を対象とした実験では、これら2つの薬物は求心路に同様の抑制作用を示すことが知られているので、或はこの結果より逆に上行性の伝導路にはこれら2つの薬物によつてそれぞれ異なる作用を蒙る2種類のシナプスの存在することが推測されるのである。もつともこの誘発筋放電を対象とした実験に於ては痛覚を含む protopathic な神経線維の他に epicritic な神経線維も同時に刺激されているために、これを直ちに求心路の実験とむすびつけて考えることには問題があるかと思うが、一応の推定はなされてよいのではないかと思う。次に Morphine と Aminopyrine の実験結果に於て問題になるのは低頻度刺激下の後発、遅発放電に対する作用ではないかと思う。なぜならばこれらの放電に対して Morphine が非常に著明な抑制作用を示しているからであり、その遅発放電に対する抑制量は求心性の誘発電位に対するものと異なるからである。否或いはそれ以下のことさえあるからである。ところでこれらの後発、遅発放電であるが、これらは中脳及び正常ウサギに於てのみよく認められるものであつて、高位中枢機能と関係のあることが考えられるが、Morphine がこれに対して強力な作用を示すことはこの薬物が先に述べた知覚神経線維のシナプスの他に高位の中枢に対して強力な作用を有することを考えさせるのである。勿論これらの後発、遅発放電の反射経路は前にも言及したように現在のところまだ確実に分つていないので、この実験からその作用部位を決定することは出来ないけれども、もしこれらの放電のうちに痛覚と関係あるものが含まれているならば、最近痛覚と limbic system との関係が重要であると考えられるところから、あるいはこの system を経由するものも含まれているかも知れない。もつともこの limbic system に対する薬物の作用については現在のところまだ検索されていないので、この点については尚今後の検討をまたなければならない。いづれにしてもこの誘発筋放電の実験結果から Morphine の鎮痛作用を考える場合、求心性伝導路の遮断作用の他に高位中枢にたいする作用を

も考えねばならない。又 Aminopyrine は少量投与下に運動系の亢進を来たすため筋放電に及ぼす影響から Morphine と同様にその鎮痛作用機構を考察することは妥当でないように思われるが、Aminopyrine 投与下に後発放電が抑制されにくい結果を得たことは高位中枢に対する作用が Morphine に比べて可なり弱いのではないかと考えられる。

Ⅲ. 人間における鎮痛薬の作用機序に就ての考察

動物実験による結果から鎮痛薬の作用機序について考察したが、これがはたして人間に適用し得るかどうか。従来人間に於ける鎮痛薬の作用機序は熱刺激を応用した Hardy のごとく、実験的に誘起された疼痛に対する薬物の効果により、あるいは又諸種疾患に伴う疼痛に対するこれらの薬物の作用態度から考察されている。これらの方法によつて明らかにされた点は、薬物が痛みの感受と痛みに対する反応に影響を示しており、こうした作用がおそらく鎮痛作用にむすびついておるのであろうということである。勿論この作用部位に関しては全く知られていないが、痛みの感受と痛みにたいする反応に就て動物実験の結果にあてはめて考えてみる。人間に適用された実験に於ける痛みの感受に対する作用は痛みを全く感じないことであるから、この方は脊髄の求心路に対する作用と考えてよいのではないかと思う。又痛みにたいする反応は痛みとしては感じるが、これにたい反応として現わさないようにすることであるから、高位中枢、特に limbic system に対する作用が大きいと考えられる。この観点からすれば、外科手術の前に鎮痛薬を投与して痛みの軽減を計る場合の薬物の投与は痛みの感受に対するものをといわれているので、従つて主に求心路に対して作用する薬物が使用されるべきではないかと思う。一方外科手術の後のように既に痛みを感じており、それにたえられないような場合には、高位中枢に対して作用する薬物も併用されることが望ましいことになるのである。現在よく使用されている鎮痛薬としては、Morphine の他に Aminopyrine と Barbiturate を併用した Pyrabital があるが、これらの薬物はいずれも脊髄の求心路と高位中枢と

の両方に作用することが考えられるものである。ただ Morphine とか Barbiturate のような高位中枢に対して作用する薬物は長期間使用することによつて渴望乱用を起すことが知られているので、その使用は出来る限りさけるべきである。そして脊髄の求心路に作用点を有し、しかも渴望を来たすことのない強力な鎮痛薬の発見が望まれる。最近化学構造と鎮痛作用に関連した研究も数多く行われるようになったが、この問題もやがて近い将来には解決されるであろう。

主 要 文 献

- 1) 藤田：生体の科学，5，27 (1953)。
- 2) Magoun：Brain Mechanisms and Consciousness, 163 p, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1954)
- 3) 森田，安原，竹内：基礎医学最近の進歩（薬理篇）163頁，医歯薬出版，東京（1956）。
- 4) 荻生，藤田：科学，24，188 (1954)。
- 5) 高木，松村：基礎医学最近の進歩（薬理篇）97頁，医師薬出版，東京（1956）。
- 6) 安原：生体の科学，6，59 (1956)。
- 7) 安原：倉敷中央病院年報，25，55 (1955)。