口腔領域に痛みを有する患者の血漿中 β -endorphin 量の変動について

林 毅 町 谷 卓 男 松 本 憲
作 田 正 義 前 田 定 秋* 中 前 順 次*
猪 木 令 三*

大阪大学歯学部口腔外科第二講座（主任：作田正義教授）

*大阪大学歯学部薬理学講座（主任：猪木令三教授）

〔受付：昭和59年3月14日〕

Changes of β -endorphin concentration in plasma of patients with oro-facial pain

Takeshi Hayashi, Takao Machiya, Ken Matsumoto, Masayoshi Sakuda
Junzi Nakamae*, Sadaaki Maeda*, Reizo Inoki*

*The second department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty
of Dentistry, Osaka University, Suita
(Chief: Prof. Masayoshi Sakuda)*

**Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry, Osaka University, Suita
(Chief: Prof. Reizo Inoki)*

*The second department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry,
Osaka University, 1-8, Yamadaoka, Suita 565*

〔Accepted for publication: March 14, 1984〕

Key words: oro-facial pain / β -endorphin / cortisol / pain score

Abstract: The present study was undertaken to investigate the correlation between clinical pain and the level of β -endorphin in blood plasma. We measured the concentration of β -endorphin and cortisol in blood plasma of patients with oro-facial pain.

The β -endorphin levels of patients were higher than the levels of healthy volunteers (control group), but it was not significant, whereas, the cortisol levels of patients were significantly higher than control levels. Patients classified as having postoperative pain were found to have significantly higher β -endorphin levels than the control group, but the cortisol levels did not change. The β -endorphin levels in patients with trigeminal neuralgia were lower and the cortisol levels significantly higher than those of the control group. Patients with oro-facial pain were classified into acute and chronic pain group. In the acute pain group, β -endorphin levels were significantly higher than in the control group but the levels in the chronic pain group did not change.

There was a correlation between the clinical pain score and plasma β -endorphin level in the acute pain group but not in the chronic pain group. These results suggest that plasma β -endorphin increases in case of the transient pain and decreases in case of the continuous pain. Further studies, however, will be necessary to discover whether plasma β -endorphin can play any role in the pain control mechanism.

緒 言

1975年 Hughes ら¹⁾により脳内からモルヒネ様
吹田市山田丘1-8 (〒565)

活性を有するペプチドが発見されて以来、種々の
endorphins が生体より単離され、その生理学的意
義について多くの報告がなされている¹⁻⁸⁾。し
ながら、それらペプチドの生理学的薬理的作

用の1つである鎮痛作用については、詳しい作用機序は明確でなく、その種類により鎮痛の程度や作用部位が異っている。

Endorphins の中で methionine-enkephalin あるいは leucine-enkephalin は、大量に末梢投与しても鎮痛効果を持たない。これは生体内の enkephalinase A や aminopeptidase により、比較的速度に酵素的分解をうけることと、血液脳関門を通過しがたいためと考えられている^{9,10)}。また、これらのペプチドを直接脳室内に大量投与を行うと、短時間ではあるが、鎮痛作用が出現するという報告があるが^{11,12)}、研究者により反対するものもあり¹³⁾、その効果は、一過性が無効であるとされている。

一方、 β -endorphin の鎮痛作用は強力で、脳室内投与でも morphine より強い鎮痛活性を有する。しかしながら、その投与量は血中の β -endorphin 量に比べて比較的大量である。Rossier ら¹⁴⁾ Höllt ら¹⁵⁾の報告では、ラットの足電気刺激疼痛で血漿中の β -endorphin や ACTH が増加し、視床下部の β -endorphin が減少すること、激痛患者の定位脳手術で periventricular gray region の電気刺激で鎮痛効果があり、髄液中の enkephalin 様物質のみでなく β -endorphin も増加しているという Akil ら¹⁶⁾の報告、また Hosobuchi ら¹⁷⁾の顔面疼痛患者の第3脳室に β -endorphin を注射することで鎮痛効果を得たという報告などより、疼痛に対する生体反応として β -endorphin などの内因性鎮痛物質の遊離、産生等が、対応するものと考えられる。

今回、我々は endorphin の中でも高い鎮痛活性を有する β -endorphin が、比較的痛みの発生する頻度の高い口腔あるいは顔面領域の痛みとどのようにかかわっているかを検索する目的で、痛みを有する口腔疾患患者の血漿中 β -endorphin 量を測定し、臨床的検討を行った。また、処置での外科的侵襲等のストレスの関与を考慮して血漿中 cortisol 濃度も測定し、臨床的な痛みの程度を表わした痛みのスコアと合せて、これら三者の関連について検討した。

実験方法

対象は、大阪大学歯学部第二口腔外科外来を訪れた顎口腔領域に痛みを有する患者（29名：疼痛群）で、痛みのない健康な成人（16名：対照群）を対照とした。

患者の採血は、午前9時半から10時までの間に行った。5 ml 真空採血後、氷冷下で直ちに EDTA（1 mg/ml）トラジロール（500 KIU/ml）を加えて混和し、3000rpm で10分間遠心分離を行い、血漿をポリエチレンチューブに取り、測定まで -80°C で凍結保存した。

血漿中 β -endorphin の測定には ^{125}I - β -endorphin radioimmunoassay kit（NEN 社製）を用いて行い、また血漿中 cortisol の測定は R. H. Silber らの方法^{18,19)}に準じて行った。すなわち共栓付遠心管に血漿 1 ml と iso-octane 3 ml を入れ、30秒間振盪し、遠心分離後下層 0.4 ml を別の遠心管にとり蒸留水を加え 2 ml とした。それに dichloromethane 9 ml を加え、30秒間振盪遠心分離後、上層を吸引除去、さらに 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 1 ml を加えて振盪し遠心分離を行った。その下層の dichloromethane 層 7 ml を別の試験管にとり硫酸 4 ml を加え振盪し30分間放置後、硫酸層を蛍光分光光度計を用いて励起波長 470 nm、吸収波長 530 nm にて測定した。

臨床的に痛みの程度を知る尺度として pain score を設定し、その程度を判定した。我慢できる程度の痛み（+1）、鎮痛薬を服用しなければならぬほどの痛み（+2）、薬物を服用しても消退しないような強い痛み（+3）に分け、患者の主訴と医師の判断の各々で判定し、両方を加えた値を pain score として表示した。

実験結果

1. 血漿中 β -endorphin 濃度と cortisol 濃度
口腔領域疾患で痛みを有する疾患群29例と対照群16例における血漿中 β -endorphin 濃度と cortisol 濃度を Fig. 1 に示した。

β -endorphin 濃度は、対照群 $11.2 \pm 0.7 \text{ pg/0.1 ml}$ に対し、疼痛群では $14.0 \pm 0.9 \text{ pg/0.1 ml}$ と増加しているものの有意なものでなかった。

Fig. 1 Mean $\pm$ S.E.M. of plasma β -endorphin and cortisol in healthy volunteers (control) and patients with oro-facial pain (pain).

一方 cortisol 濃度は、対照群 $28.1 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$ であったのに対し、疼痛群は、 $32.8 \pm 1.1 \mu\text{g/dl}$ と有意な増加が認められた。

2. 疾患別血漿中 β -endorphin 濃度と cortisol 濃度

疼痛群の疾患別分類における血漿中 β -endorphin 濃度は Table 1 に示したように、術後症例では $18.4 \pm 2.1 \text{ pg/0.1ml}$ と対照群 $11.2 \pm 0.7 \text{ pg/0.1ml}$ に比べて61%の著明な増加がみられた。この術後症例（8例）は、主に下顎埋伏智歯の抜歯症例であった。悪性腫瘍症例（6例）では、 10.7

$\pm 1.0 \text{ pg/0.1ml}$ であったが、悪性腫瘍があり放射線照射治療による粘膜炎を伴った症例（6例）では、 $12.1 \pm 2.6 \text{ pg/0.1ml}$ の β -endorphin 濃度を示した。膿瘍症例（6例）では、膿瘍や急性リンパ節炎、智歯周囲炎などが含まれており $12.9 \pm 0.9 \text{ pg/0.1ml}$ であった。三叉神経痛症例は3例と症例数は少なかったが、 $10.4 \pm 0.5 \text{ pg/0.1ml}$ と対照群の $11.2 \pm 0.7 \text{ pg/0.1ml}$ と比較して、やや低値を示した。

一方、血漿中 cortisol 濃度は、対照群が $28.1 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$ に対し、術後症例が $32.6 \pm 1.7 \mu\text{g/dl}$ 、悪性腫瘍症例が $33.7 \pm 1.5 \mu\text{g/dl}$ 、悪性腫瘍で放射線療法による口内炎症例では $30.4 \pm 3.9 \mu\text{g/dl}$ 、膿瘍症例 $31.8 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$ 、三叉神経痛症例 $38.1 \pm 4.4 \mu\text{g/dl}$ と各症例ともに高値を示した。特に三叉神経痛症例では著明な増加が認められた。

3. 急性疼痛および慢性疼痛での血漿中 β -endorphin 濃度と cortisol 濃度

疼痛群の中で疾患により異った傾向が認められたので、術後症例など疼痛が数日以内に消失したものを acute pain 群（14例）とした。この中には膿瘍症例、術後症例が含まれた。悪性腫瘍症例や三叉神経痛症例のように、痛みが長期間にわたって存在しているものを chronic pain 群（9例）とした。Fig. 2 に示すように血漿中 β -endorphin 濃度は、対照群（16例）が $11.2 \pm 0.7 \text{ pg/ml}$ に対し、acute pain 群では $16.1 \pm 1.4 \text{ pg/0.1ml}$ と有意に高値を示した。一方、chronic pain 群では $10.6 \pm 0.6 \text{ pg/0.1ml}$ と対照群とほぼ同等の値であった。

血漿中 cortisol 濃度は、対照群が $28.1 \pm 1.9 \mu\text{g/dl}$ に対し acute pain 群は $32.2 \pm 1.0 \mu\text{g/dl}$ 、chro-

Table 1 Plasma levels of β -endorphin and cortisol in each pain group

Group	Case	β -Endorphin (pg/0.1ml)	Cortisol (μ g/dl)
Control	16	11.2 ± 0.7	28.1 ± 1.9
Post Operation	8	$18.4 \pm 2.1^*$	32.6 ± 1.7
Abscess	6	12.9 ± 0.9	31.8 ± 0.9
Malignant Tumor	6	10.7 ± 1.0	33.7 ± 1.5
Malignant Tumor & Radiation Stomatitis	6	12.1 ± 2.6	30.4 ± 3.9
Trigeminal Neuralgia	3	10.4 ± 0.5	38.1 ± 4.4

Each value represents mean $\pm$ S.E.M..

Table 2 Clinical explanations in 29 patients with oro-facial pain

Group	Patient	Age	Sex	Endorphin (pg/0.1ml)	Cortisol (μg/dl)	Pain score
Post Operation	KM	26	F	21.1	32.1	3
	TH	38	M	13.5	29.6	1
	K S	21	M	13.7	24.3	2
	U I	29	F	29.0	32.5	3
	TM	27	F	13.6	36.9	3
	SH	19	F	23.6	38.8	4
	KA	22	M	18.9	37.2	2
	TE	17	M	14.5	29.4	4
Malignant Tumor	MY	54	M	14.0	35.6	1
	YK	59	M	6.4	28.6	2
	YK	59	M	10.9	34.6	4
	YK	38	M	12.1	30.0	6
	TM	65	M	10.0	38.7	6
	TH	58	M	10.8	34.6	1
Malignant Tumor & Radiation Stomatitis	TH	55	F	11.4	41.7	5
	YK	49	F	3.8	27.0	4
	MY	54	M	10.0	35.3	4
	MY	54	M	9.9	38.1	2
	KY	38	M	14.2	23.9	6
	TH	58	M	23.2	16.3	4
Abscess	KY	37	M	9.4	33.7	1
	TH	38	M	11.5	33.0	2
	MO	31	M	12.6	31.4	2
	SM	53	F	16.2	32.8	2
	TM	26	M	14.1	27.8	2
	YH	48	M	13.8	32.3	3
Trigeminal Neuralgia	IG	69	F	10.7	43.1	2
	AU	71	F	9.8	29.3	1
	MN	62	F	11.4	42.0	2

nic pain 群は $35.1 \pm 1.8 \mu\text{g/dl}$ で、ともに高値を示した。

4. Pain score と血漿中 β -endorphin および cortisol との相関について

Table 2 に、患者個々の血漿中 β -endorphin 濃度および cortisol 濃度、pain score を示した。

放射線口内炎の症例、悪性腫瘍症例では、pain score が高い傾向にあったのに対し、血漿中 β -endorphin 濃度は、術後症例などに高値を示した。また cortisol 濃度については、三叉神経痛症例において高値を示した。しかしながら、Fig. 3 に示

すように疼痛の程度を示す pain score と血漿中 β -endorphin 濃度および cortisol 濃度に相関は認められなかった。

考 察

近年、内因性モルヒネ様物質である β -endorphin が鎮痛に関与していることは、多くの研究者によって支持されている。Nelson 症患者的血漿中 β -endorphin 濃度の著明な増加^{20,21)}、耐えがたい激痛を有する患者の脳室内髄液中の β -endorphin 活性の増加¹⁶⁾、三叉神経痛患者の血漿中 β -endor-

Fig. 2 Mean $\pm$ S.E.M. of plasma β -endorphin and cortisol in acute and chronic pain group. * $p < 0.05$: Significantly different from control values.

Fig. 3 Correlation between pain score and β -endorphin or cortisol levels in plasma of patients with oro-facial pain. Open circles represent the value of postoperation group.

phin 濃度の低下²²⁾など多くの報告からみて、血中に β -endorphin が存在し、疼痛に対する生体反応として対応している可能性が考えられる。

本報告でも疼痛群は、 $14.0 \pm 0.9 \text{ pg/0.1ml}$ の血漿中 β -endorphin 濃度を示し、対照群 $11.2 \pm 0.7 \text{ pg/0.1ml}$ に比べて増加傾向にあった。特に外科的侵襲の大きかった術後症例では $18.4 \pm 2.1 \text{ pg/0.1ml}$ と著明な増加が認められたことや、急性疼

痛のみられた acute pain 群では $16.1 \pm 1.4 \text{ pg/0.1ml}$ と対照群に比べて有意に高値を示すことから、口腔領域に痛みを有する患者においても、 β -endorphin が痛みによって変化すると考えられる。

β -endorphin が ACTH と同様にその共通の前駆体である pro-opiocortin から生成されるのみでなく血中でも並行して変動することが明らかになり、その分泌調節についても Guillemin ら²³⁾はラット血中 β -endorphin と ACTH を同時測定し、acute stress や adrenalectomy で β -endorphin と ACTH が共に上昇し、hypophysectomy, dexamethasone 投与と共に低下することから両者は同じ分泌調節を受けていると報告している。また、ストレスによって下垂体から ACTH, 成長ホルモン、催乳ホルモンが分泌されるが、Roissier ら¹⁴⁾の報告でもストレスによって血中 β -endorphin は ACTH と共に上昇したとしており、生体のストレスに対する反応には β -endorphin と ACTH が協同して働いていることが考えられる²⁴⁾。

術後症例での血漿中 β -endorphin の有意な増加については、外科的侵襲というストレスが関与しており、痛みとストレスとの関連をみるためにも血漿中 cortisol 濃度を測定した。

内因性モルヒネ様物質には、日内変動が存在するという報告²⁵⁾や、血漿中 β -endorphin は ACTH と平行して午前に高く、真夜中に低いという報告²⁶⁾もあることから、我々も採血にあたっては午前9時30分より10時までとした。

血漿中 cortisol 濃度は、各症例群とも、対照群 $28.1 \pm 1.9 \mu\text{g/dl}$ に対して高値を示し、特に三叉神経痛症例では $38.1 \pm 4.4 \mu\text{g/dl}$ と著明な増加が認められた。しかし、血漿中 β -endorphin 増加していた術後症例では $32.6 \pm 1.7 \mu\text{g/dl}$ と著明な増加ではなかった。

疼痛群の cortisol 濃度が対照群に比べ有意に増加し、acute pain 群より chronic pain 群の方が増加していることから、疼痛が長期にわたるほど高い値を示す傾向にあることがうかがわれる。

疼痛群全体では pain score と血漿中 β -endorphin および cortisol 濃度に相関がみられなかったが、外科的侵襲が加わった acute pain 群の場合

は、pain score と β -endorphin との間に比較的關係がみられた(相関係数0.68)。しかし、三叉神経痛症例のような chronic pain 群では、いずれの間にも相関がみられなかった。このことは、疼痛が一過性の場合、血漿中 β -endorphin が増加して疼痛抑制の方向に働き、一方、疼痛が長期にわたった場合には、血漿中 cortisol が増加して negative feed back がかかり、増加していた β -endorphin が減少したとも考えられる。Nakao ら²¹⁾はヒトにメチラポンあるいはデキサメサゾンを投与し、血中 β -endorphin を測定した結果から、血漿中 β -endorphin が血中 cortisol レベルによる negative feed back 機構により調節されている可能性を報告している。今回の我々の結果からもこの可能性は支持されると思われる。

しかしながら、口腔領域での痛みにも、内因性鎮痛物質である β -endorphin の関与があるものの、ヒトの鎮痛機序はまだ明確ではなく、これらが関与しない別の系があるかもしれない。同一患者での無痛時と有痛時での β -endorphin 濃度や経時的变化、鎮痛薬投与による変動などをさらに検討することにより、疼痛における β -endorphin の役割が明らかになるとと思われる。

抄録：口腔領域に痛みを有する患者の血漿中 β -endorphin 濃度および cortisol 濃度を測定し臨床的な痛みとの関連について検討した。

疼痛群の β -endorphin 濃度は対照群に比べて増加しており、cortisol 濃度は有意な増加が認められた。特に疼痛群の中でも術後症例群では、 β -endorphin 濃度の有意な増加があったが、cortisol 濃度は対照群に比べて増加しているものの有意でなかった。三叉神経痛群では、 β -endorphin 濃度は対照群より低値を示したが cortisol 濃度は増加しており各疼痛群の中で最高値を示した。

急性疼痛群と慢性疼痛群に分けて検討すると、前者では β -endorphin 濃度の有意な増加、cortisol 濃度の増加傾向があり、後者では、 β -endorphin 濃度は対照群と同等で cortisol 濃度は増加傾向がうかがわれた。臨床的な痛みを示す pain score と β -endorphin 濃度、cortisol 濃度についての相関は、急性疼痛群ではみられるものの慢性疼痛群ではみられなかった。一過性の疼痛の場合は、血漿中 β -endorphin が増加して疼痛抑制の役割をはたすと考えられるがストレスとの関連性は得られなかった。

文 献

1) Hughes, J. Smith, T. W., Kosterlitz, W., Fothergill, L. A., Morgan B. A. and Morris H. R.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258 : 577-579, 1975.

結 論

口腔領域に痛みを有する患者の血漿中 β -endorphin 濃度、cortisol 濃度を測定し、臨床的な痛みとの関連を検討した。

1. 疼痛群の β -endorphin 濃度は、対照群に比べて有意でなかったが増加していた。cortisol 濃度は有意な増加が認められた。

2. 術後症例では β -endorphin 濃度の有意な増加があったが、cortisol 濃度は増加しているものの対照群に比べて有意でなかった。

3. Acute pain 群は β -endorphin 濃度の有意な増加があったが、chronic pain 群は、対照群とほぼ同等であった。一方 cortisol 濃度については、両群とも増加傾向にあった。

4. Pain score と β -endorphin 濃度、cortisol 濃度については、acute pain 群にやや相関の傾向がみられるも、chronic pain 群では、みられなかった。

本研究の要旨は、第24回歯科基礎医学会総会(昭和57年10月、横浜市)において発表した。

また本研究の一部は、昭和57年度文部省科学研究費(一般研究 C. No.57570720)による援助を受けた。

2) Ling, N., Burgus, R. and Guillemin, R.: Isolation, primary structure and synthesis of α -endorphin and γ -endorphin, two peptides of hypothalamichypophysial origin with morphinomimetic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* : 3942-3946, 1976.
3) Li, C. H., Lemaire, S., Yamashiro, D. and

- Doneen, B. A.: The synthesis and opiate activity of β -endorphin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **71**: 19-25, 1976.
- 4) 猪木令三：痛みと鎮痛の中樞機構。歯科ジャーナル **13**: 703-710, 1981.
- 5) 猪木令三：疼痛とエンドルフィンについて。歯基礎誌 **24**: 229-242, 1982.
- 6) 横田敏勝：内因性モルフィン様物質（エンドルフィン類）の生理的意義。日本医師会雑誌 **79**: 1443-1456, 1978.
- 7) 下地恒毅：内在性モルフィン様物質と鎮痛機構 (1)。麻酔 **28**: 223-234, 1979.
- 8) 下地恒毅：内在性モルフィン様物質と鎮痛機構 (2)。麻酔 **28**: 335-351, 1979.
- 9) Büscher, H. H., Hill, R. C., Romer, D., Cardinaux, F., Closse, A., Hauser, D. and Pless, J.: Evidence for analgesic activity of enkephalin in the mouse. *Nature* **261**: 423-425, 1976.
- 10) Pert, C. B., Pert, A., Chang, J. K. and Fong, B. T. W.: [D-Ala⁶]-met-enkephalinamide: A potent, long-lasting synthetic pentapeptide analgesic. *Science* **194**: 330-332, 1976.
- 11) Belluzzi, J. D., Grant, N. Garsky, V. Sarantakis, D., Wise, C. D. and Stein, L.: Analgesia induced in vivo by central administration of enkephalin in rat. *Nature* **260**: 625-626, 1976.
- 12) Graf, L., Szekeley, J. I., Ronai, A. Z., Dunai-Kovács, Z. and Bajusz, S.: Comparative study on analgesic effect of Met-enkephalin and related lipotropin fragments. *Nature* **263**: 240-242, 1976.
- 13) Bloom, F., Segal, D., Ling, N., Guillemin, R.: Endorphins; profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science* **194**: 630-632, 1976.
- 14) Rossier, J., French, E. D., Rivier, C., Ling, N., Guillemin, R. and Bloom, F. E.: Foot-shock induced stress increases β -endorphin levels in blood but not brain. *Nature* **270**: 618-620, 1977.
- 15) Höllt, V., Müller O. A. and Fahlbusch R.: β -endorphin in human plasma; Basal and pathologically elevated levels: *Life Sci.* **25**: 37-44, 1979.
- 16) Akil, H., Richardson, D. E., Barchas, J. D. and Li, C. H.: Appearance of β -endorphin-like immunoreactivity in human ventricular cerebrospinal fluid upon analgesic electrical stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **75**: 5170-5172, 1978.
- 17) Hosobuchi, Y. and Li, C. H.: The analgesics activity of human β -endorphin in man. *Comm. Psychopharmacol.* **2**: 33-37, 1978.
- 18) Silber, R. H.: Fluorimetric analysis of corticoids. *Meth. Bioche. Anal.* **14**: 63-77, 1966.
- 19) Siber, R. H., Bach, R. D. and Oslapas, R.: Practical procedure for estimation of corticosterone of hydrocortisone. *Clin. Chem. (N. Y.)* **4**: 278-285, 1958.
- 20) Nakai, Y., Nakao, K., Oki, S., Imura, H. and Li, C. H.: Presence of immunoreactive β -endorphin in plasma of patients with Nelson's syndrome and Addison's disease. *Life Sci.* **23**: 2293-2298, 1978.
- 21) Nakao, K., Nakai, Y., Oki, S., Horii, K. and Imura, H.: Presence of immunoreactive β -endorphin in normal human plasma. *J. Clin. Invest.* **62**: 1395-1398, 1978.
- 22) 瀬畑 宏, 国分正広, 植松 宏, 犬 泰義, 伊藤弘通, 鈴木長明, 久保田康耶：顎顔面痛患者の血漿中 β -endorphin 濃度について。日本歯科麻酔学会雑誌 **8**: 250-255, 1980.
- 23) Guillemin, R., Valgo, T., Rossier, J., Minnick, S., Ling, N., Rivier, C., Vale, W. and Bloom, F.: β -Endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* **197**: 1367-1369, 1977.
- 24) Cohen, M., Pickar, D., Dubois, M., Roth, Y. F., Naber, D. and Bunney, Jr, W. E.: Surgical stress and endorphins. *Lancet* **24**: 213-214, 1981.
- 25) Frederickson, R. C. A., Burgis, V. and Edwards, J. D.: Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsibility to painful stimuli. *Science* **198**: 756-758, 1977.
- 26) 中井義勝, 中尾一和, 隠岐尚吾, 津田順一, 木下富美子, 井村裕夫：Endorphins. 日本臨床. **37**: 44-55, 1979.