炎症性疼痛に対する各種抗炎症薬と塩酸 リドカインの併用効果

柴 田 学 大久保 つや子 高 橋 宏
福岡歯科大学薬理学教室 (主任: 成瀬 悟教授)

[受付: 昭和59年6月20日]

Effects of combinations of some antiinflammatory drugs with lidocaine hydrochloride on inflammatory pain

Manabu Shibata, Tsuyako Ohkubo and Hiroshi Takahashi

Department of Pharmacology, Fukuoka Dental College
700 Ta, Sawara-ku, Fukuoka, 814-01
(Chief: Prof. Satoru Naruse)

[Accepted for publication: June 20, 1984]

Key words: antiinflammatory drugs / lidocaine hydrochloride / inflammatory pain

Abstract: The effects of the combinations of some antiinflammatory drugs and analgesics with lidocaine hydrochloride on the inflammatory pain by using modification of the formalin test were studied in Wistar rats, and the following results were obtained: 1) The combination of aspirin (400 mg/kg, p.o.) and lidocaine (2%, 0.05 ml/paw) produced marked analgesic action, and this effect appeared to be greater than the summation of the effects of the individual drugs. 2) The combination of aminopyrine (100 mg/kg, p.o.) with lidocaine showed analgesic action significantly but this effect was found to be additive. 3) Although hydrocortisone (50 mg/kg, i.p.) had no analgesic action when given alone, hydrocortisone potentiated the analgesic effect of lidocaine when applied together. 4) Lidocaine gave no potentiation on morphine (3 mg/kg, s.c.) analgesia when lidocaine and morphine applied together. Mefenamic acid (200 mg/kg, p.o.) and lidocaine failed to give a response greater than that to lidocaine alone. On the assumption that the synergistic effects of the combinations of these drugs are related to their membrane stabilizing action, discussion was carried out. Furthermore, we mentioned that these results could be applied to the dental clinic.

緒 言

今日、鎮痛薬の検定に用いられる疼痛モデルとしては Hot plate, D'Amonr Smith 法のような熱刺激を加える方法か、または Haffner 法のような圧刺激、或は Writhing 法のような化学刺激を用いる方法が一般的であるが、我々の教室においては formalin, carrageenin, croton oil, mustard oil のような起炎物質をラットの足蹠に投与した

急性炎症において、その際の仮性疼痛反射を示標として、炎症性の持続疼痛を測定する方法に取り組んできた¹⁻³⁾。

そのモデルの一つとして Dubuisson⁴⁾ が考案したホルマリンテスト法を応用して、formalin 以外にも croton oil, mustard, carrageenin のような起炎物質を用いて、長時間持続の疼痛モデルについて検討を行なってきた。その研究過程において lidocaine hydrochloride のような局所麻酔薬と aspirin, aminopyrine, hydrocortisone のよう

Fig. 1 Typical responses for rating pain intensity in rats.
The animal's right forepaw was injected with formalin and croton oil.
Numerical values assigned to these responses are shown. (see method 3)
Quoted from Dubuisson and Dennis [4].

な抗炎症性薬物の併用が、強力な鎮痛作用を発現し、特に炎症性の持続疼痛モデルにおいて有効であることを見出した。

本研究は formalin 及び croton oil をラットの足蹠に与えた際の疼痛反応を指標として、上記薬物の併用効果を追求し、臨床面においても、ただちに応用可能な事実として報告するものである。また、この種の相互併用に関する基礎ならびに臨床面における研究の少ない現状から、将来この方面の新しい展開を期待する意味でも重要と思われる。

実験材料並びに方法

1) 実験動物

250～300g の雄性 Wistar 系ラット 6 匹を一群として用いた。

2) 使用薬物

formalin (半井化学), croton oil (半井化学), lidocaine hydrochloride (2% Xylocaine 注, 藤沢薬工), aspirin (健栄製薬), aminopyrine (東洋製薬), hydrocortisone acetate (ハイドロコト注, 日本メルク万有), morphine hydrochloride (塩野義製薬), mefenamic acid (三共)。

3) formalin, croton oil 起炎による疼痛測定

法。

Dubuisson らの方法⁴⁾に従って透明アクリル板で作った観察用ボックス (30cm×30cm×30cm) の中に動物を入れ、まず異種環境に慣らすために、少なくとも 5 分間放置した。起炎刺激は 0.1% croton oil, 1% formalin 各 0.05ml をラット右前肢足蹠部に皮下注入し、以下次の要領に従って疼痛反応を観察した (Fig. 1)。

1) 両前足を床上に置き、均等に体重を両足にかけている状態 (control, score 0)。

2) 刺激足を床上に軽く置き休止させ、ほとんど体重をかけていない状態 (score 1)。

3) 刺激足を床から離し、他に接触しないようにし、他の健康足に全体重をかけている状態 (score 2)。

4) 刺激足を舐め、噛み、振るなどの動作をくりかえす状態 (score 3)。

以上を仮性疼痛の指標とし、それぞれの持続時間 (T) をストップウォッチで測定し、それに score の値を掛けたものの積を 3 分間 (180 秒) で割った値を疼痛の度合とした。

$$\text{Pain rating} = \frac{T_1 + 2T_2 + 3T_3}{180}$$

実験成績

1) croton oil 及び formalin 足蹠注入によるラットの疼痛反応。

0.1% croton oil (olive oil で希釈) 及び 1% formalin 各 0.05ml/ をラット右前肢足蹠部に皮下注射し、実験方法に記載した観察法によって、3 分間内に示す仮性疼痛反射を pain rating score として記録した (Fig. 2)。

croton oil の場合、注入後 15 分でほぼピークに達し、以後 60 分後においても同じ水準を維持する疼痛パターンが得られた。一方 formalin の場合では注入直後から強い疼痛反応が現れ、一旦急速に下降した後、25~30 分後をピークとする第 2 の持続性の反応が現われ、croton oil に比して疼痛パターンは 2 相性を示した。

2) croton oil による疼痛反応に対する lidocaine hydrochloride と aspirin の併用効果。

aspirin 400mg/kg, p.o. を croton oil (0.1%, 0.05ml/paw, s.c.) による起炎 30 分前に投与し、更に lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s.c.) ラット足蹠に起炎 5 分前にそれぞれ投与した場合の疼痛反応を Fig. 3 に示した。aspirin 400mg/kg 単独では、ほとんど有意な抑制はみられず、lidocaine hydrochloride 単独においても、起炎後 10 分間は完全に抑制するものの 20 分後からは、薬物非投与群と同じ pain score となり、その抑制は短時間であった。しかし両薬物併用群 (投与法は各単独と同じ) では疼痛抑制効果は極めて顕著であり、相乗的増強効果が観察された。

3) aspirin, lidocaine hydrochloride 併用による増強効果の解析 (1) — aspirin 用量の変動 —。

Fig. 3 において観られた lidocaine hydrochloride と aspirin 併用による鎮痛効果の増強を解析する目的で lidocaine hydrochloride の用量を 2%, 0.05 ml/paw, s.c. と固定し、aspirin 用量を 200mg/kg, 300mg/kg, 400mg/kg と変化させ、2) と同じ方法で 0.1% croton oil 起炎時の鎮痛効果を検討した (Fig. 4)。

その結果 lidocaine hydrochloride に対し aspirin 200mg/kg, p.o. の併用は、ほとんど増強効果なかったものの 300mg/kg の併用では lidocaine hyd-

Fig. 2 Time course of pain response induced by croton oil or formalin in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3.

Fig. 3 Effects of aspirin (400mg/kg, p.o.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s.c.) on the pain response induced by croton oil in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S.E. ($n=6$) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol (*) refers to differences between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and aspirin: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$. The shadowed portion indicates the synergistic effect produced by drug combination.

Fig. 4 Effects of lidcaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s.c.) combined with various doses of aspirin p. o. on the pain response induced by croton oil in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block.

Fig. 5 Effects of aspirin (400mg/kg, p. o.) combined with various doses of lidocaine hydrochloride on the pain response induced by croton oil in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block.

Fig. 6 Effects of aspirin (400mg/kg, p. o.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s.c.) on the pain response induced by formalin in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol(*) refers to difference between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and aspirin: $P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$. The shadowed portion indicates the synergistic effect produced by drug combination.

rochloride 単独より作用は有意に増強し、疼痛抑制時間は延長した。更に 400mg/kg の併用では、より強力な作用増強が観られた。

4) aspirin, lidocaine hydrochloride 併用による増強効果の解析 (2) — lidocaine hydrochloride 用量の変動一。

Fig. 5 では Fig. 4 と逆に aspirin 用量を 400mg/kg, p.o. と固定し、lidocaine hydrochloride の用量を 1%, 1.5%, 2% 各 0.05 ml/paw, s.c. と変化させてみた。

この場合も lidocaine hydrochloride の用量に依存して作用は増大し 1.5% 以上の用量では顕著な協力効果が出現した。Fig. 4, Fig. 5 を総括して aspirin, lidocaine hydrochloride 共に高用量の相互併用において協力効果が見られることが確認された。

Fig. 7 Effects of aminopyrine (100mg/kg, s. c.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s. c.) on the pain response induced by croton oil in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol(*) refers to differences between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and aminopyrine: *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001. The shadowed portion indicates the synergistic effect produced by drug combination.

5) formalin による疼痛反応に対する lidocaine hydrochloride と aspirin の併用効果。

Fig. 3における lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s.c.) と aspirin 400mg/kg, p.o. 併用による増強を formalin (1%, 0.05ml/paw, s.c.) 起炎による疼痛反応で検討してみた (Fig. 6)。その結果は aspirin, lidocaine hydrochloride 各単独よりも、併用において強い増強効果を認めた。

6) croton oil による疼痛反応に対する lidocaine hydrochloride と aminopyrine の併用効果。

Fig. 7は croton oil (0.1%, 0.05ml/paw, s.c.) 起炎30分前に aminopyrine 100mg/kg, s. c. を投与した動物と lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s.c.) を起炎5分前に投与した動物及び両薬物を併用した動物について、その疼痛反

Fig. 8 Effects aminopyrine (25mg/kg, s. c.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s. c.) on the pain response induced by formalin in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol(*) refers to differences between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and aminopyrine: *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001. The shadowed portion indicates the synergistic effect produced by drug combination.

応抑制を観察した。

この場合も両薬物単独の抑制に比して、併用は協力的であり、疼痛抑制時間の延長がみられた。しかしこの場合の増加は Fig. 3 の成績に比して相加的效果と考えられた。

7) formalin による疼痛反応に対する lidocaine hydrochloride と aminopyrine の併用効果。

Fig. 8は formalin (1%, 0.05ml/paw, s.c.) による起炎30分前に aminopyrine 25mg/kg, s.c. 投与した動物及び lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s.c.) を起炎5分前に投与した動物及び両薬物併用動物について、疼痛反応の抑制状況を比較検討した。

この場合も Fig. 7 の croton oil の場合と同じく両薬物併用において協力的効果の存在が確認さ

Fig. 9 Effects of hydrocortisone acetate(50mg/kg, i. p.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s. c.) on the pain response induced by croton oil in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol(*) refers to differences between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and hydrocortisone: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. The shadowed portion indicates the synergistic effect produced by drug combination.

れた。

8) croton oil による疼痛反応に対する lidocaine hydrochloride と hydrocortisone の併用効果。

Fig. 9 は croton oil (0.1%, 0.05ml/paw, s.c.) による起炎 30 分前に hydrocortisone 50 mg/kg, i. p. 投与した動物及び起炎 5 分前に lidocaine hydrochloride (2%, 0.05 ml/paw) 投与した動物及び両薬物併用動物各群について疼痛抑制を比較したものである。hydrocortisone 単独ではほとんど抑制は観察されないものの、lidocaine hydrochloride との併用では明らかに lidocaine hydrochloride 単独の効果を有意に増強することが示された。

9) formalin による疼痛反応に対する lidocaine hydrochloride と hydrocortisone の併用効果。

Fig. 10 Effects of hydrocortisone acetate(50mg/kg, i. p.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s. c.) on the pain response induced by formalin in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol(*) refers to differences between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and hydrocortisone: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. The shadowed portion indicates the synergistic effect produced by drug combination.

Fig. 9 と同じ方法、同じ薬物用量において formalin (1%, 0.05ml/paw, s.c.) 起炎による両薬の併用効果を調べた (Fig. 10)。

この場合も hydrocortisone 単独では全く抑制作用を示さなかったものの、併用において有意な抑制作用増強を示した。

10) croton oil 並びに formalin による疼痛反応に対する lidocaine hydrochloride と mefenamic acid の併用効果。

Fig. 11 は mefenamic acid 200mg/kg, p.o. を croton oil (0.1%, 0.05ml/paw, s.c.) 起炎 30 分前に、また lidocaine hydrochloride (2%, 0.05 ml/paw, s. c.) を起炎 5 分前に投与したものと、両薬物併用の場合とを比較したものである。mefenamic acid は単独で弱い抑制を示すものの、lido-

Fig. 11 Effects of mefenamic acid (200 mg/kg, p.o.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s. c.) on the pain response induced by croton oil in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol(*) refers to differences between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and mefenamic acid.

caine hydrochloride との併用においては増強効果は全く示されず lidocaine hydrochloride 単独と同程度の抑制にとどまった。

Fig. 12 は同じ要領で mefenamic acid 100mg/kg, p.o. と lidocaine hydrochloride の併用を検討したものであるが、この場合も両薬併用は増強効果を示めさず、むしろ併用によって lidocaine hydrochloride 単独の作用が減少する傾向さえみられた。

11) croton oil による疼痛反応に対する morphine hydrochloride と lidocaine hydrochloride の併用効果。

Fig. 13 は croton oil (0.1%, 0.05ml/paw, s.c.) 起炎30分前に morphine hydrochloride 3mg/kg, s.c. 投与し、また5分前に lidocaine hydrochloride (2%, 0.05 ml/paw, s. c.) を投与した動物

Fig. 12 Effects of mefenamic acid (100mg/kg, p.o.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s. c.) on the pain response induced by formalin in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol(*) refers to differences between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and mefenamic acid: *P<0.05,

と両薬併用とを比較したものである。morphine hydrochloride 3 mg/kg, s.c. は疼痛反応を強力に抑制したが、lidocaine hydrochloride との併用による協力関係は全く見られなかった。

考 察

aspirin, aminopyrine, mefenamic acid 等の抗炎症性薬物は weak analgesics と言われ morphine などの麻薬性鎮痛薬に比して、作用弱く特に動物実験による鎮痛作用の確認は、種々な困難をとまなうことは、この種薬物のスクリーニングにおいて、しばしば経験されるところである。

今回、我々はラットの足蹠に formalin, croton oil をもって起炎し、その際の足浮腫ではなく疼痛の経過を Dubuisson ら⁴⁾ が発表した方法にもとづいて疼痛反応を測定したのであるが、aspirin, aminopyrine 共に単独で足浮腫は強く抑制するも

Fig 13 Effects of morphine hydrochloride (3mg/kg, s. c.) combined with lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw, s. c.) on the pain response induced by croton oil in rat forepaw. Pain rating was calculated from the formula shown in method 3. Each point represents the mean $\pm$ S. E. (n=6) of pain rating score for each 3 min block. Statistical symbol(*) refers to differences between the group treated with lidocaine alone and the group with lidocaine and morphine: *P<0.05,

の、痛みに対しては十分な効果を確認することが出来なかった。しかし、この場合 lidocaine hydrochloride のような局所麻酔薬を併用することにより、鎮痛効果が著明に増強することを確認した。

まず aspirin の場合両薬物の高用量併用時に、極めて強力な作用増加を生み aspirin, lidocaine hydrochloride 各単独作用の相和以上の作用が見られることから、この併用は相乗的效果と考えられた (Fig. 3)。しかも aspirin, lidocaine hydrochloride 双方の用量を変化させた Fig. 4, 5 の実験から、両薬物共に用量に依存して作用は増強し、高用量に向うほど併用効果は増大した。また両者の高用量併用による協力関係は formalin 起炎による疼痛モデルにおいても確認された (Fig. 6)。

一方 aminopyrine と lidocaine hydrochloride の併用においても croton oil, formalin による両炎症性疼痛に対して協力的相互作用が生まれるこ

とが Fig. 7, 8 の実験で観察された。この場合は各単独の作用に比較して、その併用は相加的と考えられる。またステロイド性抗炎症薬の代表である hydrocortisone と lidocaine hydrochloride の併用においても、hydrocortisone 単独では全く鎮痛効果が見られないに拘らず、併用した場合には lidocaine 単独の作用を倍加する鎮痛作用が Fig. 9, 10 の実験で確認された。このようなことから aspirin, aminopyrine における鎮痛増強効果も両薬物のもつ抗炎症効果に由来するものではないかとも考えられた。

しかし同じような抗炎症薬である mefenamic acid の場合 lidocaine hydrochloride との併用は全く協力関係を生み出さなかった (Figs. 11, 12)。また、麻薬性鎮痛薬の代表である morphine hydrochloride においても lidocaine との併用による協力関係を認めることは出来なかった (Fig. 13)。

石川⁵⁾ は formalin をマウスの足趾に投与する炎症実験において cocaine, procaine, tropacocaine のような局所麻酔剤の block anesthesia において強い炎症抑制作用のあることを報告した。また、Renescu, N. ら⁶⁾ は aminopyrine, antipyrine, quinine などの抗炎症性鎮痛薬に、弱い局所麻酔作用のあることを報告し、また一方 Wilhelmi, G. ら⁷⁾ は lidocaine hydrochloride の浸潤麻酔効果が aminopyrine, aspirin, phenacetin 各 400mg/kg, p.o. 併用によって増強する事実及び aminopyrine の場合では両薬の局所的併用によって増強効果を生み出すことを指摘している。今回の我々が行った実験においても aspirin, aminopyrine, hydrocortisone などの抗炎症性薬物の全身投与と炎症局所における lidocaine の浸潤麻酔効果との併用によって croton oil, formalin 起炎による疼痛反応を著明に抑制する協力作用のあることが観察された。

1956年 Weissmann, G. の報告⁸⁾ 以来、ステロイド系及び非ステロイド系抗炎症薬のもつ lysosome 膜或は赤血球膜の安定化作用が抗炎症作用と密接に関連することが報告され、生体膜安定化が抗炎症薬の作用機序を説明する事実として、にわかに注目されるにいたった。ところで lidocaine のような局所麻酔剤においても、生体膜とりわけ

神経をとりまく形質膜を安定化させることによって、伝導遮断の効果を現わすことは、今日の定説となっているところである。従って lidocaine として抗炎症薬双方が共通に持っている膜安定化の作用が、本実験において見られた協力作用の原因ではなかろうか、と考えられる。そのことは膜安定化の作用をもたない morphine において全く併用効果を見ないことによって裏付けられると思われる。しかし Weissmann らによって膜安定化の作用ありと認められる mefenamic acid において lidocaine との併用効果が認められなかったことは意外な結果であるが、中西ら⁹⁾の報告によれば、mefenamic acid は低用量で膜安定化に働くものの、高用量下では却って不安定化を来し acid phosphatase や β -glucuronidase の lysosome からの遊出を促進することが示されている。今回、我々が用いた mefenamic acid は高用量であり、膜安定化より不安定化の作用を示したのではないかと考えられ、lidocaine との併用によって作用増強でなく、却って相殺の傾向がみられた事実 (Fig. 12) など、中西の成績と考虑併せて一応納得される事実ではないかと考えられる。また中西らの acid phosphatase 遊出を指標とする膜安定化の実験成績においても aspirin の高用量は強い安定化を生ずることを示しており、我々の aspirin, lidocaine 両者高用量併用において相乗的協力効果が得られたことから考え合せて、膜安定化作用が両薬物併用効果増進の原因ではないかと考えている。

いずれにせよ局所麻酔薬と抗炎症薬の併用による鎮痛効果の増強化は、日常の歯科臨床においても簡便に応用し得る方法であり、今後この方面の応用並びに研究の発展を期待したいものである。

結 論

Dubuisson らによるホルマリンテストを応用して 0.1% croton oil 並びに 1% formalin 起炎 (ラット右前肢足蹠部) による疼痛モデルを作製し、lidocaine hydrochloride による浸潤麻酔効果と aspirin, aminopyrine, hydrocortisone, mefenamic acid, morphine 等の鎮痛並びに抗炎症薬の全身投与を併用した際の疼痛反応抑制効果を検討し、次のような結果を得た。

1) aspirin, 400mg/kg, p.o. と lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw) の併用は顕著な鎮痛効果を現わし、各単独作用の相和以上の効果を生み出した。

2) aminopyrine, 100mg/kg, p.o. と lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw) の併用においても有意な鎮痛効果を観察した。この場合は相加的併用効果と判断された。

3) hydrocortisone acetate, 50mg/kg, i.p. 単独では鎮痛作用は全く確認されなかったが lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw) との併用では lidocaine 単独より強い有意な増強を現わした。

4) morphine hydrochloride, 3mg/kg, s.c. 単独では強い鎮痛作用を示したが lidocaine hydrochloride (2%, 0.05ml/paw) の併用では増強効果は全く現れなかった。また mefenamic acid, 200mg/kg, p.o. も同じく lidocaine hydrochloride との併用において協力効果を示さなかった。

5) 局所麻酔薬と抗炎症薬併用による鎮痛作用増強は両薬物のもつ生体膜安定化の作用と関連するのではないかという仮定に立って、2~3の考察を試みた。また本成績は、今後の歯科診療面に応用しうることについても論及した。

抄録：クロトン油並びにホルマリン起炎によるラット足蹠の持続性炎症疼痛に対しての浸潤麻酔効果と 2~3 の抗炎症薬、鎮痛薬 (全身投与) との併用による疼痛抑制効果について検討した。Lidocaine (2%, 0.05ml/paw) に対して aspirin, aminopyrine hydrocortisone の併用は顕著な協力作用を生み、各単独の抑制作用よりも強力かつ持続性の鎮痛作用を示した。特に aspirin, 400mg/kg, p.o. の併用は最も顕著な相乗的併用効果を示した。しかし morphine 3mg/kg, s.c. は単独では強い鎮痛作用を示すものの lidocaine との併用では、全く協力関係は見出せなかった。mefenamic acid, 200mg/kg, p.o. も morphine と同じく、lidocaine 単独作用に無影響であった。これらの成績を各併用薬のもつ生体膜安定化の作用と関連させなが

ら、協力関係発生の機序について考察した。

文 献

- 1) Harada, T., Takahashi, H., Kaya, H. and Inoki, R.: A test for analgesics as an indicator of locomotor activity in writhing mice. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **242**: 273-284, 1979.
- 2) 柴田 学, 大久保つや子, 高橋 宏, 成瀬 悟: ホルマリンによる neurogenic inflammation について. 第57回日本薬理学会総会要旨集:322 1984.
- 3) Takahashi, H., Ohkubo, T., Shibata, M. and Naruse, S.: A modified formalin test for measuring analgesia in mice. *Jpn. J. Oral Biol.* **26**: 26-31, 1984.
- 4) Dubuisson, D. and Dennis, S. G.: The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* **4**: 161-174, 1977.
- 5) 石川正昭: 薬物の消炎効果に関する研究. 京都医学会雑誌 **6**: 109-110, 1955.
- 6) Renescu, N. and Dorogan, D.: Chronaximetric und ultramikroskopische veränderungen der nerven durch einwirkungen von aminopyrin, pyramidon und chinin. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **167**: 251-266, 1932.
- 7) Wilhelmi, G., Gdynia, R. and Ziel, R.: Analgesic properties of antipyretics. In: Pain, Soulairaq, A., Cahn, H. and Charpentier, J., pp. 386-389, Academic press, London, 1968.
- 8) Weissmann, G., Becher, B. and Thomas, L.: Studies on lysosomes. V. The effects of streptolysins and other hemolytic agents on isolated leucocyte granules. *J. Cell Biol.* **22**: 115-126, 1964.
- 9) 中西美智夫, 今村 博, 後藤一洋: 抗炎症薬に関する研究 (第10報) 2-amino-3 ethoxycarbonyl-6-benzyl-4, 5, 6, 7-tetrahydrothieno (2, 3-c) pyridine (Y-3642) のラット肝ライソゾーム安定化作用. 薬学雑誌 **90**: 557-563, 1970.