UDC 615.782-092

47. 亀山 勉：鎮痛薬の研究(第6報^{*1}) 交感神経刺激性アミン，
その他の薬物の鎮痛作用

Tsutomu Kameyama: Studies on Analgesics. VI. Analgesic Activity
of Sympathomimetic Amines and Other Drugs.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*2})

The analgesic activity of some sympathomimetic amines and related substances was tested by means of the hot-plate method¹²⁾ and the pressure pain method,¹¹⁾ which were reported in the previous papers. Motor activity of mice on the hot plate was recorded and compared at the same time. The mice, given 1 mg./kg. of methamphetamine subcutaneously, became sensitive to heat pain and the secondary reaction time to jump out of the hot plate was reduced. Although larger doses of methamphetamine increased the motor activity on the hot plate, it prolonged the secondary reaction time, which was considered to be the analgesic effect of the drug.

In general, the analgesic activity of sympathomimetics increased along with their stimulatory action, which is clearly shown in the comparison between *d*- and *l*-methamphetamine. Adrenaline and ephedrine exhibited a slight analgesic activity. Central stimulants, such as methyl phenidate and caffeine, also showed some analgesic action.

The analgesic action of morphine (2 mg./kg.) and methamphetamine (5 mg./kg.) was significantly potentiated and the excitatory action of methamphetamine was diminished on combined use.

(Received June 13, 1960)

交感神経刺激性アミンが鎮痛作用を有することは古くから知られており多くの報告があるが、比較的確実な薬理的研究は、Kiessig 等¹⁾を嚆矢とする。すなわち、彼等は痛みに対する防衛反応に際して交感神経系の興奮をとまなうことから、同時に痛みの閾値も上昇しているのではないかと考え、一連の 2-フェニルアルキルアミンの鎮痛作用について報告しており、また、Beecher²⁾は中枢興奮作用そのものに痛みに対する関心を他にそらして suffering を弱める能力があるのではないかと考え、Friend³⁾、Gross⁴⁾等は、副腎摘出動物(シロネズミ、犬)にモルヒネを与えた場合、その鎮痛効果が低下していることから、モルヒネの鎮痛作用には副腎髄質からのアドレナリンの放出が部分的に関与しているのではないかと考えている。Ivy⁵⁾、Goetzl⁶⁾等はアンフェタミン、アドレナリンの鎮痛作用、およびアンフェタミンがモルヒネの鎮痛効果を増強させることを報告しており、また、Leimdorfer⁷⁾はアドレナリンが犬の大槽内適用によつて、末梢作用を現わすことなしに麻酔、鎮痛作用のあることを認めている。その他 Nickerson 等⁸⁾は人体において、Hardy 法、歯髄刺激法でアンフェタミンの鎮痛閾値の上昇を認め、藤村等⁹⁾は数種のアドレナリン作働性アミンが人の皮膚疼痛閾値を上昇させることを認めている。また、Ulliot 等¹⁰⁾はネコで Eddy の pressure 法によつてフェニルアルキルアミン誘導体の用量と鎮痛作用について報告している。しかし、これらの諸法は人体の場合には非常に心理的個体差があり、また、動物の

*1 第5報：本誌 81, 209(1961).

*2 Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

Present address: Tohoku College of Pharmacy, Nankōzawa, Odawara, Sendai.

- 1) H. J. Kiessig, G. Orzechowski: Arch. Exptl. Pathl. u. Pharmacol. **197**, 391(1941).
- 2) H. K. Beecher: Anesthesiology **12**, 633(1951).
- 3) F. J. Friend, S. C. Harris: J. Pharmacol. Exptl. Therap. **93**, 161(1948).
- 4) E. G. Gross, et al.: Anesthesiology **9**, 459(1948).
- 5) A. C. Ivy, et al.: War Med. **6**, 67(1944); Pharmacol. Rev. **2**, 435(1950).
- 6) F. R. Goetzl: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **55**, 248(1944).
- 7) A. Leimdorfer: J. Pharmacol. Exptl. Therap. **98**, 62(1950).
- 8) M. Nickerson, L. S. Goodman: Federation Proc. **6**, 360(1947).
- 9) 藤村, 上島: 化学研究所報告 **31**, 431(1953).
- 10) G. E. Ulliot, E. J. Fellows: Medicinal Chemistry **1**, 390(1951).

反射反応を目標とする場合は、興奮性が大なために判定誤差が生じ易く、覚醒アミン類等の特有の興奮作用と鎮痛反応を区別して検定することができない。したがって、これらの鎮痛作用の定量的検定は非常に困難である。故に、著者はこれらの鎮痛反応と興奮反応とを客観的に記録できる熱板装置を使用して、これらの一連の交感神経刺激性アミンの鎮痛作用を検定し、同時に、その反応現象についても考察してみた。なお、熱板法とは痛みの種類の異なる圧刺激法をも実施して、両方法により比較検討した。

実験方法

鎮痛作用の試験には熱板法、圧刺激法を用いたが、その実験装置および実験方法は第3報¹¹⁾、第4報¹²⁾と同じ方法により実施した。実験動物は体重 20 g 前後のハツカネズミを使用した。また、熱板法の第1反応の運動量は、煤煙紙に描記された反応上に透明紙に 2 mm 間隔に直線を 5 本平行に引いた運動評価尺をあて、2 mm 以下の振幅を 0.3, 2 mm 以上 4 mm までを 1.0, 4 mm 以上の大きな振幅を 1.5 と評価して、各振幅の評価値を総計して次式にしたがって運動量を求め、正常時の運動量との比をもつて第1反応とした。

$$\text{運動量 (毎秒)} = \frac{\text{第1反応総量}}{\text{第2反応延長時間}}$$

なお、この場合、2 mm 以上の振幅はハツカネズミの歩行等の場所移動、あるいは狂奔等の運動興奮が顕著な場合に見られるものであり、これは 2 mm 以下のハツカネズミの運動、すなわち後肢の屈曲挙上運動、振顫等の主として身体各部の動きで、場所移動を示さない運動量とは区別されなければならないものであり、したがって評価値も著者の多数の動物の行動分析の結果から上記のように算定した。

実験結果

メタンフェタミン *d*-, および *l*-メタンフェタミン 10, 20 mg/kg を各群 10 匹のハツカネズミの背部に皮下注射して、熱板法によつてそれぞれの第2反応値を4点試験法によつて推計学的処理をした (Table I)。

Table I. Estimation of Prolonging Effect of the Secondary Reaction Time after *d*- and *l*-Methamphetamine by the Hot-plate Method
(Ten mice for each dose)

Drug	<i>d</i> -Methamphetamine		<i>l</i> -Methamphetamine	
Dose (mg./kg.)	10	20	10	20
Mean response (sec.)	13.7	24.3	8.8	12.7
Analysis of variance				
Factor	<i>d.f.</i>	<i>s. s.</i>	<i>m. s.</i>	
Preparation	1	682.3	682.3	
Regression	1	528.5	528.5	
Parallelism	1	110.2	110.2	
Treatment	3	1321.1	440.3	
Error	36	1346.7	37.4	
Total	39	2667.8		
Validity test				
Slope (b)	3.64			
Potency ratio	0.46			
<i>g</i> -Criterion	0.29			
Confident limits	0.158~0.686			

また、第1反応の運動量 (運動興奮量) を同様に4点試験法によつて処理した結果は Table II である。

Table II. Estimation of the Stimulatory Activity of *d*- and *l*-Methamphetamine by the Hot-plate Method

Drug	<i>d</i> -Methamphetamine		<i>l</i> -Methamphetamine	
Dose (mg./kg.)	10	20	10	20
Mean response	3.07	6.92	1.70	2.73
Analysis of variance				
Factor	<i>d.f.</i>	<i>s.s.</i>	<i>m.s.</i>	
Preparation	1	77.37	77.37	
Regression	1	59.51	59.51	
Parallelism	1	19.89	19.89	

11) 高木, 亀山: 本誌 78, 553(1957).

12) K. Takagi, T. Kameyama: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 7, 680(1959).

Treatment	3	156.77	52.26
Error	36	116.55	3.24
Total	39	273.32	

Validity test

Slope (b)	1.22
Potency ratio	0.45
<i>g</i> -Criterion	0.22
Confident limits	0.198~0.664

なお、これらの作用の時間的経過、および対照としてそれぞれ 1 mg/kg を投与した場合の第 2 反応値、第 1 反応を比較すれば Fig. 1, 2 に示すようになる。

Fig. 1.

Effect of *d*- and *l*-Methamphetamine on the Secondary Reaction on the Hot-plate

(Ten mice for each treatment, N=normal reaction)

△—△	<i>d</i> -Methamphetamine	20 mg./kg.	s.c.
○—○	"	10 "	"
□—□	"	1 "	"
▲—▲	<i>l</i> -Methamphetamine	20 "	"
●—●	"	10 "	"
■—■	"	1 "	"

d-Methamphetamine 10 mg./kg.

Fig. 2.

Effect of *d*- and *l*-Methamphetamine on the Primary Reaction on the Hot-plate (Ten mice for each treatment)

△—△	<i>d</i> -Methamphetamine	20 mg./kg.	s.c.
○—○	"	10 "	"
□—□	"	1 "	"
▲—▲	<i>l</i> -Methamphetamine	20 "	"
●—●	"	10 "	"
■—■	"	1 "	"

l-Methamphetamine 10 mg./kg.

Normal

30 min. after s.c. inj.

Normal

30 min. after s.c. inj.

Fig. 3.

Effect of *d*- and *l*-Methamphetamine on the Pain Reaction of Mice on the Hot-plate

また、これらの煤煙紙上のデータの一部を示せば、Fig. 3~5 である。

Fig. 4.

Effect of *d*- and *l*-Methamphetamine on the Pain Reaction of Mice on the Hot-plate of 60°

d-Methamphetamine 1 mg./kg.

Fig. 5.

Effect of *d*-Methamphetamine on the Pain Reaction of Mouse on the Hot-plate

以上の結果、*d*-メタンフェタミンは *l*-メタンフェタミンより第2反応閾値および運動興奮量が上昇していることが認められ、その割合は第2反応閾値においては、*d*-メタンフェタミン 1 に対して 0.46 であり、熱板上の運動興奮量は 0.45 である。

その他のフェニルアルキルアミン誘導体 アドレナリン、*dl*-ノルアドレナリン、メチルフェニデート、アンフェタミン、*l*-エフェドリン、*dl*-メチルエフェドリン、No. 5*³ 等の各種の薬物を、各群 10 匹のハツカネズミについて、熱板法によつてその第2反応と第1反応とを検定した結果を Fig. 6, 7 に示す。

以上の結果、アンフェタミン、メチルフェニデート、No. 5 は第2反応および運動興奮の閾値の上昇を認め、アドレナリン、*dl*-メチルエフェドリン、*dl*-ノルアドレナリンは運動興奮作用はあまりなくて、第2反応閾値の上昇を認めた。しかし、メタンフェタミン等に比較すれば効力は弱い。そして、*l*-エフェドリン、*dl*-エフェドリンにおいては、第2反応延長作用も運動興奮作用もあまり認めることができなかった。

アトロピン、カフェイン、LSD-25 アトロピン、カフェイン 20 mg/kg、LSD-25 2.5 mg/kg を各群 10 匹のハツカネズミに皮下注射した (Fig. 8, 9)。

*³ No. 5 : N- α -methylphenethyl-2-piperidinoacetamide

Fig. 6.

Effect of Phenylalkylamines on
the Secondary Reaction on
the Hot-plate

(Ten mice for each treatment)

□—□	Methyl phenidate	10 mg./kg.	s.c.
■—■	Amphetamine	10	" "
x—x	dl-Methylephedrine	20	" "
●—●	Adrenaline	2	" "
△—△	dl-Noradrenaline	2	" "
○—○	dl-Ephedrine	10	" "
•—•	l-Ephedrine	10	" "
▲—▲	No. 5*3	50	" "

Fig. 8.

Effect of Caffeine, Atropine, and LSD-25
on the Primary Reaction on
the Hot-plate

(Ten mice for each treatment)

○—○	Caffeine	20 mg./kg.	s.c.
•—•	Atropine	20	" "
□—□	LSD-25	2.5	" "

その結果、アトロピン、カフェインでは、第2反応閾値の上昇を認めることができ、LSD-25においては認められなかった。また、カフェインはメタンフェタミンのような激しい運動性興奮は認められなかった。

圧刺激法による結果 熱板法によつて特に顕著な第2反応閾値の上昇をみた薬物について、圧刺激法によつて検定した結果は Fig. 10 に示すようである。

以上の結果、圧刺激法においても、これらの薬物は疼痛閾値の上昇を認めることができた。ただし、アトロピンはこの方法ではあまり顕著な閾値の上昇は認められなかった。

メタンフェタミンとモルヒネの併用による反応 d-およびl-メタンフェタミンのそれぞれ5 mg/kg をモルヒネ2 mg/kg と併用した場合の反応結果を Fig. 11 に示す。

以上の結果、メタンフェタミン5 mg/kg、およびモルヒネ2 mg/kg は、それぞれ単独では第2反応延長作用はわずかに認められる程度であるが、併用すると顕著に第2反応閾値が増強されることが認められる。また、メタンフェタミン25 mg/kg とモルヒネ25 mg/kg の大量を併用した場合の反応状態は Fig. 12 に示すようである。

Fig. 7.

Effect of Phenylalkylamines on
the Primary Reaction on
the Hot-plate

(Ten mice for each treatment)

□—□	Methyl phenidate	10 mg./kg.	s.c.
■—■	Amphetamine	10	" "
x—x	dl-Methylephedrine	20	" "
●—●	Adrenaline	2	" "
△—△	dl-Noradrenaline	2	" "
○—○	dl-Ephedrine	10	" "
•—•	l-Ephedrine	10	" "
▲—▲	No. 5	50	" "

Fig. 9.

Effect of Caffeine, Atropine, and LSD-25
on the Secondary Reaction on
the Hot-plate

(Ten mice for each treatment)

○—○	Caffeine	20 mg./kg.	s.c.
•—•	Atropine	20	" "
□—□	LSD-25	2.5	" "

Fig. 10.
Effect of Various Drugs on the
Pressure Pain of Mice
(Ten animals for each treatment)

○—○	<i>d</i> -Methamphetamine	10 mg./kg. s.c.
●—●	<i>l</i> -Methamphetamine	10 // //
•—•	Amphetamine	10 // //
■—■	Caffeine	10 // //
△—△	Atropine	20 // //
□—□	LSD-25	2.5 // //

Fig. 11.
Pain Threshold Elevating Effect of *d*-
or *l*-Methamphetamine with Morphine
by the Hot-plate Method
(Ten mice for each treatment)

●—●	<i>d</i> -Methamphetamine 5 mg./kg. + Morphine 2 mg./kg. s.c.
○—○	<i>l</i> -Methamphetamine 2 mg./kg. + Morphine 2 mg./kg. s.c.

d-Methamphetamine (30' after injection)

Morphine (30' after injection)

d-Methamphetamine + Morphine (30' after injection)

Fig. 12.
Effect of *d*-Methamphetamine (25 mg./kg.) and Morphine (25 mg./kg.)
given Subcutaneously Alone or in Combination, on
the Pain Reaction of Mice on the Hot-plate of 60°

以上の結果から、*d*-メタンフェタミンとモルヒネの大量併用における反応現象は、メタンフェタミンの運動興奮が抑制され、同時にモルヒネの過度の抑制状態に拮抗してある程度の運動量を示す。

考 察

緒論に述べたように、覚醒アミンに臨床的鎮痛効果があるとすれば、動物実験においてこれを認め得るか否かが問題になる。著者の実験においては、覚醒アミンによつて第1反応が増大し、一見して疼痛に敏感になつたように見えるが、第2反応は著しく延長される。この第2反応の延長をもつて鎮痛反応とすれば、臨床と薬理実験の結果を一致させることができる。したがつて、これからは第2反応値をもつて疼痛反応と考える。そして検定の結果、各種の交感神経性アミンの中で、特に鎮痛作用の強いのはメタンフェタミンである。また *d*、*l*-メタンフェタミンを比較検定した場合は、*d*-メタンフェタミンの方が鎮痛閾値および興奮量が上昇していることが認められる。すなわち、興奮状態の強いものは鎮痛閾値上昇率が高いという結果が得られた。しかし、これらも用量により相異があり、*d*-メタンフェタミンの 1 mg/kg 以下の投与ではすべての刺激に敏感になり、鎮痛閾値はむしろ正常反応より低下することが認められる (Fig. 7)。さらに、その他の交感神経アミンの中で鎮痛閾値の上昇の高いものは、やはり、中枢神経興奮作用の強いメチルフェニデート、アンフェタミン等である。エフェドリンについては Kiessig¹³⁾、Schmidt¹³⁾ 等はエフェドリンの鎮痛閾値の上昇を認め、Leimdorfer⁷⁾ 等はアドレナリンの鎮痛作用は認めるが、*l*-エフェドリンではその作用は認められないと報告している。著者の実験結果によれば、アドレナリンの鎮痛閾値の上昇は認めるが、*l*-エフェドリン、*dl*-エフェドリンではあまり閾値の上昇は認められなかつた。さらに、アトロピンについては Knoll¹⁴⁾、上島¹⁵⁾ 等が熱板法によつてアトロピン単独の鎮痛作用を認め、Joungh¹⁶⁾ は Winder 等の方法により同様に鎮痛閾値の上昇を報告している。著者の試験結果によれば、熱板法では 5 mg/kg 投与では鎮痛閾値の上昇は認められないが、20 mg/kg 投与した場合には鎮痛閾値の上昇は認めることができた。しかし、圧刺激法では著明な閾値の上昇は認められなかつた。カフェインは一般に頭痛に用いられているものであり、かつ、アンフェタミン等の運動性興奮、覚醒作用のある薬物が鎮痛閾値の上昇を認められた事実から、ある程度同じような作用を持つカフェインを検定してみたのであるが、やはり閾値の上昇を認めることができた。しかし、運動興奮状態はメタンフェタミン、アンフェタミンに比較して少ない。No. 5 (N- α -メチルフェネチル-2-ピペリジノアセトアミド) の鎮痛作用については Fig. 6 に示すように著明に閾値の上昇を認めることができた。これは高木等¹⁷⁾ が合成した α -メチルフェネチルアミン類の N-アセチル誘導体の一つであり、これらの一連の誘導体の鎮痛作用については別に報告する。さらにモルヒネとメタンフェタミンの併用による鎮痛効果は、それらの単独ではあまり効果が現れない用量で併用した場合、その鎮痛閾値が上昇していることが認められる。また、両者の大量投与の併用による反応現象は Fig. 12 に示すように二つの薬物の典型的な興奮作用と鎮静作用がある程度拮抗するということである。故に、両者の用量による割合等から拮抗的な作用を検討して副作用の軽減等を考察することができる。

結 論

著者の鎮痛試験法によつて、各種の交感神経刺激性アミンの鎮痛作用と運動興奮状態を検定した結果、血圧上昇作用の強いアドレナリン類より、中枢興奮作用の強いメタンフェタミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、カフェイン等が一般的に鎮痛閾値の上昇率が高い。また光学異性相互間の相異は、右旋性が一般的に興奮作用が強く、鎮痛作用も強い。ただし、メタンフェタミンの 1 mg/kg の少量を与えた場合は、動物は各刺激に敏感になり鎮痛閾値はむしろ低下する。また、No. 5 (N- α -メチルフェネチル-2-ピペリジノアセトアミド) はメチルフェニデートと同程度の閾値上昇を示すことが認められる。

終りに臨み、本研究について終始、御懇篤な御指導と御鞭撻を賜つた東京大学薬学部 高木敬次郎教授に謹謝いたします。

東京大学薬学部

13) C. F. Schmidt: Med. Klin. 8, 1485(1912).

14) J. Knoll, E. Komlós: Excerpta Medica Sec. II 5, No. 2, 253(1952).

15) 上島: 日薬理誌 50, 550(1954).

16) D. K. Joungh: Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 2, 540(1951).

17) 高木, 藤江: 第76回日本薬学会年会で発表 (1956).