UDC 615.722-015.2

79. 高木敬次郎, 高柳一成, 阿久津 健: 薬物の連続投与に関する薬理学的研究
(第1報) 特に薬物交叉実験について

Keijiro Takagi, Issei Takayanagi, and Takeshi Akutsu: Pharmacological
Studies on Repeated Administration of Drugs. I.
On Cross-Test of Drugs.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*1})

Cross-test between morphine, codeine, and some other drugs on antitussive and analgesic action was investigated.

(1) Antitussive action: The coughing dogs¹⁾ and coughing guinea pigs⁷⁾ were used as test animals (Fig. 1). Tolerance to morphine, morphine N-oxide, codeine, and promethazine was observed. Tolerance to morphine appeared more rapidly than to codeine. Although the structure of morphine was changed into its N-oxide, days required to establish tolerance was almost the same for the two. Cross-tolerance was clearly observed between morphine and morphine N-oxide, and codeine, but such a relationship between the addicting drugs and non-addicting drugs was not found in the present experiments (Table I).

(2) Analgesic action: Morphine (100 mg./kg.) or codeine (140 mg./kg.) was given to guinea pigs subcutaneously. Pressure pain on the toe of the forefoot of guinea pigs was used as the test method. When small doses of morphine (8 mg./kg.) or of codeine (140 mg./kg.) were used to recognize the analgesic effect, induction of tolerances to drugs was observed easily and cross-tolerance between morphine and codeine was found (Fig. 2, 3, and 4).

(3) Effect for body weight: First morphine 100 mg./kg. was injected to guinea pigs subcutaneously once a day for 7 days and next the same dose of morphine was given twice a day for 9 days. After this treatment, administration of drugs was suddenly stopped and a rapid decrease of body weight due to physical dependence was observed in these animals. After codeine (100 mg./kg.) was given subcutaneously for 9 days to animals which were administered with morphine (100 mg./kg.) for 7 days and administration of drug was suddenly stopped, no decrease of body weight was observed, suggesting compensative relationship between morphine and codeine (Fig. 6). Effect of morphine for body weight was observed more clearly on adult animals than on young animals (Fig. 5 and 6).

(Received October 5, 1962)

モルヒネを鎮咳薬^{1,2)} または鎮痛薬³⁻⁶⁾ として使用した場合, 耐性を生じることは動物実験においてもすでに証明されている. そこで, モルヒネ, コデインを中心に鎮咳作用および鎮痛作用に関する交叉耐性を検討するとともに身体依存に関する交叉実験を行なった.

実験方法

鎮咳作用 a) 咳嗽犬¹⁾ による実験 鎮咳作用は鎮咳作用持続時間をもってあらわした. 鎮咳持続時間は薬物静注後 5 min. 間隔で気管を刺激し咳が誘発されるまでの時間をもって表わした. 耐性については毎日一回薬物を静注し, 鎮咳持続時間の消失をもって耐性の発生とした. さらにこの動物にはかの薬物の鎮咳作用を示す用量を静注し, 鎮咳効果の如何により交叉耐性の有無を判定した (Fig. 1).

b) モルモット⁷⁾ による実験 初めに 50% 有効量 (AD₅₀) を求め, その後, 毎日一定量の薬物を皮下または腹腔内に注射し, 一定期間後再び AD₅₀ を求め, 初めの AD₅₀ と比較し, AD₅₀ の増大の割合をもって耐性の発

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

1) Y. Kasé: Jap. J. Pharmacol., 4, 130 (1955).

2) 柳浦: 日薬理誌, 54, 700 (1960).

3) O. Stender: Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., 160, 189 (1931).

4) P.D. Orahovats, et al.: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 114, 100 (1955).

5) L.O. Randall, G. Lehman: Ibid., 99, 163 (1950).

6) H.H. Keasling, et al.: Ibid., 126, 345 (1959).

7) 高木, 福田, 矢野: 本誌, 80, 1497 (1960).

Ordinate : effective duration (min.)

Abscissa : day

Cod : codeine H_3PO_4

Morp. N-O : morphine N-oxide

Prom. : promethazine HCl

Morp. : morphine HCl

Fig. 1. Induction of Tolerance with Repeated Administration (i.v.) of Morphine Hydrochloride 1 mg./kg. and Cross-Test between Morphine and the Other Drugs on the Coughing Dog¹⁾

生を判定した。その後同一動物群にはかの薬物の AD_{50} を適用し、鎮咳効果の如何により交叉耐性の有無を判定した。

鎮痛作用 高木ら⁸⁾の加圧法をモルモットの前肢の指に応用した。動物は痛みを感じると前肢をひっこめて逃避行為を示す。この時の圧力を水銀柱を通して媒煙紙上に記録する。耐性については毎日薬物の一定量を皮下に注射し、閾値の変化を観察し、その顕著な下降をもって耐性の発生とした。さらにほかの薬物の有効量を皮下に注射し、鎮痛効果の著明な減少が観察された場合両薬物間に交叉耐性があると判定した。

体重変化 モルモットを用い、モルヒネまたはコデインを毎日皮下に注射し、午前9時～10時30分の間に体重を測定し、体重曲線を求めた。なお、動物は大麦と生野菜を1日午前9時～10時30分と午後4時～6時の2回与え、常に飼料をきらさないようにした。

実験結果

鎮咳作用 a) 咳嗽犬による実験 1日1回塩酸モルヒネ 1 mg./kg., リン酸コデイン 20 mg./kg., モルヒネ N オキシド 1 mg./kg., 塩酸プロメタジン 2.5 mg./kg., または Oxeladin [2-(2-diethylaminoethoxy)ethyl diethylphenylacetate citrate] 10 mg./kg. を静注する。薬物耐性発生までの日数および交叉耐性は Table I の通りである。実験に用いた動物は各薬物について 2～5 匹である。コデインは比較的大量を連続投与したにもかかわらず、耐性がつきにくい。またモルヒネを N オキシドにしても耐性はあまり変化なかった。モルヒネ・コデインへ耐性をもった犬は7日間投薬を中止した後でもなお薬物耐性を消失しなかった。さらに、モルヒネ、コデインおよびモルヒネ N オキシドの間には、お互に判然とした交叉耐性がみられた。

Table I. Antitussive Action : Induction of Tolerance with Repeated Administration of each Drug and Cross-Tolerance between them on the Coughing Dogs

	Dose (mg./kg.)	Effective duration at the 1st admini- stration (min.)	Days ^{a)} admini- strated repeatedly	Effective duration after tolerance was established ^{b)} (mins.)				
				Morphine HCl 1 mg./ kg.	Morphine N-oxide. 1 mg./ kg.	Codeine H_3PO_4 20 mg./ kg.	Prometha- zine HCl 2.5 mg./ kg.	Oxeladin citrate 10 mg./ kg.
Morphine HCl	1	50	4～6	—	5	10	28	20
Morphine N-oxide	1	33	5～7	13	—	—	25	—
Codeine H_3PO_4	20	38	6～12	5	5	—	30	—
Promethazine HCl	2.5	40	6～9	40	25	30	—	10
Oxeladin citrate ^{c)}	10	20	10	60	—	—	40	—

a) It ceased to depress the coughing in days shown in this column.

b) When the drugs in these columns were given intravenously to the dogs which were tolerant to the drugs shown in the first column (see Fig. 1).

c) Tolerance to Oxeladin was not observed in ten days.

b) モルモットによる実験 塩酸モルヒネ：本実験の AD_{50} は 6.7 mg./kg. であった。まず初めに1日1回17日間 50 mg./kg. を皮下に注射し、ふたたび AD_{50} を求めると 8.6 mg./kg. となった。さらに 100 mg./kg. を1日1回17日間皮下に注射する。その後、モルヒネの AD_{50} を求めると 10.7 mg./kg. となり、初めの AD_{50} に比して 160% となった。この動物群の5匹にリン酸コデインの AD_{50} , 19.3 mg./kg. を与えても5匹中すべて鎮咳効果を示さなかった。すなわち交叉耐性が認められた。つぎに塩酸プロメタジンの AD_{50} , 8.2 mg./kg. を与

えると5匹中2匹が有効であり, 交叉耐性はみられなかった. なお実験開始時は10匹の動物であったが, 実験終了時には7匹となった.

リン酸コデイン: 本実験に用いた動物については AD_{50} 19.3 mg./kg. であった. この動物群に1日1回 50 mg./kg. を17日間皮下に注射し, AD_{50} を求めると 22.7 mg./kg. であった. そこで, リン酸コデインを 100 mg./kg. に増量し, 17日間皮下に投与した. その結果, AD_{50} は 24.6 mg./kg. となったが, あまり AD_{50} は増大しなかった. しかし, ここで塩酸モルヒネの AD_{50} 6.7 mg./kg. を与えたところ5匹中2匹が有効であった. さらにリン酸コデイン 100 mg./kg. を午前9時~10時30分に1回, 午後4時~6時に1回都合1日2回, 17日間皮下に注射するとコデインの AD_{50} は 29.3 mg./kg. となり, 初めの AD_{50} に比べて 152% となった. ここで, 塩酸モルヒネの AD_{50} , 6.7 mg./kg. を与えると6匹中1匹が有効で, モルヒネに対する耐性も観察された. 実験動物は実験開始時に10匹であったが, 実験終了時には7匹となった.

塩酸プロメタジン: AD_{50} は 8.2 mg./kg. であった. この群の動物にまず 25 mg./kg. を腹腔内へ5日間注射し, その後, 12日間 50 mg./kg. を同様に与えて, AD_{50} を求めると 11.3 mg./kg. となった. さらに15日間 100 mg./kg. を投与すると, AD_{50} は 13.3 mg./kg. となり, 初めの AD_{50} に比して 162% に相当する. ここで塩酸モルヒネの AD_{50} , 6.7 mg./kg. を与えると5匹中2匹が有効となり, 交叉耐性は見出されなかった. 実験開始時の動物数は11匹であったが, 途中4匹死亡した.

Oxeladin citrate: AD_{50} は 30 mg./kg. である. 動物に Oxeladin citrate 50 mg./kg. を17日間, 腹腔内に注射し, AD_{50} を求めると 33.6 mg./kg. となった. 動物数7匹.

鎮痛作用 塩酸モルヒネ 8 mg./kg. を皮下に注射した場合における投与後の時間と鎮痛作用との関係は

Fig. 2.

Influence of Morphine Hydrochloride 8 mg./kg. (s.c.)
on the Pain Threshold in Guinea Pigs

Vertical lines represent standard error
(Five animals were used)

Ordinate: pressure

Abscissa: time after injection

Fig. 3. Induction of Tolerance with Repeated Administration of Morphine Hydrochloride 100 mg./kg. and Cross-Test between Morphine and Codeine

Ordinate: pressure (which is expressed as a difference between response after injection of analgesics and that before injection).

Abscissa: day.

Upper three lines: responses at 15, 30 and 60 min. after injection (s.c.) of morphine HCl 100 mg./kg.

The lowest line: response at 30 min. after injection (s.c.) of morphine HCl 8 mg./kg. (These animals were injected morphine HCl 100 mg./kg. (s.c.) daily after response to morphine HCl 8 mg./kg. was tested).

○: response to codeine H_3PO_4 40 mg./kg.

Fig. 4. Induction of Tolerance with Repeated Administration of Codeine Phosphate 140 mg./kg. and Cross-Test between Morphine and Codeine

Ordinate: pressure (which is expressed as a difference between response after injection of analgesics and that before injection).

Abscissa: day.

Upper three lines: responses at 15, 30 and 60 min. after injection (s.c.) of codeine H_3PO_4 140 mg./kg.

The lowest line: response at 30 min. after injection (s.c.) of codeine H_3PO_4 40 mg./kg. (These animals were injected codeine H_3PO_4 100 mg./kg. daily after response to codeine H_3PO_4 40 mg./kg. was tested).

○: response to morphine HCl 8 mg./kg.

Fig. 2 のようになる。連続投与による実験はつぎのように 2 群にわけて行なった。第 1 群には塩酸モルヒネ 8 mg./kg. を皮下に注射し、注射 30 min. 後の鎮痛効果を測定する。その後塩酸モルヒネ 100 mg./kg. を皮下に投与する。また第 2 群には塩酸モルヒネ 100 mg./kg. を皮下に注射し、注射後 15, 30, 60 min. 後の鎮痛効果を検定した。両群ともこのような処置を毎日繰返した。ただし、2, 11, 15 日目に第 1 群の動物へ塩酸モルヒネ 8 mg./kg. の代わりにリン酸コデイン 40 mg./kg. を与え、鎮痛効果を検定し、交叉耐性の有無を判定した。なお第 1 群は 9 匹の動物で実験を開始したが、途中 3 匹死亡した。ゆえに 6 匹の平均値である。また第 2 群は 10 匹より実験を始め最後まで生存したものは 6 匹であった。リン酸コデインの耐性については、第 1 群にリン酸コデイン 40 mg./kg. を皮下に注射し、注射後 30 min. における鎮痛効果を測定する。つぎにこれにリン酸コデイン 100 mg./kg. を皮下に注射する。ただし、2, 12, 17 日目にはリン酸コデイン 40 mg./kg. の代わりに塩酸モルヒネ 8 mg./kg. を与え、その鎮痛効果を求めた。第 2 群にはリン酸コデイン 140 mg./kg. を皮下に投与した。なお第 1 群は 8 匹途中で 1 匹死亡、第 2 群は 8 匹途中で 2 匹死亡した。以上の結果は Fig. 3, 4 に示される。これよりわかるように低用量を用いて鎮痛効果を判定した場合、耐性の発生が比較的判然とした。またモルヒネとコデインの鎮痛作用はたがいに交叉耐性を示した。

体重への影響 a) 平均体重約 300 g. のモルモットへ 1 日 1 回塩酸モルヒネ 100 mg./kg. を皮下注射して体重曲線を求める。一方対照群には 0.9% 食塩液を同様に皮下に注射する。Fig. 5 に示されるようにモルヒネ投与群の成長は対照群の成長に比して抑制された。Fig. 5 は 1 群 5 匹の平均値として示した。ただし、モルヒネ投与群は途中 2 匹の死亡例を観察した。

Fig. 5.

Effect of Repeated Administration of Morphine Hydrochloride 100 mg./kg. (s.c.) on Body Weight of Guinea Pigs

Vertical lines represent standard error.

b) 平均体重 450~500 g. のモルモットへモルヒネまたはコデインを連続投与した。モルヒネ投与群へはまず初めに塩酸モルヒネ 100 mg./kg. を 1 日 1 回 7 日間皮下へ投与する。初め体重の著明な減少がみられるが、漸次体重は増大し、一定のレベルに達する。8 日目より塩酸モルヒネ 100 mg./kg. を午前 9 時~10 時 30 分と午後 4 時~6 時の 2 回にわたり皮下に投与する。17 日目よりモルヒネの代わりに 0.9% 食塩液を投与すると著明な一過性の体重減少がみられる。つぎに再び 20 日目より 23 日目まで塩酸モルヒネ 100 mg./kg. を 1 日 2 回投与する。つぎにモルヒネの代わりにリン酸コデイン 100 mg./kg. を 1 日 1 回皮下に投与したが体重曲線へはほとんど影響はみられなかった。29 日目より薬物の代わりに 0.9% 食塩液を皮下に与えたが、先にモルヒネ投与中止によって生じた一過性の体重減少は全く観察されなかった (Fig. 6)。なお本実験は 10 匹の動物によって実験を始めたが、最後まで生存したのは 6 匹であり、6 匹の実験値である。

Fig. 6.

Effect of Repeated Administration of Morphine or Codeine and Cross-Administration of them on Body Weight of Guinea Pigs

— : cross administration.

Morphine once : morphine HCl 100 mg./kg. was injected (s.c.) once a day.

Morphine twice : morphine HCl 100 mg./kg. was injected (s.c.) twice a day.

Codeine once : codeine H_3PO_4 100 mg./kg. was injected (s.c.) once a day.

Codeine twice : codeine H_3PO_4 100 mg./kg. was injected (s.c.) twice a day.

コデイン投与群へは初めにリン酸コデイン 100 mg./kg. を 1 日 1 回皮下に投与する。わずかに体重減少がみられた。8 日目より 16 日目まで朝夕 2 回リン酸コデイン 100 mg./kg. を皮下に与え、17 日目から 0.9% 食塩液の投与に代えると、モルヒネ投与中止の際にみられたような強い一過性の体重減少はみられなかったが、わずかに体重の減少がみられた。さらに 20 日目より 23 日目まで 1 日 2 回リン酸コデイン 100 mg./kg. を再び皮下へ

与える。24日目より28日目までコデインの代わりに塩酸モルヒネ 100 mg./kg. を1日1回づつ皮下へ与えたとわずかに体重の減少が認められたが、初めてモルヒネを与えた場合の体重減少に比べるときわめて小さい。29日目より薬物の代わりに0.9%食塩液を皮下へ与えたが、体重に変化はなかった(Fig. 6)。なお本群は8匹のモルモットを用いて実験を始めたが途中2匹が死亡した。ゆえに6匹の平均値として示されている。

考 察

鎮咳作用 モルヒネやコデインを鎮咳薬として用いた場合、いずれも耐性を生ずることは動物実験においてもすでに^{1,2)}示されている。著者等の実験においてもモルヒネ、コデインともに耐性を生じたが、モルヒネがコデインより早く耐性を生じた。これは臨床結果と一致する。モルヒネ N オキシドはすでに高木等⁹⁾によって毒性はよわく、鎮咳作用の強い薬物として報告されているが、耐性に関しては N オキシドにしても特にモルヒネと差はみられなかった。モルヒネ、コデイン、モルヒネ N オキシドの間に著明な交叉耐性が生じることから麻薬性鎮咳薬相互にはお互に交叉耐性を生ずるものと考えられる。これらのことは、麻薬性鎮咳薬の作用は相加的であるという福田の報告¹⁰⁾と考え合わせ耐性についてもこれら薬物の作用点が一致する可能性も推定され、興味ある知見と考える。一方、非麻薬性鎮咳薬相互および麻薬性鎮咳薬と非麻薬性鎮咳薬との間には顕著な交叉耐性はみられなかったが、両薬物群間にも鎮咳持続時間は減少する傾向がみられる(Table I)。

鎮痛作用 加圧刺激法による鎮痛作用検定にモルモットを用いたものは今まで例をみないが、モルモットの前肢への加圧によって痛みに対する反応も明確であり、ハツカネズミの尾に対する加圧法⁸⁾と大差はない(Fig. 2)。ところでモルヒネを連続投与した場合、鎮痛作用においても耐性を生ずることは動物実験においても観察されている。著者等は低用量を用いることによりモルヒネおよびコデインともに鎮痛作用にも耐性を生ずることを容易に観察することができた。またこの方法を用いてモルヒネとコデインの間には著明な交叉耐性を容易に観察することができた。

体重への影響 モルヒネの体重に対する影響は実験開始時の動物の体重の大小によってかなり差の出る傾向がみられる。ところでモルヒネを連続投与したのちに急に投薬を中止すると一過性の体重減少がみられ、これは身体依存の結果と解されている。¹¹⁾モルモットにおいてもモルヒネを連続投与したのち投薬を中止すると一過性の体重減少が観察された。ところがモルヒネ連続投与群にコデインを投薬した場合、さらにモルヒネからコデインへ投薬を変えたのち投薬を中止した場合、体重の減少が全く観察されなかったことはコデインとモルヒネの間にはお互いに代償性があること、また身体依存のよわい薬物にかえた後、投薬を中止すると身体依存による体重減少を観察することなしにモルヒネの身体依存を除くことができることを動物実験においても示すことができるものと推察する。

要 約

1. 鎮咳薬の耐性および交叉耐性について、犬、モルモットについて検討した。コデイン、モルヒネ、モルヒネ N オキシド、塩酸プロメタジンはいずれも耐性を生じた。また麻薬性鎮咳薬相互には交叉耐性がみられたが、麻薬性鎮咳薬と非麻薬性鎮咳薬の間には交叉耐性はみられなかった。モルヒネとその N オキシドの間には耐性の発生にほとんど差がなかった。
2. モルヒネ、コデインを鎮痛薬として用いた場合、いずれも耐性を生ずるとともに交叉耐性がみられた。
3. モルヒネを連続投与した動物にコデインを投薬したのち、投薬を中止するとモルヒネの身体依存は軽減された。また実験開始当時の動物の体重によってモルヒネの体重への影響に大きな差がみられた。

東京大学薬学部

9) 高木, 福田, 矢野: 本誌, 80, 1501 (1960).

10) 福田: 本誌, 81, 271 (1961).

11) 細谷: 日薬理誌, 58, 28§ (1962).