薬効と毒性における3種解熱鎮痛薬の配合効果について

高木敬次郎, 高柳一成, 萱岡節子, 岡部 進, 重信弘毅,
深尾 孝, 川島紘一郎, 多賀福太郎
東京大学薬学部¹⁾

The Combined Effects of Three Analgesics in Analgesic Activity and Acute Toxicity

KEIJIRO TAKAGI, ISSEI TAKAYANAGI, SETSUKO KAYAOKA, SUSUMU OKABE,
KOKI SHIGENOBU, TAKASHI FUKAO, KOICHIRO KAWASHIMA,
and FUKUTARO TAGA

*Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical
Sciences, University of Tokyo¹⁾*

(Received January 16, 1968)

The combined effects of sulpyrin, N-acetyl-*p*-aminophenol and aspirin in analgesic action and acute toxicity or LD₅₀ were studied, using male mice (dd strain), weighing 18—20 g, as the test animals, fed on a solid diet and tap water given freely in an air-conditioned room of 22—23° and a relative humidity of 60%. A graphic method was used in order to analyze the combined effects. It was found that analgesic activity was potentiated but acute toxicity was considerably reduced by the combined administration of three analgesics. The graphic method described in this paper seems to be useful for analyzing the combined effect of drugs.

同じような薬理作用を有する薬物を2種併用した場合の併用効果についてはすでに Gaddum²⁾ によって経験的な検討方法が示されている。すでに、福田³⁾ は Gaddum の方法を用いて、鎮咳薬の2種併用における相互作用を検討し、麻薬相互間では相加的に、麻薬と非麻薬性鎮咳薬の間では相乗的に、作用することを示した。さらに高木、粕谷、渡辺⁴⁾ も実験潰瘍において鎮座薬と制酸薬との併用効果について検討している。一方、高木、高柳⁵⁾ は2種を併用した場合の理論と実験的応用について、薬物作用点（または薬物受容体）を考慮に入れ、摘出小腸を用いて検討し、従来の経験的判断を理論的にうらづけた。しかし、これらの研究はいずれも2種併用についての報文である。本報文はスルピリン、N-アセチル-*p*-アミノフェノールおよびアスピリンを用い、3種の解熱鎮痛薬を併用した場合の鎮痛効果を検討するとともに急性毒性の変化をも検討した。

実験方法

鎮痛：高木、亀山、矢野⁶⁾ の圧刺激法により、体重 18—20 g の dd-系マウスを用い、痛みの閾値 (mm Hg) を求め、薬物投与前の閾値の 1.5 倍の圧力にたえうるに必要な薬物の用量 (mg/kg) を ED_{1.5} とした。ED_{1.5} の求め方は ED_{1.5} をはさむような高低 2 用量を予試験から決め、この用量について 1 群 20 匹を用い正確に痛みの反応を求める。このようにして求めた 2 用量の反応の平均値をグラフ上にとり、これを直線でむすび、ED_{1.5} を求た。実験例の一部を示すと Fig. 1 のようになる。

急性毒性：実験動物は体重 18—20 g の dd-系マウスを用い、室温 23°、湿度 60% にたもたれた飼育室で実

1) Location: Hongoh, Bunkyo-ku, Tokyo.

2) J.H. Gaddum, "Pharmacology," Oxford University Press London, 1953.

3) 福田英臣, 薬誌, **81**, 271 (1961).

4) K. Takagi, Y. Kasuya, K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **11**, 1282 (1964).

5) K. Takagi, I. Takayanagi, *Jap. J. Pharmacol.*, **14**, 485 (1964).

6) 高木敬次郎, 亀山勉, 矢野剋二, 薬誌, **78**, 553 (1958).

験を行なった。生死の判定は薬物投与後 24 hr に行ない、Litchfield-Wilcoxon 法によって LD_{50} を求めた。

薬物およびその投与方法： 使用した薬物はアスピリン（三晃堂）、スルピリン（第一製薬）および N-アセチル-p-アミノフェノール（武田薬品）であり、0.5% CMC 懸濁液として体重 10 g あたり 0.1 ml を経口投与した。

薬物配合比 鎮痛作用について説明すると、3 薬物 A, B, C の各々単独における $ED_{1.5}$ をまず求め、a, b, c とする。2 薬物併用の場合はある薬物 A の $ED_{1.5}$ の $1/3$ すなわち $a/3$ ともう一つの薬物 B の $2b/3$ を配合する。またこの逆の比すなわち $2a/3 + b/3$ でも配合する。3 薬物配合の場合は 2 つの薬物 A, B について $a/3, 2b/3$ なる混合物の相加作用として計算される $ED_{1.5}$ すなわち $(a/3 + 2b/3)$ の $1/3$ あるいは $2/3$ と第 3 の薬物 C の $2c/3$ または $c/3$ を組合せる。すなわち $(a/9 + 2b/9 + 2c/3)$, $(2a/9 + 4b/9 + c/3)$ なる混合物の $ED_{1.5}$ を求める。さらに 2 つの薬物 A, B の配合比を $2a/3 + b/3$ と逆にし、これらと第 3 の薬物 C を前と同様の比で配合する。毒性についてもおのおのの LD_{50} を基として全く同様に配合する。配合比をまとめて示したものが、Table I であり、これを図示すると Fig 2 のようになる。ゆえに鎮痛効果と急性毒性のおのおのについて 2 薬物併用には D, E, F, G, H, I の 6 組、3 薬物併用の場合が J, K, L, M の 4 組、合計 10 組の配合薬について $ED_{1.5}$ および LD_{50} を求める。以下に配合比というのは $ED_{1.5}$ または LD_{50} を 1 としたもので、重量による配合比ではない。

実験結果 実験結果をまとめると Table I および Fig. 3—8 のようになる。まず、単独の薬物の鎮痛効力を示す $ED_{1.5}$ および急性毒性を示す LD_{50} をまとめると Table I のように、アスピリンは $ED_{1.5}=460$, $LD_{50}=1170$ mg/kg (Fig. 2 の点 A), N-アセチル-p-アミノフェノールは $ED_{1.5}=201$, $LD_{50}=880$ mg/kg (Fig. 2 の点 B), スルピリンは $ED_{1.5}=86$, $LD_{50}=4700$ mg/kg (Fig. 2 の点 C) であった。ところで、2 薬物を配合した場合はまず Fig. 3 に示すように、アスピリン (A) と N-アセチル-p-アミノフェノール (B) を配合した場合の効果を取りあげよう。両者の併用効果が相加的であれば実験結果は点 G, F になるはずである。しかし、鎮痛効果を示す $ED_{1.5}$ は G, F に比して小さい値となった。これは両者が相乗的協力効果をもつことを示している。一方、急性毒性を示す LD_{50} はそれぞれ G, F に比して大きな値となった。すなわち急性毒性は拮抗し減弱した。2 薬物配合の実験の中ではアスピリンと N-アセチル-p-アミノフェノールの配合薬の LD_{50} が極めて大きく、急性毒性の顕著な拮抗が認められた。スルピリンと N-アセチル-p-アミノフェノールの配合効果を示したものが Fig 4. である。この場合は

Fig. 1. The Calculation of the Analgesic Activity of Sulpyrin and N-Acetyl-p-aminophenol

ordinate: pressure (mm Hg) given the tail of the mouse.

abscissa: log dose (mg/Kg) given orally.

note: Two points for each analgesic were obtained in one set of experiments.

SULP, NAAP and ASPI: abbreviations of Sulpyrin, N-acetyl-p-aminophenol and Aspirin

Fig. 2. Schedule for Combination of Sulpyrin, N-Acetyl-p-aminophenol and Aspirin

A, B, C: the $ED_{1.5}$ or LD_{50} value of sulpyrin, N-acetyl-p-aminophenol and Aspirin, which is indicated as 1

Fig. 3. The combined Effects of N-Acetyl-p-aminophenol and Aspirin

AB: calculated the combined effects of 2 drugs as additive. $ED_{1.5}$ and LD_{50} in all the figures: the observed analgesic activity and acute toxicity.

TABLE I. The Combined Effects of Three Analgesics in Analgesic Activity ($ED_{1.5}$) and Acute Toxicity (LD_{50})

Drug	Combination ratio	Analgesic effect ($ED_{1.5}$, mg/kg)		Acute toxicity (ED_{50} , mg/kg)	
		Observed (total)	Calculated	Observed (total)	Calculated
Sulpyrin (SULP)	1	86		4700	
Aspirin (ASPI)	1	460		1170	
N-acetyl- <i>p</i> -aminophenol (NAAP)	1	201		880	
SULP+ASPI	SULP	1/3	24.5	1943	1567
	ASPI	2/3	265 (289.5)	967 (2910)	780
	SULP	2/3	30.5	3447	3134
	ASP	1/3	81.4 (111.9)	429 (3876)	390
ASPI+NAAP	ASPI	1/3	126.9	611	390
	NAAP	2/3	111.1 (238.0)	892 (1503)	586
	ASPI	2/3	247.9	1466	780
	NAAP	1/3	54.1 (302.0)	511 (2017)	293
NAAP+SULP	NAAP	1/3	51.2	342	293
	SULP	2/3	43.8 (95.0)	3667 (4009)	3134
	NAAP	2/3	117.8	762	586
	SULP	1/3	25.2 (143.0)	2036 (2798)	1567
SULP+ASPI+NAAP	SULP	1/3	19.4	3425	1567
	ASPI (1/3)	2/3	69.1 (149.0)	569 (4850)	260
	NAAP (2/3)		60.5	856	390
	SULP	2/3	49.9	7656	3134
	ASPI (1/3)	1/3	44.3 (133.0)	318 (8451)	30
	NAAP (2/3)		38.8	477	195
	SULP	1/3	25.6	4188	1567
	ASPI (2/3)	2/3	151.8 (217.2)	1390 (6100)	54
	NAAP (1/3)		39.8	522	178
	SULP	2/3	39.7	7809	3134
	ASPI (2/3)	1/3	70.8 (125.9)	648 (8700)	267
	NAAP (1/3)		15.4	243	89

Fig. 4. The Combined Effects of Sulpyrin and N-acetyl-*p*-aminophenol

BC: calculated the combined effects of 2 drugs as additive.

Fig. 5. The Combined Effects of Sulpyrin and Aspirin

CA: calculated as the additive effects.

Fig. 6. The Combined Effects of Sulpyrin and a Mixture of N-Acetyl-*p*-aminophenol (1) and Aspirin (2)

F: calculated the $ED_{1.5}$ or LD_{50} value of a mixture of N-acetyl-*p*-aminophenol (1) and Aspirin (2) as the additive effect.

CF: calculated the combined effects of 3 drugs as additive.

Fig. 7. The Combined Effects of Sulpyrin and a Mixture of N-Acetyl-*p*-aminophenol (2) and Aspirin (1)

G: calculated the $ED_{1.5}$ or LD_{50} value of a mixture of N-acetyl-*p*-aminophenol (2) and Aspirin (1) as the additive effect.

CG: calculated the combined effects of 3 drugs as additive.

鎮痛効果の相乗作用も急性毒性の減弱も余り強くなかった。Fig 5 はスルピリンとアスピリンを配合した場合である。鎮痛効果は著明に増強されたが、毒性の拮抗的減弱はそれほど著しくなかった。

次に 3 薬物を配合した場合である。まず、アスピリンと N-アセチル-*p*-アミノフェノールを 2:1 の割合で配合したものにスルピリンを加えたときの 3 薬物併用効果を示したものが Fig 6 である。鎮痛効果はさらに相乗的につよめられ、急性毒性はさらに強く拮抗的に減弱した。N-アセチル-*p*-アミノフェノールとアスピリンを 2:1 の割合で配合したものにスルピリンをさらに加えた場合も鎮痛効果は相乗的に強められ、急性毒性は拮抗して弱められた (Fig. 7)。以上の実験結果を 1 つの図に示したものが Fig. 8 である。アスピリン、N-アセチル-*p*-アミノフェノールおよびスルピリンの作用が相乗的であれば、併用効果は面 ABC 上にあるはずである。鎮痛効果は面 ABC に対して凹型となり、相乗的に協力し、急性毒性は面 ABC に対して凸型となり、弱められた。ただし、3 薬物配合における急性毒性は Fig. 8 があまり複雑になるのではぶいてある。

薬物を配合することによって、比較的弱い痛みに対する鎮痛効力はすでに述べたように確かに相乗的

Fig. 8. The Combined Effects of Sulpyrin, N-Acetyl-*p*-aminophenol and Aspirin

solid line: analgesic effect ($ED_{1.5}$)

dotted line: acute toxicity (LD_{50})

The combined effect in acute toxicity is of three drugs omitted in this figure.

Fig. 9. Dose Analgesic Effect Curves of Sulpyrin and a Mixture of 3 Analgesics

ordinate: pressure (mm Hg) given the tail of the mouse.

abscissa: dose (mg/Kg) given orally.

—○—: sulpyrin

—○—: the mixture indicated as L in Fig. 2.

に強めた。そこで用量をあげてゆくと鎮痛効力も強くなり、強い痛みに対しても有効な鎮痛効力が得られるかを検討した。Fig. 9 はマウスにスルピリン単独を与えた場合、中毒症状を示さないぎりぎりの量までを用いて得た用量作用曲線と配合比が Fig. 2 の L で示された配合薬の用量作用曲線を示したものである。2つの用量作用曲線の最大値に大きなひらきはなかった。このことは解熱鎮痛薬を併用した場合、弱い痛みに対しては鎮痛効力は相乗的に強まり、急性毒性は弱まるが、用量をましても強い痛みにも有効な鎮痛効力は得られないことを示している。

考 察 と 結 論

解熱鎮痛薬では配合薬としてピラゾロン系、サリチル酸系、アミノフェノール系の3薬物が配合されることが多い。その場合の効力と毒性の協力関係を整理する方法はいまだ発表されていない。Gaddum は2薬併用時の図解法を示したが、今回これを3薬物併用に拡張した。

併用効果に入る前に効果と有効量の概念を明確にしておきたい。薬物の効力は有効量の大小によって示すのが普通で、そのある量によって起される反応の大小、例えば鎮痛薬では痛みの閾値の上昇度をもってあらわすことは妥当ではない。反応が2倍であるから効力も2倍であるというより、有効量が $1/2$ であるから効力は2倍であるという方が妥当である。したがって併用効果も配合薬の中のそれぞれの成分の一定の効力を示すべき有効量の和をもって表示されなければならない。今薬物 A, B の有効量をそれぞれ a, b とすると、混合物の有効量 $m \cdot a + n \cdot b$ となり、このとき $m+n=1$ であれば、A, B の作用は相加的である。この場合 A と B はまったく同じ作用機序をもって、A の代りに B を置換しうることを意味する。 $m+n<1$ なるときは作用機序の異なるものの併用効果で相乗的増強を示す。 $m+n>1$ なるときは効果は弱められるのであるから拮抗効果となる。

しかし、一般に教科書に定義されている併用効果は上記したものの他に単独効果の代数和となるとき相加といい、代数和以上に増強されるときに協力 (synergy) または相乗 (potentiation) ということもあり、その解釈もまちまちである。効果が代数和になることは A, B の作用が独立にあらわれることであることで、同一作用点を競り合う型の Gaddum の相加作用より強く、 $m+n<1$ に属する1種の相乗効果とみられる。Bürigi の経験的法則も Gaddum の図解に一致し、用量の上での相加性を考えるのが正しいといえる。すなわち A の有効量の $1/2$ と B の有効量の $1/2$ の和 $(a/2+b/2)$ が a または b に等しいとき、効果が相加性をもつ組合せより弱いのが普通であるから、効果の相加性を規準とする Gaddum のいう相加性は拮抗と考えなければならない。これはいかにもまずいので本報文では Gaddum の方法を踏襲することにした。

有効量として何をとりかを次に決定する必要があった。多数の測定を短時間に終了するためには確実な試験法を用いなければならないし、かつ、アスピリンや N-アセチル- α -アミノフェノールなどの弱い鎮痛作用を副作用が出ない低い用量で検出するために反応の閾値を低い値にとらなければならない。今回はあらかじめこの点を考慮して $ED_{1.5}$ を用いた。この $ED_{1.5}$ ではアスピリンでも副作用がほとんどあらわれないか、あらわれても軽微であった。したがってこの規準はあまり強いものではないから配合薬の鎮痛効果が相乗的であるという結果は各薬物の有効量の低下に役立つことで、強い痛みにも効くようになるという結論を下すことはできない。事実、3薬物を配合した場合、急性毒性が非常によわめられているので、高用量を用いることによって強い痛みに対しても有効な鎮痛効果を期待したが、Fig. 9 に示すように強い鎮痛効果は得られなかった。

本報文では鎮痛効果と急性毒性についての実験例を示したが、各種の薬理効果に本方法を応用することによって、薬効は強く、毒性の弱い配合比を比較的簡単にしかも実験的に求めうと考える。

要約 dd-系マウスを用いて、スルピリン、N-アセチル- α -アミノフェノール、アスピリンを併用した場合の鎮痛効果と急性毒性への影響を検討し、併用効果を分析するために図解法を用いた。その結果、薬物併用により鎮痛効果は相乗的につよめられ、急性毒性は拮抗的によわめられることを知った。本方法を各種の薬理効果に応用することによって、薬効が強く、急性毒性の弱い配合比を比較的簡単にしかも実験的に求めう。