鎮痛薬の研究 (第 7 報¹⁾) —Cocaine と Amphetamine の
Morphine 鎮痛増強作用の違いについて²⁾—

亀山 勉, 木皿憲佐, 尾崎 覚, 桜田 忍, 長岡英世
東北薬科大学³⁾

Studies on Analgesics. VII.¹⁾ —Difference between Cocaine and Amphetamine concerning to a Augmentation of Morphine Analgesia in Mice²⁾—

TSUTOMU KAMEYAMA, KENSUKE KISARA, SATORU OZAKI,
SHINOBU SAKURADA and HIDEYO NAGAOKA
Tohoku College of Pharmacy³⁾

(Received August 28, 1970)

Difference in the potentiative action of amphetamine and cocaine in increasing the analgesic effect of morphine was examined by the hot-plate method and pressure-stimulation method in mice. Amphetamine and cocaine themselves did not show any analgesic effect but both potentiated that of morphine. Administration of reserpine or Tetrabenazine, followed by *dl*-DOPA, and then by morphine indicated that the analgesic effect of morphine returned to the value of that with single administration of morphine. Administration of tetrabenazine, followed by amphetamine and morphine resulted in potentiation of the analgesic effect of morphine but not when morphine was administered with cocaine. However, when administration of tetrabenazine and then *dl*-DOPA was followed by simultaneous administration of cocaine and morphine, potentiation of analgesic effect of morphine was observed, as in the case of cocaine and morphine alone.

モルヒネ鎮痛の作用機構は交感神経刺激性アミンあるいは静穏薬との相互作用の観察によってしばしば論じられてきている。⁴⁻¹⁶⁾

また、ラット、マウスにモルヒネを投与すると脳内カテコールアミンの減少が認められることは周知の事実である。このことはモルヒネの鎮痛作用が脳内カテコールアミンと何らかの関係を有していることを示唆している。

そこで著者らは、モルヒネ鎮痛とカテコールアミンをはじめとする化学伝達物質が直接的にせよ、間接的にせよ関係があるものと考えて末梢においてノルアドレナリンの遊出、とりこみに変化を起す事の知られているアン

1) 第 6 報 : 亀山 勉, 薬誌, 81, 215 (1961).

2) 第 42 回日本薬理学会で発表, 東京, 1969 年 4 月.

3) Location: Nankozawa, Odawara, Haramachi, Sendai.

4) J. D. Harday, *J. Clin. Invest.*, 19, 649 (1940).

5) L. O. Randall, J. J. Selitto, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 47, 313 (1958).

6) 上島孝治, 日薬理誌, 50, 550 (1954).

7) 柳井 明, 日薬理誌, 51, 34 (1955).

8) L. B. Witkin, C. F. Heubner, F. Galdi, P. Spitaletta, *J. Pharmacol.*, 133, 400 (1961).

9) J. A. Schneider, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 87, 614 (1954).

10) P. C. Dandiyia, M. K. Memon, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 141, 223 (1963).

11) J. Garcia Leme, M. Rocha e Silva, *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 734 (1961).

12) Janet W. Ross, A. Ashford, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 709 (1967).

13) J. Garcia Leme, M. Rocha e Silva, *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 454 (1963).

14) 高木博司, 車 勇, 木村喜代史, 日薬理誌, 60, 556 (1964).

15) H. Takagi, T. Takashima, K. Kimura, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 149, 484 (1964); H. Takagi, M. Nakama, *Jap. J. Pharmacol.*, 18, 54 (1968).

16) E. Contreras, L. Tamayo, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 150, 312 (1966).

フェタミンおよびコカインとモルヒネとの相互作用について検討を加えた結果、コカインとアンフェタミンではモルヒネ鎮痛増強作用の作用態度が異なることが判明したのでその結果を報告する。

実験の部

実験方法 実験には体重 18—20 g の dd 系雄マウスのうちから尾に圧を加えるとき、50—80 mmHg に反応するマウス、熱板法では 3—7 sec に反応するものを 1 群 10 匹として使用した。鎮痛作用の検定は高木-亀山の圧刺激法および熱板法の両方法^{17,18)}によって行なった。

なお、圧刺激法で鎮痛作用を検定する場合には反応閾値を測定すると同時に、正常時平均反応閾値の 1.5 倍の圧にたえるマウスを鎮痛効力が認められたものとし、投与後 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, の全観測例数に対する有効マウス例数の百分率をもって % of Analgesia とした。

また、薬物はモルヒネを皮下注射した以外はすべて腹腔内に投与し、中枢興奮作用のある薬物とモルヒネの場合には同時に投与し、レセルピンを併用する場合にはレセルピン 1 mg/kg を 3 日間腹腔内に投与し 4 日目にモルヒネを投与し、テトラベナジンのときには投与 2 hr 後にモルヒネを投与した。

なお、薬液は 0.1 ml/20 g の割合で投与し、難溶性の薬物は 1% tween-80 に懸濁して投与した。

実験成績

中枢興奮作用のある薬物単独の熱板法による鎮痛効力

中枢興奮作用のある薬物単独の熱板法による鎮痛効力を Table I に示した。

TABLE I. The Analgesic Action of Sympathomimetic Compounds and Other Drugs when given alone, as tested by Hot-Plate Method

Drugs and dose (mg/kg <i>i.p.</i>)		Average reaction time before drugs (in sec)	Average reaction time after drugs ^{a)} (in sec)			
			15	30	45	60
Amphetamine	5	4.6±0.3	7.6±1.6	3.5±0.1	2.6±0.4	2.9±0.6
	10	4.7±0.4	6.0±1.1	4.7±1.7	5.6±1.9	4.2±1.4
Methamphetamine	2	5.8±0.6	5.7±1.2	6.7±1.0	7.1±1.2	5.7±0.6
	4	4.6±0.5	7.8±1.8	7.8±2.2	6.7±2.1	6.2±1.1
Cocaine	5	4.2±0.5	5.7±1.1	5.4±1.8	7.0±4.6	8.5±4.6
	10	5.0±0.6	5.2±1.5	3.0±0.3	4.7±1.1	3.6±1.1
	20	5.1±0.6	7.8±1.7	5.9±0.9	5.1±1.1	8.5±3.0
<i>dl</i> -DOPA	50	4.0±0.4	2.2±0.3	5.0±2.0	4.2±0.6	10.5±4.1
	100	4.4±0.6	3.4±0.9	8.4±2.8	7.6±2.1	9.9±4.7

a) Results were given as mean reaction time ± S.E. of 10 experiments.

Table I から明らかなように、いずれの薬物の場合にも、投与前の反応閾値と比較しても検定の結果、反応閾値の有意の上昇は認められなかった ($p=0.05$).

Table II にはこれら薬物とモルヒネとの併用の結果を示した。その結果、メタンフェタミン 2 mg/kg 併用群、コカイン 5 mg/kg とモルヒネ 2 mg/kg 投与後 15—45 min およびコカイン 10 mg/kg とモルヒネ 2 mg/kg 投与後 15—60 min および *dl*-DOPA 投与 15 min 後においてはモルヒネ単独投与後の各時間における反応閾値と比較して有意の上昇は認められないが、その他併用例では反応閾値の有意の上昇を見た (t 検定, $p=0.05$).

中枢興奮作用のある薬物単独およびモルヒネとの併用による圧刺激法による鎮痛効力

Table III には中枢興奮作用を有する薬物単独の圧刺激法による鎮痛効力を示した。

その結果、コカイン 10 mg/kg 投与 15 min, 60 min 後に薬物投与前に比べ反応閾値の上昇が認められる以外は、いずれの薬物の場合にも薬物投与前に比べ反応閾値の上昇が認められるものはなかった (t 検定, $p=0.05$). また、薬物投与前の平均閾値圧の 1.5 倍のものを鎮痛効力があるものとして薬物投与後 15—60 min の反応を全

17) 高木敬次郎, 亀山 勉, 薬誌, **78**, 553 (1957).

18) K. Takagi, T. Kameyama, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **7**, 680 (1959).

TABLE II. The Effect of Sympathomimetic Compounds and Others on the Analgesic Action of Morphine (2 mg/kg *s.c.*), as tested by Hot-Plate Method

Drugs and dose ^{a)} (mg/kg)		Average reaction time before drugs (in sec)	Average reaction time (in sec) after application of drugs in combination with morphine (2 mg/kg) ^{b)}					
			15	30	45	60	75	90
Amphetamine	5	5.0±0.4	18.0±3.2	24.4±3.4	26.9±1.8	25.2±2.5	24.3±3.8	22.6±2.9
	10	5.1±3.4	15.5±3.4	18.7±3.3	19.7±4.1	22.4±3.4	21.4±4.3	26.0±2.0
Methamphetamine	2	5.0±0.2	6.8±1.5	6.2±1.5	9.0±2.6	9.4±2.5	7.5±2.7	6.9±2.4
Cocaine	5	5.7±0.3	16.4±4.0	14.6±4.2	8.6±1.1	14.4±3.9	9.2±3.2	8.2±1.6
	10	5.5±0.8	18.5±5.0	17.6±4.8	18.0±4.9	9.7±5.0	12.0±3.4	12.0±3.0
<i>dl</i> -DOPA	50	5.1±0.3	19.7±4.0	24.1±2.9	26.3±3.0	19.8±3.6	25.8±3.2	23.4±3.3
	100	4.2±0.4	16.7±4.0	23.6±4.1	26.4±3.4	18.9±4.7	24.4±3.2	25.0±3.2
Morphine alone	2	4.9±0.4	7.9±3.3	9.2±3.5	6.6±2.9	4.2±2.3	4.5±0.3	4.5±2.2

a) Soon after the administration (*i.p.*) of each drugs, morphine was given subcutaneously.

b) Results were given as mean reaction time ± S.E. of 10 experiments.

TABLE III. The Analgesic Effect of Sympathomimetic Compounds and Others when given alone, as tested by Pressure Method

Drugs and dose (mg/kg <i>i.p.</i>)		Average pain threshold before drugs (mmHg)	Pain threshold after drugs (mmHg) ^{a)}				% of Analgesia ^{b)}
			15	30	45	60	
Amphetamine	5	62±3.0	78±8.1	60±8.4	66±8.1	58±7.0	15.0
	10	60±3.7	56±6.5	50±5.7	50±7.2	52±4.3	2.5
Methamphetamine	2	68±2.5	86±7.0	68±5.0	74±9.8	62±5.1	10.0
	4	63±1.8	74±6.6	64±7.2	68±7.5	60±3.8	10.0
Cocaine	10	62±4.0	88±7.8	78±5.8	82±9.1	94±9.5	7.5
	20	66±2.7		78±5.4	78±4.4	82±6.3	5.0
<i>dl</i> -DOPA	100	62±1.8	80±4.7	74±5.7	83±4.6	84±4.2	12.5

a) Results were given as mean ± S.E. of 10 experiments.

b) Percentage of mice of which threshold overed 1.5 times of "average threshold before drugs" to all tested mice after drug administration.

観測例数に対する有効マウス例数の百分率をもって示すとアンフェタミン 10 mg/kg で 2.5%, メタンフェタミン 2 mg/kg で 10%, コカイン 20 mg/kg で 5% の値を示したにすぎなかった。

TABLE IV. The Effect of Sympathomimetic Compounds and Others on the Analgesic Action of Morphine (2 mg/kg *s.c.*), as tested by Pressure Method

Drugs and dose ^{a)} (mg/kg)		Average pain threshold before drugs (mmHg)	Pain threshold (mmHg) after application of drugs in combination with morphine (2 mg/kg) ^{b)}				% of Analgesia
			15	30	45	60	
Amphetamine	5	70±2.8	150±12.7	136±10.7	162±14.3	126±12.0	77.5
Methamphetamine	2	64±2.4	102±14.5	92±12.3	104±16.3	104±9.6	50.0
Cocaine	20	66±2.1	140±15.0	134±11.4	130±13.8	132±9.4	77.5
<i>dl</i> -DOPA	100	64±1.8	82±10.8	102±15.8	90±12.0	92±15.4	47.5
Morphine alone	2	66±2.0	92±11.5	118±18.0	102±15.5	104±14.0	42.5

a) Soon after the administration (*i.p.*) of each drugs, morphine was given subcutaneously.

b) Results were given as mean ± S.E. of 10 experiments.

また, Fig. 1 にはモルヒネの用量-反応曲線を示したが, このことよりモルヒネ 2 mg/kg では 42.5% の鎮痛効力を示したので, この用量を sub-analgesic dose とした. そして, このモルヒネの用量と Table III に示した薬物の併用を試みたところ Table IV に示す結果を得た.

その結果, アンフェタミンおよびコカインは投与後の各時間を通じ, モルヒネ単独時に比べ反応閾値の上昇が認められた. そして, 鎮痛効力もアンフェタミン・コカインで 77.5% とモルヒネの鎮痛効力を著明に増強した.

テトラベナジン, レセルピンによるモルヒネ鎮痛の減弱作用

Fig. 2 にはテトラベナジンおよびレセルピンによるモルヒネの鎮痛効力の減弱と *dl*-ドーパ投与による回復の結果を示した.

すなわち, テトラベナジン, レセルピン自身は鎮痛作用のないのを確かめたのち, 各々の薬物とモルヒネを併用するとテトラベナジンとモルヒネの場合には 17.5%, レセルピンとモルヒネの場合には 20% とモルヒネ単独時 (42.5%) よりもその鎮痛効力は減少した.

しかし, テトラベナジン投与 2 hr 後 *dl*-ドーパを投与し 30 min 後にモルヒネを投与した場合および

Fig. 1. The Dose Response Curve of Analgesic Action of Morphine, as tested by Pressure Method

a) Analgesic activity is expressed as the percentage of mice showing analgesia in probability scale.

Fig. 2. The Effect of DOPA and Others on Analgesic Activity of Morphine in Mice, as tested by Pressure Method

a) R: reserpine 1 mg/kg/day $\times$ 3 *i.p.*
T: tetraabenazine 20 mg/kg *i.p.*
M: morphine 2 mg/kg *s.c.*
D: *dl*-DOPA 100 mg/kg *i.p.*

Fig. 3. The Effect of Cocaine, Amphetamine and Others on Analgesic Activity of Morphine in Mice, as tested by Pressure Method

a) M: morphine 2 mg/kg *s.c.*
A: amphetamine 5 mg/kg *i.p.*
C: cocaine 20 mg/kg *i.p.*
T: tetraabenazine 20 mg/kg *i.p.*
D: *dl*-DOPA 100 mg/kg *i.p.*

レセルピン 1 mg/kg を 3 日間投与し 24 hr 後に *dl*-ドーパを投与し 30 min 後にモルヒネを投与すると、その鎮痛効力も回復し、それぞれ 40%, 43.5% の値を示した。

コカインおよびアンフェタミンのモルヒネ鎮痛増強作用の違いについて

Table IV で示したごとく圧刺激法でコカイン、アンフェタミンともにモルヒネの鎮痛効力を増強させることが認められたし、またレセルピンおよびテトラベナジンにはモルヒネ鎮痛の減弱作用があることを示した。これらの知見から、コカインおよびアンフェタミンのモルヒネ鎮痛増強作用の違いを検討した結果 Fig. 3 に示す結果を得た。

すなわち、テトラベナジンとアンフェタミンおよびテトラベナジンとコカインでは鎮痛効力が 20% 前後の値しか示さないのを確めたのち、テトラベナジン投与 2 hr 後にアンフェタミンとモルヒネを同時に投与するとアンフェタミンとモルヒネの場合と同様にモルヒネの鎮痛効力の増強が認められ、70% の値を示した。

一方、テトラベナジン投与 2 hr 後にコカインとモルヒネを同時に投与した場合にはテトラベナジン+アンフェタミン+モルヒネの 3 者併用およびコカインとモルヒネを同時に投与した場合と異なり鎮痛効力の増強は認められず 27.5% とモルヒネ単独投与時より低い鎮痛効力しか示さなかった。

しかしながら、テトラベナジン投与 2 hr 後に *dl*-ドーパを投与し 30 min 後にコカインとモルヒネを同時に投与すると 72% の鎮痛効力を示し、コカインとモルヒネを同時併用したときと同様にモルヒネの鎮痛効力の増強が認められた。

考 察

モルヒネの鎮痛効果に影響を与える物質としてはこれまでに多くの薬物があげられている。例えば増強作用のある薬物としてはアンフェタミン、エフェドリン、メスカリンのような中枢興奮作用を有する薬物、ネオスチグミンのようなコリンエステラーゼ阻害薬、¹⁹⁾ DOCA のような副腎皮質ホルモン、²⁰⁾ クロルプロマジンのようなアドレナリン遮断性薬物^{10,21)} がある。

また、交感神経性アミンのモルヒネの鎮痛効果におよぼす影響についてはこれまでに多くの研究がわが国でもなされてきており、熱板法による検定ではエフェドリン、メチルエフェドリン、メチルプロパミンなどの交感神経刺激性アミンがモルヒネの鎮痛効果を協力的に増強することが認められているし、^{6,7,17)} 圧刺激法でもそれら交感神経性アミンがモルヒネの鎮痛効果を増強する^{7,17)} ことが知られている。

これら交感神経刺激性アミンがどのような機作でモルヒネの鎮痛効果を増強するかについてはモルヒネがアドレナリン作動性をもつこと²²⁾ から、モルヒネの鎮痛作用の少なくとも一部分をこのアドレナリン作動性に帰せしめようとしているが痛覚求心路の化学伝達物質が何であるか判明しない現在まったくわからない。

しかしながら、モルヒネを投与するとラット、マウスの脳内カテコールアミンあるいはセロトニンが減少し、これら化学伝達物質の減少とモルヒネの鎮痛効果がかなり平行することから、モルヒネ鎮痛に対してこれら化学伝達物質が関与する事は十分に考えられる。

この点につき高木^{14,15)} らはテトラベナジンがモルヒネに対して拮抗することを認め、テトラベナジン投与によって脳内カテコールアミンおよびセロトニンの大部分を消失させたマウスにおいてドーパ投与によってカテコールアミン量を増加させた場合の方が 5-ハイドロオキシトリプトファン投与によりセロトニンを増加させた場合に比べてモルヒネの鎮痛効果の回復が著しかったことを報告し、モルヒネ鎮痛におけるカテコールアミンの重要性を示唆している。

さて、本実験において、中枢興奮作用のある薬物単独では熱板法および圧刺激法のいずれの方法においても鎮痛効果は認められない。しかし、各薬物ともモルヒネの鎮痛効果を増強した。とくに、アンフェタミンとコカインでは著明な増強作用が認められた。また、テトラベナジンおよびレセルピンとモルヒネを投与した際に圧刺激法でモルヒネの鎮痛効果の減弱が認められた。

19) D. Slaughter, D.W. Munsell, *J. Pharmacol.*, **68**, 104 (1940).

20) 羽野 寿, 金戸 洋, 薬誌, **79**, 253 (1959).

21) C.L. Michell, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **163**, 387 (1966).

22) Bodo, Cotui, *J. Pharmacol.*, **61**, 82 (1937).

この結果はこれまでの多くの報告^{14,15,23,24)}と一致する結果であるが、熱板法では意見の一致がみられていない。

すなわち、熱板法において著者らはレセルピンがモルヒネ鎮痛を増強することを認めているが、増強を示すとの報告¹⁰⁻¹²⁾と減弱するとの報告^{9,25,26)}があいなかばしている。

このように尾に圧を加えるような検定方法ではレセルピンとモルヒネの相互作用に関して異なった研究者においても意見の一致が認められているにもかかわらず、刺激として熱を用いた結果は異なっていることは興味深いことである。このことは尾の加圧と paw の熱刺激に対して nociceptor が異なるのではないかということを示唆するものであろう。それと同時に作用機作の解明のためには研究者によって意見の異なる熱刺激を用いるより圧刺激の方がよいと考え、アンフェタミンとコカインのモルヒネ鎮痛増強作用の違いを調べる目的には圧刺激法だけを使用した。

Fig. 2, Fig. 3 に示したようにレセルピンあるいはテトラベナジンによって起るモルヒネの鎮痛効果の拮抗現象もドーパー投与によって回復した。このことは前述したごとく、高木ら¹⁴⁾によってすでに報告されているが、モルヒネ鎮痛が脳内カテコールアミンと何らかの関係があることを思わせる結果である。しかも、レセルピンとは異なり脳内カテコールアミン、セロトニンだけを特異的に遊出させるテトラベナジンでも同様の結果を得ていることから脳内でのカテコールアミンが末梢のそれよりもモルヒネの発現する鎮痛作用には重要なことのように思われる。

さて本実験でアンフェタミンとコカインはいずれもモルヒネの鎮痛効果を増強するがその作用態度は多少異なることが認められた。

すなわち、テトラベナジン投与 2 hr 後にアンフェタミンとモルヒネを投与した場合にはアンフェタミンのモルヒネ鎮痛増強作用が認められたが、テトラベナジン投与後にコカインとモルヒネを投与するとコカインのモルヒネ増強作用が完全に打ち消されることが判明した。このように、テトラベナジンで脳内カテコールアミンが減少したであろうと推察される状態においてもアンフェタミンのモルヒネ鎮痛効果の増強作用は発揮されるのに反し、コカインの増強作用はテトラベナジン投与後ドーパーを投与してはじめて作用が発現したことからも推察できるように、カテコールアミン store の filling された状態でその増強作用があらわれるものと思われる。

結 論

アンフェタミン、コカインのモルヒネ鎮痛効果の増強作用を熱板法および圧刺激法で測定した結果、次のような成績を得た。

- 1) アンフェタミン 5, 10 mg/kg, コカイン 20 mg/kg などにはそれ自身鎮痛効果は認められなかった。
- 2) しかしながら、それら薬物とモルヒネを併用すると強力なモルヒネ鎮痛の増強が認められた。
- 3) レセルピンおよびテトラベナジン投与後に dl-ドーパーを投与し、その後にモルヒネを投与するとモルヒネの鎮痛効果はモルヒネ単独の値まで回復した。
- 4) また、テトラベナジン投与後にアンフェタミンとモルヒネを投与してもモルヒネの鎮痛効果の増強は認められたが、テトラベナジン投与後、コカインとモルヒネを投与しても増強作用は認められなかった。
- 5) テトラベナジン投与後に dl-ドーパーを投与し、コカインとモルヒネを投与するとコカインとモルヒネのときにみられる増強作用が認められた。

23) W. Shaumann, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, **235**, 1 (1958).

24) Tsou Kong, Tu Zeng Hong, *Acta Physiol. sin.*, **26**, 360 (1963).

25) E.B. Sigg, J.A. Schneider, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **97**, 97 (1958).

26) M. Medakovic, B. Banic, *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 198 (1964).