

# Atropine, Scopolamine およびその類似化合物の鎮痛作用

(Atropine およびその類似化合物の中樞作用の研究 III)

昭和34年8月4日受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽教授)

大鳥 居 健

Studies on the Central Analgesic Effect of Atropine,  
Scopolamine and Some Analogues.

(Studies on the Central Effects of Atropine and the Analogues.)  
Report III

Takeshi Otorii

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. J. Akabane)

## 緒 言

Morphine をはじめとする Opium Alkaloids は、その鎮静作用と著明な鎮痛作用をもつて、よく知られている。これに対し、Belladonna Alkaloid に属する Atropine や Scopolamine は、中樞の鎮静作用あるいは興奮作用をひきおこす薬物として知られており、この中樞作用に関しては多くの報告がなされ、私<sup>①</sup>も前報で動物実験による結果を報告した。両 Alkaloid の中樞作用は、動物の種類によつて差異がみられるが、一般にヒトに応用したさい、Atropine は興奮的に、Scopolamine は鎮静的に作用するといわれている<sup>②③</sup>、しかし両 Alkaloid の鎮痛効果に対する報告は一致した結果を示していない。それにもかかわらず、両 Alkaloid は Morphine と併用されたさい、その効果を強め、臨床上しばしば応用されている。この併用効果は単に Morphine および両 Alkaloid の鎮静作用のみによるとは、かならずしも考えられない。もし両 Alkaloid に鎮痛作用が認められるならば、この作用も併用結果に、あるていど影響するであろう。この点にもとづいて、私は Atropine, Scopolamine およびその誘導体の鎮痛効果を検討した。

## 実験方法

実験動物として、体重12~16gのマウスを用いた。予備実験によると、これらの若いマウスは熱刺激に対して鋭敏であつて、かつ反応も一定している。

鎮痛効果の測定には、上島<sup>④</sup>の熱刺激による假性疼痛反応測定法に準じた。すなわち恒温装置の上に亜鉛製の箱をおいて、その亜鉛板の上にガラス円筒をおき、そのなかに動物を入れて、熱刺激に対する反応を

測定した。恒温装置の温度は57°Cとし、その変化は±0.5°Cに保つた。室温は15°C~22°Cの範囲内で行つた。熱板上に接触させたマウスの假性疼痛反応の示標は、上島が行つた第Ⅰ反応は捨て、同じく第Ⅱ反応のうち、跳躍反応はとらずに、後肢の足底を舐める反応のみをとつた。実験にさいして、多くの例が後者の反応を示したが、第Ⅲ反応のうち両反応が混合してあらわれた場合は Data から除外した。測定値は後者の反応があらわれた時間で示し、装置に入れてのち60<sup>m</sup>まで測定したが、薬物未投与の測定時間が25<sup>m</sup>をこえる例は、実験から除外した。各薬物に対する動物数は1群10匹とした。鎮痛効果は熱刺激時間60<sup>m</sup>まで反応の出現が遅延した場合を100%として、つぎの式によつて算出した。鎮痛効果(刺激上昇率) =  $\frac{b-a}{b_0-a} \times 100$ 。a: 薬物投与前の反応出現時間(10匹平均値)、b: 薬物投与後の反応出現時間(10匹平均値)、なお薬物投与前の反応時間は、3回測定したうちの中間値をとり、薬物投与後の測定値は、30<sup>m</sup>後および90<sup>m</sup>後に測定したものである。

薬物として、Atropine sulphate, Scopolamine hydrobromide, Scopolamine methylbromide (SM M) および Scopolamine butylbromide (SBB) を用いて、これらを各種濃度の生理的食塩水溶液として腹腔内投与した。

## 実験成績

### 1) Atropine (表1参照)

0.05mg/10g 投与: 薬物投与後30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>における閾値上昇率は、それぞれ14.0%および9.3%で、弱い鎮痛効果がみられた。

0.1mg/10g 投与: 30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>後の閾値上昇率は36.4%および25.0%で, 明らかに鎮痛効果が前者より強くなっている。

0.2mg/10g 投与: さらに鎮痛効果は著明で, 30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>後の閾値上昇率は45.5%および34.1%であった。なおこの投与量では, 鎮静効果なほとんど認められない。

0.5mg/10g 投与: 測定を開始してのち, 90<sup>m</sup>間に疼痛反応は示されず, したがって100%の閾値上昇率を示した。この投与量においては, 同時に明らかな鎮静効果がみられた。

#### 2) Scopolamine (表2参照)

0.05mg/10g 投与: 薬物投与後30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>における閾値上昇率は, 11.4%および6.8%で, Atropine の鎮痛効果にくらべれば, わずかに弱い。

0.1mg/10g 投与: 30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>後の閾値上昇率は18.4%および11.6%で, やはりAtropineの同一投与量の効果より, わずかに弱かった。

0.2mg/10g 投与: 30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>後の閾値上昇率は37.9%および28.9%で, 明らかな鎮痛効果が認められた。

0.5mg/10g 投与: 同一投与量における鎮静効果はAtropineにくらべると, 明らかに弱いのであるが, 鎮痛効果は著明で, 100%の閾値上昇率を示した。

#### 3) SMB (表3参照)

0.05mg/10g および0.1mg/10g 投与: 鎮痛効果はともにまったく認められなかった。

0.2mg/10g 投与: 30<sup>m</sup>後の閾値上昇率は7.1%で, この値はかならずしも有意とはいえない。

0.5mg/10g 投与: 30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>後の閾値上昇率は38.6%および34.1%で, Atropine およびScopolamine の同一投与量における鎮痛効果にくらべて, はるかに弱い効果が認められた。なおこの投与量では, 鎮静効果はまったく認められなかった。

#### 4) SBB (表4参照)

0.05mg/10g および0.1mg/10g 投与: 鎮痛効果はまったく認められなかった。

0.2mg/10g 投与: 30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>後の閾値上昇率は23.3%および16.3%で, このさい同時に軽度の鎮静効果がみられた。

0.5mg/10g 投与: 30<sup>m</sup>および90<sup>m</sup>後の閾値上昇率は65.1%および53.3%で, 鎮痛効果は前者におけるより

表3 Artopine の鎮痛効果

投与量 mg/10g	投与前閾値 (秒)	投与後30 <sup>m</sup>		投与後90 <sup>m</sup>	
		閾値 (秒)	上昇率 (%)	閾値 (秒)	上昇率 (%)
0.05	17±2.3	23±3.2	14.0	21±2.4	9.3
0.1	16±2.0	32±3.3	36.4	27±2.2	25.0
0.2	16±2.8	36±2.5	45.5	30±3.9	34.1
0.5	18±2.2	60<	100.0	60<	100.0

疼痛閾値の数値は5%危険率における信頼限界を示す

表2 Scopolamine の鎮痛効果

投与量 mg/10g	投与前閾値 (秒)	投与後30 <sup>m</sup>		投与後90 <sup>m</sup>	
		閾値 (秒)	上昇率 (%)	閾値 (秒)	上昇率 (%)
0.05	16±1.9	21±2.8	11.4	19±2.6	6.8
0.1	17±3.2	25±3.5	18.4	22±2.8	11.6
0.2	15±3.7	32±4.3	37.8	28±3.7	28.9
0.5	15±3.1	60<	100.0	60<	100.0

表3 Scopolamine methylbromide の鎮痛効果

投与量 mg/10g	投与前閾値 (秒)	投与後30 <sup>m</sup>		投与後90 <sup>m</sup>	
		閾値 (秒)	上昇率 (%)	閾値 (秒)	上昇率 (%)
0.05	16±2.7	15±4.4	—	18±3.5	4.5
0.1	15±2.8	17±4.6	4.4	14±4.0	—
0.2	18±2.3	21±2.4	7.1	18±2.1	—
0.5	16±1.8	33±5.1	38.6	30±3.8	34.1

表4 Scopolamine butylbromide の鎮痛効果

投与量 mg/10g	投与前閾値 (秒)	投与後30 <sup>m</sup>		投与後90 <sup>m</sup>	
		閾値 (秒)	上昇率 (%)	閾値 (秒)	上昇率 (%)
0.05	15±2.3	19±3.7	4.2	17±3.6	4.2
0.1	18±2.9	20±4.6	4.8	18±3.3	—
0.2	17±2.2	27±2.9	23.3	24±4.2	16.3
0.5	17±3.7	45±3.7	65.1	40±5.0	53.3

著明になっている。

#### 総括ならびに考察

Atropine および Scopolamine 系薬物の中樞作用に関する研究は多いが, その中樞鎮痛作用についての報告は, あまりなされておらず, したがって確実に究明されているとはいえない。ことに Atropine を除いて, Scopolamine およびその類似体に関する報告は非常に少ない。

König<sup>⑥</sup>や Franz<sup>⑦</sup>の実験では, Atropine の中樞鎮痛効果は確かめられていない。これに対し, Knoll<sup>①</sup>は熱板法で, Jongh<sup>⑧</sup>はWinder法で, Hotovy<sup>⑨</sup>

はウサギの角膜刺激によつて、Atropine の中枢鎮痛効果を認めている。これらの報告で示された実験結果はそれぞれまちまちであつて、とくに有効量に関して、結果の差異が大きい。この差異の原因の主なものは、実験方法と実験動物のちがいにともづくとと思われる。

私は本実験において、Atropine および Scopolamine の 0.1mg/10g, 0.2mg/10g および 0.5mg/10g 投与にさいして、明らかに鎮痛効果を認めた。このうち 0.5mg/10g 投与においては、同時に鎮静作用が観察された。

中枢鎮静薬の作用点は、薬物によつてそれぞれことなつており、ある薬物は一つの作用点にのみ作用し、ある薬物はそれ以上の作用点に作用する。しかし一つの薬物についてみると、Morphine や Salicylate などの特殊な鎮痛薬を除いて、中枢における作用点に関して、鎮痛作用と鎮静作用は、あるていど関聯性をもっている。

視床下部が意識と密接な関係をもっていることは、古くから知られているが Long は Atropine や Scopolamine 投与にさいして、視床下部からの覚醒反応が消失することを認め、この視床下部一皮質系が Choline 作動性をもっていることを示唆している。そして藤村ら<sup>⑩</sup>によると抗 Choline 作動性物質は一般に鎮痛効果をもつと述べている。そのほか、前報で述べたように、多くの EEG による実験で、Atropine および Scopolamine が覚醒反応を消失することが認められている。このような点から考えて、Atropine および Scopolamine が鎮静作用と同時に鎮痛作用を示すことは理解できる。

ただし、投与量を増すことによつて、鎮静効果が強くなるにつれて、動物に運動機能障害が生じ、これが鎮痛効果の測定に大きく関与するから、大量投与のさいに鎮痛効果の測定は不適當あるいは不可能になる。

つぎに Scopolamine 類似体である SMB および SB B において、軽度の鎮痛効果がみられ、ことに SMB による鎮痛効果はもつとも微弱であつた。この両者は

Atropine や Scopolamine にくらべ、鎮静作用の弱いことはすでに報じたが、同じく中枢抑制による鎮痛作用の弱いことから、中枢に対し大きな影響を与えないことがわかる。そしてこのことから、SMB および SB B が体内において、Scopolamine とくらべて安定であつて、容易に Methyl 基や Butyl 基の脱落によつて、Scopolamine に転化しえないことが推察される。

### 結 論

Atropine, Scopolamine およびその類似体のマウスに対する中枢性鎮痛効果を測定した。

1) Atropine および Scopolamine の鎮静効果をあらわさない量において、投与後 30<sup>m</sup> および 60<sup>m</sup> に明らかな鎮痛効果が認められた。

2) Scopolamine methylbromide および Scopolamine buthylbromide も鎮痛効果を示したが、Atropine および Scopolamine における効果より明らかに小さかつた。

3) これら一群の類似体を通じて、中枢鎮静効果のもつとも大きい Atropine は、もつとも鎮痛効果が大きく、以下中枢鎮静作用の強弱に比例した鎮痛効果の強弱がみられた。

### 参 考 文 献

- ①大島居健：信州医誌 近日発表予定
- ②Frederick, H. & Benedict, E. A.: J. Pharmacol. 104, 392, 1952
- ③Longo, V. G.: J. Pharmacol. 116, 198, 1956
- ④上島考治：日薬理誌 50, 550, 1954
- ⑤König, H.: Dissertation Heidelberg 1950 (Quoted from Arch. Exp. Path. Pharmacol. 228, 387, 1956)
- ⑥Franz, E.: Dissertation Heiderberg 1951 (Quoted from Arch. Exp. Path. Pharmacol. 228, 387, 1956)
- ⑦Knoll, & Komlos: Excerpta Medica Sec. II. 5, No. 2, 253, 1952
- ⑧Jongh,: Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 2, 540, 1951
- ⑨Hotovy, R.: Arch. Exp. Path. Pharmacol. 228, 387, 1956
- ⑩藤村 一：日薬理誌 52, 32, 1954