

Atropine, Scopolamine およびその類似化合物の鎮痛作用に及ぼす諸種薬物の併用効果

(Atropine およびその類似化合物の中樞作用の研究 IV)

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 in the Combined Use with Several Drugs.

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

Takeshi Otorii

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. J. Akabane)

緒言

Chlorpromazine (以下 CP とする) は中樞鎮静作用とともに鎮痛作用を有している。この鎮痛作用は Morphine の作用とことなつて、ある種の「痛み」には反応しない^①。したがつて作用点も Morphine とは差異があると考えられ、高木ら^②はこの作用点について研究を行つている。高折^③は各種の誘発電位および反射性放電を指標として、ネコで CP, Promethazine および Diethazine と鎮痛薬 Morphine との協同作用を認め、そのほか Zettler および Wirth は臨床的に CP と鎮痛薬の協同作用をみている。Reserpine (以下 RP とする) もまた CP と類似した中樞作用をもち、鎮痛薬との協同作用を有する可能性がある。

つぎに SKF No. 525-A (β -Diethylaminoethyl diphenylpropylacetate) は前報^④で述べたごとく、ある種の鎮静薬に協力作用を示すが、鎮痛薬に対しても協力することが知られている。

Cook^⑤らは Morphine および Meperidine に対する鎮痛効果の協力を述べ、小川^⑥は Morphine をはじめ、Aminopyrine, Sulpyrine, Benadrin および 4-Aminoantipyrine との協力を認めている。Swinyard^⑦によると、SKF-525A はそれ自身非常に弱い鎮痛作用もつが、この作用のみられない少量で、併用薬物の作用を著明に増大するといわれる。

私は前報において、上記の薬物を Atropine, Scopolamine およびその誘導体に併用して、鎮静効果にあるていどの協力を認めたが、さらに鎮痛効果に及ぼす影響を本実験で試みた。

実験方法

鎮痛効果の測定法、実験結果の算定、実験動物およびそのほかの実験条件はすべて前報^④と同じである。使用した薬物は、やはり私がさきに報告した鎮静効果の併用実験に使用した薬物と同じで、溶液の調製法、使用量および投与方法もまったく同じである。

併用薬物はいずれも予備実験として、各薬物を単独に応用したさいの鎮痛効果を試験し、単独では明らかでない鎮痛効果を示さない量 (CP, Pacatal および Promethazine は 0.01mg/10g; RP は 0.003mg/10g SKF 525-A は 0.3mg/10g) をえらんで使用した。

Atropine 系薬物の投与量は、前報による結果から、単独で鎮痛効果のほとんどみられない量 (Atropine および Scopolamine は 0.05mg/10g) と鎮痛効果のみられる量 (Atropine および Scopolamine は 0.2mg/10g) を用いた。Scopolamine methylbromide, SMB および Scopolamine butylbromide, SBB の使用量は 0.2mg/10g とした。

併用にあつて、原則として、Atropine 系薬物投与後 10^m に併用薬物を与えたが、なお同時投与や併用薬物の前投与 (10^m 前) を行つて参考とした。

各個の実験にあつて使用したマウスは 1 群 10 匹である。

実験成績

1) CP の併用 (表 1 参照)

a) Atropine との併用

Atropine 0.05mg/10g との併用: 薬物投与後 30^m および 90^m における刺激閾値上昇率は、それぞれ 25.6%

および23.3%であつて、対照の Atropine 単独投与後30^m および 60^m における閾値上昇率 14.0% および 9.3% とくらべ、30^m 値においてやや高く、90^m 値において明らかに高かつた。すなわち併用によつて、鎮痛効果の強さはやや増強され、鎮痛効果持続時間は明らかに延長されている。

Atropine 0.2mg/10g との併用: 30^m および 90^m 後における閾値上昇率は、それぞれ 100% および 92.9% であつて、対照の Atropine 単独投与後30^m および 90^m における値、すなわち 45.5% および 34.1% にくらべて、鎮痛効果の強さの増強および鎮痛効果の持続の延長がともに明らかに認められた。

b) Scopolamine との併用

Scopolamine の 0.05mg/10g および 0.2mg/10g に併用したさい、前者において、対照とくらべ鎮痛効果の強さの軽度の増強と、鎮痛持続時間の明らかな延長がみられ、後者において、対照にくらべ、鎮痛効果の

強さの増強と、鎮痛持続時間の延長がともに明らかにみられた。すなわち Scopolamine の鎮痛効果は、Atropine のそれと同じく、CP 併用によつて、明らかに協力された。

c) SMB との併用

SMB 0.2mg/10g との併用によつて、鎮痛効果にほとんど協力を認めなかつた。

d) SBB との併用

SBB 0.2mg/10g との併用によつて、対照とくらべ、鎮痛効果の強さの増強と、鎮痛持続時間の延長がともに軽度のみられた。

2) Pacatal の併用 (表2参照)

Atropine および Scopolamine との併用結果は、CP による併用とはほぼ同じいとの、著明な痛鎮効果の強さの増強と、鎮痛持続時間の延長をみた。

3) Promethazine の併用 (表3参照)

Atropine および Scopolamine とのいずれの併用に

表 1 Atropine 系薬物の鎮痛効果に及ぼす Chlorpromazine (0.01mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	併用および単独の別	閾値(秒)	投与後 30m		投与後 90m	
				閾値(秒)	上昇率(%)	閾値(秒)	上昇率(%)
Atropine	0.05mg/10g	併用	17 ± 2.6	28 ± 2.5	25.6	27 ± 1.8	23.3
		単独	17 ± 2.3	23 ± 3.2	14.0	21 ± 2.4	9.3
	0.2 mg/10g	併用	18 ± 2.6	60 <	100.0	57 ± 3.4	92.9
		単独	16 ± 2.8	36 ± 2.5	45.5	30 ± 3.9	34.1
Scopolamine	0.05mg/10g	併用	17 ± 2.8	26 ± 3.3	20.9	26 ± 2.4	20.9
		単独	16 ± 1.9	21 ± 2.8	11.4	19 ± 2.6	6.8
	0.2 mg/10g	併用	16 ± 1.8	55 ± 3.7	88.6	53 ± 3.9	84.9
		単独	15 ± 3.7	32 ± 4.3	37.8	22 ± 3.7	28.9
Scopolamine methylbromide	0.2 mg/10g	併用	16 ± 3.4	22 ± 3.1	13.6	20 ± 2.9	90.9
		単独	18 ± 2.3	21 ± 2.4	7.1	18 ± 2.1	-
Scopolamine butylbromide	0.2 mg/10g	併用	17 ± 3.5	38 ± 4.3	48.8	39 ± 3.6	51.2
		単独	17 ± 2.2	27 ± 2.9	23.3	24 ± 4.2	16.3

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 Atropine 系薬物の鎮痛効果に及ぼす Pacatal (0.01mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	閾値(秒)	投与後 30m		投与後 90m	
			閾値(秒)	上昇率(%)	閾値(秒)	上昇率(%)
Atropine	0.05mg/10g	15 ± 2.5	30 ± 3.1	33.3	28 ± 3.2	28.9
	0.2 mg/10g	16 ± 3.2	56 ± 4.7	90.9	53 ± 4.5	84.1
Scopolamine	0.05mg/10g	17 ± 3.5	27 ± 3.2	23.3	29 ± 3.8	27.9
	0.2 mg/10g	16 ± 2.5	53 ± 4.4	84.1	54 ± 5.1	86.1

表3 Atropine系薬物の鎮痛効果に及ぼす Promethazine (0.01mg/10g) 併用の影響

薬物名	量投与	閾値(秒)	投与後 30m		投与後 90m	
			閾値(秒)	上昇率(%)	閾値(秒)	上昇率(%)
Atropine	0.05mg/10g	14 ± 3.3	27 ± 2.2	28.3	28 ± 1.7	30.4
	0.2 mg/10g	16 ± 2.9	40 ± 3.0	54.5	38 ± 2.7	50.0
Scopolamine	0.05mg/10g	17 ± 2.6	26 ± 2.5	20.9	26 ± 2.7	20.9
	0.2 mg/10g	15 ± 3.2	37 ± 2.0	46.7	35 ± 3.0	44.5

表4 Atropine系薬物の鎮痛効果に及ぼす Reserpine (0.003mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	閾値(秒)	投与後 30m		投与後 90m	
			閾値(秒)	上昇率(%)	閾値(秒)	上昇率(%)
Atropine	0.05mg/10g	15 ± 1.8	30 ± 2.0	33.3	29 ± 2.3	31.1
	0.2 mg/10g	15 ± 2.4	54 ± 4.5	86.7	60 <	100.0
Scopolamine	0.05mg/10g	18 ± 3.0	30 ± 3.1	28.6	31 ± 2.7	30.9
	0.2 mg/10g	16 ± 2.7	56 ± 3.8	90.9	55 ± 4.0	88.6
Scopolamine methylbromide	0.2 mg/10g	16 ± 3.7	19 ± 1.6	6.8	17 ± 2.4	-
Scopolamine butylbromide	0.2 mg/10g	17 ± 2.4	35 ± 3.6	40.9	34 ± 2.7	39.5

表5 Atropine系薬物の鎮痛効果に及ぼす SKF No. 525-A (0.3mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	閾値(秒)	投与後 30m		投与後 90m	
			閾値(秒)	上昇率(%)	閾値(秒)	上昇率(%)
Atropine	0.05mg/10g	18 ± 2.6	26 ± 2.3	19.0	29 ± 3.0	26.2
	0.2 mg/10g	16 ± 2.1	43 ± 2.9	61.1	46 ± 3.2	68.2
Scopolamine	0.05mg/10g	16 ± 3.0	26 ± 1.8	22.7	27 ± 2.5	27.3
	0.2 mg/10g	15 ± 2.7	40 ± 3.6	55.6	46 ± 2.8	68.9
Scopolamine methylbromide	0.2 mg/10g	14 ± 2.0	18 ± 2.1	8.7	18 ± 2.3	8.7
Scopolamine butylbromide	0.2 mg/10g	17 ± 2.1	31 ± 3.0	32.6	33 ± 2.9	34.9

さいしても、CP や Pacatal の併用効果より劣るが、やはり鎮痛効果の強さの増強と、鎮痛持続時間の延長が認められた。

4) RP の併用 (表4参照)

Atropine および Scopolamine の 0.05mg/10g および 0.2mg/10g に併用した結果、これらに CP を併用した場合と大差ない鎮痛効果がみられた。すなわち強さの増強と持続時間の延長がともにみられた。

SMB 0.2mg/10g との併用によつては、認めるべき協力作用はなかつたが、SBB 0.2mg/10g との併用によつて、Atropine や Scopolamine との併用結果より劣るが、鎮静効果の強さの増強と、持続時間の延長が

ともにみられた。

5) SKF 525-A の併用 (表5参照)

Atropine および Scopolamine の 0.05mg/10g および 0.2mg/10g に併用した結果、CP や RP 併用の場合ほど明らかな協力作用はみられなかつたが、対照とくらべれば、軽度の鎮痛効果の増強が示され、とくに作用持続時間の延長は明らかであつた。

SMB との併用では、有為な協力効果とは認められなかつた。

SBB との併用によつては、対照とくらべ軽度の鎮痛効果の強さの増強と明らかな作用持続時間の延長が示された。

考 察

薬物による中枢鎮痛作用は、中枢の抑制にもとづくもので中枢鎮静作用と不即不離の関係にある。私はさきに Atropine, Scopolamine およびその類似体について、種々なていどの中枢鎮痛効果および鎮静効果を観察しさらにこれらの薬物に CP, RP および SKF 525-Aなどを併用して、鎮静効果に協力を認めた。今回は以上にのべたと同じ薬物を用いて、それぞれ種々なていどの鎮痛効果の協力を認めた。併用による鎮静および鎮痛の両実験でいえることは、Atropine 系薬物のうちのある薬物に併用薬物のうちのある薬物を組合わせたさいの結果において、これらの薬物の種類および投与量が同一の組合わせの場合、鎮静効果と鎮痛効果はほぼ同じ傾向を示した。すなわち鎮静効果に著明な協力を示した組合わせは、鎮痛効果にも著明な協力を示し、鎮静効果にあまり協力の認められない組合わせは、鎮痛効果に対する協力もあまり認められなかつた。

したがって、鎮痛効果の協力の機序は、確実なことは不明であるが、さきに鎮静効果の協力の機序について述べたと同じことが考えられる。

すなわち CP そのほかの Phenothiazine 系薬物や RP の併用においては、Martin ら^①、King ら^②、Rinaldi ら^③、Bein ら^④、Plummer ら^⑤および Schneider ら^⑥がこれら併用薬物および Atropine 系薬物に関して述べた中枢作用部位の共通点の問題が考えられ、SKF 525-A の併用にさいしては、体内における薬物の代謝抑制の問題が考えられる。

これらの推論の可否は、今後の研究にまたなければならぬが、いずれにせよ、CP, RP あるいは SKF 525-A が、すでに報告された Morphine, Barbiturate さらには Ethanol などのほか、本実験における Atropine および Scopolamine などに対しても、併用によつてその鎮痛効果や鎮静効果に協力することは、中枢抑制物質に対する協力作用の範囲の広さを示すものである。

結 論

Atropine, Scopolamine およびその類似体に、Chlorpromazine をはじめとする Phenothiazine 系薬物、Reserpine および SKF No. 525-A を併用して、鎮痛効果に及ぼす影響をみた。

1) Chlorpromazine を Atropine および Scopolamine に併用したさい、明らかにこれらの鎮痛効果の増強と作用持続時間の延長を認めた。Scopolamine butylbromide に併用したさい、その鎮痛効果における協力は、Atropine や Scopolamine におけるほど著

明でなく、Scopolamine methylbromide に対して、協力作用はみられなかつた。

2) 同じく Phenothiazine 系薬物である Pacatal を併用したさい、その協力効果は、Chlorpromazine 併用の場合とはほぼ同様であつた。しかし Promethazine 併用による協力効果は、Chlorpromazine の場合ほど明らかでなかつた。

3) Reserpine を併用したさいも、Atropine, Scopolamine および Scopolamine butylbromide の鎮痛効果は、その強さおよび作用持続時間の点において、明らかに協力された。

4) SKF No. 525-A の併用にさいして、鎮痛効果の強さは軽度に協力され、また確実に作用持続時間の延長が認められた。

5) これら併用薬物の鎮痛効果における協力態度は、同じくこれら併用薬物の鎮静効果における協力態度と傾向をひとしくするもので、協力作用の機序についても、両者の場合に共通した機序が推察される。

参 考 文 献

- ①Friebel, H. & Reichle, C.: Arch. Exp. Path. Pharmacol. 226, 551, 1955 ②高木博司および高折修二: 第29回日本薬理学会口演 1956 ③高折修二: 日薬理誌 54, 7, 1958 ④大鳥居健: 信州医誌 近日発表予定 ⑤Cook, L., Macko, E. & Fellows, E. J.: J. Pharmacol. 112, 382, 1954. ⑥小川昌夫: 日薬理誌 54, 195, 1958 ⑦Swinyard, E. A., Madsen, J. A. & Goodman, L. S.: J. Pharmacol. 111, 54, 1954 ⑧大鳥居健: 信州医誌 近日発表予定 ⑨Martin, W. R., Vernier, V. G. & Unna, K. R.: J. Pharmacol. 110, 35, 1954. ⑩King, E. E.: Fed. Proc. 13, 375, 1954. ⑪Longo, V. G., Von Berger, G. P. & Bovet, D.: J. Pharmacol. 111, 349, 1954 ⑫Rinaldi, F. & Himwich, H. E.: Arch. Neurol. Psychiat. 69, 505, 1953 ⑬Bein, H. J., Gross, F., Propod, J. & Heier, R.: Schweiz. Med. Wochschr. 83, 1007, 1953 ⑭Plummer, A. J., Earl, A., Schneider, J. A., Trapold, J. & Barrett, W.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 8, 1954 ⑮Schneider, J. A.: Amer. J. Physiol. 181, 64, 1955