

ウサギにおける Morphine 持続静注の 影響についての脳波学的研究

石 川 稔 生
(千葉大学医学部薬理学教室)

(昭和45年7月31日受付)

ま と め

1. 慢性電極植込みウサギに Morphine を持続静注 (3 mg/kg/h, 10 ml/h, 8 h) し、持続静注前、持続静注開始 5 h 後、8 h の持続静注終了直後の自発脳波および音刺激による覚醒反応を比較検討した。
2. 持続静注開始後 5 h で自発脳波は速波化の傾向を示し、音刺激による覚醒反応も増強した。
3. 持続静注終了直後の自発脳波は全く低振幅速波のみとなり、著明な被刺激性の高進もみられた。
4. 持続静注終了直後に Nalorphine 10 mg/kg の皮下注射により禁断症状が誘発された。
5. 持続静注法が短時間で Morphine 嗜癖を形成する有効な手段であること、そして再現性のあることから、鎮痛薬の嗜癖性の有無を検索する予備試験に応用出来ることが知られた。

Key words: 耐性, 嗜癖 (耽溺), 身体的依存, 禁断症状, Morphine, Nalorphine, 持続静注, 脳波 (慢性植込み電極)

ま え が き

著者¹⁾はさきに慢性電極植込みウサギに, Morphine を5週間連続して皮下注射し耐性 (tolerance) および嗜癖 (addiction) について脳波学的検索を行ない、従来多くみられる動物の行動、体温下降、鎮痛効果などを指標とした Morphine 嗜癖の実験と比較して、この方法は自然の行動と脳波の観察が同時に出来るために比較的純粋に中枢神経系の活動状態を把握出来ること、さらには得られた脳波の成績を客観的に分析出来ることなどの点ですぐれた方法であることを強調した。

慢性実験によるこの種の脳波学的解析はその後も Yamatsu and Takagi (1966)²⁾, Takagi et al. (1969)³⁾ など2, 3の報告をみるにすぎないが、これらの著者達はいずれも脳波学的方法が Morphine の耐性および身体的依存 (Physical dependence) の検索に有用な手段であることを述べている。

一方, Morphine の連続投与の方法についても種々の試みがなされており、通常用いられる方法は皮下注射であるが、1日1回の投与から2~4回投与する方法があり、投与量についても一定量をくりかえして投与する場合、漸増投与する場合などがみられている。また特別に加工した Morphine のペレットあるいは錠剤を皮下に埋没する方法 (Way et al., 1969)⁴⁾、静脈内に持続的に注射する方法 (Martin and Eades, 1961)⁵⁾ などがあり、とくにこれら後二者の方法によると Morphine の吸収が始まってから数時間後に耐性や身体的依存の生ずることが報告されている。さらに Morphine は一回投与しただけでもその後の Morphine の効果に耐性の生ずることがかなり以前から知られており^{6), 7), 8), 9)}, Schmidt and Livingston (1933 a⁶⁾, b⁷⁾) はこの現象を “acute tolerance” と呼んだ。

Wikler et al. (1953)¹⁰⁾ および Carter and Wikler (1954)¹¹⁾ によれば1日4回の Morphine 皮下注射によ

ISHIKAWA, TOSHIO: Electroencephalographical Study on Physical Dependence in the Rabbit Following a Short-Term Infusion of Morphine.

Department of Pharmacology, School of Medicine, Chiba University, Chiba.

Received for publication, July 31, 1970.

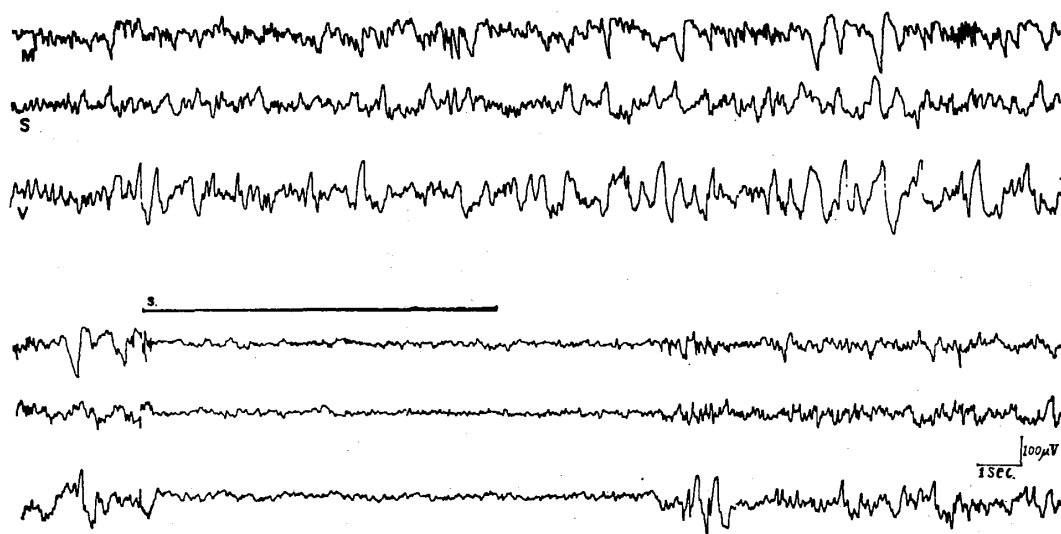


図 1. Morphine 持続静注開始前のウサギの脳波

M: 運動領 S: 知覚領 V: 視覚領 S.: 音刺激を表し、横線の部分で刺激が与えられている
較正電圧はいずれも $100 \mu\text{V}$, 時間は 1 sec を表す

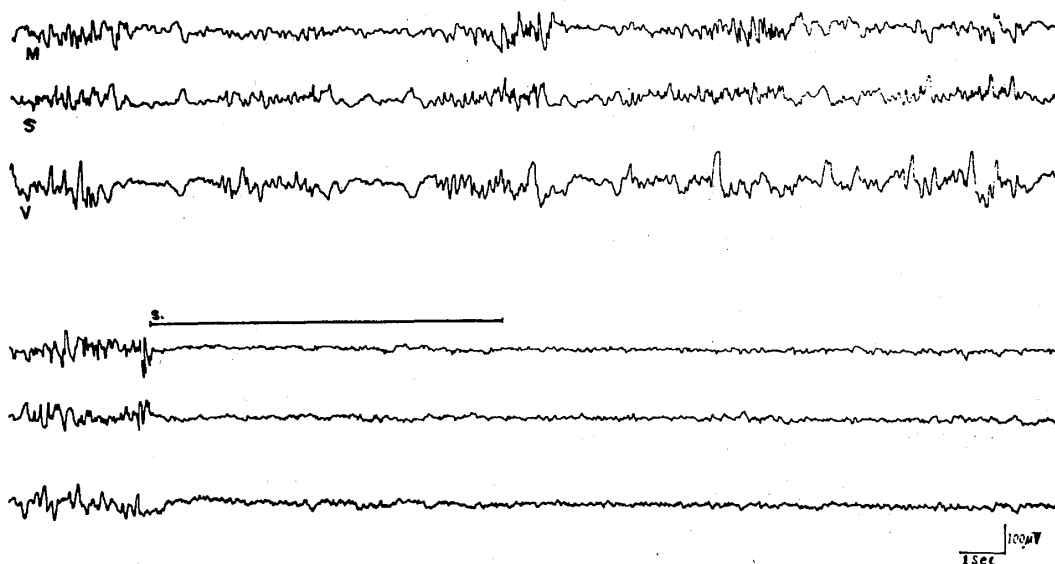


図 2. Morphine 持続静注開始後 5 時間のウサギの脳波

り 2～3 日後にはすでに Nalorphine で “unmask” される身体的依存を生じ, 7 日間の連続投与後には Nalorphine 投与で完全な禁断症状が現われることを述べている。

本研究においては Martin and Eades (1941)⁵⁾ の方法を用い, 慢性電極植込みウサギの耳静脈より Morphine を持続注射しその前後の変化の脳波学的解析を行なった。

実験方法

体重 $2.5 \sim 3.0 \text{ kg}$ の白色雄性ウサギに従来教室で行な

って来た慢性植込み電極法により, 大脳皮質に電極を植込み術後 1 週間から 10 日を経て手術の侵襲より殆んど回復し, 正常の脳波が記録出来るもの 5 匹について実験を行なった。

Morphine の持続静注に際してはウサギを固定箱に入れて頸部を固定し, 耳静脈にポリエチレン管を挿入固定し他端を自動注入装置 (夏目製作所製) に接続し, 3 mg/kg/h で約 10 ml/h の速度で静注出来るようにあらかじめ Morphine 溶液を調製した。持続静注時間は 8 h とした。

脳波記録はウサギを固定箱に入れ頸部を固定した状態で防音室内で行ない, 自動注入装置は接地して防音室外

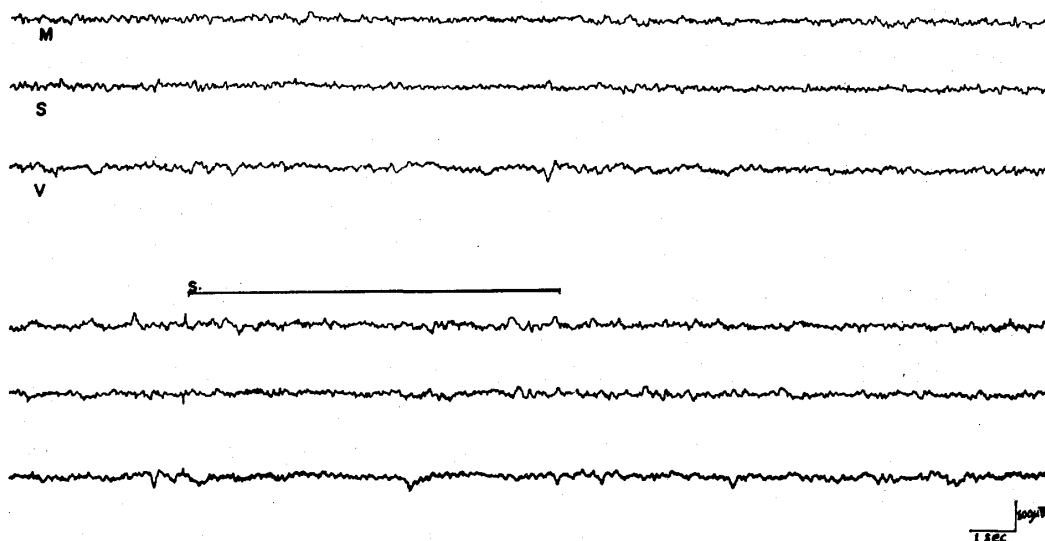


図 3. 8 時間の Morphine 持続静注終了直後のウサギの脳波

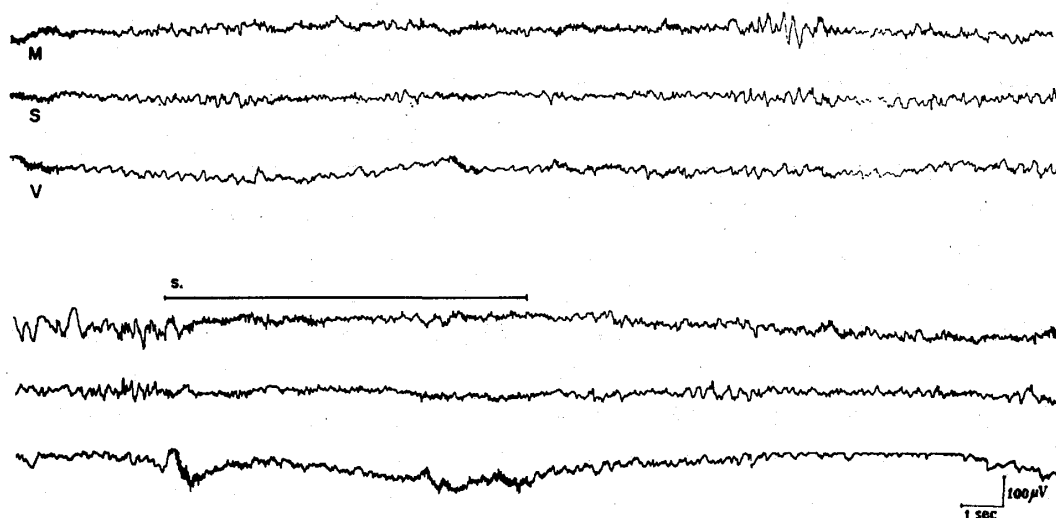


図 4. 8 時間の Morphine 持続静注終了直後に Nalorphine 10 mg/kg 皮下注射した場合のウサギの脳波 Nalorphine 投与 10 分後の脳波

に置いた。持続静注開始前は 30 分間、持続静注時および終了後数時間は随時脳波を記録した。

また Nalorphine 10 mg/kg の皮下注射は持続静注終了直後から 15 分以内に行なって、禁断症状の出現の有無を観察した。

実験成績

1. Morphine 持続静注時の脳波の変化

Morphine 持続静注開始前の脳波は正常で、音刺激による覚醒反応は刺激終了後間もなく刺激前の状態に回復

した（図 1）。持続静注開始後 1～2 h の脳波は徐波化の傾向を示し、音刺激による覚醒反応の抑制もみられるが、持続静注開始後 5 h の脳波では開始前の脳波に比較して、自発脳波は低振幅速度パターンが増加し、音刺激による覚醒反応はその持続が著るしく延長し、被刺激性の高進がみられた（図 2）。

2. Morphine 持続静注後の脳波の変化と Nalorphine の作用

Morphine 持続静注終了直後の自発脳波は著るしい低振幅速波化がみられ、音刺激前後での脳波の変化の比較が試みられない程の覚醒状態を示した（図 3）。この時

期に Nalorphine 10 mg/kg を皮下注射した場合、Morphine 無処置ウサギでの Nalorphine が約 60 分持続する徐波化の傾向を示す(石川, 1963¹⁾) のに反してきわめて僅かの徐波が一過性に出現するのみであり、この一過性の徐波化の時期にも音刺激により著明な覚醒反応を示し、動物は頭部を前後左右に振ったり、四肢をばたつかせるなどして暴れることが多くしばしば脳波の基線の動揺として記録された(図 4)。

Morphine 持続静注終了後の低振幅速波パターンは 20 h 後には殆んど持続静注前の脳波に回復しており、とくに Morphine 持続静注後に Nalorphine を投与した動物では回復はよりすみやかであった。

Morphine 5 週間連続投与後の成績(石川, 1963¹⁾)と今回の持続静注実験の成績を比較してまとめたものが表 1 である。

考 察

Schmidt and Livingston (1933 a⁶⁾, b⁷⁾) は大量の Morphine 一回投与後、その後の Morphine の投与における血圧下降、致死量、嘔吐、自発運動の減少などの効果が弱まることを記載しこの現象を“acute tolerance”と呼んだ。また Wikler and Carter (1953)⁸⁾ は慢性脊髓犬を用いて Morphine の大量を一回投与した後での Nal. arphine 投与により禁断症状の生ずることを認め、身体的依存の形成の過程は Morphine 嗜癖のごく初期から始まる現象であると結論している。著者がここに得た成績をみるに 8 h の Morphine 持続静注後 Nalorphine の投与により禁断症状が誘発されたものと考えられ、このような Morphine の持続静注法により短時間で動物が Morphine に対する身体的依存の状態に達したことを示すものである。Cochin and Kornetsky (1964)⁹⁾ は Morphine 一回投与後、かなり長期間にわたって耐性が持続することを観察した。

またいわゆる Morphine 嗜癖の状態に達する時期に

については Morphine の投与法によってかなりの差のあることが知られており、Tatum et al. (1929)¹²⁾ によれば 1 日 1 回の投与の場合は、一定量の連続投与では耐性出現はきわめて弱く、投与中止後の禁断症状も殆んど認められないが、Wikler et al. (1953)¹⁰⁾ によると 1 日 4 回の投与で 2～3 日後に Nalorphine による禁断症状を示すこと、Carter and Wikler (1954)¹¹⁾ はやはり 1 日 4 回の場合 Nalorphine で誘発される完全な形の禁断症状出現の最短期間は、連続投与 7 日目であることを報告しており、さきに著者¹⁾ の行なった 1 日 1 回の連続投与では投与量を漸増することにより約 2 週間後に Morphine 嗜癖状態を得たことから、一定量以上の Morphine が中枢神経系に持続的に作用することが必須の条件であると考えられる。

Way et al. (1969)⁴⁾ の行なった 75 mg の Morphine のペレットまたは錠剤をマウスの皮下に埋設した実験では熱刺激による尾部反応についての観察で、埋設後 12 h ですでに耐性が生じており、24 h 後には 50% 鎮痛量 (AD 50) が 2 倍に、3～4 日後には 3～7 倍に増加しており、彼らが同時に行なった 1 日 3 回、2 日ごとに投与量を漸増する連続投与による AD 50 では 3～7 倍に達するのに 3 週間を要したことが述べられており、埋設法が Morphine 嗜癖形成の面からみてすぐれた方法であることが知られる。

さらに Martin and Eades (1961)⁵⁾ のイヌを用いた持続静注法によると、Morphine 3 mg/kg/h を 30 ml/h の速度で 8 h 静注し、脈拍数、呼吸数、瞳孔径、直腸温、皮膚反射および後肢屈曲反射などについての観察で、Nalorphine 投与により身体的依存ならびに耐性についての実験が十分に遂行出来たこと、その再現性のよいことからみて鎮痛薬の身体的依存に関する予備実験に推奨出来ることを報告している。

著者の成績によっても持続静注 5 h 以後ならびに持続静注終了後の自発脳波の著明な速波化および音刺激による覚醒反応の高進、さらには持続静注終了直後の

表 1. Morphine 5 週間連続投与の成績(石川, 1963¹⁾)と 8 時間持続静注の成績(本文)との比較

	E E G		tolerance	changes by nalorphine-injection		
	spont. EEG	response to aud. stim.		E E G	motor activity	
chronic administration of morphine (5 W.)	low voltage fast waves	↑	↑	arousal pattern	markedly increased	
infusion of morphine (8 h.)	moderately low voltage fast waves	↗	↑	arousal pattern	a little increased	

Nalorphine 投与による覚醒波の持続と被刺激の強度の高進などの所見は、著者が先きに行なった5週間にわたる Morphine 連続投与ウサギでの脳波所見ならびに Nalorphine 投与後の変化などと比較して、程度の差はあっても質的には全く同様の結果を得ており、Martin and Eades (1961)⁹⁾ の成績と考え合わせると数時間の持続静注により、Morphine 嗜癖の状態を形成出来ることが確認された。そして Morphine の連続皮下注射法、Morphine の錠剤またはペレットの埋没法などより、持続静注法が Morphine 嗜癖形成に関して時間的には最も有効な方法であるように思われる。この事実はまた Morphine 嗜癖形成の機序を探る有力な手がかりになるものと考えられるが、Morphine が持続的にしかも一定量が一定の速度で体内に吸収され、中枢神経系に作用することが Morphine 嗜癖の形成に最も適した条件であることが結論出来る。

(本論文の一部は昭和38年4月3日第36回日本薬理学会総会にて発表した。)

SUMMARY

Experiments were performed on the rabbits implanted electrodes chronically on the cortex.

Following the intravenous infusion of morphine (3 mg/kg/hr, 10 ml/hr, for 8 hrs), the spontaneous EEG changed into the low voltage fast waves, and the duration of the arousal response to acoustic stimuli was considerably prolonged.

Immediately after the infusion, EEG of the rabbits were remarkably stimulated by 10 mg/kg of nalorphine administered subcutaneously.

It was concluded that the physical dependence in the rabbits after the infusion of morphine was unmasked by nalorphine.

文 献

- 1) 石川稔生: 動物脳波からみた Addiction および Tolerance, とくに Morphine, Methamphetamine 連続投与の影響について, 日薬理誌, 59, 187-205, 1963.
- 2) Yamatsu, K. and Takagi, H.: Electroencephalographic studies on morphine dependence in

rabbit Jap. J. Pharmacol. 16, 225-227, 1966.

- 3) Takagi, H., Aishita, H. and Yamatsu, K.: Electroencephalographic studies on morphine dependence in rat Jap. J. pharmacol. 19, 174-175, 1969.
- 4) Way, E. L., Loh, H. H. and Shen, F.: Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence J. Pharmac. Exp. Ther. 167, 1-8, 1969.
- 5) Martin, W. R. and Eades, C. G.: Demonstration of tolerance and physical dependence in the dog following a short-term infusion J. Pharmac. Exp. Ther. 133, 262-270, 1961.
- 6) Schmidt, C. F. and Livingston, A. E.: The action of morphine on the mammalian circulation J. Pharmac. Exp. Ther. 47, 411-441, 1933 a.
- 7) Schmidt, C. F. and Livingston, A. E.: The relation of dosage to the development of tolerance to morphine in dogs J. Pharmac. Exp. Ther. 47, 443-471, 1933 b.
- 8) Wikler, A. and Carter, R. L.: Effects of single doses of N-allylnormorphine on hindlimb reflexes of chronic spinal dogs during cycles of morphine addiction J. Pharmac. Exp. Ther. 109, 92-101, 1953.
- 9) Cochlin, J. and Kornetsky, C.: Development and loss of tolerance to morphine in the rat after single and multiple injections J. Pharmac. Exp. Ther. 145, 1-10, 1964.
- 10) Wikler, A., Fraser, H. F. and Isbell, H.: N-allylnormorphine: Effects of single doses and precipitation of acute "Abstinence syndromes" during addiction to morphine, methadone or heroin in man (Post-addicts) J. Pharmac. Exp. Ther. 109, 8-20, 1953.
- 11) Carter, R. L. and Wikler, A.: Use of N-allylnormorphine in early demonstration of physical dependence on potent analgesics in dogs. Fed. Proc. 13, 342, 1954.
- 12) Tatum, A. L., Seevers, M. H. and Collins, K. H.: Morphine addiction and its physiological interpretation based on experimental evidences., J. Pharmac. Exp. Ther. 36, 447-475, 1929.