

術後鎮痛法としての塩酸モルフィン硬膜外腔注入法 —ペンタゾシン硬膜外腔注入法と比較して—

獨協医科大学産科婦人科学教室 (主任: 熊坂高弘教授)

森 隆 生

Studies on Comparison of the Postoperative Analgesic Method between Epidural Morphine Hydrochloride and Pentazocine

Takao MORI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi
(Director: Prof. Takahiro Kumasaka)*

概要 婦人科手術後の患者において、術後鎮痛法としての塩酸モルフィン硬膜外腔注入法 (epidural morphine) ペンタゾシン筋注法 (intramuscular pentazocine) ならびに硬膜外腔注入法 (epidural morphine) の比較検討をし、以下に示す成績を得た。

1) 鎮痛効果発現時間に関して、epidural morphine と epidural pentazocine の間には有意差は認められなかつた。

2) 鎮痛効果持続時間に関して、epidural pentazocine と比較し epidural morphine の方が有意ある延長を示した。epidural morphine では、2 mg 注入群と比較し 4 mg ならびに 6 mg 注入群の方が延長する傾向を示した。

3) 術後初発排ガス時間に関して、epidural morphine, intramuscular pentazocine そして epidural pentazocine の間には、有意差は認められなかつた。epidural morphine においては、2 mg 注入群ならびに 4 mg 注入群と比較し 6 mg 注入群の方が延長する傾向を示したが、有意差は認められなかつた。epidural pentazocine においては、10mg 注入群と比較し 15mg 注入群の方が延長する傾向を示したが、有意差は認められなかつた。

4) 副作用: epidural morphine ならびに epidural pentazocine 後、局所麻酔剤の硬膜外腔注入の際認められる知覚異常ならびに運動障害は認められなかつた。epidural morphine ならびに epidural pentazocine と比較し、intramuscular pentazocine に悪心ならびに嘔吐が高頻度に認められた。epidural morphine においては、発汗、口渴そして顔面紅潮が高頻度に認められたが、モルフィン注入量増加による副作用の増強は認められなかつた。

Synopsis To investigate effects of epidural morphine and pentazocine on postoperative pain, eighty-eight women who have undergone gynecological abdominal surgery were studied.

1) As for onset of analgesia, there was statistically no significant difference between morphine and pentazocine.

2) The duration of analgesic effect of epidural morphine significantly lasted longer than epidural pentazocine. The duration of analgesic effect of epidural morphine showed a tendency to be longer in the groups of morphine 4 or 6mg than 2mg, but there was no significant difference between the groups of morphine 4 and 6mg.

3) On the postoperative first discharge of bowel gas, there was statistically no significant difference between morphine and pentazocine. The onset time of the gas discharge showed a tendency to be longer in the groups of morphine 4 or 6mg than 2mg. In case of pentazocine, it may be longer in 15mg than 10mg.

4) As for side effects, nausea, vomiting, thirsty, redness of the face and sweating were mainly observed. However, respiratory depression as well as sensory and motor disturbance which frequently observed after epidural injections of the local anesthetic were not recognized in these procedures. But circulatory

depression and urinary retention were observed in only one cases of epidural morphine.

Key words: Postoperative analgesic method • Epidural morphine • Epidural pentazocine

緒 言

従来、術後鎮痛法として、モルフィンをはじめとする麻薬系鎮痛剤、そしてペンタゾシンをはじめとする非麻薬系鎮痛剤が、皮下注法或いは筋注法にて使用されてきた。

近年、研究の著しい進歩により、モルフィンならびに endorphins (endogenous opioid peptides) の作用部位としての opiate receptor が、脳内をはじめとして脊髄後角、そして腸などに分布する⁶⁾ことが証明された。最近、opiate receptor が脊髄後角膠様質に高濃度に分布することに着眼し、ラットにおいて実験的に微量モルフィン脊髄くも膜下腔注入¹⁷⁾が行なわれ、有効な鎮痛効果が得られたことが初めて報告された。その後臨床的に応用され、術後鎮痛法ならびに癌性疼痛管理法として、微量モルフィン或いは endorphins の中でも最も鎮痛作用の強い β -endorphin の脊髄くも膜下腔注入或いは硬膜外腔注入により、強力な持続鎮痛効果が得られたという報告⁸⁾¹¹⁾¹⁵⁾がなされている。しかしながら、ペンタゾシン硬膜外腔注入に関する報告はあまり見当たらない。我々は、婦人科手術後の患者において、術後鎮痛法としての微量塩酸モルフィン硬膜外腔注入法 (epidural morphine) ならびにペンタゾシン硬膜外腔注入法 (epidural pentazocine) の有用性を追求するため、鎮痛効果発現時間、鎮痛効果持続時間、術後初発排ガス時間、そして副作用に関して、ペンタゾシン筋注法 (intramuscular pentazocine) と比較検討した。そして、以下に示す結果を得たので報告する。

研究対象および研究方法

1. 研究対象

対象は婦人科手術後の患者88名である。年齢分布は、23歳から64歳迄 (平均42歳) である。対象88名は、術中麻酔法ならびに術後鎮痛法により、以下の様に分類した。

① 全身麻酔・ペンタゾシン15mg 筋注群；12名、② 腰部脊髄麻酔・ペンタゾシン15mg 筋注群；12名、③ 腰部硬膜外麻酔・ペンタゾシン15mg

筋注群；12名、④ 腰部硬膜外麻酔・ペンタゾシン10mg 硬膜外腔注入群；6名、⑤ 腰部硬膜外麻酔・ペンタゾシン15mg 硬膜外腔注入群；6名、⑥ 腰部硬膜外麻酔・塩酸モルフィン2 mg 硬膜外腔注入群；20名、⑦ 腰部硬膜外麻酔・塩酸モルフィン4 mg 硬膜外腔注入群；10名、⑧ 腰部硬膜外麻酔・塩酸モルフィン6 mg 硬膜外腔注入群；10名。

2. 研究方法

1) ペンタゾシンならびに塩酸モルフィン硬膜外腔注入法

epidural morphine ならびに epidural pentazocine は、術後、患者が耐え難い創痛を訴えた時に初めて、術中麻酔法として使用した持続硬膜外カテーテルより実施した。硬膜外腔注入液は、ペンタゾシン10或いは15mg、塩酸モルフィン2、4或いは6 mg を0.9%生理食塩水で希釈し、総量10 ml として使用した。

2) 鎮痛効果発現時間

epidural morphine ならびに epidural pentazocine 後の鎮痛効果発現時間に関して、鎮痛剤の種類ならびに注入量の比較検討をした。

3) 鎮痛効果持続時間

epidural morphine ならびに epidural pentazocine 後の鎮痛効果持続時間に関して、鎮痛剤の種類ならびに注入量の比較検討をした。epidural morphine ならびに epidural pentazocine 再注入の時期は、score of amelioration of pain が、再度0となつた時とした。

4) 術後初発排ガス時間

術後初発排ガス時間に関して、術中麻酔法なら

表1 Analgesic effect following epidural injections of morphine hydrochloride and pentazocine

Score of Amelioration of Pain
0 no pain relief
1 slight decrease in pain
2 considerable alleviation in pain
3 total pain relief

表2 Comparison between the duration to onset and score of amelioration of pain in different doses of analgesics for epidural injections. Intravenous injection of 10mg of metoclopramide (MCP) was carried out 10 minutes before epidural morphine

min dose		the duration to onset and score of amelioration of pain									number of the cases	
		change of score: 0→1					change of score: 0→2 or 3					
		≤15	≤30	≤45	≤60	60<	≤15	≤30	≤45	≤60		60<
Morphine hydrochloride	2mg	11	7	1		1		10	8	1	1	20
	4mg	4	5			1		4	5			10
	6mg	5	4			1		5	4			10
Pentazocine	10mg	3	3					3	3			6
	15mg	2	4					2	4			6

びに術後鎮痛法の比較検討をした。

5) 副作用

副作用発生頻度に関して、術中麻酔法ならびに術後鎮痛法の比較検討をした。副作用として今回チェックしたのは、呼吸抑制、血圧ならびに脈拍数といった循環系抑制、運動障害、知覚異常、排尿障害、発汗、口渇、顔面紅潮、悪心、嘔吐、ならびに情動変化である。epidural morphine ならびに epidural pentazocine 後の循環系変化の把握のため、注入後30分間、血圧ならびに脈拍数の測定を5分間欠に実施した。

研究成績

1. 鎮痛効果発現時間

epidural morphine ならびに epidural pentazocine 後の score of amelioration of pain は、表1に示してある。epidural morphine ならびに epidural pentazocine 後の鎮痛効果発現の状態に関して、表2に示してある様に、鎮痛剤の種類ならびに注入量に関係なく、注入後15分から30分以内に score of amelioration of pain は1となり、更に30分から45分以内に2または3となった。

2. 鎮痛効果持続時間

epidural morphine ならびに epidural pentazocine 後の鎮痛効果持続時間は、表3に示して

ある。epidural pentazocine において、10mg ならびに15mg 注入群の間には、有意ある変化は認められなかった。epidural morphine において、2mg 注入群と比較し、4mg ならびに6mg 注入群の方が延長する傾向を示したが、4mg ならびに6mg 注入群の間では殆ど変化は認められなかった。epidural pentazocine と比較し、epidural morphine の方が著明に延長する傾向を示した。epidural morphine ならびに epidural pentazocine とともに、硬膜外腔注入2回以上施行した場合では、1回目より2回目、2回目より3回目注入時の方が、鎮痛効果持続時間は延長する傾向を示した。

3. 術後初発排ガス時間

術中麻酔法ならびに術後鎮痛法と術後初発排ガス時間に関する比較を、表4に示した。術中麻酔法の比較において lumbar epidural anesthesia, lumbar spinal anesthesia そして general anesthesia の間には、有意ある変化は認められなかった。術後鎮痛法の比較においては、epidural morphine, epidural pentazocine, そして intramuscular pentazocine の間には、有意ある変化は認められなかった。epidural morphine においては、2mg 注入群 (51.8 ± 5.0) ならびに 4mg 注入群

表3 Comparison of the duration of analgesic effect following epidural injections of morphine hydrochloride and pentazocine.

doses hours		Morphine Hydrochloride			Pentazocine	
		2 mg	4 mg	6 mg	10 mg	15 mg
the duration of analgesic effect	one time	① 24<	① 24<	① 24<	① 24<	① 24<
		② 24<	② 24<	② 24<		
		③ 24<	③ 24<	③ 24<		
		④ 24<	④ 24<	④ 24<		
		⑤ 24<	⑤ 24<	⑤ 24<		
		⑥ 24<	⑥ 24<	⑥ 24<		
		⑦ 24<	⑦ 24<	⑧ 24<		
	two times	⑧ 16 24<	⑨ 19.3 24<	⑨ 15 24<	② 11 24<	② 13.8 24<
		⑨ 20.5 24<	⑩ 18 24<	⑩ 18.5 24<		③ 3.5 24<
		⑩ 21.5 24<				④ 5.5 24<
		⑪ 21 24<				
	three times	⑫ 5 12 24<			③ 5.3 7 24<	⑤ 4.3 5 24<
		⑬ 6.5 13 24<			④ 3.2 7.8 24<	⑥ 4.7 5 24<
		⑭ 5.3 12.5 24<			⑤ 4 18.8 24<	
		⑮ 10 20 24<			⑥ 8.7 10.5 24<	
		⑯ 10 11 24<				
		⑰ 0.5 8.3 24<				
		⑱ 17.5 21.5 24<				
		⑲ 5 11.5 24<				
		⑳ 4.5 11.5 24<				
total numbers		20	10	10	6	6

表4 Comparison of the duration of the postoperative first discharge of gas between anesthesia during operation and postoperative analgesic methods

methods duration (hours)	lumbar epidural anesthesia					lumbar spinal anesthesia	general anesthesia	
	epidural morphine		epidural pentazocine		intramucular pentazocine			
	2 mg	4 mg	6 mg	10 mg	15 mg	15 mg	15 mg	
range	34.9~72.3	37.2~67.3	43.3~69.8	42.2~56.0	50.5~70.5	26.8~62.5	24.2~90.3	31.3~74.2
mean±SE	51.8±5.0	50.7±4.3	56.4±4.1	48.2±4.1	56.3±4.3	48.1±2.8	52.9±4.5	51.3±3.4

(50.7±4.3)と比較し、6 mg 注入群(56.4±4.1)の方が延長する傾向を示したが、有意差は認められなかった。epidural pentazocine においては、10mg 注入群(48.2±4.1)と比較し、15mg 注入群(56.3±4.3)の方が延長する傾向を示したが、有意差は認められなかった。

4. 副作用

術中麻酔法ならびに術後鎮痛法と副作用発現頻度に関する比較を、表5に示した。術中麻酔法の

比較において、口渇ならびに顔面紅潮が lumbar epidural anesthesia において高頻度に認められた。悪心は、lumbar spinal anesthesia において最も高頻度に認められたが、lumbar epidural anesthesia ならびに general anesthesia においても、同様に高頻度に認められた。

epidural morphine ならびに epidural pentazocine 後、一般に使用されている局所麻酔剤の硬膜外腔注入の際認められる知覚異常ならびに運

表5 Comparison of side effects between anesthesia during operation and postoperative analgesic methods

(*: radical hysterectomy)

methods side effects	lumbar epidural anesthesia										lumbar spinal anesthesia		general anesthesia			
	epidural morphine					epidural pentazocine					intramuscular pentazocine					
	2 mg		4 mg		6 mg	10 mg		15 mg			15 mg		15 mg			
respiratory disturbance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
remarkable change of blood pressure	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
remarkable change of puls rate	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
motor disturbance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sensory disturbance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
urinary disturbance	3(2*)	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sweating	8	40	2	20	3	30	3	50	2	33	2	17	1	8	3	25
thirsty	7	35	2	20	3	30	1	17	1	17	1	8	0	0	1	8
redness of the face	7	35	2	20	2	20	1	17	1	17	2	17	0	0	1	8
nausea	3	15	3	30	4	40	2	33	3	50	6	50	5	41	4	33
vomiting	2	10	0	0	1	10	0	0	0	0	4	33	1	8	2	17
psychic change	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
total numbers	20	%	10	%	10	%	6	%	6	%	12	%	12	%	12	%

動障害は、全く認められなかった。

epidural morphine 2 mg 注入群において、収縮期血圧の20mmHg以上の低下、ならびに尿留置カテーテル抜去後の排尿障害つまり排尿遅延をきたした症例（広汎性子宮全摘術例は除外）が、それぞれ1例ずつ認められた。また、epidural morphine において、注入量と関係なく、発汗、口渇、そして顔面紅潮が高頻度に認められた。

epidural morphine ならびに epidural pentazocine と比較し、intramuscular pentazocine に悪心ならびに嘔吐が高頻度に認められた。

考 察

モルフィン類似の作用を示す endorphins, そして作用部位である opiate receptor の発見以来、endorphins の endocrine effect, 続いて analgesic effect に関する研究が発展してきた。1976年、Yaksh et al.¹⁷⁾は、ラットにおいてモルフィン脊髄くも膜下腔注入により鎮痛効果が得られたことを初めて報告した。Wang et al.¹⁵⁾のモルフィン脊髄くも膜下腔注入法、そして Behar et al.⁸⁾の硬膜外

腔注入法の臨床的応用の報告以来、術後鎮痛法ならびに癌性疼痛管理法として注目を集めている¹¹⁾。

産科領域においても、無痛分娩法への応用として注目を集め、モルフィン硬膜外腔注入法⁹⁾が実施されているが、Bakara et al.⁷⁾のモルフィン、そして Oyama et al.¹²⁾の β -endorphin 脊髄くも膜下腔注入法程の成績は得られていない。

微量モルフィン脊髄くも膜下腔注入により、有効な持続鎮痛効果が得られる機序は、詳細には不明であるが、次の様に想定されている。つまり、微量モルフィン注入後の早期鎮痛効果は、Yaksh et al.¹⁸⁾, Wang et al.¹⁵⁾そして Willer et al.¹⁶⁾も支持する様に、脊髄後角膠様質に分布する opiate receptor への直接作用による。有村ら¹⁾ならびに久保田ら³⁾は、epidural morphine 後の血中ならびに髄液中のモルフィン濃度測定を行ない、血中濃度と比較し髄液中濃度が著しく高値を示したという報告をしている。これより、Behar et al.⁸⁾も推論している様に、epidural morphine 後の鎮痛効

果発現の機序として、髄膜を通過したモルフィンの脊髄後角膠様質に分布する opiate receptor への直接作用が示唆される。その他, Jessell et al.¹⁰⁾ は, endorphins は脊髄後角の substance P を含有する知覚ニューロンの恐らく nerve ending に存在する opiate receptor を介して作用し, 疼痛の閾値を変えることにより鎮痛効果を発揮することを示唆する報告をしている。モルフィンの脊髄後角への直接作用に続いて, 脳幹部へと作用が及び, 中脳の periaqueductal gray (PAG), ならびに中脳の nucleus raphe magnus そして nucleus reticularis magnocellularis から脊髄後角の Rexed 第 I 層と第 V 層への下行性知覚制御機構も加わり, 強力な鎮痛効果が形成されると推論されている。ところで, 最近, Yeung et al.¹⁹⁾ は, 実験的にモルフィンの脊髄くも膜下腔注入ならびに脳室内注入を行ない, 脳と脊髄との麻薬様鎮痛剤の作用機序の比較をした結果, 最も有効な鎮痛作用をもたらすためには, 脳ならびに脊髄の両者が必要であると報告している。

ペンタゾシンは, 鎮痛作用を有する麻薬拮抗剤のベンズアゾシン系薬剤であり, しかもモルフィンに対し agonist ならびに antagonist の両作用を有する¹⁴⁾ことが知られている。また, ペンタゾシンの作用の一部分は, opiate receptor blocker である Naloxone により拮抗されることより, opiate receptor を介して作用を発揮するのかもしれない。これより, epidural morphine と同様に epidural pentazocine の鎮痛法としての臨床的応用が期待されるが, 今のところ, これに関する報告はあまり見当たらない。

海木ら²⁾は, 帯状疱疹後神経痛患者において, 1 mg of epidural morphine ならびに 6 or 9 mg of epidural pentazocine を行ない, 各群とも 6 時間から 10 時間の有効な持続鎮痛効果が得られたと報告している。渡辺ら⁵⁾は, 術後鎮痛法において, 2 mg of epidural morphine, 7.5 mg of epidural pentazocine そして 2 mg of epidural morphine after 7.5 mg of epidural pentazocine を行なった結果, 鎮痛効果持続時間に関して, epidural morphine と比較して epidural pentazocine は短か

く, 症例の 75% が 6 時間以内であつたこと, そしてモルフィンに対するペンタゾシンの antagonistic action は認められなかつたと報告している。我々も, 術後鎮痛法として 2, 4 or 6 mg of epidural morphine および 10 or 15 mg of epidural pentazocine を行ない, 鎮痛効果発現時間ならびに鎮痛効果持続時間の比較検討をした。表 2 ならびに表 3 に示してある様に, 鎮痛効果発現時間に関しては, 各群とも同様の傾向を示したが, 鎮痛効果持続時間に関しては, epidural morphine の方が有意ある延長を示し, 注入量においても, 2 mg より 4 或いは 6 mg of morphine の方が有効であることが判明した。

epidural pentazocine において, 10mg ならびに 15mg of pentazocine とともに, 初回注入による鎮痛効果持続時間は, 多数の症例において 3 時間から 5 時間であり, intramuscular pentazocine と差は認められないが, 2 回目以後の注入時には著明な延長傾向を示した。intramuscular pentazocine と比較し, 使用回数ならびに総使用量が少ないことを考え併せると, epidural pentazocine も術後鎮痛法として有用と考えられる。

術後初発排ガス時間に関して, 術中麻酔法の比較をしたが, 各群の間には著明な変化を認めなかつた。術後鎮痛法の比較において, epidural morphine, epidural pentazocine とともに, 注入量増加にともない排ガス時間の延長を認めた。機序の詳細は不明であるが, 腸にも opiate receptor が存在することより, モルフィンならびにペンタゾシンが腸蠕動に対し何らかの影響を及ぼしているのかもしれない。

epidural morphine 後の副作用発現に関して, Reiz et al.¹³⁾は, 悪心或いは嘔吐, 皮膚癢痒感, そして排尿障害を高頻度に, その他血圧低下や呼吸抑制を認めたことを報告している。谷口ら⁴⁾も同様に, 悪心ならびに嘔吐を高頻度に認めたと報告している。我々の得た結果では, 図 5 に示される様に, 発汗, 口渴, 顔面紅潮, そして悪心を高頻度に, その他排尿障害, 血圧低下 (収縮期血圧 20 mmHg 以上) を 1 個ずつ認めたが, bradypnea や respiratory arrest といった高度の呼吸抑制, なら

びに多弁或いは多幸福感といった情動変化は、全く認められなかつた。また、モルフィン注入量増加にともなう副作用の増強は、認められなかつた。

intramuscular pentazocine ならびに epidural pentazocine 後の副作用発現に関して、悪心或いは嘔吐を高頻度に認めたが、呼吸抑制、循環系抑制、ならびに排尿障害は、全く認められなかつた。

epidural morphine 後に認められた尿留置カテーテル抜去後の排尿障害、つまり排尿遅延の機序に関して、詳細は不明であるが、モルフィンの膀胱括約筋への作用が主因であろうと推論されている。

従来から、モルフィンが脳の嘔吐中枢を刺激することは知られている。これより、epidural morphine 後に出現した悪心或いは嘔吐は、モルフィンの嘔吐中枢への刺激に起因するものと推察されるが、術中麻酔の影響も否定できない。その根拠として、術中麻酔法と副作用発生頻度とを比較したところ、general anesthesia, lumbar spinal anesthesia, そして lumbar epidural anesthesia とともに、悪心が最も高頻度に認められたからである。

epidural morphine 後、収縮期血圧の20mmHg以上の低下と同時に、脈拍数の増加をきたした症例が1例認められた。一般に、局所麻酔剤硬膜外腔注入の際認められる交感神経ブロックは、epidural morphine では殆ど無いとされているので、血圧低下の機序の詳細は不明である。ところが、Reiz et al.¹³⁾は、vertebral venous plexus へのモルフィン直接注入に起因するかもしれないと報告している。今後、更に検討する必要がある。

以上の結果より、epidural morphine は、epidural pentazocine ならびに intramuscular pentazocine と比較し、術後鎮痛法として有用であることが証明された。また epidural pentazocine も intramuscular pentazocine と比較し、使用回数ならびに総使用量が少ないことを考え併せると、epidural morphine とともに術後鎮痛法或いは癌性疼痛管理法への有用性が期待される。

尚、本論文の要旨は、第59回ならびに第61回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会、第33回日本産科婦人科学

会学術講演会にて発表した。

文 献

1. 有村敏明, 吉村 望, 鮫島照子: 硬膜外腔モルフィン注入による術後鎮痛効果の検討. 麻酔, 29: 1291, 1980.
2. 海木玄郷, 増田 明, 田辺隆一, 佐藤祐次, 久世照五, 伊藤祐輔, 樋口昭子: モルフィンおよびペンタゾシンの硬膜外注入の経験. 麻酔, 29: 954, 1980.
3. 久保田史郎, 中野仁雄, 小柳孝司, 原野 清, 野元保孝, 高橋正克, 小井田雅夫: Epidural morphine の鎮痛効果発現の機序に関する検討. 産科と婦人科, 49: 89, 1982.
4. 谷口一男, 山下正夫, 石田亨一, 松木明知, 尾山力, 幸田和男: β -エンドルフィンおよびモルヒネのくも膜下腔注入の術後鎮痛効果. 麻酔, 30: 1105, 1981.
5. 渡辺 敏, 星野恵津夫, 山口邦雄, 田中由紀夫, 香村玲子, 河崎忠純, 吉田 豊, 嶋村欣一: 術後鎮痛法としての硬膜外モルフィン注入. 麻酔, 29: 1292, 1980.
6. Atweh, S.F. and Kuhar, M.J.: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla. Brain Research, 124: 53, 1977.
7. Baraka, A., Noueihid, R. and Hajj, S.: Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia. Anesthesiology, 54: 136, 1981.
8. Behar, H., Magora, F., Olshwang, D. and Davidson, J.T.: Epidural morphine in treatment of pain. The Lancet, March, 10: 527, 1979.
9. Husemeyer, R.P., O'connor, M.C. and Davenport, H.T.: Failure of epidural morphine to relieve pain in labour. Anesthesia, 35: 161, 1980.
10. Jessell, T.M. and Iversen, L.L.: Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. Nature, 268: 549, 1977.
11. Oyama, T., Jin, T. and Yamaya, R.: Profound analgesic effects of β -endorphin in man. The Lancet, January, 19: 122, 1980.
12. Oyama, T., Matsuki, A., Taneichi, T., Ling, N. and Guillemin, R.: β -Endorphin in obstetric analgesia. Am. J. Obstet. Gynecol., 137: 613, 1980.
13. Reiz, S. and Westberg, M.: Side-effects of epidural morphine. The Lancet, July, 26: 203, 1980.
14. Solomon, H. and Snyder, M.D.: Opiate receptors in the brain. The New England Journal of Medicine, Feb., 3: 266, 1977.
15. Wang, J.K., Nauss, L.A. and Thomas, J.E.:

- Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 50 : 149, 1979.
16. *Willer, J. C. and Bussel, B.* : Possible explanation for analgesia mediated by direct spinal effect of morphine. *The Lancet*, January, 19 : 158, 1980.
 17. *Yaksh, T.L. and Rudy, T.A.* : Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 202 : 411, 1977.
 18. *Yaksh, T.L., Wilson, P.R., Kaiko, R.F. and Inturrisi, C.E.* : Analgesia produced by a spinal action of morphine and effects upon parturition in the rat. *Anesthesiology*, 51 : 386, 1979.
 19. *Yeung, J.C. and Rudy, T.A.* : Multiplicative interaction between narcotic agonisms expressed at spinal and supraspinal sites of antinociceptive action as revealed by concurrent intrathecal and intracerebroventricular injections of morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 215 : 633, 1980.

(No. 5079 昭57・5・10受付)