

I-C-7

麻黄附子細辛湯の痛覚過敏抑制作用とモノアミン神経毒の脊髄クモ膜下腔内投与による影響

富山医薬大・和漢薬研・臨床利用

○山崎奈穂子, 佐藤一哉, 長澤哲郎, 倉石 泰

【目的】麻黄附子細辛湯は少陰病で表証のある場合に用いるが、頭痛、腰痛、関節痛、三叉神経痛などの疼痛性疾患に応用されている方剤である。そこで本実験では麻黄附子細辛湯の痛みに対する効果をみるために、正常動物と反復低温ストレス（RCS）負荷動物における麻黄附子細辛湯の抗侵害受容作用を調べた。また、その作用機序に内在性痛覚抑制系である下行性セロトニン（5-HT）神経系と下行性ノルアドレナリン（NA）神経系が関与するか検討した。

【方法】実験には ddY 系雄性マウス（6 週令）および SD 系雄性ラット（7 週令）を用いた。麻黄附子細辛湯として TJ-127 を用いた。RCS の負荷は、10:00-16:30 の間は 30 分毎に飼育環境温度を 24℃ と 4℃ に交互に変化させ、16:30-10:00 の間は 4℃ とし、これを 3 日間繰返して行なった。TJ-127 は、5% アラビアゴムに懸濁して経口投与した。セロトニン神経毒 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT, 0.06mg) あるいはカテコラミン神経毒 6-hydroxydopamine (6-OHDA, 0.06mg) は、無麻酔下ラットに L3-L4 椎骨間の腰椎穿刺により 0.01ml の容量で脊髄クモ膜下腔内 (i. t.) 注射した。侵害受容閾値は、マウスでは尾部圧刺激法、ラットでは後肢圧刺激法により測定した。

【結果】RCS を負荷していないマウスおよびラットに TJ-127 (30, 100, 300mg/kg) を投与しても侵害受容閾値に有意な影響は及ぼさなかった。一方、RCS 負荷により痛覚過敏が発現したマウス、ラットにおいて、用量 30mg/kg の TJ-127 では効果が認められなかったが、100 及び 300mg/kg では用量依存性の侵害受容閾値の上昇が観察された。この効果は経口投与 15 分後に発現し、30 分後にピークに達した後約 120 分後まで持続した。また、5,7-DHT のラットへの 4 日前処置により腰髄の 5-HT を減少させておくと、TJ-127 (300mg/kg) の抗侵害受容作用は有意に減弱した。しかし 6-OHDA の 4 日前処置により腰髄の NA を減少させておくと、TJ-127 (300mg/kg) の抗侵害受容作用は作用のピークである 30 分値のみ軽度に減弱した。

【考察】RCS 性痛覚過敏を発現しているマウスおよびラットでは、TJ-127 が 100 及び 300mg/kg で抗侵害受容作用を示した。ヒトにおける TJ-127 の 1 日量は 7.5g で、体重 50kg とした場合 150mg/kg となり、今回抗侵害受容作用を示した用量とほぼ一致することから、本実験において観察された TJ-127 の作用はヒトにおける鎮痛作用に対応する作用である可能性が高い。またラットにおいて 5,7-DHT 前処置により TJ-127 の抗侵害受容作用はほとんど消失したが、6-OHDA 前処置では作用ピーク時でのみ抑制されたことから、その作用に下行性セロトニン神経系が少なくとも一部関与し、下行性ノルアドレナリン神経系の関与は少ないことが示唆される。