

Analgesics and analgesic adjuvants inhibiting nerve conduction in the frog sciatic nerve —local anesthetics, opioids, α_2 adrenoceptor agonists, antiepileptics, antidepressants and NSAIDs

Eiichi Kumamoto ¹ and Tsugumi Fujita ^{1,2}

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Saga University

² Department of Biochemistry, Fukuoka Dental College

Abstract

Many of analgesics and analgesic adjuvants act on nerve conduction and synaptic transmission in the nervous system to inhibit nociceptive transmission. It has not been fully examined how nerve conduction inhibition leading to antinociception differs in extent among various analgesics and analgesic adjuvants. We examined quantitatively their actions on fast-conducting compound action potentials (CAPs) recorded from the frog sciatic nerve. Drugs tested were local anesthetics, opioids, adrenoceptor agonists, antiepileptics, antidepressants and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). As a result, we found that many of their drugs reduce the peak amplitude of the CAPs in a manner dependent on their chemical structures. Consistent with voltage-gated Na⁺-channel inhibition produced by local anesthetics, CAP peak amplitudes were reduced by procaine, cocaine, tetracaine, prilocaine, lidocaine, ropivacaine, levobupivacaine and pramoxine with the half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values of 2.2, 0.80, 0.013, 1.8, 0.74, 0.34, 0.23 and 0.21 mM, respectively. A weak opioid tramadol reduced CAP peak amplitudes (IC₅₀ = 2.3 mM) more effectively than its metabolite mono-O-demethyl-tramadol; this distinction was attributed to such a difference in chemical structure that tramadol and mono-O-demethyl-tramadol have –OCH₃ and –OH bound to a benzene ring, respectively. Moreover, a sequence of CAP peak amplitude reductions produced by various opioids was ethylmorphine (IC₅₀ = 4.6 mM) > codeine > morphine, i.e., this reduction enhanced in extent with an increase in the number of –CH₂. α_2 -Adrenoceptor agonist dexmedetomidine reduced CAP peak amplitudes with an IC₅₀ value of 0.40 mM. Other α_2 -adrenoceptor agonists, oxymethazoline (IC₅₀ = 1.5 mM) and clonidine, also inhibited CAPs with potencies less than dexmedetomidine while adrenaline, noradrenaline, an α_1 -adrenoceptor agonist phenylephrine and a β -adrenoceptor agonist isoproterenol had no effect on CAPs. Antiepileptics, lamotrigine and carbamazepine, reduced CAP peak amplitudes with the IC₅₀ values of 0.44 and 0.50 mM, respectively. CAP peak amplitudes were reduced by a small extent by oxcarbazepine and phenytoin. On the other hand,

gabapentin, topiramate and sodium valproate had no effect on CAPs. With respect to antidepressants, amitriptyline, duloxetine, maprotiline, fluoxetine, desipramine and trazodone reduced CAP peak amplitudes with the IC₅₀ values of 0.26, 0.23, 0.95, 1.5, 1.6 and ca. 1.0 mM, respectively. Acetic acid-based NSAIDs (diclofenac and aceclofenac) reduced CAP peak amplitudes with the IC₅₀ values of 0.94 and 0.47 mM, respectively. Other acetic acid-based NSAIDs (indomethacin, etodolac and acemetacin) also inhibited CAPs; sulindac and felbinac had no effect on CAP amplitudes. A similar CAP inhibition was produced by fenamic acid-based NSAIDs [tolfenamic acid, meclofenamic acid and flufenamic acid (IC₅₀ values: 0.29, 0.19 and 0.22 mM, respectively)]. On the other hand, salicylic acid-based (aspirin), propionic acid-based (ketoprofen, ibuprofen, naproxen, loxoprofen and flurbiprofen) and enolic acid-based (meloxicam and piroxicam) NSAIDs had no effect on CAPs. In conclusion, CAP inhibitions produced by local anesthetics were partly comparable in extent to those of α_2 -adrenoceptor agonists, antiepileptics, antidepressants and NSAIDs; opioids inhibited CAPs less potently than their drugs. It is suggested that analgesics and analgesic adjuvants inhibit nerve conduction in a manner dependent on their chemical structures.

Keywords

Local anesthetics; α_2 -Adrenoceptor agonists; Antiepileptics; Antidepressants; NSAIDs

Received: 23 May 2019

Accepted: 15 August 2019

蛙坐骨神経の神経伝導を抑制する鎮痛薬・鎮痛補助薬 —局所麻酔薬, オピオイド, α_2 作動薬, 抗痙攣薬, 抗鬱薬および NSAIDs

熊本 栄一¹/藤田 亜美^{1,2}

¹ 佐賀大学 医学部 生体構造機能学講座 生理学

² 福岡歯科大学 機能生物化学講座

はじめに

鎮痛薬には、侵害受容性の痛みを抑える麻薬性(オピオイド)や解熱性のもの(非ステロイド性抗炎症薬; non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)と、神経障害性疼痛などの慢性の痛みを抑える鎮痛補助薬がある。この補助薬には局所麻酔薬, α_2 型アドレナリン受容体作

動薬(α_2 作動薬), 抗痙攣薬, 抗鬱薬など様々なものがある^{1,18,46)}。

鎮痛薬は主に、シナプス伝達や神経伝導の修飾により効果をあらわすが、その機序の1つに電位作動性 Na⁺チャネルの抑制, つまり活動電位の伝導抑制がある。鎮痛薬ばかりでなく多くの鎮痛補助薬も Na⁺チャネルを抑制すると報告されているが、それぞれの薬の間における抑制

作用の効率の差は十分に明らかにされていない。我々は今まで、蛙坐骨神経から記録される Aα 線維の伝導速度を持つ複合活動電位 (compound action potential, CAP) に及ぼす種々の局所麻酔薬、オピオイド、 α_2 作動薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、NSAIDs の抑制作用を定量的に調べてきた。本総説では、我々が得た実験結果を中心に種々の鎮痛薬・鎮痛補助薬が活動電位の伝導に及ぼす抑制効果を紹介したい。

神経伝導の指標である複合活動電位

1 次感覚ニューロンにおける活動電位の伝導は痛み情報の伝達において重要な役割を果たすが、その働きを担うのはニューロンの膜に存在し、膜電位の変化により開閉が制御される Na^+ チャネルや K^+ チャネルである。神経線維の膜の或る部位で活動電位が発生して脱分極が起こると Na^+ チャネルが開閉し、濃度差や電位差に従って Na^+ が細胞外から細胞内に流入して内向き膜電流が流れる。これが隣接する膜の部位で外向きに流れることにより膜の脱分極が引き起こされ、その結果、新たに活動電位が発生する。このような活動電位は、 Na^+ チャネルの開閉に遅れて起こる遅延整流性 K^+ チャネルの開閉や Na^+ チャネルの不活性化により消失する。そのような一連の過程が神経線維の長軸方向で起こることにより活動電位の伝導が起こるが、これに伴って神経線維の外側を長軸方向に沿って流れる活動電流は、神経線維束に細胞外誘導法を適用することにより CAP として記録することができる。神経線維束に与える電気刺激の大きさの増加と共に興奮する神経線維の数が増えて CAP の振幅が大きくなり、すべての神経線維が活動電位を発生すると一定の大きさになる。

我々は殿様蛙の坐骨神経の周りを空気 (絶縁

体) にさらすエア・ギャップ法という細胞外誘導法を用いて CAP を記録し²⁵⁾、その最大振幅の大きさが鎮痛薬・鎮痛補助薬によりどのような影響を受けるかを調べてきた。その CAP は坐骨神経を膜電位作動性 Na^+ チャネル阻害薬テトロドトキシン ($1\ \mu\text{M}$) あるいは無 Na^+ のリンガー液に浸すと消失するので Na^+ チャネルの活性化を介することは明らかである。一方、膜電位作動性 K^+ チャネル阻害薬テトラエチルアンモニウム ($1\ \text{mM}$) は CAP の振幅を変化させずにその振幅の半分の CAP 持続時間を増加させた³⁴⁾。このような結果は CAP が Na^+ チャネルや K^+ チャネルの開閉によることを示している。

種々の鎮痛薬・鎮痛補助薬が複合活動電位に及ぼす作用

1. 局所麻酔薬

局所麻酔薬は脊椎麻酔、硬膜外麻酔、局所浸潤麻酔などに使われるが、その作用は膜電位作動性 Na^+ チャネルの抑制によることはよく知られている³⁾。このことと一致して、局所麻酔薬のエステル型 (プロカイン、コカイン、テトラカイン)、アミド型 (プリロカイン、リドカイン、ロピバカイン、レボプロピバカイン) およびその他の型 (プラモキシシン; Fig.1-A, B, C) はいずれも可逆的および濃度依存的に蛙坐骨神経の CAP の振幅を減少させた。その振幅を半分減少させる濃度である half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) 値は、それぞれ 2.2, 0.80, 0.013, 1.8, 0.74, 0.34, 0.23, 0.21 mM であった (Table 1)^{19,24,34,35,48,49)}。

2. オピオイド

脊髄腔内に投与したオピオイドが鎮痛を起こ

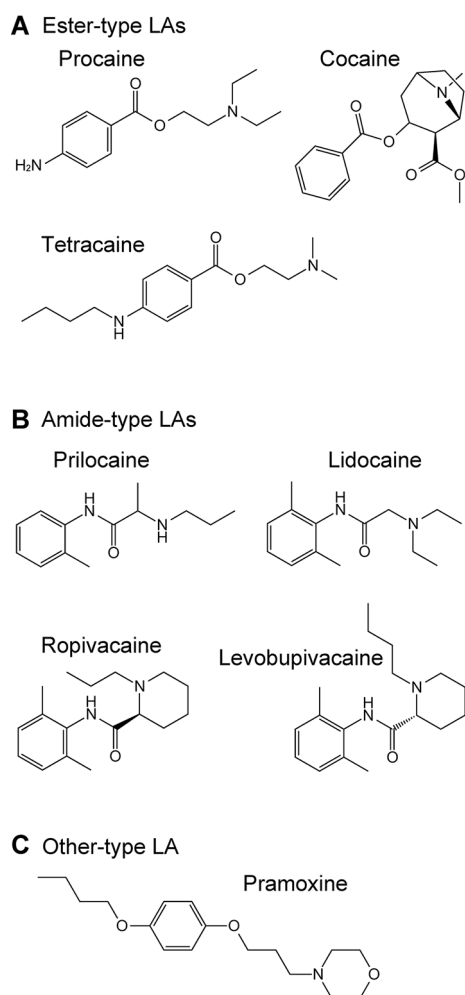


Fig.1 Chemical structures of ester-type (A: procaine, cocaine and tetracaine), amide-type (B: prilocaine, lidocaine, ropivacaine and levobupivacaine) and other-type (C: pramoxine) local anesthetics (LAs).

すことは古くから知られている⁵⁵⁾。その作用は脊髄後角での痛み伝達の制御に重要な役割を果たすシナプスにおける伝達の修飾で説明されるが²³⁾、オピオイドは活動電位の伝導抑制¹⁷⁾など様々な作用をもつことも知られている。

弱オピオイドとして臨床で使用されるトラマドール²¹⁾は蛙坐骨神経のCAPの振幅を濃度依存的に減少させた($IC_{50}=2.3\text{ mM}$)。一方、トラマドールより μ 型オピオイド受容体に高い親和

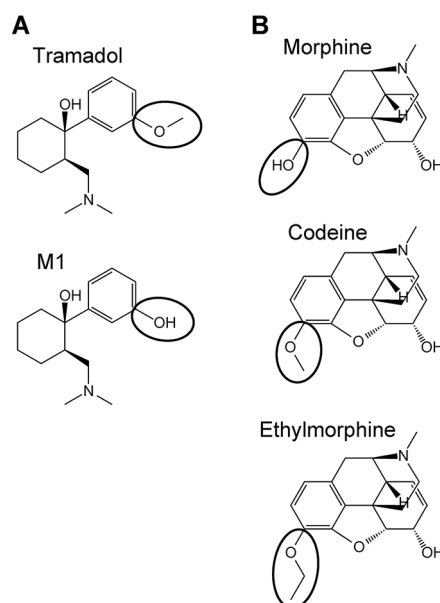


Fig.2 Chemical structures of opioids (A: tramadol and mono-*O*-demethyl-tramadol (M1); B: morphine, codeine and ethylmorphine). In each of (A) and (B), a difference in chemical structure among the opioids is indicated by an oval line.

性を示すトラマドールの代謝産物モノ-*O*-デメチルトラマドール (M1)¹²⁾は、5 mMの濃度でその振幅を9%だけしか減少させなかった (Table 1)。この結果よりトラマドールにありM1にないメチル基が、神経伝導の抑制に重要な役割を担う可能性が示された (Fig.2-A)¹⁹⁾。トラマドールの作用は非特異的オピオイド受容体阻害薬ナロキソン (0.01 mM) による影響を受けず、 μ 型オピオイド受容体作動薬 DAMGO (0.001 mM) はCAPに作用しなかった¹⁹⁾。このような結果はトラマドールがオピオイド受容体の活性化無しに膜電位作動性 Na^+ チャネルを抑制する報告と一致する¹³⁾。

さらに化学構造の異なる一連のオピオイド (モルヒネ、コデイン、エチルモルヒネ、ジヒドロコデイン) が蛙坐骨神経のCAPに及ぼす作用を調べた。いずれも抑制作用を示し、その

Table 1 Comparison of IC₅₀ values in inhibiting frog sciatic nerve CAPs among analgesics and analgesic adjuvants

		Drugs	IC ₅₀ values (mM)
Local anesthetics	Ester-type	Procaine	2.2
		Cocaine	0.80
		Tetracaine	0.013
	Amide-type	Prilocaine	1.8
		Lidocaine	0.74
		Ropivacaine	0.34
		Levobupivacaine	0.23
	Other-type	Pramoxine	0.21
Opioids		Tramadol	2.3
		mono-O-Demethyl-tramadol	9% reduction at 5 mM
		Ethylmorphine	4.6
		Codeine	30% reduction at 5 mM
		Morphine	15% reduction at 5 mM
α 2-adrenoceptor agonist		Dexmedetomidine	0.40
		Oxymetazoline	1.5
		Clonidine	20% reduction at 2 mM
Antiepileptics		Lamotrigine	0.44
		Carbamazepine	0.50
		Oxcarbazepine	20% reduction at 0.5 mM
		Phenytoin	15% reduction at 0.1 mM
		Gabapentin	n.d. (no effect at 10 mM)
		Topiramate	n.d. (no effect at 10 mM)
		Sodium valproate	n.d. (no effect at 10 mM)
Antidepressants		Amitriptyline	0.26
		Duloxetine	0.23
		Maprotiline	0.95
		Fluoxetine	1.5
		Desipramine	1.6
		Trazodone	ca. 1.0
NSAIDs	Acetic-acid based NSAIDs	Diclofenac	0.94
		Aceclofenac	0.47
		Indomethacin	20% reduction at 0.5 mM
		Etodolac	5% reduction at 0.5 mM
	Fenamic-acid based NSAIDs	Acemetacin	40% reduction at 0.5 mM
		Tolfenamic acid	0.29
		Meclofenamic acid	0.19
		Flufenamic acid	0.22

n.d.: not determined; these data were taken from Refs. (15,19,24,34,35,47,48,49).

序列はエチルモルヒネ (IC₅₀ = 4.6 mM) > コデイン > ジヒドロコデイン ≧ モルヒネ (5 mM でそれぞれ CAP 振幅を 30%, 16%, 15% だけ減少) であることを見出した (Table 1)。トラマドール

の作用と同様、この抑制はナロキソン (0.01 mM) に抵抗性であった。モルヒネ、コデイン、エチルモルヒネの化学構造の違いから、これらのオピオイドのベンゼン環の置換基が大きくな

る、つまりベンゼン環に結合している-CH₂の数が多きほどCAPの抑制が強いことが明らかになった (Fig.2-B)³⁴⁾。モルヒネ、コデイン、エチルモルヒネによるCAP抑制と同様な序列はラット脊髄後根神経節ニューロンから細胞内誘導法により記録された活動電位の抑制でも示されている³³⁾。

以上より、オピオイドによる神経伝導抑制には、オピオイド受容体の活性化は無関係であり、オピオイドの化学構造が重要であることが明らかになった。臨床で鎮痛を示すトラマドールの血漿濃度は約2 μMであり⁵⁶⁾、この値はCAP抑制のIC₅₀値よりも大変小さい。ラット脊髄薄片にトラマドールを作用させるとそれがシナプス伝達に及ぼす効果が長く続くことから²²⁾、この薬物は中枢神経系に蓄積しやすいと推察される。蓄積されて高濃度になったトラマドールが伝導抑制効果を示すかもしれない。

3. アドレナリン受容体作動薬

脊椎麻酔において局所麻酔薬と共に血管収縮作用を持つアドレナリン受容体作動薬を投与すると、その麻酔薬のクリアランスが減少し麻酔作用の持続時間が延長することが知られている⁵⁾。また、脳幹から脊髄へ至る痛み伝達の下行性抑制系の存在から明らかなように脊髄後角においてノルアドレナリン自身が鎮痛作用をもつことも知られている。

α₂作動薬デクスメトミジン (DEX) について、これはα₂受容体活性化を介して脊髄レベルで鎮痛を引き起こすことができる¹⁰⁾。一方、複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome, CRPS) 患者やラットの神経障害性疼痛モデルに対してDEX単独またはDEX・局所麻酔薬併用で局所静脈内注入を行い、良好な鎮痛効果が得られたという報告があり、DEXの

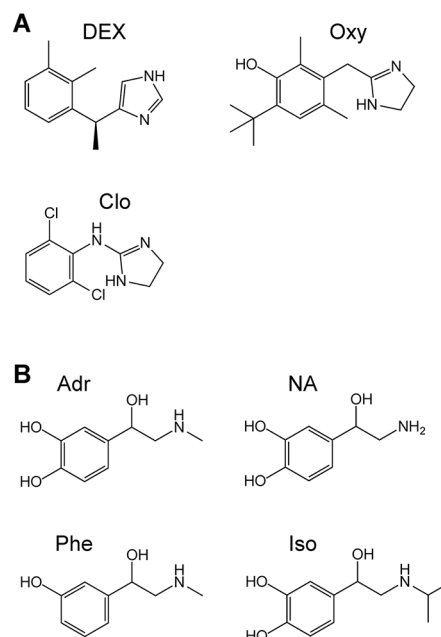


Fig.3 Chemical structures of adrenoceptor agonists [A: α₂-adrenoceptor agonists, dexmedetomidine (DEX), oxymetazoline (Oxy) and clonidine (Clo); B: other agonists, adrenaline (Adr), noradrenaline (NA), phenylephrine (Phe) and isoproterenol (Iso)].

伝導抑制作用が考えられている²⁾。

DEXは可逆的かつ濃度依存的に蛙坐骨神経のCAPの振幅を減少させた (IC₅₀ = 0.40 mM)。この効果はα₂受容体阻害薬のヨヒンビン (0.01 mM) やアチパメゾール (0.1 mM) により拮抗されず、アチパメゾールはそれ自身でCAPを抑制した。他のα₂作動薬では、オキシメタゾリン (IC₅₀ = 1.5 mM) やクロニジン (2 mM で20%だけCAP振幅を減少) はDEXより低い効率でCAPを抑制した (Table 1)。一方、アドレナリンやノルアドレナリン、α₁受容体作動薬フェニレフリンおよびβ受容体作動薬イソプロテレンール (それぞれ1 mM) はCAPに影響しなかった²⁴⁾。これらのアドレナリン受容体の作動薬の化学構造はFig.3-A, Bに示されている。

これらの結果はDEXがその化学構造特異的

に α_2 受容体の活性化無しに活動電位の伝導を抑制することを示している。DEX が α_2 受容体の活性化無しに膜電位作動性 Na^+ チャンネルを抑制することは以前報告されている⁴⁾。臨床効果を示す DEX の血漿濃度は $0.05 \mu\text{M}$ 以下なので⁷⁾、DEX の伝導抑制効果はその局所投与の時のみに見られるのであろう。

4. 抗痙攣薬

神経障害性疼痛に対して使用される抗痙攣薬の作用機序として、(1) 膜電位作動性の Na^+ チャンネルや Ca^{2+} チャンネルの抑制、(2) グルタミン酸受容体の抑制、(3) GABA_A 受容体の活性化などが考えられている^{27,53)}。抗痙攣薬間で Na^+ チャンネル抑制の序列は十分に明らかにされていなかったため、種々の抗痙攣薬が蛙坐骨神経の CAP に及ぼす作用を調べた。

ラモトリギンやカルバマゼピンは濃度依存的に CAP の振幅を減少させ、それらの IC_{50} 値はそれぞれ 0.44 mM と 0.50 mM であった。オクスカルバゼピンやフェニトインも濃度依存的に CAP の振幅を減少させたがこれらの作用は弱かった。オクスカルバゼピンは 0.5 mM の濃度で 20% だけ、フェニトインは 0.1 mM の濃度で 15% だけ CAP の振幅を減少させた。一方、ガバペンチン、トピラマート、バルプロ酸ナトリウムはそれぞれ 10 mM で CAP に影響しなかった (Table 1)⁴⁹⁾。ラモトリギンやカルバマゼピンが膜電位作動性 Na^+ チャンネルを抑制することは以前報告されている^{32,54)}。これらの抗痙攣薬の化学構造は Fig.4-A, B に示されている。ラモトリギンやカルバマゼピンのように低い濃度で CAP を抑制する場合でも、これらの IC_{50} 値は癲癇治療に有効な血漿濃度 (それぞれ $10 \sim 50$ と $15 \sim 45 \mu\text{M}$)⁴²⁾ よりもかなり高い。これらの薬物はいずれも脂溶性なので中枢神経系に蓄積した

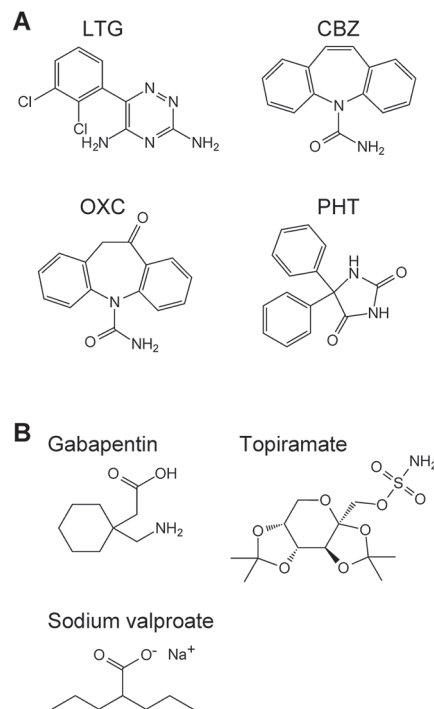


Fig.4 Chemical structures of antiepileptics with [A: lamotrigine (LTG), carbamazepine (CBZ), oxcarbazepine (OXC) and phenytoin (PHT)] and without (B: gabapentin, topiramate and sodium valproate) an ability to inhibit nerve conduction.

時に活動電位の伝導を抑制するかもしれない。

5. 抗鬱薬

鎮痛補助薬として使われる抗鬱薬の作用機序として、(1) ノルアドレナリンやセロトニンの再取り込み阻害による下行性疼痛抑制系の賦活³¹⁾、(2) 膜電位作動性の Na^+ チャンネルや Ca^{2+} チャンネルの抑制⁶⁾、(3) イオンチャンネル型グルタミン酸受容体の一種の NMDA 受容体の抑制⁴³⁾、(4) イオンチャンネル型 ATP 受容体の一種の P2X_4 受容体の抑制³⁶⁾、(5) その他の α 型アドレナリン、 H_1 型ヒスタミン、セロトニン、オピオイドおよびマスカリン型アセチルコリン受容体の関与¹⁴⁾、などが知られている。

抗鬱薬には多くの種類があるが、(1) 第1世代の3環系抗鬱薬で3級アミンのアミトリプチリンと2級アミンのデシプラミン、(2) 第2世代の4環系抗鬱薬マプロチリン、(3) 選択的セロトニンの再取り込み阻害薬 (selective serotonin-reuptake inhibitor, SSRI) といわれる第3世代の抗鬱薬フルオキシセチン、(4) ノルアドレナリンやセロトニンの再取り込み阻害薬 (serotonin and noradrenaline-reuptake inhibitor, SNRI) といわれる第4世代の抗鬱薬デュロキシセチン、そして (5) 上記のいずれの種類にも属さないトリアゾピリジン系の抗鬱薬でセロトニン 2A 受容体拮抗・再取り込み阻害薬 (serotonin 2A receptor antagonist and reuptake inhibitor, SARI) といわれるトラゾドンが CAP に及ぼす作用を調べた。これらの抗鬱薬の化学構造は Fig.5 で示している。

調べた6種類の抗鬱薬はいずれも濃度依存的に蛙坐骨神経の CAP の振幅を減少させた。アミトリプチリン、デュロキシセチン、マプロチリン、フルオキシセチン、デシプラミンの IC₅₀ 値は、それぞれ 0.26, 0.23, 0.95, 1.5, 1.6 mM であった。また、トラゾドンは高濃度で実験できなかったが、1 mM の濃度で CAP の振幅を約 50% だけ減少させた (Table 1)。つまり CAP 抑制の大きさの序列は、アミトリプチリン ≧ デュロキシセチン > マプロチリン ≧ トラゾドン ≧ デシプラミン ≧ フルオキシセチンであった¹⁵⁾。デュロキシセチン、フルオキシセチン、アミトリプチリン、デシプラミン、マプロチリンが膜電位作動性 Na⁺ チャネルを抑制することは報告されているが^{6,40,51,52)}、同じ条件下でのその効率の比較は調べられていなかった。それらの化学構造は、トラゾドンを除き、アミン基を持つと同時にベンゼン環を含んでおり、局所麻酔薬と似ていることから (Fig.1-B 参照)³⁾、抗鬱薬は局所麻酔

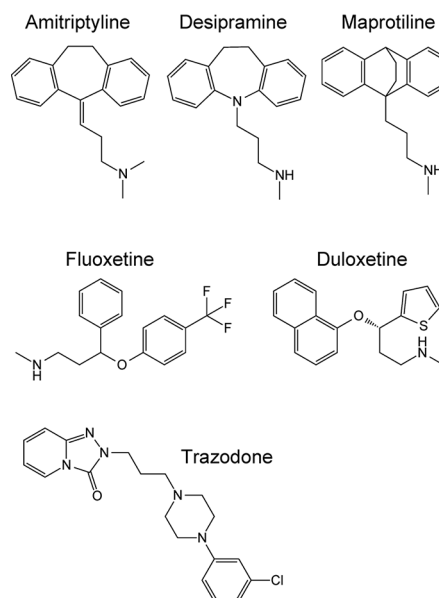


Fig.5 Chemical structures of antidepressants (amitriptyline, desipramine, maprotiline, fluoxetine, duloxetine and trazodone).

薬と似た部位に作用して Na⁺ チャネルを抑制するかもしれない。それらの IC₅₀ 値は神経因性疼痛の治療に有効な血漿濃度 (デュロキシセチン、フルオキシセチン、アミトリプチリン、デシプラミン、マプロチリン、トラゾドン濃度は、それぞれ 0.09~0.3, 0.3~1.6, 0.36~0.90, 0.47~1.1, 0.72~1.4, 2.2~4.3 μM) よりもかなり高い^{37,51)}。いずれの抗鬱薬も脂溶性なので脂溶性の高い中枢神経系に蓄積して伝導抑制効果を表す可能性がある。

6. NSAIDs

NSAIDs による鎮痛はシクロオキシゲナーゼの働きを阻害することによるアラキドン酸からプロスタグランジン類の合成の抑制によると考えられている⁸⁾。これ以外に (1) 酸感受性イオンチャネル⁵⁰⁾ や transient receptor potential (TRP) チャネル¹⁶⁾ の抑制、(2) ある種の K⁺ チャネルの活性化³⁹⁾、(3) サブスタンス P の枯

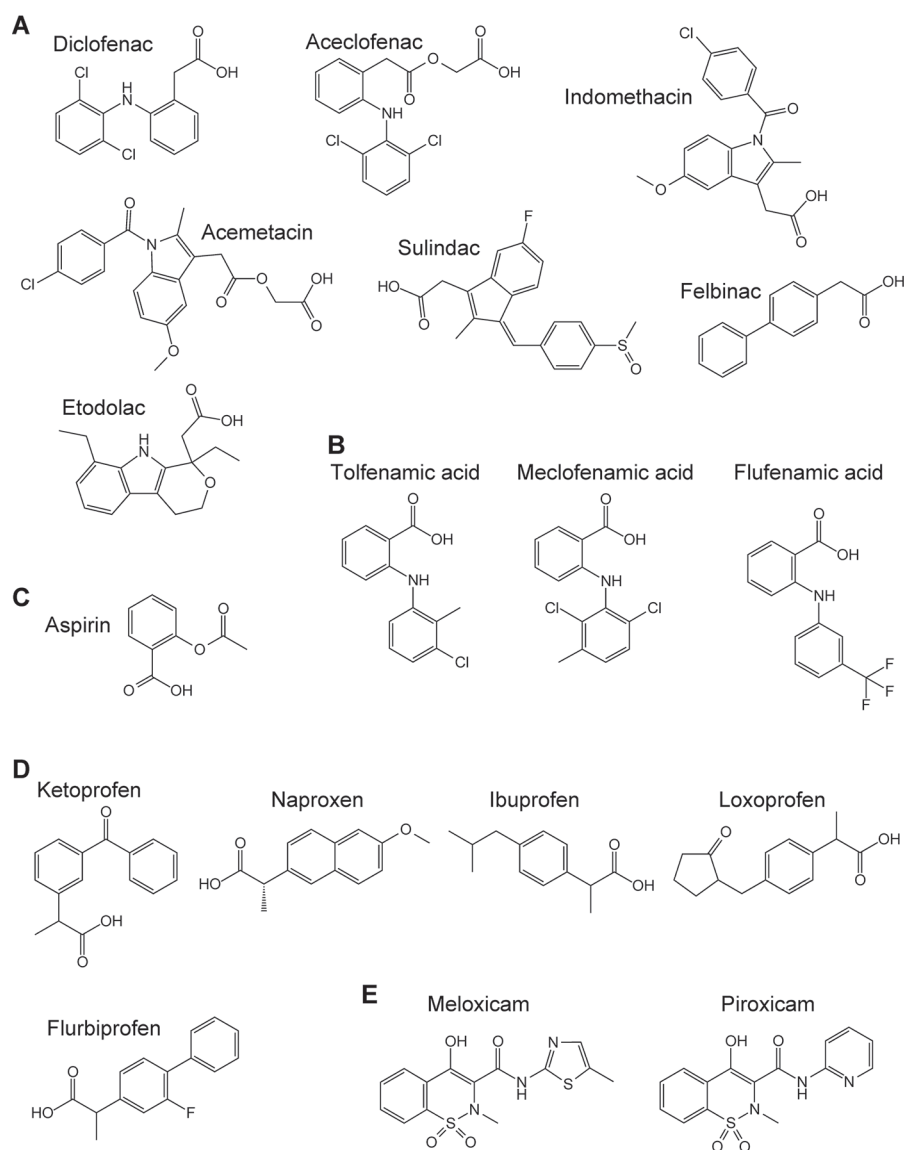


Fig.6 Chemical structures of acetic acid-based (A: diclofenac, aceclofenac, indomethacin, acemetacin, sulindac, felbinac and etodolac), fenamic acid-based (B: tolfenamic acid, meclofenamic acid and flufenamic acid), salicylic acid-based (C: aspirin), propionic acid-based (D: ketoprofen, naproxen, ibuprofen, loxoprofen and flurbiprofen), and enolic acid-based NSAIDs (E: meloxicam and piroxicam).

渴⁴¹⁾, (4) アドレナリン作動性神経系との相互作用⁴⁵⁾, (5) オピオイド⁴⁴⁾やカンナビノイド¹¹⁾の関与, などが知られている。

我々は, 酢酸系 NSAIDs のジクロフェナクやアセクロフェナクが濃度依存的に蛙坐骨神経の

CAP 振幅を減少させることを見出した。それらの IC₅₀ 値はそれぞれ 0.94 mM と 0.47 mM であった。他の酢酸系 NSAIDs について, 同様な抑制はインドメタシン, エトドラック, アセメタシンでも見られ, 0.5 mM の濃度において,

それぞれ 20, 5, 40% だけ CAP の振幅を減少させたが、スリンダク (1 mM) やフェルビナク (1 mM) は CAP の振幅に影響しなかった。ジクロフェナクやアセクロフェナクと似た化学構造を持つフェナム酸系 NSAIDs のトルフェナム酸、メクロフェナム酸およびフルフェナム酸も濃度依存的に CAP の振幅を減少させ、それらの IC₅₀ 値はそれぞれ 0.29, 0.19, 0.22 mM であった (Table 1)。NSAIDs ではないがそれと化学構造が似ているものも CAP を抑制した。つまり、ジクロフェナクに似ている 2,6-ジクロロジフェニルアミン、またトルフェナム酸に似ている N-フェニルアントラニル酸の作用である⁴⁷⁾。一方、サリチル酸系 NSAID アスピリン、プロピオン酸系 NSAIDs (ケトプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ロキソプロフェン、フルルビプロフェン) およびエノール酸系 NSAIDs (メロキシカム、ピロキシカム; それぞれ 1 mM) は CAP に作用しなかった。以上より NSAIDs は化学構造特異的に CAP を抑制することがわかった。使用した NSAIDs の化学構造を Fig.6-A, B, C, D, E に示している。つまり NSAIDs による神経伝導抑制にはその化学構造が重要であることが示された⁴⁷⁾。ジクロフェナクやフルフェナム酸が膜電位作動性 Na⁺チャネルを抑制することは以前報告されている^{26,57)}。

種々の鎮痛薬・鎮痛補助薬間における複合活動電位の抑制効果の比較

鎮痛補助薬である局所麻酔薬、 α_2 作動薬、抗痙攣薬および抗鬱薬のいくつかの IC₅₀ 値は互いによく似ていた。抗鬱薬のデュロキセチン値 (0.23 mM) とアミトリプチリン値 (0.26 mM) は、抗痙攣薬のラモトリギン値 (0.44 mM) やカルバマゼピン値 (0.50 mM)、局所麻酔薬のロピバ

カイン、レボブピバカイン、プラモキシシン値 (それぞれ 0.34, 0.23, 0.21 mM)、 α_2 作動薬のデクスメトミジン値 (0.40 mM) に近かった。また、抗鬱薬のフルオキセチン値 (1.5 mM) とデシプラミン値 (1.6 mM) は α_2 作動薬オキシメタゾリン値 (1.5 mM) とほぼ同程度であった。さらにマプロチリン値 (0.95 mM) は局所麻酔薬のリドカイン値 (0.74 mM) やコカイン値 (0.80 mM) に近く、1 mM で CAP 振幅を約 50% だけ減少させる抗鬱薬トラゾドンはこれらと同程度の抑制効率を持つことが示された。一方、これらの抗鬱薬の IC₅₀ 値は局所麻酔薬のテトラカイン値 (0.013 mM) より大きくプロカイン値 (2.2 mM) やプリロカイン値 (1.8 mM) より小さかった (Table 1)。

NSAIDs と鎮痛補助薬の作用を比較したところ、ジクロフェナクの IC₅₀ 値 (0.94 mM) は、マプロチリン、トラゾドン、リドカイン、コカインのものに近かった。一方、アセクロフェナク、トルフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸の IC₅₀ 値 (それぞれ、0.47, 0.29, 0.19, 0.22 mM) は、デュロキセチン、アミトリプチリン、ラモトリギン、カルバマゼピン、デクスメトミジン、ロピバカイン、レボブピバカイン、プラモキシシンのものに似ていた。これらの NSAIDs の IC₅₀ 値はフルオキセチン、デシプラミン、オキシメタゾリン、プロカイン、プリロカインのものより小さく、テトラカインのものより大きかった (Table 1)。

オピオイドによる CAP 抑制の効率は鎮痛補助薬、また、酢酸系やフェナム酸系の NSAIDs のものより随分小さかった (Table 1)。

おわりに

以上で示した鎮痛薬・鎮痛補助薬の抑制作用

はA α 線維に由来するCAPに対するものである。痛みの情報は細い有髄のA δ 線維や無髄のC線維により伝えられるので⁹⁾、今後、これらの線維のCAPに及ぼす鎮痛薬・鎮痛補助薬の作用を調べる必要があろう。

今回紹介したのは鎮痛に働く臨床薬の伝導抑制作用であるが、鎮痛作用を持つことが知られているカプサイシンやメントールなどの植物由来物質にも臨床薬と同様な伝導抑制作用がある。これらの物質はTRPチャンネルを活性化するが、伝導抑制にはそのチャンネルの活性化は無関係である一方、物質の化学構造が重要であることが明らかにされている^{20,30,38,48)}。また、台湾檜成分ヒノキチオールも化学構造特異的な伝導抑制効果を持ち²⁸⁾、この構造が全身麻酔薬のプロポフォールに似ていることから、この麻酔薬に伝導抑制効果があることが示されている²⁹⁾。

文 献

- 1) Amir, R., Argoff, C.E., Bennett, G.J., Cummins, T.R., Durieux, M.E., Gerner, P., Gold, M.S., Porreca, F., Strichartz, G.R., The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain, *J. Pain*, 7 (2006) S1–S29.
- 2) Brummett, C.M., Norat, M.A., Palmisano, J.M., Lydic, R., Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat, *Anesthesiology*, 109 (2008) 502–511.
- 3) Catterall, W.A., Mackie, K., Local anesthetics, In: L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed., McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York, 2011, pp565–582.
- 4) Chen, B.-S., Peng, H., Wu, S.-N., Dexmedetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, inhibits neuronal delayed-rectifier potassium current and sodium current, *Brit. J. Anaesth.*, 103 (2009) 244–254.
- 5) Concepcion, M., Maddi, R., Francis, D., Rocco, A.G., Murray, E., Convino, B.G., Vasoconstrictors in spinal anesthesia with tetracaine —a comparison of epinephrine and phenylephrine, *Anesth. Analg.*, 63 (1984) 134–138.
- 6) Dick, I.E., Brochu, R.M., Purohit, Y., Kaczorowski, G.J., Martin, W.J., Priest, B.T., Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants, *J. Pain*, 8 (2007) 315–324.
- 7) Ebert, T.J., Hall, J.E., Barney, J.A., Uhrich, T.D., Colino, M.D., The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans, *Anesthesiology*, 93 (2000) 382–394.
- 8) Ferreira, S.H., Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia, *Nat. New Biol.*, 240 (1972) 200–203.
- 9) Fields, H.L., *Pain*, McGraw-Hill, New York, 1987.
- 10) Fisher, B., Zornow, M.H., Yaksh, T.L., Peterson, B.M., Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 192 (1991) 221–225.
- 11) Fowler, C.J., NSAIDs: eNdocannabinoid stimulating anti-inflammatory drugs?, *Trends Pharmacol. Sci.*, 33 (2012) 468–473.
- 12) Gillen, C., Haurand, M., Kobelt, D.J., Wnendt, S., Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human μ -opioid receptor, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 362 (2000) 116–121.
- 13) Haeseler, G., Foadi, N., Ahrens, J., Dengler, R., Hecker, H., Leuwer, M., Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels, *Pain*, 126 (2006) 234–244.
- 14) Hall, H., Ögren, S.-O., Effects of antidepressant drugs on different receptors in the brain, *Eur. J. Pharmacol.*, 70 (1981) 393–407.
- 15) Hirao, R., Fujita, T., Sakai, A., Kumamoto, E., Compound action potential inhibition produced by various antidepressants in the frog sciatic nerve, *Eur. J. Pharmacol.*, 819 (2018) 122–128.
- 16) Inoue, N., Ito, S., Nogawa, M., Tajima, K., Kyoi, T., Etodolac blocks the allyl isothiocyanate-induced response in mouse sensory neurons by selective TRPA1 activation, *Pharmacology*, 90 (2012) 47–54.
- 17) Jurna, I., Grossmann, W., The effect of morphine on mammalian nerve fibres, *Eur. J. Pharmacol.*, 44 (1977) 339–348.
- 18) Kamibayashi, T., Maze, M., Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists, *Anesthesiology*, 93 (2000) 1345–1349.
- 19) Katsuki, R., Fujita, T., Koga, A., Liu, T., Nakatsuka, T., Nakashima, M., Kumamoto, E.,

- Tramadol, but not its major metabolite (mono-O-demethyl tramadol) depresses compound action potentials in frog sciatic nerves, *Brit. J. Pharmacol.*, 149 (2006) 319–327.
- 20) Kawasaki, H., Mizuta, K., Fujita, T., Kumamoto, E., Inhibition by menthol and its related chemicals of compound action potentials in frog sciatic nerves, *Life Sci.*, 92 (2013) 359–367.
 - 21) Klotz, U., Tramadol — the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain, *Arzneimittelforschung*, 53 (2003) 681–687.
 - 22) Koga, A., Fujita, T., Totoki, T., Kumamoto, E., Tramadol produces outward currents by activating μ -opioid receptors in adult rat substantia gelatinosa neurons, *Brit. J. Pharmacol.*, 145 (2005) 602–607.
 - 23) Kohno, T., Kumamoto, E., Higashi, H., Shimoji, K., Yoshimura, M., Actions of opioids on excitatory and inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord, *J. Physiol.*, 518 (1999) 803–813.
 - 24) Kosugi, T., Mizuta, K., Fujita, T., Nakashima, M., Kumamoto, E., High concentrations of dexmedetomidine inhibit compound action potentials in frog sciatic nerves without $\alpha 2$ adrenoceptor activation, *Brit. J. Pharmacol.*, 160 (2010) 1662–1676.
 - 25) Kumamoto, E., Mizuta, K., Fujita, T., Peripheral nervous system in the frog as a tool to examine the regulation of the transmission of neuronal information, In: J.L. Murray (Ed.), *Frogs: Biology, Ecology and Uses*, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2012, pp89–106.
 - 26) Lee, H.M., Kim, H.I., Shin, Y.K., Lee, C.S., Park, M., Song, J.-H., Diclofenac inhibition of sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons, *Brain Res.*, 992 (2003) 120–127.
 - 27) Macdonald, R.L., Cellular effects of antiepileptic drugs, In: J. Engel Jr., T.A. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp1383–1391.
 - 28) Magori, N., Fujita, T., Kumamoto, E., Hinokitiol inhibits compound action potentials in the frog sciatic nerve, *Eur. J. Pharmacol.*, 819 (2018) 254–260.
 - 29) Magori, N., Fujita, T., Mizuta, K., Kumamoto, E., Inhibition by general anesthetic propofol of compound action potentials in the frog sciatic nerve and its chemical structure, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 392 (2019) 359–369.
 - 30) Matsushita, A., Ohtsubo, S., Fujita, T., Kumamoto, E., Inhibition by TRPA1 agonists of compound action potentials in the frog sciatic nerve, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 434 (2013) 179–184.
 - 31) Max, M.B., Lynch, S.A., Muir, J., Shoaf, S.E., Smoller, B., Dubner, R., Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy, *N. Engl. J. Med.*, 326 (1992) 1250–1256.
 - 32) McLean, M.J., Macdonald, R.L., Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 238 (1986) 727–738.
 - 33) Mizuta, K., Fujita, T., Kumamoto, E., Inhibition by morphine and its analogs of action potentials in adult rat dorsal root ganglion neurons, *J. Neurosci. Res.*, 90 (2012) 1830–1841.
 - 34) Mizuta, K., Fujita, T., Nakatsuka, T., Kumamoto, E., Inhibitory effects of opioids on compound action potentials in frog sciatic nerves and their chemical structures, *Life Sci.*, 83 (2008) 198–207.
 - 35) Mizuta, K., Fujita, T., Yamagata, H., Kumamoto, E., Bisphenol A inhibits compound action potentials in the frog sciatic nerve in a manner independent of estrogen receptors, *Biochem. Biophys. Rep.*, 10 (2017) 145–151.
 - 36) Nagata, K., Imai, T., Yamashita, T., Tsuda, M., Tozaki-Saitoh, H., Inoue, K., Antidepressants inhibit P2X₄ receptor function: a possible involvement in neuropathic pain relief, *Mol. Pain*, 5 (2009) 20.
 - 37) O'Donnell, J.M., Shelton, R.C., Drug therapy of depression and anxiety disorders, In: L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed., McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York, 2011, pp397–415.
 - 38) Ohtsubo, S., Fujita, T., Matsushita, A., Kumamoto, E., Inhibition of the compound action potentials of frog sciatic nerves by aroma oil compounds having various chemical structures, *Pharmacol. Res. Perspect.*, 3 (2015) e00127.
 - 39) Ortiz, M.I., Torres-López, J.E., Castañeda-Hernández, G., Rosas, R., Vidal-Cantú, G.C., Granados-Soto, V., Pharmacological evidence for the activation of K⁺ channels by diclofenac, *Eur. J. Pharmacol.*, 438 (2002) 85–91.
 - 40) Pancrazio, J.J., Kamatchi, G.L., Roscoe, A.K., Lynch, C. 3rd, Inhibition of neuronal Na⁺ chan-

- nels by antidepressant drugs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284 (1998) 208–214.
- 41) Papworth, J., Colville–Nash, P., Alam, C., Seed, M., Willoughby, D., The depletion of substance P by diclofenac in the mouse, *Eur. J. Pharmacol.*, 325 (1997) R1–R2.
 - 42) Reimers, A., Berg, J.A., Burns, M.L., Brodtkorb, E., Johannessen, S.I., Landmark, C.J., Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines, *Drug Des. Devel. Ther.*, 12 (2018) 271–280.
 - 43) Reynolds, I.J., Miller, R.J., Tricyclic antidepressants block *N*-methyl-D-aspartate receptors: similarities to the action of zinc, *Brit. J. Pharmacol.*, 95 (1988) 95–102.
 - 44) Silva, L.C.R., Castor, M.G.Me., Navarro, L.C., Romero, T.R.L., Duarte, I.D.G., κ -Opioid receptor participates of NSAIDs peripheral antinociception, *Neurosci. Lett.*, 622 (2016) 6–9.
 - 45) Silva, L.C.R., Castor, M.G.Me., Souza, T.C., Duarte, I.D.G., Romero, T.R.L., NSAIDs induce peripheral antinociception by interaction with the adrenergic system, *Life Sci.*, 130 (2015) 7–11.
 - 46) Sindrup, S.H., Otto, M., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., Antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 96 (2005) 399–409.
 - 47) Suzuki, R., Fujita, T., Mizuta, K., Kumamoto, E., Inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs of compound action potentials in frog sciatic nerve fibers, *Biomed. Pharmacother.*, 103 (2018) 326–335.
 - 48) Tomohiro, D., Mizuta, K., Fujita, T., Nishikubo, Y., Kumamoto, E., Inhibition by capsaicin and its related vanilloids of compound action potentials in frog sciatic nerves, *Life Sci.*, 92 (2013) 368–378.
 - 49) Uemura, Y., Fujita, T., Ohtsubo, S., Hirakawa, N., Sakaguchi, Y., Kumamoto, E., Effects of various antiepileptics used to alleviate neuropathic pain on compound action potential in frog sciatic nerves: comparison with those of local anesthetics, *Biomed. Res. Int.*, 2014 (2014) 540238.
 - 50) Voilley, N., de Weille, J., Mamet, J., Lazdunski, M., Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors, *J. Neurosci.*, 21 (2001) 8026–8033.
 - 51) Wang, S.-Y., Calderon, J., Wang, G.K., Block of neuronal Na^+ channels by antidepressant duloxetine in a state-dependent manner, *Anesthesiology*, 113 (2010) 655–665.
 - 52) Wang, G.K., Russell, C., Wang, S.-Y., State-dependent block of voltage-gated Na^+ channels by amitriptyline via the local anesthetic receptor and its implication for neuropathic pain, *Pain*, 110 (2004) 166–174.
 - 53) Waszkielewicz, A.M., Gunia, A., Słoczyńska, K., Marona, H., Evaluation of anticonvulsants for possible use in neuropathic pain, *Curr. Med. Chem.*, 18 (2011) 4344–4358.
 - 54) Xie, X., Dale, T.J., John, V.H., Cater, H.L., Peakman, T.C., Clare, J.J., Electrophysiological and pharmacological properties of the human brain type IIA Na^+ channel expressed in a stable mammalian cell line, *Pflügers Arch.*, 441 (2001) 425–433.
 - 55) Yaksh, T.L., Rudy, T.A., Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics, *Science*, 192 (1976) 1357–1358.
 - 56) Yamasaki, H., Funai, Y., Funao, T., Mori, T., Nishikawa, K., Effects of tramadol on substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord: an *in vivo* patch-clamp analysis, *PLoS One*, 10 (2015) e0125147.
 - 57) Yau, H.-J., Baranauskas, G., Martina, M., Flufenamic acid decreases neuronal excitability through modulation of voltage-gated sodium channel gating, *J. Physiol.*, 588 (2010) 3869–3882.

Address for correspondence: Eiichi Kumamoto
Department of Physiology,
Faculty of Medicine, Saga University
5-1-1 Nabeshima, Saga 849-8501, Japan
