

解熱鎮痛薬「KK105」の鎮痛作用

小太郎漢方製薬株式会社 研究所*
鳥取大学医学部薬理学教室**

川村和弘*・石田正直*・川瀬奈津美*・南 榮子*
祝部大輔**・君島健次郎**

Analgesic effect of KK105

Kazuhiro KAWAMURA*, Masanao ISHIDA*, Natsumi KAWASE*,
Eiko MINAMI*, Daisuke HOURI** and Kenjiro KIMISHIMA**

Central Research Laboratory, Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd. Takatsuki, Osaka 569,
and Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago 683, Japan**.*

ABSTRACT

KK105, a new type prescription with analgesic and antipyretic effects, consists of the elementary basis (acetaminophen, ethenzamide and anhydrous caffeine) and Chinese crude drugs (Glycyrrhiza, Peony Root and Moutan Bark).

The analgesic effect of KK105 was tested in mice and rats. KK105, aspirin and aminopyrine inhibited equally on the writhing syndrome induced by phenylquinone. Although, aspirin showed weak potency compared with KK105 and aminopyrine which are inhibited equally on writhing syndrome caused by acetic acid. And KK105 showed more potent inhibition than that of the elementary basis on writhing syndrome caused by acetic acid and phenylquinone.

Furthermore, KK105 showed potent elevation of pain threshold at the time from 30 to 180 minutes compared with the elementary basis or aspirin by the Randall-Selitte method.

In conclusion, KK105 is superior compared with aspirin and the elementary basis without Chinese crude drugs in analgesic effects.

(Accepted on January 4, 1992)

「KK105」は、アセトアミノフェン、エテンザミド、無水カフェインを主薬とし、これに甘草、芍薬、牡丹皮の3種の生薬を新しく配合した解熱鎮痛薬である。甘草および芍薬は古来、芍薬甘草湯として神経痛、筋痛などの疼痛の緩和に用いら

れてきた。芍薬からは paeoniflorin などの鎮痛作用を有する成分が単離され、また、近年甘草からも鎮痛作用を有する分画として FM100 が見いだされ⁶⁾、芍薬、甘草の有効性の一部が明らかにされている。一方、牡丹皮およびその成分であ

る paeonol に関する薬理的検討も行われ、消炎、解熱、鎮痛、鎮静、止血などの治療効果が期待されている²⁾。

今回、我々は生薬配合の新しい解熱鎮痛薬「KK105」について、マウスによるフェニルキノノン writhing 試験、酢酸 writhing 試験およびラットによる圧刺激試験を用い、鎮痛効果について検討を加えた。

実験方法

実験材料：

1. 実験動物

主として4週齢（体重20g前後）の ddY 系雄性マウスと、6週齢（体重100g前後）の Wistar 系雄性ラットを、日本 SLC(株)より購入し使用した。

これらの動物は、購入後実験に供されるまでの1週間、SPF 飼育室（室温 23 ± 1 ℃、湿度 $55 \pm 10\%$ 、照明8時～20時）で飼育し実験環境に馴化させた。飼育期間中は CE-2 放射線滅菌飼料（日本クレア(株)）および水道水を自由摂取させ、試験開始18時間前より絶食させ、試験中は絶食、絶水とした。

2. 使用薬物

試料A (KK105)、試料B (KK105より生薬を除いたもの)、対照薬物としてアスピリンおよびアミノピリンを使用した。

試料の処方を表1に、薬物の投与量を表2に示した。試料Aと試料Bの投与量は主薬（アセトアミノフェン、エテンザミド、無水カフェイン）が同量となるように設定した。各薬物は1% CMC-Na 懸濁液とし、マウス、ラットの体重1kg当たり成人の一回服用量の1/2を最大投与量とし、1/4および1/8の3用量群を、体重10g当たり0.1ml経口投与し、対照群には1% CMC-Na 溶液を用いた。

実験方法：

1. フェニルキノノン writhing 試験

Siegmund らの方法⁵⁾に従い、1群9～13匹のマウスを用い、各被験薬の経口投与1時間後に0.02%フェニルキノノン水溶液20ml/kgを腹腔内注射した。フェニルキノノン投与5分後から15分後までの10分間の特異な writhing 姿勢（後肢を伸展し、腹部を収縮させ、体幹を捻転する体姿）を仮性疼痛反応の指標として、その発現回数を観察

表1. 試料の処方

成分	試料A	試料B
アセトアミノフェン	250	250
エテンザミド	500	500
無水カフェイン	100	100
甘草末	180	
芍薬末	180	
牡丹皮末	360	
成人一回服用量	1570	850 (mg)

表2. 薬物の投与量 (mg/kg)

試料A	試料B	アスピリン	アミノピリン
196	106		100
393	213		200
785	425	500*	400

*: 圧刺激試験では1000とした。

記録した。

2. 酢酸 writhing 試験

Koster らの方法³⁾に従い、1群8～23匹のマウスを用い、各被験薬の経口投与1時間後に0.7%酢酸溶液10ml/kgを腹腔内注射した。酢酸投与5分後から15分後までの10分間のマウスの writhing 姿勢の発現回数を観察記録した⁹⁾。

3. 圧刺激測定試験

1群7～10匹のラットを用い、被験薬投与前、投与後30、60、120、および180分後に、Analgesymeter (Ugo-Basile)を用いラット後肢足趾に加圧し、仮性疼痛反応（逃避、もがき、啼鳴）を指標として疼痛閾値⁴⁾を測定した。

4. 統計処理

得られた実験値は平均±標準誤差で表示し、有意差の検定は対照群と各薬物投与群の間で Student の t-検定を行った。

実験成績

1. フェニルキノノン writhing 試験

各試料投与時の writhing 回数および対照群に対する抑制率 (%) を表3に示し、それを図示し

たものが図1である。

試料Aでは、中、高用量投与群（主薬量213, 425mg/kgに相当）で、試料Bでは高用量投与群（主薬量425mg/kgに相当）でのみ対照群に比較して有意な writhing 回数の抑制が認められた。試料Aと試料Bとの比較では、高用量投与群は同程度の writhing 回数の抑制が認められ、中、低用量投与群では有意な差は認められなかったが、

生薬を配合した試料Aの方がより強い抑制傾向がみられた。

対照薬物として用いたアスピリン500 mg/kg は、有意な writhing 回数の抑制が認められ、抑制は試料Aおよび試料Bの高用量投与群と同様に強いものであった。アミノピリンは100, 200 mg/kg で有意な writhing 回数の抑制が認められ、抑制は試料A, Bの高用量投与群と同様に強いも

表3. フェニルキノン writhing 試験

	用量 (mg/kg)	n	writhing回数/匹 平均±S. E.	抑制率 (%)
対照 (1% CMC)		13	13.2±2.5	—
試料A	196	10	8.2±1.5	37.6
	393	9	2.1±0.9*	84.0
	785	10	0.2±0.2*	98.5
試料B	106	10	15.2±2.5	0.0
	213	10	7.3±2.8	44.5
	425	10	0.1±0.1*	99.2
アスピリン	500	10	0.6±0.4*	95.4
アミノピリン	100	10	0.2±0.1*	98.5
	200	10	0.1±0.1*	99.2

* P<0.05

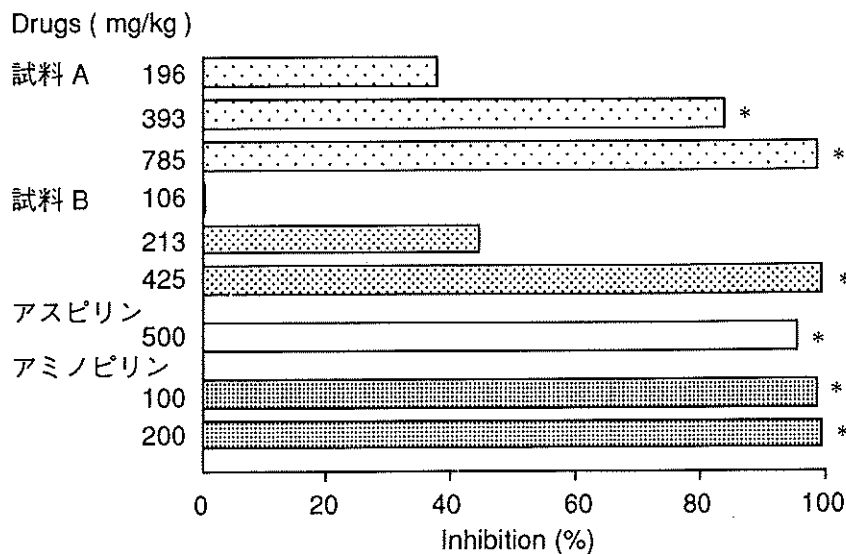


図1. フェニルキノン writhing 試験による鎮痛効果 *P<0.05

のであった。

2. 酢酸writhing試験

各試料投与時のwrithing回数および対照群に対する抑制率(%)を表4に示し、それを図示したものが図2である。

試料A, Bともに中, 高用量投与群(主薬量213, 425 mg/kgに相当)で有意なwrithing回数の抑制が認められた。試料Aと試料Bとの比較で

は, 高用量投与群は同程度のwrithing回数の抑制が認められ, 中および低用量投与群では有意な差は認められなかったが, 生薬を配合した試料Aの方がより強い抑制傾向がみられた。

対照薬物として用いたアスピリン500 mg/kgでwrithing回数の抑制傾向がみられたが, 有意な差は認められなかった。また, アミノピリンの100, 200 mg/kg投与群は, 対照群に比較して有意な

表4. 酢酸writhing試験

	用量 (mg/kg)	n	writhing回数/匹 平均±S. E.	抑制率 (%)
対照 (1% CMC)		23	17.7±1.7	—
試料A	196	11	12.1±3.1	31.6
	393	8	2.0±2.8*	88.7
	785	10	0.2±0.2*	98.9
試料B	106	10	15.5±3.1	12.4
	213	10	5.0±2.7*	71.8
	425	10	0.1±0.1*	99.4
アスピリン	500	10	10.0±3.3	43.5
アミノピリン	100	10	1.5±0.7*	91.5
	200	11	1.0±0.8*	94.3

* P < 0.05

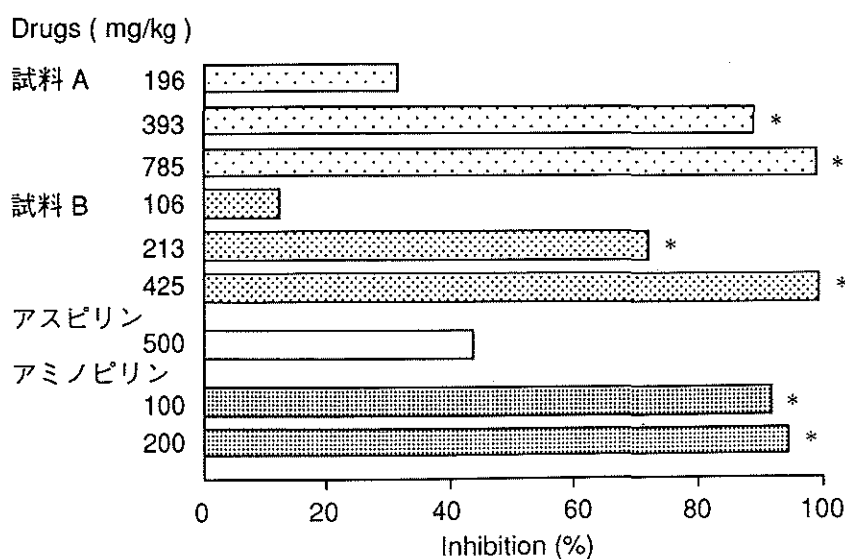


図2. 酢酸writhing試験による鎮痛効果 *P < 0.05

writhing 回数の抑制が認められ、200 mg/kg 投与群は試料 A, B の高用量投与群とはほぼ同程度であった。

3. 圧刺激測定試験

試料 A, 試料 B, アスピリンおよびアミノピリン投与前後の疼痛閾値を表 5 に示し、それを図示したものが図 3 である。

低用量投与群では、試料 A の投与後 120 分および

表 5. 圧刺激試験での疼痛閾値

	用量 (mg/kg)	n	投与前	疼痛閾値 (×10 g, 平均±S. E.)			
				30	60	120	180(min)
対照 (1% CMC)		10	10.4±0.2	10.0±0.2	9.4±0.2	8.5±0.3	9.1±0.3
試料 A	196	9	10.6±0.4	16.2±3.3	14.6±3.1	12.8±1.7*	12.4±1.1*
	393	9	10.1±0.4	26.0±6.6*	25.4±4.9*	30.4±5.3*	27.9±4.9*
	785	9	10.5±0.4	34.7±5.5*	48.6±5.7*	55.9±8.5*	52.6±8.0*
試料 B	106	8	10.1±0.2	13.8±2.0	13.2±2.9	14.2±2.4	12.0±2.0
	213	8	9.7±0.4	18.7±3.6*	17.9±3.1*	18.0±2.9*	17.2±3.2*
	425	8	10.6±0.4	32.4±6.6*	46.6±7.9*	47.2±6.0*	50.8±9.9*
アスピリン	1000	7	10.2±0.3	12.7±2.0	12.8±2.5	10.4±0.8	11.0±0.7
アミノピリン	100	8	10.2±0.5	19.7±3.7*	19.6±3.5*	22.2±5.7*	12.7±1.7
	200	8	10.1±0.3	26.3±5.2*	26.8±6.6*	30.0±6.3*	29.5±5.7*
	400	8	10.1±0.4	26.3±3.9*	29.8±5.0*	49.1±8.1*	52.0±8.1*

* P<0.05

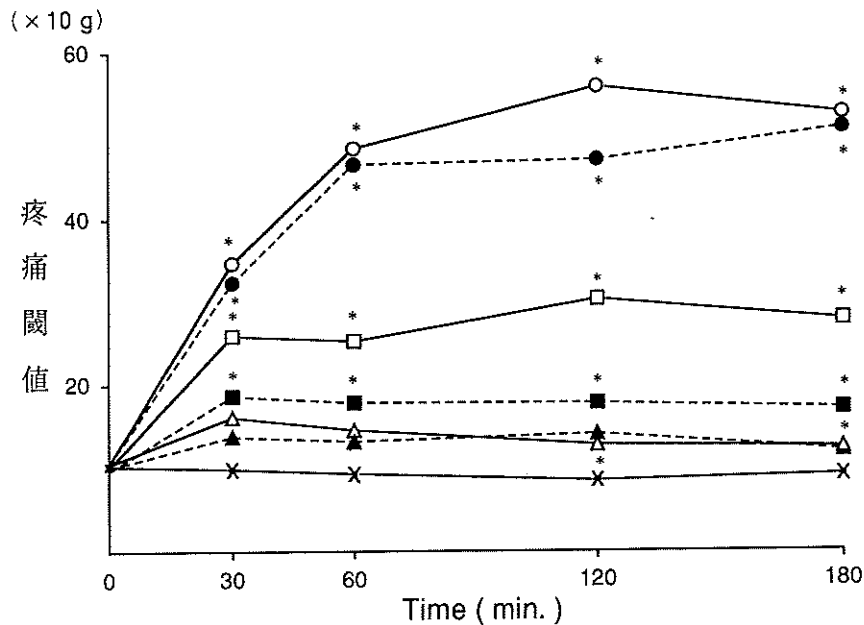


図 3. 圧刺激試験による疼痛閾値

×:control, ○:試料 A 785mg/kg, □:試料 A 393mg/kg, △:試料 A 196mg/kg, ●:試料 B 425mg/kg, ■:試料 B 213mg/kg, ▲:試料 B 106mg/kg, *P<0.05

び180分で有意に疼痛閾値の上昇が認められたが、試料Bでは認められなかった。中、高用量投与群では30, 60, 120および180分後において試料A, Bともに、対照群に比較して有意な疼痛閾値の上昇が認められた。

対照薬物として用いたアスピリン1000mg/kgは、有意な差は認められず、試料A, Bの低用量投与群の閾値と同様の値であった。アミノピリン100mg/kg投与群では投与後30分から120分において、またアミノピリン200, 400mg/kg投与群では、投与後30分から180分において有意な疼痛閾値の上昇が認められた。

考 察

今回の実験結果から、フェニルキノンwrithing試験では試料A, 試料Bの高用量投与群（主薬量425mg/kgに相当）、アスピリンおよびアミノピリンはともに強いwrithing回数の抑制を示し、それらの間にほとんど差が認められなかったことから、どの薬物も同程度の鎮痛作用をもつことが理解される。しかし、中、低用量投与群（主薬量213, 106mg/kgに相当）では試料Aが試料Bに比較してwrithingの抑制率を増強する傾向がみられたことから、これは主薬による抑制はそれほど強くないものの、配合した生薬のwrithing抑制作用が加わったことによるものと考えられる。

一方、高用量投与群で試料A, B間に差がほとんどみられないことは、おそらく主薬が多いために主薬のみで100%に近い強いwrithing抑制を示し、生薬を配合したことによる抑制作用の増強が評価できなくなり、隠されてしまったと推測される。これは対照薬物として用いたアミノピリンの100mg/kg投与群, 200mg/kg投与群との間に差が認められないことと同様であると考えられる。

酢酸writhing試験においても同様の傾向がみられたが、対照薬物であるアスピリンには有意な抑制が見られなかった。

ラット圧刺激試験における低用量投与群では、試料Aの120, 180分で有意な差が認められたが、試料Bでは認められず、中、高用量投与群では試料A, Bとも有意な疼痛閾値の上昇が認められたものの、試料Bに比較して試料Aが疼痛閾値をより上昇させる傾向がみられた。すなわち、強い疼痛刺激である圧刺激試験では、弱い疼痛刺激であるマウスのwrithing試験と異なり、高用量投与

群においても主薬による疼痛閾値の上昇に隠されることなく、試料Aと試料Bとの相違として配合した生薬の作用が主薬による疼痛閾値上昇作用に加えられた形となり、試料Aで疼痛閾値の上昇傾向がみられたものと考えられる。

アミノピリンの200, 400mg/kg投与群においても30分から180分後において有意な疼痛閾値の上昇が認められ、投与量の増加に伴い疼痛閾値の上昇は増強された。

次に対照薬として用いたアスピリン, アミノピリンの作用と比較すると、試料Aは、高用量投与群では各測定時間でアミノピリンの400mg/kg投与群に比較して疼痛閾値をより上昇させる傾向がみられたが、中用量投与群では疼痛閾値の上昇は等しく、低用量投与群では逆にアミノピリンの100mg/kg投与群が試料Aより強く疼痛閾値を上昇させる傾向がみられた。鎮痛薬としてより低用量で有効な鎮痛作用が得られることが望ましいと考えると、圧刺激試験におけるKK105の鎮痛作用はアミノピリンに比較してやや弱いものと考えられる。

しかし、アスピリンは、酢酸writhing試験では抑制傾向、ラット圧刺激試験においては上昇傾向が見られるだけで有意な差はなかったことから、KK105はアスピリンより強い鎮痛作用を有すると考えられる。

解熱鎮痛剤は、一般に悪心、嘔吐、局所粘膜の刺激などの胃腸障害を生じることが知られており、副作用の軽減が課題とされている。解熱鎮痛薬への生薬の配合は鎮痛作用を期待するのみにとどまらず、主薬の用量減少による胃腸障害などの副作用の軽減や、生薬の持つ種々の薬理作用などの複合的効果が期待されている。すなわち、甘草には抗潰瘍作用⁸⁾のあることが古くから知られ、芍薬、牡丹皮にも胃液分泌抑制作用¹⁾⁷⁾が報告されており、解熱鎮痛剤へこれらを配合することは、胃腸障害の防止に寄与することが期待される。

従って、生薬配合鎮痛薬KK105は、解熱鎮痛薬に生薬を配合したことによりアミノピリンよりはやや作用は弱いものの、主薬のみの処方やアスピリンよりも強い鎮痛作用がみられ、加えて生薬の持つ複合的薬理効果が期待されることから、より優れた鎮痛剤であると考えられる。

ま と め

芍薬, 甘草, 牡丹皮の3種の生薬を配合した新しい解熱鎮痛薬KK105は, マウスでのフェニルキノン writhing 試験, 酢酸 writhing 試験およびラットの圧刺激試験において, アスピリンや生薬を配合しない主薬のみの処方と比較して鎮痛作用の増強傾向がみられ, さらに解熱鎮痛剤の持つ胃腸障害の防止に役立つと思われることから, 優れた鎮痛薬であると考えられる。

文 献

- 1) 原田正敏, 山下厚子, 油田正樹 (1972). 牡丹皮の薬理学的研究 (第2報) ペオノールの抗炎症作用, ストレス胃エロジオン抑制作用, 胃液分泌抑制作用ならびにその他の薬理作用. 薬学雑誌 92, 750-756.
- 2) 原田正敏 (1984). 牡丹皮の薬理. 現代東洋医学 5(1), 48-52.
- 3) Koster R., Anderson M., de Beer E. J. (1960). Acetic acid for analgesic screening. Fed. Proc. 18, 412.
- 4) Randall L. O., Selitto J. J. (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. int. Pharmacodyn. 111, 409-419.
- 5) Siegmund E., Cadmus R., Lu G. (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729-731.
- 6) 高木敬次郎, 原田正敏 (1969). 芍薬の薬理学的研究 (第1報) ペオニフロリンの中樞作用および甘草成分FM100との併用効果. 薬学雑誌 89, 879-886.
- 7) 高木敬次郎, 原田正敏 (1969). 芍薬の薬理学的研究 (第2報) ペオニフロリンの抗炎症作用, 胃液分泌抑制作用, ストレス潰瘍予防作用, 抗利尿作用および甘草成分FM100との併用効果. 薬学雑誌 89, 887-892.
- 8) 高木敬次郎 (1981). カンゾウ (甘草) の薬理作用. 現代東洋医学 2(1), 34-37.
- 9) 植木昭和, 渡辺繁紀, 荒木博陽 (1978). 鎮痛配合薬 Saridom の鎮痛効果と各配合成分の相互作用についての研究. 応用薬理 16(5), 853-862.