

温泉医学領域における Lithium に関する研究

——熱刺激に対する aminopyrine の鎮痛効果におよぼす Lithium 塩の影響——

古野 勝志・御船 政明

岡山大学温泉研究所 温泉医学部門

(主任：森永 寛教授)

(1976年1月10日受付)

1. 序 言

Lithium (以下 Li と略す) は温泉水中に広く存在している微量元素であるが、その医学的意義については殆んど知られていない。最近躁病の治療薬としての Li が注目されてきた (SCHOU 1954, 大熊1972, 渡辺1973)。

著者らは動物を用いての溶液への入浴実験で、Li が経皮侵入することを報告した。今回は熱板法による熱刺激に対する aminopyrine 鎮痛効果におよぼす Li の影響についての検討を行なったので報告する。

2. 実験装置および材料

実験動物としては、JCR・ICR 系 (日本クレア) の雄性マウス 4 週令、体重 17~19g のものを使用し、9~10 匹ずつを一群とした。

熱板は底面が平らな金属製の容器を対流式恒温槽 (サーモニクス社製 Model T-10 型) の水面に浮べて動かないように固定し使用した。

塩化リチウム (LiCl) (和光純薬特級) を生理的食塩水に溶かして、0%, 0.5%, 1.0%, 2.0%, および 4.0% 溶液を調製し Li 溶液とした。aminopyrine (日本薬局方) は実験毎に生理的食塩水に溶かして調製した 1.0% 溶液を用いた。

3. 実験方法

鎮痛効果の判定は薬理学実験法記載 (田村1972) の熱板法によった。すなわち、 $55 \pm 1^\circ\text{C}$ の熱板上におかれた実験動物が、屈曲挙上運動、後肢の足底をなめる動作および跳躍運動を行なうのを指標とし、この反応のいずれかを示すまでの時間を測定し response time (秒) とした。

Li 塩の投与量は LiCl 0 mg/kg (生理的食塩水を 0.1 ml/10g 体重) 50 mg/kg (0.5% LiCl・生食液 0.1ml/10g 体重) 100 mg/kg (1.0% LiCl・生食液 0.1 ml/10g 体重) 200 mg/kg (2.0% LiCl・生食液 0.1 ml/10g 体

重) および 400 mg/kg (4.0% LiCl・生食液 0.1 ml/10g 体重) の 5 段階とし 1 日 1 回、経口的に 5 週間にわたり連日投与した。投与第 1 日目、第 3 日目、第 7 日目とそれ以降は 1 週間ごとに LiCl 経口投与の 1 時間後に aminopyrine 100 mg/kg を腹腔内注射し注射の 30 分後に熱板法により熱刺激に対する response time を測定した。

無処置群、および熱板法試験施行時のみの aminopyrine 注射群を対照とした。

4. 実験成績

LiCl 0-400 mg/kg を 35 日間 (5 週間) 連続経口投与した実験動物の熱刺激に対する aminopyrine の response time の変動を Fig.1 に示した。縦軸は response time (秒)、横軸は実験期間 (日数) である。response time の変動は、全般的に LiCl 投与群では投与開始後短縮し、14 日目には投与前値に比べその短縮は有意 ($p < 0.01$) であつた。0-50 mg/kg 投与群では 21 日目以降は回復の傾向を示し、前値との差が認められなくなつた ($p > 0.2$) が、それ以外の群では実験期間中 (35 日目まで) 有意の短縮を持続した (Table 1.)。ことに 400 mg/kg 投与群では、21 日目に極小値を示した。すなわち投与した LiCl の量が増す程 aminopyrine の熱刺激に対する response time の短縮が著しく 100 mg/kg, 200 mg/kg および 400 mg/kg の各群は LiCl 無投与群 (生食液のみ投与群) に比べて有意 ($p < 0.01$) な response time の短縮が見られた。更に、実験開始後、前値への回復傾向も LiCl の投与量が増加するに従って緩慢となつた。

無処置群および aminopyrine のみを注射した群の response time の変動は両群とも 14 日目に最大の短縮を示し、前値および実験第 1 日目の値に比べ無処置群では $p < 0.01$, aminopyrine のみの注射群では $p < 0.05$ で有意であつた。(Table 2)。その後、前値への回復傾向にあり Fig. 1 で示した 0 mg/kg 群と同じようなパターンを示し、LiCl 投与群に比べて response time の回復が早い傾向を示した (Fig. 2)。又 aminopyrine のみの注

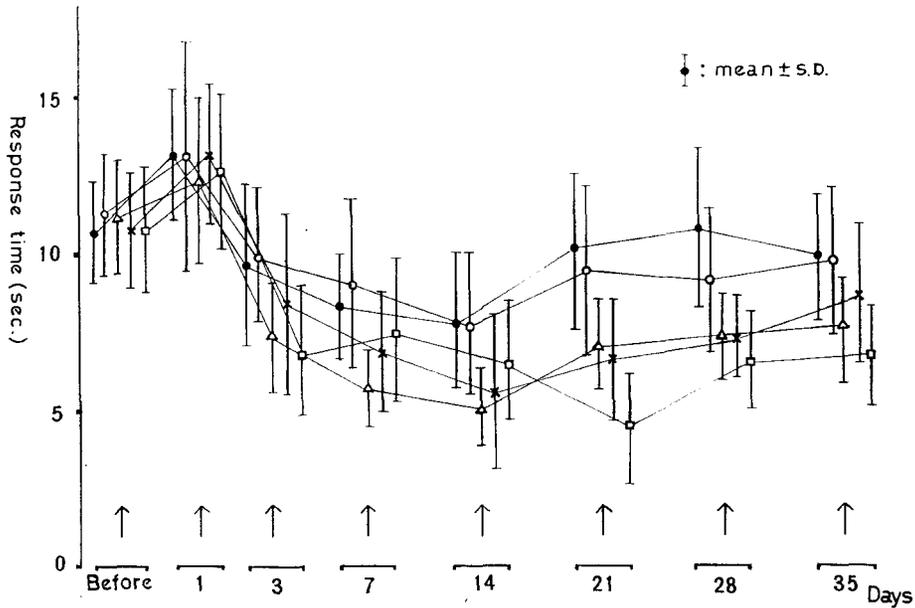


Fig. 1. Effects of LiCl (0-400 mg/kg/day, p.o., 0-35 days) on analgesic activity of aminopyrine by hot-plate test in mice.

-●- : 0 mg/kg, -○- : 50 mg/kg, -△- : 100 mg/kg, -×- : 200 mg/kg, -□- : 400 mg/kg.

Table 1. Effects of LiCl on analgesic activity of aminopyrine by hot-plate test in mice.

LiCl group.	N	Days							
		Before	1	3	7	14	21	28	35
0 mg/kg	10	10.8±1.65	13.3±2.15	9.8±2.70	8.4±1.70	7.9±2.14	10.1±2.49	10.8±2.50	9.8±1.94
Compared with the before value.			*	N.S.	**	**	N.S.	N.S.	N.S.
50 mg/kg	9	11.4±1.95	13.1±3.86	10.0±2.22	9.1±2.77	7.9±2.30	9.4±2.83	9.1±2.25	9.7±2.43
Compared with the before value.			N.S.	N.S.	N.S.	**	N.S.	N.S.	N.S.
Compared with the 0 mg/kg-group value.		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
100 mg/kg	9	11.3±1.89	12.4±2.68	7.4±1.76	5.8±1.20	5.2±1.23	7.2±1.46	7.4±1.42	7.6±1.74
Compared with the before value.			N.S.	**	**	**	**	**	**
Compared with the 0 mg/kg-group value.		N.S.	N.S.	*	**	*	*	**	N.S.
200 mg/kg	10	10.8±1.93	13.4±2.25	8.5±2.94	6.9±2.02	5.7±2.57	6.7±2.02	7.4±1.35	8.6±2.26
Compared with the before value.			*	N.S.	**	**	**	**	*
Compared with the 0 mg/kg-group value.		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	**	**	N.S.
400 mg/kg	10	10.9±2.07	12.7±2.69	6.9±2.26	7.6±2.31	6.7±1.91	4.5±1.77	6.7±1.65	6.7±1.73
Compared with the before value.			N.S.	**	**	**	**	**	**
Compared with the 0 mg/kg-group value.		N.S.	N.S.	*	N.S.	N.S.	**	**	**

Values represent the response time (sec.) : mean ± S. D. * p < 0.05 ** p < 0.01 N. S. : not significant.

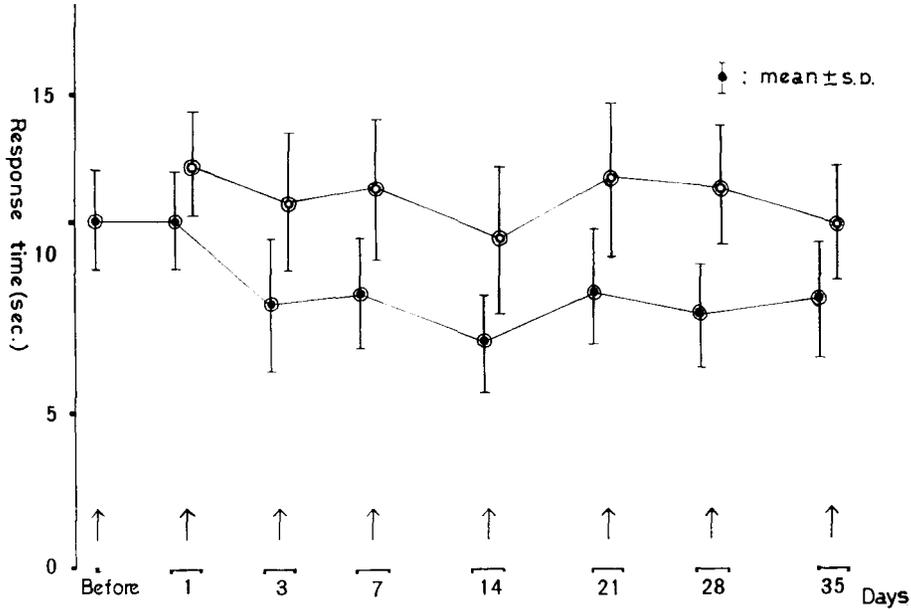


Fig. 2. Changes of response time on the control and aminopyrine alone (100 mg/kg i.p.) groups.

-○- : control groups. -●- : aminopyrine alone group.

Table 2. Changes of response time (control and aminopyrine i.p. alone groups).

group	N	Days						
		1	3	7	14	21	28	35
Control	10	11.1±1.54	8.4±2.21	8.8±1.81	7.1±1.15	8.9±1.79	8.0±1.53	8.6±1.80
Compared with the 1st day value.			**	*	**	*	**	**
Aminopyrine 100mg/kg i.p.	10	12.8±1.72	11.6±2.29	12.1±2.33	10.5±2.45	12.3±2.49	12.2±1.98	10.9±1.88
Compared with the 1st day value.			N.S.	N.S.	*	N.S.	N.S.	*
Compared with the control value.		*	**	**	**	**	**	*

Values represent the response time (sec.) : mean ± S. D. * p < 0.05 ** p < 0.01 N. S. : not significant.

射群の response time は無処置群に比べ毎回有意 (p < 0.05-0.01) の延長を示した。

response time 平均値の経過の比較: LiCl の投与を開始して実験第 7 日目までの実験初期の平均値の経過についてみると 100 mg/kg, 400 mg/kg, の各投与群は共に 0 mg/kg 群に比べその経過に有意 (p < 0.01) の response time の変動が認められた。(Fig. 3-a)。又, 無処置群と aminopyrine のみの注射群の比較ではその経過の型に有意な変動は認められなかった (Fig. 3-b)。次に実験開始後 1 週間以降の response time の平均値の経過を比較してみると 100 mg/kg, 200 mg/kg および 400 mg/kg

の各投与群とも 0 mg/kg 群に比べ有意 (100 mg/kg, 400 mg/kg の各投与群では p < 0.01, 200 mg/kg 投与群では p < 0.05) の変動が認められた。無処置群と aminopyrine のみの注射群との間には経過の型に有意な差はなかつた (p > 0.05) (Fig. 4-a, b)。

Fig. 5 は, LiCl の投与前, 投与後 14 日目, 28 日目について response time の平均値の経過を示したものである。100 mg/kg, 200 mg/kg および 400 mg/kg の各投与群は 0 mg/kg に比べその経過に有意 (p < 0.01) な変動が認められた。また無処置群と aminopyrine のみの注射群の平均値の経過の型は同じ傾向を示した。

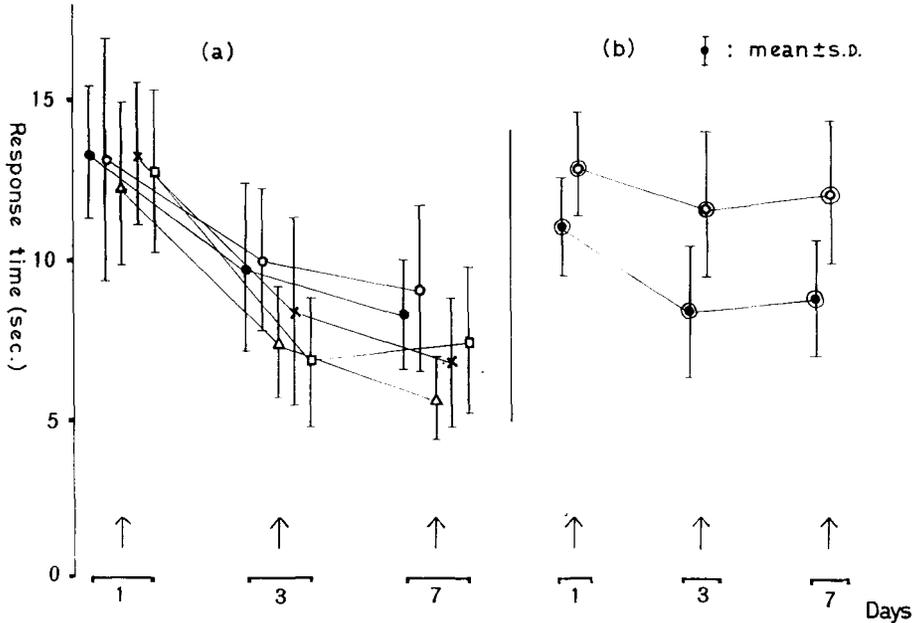


Fig. 3. Patterns of changes in mean response time on the 1st, 3rd, and 7th days of the experiment.

(a) : Pretreatment with LiCl (0-400 mg/kg/day, p.o.) groups.

● : 0 mg/kg, ○ : 50 mg/kg, △ : 100 mg/kg**, × : 200 mg/kg,

□ : 400 mg/kg**.

** : Patterns of the changes in mean response time compared with those of 0 mg/kg-group are significantly different ($p < 0.01$).

(b) : Control and aminopyrine alone (100 mg/kg, i.p.) groups.

● : control group, ⊙ : aminopyrine alone group.

5. 考 按

原子吸光分光分析法の導入によって、生体試料中のLiの測定が容易となりLi塩の代謝に関する研究は活発になった。経口投与されたLiイオンは胃および小腸などの消化管上部から吸収され、(SCHOU 1968, 大熊 1973)、生体に吸収されたLiの大部分は腎から尿中に、一部は汗、唾液中にも排出されることが確かめられている (SHOPSIN 1969)。著者ら (1975) も、実験動物で経口投与したLi塩は投与後30分で血中濃度は最大値に達し、腎、肝では30~60分で血中濃度に比べてやや遅く最大値に達するが、一方脳組織のLi濃度は経口投与後2時間を経てもなお上昇傾向にあることを報告した。又、入浴実験(Li-溶液)によりLiの経皮吸収を調べた成績でも腎、肝では1時間目に、脳組織では3時間目に最大値を認めたが、脳組織ではなお上昇傾向が認められた。すなわち脳組織内へのLiの侵入は他の組織に比べて遅いことがわかる。

Li塩の生体臓器機能への影響については、中枢神経系(高橋 1974)、造血臓器 (MURPHY 1971, GUPTA 1975) 甲状腺 (SCHOU 1968)、糖代謝 (HENINGER 1970)、鉍質代謝 (BAER 1970, ESSMAN 1975) ほか多数の報告がある。

Liの中枢神経機能におよぼす影響としては、野津 (1973) はLi塩の急性投与では catecholamine に影響を与えないが、亜急性投与では monoamine oxidase による代謝産物が増加することを報告し、KURIYAMA *et al.* (1970) はLi塩投与によってマウス脳内シナプトゾームの norepinephrine, serotonin が減少したと報告している。

さて、痛みの伝導には、①脊髄および視床後腹側核を経て大脳皮質知覚領に達する系、②脊髄、視床下部を経て大脳辺縁系に達する系があると言われ、前者は一般に体液性疼痛(主として表面疼痛で全身防禦反応を惹起する)の伝導を司どり、後者は伝導速度が遅く主に内臓器管の疼痛の伝導を行ない自律神経反応をとまなうことが

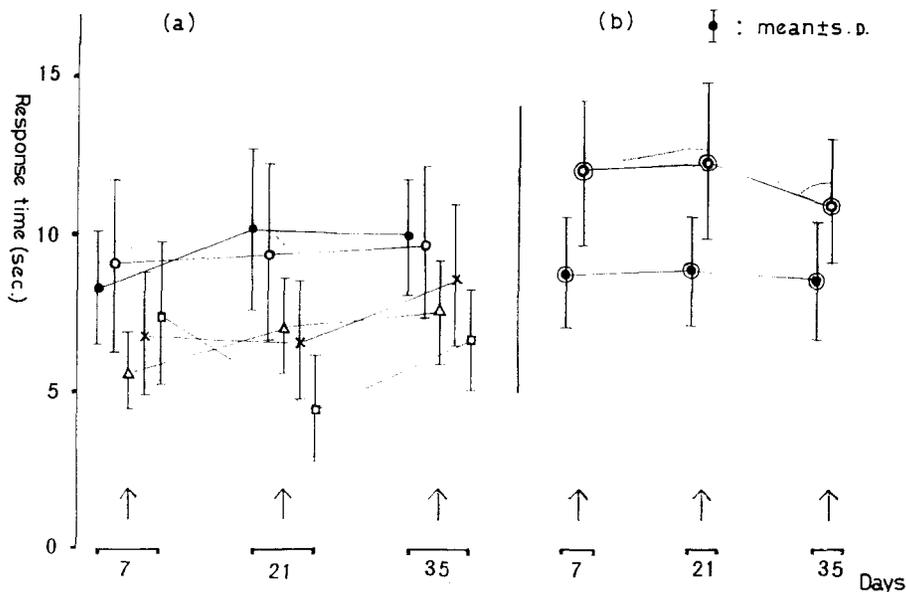


Fig. 4. Patterns of changes in mean response time on the 7th, 21st and 35th days of the experiment.
 (a) : pretreatment with LiCl (0-400 mg/kg/day, p.o.) groups.
 -●- : 0 mg/kg, -○- : 50 mg/kg, -△- : 100 mg/kg**, -×- : 200 mg/kg*, -□- : 400 mg/kg**.
 *, ** : Patterns of the changes in mean response time compared with those of 0 mg/kg-group are significantly different ($p < 0.05$, $p < 0.01$ respectively).
 (b) : Control and aminopyrine alone (100 mg/kg, i.p.) groups.
 -●- : control group, -○- : aminopyrine alone group.

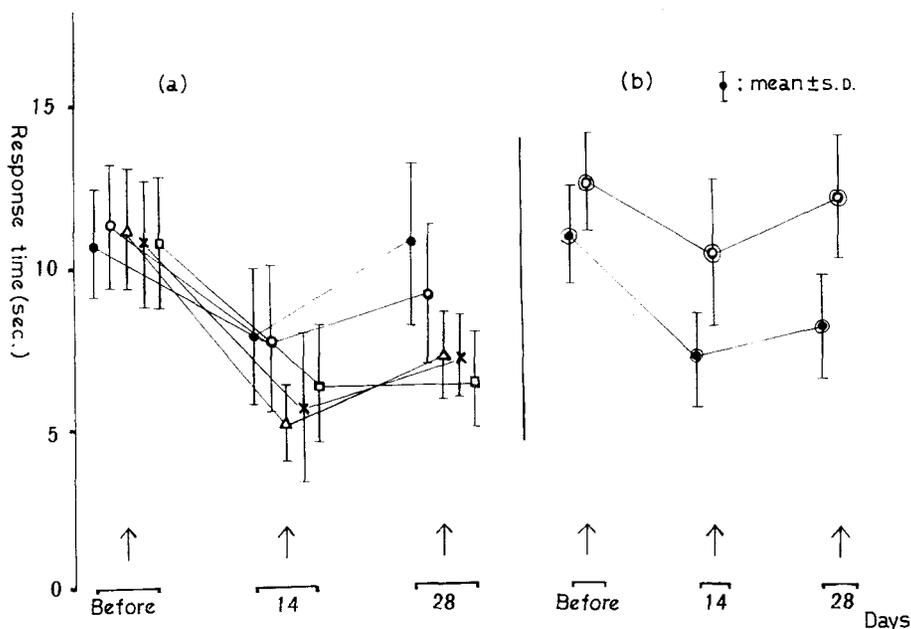


Fig. 5. Patterns of changes in mean response time on the before, 14th and 28th days of experiment.
 (a) : Pretreatment with LiCl (0-400 mg/kg/day, p.o.) groups.
 -●- : 0 mg/kg, -○- : 50 mg/kg, -△- : 100 mg/kg**, -×- : 200 mg/kg**, -□- : 400 mg/kg**.
 ** : Patterns of changes in mean response time compared with those of 0mg/kg-group are significantly different ($p < 0.01$).
 (b) : Control and aminopyrine alone (100mg/kg, i.p.) groups.
 -●- : control group, -○- : aminopyrine group.

多いという。熱刺激に対する疼痛の伝導は前者による。

aminopyrine は morphine と同じく知覚の中継核と言われている視床後腹側核および視床下部に作用する (伴 1961)。大脳皮質の直接刺激実験により aminopyrine は morphine と同じく皮質介在ニューロンを抑制するという。

また、鎮痛薬の中脳部での作用機序に catecholamine の関与が知られている (高木ら1964, 1965)。

LiCl を連日投与した場合、その投与量を増す程熱板法による aminopyrine の熱刺激に対する response time が短縮したのは KURIYAMA (1970) らの述べているごとく Li 塩の投与によって脳内シナプトゾームの catecholamine が減少し、また高木ら (1964, 1965) の catecholamine の減少によつて鎮痛効果が減弱すると言う成績から説明することも可能であろう。

また、PARMER (1974), ALI (1975) が Li 塩 100 mg/kg を21日間連日投与したのち、肝の薬物代謝酵素活性を測定し aminopyrine demethylase による N-demethylation 活性は対照に比べ50%以上の増加を観察したという報告から、著者らの実験で aminopyrine の熱刺激に対する response time の短縮は、肝における aminopyrine 不活性化酵素の活性が高まった結果であるとも考えられよう。

6. 結 論

LiCl を長期に連日経口投与したマウスを使用し、熱板法によって aminopyrine 液注射後の response time の変動を検索し次の結論を得た。

- ① LiCl 1 回投与量が増加するに従い response time の短縮は大きく、その前値への復帰は遅延した。
- ② LiCl の投与は aminopyrine の鎮痛効果を減弱するものと考えられる。

謝辞 統計処理にあたって、統計処理専用計算機を貸与していただいた岡山大学医学部附属病院薬剤部の荒木助教授に感謝します。

文 献

- ALI, B., SPENCER, H.W., AUYONG, T.K. and PARMAR, S.S. (1975). Selective induction of hepatic drug metabolizing enzymes by lithium treatment in dogs. *J. Pharm. Pharmacol.*, 27, 131-132.
- BAER, L., KASSIR, S. and FIEVE, R. (1970). Lithium-Induced change in electrolyte balance and tissue electrolyte concentration. *Psychopharmacologia*, 17, 216-224.
- 伴 隆志 (1961). 解熱性鎮痛薬の脳波学的研究: ネコにおける aminopyrine の作用点について. *日薬理誌*, 57, 448-459.
- ESSMAN, W.B. (1975). Lithium. *Lancet*, 20, 547.
- GUPTA, R.G., ROBINSON, W.A. and SMYTHC, J. (1975). Efficacy of lithium in rheumatoid arthritis with granulocytopenia. *Arthritis and Rheumatism*, 18, 179-184.
- HENINGER, G.R. and MUELLER, P.S. (1970). Carbohydrate metabolism in mania before and after lithium carbonate treatment. *Arch. Gen. Psychiat.*, 23, 310-319.
- KURIYAMA, K. and SPECKEN, R. (1970). Effect of lithium on content and up-take of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in mouse brain synaptosome and mitochondria. *Life Sci.*, 9, 1213-1220.
- MURPHY, D.L., GOODWIN, F.K. and BUNNEY, W. E. (1971). Leukocytosis during lithium treatment. *Am. J. Psychiat.*, 127, 1559-1561.
- 御船政明, 古野勝志, 森永 寛 (1975). 温泉医学領域におけるリチウムに関する研究. 第28回日本温泉科学会総会 (講演要旨) 大分県湯布院温泉.
- 野津隆司, 寺田和子, 藤平栄一, 田中一郎, 古川達雄 (1973). ラット脳におけるノルエピネフリン代謝に対するリチウムの作用. 基礎と臨床, 7, 14-22.
- 大熊輝雄, 竹下久由, 中尾武久, 松島嘉彦, 岸本 朗, 藤井 列, 松下棟治, 福岡悦夫, 福田武雄 (1973). 炭酸リチウムによる躁病相の治療経験, 新薬と臨床, 22, 983-998.
- PARMAR, S.S., ALI, B., SPENCER, H.W. and AUYONG, T.K. (1974). Induction of hepatic drug metabolizing enzymes by lithium treatment. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 7, 633-636.
- SCHOU, M., JUEL-NIELSEN, N., STROMGREN, E. and VOLDDBY, H. (1954). Treatment of manic psychoses by administration of lithium salts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 17, 205-260.
- SCHOU, M., AMDISEN, A. and THOMSEN, K. (1968). Clinical and experimental observations concerning the absorption and elimination of lithium and lithium poisoning. *Acta. Psychiat. Scand.*, 203, 153-155.
- SCHOU, M., AMDISEN, A., JENSEN, S.E. and OLSEN, T. (1968). Occurrence of goiter during lithium treatment. *Brit. Med. J.*, 3, 710-713.
- SHOPPIN, B., GERSHON, S. and PINCKEN, L. (1969). The secretion of lithium in human mixed saliva,

effects of ingested lithium on electrolyte distribution in saliva and serum. *Int. Pharmacopsychiat.*, 2, 148-169.

TAKAGI, H., TAKASHIMA, T., KIMURA, K. (1964). Antagonism of the analgesic effect of morphine in mice by tetrabenazine and reserpine. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 149, 484-492.

TAKAGI, H., ISHIDA, R. (1965). Antagonism by tetrabenazine of the depression effects of morphine on the central nervous system. *Jap. J. Pharmacol.*, 15, 19-29.

田村豊幸 (1972). 薬理学実験法—専門家と学生のために—pp. 84-88. 協同医書出版社, 東京.

高橋 良, 伊藤耕三, 伊藤 斉, 栗原雅直, 齊藤正己, 佐久間 昭, 渡辺昌祐 (1974). 二重盲検法による炭酸リチウムとクロルプロマジンの躁病に対する効果比較. 臨床評価, 20(1), 23-45.

渡辺昌祐, 田口冠蔵, 中屋秋爾, 野間拓治, 横山茂生, 大月三郎 (1973). 炭酸リチウムによる躁状態の治療. 新薬と臨床, 22, 1017-1029.

**STUDIES ON LITHIUM IN THE FIELD OF BALNEOLOGY :
EFFECTS OF LITHIUM SALTS ON ANALGESIC
ACTIVITY OF AMINOPYRINE**

by Katsushi FURUNO and Masaaki MIFUNE (Director: Prof. H. MORINAGA), *Division of Medicine, Institute for Thermal Spring Research, Okayama University.*

Abstract. The authors studied the effect of pretreatment with internal use of lithium salts on analgesic activity

of aminopyrine by hot-plate test in mice.

The male mice at 4 weeks of age weighting 17-19 g were divided into 7 groups. Each group being composed of 9-10 mice was given orally 0.1 ml of LiCl-solution per 10 g of body weight for 35 days. LiCl was dissolved in 0.9% saline solution, in such concentrations that each group received 0 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg and 400 mg of LiCl for each kg of body weight of mouse, respectively.

Control group received only 0.9% saline solution.

On the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st, 28th and 35th days of this experiment, 0.1 ml of 1% solution of aminopyrine per 10g of body weight was injected intraperitoneally and then tested 30 minutes later.

In the hot-plate test, a mouse is placed on a hot plate being adjusted with the thermostat at $55 \pm 1^\circ\text{C}$, and the response is licking or lifting the hind feet or an outright attempt to escape from the plate. The increase in response time is used to quantify the analgesic effect of aminopyrine,

The results were as follows :

1. The response time in groups receiving 0-50 mg of LiCl per kg of body weight had decreased on the 14th day, but it tended to return to the initial level after the 21st day of experiment.
2. The response time in groups receiving 100-400 mg of LiCl per kg of body weight had also decreased on the 14th day, and the degree of the decrease in response time was greater than that of the former and then remained fairly constant at this level to the end of the observation period.

These results would indicate that LiCl inhibits the analgesic activity of aminopyrine.