

ヒスタミン脳内投与による 鎮痛作用発現について

第 2 報

—無麻酔ウサギ歯髄の電気刺激による
視床及び中脳網様体誘発電位に及ぼす
ヒスタミンの影響—

岡山大学歯学部口腔外科学第1講座（主任：西嶋克巳教授）

岡 田 郁 男

（昭和57年11月26日受稿）

Key words: ヒスタミン, 歯髄刺激, 誘発電位,
モルヒネ, 抗ヒスタミン剤

緒 言

歯髄の電気刺激による痛覚の発現に関しては、既に多くの研究が報告されているが、その大部分は急性実験における成績である。痛覚の伝導路に関する電気生理学的研究では、急性実験で所期の目的を達し得る場合が多く、特に大脳皮質に局在する痛覚中枢の探索は、急性実験以外では困難である。しかし、急性実験で歯髄刺激を行う場合には、歯髄以外の部位から多数の求心性 impulse が上行し、此等が歯髄刺激に由来する response を修飾している可能性が極めて大きいと考えられる。この点を考慮して、著者は back ground noise の少ない無麻酔条件下に歯髄刺激を行い得る慢性実験を企画した。

歯髄を電気刺激した際、その主な求心路として、1) 三叉神経主知覚核→反対側視床内側後腹側核→大脳皮質第一体性感覚野、2) 三叉神経脊髄路核→反対側視床後核群→大脳皮質第二体性感覚野へと投射される2つの経路が報告されている¹⁾。視床後核群とは内側膝状体の内側部、膝状体核、後外側核の一部を含む領域であり、ネコ、サル及びラットなどでは三叉神経の求心性 impulse が投射している事が報告されている²⁾。一方、歯髄刺激後、視床や大脳皮質以外に中脳網様体でも誘発電位が記録される事が報告され

ている^{3~4)}。

Histamine (以下 Hi と略)は静脈内に投与されても、脳一血液関門を通過し難いので⁵⁾、その中枢神経系に対する直接作用は、systemicな効果としては多くの場合発現しない。しかし、体性臓器における Hi 感受性の低い種属に Hi の大量が投与された際、鎮痛効果が観察される事が報告されているが⁶⁾、その作用機序は殆んど不明のままにとり残されている。著者はマウス脳内に Hi を投与した際、種々な体性知覚神経刺激による仮性疼痛反応に対して Hi が抑制的に作用する事を報告している⁷⁾。純粋な痛覚を生ずると考えられる歯髄の電気刺激⁸⁾に対して、中枢神経系に存在する Hi が如何なる影響を及ぼしているのかについて理解するため、視床の特殊核及び中脳網様体における誘発電位を指標として Hi を脳室内に投与し、その効果を検討した。

実験方法ならびに実験材料

1. 基礎的事項の検討方法

今回の慢性実験における最大の問題点は、歯髄刺激用電極を如何に長時間にわたり使用可能な状態に維持するのにかにあった。この目的には、刺激電極の植え込みの際使用するセメントとしては、1) 電気的絶縁性の高いセメントである

事、及び2)抗破砕力の強い事が必須な条件になる。また、手術時の種々な分泌物による電極間の短絡や絶縁性の低下を可能な限り防止する事が、高い絶縁性を持続させるためのもう1つの基本的な条件である。この目的には、硬化時間の短いセメントを使用する事が要求される。絶縁性、抗破砕力及び硬化時間の三つをparameterとして種々な歯科用セメントを予め検討し、それらの中からポリセット(矢田化学工業K.K.)、パイルB(松風陶歯製造K.K.)、ユニファスト(而至陶歯工業K.K.)及びエリートセメント(而至陶歯工業K.K.)の4種を選び、上記の各項目について検討した。

抗破砕力の測定は、直径5mm、長さ8mmのステンレス製の鑄型にこれらのセメントを注入し、硬化させた後温度20°C、湿度100%の培養器に入れて24時間放置した。その後湿度100%のガーゼに包んでtable上に置き、島津製作所のオートグラフIS5000を用いて、ヘッドスピード1分間1mmの条件で圧迫破砕した。その際の応力を kg/cm^2 で表示した。

絶縁性の測定には、雄性白色ウサギの大切歯を歯頸部で切断して1% KOHに1週間浸漬し、結合組織を完全に除去した後、充分水洗して1週間風乾させたものを用いた。切歯の切断面に2本のネジ電極を植え込み、それにリード線をつなぎ、接点を種々なセメントの充分な量で被覆し、且つ歯冠部も元の状態に修復し、その後30日間生理食塩液に浸漬した。その間電極間抵抗を1日1回測定した。各セメントごとに前述の継続歯を6本作成し、電極間抵抗は武田理研万能型測定器(TR-8651)で測定した。

硬化時間の測定は、厚さ4mm、直径5mm、の円板を被検用セメントで可及的速やかに作成し、注射針で突き刺しながら針が表面を通過できなくなるまでの時間(硬化時間)を測定した。

前述の3つの要素以外に、硬度の高い飼料を用いた場合には、刺激電極を損傷する可能性が予想されたので、飼料の硬度についても検討した。各社の飼料を無差別に各100箇所とり出し、モンサント硬度計(萱垣医科工業製)で粉砕強度を測定した。

2. 記録用及び刺激用慢性電極の装着

体重3kg前後の雄性白色ウサギをpentobarbital(35mg/kg)静注により麻酔した後、脳定位固定装置(東大脳研式)に固定し、Sawyerらの脳地図⁹⁾に従って脳波誘導用の単極電極を中脳網様体(RF; P: 8.0, L: 3.0, H: -1.0)、視床VPM核(N. ventralis posteromedialis of the thalamus, VPM; P: 4.0, L: 3.0, H: -1.0)にstereotaxicに植え込み、別に薬液注入用カニューレを側脳室(A: 1.0, L: 2.8, H: 6.0)に挿入した。各電極は頭頂部においたソケット(サトーパーツ製, 9P)の足にハンダ付けて、これらをまとめて歯科用セメントで固定し、慢性電極を装着させた。術後約1週間経過した後、再びpentobarbital静脈内麻酔下に歯髄刺激用のステンレス電極を切歯に植え込んだ。上顎の左右の大切歯の歯頸部歯肉を切除して歯根部の一部を露出させ、切歯の弯曲を考慮しながら歯髄の方向へ向けて細いcontra round bar(No. 1/4, Maillefer, Swiss)を用いて注意深く歯髄を穿孔させた。先端の1mmを露出させたエナメル被覆ステンレス電極を、1mmの間隔で1本の歯に2本づつ植え込んだ。その後、電極挿入部の近くで予め大切歯に植え込んだ小型のビスにステンレス電極をまいて固定し、リード線をハンダ付けした。電極とリード線の接点ならびに電極の挿入部位をそれぞれビニール樹脂塗料で被覆した。塗料が乾燥した後充分な量のユニファストで更に両部位を被覆した。リード線は、上唇小帯の付近で口腔粘膜を貫通させ、上顎骨前面の皮下組織を通過させて頬部の皮膚に露出させ、更に脳波記録用ソケットの前に固定した刺激用ソケット(昭和無線工業製, 6P)まで導いた。刺激用ソケットと記録用ソケットとの間は、1.0cm以上の距離をおき、両ソケット間の絶縁には充分注意を払った。術後、1週間以上経過した時点より、無麻酔で実験を行った。薬物はすべて生理食塩液に溶解させ、容量20 μl の薬液をガイドカニューレを通して、60秒に投与時間を一定してゆっくりと側脳室内に注入した。

歯髄の刺激は3-8V, 0.1-0.5msec, 2Hzの短形波刺激を100回与え、その際、中脳網様体及び視床VPMで記録される誘発電位を16 add-

ress の delay をかけて反応加算解析装置（日本光電, ATAC 501-20）で加算し, 100 msec の時間幅で oscilloscope 上に display させたものを撮影し記録した。

3. 使用薬物

実験に使用した薬物は, histamine dihydrochloride (東京化成), pyrilamine hydrochloride (ICN Laboratories), cimetidine (Smith Kline & French Ltd.), morphine (田辺製薬), pentazocine (山之内製薬) であり, 括弧内に購入先ないし入手先を記入した。

実験成績

1. 歯科用セメントの物理的性質

30日間生理食塩液に浸漬した継続歯に挿入した2本の電極間抵抗値, 各種のセメントで作成した円板の硬化時間, 抗破砕力は表1に一括して示した。エリートセメントは, 絶縁性が極め

表1 市販歯科用セメントの物理的性質の比較

	電気抵抗値 (MΩ) n=6	硬化時間 (sec) n=20	抗破砕力 (kg/cm ²) n=20
ポリセット	422±160	133±12	688±58
パイルB	550±96	676±5	636±66
ユニファースト	595±106	150±2	534±53
エリートセメント	0.53±0.10	430±5	591±83

て低く, 且つ, 硬化に長時間を要する事が判った。ポリセットは, 硬化時間が短い利点があったが, 絶縁性がパイルBやユニファーストに比較すると幾分劣った。パイルBとユニファーストとを比較した場合, 後者は抗破砕力でやや劣ったが絶縁性に勝り, しかも硬化時間が約1/4であった。この実験結果より, 以後の実験には専らユニファーストを使用する事にした。

ユニファーストは, 継続歯においては最も高い絶縁性を示したが, 生体の場合には model 実験よりも更に絶縁性の維持が困難である事が想定されたので, 更に高い絶縁性を維持させ得る条件について検討した。即ち, 風乾した歯根部にネジ電極を植えこんでリード線をハンダ付けし, A) その後ユニファーストのみで接点を被覆し, 継続歯を作成したもの, B) ユニファースト

で被覆した後, フジバーニッシュ (而至陶歯工業) で coating したものを, C) 先ず接点をポリセットで被覆し, 乾燥後充分な量のユニファーストで更に覆って継続歯を作成したもの, D) 接点に絶縁性の良いビニール樹脂塗料 (ビニローゼ, 大日本塗料) を薄く塗って充分乾燥させた後, 充分な量のユニファーストで被覆したものを, の4つの条件について更に検討した。この場合にも継続歯は生理食塩液に漬け, 30日間にわたり電気抵抗を測定した。その際の電気抵抗値の変動を図1に示した。図1より明らかな如く, Dの条件が他の3者に比較して絶縁性にすぐれている事が明らかになったので, 以後の in vivo 実験でもこの方法を採用した。

2. 飼料硬度について

現在入手可能なウサギ用飼料8種について硬度を測定した結果が表2に示してある。備考欄には, それぞれの飼料会社より提供された資料を記載した。備考欄の測定値はいずれも木屋式硬度計を使用して測定されたものであり, 単位は同じ kg である。モンサント硬度計と木屋式硬度計での各測定値は, 1, 2の例外を除きほぼ一致した成績を示した。いずれの硬度計も錠剤の硬度を測定する装置で, ネジの回転によりバネが圧縮されるとその力が kg で表示され, 錠剤が破砕された時の圧を讀取る様になっている。表2の成績より明らかな如く, オリエンタル社 RC-4 が最も硬度が低い事が判明したので, 以後の実験にはオリエンタル RC-4 を使用した。また, 新しく飼料を購入した際には必ず硬度試験を行い, 飼料の硬度が当初のものと同じであることを確認した。

3. 刺激電極を植えこんだウサギの飼料摂取量及び体重の変動について

無処置のウサギ5匹について, 1日の飼料摂取量を調べた所, 127±16gである事が判明した。飼料箱の底部のものは当然摂取されにくいし, また, あまりに大量の飼料を一時に投与しても飼料箱よりこぼれる量が多くなる事が判ったので, 飼料は毎日午前9時に1日1回400g飼料箱に入れ, その24時間後に残余量を秤量してその差より1日の摂取量を求めた。また, 1日1回

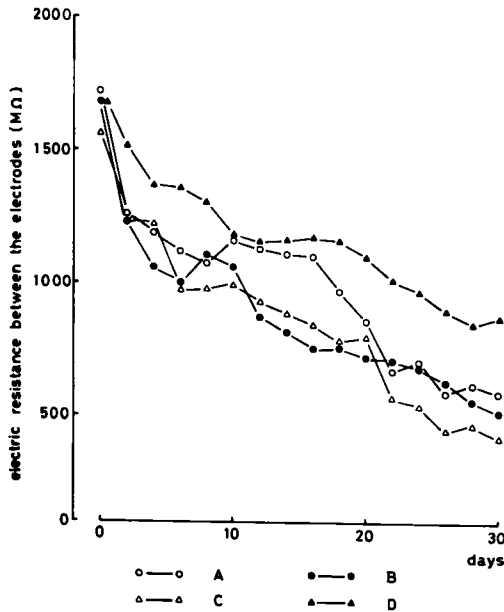


図1 電極を被覆し、歯科用セメントで作成した経続歯に植え込んだ電極間抵抗の変動。

表2 ウサギ市販固型飼料の硬度比較について

飼料	飼料	粉砕硬度(kg)	備考
オリエンタル	RC-4	5.10±0.13	5.4 - 6.3
	GC-4	9.33±1.13	
	ORC-4	10.60±1.39	5.3 - 6.2
日本クレア	CR-1	12.20±1.60	14.40±1.00
	CR-2	11.90±1.60	14.80±0.70
	CR-3	7.20±1.10	6.60±0.60
ケアリー	3P	7.67±1.33	12.00±1.19
	4P	11.42±1.48	13.50±2.37

午前9時に体重測定した。

此等の結果をまとめたものが図2に示してある。歯髄刺激用電極を植え込まなかった対照群のウサギにも pentobarbital 35 mg/kg の静注は行なった。術後1—2日間は、手術群の飼料摂取量は非常に低下したが、それ以後では対照群との間に殆んど摂取量の差は見られない事が判った。術後の食餌摂取量の低下にもかかわらず、手術群の体重低下は観察されなかった。また、術後7日目に対照群と手術群を18時間絶食させ、その後これらのウサギが飼料を摂取した2.5, 5, 7.5, 10, 15及び20秒後に開口させ、

粉碎された飼料の大きさを調べたが、両群の間で著しい差はなく、手術群も強い咀嚼力をもっている事が判った。

4. 歯髄刺激後 VPM 及び RF で記録される誘発電位について

パルス電流で歯髄を反復刺激した後、刺激と同側及び反対側の VPM 及び RF で記録された誘発電位の典型的な例を図3に示してある。刺激と反対側の VPM 誘発電位は、5.3 msec の潜時の後、波高29.7 μ V の陰性波が先ず記録され、ついで 10.2 msec の潜時で 27.1 μ V の陽性波が出現した。刺激歯髄と同側の VPM でも類似した波形をもつ二相性の電位が記録された。RF の場合にも刺激と同側、反対側のいずれでも類似した電位変動が記録された。これら誘発電位の潜時及び最大電位は表3に一括して示した。陰性波および陽性波のいずれも反対側で記録された電位の方がより大きい値を示したが、潜時は同側群の方が長かった。

10分以上の間隔をあけて反復して誘発電位を記録した場合、波形の潜時及び最大振幅には殆んど変動せず、再現性が非常に良い事が判った。また、一定した波形をもつ誘発電位を反復記録させる刺激条件として、刺激電圧 6 V、刺激時間 0.37 msec が最も良い条件である事が判った。

刺激電極間の抵抗値は、実験期間中1日1回約3週間にわたり測定したが、いずれも 66—75 K Ω の値を示した。一方、記録用電極間の抵抗値は 40—50

K Ω の間に分布し、殆んど変動しなかった。

5. 歯髄刺激後反対側の VPM 及び RF で記録される誘発電位に及ぼす morphine の影響

刺激と反対側の VPM 及び RF で記録される誘発電位に対する morphine 投与後の影響を、図4—6に示した。morphine 2 mg/kg 静注後、VPM 誘発電位の陰性波は、投与1分後で既に有意な減少を示し、10分後で効果は最大となりその後漸次回復した。また、陽性波も陰性波電位の変動と極めて類似した時間経過を示した(図4, 図5)。RF 誘発電位の陰性波は、VPM 陰性波の電位変動と類似した時間経過を示したが、

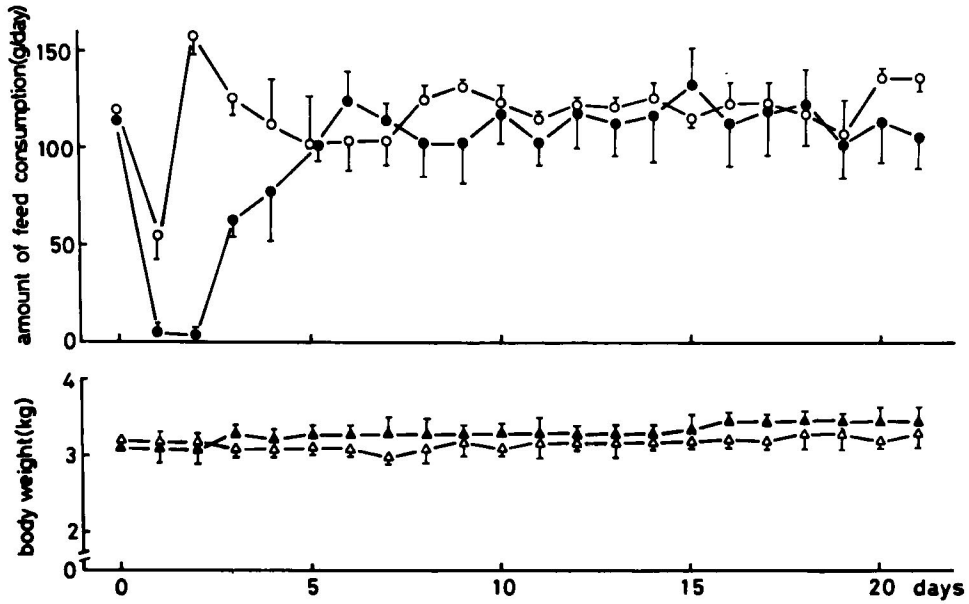


図2 歯髄刺激用電極を植え込んだウサギの飼料摂取量及び体重の変動

- 対照ウサギの飼料摂取量
- 電極植込みウサギの飼料摂取量
- △—△ 対照ウサギの体重
- ▲—▲ 電極植込みウサギの体重

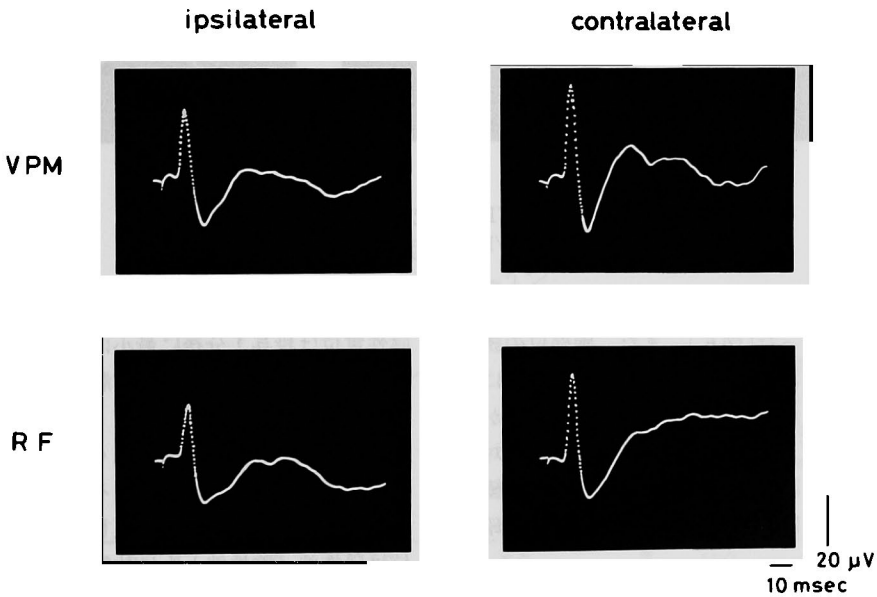


図3 歯髄刺激により VPM 及び RF で記録される誘発電位の典型的な 1 例。右下隅の bar は、それぞれ 10 msec、及び 20 μV の calibration を示している。

表3 歯髄刺激により VPM 及び RF で記録される誘発電位

誘発電位	反対側		同側	
	VPM	RF	VPM	RF
陰性波の潜時 (msec)	5.3±0.3	4.7±0.3	6.3±0.2	6.4±0.3
陰性波の電位 (μV)	29.7±6.9	31.2±7.1	24.3±3.3	21.2±2.4
陽性波の潜時 (msec)	10.2±0.8	11.2±0.8	12.9±0.5	12.8±0.4
陽性波の電位 (μV)	27.1±5.7	20.2±4.7	20.0±3.0	17.7±1.7
刺激条件 (V)	6.0±0.9	6.0±0.9	6.0±0.9	6.2±0.8
(msec)	0.37±0.07	0.37±0.07	0.37±0.07	0.37±0.04

n=25

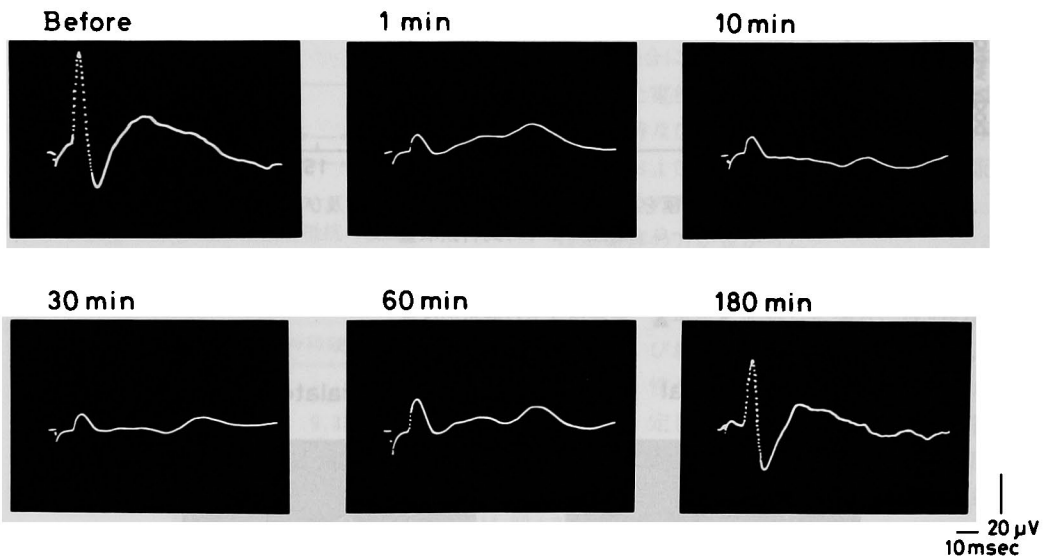


図4 刺激と反対側の VPM で記録される誘発電位に対する morphine (2 mg/kg) 静注の影響。

陽性波に対する morphine の抑制効果は弱く 50%以下にとどまった(図6)。また、両部位の誘発電位とも陰性波潜時が、10、30及び60分後に僅かに延長したが、対照群との差は有意でなかった。同側の VPM 及び RF 誘発電位も、反対側で記録された陰性波および陽性波の減衰と極めて類似した時間的経過を示すのを少数例で確認した (n=3)。

6. 歯髄刺激後反対側の VPM 及び RF で記録される誘発電位に対する pentazocine の影響

反対側の VPM 及び RF で記録される誘発電位に対する pentazocine 投与の影響を図7、8

に示した。pentazocine 5 mg/kg 静注後、VPM 陰性電位は投与1分後に最小になり、その後30分間にわたりほぼ同程度の抑制効果が持続したが、その後急速に回復した。陽性波に対する pentazocine の抑制効果は弱く、1分後の波高が有意に抑制されただけで、その後は陰性波とほぼ平行した時間経過で回復した。RF 誘発電位は陽性波、陰性波ともに約50%程度の抑制を受けたが、陰性波抑制の方がより長く持続した。なお、pentazocine 投与後いずれの誘発電位においても、潜時は殆んど変動しなかった。非常に類似した抑制効果は、同側で記録された誘発電位でもやはり認められた (n=3)。

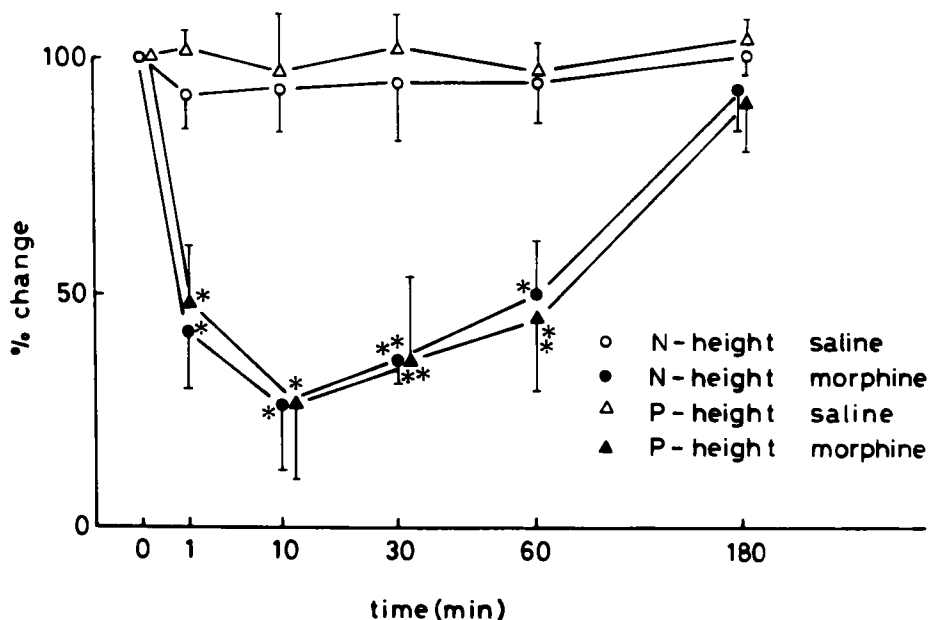


図5 刺激と反対側の VPM で記録される誘発電位に対する morphine (2 mg/kg) 静注の影響。誘発電位の陰性波電位 (N-height) と陽性波電位 (P-height) の平均値と標準誤差の時間的変動を示している。対照時の電位を 100% としてその後の電位変動を百分率で示した。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (n = 5)。

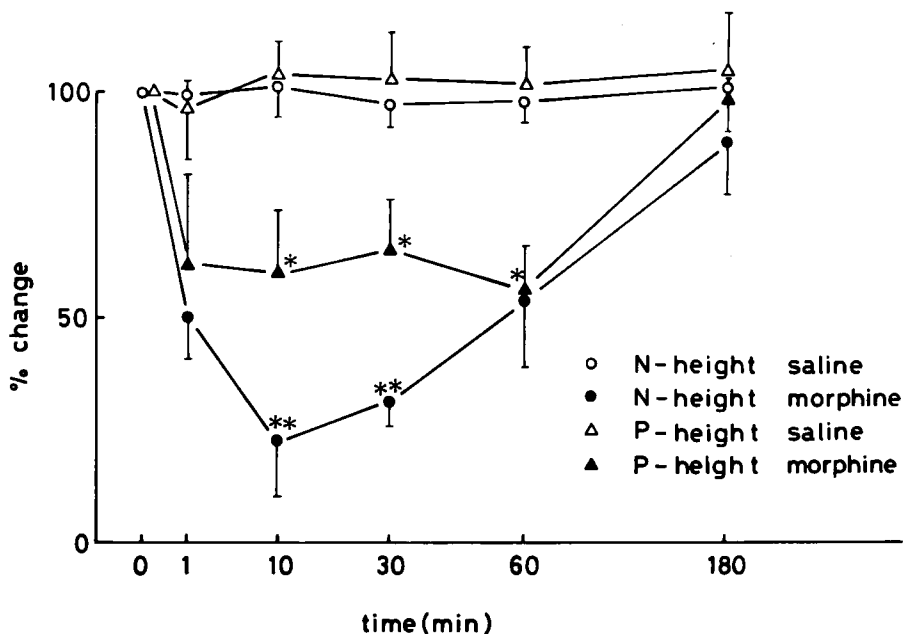


図6 刺激と反対側の RF で記録される誘発電位に対する morphine (2 mg/kg) 静注の影響。
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (n = 5)。

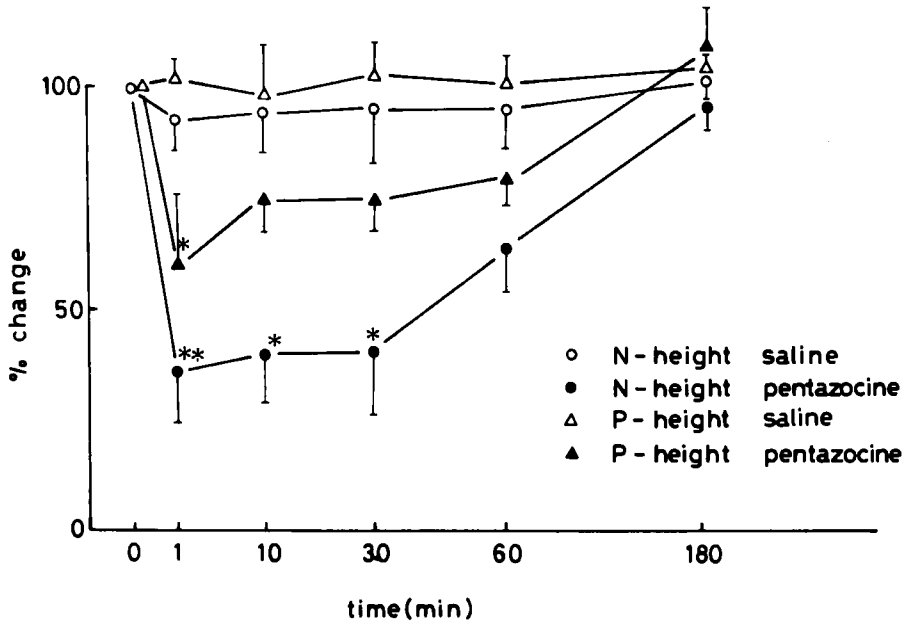


図7 刺激と反対側の VPM で記録される誘発電位に対する pentazocine (5 mg/kg) 静注の影響. *P<0.05, **P<0.01 (n=5).

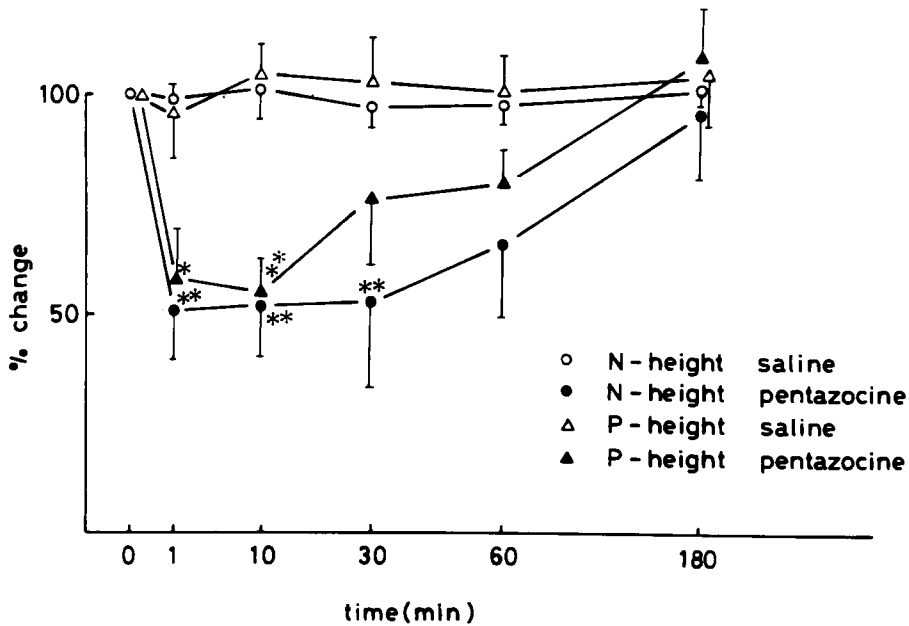


図8 刺激と反対側の RF で記録される誘発電位に対する pentazocine (5 mg/kg) 静注の影響. *P<0.05, **P<0.01 (n=5).

7. 歯髄刺激後 VPM 及び RF で記録される誘発電位に対する Hi 側脳室内投与の影響. 反対側の VPM で記録された誘発電位に対す

る Hi の影響を, 図9 及び表4 に示した. Hi50 µg/head の脳室内投与の際には, 30分後の陰性波及び陽性波の最大電位がやや減少したが, 差

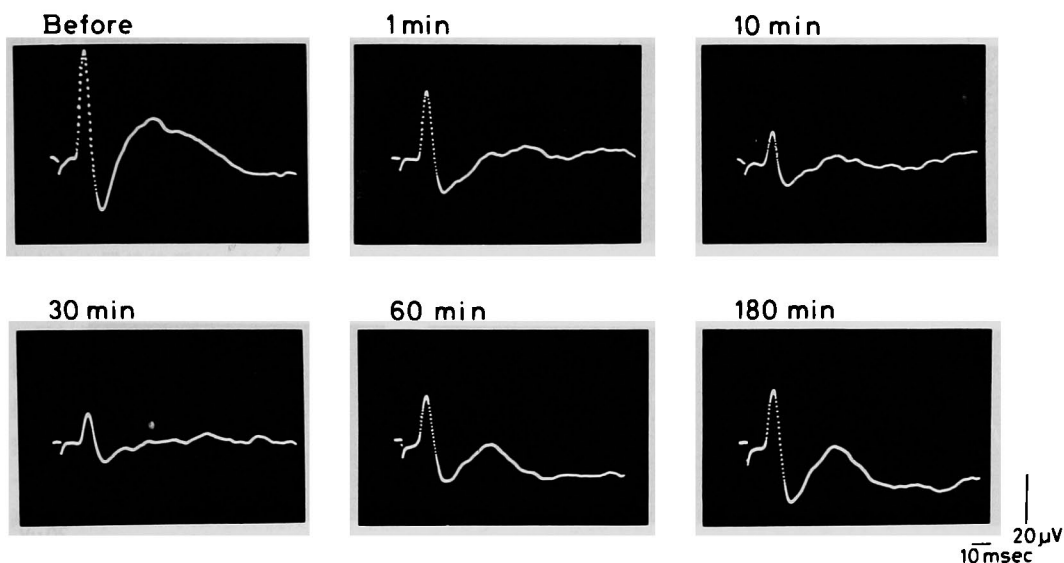


図9 刺激と反対側のVPMで記録される誘発電位に対するヒスタミン200 μ g脳室内投与の影響。

表4 刺激と反対側のVPMで記録される誘発電位に対するヒスタミン脳室内投与の影響

誘発電位	Hi投与量(μ g)	before	1	10	30	60	180min.
陰性波の潜時	0	100 \pm 0	100 \pm 6	100 \pm 6	100 \pm 6	100 \pm 6	100 \pm 6
	50	100 \pm 0	100 \pm 6	100 \pm 6	100 \pm 6	100 \pm 6	100 \pm 6
	100	100 \pm 0	87 \pm 7	98 \pm 6	98 \pm 6	98 \pm 6	98 \pm 6
	200	100 \pm 0	102 \pm 10	108 \pm 9	92 \pm 11	98 \pm 12	98 \pm 8
陰性波の電位	0	100 \pm 0	100 \pm 17	104 \pm 16	99 \pm 10	101 \pm 15	102 \pm 12
	50	100 \pm 0	84 \pm 18	94 \pm 8	85 \pm 11	88 \pm 12	100 \pm 13
	100	100 \pm 0	77 \pm 24	54 \pm 15*	49 \pm 30	60 \pm 17	93 \pm 11
	200	100 \pm 0	76 \pm 25	29 \pm 23*	38 \pm 16**	42 \pm 8**	73 \pm 13
陽性波の潜時	0	100 \pm 0	100 \pm 4	100 \pm 4	100 \pm 4	100 \pm 4	100 \pm 4
	50	100 \pm 0	98 \pm 9	98 \pm 9	108 \pm 7	98 \pm 3	98 \pm 9
	100	100 \pm 0	99 \pm 9	96 \pm 7	99 \pm 6	102 \pm 11	90 \pm 6
	200	100 \pm 0	94 \pm 4	103 \pm 9	104 \pm 12	101 \pm 8	101 \pm 7
陽性波の電位	0	100 \pm 0	104 \pm 11	106 \pm 8	106 \pm 9	104 \pm 4	105 \pm 8
	50	100 \pm 0	89 \pm 16	88 \pm 9	71 \pm 20	91 \pm 10	118 \pm 11
	100	100 \pm 0	76 \pm 19	64 \pm 17*	58 \pm 7**	85 \pm 8	100 \pm 14
	200	100 \pm 0	70 \pm 12	36 \pm 21*	40 \pm 7**	52 \pm 31	89 \pm 14

陰性波潜時：5.2 \pm 0.2 msec, 陰性波電位：30.1 \pm 1.7 μ V

陽性波潜時：10.4 \pm 0.3 msec, 陽性波電位：25.6 \pm 1.5 μ V

*P<0.05, **P<0.01 数値は mean \pm SEM (n=5)

は有意ではなかった。Hi 100 μ g/head 投与では、陰性波電位が10分後に、陽性波電位は10～30分後に、それぞれ有意な減少を示した。200 μ g/head 投与の際には、陰性波は10～60分間に

わたり減少し、陽性波は10～30分後にそれぞれ減少し、いずれも対照群との差は有意であった。潜時は、いずれの場合でもほとんど変化しなかった。

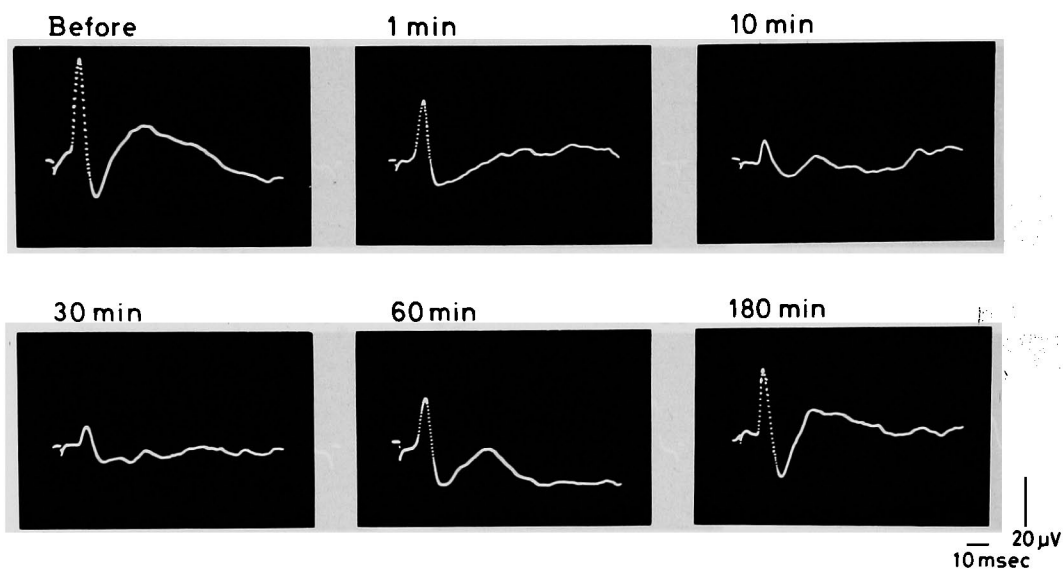


図10 刺激と同側の VPM で記録される誘発電位に対するヒスタミン200 μg の影響。

表 5 刺激と同側の VPM で記録される誘発電位に対するヒスタミン脳室内投与の影響

誘発電位	Hi 投与量(μg)	before	1	10	30	60	180 min
陰性波の潜時	0	100 \pm 0	97 \pm 10	106 \pm 16	100 \pm 6	97 \pm 8	100 \pm 6
	50	100 \pm 0	100 \pm 8	97 \pm 5	107 \pm 9	97 \pm 0	93 \pm 7
	100	100 \pm 0	95 \pm 10	103 \pm 9	100 \pm 13	95 \pm 7	100 \pm 16
	200	100 \pm 0	92 \pm 10	106 \pm 4	97 \pm 5	98 \pm 3	103 \pm 6
陰性波の電位	0	100 \pm 0	92 \pm 11	95 \pm 13	95 \pm 15	94 \pm 11	102 \pm 13
	50	100 \pm 0	97 \pm 12	89 \pm 20	80 \pm 14	85 \pm 17	96 \pm 11
	100	100 \pm 0	88 \pm 10	86 \pm 8	55 \pm 24	79 \pm 12	104 \pm 20
	200	100 \pm 0	64 \pm 17	29 \pm 19*	35 \pm 13*	45 \pm 14*	84 \pm 13
陽性波の潜時	0	100 \pm 0	100 \pm 3	97 \pm 6	105 \pm 5	100 \pm 6	102 \pm 6
	50	100 \pm 0	93 \pm 11	96 \pm 12	98 \pm 8	94 \pm 11	96 \pm 12
	100	100 \pm 0	95 \pm 10	96 \pm 10	99 \pm 9	99 \pm 13	94 \pm 11
	200	100 \pm 0	97 \pm 12	98 \pm 12	105 \pm 7	94 \pm 8	95 \pm 6
陽性波の電位	0	100 \pm 0	107 \pm 13	97 \pm 10	102 \pm 10	96 \pm 8	108 \pm 21
	50	100 \pm 0	96 \pm 20	73 \pm 18	79 \pm 17	95 \pm 18	96 \pm 19
	100	100 \pm 0	85 \pm 13	95 \pm 14	60 \pm 17*	73 \pm 18	105 \pm 12
	200	100 \pm 0	77 \pm 13	57 \pm 14*	56 \pm 12*	84 \pm 12	101 \pm 8

陰性波潜時: 6.3 \pm 0.2 msec, 陰性波電位: 23.5 \pm 1.8 μV

陽性波潜時: 12.5 \pm 0.6 msec, 陽性波電位: 19.8 \pm 1.9 μV

*P<0.05 数値は mean \pm SEM (n=5)

同側の VPM で記録される誘発電位に対する Hi 投与の影響を図10及び表5に示した。Hi 50 $\mu\text{g}/\text{head}$ 投与の場合には、10~30分後に記録さ

れる陰性波及び陽性波の電位の大きさは軽度減少したが、対照群との差は有意でなかった。100 $\mu\text{g}/\text{head}$ 投与群では、30分後の陽性波は有

意に減少したが陰性波の減衰は有意でなかった。200 $\mu\text{g}/\text{head}$ 投与の場合、陰性波の電位は投与10~60分間、陽性波の電位は投与後10~30分間抑制された。潜時は、陰性波、陽性波のいずれでもほとんど変化しなかった。VPMにおける陰性電位は、反対側および同側刺激のいずれの場合でも類似した減少の時間的経過を示した。しかし、陽性波電位の減少は反対側誘発電位の方がより顕著で且つ長く持続した。

反対側ならびに同側のRFで記録される誘発電位に対するHiの影響を、表6及び表7に一括して示した。反対側のRFで記録された電位変動では、200 $\mu\text{g}/\text{head}$ 投与後陰性波電位が30~60分後に、陽性波電位が10~60分後で有意に減少した。RFでは陰性波及び陽性波いずれも反対側電位の減少がより顕著であったが、VPM同様その抑制効果は陽性波に著明に出現した。

Hi投与後、反対側及び同側VPM及びRFで記録される誘発電位の陽性波および陰性波の電位減少には、いずれも用量依存性が観察され、作用の持続時間も用量の増大に比例して延長した。

8. Hi 200 $\mu\text{g}/\text{head}$ 投与によるVPM及びRF誘発電位抑制作用に及ぼすpyrilamine同時投与の影響

反対側刺激後のVPM及びRF誘発電位に対するHiの抑制効果が、Hi blockerであるpyrilamineの同時投与により如何なる影響を受けるのかについて検討した。pyrilamine 20 $\mu\text{g}/\text{head}$ の脳室内投与は、これら両部位で記録される誘発電位のいずれの成分に対しても全く抑制効果を示さない事が判った(図11, 12)。本実験で観察記録されているすべての誘発電位成分に対して顕著な抑制効果を示すHi 200 $\mu\text{g}/\text{head}$ とpyrilamine 20 $\mu\text{g}/\text{head}$ を併用した場合、VPM及びRFの陰性波及び陽性波の波高はいずれも10%前後の減少にとどまり、いずれの測定時間においても対照群との間で有意差はなかった(図11, 12)。しかし、同時に行ったHi単独投与群の誘発電位は、陰性波及び陽性波とも著明に抑制されている。Hi単独投与群とHi + pyrilamine投与群との間で誘発電位の両成分について各測定時間毎に差の有意性を検討した所、投与後10~30分の間で両群の波高の差は有意で

表6 刺激と反対側のRFで記録される誘発電位に対するヒスタミン脳室内投与の影響

誘発電位	Hi投与量(μg)	before	1	10	30	60	180 min
陰性波の潜時	0	100 \pm 0	100 \pm 10	100 \pm 12	100 \pm 10	100 \pm 10	100 \pm 10
	50	100 \pm 0	108 \pm 6	100 \pm 2	100 \pm 4	100 \pm 4	98 \pm 2
	100	100 \pm 0	96 \pm 7	96 \pm 7	98 \pm 9	104 \pm 12	98 \pm 6
	200	100 \pm 0	109 \pm 15	105 \pm 7	100 \pm 7	93 \pm 15	100 \pm 7
陰性波の電位	0	100 \pm 0	103 \pm 14	96 \pm 12	101 \pm 13	101 \pm 13	111 \pm 12
	50	100 \pm 0	96 \pm 6	82 \pm 16	88 \pm 12	91 \pm 12	102 \pm 12
	100	100 \pm 0	74 \pm 13	65 \pm 19	61 \pm 14	71 \pm 16	84 \pm 8
	200	100 \pm 0	66 \pm 18	40 \pm 28	28 \pm 17**	43 \pm 14*	78 \pm 11
陽性波の潜時	0	100 \pm 0	91 \pm 13	94 \pm 14	94 \pm 9	97 \pm 16	97 \pm 16
	50	100 \pm 0	95 \pm 19	92 \pm 17	95 \pm 14	95 \pm 19	95 \pm 18
	100	100 \pm 0	100 \pm 1	89 \pm 7	98 \pm 11	108 \pm 1	93 \pm 6
	200	100 \pm 0	107 \pm 14	100 \pm 12	100 \pm 12	104 \pm 12	104 \pm 12
陽性波の電位	0	100 \pm 0	106 \pm 9	113 \pm 16	102 \pm 11	115 \pm 15	116 \pm 15
	50	100 \pm 0	87 \pm 15	88 \pm 13	99 \pm 16	103 \pm 16	104 \pm 17
	100	100 \pm 0	71 \pm 18	64 \pm 25	80 \pm 14	105 \pm 8	120 \pm 11
	200	100 \pm 0	58 \pm 33	28 \pm 18**	38 \pm 15**	55 \pm 15*	105 \pm 13

陰性波潜時: 4.8 ± 0.2 msec,

陽性波潜時: 11.4 ± 0.7 msec,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

陰性波電位: 30.2 ± 1.4 μV

陽性波電位: 21.4 ± 2.0 μV

数値は mean \pm SEM (n = 5)

表7 刺激と同側のRFで記録される誘発電位に対するヒスタミン脳室内投与の影響

誘発電位	Hi投与量(μg)	before	1	10	30	60	180 min
陰性波の潜時	0	100 \pm 0	107 \pm 8	107 \pm 9	107 \pm 9	103 \pm 8	103 \pm 8
	50	100 \pm 0	102 \pm 0	102 \pm 0	110 \pm 5	110 \pm 5	110 \pm 5
	100	100 \pm 0	102 \pm 9	98 \pm 6	90 \pm 14	98 \pm 3	102 \pm 14
	200	100 \pm 0	100 \pm 14	100 \pm 10	108 \pm 11	114 \pm 10	108 \pm 9
陰性波の電位	0	100 \pm 0	99 \pm 4	101 \pm 9	97 \pm 6	96 \pm 6	101 \pm 8
	50	100 \pm 0	86 \pm 14	90 \pm 20	76 \pm 15	92 \pm 15	102 \pm 10
	100	100 \pm 0	82 \pm 17	79 \pm 8	70 \pm 16	72 \pm 16	105 \pm 13
	200	100 \pm 0	93 \pm 12	50 \pm 16*	45 \pm 14*	48 \pm 12*	97 \pm 13
陽性波の潜時	0	100 \pm 0	98 \pm 11	95 \pm 11	98 \pm 12	101 \pm 12	98 \pm 11
	50	100 \pm 0	98 \pm 15	100 \pm 14	92 \pm 13	100 \pm 13	102 \pm 15
	100	100 \pm 0	98 \pm 10	95 \pm 13	103 \pm 10	99 \pm 10	102 \pm 9
	200	100 \pm 0	95 \pm 14	92 \pm 13	99 \pm 9	95 \pm 10	95 \pm 10
陽性波の電位	0	100 \pm 0	98 \pm 15	97 \pm 10	103 \pm 14	102 \pm 11	105 \pm 18
	50	100 \pm 0	114 \pm 17	79 \pm 13	73 \pm 14	86 \pm 17	103 \pm 17
	100	100 \pm 0	86 \pm 13	83 \pm 25	58 \pm 20	74 \pm 17	105 \pm 18
	200	100 \pm 0	48 \pm 14*	57 \pm 12*	60 \pm 8*	85 \pm 14	87 \pm 13

陰性波潜時: 6.2 ± 0.2 msec, 陰性波電位: $22.7 \pm 1.4 \mu\text{V}$
 陽性波潜時: 12.5 ± 0.6 msec, 陽性波電位: $19.4 \pm 1.5 \mu\text{V}$
 * $P < 0.05$ 数値は mean \pm SEM (n=5)

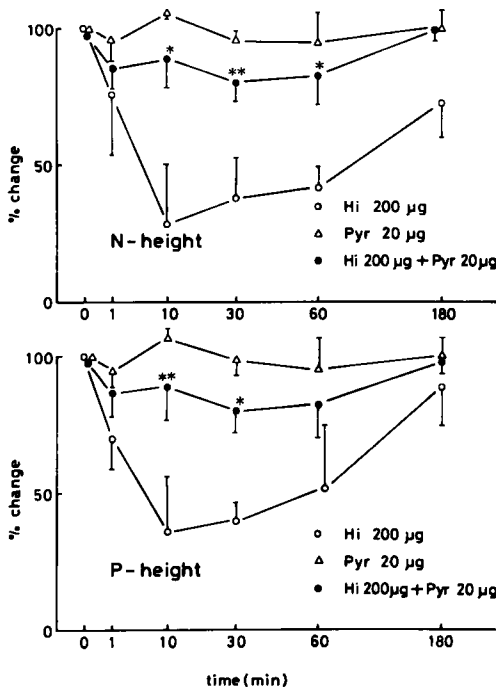


図11 ヒスタミンのVPM誘発電位抑制作用に及ぼすpyrilamine (Pyr)の影響。上段は陰性波、下段は陽性波電位変動の時間的経過。
 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (n=5)

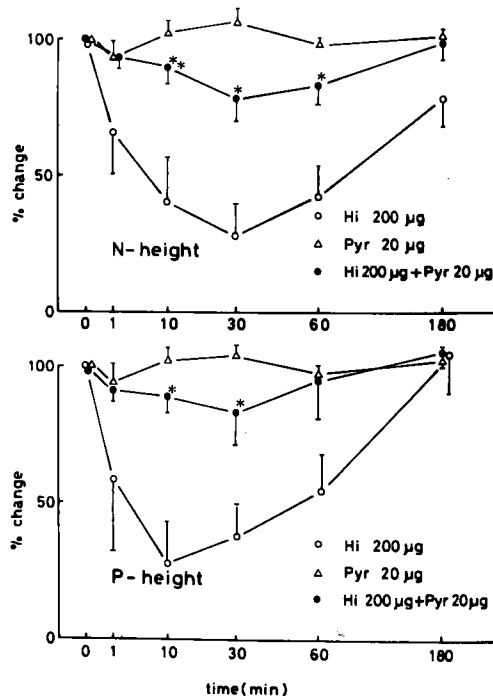


図12 ヒスタミンのRF誘発電位抑制作用に及ぼすpyrilamineの影響。上段は陰性波、下段は陽性波電位変動の時間的経過。
 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (n=5)

あった。

9. Hi 200 μ g/head 投与による VPM 及び RF 誘発電位抑制作用に及ぼす cimetidine の影響

Hi の中枢作用には、H₁ receptor のみならず H₂ receptor も関与している知見が報告されているので¹⁰⁾、反対側歯髄刺激による VPM 及び RF 誘発電位に対する Hi の抑制効果を H₂ blocker である cimetidine の同時投与がどの様に修飾し得るのかについて検討した。

cimetidine 20 μ g は、刺激と反対側で記録された VPM 及び RF の誘発電位の波形のみならず、潜時にも全く影響しなかった (図13, 14)。

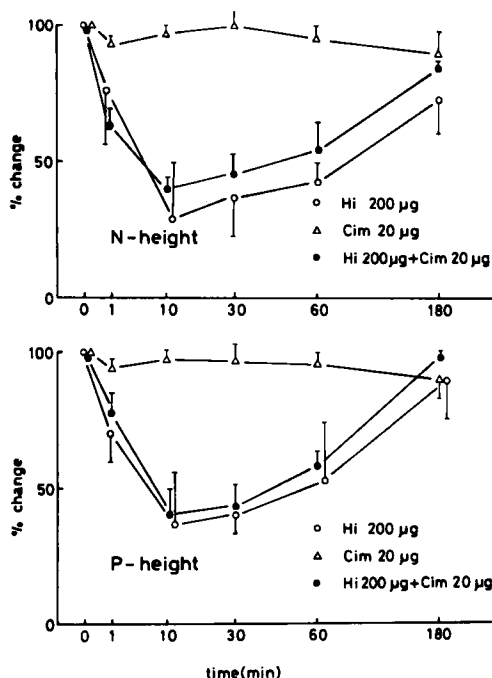


図13 ヒスタミンの VPM 誘発電位抑制作用に及ぼす cimetidine (Cim) の影響。上段は陰性波、下段は陽性波電位の時間的経過。(n = 6)

Hi 200 μ g と cimetidine 20 μ g を併用した際、Hi による VPM 陰性波の波高減少は軽度に抑制されたが、Hi 単独群との間で有意差はいずれの測定時間においても観察されなかった。また、VPM 陽性波は、Hi 単独投与群と Hi + cimetidine 投与群とで極めて類似した時間経過を示した。同様の傾向は、RF でも認められた。

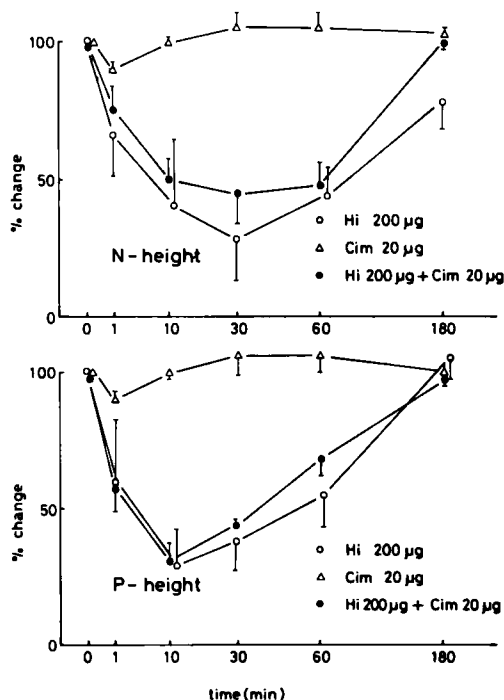


図14 ヒスタミンの RF 誘発電位抑制効果に対する cimetidine の影響。上段は陰性波、下段は陽性波電位の時間的経過。(n = 5)

考 察

歯髄の電気刺激がほぼ純粋な痛覚を誘発する事は周知であるが⁸⁾、急性実験では種々な損傷部位からの impulse が痛覚伝導路に input されるため、脳の特定の部位における電気信号を歯髄刺激と関連させて解析する事は必ずしも容易ではない。歯髄刺激に直接関連する信号を出来る限り純粋な形で detect するためには、慢性電極を植えこんだ無麻酔動物で歯髄刺激を行うのが最も好ましいという考えから本実験を企画した。予備実験の結果から直ちに明らかになった事は、大切歯に植えこんだ双極の歯髄刺激用電極の電極間抵抗が短期間のうちに急速に低下し、1~2週で完全に短絡してしまうため刺激自体が有効にならず、従って誘発電位も記録されなくなるという事であった。生体位実験で大切歯内へ植え込んだ刺激電極を良好な状態で保つため必要と思われる種々な条件について文献的検索を行ったが、この種の報告は皆無に等しく、先

ず基礎的な検討から開始した。

大切歯内に刺激電極を挿入した際、電極をリード線に連結しなければならぬので、その直結部位を絶縁性の高い歯科用セメントで保護する必要があり、その上ウサギの場合には食餌摂取の際に大きな圧迫破砕力が大切歯に加わり、電極挿入部にもその影響が及ぶ事が想像された。従って、単に絶縁性の問題ばかりでなく抗破砕力という面から検討も必要になる。また、セメントの硬化に長時間を要した場合には、唾液やその他の分泌物が刺激電極挿入部に付着し、高い極間抵抗を維持する事が困難である事も予備実験の結果から判然としたので、この3点を基準としてセメントの選択を行った。基礎実験の結果、ユニファストが所期の目的に最も適している事が判ったが、ユニファストを使用する際、先ず揮発性の有機溶媒（メタクリル酸メチル99%、ジメチルパラトルイジン1%）に溶解しなければならぬため、これらの有機溶媒が手術創を刺激する可能性も考えられたので、この点も考慮して数分間で乾燥する種々な非刺激性の高絶縁性塗料を予め連結部位に塗布する事も試みた。その結果、ビニローゼとユニファストの併用が絶縁性の面で最もすぐれている事が判った。

刺激電極挿入部位に対する機械的損傷を可及的少ない状態で維持するための、今一つの手段として硬度の低い飼料の使用が望ましかったので、この面からも検討した。飼料会社より提供された資料は、硬度の測定例数も少なく、且つ統計処理を行っていない例もあったので、入手可能なウサギ用飼料について各100個ずつを無差別に選び硬度を測定した。その結果、硬度が最も低く、且つ測定値のばらつきが最も小さかったオリエンタルRC-4を飼料として選んだ。

ウサギの歯髄刺激により生ずる視床VPM核及びRFで記録される誘発電位は、最初陰性方向にふれる電位に続いて次に陽性方向にふれる2相性の電位が記録される事がわかった。柳田ら¹¹⁾はサルを用いた実験で下顎犬歯の歯髄を刺激した際、視床CM核及びRFで記録される誘発電位は、最初速い陰性方向にふれる電位に続いて、2相性あるいは3相性の電位変動が記

録されたと報告しており、重永¹²⁾もラットで反対側及び同側の歯髄電気刺激により、潜時4～6 msecの陰陽2相性の誘発電位がVPMから記録されたことを報告している。本実験でもVPMから得られた誘発電位の潜時（陰性波）は反対側刺激の場合 5.3 ± 0.3 msec、同側刺激では 6.3 ± 0.2 msecであり、ラットにおける測定値⁵⁾と近似した値を示した。

また、重永¹²⁾はラットを用いた急性の歯髄刺激実験で、反対側及び同側の歯髄を電気刺激して、VPMで記録される誘発電位の分布を調べた結果、歯髄刺激後の求心性インパルスは両側性にVPMに投射するが、同側刺激により反応する範囲は、反対側刺激に反応する範囲に比べ限局している事を見出している。本実験でも一側の歯髄刺激後、両側のVPMで誘発電位が記録されているが、反対側及び同側の歯髄刺激により記録されたVPMの電位を比較した場合（表3）、反対側刺激で得られた電位の潜時は常に同側刺激で得られた電位よりも短く、且つ大きい電位が記録されている。ウサギの場合でも第2 neuronの軸索は大部分反対側に交叉し、三叉神経視床路となって視床に達するものと考えられる。

次にVPMおよびRFで記録される誘発電位を比較すると、RF電位とVPM電位の波形は極めて類似しており、また電位自体の大きさにも殆んど差がなかった。この事は、上顎神経のimpulseを伝える三叉神経視床路が脳幹の内側絨帯を通過する際に側枝を出してRFに入る経路¹³⁾は必ずしも複雑なsynapseをもたない事を示唆している。事実、歯髄刺激後RFで記録される電位が3 msecの潜時で出現した例があった事、およびantidromicにRFを刺激した場合に歯髄で記録される電位の潜時が1.8～11.5 msecであった事より、Lovickら³⁾は歯髄よりの求心性インパルスがmonosynapticにRFに伝えられる経路の存在する事を述べている。非特異的に求心性の知覚信号がinputされるRFにおいても、反対側刺激の誘発電位が同側刺激の場合よりも大きかった事は、やはり2次neuronを伝えるimpulseの多くのものが反対側へ交叉した後視床へ向うものと考えられる。

著者は、Ni をマウスの脳内に投与した際、熱板法、電気刺激法及び化学刺激法のいずれにおいても 2~10 $\mu\text{g}/\text{head}$ と微量な Hi が有意な鎮痛効果を示す事及びその機序には enkephalin-ergic な mechanism が関与している事を報告した⁷⁾。しかし、これらの実験方法では Hi の脳内における作用点、特に痛覚伝導路のいずれの部位で作用しているのかを明確にする事はできない。今回行った歯髄刺激の実験では痛覚の伝導路の中継核として大きな生理的意義をもつ VPM と知覚性 impulse の非特異的な流入点である RF に電極を挿入し、刺激と同期して各部位で記録される誘発電位の波形の変化から Hi の作用点を解析しようと試みた訳である。特に歯髄刺激の際には痛覚のみが誘発されるので⁸⁾、仮性疼痛反応を指標とした前報よりもより正確な Hi の鎮痛についての情報が得られるものと考えられた。Hi の脳室内投与は、VPM 及び RF 誘発電位を用量依存性に抑制し、その 200 μg 投与の効果は morphine 2 mg/kg 静注の効果に匹敵し、pentazocine 5 mg/kg 静注の効果より強かった。morphine の中枢神経系における作用点は複数であり、その機序に関しても未だ完全には解明されていないが、脊髄後角や視床後腹側核にある事は既に確認されている^{14,15)}。また、中脳網様体に対しても軽度な抑制効果を示す事が知られている¹⁶⁾。licking response を指標としてのウサギの歯髄刺激を行い、それに及ぼす morphine の作用点を調べた Herz ら¹⁷⁾の成績では、第 4 脳室底に作用点がある事が指摘されている。また、視床に対する morphine の抑制効果は、視床に対する直接作用よりは黒質ないし尾状核から視床正中核にいたる生理的抑制経路の増強による間接的な抑制である事も報告されている¹⁸⁾。これらの部位における Hi 含量はいずれも高い¹⁹⁾。morphine の鎮痛機序と脳内の化学伝達物質に関する研究も非常に多数発表されているが、Hi との関係については殆んど知られていない。しかし、morphine の作用が enkephalines を始めとする種々な鎮痛性 peptides と同様に、ほぼ pure な antagonist と考えられている naloxone によって拮抗される事²⁰⁾より、morphine と enkephalins

は同じ receptor に作用しているものと考えられている。Hi の鎮痛効果が morphine を始め種々な opioid peptides の作用に拮抗する naloxone によって拮抗され、leucine-enkephalin によって増強される事を著者は既に報告している⁷⁾。視床腹内側核及び中脳網様体に対する Hi の抑制効果発現には、morphine と類似した機序が関与している可能性は充分あると考えられる。

Hi の VPM および RF 誘発電位に対する抑制効果は、典型的な H_1 blocker である pyrillamine の共存下に著明に減弱したが、 H_2 blocker である cimetidine は殆んど影響しなかった。このような Hi と 2 種類の Hi 拮抗薬との拮抗関係は、前報の結果と一致した⁷⁾。 H_1 blockers の経口投与後中枢神経系に対する種々な抑制及び興奮症状が発現する事は周知であるが²¹⁾、cimetidine 投与後にも mental confusion²²⁾ や visual hallucination が惹起される事が報告²³⁾されている。cimetidine の binding sites が中脳、皮質及び海馬などに存在する事は知られており²⁴⁾、 H_2 receptor が中枢神経系に存在する事は確実である。 H_1 blocker が中枢神経系に対して抑制と興奮の相反する効果を生ずると同様に Hi 自身も大脳皮質 neuron に対して興奮と抑制の二面性の効果を発揮する事が知られている²⁵⁾。 H_1 blocker は、Hi のこの二面的作用のいずれに対しても拮抗する²⁵⁾。Hi の脳室内投与後観察される種々な症状の出現機序には、ACh, dopamine 及び noradrenaline が関与する可能性が報告されているが^{26,27)}、 H_1 blocker は neuron level ではこれらのいずれの neurotransmitter の作用に対しても拮抗する事も知られている²⁵⁾。morphine の鎮痛作用発現の mediator には、dopamine, noradrenaline, serotonin, glycine 及び GABA などの candidates が上っているが²⁸⁾、Hi の鎮痛作用もこれらの mediator を介して複数の機序で発現している可能性は充分考えられる。 H_1 blocker が Hi の誘発電位抑制効果に非常に強い拮抗を示したのは、Hi のみならずこれらの化学伝達物質に対する非特異的な拮抗作用をもつためと考えられる。cimetidine は H_1 blocker に比較して Hi により特

異的に拮抗し、他の化学伝達物質の生理作用には殆んど拮抗しない事が知られている²⁹⁾。pyrilamine が拮抗し、cimetidine が拮抗し得なかった理由は、単なる H₁ と H₂ receptor の関与の差のみではなかったものと考えの方がより適切であろう。

結 論

純粋な痛覚を誘発すると考えられている歯髄の電気刺激によって記録される視床 VPM 及び RF の誘発電位に対し、Hi の側脳室内投与が如何なる効果を及ぼすのかについて、ウサギを用いて検討した。

(1) 先ず基礎的な検討として、市販されている数種の歯科用セメントについて電氣的絶縁性、硬化時間、抗破砕力等について検討した結果、ユニファストが最もすぐれており、特にユニファスト使用前にビニール樹脂塗料を予め塗布しておけば長期間にわたり刺激電極間の抵抗を高抵抗に維持できる事が判った。

(2) ウサギ固型飼料について硬度を測定したところ、オリエンタル RC-4 が最も低い値を示したので実験にはこれを使用した。

(3) VPM 及び RF で記録される誘発電位は、いずれも先ず陰性電位が記録され、続いて陽性波が記録される 2 相性の反応であった。

また、いずれの部位で記録される誘発電位も、反対側刺激の方が潜時が短く、且つ大きな電位変動が記録された。

(4) morphine 2 mg/kg 及び pentazocine 5 mg/kg の静注後 VPM 及び RF で記録される誘発電位は有意に抑制された。

(5) Hi の側脳室内投与後、VPM 及び RF で記録される誘発電位は、用量に依存して抑制された。Hi 100—200 μ g 投与の際、その効果は 10—30 分後最大に達した。

(6) Hi 200 μ g 投与による VPM 及び RF の誘発電位抑制は、pyrilamine 20 μ g の同時投与により有意に拮抗されたが、cimetidine 20 μ g の同時投与は無効であった。

以上の成績より、ウサギ歯髄刺激による誘発電位に対して Hi は用量—依存性の抑制効果を示す事、及び Hi の抑制効果は H₁ blocker によって拮抗される事が判った。

謝 辞

本稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜った恩師岡山大学歯学部教授西嶋克巳先生、岡山大学薬学部教授、田坂賢二先生に衷心より深謝致します。

本論文の要旨は、第54回日本薬理学会総会および第35回日本口腔科学会総会で発表した。

文 献

1. 藪淳三：ラット歯髄電気刺激により視床腹側基底核群および後核群に誘発される単一放電に対する morphine の影響について。日薬理誌 68, 47—65, 1972.
2. Dorian-Smith, I.: Cortical projections of thalamic neurones excited by mechanical stimulation of the face of cat. *J. Physiol.* 171, 339—360, 1964.
3. Lovick, T.A. and Wolstencroft, J.H.: Responses of medial reticular neurones to tooth pulp stimulation: evidence for a monosynaptic input. *J. Physiol.* 292, 40p—41p, 1979.
4. Shigenaga, Y., Sakai, A. and Okada, K.: Effects of tooth pulp stimulation in trigeminal nucleus caudalis and adjacent reticular formation in rat. *Brain Res.* 103, 400—406, 1976.
5. Halpern, B.N., Neveu, T.H. and Wilson, W.M.: The distribution and fate of radioactive histamine in the rat. *J. Physiol.* 147, 437—449, 1959.
6. Sanuki, K.: The analgesic effect induced by repeated administration of histamine and histamine liberators. *Jpn. J. Pharmacol.* 6, 69—86, 1957.
7. 岡田郁男：ヒスタミン脳内投与による鎮痛作用発現について。岡山医会誌 94, 471—485, 1982.

8. Chin, J.H. and Domino, E.F.: Effects of morphine on brain potentials evoked by stimulation of the tooth pulp of the dog. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **132**, 74—90, 1961.
9. Sawyer, C.H., Everett, J.W. and Green, J.D.: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.* **101**, 801—824, 1954.
10. Clark, W.G. and Cumby, H.R.: Biphasic changes in body temperature produced by intracerebroventricular injections of histamine in the rat. *J. Physiol.* **261**, 235—253, 1976.
11. 柳田 尚, Corssen, G., Ceballos, R. and Strong, E.: Alcohol-induced hypophysectomy の除痛効果—歯髄誘発電位に及ぼす影響と naloxone の拮抗作用. *麻酔* **28**, 466—471, 1979.
12. 重永凱男: ラット歯髄から視床・大脳皮質への投射路の解析および歯髄電気刺激による皮質誘発電位に対する Morphine と Barbiturate の影響について. *日薬理誌* **67**, 22—39, 1971.
13. 高木博司, 松村元始: 麻酔薬及び鎮痛薬の作用点—電気生理学的研究を中心として—。基礎医学最近の進歩(薬理編) 医歯薬出版, pp. 97—118, 1956.
14. Fujita, S., Yasuhara, M. and Ogiu, K.: Studies on sites of action of analgesics. 1. The effect of analgesics on afferent pathways of several nerves. *Jpn. J. Pharmacol.* **3**, 27—38, 1953.
15. Fujita, S., Yasuhara, M., Yamamoto, S. and Ogiu, K.: Studies on sites of action of analgesics. 2. The effect of analgesics on afferent pathways of pain. *Jpn. J. Pharmacol.* **4**, 41—51, 1954.
16. 高木博司: いたみの薬理. *神経研究の進歩* **11**, 153—165, 1967.
17. Herz, A. and Teschemacher, H. J.: Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesic and kinetics of distribution following intravenous, intracerebral and intraventricular application. *Adv. Drug Res.* **6**, 79—119, 1971.
18. Kuromi, H., Satoh, M. and Takagi, H.: Effects of morphine and methatrimprazine (levomepromazine) on the caudate-induced inhibition of the thalamic somatosensory evoked potential. *Eur. J. Pharmacol.* **24**, 317—320, 1973.
19. Adams, H.H. and Hye, H.K.A.: Concentration of histamine in different parts of brain and hypophysis of cat and its modification by drugs. *Br. J. Pharmacol.* **28**, 137—152, 1966.
20. Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., Fothergill, L.A., Morgan, B.A. and Morris, H.R.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* **258**, 577—579, 1975.
21. Wyngaarden, J.B. and Seevers, M.H.: The toxic effects of antihistaminic drugs. *J. Am. Med. Assoc.* **145**, 277—282, 1951.
22. Flind, A.C. and Rowley-Jones, D.: Mental confusion and cimetidine. *Lancet* **1**, 379, 1979.
23. Agarwal, S.K.: Cimetidine and visual hallucinations. *JAMA J. Am. Med. Asso* **240**, 214, 1978.
24. Burkard, W.P.: Histamine H₂-receptor binding with ³H-cimetidine in brain. *Eur. J. Pharmacol.* **50**, 449—450, 1978.
25. Phillis, J.W., Tebėcis, A.K. and York, D.H.: Histamine and some antihistamines: Their action on cerebral cortical neurones. *Br. J. Pharmacol.* **33**, 426—440, 1968.
26. Nowak, J.Z. and Mařlinřki, C.: Cholinergic link in the histamine-mediated increase in homovanillic acid in the rat striatum. *Agents Actions* **7**, 27—30, 1977.
27. Subramanian, N. and Mulder, A.H.: Modulation by histamine of the efflux of radiolabelled catecholamines from rat brain slices. *Eur. J. Pharmacol.* **43**, 143—152, 1977.
28. 高木博司: Morphine の鎮痛作用と脳内モノアミンの動態. *医学のあゆみ* **72**, 617—623, 1971.
29. Douglas, W.W.: Histamine and 5-hydroxytryptamine and their antagonists. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th Ed.* ed. A.G. Gilman, L. Goodman, and A. Gilman, Macmillan Publishing Co., London, p. 630, 1980.

**Inhibitory effect of histamine on the potentials recorded
from the VPM and RF evoked by stimulation of the tooth pulp**

Ikuo OKADA

1st Department of Oral Surgery, Okayama University Dental School

(Director: Prof. K. Nishijima)

The effect of histamine (Hi) on the evoked potentials recorded from the nucleus ventralis posteromedialis thalami (VPM) and the midbrain reticular formation (RF) was studied in unanesthetized rabbits. Under pentobarbital anesthesia, the recording electrodes were implanted stereotaxically into the VPM and RF, and stimulating electrodes were inserted into the tooth pulp of both incisors of rabbits. To maintain a high electrical resistance between the stimulating electrodes, attention was paid to selecting a suitable material for protecting the soldering point. When the tooth pulp was stimulated by the repetition of square wave pulses either ipsilaterally or contralaterally, similar evoked potentials were recorded at the VPM and RF. The potentials were biphasic consisting of an initial negative deflection followed by a positive deflection. Contralateral stimulation induced larger amplitude waves with shorter latencies than those of ipsilateral stimulation. Intraventricular administration of Hi decreased the amplitudes of evoked potentials in a dose-dependent fashion. The effect of 200 μ g of Hi corresponds to that produced by intravenous administration of 2 mg/kg of morphine. When the same dose of Hi was given together with 20 μ g of pyrilamine, the depression of the potentials was eliminated remarkably, but visible alteration was not brought about by simultaneous administration of cimetidine.