

# Cyclazocine の行動薬理学的研究

—第 I 編 ラットにおける行動刺激活性並びに脳内  
monoamines におよぼす影響—

東京医科大学薬理学教室 (指導: 渋谷 健教授)

藤 田 允 信    渋谷    健    遠 藤 任 彦  
謝    明    村    佐 藤 勝 彦

---

## Studies on Behavioral Pharmacology of Cyclazocine (I)

—Stimulant Activity on the Behavior and Effects on the  
Brain Monoamine Concentration in Rats—

Mitsunobu FUJITA, Takeshi SHIBUYA, Takahiko ENDO,  
Ming-Tsuen HSIEH and Katsuhiko SATO

(Department of Pharmacology, Tokyo Medical College, Shinjuku-Ku, Tokyo 160)

The effects of cyclazocine, a strong narcotic-antagonist analgesics, were studied on the behavior, motor activity and brain monoamine content in rats, in comparison with pentazocine and nalorphine, by subcutaneous administration.

As to the bizarre behavior characterized by the lateral head movements, pivoting on the hind paws and walking backwards, cyclazocine (3, 10 and 30 mg/kg) induced markedly all of their three effects, whereas pentazocine (30 mg/kg) and nalorphine (100 mg/kg) induced only walking backwards to a less marked extent. The cyclazocine-induced bizarre behavior was not prevented by naloxone (10 mg/kg, s.c.), a potent narcotic antagonist.

Cyclazocine (3, 10 and 30 mg/kg) and pentazocine (10 and 30 mg/kg) markedly increased the motor activity. The hyperactivity caused by 30 mg/kg of cyclazocine, however, was preceded by the hypoactivity of short duration. The motor activity stimulant effects of these drugs were as follows; cyclazocine > pentazocine > nalorphine. The stimulant effects of cyclazocine and pentazocine were partially antagonized by naloxone, in that the latter failed to block the hyperactivity during the initial period of 30 min after administration of the formers.

Cyclazocine lowered only the catecholamine level in the whole brain, whereas pentazocine reduced the catecholamine and serotonin levels.

---

**Key words:** シクラゾシン (cyclazocine), 麻薬拮抗性鎮痛薬 (narcotic-antagonist analgesics), 奇妙な行動 (bizarre behavior), 運動活性 (motor activity), 脳内モノアミン濃度 (brain monoamine concentration)

These findings suggest that the effects of cyclazocine on the behavior and motor activity differ from those of pentazocine, nalorphine and morphine, in several respects.

## 緒 言

Morphine 拮抗薬である nalorphine がヒトにおいて鎮痛効果を示し<sup>1)2)</sup>, morphine 様の耽溺性 addiction は現わさない<sup>3)</sup> との知見以来, いわゆる麻薬拮抗性鎮痛薬 narcotic antagonist analgesics に関する広範にわたる開発・研究が行われ, 今日に至っている. Cyclazocine は pentazocine と同様に, 米国において 1960 年代初頭に合成された benzomorphan 核を有する化合物の 1 つであるが, morphine に対する拮抗作用の他に, それ自身強力な鎮痛作用を示す<sup>4)</sup> ことが知られている. 後者の場合, morphine に対しては同用量あるいはやや低用量で, また pentazocine に対してはより低用量でほぼ同等の鎮痛効果を示すことがみられている. 他方, nalorphine<sup>7)</sup> をはじめこれらの麻薬拮抗性鎮痛薬は, ヒトにおいて精神異常誘発作用 psychotomimetic effects を現わすことがみられており, また動物では“奇妙な行動 bizarre behavior” の症状を示す<sup>8)</sup> との報告がある.

今回著者らは, 主として cyclazocine の高用量により誘発される bizarre behavior の諸症状を肉眼的に観察するとともに自発運動量変化を測定し, 1) この 2 つの行動活性の関連性, 2) これらの行動活性に対する naloxone の効果, さらに, 3) これらの行動活性発現用量における脳内 monoamine 濃度の変化について比較薬理的検索を行ったので報告する.

## 実験材料

本研究に使用した薬物は cyclazocine, pentazocine (ペンタジン®注:三共), nalorphine 塩酸塩および naloxone 塩酸塩 (Endo) である. Cyclazocine および nalorphine は鳥居薬品 K.K. より提供を受けたものを使用した. また本実験には Sprague-Dawley 系雄性ラット (日本チャールズリバー) を用いたが, 体重, 使用匹数は実験方法にて述べる.

## 実験方法

### 1. Bizarre behavior の肉眼的症状観察

体重 190~220 g のラットを 1 群 6 匹として使用した.

Cyclazocine 1, 3, 10, 30 mg/kg, pentazocine 10, 30 mg/kg および nalorphine 10, 100 mg/kg を AM 11:00 にラットの背部にそれぞれ皮下投与し, 5 時間にわたり肉眼的に行動観察を行い適時写真記録した. Bizarre behavior の指標は Schneider<sup>8)</sup> の方法に準じ, 1) lateral head movements: 頭部を水平に左右へ廻す動き, 2) pivoting on the hind paws: 後肢を基点として左右へ半円状に回転する動き, および, 3) walking backwards: 後向きに歩行する動きの 3 症状である. また bizarre behavior の典型的な行動パターンについて, 本教室において考案・開発した行動記録・解析装置 (Animal Behaviograph & Data Analyzing System: A. B. & D. A. S.)<sup>9)</sup> を用い行動軌跡として記録した.

### 2. 自発運動量におよぼす影響

自発運動量の測定は主として Varimex 装置を用いて行い, 一部 A. B. & D. A. S. 装置も使用した. Varimex 法では体重 190~220 g のラットを 1 群 6 匹として, A. B. & D. A. S. 法では 250~300 g のラットを 1 群 10~15 匹として使用した.

Cyclazocine 1, 3, 10, 30 mg/kg, pentazocine 3, 10, 30 mg/kg および nalorphine 1, 10, 100 mg/kg をそれぞれ AM 11:00 に皮下投与し, Varimex 法では投与後 5 分から 5 時間, A. B. & D. A. S. 法では投与直後から 150 分間にわたり自発運動量を測定した. 対照群には生理食塩液 saline を皮下投与し, Varimex 法の場合常時薬物投与群と対をなす方法にて行った. また Varimex 法により, naloxone 10 mg/kg の同時皮下投与における影響を検討した.

### 3. 脳内 monoamine 濃度におよぼす影響

体重 250~260 g のラットを 1 群 6 匹として使用した.

Cyclazocine 3, 10, 30 mg/kg および pentazocine 10, 30 mg/kg をそれぞれ AM 10:45~11:15 にわたり皮下投与し, 投与 65 分後に断頭致死により全脳を摘出した. 脳組織は氷冷下で直ちにホモジネートし, dopamine (DA) および norepinephrine (NE) 濃度は Anton & Sayre<sup>10)</sup> の方法, serotonin (5-HT) 濃度は Bogdanski ら<sup>11)</sup> の方法に準じて蛍光的に測定した. 対照群には saline を皮下投与した.

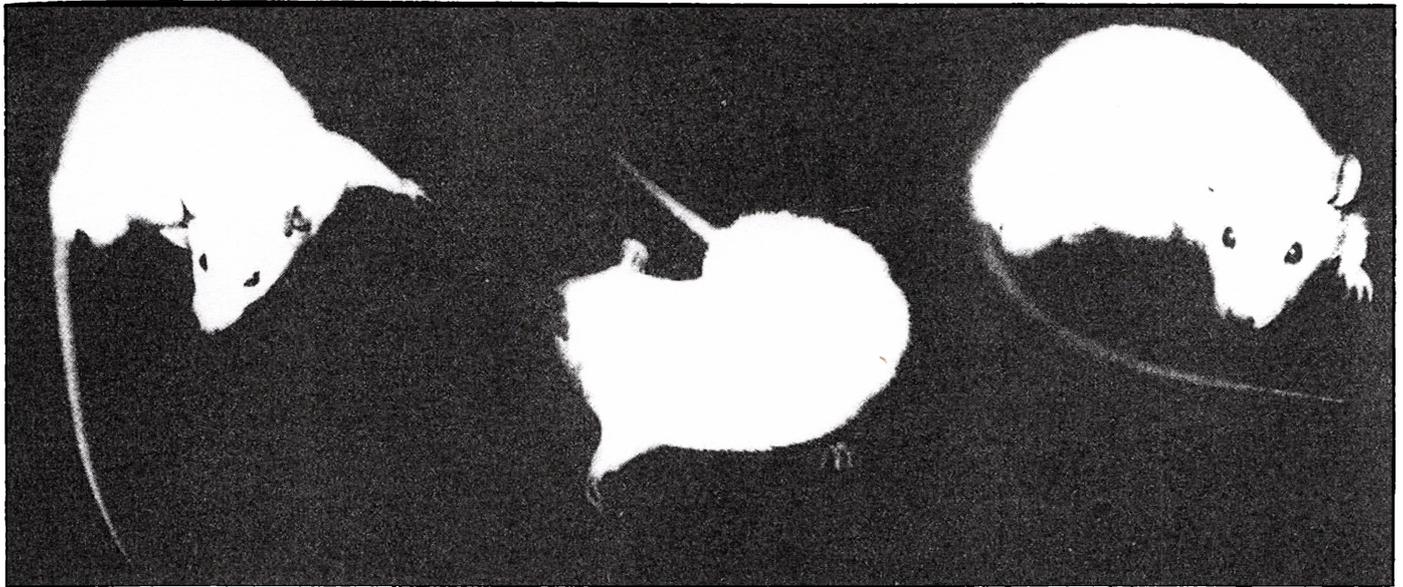


Fig. 1 Photograph of the bizarre behavior syndrome induced by cyclazocine in the rat. The patterns of lateral head movements and pivoting on the hind paws observed 34 minutes after s.c. administration of cyclazocine (10 mg/kg) in a rat are represented continuously by the three pictures, A, B and C.

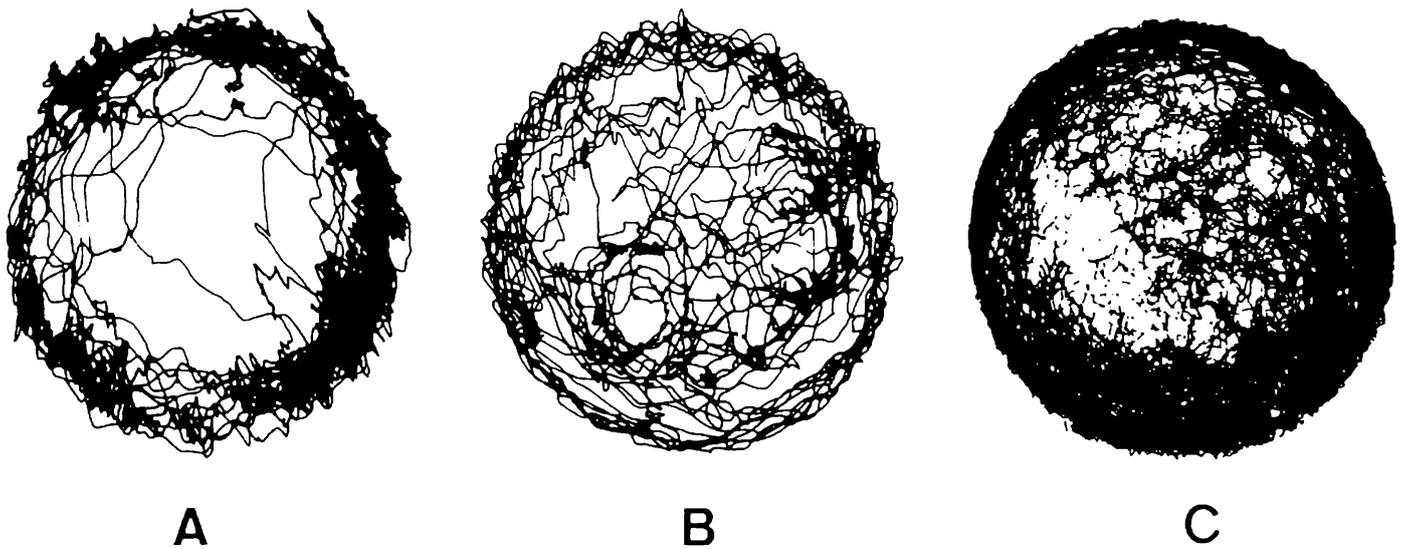


Fig. 2 Locus of the behavioral patterns induced by cyclazocine in the rat (method of Animal Behaviograph & Data Analyzing System).

- A: behavioral patterns recorded 0-30 min after s.c. administration of saline in a rat
- B: behavioral patterns recorded 30-35 min after s.c. administration of cyclazocine (10 mg/kg) in a rat
- C: behavioral patterns recorded 30-60 min after s.c. administration of cyclazocine (10 mg/kg) in a rat

The locus of pivoting on the hind paws induced by cyclazocine is recorded in the panel B, and the stimulant effects of cyclazocine in the rat is represented on the panel C.

実験結果

1. Bizarre behavior の肉眼的症状観察

1) Cyclazocine の場合

1 mg/kg (s.c.) 群では bizarre behavior のいずれ

の症状発現も認められなかつた。3 mg/kg (s.c.) 群では投与 10 分前後から head movements がみられ、次いで pivoting および walking backwards が認められた。これらの症状は投与後 15 分~30 分において明らかにみられ、60 分前後に消失した。10 mg/kg

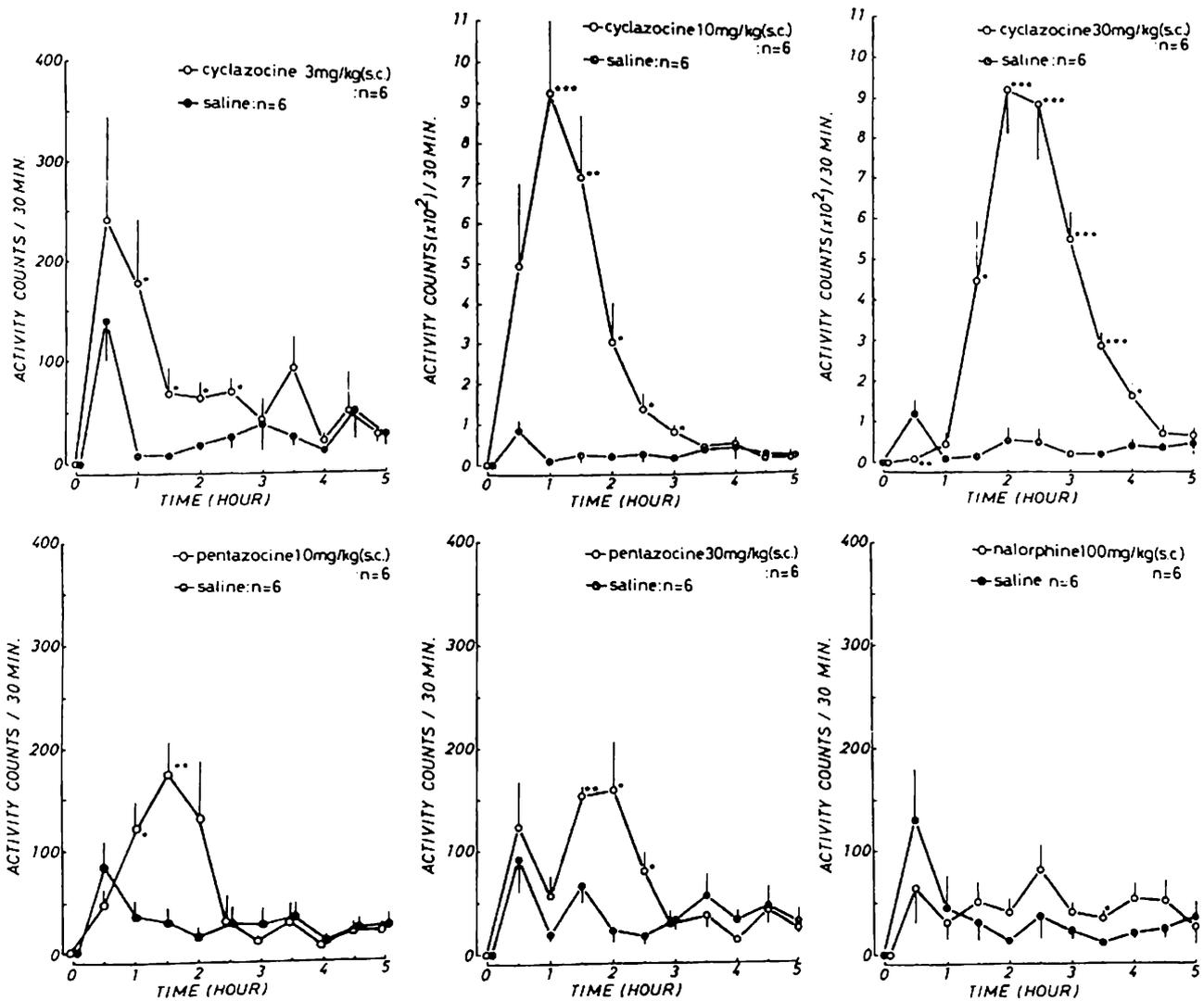


Fig. 3 Time course of the effects of cyclazocine, pentazocine, and nalorphine alone on motor activity in the rat (Varimex method). The doses of drugs (○) and saline (●) are represented on each panel. The values shown are the means and S. E. (Vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. \*, \*\* and \*\*\*, points are significantly different from each saline control at P<.05, P<.01 and P<.001 by student's t test, respectively.

(s. c.) 群では投与 10 分前後から head movements がみられ、次いで pivoting, walking backwards が認められた。これらの症状発現は投与後 30 分~75 分において特に明らかであったが、120 分~180 分以内にはほぼ消失した。Fig. 1. は 10 mg/kg (s. c.) 投与後 34 分に連続的に撮影した、head movements を伴う典型的な pivoting on the hind paws の記録例である (Fig. 1.)。また A. B. & D. A. S. 法を用いて描画した、10 mg/kg (s. c.) でみられる代表的な行動パターンの軌跡を Fig. 2. に示した (Fig. 2.)。30 mg/kg (s. c.) 群では投与 3 分前後から時折横転がみられ、投与後 10 分~30 分において側臥姿勢の保持が認められた。この状態においては身体のあるえ body shaking が認められた。投与後 60 分を経過する頃から

自発運動活性の増大傾向がみられ、90 分~210 分にわたり bizarre behavior の 3 症状の発現が認められた。

2) Pentazocine の場合

10 mg/kg (s. c.) 群では bizarre behavior のいずれの症状発現も認められなかつた。30 mg/kg (s. c.) 群では投与後 60 分~120 分において walking backwards がみられたが、他の症状発現は認められなかつた。

3) Nalorphine の場合

10 mg/kg (s. c.) 群では bizarre behavior の症状発現はみられず、100 mg/kg (s. c.) 群で投与後 90 分~180 分において walking backwards のみの症状発現が時折認められた。

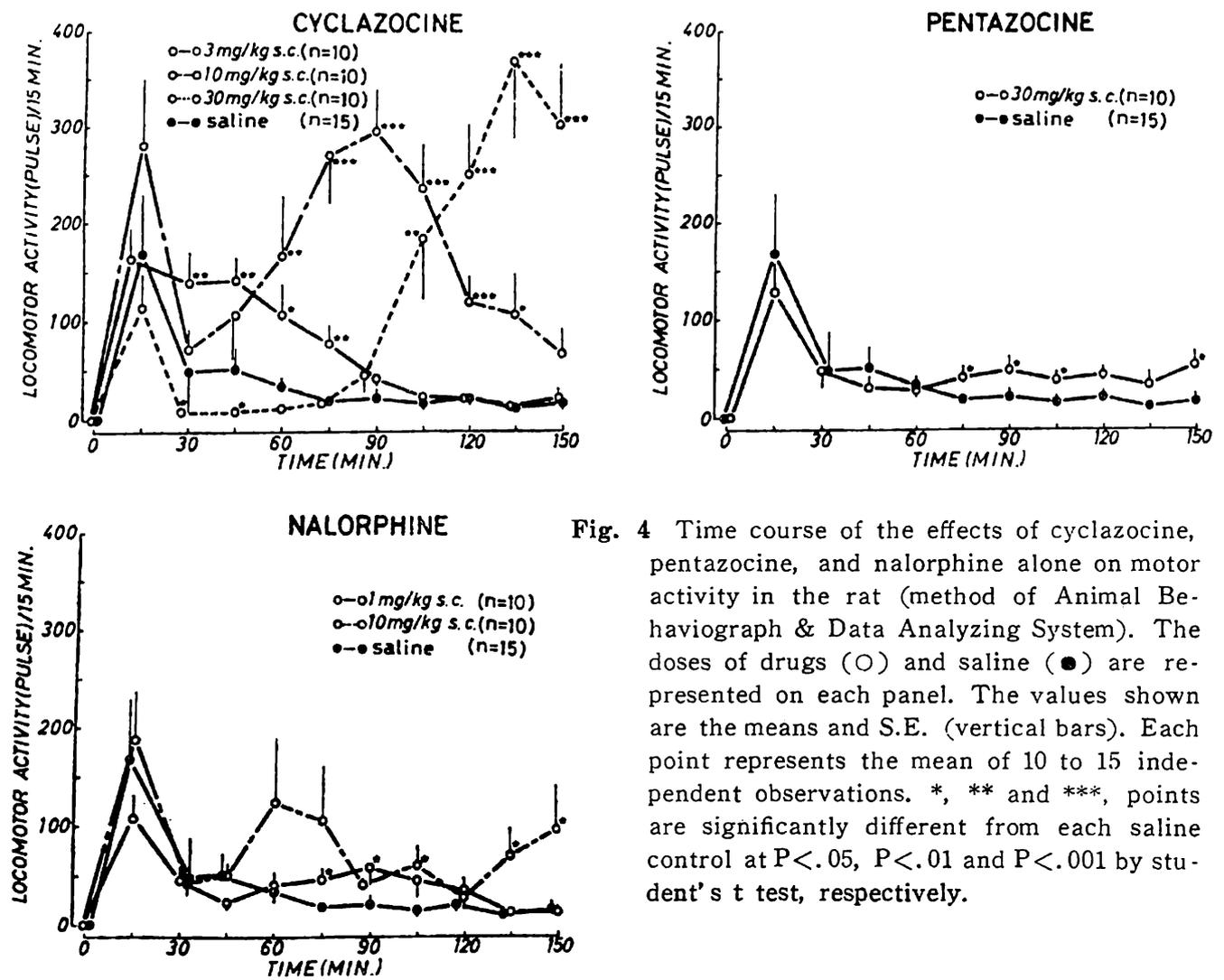


Fig. 4 Time course of the effects of cyclazocine, pentazocine, and nalorphine alone on motor activity in the rat (method of Animal Behaviorgraph & Data Analyzing System). The doses of drugs (○) and saline (●) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 10 to 15 independent observations. \*, \*\* and \*\*\*, points are significantly different from each saline control at  $P < .05$ ,  $P < .01$  and  $P < .001$  by student's t test, respectively.

2. 自発運動量におよぼす影響

1) 薬物単独投与の影響

Varimex 法における結果は Fig. 3. に, A. B. & D. A. S. 法における結果は Fig. 4. にそれぞれ経時的变化として示した (Fig. 3. および Fig. 4.). Varimex 法では 30 分間ごとのカウント数, A. B. & D. A. S. 法では 15 分間ごとのパルス数として示してある.

a. Cyclazocine の場合

Varimex 法: 1 mg/kg (s.c.) 群では運動量増加傾向がみられたが, 対照群との間に有意差は認められなかつた. 3 mg/kg (s.c.) 群では投与後 30 分値から増加傾向がみられ, 60 分値~150 分値にわたり明らかな運動量増加が認められた. 10 mg/kg (s.c.) 群では投与後 30 分値から増加傾向となり, 60 分値~180 分値にわたり明らかな運動量増加がみられ, 60 分値においては対照群の約 80 倍に相当するカウント数を示した. 30 mg/kg (s.c.) 群では投与後 30 分値に運動量減少を示した後増加傾向へと移行がみられ, 投与

後 90 分値~240 分値において明らかな増加が認められた.

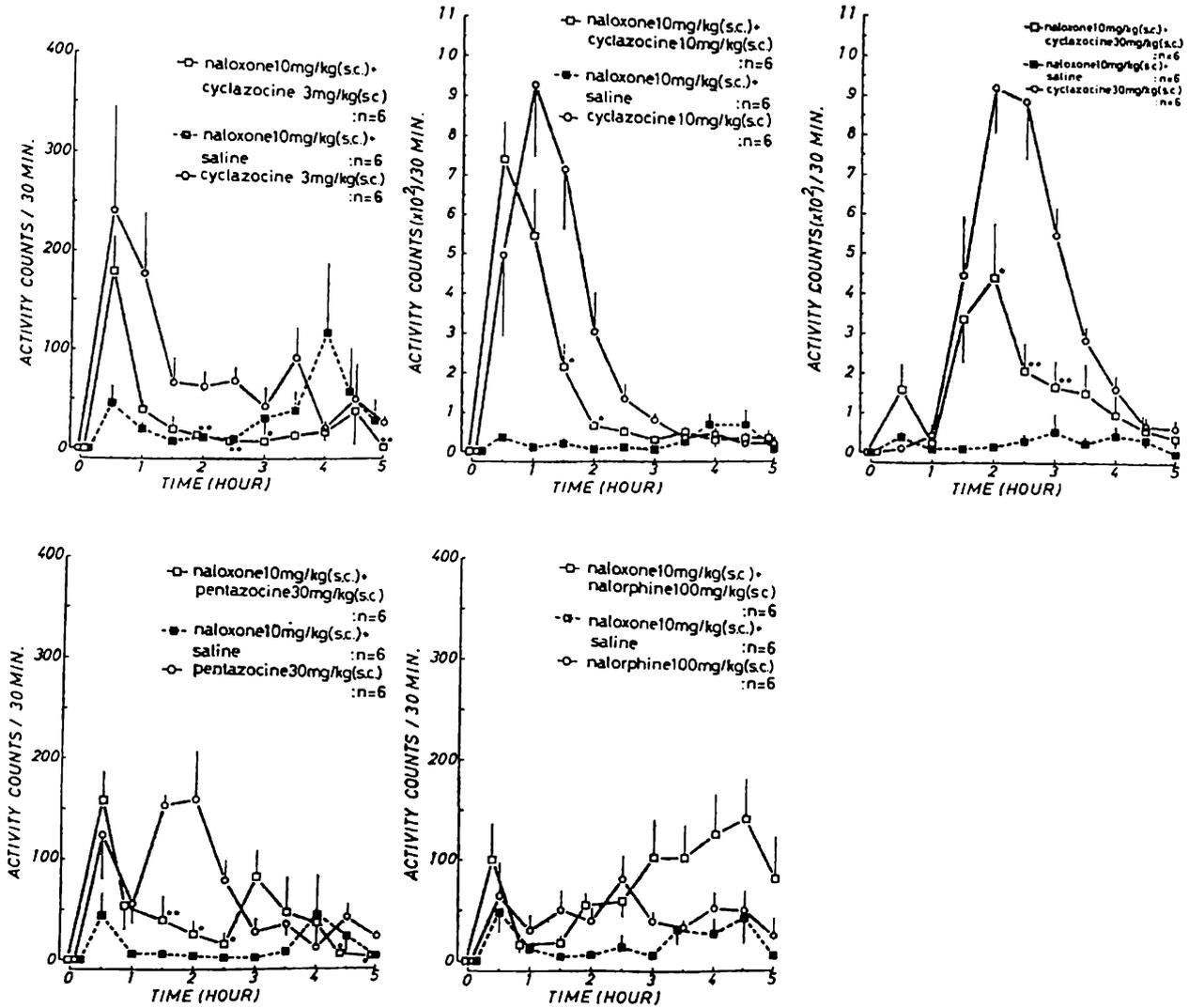
A. B. & D. A. S. 法: 3 mg/kg (s.c.) 群では投与後 30 分値~75 分値, 10 mg/kg (s.c.) 群では 60 分値~135 分値においてそれぞれ明らかな運動量増加が認められた. 30 mg/kg (s.c.) 群では投与後 30 分値~45 分値において運動量減少を示した後増加傾向がみられ, 投与後 105 分値以降では明らかな増加が認められた.

b. Pentazocine の場合

Varimex 法: 3 mg/kg (s.c.) 群では対照群にはほぼ同様であり, 有意な変化は認められなかつた. 10 mg/kg (s.c.) 群では投与後 60 分値~90 分値, 30 mg/kg (s.c.) 群では 90 分値~150 分値にわたり, それぞれ明らかな運動量増加が認められた.

A. B. & D. A. S. 法: 30 mg/kg (s.c.) 群において, 投与後 75 分値~105 分値にわたり明らかな運動量増加が認められた.

c. Nalorphine の場合



**Fig. 5** Time course of the effects of cyclazocine, pentazocine, and naltorphine alone (○) and the combination of each drug and 10 mg/kg of naloxone (□) on motor activity in the rat (Varimex method). The effects on motor activity of naloxone+saline (■) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. \* and \*\*, points are significantly different from each drug alone at  $P < .05$  and  $P < .01$  by student's t test, respectively.

Varimex 法: 10 mg/kg (s.c.) 群および 100 mg/kg (s.c.) 群ともに有意な変化は認められなかった。

A.B. & D.A.S. 法: 1 mg/kg (s.c.) 群では投与後 75 分値~105 分値, 10 mg/kg (s.c.) 群では 105 分値および 135 分値~150 分値において, それぞれ運動量増加が認められた。

2) Naloxone 同時投与の影響

Varimex 法による naloxone 10 mg/kg の同時皮下投与の影響について, その結果を Fig. 5. に経時的変化として示した (Fig. 5.).

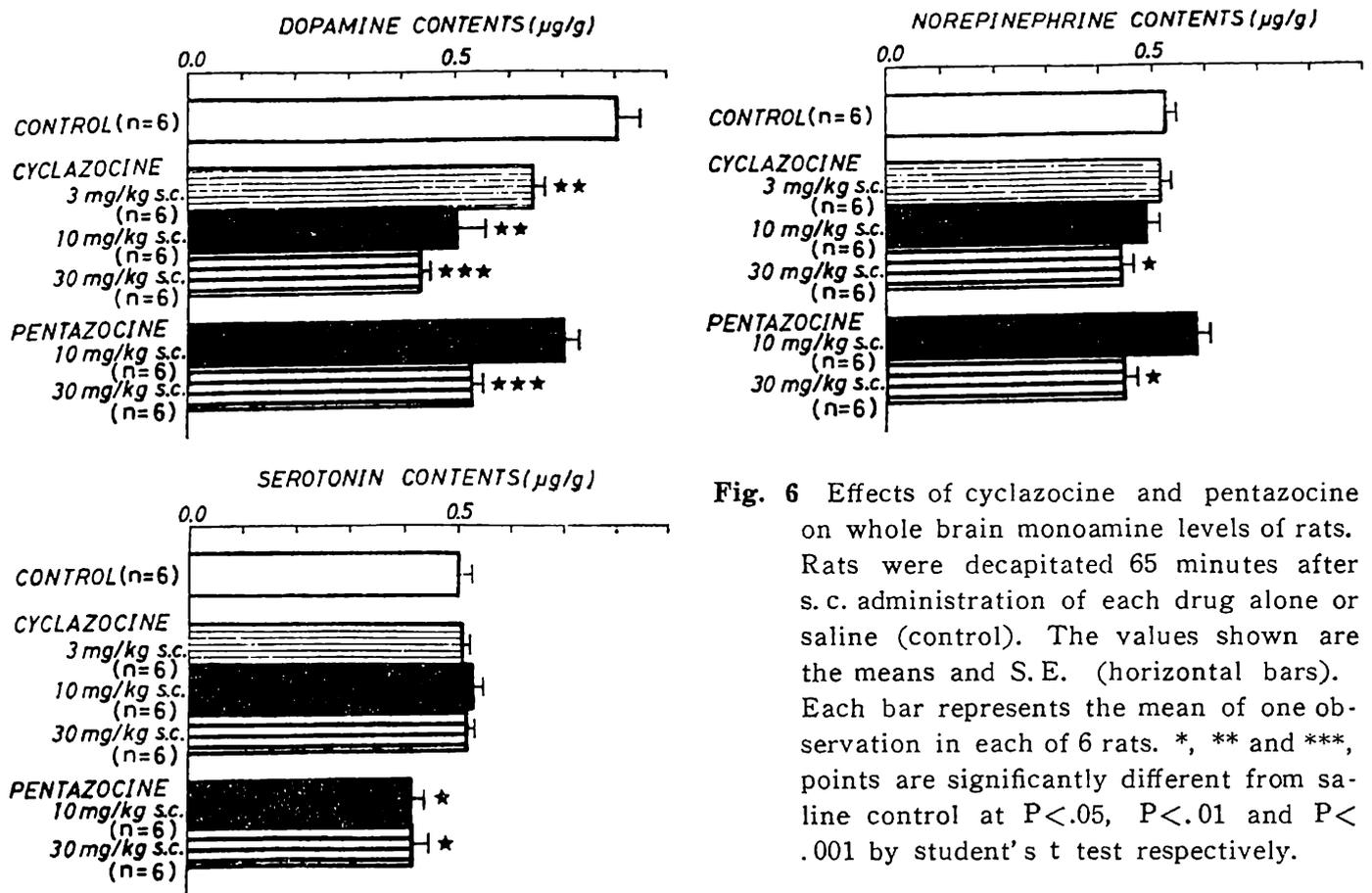
a. Naloxone+Cyclazocine の場合

Cyclazocine 3 mg/kg (s.c.) 群でみられた自発運

動量増加は投与後 60 分値から抑制傾向がみられ, 120 分値~150 分値にわたり明らかな抑制が認められた。10 mg/kg (s.c.) 群でみられた運動量は, 投与後 30 分値において軽度 to 増強傾向を示した後抑制傾向がみられ, 90 分値~120 分値にわたり明らかな抑制が認められた。30 mg/kg (s.c.) 群では投与後 30 分値にみられた運動量減少は軽度 to 減弱傾向を示したが, 120 分値~180 分値にわたる運動量増加は明らかな抑制が認められた。

b. Naloxone+Pentazocine の場合

Pentazocine 30 mg/kg (s.c.) 群でみられた投与後 90 分値~150 分値にわたる運動量増加は, 明らか



**Fig. 6** Effects of cyclazocine and pentazocine on whole brain monoamine levels of rats. Rats were decapitated 65 minutes after s.c. administration of each drug alone or saline (control). The values shown are the means and S.E. (horizontal bars). Each bar represents the mean of one observation in each of 6 rats. \*, \*\* and \*\*\*, points are significantly different from saline control at  $P < .05$ ,  $P < .01$  and  $P < .001$  by student's t test respectively.

な抑制が認められた。しかしながら、投与後 30 分値においては運動量増加傾向を示した。

#### c. Naloxone+Nalorphine の場合

Nalorphine 100 mg/kg (s.c.) 群は明らかな運動量変化を示さなかったが、naloxone 同時投与においても投与後 180 分値以降に軽度増加傾向がみられる程度であり、有意な変化は認められなかった。

#### d. Naloxone+Saline の場合

Saline を皮下投与した対照群との比較において、投与後 30 分値～60 分値にわたり軽度に運動量の減少傾向が認められた。

#### e. Bizarre behavior におよぼす影響

Cyclazocine で発現がみられた bizarre behavior の 3 症状は naloxone 同時投与により消失は認められなかった。また、pentazocine および nalorphine による walking backwards の症状発現あるいは発現傾向に対しても影響をおよぼさなかった。

### 3. 脳内 monoamine 濃度におよぼす影響

Cyclazocine および pentazocine の単独皮下投与 65 分後における脳内 dopamine (DA), norepinephrine (NE) および serotonin (5-HT) 濃度におよぼす影響について、Fig. 6. に示した (Fig. 6.)。

#### 1) 脳内 DA 濃度の場合

Cyclazocine の 3, 10 および 30 mg/kg (s.c.) 群では、用量依存性に明らかな DA 濃度の減少が認められた。

Pentazocine 10 mg/kg (s.c.) 群では DA 濃度の減少傾向がみられ、30 mg/kg (s.c.) 群では明らかな減少が認められた。

#### 2) 脳内 NE 濃度の場合

Cyclazocine の 3, 10 mg/kg (s.c.) 群では変化はみられず、30 mg/kg (s.c.) 群では明らかな NE 濃度の減少が認められた。

Pentazocine 10 mg/kg (s.c.) では軽度に NE 濃度の増加傾向を示したが有意差はみられず、30 mg/kg (s.c.) 群において明らかな減少が認められた。

#### 3) 脳内 5-HT 濃度の場合

Cyclazocine 3, 10 および 30 mg/kg (s.c.) 群では、いずれの場合も有意な変化は認められなかった。

Pentazocine 10 および 30 mg/kg (s.c.) 群ともに、同程度の明らかな 5-HT 濃度の減少が認められた。

## 考 察

本研究は cyclazocine の行動活性, 特にラットにおける bizarre behavior の肉眼的症状観察および自発運動量におよぼす影響の2つの行動刺激効果を明らかにする目的で, 従来の代表的な麻薬拮抗性鎮痛薬である pentazocine および nalorphine の効果と比較検討したものである。以下に実験結果を総括し考察する。

Bizarre behavior の肉眼的症状観察において, cyclazocine は 3 mg/kg (s. c.) 以上の諸量で head movements, pivoting on the hind paws および walking backwards の3症状を発現した。他方, pentazocine および nalorphine は head movements, pivoting の症状発現は示さなかつたが, walking backwards の症状は発現させることが観察された。これらの結果は, Schneider<sup>9)</sup>および Collier & Schneider<sup>12)</sup>の報告, すなわち cyclazocine は 2.5 mg/kg (s. c.) で bizarre behavior の3症状を発現し, 5 mg/kg (s. c.) では症状の発現はほぼ全例のラットに観察されるが, pentazocine 40 mg/kg (s. c.) では walking backwards のみが発現すると結果にほぼ一致が認められる。さらに Schneider<sup>9)</sup>ら, 一連の研究<sup>9)</sup>において, ラットでみられる bizarre behavior とヒトでの幻覚作用 hallucinogenic effects との相関性について考察を加え, bizarre behavior の症状発現が必ずしもヒトでの hallucinogenic effects を予測させるものではないとの見解を示している。Bizarre behavior の症状発現活性の弱い pentazocine および nalorphine が, ヒトにおいて psychotomimetic effects を現わす<sup>7), 13)~15)</sup>との報告例は, この見解を支持するものと思われる。

自発運動量におよぼす影響について, Varimex 法および Animal Behaviograph & Data Analyzing System 法を用いて検討した結果, cyclazocine は 3 mg/kg (s. c.) および 10 mg/kg (s. c.) において一相性の運動量増加を示した。他方, pentazocine は 10 mg/kg (s. c.) および 30 mg/kg (s. c.) で運動量増加を示したが, cyclazocine より弱く作用持続は短かつた。また nalorphine は両方法において増加あるいは増加傾向がみられたが, 必ずしも明らかな変化を示さなかつた。これらの結果は, 3薬物の自発運動量増加作用が cyclazocine > pentazocine > nalorphine の順に強く, 作用持続性は cyclazocine > pentazocine で

あることを示している。Holtzman & Jewett<sup>16), 17)</sup>および Holtzman<sup>18)</sup>はラットを用いた一連の研究において, cyclazocine は 2~8 mg/kg (s. c.) で, pentazocine は 16~64 mg/kg (s. c.) でそれぞれ自発運動量増加作用を示すと報告している。また nalorphine は, 0.5~128 mg/kg (s. c.) の用量範囲において運動量の増加傾向を示すが, この効果は用量依存性に減弱する旨述べている。この結果は著者らの結果にほぼ一致がみられるが, Holtzman らの実験は比較的投与初期の効果を記述するにとどまつており, 作用持続性については考察がほとんどなされていない。この点において著者らの実験結果は意義ある知見を示すものとする。

Bizarre behavior の症状発現および自発運動量におよぼす影響の2つの行動刺激活性について3薬物の効果を比較すると, いずれの場合も cyclazocine が強く, 次いで pentazocine, nalorphine の順であつた。Cyclazocine は bizarre behavior および運動量増加を明らかに示すが, 作用持続は後者の方が長く認められる。この傾向は, pentazocine においても同様にみられるが, 10 mg/kg (s. c.) の場合運動量増加を示すが bizarre behavior の症状発現は認められない。Cyclazocine では 3 mg/kg (s. c.) の同一用量において2つの行動刺激活性の発現が認められる。これらの結果は, cyclazocine が pentazocine 類似の作用を現わすとともに質的に異なつた行動活性を有すること, さらに bizarre behavior の症状発現と自発運動量増加作用とは全く同一の作用機序によつて誘発されるものではないことを示唆している。しかしながら, これらの2つの行動活性が間接的に関連性を有することも否定できず, 例えば cyclazocine の場合, bizarre behavior の症状発現によつて自発運動量増加作用がさらに増強されることが考えられる。なお cyclazocine の 30 mg/kg (s. c.) は, 自発運動量の減少および増加の二相性変化を示す点において morphine の効果<sup>19)</sup>に類似性がみられるが, morphine は運動量に影響をおよぼす用量では bizarre behavior の諸症状を発現しないとの報告もあり, cyclazocine の行動刺激効果は morphine と質的に異なるものと思われる。

麻薬拮抗薬である naloxone の同時皮下投与による併用実験において, cyclazocine および pentazocine の単独投与でみられた自発運動量増加作用は部分的に抑制された。すなわち, 投与初期においてはむしろ増加の増強を示し, 以降において明らかな抑制を現わし

た。これらの結果は、cyclazocine および pentazocine の運動量増加作用に対して、naloxone 10 mg/kg (s.c.) が完全な拮抗効果を示さないことを示している。先の Holtzman & Jewett<sup>16)17)</sup> は投与初期において明らかな運動量増加の増強効果を認めている。おそらく、cyclazocine あるいは pentazocine と、naloxone との用量比が拮抗効果に影響をおよぼすものと思われ、十分な拮抗効果を示すためには naloxone の大量を要するものと考えられる。他方、bizarre behavior の症状発現は、naloxone によつて影響はみられず、消失は認められなかつた。自発運動量増加作用が投与初期の一定期間を除いて部分的に抑制された結果とは明らかに異なっており、これらの 2 つの行動活性が全く同一の作用機序により発現するものではないとの先の見解を支持する結果と考えられる。

脳内 monoamine 濃度に対して cyclazocine は、5-HT 濃度には影響をおよぼさず catecholamines (CA)、特に DA 濃度を用量依存的に減少した。他方、pentazocine は 5-HT および CA 濃度に影響をおよぼし、ともに減少した。これらの結果は、両薬物が脳内 monoamine 濃度に対して DA 濃度を減少させる点において類似する一方、5-HT 濃度については必ずしも一致した変化を現わさないことを示している。Holtzman & Jewett<sup>16)17)</sup> はほぼ同一の結果を認めているが、自発運動量増加作用との関連について pentazocine の場合これらの脳内 monoamines、特に CA 濃度変化が関与することを示唆した。しかしながら、cyclazocine については不明確である旨報告しており、両薬物間でみられる脳内 monoamine 濃度に対する作用差異が他の行動活性に関連性を有することも十分考えられる。

以上の如く、ラットにおいて、cyclazocine は鎮痛活性<sup>6)20)</sup> に比較して高用量ではあるが、一定量 3 mg/kg (s.c.) 以上で bizarre behavior の症状発現および自発運動量増加の 2 つの行動刺激効果を示し、脳内 monoamine 濃度におよぼす影響については、serotonin 濃度を変化させることなく catecholamines、特に dopamine 濃度を減少させるものと思われる。これらの結果は、ラットにおける行動活性において、cyclazocine が従来の代表的な麻薬拮抗性鎮痛薬である pentazocine および nalorphine の効果、あるいは morphine の効果に類似する反面、部分的に異なつた作用を示すものと考えられる。さらに、cyclazocine の自発運動量増加作用は naloxone によつて部分

的に拮抗されるが、bizarre behavior の症状は拮抗されないことから、この 2 つの行動活性はそれぞれ異なつた作用機序により誘発されることを示唆している。

なお、本論文の要旨は第 52 回日本薬理学会総会 (昭和 54 年 3 月 29 日) において発表した。

## 文 献

- 1) Lasagna, L & Beecher, HK : The analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **112** : 356~363, 1954
- 2) Keats, AS & Terford, J : Nalorphine, a potent analgesics in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **117** : 190~196, 1956
- 3) Isbel, H : Attempted addiction to nalorphine. *Fed. Pros.* **15** : 442, 1956
- 4) Archer, S et al : Narcotic antagonists as analgesics. *Science* **137** : 541~543, 1962
- 5) Archer, S et al : Pentazocine. Strong analgesics and analgesics antagonists in the benzomorphan series. *J. Med. Chem.* **7** : 123~127, 1964
- 6) Harris, LS & Pierson, AK : Some narcotic antagonists in the benzomorphan series. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **143** : 141~148, 1964
- 7) Keats, AS & Terford, J : Studies of analgesic drug. VIII. A narcotic antagonist analgesic without psychotomimetic effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **143** : 157~164, 1964
- 8) Schneider, C : Behavioral effects of some morphine antagonists and hallucinogens in the rat. *Nature* **220** : 586~587, 1968
- 9) 遠藤任彦 : 動物行動の解析とその定量化による実験的研究. *日薬理誌* **70** : 175~192, 1974
- 10) Anton, AH & Sayre, DF : A study of the factors affecting the aluminum oxide-trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **138** : 360~375, 1962
- 11) Bogdanski, D et al : Identification and assay of serotonin in brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **117** : 82~88, 1956

- 12) Collier, HOJ & Schneider, C : Profiles of activity in rodents of some narcotic and narcotic antagonist drugs. *Nature* **224** : 610~612, 1969
- 13) Paddock, R et al : Analgesic and side effects of pentazocine and morphine in a large population of postoperative patients. *Clin. Pharmacol. Therap.* **10** : 355~365, 1969
- 14) De Nosaquo, N : The hallucinatory effect of pentazocine (Talwin). *J. A. M. A.* **210** : 502, 1969
- 15) Taylor, M et al : Psychomimetic effects of pentazocine and dihydrocodeine tartrate. *Brit. Med. J.* **28** : 1198, 1978
- 16) Holtzman, SG & Jewett, RE : Some actions of pentazocine on behavior and brain monoamines in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **181** : 346~356, 1972
- 17) Holtzman, SG & Jewett, RE : Stimulation of behavior in the rat by cyclazocine : Effects of naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **187** : 380~390, 1973
- 18) Holtzman, SG : Effects of nalorphine on avoidance behavior and locomotor activity in the rat. *Archs int. Pharmacodyn. Ther.* **212** : 199~204, 1974
- 19) Buxbaum, DM, Yarbrough, GG and Carter, ME : Biogenic amines and narcotic effects. I. Modification of morphine-induced analgesia and motor activity after alteration of cerebral amine levels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **185** : 317~327, 1973
- 20) 佐藤公道 他 : Cyclazocine の鎮痛作用—プラジキニン後肢動注法および歯髄刺激法による研究—。第53回日本薬理学会近畿部会 (1978)。日薬理誌 **75** : 10, 1979