

Atropine, Scopolamine およびその類似化合物の鎮静作用

(Atropine およびその類似化合物の中樞作用の研究 I)

昭和34年7月15日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽教授)

大鳥 居 健

Studies on the Central Depressant Effect of Atropine,
Scopolamine and Some Analogues.

(Studies on the Central Effects of Atropine and its Analogues.)
Report. I

Takeshi Otorii

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. J. Akabane)

緒言

Scopolamine および Atropine は古くから近似した自律神経薬として知られ、同時にその中樞神経系に関する研究も多い。これらの研究をみると、動物における中樞効果は非常に複雑である。

Fraser^①は Atropine の小量をカエルに与えたとき、麻痺があらわれたのち24時間で、痙攣のおこることをみた。佐々^②は Atropine をマウスに静注したさい、小量では運動が不活潑になり、大量では間代性痙攣がおこると報告した。Barlow^③は Scopolamine をラットに与え、小量では鎮静的で、大量では興奮的であると述べている。Liljestrand^④らは Scopolamine をウサギに与え、興奮および鎮静の両作用がともにみられると報告した。Buerger^⑤は同じくウサギにおいて、Scopolamine の投与量が1mg/kg以下のときは、なんらの症状も観察されず、これに対しイヌにおいては、0.5mg/kgで主に鎮静効果がみられ、これより大量を与えると、興奮効果がみられると述べている。Mehes^⑥はウサギの脳皮質を除去したのちは、Scopolamine に対する感受性が增加して、その10mg/kg投与によつて、反射の消失をきたし、睡眠状態に陥ることをみた。Funderburk^⑦らは EEG を用いて、ネコにおける Atropine の効果をしらべ、典型的な Sleep-pattern をみ、同時に外来の刺激によつてひきおこされた興奮効果の消失を認め、また Wescoe ら^⑧は同じく EEG を用いた実験で、Scopolamine 投与によつても Sleep-pattern の出現を認めている。Bradley ら^⑨はこれらの結果を確かめ、Scopolamine による Sleep-pattern は Atropine のそれより明らかである

と述べている。しかし、Wikler^⑩はイヌに Atropine を投与したさい、EEG-pattern は興奮効果を示したと述べている。

以上のように、両 Alkaloid の動物における中樞効果は、投与量の多少、動物の種類あるいはそのほかの実験条件の差異によつて、ときに鎮静的であり、ときに興奮的であつて非常に複雑である。

私はこの両 Alkaloid ならびに近似構造をもつ Scopolamine methylbromide SMB (Pamine) および Scopolamine butylbromide SBB (Buscopan) の両誘導体を用いて、これらの中樞効果を比較観察した。

実験方法

実験動物として体重17~20gのマウスを用いた。これらのマウスはできるだけ飼育条件をひとしくした若いもので、体重が上記の範囲にあつても、若くないもの、そのほか不適当とみられるものは用いなかつた。

薬物は Atropine sulphate, Scopolamine hydrobromide, Scopolamine methylbromide (Pamine bromide) および Scopolamine butylbromide (Buscopan bromide) を用い、これらは生理的食塩水溶液とした。これらの薬物は動物の体重10gにたいし、0.1mgから10.0mgにいたるまで、実験成績で示すような各量になるように溶液をそれぞれ調製し、そのさい投与液量が0.5ml前後になるように調節した。薬液の投与は腹腔内注射によつた。

中樞効果の観察はつぎのようにして行つた。

1). 直径約40cmのカゴを用い、カゴの底部および内側の周囲(底部からの高さ約10cm)に、薄く煤煙

を附着させた紙を装置し、歩行、「よじのぼり」運動、そのほかの動作を描記させた。

2). 中枢鎮静効果の判定規準として、表1に分類した各項目にしたがつて、観察を行つた。すなわち表1においては、動物の一般的な活潑な動作、跳躍、痙攣、呼吸興奮などは除外して、ただ鎮静効果のみについて分類した。

なお同一薬物の同一濃度における実験動物数は一群7匹とし、薬物を投与したのち90^mまで観察を行つた。

表1 鎮静効果の判定基準

a	薬物未投与の対照動物とくらべ、まったく動作に鎮静効果の認められないもの。
b	対照動物にくらべ、動作は鎮静的で、不活潑であるが、自発運動は行つるもの。
c	自発運動を行わず、軽度の他覚的刺激(長さ15cm, 重さ約20g, 底面平滑の金属棒を尾部の中央に軽くおく)に反応して、逃避反射を行つるもの。
d	軽度の他覚的刺激に反応せず、強度の他覚的刺激(長さ15cm, 重さ約200g, 底面鋸状の金属棒を尾部の中央におく)に反応して、逃避反射を行つるもの。
e	強度の他覚的刺激負与に反応せず、体位反射rightungreflexは保たれているもの。
f	体位反射の消失せるもの。

実験成績

1). Atropine (表2参照)

0.1mg/10g 投与: 鎮静作用はまったくみられず、興奮作用のみがみられる。薬物投与動物は対照に比較して、明らかに活潑な動作を示し、せわしくカゴのなかを歩き廻り、よじのぼり、しばしば跳躍する。この興奮状態は薬物投与後90^mにおいてもなお観察される。

0.2mg/10g 投与: 対照とくらべ、鎮静作用はなお明らかでなく、動物によつては、むしろ活潑な動作を行つてやゝ興奮的である。

0.5mg/10g 投与: 明らかな興奮作用はみられなくなる。実験7例のうち4例は薬物投与後10^mにおいて、判定基準bの鎮静効果を示した。すなわち自発運動は行つるのであるが、対照にくらべ動作は緩慢で、一ヶ所に静止しがちであり、歩行は不活潑で、「よじのぼり」運動は行わなくなる。投与後30^mではさらに鎮静効果は明らかになり、3例が判定bを示し、2例は自発運

動を停止し、判定cを示し、1例は軽度の刺激負与によつては応ずることなく、強度の刺激負与によつて、逃避反射を行つ判定dを示した。しかし投与後90^mにおいては、鎮静効果は減少した。

1.0mg/10g 投与: 全例に鎮静効果がみられる。すなわち、投与後10^mにおいて、2例が判定cを示し、5例が判定dを示した。さらに投与後30^mにおいては、判定cは1例のみで、5例が判定dを示し、1例は強度の刺激負与によつても逃避反射を行わない判定eを示した。投与後90^mにおいては、鎮静効果はやや減弱した。

2.0mg/10g 投与: 著明な麻痺症状をきたす。投与後10^mにおいて、2例が判定dを示し、4例が判定eを示し、1例は体位反射の消失をきたす判定fを示した。さらに30^m後には3例が判定eを示し、4例が判定dを示した。これから90^mまでに、動物はすべて死亡した。

表2 Atropine の鎮静効果

投与量	判定基準 投与後の時間 (m)	判定基準						死亡
		a	b	c	d	e	f	
0.1mg/10g	10	7	0	0	0	0	0	0
	30	7	0	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
0.2mg/10g	10	7	0	0	0	0	0	0
	30	6	1	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
0.5mg/10g	10	2	4	1	0	0	0	0
	30	1	3	2	1	0	0	0
	90	3	3	1	0	0	0	0
1.0mg/10g	10	0	0	2	5	0	0	0
	30	0	0	1	5	1	0	0
	90	0	1	3	3	0	0	0
2.0mg/10g	10	0	0	0	2	4	1	0
	30	0	0	0	0	3	4	3
	90	0	0	0	0	0	4	4
5.0mg/g10	10	0	0	0	0	3	4	4
	30	0	0	0	0	0	3	3
	90	-	-	-	-	-	-	-
10.0mg/10g	10	0	0	0	0	0	7	7
	30	-	-	-	-	-	-	-
	90	-	-	-	-	-	-	-

判定基準に示された数字は、概当する鎮静効果を示した動物の匹数。

5.0mg/10g 投与: 投与後10^mにおいて, 3例が判定 e を示し, 4例が判定 f を示し, このうち30^mまでに, 全例が死亡した。

2). Scopolamine (表3参照)

Atropine より量的にみて, 中枢作用は弱い。しかし小量で主として興奮作用がみられ, 大量になると主として鎮静作用がみられるという傾向は同じである。

0.1mg/10g および 0.2mg/10g 投与: まったく鎮静効果はみられず, 薬物投与動物は対照とくらべ, 活潑な動作を行い, 興奮的である。

0.5mg/10g 投与: 鎮静効果がみられ, 投与後30^mにおいて4例が判定 b を示した。

1.0mg/10g 投与: 投与後30^mにおいて, 3例が判定 b を示し, 3例が判定 c を示したが, なお1例は鎮静効果を示さなかった。

2.0mg/10g 投与: 全例に鎮静効果がみられ, 投与後30^mにおいて, 1例が判定 b, 2例が判定 c, 4例が判定 d を示した。

5.0mg/10g 投与: 著明に麻痺症状が強くなり, 投与

後30^mにおいて, 1例が判定 d, 2例が判定 e, 4例が判定 f を示した。

10.0mg/10g 投与: さらに中枢麻痺効果は強くなり, 投与後10^mにおいて, 3例が判定 e, 4例が判定 f を示し, のち30^mまでに3例が死亡し, 投与後30^mにおいては, のこりの全例が判定 f を示し, のち90^mまでに3例が死亡した。

3). Scopolamine methylbromide, SMB

(表4参照)

0.2mg/10g および 0.5mg/10g 投与: ほとんど中枢作用はみられない。鎮静効果はまったくみられず, 対照とくらべ興奮的である。

1.0mg/10g 投与: 対照とくらべ, 動物の多くはやや興奮的であつた。しかしそのうち2例のみは判定 b を示した。

2.0mg/10g 投与: 動物の多くは不活潑となつたが強い鎮静効果はみられず, 1例は突然に激しい痙攣をおこし30^m後死亡した。

5.0mg/10g 投与: 投与後10^mで5例は痙攣をおこして横転し, のち死亡した。2例は判定 b を示した。すなわち持続的な強い鎮静効果はまったくみられなかつた。

10.0mg/10g 投与: 全例が痙攣を起して死亡した。

表3 Scopolamine の鎮静効果

投与量	判定基準							死亡
	10 ^(m)	a	b	c	d	e	f	
0.1mg/10g	10	7	0	0	0	0	0	0
	30	7	0	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
0.2mg/10g	10	7	0	0	0	0	0	0
	30	7	0	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
0.5mg/10g	10	4	3	0	0	0	0	0
	30	3	4	0	0	0	0	0
	90	6	1	0	0	0	0	0
1.0mg/10g	10	1	4	2	0	0	0	0
	30	1	3	3	0	0	0	0
	90	5	2	0	0	0	0	0
2.0mg/10g	10	0	2	2	3	0	0	0
	30	0	1	2	4	0	0	0
	90	0	3	3	1	0	0	0
5.0mg/10g	10	0	0	1	1	3	2	0
	30	0	0	0	1	2	4	0
	90	0	0	0	1	3	2	1
10.0mg/10g	10	0	0	0	0	3	4	3
	30	0	0	0	0	0	4	3
	90	0	0	0	0	0	1	1

表4 Scopolamine methylbromide の鎮静効果

投与量	判定基準							死亡
	10 ^(m)	a	b	c	d	e	f	
0.2mg/10g	10	7	0	0	0	0	0	0
	30	7	0	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
0.5mg/10g	10	7	0	0	0	0	0	0
	30	7	0	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
1.0mg/10g	10	7	0	0	0	0	0	0
	30	5	2	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
2.0mg/10g	10	1	6	0	0	0	0	0
	30	3	4	0	0	0	0	1
	90	4	2	0	0	0	0	0
5.0mg/10g	10	0	2	0	0	0	5	5
	30	0	2	0	0	0	0	0
	90	0	2	0	0	0	0	0
10.0mg/10g	10	0	0	0	0	0	7	7
	30	-	-	-	-	-	-	-
	90	-	-	-	-	-	-	-

4) Scopolamine butylbromide, SBB

(表5参照)

0.2mg/10g および 0.5mg/10g 投与: SMB とくらべより軽度の興奮効果がみられたが, そのほかの点において対照とほとんど変化を認めなかつた。

1.0mg/10g 投与: 鎮静効果がみられ, 投与後 10^mにおいて, 2例が判定 b を, 3例が判定 c を示し, 30^mにおいては, 2例が判定 b を, 2例が判定 c を, 2例が判定 d を, 1例が判定 e を示した。

2.0mg/10g 投与: 投与後 10^mにおいて, 3例が判定 e を, 4例が判定 f を示し, さらに投与後 30^mにおいて, 1例が判定 e を, 6例が判定 f を示した。

5.0mg/10g 投与: 投与 10^m 後において全例が判定 f を示し, そのうち 1例は死亡した。30^mにおいてはこの 6例が死亡した。

10.0mg/10g 投与: 全例が 10^m 以内に死亡した。

表 5 Scopolamine butylbromideの鎮静効果

投与量	判定基準 投与後の時間	判定基準						死亡
		a	b	c	d	e	f	
0.2mg/10g	10 ^(m)	7	0	0	0	0	0	0
	30	7	0	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
0.5mg/10g	10	7	0	0	0	0	0	0
	30	7	0	0	0	0	0	0
	90	7	0	0	0	0	0	0
1.0mg/10g	10	2	2	3	0	0	0	0
	30	0	2	2	2	1	0	0
	90	0	3	2	2	0	0	0
2.0mg/10g	10	0	0	0	0	3	4	0
	30	0	0	0	0	1	6	0
	90	0	0	0	0	1	6	1
5.0mg/10g	10	0	0	0	0	0	7	1
	30	0	0	0	0	0	6	6
	90	-	-	-	-	-	-	-
10.0mg/10g	10	0	0	0	0	0	7	7
	30	-	-	-	-	-	-	-
	90	-	-	-	-	-	-	-

総括ならびに考察

Atropine および Scopolamine の投与によつて, 中枢の興奮効果がおきるか, あるいは鎮静効果がおきるかは, 緒言でも述べたように, 動物の種類, 投与量および投与方法などによつて, 一致した結果を示さず, な

お検討の余地あるところである。しかしこれまでなされた多くの研究からみると, 両薬物は種々の条件によつて, ことなつた所見を示すにせよ, 興奮ならびに鎮静の両作用をもつと考えられる。

私はマウスに Atropine の 0.1mg/10g および Scopolamine の 0.2mg/10g を投与して, それぞれ中枢興奮効果のみ, これより量を増すにつれて, 鎮静効果が強くなることを認めた。すなわち両薬物の間に作用の強弱の差はあつても, おのおのの少量においては興奮的であり, 大量においては鎮静的であることである。

これまでの報告で, 両薬物の中枢効果の差がもつとも明らかなのはヒトにおける場合である。すなわちヒトに Atropine を用いたときは興奮的に Scopolamine を用いたときは, 鎮静的に作用するといわれる。しかし臨床的に用いるこの僅少量を, 動物実験にそのままあてはめることはできない。

動物実験においては, さきに述べたように, 動物の種族差, 投与量および投与方法などが影響して, ときに興奮を, ときに鎮静を示すと思われるが, さらに中枢の種々の電気反応に関する報告⁽¹⁴⁾によると, 両薬物の中枢における作用が単一のものでなく, また各作用点に同一に作用するとはかならずしも考えられないため, このような中枢効果の不一致をあらわすのであろう。

Frederick⁽¹⁵⁾はイヌに Scopolamine を与えたとき, 少量で鎮静効果がみられ, これより多い量 (1.0~1.5 mg/kg) で, 一時的に興奮効果がみられ, のち鎮静状態に陥つたと述べている。この興奮効果量は, 私がマウスで認めた Scopolamine の興奮量 (0.1~0.2 mg/10g) にくらべると, はるかに少量である。もちろん両薬物の各動物における有効量はことなるので, 量の多少は有効量の範囲内で比較的問題として, いえることであるが, この点を考慮しても, 一応少量と認めてよい量である。私の実験では興奮量以下の少量で, 鎮静効果はみられなかつたが, 興奮量以上に量を増すにつれて, 鎮静効果があらわれたことは, Frederick の結果と一致している。これまでの報告で, 私の実験結果と同じように, 両薬物の投与によつて, 少量で麻痺, 大量で興奮を示した例は多い。しかしこの逆の報告もある。このさい, いま述べた意味での投与量の大小を考慮すれば, 実験結果の不一致に矛盾をきたさない例もあるであらう。

また Frederick は両薬物の中枢作用は, 強弱の差はあつても質的の差はないと述べているが, この点も私の実験結果と一致している。さらに Frederick は, 動物が催眠状態に陥つたときでも, おそらくは延髄の

興奮のため、呼吸興奮が認められると述べている。呼吸興奮は私の実験においても、マウスが軽度の鎮静状態に陥つたときにみられた。ほかの中樞効果が鎮静的であるのに、このような呼吸興奮がみられたことに関して、Frederickはこの症候は、一般麻酔薬の麻酔経過の第Ⅱ期における Delirium の症候とひとしいと論じている。呼吸興奮にかぎらず、これまでなされた報告のうち、鎮静と興奮の両作用が混合してあらわれた場合は、Frederickの考えは別として、両薬物の中樞における作用点の複雑性を考え、これの究明に待たなければならない。

なお SMB と SBB の二つの誘導体についてみると、両者の中樞作用は Atropine や Scopolamine にくらべると弱く、大量投与にさいしてのみ観察される。とくに SMB は鎮静作用をほとんど欠いており、SBB の鎮静効果は SMB より大きい、その毒性は Scopolamine より明らかに強い。すなわち SMB および SBB も、これまで報告された多くの抗 Choline 作働性合成薬物と同じく、中樞作用において、Atropine および Scopolamine の両 Alkaloid に及ぶことはできない。

結 論

Atropine, Scopolamine およびその類似体である Scopolamine methylbromide と Scopolamine butylbromide の鎮静効果を、マウスを用いて比較観察した。

1) Atropine および Scopolamine の一定量以上の投与によつて、種々なていどの鎮静効果がみられ、一

定量以下の小量においては、むしろ興奮効果がみられた。

両者の中樞作用において、量的に差異は認められたが、質的な差異は示されなかつた。

2) Scopolamine methylbromide および Scopolamine butylbromide の鎮静効果は Atropine および Scopolamine の効果より明らかに小さかつた。

参 考 文 献

- ①Fraser, Th. R.: Trans. Roy. Soc. Edinburgh 25, 450, 1869 (Quoted from Heffter's Handbuch 2, 602, 1924) ②佐々勇雄: 東京医会誌 53, 503, 1939 ③Barlow, O. W.: J. Pharmacol. 46, 131, 1932 ④Lijestrang, G., Van Made, M. & Storm Van Leeuwen, A.: Ges. Physiol. 177, 269, 1919 ⑤Buergi, O.: Deut. Med. Wochschr. 36, 20, 1910 ⑥Mehes, J.: Arch. Exp. Path. Pharmacol. 142, 309, 1929 ⑦Funderburk, H. W. & Case, T. J.: EEG Clin. Neurophysiol. 3, 213, 1951 (Quoted from J. Pharmacol. 116, 198, 1956) ⑧Wescoe, W. C., Green, R. E., Mc Namara, B. P. & Krop, S.: J. Pharmacol. 92, 63, 1948 ⑨Bradley, P. B. & Elkes, J.: J. Physiol. 120, 140, 1953 ⑩Wikler, A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79, 261, 1952 ⑪Longo, V. G.: J. Pharmacol. 116, 198, 1956 ⑫Rinaldi, F. & Himwich, H. E.: Arch. Neurol. Psychiat. 73, 396, 1955 ⑬Frederick, H. & Benedict, E. A.: J. Pharmacol. 104, 392, 1952