

Atropine, Scopolamine およびその類似化合物の鎮静作用に及ぼす諸種薬物の併用効果

(Atropine およびその類似化合物の中枢作用の研究 II)

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 in the Combined Use with Several Drugs.

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

Takeshi Otorii

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

緒 言

Chlorpromazine (以下 CP とする) が中枢鎮静作用を有することは, Courvosier^①をはじめとする多くの研究によつて知られているが, これを各種の中樞麻痺薬に併用したい, その中枢効果にいろいろの影響を与えることも報告されている。

Courvosier らは CP と Evipal の併用にさいして, 著明な麻酔効果の増強を認め, Zipf ら^②および福島^③も同じような所見をみている。Brodie ら^④は Hexobarbital および Ethanol に CP を併用して, 両者によるマウスの睡眠時間が, CP 併用によつて明らかに延長したと述べている。田沢^⑤はウサギの EEG における実験で, Phenobarbital に CP を併用して, Phenobarbital 単独使用の場合より, 催眠作用の時間の延長をみている。また高折^⑥は Morphine の中枢抑制効果が, CP および Promethazine, Diethazine などの Phenothiazine 系薬物の併用によつて協力されることを報告している。

一方 Reserpine (以下 RP とする) は CP と同じく, 鎮静作用をもつ物質として知られており, これと各種の中樞麻痺薬との併用効果に関しても報告されている。

Brodie らは Hexobarbital および Ethanol によるマウスの催眠効果が, RP によつて増強されることをみ, Monroe ら^⑦も EEG の所見から, Amital に対する RP の鎮静効果の協力を述べている。同じような所見を Cronheim ら^⑧も認めている。

また SKF No. 525A (β -Diethylaminoethyl diph-

enylacetate · HCl) はある種の鎮静薬に独特な協力態度を示すものとして知られている。

Cook ら^⑨は Hexobarbital, Secobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Ortol および Chloral hydrate に対し, Swinyard ら^⑩は Nirvanol, Mesantoin, Trimethadione, Diphenylhydantoin および Mephobarbital などに対し, Mirsky ら^⑪は Thiopental に対しそれぞれ協力効果を認めている。

私は前報^⑫で, Atropine, Scopolamine およびその誘導体の鎮静作用について検討を行つたが, これらの薬物の鎮静効果が, CP をはじめとする上記薬物の併用によつて, いかに影響されるかを試みた。

実験方法

実験方法, 実験動物およびそのほかの実験条件はすべて前報と同じである。鎮静効果の判定基準も前報に記述した基準によつた。

使用した薬物は Atropine sulphate, Scopolamine hydrobromide, Scopolamine methylbromide (SM B) および Scopolamine butylbromide (SBB) で, これらの溶液を前報と同じくマウスに腹腔内投与した。

併用薬物として Chlorpromazine, Pacatal (N-methyl-piperidyl-(3)-methyl-phenothiazin), Promethazine, Reserpine および SKF No. 525-A を用い, これらの溶液も腹腔内投与した。Atropine 系薬物および併用薬物のいずれも投与液量が 0.5ml 前後になるように溶液濃度を調整した。

併用薬物はいずれも予備実験として, 各薬物を単独

に応用したさいの鎮静効果を試験し、単独では明らかな鎮静効果を示さない量 (Chlorpromazine, Pacatal および Promethazine は 0.01mg/10g; Reserpine は 0.003mg/10g; SKF 525-A は 0.3mg/10g) をえらび、この量を併用した。

Atropine 系薬物の投与量は、前報による結果から、単独でまったく鎮静効果のみられない量 (Atropine 0.1mg/10g, Scopolamine 0.1mg/10g, SMB 0.2mg/10g および SBB 0.2mg/10g) と若干鎮静効果のみられる量 (Atropine 0.5mg/10g, Scopolamine 0.5mg/10g, SMB 1.0mg/10g および SBB 1.0mg/10g) を用いた。

併用にあつて、原則として、Atropine 系薬物投与後 10^m に併用薬物を与えたが、なお同時投与や併用薬物の前投与 (10^m 前) を行つて、参考とした。

各個の実験にあつて使用したマウスは 1 群 7 匹である。

実験成績

1). Chlorpromazine の併用 (表 1 参照)

a). Atropine との併用

Atropine 0.1mg/10g との併用: 表に示すように、30^m において、7 例のうち 3 例が判定 b, 3 例が判定 c を示し、鎮静効果の強さの増強がみられた。さらに 90^m においてもなお効果は持続し、3 例が判定 b を、4 例が判定 c を示した。

Atropine 0.5mg/10g との併用: Atropine 単独でもこの量では、30^m において、3 例が判定 b, 2 例が判定 c, 1 例が判定 d を示し、鎮静効果が認められる。しかし Chlorpromazine の併用によつて鎮静効果はさらに著明に増強し、30^m において、2 例が判定 c を、3 例が判定 d を、2 例が判定 e を示した。90^m においては、Atropine 単独の場合は 30^m におけるより、鎮静効果が減弱するが、併用の場合はまったく減弱を認めなかつた。

b). Scopolamine との併用

Scopolamine 単独投与によつては、同一量の Atropine 投与におけるより、鎮静効果はやや劣るのであるが、その 0.1mg/10g および 0.5mg/10g 投与量に Chlorpromazine を併用した場合、明らかに鎮静効果の増強をみた。しかも 90^m における効果からみて、持続時間の延長も認められた。

c). SMB との併用

ほとんど鎮静効果の増強は認められない。

d). SBB との併用

Atropine や Scopolamine との併用の場合より劣るが、鎮静効果の強さの増強と効果の持続時間の延長

が認められた。

表 1 Atropine 系薬物の鎮静効果に及ぼす Chlorpromazine (0.01mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	併用及びのび別	投与後30mの鎮静効果の判定基準	投与後90mの鎮静効果の判定基準
Atropine	0.1mg/10g	併用	a: 1, b: 3, c: 3	b: 3, c: 4,
		単独	a: 7	a: 7
	0.5mg/10g	併用	c: 2, d: 3, e: 2	c: 1, d: 3, e: 3
		単独	a: 1, b: 3, c: 2, d: 1	a: 3, b: 3, c: 1
Scopolamine	0.1mg/10g	併用	a: 2, b: 3, c: 2	b: 5, c: 2
		単独	a: 7	a: 7
	0.5mg/10g	併用	b: 1, c: 2, d: 2, e: 2	b: 1, c: 3, d: 2, e: 1
		単独	a: 3, b: 4	a: 6, b: 1
Scopolamine methylbromide	0.2mg/10g	併用	a: 6, b: 1	a: 6, b: 1,
		単独	a: 7	a: 7
	1.0mg/10g	併用	a: 3, b: 4	a: 4, b: 3
		単独	a: 5, b: 2	a: 7
Scopolamine butylbromide	0.2mg/10g	併用	a: 1, b: 4, c: 2	a: 2, b: 4, c: 1
		単独	a: 5, b: 2	a: 7
	1.0gm/10g	併用	c: 3, d: 2, e: 2	c: 2, d: 3, e: 2
		単独	b: 2, c: 2, d: 2, e: 1	b: 3, c: 2, d: 2

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

2). Pacatal の併用 (表 2 参照)

Atropine および Scopolamine との併用結果は、Chlorpromazine による併用と大差のない著明な鎮静効果の強さの増強と持続時間の延長を示した。

3). Promethazine の併用 (表 3 参照)

Atropine および Scopolamine とのいずれの併用にさいしても、Chlorpromazine や Pacatal より明らか

に劣るが、鎮静効果の強さの増強と持続時間の延長を認めた。

表 2 Atropine 系薬物の鎮静効果に及ぼす Pacatal (0.01mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	投与後30mの鎮静効果の判定基準	投与後90mの鎮静効果の判定基準
Atropine	0.1mg/10g	a:2, b:2 c:3	b:4, c:3
	0.5mg/10g	c:2, d:4, e:1	c:2, d:3, e:1
Scopolamine	0.1mg/10g	a:1, b:4, c:2	a:1, b:3, c:3
	0.5mg/10g	b:1, c:2, d:3, e:1	c:2, d:3, e:2

表 3 Atropine 系薬物の鎮静効果に及ぼす Promethazine (0.01mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	投与後30mの鎮静効果の判定基準	投与後90mの鎮静効果の判定基準
Atropine	0.1mg/10g	a:3, b:4	a:5, b:2
	0.5mg/10g	b:2, c:4 d:1	b:2, c:5
Scopolamine	0.1mg/10g	a:4, b:3	a:3, b:4
	0.5mg/10g	b:3, c:3, d:1	b:3, c:4

4) Reserpine の併用 (表 4 参照)

Atropine および Scopolamine の 0.1mg/10g および 0.5mg/10g に併用して、いずれの場合も、表に示すように明らかに鎮静効果の強さの増強と持続時間の延長を認めた。SMB との併用によつては、明らかな協力作用はみられなかつた。SBB との併用によつては、Atropine および Scopolamine との併用の場合より劣るが、鎮静効果の強さの増強と持続時間の延長を認めた。

5) SKF 525-A の併用 (表 5 参照)

Atropine および Scopolamine との併用にさいして、両者の 0.1mg/10g および 0.5mg/10g のいずれの量においても、鎮静効果の増強は、前記の Phenthiazine 系薬物や Reserpine 併用による結果より劣る。しかし Atropine および Scopolamine の 0.5 mg/10mg に併用したさい、両者の単独投与の場合よ

り、鎮静効果の持続時間の延長が認められた。SMB に対しては、併用効果はみられなかつた。SBB の 0.2 mg/10g に併用したさい、協力はみられなかつたが、1.0mg/10g に併用した場合、鎮静効果の持続時間を延長した。

表 4 Atropine 系薬物の鎮静効果に及ぼす Reserpine (0.003mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	投与後30mの鎮静効果の判定基準	投与後90mの鎮静効果の判定基準
Atropine	0.1mg/10g	a:1, b:2, c:4	b:2, c:5
	0.5mg/10g	c:3, d:3, e:1	d:4, e:3
Scopolamine	0.1mg/10g	a:1, b:4, c:2	b:3, c:4,
	0.5mg/10g	b:1, c:2, d:4	c:1, d:5, e:1
Scopolaminemethylbromide	0.2mg/10g	a:7	a:5, b:2
	1.0mg/10g	a:2, b:5	b:6, c:1
Scopolaminebutylbromide	0.2mg/10g	a:6, b:1	a:2, b:5
	1.0mg/10g	c:2, d:5	c:1, d:4, e:2

表 5 Atropine 系薬物の鎮静効果に及ぼす SKF No. 525-A (0.3mg/10g) 併用の影響

薬物名	投与量	投与後30mの鎮静効果の判定基準	投与後90mの鎮静効果の判定基準
Atropine	0.1mg/10g	a:5, b:2	a:5, b:2
	0.5mg/10g	a:1, b:2 c:4	b:3, c:4
Scopolamine	0.1mg/10g	a:6, b:1	a:5, b:2
	0.5mg/10g	a:1, b:3, c:3	b:4, c:3
Scopolaminemethylbromide	0.2mg/10g	a:7	a:7
	1.0mg/10g	a:2, b:5	b:7
Scopolaminebutylbromide	0.2mg/10g	a:7	a:7
	1.0mg/10g	c:3, d:3, e:1	c:1, d:4, e:2

附記:

上述した各併用薬物の協力効果は、すべて Atropine

系薬物を投与したのち、10^mで併用した結果である。これに対し同時投与および、併用薬物の前投与（10^m前）による結果は上述した結果と大きな差はないが、やや協力効果が弱い傾向を示した。

考 察

Chlorpromazine が Barbiturate そのほかの中樞鎮静薬の効果を増強することは、さきに述べた。この増強効果がいかにしておこなうかについて、薬物の体内代謝に影響を与えるという説、薬物の脳内分布に変化を与えるという説、中樞神経系の感受性を増加させるという説のほかなどが考えられているが、いまだ確実な証明はない。

私は Atropine, Scopolamine およびその類似体 Chlormpromazine を併用して、前記のように鎮静効果の増強をみた。しかしこの増強効果の理由については確実な説明はできない。私^⑩は別に Atropine および Scopolamine 分解酵素が Chlorpromazine をはじめとする Phenothiazine 系薬物によつて、明らかに抑制されることを、in vitro で認めたが、これが増強効果をおこす一因子となりうるかもしれないとしても、これをもつて全部を説明することは、まったく不可能である。

中樞神経系に作用する薬物の作用点については、最近著しい進歩がなされているが、いまだその多くは確実には究明されていない。Atropine および Scopolamine の中樞における作用点として、大脳皮質、視床、視床下部、脳幹網様体およびそのほかの求心性伝導路が考えられている。Chlorpromazine の作用点も、これと同じ中樞部位が考えられている。したがつて、Atropine と Chlorpromazine は、これらの中樞部位のすべてにおいて作用点を同じくするということは、これまでの研究では言及できないが、いずれかの中樞部位において、作用点を共通するということは考えられる。Martin^⑪および King^⑫は Atropine および Scopolamine の脳幹網様体に及ぼす効果は Mephenesin および Barbiturate と同様であると述べ、Longo^⑬は Chlorpromazine も脳幹網様体に同じような効果を及ぼすと報告している。Rinaldi^⑭は Atropine や Scopolamine が脳波覚醒反応を消失し、Ach や DEP の内頸動脈注射が覚醒反応と同種の変化を脳波におこすことから、この脳幹網様体における覚醒反応系が Choline 作動性の作用機序をもつといっている。Terzian^⑮および Dasgupta^⑯は Chlorpromazine の作用機序を脳幹網様体系の遮断にあるとしている。

これらのことから考えれば、Atropine および Sco-

palamine に Chlorpromazine を併用して、上述のように、鎮静効果の強さの増強と鎮静時間の持続をえたことは理解しうることである。

これと同様に、Pacatal や Promethazine の併用効果も理解される。ただし Promethazine は単独投与の場合でも、Chlorpromazine や Pacatal より、鎮静効果が弱いため、併用にさいしても、増強作用が著明でなかつたのであろう。

つぎに Reserpine も強い鎮静作用をもつ物質として知られており、その中樞における作用点として、Bein^⑰および Plummer^⑱は視床下部をあげ、Schneider^⑲は視床下部にいたる求心性伝導路を主なものとしている。田沢は皮質および視床下部脳波が Reserpine により徐化されることをみている。

これらの報告から、Reserpine もまた Atropine や Scopolamine と共通した中樞作用点があると考えられるので、これらの併用による協力効果も理解できる。Brodie^⑳は Barbiturate の鎮静効果を、Reserpine も Chlorpromazine と同様な型式で増強することを認めているが、この事実も Atropine と Reserpine との協力効果をうらづけるものである。Morphine や Scopolamine によつてひきおこされた動物の activity は Reserpine によつて抑制されるが、Amphetamine や Metrazol による activity は抑制されないという Tripod^㉑の報告は、併用による薬物効果が、中樞作用部位の差異によつて大きく影響されることを示している。

つぎに SKF 525-A を諸種薬物に併用したさい示される協力作用の機序は、Chlorpromazine や Reserpine のそれとはことなつたものと考えられている。すなわち SKF 525-A は諸種薬物の体内における代謝を抑制するとされている。これについて Axelrod^㉒は Hexobarbital や Phenobarbital の biotransformation、とくに demethylation が SKF 525-A によつて抑制されると述べ、Cooper^㉓は Amphetamine の oxydation や conjugation が抑制されるとし、Mirsky^㉔は Thiopental の代謝抑制を報告している。

本実験において、Atropine や Scopolamine に SKF 525-A を併用した結果、Chlorpromazine や Reserpine 併用のような、明らかな鎮静効果の強さの増強はみられず、鎮静効果の持続延長がみられた。この結果は併用による協力作用機序が、SKF 525-A は Chlorpromazine や Reserpine とことなるためと考えられ、おそらく Atropine や Scopolamine の代謝抑制、いいかえれば体内分解率の抑制によつて、作用持続時間の延長がみられたのであろう。

結 論

Atropine, Scopolamine およびその類似体に, Chlorpromazine をはじめとする Phenothiazine 系薬物, Reserpine および SKFNO 525-A を併用して, 鎮静効果に及ぼす影響をみた。

1) Chlorpromazine を Atropine および Scopolamine に併用したさい, 明らかにこれらの鎮静効果の増強と作用持続時間の延長を認めた。Scopolamine butylbromide に併用したさい, その協力効果は Atropine や Scopolamine に対するほど著明でなく, Scopolamine methylbromide に対してはみるべき効果はなかつた。

2) 同じく Phenothiazine 系薬物である Pacatal を併用したさい, Chlorpromazine と同様な協力効果を認めた。Promethazine 併用にさいしても, 協力効果は認められたが, Chlorpromazine におけるほど明らかでなかつた。

3) Reserpine の併用にさいしては, 明らかな鎮静効果の強さの増強と作用持続時間の延長がみられた。

4) SKF No. 525-A の併用にさいして, 鎮静効果の強さの協力は明らかでなかつたが, 持続時間の延長を認めた。

5) これら併用薬物の協力作用の機序は明らかでないが, Chlorpromazine や Reserpine の作用機序は SKF No. 525-A とはことなつたものと推察される。

文 献

- ①Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Kolsky, M., & Koetsehet, P.: Arch. int. Pharmacodyn. 92, 305, 1953 ③Zipf, H. F. & Alstaedter, R.: Arzneimittel. Forsch. 4, 14, 1954 ③福島重太郎: 日薬理誌 51, 83, 1954 ④Brodie, B. B., Shore, P. A. & Silver, S. L.: Nature 175, 1133, 1955 ⑤田沢和内: 日薬理誌 53, 311, 1957 ⑤高折修二: 日薬理誌 54, 7, 1958 ⑦Monroe, R. R., Heath, R. G., Michle, W. A. & Miller, W.: Am. N. Y. Acad. Sci. 61, 56 1955 ⑧Cronheim, G. & Toekes, I. M.: J. Pharmacol. 113, 13, 1955 ⑨Cook, L., Macko, E. & Fellows, E. J.: J. Pharmacol. 112, 382, 1954 ⑩Swinyard, E. A., Madsen, J. A. & Goodman, L. S.: J. Pharmacol. 111, 54, 1954 ⑪Mirsky, J. H. & Giarman, N. J.: J. Pharmacol. 114, 240, 1955 ⑫大鳥居 健: 信州医誌 近日発表予定 ⑬大鳥居 健: 日薬理誌 近日発表予定 ⑭Martin, W. R., Vernier, V. G. & Unna, K. R.: J. Pharmacol. 110, 35, 1954 ⑮King, E. E.: Fed. Proc. 13, 375, 1954 ⑯Longo, V. G., Von Berger, G. P. & Bovet, D.: J. Pharmacol. 111, 349, 1954 ⑰Rinaldi, F. & Himwich, H. E.: Arch. Neurol. Psychiat. 69, 505, 1953 ⑱Terzian, H.: EEG Clin. Neurophysiol. 7, 150, 1955 ⑲Dasgupta, S/R. Werner, G.: Arch. Exp. Path. Pharmacol. 224, 248, 1955 ⑳Bein, H. J., Gross, F., Fripod, J. & Heier, R.: Schweiz. Med. Wochschr. 83, 1007, 1953 ㉑Plummer, A. J., Earl, A., Schneider, J. A., Trapold, J. & Barrett, W.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 8, 1954 ㉒Schneider, J. A.: Amer. J. Physiol. 181, 64, 1955 ㉓Tripod, J. & Meler, R.: Arch. int. Pharmacodyn. 97, 406, 1954 ㉔Axelrod, J., Reichenthal, J. & Brodie, B. B.: J. Pharmacol. 112, 49, 1954 ㉕Cooper, J. R., Axelrod, J. & Brodie, B. B.: J. Pharmacol. 112, 55, 1954