Benzperidol の薬理学的研究

植木 昭和, 菅野 久信, 佐藤 修郎, 岩城 純一
米 丸 寛, 福田 健夫, 山田 裕章
(九州大学医学部薬理学教室)

塗本 精一, 林 五郎, 甲和 良夫
(田辺製薬株式会社大阪研究所)
(昭和40年5月20日受付)

近年, Phenothiazine 誘導体及び Rauwolfia alkaloids が Neuroleptica として治療界に紹介されてから, これと類似の作用を有する薬物, Thiophenylpyridylamine 誘導体, Benzoquinolidine 誘導体, Thioxanthine 誘導体など多数に製出され, 臨床上広く使用されている。

Benzperidol はベルギーの Janssen Research Laboratory に於て, Haloperidol や Triperidol などの Butyrophenone 系誘導体の研究¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾から開発された新しい化合物で, Butyrophenone 系誘導体の中で最も強力な Neuroleptica といわれている。

本剤は従来の Neuroleptica とは化学構造を異にし, (第1図)作用も Phenothiazine 誘導体に比べて可なり異なり, 臨床的にも特異的効果を示すことが報告されている⁷⁾。

われわれは本剤の作用とくにその中枢神経系及び自律神経系に対する作用を調べ, さらにその作用を Chlorpromazine と比較しなおその毒性についても研究した。ここにその結果を報告する。

第1図 Chemical structure of benzperidol.

実験材料並びに実験方法

実験動物としては ddN 系雄性マウス, Wistar King A 系雄性ラット, ウサギ, モルモット, ネコ及びイヌを使用し, Benzperidol は塩酸塩或いは酒石酸塩となし, 蒸留水または生理食塩液に適当な濃度に溶解して実験に供した。そしてその Neuroleptica としての作用は主として, Chlorpromazine HCl と比較したが, さらに実験の種類によっては Thioproperazine (Cephalmin, 塩野義), Reserpine (レセルピン—マルピー, 大日本), Imipramine (Tofranil, 藤沢) との比較も行った。

実験方法は, 実験成績の各項に於いて述べる。

実験成績

1. 急性毒性 (LD₅₀)

体重16~18g の ddN 系雄性マウスを用い1群10匹として, これに Benzperidol を諸種の方法, (静脈注射, 皮下注射並びに経口投与) により投与し, 72^h 後に結果を判定し, Weil の方法⁸⁾に従ってその LD₅₀ を算出した。その結果は第1表に示す通りである。

なお Benzperidol は LD₅₀ 附近の量では徐々に筋緊張を上昇し, 運動は抑制され鎮静状態となるが, 後には緊張性の運動失調を起し, さらに時間が経過すると筋弛緩が現われ脱力状態となる。しかしなかには刺激によって軽い痙攣を発する例もみられた。死は呼吸停止によって起るが, 死亡しないものは静注では 24^h, 他の投与方法では 24~72^h で略完全に回復し, 一旦回復したものは後に死亡することはない。

2. 鎮静作用

マウス, ラット, ウサギ及びネコを用いて観察した。Benzperidol を応用すると, 何れの動物でも自発運動

第1表. LD₅₀ of benzperidol in mice.

Route of Administration	LD ₅₀ (mg/kg)
i.v.	34.8 (30.7- 39.5)
s.c.	203.7 (158.5-263.0)
p.o.	431.5 (353.2-524.8)

第2表. Effect on spontaneous movements of mice.

Drug	ED ₅₀ (mg/kg, s.c.)	Potency Ratio
Benzperidol	0.029	7.5
Chlorpromazine	0.22	1.0

は抑制され鎮静状態となる。そこでマウスの自発運動量を photoelectric cell 法⁹⁾によって測定し、これに及ぼす Benzperidol の影響を調べた。

a) マウス自発運動量に及ぼす影響

室温 20°~25°C の下に、マウスを photoelectric cell cage に入れ、先ず対照として 10^{mn} 間その運動量(遮光回数)を測定し、次に動物を箱から外に出し、薬物を腹腔内に注射し(注射後はマウスは普通の飼育箱内に放置する)、30^{mn} 後再び測定箱に入れて、10^{mn} 間運動量を測定した。マウスの運動量は生理食塩液の注射でも減少するので、薬物による運動量の減少は、食塩液注射後の運動量を100%として百分率で算出した。

1 群 6 匹のマウスを用いての実験から50%の運動量減少を起す量を求めた結果は第2表に示す通りである。

第2図. Effects on the d-Amphetamine-induced hyperactivity of mice.

FREQUENCY OF LIGHT BLOCK : the frequency of interruptions of the light beam by the mouse.
AM : subcutaneous injection of 5mg/kg of d-amphetamine.

S : Physiological saline solution.

BP : Benzperidol.

CP : Chlorpromazine.

これから Benzperidol の自発運動抑制作用は、Chlorpromazine の約 7 倍強力であると考えられる。

b) d-Amphetamine による運動興奮に及ぼす影響。

マウスの自発運動を同様にして photoelectric cell 法で測定し、d-Amphetamine 5mg/kg を皮下注射すると、運動量は極めて著明に増加し、運動量増加は少くとも 3~4h 持続する。d-Amphetamine の作用には気温の影響が強く、低温では作用が現われ難く、高温になる程著明となる。本実験は 22~25°C の室温で行った。また一度 Amphetamine を応用したマウスは翌日まで放置していても正常動物と異なり、同様の反応を示しがたい。したがって実験は一匹一回限りとした。

実験は d-Amphetamine 5mg/kg の皮下注射と同時に Benzperidol 及び Chlorpromazine の諸種用量を腹腔内に注射し、その後 1h にわたり運動量を連続的に描記測定し、10^{mn} 間単位の運動量をグラフに描記した。対照としては d-Amphetamine のみの皮下注射群と d-Amphetamine と同時に生理食塩液の腹腔内注射を行なったマウス群を用いた。d-Amphetamine 単独注射群だけは13匹、他の群はすべて 1 群 8 匹のマウスについて実験し、その平均値をグラフに示したのが第2図である。

d-Amphetamine による運動量の増加は注射後 30~40^{mn} が最大で、生理食塩液の腹腔内

注射でもその運動興奮は幾分抑えられる。

Benzperidol 及び Chlorpromazine を併用すると、その用量に応じて d-Amphetamine の作用は強く抑制される。その抑制の程度は Benzperidol の方が Chlorpromazine より8~10倍強力である。また Benzperidol は作用発現が Chlorpromazine よりおそく、持続は Chlorpromazine より長い。

3. 協調運動に及ぼす影響

体重20g 前後 (± 1 g) の ddN 系マウスを用い、rotarod 法¹⁰⁾によって、協調運動に及ぼす影響を調べた。rotarod は直径 25mm の木製の棒で、毎分15回回転させ、マウスが棒にしがみつき棒と一緒に回転しないように、その尻尾に5~6 g の錘をつけた。正常マウスは rotarod が回転しても 2^m 間以上それより落ちることはない。Benzperidol 及び Chlorpromazine を1群10匹のマウスに投与して 30^m 後に rotarod に乗せ、それから落ちるまでの時間を測定して 2^m 以内に落ちたものを作用 (+) とし、各薬物の用量と 2^m 以上落ちないマウスの匹数との関係に対数グラフで示すと第3図の如くなる。この結果から見て、マウスの協調運動抑制を起す50%有効量 (ED₅₀) は Benzperidol では約 0.25mg/kg, Chlorpromazine では約 1.2mg/kg となり、作用は Benzperidol が Chlorpromazine より約5倍強力である。

第3図. Effects on the coordinated motor activity of mice (dose-response curve).

BP : Benzperidol.

CP : Chlorpromazine.

The percentage indicates the number of mice which succeeded in the rotarod test.

第4図. Ptotic effects in rats.

0 : eyes completely closed.

2 : eyes half open.

4 : eyes wide open.

1 and 3 : intermediate values.

4. 眼瞼下垂作用

ラット (1群5匹) を用い薬物は皮下に注射して、眼瞼下垂の程度を下記の如き Scoring 法で測定した。

Score 4 : eyes wide open

Score 2 : eyes half open

Score 0 : eyes completely closed

Score 1 及び 3 はそれぞれ中間値。

各5匹について実験した結果の平均値は第4図に示す通りで、Benzperidol は Reserpine 及び Thioproperazine と略同程度の作用を呈し、Chlorpromazine よりも強力である。Imipramine には殆んどこの作用は認められなかった。

5. 条件回避反応に及ぼす影響

ブザーを条件刺激、電撃を無条件刺激とした条件回避反応をラットに学習させ、それに及ぼす Benzperidol の影響を shuttle-box 法及び pole climbing 法で検した。

a) shuttle-box 法による実験

本実験には竹井機器製条件回避学習実験装置を用いた。本装置は縦 10cm, 横 80cm, 高さ 23cm, の箱で、

中央に扉がありそれによって白室と黒室の2室に仕切られている。各室の床は grid となり、電撃が加えられる様になっている。またラットが白室から黒室に移れば、自動的に電撃が切れるようになっている。ブザーは箱の天井につけてある。ブザー及び電撃持続時間並びに両者の間隔は刺激調整器によって自由に調節できる様になっている。条件反射の訓練は先ずラットを黒室に入れ約 2^m 間休止させた後、白室の中央に扉と反対側に向かせてラットを置き、そのまま 1^m 間放置する。その後ブザーを 3^m 間ならし、後 2^m おいて電撃 (A.C. 50V.) を 5^m 間加える。この操作を 1^m 間隔で、毎日15回行ない、15日間訓練して、略完全に条件回避反応を覚えたラット 20 匹をえらび、1群4匹として実験に供した。

各薬物を皮下注射した後 6^h まで 1^h 毎に 1^m 間隔10回の試験を行なった。ブザーが鳴って 5^m 以内に回避反応を起さない時にも電撃は加えなかった。回避反応の判定はブザーが鳴って 10^m 以内に隣室へ回避した場合を回避反応陽性とし、10^m 以内に回避しない場合を反応陰性とした。

第5図は諸種の量の薬物を投与した後、各時間における回避反応陽性回数(4匹平均値)の百分率をグラフに示したものである。なお薬物応用後 6^h まで各時間毎に測定した回避率の 6^h 平均値を各用量群について対数確率紙にプロットし、50%回避反応抑制量を求めたものが第3表である。

第5図. Effects on conditioned avoidance response (shuttle box method).

第3表. Effect on conditioned avoidance response in rats.

Drug	ED ₅₀ (mg/kg, s.c.)	Potency Ratio
Benzperidol	0.054	22.2
Chlorpromazine	1.2	1.0

Benzperidol は 0.01mg/kg の皮下注射で条件回避反応の発現は遅くなり、0.04~0.05mg/kg 以上では殆んど完全回避反応を抑制した。これを同様にして検した Chlorpromazine の作用に比較すると、それより約20倍強力である。また Chlorpromazine は条件反応抑制を起す量では運動失調を伴うことが多かったが、Benzperidol は運動失調を起さない量で著明に回避反応を抑制した。

b) pole climbing 法による実験

これもブザーと電撃を組合わせ、電撃を pole climbing によって回避するようにしたものである。

装置は直径 30cm, 高さ 50cm, の円筒型の箱で床は電撃用の grid よりなり、箱の中央に径 2.5cm の棒が一本垂直に立っている。ブザー(条件刺激)を 5~7^m 間ならし、その後約 5^m 間において grid に電撃を 10^m 間加える様にしてある。著者ら¹¹⁾はこの一連の操作を 2^m 間に1回づつ全て自動的に行なうようにしている⁹⁾。ラットが登る棒をスプリングによって吊し、ラットが登れば、体重によって棒全体が下がり、スイッチが閉じ、これを自動的に記録する様につくられている。したがって動物が条件刺激から、何秒後に回避したかも後で直ぐわかる。また、棒にのぼったラットがいつまでも降りないのを防ぐために次のブザーがなる前に短時間の電撃が棒に加えられるようにしてある。

本装置ではブザー及び電撃 grid を共通にし、箱及び記録ペン4組を1セットとしてつくっているのも、同時に4匹のラットを同一条件のもとに訓練或いは試験することができ、結果は自動的に記録されてゆくので、極めて便利である。また人が居るために動物の気分を乱す心配もない。また、装置全体の電源は 30^m 間交代で断続出来るように timer を装置し、30^m 休んで次の 30^m 間15回の反応試験を行うことができるようになっている。

実験には毎日15~30回の条件回避訓練を10日~2週間行ない90%以上の回避率を示す様になったラットを用いた。条件反応に対する薬物の作用を調べる場合には薬物投与前に先ず対照として15回の反応試験を行った。

第6図. Effect of benzperidol on conditioned avoidance response (pole-climbing method).
B : the period of buzzer.
ES : the period of electroshock on the grid.
Each vertical line indicates the time of avoidance after a start of the buzzer in every trial.

第7図. Effects on conditioned avoidance response (pole-climbing method).
The vertical scale shows the percentage of avoidance.

第6図は実験結果の一例である。

1群6匹のラットについて行った実験結果から各時間における回避率を求め、6匹の平均値を百分率で示すと第7図の如くなる。この結果は腹腔内注射時の作用であるが、Benzperidolの条件反射抑制作用はChlorpromazineの15~20倍強力であり、また作用持続も長い。なお条件刺激が加わって、動物が回避するまでの時間を見ると、Benzperidolも0.01mg/kg、Chlorpromazineも1mg/kgの小量では回避率そのものには殆んど抑制は見られないが、回避時間はかなり延長している。皮下注射時には、Chlorpromazineの作用は腹腔内注射時と殆んど同程度であるが皮下注射時がBenzperidol腹腔内注射時よりも約3倍作用が強く現われた。

6. Thiopentalの睡眠作用に及ぼす影響

マウスを用い、睡眠作用は整位反射を示標として測定した。

まず対照としてThiopental Na 25 mg/kgの静脈注射による睡眠時間を測定してこれを対照とし、次にBenzperidolを30m前に皮下注射した後に同様Thiopentalの睡眠時間を測定してそれが対照より100%延長する量を求め、その量からBenzperidolのED₅₀を求めた。結果は第4表の如くで、その睡眠作用増強は同様

第4表. Effects on the sleeping time of thiopental.

Drug	ED ₅₀ (mg/kg, s.c.)	Potency Ratio
Benzperidol	0.14(0.10- 0.20)	14.4
Chlorpromazine	2.01(1.50- 2.83)	1.0
Imipramine	21.04(12.47-35.32)	0.095
Reserpine	3.66(2.37- 5.70)	0.55

第5表. Analgesic effect in mice.

Drug	ED ₅₀ (mg/kg, s.c.)	Potency Ratio
Benzperidol	1.80(1.24-2.59)	1.00
Chlorpromazine	>10	
Thiopropazine	18.37(11.1-30.9)	0.099
Imipramine	26.61(20.6-34.4)	0.069
Reserpine	7.08(4.1-12.2)	0.25

にして検した Chlorpromazine に比し、約15倍も強く、Reserpine や Imipramine とは比較にならないほど強力である。

7. 鎮痛作用

マウスを用い Eddy の hot plate 法¹²⁾に従って鎮痛作用を検した。マウスを 55.5°C の熱板上にのせると後肢に典型的な licking reflex がみられ、jumping reaction が現われるが、痛覚鈍麻が起ればその発現が遅くなる。Benzperidol を皮下注射して 10m, 20m, 30m, 45m, 60m, 90m, 120m 及び 150m 後に licking reflex 及び jumping reaction の起るまでの時間を測定すると正常時より反応時間が延長する。この延長が50%以上となった場合を鎮痛作用陽性とした。1群10匹のマウスで検した結果から Weil の方法によって、ED₅₀ を算出すると、第5表に示すようになる。Benzperidol は疼痛反射の発現を遅延させるが Chlorpromazine には 10mg/kg の大量を用いてもかかる作用は認められなかった。Thiopropazine, Imipramine, Reserpine には作用が現われるが、いずれも弱い。

第6表. Antiemetic action in dogs.

Drug	ED ₅₀ (mg/kg, s.c.)	Potency Ratio
Benzperidol	0.0012(0.00058-0.0024)	467.0
Chlorpromazine	0.56 (0.25 -1.25)	1.0

嘔吐量(通常 10~20mg/kg)を静注し、嘔吐が現われるか否かを観察した。その結果から50%嘔吐抑制量を測定すると第6表の如くなった。同様にして Chlorpromazine の鎮吐作用を測定したが、Chlorpromazine の作用は弱く、Benzperidol のその1/467であった。

9. 自律神経臓器に及ぼす影響

a) 呼吸血圧作用

ウサギ、ネコ及びイヌを用いた。ウサギは Urethane 1g/kg 皮下注射、ネコ及びイヌは Pentobarbital Na 40mg/kg 腹腔内注射によって麻酔し、呼吸は気管カニューレとタンブールにより、血圧は水銀マンオメータを用いて頸動脈圧を描記測定した。

ウサギに Benzperidol 0.05mg/kg を静注すると、呼吸運動には殆んど変化はないが、血圧は 20~25mmHg 程度下降した。0.1mg/kg では呼吸は軽度興奮し、血圧は 25~30mmHg 下降した。しかし持続は長くなく 5m~7m 後には正常にかえった。0.5mg/kg では作用は強くなり、呼吸興奮と 40~60mmHg の血圧下降が現われた。呼吸運動は間もなく正常にかえったが血圧下降は 1h 後でも尚 10~20mmHg の下降度を続けていた。

ネコでは Benzperidol 0.1~0.2mg/kg の静注で血圧は 20mmHg 程度下降したが、これは 15m~20m で回復した。1mg/kg では 50~60mmHg の著明な血圧下降を起し、1h 後も 40~50mmHg の下降度を維持していた。しかし呼吸運動は初めに一過性の興奮を示すのみであった。

イヌでは Benzperidol はネコにおけると略同様の作用を呈した。Chlorpromazine も血圧に対しては同様

8. 鎮吐作用

体重 7~13kg のイヌ(雌雄を問わず)を用い、Apomorphine 嘔吐に対する抑制作用の有無を検した。まず Apomorphine 5, 10, 15, 20μg/kg の各量を静脈内に注射し、個々のイヌについて確実に嘔吐を起す量を求め、次に Benzperidol を皮下注射して 1h 後に Apomorphine の確実

著明な下降作用を呈する。

以上のように Benzperidol はいずれの動物においても血圧下降を起し、作用状態は Chlorpromazine に似ているが、しかし Benzperidol では Chlorpromazine の場合より、個体差が強く、可なり大量を用いても血圧下降はごく軽度である例も認められた。

Adrenaline, Noradrenaline 及び Acetylcholine の血圧作用に及ぼす影響

実験はイヌ及びネコを用いて行った。これらの動物に Adrenaline, Noradrenaline $5\sim 7\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注すると、著明な血圧上昇を起し、Acetylcholine は $1\sim 2\mu\text{g}/\text{kg}$ の静注で著明な血圧下降を起す。Benzperidol $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 静注後にそれを静注すると血圧は殆んど正常時と同様に变化する。しかし Benzperidol $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 静注後には Adrenaline の血圧上昇作用は明らかに抑制された。ただしこの場合も Noradrenaline の血圧上昇、および Acetylcholine の血圧下降作用には変化がなかった。Benzperidol を増量して $2\text{mg}/\text{kg}$ 応用すると Adrenaline の作用は完全に抑圧され、時には作用の逆転もみられ、また Noradrenaline の昇圧作用も抑制された。しかし Acetylcholine の作用はこの場合にも影響をうけなかった(第8図)。

第8図. Effects of benzperidol on the blood pressure responses to intravenous adrenaline, noradrenaline and acetylcholine in the cat.

a : i.v. injection of $5\mu\text{g}/\text{kg}$ of adrenaline.

b : i.v. injection of $5\mu\text{g}/\text{kg}$ of noradrenaline.

c : i.v. injection of $2\mu\text{g}/\text{kg}$ of acetylcholine.

(1) : control responses.

(2) : i.v. injection of $2\text{mg}/\text{kg}$ of benzperidol.

(3), (4), (5) and (6) : 7, 35, 60 and 90 minutes after benzperidol administration, respectively.

ウサギにおいても結果はイヌ、ネコの場合と略同様であった。しかしウサギでは稀ではあるが、Noradrenaline の昇圧作用が Adrenaline のそれより著明に抑制される例があった。

なお Benzperidol による Adrenaline の昇圧作用抑制の程度は、いずれの動物でもなかり著明な個体差があった。

b) 腸管作用

ウサギ及びモルモットを用いて摘出実験を行った。摘出実験は約 20^{h} 以上絶食させたウサギ及びモルモットの小腸を取り出し、その運動を Magnus 法により描記した。栄養液としては Tyrode 液を用いた。生体実験は Urethane 麻酔ウサギを用い、その小腸運動を山本氏法¹³⁾にならって描記した。

Benzperidol はウサギの摘出小腸に対して $5\times 10^{-7}\text{g}/\text{cc}$ 以上の濃度で抑制であった。しかし 10^{-5} の濃度でも Serotonin $10^{-6}\text{g}/\text{cc}$ による腸運動興奮は抑制しなかった。モルモット摘出小腸の Histamine $10^{-7}\text{g}/\text{cc}$ による強い緊張上昇は Benzperidol $4\times 10^{-6}\text{g}/\text{cc}$ (90^{h} 間応用) によって約 $1/2$ に減弱した。

ウサギの生体腸運動では Benzperidol は 1~2mg/kg の静注で軽度の抑制を起したが, Serotonin 10~20 μ g/kg 静注による腸管の緊張上昇, 運動興奮に対しては何ら影響を与えなかった。

c) ネコの瞬膜並びに瞳孔に対する作用

体重 2.5~4kg のネコを用い Pentobarbital Na 40mg/kg 腹腔内注射麻酔のもとに実験を行った。瞬膜の緊張は糸及び滑車を用い, 約 5 g の負荷をかけ, 記録ペンによって拡大描記した。瞳孔は植木, 大野の phototransistor 法¹⁴⁾によってその径を瞬膜と同時に, 連続描記測定した。また同時に頸動脈圧を水銀マンノメーターにより描記した。交感神経刺激は頸部に於て, 交感神経を分離切断しその節前に双極電極をかけ, 100c/s, 1msec 巾の短形波刺激を 5^秒 間加えた。薬物は予め股静脈に挿入せる polyethylene catheter より注射した。

Adrenaline 5 μ g/kg を静注すると, 個体によりまた季節によって作用強度は異なるが, 血圧上昇とともに著明な瞬膜の収縮と瞳孔散大が起る。Noradrenaline は Adrenaline に比して瞳孔散大作用が著しく弱く, Adrenaline と同程度の散瞳を起すには約10倍の用量を用いなければならない。しかし Noradrenaline も 20 μ g/kg を静注すれば血圧は 50~70mmHg 上昇し, 瞬膜収縮及び散瞳も可なり著明に現われる。また交感神経に遠心性刺激を加えると血圧には変化がないが, 瞬膜は収縮し瞳孔は散大する。散瞳が Adrenaline 5 μ g/kg 静

第9図. Effects of benzperidol on the nictitating membrane and the pupil of the cat.

NM : tonus of the nictitating membrane.

PD : pupillary diameter (in mm).

BP : blood pressure.

SY : preganglionic stimulation of the cervical sympathetic nerve.

NA : i.v. injection of 20 μ g/kg of noradrenaline.

AD : i.v. injection of 5 μ g/kg of adrenaline.

A : control responses.

B : 10 minutes after i.v. injection of 0.2mg/kg of benzperidol.

C and D : 10 and 30 minutes after i.v. injection of 2mg/kg of benzperidol, respectively.

注時と略同程度に起る刺激強度で刺激すると、瞬膜は通常 Adrenaline に対する反応の約1/2程度に緊張を上昇する。以上を対照として Benzperidol の作用を検した(第9図)。Benzperidol 0.1mg/kg の静注では瞬膜の緊張並びに瞳孔径には殆んど変化は現われない。またその場合交感神経刺激または Adrenaline 及び Noradrenaline 静注を行っても散瞳は殆んど正常時と变りなく現われる。しかし瞬膜の緊張上昇は対照に比し弱くなる。Benzperidol 0.2mg/kg を応用した後も瞬膜及び瞳孔には変化はないが、交感神経刺激及び Adrenaline, Noradrenaline による瞬膜の緊張上昇は著明に抑制され、交感神経刺激による散瞳も軽度抑制され、また Adrenaline, Noradrenaline による散瞳の抑制も極めて軽度である(第9図B)。

Benzperidol 2mg/kg 応用後(この時も瞬膜の緊張、瞳孔径には著明な変化はない)は、交感神経刺激、Adrenaline, Noradrenaline による瞬膜の緊張上昇は完全に抑圧され、またそれらによる散瞳もかなり著明に抑制される。また Adrenaline による血圧上昇も完全に阻止されるが、Noradrenaline の血圧上昇は殆んど正常時と变りなく現われる(第9図C)。作用は瞳孔の方が瞬膜より早く回復するが、作用が完全に回復するには2h以上を要する。

Chlorpromazine 0.5~2.0mg/kg の静注でも同様交感神経刺激、Adrenaline, Noradrenaline 静注による瞬膜の緊張上昇及び散瞳は抑制され、抑制は瞳孔より瞬膜において強い。しかし Chlorpromazine は Benzperidol と異なり、単独でも徐々に散瞳を起す点異なる。なお交感神経刺激及び Adrenaline, Noradrenaline 静注によって起る瞬膜並びに瞳孔反応に対する Benzperidol の抑制は、Chlorpromazine に比べて個体差が著しかった。

10. 中枢神経各部の電気刺激効果に及ぼす影響

体重 2.5~3.8kg のネコを用い Decamethonium bromide (C_{10}) 0.5mg/kg の静注により不動化し、無麻酔のまま人工呼吸の下に実験を行なった。実験期間中は約 1h 毎に C_{10} を追加し、不動化を確実に維持した。ネコの頭部を脂定位固定装置に固定し、大脳皮質運動領、扁桃核、視床下部前部及び後部、脳橋、並びに中脳網様体の各部に双極刺激電極を植込み、歯科用セメントでこれを頭蓋骨に固定した。電極には両極尖端の距離を 1~2mm とした径 0.1mm の絶縁 stainless steel 線或いは同心円型電極を用いた。電気刺激は大脳皮質、視床下部及び脳橋においては 100cps, 1msec、扁桃核においては 50cps 1msec、中脳網様体においては 200cps, 1msec の矩型波刺激を 5 回間加えた。中枢神経刺激に対する自律神経反応としては瞬膜、心拍数、心運動、並びに血圧の変化を観察した。瞬膜の緊張は前記と同様の方法により、心運動は cardiograph 法にならって心尖運動を tambour により描記した。心拍数は cardi tachometer により血圧は股動脈圧を水銀マンオメーターにより描記した。手術創は Lidocaine の局所応用によって無痛にした。電極の位置は実験終了後組織学的に確認した。

大脳皮質運動領の電気刺激効果は5匹のネコについて調べた。運動皮質の刺激により瞬膜の収縮と軽度の血圧上昇が起るが、心運動には殆んど変化は現われなかった。扁桃核外側核の刺激実験は8匹のネコについて行なった。この部の刺激で瞬膜の緊張並びに心運動には全例とも何等の変化もみられなかった。血圧は8例中5例では軽度の下降を起し、2例では上昇後下降、残りの1例では軽度の上昇が現われた。視床下部後部の刺激実験は9匹のネコで行った。刺激により瞬膜は強く収縮し血圧は上昇したが、後血圧下降を伴った9例中4例では強い血圧上昇時に著明な徐脈と心運動振巾の縮小を起した。しかしそれらも血圧回復とともに消失し心運動振巾は逆に増大した。

視床下部前部の刺激では8例中7例では血圧は上昇後下降したが、1例では下降のみを示した。心臓は徐脈とともに運動振巾を縮小した。瞬膜は緊張を上昇したが、視床下部後部の刺激時に比べ軽度であった。

脳橋の刺激では瞬膜は著明に収縮し、心臓は著明な徐脈とともに運動振巾は縮小した。血圧は著明に上昇したが9例中5例では後に軽度の下降を伴った。

中脳網様体の刺激では著明な瞬膜収縮、血圧上昇、徐脈並びに心運動振巾縮小を起し、心運動は血圧の回復後に振巾を増大し、血圧は12例中2例では上昇後に軽度の下降を伴った。視床下部、脳橋及び中脳網様体刺激時の著明な徐脈は迷走神経切断或いは Atropine 投与によって消失した。強い血圧上昇時の心運動振巾の縮小は心内血量増加のため二次的に起る現象である。

BP 0.5mg/kg i.v.

第10図. Effects of benzperidol on the autonomic responses to electrical stimulation of the central nervous system.

NM : tonus of the nictitating membrane.

HR : heart rate.

HM : heart movements.

BP : blood pressure.

↑ : electrical stimulation.

MC : motor cortex.

AM : lateral amygdaloid nucleus.

HYP. P. : posterior hypothalamus.

RF : mesencephalic reticular formation.

The upper panel shows the control responses and the lower shows the responses after i.v. injection of 0.5mg/kg of benzperidol.

以上の如き、中枢神経各部の電気刺激効果は Benzperidol 0.05mg/kg 以下の静注では殆んど影響をうけなかったが、0.1~0.5mg/kg の静注によって瞬膜並びに血圧反応は抑制され、とくに血圧では中枢神経各部刺激による上昇反応はもちろん、扁桃核や視床下部前部の刺激時に起る下降も抑制された(第10図)。また血圧上昇が抑制されると、それに伴う徐脈も心運動振幅縮小も抑制された。しかし視床下部や、中脳網様体の刺激による後の心運動興奮は Benzperidol によって殆んど抑制されなかった。なお Benzperidol の刺激効果抑制作用は脳内いずれの部位の刺激でも差はなかったが、しかし個体によってその程度に著しい差異があり、0.1mg/kg の小量でも著明な抑制を起す例もあれば 0.5~1.0mg/kg でも軽度の抑制しか起さない例もあった。多くの例では 0.2mg/kg の静注で血圧反応は正常時の50%程度に抑制された。しかし 1~2mg/kg を用いても刺激効果は完全には消失しない。また Adrenaline による瞬膜収縮及び血圧上昇も Benzperidol により抑制されたが、心拍数増加並びに心運動興奮は抑制されなかった。Noradrenaline による瞬膜収縮も抑制されたが、それによる

血圧上昇及び心運動興奮は Benzperidol 応用後でも正常時と変りなく現われた。

なお Benzperidol の中枢神経各部の刺激効果抑制はその 0.02~0.05mg/kg を直接頸動脈内に注射しても現われた。

Chlorpromazine も略同様刺激効果を抑制する。その抑制程度は Benzperidol よりも強く 1~2mg/kg で刺激効果は殆んど完全に消失する例が多く、また Chlorpromazine の作用は Benzperidol に比べると個体差が少なかった。

11. 脳波作用

a) 脳波覚醒反応に及ぼす影響

Decamethonium bromide の静注によって不動化したネコを用い、人工呼吸を続け乍ら頸髄を $C_1 \sim C_2$ の高さで切断 (encéphale isolé 標本), 2h 放置した後実験に供した。脳定位固定装置によって、両側大脳皮質運動領, 視床下部後部, 扁桃核外側核, 海馬並びに中脳網様体に双極電極を植込み、中脳網様体には 200c/s, 1 msec の矩型波刺激を 1st 間加えるようにし、他の5部位より、脳波を誘導記録した。

中脳網様体に電気刺激を加えると、正常時には各部の脳波は直ちに高電圧の徐波成分が消失して低電圧の速

第11図. Effects of benzperidol on the EEG arousal response to stimulation of the midbrain reticular formation (cat).

MC : motor cortex (left and right)

HY : posterior hypothalamus.

HIP : hippocampus.

RE ST : electrical stimulation of the midbrain reticular formation.

A : EEG arousal response in control.

B : ten minutes after i.v. injection of 1mg/kg of benzperidol.

C : fifteen minutes after additional injection of 2mg/kg of benzperidol.

The vertical scale at the end of each tracings in the panel C indicates 200 μ V.

EEG EFFECT OF BENZPERIDOL

4mg/kg i.p. chron. CAT

第12図. EEG effect of benzperidol in the unanesthetized cat with permanent electrode implant.

MC : motor cortex.

OB : olfactory bulb.

SP : septal area.

AM : lateral amygdaloid nucleus.

VM : thalamus ventralis medialis.

RF : mesencephalic reticular formation.

↑ : noise of hand clap.

A : control.

B : twenty minutes after intraperitoneal injection of 4mg/kg of benzperidol.

C : eighty minutes after the injection.

波にかわり、所謂脳波覚醒反応がみられる。その持続は短かく通常 10~20^分 である。Benzperidol を静注しても 0.5mg/kg 以下の量では脳波は何れの部位でも著しい変化はなく、中脳網様体刺激による脳波覚醒反応も殆んど正常時と同程度に現われた。1mg/kg 以上を用いると大脳皮質では高電圧の紡錘波が増加し、皮質下の各部位でも全般的に徐波成分が増加した。ここで中脳網様体を刺激すると、脳波覚醒反応が直ちに現われるが、持続は正常時よりはるかに短縮し直ぐに高電圧徐波成分の多い脳波パターンに戻る。Benzperidol の量が大きくなればなる程、高電圧徐波成分も増加し、脳波覚醒反応も抑制され、持続も短かくなった(第11図)。

Chlorpromazine も略同様の作用を示したが、徐波成分の増加が Benzperidol の場合よりも著明であった。

b) 慢性植込電極法による実験

体重 2.5~3.5kg のネコを用い、Pentobarbital Na 40mg/kg 腹腔内注射麻酔の下に、大脳皮質並びに皮質下諸核に絶縁 stainless steel 線にて製した双極電極を前と同様にして植込み、頭蓋骨に固定し、手術後2週間以上経過した後、無麻酔、無拘束のまま、その行動を観察し乍ら中枢神経各部の脳波を記録した。Benzperidol 1mg/kg 以下の量を腹腔内に注射してもネコの姿勢、一般状態、行動には変化がなく、また各部の脳波にも認むべき変化は起らない。しかし、2mg/kg 以上の量では 30^分 乃至 1^{時間} 後より、ネコは鎮静状態となり、正常時にはマウスをみせると、これに噛みついていたものが、Benzperidol 応用後はマウスにかみつく様な反応も示さなくなるのが普通であった。この場合脳波にも軽度乍ら高電圧の徐波成分が増加し、脳波覚醒反応も鈍くなった。第12図は Benzperidol 4mg/kg 腹腔内注射時の1例を示したものであるが、正常時、拍手による音刺激に対し、ネコは敏感に反応して音の方に耳をそばだて、これと同時に大脳皮質の脳波は直ちに低電圧速波のパターンに変わり、呼吸運動の興奮に伴って嗅球の induced waves も増強した(第12図A)。Benzperidol 4mg/kg 注射後はネコは次第に鎮静状態を示し皮質の脳波には徐波が増加し、呼吸運動は比較的鎮静されるが呼吸による嗅球の induced waves は正常時よりも増強し、扁桃核の嗅覚性誘発放電も明らかに認められる様になった。また、拍手による音刺激でも脳波覚醒反応は抑制され、持続も短かくなった(第12図B, C)。唯この様な行動並びに脳波に及ぼす Benzperidol の作用は個体によって量的差異が著しく、4mg/kg でも上記の如き鎮静や脳波の変化を示さない例もあった。Chlorpromazine も略同様の作用を呈した。しかし鎮静作用並びに脳波の徐波化は Benzperidol より著明であり、作用の個体差も少なかった。

考 察

Tranquilizer の中で、Rauwolfia alkaloids や Phenothiazine 誘導体などの所謂 Neuroleptica といわれる薬物は、中枢神経に対して強力な作用を有する他に、末梢神経にも作用し、強力な自律神経遮断作用を有し、特に Phenothiazine 系の薬物はその作用が強い。それ故 Benzperidol についても中枢神経作用と同時に自律神経系に対する作用を Chlorpromazine のそれと比較検討したのであるが、実験成績の示す如く、Benzperidol は自律神経系に対して Chlorpromazine と略同様の作用を呈し、血圧下降、抗 Adrenaline 作用を有し、Noradrenaline の作用は余り遮断しないことがわかった。しかし遮断作用は Chlorpromazine より弱い。処が中枢神経に対する作用は、Benzperidol の方がはるかに強力で、特に嘔吐を抑制する作用は Chlorpromazine の数百倍に当る。また条件反射抑制作用並びに、Barbiturates の睡眠増強作用も相当に強く、Chlorpromazine の15~20倍に当る。またマウスの自然運動を抑制し、d-Amphetamine による運動興奮も抑制するが、その作用は Chlorpromazine の7~10倍に当り、協調運動抑制作用は Chlorpromazine の約5倍である。従って条件反射の抑制が充分に現われた場合、Chlorpromazine は同時に自発運動も可なり抑制し、またしばしば運動失調を起すが、Benzperidol は運動失調を殆んど伴わず、自発運動も余り抑制しない位の少量で条件反射を充分に抑制することができる。更にまた、条件反射抑制、睡眠増強などの作用を目的として Benzperidol を用いる場合には、Chlorpromazine の1/10以下の用量で足りることになり、従ってこれを治療に用いるときは、血圧下降その他の自律神経系に対する作用はごく軽度ですむこととなる。

Benzperidol の作用発現は Chlorpromazine より幾分おそいが、作用持続は長い。また Benzperidol の作用は条件反射実験に於いては腹腔内注射よりも皮下注射時の方が強いが、Chlorpromazine にはそのような現

象はみられない。その理由はよく分らないが、腹腔内に注射された薬物は吸収された後、大部分は先ず肝を通る訳で Benzperidol はとくに肝で分解乃至不活性化され易いのであろうか、その点検討してみなければわからない。

以上のように、Benzperidol は質的に Chlorpromazine によく似た作用を有し、中枢神経内の諸種の部位に電気刺激を加えることによって現われる自律神経反応も、Chlorpromazine と略同様、一様にこれを抑制し、扁桃核刺激反応も抑制する。Benzperidol の中枢作用は Chlorpromazine と量的に異なるだけのような印象をうける。脳波作用は Chlorpromazine より幾分軽度で、徐波化の傾向が弱いという程度である。しかし Benzperidol が中枢神経のどの部分に強く作用するかということは明らかでない。

なお、マウス、ラットについての実験では特に認められないが、ウサギ、ネコ、イヌについての実験では、馴化作用も、自律神経作用も、総じて Benzperidol の作用には、Chlorpromazine に比し、個体差が著しい。個体差が質的なものでなく、量的に可なり強い差があり、ある動物では、ごく少量で強い作用が現われ、ある動物では可なりの大量でも仲々著明な作用は現われ難い。中枢神経に作用する薬物は、高等動物になる程、その作用には個体差が強くなるものかも知れないが作用の確実性という点では、これは Benzperidol の欠点と云えよう。

総括並びに結論

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて、Benzperidol の中枢神経系並びに自律神経系に対する作用、さらに毒性について研究し、主として Chlorpromazine の作用と比較した。

1) Benzperidol のマウスに於ける LD_{50} は静注で 34.8mg/kg、皮下注射で 203.7mg/kg、経口投与では 431.5mg/kg であり、諸家の検した Chlorpromazine のそれよりはるかに大きい。

2) Benzperidol は諸種動物に対して鎮静作用を有し、マウスの自発運動を抑制し、また d-Amphetamine の運動興奮作用にも著明に拮抗するが、その作用は Chlorpromazine の 7~10倍強力である。

3) Rotarod test において、Benzperidol はマウスの協調運動に対し抑制的に働らくが、この作用も Chlorpromazine より約5倍強力である。

4) ラットに於ける眼瞼下垂作用も Benzperidol は Chlorpromazine より強力で、その作用強度は Reserpine 及び Thioproperazine に似ている。

5) Benzperidol は全く運動失調を伴わない少量で、ラットの条件回避反応を抑制し、その作用は Chlorpromazine より15~20倍強力である。またこの作用は腹腔内注射より皮下注射時の方が強い。

6) Benzperidol の Thiopental 睡眠増強作用は Chlorpromazine の約15倍強力である。

7) マウスの熱板法による実験で Benzperidol は明らかに疼痛反射を抑制するが Chlorpromazine には大量でもかかる作用は認められない。

8) イヌにおける Apomorphine 嘔吐に対して、Benzperidol は Chlorpromazine の467倍も強い抑制作用を示す。

9) ウサギ、ネコ、イヌ何れの動物でも、Benzperidol は血圧下降を起すが、この作用は Chlorpromazine より弱い。また Adrenaline の血圧上昇作用を抑制または逆転させるが、Noradrenaline の作用には影響を与えない。しかし、これらの作用には個体差が著しい。

10) Benzperidol はウサギの腸管に対して軽度の運動抑制を起すが、抗 Serotonin 作用は殆んどなく、モルモット腸管における抗 Histamine 作用は弱い。

11) ネコの瞬膜緊張及び瞳孔経は Benzperidol によって殆んど影響をうけないが、頸部交感神経節前線維の電気刺激並びに Adrenaline、Noradrenaline の静注による瞬膜収縮及び散瞳は Benzperidol によって抑制される。この場合、瞬膜反応の方が瞳孔反応より強く抑制され、作用持続も長い。Chlorpromazine も略同様の作用を呈するが Chlorpromazine は単独でも散瞳を起す。また Benzperidol の作用は個体差が著しい。

12) ネコの大脳皮質運動領、視床下部後部、脳橋、中脳網様体の電気刺激による瞬膜収縮、血圧上昇及び徐脈は Benzperidol の静注並びに頸動脈内注射によって抑制され、また扁桃核及び視床下部前部の刺激による血

圧下降も同様に抑制される。これらの作用は Chlorpromazine に類似するが Chlorpromazine より弱く、また個体差が著しい。

13) ネコの *encéphale isolé* 標本で Benzperidol は、大量の応用で、脳波に高電圧徐波成分を増加させ、中脳網様体の電気刺激による脳波覚醒反応を抑制する。その作用は Chlorpromazine より幾分弱い。

14) 慢性電極を植込んだ無麻酔、無拘束のネコに Benzperidol を用いると、行動上は、鎮静、馴化作用を呈しても脳波には認むべき変化を伴わないが、大量 (2~3mg/kg 以上) では脳波にも高電圧徐波が増加し、音刺激による覚醒反応は抑制される。しかし脳波の徐波化は、Chlorpromazine より弱く、また Benzperidol の作用には個体差が著しい。

15) 以上 Benzperidol は自律神経系に対して Chlorpromazine と略同様の *adrenolytic action* を呈し、毒性は弱いが、中枢神経に対しては、Chlorpromazine より強力な作用を有し、殊に鎮吐作用は特異的に強く、また運動失調を起さない少量で条件反射を著明に抑制する。ただしその作用には個体差が著しい。

文 献

- 1) Janssen, P. A. J., van De Westeringh, C., Jageneau, A. H. M., Demoen, P. J. A., Hermans, B. K. F., van Daele, G. H. P., Schellekens, K. H. L., van der Eycken, C. A. M. & Niemegeers, C. J. E. : J. Med. Pharm. Chem. **1**, 281 (1959).
- 2) Janssen, P. A. J., Jageneau, A. H. M., Huygens, J., Demoen, P. J. A., van De Westeringh, C., & Wouters, M. : J. Med. Pharm. Chem. **1**, 299 (1959).
- 3) Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. E. J. & Schellekens, K. H. L. : *Arzneimittelforsch.* **10**, 955 (1960).
- 4) Janssen, P. A. J., Jageneau, H. V. & Schellekens, K. H. L. : *Psychopharmacol.* **1**, 389 (1960).
- 5) Janssen, P. A. J. : *Arzneimittelforsch.* **11**, 819 (1961).
- 6) Janssen, P. A. J. : *Arzneimittelforsch.* **11**, 932 (1961).
- 7) Bobon, J., Collard, J. & Pinchard, A. : *Acta Neurol. Psychiat. Belg.* **62**, 566 (1962).
- 8) Weil, C. S. : *J. Biometric Society* **8**, 249 (1952).
- 9) 植木昭和・菅野久信 : 日薬理誌 **60**, 26§ (1964) .
- 10) Dunham, N. W. & Miya, H. S. : *J. Amer. Pharmac. Ass., Sci., Ed.* **46**, 208 (1957).
- 11) 菅野久信・植木昭和 : 日薬理誌 **60**, 26§ (1964) .
- 12) Eddy, N. B. & Leimbach, D. : *J. Pharmacol. exp. Therap.* **107**, 385 (1937).
- 13) 山本久雄 : 福岡医科大学雑誌 **30**, 1849 (1937) .
- 14) Ueki, S. & Oono, S. : *Arch. int. Pharmacodyn.* **142**, 339 (1963).