2-(1-Piperidino)-ethyl benzilate ethylbromide 〔PB-106〕の薬理作用について

大幡 勝也, 野村 彰, 霜村 末隆, 長沢 久充,
木村喜代史, 久保山賢二, 上田 房雄
(日本新薬総合研究所)

島本 暉朗, 藤原 元始, 井上 俊一, 石井 実
(京都大学, 医学部薬理学教室)
(昭和43年10月31日受付)

Blicke および Maxwell¹⁾ がその散瞳作用を見出した 2-(1-piperidino)-ethyl benzilate (Pipethanate, 以下 PB と略称する) は, 1959年 Rosenblum²⁾ によって antiphobic な性格を有する新しい anticholinergic agent として臨床治療に導入された。著者らは, PB の piperidine 核窒素を四級化して抗 Choline 作用増強を企図し, 数種の alkylbromide について毒性, 鎮座および散瞳作用等を指標としてスクリーニングを行なった結果, 新規化合物である 2-(1-piperidino)-ethyl benzilate ethylbromide (以下 PB-106) に秀れた諸性質を認めた。今回更に, PB-106 について詳細な薬理学的検索を加え, その作用を既知薬物のそれと比較した。

実 験 材 料

被検薬 PB-106 は当社研究所において合成された新化合物であって, その化学構造は Fig. 1 に示す。

Fig. 1. Chemical Structure of PB-106.

その他本実験に使用した薬物は Acetylcholine chloride (以下 ACh, 日局), L-Adrenaline hydrochloride (Adr, 日局), Atropine sulfate (Atrop., 日局), Barium chloride (BaCl₂, JIS 試薬特級), Benactyzine methylbromide (Benact. B, ファイナリン注, 山之内製薬), Bethanechol Chloride (B, ペサコリン注, エーザイ), Carbachol (CCh, 当社研究所合成品), Diphenhydramine hydrochloride (DH, 日局), Hexamethonium bitartrate (C₆, ベゴライセン注, 大日本製薬), Histamine dihydrochloride (Hist., 試薬特級, メルク), Hyoscin-*N*-butylbromide (HB, ブスコベン注, 藤沢薬品工業), Mepenzolate bromide (MB, トランコロン, 藤沢薬品工業), *d*L-Noradrenaline bitartrate (NAdr, 日局), Neostigmine methylsulfate (Vagost., 日局), Nicotine bitartrate (Nicot., 半井化学薬品), Pilocarpine hydrochloride (Piloc., 日局), Papaverine hydrochloride (Papav., 日局), Propantheline bromide (Prop. B, 日局), Procaine hydrochloride (Proca., 日局), Tetraethylammonium bromide (TEAB, 日局), Tolazoline hydrochloride (Tolaz., イミダリン注, 山之内製薬), *d*-Tubocurarine chloride (*d*-Tc, 日局) 等である。なお, これら薬物は, PB-106 を含めいづれも生理食塩水溶液として所要濃度に用時調製使用に供した。

実験方法の詳細は実験成績の項に順を追って記載するが, 使用動物中マウスは全て *dd* 系, ラットは *Wistar* 系, モルモットは *Hartley* 系, 家兎は日本白色種 (以上北山ラベス) を用いた。その他犬, 猫および蛙を使用した。

実験方法ならびに実験成績

〔1〕 摘出腸管作用

1) 摘出家兎腸管運動におよぼす影響

型のごとく十二指腸, 回腸および結腸を摘出, *Ringer-Locke* 液槽内 ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$) に懸垂して *Magnus* 法に従い, それぞれの運動ならびに緊張を煤紙上に描記し, PB-106, PB, HB, MB, Benact. ㉓ および *Atrop.* の作用を検した。

なお, 以下摘出臓器実験における被検薬濃度は, 摘出耳介血管灌流実験を除き, 全て薬液槽内最終濃度として表わした。

PB-106 $10^{-8} \sim 10^{-7}\text{g/ml}$ は十二指腸ならびに 結腸に対してかなり強い緊張低下を招来し, 回腸においては 10^{-7}g/ml 以上で振子運動のみを抑制した (Fig. 2). 同様の傾向は PB, HB および MB にも認められたが, 同

Fig. 2. Influence of PB-106 on spontaneous movements of the isolated rabbit intestine.

一濃度についてこれらの作用を比較すると, PB-106 の結腸抑制作用は PB および HB に比し強く, MB には匹敵するものであった. 一方, Atrop. 10^{-7} g/ml は十二指腸においては PB-106 と同程度の緊張低下を示すが, 結腸緊張低下作用は著しく劣るものであった. 回腸では Atrop. は PB-106 とほぼ同程度に振子運動を抑制した. その他, Benact. B 10^{-7} g/ml は PB-106 とほぼ同程度に結腸緊張を低下するが, 十二指腸および回腸ではほとんど影響を示さなかった.

2) 摘出マウス回腸における諸種収縮薬との拮抗作用

マウス回腸を用い, 浴温 $30 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で, ACh 10^{-7} g/ml, Nicot. 2×10^{-6} g/ml および BaCl_2 2×10^{-4} g/ml による回腸収縮に対する PB-106, PB, HB, Atrop., Prop. B, C_6 , TEAB および Papav. (いずれも 1m 前処置) の拮抗作用を, 50%収縮抑制濃度 (ED_{50}) を指標として検した. その成績は Table 1 に示すごとくである.

Table 1. Comparative spasmolytic activities (ED_{50}) in the isolated ileum and uterus.

Compd.	Ileum					Uterus	
	ACh* (10^{-7})	Nicot.* (2×10^{-6})	Piloc.** (5×10^{-7})	Hist.** (10^{-7})	BaCl_2 * (2×10^{-4})	ACh*** (5×10^{-6})	BaCl_2 *** (10^{-4})
PB	8.1×10^{-8}	9.7×10^{-8}	7.0×10^{-7}	3.3×10^{-6}	8.2×10^{-7}	8.0×10^{-7}	2.5×10^{-5}
PB-106	1.6×10^{-8}	1.7×10^{-8}	3.9×10^{-8}	4.2×10^{-5}	4.2×10^{-7}	1.2×10^{-8}	$>10^{-4}$
HB	1.8×10^{-7}	1.2×10^{-7}	2.5×10^{-7}	$>2.0 \times 10^{-4}$	7.9×10^{-6}	3.9×10^{-7}	$>10^{-4}$
Atrop.	4.5×10^{-9}	2.2×10^{-8}	3.3×10^{-8}	—	2.0×10^{-6}	1.2×10^{-8}	—
Prop. B	2.7×10^{-9}	9.3×10^{-9}	1.3×10^{-8}	1.8×10^{-5}	1.4×10^{-6}	3.0×10^{-9}	$>10^{-4}$
C_6	$>2.0 \times 10^{-4}$	1.6×10^{-6}	$>2.0 \times 10^{-4}$	—	—	—	—
TEAB	1.7×10^{-4}	1.0×10^{-5}	1.2×10^{-4}	—	—	—	—
DH	—	—	—	3.5×10^{-8}	—	—	—
Papav.	—	—	—	—	2.7×10^{-6}	—	1.3×10^{-5}

*: Mice, **: Guinea pigs, ***: Rats

i) 抗-ACh 作用

PB-106 の ACh 作用拮抗は, PB に比して強化され, HB に比較しても遙かに強いが, Atrop. あるいは Prop. B の作用には劣るものであった. C_6 はほとんど ACh 作用拮抗を示さず, また TEAB も極めて弱いものであった.

ii) 抗-Nicot. 作用

Nicot. 収縮に対する PB-106 のかなり強力な拮抗作用は, Prop. B にやや劣るのみであった.

iii) 抗- BaCl_2 作用

BaCl_2 収縮に対する拮抗作用においても, PB-106 は Papav. をはじめ HB, Atrop., Prop. B を遙かに凌ぐ作用を有し, また PB にも勝るものであった.

3) 摘出モルモット回腸における拮抗作用

マウス回腸におけると同様な方法に従って, Piloc. 5×10^{-7} g/ml および Hist. 10^{-7} g/ml による収縮に対する PB-106, PB, HB, Atrop., Prop. B, C_6 , TEAB および DH の拮抗作用を検した成績は Table 1 に示す.

i) 抗-Piloc. 作用

PB-106 は Prop. B にやや劣るが, Atrop. とほぼ同程度の拮抗作用を有し, PB および HB の作用に比べるとかなり強力であった. C_6 および TEAB の作用は極めて弱いこと抗-ACh 作用におけるとはほぼ同様であった.

ii) 抗-Hist. 作用

Hist. 収縮に対して DH が極めて強い拮抗作用を示すに反し, PB-106 作用は著しく弱く, PB に比しその効果は弱化した. その他, HB および Prop. B も同様弱い拮抗作用を示すに留まった.

[2] 生体位腸運動作用

1) 生体位犬空腸運動におよぼす影響

体重 6~10kg の健康犬 8~10匹を雌雄の別なく用いた。Pentobarbital sodium (30mg/kg i.v.) 麻酔下、空腸を露出切開してバルーン法により、空腸運動をその内圧変化として水マンメーター (10~21cmH₂O) を介して煤紙上に描記し、PB-106, PB および HB の大腿静脈内注射による単独作用、ならびに一侧の切断頸部迷走神経末梢端電気刺激効果におよぼす影響を観察した。電気刺激には電子管刺激装置 (MSE-2, 日本光電) による矩形波を用い、刺激は頻度 30c/s, 持続 1msec 次極大の強さで毎 5m に 30s 間行ない、被検薬は刺激 1m 前に投与した。

i) 空腸自働運動におよぼす影響

Fig. 3 上段に示すごとく、PB-106 0.05mg/kg (i.v.) は投与後 15~30m にわたり明白な犬空腸緊張低下に伴う律動運動抑制 (50~70%) を来たした。HB もほぼ同様の作用を示したが、その持続は 6~10m を超えるものではなかった。一方、同用量の PB はほとんど上記作用を示さなかった。

Fig. 3. Effect of PB-106 on the jejunum of the anesthetized dog.

Upper record : Influence on spontaneous movements

Lower record : Effect to electrically induced contractions of the vagus nerve

ii) 切断頸部迷走神経末梢端の電気刺激効果におよぼす影響

頸部迷走神経末梢端刺激は空腸内圧の上昇を来す。これに対し PB-106 0.0025mg/kg (i.v.) は投与直後に内圧上昇を抑制した。HB は倍量 (0.005mg/kg) ではほぼ PB-106 と同様の効果を示した (Fig. 3 下段)。また Table 2 に示すように、この PB-106 の抑制作用は 0.0025~0.01mg/kg (i.v.) の範囲内では用量に相関し、0.01mg/kg (i.v.) ではほぼ完全に迷走神経刺激空腸収縮を阻止した。また、PB-106 の抑制効果は HB の

Table 2. Effect of PB-106 on contractions of the jejunum of the dog induced by electrical stimulation of the vagus nerve.

Drugs	Percent Inhibition in mg/kg i.v.			Duration (min) of Inhibition in 0.05mg/kg i.v.
	0.0025	0.005	0.01	
PB	0	0	5±4	8±3
PB-106	20±8	61±9	95±5	26±4
Atrop.	5±5	21±12	56±4	14±3

それに優るとともに, 0.05mg/kg (i.v.) 投与時の抑制作用持続は PB-106 により大であった. PB 0.0025~0.001 mg/kg (i.v.) はほとんど無作用であった.

2) ラットおよびマウス小腸輸送運動におよぼす影響

体重120g 前後の雄性ラットおよび18g 前後の雄性マウスを用い, 各々6および10匹を一群となし, *Leuener* 等⁹⁾の方法に従い実験を行なった. すなわち, 実験前24h 間絶食した上記動物に Charcoal meal (150g Norit A および15g アラビアゴムを蒸溜水1ℓに懸濁, 以下 CM) 0.2ml/rat および 0.05ml/mouse を経口投与後, ラットは 30^m およびマウスは 10^m 後に断頭致死せしめ直ちに開腹, 全小腸を摘出した. 摘出小腸内の CM 移動距離を測定し, 小腸全長に対する CM 移動率を算出した.

PB-106, PB, HB, MB および Atrop. の数段階用量を CM 投与と同時に腹腔内に注射し, 上記 CM 移動率におよぼす影響を対照群と比較した成績は Table 3 に示す.

Table 3. Effect of PB-106 on traverse distance of charcoal meal through the small intestine in male rats and mice.

Drugs	Dose mg/kg i.p.	Percent Intestine Traversed	
		in Rats	in Mice
Control	0	81±1.9	43±2.2
PB	2.0	71±4.8	—
	8.0	44±5.3	26±3.3
PB-106	0.5	55±6.3	29±3.0
	2.0	45±4.3	23±2.5
	8.0	15±5.2	6±1.0
HB	0.5	67±3.1	25±4.8
	2.0	64±3.5	21±3.3
	8.0	25±4.8	8±1.3
MB	0.5	44±6.3	32±6.4
	2.0	26±6.5	24±3.9
	8.0	18±4.6	13±3.0
Atrop.	0.5	63±5.7	34±5.3
	2.0	40±8.5	21±4.0
	8.0	25±7.3	14±4.2

生理食塩液処置対照群の小腸内 CM 移動率はラット81%, マウス43%であった. ラットおよびマウスにおいて, PB-106 の 0.5, 2.0 および 8.0mg/kg (i.p.) 投与はそれぞれ投与量の増加に平行した CM 移動率の減少, すなわち小腸輸送運動の抑制を招来した. しかもその抑制作用はラットにおいては HB および Atrop. にやや優るものがあつた. また, マウスでは PB-106 は HB と同等の抑制作用を示し, MB および Atrop. に比し高用量においてやや勝る傾向であつた. 一方, PB も同様に抑制的ではあるが, 上の各薬物に比しその作用

は遙かに劣るものであった。

〔3〕 摘出子宮作用

1) 摘出ラット子宮運動におよぼす影響

子宮摘出 24h 前に Diethylstilboestrol 2mg/kg (s.c.) を処置した体重 200~250 g のラット子宮を用い、Ringer-Locke 液に懸垂し、常法に従いその子宮運動におよぼす PB-106, PB, HB および Atrop. の作用を観察した。PB 10^{-6} ~ 5×10^{-6} g/ml は律動振幅を顕著に抑制し、より高濃度 (10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml) ではさらに頻度をも減少した。これに反し、PB-106 10^{-5} g/ml 以下の濃度は無作用であり、 10^{-4} g/ml に至って初めて律動頻度を軽度減少するに過ぎなかった。HB あるいは Atrop. 10^{-5} g/ml は無作用であり、 10^{-4} g/ml は若干の抑制作用を示した。

2) 摘出ラット子宮における ACh および BaCl₂ 収縮拮抗作用

ACh 5×10^{-6} g/ml および BaCl₂ 10^{-4} g/ml による子宮収縮に対する PB-106, PB, HB, Atrop., Prop. B および Papav. の拮抗作用を検し、その50%収縮抑制濃度を Table 1 に示した。

i) 抗-ACh 作用

PB-106 は摘出回腸における抗 ACh 作用とよく一致する成績 (1.2×10^{-6} g/ml) を示した。この値は Prop. B に比し若干劣るが、Atrop. とほぼ同等および PB, HB に比しはるかに勝るものであった。

ii) 抗-BaCl₂ 作用

PB-106, HB, Prop. B の摘出子宮における抗-BaCl₂ 作用は、いずれも摘出回腸におけるそれよりはなはだしく弱いものであり、わずかに PB のみが Papav. に近い拮抗作用を示した。

〔4〕 摘出モルモット輸精管作用

体重 300~500 g の健常モルモットを用い、その輸精管を型のごとく摘出した後、Ringer-Locke 液槽内 ($32 \pm 0.5^\circ\text{C}$) に懸垂し、その緊張を煤紙上に描記した。ACh 2×10^{-6} g/ml および NAdr 2×10^{-6} g/ml による輸精管収縮におよぼす PB-106, PB, HB, C₆, Atrop., Proca. および Papav. の影響を観察した。

別に Huković 法⁴⁾に従って下腹神経—輸精管標本を作製し、白金双極電極を用い下腹神経電気刺激 (50c/s, 2msec, 過極大), ならびに Birmingham 等⁵⁾に従い白金平行電極を用い経壁刺激 (50c/s, 2msec, 過極大) を毎 4m に 10~15 間、交互に加え、これら刺激による輸精管収縮におよぼす上記被検薬の影響をも検討した。またこの他、経壁刺激は 1c/s, 200msec の条件でも行なったが、以下、山下⁶⁾に従いこれを経壁(長)刺激と呼称

Table 4. Effect of PB-106 on contractions of the isolated guinea-pig's vas deferens.

Drugs	Conc. g/ml	NAdr (2×10^{-6} g/ml)	TM-SS	HGN-S	TM-S	ACh (2×10^{-6} g/ml) ED ₅₀ (g/ml)
PB	10^{-5}		↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	2.1×10^{-7}
	10^{-4}	↓	↓↓↓			
PB-106	10^{-5}	↑	±	↓↓	±	7.4×10^{-9}
	10^{-4}	↑↑	±	↓↓	±	
HB	10^{-5}		±	↓↓	±	7.0×10^{-8}
	10^{-4}	↑	±		±	
C ₆	10^{-6}		±	↓↓		2.6×10^{-7}
	10^{-5}	↑↑	±	↓↓↓	±	
Atrop.	10^{-5}	↓	↓↓	↓↓		2.3×10^{-9}
	10^{-4}	↓↓↓			↓	
Proca.	10^{-5}	±	↓↓	↓↓↓	±	6.4×10^{-6}
Papav.	10^{-5}	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	6.0×10^{-6}
	10^{-4}	↓			↓↓↓	

TM-SS: Transmural short stimulus, TM-LS: Transmural long stimulus, HGN-S: Hypogastric nerve stimulus, ±: No influence, ↓: Decrease, ↑: Increase

し, 先の 50c/s, 2 ^{msec} の刺激を経壁(短)刺激とした. なお, 下腹神経刺激は該臓器から 30 ^{mm} はなれた部位において栄養液面直上で与えた.

以上に関する各薬物の成績を Table 4 に示した.

1) ACh 収縮におよぼす影響

PB-106 単独では 10^{-4} g/ml の濃度で輸精管の緊張に対し何ら影響を与えず, また PB, HB のそれぞれ 10^{-4} g/ml でも同様であった.

しかしながら, PB-106 の前処置下は輸精管の ACh 収縮を極めて顕著に抑制した. すなわち, PB-106 の ED₅₀ 濃度は 7.4×10^{-9} g/ml であり, PB-106 は PB (2.1×10^{-7} g/ml) あるいは HB (7.0×10^{-8} g/ml) に比しはるかに強く, また Atrop. (2.3×10^{-9} g/ml) にやや劣る成績を得たことほぼ先の摘出回腸および子宮における抗 ACh 作用と一致した. しかし, 摘出回腸において, ACh 作用拮抗が極めて弱い C₆ は輸精管標本ではかなり強い抑制を示した.

2) NAdr 収縮におよぼす影響

NAdr による収縮反応を, PB-106 の $10^{-3} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/ml 前処置は増強した. HB ($10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/ml) および C₆ ($5 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/ml) も同様に増強するが, その効果は C₆ > PB-106 > HB の順に強く発現する傾向であった. これに反し, PB, Atrop. および Papav. $10^{-5} \sim 10^{-4}$ g/ml 濃度は NAdr による輸精管収縮を抑制した (Atrop. > PB, Papav.).

3) 下腹神経および経壁電気刺激による収縮反応におよぼす影響

C₆ 10^{-6} g/ml は下腹神経刺激による収縮を中等度に抑制し, 10^{-5} g/ml は極めて強度に抑制したが, 経壁(短)刺激による収縮には上記濃度は何ら影響を与えなかった (Fig. 4). また, 直接平滑筋に作用する⁶⁾経壁(長)

Fig. 4. Effect of PB-106 on responses of the isolated guinea-pig's vas deferens to transmurial and hypogastric stimulation.

The transmurial short stimulus (T) and hypogastric nerve stimulus (N) were alternated throughout the experiment.

刺激収縮にも C_0 はほとんど影響を与えなかった。

下腹神経—輸精管標本において PB-106 10^{-8} g/ml は神経刺激による収縮を軽度抑制し、 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml は中等度に抑制したが、上記濃度範囲は経壁(短)刺激収縮には何ら影響をおよぼさなかった (Fig. 4)。また、経壁(長)刺激による収縮も、下腹神経刺激収縮抑制 PB-106 濃度では何ら影響されなかった。HB も C_0 あるいは PB-106 と同様下腹神経刺激による収縮のみを抑制したが、 10^{-6} g/ml ではほとんど無作用であり、 10^{-5} g/ml で初めて抑制が発現した (Fig. 4)。

一方、以上のように C_0 ならびに PB-106 および HB が下腹神経刺激による輸精管収縮のみを抑制したに比し、PB, Atrop., Proca. および Papav. それぞれ 10^{-5} g/ml は下腹神経刺激および経壁(短)刺激収縮を阻止した。PB 10^{-5} g/ml はその他経壁(長)刺激収縮をも顕著に抑制し、その作用は Papav. に匹敵するものがあった。Proca. には経壁(長)刺激効果抑制作用は全くみられず、また Atrop. 10^{-4} g/ml 濃度も軽微な抑制を示すに過ぎなかった。

[5] 摘出モルモット胆嚢標本ならびに生体位犬胆管灌流におよぼす影響

1) 摘出モルモット胆嚢における ACh 作用拮抗

モルモット胆嚢を摘出、Ringer-Locke 液に懸垂し常法に従って ACh 作用におよぼす PB-106 の影響を観察した。Fig. 5 に示すごとく ACh 10^{-7} g/ml による収縮を、PB-106 10^{-8} g/ml 前処置はほぼ完全に阻止した。

Fig. 5. Effect of PB-106 on contractions of the isolated guinea-pig's gall bladder induced by acetylcholine.

2) 生体位犬胆管灌流におよぼす影響

8~10kg の成犬を用い、Boissier 等⁷⁾の方法に従って標本作製した。すなわち、Amobarbital sodium (60mg/kg i.p.) 麻酔下、正中線において開腹し、胆嚢、胆管および十二指腸を露出分離した。胆嚢起始部を切開し、肝臓胆汁の流出を障害しないようにカニューレを切開部より十二指腸側に向って挿入した。また、十二指腸を切開し総輸胆管開口部にカニューレを浅く挿入した。Mariotte 瓶を介して加温生理食塩液を用いて胆管を

胆嚢側より灌流し、流出する灌流液を滴数として電気滴数計を用い煤紙上に描記した。しかる後、PB-106 0.1, 0.5, 1.0 および HB 1.0mg/kg を大腿静脈に投与し、灌流滴数におよぼす影響を観察した。

10数滴/mに調整した灌流滴数に対し、PB-106 0.1mg/kg (i.v.) は確実な増加を来たさなかったが、0.5mg/kg (i.v.) は約 10^m 持続する明らかな灌流滴数増加 (最高60%前後) を示した。1.0mg/kg (i.v.) では 10^m 以上持続する顕著な灌流滴数増加 (最高210%前後) を招来した。この0.5および1.0mg/kg (i.v.) における滴数増加作用は二相性を示し最初の増加の山は投与 1^m に得られ、投与 4^m にはほぼ回復するが、5^m 後より再び増加しその山は 6^m 後に得られた。なお、PB-106 0.5mg/kg (i.v.) の投与間隔を30または 60^m として反復投与してもほぼ同様の効果が再現された。

HB 1.0mg/kg (i.v.) では極めて軽度の灌流滴数増加が 2~3^m 間みられたに過ぎなかった。

[6] 摘出輸尿管および膀胱作用

犬輸尿管ならびにモルモット輸尿管および膀胱を型のごとく摘出し、それらの切片を Ringer-Locke 液に懸垂してその緊張および律動に対する PB-106 の作用を検した。

1) 摘出モルモットおよび犬輸尿管

Adr 10⁻⁶g/ml または BaCl₂ 10⁻⁴g/ml によって律動頻度を増加する摘出モルモット輸尿管律動に PB-106 10⁻⁶g/ml 以下の濃度は無作用であり、またこれらの濃度は上記 Adr および BaCl₂ 作用にも影響を与えなかった。

一方、摘出犬輸尿管律動は不規則であって、その振幅も一定でなかったが PB-106 10⁻⁶~10⁻³g/cm はその律動頻度を減少した。Adr 10⁻⁶g/ml はモルモットにおけるほど著明でないが律動数を増加する傾向であり、PB-106 上記濃度の前処置適用は Adr の律動振幅を減弱せしめるごとくであった。

2) 摘出モルモット膀胱

ACh 10⁻⁷g/ml は摘出モルモット膀胱標本において、著しい緊張上昇と律動亢進を来す。PB-106 10⁻⁶g/ml はこの ACh 作用をほぼ50%および 10⁻⁷g/ml は完全に抑制した。

[7] 生体位犬輸尿管および膀胱作用

体重 6~10kg の成犬を Pentobarbital sodium (40~60mg/kg i.p.) 麻酔下、下腹部正中線において開腹し、以下の実験に供した。なお、被検薬は全て大腿静脈に挿入したカニューレを介して投与した。

1) 生体位輸尿管

経膀胱性または直接一側輸尿管を切開し、生理食塩液を満したポリエチレン管を挿入してトランスジェーサーを介して輸尿管の律動的内圧変化をペン書オシログラフ上に記録した。

犬輸尿管内圧は頻度 2.0~2.5^s の比較的規則正しい律動を維持したが、Adr, NAdr および Isoproterenol の各 10^μg/kg (i.v.) は、この輸尿管内圧を急激に下降するとともに律動を抑制しかつ軽度に変則化した。これら catecholamine 作用は予め動物に Pyrogallol 1~10mg/kg を静注すると強化され、また Tolaz. 5~10mg/kg (i.v.) により著しく抑制された。このような生体位輸尿管におよぼす PB-106, HB および Papav. の影響を検したところ、PB-106 2mg/kg (i.v.) は投与 20~30^s 後より軽度に変則振幅を増大した。4mg/kg (i.v.) は軽度の律動振幅の増大および徐々に発現する内圧下降を示した。また、投与前の律動振幅が比較的小さいものでは、PB-106 は 1mg/kg (i.v.) でも一過性の、5mg/kg では 5^m 以上持続する内圧下降を示したが律動振幅は著しい影響を受けなかった。HB も PB-106 に定性的に数似する作用を示した。すなわち、HB 0.5mg/kg (i.v.) は軽度の律動振幅を増大し、1mg/kg (i.v.) では律動振幅の増大とともに内圧低下が 5^m 以上持続した。律動振幅の増大は内圧下降より速に回復した。なお、Papav. 4mg/kg (i.v.) は PB-106 5mg/kg (i.v.) あるいは HB 1mg/kg (i.v.) に匹敵する内圧下降を示した。

2) 生体位膀胱一下腹神経刺激

膀胱頸部を切開し、ポリエチレン管を挿入して一側下腹神経刺激 (20c/s, 2^{msec}, 過極大) による膀胱内圧変化におよぼす PB-106, HB および Papav. の影響を上記と同様に記録した。毎 2^m 間に 5^s 間の下腹神経刺激による 15~20^s 持続する膀胱内圧上昇は PB-106 および HB はともに 0.5~5mg/kg (i.v.) において極めて

軽微に抑制されるに過ぎなかった。しかしながら、Papav. 4mg/kg (i.v.) はこの下腹神経刺激効果を有意に抑制した。

3) 生体位膀胱—骨盤神経刺激

Edge⁸⁾, 小柳津⁹⁾に従い, 膀胱頸部よりバルーンを挿入し, 水マンメーター (10~15cmH₂O) を介して一側骨盤神経刺激 (10c/s, 1msec, 次極大) による膀胱内圧変化を煤紙上に描記した。毎 5^m 間に 15^s の骨盤神経反復刺激による比較的一定した膀胱内圧上昇におよぼす PB-106, PB, HB および Atrop. の影響は Fig. 6 に示した。

Fig. 6. Effect of PB-106 on contractions of the urinary bladder of the dog induced by electrical stimulation of the pelvic nerve.

PB-106 の 1mg/kg (i.v.) は骨盤神経刺激による膀胱内圧上昇を 20^m 以上にわたり顕著に阻止 (70%) し, その抑制効果は HB 0.2mg/kg (i.v.) のそれにはほぼ匹敵するものであった。一方, PB および Atrop. 各 1mg/kg (i.v.) 投与は, 極めて軽度の抑制傾向 (10~30%) を示したに過ぎなかった。

〔8〕 家兎, 猫, および犬血圧ならびに呼吸作用

体重 2.5~3.5kg の家兎 (Urethane 1.5g/kg s.c.), 2~5kg の猫および 5~20kg の犬 (Amobarbital sodium 50~60mg/kg i.p.) を用い, 型のごとく水銀マンメーターを介して観血的に, 一側の総頸動脈圧あるいは大腿動脈圧を, またタンブールを介して呼吸運動をそれぞれキモグラフィオンに描記した。PB-106, PB, HB, Atrop. および C₆ 等の大腿静脈内注射による単独作用を検するとともに, ACh (1~5 μ g/kg), Nicot. (1mg/kg) および Adr (1 μ g/kg) の静注, または切断頸部迷走神経中極端および末梢端の電気刺激ならびに両側総頸動脈閉塞 (30^s 間) 等の各血圧反応におよぼす影響についても被検薬 1^m 前処置により検討した。なお, 迷走神経電気刺激は 20~30c/s, 1~2msec, 次極大の強さで, 4~5^m 毎に 30^s 間加えた。

1) 血圧, 呼吸に対する単独作用

PB-106 は家兎および犬の総頸動脈圧をいずれも下降した。家兎において, PB-106 の 0.5, 1, 2 および 5mg

Fig. 7. A : Influence of PB-106 on the blood pressure and respiration of the dog. B : Effect of PB-106 on depressor responses to acetylcholine ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) in the dog.

/kg を静注すると血圧は直ちに下降し, $0.5\sim 2\text{m}$ 後用量の増加に平行した最大下降 (下降度, 各々 5 ± 3 , 19 ± 2 , 26 ± 2 , $33\pm 3\text{mmHg}$) を示すが, $5\sim 7\text{m}$ 後にはほぼ注射前の血圧にまで回復した. この間, 呼吸数および呼吸振幅に対してはほとんど影響を与えないが, 時に呼吸振幅の軽微な減弱を来すこともあった.

犬においても, Fig. 7 上段に示すごとく PB-106 は 0.5 および $1.0\text{mg}/\text{kg}$ の静注直後より血圧下降 (下降度, それぞれ 10 ± 4 , $31\pm 4\text{mmHg}$) がみられ, その下降は 6m 前後に回復するのが認められた. また, 反射性の呼吸興奮が $1\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) 投与時にのみ軽度認められたに過ぎなかった. 家兎および犬における PB-106 の血圧下降および持続は概ね HB, Prop. B, Atrop. および C. のそれに比し弱いものであった. また, PB-106 のみならず上記薬物の血圧下降作用は一般に家兎より犬において著明にみられた.

一方, PB $1\sim 5\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) は犬では一過性軽度の血圧下降作用を示すが, 家兎血圧では軽度の上昇を示す点 PB-106 と趣を異にした.

2) Atrop. 前処置家兎および猫, ならびに両側頸部迷走神経切断猫における作用

上記 PB-106 の血圧下降作用は Atrop. $3\sim 5\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) 前処置により, また両側頸部迷走神経切断により影響されなかった.

Table 5. Percent inhibition by PB-106 of depressor responses to acetylcholine in the cat and dog.

Drugs	Dose	Cat (ACh $1\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.)	Dog (ACh $5\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.)	
		$0.1\text{mg}/\text{kg}$ i.v.	$0.1\text{mg}/\text{kg}$ i.v.	$0.5\text{mg}/\text{kg}$ i.v.
PB		29	0	12
PB-106		100	78	100
HB		81	57	75
Atrop.		—	78	94

Table 6. Effect of PB-106 on depressor responses to electrical stimulation of the cervical vagus nerve in the dog.

Drugs	Dose mg/kg i.v.	% Inhibition	Duration (min)
PB	0.05	46±11	15±1
PB-106	0.05	92±4	35±6
HB	0.05	58±8	18±5
Atrop.	0.05	90±5	55±10

3) 猫および犬血圧 ACh 下降作用におよぼす影響

ACh $1\sim5\mu\text{g/kg}$ (i.v.) は猫および犬において $40\sim70\text{mmHg}$ の一過性血圧下降を招来する。これによらず、PB-106 の影響は、Table 5 および Fig. 7 下段に示す。PB-106 $0.1\sim0.5\text{mg/kg}$ (i.v.) の前処置は ACh による血圧下降を顕著に阻止し、その効果は Atrop. にはほぼ匹敵するものであった。HB の抑制作用はこの二者のそれに比しやや劣る傾向を示した。PB $0.1\sim0.5\text{mg/kg}$ (i.v.) は ACh 作用を抑制するがはるかに軽微なものであった。

4) Adr の猫血圧上昇作用におよぼす影響

猫血圧は Adr $1\mu\text{g/kg}$ (i.v.) により $30\sim60\text{mmHg}$ の血圧上昇を来したが、この血圧上昇作用は更に C_6 1mg/kg (i.v.) により $30\sim60\%$ 増強される。PB-106 $0.5\sim1\text{mg/kg}$ (i.v.) の前処置は $50\sim120\%$ 、HB $0.5\sim1\text{mg/}$

Fig. 8. Effect of PB-106 on pressor responses to adrenaline ($1\mu\text{g/kg}$) in the cat.

kg (i.v.) は $50\sim80\%$ Adr 作用を増強した (Fig. 8)。これに反し PB は同用量において、Adr 血圧上昇にほとんど影響を与えなかった。

5) Nicot. の家兎血圧上昇におよぼす影響

Nicot. 1mg/kg (i.v.) は初期の一過性血圧下降に続く 70mmHg 前後の血圧上昇を招来した。PB-106 3mg

Fig. 9. Effect of PB-106 on pressor responses to nicotine (1mg/kg) in the rabbit.

/kg (i.v.) 前処置は上記 Nicot. による血圧上昇を極めて顕著に抑制し, 5mg/kg (i.v.) はほぼ完全に阻止した (Fig. 9).

HB および C_6 も, その 5mg/kg (i.v.) は Nicot. の血圧上昇作用を完全に抑制した. なお, PB 5mg/kg (i.v.) は Nicot. による血圧上昇を著しく変型しなかった.

6) 切断頸部迷走神経末梢端刺激による犬および猫血圧下降におよぼす影響

犬切断頸部迷走神経末梢端毎 5^m の反復刺激は 50~70mmHg の血圧下降を招来した. Fig. 10 に示すごとく, PB-106 はじめ各被検薬 0.05mg/kg の静注はそれ自身では血圧にほとんど影響を与えないが, 上記降圧反応を何れも抑制した. その効力および作用持続は Table 6 に示した.

PB-106 0.05mg/kg (i.v.) は迷走神経末梢端刺激による降圧反応を 35^m 前後にわたって極めて強く抑制し, その効果および持続は同量の PB あるいは HB にはるかに勝るものであった. Atrop. に比しても PB-106 は持続時間において若干劣るのみであった.

また, 猫においても PB-106 0.1mg/kg (i.v.) 前処置は迷走神経末梢端刺激による降圧反応を94%抑制したに比し, HB のそれは57%に留まった.

Fig. 10. Effect of PB-106 on depressor responses to efferent stimulation of the cervical vagus nerve in the dog.

7) 切断頸部迷走神経中枢端刺激による猫血圧反応におよぼす影響

Amobarbital 麻醉猫において、切断頸部迷走神経中枢端刺激は 30~40mmHg の血圧下降を招来する。PB-106 0.5~2mg/kg (i.v.) 前処置は、用量増加にほぼ平行してこの血圧下降を抑制した。すなわち PB-106 0.5mg/kg (i.v.) は30%前後、1mg/kg (i.v.) は50%前後および 2mg/kg (i.v.) は完全に抑制し、HB による抑制 (0.5~1mg/kg i.v. : 50~100% 抑制) に相似する成績が得られた。C₆ の 0.1mg/kg (i.v.) 前処置は80%前後の抑制効果を示した (Fig. 11)。

これらに対し、PB 2mg/kg (i.v.) は迷走神経中枢端刺激効果に著変を与えなかった。

Fig. 11. Effect of PB-106 on depressor responses to afferent stimulation of the cervical vagus nerve in the cat.

8) 両側総頸動脈閉塞による猫および犬血圧上昇におよぼす影響

迷走神経切断猫における頸動脈閉塞による血圧上昇(30~70mmHg)におよぼす PB-106 および各被検薬 0.25mg/kg (i.v.) の影響は Fig. 12 に示した。

PB-106 は上記昇圧反応を約70%抑制し, HB および C_6 もそれぞれ90%前後および50%前後抑制した。しかしながら, PB はこの昇圧反応を阻止しなかった。

また, 犬における同様の実験からも, PB-106, HB および C_6 の各 1mg/kg (i.v.) は, 総頸動脈閉塞による昇圧をほぼ完全に抑制した。

Fig. 12. Effect of PB-106 on pressor response to bilateral carotid occlusion in the cat.

[9] 摘出家兎心房作用

藤沢¹⁰⁾の方法により心房標本を作製，Ringer-Locke 液 ($30 \pm 0.5^\circ\text{C}$) に浸し，その運動を半等張性ヘーベルを介して煤紙上に描記し，併せてその搏動数を測定，PB-106 および HB 等の心房運動におよぼす影響を検した。

一方，ACh 10^{-7}g/ml による心房運動抑制効果ならびに Atropine 化 (10^{-5}g/ml) 心房における ACh 10^{-4}g/ml 刺激効果におよぼす被検薬前処置時の影響をも検討した。

1) 単独心房運動作用

心房運動に対して影響を与える PB-106 の濃度は 10^{-4}g/ml 以上であって，抑制的に働くが， $10^{-8} \sim 10^{-5}\text{g/ml}$ では振幅ならびに心搏数とも何ら変化しなかった。 10^{-4}g/ml での抑制作用は，多くの場合，薬液注入後 3 ～ 5^m より緩徐に発現し，15^m 後にその振幅は 30% 弱，搏動数は 10% 前後減少した。これらの作用は洗滌により速かに回復するものであった。HB $10^{-8} \sim 10^{-5}\text{g/ml}$ は著変を示さず， $10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4}\text{g/ml}$ に至って律動振幅および搏動数を軽度抑制した。

2) 心房標本における ACh の抑制および Nicot. 様効果におよぼす影響

心房標本において ACh 低濃度 (10^{-7}g/ml) は律動を抑制 (振幅ほぼ 50%，搏動数約 20% 減弱) するが，Atrop. 10^{-5}g/ml 前処置下には大量の ACh (10^{-4}g/ml) は，逆に Nicot. 様の刺激効果 (振幅 41%，搏動数 13% 増強) を発現した。前者の ACh の心房抑制作用は PB-106 $5 \times 10^{-7}\text{g/ml}$ によって極めて顕著に拮抗せられ， 10^{-6}g/ml では完全に阻止された。同様に ACh 抑制作用を完全に阻止する HB 濃度は 10^{-5}g/ml であり，Atrop. のそれは $2 \times 10^{-6}\text{g/ml}$ であった。

一方, ACh の Nicot. 様効果も, PB-106 10^{-6} g/ml によって完全に遮断された. これに反し, HB 10^{-6} g/ml は何ら作用を示さず, 10^{-8} g/ml においてはじめて ACh の搏動数増強を完全に遮断したが, 振幅増強はほぼ60%抑制されるに過ぎなかった.

〔10〕家兎耳介血管におよぼす影響

Krawkow-Pissemski 法により, 家兎血清1%添加の Ringer-Locke 液を30~40滴/mの流速下に灌流し, その流下滴数を滴数計を用いて煤紙上に描記した.

ACh および Adr により明らかな滴数増加(血管拡張)あるいは滴数減少(血管収縮作用)を示す家兎耳介血管における PB-106, PB, HB および Atrop. (それぞれ 0.1ml 注入)の作用は Fig. 13 に示した. PB-106 は 10^{-4} g/ml 以下では無影響であったが, 10^{-8} g/ml では一過性かつ軽度に滴数を増加し, この効果は濃度に依存するものであった. PB も同様一過性の血管拡張作用を示し, その作用は多くの場合 PB-106 のそれよりも強いものであった. HB は更に高濃度 (2×10^{-2} g/ml) においてのみ拡張作用を来したが, 前二者に比しその作用持続は若干長いものであった. また, Atrop. は 10^{-4} g/ml で持続的な拡張作用を呈した.

Fig. 13. Influence of PB-106 on perfusion of the isolated rabbit ear vessels.

〔11〕生体位犬後肢血流量におよぼす影響

体重 9~15kg の犬を用い, Amobarbital sodium (50mg/kg i.p.) および Phenobarbital sodium (50mg/kg s.c.) 麻酔下, Cook 等¹¹⁾の方法に従い一側大腿動脈に, 水銀マンローメーターおよび Yago 等¹²⁾の自動気泡流量計を挿入し, 大腿動脈圧および血流量を煤紙上に連続記録した. 末梢抵抗 PR は Bergmaschi 等¹³⁾に従い, 平均大腿動脈圧 (mmHg)/血流量 (ml/min) として算出した. PB-106 および HB は流量計と大腿動脈末梢側カニューレとの中間部に注入 (0.1ml/5s) し, その単独作用ならびに ACh (0.1μg/kg) 作用におよぼす影響を検討した. なお, 後肢灌流に先だち Heparin 10mg/kg (i.v.) を処置した.

1) 後肢血流量におよぼす単独作用

Fig. 14. Influence of intraarterial injection of PB-106 on the femoral blood flow and systemic blood pressure in the dog.

90~110mmHg の大腿動脈圧を示す犬において、30~50ml/m を示す後肢血流量は、PB-106 および HB の各 0.1mg/kg の局所動脈内注射によって、直後から 60s にわたり、Fig. 14 のごとく、明らかに増加した。すなわち、PB-106 の血流量増加率は 5 例の犬において平均約 110% を算し、従ってその PR は動注前を 100 として 50 前後に減少した。また、HB の血流量増加率はほぼ 70% であり、PR はほぼ 60 に減じた。その後両者とも大腿動脈圧下降の進行に伴い、時に軽度減少（両者とも約 30% 減）したが、血圧の回復とともに大腿動脈内注射前の血流量に回復した。

なお、同用量の Atrop. による 100% 前後の血流量増加 (PR: 47) は前二者に比し作用持続が極めて長く、20m 経過後もなお回復には至らなかった。

2) 後肢血流量における ACh 作用におよぼす影響

ACh 0.1 μ g/kg の動注は約 130% に後肢血流量を増加したが、PB-106 の 0.5mg/kg を前処置して、それ自身の血流量に対する影響が消失した後に、なお ACh 作用をほぼ完全に阻止し、同量の HB (50~70% 抑制) よりも強い ACh 作用拮抗を示した。一方、Atrop. 0.1mg/kg はほぼ完全に ACh 作用を阻止し、その作用持続も PB-106 に比し若干長いものであった。

〔12〕生体位猫瞬膜におよぼす影響

体重 2~4kg の猫を用い、Pentobarbital sodium (50mg/kg i.p.) 麻酔下に、常法のごとく瞬膜の緊張を煤紙上に描記した。切断頭部交感神経節前繊維および節後繊維の毎 5m, 20s 間の電気刺激 (20c/s, 1msec, 次極大の強さ) による瞬膜収縮におよぼす PB-106, PB, HB および C₆ 前処置時の影響を検した。被検薬は大腿静脈に投与した。

1) 猫瞬膜緊張に対する単独作用

PB-106, PB, HB および C₆ 1~5mg/kg の静注は猫瞬膜にいずれも認むべき変化を与えなかった。

2) 切断上頭部交感神経節前繊維刺激効果におよぼす影響

C₆ 2~3mg/kg (i.v.) は節前繊維刺激による瞬膜収縮を 70% 前後抑制するが、PB-106 3~5mg/kg (i.v.) もその血圧下降作用の発現する時期に一致して瞬膜収縮を上記と同様著明に抑制し、その効果は HB 1mg/kg

Fig. 15. Effect of PB-106 on contractions of the nictitating membrane of the cat induced by electrical stimulation of the preganglionic fiber of the superior cervical ganglion.

(i.v.) のそれと近似した (Fig. 15). PB-106 による抑制は 1~2mg/kg (i.v.) においてもなお明らかに認められた. PB 5mg/kg (i.v.) は, 節前繊維刺激による瞬膜収縮にほとんど影響しなかった.

3) 切断上頸部交感神経節後繊維の刺激効果におよぼす影響

PB-106, PB の 5mg/kg (i.v.) および HB 2mg/kg (i.v.) はいずれも節後繊維刺激による瞬膜収縮反応に著変を示さなかったが, C₈ 2mg/kg (i.v.) は若干増強した.

[13] マウス瞳孔におよぼす影響

体重18g前後の雄性マウスを10匹一群として用い, 被検薬投与前 1h から一定の明るさの下に静置した. 双眼実体顕微鏡 (20倍, 0.05mm 目盛, オリンパス光学) を用い, PB-106, PB, HB, Prop. B および Atrop. の腹腔内注射後経時的瞳孔径を測定した成績は Fig. 16 に示した.

PB-106 1mg/kg (i.p.) は同量投与の HB に相似した瞳孔散大を招来するが, Atrop. あるいは Prop. B 1mg/kg (i.p.) のそれに比べると散瞳作用ならびにその持続とも極めて緩和なものであった. PB は更に軽微な散瞳を示した.

[14] マウス唾液分泌におよぼす影響

体重18g前後の雄性マウス一群10匹を用い, Osterloh 等¹⁴⁾の方法に従い, CCh 1.25mg/kg 腹腔内投与後 1h にわたって 1^m 毎に Indicator paper (0.05% cresolred アルコール溶液を沓紙に噴霧, 乾燥して作製) を用いマウスの口吻の流涎を拭拭し, 唾液の弱アルカリにより呈する鮮明な赤紫色の斑紋面積をプランニーターで測定した. PB-106, PB, HB, Benact. B, MB 各 2.5mg/kg および Atrop. 0.5mg/kg を CCh と同時に腹腔内注射し, CCh のみ投与した対照群と比較した成績は Fig. 17 に示した.

対照群において唾液分泌量は CCh 投与後 5^m に最大であるが, 以後急激に減少し 25~30^m 以降少量の分泌が持続した. この CCh の唾液分泌促進効果に対し, PB-106 および HB のそれぞれ 2.5mg/kg (i.p.) は極めて相似た影響を示した. すなわち, CCh 投与後 15~20^m にわたり CCh による唾液分泌は若干抑制される

Fig. 16. Influence of PB-106 on pupil size in mice.

Fig. 17. Influence of PB-106 on carbachol (CCh) induced salivation in mice.

が, 20^m 以後対照群以上に唾液分泌が増加した. これに反し, PB は少なくとも PB-106 と同量においては抑制作用を示さなかった. Benact. B および MB は PB-106 および HB にみられた軽度の初期抑制作用と異なり, CCh 投与後 1~25^m にわたってほぼ完全に CCh の唾液分泌促進を阻止した. しかしながら, この二者も 30^m 以降, 先の PB-106 あるいは HB にみられたと同様の対照を超える唾液分泌が漸次発現した. Atrop. の抑制作用は極めて強く, その 0.5mg/kg (i.p.) は数分後から完全に CCh の唾液分泌促進効果を阻止し, 爾後 1^h 以上にわたり全く唾液分泌は停止した.

〔15〕 ラット胃液分泌および胃酸分泌におよぼす影響

1) 胃液分泌に対する作用

Fig. 18. Effect of PB-106 on gastric secretion at 3^h after pyloric ligation in rats.

Shay 等¹⁵⁾の方法に準拠した。すなわち、体重130~180 gの雄性ラット一群6~10匹を用い、48^h 絶食させた後、エーテル麻酔下に幽門を結紮し、3^h 後エーテルで致死せしめ、全胃を摘出し胃内容を全て採取した。遠心分離後、上澄胃液量を測定するとともに、その遊離塩酸および総酸度を 0.01N-NaOH を用いて滴定し、mEq/l として表わした。被検薬は幽門結紮時、背部皮下に与えた。

本法による実験値にはかなりの個体差がみられるが対照群における幽門結紮 3^h 後の平均胃液分泌量は 3.3 ± 0.6ml であり、また遊離塩酸および総酸度はそれぞれ 59 ± 16 および 96 ± 20 mEq/l であった。PB-106, PB, HB, Prop. B および Atrop. 皮下投与の影響は Fig. 18 に示した。

PB-106 0.5~5mg/kg (s.c.) は胃液分泌量および遊離塩酸度を著明に減少し、その作用は用量増加に関連するものであった。投与量からみて、PB-106 は PB (5~20mg/kg s.c.) の抑制作用をはるかに凌駕するものであり、N-四級化による相違を顕著に示した。HB も胃液分泌量ならびに遊離塩酸度を抑制し、PB-106 とほぼ同等の効果を有するごとくであった。しかしながら、PB-106 および HB 作用は Atrop. のそれよりもかなり弱く、また Prop. B のそれよりも若干劣るものであった。

一方、このように胃液分泌量および遊離塩酸度を抑制するいずれの薬物も総酸度を著明に減少するには至らず、PB-106 のみならず HB, Prop. B および Atrop. もそれぞれ高用量投与時にもみ軽度総酸度を減少した。

2) 胃酸分泌におよぼす影響 (生体位ラット胃灌流法)

Rosenoer 等¹⁶⁾による生体位ラット胃灌流法を用い、B 5 μ g/rat (i.v.) による胃酸分泌におよぼす PB-106 および HB の影響を観察した。すなわち、体重180~250 gの雄性ラットを用い、24^h 絶食後、Urethane (1.25g/kg i.m.) 麻酔下に型のごとく気管カニューレを挿入、次いで食道より胃噴門部まで、また十二指腸吻側切端より幽門部までそれぞれカニューレを挿入結紮し、噴門部より pH 7.3, 38°C の緩衝液 (0.29g citric acid, 0.312g KH₂PO₄, 4.05ml N-NaOH/l aq. dest.) を連続的に灌流し、幽門部カニューレからの流出液を pH メーターに導き、pH 変化を自動記録 (HM-5A, EPR-2, 3T, 東亜電波) した。被検薬は、頸静脈に挿入したポリエチレン管よりB投与 1^m 前に投与した。

胃幽門部より流出する灌流緩衝液の pH は、6.5 前後を示すが、B5 μ g/rat (i.v.) を投与すると平均 0.6 の

Fig. 19. Effect of PB-106 on secretion of gastric acid of the rat induced by bethanechol (B, 5 μ g/kg).

pH 低下すなわち胃酸分泌促進効果がみられる。これに対し PB-106 は 0.025mg/kg (i.v.) で明白に, 0.05mg/kg (i.v.) では更に顕著に上記 pH 変化を抑制した。HB も抑制的であったが, 0.05mg/kg (i.v.) 投与時には著変を認めず, 0.1mg/kg (i.v.) はほぼ PB-106 0.025mg/kg (i.v.) と同等の抑制効果を示した (Fig. 19)。

[16] Shay ラットにおける抗潰瘍作用

体重150~210gの雄性ラットを用い, Shay の幽門結紮法の原法¹⁵⁾およびその改良法¹⁷⁾に従って胃潰瘍発現を求めた。すなわち, 個別ケージに保ち 24^h 絶食したラットをエーテル麻酔下に開腹, 幽門を結紮し, メタルクリップを用い創面を二重縫合した。18^h 後にエーテル麻酔死せしめた動物の胃を摘出後, 大彎に沿って切開して胃内を生理食塩液で洗滌し, 濾紙上にひろげ, 肉眼的および顕微鏡的 (×20) に潰瘍形成の程度を観察および記録した。

潰瘍形成度 (潰瘍指数) は以下の基準に従って判定した。

- 0 : 正常胃, もしくは長径 1mm 以下の潰瘍巣が5コ以下点在するもの。
- 0.5: 長径 1mm 以下の潰瘍巣が5~10コ, もしくは長径 1~3mm の潰瘍巣が1コ存在するもの。
- 1.0: 長径 1~3mm の潰瘍巣が5コ以上, もしくは長径 1mm 以下の潰瘍巣が10コ以上存在するもの。
- 1.5: 長径 1~3mm の潰瘍巣が5コ以上存在し, 長径 1mm 以下の潰瘍巣が10コ以上同時に存在するもの。
- 2.0: 長径 1~3mm の潰瘍巣が5~10コ, もしくは長径 3mm 以上の潰瘍巣が1コ存在するもの。
- 2.5: 長径 1~3mm の潰瘍巣が10コ以上, もしくは長径 3mm 以上の潰瘍巣が5コ存在するもの。
- 3.0: 長径 3mm 以上の潰瘍巣が5~10コ, もしくは長径 3mm 以上の潰瘍巣が5コ以下存在し, 長径 1~3mm の潰瘍巣が10コ以上同時に存在するもの。
- 3.5: 長径 3mm 以上の潰瘍巣が10コ以上, もしくは穿孔が1カ所存在するもの。
- 4.0: 広範囲にわたって粘膜層と筋層の分離が認められるもの, もしくは穿孔が1コ存在し長径 3mm 以上の潰瘍巣が5カ以下存在するもの。
- 4.5: 広範囲にわたる粘膜層と筋層の分離が認められ, 孔穿が1コ同時に存在するもの。
- 5.0: 複数の穿孔, もしくは広範囲にわたる穿孔が認められるもの。

なお, 被検薬は幽門結紮と同時に皮下投与した。

被検薬適用時期に対応して生理食塩液を投与した30例の対照例において, 潰瘍指数は 2.75 ± 0.592 であった。PB-106, PB, HB, Prop. B および Atrop. 投与動物における潰瘍指数は Table 7 に示した。

Table 7. Effect of PB-106 on gastric ulcer at 18^h after pyloric ligation in rats

Drugs	Dose mg/kg s.c.	Degree of Ulcer	No. of Rats
Control	—	2.57 ± 0.592	30
PB	20	3.05 ± 0.437	10
PB-106	10	1.45 ± 0.329	10
	20	1.40 ± 0.468	10
HB	10	3.50 ± 0.236	10
	20	1.80 ± 0.461	10
Prop. B	1	1.61 ± 0.628	10
	4	0.50 ± 0.269	10
Atrop.	4	2.15 ± 0.650	10
	8	1.95 ± 0.518	10

PB-106 は PB, HB に勝る抗潰瘍作用を示した。すなわち, PB-106 10 および 20mg/kg (s.c.) 投与群潰瘍指数はそれぞれ 1.45 ± 0.329 および 1.40 ± 0.468 であり, 有意に潰瘍指数を低下した。PB 20mg/kg (s.c.) にはほとんど抗潰瘍作用が見られなかった。また, HB 20mg/kg (s.c.) は潰瘍指数を若干低下する傾向であったが, 10mg/kg (s.c.) ではほとんど抗潰瘍作用は見られなかった。その他, Atrop. 8mg/kg (s.c.) は, 潰瘍指

数を軽度減少するに過ぎなかったが、Prop. B の抗潰瘍作用はかなり強く、その 4mg/kg (s.c.) は極めて顕著に潰瘍指数を減少し、その効果は上記薬物のそれを凌駕するものであった。

〔17〕 摘出蛙腹直筋におよぼす影響

15~20g のトノサマガエルの腹直筋を摘出し、室温において、冷血用 Ringer 液槽内に浸漬し、Magnus 法に従って、PB-106, HB, Atrop. および *d*-Tc の単独作用ならびに ACh 2×10^{-5} g/ml 適用による腹直筋収縮におよぼす影響を検討した。

PB-106 それ自体は 2×10^{-4} g/ml 濃度においても蛙腹直筋緊張にほとんど影響を示さないこと HB および Atrop. と同様であった。しかしながら、ACh 2×10^{-5} g/ml 適用による腹直筋収縮は、これらの薬物によって抑制された。すなわち、ACh 収縮を50%抑制するに要する薬物濃度は PB-106 2×10^{-5} g/ml, HB 4×10^{-5} g/ml, Atrop. 2×10^{-4} g/ml および *d*-Tc 5×10^{-6} g/ml であり、PB-105 の ACh 作用におよぼす影響はかなり弱いものであった。

〔18〕 生体位ラット坐骨神経腓腸筋標本における作用

体重270~300g の雄性ラットを用い、Urethan (1g/kg s.c.) 麻酔下に、島本等¹⁸⁾、井上¹⁹⁾の方法に準じて、標本作製し、腓腸筋の緊張を煤紙上に描記した。坐骨神経刺激は頻度 10/m, 5msec, 次極大の強さで行ない、被検薬は全て頸静脈に挿入したポリエチレン管を介して投与した。

Fig. 20. Influence of PB-106 on contractions of the indirectly stimulated gastrocnemius in the rat.

Fig. 20 上段に示すように、PB-106 および HB の 2~10mg/kg (i.v.) 投与は坐骨神経刺激による腓腸筋収縮に全く影響を与えなかった。Atrop. 10mg/kg および C. 5mg/kg 各静注も同様であった。しかし、*d*-Tc 0.1mg/kg (i.v.) は完全に腓腸筋収縮を阻止した。

以上のごとく坐骨神経刺激による腓腸筋収縮には *d*-Tc を除き、PB-106 はじめ各被検薬は単独ではほとんど無影響であったが、収縮を Vagost. を与えて増強すると Fig. 20 下段に示すごとく、一過性に作用拮抗を示した。すなわち、Vagost. 0.1mg/kg (i.v.) は投与直後より著明に筋収縮を増強し、その増強効果は 30m 以上に

わたり持続した。PB-106 および HB 5mg/kg (i.v.) はこの Vagost. による攣縮増強を同程度 (ほぼ90%) に抑制した。しかしながら、その抑制作用持続は極めて短く、数分後には Vagost. 効果の回復が認められた。

Atrop. および C_6 も Vagost. による攣縮増強を一過性に拮抗したが、Atrop. 5mg/kg (i.v.) の抑制は約20%前後に過ぎず、また C_6 5mg/kg (i.v.) のそれは約30%であった。一方、*d*-Tc 0.1mg/kg (i.v.) ではほぼ完全に Vagost. の増強効果を阻止し、その効果持続も大であるのみならず Vagost. 効果回復を遮断した。

[19] 家兎角膜表面麻酔作用

Chance 等²⁰⁾の方法に準じ、家兎角膜に対する PB-106, PB および HB の表面麻酔作用を検した。すなわち、各被検薬の数段階濃度を点眼後、5^m 毎に刺激毛を用いて角膜を6回宛刺激し、瞬目回数を60^m 間にわたり記録した。各被検薬の50%瞬目抑制濃度を算定して Proca. のそれに対して効力比を求めた。

PB は Proca. に比し強い局所麻酔作用 (1:3.0) を示したが、PB-106 あるいは HB の Proca. に対する効力比はそれぞれ1:0.63および1:0.57であり、かなり弱いものである。

[20] 家兎血糖におよぼす影響

体重 3kg 前後の雄性家兎を用い、PB-106 および HB を耳静脈より投与し、投与前および投与後 1^h 毎に 5^h まで血糖量 (mg/dl) を Somogyi-Nelson 法²¹⁾に従って比色定量 (日立, 139型分光光度計) した。

PB-106 5mg/kg の静注前ならびに後 1, 2, 3, 4 および 5^h における各血糖量は 87 ± 1.6 , 82 ± 2.5 , 80 ± 4.0 , 83 ± 1.0 , 82 ± 2.1 および 86 ± 1.3 g/dl であって、投与前後に著差を認めなかった。また、5mg/kg (i.v.) の HB 処置家兎群においても、投与前後の血糖量は 88 ± 3.6 , 80 ± 3.4 , 81 ± 5.4 , 84 ± 3.2 , 84 ± 2.6 および 88 ± 3.7 g/dl であって、有意変動は見られなかった。

[21] マウスにおける Methylhexabital sodium 麻酔作用におよぼす影響

18 g 前後の雄性マウス10匹を一群となし、腹腔内に PB-106 あるいは PB を投与後 15^m に Methylhexabital sodium (MH-Na) 80mg/kg (i.p.) を与え、正向反射の消失を指標として麻酔時間を測定した。

生理食塩液処置対照群における MH-Na の麻酔時間は 19.2 ± 2.80 ^m であって、PB-106 10mg/kg (i.p.) 投与群における MH-Na の麻酔時間も対照群とほぼ同じ (19.1 ± 2.28 ^m) であって、PB-106 は MH-Na の麻酔作用に有意の影響を与えなかった。一方、PB 10mg および 20mg/kg (i.p.) 投与群における MH-Na の麻酔時間はそれぞれ 21.5 ± 3.24 および 24.8 ± 4.05 ^m であり、やや延長する傾向であるが、この差有意でなかった。

[22] Haffner 変法による鎮痛作用

18 g 前後の雄性マウス10匹を一群とし、藤村等²²⁾の変法に従い、閾値量の Morphine (5mg/kg s.c.) 併用下に PB-106 ならびに PB の鎮痛作用を投与後 60^m にわたり観察したが、両者とも 25mg および 50mg/kg (i.p.) 投与では鎮痛陽性例を見出し得なかった。

[23] 家兎自発脳波および心電図におよぼす影響

体重 2.8~3.2kg の雄性家兎を用い、エーテル麻酔下に気管カニューレを挿入し、東大脳研式脳定位固定装置に固定して、電極挿入部位の頭蓋骨を穿孔後、皮質電極および皮質下電極を Gangloff 等²³⁾, Sawyer 等²⁴⁾ の脳座標図に従って挿入し、また前頭部頭蓋骨上に不関電極を設置して脳波を単極誘導した。誘導部位は皮質運動領 (A: 4, L: 3), 海馬 (A: -5, L: 6, H: +6), 扁桃核 (A: 3, L: 6, H: -5.5) および中脳網様体 (A: -9, L: 2, H: -2) である。呼吸は気管カニューレの先端にとりつけた呼吸曲線記録用ピックアップを用いて描記し、心電図は標準肢誘導 (II) 法を用いて記録した。脳波覚醒反応は中脳網様体の高頻度刺激 (300c/s, 1^{msec}, 5^s 間) によって惹起せしめた。実験はすべて防音シールド室内で行ない、脳波、呼吸、心電図の記録は多用途監視装置 (日本光電) を用い、薬物投与前 2^h より連続記録した。

PB-106 の 1~8mg/kg (i.v.) は家兎の脳波、呼吸には何ら変化を生じなかったが、心搏数を軽度増加した。心搏数の増加は薬物投与後 20~30^m より回復に向った。なお、家兎 LD₅₀ 値からみて、極めて大量に相当する 20mg/kg (i.v.) を適用した例では、皮質運動領に安静時 pattern がみられ、また呼吸も軽度抑制したが、注射後 3~5^m で回復に向い、15^m 後に薬物投与前の状態を示した。HB 1~8mg/kg (i.v.) 投与例でも脳波、呼吸に変化はみられなかったが、PB-106 と同様に心搏数を増加した。

一方, Atrop. 2mg/kg (i.v.) は注射間より皮質運動領に spindle burst を出現し, 4mg/kg (i.v.) は脳波変化を更に顕著とした. 中脳網様体の刺激による脳波覚醒反応は抑制され, 刺激閾値は50%上昇した. この刺激閾値の上昇はかなり長時間にわたり, 投与後 60^m にはじめて下降傾向に移行した. 呼吸, 心搏数の増大は著明ではなかったが, 著しい瞳孔散大は 2^h 以上持続した.

〔24〕急性毒性

体重18g前後のマウスおよび150g前後のラットを用い, 静脈内注射, 腹腔内注射, 筋肉内注射, 皮下注射および経口の各投与経路により, 一群8~10匹の動物に5~6用量を投与し, その中毒症状を観察し, 72^h 後の致死数から *Litchfield-Wilcoxon* 法²⁵⁾により LD₅₀ を算定した. また別に, 体重 2.5~3.5kg の家兎に被検薬を静脈内および筋肉内注射して症状を観察し, 72^h 後の致死数から *Up and Down* 法²⁶⁾に従って LD₅₀ を算定した.

PB-106 のマウス, ラットおよび家兎における LD₅₀ および PB, HB 等の LD₅₀ (マウス) は Table 8 に示すごとくである.

Table 8. Acute toxicity (LD₅₀) of PB-106 and related compounds.

Route & Sex	PB-106			PB	HB	Prop. B	Atrop.	
	Mice	Rats	Rabbits	Mice	Mice	Mice	Mice	Rats
i.v.	♂ (19 (17~20))	21 (20~22)	—	38 (35~40)	19 (17~20)	8 (7~9)	91±8 ²⁸⁾	—
	♀ (18 (17~19))	23 (21~25)	32	—	—	—	—	—
i.p.	♂ (73 (69~77))	121 (114~128)	—	145 (128~164)	79 (63~98)	60 (53~68)	250 ²⁹⁾ (190~330)	280 ²⁹⁾ (225~350)
	♀ (82 (77~87))	139 (127~151)	—	—	—	—	—	—
i.m.	♂ —	1570 (1454~1697)	—	—	—	—	—	—
	♀ —	1580 (1491~1675)	382	—	—	—	—	—
s.c.	♂ (288 (248~334))	1350 (1135~1607)	—	162 (145~181)	320 (286~358)	128 (112~146)	900 ²⁹⁾ (700~1150)	2000 ²⁹⁾ (1800~2200)
	♀ (326 (280~379))	1430 (1283~1595)	—	—	—	—	—	—
p.o.	♂ (1980 (1739~2257))	4600 (4071~5198)	—	510 (432~602)	—	1310 (1130~1520)	400 ²⁹⁾ (330~480)	750 ²⁹⁾ (620~900)
	♀ (2001 (1891~2117))	5470 (4893~6116)	—	—	3000 ²⁷⁾	—	—	—

雄マウスにおける静注 LD₅₀ よりみて PB-106 の毒性は PB に比し強く, ほぼ2倍であるが, HB のそれとは同等であり, また Prop. B のそれに比べると極めて弱いものであった. 腹腔内投与 LD₅₀ にもほぼ同様の関係がみられた. 一方, 皮下および経口投与では, PB-106 の毒性は PB のそれに比し減弱した. なお, 雌マウスにおける i.v., i.p., s.c. および p.o. 投与時の LD₅₀ から PB-106 のマウス急性毒性には性差が見られなかった. PB-106 の LD₅₀ 附近の用量を静脈内注射するとマウスは投与後漸次呼吸数減少, 歩行障害, 自発運動減少を示していわゆる蹲居あるいは腹位をとる. その間散瞳, 立毛, tremor がみられるが疼痛反射, 眼瞼反射, 正向反射はいずれも正常であった. その後チアノーゼおよび四肢緊張低下を呈し, 投与後数分に間代性痙攣を惹起し, 致死した. この際, 心搏動は呼吸停止後も認められた. 痙攣招来の有無如何にかかわらず, 死を免がれたマウスは約 20^m 以後はほぼ旧状態に復し, 72^h までの観察では挙動異常が認められなかった. i.p., s.c., p.o. においても, 若干時間的ずれはあるが, 大略 i.v. 投与時と同様の症状経過を示した.

ラットにおける PB-106 の急性毒性にも性差は認められない. 静注時 LD₅₀ の近似性を除くと, ラットにお

ける i.p., s.c. および p.o. の各 LD_{50} はほぼマウスにおけるその倍であった。筋肉内注射での毒性は皮下注射のそれよりもやや弱いものであった。ラットにおける PB-106 静脈内投与時の症状もまた、マウスにおけるとほとんど同様であったが、自発運動減弱、立毛のごとき症状がマウスに比して多少長く持続した。

家兎における PB-106 静注時の毒性はマウス、ラットに比しやや低い傾向であるが、筋肉内注射ではラットに比し毒性は若干大であった。PB-106 静脈内注射は、head-drop ならびに瞳孔散大を招来し、呼吸麻痺により死の転帰をとる。しかし、マウスおよびラットにみられた痙攣様発作は認められなかった。致死に至らなかった動物では、head-drop は注射後 2~3^m に回復した。

考 察

抗 Choline 作働性および Papaverine 様合成鎮痙薬、Piperidinoethyl benzilate hydrochloride²⁾ の piperidine-N を四級化した PB-106 の薬理作用を本実験において検討したのは、Atropine- および Hyoscine-N-methyl 塩が^{27,30,31)} Choline 作働性節後 Receptor 遮断作用 (Atropine 様作用) を増強するのみならず神経節遮断作用をも発現して、臨床的鎮痙作用を強化することに由来するものである。

いかなる投与様式によっても、PB-106 を大量投与して得られる致死因は呼吸中枢の機能停止であるが、その際マウスおよびラットでは痙攣が先行することから致死量の PB-106 は Curare 様作用をまず発現するものであろう。PB-106 は、蛙腹直筋における抗 Acetylcholine 作用からみた Curare 様作用極めて弱く、また間接刺激による骨格筋収縮を抑制しなかったが、Vagostigmine 処置動物では軽度の Curare 様作用を示し、また、家兎に大量を注入すると head-drop が見られた。ラットおよびマウスにおける PB-106 の LD_{50} を PB のマウスにおけるそれと比較すると PB-106 の筋注、皮下注、特に経口投与による吸収が不良であることが示された。三級 Amine の N-四級化に伴う固有の性質である。

1. 中枢神経作用

一般に四級 Ammonium 塩は血液脳関門を通過しがたいとされている。PB-106 も中枢作用を思わせる挙動変化を来さず、Morphine の鎮痛次閾値量を併用しても有意鎮痛を示さず、また Barbiturate 麻酔を強化しなかった。家兎に大量を与えると脳波に安静波 pattern を出現するが、それは PB-106 の中枢神経 Synapse 作用とは断定し得ないものである。

2. Atropine 様作用

PB-106 は摘出マウスおよびモルモット回腸、摘出ラット子宮、摘出モルモット輸精管および胆嚢、摘出家兎心房において Atropine 様の抗 Acetylcholine 作用を示した。同様の PB 作用に比べると 5~8 倍増強されるに過ぎない PB-106 の Atropine 様作用は Atropine および Propantheline bromide のそれよりは弱いものであった。生体位標本においても PB-106 は Atropine 様作用を示した。すなわち、麻酔犬、家兎または猫において空腸律動、膀胱律動、血圧または後肢血流量におよぼす Choline 作働性神経電気刺激および Acetylcholine 効果はいずれも PB-106 によって抑制または阻止された。これらの点では PB-106 作用の強さは PB の 3.5~15 倍におよぶものであった。ただ、PB-106 が犬における Choline 作働性神経刺激効果 (例えば空腸、血圧) 抑制が Acetylcholine 作用抑制 (血圧、後肢血流量) よりも著しく強力であった。後者においては PB-106 作用の強さは Atropine のそれに一致するかあるいは時に軽度にも劣るものであった。すなわち、PB-106 が前者の標本では Choline 作働性節後 Receptor のみならず神経節 Receptor をも遮断することに由来するものであり、PB-106 作用の臓器特異性もこの点に由来する。しかしながら、PB-106 はラット自然胃液分泌量を PB よりは強力に、しかし Atropine よりは軽度にも抑制したが、酸分泌抑制では Atropine と同様に必ずしも強力でなかった。これらの成績は胃酸分泌が必ずしも Choline 作働性機転のみに由来するものでないことを語るものであろう。小柳津²⁹⁾によると Atropine は Acetylcholine 静注による膀胱収縮を容易に遮断するが骨盤神経刺激によるそれを遮断し難いという。PB-106 が犬膀胱において神経刺激効果をも遮断したことは上述ならびに Hambourger 等³²⁾ のいうごとく作用部位が神経節および節後 Receptor に存することに由るものである。

3. Papaverine 様作用

上述したように PB は Papaverine 様作用すなわち平滑筋における BaCl_2 作用拮抗が Papaverine よりも強いものである。摘出マウス回腸および摘出ラット子宮において PB-106 の BaCl_2 作用拮抗は PB のそれと同等またはやや弱いものであったが、前者の標本では $2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ BaCl_2 作用に拮抗する PB-106 の ED_{50} は $4.2 \times 10^{-7} \text{g/ml}$ であった。Lauener 等³⁾は Papaverine 様作用薬または Choline 作働性遮断薬の臨床的鎮痙効果にはマウスおよびラットにおける Charcoal meal の輸送抑制が好指標となると述べている。この点では、PB-106 の抑制作用は PB, Hyoscine-N-butylbromide および Mepenzolate bromide のそれに勝るものであり、また Atropine のそれに匹敵するものであった。

4. 神経節遮断作用

摘出家兎十二指腸、回腸および結腸において PB-106, PB, Hyoscine-N-butylbromide, Benactyzine methylbromide, Mepenzolate bromide および Atropine は律動抑制および緊張低下を示した。PB-106 の Choline 作働性遮断作用活性は Atropine のそれよりも低いにもかかわらず、上述の点では Atropine に類似するものであったことは、PB-106 作用が単に Atropine 様作用のみに由来するものでないことを示唆する。PB が麻醉家兎、猫および犬において有意に血圧を下降しないかあるいは時に上昇するに反し、PB-106 は Hyoscine-N-butylbromide, Propantheline bromide, Atropine および Hexamethonium には劣るが用量に関連する血圧下降を示した。また、前述したように、PB-106 の Choline 作働性神経刺激効果遮断効果がその抗 Acetylcholine 作用よりも強力であったことは PB-106 が同時に神経節をも遮断することを示唆する。PB-106 の神経節遮断作用は、1) 麻醉猫における頸部迷走神経求心性刺激による血圧下降および 2) 麻醉猫および犬における両側頸動脈閉塞による血圧上昇遮断から肯定された。この両反射性血圧反応の遠心路は Adrenaline 作働性神経を介するもので、PB-106 は遠心性衝撃を Hexamethonium と同様に神経節において遮断するものであろう。PB-106 が神経節を遮断することは猫瞬膜について示された。すなわち、上頸部交感神経節前繊維刺激による瞬膜収縮に PB は無効であるが、PB-106 は好く遮断し、またその節後繊維刺激による瞬膜収縮には PB-106 は全く無効であった。実にまた、摘出モルモット輸精管において下腹神経刺激による収縮を PB-106 がよく遮断したに反し、経壁刺激による収縮を遮断し得なかったことは多くの神経節遮断薬に共通の性質である^{5,6,33)}。輸精管には壁在性神経節細胞の存在が最近広く認められたところである。

PB-106 は麻醉犬において下腹神経刺激による膀胱内圧を軽度抑制するに過ぎなかったが、犬輸尿管律動には著しい影響を与えることなく内圧を下降した。後者の効果がいかなる機転に由来するかはなお検討を必要とするところである。PB-106 が交感神経節を遮断することは麻醉家兎における Nicotine による血圧上昇遮断および Atropine 化摘出家兎心房における Acetylcholine による促進作用遮断としても示された。

5. Adrenaline 作用におよぼす影響

麻醉猫において PB-106 の神経節遮断用量投与後には Hexamethonium の同様処置後と同様に Adrenaline による血圧上昇作用を増強したこと Shimamoto 等³⁴⁾および島本等³⁵⁾の観察と一致した。

6. その他

マウスにおいて Carbachol による唾液分泌を Atropine は完全に抑制したにもかかわらず、PB は無影響であり、また PB-106 は初期には軽度に抑制したが、その後むしろ唾液分泌を亢めた。唾液分泌機転は複雑であるが、少なくとも Choline および Adrenaline 作働性に出現する^{37,37)}。恐らく、PB-106 は Adrenaline または Nicotine 作働性に発現する Carbachol の唾液分泌を促進するものであろう。

PB-106 は Shay ラットにおける消化性潰瘍発現を抑制した。その効果は PB-106 の胃液分泌量および酸分泌抑制に由来するものであるが、その作用部位すなわち Choline 作働性節後 Receptor および神経節 Receptor の貢献割合はなお検討を要するものである。

総 括

2-(1-piperidino)-ethyl benzilate ethylbromide (PB-106) の薬理作用を検討して既知薬物と比較し次のとき成績を得た。

1. 摘出家兎十二指腸, 回腸, 結腸の自働運動を PB-106 は 10^{-8} g/ml 以上の濃度で抑制し, 特に結腸緊張低下作用は著明である。

摘出家兎心房, ラット子宮, 犬輸尿管自働運動に対しては, いずれも抑制的ではあるが, 有効濃度は 10^{-4} g/ml 以上の高濃度を要する軽微なものに過ぎない。摘出モルモット輸尿管および輸精管の律動あるいは緊張には無影響である。

2. 摘出マウス回腸における Acetylcholine (10^{-7} g/ml), Nicotine (2×10^{-8} g/ml), BaCl_2 (2×10^{-4} g/ml) に対する50%抑制濃度は, PB-106 ではそれぞれ 1.6×10^{-8} g/ml, 1.7×10^{-8} g/ml および 4.2×10^{-7} g/ml を示し, PB-106 のこれら効果は, PB (それぞれ, 8.1×10^{-8} g/ml, 9.7×10^{-8} g/ml, 8.2×10^{-7} g/ml) および Hyoscine-N-butylbromide (それぞれ, 1.8×10^{-7} g/ml, 1.2×10^{-7} g/ml, 7.9×10^{-6} g/ml) を凌ぐものである。Atropine のそれは, それぞれ 4.5×10^{-8} g/ml, 2.2×10^{-8} g/ml および 2.0×10^{-6} g/ml を示す。

同様摘出モルモット回腸における Pilocarpine 拮抗作用では, PB-106 は PB および Hyoscine-N-butylbromide に勝るが, PB-106 の抗 Histamine 作用は Diphenhydramine および PB に劣る。

その他, 摘出家兎心房, 摘出モルモット胆嚢, 輸精管, 子宮, 膀胱ならびに摘出ラット子宮における Acetylcholine 作用に対しても, PB-106 は 10^{-8} ~ 10^{-7} g/ml の低濃度でほぼ完全に拮抗する。

3. 生体位犬空腸自働運動は PB-106 0.05mg/kg (i.v.) により, また迷走神経刺激による空腸収縮は0.0025~0.005mg/kg (i.v.) により, Hyoscine-N-butylbromide および PB に優る抑制を受ける。

4. ラット, マウスの小腸輸送運動を, PB-106 は1mg/kg (i.p.) 前後において抑制し, PB に比べはるかに, また Hyoscine-N-butylbromide および Atropine に比し同等もしくはやや強い作用を示す。

5. 生体位犬胆管灌流標本において, PB-106 0.5~1.0mg/kg (i.v.) は灌流滴数を顕著に増加し, その効果は Hyoscine-N-butylbromide に勝る。

6. 麻酔犬の骨盤神経刺激による膀胱収縮を, PB-106 0.1mg/kg (i.v.) 以上の用量は抑制するが, その作用は Hyoscine-N-butylbromide にやや劣る。

一方, 下腹神経刺激による膀胱内圧上昇を PB-106 および Hyoscine-N-butylbromide はともに 0.5~5mg/kg (i.v.) により極めて軽微に抑制するに過ぎない。

7. 摘出モルモット輸精管において, PB-106 は Adrenaline 作用を増強するが, 摘出犬輸尿管の Adrenaline による律動亢進を, PB-106 は軽度で減弱する。摘出モルモット輸尿管における Adrenaline 作用には, PB-106 は無影響である。

8. 摘出モルモット輸精管において, PB-106 は下腹神経刺激による収縮を顕著に抑制するが, 経壁(短)刺激収縮には無影響であり, PB-106 は Hyoscine-N-butylbromide, Hexamethonium と全く同様の作用態度を示す。PB および Atropine は後者の収縮をも抑制する。

9. 生体位犬輸尿管に対して, PB-106 は用量に関連した律動増大ならびに内圧変化を示す。Hyoscine-N-butylbromide も定性的にこれと類似するが, その作用は PB-106 に比較し少量で発現する。

10. 麻酔家兎, 猫および犬の血圧を PB-106 は下降せしめるが, その作用ならびに持続は Hyoscine-N-butylbromide, Hexamethonium に比し弱く, PB より若干強い。

迷走神経遠心性刺激による血圧下降を PB-106 は極めて顕著に抑制し, その効果は, PB-106 の Acetylcholine による血圧下降抑制効果より強力である。PB-106 のこれら両抑制効果は Hyoscine-N-butylbromide より強く, Atropine とほぼ同程度を示す。

また, 迷走神経求心性刺激および Nicotine 静注による血圧反応を PB-106 は Hyoscine-N-butylbromide, Hexamethonium と同程度に抑制し, Adrenaline 静注による血圧上昇を Hyoscine-N-butylbromide および Hexamethonium と同様増強する。

11. 犬後肢血流量に対し, PB-106 動注は一過性増加を来し, その作用は Hyoscine-N-butylbromide とほぼ同等, Atropine に比し持続において劣る。

後肢血流量におよぼす Acetylcholine の作用を PB-106 は Hyoscine-N-butylbromide より強く阻止する。

が, Atropine に比し弱い.

12. 摘出家兎耳介血管に対して PB-106 は一過性血管拡張を来たすが, 極めて高濃度を要する軽微なものに過ぎず, その作用は PB および Atropine に比べ弱い傾向を示す.

13. 猫瞬膜の頸部交感神経節前繊維刺激効果を PB-106 は明らかに抑制するが, その効果は Hyoscine-N-butylbromide, Hexamethonium に比し若干劣る. なお, PB-106 は節後繊維刺激効果には無影響である.

14. マウスにおける唾液分泌抑制および散瞳作用において, PB-106 の作用は Atropine, Propantheline bromide 等に比してはるかに弱く, Hyoscine-N-butylbromide とほぼ同等である.

15. Shay ラットでの胃液および胃酸分泌抑制作用において, PB-106 の作用は PB に勝り, Hyoscine-N-butylbromide とほぼ同等である. しかし, Atropine および Propantheline bromide に比すればかなり劣る.

16. 生体位ラット坐骨神経腓腸筋標本の電気刺激効果ならびに摘出蛙腹直筋に対し, PB-106 は無作用であるが, Vagostigmine により増強された腓腸筋攣縮および Acetylcholine による腹直筋収縮を軽度抑制する.

また PB-106 の家兎大量静注は一過性の head-drop を来たす.

17. 家兎血糖に対して PB-106 は著変を示さない.

18. 家兎角膜表面麻酔作用において, PB-106 の作用は弱く Procaine の約1/2, PB の約1/4である.

19. マウスにおける Methylhexabital sodium 麻酔作用に, PB-106 は影響せず, また Morphine 鎮痛次閾値量併用 Haffner 法で鎮痛作用を示さない.

家兎自発脳波に対して, PB-106 は LD₅₀ 量に近い大量静注時においてのみ皮質運動領に安静時 pattern を認めるに過ぎない.

20. 雌雄マウスにおける PB-106 LD₅₀ は, それぞれ18および 19mg/kg (i.v.), 82および 73mg/kg (i.p.), 326および 288mg/kg (s.c.), 2001および 1980mg/kg (p.o.) であり, ラット雌雄のそれは23および 21mg/kg (i.v.), 139および 121mg/kg (i.p.), 1580および 1570mg/kg (i.m.), 1430および 1350mg/kg (s.c.), 5470および 4600mg/kg (p.o.), また雌家兎では 32mg/kg (i.v.), 382mg/kg (i.m.) を示す.

終りに臨み, 日本新薬株式会社森下弘社長, 総合研究所長楠田冬樹博士の御激励を深謝するとともに, 本研究に協力を惜しまれなかった野村忠敬, 柴田芳久, 渡辺正孝, 木村豊, 山本潤一, 山形弘一, 藤田知良, 七君の労を多謝する.

なお, 本論文の要旨は第32回薬理学会近畿部会 (1957.11.22) において発表した.

文 献

- 1) Blicke, F. F. and Maxwell, C. E. : J. Amer. Chem. Soc., 64, 428 (1942).
- 2) Rosenblum, L. A. : Antibiot. Med. Clin. Therap., 6, 343 (1959).
- 3) Lauener, H. and Pogge, R. C. : J. Pharmaceut. Sci., 53, 568 (1964).
- 4) Huković, S. : Brit. J. Pharmacol., 16, 188 (1961).
- 5) Birmingham, A. T. and Wilson, A. B. : ibid., 21, 569 (1963).
- 6) 山下 : 日薬理誌, 63, 360 (1967).
- 7) Boissier, J. R. and Chivot, J. J. : J. de Physiol., 51, 408 (1959).
- 8) Edge, N. D. : J. Physiol., 127, 54 (1955).
- 9) 小柳津 : 日薬理誌, 54, 1106 (1958).
- 10) 藤沢 : 日薬理誌, 49, 391 (1953).
- 11) Cook, D. L., Lawler, C. A. and Cusic, J. W. : J. Pharmacol. Exp. Therap., 120, 269 (1957).
- 12) Yago, N. and Ohashi, S. : Jap. Circulation J., 25, 376 (1961).
- 13) Bergmaschi, M. and Glässer, A. H. : Circulation Res., 15, 371 (1964).
- 14) Osterloh, G. et al. : Arzneim.-Forsch., 16, 901 (1966).
- 15) Shay, H. et al. : Gastroenterology, 5, 43 (1945).
- 16) Rosenoer, V. M. and Schild, H. O. : J. Physiol., 162, 155 (1962).

- 17) *Castelli, C.* : Schweiz. med. Wschr., **82**, 555 (1952).
- 18) 島本, 高木, 猪木 : 薬理学実習, p.61, 南山堂, 東京 (1960).
- 19) 井上 : 日薬理誌, **53**, 797 (1957).
- 20) *Chance, M. R. A. et al.* : J. Pharmacol. Exp. Therap., **82**, 203 (1944); *Burn, J. H. et al.* : Biological standardization p. 325, 2nd Ed. London (1952) より引用.
- 21) 金井 : 臨床検査法提要, p. VII-44, 第23版, 金原出版, 京都 (1964).
- 22) 藤村, 中島 : 京都大学, 化学研究所報告, **25**, 36 (1951).
- 23) *Gangloff, G. and Monier, M.* : Electroenceph. Clin. Neurophysiol., **8**, 623 (1956).
- 24) *Sawyer, C. H. et al.* : J. Comp. Neurol., **101**, 801 (1954).
- 25) *Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F.* : J. Pharmacol. Exp. Therap., **96**, 99 (1949).
- 26) 安井, 檜川 : 化学の領域, 臨時増刊号, 36刊, p. 1 (1959).
- 27) *Wick, H.* : Arch. exper. Path. Pharmacol., **213**, 485 (1951).
- 28) *Cajort, R. J.* : J. Pharmacol. Exp. Therap., **100**, 325 (1950).
- 29) *Cahen, R. L. and Tvede, K.* : ibid., **105**, 166 (1952).
- 30) *Graham, J. D. P. and Lazarus, S.* : ibid., **70**, 165 (1940).
- 31) *Fink, L. D. and Cervoni, D.* : ibid., **109**, 372 (1953).
- 32) *Hambourger, W. E. et al.* : ibid., **99**, 245 (1950).
- 33) *Bentley, G. A. and Sabine, J. R.* : Brit. J. Pharmacol., **21**, 190 (1963).
- 34) *Shimamoto, K., Kanauchi, O. and Uchizumi, S.* : Jap. J. Pharmacol., **5**, 66 (1955).
- 35) 島本, 藤原, 鳥井 : 日薬理誌, **58**, 138 (1962).
- 36) *Shimamoto, K. and Inoue, K.* : Jap. J. Pharmacol., **7**, 78 (1958).
- 37) *Shimamoto, K. and Inoue, K.* : ibid., **7**, 94 (1958).