Guanabenz : [(2, 6-Dichlorobenzylidene)amino] guanidine acetate の Morphine 型および Barbitol 型身体的依存形成能について

金戸 洋, 小坂 信夫, 高栖 政博, 三野 照正

長崎大学薬学部薬物学教室*

(昭和57年 8月13日〔特〕)

要約: guanabenz は構造の一部に clonidine と共通の部分を含み, その薬理作用も類似しともに中枢神経系の α_2 -アドレナリン受容体を介して作用する降圧薬とされている. 本研究では, guanabenz の中枢作用に加え, morphine 型および barbitol 型身体的依存形成能の有無を clonidine と比較しつつ検討した. 1) guanabenz, clonidine はマウスにおける Haffner 変法によって強い鎮痛効果を示し, guanabenz の効果は clonidine の約 1/10 であるがほぼ morphine に匹敵し, この効果に対し反復投与によって耐性が形成される. 2) morphine 10 日間の漸増投与によって依存としたマウスにおいて発現する自然退薬症状は, morphine 最終投与 10 分前の guanabenz あるいは clonidine の投与によって用量依存的に著明に抑制された. しかしながら, この guanabenz の抑制効果は顕著な体重減少と動物の衰弱を伴い, これが退薬症状の抑制と動物の鎮静状態をもたらしたものである. 3) 10 日間の barbitol 処置によって依存としたマウスにおける single dose suppression test で, guanabenz は高用量で退薬症状を抑制したが, これに要する用量は著明な体重減少と, 時に死亡例のみられる大量であった. 同じく barbitol 依存マウスにおける substitution test でも, guanabenz によって barbitol 依存を維持することはできなかった. また, clonidine には barbitol 退薬症状抑制効果はみられなかった. 4) さらに, ラットに対する guanabenz の 30 日間の連日, 1 日 2 回の反復経口投与実験においても, 投与期間中に用量に応じた体重増加の遅延がみられたのみで, 投与を中止しても体重減少をはじめ退薬症状の発現は認められなかった. 以上の如く, guanabenz には morphine 型あるいは barbitol 型の身体的依存形成能を証明することはできなかった.

結 言

guanabenz [(2,6-dichlorobenzylidene)amino]guanidine acetate はその化学構造中に clonidine と guanethidine の構造の一部を含み, 作用機構は clonidine と同じく主として中枢神経系での α_2 -アドレナリン受容体を介する降圧薬である¹⁻³⁾.

Fig. 1 Chemical structure of guanabenz and its related drugs.

* 852 長崎市文教町1-14

構造および一部薬理作用が類似する clonidine に極めて強い鎮痛作用とともに^{4,5)}, morphine の鎮痛作用の増強⁶⁾, 抱水クロラール睡眠時間の延長⁶⁾など各種の中樞作用が報告されている。また, clonidine に強い morphine 禁断症状抑制効果がヒト⁷⁾および動物⁸⁾で証明されており, したがってこれと類似する guanabenz について, その中樞作用とともに, 中樞作用薬として屢々問題となる morphine 型あるいは barbital 型の身体的依存形成能の有無を clonidine と比較しつつ検討を加えた。

実験材料および方法

1. 実験動物

体重 18~20 g の dd 系雄性マウスおよび体重 80~90 g の Wistar 系雄性ラットを購入し, 数日間の予備飼育の後, それぞれ体重が 22~25 g および 100 g 前後となったものを実験に供した。なお, 飼育は $23 \pm 1^\circ\text{C}$ の恒温室内で, オリエンタル固型飼料 MF と水道水を自由に摂取させる条件下で行った。

2. 使用薬物

guanabenz (日本商事), clonidine-HCl (Nippon Boehringer Sohn) および morphine-HCl, barbital-Na, hexobarbital (局方) を用い, 投与量はそれぞれの塩としての重量で表わした。なお, guanabenz の経口投与に際しては 0.5% アラビアゴム水溶液に懸濁し, ラットでは 0.5 ml/100 g, マウスでは 0.1 ml/10 g の割合にその投与量が含まれるように調製して投与した。また, barbital 依存動物を作製するに当っては, 薬物を蒸留水に溶解して経口的に与えた。腹腔内投与の場合は, 生理食塩液に溶解し, 0.1 ml/10 g の割合で投与した。

3. 鎮痛効果の測定

1 群 10 匹のマウスを用い, Takagi ら⁹⁾の報告した Haffner 変法に準じ, 動脈クレンメによる 500 g の圧を尾根部および肛門粘膜の一部に適用し, クレンメへのかみつき反応を指標として反応時間を測定した。測定は薬物を腹腔内投与後, 20 分間隔で 120 分にわたって行った。morphine との併用に際しては, 各薬物は morphine 投与 5 分前に腹腔内投与した。

4. hexobarbital 睡眠効果の測定

1 群 15 匹のマウスを用い, hexobarbital 50 mg/kg 腹腔内投与による睡眠時間を, 正向反射の消失とその回復を指標として測定した。併用実験では, 各薬物を hexobarbital 投与の 5 分前に腹腔内投与した。

5. morphine 依存マウスにおける single dose suppression test

morphine 依存マウスの作製, 禁断症状の観察および評価法などはすべて Kaneto ら¹⁰⁾の方法に準じて行ったが, 観察時間を各 30 分毎に 10 分間とした。各 1 時間毎に体重測定も行った。なお, 実験には 1 群 5 匹のマウスを用い, 2 群の平均値をもって表わした。

6. barbital 依存マウスにおける single dose suppression test

基本的には金戸ら¹¹⁾の報告に準じ, 1 群 5 匹, 各 3 群の動物を用いて行った。すなわち, barbital-Na 100 mg/kg を 1 日 2 回 (午前 9 時および午後 6 時), 10 日間経口投与して依存動物を作製した。最終 barbital 投与 16 時間後から各群のマウスを Animex (Model DSE, Natsume) 上に置き, 自発運動量の測定とともに禁断症状の発現を確認した後, 薬物を投与し, 以後各時間におけるそれぞれ 20 分間に発現する禁断症状を観察し, 前報の score に従ってその強度を評価した。なお, 前報と異り, 観察台に代えて Animex を使用したため, peeping below はみられないほか, jumping は垂直方向となり, rearing 数が増加するなど若干の行動上の相違があり, 従って, 依存強度の比較は薬物投与後の各時間で観察された総禁断 score の総和を, 対照群のそれを 100 として求めた。

7. barbital 依存マウスにおける substitution test

前項 6) と同様に 10 日間の barbital 処置によって依存としたマウスを, 11, 12 日目の 2 日間薬物投与に代え (1 日 2 回, 午前 9 時と午後 6 時), 13, 14 日目に発現する禁断症状を観察した。barbital 依存動物における実験でも, 禁断症状の観察とともに, 実験期間中およびその後の体重変化についても同時に検討した。

8. ラットにおける guanabenz の長期投与実験 primary dependence test

ラットを4群に分け、各12匹に、1群は対照群として0.5%アラビアゴム水溶液を、他の3群には guanabenz をそれぞれ2.5, 7.5および22.5 mg/kg 宛、1日2回(午前9時と午後5時)、30日間にわたって経口投与し、薬物投与中止後6日目まで毎日薬物投与時に体重を測定するとともに、実験期間中の動物の一般行動を観察した。

実験結果

1. 鎮痛効果と morphine の鎮痛作用増強効果

guanabenz, clonidine はともに用量依存的な鎮痛作用を示し、特に clonidine の作用は強く、guanabenz の1/10用量ではほぼ同程度の効果がみられた。また、morphine との併用によって両者とも morphine の鎮痛作用を著明に増強した (Fig. 2)。

Fig. 2 Analgesic effect of guanabenz and clonidine (a) and their effects on morphine analgesia (b). The analgesic effect was estimated by a modified Haffner's method in mice. Drugs were administered intraperitoneally. GB: guanabenz, CL: clonidine, M: morphine. Figures indicate the dose (mg/kg). Results are the mean from 10 animals. When combined with morphine, each drug was administered 5 min prior to the morphine injection.

2. 鎮痛効果に対する耐性の形成

guanabenz 5 あるいは 10 mg/kg の腹腔内投与による鎮痛効果は、1日1回、連日投与によって経日的に

Fig. 3 Development of tolerance to the analgesic effect of guanabenz. Mice were daily treated with i.p. dose of guanabenz and the analgesic effect was determined on 1st and 5th day. GB: guanabenz. Figures indicate the dose (mg/kg). Results are the mean of 10 animals.

減弱し、鎮痛効果に対する耐性が形成された。初日および第5日目の効果を Fig. 3 に示した。

3. hexobarbital 睡眠作用増強効果

guanabenz および clonidine はともにそれぞれ単独では全く睡眠作用をもたないが、hexobarbital との併用によって用量依存的にその睡眠時間を延長した (Fig. 4)。

Fig. 4 Prolongation of hexobarbital hypnosis by guanabenz and clonidine. Hypnosis was estimated by measuring the sleeping time, i.e., the time elapsed from loss to regaining of righting reflex. ** Significantly different from the effect of hexobarbital alone ($P < 0.01$). HX: hexobarbital, GB: guanabenz, CL: clonidine. Figures indicate the dose (mg/kg). Results are the mean from 15 animals.

4. morphine 依存マウスにおける single dose suppression test

morphine 依存マウスでは最終 morphine 投与後、初期の運動亢進に続き2時間後頃から5～6時間後まで持続する jumping, biting, backward locomotion, rearing, wet dog shake, grooming などの各種の退薬症状が発現する。

最終 morphine 投与10分前の guanabenz 5, 10 mg/kg あるいは clonidine 0.5 および 1.0 mg/kg の腹腔内投与によって、それぞれ前者では35.9, 64.3%, 後者では40.7, 50.4%の用量依存的な著明な退薬症状の抑制がみられた (Figs. 5, 6)。

各 test 時間内の体重の変化は Fig. 7 の如くで、guanabenz 投与動物では対照の morphine 自然禁断動物より顕著な急激な体重減少がみられた。一方、clonidine 投与群では対照とほぼ同じ体重減少の経過を辿った。

Fig. 5 Suppressive effect of guanabenz on the natural withdrawal signs appearing in morphine dependent mice — Single dose suppression test. Mice were made dependent on morphine by the treatment with an increasing dose of morphine for 10 days. On the morning of the 11th day, guanabenz was i.p. administered 10 min prior to the final dose of morphine. The effect was evaluated by measuring the area enclosed between the curve of withdrawal scores and the horizontal axis line of -5 on the scale of total WD scores for 8 hr observation period. ●—●: 5 mg/kg, ×—×: 10 mg/kg, ○—○: control, morphine natural withdrawal. Results are the mean of 2 groups of 5 mice.

Fig. 6 Suppressive effect of clonidine on the natural withdrawal signs appearing in morphine dependent mice — Single dose suppression test. ●—●: 0.5 mg/kg, ×—×: 1.0 mg/kg, ○—○: control. For details, see the footnote of Fig. 5.

Fig. 7 Changes of body weight during the single dose suppression test in morphine dependent mice. Guanabenz ●—●: 5 mg/kg, ×—×: 10 mg/kg and clonidine ●—●: 0.5 mg/kg, ×—×: 1.0 mg/kg, ○—○: control.

5. barbital 依存マウスにおける single dose suppression test

barbital 依存マウスに発現する各種の自然退薬症状は guanabenz 10 mg/kg の経口投与によっては全く抑制されないが、20 あるいは 40 mg/kg の投与では用量依存的な抑制がみられた。この抑制に要する用量は極めて高く、高用量では反って aggressive となり他の動物に噛みつく例がみられた (Fig. 8, Table 1). test 時間内の体重減少も対照群のそれを上廻り、40 mg/kg 投与群では翌朝までの間に死亡する例もみられた (Table 2).

clonidine 0.25, 0.5 あるいは 1.0 mg/kg の腹腔内投与では退薬症状の抑制は全くみられず、1.0 mg/kg では反って jumping などの興奮様症状がみられることがあった。体重減少は、対照群との間に差異は認められなかった。

両薬物による single dose suppression test の成績を Fig. 9 にまとめた。

Fig. 8 Suppressive effect of guanabenz on the natural withdrawal signs appearing in barbital dependent mice — Single dose suppression test. The drug was i.p. administered at the time indicated by the arrow. ●—●: 10 mg/kg, ×—×: 20 mg/kg, ○—○: 40 mg/kg, ○—○: control, barbital natural withdrawal. Results are the mean of 3 groups of 5 mice.

Table 1 Single dose suppression test of guanabenz in barbital dependent mice

Dose (mg/kg)	Withdrawal scores							Total	Inhibition %
	Time after final scheduled injection (hr)								
	16	17	18	19	20	21	22		
Control	13.0	8.0	8.5	7.0	8.0	6.0	6.0	43.5	
10	12.0	8.5	8.5	7.0	7.0	6.5	6.0	43.5	0
20	13.0	8.5	5.5	6.5	6.0	6.0	4.5	37.0	15.0
40	10.0	7.5	4.5	4.5	4.5	5.5	4.5	31.0	29.0

Table 2 Changes of body weight during and after the single dose suppression test of guanabenz in barbital dependent mice

Dose (mg/kg)	Body weight (g)		
	Time after the final scheduled injection (hr)		
	16	22	40
Control	19.2	19.0	19.6
10	19.5	19.0	19.2
20	19.3	18.5	18.8
40	18.7	18.0	17.7(8)

(): Number of animals remaining in a group of 10 mice at the time of weighing.

Fig. 9 Comparison of the suppressive effect of guanabenz and clonidine by the single dose suppression test in barbital dependent mice.

6. barbital 依存マウスにおける substitution test

10日間の barbital 処置によって依存としたマウスに、さらに2日間の substitution 期間中 barbital 100 mg/kg, 1日2回の投与を継続すると、最終投与の翌日には restlessness, jumping, backward locomotion, rearingなどを主徴とする各種の退薬症状が現われ、漸次減弱しつつ夕刻まで持続する。この症状は退薬2日目、すなわち最終 barbital 投与40時間後の観察開始直後には再び restlessness を主として発現するが、その後は急速に鎮静状態となり、顕著な退薬症状はみられない。

一方、2日間 guanabenz 10 mg/kg を1日2回経口投与した群では substitution 翌日には正常動物よりむしろ鎮静状態となり、典型的な退薬症状は全くみられない。substitution 後2日目には前日より反って活動量が増加し、jumping を発現する動物もみられたが、全体としては対照群との間に特に大きな行動上の変化は認められなかった (Fig. 10)。

Fig. 10 Appearance of withdrawal signs after the substitution test in barbitally dependent mice. Barbitally dependent mice, treated twice daily with a dose of barbitol for 10 days, were further administered barbitol and guanabenz for 2 days; and thereafter, the appearance of withdrawal signs were observed. ○—○: control, treated with barbitol; ●—●: substituted by guanabenz. Results are the mean of 3 groups of 5 mice.

substitution 期間中およびその後の体重変化は Fig. 11 に示す如く、対照群では barbitol 投与期間中は体重の増減はみられず、substitution 後退薬症状の発現とともに急激な減少を来とし、さらに2日間持続した後回復に向った。一方、guanabenz に substitute した群では、投与とともに barbitol 禁断を上廻る著明な体重減少が続くが、3日目頃からは漸次増加がみられた。また、同量の guanabenz は正常マウスに対しても体重減少を来とし、その効果は投与終了後もほぼ3日間持続した (Fig. 11)。

Fig. 11 Changes of body weight during and after the substitution test in barbitally dependent mice. At the time indicated by the arrow, barbitol or guanabenz was p.o. administered. ○—○: barbitol, 100 mg/kg, ●—●: guanabenz, 10 mg/kg, ×—×: naive mice, guanabenz 10 mg/kg.

7. ラットにおける guanabenz 30 日間反復投与期間中および退薬後の体重変化

30 日間の guanabenz 反復経口投与期間中、体重増加は用量依存的に抑制されたが、一般行動に特に顕著な変化はみられなかった (Table 3)。また、薬物投与中止後の体重は、高用量群では退薬2日後まではほぼ最終投与時の値に止まるが、その後は急速な増加がみられ、退薬後6日間の体重増加は薬物処置群がいずれも対照群を上廻った (Table 3)。薬物投与を中止しても特に退薬症状とみられる行動変化は観察されなかった。

考 察

guanabenz は clonidine と同じく α_2 -アドレナリン受容体 agonist として作用すると考えられている。

clonidine が強い鎮痛作用をもち、また、morphine の鎮痛作用を増強することが知られており^{4,5)}、本実験では Haffner 変法によってこれを確認したが、guanabenz もそれ自身かなり強度の鎮痛作用を示すと同時に、morphine 鎮痛作用に対する増強効果を示した。また、両薬物とも用量依存的に hexobarbital の睡眠効果を増強した。

Table 3 Changes of body weight of rats during 30 days treatment with guanabenz and after withdrawal

Day	Control	Group 1	Group 2	Group 3
1	105.8 ^a 106.7 ^b	107.3 112.5	100.4 100.4	107.8 109.0
2	111.5 111.5	117.7 111.8	106.0 105.3	109.9 107.5
3	120.0 120.5	116.4 116.1	107.0 107.3	110.2 110.3
4	127.7 126.8	122.7 123.2	112.7 112.9	111.7 114.6
5	134.8 131.5	128.6 128.2	118.3 118.2	117.4 120.1
6	142.7 140.0	135.4 135.3	123.8 118.2	122.0 120.1
7	150.3 146.8	140.8 140.0	128.0 127.7	127.0 128.8
8	156.8 152.9	146.7 144.2	131.4 131.2	132.0 131.9
9	161.3 157.5	148.9 146.3	135.3 134.6	136.6 137.8
10	164.6 162.3	147.3 145.1	136.9 134.9	136.3 135.5
11	169.7 165.2	146.5 146.3	133.7 132.8	136.7 135.5
12	173.8 169.0	149.6 149.1	132.6 132.5	133.4 135.3
13	172.7 171.2	154.2 153.8	136.2 136.2	133.9 134.8
14	175.8 173.9	163.8 162.2	141.3 141.7	133.3 134.5
15	180.0 178.3	168.5 165.0	145.7 145.2	133.4 133.5
16	187.1 182.9	170.4 167.1	147.7 145.0	133.3 135.0
17	192.5 182.9	174.6 167.0	147.1 145.0	135.0 135.0
18	198.3 193.3	169.2 174.2	144.7 145.8	136.7 135.0
19	204.6 202.1	186.3 183.7	151.5 152.1	135.0 138.3
20	210.7 207.9	190.8 190.8	156.3 156.6	138.3 140.0
21	220.0 215.0	198.3 195.8	163.3 162.5	142.5 143.3
22	225.4 221.7	202.5 199.2	167.5 167.5	145.0 144.2
23	230.4 228.8	208.8 207.5	169.2 171.2	150.9(11) 151.8
24	235.8 234.2	215.8 212.5	175.8 175.8	161.0(10) 158.0
25	246.7 240.0	228.3 215.8	180.8 180.0	163.0 165.0
26	252.5 247.1	228.8 225.8	186.7 167.5	168.0 170.0
27	258.3 252.5	234.2 230.0	194.2 186.7	172.0 171.0

Day	Control	Group 1	Group 2	Group 3
28	264.2	238.7	195.0	176.0
	258.3	237.0	196.7	177.0
29	269.2	245.0	203.3	180.0
	265.4	240.8	203.3	179.0
30	278.3	247.9	205.4	182.0
	272.5	247.5	207.5	186.0
<hr/>				
W-1	283.0	259.2	207.5	189.5
	278.3	254.2	211.2	190.0
W-2	290.0	262.1	216.7	188.0
	281.7	255.0	212.5	189.5
W-3	295.4	270.0	222.9	196.0
	288.3	263.7	222.1	198.5
W-4	299.2	275.4	227.5	204.0
	294.2	270.8	227.5	207.5
W-5	304.6	281.2	236.7	213.0
	297.5	275.0	235.8	214.0
W-6	309.2	287.9	241.7	220.0
	302.5	281.7	238.3	221.0

Animals were orally given the vehicle (0.5% gum arabic) or guanabenz twice daily (9:00 a.m. and 5:00 p.m.) for 30 days. Control : vehicle; Group 1, 2 and 3 : guanabenz 2.5, 7.5 and 22.5 mg/kg, respectively. a : measurement at 9:00 a.m., b : measurement at 5:00 p.m.

W : withdrawal, () : number of animals remaining in a group of 12 rats.

しかしながら、両者の効果を比較すると、clonidine は guanabenz の 1/10 の用量ではほぼ同程度の鎮痛作用を示したが、一方、同程度の鎮痛作用を示す用量での hexobarbital 睡眠増強効果は guanabenz の方が強く、clonidine が 1 mg/kg で初めて 40% 強の有意な睡眠増強効果を示したのに対し、guanabenz は 5 mg/kg の用量で約 100% の増強効果を示し、両薬物の中枢作用の相違が示唆された。

guanabenz 連日反復投与によって鎮痛効果に対する耐性が形成されたが、clonidine についても同様の耐性形成が電気刺激法によって示されている¹²⁾。

以上の如く、guanabenz にかんがりの中枢神経系への作用が認められたことおよび作用の類似する clonidine が、従来から報告されているように強い morphine 禁断症状抑制効果を有するなどの成績^{7,8)}に基き、guanabenz の morphine 型および barbital 型の身体的依存形成能の有無について clonidine と比較検討した。

morphine 依存マウスにおいて発現する自然退薬症状は、最終 morphine 投与の 10 分前に、両薬物がそれぞれ鎮痛作用を示した用量を投与することによって、用量依存的に抑制され、動物はほぼ完全な鎮静状態となるが、この抑制効果は guanabenz の方が持続的であった。しかしながら、この single dose suppression test 観察中のマウスの体重の推移をみると clonidine 投与群の場合は対照の自然退薬動物の体重減少と同程度かあるいは僅かながらそれより軽度な変化であるに対し、guanabenz 投与群では用量に応じて体重減少も激しく、特に 10 mg/kg の経口投与群では 8 時間の観察期間中に約 2 g の減少がみられ、動物の衰弱が著しく、これが退薬症状の抑制ないしは強い鎮静状態を来したものと考えられる。

clonidine の強い morphine 退薬症状抑制効果に加え^{7,8)}、自身の反復投与による鎮痛効果に対する耐性形成とその morphine との間の交叉耐性¹²⁾のほか、ヒトで長期大量投与後の中断によって morphine 禁断類似の諸症状が発現すること^{7,13)}が報告されている。

しかしながら、clonidine の鎮痛効果が naloxone では拮抗されず^{4,5,8)}、また、青斑核 noradrenergic neuron の発火に対する morphine と clonidine の抑制効果が、前者では naloxone によって拮抗されるが、clonidine のそれは naloxone の影響を受けないこと¹⁴⁾など、その作用が morphine と異り opiate 受容体を介するものではないことが示されている。また、T₆-T₈ の脊髓切断ラットにおける tail flick test による鎮痛効果も morphine ではその ED₅₀ が 4～7 倍に増加するが、clonidine では変化のみられないことから、その鎮痛

効果発現の作用部位が異なることも証明されている¹⁵⁾。さらに, clonidine の慢性投与後にみられる退薬症状は, 中枢の α_2 受容体の感受性の低下に基く noradrenergic neuron の活性化によるものであり¹⁶⁾, clonidine は morphine 型の身体的依存形成能はもたず⁸⁾, その morphine 退薬症状の抑制効果は中枢での α_2 受容体の活性化による交感神経系の hyperactivity の抑制効果とされている^{14,16,17)}。

guanabenz の強い morphine 退薬症状抑制効果も, その clonidine 類似の効果によるものと考えられ, 本実験による各種の成績, 就中体重変化からは本薬物は morphine 型の身体的依存形成能はもたないものと考えられる。

barbital 依存マウスでの single dose suppression test では guanabenz がその退薬症状を抑制したが, これは死亡例が生じるような極めて大量で初めて観察されるものであり, 通常の鎮痛効果や hexobarbital 睡眠増強効果を現わす用量では全く無作用であった。一方, clonidine は barbital 退薬症状を全く抑制せず, 用量の増加は反って通常の退薬症状とは異なる興奮状態を来すのみであった。

barbital 依存マウスに対する substitution test での 1 回量 10 mg/kg の guanabenz の投与は, 退薬症状は僅かに抑制するのみで, 対照の自然禁断群を上廻る著明な体重減少を来した。特に, 同時に行った正常マウスに対する同一スケジュールでの guanabenz の投与によっても激しい体重減少がみられたことは, 退薬症状としての体重減少に加え, この薬物の毒性による非特異的な効果によるものと思われる。また, 2 日間の substitution 後には退薬症状はほとんど認められず, 体重のその後の経過からも, substitution 期間中にすでに退薬症状は消失したことを示すものである。

ラットにおける長期反復投与によって, 用量依存的な生長の遅延がみられたが, 退薬によっても体重減少などの退薬症状は認められず, 反って急速な体重増加が観察された成績と併せて, guanabenz には barbital 型の身体的依存形成能はないものと思われる。

guanabenz はその構造中に clonidine と guanethidine の化学構造の一部を有し, clonidine と類似する薬理学的諸性質を示すが, 今回の両者の比較実験で明らかな如く, 両者の間には毒性や作用の強弱で多少の相違が認められた。特に, 鎮痛効果では clonidine が guanabenz よりはるかに強いにも拘わらず, 同程度の鎮痛作用を現わす用量での hexobarbital 睡眠延長効果は guanabenz の方が強く, また, morphine および barbital 依存動物における諸成績でも両者の効果がやや異ったことは, 両薬物の作用の特徴を示すものと思われる。

文 献

- 1) BAUM, T., SHROPSHIRE, A. T., ROWLES, G., VAN PELT, R., FERNANDOZ, S. P., ECKFELT, D. K. AND GLUCKMAN, M. I.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **171**, 276 (1970)
- 2) BAUM, T. AND SHROPSHIRE, A. T.: *Neuropharmacology* **9**, 503 (1970)
- 3) BOLME, P., CORRODI, H. AND FUXE, K.: *Eur. J. Pharmacol.* **23**, 175 (1973)
- 4) 坂本 博彦, 井上 和子, 村田 保, 河野 茂勝, 大幡 勝也: *日薬理誌* **79**, 85 (1982)
- 5) SPAULDING, T. C., FIELDING, S., VENAFA, J. J. AND LAL, H.: *Eur. J. Pharmacol.* **58**, 19 (1979)
- 6) LAVERTY, R. AND TAYLOR, K. M.: *Br. J. Pharmacol.* **35**, 253 (1969)
- 7) GOLD, M. S., REDMOND JR., D. E. AND KLEBER, H. D.: *Lancet* **2**, 599 (1978)
- 8) FIELDING, S., WIKLER, J., HYNES, M., SZEWCZAK, M., NOVICK JR., W. J. AND LAL, H.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **207**, 899 (1978)
- 9) TAKAGI, H., INUKAI, T. AND NAKAMA, M.: *Japan. J. Pharmacol.* **16**, 287 (1966)
- 10) KANETO, H., KOIDA, M. AND NAKANISHI, H.: *Japan. J. Pharmacol.* **23**, 701 (1973)
- 11) 金戸 洋, 小井田雅夫, 土江富美代, 宮川 英一: *日薬理誌* **69**, 729 (1973)
- 12) PAALZOW, G.: *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **304**, 1 (1978)
- 13) HANSSON, L., HUNYOR, S. N., JULIUS, S. AND HOGBLER, S. W.: *Am. Heart J.* **85**, 605 (1973)
- 14) AGHAJANIAN, G. K.: *Nature* **276**, 186 (1978)
- 15) SPAULDING, T. C., VENAFA, J. J., MA, M. G. AND FIELDING, S.: *Neuropharmacology* **18**, 103 (1979)
- 16) ENGBERG, G., ELAM, M. AND SVENSSON, T. H.: *Life Sci.* **30**, 235 (1982)
- 17) FRANZ, D. N., HARE, B. D. AND McCLOSKEY, K. L.: *Science* **215**, 1643 (1982)

Abstract—Hiroshi KANETO, Nobuo KOSAKA, Masahiro TAKASU and Terumasa MINO (Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University, 1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852, Japan) Studies on the physical dependence liability of guanabenz. *Folia pharmacol. japon.* **80**, 405~415 (1982)

The physical dependence liability of guanabenz, a hypotensive agent with central noradrenergic α_2 -agonistic activity, was investigated. 1) Guanabenz showed a potent analgesic effect nearly equipotent to morphine by the modified Haffner's method, and repeated p.o. treatment resulted in the development of tolerance to the effect. 2) In the combined treatment of guanabenz with morphine or hexobarbital, it potentiated morphine analgesia and prolonged hexobarbital hypnosis in a dose dependent manner. 3) The natural withdrawal signs appearing in morphine or barbitol dependent mice was suppressed by guanabenz; however, the effect was accompanied by a marked loss of body weight and weakness of the animals, and especially the dose required for the suppression of barbitol withdrawal signs was extremely high and was even lethal in some cases. A substitution test in barbitol dependent mice showed that guanabenz could not substitute for barbitol. In the primary dependence test after 30 days oral treatment with guanabenz, no appreciable withdrawal signs were observed after discontinuation of the administration. Thus, from the results obtained in the present experiments, it is revealed that guanabenz possesses no physical dependence liability of the morphine or barbitol type.