薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
84(1) 67~72

UDC 615.71[547.495.9]-092

12. 小澤 光, 大槻勲夫: Guanethidine 類似化合物の薬理学的研究 (第2報^{*1})

Guanethidine および [2-(Hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine

Sulfate の降圧作用に及ぼす各種薬物の影響^{*2}

Hikaru Ozawa and Isao Ohtsuki: Pharmacological Studies on Guanethidine

Derivatives. II. Effects of Some Drugs on Hypotensive

Action of Guanethidine and [2-(Hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine Sulfate.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*3})

Effects of anesthetics, sympathomimetic amines, reserpine, phenethylhydrazine, and cocaine on hypotensive action of guanethidine and [2-(hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine sulfate were examined in rats.

Guanethidine possessed a lasting hypotensive action in urethane anesthetized rats, whereas only temporary depression was observed in rats anesthetized with pentobarbital sodium, thiopental sodium, secobarbital sodium, or chloralose. The hypotensive action of guanethidine decreased after previous administration of reserpine and cocaine. Furthermore, guanethidine and [2-(hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine sulfate showed hypertensive action after pretreatment with phenethylhydrazine in rats anesthetized with urethane.

The pressor action of adrenaline and noradrenaline were potentiated, but effect of tyramine was inhibited by guanethidine and [2-(hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine sulfate. These were also observed after section of the spinal cord at C₁-C₂.

It was concluded that hypotensive action of [2-(hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine sulfate and guanethidine was mainly due to the depletion of endogeneous catecholamines from peripheral stores.

(Received September 20, 1963)

著者等は前報^{*1}で guanethidine (I) の 8 員環を 7 員環にかえた [2-(hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine sulfate (II) の降圧作用ならびに一般薬理作用について報告した。その際シロネズミにおける I の血圧下降持続時間は麻酔薬の種類によってかなりの影響をうけることを観察したので本報では各種麻酔薬の持続性降圧薬に対する影響について検討した。その結果 urethane 麻酔の場合には比較的安定した血圧が保たれ、かつ持続性降圧作用を示すことを認めたので以下の実験には urethane を用いた。ところで II の血圧作用を I と比較するとウサギでは持続性降圧作用を示し、イヌでは昇圧作用を示す点では I と類似するが、ネコでは I が昇圧作用を示すのに対して II は持続性降圧作用を示した。またシロネズミでは I が持続性降圧作用を示すのに対して II は一過性の血圧下降を示すのに過ぎないことを報告した。さらにウサギにおける降圧作用機序については endogenous catecholamines の分解を促進し、その結果交感神経系の transmitter substance である catecholamine の減少をきたし血圧降下作用を呈するものと推定した。

本報では II の作用機序をさらに明らかにする目的でシロネズミを用い MAO 阻害薬の phenethylhydrazine, catecholamine releaser とされている reserpine, および増強物質 cocaine 前処置による影響, さらに adrenaline, noradrenaline, tyramine 等の昇圧アミンの作用に及ぼす効果について検討し, spinal rat についても同様に追求した。

実験方法

シロネズミの血圧測定は常法により総頸動脈圧を水銀マンノメーターを介してキモグラフ上に描記させた。麻酔薬は主として urethane 1.2~1.6 g./kg. を皮下注射し, 一部は pentobarbital-Na, thiopental-Na, secobarbital-

^{*1} 第1報: 本誌, 83, 629 (1963).

^{*2} 第28回日本薬理学会関東部会で発表 (1963, 6, 9).

^{*3} Kita-4-bancho, Sendai-shi.

Na, phenobarbital-Na, chloralose を用いた. spinal rat は熊谷等¹⁾の方法にしたがい urethane 麻酔下で脊髄を切断 (C₁~C₂ 間) し, 人工呼吸 (60 回/min.) 下で同様に血圧測定を行なった.

実験結果

麻酔薬の降圧作用におよぼす影響 シロネズミにおいて urethane, pentobarbital-Na, thiopental-Na, phenobarbital-Na, secobarbital-Na, の各種麻酔薬を使用した場合の血圧の安定性におよぼす影響について検討した. この結果は Table I に示したようにこれらの麻酔薬の中では urethane 1.2~1.6 g./kg. 皮下または腹腔内投与がもっともよく 4~10 hr. 安定した血圧を得ることができた. 一方他の麻酔薬の実験に適した用量は pentobarbital-Na 40~50 mg./kg., thiopental-Na 50~60 mg./kg., phenobarbital-Na 120 mg./kg., secobarbital-Na 40~50 mg./kg. であったがいずれの場合も使用可能な範囲が狭く安定性でも urethane より劣る. したがって長時間の麻酔を目的とするときは urethane がもっとも適当であると思われる.

TABLE I. Effects of Several Anesthetics on Rat Blood Pressure

Anesthetics	Route of administration	Duration (hr.)	Number of animals	Response
Urethane 1.2~1.6 g./kg.	s.c. or i.p.	4~10	17	stable
Pentobarbital-Na 40~50 mg./kg.	i.p.	>4	12	unstable
Thiopental-Na 50~60 mg./kg.	i.p.	2~7	6	unstable
Phenobarbital-Na 120 mg./kg.	i.p.	5	5	unstable
Secobarbital-Na 40~50 mg./kg.	i.p.	>4	5	unstable

つぎに各種麻酔薬 urethane 1.2~1.6 g./kg. s.c., pentobarbital-Na 50 mg./kg. i.p., thiopental-Na 50 mg./kg. i.p., secobarbital-Na 50 mg./kg. i.p., chloralose 80 mg./kg. s. c. による麻酔下の I および II の降圧作用について検討した. この結果 Table II に示すように I の降圧作用は麻酔薬により強い影響を受けることを認めた. すなわち I 5 mg./kg. で urethane 麻酔ではすべて 4~10 hr. 以上の持続性降圧作用を示したが, 他の麻酔薬ではいずれの場合でも血圧下降時間が 1~3 min. の一過性の血圧下降のみであり用量を増しても下降度は増すが持続時間はほとんど変わらなかった.*⁴ したがって以下の実験にはすべて urethane 麻酔を使用した. II の降圧作用はいずれの麻酔薬の場合でも一過性の血圧下降に過ぎなかった.

TABLE II. Effects of Anesthetics on Hypotensive Action of Guanethidine (I) and [2-(Hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine Sulfate (II) in Normotensive Rat

Anesthetics	I			II		
	Dose (mg./kg.)	Response	Number of animals	Dose (mg./kg.)	Response	Number of animals
Urethane 1.4 g./kg. s.c.	5	lasting depression	12	5	temporary depression	8
Pentobarbital-Na 50 mg./kg. i.p.	5	temporary depression	5	5	temporary depression	5
Thiopental-Na 50 mg./kg. i.p.	5	temporary depression	3	5	temporary depression	3
Secobarbital-Na 50 mg./kg. i.p.	5	temporary depression	3	5	temporary depression	3
Chloralose 80 mg./kg. s.c.	5	temporary depression	3	5	temporary depression	3

Reserpine 前処置による影響 reserpine 2 mg./kg./day の 2 日間腹腔内注射による前処置後では血圧レベルは下がっているが I 5 mg./kg. 静注の結果は未処置の場合のように持続性降圧作用は認められず一過性の下降であった. また II 5 mg./kg. 静注では未処置の場合と同様一過性の下降であった (Fig. 1).

Phenethylhydrazine 前処置による影響 phenethylhydrazine sulfate 10 mg./kg. を実験前 6 および 24 hr. に皮下注にて前処置し I 5 mg./kg. 静注の結果降圧作用は逆転し一過性の昇圧作用を示した. 再び 5 mg./kg. 静

*⁴ d-Tc 不動化シロネズミでも, I は持続性の血圧下降を示し, 一方 II は一過性の血圧下降を示した.

1) 熊谷, 油井, 小川, 大賀: 生体の科学, 5, 132 (1953).

Fig. 1. Effects of Guanethidine (I) and [2-(Hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine Sulfate (II) on the Blood Pressure of Urethane Anesthetized Rat after Pretreatment with Reserpine 2 mg./kg./day, i.p. on each 2 Successive Days

3. 静注すると I の単独の場合の持続性降圧作用が抑制されて 1~2 hr. で元のレベルに回復し持続時間が短縮されるのが 5 例中 5 例に認められた. Fig. 4 に 1 例を示した. II 5 mg./kg. 静注の場合には変化は認められなかった.

注すると血圧は一時下降しつぎに上昇する傾向が認められた. II 5 mg./kg. 静注の場合も I と全く同様で降圧作用は逆転し, 一過性の昇圧作用を示した. この場合 I と II の作用態度は全く同様であった (Fig. 2).

昇圧アミンに対する影響 各種昇圧アミンの作用に対する I および II 5 mg./kg. 静注による影響について検討した. この結果は Table III に示すように I および II により adrenaline 5 γ /kg., noradrenaline 5 γ /kg., neosynephrine 5 γ /kg., Effortil 0.5 mg./kg., による昇圧作用は増強された. 一方 tyramine 5 mg./kg. の昇圧作用は著明に抑制された. ephedrine 5 mg./kg., amphetamine 1 mg./kg., methamphetamine 5 mg./kg. による昇圧作用はシロネズミでは弱くこれらの薬物は抑制される傾向は認められたが顕著ではなかった.

さらに spinal rat においても I および II 5 mg./kg. 静注により noradrenaline 5 γ /kg. は増強され tyramine 0.5 または 1 mg./kg. は著明に抑制された (Fig. 3).

Cocaine 前処置による影響 cocaine 5 mg./kg. 静注 15~75 min. 後に I 5 mg./

Fig. 2. Effects of Guanethidine (I) and [2-(Hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine Sulfate (II) on the Blood Pressure of Urethane Anesthetized Rat Pretreated with Phenethylhydrazine 10 mg./kg. s.c. 6 and 24 hr. before Experiments

TABLE III. Effects of Intravenous Injection of Guanethidine (I) and [2-(Hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine Sulfate (II) on the Pressor Responses to Sympathomimetic Amines in Urethane Anesthetized Rat

Augumented	Blocked	Not significantly blocked
<p>noradrenaline</p> <chem>Oc1ccc(O)cc1C(O)CN</chem>	<p>tyramine</p> <chem>Oc1ccc(cc1)CCN</chem>	<p>amphetamine</p> <chem>CN(C)Cc1ccccc1</chem>
<p>adrenaline</p> <chem>CN(C)Cc1ccc(O)cc1O</chem>		<p>methamphetamine</p> <chem>CN(C)Cc1ccccc1</chem>
<p>neosynephrine</p> <chem>CN(C)Cc1ccc(O)cc1</chem>		<p>ephedrine</p> <chem>CN(C)Cc1ccc(O)cc1</chem>
<p>Effortil</p> <chem>CCNC(C)Cc1ccc(O)cc1O</chem>

Fig. 3. Effects of Guanethidine (I) and [2-(Hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine Sulfate (II) on Pressor Responses to Noradrenaline and Tyramine in Spinal Rats

Fig. 4. Effects of Intravenous Injection of Guanethidine (I) 5 mg./kg. on the Blood Pressure of Urethane Anesthetized Rat after Intravenous Injection of Cocaine 5 mg./kg.

考 察

I の降圧作用の持続時間が麻酔薬の種類により強い影響を受けることを認めた。I がシロネズミで urethane 麻酔下で持続性降圧作用を示すことは Kroneberg ら²⁾ の報告もあるが一方 Gillis ら³⁾ は pentolinium 処置後 pentobarbital-Na 麻酔下では少量の I で一過性の昇圧作用を示すと報告している。著者らの得た結果では urethane 麻酔では持続性降圧作用を示したが pentobarbital-Na, thiopental-Na, secobarbital-Na, chloralose 麻酔ではすべて一過性の下降のみであった。このような例は xylopinine でも認められ島本ら⁴⁾ はネコで xylopinine の血圧下降の持続時間が chloralose や amobarbital を用いた場合よりも urethane を用いた場合が長い傾向を示すと報告している。urethane は副交感神経系の抑制が強く chloralose では比較的弱いともいわれているがこれからでは説明できず麻酔深度などの他の要因も考慮に入れねばならず今後さらに検討すべき問題である。このような麻酔薬による影響は他の降圧薬 reserpine や hexamethonium などでは認められなかったことである。⁵⁾ I の結果から考えると持続性降圧薬の screening test の場合には麻酔薬としては urethane が望ましいと思われる。

reserpine が脳, 心臓, 副腎, 血管壁などの endogenous catecholamine を酵素的破壊を受けやすい状態に遊離し, 分解を促進するいわゆる catecholamine releaser であり, 大量の reserpine 投与によって endogenous catecholamine の含量が著るしく減少することが認められている。^{6,7)} 著者らの実験で reserpine 前処置で I および II の降圧作用が抑制されたことはこれらの作用機序が reserpine 同様 adrenergic nerve の catecholamine の store に作用することを示唆する。I は脳への移行がほとんどないのが reserpine と異なる点である⁸⁾ が両者とも前述のように neurotransmitter substance の noradrenaline の減少をきたし交感神経末端での impulse の伝達を遮断するものとされている。そしてこのような現象は交感神経の除神経, あるいは局所麻酔薬 cocaine 投与の場合と極めて類似している。

Fleckenstein ら^{9,10)} はネコ瞬膜で除神経後または cocaine 投与後には catecholamine の作用は著明に増強されるが一方 tyramine のように catecholamine の release を介して交感神経興奮作用を呈するものはいちじろしく抑制されることを認め各種昇圧アミンを分類した。その後 Burn ら¹¹⁾ は reserpine 前処置動物の血圧でも同一の結果を得た。I および II が adrenaline, noradrenaline, neosynephrine, Effortil の作用を増強し, tyramine の作用を抑制したことは I, II いずれも交感神経末端を遮断することを意味する。I については Kroneberg ら²⁾ の結果と一致した。また I の降圧作用が catecholamine 増強物質の cocaine により抑制されたことは興味ある結果である。

昇圧アミンに対する作用は spinal rat でも変わらなかった。II の化学構造が I と類似していることから II も I と同様¹²⁾ blood brain barrier を通りにくいものと考えられる。

catecholamine 特に exogenous catecholamine は catechol O-methyltransferase で O-メチル化され, ついで monoamine oxidase で酸化的脱アミノ化され不活化されることが Axelrod ら¹³⁾ により証明された。一方 exogenous catecholamine の代謝は Crout ら¹⁴⁾ は主として monoamine oxidase によると指摘している。そして Garattini ら¹⁵⁾ は各種 monoamine oxidase 阻害薬前処置シロネズミで reserpine で血圧が上昇すること

- 2) G. Kroneberg, H. J. Schumann: Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., **243**, 16 (1962).
- 3) C. N. Gillis, C. W. Nash: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **134**, 1 (1961).
- 4) 島本, 藤原, 中西: 日薬理誌, **58**, §53 (1962); H. Nakanishi: Jap. J. Pharmacol., **12**, 2081 (1962).
- 5) 小澤, 福田, 大槻: 第16回日本薬学大会発表 (1962).
- 6) J. H. Burn, M. J. Rand: Brit. med. J., **1**, 903 (1958).
- 7) M. K. Passonen, O. Krayser: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **123**, 153 (1958).
- 8) R. Cass, R. Kuntzman, B. B. Brodie: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **103**, 871 (1960).
- 9) A. Fleckenstein, J. H. Burn: Brit. J. Pharmacol., **8**, 69 (1953).
- 10) A. Fleckenstein, D. Stöckle: Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., **224**, 401 (1955).
- 11) J. H. Burn, M. J. Rand: J. Physiol., **144**, 314 (1958).
- 12) J. H. Burn: Brit. med. J., **1**, 1623 (1961).
- 13) J. Axelrod, R. Tomchick: J. Biol. Chem., **233**, 702 (1958).
- 14) J. R. Crout, C. R. Creveling, S. Udenfriend: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **132**, 269 (1961).
- 15) S. Garattini, P. Fresia, A. Mortari, V. Palma: Med. Exptl., **2**, 252 (1960) (C. A., **55**, 1910g (1961)).

を認めた。

著者らの実験で phenethylhydrazine 前処置により I および II の降圧作用が逆転して昇圧作用を示したのは I および II により release された catecholamine の分解が phenethylhydrazine によって阻害されたためである。

以上の結果から II の降圧作用は心臓、血管壁などの catecholamine の減少による交感神経末端遮断の結果であると推定される。

シロネズミで I が持続性下降を II が一過性下降を示すがこの作用の相異は明らかではないが、I の作用機序には catecholamine の release^{16,17)} の他に [³H]-noradrenaline の uptake の阻害¹⁸⁾ も認められているので II にはこの uptake の阻害力が欠けていることも考えられる。

結 論

guanethidine (I) および類似化合物 [2-(hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine sulfate (II) のシロネズミにおける降圧作用に及ぼす各種薬物の影響について検討し次の結果を得た。

1) I は urethane 麻酔では持続性降圧作用を示したが、pentobarbital-Na, thiopental-Na, secobarbital-Na, chloralose 麻酔では一過性であった。

2) I の降圧作用は reserpine および cocaine 前処置により抑制された。

3) I および II により adrenaline, noradrenaline, Effortil の作用は増強され、tyramine の作用は抑制された。spinal rat においても同様であった。

4) MAO 阻害薬 phenethylhydrazine 前処置により I および II の降圧作用は逆転し昇圧作用を示した。

以上の結果から II の降圧作用は I と同じく endogenous catecholamine の減少によるものと推定される。

本研究に当たり検体を提供して頂いた 東京大学 菅沢重彦名誉教授、田辺製薬東京研究所 阿部 久二所長、同平倉 実氏に感謝致します。また実験に協力された当教室 佐藤洋子、真木ふみ子氏に感謝致します。

東北大学医学部薬学科

16) R. A. Maxwell, A. J. Plummer, F. Schneider, H. Povalski, A. I. Daniel : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **128**, 22 (1960).

17) R. A. Maxwell, A. J. Plummer, H. Povalski, F. Schneider : *Ibid.*, **129**, 24 (1960).

18) G. Hertling, J. Axelrod, R. W. Patrick : Brit. J. Pharmacol., **18**, 161 (1962).