薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (11) 1387 ~ 1393 (1967)

UDC 615.71[547.495.9]-092

232. 小澤 光, 大槻勲夫: Guanethidine 類似化合物の薬理学的研究 (第5報^{*1})
2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-3-benzazepine-3-carboxamide
Sulfate の交感神経遮断作用^{*2}

Hikaru Ozawa and Isao Otsuki: Pharmacological Studies on Guanethidine
Derivatives. V.^{*1} Adrenergic Neurone Blocking Action of 2,3,4,5-
Tetrahydro-1*H*-3-benzazepine-3-carboxamide Sulfate.^{*2}

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

Pharmacological activity of 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine-3-carboxamide sulfate (GQ-2) and following results were obtained.

GQ-2 suppresses the contraction of nictitating membrane of the pre- and post-ganglionic fiber of cervical sympathetic nerve in urethane-anesthetized cat. This suppression is recovered by the intravenous injection of amphetamine but GQ-2 failed to suppress the contraction of nictitating membrane caused by amphetamine. GQ-2 also suppressed the elevation of blood pressure by electrical stimulation of the great splanchnic nerve and that by carotid occlusion. On the other hand, fall of blood pressure by electrical stimulation of the peripheral end of vagus nerve was not suppressed.

GQ-2 abolished the movement of the isolated ileum produced by electrical stimulation to the mesenteric nerve. neurone blocking action of GQ-2 in urethane-anesthetized cat was about 0.4 time that of guanethidine. GQ-2 sometimes showed a sympathomimetic action but this was extremely weak.

GQ-2 also increased the action of tyramine as well as of norepinephrine on nictitating membrane and blood pressure in a cat. Potentiation of tyramine was considered to be the interference of monoamine oxidase by GQ-2 since the action of reserpine was reversed after administration of GQ-2.

(Received July 4, 1967)

1960 年 guanethidine¹⁾ がグアニジン基を持った持続性降圧薬として初めて報告されて以来 bethanidine,²⁾ guanoxan,³⁾ guanisoquin,⁴⁾ debrisoquin,⁵⁾ N-(7-methylcoumaran-3-yl)guanidine nitrate (SK & F 90, 238),⁶⁾ N-[2-(2,6-xylyloxy)ethyl]guanidine sulfate (SK & F 70, 418),⁷⁾ などのグアニジンあるいはアミジン基を持った交感神経遮断薬が数多く開発され、降圧薬として実用に供されている。著者等はこれまで guanethidine 類似化合物の薬理作用を検討してきており、⁸⁻¹⁰⁾ 前報ではアミジン基を持った benzazepine 系化合物のなかで 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepine-2-carboxamide sulfate (GQ-1) が交感神経遮断作用を持ち作用機序もおおむね guanethidine と類似していることを報告してきた。

本報では GQ-1 の 2-benzazepine を 3-benzazepine にかえた GQ-1 の N の位置異性体 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine-3-carboxamide sulfate (GQ-2) も交感神経遮断作用を持つが guanethidine 系化合物とは

^{*1} 第4報: Chem. Pharm. Bull. 投稿中.

^{*2} 日本薬理学会第40会総会にて発表 (1967, 4, 5).

^{*3} kita-4-bancho, sendai.

- 1) R. A. Maxwell, A. J. Plummer, H. Povalski, A. J. Daniel: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **128**, 22 (1960).
- 2) A. L. A. Boura, A. F. Green: Brit. J. Pharmacol., **20**, 36 (1963).
- 3) F. Barzachi, P. Mantegazza, M. Riva: *Ibid.*, **24**, 282 (1965).
- 4) A. Scriabine, *et al.*: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **147**, 277 (1965).
- 5) R. A. Moe, H. M. Bates, Z. M. Palkoski, R. Banziger: Curr. Ther. Res., **6**, 299 (1964).
- 6) R. Fielden, A. M. Roe, G. L. Willey: Brit. J. Pharmacol., **23**, 486 (1964).
- 7) D. I. Barron, I. L. Natoff, D. K. Vallance: *Ibid.*, **25**, 534 (1965).
- 8) 小澤, 福田, 大槻: 本誌, **83**, 629 (1963).
- 9) 小澤, 大槻: 本誌, **84**, 67 (1964).
- 10) 小澤, 五味, 大槻: 本誌, **85**, 112 (1965).

異って tyramine の作用を増強するなど作用様式を異にすることが明らかになったのでこれらの点について報告する。

実 験 の 部

実験方法

1. ネコ血圧および瞬膜に対する作用 体重 2~4 kg. のネコを urethane 1.4~1.6 g./kg. 皮下注射により麻酔し、血圧は常法により頸動脈または股動脈圧を水銀マンローメーターまたは electrotransducer を介して記録した。頸部交感神経、大内臓神経、迷走神経の電気刺激には電子管刺激装置 (日本光電 MSE-20) を用いて行なった。瞬膜運動の記録は等張性ヘーベルを介してキモグラフ上に描記し、瞬膜に対する荷重および拡大率は全実験を通じて同一条件とした。脊髄ネコはエーテルにて導入麻酔後熊谷等¹¹⁾ の方法に準じて作製した。

血圧および瞬膜における norepinephrine, tyramine の dose-response curve は脊髄ネコを用い Trendelenburg 等¹²⁾ の方法に従って求めた。すなわち norepinephrine, tyramine の各種用量を静注し血圧および瞬膜での反応を記録した。また瞬膜の実験の一部では収縮した面積を planimeter を用いて測定した。

2. ウサギ摘出腸管およびモルモット摘出心臓に対する作用 ウサギ摘出空腸-腸間膜標本に対する作用は Finkleman¹³⁾ の方法に従い、またモルモット摘出心臓に対する作用は Burn¹⁴⁾ の方法に従って行なった。

実験結果

1. ネコ血圧および瞬膜に対する作用 urethane 麻酔ネコ血圧に対し GQ-2 1~5 mg./kg. 静注で Fig. 1 に示すように一過性の血圧下降を示すのみであり guanethidine において認められるような血圧上昇作用は認められ

Fig. 1. Effect of GQ-2 on the Nictitating Membrane and the Blood Pressure of a Cat Anesthetized with Urethane

○ : cervical sympathetic preganglionic stimulation (20 c.p.s., 0.7 msec., 2.5 volt for 15 sec.)
● : cervical sympathetic postganglionic stimulation (20 c.p.s., 0.7 msec., 20 volt for 15 sec.)
At the arrow GQ-2 (5 mg./kg.) was given intravenously.

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

12) U. Trendelenburg : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **134**, 8 (1961).

13) B. Finkleman : J. Physiol., **70**, 145 (1930).

14) J. H. Burn : "Practical Pharmacology" 35 (1952) Blackwell, London.

なかった。瞬膜に対しても殆んど影響を及ぼさずまれに軽度の収縮を示す程度であった。

無麻醉ネコ瞬膜に対しては GQ-2 2.5 mg./kg. 皮下注射では影響なかったが 10 mg./kg. 皮下注では注射後 4 hr. 頃から弛緩しはじめ 6~10 hr. 後に弛緩の程度は最高に達し, 24 hr. 後では完全に回復した。GQ-2 10 mg./kg. 静注によっても瞬膜の弛緩は認められ, また光による瞳孔縮小反射は消失しなかった。

urethane 麻醉ネコの上頸部交感神経節前節後線維に与えた電気刺激による瞬膜の収縮は GQ-2 5 mg./kg. 静注でいづれもかなり抑制された (Fig. 1)。

そこで節前線維に各種頻度の電気刺激 (1~20 c.p.s., 0.7 msec., supramaximal voltage) を 15 sec. 与えて生ずる瞬膜の収縮に対する影響を検討したところ Fig. 2 に示すように GQ-2 1 mg./kg. 静注で抑制作用が認められ用量を 5 mg./kg. に増すとさらに強い抑制作用を示した。この抑制作用は amphetamine 0.5 mg./kg. 静注によって 30 min. 後には Fig. 2. (E) に示すようにすでに回復がみられ 90 min. 後では Fig. 2. (F) に示すように回復してくることが認められた。また amphetamine 0.5 mg./kg. によって瞬膜は Fig. 2 (D) に示すように収縮が認められ GQ-2 によって amphetamine の作用は抑制されずむしろ増強されるような傾向が認められた。

2. 交感神経遮断効力 GQ-2 の交感神経遮断効力を guanethidine と比較するために頸部交感神経節前線維に与えた電気刺激 (20 c.p.s., 0.7 msec., supramax. voltage) による瞬膜収縮に対

Fig. 3. Dose-Inhibition Curves of Guanethidine and GQ-2 for the Contractile Responses of the Nictitating Membrane evoked by Preganglionic Supramaximal Electrical Stimulation (0.7 msec., 20 c.p.s., for 15 sec.) of the Cervical Sympathetic Nerve in the Cats Anesthetized with Urethane

The vertical bars on each dose-inhibition curves represent the standard errors of means.

Abssissa: dose in mg./kg. injected intravenously

----- guanethidine

— GQ-2

Ordinate: inhibition per cent of contraction of the nictitating membrane

Fig. 2. Effect of GQ-2 on the Contractile Responses of the Nictitating Membrane evoked by Preganglionic Cervical Sympathetic Nerve Stimulation in a Cat Anesthetized with Urethane

(A): control responses. (B): 30 min. after 1 mg./kg. of GQ-2 intravenously. (C): 30 min. after 5 mg./kg. of GQ-2 intravenously. (D): contractile response to 0.5 mg./kg. of amphetamine. (E): 30 min. after 0.5 mg./kg. of amphetamine intravenously. (F): 90 min. after 0.5 mg./kg. of amphetamine intravenously.

Preganglionic nerve was stimulated with rectangular pulse of supramaximal voltage 0.7 msec. duration, at various frequencies.

△: 1 c.p.s., ●: 2 c.p.s., ▲: 5 c.p.s.,
○: 10 c.p.s., ■: 20 c.p.s.

する 50% 抑制量を求めた。すなわち urethane 麻醉ネコ 4 匹に GQ-2 1 mg./kg. 静注し抑制作用が一定に達する 30 min. 後に収縮高を測定し, ついで 4 mg./kg. 静注による収縮抑制を測定しそれぞれ 1 mg./kg. および総計 5 mg./kg. 静注による収縮抑制として control の収縮高に対する抑制率を算出した。guanethidine の場合も同様に 0.4 mg./kg. および 1.6 mg./kg. の総計 2 mg./kg. 静注による収縮抑制率を算出して Fig. 3 に示すような dose-inhibition curve を得た。これより 50% 抑制量 (ID 50) を求めると GQ-2 では 2.04 mg./kg., guanethidine では 0.89 mg./kg. であった。これより GQ-2 の交感神経遮断効力を比較すると GQ-2 の効力は guanethidine の約 0.4 倍であった。

3. 大内臓神経刺激による血圧上昇に対する影響

Fig. 4 に示すように大内臓神経末梢端への電気刺激 (20 c.p.s., 0.7 msec., supramax. voltage, 15 sec.) による血圧上昇反応は GQ-2 5 mg./kg. によって抑制された。

4. 頸動脈閉塞による血圧上昇に対する影響

Fig. 5 に示すように両側の頸動脈を 40 sec. 閉塞しておこる股動脈圧の上昇は GQ-2 5 mg./kg. によって抑制された。

5. Sympathomimetic amines に対する作用

urethane 麻醉ネコ瞬膜および血圧において norepinephrine 5 µg./kg. の作用は GQ-2 1 mg./kg. 静注により僅かに増強されまた同時に tyramine 0.5 mg./kg. の作用も増強されることが判明した。norepinephrine, tyramine の増強は瞬膜において著明に認められた。なおこの実験例では GQ-2 4 mg./kg. で瞬膜の軽度の収縮が認められた (Fig. 6)。

Fig. 4. Effect of GQ-2 on the Pressor Responses evoked by Electrical Stimulation of the Greater Splanchnic Nerve in a Cat Anesthetized with Urethane

Stimulation of the splanchnic nerve (20 c.p.s., 0.7 msec., for 15 sec. at supramaximal voltage) at dots. At the arrow GQ-2 (5 mg./kg.) was given intravenously. Time notation refer to time elapsed after intravenously injection of GQ-2.

Fig. 6. Effect of GQ-2 on the Nictitating Membrane and the Blood Pressure of a Cat Anesthetized with Urethane

Norepinephrine (5 μ g./kg.) was injected intravenously at N and Tyramine (0.5 mg./kg.) at T.

Fig. 7. Effect of GQ-2 on the Nictitating Membrane and the Blood Pressure of the Spinal Cat

Norepinephrine (0.3, 1, 3, 10 μ g./kg.) and GQ-2 (3 mg./kg.) were injected intravenously.

Fig. 5. Effect of GQ-2 on the Pressor Responses elicited by Bilateral Occlusion of the Common Carotid Arteries in a Cat Anesthetized with Urethane

Occlusion of the carotid artery for 40 sec. at dots. At the arrow GQ-2 (5 mg./kg.) was given intravenously. Time notations refer to time elapsed after intravenous injection of GQ-2.

つぎに sympathomimetic amines に対する作用を spinal cat を用いてさらに詳細に検討した. spinal cat においては GQ-2 3 mg./kg. 静注で血圧は例外なく上昇し実験例 4 例の平均は 53.4 ± 7.12 mmHg でありこの血圧上昇は 30 min. 以上持続した. 瞬膜は本実験条件下では収縮を示すことはなかった.

Fig. 7 に示すように norepinephrine 0.3, 1, 3, 10 μ g./kg. 静注による反応を GQ-2 3 mg./kg. 静注前後で比較すると瞬膜および血圧において norepinephrine の作用は明らかに増強された. このようにして求めた norepinephrine の dose-response curve を Fig. 8 に示したがこの結果から明らかに norepinephrine の作用が増強されていることが判る.

つぎに tyramine についても 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg./kg. 静注による反応を GQ-2 3 mg./kg. 静注前後で比

Fig. 8. Effect of GQ-2 on the Responses of the Blood Pressure and the Nictitating Membrane of the Spinal Cat to Norepinephrine

Ordinates: a) mean response of blood pressure

b) mean response of nictitating membrane

Abscissae: intravenous injection to norepinephrine

—: dose-response curve to norepinephrine without GQ-2

-----: dose-response curve to norepinephrine 30 min. after 3 mg./kg. intravenous injection of GQ-2

較してみると norepinephrine の場合と同様に瞬膜および血圧において増強され、特に瞬膜においては収縮高の増加よりも作用時間の延長が著明に認められた (Fig. 9). tyramine の瞬膜および血圧における dose-response curve を Fig. 10 に示したが血圧においては 0.3 mg./kg. 以下では増強作用が認められたが 1 mg./kg. では逆に

Fig. 9. Effect of GQ-2 on the Nictitating Membrane and the Blood Pressure of the Spinal Cat

Tyramine (0.03, 0.1, 0.3, 1 mg./kg.) and GQ-2 (3 mg./kg.) were injected intravenously.

Fig. 10. Effect of GQ-2 on the Responses of the Blood Pressure and the Nictitating Membrane of the Spinal Cat to Tyramine

Ordinate: a) mean response of blood pressure
b) mean response of nictitating membrane

Abscissae: intravenous injection to tyramine
—: dose-response curve to tyramine without GQ-2
---: dose-response curve to tyramine 30 min. after 3 mg./kg. intravenous injection of GQ-2

TABLE I. Effect of GQ-2 on the Contractile Responses of the Nictitating Membrane of the Spinal Cat to Tyramine

Dose of tyramine (mg./kg.)	Contraction of Nict. Membr. (cm ²)	
	Before GQ-2	30 min. after GQ-2
0.1	0.05 ± 0.05	1.4 ± 0.45
0.3	0.2 ± 0.14	4.4 ± 0.19
1	5.9 ± 0.19	13.9 ± 0.54

Degree of contraction was determined by measuring the area in square centimeters under the curve on the kymograph tracing by means of a planimeter.

抑制作用が認められた。瞬膜においても 0.1, 0.3 mg./kg. では増強作用が認められたが 1 mg./kg. では収縮高の変化は顕著ではなかった。しかし瞬膜においては Fig. 9 に示したように作用時間の延長が明らかなので planimeter を用いて面積を測定し control と比較したところ Table I に示したように 0.1~1 mg./kg. まで面積は増加していることが判った。

6. Reserpine の作用に及ぼす影響 spinal cat において GQ-2 3 mg./kg. 静注し 90 min. 後に reserpine 2 mg./kg. 静注すると Fig. 11 に示すように血圧は上昇し、瞬膜も徐々にではあるが収縮し交感神経興奮様の作用を示した。

7. ウサギ摘出腸管およびモルモット摘出心臓に対する作用 摘出ウサギ空腸-腸間膜神経標本において腸間膜神経に電気刺激 (20 c.p.s., 0.4 msec., supramaximal voltage) を 20 sec., 5 min. 間隔に与えて生ずる自動運動の停止は GQ-2 1 μg./ml. の濃度で 5~10 min. 後に完全に拮抗された。摘出モルモット心臓においては GQ-2 1 mg. の注入で心搏数は増加せず心幅も殆んど変

Fig. 11. Effect of GQ-2 on the Responses of the Nictitating Membrane and the Blood Pressure of the Spinal Cat to intravenous reserpine

Reserpine (2 mg./kg.) was injected intravenously 90 min. after GQ-2. Epinephrine was injected at E. Time notations refer to time elapsed after intravenous injection of reserpine.

化しなかった。

8. 迷走神経の電気刺激に及ぼす影響 urethane 麻酔ネコで迷走神経の電気刺激 (20 c.p.s., 0.7 msec., 7 volt) による血圧下降は GQ-2 1~3 mg./kg. 静注によって何ら影響を受けなかった。

考 察

すでに著者らは前報で GQ-1 が guanethidine 類似の交感神経遮断作用を有し、同時に catecholamines の作用を増強することを報告してきたが GQ-1 の N の位置異性体である本化合物 GQ-2 は構造が GQ-1 に類似しているにもかかわらず GQ-1 とはかなり異った作用をも有することが明らかになった。すなわち GQ-2 が交感神経遮断作用をもちその遮断作用が amphetamine で回復する点では GQ-1, guanethidine と類似しているが sympathomimetic amines のなかで amphetamine を抑制せず tyramine の作用を増強する点では guanethidine と全く異っていた。

GQ-2 はネコ瞬膜、血圧において norepinephrine の作用を抑制せず、上頸部交感神経節後線維の電気刺激による瞬膜収縮の抑制、頸動脈閉塞による反射性の血圧上昇の抑制、大内臓神経の電気刺激による血圧上昇の抑制、摘出ウサギ腸管において腸間膜神経に与えた電気刺激の遮断と一連の交感神経遮断作用を示した。GQ-2 の交感神経遮断作用を urethane 麻酔ネコの上頸部交感神経において guanethidine と比較すると約 0.4 倍の効力であった。この交感神経遮断作用が amphetamine によって回復することは bretylium, guanethidine, guanoxan などでも報告されており、¹⁵⁻¹⁷⁾ Chang 等¹⁸⁾ によればこの拮抗現象は amphetamine が guanethidine の交感神経末端への取り込みを抑制するためと説明しているが GQ-2 でも同様な現象が認められたことは交感神経遮断の作用機序が guanethidine と同一であることを示している。

guanethidine をはじめ GQ-2 と類似構造をもつ guanisoquin, debrisoquin をイヌ、ネコに静注すると静注直後に catecholamines の release に基く一時的な sympathomimetic action を示すことが報告されているが GQ-2 の場合にはネコ瞬膜で時に軽度の収縮を示すことがある程度でモルモット摘出心臓でも変化はなく sympathomimetic action は極めて微弱なものと考えられる。

つぎに sympathomimetic amines に対する作用を考察してみると guanethidine などの交感神経遮断薬が norepinephrine などの Fleckenstein 等^{19,20)} の分類によるいわゆる直接型の sympathomimetic amines を増強し、tyramine などの間接型の sympathomimetic amines を抑制することが報告されており、これらの作用機序は catecholamines の減少、あるいは cocaine 類似の norepinephrine の uptake の阻害作用などとして説明されている。ところが GQ-2 は norepinephrine のみならず tyramine の作用も増強し瞬膜における tyramine の増強作用は収縮高の増大よりも作用時間の延長として表われ、従って面積を測定した結果著明に増加していた。このような tyramine の増強作用は monoamine oxidase inhibitor の iproniazid において Griesmer 等²¹⁾ が報告している結果と一致するものであり GQ-2 が monoamine oxidase 阻害作用を持つことが示唆された。monoamine oxidase inhibitor が reserpine の作用を逆転させることを Garattini,²²⁾ Chessin,²³⁾ Brodie²⁴⁾ 等が報告しているが著者等の実験で GQ-2 処理により reserpine で血圧上昇、瞬膜収縮と sympathomimetic action を示したのは GQ-2 の monoamine oxidase 阻害作用のため reserpine が active な norepinephrine を release したためと考えられる。そこでシロネズミ肝臓の monoamine oxidase に対する阻害作用を Creasy 等²⁵⁾ の方法で検討したところ monoamine oxidase 阻害作用が認められたが、この詳細な結果は後日報告の予定である。

15) M.D. Day : Brit. J. Pharmacol., **18**, 421 (1962).

16) M.D. Day, M.J. Rand : J. Pharm. Pharmacol., **14**, 541 (1962).

17) *Idem* : Brit. J. Pharmacol., **20**, 17 (1963).

18) C.C. Chang, E. Costa, B.B. Brodie : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **147**, 303 (1965).

19) A. Fleckenstein, J.H. Burn : Brit. J. Pharmacol., **8**, 69 (1953).

20) A. Fleckenstein, D. Stökle : Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., **224**, 401 (1955).

21) E.C. Griesmer, J. Barsky, C.A. Dragstedt, J.A. Wells, E.A. Zeller : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **84**, 699 (1953).

22) S. Garattini, P. Fresia, A. Mortari, V. Palma : Med. Exptl., **2**, 252 (1960) (C.A., **55**, 1910 (1961)).

23) M. Chessin, B. Dubnick, G. Leeson, C.C. Scott : Ann. N.Y. Acad. Sci., **80**, 597 (1959).

24) B.B. Brodie, A. Pletscher, P.A. Shore : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **116**, 9 (1956).

25) N.H. Creasy : Biochem. J., **64**, 178 (1956).

結 論

2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine-3-carboxamide sulfate (GQ-2) の薬理作用を検討し次の結果を得た。

1) GQ-2 はネコ上頸部交感神経節後線維の電気刺激による瞬膜収縮の抑制, 大内臓神経の電気刺激による血圧上昇の抑制, 摘出ウサギ腸管で腸間膜神経に与えた電気刺激の抑制と一連の交感神経遮断作用を示した。この交感神経遮断作用は guanethidine と同様 amphetamine の適用により回復した。urethane 麻酔ネコ瞬膜での交感神経遮断作用は guanethidine の約 0.4 倍であった。

2) GQ-2 の sympathomimetic action はまれに瞬膜の軽度の収縮を示す程度であり極めて弱かった。副交感神経系への抑制は認められなかった。

3) GQ-2 はネコ瞬膜および血圧で guanethidine と異なり norepinephrine のみならず tyramine の作用をも増強した。tyramine の増強作用は monoamine oxidase 阻害作用によるものと考えられる。

本研究にあたり検体を提供して頂いた東京大学 菅沢重彦名誉教授, 田辺製薬株式会社有機化学研究所 平倉 実氏に感謝致します。なお本研究費の一部は昭和41年度文部省科学研究費(グアニジンおよびアミジン系化合物の薬物学的研究)によるものである。併せて感謝致します。

東北大学医学部薬学科