薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (8) 898 ~ 906 (1967)

UDC 615.722-011-092

155. 高木敬次郎,*¹ 由井園倫一, 加瀬佳年*²: 2-(2-Diethylaminoethoxy)ethyl α,α -Diethylphenylacetate (Oxeladin) の鎮咳効果の作用点の追究*³

Keijiro Takagi,*¹ Tomokazu Yuizono, and Yoshitoshi Kasé*²: On the Site of Antitussive Action of 2-(2-Diethylaminoethoxy)ethyl α,α -Diethylphenylacetate (Oxeladin).

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo*¹ and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University*²)

The antitussive activity and site of action of 2-(2-diethylaminoethoxy)ethyl α,α -diethylphenylacetate (Oxeladin) were investigated. The 50% antitussive doses (AtD₅₀) of Oxeladin, administered intravenously, evaluated by the "coughing dog and cat" methods, were 19.4 (16.0~23.5) mg./kg. in unanesthetized dogs and 15.8 (13.0~19.3) mg./kg. in pentobarbitalized cats. Compared with the AtD₅₀ of codeine, the antitussive activity of Oxeladin is 22% and 18% that of codeine in dogs and cats, respectively. The site of action of the drug seemed to be at the cough center. This conclusion was derived from the analyses of actions as follows: (1) Comparison of equi-active doses in four different routes of administration. (2) Effect on sensory receptor in the tracheal mucosa. (3) Effect on the pulmonary stretch receptor impulses. (4) The influence of decerebration by mid-collicular transection. (5) Effects on the centrally-induced cough response and on the centrally-induced sustained inspiratory response. (6) Effect on the efferent respiratory pathways.

In addition to the above results, the drug showed a weak papaverine-like action on the tracheal muscles.

(Received November 22, 1966)

鎮咳薬は、その効力検定法の発展にともなう、つぎつぎに開発され、わが国でも codeine に代って数多くの非麻薬性鎮咳薬が臨床に供されている。

ここに報告する 2-(2-diethylaminoethoxy)ethyl α,α -diethylphenylacetate (Oxeladin®) は、1957 年 David 等¹⁾ により phenylacetic acid の ethoxyethyl ester 誘導体 12 種中より見出されたもので、その鎮咳作用はネコの上喉頭神経の電気的刺激法で codeine より強いと報告され、Roberts²⁾ により臨床実験においても鎮咳効果が確認されたものである。しかし、その作用点については気管、気管支部位ではないとのみ報告され、いまだ確立されていない。一方小沢等³⁾ はモルモットの気道粘膜の器械的刺激法で、その鎮咳作用を追試し、codeine よりやや弱いことを報告している。

著者等は、本化合物のクエン酸塩について、イヌ・ネコでの鎮咳作用を試験するとともに、この薬物の鎮咳作用の作用点を追究したので、その結果を報告する。

実 験 の 部

実験条件

被 検 薬 実験に使用した 2-(2-diethylaminoethoxy)ethyl α,α -diethylphenylacetate はクエン酸塩 (Oxeladin citrate, Oxe と略記) で、下記の構造を有し、m.p. 87~89° の白色結晶性粉末で、実験のつど蒸留水または生理食塩水に溶解使用した。

*¹ Hongo-7, Bukyo-ku, Tokyo.

*² Kuhonji 78, Ōe-machi, Kumamoto.

*³ 第 37 回日本薬理学会で発表 (長崎, 1964, April, 25); 日薬理誌, **60**, 128 (1964); 本研究を鎮咳薬の化学的薬理学的研究第 3 報とする。第 2 報: 本誌, **82**, 1298 (1962).

1) A. David, F. Leith-Ross, D. K. Vallance: J. Pharm. and Pharmacol., **9**, 446 (1957).

2) C. T. Roberts: Practitioner, **178**, 353 (1957).

3) 小沢, 福田, 大概, 千葉: 本誌, **82**, 1314 (1962).

実験動物 イヌは体重 5~12 kg. の成熟雑犬, ネコ, ウサギは体重 2~3 kg., モルモットは体重 300~500 g. のものを雌雄の別なく使用した.

実験方法 実験成績の項にそのつど記載する.

実験成績

I. 鎮咳効果の測定 まず Oxe に果して鎮咳作用があるか否か, あるとすればどの程度のものであるかを検討した.

実験方法 あらかじめ慢性気管瘻管を設けてある無麻酔イヌおよび軽麻酔ネコ (pentobarbital Na 20 mg./kg. i.p., 以下軽麻酔と記載した場合はイヌにおいても全く同様) の気管分岐部粘膜を刺激毛で器械的に刺激して咳を起させる咳嗽犬法⁴⁻⁷⁾および咳嗽猫法⁸⁾を用いた. 呼吸および咳の際の気管内圧の変化はタンブールによって煤紙上に描記し, 鎮咳効果の判定は, 咳曲線の振幅と頻度の両者, あるいは一方 (特に前者) が薬物投与前対照と比較

TABLE I. Comparison of Antitussive Effect of Oxeladin with Other Control Drugs Administered Intravenously

Drug		Dog (unanesthetized)*		
		No. of dogs tested	AtD ₅₀ (mg./kg.)	Ratio of effect to codeine
Oxeladin	{citrate	25	19.4 (16.0~23.5) ^{d)}	0.19
	{base		12.3 (10.2~14.9) ^{d)}	0.22
Carbetapentane	{citrate	30	8.10 (7.53~8.71)	0.46
	{base		5.92 (5.52~6.37)	0.45
Codeine	{H ₃ PO ₄ -salt ^{a)}	150	3.76 (3.38~4.19)	1.00
	{base		2.65 (2.38~2.96)	1.00
Dextromethorphan	{HBr-salt ^{b)}	28	10.2 (9.1~11.5) ^{c)}	0.37
	{base		7.44 (6.61~8.37) ^{c)}	0.36
Noscapine	{HCl-salt ^{b)}	44	22.3 (20.7~24.1) ^{d)}	0.17
	{base		20.4 (18.9~22.0) ^{d)}	0.13

Drug		Cat (pentobarbitalized)*		
		No. of cats tested	AtD ₅₀ (mg./kg.)	Ratio of effect to codeine
Oxeladin	{citrate	20	15.8 (13.0~19.3)	0.16
	{base		10.0 (8.2~12.2)	0.18
Carbetapentane	{citrate	25	8.23 (7.34~9.33)	0.31
	{base		6.12 (5.46~6.85)	0.29
Codeine	{H ₃ PO ₄ -salt ^{a)}	20	2.53 (2.24~2.86)	1.00
	{base		1.79 (1.58~2.02)	1.00
Dextromethorphan	{HBr-salt ^{b)}	20	5.14 (4.64~5.70)	0.49
	{base		3.77 (3.40~4.17)	0.48
Noscapine	{HCl-salt ^{b)}	24	22.4 (19.4~25.9)	0.11
	{base		20.5 (17.7~23.7)	0.09

a) contains 3/2 mole H₂O

c) under pentobarbital-Na anesthesia

b) contains 1 mole H₂O

d) excitation and convulsion occurred

* cough was induced by mechanical stimulation of tracheal mucosa ("Coughing dog and cat" method)

4) Y. Kasé : Jap. J. Pharmacol., 2, 7 (1952).

5) 加瀬 : 日薬理誌, 48, 79§ (1952).

6) Y. Kasé : Pharm. Bull. (Japan), 2, 298 (1954).

7) Y. Kasé : Jap. J. Pharmacol., 4, 130 (1955).

8) 加瀬, 由井園 : 日薬理誌, 55, 99§ (1959).

して 20% 以上抑制され、かつその抑制が薬物投与後、少なくとも 20 min. 以上持続する場合を有効とみなした。咳嗽犬法および咳嗽猫法は同一動物を繰返し使用できるから、10 匹以上を交互に使用し、種々の量を投与して有効率から 50% 鎮咳量 (50% antitussive dose, AtD_{50}) と、その信頼限界 ($p=0.05$) を Litchfield-Wilcoxon 法⁹⁾ で算出した。対照薬物との比較実験にも同一動物を用い、個体差による誤差を少なくするように努めた。

実験成績 Table I に Oxe と対照薬の効力を塩の AtD_{50} およびそれを塩基に換算した値によって示してある。

イヌ、ネコともに codeine の約 $1/5$ の効力であるが、noscipine より強い。また類似構造の鎮咳薬 carbapentane より弱い。イヌ (無麻酔) では有効量で興奮、間代性痙攣がみられた。

II. 鎮咳効果の作用点 作用点を決定するには、まず種々の経路に投与し、同一鎮咳効果を得る量を比較して、中枢性か末梢性かを見当をつけた後、咳の反射経路を順次詳細に追究してゆけばよい。

1. 薬物投与経路の相違による有効量の比較 中枢性鎮咳薬は、脳幹の咳中枢に直接到達するような経路に投与すると、静注量よりはるかに少量で同程度の鎮咳効果をあらわす。

実験方法 軽麻酔イヌの股静脈、総頸動脈、椎骨動脈、小脳延髄槽内にあらかじめ挿入しておいたポリエチレン細管を介して Oxe を投与し、静脈内投与の場合と同一程度の鎮咳効果をあらわすために必要な量を、各投与経路ごとに求めた。咳は気管粘膜の器械的刺激法によりおこさせた。

実験成績 5 例のイヌにおいて、同程度に咳を抑制するために必要な量 (mg./kg.) の比は、静脈:総頸動脈:椎骨動脈:小脳延髄槽=10.0~12.0:2.0~2.4:1.2~1.5:0.25~0.30 であり、この比は静注量を 1.0 とした場合 $1:1/5 \sim 1/6:1/8 \sim 1/10:1/40 \sim 1/50$ となる。そのうちの 1 例の成績を Fig. 1 に示す。一方対照薬 codeine のそれは $1:1/4 \sim 1/8:1/8 \sim 1/12:1/60 \sim 1/80 \sim (1/100)$ であった。上述の比は Oxe の作用点が中枢性のものであるらしいことを示唆している。

Fig. 1. Comparison of Equi-active Doses in Antitussive Effect of Oxeladin Administered to Four Different Routes in a Lightly Pentobarbitalized Dog

Resp., intratracheal pressure (expiration recorded upwards); B.P., blood pressure in mmHg at the femoral artery; Stim., mechanical stimulation on the tracheal mucosa; time in minute

At each arrow the drug was administered; *i.v.*, into the femoral vein; carotid, into the common carotid artery; *i. vert.*, into the vertebral artery; and cisterna, into the cisterna cerebellomedullaris

2. 求心性経路への作用 咳を起す気管粘膜からの求心性インパルスは、迷走神経内知覚枝を上行し、中枢に伝えられる。それで気管粘膜の知覚受容器を麻酔させる薬物は、咳を軽減させ得るし、実際局所麻酔薬を気管粘膜に塗布すると咳が抑制される。¹⁰⁾ そこで procaine の 2 倍の局所麻酔作用を有する¹⁾ Oxe を、局所適用以外の経路、たとえば静脈内に投与した場合でも、このような作用が発現するか否かを検討した。

実験方法 軽麻酔イヌの気管前壁に径 8~10 mm. の孔をあけ、これより刺激電極を挿入して気管粘膜に密着させ刺激する。刺激電圧は咳のため気管が動揺し、電極の接触状態が変化することを避けるため、咳を起す閾値より低い電圧を用いた (刺激条件: 頻度 20 c.p.s., 矩形波のパルス幅 1 msec., 電圧 0.05~0.5 V)。一方求心性インパルスの記録は、上喉頭神経内枝をできるだけ中枢側で切断し、その切断末梢端を Ag-AgCl 双極電極上におき、これより導かれる電気的変化をブラウン管オシロスコープに導き、観察記録した。薬物は股静脈内に投与した。

実験成績 Oxe の AtD_{50} に相当する量 (=20.0 mg./kg.) および AtD_{100} に相当する量 (=30.0 mg./kg.) を投与したが、求心性インパルスには何らの影響もみられなかった (各 3 例)。これより気管粘膜の知覚受容器に作用して鎮咳作用をあらわすとは考えられない。

9) J. T. Litchfield, F. Wilcoxon: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 96, 99 (1949).

10) 柳浦: 日薬理誌, 54, 688 (1958).

3. Stretch receptor の影響 末梢性に咳反射に影響する因子として、肺胞にある stretch receptor の作用^{11,12)}と気管支筋の緊張状態があげられ、特に前者の影響は大きい。その求心性インパルスは迷走神経を介して脳幹の呼吸中枢に働き、正常呼吸の深さを調節する (Hering-Breuer 反射) のみならず、Bucher^{11,13)}によれば、咳の際の呼吸の強さ (換言すると咳の強さ) は、先行する吸息の大きさによって左右され、吸息が大きいかつ急激であるほど呼吸も強くなり、強い咳発作になるという。ゆえに肺胞の stretch receptor を選択的に麻酔するような薬物は、当然求心性インパルスを抑制することになり、鎮咳効果を発揮する。Oxe の鎮咳作用にこのような機序が関与しているかどうかを検した。

実験方法と成績 i) stretch receptor インパルスへの影響を直接観察する方法。ウレタン麻酔モルモットを人工呼吸下に開胸し、左迷走神経を上頸部で切断し、その末梢断端を Ag-AgCl 双極電極上におき、人工呼吸により与えられる肺胞の拡張・収縮によって生ずる stretch receptor インパルスを誘導し、ブラウン管オシロスコープ上に観察した。さらにその経過および薬物による変化を long recording camera で記録した。なお人工呼吸の状態は気管カニューレ側管よりタンブールに導き、光学的方法により stretch receptor インパルスと同期させ記録した。

Oxe 1.0~10.0 mg./kg. (静注) ではインパルスにほとんど変化なく (各 4 例)、15.0 mg./kg. では注射直後よりインパルス数および電位の減少がみられたが、5~10 min. 後には全例死亡した (4 例)。一方 stretch receptor を麻酔することによって鎮咳作用をあらわすといわれる。benzonatate は 1.0 mg./kg. よりインパルス数を減少させ、4.0 mg./kg. では完全に抑制し、30~45 min. 後投与前の状態に回復する。

ii) stretch receptor インパルスの遮断。軽麻酔イヌの迷走神経を上喉頭神経分岐部より下部、すなわち中頸部で両側とも切断し、その前後で鎮咳効果を測定した。なお咳は一侧の上喉頭神経中枢断端の電氣的刺激および声帯直下の気管粘膜の器械的刺激により起した。

Oxe 12.0 mg./kg. (静注) 2 例、15.0 mg./kg. 1 例において、両側迷走神経切断後の鎮咳効果は切断前と変らなかった。一方 benzonatate 3.5 mg./kg. による効果は切断により完全に消失した。神経切断、すなわち stretch receptor インパルスの遮断は Oxe の鎮咳効果には影響しなかった。

以上 2 つの実験より Oxe の鎮咳効果には、stretch receptor はまったく関与しないことを知った。

4. 除脳の影響 咳の中枢 (脳幹) は、上位中枢の支配をうけており、このため咳が増強、あるいは減弱されることがある。この上位中枢の影響を除去するため四丘体の上丘下丘間を切断し、その前後における鎮咳作用の差異を検した。

実験方法 あらかじめ無麻酔で Oxe の鎮咳効果を測定しておいたネコを、2 日後 ether 麻酔下に四丘体の上丘と下丘との間で脳幹を切断し、上丘を含めた上位脳をことごとくかき出した。麻酔および手術の影響消失後、前と同量の Oxe を投与し、除脳による鎮咳効果の変化をしらべた。

実験成績 Oxe 20.0 mg./kg. を静注し、除脳前後の鎮咳効果を測定した。3 例中 1 例において除脳後鎮咳効果および持続時間がやや増強される傾向がみられたが、著明でなく、他の 2 例の成績を考慮すると除脳による影響とは認められなかった。

この成績は、Oxe の作用点が四丘体下丘以下の脳幹にあることを示唆する。

5. 中枢性に起させた咳と持続性吸息に対する作用 鎮咳薬が咳中枢に働いて作用をあらわすならば、咳中枢そのものを刺激して起した咳を、末梢の知覚受容器の刺激で反射性に起した咳を抑制するのと同様に抑制すべきである。

また一方 morphine 系薬物の鎮咳効果は、常に呼吸抑制効果を伴っている。これは呼吸中枢抑制作用の 1 部として、あるいはそれに先んじて咳中枢を抑制するものと考えられ、呼吸抑制作用は鎮咳薬としては好ましくない。

以上の 2 つの疑問、すなわち 1) Oxe は中枢性に起した咳を果して末梢性反射性の咳と同様に抑制し得るか、2) 咳抑制時呼吸中枢はどのような影響をこうむるかを検討した。

実験方法 i) 軽麻酔ネコの頭部を stereotaxic instrument に固定し、後頭部頭蓋を開き小脳下部を露出後、その尾側端をわずかに除去して延髄および第 IV 脳室底を露出した。双極電極を延髄内の、いわゆる expiratory pacemaker area¹³⁻¹⁷⁾ に挿入し、矩形波で刺激して咳様の spasmodic respiration を起させた (刺激条件: 頻度 20 c.p.s., パルス幅 1 msec., 電圧 0.5~6.0 V)。なおこの呼吸が咳そのものであるか否かは疑問の余地を残しているが、鎮咳薬に対する態度は末梢刺激で反射性に起した咳の場合と一致する。対照の末梢刺激による反射性の咳

11) K. Bucher: Schweiz. Med. Wschr., **86**, 94 (1956).

12) K. Bucher: Pharmacol. Rev., **10**, 43 (1958).

13) H. L. Borison: Am. J. Physiol., **154**, 55 (1948).

14) T. D. Harris, H. L. Borison: Am. J. Physiol., **176**, 77 (1954).

15) A. Matallana, H. L. Borison: Fed. Proc., **14**, 367 (1955).

16) N. K. Chakravarty, A. Matallana, R. Jensen, H. L. Borison: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **117**, 127 (1956).

17) Y. Kasé, H. L. Borison: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **122**, 215 (1958).

として、気管分岐部粘膜の器械的刺激法と上喉頭神経の電氣的刺激法 (20 c.p.s., 1 msec., 0.25~3.0 V) を用いた。

ii) つぎに呼吸中枢への作用を窺う手段として、Pitts のいわゆる吸息中枢¹⁸⁾ (すなわち Brodie & Borison の inspiratory integrator area¹⁹⁾; 延髄の門付近の腹側深部) に他の双極電極を挿入して刺激し、持続性吸息 (sustained inspiration) を起させた (50 c.p.s., 1 msec., 1~8 V)。

i), ii) の両実験の場合、呼吸の変化は気管カニューレを介して気管内圧の変化をダンブールによって、また胸部および腹部の呼吸運動は pneumograph により、ともに煤紙上に描記した。Oxe による呼吸中枢興奮性の変化は、持続性吸息を起こすに要する刺激電圧閾値の変化および吸息振幅の増減より窺知し得る。

実験成績 咳中枢刺激による咳、末梢反射性に起した咳への影響、さらに咳中枢抑制時の呼吸中枢の反応性の変化とともに Table II に示す。

TABLE II. Actions of Oxeladin on Peripherally- or Centrally-induced Cough Responses and on Centrally-induced Sustained Inspiratory Response in the Cat

Dose (mg./kg.) <i>i.v.</i>	Peripherally-induced cough ^{a)}					Centrally-induced cough ^{b)}			Sustained inspiration ^{c)}	
	Mechanical stimulation		Electric stimulation							
	Amplitude	Frequency	Threshold	Amplitude	Frequency	Threshold	Amplitude	Frequency	Threshold	Amplitude
10.0	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.					
15.0	↓	↓	↑	↓↓	↓	n.c.	↓	n.c.	n.c.	n.c.
20.0	↓↓	↓↓	↑	↓↓	↓↓	↑	↓	↓↓	n.c.	↓

a) cough was induced by mechanical stimulation of tracheal mucosa and by electric stimulation of the superior laryngeal nerve (20 c.p.s., 1 msec., 0.25~3.0 Volt)

b) cough was induced by electric stimulation of the expiratory pace-maker area (Borison) in the medulla oblongata (20 c.p.s., 1 msec., 0.5~6.0 Volt)

c) sustained inspiration was induced by electric stimulation of inspiratory center (Pitts) in the medulla oblongata (50 c.p.s., 1 msec., 1~8 Volt)

The cat was lightly pentobarbitalized, fixed at a stereotaxic instrument and partially decerebellated
↓: decrease ↓↓: remarkable decrease ↑: elevation n.c.: no change

Oxe は末梢性反射性に起した咳を抑制する量よりやや多い量で、中枢性に起した咳の刺激閾値を上昇させ、また咳の振幅および頻度を減少させた。この際 50% 鎮咳量 (AtD₅₀) では持続性吸息を起す刺激電圧閾値および振幅にはまったく影響がみられなかったが、AtD₁₀₀ で持続性吸息の振幅にわずかの抑制がみられた。すなわち Oxe は咳の感受性を低下させ、かつ AtD₅₀ 付近の量では、呼吸中枢にはいちじるしい影響をおよぼさないものと推定される。

6. 遠心性経路への作用 前述のように咳中枢刺激によって起した咳を Oxe は抑制したが、この作用がもっぱら中枢の抑制に起因するものであることを決定するには、呼吸の遠心性経路の抑制が関与していないことを証明しなければならない。このため延髄の側索を下行する呼吸経路を電氣的に刺激して起る呼吸筋の収縮を示標として検討した。

実験方法 加瀬の方法にしたがい¹⁷⁾ 軽麻酔ネコの頭部を stereotaxic instrument に固定し、さらに動きやすい脊椎を不動化するため、鋼鉄線で第3頸椎椎体を通し、線の両端を装置に緊張固定し、さらに延髄露出部より尾側の頸椎棘突起をクレンメで挟んで固定した。第1~3頸椎の棘突起を切断して延髄を露出し、刺激電極を第2頸椎の側索に挿入して電氣的に刺激した (50 c.p.s., 1 msec., 0.25~5.0 V)。呼吸筋の収縮は胸壁および腹壁の pneumograph によって描記した。薬物による抑制は、収縮高の減少および刺激電圧閾値の上昇となってあらわれる。多くの場合、前述の 5. の実験と併行して行なった。

実験成績 Oxe の AtD₅₀ (≒15.0 mg./kg.) および AtD₁₀₀ (≒20.0 mg./kg.) を静脈内に投与し、末梢性および中枢性に起させた咳が抑制されている時、また AtD₁₀₀ で持続性吸息曲線の振幅に軽度の抑制がみられている時でも、呼吸経路刺激の閾値および呼吸筋の収縮高にはまったく変化がみられなかった (各3例)。すなわち Oxe は AtD₅₀ 付近の量では呼吸の遠心性経路にはまったく作用しないと思われる。

7. 気管支筋への作用

咳発作時には気管支筋は収縮し、気道内腔をせばめ、気流速度を増加し、咳の強化に役立つ。そこで気管支筋緊張を緩解させる薬物は、咳に対しても抑制的に働くはずである。Oxe の気管支筋に対する作用を *in vivo* および *in vitro* でしらべた。

18) R. F. Pitts, H. W. Magoun, S. W. Ranson: Am. J. Physiol., **126**, 673, 689 (1939); *Ibid.*, **127**, 654 (1939).

19) D. A. Brodie, H. L. Borison: Am. J. Physiol., **188**, 347 (1957).

実験方法と成績 i) 生体内気管支筋に対する作用 ウレタン麻酔ウサギを用い Jackson 法²⁰⁻²²⁾ によって気管支筋の緊張を描記し, Oxe 単独投与時の作用および acetylcholine (ACh) 10~20 $\mu\text{g./kg.}$, histamine (His) 5~15 $\mu\text{g./kg.}$ 静注によって起させた気管支筋収縮に対する緩解作用を検した.

a) 正常気管支筋に対し, Oxe 1.0, 2.0, 5.0 mg./kg. の投与は筋緊張に何らの変化も起さなかった (各5例). 10.0 mg./kg. に増量すると全例血圧下降が原因で死亡した (4例).

b) ACh で起した収縮に対し, Oxe 1.0 mg./kg. の前処置では緩解作用はみられなかったが, 2.0 mg./kg. では5例中3例において軽度の緩解作用がみられ, 5.0 mg./kg. では5例中3例が完全な緩解を, 2例において軽度の緩解を来した. 一方 His による収縮に対しては, 1.0, 2.0 mg./kg. ではまったく作用がみられなかったが (各5例), 5.0 mg./kg. では5例中1例が軽度の緩解を示した.

ii) 摘出気管筋に対する作用 Castillo 等²³⁾の方法を高木等²⁴⁾が改良した方法を用いて摘出モルモット気管に対する単独作用および ACh, BaCl₂, His で起させた収縮に対する緩解作用 (5 min. 間前処置) をしらべた.

a) 単独作用 Oxe 10^{-7} ~ 5×10^{-5} g./ml. では変化はないが, 10^{-4} g./ml. で基線より 1~2 mm. の弛緩がみられ, これより高濃度では作用は著明となり, 5×10^{-4} g./ml. では epirenamine 5×10^{-8} g./ml. に相当する弛緩を示した.

TABLE III. Effects of Oxeladin on Acetylcholine-, BaCl₂- and Histamine-induced Contraction of Isolated Guinea Pig Tracheal Muscles

Drug	Concentration (g./ml.)	Inhibition (%)
Oxeladin citrate	2×10^{-6}	17.0
	5×10^{-6}	52.4
	10^{-5}	81.8
	2×10^{-5}	100.0
Atropine sulfate	2×10^{-9}	0.0
	5×10^{-9}	25.1
	10^{-8}	62.3
	2×10^{-8}	96.0
(concn. of ACh: 10^{-6} g./ml.)		
Oxeladin citrate	10^{-6}	11.2
	2×10^{-6}	26.3
	5×10^{-6}	45.9
	10^{-5}	87.1
	2×10^{-5}	100.6
Papaverine HCl	2×10^{-7}	7.2
	5×10^{-7}	29.3
	10^{-6}	50.1
	2×10^{-6}	87.6
(concn. of BaCl ₂ : 2×10^{-4} g./ml.)		
Oxeladin citrate	5×10^{-6}	23.2
	10^{-5}	38.5
	2×10^{-5}	63.6
	5×10^{-5}	92.6
Diphenhydramine HCl	5×10^{-8}	12.2
	10^{-7}	49.6
	2×10^{-7}	89.0
(concn. of Histamine: 10^{-5} g./ml.)		

20) C. Jackson: "Experimental Pharmacology", 287 (1917).

21) 西村: 医学研究, **13**, 1405 (1939).

22) 野村: 医学研究, **21**, 920 (1951).

23) J. C. Castillo, E. J. de Beer: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **90**, 104 (1947).

24) K. Takagi, I. Takayanagi, K. Fujie: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **6**, 716 (1958).

b) アトロピン様作用 acetylcholine chloride 10^{-6} g./ml. のあらわす収縮に対する緩解作用を Table III に示す. すなわち Oxe の作用は atropine の約 $1/500 \sim 1/1000$ にすぎなかった.

c) パパベリン様作用 BaCl_2 2×10^{-4} g./ml. で起した収縮に対する緩解作用を Table III に示す. すなわち Oxe は papaverine の約 $1/5$ に相当する作用を有していた.

d) 抗ヒスタミン作用 histamine HCl 10^{-5} g./ml. で起した収縮に対する緩解作用を Table III に示す. すなわち Oxe は diphenhydramine の約 $1/125 \sim 1/250$ に相当する作用を有していた.

以上の *in vivo* および *in vitro* の成績をみると, Oxe の鎮咳効果に対して気管支筋緩解作用がどの程度寄与しているか疑問である.

考 察

1. 鎮咳効果について Oxe の鎮咳作用は著者等の実験では codeine の $1/5$ の効力にすぎなかったが, David 等²⁵⁾はネコの上喉頭神経電氣的刺激法により, 小沢等²⁶⁾はモルモット気道の器械的刺激法で codeine にわずかに劣るとしている. この相違は著者等^{25, 26)}が指摘したように, 効力検定の際の麻酔の有無およびその深度の影響によるものであろう. すなわち効力検定を麻酔下で行なう場合, 麻酔の深度に注意しないと, それが深過ぎると咳反射も抑制されるし, また中枢抑制作用の強い鎮咳薬は麻酔後何時間目に測定したかによってその効力に有意の差がみられる. 一方特に無麻酔時にまったく無効であった薬物が, 麻酔によっていちじるしく有効な鎮咳薬とみなされる可能性があることである. このような誤りをできるだけ少くするため, 著者等は麻酔は軽麻酔にとどめ, 麻酔後一定時間内に測定を終るよう努力している. Bucher¹²⁾も高位中枢に作用する薬物に関する効果をしらべる実験を麻酔下に行なうのは不適當であると述べている. しかるに David 等の Oxe の効力検定は, ネコの麻酔に pentobarbital 25~90 mg./kg. (腹腔内) を使用しており, その結果鎮咳作用のみならず, 麻酔の深さも増強されて鎮咳作用が強くなりあらわれたものであろう. また彼等は Oxe が類似構造の鎮咳薬 carbetapentane (Toclase®) と同等の鎮咳効果を有することより, carbetapentane の cyclopentane 環は鎮咳作用には必ずしも必要でなく, これを開環しても差支えないことを認めているが, 著者等の実験では carbetapentane に劣っており ($0.5 \sim 0.6$ 倍²⁶⁾), 彼等の主張をそのままには認め難い.

2. 作用点について 作用点を追求するにあたって, 先ず投与経路の相違による鎮咳有効量の比較を行なった. 一般に中枢神経系に作用する薬物を中枢に直接達する経路に投与すると, 末梢に投与した場合よりはるかに少量で作用をあらわすことが知られており, これは鎮咳薬においても同様で, Rosier 等²⁷⁾および Kasé²⁸⁾が多数の例をあげて説明しており, 著者等もすでに報告した薬物で証明した.^{29~32)} 特に morphine の鎮咳効果においては, 静脈内と同一程度の効果をあらわすに要する小脳延髄槽の量は前者の $1/250 \sim 1/500$ ときわめて少量であり,³³⁾ その他の中枢性鎮咳薬においても morphine ほどではないが同様の傾向を示す. さて Oxe において静注量を 1.0 とした場合, 同一鎮咳効果をあらわすに要する量の比は 静脈: 総頸動脈: 椎骨動脈: 小脳延髄槽 = $1 : 1/5 \sim 1/6 : 1/8 \sim 1/10 : 1/40 \sim 1/60$ であり, codeine の場合の $1 : 1/4 \sim 1/8 : 1/8 \sim 1/12 : 1/60 \sim 1/80 \sim (1/100)$ の比率に比較してみても, Oxe の作用点が中枢にあることは明らかである.

咳反射のための刺激を感受する receptor には 2 種類が区別されている.³⁴⁾ すなわち上部気道粘膜 (喉頭, 気管) には器械的刺激を感受する mechanoreceptor が多く, 特に気管分岐部に著明で, 下部にゆくにしたがって少なくなる. また化学的刺激を感受する chemoreceptor は気管以下気管支樹全般に散在している. もしこれらの receptor を麻酔させる薬物は, 当然咳反射を抑制することになる. 柳浦¹⁰⁾は cocaine, procaine, ethyl aminobenzoate の溶

25) 加瀬: 日本薬学会第 81 年年会シンポジウム“生物試験法 (鎮咳薬)”で発表 (於北海道大学) (1961).

26) 加瀬, 由井蘭, 網本, 大沢: 日薬理誌, **53**, 25§ (1957).

27) C. E. Rosier, C. V. Winter, J. Wax: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **112**, 99 (1954).

28) Y. Kasé: Jap. J. Pharmacol., **4**, 118 (1955).

29) Y. Kasé, T. Yuizono, H. Serikawa, S. Yamamoto, T. Yamasaki, T. Fushimizu, N. Katayama, T. Moriya, T. Nozuhara: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **6**, 109 (1958).

30) 加瀬, 由井蘭: 本誌, **81**, 740 (1961).

31) Y. Kasé, T. Yuizono, T. Yamasaki, T. Yamada, S. Io, M. Tamiya, I. Kondo: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **7**, 372 (1959).

32) 加瀬, 由井蘭, 長迫, 益田, 六藤, 藤村: 日薬理誌, **58**, 52§ (1962).

33) 加瀬, 由井蘭: 日薬理誌, **59**, 71§ (1963).

34) J. G. Widdicombe: J. Physiol., **123**, 55 (1954).

液を気管粘膜に塗布して鎮咳作用を認めている。また著者等も lidocaine で同様の結果を得た。³⁵⁾ Oxe は procaine の2倍の強さに相当する浸潤麻酔作用を有しているの¹⁾、静注した場合気管粘膜受容器麻酔作用があるか否かを検したが、作用は認められなかった。

一方末梢性に咳反射に影響する因子に肺胞の stretch receptor があるが、^{11,12)} これを選択的に麻酔し、咳を軽減する benzonatate は局所麻酔薬 tetracaine より誘導されたものである。^{11,12)} このため局所麻酔作用を併有する化合物は、一応この機序による鎮咳作用を疑ってみる必要がある。Oxe は局所麻酔作用をもっているが、¹⁾ 静注によって stretch receptor を麻酔する作用はみられなかった。このように相当強い局所麻酔作用をあわせもっている鎮咳薬が、必ずしも stretch receptor からの求心性インパルスを減弱させるとは限らないことは、すでに著者等が発表した化合物で証明しており、^{29~32)} Oxe でも証明し得た。

以上の気管粘膜受容器および肺胞の stretch receptor に対する実験結果は、Oxe が咳反射の求心性経路および末梢性反射性調節機構のいずれに働くのでもなく、咳中枢→遠心性経路のいずれかを抑制することを示唆するものである。

咳中枢 (cough center) が呼吸中枢の1部として延髄にあることは疑う余地はないが、その局在、構造、機能など詳細についてはほとんど知られておらず、薬理学的にはさらに不明な点が多く、もっとも重要な呼吸中枢との関連すらよく分っていない。すなわち morphine, barbiturates は呼吸・咳両中枢に抑制的に働くが、noscipine, dextrorphan は咳中枢は抑制するが、呼吸中枢は興奮させる。一方 Hemicholinium No. 3¹⁷⁾ は呼吸中枢を抑制し、呼吸の停止後でもしばらくの間は、咳中枢は依然機能を保持している。このように両中枢の薬物に対する態度は、必ずしも一致しない。しかし鎮咳薬は Borison のいう expiratory pace-maker area^{13~17)} を刺激して起る spasmodic respiration (痙攣性呼吸) を抑制し、それは末梢刺激によって起した反射性咳の抑制とはほとんど同様で、Chakravarty 等¹⁶⁾ は中枢性の咳であると主張している。著者等も多くの鎮咳薬で追試し^{29~32, 36, 37)} 同様の印象を受けている。Oxe も末梢性反射性に起した咳を抑制する AtD₅₀ および AtD₁₀₀ に相当する量で、中枢性に起した咳を抑制した。すなわち、Oxe は咳中枢に作用点があることを示唆しているが、呼吸および咳の遠心性経路への抑制が関与していないことを証明しておかなければならない。

咳中枢の興奮は、呼吸の遠心性経路と同じく頸髄の側索を下行し、³⁸⁾ 呼吸筋支配の前角運動神経細胞に伝えられるものと推定される。もし咳中枢は抑制されず正常で、遠心性経路のいずれかの部位が犯されれば、それ以下で支配されている呼吸筋の麻痺が起り、あたかも咳反射が抑制されたような印象を受ける。またさらに末梢の呼吸筋と運動神経接合部が遮断されれば、咳反射はもちろんであるが、正常呼吸も停止されることになり危険である。現在のところ、このような作用機序を有する鎮咳薬は見当らない。Oxe にはもちろん上述の作用はなかった。このことは Oxe の鎮咳作用の作用点が咳中枢そのものであることを確証させるものである。

最後に気管支筋の働きであるが、その緊張は咳の強さと密接な関係をもっている。すなわち咳の際は緊張が増加して筋は強く収縮して気道内腔を狭ばめ、気道流速を増加させ、咳を強化する。それで気管支筋収縮を緩解させる作用を併有する鎮咳薬は、この作用が咳の軽減にさらに有用となる。それで Oxe の papaverine 様作用が、咳発作時の気管支筋収縮を完全に緩解させるほど強力でなくても、この作用は中枢性鎮咳作用にいくらかはプラスしているであろう。一方 papaverine にも鎮咳作用があるが (イヌで codeine の 0.23 倍、ネコで 0.32 倍^{38, 39)}、その作用機序の1部には気管支筋緩解作用が関係するであろう。

結 論

2-(2-diethylaminoethoxy)ethyl α, α -diethylphenylacetate citrate (Oxeladin) の鎮咳作用およびその作用点を追求し、つぎの結論を得た。

1. Oxeladin の 50% 鎮咳量 (静注) は、咳嗽犬法および咳嗽猫法で、それぞれ 19.4 (16.0~23.5), 15.8 (13.0~19.3) mg./kg. で、これは codeine の効力の 22% (イヌ), 18% (ネコ) に、また noscapine の 1.7 倍 (イヌ),

35) 加瀬, 由井蘭: 未発表。

36) 加瀬, 由井蘭, 益田, 六藤, 宮本, 田川: 本誌, 82, 1298 (1962)。

37) 加瀬, 由井蘭, 山津, 二宮, 大津: 日薬理誌, 60, 128 (1964)。

38) T. Hukuhara, S. Nakayama, H. Okada: Jap. J. Physiol., 4, 145 (1954)。

39) 加瀬, 由井蘭: 未発表。

2.1 倍 (ネコ) に相当する。

2. 作用点が咳中枢そのものであることをつぎの実験から推定した。

1) 中枢, 特に脳幹に直接達するような経路に投与すると, 静注量よりはるかに少量で同程度の鎮咳効果をあらわすことができる。

2) 咳反射を起す気道粘膜の知覚受容器には作用しない。

3) 求心性に咳発作を増強する肺胞の stretch receptor に対しては作用しない。

4) 鎮咳効果は脳幹より上位の脳の除去 (丘間切断) によって影響されない。

5) 中枢性に起した咳の刺激閾値を上昇させる。この際 50% 鎮咳量の範囲内ではほとんど呼吸中枢には影響しない。

6) 呼吸の遠心性経路には作用しない。

7) 気管筋に対し, 弱い緩解作用が認められるので, これも少しは鎮咳作用に寄与していると思われる。

東京大学薬学部
熊本大学薬学部