

エペリゾン塩酸塩の薬理学的研究

実験方法

1. 除脳固縮緩解作用

(1) Sherrington 型除脳固縮

約 8 週齢の Wistar 系雄性ラットをエーテル麻酔し、ラット用脳定位固定装置に固定した。後頭部の頭蓋骨を取り除き、除脳操作としてスパーテルを上丘-下丘間に挿入した。その後、エーテル麻酔から回復するにつれて、頸部、前肢、後肢、尾に固縮が発現した。後肢の腓腹筋に同心型針電極を刺入して、固縮の強さの指標として筋放電を測定した。筋放電はオシロスコープで観察した後、一定矩形波に変換し、それを 4 秒間積算してその出力を DC レコーダーで記録した。なお、薬物は大腿静脈に留置したカニューレより静脈内投与し、筋放電に対する最大抑制率を求め、ED₅₀ 値を算出した。

(2) 貧血性除脳固縮

約 8 週齢の Wistar 系雄性ラットをエーテル麻酔後、頸部を切開し両側の頸動脈を結紮し、気管挿管を行った。食道を二重結紮後切断し、後頭部に円孔を開け、基底動脈を露出し、この動脈を双極電気凝固器を用いて、焼灼凝固させた。この操作により頸部、前肢、後肢、尾に強い固縮が発現したが、この固縮については前肢の三頭筋に同心型針電極を刺入して、以下 (1) と同様に筋放電の記録、ED₅₀ 値の算出を行った。

2. 筋弛緩作用

約 18 時間絶食を行った 6 週齢の ddY 系雄性マウス 10 匹を 1 群とし、被験薬経口投与 30 分後に以下の 2 つの方法により筋弛緩作用の検討を行った。なお、薬物は投与容量が 10mL/kg となるよう 5%アラビアゴム溶液に溶解または懸濁し、コントロール群には同容量のアラビアゴム溶液を投与した。また、いずれの試験も薬物投与前に試行して、筋弛緩作用陽性を示す動物は除外した。

(1) 懸垂法

30cm の高さの水平に張った直径 3mm の針金にマウスの両前肢を把握、懸垂させ、10 秒以内に後肢を針金にかけるか否かを観察した。10 秒以内に落下、若しくは後肢を針金にかけることが出来なかった場合を筋弛緩作用陽性とした。

(2) Rota-rod 法

マウスを rotarod (直径 3cm、10rpm) 上に回転方向と逆向きに置き、2 分以内に落下するか否かを観察し、2 分以内に落下した場合を筋弛緩作用陽性とした。なお、動物は試験の数日前から訓練を行った。

3. 鎮痛作用 (Tail Pinch 法)

18 時間絶食を行った 6 週齢の ddY 系雄性マウス 10 匹を 1 群とし、被験薬経口投与 30 分後にマウスの尾根部を動脈クレンメで挟み、5 秒以内に泣鳴、嘔み付き等の仮性疼痛反応を示すか否かを観察した。5 秒以内に疼痛反応を示さなかった場合を鎮痛反応陽性とした。なお、薬物は投与容量が 10mL/kg になるよう、5%アラビアゴム溶液に溶解または懸濁した。

4. 催眠延長作用

18時間絶食を行った6週齢の ddY 系雄性マウス 5 匹を 1 群とし、被験薬経口投与 30 分後にペントバルビタールナトリウム 35mg/kg を腹腔内投与し、正向反射の消失を指標として睡眠時間を測定した。なお、薬物は投与容量が 10mL/kg となるよう、5%アラビアゴム溶液に溶解又は懸濁した。

実験結果

1. 除脳固縮緩解作用 (Sherrington 型、貧血性除脳固縮)

| 薬物 | 投与量 (mg/kg, i.v.) | Sherrington 型除脳固縮 | | 貧血性除脳固縮 | |
|----------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|
| | | 抑制率(%) | ED ₅₀ (95% C.L.) | 抑制率(%) | ED ₅₀ (95% C.L.) |
| エペリゾン塩酸塩 | 1.25 | 42.1 | 1.58 (0.69~3.61) | 24.7 | 2.14 (1.12~4.07) |
| | 2.5 | 65.3 | | 58.1 | |
| | 5 | 80.9 | | 100 | |
| トルペリゾン 塩酸塩 | 1.25 | 21.4 | 2.72 (1.32~5.63) | 20.6 | 2.50 (1.45~4.33) |
| | 2.5 | 49.7 | | 42.8 | |
| | 5 | 70.5 | | 86.5 | |
| クロルフェネシン カルバミン酸 エステル | 6.25 | 38.2 | 8.60 (3.61~20.51) | 25.6 | 16.20 (6.22~42.21) |
| | 63.7 | 63.7 | | 41.9 | |
| | 100 | 100 | | 62.5 | |

ED₅₀ : mg/kg, i.v. (n=5)

2. 筋弛緩作用 (懸垂法、Rota-rod 法)

| 薬物 | 投与量 (mg/kg, i.v.) | 懸垂法 | | Rota-rod 法 | |
|----------------------------|----------------------|--------|-----------------------------|------------|-----------------------------|
| | | 陽性率(%) | ED ₅₀ (95% C.L.) | 陽性率(%) | ED ₅₀ (95% C.L.) |
| コントロール | — | 0 | — | 0 | — |
| エペリゾン塩酸塩 | 100 | 30 | 145 (110~191) | 20 | 152 (119~195) |
| | 150 | 40* | | 50** | |
| | 200 | 80*** | | 70** | |
| トルペリゾン 塩酸塩 | 100 | 0 | >200 | 0 | >200 |
| | 150 | 10 | | 10 | |
| | 200 | 20 | | 30 | |
| クロルフェネシン カルバミン酸 エステル | 200 | 20 | 247 (219~280) | 30 | 247 (205~297) |
| | 250 | 50** | | 50** | |
| | 300 | 80*** | | 70** | |

* ; P<0.05、** ; P<0.01、*** ; P<0.001 対コントロール

ED₅₀ : mg/kg, p.o. (n=5)

3. 鎮痛作用 (Tail Pinch 法)

| 薬物 | 投与量 (mg/kg,p.o.) | 陽性率 (%) | ED ₅₀ (95% C.L.) |
|------------------------|---------------------|---------|-----------------------------|
| コントロール | — | 0 | — |
| エペリゾン塩酸塩 | 100 | 10 | 189 (151~237) |
| | 150 | 20 | |
| | 200 | 60** | |
| トルペリゾン 塩酸塩 | 100 | 0 | >200 |
| | 150 | 10 | |
| | 200 | 0 | |
| クロルフェネシン カルバミン酸エステル | 200 | 0 | >200 |
| | 250 | 0 | |
| | 300 | 30 | |

** ; P<0.01 対コントロール

ED₅₀ : mg/kg、p.o. (n=10)

4. 催眠延長作用

| 薬物 | 投与量 (mg/kg,p.o.) | 睡眠時間 (分) 平均±標準誤差 |
|------------------------|---------------------|---------------------|
| コントロール | — | 46.9±6.1 |
| エペリゾン塩酸塩 | 100 | 49.0±6.5 |
| | 200 | 53.0±8.2 |
| トルペリゾン 塩酸塩 | 100 | 45.3±5.3 |
| | 200 | 51.2±8.8 |
| クロルフェネシン カルバミン酸エステル | 100 | 92.0±14.7* |
| | 200 | 130.8±19.7* |

* ; P<0.05 対コントロール (n=5)