

tofizopam (Grandaxin) の中枢作用

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

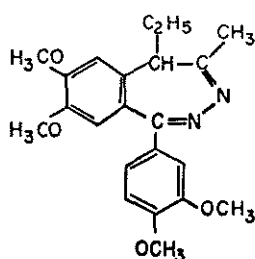
君島 健次郎・田辺 恭子・木下 ゆか子

祝部 大輔・松田 明子・穴戸 尚

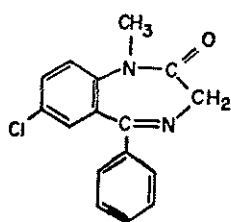
鎮静, 静穏, 筋弛緩, 抗けいれんなどの作用を有する benzodiazepine 化合物は, 臨床的には不安, 緊張, 不眠, 神経症, けいれん発作などに広く使用され, diazepam, nitrazepam, flurazepam, bromazepam, triazolam など一連の化合物が次々と開発されてきた (Randall ら, Schallek ら, Zbinden ら, 君島ら).

近年新しくハンガリーで開発された tofizopam (Grandaxin, EGYT 341) は, 化学的には 1-3, 4-dimethoxy-phenyl/-4-methyl-5-ethyl-7, 8-dimethoxy-5H-2, 3-benzodiazepine で (図1), 白色ないし淡黄色の結晶性粉末, 他の benzodiazepine 化合物と同様水に不溶で, 各種神経症のほか, とくにアルコール精神病, 心臓神経症などに対して優れた治療効果を示すといわれている.

今回われわれは tofizopam 入手の機会を得たので (持田製薬), その薬理作用, とくに中枢作用について検討を加えた.



tofizopam



diazepam

図1. tofizopam および diazepam の化学構造

実験方法

実験動物:

主として dd 系マウスおよび成熟ウサギを用いた.

一般作用:

各薬物をマウスでは経口投与あるいは腹腔内注射, ウサギでは腹腔内に注射し, 24時間後までの一般症状を観察した.

自発運動量の測定:

感応コイルの共鳴回路を利用した自発運動量記録装置 (Animex activity meter, Farad Electronics, Sweden) を用い, 1群6匹のマウスの自発運動量に対する各薬物の影響を調べた.

回転棒試験:

直径3 cm, 毎分16回転する回転棒 (rotarod) を用い, あらかじめ3回の試行で毎回3分以上落下しなかつたマウスだけを選んでおき, このマウスを1群10匹とし, 薬物応用後の影響を経時的に調べた.

懸垂試験 (traction test):

Courvoisier らの方法に準じ, 水平に張つた針金にマウスを前肢だけで懸垂させ, 10秒以内に少なくとも1側の後肢を針金にかけよじ登ろうとするものを正常とし, それ以外は後肢をかけないがぶら下つたままの状態と, 把握ができなくて落下するものとに区別して観察記録した.

カタレプシー惹起作用:

マウスを用い Courvoisier らの観察方法に従つた. すなわち高さ約2 cm, 直径1.5 cm のゴム栓4個を前肢間, 後肢間, 前後肢間距離がそれぞれ3.5 cm となるようにおき, その上にマウスをのせると正常なマウスはすぐゴム栓上から降りてしまうが, カタレプシー惹起マウスはゴム栓上にのせられたままの姿勢を保ち続ける. マウスに各薬物を投与し経時的にゴム栓の上ののせ, 10秒以上そのままの体姿を保持したものをカタレプシー陽性としたが, その時間により0~9秒を

0点, 10~29秒を1点, 30~59秒を2点, 60秒以上
のものを3点とスコアして, その強さを採点した。

抗 tremorine 作用:

1群 10匹のマウスを用い, tremorine 25 mg/kg
(100%振せん量)の皮下注射による振せんの発現率お
よびその他の自律神経症状に対する薬物の影響を調べ
た。

抗けいれん作用:

1群 10匹以上のマウスを用い, 最大電撃けいれん
法では角膜電極と Woodbury & Davenport の装置
を用いて 50 mA, 0.2秒の頭部通電を行ない, その際
の強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE), 間代
性けいれん (clonic convulsion, CL)などを指標と
して薬物の影響を調べた。

また pentetrazol および bemegride による薬物
けいれん法では, pentetrazol 85 mg/kg (95%けい
れん発現量) および bemegride 30 mg/kg をそれぞ
れマウスに皮下注射し, その際みられる最小けいれ
ん (minimal full seizure, MF), 間代性けいれん
(CL), 強直性けいれん (tonic convulsion) などに
対する薬物の影響を調べた。

条件回避反応:

Cook and Weidley による pole-jump method を
用いた。マウスの雄のみを用い 1分間隔でブザー 5秒
(条件刺激), 続いて電撃ショック 5秒 (無条件刺激,
20V, 200 Hz) を 1日 5回くり返し, 約 3週間訓練す
るとマウスは 90%以上の回避反応陽性率を示すよう
になる。このようにして十分条件づけられたマウスを
用い, 薬物投与前の対照と投与後 1~1.5時間後の回
避反応率を比較した。

眼瞼下垂の判定:

マウスを用い各薬物投与後経時的に眼瞼下垂の有無
を検討した。対照の正常マウスと比較し全開の 0点か
ら 1/4 閉じた 1点, 1/2 の 2点, 3/4 閉じた 3点, 全
開の 4点と 5段階にわけて採点し, その程度を比較し
た。

脳波記録法:

無麻酔ウサギを脳研式脳定位固定装置に腹位に固定
し, 直径 0.2 mm の絶縁ステンレス製の双極電極を皮
質 3カ所 (前頭部, 側頭部, 後頭部) および皮質下 3
~5カ所 (後部視床下部, 視床正中核, 背側海馬, 扁
桃核, 中脳網様体) に植込み, 手術後約 1週間経ち全
身状態の回復するのを待つて実験に使用した。脳内各
部の電気活動はこれらの電極よりペン書き 8誘導脳波
計に導き毎秒 1.5 cm の速度で記録した。

なお脳内各所の刺激には同一電極を用い, 刺激終了
後は自動的にスイッチの切替により誘導電極として使
用した。刺激には矩形波刺激を用いたが, その para-
meter は実験成績の項で記す。

ED 50 の算出:

Litchfield-Wilcoxon の方法により 95%信頼限界
とともに算出した。

使用薬物:

tofizopam は水に不溶のため原則として 0.2%
CMC 懸濁液として経口または腹腔内注射で投与した
が, 静脈内応用の際は macrogol 400 に溶解して用い
た。

なお対照薬としては diazepam および flurazepam
を用いたが, 他に tetrabenazine, methampheta-
mine なども使用した。

実験成績

1. 一般症状

a) マウス

tofizopam 50 mg/kg の経口投与では全身症状には
全く変化が認められない。

100 mg/kg 応用群では経口投与 20分頃より軽度の
鎮静状態がみられるが著明なものではなく, 4~5時
間後には回復した。

200 mg/kg 応用では 20分頃より鎮静状態となり自
発運動もほとんどなく, 動いても動作がのろい。60分
後には半数が腹ばいとなつて動かず, 刺激を加えても
動こうとしない。この状態が 7時間以上続き, うち 1
例は 4時間後に死亡したが, 残りは 24時間後までに
回復した。

400 mg/kg 投与群では 5分頃から自発運動の減退
がみられるが, 20分後には腹ばいとなる著明な鎮静状
態となり, 7時間以上持続し, 眼瞼下垂も約半数以上
に認められた。24時間後には約半数が回復したが 2例
は死亡した。

200 mg/kg, 400 mg/kg を腹腔内に投与した群で
は, 経口投与の際と同様な自発運動の減少と著明な鎮
静状態が認められたが, 回復は経口投与の場合より早
いものが多かった。

なお対照として用いた diazepam および fluraze-
pam はそれぞれ 2~5 mg/kg 以上の経口投与で自発
運動の減退および鎮静が 5~6時間以上にわたり認め
られた。

b) ウサギ

tofizopam 50 mg/kg を腹腔内に注射しても全身症

状には全く影響がみられない。

100 mg/kg を投与した際には20分頃から自発運動がやや減退し、1カ所にじつと留まる例があつたが、歩行失調もなく他に変化は認められなかつた。

200 mg/kg を応用しても100 mg/kg 投与とほぼ同様であつた。

2. 自発運動量

1群6匹のマウスをプラスチックケージの中に入れて自発運動量を Animex activity meter でカウントした。

tofizopam 50 mg/kg の経口投与では自発運動量は対照群と変わらず、全く影響は認められなかつた。

100 mg/kg 経口投与群では図2に示すように1～6時間後にかけて自発運動量の減少がみられ、200～400 mg/kg 投与群ではさらに強い自発運動量の減少が6時間以後まで認められた。

100～400 mg/kg を腹腔内に応用した場合には、自発運動量の減少は経口投与の場合と同様かいくらか弱い程度であつた。

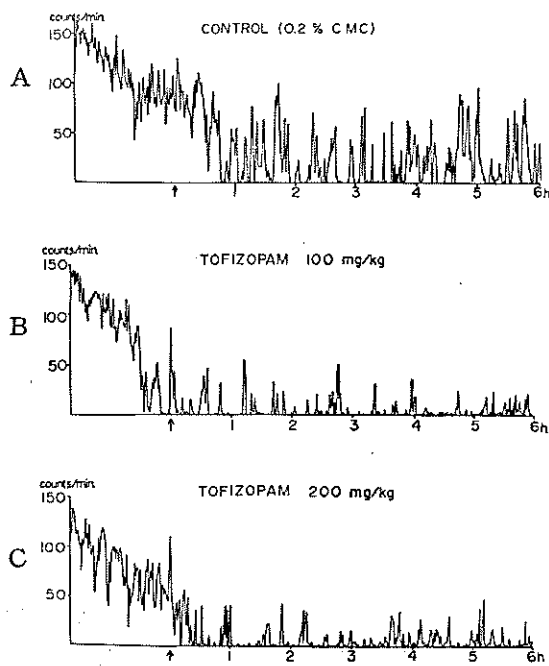


図 2. マウスの自発運動量に対する tofizopam の影響

- A : 対照 (0.2% CMC),
- B : tofizopam 100mg/kg 経口投与 (矢印),
- C : 同 200mg/kg 経口投与.

縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間 (以下図4まで同じ).

表 1. 回転棒試験におよぼす tofizopam の影響

| 応用 経路 | 用量 (mg/ kg) | 例 数 | 抑 制 例 | | | | | | 時間 | |
|----------|-------------------|--------|-------|-----|---|-----|---|---|----|---|
| | | | 1/4 | 1/2 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | | 4 |
| 経 口 | 50 | 10 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 |
| | 100 | 10 | 0 | 1 | 4 | 5 | 5 | 5 | 2 | 2 |
| | 200 | 10 | 0 | 4 | 4 | 4 | 7 | 8 | 7 | 5 |
| 腹腔内 | 100 | 10 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 200 | 10 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | 400 | 10 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

3. 回転棒試験 (rotarod test)

1群10匹のマウスを用い, tofizopam の経口投与および腹腔内注射を行ない, 経時的に6時間後まで回転棒試験を行なつた。

表1にその結果を示すが, 経口投与では100 mg/kg 以上で60分～4時間にわたり著明な抑制を示すが, 腹腔内投与では400 mg/kg を投与してもほとんど影響は認められなかつた。経口投与2時間後における ED50=108 mg/kg と計算された。

4. 懸垂試験 (traction test)

1群10匹のマウスに tofizopam の各量を経口および腹腔内応用し, 6時間後まで懸垂試験を行なつたが, 経口投与の200 mg/kg 以上でわずかに落下例が認められ, 腹腔内投与でも100 mg/kg で1例の落下例が認められただけで, ほとんど影響はみられなかつた (表2)。

5. カタレプシー惹起作用

1群10匹のマウスを用い tofizopam の各量を経口および腹腔内投与し, 経時的にカタレプシーの発現を調べた。なおカタレプシー発現例についてはその持続時間の長さにより0～3点までの4段階に分けてスコアした。

結果は表3に示すように経口投与100 mg/kg 以上の応用で30秒以上持続する明らかなカタレプシー発現が認められた。

なお腹腔内投与では400 mg/kg の大量を応用してもカタレプシーはそれほど著明ではなかつた。

なお対照薬である diazepam および flurazepam ではカタレプシーの発現は全く認められなかつた。

6. 抗 tremorine 作用

1群10匹のマウスの背部皮下に tremorine 25 mg/kg を注射した際にみられる振せんおよび副交感刺激症状に対する tofizopam の影響を調べた。

表 2. 懸垂試験におよぼす tofizopam の影響

| 応用経路 | 用量 | 例数 | 抑制例 | | | | | | | |
|------|-----|----|-----|-----|------|------|---|------|------|------|
| | | | 1/4 | 1/2 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 6時間 |
| 経口 | 100 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 200 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 400 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹腔内 | 100 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 200 | 10 | 0 | 0 | 2(1) | 2(1) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 400 | 10 | 0 | 4 | 3 | 2 | 2 | 3(1) | 3(1) | 3(1) |

() 内はぶら下つたままで落下しなかつた例

diazepam の ED₅₀=1.2 (0.57-2.52) mg/kg

表 3. tofizopam のカタレプレー惹起作用

| 応用経路 | 用量 (mg/kg) | 例数 | 平均評点 (1匹当たり) | | | | | | | |
|------|------------|----|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 1/4 | 1/2 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 6時間 |
| 経口 | 10 | 10 | 0.1 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.9 | 1.2 | 1.1 |
| | 50 | 10 | 0 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 1.2 | 1.5 | 1.5 |
| | 100 | 10 | 0 | 0 | 0.6 | 0.6 | 1.2 | 1.6 | 1.4 | 1.7 |
| | 200 | 10 | 0.3 | 0.9 | 1.2 | 2.0 | 2.3 | 2.4 | 2.2 | 2.4 |
| | 400 | 10 | 0.3 | 1.1 | 2.3 | 2.3 | 2.4 | 2.4 | 2.2 | 2.2 |
| 腹腔内 | 50 | 10 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| | 100 | 10 | 0.3 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.9 | 0.4 | 0.2 | 0.4 |
| | 200 | 10 | 0.3 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.7 |
| | 400 | 10 | 0.3 | 0.9 | 0.6 | 0.8 | 0.5 | 0.9 | 0.8 | 0.9 |

評点：0～9秒=0点，10～29秒=1点，30～59秒=2点，60秒以上=3点。

表 4. マウスの tremorine 振せんに及ぼす tofizopam の影響

| 応用経路 | 用量 | 例数 | 振せん | 自律症状 | | | 死亡例 |
|------|-----|----|-----|------|----|----|-----|
| | | | | 流延 | 下痢 | 眼脂 | |
| 対照 | | 20 | 20 | 19 | 14 | 19 | 3 |
| 経口 | 10 | 10 | 10 | 9 | 6 | 9 | 4 |
| | 50 | 10 | 10 | 10 | 4 | 9 | 3 |
| | 100 | 10 | 10 | 10 | 3 | 7 | 4 |
| | 200 | 10 | 10 | 9 | 3 | 7 | 8 |
| 腹腔内 | 200 | 10 | 10 | 10 | 5 | 3 | 7 |
| | 400 | 10 | 10 | 10 | 5 | 9 | 8 |

ED₅₀ : diazepam=2.4 (1.8-3.2) mg/kg

flurazepam=3.3 (2.5-4.3) mg/kg

結果は表4に示すように tofizopam の50～400 mg/kg の応用では抗 tremorine 作用は全く認められなかつた。なお diazepam および flurazepam の tremorine 振せん抑制の ED₅₀ はそれぞれ 2.4 mg/kg, 3.3 mg/kg であつた。

7. 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん法

1群10匹のマウスを用い、tofizopam の各量を経口および腹腔内に応用し、それぞれ peak time である90分、60分後に最大電撃を行ない、各種のけいれん発現状態を調べたが、表5に示すように700 mg/kg まで投与した全ての群で TE が100%出現し、抗 TE 作用は全く認められなかつた。

なお diazepam の TE 消失の ED₅₀=32 mg/kg, flurazepam のそれは150 mg/kg 以上であつた。

表 5. 最大電撃けいれんに対する tofizopam の影響

| 応用経路 | 用量 (mg/kg) | 例数 | けいれん発現例 | | | | 計 (%) | 死亡例 |
|------|------------|----|---------|----|----|----------|-------|-----|
| | | | TF | TE | CL | | | |
| 対照 | | 30 | 30 | 30 | 20 | 30 (100) | 3 | |
| 経口 | 100 | 10 | 10 | 10 | 0 | 10 (100) | 10 | |
| | 200 | 10 | 10 | 10 | 3 | 10 (100) | 7 | |
| | 500 | 10 | 10 | 10 | 5 | 10 (100) | 5 | |
| | 700 | 10 | 10 | 10 | 2 | 10 (100) | 8 | |
| 腹腔内 | 100 | 10 | 10 | 10 | 1 | 10 (100) | 9 | |
| | 200 | 10 | 10 | 10 | 4 | 10 (100) | 6 | |
| | 500 | 10 | 10 | 10 | 3 | 10 (100) | 7 | |

ED50 : diazepam=32mg/kg,
flurazepam=150mg/kg 以上.

表 6. pentetrazol けいれんに対する tofizopam の影響

| 応用経路 | 用量 (mg/kg) | 例数 | けいれん発現例 | | | | 計 (%) | 死亡例 |
|------|------------|----|---------|----|----|----|----------|-----|
| | | | MF | TF | TE | CL | | |
| 対照 | | 17 | 17 | 13 | 13 | 0 | 17 (100) | 13 |
| 経口 | 100 | 20 | 16 | 7 | 7 | 0 | 16 (80) | 7 |
| | 200 | 20 | 19 | 9 | 9 | 0 | 19 (95) | 9 |
| | 500 | 20 | 10 | 3 | 3 | 0 | 10 (50) | 3 |
| | 700 | 20 | 10 | 7 | 7 | 0 | 10 (50) | 7 |
| 腹腔内 | 100 | 20 | 17 | 10 | 10 | 0 | 17 (85) | 10 |
| | 200 | 20 | 17 | 8 | 8 | 0 | 17 (85) | 8 |
| | 500 | 20 | 18 | 7 | 7 | 0 | 18 (90) | 7 |

ED50 : diazepam=0.48mg/kg,
flurazepam=1.4mg/kg.

b) pentetrazol けいれん

pentetrazol 85 mg/kg をマウスの皮下に注射した際の各種けいれんに対する薬物の影響を調べた。

結果は表 6 に示すごとく, tofizopam 500 mg/kg の経口投与でけいれんの発現を約 50% 抑制したが, 700 mg/kg に増量してもけいれんの抑制は同じく 50% に止まり, ED50 の算出は不可能であった。

なお diazepam の ED50=0.48mg/kg, flurazepam は 1.4 mg/kg であった。

c) bemegride けいれん

bemegride 30 mg/kg をマウスの皮下に注射すると各種のけいれんがみられる。これに対し tofizopam の各量を経口および腹腔内に投与してその影響を調べ

表 7. bemegride けいれんに対する tofizopam の影響

| 応用経路 | 用量 (mg/kg) | 例数 | けいれん発現例 | | | | 計 (%) | 死亡例 |
|------|------------|----|---------|-----|-----|----|----------|-----|
| | | | MF | TF | TE | CL | | |
| 対照 | | 16 | 16 | (9) | (9) | 0 | 16 (100) | 9 |
| 経口 | 50 | 10 | 10 | (2) | (2) | 0 | 10 (100) | 2 |
| | 100 | 10 | 7 | 0 | 0 | 0 | 7 (70) | 0 |
| | 200 | 10 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 (40) | 0 |
| | 500 | 11 | 6 | (1) | (1) | 0 | 6 (54) | 1 |
| 腹腔内 | 50 | 10 | 10 | (1) | (1) | 0 | 10 (100) | 1 |
| | 100 | 10 | 9 | (1) | (1) | 0 | 9 (90) | 1 |
| | 200 | 10 | 7 | (2) | (2) | 0 | 7 (70) | 2 |

() 内は他のけいれんとの重複例数
ED50 : tofizopam=200mg/kg 以上

表 8. マウスの条件回避反応に及ぼす tofizopam の影響

| 応用経路 | 用量 (mg/kg) | 例数 | 回避反応陽性率 (%) | | 比 (後/前) |
|------|------------|----|-------------|----|---------|
| | | | 前 | 後 | |
| 経口 | 50 | 10 | 80 | 74 | 0.93 |
| | 100 | 10 | 90 | 66 | 0.73 |
| | 200 | 10 | 84 | 20 | 0.24 |
| 腹腔内 | 100 | 10 | 84 | 80 | 0.95 |
| | 200 | 10 | 84 | 68 | 0.81 |
| | 400 | 10 | 86 | 58 | 0.67 |

ED50 : tofizopam=130mg/kg,
diazepam=2.1mg/kg,
flurazepam=3.1mg/kg.

た。

結果は表 7 に示すように tofizopam 200 mg/kg の経口投与でけいれんの出現を半数以下に抑えるが, 500mg/kg に増量してもけいれんの抑制はほとんど変わらず, ED50 の算出はできなかつた。

8. 条件回避反応

1 群 10 匹のマウスを用い, tofizopam 応用前の回避反応陽性率と tofizopam 応用後(経口投与では 90 分後, 腹腔内投与では 60 分後)のそれとを比較検討した。

結果は表 8 に示すように 100mg/kg, 200 mg/kg 投与で著明な抑制が認められ, その ED50=130 mg/kg と計算されたが, diazepam, flurazepam の ED50 は

それぞれ2.1 mg/kg, 3.1 mg/kg であった。

9. tetrabenazine 作用に対する tofizopam の影響

a) tetrabenazine 鎮静

Animex activity meter を用い1群6匹のマウスの自発運動量に対する影響を調べた。

tetrabenazine 20 mg/kg を腹腔内に注射すると図3 Aのごとく注射後1~7時間にわたり著明な自発運動量の減少が認められる。

これに対し tofizopam 50~100 mg/kg を同時に経口投与すると図3 Bのごとく tetrabenazine による自発運動量の減少はさらに著明となり、軽度の増強作用を示した。

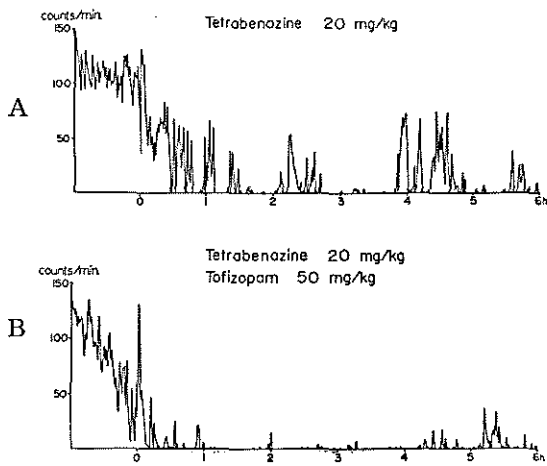


図3. tetrabenazine 鎮静に対する tofizopam の影響

A: 対照 (tetrabenazine 20 mg/kg 腹腔内応用),
B: tetrabenazine 20 mg/kg 腹腔内応用と同時に tofizopam 50 mg/kg 経口投与。

b) 眼瞼下垂

1群20匹のマウスを用い, tetrabenazine 50 mg/kg を腹腔内に注射すると著明な眼瞼下垂をきたす。この際の眼瞼下垂の程度を評点すると表9に示すとおり注射2~5時間にかけて最も強く出現する。

これに対し tofizopam 50 mg/kg 腹腔内投与ではそれほど強い抑制は認められず, 100 mg/kg 応用後にも出現例数ではそれ程の抑制は認められないが, 眼瞼下垂の程度(スコア)で明らかな抑制作用が認められた。

10. methamphetamine 作用に対する tofizopam の影響

Animex activity meter を用い, マウスの methamphetamine の自発運動亢進に対する tofizopam の影響を調べた。

図4 Aに示すごとく1群6匹のマウスに methamphetamine 1 mg/kg を皮下注射すると, 注射直後から6時間以上にわたり著明な自発運動量の増加が認められる。これに対して tofizopam 50 mg/kg を経口投与した群では1~6時間にわたり明らかな抑制, 100 mg/kg 前処置群ではさらに著明な抑制が認められ, 明らかに methamphetamine 興奮に拮抗した。

11. 脳波に及ぼす影響

慢性植込みウサギを用い自発脳波および脳内賦活系に対する影響を調べた。

a) 自発脳波

tofizopam 2 mg/kg の静注では自発脳波にはほとんど変化なく, 5 mg/kg 応用で5~20分にわたり高振幅徐波がやや優勢となるが, 10 mg/kg 投与でもほぼ同等度徐波化を示すのみで, それほど著明なもので

表9. tetrabenazine の眼瞼下垂に対する tofizopam の影響

| 用量 (mg/kg) | 例 数 | 平均評点 (発現例数) | | | | | | | |
|---------------|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | | 1/2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7時間 |
| 対照 | 20 | 1.7 (14) | 2.4 (14) | 3.4 (20) | 3.8 (20) | 3.8 (20) | 3.2 (18) | 2.8 (15) | 0 (0) |
| 50 | 20 | 1.1 (10) | 1.9 (15) | 2.4 (17) | 3.4 (18) | 3.5 (19) | 3.3 (20) | 3.5 (19) | 1.0 (6) |
| 100 | 20 | 0.5 (6) | 1.5 (12) | 2.9 (19) | 2.8 (19) | 2.9 (19) | 3.4 (19) | 3.4 (20) | 1.3 (8) |

眼瞼下垂の評点: 全開=0点, 1/4閉じる=1点,

1/2閉じる=2点, 3/4閉じる=3点,

全閉=4点。

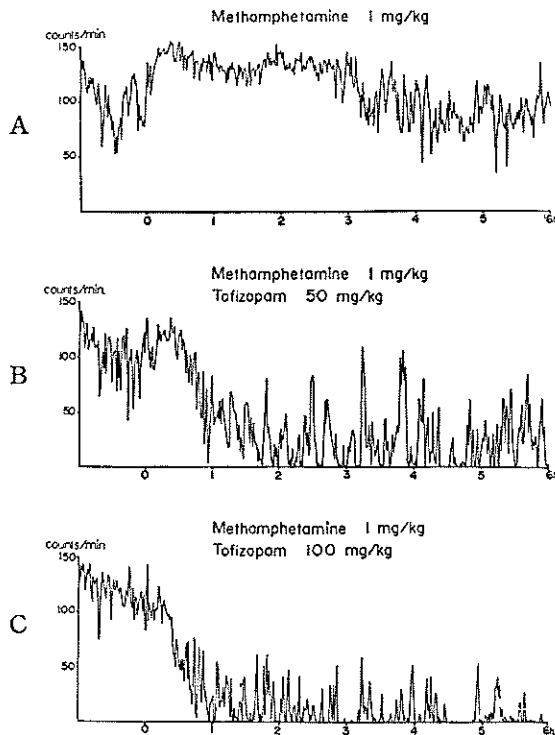


図 4. methamphetamine 興奮に対する tofizopam の影響

- A : 対照 (methamphetamine 1 mg/kg 皮下注射),
- B : tofizopam 50 mg/kg 経口投与 1 時間後に methamphetamine 1 mg/kg,
- C : tofizopam 100 mg/kg 経口投与 1 時間後に methamphetamine.

はない。

5 mg/kg を腹腔内に応用すると、5～20 分ごろまでわずかに皮質脳波の高振幅徐波化を示すが、20～50 mg/kg に増量してもこの高振幅徐波化はそれほど著明にはならない。

b) 中脳網様体刺激による覚醒反応

中脳網様体上行賦活系 (reticular ascending activating system) を 100 Hz, 1 msec, 0.75～4 V の矩形波で電気刺激すると、皮質脳波は刺激中あるいは刺激後もしばらく低振幅速波の覚醒反応 (arousal response) を示す。

これに対して tofizopam 5～10 mg/kg の静注により覚醒反応は 10～20 分間にわたり抑制または消失をきたした。また 20 mg/kg の腹腔内注射により 40～150 分にかけて弱い抑制が認められた。

c) 後部視床下部刺激による覚醒反応

後部視床下部 (posterior hypothalamic area) を

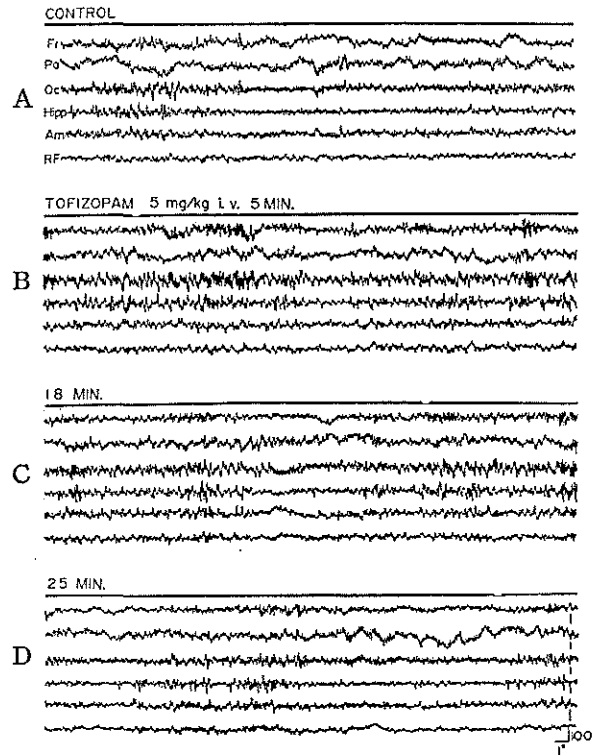


図 5. ウサギ自発脳波に対する tofizopam の影響

- A : 対照,
- B : tofizopam 5 mg/kg 静注 5 分後,
- C : 18 分後,
- D : 25 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所 (前頭部, 側頭部, 後頭部) と海馬, 扁桃核, 中脳網様体の誘導。

200 Hz, 1 msec, 1～4 V で 5～7 秒間刺激すると、皮質脳波に低振幅速波の非同期化 (desynchronization) が出現する。

これに対して tofizopam 5 mg/kg の静注または 20 mg/kg の腹腔内投与を行なうと、20～90 分にかけて覚醒反応の抑制または消失が認められた。

d) 視床正中核刺激による漸増反応

視床汎投射系 (diffuse thalamic projecting system) に対する影響を調べるため、視床正中核 (thalamic medial nuclei) を 6～8 Hz, 5～7 秒間刺激すると、皮質脳波に漸増反応 (recruiting response) が出現する。

これに対し tofizopam 5～10 mg/kg の静注あるいは 20 mg/kg の腹腔内投与を行なうと、10～40 分間にわたり抑制が認められた。

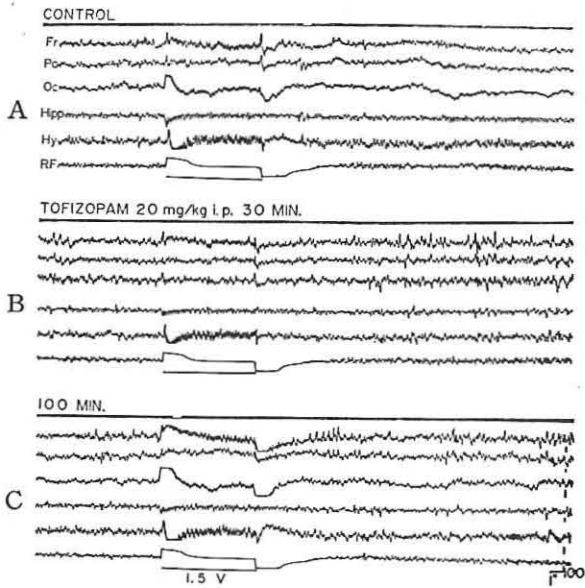


図 6. 中脳網様体刺激による覚醒反応に対する tofizopam の影響

A : 対照 (下線のところで 1.5 V の刺激),
 B : tofizopam 20 mg/kg 腹腔内投与 30 分後,
 C : 100 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所と海馬, 視床下部, 中脳網様体の誘導.

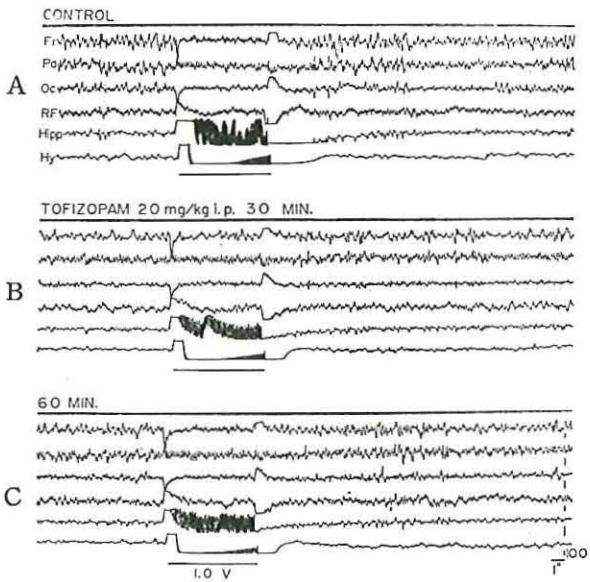


図 7. 後部視床下部刺激による覚醒反応に対する tofizopam の影響

A : 対照 (下線のところで 1.0 V の刺激),
 B : tofizopam 20 mg/kg 腹腔内注射 30 分後,
 C : 60 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所と中脳網様体, 海馬, 視床下部の誘導.

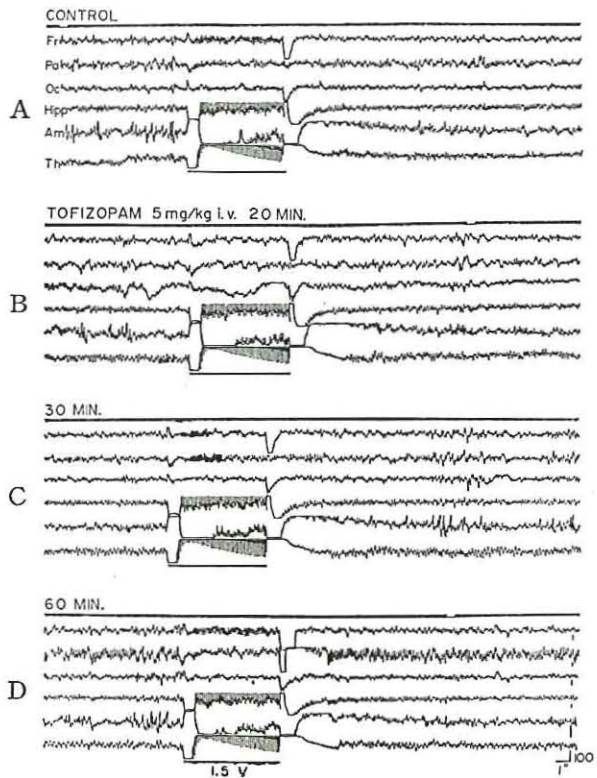


図 8. 漸増反応に及ぼす tofizopam の影響

A : 対照 (下線のところで 1.5 V の刺激),
 B : tofizopam 5 mg/kg 静脈内注射 20 分後,
 C : 30 分後,
 D : 60 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所と海馬, 扁桃核, 視床の誘導.

e) 海馬後放電

背側海馬を 100Hz, 1 msec, 1~5 V で 5~7 秒間刺激すると, 海馬誘導に spike & wave など種々の形の特有な海馬発作性放電 (hippocampal after discharge) が出現し, しばしば他の誘導にも波及する.

これに対し tofizopam 5~10 mg/kg の静注により 15~40 分にかけて海馬後放電は抑制または消失をおこす. また 20 mg/kg の腹腔内投与では抑制例あるいは不変例も認められたが, 45~160 分後にかけて, 後放電が対照の 1.5 倍に延長した 1 例もあった.

f) 扁桃核後放電

扁桃核を 200Hz, 1 msec, 1~5 V で 5~7 秒間刺激すると, 特有な周波数の少ない振幅の大きい鋭波よりなる発作性放電が出現する.

これに対し tofizopam 5 mg/kg 静注および 20 mg/kg 腹腔内投与を行なったが, 不変および軽度抑制例

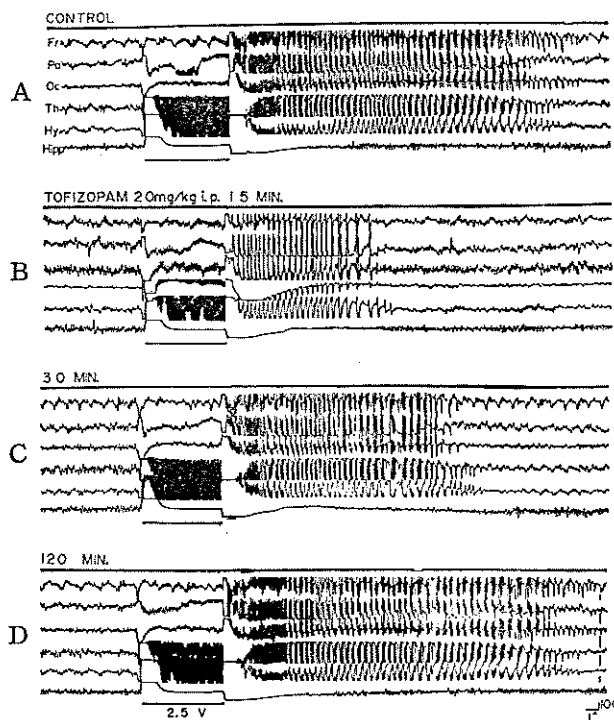


図 9. 海馬後放電に及ぼす tofizopam の影響

- A : 対照 (下線のところで 2.5 V の刺激),
 B : tofizopam 20 mg/kg 腹腔内応用 15 分後,
 C : 30 分後,
 D : 120 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所と視床, 視床下部, 海馬の誘導.

のほか, 腹腔内投与の 1 例で後放電の延長が 30 分~1.5 時間後まで続いたものがあつた.

考 察

静穏, 筋弛緩, 抗けいれんなどの諸作用を有する新しいタイプの minor tranquilizer である chlordiazepoxide (Randall ら, 1960) の出現以来, diazepam (Schallek ら), nitrazepam (Randall ら, 1965), bromazepam (Zbinden ら), triazolam (Rudzik ら) など多くの強力な benzodiazepine 化合物が開発され臨床面で優れた効果を示している.

これに対して flurazepam (Zbinden ら, Randall ら, 1969) や prazepam (Boissier ら) などは比較的温和な作用を有する benzodiazepine 化合物として知られているが, 今回用いた新しい benzodiazepine 化合物である tofizopam はその作用強度からいえばこの温和な作用を有するタイプに属するものと考えられる.

すなわち今回の実験において, 自発運動減少, 鎮静作用, 条件回避反応の抑制などのほか, 脳波に対する影響として自発脳波の軽度の徐波化, 覚醒反応の抑制などが認められ, 本質的には温和な minor tranquilizer と考えられるが, 懸垂試験や回転棒試験の結果はその筋弛緩作用が極めて弱いことを伺わせ, また従来 benzodiazepine 化合物の特徴とも考えられている抗けいれん作用については, 最大電撃けいれんの抑制は全く認められず, pentetrazol けいれんに対する抑制作用が極めて弱い点などは, これまでの diazepam や nitrazepam などと全く趣を異にする薬物といえよう.

今回の実験結果のうち最も特徴的な作用としてはカタレプシー惹起作用, methamphetamine 興奮作用などであろう. 抗 methamphetamine 作用, 抗 catecholamine 作用については末梢臓器においても認められている (古川) ところで, これらの作用は本薬が neuroleptica としての作用を有することを思わせるが, さらに抗 tetrabenazine 作用 (眼瞼下垂作用に拮抗) を有する点ではむしろ抗うつ薬である imipramine に類似しているともいえるが, いずれにしてもこれらの作用は従来の benzodiazepine 化合物とはかなり異なる点で, 臨床応用に当つてこれらの点かどの様に臨床効果と結びつくのか興味のあるところである.

なお本実験において, 0.2% CMC 懸濁液として用いた tofizopam の作用が, 腹腔内応用よりも経口投与の方が強く現われるという奇異な現象が認められたが, 腹腔内応用後では tofizopam の腹腔内への残留が著しいことから, 経口投与と腹腔内投与により吸収の差が関係するものと思われる.

以上のように本薬は温和な作用を持つ minor tranquilizer と考えられるが, 筋弛緩作用が極めて弱く, また抗けいれん作用もほとんどない点で従来の benzodiazepine 化合物とはかなり差があり, 不安緊張を伴なつた自律神経症状の改善などに期待が持てよう.

総 括

1. マウスおよびウサギを用い, 新しい benzodiazepine 誘導體 tofizopam の中枢作用を検討した. なお比較のための対照薬として diazepam および flurazepam を用いた.
2. マウスおよびウサギに対し, tofizopam は自発運動の減少, 鎮静作用を示す.
3. マウスを用いた回転棒試験では中等度の抑制作

用を示すが、懸垂試験ではほとんど抑制は認められなかつた。

4. tofizopam はマウスでカタレプシー惹起作用を示すが、対照薬では全く認められなかつた。また抗 tremorine 作用はみられなかつた。

5. マウスを用いた抗けいれん実験において、最大電撃けいれんの抑制作用は全く認められなかつたが、pentetrazol けいれんおよび bemegrade けいれんを軽度抑制した。

6. マウスを用いた条件回避反応を明らかに抑制した。

7. tetrabenazine 鎮静に対してわずかに増強傾向を示したが、tetrabenazine の眼瞼下垂作用には拮抗を示した。

8. methamphetamine の運動興奮に対し明らかな拮抗を示した。

9. 慢性植込みウサギの脳波に対し、tofizopam は自発脳波の軽度の高振幅徐波化をきたし、中脳網様体および後部視床下部刺激による皮質覚醒反応に対しては軽度抑制、漸増反応に対しても抑制を示すが、海馬および扁桃核刺激による発作性放電に対しては抑制または増強を示した。

10. 以上の結果に基づき、tofizopam の中枢作用機序について考察を加えた。

文 献

- 1) Boissier, J.R., Zebrowska-Lupina, I. et Simon, P. : Arch. int. Pharmacodyn. **196**, 330-344, 1972.
- 2) Cook, L. and Weidley, E. : Ann. N. Y. Acad. Sci. **66**, 740-752. 1957.
- 3) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, L. : Psychotropic drugs. Garattini, S. and Ghetti, V. Ed. pp. 373-391, Elsevier, Amsterdam, 1957.
- 4) 古川達雄 : Grandaxin 研究会, 東京, 1977.
- 5) 君島健次郎, 田辺恭子, 木下ゆか子, 玉木久子, 河村学, 栗原 彰 : 米子医学雑誌 **27**, 314-323, 1976.
- 6) Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F. : J. Pharmacol. **96**, 99-113, 1949.
- 7) Randall, L.O., Schallek, W., Heise, G. A., Keith, E.F. and Bagdon, R.E. : J. Pharmacol. **129**, 163-171, 1960.
- 8) Randall, L.O., Schallek, W., Scheckel, C., Bagdon, R.E. und Rieder, J. : Schweiz. Med. Wochenschr. **95**, 334-337, 1965.
- 9) Randall, L.O., Schallek, W., Scheckel, C., Stefko, P.L., Banziger, R.F., Pool, W. and Moe, R.A. : Arch. int. Pharmacodyn. **178**, 216-241, 1969.
- 10) Rudzik, A.D., Hester, J.B., Tang, A.H., Straw, R.N. and Friis, W. : The benzodiazepine, p.285, Raven press, New York, 1973.
- 11) Schallek, W., Zabransky, F. and Kuenn, A. : Arch. int. Pharmacodyn. **149**, 467-483, 1964.
- 12) Woodbury, D.M. and Davenport, V.D. : Arch. int. Pharmacodyn. **92**, 97-107, 1952.
- 13) Zbinden, G. and Randall, L.O. : Advances in Pharmacology. Garattini, S. and Shore, P.A. (ed). vol. 5, pp.213-291, Academic Press, N.Y. 1967.

ABSTRACT

Central nervous action of tofizopam, a new benzodiazepine derivative

Kenjiro KIMISHIMA, Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA, Daisuke HOURI, Akiko MATSUDA and Hisashi SHISHIDO

Department of Pharmacology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan

The effects of tofizopam on the central nervous system were analyzed in mice and rabbits. Diazepam and flurazepam were used as control materials.

Tofizopam showed inhibitory effects on spontaneous activities, rotarod test, pentetrazol-induced convulsions, conditioned avoidance responses and motor excitement induced by methamphetamine.

Following intravenous administration of tofizopam to rabbits with chronically implanted electrodes, electroencepharographic properties in spontaneous EEG such as slow waves with high amplitudes in the neocortex were evident.

The arousal responses by the stimulation of the midbrain reticular formation and posterior hypothalamic area were slightly inhibited, and seizure discharges induced by stimulation of the dorsal hippocampus and amygdala were inhibited or enhanced.

Based on these results obtained, the central nervous actions of tofizopam were discussed.

受付 (1919—3—22)