

Zopiclone 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)

田 辺 恭 子・木 下 ゆか子・徳 吉 公 司・祝 部 大 輔
柳 野 和 雄・加 藤 明 孝・君 島 健 次 郎

Central nervous actions of zopiclone, a new tranquilizer

Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI,
Daisuke HOURI, kazuo YANAGINO, Toshinori KATO
and Kenjiro KIMISHIMA

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

ABSTRACT

The effects of zopiclone, chemically unrelated to benzodiazepines, on the central nervous system were analyzed in mice, rats and rabbits. Moreover, the tolerance-producing liability and combined effects of zopiclone with other central acting drugs were tested.

Zopiclone showed slight inhibitory effects on spontaneous motor activities, maximal electroshock convulsion, drug-induced convulsion and staircase test.

Following oral administration of zopiclone to rabbits with chronically implanted electrodes, electroencephalographic properties in spontaneous EEG such as slow waves with high amplitudes in the neocortex were not evident. The arousal responses by the stimulation of the mid-brain reticular formation, seizure discharges induced by stimulation of the dorsal hippocampus and the recruiting response induced by stimulation of the diffuse thalamic projecting system were not influenced.

In the tolerance-producing liability test where motor activities and pentetrazol-induced convulsions were used as indices of tolerance for zopiclone, any sign of produced tolerance was not noticed even by continuous administration of zopiclone up to 30 days.

The actions of several central acting drugs have been studied in the presence of zopiclone. Zopiclone did not affect hypothermia induced by aspirin, analgesic action of pentazocine, vasoconstrictor action of ethylphenylephrine and behavioral actions of chlorpromazine, but potentiated anti-convulsive effects of phenytoin and imipramine.

Based on the results obtained, the central nervous actions, tolerance-producing liability and interactions of zopiclone were discussed.

(Accepted on March 3, 1983)

抗不安薬として、また睡眠導入剤としてこれまで数多くの benzodiazepine 誘導体が臨床応用されてきたが、近年 benzodiazepine 化合物とは全く化学構造を異にし、しかも chlordiazepoxide 様の tranquilizing effect を持つ新しい化合物 (Julou, 1981) として 6-(5-chloro-2-pyridyl)-7-[(4-methyl-1-piperazinyl) carbonyloxy]-6,7-dihydro-[5H]-pyrrolo [3,4-b] pyrazine-5-one (Zopiclone, 27267 R.P., ローヌ・プーラン薬品株式会社) が報告され (図 1),

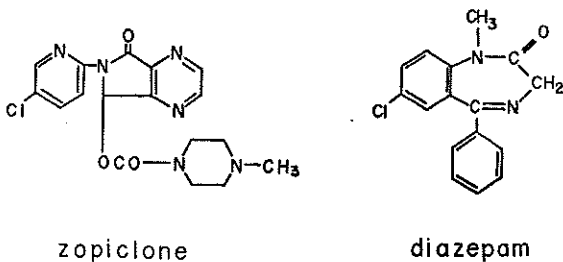


図 1. 化学構造式

睡眠導入剤としての臨床検討が行なわれつつある (Duriez ら, 1979; Gierck sky ら, 1980).

今回われわれは本薬物入手の機会を得たので、その中枢薬理作用、とくに抗けいれん作用、脳波作用および他の中枢作用薬との相互作用などについて検討を加えた。

なお対照薬としては主として diazepam を用いたが、一部の試験では nitrazepam も使用した。

実験方法

実験動物:

体重 20-30 g の dd 系雄性マウス, 100-300 g の Wistar 系雄性ラットおよび 2.2-3.0 kg の成熟ウサギを使用した。

自発運動量測定法:

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匹のマウスまたは1群2匹のラットを長方形のプラスチック製のケージに入れ, 自発運動量を経時的にカウントさせた。

各種けいれん法:

最大電撃けいれん法と薬物けいれん法を用いて検討した。すなわち最大電撃けいれん法では Woodbury & Davenport の装置と角膜電極によりマウスの頭部に 50 mA, 0.2 秒の通電を行なった。

また薬物けいれん法ではマウスを用い, 最大作用時

(zopiclone, diazepam の各内服群は 90-120 分, 腹腔内投与群は 60 分) に pentetrazol 95 mg/kg, bemegrade 38 mg/kg, bicuculline 2.5 mg/kg をそれぞれ皮下注射しておくるけいれんに対する薬物の影響を調べた。

脳波記録法:

成熟ウサギを無麻酔のまま脳研式脳定位固定装置に固定し, 直径 0.25 mm の絶縁ステンレス線を 2 本より合わせた双極電極を Gangloff & Monnier (皮質) および Sawyer ら (皮質下) の map を基準として, 皮質 3 ヶ所 (前頭部, 頭頂部, 後頭部) および皮質下 4 ヶ所 (視床正中核, 視床下部, 中脳網様体, 背側海馬) に植込み, 手術後約 1 週間たち全身状態の回復するのを待つて実験に供した。

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。また皮質下の各所の刺激には同一電極を用い, 刺激終了後はスイッチの切替えにより誘導電極として用いた。刺激には矩形波刺激を用いたが, その parameter はそれぞれの項で記す。

Staircase test:

6-8 週齢の Wistar 系雄性ラットを用い, 薬物は 0.5% CMC 懸濁液として 0.5 ml/100 g の割合で腹腔内に注射した。staircase は図 2 に示すごとく, そ

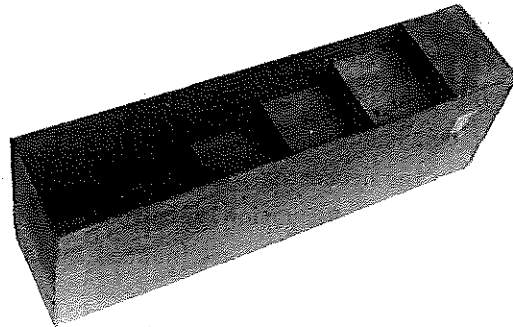


図 2. 階段試験 (staircase test) の装置

それぞれの幅 20 cm, 高さ 6 cm, 長さ 15 cm の階段を 5 段に組み立てた高さ 30 cm, 長さ 95 cm の木製の装置を用い, 200 g 前後のラットを一番下の床に階段を背にして静かに置き, その後 3 分間のラットの立ち上り回数 (平均 10.5 回) と階段を昇る回数 (平均 5.5 回) を記録した。

耐性実験:

1 群 10-15 匹の 5 週齢の幼若雄ラット (体重 100 g 前後) を用い, 薬物連続経口投与による体重の変化と, 10 日目, 20 日目, 30 日目および投薬中止後 10 日目

(通算 40 日目)における Animex による自発運動量の変化および抗けいれん作用の変化を調べた。すなわち 0.5% CMC 投与の対照群, zopiclone 6 mg/kg, diazepam 2 mg/kg (それぞれラットの pentetrazol けいれんに対する抗けいれん作用の ED 50 の 2 倍量) 投与の 3 群について, pentetrazol 70 mg/kg 皮下注射によるけいれんの発現状態を調べた。

相互作用の検討:

中枢神経作用薬である pentobarbital, phenobarbital, chlorpromazine, imipramine, phenytoin, pentazocine, aspirine, α -methyl-DOPA, ethylphenylephrine (Effortil) などの相互作用について検討したが, それらの実験方法については, 実験成績の各項において記す。

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:

zopiclone, diazepam および nitrazepam はいずれも水に難溶なため, 0.5% CMC 懸濁液として経口投与したが, 一部の実験では腹腔内注射を行なった。

なお zopiclone はローヌ・プーラン薬品株式会社より提供された。

実験成績

1. 一般症状

1 群 5-6 匹のマウスに zopiclone の各量を経口投与し, 6 時間後まで一般症状の変化を観察した。

1-5 mg/kg 投与群では 15 分頃までは対照の正常マウスと同様に変化はみられないが, 15 分頃より自発運動がやや減少し, 20-30 分頃には眼を閉じてうずくまるものが増えるが, とくに筋弛緩は認められず, 2-3 時間後には元に回復した。

10 mg/kg 応用でも 30 分頃まではよく動き廻るが, その後鎮静状態に移行し, この状態が 2-3 時間後まで続く。

100 mg/kg 投与群では 60 分頃まではよく動きまわるものが多いが, とくに腹を床につけて動き廻るものもある。90 分後にはほとんど動かなくなるが, 強い鎮静というほどではなく, また筋弛緩もほとんど認められない。

200-300 mg/kg 応用群では 30-60 分頃にかけてケージ内を走りまわったり, 忙しく動きまわり, 正常対照群より自発運動はむしろ活発である。

90 分後には次第に鎮静状態に移行するが, なお時々

動き廻るものもある。その後鎮静状態が 2-3 時間後まで持続し, 眼瞼下垂が約半数に認められるが, 刺激を与えると一齐に動き出す。この間筋弛緩はほとんど認められない。

なお zopiclone 20-200 mg/kg 腹腔内応用では 10-20 分頃より鎮静状態のみ認められた。

またウサギに 5-10 mg/kg を経口投与すると, 30 分頃から自発運動が少なくなり, わずかに筋緊張の低下を思わせるが, 3-4 時間後には回復した。

2. 自発運動量

マウスは 1 群 6 匹, ラットは 1 群 2 匹を用い, 薬物はそれぞれ 1, 5, 10, 20, 50, 100 mg/kg を経口投与した。

マウスでは図 3 に示すごとく, zopiclone 5 mg/kg 投与群では著明な変化はないが, 10 mg/kg 以上の投与で, 30-90 分に至る間の自発運動量の増加が認めら

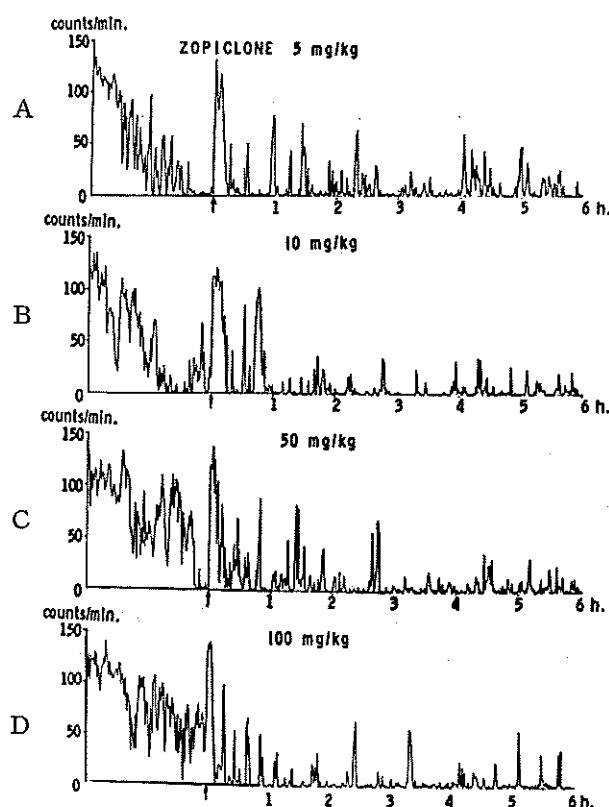


図 3. マウスの自発運動量に及ぼす zopiclone の影響

- A : zopiclone 5 mg/kg,
 B : 10 mg/kg,
 C : 50 mg/kg,
 D : 100 mg/kg.

縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間 (分), (図 4 も同じ)。

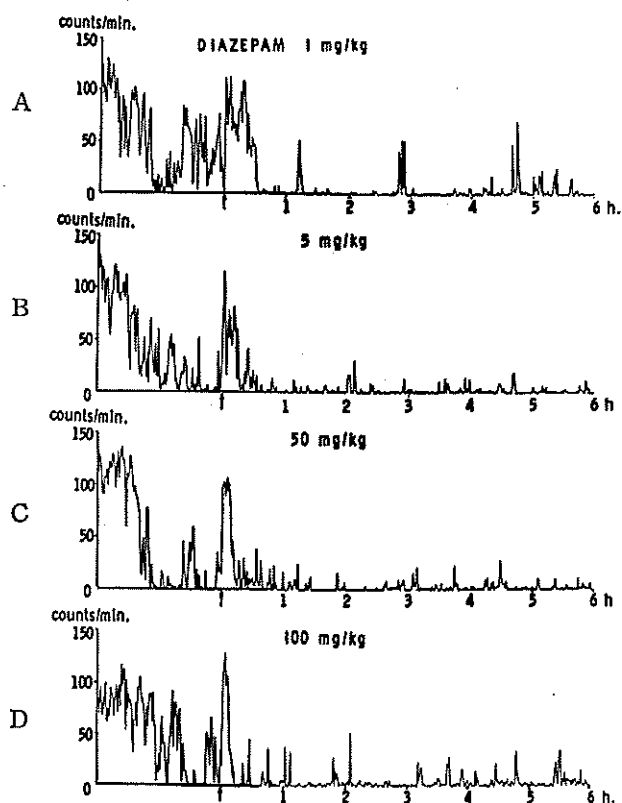


図 4. マウスの自発運動量に及ぼす diazepam の影響

- A : diazepam 1 mg/kg,
 B : 5 mg/kg,
 C : 50 mg/kg,
 D : 100 mg/kg.

れ、その後自発運動量の減弱がみられるが、なお時々動き廻るものもある (図 3)。

diazepam 5 mg/kg 以上の投与では自発運動量の減少が 1-6 時間後まで著明であつた (図 4)。

なおラットの自発運動量に対しては, zopiclone, diazepam の両薬とも 30-90 分に至る間の自発運動

量の増加は認められず、軽度の運動量減少とときに動き廻るものがみられたが、一般に大量応用例で動き廻るものが増える傾向がみられた。

3. 抗けいれん作用

1) 最大電撃けいれん

1 群 10 匹以上のマウスを用い最大電撃けいれんに對する各薬の抗けいれん効果を検討した。

zopiclone 10-300 mg/kg までの経口投与では電撃けいれんによる強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) の消失作用はほとんど認められず、対照の diazepam および nitrazepam では TE 消失の ED 50 はそれぞれ 30 (25.6-35.1) mg/kg, 46 (40.3-53.2) mg/kg と計算された。

以上のように zopiclone の経口投与ではほとんど TE 消失作用を示さなかつたので、次に腹腔内注射による作用を検討したが、結果は表 1 に示すごとく 150 mg/kg 以上で半数近く TE の消失が認められ、その ED 50=180 (150-216) mg/kg と計算され、diazepam では 28.0 (24.1-32.5) mg/kg であつた。

2) 薬物けいれん

bemegride, pentetrazol および bicuculline をそれぞれ 1 群 10-20 匹のマウスの背部皮下に注射すると、5-15 分後に最小けいれん (minimal full seizure, MF) をおこし、ときにくり返したり続いて飛び上ったり (jumping)、ピーカー内を動きまわったり、もがく、などの興奮状態となり短時間の間代性けいれん (clonic convulsion, CL) をおこすものもあるが、7-50 分後までに強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF) から強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) をおこしてほぼ全例死亡する。このけいれん経過は bicuculline が他の 2 薬に比べてやや早い、このようなけいれんに対し、MF 以上のけいれん消失を指標として各薬の効果を調べた。

結果は表 1 に示すごとく zopiclone の抗けいれん

表 1. 最大電撃けいれん法および薬物けいれん法に及ぼす zopiclone の影響

薬 物	投 与 法	ED50 (95%信頼限界) mg/kg			
		最大電撃 けいれん	bemegride 38 mg/kg	pentetrazol 95 mg/kg	bicuculline 2.5 mg/kg
diazepam	腹腔内	28 (24.1-32.5)			
	経 口	32 (28.0-37.0)	1.2 (0.9-1.7)	0.48 (0.3-0.6)	1.3 (0.9-2.0)
zopiclone	腹腔内	180 (150-216)			
	経 口	>300	5.2 (4.2-6.4)	6.6 (5.0-8.8)	5.7 (4.6-7.1)

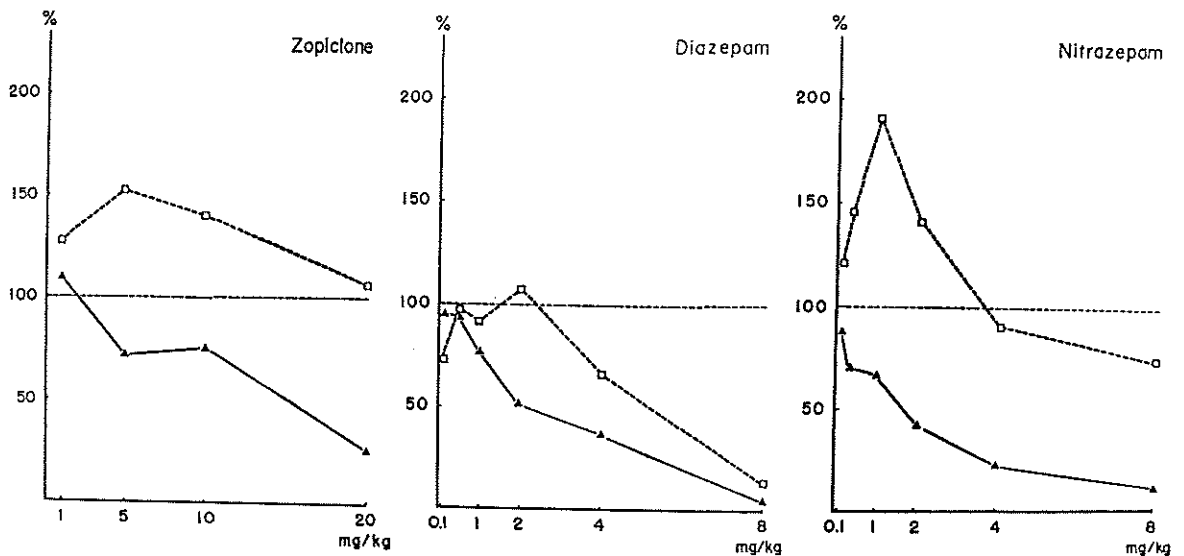


図 5. ラットの階段試験に及ぼす zopiclone と対照薬の影響
 実線：立ち上り回数，
 点線：階段を昇る回数．
 縦軸は反応率（％），横軸は薬用量．

作用は diazepam に比べて弱く，bemegride および bicuculline けいれんではおよそ 1/4，pentetrazol けいれんでは 1/10 であった。

4. Staircase test

抗不安作用の指標となる staircase test (Thiebotら, 1973) に対する影響を調べた。

結果は図 5 に示すように，zopiclone 投与では階段を昇る回数は 1-20 mg/kg 投与に至るまで 10-50% の増加を示し，立ち上り回数は 1mg/kg 投与で軽度の増加を示す以外は 5-20 mg/kg で減少を示した。

これに対し diazepam では階段を昇る回数は 1mg/kg までの量では不変または減少を示し，2 mg/kg でわずかに増加，4-8 mg/kg 応用では著明な減少を示した。一方立ち上り回数は 1-8 mg/kg では用量増加につれて著明な減少を示した。

また nitrazepam は 0.1-1 mg/kg までの量では階段を昇る回数は著明な増加を示し，対照の約 2 倍にも達するが，2 mg/kg では増加率は減少し 4-8 mg/kg では対照より低下した。一方立ち上り回数は用量増加とともに著明な減少を示した。

5. 脳波作用

1) 自発脳波

zopiclone 5 mg/kg を慢性電極植込みウサギ 2 例に経口投与すると，15-30 分頃にかけて皮質脳波の速波成分の軽度減少がみられるが，その他には変化が認

められなかった。

10 mg/kg を経口投与した 3 例では 15-20 分頃から皮質脳波の徐波成分が増加し，海馬脳波の速波成分が減少し，リズムが乱れてくるが，60 分頃から回復に向い，150 分後にはほぼ元の脳波に戻った (図 6)。

2) 中脳網様体刺激による覚醒反応

中脳網様体上行賦活系を 100 Hz, 1 msec, 0.5-2.0 V の矩形波で刺激すると，皮質脳波には低振幅の非同期化 (desynchronization) がみられる。

これに対し zopiclone 10-20 mg/kg を経口投与した 3 例では 10-150 分に至るまで全く影響が認められなかった。

3) 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 (N. centralis medialis) を 6-8 Hz の低周波で 5-7 秒間刺激すると，皮質に漸増反応 (recruiting response) の出現がみられる。

これに対し zopiclone 10-20 mg/kg を経口投与したものが 4 例あるが，150 分後に至るまで全く影響が認められなかった。

4) 海馬後放電

背側海馬を 100 Hz, 1 msec, 1-5 V の矩形波で 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が出現し，他の誘導に

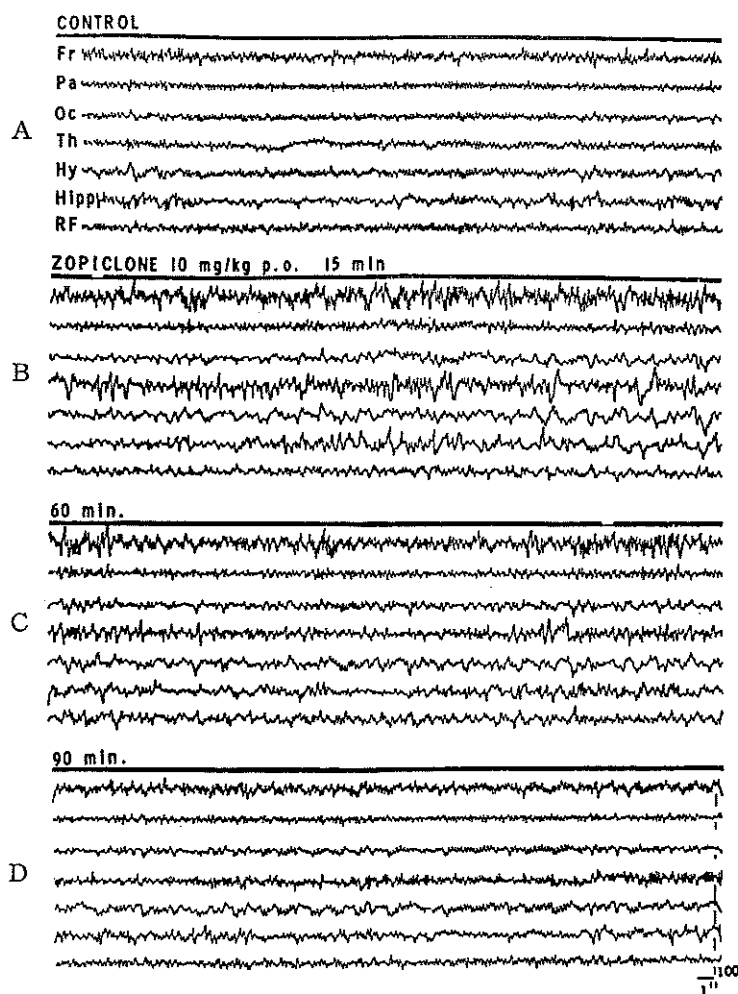


図 6. 自発脳波に及ぼす zopiclone の影響

- A : 対照,
 B : zopiclone 10 mg/kg 経口投与 15 分後,
 C : 60 分後,
 D : 90 分後.

脳波は上から前頭, 側頭, 後頭部, 視床, 視床下部, 海馬, 中脳網様体の誘導.

も波及する.

zopiclone 10-20 mg/kg を 3 例のウサギに経口投与したが, 150 分後に至るまで海馬後放電の持続および閾値には全く影響がみられなかった.

6. 耐性実験

zopiclone の連続投与による耐性発現の有無を検討するために, pentetrazol けいれんに対する抗けいれん作用, 自発運動量の変化, 体重の推移などを指標として実験を行なった.

なお薬物投与量は, 予備実験によるラットの pentetrazol けいれんに対する 50%有効量 ED₅₀ のほぼ 2 倍に当る zopiclone 6 mg/kg, diazepam 2 mg/kg を用いた.

1) 抗けいれん作用

薬物を毎日 1 回連続経口投与し, 10 日目, 20 日目, 30 日目に pentetrazol 70 mg/kg を皮下注射してけいれんの発現状態を調べたが, 表 2 に示すごとく両薬とも 30 日目に至るまではほぼ同程度の抗けいれん作用を示し, 薬物投与終了 10 日目 (通算 40 日目) には大部分のラットにけいれんの発現が認められた.

2) 自発運動量

薬物連続投与 10 日目, 20 日目, 30 日目, 40 日目に各 2 匹のラットを用いて Animex activity meter による自発運動量の測定を行なったが, それぞれのパターンの間にはほとんど変化が認められなかった.

3) 体重

表 2. ラットの耐性実験における pentetrazol けいれんに及ぼす zopiclone の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例			
		10	20	30	40日目
対 照	5	5	5	5	5
diazepam 2	10	3	3	4	9
zopiclone 6	10	3	1	1	8

zopiclone および diazepam 連続投与群の体重増加は、薬物非投与群 (0.5% CMC 投与) とほぼ同様の推移を示し、ことに 28 日目頃からは両薬物投与群の方が対照群より軽度ながら体重増加の傾向を示した (図 7)。

7. 相互作用

他の中枢作用薬との相互作用について各種実験法を用いて検討を行なった。

1) pentobarbital

1 群 10 匹以上の雄性マウスを用い、pentobarbital 35 mg/kg 腹腔内投与の際の睡眠開始時間および持続時間を指標とし、zopiclone 併用の効果を調べた。

結果は表 3 に示すごとく、zopiclone 10 mg/kg 経口投与で開始時間の軽度の短縮と持続時間の軽度延長が認められ、腹腔内投与では作用がやや強く現われた。

2) chlorpromazine

懸垂試験 (traction test) と回転棒試験 (rotarod test) により chlorpromazine と zopiclone 併用の効果について検討した。

懸垂試験は Courvoisier らの方法に従い、水平に張った直径 1.5 mm の針金にマウスを前肢だけで懸垂させ、10 秒以内に少くとも 1 側の後肢を針金にかけた場合を正常とし、3 回試行する。それ以外は後肢をかけるがぶらさがったままの状態と、把握ができなく

て落下するものに分けて観察記録した。また回転棒試験は毎分 16 回転する直径 3 cm の棒 (rotarod) にマウスをのせ、落下するまでの時間を計測した。

なお使用したマウスはあらかじめ 3 回のテストを行ない、3 分以上落下しなかつたマウスだけを選んで用いた。

表 3. マウスの pentobarbital 睡眠時間に及ぼす zopiclone の影響

投与法	用量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分±S.E.)	
			開始	持続
対 照		17	8.8±0.6	24.5±5.9
経 口	5	11	7.9±0.8	21.9±4.7
	10	11	6.3±0.6	32.1±4.7
腹 腔 内	5	10	6.9±0.7	34.6±5.8
	10	11	4.4±0.4	69.0±8.4

表 4. マウスの懸垂試験および回転棒試験に及ぼす chlorpromazine と zopiclone 併用の効果

薬物と用量 (mg/kg)	例数	落下例数	
		懸垂	回転棒 (%)
chlorpromazine	1	0	3(20)
	2	0	7(70)
diazepam	2	1	6(60)
	5	5	7(70)
zopiclone	2	0	0
	5	1	2(20)
chlorpromazine + diazepam + zopiclone	1		
	2	10	5 7(70)
	2	10	0 3(30)

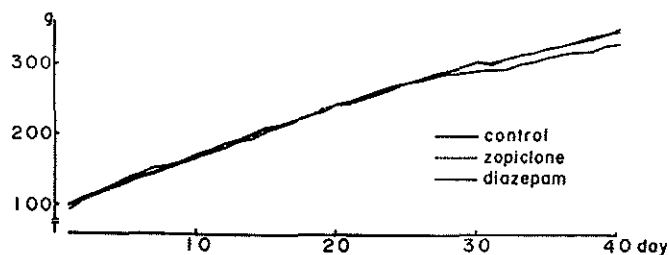


図 7. zopiclone および diazepam 投与によるラットの体重変化
縦軸は体重 (g), 横軸は経過 (日)。

1群 10-20 匹のマウスに各薬物を投与し、その30分後に chlorpromazine を腹腔内投与し、さらに30分後に両試験を行なった。

結果は表 4 に示すとおりで、zopiclone 単独投与では 5 mg/kg 応用時にわずかに両試験とも落下例があるが、落下例のない 1mg/kg と chlorpromazine 1mg/kg の併用ではとくに作用増強は認められず、むしろ diazepam と chlorpromazine の併用でわずかに落下例が増加した。

3) 抗てんかん薬

抗てんかん薬の代表的薬物である phenobarbital および phenytoin と zopiclone の併用効果について、最大電撃けいれんの際の TE 消失を指標として検討した。なお phenobarbital および phenytoin は TE 消失の ED 50 の 1/2 量に当たる 15 mg/kg, 7 mg/kg をそれぞれ皮下投与し、zopiclone 経口投与の最大作用時 (1.5-2 時間後) に電撃を行なった。結果は

表 5 に示すごとく、phenobarbital との併用では ED 50=29 (22.1-38.0) mg/kg となり、phenytoin との併用でも 70(48.3-101.5)mg/kg と計算され、表 1 に示す zopiclone の最大電撃けいれん抑制の ED 50 値に比べて明らかに抗けいれん作用を増強した。

また diazepam との併用でも同様に TE 消失の効が増強した。

4) imipramine

代表的な抗うつ薬である imipramine との併用効果について最大電撃けいれんの際の TE 消失を指標として検討した。

各薬物の最大作用時間に合わせ、imipramine の最大電撃けいれんの際の TE 消失の ED 50 の 1/2 量に当たる 12.5 mg/kg を皮下注射し、40 分後に電撃けいれんを行なうと表 5 に示すごとく zopiclone, diazepam の両者とも著明な抗けいれん作用を示し、その ED 50 はそれぞれ 24 mg/kg, 7.5 mg/kg と計算された。

表 5. マウスの最大電撃けいれんに及ぼす抗てんかん薬および imipramine と zopiclone 併用の効果

薬 物	ED50 (95%信頼限界) mg/kg		
	phenobarbital (15 mg/kg)	phenytoin (7 mg/kg)	imipramine (12.5 mg/kg)
diazepam	3.7(2.8-5.0)	10.5(8.0-13.9)	7.5(5.7-9.9)
zopiclone	29(22.1-38.0)	70(48.3-101.5)	24(19.4-29.8)

表 6. pentazocine の鎮痛作用に対する zopiclone 併用の効果

薬物と用量 (mg/kg)	例数	Haffner 法	phenylquinone 法
		閾値 ± S.E.	stretching 発現率
pentazocine	5		40(%)
	10	159.1 ± 27.5	50
diazepam	2		90
	5	86.5 ± 7.0	100
zopiclone	5		80
	10	91.8 ± 5.4	100
pentazocine + diazepam	10		
	2		50
pentazocine + zopiclone	5		50
	10	123.1 ± 13.2	

5) pentazocine

鎮痛薬である pentazocine と zopiclone の相互作用について、phenylquinone による stretching 法 (Siegmund ら, 1957) と Haffner 法により検討した。

Stretching 法では zopiclone および diazepam の各量の経口投与と 60 分後に pentazocine 10 mg/kg を皮下投与し、さらに 30 分後に phenylquinone 4 mg/kg (0.02% 溶液 0.2 ml/10 g) を腹腔内に注射し、その直後から 15 分後までに出現する stretching 姿勢 (後肢および腹部を同時に伸展する特異な姿勢) の発現率を調べ、対照と比較検討した。

また Haffner 法では実中研型の圧刺激装置を用い、尾根部に水圧刺激を加えた際の、仮性疼痛反射 (head turning, biting, vocalization) の閾値を指標とし、それに対する各薬物の鎮痛効果を調べた。

結果は表 6 に示すごとく、pentazocine 10 mg/kg の鎮痛効果に対し zopiclone, diazepam の両薬はいずれも影響を与えなかった。

6) aspirin

下熱鎮痛薬である aspirin と zopiclone との相互作用について、マウスの体温変化を指標として検討した。

すなわち 1 群 10 匹のマウスを用い、薬物投与後の直腸温をサーミスター温度計で経時的に測定した。なお体温測定は毎日午前 10 時に開始し、室温もほぼ一

定 (20-23°C) に調整した。

結果は図 8 に示すとおりで、zopiclone, diazepam の両者とも aspirin との併用による体温の変動は ±1°C の範囲内に留まり、有意の差は認められなかった。

7) 血圧に変化を及ぼす薬物

成熟ウサギを用い、降圧剤として α -methyl DOPA、昇圧剤として ethylphenylephrine を用い、zopiclone との併用効果を調べた。なお血圧は総頸動脈に挿入したカニューレから水銀マンオメーターに導く方法で媒紙上に描記させた。 α -methyl DOPA 200 mg/kg 腹腔内注射による長い血圧下降作用 (-15~20 mm Hg) に対しても、ethylphenylephrine 0.2 mg/kg 静注による短時間の血圧上昇作用 (+30~50 mmHg) に対しても、zopiclone 10 mg/kg の経口投与では全く影響を及ぼさなかった。

考察および結論

benzodiazepine 化合物は鎮静、筋弛緩、抗けいれんなどの諸作用を有し、今日では minor tranquilizer として最も重要な薬物となっており、臨床においては不安、緊張、不眠、神経症、けいれん発作などの治療薬として広く応用され、chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, chlorazepate, clonazepam など一連の化合物が知られている。

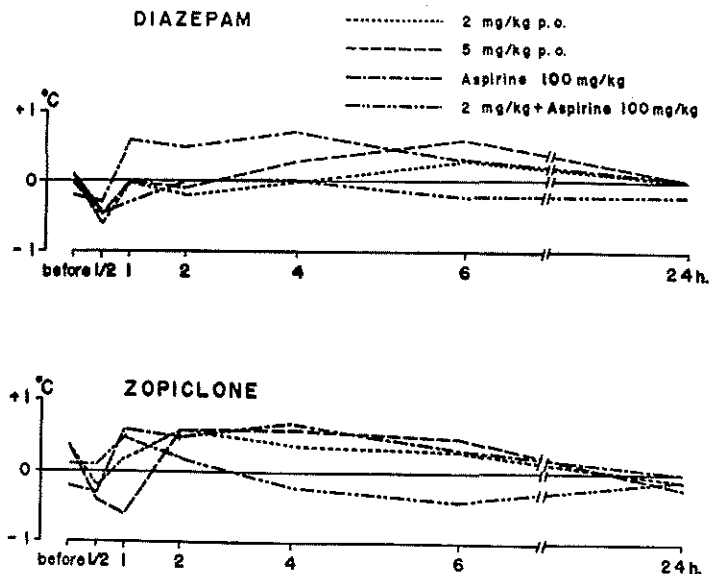


図 8. マウスの体温に及ぼす zopiclone および diazepam と aspirin 併用の効果
上段: diazepam, 下段: zopiclone.

縦軸は対照群の平均体温との差 (°C), 横軸は時間経過。

今回の実験に用いた zopiclone は上記の benzodiazepine 化合物とは全く化学構造を異にし、しかも chlordiazepoxide や nitrazepam と類似の薬理作用を持つ新しい化合物であるといわれ (Bardone ら, 1978; Julou, 1981), ラットの脳の receptor に対する benzodiazepine 化合物の結合を抑制することが報告されており (Blanchard ら, 1979), 臨床的には nitrazepam などと同様に睡眠導入剤としての応用が示唆されている (Duriez ら, 1979; Giercksky ら, 1980; Monier ら, 1978)。

今回の実験においては、本薬の各種中枢作用、耐性発現の有無、他の中枢作用薬との相互作用などについて検討を行なった。

まずその中枢作用についての検討では、自発運動量の軽度減少を認めたが、マウスでは大量応用でときに活発に動くものがあり、この点では diazepam などとやや異なり、また staircase test でもかなりの大量でも階段を昇る回数が投薬前の対照の回数より減弱しないことなどから考えると、その筋弛緩作用は diazepam や nitrazepam よりかなり弱いものと考えられる。

benzodiazepine の特有な作用の1つである抗けいれん作用の実験では、最大電撃けいれんに対する抑制は他の benzodiazepine 化合物の場合と同様 zopiclone は極めて弱く、pentetrazol, bemegrade などの薬物けいれんに対する抑制作用のほうがはるかに強力であったが、それでも diazepam に比べてその作用は 1/4 ~ 1/10 とかなり弱かった。

慢性植込み電極ウサギを用いた脳波実験では、自発脳波の速波成分の減少のみが認められ、徐波成分の増加はほとんどみられず、この点 Julou の結果とやや異なるが、この相異はネコとウサギの種属差によるものと思われる。

また耐性実験では、連続30日の経口投与を行ないその間の pentetrazol けいれんに対する抑制効果や自発運動量の変化について調べたが、10日目、20日目、30日目でそれぞれ変化が認められず、耐性の発現はないものと考えられた。

さらに、各種中枢作用薬との併用による相互作用の検討では、pentobarbital の睡眠持続時間を軽度延長したが、chlorpromazine や pentazocine の作用には影響がなく、aspirin の体温下降にもほとんど影響を及ぼさず、また血圧に変化をおこす α -methyl DOPA や ethylphenylephrine との併用でも、それぞれの薬物の作用に対する本質的な影響は認められなかった。

一方、最大電撃けいれん法を用いた phenobarbital, phenytoin や imipramine との併用実験では、このけいれんに対しては極めて弱い抗けいれん作用しか認められなかつた zopiclone が、それぞれの薬物との併用で抗けいれん作用の著明な効果増強を示したことは、今後の臨床応用に当つてそれらの併用効果が何か不都合な作用を引き起こすものではなく、むしろ好都合な作用効果を引き出す可能性のあることを思わせるものといえよう。

以上のように zopiclone は benzodiazepine 化合物と類似の薬理作用を有する minor tranquilizer と考えられるが、その作用強度は diazepam よりかなり弱いものと思われる。

また30日間連続経口投与の結果からは、耐性の生じ難い薬物であることが明らかとなり、さらに他の中枢作用薬との併用による相互作用の検討からも、臨床応用に当つてとくに不都合な作用の発現はないものと考えられる。

文 献

- 1) Bardone, M.C., Ducrot, R., Garret, C. and Julou, L. (1978). Benzodiazepine-like central effects of R.P. 27267, a dihydro-7-oxo-5H-pyrrolo 3,4-b pyrazine derivative. 7th International Congress of Pharmacology (Paris, July). abstract No. 2319, Pergamon Press, London.
- 2) Blanchard, J.C., Boireau, A., Garret, C. and Julou, L. (1979). In vitro and in vivo inhibition by zopiclone of benzodiazepine binding to rodent brain receptors. *Life Sci* 24, 2417-2420.
- 3) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I. (1957). Psychotropic drugs. Garattini, S. and Ghetti, V. Ed. pp. 373-391, Elsevier, Amsterdam.
- 4) Duriez, R., Barthelemy, C. I., Rives, H., Courjaret, J. et Gregoire, J. (1979). Traitement des troubles du sommeil par la zopiclone. *Therapie* 34, 317-325.
- 5) Gangloff, H. and Monnier, M. (1957). The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhiencephalon in the unanesthetized rabbit. *Electroencephalogr*

- Clin Neurophysiol **9**, 43-58.
- 6) Giercksky, K. and Wickstrom, E. (1980). A dose-response study in situational insomnia with zopiclone, a new tranquilizer. Clin Ther **3**, 21-27.
 - 7) Haffner, F. (1929). Experimentelle Prüfungschmerzstellender Mittel. Dtsch Med Wochenschr **55**, 731-733.
 - 8) Julou, L. (1981). Pharmacological and toxicological studies on zopiclone. In Symposium on Zopiclone, Tokyo, July, 1981.
 - 9) Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F. (1949). Simplified method of evaluation dose-effect experiments. J Pharmacol Exp Ther **96**, 99-113.
 - 10) Monier, P. and Woehrle, R. (1978). Effects of zopiclone on the EEG of healthy volunteers. Double-blind comparison versus placebo and nitrazepam. Abstracts of the 11th CINP, Vienna, 1978.
 - 11) Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G. (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. Proc Soc Exp Biol Med **95**, 729-731.
 - 12) Thiebot, M.H. Soubrie, P., Simon, P. et Boissier, J. R. (1973). Dissociation de deux composantes du comportement chez le rat sous l'effet de psychotropes, application à l'étude des anxiolytiques. Psychopharmacologia **31**, 77-90.
 - 13) Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. Arch Int Pharmacodyn Ther **92**, 97-107.