

CN-100 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
下 田 光太郎・小 阪 俊 文・君 島 健次郎

非ステロイド性抗炎症薬として出現した indomethacin (Winter ら, 1963) は, 強力な抗炎症作用のほか種々の疼痛に対しても有効であり, 広くリウマチ性疾患や非リウマチ性炎症性疾患に用いられているが, 消化管障害を含む多くの副作用がみられることから, 現在なお副作用の少ない強い抗炎症作用を有する薬物の出現が期待されている。

CN-100 (日本ケミファ株式会社) はこのような目的に沿って合成された三環性 phenyl 酢酸および propion 酸誘導体の中から見出された新しい薬物で, 強い抗炎症作用, 鎮痛および解熱作用が期待され, かつ消化管障害が弱く安全性の高い薬物といわれている。

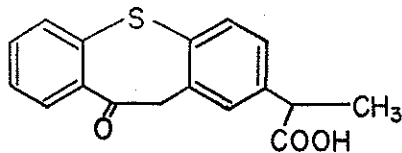


図 1. CN-100 の化学構造

本薬は図 1 に示すような化学構造を有する 2-(10, 11-dihydro-10-oxo-dibenzo (b, f) thiepin-2-yl) propionic acid で, 分子量 298.36, 白色ないし淡黄白色の無臭の粉末で, 水に難溶であるが, その塩は水に可溶である。

今回われわれは本薬物入手の機会を得たので (日本ケミファ株式会社), その中枢作用を中心とする薬理作用について検討を加えた。

実験方法

実験動物: dd 系 マウスおよび成熟ウサギを使用した。

実験方法: それぞれの項において詳細に記す。

使用薬物: CN-100 は原則として 0.2% CMC 懸濁

液として経口投与したが, 静脈内投与の際はその Na 塩の水溶液を用いた。

なお対照薬として indomethacin (0.2% CMC 懸濁液) を使用した。

実験成績

1. 全身症状に及ぼす影響

1 群 5~10 匹のマウスを用い被検薬物を経口投与し, 24 時間までの全身症状を肉眼的に観察した。

CN-100 100, 200 mg/kg 投与群では全身症状には変化が認められず, 400 mg/kg 投与群では 30 分後より軽度の自発運動減少が認められたが 90 分後にはほぼ回復し, その後 24 時間まで変化は認められなかった。

indomethacin 50~100 mg/kg 投与群では全身症状の変化は全く認められず, 200 mg/kg 投与群でも 30~90 分に至る間自発運動の軽度の低下が認められたのみであった。

2. 自発運動量に及ぼす影響

1 群 6 匹のマウスをプラスチック製ケージに入れ, 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) によりその自発運動量を経時的に記録 (カウント) した。

(a) 単独応用

CN-100 100, 200 mg/kg を経口投与し 7 時間後までの自発運動量を調べた結果を図 2 に示すが, CN-100 200 mg/kg 応用群 (図 2 C) で直後から数時間後にかけてわずかに自発運動量の抑制が認められたが, 対照群と同様に 6 時間頃から運動量は増加を示した。

indomethacin 100, 200 mg/kg を腹腔内投与すると, 100 mg/kg では全く影響はみられず, 200 mg/kg 応用すると 30~90 分後にかけて軽度の抑制が認められた。

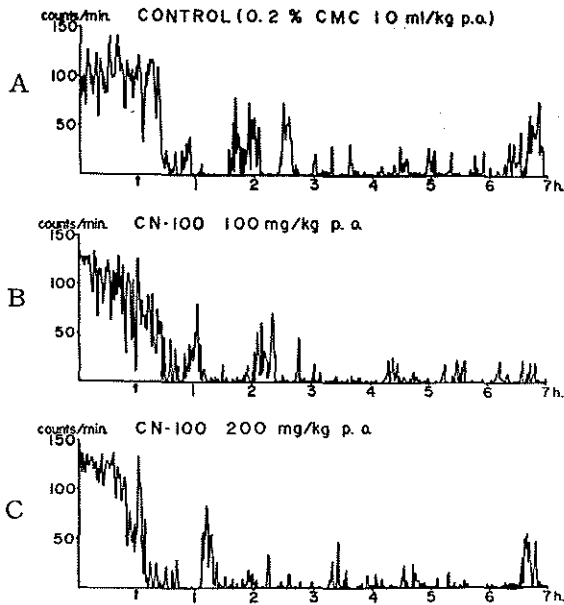


図 2. 自発運動量に対する CN-100 の影響
 A : 対照 (0.2% CMC 10 ml/kg 経口投与),
 B : CN-100 100 mg/kg 経口投与,
 C : CN-100 200 mg/kg 経口投与.
 縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間 (図 3 も同じ).

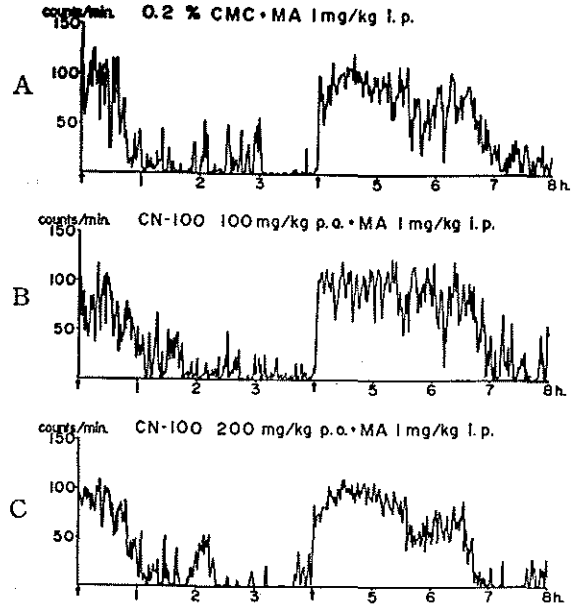


図 3. Methamphetamine 興奮に対する CN-100 投与の影響
 A : 対照 (methamphetamine 1 mg/kg 応用),
 B : CN-100 100 mg/kg 経口投与,
 C : CN-100 200 mg/kg 経口投与.

(b) methamphetamine 興奮に及ぼす CN-100 の影響

動物で躁状態をひき起こし, また分裂病類似モデルを作る薬物としても知られ, さらに脳内の noradrenaline に影響を与えるといわれている methamphetamine を用いマウスの興奮症状に対する CN-100 の影響を調べた。

1 群 6 匹のマウスを用い自発運動量を記録し, 4 時間後に methamphetamine 1 mg/kg を腹腔内投与すると, マウスの運動量は毎分 100 カウント前後の著明な増加を 3 時間にわたり持続する (図 3 A)。

これに対し CN-100 100 mg/kg 経口投与前処置では methamphetamine 興奮に対する影響は全く認められず (図 3 B), 200 mg/kg 応用群で methamphetamine 興奮がわずかに抑制された (図 3 C)。

3. 懸垂試験 (traction test) に及ぼす影響

Courvoisier らの方法に従い水平に張つた直径 2 mm の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た場合を正常とし, 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

表 1. 懸垂試験 (traction test) に対する CN-100 の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	落下例数			
		1	2	3	5 時間
対 照	10	0	0	0	0
CN-100	20	0		0	0
	50	0		0	0
	100	0		0	0
	200	0		0	0
indomethacin	50	0	0	0	
	100	0	0	0	
	200	0	0	0	

て観察記録した。なお実験には 1 群 10 匹のマウスを用い, 被検薬の経口投与後 1, 3, 5 時間に測定を行なった。

結果は表 1 に示すごとく, CN-100 20, 50, 100, 200 mg/kg, indomethacin 50, 100, 200 mg/kg の

7群ともすべてが正常な反応を示し、影響は全く認められなかった。

4. 回転棒試験 (rotarod test) に及ぼす影響

直径 3 cm の棒を毎分 16 回転させ、その上にのせたマウスの落下までの時間を調べる回転棒試験を行なった。マウスは 1 群 10 匹とし、あらかじめ 3 回の試行で 3 分以上落下しないマウスを選別しておき、薬物を投与して 1 分以内に 3 回とも落下するものを落下陽性例とした。

被検薬の 20, 50, 100, 200 mg/kg を経口投与して 1, 3, 5 時間後に (大量応用群では 7 時間後まで) テストしたが、結果は表 2 に示すごとく CN-100 20 mg/kg 群では 1 時間後と 5 時間後に各 1 例の落下がみられたが、50 mg/kg 以上投与するとどの時間のテストでも 1 例以上の落下するマウスが認められ、とくに 100 mg/kg 群の 5 時間後に 10 例中 5 例、7 時間後には 3 例、また 200 mg/kg 群の 3 時間後 10 例中 4 例、5 時間後の 7 例、7 時間後の 6 例と薬物応用後数時間経過した頃の落下例が目立つた。

これに対し indomethacin は 50~200 mg/kg まで応用し 1, 2, 3 時間後にテストしたが、50 mg/kg 投与群で 3 時間後に 1 例の落下が認められただけであった (表 2)。

5. カタレプシー惹起作用

Koffer らの方法に従い高さ 6 cm の水平棒にマウスの前肢をかけさせ、そのままの姿勢を 60 秒以上保持するものをカタレプシー惹起作用陽性とした。

1 群 10 匹のマウスを用い被検薬を 20, 50, 100, 200 mg/kg 経口投与し、1, 2, 3, 5 時間後にテストしたが、CN-100 ではカタレプシー発現作用は全く認められず、indomethacin 200 mg/kg までの応用でも、100 mg/kg 群の 1 例に陽性例が認められただけであった。

6. pentobarbital 睡眠に及ぼす影響

川崎の方法に従い 1 群 10~20 匹の雄性マウスを用い、pentobarbital 35 mg/kg を腹腔内注射し、正向反射の消失を指標として睡眠開始時間および持続時間を調べた。なお実験は被検薬の各量を経口投与した 5 時間後に pentobarbital の同量を投与した。

結果は表 3 に示すごとく睡眠開始時間は各群とも対照群との間に差異は認められなかった。睡眠持続時間は CN-100 100 mg/kg 投与群では対照と相異が認められなかったが、200 mg/kg 投与群および indomethacin 応用群では対照に比べてそれぞれ有意に延長が認められた。

表 2. 回転棒試験 (rotarod test) に対する CN-100 の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	落下例数				
		1	2	3	5	7時間
対 照	10	0	0	0	0	0
CN-100	20	1		0	1	
	50	1		1	1	
	100	1		1	5	3
	200	2		4	7	6
indomethacin	50	0	0	1		
	100	0	0	0		
	200	0	0	0		

表 3. pentobarbital 睡眠時間に及ぼす CN-100 の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分)	
		開始	持続
対 照	20	3.5±0.8	59.3±10.2
CN-100	100	4.2±0.3	87.6±9.0
	200	3.0±0.2	106.3±12.1
indomethacin	50	3.8±0.2	120.1±16.4
	100	3.2±0.3	99.9±14.4

7. reserpine の眼瞼下垂作用に及ぼす影響

1 群 10 匹のマウスを用い、各薬物応用 2~4 時間後にマウスの尾を静かに持つて手のひらにのせた状態で眼瞼下垂の状態を調べた。なお眼瞼下垂は全開 (正常) を 0 点、1/4 閉じた場合を 1 点、1/2 閉じたものを 2 点、3/4 閉じた場合を 3 点、全部閉じたものを 4 点と 5 段階に分けて評点し、10 例の平均スコアを算出した。

CN-100 100, 200 mg/kg の単独経口投与群では眼瞼下垂作用は全く認められなかったが、reserpine 0.5 mg/kg 腹腔内投与と CN-100 との併用群でも、reserpine 単独投与群と同様な平均スコアを示し、抑制作用は全く認められなかった (表 4)。

8. 各種けいれんに及ぼす影響

(a) 最大電撃けいれん

1 群 10 匹の雄性マウスを用い、Woodbury &

表 4. reserpine の眼瞼下垂に対する CN-100 の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	眼瞼下垂の スコアの平均値
CN-100 100	10	0
200	10	0
reserpine 0.5	10	2.6
reserpine + CN-100 0.5 100	10	2.6
200	10	2.5

眼瞼下垂の評点

- 完全閉眼：0点
- 1/4 閉眼：1点
- 1/2 閉眼：2点
- 3/4 閉眼：3点
- 完全閉眼：4点

表 5. 最大電撃けいれんに対する CN-100 の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例				死亡例
		TF	TE	CL	計(%)	
対 照	20	20	20	15	20(100)	5
CN-100 100	10	10	10	6	10(100)	4
200	10	10	10	5	10(100)	5
indomethacin 200	13	13	13	6	13(100)	7
400	10	10	10	5	10(100)	5

Davenport の装置と角膜電極により 50 mA, 0.2 秒の頭部通電を行ない、その際みられる強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) の消失を指標として、その他強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF) や間代性けいれん (clonic convulsion, CL) に対する抗けいれん効果を調べた。

結果は表 5 にみられるごとく、CN-100 200 mg/kg, indomethacin 200, 400 mg/kg 経口投与 2 時間後の電撃によるけいれんの発現は対照とほぼ同様で、被検薬も対照薬とも抗けいれん作用またはけいれん増強作用は認められなかった。

(b) pentetrazol けいれん

1 群 10 匹の雄性マウスの背部皮下に pentetrazol 95 mg/kg を注射すると 5 ~ 15 分後から尻尾を立て頭

表 6. pentetrazol けいれんに及ぼす CN-100 の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例					死亡例
		MF	CL	TF	TE	計(%)	
対 照	30	30	11	28	28	30(100)	28
CN-100 100	10	10	4	10	10	10(100)	10
200	10	10	5	10	10	10(100)	10
indomethacin 200	10	10	6	10	10	10(100)	10
400	10	10	5	10	10	10(100)	10

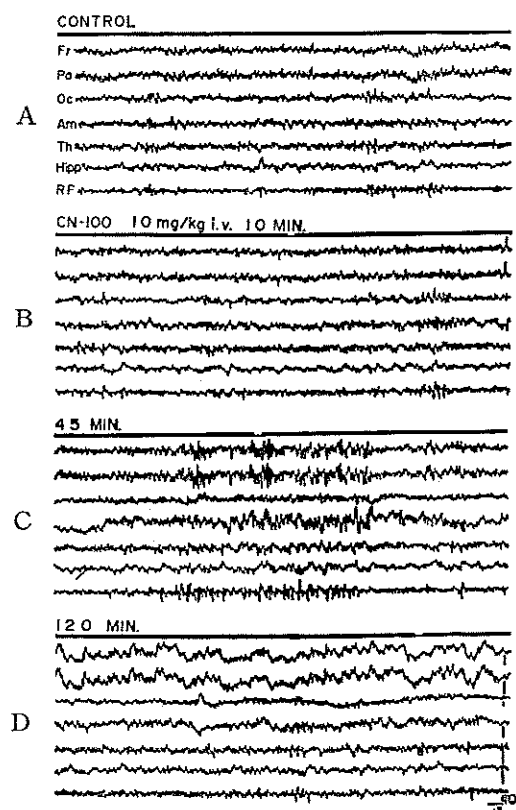


図 4. 自発脳波に及ぼす CN-100 の影響

- A: 対照,
- B: CN-100 Na 塩 10 mg/kg 静脈内注射 10 分後,
- C: 45 分後,
- D: 120 分後.

脳波は皮質 3 カ所と扁桃核, 視床, 海馬, 中脳網様体からの誘導。

部を主にふるわせる最小けいれん (minimal full seizure MF) が認められ、この状態をくり返したり

ピーカー内でもがいたりジャンプしたりした後、間代性けいれん (CL) を起こすものもあるが、大部分は強直性屈曲けいれん (TF) から強直性伸展けいれん (TE) に移行し、TE を起こしたものはすべて死亡する。

これに対し被検薬の各量を経口投与し、2時間後に pentetrazol の同量を注射すると、表6にみられるように両薬とも全く抗けいれん作用あるいはけいれん増強作用は認められなかつた。

9. 慢性植込み脳波に対する作用

(a) 自発脳波

無麻酔ウサギを脳定位固定装置に腹位に固定し、直径 0.25 mm の絶縁ステンレス製の双極電極を Gangloff & Monnier および Sawyer の map に従って皮質3カ所 (運動領, 視覚領, 聴覚領) および皮質下3~4カ所 (視床, 視床下部, 海馬, 中脳網様体, 扁桃核) に植込み、手術後約1週間たち全身状態の回復を待つて実験に供した。脳内各部位の電気活動はこれらの電極よりペン書8誘導脳波計に導き、自発脳波に対する影響を調べた。なお記録は毎秒 1.5 cm の速度

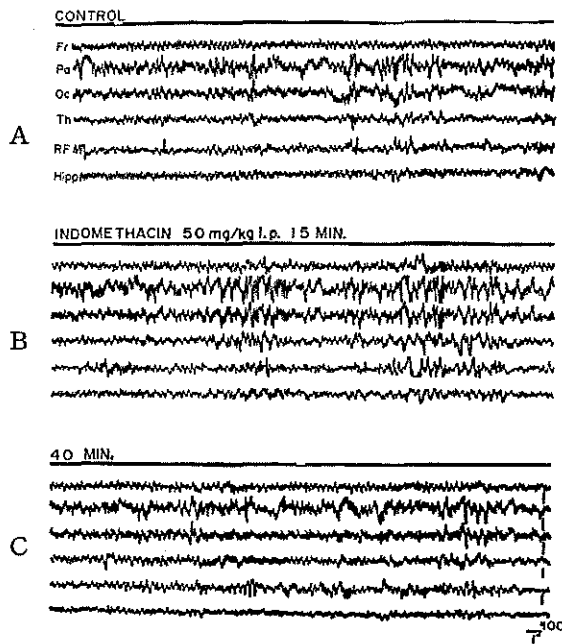


図 5. 自発脳波に及ぼす indomethacin の影響
 A : 対照,
 B : indomethacin 50 mg/kg 腹腔内注射 15 分後,
 C : 40 分後.

脳波は皮質3カ所と視床, 中脳網様体, 海馬の誘導.

で行なつた。

CN-100 Na塩 5 および 10 mg/kg の静脈内注射を各3例について行なつたが、薬物投与 40~45分後より皮質脳波はやや高振幅となり徐波成分も増加しており、深部脳波にもその波及がみられ、海馬からの誘導脳波の θ 波が乱れているが、著明なものではない。90~120分後頃より回復傾向がみられた (図4)。

indomethacin 10, 30, 50 mg/kg 腹腔内応用を各2例について調べたが90分後に至るまでほとんど影響は認められなかつた (図5)。

(b) buzzer 音刺激の影響

75 phon, 10秒間の buzzer 音に対する自発脳波の影響を調べた。脳波記録を行ないながら buzzer 音による刺激を行なうと図6Aの対照脳波にみられるように音刺激中とそれに続くしばらくの間低振幅速波の覚醒波が出現する。これに対し CN-100 Na塩 10 mg/

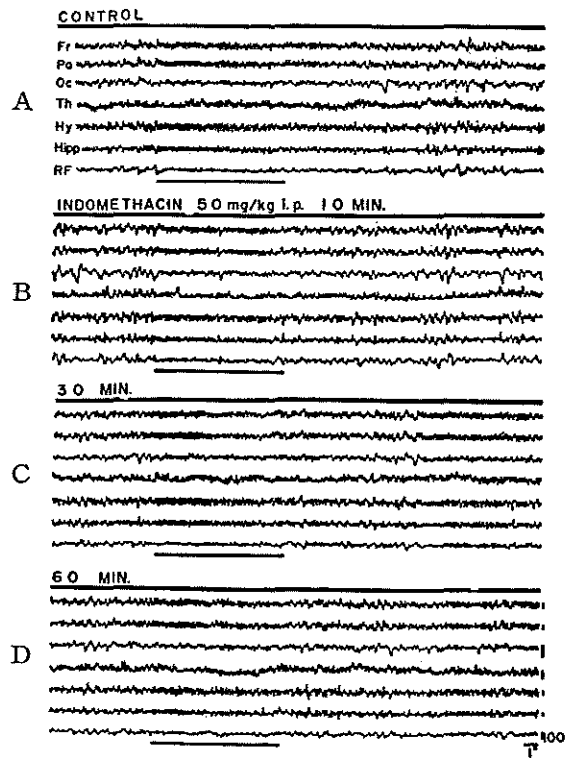


図 6. ブザー音刺激に及ぼす CN-100 の影響
 A : 対照 (下線のところで音刺激),
 B : CN-100 Na塩 10 mg/kg 静脈内注射 10 分後,
 C : 30 分後,
 D : 60 分後.

脳波は皮質3カ所と扁桃核, 視床, 海馬, 中脳網様体からの誘導.

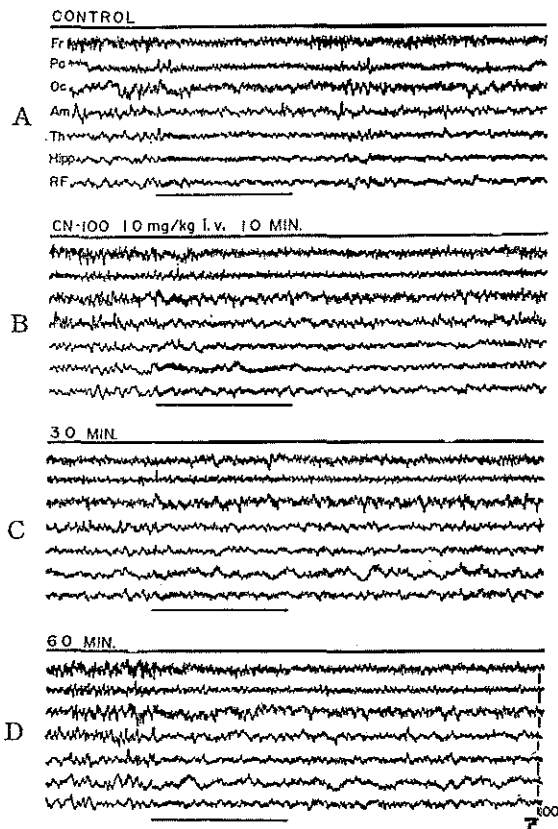


図 7. ブザー音に及ぼす indomethacin の影響
 A: 対照 (下線のところで音刺激),
 B: indomethacin 50 mg/kg 腹腔内注射 10 分後,
 C: 30 分後,
 D: 60 分後.
 脳波は皮質 3 カ所と視床, 視床下部, 海馬, 中脳網様体からの誘導.

kg 静脈内注射して 10 分後より 60 分後まで buzzer 音の刺激を行なったが対照に比べて影響はほとんど認められなかった。

また対照薬の indomethacin 50 mg/kg 腹腔内注射によっても同様に buzzer 音による覚醒脳波は 60 分後まで影響は認められなかった (図 7)。

(c) 痛み刺激の影響

CN-100 は鎮痛作用をもつことから, 痛み刺激による脳波覚醒波に対する影響について検討した。植込みウサギを用い, 脳波記録を行ないながら 10 秒間耳を注射針で刺激すると脳波は直ちに低振幅速波に変る。これに対し CN-100 Na 塩 10mg/kg 静脈内注射 30 分後には図 8 に示すごとく痛みによる覚醒反応は軽度抑制され, 注射針を抜くときの覚醒波もはつきりしない

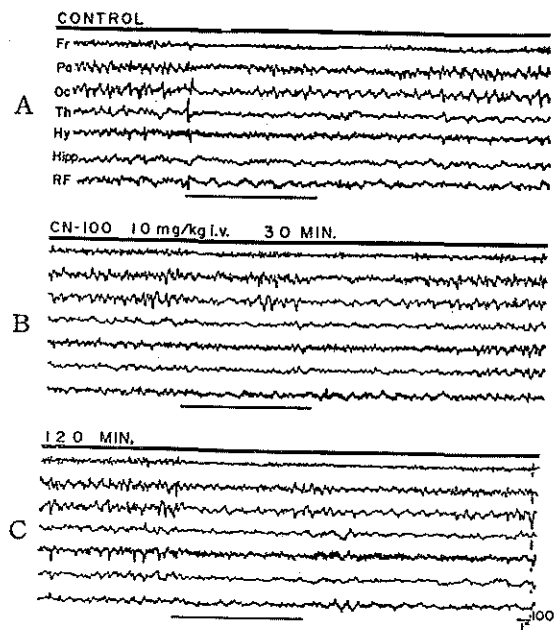


図 8. 痛み刺激に対する CN-100 の影響
 A: 対照 (下線のところで刺激),
 B: CN-100 Na 塩 10 mg/kg 静脈内注射 30 分後,
 C: 120 分後.
 脳波は皮質 3 カ所と視床, 視床下部, 海馬, 中脳網様体からの誘導.

が, 2 時間後にはほぼ回復した。

(d) 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, 0.5~3 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続く低振幅速波の覚醒反応 (arousal response) を示す。

これに対して CN-100 Na 塩 10 mg/kg の静脈内注射では 20 分後より 60 分後にかけて覚醒反応の減弱ないし消失は全く認められなかった (図 9)。

考察および結論

今回の実験においては, 主として CN-100 の中枢作用について検討を加えたが, 全身症状観察における極めて軽度の自発運動の低下, 回転棒試験における中等度以上の投与による落下例の増加, pentobarbital による睡眠持続時間の延長, 自発脳波の軽度の抑制および痛み刺激による覚醒脳波のわずかな抑制など, わずかな中枢抑制作用が認められたものの, 抗けいれん実験, 懸垂試験, reserpine 眼瞼下垂作用に対する影

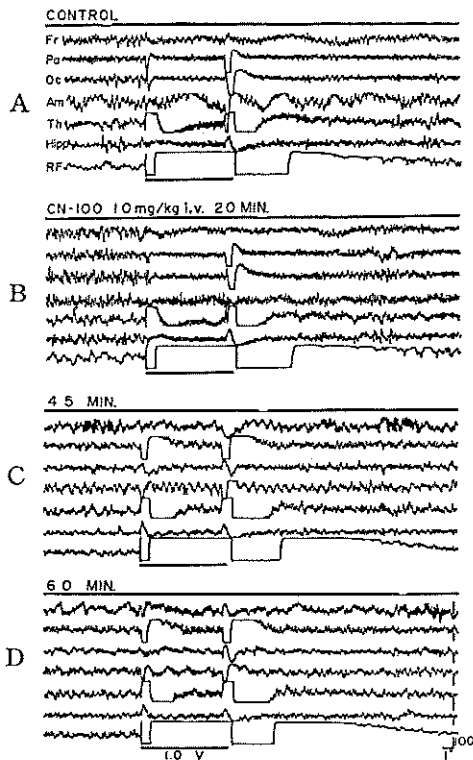


図 9. 中脳網様体刺激による覚醒反応に対する CN-100 の影響

- A: 対照 (下線のところで 1.0 V の刺激),
 B: CN-100 Na 塩 10 mg/kg 静脈内注射 20 分後,
 C: 45 分後,
 D: 60 分後.

脳波は皮質 3 カ所と扁桃核, 視床, 海馬, 中脳網様体からの誘導.

響, 中脳網様体刺激による脳波覚醒反応などに対しては全く影響が認められず, その中枢抑制作用は極めて弱いものと考えられ, 対照薬として用いた indomethacin とほぼ同程度の作用といえよう.

その他 apomorphine の常同行動に対する影響も認められず, 脊髄反射活動電位にも作用がないこと (渋谷, 1982), 循環器, 呼吸器, 自律神経系に及ぼす影響も弱いこと (古川, 1982), 胃液分泌, 肝・腎血流量に対しても影響を及ぼさないこと (北川, 1982) などが報告されているが, 本薬の強い鎮痛作用 (亀山, 1982), 急性炎症実験において indomethacin と同程度の抗炎症作用を持つが, 潰瘍形成作用は約 1/10 と明らかに indomethacin より弱く, また肝障害が少ないこと (藤村, 鶴見, 1982) などを考え合わせると, 本薬は indomethacin その他の非ステロイド性抗

症薬に比べて安全性の高い薬物といえよう.

以上のように, 新しい抗炎症薬である CN-100 は一般薬理作用 (中枢作用, 自律神経作用その他) の極めて少ない安全性の高い薬物といえることができる.

文 献

- 1) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I.: Psychotropic Drugs. Garattini, S. and Ghetti, V. Ed. pp. 373-391, Elsevier, Amsterdam, 1957.
- 2) 藤村 一, 鶴見介登: CN-100 の抗炎症作用機序に関する検討. CN-100 研究会. 大阪, 1982.
- 3) 古川達雄: CN-100 の循環器, 呼吸器および自律神経系に及ぼす影響. CN-100 研究会, 大阪, 1982.
- 4) Gangloff, H. and Monnier, M.: The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhinencephalon in the unanesthetized rabbit. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 43-58, 1957.
- 5) 亀山 勉: CN-100 の鎮痛作用. CN-100 研究会, 大阪. 1982.
- 6) 川崎洋助: Methylhexabital 麻酔に対する Aminohexan の影響. *米子医学雑誌* **8**, 175-180, 1957.
- 7) 北川晴雄: CN-100 の消化液分泌および各種臓器血流量に及ぼす影響. CN-100 研究会, 大阪, 1982.
- 8) Koffer, K.B., Berney, S. and Hornykiewicz, O.: The role of the corpus striatum in neuroleptic- and narcotic- induced catalepsy. *Europ. J. Pharmacol* **47**, 81-86, 1978.
- 9) Sawyer, C.H., Everett, J.W. and Green, J. D.: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. comp. Neurol.* **101**, 801-824, 1954.
- 10) 渋谷 健: CN-100 の中枢神経系に及ぼす影響. CN-100 研究会, 大阪, 1982.
- 11) Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W.: Antiinflammatory and antipyretic activities of indomethacin. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **141**, 369-376, 1963.
- 12) Woodbury, L. A. and Davenport, V. D.: Design and use of a new electroshock

seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. Arch. int. Pharmacodyn. 92, 97-107, 1952.

ABSTRACT

Pharmacological studies of a new antiphlogistic CN-100

Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA,
Koji TOKUYOSHI, Daisuke HOURI,
Kotaro SHIMODA, Toshifumi KOSAKA,
Kenjiro KIMISHIMA

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

CN-100, a new non-steroid antiphlogistic

agent, was compared with indomethacin on central pharmacological actions in mice and rabbits.

CN-100 showed slight suppressing effect on general behavior, locomotor activity, rotarod test, and sleeping time induced by pentobarbital, but did not affect traction test and convulsion induced by electroshock or by pentetazol.

In electroencephalographic studies, CN-100 produced slow waves in neocortex slightly, but did not affect the arousal responses by stimulation of the midbrain reticular formation.

Based on above-noted results, it was considered that central pharmacological actions of CN-100 were less than those of indomethacin.

受付 (1982-7-22)