

Amoxapine 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・井上豪円・円道紀三郎

dibenzo-oxazepine 誘導体である amoxapine は、図 1 に示すような 2-chloro-11-(1-piperaziny)-dibenz [b, f] [1, 4] oxazepine で、その化学構造は neuroleptica である loxapine や clothiapine に類似している。その化学構造から amoxapine は neuroleptic な作用が予想されるが、本薬物は catecholamine 作用の増強, reserpine 作用に対する拮抗など imipramine 様の特異な作用を有することが報告されており (Lederle Laboratory), また臨床的には抑うつ状態の患者や慢性アルコール中毒に使用して抗うつ効果のあることが知られている (Gallant ら, Kellner ら, Charalampous, Ota ら, 原)。

この様に本薬物は新しいタイプの向精神薬としての期待が持たれているので、われわれはその中枢作用について種々の角度から検討を加えた。

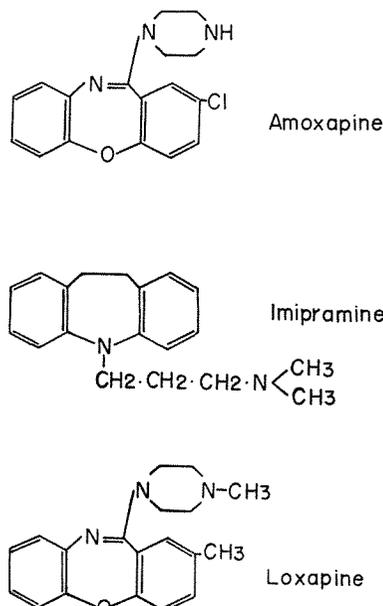


図 1. amoxapine の化学構造および類似構造を持つ向精神薬

実験方法

実験動物:

主として体重 20~25 g の dd 系マウスを用いたが、一部の試験では Wistar 系ラットも使用した。また血圧および脳波実験には成熟ウサギを雌雄の別なく用いた。

一般作用:

各薬物を経口または腹腔内に投与し、8 時間後までの全身症状を観察した。

自発運動量:

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をカウントした。

カタレプシー測定法:

マウスを用い、Courvoisier らの観察方法に従ってカタレプシー惹起作用を調べた。すなわち高さ 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 となるように板上に固定し、その上にマウスをのせると、正常マウスはすぐにゴム栓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でそのままの姿勢を保つ。60 秒間以上そのままの姿勢を保持したものをカタレプシー陽性とした。

回転棒試験 (rota rod test)

1 群 10 匹のマウスを用い、直径 3 cm, 1 分間 16 回転の回転棒にのせ、1 分間以上落下しないものを正常例とした。

鎮痛作用:

Haffner 法および phenylquinone 法を用い各群 10 匹のマウスによる検定を行なった。

すなわち Haffner 法では実中研製の圧刺激装置を用い、尾根部に水圧刺激を加え仮性疼痛反射 (head turning, biting, vocalization) の出現を指標として、鎮痛効果を調べた。

また Siegmund らによる stretching 法は、各薬物投与 30 分後に phenylquinone 4 mg/kg (0.02%, 0.2 ml/10 g), を腹腔内注射し、その直後から 15 分後までに 1 回でも stretching 姿勢を示した場合を鎮痛作用無効とした。

睡眠増強作用:

1 群 10 匹の雄性マウスのみを用い、pentobarbital 32 mg/kg 腹腔内注射による睡眠の開始および持続時間に及ぼす影響を調べた。

抗けいれん作用:

1 群 10 匹の雄性マウスを用い、最大電撃けいれん法および pentetrazol 法により抗けいれん作用を調べた。

最大電撃は Woodbury & Davenport の装置と角膜電極により 50 mA, 0.2 秒の通電を行ない、電撃による強直性伸展けいれん (TE) の消失を目標として薬物の効果を調べた。また pentetrazol けいれんは、pentetrazol 85 mg/kg をマウスの皮下に注射しておこる最小けいれん (minimal full seizure), 間代性けいれん (clonic convulsion), 強直性けいれん (tonic convulsion) などに対する影響を調べた。

抗 tremorine 作用:

マウスの背部皮下に tremorine 25 mg/kg (100% 振せん量) を注射すると、10~20 分後から特有の振せんと同流涎、下痢、眼脂などの自律神経刺激症状が約 3 時間後まで持続する。これらの症状に対する薬物の影響を調べた。

体温測定:

1 群 10 匹以上のマウスの直腸温をサーミスタ温度計で経時的に測定した。

抗 reserpine 作用:

reserpine 作用に対する拮抗作用を調べるために、reserpine による体温下降および眼瞼下垂を指標とし、それらに対する各薬の影響を調べた。体温測定は上記の体温測定法によつた。また眼瞼下垂は、その程度に応じて評点法を用いたが、詳細は実験成績の項で記す。

抗 tetrabenazine 作用:

tetrabenazine による自発運動量 (Animex activity meter) の減少と眼瞼下垂を指標として、それに対する薬物効果を調べた。

methamphetamine の群毒性:

1 群 10~20 匹のマウスの腹腔内に methamphetamine 30 mg/kg を注射し、8 時間後までの死亡率およびそれに対する amoxapine の影響をみた。なお室

温は 26~27 °C (±1°C) に保つよう注意した。

脳波記録法:

無麻酔ウサギを脳定位固定装置に固定し、直径 0.25 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, 中脳網様体, 背側海馬, 扁桃核) に植込み、手術後約 1 週間経ち全身症状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。刺激には短形波刺激を用いたが、その parameter は実験成績の項で記す。

使用薬物:

amoxapine は水に不溶のため 0.2% CMC 懸濁液として経口または腹腔内投与を行ない、静注の際は主として Macrogol 400 に溶解した。

また対照薬物として imipramine または amitriptyline を用いた。

実験成績

1. 一般症状

a) マウス

amoxapine 5 mg/kg 以下の経口投与では全身症状にはほとんど変化が認められない。20 mg/kg~30 mg/kg では 20 分頃からわずかな自発運動減少がみられ、30~60 分頃にかけて鎮静状態を示すが 90~120 分後には回復した。40~60 mg/kg の応用では鎮静状態を示すものが多いが、ときに四肢を振わせる興奮症状を示すものや、ジャンプをしたり、まれに間代性けいれんをきたすものもあるが 4~6 時間後までには回復した。

20 mg/kg の腹腔内投与では、10 分頃から自発運動の軽度の減少がみられ、30 分頃には 10 例中 2 例に鎮静が認められたが 90 分頃までに回復した。40 mg/kg 応用では 15 分頃からやや興奮状態を示すものもあるが、25 分頃には 10 例中 8 例が腹をつけてうずくまる鎮静状態を示したが、それらのうち時々ジャンプしたり間代性けいれんなどやや興奮的となつたものが 5 例ある。これらの症状は 4 時間頃まで続き、6 時間後には正常に戻つた。60 mg/kg 応用の場合も 40 mg/kg 応用の際と同様な鎮静と時に興奮的な症状が 4~6 時間後まで続いた。なお、amoxapine 10 mg/kg 以上を応用したマウスは、30 分から 4 時間にかけ強制姿勢を取らせるとそのままの姿勢を保つカタレプシーが認め

られた。

なお imipramine および amitriptyline の皮下注射では、それぞれ 10 mg/kg 以上の用量で自発運動減少、刺激に対する反応減退、腹を床につけうずくまるなどの鎮静状態が 2 時間後まで出現し、用量の増大とともに鎮静状態も強く出現するが、100 mg/kg 以上の大量ではこの鎮静状態に興奮が加わり、不穏、全身の振せんや間代性けいれんなどがみられるようになる。

b) ラット

5~10 mg/kg の経口投与では、20 分頃から軽度の鎮静と自発運動減少を示すが、30~60 分頃にかけ立毛、四肢をピリピリさせる振せん様の興奮症状がときにみられる。150~200 分後にはほぼ正常に戻った。20 mg/kg 応用でも上記と同様な症状がややつきりと出現したが、180~240 分頃までにはほぼ元に戻った。

2. 自発運動量

1 群 6 匹のマウスを観察ケージに入れ、2 時間の運

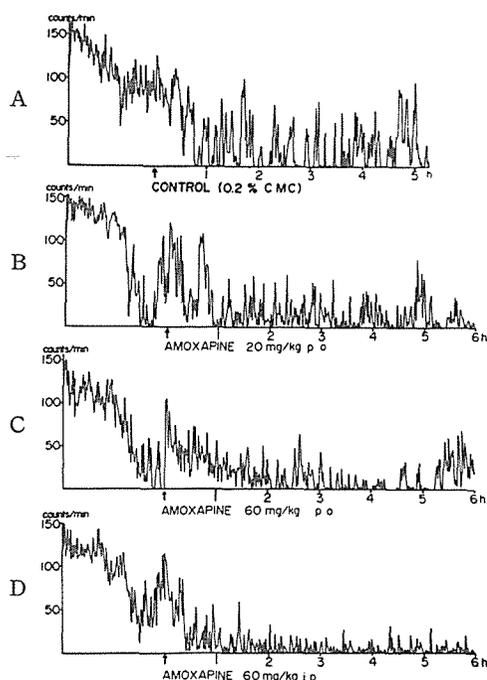


図 2. マウスの自発運動量に及ぼす amoxapine の影響

- A : 対照,
 B : amoxapine 20 mg/kg 経口投与,
 C : amoxapine 60 mg/kg 経口投与
 D : 同量腹腔内注射。

縦軸は毎分のカウント数、横軸は時間。

動量を記録後各薬物を投与し、6 時間後までの自発運動量を記録した。

結果は図 2 に示すように上段の対照に比べて、amoxapine 20 mg/kg 経口投与では注射 1 時間後から 5 時間後に至るまで自発運動量は減少し、30~50 カウント以下を示すことが多いがときに 60~70 カウントの運動量を示すこともあつた (図 2 B)。40 mg/kg の経口投与では自発運動量の減少はさらにはつきりとするが、図 2 C に示す 60 mg/kg の経口投与では注射 10 分頃から運動量の減少が著明となり 1~5 時間後まで 50 カウント以下の運動量減少がみられた。

amoxapine を腹腔内注射すると経口投与の場合よりさらに強い自発運動の減少が認められるが、図 2 D の 60 mg/kg 腹腔内注射では 1.5 時間~6 時間以上にわたり 15~25 カウントの著明な自発運動減少が認められた。

3. カタレプシー惹起作用

1 群 10 匹のマウスの腹腔内に amoxapine の各量を注射し、経時的にカタレプシー惹起作用を調べた。

表 1. amoxapine のカタレプシー惹起作用

用 量 (mg/kg)	例 数	カタレプシー陽性例								時間 24
		前	0.5	1	1.5	2	4	6	24	
5	10	0	2	2	3	1	0	1	0	
10	10	0	2	5	5	4	1	1	0	
20	10	0	2	3	9	6	6	3	1	
40	10	0	4	9	8	9	8	6	2	

結果は表 1 に示すように、5 mg/kg 以上でカタレプシー惹起作用が認められ、10 mg/kg で約半数にカタレプシーの発現が認められた。20~40 mg/kg と増量するにつれてカタレプシー惹起作用は強く出現するが、作用は 1~4 時間までが最も強く、それ以後は回復傾向を示した。

なお対照の imipramine および amitriptyline 5~40 mg/kg ではカタレプシー惹起作用は認められなかった。

4. 回転棒試験 (rota rod test)

1 群 10 匹のマウスの腹腔内に amoxapine の各量を注射し、経時的に回転棒試験を行なった。

表 2 に示すように、落下例は 5 mg/kg で出はじめ、10 mg/kg では 1 時間後に 1/2 が抑制され、20~40 mg/kg ではさらに強い抑制が認められた。

表 2. 回転棒試験 (rotarod test) に及ぼす amoxapine の影響

用量 (mg/kg)	例 数	落下例							時間 24
		前	0.5	1	1.5	2	4	6	
5	10	0	1	2	2	0	1	0	0
10	10	0	6	5	3	3	1	1	0
20	10	0	7	8	8	8	7	4	2
40	10	0	7	6	6	7	4	5	2

5. 鎮痛作用

1 群 10 匹のマウスを用い, amoxapine の各量を腹腔内に注射し, 30~45 分後に鎮痛試験を行なった.

a) Haffner 法

尾根部に加えて仮性疼痛反射を起こす閾値圧力 (mmHg) を基準として (100%), amoxapine 投与後の閾値圧を調べ, 各量の 10 匹の平均を計算した. 結果は表 3 に示すとおり, amoxapine の用量増加に比例して閾値の上昇が認められ, 10 mg/kg 応用で 250%, 40 mg/kg では 335% と, 明らかな鎮痛効果が認められた.

b) phenylquinone 法

phenylquinone を腹腔内に注射し, 15 分以内に 1 回でも stretching 姿勢 (後肢および腹部を同時に伸展する特異な姿勢) を示した場合を鎮痛効果無効とし

表 3. amoxapine の鎮痛作用

用量 (mg/kg)	例 数	Haffner 法	phenylquinone 法
		(閾値上昇率)	(stretching 発現例/例数)
1	10	112.9%	10/10
5	10	171.0	3/10
10	10	258.0	5/10
20	10	243.4	3/10
40	10	334.9	0/10

た. 結果は表 3 に示すように 1 mg/kg 応用では全く鎮痛効果は認められなかったが, 10 mg/kg 応用では stretching の発現例は 5/10 となり, 40 mg/kg では全例に stretching の発現は認められず, 明らかな鎮痛効果を示した.

6. 睡眠増強作用

1 群 10 匹の雄性マウスを用い, 各薬物の皮下または腹腔内投与 30~45 分後に pentobarbital 32 mg/kg を腹腔内に投与し睡眠開始時間および持続時間に及ぼす影響を調べた.

表 4. pentobarbital 睡眠に及ぼす amoxapine の影響

用量 (mg/kg)	例 数	睡眠時間 (分±標準偏差)	
		開始時間	持続時間
対 照	10	3.8±1.1	40.7±7.8
10	10	4.6±1.0	56.7±14.7
20	10	2.6±0.7	49.5±8.9
40	10	2.5±0.8	65.8±10.3
60	10	3.6±1.0	85.6±15.3

結果は表 4 に示すごとく, amoxapine 10 mg/kg 以上の応用で睡眠持続時間の延長が認められ, 60 mg/kg で対照の約 2 倍の持続時間を示した.

なお imipramine 10 mg/kg, 20 mg/kg でも明らかに睡眠増強作用が認められた.

7. 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん

1 群 10 匹以上の雄性マウスを用い, 各薬物前処置後それぞれの peak time にあわせて頭部通電を行ない, 強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) を目標として各薬物の影響を調べた.

表 5. 最大電撃けいれんに対する amoxapine の影響

用量 (mg/kg)	投与 経路	例 数	けいれん発現例			死亡 例	
			TF	TE	CL		
10	経口	10	10	10	2	10(100)	8
50		10	10	10	1	10(100)	9
100		10	10	10	2	10(100)	8
10	腹腔内	10	10	10	0	10(100)	10
50		10	10	10	1	10(100)	9

TF : 強直性屈曲けいれん (tonic flexor)

TE : 強直性伸展けいれん (tonic extensor)

CL : 間代性けいれん (clonic convulsion)

その結果は表 5 に示すとおり, amoxapine の経口投与 (60 分前) でも腹腔内投与 (30 分前) でも TE の抑制作用は全く認められず, また死亡例も極めて高く, むしろけいれん増強的に作用した.

これに対して imipramine および amitriptyline では 10~20 mg/kg 以上で TE の消失がみられ, その ED 50 はそれぞれ 25 mg/kg (14.7-42.5), 30 mg/kg (20.7-43.5) と計算された.

b) pentetrazol けいれん

1群10匹の雄性マウスを用い各薬物投与後 pentetrazol 85 mg/kg の皮下注射を行ない、けいれんの発現状態を調べた。

結果は表6に示すように、amoxapine の各量の腹腔内および経口投与により pentetrazol けいれんは全く抑制を受けなかった。

8. 抗 tremorine 作用

1群10匹以上のマウスを用い、tremorine 25 mg/kg 皮下注射による振せんおよびその他の自律神経症状に対する各薬物の影響を調べた。

表7に示すように、amoxapine の各量の経口および腹腔内投与により、振せんの発現は全く抑制されな

かつたが、その発現時間が対照の発現時間(15~20分頃)よりやや遅れて現われ、また自律神経症状がやや抑制されたものもあつた。

これに対し、imipramine および amitriptyline では明らかな振せん抑制と自律神経症状の抑制が認められた。

9. 体温に及ぼす影響

1群10匹の雄性マウスの直腸温を経時的に測定し、これに対する amoxapine の影響を調べた。

結果は図3にみられるごとく、amoxapine 10 mg/kg 腹腔内投与では30分後に最大の下降(-2°C)を示し、その後回復に向い1.5時間以後は対照とほぼ同様な体温経過を示した。

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

用量 (mg/kg)	投与 経路	例 数	けいれん発現例				計 (%)	死亡 例
			MF	CL	TF	TE		
10	経口	10	10	0	8	8	10(100)	8
50		10	10	0	9	9	10(100)	9
10	腹腔内	10	8	0	10	10	10(100)	10
50		10	10	0	8	8	10(100)	8

MF : 最小けいれん (minimal full seizure)

他は表5と同じ。

表7. tremorine 振せんに及ぼす各薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	投与 経路	例 数	症 状			
				振せん	流涎	下痢	眼脂
対 照			20	20	18	11	15
amoxapine	10	経口	10	10	10	2	5
	20		10	10	10	0	7
	10	腹腔	10	10	10	0	7
	20		10	10	5	0	8
imipramine	5	皮下	10	8	2	7	5
	10		10	6	2	3	4
	30		10	4	1	2	0
	50		10	2	0	0	0
amitriptyline	1	皮下	10	9	2	0	2
	5		10	5	1	0	1
	10		10	4	0	0	0
	15		10	1	0	0	0

ED 50 : imipramine=17.4 mg/kg,

amitriptyline=6.8 mg/kg

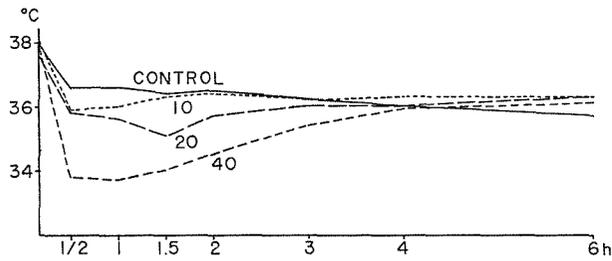


図 3. マウス体温に及ぼす amoxapine の影響

control : 0.2% CMC 腹腔内注射,

10 : amoxapine 10 mg/kg 腹腔内注射,

20 : amoxapine 20 mg/kg 腹腔内注射,

40 : amoxapine 40 mg/kg 腹腔内注射.

縦軸は温度 (°C), 横軸は時間.

20 mg/kg 投与では 30 分後に -1.5°C , 1.5 時間後には -2.5°C の最大下降を示すが, 3 時間後にはほぼ対照と同様の体温に戻った.

40 mg/kg では 30 分後に -4°C の最大下降を示し以後徐々に回復に向い 4 時間でほぼ対照と同様の体温に戻った (図 3).

なお imipramine 10~20 mg/kg では体温下降作用は認められなかった.

10. 抗 reserpine 作用

a) reserpine 低体温

1 群 10 匹のマウスの腹腔内に reserpine 2 mg/kg

を注射すると, 図 4 実線で示すごとく 30 分後には -1.5°C , 2 時間後には -3.5°C , 4 時間後には -6°C と著明な体温下降を続け 6 時間以後も -9°C と顕著な低体温を維持する.

これに対し, amoxapine 10 mg/kg, 20 mg/kg を前処置しておく, reserpine 2 mg/kg による低体温は拮抗され, 10 mg/kg 処置群では対照 reserpine 群より約 1°C 高い体温を維持し, 20 mg/kg 前処置群では 10 mg/kg 群よりさらに強い拮抗がみられ, 注射 2 時間後で -2.0°C , 4 時間後で -3.5°C と対照 reserpine 群に比べ約 2°C 高いレベルを維持し, 明

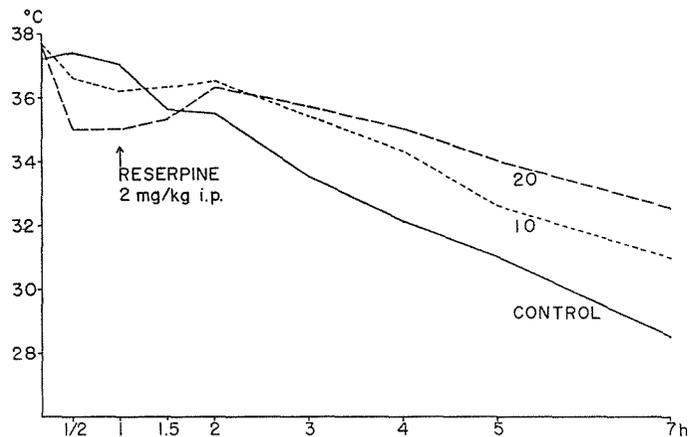


図 4. reserpine 低体温に対する amoxapine の影響

control : reserpine 2 mg/kg 腹腔内注射,

10 : amoxapine 10 mg/kg 前処置群,

20 : amoxapine 20 mg/kg 前処置群.

らかな抗 reserpine 作用が認められた。

なお imipramine 2~20 mg, amitriptyline 1~10 mg/kg の応用でも reserpine 低体温に明らかな拮抗作用を示した。

b) 眼瞼下垂

reserpine 作用のうち眼瞼下垂を指標として、抗 reserpine 作用を調べた。

reserpine 2 mg/kg を腹腔内に注射すると、30分頃から24時間以上持続する眼瞼下垂が出現する。この眼瞼下垂をその程度により全閉の4点、3/4閉じた場合を3点、以下1/2閉じたものを2点、1/4閉じた場合を1点、全く眼瞼下垂のみられなかつた場合を0点と、5段階に分けて評点し、10例の平均を算出した。

reserpine 注射60分後に amoxapine 10, 20, 40 mg/kg を腹腔内に注射してその影響をみると、表8に示すように眼瞼下垂をおこす例数はそれほど強く抑制を受けなかつたが、眼瞼下垂の程度は用量の増加に比例して明らかな抑制をうけた(表8)。

11. 抗 tetrabenazine 作用

reserpine に類似的作用を持つ tetrabenazine の鎮静作用および眼瞼下垂作用に対する amoxapine の拮抗作用を調べた。

a) tetrabenazine 鎮静

1群6匹のマウスを用い、その自発運動量を ani-

mex activity meter で記録する。

tetrabenazine 20 mg/kg を腹腔内に注射すると、図5Aにみられるごとく1時間後から4時間後に至るまで、著明な自発運動量の減少(鎮静)が認められる。

これに対し amoxapine 10, 20, 40 mg/kg を tetrabenazine と同時に腹腔内に注射すると、明らかに tetrabenazine 鎮静が抑制された(図5)。

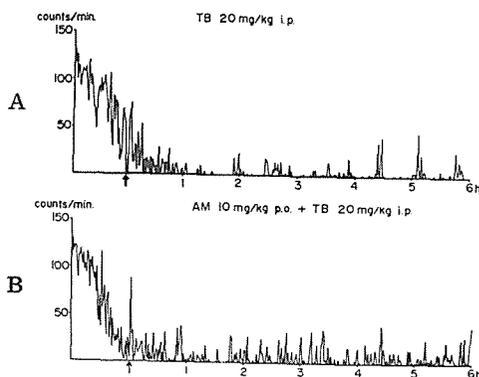


図5. tetrabenazine 鎮静(自発運動量)に対する amoxapine の影響

A : 対照 (tetrabenazine 20 mg/kg 腹腔内応用),

B : amoxapine 10 mg/kg 前処置群.

縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間.

表8. reserpine の眼瞼下垂に対する amoxapine の影響

薬物と用量	例数	発現例数とスコアの平均値								
		-1	-0.5	0.5	1	2	3	4	5	6時間
reserpine	10	2 (0.2)	7 (1.4)	10 (2.3)	10 (3.0)	10 (3.3)	10 (3.7)	10 (3.7)		
amoxapine 10 mg/kg	10	0 (0)	3 (0.8)	8 (1.5)	8 (1.4)	9 (2.7)	9 (3.2)	9 (3.3)		9 (3.6)
20 mg/kg	10	0 (0)	7 (1.1)	8 (1.2)	10 (2.0)	10 (1.8)	10 (1.8)	10 (1.9)		10 (3.5)
40 mg/kg	10	0 (0)	5 (1.0)	10 (1.5)	10 (1.7)	10 (2.1)	10 (2.8)	10 (2.6)		10 (3.3)

上段は眼瞼下垂の陽性例数, 下段の () 内はスコアの平均を示す。

なお眼瞼下垂の評点は

完全開眼 : 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 9. tetrabenazine の眼瞼下垂に対する amoxapine の影響

薬物と用量	例数	発現例数とスコアの平均						
		0.5	1	2	3	4	6	24時間
tetrabenazine	10	3 (0.8)	7 (1.8)	7 (1.9)	7 (1.9)	7 (1.9)	6 (1.6)	0 (0)
amoxapine 10 mg/kg	10	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (0.8)	6 (1.1)	6 (1.2)	5 (0.8)	1 (0.3)
	20 mg/kg	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (1.1)	7 (1.4)	5 (1.3)	6 (1.3)	2 (0.5)

上段は眼瞼下垂の陽性例数，下段の () 内はスコアの平均を示す。
眼瞼下垂の評点は表 8 に同じ。

b) 眼瞼下垂

reserpine による眼瞼下垂と同様な測定法を用い、tetrabenazine による眼瞼下垂に対する amoxapine の効果を調べた。

tetrabenazine 50 mg/kg を 1 群 10 匹のマウスの腹腔内に注射すると、1～6 時間に至るまで著明な眼瞼下垂が持続するが、これに対し amoxapine 10, 20 mg/kg 応用 30 分後に tetrabenazine を注射すると、表 9 にみられるごとく 1～4 時間に至るまで眼瞼下垂をおこす例数も少なくなり、その程度も明らかに弱くなった。

12. methamphetamine の群毒性

1 群 20 匹のマウスの腹腔内に methamphetamine 30 mg/kg を注射し、8 時間後までの死亡例数を調べると、20 例中 15 例 (75%) の死亡が認められた。これに対して amoxapine 10, 20 mg/kg 腹腔内注射 30 分後に同量の methamphetamine を注射すると、表 10 にみられるごとく 10 mg/kg 処置群では 10/20 (50%)、20 mg/kg 応用群では 7/20 (35%) と死亡率の減少が認められた。

13. 慢性植込みウサギ脳波に対する作用

a) 自発脳波

amoxapine 2 mg/kg 以下の静注では自発脳波には

表 10. methamphetamine のマウス群毒性に及ぼす amoxapine の影響

薬物と用量	死亡例 実験例	(死亡率)
対 照	15/20	(75%)
amoxapine 10 mg/kg	10/20	(50%)
20 mg/kg	7/20	(35%)

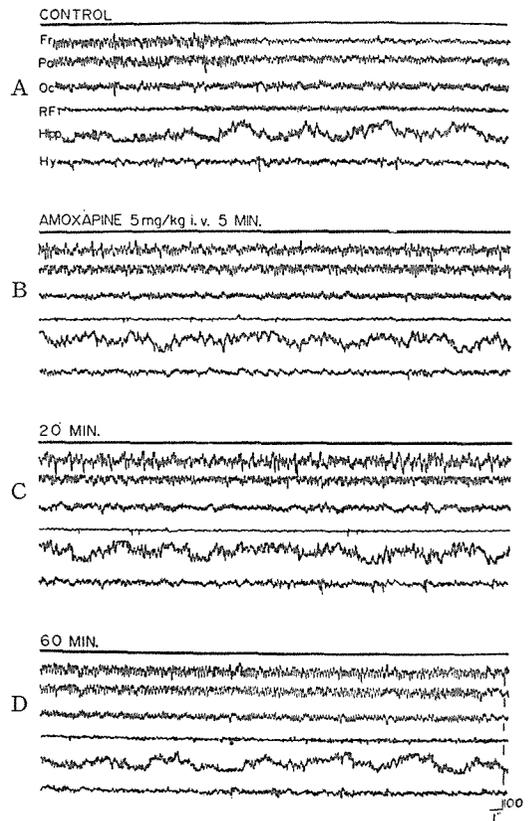


図 6. 自発脳波に及ぼす amoxapine の影響

- A : 対照,
B : amoxapine 5 mg/kg 静注 5 分後,
C : 20 分後,
D : 60 分後。

脳波は上から前頭部，側頭部，後頭部の皮質 3 カ所と中脳網様体，海馬，視床下部の誘導。

全く変化が認められない。

5 mg/kg を3例に静注すると、1例は全く変化なく、他の2例は10~25分後にかけて皮質脳波の高振幅徐波化の傾向が認められたが、60~90分後までに回復した(図6)。

10 mg/kg を応用した3例は、いずれも2~5分頃より皮質脳波の高振幅徐波化がみられたが、棘波や発作波の出現はなく、90分頃までに元に戻った。

12 mg/kg 静注の1例は2分頃より皮質脳波の高振幅徐波化がみられたが、5分後より最小けいれん様の発作を間欠的にくり返し、20分後に死亡した。

b) 中脳網様体刺激による脳波覚醒反応

中脳網様体上行賦活系 (reticular ascending activating system) を100 Hz, 0.75-3 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 amoxapine 2 mg/kg の静脈内応用では全く影響なく、5 mg/kg 応用の3例中1例は1.5~2時間にかけて覚醒反応の消失が認められたが、他の2例は20~60分にかけて覚醒反応の減弱ないし消失が

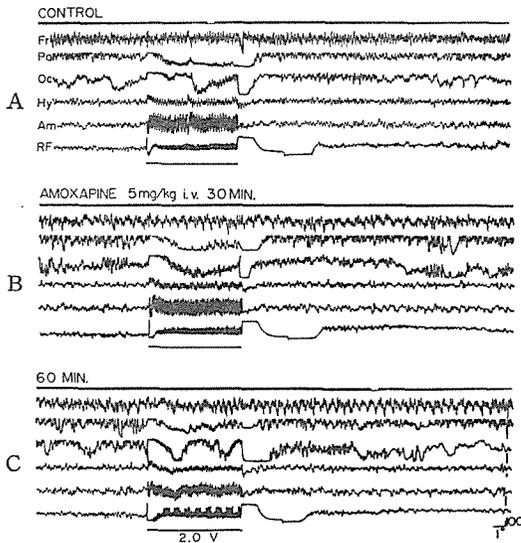


図7. 中脳網様体刺激による覚醒反応に対する amoxapine の影響

- A : 対照 (下線のところで2.0 V の刺激),
- B : amoxapine 5 mg/kg 静注 30 分後,
- C : 60 分後,

脳波は皮質3カ所と視床下部、扁桃核、中脳網様体の誘導。

認められたが、それほど著明なものではなかった(図7)。

10 mg/kg 応用の2例も30~90分にかけて覚醒反応の消失あるいは減弱がみられた。

c) 後部視床下部刺激による皮質覚醒反応

後部視床下部 (posterior hypothalamic area) を100~200Hz, 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) がみられる。

これに対し amoxapine 2 mg/kg 以下の静注では

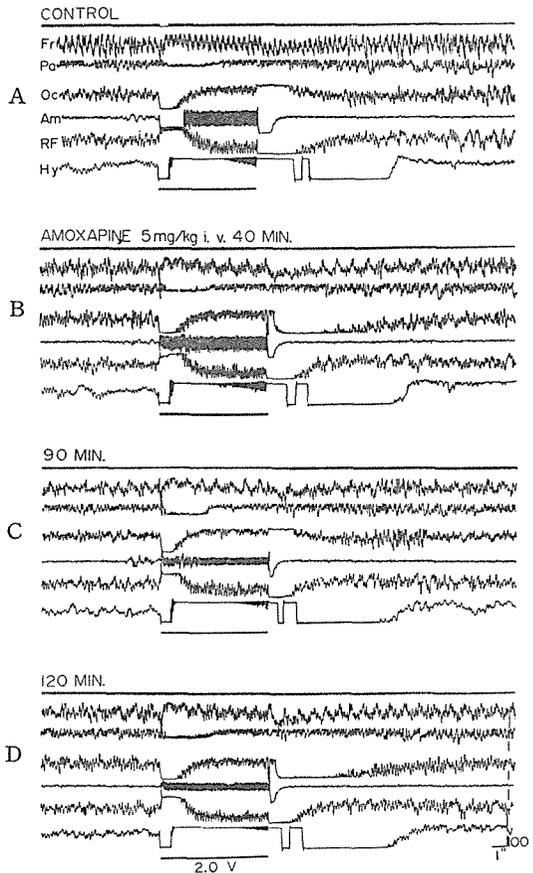


図8. 後部視床下部刺激による覚醒反応に対する影響

- A : 対照 (下線のところで2.0 V の電気刺激),
- B : amoxapine 5 mg/kg 静注 40 分後,
- C : 90 分後,
- D : 120 分後.

脳波は上から皮質3カ所と扁桃核、中脳網様体、後部視床下部の誘導。

全く影響なく、5 mg/kg の3例中1例は変化がみられなかったが、他の2例は50~120分にかけて覚醒反応の抑制ないし減弱が認められ、120~150分後には再び対照と同様な覚醒反応が出現した(図8)。

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6-8Hz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。

amoxapine 1~2 mg/kg を静注した4例は全く影響を与えず、5 mg/kg 応用の3例中2例はほとんど変化がなく、他の1例も50~100分にかけて、わずかに反応の減弱がみられたのみである(図9)。

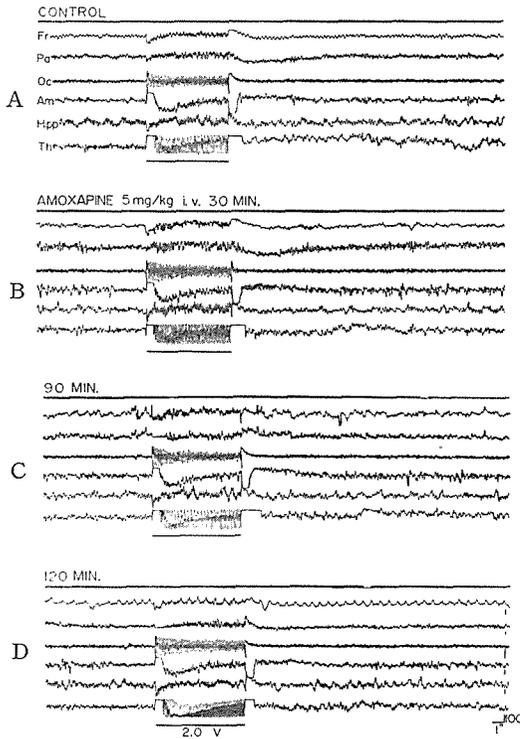


図9. 視床正中核刺激による漸増反応に及ぼす影響
A : 対照(下線のところで2.0 Vの電気刺激),
B : amoxapine 5 mg/kg 静注30分後,
C : 90分後,
D : 120分後.

脳波は上から皮質3カ所と扁桃核, 海馬, 視床正中核の誘導。

7 mg/kg 応用の2例も1例は不変, 他の1例にわずかに反応減弱が認められた。

e) 海馬後放電

背側海馬を100 Hz, 1 msec, 1-4 Vで5~7秒間刺激すると, 海馬誘導にspike & waveなど種々の形の特異な海馬後放電(hippocampal after discharge)が出現し, しばしば他の誘導に波及する。

これに対して amoxapine 2 mg/kg 以下の静脈内注射ではほとんど影響が認められなかった。

5 mg/kg を応用した3例のうち, 不変が1例あったが, 他の2例は30~240分後にかけて明らかに後放電の増強を示した。図10はその1例を示したもので, 30分後には後放電の持続時間が約1.5倍, 1時間後には約4倍以上となるが, 90分後にはほぼ対照と同様な後放電に戻った。

f) physostigmine 覚醒反応

中枢神経における cholinergic function をうかがう意味で, physostigmine 静注による脳波覚醒反応に対する amoxapine の影響を調べた。

図11上段に示すように, physostigmine 0.1 mg/kg を静注すると, 皮質脳波は低電位速波となり同時に海馬にも覚醒波が出現し, この状態は35~50分後まで持続する。

これに対し, amoxapine 2 mg/kg 以下の応用ではほとんど影響が認められないが, 5 mg/kg を静注した5例中4例は明らかに覚醒反応の増強を示した。すなわち不変の1例を除き, 4例中2例は対照の覚醒反応がそれぞれ35分, 50分持続したのに対し, amoxapine 応用後には60分, 70分と約20~25分の持続延長を示し(図11), 他の2例は持続がさらに著明となり100~150分後まで延長した。

考 察

向精神薬の薬理的検定法については, 城戸, Courvoisier らの総説にくわしくのべられているが, それらのうち neuroleptica (神経遮断薬) の特徴としては, 自発運動抑制作用, カタレプシー惹起作用, 抗アポモルヒネ作用などが最も注目されているところである。

今回実験に用いた amoxapine は, 緒言にも述べたごとくその化学構造が neuroleptica である loxapine や clothiapine に類似していることから, まずその neuroleptic な作用が予想される薬物といえよう。

そのような意味で, 本実験における実験結果のうち

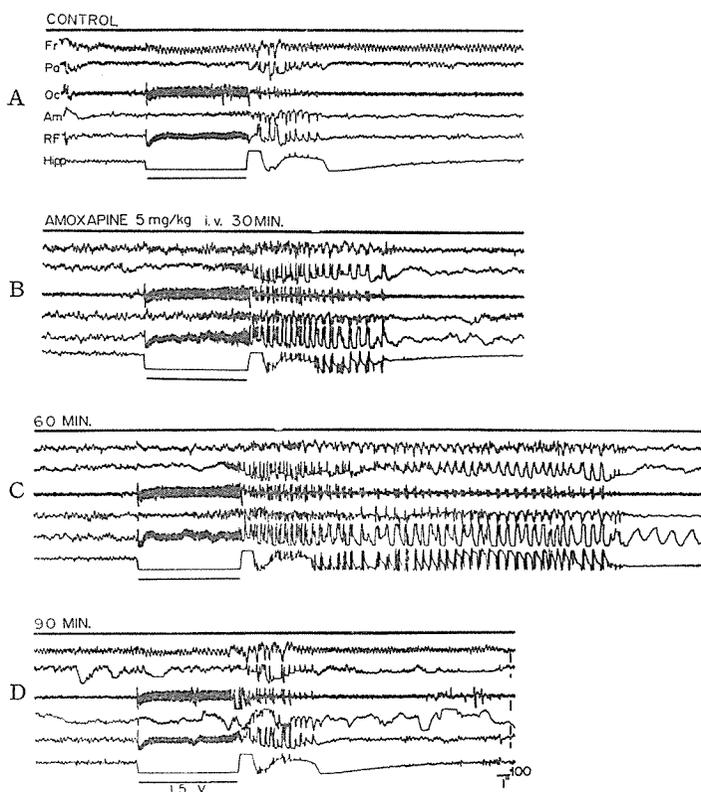


図 10. 海馬後放電に及ぼす amoxapine の影響

- A : 対照 (下線のところで 1.5 V の電気刺激),
 B : amoxapine 5 mg/kg 静注 30 分後,
 C : 60 分後,
 D : 90 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所と扁桃核, 中脳網様体, 背側海馬の誘導.

neuroleptica としての特徴的な薬理作用を拾い上げてみると, 自発運動抑制作用, カタレプシー惹起作用, 体温下降作用, 睡眠増強作用, methamphetamine の群毒性抑制などが目立つところであるが, その他抗 apomorphine 作用 (渋谷) や嗅球摘出ラットの情動過多に対する抑制作用 (松木) なども知られており, このような薬理作用から見る限りでは, neuroleptic な作用を持つ薬物ということができよう.

一方, 本薬物が chlorpromazine や haloperidol などの neuroleptica と異なる点としては, 鎮痛作用を有する点, 抗 reserpine 作用や抗 tetrabenazine 作用を示すこと, また全身症状の鎮静に加えてやや興奮作用を持つことなどの点がみられたが, これらの作用はむしろ抗うつ薬である imipramine の作用に類似した作用といえよう.

これらの点については, catecholamine 作用の増強, reserpine や tetrabenazine による抑制効果に対する拮抗, reserpine 低体温に対する拮抗, yohimbine の致死効果の増強作用などが Lederle Laboratory により報告され, その作用は 3 環抗うつ薬と類似の作用と考えられるが, それにもかかわらず imipramine の持つ抗 choline 作用を全く欠いている点为本薬物の 1 つの特徴と思われる. すなわち本実験において choline 作働性薬物である tremorine の振せん (Everett) に対して抑制作用を示さず, また脳内の cholinergic function を反映すると考えられている physostigmine 覚醒反応 (Ogura & Kimishima) に対して抑制作用が全くみられず, むしろその作用を増強した点は抗 choline 作用の欠如を示すもので, 本薬の最も大きな特徴であり, 臨床応

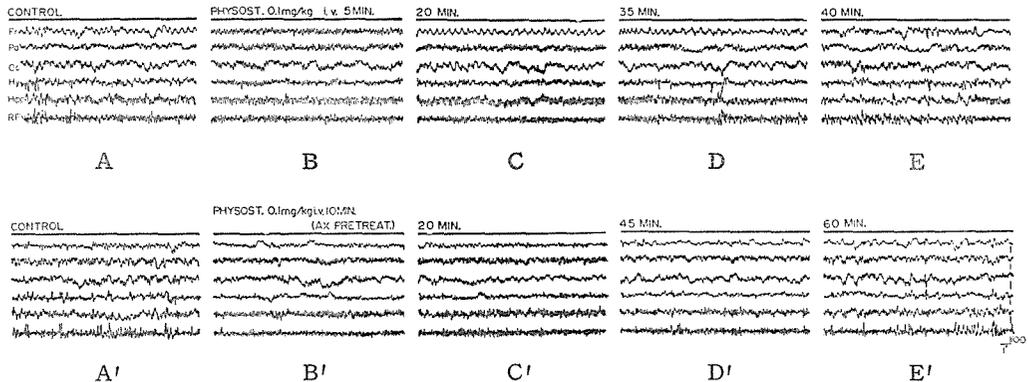


図 11. physostigmine 覚醒反応に対する amoxapine の影響

上段は対照，

A : 自発脳波， B : physostigmine 0.1 mg/kg 静注 5 分後，
C : 20 分後， D : 35 分後， E : 40 分後

下段は amoxapine 応用後，

A' : amoxapine 5 mg/kg 応用 10 分後， B' : physostigmine 同量応用
10 分後， C' : 20 分後， D' : 45 分後， E' : 60 分後。

脳波は上から皮質 3 カ所と視床下部，海馬，中脳網様体の誘導。

用に当つて新しい期待の持たれる点であると共に，従来の抗うつ薬の持つ副作用の軽減につながる事が予想される。

本薬物の脳波作用については，自発脳波の徐波化，視床下部刺激による覚醒反応の抑制，中脳網様体刺激による覚醒反応および視床正中核刺激による漸増反応の軽度抑制，海馬後放電の増強作用などが認められたが，これらは chlorpromazine などの neuroleptica に見られる作用とほぼ同様な脳波作用と思われるが，major tranquilizer 応用の際にしばしばみられる辺縁系や視床の spike の出現(君島ら)や新皮質と辺縁系脳波の分離などは全く認められなかった。

以上のように本薬はその化学構造から考えると major tranquilizer のような薬理作用が予測され，事実 neuroleptica としてのいくつかの薬理学的作用を有するが，同時に imipramine 類似の薬理作用を有する新しいタイプの抗うつ薬をいえるが，すでに Lapin が示しているように imipramine および chlorpromazine が共に analeptic effect (imipramine はこれが主である)と tranquilizing effect (chlorpromazine の主作用)をあわせ持つことを考えれば，本薬がその両面的な作用を持つことも，さして不思議ではない。

総 括

1. 無麻酔動物を用いて，2-chloro-11-(1-piperazinyl)-dibenz [b, f] [1, 4] oxazepine (amoxapine) の薬理作用，とくにその中枢作用について検討を加えた。なお比較対照薬としては imipramine あるいは amitriptyline を用いた。
2. マウスおよびラットの全身症状に対し，amoxapine は鎮静および自発運動の減退をきたすが，大量では軽度の興奮状態から間代性けいれんを示すこともある。
3. マウスの自発運動量に対し，amoxapine は 6 時間以上にわたる抑制作用を示す。またマウスを用いた実験でカタレプシー惹起作用が認められ，回転棒試験でも強い抑制作用がみられた。
4. Haffner 法および phenylquinone 法で鎮痛作用が認められた。また pentobarbital の睡眠作用に対する増強作用もみられた。
5. 最大電撃けいれん法および pentetrazol けいれん法により，抗けいれん作用は全く認められなかった。また抗 tremorine 作用はほとんど有しない。
6. マウスの体温に対し，amoxapine は体温下降作用を示す。また reserpine による体温下降作用お

よび眼瞼下垂に対し拮抗作用を示し, tetrabenazine による自発運動の抑制作用および眼瞼下垂に対しても拮抗する。

7. マウスを用いた methamphetamine の群毒性を抑制する。

8. 慢性植込みウサギの脳波に対し, amoxapine は皮質脳波の軽度の高振幅徐波化を示すが, spike の発生や皮質-海馬脳波の分離などは認められない。また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抑制作用が認められるが, 視床正中核刺激による漸増反応に対する抑制作用は弱い。

9. 海馬後放電に対し増強作用を示す。また physostigmine 覚醒反応に対して抑制作用を示さず, むしろ増強作用を有する。

10. 以上の結果から amoxapine は抗 choline 作用の少ない新しいタイプの抗うつ薬と考えられる。

文 献

- 1) Amoxapine : Medical Research, Cyanamid International, September, 1971.
- 2) Charalampous, K. D. : *Curr. Therap. Res.* **14**, 657-663, 1972.
- 3) Courvoisier, S., Ducrol, R. and Julou, L. : *Psychotropic drugs*. Garattini, S. and Ghetti, V. Ed. p. 375-391, Elsevier, Amsterdam, 1957.
- 4) Everett, G. M. : *Nature* **30** (4522), 1238-1239, 1956.
- 5) Gallant, D.M., Bishop, M.P. and Guerrero-Figueroa, R. : *Curr. Therap. Res.* **13**, 364-368, 1971.
- 6) Haffner, F. : *Deut. Med. Woch.* **55**, 731-733, 1929.
- 7) 原 俊夫, 村崎光邦, 山角 駿 : *臨床精神医学* **5**, 115-130, 1976.
- 8) Kellner, R., Freese, M.L., Feigelman, B. H. and Vennwatson, P. : *Curr. Therap. Res.* **14**, 449-453, 1972.
- 9) 城戸良之助 : *最新医学* **20**, 2396-2411, 1965.
- 10) 君島健次郎, 坂本寿子, 山崎迪代, 田辺恭子, 天野泰子 : *米子医学雑誌* **20**, 525-538, 1969.
- 11) Lapin, I. P. : *Psychopharmacological Methods* **3**, 57-62, 1963.
- 12) Lederle Laboratories : *Monograph on CL 67*, 772, *Preclinical Trial Brochure*, Pearl

River, N. Y. 1970.

- 13) 松木勝彦 : 未発表.
- 14) Ogura, C. and Kimishima, K. : *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* **26**, 291-317, 1972.
- 15) Ota, K.Y., Turekl, I. and Kurland, A.A. : *Curr. Therap. Res.* **14**, 381-389, 1972.
- 16) 渋谷 健 : 未発表
- 17) Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G. : *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **95**, 729-731, 1957.
- 18) Woodbury, D. M. and Davenport, V. D. : *Arch. int. Pharmacodyn.* **92**, 97-107, 1952.

ABSTRACT

Central nervous actions of amoxapine, new dibenzo-oxazepine derivative

Kenjiro KIMISHIMA, Kyoko TANABE,
Yukako KINOSHITA, Daisuke HOURI,
Goen INOUE and Kisaburo ENDO

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

Effects of 2-chloro-11-(1-piperazinyl)-dibenz-[b,f][1,4]oxazepine (amoxapine) on the central nervous system were analyzed behaviorally and electroencephalographically in mice and rabbits, serving imipramine and amitriptyline as the control materials.

Observation showed inhibitory effects on spontaneous motor activities, rotarod test and analgesic test, proving characteristic catalepsia and hypothermia production in mice. Despite the absence of anticonvulsive and antitremorine effects, antagonistic potencies on reserpine and tetrabenazine were significant.

When amoxapine was intravenously administered into chronically implanted rabbits with electrodes, properties in spontaneous EEG were distinguished such as slow waves with high amplitude in the cortex. Arousal responses by stimulation of the hypothalamus and midbrain reticular formation were inhibited, and also

seizure discharges induced by that of the dorsal hippocampus. But the arousal response induced by i. v. injection of physostigmine did not inhibit.

Based on the results obtained, it was considered that amoxapine should be a characteristic antidepressant lacking anticholinergic action.

受付 (1976-8-7)