

Aromatic L-amino acid decarboxylase inhibitor

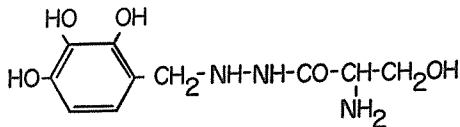
(Ro 4-4602) と各種薬物の相互作用に関する薬理的検討

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

木下 ゆか子・徳吉 公 司・祝部 大 輔・君島 健次郎

近年 L-DOPA の薬理的効果増強および副作用軽減のために economizer の併用が考えられ, MAO-inhibitor や aromatic amino acid decarboxylase inhibitor (Ro 4-4602, MK 486, その他) の併用が検討され, とくに DOPA decarboxylase inhibitor の代謝や生体内作用物質に対する影響について多くの報告がみられる (Pletscher ら, Burkard ら, Barholini ら, 平井ら).

さきに君島ら (1974) は図 1 に示す DOPA decar-



seryl-trihydroxybenzyl hydrazine (Ro 4-4602)

図 1. DOPA decarboxylase inhibitor の化学構造

boxylase inhibitor である hydrazine 誘導体 (Ro 4-4602, benserazide, DC-I と略す) と L-DOPA の併用効果について検討を加え, L-DOPA の単独応用ではほとんど抑制効果のみられなかつた tremorine に対して著明な抑制効果を持つことを明らかにし, さらに major tranquilizer である dibenzo-oxazepine (君島ら, 1970) により惹起されるカタレプシーに対する抑制効果, また harmine や harmaline による振せんに対しても L-DOPA 単独の場合より強い抑制を示すことなどを明らかにし, この両者の併用が単に L-DOPA の economizer として DOPA 服用量の節減および副作用軽減だけでなく, DOPA 単独ではあまり認められなかつた抗振せん作用を増強するという新しい面を明らかにした.

今回われわれは, DOPA decarboxylase inhibitor と臨床的にしばしば用いられる各種薬物との併用実験を行ない, それらの併用効果, 相互作用について薬理

学的検討を加えた.

実験方法

実験動物としては dd 系マウス, Wistar 系ラットおよび成熟ウサギを無麻酔のまま用いた. 実験方法については実験成績の各項で記す. なお DC-I については全身症状に影響を及ぼさない 50 mg/kg (水溶液) を用いた.

実験成績

1. 抗 parkinson 薬との併用効果

マウスを用い tremorine 25 mg/kg (100%振せん量) 皮下注射により惹起される振せんおよび流涎, 下痢, 眼脂などの副交感神経刺激症状を指標として薬物相互作用を調べた.

1) amantadine

amantadine 50, 100 mg/kg (水溶液) の腹腔内投与では全身症状には変化がなく, また amantadine と DC-I 50 mg/kg 経口投与による併用でも全身症状には著変がなかつた.

表 1. tremorine 作用に及ぼす amantadine と DC-I 併用の影響

薬物 (mg/kg)	例数	tremorine 作用			
		振せん	流涎	下痢	眼脂
対照 (tremorine 25)	10	10/10	10/10	4/10	8/10
amantadine 50	10	10/10	7/10	8/10	5/10
100	10	10/10	9/10	8/10	6/10
DC-I 50	10	9/10	4/10	3/10	5/10
amantadine 50 + DC-I 50	20	20/20	10/20	9/20	3/20

この併用群に tremorine 25 mg/kg を投与した際の振せん及び副交感刺激症状は、tremorine 単独応用の対照群と差異はなかつた (表 1)。

2) trihexyphenidyl (Artane)

trihexyphenidyl 1, 2 mg/kg (水溶液) の腹腔内投与により全身症状には全く変化が認められなかつた。これに対し DC-I 50 mg/kg (経口投与) を加えても全身症状には変化がなかつたが、上記の 2 者併用群に tremorine を注射すると、振せん発現は tremorine 単独に比し著明な抑制を受けた (表 2)。

表 2. tremorine 作用に及ぼす trihexyphenidyl と DC-I 併用の影響

薬物 (mg/kg)	例数	tremorine 作用			
		振せん	流涎	下痢	眼脂
対 照	10	10/10	10/10	4/10	8/10
trihexyphenidyl 1	10	9/10	3/10	3/10	3/10
2	10	8/10	1/10	1/10	1/10
DC-I 50	10	9/10	4/10	3/10	5/10
trihexyphenidyl + 1 DC-I 50	10	8/10	5/10	1/10	3/10
trihexyphenidyl + 2 DC-I 50	10	6/10	6/10	1/10	0/10

2. 中枢神経作用薬との相互作用

マウスを用い、自発運動、体温および phenylquinone による鎮痛効果などを指標として相互作用を検討した。

1) diazepam

a) Animex activity meter による自発運動量

1群 6 匹のマウスの自発運動量を Animex activity meter により連続記録し、これに diazepam 2, 5 mg/kg (0.2% CMC 溶液) を経口投与すると、1~6 時間後に至るまで、自発運動量の減少が認められる。

これに対し DC-I 50 mg/kg を diazepam と同時投与した群では、diazepam 単独投与群よりわずかに運動量の減少が明らかとなつた (図 2)。

なお DC-I 50 mg/kg 単独投与 (経口) では図 2 B に示すごとく自発運動量にはほとんど影響がみられなかつた。

b) 体温

1 群 10 匹のマウスの直腸温をサーミスター温度計で経時的に測定した。

diazepam 2 および 5 mg/kg の経口投与により、直腸温は 1~6 時間以上にわたりそれぞれ最低 -1.3°C, -1.8°C の下降を示した。

これに対し DC-I 50 mg/kg と diazepam 2 mg/kg との併用経口投与群では diazepam 単独応用の際と差異がなく、diazepam 5 mg/kg との併用群では体温下降は対照の diazepam 投与群に比べてやや少なく、軽度の拮抗を示した (図 3)。なお DC-I 50 mg/kg 単独応用では体温にはほとんど影響がみられなかつた。

2) aspirin

a) 体温

上記と同様に 1 群 10 匹のマウスを用い、aspirin 150 mg/kg (0.2% CMC 懸濁液) 経口投与の直腸温に対する影響を調べると、1~6 時間以上にわたり -1.2°C (最低値) の体温下降を示したが、これに DC-I 50 mg/kg を併用しても体温下降には著変がなく、また全身症状も aspirin 単独応用の際と同様著変はみられなかつた。

b) 鎮痛効果

phenylquinone 0.02% 液 0.2 ml/10 g をマウスの腹腔内に注射し、直後から 15 分後までの stretching 姿勢発現を指標として鎮痛効果を検討した。

aspirin 100 および 200 mg/kg の経口投与では鎮痛作用はほとんど認められず、これに DC-I 50 mg/kg を併用した際にも同様鎮痛効果はなく、併用効果は全く認められなかつた。また DC-I 単独でも鎮痛効果はみられなかつた。

3. 血圧に影響を与える薬物

1) reserpine

自発運動量 (Animex activity meter) および眼瞼下垂を指標とし、併用効果を検討した。

a) 自発運動量

1 群 10 匹のマウスの自発運動量は、reserpine 0.5 および 1 mg/kg の腹腔内投与により 1~8 時間以上にわたり著明な減少を示す。これに DC-I 50 mg/kg を併用しても reserpine 鎮静には全く影響を与えなかつた。

b) 眼瞼下垂

reserpine 投与後の眼瞼下垂をその程度により全開の 0 点から全閉の 4 点までの 5 段階にわけ、各時間ごとの点数の平均 (10 例) を算出した。

reserpine 1 mg/kg の腹腔内投与により 2~6 時間以後まで 3.0~3.9 点の高度の眼瞼下垂を示すが、

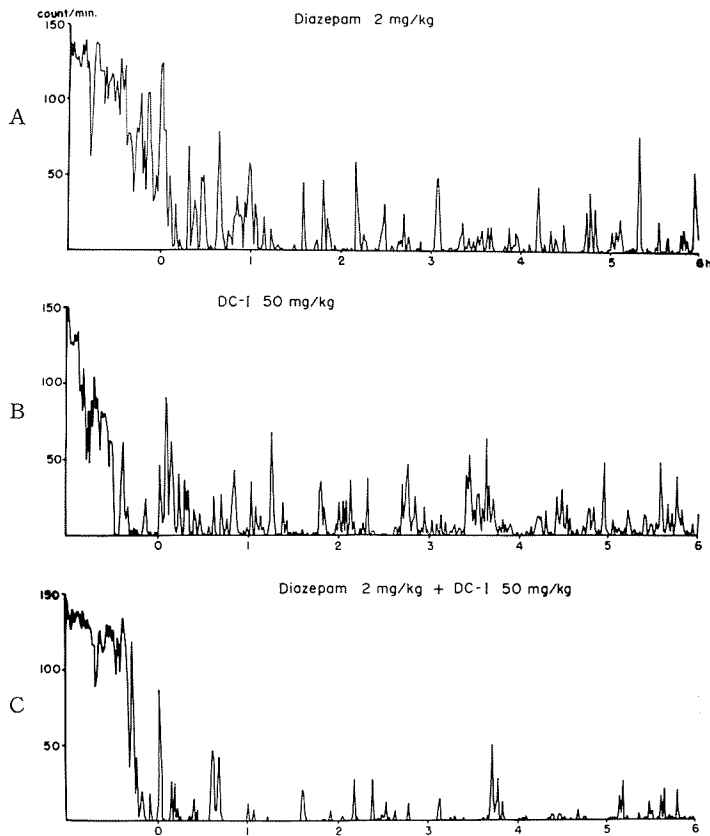


図 2. diazepam の自発運動量に及ぼす DC-I の影響
 A : diazepam 2 mg/kg 経口投与, B : DC-I 50 mg/kg 経口投与,
 C : diazepam と DC-I の併用, 縦軸はカウント数, 横軸は時間.

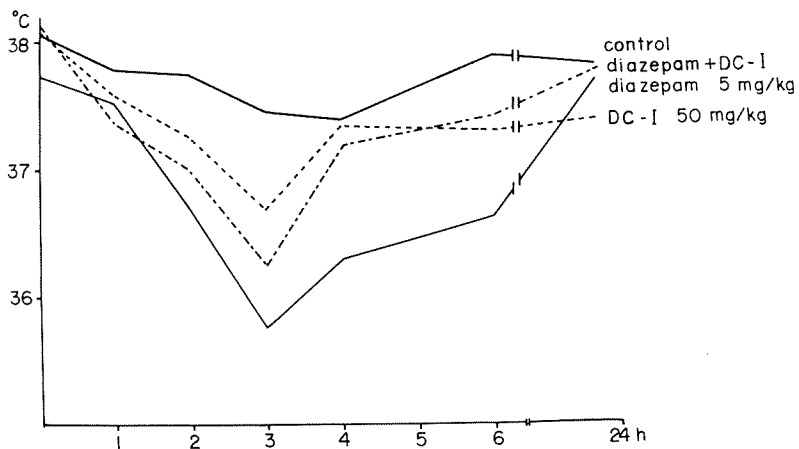


図 3. マウスの体温に及ぼす diazepam と DC-I 併用の効果
 control : 0.9%食塩水経口投与,
 diazepam+DC-I : diazepam 5 mg/kg, DC-I 50 mg/kg 経口投与,
 縦軸は体温 (°C), 横軸は時間.

これに DC-I 50 mg/kg を併用するとわずかながら眼瞼下垂の程度が1~24時間後まで増強した(表3)。

2) ethylphenylephrine (Effortil)

ウサギの呼吸血圧に対する併用効果を調べた。

ethylphenylephrine 200 μ g/kg の静注により血圧は40~50 mmHgの上昇(adrenalin 5 μ g/kg 静注効果と同程度)を示すが, DC-I 50 mg/kg 応用後の ethylphenylephrine 同量の血圧上昇は ethylphenylephrine の単独投与よりわずかに強く(+5 mmHg)出現した(図4)。なお呼吸変化に対してもほとんど影響を示さなかつた。

4. metoclopramide (Prinperan)

自発運動量および自発行動を1群6匹のマウスを用

表3. reserpine 眼瞼下垂に及ぼす DC-I の影響

薬物 (mg/kg)	例数	眼瞼下垂 (10例の平均 score)							
		0.5	1	2	3	4	6	24	48 時間
reserpine 1	10	0.6	2.0	3.0	3.5	3.9	3.9	1.9	1.0
reserpine 1 + DC-I 50	10	1.7	3.0	3.5	3.8	4.0	4.0	2.8	1.9

Score :

全開 : 0点, 3/4 : 1点,

1/2 : 2点, 1/4 : 3点,

全閉 : 4点。

い Animex activity meter で観察記録したが, metoclopramide 5 mg/kg 水溶液の単独応用では生理食塩水投与群の自発運動量と差がなく, DC-I 50 mg/kg との併用でわずかに自発運動量の減少が認められたが著明なものではなかつた。

考 察

緒言にも述べたごとく DOPA decarboxylase inhibitor の代謝や生体内作用物質に対する影響についてはこれまで多くの報告がみられるが(Pletscher and Gey, 平井ら), 本薬と各種薬物(とくに中枢作用薬)との相互作用についての検討はほとんど行なわれていない現状である。

今回の実験においては, L-DOPA を除く抗パーキンソン薬, 中枢抑制薬, 血圧に変化を与える薬物, 制吐薬など種々の薬物との併用効果, 相互作用について検討を加えたが, それらのうち, 全身症状および tremorine 振せんを指標とした抗パーキンソン薬(amantadine, trihexyphenidyl) との併用では全く相互作用が認められず, aspirin との併用(体温および鎮痛効果)でも影響が認められず, また reserpine 鎮静に対しても影響を与えなかつた。

これに対して今回の実験のうち DC-I の併用が何らかの影響を及ぼしたものとしては, diazepam による鎮静作用(自発運動量の減退)のわずかな増強, diazepam による低体温に対する軽度の拮抗, reserpine による眼瞼下垂のわずかな増強, ethylphenylephrine

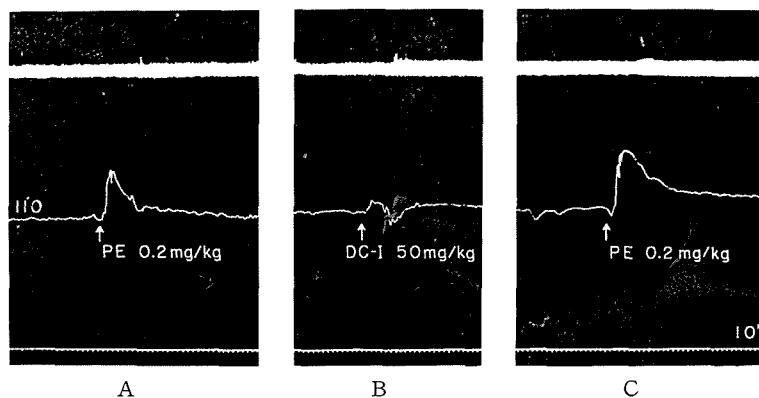


図4. ethylphenylephrine の血圧上昇に及ぼす DC-I の影響

A : ethylphenylephrine 0.2 mg/kg 静注,

B : DC-I 50 mg/kg 静注,

C : ethylphenylephrine の同量静注 (20分後)

上は呼吸, 下は血圧曲線, 時標10秒。

による血圧上昇作用の軽度の増強, metoclopramide の自発運動のわずかな減少などが認められたが, これらの相互作用はいずれも極めて軽度であり, しかもそれらの効果はそれぞれの薬物の作用に対して本質的な影響を与えるものではなかつた. すなわち diazepam 鎮静作用の増強, reserpine 眼瞼下垂の極めて軽度な増強作用, metoclopramide の自発運動減少などは, DC-I それ自体が示す軽度の中枢抑制作用(君島ら)による作用増強と考えられるし, また diazepam 低体温に対する拮抗および ethylphenylephrine の血圧上昇に対する増強作用は, DC-I の末梢効果による血管系のカテコールアミンに対する感受性の増大を考えればいずれもうまく説明できよう.

しかしながらこれらの作用はいずれの場合も極めて弱いものであつて, それぞれの薬物の本質的な作用には全く影響を与えない程度のものであつた.

結 論

各種薬物, とくに中枢作用薬を中心として DOPA decarboxylase inhibitor (benserazide) との併用効果, 相互作用を検討したが, いずれの薬物との併用でも, 各薬物の作用に対する本質的な影響は認められず, また重篤な副作用を思わせる協力作用や拮抗作用も認められなかつた.

文 献

- 1) Bartholini, G. and Pletscher, A. : J. Pharmacol. **161**, 14-20, 1968.
- 2) Burkard, W.P., Gey, K.F. and Pletscher, A. : Arch. Biochem. Biophysics **107**, 187-196, 1964.
- 3) 平井美知子, 根岸桂子, 岡 哲雄 : 第 50 回日本薬理学会総会口演, 東京, 1977.
- 4) 君島健次郎, 坂本寿子, 田辺恭子, 有馬泰子, 山崎迪代, 古川逸夫 : 米子医学雑誌 **21**, 151-158, 1970.
- 5) 君島健次郎, 田辺恭子, 山崎迪代, 島袋隆志, 花田善行 : 米子医学雑誌 **25**, 161-167, 1974.
- 6) Pletscher, A. and Gey, K. F. : Biochem. Pharmacol. **12**, 223-228, 1963.
- 7) Pletscher, A., Daprada, M. and Steiner, F.A. : Int. J. Neuropharmacol. **3**, 559-564, 1964.

ABSTRACT

Combined effects of dopa decarboxylase inhibitor and other several drugs

Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI, Daisuke HOURI and Kenjiro KIMISHIMA

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

The actions of several drugs have been studied in the presence of benserazide, a potent inhibitor of dopa decarboxylase.

1) benserazide did not affect anti-tremorine effects of amantadine and trihexyphenidyl, hypothermia induced by aspirin and suppression of locomotor activity induced by reserpine.

2) benserazide slightly enhanced sedation induced by diazepam and ptosis produced by reserpine.

3) benserazide enhanced hypertensive effects of ethylphenylephrine slightly.

Based on the results obtained, it was considered that benserazide did not change the essential action of the several drugs.

受付 (1977-1-10)