

新しい脳循環代謝改善薬 1-(3, 4-dimethoxyphenyl)-2-(4-diphenyl-
methylpiperazinyl) ethanol dihydrochloride (NC-1100)の
静脈内投与による中枢薬理作用

鳥取大学医学部薬理学教室 (前主任 君島健次郎名誉教授)

田辺恭子, 木下ゆか子, 徳吉公司, 祝部大輔, 岳 旺, 君島健次郎

Effects of 1-(3, 4-dimethoxyphenyl)-2-
(4-diphenylmethylpiperazinyl)
ethanol dihydrochloride (NC-1100) on the central nervous
system by administrating the drug intravenously.

Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI

Daisuke HOURI, Yue WANG and Kenjiro KIMISHIMA

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago 683, Japan

ABSTRACT

The effects of NC-1100 on the central nervous system by intravenous administration were analyzed behaviorally in mice, rats and rabbits. NC-1100 showed slight inhibitory effects on spontaneous locomotor activities and group toxicity induced by methamphetamine, but no effect on rotarod test, traction test, sleeping time induced by pentobarbital, analgesic test by Haffner's method, anticonvulsant test by pentetrazol and body temperature. Moreover, NC-1100 gave no influences on the renal functions, blood coagulation, hemolytic response, platelet coagulation activity, blood sugar and biliary secretion. Based on these results obtained, NC-1100 was considered an agent improving cerebral metabolism and selectively increasing cerebrovascular blood flow with few central nervous action.

(Accepted on May 27, 1992)

近年脳障害の治療には、いわゆる脳循環代謝改善を目的とする血管拡張薬、血栓溶解薬、脳圧低下薬、代謝賦活薬など種々の薬物が使用されている。

さきにわれわれは、新しい脳循環代謝改善薬と

して椎骨-脳底動脈系の選択的血流増加作用を有し、かつ安全性の高い薬物といわれる1-(3, 4-dimethoxyphenyl)-2-(4-diphenylmethylpiperazinyl)ethanol dihydrochloride (NC-1100, 日本ケミファ, 図1) を主として経口投与し、その中

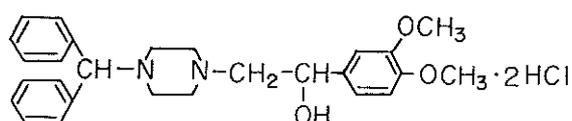


図1. NC-1100の化学構造

枢作用について報告したが(田辺ら¹²⁾, 1991), 本薬は脳に選択的な血流改善作用を有するほか, 脳虚血によるエネルギー代謝障害や虚血に起因する脳神経細胞障害に対する保護作用^{4,7)}を有し, またその機序にはCa-entry blocking action¹¹⁾が大きく関与するといわれている. 今回の実験ではNC-1100の静注による効果を明らかにすべく各種動物実験を用い, 本薬物の中枢神経系に対する作用と一般薬理作用について検討を行った.

実験方法

実験動物: 雄性のddY系マウス(5~10週齢), 雄性のWistar系ラット(6~9週齢)および体重2.5~3.5kgの雌雄の成熟ウサギ(日本白色種)を使用した. これらの実験動物は室温22±3℃で飼育及び実験を行った. 飼料は日本クレア製飼育用固型飼料(CE-2, CR-2)を水道水とともに自由に摂取させ, 明暗期の設定は行わなかった.

実験方法:

1. 中枢神経系

1) 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匹の雄性マウスをプラスチック製ケージ(35×22×21cm)に入れて90分間馴れさせたのち, 被験薬の1, 5および10mg/kgを静注して6時間後までの自発運動量を経時的にカウントさせた.

2) 回転棒試験(rotarod test)

直径3cm, 毎分16回転する回転棒を用い, 実験前日までの3回の試行で毎回1分間以上落下しなかったマウスを選んでおく. このマウスを1群10匹として被験薬の1, 3および10mg/kg静注の影響を6時間後まで調べた.

3) 懸垂試験(traction test)

Courvoisierら¹³⁾の方法に従い, 水平に張った針金にマウスの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て判定を行った. マウスは1群10匹として被験

薬の1, 3および10mg/kg応用の影響を6時間後まで調べた.

4) 睡眠増強作用

川崎⁶⁾の方法に準じて1群10匹のマウス計40匹を用い, 被験薬を静注して15分後にpentobarbital sodium 35mg/kgを腹腔内注射し, 正向反射の消失を指標として, 睡眠の開始時間及び持続時間に対する影響を調べた.

5) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん法(maximal electroshock seizure test, MES)

1群5~13匹のマウス計66匹を用い, 角膜電極とWoodbury and Davenport¹³⁾の装置により50mA, 0.2秒の頭部通電を行い, その際の強直性伸展けいれん(tonic extensor, TE)の消失を指標として被験薬の各量を静注し, 15分後に実験を行った. またdiazepam 15mg/kg(MES法によるED50の1/2量)との併用実験も行った.

b) pentetrazolけいれん法

pentetrazol 95mg/kgをマウスに皮下注射すると5~15分後に最小けいれん(minimal full seizure, MF)を起こし, ときにくり返したり続いて飛び上がった(jumping), ビーカー内を動き回ったり, 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)を起こすものもあるが, 7~50分後までに強直性屈曲けいれん(tonic flexor, TF)からTEを起こしてほぼ全例死亡する. 抗けいれん作用の判定はMF以上のけいれん消失を指標とした. なお本薬の最大作用時は15分として, 1群10匹のマウス計60匹を用いた.

6) 鎮痛作用

a) Haffner法

1群10匹のマウス30匹を使用し, 実中研型の圧刺激装置により尾根部に水圧刺激を加えた際の, 仮性疼痛反射(head turning, bite, vocalization)の閾値を指標とするHaffner法²⁾を用いて薬物投与15分後に実験を行った.

b) phenylquinone法

Siegmundら⁹⁾の方法に従い, 1群10匹のマウス4群を用い, 被験薬の各量投与の15分後に0.02% phenylquinone水溶液20ml/kgを腹腔内に注射し, 直後から15分間の特異なストレッチング姿勢(stretching posture)の発現例数とその回数(1匹当たり)を観察記録した.

7) 正常体温に及ぼす影響

1群3匹のウサギ4群を用い、ウサギ用サーミスター温度計を使用して直腸温を6時間後までと24時間後に測定した。

8) methamphetamineの群毒性に及ぼす影響

1群10匹のマウスを用い、methamphetamineと対照の生食静注の1群と、methamphetamineとNC-1100の各量静注の併用投与の4群(40匹)の計50匹を用いた。26℃のホットプレート上にアルミ製ケージ(30×20×10cm)5個を並べ、それぞれのケージに1群(10匹)ずつ入れ、被験薬投与15分後にmethamphetamine 10mg/kgを皮下注射し、6時間までと24時間後の死亡例数を調べた。

2. 腎機能に対する作用

1) 尿量, pH, 浸透圧および電解質

1群3匹の雄性ラットを4群用い被験薬を静注投与し、採尿ケージに入れて5時間採尿した。pHの測定はプレテスト8A(和光純薬)により、浸透圧はオスモチックプレッシャー(京都第一科学)により測定した。また尿中のNa⁺, K⁺は炎光光度法(日本分光メデイカル, Flame-30)により、Cl⁻は電量滴定法(銀電極CL-12使用)により測定した。

2) PSP排泄試験

1群3~4匹のウサギ(20時間絶食)を用い、被験薬の各量静注して15分後に0.6w/v% phenol-sulfonphthalein (PSP)3mg/kgを静注し、30分後に採血(ヘパリン添加)し、3000rpmで15分間遠沈後、その血漿0.5mlを用い柴田¹⁰⁾の方法で残留PSP量を測定した。

3. 血液に対する作用

1) 血液凝固時間

6~8週齢の雄性ラットを1群3匹とし、被験薬の各量静注の15分後pentobarbital sodium 50mg/kg腹腔内注射による麻酔下に開腹し、腹部大動脈より3.8%クエン酸Na存在下に2ml採血した。3000rpm, 10分間の遠心分離により血漿を採り、金井ら⁹⁾の方法によりPT-test Wako(トロンボプラスチン法)を用いてプロトロンビン時間を測定した。

2) 溶血作用

被験薬を1群3匹のラットに静注投与の15分後、pentobarbital Na麻酔下で採血(3.8%クエン酸Na添加)し、1500G, 10分間室温で遠沈後、その赤血球を実験に用いた。測定はCPC(coil

planet centrifuge)法により行った。まず食塩液による150~30mOsMの浸透圧勾配液をつめた内径0.3mm, 全長300cmのポリエチレンチューブのcoil内の150mOsM側にクエン酸Na処理血を入れ10分間インキュベートし、CPC型遠心器(三鬼エンジニアリング製, CPC-ST型)で300~500G, 1600rpm, 37±1℃で10分間遠沈し、生じた遠心力で赤血球を低張側に移動させて溶血させた。遠沈後coilは走査型自記光電光度計(三鬼エンジニアリング製, SSP-H型)で溶血パターンを記録し、比例式により浸透圧最大抵抗値(溶血終末点: hemolysis end point, HEP)および最小抵抗値(溶血開始点: hemolysis start point, HSP)を算出した。

3) 血小板凝集能

a) ADP(adenosine diphosphate)による凝集

被験薬をラットに静注投与15分後、pentobarbital麻酔下に直接心臓より採血(3.8%クエン酸Na添加)し、160G, 10分間室温で遠沈後、その上清を採って多血小板血漿(PRP)を得る。また血液を1500G, 10分間室温で遠沈することによって乏血小板血漿(PPP)を得る。実験に際しPRPの血小板数はPPPで10⁶個/mlに調整した。凝集試験は血小板凝集能測定装置(Aggregometer II, 京都第一科学)を用い、円筒セルにPRP 0.25mlを入れ25℃, 900rpmで定速攪拌して1分後220μM ADP溶液0.05mlを添加して凝集を惹起させた。

b) collagenによる凝集

上記と同様にPRPを得て、collagen 220μg/ml溶液0.05mlを添加して凝集を惹起させた。

4. その他の作用

1) 血糖値の測定

前日より絶食させたウサギ(1群3匹)を用い、被験薬は静注投与した(対照群は4匹使用)。投与前、30分後、1時間後の計3回耳静脈より採血(ヘパリン添加)し、直ちに血漿を分離し、その0.02mlをとりGlucose B-test Wakoを用いて血糖値を測定した。

2) 胆汁分泌量の測定

1群3匹の生後6~8週齢の雄性ラットを5群用いpentobarbital sodium麻酔下で総胆管にカニューレを挿入し、対照および被験薬の1, 2, 5および10mg/kgを静注して4時間後まで1時間ごとに胆汁分泌量を測定した。またその1mlを採り、70

表2. マウスの懸垂試験 (traction test)に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	落下例数							
		0.5	1	1.5	2	3	4	5	6時間
対 照	10	0	0	0	0	0	0	0	0
1	10	0	0	0	0	0	0	0	0
3	10	0	0	0	0	0	0	0	0
10	10	0	0	0	0	0	0	0	0

表3. マウスの睡眠増強作用に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分, 平均±S.E.)	
		開 始	持 続
対 照	10	7.4±0.7	32.5±1.9
2	10	6.5±0.5	30.5±2.2
5	10	5.8±0.6	31.5±2.9
10	10	6.3±0.5	28.8±3.1

(有意差なし)

が、対照群と同様に全例とも落下例はなく影響は認められなかった(表1).

3) 懸垂試験に及ぼす影響

NC-1100を1,3および10mg/kg静注投与し、6時間後まで経時的にテストしたが、対照群と同様に全例とも落下例はなく影響は認められなかった(表2).

4) 睡眠増強作用

NC-1100の2, 5および10mg/kgを静注投与し、15分後にpentobarbital sodium 35mg/kgを腹腔内投与して睡眠の開始および持続時間を対照群と比べると、表3に示すごとく有意差はなく、睡眠増強作用も短縮作用も認められなかった.

5) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれんに対する作用

NC-1100の5, 10, 15および20mg/kg静注投与の15分後に通電刺激したが、表4に示すごとくTEの消失が15mg/kg投与で30%, 20mg/kgで62%認められた. またdiazepam 15mg/kg (ED50の1/2量)とNC-1100の併用により3mg/kgで80%, 15mg/kgで90%がTEの消失を示し、NC-1100はdiazepamの抗けいれん作用に協力した.

b) pentetrazolけいれんに及ぼす影響

NC-1100の各量の静注15分後にpentetrazol 95mg/kgを皮下注射し、けいれんの発現状態を調べたが、表5に示すごとく1及び2mg/kgではCL発現は対照群とほぼ同様であるが、MF, TFが全

表4. マウスの最大電撃けいれん法に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	TE消失 (%)
対 照	10	0
5	6	0
10	12	0
15	10	3(30)
20	13	8(62)
+DZ 15mg/kg		
3	5	4(80)
15	10	9(90)

TE: tonic extensor 強直性伸展けいれん.

例にみられた. 5mg/kg以上の投与では用量増加と共にTE発現は減少したが他のMF, CL, TFのけいれんは全例にみられ、CLやTFでの死亡例もありすべて死亡し、抗けいれん作用は全く認められなかった.

6) 鎮痛作用に及ぼす影響

a) Haffner法

Haffner法によりあらかじめ仮性疼痛反応の閾値を測定したマウスを用い、NC-1100の5および10mg/kgを静注15分後に再び仮性疼痛閾値を測定し、その比を求めたが、表6左側に示すごとく各用量とも対照群との間に有意差はなく、鎮痛作用は全く認められなかった.

b) phenylquinone法

NC-1100 2,5および10mg/kgの各量をマウスに静注し、15分後にphenylquinone投与によるストレッチ姿勢の消失を指標に鎮痛作用を調べた. 結果は各用量とも1, 2匹はストレッチ姿勢を発現しなかったが、表6右側に示すごとくその回数は対照群の32.5回に比べて2mg/kg静注で16.1回, 5mg/kg静注で11.8回, 10mg/kg静注で9.0回といずれも有意に減少した.

7) 体温に及ぼす影響

表5. マウスのpentetrazolけいれん法に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例					計 (%)	死亡例
		MF	CL	TF	TE			
対 照	10	10	6	9	9	10(100)	9	
1	10	10	7	10	10	10(100)	10	
2	10	10	8	10	10	10(100)	10	
5	10	10	10	10	9	10(100)	10	
10	10	10	10	10	7	10(100)	10	
15	10	10	10	10	1	10(100)	10	

MF : minimal full seizure 最小けいれん,

CL : clonic convulsion 間代性けいれん,

TF : tonic flexor 強直性屈曲けいれん.

表6. マウスの鎮痛作用に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	Haffner法	phenylquinone法	
		疼痛閾値(%)†	st.発現率(%)	1匹当りのst.回数†
対 照	10	95.2±4.7	100	32.5±3.8
2	10		90	16.1±5.0*
5	10	93.0±5.1	80	11.8±2.8**
10	10	106.6±5.4	80	9.6±2.7**

* p < 0.05, ** p < 0.01

† : 平均±S. E.,

st. : stretching posture ストレッチング姿勢.

表7. ウサギ正常体温に及ぼすNC-1100静注の影響 (1群3匹)

用量 (mg/kg)	投与前	平均体温(℃)						
		0.5	1	2	3	4	6	24時間
対照	39.3	38.7	38.7	38.6	39.0	38.8	39.1	39.2
2	39.2	38.8	38.6	39.0	39.0	38.6	39.0	39.1
5	39.0	38.9	38.7	38.9	39.0	38.9	38.9	39.0
10	39.1	39.0	38.8	38.8	38.9	39.2	39.0	39.0

表8. マウスのmethamphetamineによる群毒性に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	死 亡 例							24時間	計
		1	2	3	4	5	6			
対 照	10	0	2	3	2	0	0	1	8	
2	10	0	1	6	1	2	0	0	10	
5	10	0	1	6	2	0	0	1	10	
10	10	0	2	3	1	0	0	1	7	
15	10	0	2	0	1	1	0	1	5	

表9. ラットの尿量, 電解質, 尿 pH, 浸透圧に及ぼすNC-1100静注の影響

用量 (mg/kg)	例数	尿量 [†] (ml/kg)	pH [†]	尿浸透圧 [†] (mOsm/ℓ)	電解質(mEq/ℓ/5時間) [†]		
					Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
対 照	3	30.6±6.8	7.0±0	496.7±74.7	113.7±7.6	24.4±4.2	144.3±20.7
1	3	29.2±0.9	7.3±0.29	482.3±26.4	139.0±11.0	27.3±3.1	140.7±8.7
3	3	23.9±3.4	7.0±0.60	609.0±13.0	126.7±7.9	34.8±6.1	149.7±10.1
10	3	21.1±5.2	7.3±0.33	595.3±106.2	133.7±6.1	49.9±17.0	141.7±5.7

†: 平均±S.E. (有意差なし)

表10. ウサギのPSP排泄量に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	残留PSP量(mg/dℓ) (平均±S.E.)
対 照	3	0.39±0.13
2	4	0.46±0.11
5	3	0.38±0.01

(有意差なし)

表11. ラットの血液凝固時間に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	プロトロンビン時間 (秒, 平均±S.E.)
対 照	3	15.2±0.30
1	3	15.1±0.21
3	3	15.0±0.17
10	3	14.5±0.38

(有意差なし)

1群3匹のウサギ4群を用い, 対照群と被験薬の2,5および10mg/kgを静注し, 6時間までと24時間後の直腸温を経時的に測定したが, 平均体温を比べてみるといずれも±0.1~0.6℃の範囲にありNC-1100静注の影響はみられなかった(表7).

8) methamphetamineの群毒性に及ぼす影響

NC-1100の2,5,10および15mg/kg静注15分後にmethamphetamine 10mg/kgを皮下注射し, 6時間後までと翌24時間後の各群の致死例を調べたが, 結果は表8に示すように, NC-1100とmethamphetamineとの併用による6時間までの死亡例は, NC-1100 2mg/kg静注群では全例死亡したが, 5mg/kg静注で9例, 10mg/kg静注で6例, 15mg/kg静注では4例となりNC-1100の用量増加に伴って死亡例は減少したが, 24時間後にも各1例の死亡例があった.

2. 腎機能に及ぼす影響

1) 尿量, pH, 浸透圧, 電解質

1群3匹のラットを使用し, NC-1100の1,3および10mg/kg静注の影響を調べた.

結果は表9に示すごとく, 10mg/kg静注による尿量は対照群に比べて約2/3に減少したが, 有意の差は認められなかった. その他pH, 浸透圧, 電解質のいずれも有意の差はなく影響は認められなかった.

2) PSP排泄試験

1群3~4匹のウサギを用い, 残留PSPの測定を行った. 結果は表10に示すごとく, NC-1100の2および5mg/kg静注後のPSP量は対照群に比べて有意差はなく, 影響は認められなかった.

3. 血液に対する作用

1) 血液凝固時間

1群3匹のラットを用い, NC-1100の1,3および10mg/kg静注15分後の血液凝固時間(プロトロンビン時間)を測定した. 結果は表11に示すとおりで, 対照群との間に有意差はなく影響は全く認められなかった.

2) 溶血作用

1群3匹のラットにNC-1100の1,3および10mg/kgを静注投与し, その溶血作用を調べた. 結果は表12に示すように, 溶血開始点も終末点も対照値と比べてほとんど差がなく影響は認められなかった.

3) 血小板凝集能

1群3匹のラットを用い, NC-1100の1,3および10mg/kg静注15分後の血小板凝集能に対する影響を調べた.

結果は表13に示すごとく, ADPによる凝集もcollagenによる凝集も対照群に比べ有意差はなく, 影響は認められなかった.

4. その他の作用

1) 血糖値に及ぼす影響

表12. ラットの溶血作用に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	溶血反応(mOsm, 平均±S. E.)	
		開始点	終了点
対 照	3	103.3±2.3	60.6±0.6
1	3	109.3±4.7	60.0±0
3	3	104.0±1.2	60.0±1.2
10	3	105.0±1.2	61.0±1.2

(有意差なし)

表13. ラットの血小板凝集能に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	凝集能(% , 平均±S. E.)	
		A D P	collagen
対 照	3	60.3±5.4	46.3±3.9
1	3	56.7±0.9	58.8±6.5
3	3	48.2±1.8	54.8±1.6
10	3	64.0±2.5	51.3±7.4

(有意差なし)

表14. ウサギの血糖値に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	血糖値 (mg/dl 平均±S. E.)		
		投与前	30分	1時間
対 照	4	82.2± 3.7	63.1± 9.3	76.5±11.2
2	3	67.1±11.9	74.3± 3.0	69.4± 2.9
5	3	79.2±18.0	77.2±22.3	80.2± 8.4

(有意差なし)

表15. ラットの胆汁分泌に及ぼすNC-1100の影響

用量 (mg/kg)	例数	胆汁分泌量 (ml/100 g 体重, 平均±S. E.)					計	乾燥重量 (mg/ml)
		投与前	1時間	2時間	3時間	4時間		
対 照	3	0.35±0.05	0.23±0.01	0.27±0.02	0.24±0.04	0.26±0.02	1.30±0.10	24.8±1.68
1	3	0.37±0.04	0.35±0.08	0.22±0.02	0.32±0.07	0.26±0.03	1.18±0.73	25.1±1.70
2	3	0.37±0.04	0.33±0.05	0.28±0.02	0.26±0.06	0.23±0.04	1.48±0.17	23.6±1.50
5	3	0.37±0.02	0.30±0.05	0.28±0.02	0.27±0.04	0.25±0.02	1.46±0.04	25.4±2.50
10	3	0.39±0.06	0.29±0.04	0.26±0.06	0.28±0.03	0.30±0.06	1.51±0.20	23.9±0.90

(有意差なし)

1群3匹(対照群は4匹)のウサギを用い血糖値に及ぼす影響を検討したが、結果は表14に示すごとく、NC-1100の2および5mg/kg静注とも対照群との間に有意の差はなく被験薬の影響は認められなかった。

2) 胆汁分泌に及ぼす影響

1群3匹のラットを用い、NC-1100の1, 2, 5および10mg/kg静注後1~4時間までの胆汁分泌量に対する影響を調べた。

表15にその結果を示すが、胆汁分泌量は全ての群で有意差はなく影響は認められなかった。また乾燥重量に対しても対照群との間に有意差なく、影響は認められなかった。

考 察

さきにわれわれは新しい脳循環代謝改善薬とし

て登場したNC-1100について、主として経口投与による中枢作用の検討を行ったが(田辺ら¹²⁾, 1991), 本実験においては静注による検討を行い、さきの経口投与の結果と比較検討した。

NC-1100の投与量については、経口投与の際は10~100mg/kgを使用し、今回の静注による検討では1~20mg/kgの用量を用いたが、この両応用量はほぼ同様の効果を現したものと考えられる。

すなわち、今回の静注による効果としては、NC-1100の10mg/kg投与による自発運動量の減少がみられたほか、最大電撃けいれんに対して15mg/kg投与でTEの消失が30%, 20mg/kgで60%以上に認められたが、経口投与では100mg/kgでも全く抗けいれん作用が認められなかったこと、またdiazepam単独のTE消失のED50の1/2量に当たる15mg/kgとNC-1100の3および15mg/kg併用でTE消

失が80%および90%出現したこと、などを考え合わせると、NC-1100の抗けいれん作用は静注でより強く出現したものといえよう。

しかしながら、phenylquinone法による鎮痛効果では経口投与(100mg/kg)と静注(10mg/kg)ではほぼ同程度の軽度抑制を示したのみで、協調運動(rotarod test)、筋弛緩(traction test)、正常体温、pentobarbital睡眠などに対しては、両応用法により全く影響は認められなかった。

さらに今回行った腎機能テスト、血液凝固試験、溶血試験、血小板凝集能テスト、血糖値、胆汁分泌試験などにおいてはNC-1100の1~10mg/kg静注では全く影響が認められず、これらの事実からNC-1100は静注してもほとんど一般薬理作用を示さず、極めて安全性の高い薬物であると考えられた。

以上のごとく、NC-1100の静注内投与による中樞作用は、さきに報告した経口投与の効果と本質的には同様な作用を示したが、これらの作用は前報にも記したごとく、必ずしも積極的にNC-1100の直接の中樞作用を示すものとはいえず、本薬による脳血流の増加や一時的な血圧の下降^{3),8)}を反映するものかも知れない。

文 献

- 1) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I. (1957) : Psychotropic Drugs, Edited by Garattini, S. and Ghetti, V., pp. 371, Elsevier, Amsterdam.
- 2) Haffner, F. (1929) : Experimentelle Prüfung schmerzstellender Mittel. Dtsch Med Wochenschr 55, 731-733.
- 3) 萩原弥四郎 (1984) : NC-1100の脳局所血流増加作用. NC-1100基礎研究会, 東京.
- 4) Izumiyama, K. and Kogure, K. (1988) : Prevention of delayed neuronal death in gerbil hippocampus by ion channel blockers. Stroke 19, 1003-1007.
- 5) 金井 泉, 金井正光 (1978) : 血液一般検査法, 臨床検査法提要. P. VI 83. 金原出版, 東京.
- 6) 川崎洋助 (1957) : 電撃けいれんによる抗てんかん薬の研究. 米子医学雑誌 8, 234-258.
- 7) Kitani, M., Naritomi, H., Sasaki, M., Kaneshiro, M., Sawada, T. and Tagawa, T. (1987) : Effects of calcium antagonist on energy metabolism of ischemic brain studies by in vivo. Abstract for the 6th Annual Meeting of Society of Magnetic Resonance in Medicine, p. 995, New York.
- 8) Kushiku, K., Ohba, M., Araki, T., Mikagi, T., Katsuragi, T. and Furukawa, T. (1989) : Cardiovascular effects of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(4-diphenylmethylpiperazinyl)ethanol and possible mechanisms involved. Arzneimittel-Forsch/Drug Res 39, 4, 458-463.
- 9) 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.
- 10) 柴田 進 (1971) : 6章 BSP. 臨床化学の実技 (定量編), pp. 345-346. 金原出版, 東京.
- 11) Takayanagi, I., Koike, K., Sato, R., and Yamada, K. (1986) : Selectivity of cerebral vasodilators on basilar arteries. Gen Pharmacol 17, 505-507
- 12) 田辺恭子, 木下ゆか子, 徳吉公司, 祝部大輔, 君島健次郎 (1991) : 新しい脳循環代謝改善薬 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(4-diphenylmethyl piperazinyl)ethanol dihydrochloride (NC-1100) の中樞薬理作用. 日本薬理学雑誌 98, 357-368.
- 13) Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1929) : 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.