

高取吉太郎: 人工分裂症状誘発物質と精神病治療剤の展望

Kichitarō Takatori: Recent Advances in Chemotherapy of Schizophreny.

- | | |
|---------------|----------------------|
| 1. 人工分裂症状誘発物質 | レセルピン |
| (A) 幻覚誘発物質 | (B) 合成系系統 |
| (B) 覚醒剤中毒 | (i) クロルプロマジン |
| 2. 分裂症の化学療法 | (ii) フレンケル |
| (A) 天然物系統 | (iii) 静穏剤 (トランキライザー) |
3. 結語

遺伝的負因に基きある年齢層に好発し、特有の経過をとつてある転帰(痴呆)に達する内因性精神病の一つに分裂症(早発性痴呆)がある。人の分裂症は動物実験に移すことが困難で、この点癌の研究より一層困難な制約がある。分裂症が癌とともに一定の年齢層に好発することは、この両者が個体内部のホルモンバランスの変調に關係の深いことを予想させる。しかし今日までの知見は残念ながら此の点を明らかにしていない。分裂症の主徴は思考異常である。記憶・意識などが正常であつても分裂症では必ず思考異常が現れる。思考異常だけのとき、しかもそれがあまり顕著でない場合には分裂症の発病が明らかでなく、幻覚・妄想・抑うつ・身体の苦痛等の二次的な現象が起つて始めて発病が明らかになつてくる場合が多いと唱える学者もある。しかし同様の障害は外因性精神病にも現れる故、外因性精神病と對比した内因性精神病としての分裂症の客観的な特徴を考えて見よう。

外因性精神病では脳に種々の外的侵襲が加わり、それが全身的疾患であれ伝染病であれ、物理的あるいは化学的原因であれ、急激に働けば原因の如何を問はず意識障害が起り、慢性的に働けば痴呆を生じる。神経系に器質的变化が起り、不可逆的な過程では組織の崩壊が認められる。生理学的には脳波の異常、化学的には脳代謝率の低下等が認められる。

所が内因性精神病では分裂症を含めて神経系の器質的变化が顕著でない。躁うつ病や分裂症のロボトミーで得られた脳組織には核蛋白が少いことから、マロンニトリル $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ を投与して核蛋白の増量を企て治療に応用した試みもある。¹⁾ この成果については否定的報告²⁾ もあつて当否不明であるが、新方法を用いなければ異常が発見されない器質的变化が顕著でない知見しか得られていない現状ではかかる実験も有意義である。また従つて脳波や脳代謝率にも明瞭な変化が認められない。従つてより精細な生化学的、薬理学的研究が内因性精神病の解明に不可欠な手段であり、実験人工発癌物質のように人工分裂症状誘発物質が種々発見され、かかる物質に対する拮抗物質という観点から Reserpine, Chlorpromazine, Frenquel など一連の精神病治療薬品が実用化されるようになった。研究の主流としてかかる方向が必然的に展開したと考えられるが、しかし真の分裂症成因物質 (Schizophrenic toxin) がつかめず、分裂症のいわば化学療法が決定打を欠いた状態に低迷している現状は癌化学療法の現状と酷似している。

著者の私見によれば癌、精神病などに対する化学療法剤は抗甲状腺剤、血糖低下サルファ剤と一脈通じた類似面を有する。古く P. Ehrlich は病原微生物に対する化学療法剤は parasitrop 性 (寄生体親和性) 強く organotrop 性 (宿主臓器親和性) 弱い薬物を指向すべく提唱した。ここに挙げた一連の化学療法剤は P. Ehrlich とは逆に organotrop 性すなわち特定臓器組織に対する親和性を指向するものである。しかし parasitrop 性, organotrop 性と言つても本質的な相違ではなく選択親和性という言葉で表現してもよい内容の

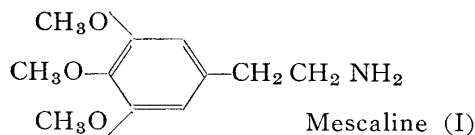
1) Hartelius: Am. J. Psychiat. 107, 95 (1950).

2) McKinnon, Waelsch et al: Am. J. Psychiat. 105, 686 (1948).

差異である。一寸本論とは外れるが結核の化学療法剤として有力な諸物質が神経系統に何等かの選択的副作用を示す事実は注目されてよい、Streptomycin, Kanamycin は連用により第八神経（聴神経）障害をきたし、INH は末梢神経炎、INH のイソプロピル誘導体 Marsilid が精神障害、痙攣を起し、用量によつてはうつ病の治療新薬 Iproniazid として登場し、Cycloserine が矢張り痙攣を起す副作用を有しているなどの事実は選択抗菌作用と選択毒性の平行として興味がある。薬理学はこの方面の知見を精神病研究材料として加えつつある。本綜説では人工分裂症状誘発物質と精神病治療剤の現状について簡単な展望を試みたい。

1. 人工分裂症状誘発物質

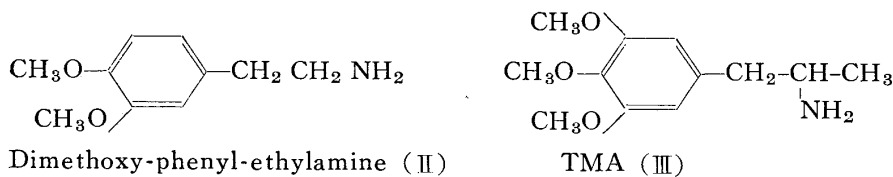
(A) 幻覚誘発物質 (Hallucinogen) メキシコ沙漠に野生するサボテン *Anhalonium Williamsii* および *Anhalonium Lewinii* は土人語で Mezcal と呼び、宗教上の儀式にこれを煎服して霊夢を見るに用いる。霊夢は美しい色彩に富むといわれる。このサボテンにはアルカロイドが含まれ、その主アルカロイドであるメスカリン (Mescaline) は幻覚誘発物質として著明である。Mescaline の構造式は次のようである。



Mescaline 0.5g を内服すると数時間に渡り著しい精神症状を見る。すなわち大脳機能は低下し、特に時間の感覚喪失と色彩の幻覚は著明で、独特の気分の変化、錯覚、幻視、幻聴、思考障害などはあつても、普通の意味の意識障害は認められない。

薬理学者 Heffter がこの原植物の切片 5 個 (16.6g) を煎服した経験を自らの著書に記載するところによれば、初め悪心および頭痛を感じ、3 時間後には書物上に五彩の色模様を認め、眼を閉じれば五色の縞が眼前を過ぎて行くように感じ、それが約 4 時間続いたが、その間は時間の感覚を全く失つていたと書いている。

Mescaline と構造類似した Dimethoxyphenylethylamine,³⁾ Trimethoxyphenyl-β-aminopropane⁴⁾ (TMA) も合成され幻覚誘発作用ある事が明らかにされた。



更に麦角アルカロイド (主アルカロイドは Ergotamine) の分解産物であるリゼルグ酸 (Lysergic acid) から合成的に得られたリゼルグ酸ジエチルアミド (Lysergic acid diethylamide=LSD) が遙かに少量、すなわち 50γ の微量内服で Mescaline と非常によく似た幻覚誘発作用のあることがわかつた。Ergotamine および LSD の構造式は次頁に示すように分子内にインドールエチルアミン構造を有する。

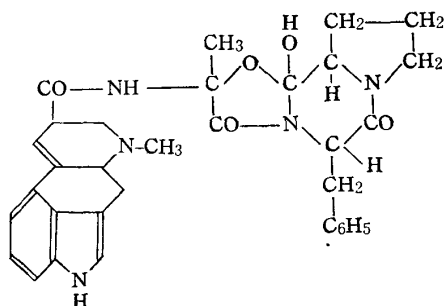
Wooley らは LSD とセロトニン (Serotonin) が薬理的に拮抗物質であることから、LSD は脳内 Serotonin の代謝を阻害して精神異常をきたさしめるのであらうと考えた。更に憶測して分裂症は脳内の Serotonin 代謝異常に起因すると考えた。⁵⁾ しかしこの説は賛否両論があつて仮説の域を脱しない。Serotonin は 5-Hydroxytryptamine で、最初牝牛の血清から得られた血圧上昇物質で中枢神経中にも存在する生体アミンの一つであ

3) Peretz: J. Ment. Sci. 101, 423 (1955).

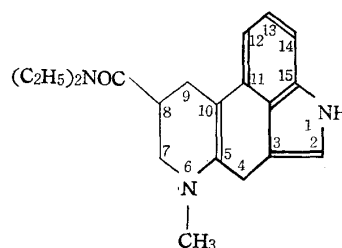
4) Osmond: J. Ment. Sci. 98, 309 (1956).

5) Wooley et al: Science 119, 587 (1954).

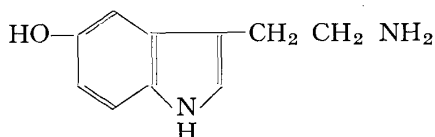
る。この点 Phenylethylamine 系生体アミンである Adrenalin の血圧上昇性およびその情動変化に及ぼす影響と類似している。Serotonin はしばしばその過剰存在が分裂症の原因となる代謝物質とみなす学者もあり、分裂症の原因となる代謝物質に拮抗、解毒ないし治療効果を示す物質とみなす学者もあつて結論を得ていない。



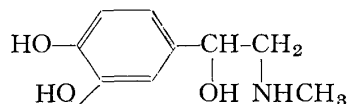
Ergotamine (IV)
(Stoll 1951)



Lysergic acid diethylamide (V)
(LSD)

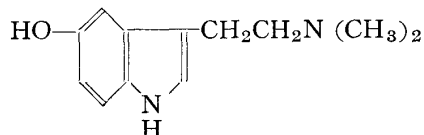


Serotonin (VI)

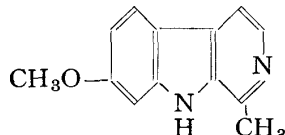


Adrenalin (VII)

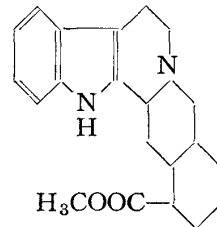
LSD のような Indolethylamine 系物質中には幻覚および精神異常を起させる物質の存在が予想され、化学構造と幻覚作用の関係を追求の結果 Bufotenine, Harmine, Ibogaine, Yohimbine などがかかる作用を有することが発見された。この中で Bufotenine は墓の皮膚から分泌される粘液、人尿などに含まれる動物起原、Harmine, Ibogaine, Yohimbine はアルカロイドで植物起原であるが、いずれも Indol 核を有する。



Bufotenine (VIII)



Harmine (IX)



OH Yohimbine (X)

発癌物質の代表者である癌原性炭化水素、*o*-Aminoazotoluene (OAT), *p*-Dimethylaminoazobenzene (DAB) は化学構造大いに異なるが脂溶性物質であるという共通性質を有している。Mescaline, LSD は数時間に渡つて強い幻覚および精神異常を起させるが、ベンゼン核あるいはインドール核を有するエチルアミン誘導体である点は共通である。そしてベンゼン核あるいはインドール核を有するエチルアミン誘導体としての生体物質は何かといえば生体アミンに属するアドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニンが背景に考えられる。またこの生体アミンの前駆物質は何かといえば芳香族アミノ酸である Phenylalanine, Tyrosine, Tryptophan が背

6) Osmond *et al*: J. Ment. Sci. **98**, 309 (1952).

7) Hoffer *et al*: J. Ment. Sci. **100**, 29 (1954).

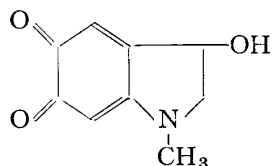
8) Szatmari, Hoffer, Schneider: Am. J. Psychiat. **111**, 603-16 (1955).

9) Woodford: 8Th Scientific Session of Western Regional Group, Division of Medical Research, N. R. C. Winnipeg (1954).

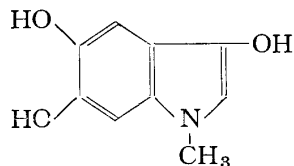
10) Rinkel *et al*: Am. J. Psychiat. **111**, 881 (1955).

景に考えられ、これらの生体アミノ酸から生体アミンを生成する脱カルボキシ化を触媒する Decarboxylase (補酵素 Pyridoxal 燐酸)、脳内にアミン蓄積を起さないように酸化する Amine oxidase (補酵素 FAD) が背景に考えられる。

メスカリン、LSD を継続して投与した場合の生化学的研究は次に述べる覚醒剤中毒のようには深く研究されていないが、その急性中毒効果に関しては特に脳内アミンとの関連から注目されている。Osmond 等はメスカリン、アドレナリンの構造類似から分裂症はチロジンの代謝障害、フェノール OH 基メチル化によつて体内に生じるメスカリン様物質に基因するという仮説を提唱した⁶⁾。また Hoffer 等はメスカリン、LSD の構造関連と平行して Phenylethylamine 系物質であるアドレナリンから Indol 系物質であるアドレノクローム (Adrenochrome) を生成することに注目、人体実験によりアドレノクロームが異常体験を惹起させ分裂症を起させる原因物質ではないかと唱えた⁷⁾。アドレノクロームはてんかんの脳波型を著るしく変え、*in vitro* で脳の組織呼吸を抑制することが明らかにされた⁸⁾。Rinkel および Hoffer 等は更にアドレナリンから生成される別の Indol 系物質アドレノルチン (Adrenolutin, Adrenoxine と呼ぶ) が矢張り異常体験惹起物質であることを明らかにした⁹⁾、¹⁰⁾。



Adrenochrome (XI)



Adrenolutin (XII)

薬理学的に言えば以上挙げた幻覚誘発物質は正常の神経元 (ニューロン) 連合径路の解離を起す化合物で、健康人のすべての神経統合を阻害し、一時的な分裂症的性格の異常現象を起す。全般的に見て幻覚誘発物質は抑制剤であり、疲労、筋弛緩、低血圧、呼吸数減少、心臓活動減弱、反射時の延長などが認められ、大量では譫妄状態を起す。

Marrazzi は Adrenalin, Benzedrine, Serotonin, Mescaline, LSD などがいずれもシナプスの興奮伝導抑制効果を示し、化学構造上にも共通点があることから脳内アミン (Serotonin, γ -アミノ酪酸, Adrenalin など) はシナプスの興奮伝導を調節する物質であり、Mescaline, LSD などの薬物は脳内アミンに対して競り合的にシナプス機能に影響し、精神異常はシナプスの抑制、またはそれによる解離現象に基くものであろうとなした¹¹⁾。精神異常を起す薬物はいずれも情動反応に著るしい効果を及ぼし、自律神経症状を伴ない従つてアドレナリンの薬理作用に影響を及ぼす。それ故幻覚誘発物質を投与した場合の血中アドレナリンの増減が調べられた。Liddell 等によればアドレナリンは二相或は三相性の増減を示し、精神症状との間に関連の存在を予想させた¹²⁾。塩崎等は LSD 精神病に自律神経剤を投与して、精神病症状と自律神経症状の消長は平行しない場合も多く、関係複雑な事を明らかにした¹³⁾。しかし自律神経系、ひいては内分泌系の攪乱が長期に持続する場合には精神異常発現の条件を作り出す可能性については充分考慮を要する。

広義の幻覚誘発物質として以上あげた他、アルコール、モルヒネ、コデイン、スコポラミンおよび印度大麻草成分などが含まれる。印度大麻草中現在知られている成分は3種であつて、Tetrahydrocannabinol $C_{21}H_{32}O_2$

11) Marrazzi *et al*: Science **118**, 367 (1954); **121**, 365 (1955).

12) Liddell *et al*: J. Neur. Neurosurg. Psychiat. **16**, 7 (1953).

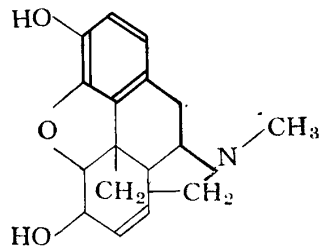
13) 塩崎等: 精神誌 **58**, 182 (1956).

14) Adams, Mckenzie, Loewe: J. Am. Chem. Soc. **70**, 664 (1948).

は麻酔作用最も強く、Cannabidiol $C_{21}H_{32}O_2$ はこれに次ぎ、Cannabinol は殆ど麻酔力無く毒性強い。Adams 等は Tetrahydrocannabinol およびその類似体を合成したが、合成品中天産 Tetrahydrocannabinol と二重結合の位置を異にし、*n*-アミル基の代りに $CH_3-(CH_2)_4-CH-CH_3$ 基を有する化合物は最強の麻酔力を有し、天産 Tetrahydrocannabinol の 512 倍の麻酔力を示した。以上にあげた化合物中アルコールはシナプスとシナプスとの間の距離を増すことにより、他の幻覚誘発物質はニューロンの内部または細胞表面の因子に作用することにより、それぞれシナプスの伝達を阻害するらしい。これらの物質の化学構造間に連絡がないように見えるが、将来これらをつなぐ物理化学的性質の共通性が発見される日を期待し度い。

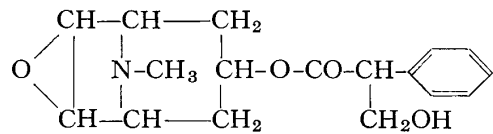


Ethyl alcohol (XIII)

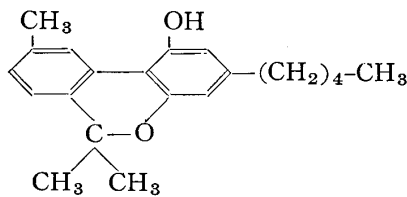


Morphine (XIV)

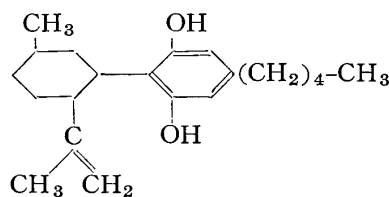
(太線はPhenylethylamine)



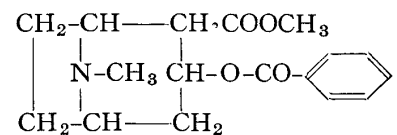
Scopolamine (XV)



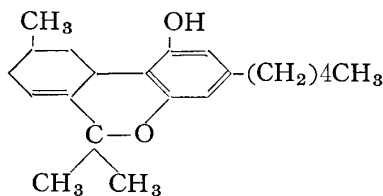
Cannabinol (XVII)



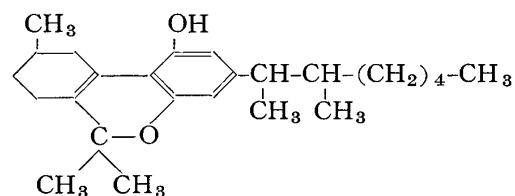
Cannabidiol (XVIII)



Cocaine (XVI)

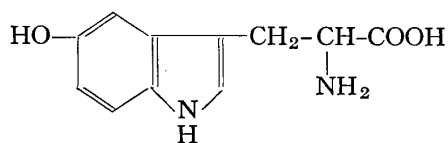


Tetrahydro-cannabinol (XIX)

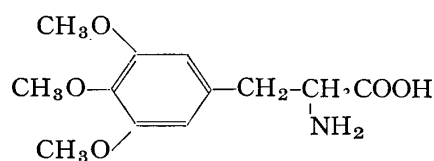


Adams 氏合成最強効力物質 (XX)

最近 Freter 等は 5-Hydroxy-*dl*-tryptophan(5HTP)が幻覚を発生し LSD 投与と同様の症状を呈することを報告している。5HTP は蛇毒血清、悪性腫瘍患者尿、*Chromobacterium violacium* 中に発見され、Serotonin の前駆物質と考えられる。彼等は脳、その他の組織の 5HTP-decarboxylase により L-5HTP が Serotonin に変化し生体効果をあわらすと考えているが、著者の私見によれば Serotonin とは別種の幻覚誘発物質かも知れない。これを検討するためには Mescaline の前駆物質と考えられる 3, 4, 5-Trimethoxyphenylalanine の合成と幻覚発生効力の有無吟味が期待される。



5-Hydroxytryptophan (XXI)

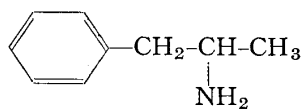


3, 4, 5-Trimethoxyphenylalanine (XXII)

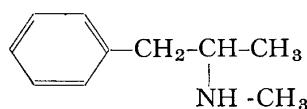
15) Freter, Weissbach, Udenfriend, Witkop: Proc. Soc. exptl. Biol. & Med. **94**, 725 (1957).16) 林 暲: 総合医学 **12**, 656 (1937).

(B) 覚醒剤中毒

ベンゼドリン (Benzedrine, アンフェタミン Amphetamine と呼ばれる), ペルピチン (Pervitin, ヒロポン Philopon と呼ばれる) のような覚醒剤の慢性中毒病像は極めて多様であるが, 分裂症様の幻聴を主とした幻覚妄想状態や躁うつ病様の情動変化があり, これに無為粗暴の人格変化が加わって, 外因性精神病中ではこれ位内因性精神病に似たものはないと考えられるに到った. 覚醒剤中毒は幻覚誘発物質中毒と異なり, その作用は薬物の直接作用によらず, 発癌物質のように長期間に渡る慢性使用効果として発現する. しかも使用を中止しても月余に渡って精神異常が残り, 少数例では分裂症様の持続的な状態が残つて了う事がある.¹⁶⁾¹⁷⁾ 化学構造と作用との関係を考えて幻覚誘発物質がフェニルエチルアミン, インドールエチルアミン系物質であるに対し, 覚醒剤はフェニルプロピルアミン系物質である.

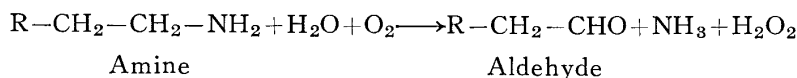


Benzedrine (XXIII)

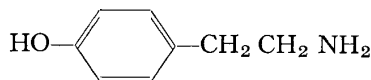


Pervitin (ヒロポン) (XXIV)

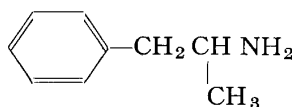
アミノ酸の脱炭酸により生じるアミンは Ptomaine と総称されることもあるが, 一般に有毒故生体内解毒として酸化が行われる. すなわち生体内には Amineoxidase が存在してアミンを分解する. この酵素の補酵素はフラビン (ビタミンB₂) を含むといわれる. 此の酵素の作用によりアミンは酸化されアルデヒドを生じる.



生体内に存在するアミン酸化酵素としてはチラミン酸化酵素とジアミン酸化酵素が知られ, チラミン酸化酵素は, 脳, 肝, 腎, 腸に存在する. 脳に於いてチラミン酸化酵素により生じたアルデヒドの増加が, いわゆる睡眠を起させる疲労素生成反応の主反応と考えられている. 覚醒アミン Benzedrine, Pervitin は基質 Tyramine と類似構造を有するのでこの酵素に対し酵素阻害的に作用し, 覚醒作用をあらわすという説が唱えられた.



Tyramine (XXV)



Benzedrine

台, 野副は慢性覚醒剤患者のロボトミーの際に得た大脳皮質の *in vitro* における組織糖代謝を調べ, 呼吸には異常が無いが好気性解糖が著明に減退していることを発見し, かかる異常が陈旧分裂症と同様な所見であることを明らかにした.¹⁸⁾ 台, 加藤は実験動物に急性および慢性のヒロポン中毒を作り, 脳組織の糖代謝を調べた所, 呼吸は急性中毒期に少々増大し, 慢性期には正常に復し, 好気性解糖は進行的に減退して人間の臨床材料について見たと同じ型の組織代謝異常を再現することを認めた.¹⁹⁾ ヒロポン自体は人間においても動物においても早期に排泄され, 組織内薬物の濃度はこの所見に関係がないらしい. この異常は DAB 投与を早期に止めれば発癌が起らぬように, ヒロポン投与を中絶すれば回復可能な過程であるが, 好気性解糖低下は注射中絶後月余に渡って残存する. またヒロポン中毒の際の酵素的レベルの研究では, 慢性中毒時にヘキソキナーゼ活性低下が認められ,

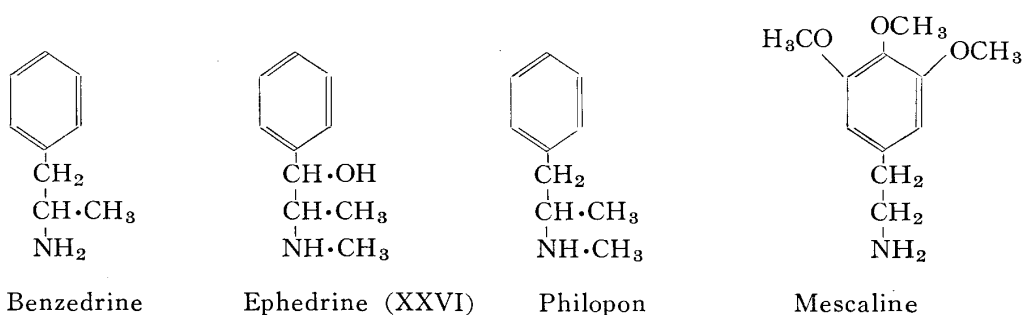
17) 立津等: 慢性覚せい剤中毒 (医学書院) (昭31)

18) 台, 江副: 精神経誌 52, 204 (1951).

19) 台, 加藤: 精神経誌 57, 115 (1955).

また覚醒剤の酵素抑制作用に基くと思われるアミノキシダーゼ活性の低下が認められた。²⁰⁾ またヒロポン投与を中絶したときヘキソキナーゼ回復はアミノキシダーゼ活性回復よりも遅れた。²⁰⁾ 好気性解糖が低下し、ヘキソキナーゼ活性の低下があるということは、たとえていえばストーブの石炭に火が付きにくいということである。呼吸には変りがないということはたとえていえば、一旦ストーブの火がつけば火力には異常がないということである。これは分裂症の症状、病態を考えると生理的に意味の深いことである。またアミノキシダーゼ活性の低下があることは、脳内アミン（ γ -アミノ酪酸、セロトニン、アドレナリン等）に代謝の異常があるかも知れぬことを予想させる。

Benzedrine, Ephedrine, Philopon は類似の構造を有する。しかし Ephedrine には覚醒剤としての作用はなく、唯副作用として頭痛、不眠を来すことがある程度である。しかし Ephedrine も 30mg を 4ヶ月連用して舞踏病症状を起させたという報告がある。また Benzedrine, Philopon は Ephedrine のように喘息発作を抑えることはできない。



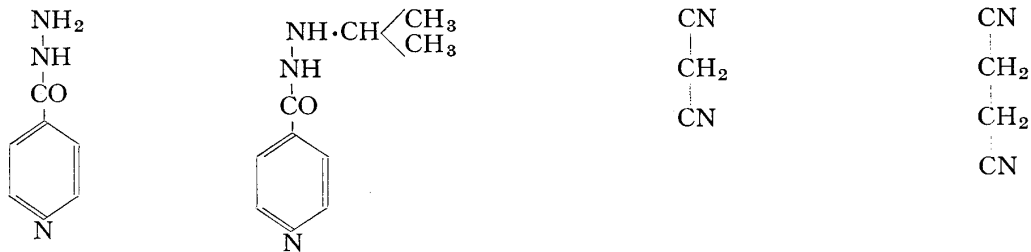
Benzedrine, Philopon (覚醒アミン類) と Mescaline (幻覚誘発物質) の構造類似は構造式を見ればよくわかる。先に幻覚物質としてあげた TMA (Ⅲ) は Mescaline と Benzedrine を重ね合わせたような構造式である。これら両系統のベンゾール核上の基を変化させた化合物 (XXVII) (XXVIII) の合成と長期間投与時の薬理作用追求は綿密に吟味するべきであろう。



覚醒アミンは医薬としてはうつ病治療に使用される。硫酸ベンゼドリン (硫酸アンフェタミン) 10—20mg を内服すると中枢神経興奮が起り、快感、元気ついた感じ、疲労恢復感、活動力増大、饒舌などが見られる。覚醒アミンは前述のようにアミノキシダーゼの阻害剤であるが、INAH もこの酵素を阻害する。INAH のイソプロピル化合物 Marsilid は合成結核剤としては中枢神経に対する副作用により捨てられたが、中枢神経を興奮させ

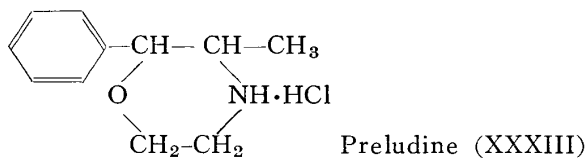
20) 台：神経研究の進歩 1, 2 (1957)。

てる覚醒剤として Iproniazid なる名前前で再登場し、矢張りうつ病を中心とした精神病治療剤として注目されるようになった。前にあげたマロンニトリル及び琥珀酸ニトリルも覚醒剤としてうつ病に使用される。これらの薬理作用も追求さるべきであろう。



INAH (XXIX) Marsilid (Iproniazid) (XXX) Malonic nitrile (XXXI) Succinic nitrile (XXXII)

1954年 Boehringer 社、1957年スイス Geigy 社は矢張りうつ病の治療に使用する新薬 Preludine を発売した。その構造式は 2-Phenyl-3-methyltetrahydro-1,4-oxazine hydrochloride である。

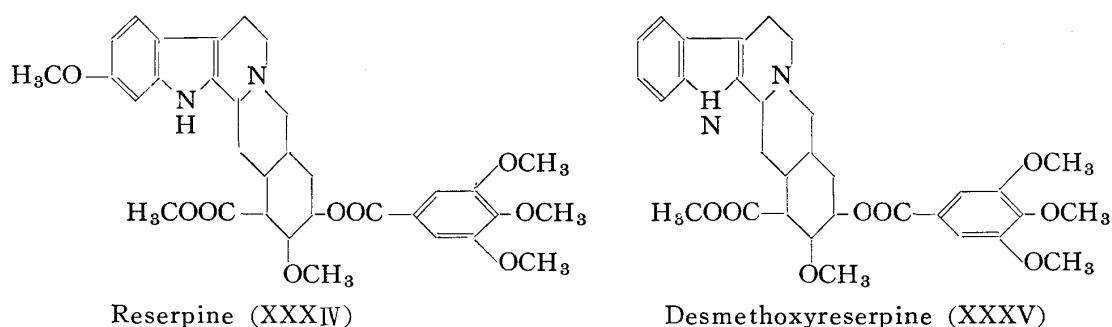


2. 分裂症の化学療法

従来分裂症治療の主力はショック療法であつた。すなわち分裂症患者にインシュリンの痙攣量を与え、重症低血糖性ショックを起さしめ、これを数十回反覆すると突如として緊張病性状態を中絶し得る。しかしこれと類似の効果はペンタメチレンテトラゾール (Cardiazol) の痙攣量あるいは電撃ショックでも見られる故インシュリンの固有作用ではない、新鮮な病状であれば約半数が緩解全治するという。この目的にはインシュリン10単位前後から始め約2時間観察後給食し、毎日5—10単位を増して虚脱を起させるに到り、毎日虚脱を起さしめ、1カ月あるいはそれ以上に到れば、次第に少量で虚脱を起し得るようになる。インシュリンは精神科のこの目的に大量使用される。他のショック療法でもほぼ同じ結果が得られるが、前に述べた分裂症患者、ヒロポン中毒患者における好気性解糖の減退と、そのショック療法による恢復という点から、脳内糖代謝に及ぼすホルモンの影響、ショックによる緩解機転は生化学的に深く追求さるべきであろう。最近になつてクロルプロマジン、レセルピン、フレンケルなどが臨床的に分裂症の発作を鎮静し症状の緩解ないし全治に導く場合があり、また静穏剤(トランキライザー)もかかる薬品の補助剤として有効な場合があり、分裂症の化学療法有望という段階を迎えることとなつた。勿論その効果は制約があり、その評価も現状ではさして大ではないが、化学療法が病原微生物に対する輝かしい勝利を背景にして天産品、合成品ともに癌、精神病、糖尿病、バセドー氏病などの原因療法を旨として出発したことは疑いが無い。そして薬理的精神医学 (Pharmacopsychiatry) が精神病の病態生理の理解に逆に大きな投影を及ぼす機運にあることも疑いが無い。

(A) 天然物系統

レセルピン (Reserpine) : Reserpine は印度原産のインド蛇木 *Rauwolfia serpentina* の根の主アルカロイドで次の様な構造式を有する。芳香環上の CH₃O- 基は無くても薬理作用を保有し、従つて Desmethoxy-reserpine も Reserpine 同様実用されている。



Reserpineは古くからインド蛇木がインドで民間薬として使用されていたにも拘らず、近代医薬として研究されたのは極く最近（1942年以後）である。Reserpineは特に間脳の視床下部に作用して交感神経高位中枢を抑制する。血圧降下剤、徐脈作用があるので心悸亢進に対する治療剤、鎮静作用があるので分裂症治療剤などに実用される。

分裂症に対する臨床効果の一例をあげると139人の慢性分裂症患者に対し4カ月間有効量のReserpineを用いて、その20%が社会的復帰を、74%が種々の改善を示し、7%には効果がなかつた。可逆性および非可逆性がそれぞれ判っている1群の分裂症患者にDesmethoxyreserpineとIproniazidとを併用した結果は、4カ月後の比較でDesmethoxyreserpine単独よりも種々の程度の改善をもたらす効果が一層強かつた。²¹⁾ ReserpineおよびChlorpromazineの効果は例外を除けば、発病最初の数カ月に強く現れ、また分裂症は人格変化、思考異常を主とする破爪病型、妄想、幻覚を主とする妄想病型、衝動的行動を主とする緊張病型の3型に大別されるが、特に緊張病型に効果が強く現れる。Reserpine、Chlorpromazineは分裂病の原因療法剤ではないが、病期を短縮し、精神障害の程度を軽減し、完全治癒の期待を大きくする。再発予防薬ではなく緊張、躁状態に対する強力な鎮静剤であると評価されている。

LSD、Mescaline及びSerotoninは強力なシナプス抑制剤で神経衝撃の伝達を抑制する。²²⁾ Reserpine、Chlorpromazine、Frenquelはこれら幻覚物質の脳におけるシナプス抑制作用を妨げるかあるいは著るしく減少させるらしい。²²⁾ Reserpine、Chlorpromazineはいわゆる自律神経安定剤で視床下部、脳幹において特に組織内濃度の高いSerotonin、Adrenalinの濃度を減少せしめ、特にReserpineは組織内結合型Serotoninを遊離型Serotoninに変化させる。²³⁾ SerotoninはLSDの生理作用と拮抗する。Gadium及びHameedはSerotoninによつて起るラット子宮片収縮がLSDによつて抑制される拮抗関係にあるとなし、²⁴⁾ Wooley、ShawはLSDの幻覚作用は脳内Serotoninに対するLSDの拮抗に基くという仮説を呈出した。²⁵⁾ しかるにCostaはラット子宮収縮を起させる最小量のSerotoninがLSD、Mescalineにより従に増強され、Reserpine、Chlorpromazine、Frenquelにより此の順序に抑制されることを明らかにした。²⁶⁾ 従つてSerotoninは分裂症の原因代謝物質なのか、その拮抗物質なのか、現在ではその病理学的意義が不明であるが、分裂症に深い関係があると信じられる。Reserpineの分裂症に有効である機構もなお検討を要する課題となつている。

21) H. E. Himwich, 熊谷洋訳：トランクライザー（医師薬出版）128頁

22) Marrazzi, Hart: *Science*, **121**, 365-67 (1955).

23) Brodie, Pletscher, Shore: *Science***122**, 968 (1955).

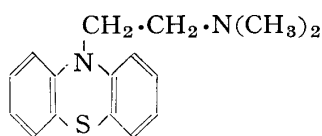
24) Gaduum, Hameed: *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* **9**, 240-48 (1954).

25) Wooley, Shaw: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.* **40**, 228-231 (1954).

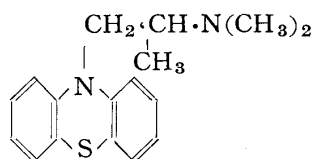
26) E. Costa: *Pro. Soc. Exptl. Biol. Med.* **91**, 39-41 (1956).

(B) 合成系系統

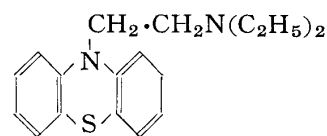
(i) クロロプロマジン (Chlorpromazine): フェノチアジン (Phenothiazine) 核を有する化合物中医薬品として最初に注目されたのはメチレン青である。1876年 Caro により合成されたこの色素は、P. Ehrlich により 1886年細菌、1891年マラリア病原虫に殺菌的に作用することが発見され、ついで神経親和性があつて神経痛に有効とせられたのは興味がある。最近になつて Phenothiazine 系抗ヒスタミン剤の研究が主として仏の Rhône Poulenc 研究所で続行され 3015 R. P. (Anergen), 3277 R. P. (Promethazine) などが優秀な抗ヒスタミン剤として発見された。また 2987R. P. (Diethazine), 3356 R. P. (Isothazine) はパーキンソン氏病 (舞踏病) に有効な事が発見された。



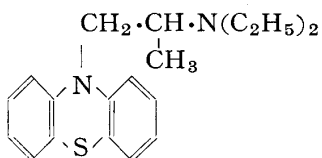
3015 R. P. (XXXVI)



3277 R. P. (XXXVII)

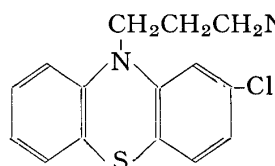


2987 R. P. (XXXVIII)



3356R. P. (XXXIX)

Phenothiazine 系のこれら薬物は Benadryl 系抗ヒスタミン剤同様顕著な催眠、鎮静作用が副作用として存在する。この副作用の方を伸ばして冬眠麻酔剤として最強の効果を示す 4560R. P. すなわち Chlorpromazine が生れた。冬眠麻酔は外科手術の麻酔法として劃期的なもので、Chlorpromazine は主として間脳の自律神経中枢を機能抑制し、体温降下、麻酔増強的に働らく、また鎮吐剤としても有用である。さらに Chlorpromazine はその鎮静作用から分裂症に試みられ、Reserpine と共に有力な治療効果が確認された。



4560 R. P. (Chlorpromazine) (XL)

但しその効果は Reserpine の所で述べたように原因療法剤ではなく、その有効程度も大同小異である。緊張病型に特に有効であり、緊張、不安の治療に有効であるが、うつ状態に対してはこれを悪化させる。

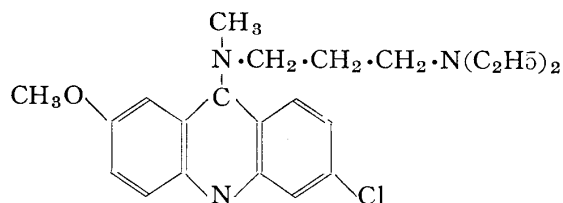
Chlorpromazine と Reserpine との併用も実際に行われている。Chlorpromazine 100mg と Reserpine 1 mg の割合の併用投与が適当といわれる。

Chlorpromazine の生化学的研究については、柿木、中島²⁷⁾両氏の詳しい綜説がある。Chlorpromazine は Adrenalin, Serotonin の拮抗物質であり、Chlorpromazine 投与が Serotonin の代謝産物と考えられる 5-Hydroxyindol 酢酸の尿中排泄を激減せしめることが報告されている。²⁸⁾

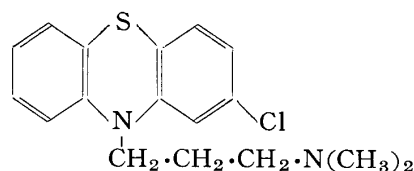
27) 柿木, 中島: 薬学研究, **29**, 346 (1957).

28) Sano, Kakimoto, Okamoto, Nakashima, Kudo: Schweiz. Med. Wschr., **87**, 214 (1957); Cole, Bertino: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **93**, 100 (1956).

サルファ剤の合成者 Mietzsch は「抗ヒスタミン剤より中枢抑制剤への発展」²⁹⁾ という綜説の中で、Chlorpromazine とマラリア剤 Atebrin の分子中に存在する Cl の位置の平行性を論じている。化学構造と選択毒性という見地から面白い見解である。

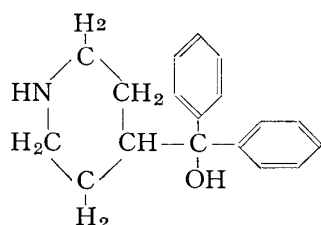


Atebrin (XLI)

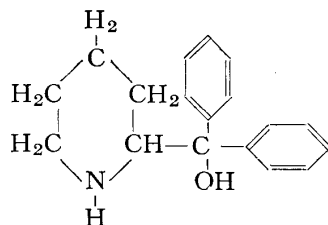


Chlorpromazine

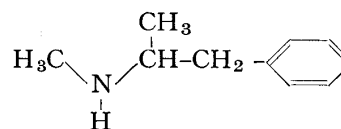
(ii) フレンケル (Frenquel) フレンケル (Frenquel) はアザシクロノール (Azacyclonol) と呼ばれ、次の構造式を有する化合物である。覚醒アミンの一つであるメラトラン (Meratran) の異性体であるが、反対に分裂症殊に急性分裂症の緊張状態鎮静治療に有効で、³⁰⁾ この点は薬物の拮抗という点から見て面白い。



Frenquel (Azacyclonol) (XLII)



Meratran (Pipradrol) (XLIII)

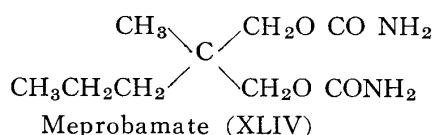


Pervitin (ヒロポン)

フレンケルはレセルピン、クロルプロマジンより適用範囲は狭いが、分裂症の他、アルコール中毒性幻覚、覚醒剤中毒、動脈硬化症による幻覚に有効とされている。この新薬に対する評価は未だ薬理学的性質に対する知見不十分であり、適応症も充分明らかにされていないが残念ながら決定的なものでは無い事だけは明らかにされている。

(iii) 静穏剤 (トランキライザー) Tranquilizer 今日 Tranquilizer と総称される薬物は多種類の化合物を含み、定義も曖昧であるが、大体薬理学的には精神機能を低下することなく、精神不安を除き、緊張状態を緩解し、神経病や精神病に有効な物質を総称する。

Tranquilizer の名前を最初に与えられた Meprobamate は筋弛緩剤 Mephnesin (Myanesin) の副作用である鎮静作用を追求して、Ludwig 等の合成した³¹⁾ 1200 種にのぼる化合物を Berger がスクリーニングして得た化合物³²⁾ で、筋弛緩作用を保有するが、また強い鎮静作用を中枢神経に及ぼす。



Meprobamate (XLIV)

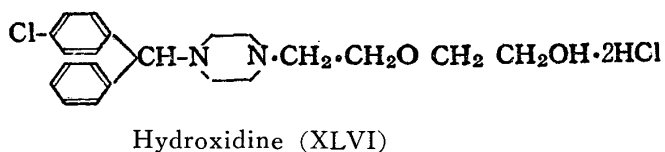
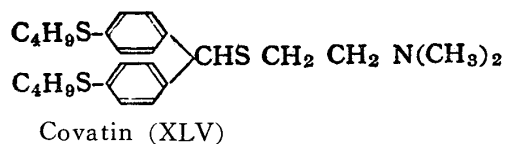
29) F. Mietzsch: Angew. Chem. **66**, 363 (1954).

30) Fabing: Neurology, **5**, 319-28 (1955); Science **121**, 208-10 (1955); Am. J. Psychiat., **112**, 392 (1955); Rinaldi: Am. J. Psychiat., **112**, 343-48 (1955).

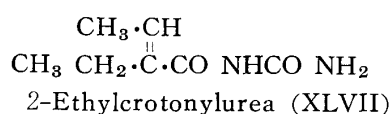
31) Ludwig & Piech: J. Am. Chem. Soc. **73**, 5779 (1951).

32) Berger: J. Pharm. Exp. Therap. **112**, 413 (1954).

また Wiedmann 等はベナドリル系抗ヒスタミン剤の副作用である鎮静作用を追求して Covatin (*p*-Butylmercaptobenzhydryl- β -dimethylamino-ethylsulfide)³³⁾ を、またベルギーの Union Chimique Belge (UCB)の化学者達は Hydroxidine (1-(*p*-Chlorobenzhydryl)-4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl] diethylene-diamine dihydrochloride)³⁴⁾ をそれぞれ発見した。



またブロムワレリル尿素, Meproamate と構造的に類似した 2-エチルクロトニル尿素³⁵⁾も強力なトランキライザー作用がある。古い化合物であるがトランキライザー作用は新しく発見された。



これらの神経安定作用を示すトランキライザーは確かに多くの神経病, 精神病に良果を示すが, おそらくは対症的なもので病因的なものではないと考えられる。それ故記載も簡単にした。

3. 結 語 分裂症の原因物質は依然として癌の原因物質と共に謎にまつまれている。生化学的, 薬理的な研究がこの方面の主流となつて来たのは, やはり必然的なコースを辿っているのかも知れない。病因の不明な疾病に対し原因療法は不可能である。しかし Reserpine, Chlorpromazine, Frenquel のような脳幹に抑制を及ぼす薬物が分裂症のショック療法の補助として有力になつて来たことは一進歩である。病因および原因療法に対する飛躍を期待して擲筆する。

小瀬洋喜: 薬史学研究への民俗学的方法論の導入*

Yōki Ose: In trodution of the Folkloric Method for the Study of the History of Pharmacy.

1. 緒 言	[3] 呪術動植物	3. 結 語
2. 本 論	[4] 薬物基源	4. 文 献
[1] 病 名	[5] 製 薬	
[2] 病 因	[6] 薬物使用法	

1. 緒 言

常民の医療行為を支える三大支柱として呪術, 祈禱, 草根木皮があることは民俗学の研究によつて既に認められたことである。したがつて薬物の使用を中心対象とする薬史学の研究においても, この見地から隣接二大行為たる呪術, 祈禱についての考究が必要であり, 薬物自体についても常民の医療観, 疾病観に基づく研究が必要で

33) Wiedmann & Peterson: J. Pharm. Exp. Therap. **108**, 201 (1953); Arnold: Wien. med. Wschr. **106**, 510 (1956).

34) Robinson: J. Am. Med. Soc. **161**, 604 (1956). 35) F. Newbery: J. Chem. Soc., 295 (1925).

*第 10 回日本薬学大会で要旨講演 (1957)