

## マウスにおけるピロカルピン誘導唾液分泌 反応に及ぼすクロルプロマジン (CPZ) の 1回および反復投与の影響

斉藤 弘子 村井 繁夫 畠山 赴夫 米倉 秀夫  
五日市 治 小山 英子 伊藤 忠信

岩手医科大学歯学部薬理学講座\* (主任: 伊藤忠信教授)

[受付: 1980年10月3日]

**抄録:** CPZ の唾液分泌抑制作用に及ぼす反復投与の影響を明らかにするため、マウスにおけるピロカルピンの唾液分泌促進作用に及ぼす CPZ の1回および3週間反復投与の効果を検討した。

実験方法はウレタン麻酔したマウスを用いる Richter の方法に従った。CPZ (2, 4, 8, 40mg/kg s.c.) の1回投与により、ピロカルピン (1.25mg/kg, s.c.) による唾液分泌促進作用は明らかな抑制を示したが、CPZ40mg/kg 投与群でもその抑制は、50%を越えなかった。CPZ 4mg/kg あるいは40mg/kgを1日1回、3週間(21回投与)にわたり反復投与した場合、CPZ 4mg/kg による抑制効果は減少した。一方、CPZ40mg/kg による抑制効果は3週間にわたり初回投与の効果が維持された。

以上の結果より、CPZ は唾液腺の唾液分泌機能を抑制するが、低用量を反復投与した場合、CPZ のこの抑制効果に耐性が発現することが示された。

### 結 言

唾液腺の唾液分泌機能は、薬物の影響を容易に受けやすく、多数の薬物により口渇や口腔粘膜の乾燥 (dry mouth) などの不快な症状が発現する<sup>1-8)</sup>。dry mouth は、口腔内の不快感や疼痛を発生させるばかりでなく、ウ蝕の増加、さらには総義歯の保持困難など、歯科領域において好ましくない状態を惹起する原因となることが指摘されている<sup>9-10)</sup>。dry mouth はフェノチアジン系向精神薬の長期服用患者において最も普通に見られる副作用の1つで<sup>11-14)</sup>、著者らも先に、マウスおよびラットにフェノチアジン系向精神薬を投与した場合、dry mouth

や顎下腺細胞像の異常などが発現することを確認している<sup>14-15)</sup>。

向精神薬による dry mouth に関して、Scopp ら<sup>2)</sup> はフェノチアジン系向精神薬の代表的薬物である chlorpromazine (CPZ) の服用患者における定量的検討から、服用患者においては、固有唾液分泌量が正常人よりも明らかに低下していることを報告している。この唾液分泌量低下の原因として Scopp ら<sup>2)</sup>、Fann ら<sup>3)</sup>、Mason ら<sup>16)</sup> などは、いずれも CPZ の有するアトロピン様作用を指摘している。

フェノチアジン系向精神薬の唾液分泌抑制効果に関して、それらの薬物の1回投与時の影響についてはすでいくつかの報告がなされてい

Effect of single and repeated administration of chlorpromazine (CPZ) on pilocarpine-induced salivary response in mice.

Hiroko SAITO, Shigeo MURAI, Takeo HATAKEYAMA, Hideo YONEKURA, Osamu ITSUKAICHI, Hideko OYAMA and Tadanobu ITOH,

(Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

\*岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (☎020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 5 : 179-185, 1980

る<sup>17)</sup>。しかしながら、反復投与下での検討はなく、したがって、これらの薬物の抑制効果が反復投与によりいかなる経過をたどるものなのか明確ではない。そこで、CPZ反復投与時の唾液分泌抑制の効果を明らかにするため、マウスにおけるピロカルピンの唾液分泌促進作用に及ぼすCPZの1回および3週間反復投与の効果を検討した。

### 実験方法および材料

マウスの唾液分泌量の測定は Richter<sup>18)</sup>の方法に準じて行った。すなわち、マウス(ddY系, 雄性)をウレタン(0.5—1.5 g/kg, 0.2 ml/10g, i.p.)で麻酔し、ウレタン投与1時間後に唾液分泌促進剤としてピロカルピン(1.25 mg/kg, 0.1ml/10g, s.c.)を投与した。その後ただちに、マウスを傾斜したアクリル板上に敷いた沓紙(TOYO, No. 2)上に腹位に置き、10分間当りの分泌唾液量を測定するため、10分ごとに新しい沓紙面に移動させた。唾液量は沓紙上のスポットの面積をプランニメーター(PLUS)で計測し、ピロカルピン投与直後から40分間に得られたスポット面積の総和を全唾液分泌量とした。

CPZおよびアトロピンの1回投与実験では、CPZ(2—40mg/kg, 0.1ml/10g s.c.), アトロピン(0.125—0.5mg/kg, 0.1ml/10g, s.c.)ともに投与1時間後にピロカルピンを投与した。反復投与実験では、CPZ 4 mg/kg または 40mg/kg を1日1回(午前10時頃)投与し、4 mg/kg 投与群では1時間後に、40 mg/kg 投与群では24時間後にそれぞれピロカルピンを投与した。なお、CPZおよびピロカルピンとの併用による毒性を軽減するため、麻酔剤として用いたウレタンの投与量を0.5g/kgとし、40mg/kg投与群にのみ1.5g/kgの用量を用いた。なお、ピロカルピン1.25 mg/kg投与による全唾液分泌量は、ウレタン0.5g/kg投与群では $41.738 \pm 2.634 \text{ cm}^2$  (n=8), 1.5g/kg投与群では $41.675 \pm 2.828 \text{ cm}^2$  (n=8)であり、ピロカルピンの作用には、ウレタンの投与

量の違いによる相違は見られなかった。

マウスは1回投与と実験の場合、体重25—30 gのものを、反復投与と実験では18—25 gのものを1群10—12匹として用いた。マウスには、実験直前まで水と飼料(オリエンタルNMF)を自由に摂取させた。また、個体差によるばらつきを低下させるため、水道水0.5mlをウレタンの投与と同時に経口投与した。実験中は白熱灯を用いて実験箱内の温度を28°C前後に保ち、マウスの体温低下の防止に努めた。

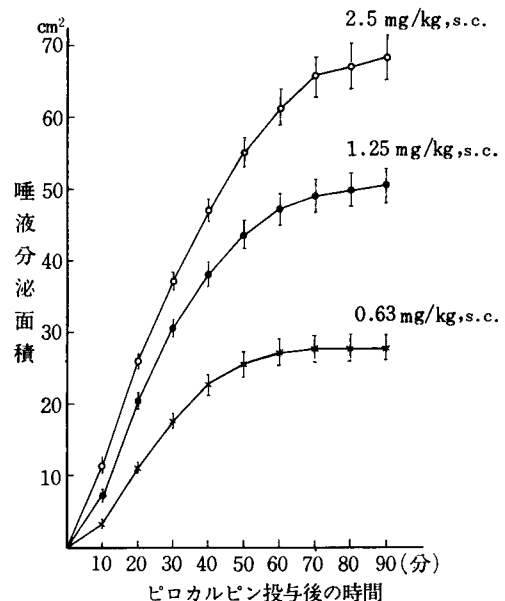
本実験で用いた薬物は次の通りである。塩酸クロルプロマジン(ウインタミン, 塩野義), 塩酸ピロカルピン(鳥居薬品), 硫酸アトロピン(和光純薬), ウレタン(関東化学)。薬物はすべて0.9%NaCl液に溶解させ、対照群には0.9%NaCl液を等量投与した。

得られたデータについては、studentのt検定を用いて対照群との有意差を検定した。

### 実験結果

#### 1. ピロカルピンの唾液分泌作用

ピロカルピンの唾液分泌に及ぼす用量相関を



図一 マウスにおけるピロカルピンの唾液分泌作用 (累積値, Mean ± S. E., n=20)

見るため、その投与量を0.63 mg/kg, 1.25 mg/kg, 2.5mg/kg と変えて投与した。図1はピロカルピンの投与後90分までの唾液分泌量を累積面積で示したものである。各投与量とも分泌量の累積カーブは、投与40-50分間まで直線的な増加を示した。

ピロカルピン2.5mg/kg では、投与の翌日に死亡する例が見られ毒性が強いと思われたので、以下の実験でのピロカルピンの使用量は1.25mg/kg とした。ピロカルピン1.25mg/kg の場合、50分間と90分間の唾液分泌量の累積値には有意な差 ( $P < 0.05$ ) がなく、40分間までは累積カーブに直線性が見られたので、本実験においては、ピロカルピン1.25mg/kg 投与後40分間の累積値を全唾液分泌量とした。

2. ピロカルピンの唾液分泌作用に及ぼすCPZおよびアトロピンの投与量の影響

対照群において、ピロカルピン1.25mg/kg 投与による10分間当りの唾液の最大分泌量は、

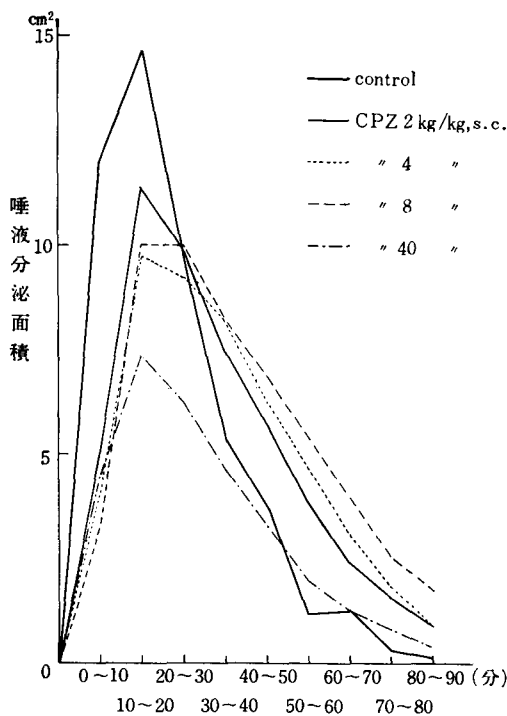


図-2 ピロカルピン (1.25mg/kg, s.c.) の唾液分泌作用に及ぼすCPZ前投与の影響 (n=12)

投与後30分以内に発現した。CPZ 2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg をそれぞれ1時間前に処理した群およびCPZ 40 mg/kg を24時間前に処理した群においても、ピロカルピンによる最大効果は対象群と同じくそれぞれ30分以内に発現した(図2)。しかし、各CPZ投与群における最大分泌量および全唾液分泌量は、対照群より有意に低下 ( $P < 0.01$ ) した。(図3, 図4)。一方、ピロカルピン1.25mg/kgの唾液分泌作用に対するアトロピン0.125-0.5mg/kgの抑制効果は、CPZとくらべ著しく強く、アトロピン0.5 mg/kgの投与によりピロカルピンの唾液分泌作用はほぼ完全に遮断された(図4)。

ピロカルピンによる最大分泌量および全唾液分泌量は、CPZ 40 mg/kg 投与群ではCPZ投与後24時間後の測定にもかかわらず明らかに影響をうけ低下を示したが、CPZ 2 mg/kg

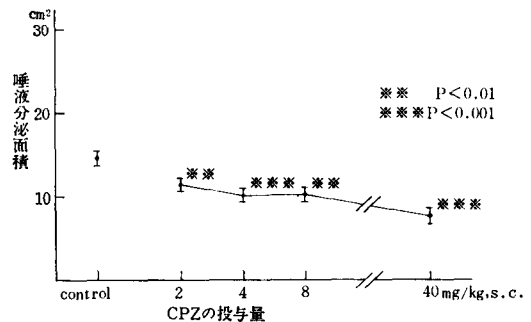


図-3 ピロカルピン (1.25mg/kg, s.c.) の最大唾液分泌量に及ぼすCPZ前投与の影響 (10分間値, Mean ± S.E., n=12)

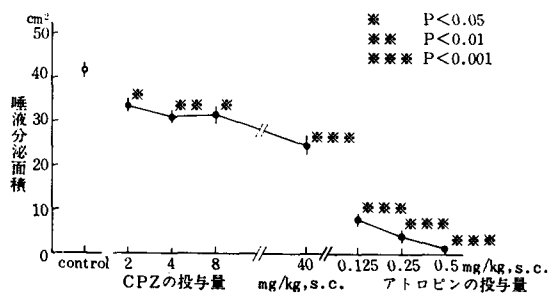


図-4 ピロカルピン (1.25mg/kg, s.c.) の全唾液分泌量に及ぼすCPZとアトロピン前投与の影響 (40分間値, Mean ± S.E., n=12)

4 mg/kg, 8 mg/kg の各投与群では全唾液分泌量の有意な低下 ( $P < 0.01$ ) をみたものの、この低下は用量依存的な変化ではなかった。

3. ピロカルピンの唾液分泌作用に及ぼすCPZの前処理時間の影響

CPZ 4 mg/kgの前処理時間を、0.25, 1, 2, 4, 6, 24時間と変えた場合、ピロカルピンによる最大分泌量および全唾液分泌量は1-6時間群のみ対照群より有意に低下 ( $P < 0.05$ ) した。しかし、24時間群ではほぼ対照群の値に戻った (図5, 図6)。

4. ピロカルピンの唾液分泌作用に及ぼすCPZ反復投与の影響

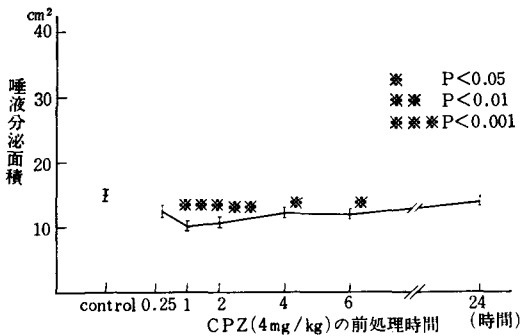
CPZ 4 mg/kgまたは40mg/kgを1日1回21日間反復投与し、4 mg/kg 投与群では投与

1時間後に、40mg/kg 投与群では24時間後にピロカルピン1.25 mg/kg の唾液分泌量を測定した。その結果、CPZ 4 mg/kg の場合7日, 14日, 21日投与群とも最大分泌量の発現時間はいずれも30分以内で、対照群と変らなかった。全唾液量に関しては、1日投与群と21日投与群のみ、対照群より有意に低下 ( $P < 0.01$ ) した。また、7日, 14日, 21日投与群の値は、いずれも1日投与群より有意に低下 ( $P < 0.05$ ) し、反復投与によるCPZの効力の低下がみられた。CPZ 40 mg/kg の場合、最大分泌量は投与期間の長短にかかわらず投与30分以内に発現し、対照群と一致したが、全唾液分泌量は1日, 7日, 14日, 21日投与群とも有意に低下 ( $P < 0.001$ ) したが、その強度は反復投与により変動しなかった。なお、CPZによる全唾液分泌量の低下は、7日間の休薬により明らかに減弱した (図7, 図8)。

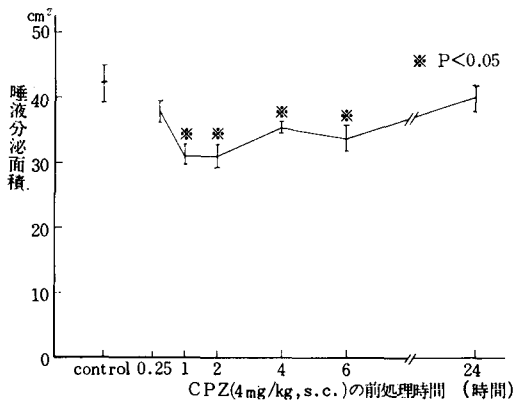
考 察

本実験の目的は、ヒトにおいて示されたCPZの服用時には唾液分泌量の明らかな低下が起こるといふ Scopp ら<sup>2)</sup> の知見を、マウスを用いて検討することであった。したがって、この目的からすれば、CPZの投与により発現する固有唾液分泌量の変化を測定することが必要である。しかし、マウスの固有唾液分泌量は少なすぎて定量的測定が困難であるため、本実験においては、ピロカルピンの投与により促進された唾液分泌量に及ぼすCPZの影響を検討した。

CPZ 1回投与時に見られる唾液分泌抑制効果は弱く、高用量投与群 (40mg/kg) でも抑制率は50%を越えなかった。また、この抑制効果は用量依存性が低く、CPZ 2 mg/kg 投与群と40 mg/kg 投与群で比較すると用量比が20倍であるのに対し、抑制率はわずかに約2倍の増加しか示さなかった。モルモットの摘出回腸標本における抗コリン作用から算出されたCPZのアトロピン様作用はアトロピンの約1/200と報告されている<sup>19)</sup>。本実験の結果から推定される



図一五 ピロカルピン (1.25mg/kg, s. c.) の最大分泌量に及ぼすCPZ前投与時間の影響 (10分間値, Mean ± S. E., n = 11~12)



図一六 ピロカルピン (1.25mg/kg, s. c.) の全唾液分泌量に及ぼすCPZ前投与時間の影響 (40分間値, Mean ± S. E., n = 11~12)

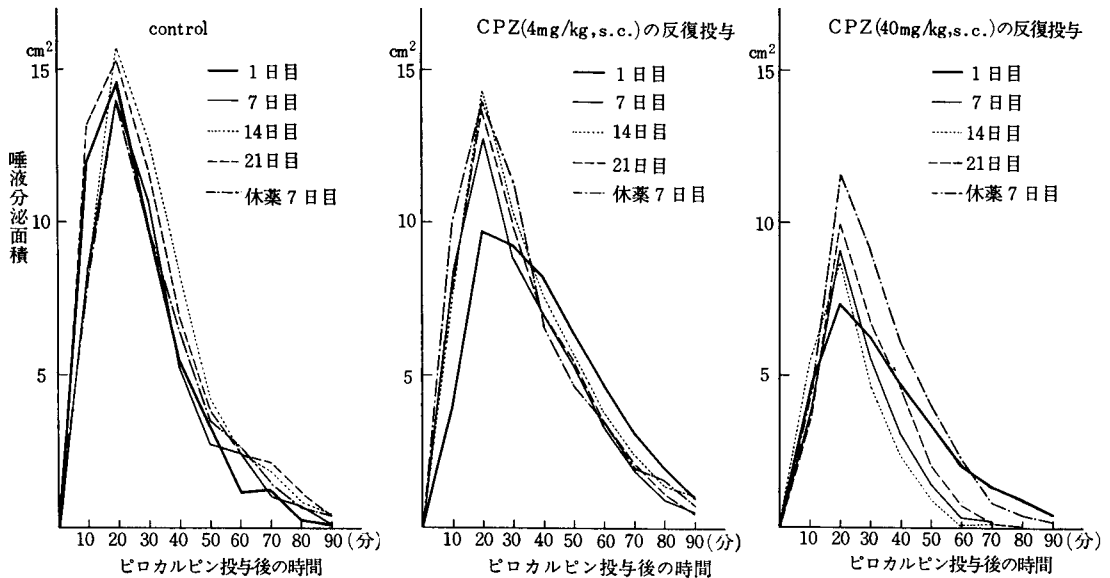


図-7 ピロカルピン (1.25mg/kg, s. c.) の唾液分泌作用に及ぼすCPZ反復投与の影響 (n=10~12)

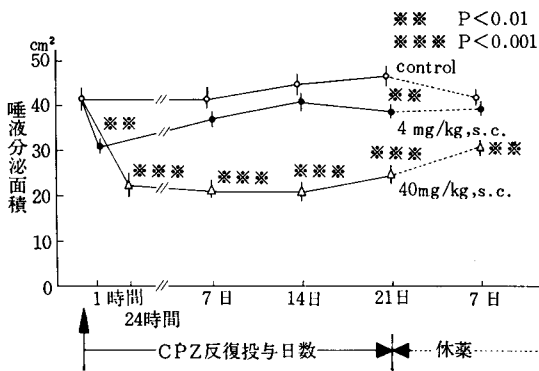


図-8 ピロカルピン (1.25mg/kg, s. c.) の全唾液分泌量に及ぼすCPZ反復投与の影響 (40分間の累積値, Mean ± S. E., n=10~12)

CPZの効力は、アトロピンの1/300以下であるので、CPZのアトロピン様作用はかなり弱いものと結論されよう。

Dobkinらは<sup>12)</sup>、ヒトにおいてフェノチアジン系向精神薬が50%以上の唾液分泌量の低下を起こさなかったことを報告している。したがって、このDobkinら<sup>12)</sup>や本実験の結果から、フェノチアジン系向精神薬のアトロピン様作用は、投与量を増しても必ずしも強まるものでは

なく、おそらくこれらの薬物により唾液分泌の完全な遮断は起こらないものと推察される。

CPZを反復投与した場合、CPZの効果は投与量により明らかに相違した。本実験において、耐性現象の発現は高用量投与群(40mg/kg)では認められなかったが、低用量投与群(4mg/kg)では認められた。唾液腺に対するアトロピンの抑制効果も反復投与により容易に耐性現象を引き起こすことが報告されている<sup>1)</sup>。ただし、末梢神経系においては、アトロピンとはほとんど同じ抑制効果を持つスコポラミンでは、この耐性現象が起きにくいとされている<sup>1)</sup>。したがって、唾液腺に対して発揮されるCPZの抗コリン作用は、スコポラミンよりもアトロピンに類似した特徴を有すると考えられる。

薬物の反復投与による耐性現象の発現機序は一樣でなく、代謝系の変化、薬物感受性の変化など様々の原因により生ずる<sup>20-21)</sup>。したがって、今回のCPZの耐性現象の機序にもいくつかの可能性が考えられる。第1は、CPZの鎮静作用の減弱の原因<sup>22)</sup>とされる中枢神経系の神経細胞の順応現象である<sup>23)</sup>。ただし、この順応現象は、CPZの中枢抑制作用に関して提出さ

れたもので、本実験のようなCPZの末梢作用に適用することは他に報告はなく、無理と思われる。第2は、CPZの肝マイクロソームにおける薬物代謝酵素の誘導である<sup>24)</sup>。この作用は耐性現象を発現させる重大な要因の1つとされている。しかしながら、フェニレフリンの唾液分泌作用に対するCPZの $\alpha$ 遮断効果には、投与量の高低にかかわらず耐性現象が認められない(未発表)ので、本実験の結果に代謝的の要因の関与は薄い。第3は、末梢神経系におけるアトロピン耐性現象の説明に用いられている除神経性増感である<sup>25-26)</sup>。外科的あるいは薬理学的手段で除神経した場合、化学的伝達物質に対する各種臓器の感受性は高まることが知られている<sup>27-28)</sup>。しかしながら、本実験の場合、CPZ 4 mg/kgと同程度の抑制効果しか示さない40 mg/kg投与群では、耐性現象の発現が見られないこと、また、CPZの $\alpha$ 遮断効果が反復投与によって変動しないことなどから、この可能性だけでの説明は困難である。したがって、本実験において見られた低用量のCPZの反復投与時の耐性現象の発現機序に関しては、今後の検討が必要である。

先に著者らは、マウスにCPZと同じフェノチアジン系向精神薬であるレボメチオメブラジン(20mg/kg/日×30日)を反復投与した場合、口腔内乾燥と漿液腺細胞の軽度の変性を認めた<sup>29)</sup>。この腺細胞の変性は、投与量の増大、投与期間の延長とともに強く発現した。しかし本実験の場合、40mg/kgの反復投与群においても唾液分泌反応の開始時間、最大分泌時間などの経時的変化の様相が、対照群と比較してさほど相違しないこと、21日目の投与効果の強度が1日目のそれと変わらないこと、さらに、休薬により回復に転じ、この分泌量低下は可逆的な変化と考えられることなどから、今回用いられたCPZの用量範囲では、本実験の効果に腺細胞組織の変性など組織化学的な要因が関与する可能性は低いと考えられる。

本実験の結果からも明らかのように、唾液腺に対するCPZの効果は1回投与と反復投与とで相違がある。この事実は臨床的に反復して使用される可能性のある薬物については、反復投与下で薬理学的な研究を進行させることが重要課題だとする中野ら<sup>30)</sup>の見解を裏付けるものである。

**Abstract :** The inhibitory effect of chlorpromazine (CPZ) on pilocarpine-induced salivary response in mice was examined to determine the effect of single and repeated administration of CPZ. The experiment was carried out by the method of Richter, using urethane anesthetized mice. Single administration of CPZ (2, 4, 8 and 40mg/kg, s.c.) inhibited clearly pilocarpine (1.25 mg/kg, s.c.)-induced salivary response. However, this inhibitory effect of CPZ was remarkably weak in comparison with that of atropine and did not exceed 50 per cent even when 40 mg/kg of CPZ was administered. When a fixed dose of 4 or 40 mg/kg of CPZ was administered once daily for 21 days, the effect of 4 mg/kg of CPZ on 7th, 14th and 21th days decreased as compared with the level of the initial effect. On the other hand, the effect of 40 mg/kg of CPZ was constantly maintained the level of the initial effect for 21 days. These results show that CPZ can inhibit the salivary function of salivary glands in mice, and tolerance to CPZ develops when a small dose of CPZ is repeatedly administered.

## 文 献

1) Emmelin, N., Schneyer, C. A. and Schneyer, L. H. : The pharmacology of salivary secretion. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 39 (a) vol. 1. Pharmacology of Gastrointestinal

Motility and Secretion, Edited by Holton, P., Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney and Braunschweig, 1-39, 1973.

2) Scopp, I. W., Heymann, R. A., Goldberg, M. A. and Croy, D. J. : Dryness of the mouth with use of tranquilizers : chlorpromazine.

- J. Amer. dent. Assn.* 71 : 66-69, 1965.
- 3) Winter, J.A., Conn, N.H. and Bahn, S. : Loss of teeth with antidepressant drug therapy. *Arch. Gen. Psychiat.* 16 : 239-240, 1967.
- 4) Fann, W.E. and Shannon, I.L. : A treatment for dry mouth in psychiatric patients. *Am. J. Psychiat.* 135 : 251-252, 1978.
- 5) Watson, E.L. and Siegal, I.A. : Diphenylhydantoin effects on salivary secretion and microosomal calcium accumulation and release. *Eur. J. Pharmacol.* 37 : 207-211, 1976.
- 6) Peterson, O.H. and Poulson, J.H. : Inhibition of salivary secretion and secretory potentials by g-strophanthin, dinitrophenol and cyanide. *Acta. physiol. scand.* 71 : 194-202, 1967.
- 7) Noble, P. and Lader, M. : Salivary secretion and depressive illness : a physiological and psychometric study. *Psychol. Med.* 1 : 372-376, 1971.
- 8) 山本 歳, 猪木令三, 小島碩蔵, 石田 甫, 溝口幸二 : 唾液腺分泌活動に対する麻酔薬の影響, 日薬理誌. 62 : 213-219, 1966.
- 9) Scopp, I. W. and Heyman, R. A. : Significance of dryness of the mouth caused by chlorpromazine *J. Oral ther. Pharmacol.* 2 : 399-402, 1966.
- 10) Hyde, E. J. : Salivary flow rate of children and its relationship to dental caries. *J. Can. dent. Assn.* 5 : 186-189, 1972.
- 11) Mahren, P.R., Bergman, P. S., and Estren, S. : Atropine-like poisoning due to tranquilizing agents. *Am. J. Psychiatry.* 115 : 337-339, 1958.
- 12) Dobkin, A. B. and Palko, D. : The antisialogogue effect of phenothiazine derivatives : Comparison of promazine, levomepromazine, trifluoperazine, prochlorperazine, methdilazine and prothipendyl. *Anesthesiol.* 21 : 260-262, 1960.
- 13) Gewecka, I. and Szczepanska, E. : Changes of thirst threshold produced by chlorpromazine. *J. Pharm. Pharmac.* 21 : 331-332, 1969.
- 14) 伊藤忠信, 村井繁夫 : Phenothiazine 系薬物と口腔毒性, 岩医大歯誌, 4 : 61-69, 1979.
- 15) 伊藤忠信, 村井繁夫, 吉田 熙, 中本義勝, ラットの口腔領域に及ぼす 2-Cyano-10-[3'4'-Hydroxypiperidino)-propyl] Phenothiazine の慢性毒性, 特に顎下腺への影響, 歯基礎誌, 20 : 782-787, 1978.
- 16) Mason, D. K. : Dry mouth. *Brit. dent. J.* 147 : 215-216, 1979.
- 17) Fu, T. Y. : Analysis of the mechanism of inhibition of salivary secretion by chlorpromazine. *Acta. Physiol. Sinica.* 27 : 199-202, 1964.
- 18) Richter, W. : Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation. *Acta pharmacol. toxicol.* 24 : 243-254, 1966.
- 19) 中村圭二, ツビンデン, G, ランドール, L.O. : 向精神薬の薬理—トランキライザーのすべて—朝倉書店. 東京, 37-39, 1971.
- 20) Kalant, H., LeBlanc, A.H. and Gibbins, R. J. Tolerance to, and dependence on, some non opiat psychotropic drugs. *Pharmacol. Rev.* 23 : 136-191, 1971.
- 21) Byck, R. : Drugs and the treatment of psychiatric disorders. The pharmacological basis of therapeutics. 5th Ed., Edited by Goodman, L. S. and Gilman, A. Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 152-226, 1975.
- 22) Emmelin, N. : Supersensitivity of the sub-maxillary gland following exclusion of the postganglionic parasympathetic neuron. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 15 : 356-360, 1960.
- 23) Jaffe, J. H. : Drug addiction and drug abuse. The pharmacological basis of therapeutics. 5th Ed., Edited by Goodman, L. S. and Gilman, A. Macmillan Publishing Co., Inc., New Yrk, 284-324, 1975.
- 24) Conney, A. H. : Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* 19 : 317-366, 1967.
- 25) Mószik, G., Jávör, T., Dobi, S., Petrassy, K and Szabo, A. : Development of "pharmacological denervation phenomenon" in patients treated with atropine. *Eur. J. Pharmac.* 1 : 391-395, 1967.
- 26) Parkes, M. W. and Parks, J. C. : Supersensitivity of salivation in response to pilocarpine after withdrawal of chronically administered hyoscine in the mouse. *Br. J. Pharmac.* 46 : 315-323, 1972.
- 27) Emmelin, N. and Muren, A. : Supersensitivity of denervated organs to chemical stimuli, *Nature.* 166 : 610, 1950.
- 28) Cannon, W.B. and Rosenblueth, A. : "The Supersensitivity of Denervated Structures" New York and London : Macmillan, 1949.
- 29) 伊藤忠信, 村井繁夫, 吉田 熙, 中村義勝 : マウスおよびラットの口腔領域に及ぼす 2-Methylthio-10-(2-Methyl-3-Dimethylamino-Propyl)-Phenothiazine の毒性, 特に顎下腺への影響, 歯基礎誌, 20 : 708-718, 1978.
- 30) 中野 潮, 古川達雄 : ラットにおける chlorpromazine の反復投与による作用変化, 福大医紀, 2(4) : 333-346, 1975.