

ハロペリドールの投与間隔の差によるマウス カタレプシーの減弱と増強現象

増田 義勝 村井 繁夫 斉藤 弘子
西郷 恵弥 横矢 久 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：1983年2月2日]

抄録：ハロペリドール (HP) によってマウスに起るカタレプシーが、HP の反復投与で改変するか否かについて検討した。実験には ddY 系雄性マウス90匹を用いた。HP は0.1M酒石酸に1 mg/ml の割合で溶解し、さらに生食水で調整、0.1ml/10 g を経口投与した。カタレプシーの観察は HP 投与3時間後にマウス左前肢を水平の金属棒にのせて行い、棒から離れるまでの時間をカタレプシー持続時間 (カタ時間) とした。HP の投与量は0.075, 0.3, 0.6, 1.2, 4.8mg/kg とした。HP の投与間隔はそれぞれの用量において、21日間連日投与群、中1日おきの計11回投与群、中3日おきの計6回投与群とした。0.075および0.3mg/kg の反復投与では投与間隔にかかわらずカタ時間に改変は起こらなかった。0.6mg/kg の場合、連日群では改変は起こらなかったが、間欠的反復投与群では投与回数に応じてカタ時間の延長が起った。1.2および4.8mg/kg の場合はいずれの投与群においてもカタ時間の改変が起った。すなわち、連日群ではカタ時間の短縮が、間欠的反復投与群ではカタ時間の延長が起った。

Key words : haloperidol, catalepsy, difference of administration interval, mouse.

結 言

抗精神病薬を動物に投与すると、動物は動なくなり、しかも不自然な姿勢をとらせても自らの意志ではもとにもどそうとせず、ある時間この状態を維持する、いわゆる、カタレプシー (強硬症) が惹起される。ブチロフェノン誘導体の抗精神病薬ハロペリドール (HP) によって動物に惹起されるカタレプシーは、HP の臨床上の副作用である錐体外路障害に相当するものと考えられている¹⁾。一般に抗精神病薬の効果は反復投与によって改変されやすいことは臨床的にも、実験的にもよく知られている²⁻⁴⁾。しかし、HP によって動物に惹起されたカタレプ

シーが、HP の反復投与で改変されるか否かについては現在、意見の一致を見ていない⁵⁻⁹⁾。本研究ではこの点を明らかにするためにマウスを用い、HP の投与量および投与間隔を変えて検討を試みた。

実 験 方 法

1) 実験動物：実験には静岡実験動物農業協同組合より購入した ddY 系雄性マウス90匹 (実験開始時の体重20~22 g) を用いた。動物の飼育は明暗12時間サイクル (明期：7 : 00~19 : 00, 暗期：19 : 00~7 : 00)、室温22 ± 2 °C に調整した動物飼育室で水道水を自由に摂取させて行われた。なお、実験は室温、明るさ、静けさ

Reducing and enhancing phenomena to haloperidol induced catalepsy caused by the difference of administration intervals in mice.

Yoshikatsu MASUDA, Shigeo MURAI, Hiroko SAITO, Keiya SAIGO, Hisashi YOKOYA and Tadanobu ITOH.

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

*岩手県盛岡市中史通1丁目3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 8 : 42-48, 1983

など動物飼育室に類似した実験室で行った。

2) 使用薬物：実験には HP 原末（塩野義製薬）を用いた。HP は0.1M酒石酸溶液に 1 mg/ml の濃度に溶解したのち、さらに生理的食塩水で体重10 g 当り0.1ml の投与量となるように調整した。

3) カタレプシーの測定：カタレプシーの強さの判定はマウス左前肢を高さ1.3cm の水平の金属棒（直径1.2mm）に静かに摺らせ、その前肢が棒から離れるまでの時間（秒）を計測して行った。なお、この時間が300秒を越えるときは300秒で打ち切りとした。測定は4回繰り返して行い、そのうちの最長時間をカタレプシー持続時間（カタ時間）とした。カタレプシーの測定は HP の投与後3時間目に行ったが、一部については投与後1時間目から5時間目まで行った。

4) 投与方法：HP の投与は毎回午前10時頃、金属ゾンデを用いて強制的に胃内に行った。

a) 投与量について・HP 1 回当りの投与量は 0.075, 0.3, 0.6, 1.2または4.8mg/kg とし、

これらは1組当りマウス18匹ずつの5組にそれぞれ投与された。

b) 投与間隔について・1組18匹のマウスはさらに1群6匹から成る3群、すなわち、21日間毎日 HP 投与の群（連日群）、中1日おきに計11回投与の群（中1日群）、中3日おきに計6回投与の群（中3日群）に分けられ、それぞれの群に前記 HP の該当量を投与した。

なお、HP 反復投与期間中のカタ時間の測定は中1と中3日群では HP 投与後所定の時間に毎回行い、連日群では奇数日にのみ行い、偶数日は投与のみとした。

5) 統計処理：有意差の検定は Student's-t test を用いて危険率5%で行った。

実験結果

1) HP 1 回投与のカタ時間

HP 投与後1時間ごとに5時間目までカタ時間を測定した（図1左）。カタレプシーは HP 0.075mg/kg ではほとんど発現しなかったが、0.3mg/kg 以上の用量では必発した。なお、HP の

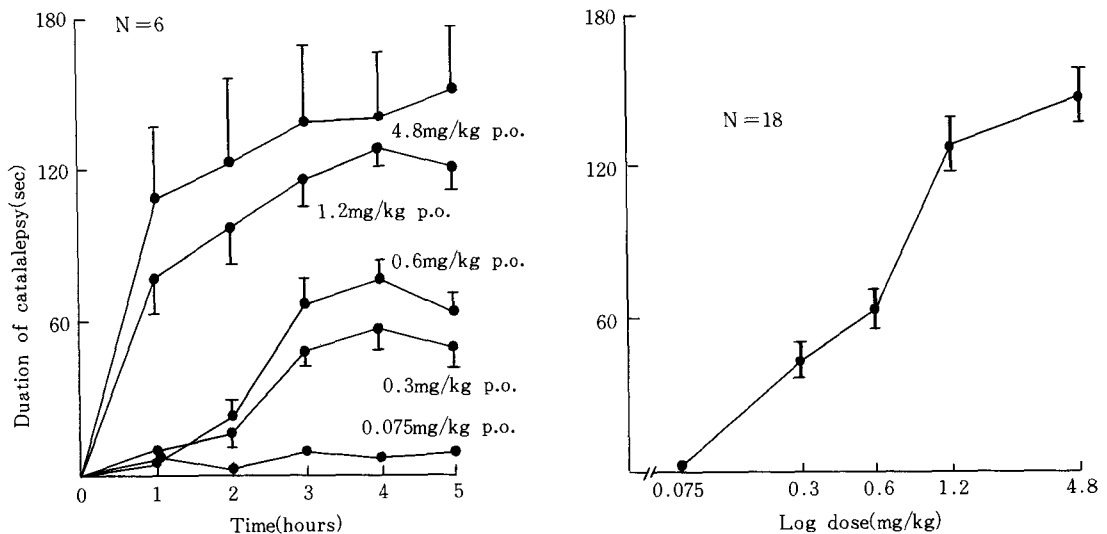


Fig.1 left : Illustrating the time course of haloperidol catalepsy after the single administration of haloperidol. The ordinate indicates the intensity of catalepsy, as monitored by the duration of time that the mice remain immobile on a horizontal bar. Each point indicates the mean \pm S. E. right : Dose-response curve for haloperidol catalepsy. The intensity of catalepsy is measured 3 hours after the administration of haloperidol (p. o.).

各用量において、カタ時間は投与後3時間目で最大値に達し、以後数時間同程度の値を示した。24時間後ではカタレプシーは消失した。HP1回投与によるカタ時間が3時間目で最大値に達したことから、以下の実験では投与後3時間目にカタ時間を測定した。図1右は投与後3時間目の用量—カタ時間曲線を示したもので、カタ時間はHP0.075~1.2mg/kgの範囲では用量依存性を示した。

2) HP 反復投与のカタ時間の推移

a) HP0.075 と0.3mg/kg の場合

図2—上はHP0.075mg/kgの連日群、中1日群、および中3日群のカタ時間の推移を示したものである。カタ時間は連日群の投与13日~15日の軽度延長以外は、どの投与群も21日間にわたり10秒前後であった。図2—下に示したHP0.3mg/kgのカタ時間は中1日群の5日目と9日目の軽度延長以外はどの投与群も21日間にわたり30~60秒の範囲にあった。

b) HP0.6mg/kgの場合

図3に示したように、この用量における投与

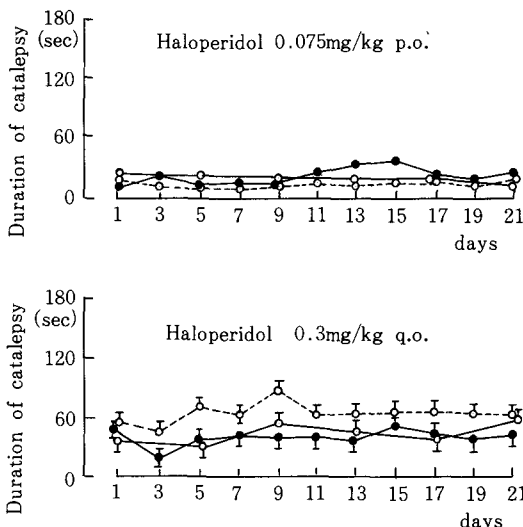


Fig.2 The time course in the modification of catalepsy induced by the repeated administration of haloperidol. The mice received haloperidol orally for 21 days at the following administration intervals; ●—●: daily, ○—○: every 2 days, ○—○: every 4 days.

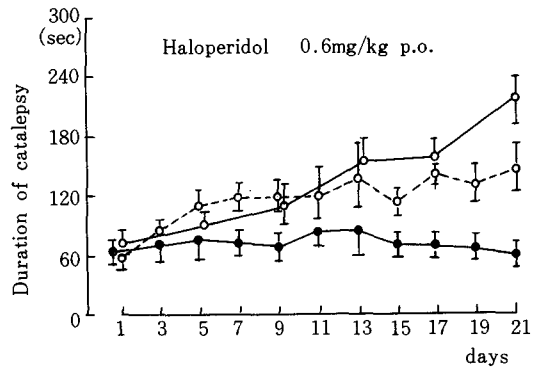


Fig. 3 Explanation see Fig. 2.

1日目のカタ時間は各群とも50~80秒の範囲にあった。連日群のカタ時間は21日間にわたり投与1日目と同程度の値を示したが、中1と中3日群のそれでは投与回数に依存して延長した。21日目における中1と中3日群のカタ時間はそれぞれ 146 ± 16.9 秒 (mean \pm S.E.) と 215 ± 27.6 秒で、これらは投与1日目のカタ時間、すなわち、 60 ± 9.2 秒と 73 ± 9.2 秒に比較して有意に延長した ($P < 0.05$)。

c) HP1.2と4.8mg/kgの場合

HP1.2mg/kgのカタ時間は図4—上に示した。連日群ではカタ時間は、二相性の経過を示した。すなわち、投与3日目で著明なカタ時間の短縮が、それ以後では漸次回復した。しかし、投与21日目のカタ時間は 58 ± 15.0 秒で、投与1日目の 114 ± 15.2 秒に比較して有意に短縮した ($P < 0.05$)。中1日群のカタ時間は連日群と同様に二相性の経過を示した。すなわち、投与5日目でカタ時間の軽度の短縮が見られ、投与7日目以後では漸次回復した。投与21日目ではカタ時間は 199 ± 32.3 秒となったが、投与1日目の 14.8 ± 26.1 秒と比較して有意差は認められなかった ($P < 0.05$)。中3日群ではカタ時間は投与回数に依存して著明に延長した。投与21日目ではカタ時間は 280 ± 9.6 秒となり、投与1日目の 132 ± 13.9 秒よりも有意に延長した ($P < 0.05$)。

HP4.8mg/kgのカタ時間は図3—下に示した。連日群のカタ時間は投与3日目までは著明

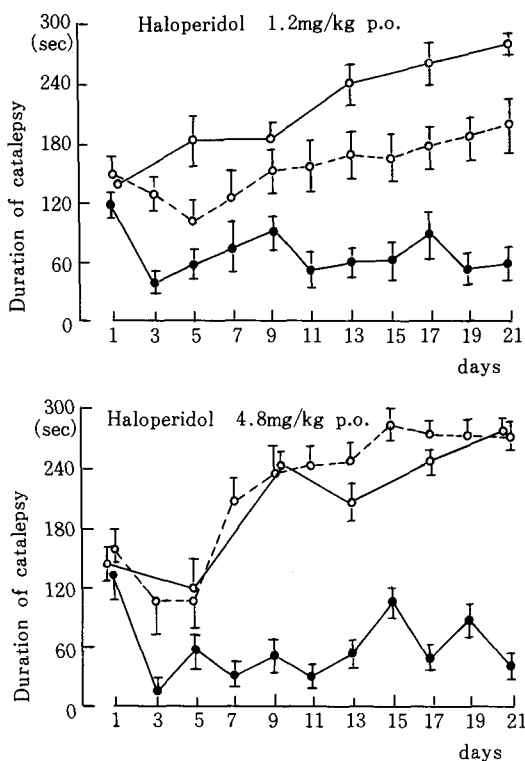


Fig. 4 Explanation see Fig. 2.

に短縮し、その後、軽度の延長と短縮を周期的に繰り返すような経過を示した。投与21日目ではカタ時間は 41 ± 8.4 秒となり、投与1日目の 136 ± 34.8 秒よりも有意に短縮した ($P < 0.05$)。中1と中3日群ではカタ時間はいずれも投与3日目までは軽度の短縮を、その後、投与9日目までは著明な延長を示した。投与10日目以後ではいずれも軽度の延長を示した。投与21日目における中1と中3日群のカタ時間はそれぞれ 271 ± 11.9 秒と 276 ± 8.8 秒で、それらは投与1日目のカタ時間、すなわち、 167 ± 21.4 秒と 142 ± 21.2 秒に比較して有意に延長した ($P < 0.05$)。

3) 初回ならびに反復投与後の用量—カタ時間曲線

図5にはHPの1回投与後3時間目の用量—カタ時間曲線と連日、中1日、および中3日群における最終投与後3時間目の用量—カタ時間曲線を示した。HP0.075および0.3mg/kgの用量では1回投与と反復投与(連日、中1および中3日群)との間のカタ時間に差は認められ

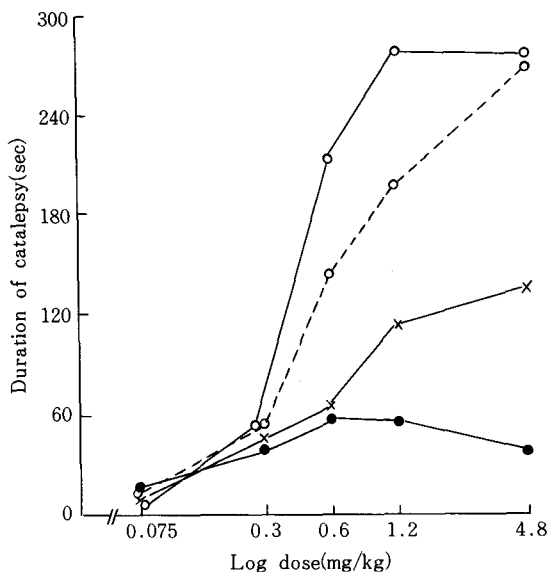


Fig. 5 Dose-response curves for haloperidol catalepsy after a single administration (x---x) and on the 21st day of repeated administration (●—● : daily, ○····○ : every 2 days, —○— : every 4 days). These data are reworked from Fig. 1, 2, 3, 4.

なかった。このことは、HPのこの用量の反復投与ではカタ時間には影響を及ぼさないことを示している。これに対して、HP1.2mg/kg以上の用量の反復投与ではカタ時間は1回投与の場合と比較して有意に短縮または延長した。要するに、連日群ではカタ時間の短縮、すなわち耐性が、中1および中3日群ではカタ時間の延長、すなわち逆耐性が観察された。

考 察

本研究の結果から、HPによって惹起されるマウスのカタレプシーは、HPの低用量(0.3mg/kg以下)の反復投与では影響はみられないが、高用量(1.2mg/kg以上)の反復投与では投与間隔の違いによって、相反する変化を示した。すなわち、マウスはHPの連日投与では耐性を、間欠的反復投与では逆耐性を獲得した。

本研究において、HP1.2および4.8mg/kg投与の連日群で観察されたカタレプシーの減弱現象、すなわち耐性は、Asperら⁵⁾(ラット、1.5

mg/kg/day, 21日間), Gessa ら⁸⁾(ラット, 4.8mg/kg/day, 2ヶ月間), Ezrin-Waters ら⁹⁾(ラット, 1.0~4.0mg/kg/day, 2ヶ月間)の結果と一致する。しかし, Puri ら⁷⁾(ラット, 10mg/kg/day, 12日間)や Møller Nielsen⁶⁾ら(ラット, 10mg/kg/day, 12日間)はカタレプシーの減弱現象を認めなかった。彼らの場合, HP は12日間連投したが, カタレプシーの測定は投与1日目のときと, 12日間投与してから, さらに72時間の休薬後に再び HP を投与したときの2回行っている。そして2回のカタレプシーを比較して, HP の反復投与による影響は認められないと結論している。本研究の結果との違いは, 彼らは連投後72時間の休薬期間を置いていることで, 本研究で認められた投与間隔の違いがカタ時間に影響するという点を考慮しななつたためであろう。György ら²⁾(マウス, 3mg/kg, 21日間)は HP の連投によって一時的なカタレプシーの減弱現象を観察したが, 連投9日目からは初回の効果レベルにまで回復したことを報告している。彼らはカタ時間30秒以上を陽性として, all or none の方法でカタレプシーを判定している。著者らの実験では, HP1.2または4.8mg/kg を連投した場合, 3日目で著しい効果の減弱があり, その後, 回復の傾向を示したが, 21日目でもなお初回の効果レベルにまでは回復しなかった。要するに, 著者らの結果と彼らのそれとの相違はカタレプシーの評価方法の違いによるものと考えられる。カタレプシーが HP の反復投与によって改変するか否かについての報告は, 今までのところ, 動物が耐性を獲得するか否かの観点から論じられたものだけである。

次に, 本研究において, 著者らは HP1.2mg/kg以上の用量の間欠的反復投与で, マウスはカタレプシーにたいして増強現象, すなわち逆耐性を示したことを認めた。従来, 精神に影響を与える薬物の反復投与で発現する逆耐性については, Cocaine や Amphetamine^{3,10)}のマウスやラットにおける自発運動亢進作用やHPのラットにおける条件回避反応抑制効果¹¹⁾などで知ら

れている。しかし, HP カタレプシーについての逆耐性に関する報告は著者らが初めてである¹²⁾。

HP1.2mg/kg 以上の用量の反復投与において, 投与間隔の違いによって引き起こされた耐性あるいは逆耐性の発現機序についてはなお不明である。しかし, この複雑な改変の様式にたいする説明として, 以下に述べる脳内ドパミン作動性ニューロンの関与が考えられる。HP を含めた抗精神病薬はカテコールアミン性, なかでもドパミン作動性ニューロンの神経伝達を後シナプスレベルで遮断するが, そのことがカタレプシー発現に関与するといわれている¹³⁾。後シナプスレベルで神経伝達が遮断されると, 直ちにフィードバック機構が働き, カテコールアミンの代謝回転は促進され, ドパミンの生合成は増大する¹⁴⁻¹⁷⁾。このような変化は一過性であって, 遮断の解除後には脳内ドパミン量の減少と, ドパミン受容体の感受性亢進が起る¹⁷⁻¹⁹⁾。この感受性亢進は HP 投与後2~3日で現れ, 7~8日後に消失するといわれている²⁰⁾。HP の連投によって惹起された耐性は脳内ドパミン量が増大している時期(ドパミンとHPは互いに拮抗する)に, 次のHPが投与されたために発現したものであり, 間欠的反復投与によって惹起された逆耐性はドパミン受容体感受性亢進の時期(ドパミン受容体とHP受容体は全く同一のものではないが, 両受容体の間には交叉性もあるといわれている²¹⁾)に, 次のHPが投与されたために発現したものである可能性が考えられる。

結 論

HP によってマウスに惹起されるカタレプシーが, その反復投与によって改変されるのか否かについて検討し, 以下の結論を得た。

1) HP0.3mg/kg 以下の用量の反復投与ではカタレプシーは改変されなかった。

2) HP0.6mg/kg の反復投与の場合, 連日投与ではカタレプシーに影響はみられなかったが, 中1および中3日群における間欠的反復投

与では逆耐性がみられた。

3) HP1.2mg/kg 以上の用量の反復投与では、カタレプシーは投与間隔の違いによって相反する変化を示した。すなわち、連日投与では

耐性が、間欠的反復投与では逆耐性がみられた。

本論文の要旨は第32回日本薬理学会北部会(昭和56年, 山形)において発表した。

Abstract : This study examined whether the intensity of haloperidol-induced catalepsy in ddY strain mice was modified by repeated administration of haloperidol (HP), using different doses and different intervals. HP was dissolved at the concentration of 1mg/ml of 0.1M tartaric acid and further diluted with a saline solution to administer the volume of 0.1ml per 10g mouse. HP at 0.075, 0.3, 0.6, 1.2, and 4.8mg/kg were orally administered at three different intervals: daily (successive administration), every 2 and 4 days (intermittent administration), for 21 days. The intensity of catalepsy, namely the duration of time that the mice remain immobile on a horizontal bar, was measured 3 hours after the administration of HP. In repeated administration of HP at 0.075 and 0.3mg/kg no modification was observed for any of the administration intervals. In the case of HP at 1.2 and 4.8 mg/kg, the intensity of catalepsy decreased with the successive administration, on the contrary, it increased in response to the number of administrations with the intermittent administration. The mode of the modification to HP catalepsy varied with the administration intervals, that is, a tolerance developed with the successive administration, whereas a reverse tolerance developed with the intermittent administration.

文 献

- 1) Al-Shabibi, U. M. H. and Doggett, N. S. : On the central noradrenergic mechanism involved in haloperidol-induced catalepsy in the rat. *J. Pharm Pharmacol.* 30 : 529-531, 1978.
- 2) Gyorgy, L., Pfeifer, K. A. and Hajtman, B. : Modification of certain central nervous effects of haloperidol during long-term treatment in the mouse and rat. *Psychopharmacologia (Berl.)* 16 : 223-233, 1969.
- 3) Post, R. M. and Rose, H. : Increasing effect of repetitive cocaine administration in the rat. *Nature* 260 : 731-732, 1976.
- 4) 林 哲, 田所作太郎 : 第7回薬物活性シンポジウム講演要旨集(東京), 71-75, 1978.
- 5) Asper, H., Baggiolini, M., Burki, H. R., Lauen-er, H., Much, W. and Stille, G. : Tolerance phenomena with neuroleptics catalepsy, apomorphine stereotypies and striatal dopamine metabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol. *Eur. J. Pharmacol.* 22 : 287-294, 1973.
- 6) Nielsen, I. M., Fjalland, B., Pedersen, V. and Nymark, M. : Pharmacology of neuroleptics upon repeated administration. *Psychopharmacologia (Berlin.)* 34 : 95-104, 1974.
- 7) Puri, S. K. and Lal, H. : Tolerance to the behavioral and neurochemical effects of haloperidol and morphine in rats chronically treated with morphine or haloperidol. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 282 : 155-170, 1974.
- 8) Gessa, G. L. and Tagliamonte, A. : Effect of methadone and dextromoramide on the dopamine metabolism. Comparison with haloperidol and amphetamine. *Neuropharmacology* 14 : 913-920, 1975.
- 9) Ezrin-Waters, C. and Seeman, P. : Tolerance to haloperidol catalepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 41 : 321-327, 1977.
- 10) Ohashi, K. and Tadokoro, S. : Effects of thyroidectomy on amphetamine-induced acceleration of locomotor activity in mice. *Japan. J. Pharmacol.* 26 : 621-624, 1976.
- 11) 林 哲, 田所作太郎 : 反復投与によって変わる薬物効果と環境, *生物科学*, 32 : 75-82, 1980.
- 12) Masuda, Y., Murai, S. and Itho, T. : Tolerance and reverse tolerance to haloperidol catalepsy induced by the difference of administration interval in mice. *Japan. J. Pharmacol.* 32 : 1186-1188, 1982.
- 13) Sanberg, P. R. : Haloperidol-induced catalepsy is mediated by postsynaptic dopamine receptor. *Nature* 284 : 472-473, 1980.
- 14) Nybäck, H., Sedvall, G. and Kopin, I. J. : Accelerated synthesis of dopamine-C¹⁴ from tyrosine-C¹⁴ in rat brain after chlorpromazine. *Life Sciences* 6 : 2307-2312, 1967.
- 15) Fyrö, Wode-Helgodt, B., Borg, S. and Sedvall, G. : The effect of chlorpromazine on homovanillic acid levels in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Psychopharmacologia (Berl.)* 35 : 287-294, 1974.
- 16) Hyttel, J. : Levels of HVA and DOPAC in mouse corpus striatum in the supersensitivity phase after neuroleptic treatment. *J. Neurochem.*

- 28 : 227-228, 1976.
- 17) Hyttel, J. : changes in dopamine synthesis rate in the supersensitivity phase after treatment with a single dose of neuroleptics. *Psychopharmacology*, 51 : 205-207, 1977.
- 18) Vonvoigtlander, P. F., Losey, E. G. and Triezenberg, H. J. : Increased sensitivity to dopaminergic agents after chronic neuroleptic treatment. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 193 : 88-94, 1975.
- 19) Christensen, A. V., Fjalland, B. and Nielsen, I. M. : on the supersensitivity of dopamine receptor induced by neuroleptics. *Psychopharmacology* 48 : 1-6, 1976.
- 20) Nielsen, I. M. and Christensen, A. V. : Long term effects of neuroleptic drugs. *J. Pharmacol. (Paris)* 6 : 277-282, 1975.
- 21) 中原俊夫, 中川一広, 金谷俊則, 更井啓介 : 第10回精神薬理談話会年会講演要旨集, 東京, 56-57, 1980.