

## 原 著

## アミトリプチリンおよびプロメタジン連投によるマウス唾液腺の薬理的除神経増感現象

米 倉 秀 夫

岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座\* (主任：伊藤忠信教授)

〔受付：1982年11月10日〕

**抄録：**マウスの副交感神経性唾液分泌反応における薬理的除神経増感現象 (P. D. Super.) が、アミトリプチリン (AMT) やプロメタジン (PMZ) などの連投により発現するかどうかについて、2・3の検討を加えた。(方法) マウスの唾液分泌反応の測定には、催唾剤としてピロカルピンを用いる Richter 改良法を用いた。(結果) P. D. Super. はアトロピン：0.008mg/kg/day×5日間、AMT：2mg/kg/day×7日間、PMZ：1.25mg/kg/day×7日間などの条件で発現し、P. D. Super は極めて低用量の薬物連投によって惹起されることが示された。またP. D. Super の最大強度は、薬物の種類、投与量、投与期間などには依存せず、持続期間は投与量あるいは投与期間に依存することが示された。

**Key words :** Amitriptyline, promethazine repeated administration, mouse salivary gland, pharmacological denervation supersensitivity

## 結 言

神経化学伝達物質やそれらの作用類似薬に対する組織の薬物感受性は、外科的な神経切断や神経遮断剤の投与などにより増大する。この増大現象は用いた手段により外科的あるいは薬理的除神経増感<sup>1-4)</sup> (pharmacological denervation supersensitivity, 以後 P. D. Super と略)と呼ばれている。このような除神経増感<sup>5)</sup>は唾液腺においても発現し<sup>6)</sup>、その結果、唾液分泌量は増大を示す。この唾液分泌反応の増大は交感および副交感神経のどちらの神経の除神経によっても発現するが<sup>7)</sup>、除神経増感作用に

関する研究は主に交感神経性分泌機構の面から行われてきており<sup>6-9)</sup>、副交感神経性分泌における検討は少ない。とくに後者の P. D. Super に関する知見は乏しく、Emmelin ら<sup>10)</sup> (ネコを使用) が検出に失敗後、Mózsik ら<sup>10)</sup> (ヒト)、Parkes ら<sup>11)</sup> (マウス) により発現の確認がなされているにすぎない。

先に著者らは、マウスにおいてコリン作動薬の唾分泌反応に対する向精神薬クロルプロマジン (CPZ) の抗コリン作用が連投により減弱することを見出した<sup>12)</sup>。抗コリン薬の抗コリン作用に耐性が起らないこと<sup>13,14)</sup> および連投による効力の低下は P. D. Super の発現によって

Pharmacological denervation supersensitivity of mouse salivary gland induced by chronic administration of amitriptyline and promethazine.

Hideo YONEKURA

(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. 8 : 89-98, 1983

も成立すること<sup>14,15)</sup>などの知見からみて、この CPZ の結果は、CPZ の連投により唾液腺の薬物感受性に P. D. Super が惹起された可能性を示唆している。しかしながら、CPZ のような弱い抗コリン作用を有する薬物により末梢神経系の P. D. Super の発現をみた報告はない。

本研究では、向精神薬のアミトリプチリン (AMT) やプロメタジン (PMZ) のような副作用として抗コリン作用を有する薬物によってもマウスの唾液腺の唾液分泌反応に P. D. Super が発現しうるかどうか、また P. D. Super と被験薬の投与量や投与期間との関係などの点について、著者らが考案した Richter 改良法<sup>16)</sup>を用いて検討を加えた。

### 実験方法および材料

マウスの唾液分泌量の測定には、ピロカルピンの催唾作用を利用する Richter の原法<sup>17)</sup>を改良し、マウスに対する為害性と測定値のバラツキを著しく低下させた著者らの Richter 改良法<sup>16)</sup>を用いた。1群10匹の雄マウス (ddY, 26-30 g) にウレタン 0.5 g/kg (0.2 ml/10 g, i. p.) と水道水 0.5 ml (p. o.) を投与後、ガムテープで四肢と頭部を著者らが自作したアクリル板製固定板上に固定した。催唾剤のピロカルピン 0.8 mg/kg (0.1 ml/10 g, s. c.) はウレタンの投与1時間後にマウスの腰背部の皮下に投与した。直ちにマウスを傾斜したアクリル板に敷いた沓紙 (No. 2, 東洋沓紙) 上に置き、分泌される唾液を沓紙に吸着させた。その後、10分間経過毎にマウスを新しい沓紙面に移動した。ピロカルピン投与直後から90分間 (9回移動) に得られた唾液によるしみの面積値の合計を "全唾液量" とした。さらに、10分毎に得られる唾液量の中から最大値を選び、これを "最大分泌速度" とした。唾液のしみの面積値は、画像解析装置 (AMOI 型, Kontron 社) により計測した。被験薬はアトロピン (ATR) の他に、副作用として抗コリン作用を有する抗うつ薬の AMT と抗ヒスタミン薬の PMZ で、いずれも 0.1 ml/10 g の割合でマウスの頸背部に

皮下投与した。対照群のマウスには 0.9% 生理的食塩液を等量投与した。連投実験の場合、被験薬の投与は1日1回、ほぼ一定時刻に行い、3-7日間実施した。ピロカルピンの催唾作用の測定は、ATRの場合投与1時間後に、AMTの場合投与30分後に、PMZの場合投与15分後に開始した。連投群の休薬後のピロカルピンの催唾作用の測定は、被験薬の最終投与からほぼ24時間の間隔を置いて行った。全ての測定群において、マウスの使用は1回限りとした。実験は室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度50-60%の恒温室で行い、得られた結果の有意性は、Student の t 検定により判定した。

使用した薬物は次の通りである。硫酸アトロピン、塩酸アミトリプチリン、塩酸プロメタジン、塩酸ピロカルピン、ウレタン。

### 実験結果

#### 1. ピロカルピンの催唾作用に及ぼす ATR, AMT, PMZ 連投の影響

ATR (0.008, 0.125, 5 mg/kg), AMT (2, 12 mg/kg), PMZ (1.25, 10 mg/kg) をいずれも7日間連投 (7回投与) し、7日目の投与後にピロカルピン (0.8 mg/kg) の全唾液量を測定した。最終投与日の7日目におけるピロカルピンの全唾液量と最大分泌速度は、各被験薬の低用量連投群ではいずれも1日目 (第1回投与) の値より有意に増加し、抗コリン作用に対する耐性発現が認められた。とくに ATR 0.008 mg/kg の連投群の7日目における全唾液量と最大分泌速度の値は大きく、対照群の値と有意な差はなかった。一方、高用量連投群においては、各被験薬ともに1日目と7日目のピロカルピンの全唾液量と最大分泌速度の値に差はなかった (表1)。

#### 2. ATR, AMT, PMZ 休薬後のピロカルピンの催唾作用

ATR (0.008, 0.125, 5 mg/kg), AMT (2, 12 mg/kg), PMZ (1.25, 10 mg/kg) をいずれも7日間連投後休薬し、ピロカルピン (0.8 mg/kg) の催唾作用の変化を24時間毎に

表1 マウスにおけるピロカルピン (0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応の全唾液量(A)と最大分泌速度(B)に対する連投時の被験薬の抑制効果

(A)

被験薬	用量 (mg/kg, s.c.)	第 1 日 目		第 7 日 目	
		全唾液量 (cm <sup>2</sup> /90分)	抑制率 %	全唾液量 (cm <sup>2</sup> /90分)	抑制率 %
control		37.8 ± 0.3		37.0 ± 2.1	
ATR	0.008	28.1 ± 1.6	25.6	35.9 ± 2.9△	5.0
	0.125	11.3 ± 1.5**	70.0	9.5 ± 0.8**	74.9
	5.0	0	100.0	0.5 ± 0.2**	98.7
AMT	2.0	24.5 ± 0.8	35.3	33.0 ± 1.3	12.7
	12.0	3.6 ± 0.5**	90.5	4.3 ± 0.3**	88.6
PMZ	1.25	20.6 ± 0.9*	45.5	32.6 ± 1.6	13.8
	10.0	1.4 ± 0.4**	96.3	2.7 ± 0.3	92.9

(B)

被験薬	用量 (mg/kg, s.c.)	第 1 日 目		第 7 日 目	
		最大分泌速度 (cm <sup>2</sup> /10分)	抑制率 %	最大分泌速度 (cm <sup>2</sup> /10分)	抑制率 %
control		11.0 ± 0.3		10.9 ± 0.5	
ATR	0.008	8.0 ± 0.4*	27.3	9.9 ± 0.4	9.2
	0.125	3.5 ± 0.4**	68.2	2.7 ± 0.3**△	75.2
	5.0	0	100.0	0.4 ± 0.1**	96.3
AMT	2.0	7.3 ± 0.3*	33.6	8.3 ± 0.4	23.9
	12.0	0.8 ± 0.1**	92.7	1.3 ± 0.1**	88.1
PMZ	1.25	6.5 ± 0.4**	40.9	8.8 ± 0.4	19.3
	10.0	0.5 ± 0.1**	95.5	0.8 ± 0.1**	92.7

\* : コントロール値に対する有意水準 △ : 第1日目の値に対する有意水準  
 \*, △ : p<0.05 \* : p<0.01 マウスは全て1群10匹

7日間測定した。被験薬の休薬後、ピロカルピンの全唾液量は被験薬の種類、投与量の高低のいかんにかかわらず全ての連投群において著しく増加した。この増加は全ての投与群で休薬1日目（最終投与から24時間後）で発現がみられた。唾液分泌の増加反応の持続時間はいずれも投与量に依存して延長し、ATRの場合、0.008 mg/kg 連投群で休薬後1日間、0.125mg/kg 連投群で休薬後2日間、5 mg/kg 連投群で休薬後3日間持続した。AMT 12mg/kg 連投群の結果が最も長く、その増加反応は休薬後6日間持続した。（図1, 2, 3）。

被験薬連投によるピロカルピンの最大分泌速

度の変化は、全唾液量における変化と非常に強く類似した。3種類の被験薬とも、7日目における最大分泌速度は低投与量群より有意に増加し、休薬後、投与量に依存した持続時間を示す最大分泌速度の増加が発現した（図4, 5, 6）。

### 3. P. D. Super の強度と被験薬の種類、投与量との関係

3種類の被験薬7日間連投群において、ピロカルピン 0.8mg/kg の全唾液量と最大分泌速度の最大増加率を比較した。被験薬休薬後の全唾液量の最大増加率は、被験薬の種類や投与量の相違とはかかわりなく、全ての連投群におい

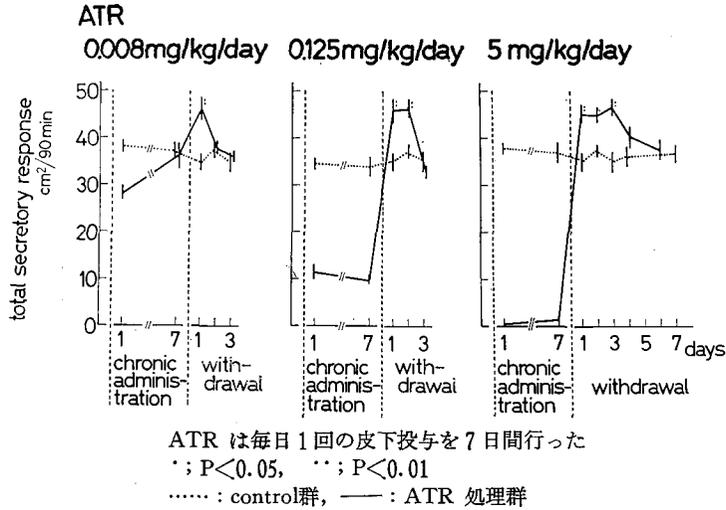


図1 アトロピン (ATR) 休薬後におけるピロカルピン (0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応 (全唾液量) に対するマウス唾液腺の感受性の経時的変化

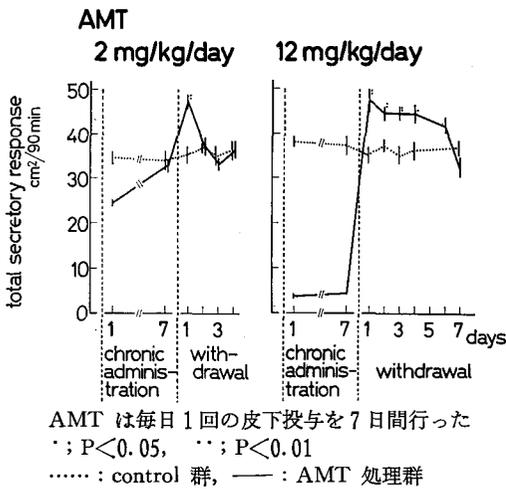


図2 アミトリプチリン (AMT) 休薬後におけるピロカルピン (0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応 (全唾液量) に対するマウス唾液腺の感受性の経時的変化

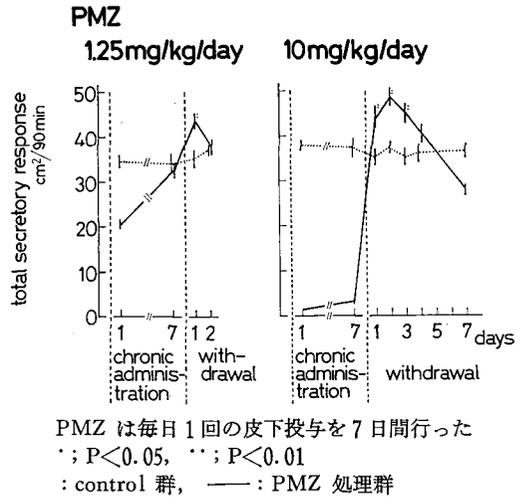


図3 プロメタジン (PMZ) 休薬後におけるピロカルピン (0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応 (全唾液量) に対するマウス唾液腺の感受性の経時的変化

で非常に類似した値 (平均 ± S.E, 31.5 ± 1.5 %) を示した。最大分泌速度の最大増加率 (平均 ± S.E, 29.9 ± 2.6%) もまた PMZ 1.25 mg/kg 連投群の値 (約16%) がやや低い結果を除けば, 残り全ての連投群において有意な差はみられなかった。(表2)。

4. P. D. Super 発現に及ぼす ATR 投与

回数

P. D. Super を成立させるに必要な ATR の投与回数を明らかにするため, ATR の低用量 (0.008mg/kg) を3日間, 5日間, 7日間連投後休薬してピロカルピン 0.8mg/kgの全唾液量と最大分泌速度を測定した。ATR 3日間連投群では休薬後のピロカルピンの全唾液量と最

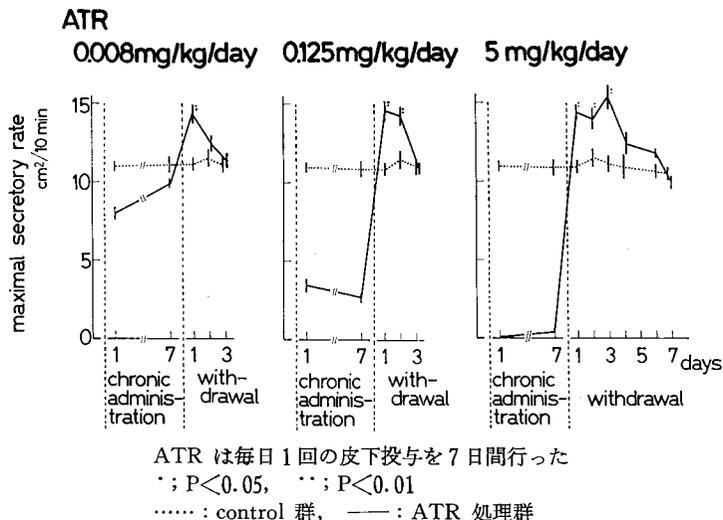
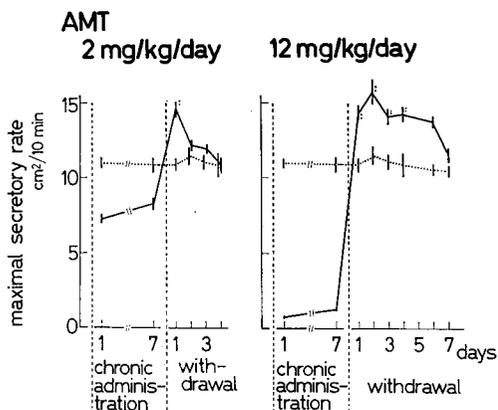
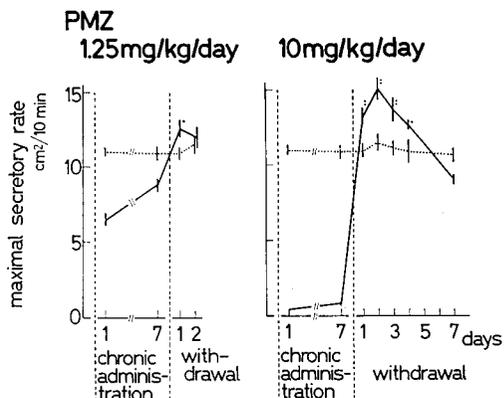


図4 アトロピン (ATR) 休薬後におけるピロカルピン (0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応 (最大分泌速度) に対するマウス唾液腺の感受性の経時的変化



AMT は毎日1回の皮下投与を7日間行った  
\*\* ; P<0.01  
..... : control 群, — ; AMT 処理群

図5 アミトリプチリン (AMT) 休薬後におけるピロカルピン(0.8mg/kg, s.c.)誘導唾液分泌反応 (最大分泌速度) に対するマウス唾液腺の感受性の経時的変化



PMZ は毎日1回の皮下投与を7日間行った  
\* ; P<0.05, \*\* ; P<0.01  
..... : control 群, — : PMZ 処理群

図6 プロメタジン (PMZ) 休薬後におけるピロカルピン (0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応 (最大分泌速度) に対するマウス唾液腺の感受性の経時的変化

大分泌速度はともに有意な変化を示さなかった。5日間連投群では休薬12時間後の測定において全唾液量と最大分泌速度の両者に有意な増加が発現したが、両者の増加は休薬後24時間以内に消失した。7日間連投群では休薬後少なくとも24時間以上持続する全唾液量と最大分泌速

度の増加が発現した(表3)。

5. ATR, AMT, PMZ 休薬後のピロカルピンの催唾作用の dose-response curve  
ATR (5 mg/kg), AMT (12mg/kg) および PMZ (10mg/kg) 7日間連投群において、休薬後のピロカルピンの全唾液量の dose-res-

表2 休業後のマウスにおけるピロカルピン (0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応の全唾液量と最大分泌速度の増加率

被験薬	用量 (mg/kg×7日, s.c.)	休業日数	全唾液量の増加率 (%)	休業日数	最大分泌速度の増加率 (%)
ATR	0.008	1	32.9	1	31.4
	0.125	1	31.4	1	27.0
	5.0	1	29.4	1	32.1
AMT	2.0	1	35.5	1	34.1
	12.0	1	36.4	2	37.4
PMZ	1.25	1	24.9	1	15.7
	10.0	2	29.9	2	31.3

マウスは全て1群10匹

表3 マウスにおけるピロカルピン (0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応の全唾液量と最大分泌速度に及ぼすアトロピン (ATR, 0.008mg/kg/日) の連投日数の影響

連投日数	連投終了後からの時間 (hr)	全唾液量 (cm <sup>2</sup> /90分)		最大分泌速度 (cm <sup>2</sup> /10分)	
		control	ATR s.c.	control	ATR s.c.
1	1	37.2 ± 1.2	28.1 ± 1.6	11.0 ± 0.3	8.0 ± 0.4
3	1	35.3 ± 0.9	31.7 ± 1.4	10.1 ± 0.3	8.9 ± 0.3
	12	—————	36.9 ± 2.5	—————	10.6 ± 0.7
5	1	35.3 ± 1.3(A)	32.2 ± 1.4	11.3 ± 0.5(E)	8.7 ± 0.2
	12	—————	46.7 ± 1.6(B)	—————	13.1 ± 0.4(F)
	25	37.4 ± 2.3	38.9 ± 2.2	10.6 ± 0.4	10.7 ± 0.7
7	1	37.0 ± 2.1	35.9 ± 2.9	10.9 ± 0.5	9.9 ± 0.4
	24	35.0 ± 1.9(C)	46.5 ± 2.4(D)	10.9 ± 0.4(G)	14.3 ± 0.6(H)
	48	37.3 ± 1.3	37.8 ± 1.5	11.5 ± 0.6	12.4 ± 0.5

A vs B ; P<0.01    C vs D ; P<0.002

E vs F ; P<0.01    G vs H ; P<0.001

マウスは全て1群10匹

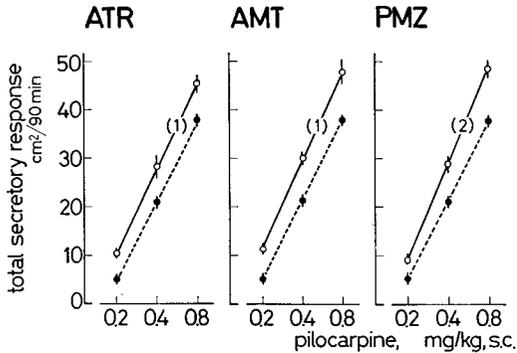
ponse curve は対照群の左方に移動した (図7)。また休業後のピロカルピンの最大分泌速度の dose-response curve も全唾液量の場合と同様に対照群の左へ移動した (図8)。

### 考 察

マウスの唾液腺における副交感神経系の P. D. Super は、本研究で使用した全ての被験薬投与群において発現した。AMT や PMZ のような抗うつ薬や抗ヒスタミン薬により、末梢神経系の P. D. Super が発現した報告は、本研究が初めてである。しかも本研究において P. D. Super を発現させた薬物処理条件は、ATR の

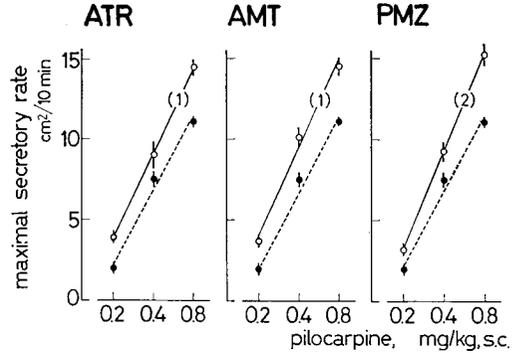
場合などわずか 0.008mg/kg/day × 5日間であり、著者と同様にマウスの唾液腺での P. D. Super を発現させた Parkes ら<sup>11)</sup> の条件 (スコポラミン, 40mg/kg/day × 5日間) と比較すると著しく弱いものであった。

神経化学伝達物質の強力な枯渇剤であるレセルピンの場合<sup>18,19)</sup>を除けば、P. D. Super を発現させる条件として、従来、外科的除神経に近い強力な神経遮断状態の惹起が必要とされてきた。例えば、マウスの中枢神経系においてムスカリン作用に対する P. D. Super を発現させた Friedman ら<sup>13)</sup> は、Parkes らよりもさらに大量のスコポラミン (130—200mg/kg/day



ATR, AMT, PMZ は毎日 1 回の皮下投与を 7 日間行った  
 …… : control 群, — : 薬物処理群  
 ( ) の中の数字は休業後日数を表わす

図 7 アトロピン (ATR), アミトリプチリン (AMT) 及びプロメタジン (PMZ) 休業後におけるピロカルピン(0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応 (全唾液量) の dose-response curve



ATR, AMT, PMZ は毎日 1 回の皮下投与を 7 日間行った  
 …… : control 群, — : 薬物処理群  
 ( ) の中の数字は休業後日数を表わす

図 8 アトロピン (ATR), アミトリプチリン (AMT) 及びプロメタジン (PMZ) 休業後におけるピロカルピン(0.8mg/kg, s.c.) 誘導唾液分泌反応 (最大分泌速度) の dose-response curve

× 4 日間) の投与を行っている。唾液腺は薬物の影響を敏感に受けやすいことが指摘されている<sup>20)</sup>。しかも本研究の結果から、唾液腺に対する P. D. Super はかなり低用量の神経遮断剤によっても発現することが明らかである。最近、向精神薬のわずか 1 回の投与によっても中枢神経系内のドパミンレセプターの感受性に P. D. Super の発現がみられたことが明らかにされた<sup>21-23)</sup>。この興味深い知見は、レセプターの感受性が異常な状態に対応する代償機構として非常に鋭敏に変化しうることを示唆しており、弱く不完全な神経遮断によっても P. D. Super の発現がみられた著者の結果を支持するものと考えられる。したがって、本研究の結果から中枢神経系のみならず末梢神経系のレセプターにおいても薬物感受性は容易に変化しうると考えられる。

本研究において P. D. Super は、休業後わずか 12—24 時間で検出された。この検出時間は、唾液腺において Parkes ら<sup>11)</sup> が報告した休業後 66 時間よりもはるかに短く、また中枢<sup>12)</sup> および末梢神経系<sup>24)</sup> における P. D. Super の発現時間としては最短と考えられる休業後 24 時間よりも短いものである。休業後 12 時間という本研究の

結果は、P. D. Super の検出時間に関する報告の中でおそらく最短時間の知見と考えられる。多くの研究者<sup>11, 25)</sup> により P. D. Super は前に投与した神経遮断剤の効果の消失後に初めて検出されると指摘されている。確かに本研究で用いた被験薬の投与量での抗コリン作用は、12—24 時間以上持続しなかった。本研究において、7 日目の投与 (最終投与) 後に測定した抗コリン作用は、先に報告した CPZ の場合と同様に有意な低下を示した。この結果は、P. D. Super 発現によるピロカルピンの作用増大の結果、相対的に抗コリン作用が減少したためであり、薬物投与期間中に P. D. Super が成立していたことを示すものである。したがって、検出時間が短かった理由は、用いた被験薬の作用持続時間が短いことと、連投中すでに P. D. Super が成立していたことによると考えられる。

P. D. Super のタイムコースに関する本研究の結果は、従来の知見と比較して 2 つの点で興味深いものがある。第 1 点は Super の最大強度 (全唾液量と最大分泌速度の増加率) が最初に検出された時点でみられることである。すなわち休業後わずか 12—24 時間でほぼ最大に達する。supersensitivity の最大強度の発現時間は

組織や種差により相違がみられる<sup>23)</sup>とはいえ、少なくとも3日程度必要と考えられている<sup>23-24)</sup>。したがって本実験の結果は、supersensitivityの最大発現時間としては最も短い時間を示す知見と考えられる。第2点は supersensitivityの最大強度が被験薬の違いや投与量の高低にはあまり関係なくほぼ一定に近い値を示したことである。例えばATRの場合、全唾液量の増加率は、0.008 mg/kg 連投群で33%、600倍以上の高用量である5 mg/kg 連投群でも同じく33%であった。これらの結果は、P. D. Superの発現強度に上限があることを示している。ただしこの上限は唾液分泌能力の上限と一致するものではない。その理由はこの時さらに高用量のピロカルピンを投与すれば、さらに大きな全唾液量が得られるからである。したがって、P. D. Superの最大強度が最大分泌能力以下の低いレベルで上限に達した理由は不明である。

本研究において、P. D. Superの持続時間は被験薬の投与時間が一定の場合投与量の高低に依存し、投与量が一定の場合には投与期間の長短に依存することが示された。P. D. Superの持続時間が抗コリン作用をもつ薬物の投与量に依存することはすでに報告<sup>13)26)</sup>があり、本研究の知見はこれと一致している。

除神経増感が発現する機序として、多くの組織<sup>27-29)</sup>、とくに骨格筋などにおいてはレセプター数の増加が考えられている<sup>27)</sup>。レセプター数の増加は除神経増感を説明する上で極めて有効である。しかしながら、唾液腺においては増感の発現機序にレセプターの増加が関与しているかどうか明確ではない。例えばPimouleら<sup>30)</sup>はラットの唾液腺の交感神経の除神経後にムスカリンレセプターに増加がみられたことを報告している。一方、Talamoら<sup>31)</sup>はラット耳下腺の副交感神経の除神経後、ムスカリンレセプターはむしろ減少することを報告し、増感の発現機序としては静止膜電位や細胞の電気的興奮性の変化が重要であろうと述べている。この点は今後の検討が必要である。

## 結 論

マウス唾液腺の副交感神経性唾液分泌反応において、薬理的除神経増感現象(P. D. Super)がアミトリプチリン(AMT)やプロメタジン(PMZ)により発現しうるかどうか、またP. D. SuperとAMTやPMZの投与期間との関係についてアトロピン(ATR)と比較検討し、以下の結果をえた。

1. マウス唾液腺の副交感神経機構におけるP. D. Superは、副作用として抗コリン作用を有する抗うつ薬のAMTおよび抗ヒスタミン薬のPMZ連投により発現した。

2. このP. D. Superを発現しえた各被験薬の最低投与条件は、ATR 0.008mg/kg/day × 5日間、AMT 2 mg/kg/day × 7日間、PMZ 1.25mg/kg/day × 7日間であった。

3. P. D. Superの最大強度は、被験薬の種類や投与量や投与期間のいかにかわらず、同程度であった。

4. P. D. Superの持続期間は、被験薬の投与量あるいは投与期間に依存した。

5. 以上の結果から、P. D. Superは非常に低用量の抗コリン作用をもつ薬物の連投によっても惹起されること、また器官の感受性の変化は、薬理的除神経のような軽微な刺激によっても容易に惹起されることが示唆される。

## 謝辞

本研究にあたり有益な御助言と御協力を賜った本学歯科薬理学講座、伊藤忠信教授、村井繁夫助教授、齊藤弘子助手ならびに教室員の方々に深謝します。

本研究の内容は、第54回日本薬理学会総会(昭和56年3月、福岡)、第32回日本薬理学会北部会(昭和56年9月、山形)、第23回歯科基礎医学会総会(昭和56年10月、郡山)、および第55回日本薬理学会総会(昭和57年3月、東京)において発表した。

**Abstract :** The objective of the present study was to determine whether amitriptyline (AMT) and promethazine (PMZ) could induce parasympathetic denervation supersensitivity of the mouse salivary gland and to clarify the relationship between the supersensitivity and the dosages or the administration period of the drugs. Pilocarpine-induced salivation in mice was measured by a modified Richter's method. The results obtained in the present studies were summarized as follows.

1) Chronic administration of AMT or PMZ as well as that of atropine (ATR) induced pronounced parasympathetic denervation supersensitivity of the mouse salivary gland to pilocarpine-induced salivation.

2) The lowest amount required for the development of this supersensitivity was 0.008mg/kg/day  $\times$  5 days for ATR, 2mg/kg/day  $\times$  7 days for AMT and 1.25mg/kg/day  $\times$  7 days for PMZ, respectively.

3) The range of the supersensitivity induced by the three drugs was up to almost the same degree, regardless of the differences of the dosage and the administration period.

4) The duration of the supersensitivity was dependent on the dosage or the administration period of the drugs.

5) From the present results, it is suggested that the supersensitivity can be induced by chronic administration of the extremely low dose of the blocker, and that changes in sensitivity of organs may be easily produced by weak stimulus such as pharmacological denervation.

#### 文 献

- 1) Emmelin, N. and Muren, A. : Supersensitivity of denervated organs to chemical stimuli *Nature*, 166 : 610, 1950.
- 2) Emmelin, N. : Supersensitivity following 'pharmacological denervation. *Pharmacol. Rev.*, 13 : 17-37, 1961.
- 3) Fleming, W. W., McPhillips, J. J. and Westfall, D. P. : Postjunctional supersensitivity and subsensitivity of excitable tissues to drugs. *Ergeb. Physiol.*, 68 : 55-119, 1973.
- 4) Fleming, W. W. : Variable sensitivity of excitable cells : Possible mechanisms and biological significance. Ehrenpreis, S. and Kopin, I. J. : Reviews of neuroscience, 2 : Raven Press, New York, p. 43-90, 1976.
- 5) Ekström, J. : Sensitization of the rat parotid gland to secretagogues following either parasympathetic denervation or sympathetic denervation or decentralization. *Acta Physiol. Scand.*, 108 : 253-261, 1980.
- 6) Strömblad, B. C. R. : Supersensitivity and amine oxidase activity in denervated salivary glands. *Acta Physiol. Scand.*, 36 : 137-153, 1956.
- 7) Strömblad, B. C. R. : Effect of denervation and of cocaine on the action of sympathomimetic amines ; *Brit. J. Pharmacol.*, 15 : 328-332, 1960.
- 8) Emmelin, N. : Supersensitivity due to prolonged administration of ganglionblocking compounds. *Brit. J. Pharmacol.*, 14 : 229-233, 1959.
- 9) Emmelin, N. and Engström, J. : Supersensitivity of salivary glands following treatment with bretylium or guanethidine. *Brit. J. Pharmacol.*, 16 : 315-319, 1961.
- 10) Mózsik, Gy., Jávör, T., Dobi, S., Petrásy, Klára and Szabó, A. : Development of "Pharmacological denervation phenomenon" in patients treated with atropine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1 : 391-395, 1967.
- 11) Parkes, M. W. and Parks, J. C. : Supersensitivity of salivation in response to pilocarpine after withdrawal of chronically administered hyoscine in the mouse. *Brit. J. Pharmacol.*, 46 : 315-323, 1972.
- 12) 齊藤弘子, 村井繁夫, 高山越夫, 米倉秀夫, 五日市治, 小山英子, 伊藤忠信 : 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, 岩手医大歯誌. 5 : 179-185, 1980.
- 13) Friedman, M. J., Jaffe, J. H. and Sharpless, S. K. : Central nervous system supersensitivity to pilocarpine after withdrawal of chronically administered scopolamine. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 167 : 45-55, 1969.
- 14) Mózsik, Gy. and Jávör, T. : Development of drug cross-tolerance in patients treated chronically with atropine. *Eur. J. Pharmacol.*, 6 : 169-174, 1969.
- 15) Kalant, H., Leblanc, A. E. and Gibbins, R. J. : Tolerance to, and dependence on, some non-opiate psychotropic drugs. *Pharmacol. Rev.*, 23 : 135-191, 1971.

- 16) 村井繁夫, 斉藤弘子, 米倉秀夫, 畠山起夫, 伊藤忠信 : マウスにおける唾液分泌反応の測定法の研究——Richter法の改良—— 岩手医大歯誌, 7 : 25-33, 1982.
- 17) Richter, W. : Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 24 : 243-254, 1966.
- 18) Abboud, F.M. and Eckstein, E.A. : Venous and arterial responses to norepinephrine in dog treated with reserpine. *Amer. J. Physiol.* 206 : 299-303, 1964.
- 19) Westfall, D. P. and Fleming, W. W. : The sensitivity of the guinea-pig pacemaker to norepinephrine and calcium after pretreatment with reserpine. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 164 : 259-269, 1968.
- 20) Emmelin, N., Schneyer, C. A. and Schneyer, L. H. : The pharmacology of salivary secretion ; (Holton, P. : Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 39, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford, p. 1-39, 1973.
- 21) Christensen, A. V., Fjalland, B. and Nielsen, I. M. : On the supersensitivity of dopamine receptors induced by neuroleptics. *Psychopharmacol.*, 48 : 1-6, 1976.
- 22) Constantin, J., Marçais, H., Protais, P., Baudry, M., Delabaume, S., Martres, M. P. and Schwartz, J. C. : Rapid development of hypersensitivity of striatal dopamine receptors induced by  $\alpha$ -methyl paratyrosine and its prevention by protein synthesis inhibitors. *Life Sci.*, 21 : 307-314, 1977.
- 23) Martres, M. P., Constantin, J., Baudry, M., Protais, P. and Schwartz, J. C. : Long-term changes in the sensitivity of pre- and postsynaptic dopamine receptors in mouse striatum evidenced by behavioural and biochemical studies. *Brain Res.*, 136 : 319-337, 1977.
- 24) Hudgins, P. M. and Fleming, W. W. : A relatively nonspecific supersensitivity in aortic strips resulting from pretreatment with reserpine. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 153 : 70-80, 1966.
- 25) Emmelin, N. and Muren, A. : Sensitization of the submaxillary gland to chemical stimuli. *Acta Physiol. Scand.*, 24 : 103-127, 1951.
- 26) Muller, P. and Seeman, P. : Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics ; Time course and specificity. *Psychopharmacol.*, 60 : 1-11, 1978.
- 27) Sachs, D. I., Kloog, Y., Korczyn, A. D., Heron, D. S. and Sokolovsky, M. : Denervation supersensitivity and muscarinic receptors in the cat Iris. *Biochem. Pharmacol.*, 28 : 1513-1518, 1979.
- 28) Takeyasu, K., Uchida, S., Noguchi, Y., Fujita, N., Saito, K., Hata, F. and Yoshida, H. : Changes in brain muscarinic acetylcholine receptors and behavioral responses to atropine and apomorphine in chronic atropine-treated rats. *Life Sci.*, 25 : 585-592, 1979.
- 29) Deguchi, T. and Axelrod, J. : Supersensitivity and subsensitivity of the  $\beta$ -adrenergic receptor in pineal gland regulated by catecholamine transmitter. *Pro. Nat. Acad. Sci. USA*, 70 : 2411-2414, 1973.
- 30) Pimoule, C., Briley, M., Arbilla, S. and Langer, S. Z. : Chronic sympathetic denervation increases muscarinic cholinergic binding in the rat submaxillary gland. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 312 : 15-18, 1980.
- 31) Talamo, B. R., Adler, S. C. and Burt, D. R. : Parasympathetic denervation decreases muscarinic receptor binding in rat parotid. *Life Sci.*, 24 : 1573-1580, 1979.