

マウスにおけるフェニレフリン誘導唾液分泌反応 に及ぼす抗精神病薬クロルプロマジンの影響

村井 繁夫 齊藤 弘子 平井 俊英
船越 正夫 武田 則行 伊藤 忠信

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: 1983年7月29日]

抄録: 交感神経性唾液分泌に対する抗精神病薬クロルプロマジン (CPZ) の作用を明らかにするため、マウスのフェニレフリン (PHE) 誘導唾液分泌反応に及ぼすCPZの1回および3週間連続投与の影響について検討した。実験方法: マウスにおけるPHE (20mg/kg, s.c.) 誘導唾液量の測定には Richter 法を改良した方法を用いた。CPZ (2, 40mg/kg, s.c.) とフェノキソベンザミン (PBZ, 0.05, 2.5mg/kg, s.c.) は、1日1回21日間投与した。結果および考察: (1). CPZおよびPBZの1回投与はPHE誘導唾液分泌反応を用量依存的に抑制した。(2). これらの被検薬の抗唾作用は大量のCPZ (40mg/kg/日×21日間) 投与群の場合を除いて、連続投与期間中ほとんど変化を示さなかった。(3). CPZ 40mg/kg/日×21日間の抗唾作用は減弱した。この減弱は薬学的除神経増感の発現によると考えられる。(4). CPZの長期服用時に起る口渇や dry mouth などはCPZのもつ副交感神経抑制作用ばかりでなく、交感神経抑制作用も含めた総合的な作用により誘発されると考えられる。

Key words: phenylephrine-induced salivation, chlorpromazine, mouse.

緒 言

向精神薬には反復作用により口渇や口腔内乾燥症 (dry mouth) のような致命的ではないが、著しく不快でその後の服用を妨げる要因ともなる副作用を発現させるものが多い¹⁾³⁾。抗精神病薬のCPZもその1つで、その副作用の原因は、CPZの持つアトロピン類似の副交感神経抑制作用にあると考えられている⁴⁾⁶⁾。

しかし、唾液分泌は副交感神経のみならず、交感神経性機序によっても促進され、後者の交感神経性唾液分泌はCPZを含めた多くの交感神経抑制作用を持つ薬物により影響される⁷⁾⁸⁾。これらの知見は、CPZ長期服用時にみられる唾液分泌減少にはCPZの持つ交感神経抑制作用も関与する可能性を示すものである。しかしながら、交感神経性唾液分泌に対するCPZ連

続投与時の作用態度については、いまだ検討されていない。

本研究において、交感神経性唾液分泌におけるCPZの作用を明らかにするため、マウスのPHE誘導唾液分泌反応に及ぼすCPZの1回および3週間連続投与の効果について、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には、Richter法⁹⁾を改良した著者らの方法¹⁰⁾を用いた。すなわち、マウスにあらかじめウレタン (0.5g/kg, 0.2ml/10g, i. p.) と水道水 (0.5ml. p. o.) を投与し、その1時間後に四肢と頭部を、ガムテープでアクリル樹脂製固定板上に固定した。交感神経性の唾液分泌促進剤としてはPHE (5, 10, 20, 40mg/kg; 0.1ml/10g, i. p.) を投与した。

Effect of an antipsychotic, chlorpromazine, on phenylephrine-induced salivation in mice
Shigeo MURAI, Hiroko SAITO, Toshihide HIRAI, Masao HUNAKOSHI, Noriyuki TAKEDA and
Tadanobu ITOH.

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

*岩手県盛岡市中央通 1-3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 8 : 146-150, 1983

PHE投与により分泌された唾液は、口紙(No. 2, 東洋沔紙)に吸着させ、その唾液のしみの面積値を唾液分泌量として画像解析装置(AMOI型, Kontron社)により計測した。

唾液量の測定は、PHE投与直後から10分毎に120分間行い、12回の測定値の合計を“全唾液量”とした。また、10分毎に得られる唾液量の値の中から最大値を選び、これを“最大分泌速度”とした。

CPZ, PBZ, 0.9%食塩液は、いずれも0.1ml/10gの割合でウレタンと同様に測定開始の1時間前に皮下投与した。連続投与と実験の場合、被検薬の投与は1日1回、ほぼ同時刻に行った。実験に用いたマウス(ddY, 雄性)は、被検薬1回投与の場合には体重25~30gのものを、連続投与の場合には、投与開始時の体重が18~20gのものを、1群10匹として用いた。全ての測定群において、マウスの使用は1回限りとした。なお、実験は室温25±1℃、湿度50~60%の恒温恒湿室で行った。

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(ウインタミン注, 塩野義),

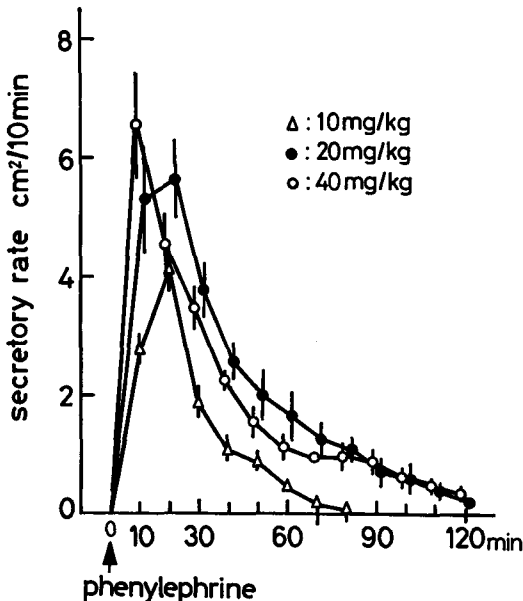


図1 マウスにおけるフェニレフリン誘導唾液分泌反応の経時変化 (n=10, Mean±S.E.)

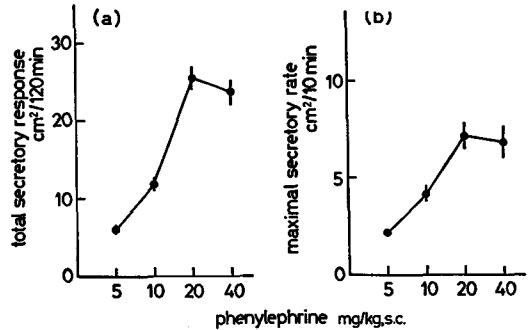


図2 マウスにおけるフェニレフリン誘導唾液分泌反応の用量反応曲線 (a): 全唾液量, (b): 最大分泌速度 (n=10, Mean±S.E.)

フェノキシベンザミン塩酸塩(和光純薬), 塩酸フェニレフリン(ネオシネジンコーワ注2号, 興和), ウレタン(和光純薬)。

得られた結果については、Studentのt検定により対照群との有意性を判定した。

実験結果

1. PHEの唾液分泌促進作用

PHE(5, 10, 20, 40mg/kg)の投与後、マウスは数分以内に粘稠な唾液の分泌を開始した。いずれの投与量でも、唾液の分泌速度は投与後20分以内に最大に達し、その後低下した。分泌反応の持続時間は、40mg/kg投与群でも約120分以内で、20mg/kg以下では投与量に応じて短縮した(図1)。

PHEによる唾液分泌反応の“全唾液量”と“最大分泌速度”の値は、20mg/kg以下の場合投与量にはほぼ依存した。本実験の場合、両反応の値は、20mg/kgの投与で最大に達した(図2)。

2. PHEの全唾液量と最大分泌速度に対するCPZおよびPBZの1回投与の効果

CPZ(2~40mg/kg)およびPBZ(0.05~5mg/kg)は、いずれもPHE(20mg/kg)による唾液分泌反応の全唾液量と最大分泌速度の両者を、用量依存的に抑制した。PHEに対するCPZおよびPBZの抗唾作用は、今回用いた最低用量の2mg/kg(CPZ)と0.05mg/

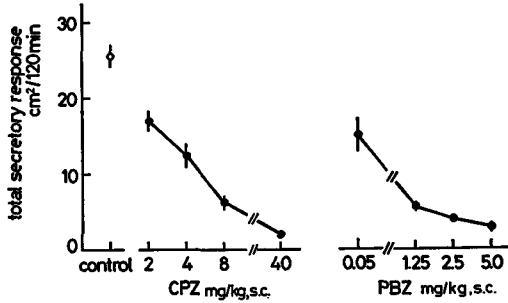


図3 マウスにおけるフェニレフリン (20 mg/kg) 誘導唾液分泌反応に対する CPZ と PBZ の 1 回投与時の抗唾作用
CPZ : クロルプロマジン, PBZ : フェノキシベンザミン (n=10, Mean±S.E.)

kg (PBZ) でも発現し, 最大用量の40mg/kg (CPZ) と 5 mg/kg (PBZ) ではほぼ完全に PHE の作用を抑制した (図3)。

3. PHE の全唾液量と最大分泌速度に対する CPZ および PBZ 連続投与の影響

CPZ (2, 40mg/kg) および PBZ (0.05, 2.5mg/kg) 1 日 1 回, 21 日間連続投与 (21 回投与) した。PHE 20mg/kg の唾液分泌作用の測定は, 被検薬の投与開始後 1 日目, 7 日目, 14 日目, 21 日目に行った。

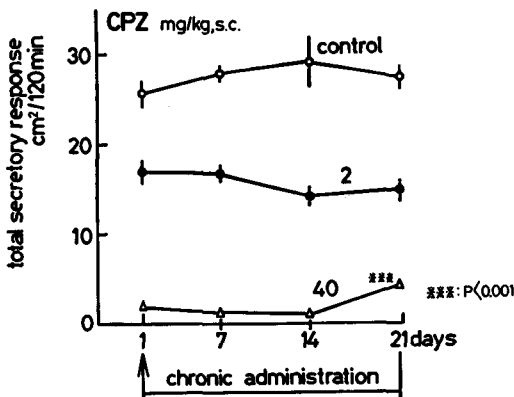


図4 マウスにおけるフェニレフリン (20 mg/kg) 誘導唾液分泌反応 (全唾液量) に対する連続投与時の CPZ の抗唾作用
CPZ : クロルプロマジン (n=10, Mean±S.E.)

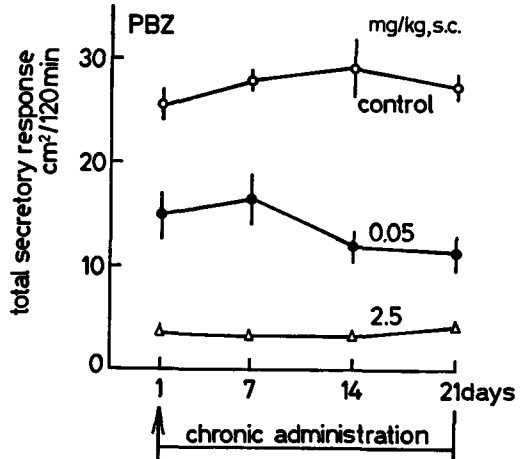


図5 マウスにおけるフェニレフリン (20 mg/kg) 誘導唾液分泌反応 (全唾液量) に対する連続投与時の PBZ の抗唾作用
PBZ : フェノキシベンザミン (n=10, Mean±S.E.)

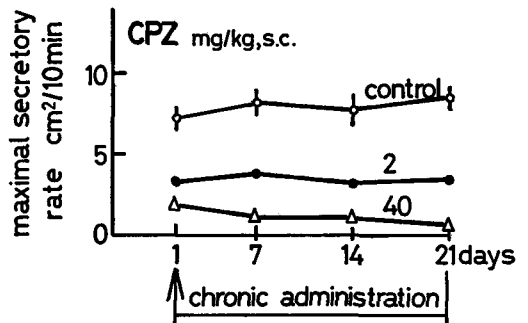
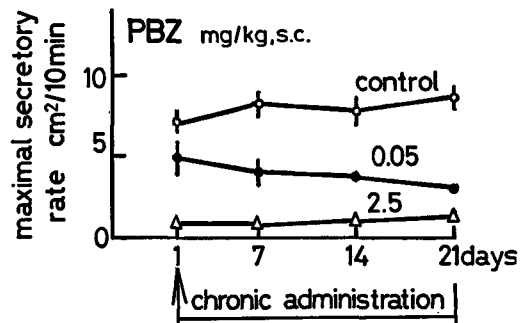


図6 マウスにおけるフェニレフリン (20mg/kg) 誘導唾液分泌反応 (最大分泌速度) に対する連続投与時の CPZ と PBZ の抗唾作用
CPZ : クロルプロマジン, PBZ : フェノキシベンザミン (n=10, Mean±S.E.)

C P Z 2 mg/kg投与群の場合、21日間の連続投与期間中、全唾液量と最大分泌速度の値には変化がみられなかった。一方、C P Z 40mg/kg投与群では、21日目の全唾液量の値に有意な上昇がみられた。P B Z 投与群の場合、低用量(0.05mg/kg)群、高用量(2.5mg/kg)群とも全唾液量と最大分泌速度の値は、連続投与期間中有意な変動を示さなかった(図4, 5, 6)。

考 察

本実験において、P H E の唾液分泌に対するC P ZおよびP B Zの抗唾作用は、21日間連続投与後のC P Z 40mg/kg投与群の値に低下がみられた以外、どの被検薬の量の連続投与でもほとんど変動を示さなかった。このC P Z 40mg/kgの連続投与後にみられたような抗唾作用の低下現象は、すでに副交感神経性唾液分泌に対するアトロピン、アミトリプチリン、C P Zなどの連続投与時にも発現する¹¹⁻¹³⁾ことが知られている。その原因としては、被検薬の連続投与により唾液腺の機能に薬理的除神経増感が起ったためであり、従って抗唾作用の低下は、見掛け上の低下であると解釈されている。C P Z 40 mg/kg連続投与群で得られた抗唾作用の低下もまた、交感神経性の唾液分泌機能に薬理的除神経増感が発現したことによる見掛け上の効力低下と考えられる¹²⁻¹³⁾。

先に報告したように、唾液腺における副交感神経機能の薬理的除神経増感は、極めて容易に発現する。例えば、アトロピンの場合わずか0.008mg/kg、C P Zでも4 mg/kgなどの5~7日間の連続投与で発現する¹³⁾。しかし、本実験の場合、唾液腺の交感神経性機能に除神経増感の発現が示唆される被検薬の抗唾作用の低下は、P B Z連続投与群では得られず、わずかに大量(40mg/kg)のC P Z 21日間連続投与群で認められたにすぎなかった。Parkesら¹¹⁾は、唾液腺での薬理的除神経増感の発現に関して、増感状態は除神経剤の抗唾作用が消失後に検出され

ると述べている。従って、本実験のこれらの結果は交感神経性機能の薬理的除神経増感が、副交感神経機能の場合と比べて発現しにくいことを示唆するものでなく、単にC P ZやP B Zの抗唾作用が強く持続的であったことによるものと考えられる。

副交感神経性唾液分泌と交感神経性唾液分泌に対するC P Zの作用態度には、明らかな相違がある。C P Zは交感神経性唾液分泌に対して、用量依存的な抑制を示し、高用量ではP H Eの唾液分泌反応をほぼ完全に停止させた。一方、副交感神経性唾液分泌に対するC P Zの抗唾作用には上限があり、高用量の投与でも唾液分泌の減少は50%程度に留まる¹⁴⁻¹⁵⁾。後者の結果はC P Zと同じフェノチアジン系抗精神病薬の抗唾作用を検討したDobkinら¹⁶⁾の臨床的知見と一致するとはいえ、アトロピンや副交感神経抑制作用を有すると考えられている薬物、例えばイミプラミン、アミトリプチリン、プロメタジンなどの結果とは一致しない¹²⁻¹³⁾。このような作用態度の相違は、単にフェノチアジン系抗精神病薬だけのものなのか、あるいはC P Zのように交感、副交感の両神経系に対して抑制作用を持つ薬物について起ることなのか、現時点では不明である。今後、C P Zと同様に両神経系に対する抑制作用を有する薬物の1つであるイミプラミンなどでの検討が必要であろう。

緒言でも述べたように、C P Z長期服用時にみられる口渇や口腔粘膜乾燥などの唾液分泌量の低下に基づく副作用は、その発現機序として従来、C P Zの持つ副交感神経抑制作用だけが指摘されてきた⁴⁾。しかし、本実験の結果からみて、上記の副作用の発現機序にはC P Zの交感神経抑制作用も相当程度の関与をしているものと考えられよう。

本論文の要旨は第25回歯科基礎医学会総会、(1983)にて報告した。

Abstract : The antisialagogic effect of chlorpromazine (CPZ) on the salivation controlled by the adrenergic system was examined in mice treated with CPZ chronically. The measurement of phenylephrine (PHE, 20mg/kg, s.c.)-induced salivation in mice was carried out by the modified Richter's method. CPZ (2 and 40mg/kg, s.c.) and phenoxybenzamine (PBZ, 0.05 and 2.5mg/kg, s.c.) were successively administered to mice once a day for 21 days. The results are summarized as follows. (1) CPZ and PBZ administered singly inhibited PHE-induced salivation dose-dependently. (2) The antisialagogic action of these drugs did not change during the period of the chronic administration, except for that of a large amount of CPZ (40mg/kg/day \times 21 days). (3) The change of the antisialagogic action induced by CPZ on the chronic administration may be due to the development of the pharmacological denervation supersensitivity. (4) Thirst and dry mouth induced by clinical long term administration of CPZ may be mediated by not only parasympatholytic action but also sympatholytic action of CPZ.

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, 1-39, 1973.
- 2) Scopp, I.W., Heyman, 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) Fann, W.E. and Shannon, I.L. : A treatment for dry mouth in psychiatric patients. *Am. J. Psychiat.* 135 : 251-252, 1978.
- 4) Scopp, I.W., and Heyman, R.A. : Significance of dryness of the mouth caused by chlorpromazine. *J. Oral ther. Pharmacol.* 2 : 399-402, 1966.
- 5) Mason, D.K. : Dry mouth. *Brit. dent. J.* 147 : 215-216, 1979.
- 6) Mahren, P.R., Bergman, P.S. and Estren, S. : Atropine-like poisoning due to tranquilizing agents. *Am. J. Psychiatry.* 115 : 337-339, 1958.
- 7) Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th Ed. Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 403, 1980.
- 8) Emmelin, N. : Sympatholytic agents used to separate secretory and vascular effects of sympathetic stimulation in the submaxillary gland. *Acta physiol. Scand.* 34 : 29-37, 1955.
- 9) Richter, W. : Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation. *Acta pharmacol. toxicol.* 24 : 243-254, 1966.
- 10) 村井繁夫, 齊藤弘子, 米倉秀夫, 畠山越夫, 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—, 岩医大歯誌, 7 : 25-33, 1982.
- 11) Parkes, M.W. and Parkes, 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) 畠山越夫 : 薬理学的除神経後のマウス唾液腺の減感現象, 岩手医大歯誌, 8, 113-124, 1983.
- 13) 米倉秀夫 : 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学的除神経増感現象, 岩手医大歯誌, 8, 89-98, 1983.
- 14) Murai, S., Saitoh, H., Yonekura, H., Hatakeyama, T. and Itoh, T. : Super- and subsensitivity of pilocarpine-induced salivation produced by chronic administration of cholinergic blockers in mice salivary glands. *Japan. J. Pharmacol. (Suppl.)* 32 : 47p, 1982.
- 15) 齊藤弘子, 村井繁夫, 畠山越夫, 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. 岩医大歯誌, 5 : 179-185, 1980.
- 16) 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.