

Lorazepam の 脊 髄 作 用

村 山 智* 鈴 木 俊 雄*

(昭和50年4月23日受付)

要 旨

Lorazepam のネコ脊髄反射活動電位に及ぼす作用を検索し、従来の benzodiazepine 誘導体と同じように後根反射電位を増大し、シナプス前抑制を増強することを知った。またウサギの除脳固縮を緩解する作用をもたしかめた。しかしながら、これらの作用は diazepam より弱く、lorazepam はむしろ筋弛緩作用の緩和なあたらしい抗不安薬であると判断した。ただし筋弛緩作用が出現するとその効果はきわめて持続的である。

Keywords: benzodiazepine 誘導体, lorazepam, 脊髄反射活動電位, シナプス前抑制, 筋弛緩

略語一覧: MSR: 単シナプス反射, PSR: 多シナプス反射, DRR: 後根反射, GS: 腓腹筋神経, PBST: 二頭筋後頭-半腱様筋神経

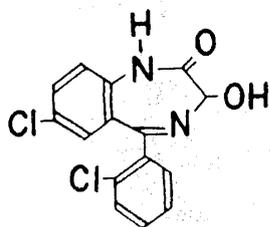
ま え が き

Lorazepam は 7-chloro-5-(*o*-chlorophenyl)-1, 3-dihydroxy-2 H-1, 4-benzodiazepin-2-one の化学構造をもつ化合物で oxazepam に類似し、その5位につく phenyl 基のオルト位にさらに Cl がつくあたらしい benzodiazepine 誘導体である (図1)。

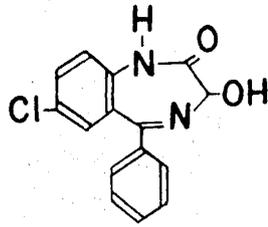
Gluckman¹⁾ はいち早くその薬理学的性格の大様を報告したが、それによればことに pentylenetetrazol 痙攣、電撃痙攣に対し強い抑制効果を持ち、条件回避行動抑制作用、サルにおける鎮静作用のあきらかなことを述

べている。さらにネコの linguo-mandibular reflex の抑制度よりみて、多シナプス反射 (PSR) 抑制作用は diazepam と oxazepam の中間の強さであるとし、また単シナプス反射 (MSR) の指標としての膝蓋反射にはほとんど作用を示さないことを報告した。

最近におけるわが国の研究者たちの報告においても、lorazepam の性格が次第にあきらかにされており、檜山²⁾らはラット、ウサギおよびネコの脳波学的研究により lorazepam の中枢抑制作用が diazepam のそれよりやや強力であると結論し、安東および柳田³⁾はラットのシドマン回避条件反応を有意に抑制するために必要な用量は diazepam よりすくないことを述べ、五味田⁴⁾も多くの項目にわたる行動薬理学的研究の結果、一般に diazepam より強い効果を示すことを報告した。その中で、ことにマウスを用いての実験において、pentylenetetrazol 痙攣抑制効果と筋弛緩作用の強力であることを特徴としてあげた。先に記したように、lorazepam が MSR より PSR をよく抑制するごとくであるが、これらの実験成績も直接に脊髄反射活動電位に対する効果を検討したものではない。そこで lorazepam が果して強力な筋弛緩作用を示すものか否かを考慮しなが



Lorazepam



Oxazepam

図1. Lorazepam および oxazepam の化学構造。

* 千葉大学医学部薬理学教室

SATOSHI MURAYAMA, TOSHIO SUZUKI: Spinal Action of Lorazepam.

Department of Pharmacology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, April 23, 1975.

らネコの脊髄反射活動電位に及ぼす効果、ウサギの除脳固縮に対する影響を検討した。

実験方法

1. 脊髄反射活動電位に関する実験

エーテル麻酔のもとにネコの頸髄 (C₁ レベル) を切断し、人工呼吸をほどこしたいわゆる脊髄ネコ標本につき通常用いられる方法により椎弓切除術を施行し、腰仙髄部を露出した。MSR および PSR の記録は L₁ または S₁ の前根より行ない、また隣接する後根 (S₁ または S₂) より後根反射電位 (DRR) を導出し、ブラウン管オシロスコープ (VG-7, 日本光電) により観察し、ポラロイドカメラを用いて5コの活動電位を重ねて撮影した。電気刺激は期間 0.1 msec の矩形波による超最大刺激を5秒に1回の割合で末梢の筋神経 (N. tibialis II) に与えた。各電極、ことに記録電極を置く部位の流動パラフィンプールはサーミスター温度調節装置により 37°C 前後に保つように特に配慮した。薬物はあらかじめ開腹手術により十二指腸内に挿入して置いたゾンデを介して消化管内に直接に投与する方法により、0.5% アラビアゴム加生理的食塩水に懸濁させて与えた。

2. シナプス前抑制に関する実験

試験刺激として、脊髄ネコの腓腹筋神経 (GS) の一枝を刺激したときの MSR を前根より記録し、二頭筋後頭一半腱様筋神経 (PBST) に条件刺激 (4 コの 250 Hz 斉射) を与えてこの MSR の抑制状態をしらべた。条件刺激と試験刺激の間隔は 10~500 msec までの各値とし、刺激量を調節して最大抑制効果を対照値 (試験刺激のみによる MSR の大きさ) の 50% 前後になるようにし、いわゆるシナプス前抑制曲線を描いた。薬物は前項と同じく十二指腸内に投与し、シナプス前抑制曲線の変化を検討した。

3. 除脳固縮に関する実験

エーテル麻酔下にウサギの上丘と下丘の間で脳幹を切断し、背位に固定して除脳固縮がもっとも強く現われるようにし、薬物を前述の方法に従って十二指腸内に投与したのち固縮の状態の変化を写真撮影して判定した。

4. 薬物

Lorazepam は Wy 4036 (Wyeth Lab.) を用いた。

実験成績

1. 脊髄反射活動電位に及ぼす lorazepam の作用

対照薬としての diazepam 2~4 mg/kg を十二指腸内に投与すると、15分前後までに DRR の増大がみられるようになり、30分前後にはその効果はほぼ最大に達した。しかし、lorazepam のこの面での作用は弱く、8~16 mg/kg では影響がみられず、大量 32~45 mg/kg の十二指腸内投与によりはじめて MSR, PSR の抑制が現われ、DRR の増大がみられるようになった (図 2)。これらの変化は、oxazepam 32 mg/kg 十二指腸内投与の場合とほぼ近いが作用の発現は oxazepam より遅く、効果の持続はむしろ長時間にわたった。

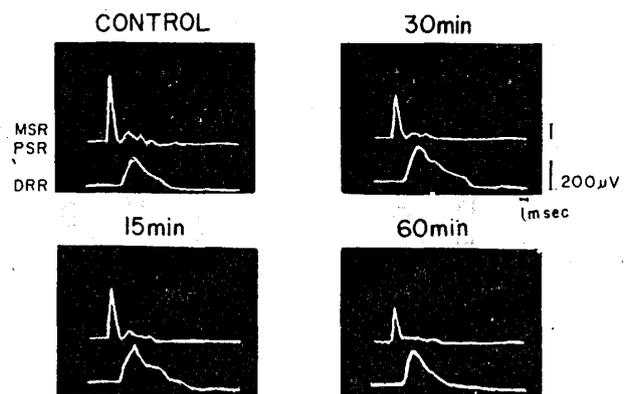
2. シナプス前抑制に及ぼす lorazepam の作用

PBST への条件刺激による MSR の抑制、すなわちシナプス前抑制の度に対する lorazepam の効果をみるに、32 mg/kg の十二指腸内投与後 30~60 分に次第にシナプス前抑制が増強され、その最大効果は投与後 2~3 時間にみられ、しかもその効果は実験時間中長く持続した (図 3)。

3. 除脳固縮に及ぼす lorazepam の作用

Lorazepam 8~16 mg/kg の十二指腸内投与では予想とややことなっておりウサギの固縮に対する緩解作用は明瞭

LORAZEPAM 45 mg/Kg (int. duod.)



脊 2. 脊髄ネコ (無麻酔) の脊髄反射活動電位に及ぼす lorazepam の作用。

各図とも (上) 単シナプス反射および多シナプス反射電位, (下) 後根反射電位。いずれも 5 コの電位を重ねて撮影してある。左上の図を対照として、lorazepam 45 mg/kg 十二指腸内投与後、15分、30分および 60 分後の効果を示す。較正電圧は各 200 μV, 時標は 1 msec を示す。

でなく、32~45 mg/kg の投与ではじめて筋弛緩効果がみられた。作用は lorazepam 投与後 10~15 分に現われ、30~60 分の間に効果はよりあきらかとなり、投与後 2~3 時間の間に固縮緩解は最大効果を示し、以後 7

~8 時間の観察期間内には回復の様相はみられなかった (図 4)。ただし、diazepam 2~4 mg/kg の十二指腸内投与により固縮があきらかに緩解されるのと比較すると、lorazepam の効果はかなり弱かった。

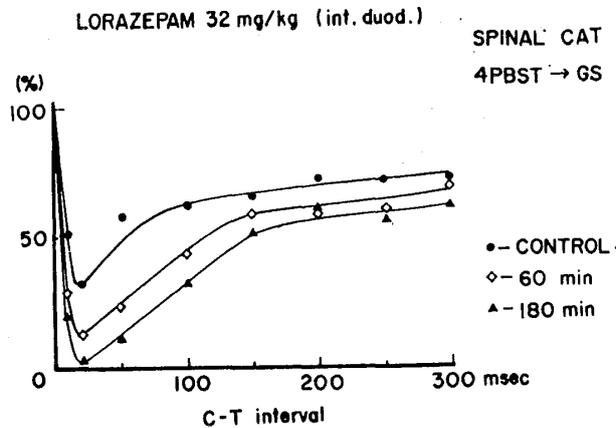


図 3. シナプス前抑制に及ぼす lorazepam の効果。
脊髄ネコ標本の単シナプス反射電位に対する PBST への条件刺激による抑制効果を示す曲線。
●薬物投与前、◇ lorazepam 32 mg/kg 十二指腸内投与後 60 分、▲同 180 分。

シナプス前抑制は時間と共に次第に増強されている。タテ軸：試験刺激のみによる単シナプス反射の大きさを 100% とする。ヨコ軸：条件刺激と無条件刺激との時間間隔 (msec)。

LORAZEPAM 45 mg/Kg (int. duod.)

CONTROL



180 min



図 4. ウサギの除脳固縮に及ぼす lorazepam の効果。

(上) エーテル麻酔下に上丘と下丘との間で脳幹を切断したウサギの固縮 (薬物投与前)

(下) Lorazepam 45 mg/kg を十二指腸内投与後 180 分の時点における固縮の緩解の様相を示す。

考 察

Schmidt et al.⁵⁾ は diazepam がネコの脊髄の後根電位 (DRP) をたかめ、シナプス前抑制を増強することを述べたが、われわれの研究室よりも吉野⁶⁾が DRR につき同様の報告をし、また Schlossen⁷⁾, Stratten and Barnes⁸⁾ からもこれをたしかめた。またわれわれは単に diazepam のみに限らず、benzodiazepine 誘導体のすべてに共通する性格としてシナプス前抑制の増強がみられることをあきらかにした (Murayama et al.⁹⁾)。今回検討した lorazepam についても、やはり DRR の増大がみとめられ、また直接にシナプス前抑制曲線への影響よりみても lorazepam がかなりの長い持続性をもってシナプス前抑制を増強することがあきらかにされた。しかしその強さを diazepam と比較すると 10 分の 1 以下の力とみられる。このことは別に行なった除脳固縮の緩解効果にみられたところとほぼ一致した。すなわち、われわれがここに得た実験成績から判断すると、脊髄作用の比較的弱い lorazepam は、上位の中枢に発現の基盤をもつ除脳固縮に対しても diazepam に比してあまり強い効果を示さなかった。たしかに大量応用では固縮緩解作用があきらかとなったが、それでもなおどこか完全な緩解が得られない印象が残った。五味田¹⁰⁾はマウスの inclind screen 法により lorazepam の筋弛緩作用は diazepam の約 17 倍も強力であると報告したが、マウスとネコとの相違、あるいは彼等の実験が無処置の正常マウスの行動を指標としているのに対し、われわれの実験成績が脊髄ネコや脳幹切断ウサギについてのものであるなど標本の差によるものかもしれない。われわれが今回得た実験成績より結論すれば、临床上抗不安作用を示す量の範囲では筋緊張に対する影響はみられないと考えられ、diazepam に比し、むしろ筋弛緩作用の弱い点で临床上使いやすいかも知れないと判断した。

SUMMARY

Action of lorazepam upon spinal reflex potentials was investigated on unanesthetized spinal cat preparation. Lorazepam administered into the duodenum enhanced the dorsal root reflex and

consistently increased the presynaptic inhibition. Lorazepam also relaxed the decerebrate rigidity of the rabbits. However, these effects of lorazepam were less potent compared with the action of diazepam. These results suggest that lorazepam is a new antianxiety drug showing relatively weak muscle relaxant action.

文 献

- 1) Gluckman, M. I.: Pharmacology of 7-chloro-5-(*o*-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4-benzodiazepin-2-one (Lorazepam; Wy 4036). *Arzneim.-Forsch.* 21, 1049-1055, 1971.
- 2) 檜山隆司, 藤原寛, 中井義尚, 高折修二: Lorazepam の中枢作用に関する電気生理学的研究 The Clinical Report (基礎と臨床) 8, 4399-4412, 1974.
- 3) 安東 潔, 柳田知司: Benzodiazepine 誘導体のラットにおける行動作用 *日薬理誌* 70, 637-647, 1974.
- 4) 五味田裕, 宮本政臣, 清水貞宏, 植木昭和: Lorazepam の行動薬理学的研究 *医学研究* 44, 602-618, 1974.
- 5) Schmidt, R. F., Vogel, M. E. und Zimmermann, M.: Die Wirkung von Diazepam auf die präsynaptische Hemmung und andere Rückenmarksreflexe. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path.* 258, 69-82, 1976.
- 6) 吉野泰二: 後根反射を中心とした脊髄反射に及ぼす diazepam の影響 *日薬理誌* 65, 315-325, 1969.
- 7) Schlossen, W.: Action of diazepam on the spinal cord. *Arch. int. Pharmacodyn.* 194, 93-102, 1971.
- 8) Stratten, W. P. and Barnes, C. D.: Diazepam and presynaptic inhibition. *Neuropharmacology* 10, 685-696, 1971.
- 9) Murayama, S., Uemura, H. and Suzuki, T.: Effects of benzodiazepines on the spinal reflex potentials in cats. *Jap. J. Pharmac.* 22 (Suppl.), 117, 1972.