

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床薬理 (1982.09) 13巻3号:433～438.

実験的ストレス潰瘍に対するCS-386の抑制効果

水島和雄、柴田 好、林 憲雄、北川 隆、原田一道、岡村
毅与志、並木正義

実験的ストレス潰瘍に対するCS-386の抑制効果

水島和雄* 柴田好* 林憲雄*
北川隆* 原田一道* 岡村毅与志*
並木正義*

(受付:1982年4月6日)

Inhibitory Effect of CS-386 on Experimental Stress Ulcer

Kazuo MIZUSHIMA* Yoshimi SHIBATA* Norio HAYASHI*
Takashi KITAGAWA* Kazumichi HARADA* Kiyoshi OKAMURA
and Masayoshi NAMIKI*

* The Third Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

The inhibitory effect of a minor tranquilizer CS-386 (Mexazolam) on development of stress ulcer by a restraint water immersion method was investigated in rats. Development of stress ulcer was suppressed significantly in the groups treated with 10, 30, 50 and 100 mg of CS-386 per kg of body weight as compared with the control. The inhibitory effect of CS-386 seemed to be slightly stronger than that of diazepam included for comparison, though diazepam also suppressed stress ulcer to a significant degree. Both CS-386 and diazepam significantly suppressed the elevation of blood gastrin after stress. The experimental results indicate that CS-386 is a promising minor tranquilizer.

Key words: minor tranquilizer/CS-386, stress ulcer, restraint water immersion method, blood gastrin, endoscopic observation

はじめに

CS-386 (Mexazolam) は三共株式会社中央研究所で新しく開発されたマイナートランキライ

ザーであり、化学名を10-chloro-2,3,5,6,7,11, b-hexahydro-3-methyl-11-b-(2-chlorophenyl) benzo [6,7] -1,4-diaze-pino [5,4-b] -oxazol-6-one といひ、Fig.1 のような構造式を示す。これは diazepam, chloxazolam に比べ作用が強力で、しかも副作用は弱いといわれている。

ところで、ストレス潰瘍の発生機序は複雑であ

* 旭川医科大学第三内科

〒071-01 旭川市西神楽4線5号3の11

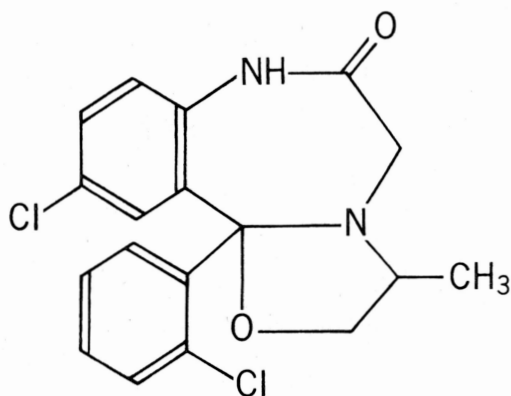


Fig. 1 CS-386 (Mexazolam) の構造式.

るが、ストレスは攻撃因子を強め防御因子を弱めるといった両方の働きかけをして、潰瘍性変化の発生につながっていくものと思われ、この場合にマイナートランキライザーは中枢性に作用してストレス潰瘍の発生を抑制するものと考えられる。

今回我々はラットを用い、拘束水浸ストレス潰瘍におけるCS-386の抑制効果を検討したので報告する。

実験材料および実験方法

実験には体重150~190 gのWistar系雄性ラットを用いた。

1. 抑制実験

拘束水浸ストレスによる潰瘍発生実験におけるCS-386の抑制効果を検討した。

a) 潰瘍指数 (Ulcer Index) および抑制率

CS-386の1% carboxymethyl cellulose (以下CMCと略)懸濁液をゾンデにてラットに経口投与し、その後ストレスケージに入れ、24°Cの水に胸骨下縁まで浸し、5 hr拘束水浸した。コントロールには、1% CMC液のみを投与した。5 hr後に採血したのち、屠殺し、胃内に10%ホルマリン約5 mlを注入し、内部より固定を行うと同時に胃を10%ホルマリン液に約10 min浸し、外部からも固定を行った。固定後、大弯より切開し、潰瘍指数(出血性エロジオンの長さを計測し、合計したものを測定し、比較した。統計学的有意差の検討はすべてStudent t testで行った。

b) 組織学的検討

切除胃の組織標本を作成し、出血性エロジオンの深さについて検討した。

c) 血中ガストリン値の測定

ストレス前後の血中ガストリン値をRIA法にて測定した。

d) 投与時間による抑制効果の検討

CS-386を投与後、直ちに拘束水浸ストレスを行った場合と、30 min前、60 min前に投与を行った場合における抑制効果の差異について検討した。

e) 胃粘膜変化の経時的内視鏡観察

コントロール5匹、CS-386 100 mg/kg投与群5匹につき拘束水浸後5 hrまで、1 hrごとに内視鏡的観察(直径2.8 mmのラット用の特別なファイバースコープを使用)を行い時間とともに起こる胃粘膜変化の様相を検討した。

2. Diazepamとの比較

同様に、拘束水浸ストレス実験におけるdiazepamの抑制効果を検討し、CS-386の効果と比較した。

実験成績

拘束水浸ストレス実験におけるCS-386の抑制効果

a) Ulcer Index および抑制率

ストレス潰瘍の発生実験におけるCS-386の抑制効果のまとめをFig. 2に示した。潰瘍指数はコントロールで 75.0 ± 4.4 であるのに対し、CS-386 10 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kgではそれぞれ、 39.9 ± 6.3 , 36.4 ± 5.0 , 28.1 ± 4.8 , 22.3 ± 2.8 、また抑制率は46.8%, 51.5%, 62.6%, 70.3%となっている。いずれの投与量においてもコントロールに比べ、統計学的に有意な抑制効果を示した。この場合のコントロールの切除胃とCS-386の切除胃の胃粘膜所見をPhoto. 1, Photo. 2に示した。

b) 組織学的検討

病巣部の組織学的深さの検討では、コントロール群(Photo. 3), CS-386投与群(Photo. 4)ともに粘膜欠損が、粘膜筋板をこえることはなく粘膜内にとどまっていた。この変化を慣用的にスト

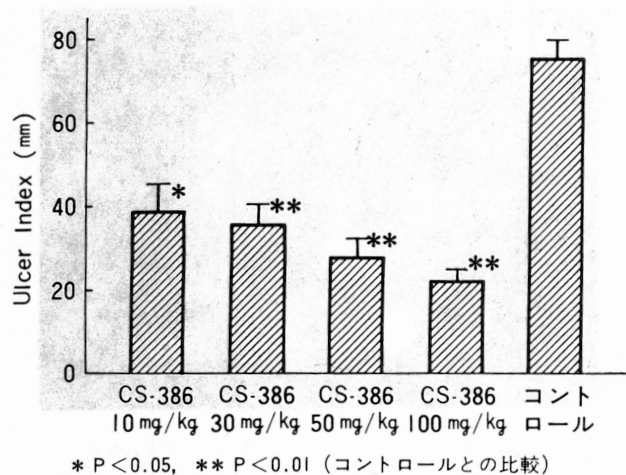


Fig. 2 ストレス潰瘍の発生に対するCS-386の抑制効果.

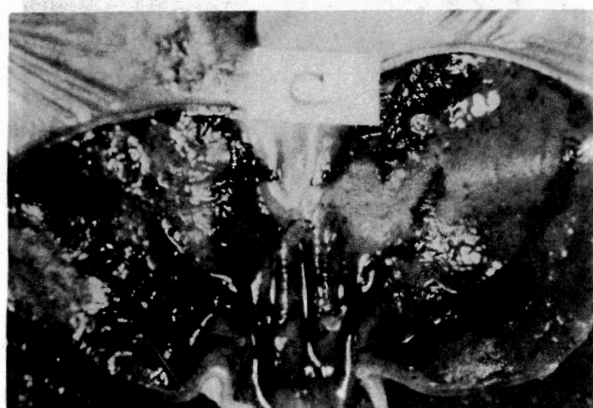


Photo. 1 コントロールの摘出標本.

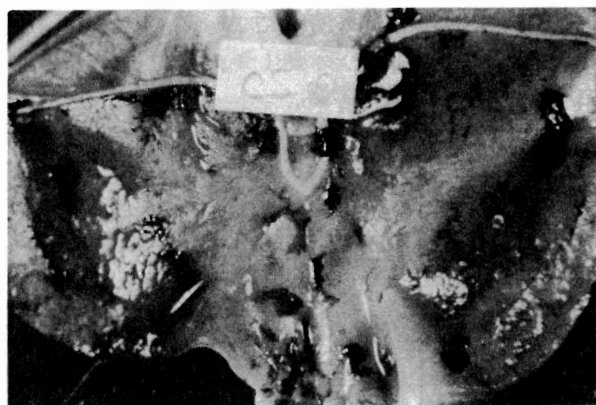


Photo. 2 CS-386 10 mg/kg の摘出標本.

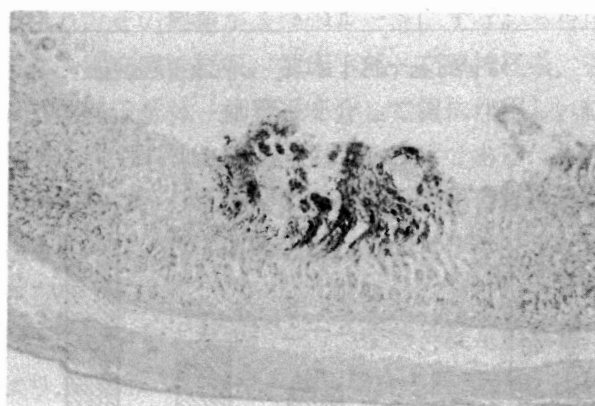


Photo. 3 ストレス潰瘍の組織像.
コントロール

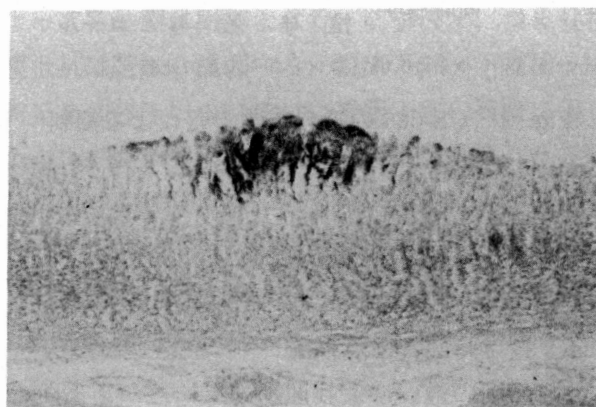


Photo. 4 ストレス潰瘍の組織像.
CS-386 投与例

レス潰瘍といっているが、周知のようにヒトにみられる本来の意味の潰瘍ではなく、出血性エロジオンであった。粘膜欠損は粘膜表層の細胞剥離から、粘膜の $\frac{1}{2}$ 程度の欠損まで種々のものがみられた。肉眼的に変化の最も著しいと思われる部位を組織学的にみたところ、欠損の深さにおいてコントロール群とCS-386投与群との間に差は認められなかった。

c) 血中ガストリン値に及ぼす影響

ストレス付加前後の血中ガストリン値の変動をみると、コントロール群では、ストレス前 75.6 ± 7.0 pg/ml, ストレス後 134.2 ± 26.7 pg/ml とストレス後に増加を示した。これに対しCS-386投与群では、ストレス後にガストリン値の上昇がやや抑制され、30 mg/kg, 100 mg/kg で、それ

ぞれ 71.6 ± 6.9 pg/ml, 71.2 ± 7.5 pg/ml と有意な上昇抑制 ($p < 0.05$) がみられた (Tab.1)。一方、diazepam については50 mg/kg 投与群でストレス後のガストリン値が 56.3 ± 4.7 pg/ml, 200 mg/kg で 57.5 ± 6.1 pg/ml となっており、コント

Tab. 1 ストレス潰瘍における血中ガストリン値の変動(ラット) — CS-386投与の影響 —

投与量	匹数	血中ガストリン値 (pg/ml)
CS-386 10 mg/kg	7	110 ± 10.1
CS-386 30 mg/kg	7	71.6 ± 6.9*
CS-386 100 mg/kg	7	71.2 ± 7.5*
コントロール (ストレス前)	9	75.6 ± 7.0
コントロール (ストレス後)	7	134.2 ± 26.7

(M ± SE)

* P < 0.05 (コントロール, ストレス後との比較)

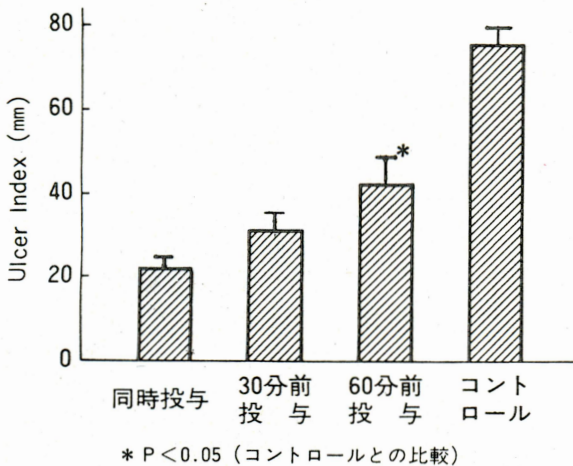


Fig. 3 CS-386の投与時間の差による抑制効果の比較.

コントロールに比し, CS-386同様有意に上昇の抑制をみている ($p < 0.05$).

d) 投与時間による検討

投与時間の違いにより抑制効果に差があるかどうか検討した結果を Fig.3に示した. CS-386投与直後にストレスをかけたものの Ulcer Index は 22.3 ± 2.8 であり, ストレス 30 min 前に投与したもののそれは, 32.0 ± 4.0 で, 60 min 前では 41.8 ± 6.8 であった. また抑制率はそれぞれ 70.3%, 57.4%, 44.3% であり, 同時投与で抑制効果が最も著明であった. 同時投与と 60 min 前投与では推計学的に有意の差が認められた ($p < 0.05$).

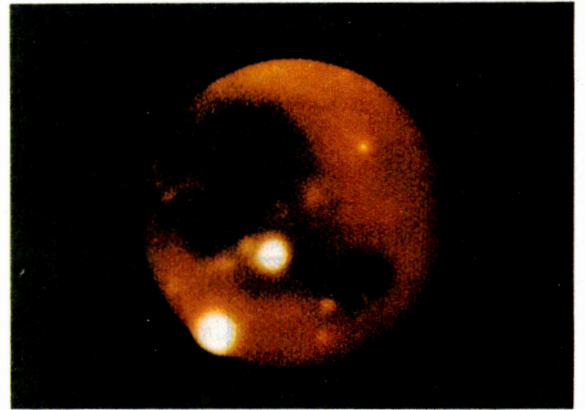


Photo. 5 ストレス 3 hr 後の内視鏡所見. (コントロール) 著明な出血性エロジオンを認める.

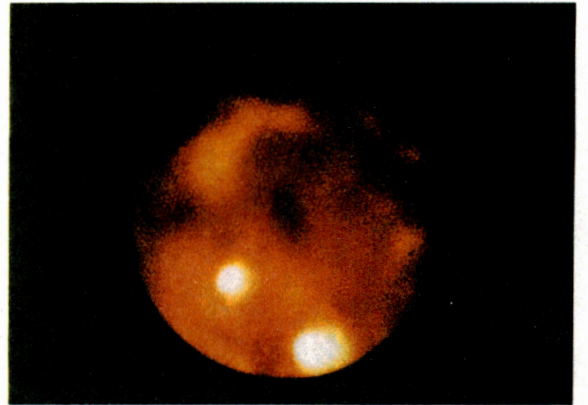


Photo. 6 ストレス 3 hr 後の内視鏡所見. (CS-386 100 mg/kg 投与) 軽度の出血性エロジオンを認める.

e) 胃粘膜変化の経時的内視鏡観察の結果

ストレスを付加してから 1 hr 毎に 5 hr まで内視鏡的観察を行った. コントロールでは 5 匹に観察を行ったが, 1 匹のラットは 1 hr 後に出血性エロジオンが出現していた. 以後 5 hr まで増強していった. 3 hr 後の内視鏡所見を Photo.5 に示した. CS-386投与群では 100 mg/kg 投与の 5 匹について観察を行ったが, 4 匹に 2 hr 後に出血性エロジオンが出現し, 1 匹では 3 hr 後にこれがみられた. 以後 5 hr まで増強をみたが, その程度は Ulcer Index からしてもコントロールに比し軽かった. 3 hr 後の内視鏡像を Photo.6 に示した.

2) Diazepam との比較検討

Diazepam のストレス潰瘍に対する抑制効果を

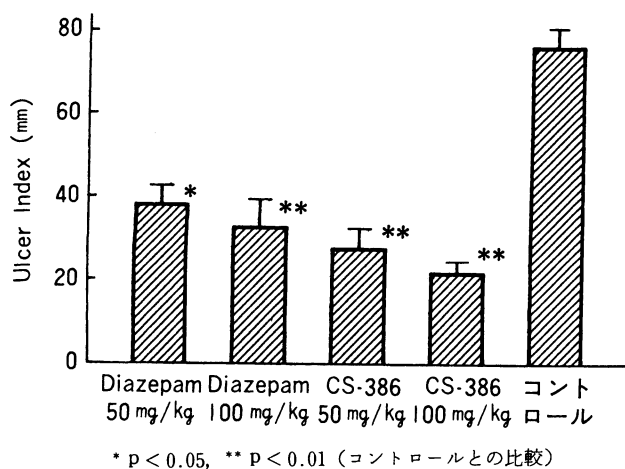


Fig. 4 ストレス潰瘍の発生抑制効果の比較
— CS-386 と Diazepam —

みると、50 mg/kg では Ulcer Index 38.0 ± 15.1 , 100 mg/kg では 33.8 ± 4.3 を示し抑制率は前者で 50.8% となっており、いずれの投与量でもコントロールに比し有意の抑制を示した ($p < 0.01$)。

CS-386 と diazepam の効果を比較したのが Fig. 4 である。両者ともコントロールに比し有意の抑制効果を示しているが、CS-386 と diazepam の比較では、CS-386 のほうがやや抑制効果がよいようであるが、両者の間に推計学的に有意差はなかった。

考 按

マイナートランキライザーとして新しく開発された CS-386 は oxazolam, cloxazolam に比べその作用は強力であるといわれている。すなわち、抗不安効果の指標としてよく行われる条件づけラットの conflict 改善作用およびマウスの抗メジマイド痙攣作用は、diazepam や cloxazolam の約 2~3 倍強力で、マウス、ハムスター、嗅球摘出ラットおよびサル の馴化作用も diazepam, cloxazolam と同等または約 2 倍強力である。反面、随伴的副作用とみられる眠気、筋弛緩、歩行失調などは diazepam, cloxazolam より弱いとされている¹⁾。

今回我々は CS-386 を用い、ストレス潰瘍の発生に対する抑制効果を検討してみた。ストレス潰瘍の実験モデルとしては種々の方法があるが、高

木ら²⁾の拘束水浸ストレスという方法は、1) 潰瘍性変化の発生率が 100% である、2) 一定の条件下で一度に多数のラットについて実験を行い得る、3) 操作が簡単で場所をとらないなどの利点がある。そこで我々も今回この方法にならって実験的検討を行った結果、CS-386 は 10 mg/kg から 100 mg/kg までの各投与量で有意の抑制効果を示し、100 mg/kg では抑制率が 70.3% であった。ストレス潰瘍の発生機序は複雑であるが、大まかに次のように考えることができよう。すなわち、ストレスが加わると大脳皮質—視床下部が刺激され、その興奮が 3 つのルート、すなわち視床下部—副交感神経系、視床下部—交感神経系、視床下部—下垂体—副腎系を介して胃に作用し、結局出血性エロジオンが発生するわけである。さらに具体的にいうと、副交感神経系の興奮は迷走神経を伝わり、胃の運動亢進、酸およびペプシン、さらにガストリンの分泌亢進など、主として攻撃因子の増強をきたす。一方、交感神経系の興奮により、細動脈の収縮や動静脈吻合の開放が起こり、胃粘膜は虚血状態となる。また、静脈側の収縮によって、うっ血が生じ、粘膜先端に血栓形成などをみ、いっそう循環障害が助長される。これらによって胃粘膜は脆弱となり、防御因子、つまり粘膜抵抗は著しく減弱する。視床下部—下垂体—副腎系のルートについては、視床下部の興奮により下垂体前葉からの ACTH 分泌が促され、その刺激によって副腎皮質より cortisol の分泌が促進されそれが壁細胞、主細胞に働いて塩酸およびペプシンの分泌を促し、一方、粘液細胞に働いて粘液の分泌を抑制する。このようにして、ストレスは攻撃因子を強め、防御因子を弱めるといった両方の働きかけをし、結局潰瘍性変化の発生につながっていくものと思われる。この場合、マイナートランキライザーは、主として視床下部、すなわち中枢性に作用してストレス潰瘍の発生を抑制するものと考えられる。我々は、以前に chlorpromazine, medazepam, amitriptyline など種々の向精神薬について同様の実験モデルで抑制効果の検討を行ったが、やはり同じく抑制結果を得ている³⁾。

血中ガストリン値はストレス付加後に上昇するが、CS-386を投与した場合は有意の上昇抑制が認められ、diazepamでも同様に有意に抑制されていた。しかし、血中ガストリン値と胃病変の程度は必ずしも平行しないようである。

ラットの実験的潰瘍では、その胃粘膜変化をみるのに従来までは、ラットを殺し胃を切開して観察していたが、我々はラット用の径2.8 mmの細いファイバースコープを開発し、これをラットの胃内に挿入することによって、ラットを殺さずに経時的に胃内変化を観察することを行っている⁹⁾。それによると拘束水浸ストレス実験の場合、ストレス負荷後約2 hrくらいから出血性エロジオンが出現し始め、以後徐々に増強し、胃内変化は5 hr程でピークに達し、以後著しく増強することはない。今回の実験ではコントロール群で、5匹中1匹に1 hr目で出血性エロジオンの出現をみたが、他の4匹は2 hr後からその変化をみた。これに対しCS-386投与群では、5匹中4匹で2 hr後、1匹では3 hr後に出血性エロジオンが認められたが、CS-386が有意にこの変化の出現を遅らせるとは思われなかった。

Diazepamのストレス潰瘍に対する抑制効果についても同様の検討を行ってみたが、やはり明らかな抑制効果を示した。CS-386とdiazepamの比較では、CS-386のほうが抑制率がやや高かったが推計学的には有意の差とは言えない。すなわち、実験的ストレス潰瘍の抑制実験の結果からは、CS-386はdiazepamと同程度の効果を示したといえる。

まとめ

ラットの拘束水浸ストレス潰瘍の発生実験におけるCS-386の抑制効果につき検討し、次の結果を得た。

1) CS-386 10 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, いずれの投与量においても有意にス

トレス潰瘍の発生を抑制した。抑制率はそれぞれ46.8%, 51.5%, 62.6%, 70.3%であった。

2) ストレス潰瘍の組織学的にみた深さの検討では、変化が粘膜筋板をこえるものはなく、すべてエロジオンであり、コントロールとCS-386群とで差は認められなかった。

3) 血中ガストリン値はストレス付加後に上昇するが、CS-386投与群では30, 100 mg/kg群に有意の上昇抑制がみられた。Diazepamでも同様有意に抑制された。

4) 投与時間の違いによる検討では、ストレス負荷直前投与が、30 min前、60 min前投与よりも抑制効果が強かった。

5) 胃粘膜の経時的内視鏡観察では、コントロール群5匹中1匹にストレス負荷1 hr後に出血性エロジオンの出現をみ、CS-386投与群では5匹中1匹に3 hr後に出血性エロジオンがあらわれ、他の8匹ではすべて2 hr後に出現していた。

6) Diazepamも明らかにストレス潰瘍の発生を抑制したが、CS-386のほうが抑制率はやや高い傾向を示した。しかし有意の差はなかった。

以上、実験的ストレス潰瘍の発生抑制の検討結果からCS-386はマイナートランキライザーとしての期待がもてそうに思われる。

文 献

- 1) 三共株式会社学術部：CS-386基礎データまとめ
- 2) Takagi, K, Okabe, S: The effect of drugs on the production and recovery process of the stress ulcer. *Jap. J. Pharmacol.*, 18: 9-18 (1968).
- 3) 水島和雄, 原田一道, 並木正義: 実験的急性胃病変. *胃と腸*, 13: 223-232 (1978).
- 4) 水島和雄, 原田一道, 並木正義: ストレス潰瘍の実験的研究. *ストレス潰瘍* (並木正義編), 新興医学出版社, 東京, pp. 35-49 (1978).
- 5) 並木正義: ファイバースコープの医学的実験への応用—実験用ファイバースコープの開発を含めて—*消化器内視鏡検査のトピックス* (竹本忠良編), 医学図書出版, 東京, pp. 31-40 (1978).