

新抗うつ薬 dothiepin の薬理学的研究

第1報 dothiepin の行動薬理学的検索

東京医科大学薬理学教室 (主任: 渋谷 健教授)

陳 博 忠 松 田 宏 三 謝 明 村
張 光 雄 道 永 啓以智 佐 藤 勝 彦

Pharmacological studies of a new antidepressant, dothiepin

I Behavioral studies of dothiepin

Po-Chung CHEN, Hiromi MATSUDA, Ming-Tsuen HSIEH,
Kuang-Hsiung CHANG, Keichi MICHINAGA and Katsuhiko SATO

Department of Pharmacology, Tokyo Medical College
(Director: prof. Takeshi. SHIBUYA)

The behavior effects of dothiepin [11-(3-dimethylaminopropylidene)-6, 11-dihydrodibenzo-(b, e) thiepin hydrochloride] were investigated in mice and rats, compared with those of northiaden which is active N-demethyl metabolite of dothiepin, imipramine and amitriptyline.

Dothiepin markedly increased spontaneous motor activity and potentiated methamphetamine and L-DOPA induced hyperactivity in mice. It also suppressed muricide of rats induced by olfactory bulbectomy and antagonized reserpine induced hypothermia in rats, but had no effect on pain threshold in rats. These effects were similar to the responses with northiaden, imipramine and amitriptyline.

In contrast to imipramine and amitriptyline, however, dothiepin and northiaden failed to potentiate hexobarbital sleep in mice even at such a large dose as 80 mg/kg p. o.. Furthermore, unlike northiaden, imipramine and amitriptyline, dothiepin showed relatively weak effects on naive behavior in rats, oxotremorine induced tremor in mice and motor coordination in mice. These results may suggest that dothiepin has little side effects like drowsiness, dry mouth and constipation clinically.

Dothiepin also suppressed pentetrazol convulsion more strongly than maximum electroconvulsive shock in mice.

Therefore, it is concluded that dothiepin is a new type of tricyclic antidepressant, has a low toxicity and shares both potent antidepressant and some minor tranquilizing effect.

Key words: ドチエピン (dothiepin), 抗うつ薬 (antidepressants), 行動薬理 (behavioral pharmacology), ノルチアデン (northiaden)

I 緒 言

dothiepin: 11-(3-dimethylaminopropylidene)-6, 11-dihydrodibenzo-(b, e) thiepin hydrochloride は, Protiva¹⁾ によつて合成された dibenzothiepin 誘導体で化学構造上 amitriptyline の七員環炭素原子の一つをイオウ原子と置換した化合物である。その薬理作用は amitriptyline や imipramine と類似の作用を有することが推測され、臨床的にもすぐれた抗うつ作用を有するのみならず、抗不安作用も認められている。

すでに、英国、チェコスロバキア、フランス、その他で広く応用され、諸種のうつ病、抑うつ状態、不安や抑うつを主症状とする神経症に有効といわれている。

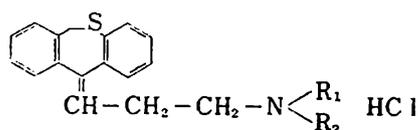
本薬物の薬理作用に関しては、Benešová²⁾, Metyšová³⁾ らの報告があり、抗うつ薬のスクリーニングの代表項目である抗 reserpine 作用及び抗コリン作用を有することが確認されている。

著者らは dothiepin の薬理作用の特徴をより一層明確にするために、その代謝産物の脱メチル化体である northiaden: 11-(3-methylaminopropylidene)-6, 11-dihydrodibenzo-(b, e) thiepin hydrochloride とともに行動薬理学的研究を行い imipramine 及び amitriptyline との作用を比較検討した。

II 実験材料

実験に使用した動物は、体重 20±2 g の ICR 系雄性マウス、体重 220~280 g の Wistar 系雄性ラット及び体重 250~280 g の SD 系雄性ラットを使用した。

dothiepin hydrochloride 及び northiaden hydrochloride は SPOPHA (チェコスロバキア) 及び科研薬化工株式会社より提供されたものを蒸留水に溶解して使用した。本品は、白~淡黄色粉末で Fig. 1 に



Dothiepin hydrochloride $\text{R}_1=\text{R}_2:\text{CH}_3$

Northiaden hydrochloride $\text{R}_1:\text{CH}_3, \text{R}_2:\text{H}$

Fig. 1 Chemical structure of dothiepin hydrochloride and northiaden hydrochloride.

示すような化学構造を有する (Fig. 1)。

実験に使用したその他の薬物は amitriptyline (科研薬), imipramine (Sigma), reserpine (第一製薬), L-DOPA (Sigma), oxotremorine (Aldrich che.), methamphetamine (大日本製薬), pentetrazol (大日本製薬), hexobarbital (大日本製薬) である。

III 実験方法

1. Naive behavior におよぼす影響

SD 系雄性ラット 1 群 5 匹を用い、被検薬の諸量を蒸留水に溶解して、p. o. 投与後 naive behavior の変化を当教室観察基準法⁴⁾ に基づき記録観察した。

2. マウスの自発運動量におよぼす影響

自発運動量の測定は Animex (室町製) を使用した。測定開始前 30 min にマウスを 1 群 5 匹として群別し、被検薬 p. o. 投与後 5 min に測定 cage に入れ、30 min 間の運動量を経時的に 120 min 間にわたつて測定した。dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline は、5, 10, 20 mg/kg の諸量を p. o. 投与した。

3. L-DOPA によるマウスの自発運動亢進におよぼす影響

L-DOPA によるマウスの自発運動亢進におよぼす dothiepin と northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。実験は上記実験 (2. 自発運動量測定実験) に準拠して行つた。但し、各被検薬 p. o. 投与後 5 min に L-DOPA を 600 mg/kg (0.5% C. M. C. に懸濁) i. p. 投与した。被検薬投与後 35 min から 155 min まで (120 min 間) の運動量を測定した。

4. methamphetamine によるマウスの自発運動亢進におよぼす影響

methamphetamine によるマウスの自発運動亢進に対する dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。

実験は、上記実験 (2. 自発運動量測定実験) に準拠した。但し、各被検薬物 p. o. 投与後 30 min に methamphetamine を 1 mg/kg i. p. 投与した。被検薬投与後 35 min から 155 min まで (120 min 間) の自発運動量を測定した。

5. 嗅球摘出ラットの情動過多におよぼす影響

ラットの両側嗅球摘出によつて発現する情動過多に対する dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。

体重 220~280 g の Wistar 系雄性ラットを用い、pentobarbital-Na 35 mg/kg i.p. 投与による麻酔のもとに、両側の嗅球を吸引除去した。動物は術後より実験期間を通じて個別 cage に単独隔離飼育し、飼料及び水は自由に摂取させた。術後 2~3 週間経過したのち、次の項目で情動反応を採点した。

- 1) 鼻先に差出した棒に対する attack response
- 2) 尾を鉗子でつまんだ時の startle response
- 3) 捕獲や取り扱いに際しての struggle response
- 4) Vocalization

1) 及び 2) の項目については

score 0 : 無反応, 1 : 対照への関心, 2 : 対照への防禦または逃避的行動, 3 : 噛みつくなどの攻撃的行動, 4 : 攻撃的行動

3) の項目については score 0 : 無抵抗, 著明な筋弛緩, 1 : 捕獲や取り扱いが容易, 2 : 捕獲や取り扱いが容易だが、軽度の筋緊張, 3 : 筋緊張捕獲や取り扱いが困難, 4 : 捕獲が極めて困難, 著しい筋緊張

4) の項目については score 0 : 全く啼鳴を発しない, 1 : ときどき啼鳴を発する, 2 : 激しく頻回に啼鳴を発する。

実験には、4) までの項目の total score が 10 点以上のものを情動過多と判定し、1 群 6 匹として使用した。

dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline を各薬物とも 40, 80 mg/kg i.p. 投与した。

6. oxotremorine 振せんにおよぼす影響

oxotremorine によつて生ずる振せんにおよぼす dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。

oxotremorine 0.5 mg/kg の s.c. 投与により全例のマウスが振せん、lacrimation および salivation を発現した。これらの発現症状の最高値と被検薬の作用の最高値が合致するように、被検薬投与 90 min 後に oxotremorine を 0.5 mg/kg s.c. 投与し、その 5 min 後から 30 min 間にわたり、振せん、lacrimation および salivation の有無を観察した。被検薬物はそれぞれ 40, 80 mg/kg を p.o. 投与し、1 群 10 匹として使用した。

7. 抗痙攣作用におよぼす影響

(1) 最大電撃痙攣に対する作用

最大電撃痙攣法により dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。

Woodbury and Davenport⁹⁾ の電撃装置の改良型を用い、角膜電極によりマウスの両眼球を通じて、2 kV, 20 mA の定電流を 0.2 sec 間通電して起こる痙攣を観察した。対照群における最大電撃痙攣は、強直性屈曲痙攣が 1~2 sec 間続き、次いで強直性伸展痙攣 15~20 sec 間、間代性痙攣 5~10 sec 間の順に現われ、その後 120 sec 間前後の昏睡を経て起きあがる。この強直性伸展痙攣の消失を指標として抗痙攣作用を検索した。被検薬物は実験開始前 90 min に p.o. 投与した。

(2) pentetrazol 痙攣におよぼす影響

各被検薬物 p.o. 投与後 90 min に pentetrazol 85 mg/kg を i.p. 投与し、強直性伸展痙攣 (T.E.) の消失および死亡数を指標として、dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。

8. hexobarbital 睡眠時間におよぼす影響

hexobarbital 睡眠時間におよぼす dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。

被検薬物 p.o. 投与後 90 min に hexobarbital 80 mg/kg を i.p. 投与し、正向反射を指標として睡眠時間を測定した。

9. 協調運動におよぼす影響

骨格筋協調運動におよぼす dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。

実験は UGO BASILE 社のマウス用トレッドミル 7,600 を使用した。即ち、rotarod は直径 3 cm の棒を 16 rpm/min に調整した装置を使用し、予め 1 日 3 回、5 日間訓練し被検薬物 p.o. 投与前 1 hr に、120 sec 間以上 rotarod から落下しないマウスを選び、1 群を 6 匹とした。被検薬物投与後 30 min から 180 min まで経時的に測定し、120 sec 以内に落下するマウスを協調運動失調と判定した。

10. 鎮痛作用におよぼす影響

(1) Randall Selitto 圧刺激法により、鎮痛作用におよぼす dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。測定はラットに被検薬物投与後 30 min から 180 min まで経時的に行つた。

(2) Haffner法を用いて dothiepin 及び northiaden の作用を imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。実験は 1 群 6 匹とした。動脈鉗子を用い、

ラットの尾根部をはさむと、ラットは直ちに後方をふり向いて鉗子に噛みつき、あるいは啼鳴を発する。この疼痛様反応を5 sec以内に発現しなかつた場合を鎮痛作用陽性と判定した。測定は被検薬物投与後30 min～180 minまで経時的に行つた。

11. ラットの体温におよぼす影響

体温測定には、体重250～270 gのSD系雄性ラットを用い、室温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 1\%$ の恒温恒湿室で行つた。ラットは無拘束状態でTerumo electro-thermometerのフェイナ感温部を2～3 cm直腸内に30 sec間挿入し、各時点3回の測定を行い、その平均体温を記録した。

体温測定は被検薬物 i. p. 投与後6 hrにわたり行つた。

12. reserpine 体温下降に対する拮抗作用

体温測定は、11の実験に準拠した。reserpine 投与による体温下降に対するdothiepin及びnorthiadenの拮抗作用をimipramine及びamitriptylineと比較検討した。実験は反町⁶⁾の方法に準拠してreserpine 0.5 mg/kgをp. o. 投与した。

reserpine 投与後4 hrに被検薬の各用量をi. p. 投与し、被検薬投与後6 hrにわたり経時的に体温を測定した。対照群には、生理食塩液0.1 ml/200 gをi. p. 投与した。

IV 実験成績

1. ラット naive behavior におよぼす影響

a) dothiepin の場合

40 mg/kg p. o. 以下の諸量では、240 min間にわたる行動観察において特に変化は見られなかつた。80 mg/kg p. o. では、20～45 minにかけてrearing及び自発運動の増加傾向が見られ、120 minではほとんど対照群との間に差は認められなかつた。160 mg/kg p. o. では30～60 minで投与前とほぼ同様の行動を示した。60 min以後から軽度の鎮静状態が認められたが、音、疼痛刺激には対照動物と同様に鋭敏に反応を示した。90 min前後では、腹部をcageの底に下垂し腹這い状態で実験者の接触に啼鳴を発して、緩慢な逃避行動が観察されたが、正向反射は正常であつた。90～120 minにかけて、これらの状態は漸次回復傾向が見られ、120 minではほぼ投与前と同様の行動を示した。320 mg/kg p. o. では投与後60 min前後まではほぼ投与前と同様の行動を示し、60～90 minにかけて急激に鎮静状態に陥り実験者の接触も容易と

なり、音、疼痛刺激などの外部刺激には、腹這い歩行による緩慢な回避行動が見られたが、正向反射は5例中3例が消失していた。120～180 minにかけて、これらの状態は漸次回復傾向が見られた。240 minでは若干の運動抑制が認められるが、ほぼ投与前と同様の行動を示した。640 mg/kg p. o. では、30 min前後から軀幹の接触も容易となり、馴化作用が認められた。60～90 minにかけて、呼吸は促拍となり、眼瞼下垂、運動抑制などが認められた。90～120 minにかけて、更にこれらの状態は重度となり、後肢の屈曲反射は消失したが、外部刺激(疼痛刺激)には、蹠蹴様逃避行動を示した。120 min以後、漸次回復傾向が見られ、240 minでは、320 mg/kg p. o. と同様にほぼ回復していた。800 mg/kg p. o. では、640 mg/kgよりも更に急激に作用が発現し、投与後15 minで5例中3例に、腹部をcageの底に下垂する姿勢が認められた。これらのラットの正向反射は完全に消失していたが、他の2例は投与前の行動との間に差は認められなかつた。20～30 minで、全例に鎮静状態と共に、軽度の振せん、あるいは軽度の痙攣様状態が観察された。30～60 minでは鎮静状態はさらに重度となり、音刺激への反応性はほとんど見られず、疼痛刺激にのみ非常に緩慢ながら回避行動を示した。この際、強制姿勢は維持し得なかつた。60～90 minでは、呼吸困難及び痙攣状態となり、90 minで5例中3例がcyanosisを起こして死亡した。その他の2例は呼吸困難な状態が続き、220 minで死亡した(Fig. 2)。

b) northiaden の場合

40 mg/kg p. o. 以下の諸量では行動にほとんど変化は認められなかつた。80 mg/kg p. o. では20～40 minにかけて、自発運動増加傾向と共にrearing及びgroomingが見られ、外的刺激(棒による軀幹への接触)に対して弱いながら攻撃行動が認められた。60 min頃には軽度の鎮静傾向が見られたが、音刺激には正常動物と同様、鋭敏に反応を示した。正向反射は正常に維持されていた。120 minでは投与前の行動との間にほとんど差は認められなかつた。160 mg/kg p. o. では20 min頃からgrooming behavior, rearingが多く見られた。60 minではcage外での探索行動及び自発運動は減少した。60～90 minにかけて鎮静状態を示し、cage内のコーナーに腹這い姿勢状態でかたまっていたが、正向反射及び逃避行動は正常に保持していた。120 min前後から、これらの状態は回復傾向を示し、240 minでは極くわずかな運動抑制

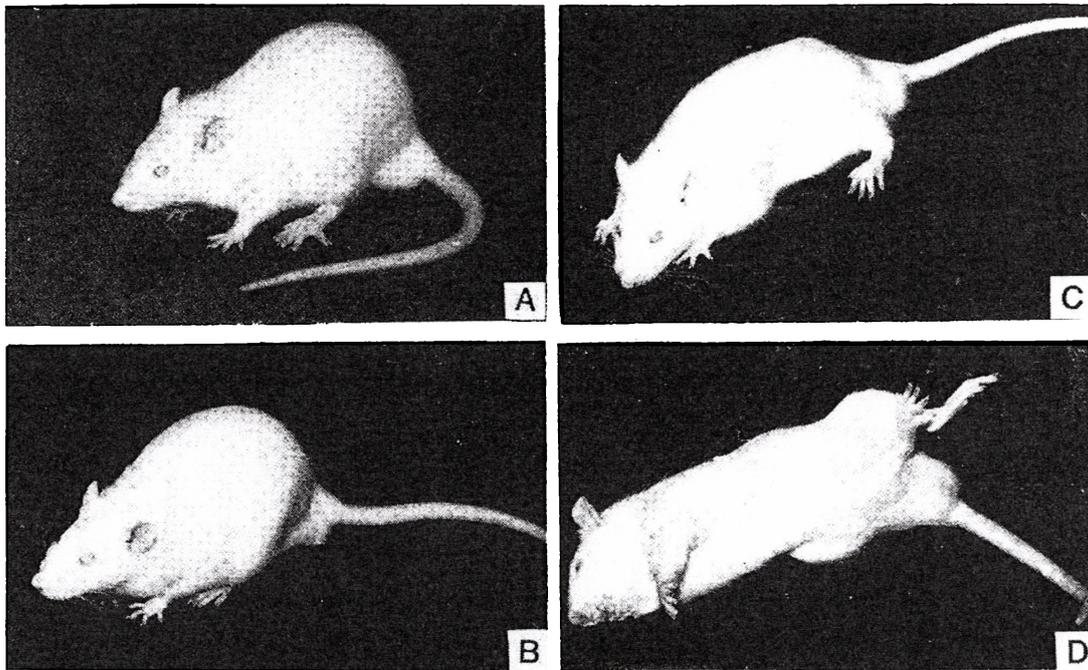


Fig. 2 Effects of dothiepin on the naive behavior in rats.

A : control

B : after 30 min of 40 mg/kg p. o.

C : after 60 min of 320 mg/kg p. o.

D : after 5 min of 800 mg/kg p. o.



Fig. 3 Effects of northiaden on the naive behavior in rats.

A : control

B : after 30 min of 40 mg/kg p. o.

C : after 60 min of 160 mg/kg p. o.

D : after 60 min of 320 mg/kg p. o.

が見られた以外は、ほぼ投与前の行動と同様状態にまで回復した。320 mg/kg では、15~30 min で grooming, rearing 及び軽度な振せんなどが見られ、興奮状態が観察された。30~60 min では啼鳴を発し cage の隅にうずくまつたまま動かなくなつた。さらに、眼瞼下垂が認められたが、正向反射は正常に維持されていた。90 min では、5 例中 4 例に軽度の間代性痙攣

が現われ、その内 1 例は呼吸困難をおこして死亡した。90~150 min ではこれらの症状は更に重度となり、全例に間代性痙攣が認められた。800 mg/kg では 20~30 min で全例が間代性痙攣を起し、180 min では、cyanosis を起して死亡した (Fig. 3)。

c) imipramine の場合

80 mg/kg p. o. 以下の諸量では投与後 240 min に

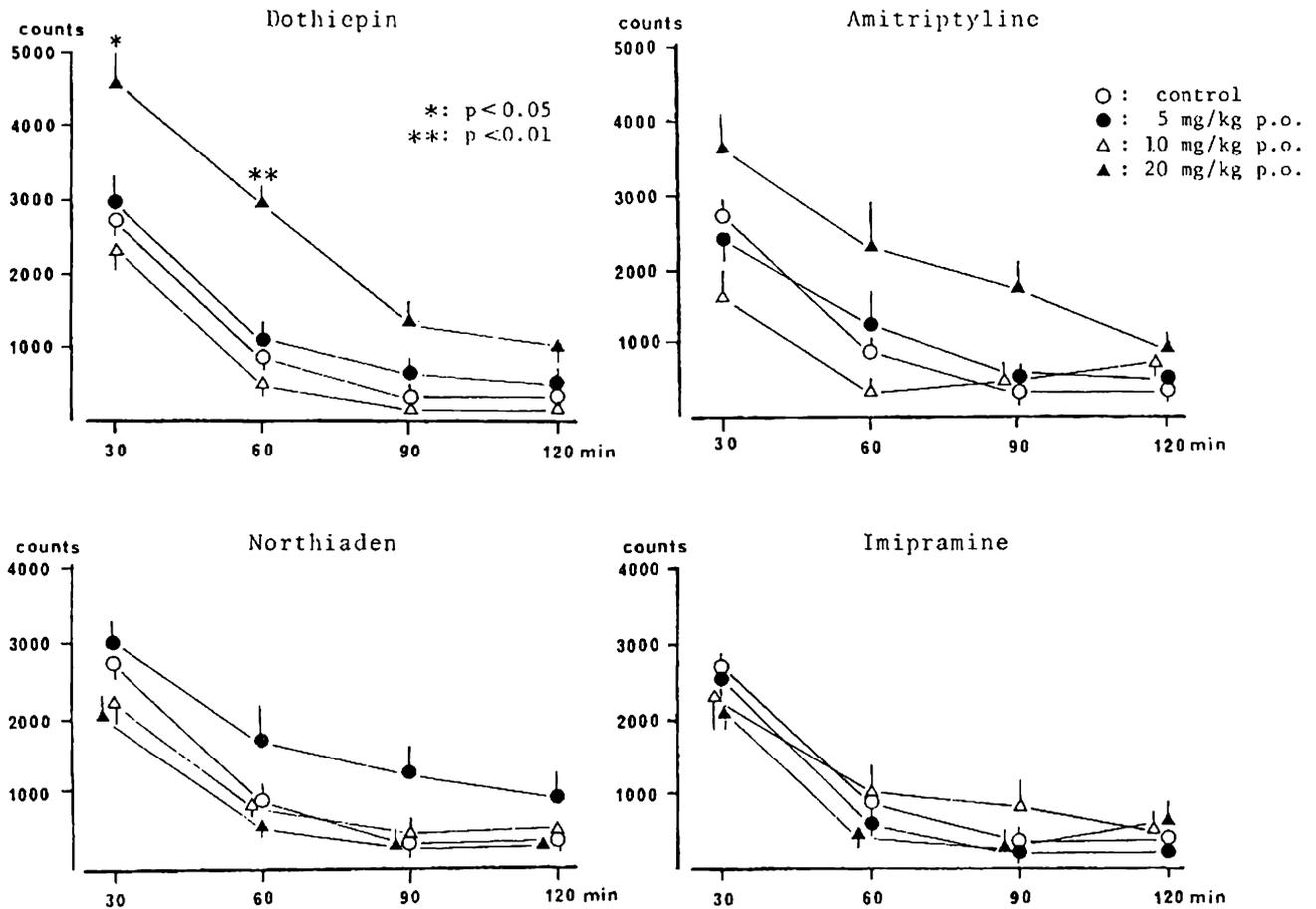


Fig. 4 Effects of dothiepin, northiaden, amitriptyline and imipramine on spontaneous motor activity in mice.

わたる観察において変化は認められなかつた。160 mg/kg p.o. 投与後 30~60 min では探索行動の増加傾向を示したが、無処置対照群との間に差は認められなかつた。60 min 以後やや自発運動は減少し、鎮静傾向が見られ、時折, grooming behavior が観察された。正向反射は正常に維持されていた。これらの状態は 120 min 前後で回復した。320 mg/kg p.o. 投与後 60 min 頃より lacrimation が見られ、腹這い状態となり cage の隅にかたまり、時折 grooming behavior などが見られ、5 例中 3 例に於ては正向反射及び withdrawal reflex が共に消失していた。60~90 min にかけて全例に軽度の振せんと軽度の間代性痙攣が見られた。これらの状態は漸次回復傾向を示し、240 min で逃避行動は緩慢であるが回復した。640 mg/kg p.o. では、それらの状態はさらに重度となり、間代性痙攣が見られ、120 min で 5 例中 1 例が死亡した。800 mg/kg p.o. では全例に間代性痙攣及び呼吸困難が見られ、5 例中 4 例が死亡した。

d) amitriptyline の場合

40 mg/kg p.o. 以下の諸量では行動上特に変化は認められず投与前と同様の行動を示した。80 mg/kg

p.o. 投与後 20 min 前後から自発運動はやや減少し、軽度の鎮静状態を示した。疼痛刺激には通常の逃避行動が認められた。正向反射は正常に維持されていた。180 min 前後で、ほぼ投与前との行動に差は認められなかつた。160 mg/kg p.o. では、30 min 前後から急激に探索行動は抑制され、cage の隅で腹這い状態及び grooming などを示し、疼痛刺激には緩慢な逃避行動を示した。正向反射は正常に維持されていた。投与後 180~240 min で全例が正常に回復した。320 mg/kg p.o. ではそれらの状態は重度となり、投与後 30 min で歩行は全例、蹠跚様歩行及び腹這い状態を示し、全例に正向反射, withdrawal reflex の消失が見られた。640 mg/kg p.o. では、それらの症状はさらに重度となり投与後 20 min で歩行失調、腹這い状態となり、正向反射も消失し 5 例中 4 例に軽度の間代性痙攣が認められた。240 min で 5 例中 1 例が呼吸困難及び cyanosis をおこして死亡した。800 mg/kg p.o. では、30 min で 5 例中全例が間代性痙攣をおこし、2 例が死亡した。240 min で 5 例中 4 例が死亡した。

2) マウスの自発運動量におよぼす影響

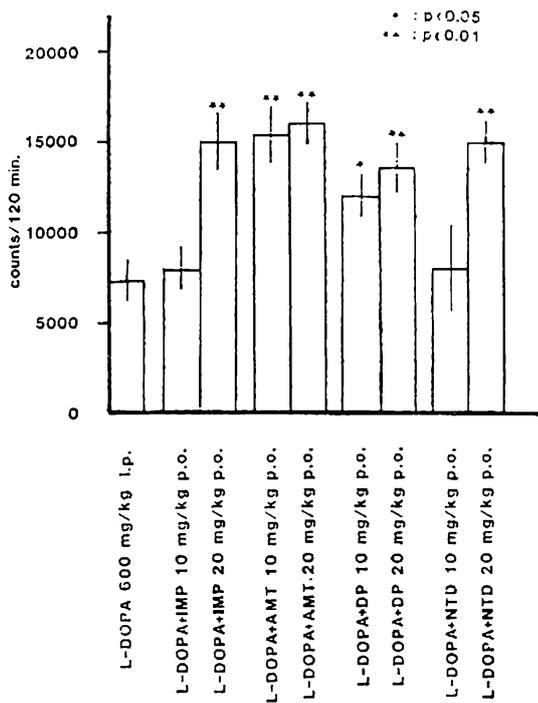


Fig. 5 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on L-DOPA induced hyperactivity in mice.

DP: Dothiepin, NTD: Northiaden, IMP: Imipramine, AMT: Amitriptyline

dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline の結果は Fig. 4 に示す如くであった (Fig. 4).

dothiepin 5, 10 mg/kg p. o. では、対照群との間にほとんど差は認められなかった。20 mg/kg p. o. では、投与後 60 min 間の自発運動量は対照群と比較して有意な増加が見られた。すなわち 20 min 後から探索行動及び rearing が多く観察された。この状態は 40 min 前後まで持続し、60 min では対照群と比較して約 220%の増加が見られた。120 min では、約 100%の増加傾向が見られるが、有意な差は認められなかった。

amitriptyline 20 mg/kg p. o. では、投与後30~90 min にかけて自発運動量は dothiepin と同様のパターンを示すが、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

northiaden 20 mg/kg p. o. 以下の諸量では、自発運動量は若干の増加傾向を示すが、対照群との間に有意な差は認められなかった。

imipramine は 20 mg/kg p. o. 以下の諸量では、自発運動量にほとんど変化は見られなかった。

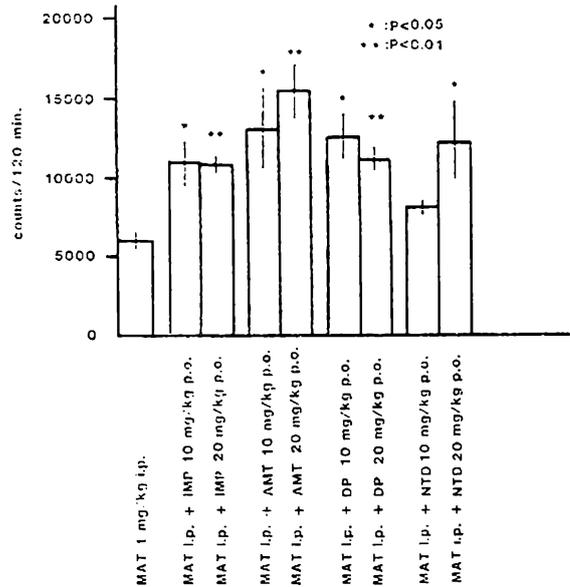


Fig. 6 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on methamphetamine induced hyperactivity in mice.

DP: Dothiepin, NTD: Northiaden, IMP: Imipramine, AMT: Amitriptyline

3) L-DOPA による自発運動亢進におよぼす影響

L-DOPA の自発運動増加作用におよぼす dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline の結果は Fig. 5 に示す如くであった (Fig. 5).

各被検薬物 10 mg/kg p. o. 投与群では、northiaden 及び imipramine は L-DOPA 単独投与群と比較してほとんど差は認められなかった。dothiepin 及び amitriptyline の 10 mg/kg p. o. では、L-DOPA 単独投与群と比較して、自発運動量は有意な増加が認められた。特に amitriptyline は L-DOPA 単独投与群の約 100%の増加であった。被検薬物 20 mg/kg p. o. では各薬物とも自発運動は有意に増加した。

4) methamphetamine による自発運動亢進におよぼす影響

dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline の結果は Fig. 6 に示す如くであった (Fig. 6). dothiepin 及び imipramine, 20 mg/kg p. o. では methamphetamine 単独投与群と比較して自発運動量は約 80%の増加を、amitriptyline 20 mg/kg では約 160%の増加を示し、統計的に有意 (p<0.01) であった。dothiepin 10 mg/kg p. o., northiaden 20 mg/kg p. o. 及び amitriptyline, imipramine 10 mg/kg p. o. では methamphetamine の単独投与群と比較して、自発運動量は約 110%の増加を示し、統計的に有意 (p<0.05) であった。被検薬物相互間の

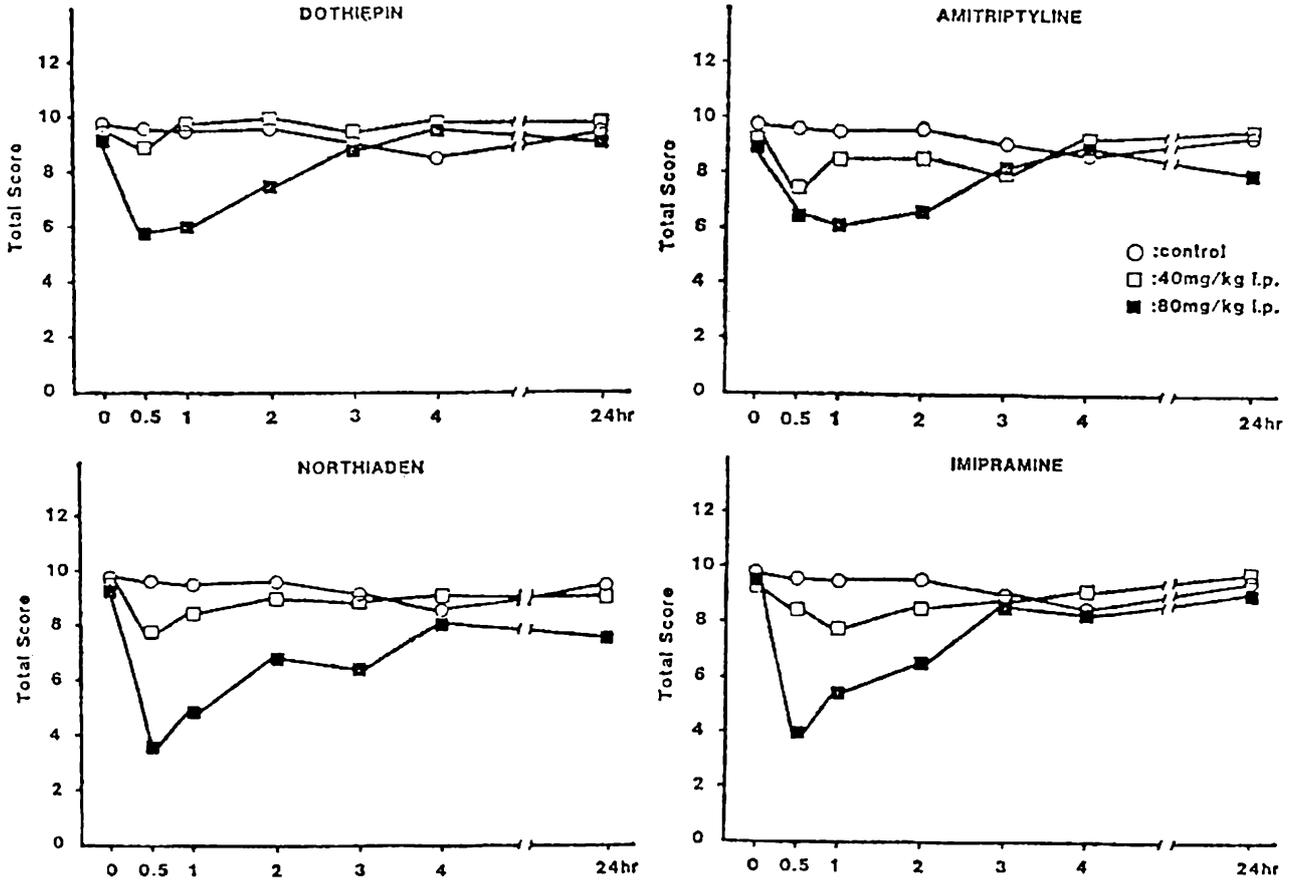


Fig. 7 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on hyperemotionality in olfactory bulbectomized rats.

Table 1 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on oxotremorine induced tremor in mice

Drugs	Doses (mg/kg p. o.)	Tremor %	Lacrimation %	Salivation %
Control		100	100	100
Dothiepin	40	80	100	90
	80	60	70	80
Northiaden	40	80	100	90
	80	70	90	90
Imipramine	40	70	100	80
	80	50	100	80
Amitriptyline	40	50	50	90
	80	30	60	90

作用強度は amitriptyline ≒ dothiepin ≒ imipramine ≒ northiaden であった。

5) 嗅球摘出ラットの情動過多におよぼす影響

嗅球摘出ラットの情動過多に対する dothiepin imipramine 及び amitriptyline の作用を採点項目 1) ~ 4) までの total score で比較検索した結果は Fig. 7 に示す如くであった (Fig. 7)。

dothiepin 40 mg/kg i.p. 投与では情動過多を抑制

しなかつた。80 mg/kg i.p. 投与後 30 min, 60 min 及び 120 min で startle response 及び struggle response を軽度抑制した。30~60 min で約 40% の抑制を示し、特に startle response を抑制した。northiaden 及び imipramine の 80 mg/kg i.p. では、投与後 30 min で対照群と比較して、情動過多を約 60% 抑制した。

amitriptyline は 80 mg/kg i.p. 投与後 30~120 min で対照群と比較して、情動過多を約 40% 抑制し、これら被検薬物の作用強度は imipramine ≒ northiaden ≒ amitriptyline ≒ dothiepin であった。

6) oxotremorine 振せんにおよぼす影響

oxotremorine 0.5 mg/kg s.c. によつて生じる振せんにおよぼす dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline の影響を比較検索した結果は Table 1 に示す如くであった (Table 1)。

dothiepin 及び northiaden は 40, 80 mg/kg p. o. 投与で振せん, lacrimation および salivation の抑制傾向を示した。imipramine は 40 mg/kg p. o. で 10 例中 3 例に振せんの抑制を示したが、lacrimation は抑制しなかつた。また、salivation は 10 例中 2 例が抑制された。80 mg/kg p. o. では、振せんは

Table 2 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on maximal electro-shock convulsion in mice

Drugs	Dose (mg/kg)	Loss of T. E.	No. of Death
Control		0/20	4/20
Dothiepin	40	0/10	0/10
	80	2/10	2/10
	160	4/10	2/10
Northiaden	40	0/10	0/10
	80	1/10	1/10
	160	9/10	0/10
Amitriptyline	20	0/10	1/10
	40	3/10	0/10
	80	10/10	0/10
Imipramine	40	0/10	0/10
	80	5/10	1/10
	160	9/10	1/10

Drugs were administered per os 90 min prior to electro-shock (2 KV, 20 mA, 0.2 sec).

T. E. : Tonic extensor

10例中5例が抑制された。amitriptyline は 40 mg/kg p. o. で、振せん及び lacrimation を 50%抑制した。80 mg/kg p. o. では、振せんは 70%抑制され、lacrimation は 40%抑制された。これら被検薬物の作用強度は amitriptyline > imipramine = dothiepin = northiaden であった。

7) 抗痙攣作用におよぼす影響

1. 最大電撃痙攣におよぼす影響

被検薬投与後 90 min に電撃を加えて、抗痙攣作用を調べた結果は Table 2 に示す如くであった。dothiepin, northiaden 及び imipramine 40 mg/kg p. o. では、強直性伸展痙攣 (T. E.) の消失は認められなかった。dothiepin 80, 160 mg/kg では T. E. の消失は 10 例中 2 例および 10 例中 4 例であった。northiaden 160 mg/kg p. o. では 10 例中 9 例であった。imipramine 80 mg/kg p. o. では 10 例中 5 例に、160 mg/kg p. o. では 10 例中 9 例に T. E. の消失が認められた。amitriptyline 20 mg/kg p. o. では T. E. の消失は見られなかったが、40 mg/kg p. o. で 10 例中 3 例、80 mg/kg p. o. で 10 例中 10 例に T. E. の消失が認められた。これら被検薬物の作用強度は amit-

Table 3 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on pentetrazol induced convulsion in mice

Drugs	Dose (mg/kg)	Loss of CL	No. of Death	Loss of T. E.
Control		2/10	3/10	7/10
Dothiepin	40	0/10	4/10	6/10
	80	3/10	4/10	9/10
	160	1/10	4/10	9/10
Northiaden	40	2/10	6/10	7/10
	80	1/10	5/10	6/10
	160	1/10	4/10	10/10
Amitriptyline	20	4/10	4/10	9/10
	40	8/10	2/10	10/10
	80	3/10	1/10	10/10
Imipramine	40	0/10	7/10	7/10
	80	2/10	7/10	7/10
	160	0/10	6/10	8/10

Drugs were administered per os 90 min prior to pentetrazol 85 mg/kg (i. p.).

C. L. : Clonic convulsion

T. E. : Tonic extensor

riptyline = imipramine = northiaden > dothiepin の順であった。

2) pentetrazol 痙攣におよぼす影響

pentetrazol 85 mg/kg i. p. による強直性伸展性痙攣 (T. E.) におよぼす dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline の影響を比較検索した結果は Table 3 に示す如くであった (Table 3)。

Dothiepin 40, 80, 160 mg/kg p. o. では、死亡数において対照群との間に差は認められなかったが、80 及び 160 mg/kg p. o. では 10 例中 9 例に T. E. の消失が見られた。northiaden 40, 80 mg/kg p. o. では T. E. の消失には変化は見られないが、死亡数は増加した。160 mg/kg p. o. では 10 例中 10 例に T. E. の消失が見られた。imipramine 40, 80, 160 mg/kg p. o. では対照群と比較して T. E. 消失に変化は認められず、死亡数のみ増加した。amitriptyline 20 mg/kg p. o. では T. E. の消失例が増加し、さらに 40, 80 mg/kg p. o. では 10 例中 10 例とも T. E. は消失し、それに伴い、死亡数は減少した。

これら被検薬物の作用強度は amitriptyline ≥ northiaden = dothiepin = imipramine の順であった。C.

Table 4 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on hexobarbital induced hypnosis in mice

Drugs	Dose (mg/kg)	Sleeping time (min.)	Incidence of potentiation
Control		58.6 ± 4.74	0/10
Dothiepin	20	57.1 ± 5.47	0/10
	40	75.7 ± 21.15	0/10
	80	89.2 ± 22.37	1/10
Northiaden	20	96.3 ± 29.38	2/10
	40	105.9 ± 33.81	3/10
	80	83.9 ± 30.44	1/10
Amitriptyline	10	99.5 ± 44.73	2/10
	20	121.7 ± 39.23	5/10
	40	191.9 ± 62.14*	8/10
Imipramine	20	61.6 ± 3.17	0/10
	40	70.5 ± 11.90	0/10
	80	137.0 ± 36.02*	8/10

Drugs were administered per os 90 min prior to hexobarbital sodium 80 mg/kg (i. p.).

*: p < 0.05

Potentiation: 2 times of control

L. を指標とした場合 amitriptyline のみ 40 mg/kg 以上の諸量で増強が見られた。また、死亡数を指標とした場合 dothiepin, northiaden, imipramine の各投与量及び amitriptyline 20 mg/kg で増強作用が認

められた。また amitriptyline 80 mg/kg では死亡率が抑制された。

8) hexobarbital 睡眠時間におよぼす影響

hexobarbital 80 mg/kg i. p. 投与による睡眠時間におよぼす dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline の影響を比較検索した結果は Table 4 に示す如くであつた (Table 4).

dothiepin 及び northiaden は、20, 40, 80 mg/kg p. o. で軽度の睡眠延長作用を示したが有意な変化ではなかつた。amitriptyline 40 mg/kg p. o. 及び imipramine 80 mg/kg p. o. では統計的に有意な睡眠延長作用が見られた。被検薬物の作用強度は amitriptyline ≧ imipramine > northiaden ≧ dothiepin の順であつた。

9) 協調運動におよぼす影響

dothiepin, imipramine 及び amitriptyline の協調運動におよぼす影響を比較検索した。その結果は、Table 5 に示す如くであつた (Table 5).

dothiepin は 20 mg/kg i. p. 以下の諸量では協調運動への影響は認められなかつた。40, 80 mg/kg i. p. では、投与後 30 min で協調運動を完全に抑制し 120 min ではほぼ投与前と同様に回復した。imipramine 40 mg/kg i. p. では投与後 30 min で 5 例中 3 例に協調運動の抑制が見られたが、90 min 前後から回復の傾向を示し、120 min で回復した。80 mg/kg i. p. では、投与後 30 min で協調運動は全く抑制され、90 min まで持続し、120 min で回復傾向が見られ 180

Table 5 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on rotarod performance in mice.

Drugs	Doses (mg/kg i. p.)	No. of animals	No. of animals which fell within 1 min. Time after administration (min.)				
			30	60	90	120	180
Dothiepin	10	5	0	0	0	0	
	20	5	1	0	0	0	
	40	5	5	5	2	0	0
	80	5	5	5	4	1	0
Imipramine	10	5	1	0	1	0	0
	20	5	2	0	0	0	0
	40	5	3	3	1	0	0
	80	5	5	5	5	1	0
Amitriptyline	10	5	3	1	0	0	0
	20	5	5	5	2	0	0
	40	5	5	5	5	3	1

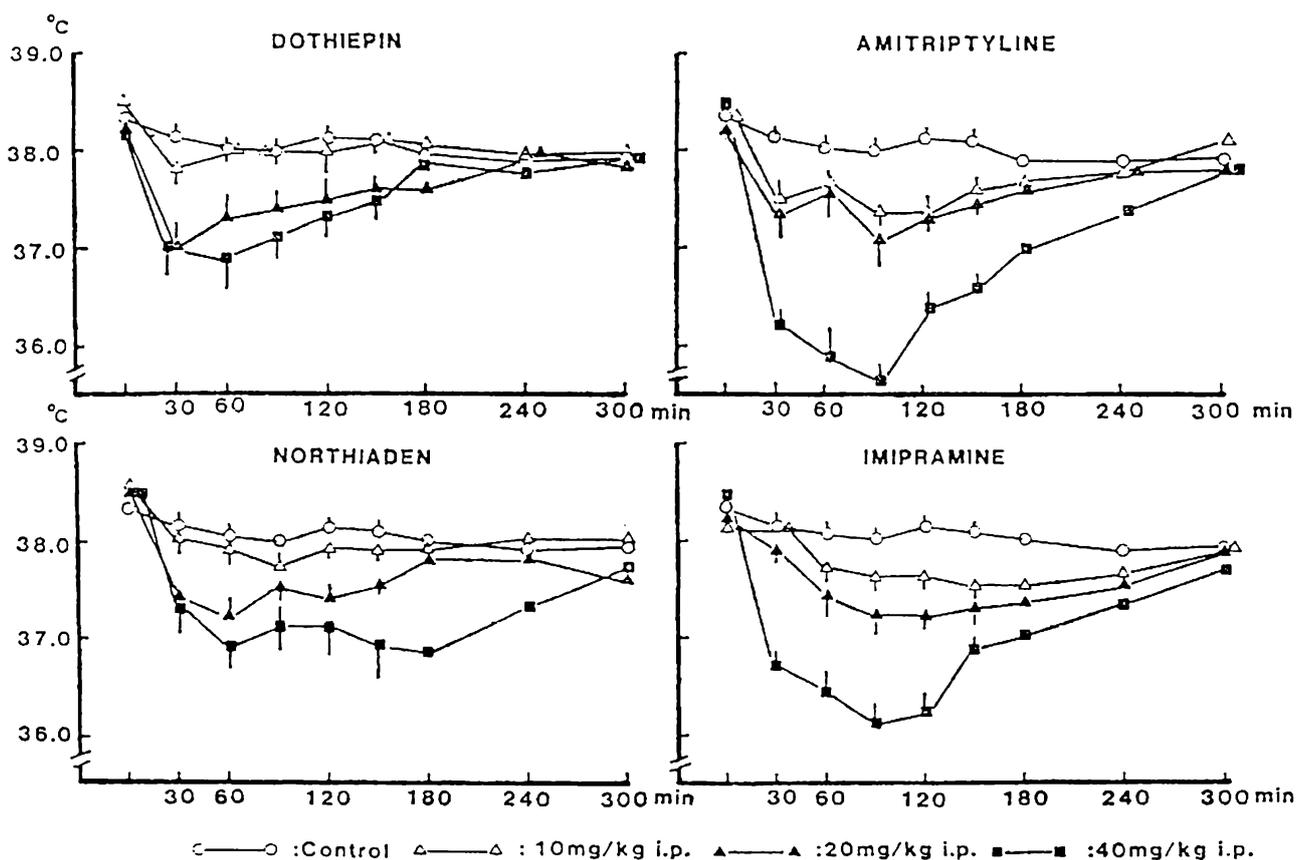


Fig. 8 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on body temperature in rats

min で回復した. amitriptyline 10 mg/kg i. p. では投与後 30 min で 5 例中 3 例に協調運動の抑制が見られたが, 90 min で回復した. 20 mg/kg i. p. では投与後 30 min で全く抑制され, 90 min から回復傾向が見られた. 40 mg/kg i. p. 投与では 20 mg/kg i. p. 投与群より協調運動はさらに抑制され, 180 min でも 5 例中 1 例が持続していた. 被検薬の作用強度は amitriptyline ≒ imipramine ≒ dothiepin であつた.

10. 鎮痛作用におよぼす影響

Randall Selitto 圧刺激法及び Haffner 法を用いて dothiepin, northiaden 及び imipramine の鎮痛作用を比較検索した. 両方法とも, 各被検薬物の 20, 40, 80, 160 mg/kg p. o. 諸量では鎮痛作用を示さなかつた.

11. ラット体温におよぼす影響

dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline の諸量によるラット体温におよぼす影響は Fig. 8 に示す如くであつた (Fig. 8).

dothiepin の場合 10 mg/kg i. p. 投与は, 300 min にわたる体温測定ではほとんど対照群との間に差が認められなかつた. 20, 40 mg/kg i. p. では, 投与後

30 min で急激な体温下降が見られ, 60 min 前後から漸次回復傾向を示し, 240 min では対照群との間に差は認められなかつた. northiaden の場合 10 mg/kg i. p. では 300 min にわたる体温測定ではほとんど対照群との間に差は認められなかつた. 20 mg/kg i. p. では投与後 60 min 頃まで, 急激な直腸温の下降と非常に緩やかな回復が見られ, 180 min では対照群との間に差は認められなかつた. 40 mg/kg i. p. では 20 mg/kg i. p. 投与と同様に 60 min 前後まで急激な体温下降を示し, 180 min 前後まで体温下降状態が持続し, 以後徐々に回復傾向が見られ, 300 min で対照群より若干, 低体温を示した. amitriptyline の場合, 10, 20 mg/kg i. p. では northiaden 20 mg/kg i. p. 群と同傾向の作用様式を示した. 40 mg/kg i. p. では, 90 min 前後まで急激に体温下降を示し, 以後徐々に回復が見られ, 300 min でほぼ対照群との間に差が認められなかつた. imipramine の場合, 10, 20, 40 mg/kg i. p. で amitriptyline と同様の作用様式を示したが, 体温下降は弱い傾向にあつた.

12) reserpine の体温下降に対する拮抗作用

reserpine 体温下降に対する拮抗作用を被検薬物の各用量について比較検討した結果は Fig. 9 に示す如

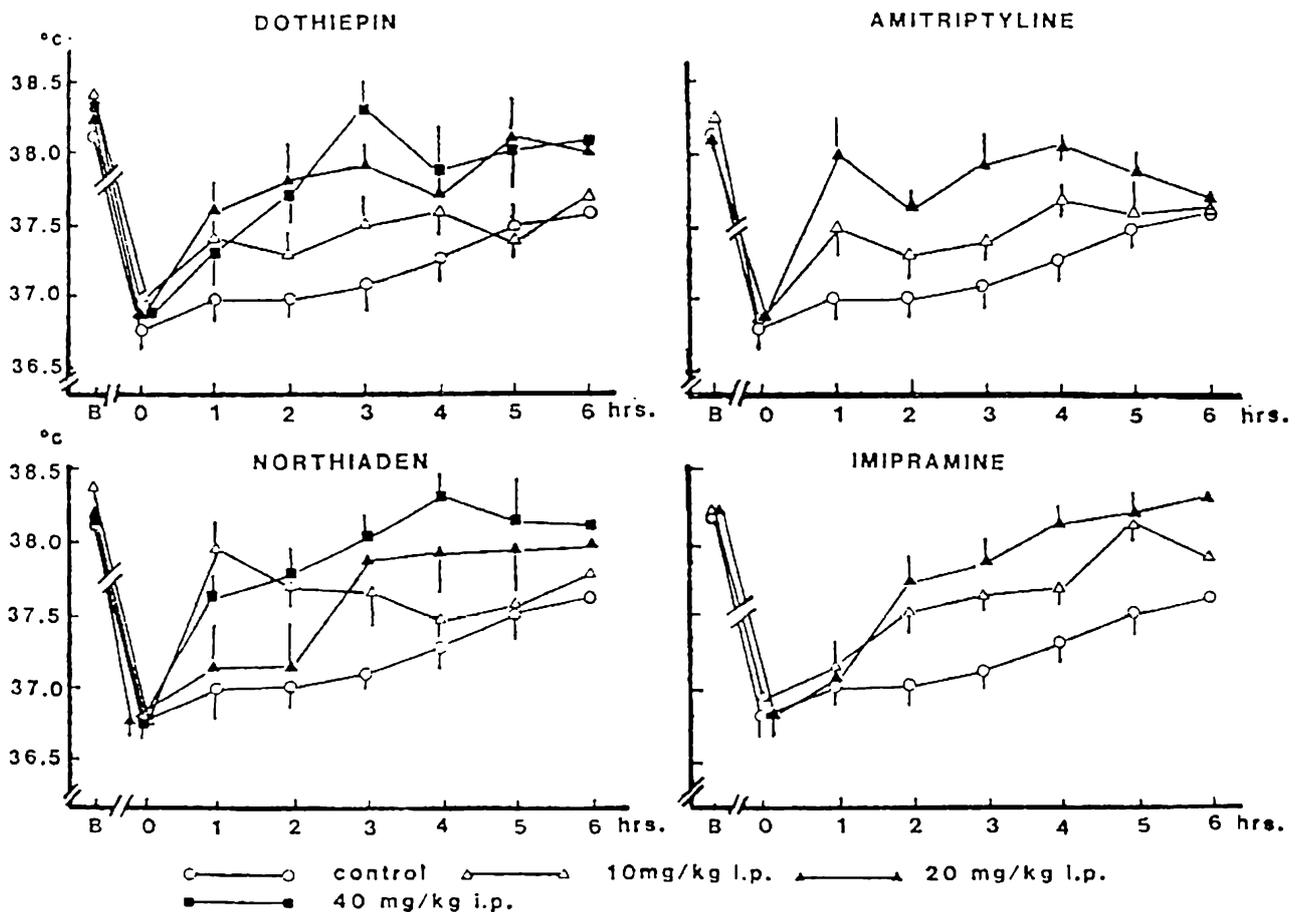


Fig. 9 Effects of dothiepin, northiaden, imipramine and amitriptyline on body temperature in reserpine treated rats.

くであつた (Fig. 9).

dothiepin 10 mg/kg i. p. から reserpine 体温下降に対して、明らかな拮抗作用が認められ、20, 40 mg/kg i. p. ではさらに拮抗作用が著明となり、40 mg/kg i. p. 投与後 180 min では reserpine 投与前とほぼ同様の体温を示した。

northiaden の reserpine 体温下降に対する拮抗作用は dothiepin と同様の傾向を示した。imipramine 及び amitriptyline 投与群では、10, 20 mg/kg で著明な拮抗作用を示した。被検薬の作用強度は、imipramine \geq amitriptyline \approx northiaden \approx dothiepin の順であつた。

V 総括並びに考察

マウス、ラットを用いて行動薬理学的検索を行なつた。それらの結果を総括し、かつ考察する。

ラットの naive behavior におよぼす dothiepin の影響についての観察では dothiepin は低用量 (80, 160 mg/kg p. o.) で初期に、若干興奮傾向を示し、中用量 (320 mg/kg p. o.) で、鎮静作用及び馴化作用が見られ、高用量 (800 mg/kg p. o.) では、正向反射の

消失、間代性痙攣、呼吸困難などの症状が見られ死亡する。imipramine 及び amitriptyline は 40 mg/kg p. o. 以下の諸量では dothiepin 同様、行動上、特に変化は見られず、低用量 (80, 160 mg/kg p. o.) で、鎮静状態が見られたが、正向反射は正常状態を維持し、dimetacrin を観察検討した佐々木⁷⁾ の症状解析報告とほぼ一致している。

dothiepin は 10 mg/kg p. o. では、自発運動量に変化は認められず、20 mg/kg p. o. では運動量の増加が認められる。northiaden 及び imipramine は 20 mg/kg p. o. 以下の諸量では自発運動量に影響をおよぼさない。amitriptyline は 20 mg/kg で自発運動量の増加傾向が認められる。植木ら⁸⁾ は imipramine 40 mg/kg p. o. 以下の諸量では自発運動に影響をおよぼさず、amitriptyline は 20 mg/kg p. o. では自発運動の増加傾向が認められ、40 mg/kg p. o. では有意な増加が認められると報告し、本実験に一致する見解を述べている。Ribbentrop⁹⁾, Venier¹⁰⁾, Herr¹¹⁾ らは、amitriptyline 及び imipramine は major tranquilizer に似た作用を有し、自発運動の抑制作用を示すと報告しているがこのことは投与量、実験方法及び実験

環境の違いによるものであろう。dothiepin 10, 20 mg/kg p. o. は L-DOPA による自発運動量の亢進に対して、統計的に有意な増強作用を示すが、作用強度は amitriptyline \approx dothiepin $>$ imipramine の順であり Riezen の報告¹²⁾と同一傾向を示す。植木⁹⁾らは L-DOPA による自発運動量の亢進に対して imipramine 及び amitriptyline は増強作用を示すと報告し、その imipramine と amitriptyline の作用強度は本実験結果と一致する。

methamphetamine による自発運動亢進に対して、dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline は増強作用を示し、その作用強度は amitriptyline \approx dothiepin \approx imipramine \approx northiaden である。

また、鶴飼らは¹⁸⁾片側黒質破壊ラットの methamphetamine による回転行動でも増強作用を示すことを認めており、本実験結果を支持するものである。

一方、嗅球摘出ラットの情動過多に対し、dothiepin 40 mg/kg i. p. では影響をおよぼさず、80 mg/kg i. p. で抑制作用を示す。imipramine 及び amitriptyline も情動過多を抑制する。この作用強度は imipramine \approx northiaden \approx amitriptyline \approx dothiepin で、植木ら⁴⁾及び上岡ら¹⁵⁾の報告とほぼ一致する。また major tranquilizer 及び minor tranquilizer が情動過多を全般的に抑制するのに対して、dothiepin 及び northiaden が特に startle response を著明に抑制することは major tranquilizer と質的に異なることが推測される。

oxotremorine 振せんに対して dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline は拮抗作用を示し、その作用強度は amitriptyline $>$ imipramine \approx dothiepin \approx northiaden の順である。

dothiepin の中枢性抗コリン作用は amitriptyline に比べて弱いことが推測される。Benešová¹⁶⁾は抗コリン作用が抗うつ効果及び、作用機序に重要な意義を有することを述べ臨床的にも抗うつ薬の抗コリン作用と臨床効果とはよく相関すると報告しているが、Vaillant¹⁸⁾は临床上から抗うつ効果と中枢性抗コリン作用との相関性を否定している。抗うつ薬の抗コリン作用は口渇、便秘、尿閉、頻脈などの副作用に関係する要因であると考えられている。鶴飼ら¹⁸⁾は末梢でのマウスの pilocarpine 誘発の唾液分泌、マウスの炭素末輸送及びラットの胃液分泌抑制等の実験で、dothiepin のその作用は amitriptyline に比べて、1/2~1/20

倍の作用強度であると報告している。このことから、dothiepin は上述の副作用が少ない薬物であることが推測される。

電撃痙攣に dothiepin と northiaden は 80 mg/kg 以下の諸量ではほとんど影響をおよぼさないか、もしくは若干影響を及ぼすものと考えられる。160 mg/kg では弱い抑制効果が認められるが、imipramine, amitriptyline 及び northiaden よりも弱い作用である。dothiepin は抗痙攣作用が弱く major tranquilizer と質的に異なる。また、pentetrazol 痙攣に及ぼす影響は T. E. の消失を指標とした場合、dothiepin と northiaden は 40 mg/kg では抗痙攣作用が認められず dothiepin の 80 mg/kg 以上で、抗痙攣作用が認められる。imipramine は 160 mg/kg でも抗痙攣作用が認められず、amitriptyline は 40 mg/kg 以上で抗痙攣作用が認められる。dothiepin 及び northiaden は、電撃痙攣よりも pentetrazol 痙攣に対して強い抑制作用を示し、minor tranquilizer に似た作用が認められた。imipramine 及び amitriptyline は pentetrazol 痙攣より電撃痙攣に、より強い抗痙攣作用を現わす。これらの作用は、明石ら¹⁹⁾及び植木ら⁹⁾の報告と一致している。dothiepin 及び northiaden は、hexobarbital 睡眠に対して増強傾向が認められるが、統計的に有意でなく睡眠増強作用は弱いものと思われる。Sigg²⁰⁾及び Herr¹¹⁾は imipramine 及び amitriptyline は睡眠増強作用を有すると報告しており、本実験でも imipramine 及び amitriptyline は統計的に有意な睡眠増強作用が認められた。dothiepin は amitriptyline との二重盲検試験でねむけが統計的に有意に弱いことが Dahl ら²¹⁾により報告されており、臨床結果ともよく一致する。dothiepin の協調運動に及ぼす影響は 40 mg/kg i. p. で協調運動障害が認められ imipramine よりやや弱く amitriptyline より弱いと考えられる。このことは臨床適応にあたって、運動失調などの副作用は、amitriptyline よりも弱く、その発現は少ないものと思われる。

dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline はほとんど鎮痛作用を示さない。

正常体温に及ぼす影響は dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline は 10 mg/kg i. p. の投与では若干体温変動が認められるが、生理的範囲内である。40 mg/kg i. p. では各薬物とも体温下降が認められる。このことは、naive behavior での鎮静作用及び自発運動抑制作用との関連性が推測されるが、

中枢作用に影響を及ぼす用量以下では、体温に対してほとんど影響をおよぼさず、自律神経機能に及ぼす作用は軽微であると思われる。Garottin²²⁾, Domenijoz²³⁾らは、動物実験で抗うつ薬の作用を検索する場合抗 reserpine 及び抗 tetrabenazine 作用が臨床の抗うつ作用とよく相関すると報告している。本実験で reserpine の体温下降作用を指標として dothiepin の効果を検索すると、20, 40 mg/kg i. p. で抗 reserpine 作用が認められた。northiaden, imipramine 及び amitriptyline も同一傾向を示し植木ら¹⁴⁾, 上岡ら¹⁵⁾, 及び亀岡ら²⁴⁾の報告と一致する。

以上の結果が示すように dothiepin, northiaden, amitriptyline は実験の種類によつて major あるいは minor tranquilizer 様の作用を現わし imipramine と比較すると minor tranquilizer 様作用を併せもつ抗うつ薬と考えられる。このことは Lanbourn ら²⁵⁾の二重盲検試験で不安を伴つたうつ病に有効性があるとする結果を支持し、かつ示唆している。

また、Zapletal ら²⁶⁾も二重盲検試験で不安を伴う内因性のうつ病に有効性を見出している。dothiepin の中枢作用の中で、馴化作用は、抗 reserpine, methamphetamine の自発運動増強を現わす用量より高用量を用いて初めて見られる作用である。

要するに、dothiepin は行動薬理学的には imipramine と同様の抗うつ作用を有するだけでなく minor tranquilizer 様の作用も併せ保持しており、副作用は少ないものと思われる。

VI 結 論

マウス、ラットを用い、dothiepin および northiaden の行動薬理的特性について、imipramine 及び amitriptyline と比較検討した。

1) ラットに dothiepin を経口投与した時に見られる症状は、80, 160 mg/kg で初期に軽度の興奮、鎮静、腹這い状態が主であり、800 mg/kg (毒性) でよろめき歩行を示す。作用の最高発現時間は、投与後 60~90 min で、180~240 min で回復する。肉眼的観察による行動変化は northiaden, imipramine 及び amitriptyline も dothiepin と同様である。

2) マウスの自発運動に対して、dothiepin, 及び amitriptyline の 20 mg/kg では増加作用が見られるが、northiaden 及び imipramine ではほとんど変化はみられない。

3) マウスの L-DOPA による自発運動亢進状態に

対して dothiepin 及び amitriptyline では、10, 20 mg/kg の投与で増強作用を示す。imipramine 及び northiaden は 10 mg/kg 投与では増強作用を示さず、20 mg/kg 投与で増強作用を示す。

4) マウスの methamphetamine による自発運動亢進に対して、dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline は、それぞれ増強作用を示し、その作用強度は amitriptyline ≒ dothiepin ≒ imipramine ≒ northiaden である。

5) 嗅球摘出ラットの情動過多に対して、dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline の 80 mg/kg 投与は抑制作用を示し、その作用強度は imipramine ≒ northiaden ≒ amitriptyline ≒ dothiepin である。

6) マウスの oxotremorine による振せんに対して、dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline は抑制作用を示し、その作用強度は amitriptyline > imipramine ≒ dothiepin ≒ northiaden の順である。

7) 抗痙攣に対する作用

(1) マウスの最大電撃痙攣に対して dothiepin, northiaden, imipramine および amitriptyline は各薬物とも 80, 160 mg/kg で抑制作用を示す。その作用強度は amitriptyline ≒ imipramine ≒ northiaden > dothiepin の順である。

(2) マウスの pentetrazol 痙攣に対して、各薬物は抑制作用を示し、その作用強度は amitriptyline ≒ northiaden ≒ dothiepin ≒ imipramine である。

8) マウスの hexobarbital 睡眠に対して dothiepin 及び northiaden は、80 mg/kg 以下の諸量では有意な睡眠延長作用を示さない。imipramine の 80 mg/kg 及び amitriptyline の 40 mg/kg は、有意な睡眠延長作用を示す。

9) マウスの協調運動に対して、dothiepin, imipramine 及び amitriptyline は、dothiepin 40 mg/kg, imipramine 20 mg/kg 及び amitriptyline 10 mg/kg 以上で抑制作用を示し、その作用強度は、amitriptyline ≒ imipramine ≒ dothiepin の順であつた。

10) ラットの Randall Seritto 及び Haffner 法による痛覚に対して、dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline は 160 mg/kg 以下の諸量では、鎮痛作用を示さなかつた。

11) ラットの体温に対して dothiepin, imipramine, amitriptyline 及び northiaden は 20, 40 mg/kg

i. p. で体温下降作用を示す。その最大作用時間は投与後 60~90min で、その作用強度は amitriptyline \geq imipramine $>$ dothiepin の順である。

12) ラットの reserpine 体温下降に対して、dothiepin, northiaden, imipramine 及び amitriptyline は 10, 20 mg/kg で拮抗作用を示し、その作用強度は imipramine \geq amitriptyline \approx northiaden \approx dothiepin の順である。

以上、dothiepin 及び northiaden は、三環系の抗うつ薬と同様に、抗 reserpine 作用、methamphetamine 増強作用、L-DOPA 増強作用及び嗅球摘出情動過多抑制作用など、抗うつ薬の特性が認められる。

Naive behavior, 抗痙攣作用及び自発運動の亢進からは minor tranquilizer 及び amphetamine 様の作用も認められる。さらに dothiepin が従来の三環系抗うつ薬と比較して、異なる点は hexobarbital での睡眠増強作用が 80 mg/kg の投与量でも、欠除し、さらに抗 oxotremorine 作用に認められる如く抗コリン作用が弱いことである。これらの作用から臨床応用時で懸念される眠気、めまい、ふらつき、便秘、尿閉及び頻脈等の副作用が軽微であると推測される。

本実験は、昭和55年9月より昭和56年6月にかけて行なった。

文 献

- 1) Rajsner, M and Protiva, M: Synthetic atractics. VII. 11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6, 11-dihydrodibenzo (b, e) thiepin. Cesk. Farm. 11: 404~409, 1962
- 2) Benešová O, Bohdanecký Z and Votava Z: Über einige zentrale Wirkungen von Prothiaden, eines Thymolepticums aus der Reihe der 6, 11-Dihydrodibenz (b, e) thiepin Derivate. Arzneimittelforschung 14: 100~103, 1964
- 3) Metyšová, J, Metyš, J and Votava, Z: Attempt to differentiate thymoleptics and neuroleptics by means of their influence on the effects reserpine. Int. J. Neuropharmacol. 3: 361~368, 1964
- 4) 渋谷 健: Naive behavior の肉眼的観察による行動. 日医師会誌 58: 1217, 1968
- 5) Woodbury LA and Davenport, VD: Design and use of a new electroshock seizure apparatus and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. Arch. int. pharmacol. 92: 97~106, 1952
- 6) 反町正之: 諸種 Rauwolfia Alkaloid 誘導体の中枢作用に関する薬理学的研究. 東医大誌 35(4): 677~698, 1976
- 7) 佐々木康雄: 抗うつ薬の毒性ならびに薬理作用に関する薬理学的検討. 東医大誌 28: 437~469, 1970
- 8) 植木昭和 他: 新しい抗うつ薬 maprotiline の行動薬理学的研究. 日薬理誌 71: 789~815, 1975
- 9) Ribbentrop, A and Schaumann, W: Pharmakologische Untersuchungen mit Doxepin, einen Antidepressivum mit zentral anticholinerg und sedierender Wirkung. Arzneimittelforschung 15: 863~868, 1965
- 10) Vernier, V, Hansan, H and Stone, CA: The pharmacodynamics of amitriptyline in "Psychosomatic medicine" First Hahnemann Symposium, Ed. by Nodine, JH and Moyer, JH Lea and Febiger, Philadelphia 1960, pp. 683~690
- 11) Herr, F, Stewart, J and Charest, MP: Tranquilizers and antidepressants: A pharmacological comparison. Arch. int. pharmacol. 134: 328~342, 1961
- 12) Riezen, HV: Different central effects of the 5-HT antagonist mianserine and cyproheptadine. Arch. int. pharmacol. 198: 256~269, 1972
- 13) 鵜飼清治, 久保里子, 中川照文: 三環系抗うつ薬 Dothiepin の行動薬理におよぼす影響. 日薬理誌 78: 119~120, 1981
- 14) 植木昭和 他: 新しい抗うつ剤 Lopramine の行動薬理学的研究. 日薬理誌 72: 585~607, 1976
- 15) 上岡利春, 酒井 豊: 新抗うつ薬 Mianserin の行動薬理学的研究. 日薬理誌 76: 533~547, 1980
- 16) Benešová, P: Antidepressant Drugs, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967 p. 247
- 17) 栗原雅道: 抗うつ薬とアトロピン様作用. 医学のあゆみ 57(1): 30~34, 1966
- 18) Vaillant, GE: Clinical significance of anticholinergic effects of Imipramine-like drugs. Am. J. Psychiat. 125: 1600~1602, 1969
- 19) 明石 章 他: Lopramine の一般薬理作用. 日

- 薬理誌 72: 417~431, 1976
- 20) Sigg, EB: Pharmacological studies with tofranil. *Canad. Psychiat. Ass. J.* 4 (Suppl): 75~85, 1959
- 21) Dahl, L, Dencker, S and Lundin L: A double-blind study of dothiepin hydrochloride (Prothiaden) and amitriptyline in out-patients with masked depression. *J. Int. Med. Res.* 9 (2):103-7, 1981
- 22) Garattini, S: Psychotropic drugs which act through supposed central mediators. *Schweiz Arch. Neurol. Psychiat.* 84: 269~291, 1959
- 23) Domenjoz, R und Theobald, W: Zur Pharmakologie des Tofranil (N-(3-Dimethylamino-propyl)-iminodibenzyl-hydrochloride). *Arch. int. Pharmacodyn.* 120(3-4): 450~489, 1959
- 24) 亀山 勉 他: Lofepamine の行動薬理学的研究. *応用薬理* 12(2): 279~288, 1976
- 25) Lambourn, J and Rees, JA: A general practitioner study of dothiepin and amitriptyline. *J. Int. Med. Res.* 2: 210~213, 1974
- 26) Zapletalék, M and Hajoman, L: A comparison of the effect prothiaden and chlordiazepoxide in the treatment of neuroses. *Act. Nerv. Super. (Praha)* 15: 119, 1973
-