

## 〔基礎臨床綜合講義〕

(1959, 2, 22)

(東京女医大誌 第29巻 第8号)  
(頁609—611 昭和34年8月)

## トランキライザーについて

東京女子医科大学薬理学教室

講師 福原武彦  
フクハラ タケヒコ

(受付 昭和34年5月16日)

## トランキライザーについて

近年、トランキライザーが臨床治療上、主として精神科領域において広く用いられるようになりました。只今小山先生のお話にもありましたようにトランキライザーという名称そのものはいわば目的論的に使われた言葉であります。したがって化学構造のうえからみますと、いろいろな構造をもった化合物が含まれています。化学構造に着目してわけてみますと、この表にあるように4つのグループに大別することができます。

1. phenothiazine 系化合物  
chlorpromazine, acetylpromazine
2. diphenylmethane 系化合物  
benactyzine, hydroxyzine  
azacyclonol
3. ureid 系化合物  
octylurea, meprobamate
4. Rauwolfia alkaloids  
reserpine

これらの薬物を精神科的疾患の治療の上からわけてみますと

- a 急性精神科の治療に用いられる薬物  
chlorpromazine, reserpine
- b 幻覚を抑制もしくは除去する薬物  
reserpine, azacyclonol  
hydroxyzine
- c 神経症の緊張状態および不安の除去に用いられる薬物

## meprobamate

となります。

臨床効果においては、精神病に対する治療効果の判定は身体的症状の効果判定に比べて多くの困難をとまいます。

トランキライザーの治療効果の判定には二重盲検法 (double blind test) という特別な投薬方法が用いられます。精神科的疾患に対して薬物療法を行う際には、薬物を用いる事自身が投薬される患者のみならず効果を判定する医師自身にも、少なからず心理的影響を与えます。この両者における心理的影響を除くために二重盲検法が考案されました。現在迄の治療効果をかいつまんで申して見ます。chlorpromazine と reserpine が広く用いられており、これらの薬物を投与すると患者の身体的、ならびに精神的自発性活動はともに活潑さをうしない、外界からの刺激に対する応答も弱まります。情動、感情の動きも鈍化します。異常な精神興奮も或程度迄は除くことができます。要するにトランキライザーの治療効果は情動の調整が主体であつて、精神病の根治的治療は期待できないとされています。対症的治疗法としてはその価値が認められます。しかし、トランキライザーのあるものが分裂症あるいは躁うつ病のうつ状態を正常にもどす作用、幻覚にたいする関心をのぞくという事実は精神疾患の本態を糾明する一つの手がかりとなるものと思われれます。

以上、トランキライザーについて臨床的な概観

をのべてきましたが、トランクライザーの薬理についてふれます。

化学構造の上でトランクライザーは雑多な化合物を含みながら臨床的治療効果はある程度共通した性質を示しています。しかし薬理学的立場から見てトランクライザーの共通な性質にかんする知見ははなはだ乏しいといわざるをえません。

トランクライザーおよび tranquilizing effect についても薬理学者によつて tranquilizing effect の存在を否定的に見る人から、承認する研究者まで、全く区々で意見の一致をみておりません。トランクライザーはいろいろな性質をもっているらしく一種類の実験結果によつてトランクライザーの性格を議論することは無理をとまいません。

現在の段階における作業仮説として "トランクライザーは中枢抑制薬の一種であつて、従来の中枢抑制薬とは何らかの点で質的に異つた作用をもつ薬物群である。トランクライザーとは所謂中枢抑制薬の現わす作用を起さない量で比較的選択的に異常な精神興奮を除く薬物の総称である" と考へて実験を進めるのが適當であると考えます。トランクライザーの研究にあつては、所謂中枢抑制薬の作用との比較を考慮せねばならないと思ひます。

現在進められつつある研究をみますと

- 1) 薬理学的研究方法
- 2) 神経生理学的研究方法
- 3) 実験心理学的研究方法
- 4) 生化学的研究方法

にわけることができます。これらの個々について簡単にのべてみます。

#### 1) 薬理学的研究方法

薬物の作用の基礎的知識として一個体としての動物の行動および自律性反応に対する影響はどうか即ち一般症状と致死効果とが問題になります。一般的にいつてトランクライザーは動物の自発性運動あるいは情動を抑制しますが、麻酔薬による麻酔状態は大量を用いても現れません。meprobamate と hydroxyzine は筋弛緩を起します。benactyzine は大量で痙攣を起すことが報告されています。

毒性は麻酔薬に比べて弱い点はトランクライザーに共通した性質です。またトランクライザーは

麻酔薬の作用を強める作用があります。中枢興奮薬とは多くのトランクライザーが拮抗します。生理的伝達物質と推定される物質との関係も薬物の重要な性格です。chlorpromazine, hydroxyzine, benactyzine は acetylcholine と拮抗し, reserpine, chlorpromazine, hydroxyzine は adrenaline と拮抗することが知られています。この拮抗関係は別出臓器(例、腸管、子宮)の収縮、弛緩をめやすにして調べられた事実です。

生命の維持に関係の深い延髄にある循環、および呼吸の中枢に対しては reserpine, chlorpromazine および hydroxyzine 以外は殆ど作用しません。

これらの判定からトランクライザーは広義の中枢抑制作用に似た作用をもっているらしく思われます。

中枢神経系に対する薬理作用をもつと細かく分析するにはさきにあげた 2), 3), 4) の方法を使つて夫々の角度から調べて行きます。

2)の神経生理学的研究方法は脳の統合機能を保つた状態で分析する方法であります。3)の実験心理学的方法は動物の精神機能の表出とみなされる行動および情動の変化を指標として動物の精神活動に対するトランクライザーの作用を明らかにしようとするものであり、4)の生化学的方法は脳組織の代謝に与える作用を通して脳の機能を説明しようとするものであります。いずれの方法も脳の機能を見方を変えて分析しているのであります。

ここでおめにかける映画は薬物を中枢神経系の特定の部位に限局して適用した場合と、全身的に投与した場合とでその作用強度および量、あるいは作用に質的な差が観察されるかどうかを知る為、イヌの側脳室内にあらかじめ瘻管を設置しておき、無麻酔、無拘束の状態で薬物を側脳室内に注入して自発的行動および情動に現われる作用を検討したものであります。薬物の作用を考える場合に投与経路を変更して比較することも大切なことであります。

#### 2)神経生理学的研究方法

トランクライザーの作用点は中枢神経系のどの部位であるかについて、いくつかの大胆な仮説が提出されていますが、不明の点が多いと云わざるをえません。

脳の一定部位に人工的に刺激を加えて、行動、

情動あるいは、種々の効果器管に現れる変化を指標としてこれに対するトランクライザーの影響を見る方法、一定の部位を破壊して、機能の脱落を起してこれに対するトランクライザーの影響を観察するという方法がありますが、これらと並んで重要な手段として中枢神経系の電気活動を誘導してトランクライザーの影響を調べる方法も広く行なわれています。刺激あるいは破壊実験を電気活動誘導に加えて行えば詳細な情報を得ることができます。

これらの slide で示しますのは、ネコの脳で運動領、知覚領、聴覚領等の皮質や、視床、海馬、視床下部、扁桃核等皮質下の溝構造の自発性電気活動におよぼすトランクライザーの作用を示してあります。chlorpromazine, reserpine, meprobamate は、各部位において、pentobarbital, heobarbital の少量を投与した場合と質的に同一の電気活動の変化を起していますが、トランクライザーを増量しても麻酔状態に見られる様な強い抑制的变化は現れてきません。各誘導部位の中で特に強い影響を受けた部位もありません。

この方法で得られた結果を総括的にまとめて見ますと chlorpromazine, reserpine は延髄から脳橋にかけて存在する低次中枢および間脳に対して比較的強い作用をおよぼし、自律機能にたいしても強い影響を与えます。meprobamate は延髄、脊髄の高さで多シナプス性反射を抑制しますが間脳より高位の部位には強い抑制作用をもたないと考えられます。benactyzine は中枢神経系全体に対して瀰漫性に作用するようです。これに比べて barbiturate は中枢神経の全般に対して強い抑制作用を持っています。

### 3) 実験心理学的研究方法

1) および 2) 項でのべた様にトランクライザーは中枢抑制作用をもっている事は確からしいのですが、その作用が明らかに中枢抑制薬のそれとは異つていることを証明する実験的例証は確実なものではありません、従来の中枢神経系の機能研究方法で検出できない機能に対して作用するのではないかという推定のもとに最近になつて実験心理学で古くから用いられていた方法のいくつかが、薬理学の領域に導入されました。動物の行動を直接の対象としてとりあげているこの所らしい研究分野に対して "行動薬理学" という名称が与え

られています。

動物の自発性行動あるいは自発性情動に対する薬物の影響はこれ迄の薬理学の分野でも一般症状と呼ばれて観察が行なわれてきています。これに加えて動物を一定の環境におき、一定の条件刺激に対する反応におよぼす薬物の作用を観察するのであります。条件刺激に対する反応はさらにこまかく学習過程、条件反応の習得、習得した反応の遂行の3段階にわけられます。条件刺激もその与え方によりいくつかに分けることができます。即ち古典的条件づけによる条件反射、報酬訓練、逃避訓練、回避訓練で、回避訓練による条件反応が最も高次の統合機能の関与を必要とするものとされています。例えばパー押し法 (Skinner 法) による実験によつて chlorpromazine, reserpine, benactyzine はパーを押す回数に影響を与えることが知られていますが、pentobarbital も同じ程度に影響することが報告されています。

### 4) 生化学的研究方法

脳組織の代謝が、脳の機能とどんな関係にあるかは今後に残された課題であります。代謝的变化を脳の機能例えば電気的变化とで、どちらが原因であり、結果であるかについて研究者によつて意見が一致していません。トランクライザーは *in vitro* の実験で代謝に対してある程度の作用を示すことが知られています。たとえば chlorpromazine はラット脳ホモジエネートの酸素消費、および sulfanilamide の acetyl 化率にたいしては無影響ですが ATP の量を増加せしめ特に視野、視床下部でいちぢるしいことが知られています。

以上、トランクライザーにかんする研究の現説を実験方法を中心としてのべてみました。結論として今日の所、トランクライザーの薬理学的性格はまだ完全に明らかにされているとはいえ、多くの不明の点が残されています。中枢抑制薬の一種ではあるらしく思われますが、トランクライザーと総称されている薬物同志に共通の作用が証明できたともいえず、構造の異なる化合物をトランクライザーとして一括する必然性にも乏しいように思われます。これら、今後に残された問題点が明らかになるにつれて、臨床的事実と動物実験による成績との断層もせばまつて行くものと考えております。