

氏名 (本籍)	黒田喜代志 (福井)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙第126号
学位授与の日付	昭和53年3月27日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題名	咳嗽反射と鎮咳作用(薬)に関する基礎的研究
論文審査委員	(主査) 教授 杉浦邦紀 (副査) 教授 北 昂 教授 藤岡 富士夫

## 論文内容の要旨

咳嗽反射(咳発作)は呼吸器系疾患では最も頻繁に遭遇する病症であり、対症療法的に咳発作を軽減するために鎮咳剤を使用することは臨床医学・臨床獣医学のみならず畜産学上においても極めて有用であることは周知の事実である。一方これらの領域において確実な効果が期待出来る薬剤は麻薬性の codeine phosphate (codeine) のみで他の多くの鎮咳剤は不確実であることもよく知られている。しかし麻薬性薬剤の使用は麻薬取締法に基く取り扱い上の不便のみならず、それ以上に呼吸抑制、消化器障害(便秘)、循環器障害(血圧低下)、耐性形成、依存性(身体的、精神的)形成など医用上の厄介な有害作用を随伴すると同時に、さらに薬物乱用、凶悪犯罪等社会的あるいは国家的問題を引き起す可能性を有している。このような理由から、鎮痛薬のみならず鎮咳薬についても非麻薬性で確実に奏効する新薬の開発が古くから社会的に要求されて来た。

著者は Stühmer and Funke により新規に合成された  $\alpha$ -(isopropyl)- $\alpha$ -( $\beta$ -dimethylaminopropyl) phenylacetonitril; isoaminile について薬理学的および毒性学的に詳細に検討し、この社会的要求をほぼ満足し、学術的にも興味深い新事実を発見したので以下その概要を記す。

1. 鎮咳薬の開発研究には鎮咳作用を動物を用いて測定出来る評価法の確立が先決である。この点に関し、a) 咳嗽犬法 (Kasé), b) 咳嗽猫法 (加瀬, 由井蘭), c) 猫前喉頭神経電気刺激法 (Domenjoz), d) モルモット・アンモニア水エアロゾル吸入法 (Winter and Flataker) を改変し、その有用性について比較検討した。その結果、a) は評価法に必要な条件(本文参照 p. 3) をすべて満し、鎮咳活性物質の primary screening 法および効力検定法として最も優れ、次いで、b), c) の順に実用性を認め、d) は今回実施した条件下では不適當であると言う結論に達した。

2. 上記評価法 a), b), c) さらに猫延髄電気刺激法 (Borison) を用い、isoaminile の鎮咳活性を総体的に検討した結果、クエン酸塩およびシクラミン酸塩はいずれも大差なく、50%鎮咳有効量 (AtD<sub>50</sub> 値) で比較した場合 codeine にはほぼ匹敵し、現在頻繁に臨床使用されている dextromethorphan hydrobromide (d-methorphan), noscapine hydrochloride (noscapine) に比べはるかに強力であることが判明した。(Fig. 1 および Table 1)

3. Isoaminile の鎮咳作用における安全域: safety margin (イヌの LD<sub>50</sub> 値/イヌの AtD<sub>50</sub> 値) は、クエン酸塩およびシクラミン酸塩いずれも 10 以上であり、codeine に比べ小さいものの、d-methorphan や

noscipine に比較するとはるかに大きく、選択性および安全性に優れている (Table 1)。

4. Isoaminile の鎮咳作用は、a) 麻薬拮抗薬 levallorphan bitartrate (levallorphan) により何ら影響されない (Fig. 2)。b) イスに長期間連続投与 (40日間) した場合にも耐性を形成しない (Fig. 3)。c) codeine との間に交叉耐性を形成しない (Fig. 4)。

5. Isoaminile は、a) イスに長期間連続投与 (40日間) 後、isoaminile の投薬を突然中止した場合、また isoaminile の代わりに levallorphan を代替投与した場合、いずれも禁断症状を発現しない。b) ラットに長期間連続投与 (77日間) 中に、isoaminile の投薬を突然中止した場合、また isoaminile の代わりに levallorphan を代替投与した場合、いずれも禁断症状 (体重減少) を発現しない。c) morphine hydrochloride (morphine) 依存ラットにおいて、morphine の投薬を突然中止した際誘発される禁断症状を全く防止しない。

6. Isoaminile のマウス、ラット、イスにおける主な中毒症状は自発運動亢進、振せん、後肢の運動失調、間代性および強直性痙攣であり共通性が多く、その LD<sub>50</sub> 値は「塩」の相違による差異、動物の性の相違による差異 (sex difference)、動物の種属の相違による差異 (species difference) を示さない。またマウスの LD<sub>50</sub> 値で比較すると、isoaminile の急性毒性は皮下投与方法では codeine とほぼ等しいが、静脈内投与方法・経口投与方法では codeine に比し弱い。

7. Isoaminile は高用量 (中毒症状発現用量) において鎮痛作用 (d'Amour—Smith 法, Haffner 法) を発現する。しかし本作用は codeine, morphine の場合とは全く異り levallorphan により何ら影響されない。

8. Isoaminile は高用量 (中毒症状発現用量) において、a) 脊髄マウスの後肢を温水に浸漬した際誘発される後肢の反射性屈曲挙上反応、b) 脊髄ネコの後根を電気刺激した際前根に誘発される脊髄反射活動電位 (mono synaptic action potential, polysynaptic action potential) を明らかに抑制する。

9. Isoaminile は高用量 (鎮咳有効量の5~10倍あるいはそれ以上) において、意識レベル低下作用、麻酔増強作用、抗痙攣作用、抗振せん作用など中枢神経系全体に対し抑制的に作用する。

10. Isoaminile は生体気管支筋の緊張には影響しないが、histamine dihydrochloride により惹起した気管支筋痙攣に対しては緩解作用を示す。

11. Isoaminile は procaine hydrochloride に匹敵する局所麻酔作用を有する。

12. Isoaminile の呼吸器系、循環器系、消化器系、自律神経系に対する作用は codeine に比べ極めて軽微である。

13. Isoaminile をラットに亜急性的投与 (連続28~33日間) した際の最大安全量は推定常用量の50~75倍である。

14. Isoaminile をラットに慢性的投与 (連続136日間) した際の最大安全量は推定常用量の10~20倍である。

15. Isoaminile をイスに慢性的投与 (連続180日間) した際の最大安全量は推定常用量の7.5~11.3倍である。

以上、3~15に要約した薬理学的、毒性的研究結果から総合的に判断し、isoaminile は鎮咳薬として使用するかぎり長期間連用した場合にも安全性は十分確保出来るであろうと言う結論に達した。

次いで咳嗽反射の反射弓 (Fig. 5) に対する作用を順次詳細に検討することにより、本化合物の作用機作 (作用部位) の解明を企んで、以下の成績を得た。

1. 中枢、特に脳幹に到達するような経路に投与すると、静注量よりはるかに少量で同程度の鎮咳効果をあらわし得た。この成績より作用点が中枢であることが推定される。
2. Procaine に匹敵する局所麻酔作用を有しているが、局所適用以外の投与方法では、a) 気道粘膜内の咳の receptor を、また、b) 肺の stretch receptor をも麻酔する作用はなかった。
3. 前喉頭神経の電気刺激により孤束核に誘発され、シナプス後電位と推定される電位は isoaminile によって影響されなかった。この所見と 2 の a) の所見より、isoaminile は咳嗽反射の求心路には作用しないことが判る。
4. 丘間切断による除脳の前後において、isoaminile の鎮咳効果は不変であった (Fig. 6)。故に isoaminile の作用は上位中枢の影響をうけない。さらに、2. の b) の知見より肺の stretch receptor による調節系を介して作用をあらわすものでないことが判る。
5. 咳嗽反射の遠心路、すなわち、脊髄から呼吸筋に達する経路には全く作用しない。
6. in vivo の実験で、気管支筋の正常時の緊張には影響しないが、histamine による収縮をやや多量投与で緩解し得る。

以上の知見を総合すると、isoaminile の作用点は「咳中枢」以外ではあり得ない。さらに次の 2 つの所見から、「咳中枢」そのものに作用することを間接的に証明した。

7. 延髄の一定部位を電気刺激して起こした、いわゆる中枢性の咳を、末梢刺激で起こした咳と同様に抑制する (Fig. 7)。
8. 前喉頭神経頻数刺激によって誘発される反回神経の burst 状放電を抑制する (Fig. 8)。すなわち、孤束核—凝核間の統合回路 (この中に咳中枢ニューロンがあると推定される) を codeine と同様に抑制する。
9. Isoaminile が麻薬性鎮咳薬 codeine と異なる点は、麻薬拮抗薬によって拮抗されないこと (Fig. 2)、呼吸中枢は作用しない (Fig. 7) ことである。

以上、isoaminile の鎮咳作用発現の作用機序は、「咳中枢」の選択的な抑制によるものであり、気管支筋の緩解作用にはそれ程寄与していないであろうという結論に達した。

以上総合すると、本研究の成果は臨床効果と相関する実験的評価法を比較検討し、その結果にもとづき古くから社会的に要求されていた強力で安全性に優れた非麻薬性新規鎮咳薬 isoaminile (Perocan, シクラミン<sup>®</sup> 酸塩製剤: 昭和44年9月3日許可, クエン酸塩製剤: 昭和49年1月12日許可) を開発し、さらに本化合物の作用機作を解明したことである。

Table 1 Antitussive activity and safety margin of isoaminile in dogs

Drug	salt	M. S.				M. S.		
		AtD <sub>50</sub> (mg/kg, i. v.)	Confidence limits ( <i>p</i> = 0.05)	Ratio <sup>a)</sup>	Safety margin (LD <sub>50</sub> / AtD <sub>50</sub> )	AtD <sub>50</sub> (mg/kg, p. o.)	Confidence limits ( <i>p</i> = 0.05)	Ratio <sup>a)</sup>
Isoaminile	citrate	8.00	5.08~11.0	0.30	10.0	19.0	13.5~26.6	0.44
	base	4.32	2.74~5.94	0.39		10.3	7.29~16.36	0.58
Isoaminile	cyclamate	7.72	5.25~11.3	0.31	10.9	21.0	16.5~26.6	0.40
	base	4.40	2.99~6.44	0.39		12.0	9.41~15.2	0.50
Codeine	phosphate	2.40*	2.07~2.89	1.00	31.9	8.4*	7.53~9.38	1.00
	base	1.70	1.53~2.12	1.00		6.0	5.57~6.96	1.00
Dextromethorphan	HBr-salt	15.3**	12.9~18.2	0.16	2.0	Ineffective up to		0.14>
	base	11.2	9.50~13.3	0.16		62.0**		
Noscapine	HCl-salt	17.0**	13.8~21.0	0.14	4.7	80.0** (minimal		0.11>
	base	15.6	12.6~19.2	0.11		affective dose)		

M. S. : Mechanical stimulation of tracheal mucosa

\* : Depression of respiration and sedation occurred

\*\* : Clonic convulsion occurred

a) : Ratio of efficacy to that of codeine

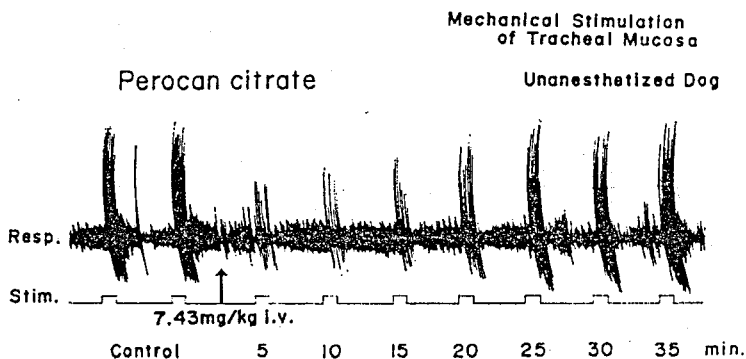
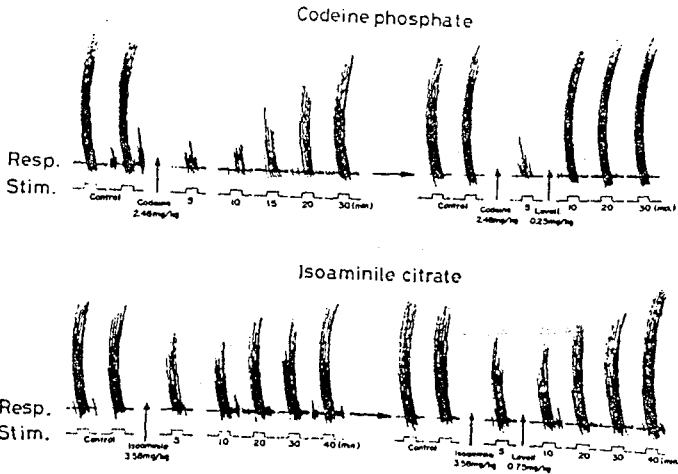


Fig. 1 Antitussive effect of isoaminile in an unanesthetized dog.

Tested by "Coughing dog" method. At the arrow, 7.43 mg/kg of isoaminile, citrate (Perocan citrate) was administered intravenously. Resp. : respiration (intratracheal pressure. expiration recorded upwards). Stim. : Stimulation. The amplitude and frequency in tracing of coughs were decreased to about 60% of those of pretreatment control 5 min after the drug, and the depression of coughs lasted for 30 min.



**Fig. 2** Levallorphan antagonism

Antitussive effect of isoaminile citrate was determined by the "Coughing dog" method. In an i. v. dose of 3.58 mg/kg of the drug, it showed 30~40 % decrease in the amplitude and 40~50 % decrease in the frequency of tracing of coughs and the effects lasted for 30~35 min. Five days later, the same dose of the drug as before was given by the same route again. The antitussive effect of the drug was confirmed to be almost the same as before 5 min after the administration, thereafter, levallorphan 0.75 mg/kg; corresponding to 1/5 of that of isoaminile, was administered. However, the effect of isoaminile was not influenced by levallorphan and it returned to the pretreatment state at 40 min. In contrast to this, antitussive effect of codeine phosphate 2.48 mg/kg, i. v. was immediately abolished by levallorphan 0.25 mg/kg, i. v.; corresponding to 1/10 of that of codeine.

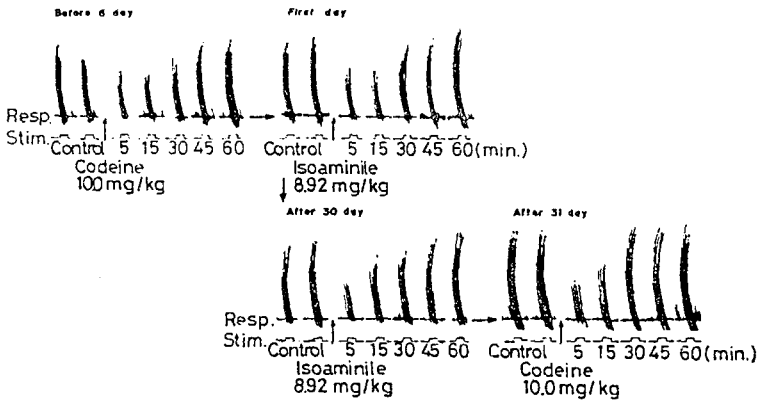


Fig. 3 Development of tolerance in antitussive activity.

Isoaminile cyclamate 8.92 mg/kg were given intravenously twice a day for 40 consecutive days. Antitussive effect was examined by the "Coughing dog" method every two weeks and the effects of the drug on behaviour, condition of health, and body weight were also carefully checked every day. No significant difference was observed in antitussive effect and its duration between the first day and 40th day (30th day). Furthermore, the symptoms were observed on the first day neither decreased, nor disappeared, nor increased by repeated daily administration of isoaminile. In addition to this, no significant changes in body weight were observed.

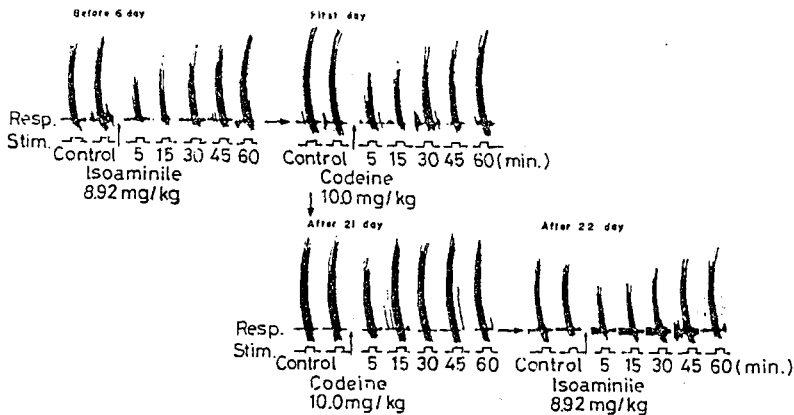


Fig. 4 Cross-tolerance between isoaminile and codeine in antitussive activity

The dogs, which had been used for the experiment in the preceding section (development of tolerance), were employed. Antitussive effects of isoaminile and codeine were determined prior to this experiment, that is, the isoaminile group was given an i. v. dose of 10 mg/kg of codeine phosphate, and the codeine group was treated with 8.92 mg/kg of isoaminile. The isoaminile group received the same dose of isoaminile twice a day for 40 consecutive day, on the other hand, the codeine group was given the same dose of codeine twice a day for 19~21 days. On the 31~35th day, isoaminile group was given the same doses of codeine as before, and antitussive effect of the drug was determined by the "Coughing dog" method (Fig. 3). The antitussive activity of codeine group was decreased by continued daily administration and disappeared ultimately on the 16th (3 cases), 17th (one case), and 19th (one case) days, respectively. On the 19~21th day, codeine group was given the same doses of isoaminile as before. However, no significant differences were observed in antitussive effects of isoaminile between before and after the continued daily administration of the drugs. Thus, the result indicates that no cross-tolerance was established between the two drugs in antitussive effect.

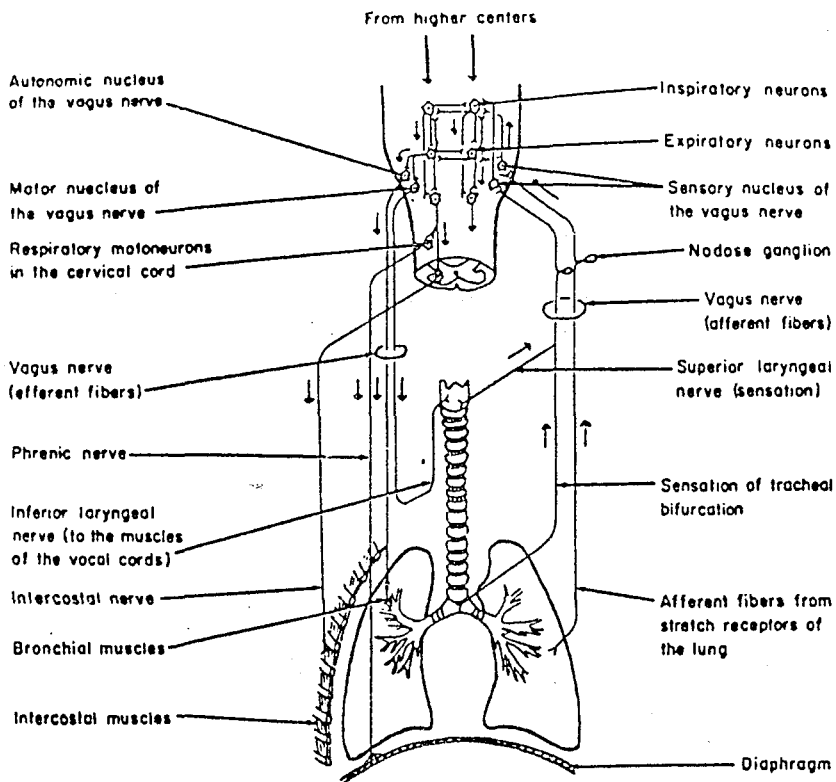


Fig. 5 Cough reflex arc

Afferent pathway at one side, efferent pathway at the other side.



## Perocan citrate

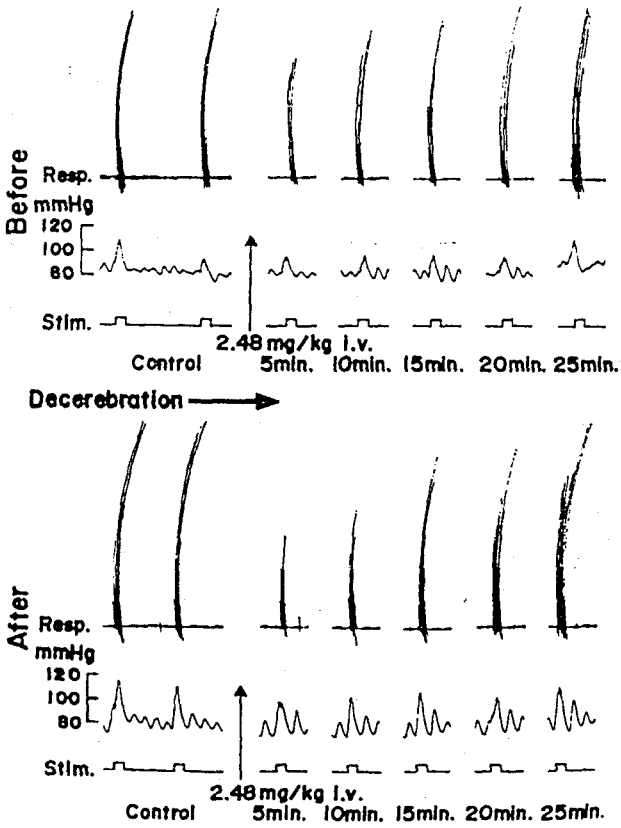


Fig. 6 Influence of decerebration

In order to know whether the centers higher than the brain stem contribute to the antitussive activity of the drug, decerebration was carried out in cats, and antitussive effects of isoaminile were compared before and after decerebration. Cough responses were evoked either by mechanical stimulation of tracheal mucosa or electrical stimulation of dorso-lateral part of the medulla. However, no discernible changes in the potency or in the duration of the effect of isoaminile citrate 2.07~2.48 mg were observed. The above results demonstrated that the sites of action of isoaminile are in the lower brain stem.

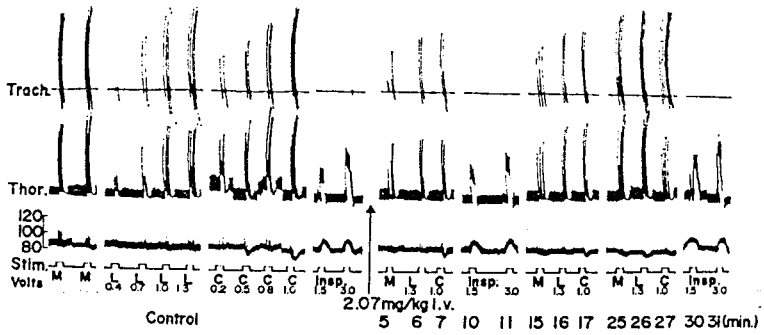


Fig. 7 Effects on the peripherally and centrally induced cough responses, and on the centrally evoked sustained inspiratory response.

Cough responses were induced either by mechanical stimulation of tracheal mucosa (M), electrical stimulation of the cranial laryngeal nerve (L) or electrical stimulation of the expiratory pace-maker area at the dorso-lateral part of the medulla (C). The sustained inspiratory responses (Insp.) were induced by electric stimulation of the inspiratory center (Pitts). The caudal part of the cerebellum was removed. Trach. : intratracheal pressure (expiration recorded upwards), Thor. : respiration recorded by a thoracic pneumograph (inspiration recorded upwards), Stim. : stimulation, At the arrow, 2.07 mg/kg of isoaminile citrate was given intravenously. Cough responses induced by peripherally and centrally were markedly depressed and returned to the pretreatment state 25~27 min after medication. In contrast to this, no change occurred in sustained inspiratory response. The results show that isoaminile was able to depress both types of peripherally and centrally induced cough responses with the same dose level, however, it seems not to exert marked effect on normal respiratory activity, in other words, the antitussive action of isoaminile may be due mainly to a selective suppression of the cough center per se.

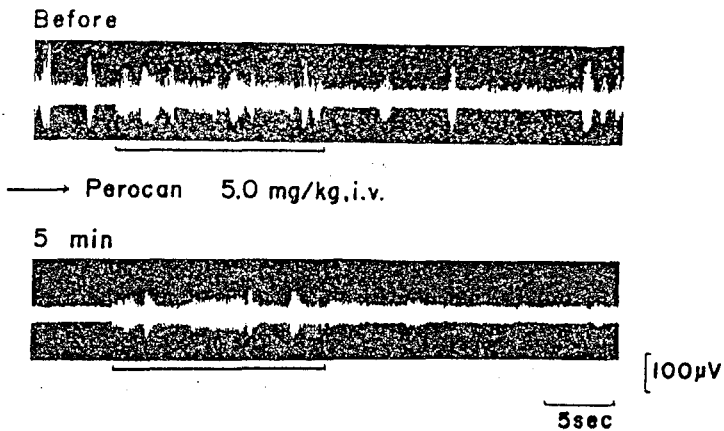


Fig. 8 Effects on action potentials of the recurrent nerve evoked by stimulation of the cranial laryngeal nerve.

Evoked action potentials were elicited by repetitive stimulation (20 cps) of the cranial laryngeal nerve of cat with immobilized by gallamine triethiodide. The duration of stimulation is shown by a bar under each record. The evoked potentials were reduced 5 min after i. v. administrations of isoaminile citrate (Perocan). These burst discharges were possibly formed on the integrating circuit consisting of large number of synapses. 5 mg/kg of codeine phosphate or dextromethorphan hydrobromide inhibited also the discharges. These results will suggest that the acting site of the antitussives may exist in this pathway, that is, the antitussive agents may affect the neurons in the pathway playing a major role in the formation of coughs.

### 論文審査の結果の要旨

咳嗽は元来気道に侵入した異物を除去する生体の防禦反射である。すなわち、通常行われている気道粘膜の線毛運動及び気管支蠕動運動により異物が除去できない場合には、咳嗽反射によってこれを行っている。

咳嗽の原因としては、煙、塵埃、刺激性ガス、冷氣、飼料粉末などの吸引、冷水又は熱湯による咽喉頭粘膜の刺激、気道粘膜の炎症、胸膜及び横隔膜の損傷及び炎症、気管内の粘液、滲出物、異物及び寄生虫などの刺激及び心臓疾病（弁膜病、心房中隔欠損、心筋梗塞）などが考えられている。

一般に咳嗽発作は呼吸・循環系に強い影響を与え、顔面のうっ血、頸静脈の怒張、鼻出血、咯血、眼瞼浮腫、肺気腫などを起し、さらにめまい、意識障害、不眠、病原体の撒布など、生体に対して直接又は間接的に重大な損傷を与える。このような場合は、咳嗽は本来の生体防禦機能から逸脱しているので、これら咳嗽発作を軽減させるため鎮咳剤の必要性が生じてくる。

従来鎮咳剤として確実な効果の期待出来る薬物はコデインに限られていた。ところがコデインは麻薬性鎮咳剤に属し、麻薬取締法による制約があり、また呼吸抑制、消化障害（便秘）、循環障害（血圧低下）、悪心、嘔吐、癢痒症、皮膚炎、過敏反応などが現われ、また耐性形成及び連用上厄介な有害作用を随伴する可能性が考えられている。そこで非麻薬性で、しかもコデインに匹敵するような確実な効果のある鎮咳剤の開発が要望されている。

著者は、これらの要望に応じて、1957年 Stühmer らにより合成された aminonitril 化合物の一つである isoaminile について、薬理学的及び毒性的に詳細なる検討を加え、本化合物がコデインに匹敵する非麻薬的鎮咳剤であることを実証した。

論文はつぎの4部から成っている。

第1部 鎮咳作用の評価法に関する検索

第2部 新規化合物 isoaminile の鎮咳活性に関する検索

第3部 新規鎮咳活性剤 isoaminile の有用性と安全性に関する検索

第4部 新規非麻薬性鎮咳薬 isoaminile の作用機作に関する研究

## I. 鎮咳作用の評価法に関する検索

鎮咳薬の開発研究上さし当って必要なことは、臨床効果を反映する評価法を確立することが先決である。鎮咳薬の効果検定法としては、つぎの6つの条件を充すことが必要と考えられる。

1. 必要な時にはいつでも容易に、かつ確実に咳を起すことができること。
2. 刺激の強さを定量的に調節でき、咳の強さとその数が実験期間中ほぼ一定し、動揺が少ないこと。
3. 得られた実験結果が臨床成績と平行すること。
4. 操作が簡単で、実験経過が記録できること。
5. 無麻酔で実験可能であること。
6. 使用動物の個体差を少なくするため、同一動物の反復使用が可能であること。

著者はこの点に関して、機械的刺激法として、a) 咳嗽犬法（気管内にカニューレを挿入し、ブタの毛により刺激する）、及びb) 咳嗽猫法（ウサギのひげにより刺激する）、電気的刺激法として、c) 猫前喉頭神経電気刺激法、及び化学的刺激法として、d) モルモット・アンモニア水エアゾル吸入法などを行い、その有用性について比較検討した。その結果咳嗽犬法は上述の検定法の必要条件のすべてを満足し、さらに被検薬の中毒症状を同時に観察でき、ある程度急性毒性及び副作用の推定が可能であるなど、鎮咳薬の効力検定としては最もすぐれていることを実証した。ついで咳嗽猫法、猫前喉頭神経電気刺激法の順に有用性を認め、モルモット・アンモニア水エアゾル吸入法は不適當であると述べている。

『鎮咳効果の判定は、記録紙上に現われた咳嗽曲線の振幅と頻度の両者又は一方が、薬物投与前対照と比べ20%以上抑制され、しかもこの抑制が薬物投与後少なくとも20分以上持続した場合を有効と判定した。又各投与量毎に得られた有効率から Litchfield Wilcoxon 法により、50%鎮咳有効量（50% Antitussive effective dose, AtD<sub>50</sub>）とその信頼限界を算出した。』

## II. 新規化合物 isoaminile の鎮咳活性に関する検索

1. 著者は isoaminile の鎮咳効果を前述の咳嗽犬法、咳嗽猫法、猫前喉頭神経電気刺激法及び猫延髄電気刺激法などにより検討した結果、クエン酸塩とシクラミン酸塩は、いずれの方法でも大差なく、塩基に換算した AtD<sub>50</sub> で比較すると、咳嗽犬法ではコデインの39~58%、咳嗽猫法では216~271%に相当し、その効果はほぼコデインに匹敵し、現在頻用されている鎮咳薬に比べ、すぐれていることを指摘している。

2. Isoaminile の中枢作用を検討した。

1) Isoaminile は高用量（中毒症状発現用量）投与すると、鎮痛作用を発現する。しかしこの作用は麻薬拮抗作用を有する levallorphan の影響を受けない。（この点モルフィネ、コデインとは本質的に異なる）。

- 2) 本剤は高用量で脊髄反射を抑制する。
- 3) 本剤は単独では麻酔作用を示さないが、hexobarbital sodium 投与による麻酔に対して増強（延長）作用を示す。
- 4) 本剤は高用量（鎮咳有効量の5～10倍又はそれ以上）で脳波覚醒反応に影響を及ぼし、意識レベルを下降させる。その他抗痙攣作用、抗振せん作用などを示す。

以上のごとく本剤は中枢神経系全体に対して抑制的に作用する。

### Ⅲ. 新規鎮咳活性物質 isoaminile の有用性と安全性に関する検索

#### 1. 薬理作用

1) マウス及びイヌにおける中毒症状は、自発運動亢進、呼吸興奮、振せん、後肢の運動失調、間代性及び強直性痙攣などを主とし、そのLD<sub>50</sub>値には、性による差異もなく、「塩」による差異もない。

2) Isoaminile のイヌにおける安全域  $\left(\frac{LD_{50}}{AtD_{50}}\right)$  はクエン酸塩では、10.0、シクラミン酸塩では、10.9 となり、他の鎮咳薬に比べ、はるかに安全である。

3) 本剤の呼吸器系、循環器系（血圧）、消化器系及び自律神経系に対する作用はコデインに比較して、きわめて軽い。

4) 本剤は生体の気管筋の緊張には作用しないが、ヒスタミンにより起された気管支痙攣に対しては緩解作用を示す。

5) 本剤は塩酸プロカインに匹敵する表面麻酔作用ならびに浸潤麻酔作用を示す。

#### 2. 毒性学的検索

1) 本剤の急性毒性は使用動物（マウス及びラット）の相違による差異を示さない。

2) 本剤のラットに対する亜急性投与（連続28～33日間）の際の最大安全量は推定常用量の50～75倍である。

3) 本剤のラットに対する慢性投与（連続136日間）の際の最大安全量は推定常用量の10～20倍である。

4) 本剤のイヌに対する慢性投与（連続180日間）の際の最大安全量は推定常用量の7.5～11.3倍である。

このように isoaminile の薬理作用及び毒性学的検索の結果、本剤は、鎮咳薬として不都合な作用はなく、むしろ有益作用や好都合と思われる作用が判明し、又毒性学側面からその使用期間、安全域などを総合的に判断し、鎮咳作用を目的として臨床的に使用する限り、安全性は十分確保出来るであろうと推察している。

#### 3. 麻薬性

1) 前述のごとく、isoaminile の鎮咳効果は levallorphan により拮抗されない。

2) イヌに1日2回40日間連続注射しても耐性を形成しない。

3) コデインで耐性になったイヌに対して本剤を投与した場合でも明らかな鎮咳効果を示す。又 isoaminile を連日静注したイヌに対して、コデインを投与しても明らかな鎮咳効果を示す。すなわち、isoaminile とコデインの間には交叉耐性を形成しない。

4) Isoaminile を連続投与したイヌ及びラットにおいて、突然投薬を中止しても、モルフィネの場合のような禁断現象（行動の異常、体重減少）はみられない。Levallorphan を代替投与するとモルフィネでは、体重が減少するが、isoaminile の場合には減少しない。

以上の結果から、isoaminile の鎮咳作用は、モルフィネ及びコデイン又はそれらから誘導される麻薬性

薬物とは本質的に作用機序は異っている。又 isoaminile を鎮咳薬として連用した場合にも、麻薬連用の際みられるような耐性形成、身体依存性あるいは耽溺性獲得などの有害作用発現の可能性はきわめて少ない。

#### IV. 新規合成非麻薬性鎮咳薬 isoaminile の作用機作に関する研究

本剤の鎮咳作用発現部位を解明する目的で咳嗽反射弓に対する作用を逐次検討した。

1. 薬物投与径路の相異による有効量の比較、中枢とくに脳幹に直接到達するような径路（小脳延髄槽）に投与すると、静注時の 1/80 の量で同一の効果を現わす。このことから本剤の作用部位は中枢であることが推定される。

2. 気道粘膜内の受容器を麻酔する作用はなかった。

3. 知覚インパルスの求心路に対する作用を検討したが、ほとんど影響はなかった。このことから、本剤の作用部位は延髄の孤束核よりさらに中枢に近い部位と推測される。

4. Isoaminile は気管粘膜の機械的刺激又は前喉頭神経電気刺激によって起された末梢性の咳も、また延髄の一定部位（expiratory pace-maker area）の電気刺激によって惹起された咳も同様に抑制する。

5. 前喉頭神経頻数刺激により誘発される burst 状放電に対して、本剤はコデインと同様にこれを抑制する。この burst 状放電は延髄の孤束核一疑核間に介在する統合回路を経て形成される。この回路の中に咳中枢があるものと推定される。

6. Isoaminile の静脈内注射は、横隔膜神経の自発放電に全く影響を与えなかった。このことから、本剤は呼吸中枢には作用しないことが判った。（コデインはこれを抑制する）

7. 四丘体の上丘・下丘を切断し、除脳し、その前・後における isoaminile の鎮咳効果をみたが、ほとんど差異は認められなかった。このことから、上位中枢の影響はないものと推定される。

8. 脊髄から呼吸筋に達する、頸髄側索の遠心路を電氣的に刺激して起る呼吸筋の緊張に対して、本剤は全く影響を与えなかった。

9. 肺の終末細気管支壁にある拡張受容器（stretcher receptor）に対して本剤は影響を与えなかった。

10. Isoaminile の静脈内注射は、気管支筋の緊張状態には影響を与えなかったが、ヒスタミンによって起された気管支収縮に対しては緩解作用を示した。

以上のごとく isoaminile の鎮咳作用は「咳中枢」の選択的抑制によるもので、気管支筋拡張による緩解作用は補助的な効果を示すにすぎないと結論している。

上述のごとく、著者は鎮咳作用の評価法を比較検討し、その結果にもとづいて、新規合成非麻薬性鎮咳薬 isoaminile の鎮咳作用を各方面から詳細に検討し、本剤は確実な効果を示し、しかも安全性の高い化合物であることを実証し、さらにその作用機序を解明している。このことは臨床医学、臨床獣医学、畜産学において貢献するばかりでなく、

「1）麻薬性化合物（骨髄）より新非麻薬性鎮咳薬（鎮痛薬）の誘導開発

2）咳嗽反射発現の生理、とくに「咳中枢」の解明、呼吸中枢との相互関係

3）鎮咳作用と鎮痛作用及び麻薬性との相互関係の解明」

などの諸点から、生理学、薬理学、薬物学、毒性学及び基礎獣医学的にも興味深い新知見を提供し、これら領域の今後の発展に寄与することが少なくないものと思われ、本論文は獣医学博士の学位授与にふさわしいものと信ずる。

Tracheal collapse におけるX線検査の特徴的な所見は、病勢の初期で軽症の場合は、L—V 方向投射で吸気時における移行部気管のゆがみと、軽度の狭窄像が観察される。病勢の中期から後期にわたる重症例では、移行部気管の狭窄像が紡錘状を呈し、気管陰影像が消退して観察できない症例もある。さらに気管造影をおこなった場合は、L—V 方向の投射で気管のゆがみや狭窄像は一層明確となり、とくに重症例の場合は、気管外側縁が鋸歯状に変化し、極度に弛緩拡張した気管膜性壁が扇状に下垂している様相が観察される。また、V—D 方向投射の撮影では、気管横径の増幅が観察され、これを頸椎骨体横径と比較して計測してみると、いずれも、頸椎骨体横径より増幅し、気管扁平化の状態を数的に計測して、臨床診断に役立てることが可能であった。

心電図検査所見では、多くの症例で肺性P波、ST—segment の変化、左心室肥大などの所見がみられた。このことは気道障害によって、二次的に肺循環障害を発現し、慢性的な経過によって生体内の低酸素症を表現している所見であった。

心音図検査所見では、病勢の進行した重症例では、収縮期逆流性雑音が記録され、病勢の進行にともなうて、僧帽弁閉鎖不全症または三尖弁閉鎖不全症を合併する例もあると予想された。

本症における警笛用咳嗽を気管内雑音として記録してみると、吸気性雑音が主であり、300 Hz、24 dB/oct の比較的高音域の雑音で、気管の軽い圧迫刺激によっても誘発される。このことから、本症における気管の圧迫刺激は、臨床診断の1つの方法として活用できるものと考えられた。

Tracheal collapse の外科的な治療法として、扁平化した気管を露出し、弛緩拡張した気管膜性壁の気管軟骨寄り、縫壁形成をおこなった。このような補形術は、気管、食道ならびに頸部の運動障害を起こすことなく、再発の危険が少ない外科的治療法である。この外科的補形術によって、14例の臨床例に外科的治療を行った結果、全症例とも確実に気道が確保され、比較的短期間に臨床症状の消退がみられ、現在までに再発は認められていない。

瘞死または安楽死した9例の臨床例の剖検所見においては、軽症例では気管のゆがみ、気管膜性壁の弛緩拡張、気管軟骨の扁平化が比較的軽度であったが、重症例では気管軟骨両端が鋸歯状に屈折し、気管を輪切りにした断面像は、半月状または三ヶ月状を呈して、気道を著しく狭窄していることが確認された。このような所見は、生前における検査所見と極めてよく一致するもので、とくにX線検査における臨床診断の信頼性をうらづける所見であった。また、病理組織学的検査では、気管軟骨輪が数個の軟骨によって、層状または重複構造を呈していた。さらに、軟骨の骨端では、酸性多糖類の沈着障害がみられ弾性線維には、アルデヒド陽性顆粒の存在がみられた。しかし、炎症性の変化は認められなかった。

このような所見から、本症の病因ならびに病態発生には、気管軟骨の形成異常あるいは気管軟骨およびその支持組織の生化学的な変化が関与するものと予想された。

Tracheal collapse の病態発生を観察する目的で6頭の実験犬を用い、気管軟骨の両端に不完全切開を加え、実験的な Tracheal collapse を作成し、その病態発生と臨床例の病態とを比較してみた。その結果は、トイプードル群と柴犬群とで、病態発生ならびに病勢経過に相違がみられた。トイプードル群では急性で重篤な症状を示し、柴犬群ではあまり重篤な病態を示さず、その病勢経過も慢性的であった。このような実験的 Tracheal collapse の臨床症状は、警笛様咳嗽、気管の軽い圧迫刺激による咳嗽の誘発、チアノーゼ、吸気時の呼吸困難および失神などがみられ、臨床例における症状と極めて類似するものであった。