

塩酸エペリゾンの調節機能に及ぼす影響と 眼精疲労への効果 (図3, 表2)

岩崎 常人・栗本 晋二 (産業医科大学眼科学教室)

Eperisone Hydrochloride in Relaxation of Accommodation Function and Improvement of Eyestrain in Experimental Visual Tasks

Tsuneto Iwasaki and Shinji Kurimoto

Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

要 約

中枢性筋弛緩剤である塩酸エペリゾンの調節機能へ及ぼす影響と、眼精疲労に対する効果を、視作業を負荷することにより実験的に検討した。その結果、塩酸エペリゾン0mg (プラセボ) 投与群では、負荷開始後60分と90分で有意な調節弛緩時間の延長を認めたが、50mg 投与群では弛緩時間の延長は軽減された。100mg 投与群では、負荷に伴う弛緩時間の延長ばかりでなく緊張時間の延長も認められた。眼精疲労の自覚的訴えは、50mg 投与群で最も少なかった。150mg 投与では、緊張・弛緩時間ともに時間の経過に連れて延長する傾向をみた。300mg 投与では、緊張・弛緩時間の著明な延長と、調節刺激に呼応しない不規則な調節運動がみられた。これらの結果から、塩酸エペリゾンには視作業による調節弛緩時間の遅延を軽減する作用があり、この作用は作業負荷中に生じる毛様体筋の過度の緊張状態を抑制する事によると考えられた。さらにこういった調節機能の低下に由来すると考えられる眼精疲労の発現を緩和する効果も示唆された。(日眼 91:740-746)

キーワード：調節, 塩酸エペリゾン, 眼精疲労, 視覚負荷実験

Abstract

The effects of eperisone hydrochloride (4'-ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone), a centrally acting muscle relaxant, on accommodative function and eyestrain were experimentally investigated in subjects practicing with a model visual task load coupled with measured accommodation contraction and relaxation times, and their latency times. The dose of 50mg-eperisone reduced the prolongation of relaxation time caused by the task at a dose of 0mg (eperisone placebo). With a 50mg dose, the complaint of eyestrain was less than at 0mg or 100mg. With the doses of 150mg and 300mg, marked prolongation of contraction and relaxation times recognized. The results indicated that accommodative depression, the prolongation of relaxation time after the visual task, and the complaint of eyestrain were reduced by the optimum dose of eperisone hydrochloride. It was concluded that the drug inhibited against continuing constriction of the ciliary muscle during the visual task load. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 91: 740-746, 1987)

Key words: Accommodation, Eperisone hydrochloride, Eyestrain, Experimental visual task load

別刷請求先: 807 北九州市八幡西区医生ヶ丘1番1号 産業医科大学眼科学教室 岩崎 常人

Reprint requests to: Tsuneto Iwasaki, B.Sc. Dept. of Ophthalmol., Univ. of Occupational and Environmental Health, Japan

1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyusyu 807, Japan

(昭和62年2月23日受付) (Accepted February 23, 1987)

I 緒 言

塩酸エペリゾン (4'-ethyl-2-methyl-3-piperidino-propio-phenone hydrochloride) は、ムスカリン様アセチルコリン作動性受容体の antagonist であるが¹⁾、塩酸トルペリゾン (2,4'-di-methyl-3-piperidinopropio-phenone hydrochloride)²⁾と同様に視床下部や網様体にも作用して、筋弛緩を起こさせる事が認められている³⁾⁴⁾。また血管平滑筋においては、受容体以後での Ca イオンの流入を阻止し、平滑筋収縮を抑制すると云われる⁵⁾。

ところでディスプレイを用いた実験的視覚負荷の繰り返しは、負荷後の調節運動における弛緩時間の著明な延長を来す。これは負荷中の毛様体筋の緊張の持続が、過度の緊張状態を誘起したためと考えられる。この時、眼精疲労の訴えも弛緩時間のより著明な延長と相関していた⁶⁾。また実際の VDT (visual display terminal) 作業においても同様の事が観察されている⁷⁾。従って塩酸エペリゾンが毛様体筋に対して弛緩させる作用を有し、過度の緊張を抑制する事が可能であるなら、連続した緊張状態の後に陥る弛緩時間の延長が軽減され、同時に調節機能の低下が原因となって発症する眼精疲労の改善にも効果を期待出来ると考える。

そこで塩酸エペリゾンの調節機能への影響を、視作業を実験的に負荷する事によって生じる機能低下に対する漸増もしくは漸減反応の様相の上に検討し、同時に眼精疲労の軽減効果の有無についても検討した。

II 方 法

1. 実験 1

1) 実験的視作業

被験者にはクレペリン検査をこの実験用に改良した足し算数式の正誤判定作業を与えた。ディスプレイ画面 (MB27343, 富士通) の四隅に数式を一つづつ 2 秒間だけ左上から順番に呈示し、数式が正解ならばキーボード上の 1 のボタンを、誤っていれば 2 のボタンを押させた。この計算正誤判定作業を 90 分の間、10 分に 1 回の約 30 秒の休止時間を置いて行わせ、休止時間の間に 10 分間になされた問題の正答率をコンピューターにて計算させ、被験者の視作業能率を経時的に測定し 90 分間の平均正答率を算出した。実験室は可能な限り暗くし、視覚系への負担がより大きな作業面照度が 50 lux⁸⁾となる様に室内照度を設定した。

2) 調節機能の測定

調節機能の測定には赤外線オプトメーター (AS2-157, 興和) を用い、調節緊張・弛緩運動を 5 から 6 回繰り返し他覚的に記録した。得られた調節運動図から緊張潜時と緊張時間、弛緩潜時と弛緩時間を計測し^{9)~11)}、それぞれ平均値を算出した。この場合各計測された時間は、赤外線オプトメーターの原理から考えて、二次的に毛様体筋の動きを表すものである。つまり、潜時とは調節刺激が呈示され、実際に水晶体が屈折を変化させ始めるまでの時間であり、緊張・弛緩時間は、水晶体の屈折力の変化が停止するまでの時間を意味し、調節の定義に従いそれを毛様体筋の動きと考えた (図 1)。

3) 測定時間

調節運動の測定は、視作業開始前と開始後 30 分、60 分、90 分の計 4 回行った。視作業前の測定は、安定した結果を得るために被験者の実験室入室後 30 分の安静を置き、薬剤投与の前に行った。

4) 自覚症状調査

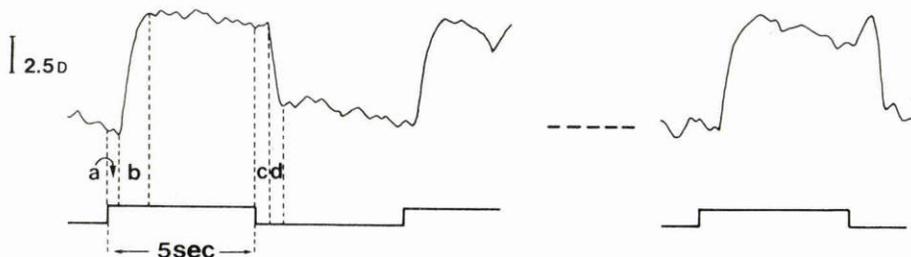


図 1 赤外線オプトメーターによる調節緊張・弛緩運動の記録図

a: 近視標呈示に伴い水晶体が動き始めるまでの時間 (緊張潜時と呼ぶ) b: 水晶体の屈折力に変化し近視標に焦点が合うまでの時間 (緊張時間と呼ぶ) c: 遠視標呈示に伴い水晶体が動き始めるまでの時間 (弛緩潜時と呼ぶ) d: 水晶体の屈折力に変化し遠視標に焦点が合うまでの時間 (弛緩時間と呼ぶ)

視作業の前と終了後さらに安静を与えた30分の後に、被験者の全身状態を把握し、自覚的眼精疲労の訴えと調節機能との関係を比較するために、アンケートによる疲労自覚症状を調査した¹²⁾。

5) 対象

眼科的疾患のない正視眼の男子8例(平均年齢: 19.7 ± 0.9 歳, 平均体重: 60.5 ± 0.5 kg)を選択し、同一の被験者を3種の投与条件のもとに視作業を与え、累計24例であった。上述した方法に従い、まず全例について何も投与しない状態において予備実験を行った。その際実験の手順と測定の方法、視作業の内容について十分に理解させた。

6) 投与方法

被験者8例に対して、第1回目の調節測定の後、視作業開始直前に塩酸エペリゾン(4'-ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone hydrochloride; E-0646, エーザイ)またはそのプラセボを経口投与した。投与量は0mg, 50mg, 100mgであり、0mgの場合はプラセボを2錠, 50mgではプラセボを1錠と50mg含有の本剤を1錠投与し、100mgの時は本剤を2錠与えた。被験者には、塩酸エペリゾンが筋肉の弛緩剤であり、時として脱力感を覚える事があるとだけ知らされており、その効能については知らされていない。

同一被験者に3種の投与条件があるため、その投与順番の組合せは全部で6通り存在する。従って、1例目から6例目までは投与順番が全て異なっていたが、7例目については第1日目の実験では0mg投与を行い、続いて2日目には50mg投与、3日目の実験では100mgを投与し、8例目については100mg→0mg→50mgの順番で行い、投与順番による実験結果の誤差を最小にした。また他動的伸張反射時の筋電パルスに対する抑制が300mgの大量投与によっても24時間でほぼその作用がなくなる事から¹³⁾、1日に1例を実験に割り当て、その実験間隔を1日以上とした。

7) 統計処理

算出された緊張時間と緊張潜時、弛緩時間と弛緩潜時について、各投与群毎に視作業前の値に対して対応のある差の検定(t-検定)を用いて解析した。

2. 実験2

大量投与による調節機能への影響を調べるために、別の3例(被験者A: 23歳, 女子, 体重60kg, 被験者B: 23歳, 女子, 体重51kg, 被験者C: 30歳, 男子, 体重52kg)を対象として0mg, 150mg, 300mg投与下に実験を行った。

視覚負荷方法、調節機能の測定法、投与方法、については、実験1と同様であった。測定時期については、負荷90分目までは実験1と同様であったが、被験者AとBでは、負荷終了の後30分の安静後(投与後120分)に測定を行い、被験者Cでは、さらに60分の安静後(投与後150分)に測定を行った。

III 結果

1. 実験1

1) 作業能率

3群における90分間の計算正誤判定作業での平均正答率(±標準偏差)は、0mg投与群では $98.7 \pm 0.4\%$ 、50mg投与群では $98.2 \pm 0.7\%$ 、100mg投与群では $98.6 \pm 0.3\%$ であった。3者の正答率に違いを認めず、作業遂行能力に対する塩酸エペリゾンの投与影響はなかった。

2) 自覚症状

作業終了後に訴えの多かった項目は、「右手がだるい」(0mg投与群: 3/8例, 50mg投与群: 3/8例, 100mg投与群: 4/8例)、「肩が凝る」(0mg投与群: 2/8例, 50mg投与群: 3/8例, 100mg投与群: 4/8例)を始め、「眼がぼんやりする」(0mg投与群: 4/8例, 50mg投与群: 3/8例, 100mg投与群: 4/8例)、「物がはっきり見えな」(0mg投与群: 2/8例, 50mg投与群: 1/8例, 100mg投与群: 2/8例)と云った視矇に関する訴えや眼精疲労に関する「眼が疲れる」等であった。これらのうち3群の間で大きく差をみたものは、「眼が疲れる」(0mg投与群: 5/8例, 50mg投与群: 2/8例, 100mg投与群: 3/8例)でありプラセボ投与の0mg群に最も多かった。「右手がだるい」や「肩が凝る」については、3群ともに同様な訴えであった。

30分の安静後には特に50mg投与群では大半の項目について訴えが消失したが、0mg投与群では眼精疲労の訴えが残存し(4/8例)、100mg投与群では口やのどが渇くと云った訴えが増加した(それぞれ2/8例)。

3) 調節機能

表1に得られた調節緊張・弛緩運動から算出した、緊張・弛緩時間と緊張・弛緩潜時との各投与群における平均値(±標準誤差)を示す。

0mg投与群では、緊張潜時、緊張時間、弛緩潜時それぞれに作業負荷にともなう遅延、短縮と云った変化が認められなかった。しかし弛緩時間に関しては、負荷開始60分目に平均時間にして約120msecの統計上非常に有意な延長が認められ($p < 0.001$)、開始90分目

表1 各投与群における調節緊張・弛緩潜時及び調節緊張・弛緩時間の経時的变化(平均値±標準誤差, msec)

<0mg 投与群>

時間経過	緊張潜時	緊張時間	弛緩潜時	弛緩時間
0分	421±24	1015±151	352±12	1148±145
30分	409±15	1016±149	386±15	1166±136
60分	380±19	1163±116	390±45	1270±152***
90分	429±57	1087±116	429±57	1329±149*

*P<0.05, ***P<0.001

<50mg 投与群>

時間経過	緊張潜時	緊張時間	弛緩潜時	弛緩時間
0分	404±10	1144±117	423±40	1167±74
30分	408±14	1131±122	389±16	1215±85
60分	384±13	1144±119	406±30	1346±90*
90分	420±19	1175±162	434±55	1239±57

*P<0.1

<100mg 投与群>

時間経過	緊張潜時	緊張時間	弛緩潜時	弛緩時間
0分	398±21	954±49	410±27	1099±97
30分	402±13	1163±100	407±21	1253±57
60分	376±15	1333±152*	384±10	1344±115*
90分	390±11	1557±196*	397±16	1436±98*

*P<0.05

には危険率が低下するものの約180msecの有意な延長が認められた(p<0.05)。

50mg 投与群については、緊張潜時、緊張時間、弛緩時間のいずれも0mg 投与群と同様に变化を認めなかった。弛緩時間については、同様に負荷開始60分目に約180msecの延長をみるが、統計的有意性は低く延長の傾向を認めたのみであり(p<0.1)、90分目には延長する傾向も消失した。

100mg 投与群では、緊張・弛緩潜時については他の2群と同様に経時的变化を認めなかった。しかし弛緩時間については、50mg 投与群と類似して負荷開始60分目から有意な延長が認められた(p<0.05)。さらに緊張時間に関しては、他の2群にみられなかった延長が開始60分目と90分目に認められた(p<0.05)。

2. 実験2

表2は、被験者Aと被験者Bの各投与別にみた経時的な調節時間と潜時の变化を平均値として示す。被験者Cについては、300mg 投与の実験において得られた波形からの各成分の計測が不能であったため、平均値から除外した。

表2 塩酸エペリゾンを増量投与した場合の被験者AとBにみられた調節緊張・弛緩潜時及び調節緊張・弛緩時間の経時的变化(平均値±標準誤差, msec)

<0mg 投与>

経過経過	緊張潜時	緊張時間	弛緩潜時	弛緩時間
0分	339±7	651±35	324±1	874±395
30分	382±3	657±46	358±31	912±257
60分	328±0	740±61	311±3	953±294
90分	411±22	698±112	325±12	946±51

<150mg 投与>

時間経過	緊張潜時	緊張時間	弛緩潜時	弛緩時間
0分	334±21	688±33	330±24	931±55
30分	342±23	787±52	397±9	940±41
60分	330±8	1037±133	416±27	1002±15
90分	333±2	972±1	測定不能	

<300mg 投与>

時間経過	緊張潜時	緊張時間	弛緩潜時	弛緩時間
0分	348±10	765±94	334±13	781±193
30分	344±5	728±62	354±6	1179±227
60分	347±11	1330±310	379±17	1487±62
90分	337±18	1218±84	測定不能	

僅か2例であるため、一定の傾向を見出す事は不可能であるが、著しく値の変動がみられた機能は、150mg 投与と300mg 投与における調節緊張時間と弛緩時間であり、著明な延長をみた。特に両投与下での負荷開始90分目では、弛緩潜時と弛緩時間の計測もまた不安定な波形のために不可能であった。図2に被験者Aの150mg 投与における各測定時期での調節運動図を示す。負荷開始90分目に、与えられた近見の調節刺激に呼応しない緊張維持の保たれない弛緩状態が出現し(図2矢印)、方法の項で述べた様な計測方法がとれなかった。これは300mg 投与でも同じであり、また被験者Bについても同様の現象がみられた。

著しい調節運動図の不安定性を認めた被験者Cでの300mg 投与の場合の経時的な結果を図3に示す。投与30分後(作業開始30分後)にすでに波形の乱れが生じ、投与後60分と90分には最も激しく波形の動揺が認められ、与えられた調節刺激に全く呼応していなかった。投与120分後(作業終了30分後)では正常な調節運動図が記録され始めているが完全とは云い難く、投与150分後(作業終了60分後)になって始めて投与前と同様の正常な調節運動図に回復した。

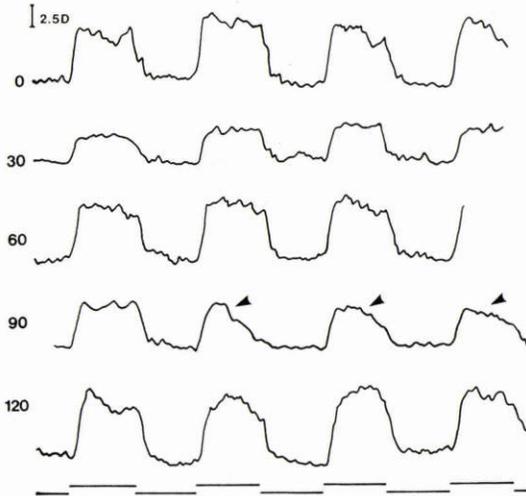


図2 被験者Aにおける経時的な調節緊張・弛緩運動の記録図(150mg投与)
 0: 負荷開始前(投与前), 30: 負荷開始30分後(投与後30分), 60: 負荷開始60分後(投与後60分), 90: 負荷開始90分後(投与後90分), 120: 負荷終了後安静30分後(投与後120分)

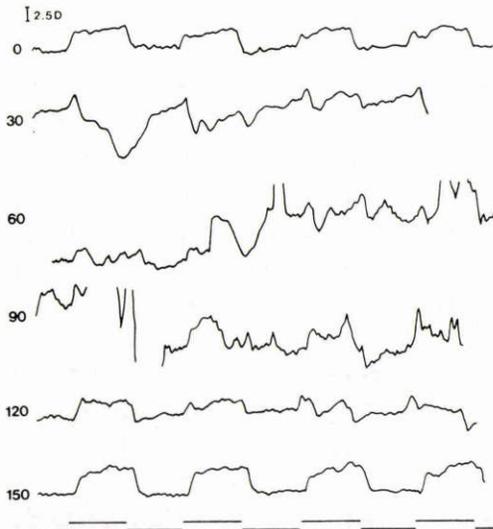


図3 被験者Cにおける経時的な調節緊張・弛緩運動の記録図(300mg投与)
 0: 負荷開始前(投与前), 30: 負荷開始30分後(投与後30分), 60: 負荷開始60分後(投与後60分), 90: 負荷開始90分後(投与後90分), 120: 負荷終了後安静30分後(投与後120分), 150: 負荷終了後安静60分後(投与後150分)

IV 考 按

投与実験の問題点は、薬剤投与後の被験者もしくは患者に与えられる環境設定である。特に視覚機能への影響を主として検討する場合、投与下における視覚刺激の有無または種類によっては、薬剤の影響を埋没させてしまう危険性がある。中でも調節機能に関しては、視覚に捕えられた対象のもつ大きさ、形状、色、明るさ、対象物までの距離等の特性の違いだけによってさえ直接影響を受ける^{14)~16)}。従って今回の実験方法の様に一定の視覚刺激下(この場合は視作業を負荷する)に薬剤の影響を捉える事は、薬剤投与後の視環境を均一化すると云う意味から、得られる結果の確かさをより保証するものである。また眼精疲労をより多く訴える事の既知なる視作業を与える事により、使用した薬剤の薬理作用から推測される臨床効果への期待も同様に検討する事の出来る効率の良さをもたらしたと考えられる。

塩酸エベリゾンは、上位中枢からの γ 系を介する筋運動に対する弛緩作用をもち³⁾、臨床的には頸肩腕症候群や腰痛、痙性麻痺に効果を発揮すると報告される¹⁷⁾¹⁸⁾。上述の長所を有する実験方法によって、塩酸エベリゾンの適当量は眼精疲労の自覚的改善に効果を認め、調節機能の視作業からもたらされる弛緩時間の延長を抑制する作用をもつ事が明かとなった。

塩酸エベリゾンと同様の薬剤である塩酸トルペリゾンは古くより作用機序が研究され、平滑筋に対する弛緩作用や弱い抗アセチルコリン作用¹⁹⁾と云った末梢での作用や、網様体賦活系や視床下部賦活系に対する抑制²⁾等の上位中枢における作用が確認されている。エベリゾンに関してもOgawa等¹⁾の報告では、コリン作動性受容体に直接作用し、用量依存的に副交感神経系の作用に対して拮抗すると云われる。

これを調節系に当てはめるならば、毛様体筋の緊張は、量的な問題も存在するが、エベリゾンによってある程度の緊張緩和がかかる。エベリゾン0mg投与群に認められた視作業後の弛緩時間延長は、近業を負荷される事による毛様体筋の連続する緊張状態が調節痙攣様の状態を現出したのに原因していると考えられ、そして実際に意味ある低下を起し始めるのは負荷開始後1時間以降であった。この時、0mg群に最も眼精疲労の訴えが高かった。

ところが50mg投与群においては、60分後にみられた弛緩時間の延長は軽減される傾向にあり、90分後に

おいては有意な延長は認められなかった。エペリゾンを経口投与した場合、田中等²⁰⁾によれば血中への移行は、60分から120分で最大に達すると云い、本来負荷に伴い延長するはずの90分目での弛緩時間に延長が認められなかった事と時間的に符合する。この50mg群で眼精疲労の訴えは、最も少なかった。しかしエペリゾンが完全な毛様体筋の弛緩作用を有しているなら、当然近業に際して視矇を訴え、これが逆に眼精疲労を増悪させ作業成績も低下するはずであるが、このような結果は得られなかった。これは恐らくは、投与量の問題が関連し、50mg投与が今回の近業によってもたらされる緊張の過大な増加のみを抑制したと推測される。つまり100mgを投与した場合に通常の何も投与しなかった群には認められなかった処の緊張時間の延長(表1)がみられる事、さらに150mgと云った多くを投与した場合、緊張持続の困難さ(図2)が認められる様になり、通常の緊張運動が阻害される事より推測される。

ところで300mgの大量投与では、投与後60分から90分において調節緊張・弛緩運動の非常に不安定な波形が観察され、与えられた調節刺激と全く呼応しない。これらを自律神経系の平衡状態の崩壊が原因していると考え、トルベリゾンに認められているものと同様に網様体や視床下部賦活系を抑制する上位中枢への影響も合わせもつ作用が推測される。加えて300mg以外の投与量において潜時の変化が認められない事から、神経筋接合部や神経伝達部への直接的な作用を考えるよりむしろ、エペリゾンの作用機序としては上位中枢もしくは受容体以後の毛様体筋そのものへの作用を考える方が妥当であるかもしれない。しかしこの事については確定的ではなく、今回は観察しなかった調節と関係の深い瞳孔機能を調べる事等によって追加され、さらに検討を加えなければならない。

いずれにしても以上の様に塩酸エペリゾンは毛様体筋の緊張を抑制すると云った調節系への影響が認められ、毛様体筋の緊張の連続から誘起される過緊張が原因となって発生する眼精疲労に対する改善効果のある事が示唆された。逆に毛様体筋の緊張緩和が眼精疲労の自覚的訴えの軽減へつながらる事から、眼精疲労の発症原因の一つには、毛様体筋の連続する緊張状態のある事が示唆された。

本研究は、日本眼科医会 VDT 研究班の援助を受けた。

文 献

1) Ogawa N, Nukina I, Takayama H, et al:

- Antagonistic property of eperisone in muscarinic cholinergic receptor binding assays. *Neurosciences* 11: 33—36, 1985.
- 2) 藤井祐一, 石井靖男, 鈴木俊雄他: Tolperisone hydrochloride の神経薬理学的研究. *日薬理誌* 75: 655—668, 1979.
- 3) 田中和夫, 金子武稔, 山津清実: 4'-ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone の実験的固縮及び脊髄に対する作用. *日薬理誌* 87: 511—520, 1981.
- 4) 間野忠明, 宮岡 徹: ヒトの筋紡錘求心性発射に及ぼす筋弛緩剤 E.M.P.P. の作用について—微小神経電図による解析—. *脳神経* 33: 237—241, 1981.
- 5) Fujioka M, Kuriyama H: Eperisone, an antispastic agent, possesses vasodilation actions on the guinea-pig basilar artery. *J Pharmacol Exp Ther* 25: 757—763, 1985.
- 6) 岩崎常人, 栗本晋二: 視覚負荷に伴う眼疲労と調節, 視覚誘発電位にみられる関係について. *日眼* 90: 1226—1231, 1986.
- 7) 山田宏図, 石龍鉄樹, 丸本達也他: VDT による眼精疲労の実態. *眼紀* 37, 97—104, 1986.
- 8) 岩崎常人, 栗本晋二: VDT 作業における照明, 視距離と調節機能との関係. *日災害医誌* 35: 15—18, 1987.
- 9) 水谷 晃: 調節異常における機能動態に関する研究(その1). 精神安定剤の調節機能に及ぼす影響. *眼紀* 25: 157—167, 1974.
- 10) Tucker J, Charman WN: Reaction and response time for accommodation. *Am J Optom Physiol Optics* 56: 490—503, 1979.
- 11) 岩崎常人, 栗本晋二, 野村恒民他: Visual Display Terminal 使用者の調節機能に関する研究. *眼紀* 33: 90—95, 1982.
- 12) 栗本晋二, 岩崎常人, 野村恒民他: Cathode ray tube (CRT) 使用者の眼精疲労について. *臨眼* 36: 1155—1160, 1982.
- 13) 木村 格, 名取徳彦, 佐藤 元他: 痙性麻痺患者の他動的伸張反射に及ぼす抗痙縮剤 E-0646 の作用. *新薬と臨床* 30: 1067—1069, 1981.
- 14) Toates FM: Accommodation function of the eye. *Physiol Rev* 52: 828—863, 1972.
- 15) Johnson CA: Effects of luminance on accommodation and visual resolution. *J Opt Soc Am* 66: 138—142, 1976.
- 16) Kruger PB, Pola J: Stimuli for accommodation: Blur, chromatic aberration and size. *Vision Res* 26: 957—971, 1986.
- 17) 黒岩義五郎, 祖父江逸郎, 田崎義昭他: 痙性麻痺に対する E-00646 の効果について—特に塩酸トルベリゾンとの二重盲検法による比較—. *Clin Eval* 9: 391—419, 1981.

- 18) 津山直一, 初山泰弘, 二瓶隆一他: E-0646(塩酸エペリゾン)の頸肩腕症候群, 肩関節周囲炎, 腰痛疾患に対する治療結果—二重盲検比較試験による検討—. Clin Eval 12: 231—273, 1984.
- 19) 鈴木哲哉, 木津喜一, 大郷利治他: 1-Piperidino-2-methyl-3-(p-tolyl)-propan-3-on (P.M.P.) の薬理作用について. 日薬理誌 59: 28, 1963.
- 20) 田中 茂, 渡辺 猛, 堤 淳三他: ヒトにおける 4'-ethyl-2-methyl-3-piperidino-propiofenone hydrochloride 連続経口投与時の血中濃度. 基礎と臨床 16: 6423—6433, 1982.
-