

Alclometasone dipropionate の一般薬理作用

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

田 辺 恭 子・木 下 ゆか子・徳 吉 公 司

祝 部 大 輔・君 島 健次郎

鳥取大学医学部臨床薬理学教室 (主任 伊藤忠雄教授)

伊 藤 敏 郎・野 口 豊・宝 意 規 嗣・伊 藤 忠 雄

Studies on general pharmacological effects of alclometasone dipropionate

Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI,
Daisuke HOURI, Kenjiro KIMISHIMA, Toshiro ITOH*,
Yutaka NOGUCHI*, Noritugu HOUJI* and Tadao ITOH*

Department of Pharmacology and Department of Clinical Pharmacology,
Tottori University School of Medicine, Yonago 683, Japan*

ABSTRACT

General pharmacological effects of alclometasone dipropionate (ADP) were studied and compared with those of standard steroids such as betamethasone 17-valerate (BV) and hydrocortisone 17-butyrate (HB).

From the results that ADP and the standard steroids did not produce the abnormal behavior, anticonvulsive effect, muscle relaxation and analgesic effect, and that ADP did not exert any influences on the spontaneous motor activity, normal body temperature and spontaneous EEG, ADP and standard steroids are considered to be free from the effect on the central nervous system.

Moreover, since ADP gave no influences on the contraction of nictitating membrane, charcoal meal transport, secretion of gastric juice, blood coagulation and biliary secretion, it appears that ADP has little or no general pharmacological actions.

(Accepted on March 31, 1986)

alclometasone dipropionate (7 α -chloro-11 β , 17, 21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 17, 21-dipropionate) はアメリカ Schering 社により開発された新しい合成コルチコステロイドである。Schering 社の局所抗炎症作用と全身作用を分離する一連の研究の中で、7位にハロゲン

を導入した化合物について検討が行われた結果、本化合物は抗炎症作用の強さに対して全身作用がかなり弱いことが確かめられた (Lutsky ら, 1979)。

今回本化合物を入手する機会を得たので、その一般薬理作用について検討を加えた。

実験材料

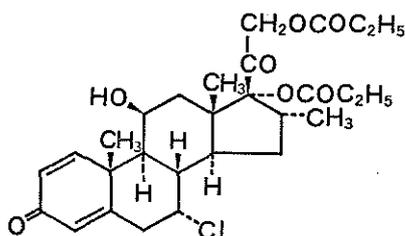
1. 実験動物

マウスは主として5-8週齢(体重20-30g)のICR系の雄性のものを用いたが、一部では4-5週齢の雌性マウスを使用した。その他100-300gのWistar系雄性ラット、約350gのHartley系雄性モルモット、2.5-3.3kgの成熟雌雄ネコおよび2.2-3.5kgの日本白色種成熟雌雄ウサギなどを、無麻酔またはpento-barbital Na 25-40 mg/kg 静脈内注射または腹腔内注射による麻酔下に使用した。

これらの動物は室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ で日本クレア製固型飼料を与え、飼育および実験を行った。

2. 使用薬物

alclometasone dipropionate (ADP と略, SCH-22219, 図1) は、クロロホルムに溶けやすく、アセト



$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClO}_7$; Mol wt: 520.75

図1. Alclometasone dipropionate (ADP) の化学構造

ンにやや溶けやすいが、ベンゼン、エタノール、プロピレングリコールには溶けにくく、水にはほとんど溶けない白色～微黄白色の粉末である。また本実験の対照薬には、hydrocortisone 17-butyrate (HB と略) および betamethasone 17-valerate (BV と略) を用いた(いずれも塩野義製薬提供)。これら3被験薬は水に溶けにくいため皮下注射用、皮内注射用および点眼用は5%アラビアゴム水溶液に懸濁、in vitro および静脈内注射用にはポリソルベート80を20gと生理食塩液20mlにN, N-dimethylacetamideを加えて100mlとした溶液に溶解、使用した。その他pentobarbital Na (Nembutal, Abbott Lab.), thiopental Na (Ravonal, 田辺製薬), phenylquinone (Sigma), pentetrazol (東京化成工業), 脱毛クリーム(コーワジェリー, 興和), estradiol valerate, progesterone (持田製薬), アラビアゴム(半井化学), polysorbate 80 (和光純薬), N, N-

dimethylacetamide (和光純薬) や各種臨床検査用キットを使用した。

なお、被験薬の投与は原則として午前9-10時に行った。

実験方法

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 一般症状に及ぼす影響

1群6匹の雄性マウスを各薬5群とし計15群を用い、被験薬を皮下注射後 Irwin の方法(1964)に準じて症状をスコアした。また雌雄のウサギ1群3匹の一般症状も同様に観察した。

2) 自発運動量に及ぼす影響

感応コイルの共鳴回路を利用した自発運動量記録装置(Animex activity meter, Farad Electronics, Sweden)を用い、1群6匹の雄性マウスを長方形のプラスチック製ケージに入れ、被験薬を皮下注射後、自発運動量を経時的にカウントさせた。

3) 睡眠増強作用

川崎の方法(1957)に準じて1群10匹(対照群は22匹)の雄性マウスを13群用い、被験薬の皮下注射1時間後にthiopental Na 60 mg/kgを腹腔内注射し、睡眠持続時間に対する影響を調べた。

4) 懸垂試験に及ぼす影響

Courvoisier らの方法(1957)に従い、水平に張った針金に1群10匹の雄性マウスの計13群を前肢だけで懸垂させ、10秒以内に少なくとも1側の後肢を針金にかけた場合を正常とし、それ以外は後肢をかけないがぶらさがったままの状態と、把握しきれなくて落下するものとに区別して観察記録した。各被験薬を皮下注射し、1時間後に実験を行った。

5) 鎮痛作用

Siegmund らの方法(1957)に従い、1群10匹(対照群は24匹)の雄性マウスを13群用い、各被験薬を皮下注射1時間後にphenylquinone 0.02%水溶液20 ml/kgを腹腔内注射した。直後から15分間の特異なstretching姿勢の発現例とその回数を観察した。

6) 正常体温に及ぼす影響

1群3匹の成熟雄性ウサギを計12群用い、頸かせだけの半拘束固定により経時的にウサギ用直腸体温計を用いて直腸温を測定した。各被験薬は皮下注射した。

7) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん法

1群10~20匹の雄性マウスを13群使用し、角膜電

極と Woodbury and Davenport の装置 (1952) を用いて 50 mA, 0.2 秒の頭部通電を行い, その際の強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) の消失を指標に各被験薬の種々用量を皮下注射し, 1 時間後に実験を行った。

b) pentetrazol けいれん法

pentetrazol 95 mg/kg をマウスに皮下注射すると 5~15 分後に最小けいれん (minimal full seizure, MF) をおこすが, ときにけいれんをくり返したり, 続いて飛び上ったり (jumping), ビーカー内を動きまわり, もがく, などの興奮状態となり, 短時間の間代性けいれん (clonic convulsion, CL) をおこすものもあるが 7~50 分後までに強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF) から TE に移行し, ほぼ全例死亡する。抗けいれん作用の判定は MF 以上のけいれん消失を指標とした。1 群 10~20 匹の雄性マウスを 13 群用い, 各被験薬の種々の用量を皮下注射 1 時間後に実験を行った。

8) 自発脳波に及ぼす影響

1 群 3~5 匹の成熟雌雄ウサギを無麻酔のまま東大脳研型脳定位固定装置に固定し, 直径 0.25 mm の絶縁ステンレス線を 2 本より合わせた双極電極を Gangloff and Monnier (1957) (皮質) および Sawyer ら (1954) (皮質下) の脳図譜を基準として, 皮質 3 カ所 (右側前頭部, 頭頂部, 後頭部) および皮質下 4 カ所 (左側視床正中核, 後部視床下部, 中脳網様体, 背側海馬) に植込み, 手術後約 1 週間たち全身状態の回復するのを待って実験に供した。

脳各部の電氣的活動はこれらの電極よりペン書き 8 誘導脳波計 (日本光電製, ME 95 D) に導き, 毎秒 1.5 cm の紙送り速度で記録を行った。各被験薬は皮下注射した。

2. 自律神経系に及ぼす影響

1) 瞬膜収縮に及ぼす影響

背位に固定した雌雄各 2 匹の麻酔 (pentobarbital Na 25 mg/kg) ネコの瞬膜 (nictitating membrane) をセルフインではさみ, 滑車とヘーベルを介してその緊張を煤紙上に描記しながら同側の上頸部交感神経節前線維求心端を矩形波 (1 msec, 50 Hz, 1~5 V) で 1 秒間刺激することによって起る収縮を記録した。各被験薬は皮下注射した。

2) 摘出腸管に及ぼす影響

1 群 4 匹の雄性ウサギ回腸を摘出し, 2~2.5 cm の標本とし Tyrode 液 (50 ml, 37 °C) を満たした Magnus 管中に懸垂し, 運動はヘーベルを介してキモ

グラフ上に描記した。被験薬を Tyrode 液中に直接添加し腸管の自発収縮の変化と, acetylcholine (Ach), BaCl₂, または serotonin による腸管収縮に及ぼす影響を調べた。

3) 摘出子宮に及ぼす影響

1 群 4 匹の成熟非妊娠ラットに estradiol 20 µg/animal を投与 24 時間後 (発情期), あるいは妊娠 8~14 日目の雌性ラットから子宮を摘出し, Beauvillain 液を満たした Magnus 管中に懸垂し, 通気下 25~30 °C でその収縮運動をキモグラフ上に描記した。被験薬は直接 Beauvillain 液中に添加し, 自発運動の変化と, oxytocin および serotonin による収縮に及ぼす影響を調べた。

4) 腸管輸送能に及ぼす影響

1 群 6 匹の 6 週齢の雄性マウスを 13 群用い, 腸管の炭末輸送能に対する被験薬の影響を調べた。すなわち, 被験薬の種々の用量を皮下注射し 20 分後に 10% アラビアゴム水溶液懸濁の 5% 炭末を 1 匹当り 0.2 ml 経口投与し, 40 分後に頸椎脱臼法により致死させ, 開腹して炭末の移行率を求めた。

5) 生体子宮運動に及ぼす影響

非妊娠ウサギ 5 匹および妊娠ウサギ 4 匹を一定の休業期間をおいて繰返し使用し 1 群 3 匹とした。ウサギを pentobarbital Na 25 mg/kg 筋肉内注射による麻酔下に開腹し, 直径 0.25 mm の絶縁ステンレススチール線を極間距離 2 mm の子宮筋電図記録用電極とし, 左右いずれかの子宮角の 1/2 よりも子宮体寄りの部位で縦走筋に直角方向に植込んだ。また子宮収縮曲線記録用電極として防水型 strain gage (新興通信工業製, Type B-FAE-2S-12 T-11, gage length 2) を子宮角の 1/3 子宮体寄りに縫合固定した。術後 3 日目よりこれらの電気活動は日本光電製ペン書き multipurpose polygraph RBL-85 に導き, 記録用紙上に毎秒 0.75 mm の速度で 24 時間の記録を行い, 一定のリズムを保っていることを確かめたのち, 各被験薬を静脈内注射により投与し 4 時間までの影響を調べた。

3. 呼吸循環器系に及ぼす影響

体重 3 kg 前後の成熟ウサギ 6 匹を雌雄の別なく使用, pentobarbital Na 30 mg/kg 静脈内注射麻酔下に固定した。呼吸はウサギ鼻腔口につけた熱感トランスジューサーにより, 血圧は左頸動脈圧を高圧トランスジューサー (日本光電製, MPU-05) に導き測定した。また頸動脈血流量は右頸動脈にプローブを装着し, 電磁流量計 (日本光電製, MF-26) により測定し

た。また心電図は針電極による第3誘導で行い、すべてポリグラフ上に同時記録を行った。各被験薬は静脈内注射した。

4. その他の薬理作用

1) 表面麻酔作用

1群4匹の雄性モルモットを6群用い、下眼瞼をポケット状にして、各被験薬の0.25%および0.5%液を滴下した。1分間保持したのち除去し、5分毎に30分まで角膜を0.3gの刺激毛(ウサギの髭)で刺激し、角膜反射の消失を調べた。

2) 浸潤麻酔作用

1群3匹の雄性モルモット計6群の背部を刈毛と脱毛クリームにより除毛した皮膚を用いる丘疹法により調べた。ADPは0.25%および0.5%液、他の対照薬は0.25%液を0.1ml皮内注射し、生じた丘疹を注射針を用いて5分毎30分後迄各6回刺激し、皮膚収縮反応の消失回数を調べた。

3) 神経筋接合部に及ぼす影響

1群3匹計9匹の雄性ラットから横隔膜神経とともに横隔膜を摘出し、 $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ のTyrode液を満たしたMagnus管に懸垂し、95% O_2 + 5% CO_2 の混合ガスを泡出した。横隔膜神経を0.1 Hz, 1 msecの矩形波で刺激し、横隔膜のれん縮を煤紙上に書かせた。被験薬は直接Tyrode液中に添加した。

5. 主要臓器に及ぼす影響

1) 胃液分泌に及ぼす影響

24時間絶食した1群3~6匹の雄性ラットを4群用意し、幽門輪で結紮後被験薬を皮下注射した。4時間後貯留した胃液分泌量、酸度、ペプシン活性を測定した。なお胃液酸度は0.01 N NaOHでpH 7.0まで中和滴定して測定し(Radiometer PHM 83)、胃酸分泌量は胃液分泌量×酸度/時間で表わした。ペプシン活性は日本消化器病学会胃液測定法検討委員会報告によるAnson Mirsky変法(1974)を用いて測定した。

2) 胃腸管刺激作用

24時間絶食した1群4匹の雄性ラットに、3種の被験薬と対照として5%アラビアゴム水溶液1ml/kgを皮下注射後、さらに24時間絶食した後胃、十二指腸を摘出して、10%ホルマリン固定を行い、粘膜の状態を実体顕微鏡下で観察した。

3) 胆汁分泌作用

1群3匹の生後6~8週齢の雄性ラットを5群用いpentobarbital Na麻酔下に胆管にcanulaを挿入し、被験薬を皮下注射4時間後まで1時間毎に胆汁分泌量を測定した。またその1mlをとり、 70°C で加熱

乾燥により固型成分の重量を秤量した。

4) 尿量、電解質、腎機能に及ぼす影響

a) 尿量、電解質

1群3匹の雄性ラットを7群用い、両側の副腎を摘出後4日間は飲料水を1%食塩液とし、固型飼料とともに自由に摂取させた。18時間絶食後精製水25 ml/kgを経口投与し、その2時間後に生理食塩液3.0 ml/kgを経口投与するとともに各被験薬を皮下注射し、採尿ケージに入れて5時間の尿量を測定し、尿中の Na^+ 、 K^+ は炎光光度法(日本分光メダカル, Flame-30)により、 Cl^- は電量滴定法(銀電極 CL-12使用)により測定した。

b) 腎機能

生後6~8週齢の雄性ラットを1群3匹として4群用いた。生理食塩液20 ml/kgを経口投与1時間後再び同一量の生理食塩液を与え、同時に各被験薬を皮下注射し、24時間絶水下に採尿ケージに入れて採尿を行い、クレアチニンテスト用キット(和光純薬製)を用いて測定した。

5) 肝機能に及ぼす影響

1群3匹の雌雄ウサギを6群用い、ICG-testを行った。すなわち各被験薬の皮下注射1時間後にindocyanine green(第一製薬)0.5%液0.2 ml/kgを耳静脈より30秒以内に速やかに注射し、5分後に反対側の耳静脈より3mlを採血した。遠沈後清水らの方方法(1972)に従い血中indocyanine green量を測定した。

6) 肝グリコーゲン蓄積作用

1群5~7匹の雄性マウスを5群用いた。両側の副腎摘出を行い、4日間は固型飼料と飲料水は1%食塩液として自由に摂食させ5日目朝より絶食、さらに翌朝より絶水して各被験薬を皮下注射し、8時間後頸椎脱臼致死後肝を摘出した。1肝当り10 mlの30% KOHを加え20分間加温消化してこれを精製水で100倍に希釈した後phenol硫酸法で分析した。すなわち希釈消化液1mlを試験管にとり、88%液状phenol 0.05 mlと濃硫酸5mlを加えてよく攪拌したのち10分間室温に放置し、490 m μ の吸光度で比色定量した(青山ら, 1974)。

7) 血液凝固作用

6~8週齢の雄性ラットを1群3匹として5群用意し、各被験薬の皮下注射1時間後pentobarbital Na 50 mg/kg腹腔内注射麻酔下に開腹し、腹部大動脈より3.8%クエン酸ナトリウム存在下に2ml採血した。3000 r.p.m., 10分間の遠心分離により血漿をと

り金井らの方法 (1974) により PT-Test Wako (トロンボプラスチン法, 和光純薬製) を用いてプロトロンビン時間を測定した。

6. 各種ホルモン様作用に及ぼす影響

1) 男性ホルモン及び蛋白同化ホルモン作用に及ぼす影響

生後6週齢の雄性ラットを1群3匹とし, 対照の去勢しない1群を除き他の6群は pentobarbital Na 麻酔下に去勢手術を行った。去勢当日から ADP および testosterone を1日1回, 連続7日間皮下注射した。最終投与24時間後屠殺し, 前立腺, 精のうおよび肛門挙筋の重量を測定し, また同時に体重測定も行った。

2) 卵胞ホルモン作用に及ぼす影響

4週齢の雌性マウスを1群10匹とし, 10群用いた。これを estradiol 0.1 mg/kg 群とゴマ油群に分け, それぞれに対照群 (5% acacia) と各被験薬投与群の5群を設けた。ゴマ油または estradiol 投与と各被験薬の投与は背部の左右を用いて同時に行い, 1日1回, 3日間皮下注射した。最終投与24時間後マウスを頸椎脱臼法により屠殺して子宮を摘出し, 重量を測定した。

3) 黄体ホルモン作用に及ぼす影響

Dorfmanの方法 (1969) に準じて雌性幼若ウサギを1群3匹とし, 前処置として estradiol 5 μ g/animal を1日1回, 6日間連続皮下注射した後, 7日から11日までの5日間, 各被験薬および progesterone 0.15 mg/kg を連日皮下注射した。最終投与24時間後, pentobarbital Na 静脈内注射により致死せしめ, 子宮を摘出して秤量後, 左右子宮角を輪切りにし10% formalin で固定した。固定後, 常法に従い paraffin 包埋し, 薄切 (6 μ) して hematoxylin-eosin 染色を施し, 子宮組織標本を作製した。顕微鏡下に子宮内膜を観察し, McPhail (1934) に従いスコアを求めた。

以上すべての結果の有意性は Student's *t*-検定を用いて行った。

実験結果

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 一般症状に及ぼす影響

1群6匹のマウスに ADP の 30, 100, 500 および 1000 mg/kg を皮下注射すると, 表1に示すように全例正常スコアを示し一般症状には異常が認められなかった。対照薬の BV および HB についても, 同じ用量の皮下注射では全く異常を認めなかった。

またウサギに ADP および BV, HB の 50 および 100 mg/kg を皮下注射したが, 2時間後まで一般症状には特別な変化は認められなかった。

2) 自発運動量に及ぼす影響

ADP 100 および 200 mg/kg の皮下注射では, 図2 (A, B) に示すようにマウスの自発運動量に全く影響が認められず, 500 および 1000 mg/kg 投与群では1~5時間後の間, 自発運動量の軽度の減少傾向がみられたが (図2 C, D), 両者の間に用量依存性の差異は認められなかった。

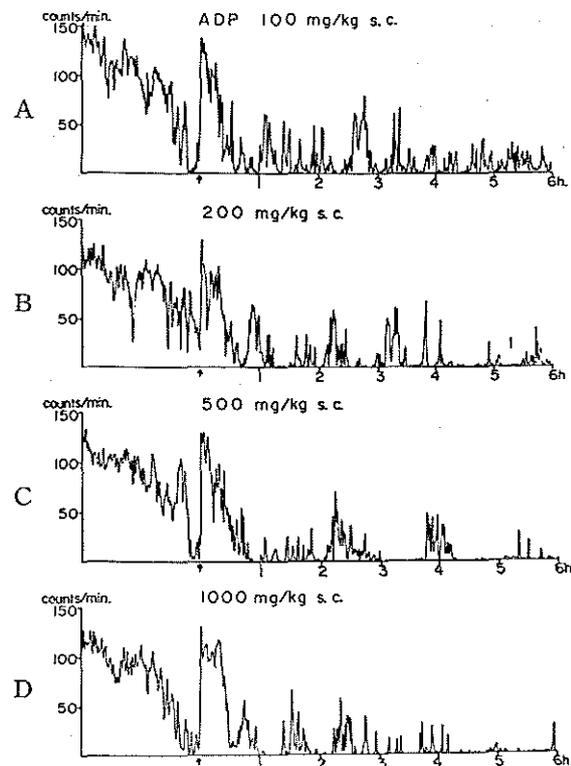


図2. マウスの自発運動量に及ぼす ADP の影響

A: ADP 100 mg/kg 皮下注射 (矢印で投与, Dまで同じ),

B: ADP 200 mg/kg 皮下注射,

C: ADP 500 mg/kg 皮下注射,

D: ADP 1000 mg/kg 皮下注射.

縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間 (図4まで同じ)。

また BV および HB を, それぞれ, 100, 200, 500, 1000 mg/kg 皮下注射した各群では, いずれも自発運動量の軽度の減少がみられたが, この際も用量依存性の変化は認められなかった (図3, 4)。

3) 睡眠増強作用

表2に示すように, ADP 100, 200, 500 および

表 1. マウスの一般症状に及ぼす ADP の影響

CNS activity & acute toxicity screen		Score				
		control (5% acacia)	ADP (mg/kg, s.c.)			
			30	100	500	1000
AWARENESS	alertness	4	4	4	4	4
	visual placing	4	4	4	4	4
	passivity	0	0	0	0	0
MOOD	grooming	4	4	4	4	4
	vocalization	0	0	0	0	0
	restlessness	0	0	0	0	0
	irritability (aggression)	0	0	0	0	0
MOTOR ACTIVITY	reactivity (envir.)	4	4	4	4	4
	touch response	4	4	4	4	4
	pain response	4	4	4	4	4
CNS EXCITATION	straub tail	0	0	0	0	0
	tremors	0	0	0	0	0
	twitches	0	0	0	0	0
POSTURE	body posture	4	4	4	4	4
	limb position	4	4	4	4	4
MOTOR INCOORD	righting reflex	0	0	0	0	0
MUSCLE TONE	limb tone	4	4	4	4	4
	grip strength	4	4	4	4	4
	body sag	0	0	0	0	0
	body tone	4	4	4	4	4
	abdominal tone	4	4	4	4	4
REFLEXES	pinna	4	4	4	4	4
	corneal	4	4	4	4	4
AUTONOMIC	pupil size	4	4	4	4	4
	palpebral opening	4	4	4	4	4
	salivation	0	0	0	0	0
DEAD	No. acute	0	0	0	0	0
	No. delayed	0	0	0	0	0

Irwin の方法 (1964) より抜粋.

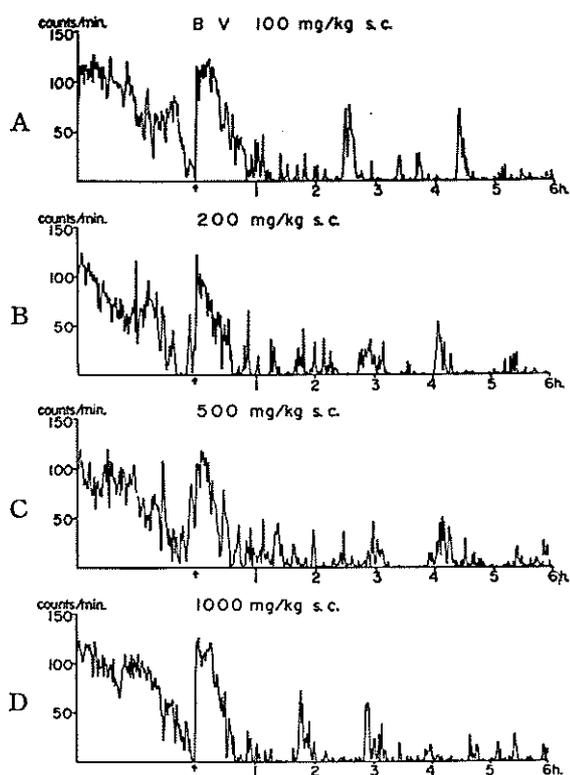


図 3. マウスの自発運動量に及ぼす BV の影響
 A : BV 100 mg/kg 皮下注射,
 B : BV 200 mg/kg 皮下注射,
 C : BV 500 mg/kg 皮下注射,
 D : BV 1000 mg/kg 皮下注射.

表 2. マウスの thiopental Na 睡眠作用に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分, 平均±S.E.)
ADP	100	10	100.5±16.2
	200	10	99.1±14.1
	500	10	102.5±15.4
	1000	10	119.9±17.5*
BV	100	10	99.3±16.5
	200	10	121.8±10.3*
	500	10	127.3±19.0
	1000	10	134.9±10.2*
HB	100	10	58.1±8.0
	200	10	50.7±5.4
	500	10	61.1±8.8
	1000	10	57.3±12.8

*: 対照との間に有意差が認められる ($P < 0.05$)

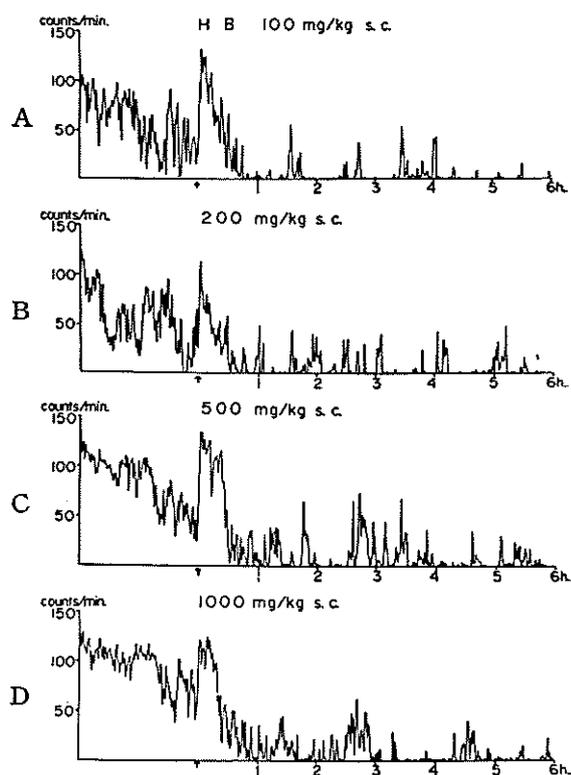


図 4. マウスの自発運動量に及ぼす HB の影響
 A : HB 100 mg/kg 皮下注射,
 B : HB 200 mg/kg 皮下注射,
 C : HB 500 mg/kg 皮下注射,
 D : HB 1000 mg/kg 皮下注射.

表 3. マウスの懸垂試験に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	落下例数	
			投与前	投与後60分
対照 (5% acacia)		10	0	0
ADP	100	10	0	0
	200	10	0	0
	500	10	0	0
	1000	10	0	0
BV	100	10	0	0
	200	10	0	0
	500	10	0	0
	1000	10	0	0
HB	100	10	0	0
	200	10	0	0
	500	10	0	0
	1000	10	0	0

1000 mg/kg 皮下注射群のうち、100~500 mg/kg 投与群ではマウスに全く影響が認められず、1000 mg/kg 投与群においてのみ睡眠延長作用が認められた。

対照薬のうち BV の 200 および 1000 mg/kg 投与群では、tiopental Na 睡眠時間の有意の延長が認められたが、BV のその他の量および HB の各量投与群では有意の変化はみられなかった。

4) 懸垂試験に及ぼす影響

ADP, BV および HB の 100, 200, 500, 1000 mg/kg を皮下注射したマウスの各群について、1 時間後に懸垂試験を行ったが、表 3 にみられるようにどの群にも落下例はなく、影響は認められなかった。

5) 鎮痛作用

ADP, BV および HB の 100, 200, 500, 1000 mg/kg の各量をマウスに皮下注射 1 時間後に phenylquinone 投与による stretching 法により鎮痛作用を調べた。表 4 に示すように、HB の 500 mg/kg および ADP と BV のそれぞれ 1000 mg/kg 投与群を除く全ての群で著明な stretching の抑制 (鎮痛効果) が認められたが、3 薬物とも用量依存性は認められず、また 3 者の中では BV が最も強い鎮痛作用を示した。

6) 正常体温に及ぼす影響

ADP, BV および HB の 100, 200, 500, 1000 mg/kg の各用量をウサギに皮下注射し、正常体温に及ぼ

表 4. phenylquinone 法によるマウスの鎮痛作用

薬物	用量 (mg/kg)	例数	st.出現率 (%)	1匹当り st. (平均回数 ±S.E.)
対照 (5% acacia)		24	87.5	21.5±3.8
ADP	100	10	30	4.2±3.6**
	200	10	70	5.5±1.6**
	500	10	50	4.6±3.2**
	1000	10	60	12.6±5.7
BV	100	10	40	2.9±1.4**
	200	10	20	2.3±1.6**
	500	10	40	7.8±4.6*
	1000	10	40	10.8±6.1
HB	100	10	70	5.3±2.3**
	200	10	50	3.6±1.8**
	500	10	90	20.3±3.7
	1000	10	50	5.0±3.3**

*, **: 対照との間に有意差が認められる (*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$)

st.: stretching 姿勢

表 5. ウサギの直腸温に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	直腸温 (°C, 平均)				
			投与前	投与後			
				30分	1	2	3時間
ADP	100	3	38.3	38.1	38.0	38.2	38.1
	200	3	38.2	37.9	37.9	37.9	38.2
	500	3	38.2	38.2	38.2	38.2	38.1
	1000	3	38.4	38.3	38.3	38.3	38.3
BV	100	3	38.3	38.2	38.2	38.3	38.3
	200	3	38.3	38.5	38.5	38.2	38.2
	500	3	38.4	38.3	38.3	38.4	38.4
	1000	3	38.4	38.2	38.1	38.2	38.3
HB	100	3	38.3	38.0	38.2	38.2	38.1
	200	3	38.2	37.9	38.1	38.0	38.2
	500	3	38.3	38.3	38.2	38.2	38.3
	1000	3	38.3	38.2	38.1	38.4	38.2

す影響を経時的に測定したが、表 5 に示すように各薬物の全ての群で、3 時間後に至るまで有意の体温変化 ($\pm 0.3^{\circ}\text{C}$) は認められなかった。

7) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん法

マウスに対する ADP, BV および HB の 100, 200, 500, 1000 mg/kg の皮下注射による前処置の影響を調べたが、結果は表 6 に示すように、強直性伸展けいれん (TE) の消失作用は全ての群で認められず、抗けいれん作用は認められなかった。

b) pentetrazol けいれん法

同様にマウスに対する 3 薬物の 100, 200, 500, 1000 mg/kg 皮下注射による前処置の影響を調べたが、表 7 にみられるように全ての群で最小けいれん (MF) 以上のけいれんの発現が認められ、抗けいれん効果は全く認められなかった。

8) 自発脳波に及ぼす影響

ADP, BV および HB の 100, 200, 500, 1000 mg/kg の各用量を、それぞれ 3~5 匹のウサギに皮下注

射し、自発脳波に及ぼす影響を調べた。

ADP 100 mg/kg および 500 mg/kg を投与した計 6 匹のウサギ脳波には 2 時間後まで全く影響がみられず、200 mg/kg 投与の 3 例中 1 例に 70~90 分頃に徐波成分優位を示したものと (図 5)、1000 mg/kg 投与の 3 例中 1 例に 10~15 分頃やや徐波成分の減少傾向を示したもの (図 6) などがあったが、他の個体では全く影響が認められず、本薬の自発脳波に対する本質的な影響はみられなかった。

また BV および HB の各量を投与した際にも一時的に徐波成分優位や速波成分優位のパターンを示すものが 3 例中 2 例にみられたが、著しいものではないのでこの両薬でも自発脳波に対する本質的な影響はほとんどないものと思われる (図 7, 8)。

2. 自律神経系に及ぼす影響

1) 瞬膜収縮に及ぼす影響

ADP, BV および HB の各 100 mg/kg をネコに皮下注射し瞬膜収縮に及ぼす影響を調べたが、図 9 に示

表 6. マウスの最大電撃けいれんに及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例			死亡例
			TF	TE	CL	
対照 (5% acacia)		20	20	20	17	3
ADP	100	10	10	10	5	5
	200	16	16	16	13	3
	500	12	12	12	8	4
	1000	10	10	10	8	2
	BV	100	20	20	20	19
BV	200	10	10	10	4	6
	500	10	10	10	5	5
	1000	10	10	10	8	2
	HB	100	10	10	10	8
HB	200	10	10	10	9	1
	500	10	10	10	7	3
	1000	10	10	10	5	5

TF : tonic flexor 強直性屈曲けいれん,
TE : tonic extensor 強直性伸展けいれん,
CL : clonic convulsion 間代性けいれん.

表 7. マウスの pentetrazol けいれんに及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例				死亡例
			MF	TF	TE	CL	
対照 (5% acacia)		20	20	8	19	19	19
ADP	100	10	10	0	6	9	9
	200	15	15	1	15	15	15
	500	15	15	0	12	12	12
	1000	10	10	0	8	8	8
BV	100	10	10	0	10	10	10
	200	10	10	0	9	9	9
	500	10	10	2	10	10	10
	1000	11	11	1	9	9	9
HB	100	12	12	0	11	11	11
	200	10	10	1	9	9	9
	500	12	12	0	11	11	11
	1000	12	12	0	11	11	11

MF : minimal full seizure 最小けいれん,
TF : tonic flexor 強直性屈曲けいれん,
TE : tonic extensor 強直性伸展けいれん,
CL : clonic convulsion 間代性けいれん.

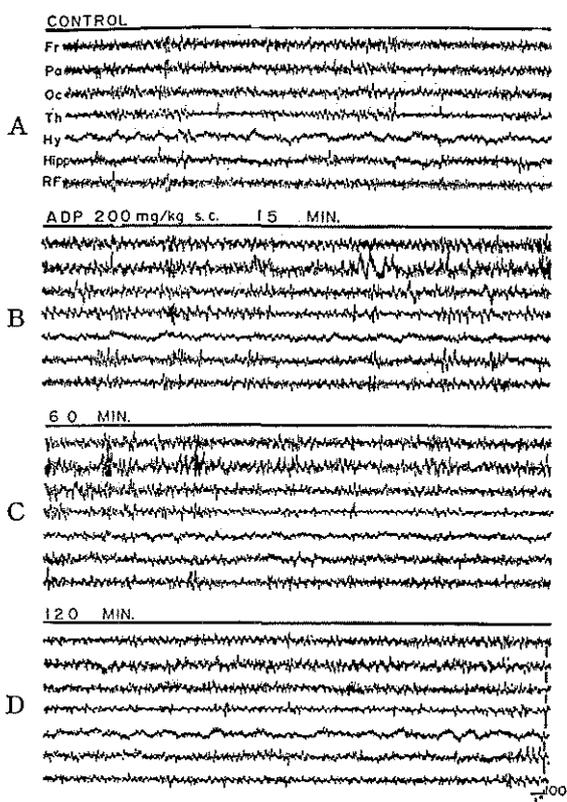


図 5. ウサギの自発脳波に及ぼす ADP の影響

- A : 対照,
 B : ADP 200 mg/kg 皮下注射 15 分後,
 C : 60 分後,
 D : 120 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所 (前頭部 Fr, 頭頂部 Pa, 後頭部 Oc) と視床 Th, 視床下部 Hy, 海馬 Hipp, 中脳網様体 RF からの誘導 (以下図 8 まで同じ).

すように 3 薬物はいずれも瞬膜収縮に影響を与えなかった.

2) 摘出腸管に及ぼす影響

a) 自発収縮

ADP, BV および HB のそれぞれ 10^{-6} および 2×10^{-6} g/ml の濃度で, ウサギの摘出腸管に軽度の振幅の抑制 (振幅高で $-5 \sim 10\%$) がみられるが, 薬物を溶解した溶媒 (vehicle) でもほぼ同程度の抑制が認められた.

b) acetylcholine (Ach) による収縮

Ach 10^{-8} g/ml によるウサギ摘出腸管の収縮を, 溶媒は軽度抑制した (振幅高の約 13% 減少). ADP, BV および HB は 2×10^{-6} g/ml の濃度でそれぞれ 10%, 14%, 10% の振幅高の抑制を示したが, これ

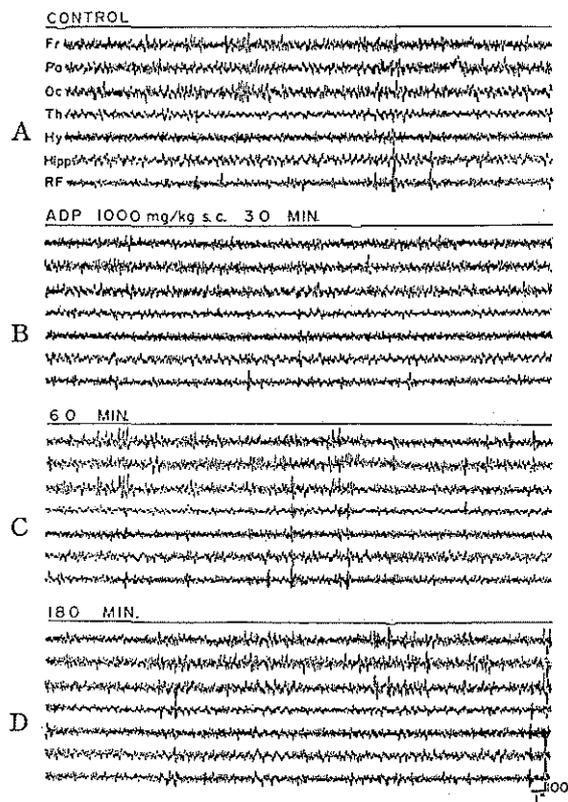


図 6. ウサギの自発脳波に及ぼす ADP の影響

- A : 対照,
 B : ADP 1000 mg/kg 皮下注射 30 分後,
 C : 60 分後,
 D : 180 分後.

ら 3 薬物および溶媒の間には抑制作用に有意の差が認められなかった (図 10).

また Ach 2×10^{-8} g/ml による収縮に対しても, 溶媒および 3 薬物間で差異は認められなかった.

c) BaCl₂ による収縮

BaCl₂ 10^{-5} g/ml によるウサギ摘出腸管の収縮に対し, 溶媒は約 13% の振幅の抑制を示し, ADP, BV, HB の 2×10^{-6} g/ml でもそれぞれ 10%, 10%, 12% の振幅減少が認められたが, 溶媒と 3 薬物の間には, 抑制作用の有意差は認められなかった.

d) serotonin による収縮

serotonin (5-HT) 10^{-8} g/ml によるウサギ摘出腸管収縮に対して, 溶媒および ADP, HB の 2×10^{-6} g/ml はほとんど影響を与えず, BV でわずかに振幅高の減少傾向 ($-5 \sim 7\%$) がみられた (図 11).

3) 摘出子宮に及ぼす影響

a) 発情期子宮 (非妊娠子宮)

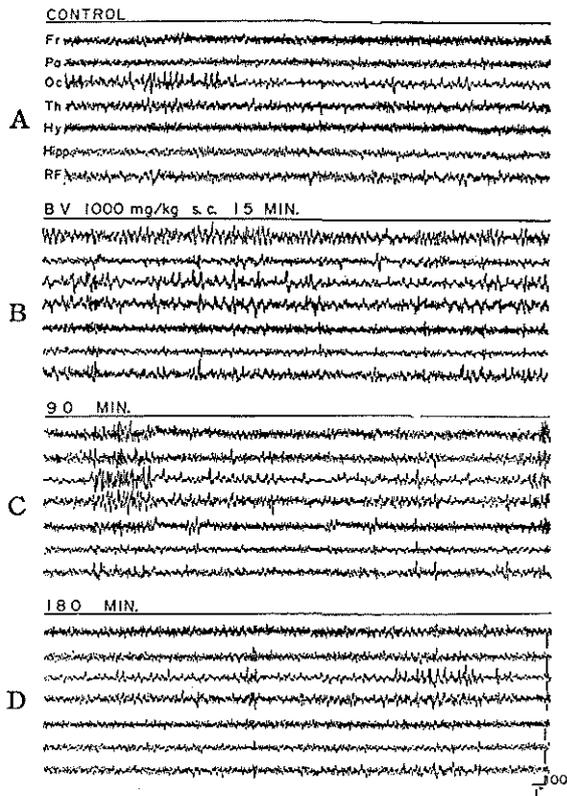


図 7. ウサギの自発脳波に及ぼす BV の影響
 A : 対照,
 B : BV 1000 mg/kg 皮下注射 15 分後,
 C : 90 分後,
 D : 180 分後.

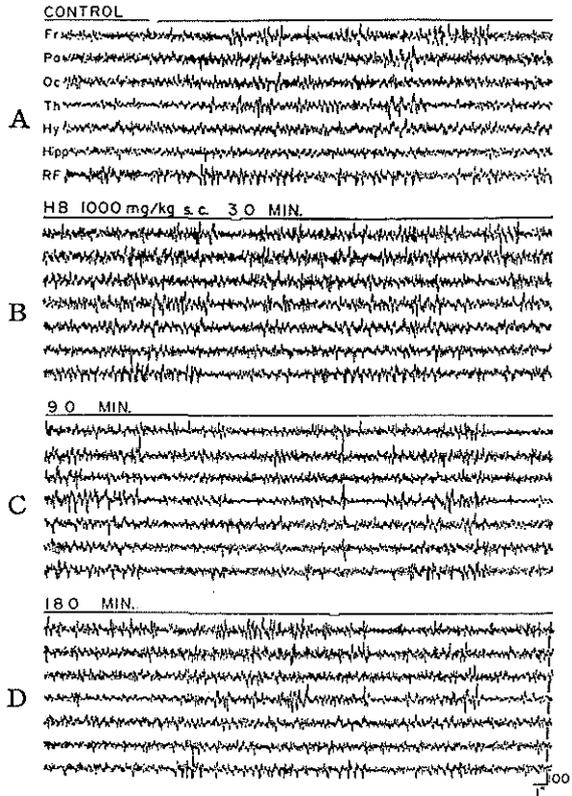


図 8. ウサギの自発脳波に及ぼす HB の影響
 A : 対照,
 B : HB 1000 mg/kg 皮下注射 30 分後,
 C : 90 分後,
 D : 180 分後.

(1) 自動運動

ラット摘出子宮の自動運動に対し、溶媒では全く影響がみられなかった (図 12 A). ADP の 3×10^{-6} および 10^{-5} g/ml では影響がみられなかったが、 3×10^{-5} g/ml では軽度の振幅の抑制が認められた (図 12 B).

同様に BV は 3×10^{-5} g/ml の高濃度でわずかに振幅の抑制傾向が認められたが (図 12 C), HB では 10^{-5} および 3×10^{-5} g/ml でやや強い抑制がみられた (図 12 D).

(2) oxytocin による収縮

oxytocin $10^{-5} \sim 10^{-3}$ U/ml によりラットの摘出子宮収縮運動は用量依存的に強い収縮が発現したが、この収縮に対して溶媒および 3 薬物の 2×10^{-6} および 10^{-5} g/ml は有意の影響を与えず、3 薬物間に差異は認められなかった。

(3) serotonin による収縮

serotonin の 3×10^{-7} g/ml でラット摘出子宮に最

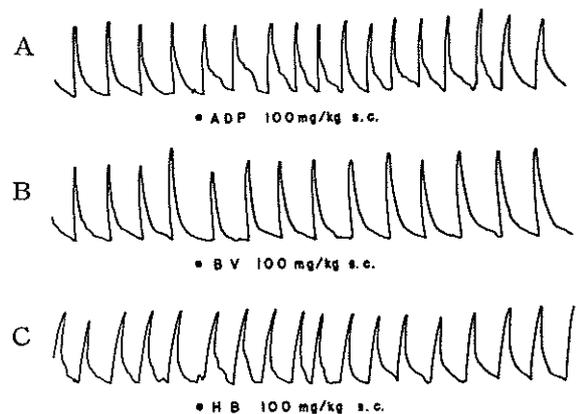


図 9. ネコ瞬膜収縮作用に及ぼす ADP 及び対照薬の影響
 A : ADP 100 mg/kg 皮下注射, ● 印で投与 (以下 B, C も同じ),
 B : BV 100 mg/kg 皮下注射,
 C : HB 100 mg/kg 皮下注射.

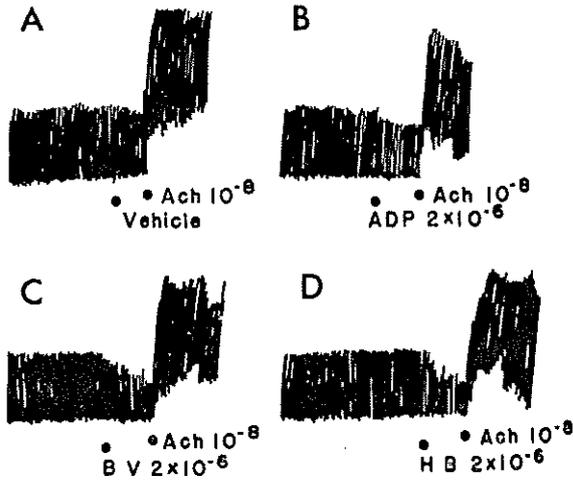


図 10. acetylcholine のウサギ摘出腸管収縮作用に及ぼす ADP 及び対照薬の影響
 A : 対照 (●印で溶媒, 続いて acetylcholine (Ach) 10^{-8} g/ml 添加),
 B : ADP 2×10^{-6} g/ml 添加,
 C : BV 2×10^{-6} g/ml 添加,
 D : HB 2×10^{-6} g/ml 添加.

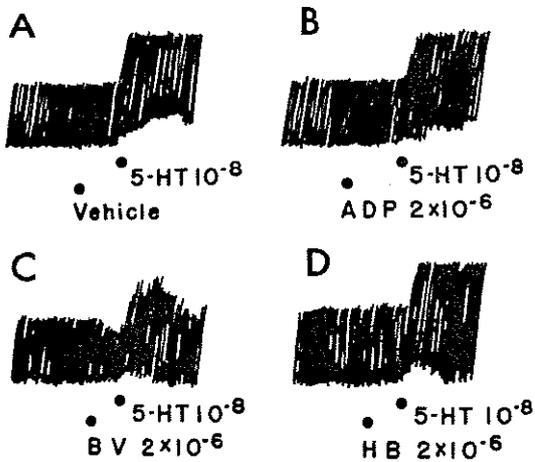


図 11. serotonin のウサギ摘出腸管収縮作用に及ぼす ADP 及び対照薬の影響
 A : 対照 (●印で溶媒, 続いて serotonin (5-HT) 10^{-8} g/ml 添加),
 B : ADP 2×10^{-6} g/ml 添加,
 C : BV 2×10^{-6} g/ml 添加,
 D : HB 2×10^{-6} g/ml 添加.

大収縮がみられたが、この収縮に対して溶媒および 3 薬物の 2×10^{-6} および 10^{-5} g/ml ではほとんど影響を示さず、またこの 3 薬物間には有意の差は認められ

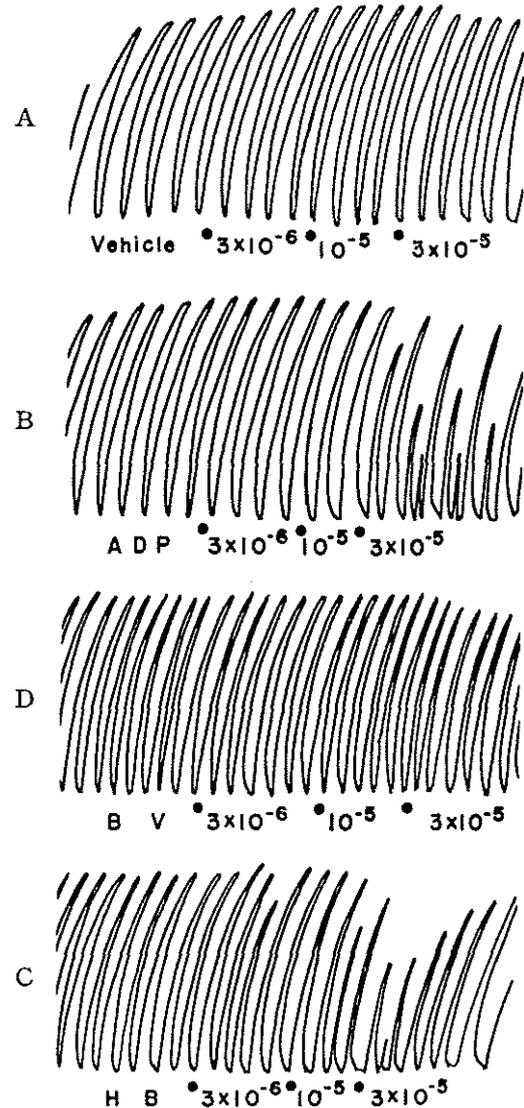


図 12. 発情期のラット摘出子宮自発運動に及ぼす ADP 及び対照薬の影響
 A : 対照 (●印で溶媒を 3×10^{-6} , 10^{-5} さらに 3×10^{-5} g/ml を添加),
 B : ADP 3×10^{-6} g/ml に続いて 10^{-5} g/ml さらに 3×10^{-5} g/ml を添加,
 C : BV を B と同様に添加,
 D : HB を B と同様に添加.

なかった.

b) 妊娠子宮

(1) 自動運動

ラット妊娠子宮の自動運動に対し、溶媒は全く影響を与えなかったが、3 薬物も 3×10^{-6} および 10^{-5} g/ml では全く影響がみられず、 3×10^{-5} g/ml で軽度の抑制を示したが、その強さは ADP, BV に比べて

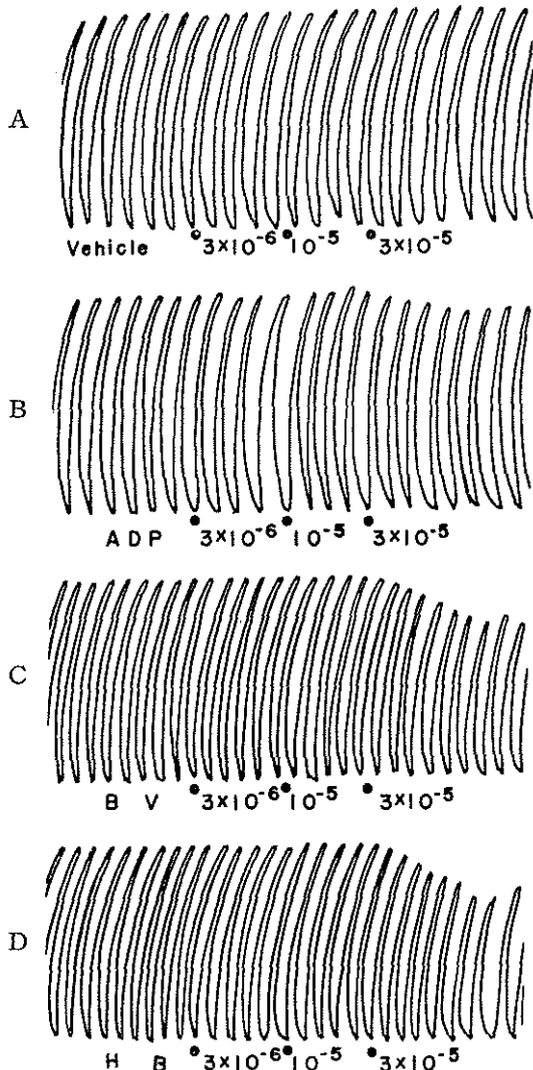


図 13. 妊娠 10 日目のラット摘出子宮自発運動に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

- A : 対照 (● 印で溶媒を 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} g/ml と続いて添加),
 B : ADP 3×10^{-6} g/ml に続いて 10^{-5} g/ml さらに 3×10^{-5} g/ml を添加),
 C : BV を B と同様に添加,
 D : HB を B と同様に添加.

HB がやや強い傾向を示した (図 13).

(2) oxytocin による収縮

oxytocin 10^{-3} U/ml によるラット妊娠子宮の収縮に対し, 溶媒および 3 薬物の 3×10^{-6} , 10^{-5} および 3×10^{-5} g/ml の濃度では全く影響が認められなかった.

(3) serotonin による収縮

ラット妊娠子宮の場合, serotonin による収縮が極

表 8. マウスの腸管炭末輸送能に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	輸送率 (% , 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)		6	55.9±10.2
ADP	100	6	54.8± 6.3
	200	6	60.0± 8.5
	500	6	55.5± 9.8
	1000	6	38.3± 2.0
BV	100	6	67.8± 6.1
	200	6	73.3± 5.3
	500	6	70.0± 3.9
	1000	6	69.7± 6.8
HB	100	6	79.0± 4.0
	200	6	70.4± 6.1
	500	6	55.1± 8.9
	1000	6	60.8± 6.4

めて不規則であるため, 被験薬物の検定は実施できなかった.

4) 腸管輸送能に及ぼす影響

ADP, BV および HB の 100, 200, 500, 1000 mg/kg の各用量を 1 群 6 匹のマウスに皮下注射し, 炭末輸送能に及ぼす影響を調べたが, 表 8 にみられるように, 各薬物の各用量の間に有意差はなく, 影響は全く認められなかった.

5) 生体子宮運動に及ぼす影響

a) 非妊娠ウサギ

5 匹のウサギに溶媒および被験薬を静脈内注射し, 生体子宮自動運動に対する影響を調べた.

溶媒注射により子宮収縮曲線および筋電図は軽度抑制されるものが多かったが, ときに子宮収縮および筋電図とも増強されるものもあった.

ADP の 3 および 10 mg/kg の静脈内注射では, 子宮収縮活動にほとんど影響を与えず, BV および HB の 3 および 10 mg/kg 静脈内注射でもとくに影響は認められなかった (図 14).

b) 妊娠ウサギ

妊娠ウサギ 4 匹について検討を行ったが, 非妊ウサギの場合と同様, 溶媒で軽度抑制するものや軽度増強

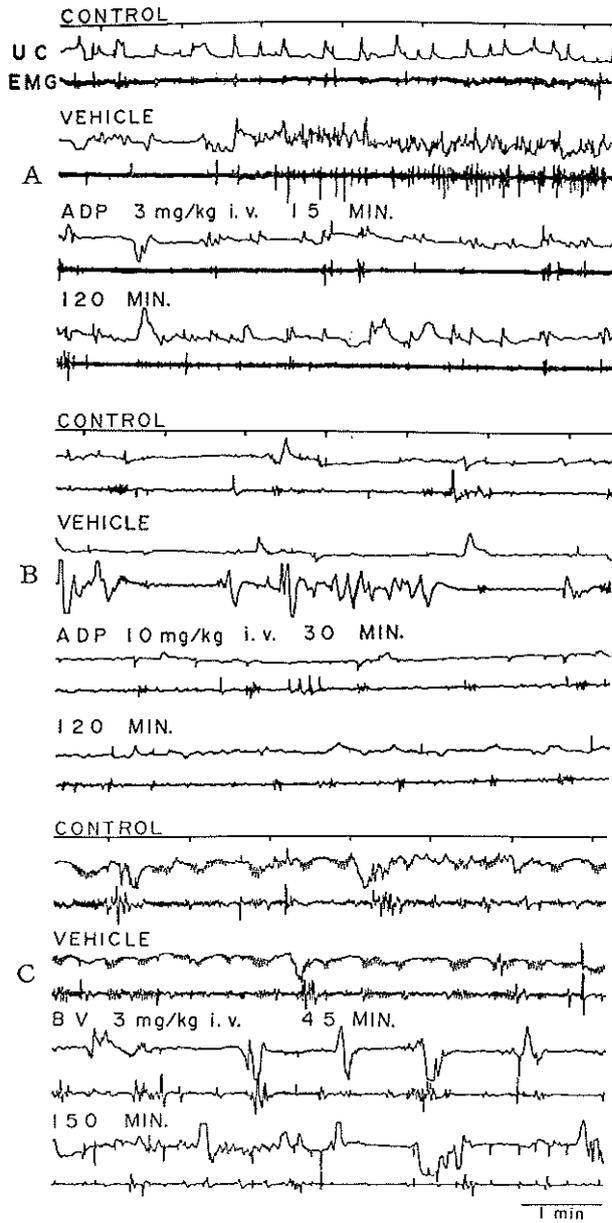


図 14. 非妊娠ウサギ生体子宮運動に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

- A : ADP 3 mg/kg 静脈内注射,
- B : ADP 10 mg/kg 静脈内注射,
- C : BV 3 mg/kg 静脈内注射.

記録は上から対照の子宮収縮曲線 (uterine contraction, UC) と子宮筋電図 (EMG), 溶媒 (被検薬投与の 1 時間前に 0.1 mg/kg 静脈内注射) の UC と EMG, 被験薬の UC と EMG (図 15. も同じ).

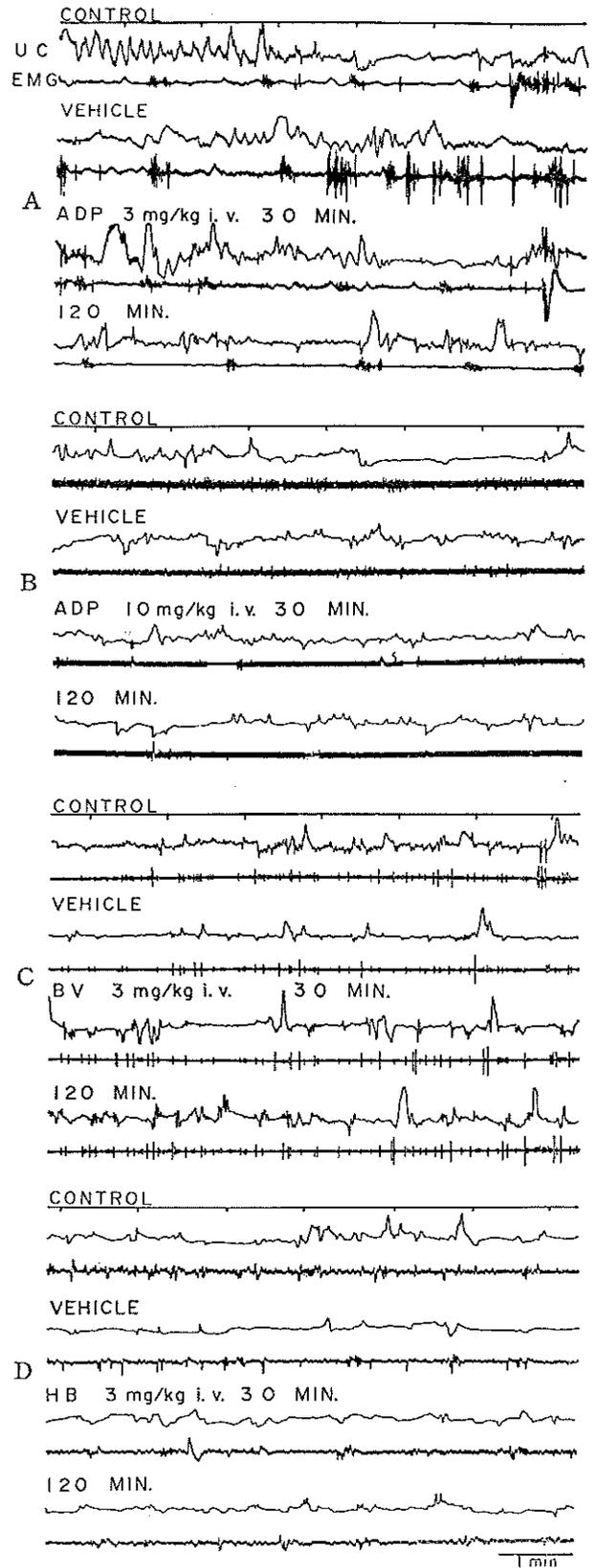


図 15. 妊娠 7 日目のウサギ生体子宮運動に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

- A : ADP 3 mg/kg 静脈内注射, B : ADP 10 mg/kg 静脈内注射, C : BV 3 mg/kg 静脈内注射, D : HB 3 mg/kg 静脈内注射.

するものがみられたが、ADP、BV および HB のそれぞれ3 および 10 mg/kg 静脈内注射による影響は全く認められなかった (図 15)。

3. 呼吸循環器系に及ぼす影響

ウサギの呼吸運動、頸動脈圧、頸動脈血流量、心電図などへの影響を調べた。

溶媒を 1 ml/kg 静脈内注射した 3 匹では、呼吸運動はわずかに抑制のみられた 1 匹のほかは影響がなく、血圧は注射直後から 2 分頃まで全例軽度の下降 (-10 ~ 40 mmHg) を示したが、血流量には全く変化が認められず、また心電図にも影響はなかった (図 16A)。

次に ADP の 10 mg/kg を 3 匹に静脈内注射したが、呼吸運動は 1 匹でわずかに抑制、血圧は 3 匹すべてが軽度下降 (-30 ~ 40 mmHg) を示し、血流量は 1 匹で血圧下降の時期にはほぼ一致して軽度の減少 (-20 ml/min) がみられたが、他の 2 匹では影響がなく、心電図にも全く変化が認められなかった (図 16B)。

BV および HB の各 10 mg/kg を静脈内注射した各 3 匹でも、溶媒および ADP 投与の場合とほぼ同様、軽度の血圧下降 (-10 ~ 40 mmHg) と血流量の減少 (-5 ~ 10 ml/min) がみられたほかは影響がなかった (図 16C, D)。

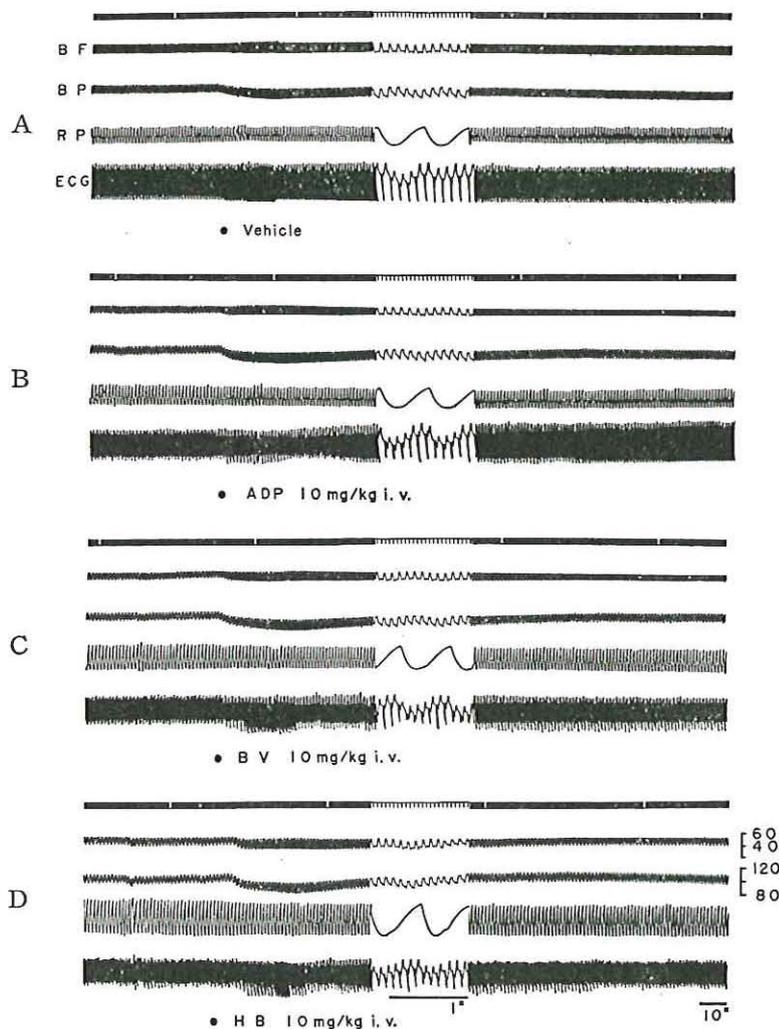


図 16. ウサギの呼吸、血圧、血流量、心電図に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

A: 対照 (●印で溶媒静脈内注射),

B: ADP 10 mg/kg 静脈内注射,

C: BV 10 mg/kg 静脈内注射,

D: HB 10 mg/kg 静脈内注射.

BF: 頸動脈血流量 (ml/min), BP: 頸動脈血圧 (mmHg),

RP: 呼吸, ECG: 心電図.

4. その他の薬理作用

1) 表面麻酔作用

モルモットに ADP, BV, HB の各 0.25%, 0.5% を点眼したが, 表 9 に示すように表面麻酔作用は全く認められなかった。

2) 浸潤麻酔作用

モルモット皮膚丘疹法による浸潤麻酔作用を ADP の 0.25% および 0.5% 液, BV および HB の各 0.25% 液の皮内注射により調べたが, 表 10 に示すとおり被験薬 3 種はいずれも浸潤麻酔作用を有することが伺えるが, その作用強度は BV と HB がほぼ同程度で, ともに ADP よりかなり強い作用を示した。

3) 神経筋接合部に及ぼす影響

ラット横隔膜標本を用いて検討したが, 溶媒および被験薬 3 種の 10^{-5} , 10^{-4} , 2×10^{-4} g/ml の濃度は全く影響を示さなかった (図 17)。

5. 主要臓器に及ぼす影響

1) 胃液分泌に及ぼす影響

ラットに対する溶媒および被験薬 3 種の 50, 100 mg/kg 皮下注射による影響を調べたが, 結果は表 11 に示すように BV および HB の各 50 mg/kg 投与で胃液酸度が軽度の低下を示した以外は, 胃液分泌量, 胃酸分泌量, ペプシン量などには全く影響が認められなかった。

表 9. モルモットの角膜反射に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	濃度 (%)	例数	角 膜 反 射					
			点眼前	点 眼 後				
			5	10	15	20	25	30分
ADP	0.25	4	—	—	—	—	—	—
	0.5	4	—	—	—	—	—	—
BV	0.25	4	—	—	—	—	—	—
	0.5	4	—	—	—	—	—	—
HB	0.25	4	—	—	—	—	—	—
	0.5	4	—	—	—	—	—	—

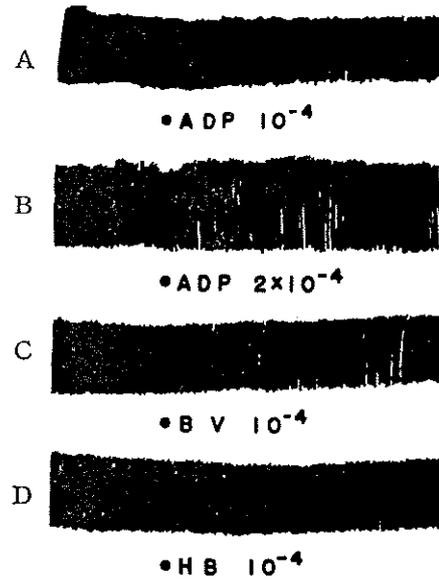


図 17. ラットの摘出横隔膜運動に対する ADP 及び対照薬の影響

A : ADP 10^{-4} g/ml (●印で添加, 以下Dまで同じ),
 B : ADP 2×10^{-4} g/ml 添加,
 C : BV 10^{-4} g/ml 添加,
 D : HB 10^{-4} g/ml 添加.

表 10. 丘疹法によるモルモットの浸潤麻酔作用に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	濃度 (%)	例数	皮膚収縮消失率 ($\frac{\text{収縮消失回数}}{\text{刺激回数}} \times 100$) (%) (平均 \pm S.E.)					
			5	10	15	20	25	30分
対照	(0.9% NaCl)	3	0	2.8 \pm 2.8	2.8 \pm 2.8	0	0	0
	(5% acacia)	2	0	0	12.5	0	0	0
ADP	0.25	3	16.7 \pm 7.4	19.4 \pm 9.0	14.0 \pm 9.0	11.1 \pm 8.2	11.1 \pm 7.0	8.2 \pm 5.5
	0.5	3	30.5 \pm 10.9	19.4 \pm 9.0	25.0 \pm 5.7	25.0 \pm 5.7	19.4 \pm 6.7	13.9 \pm 6.7
BV	0.25	3	50.0 \pm 12.2	61.1 \pm 9.3	38.9 \pm 9.3	33.3 \pm 7.5	27.8 \pm 12.7	16.7 \pm 8.6
HB	0.25	3	47.2 \pm 13.2	58.3 \pm 15.4	44.4 \pm 13.4	52.8 \pm 14.5	50.0 \pm 17.2	50.0 \pm 14.3

表 11. ラットの胃液分泌に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	胃液量 (ml/1匹当たり)	胃酸度 (mEq/ml)	胃酸分泌量 (μ Eq/h)	ペプシン活性 (mg tyr/min)
対照 (5% acacia)		6	3.1 \pm 1.0	70.7 \pm 14.9	55.8 \pm 23.7	3.0 \pm 1.0
ADP	50	3	2.5 \pm 1.5	54.0 \pm 15.6	36.0 \pm 23.6	
	100	5	3.6 \pm 1.8	69.0 \pm 20.1	63.9 \pm 44.7	3.5 \pm 1.4
BV	50	4	3.4 \pm 1.2	50.1 \pm 7.5*	49.0 \pm 24.3	
	100	5	3.1 \pm 1.0	55.8 \pm 17.3	42.4 \pm 17.4	4.0 \pm 1.0
HB	50	4	3.3 \pm 2.1	48.9 \pm 11.0*	61.3 \pm 39.3	
	100	5	3.0 \pm 1.4	70.9 \pm 24.3	51.0 \pm 23.2	2.8 \pm 1.1

*: 対照との間に有意差が認められる ($P < 0.05$)

表 12. ラットの胆汁分泌に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	胆汁分泌量 (ml/100g 体重, 平均 \pm S.E.)					計	乾燥重量 (mg/ml)
			投与前	投与後					
				1	2	3	4時間		
対照 (5% acacia)		3	0.21 \pm 0.04	0.25 \pm 0.01	0.25 \pm 0.01	0.25 \pm 0.04	0.23 \pm 0.01	1.20 \pm 0.06	24.7 \pm 0.3
ADP	30	3	0.30 \pm 0.07	0.28 \pm 0.04	0.29 \pm 0.07	0.25 \pm 0.04	0.25 \pm 0.04	1.40 \pm 0.23	31.2 \pm 3.9
	100	3	0.20 \pm 0.03	0.30 \pm 0.06	0.24 \pm 0.03	0.21 \pm 0.02	0.23 \pm 0.02	1.17 \pm 0.13	28.3 \pm 1.6
BV	100	3	0.18 \pm 0.01	0.20 \pm 0.03	0.20 \pm 0.02	0.18 \pm 0.01	0.18 \pm 0.02	0.93 \pm 0.02	25.2 \pm 1.9
HB	100	3	0.19 \pm 0.02	0.17 \pm 0.06	0.20 \pm 0.05	0.09 \pm 0.02	0.11 \pm 0.00	0.76 \pm 0.11	22.7 \pm 1.5

2) 胃腸管刺激作用

被験薬 3 種を 100 mg/kg 皮下注射後のラット (1 群 4 匹) の胃および十二指腸粘膜の状態を実体顕微鏡で観察したが、いずれの群にもビラン及び潰瘍形成は全くみられなかった。

3) 胆汁分泌作用

ADP は 30 および 100 mg/kg, BV と HB は各 100 mg/kg をラットに皮下注射し、投与前と 1, 2, 3, 4 時間後の胆汁分泌量を調べたが、表 12 に示すように各群の各用量について、投与前後の胆汁分泌量には有意の差がなく、影響は全く認められなかった。

4) 尿量, 電解質, 腎機能に及ぼす影響

a) 尿量, 電解質

ラットに対する ADP, BV および HB の各 30 お

よび 100 mg/kg 皮下注射の影響を調べた。

結果は表 13 に示すように、ADP 投与群で尿量の軽度の増加が認められたが、電解質排泄量には有意の変化が認められなかった。

b) 腎機能

ラットに被験薬 3 種類の各 100 mg/kg を皮下注射し、尿量変化の観察とクレアチニンテストを行ったが、HB 投与群で尿量およびクレアチニン値の増加がみられたほかは、有意の変化は認められなかった (表 14)。

5) 肝機能に及ぼす影響

ADP の 100 および 300 mg/kg, BV と HB はそれぞれ 100 mg/kg をウサギに皮下注射し、ICG-test に対する影響を調べたが、結果は表 15 にみられるよう

表 13. ラットの尿量及び尿中電解質に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	尿量 (ml/kg, 平均±S.E.)	電解質 (mEq/ml, 平均±S.E.)		
				Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
対照 (5% acacia)		3	36.7±1.7	4.24±0.75	1.75±0.32	5.27±0.72
ADP	30	3	61.6±6.6**	5.99±0.97	1.96±0.32	6.79±1.04
	100	3	46.6±2.9**	4.72±0.45	1.84±0.11	5.72±0.47
BV	30	3	43.7±4.4	3.83±0.58	1.37±0.18	4.94±0.52
	100	3	31.3±8.0	2.67±0.66	1.43±0.27	3.65±0.71
HB	30	3	47.3±5.9	3.97±0.68	1.71±0.18	4.90±0.63
	100	3	41.6±3.7	3.50±0.40	2.00±0.06	4.80±0.31

** : 対照との間に有意差が認められる (P<0.01)

表 14. ラットの腎機能に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	尿量 (ml)	クレアチニン量 (mg/ml)
対照 (5% acacia)		3	16.0	4.4
ADP	100	3	15.6	4.1
BV	100	3	16.6	4.7
HB	100	3	21.6*	5.4

* : 対照との間に有意差が認められる (P<0.05)

表 15. ウサギの肝機能に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	血中 ICG 量 (mg/dl, 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)		6	0.15±0.07
ADP	100	3	0.12±0.05
	300	3	0.08±0.01
BV	100	3	0.10±0.03
HB	100	3	0.12±0.04

ICG : indocyanine green

に各群間に有意の差は認められなかった。

6) 肝グリコーゲン蓄積作用

マウスに対する ADP の 30 および 100 mg/kg, BV

表 16. マウスの肝グリコーゲン量に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	肝グリコーゲン量 (mg/肝g 当たり, 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)		5	22.20±3.19
ADP	30	6	53.35±3.12**
	100	7	53.11±3.68**
BV	100	6	47.68±4.76**
HB	100	6	54.23±3.23**

** : 対照との間に有意差が認められる (P<0.01)

表 17. ラットの血液凝固に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	プロトロンビン時間 (秒, 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)		5	22.8±1.2
ADP	30	3	20.8±0.9
	100	3	23.0±0.6
BV	100	3	23.7±1.8
HB	100	3	23.3±0.9

および HB の各 100 mg/kg 皮下注射の影響を調べたが、表 16 にみられるように各群とも対照に比べて明らかに肝グリコーゲンの増加を示した。

7) 血液凝固作用

ADP の 30 および 100 mg/kg, BV および HB の各 100 mg/kg をラットに皮下注射して, プロトロンビンテストを行った. 結果は表 17 に示すように各群とも対照との間に有意差は認められなかった.

6. 各種ホルモン様作用に及ぼす影響

1) 男性ホルモン及び蛋白同化ホルモン作用に及ぼす影響

去勢により幼若雄性ラットの体重は軽度に減少し, 前立腺, 精のうおよび肛門挙筋の重量はいずれも有意に減少した. これに対し ADP 30 および 100 mg/kg を皮下注射した群では前立腺, 精のう重量は増加傾向を示した. 一方, testosterone 投与群ではこれらの重量は著明な増加を示したが ADP 30 および 100 mg

/kg を testosterone と併用した群では各重量は testosterone 単独投与群に比して著明な抑制を示した (表 18).

2) 卵胞ホルモン作用に及ぼす影響

対照群マウスの子宮重量に対して, ADP の 30 および 100 mg/kg, BV および HB の各 100 mg/kg 皮下注射群マウスの子宮重量はいずれも有意に減少した.

また estradiol 投与の対照群の子宮重量は, estradiol 非投与の対照群に比べて著明な重量増加を示すが, estradiol と被験薬の併用群の子宮重量は表 19 に示すように被験薬単独投与時の子宮重量とほぼ同じで, 重量増加は抑制された.

3) 黄体ホルモン作用に及ぼす影響

estradiol で前処置した対照の幼若ウサギに pro-

表 18. ラットの男性ホルモン作用及び蛋白同化ホルモン作用に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg/7日)	例数	臓器重量 (mg/100 g 体重, 平均±S.E.)			体重 (g, 平均±S.E.)	
			前立腺	精のう	肛門挙筋	1日目	8日目
対照 (5% acacia)		3	64.9±12.5	113.9±29.7	82.5±2.9	175.3±5.2	205.3±8.4
対照 (去勢, 5% acacia)		3	11.3±0.9	16.2±1.3	39.7±2.6	176.7±3.3	176.7±3.5
ADP	30	3	28.4±8.0	28.2±0.4	44.2±10.2	174.0±4.2	139.3±3.5
	100	3	22.4±1.6	35.3±6.0	24.5±4.2	153.3±3.3	131.3±4.4
testosterone	1	3	101.1±12.9	122.1±28.1	85.5±6.9	171.3±5.5	199.3±9.3
testosterone +ADP	1 30	3	56.6±11.6*	84.0±18.3	87.1±8.2	164.0±3.1	136.0±2.3**
testosterone +ADP	1 100	3	51.1±5.1*	54.1±2.2	38.7±7.0***	180.0±2.0	153.3±0.7**

* P < 0.1 ** P < 0.05 *** P < 0.01 (vs testosterone)

表 19. マウスの卵胞ホルモン作用に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	子宮重量 (mg/10 g 体重, 平均±S.E.)	
			ゴマ油	estradiol (0.1 mg/kg/3日, s.c.)
対照 (5% acacia)		10	35.8±6.6	53.8±4.0
ADP	30	10	24.0±2.0	21.0±2.0**
	100	10	17.7±1.3*	19.2±1.8**
BV	100	10	15.7±1.9*	17.1±2.0**
HB	100	10	14.6±1.3*	21.1±2.3**

*, **: 対照との間に有意差が認められる (*: P < 0.05, **: P < 0.01)

表 20. ウサギの黄体ホルモン作用に及ぼす ADP 及び対照薬の影響

薬 物	用 量 (mg/kg/5日)	例数	対 照 (ゴマ油) (0.2 ml/kg/5日, s.c.)		progesterone (0.15 mg/kg/5日, s.c.)	
			子宮重量 (平均, g/kg)	McPhail score	子宮重量 (平均, g/kg)	McPhail score
対 照 (5% acacia)		3	1.865	1.0	2.212	2.5
ADP	3	3	2.085	2.5	2.190	3.5
	10	3	2.235	3.0	2.253	4.0
BV	10	3	1.955	2.5	2.314	3.7
HB	10	3	2.115	3.5	2.352	4.0

gesterone を投与すると、子宮内膜の肥厚や増殖がみられる。次に estradiol 前処置群に皮下注射によりゴマ油と ADP 3 および 10 mg/kg, BV および HB 各 10 mg/kg を併用した群でも子宮内膜の増殖が認められた。さらに progesterone と 3 種の被験薬を皮下注射により併用したときの子宮内膜の増殖の程度は、それぞれを単独投与したときの score に比べてやや高かった (表 20)。換言すると、progesterone の作用すなわち子宮内膜増殖作用は ADP の 3 および 10 mg/kg, BV および HB の各 10 mg/kg の併用により軽度 to 増強された。

考察および結論

グルココルチコイドである alclometasone dipropionate (ADP) を外用剤として開発するに当たり、安全性の立場から、中枢神経系、自律神経系、末梢神経系、循環器系およびその他の薬理作用を検討したが、同族の betamethasone 17-valerate (BV) および hydrocortisone 17-butyrate (HB) と比べて、とくに問題となるような薬理作用は認められなかった。

まず中枢神経系に対する作用として ADP の高用量を投与しても、thiopental Na の睡眠時間の延長を除いては、一般症状、自発運動量、協調運動、鎮痛作用、抗けいれん作用、正常体温などに対して全く影響が認められず、また脳波実験においても有意の作用はみられなかった。

次に自律神経系に対する作用としては、瞬膜の収縮、腸管輸送能、生体子宮運動 (非妊娠および妊娠) などには全く影響を与えなかったが、摘出回腸の自動運動に対する作用として 3 薬物とも 10^{-6} ~ 2×10^{-6} g/ml の濃度で軽度の抑制を示し、また Ach, BaCl₂,

serotonin による腸管収縮に対してもこれら 3 薬物は同様な抑制作用を示した。しかし、これらの薬物の溶解のために用いた溶媒投与でも同様な抑制効果が認められたことや、グルココルチコイドを含む各種ステロイドホルモンが平滑筋抑制作用を有すること (Trethewie, 1964; 石田ら 1972) を考慮すると、これらの作用は非特異的なものと考えて差支えあるまい。同様な結果は摘出子宮でも (発情期および妊娠) 認められたが、oxytocin 収縮に対しては 3 薬物とも影響を及ぼさなかった。

循環器系に対する作用としては、3 薬物の各 10 mg/kg を静脈内注射した際に血圧の一過性の下降 (-10 ~ 40 mmHg) と、ときに血流量の軽度減少がみられただけで、呼吸、心電図にはほとんど変化が認められなかった。この血圧下降は溶媒の静脈内注射によっても同様に発現することから、むしろ溶媒そのものの作用と思われる。

次にその他の薬理作用として、神経筋接合部に対してはどの薬物も全く影響を与えず、角膜反射を指標とした表面麻酔作用も陰性であったが、丘疹法による ADP の浸潤麻酔作用は他の 2 つの対照薬に比べて弱いものの、3 薬物ともかなりの浸潤麻酔作用を示した。このことは局所の毛細血管の収縮作用 (McKenzie and Stoughton, 1962) や、かつて静脈麻酔薬として用いられたステロイド化合物 (hydroxydione, Viadryl) もあることから、化学構造的にこの種の作用があっても不思議ではない。

主要臓器への作用として調べた胃液分泌、胆汁分泌、肝機能、腎機能、胃腸管刺激作用ならびに血液凝固時間などについても全く影響は認められなかった。肝グリコーゲン蓄積作用はグルココルチコイドが抗炎

症作用と共に本来所有する作用として知られているもので(和田ら, 1980), 今回用いた3薬物とも対照のほぼ2倍という高値を示したが, ADPと対照薬との間に作用強度の違いはほとんどなかった. なお尿量に対してADPのみが有意の増加を来たしたが, 用量依存性がみられなかったことから, 必ずしも特異的な作用とは思われない.

各種性ホルモン作用に及ぼす影響を検討した実験で, ADPがtestosteroneによる前立腺, 精のうなどの重量増加に対する抑制, estradiolの子宮重量増加に対する抑制, さらに幼若ウサギにestradiol前処置後に投与した際の子宮内膜肥厚などの作用を有することが認められたが, これらの作用は他のコルチコステロイドにもあるので(田中ら, 1976; Millonig and Yiakas, 1977; 和田ら, 1980), ADPが直接性ホルモンに影響したと考えるより, コルチコステロイド固有の蛋白異化作用などによるものとするのが妥当であろう.

以上のように, ADPの一般薬理作用について対照薬のBVおよびHBと比較を行ったが, これらコルチコステロイド本来の作用と思われるもの(肝グリコーゲン蓄積作用など)の他は, 溶媒による作用などの非特異的な弱い作用しか認められず, しかも本実験の多くが皮下注射であることを考えると, 外用薬としてのalclometasone dipropionateの全身作用は, ほとんど顧慮する必要はないものと思われる.

文 献

- 1) 青山卓夫, 高橋淳一, 岩城正広, 鈴木祥之, 杉山 勉子, 杉本照江, 佐藤拓夫 (1974). Hydrocortisone-17 α -butyrate (H \cdot 17B) の薬理学的研究, 抗炎症作用および一般薬理作用. 応用薬理 8, 1017-1033.
- 2) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I. (1957). Psychotropic drugs. Garattini, S. and Ghetti, V. Ed. pp. 371-339, Elsevier, Amsterdam.
- 3) Dorfman, R. I. (1969). Methods in hormone research. Dorfman, R. I. Ed. Chapter 6, pp. 251-277, Academic Press, N. Y. and London.
- 4) Gangloff, H. and Monnier, M. (1957). The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhiencephalon in the unanesthetized rabbit. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 9, 43-58.
- 5) 石田行雄, 大島 博, 相原俊三, 大本光枝 (1972). ステロイドホルモンの摘出平滑筋に対する抑制作用. 薬学雑誌 92, 1175-1179.
- 6) Irwin, S. (1964). Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation. Nodine, J. H. and Siegler, P. E. Ed. p. 49, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago.
- 7) 金井 泉, 金井正光 (1978). 血液一般検査法. 臨床検査法提要, P. VI 83, 金原出版, 東京.
- 8) 川崎洋助 (1957). Methylhexabital 麻酔に対するaminohexanの影響. 米子医学雑誌 8, 175-180.
- 9) Lutsky, B. N., Berkenkopf, J., Fernandez, X., Monaham, M., and Watnick, A. S. (1979). Selective effects of 7 α -halogeno substitution on corticosteroid activity: Sch 22219 and Sch 23409. Arzneimittelforsch 29, 992-998.
- 10) McKenzie, A. W., and Stoughton, R. B. (1962). Method for comparing percutaneous absorption of steroids. Arch Dermatol 86, 608-610.
- 11) McPhail, M. K. (1934). The assay of progesterin. J Physiol 83, 145-156.
- 12) Millonig, R. C. and Yiakas, E. (1977). Pharmacological and biochemical properties of drug substances. vol. 1, p. 215, American Pharmaceutical Association, New York.
- 13) 日本消化器病学会胃液測定法検討委員会 (1974). 日本消化器病学会雑誌 7, 207-208.
- 14) Sawyer, C. H., Everett, J. W. and Green, J. D. (1954). The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. J Comp Neurol 101, 801-824.
- 15) 清水隆作, 市村真知子, 野田由美子, 浜田裕子, 佐伯甫明, 利波信弘 (1972). 次亜塩素酸ナトリウムの脱色作用を利用する血中 indocyanine green の簡易測定法について. 臨床病理 20, 879-882.
- 16) Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G. (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. Proc Soc Exp Biol Med 95, 729-731.

- 17) 田中雄四郎, 前田昌樹, 中村圭二 (1976). Diflucortolone valerate の抗炎症作用. 応用薬理 **12**, 809-832.
- 18) Trethewie, E. R. (1964). Relative efficacy of different corticosteroides as histamine inhibitors. Arch Int Pharmacodyn Ther **147**, 166-170.
- 19) 和田靖史, 江藤義則, 大平明良, 生田殉也, 加藤 靖, 佐野宣之 (1980). Prednisolone 17-valerate 21-acetate の抗炎症作用およびステロイドホルモン様作用. 日本薬理学雑誌 **76**, 333-345.
- 20) Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. Arch Int Pharmacodyn Ther **92**, 97-107.