

Mometasone furoate の一般薬理作用

1) 中枢神経系, 自律神経系, その他に及ぼす影響

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

徳吉 公 司・祝 部 大 輔・木 下 ゆか子・杉 原 整
池 田 真 也・尾 崎 就 一・沢 口 正 彦・田 辺 恭 子

Studies on general pharmacological effects of mometasone furoate 1) effects on central nervous system, autonomic nervous system and others

Kooji TOKUYOSHI, Daisuke HOURI, Yukako KINOSHITA,
Sei SUGIHARA, Sinya IKEDA, Shuichi OSAKI,
Masahiko SAWAGUCHI and Kyoko TANABE
*Department of Pharmacology, Tottori University
School of Medicine, Yonago 683, Japan*

ABSTRACT

General pharmacological effects of mometasone furoate (MF) were studied and compared with betamethasone 17-valerate (BV, standard steroid).

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

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

(Accepted on March 13, 1989)

mometasone furoate (9 α , 21-dichlors-11 β , 17-dihydroxy-16 α -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 17-2-furoate, MF と略す) はアメリカの 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, 本化合物は局所抗炎症作用の強さに対して全身作用がかなり弱い薬物といわれている。

今回本化合物を入手する機会を得たので, 中枢神経

系に対する作用を主とした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 Slc-ICR 系雄性 (静動協) の 5~10 週齢と雌性の 4~5 週齢を使用した。ラットは Slc-

Wistar 系雄性の3~10週齢と9~10週齢の雌性のものを使用した。モルモットは Slc-Hartley 系雄性の9~10週齢を用いた。その他ウサギは雌性幼若のもの(体重1.2-2.1 kg, 平均1.5 kg)と成熟ウサギ(体重3.0-3.5 kg)を雌雄の別なく用いた。これらの動物は室温 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ にて日本クレア製飼育用固型飼料(CE-1, CR-2)と水を自由に摂取させた。明暗の設定は行わなかった。

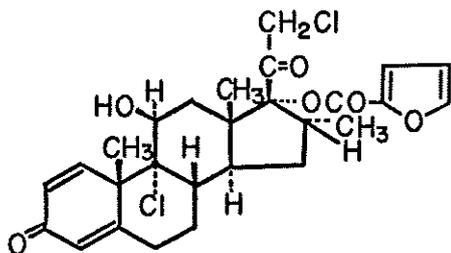


図1. Mometasone furoate (MF) の化学構造

2. 使用薬物

momethasone furoate (MF と略, SCH-32088, 図1) は副腎皮質ステロイドから合成された dexamethasone から置換したエステルで, 17-alpha-oxygen の hydroxyl の部位に F 群をもち, 9-alpha-fluorine と 21-hydroxyl の部位に chlorins を持つ白色粉末で水にはほとんど溶けないため, 1~5 W/V %アラビアゴム水溶液に懸濁し, 室温, 遮光下に保存し, 調整後1週間以内に使用した。

また本実験の対照薬には, betamethasone 17-valerate (BV と略) を用いた(いずれも塩野義製薬提供)。これら2被験薬は水に溶けにくいいため皮下注射用, 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, Abott 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10匹の雄性マウスを使用し計7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。

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(合計27群)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11~22匹(対照群は22匹)の雄性マウスを7群(合計112匹)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7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, 30分後より6時間後まで実験を行った。

5) 鎮痛作用

Siegmund らの方法(1957)に従い, 1群10匹(対照群は11匹)の雄性マウスを7群用い, 各被験薬の皮下注射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6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匹(対照群は20匹)の雄性マウスを7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匹 (対照群は20匹) の雄性マウスを7群用い、各被験薬の種々の用量を皮下注射し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。

脳各部の電気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) 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写した。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, serotonin または histamine による腸管収縮に及ぼす影響を調べた。

2) 摘出子宮に及ぼす影響

1群4匹の成熟非妊娠ラットあるいは妊娠8～14日目の雌性ラットから子宮を摘出し、Locke-Ringer 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 Locke-Ringer 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。

3) 腸管輸送能に及ぼす影響

1群5～22匹 (対照群は12匹) の4週齢の雄性マウスを7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匹当たり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。

4) 生体子宮運動に及ぼす影響

非妊娠ウサギ7匹および妊娠ウサギ3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、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-F AE-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日目より子宮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1群3匹を雌雄の別なく3群使用、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3匹の雄性モルモットを5群用い、下眼瞼をポケット状にして、MF は0.25%および0.5%液、対照薬は0.25%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0.3 g 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5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。MF は0.25%および0.5%液、対照薬は

0.25%液を0.1 ml 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6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匹の雄性ラットを6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 \times 酸度/時間で表した。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) 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群用意し、pentobarbital Na 麻酔下に胆管に cannula 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1 ml 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。

3) 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4群用意し、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 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 (日本分光メデカル, 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5週齢の雄性ラットを1群4匹として4群用意した。生理食塩液20 ml/kg 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。

4) 肝機能に及ぼす影響

1群4匹 (対照群は3匹) の雌雄ウサギを4群用意し、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3 ml を採血した。遠沈後清水らの方法 (1972) に従い血中 indocyanine green 量を測定した。

5) 肝グリコーゲン蓄積作用

1群10~11匹の雄性マウスを5群用意した。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取させ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后肝を摘出した。1肝当たり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1 ml を試験管にとり、88%液状 phenol 0.05 ml と濃硫酸5 ml 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)。

6) 血液凝固作用

8~9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2 ml 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3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8群は pentobarbital Na 麻酔下に去勢手術を行った。去勢当日から MF, BV および testosterone を1日1回、連続3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から5週齢の雌性マウスを1群10~14匹とし、8群用意した。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3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 間後マウスを頸椎脱臼法により屠殺して子宮を摘出し、1日1回、3日間皮下注射した。最終投与24時 し、重量を測定した。

表 1. マウスの一般症状に及ぼす MF 及び BV の影響 (各群 10 匹)

CNS activity & acute toxicity screen		S c o r e						
		control (5 % acacia)	ME (mg/kg, s. c.)				BV	
			100	200	500	1000	200	500
Awareness	alertness	4	4	4	4	4	4	4
	visual placing	4	4	4	4	4	4	4
	passivity	0	0	0	0	0	0	0
Mood	grooming	4	4	4	4	4	4	4
	vocalization	0	0	0	0	0	0	0
	restlessness	0	0	0	0	0	0	0
	irritability (aggression)	0	0	0	0	0	0	0
Motor Activity	reactivity (environment)	4	4	4	4	4	4	4
	touch response	4	4	4	4	4	4	4
	pain response	4	4	4	4	4	4	4
CNS Excitation	straub tail	0	0	0	0	0	0	0
	tremors	0	0	0	0	0	0	0
	twitches	0	0	0	0	0	0	0
Posture	body posture	4	4	4	4	4	4	4
	limb position	4	4	4	4	4	4	4
Motor Incoord	righting reflex	0	0	0	0	0	0	0
	limb tone	4	4	4	4	4	4	4
	grip strength	4	4	4	4	4	4	4
Muscle Tone	body sag	0	0	0	0	0	0	0
	body tone	4	4	4	4	4	4	4
	abdominal tone	4	4	4	4	4	4	4
Reflex	pinna	4	4	4	4	4	4	4
	corneal	4	4	4	4	4	4	4
Autonomic	pupil size	4	4	4	4	4	4	4
	palpebral opening	4	4	4	4	4	4	4
	salivation	0	0	0	0	0	0	0
Dead	No. of acute	0	0	0	0	0	0	0
	No. of delayed (7th day)	0	0	2	0	0	1	0

Irwin の方法 (1964) より抜粋.

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10匹のマウスに MF の100, 200, 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状が認められなかった。対照薬の BV についても、200, 500 mg/kg の皮下注射では全く異常を認めなかった。しかし、7日間連続投与群で、MF 200 mg/kg, BV 200mg/kg 投与でそれぞれ2, および1匹の死亡例が認められた。

2) 自発運動量に及ぼす影響

MF 100, 200, 500 および 1000 mg/kg の皮下注射では、図2に示すように対照群とほぼ同程度の自発運動量を示し、抑制も増強も認められなかった。

3) 睡眠増強作用

表2に示すように、MF 100, 200, 500 および 1000 mg/kg の皮下注射ではマウスに全く影響が認められなかった。対照薬の BV 200, 1000 mg/kg でも、睡眠時間の有意の延長は認められなかった。

4) 懸垂試験に及ぼす影響

MF 100, 200, 500 および 1000 mg/kg と BV 200 ならびに 500 mg/kg を皮下注射したマウスの各群について、30分後から6時間後まで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

MF 100, 200, 500 および 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

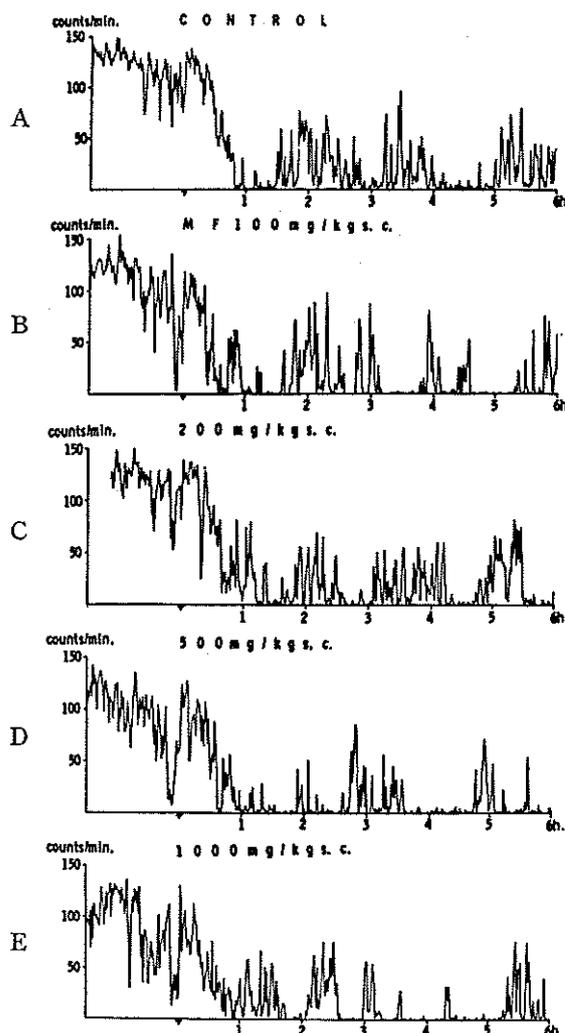


図2. マウスの自発運動量に及ぼす MF の影響

- A : 対照 (5% acacia 皮下注射),
 B : MF 100 mg/kg 皮下注射,
 C : MF 200 mg/kg 皮下注射,
 D : MF 500 mg/kg 皮下注射,
 E : MF 1000 mg/kg 皮下注射.

示すように、MF 1000 mg/kg 投与群で stretching の抑制 (鎮痛効果) が認められた。また対照薬の BV 200 および 500 mg/kg 皮下注射した群では、有意の差は認められなかった。

6) 正常体温に及ぼす影響

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

表 2. マウスの thiopental sodium 睡眠作用に及ぼす MF および対照薬 BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分, 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)		22	144.4±6.2
MF	100	21	136.2±8.9
	200	22	106.5±8.3
	500	12	128.3±12.9
	1000	12	131.8±15.6
BV	200	11	136.6±16.1
	1000	12	144.3±12.1

(有意差なし)

および BV 200, 500 mg/kg の各群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 MF 100, 200, 500, 1000 mg/kg および BV 200, 500 mg/kg の各群の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

MF および BV の 100, 200, 500 mg/kg の各用量を, 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。

表 3. マウスの懸垂試験に及ぼす MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	落下例							
			0.5	1	1.5	2	3	4	5	6時間
対照 (5% acacia)		10	0	0	0	0	0	0	0	0
MF	100	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	10	0	0	0	0	0	0	0	0
BV	200	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	10	0	0	0	0	0	0	0	0

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±S.E.)
対照 (5% acacia)		11	91	19.4±5.3
MF	100	10	80	17.7±2.2
	200	10	80	19.9±4.0
	500	10	90	12.1±3.4
	1000	10	40	4.5±2.3*
BV	200	10	60	10.6±4.0
	500	10	50	10.0±4.6

* : 対照群との間に有意差が認められる ($p < 0.05$)

st : stretching 姿勢

表 5. ウサギの直腸温に及ぼす MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	直腸温 (°C, 平均)							
			投与前	投与後					24時間	
				1	2	3	4	5		6
MF	100	3	39.3	38.7	38.7	38.6	38.8	38.6	39.1	39.2
	200	3	39.3	38.9	38.7	39.0	38.7	38.7	38.8	39.2
	500	3	39.4	39.0	38.9	38.8	38.9	39.0	39.1	39.2
BV	100	3	39.4	39.2	38.8	38.6	38.8	38.9	39.0	39.3
	200	3	39.5	39.2	38.8	39.0	38.9	39.2	39.2	39.3
	500	3	39.1	38.5	38.3	38.2	38.4	38.4	38.6	39.1

(有意差なし)

表 6. マウスの最大電撃けいれんに及ぼす MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例				死亡例
			TF	TE	CL	計 (%)	
対照 (5% acacia)		20	20	20	16	20 (100)	4
MF	100	10	10	10	9	10 (100)	1
	200	10	10	10	8	10 (100)	2
	500	10	10	10	10	10 (100)	0
	1000	10	10	10	8	10 (100)	2
BV	200	10	10	10	2	10 (100)	8
	500	10	10	10	4	10 (100)	6

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 MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例				死亡例	
			MF	CL	TF	TE		計 (%)
対照 (5% adacia)		20	20	14	20	19	20 (100)	19
MF	100	10	10	4	6	6	10 (100)	6
	200	10	10	6	7	7	10 (100)	7
	500	10	10	2	6	6	10 (100)	6
	1000	10	10	3	7	7	10 (100)	7
BV	200	10	10	4	8	8	10 (100)	8
	500	10	10	4	5	5	10 (100)	5

MF : minimal full seizure 最小けいれん

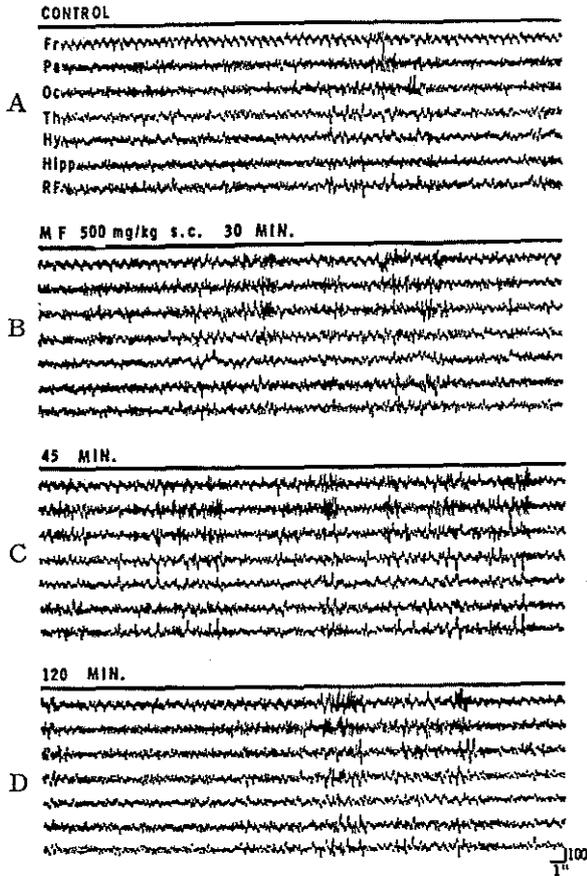


図3. ウサギの自発脳波に及ぼすMFの影響
 A: 対照脳波,
 B: MF 500 mg/kg 皮下注射 30 分後,
 C: 45 分後, D: 120 分後.

脳波は上から皮質3ヶ所(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(図4も同じ).

MF 100 および 200 mg/kg を投与したウサギ脳波には3時間後まで全く影響がみられず, 500 mg/kg 投与の1例に60~120分頃に高振幅成分が多少増加を示したものなどがあつ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つた(図3).

また BV 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みられたが, 著しいものではなく, 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4).

2. 自律神経系に及ぼす影響

1) 摘出腸管に及ぼす影響

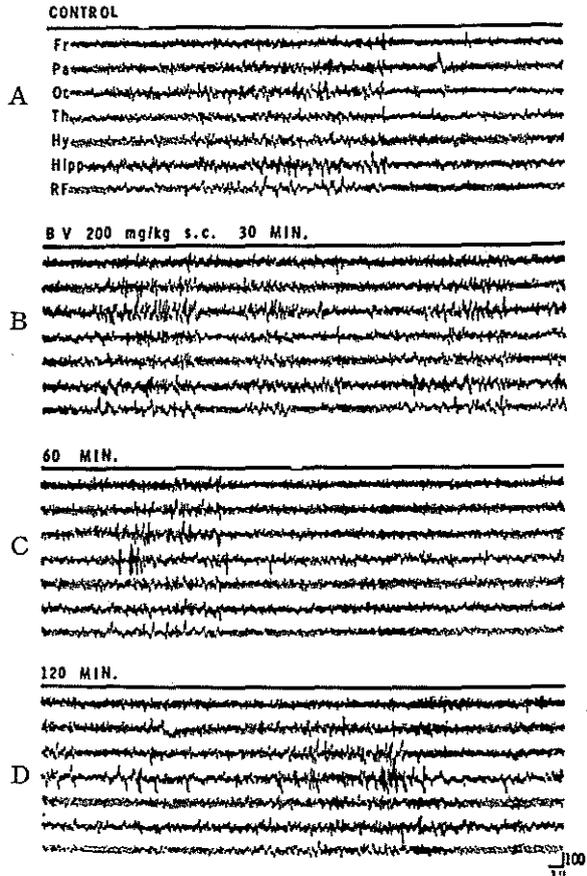


図4. ウサギの自発脳波に及ぼすBVの影響
 A: 対照脳波,
 B: BV 200 mg/kg 皮下注射 30 分後,
 C: 60 分後, D: 120 分後.

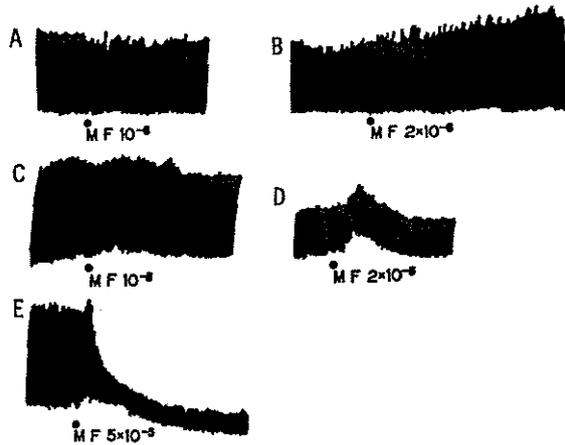


図5. ウサギ摘出腸管自発運動に及ぼすMFの影響
 A: MF 10^{-6} g/ml 添加,
 B: MF 2×10^{-6} g/ml 添加,
 C: MF 10^{-5} g/ml 添加,
 D: MF 2×10^{-5} g/ml 添加,
 E: MF 5×10^{-5} g/ml 添加.

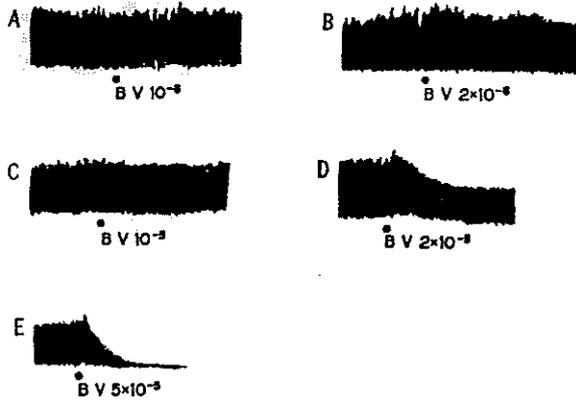


図 6. ウサギ摘出腸管自発運動に及ぼすBVの影響

- A : BV 10^{-6} g/ml 添加,
- B : BV 2×10^{-6} g/ml 添加,
- C : BV 10^{-5} g/ml 添加,
- D : BV 2×10^{-5} g/ml 添加,
- E : BV 5×10^{-5} g/ml 添加.

a) 自発収縮
MF および BV の 10^{-6} から 5×10^{-5} g/ml の間の濃度を応用し、それぞれ 5×10^{-5} g/ml の濃度でウサギ摘出腸管に振幅の抑制がみられた (図 5, 6).

b) acetylcholine (Ach) による収縮
Ach 10^{-6} g/ml によるウサギ摘出腸管の収縮に対して、MF および BV の 10^{-5} g/ml までの濃度では影響は認められなかった (図 7).

c) BaCl₂ による収縮
BaCl₂ 10^{-4} g/ml によるウサギ摘出腸管の収縮に対して、MF および BV はそれぞれ 10^{-5} g/ml の濃度において、軽度の抑制を示した (図 8).

d) serotonin
serotonin (5-HT) 10^{-7} g/ml によるウサギ摘出腸管収縮に対して、MF および BV はそれぞれ 5×10^{-6} g/ml までの濃度でほとんど影響を与えなかった (図 9).

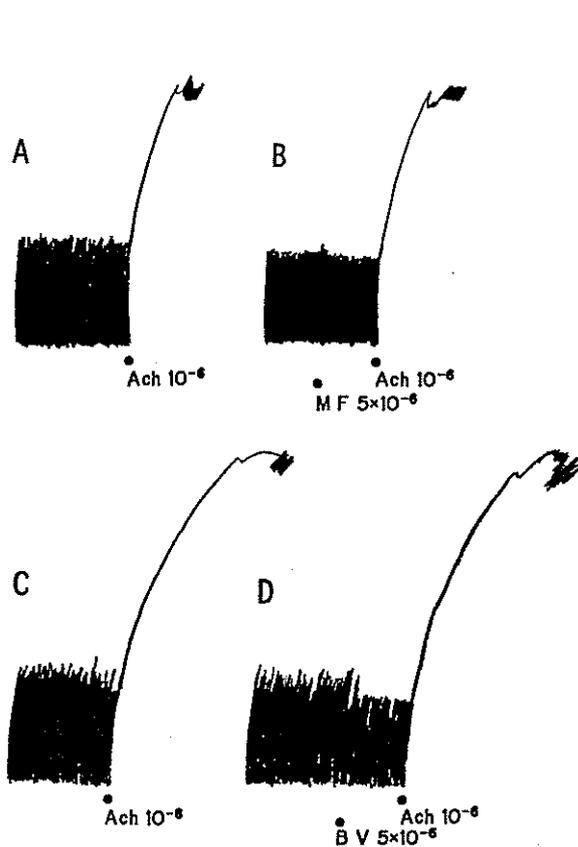


図 7. acetylcholine (Ach) のウサギ摘出腸管収縮作用に及ぼすMFおよびBVの影響

- A : 対照 (Ach 10^{-6} g/ml 添加),
- B : MF 5×10^{-6} g/ml 添加,
- C : 対照 (Ach 10^{-6} g/ml 添加),
- D : BV 5×10^{-6} g/ml 添加.

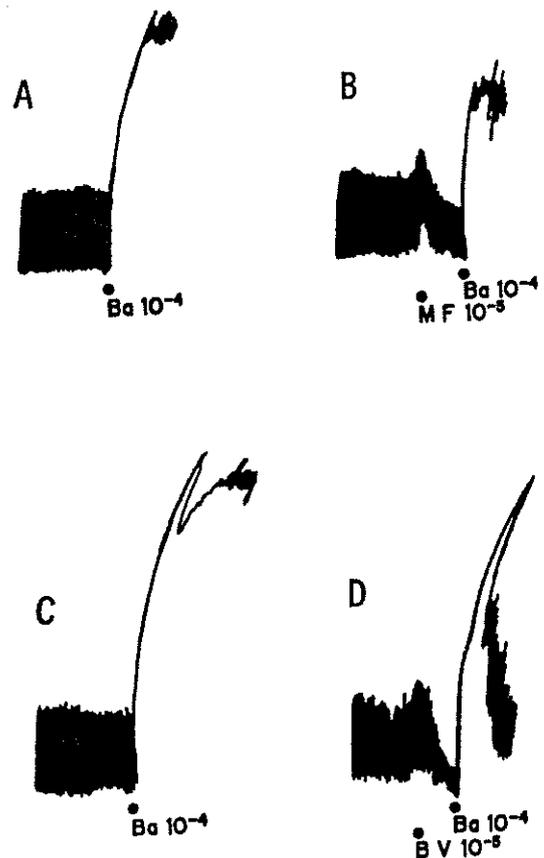


図 8. BaCl₂ (Ba) のウサギ摘出腸管収縮作用に及ぼすMFおよびBVの影響

- A : 対照 (Ba 10^{-4} g/ml 添加),
- B : MF 5×10^{-6} g/ml 添加,
- C : 対照 (Ba 10^{-4} g/ml 添加),
- D : BV 5×10^{-6} g/ml 添加.

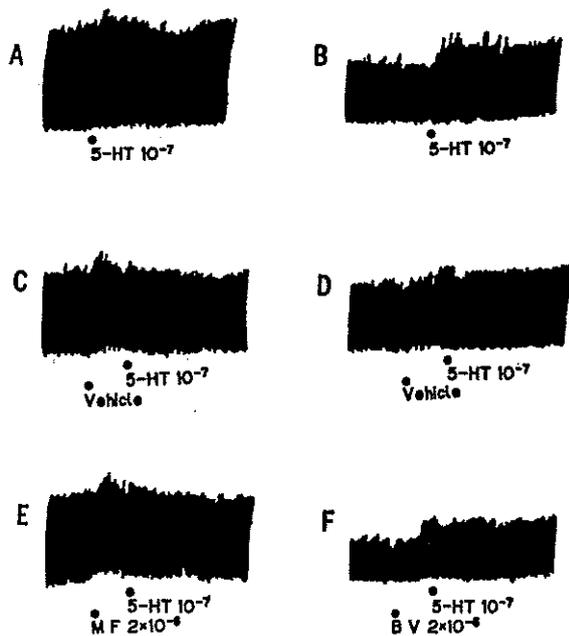


図 9. serotonin (5-HT) のウサギ摘出腸管収縮作用に及ぼすMFおよびBVの影響
 A : 5-HT 10^{-7} g/ml 添加,
 B : 対照 (溶媒および 5-HT 10^{-7} g/ml 添加),
 C : MF 2×10^{-6} g/ml 添加),
 D : 5-HT 10^{-7} g/ml 添加),
 E : 対照 (溶媒および 5-HT 10^{-7} g/ml 添加),
 F : BV 2×10^{-6} g/ml 添加.

e) histamine による収縮

histamine 10^{-8} g/ml によるウサギ摘出腸管の収縮に対して MF および BV の 2×10^{-6} g/ml までは影響を与えなかったが (図 10), それぞれ 5×10^{-6} , 10^{-5} g/ml の濃度でわずかに振幅の減少傾向がみられた.

2) 摘出子宮に及ぼす影響

a) 非妊娠子宮

(1) 自動運動

ラットの摘出子宮の自動運動に対し, MF 10^{-6} , 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} と 5×10^{-5} g/ml では, 振幅の抑制が認められた. 同様に BV 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} および 3×10^{-5} g/ml では影響がなく 5×10^{-5} g/ml で自動運動の抑制が認められた (図 11 A, B, C).

(2) oxytocin による収縮

oxytocin 10^{-4} U/ml によりラットの摘出子宮収縮

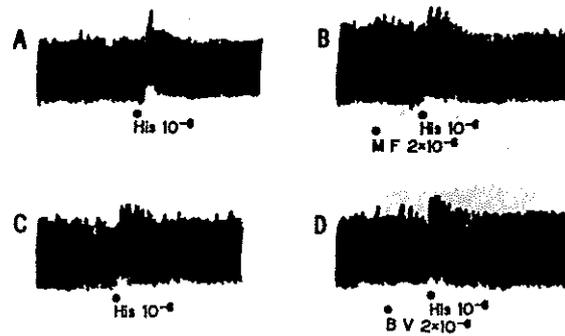


図 10. histamine (His) のウサギ摘出腸管収縮作用に及ぼすMFおよびBVの影響
 A : 対照 (His 10^{-6} g/ml 添加),
 B : MF 2×10^{-6} g/ml 添加,
 C : 対照 (His 10^{-6} g/ml 添加),
 D : BV 2×10^{-6} g/ml 添加.

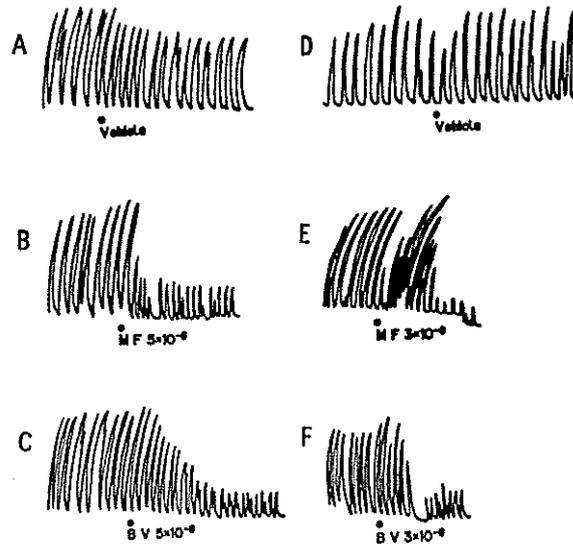


図 11. ラット摘出子宮自動運動に及ぼすMFおよびBVの影響

非妊娠子宮

- A : 対照 (溶媒添加),
 B : MF 5×10^{-5} g/ml 添加,
 C : BV 5×10^{-5} g/ml 添加.

妊娠子宮 (妊娠 14 日目)

- D : 対照 (溶媒添加),
 E : MF 5×10^{-5} g/ml 添加,
 F : BV 5×10^{-5} g/ml 添加.

運動は強い収縮が発現したが, この収縮に対して, MF および BV の 10^{-6} , 3×10^{-6} および 10^{-5} g/ml のそれぞれの濃度では影響はみられなかった. しかし MF および BV の 3×10^{-5} , 5×10^{-5} g/ml で抑制

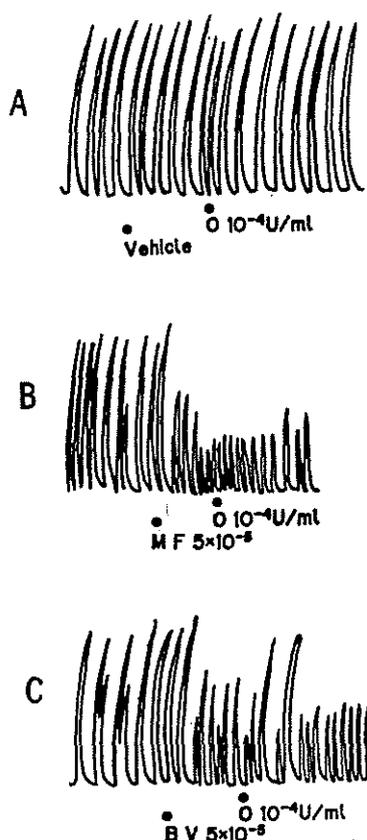


図 12. oxytocin (O) のラット摘出非妊娠子宮収縮作用に及ぼすMFおよびBVの影響
 A : 対照 (溶媒に続いて O 10^{-4} U/ml 添加),
 B : MF 5×10^{-5} g/ml 添加,
 C : BV 5×10^{-5} g/ml 添加.

の傾向がみられた (図 12):

(3) serotonin による収縮

serotonin の 10^{-6} g/ml でラットの摘出子宮に最大収縮がみられたが, MF および BV の 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} g/ml のそれぞれの濃度において影響はみられなかった. また MF および BV 3×10^{-5} , 5×10^{-5} g/ml のそれぞれの濃度でやや抑制がみられた (図 13).

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, MF の 10^{-6} および 3×10^{-6} g/ml の濃度は影響がみられず, 10^{-5} , 3×10^{-5} として 5×10^{-5} g/ml ではやや抑制が認められた. また BV の 10^{-6} g/ml では 1 例抑制傾向を認めたが他は影響がなく, 3×10^{-6} および 10^{-5} g/ml の薬物濃度では抑制が認められた (図 11 D, E, F).

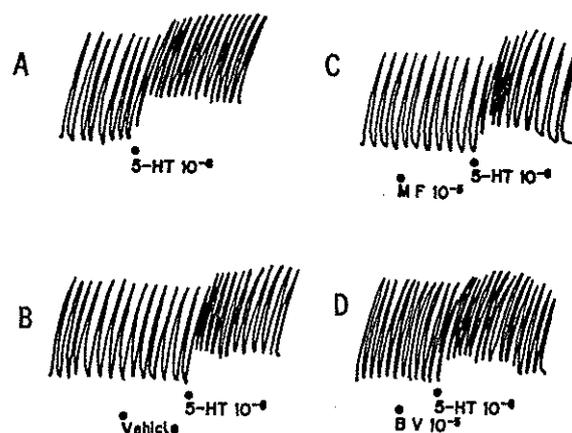


図 13. serotonin (5-HT) のラット摘出非妊娠子宮収縮作用に及ぼすMFおよびBVの影響
 A : 5-HT 10^{-6} g/ml 添加,
 B : 対照 (溶媒および 5-HT 10^{-6} g/ml 添加),
 C : MF 10^{-5} g/ml 添加,
 D : BV 10^{-5} g/ml 添加.

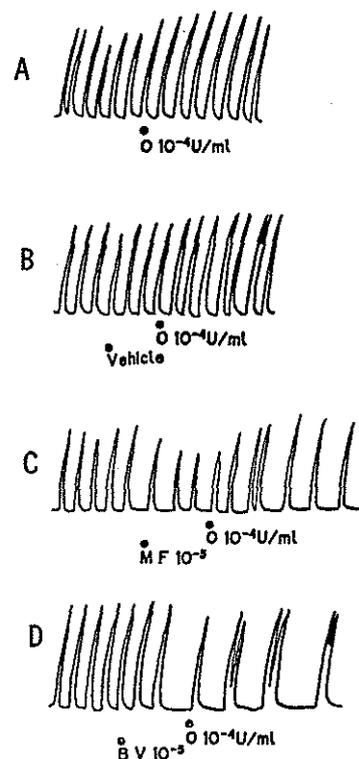


図 14. oxytocin (O) のラット摘出妊娠 14 日目子宮収縮作用に及ぼすMFおよびBVの影響
 A : oxytocin 10^{-4} U/ml 添加,
 B : 対照 (溶媒および oxytocin 10^{-4} U/ml 添加),
 C : MF 10^{-5} g/ml 添加,
 D : BV 10^{-5} g/ml 添加.

表 8. マウスの腸管炭末輸送能に及ぼす MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	輸送率 (% , 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)		12	71.4± 4.6
MF	100	11	71.6± 4.4
	200	22	57.5± 4.3*
	500	12	72.5± 4.7
	1000	6	70.0± 5.5
BV	200	6	73.2± 7.6
	1000	5	63.2±12.4

*: 対照群との間に有意差が認められる ($p < 0.05$)

(2) oxytocin による収縮

oxytocin 10^{-4} U/ml によるラット妊娠子宮の収縮に対して, MF および BV の 10^{-6} , 3×10^{-6} g/ml の濃度では影響はみられなかった. しかし MF および BV の 10^{-5} , 3×10^{-5} , 5×10^{-5} g/ml の濃度で抑制の傾向がみられた (図 14). さらに MF 5×10^{-5} g/ml ならびに BV 3×10^{-5} g/ml で各 1 例, oxytocin による収縮を増強した.

3) 腸管輸送能に及ぼす影響

MF 100, 200, 500 および 1000 mg/kg ならびに BV 200 さらに 1000 mg/kg の各用量を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.

4) 生体子宮運動に及ぼす影響

a) 妊娠ウサギ

3 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は軽度に抑制された. MF 3 mg/kg の静脈内注射では, 溶媒と同程度による軽度抑制を示したが, 10 mg/kg では, 子宮収縮曲線は抑制を示した. また対照薬である BV 5 mg/kg の静脈内注射では 1 例であるが, やや抑制傾向を示した (図 15).

b) 非妊娠ウサギ

非妊娠ウサギ 7 匹について検討を行ったが, 溶媒については, 4 例が変化なく, 2 例は抑制を示し, 1 例は子宮収縮曲線に対してやや増強を示した. MF 3 mg/kg 静脈内注射で, 5 例は影響なく 2 例はやや抑

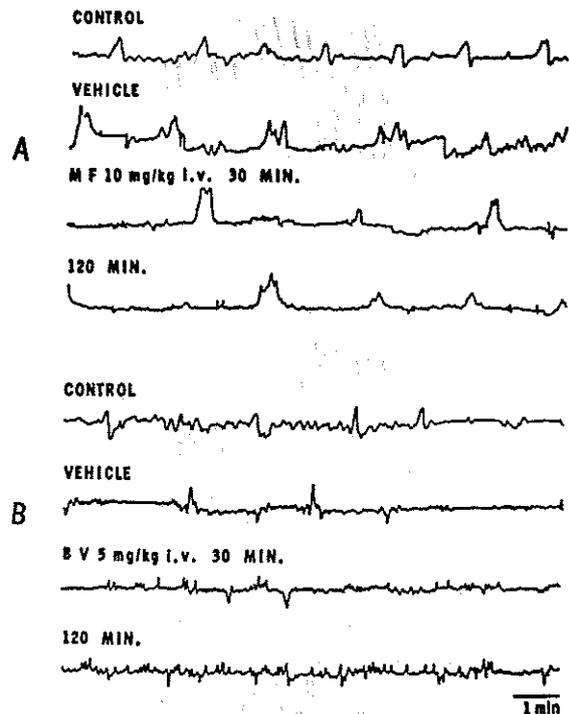


図 15. 非妊娠ウサギ生体子宮運動に及ぼす MF および BV の影響

A : MF 10 mg/kg 静脈注射,

B : BV 5 mg/kg 静脈注射.

記録は上から対照, 溶媒 (被験薬投与の 1 時間前に 0.1 mg/kg 静注) および被験薬静注 30 分後, 120 分後の子宮収縮曲線 (uterine contraction) (図 16 も同じ).

制作用が現れた. さらに 10 mg/kg では 5 例にやや抑制がみられた. そして対照薬の BV 5 mg/kg 静脈内投与により 1 例は変化なく, 2 例にやや抑制, そして 1 例にやや増強作用がみられた (図 16).

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 1 ml/kg 静脈内注射した 3 匹では, 血圧は注射直後から全例軽度の下降 ($-20 \sim 30$ mmHg) を示したが, 他の呼吸運動, 頸動脈血流量および心電図などには影響はなかった. 次に MF 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 匹すべてが溶媒と同程度の軽度下降 ($-20 \sim 30$ mmHg) を示し, 血流量, および心電図には全く変化が認められなかった (図 17).

BV 10 mg/kg を静脈内注射した各 3 匹でも, 溶媒および MF 投与の場合とはほぼ同様, 軽度の血圧下降

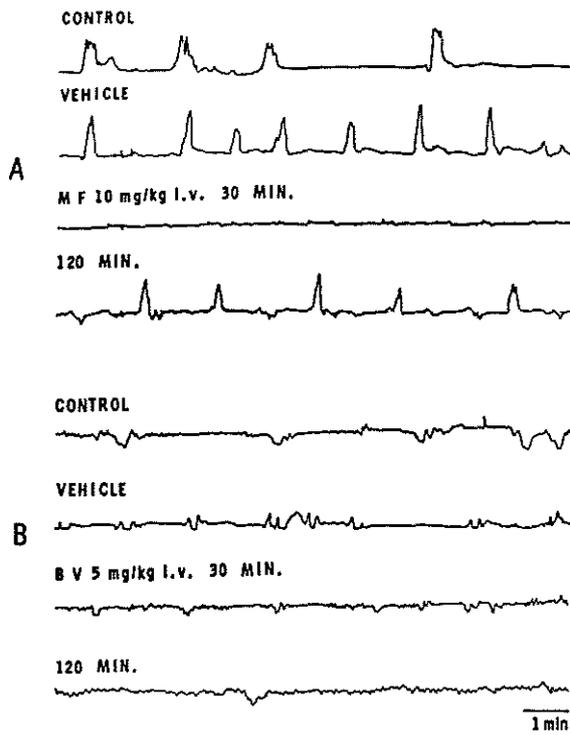


図 16. 妊娠 10 日目のウサギ生体子宮運動に及ぼす MF および BV の影響
 A : MF 10 mg/kg 静脈注射,
 B : BV 5 mg/kg 静脈注射.

(-20~30 mmHg) がみられ, また呼吸運動は 1 匹で抑制を示したが, 他はわずかに抑制傾向がみられた. その他, 血流量, 心電図には影響はみられなかった (図 17).

4. その他の薬理作用

1) 表面麻酔作用

モルモットに MF 0.25% および 0.5% さらに BV 0.25% を点眼したが表 9 に示すように対照と比較しても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 MF の 0.25% および 0.5% 液, BV を 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 2 種はいずれも浸潤麻酔作用を有することが窺えるが, その作用強度は, MF と BV がほぼ同程度の作用を示した.

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 2 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 18).

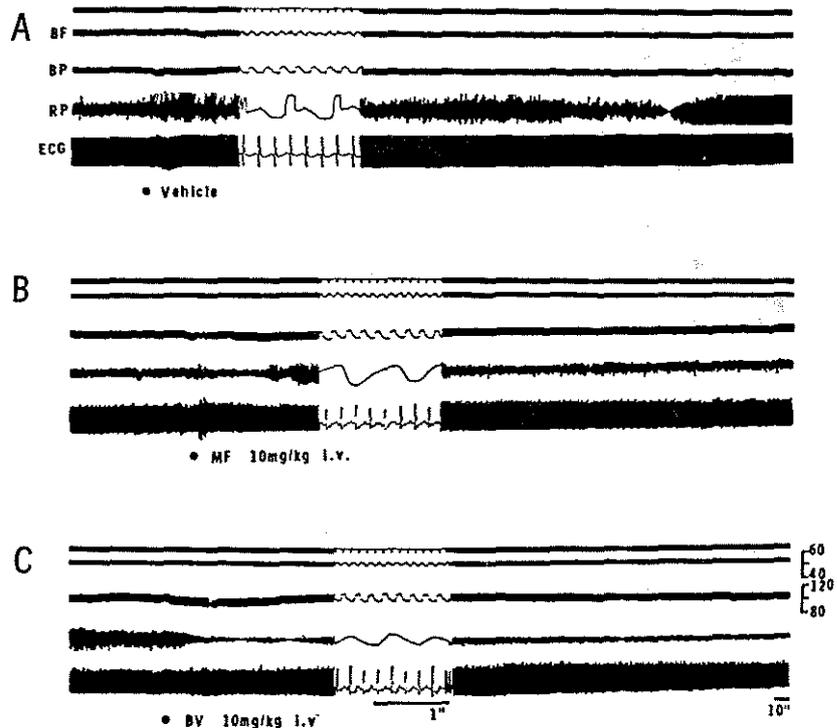


図 17. ウサギの呼吸, 血圧, 血流量, 心電図に及ぼす MF および BV の影響
 A : 対照 (溶媒静脈注射), B : MF 10 mg/kg 静脈注射, C : BV 10 mg/kg 静脈注射.
 BF : 頸動脈血流量 (ml/min), BP : 頸動脈血圧 (mmHg), RP : 呼吸, ECG : 心電図.

表 9. モルモットの表面麻酔作用に及ぼす MF および BV の影響 (角膜反射)

薬物	濃度 (mg/kg)	例数	角 膜 反 射						
			投与前	5	10	15	20	25	30分
対照	(5% acacia)	3	—	—	—	—	—	—	—
	(0.9% NaCl)	3	—	—	—	—	—	—	—
MF	0.25	3	—	—	—	—	—	—	—
	0.5	3	—	—	—	—	—	—	—
BV	0.25	3	—	—	—	—	—	—	—

表 10. モルモットの浸潤麻酔作用に及ぼす MF および BV の影響 (丘疹法)

薬物	濃度 (%)	例数	皮膚収縮消失率 (% , 平均±S.E.)					
			5	10	15	20	25	30分
対照	(5% acacia)	3	5.6±5.6	0	5.6±5.6	5.6±5.6	0	0
	(0.9% NaCl)	3	5.6±5.6	0	0	0	0	0
MF	0.25	3	33.3	33.3±9.6	38.9±5.6	16.7	22.2±14.7	16.7±9.6
	0.5	3	33.3	27.8±5.6	38.9±5.6	38.9±11	33.3±19.2	22.2±5.6
BV	0.25	3	38.9±5.6	16.7±9.6	38.9±5.6	33.3±9.6	33.3±19.2	22.2±5.6

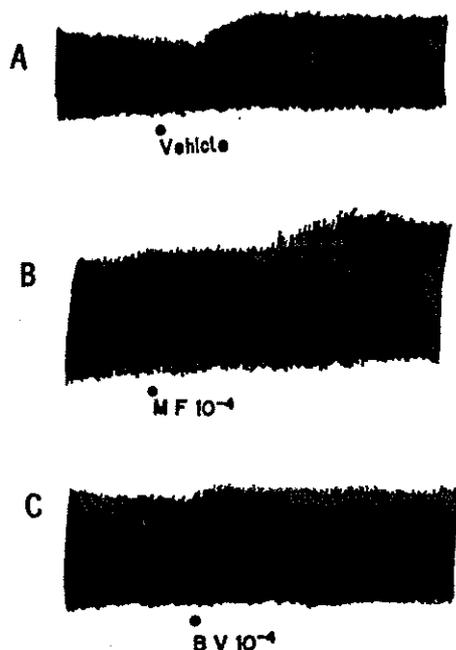


図 18. ラットの摘出横隔膜運動に対するMFおよびBVの影響
 A : 対照 (溶媒添加),
 B : MF 10^{-4} g/ml 添加,
 C : BV 10^{-4} g/ml 添加.

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 MF 100, 200 および 500 mg/kg, ならびに BV 200, 500 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, 胃液量, 胃酸分泌量は対照に比べてわずかに低下, またペプシン活性では, BV 500 mg/kg 投与で低下を示した. その他全般的にみて, 影響はないものと認められた.

2) 胆汁分泌作用

MF および BV の各 30 および 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.

3) 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 MF 200 および 500 mg/kg, BV 200 mg/kg 皮下注射の影響を調べた.

結果は表 13 に示すように, MF 200 および 500 mg/kg 投与群で 5 時間の総尿量が対照と比較して, 有意に増加し, また MF 500 mg/kg 投与群では, 電解質の K^+ が有意に増加を示した. その他の電解質 Na^+ ,

表 11. ラットの胃液分泌に及ぼす MF および BV の影響 (各群 3 匹)

薬物	用量 (mg/kg)	胃液量 (ml/1匹)	胃酸分泌量 (μ Eq/h)	ペプシン活性 (mg, try/min)
対照 (5% acacia)		3.0 \pm 0.9	85.7 \pm 18.0	13.8 \pm 1.7
MF	100	1.7 \pm 0.7	68.3 \pm 10.5	15.6 \pm 4.2
	200	2.7 \pm 0.7	67.7 \pm 5.9	14.7 \pm 2.1
	500	2.3 \pm 0.1	67.0 \pm 7.8	10.7 \pm 4.2
BV	200	2.4 \pm 0.7	55.3 \pm 0.6	12.8 \pm 2.7
	500	1.5 \pm 0.3	54.7 \pm 19.7	6.3 \pm 1.4

(有意差なし)

表 12. ラットの胆汁分泌に及ぼす MF および BV の影響 (各群 3 匹)

薬物	用量 (mg/kg)	胆汁分泌量 (ml/100 g 体重, 平均 \pm S.E.)					計	乾燥重量 (mg/ml) (平均 \pm S.E.)
		投与前	1	2	3	4		
対照 (5% acacia)		0.37 \pm 0.06	0.30 \pm 0.04	0.26 \pm 0.04	0.26 \pm 0.03	0.25 0	1.45 \pm 0.15	25.4 \pm 1.78
MF	30	0.36 \pm 0.03	0.30 \pm 0.01	0.28 \pm 0.02	0.24 \pm 0.03	0.23 \pm 0.02	1.39 \pm 0.09	25.8 \pm 1.03
	100	0.40 \pm 0.03	0.33 \pm 0.02	0.23 \pm 0.02	0.21 \pm 0.03	0.22 \pm 0.03	1.40 \pm 0.08	25.9 \pm 2.40
BV	30	0.45 \pm 0.03	0.43 \pm 0.01	0.33 \pm 0.03	0.33 0	0.28 \pm 0.01	1.82 \pm 0.07	25.6 \pm 1.31
	100	0.38 \pm 0.03	0.36 \pm 0.02	0.26 \pm 0.01	0.22 \pm 0.03	0.24 \pm 0.01	1.46 \pm 0.04	25.8 \pm 1.50

(有意差なし)

表 13. ラットの尿量, 尿中電解質に及ぼす MF および BV の影響 (各群 3 匹)

薬物	用量 (mg/kg)	尿量 (ml/kg, 平均 \pm S.E.)	電解質 (mEq/l/5h, 平均 \pm S.E.)			尿浸透圧 (mOsm/l) (平均 \pm S.E.)
			Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	
対照 (5% acacia)		28.6 \pm 3.0	62.7 \pm 20.95	31.8 \pm 3.42	74.3 \pm 18.22	391.3 \pm 82.45
MF	200	40.0 \pm 3.6*	33.3 \pm 2.33	38.7 \pm 5.49	54.0 \pm 8.08	344.3 \pm 61.34
	500	42.3 \pm 6.5*	57.0 \pm 16.09	46.3* \pm 2.34	73.7 \pm 11.98	419.0 \pm 2.00
BV	200	37.3 \pm 3.6	50.3 \pm 16.04	34.7 \pm 2.31	57.3 \pm 8.82	369.3 \pm 16.04

*: 対照群との間に有意差が認められる (p<0.05)

Cl⁻および尿浸透圧には影響は認められなかった。

b) 腎機能

ラットに MF 200 および 500 mg/kg, ならびに BV 200 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, MF 投与群で尿量の増加が

みられたほかは, 有意の変化は認められなかった (表 14).

4) 肝機能に及ぼす影響

MF 100 および 300 mg/kg, ならびに BV 100 mg/kg をウサギに皮下注射し, ICG-test に対する影響を

表 14. ラットの腎機能に及ぼす MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	尿量 (ml, 平均±S.E.)	クレアチニン量 (mg/日, 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)		4	15.1±0.7	4.6±0.46
MF	200	4	22.0±1.5*	5.1±1.02
	500	4	21.6±1.6*	4.3±0.15
BV	200	4	14.0±0.9	4.0±0.14

* : 対照群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 MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	ICG 量 (mg/dl, 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)		3	0.12±0.014
MF	100	4	0.05±0.007*
	300	4	0.03±0.005*
BV	100	4	0.06±0.009*

* : 対照群との間に有意差が認められる (p<0.05)

調べたが、結果は表 15 にみられるように、いずれの群も有意の変化が認められた。

5) 肝グリコーゲン蓄積作用

マウスに対する MF 200 および 500 mg/kg, と BV 200 mg/kg の各皮下注射の影響を調べたが表 16 にみられるように副腎摘出に対して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。

6) 血液凝固作用

MF 200, 500 および 1000 mg/kg, および BV 200 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 BV 200 mg/kg 投与群に有意の差が認められたが、その他の各群には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わずかに減少し、前立腺、精のうおよび肛門挙筋の重量はいずれも減少した。これに対し MF 200, および 500 mg/kg, さらに BV 200 mg/kg を皮下注射したが、去勢によ

表 16. マウスの肝グリコーゲン蓄積作用に及ぼす MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	肝グリコーゲン量 (mg/肝g, 平均±S.E.)
対照 (5% acacia)			
偽手術		11	15.17±3.13
副腎摘出		10	9.29±1.37
MF	200	10	14.28±1.48*
	500	10	22.04±4.11*
BV	200	10	18.57±3.45*

* : 対照群 (副腎摘出) との間に有意差が認められる (p<0.05)

表 17. ラットの血液凝固に及ぼす MF および BV 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)		3	14.27±0.087
MF	200	3	14.23±0.353
	500	3	13.97±0.240
	1000	3	14.00±0.361
BV	200	3	13.83±0.090*

* : 対照群との間に有意差が認められる (p<0.05)

る対照群と差はなかった。一方、testosterone 投与群では MF 200 mg/kg と併用した群では、MF 200 mg/kg と併用した群で肛門挙筋の重量ならびに体重が増加、さらに 500 mg/kg 併用群では精のうの重量および体重が有意に増加を示した (表 18)。

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対する MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	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	精囊	肛門挙筋	1日目	7日目
対照 (5% acacia) (去勢, 同)		3	46.53±4.06	30.14±3.38	27.94±3.03	56.7±3.33	76.7±3.33
		3	29.42±2.80	20.42±1.60	16.75±3.91	56.7±3.33	71.7±1.67
MF	200	3	48.82±8.77	27.22±4.14	32.21±2.80	51.7±4.41	51.7±1.67
	500	3	29.33±4.76	23.96±1.76	29.02±1.05	56.7±3.33	55.0±2.89
BV	200	3	31.03±4.90	14.22±1.93	17.51±3.99	51.7±1.67	83.3±3.33
teststerone 1 + 5% acacia		3	251.3±64.8	290.1± 5.8	38.37±6.62	56.7±1.67	91.7±1.6
+MF	200	3	180.4± 4.2	297.0± 7.2	58.60±5.07*	55.0±2.89	61.7±3.3**
	500	3	162.4±14.3	321.6±11.4*	53.60±3.49	53.3±3.33	58.3±3.3**
+BV	200	3	84.56±15.7	234.4±21.9	44.40±0.86	51.7±1.67	85.0±5.0

*, **: teststerone 投与群との間に有意差が認められる (* $p < 0.1$, ** $p < 0.05$)

表 19. マウスの卵胞ホルモン作用に及ぼす MF および BV の影響

薬物	用量 (mg/kg)	sesame oil 群		estradiol 群	
		例数	子宮重量	例数	子宮重量
対照 (5% acacia)		11	33.5±2.2	13	61.5±4.1
MF	200	11	30.5±1.7	14	41.9±2.7**
	500	10	23.0±2.8**	11	40.1±2.7**
BV	200	12	25.8±1.8*	13	47.0±4.5*

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

なお子宮重量は mg/10 g 体重で表した。

表 20. ウサギの黄体ホルモン作用に及ぼす MF および BV の影響 (各群 3 匹)

薬物	用量 (mg/kg)	対照 (ゴマ油) 群 (0.2 ml/kg×5 日)		progesterone 群 (0.15 mg/kg×5 日)	
		子宮重量 (平均, g/kg)	McPhail score	子宮重量 (平均, g/kg)	McPhail score
対照 (5% acacia)		1.90	2.0	2.98	3.0
MF	3	2.31	3.3	2.31	3.5
	10	2.28	2.0	2.45	2.0
BV	10	2.45	3.0	2.91	3.0

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, MF 200 および

500 mg/kg, BV 200 mg/kg 皮下注射マウスの子宮重量はいずれも減少した。

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 progesterone 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 MF 3 および 10 mg/kg, BV 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 2 種の被験薬を皮下注射により併用したときの子宮重量および score は表 20 に示すように被験薬単独投与時とほぼ同じで, 重量ならびに score は抑制を示した。

考察および結論

グルココルチコイドである mometasone furoate (MF) を外用剤として開発するに際し, 安全性の立場から, 中枢神経系に及ぼす影響を主とし, その他自律神経系, 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, 対照薬として用いた同族の beta-methasone 17-valerate (BV) 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。

すなわち, まず中枢神経系に対する作用としては MF の高用量を投与しても, phenylquinone を用いた stretching 姿勢 (鎮痛薬の検定法) を軽度抑制した以外は, 全身症状, 自発運動量, thiopental 睡眠に及ぼす影響, 懸垂試験, 抗けいれん作用, ウサギ直腸温, ウサギ自発脳波などに対し, 有意の影響は全く認められはかった。

次に自律神経系に対する作用としては, ウサギ摘出腸管, ラットの摘出子宮 (非妊および妊娠) 運動に対して MF および BV の両者とも 10^{-6} ~ 5×10^{-6} g/ml の濃度ではほとんど影響がなく, 10^{-5} g/ml 以上の濃度で軽度の抑制がみられたが, 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) を考えると, 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。

また妊娠ウサギおよび非妊娠ウサギでの生体子宮運動に対し, MF および BV の両者がやや抑制の傾向を示したが, これらの薬物の溶解のために用いた溶媒の投与でも抑制がみられたことや, 上述の平滑筋抑作用を考えると, この作用も非特異的なものといえよう。

循環器系に対する作用としては, MF および BV のいずれも 10 mg/kg の静注で -20 ~ 30 mmHg の軽度の血圧下降が認められたが, この血圧下降は溶媒の静注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。

その他の薬理作用として, 神経筋接合部に対しては全く影響がなく, 角膜反射を指標とする表面麻酔作用も陰性であったが, 丘疹法による浸潤麻酔作用は両薬物とも明らかに陽性を示したが, このことは局所の毛細血管の収縮作用 (McKenzie ら, 1962) や, 以前にステロイド化合物が静脈麻酔薬として用いられたことなども考え合わせると, 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, 血液凝固時間などに対しては MF は全く影響は認められなかったが, 腎機能検査では MF により軽度の尿量増加はあったものの用量依存性はなく, 電解質, 浸透圧, クレアチニン量などにはほとんど変化は認められなかったことなどから, 必ずしも特異的な作用とは思われない。

また肝機能検査で, MF および BV の両薬とも ICG 量の減少や肝グリコーゲン量の増加がみられたが, これらはグルココルチコイドの持つ本来的作用 (和田ら, 1980) と考えられる。

さらに各種性ホルモン作用に及ぼす影響を検討した実験で, MF が testosterone による前立腺の重量増加に対する抑制, また幼若ウサギに estradiol 前処置後に投与した際の軽度の子宮内膜肥厚などの作用を有することなどが認められたが, これらの作用は他のコルチコステロイドにもみられることから (田中ら, 1976; Millonig ら, 1977; 和田ら 1980), MF 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, MF の一般薬理作用について対照薬の BV と共に検討を行ったが, 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作用しか認められず, また本薬の脳波, 呼吸, 循環系に対する作用は 200 mg/kg までの皮下注射では明確な変化を示さないという左近上ら (1989) の報告と考え合わせても, 外用薬としての mometasone furoate 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・17 B) 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) McKenzie, A. W., and Stoughton, R. B. (1962). Method for comparing percutaneous absorption of steroids. Arch Dermatol 86, 608-610.
- 10) McPhail, M. K. (1934). The assay of progestin. J Physiol 83, 145-156.
- 11) Millonig, R. C. and Yiakas, E. (1977). Pharmacological and biochemical properties of drug substances. vol. 1, p. 215, American Pharmaceutical Association, New York.
- 12) 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.
- 13) 左近上博司, 西村敬治, 森野久弥, 土山道夫, 中西順一, 池田博信, 長谷川 薫, 西森司雄, 君島健次郎 (1989). mometasone furoate の一般薬理作用 2) 脳波, 呼吸, 循環器系に対する作用. 米子医学雑誌 40, 348-354.
- 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). Predonisolone 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.