

## Piromidic acid の一般薬理作用

磯崎 孟・松野幸男

大日本製薬株式会社総合研究所

Piromidic acid (5, 8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-2-pyrrolidinopyrido[2, 3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid) は大日本製薬株式会社総合研究所で開発された pyridopyrimidine 環を有する新抗腫瘍性物質である。

本薬物の抗腫瘍作用はグラム陰性菌のみならず、ブドウ球菌に対しても認められ<sup>1)</sup>、また、実験動物における経口毒性は弱いとされている<sup>2)</sup>。

本報告は、Piromidic acid (以下 PA と略記する)について安全性見地から一般薬理作用を検討し、Nalidixic acid (以下 NA と略記する) と比較を行なつたものである。

### 実験動物ならびに薬液調製方法

実験には、ICR-JCL 系マウス、Wistar 系ラット、モルモット、ウサギ、ネコおよびイヌを使用した。

PA および NA は、経口投与の場合は特記しないかぎり 1% トラガント液に懸濁し、非経口投与ならびに摘出臓器に作用させる場合は 1 N NaOH を加えて溶解し、過剰のアルカリを 0.1 N HCl で中和した。

### 実験方法ならびに結果

#### 1. マウスの一般行動ならびに自発運動量におよぼす影響

##### [方法]

体重 35 g 前後の ICR-JCL 系雄マウスを 1 群 5 匹ずつ使用し、35 × 23 × 30 cm のプラスチック製ケージに入れ、PA および NA の一般行動におよぼす影響を検討するとともに、“ANIMEX” counter (Farad Electronics 製) で自発運動量を測定した。PA および NA は経口的に投与した。自発運動量の測定は薬物の投与後 5, 10, 20, 30, 40, 50 および 60 分に行ない、生理食塩水投与群と比較した。

##### [結果]

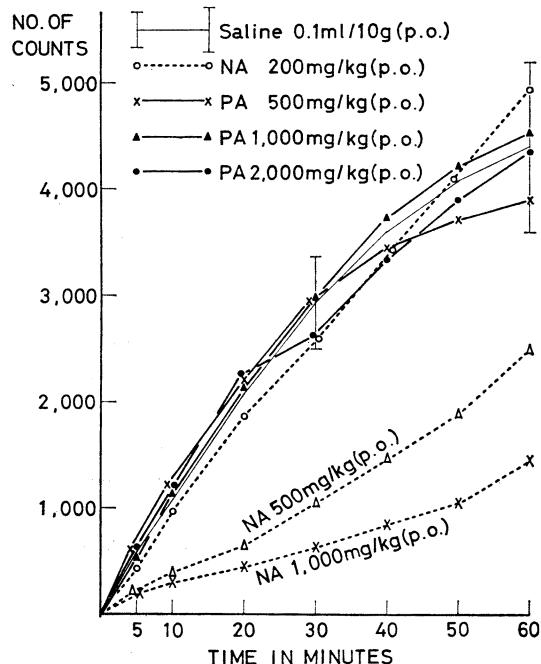
PA : 500, 1,000 および 2,000 mg/kg では一般行動および自発運動量に対して、ほとんど影響をおよぼさなかつた。3,000 mg/kg においては、自発運動量の軽度な減少を認めたが、一般行動にほとんど変化なく、また死亡例もなかつた。

NA : 200 mg/kg では一般行動および自発運動量に対し、ほとんど影響を与えたが、500 mg/kg では投与後 3 ~ 5 分に歩行障害を現わし、腹臥位となり、呼

吸の抑制を認めたが、30 ~ 40 分後から徐々に回復した。また、1,000 mg/kg では上記症状に加え、正向反射の消失が現われ、10 例中 1 例は投与後 20 分に強直性痙攣を起こし、横転、呼吸困難をきたし死亡した。

自発運動量は、500 mg/kg 以上で著明な減少が認められたが、生存例では投与後 60 分より徐々に回復した (図 1)。さらに、2,000 mg/kg では致死的中毒症状が著明となり、5 例中 2 例が死亡し、3,000 mg/kg では 5 例中 4 例が死亡した。

図 1 マウス自発運動量におよぼす PA および NA の影響



#### 2. イヌの一般行動におよぼす影響ならびに嘔吐作用

##### [方法]

実験には寄生虫駆除を行なつた健康な体重 8 ~ 12 kg の雌雄雑犬を用い、PA および NA の一般行動におよぼす影響ならびに嘔吐作用を検討した。

PA および NA は、JP No. 00 カプセルに封入し、経口的に 1 回投与あるいは 1 日 1 回、2 ~ 6 日間の連続投

与を行なつた。

なお、嘔吐作用の確認は、薬物投与前5分にあらかじめ与えた固型飼料(約50g)の吐出をもつて判定した。

#### [結果]

PA: 1回投与において、100~400mg/kgでは一般行動に対してほとんど影響を与えるなかつたが、200mg/kgでは8例中1例が投与後2~3時間に嘔吐を起こした。しかし、100mg/kgの5例、400mg/kgの4例には嘔吐は認められなかつた。また、100および200mg/kgの6日間の連投群(各3例)においても、一般行動の変化ならびに嘔吐作用は認められなかつた。

NA: 100mg/kgの1回投与(5例)では、一般行動に影響なく、嘔吐も認められなかつたが200mg/kgでは、やや不安症状を示し、9例中7例に投与3~7時間後に嘔吐が認められた。また、100mg/kgの6日間連投群(3例)では、5日目に1例が嘔吐した。さらに、200mg/kgの2日間連投群(3例)では、全例に2日とも嘔吐が認められた。

#### 3. ウサギに対する中毒症状

##### [方法]

体重2.5~3kgの雄ウサギ3匹を1群として無麻酔にて首枕により固定し、PAおよびNAの静注時における中毒症状を観察した。薬物は0.1mlを5秒の速さで耳介静脈内に注射した。

##### [結果]

PAおよびNAはともに、10~20mg/kgではほとんど中毒症状は認められなかつたが、50mg/kgでは注射中から呼吸興奮、眼球突出、さらには全身性の筋攣縮を呈した。これらの症状は投与後約60分にほとんど消失し、PAおよびNAの間には特に差異は認められなかつた。

#### 4. マウスの pentetrazol および strychnine 痉攣におよぼす影響

##### [方法]

体重30~40gのICR-JCL系雄マウスを1群5匹ずつ用い、pentetrazol(110mg/kg, i.p.)およびstrychnine(2mg/kg, i.p.)痙攣致死におよぼすPAおよびNAの影響を検討した。

PAおよびNAは、痙攣剤の腹腔内投与の5分および30分前に経口的に投与した。

##### [結果]

PA: pentetrazol痙攣致死に対して、1,000および2,000mg/kgでほとんど影響を与えるなかつた。

また、strychnine痙攣致死に対して、2,000mg/kgで影響をおよぼさなかつた。

NA: pentetrazol痙攣致死に対して、5分前処置では200mg/kgで軽度に致死時間を延長し、500および

1,000mg/kgでは5例中1~2例が生存した。また、30分前処置では、200mg/kg以上で明らかな致死時間の延長が認められ、500および1,000mg/kgで、5例中2~3例は生存した。しかし、strychnine痙攣致死に対しては、500mg/kg30分前処置で、軽度な致死時間の延長を認めたにすぎなかつた。

#### 5. マウスの hexobarbital 麻酔におよぼす影響

##### [方法]

体重30~40gのICR-JCL系雄マウスを1群5匹ずつ用い、PAおよびNAのhexobarbital(80mg/kg, i.p.)麻酔におよぼす影響を検討した。

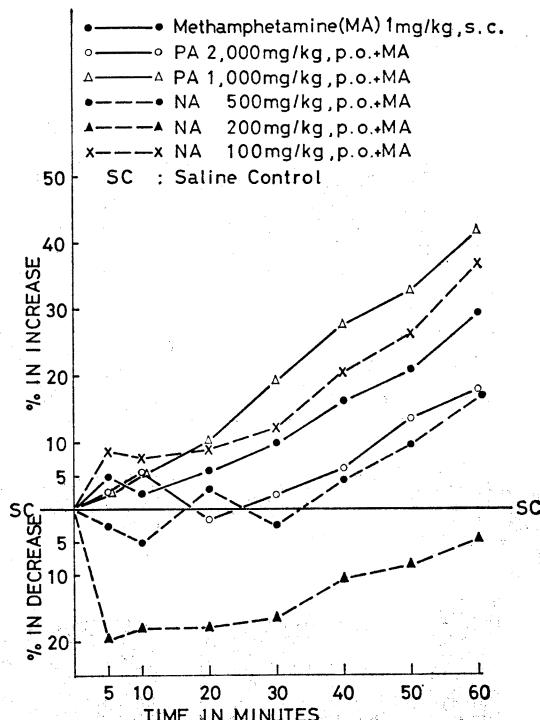
PAおよびNAは、hexobarbital投与の5分あるいは30分前に経口投与し、麻酔時間は正向反射の消失を指標として測定した。

##### [結果]

Hexobarbitalによる麻酔は、投与後約2分に始まり、平均45.5分持続した。

PA: 1,000mg/kg5分前処置では、hexobarbital麻酔に対し、ほとんど影響をおよぼさなかつたが、2,000mg/kg5分前処置ならびに500, 1,000および2,000mg/kg30分前処置では、いずれも約30%の麻酔時間の延長を認めた。しかし、麻酔直前ならびに覚醒時の興

図2 Methamphetamineによるマウス運動量増加作用におよぼすPAおよびNAの影響



奮症状に対してはほとんど影響をおよぼさなかつた。

NA : 100 および 200 mg/kg 5 分前処置では、ほとんど影響をおよぼさなかつたが、500 mg/kg 5 分前処置ならびに 100, 200 および 500 mg/kg 30 分前処置では、30~80% の dose-response を有する麻酔時間の延長が認められ、さらに、500 mg/kg では、hexobarbitalによる興奮症状に対しても軽度ながら抑制する傾向が認められた。

#### 6. マウスの methamphetamine による運動量増加におよぼす影響

##### 〔方法〕

体重 30~40 g の ICR-JCL 系雄マウスを 1 群 5 匹ずつ用い、methamphetamine (以下 MA と略記する) 1 mg/kg (s.c.) による運動量増加におよぼす PA および NA の影響を検討した。

PA および NA は、MA 投与直前に経口投与し、運動量測定には、“ANIMEX” counter を用いた。

##### 〔結果〕

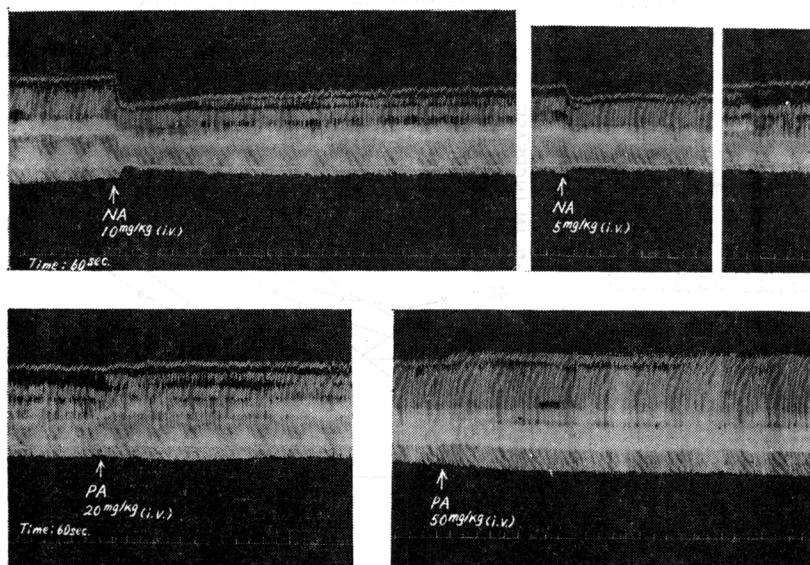
PA : 1,000 および 2,000 mg/kg では、MA による運動量増加に対してほとんど影響をおよぼさなかつた。

NA : 100 mg/kg では影響は見られなかつたが、200 mg/kg では、明らかな MA による運動量増加の抑制作用を示し、その作用は投与後 60 分まで持続した。しかし、NA 単独投与で自発運動量の減少の認められる 500 mg/kg ではやや弱い抑制作用を認めたにすぎなかつた (図 2)。

#### 7. ラットの体温におよぼす影響

##### 〔方法〕

図 3 ラットの神経筋接合部におよぼす PA および NA の影響



体重 150~200 g の Wistar 系雄ラットを 1 群 3 匹ずつ用い、正常体温におよぼす PA および NA の影響を検討した。PA および NA は経口投与し、体温 (直腸温) は電気体温計 (仁丹製) を用いて、薬物投与前後 1 時間ごとに 3 回測定した。

##### 〔結果〕

PA および NA は、いずれも 100, 200 および 400 mg/kg で、ラット正常体温に対してほとんど影響をおよぼさなかつた。

#### 8. ラットの神経-筋接合部に対する作用

##### 〔方法〕

体重 250~300 g の Wistar 系雄ラット (urethane 1 g/kg, i.p. 麻酔) の一侧下肢腹筋ならびに坐骨神経を露出し、他の下肢筋支配神経はすべて切断、坐骨神経は中枢端を切断、腓腹筋はその腱部を切断して、いわゆる坐骨神経-筋標本を作製し、坐骨神経電気刺激による筋肉の収縮をヘーベルを介して煤紙上に描記した。坐骨神経の刺激は矩型波電気刺激装置を用い、刺激条件は頻度 6/分、パルス幅は 5 msec., 電圧 0.05~0.1 V である。PA および NA は、頸静脈内に注射した。

##### 〔結果〕

PA : 5~20 mg/kg では、ラットの坐骨神経電気刺激による骨格筋収縮に対してほとんど影響が認められないか、やや収縮を増強した。

NA : 1~2 mg/kg ではほとんど影響は認められなかつたが、5 mg/kg では軽度に収縮を抑制した。10~50 mg/kg においても持続性の軽度な収縮抑制が認められた (図 3)。

#### 9. ネコの脊髄反射 (屈曲反射)におよぼす影響

##### 〔方法〕

体重 3~4 kg の雄性ネコの脊髄 ( $C_1$ ,  $C_2$  間) をエーテル麻酔下で切断し (脊髄ネコ)、一侧下肢の大脛骨および脛骨を固定し、深腓骨神経の切断中枢端を電気刺激し、惹起された前脛骨節の収縮を煤紙上に描記した。

刺激条件は、頻度 6/分、パルス幅は 0.2 msec., 電圧は 5~10 V である。

PA および NA は、股静脈内に注射した。

図4 ウサギの呼吸および血圧におよぼすPAおよびNAの影響

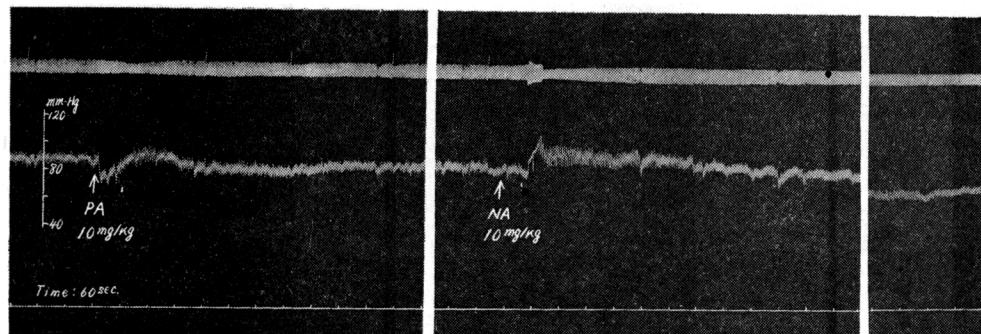


図5 ウサギの呼吸および血圧におよぼすPAの影響

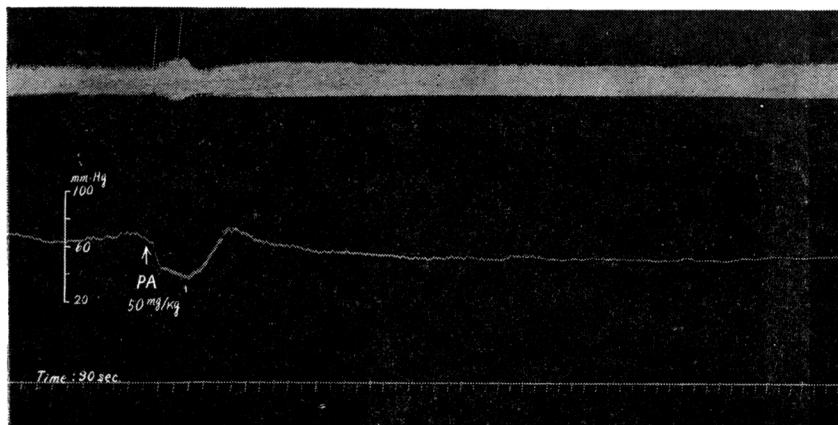
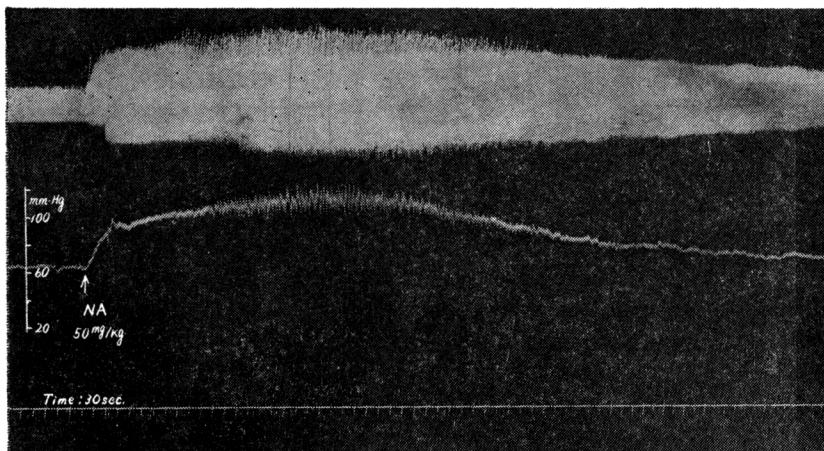


図6 ウサギの呼吸および血圧におよぼすNAの影響



## 〔結果〕

PA : 脊髄ネコの屈曲反射に対して、5~20 mg/kg ではほとんど影響が見られなかつた。

NA : 1~20 mg/kg においては、ほとんど影響が見られなかつた。

#### 10. 呼吸、血圧、血流量および心電図におよぼす影響

## 〔方法〕

体重 2.5~3 kg の雄ウサギ、体重 3 kg 前後の雌ウサギ、体重 10 kg 前後の雌雄雑種犬を urethane (1.5 g/kg, s. c.), hexobarbital (70 mg/kg, i. p.) および pentobarbital (30 mg/kg, i. p.) でそれぞれに麻酔して用い、呼吸、血圧、血流量（股動脈あるいは頸動脈）および心電図におよぼす PA および NA の影響を検討した。PA および NA は股静脈内に注射した。

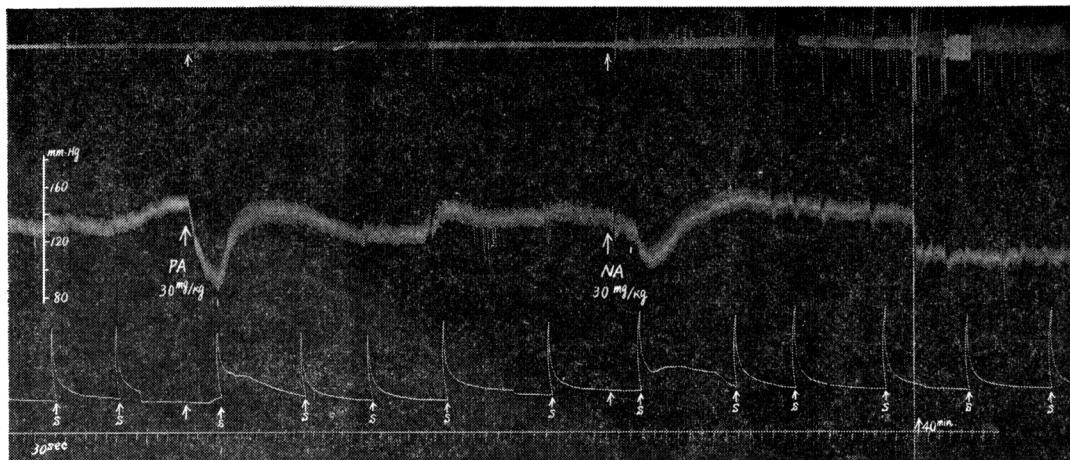
## 〔結果〕

## (1) ウサギ

PA : 呼吸、血圧、血流量および心電図に対して、1~5 mg/kg ではほとんど影響は見られなかつたが、10~20 mg/kg では呼吸は興奮後抑制し、血圧は 10~35 mmHg (1~2 分の持続) の下降を示した。ま

た、50 mg/kg では、呼吸は興奮後抑制、血圧は投与直後から 5 分持続する約 30 mmHg の下降を示し、その後一時的に回復したが、再び徐々に 16~18 mmHg の下降を

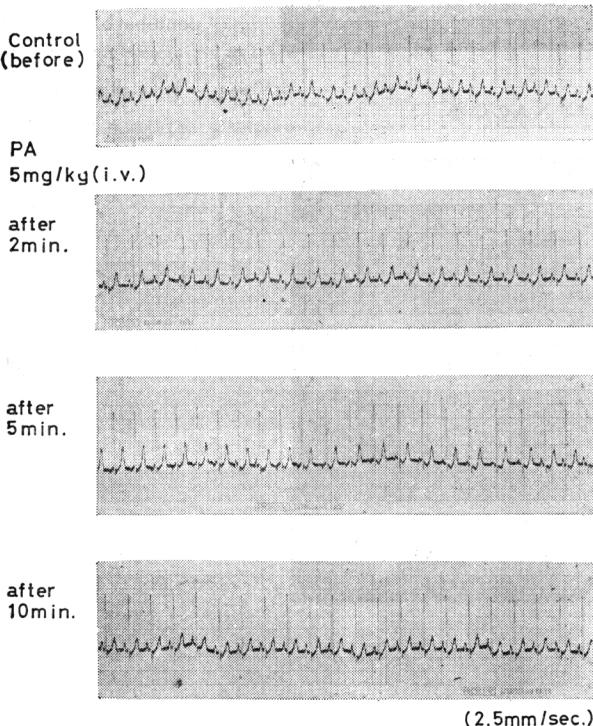
図7 ネコの呼吸、血圧および瞬膜収縮（交感神経電気刺激）におけるPAおよびNAの影響



示した。血流量は  $50 \text{ mg/kg}$  で軽度の増加を示し、心電図上では、 $20 \text{ mg/kg}$  以上で軽度な不整脈が認められた。

NA :  $1\sim5 \text{ mg/kg}$  では、呼吸、血圧、血流量および心電図に対して、ほとんど影響はなかつたが、 $10\sim20 \text{ mg/kg}$  では、呼吸は興奮、血圧は一過性の下降 ( $5\sim10 \text{ mmHg}$ ) ののち、 $15\sim25 \text{ mmHg}$  の持続性の上昇を示した。さらに、 $50 \text{ mg/kg}$  では、 $50 \text{ mmHg}$  の持続性 (60分) の上昇を認め、血流量も軽度に増加した (図4, 5, 6)。心電図

図8 イヌの心電図におけるPAの影響



上では、 $20 \text{ mg/kg}$  以上で軽度な不整脈が認められた。

## (2) ネコ

PA :  $10 \text{ mg/kg}$  では、呼吸にはほとんど影響は見られず、血圧は一過性に下降し、 $30 \text{ mg/kg}$  では、呼吸はやや興奮し、血圧は、下降 ( $54 \text{ mmHg}$ , 3.5分持続) したのちいつたん回復したが、以後再び緩徐に下降した ( $15 \text{ mmHg}$ , 10分持続) (図7)。

NA :  $10 \text{ mg/kg}$  では、呼吸にはほとんど影響が見られず、血圧は一過性に下降した。 $30 \text{ mg/kg}$  では、呼吸は興奮し、血圧はいつたん下降 ( $30 \text{ mmHg}$ , 3分持続) 後、緩徐に上昇した ( $15 \text{ mmHg}$ , 9分持続)。

## (3) イヌ

PA :  $1\sim2 \text{ mg/kg}$  では、呼吸、血圧および心電図に対してほとんど影響が見られず、 $5\sim10 \text{ mg/kg}$  では、呼吸は軽度に興奮し、血圧は下降した。また、心電図上では、投与直後 (1~2分) に徐脈、P波の平低化および不整脈が認められた (図8)。

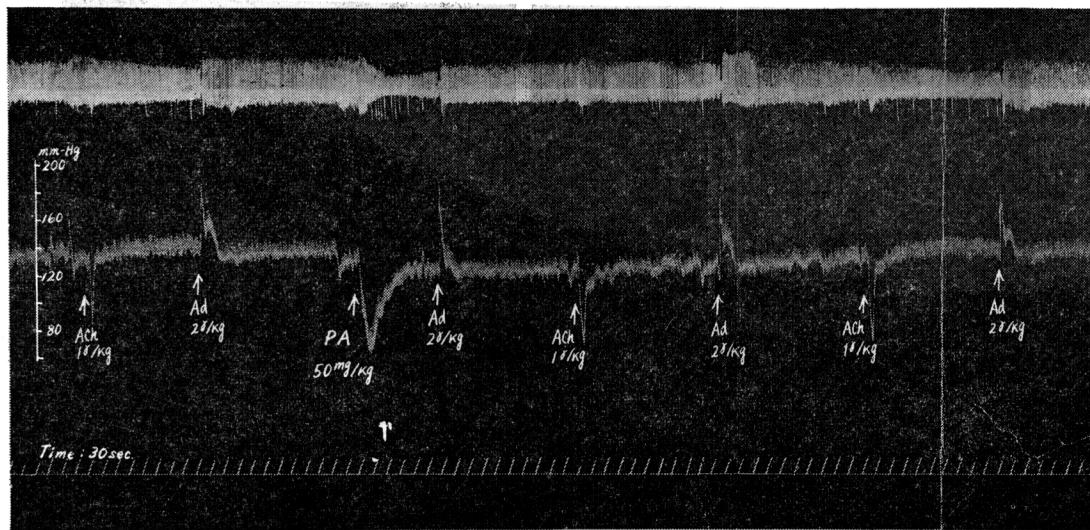
NA :  $1\sim2 \text{ mg/kg}$  では、呼吸、血圧および心電図にはほとんど影響は見られず、 $5\sim10 \text{ mg/kg}$  で、呼吸は軽度に興奮し、血圧も軽度に下降した。また、心電図上では、投与直後 (1~2分) に徐脈、P波の平低化および不整脈が認められた。

## 11. Adrenaline 昇圧作用ならびに acetylcholine 降圧作用における影響

### [方法]

ウサギ、ネコおよびイヌをそれぞれ麻酔して用い、adrenaline (以下 Ad. と略記する)  $1\sim5 \mu\text{g}/\text{kg}$  (i.v.) の昇圧作用、acetylcholine (以下 ACh. と略記する)  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  (i.v.) の降圧作用に

図9 イヌの ACh. 降圧作用および Ad. 升圧作用におよぼす PA の影響



およぼす PA および NA の影響を検討した。

PA および NA は、股静脈内に注射した。

#### 〔結果〕

PA : 5~50 mg/kg の大量投与は、Ad. 升圧作用ならびに ACh. 降圧作用にほとんど影響をおよぼさなかつた (図9)。

NA : 5~50 mg/kg は、Ad. 升圧作用ならびに ACh. 降圧作用にほとんど影響をおよぼさなかつた。

#### 12. ネコの瞬膜に対する作用

##### 〔方法〕

体重 3 kg の雄ネコを hexobarbital 70 mg/kg (i.p.) で麻酔し、瞬膜緊張をヘーベルを介して煤紙上に描記した。瞬膜緊張におよぼす PA および NA の影響を検し、上顎部交感神経節の節前線維の電気刺激による瞬膜収縮におよぼす影響についても検した。神経の刺激には、矩型波電気刺激装置を用い、刺激条件は頻度 500/分、パルス幅 5 msec., 電圧 0.1~0.3 V である。

PA および NA は、股静脈内に注射した。

##### 〔結果〕

PA : 10~30 mg/kg では、ネコの瞬膜緊張ならびに交感神経電気刺激による瞬膜収縮に対しひとんど影響をおよぼさなかつた (図7)。

NA : 10~30 mg/kg でほとんど影響をおよぼさなかつた。

#### 13. ウサギの毛細血管透過性におよぼす影響

##### 〔方法〕

体重 2.5~3 kg の雄ウサギを用い、エバクレームで腹部を除毛し、24 時間後に 1% tripanblue 液を 4 ml/kg 静注して、PA および NA 注射 (皮内) 部位への色

素沈着能を指標に、毛細血管透過性におよぼす影響を検討した。

色素沈着程度は 5 段階に分けて判定し、ACh. および histamine (以下 Hist. と略記する) とも比較した。

##### 〔結果〕

PA : 0.03~0.3 mg/point ではほとんど影響なく、1 mg/point では、ACh. 10 µg/point と同程度の色素沈着を示し、沈着の度合は Hist. 100 µg/point より弱いものであつた。

NA : PA と全く同じ結果であつた。

#### 14. マウスの尿量におよぼす影響

##### 〔方法〕

体重 25~30 g の ICR-JCL 系雄マウスを 1 群 5 匹ずつ用い、PA および NA の尿量におよぼす影響を検討した。マウスは薬物を経口投与後採尿用ビーカー (ガラス製) に入れ、5 時間後に尿を採取し、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> および Cl<sup>-</sup> をオートアナライザーにより定量分析した。

##### 〔結果〕

PA : 30, 100, 300 および 1,000 mg/kg でも尿量に大きな変化は見られなかつた。また、尿中電解質 (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) にも著しい変化はなかつた。

NA : 30 mg/kg では、尿量に大きな変化は見られなかつたが、100 および 300 mg/kg では軽度に、1,000 mg/kg ではかなりの程度に尿量の増加を認めた。しかし、尿中電解質にはあまり変化なかつた。また、この尿量増加は、利尿剤 bendroflumethiazide の 1 mg/kg (p.o.) よりも弱いものであつた。

#### 15. 摘出心臓に対する作用

##### (1) モルモットおよびラット摘出心臓

図10 ラットの摘出心運動および冠流量におよぼすPAおよびNAの影響

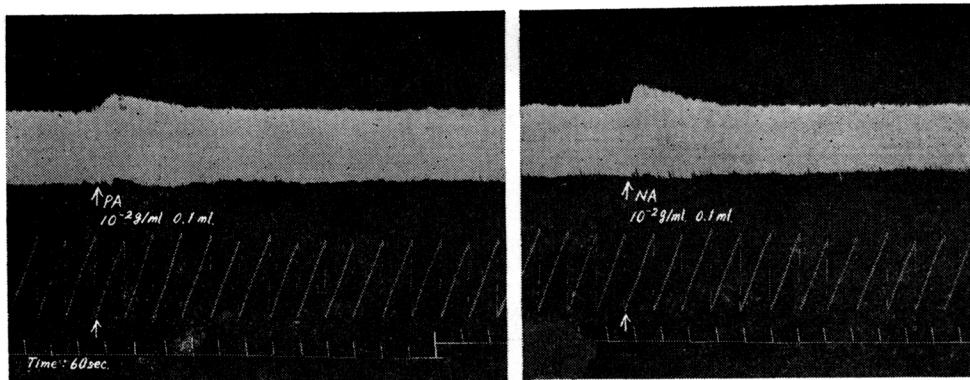
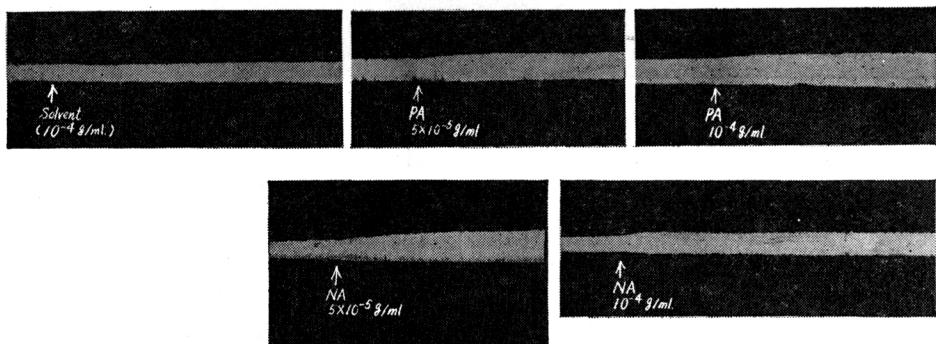


図11 ラットの摘出心房運動におよぼすPAおよびNAの影響



## 〔方法〕

体重 250 g 前後の雄モルモットおよび Wistar 系ラットの摘出心運動を Langendorff 法に従い、媒紙上に描記し、冠流量についても検討した。灌流液は Locke-Ringer 液( $35^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{O}_2$ 飽和)を用い、PA およびNAは Locke-Ringer 液で  $10^{-4} \sim 10^{-2} \text{ g/ml}$  とし、懸垂心臓の上部(約 4 cm)に 0.1 ml を徐々に注入した。

## 〔結果〕

PA：モルモットの摘出心臓に対し、 $10^{-4} \text{ g/ml}$  ではほとんど影響はなく、 $10^{-3} \text{ g/ml}$  で軽度な心運動の抑制、 $10^{-2} \text{ g/ml}$  では心運動の抑制を示した。また、冠流量は、 $10^{-2} \text{ g/ml}$  で軽度に増加後減少した。

ラット摘出心臓に対しては、 $10^{-3} \sim 10^{-2} \text{ g/ml}$  の注入により、一過性に心運動が亢進したが、冠流量には影響をおよぼさなかつた。

NA：モルモット摘出心臓に対し、 $10^{-4} \sim 10^{-3} \text{ g/ml}$  ではほとんど影響はなく、 $10^{-2} \text{ g/ml}$  では心運動を抑制し、冠流量を軽度にいつたん減少後増加させた。

また、ラット摘出心臓に対しては、 $10^{-3} \sim 10^{-2} \text{ g/ml}$  で一過性に心運動を亢進せしめたが、冠流量には影響を

およぼさなかつた(図10)。なお、 $10^{-2} \text{ g/ml}$  相当量の溶媒単独の注入でも同様な影響が認められた。

## (2) ラット摘出心房標本

## 〔方法〕

体重 250 g の Wistar 系雄ラットの摘出心房運動におよぼすPAおよびNAの影響を検討した。

心房標本は、ラットの心房を摘出し、Magnus 法に準じて心房運動を媒紙上に描記した( $30^{\circ}\text{C}$ , Locke-Ringer 液,  $\text{O}_2$ 飽和)。

## 〔結果〕

PA： $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  および  $10^{-4} \text{ g/ml}$  においても、心房運動にほとんど影響をおよぼさなかつた。

NA： $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{ g/ml}$  で、心房運動を亢進した(図11)。

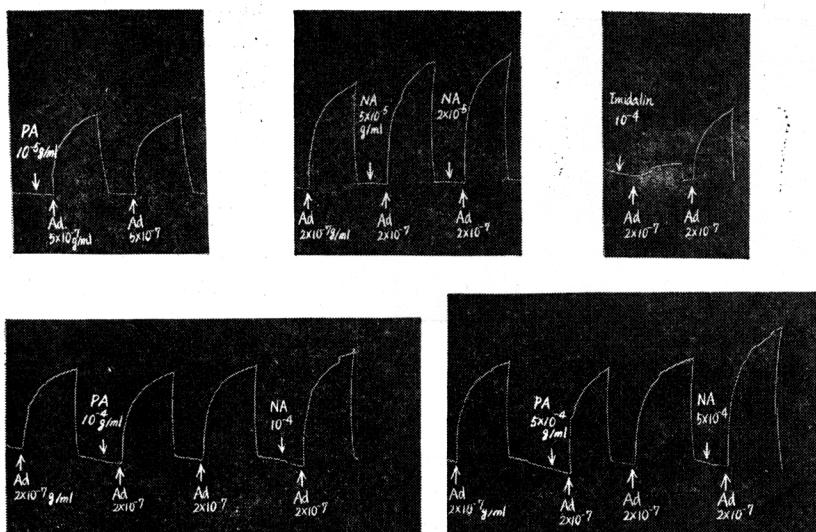
## 16. 摘出血管に対する作用

## (1) ウサギ摘出大動脈片

## 〔方法〕

体重 3 kg 前後の雄ウサギを放血致死せしめたのち、大動脈を摘出し、Magnus 法により血管緊張を描記し、Ad.  $2 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$  による大動脈片収縮におよぼすPAおよびNAの影響を検討した。

図12 ウサギ摘出大動脈片収縮におよぼすPAおよびNAの影響



## 〔結果〕

PA :  $10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$  g/ml で、Ad. による大動脈片収縮に対して影響をおよぼさなかつた。

NA :  $10^{-4}$  g/ml 以上の高濃度において、Ad. による大動脈片収縮を約 20% 増強させた(図12)。

## (2) ウサギ摘出耳介血管

## 〔方法〕

体重 3 kg の雄ウサギを放血致死せしめたのち、耳を切断し、Krawkow-Pissemski 法に従つて耳介血管の灌流を行ない、PA および NA の影響を検討した。

## 〔結果〕

PA :  $10^{-3}$  g/ml の 0.1~0.5 ml の注入では、ほとんど影響はなく、 $10^{-2}$  g/ml の 0.1~0.5 ml 注入でわざわざに血管を収縮させた。

NA :  $10^{-3}$  g/ml の 0.1~0.5 ml 注入ではほとんど影響はなく、 $10^{-2}$  g/ml の 0.1~0.5 ml の注入で軽度に血管を拡張させた。

## 17. モルモットの摘出気管支に対する作用

## 〔方法〕

体重 250 g の雄モルモットの気管を摘出し、Locke-Ringer 液、 $37^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{O}_2$  鮀和のもとで、Magnus 法に従つて気管支緊張を描記した。PA および NA の気管支筋に対する作用を検討するとともに、Hist.  $10^{-6} \sim 10^{-7}$  g/ml による気管支収縮作用におよぼす影響についても検討を加えた。

## 〔結果〕

PA :  $10^{-6} \sim 10^{-4}$  g/ml の高濃度においても、摘出気管支筋ならびに Hist. による気管支収縮に対して影響を

およぼさなかつた。

NA :  $10^{-6} \sim 10^{-4}$  g/ml の高濃度でもほとんど影響をおよぼさなかつた。

## 18. 摘出腸管に対する作用

(1) モルモット摘出腸管  
〔方法〕

体重 200~250 g の雄モルモットの回腸を摘出し、Magnus 法により、PA および NA の抗 ACh., 抗 Hist., 抗  $\text{BaCl}_2$ , 抗 serotonin ならびに抗 nicotine 作用を検討した。PA および NA は 1 分前に注入した。

## 〔結果〕

## (a) 抗 ACh. 作用

PA :  $10^{-6} \sim 10^{-4}$  g/ml 腸管緊張に対しひとんど影響をおよぼさなかつた。

また、ACh.  $10^{-7}$  g/ml による腸管収縮に対して  $10^{-6} \sim 10^{-5}$  g/ml ではほとんど影響をおよぼさなかつたが、 $10^{-4}$  g/ml では 30~50% の抑制をあらわした。

NA : PA と同様、腸管緊張に対しては、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$  g/ml でほとんど影響をおよぼさなかつた。

また、ACh. による腸管収縮に対して、 $10^{-6} \sim 10^{-5}$  g/ml ではほとんど影響をおよぼさなかつたが、 $10^{-4}$  g/ml では 80~90% の抑制を認めた。

## (b) 抗 Hist. 作用

PA および NA は、Hist.  $10^{-7}$  g/ml による腸管収縮に対して、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$  g/ml でもほとんどの影響をおよぼさなかつた。

(c) 抗  $\text{BaCl}_2$  作用

PA および NA は、 $\text{BaCl}_2$  の  $2 \times 10^{-5}$  g/ml による腸管収縮に対して、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$  g/ml でもほとんどの影響をおよぼさなかつた。

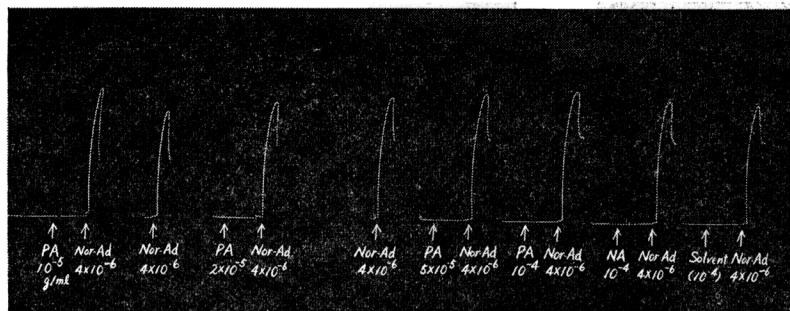
## (d) 抗 serotonin 作用

PA および NA は、serotonin の  $2 \times 10^{-5}$  g/ml による腸管収縮に対して、 $10^{-6} \sim 10^{-5}$  g/ml では影響をおよぼさなかつたが、 $10^{-4}$  g/ml ではともに軽度に抑制した。

## (e) 抗 nicotine 作用

PA および NA はともに、 $10^{-6} \sim 10^{-5}$  g/ml において nicotine sulfate  $5 \times 10^{-7}$  g/ml による腸管収縮に対して影響をおよぼさなかつた。しかし、PA は  $5 \times 10^{-5} \sim 10^{-4}$  g/ml で 50~80% 抑制し、NA は  $10^{-4}$  g/ml で軽

図13 モルモット摘出輸精管収縮におよぼすPAおよびNAの影響



度な抑制を示した。

#### (2) ウサギ摘出腸管

##### 〔方法〕

体重 3 kg の雄ウサギの回腸を摘出し, Magnus 法により, 腸管運動を煤紙上に描記し, PA および NA の作用を検討した。

##### 〔結果〕

PA :  $10^{-6}$ ~ $10^{-5}$  g/ml では, 摘出腸管運動に対して, ほとんど影響をおよぼさなかつたが,  $10^{-4}$  g/ml ではわずかに抑制した。

NA :  $10^{-6}$ ~ $10^{-5}$  g/ml では, ほとんど影響をおよぼさなかつたが,  $10^{-4}$  g/ml では著しく抑制した。

#### 19. モルモットの摘出輸精管に対する作用

##### 〔方法〕

体重 200~250 g の雄モルモットの輸精管を摘出し, Magnus 法により PA および NA の抗 noradrenaline 作用を検討した。PA および NA は, 1 分前に注入した。

##### 〔結果〕

PA : noradrenaline  $5 \times 10^{-6}$  g/ml による摘出輸精管収縮に対して,  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  g/ml でほとんど影響をおよぼさなかつた。

NA :  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  g/ml でほとんど影響をおよぼさなかつた(図13)。

#### 20. ラットの摘出子宮に対する作用

##### 〔方法〕

体重 200~250 g の雌ラット (Wistar 系) の子宮を摘出し, Magnus 法に従つて PA および NA の抗 ACh 作用を検討した。

##### 〔結果〕

PA : ACh の  $5 \times 10^{-8}$  g/ml による摘出子宮収縮に対して,  $10^{-6}$ ~ $10^{-5}$  g/ml でほとんど影響をおよぼさなかつたが,  $10^{-4}$  g/ml では 80~90% 抑制した。

NA :  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  g/ml で, ほとんど影響をおよぼさなかつた。

#### 総括ならびに考察

新抗菌性薬剤 PA の一般薬理作用を NA と比較検討し, 次の結果を得た。

経口投与では, PA は 500 mg/kg 以上でマウスの hexobarbital 麻酔時間を延長させる以外ほとんど作用を示さなかつた。これに対し NA は, 同様に 500 mg/kg 以上で hexobarbital 麻酔時間を延長させるほか, 500 mg/kg 以上でマウスの自発運動量の減少, 200 mg/kg で methamphetamine のマウス運動量増加作用の抑制, 500 mg/kg 以上でマウスの pentetrazol 痙攣致死の防止, 200 mg/kg 以上でイヌの嘔吐作用ならびに 1,000 mg/kg で尿量の増加をひきおこした。ラット体温に対しては, 両剤ともに 400 mg/kg で無影響であつた。

静脈内投与では, PA および NA はともに, 50 mg/kg でウサギに呼吸興奮, 眼球突出, 筋攣縮などが認められ, また, 10 mg/kg 以上ではウサギの呼吸, 血圧および血流量ならびにネコの血圧に影響が見られ, 30 mg/kg 以上ではウサギの心電図およびネコの呼吸にも影響が見られた。イヌの呼吸, 血圧および心電図に対する PA の影響は 10 mg/kg までは NA よりやや弱かつたが, 50 mg/kg ではほぼ同じであつた。

ウサギ, ネコおよびイヌの adrenaline 升圧作用ならびに acetylcholine 降圧作用に対しては 5~50 mg/kg, ネコの瞬膜収縮に対しては 10~30 mg/kg, ネコの脊髄反射に対しては 5~20 mg/kg 静注で両剤ともに影響は見られなかつた。

ラット神經一筋接合部に対しては, NA は 5 mg/kg (静注) で抑制傾向を示したのに比し, PA は 50 mg/kg ではじめて軽度の筋攣縮増強傾向を示した。

皮内投与により, ウサギの毛細血管透過性におよぼす影響を調べると, PA は NA とほぼ同程度の透過性亢進を示したが, acetylcholine や histamine の作用より弱かつた。

種々の摘出臓器に対する直接作用の検討では, PA は  $10^{-4}$  g/ml 以上の高濃度で, モルモットおよびラットの摘出心臓運動, ウサギの摘出耳介血管, モルモットの摘出腸管の acetylcholine および nicotine による収縮, ウサギの摘出腸管運動ならびにラットの摘出子宮の acetylcholine による収縮に対して影響をおよぼした。

他方, NA は, モルモットおよびラットの摘出心臓運動, ラットの摘出心房運動, ウサギの摘出大動脈片の

adrenaline による収縮、ウサギの摘出耳介血管、モルモットの摘出腸管の acetylcholine による収縮、ならびにウサギの摘出腸管運動に対して  $10^{-4}$  g/ml 以上の高濃度で影響をおよぼした。

しかし、モルモット摘出気管支の histamine による収縮、モルモット摘出腸管の histamine, serotonin および BaCl<sub>2</sub> による収縮ならびにモルモットの摘出輸精管の noradrenaline による収縮に対しては、PA および NA はともに、 $10^{-4}$  g/ml の高濃度でもほとんど影響をおよぼさなかつた。

以上のように、PA は摘出臓器に対して高濃度で作用を示し、皮内投与では血管透過性に、静注では呼吸、循環器系および神経-筋接合部にある程度の作用を示したが、その作用は NA と同等かもしくは弱く、また、経口投与では大量投与でもほとんど作用は認められなかつた。この点、大量の経口投与で中枢抑制作用や嘔吐作用の認められた NA とは異なつている。

荒谷<sup>3)</sup>ら、DUPREY らは、NA の一般薬理作用、急性毒性を検討し、NA が化学療法剤として、薬理作用が少なくかつ毒性の弱い薬剤であると報告している。

われわれが今回 PA の一般薬理作用を NA と比較検討したところでは、PA の作用は、経口では NA より弱かつた。したがつて、PA は経口投与剤として薬理的に副作用発現の可能性の少ない薬剤であると考える。

#### 引用文献

- 1) 清水当尚、ほか：新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用。Chemotherapy 19(5) : 379 ~386, 1971
- 2) 清水当尚、ほか：新抗菌剤 Piromidic acid の研究 II. 吸收、分布、排泄および代謝。Chemotherapy 19(5) : 387~393, 1971
- 3) 荒谷春恵、ほか：Nalidixic acid (ウイントマイロン) に関する薬理学的研究 第 I 報。Chemotherapy 14: 347~350, 1966

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON PIROMIDIC ACID

TAKESHI ISOZAKI and YUKIO MATSUNO

Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

General pharmacological studies on piromidic acid, a new antibacterial agent, were performed in comparison with nalidixic acid.

By intravenous administration, piromidic acid showed equal or slightly weak effects compared to nalidixic acid with regard to respiration, systemic blood pressure and electrocardiogram in rabbits, cats and dogs, and neuromuscular junction in rats.

By oral administration in mice, piromidic acid showed fairly weaker effects than nalidixic acid with regard to spontaneous and methamphetamine-stimulated locomotion, antagonism against convulsion induced by pentetazol and strychnine the time of sleeping induced by hexobarbital, and increase of urine volume.

By oral administration to dogs, piromidic acid did not show vomiting which was observed in nalidixic acid.

In the experiments with isolated organs, piromidic acid showed weak effects as well as nalidixic acid in relatively high concentrations.

These results suggest that piromidic acid can be used as an oral chemotherapeutic agent with less possibility of undesirable pharmacological side effects than nalidixic acid.