

SY5555 の一般薬理試験 (第2報)

——呼吸・循環器系, 自律神経系および平滑筋, 末梢神経系,
消化器系, 水および電解質代謝ならびに血液凝固系——

杉山和志・大高忠彦

サントリー株式会社医薬センター*

大野 知親・弘津 一郎・日高 寿範・増田 豊・吉田 真己

古谷真優美・石原 高文

サントリー株式会社生物医学研究所

中西 順一・小林 文夫・西森 司雄

株式会社環境バイリス研究所

SY5555 の一般薬理作用評価の一環として, 呼吸・循環器系およびその他に対する作用を検討し, 以下の成績を得た。

1. 呼吸・循環器系: 100mg/kg 以上の静脈内投与で麻醉犬の総頸動脈血流量, 300mg/kg で大腿動脈血流量および平均血圧の一過性の減少が認められたが, 呼吸数, 心拍数, 左心室内圧最大上昇速度および心電図には300mg/kg でも影響はみられなかった。

10^{-2} M においてもモルモットの摘出心房における収縮力および心拍数に影響を与えなかった。

2. 自律神経系: 300mg/kg 静脈内投与で頸部迷走神経の電気刺激, 頸動脈閉塞, acetylcholine (ACh), norepinephrine (NE), isoproterenol (Iso) および 1, 1-dimethyl-4-phenylpiperazinium (DMPP) による血圧および心拍数変化に影響を与えなかった。

3. 平滑筋: 10^{-2} または 10^{-3} M において, ウサギの摘出回腸の自動運動, ACh, histamine (His), serotonin (5-HT) および Ba^{2+} によるモルモット回腸の収縮反応および NE によるラット摘出輸精管の収縮反応に影響を与えなかった。 10^{-3} M で妊娠および非妊娠ラット摘出子宮の自動運動, oxytocin 収縮に対して影響はみられなかったが, ラットの摘出輸精管に弱い収縮作用を認めた。また, 10^{-2} M 以上で妊娠および非妊娠ラット摘出子宮の自動運動, oxytocin 収縮に対して収縮頻度の減少および緊張度の低下作用が認められた。

4. 末梢神経系: 1,000mg/kg 静脈内投与でラットの坐骨神経-腓腹筋標本に作用はなく, また10%溶液をモルモット角膜または皮内に適用しても表面麻酔および浸潤麻酔作用のいずれも認められなかった。

5. 消化器系: 2,000mg/kg 経口投与でラット胃排出能の抑制がみられたが, 腸管輸送能に影響は認められなかった。

6. 水および電解質代謝: 500mg/kg 以上の経口投与でラットの尿量の減少がみられたが, 電解質の総排泄量に影響は認められなかった。

7. 血液凝固系: 10^{-2} M をウサギ血漿に添加した場合に活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられたが, 2,000mg/kg をラットに経口投与した場合, プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間のいずれにも影響は認められなかった。

以上のように, SY5555 は呼吸・循環器系, 自律神経系および平滑筋, 末梢神経系, 消化器系, 水および電解質代謝ならびに血液凝固系に対して, 単回投与で特に留意すべき薬理作用は認められなかった。

Key words : SY5555, General pharmacology, Respiration, Circulation, Autonomic nervous system

SY5555は広域抗菌スペクトルを示し、 β -lactamase に対して安定な β -ラクタム系抗生物質である。本化合物は、従来の経口 β -ラクタム系抗生物質と比較しても、優れた抗菌作用を有している。

今回、著者らは、SY5555の呼吸・循環器系、自律神経系および平滑筋、末梢神経系、消化器系、水および電解質代謝ならびに血液凝固系に対する作用を検討したので報告する。なお、本研究は1989年2月から1993年6月にかけて実施した。

I. 実験材料

1. 薬物およびその調製法

SY5555 (Lot No. : 5588613, 5592Y03) は日局注射用水または生理食塩液に溶解して使用した。被験物質の投与量は力価換算で表示し、経口投与の投与量は10ml/kg、静脈内投与の投与量はラットで5 ml/kg およびイヌで0.5または1 ml/kg とした。実験に使用した薬物は以下の通りである：pentobarbital Na (Pitman Moore), norepinephrine bitartrate (NE, 東京化成), histamine dihydrochloride (His, 半井化学), serotonin hydrochloride (5-HT, Sigma), 塩化バリウム (半井化学), acetylcholine chloride (ACh, Sigma), actin (DADE—国際試薬), thromboplastin C (DADE—国際試薬), Evans blue (半井化学), クエン酸3Na (和光純薬), oxytocin (帝国臓器), carboxymethyl cellulose Na (半井化学), 1-isoproterenol hydrochloride (Iso, 日研化学), 1, 1-dimethyl-4-phenylpiperazine (DMPP, Sigma) およびurethane (和光純薬) を用いた。

2. 使用動物

Wistar 系 (日本エス・エル・シー) あるいは Sprague-Dawley (SD) 系 (日本チャールス・リバー) の雄性あるいは雌性ラット, Hartley 系雄性モルモット (日本エス・エル・シー), 日本白色種雄性ウサギ (日本クレア, 北山ラベス) および雌雄雑種成犬 (中島実験動物) を用いた。

II. 実験方法

1. 呼吸・循環器系に対する作用

1) 呼吸数, 血圧, 血流量, 左心室内圧最大上昇速度および心電図に対する作用

雌雄雑犬 (体重10~12kg) 4頭を使用した。Pentobarbital Na (30mg/kg, i.v.) で麻酔し、背位に固定した。なお、麻酔維持のため pentobarbital Na (3

~5 mg/kg/h) を点滴静注した。呼吸数は、カフ付気管チューブ (トラキロン[®]テルモ) を気管内に挿入し、サーミスタ呼吸ピックアップ (TR-612T, 日本光電) を装着し、生体電気用アンプ (AB-612G, 日本光電) を介して計測した。血圧は右大腿動脈内にカテーテルを挿入し、圧トランスデューサー (TP-200T, 日本光電) に接続し、ひずみ圧力用アンプ (AP-612G, 日本光電) を介して、血流量は右総頸動脈および左大腿動脈に体内型血流プローブを装着し、電磁血流計 (MF-27, 日本光電) を用いて測定した。左心室内圧は左総頸動脈よりカテ先マノメーター (MPC-500, Millar社) を左室内に挿入して測定し、さらに微分計 (EQ-600G, 日本光電) を介して左心室内圧最大上昇速度 (LV dp/dt max) を計測した。以上のパラメーターは、ポリグラフ (RM-6000, 日本光電) に連続記録した。心電図は、実験動物用自動計測計 (503FB-D, フクダエムイー) を用いて測定した。

被験物質 (30, 100, 300mg/kg) は大腿静脈内に挿入したカテーテルを介し、1時間間隔で投与した。

2) 摘出心房

5匹の雄性モルモット (体重286~302g) から心房を摘出後、Krebs-Henseleit 液 (32°C, 95% O₂+5% CO₂ 混合ガス通気) 中に0.5gの負荷で懸垂し、FD-ピックアップ (TB-611T, 日本光電) を接続した歪圧力アンプ (AP-612G, 日本光電) および瞬時心拍計ユニット (AT-600, 日本光電) を用いて収縮力および心拍数を記録した。変力および変時作用は心房の収縮力と心拍数の変化を指標として検討した。

測定は被験物質 (10⁻⁴~10⁻²M) を添加後10分間行った。

2. 自律神経系および平滑筋に対する作用

1) 摘出回腸 (自動運動)

3匹の雄性ウサギ (体重2.41~2.45kg) から回腸を摘出後、Tyrode 液 (37°C, 空気を通気) 中に0.5gの負荷で懸垂し、自動運動による張力の変化を記録した。被験物質 (10⁻⁵~10⁻²M) を累積的に添加し、それぞれ10分間の測定を行った。

2) 摘出回腸

6匹のモルモット (体重300~500g) から回腸を摘出後、Tyrode 液 (37°C, 95% O₂+5% CO₂ 混合ガス通気) 中に約0.5gの負荷を加えて懸垂し、張力の変化を記録した。ACh (10⁻⁹~10⁻⁶M), His (10⁻⁸~10⁻⁵M),

5-HT (10^{-5} M) およびBaCl₂ (10^{-3} M) により生じる収縮に対する被験物質の作用を検討した。被験物質 (10^{-5} ~ 10^{-2} M) は収縮惹起薬を適用する2分前に処置した。

3) 摘出輸精管に対する作用

Wistar 系雄性ラット (9週齢) の輸精管を摘出後、Krebs-Ringer 液 (37°C, 95%O₂+5%CO₂, 混合ガス通気) 中に約1gの負荷を加えて懸垂し、張力の変化を記録した。

輸精管の緊張度が安定した後、被験物質 (10^{-6} ~ 10^{-2} M) を適用し、静止時緊張に及ぼす影響を観察した。また、NE (10^{-8} ~ 10^{-5} M) を累積的に適用して生じる収縮力に対する被験物質の作用を検討した。被験物質はNE適用2~3分前に処置した。被験物質の効果は各標本のNEによる最大収縮反応を100%として表した。

4) 頸部迷走神経の電気刺激およびAChによる血圧反応に対する作用

雌雄イヌ (体重8~12kg) 3頭を pentobarbital (30 mg/kg, i.v.) 麻酔下に背位に固定した。なお、麻酔維持のために pentobarbital (3~5 mg/kg/h) を点滴静注した。気管および右大腿動脈にカテーテルを挿入し、血圧は標準型圧トランスデューサ (MPU-0.5A, 日本光電) を接続した歪圧力アンプを介して、心拍数は瞬時心拍計ユニットを介してインク書きオシログラフにそれぞれ記録した。さらに右頸部を切開し迷走神経を露出させ、双極電極を装着した。AChおよび被験物質投与用として右大腿静脈にカテーテルを挿入した。測定は、被験物質投与前に迷走神経の電気刺激 (頻度10~50Hz, 電圧3~7V, パルス幅1 msec, 期間5 sec) およびACh (0.5μg/kg) による血圧反応を確認後、被験物質 (30, 100, 300mg/kg) を静脈内投与し、15, 30, 60および120分に同様の処置による血圧および心拍数の変化を観察した。

5) 両側総頸動脈閉塞およびNEによる血圧反応に対する作用

雌雄イヌ (体重7~12kg) 3頭を上記同様の方法に従って血圧および心拍数を測定した。NEおよび被験物質投与用として左大腿静脈にカテーテルを挿入後、頸部を切開して両側頸動脈を露出させ、閉塞方法としては動脈クレンメを用い、両側性に40~45秒間血流を遮断した。測定は被験物質投与前にNE (0.5~1 μg/kg) および頸動脈閉塞による血圧反応を確認後、被験物質 (30, 100, 300mg/kg) を静脈内投与し、15, 30, 60および120分に同様の処置による血圧および心拍数の変化をみた。

6) Iso および DMPP による血圧反応

雌雄イヌ (体重8~11.5kg) 3頭を上記同様の方法に従って血圧および心拍数を測定した。Iso, DMPP および被験物質投与用として右大腿静脈にカテーテルを挿入した。測定は被験物質投与前に Iso (0.3μg/kg) および DMPP (10~20μg/kg) による血圧反応を確認後、被験物質 (30, 100, 300mg/kg) を静脈内投与し、15, 30, 60および120分に同様の処置による血圧および心拍数の変化をみた。

3. 末梢神経系に対する作用

1) 神経-筋接合部に対する作用

1群5匹の雄性ラット (体重150~176g) を用いた。Urethane (1.2g/kg, 皮下投与) 麻酔下にラットを背位に固定し、腓腹筋を踵部で剥離切断して、遠位端をFDピックアップに連結した。坐骨神経を露出切断後、末梢側にスライド式双極電極 (MT 技研) を取り付け、電気刺激装置 (SEN-7103, S-7272B, 日本光電) を用いて矩形波 (頻度0.2Hz, パルス幅1 msec, 電圧2~5V) による間接刺激を与え、その際に得られる腓腹筋の収縮を歪圧力アンプを介してインク書きオシログラフに記録した。

測定は被験物質 (100, 300, 1000mg/kg) を静脈内投与後60分まで行った。

2) 局所麻酔作用

(i) 表面麻酔

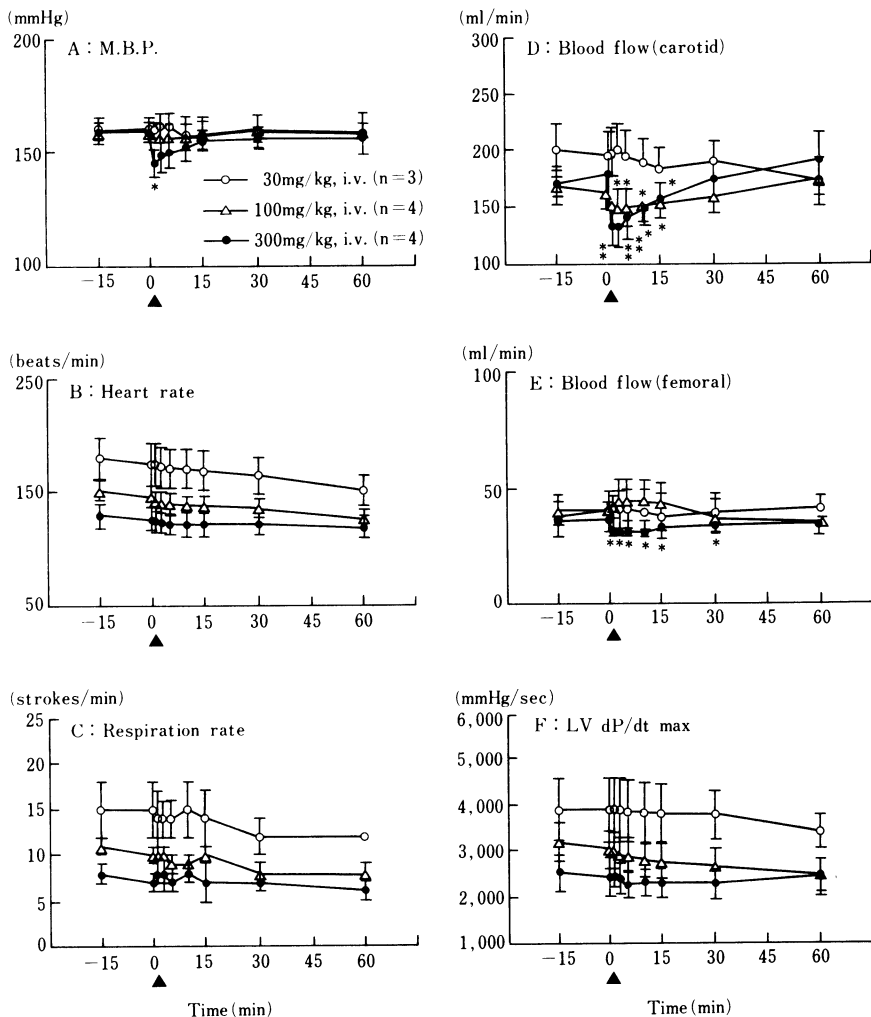
1群6匹の雄性モルモット (体重358~472g) を用いた。モルモットの右眼に被験物質を0.1ml点眼し1分間後、刺激毛による一定圧で角膜を刺激し、点眼前、点眼 (0.1~10%溶液) 後1, 5, 10, 20および30分に角膜反射の有無を観察した。刺激は3~5回行い、3回以上消失したものを陽性とした。

(ii) 浸潤麻酔

1群6匹の雄性モルモット (体重430~618g) を用いた。モルモットの背部を除毛し、マンドリン線を用いて正中線中央部付近を一定圧で刺激し、その際の攣縮反応を確認した後、被験物質 (0.1~10%溶液) を0.25 ml/個体の容量で皮内投与した。観察は皮内投与後1, 5, 10, 20および30分に行った。判定は、投与による丘診上の部を避けて5カ所を刺激し、5回のうち3回以上皮膚の攣縮反応があるものを作用なし、2回以下のもを作用ありとした。

4. 消化器系に対する作用 (胃排出能および腸管輸送能)

1群6匹のラット (6週齢, 体重173~206g) を用いた。SY5555の経口投与 (125, 500, 2000mg/kg) 30分後に色素懸濁液 (0.5% Evans blue + 10% 粉末飼料 +



Each point with a bar represents mean \pm S.E. \blacktriangle : Point of i.v. injection

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; Significant difference from pre-value (paired t-test)

Fig. 1. Effect of SY5555 on mean arterial blood pressure, heart rate, respiration rate, blood flow (carotid, femoral) and LV dP/dt max in anesthetized dogs

0.5% carboxymethyl cellulose Na 溶液) を 2.2ml/個体の割合で経口投与し、30分後に屠殺して胃および腸管を摘出し、胃内容物の重量を測定して胃排出能とした。また、腸管輸送能は小腸の全長(胃幽門輪から盲腸開口部まで)に対する色素懸濁液の到達先端までの長さの百分率で表し、輸送率(%)とした。

5. 生殖器系に対する作用

Wistar 系雌性ラットを11匹用い、vaginal smear test で発情間期を示した非妊娠ラット5匹(体重160~180g)および妊娠10~13日目のラット6匹(体重

200~210g)の子宮を摘出し、Locke-Ringer液(37°C, 空気を通気)中に懸垂した。子宮の自動運動は非妊娠子宮には約1g, 妊娠子宮には約2gの張力をそれぞれ負荷し、張力の変化を記録した。子宮自動運動およびoxytocin(0.5mU/ml)による律動性収縮反応が安定した後、被験物質(10^{-5} ~ 3×10^{-2} M)を累積的に適用した。

6. 水および電解質代謝に対する作用(尿量および尿中電解質排泄)

1群6匹のラット(6週齢, 体重167~192g)を用い

た。SY5555の経口投与(125, 500, 2000mg/kg)直後に生理食塩液を25ml/kg 経口負荷投与し、6時間後までの蓄積尿を採取した。尿量をメスシリンダーで測定後、尿中電解質(Na^+ , K^+ , Cl^-)を蛍光光度計(750形, 日立製作所)で測定した。なお、採尿は絶食・絶水で行った。

7. 血液凝固系に対する作用

1) ラット

前項の尿量および尿中電解質排泄に使用した動物の採尿後、各動物をエーテルで軽麻酔下、腹大動脈から採血後、3,000回転で15分間遠心して得られた血漿を用いて、プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を全自動血液凝固測定装置(CA-4000, 東亜医用電子)で測定した。

2) ウサギ (*in vitro*)

1群4匹のウサギ(体重3.0~3.5kg)を用いた。予め1/10容の3.8%クエン酸3Na溶液を入れた注射筒を用いて採血後、4°C, 3,000回転, 10分間遠心分離して血漿を得た。血漿20 μ lに被験物質溶液20 μ l(最終被験物質濃度: 10^{-6} ~ 10^{-2} M)を添加し、37°Cで5分間インキュベーションした(以下、被験液とする)。PTを測定する場合は、被験液にthromboplastin C液を40 μ l添加した。また、APTTを測定する場合には、被験液にactin 20 μ lを加えて37°Cで2分間インキュベーションした後、0.02M塩化カルシウム液を20 μ l添加した。いずれの場合にも凝固時間の測定には超微量血液凝固測定装置(Micro Coagulometer, グライナー)を用いた。

8. 統計処理

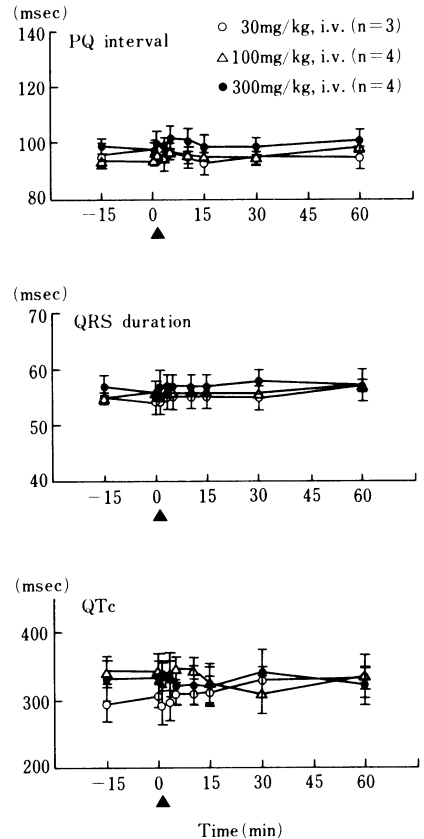
統計処理は実験内容および目的に応じてANOVA test, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test, Student's t-testまたはDunnettの多重比較検定法により行った。

III. 実験結果

1. 呼吸・循環系に対する作用

1) 呼吸数, 血圧, 血流量, 左心室内圧最大上昇速度および心電図に及ぼす影響

SY5555(30, 100, 300mg/kg, i.v.)では心拍数, LV dP/dt max, 呼吸数および心電図にほとんど変化を認めなかった(Fig. 1, 2)。一方、平均血圧は300mg/kgで投与直後に低下したが、投与15分後には投与前値に回復した。また、総頸動脈血流量は100および300mg/kgで用量に依存して有意に減少したが、30分後には投与前値に回復した。さらに、大腿動脈血流量は300mg/kgで投与直後から30分後にかけて軽度であるが統計学的に有意な減少が認められた。



Each point with a bar represents mean \pm S.E.

▲: Point of i.v. injection

Fig. 2. Effect of SY5555 on ECG in anesthetized dogs

2) 摘出心房

SY5555の 10^{-4} ~ 10^{-2} Mでは、収縮力および心拍数への影響は認められなかった(Fig. 3)。

2. 自律神経系および平滑筋に対する作用

1) 摘出回腸 (ウサギ)

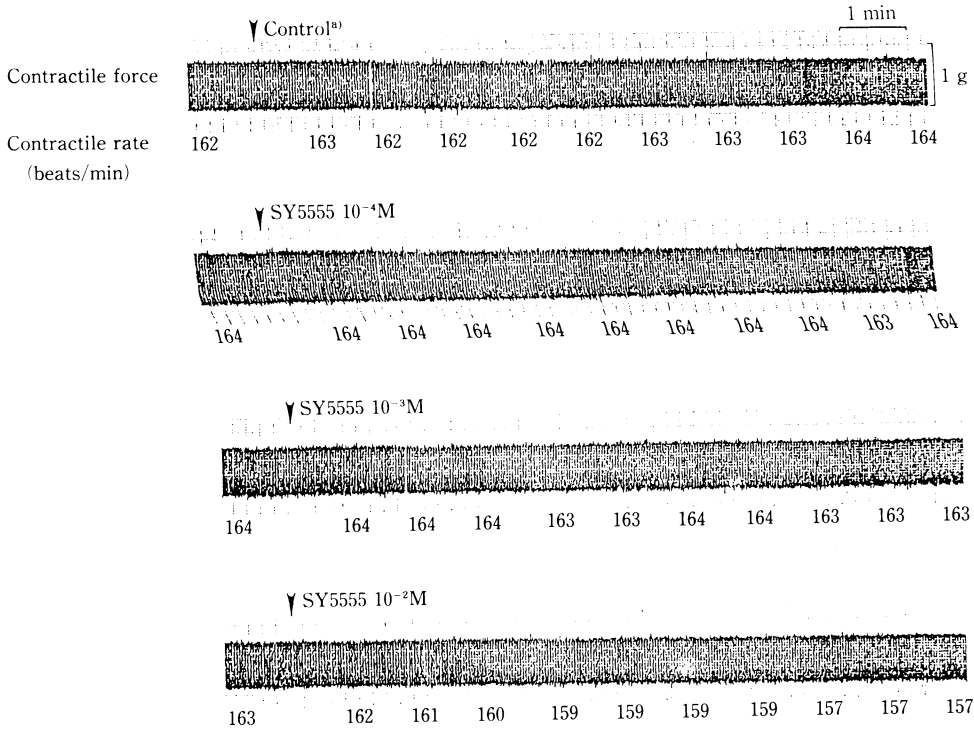
SY5555の 10^{-5} ~ 10^{-2} Mでは、自動運動への影響は認められなかった(Fig. 4, Table 1)。

2) 摘出回腸 (モルモット)

AChおよびHisの累積適用による収縮反応あるいは5-HT (10^{-5} M)および Ba^{2+} (10^{-3} M)による収縮反応に対して、SY5555の 10^{-5} ~ 10^{-3} Mは影響しなかった(Fig. 5, Table 2)。

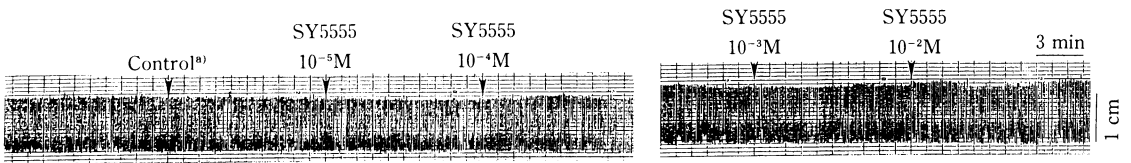
3) 摘出輸尿管に対する作用

SY5555は 10^{-6} ~ 10^{-4} Mで静止張力に影響を与えなかったが、 10^{-3} M以上で収縮作用を示す例が観察され



a) : distilled water (0.2ml/20ml)

Fig 3. Effect of SY5555 on contractile force and contractile rate in isolated guinea-pig atria



a) : distilled water (0.2ml/20ml)

Fig 4. Effect of SY5555 on spontaneous motility of isolated rabbit ileum

Table 1. Effect of SY5555 on spontaneous motility of isolated rabbit ileum

Test Articles	Concentration (M)	No. of animals	Contraction (%)
Control ^{a)}	—	3	99±1
SY5555	10 ⁻⁵	3	98±1
	10 ⁻⁴	3	99±1
	10 ⁻³	3	97±2
	10 ⁻²	3	103±3

a) : distilled water

Each value represents the mean ± S.E.

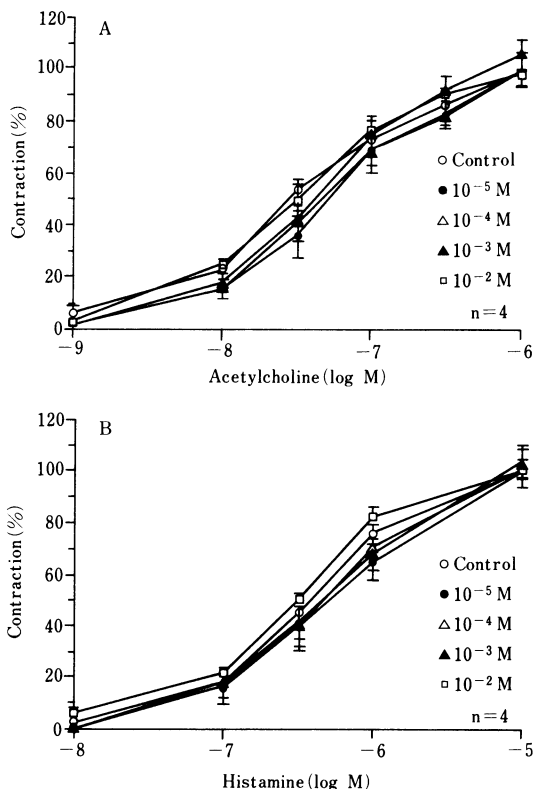
た。また、NE収縮による用量-反応曲線に対してSY5555の10⁻⁶~10⁻²Mは影響を及ぼさなかった (Fig. 6)。

4) 頸部迷走神経の電気刺激およびAChによる血圧反応

SY5555 (30, 100, 300mg/kg, i.v.)では、投与後120分まで頸部迷走神経の電気刺激およびAChによる血圧反応および心拍数の変化に影響を及ぼさなかった (Fig. 7)。

5) 両側総頸動脈閉塞およびNEによる血圧反応

SY5555 (300mg/kg, i.v.)の3例中1例の投与後60および120分に頸動脈閉塞による昇圧の抑制がみられ



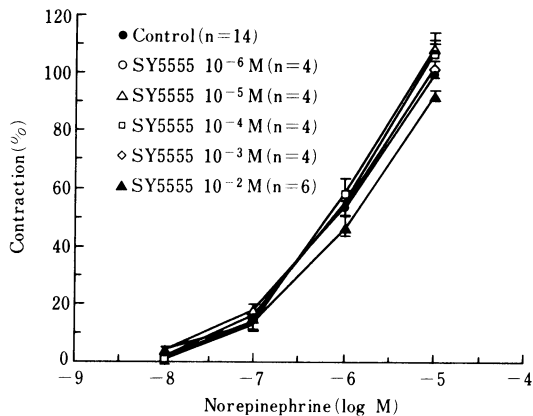
Each point with a bar represents mean ± S.E.
 Contractile responses are expressed as relative value of the maximal contraction induced by acetylcholine (10⁻⁵ M) and histamine (10⁻⁵ M), respectively

Fig. 5. Effect of SY5555 on the contractions induced by acetylcholine (A) and histamine (B) in guinea pig ileum

Table 2. Effect of SY5555 on the contractions induced by serotonin and barium in guinea pig ileum

Test Articles	Concentration (M)	No. of preparations	Contractions (%)	
			5-HT (10 ⁻⁵ M)	Ba ²⁺ (10 ⁻³ M)
Control	—	4	100	100
SY5555	10 ⁻⁵	4	97 ± 18	106 ± 2
	10 ⁻⁴	4	91 ± 13	105 ± 6
	10 ⁻³	4	102 ± 29	101 ± 10

Each value represents the mean ± S.E.



Each point with a bar represents mean ± S.E.
 Contractile responses are expressed as relative value of the maximal contraction induced by norepinephrine

Fig. 6. Effect of SY5555 on the contractions induced by norepinephrine in rat vas deferens

たが、心拍数には変化を認めなかった。30および100 mg/kg では、頸動脈閉塞による血圧反応への影響はなかった。また、NEによる血圧反応および心拍数の変化には投与後120分まで影響を及ぼさなかった (Fig. 8)。

6) Iso および DMPP による血圧反応

SY5555 の300mg/kg 静脈内投与でも投与後120分まで Iso および DMPP による血圧反応および心拍数の変化に影響を及ぼさなかった (Fig. 9)。

3. 末梢神経系に対する作用

1) 神経-筋接合部に対する作用

SY5555 の1,000mg/kg 静脈内投与では、投与後15分に有意な筋力の低下が認められたが、軽微な変化であった。100および300mg/kg では投与後60分まで筋収縮に対する作用は認められなかった (Fig. 10, Table 3)。

2) 局所麻酔作用

(i) 表面麻酔

SY5555 の10%溶液をモルモット角膜に適用しても、表面麻酔作用は認められなかった (Table 4)。

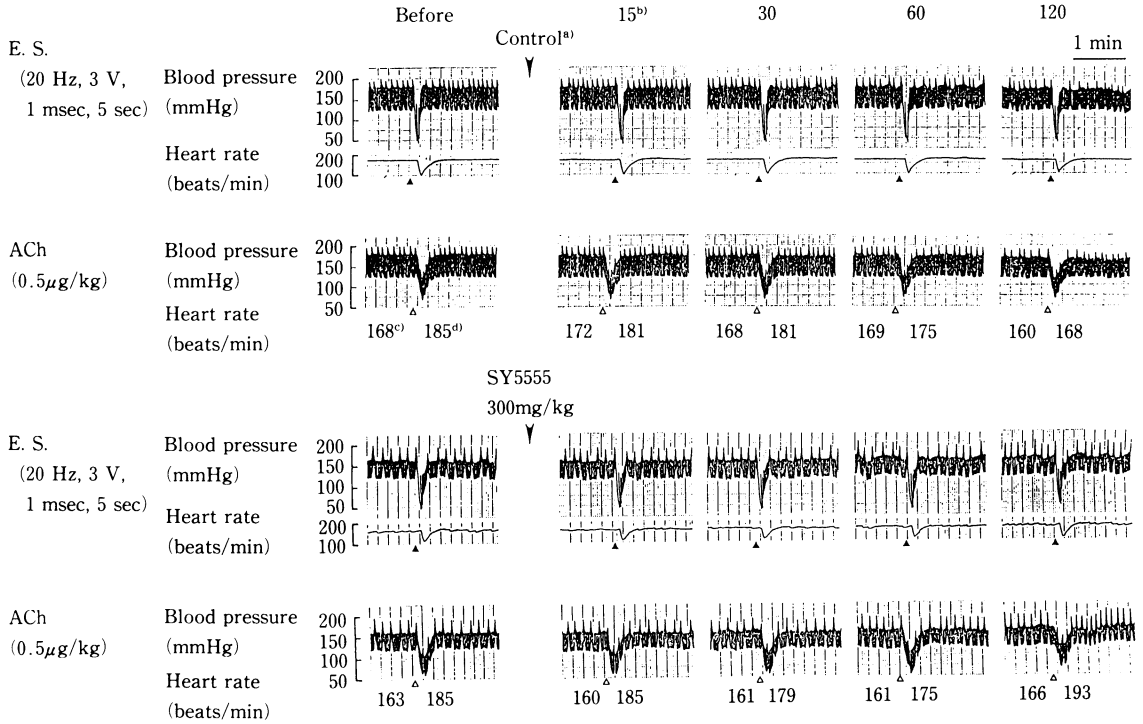
(ii) 浸潤麻酔

SY5555 の10%溶液をモルモット背部皮内に適用しても、浸潤麻酔作用は認められなかった (Table 5)。

4. 消化器系に対する作用 (Table 6)

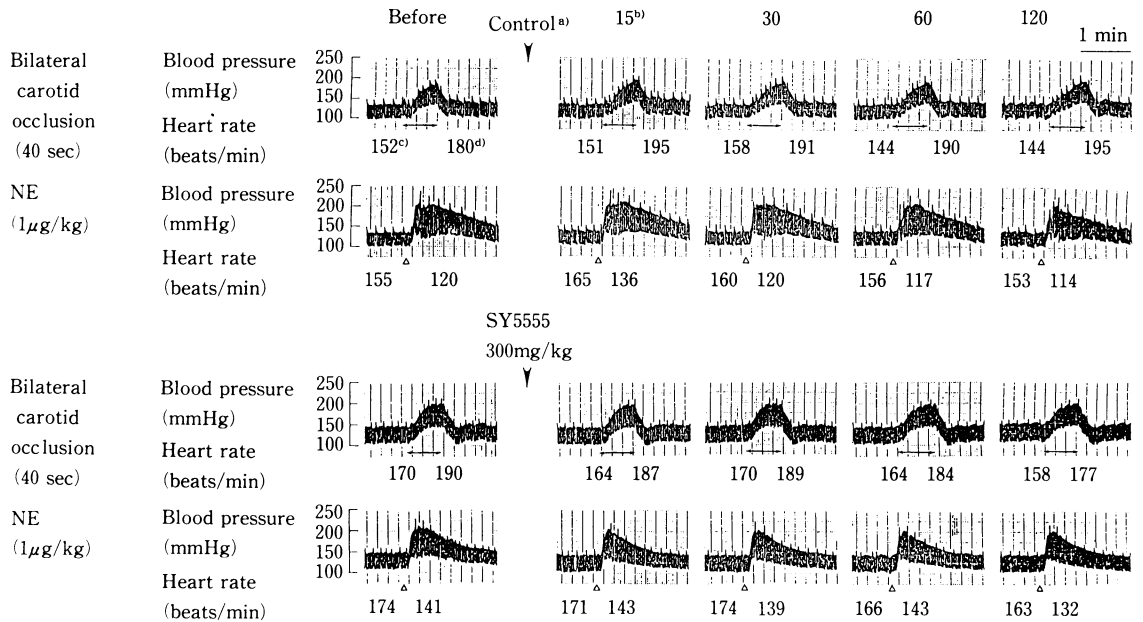
1) 胃排出能

SY5555 の2,000mg/kg 経口投与で胃排出能の抑制がみられたが、125および500mg/kg では変化を認めなかった。



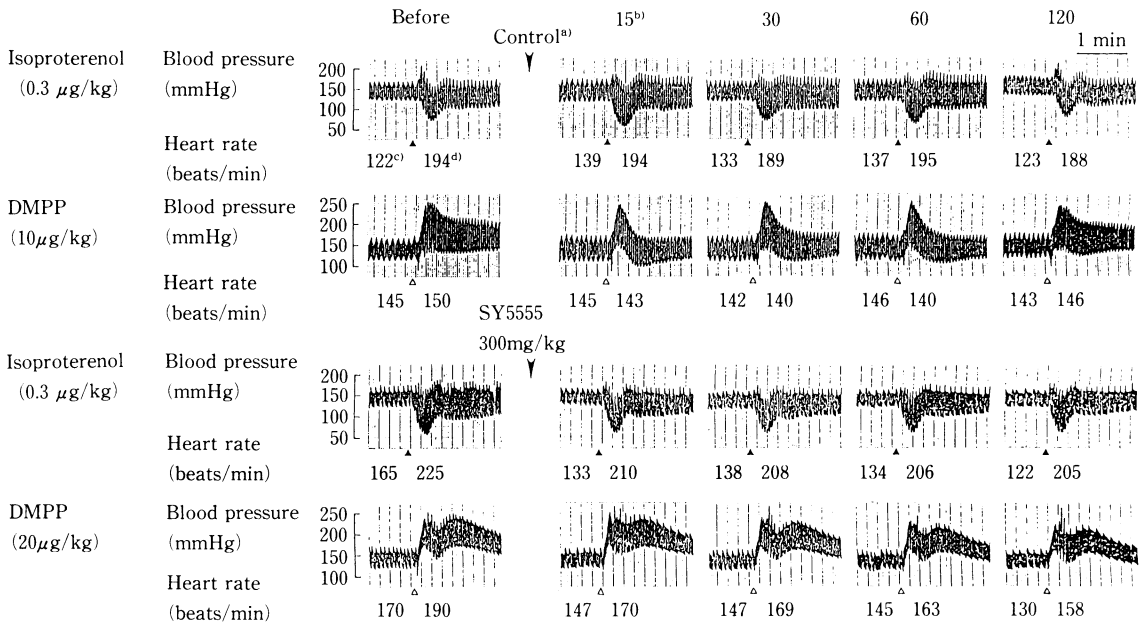
a) : saline (1.5ml/kg i. v.), b) : time after administration (min), c) : level prior to effect, d) : peak effect

Fig. 7. Effect of SY5555 on changes in blood pressure and heart rate induced by electrical stimulation of cervical vagus (E. S.) and acetylcholine in anesthetized dogs



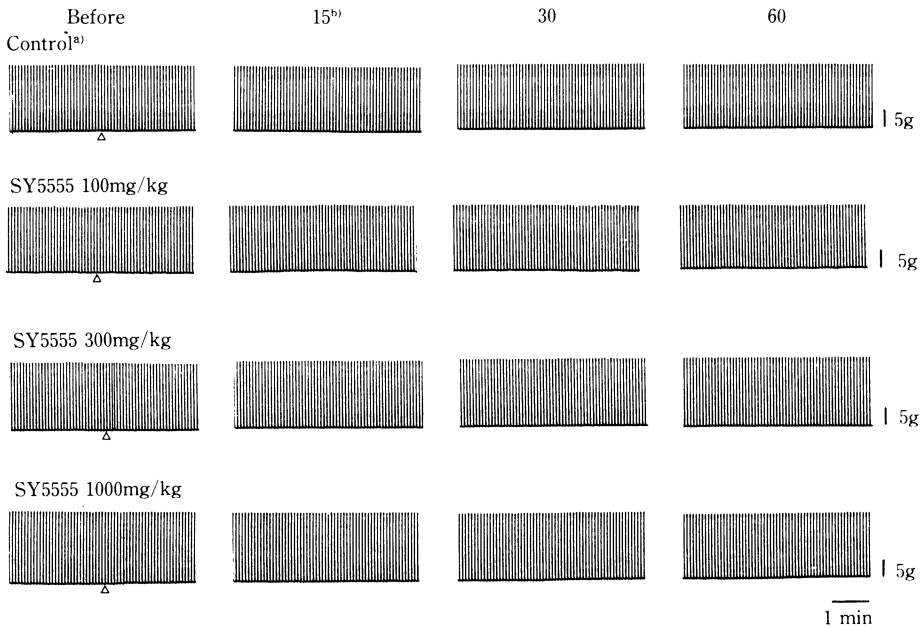
a) : saline (1.5ml/kg i. v.), b) : time after administration (min), c) : level prior to effect, d) : peak effect

Fig. 8. Effect of SY5555 on changes in blood pressure and heart rate induced by bilateral carotid occlusion and norepinephrine in anesthetized dogs



a) saline (1.5ml/kg, i.v.), b) time after administration (min), c) level prior to effect, d) peak effect

Fig 9. Effect of SY555 on changes in blood pressure and heart rate induced by isoproterenol and dimethylphenylpiperazine (DMPP) in anesthetized dogs



a) : saline, b) : time after administration (min)

Fig. 10. Effect of SY555 on twitch tension on gastrocnemius muscle in rats

Table 3. Effect of SY5555 on twitch tension of gastrocnemius muscle in rats

Test Articles	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Before	Contraction (%)			
				5 min	15 min	30 min	60 min
Control ^{a)}	—	5	100	99±1	98±2	96±1	94±2
SY5555	100	5	100	100±0	99±1	100±0	101±2
	300	5	100	99±1	99±1	99±2	98±2
	1,000	5	100	97±0	94±1*	95±2	98±2

a) : saline

Each value represents the mean ± S.E.

* : Significantly different from the control at 5% level

Table 4. Effect of SY5555 on corneal reflex in guinea pigs

Test Articles	Concentration (%)	Before	Time after administration (min)				
			1	5	10	20	30
Control ^{a)}	—	0/6 ^{b)}	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
SY5555	0.1	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	1	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	10	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

a) : saline

b) : number of guinea pigs lost corneal reflex/number of guinea pigs tested

Table 5. Effect of SY5555 on infiltration anesthesia in guinea pigs

Test Articles	Concentration (%)	Before	Time after administration (min)				
			1	5	10	20	30
Control ^{a)}	—	0/6 ^{b)}	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
SY5555	0.1	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	1	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	10	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

a) : saline

b) : number of effective guinea pigs /number of guinea pigs tested

2) 腸管輸送能

SY5555の2,000mg/kg経口投与でも腸管輸送能に影響は認められなかった。

5. 生殖器系に対する作用

SY5555は 10^{-2} および $3 \times 10^{-2}M$ で妊娠および非妊娠ラットの子宮自動運動に対して収縮頻度の減少ならびにoxytocinによる律動性収縮に対して収縮頻度の減少および緊張性の低下を示したが、 $10^{-3}M$ 以下では妊娠および非妊娠ラットの子宮に対していずれの作用も認められなかった (Fig. 11)。

Table 6. Effect of a single oral administration of SY5555 on gastrointestinal propulsion in rats

Test Articles	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Intestinal transit (%)	Gastric content (g)
Vehicle ¹⁾	0	6	76 ± 6.6	0.94 ± 0.399
SY5555	125	6	74 ± 7.5	0.87 ± 0.413
	500	6	68 ± 11.2	0.93 ± 0.507
	2,000	6	81 ± 5.2	2.26 ± 0.774**

Each value represents the mean ± S.D.

1) : Distilled water

** : Significantly different from the control at 1% level

6. 水および電解質代謝に対する作用 (Table 7)

1) 尿量

SY5555の500および2,000mg/kgの経口投与において、尿量の減少が認められた。

2) 尿中電解質

SY5555の2,000mg/kgの経口投与で尿中 Na^+ および Cl^- の濃度が上昇したが、総排泄量には対照群との間に差は認められなかった。

7. 血液凝固系に対する作用

1) ラット

SY5555の2,000mg/kg経口投与においてもPTおよびAPTTに影響はみられなかった (Table 8)。

2) ウサギ

SY5555の $10^{-2}M$ でAPTTのみに延長が認められた。しかし、 $10^{-6} \sim 10^{-3}M$ では、PTおよびAPTTのいずれにも影響は認められなかった (Table 9)。

IV. 考 察

SY5555の一般薬理作用として、中枢神経系に対する作用は、弘津ら²⁾によって既に報告されている。本試験では、ヒトにSY5555を600mg経口投与した場合の最高血漿中濃度(約6~7 μg/ml)のラットで10~100倍、イヌで30~300倍、*in vitro*で30倍に相当する量を用いて、呼吸・循環器系およびその他の作用について

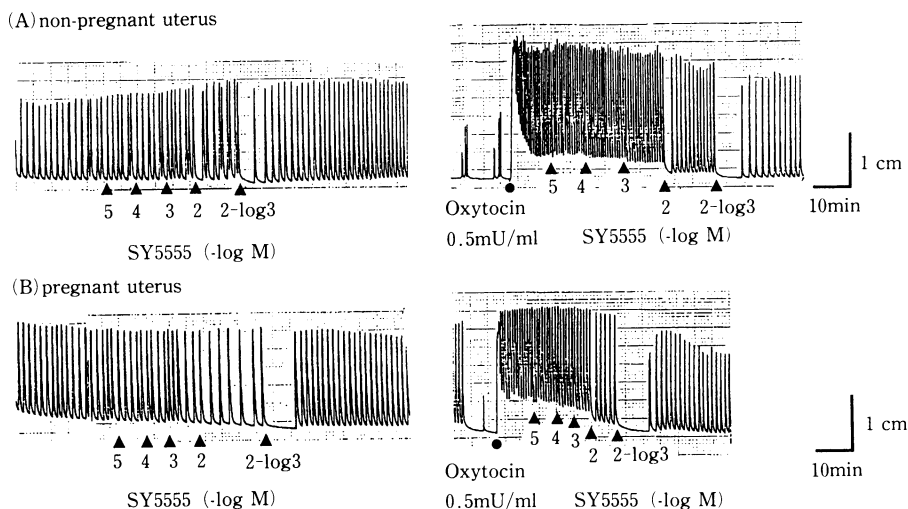


Fig. 11. Effect of SY555 on spontaneous motility and oxytocin-induced contraction of isolated non-pregnant (A) or pregnant rat uterus (B)

Table 7. Effect of a single oral administration of SY555 on urinary volume and electrolytes in saline-loaded rats

Test Articles	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Urinary Volume (ml)	Urinary electrolytes					
				Na ⁺		K ⁺		Cl ⁻	
				(mEq/l)	(mEq/6h)	(mEq/l)	(mEq/6h)	(mEq/l)	(mEq/6h)
Vehicle ¹⁾	0	6	4.9±0.70	106.9±25.26	0.53±0.160	32.8±12.62	0.16±0.052	110.2±14.60	0.54±0.114
SY5555	125	6	4.4±1.37	98.5±36.59	0.40±0.118	33.1±14.75	0.14±0.060	115.8±34.93	0.48±0.119
	500	6	2.9±1.05*	142.1±51.99	0.38±0.138	49.9±32.83	0.12±0.057	161.3±52.96	0.43±0.124
	2,000	6	2.5±1.07**	259.6±82.61**	0.60±0.173	64.9±22.05	0.15±0.033	226.8±80.88**	0.51±0.085

Each value represents the mean ± S.D.

1) : Distilled water

*, ** : Significantly different from the control at 5% and 1% levels, respectively.

Table 8. Effect of a single oral administration of SY5555 on PT¹⁾ and APTT²⁾ in rats

Test Articles	Dose (mg/kg)	No. of Animals	PT (sec)	APTT (sec)
Vehicle ³⁾	0	6	13.7±0.72	19.2±2.84
SY5555	125	6	13.7±0.66	19.2±1.86
	500	6	13.7±0.49	19.4±2.29
	2,000	6	13.7±0.12	18.8±1.19

Each value represents the mean ± S.D.

1) : Prothrombin time

2) : Activated partial thromboplastin time

3) : Distilled water

Table 9. Effect of SY5555 on the prothrombin time and activated partial thromboplastin time in rabbits

Test Articles	Concentration (M)	No. of preparations	PT (sec)	APTT (sec)
Control ^{a)}		4	8.1±0.2	19.5±0.4
SY5555	10 ⁻⁶	4	8.2±0.5	19.3±0.3
	10 ⁻⁵	4	8.1±0.2	19.5±0.4
	10 ⁻⁴	4	8.1±0.2	19.3±0.3
	10 ⁻³	4	8.3±0.1	19.2±0.3
	10 ⁻²	4	8.1±0.3	21.1±0.4*

a) : saline

Each value represents the mean ± S.E.

* : Significantly different from the control at 5% level

検討した。

呼吸・循環器系に対して、麻酔犬にSY5555の300mg/kgを静脈内投与しても呼吸数、心拍数、LV dP/dt max および心電図に影響はみられなかったが、血圧および大腿動脈血流量の低下が認められた。これらの変化は、いずれも投与直後の一過性的変化であることおよび大腿動脈血流量の変化は統計学的に有意ではあるが極く軽度であることから、生理学的な意義はほとんどないと考えられる。一方、総頸動脈血流量に関しては、100mg/kg以上で用量に依存した低下作用が認められた。総頸動脈血流量の減少は脳への血液の供給を低下させ、その結果として脳神経系がハイポキシア状態に陥ることが予想される。高用量の1,000mg/kgをラットに静脈内投与した場合、脳波の電位振幅の一過性の平坦化と徐脈化が認められており¹⁾、この変化との関連性が示唆される。

自律神経系および平滑筋に対しては、モルモット回腸におけるACh, His, 5-HTおよびBa²⁺収縮、ラット輸精管におけるNE収縮および妊娠あるいは非妊娠ラット子宮自動運動ならびにoxytocin収縮に対して、SY5555は10⁻³Mにおいても影響を認めなかった。また、麻酔犬を用いた迷走神経の電気刺激、ACh, NE, Iso, またはDMPPによる血圧および心拍数の変化に対して、SY5555は300mg/kgの静脈内投与においても影響を認めなかった。なお、頸動脈閉塞による血圧反応に対して、SY5555の300mg/kg静脈内投与群の3例中1例の投与後60及び120分に昇圧抑制がみられた。しかし、その変化は静脈内投与にもかかわらず、投与後60及び120分に認められたこと、また残り2例には変化が認められなかったことから、被験物質投与に起因した変化とは考えられない。従って、SY5555の自律神経系および平滑筋に対する作用は極めて弱いと判断される。

末梢神経系に対しては、ラットの坐骨神経-腓腹筋標本において、SY5555の1,000mg/kgの静脈内投与に

おいても作用はみられず、SY5555の10%でモルモットを用いた表面麻酔、浸潤麻酔によるいずれの局所麻酔作用も認められなかったことから、末梢神経系に対する作用はほとんどないと考えられる。

消化器系に対しては、SY5555の2,000mg/kgを経口投与しても腸管輸送能に影響は認められなかったが、胃排出能の抑制が認められた。この変化は2,000mg/kgの投与液の浸透圧が高張であることによる二次的な変化²⁾と推察される。これらのことから、SY5555の消化器系に対する作用はほとんどないと考えられる。

水および電解質代謝に対しては、SY5555の500mg/kg以上を経口投与した場合、尿量の減少と尿中電解質(Na⁺, Cl⁻)濃度の上昇が認められたが、電解質の総排泄量に影響を及ぼさない程度の変化であったことから、泌尿器系に対する作用はほとんどないと考えられる。

血液凝固系に対しては、SY5555の10⁻²Mをウサギ血漿に添加した場合にAPTTの延長がみられたが、ラットに2,000mg/kgを経口投与した場合、PTおよびAPTTに影響が認められなかったことから、SY5555は血液凝固系に対してほとんど作用はないと推察される。

以上のように、呼吸・循環器系、自律神経系および平滑筋、末梢神経系、消化器系、水および電解質代謝ならびに血液凝固系に対して、SY5555の単回投与では特に留意すべき薬理作用は認められなかった。

文 献

- 1) 弘津一郎, 猪俣則夫, 林 靖浩, 大野知親, 石原高文, 杉山和志, 大高忠彦: SY5555の一般薬理試験(第1報) - 中枢神経系に対する作用 -。Chemotherapy 42 (S-1): 205~213, 1994
- 2) 瀬屋俊昭: 消化器。生理学(入来正躬, 外山敬介編), p. 434, 文光堂, 東京, 1986

General pharmacological studies on SY5555

— Effects on respiration, circulation and others —

Kazushi Sugiyama, Tadahiko Otaka

Suntory Bio · Pharma Tech Center

2716-1, Akaiwa, Kurakake, Chiyoda-machi, Ohra-gun, Gunma 370-05, Japan

Tomochika Ohno, Ichiro Hirotsu, Toshinori Hidaka, Yutaka Masuda, Maki

Yoshida, Mayumi Furuya and Takafumi Ishihara

Laboratory of Experimental Pharmacology, Suntory Institute for Biomedical Research

Junichi Nakanishi, Fumio Kobayashi and Tsukao Nishimori

Environmental Biological Life Science Research Center Inc.

The effects of SY5555 on respiration, circulation and other functions were investigated as a part of a general pharmacological study, and the following results were obtained.

1. Respiratory and circulatory system : A transient decrease in carotid blood flow at 100mg/kg or more i.v. and a transient decrease in femoral blood flow at 300mg/kg i.v. were observed in anesthetized dogs.

No significant changes were observed in respiratory rate, blood pressure, heart rate, LV dP/dt max or ECG at 300mg/kg i.v. in anesthetized dogs.

There were no effects even at 10^{-2} M on contractile force and heart rate in isolated guinea pig atrium.

2. Autonomic nervous system : No significant changes were observed in bradycardiac response to vagal stimulation, pressor response to bilateral carotid artery occlusion, or the depressor response of blood pressure to intravenous injection of acetylcholine (ACh), norepinephrine (NE), isoproterenol or dimethylphenylpiperazinium in anesthetized dogs at a dose of 300mg/kg i.v..

3. Smooth muscles : There were no effects on spontaneous motility of the isolated rabbit ileum or ACh-, histamine-, serotonin- or barium-induced contractions of isolated guinea pig ileum, or NE-induced contraction in the isolated rat vas deferens even at 10^{-2} M or 10^{-3} M. No changes were observed in spontaneous motility or oxytocin-induced contraction of isolated rat non-pregnant or pregnant uteri at 10^{-3} M. Slight contraction was observed in the isolated rat vas deferens. The rate of spontaneous motility and muscle tone in isolated rat non-pregnant or pregnant uteri tended to decrease at 10^{-2} M or more.

4. Peripheral nervous system : There were no effects on electrical stimulation-induced contraction in rat gastrocnemius. A 10% solution of SY5555 did not show twitch responses of the skin to stimulation with a needle tip or corneal reflex in guinea pigs.

5. Digestive system : The gastric emptying time was prolonged but intestinal transport was not affected at 2,000mg/kg p.o..

6. Water and electrolyte excretion : Urine volume was decreased at 500mg/kg or more p.o. in rats, but the total excretion of electrolytes was not affected.

7. Blood coagulation : The activated partial thromboplastin time was prolonged in rabbit plasma at 10^{-2} M, but was not affected in rats at 2,000mg/kg p. o..

These results indicate that SY5555 has no adverse effects on the respiration, circulation, autonomic nervous system, smooth muscles, digestive system, peripheral nervous system, water and electrolyte excretion or blood coagulation. SY5555 would not bring about any serious acute adverse clinical effects.