

# Benzodiazepine 誘導体 Triazolam の 精子系に及ぼす影響

東京医科大学薬理学教室 (主任: 渋谷 健教授)

松田宏三    山田博一    張光雄    謝明村  
松永寛幸    林秀憲    渋谷健

---

## Effects of Benzodiazepine Derivative Triazolam on Morphology of Sperm

Hiromi MATSUDA, Hirokazu YAMADA, Kuang-Hsiung CHANG, Ming-Tsuen HSIEH,  
Hiroyuki MATSUNAGA, Hidenori HAYASHI, Takeshi SHIBUYA

Department of Pharmacology, Tokyo Medical College  
(Director: Prof. T. SHIBUYA)

Effects of triazolam on morphology of sperm and reproduction in rats given orally the drug daily for 15 consecutive days (Study A) and 30 consecutive days (Study B) were investigated.

In Study A, little drug effect was observed on morphology of sperm at dose levels of 5 mg/kg or less. At 50 mg/kg, acrosomal change and neck twist occurred; furthermore, looped tails in both principal and end pieces were noted with high frequency. At 500 mg/kg, loss and change of acrosome and frequent looped tails occurred.

In Study B, acrosomal change and neck twist were noted at the dose level of 5 mg/kg. At 50 mg/kg and 500 mg/kg, these effects became stronger in addition to loss of acrosome and very marked looped tails. These morphological changes of sperm, however, were reversed after 30 days of recovery from the drug in both Study A and Study B, showing no difference from controls.

It should be noted that 50 mg/kg and 500 mg/kg which caused looped tails frequently were very high doses and that when considered in terms of estimated doses to be used clinically in humans triazolam will have almost no effect on sperm.

As to effects on reproduction in rats, triazolam depressed only the mounting rate at the dose levels of 0.5 mg/kg or over in both Study A and Study B. The pregnancy rate and birth rate were similar between treated and control animals.

---

**Key words:** ベンゾジアゼピン (benzodiazepine), トリアゾラム (triazolam),  
精子形態 (sperm morphology)

### I. 緒 言

Benzodiazepine 誘導体は、minor tranquilizer として、臨床では不安、緊張状態、神経症、てんかん小発作、不眠など広範囲に用いられている薬物である。Hester<sup>1)2)</sup>らによつて報告された triazole 環を有する新しい benzodiazepine 誘導体である triazolam (8-chloro-6-(o-chlorophenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo [4, 3-a][1, 4] benzodiazepine) も、催眠作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用、鎮静作用、馴化作用および抗不安作用を有することが示唆されている。また、臨床的に従来 of benzodiazepine 同様、不眠症の患者に有意に催眠作用を示すことが認められている。

渋谷<sup>3)4)</sup>らは、向精神薬の精子形態変化について chlorpromazine は変化が見られず、nitrazepam および chlordiazepoxide は diazepam より強く変化すると報告している。本薬の生殖器系への影響としては毒性実験で卵巣および精巣の体重比重量、絶体重量および病理組織所見の報告がみられ、従来 of benzodiazepine 系薬物と比較して臨床応用量の範囲内では比較的安全性の高い薬物であると思われる。しかしながらこの種の薬物に関しては生殖器系への影響は重視されねばならないことは云うまでもない。かかる見地より triazolam の精子形態変化への影響について精細な検討を行い知見を得たので報告する。

### II. 実験材料

実験動物には、SD 系ラットを使用し、雄性ラットは 230±20 g のものを 1 群 20 匹とし総数 140 匹使用した。雌性ラットは体重 200±20 g のものを用い、1 群 10 匹とし総数 420 匹使用した。

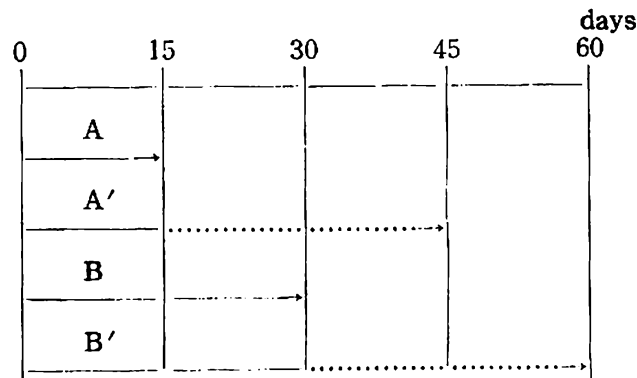
被検薬は、日本アップジョン株式会社より提供された結晶性粉末の triazolam を使用した。

### III. 実験方法

Triazolam は、0.25% CMC 溶液に懸濁させ 1 日 1 回一定時刻に経口投与した。

投与量および投与期間は Fig. 1 の方法によつて行つた。すなわち、A、A' 方法では、A は被検薬を 15 日間連日投与し、A' は投与 15 日以後は投与停止のまま 30 日間飼育し、実験開始後 45 日目で精子検査を行つた。

更に、B、B' 方法は 30 日間連続投与し、A' 方法同様、B' は投与停止後 30 日間飼育し、60 日目で精



..... : DEPRIVATION OF DRUG  
 ———> : SACRIFICE OF RATS

0.25% C.M.C. 2.5 ml/kg p.o.

TRIAZOLAM : 0.005 mg/kg p.o., 0.05mg/kg p.o., 0.5 mg/kg p.o., 5 mg/kg p.o., 50 mg/kg p.o., 500 mg/kg p.o.,

Fig. 1 Administration schedule of triazolam

子検査を行つた。

精子形態観察<sup>5)6)</sup>は、投与 15 日目に無麻酔下で片側の輸精管から精液を採取したのち、5 ml 生理食塩水で稀釈後 0.1 ml ツベルクリン注射器で取りスライドガラスに塗抹乾燥せしめた後、ローズベンガル染色後検鏡した。

被検薬投与後 7 日目、14 日目、21 日目、30 日目、45 日目、60 日目に 5 匹を選び、今道<sup>7)</sup>、信永<sup>8)</sup>の性周期判定方法に従い、vaginal smear 上 proestrus の雌ラットを各群 10 匹選び、一昼夜同居させ、明朝 smear 中に精子の有無をチェックし、精子の認められたものを mounting 陽性 (+) とした。更に、妊娠数、妊娠日数、出産仔数をも観察した。但し、妊娠日数は mounting 陽性日を妊娠第 0 日とし、妊娠徴候の認められなかつた母体は mounting 陽性日より 21 日目に脱血致死させ、子宮内の着床痕数、死亡吸収胎仔数を観察した。

### IV. 実験成績

#### 1) 全身症状の観察

連日被検薬の経口投与後 3~4 時間全身症状を観察した。

対照群 (0.25% CMC 溶液 2.5 ml/kg) は、投与期間および回復実験期間 (休業期間) を通じて目立つた変化は見られなかつた。0.005 mg/kg 群では、実験期間を通じて対照群との間にほとんど差は見られなかつた。0.05 mg/kg は、交付後 5 分前後から 90 分頃まで軽度の鎮静状態、自発運動の減少が観察された

**Table 1** Effects of triazolam on the morphologic change of the rat's sperm

	C. M. C.		triazolam				
	2.5 ml	0.005	0.05	0.5	5	50	500 mg/kg
Loss of acrosome	—	—	—	—	—	—	+
Change of acrosome	—	—	—	—	—	+	+
Twist of neck	—	—	—	—	—	+	+
Looped tail	—	—	—	—	+	++	++
Cytoplasmic droplet	—	—	—	—	—	+	+

15日間連日 Triazolam 投与

— : 0

± : 0~10

+ : 11~30

++ : 31~60

100 カウント中の精子の奇形数

**Table 2** Effects of triazolam on the morphologic change of the rat's sperm

	C. M. C.		triazolam				
	2.5 ml	0.005	0.05	0.5	0	50	500 mg/kg
Loss of acrosome	—	—	—	—	—	±	+
Change of acrosome	—	—	—	—	+	+	++
Twist of neck	—	—	—	±	+	++	++
Looped tail	±	±	—	±	+	+++	+++
Cytoplasmic droplet	—	—	—	—	—	+	+

30日間連日 Triazolam 投与

— : 0

± : 0~10

+ : 11~30

++ : 31~60

+++ : 61~80

100 カウント中の精子の奇形数

が、投与7日頃から鎮静状態はやや減弱傾向が見られた。また、対照群同様、回復実験期間を通じて対照群との間にほとんど差は見られなかつた。0.5 mg/kg 投与群では、0.05 mg/kg 同様、鎮静状態が見られ、その持続時間は120分頃まで持続した。また、鎮静状態は0.05 mg/kg 同様7日頃からやや弱まり、外部刺激に対する反応が鋭敏になつた。5 mg/kg では、投与後2~3分から強い鎮静状態と共にラットは cage 内に点在した。更に、一部のラットに筋弛緩のため正常姿勢の保持が出来ないものも観察された。50 mg/kg では、鎮静作用、筋弛緩作用は増強され、投与後2~3分で強い鎮静状態が見られた。更に後肢を屈曲させ下腹部を床に落した姿勢を保持し、軀幹をつつくと後肢を引きずるように逃避した。これらの症状は

500 mg/kg で更に増強した。

## 2) 精子形態変化に及ぼす影響

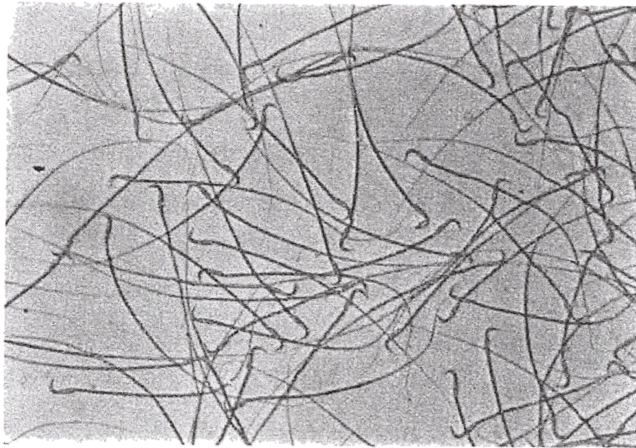
## i) CMC 投与の場合

0.25% CMC 溶液投与群(対照)では、Fig. 2, Table 1~4 に示す如く形態変化は認められなかつた。

## ii) Triazolam 15日間連日投与の場合

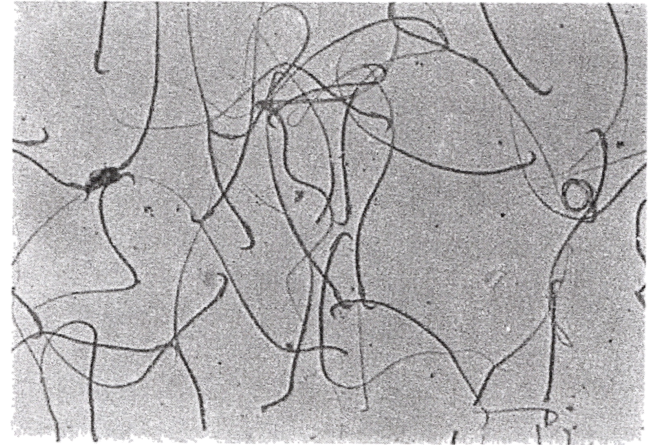
0.005 mg, 0.05 mg, 0.5 mg/kg 投与では、対照群との間に形態的变化は見られなかつた。5 mg/kg では Fig. 3, Table 1 に示す如くであつた。すなわち、acrosome および neck には対照と比較して形態的变化は見られないが、尾部、特に middle piece の軽度の彎曲する精子が一部に認められた。また、middle piece の彎曲よりはゆるやかであるが principal piece にも若干の彎曲が認められた。

Effects of triazolam on the morphologic change of the rat's sperm



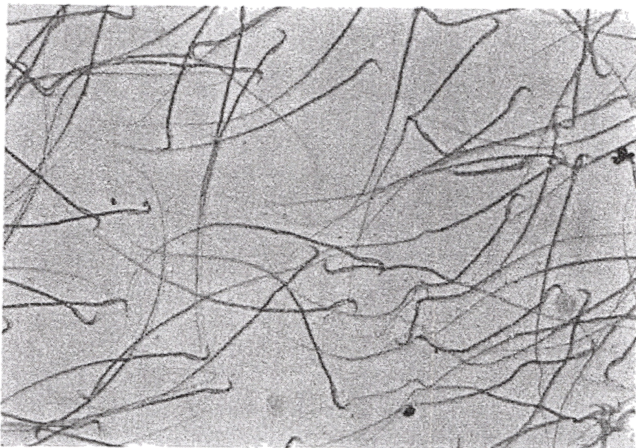
×400

Fig. 2 Control (0.5%) C.M.C.  
2.5 ml/kg (P.O.)



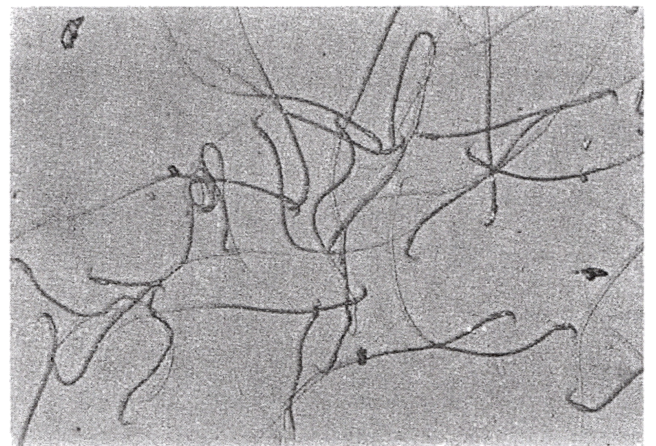
×400

Fig. 5 Triazolam 500 mg/kg (P.O.)  
15日間連日投与



×400

Fig. 3 Triazolam 5 mg/kg (P.O.)  
15日間連日投与



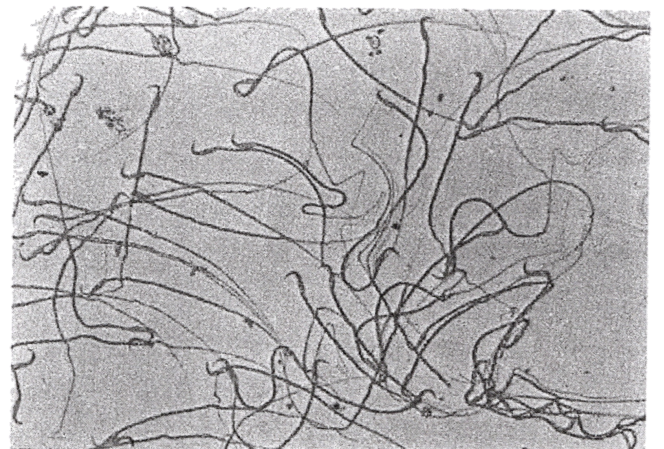
×400

Fig. 6 Triazolam 5 mg/kg (P.O.)  
30日間連日投与



×400

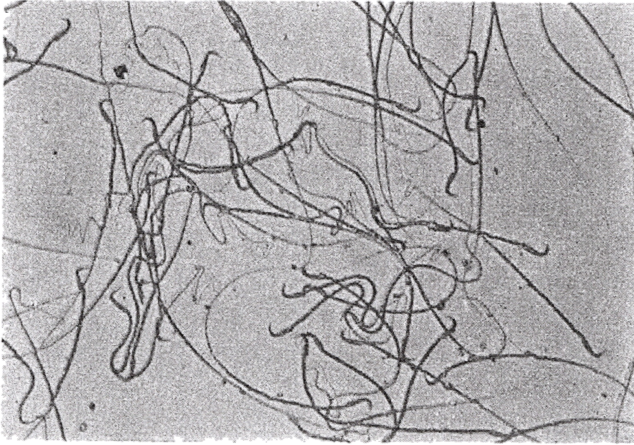
Fig. 4 Triazolam 50 mg/kg (P.O.)  
15日間連日投与



×400

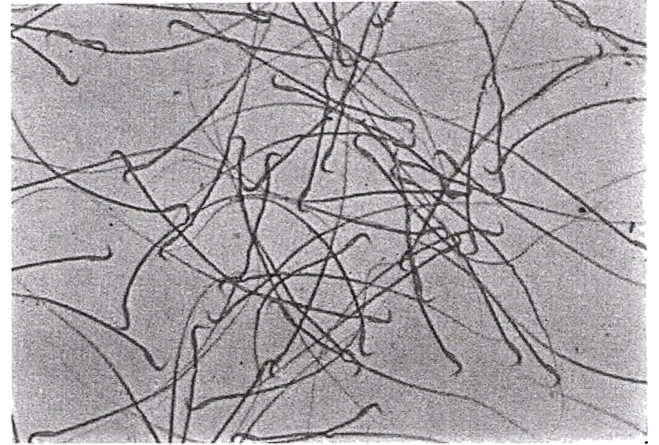
Fig. 7 Triazolam 50 mg/kg (P.O.)  
30日間連日投与

Effects of triazolam on the morphologic change of the rat's sperm



×400

**Fig. 8** Triazolam 500 mg/kg (P.O.)  
30日間連日投与



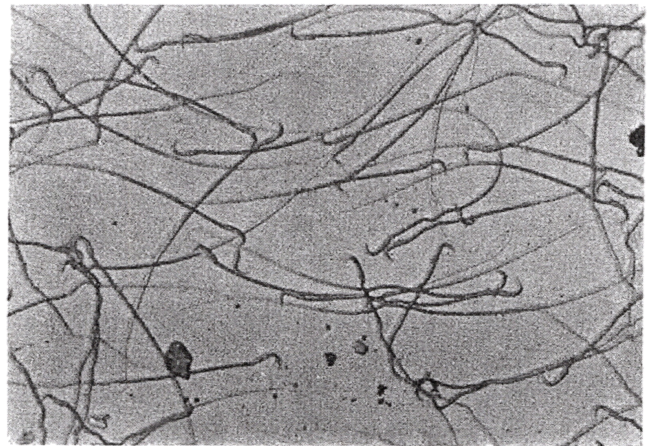
×400

**Fig. 10** Triazolam 50 mg/kg (P.O.)  
30日間連日投与 回復実験



×400

**Fig. 9** Triazolam 5 mg/kg (P.O.)  
30日間連日投与 回復実験



×400

**Fig. 11** Triazolam 500 mg/kg (P.O.)  
30日間連日投与 回復実験

**Table 3** Effects of triazolam on morphologic change of the rat's sperm

	C. M. C.		Triazolam				
	2.5 ml	0.005	0.05	0.5	5	50	500 mg/kg
Loss of acrosome	—	—	—	—	—	—	—
Change of acrosome	—	—	—	—	—	—	—
Twist of neck	—	—	—	—	—	—	—
Looped tail	±	—	±	—	—	±	±
Cytoplasmic droplet	—	—	—	—	—	—	—
Loss of acrosome	—	—	—	—	—	—	—
Change of acrosome	—	—	—	—	—	—	—
Twist of neck	—	—	—	—	—	—	—
Looped tail	±	±	—	—	±	—	±
Cytoplasmic droplet	—	—	—	—	—	—	—

回復実験

— : 0

± : 0~10

100 カウント中の精子の奇形数

表上 : 15 日間 Triazolam 連続投与し, 30 日間休薬後.

表下 : 30 日間 Triazolam 連続投与し, 30 日間休薬後.

50 mg/kg 群では, Fig. 4, Table 1 に示す如く acrosome の脱落は見られないが, neck, looped tail, cytoplasmic droplet などが認められた. すなわち, acrosome の変形は, anterior region の伸展が見られた. 更に, 尾部の形態変化としては, principal piece の強度の彎曲が見られた. また, end piece では, principal piece と同様の彎曲が認められた.

500 mg/kg 投与群では, Fig. 5, Table 1 に示す如く, acrosome の形態変化は, anterior region の伸展, 頭狭および acrosome の脱落などが認められた. 更に looped tail は, 50 mg/kg とほぼ同程度の変化であったが, end piece の渦巻, 彎曲及び distal droplet などが観察された.

### iii) Triazolam 30 日間連日投与の場合

Triazolam 0.005 mg, 0.05 mg, 0.5 mg/kg の各投与群は, Table 2 に示す如く精子の形態変化は見られなかった. 5 mg/kg 群では, Fig. 6, Table 2 に示す如く acrosome の脱落は見られず, anterior region の伸展, neck のよじれ及び屈曲が見られた. 更に, 尾部の形態変化は middle piece の緩やかな彎曲, principal piece の屈曲および end piece の屈曲, 渦巻などによる tail to tail が認められた.

50 mg/kg では, Fig. 7, Table. 2 に示す如く acrosome の変形, looped tail などの変化は 5 mg/kg より更に重度であり, 一部に acrosome の脱落も認められた.

500 mg/kg では, Fig. 8, Table. 2 に示す如く acrosome の変形, 脱落および neck のよじれなどの症状も 50 mg/kg よりやや強い程度であった. また, looped tail は特に強く現われ, principal piece 部位から強い彎曲を示した. 更に principal piece および end piece の蛇行状の尾部が観察された.

### iv) 回復実験に及ぼす影響

Triazolam の 50 mg/kg 以下の諸量を 15 日間, 30 日間連日投与後, 30 日間休薬後の精子形態変化は, Fig. 9~11, Table 3 に示す如く, 対照との間に差は認められなかった. 500 mg/kg 投与群で若干の looped tail が認められたが, 対照群にも若干見られた.

## 3) Triazolam の生殖に及ぼす影響

### i) CMC 投与の場合

0.25% CMC 溶液投与では, Table 4~7 に示す如く mounting rate, pregnancy rate および birth rate には影響を及ぼさなかった.

### ii) Triazolam 15 日間連日投与の場合

0.005 mg/kg, 0.05 mg/kg 投与群では, Table 4 の如く対照との間に差は見られなかった. 0.5 mg/kg では, mounting rate は対照と比較して減少したが, pregnancy rate, birth rate および妊娠日数は対照と比べ差は見られなかった. 5 mg/kg では, mounting rate は 0.5 mg/kg 投与群より高値を示したが, birth rate は減少し, 妊娠日数もやや延長傾向を示した.

Table 4 Effects of triazolam on reproduction

	Mounting rate	Pregnancy rate	Birth rate	Average pregnancy days	Pregnancy days					Average No. litter			
					20	21	22	23	24	25	Live	Dead	No.
control	10/10	10/10	10/10	21.0	2	7	1				13.0	0.8	13.8
Triazolam 0.005 mg/kg	100/10	10/10	10/10	20.7	4	5	1				10.0	0.8	10.8
0.05	10/10	10/10	10/10	21.2	4	2	2	2			10.0	1.0	11.0
0.5	7/10	6/10	6/10	21.0	2	2	2				9.7	2.3	12.0
5	8/10	8/10	7/10*	22.7*	1	3	1	1	1*		9.3	1.7	11.0
50	7/10	5/10	5/10	21.4	1	3	1				11.5	0.5	12.0
500	3/10	2/10	2/10	23.0			1	1			10.0	3.0	13.0

分母は1群中の匹数

\* 印は子宮内で死亡

雄ラットにのみ Triazolam 15日間連続投与したのち、雌ラットのみの群(1群10匹)に雄ラット(5匹)を入れ、交尾匹数、妊娠匹数、出産匹数、ならびに平均妊娠期間(分娩までの日数)を比較したもの。なお、出産仔数は、1群中の平均匹数を示す。

Table 5 Effects of triazolam on reproduction

	Mounting rate	Pregnancy rate	Birth rate	Average pregnancy days	Pregnancy days					Average No. litter			
					20	21	22	23	24	25	Live	Dead	No.
control	10/10	9/10	9/10	21.0	1	8	1				12.7	0	12.7
Triazolam 0.005 mg/kg	10/10	10/10	10/10	21.4	1	5	3	1			11.7	0	11.7
0.05	10/10	9/10	9/10	22.1	1	2	2	3	1		8.8	0.8	9.6
0.5	8/10	8/10	8/10	22.4		1	4	2	1		8.7	0	8.7
5	7/10	5/10	5/10	22.6			2	3			10.8	0	10.8
50	4/10	3/10	2/10*	23.0			1		1		11.0	0	11.0
500	3/10	2/10	2/10	23.0					2		9.5	0	9.5

分母は1群中の匹数

\* 印は子宮内で死亡

雄ラットにのみ Triazolam 30日間連続投与したのち、雌ラットのみの群(1群10匹、ただし発情期のもの)に雄ラット(5匹)を入れ、交尾匹数、妊娠匹数、出産匹数ならびに平均妊娠期間(分娩までの日数)を比較したもの。なお、出産仔数は1群中の平均匹数を示す。

50 mg/kg では、Table 4 に示す如く mounting rate は対照と比較して減少したが、pregnancy rate および birth rate は対照群と同率であり、妊娠日数も対照と差は見られなかつた。500 mg/kg では、mounting rate は抑制され対照と比較して約 70% 減少したが、pregnancy rate, birth rate は対照と同率であつたが、妊娠日数には延長傾向が見られた。

### iii) Triazolam 30日間連日投与の場合

CMC および triazolam の各投与量を 30日間連日投与した場合、Table 5 に示す如くであつた。0.005 mg/kg および 0.05 mg/kg 投与では、対照との差は認められなかつた。

0.5 mg/kg では、mounting rate は対照と比較して減少したが、pregnancy rate および birth rate は同率であり、妊娠日数もほとんど差は見られなかつた。5 mg/kg では、mounting rate は 0.5 mg/kg 群より減少し、pregnancy rate は対照と比較して約 20% 抑制されたが、birth rate は対照と同率であつた。

50 mg/kg では、対照と比較して mounting rate は 60% 減少し、pregnancy rate は約 15% 減少した。更に birth rate は約 30% 減少し、妊娠日数も延長傾向を示した。500 mg/kg は対照と比較して mounting rate は 70% 減少、pregnancy rate は 20% 少なく、birth rate は同率であつたが、妊娠日数は

Table 6 Effects of triazolam on reproduction

	Mounting rate	Pregnancy rate	Birth rate	Average pregnancy days	Pregnancy days					Average No. litter			
					20	21	22	23	24	25	Live	Dead	No.
control	10/10	10/10	10/10	21.3	1	6	2	1			14.1	0.4	14.5
Triazolam 0.005 mg/kg	10/10	10/10	10/10	21.2		8	2				13.0	0	13.0
0.05	10/10	9/10	9/10	20.9	2	6	1				10.0	0.5	10.5
0.5	10/10	10/10	10/10	21.3	1	5	4				11.5	0.5	12.0
5	10/10	10/10	10/10	21.0		10					9.7	0.8	10.5
50	9/10	9/10	9/10	20.8	3	5	1				12.7	2.4	15.0
500	8/10	7/10	7/10	21.3		5	2				11.0	4.0	15.0

分母は 1 群中の匹数

雄ラットにのみ Triazolam 15 日間連続投与後, 30 日間休薬したのち, 雌ラットのみの群 (1 群 10 匹) に雄ラット (5 匹) を入れ, 交尾匹数, 妊娠匹数, 出産匹数, ならびに平均妊娠期間 (分娩までの日数) を比較したもの. なお出産仔数は 1 群中の平均匹数を示す.

Table 7 Effects of triazolam on reproduction

	Mounting rate	Pregnancy rate	Birth rate	Average pregnancy days	Pregnancy days					Average No. litter			
					20	21	22	23	24	25	Live	Dead	No.
control	10/10	10/10	10/10	21.3	1	5	4				10.7	2.4	13.0
Triazolam 0.005 mg/kg	10/10	10/10	10/10	21.1		9	1				11.5	0	11.5
0.05	10/10	10/10	10/10	21.7		3	7				8.7	2.5	11.2
0.5	10/10	9/10	9/10	21.0	1	7	1				9.8	4.0	13.8
5	10/10	10/10	10/10	21.1	2	6	1	1			13.0	0	13.0
50	9/10	9/10	8/10	21.0		8					11.2	1.3	12.5
500	8/10	8/10	8/10	20.8	3	4	1				9.7	2.3	12.0

分母は 1 群中の匹数

雄ラットにのみ Triazolam を 30 日間連続投与し, 更に 30 日間休薬したのち雄ラットのみの群 (1 群 10 匹) に雄ラット (5 匹) を入れ, 交尾匹数, 妊娠匹数, 出産匹数ならびに平均妊娠期間 (分娩までの日数) を比較したもの. なお出産仔数は 1 群中の平均匹数を示す.

50 mg/kg 同様延長傾向を示した.

iv) 回復実験に及ぼす影響

Triazolam の 15 日間, 30 日間連日投与後, 各々 30 日間休薬期間後の結果は Table 6, Table 7 に示す通りであった. すなわち, 15 日間投薬後 30 日間休薬では, 50 mg/kg, 500 mg/kg 群に対照と比較して mounting rate の若干の抑制が見られたが, pregnancy rate, birth rate および妊娠日数で対照と差異は認められなかった.

30 日間投薬後休薬では, 15 日群と同様の傾向を示した.

V. 総括ならびに考察

上記の実験結果から次のように総括し考察する.

1) 全身症状を指標として観察する場合, triazolam 5 mg/kg 以上の諸量では, 投与後 3~5 分で naive behavior は鎮静状態を示した. また, 筋弛緩様症状も認められ, 更に軀幹への接触も容易であり, 古川<sup>7)</sup>, 君島<sup>8)</sup>, 五味田<sup>9)</sup>らの報告と一致する. これらは minor tranquilizer の特長である鎮静作用, 筋弛緩作用, 抗不安作用などを triazolam は併せもつものと思われる.

2) Triazolam の精子に及ぼす影響は 15 日間連日投与の場合, 0.005 mg/kg および 0.05 mg/kg 投与では, 精子形態に影響を及ぼさない.

5 mg/kg 投与群で一部, looped tail が観察されるが, 生理的範囲内の奇形率であり, 薬物による形態変化とは考えられない. 50 mg/kg では, acrosome の



脱落は見られないが, acrosome の形態変化, neck のよじれなどが見られる. 更に looped tail 出現は principal piece および end piece の両部位に発現頻度が高い. 500 mg/kg では, acrosome の脱落, acrosome の変化, looped tail などが見られる. 特に looped tail の発現が非常に多く見られる. しかし, benzodiazepine 誘導体に見られる様な acrosome の脱落は少ない.

Triazolam 30 日間連日投与の場合, 0.005 mg/kg, 0.05 mg/kg および 0.5 mg/kg では, triazolam 15 日間投与群とはほぼ同様に对照との間に差は見られない. 5 mg/kg では, 15 日間投与に見られなかつた acrosome の変化, neck のよじれなどが見られる. これらのことは, 睾丸から副睾丸に送り込まれた精子が, 何らかの影響を受けて成長が抑制されたものと思われる. また 50 及び 500 mg/kg では, これらの症状が更に重度となり, acrosome の脱落, acrosome の変化, 非常に強い looped tail などが見られる.

15 日間, 30 日間連日投与後, 各々 30 日間休業期間後の精子への影響は, 両実験とも 50 及び 500 mg/kg 群で若干の looped tail が認められるが, その奇形率は生理的範囲内であり, triazolam による影響とは考えられない.

### 3) Triazolam の生殖に及ぼす影響

雄性ラットに 15 日間, 30 日間連日投与の場合, 0.005, 0.05, 0.5, 5, 50 及び 500 mg/kg の各投与量群とも pregnancy rate, birth rate は对照と同率であるが, mounting rate は高用量になるにつれて減少している. このことは一般症状の観察で見られたように鎮静状態発現のためと思われる. また, 他の benzodiazepine に見られる様な acrosome の脱落が少ないことも pregnancy rate が高用量でも对照と同率を示すものと思われる.

また回復実験で 15 日間, 30 日間投与後, 30 日間休業群も pregnancy rate, birth rate は对照との間に差は見られないが, mounting rate が低いのは, おそらく雌性ラットの性周期誤認あるいは雌性ラットの体調の変化によるものであり, 雄性ラットの異常とは考えられない.

以上要するに, triazolam の精子形態変化に及ぼす影響は, 5 mg/kg 以下の諸量ではほとんど影響はないものと思われる. また, 50 mg/kg, 500 mg/kg の場合, 他の benzodiazepine 誘導体に見られる様な acrosome の脱落は認められないが, looped tail の

発現が多く見られる. Looped tail の発現は精巣における精子形成障害に基くものと思われる.

なお, looped tail の発現の多い 50 mg, 500 mg/kg の量は, 極めて大量で, 推定される臨床量から考察した場合, ほとんど精子形成に影響を及ぼさないものと思われる.

## VI. 結 論

上記の実験結果を次の如く結論する.

1. Triazolam は鎮静作用および筋弛緩作用を保有する.
2. Triazolam の精子形態変化に及ぼす影響は 5 mg/kg 以下の諸量ではほとんど影響を及ぼさない. 50 mg, 500 mg/kg では acrosome の変化, neck のよじれ, looped tail などが発現するが, acrosome の脱落は少ない. また, looped tail の発現の多い 500 mg/kg は極めて大量で, 推定される臨床量から考察した場合には, ほとんど精子には影響を及ぼさないと考えべきである.
3. 回復実験での triazolam の影響は 50 mg, 500 mg/kg での acrosome の変化, looped tail などの精子形態変化は, 30 日間の休業で回復し对照群との差異は見られない.
4. Triazolam の生殖に及ぼす影響は, mounting rate のみ高用量で抑制される. また, pregnancy rate, birth rate は影響されない.
5. Triazolam の生殖に及ぼす回復実験では, mounting rate は高用量で若干抑制されたが, triazolam の影響とは考えられない.

## 文 献

- 1) Hester, JB, Duchamp, DJ, and Chidester, CG: A synthetic approach to new 1, 4-benzodiazepine derivatives. *Tetrahedron Letters* 20, 1609~1612, 1971
- 2) Hester, JB, Rudzik, AD and Kamdar, BV: 6-Phenyl-4H-s-triazolo [4, 3-a] [1, 4] benzodiazepines which have central nervous system depressant activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 14: 1078~1081, 1971
- 3) 渋谷 健 他: 精子の自動運動と形態変化に及ぼす諸種向精神薬の影響 (第1報). *日薬理誌* 70 (4): 84, 1974
- 4) 渋谷 健 他: 精子の自動運動と形態変化に及ぼ

- す諸種向精神薬の影響 (第2報)。日薬理誌 70 (4): 176, 1974
- 5) 今道友則: 医学研究に必要な実験動物の繁殖生理。順天堂医学 21 (4): 345~354, 1975
- 6) 信永利馬 他: wistar-imamichi rat の性周期 (4日) ならびにこれに伴う生理学的諸現象に関する基礎的検討 1. 腔垢像の連続的観察。家畜繁殖研究会誌 14 (1): 1~7, 1968
- 7) 古川達雄 他: Triazolam の薬理作用について。医学研究 45 (5): 285~302, 1975
- 8) 君島健次郎 他: 新 benzodiazepine 誘導体 triazolam の中枢作用。米子医学雑誌 27 (4): 314~323, 1976
- 9) 五味田裕 他: Benzodiazepine 誘導体 Triazolam の条件行動に対する作用。日本薬理学雑誌 74: 615~628, 1978
-