

4-(p-Chlorophenyl)-2-phenyl-5-thiazoleacetic acid (CH-800) の薬理的検索

特に中枢神経系におよぼす影響

東京医科大学薬理学教室 (指導: 渋谷 健教授)

林 正 朗 石 田 啓一郎 山 田 博 一
平 重 徳 謝 明 村 渋谷 健

Pharmacological Studies of 4-(p-Chlorophenyl)-2- phenyl-5-thiazoleacetic acid (CH-800)

—especially on the Central Nervous System—

Masaaki HAYASHI, Keiichiro ISHIDA, Hirokazu YAMADA,
Shigenori TAIRA, Mingsuen HSIEH and Takeshi SHIBUYA

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

CH-800 is a new non-steroidal anti-inflammatory drug.

The main pharmacological action has been investigated by Brown, K et al and others.

The authors obtained the following results from several behavioral pharmacological experiments on the central action of CH-800.

CH-800 had no effect on the naive behavior in those doses up to 400 mg/kg (p. o.) in mice and 500 mg/kg (p. o.) in rats.

On the locomotor activity, rotarod test, traction test, MES, Reserpine induced ptosis, Methamphetamine group toxicity, and Apomorphine induced stereotyped behavior, CH-800 had no effect in those doses up to 400 mg/kg (p. o.) in mice and 200 mg/kg (p. o.) on the conditioned avoidance behavior in rats.

CH-800 had no effect on the EEG activity in rabbits or spinal reflex in cats in those doses up to 40 mg/kg (i. v.).

In conclusion, CH-800 had no remarkable effect on the central nervous system activity in the anti-inflammatory doses through the above experiments.

Key words : 非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug),
中枢作用 (CNS actions)

I. 緒 言

イタリア LPB 社で開発された：4-(p-Chlorophenyl)-2-phenyl-5-thiazoleacetic acid (一般名 Fentiazac, 以下 CH-800 と略記) は、抗炎症作用を有し、その作用強度は Phenylbutazone と Indomethacin のほぼ中間で、他の非ステロイド系抗炎症薬と同様に下垂体—副腎系を介さない抗炎症作用を有するといわれている。また、抗炎症作用量で下熱鎮痛作用を有し、ラット adjuvant 関節炎における therapeutic ratio は Phenylbutazone や Indomethacin などと比較して大きいといわれている。一方、抗炎症作用量の 40 倍量においても毒性はみられず、胃損傷作用も比較的弱いことが報告されている¹⁾²⁾。

本論文では、未だ報告のみられない中枢神経系におよぼす影響について CH-800 の薬理作用を明確にするために Tiaramide hydrochloride (以下 Tiaramide と略記) を比較対照薬として検索を行ない一定の知見を得たので報告する。

II. 実験材料

1. 使用薬物

実験に使用した CH-800 は、日本ケミファ株式会社を通じて入手した：4-(p-Chlorophenyl)-2-phenyl-5-thiazoleacetic acid で Fig. 1 に示す化学構造式を有している (Fig. 1)。その理化学的性状は以下の通りである。無味無臭の淡黄色の結晶性粉末で、融点は 162~163°C である。アセトンに溶けやすく、メタノール、エタノールにやや溶けやすく、クロロホルム、氷酢酸、ベンゼンに溶けにくく、水には溶けない。なお、本実験には CH-800 sodium [pH 9.6 (1→10)] を使用し、比較対照薬として Tiaramide hydrochloride [pH 4.0 (1→20)] を使用した。その他、薬物として、Hexobarbital sodium, Pentetrazol, Reserpine, Methamphetamine hydrochloride,

Apomorphine hydrochloride を使用した。薬物はすべて水溶液とし、用時調製して使用した。

2. 使用動物

実験には、マウス、ラット、ウサギおよびネコを使用した。

III. 実験方法

1. Naive behavior

体重 20~22 g の ICR 系雄性マウスおよび体重 200 g 前後の Wistar 系雄性ラットをそれぞれ 6 匹ずつ使用し、薬物経口投与後 Naive behavior の変化を行動観察基準表³⁾に基づいて観察記録した。

2. 自発運動量 (Locomotor activity) におよぼす影響

体重 20~22 g の ICR 系雄性マウスを 1 群 5 匹とし、各用量とし 5 群使用した。VARIMEX 装置 (COLUMBUS INSTRUMENT 社) を用い、被検薬を経口投与後、15 分間ごとの水平方向の運動量を 240 分間測定し、5 群の平均値で表わした。

3. 協調運動および筋弛緩におよぼす影響

体重 20~22 g の ICR 系雄性マウスを使用した。

1) 回転棒法

Rota rod 装置 (UGO BASILE 社) を用い、マウスを 1 分間に 16 回転する直径 30 mm の treadmill 上に逆回転方向にのせて、120 秒間以上落下しないものを予め選び 1 群 6 匹とした。1 試行 120 秒以内に落下するものを作用陽性と判定し、被検薬を経口投与後、経時的に各群 3 試行ずつ落下するまでの時間を測定した。

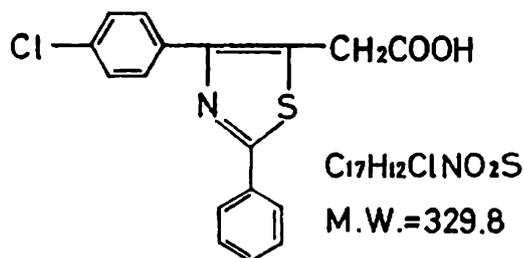
2) 懸垂法

マウスを 1 群 10 匹として、高さ約 30 cm、水平に張つた直径 2~3 mm の針金に前肢だけで懸垂させ、5 秒以内に少なくとも一側の後肢を針金にかけない場合を作用陽性と判定し、被検薬を経口投与後、経時的に観察した。

4. 条件回避行動⁴⁾ におよぼす影響

訓練開始時の体重が 180 g 前後の Wistar 系雌性ラットを使用した。two compartment shuttle box (GARSON STADLER 社) を用い、条件刺激として 5 秒間、95 phone のブザーを鳴らし、その 5 秒後に無条件刺激 (100 v, 4 mA の電撃) を与えるスケジュールで、1 日 20 試行以上 30 日間訓練した。実験には、上記スケジュールで訓練したラットのうち、1 session を 20 試行として連続 2 session の回避率が 80% 以上

Fig 1. Chemical structure of CH-800.



のものを1群5匹として使用した。被検薬を経口投与後、経時的に各20試行による条件回避行動および無条件刺激逃避行動を観察した。

5. Hexobarbital 麻酔におよぼす影響

体重20~22gのICR系雄性マウスを1群10匹として使用した。被検薬を経口投与60分後に、Hexobarbital sodiumを80mg/kg (i.p.)投与し、正向反射の消失を指標として、麻酔時間を測定した。麻酔時間が対照群の平均の2倍以上に延長したものを作用陽性と判定した。

6. 抗痙攣作用

体重20~22gのICR系雄性マウスを1群10匹として使用した。

1) Pentetrazol 痙攣

被検薬経口投与の60分後にPentetrazolを85mg/kg (i.p.)投与し、それにより発現する間代性痙攣(C.C.と略記)および強直性伸展痙攣(T.E.と略記)を指標として観察した。

2) 最大電撃痙攣

当教室が開発した電撃装置を使用した。角膜電極を用い、マウスの両眼に2KV, 20mAの定電流を0.2秒間通電して惹起される痙攣について、強直性伸展痙攣(T.E.)、間代性痙攣(C.C.)およびそれに続く昏睡(CO)の時間を測定した。被検薬は電撃の60分前に経口投与した。

7. Reserpine 眼瞼下垂におよぼす影響

体重20~22gのICR系雄性マウスを1群10匹として使用した。Reserpineを4mg/kg (i.p.)投与し、180分後に被検薬を経口投与し経時的に眼瞼下垂を次のような基準で採点した。score 0: 完全閉眼, score 1: 1/2開眼, score 2: 完全開眼。

8. Methamphetamine の群毒性⁹⁾におよぼす影響

体重20~22gのICR系雄性マウスを1群10匹として使用した。被検薬経口投与の60分後にMethamphetamine hydrochlorideを15mg/kg (i.p.)投与し、26°±1°C, 湿度55%±5%の恒温箱中の金属性ケージ(10×20×30cm)に入れ、24時間後の死亡数をもつて抗Methamphetamine作用とした。

9. Apomorphine の常同行動⁹⁾におよぼす影響

体重20~22gのICR系雄性マウスを1群10匹として使用した。被検薬経口投与の60分後にApomorphine hydrochloride 10mg/kg (i.p.)投与し、直ちに5匹ずつ金網ケージ(14×20×15cm)に入れ、常同行動としてのLikingおよびBiting behaviorの発

現の有無を指標として30分間観察した。

10. 脊髓反射活動電位におよぼす影響

体重2.5~3.5kgのネコを雌雄の別なく、1群3匹として使用した。常法⁷⁾により、人工呼吸下(30mmH₂Oで毎分20回)でC₁-C₂間切断標本を作製した。37°±0.5°Cを保つた流動パラフィンプール中でL₇またはS₁の脊髓神経の後根を電気刺激し、同側の前根より単シナプス反射(MSR)および多シナプス反射(PSR)の誘発活動電位をオシロスコープ上に導出し、ポラロイドカメラで7~8回重ね撮りした。刺激条件は、0.5sec, duration 0.5msec, 2~4Vで行ない、薬物は橈側前腕皮静脈より静脈内投与した。

11. 脳波におよぼす影響

体重2.5~3.5Kgの雄性白色在来種ウサギを用い常法⁸⁾により慢性電極植め込み標本を作製した。電極植め込み部位は、新皮質(NC)、旧皮質(扁桃核群AMYG)、古皮質(海馬HPC)および中脳網様体(RF)で、術後1ヶ月以上経過して、脳波活動ならびに全身状態の健全なものを1群3羽として使用した。実験は慢性脳波用シールドケージ内で行ない、薬物は耳静脈より静脈内投与した。

1) 自発性脳波におよぼす影響

上記のウサギを使用して、自発性脳波を導出し記録した。

2) 聴覚刺激覚醒反応におよぼす影響

2,000db, intensity 1.0, 10秒間の条件で聴覚刺激を行ない、これによる脳波覚醒反応を検索した。

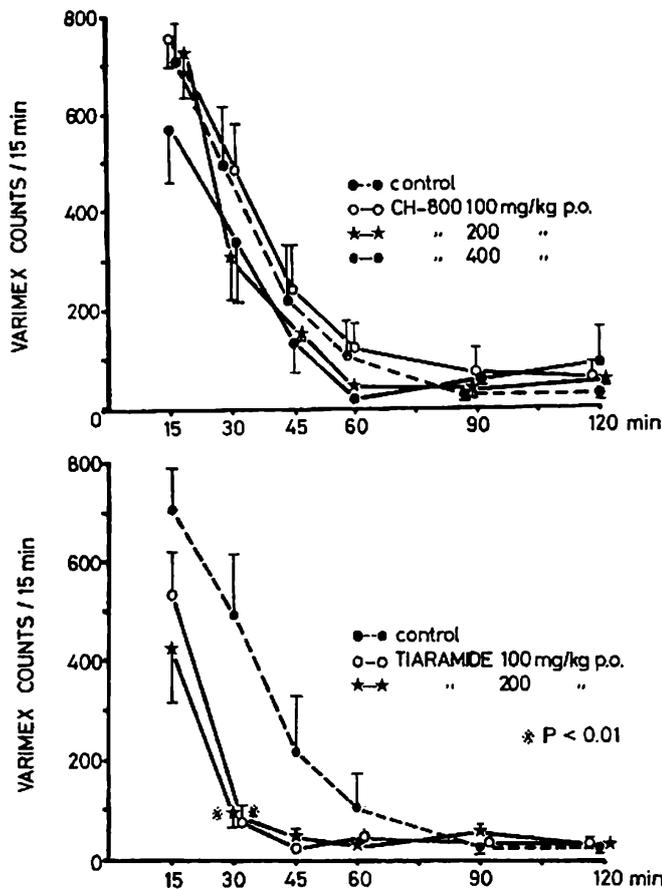
12. 前頭部交感神経—瞬膜標本におよぼす影響

体重2.8~3.6Kgのネコを雌雄の別なく1群3匹として使用した。Urethane 1,500mg/kg (s.c.)で麻酔後、背位に固定し、柳谷⁹⁾の方法に準じて右側前頭部交感神経節の節前線維に双極電極を装置し、末梢側で切断して37°C±0.5°Cの流動パラフィンプールで保温した。10c/sec, duration 1msec, 3~6V, 2分間隔, 5秒間の刺激を行ない、それによる瞬膜収縮反応をF-D transducer(日本光電)とamplifier(日本光電)を介してpenrecorderで記録した。薬物は、股静脈より静脈内投与した。

13. 摘出横隔膜神経筋標本におよぼす影響

体重250g前後のWistar系雄性ラットを使用し脱血致死後、高橋¹⁰⁾の方法に準拠して、扇状の横隔膜神経筋標本を作製し、glucoseを2倍にした37°C, 95% O₂, 5% CO₂通気のTyrode液中に懸垂させて、電気刺激による横隔膜の収縮反応をF-D trans-

Fig 2. Effects of CH-800 and Tiaramide on the spontaneous locomotor activity in mice.



ducer (前記) と amplifier (前記) を介して penrecorder で記録した。神経刺激は 0.2 c/sec, duration 1 msec, 3~6 V, 筋直接刺激には 6~10 V の条件で行ない、薬物は organ bath 内の最終濃度を g/ml で表わした。

IV. 実験成績

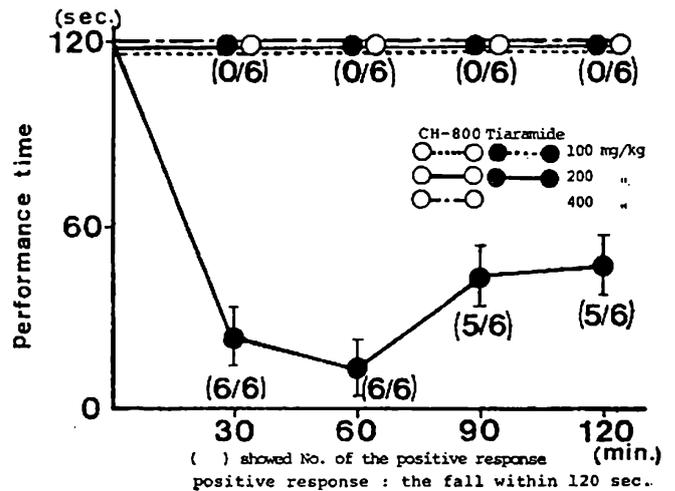
1. Naive behavior におよぼす影響

マウスの場合、CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量においては、特に behavior の変化はみられなかつた。500 mg/kg (p. o.) では、投与後 60 分より軽度の鎮静傾向がみられ約 30 分間持続した。

1,000 mg/kg (p. o.) では、Writhing 症状の発現例がみられた。1,500 mg/kg (p. o.) では Writhing 症状を発現し、腹臥姿勢をとるもの、正向反射を消失するものがみられ、360 分後までに半数が死亡した。

また、2,000 mg/kg (p. o.) においても投与後 30 分より同様の behavior がみられ、360 分後までに全例が死亡した。ラットの場合、CH-800 の 250 mg/kg (p. o.) 以下の諸量においては、特に behavior の

Fig 3. Effects of CH-800 and Tiaramide on rotarod performance in mice.



変化はみられなかつた。500 mg/kg (p. o.) では behavior の変化はみられなかつたが、投与 2 日後に半数が死亡した。1,000 mg/kg (p. o.) では、投与後 30 分より鎮静傾向がみられ、腹臥姿勢、歩行異常を示すものが出現し、1 例が死亡、他のものは 150 分後より漸時回復傾向を示したが投与 2 日後に半数が死亡した。2,000 mg/kg (p. o.) では、投与後 20~30 分より鎮静状態となり、呼吸異常、腹臥姿勢、writhing 様の振せんがみられ、360 分後までに全例死亡した。

2. 自発運動量 (Locomotor activity) におよぼす影響

Fig. 2 に示すごとく、CH-800 の 100, 200 および 400 mg/kg (p. o.) では、対照群とはほぼ同傾向の Locomotor activity が観察された。一方、Tiaramide の 100 および 200mg/kg (p. o.) では、投与後 30 分に、対照群と比較して統計的に有意な減少 ($p < 0.01$) がみられた。(Fig. 2)

3. 協調運動および筋弛緩におよぼす影響

1) 回転棒法

treadmill 上で 120 秒以内に落下する動物数と落下するまでの時間を Fig. 3 に示した。CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では影響はみられなかつた。一方、Tiaramide では、200 mg/kg (p. o.) で、投与後 60 分をピークに作用がみられ、90 分後より漸時回復傾向がみられた。(Fig. 3)

2) 懸垂法

CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では、5 秒以上の反応を示すものはみられなかつた。また Tiaramide の 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では影響はみられなかつた。

Table 1. Effects of CH-800 and Tiaramide on the conditioned avoidance behavior in rats.

Drugs	Doses (mg/kg)	Avoidance behavior (%)			
		Before	30	60	120 (min.)
CH-800	50	96±2.92	98±2.00	95±3.16	98±1.22
	100	92±3.72	93±3.74	93±3.74	98±2.00
	200	94±3.67	94±3.67	96±4.00	98±1.22
Tiaramide	100	96±2.92	95±3.87	95±2.74	97±2.00
	200	96±2.45	96±4.00	97±2.00	96±2.92

Table 2. Effects of CH-800 and Tiaramide on the Hexobarbital-induced hypnosis in mice.

Drugs	Dose (mg/kg)	Sleeping time (min.)	Incidence of potentiation
Control		45.0±1.32	0/10
CH-800	20	45.6±1.01	0/10
	50	49.1±0.85	0/10
	100	55.8±2.64*	0/10
	200	59.5±2.65**	0/10
	400	79.6±4.71**	1/10
Tiaramide	100	73.5±1.76**	0/10
	200	78.7±2.67**	0/10

Drugs were administered (p. o.) 1 hr prior to Hexobarbital-Na (80 mg/kg i. p.) Potentiation: two times of control

* p<0.01 ** p<0.001

4. 条件回避行動におよぼす影響

Table, 1 に示すごとく, CH-800 の 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では条件回避行動に影響をおよぼさなかつた。また, Tiaramide においても同様に 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では影響はみられなかつた。(Table, 1)

5. Hexobarbital 麻酔におよぼす影響

CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量, および Tiaramide の 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量ではいずれもそれ自身は正向反射の消失を発現しなかつた。麻酔時間が対照群の 2 倍以上に延長したものを作用陽性と判定し, 作用陽性の動物数と麻酔時間を Table, 2 に示した。CH-800 では 400 mg/kg (p. o.) で対照群の約 1.77 倍, Tiaramide の 200 mg/kg (p. o.) で約 1.75 倍の麻酔時間の延長がみられたが, CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) で 10 例中 1 例に作用陽性がみられたのみで, 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量におい

ては, CH-800, Tiaramide いずれも作用陽性例はみられなかつた。(Table, 2)

6. 抗痙攣作用

1) Pentetrazol 痙攣におよぼす影響

Table, 3 に示すごとく, CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では C. C. の消失例はみられなかつた。また, 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では T. E. の消失例はみられなかつた。400 mg/kg (p. o.) では, 10 例中 5 例に T. E. の消失がみられ, うち 2 例は生存した。Tiaramide の 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では C. C. の消失例はみられなかつた。200 mg/kg (p. o.) では, 10 例中 3 例に T. E. の消失がみられたが生存例はなかつた。(Table, 3)

2) 最大電撃痙攣におよぼす影響

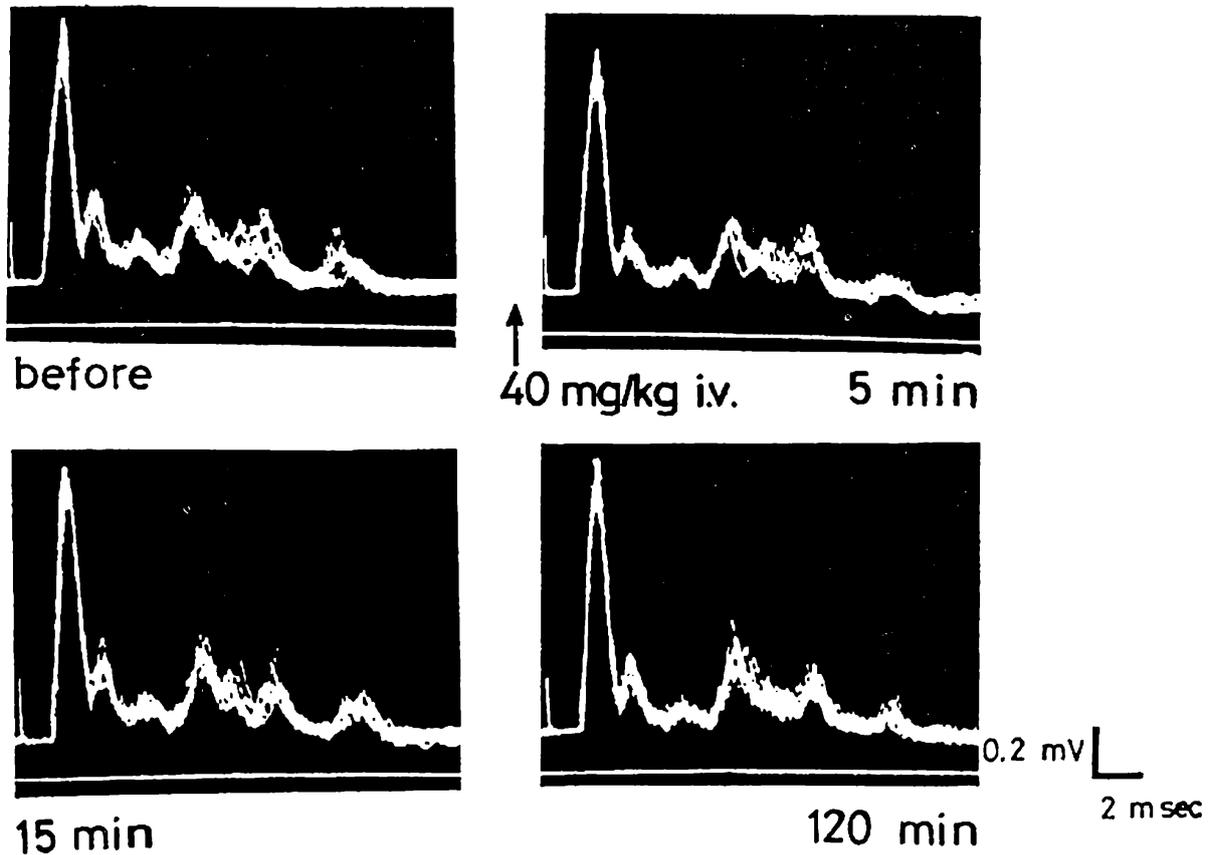
Table, 3 に示すごとく CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では, T. E. および C. C. に対して影響はみられなかつた。一方, Tiaramide では, 100

Table 3. Effects of CH-800 and Tiaramide on the Pentetrazol-induced convulsion and maximal electro shock convulsion in mice.

Drugs	Dose (mg/kg)	Pentetrazol			Electroshock (sec.)		
		Loss. of C. C.	No. of Death	Loss. of T. E.	T. E.	C. C.	CO
Control		0	10	0	15.7±1.0	8.0±0.2	68.2±1.6
CH-800	100	0	10	0	17.2±1.7	8.7±0.5	49.0±3.6
	200	0	10	1	16.9±0.8	9.6±0.4	53.4±5.3
	400	0	8	5	16.7±0.7	8.6±0.5	44.4±3.5
Tiaramide	100	0	10	0	16.5±0.9	10.4±1.4	53.3±6.6
	200	0	10	3	15.8±0.8	12.7±1.5	58.7±4.9

C. C. : clonic convulsion T. E. : tonic extensor CO : coma
 Drugs were administered (P. O.) 1 hr prior to Pentetrazol (85 mg/kg i. p.) and electroshock (2 KV, 20 mA, 0.2 sec.)

Fig 4. Effect of CH-800 on the spinal reflex in cats.



および 200 mg/kg (p. o.) に軽度の延長がみられた。(Table, 3)

7. Reserpine 眼瞼下垂におよぼす影響

CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では Reserpine による眼瞼下垂に対して影響はみられなかった。また, Tiaramide の 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では影響はみられなかった。

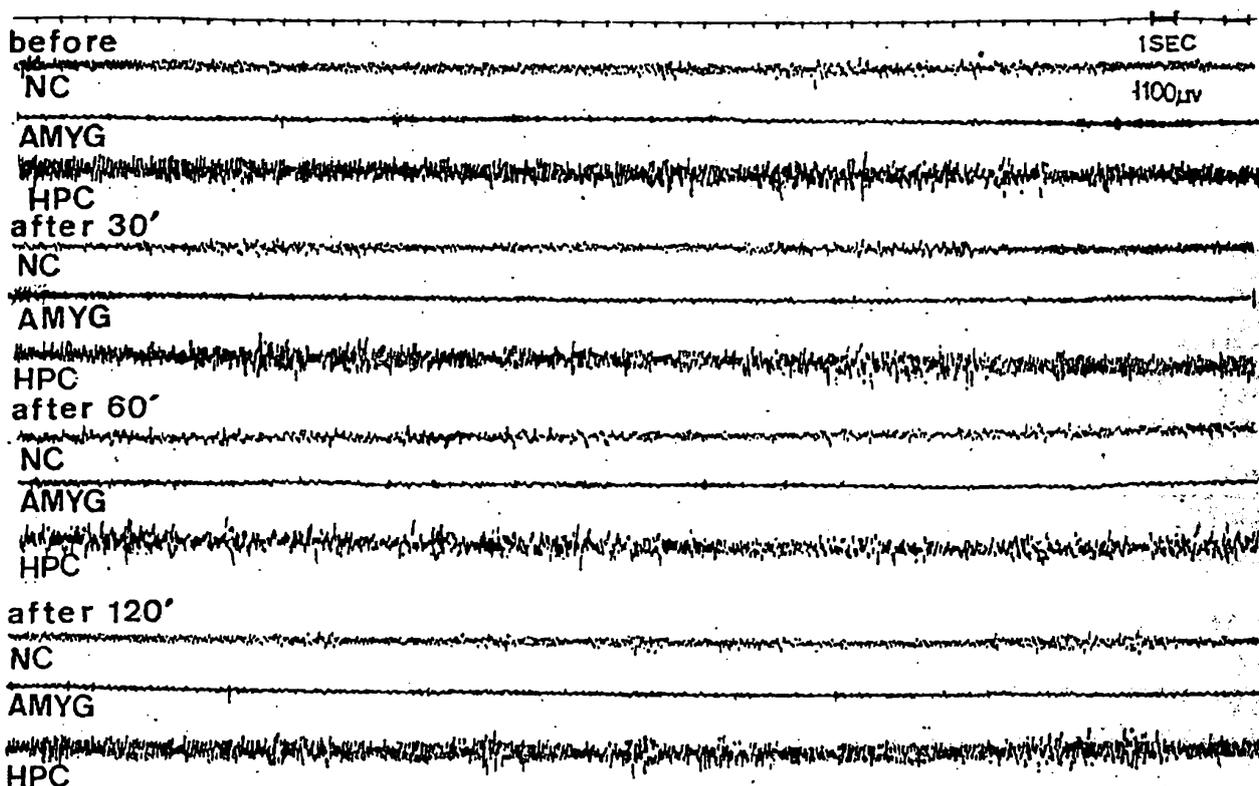
8. Methamphetamine 群毒性におよぼす影響

CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では Methamphetamine 群毒性に対して影響はみられなかった。一方, Tiaramide では 100 および 200 mg/kg (p. o.) で軽度の抑制がみられた。

9. Apomorphine 常同行動におよぼす影響

CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では Apomorphine による常同行動に対して影響は認められなかった。また, 同様に Tiaramide の 200 mg/

Fig 5. Effect of CH-800 on the spontaneous EEG activity in rabbits.



kg (p. o.) 以下の諸量では影響はみられなかった。

10. 脊髄反射活動電位におよぼす影響

CH-800 の 20 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では MSR および PSR に変化はみられなかった。Tiaramide においても 20 mg/kg (i. v.) 以下の諸量では変化はみられなかった。Fig. 4 に示すごとく、CH-800 の 40 mg/kg (i. v.) では投与直後から 5 分後にかけて MSR に軽度の抑制傾向がみられたが 15 分後には回復した。PSR については時間経過とともに軽度に抑制される例がみられたが一定の傾向は認められなかった。また、Tiaramide の 40 mg/kg (i. v.) においても同様な傾向がみられた。(Fig. 4)

11. 脳波におよぼす影響

1) 自発性脳波におよぼす影響

Fig. 5 に示すごとく CH-800 の 40mg/kg (i. v.) 以下の諸量では NC, AMYG, HPC, いずれも特異的な変化は認められなかった。また、Tiaramide においても同様に 40 mg/kg (i. v.) 以下の諸量では変化はみられなかった。(Fig. 5)

2) 聴覚刺激による脳波覚醒反応におよぼす影響

Fig. 6 に示すごとく CH-800 の 40mg/kg (i. v.) 以下の諸量では NC, AMYG, HPC, いずれも特異的な変化は認められなかった。また同様に Tiaramide

の 40 mg/kg (i. v.) 以下の諸量では変化はみられなかった。(Fig. 6)

12. 瞬膜収縮におよぼす影響

Fig. 7 に示すごとく CH-800 の 40mg/kg (i. v.) 以下の諸量では、ネコ前頸部交感神経節節前線維刺激による瞬膜の収縮に対して影響はみられなかった。Tiaramide の 40 mg/kg (i. v.) では投与直後より 10 分後にかけて軽度の抑制された例がみられたが節後神経刺激には影響はみられなかった。(Fig. 7)

13. 摘出横隔膜神経筋標本におよぼす影響

Fig. 8 に示すごとく CH-800 の 10^{-4} g/ml 以下の諸濃度においては間接刺激および筋直接刺激いずれも変化はみられなかった。Tiaramide においても同様に 10^{-4} g/ml 以下の諸量では変化はみられなかった。(Fig. 8)

V. 総括ならびに考察

以上の実験成績を Table. 4 に総括した。CH-800 の Naive behavior におよぼす影響について、マウスの場合、400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量においては変化はみられなかった。また、ラットの場合、500 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では変化はみられなかった。マウスの Locomotor activity についても CH-800 の

Fig 6. Effect of CH-800 on the EEG arousal response in rabbits.

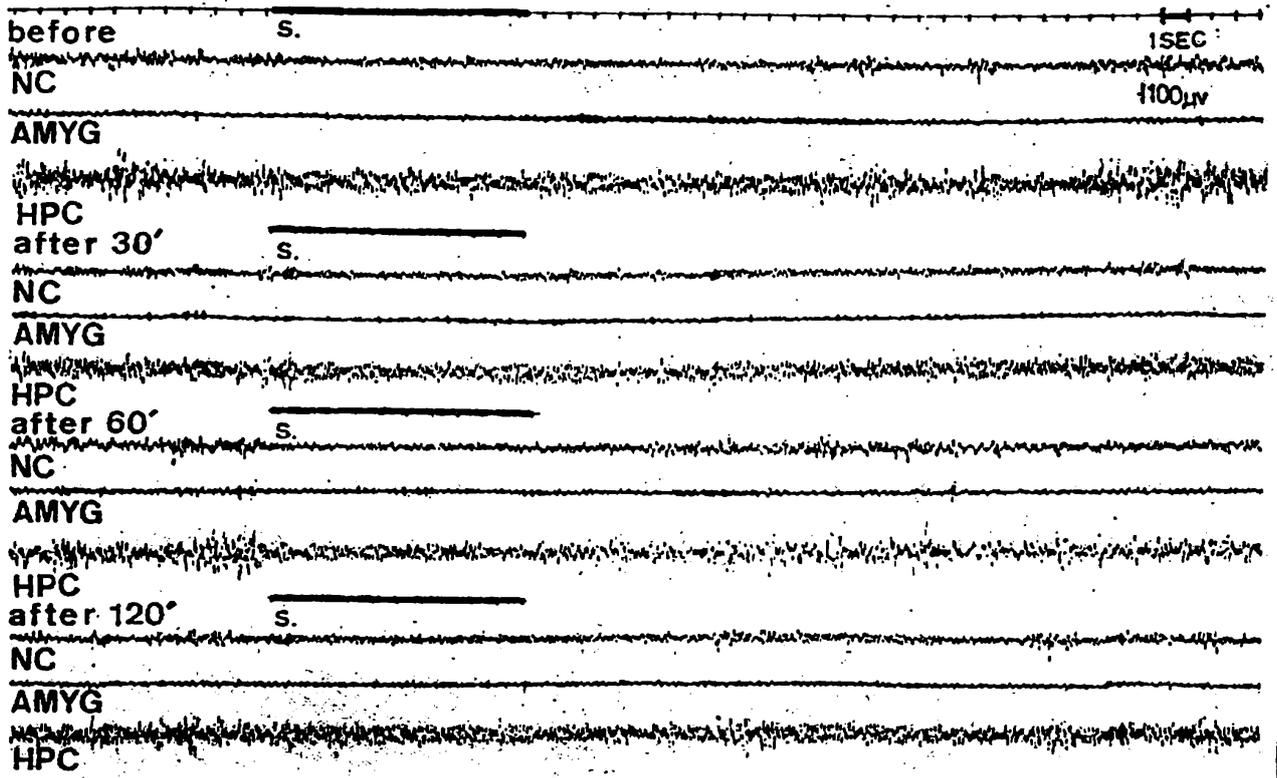
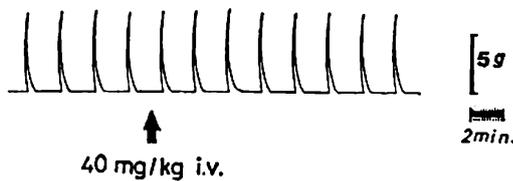


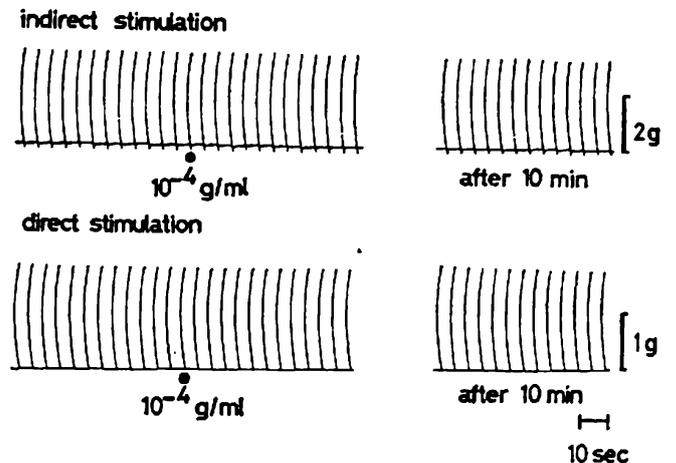
Fig 7. Effect of CH-800 on the contraction of nictitating membrane in cats.



400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では影響はみられなかった。協調運動および筋弛緩におよぼす影響について、回転棒法および懸垂法で検索したところ、CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量ではいずれも影響はみられなかった。一方、Tiaramide では 100 および 200 mg/kg (p. o.) で Locomotor activity の有意な減少がみられ、協調運動の回転棒法において、200 mg/kg (p. o.) で作用がみられた。ネコ脊髄反射活動電位に対して CH-800 の 20 mg/kg (i. v.) 以下の諸量では影響はみられなかったが、40 mg/kg (i. v.) で投与直後に、MSR に軽度の抑制傾向が認められた。

脊髄伝達機構の抑制は、懸垂法における筋弛緩と平衡関係にあるが、CH-800 はマウスの懸垂法では影響が認められないことから、脊髄レベルで特異的な作用を有するとは思われない。また、Tiaramide の 40 mg/kg (i. v.) においても、CH-800 と同様な作用傾向がみられた。ラットの条件回避行動に対して、CH-

Fig 8. Effect of CH-800 on the isolated phrenic nerve-diaphragm of rats.



800 の 200 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では影響はみられなかった。マウスの Penterazol による痙攣に対して CH-800 の 400 mg/kg (p. o.) で軽度の抑制がみられたが、最大電撃痙攣に対しては影響はみられなかった。マウスの正向反射の消失時間を指標とした Hexobarbital 麻酔増強作用について、対照群の平均麻酔時間を 2 倍以上延長させた場合を作用陽性として検索したところ、CH-800 は 400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では、それ自身に正向反射消失作用はなく、400 mg/kg (p. o.) では対照群の約 1.77 倍の麻酔時間の延長を示したが、作用陽性は 10 例中 1 例のみであ

Table 4. Summary of effects of CH-800 and Tiaramide in various pharmacological tests.

Items	Animal	route	CH-800	Tiaramide
Locomotor activity	mouse	p. o.	400-	200-
Rotarod test	//	//	400-	200-
Traction test	//	//	400-	200+
CAR (shuttle box)	rat	//	200-	200-
Hypnosis potentiation (Hexobarbital-Na)	mouse	//	400+ slight	200+ slight
Anti-convulsion	//	//	400±	200±
Pentetrazol			slight	slight
MES			400-	200± slight
Anti-reserpine (ptosis)	//	//	400-	200-
Anti-methamphetamine (group toxicity)	//	//	400-	200-
Anti-apomorphine (stereotypy)	//	//	400-	200-
Spinal reflex	cat	i. v.	40	40
MSR			-	-
PSR			-	-
EEG activity	rabbit	i. v.	40	40
NC			-	-
AMYG			-	-
HPC			-	-
EEG arousal response	//	//	40	40
NC			-	-
AMYG			-	-
HPC			-	-
Nictitating membrane	cat	i. v.	40-	40-
Skeletal muscle (phrenic nerve-diaphragm)	rat	in vitro	10 ⁻⁴ g/ml	10 ⁻⁴ g/ml

+ : effective, - : no effect

り、Hexobarbital 麻酔増強作用はないものと思われる。Hexobarbital の麻酔増強作用は、中枢神経系に対する直接の作用よりもむしろ肝の薬物代謝酵素系阻害によるものといわれている。上記の実験成績より、CH-800 は肝の薬物代謝酵素系に阻害的な影響をおよぼすことが示唆される。CH-800 は肝ミクロゾームで代謝されるといわれており、ラットでの8日間連続投与実験では、Aminopirine N-demethylase, Aniline hydrosylase, cytochrome P-450, の活性を有意に低下させるとの報告¹¹⁾がある。これは、マウスでのHexobarbital 麻酔時間を延長させるといわれるDiclofenac sodium や Indomethacin の肝の薬物代謝酵素についての報告¹²⁾¹³⁾と同様な傾向を示している。一方、CH-800 はラットの Thiopental sodium

麻酔に対しては有意な作用を認めないとの報告¹⁴⁾もあり、Barbiturates に対しての特異的な影響ではないものと思われる。また、Tiaramide の200 mg/kg (p. o.) では、対照群の約1.75倍の麻酔時間の延長がみられたが、作用陽性例はなかつた。マウスの Reserpine による眼瞼下垂、Methamphetamine 群毒性および Apomorphine による常同行動に対して、CH-800 は、それぞれ400 mg/kg (p. o.) 以下の諸量では拮抗作用を発現しなかつた。ウサギ慢性電極植め込み標本の脳波活動に対して、CH-800 の40 mg/kg (i. v.) 以下の諸量では特異的な変化は認められなかつた。ネコの瞬膜収縮およびラットの横隔膜神経筋標本に対して、CH-800 はそれぞれ40 mg/kg (i. v.), 10⁻⁴ g/ml 以下の諸量では影響はみられなかつた。雄性マウ

スにおける CH-800 (sodium) の急性毒性値は 510 (387~672) mg/kg (p. o.), 170 (129~194) mg/kg (i. v.) であり, CH-800 (Free) は 520 (415~652) mg/kg (p. o.) で, 雄性ラットでは CH-800 (Free) は 409 (287~587) mg/kg (p. o.) であると報告¹⁵⁾ されている. 本実験においては, 最高用量を, マウスでは LD₅₀ に近い 400mg/kg (p. o.), ラットでは LD₅₀ の約 1/2 量である 200 mg/kg (p. o.) に設定して行なつたが, 認むべき著しい作用はみられなかつたことから CH-800 は抗炎症作用量²⁾ においては中枢作用を有しないものと思われる. Reserpine や Chlorpromazine なども抗浮腫作用を有するなどの報告¹⁶⁾ もなされているが, CH-800 は LD₅₀ に近い用量においても直接中枢神経系には影響をおよぼさないものと思われる. また, CH-800 の毒性 (LD₅₀) は Indomethacin の約 1/22, Diclofenac sodium の約 1/4 であり, 薬効量を考えると CH-800 は安全性の高い化合物であると思われる.

本論文の要旨は, 昭和 53 年 10 月に実験を終了し, 第 103 回東京医科大学医学会総会において発表した. ここに試料の提供を快諾された日本ケミファ株式会社に対し, 謝意を表する次第である.

文 献

- 1) Brown, K et al : Diary-loxazole and Diarylthiazole alkanolic Acid : Two novel series of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Nature* **219** : 169, 1968
- 2) Gluckman, MI : Pharmacology of a non-steroidal antiinflammatory agent/Fentiazac. LPB confidential report.
- 3) 渋谷 健 : Naive behavior の肉眼的観察による行動. *日本医師会誌* **58** : 1217~1226, 1968
- 4) 松田宏三 : 個体ラットと集団ラットによる行動薬理学的研究—ラット条件回避行動におよぼす諸種向精神薬の影響. *東医大誌* **30** : 717~733, 1972
- 5) Lapin, IP : Qualitative and quantitative relationships between the effects of Imipramine and Chlorpromazine on Amphetamine group toxicity. *Psychopharmacologia* **3** : 413~422, 1962
- 6) Ther, L and Schramm, H : Apomorphine-synergismus (zwangsnagen bei mausen) als test zur differenzierung psychotropersubstanzen. *Arch. int. pharmacodyn* **138** : 302~310, 1962
- 7) 渋谷 健, 藤田允信 : Flurazepam の薬理学的補遺, 殊に spinal reflex に及ぼす影響. *東医大誌* **31** : 643~647, 1973
- 8) 堀部真廣 : 第 3 級アルコール類 3-methyl-3, 4-dihydroxy-4-phenylbutin-1 (KOE 339) の薬理学的研究. *日薬理誌* **64** : 369~378, 1968
- 9) 柳谷敬二 : 自律神経節遮断薬の交感神経系に対する遮断効果に関する研究第一編. 諸種自律神経節遮断薬の上頸部神経節及び瞬膜に及ぼす影響並びに其等薬物の効果比較検索. *日薬理誌* **56** : 69~84, 1960
- 10) 高橋良士 : 麻酔補助薬としての筋弛緩薬に関する薬理学的研究 第一編. 諸種筋弛緩薬の摘出横隔膜に対する作用効果の比較. *日薬理誌* **60** : 442~456, 1964
- 11) 日本ケミファ (株) 研究所 : 吸収, 分布, 排泄試験. 1977
- 12) 芳原準男, 武田和久, 荒木泰典 : ジクロフェナックによる肝薬物代謝酵素系の阻害. *医学と生物学* **94** : 27~30, 1977
- 13) 荒木泰典 他 : Indomethacine によるハツカネズミの肝薬物代謝酵素系の影響. *医学と生物学* **95** : 249~253, 1977
- 14) Marmo, E : Toxicological studies on Fentiazac, administered orally. LPB confidential report
- 15) 佐藤 勝 他 : 4-(p-chlorophenyl)-2-phenyl-5-thiazol acetic acid (CH-800) の毒性に関する研究, (第一報) 急性毒性試験. *基礎と臨床* **13** : 1895~1900, 1979
- 16) Niemegeers, CJE, Verbruggen, FJ and Janssen, PAJ : Effect of various drugs on carageenin-induced edema in the rat hind paw. *J. Pharm. Pharmacol* **16** : 810~816, 1964