

Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin に関する薬理学的研究

荒谷春恵・中川 晃・山中康光

檜垣雄三郎・中川辰男

広島大学医学部薬理学教室

(昭和 38 年 8 月 3 日受付)

臨床上もつとも広汎に使用されている抗生物質の1つである Penicillin G ならびに近時、抗酸性、抗 Penicillinase の性質を持ち、また、Penicillin G 耐性菌にも抗菌作用を有する合成 Penicillin の薬理作用については、2, 3 先人の報告に接し、また、当教室においても、末梢作用および中枢作用などを中心とした実験を行ない、その結果は既に報告した¹⁻³⁾。

最近、新合成 Penicillin である Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin 入手の機会を得たので、その一般薬理作用について検討し、Penicillin G ならびに他の 2, 3 の合成 Penicillin のそれと比較した。

I. 実験材料

1. 供試薬物は、Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin (MCI-PC) (明治) ならびに Atropine sulfate (At) (和光), Histamine hydrochloride (Hist) (和光), Acetylcholine chloride (Ach) (第一製薬) および Trypan Blue (関東化学) を要に臨み、Ringer 液, Tyrode 液, Locke 液および生理的食塩水に溶解して用いた。MCI-PC の溶解後 12 hours を経過したものは使用しなかつた。

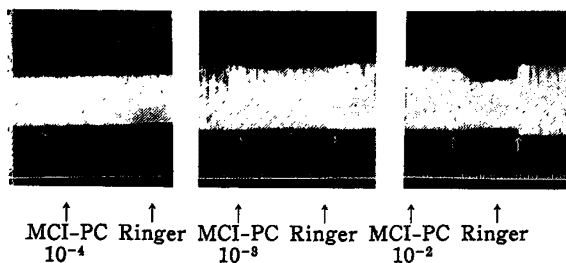
2. 供試動物は、体重 2.5 kg 前後の健全雄性家兎、体重 15 g 前後の dd 系健全雄性マウスおよび健全ガマ (実験期間 3~5 月) を用いた。なお、実験方法は各実験成績の項で記述する。

II. 実験成績

A. 末梢作用

摘出心臓、摘出腸管、血管、血管透過性ならびに呼吸、血圧に及ぼす MCI-PC の影響を検索した。

Fig. 1 Effect of MCI-PC on the excised heart of toad.



1. 摘出心臓に対する作用

塩谷三法にしたがい、摘出ガマ心臓の自動運動に及ぼす MCI-PC 10^{-6} ~ 10^{-2} Ringer 液の影響を検討した。

図1にしめすごとく、 10^{-6} ~ 10^{-4} 適用例では振巾および心搏動数にほとんど影響を与えないが、 10^{-3} 適用例では心搏動数にはほとんど変化なく振巾の軽度減少をみとめた。また、 10^{-2} 適用例では、心搏動数および振巾の減少をみとめた。このような作用は Ringer 液で再灌流すると比較的速やかに回復した。

つぎに、図2にしめすごとく、Atropine 10^{-5} Ringer 液前処置後、MCI-PC 10^{-3} ~ 10^{-2} Ringer 液適用例では MCI-PC 単独適用例とほぼ同一程度の抑制をみとめた。

以上のごとく、MCI-PC は摘出ガマ心臓の自動運動に対し、低・中濃度では影響を与えないが、高濃度では抑制作用をしめし、このような抑制作用は可逆的であり、また、Atropine によつて拮抗されなかつた。

2. 摘出腸管に対する作用

失血致死させた家兎の回腸を摘出し、MAGNUS 法⁴⁾によつてその自動運動に及ぼす MCI-PC 10^{-7} ~ 10^{-3} Tyro-

Fig. 2 Effect of MCI-PC on the excised heart of toad.

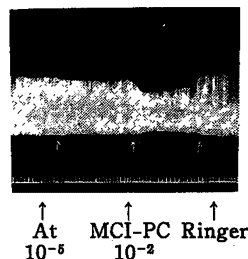
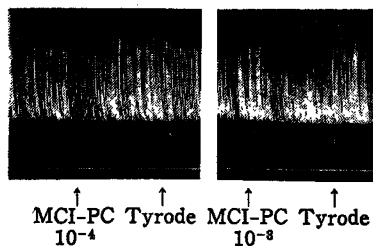


Fig. 3 Effect of MCI-PC on the excised intestine of rabbit.



de 液の影響を検討した。

図3に示すごとく、 10^{-7} ~ 10^{-4} 適用例では振巾および筋緊張にほとんど影響を与えないが、 10^{-3} 適用例では振巾の減少および筋緊張の軽度下降を認め、このような作用は Tyrode 液で洗浄することにより比較的速やかに回復した。

以上のごとく、MCI-PC は摘出家兎腸管に対し、低・中濃度では影響を与えないが、高濃度では抑制作用を認め、このような抑制作用は可逆的であつた。

3. 血管灌流量に対する作用

KRAWKOW-PISSEMSKI 法⁶⁾にしたがい、摘出家兎耳殻血管灌流量 (1 分間流出滴数) に及ぼす MCI-PC 10^{-6} ~

Fig. 4 Effect of MCI-PC on perfusion of ear vessels of the rabbit.

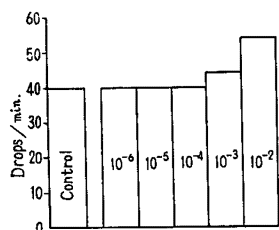


Fig. 5 Effect of MCI-PC on permeability of skin vessels of the rabbit.

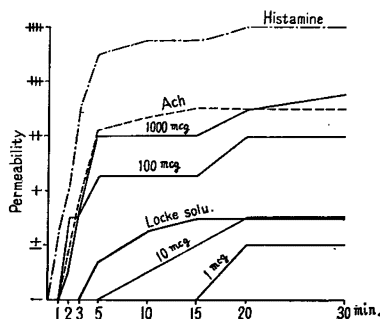
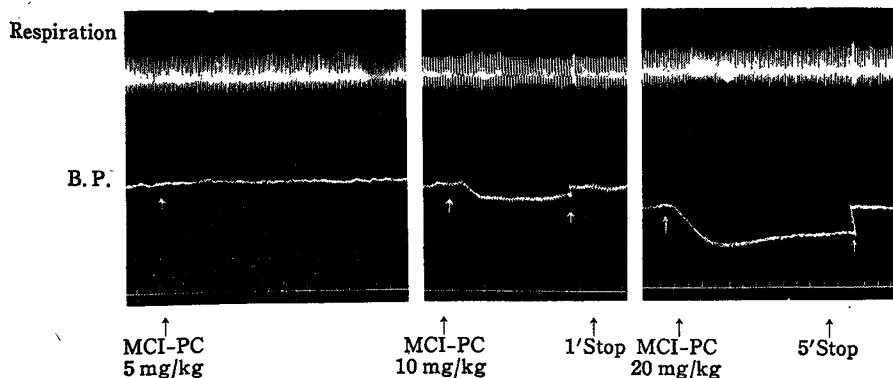


Fig. 6 Effect of MCI-PC on respiration and blood pressure of the rabbit. (Anesthetized with Urethane)



10^{-2} Locke 液の影響を検討した。

図4に示すごとく、適用前値 (40 drops/min.) に対し、 10^{-6} ~ 10^{-4} 適用例では全く変化はみとめられない。 10^{-3} 適用例では 44 drops/min., 10^{-2} 適用例では 54 drops/min. と増加した。

以上のごとく、MCI-PC は家兎耳殻血管に対し、低・中濃度では影響を与えないが、高濃度では血管拡張の傾向をみとめた。

4. 血管透過性に対する作用

SOUDI 法⁶⁾にしたがい、前日エバクリームで除毛した家兎の腹部皮内に各薬物 0.1 ml 宛注射したのち、あらかじめ体温程度にあたためた 1% Trypan Blue 4 ml/kg を静脈内に注射した。

その際の色素透過度の判定は迫田の法⁷⁾に準拠し、家兎皮膚血管透過性に及ぼす MCI-PC 1~1,000 mcg Locke 液の影響を検討した。

図5に示すごとく、対照例とした Locke 液の透過開始時間は 5 min. および 30 min. 後の透過度は (±~+) であり、また、Hist (10 mcg) Locke 液適用例および Ach (10 mcg) Locke 液適用例ではそれぞれ透過開始時間は 1 min., 2 min. ならびに 30 min. 後の透過度は (###), (##~###) であるのに対し、MCI-PC 1, 10, 100 および 1,000 mcg Locke 液適用例では、透過開始時間はそれぞれ 20 min., 10 min., 2 min. および 2 min. であり、30 min. 後の透過度はそれぞれ (±), (±~+), (++) および (##~###) であつた。その際の透過態度は Ach のそれと類似していた。

以上のごとく、MCI-PC は家兎皮膚血管透過性に対し、1~10 mcg の低濃度ではほとんど影響を与えないが、100~1,000 mcg の高濃度では Ach (10 mcg) に匹敵する程度の血管透過性の増大をみとめた。

5. 家兎血圧および呼吸に対する作用

Urethane 麻醉家兎について、常法により呼吸および血圧を煤紙上に描記し、MCI-PC 0.1~20 mg/kg を耳静脈より適用した際の影響を検討した。

図6に示すごとく、0.1~5.0 mg/kg 適用例では呼吸および血圧にはほとんど影響はないが、10~20 mg/kg 適用例では、血圧は下降 (-7~25 mmHg) し、呼吸は軽度ながら

促迫の傾向をしめしたが、いずれも暫時のちに回復した。

つぎに、図7にしめすごとく、At. 0.5 mg/kg 静脈内投与し、血圧が安定してのち、MCI-PC 20 mg/kg 適用例では、血圧は下降(-24 mmHg)し、呼吸も軽度促迫をしめし、数分後に回復した。しかし、両側迷走神経を頸部で切断し、血圧が一定となつたのち、MCI-PC 20 mg/kg 適用例では血圧は下降(-9 mmHg)し、呼吸にはほとんど変化がみとめられなかつた。

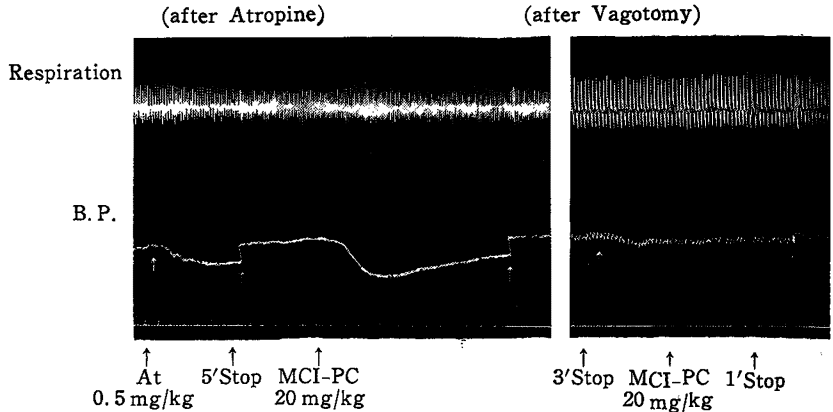
以上のごとく、MCI-PC は家兎血圧および呼吸に対し、5.0 mg/kg 以下の少量ではほとんど影響を与えないが、10 mg/kg 以上では一過性の血圧下降ならびに呼吸促迫の傾向をしめした。このような血圧下降作用は、Atropine により拮抗され難かつたが、両側迷走神経切断後にはあきらかに減弱した。

小 括

MCI-PC の末梢作用について検索し、上述の成績を得た。

摘出臓器(心臓、腸管、血管)および血管透過性、血圧ならびに呼吸に対して、MCI-PC の低・中等量ではみとむべき影響を与えないが、大量では、摘出ガマ心臓運動の抑制、摘出家兎腸管運動の抑制、血管拡張、血管透過性の亢進ならびに呼吸の軽度促迫および血圧下降をみとめた。このような心運動の抑制ならびに血圧下降は、Atropine により拮抗され難い事実より、MCI-PC は末梢臓器に対し、主として筋麻痺的に作用するものと思考されるが、両側迷走神経切断後の血圧下降度はあきらか

Fig. 7 Effect of MCI-PC on respiration and blood pressure of the rabbit. (Anesthetized with Urethane)



に減弱した事実より、cholinergic な作用も否定しがたい。

B. 中枢適用時の作用

Penicillin G (PC-G) および合成 Penicillin (Phenoxyethyl penicillin (PE-PC), Phenoxypropyl penicillin (PP-PC), Aminobenzyl penicillin (AB-PC), Dimethoxyphenyl penicillin (DMP-PC)) を家兎、マウスの中枢に直接適用した際、主として間代性痙攣を引き起すことは前に報告した^{2,9)}。そこで、MCI-PC についても家兎大槽内およびマウス脳内適用時の運動性ならびに死亡率を中心に検討し、つぎの成績を得た。

1. 家兎大槽内適用の場合

無麻酔家兎を準背位に固定し、久下⁹⁾の方法に準拠して、MCI-PC 0.1~3.0 mg/kg (0.1 ml/sec.) を大槽内に注入した際の呼吸、血圧および運動性について検討した。

0.1~1.0 mg/kg 適用例では、呼吸は一過性に促迫し、血圧は上昇(10~20 mmHg)する場合もあつたが20 min. 以内に回復し、運動性には著明な変化はみとめられなかつた。

Fig. 8 Respiration and blood pressure in the rabbit following cisternal injection of MCI-PC.

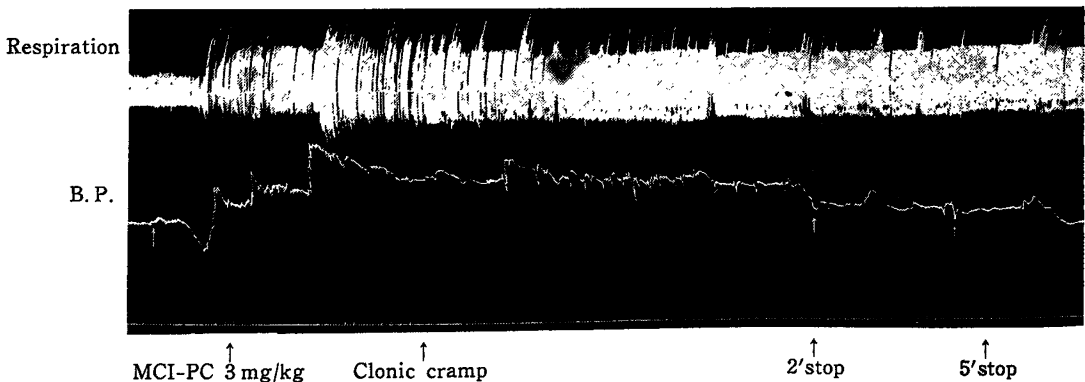


Fig. 9 Convulsion rate and mortality rate in mice following cerebral injection of MCI-PC.

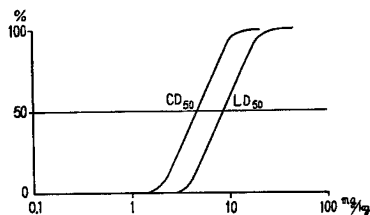
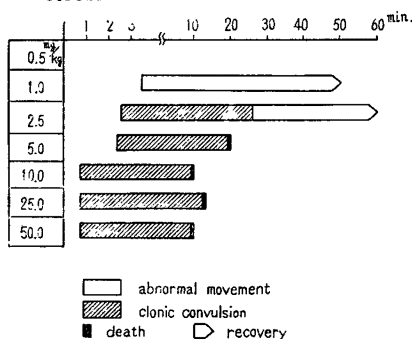


Fig. 10 Signs on mice applied DCI-PC in cerebrum.



3.0 mg/kg 適用例では、図8に示すごとく、呼吸は促進し、血圧は一過性に下降(-30 mmHg)したのち上昇(80 mmHg)した。その際の運動性は、適用後約2 min よりやや強度の間代性痙攣を引き起し、約1 hour 持続したのち回復した。

以上のごとく、MCI-PCを家兎大槽内に適用時、少量ではほとんど影響を与えないが、大量では呼吸促進、血圧上昇および間代性痙攣をみとめた。

2. マウス脳内適用の場合

大下¹⁰⁾の方法にしたがい、マウス脳実質内にMCI-PC 0.5~50 mg/kg (0.01 ml)を適用した際の一般状態、運動性および死亡率を検討した。

図9, 10に示すごとく、0.5~1.0 mg/kg 適用例では、一過性の運動不穏状態に陥つたのみで、痙攣発現および死亡例は全くなかった。

2.5 mg/kg 適用例では、2~3 min. 後より運動性は増加し、興奮状態がみとめられ、33.3%に間代性痙攣をみとめたが、1 hour 以内に回復し、死亡例はなかった。

5.0 および 10.0 mg/kg 適用例では、適用直後より呼吸促進をしめし、40 sec. 2.5 min. 後75%に著明な間代性痙攣をみとめ、このような痙攣は1 hour 以内に回復するものもあつたが、50~75%は過用後7~20 min. で死亡した。

25 および 50 mg/kg 適用例では、全例適用後約40 sec. で著明な間代性痙攣を引き起し、約10 min. 間持続したのち死亡した。すなわち、痙攣および死亡率は100

%である。

以上のごとく、MCI-PCをマウス脳実質内に適用した際、少量ではほとんど影響を与えないが、大量では間代性痙攣をみとめ、適用量の増大にしたがい、早期に出現し、死亡率も高まつた。その際の CD_{50} は5,533 mg/kg、 LD_{50} は8,133 mg/kgであり、両者の比は1.47であつた。

小 括

MCI-PCの中樞適用時の症状について検索し、上述の成績を得た。

家兎大槽内に適用した際、0.1~1.0 mg/kg 適用例では、一過性の呼吸促進および血圧下降がみとめられる場合もあつたが、運動性には変化をみとめなかつた。3.0 mg/kgの大量適用例では、呼吸、血圧の変化とともに間代性痙攣をみとめた。

マウス脳内適用時にも、適用量の増大とともに間代性痙攣をみとめ、また、死亡率も高まり、 CD_{50} は5,533 mg/kg および LD_{50} は8,133 mg/kgであつた。

III. 総括ならびに結論

新合成 Penicillin の1つである Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin の1, 2薬理作用を検索し、上述のごとき成績を得た。それらを総括し、Penicillin-G および 2, 3の合成 Penicillin (Phenoxyethyl Penicillin, Phenoxypropyl Penicillin, Aminobenzyl Penicillin および Dimethoxyphenyl Penicillin) のそれと比較した。

まず、末梢作用では、摘出臓器(心臓、腸管、血管)および血管透過性、血圧および呼吸に対して、低・中等量ではみとむべき影響を与えないが、大量では、摘出ガマ心臓および家兎腸管の自動運動の抑制、血管拡張、血管透過性の増大、呼吸の軽度促進ならびに血圧下降をみとめ、大量での諸作用は、主として筋麻痺的な作用と思考されるが、また、Cholinergicな作用も否定しがたい。

このようなMCI-PCの大量適用の際の諸作用をPC-G¹¹⁾ および 2, 3の合成 Penicillin¹⁾のそれと比較すると、摘出心臓に対するMCI-PCの抑制作用の度は、PC-G, PE-PC, PP-PC, AB-PCより軽度で、DMP-PCと同一程度であつた。

摘出腸管に対する抑制作用の度は、DMP-PCよりは強度で、PC-G, PE-PC, PP-PC, AB-PCと同一程度であつた。

耳殻血管灌流量からみた血管拡張作用の度は、PC-G, DMP-PCよりは強度で、PE-PC, PP-PC, AB-PCとはほぼ同一程度であつた。

皮膚血管透過性充進作用は、PC-G および他の合成 Penicillin に較べもつとも軽度であつた。

Urethane 麻醉家兎における血圧および呼吸に対する

作用度は、PC-G よりも軽度であり、PE-PC、PP-PC と同一程度であつた。

以上の諸事実から、MCI-PC の末梢作用は、総括的に PC-G および他の 2, 3 の合成 Penicillin が主として cholinergic および筋麻痺作用をしめすのに比べ、作用態度および作用度も同一傾向ならびに同一程度かまたは軽度であつた。

つぎに、中枢適用時の作用は、家兎（大槽内）およびマウス（脳実質内）に MCI-PC を直接注入した場合、少量ではほとんど影響を与えなかつた。大量では、家兎大槽内適用例では、血圧の一過性下降後上昇および呼吸の促進とともに間代性痙攣をみとめ、これを PC-G⁸⁾ および 2, 3 合成 Penicillin²⁾ のそれと比較すると、おおむね痙攣の態度は同一であるが、その作用度および痙攣の強度は PC-G のそれより非常に軽度であり、他の 2, 3 の合成 Penicillin (PE-PC, PP-PC, AB-PC, DMP-PC) とはほぼ同一程度であつた。

マウス脳内に適用した場合には、2.5 mg/kg 以上の適用例において間代性痙攣をみとめ、5.0 mg/kg 以上の適用例においては痙攣のち死亡するものもあつた。その際の CD₅₀ は 5,533 mg/kg, LD₅₀ は 8,133 mg/kg であつた。これは、PC-G の CD₅₀ (1,429 mg/kg) および LD₅₀ (3.0 mg/kg) に較べると 3~4 倍の大量である。しかし、他の 2, 3 の合成 Penicillin のそれと比較すれば少量である。

以上の事実より、MCI-PC の中枢適用時の作用は、PC-G とその態度を一にするが、その作用度は弱く、1/3~1/4 に減弱した。

このように、MCI-PC は薬理作用、すなわち末梢および中枢作用の面で、PC-G と同一程度か（末梢作用）、あるいは弱く（中枢作用）、臨床応用の際、他の 2, 3 の合成 Penicillin と同様作用度の少ない安全性の高い抗生

物質であると思つた。

引用文献

- 1) 荒谷春恵, 中川 晃, 山中康光, 谷口昭夫: 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第 1 報, 末梢作用. J. Antibiotics, Ser. B 16(1): 33~39, Feb. 1963.
- 2) 荒谷春恵, 中川 晃, 山中康光, 宗像寿子, 檜井秀夫: 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第 2 報, 中枢作用. J. Antibiotics, Ser. B 16(1): 40~44, Feb. 1963.
- 3) 荒谷春恵, 中川 晃, 宗像寿子, 檜井秀夫, 田中稔 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第 3 報, 体内分布. J. Antibiotics, Ser. B 16(1): 45~49, Feb. 1963.
- 4) MAGNUS, R.: Versuche am Überlebenden Dünndarm von Säugethieren. Pflüger's Arch. Gesam. Physiol. 102 (3/4) · 123~151, März. 1904.
- 5) 島本暉朗, 高木博司, 猪木令三: 薬理学実習 135~136, 1960.
- 6) SOUDI, *et al.*: J. Allergy 19: 184, 1933.
- 7) 迫田スミ子: 血管透過性及び抗腫瘍性物質の影響, 第 2 編, 家兎の皮膚血管透過性について. 広島医学, 別刊号 11(1) 31~42, 1958.
- 8) 中塚正行, 荒谷春恵, 大下浩二, 大前友枝, 富永陸子, 永井義正: Penicillin shock に関する薬理学的研究, 第 2 編, Penicillin G の中枢作用. 原著広島医学 6(10): 2171~2186, Sept. 1958.
- 9) 久下 需: 小脳延髄槽内注射ニヨル麻酔ニ就テノ実験的研究. 医学研究 14(4): 993~1022, Apr. 1940.
- 10) 大下浩二: 新結核剤 Kanamycin の薬理学的研究. 原著広島医学 7(5): 1029~1062, May. 1959.
- 11) 中塚正行, 荒谷春恵, 大下浩二, 石川 隆, 黒川一水: Penicillin shock に関する薬理学的研究, 第 1 編, Penicillin G の薬理作用. 原著広島医学 6(10): 2163~2170, Sept. 1958.