

Carbenicillin に関する薬理学的研究

大西 黎子・荒谷 春恵・中川 晃

広島大学医学部薬理学教室 (主任: 中塚正行教授)

はじめに

Carbenicillin (Disodium α -carboxybenzylpenicillin) は、Beecham Research Laboratories において、6-aminopenicillanic acid から合成された新しい半合成 Penicillin である。

本剤は Aminobenzylpenicillin に類似した抗菌スペクトラムを有するが、一般にその抗菌力はかなり劣っている。しかし、Carbenicillin の特長は、他の合成 Penicillin が無効である緑膿菌および変形菌属を含むグラム陰性桿菌に有効であることにある^{1,2)}。とくに、尿中に有効型のまま高濃度に排泄されることから、緑膿菌、変形菌属を含むグラム陰性桿菌による尿路感染症の治療に期待されている。その毒性は概して低く、副作用としては、現在のところ、注射時の疼痛のみとめられているのみである¹⁾。

本薬物は水に易溶性で、澄明な中性溶液となり、また、比較的安定な物質である¹⁾。著者らは本薬物を入手する機会を得たので、1, 2 の薬理学的検索を行ない、以下に述べる成績を得た。

実験材料および実験方法

供試動物: 体重 2.5 kg 前後の健常雄性ウサギ, 体重 400 g 前後の健常雄性モルモット, 体重 25 g 前後の dd 系健常雄性マウスおよび体重 150 g 前後の gamma (実験期間 4~6 月) を用いた。

供試薬物: Carbenicillin (CB-PC) (藤沢薬品), adrenaline hydrochloride (Ad) (第一製薬), acetylcholine chloride (Ach) (第一製薬), histamine dihydrochloride (Hist) (和光純薬) および urethane (和光純薬) をそれぞれ要に臨み、栄養液あるいは生塩水に溶解して実験に供した。

実験方法: 心臓についての実験は、摘出モルモット心房標本を作製し、十分な酸素を供給された Tyrode 液 (30°C) 中に装置し、その自動運動を煤紙上に描記させた。また、摘出 gamma 心臓標本は塩谷三法³⁾により作製し、その自動運動を煤紙上に描記させた。

腸管についての実験は、放血致死させたウサギの回盲部付近の小腸を切除し、腸内容を流去したのち、十分

な酸素の供給下に Tyrode 液 (37°C) 中に装置し、MAGNUS⁴⁾ 法によりその自動運動を煤紙上に描記させた。なお、これらの実験では、薬物濃度は栄養液中の最終濃度で表わした。

血管についての実験は、KRAWKOW-PISSEMSKI 法⁵⁾により、摘出ウサギ耳殻血管灌流時の 1 分間流出滴数を測定した。薬物は動脈に挿入したカニューレに近いゴム管内に、過剰の圧を加えない速度で 0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれで表わした。

ウサギの呼吸・血圧についての実験は、常法にしたがって、urethane 1.5 g/kg s.c. 麻酔ウサギの総頸動脈圧および呼吸運動を煤紙上に描記させた。注入薬物量は 0.5 ml/kg とし、大腿静脈よりカニューレをとおして注射した。

マウス中枢適用の実験は、1 群 5 匹とし、生塩水に溶解した薬物を、脳実質内 (右大脳半球の矢状縫合より 2.5 mm 横、冠状縫合より 4.5 mm 後方、深さ 3 mm) に 0.01 ml 注入し、主として痙攣発現の有無を検討した。その際の痙攣発現率および死亡率より BEHRENS の方法⁶⁾により、LD₅₀ および CD₅₀ (50% 痙攣量) を算出した。

ウサギ大槽内適用は、久下⁷⁾の方法にしたがって行ない、注入薬液量は 0.1 ml とし、約 30 秒の速度で注入した。

実験成績

1. 摘出心臓におよぼす影響

CB-PC 10⁻⁶~10⁻³ g/ml-Tyrode 液適用時のモルモット摘出心房標本の自動運動は、図 1 にしめすように、振巾ならびに搏動数にほとんど変化をしめさなかつた。また、摘出 gamma 心臓の自動運動に対し、CB-PC 10⁻⁶~10⁻³ g/ml-Ringer 液は、同様に、ほとんど影響を与えなかつた。

2. 摘出腸管におよぼす影響

a) 単独作用

CB-PC 10⁻⁷~10⁻¹ g/ml-Tyrode 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動は、図 2 にしめすように、10⁻⁷~10⁻³ g/ml のいずれの濃度適用例でも、振巾ならびに筋緊張にほとんど変化をしめさなかつた。

Fig. 1 Effect of carbenicillin on the excised atrium of guinea pig

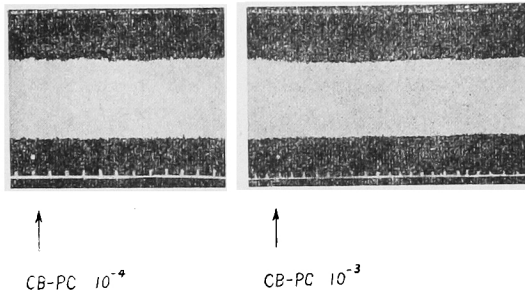
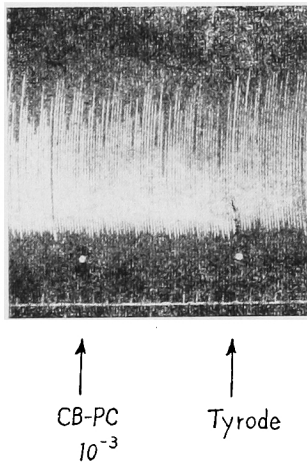


Fig. 2 Effect of carbenicillin on the excised intestine of rabbit

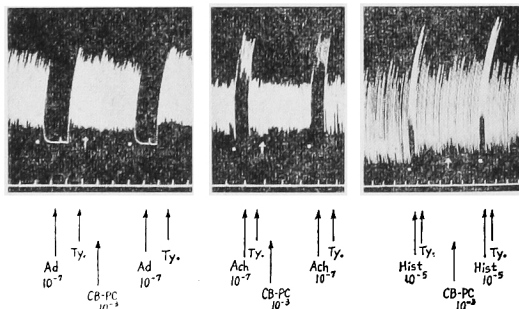


b) 1, 2 薬物との関係

Ad, Ach および Hist の摘出ウサギ腸管に対する作用に, CB-PC がいかなる影響を与えるかについて検討した。

図3にしめすように, Ad 10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml による腸管運動抑制作用は, CB-PC 10^{-3} g/ml の前処置により,

Fig. 3 Effect of carbenicillin on the actions of adrenaline, acetylcholine and histamine in the excised intestine of rabbit

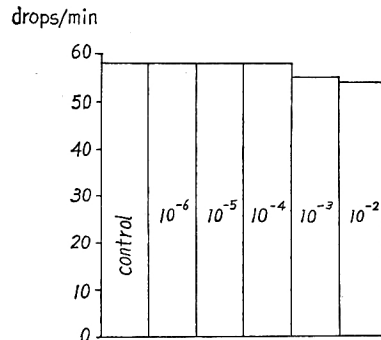


ほとんど影響を受けなかつた。また, Ach 10^{-7} および Hist 10^{-5} g/ml による腸管運動亢進作用は, CB-PC 10^{-3} g/ml の前処置により, ほとんど影響を受けなかつた。

3. 血管におよぼす影響

CB-PC 10^{-6} ~ 10^{-2} g/ml-Locke液適用時のウサギ耳殻血管灌流量の消長は, 図4にしめすように, 薬物適用前の灌流量 58滴/分に対し, 10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml では, 58滴/分と全く変化がみとめられなかつたが, 10^{-3} ~ 10^{-2} g/ml では, 55滴/分および54滴/分とそれぞれ灌流滴数の軽度の減少がみとめられた。

Fig. 4 Effect of carbenicillin on the ear vessels of rabbit (perfusion)



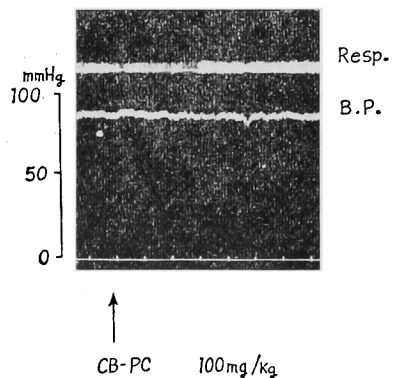
以上のように, 中等量以下では, CB-PC は血管に対し影響を与えないが, きわめて大量では血管収縮の傾向をみとめた。

4. 血圧および呼吸におよぼす影響

a) 単独作用

Urethane 麻酔ウサギに CB-PC 1~100mg/kg を静脈内に適用した際, 図5にしめすように, 血圧および呼吸運動は, いずれの適用例でもほとんど影響を受けなかつた。

Fig. 5 Effect of carbenicillin on the blood pressure and respiration of rabbit



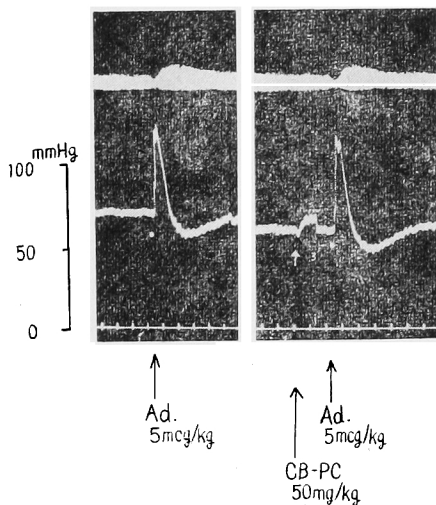
b) 1, 2 薬物との関係

Ad および Ach の血圧上昇作用および下降作用に、CB-PC がいかなる影響を与えるかについて検討した。

Ad 5 mcg/kg (i. v.) により、血圧は 48~54 mmHg 上昇後 10~12 mmHg 下降し、5~6 分後には回復した。これに対し、CB-PC 50 mg/kg 前処置後 Ad 5 mcg/kg 適用例では、血圧は 52 mmHg 上昇後 12 mmHg 下降したのち 6 分後には回復した (図 6)。

次に、Ach 1 mcg/kg (i. v.) により、血圧は 20~24 mmHg 下降のち 3~4 分後には回復した。これに対し、CB-PC 50 mg/kg 前処置後 Ach 1 mcg/kg 適用例では、血圧は 20 mmHg 下降のち 4 分後には回復した (図 7)。

Fig. 6 Effect of carbenicillin on the action of adrenaline in the blood pressure of rabbit



以上のように、CB-PC 50 mg/kg は、Ad および Ach の血圧上昇および下降作用に対し、ほとんど影響を与えなかつた。

5. ウサギ大槽内適用

無麻酔ウサギの大槽内に、CB-PC 0.5~1.0 mg/kg を適用した際、図 8 にしめすように、呼吸、血圧および運動性には、ほとんど変化をみとめなかつた。

6. マウス脳実質内適用

マウス脳実質内に CB-PC 0.5~10 mg/animal を適用した際の一般状態、死亡時間および死亡率は、0.5 mg/a 適用例では、運動性にほとんど変化をみとめず、また、死亡例もみとめられなかつた。1 mg/a 適用例では、適用後約 30 秒より 1 例に間代性痙攣をみとめ、このような痙攣は約 1 分後には消失し、その後自動運動は減退したま

Fig. 7 Effect of carbenicillin on the action of acetylcholine in the blood pressure of rabbit

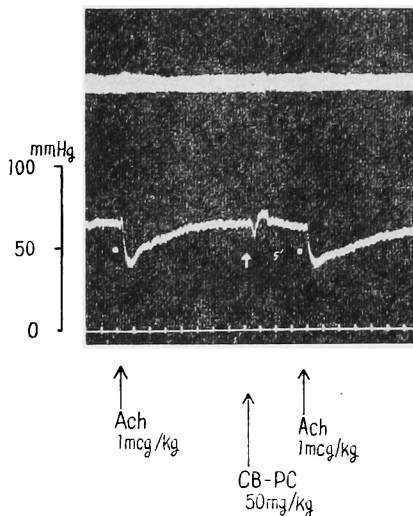
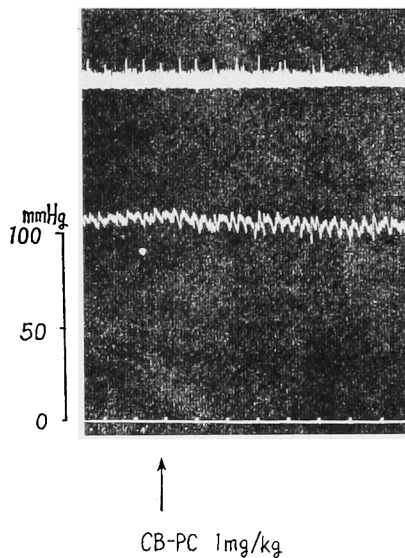


Fig. 8 Effect of carbenicillin on the blood pressure and respiration of rabbit (intracisternal injection)



ま約 25 分後に死亡した。4 例では 1~2 分後より自動運動は軽度には減退したが、痙攣は全くみとめられず、10~30 分後にはほぼ正常状態に復した。2 mg/a 適用例では適用後 5~30 秒より 4 例に間代性痙攣をみとめ、そのうち 2 例では、3~5 分後に死亡し、他の 2 例では、25~30 分後に痙攣は消失し、40~80 分後にほぼ正常に復した。また、1 例では約 1 分後より自動運動は減退した

が、痙攣は全くみとめられず、30分後ほぼ正常に復した。5mg/a 適用例では、適用後直ちに、4例に間代性痙攣をみとめ、2~3分後に死亡した。他の1例では、約1分後より自動運動は減退したが、痙攣は全くみとめられず、30分後ほぼ正常に復した。10mg/a 適用例では、適用後直ちに、全例に間代性痙攣をみとめ、4例においては1~2.5分後に死亡し、他の1例では、約2時間痙攣が持続したのち、ほぼ正常に復した。

なお、生存例は、72時間後においてもすべて生存し、運動性も正常であつた。

以上のように、大量の CB-PC をマウス脳実質内に注入した際、適用後すみやかに間代性痙攣を引起し、その持続は比較的短かく、痙攣を引起した14例のうち11例が短時間のうちに死亡した。その際の CD_{50} は 79.5 mg/kg および LD_{50} は 95.5 mg/kg に相当した。

総括ならびにむすび

新合成 Penicillin, Carbenicillin について、1, 2 薬理的検討を行ない、上述の成績を得た。それらを要約すると、まず、ウサギ呼吸および血圧に対し、CB-PC 100 mg/kg (i. v.) は、ほとんど影響を与えなかつた。また、摘出モルモット心房、摘出ガマ心臓および摘出ウサギ腸管の運動性に対し、CB-PC 10^{-3} g/ml は、ほとんど影響を与えなかつた。ウサギ耳殻血管に対しては、 10^{-4} g/ml 以下では影響を与えないが、 10^{-3} ~ 10^{-2} g/ml の高濃度では、軽度の血管収縮の傾向をみとめた。他方、CB-PC (50 mg/kg i. v.) は、Ad (5 mcg/kg i. v.) の血圧上昇作用および Ach (1 mcg/kg i. v.) の血圧下降作用

に対し、また、CB-PC 10^{-3} g/ml は、Ad (10^{-7})、Ach (10^{-7}) および Hist (10^{-5}) の腸管作用に対しても、ほとんど影響を与えなかつた。

Penicillin-G を無麻酔ウサギの大槽内およびマウス脳実質内に注入すると、少量で著明な間代性痙攣を引起することが、すでに知られている⁸⁾。さらに、Carbenicillin は髄膜炎などの脳疾患に対し、脳脊髄液中に直接注入される可能性も示唆されているので、Penicillin-G の場合と同様、ウサギ大槽内およびマウス脳実質内に注入され、とくに、その際の運動性の変化—痙攣—が観察された。CB-PC 1 mg/kg 大槽内適用では、呼吸、血圧および運動性にほとんど変化をみとめなかつた。また、マウス脳実質内適用では、 CD_{50} は 79.5 mg/kg、 LD_{50} は 95.5 mg/kg であり、大量適用では間代性痙攣をみとめるが、痙攣を引起した例のほとんどはすみやかに死亡し、したがつて、このような痙攣は特異的なものとは考えがたい。

以上のように、Carbenicillin は、大量あるいは高濃度においても、自律神経機能、循環機能および平滑筋の運動性に著明な影響を与えない薬物であり、また、中阻適用時にも作用の少ない薬物であると考えられる。

次に、上述の Carbenicillin の 1, 2 の薬理的性質およびその作用度を、Penicillin-G⁹⁾ および他の合成 Penicillin¹⁰⁾⁻¹²⁾ のそれと比較すると、表 1 にしめされるようである。すなわち、PC-G および他の多くの合成 Penicillin では血管拡張をしめすのに対し、Carbenicillin では血管収縮の傾向をしめし、作用態度の相違をうかがうことができる。また、DMP-PC 以外の Peni-

Tab. 1 Some pharmacological properties of penicillin-G and semisynthetic penicillins

	Blood pressure		Heart (g/ml)		Vessel (g/ml)		Intestine (g/ml)		Intracerebral inj. (mouse)	
									CD_{50}	LD_{50}
Carbenicillin	non	100 mg/kg	non	10^{-3}	↑	10^{-3}	non	10^{-3}	79.5 mg/kg	95.5 mg/kg
PC-G	↓	10 "	↓	10^{-3}	↓	10^{-3}	↓	10^{-3}	1.4 "	3.0 "
MCI-PC	↓	10 "	↓	10^{-3}	↓	10^{-3}	↓	10^{-3}	5.5 "	8.1 "
PP-PC	↓	10 "	↓	10^{-3}	↓	10^{-3}	↓	10^{-3}	10.0 "	26.7 "
PE-PC	↓	10 "	↓	10^{-3}	↓	10^{-3}	↓	10^{-3}	29.2 "	52.3 "
AB-PC	↓	30 "	↓	5×10^{-3}	↓	10^{-3}	↓	10^{-4}	50.0 "	168.3 "
DMP-PC	non	75 "	non	10^{-3}	non	10^{-3}	↑	10^{-3}	38.0 "	38.3 "

↓ : inhibitory

↑ : stimulative

PC-G : Penicillin-G

MCI-PC : Methylchlorophenyliisoxazolyl penicillin

PP-PC : Phenoxypropyl penicillin

PE-PC : Phenoxyethyl penicillin

AB-PC : Aminobenzyl penicillin

DMP-PC : Dimethoxyphenyl penicillin

cillin と比べ、CB-PC の作用はあきらかに弱く、したがって、これら 1 群の合成 Penicillin のうちでも、Carbenicillin は対生体作用の少ない薬物であると考えられる。さらに、マウス脳内注入時、Penicillin-G で著明にみとめられた間代性痙攣は、合成 Penicillin ではあきらかに減弱の傾向をしめし、なかでも、Carbenicillin はその作用の少ない薬物であると推測される。

以上の事実より、該薬は、合成 Penicillin のなかでも、とくに対生体作用の少ない薬物であると思惟される。

引用文献

- 1) KNUDSEN, E. T.; G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: "Carbenicillin": a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. 3: 75—78, 1967.
- 2) BRUMFITT, W.; A. PERCIVAL & D. A. LEIGH: Clinical and laboratory studies with carbenicillin, a new penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Lancet 1: 1289, 1967.
- 3) 塩谷: Acta Med. Keijo 12: 197, 1924.
- 4) MAGNUS, R.: Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 102: 123—151, 1904.
- 5) 島本暉朗, 高木博司, 猪木令三: 薬理学実習135—137, 南山堂, 1960.
- 6) 貫文三郎, 植木昭和: 薬理学実験 35—36, 金原出版, 1962.
- 7) 久下需: 小脳延髄槽内注射による麻酔についての実験的研究. 医学研究 14: 993—1022, 1940.
- 8) 中塚正行, 荒谷春恵, 大下浩二, 大前友枝, 富永睦子, 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. 原著広医 6: 2171—2186, 1958.
- 9) 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. 原著広医 6: 2163—2170, 1958.
- 10) 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: 33—39, 1963.
- 11) 荒谷春恵, 中川晃, 山中康光, 宗像寿子, 槍井秀夫: 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: 40—44, 1963.
- 12) 荒谷春恵, 中川晃, 山中康光, 槍垣雄三郎, 中川辰雄: Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin に関する薬理学的研究. Chemotherapy 12 (suppl.): 14—18, 1964.

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CARBENICILLIN

REIKO ONISHI, HARUE ARATANI & AKIRA NAKAGAWA

Department of Pharmacology, Hiroshima University, School of Medicine
(Director: Prof. Dr. MASAYUKI NAKATSUKA)

Some pharmacological actions of carbenicillin (disodium α -carboxybenzylpenicillin), a new semisynthetic penicillin, were investigated.

No effects were observed on the blood pressure and respiration in anesthetized rabbit intravenously given carbenicillin 100 mg/kg; on the excised atrium of guinea-pig and heart of toad in 10^{-3} g/ml carbenicillin concentration; and on the excised intestine of rabbit in 10^{-3} g/ml. The perfused rabbit ear vessels was given no effect by carbenicillin 10^{-4} g/ml, but was slightly contracted by high concentration as 10^{-3} — 10^{-2} g/ml.

Carbenicillin had also no effects on the actions of adrenaline and acetylcholine in the blood pressure of rabbit, or on the actions of adrenaline, acetylcholine and histamine in the excised rabbit intestine.

When carbenicillin was infused into the cisterna magna of rabbit or the cerebrum of mouse, the convulsions were not typical and not specific.

It is indicated that carbenicillin has almost no effects on the functions of autonomic nervous system,

cardiovascular system, movement of smooth muscle and central nervous system. Furthermore, it is concluded that carbenicillin has less pharmacological actions than penicillin-G and other semisynthetic penicillins (phenoxypropyl-, phenoxyethyl-, aminobenzyl- and methylchlorophenylisoxazoly-penicillin) except dimethoxyphenyl-penicillin.