

## Flucloxacillin sodium の一般薬理作用

人見正博・内田精一・熊田重敦

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

臨床では内服剤として使用される合成ペニシリンの1種である Flucloxacillin sodium の急性の副作用を検討する目的で、中枢作用、平滑筋に対する作用、循環系に対する作用、利尿作用および局所刺激作用について検討した。

## 薬物および投与量

実験に供した検体は、英国 Beecham 社より供与をうけた Flucloxacillin sodium (5-methyl-3-(2-chloro-6-fluorophenyl)-4-isoxazolylpenicillin sodium monohydrate: 以下 MFI-PC と記す) で、用時生理食塩水に溶解して用いた。

なお、このものをマウスやラットに経口投与して全身状態を観察した場合、臨床での1回常用量(125~250 mg/人、すなわち約 2.5~5 mg/kg)の200倍を投与してもなんらの変化もみられなかつたので、小動物では経口(2,000~4,000 mg/kg まで)、皮下(1,000~2,000 mg/kg まで)、大動物では主として静脈内(200~1,000 mg/kg まで)に投与した時の作用を観察した。

## 実験方法および結果

## 1. 全身症状

## 〔方法〕

ICR-JCL 系マウス(平均体重 26 g)および Sprague-Dawley 系ラット(平均体重 378 g)を用い、検体は経口投与および皮下投与した。検体投与後、経時的にその全身状態を観察し、1群10匹としての症状の変化を採点法で記録した。

## 〔結果〕

## a) マウスにおける実験

経口投与: MFI-PC 2,000 mg/kg 以下の投与では特別な変化は認められなかつた。4,000 mg/kg では自発運動抑制、外界に対する反応性の低下、眼瞼下垂などがみられたが、いずれも軽度であつた。8,000 mg/kg ではこれらの抑制症状が強くなり、筋弛緩や呼吸抑制があり、投与1時間以後に致死例がみられた。

皮下投与: MFI-PC 64 mg/kg 以下の投与では特別な症状変化は認められなかつた。250 mg/kg および 1,000 mg/kg では過敏な状態で、挙尾反応もみられた

が、反面、自発運動は抑制されていた。しかし、これらの症状は強いものではなかつた。致死例のみられる 2,000 mg/kg では運動抑制や筋緊張の低下が強くなり、振せんや間代性痙攣をおこすものもあつた。

## b) ラットにおける実験

経口投与: MFI-PC 1,000 mg/kg 以下の投与では特別な症状変化はみられなかつた。2,000 mg/kg では軽度の自発運動抑制と外界に対する反応性の低下がみられた。4,000 mg/kg ではさらに軽度ではあるが、筋緊張低下、歩行失調、呼吸抑制などもみられた。

皮下投与: MFI-PC 250 mg/kg 以下の投与では、はっきりとした症状の変化はみられなかつた。1,000 mg/kg および 2,000 mg/kg では軽度の運動抑制や筋緊張の低下がみられた。

## 2. 条件反射

## 〔方法〕

Grasson-Stadler 社の条件反射装置で実験を行なつた。条件刺激として white noise を、無条件刺激として電気ショックを用い、刺激の回避はレバーを押すことによつて行なわれた。実験動物は Sprague-Dawley 系雄ラット(体重約 500 g)で、条件回避反応が 80~90% できるまで訓練したものをを用いた。検体は皮下に投与し、直ちに動物を装置に入れて30分後から30分間の値を測定した。なお、対照値としては前日同一動物で求めた値を用いた。

## 〔結果〕

表1に示したように、MFI-PC を 4,000 mg/kg まで投与しても、ラットの条件回避反応はまったく影響をうけなかつた。

表1 条件回避反応に及ぼす MFI-PC の影響

投与量	実験例数	平均抑制率
2,000 mg/kg	2	2.5%
4,000	2	1.8

註) 回避反応の抑制率

$$= \frac{\text{対照の}(A-B) - \text{検体投与後の}(A-B)}{\text{対照の}(A-B)} \times 100$$

A レバーを押した回数

B : ショックの入つた回数

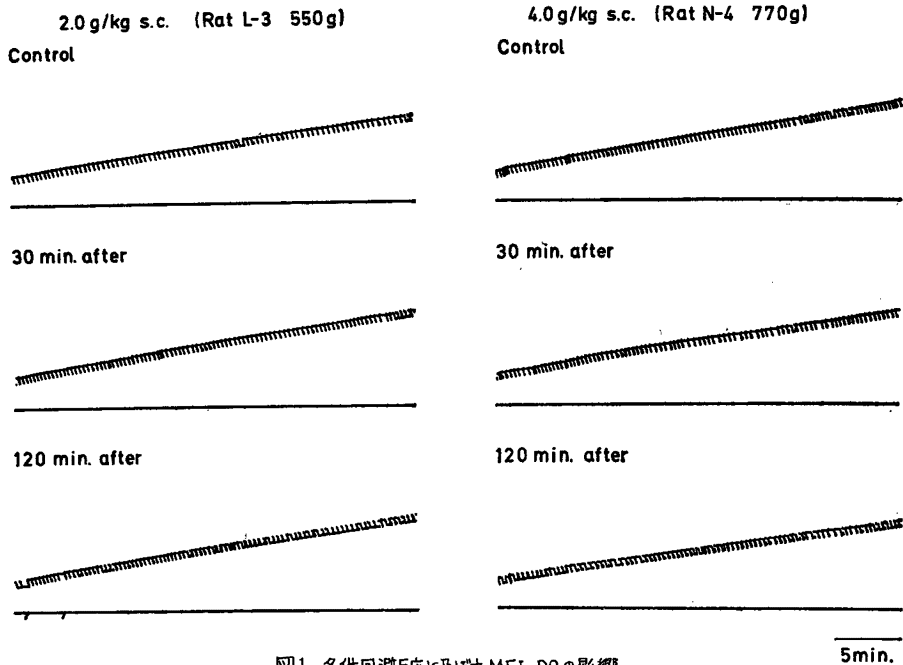


図1 条件回避反応に及ぼすMFI-PCの影響

図1は累積記録器で記録したものであつて、累積曲線は回避反応の回数を示し、基線上のサインは電気ショックの回数を示している。

3. 自発運動量

〔方法〕

マウスを1群5匹として横 290mm, 縦 180mm, 高さ 95mm の大きさの特殊ガラスケージに入れ、ケージごと、横軸に光電管2本を装置した暗箱に入れて、動物が赤外線を横切る回数を運動量として自記積算器で測定した。動物は ICR-JCL 系雄マウス (体重 20~30g) を用い、検体は皮下に投与した。検体投与後から30分間の運動量を測定し、これを同一投与量について8回行なつて平均値を求め、同時に生理食塩水のみを投与した対照群のそれと比較した。

〔結果〕

MFI-PC 125 mg/kg 以下の投与ではマウスの自発運動量には有意の変化はみられなかつたが、250 mg/kg, 500 mg/kg および 1,000 mg/kg では運動量の減少をきたした(表2)。

すなわち、MFI-PC は大量投与した場合、マウスの自発運動量にある程度抑制する。

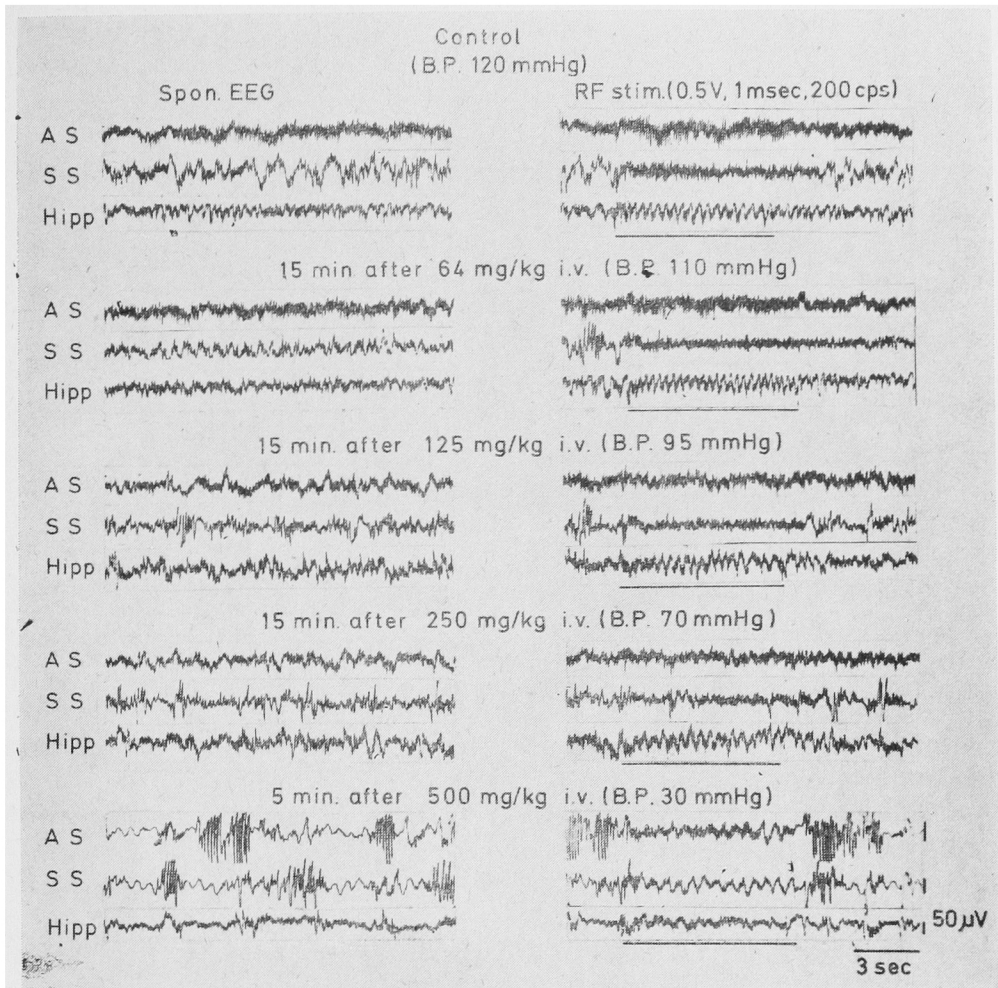
4. 脳波

〔方法〕

人工呼吸下、メツバイン不動化した猫(体重 2~8 kg)を東大式脳定位固定装置に固定し、所定部位の頭蓋骨に孔をあけて、大脳皮質の前頭葉および頭頂葉の表面に双極銀球電極を、また、海馬および中脳網様体に同心双極針電極を挿入した。検体を大腿静脈内に投与し、大

表2 自発運動量に及ぼす MFI-PC の影響

投与量	実験回数	動物総数	総運動量(平均)	対照群に対する変化率(平均)
対照	77	385	324	— %
32 mg/kg	8	40	358	+10.5
64	8	40	333	+ 2.8
125	8	40	233	-27.9
250	8	40	175	-45.9
500	8	40	148	-54.3
1,000	8	40	158	-51.2



AS : 大脳皮質前頭葉      SS : 大脳皮質頭頂葉  
 Hipp : 海馬  
 Spon.EEG : 自発脳波  
 RF Stim : 中脳網様体刺激による脳波覚醒反応

図2 自発脳波および脳波覚醒反応に及ぼすMFI-PCの影響

脳皮質および海馬の自発脳波と、中脳網様体を電気刺激した際の脳波覚醒反応に及ぼす影響を観察した。電気刺激は、周波数 200 cps, パルス幅 1 m sec, 電圧 0.25 ~ 1 V の矩形波で行なった。

#### 〔結果〕

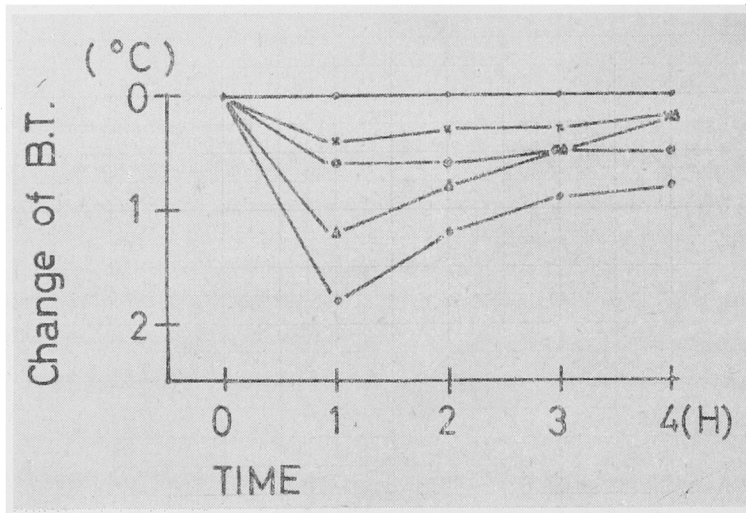
MFI-PC 64 mg/kg の投与では脳波に変化はなかつた。125 mg/kg および 250 mg/kg の投与では自発脳波にわずかに徐波成分が増加し、紡錘波が出現し、脳波覚醒反応の刺激閾値もやや上昇した。500 mg/kg および 1,000 mg/kg では紡錘波が頻発し、速波成分は消失した(図2)。

すなわち、MFI-PC は大量投与した時に猫の脳波を鎮静化する。

#### 5. 体温

##### 〔方法〕

Wistar 系雄ラット(体重 150~200g)を1群5匹として用い、検体は経口投与した。動物を固定後、体温測定用感熱部を直腸(肛門より約 5 cm)に挿入し、固定後3時間から4時間の間の体温変動が 1°C 以内のもので、4時間値が 36~38°C の動物を選び実験に供した。検体による体温の変動値は、検体投与後一定時間毎の10匹の平均値と、同一時間に測定した対照群のそれとの差



- 対照群
- ×—× 500mg/kg,      ○—○ 1,000mg/kg
- ▲—▲ 2,000mg/kg,    ●—● 4,000mg/kg

図3 体温に及ぼす MFI-PC の影響

によつて求めた。

〔結果〕

MFI-PC 500 mg/kg の投与では有意の体温変動はなかつた。1,000 mg/kg では 0.6°C の体温下降が 4 時間以上持続, 2,000 mg/kg および 4,000 mg/kg では, 2 時間後にそれぞれ 1.2 および 1.8°C の最大下降度を示し, その後回復したが, 4 時間後にも投与前のレベルにはもどらなかつた (図 3)。

すなわち, MFI-PC を大量投与すればラットの体温は下降する。

6. 鎮痛作用

a) D'Amour Smith 法

〔方法〕

dd 系雄マウス (体重 15~20g) を 1 群 10 匹として用い, 検体は皮下に投与した。500 W 赤外線ランプで尾を照射してから翻尾するまでの時間を, 検体投与後 15 分間隔で 4 回測定した。対照動物の反応時間は約 7 秒であるので, 照射して 15 秒以上反応しなくなつた動物を, 鎮痛作用陽性と判定した。

〔結果〕

MFI-PC は 2,000 mg/kg まで投与しても, 10 例中 1 例に効果がみられるだけであり, MFI-PC には鎮痛作用はないといえる (表 3)。

b) Haffner 法

表 3 MFI-PC の鎮痛作用 (D'Amour Smith 法)

投 与 量	例 数	有 効 匹 数
250 mg/kg	10	0
500	10	0
1,000	10	1
2,000	10	1

〔方法〕

dd 系雄マウス (体重 15~20g) を 1 群 10 匹として用い, 検体は皮下に投与した。検体投与後 15 分間隔で 60 分まで 4 回, マウスの尾根部を鉗子ではさみ, 仮性疼痛反応が消失するか否かを検討し, 4 回の中 1 回でも反応の消失した場合には反応消失例とした。

なお, あらかじめテストして, 仮性疼痛反応を示さなかつた動物は実験から除外した。

〔結果〕

MFI-PC 1,000 mg/kg を投与した場合の仮性疼痛反

表 4 MFI-PC の鎮痛作用 (Haffner 法)

投 与 量	実験動物数	反応消失例数
250 mg/kg	20	0
500	20	0
1,000	20	1
2,000	20	3



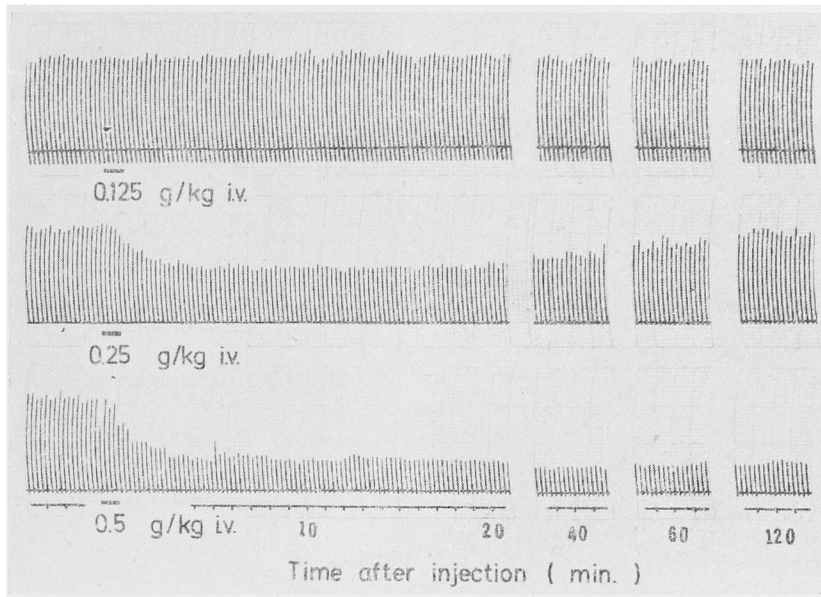


図4 膝蓋腱刺激による前脛筋収縮に及ぼすMFI-PCの影響

応の消失例は20例中1例，2,000 mg/kg でも3例に過ぎなかつた（表4）。

すなわち，MFI-PCにはこの方法でも認むべき鎮痛効果はないといえる。

#### 7. 脊髄反射

##### a) 膝蓋腱反射（単シナップス反射）

##### 〔方法〕

ベントバルビタール麻醉猫（体重 2.5～3.0 kg）の片方の後肢を，その大腿骨に金属性支持棒を通して固定し，膝蓋腱をタッパーで15秒に1回の頻度で叩き，それによつて惹起される前脛骨筋の収縮をストレインゲージを介して記録した。筋収縮高の大きさを検体投与前後で比較して，検体の膝蓋腱反射に及ぼす影響を観察した。検体は上腕静脈内に投与した。

##### 〔結果〕

MFI-PC 125 mg/kg の投与で膝蓋腱反射は軽度に抑制され，投与量の増加と共にこの作用は強くなり，500 mg/kg 以上では完全抑制がみられた。なお，この作用はかなり長時間持続した（表5および図4）。

すなわち，MFI-PC は大量投与した場合，単シナップス脊髄反射を抑制する。

##### b) 屈曲反射（多シナップス反射）

##### 〔方法〕

ベントバルビタール麻醉猫（体重 2.5～3.0 kg）の片方の後肢の大腿骨に金属性支持棒を通して固定し，脛骨

表5 膝蓋腱刺激による前脛骨筋収縮に及ぼすMFI-PCの影響

投与量	動物番号	筋収縮抑制率	持続時間
125 mg/kg	1	21%	40分
	2	19	>120
250 mg/kg	1	27%	60分
	2	55	>120
500 mg/kg	1	59%	>120分
	2	100	>120
	3	100	>120
1000 mg/kg	1	100%	>120分

神経（N. Tibialis）の切断中枢端を連続的に電気刺激（頻度 0.1 cps，パルス幅 1 m sec，電圧 5～15 V）の矩形波し，それによつて惹起される前脛骨筋の収縮をストレインゲージを介して記録した。筋収縮高の大きさを検体投与前後で比較して検体の屈曲反射に及ぼす影響を観察した。検体は上腕静脈内に投与した。

##### 〔結果〕

MFI-PC 64 mg/kg の投与で脛骨神経刺激による前脛骨筋の収縮は抑制され，250 mg/kg では完全抑制がみられた（表6および図5）。

すなわち，MFI-PC は大量投与した場合，多シナップス反射を抑制する作用を有する。

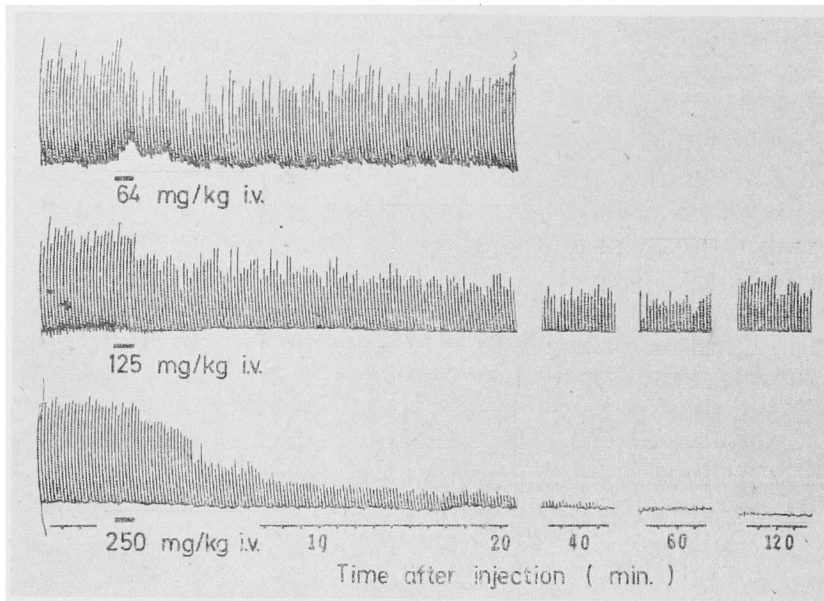


図5 脛骨神経中枢切断端刺激による前脛骨筋収縮に及ぼす MFI-PC の影響

表6 脛骨神経中枢切断端刺激による前脛骨筋収縮に及ぼす MFI-PC の影響

投与量	動物番号	筋収縮抑制率	持続時間
64 mg/kg	1	68%	>120分
	2	15	60
	4	42	120
125 mg/kg	1	96%	>120分
	3	58	>120
	4	60	>120
250 mg/kg	2	100%	>120分
	5	96	>120

8. 神経—筋体液伝達

a) 脛骨神経末梢切断端刺激による前脛骨筋収縮 (*in situ*)

〔方法〕

ペントバルビタール麻醉猫 (体重 2.5~3.0kg) の大腿骨に金属製支持棒を通して固定し、脛骨神経 (N. Tibialis) の切断末梢端を電気刺激 (頻度 0.1 cps, パルス幅 1m sec, 電圧 8V の矩形波) し、それによつて惹起される前脛骨筋の収縮をストレインゲージを介して記録した。筋収縮高の大きさを検体投与前後で比較して、検体の神経—筋体液伝達に及ぼす影響を観察した。検体は上腕静脈内に投与した。

〔結果〕

MFI-PC 250 mg/kg 以下の投与では、脛骨神経末梢切断刺激による前脛骨筋収縮は影響をうけなかつたが、500 mg/kg では 2 例中 1 例で中等度の抑制がみられた (表7および図6)。

すなわち、MFI-PC は神経—筋体液伝達に対しては事実上影響を及ぼさないものと思われる。

表7 脛骨神経末梢切断端刺激による前脛骨筋収縮に及ぼす MFI-PC の影響

投与量	動物番号	筋収縮抑制率	持続時間
125 mg/kg	1	0%	—
	2	4	10分
	3	0	—
	4	0	—
250 mg/kg	1	0%	—
	2	3	5分
	3	0	—
500 mg/kg	1	7%	5分
	3	44	120

b) 横隔膜神経筋標本 (*in vitro*)

〔方法〕

体重 400~600g の Sprague-Dawley 系雄ラットを叩頭致死させ、直ちに横隔膜神経をつけた横隔膜を摘出

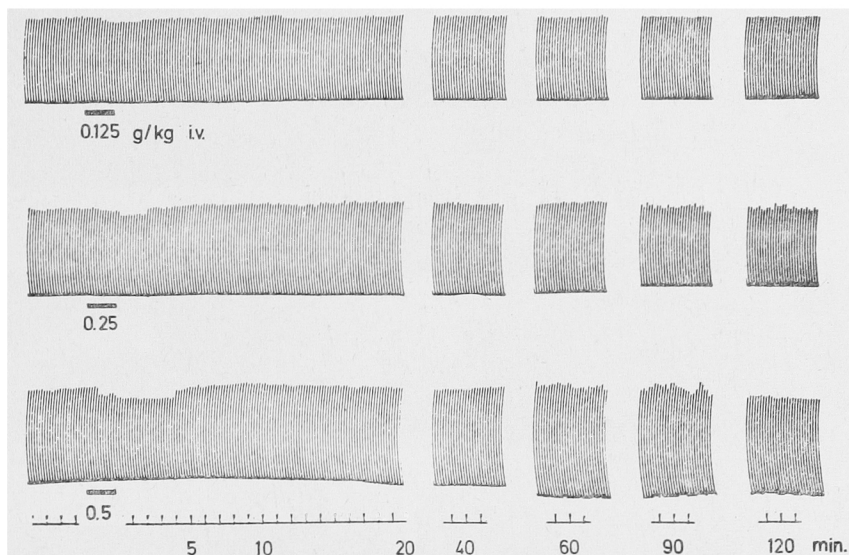


図6 脛骨神経末梢断端刺激による前脛骨筋収縮に及ぼすMFI-PCの影響

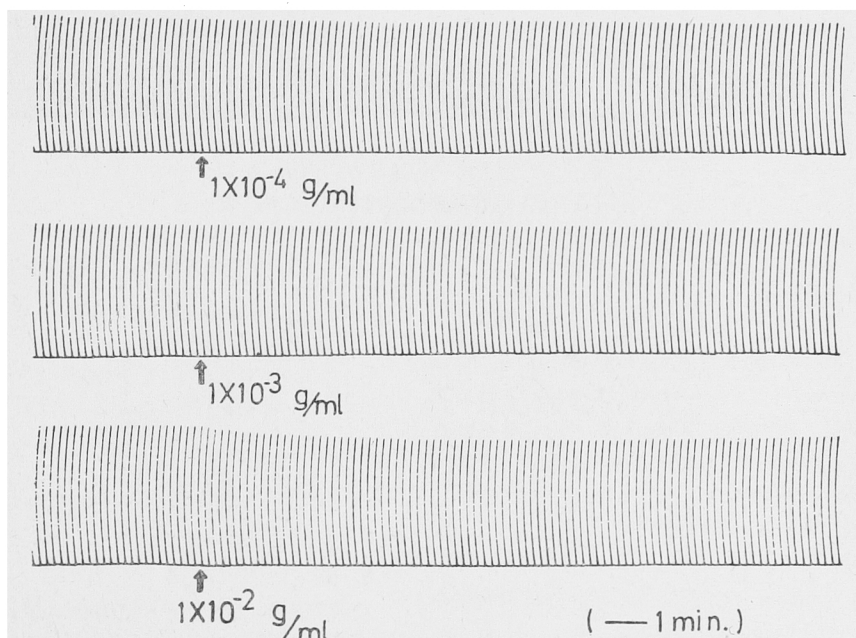


図7 横隔膜神経刺激による横隔膜収縮に及ぼすMFI-PCの影響

し、タイロード液を満した浴槽 (31°C) 中に懸垂し、95%酸素、5%炭酸ガスの混合ガス飽和下に実験を行なった。横隔膜神経に白金電極を介して電気刺激 (頻度 0.1cps, パルス幅 10m sec, 電圧 0.5~5V の矩形波) し、横隔膜の収縮をストレインゲージを介して記録した。

検体は浴槽中に添加し、投与前後の収縮高の変化を観察した。

〔結果〕

MFI-PC を  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$  の濃度まで添加しても、横隔膜神経刺激による横隔膜の収縮は影響をうけなかつた

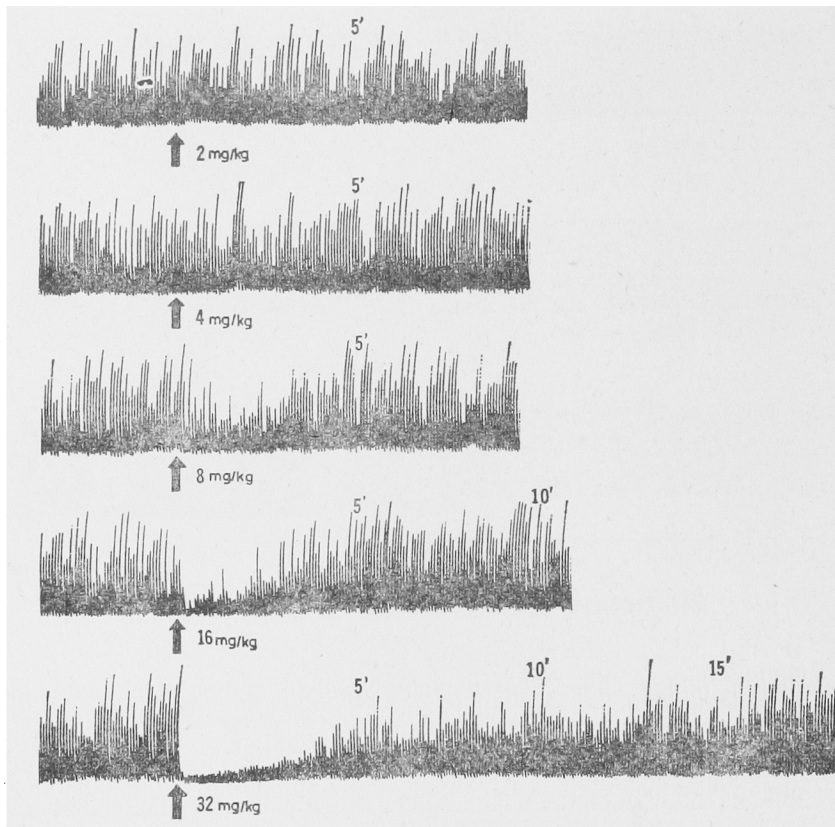


図8 生体腸管運動に及ぼすMFI-PCの影響

(図7)。

### 9. 生体腸管運動

#### 〔方法〕

あらかじめ24時間絶食した犬(体重12~16kg)をウレタン(1g/kg)およびモルヒネ(10mg/kg)の皮下投与で麻酔し、その空腸に15cmH<sub>2</sub>Oの内圧をかけたバルーンを入れ、圧トランスジューサーを介してその内圧変化(運動)を描記した。検体は股静脈内に投与した。

#### 〔結果〕

MFI-PC 2mg/kg以下の投与では腸管運動は影響をうけなかったが、4mg/kgでは軽度、8mg/kg以上では明らかな運動振幅の抑制がみられた。しかし、ほとんど完全抑制のみられる32mg/kgでもその作用の持続は15分程度であった(表8および図8)。

すなわち、MFI-PCは8mg/kg以上の静脈内投与で持続時間は長くないが、明らかな腸管運動の抑制をきたす。

表8 犬の生体空腸運動に及ぼすMFI-PCの影響

投与量	例数	腸管の運動振幅減少率(平均)
2 mg/kg	2	0%
4	3	13
8	3	52
16	3	85
32	3	93

### 10. 摘出腸管での実験

#### 〔方法〕

放血死させたモルモットを開腹後、腸管を取り出し、酸素95%、炭酸ガス5%からなる気体で飽和したタイロード液を満たした浴槽内に懸垂した。検体は浴槽内に注入し、腸管自動運動およびアセチルコリン( $2 \times 10^{-7}$ g/ml)、ヒスタミン( $1 \times 10^{-6}$ g/ml)、バリウム( $5 \times 10^{-4}$ g/ml)による腸管収縮に及ぼす影響について観察した。浴槽温度は自動運動の観察の場合は37°C、その他の場合は27°Cとした。

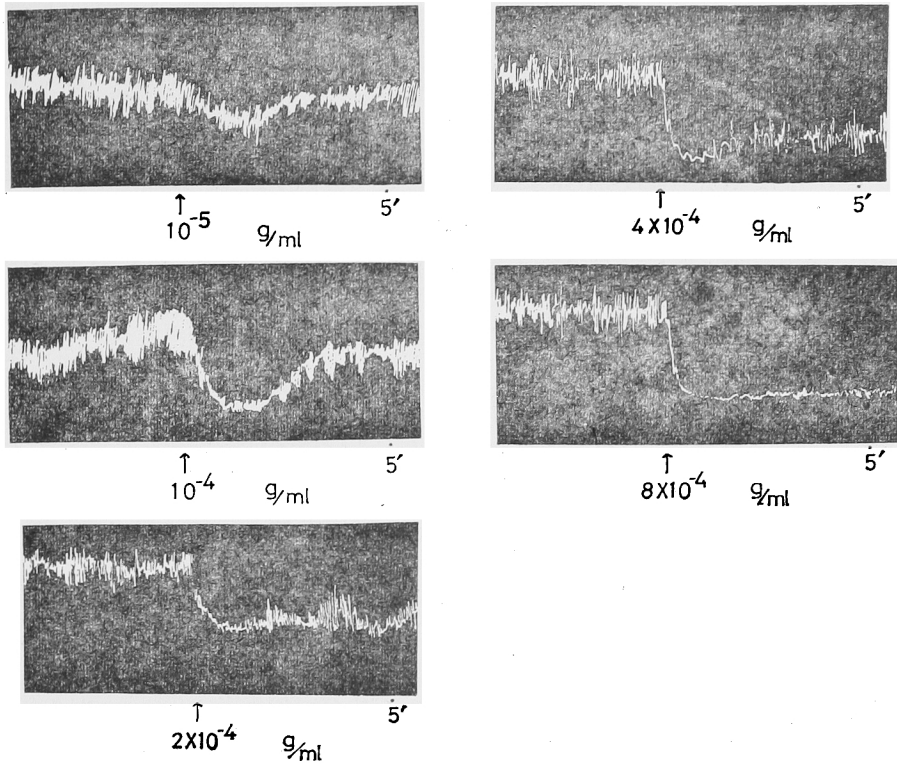


図9 摘出腸管の自動運動に及ぼすMFI-PCの影響

〔結果〕

a) 自動運動に及ぼす影響

MFI-PC  $1 \times 10^{-6}$  g/ml 以下の濃度では腸管の自動運動および緊張は影響をうけなかつたが、 $1 \times 10^{-5}$  g/ml の濃度では、これらが軽度低下し、濃度をあげると、これらの作用はさらに明らかとなつた (表9および図9)。

表9 摘出腸管の自動運動に及ぼすMFI-PCの影響

濃度	実験例数	運動振幅の低下率 (平均)	緊張の低下率 (平均)
$1 \times 10^{-6}$ g/ml	2	5%	3%
$1 \times 10^{-5}$	2	15	15
$1 \times 10^{-4}$	3	13	20
$2 \times 10^{-4}$	3	64	20
$4 \times 10^{-4}$	3	76	32
$8 \times 10^{-4}$	3	94	27

b) 抗コリン作用, 抗ヒスタミン作用および抗バリウム作用

MFI-PC  $1 \times 10^{-4}$  g/ml 以下の濃度では、アセチルコリン、ヒスタミンおよびバリウムによる腸管収縮は影響をうけなかつたが、自動運動および緊張の著明な低下を

表10 摘出腸管でのMFI-PCの抗コリン, 抗ヒスタミンおよび抗バリウム作用

濃度	実験例数	作働薬物による収縮の抑制率 (平均)		
		アセチルコリン	ヒスタミン	バリウム
$1 \times 10^{-5}$ g/ml	2	0%	0%	0%
$1 \times 10^{-4}$	2	4	0	0
$1 \times 10^{-3}$	2	32	52	42

きたす  $1 \times 10^{-3}$  g/ml の濃度では、いずれも抑制された (表10および図10)。

11. 呼吸, 血圧, 心搏数

〔方法〕

ペントバルビタール麻酔犬 (体重 10~15 kg) の股動脈から水銀マンローメーターを介して血圧を測定し、同時に気管カニューレよりタンブールを介して呼吸を描記した。また、心電図 (第II誘導) から心搏数を測定した。検体は股静脈内に投与した。

〔結果〕

MFI-PC 16 mg/kg では血圧に変化はなかつた。64 mg/kg の投与では軽度低下し、4例中3例では5~

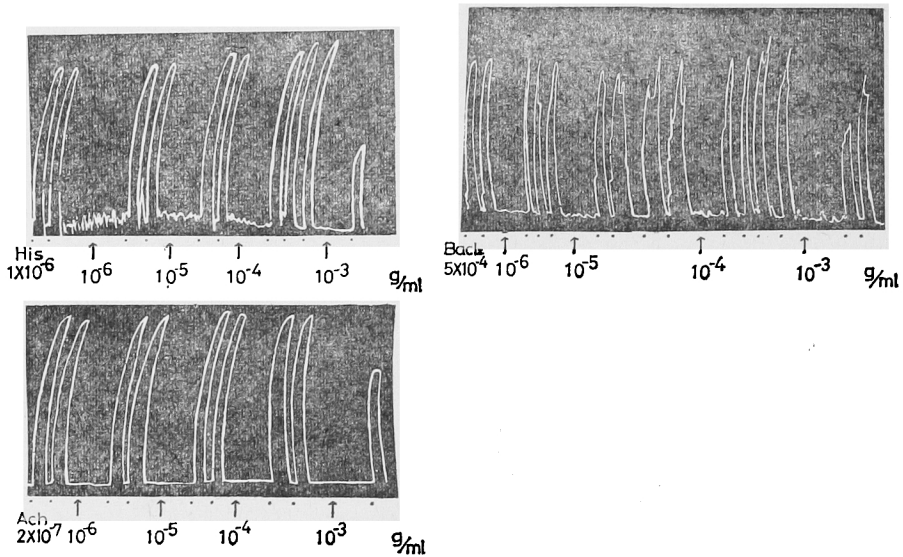


図10 摘出腸管のアセチルコリン、ヒスタミンおよびバリウム収縮に及ぼすMFI-PCの影響

10分後に回復したが、他の1例では約30分持続した。125 mg/kgでは 40~70 mmHg 下降し、200 mg/kg 以上では下降度はさらに大きくなったが、持続は特に長くはならなかった。

心搏数は MFI-PC 64 mg/kg の投与では4例中1例で一過性の増加がみられたが、他の例では特に変化がなかった。125 mg/kg では平均15%の減少であったが、持続は長いものではなかった。200 mg/kg では減少はやや明らかとなったが、やはり持続は長いものではなかった(表11)。

なお、急激に血圧が下降した場合には、一過性の呼吸数増加がみられた。

すなわち、MFI-PC は大量投与した場合、血圧下降、

心搏数減少および呼吸数増加をきたしたが、これらの作用はいずれも長いものではなかった。図11は明らかな作用のあらわれた1例の呼吸および血圧の変化を示したものである。

12. 心収縮力と血圧

〔方法〕

ペントバルビタール麻酔犬(体重 10~15 kg)を人工呼吸下に開胸し、心臓の左心室の表面にストレーンゲージを装着し、心筋の収縮力を記録した。なお、同時に、圧トランスジューサーを介して股動脈血圧を記録した。検体は股静脈内に投与した。

〔結果〕

MFI-PC 125 mg/kg を投与した2例の犬においては、

表11 血圧および心搏数に及ぼす MFI-PC の影響 (それぞれ4例の平均値)

投与量		投与前	直後	5分	10分	20分	30分
16 mg/kg	血 圧	182	186	186	191	191	186
	心 搏 数	148	144	147	150	150	152
64	血 圧	209	213	210	205	211	206
	心 搏 数	145	124	136	140	138	140
125	血 圧	205	173	189	195	198	197
	心 搏 数	143	85	123	130	130	129
200	血 圧	195	159	179	177	176	177
	心 搏 数	144	61	120	109	106	116

(註) 血圧: mmHg, 心搏数: 回/分

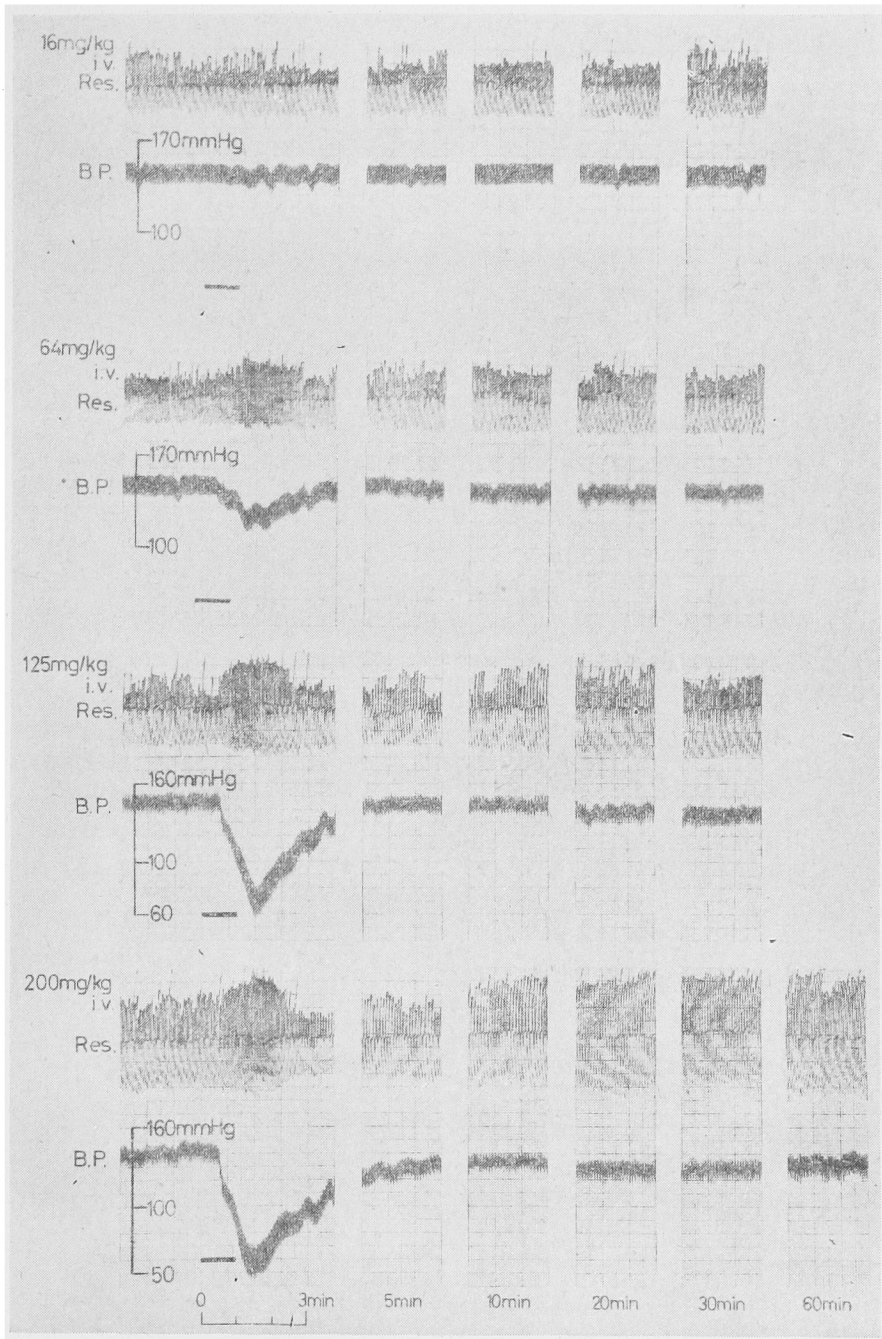
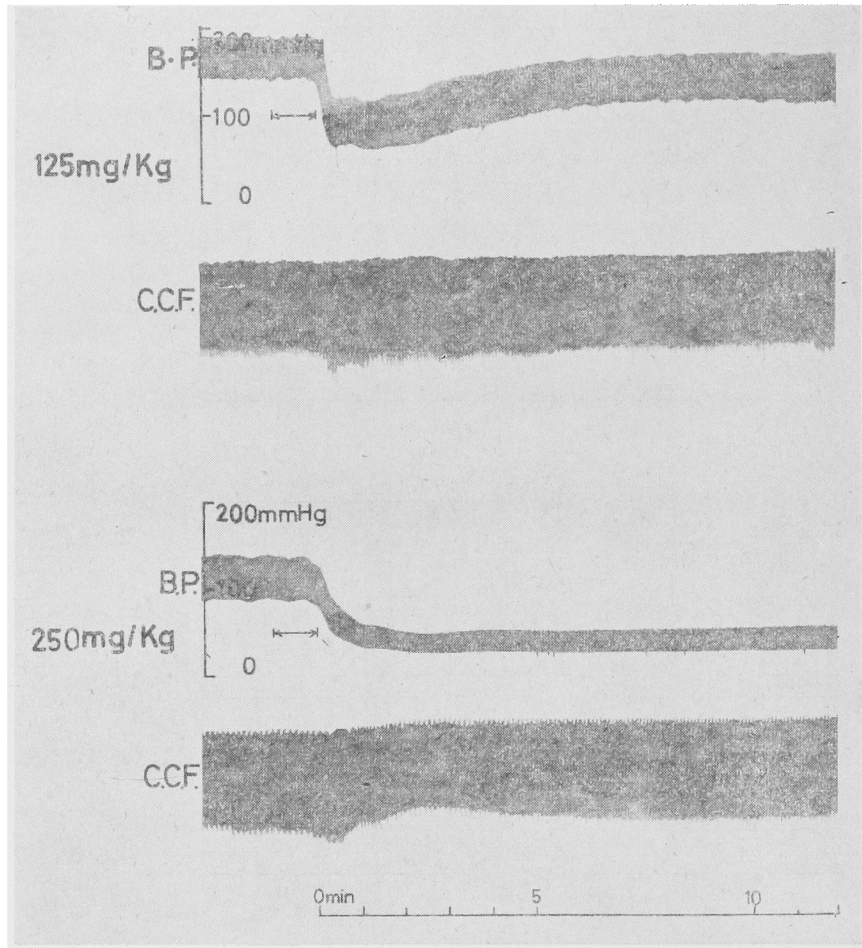


図11 呼吸および血圧に及ぼすMFI-PCの影響





B.P. : 血圧  
C.C.F. : 心収縮力

図12 心収縮力と血圧に及ぼすMFI-PCの影響

心収縮力は認むべき影響をうけなかつた。250 mg/kg では2例中1例に軽度一過性の収縮力の増強がみられ、その後わずかに抑制傾向を示し、5分後に回復した。他の1例では投与直後に中等度の収縮力の抑制がみられたが直ちに回復した。血圧は125 mg/kgの投与でも明らかに下降した。

したがって、MFI-PCの血圧下降作用は心収縮力の低下によるものではない。図12に1例の結果を示した。

### 13. 後肢血管抵抗

#### 〔方法〕

ペントバルビタール麻醉犬(体重10~15kg)の股動脈にカニューレを挿入し、シグマモーターを用いて後肢血管の灌流を行ない、圧トランスジューサーを介して、その流入圧を記録することにより血管抵抗の変化を観察

した。検体は股動脈内に投与した。

#### 〔結果〕

MFI-PC 2mg以下では流入圧は影響をうけなかつた。4~8mgでは軽度の低下がみられ、16mg以上では低下率、持続時間ともに増大した(表12および図13)。

すなわち、MFI-PCは末梢血管の拡張作用を有し、これが、このものの有する血圧下降作用の1因ではないかと思われる。

### 14. 冠血管抵抗

#### 〔方法〕

ペントバルビタール麻醉犬(体重10~15kg)を人工呼吸下に閉胸し、左冠動脈回旋枝にカニューレを挿入し、シグマモーターを用いて冠血管の灌流を行ない、圧トランスジューサーを介して流入圧を記録することによ



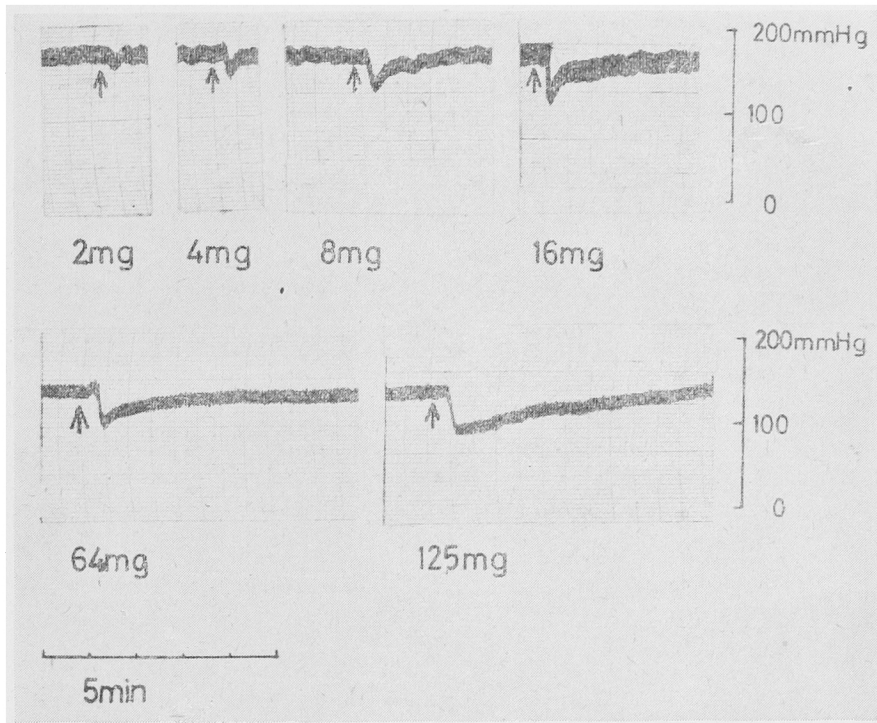


図13 後肢灌流流入圧に及ぼす MFI-PC の影響

表12 後肢灌流流入圧に及ぼす MFI-PC の影響

投与量	例数	平均流入圧低下率	平均持続時間
1mg	1	4%	一過性
2	2	4	一過性
4	5	11	0.5~1.5分
8	3	17	0.5~1
16	4	21	0.5~3
64	3	40	3~16
125	1	21	6

り冠血管抵抗の変化を観察した。検体は冠動脈内に投与した。

## 〔結果〕

MFI-PC 16mg 以下の投与では流入圧は変化しなかった。32mg 以上で流入圧は軽度低下し、増量すると作用持続時間が長くなった(表13および図14)。

すなわち、MFI-PC は軽度の冠血管拡張作用を有する。

## 15. 利尿作用

## 〔方法〕

Wistar 系雄ラット(体重 150~200g)を1群3匹と

表13 冠灌流流入圧に及ぼす MFI-PC の影響

投与量	例数	平均流入圧低下率	平均持続時間
4mg	2	2%	1分
16	3	5	2
32	3	17	10
64	3	27	20

し、検体はその一定量を 25ml/kg に相当する容量の生理食塩水に溶解して経口投与した。対照群には同量の生理食塩水のみを投与した。検体投与後5時間まで採尿し、5時間の尿量およびその尿中電解質濃度をしらべた。

## 〔結果〕

MFI-PC 500mg/kg 以下の投与では尿量および電解質の排泄量には有意の変化はなかった。1,000mg/kg では尿量の増加と、これに平行した Na, K および Cl イオンの排泄増加がみられた(表14)。

すなわち、MFI-PC は大量投与した場合、尿量増加をきたす。

## 16. 局所刺激作用

## a) 点眼

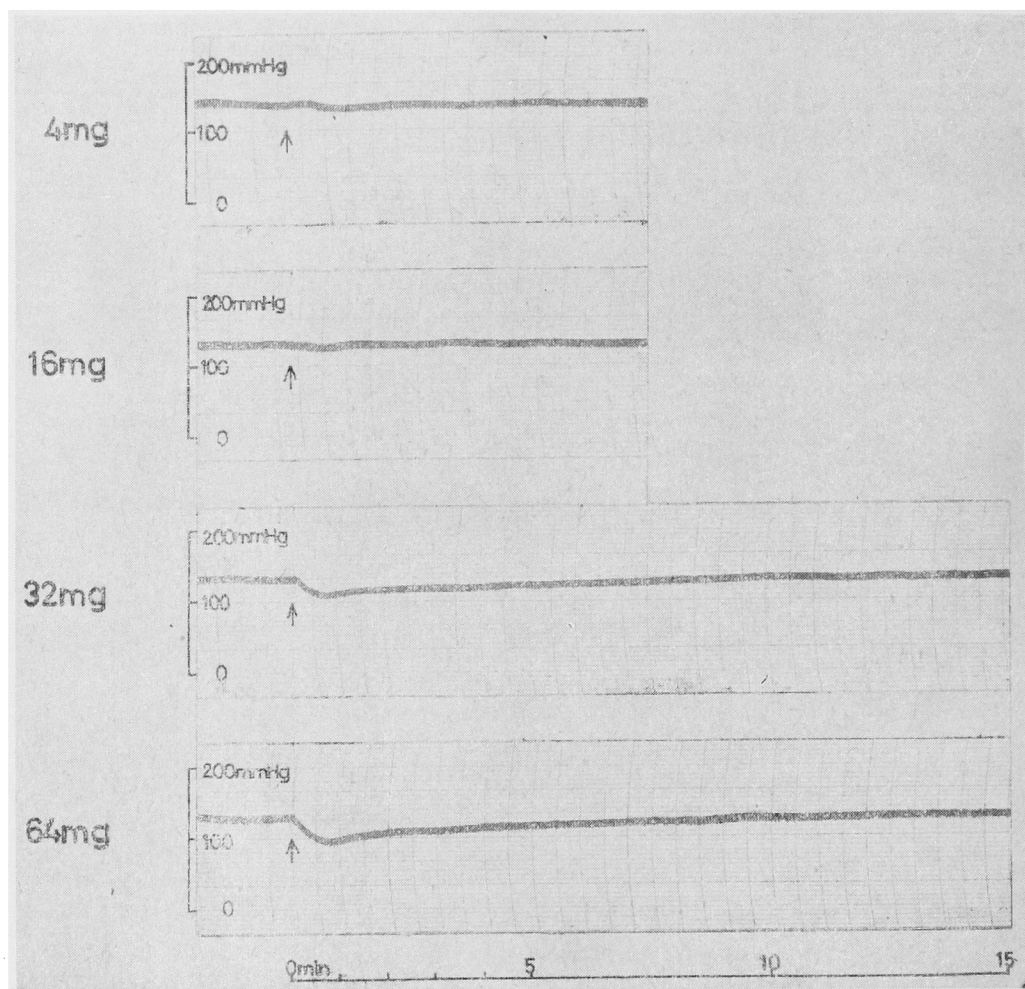


図14 冠血管灌流流入圧に及ぼすMFI-PCの影響

表14 MFI-PC の利尿作用

投 与 量	群 数	対照値に対する変化率 (平均値)			
		尿 量	Na	K	Cl
100 mg/kg	2	-25%	-22%	+1%	-17%
200	2	-28	-42	-5	-41
500	2	-15	-37	+1	-24
1,000	3	+60	+7	+38	+22
2,000	3	+61	+67	+11	+125

〔方法〕

家兔 (体重 2~2.5 kg) を 1 群 3 匹 と し、右眼に 10%、20% および 40% の 検 体 を そ れ ぞ れ 0.1 ml、対 照 と し て 左眼に生理食塩水を 0.1 ml 点眼し、点眼直後から 30 分

間の症状、さらに 1 時間後、2 時間後、3 時間後の症状を観察した。

さらに、1 日 2 回 (6 時間間隔)、6 日間連続して点眼した実験も行った。

## 〔結果〕

## i) 1回投与の実験

MFI-PC 10%溶液では結膜に軽度の充血がみられたものもあつたが、1時間後には回復した。20%では充血と目やにが3時間以上認められ、24時間後にも充血がみられた。40%では強い充血、目やにと、さらに瞬膜の膨潤がみられ、24時間後にも回復しなかつた。

## ii) 連続投与の実験

MFI-PC 10%溶液では変化がなかつた。20%では3日目より充血と目やにが認められた。40%では1日目から充血や目やにが認められ、4日目には角膜の混濁と眼瞼浮腫がみられ、5日目には光反射が消失したのもあつた。

すなわち、この実験では MFI-PC は20%以上の濃度で局所刺激作用を示した。

## b) 皮内投与

## 〔方法〕

家兎(体重 2.0~2.5 kg) 2匹の腹部の毛を剃り、それぞれに 1 ml/kg のトリパンプルー溶液を静脈内投与し、5分後にその剃毛部に0.5%、1%、2.5および5%の検体を 0.1 ml ずつ皮内注射し、1時間、2時間、3時間後の青染面積および組織壊死面積を測定した。

## 〔結果〕

MFI-PC 2.5%以下の濃度での変化はほとんど認むべきものではなかつたが、5%では青染面積が大きくなり、わずかながら壊死部も認められた(表15)。

すなわち、この実験では MFI-PC は5%の濃度で局所刺激作用を示した。

表15 MFI-PC を皮内投与した時の局所刺激作用

濃度	測定項目	1時間	2時間	3時間
0.5%	青染面積	0	0	0
	壊死面積	0	0	0
	青染度	0	0	0
1%	青染面積	0.40	0.35	2.04
	壊死面積	0	0	0
	青染度	0	0	0
2.5%	青染面積	2.66	3.00	9.10
	壊死面積	0	0	0
	青染度	0	0	1
5%	青染面積	35.19	37.80	42.56
	壊死面積	2.52	2.38	2.52
	青染度	2	2	2

(註) 青染面積および壊死面積は長径(mm)×短径(mm)

## c) 経口投与

## 〔方法〕

Wistar 系雄ラット(体重 200~240 g)を1群10匹として使用した。検体の1.25%、5%および20%水溶液を 1 ml/100 g 体重の割合で、5時間間隔で2回経口投与し、2回目の投与後2時間してクロロホルムで致死させ、開腹し、消化管に対する検体の刺激性を観察した。

## 〔結果〕

MFI-PC 1.25%の溶液の投与では、胃および腸管になんらの変化もみられなかつた。5%溶液では全例後胃に軽度の出血斑が認められた。20%溶液では10例中8例に軽度の、他の2例では中等度の出血斑がみられた。しかし、小腸および大腸にはなんらの変化も認められなかつた。

すなわち、MFI-PC は5%以上の濃度でラットの消化管、とくに胃に対して刺激性を示した。

## 総括

Flucloxacillin sodium(以下 MFI-PC と記す)の急性の副作用を知る目的で、いわゆる一般薬理作用を検討した。MFI-PC は臨床常用量(2.5~5 mg/kg)の200倍をマウス、ラットに経口投与してもとくに全身状態に変化を示さなかつた。それぞれの動物について最少致死量またはその半量までの量を経口、皮下、静脈内または動脈内投与して作用をしらべた。

1. 全身症状の観察では、MFI-PC をマウスに投与した場合は、経口投与で 4,000 mg/kg 以上、皮下投与で 250 mg/kg 以上で非特異的な全身抑制症状がみられた。ラットでは経口投与で 2,000 mg/kg 以上、皮下投与で 1,000 mg/kg 以上で同様の症状がみられた。

2. ラットの条件反射に対しては、4,000 mg/kg の皮下投与でも影響はなく、マウスの自発運動量は MFI-PC 250 mg/kg 以上の皮下投与で減少した。

3. 猫の脳波では、125 mg/kg 以上の静脈内投与で抑制のパターンがみられた。

4. MFI-PC 1,000 mg/kg の経口投与で、ラットの体温は 0.6°C、2,000 mg/kg および 4,000 mg/kg では 1.0°C 以上の下降がみられた。

5. マウスに MFI-PC を 2,000 mg/kg まで皮下投与しても、鎮痛作用は認められなかつた。

6. MFI-PC を猫に静脈内投与した場合、単シナプス性脊髄反射(膝蓋腱反射)は 250 mg/kg 以上、多シナプス性脊髄反射(屈曲反射)は 64 mg/kg 以上、神経-筋体液伝達(脛骨神経-前脛骨筋標本)は 500 mg/kg で抑制された。

7. 犬の空腹運動をバルーン法で描記すると、MFI-PC は 8 mg/kg 以上の静脈内投与で運動振幅の抑制をきたした。

8. モルモット摘出腸管での実験で、MFI-PC は  $1 \times 10^{-4}$  g/ml の濃度まで、自動運動およびアセチルコリン、ヒスタミン、バリウムによる収縮に対してとくに影響を与えなかつたが、 $1 \times 10^{-3}$  g/ml の濃度ではいずれも抑制された。

9. MFI-PC を犬の静脈内に投与すると、125 mg/kg 以上で、やや持続性の血圧下降と、一過性の心搏数減少をきたした。

10. 開胸犬の心運動に対しては、MFI-PC 250 mg/kg の静脈内投与で一過性の収縮力の抑制がみられた。

11. MFI-PC をベントバルビタール麻酔犬の動脈内に投与した場合、8 mg 以上で後肢血管抵抗を、また 32 mg 以上で冠血管抵抗を低下せしめた。

12. MFI-PC はラットで 1,000 mg/kg の経口投与で尿量の増加と、これと平行した Na, K, および Cl イオンの排泄増加をきたした。

13. MFI-PC の溶液を家兎に 1 回または連続して 6

日間点眼した場合、10%の濃度では特に刺激性はみられなかつたが、20%では充血や目やにがみられ、40%の連続点眼では角膜の混濁がみられた。

家兎の皮内に投与した場合には、5%の濃度で刺激性が認められた。また、5%以上の濃度の MFI-PC の溶液を経口投与すると、ラットの胃に出血がみられた。

### 結 論

MFI-PC はマウス、ラットの全身症状の抑制と猫脳波の徐波化、犬の血圧下降、心搏数の減少、猫の脊髄反射の抑制、犬の生体腸管運動の抑制、ラットの体温下降、犬の冠および後肢血管抵抗の低下などの作用を示した。しかし、これらの作用のうち最も強いのが生体腸管運動の抑制であつたが、この作用も 8 mg/kg 以上の静脈内投与によつてはじめてあらわれた。したがつて、MFI-PC はその臨床常用量 (125~250 mg/人、すなわち、約 2.5~5 mg/kg) の経口投与ではとくに問題となる作用を示すものではないと考えられる。

なお、MFI-PC の 5%以上の溶液を局所に投与した場合には刺激作用がみられた。

## GENERAL PHARMACOLOGY OF FLUCLOXACILLIN

MASAHIRO HITOMI, SEICHI UCHIDA & SHIGENOBU KUMADA  
Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka

Flucloxacillin, a newly developed isoxazolyl penicillin, was tested for its general pharmacology. Flucloxacillin had the following effects:

1) Inhibition of general behaviours in mice and rats, spinal reflex in cats and intestinal motility in dogs.

2) Lowering of blood pressure, heart rate, vascular resistance of corona and hind legs in dogs and body temperature in rats.

3) Synchronization of electroencephalogram in cats.

Even the inhibitory effect on intestinal motility, the strongest of all mentioned above, could barely be reached in a dose of 8 mg/kg or more given intravenously.

This suggests that in clinical application, flucloxacillin at recommended oral dose of 2.5 to 5 mg/kg does not cause any untoward effects.

Local administration of flucloxacillin solution in concentrations of 5% or more to laboratory animals showed some irritating action.