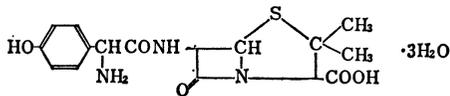


Amoxycillin の一般薬理作用

内田精一・高島俊行・熊田重敦

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

Amoxycillin はビーチャム社研究所で新しく開発された、広範囲の抗菌スペクトラムを有する経口合成ペニシリン¹⁾で、下記の構造を有している。



本報告は Amoxycillin の一般薬理作用の実験結果をまとめたものである。

薬物および投与量

実験に供した Amoxycillin は用時 0.5%メチルセルローズ溶液に懸濁して使用した。投与量は原則としてそれぞれの作用について無作用量より明らかな作用のみられる量までとしたが、最大投与量は投与液量の関係で小動物の経口投与では 4000 mg/kg, 大動物の経口投与では 1000 mg/kg とした。

実験方法

1. パルビツレイト麻酔におよぼす影響

体重 18~25g の ICR-JCL 系雌マウスを 1 群 6 匹として用いた。メチルヘキサピタールナトリウム 90 mg/kg をマウスに腹腔内投与すると 2~3 分後に正向反射が消失し、これは平均して 30 分後まで持続するが、1 時間以内には全例回復する。検体はメチルヘキサピタールナトリウム投与前 1 時間に経口投与した。その 1 時間後になお正向反射の回復していない動物を麻酔遷延効果を示したものとみなした。

2. 電気ショック痙攣におよぼす影響

体重 21~28g の ICR-JCL 系雌マウスを 1 群 15 匹として用いた。電流を段階的(等比的)に変えられる電気ショック装置を用い、動物の両眼の角膜上に白金電極を接触させ、60 cps, 0.2 sec の電撃を加えた。検体を経口投与して 1 時間後に各群の最初の 1 匹に適当な電流値で電撃を加え、伸展性痙攣が惹起した時は電流値を 1 段下げ、痙攣が惹起しなかつた時は 1 段上げて次の動物に電撃を加え、以下同様の操作をくりかえして伸展性痙攣の有無を記録した。この結果から BROWNLEE の Up-Down 法²⁾の計算式を用いて、半数の動物において伸展性痙攣

のおこる電流値(CS 50)を算出し、対照群のそれと比較した。

3. 体温におよぼす影響

体重 150~213g の Sprague-Dawley 系雄ラットを 1 群 4~5 匹として用いた。ラットを金網で歩行運動だけ拘束した半固定の状態におき、熱電対式のパイロメーターの感熱部を直腸(肛門から約 5 cm)に挿入し、その温度変化を連続的に自記記録計で記録した。測定開始後 3 時間から 4 時間の間の体温変動が 1°C 以内で、検体投与前の体温が 36~38.5°C のものを選んで検体を経口投与し、引き続いて 24 時間後まで連続して体温を記録した。実験室の温度は 23±1°C に調節した。対照群には 0.5%メチルセルローズ液だけ投与した。

4. 鎮痛作用 HAFFNER (Tail pinch) 法

体重 18~25g の dd 系雄マウスを 1 群 10 匹として用いた。検体を経口投与したのち、15 分間隔で 60 分まで 4 回マウスの尾根部を 500g 荷重の動脈クレンメではさみ、仮性疼痛反応の有無を観察した。検体を投与したのち、仮性疼痛反応が消失したマウスを鎮痛効果があつたものと判定した。

5. 無麻酔犬の血圧および心搏数におよぼす影響

体重 10kg 前後の雑犬を雌雄の別なく用いた。ベントバルビタール麻酔下で一侧の甲状腺動脈内に細いポリエチレン管を挿入し、その先端が総頸動脈に達する位置で固定した。管の他端は頸部の皮膚を通じて体外に出して固定した。

数日後、無麻酔、無拘束下で、さきに挿入したカテテルから圧トランスジューサーを介して頸動脈圧を測定し、同時に血圧脈波の変化からタコメーターにより心搏数を記録した。なお、動物は検体投与の 18 時間前から絶食し、検体は 10 ml/kg に相当する液量の 0.5%メチルセルローズ液に懸濁し、経口ゾンデにより胃内に投与し、投与前後の血圧および心搏数を比較した。

6. 無麻酔ラットの血圧、心搏数および心電図におよぼす影響

7 週令の Sprague-Dawley 系雄ラットを用い、ベントバルビタール麻酔下で細いポリエチレン管を大腿動脈から腹大動脈内に挿入し、その先端が腎動脈分枝部付近

に達する位置で固定した。管の他端は頭部の皮膚を通じて体外に出して固定した。

手術後少なくとも1週間経過した動物を、金網で歩行運動だけ拘束した半固定の状態におき、あらかじめ植えこんだカテーテルから、圧トランスジューサーを介して血圧を記録した。また、同時に心電計を用い第Ⅱ誘導の心電図を記録し、さらにその記録から心搏数を算出した。

検体は経口投与し、投与前後の血圧、心搏数および心電図波形を比較した。

7. 心房標本における作用

放血死させた Hartley 系雄モルモット (体重 500~660g) から心臓を摘出し、タイロッド液中で心房を分離した。酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスで飽和したタイロッド液 50 ml をみだした浴槽 (30°C) 中に心房を懸垂した。すなわち、一端は固定し、他端はストレーンゲージにつなぎ、収縮張力を等張性に記録し、同時に収縮張力の変化から心搏タコメーターを介して搏数を記録した。

検体は栄養液中に添加し、添加前後の収縮張力および搏数を比較し、それぞれ各濃度ごとの変化率を求めた。なお検体の濃度は栄養液中に添加した時の終濃度であらわした。

8. 神経-筋伝達におよぼす影響

体重 200~230g 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し、タイロッド液をみだした浴槽 (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。横隔膜神経を白金電極を介して短形波電流 (頻度 0.1 cps, パルス中 1 msec, 電圧 0.16~0.2 V) で電気刺激し、これによつておこる横隔膜の収縮をストレーンゲージを介して記録した。検体を浴槽中に添加し、投与前後の筋収縮高を比較した。なお検体の濃度は浴槽中に添加した場合の終濃度であらわした。

9. 無麻酔犬の空腸自働運動におよぼす影響

体重 7~11kg のビーグル犬を雌雄の別なく使用した。ペントバルビタール麻酔下でポリエチレン管の先端につけたバルーンを経口的に空腸内に挿入し、ポリエチレン管の他端は口腔内から顎下部の筋肉層を通じて体外に出して固定した。バルーン内の空気を排除しておく、麻酔から覚醒後の餌の摂取および便の排泄に特別な変化はみられなかった。

数日後、無麻酔、無拘束状態で、さきに挿入したバルーン内に空気 5 ml を注入し、その内圧変化を圧トランスジューサーを介して記録した。なお、犬は検体投与の18時間前から絶食し、検体は 10 ml/kg に相当する液量の 0.5%メチルセルローズ液に懸濁し、経口ゾンデによ

り胃内に投与し、投与前後の空腸の内圧変化を記録した。

10. 摘出消化管における作用

自働運動の観察には体重 2~3kg の雄性家兔の摘出回腸を、アセチルコリン、ヒスタミンおよびバリウムに対する拮抗作用をしらべるためには体重 290~360g の雄モルモットの摘出回腸を、セロトニンに対する拮抗作用をしらべるためには体重 260~280g の Sprague-Dawley 系雄ラットから摘出した胃の切片を使用した。

これらの摘出消化管を、酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスで飽和したタイロッド液 50 ml をみだした浴槽内に懸垂した。すなわち、一端は固定し、他端はストレーンゲージにつなぎ、ひずみ増幅器を介して長軸方向の運動を等張性に記録した。検体は浴槽内に注入し、回腸の自働運動ならびにアセチルコリン (2×10^{-7} g/ml)、ヒスタミン (1×10^{-7} g/ml) および塩化バリウム (5×10^{-7} g/ml) による攣縮、また胃切片のセロトニン (1×10^{-7} g/ml) による攣縮におよぼす影響を観察した。

浴槽温度は自働運動および抗セロトニン作用の観察の場合は 37°C、その他の場合は 27°C とした。なお作働薬物および検体の濃度はすべて栄養液中に添加した場合の終濃度であらわした。

11. 摘出子宮に対する作用

48時間前に安息香酸エストラジオール水性懸濁液 50 μ g/匹 を皮下注射した Sprague-Dawley 系ラット (体重 150g 前後) から子宮を摘出し、摘出腸管の場合と同様の方法で実験した。ただし栄養液にはリンゲル・ロック液を用い、浴温は 37°C とした。

12. 尿量および電解質排泄量におよぼす影響

17時間、絶食、絶水した Sprague-Dawley 系雄性ラット (体重 210~260g) を、1群3匹として採尿ケージに入れ、検体投与後5時間以内に排泄された尿を集め、尿量および電解質濃度を測定し、体重 1kg あたりの排泄量としてあらわした。

検体は 25 ml/kg に相当する 0.5%メチルセルローズ液に懸濁して経口投与し、対照群には同量の 0.5%メチルセルローズ液だけを投与した。

13. 局所麻酔作用および局所刺激作用

体重 2.0~2.5kg の家兔を1群3匹として用いた。検液 0.05 ml を点眼したのち、1, 3, 5分およびそれ以後5分ごとに5回ずつ60分後まで合計70回角膜を荷重 3g の刺激毛で刺激し瞬目反応の有無を観察した。3匹のそれぞれ5回の角膜刺激 (計15回) のうち瞬目反応がみられなかった回数が6回以上の場合に局所麻酔作用陽性とした。なお他眼には溶媒だけを点眼した。また同時に結膜、瞬膜等の症状を観察し、刺激作用の有無をしらべた。

実験結果

1. バルビツレイト麻酔におよぼす影響

Amoxycillin の 1000 または 4000 mg/kg をマウスに経口投与しても、メチルヘキサピタールによる麻酔が1時間以上におよんだ例はみられなかつた。すなわち、Amoxycillin は大量を経口投与しても麻酔遷延効果を示さなかつた。

2. 電気ショック痙攣におよぼす影響

Amoxycillin の 1000 または 4000 mg/kg を経口投与したマウスの CS 50 値は、溶媒だけを投与したマウスのそれに比し差はみられなかつた。すなわち、Amoxycillin は電気ショック痙攣に対し影響を与えない。

3. 体温におよぼす影響

Amoxycillin の 1000 または 4000 mg/kg をラットに経口投与しても、その後24時間の体温変動は1°C 以下にとどまり、溶媒だけを投与したラットのそれに比して差はみられなかつた。

4. 鎮痛作用

Amoxycillin の 1000 または 4000 mg/kg をマウス

に経口投与しても、尾根部の圧迫に対する仮性疼痛反応は消失しなかつた。すなわち、Amoxycillin は大量を経口投与しても鎮痛作用をあらわさなかつた。

5. 無麻酔犬の血圧および心搏数におよぼす影響

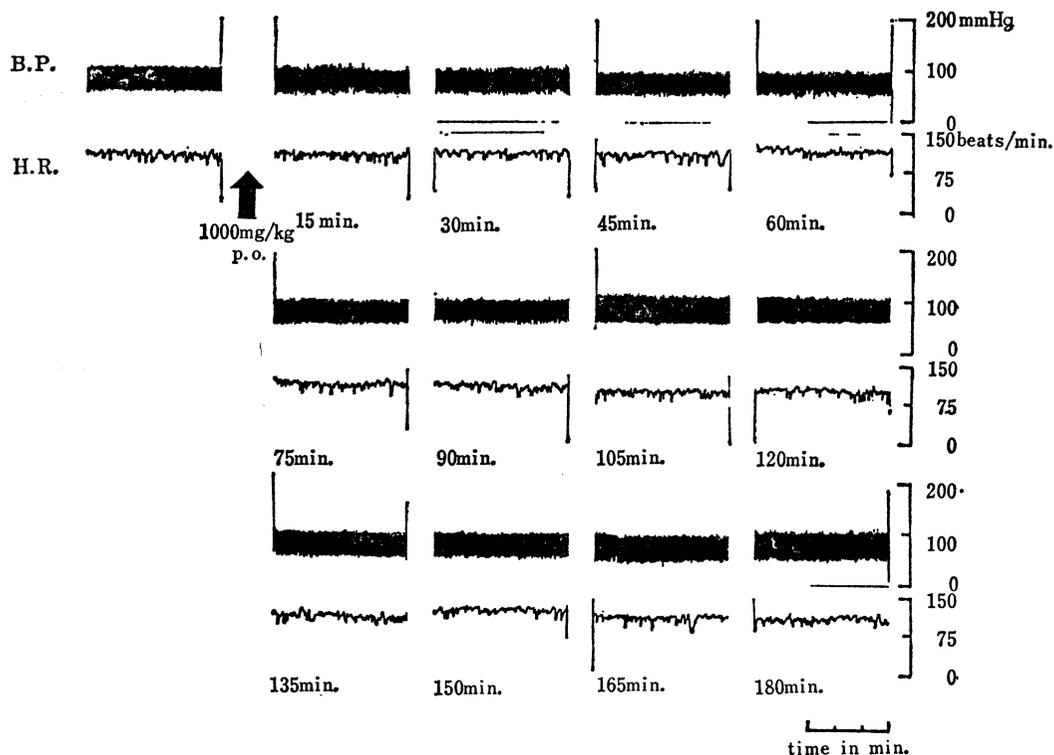
Amoxycillin の 1000 mg/kg を無麻酔犬に経口投与しても、一定した方向の血圧変化はみられず、一時的に僅かな変動のみみられたにすぎなかつた。心搏数は投与直後から30分にかけて軽度増加したが、次第に投与前の搏数に回復した。なお、このような血圧および心搏数の変化は溶媒だけを投与した犬でも同様に認められた。すなわち、Amoxycillin は大量を経口投与しても無麻酔犬の血圧および心搏数は認むべき変化をうけなかつた。

Fig. 1 に Amoxycillin 1000 mg/kg を経口投与した場合の血圧および心搏数記録の1例を示した。

6. 無麻酔ラットの血圧、心搏数および心電図におよぼす影響

Amoxycillin 4000 mg/kg を無麻酔ラットに経口投与し、その後3時間の観察では、時折ラットが拘束からのがれようとして運動をおこすのにもなつて一時的な血圧変動がみられるが、それ以外には血圧および心搏数に

Fig. 1 Effect of amoxycillin on the blood pressure and heart rate in an unanesthetized dog
Arterial pressure was obtained by the polyethylene catheter previously placed in the common carotid artery. Polyethylene tubing connects the catheter to the strain gauge. The heart rate was continuously recorded by a cardi tachometer. Amoxycillin (1000 mg/kg) was administered orally.



変化はみられなかつた。また、心電図波形にも変化はみられなかつた。

Fig. 2 および Fig. 3 に Amoxycillin 4000 mg/kg を経口投与したラットの血圧および心電図記録の 1 例を示した。

7. 心房標本における作用

Amoxycillin は 1.25×10^{-4} および 5.0×10^{-4} g/ml の濃度 (懸濁状態) でモルモット摘出心房の収縮張力および搏動数を僅かに減少させたが、これらの変化は溶媒だけを添加した場合の変化と差はなかつた (Table 1)。すなわち、Amoxycillin は摘出心房の収縮張力および搏動数に対し影響を与えないものと考えられる。

8. 神経一筋伝達におよぼす影響

Amoxycillin は 1.25×10^{-4} および 5.0×10^{-4} g/ml の濃度 (懸濁状態) では、横隔膜神経の電気刺激によって惹起される横隔膜の収縮に影響を与えなかつた。すなわち、Amoxycillin は神経一筋伝達に対して影響をお

よぼさなかつた。

9. 無麻酔犬の空腸自動運動におよぼす影響

18時間絶食した無麻酔犬に Amoxycillin を 1000 mg/kg 経口投与し、90~120分間観察したが、空腸の自動運動は認むべき変化をうけなかつた。

Fig. 4 に Amoxycillin 1000 mg/kg を経口投与したビーグル犬の空腸自動運動の記録を示した。

10. 摘出消化管における作用

Amoxycillin は 1.25×10^{-4} および 5.0×10^{-4} g/ml の濃度 (懸濁状態) では、家兎の摘出回腸の自動運動に影響を与えなかつた。またこれら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モルモット摘出回腸の攣縮ならびにセロトニンによるラット胃切片の攣縮に対し影響を与えなかつた。

11. 摘出子宮に対する作用

Amoxycillin の 1.25×10^{-4} および 5.0×10^{-4} g/ml の濃度 (懸濁状態) では、ラット摘出子宮の自動運動は

Table 1 Effect of amoxycillin on the amplitude of contraction and rate of beat in the auricular preparation of guinea-pig

Concentration (g/ml)	No. of exper.	Amplitude of contraction (% change)	Rate of beat (% change)
1.25×10^{-4}	3	-10.0	-6.0
5.0×10^{-4}	3	-11.0	-7.4
Control	3	-9.5	-4.7

Fig. 2 Effect of amoxycillin on the blood pressure in an unanesthetized rat

Arterial blood pressure was obtained by polyethylene catheter previously placed in the abdominal aorta. Polyethylene tubing connects the catheter to strain gauge. Amoxycillin (4000 mg/kg) was administered orally.

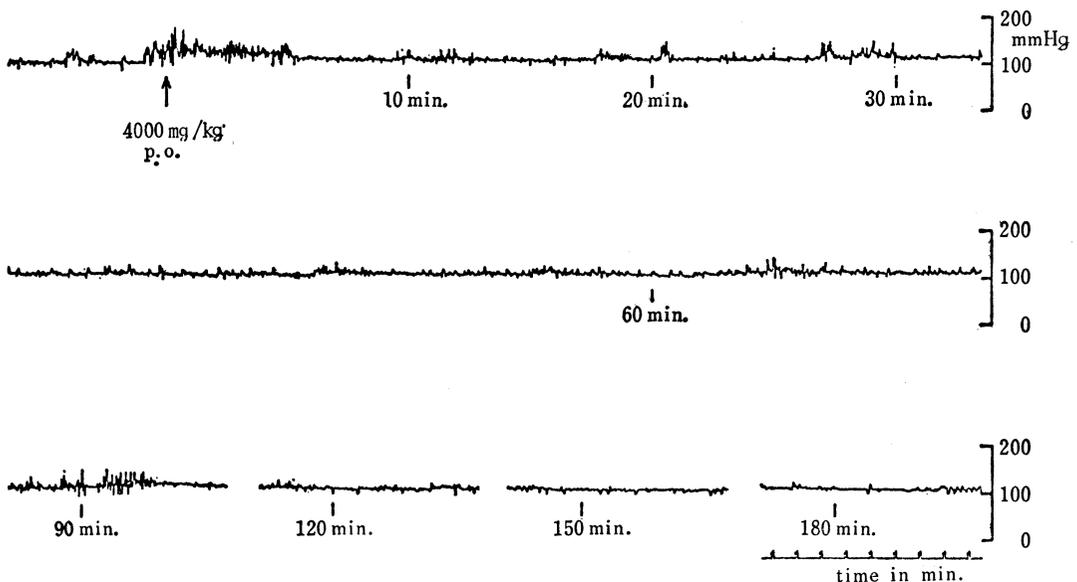
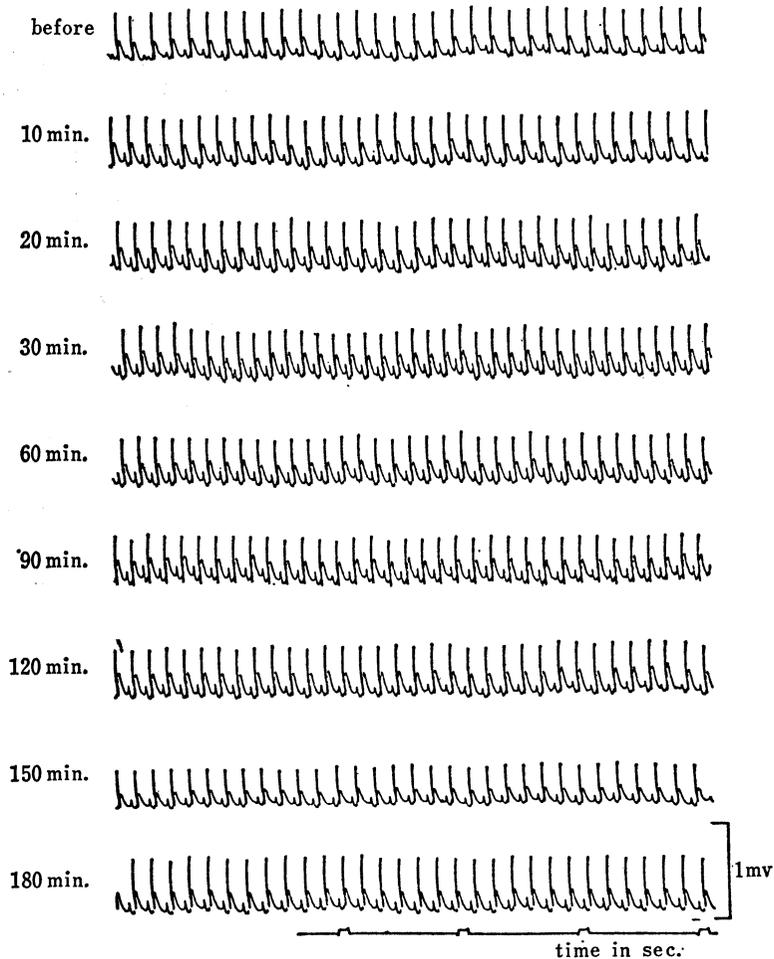


Fig. 3 Effect of amoxycillin on the electrocardiogram (Lead II) of an unanesthetized rat
Standard lead II electrocardiogram was recorded before and after oral administration of amoxycillin 4000 mg/kg



影響をうけなかつた。

12. 尿量および電解質排泄におよぼす影響

Amoxycillin の 64, 250 または 1000 mg/kg の経口投与では、ラットの尿量および電解質排泄量は認むべき変化をうけなかつた。4000 mg/kg では尿量が減少傾向

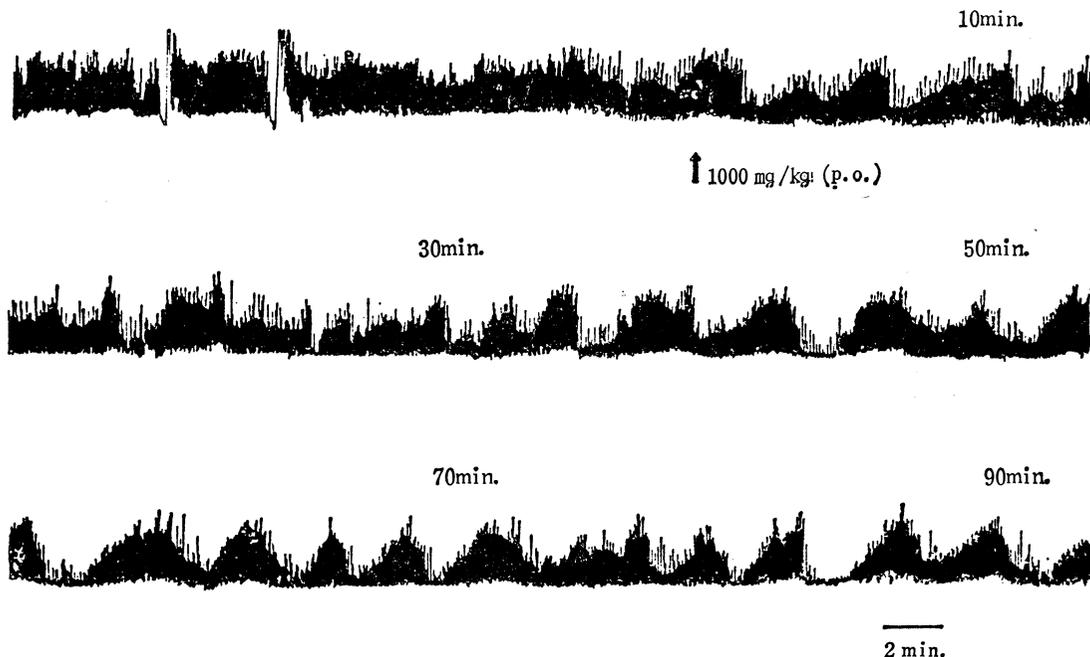
となつたが、対照群のそれとくらべて有意差は認められなかつた。また、この投与量でも電解質排泄量に明らかな変化はみられなかつた (Table 2)。

すなわち、Amoxycillin は大量を経口投与しても、ラットの尿量および電解質排泄量に対し事実上影響を与

Table 2 Effect of amoxycillin on the urine volume and urinary electrolytes in rats

Dose (mg/kg p. o.)	No. of animals	Urine volume (mEq/kg/5 hr)	Quantity of electrolytes (mEq/kg/5 hr)		
			Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
64	9	11.5	2.01	1.01	2.36
250	9	12.3	2.35	0.99	2.58
1000	9	10.7	1.68	0.90	2.11
4000	9	4.8	1.37	0.56	1.49
Control	9	10.0	1.89	0.65	2.06

Fig. 4 Effect of amoxycillin on the intestinal motility in an unanesthetized dog
Movement of the intestine was obtained by balloon previously placed in the jejunum. Polyethylene tubing connects the balloon to strain gauge. Amoxycillin (1000 mg/kg) was administered orally.



えなかつた。

13. 局所麻酔作用および局所刺激作用

Amoxycillin の 0.5, 1.0, 2.0 および 4.0% の懸濁液を点眼し 60 分間観察したが、角膜反射は変化をうけなかつた。また、0.5, 1.0 および 2.0% では局所の変化はみられず、4.0% で結膜および瞬膜に軽度の発赤がみられたにすぎなかつた。

すなわち、Amoxycillin は局所麻酔作用を示さず、局所刺激作用もほとんどみられなかつた。

総 括

Amoxycillin の一般薬理作用を検討した。最大投与量は投与液量の関係で小動物の経口投与では 4000 mg/kg、大動物の経口投与では 1000 mg/kg とした。なお、これらの投与量は、臨床での 1 回内服常用量 (250 mg/人 すなわち約 5 mg/kg) のそれぞれ約 800 倍および 200 倍量である。

1. Amoxycillin 4000 mg/kg の経口投与で、マウスのバルビツレイト麻酔、電気ショック痙攣、ラットの体温、血圧および心搏数に影響を与えず、マウスで鎮痛効果を示さなかつた。また、ラットの尿量および電解質排

泄に事実上影響を与えなかつた。

2. 無麻酔犬に Amoxycillin 1000 mg/kg を経口投与しても、血圧、心搏数および空腸の自働運動に変化はみられなかつた。

3. Amoxycillin は 5.0×10^{-4} g/ml の濃度でモルモット摘出心房の収縮張力および搏動数、ラットの横隔膜神経一筋標本での神経一筋伝達、家兎の摘出回腸およびラットの摘出子宮の自働運動、アセチルコリン、ヒスタミンおよびバリウムによるモルモット回腸の攣縮ならびにセロトニンによるラット胃切片の攣縮に影響を与えなかつた。

4. Amoxycillin は 4% 懸濁液の点眼では、家兎の角膜で局所麻酔作用を示さず、結膜、瞬膜等に対する刺激作用もほとんどみられなかつた。

文 献

- 1) HANDSFIELD, H. HUNTER & MARVIN TURCK: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 3 (2): 262 (1973)
- 2) 佐久間 昭: 生物検定法—その計画と分析—, 東京大学出版会 267~269 (1964)

GENERAL PHARMACOLOGY OF AMOXYCILLIN

SEICHI UCHIDA, TOSHIYUKI TAKASHIMA and SHIGENOBU KUMADA

Department of Pharmacology and Toxicology, Research Laboratories,

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

General pharmacology of amoxycillin, a new synthetic penicillin antibiotic, was investigated.

1. An oral dose of amoxycillin 4000 mg/kg was essentially without effect on the barbiturate sleep, electroshock convulsion and pain response to tail pinch in mice, and on the body temperature, blood pressure, heart rate, ECG pattern and urine volume in unanesthetized rats.
2. An oral dose of amoxycillin 1000 mg/kg produced no effect on the blood pressure, heart rate and intestinal motility in unanesthetized dogs.
3. At concentration of 5×10^{-4} g/ml, amoxycillin had no effect on the spontaneous motilities of isolated rat uterus and rabbit ileum, and on the contraction of guinea-pig ileum induced by acetylcholine, histamine, and barium chloride, and of rat stomach induced by serotonin.
4. At concentration of 4 per cent, amoxycillin had no local irritating and local anesthetic effect on the rabbit eye.