

Pivampicillin に関する薬理学的研究

第1報 一般薬理作用

山中 康光・河野 静子・大西 黎子
建石 英樹・荒谷 春恵

広島大学医学部薬理学教室

はじめに

合成 Penicillin は抗菌像の拡大など多くのすぐれた点を期待されて臨床応用されている。その代表的な合成 Penicillin, Ampicillin (ABPC) の誘導体である Pivampicillin¹⁾ はそれ自身の *in vitro* 抗菌作用は Ampicillin に比べやや弱いが、血中や組織²⁾ で Ampicillin となり抗菌作用を示し、経口適用され、血中濃度が高く、かつ持続性であるなどの点が期待されている抗生物質である。

ところで、その薬理作用について LD₅₀ は経口投与 (3,163mg/kg—マウス, >6,000mg/kg—ラット)、皮下適用 (3,716mg/kg—マウス, 6,916mg/kg—ラット) および静脈適用 (159mg/kg—マウス, 148mg/kg—ラット) であり、ラット、イス、サルなどでの亜急性毒性 (経口) も検討されている。また体内分布についてはすでに¹⁴C を標識したもの^{3,4)} などについても検討されている。

私どもは先に 2, 3 の合成 Penicillin の薬理作用を検討し、なかでも Ampicillin は作用の少ないものであると報告^{5,6)} した。今回 Pivampicillin 入手の機会をえたので、その薬理学的検討を行なっているが、第1報として一般薬理作用について報告する。

実験材料および実験方法

1. 供試動物：体重 20g 前後のトノサマガエル (実験期間 7~9 月)、体重 2kg 前後の健常雄性ウサギ、体重 300~700g の健常雄性モルモット、体重 200g 前後の Wister 系健常雄性ラット、体重 200g 前後の非妊および体重 250g 前後の妊娠 (20日) ラットを用いた。

2. 供試薬物：Pivampicillin (三共)、Pivalic acid (三共)、Atropine sulfate (Atropine) (東京化成)、Histamine dihydrochloride (Histamine) (和光純薬)、Acetylcholine chloride (Ach) (第一製薬)、Barium chloride (BaCl₂) (石津製薬) および Pentobarbital sodium (大日本製薬) を、それぞれ要に臨み栄養液に溶解して実験に供した。

なお、Pivampicillin は使用直前に溶解して、溶解後

4 時間を経過したものは使用しなかった。

Pivampicillin は Ampicillin 当量で表示した。

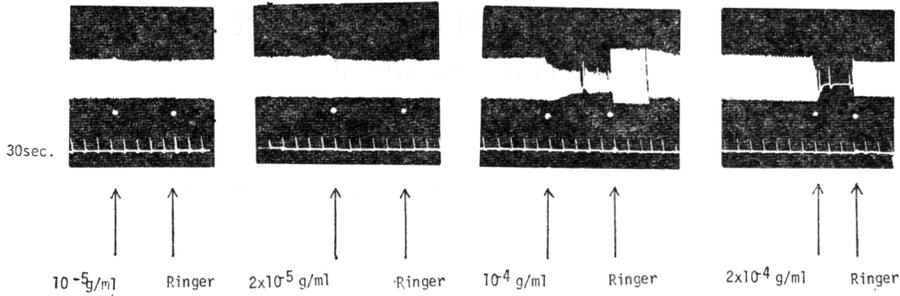
3. 心臓についての実験は、摘出カエル心臓では塩谷三法ならびに摘出モルモット心房標本では MAGNUT 法により、95% O₂, 5% CO₂ 混合気を通し、温度 30°C の Tyrode 液中に懸垂し、それぞれの自動運動を煤紙上に描記させた。つぎにウサギ心電図は常法にしたがい、ウサギを背位に固定し、十分安静となった後に実験を開始した。薬物は耳静脈より注射し、その際の液量は 1ml を超えないようにした。薬物適用直後から 10 分後の心電図 (II 誘導) を日本光電製心電計を用い、記録紙上に描記させ、薬物適用前のそれと比較した。

4. 摘出ウサギおよびモルモット腸管についての実験は、ウサギおよびモルモットを放血致死させ開腹し、回盲部付近の小腸片を切除し、腸内容を Tyrode 液で洗滌後、氷室に保存したものについて、要に臨み、その小片を Magnus 法により自動運動または筋緊張を煤紙上に描記させた。

5. 血管についての実験は、摘出ウサギ耳殻血管灌流量を KRAWKOW-PISSEMSKI 法により、灌流後の 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ように注意しながら 0.5ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれに表示した。つぎにウサギ皮膚血管透過性は Soudi の方法にしたがい、前日エパクリームで除毛しておいたウサギの腹部に薬物 0.1ml を皮内注射し、直径 7~10mm の丘疹を作り、その直後にあらかじめ 37°C に温めておいた 1% trypan blue A の 4.0ml/kg を耳静脈より注射し、丘疹部の色素透過開始時間および 30 分後の色素透過状態を観察し、判定は迫田の基準にしたがい、薬物量は丘疹内総量で表示した。

6. 摘出モルモット気管筋についての実験は、撲殺したモルモットの全気管を摘出し、Ringer 液で十分洗った後、余分の筋肉をできるだけ除き、環状に 1~2mm 巾に鋏で切断し、7~8 個の環を糸で連鎖状につなぎ、

Fig. 1 Effect of pivampicillin on the isolated heart of the frog



気管環連鎖標本を作り、MAGNUS 法により、その筋緊張を煤紙上に描記させた。

7. 摘出ラット子宮についての実験は、成熟非妊ラットまたは妊娠ラットを放血致死させた後、子宮を摘出し Ringer-Locke 液中に入れ氷室に保存し、要に臨みその小片(1~2cm)を MAGNUS 法により、その自動運動を煤紙上に描記させた。

8. ウサギ血圧および呼吸についての実験は常法にしたがい、総頸動脈圧の消長を電気血圧計(日本光電製 MP-4T)および呼吸ピックアップを用い、ペン書きオシログラフに描記させた。注入薬物量は 0.5mg/kg として、大腿静脈からカニューレを通じて適用した。なお、ウサギは Pentobarbital 30mg/kg (iv) で麻酔した。

9. 連続適用ラットの体重、尿量および尿中電解質排泄量ならびに尿所見については、ラットを採尿ケージ内にあらかじめ 3~4 日間飼育し、Pivampicillin 水溶液 25, 50 および 100mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口適用した。体重の測定および尿(蓄尿)の採取は毎朝一定の時刻に行ない、同時に新鮮尿についてヘマコンビスティックス、ケトスティックス(Ames 社)およびウロペレット“U”(医学書院器械社)を用いて、pH、ブドウ糖、蛋白質、ケトン体、ウロビリノーゲンおよび潜血をそれぞれ測定した。また、蓄尿を 200~500 倍に稀釈し、焰光光度計(日立製 FPF II 型)を用いて Na および K の濃度を測定した。

実験成績

1. 心臓におよぼす影響

摘出カエル心臓、摘出モルモット心房およびウサギ心電図におよぼす Pivampicillin の影響を検討した。

a 摘出カエル心臓

Pivampicillin 10^{-7} ~ 2×10^{-4} g/ml Ringer 液適用時の摘出カエル心臓の自動運動(振巾および拍動数)は、Fig. 1 にしめすように、 10^{-5} g/mg および、それ以下

の濃度では自動運動に変化はないが、 2×10^{-5} g/ml 適用例ではわずかに振巾の減少がみられた。 10^{-4} g/ml 適用例では著明な抑制作用がみられ、 2×10^{-4} g/ml 適用例では振巾の減少につづいて拡張期で停止した。このような作用は Ringer 液で再灌流すると暫時の後に回復した。

つぎに Fig. 2 にしめすように、Atropine 10^{-6} g/ml 前処置後に Pivampicillin 2×10^{-4} g/ml 適用例では、Pivampicillin 単独の場合と同様に振巾の減少および拡張期の停止がみられた。

一方、Pivalic acid 10^{-7} ~ 10^{-3} g/ml 適用時の摘出カエル心臓の自動運動は、Fig. 3 にしめすように 10^{-5} g/ml および、それ以下の濃度適用例では影響はみられないが、 10^{-4} g/ml では軽度の振巾減少および 2×10^{-4} g/ml およびそれ以上の濃度適用例では振巾の減少につづき拡張期の

Fig. 2 Effect of pivampicillin on the isolated heart of the frog

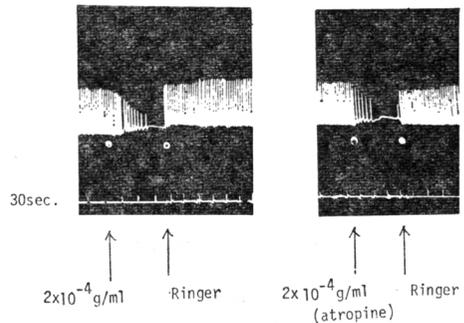


Fig. 3 Effect of pivalic acid on the isolated heart of the frog

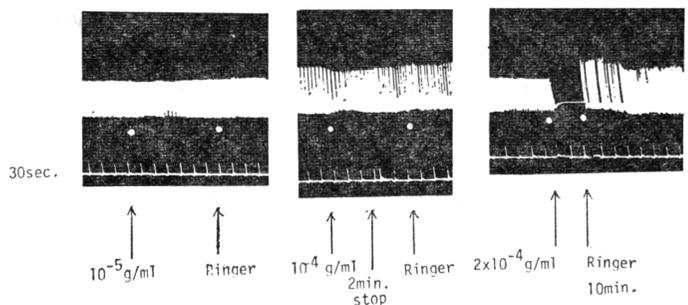
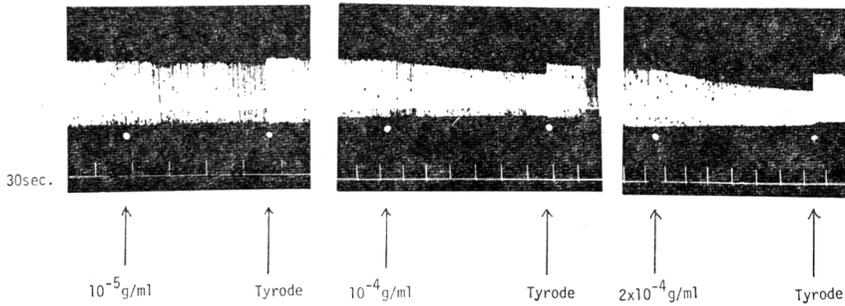


Fig. 4 Effect of pivampicillin on the isolated atrium of the guinea pig



停止がみられた。このような作用は Ringer 液を再灌流すると暫時の後、回復した。

b 摘出モルモット心房

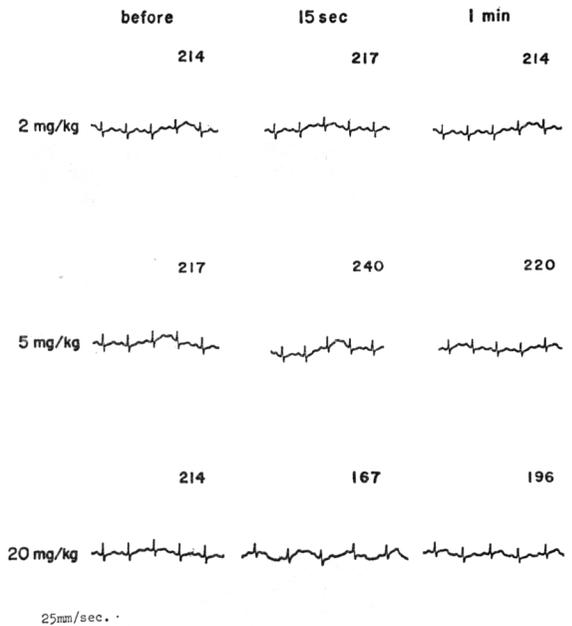
Pivampicillin $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット心房の自動運動(振巾および拍動数)は、Fig. 4 にしめすように、 5×10^{-5} g/ml および、それ以下の濃度適用例では自動運動にほとんど影響を与えないが、 $10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/ml 適用例では濃度にほぼ比例して振巾が減少した。このような作用は Tyrode 液で洗滌すると比較的速やかに回復した。

c ウサギ心電図

Pivampicillin 0.1~50mg/kg 適用時のウサギ心電図(II誘導)は、Fig. 5 にしめすように 2mg/kg およびそれ以下の量適用例では、ほとんど影響を与えないが、5mg/kg 適用例では薬物適用直後に心拍数が217/分→240/分と増加したが、1分後には回復した。 $10 \sim 50$ mg/kg 適用例では R-R 間隔が適用量にほぼ比例して延長し、心拍数は 10mg/kg では214/分→201/分(30秒)、20 mg/kg では214/分→167/分(15~30秒) および 50mg/kg では200/分→129/分(直後~30秒)と減少し、それぞれ2~3分後にはほぼ回復した。なお、20~50mg/kg 適用例で QRS 間隔がやや延長する場合を除き、棘波や波形には、みとむべき影響を与えなかった。

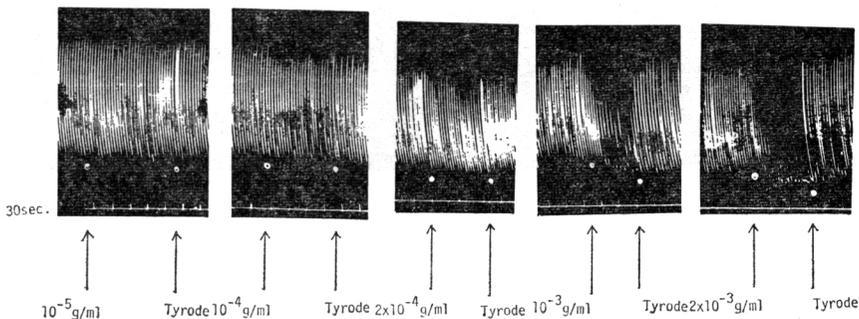
以上のように Pivampicillin は摘出カエル心臓および

Fig. 5 Effect of pivampicillin on ECG of the rabbit



摘出モルモット心房に対し抑制作用をしめし、またウサギ心電図に対しては徐脈をしめた。このような作用は栄養液で洗滌または時間の経過とともに回復した。なお、Atropine は Pivampicillin の心臓抑制作用に対し影響を与えなかった。

Fig. 6 Effect of pivampicillin on the isolated intestine of the rabbit



つぎに Pivalic acid も摘出カエル心臓に対し抑制作用をしめすが、その量は Pivampicillin に含まれる量からみて、きわめて大量であった。

2. 腸管におよぼす影響

摘出ウサギおよびモルモット腸管に対する Pivampicillin の作用および 1, 2 薬物との併用作用を検討した。

a 単独作用

i 摘出ウサギ腸管

Pivampicillin $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ Tyrode 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動（振巾および筋緊張）は、Fig. 6 にしめすように 10^{-5}g/ml およびそれ以下の濃度適用例では自動運動に影響を与えないが、 $10^{-4} \sim 2 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ 適用例では適用濃度にはほぼ比例して振巾が減少し、さらに筋緊張は下降した。

一方、Pivalic acid $10^{-7} \sim 5 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ 適用時の自動運動は、Fig. 7 にしめすように 10^{-5}g/ml および、それ以下の濃度適用例では影響を与えないが、 $10^{-4} \sim 5 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ 適用例では振巾の減少および筋緊張の下降をみとめた。このような Pivampicillin および Pivalic acid の抑制作用は Tyrode 液で洗滌すると徐々に回復した。

ii 摘出モルモット腸管

Pivampicillin $10^{-7} \sim 5 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ および Pivalic acid $10^{-7} \sim 10^{-4} \text{g/ml}$ Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は、Fig. 8, 9 にしめすようにいずれの濃度適用の場合も、ほとんど影響はなかった。

b 1, 2 薬物との併用作用

Fig. 10 にしめすように、Ach $2 \times 10^{-8} \sim 5 \times 10^{-8} \text{g/ml}$ によるウサギ腸管の筋緊張上昇作用は Pivampicillin 5

Fig. 7 Effect of pivalic acid on the isolated intestine of the rabbit

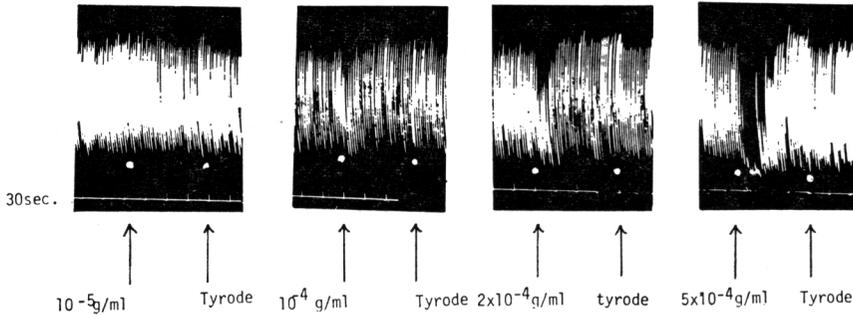


Fig. 8 Effect of pivampicillin on the isolated intestine of the guinea pig

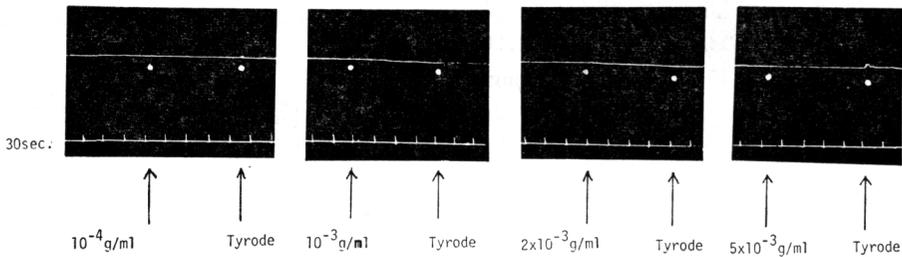
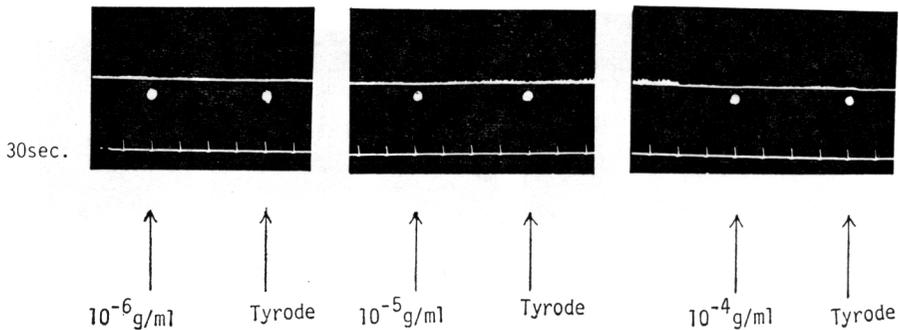


Fig. 9 Effect of pivalic acid on the isolated intestine of the guinea pig



$\times 10^{-4} \sim 10^{-3} \text{g/ml}$ の前処置によりあきらかに減弱した。
 Fig. 11 にしめすように、Ach 10^{-7}g/ml によるモルモット腸管の筋緊張は Pivampicillin 10^{-5}g/ml 前処置により全く影響されなかったが、Pivampicillin 10^{-4}g/ml の

前処置により消失した。

Fig. 12 にしめすように、Histamine 10^{-5}g/ml によるウサギ腸管の筋緊張上昇作用は Pivampicillin $5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3} \text{g/ml}$ の前処置により減弱あるいはほとんど消失し

Fig. 10 Effect of pivampicillin on the isolated intestine of the rabbit (combined with acetylcholine)

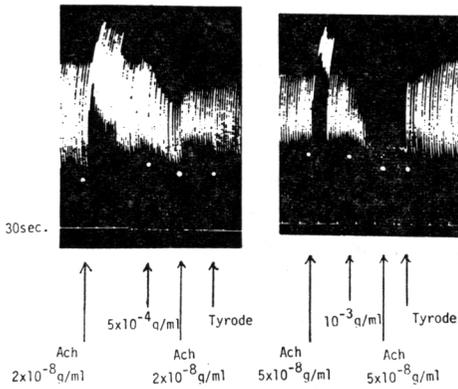


Fig. 11 Effect of pivampicillin on the isolated intestine of the guinea pig (combined with acetylcholine)

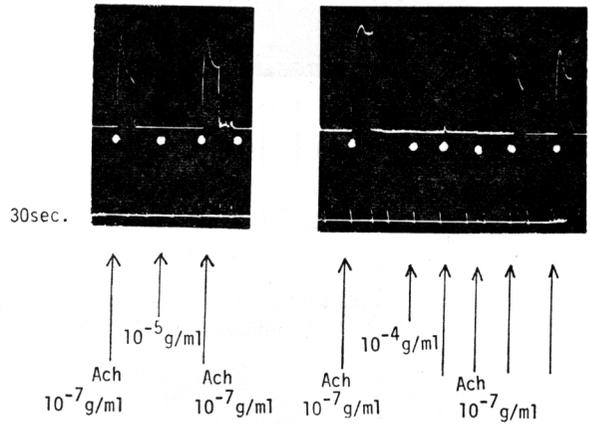


Fig. 12 Effect of pivampicillin on the isolated intestine of the rabbit (combined with histamine)

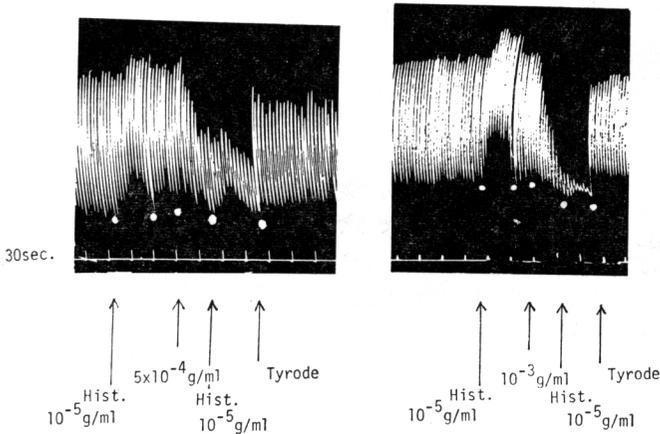


Fig. 13 Effect of pivampicillin on the isolated intestine of the guinea pig (combined with histamine)

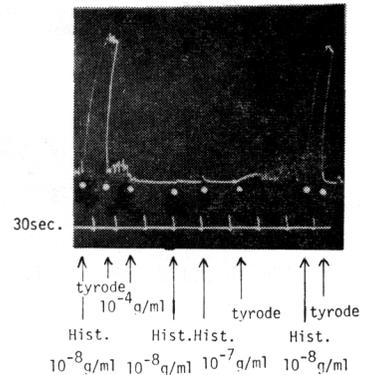


Fig. 14 Effect of pivampicillin on the isolated intestine of the rabbit (combined with barium chloride)

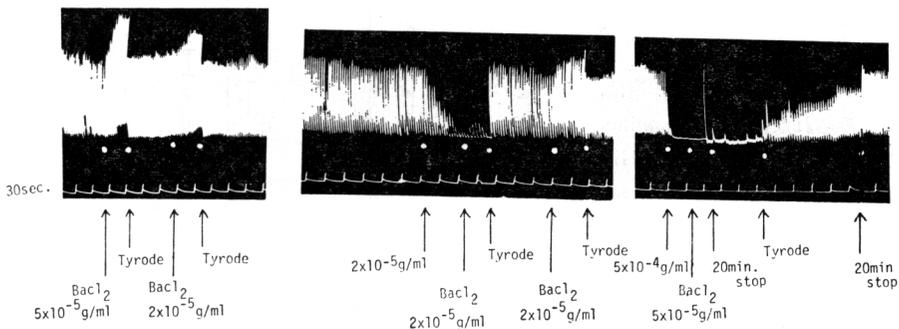


Fig. 15 Effect of pivalic acid on the isolated intestine of the guinea pig (combined with acetylcholine)

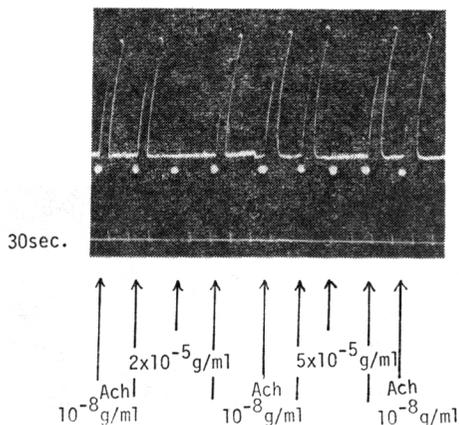
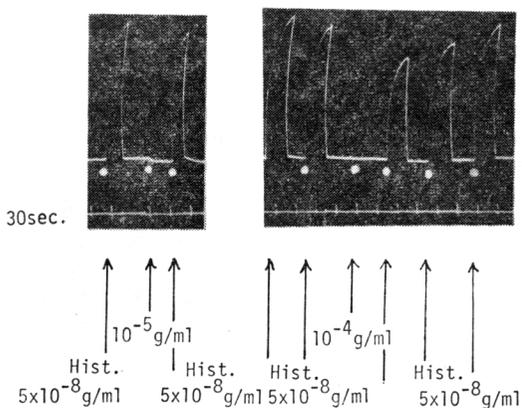


Fig. 16 Effect of pivalic acid on the isolated intestine of the guinea pig (combined with histamine)



た。また Fig. 13 にしめすように、Histamine 10^{-8} g/ml によるモルモット腸管の筋緊張上昇作用は Pivampicillin 10^{-4} g/ml の前処置により消失した。

Fig. 14 にしめすように、 $BaCl_2$ $2 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-5}$ g/ml によるウサギ腸管の筋緊張上昇作用は Pivampicillin 2×10^{-3} g/ml の前処置により減弱し、 5×10^{-4} g/ml 前処置により消失した。

一方、Fig. 15, 16 にしめすように、Pivalic acid と Ach あるいは Histamine との併用作用は、Ach との間には拮抗作用はみられないが、Histamine では軽度ながら拮抗作用がみられた。このような抗 Histamine 作用は Pivampicillin に比べ、きわめて軽度であった。

以上のように Pivampicillin は摘出腸管に対し抑制作用をしめし、Ach, Histamine および $BaCl_2$ との間に拮抗作用がみられた。つぎに Pivalic acid も摘出腸管に対し抑制作用をしめすが、その量は Pivampicillin に含ま

れている量からみて、きわめて大量であった。

3. 血管におよぼす影響

摘出ウサギ耳殻血管灌流流量およびウサギ皮膚血管透過性におよぼす Pivampicillin の影響を検討した。

a 摘出ウサギ耳殻血管灌流流量

Pivampicillin $10^{-6} \sim 10^{-2}$ g/ml Locke 液適用時の血管灌流流量(1分間)は、Fig. 17 にしめすように、適用前57滴/分に対し、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/ml 適用例では57滴/分で変化はないが、 10^{-3} g/ml—66滴/分および 10^{-2} g/ml—86滴/分と増加した。その際の時間的経過は2分後を peak として増加し、 10^{-3} g/ml 適用例では回復したが、 10^{-2} g/ml 適用例では7~9分で減少(6.5滴/分)した。

一方、Pivalic acid 10^{-6} g/ml Locke 液適用例では、適用前、57滴/分に対し、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/ml 適用例では57滴/分で変化なく、 10^{-3} g/ml—61滴/分、 10^{-2} g/ml—52滴/分および 10^{-1} g/ml—48滴/分であった。その際の時間的経過は、 10^{-3} g/ml—2~4分(4滴/分)、 10^{-2} g/ml—1分(4滴/分)および 10^{-1} g/ml—2分(7滴/分)を peak として増加した。 10^{-3} g/ml では、その後漸次回復したが、 10^{-2} g/ml—2分(-6滴/分)および 10^{-1} g/ml—4分(-9滴/分)と減少の後回復した。

b ウサギ皮膚血管透過性

Pivampicillin 1~1,000mcg Locke 液適用時の色素透過度を Locke 液を対照とし、さらに Histamine 10mcg および Ach 1mcg のそれと比較した。Fig. 18 にしめすように、色素透過開始時間は Pivampicillin 1~100mcg 適用例では5分で対照例と同一であるが、1,000mcg 適用例では3分でやや早くなっている。つぎに30分後の色素透過度は $1 \sim 100$ mcg 適用例では対照例よりやや小さく、1,000mcg 適用例では対照例に比べやや大となっ

Fig. 17 Effect of pivampicillin and pivalic acid on the rabbit ear vessels

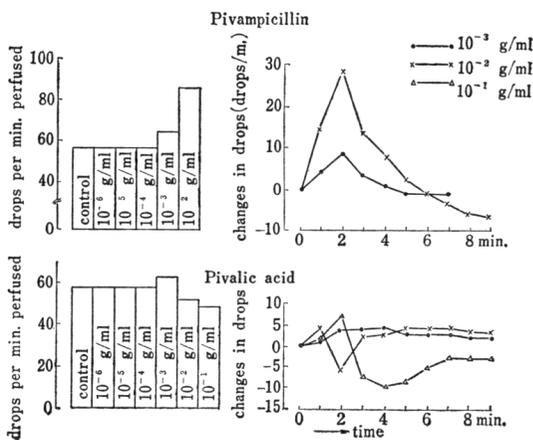
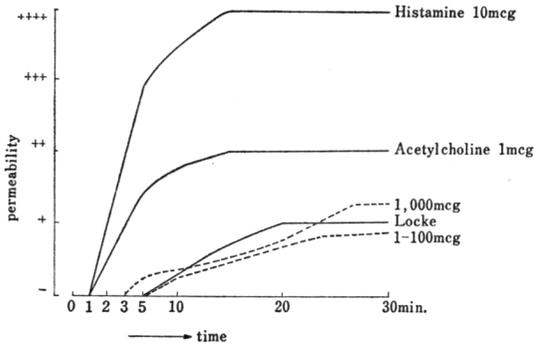


Fig. 18 Effect of pivampicillin on permeability of the rabbit skin vessels



た。その際の色素透過態度は注射部位を中心としたものであった。

以上のように Pivampicillin は摘出ウサギ耳殻血管を拡張し、大量では拡張の後収縮の2相性の作用をしめした。Pivalic acid でも拡張後収縮の2相性の作用をしめしたが、Pivampicillin に比べ収縮作用の方が著明であった。つぎに Pivampicillin は皮膚血管透過性に対しては、ほとんど影響を与えないが、大量では、やや亢進の傾向がみられた。

4. 摘出モルモット気管筋におよぼす影響

Pivampicillin $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-4}$ g/ml Ringer 液適用時の摘出モルモット気管の筋緊張は、Fig. 19 にしめすよう

Fig. 19 Effect of pivampicillin on the isolated trachea of the guinea pig

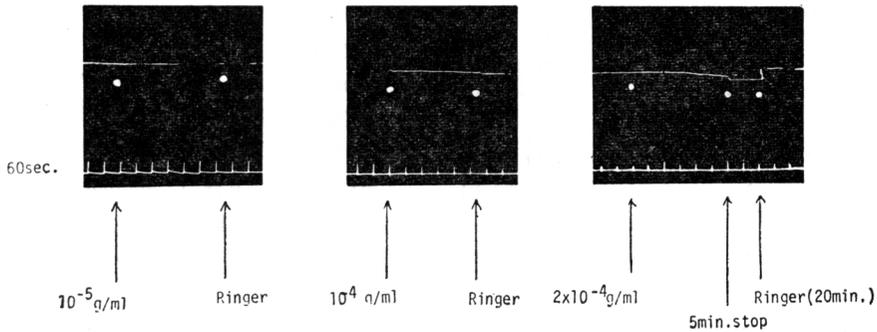


Fig. 20 Effect of pivampicillin on the isolated non-pregnant uterus of the rat

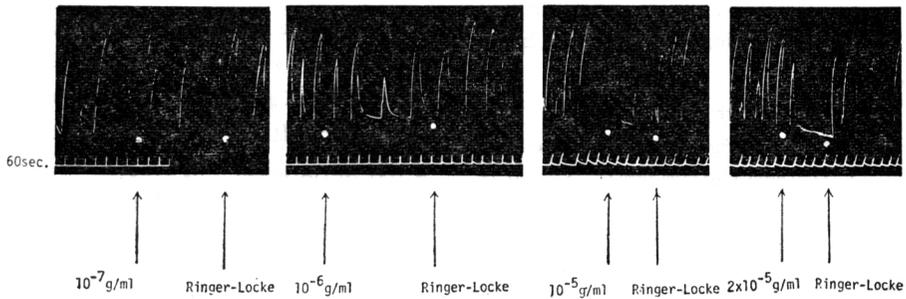


Fig. 21 Effect of pivampicillin on the isolated pregnant uterus of the rat

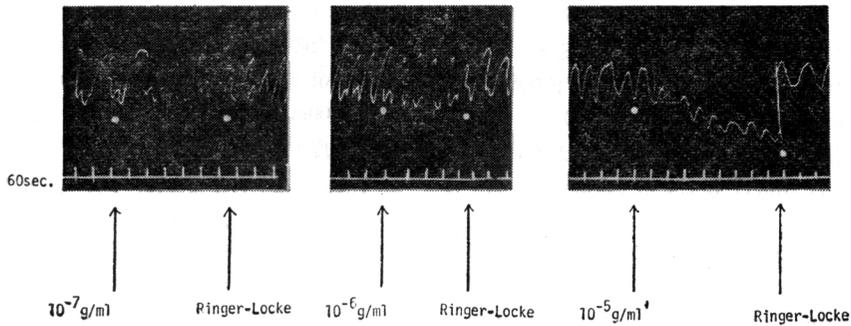


Fig. 22 Effect of pivampicillin on blood pressure of the rabbit

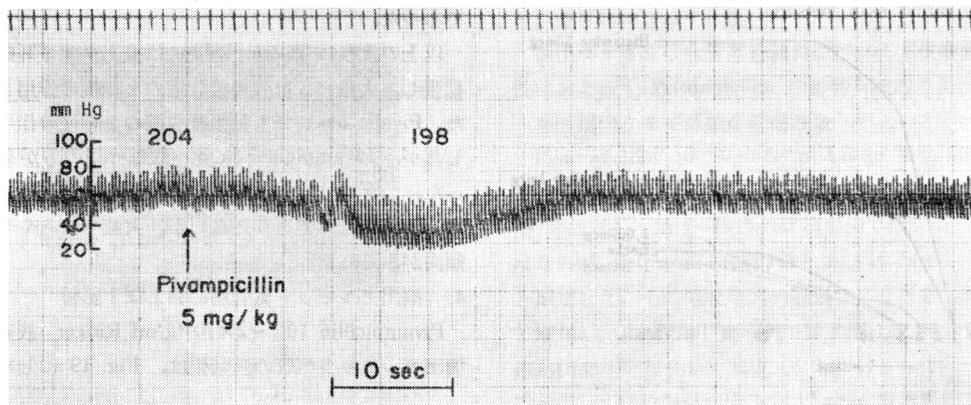
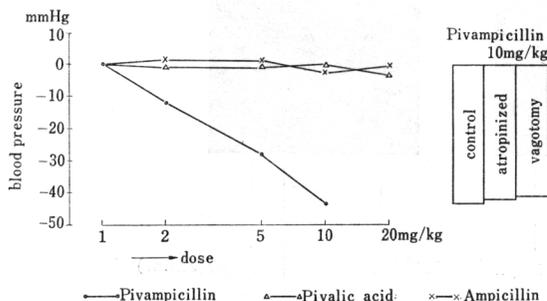


Fig. 23 Effect of pivampicillin on the blood pressure of the rabbit



に 10^{-4} g/ml および、それ以下の濃度適用例では影響はみられないが、 2×10^{-4} g/ml 適用例では筋緊張は漸次下降した。このような作用は Ringer 液で洗滌すると徐々に回復した。

5. 摘出ラット子宮におよぼす影響

Pivampicillin $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-5}$ g/ml Ringer-Locke 液適用時の摘出ラット子宮(非妊)の自動運動は、Fig. 20 にしめすように 10^{-7} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では自動運動にほとんど影響を与えないが、 $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-5}$ g/ml 適用例では振中の減少および筋緊張の下降がみられた。このような作用は Ringer-Locke 液洗滌により暫くのち回復した。

つぎに、Pivampicillin $10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/ml Ringer-Locke 液適用時の摘出ラット子宮(妊娠)の自動運動は、Fig. 21 にしめすように 10^{-6} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では自動運動に影響を与えないが、 $5 \times 10^{-6} \sim 10^{-5}$ g/ml 適用例では振中の減少および筋緊張の下降がみられた。このような作用は Ringer-Locke 液で洗滌すると暫くのち回復した。

6. ウサギ血圧および呼吸におよぼす影響

a 単独作用

pentobarbital 30mg/kg で麻酔したウサギの大腿静脈

より Pivampicillin 1~10mg/kg 適用した際の血圧の消長は、Fig. 22, 23 にしめすように 1mg/kg ではまったく影響を与えないが、2mg/kg—12.0mmHg, 5mg/kg—27.3mmHg および 10mg/kg—43.7mmHg と適用量にほぼ比例して下降し、このような作用は適用後28~80秒の一過性のものであった。

一方、呼吸の消長は、1~2mg/kg 適用例では全く影響を与えないが、5mg/kg 適用例では一過性軽度の促進(呼吸数の増加)がみられ 10~20mg/kg 適用例では、呼吸は血圧の下降に一致して呼吸数の増加ならびに振中の減少、すなわち、呼吸量の減少がみられ、ほぼ10~20秒間持続の後、漸次回復した。このような作用は適用量を増加すると強くあらわれた。

b Atropine の前処置および両側神経切断

Fig. 23 にしめすように、Atropine 2mg/kg を大腿静脈から適用して血圧が一定した後 Pivampicillin 10mg/kg 適用すると血圧は 46.7mmHg 下降し、つぎに両側迷走神経切断後、血圧が一定した後 Pivampicillin 10mg/kg 適用すると血圧は 45.7mmHg 下降した。したがって Pivampicillin による血圧の下降は Atropine や両側迷走神経切断により、ほとんど影響をうけなかった。

7. 7日間連続適用ラットの体重、尿量、尿中電解質排泄量および尿所見

Pivampicillin 25~100mg/kg を7日間連続適用(経口)した際のラット体重増加は、対照群—20.0g に対し、25mg/kg 適用群—15.3g, 50mg/kg 適用群—15.0g および 100mg/kg 適用群—6.6g で、薬物適用量に比例して増加度の減少がみられた。

Table 1 にしめすように、1日の尿量は対照群では 9.8 ± 1.21 ml であり、Pivampicillin 適用群では適用前—8.5~9.8ml に対し、25mg/kg—8.3~10.7ml, 50mg/kg—6.5~9.0ml および 100mg/kg—5.5~7.1ml で、薬物投与後1~4日間漸減するが、その後徐々に回復した。その

Table 1 Urinary excretion of sodium and potassium in the rat applied pivampicillin orally once a day for 7 days

	dose (mg/kg)	before	maximum level*		after
			decrease	increase	
volume (ml/day)	0	9.8 ± 1.21			
	25	8.5 ± 0.45	0.2 (3)	2.2 (7)	9.8
	50	9.8 ± 0.90	3.3 (7)	—	7.7
	100	8.5 ± 2.41	3.0 (2)	—	8.8
sodium (mEq/day)	0	1.301 ± 0.1880			
	25	0.940 ± 0.1384	0.450(2)	—	1.023
	50	1.197 ± 0.1566	0.363(2)	—	0.854
	100	0.807 ± 0.1598	0.285(7)	—	0.873
potassium (mEq/day)	0	2.803 ± 0.3441			
	25	2.990 ± 0.1822	1.142(4)	0.233(7)	3.587
	50	2.296 ± 0.2762	0.765(2)	—	1.928
	100	1.970 ± 0.2598	0.585(3)	—	1.915

*The figures represent the maximum decrease or increase during the drug administration, those in parentheses the number of times of the drug administration.

Table 2 Urinary findings of the rat applied pivampicillin orally at a dose of 100mg/kg once a day for 7 days

	unit	0	1	2	3	5	7
pH		6.4	6.3	6.3	6.4	6.3	6.5
glucose	%	0	0	0	0	0	0
protein	mg/dl	32	30	27	33	33	31
ketone body	mg/dl	5>	5>	5>	5>	5>	5>
occult blood		—	—	—	—	—	—
urobilinogen		—	—	—	—	—	—

際の尿中 Na 排泄量は、対照群では 1.301 ± 0.1880mEq/day であり、Pivampicillin 適用群では適用前 0.807 ~ 1.197mEq/day に対し、25mg/kg - 0.490 ~ 0.870mEq/day, 50mg/kg - 0.363 ~ 0.784mEq/day および 100mg/kg - 0.285 ~ 0.543mEq/day で、薬物投与量にほぼ比例して減少し、薬物投与中止後は徐々に回復した。つぎに K 排泄量は、対照群では 2.803 ± 0.3441mEq/day であり、Pivampicillin 適用群では適用前 1.870 ~ 2.990mEq/day に対し、25mg/kg - 1.848 ~ 3.223mEq/day, 50mg/kg - 1.531 ~ 2.030mEq/day および 100mg/kg - 1.285 ~

Table 3 Pharmacological of findings of pivampicillin

	action	MED
Blood pressure (rabbit)	fallen	2mg/kg
Heart ECG (rabbit)	bradycardia	20mg/kg
" excised (guinea pig)	inhibited	10 ⁻⁴ g/ml
" excised (frog)	inhibited	2 × 10 ⁻⁵ g/ml
Vessel perfusion (rabbit)	dilated	10 ⁻³ g/ml
" permeability (rabbit)	none	1000mcg
Intestine excised (rabbit)	inhibited	10 ⁻⁴ g/ml
" excised (guinea pig)	none	5 × 10 ⁻³ g/ml
Trachea excised (guinea pig)	inhibited	2 × 10 ⁻⁴ g/ml
Uterus excised (rat)	inhibited	10 ⁻⁶ g/ml
" excised (rat in pregnancy)	inhibited	5 × 10 ⁻⁶ g/ml

Table 4 Some pharmacological properties of pivampicillin and ampicillin

	Pivampicillin MED	Ampicillin MED
Blood pressure (rabbit)	↓ 2m/kg	↓ 30mg/kg
Heart ECG (rabbit)	↓ 20mg/kg	± 20mg/kg
" excised (guinea pig)	↓ 10 ⁻⁴ g/ml	
" excised (frog)	↓ 2 × 10 ⁻⁵ g/ml	↓ 10 ⁻³ g/ml
Vessel perfusion (rabbit)	↑ 10 ⁻³ g/ml	↑ 10 ⁻³ g/ml
" permeability (rabbit)	± 1000mcg	↑ 1mcg
Intestine excised (rabbit)	↓ 10 ⁻⁴ g/ml	↑ 10 ⁻⁶ g/ml ↓ 10 ⁻⁴ g/ml
" excised (guinea pig)	± 5 × 10 ⁻³ g/ml	↓ 10 ⁻³ g/ml
Trachea excised (guinea pig)	↓ 2 × 10 ⁻⁴ g/ml	± 5 × 10 ⁻⁴ g/ml
Uterus (rat)	↓ 10 ⁻⁶ g/ml	↑ 5 × 10 ⁻⁵ g/ml

1.810mEq/day で、薬物適用 1 ~ 3 日間漸減したが、その後は回復した。

一方、新鮮尿の所見は Table 2 にしめすように、pH では対照群 6.4 ~ 6.9 に対し、Pivampicillin 適用群 6.2 ~ 6.9、尿中蛋白質濃度では対照群 25 ~ 42mg/dl に対し Pivampicillin 適用群 17 ~ 33mg/dl であった。また、ケトン体は対照群および適用群のいずれも 5mg/dl 以下、ブドウ糖、ウロビリノーゲンおよび潜血はいずれも陰性で、尿所見には対照群と Pivampicillin 適用群との間に差はみとめられなかった。

以上のように、Pivampicillin 25 ~ 100mg/kg 7 日間適用ラットの体重増加度は薬物投与量にほぼ比例して減少したが、投与前値よりも減少することはなかった。尿量および尿中電解質排泄量の減少は薬物投与量にほぼ比例して持続性であったが、薬物の投与中止後、速やかに回復した。その際の新鮮尿の所見は対照群または適用前の

それとほとんど差はみとめられなかった。

総括ならびにむすび

合成 Penicillin, Ampicillin (ABPC) の誘導体の1つである Pivampicillin の一般薬理作用を検討し、上述の成績をえた。

Table 3 にしめすように、Pivampicillin の作用およびその最小作用量 (MED) は摘出カエル心臓—抑制 (2×10^{-5} g/ml), 摘出モルモット心房—抑制 (10^{-4} g/ml), ウサギ心電図—徐脈 (20mg/kg), 摘出ウサギ腸管—抑制 (10^{-4} g/ml), 摘出ウサギ耳殻血管—拡張 (10^{-3} g/ml), 拡張後収縮 (10^{-2} g/ml), 摘出モルモット気管筋—抑制 (2×10^{-4} g/ml) および摘出ラット子宮—抑制 (10^{-6} g/ml—非妊, 5×10^{-6} g/ml—妊娠) であり, 摘出モルモット腸管およびウサギ皮膚血管透過性に対しては, それぞれ 5×10^{-3} g/ml および 1,000mcg でほとんど影響なく, ウサギ血圧—下降 (2mg/kg) および呼吸—促進 (5mg/kg) であった。

以上の Pivampicillin の作用と, その MED を Ampicillin のそれと比較すると, Table 4 にしめすように血管 (灌流量), 腸管 (ウサギ), 気管筋 (モルモット) および子宮 (ラット) に対する作用は同一程度であり, 血管透過性および腸管 (モルモット) では Pivampicillin で大量であるが, 血圧および心臓 (摘出カエル, 心電図) では Pivampicillin で少量であった。

つぎに Pivampicillin の MED を Ampicillin の抗菌作用での最小発育阻止濃度 (MIC) を Gram 陽性菌—0.05mcg/ml, Gram 陰性菌—2.0mcg/ml とすると, MED/MIC はそれぞれ 20~100,000 および 2~2,500 となる。また, Pivampicillin の血中濃度はほとんどが Ampicillin であり, 必ずしも臨床的指標となりかたい面もあるが, 大人に 125mg を1回経口投与した際の最高血中濃度を 5.0mcg/ml とすると, MED/最高血中濃度は 0.5~1,000 となる。したがって Pivampicillin の臨床応用にあたり, Pivampicillin が Ampicillin となる場合および Pivampicillin 自身での薬理作用はみとむべきものはないと考えられる。

このような Pivampicillin の一般薬理作用のうち, 循環系に対する作用では, 血圧の下降, 摘出心臓の抑制および血管の拡張がみられたが, 血管透過性ではほとんど影響はなかった。さらに Atropine や両側迷走神経切断によって血圧の下降作用や心臓抑制作用は減弱しなかった。

つぎに, 平滑筋に対する作用として, 摘出腸管, 気管

筋および子宮のいずれに対しても抑制作用をしめた。また, Ach, Histamine および BaCl_2 との間には拮抗作用がみられた。なお Pivalic acid の作用と比較すると, 一部は類似しており, 一部は全く作用態度が異なっている。前者では Pivampicillin に含まれる Pivalic acid の量をはるかに起える量であり, したがって, Pivampicillin そのものの作用と考えられる。

一方, Pivampicillin 25~100mg/kg/day 7日間連続適用ラットで, 体重増加度は薬物量にほぼ比例して減少したが, 投与前値よりも減少することはなかった。つぎに尿量および尿中電解質排泄量は減少し, 投与量の増加にともない, その作用は持続性となるが, 薬物投与中止後は速やかに回復した。

新鮮尿の所見 (pH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ウロビリノーゲンおよび潜血) には, ほとんどみとむべきものはなかった。

以上のように Pivampicillin は Ampicillin に比べ, 静脈適用時の血圧下降度が著明な点を除き, 概して同一程度の一般薬理作用をしめた。したがって Pivampicillin が経口投与後, 腸管内で Ampicillin となる点を考え併せると, 臨床応用にあたって, Ampicillin と同様にほとんど薬理作用のない抗生物質と考えられる。なお, Pivalic acid の一般薬理作用での MED は Pivampicillin 中に含まれる Pivalic acid をはるかに超えるものであった。

引用文献

- 1) DAEHNE, W. V.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MØRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W.O. GODTFREDSSEN: Acyloxymethyl ester of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607-612, 1970
- 2) DAEHNE, W. V.; W.O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1970: 431-437
- 3) 三共研究所報告
- 4) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I.H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *ibid.*: 442-454, 1970
- 5) 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
- 6) 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: 40-44, 1963

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN
FIRST REPORT : GENERAL PHARMACOLOGICAL ACTIONS
OF PIVAMPICILLIN

YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO, REIKO ONISHI, HIDEKI TATEISHI and HARUE ARATANI
Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

The pharmacological actions of pivampicillin, an ester of pivalic acid and ampicillin (ABPC), were investigated and compared with those of its related compounds.

The actions and minimal effective doses (MED) of pivampicillin were summarized as follows; inhibition on the excised heart of frog (2×10^{-5} g/ml), inhibition on the excised heart of guinea pig (10^{-4} g/ml), bradycardia on ECG of rabbit (20mg/kg), inhibition on the excised intestine of rabbit (10^{-4} g/ml), dilation (10^{-3} g/ml) or dilation followed by constriction on excised ear vessel of rabbit (10^{-2} g/ml), inhibition on the excised tracheal muscle of guinea pig (2×10^{-4} g/ml), inhibition on the excised non-pregnant uterus of rat (10^{-6} g/ml), inhibition on the excised pregnant uterus of rat (5×10^{-6} g/ml), no effect on the excised intestine of guinea pig (5×10^{-8} g/ml) and slight stimulation to the permeability of abdominal skin vessel of rabbit (1,000mcg). Blood pressure of rabbit fell at a dose of 2mg/kg.

Pivampicillin showed a similar degree of pharmacological actions to those of ampicillin except that the blood pressure fell remarkably by intravenous infusion of pivampicillin. It may be concluded yet that pivampicillin is one of the antibiotics with a little pharmacological action in the clinical use just similar to ampicillin, as pivampicillin is proved to be hydrolysed to ampicillin in the intestine after oral administration.