

Pipemidic acid の一般薬理作用

松野幸男・莊司行伸・清水当尚

大日本製薬株式会社総合研究所

Pipemidic acid (8-ethyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-pyrido [2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid) (以下, PPA と略記) は新しい pyridopyrimidine 系の合成抗菌剤で, Piromidic acid (以下, PA と略記) の誘導体である¹⁾。

本剤は緑膿菌および Nalidixic acid 耐性菌を含むグラム陰性菌に抗菌作用を示し, 経口投与での吸収は良好で, 組織内濃度は高く, 大部分は未変化体のまま尿路から排泄される²⁾。

今回われわれは, PPA の安全性研究の一環として, 本剤の一般薬理作用につき検討したので報告する。

実験材料および実験方法

PPA 三水和物は水に難溶のため, 溶液を必要とする実験には 1N NaOH を加えて溶解し, 過剰なアルカリは 0.1N HCl で中和したものを使用した。また, 経口投与の場合は特記しないかぎり 0.5% Tragacanth 溶液に懸濁した。なお, PPA の量は無水物換算とした。

1. 中枢神経系に対する作用

1) 一般症状 (マウス)

体重 20 ± 2 g の ddY/S 系雄性マウスを 1 群 5 匹とし, 被検薬の経口投与後, IRWIN³⁾ の変法により一般症状を観察した。対照薬には Haloperidol (以下, HPD と略記) を用いた。

2) マウス自発運動に及ぼす影響

体重 20 ± 2 g の ddY/S 系雄性マウスを 1 群 10 匹とし, 被検薬の経口投与 1 時間後にマウス 1 匹の 3 分間の自発運動量を Animex (Farad Electronics, type S) で測定した。対照薬には HPD を用いた。

3) Methamphetamine の運動亢進作用に及ぼす影響

体重 20 ± 2 g の ddY/S 系雄性マウスを 1 群 15 匹とし, 被検薬の経口投与 40 分後に Methamphetamine 5 mg/kg を腹腔内投与し, その 10 分後にマウス 3 匹を photo-cell cage に入れ, 20 分間の運動量を測定した。対照薬には HPD を用いた。

4) 抗痙攣作用

体重 20 ± 2 g の ddY/S 系雄性マウスを 1 群 10 匹とし, 被検薬の経口投与 60 分後に角膜通電 (25 mA, 0.2 sec.) あるいは Pentetrazol (110 mg/kg), Strychnine

(2 mg/kg) を腹腔内投与し, 以後, 間代性痙攣, 強直性伸展の発現および死亡を観察した。対照薬には Diphenylhydantoin を用いた。

5) Reserpine の体温下降作用に及ぼす影響

体重 20 ± 2 g の ddY/S 系雄性マウスを 1 群 10 匹とし, Reserpine 5 mg/kg の腹腔内投与直後に被検薬を経口投与し, その 4 時間後の直腸温を電気体温計 (夏目製作所, type NPI) で測定した。対照薬には Imipramine を用いた。

6) Hexobarbital 睡眠に及ぼす影響

体重 20 ± 2 g の ddN 系雄性マウスを 1 群 6 匹とし, 被検薬の経口投与 60 分後に Hexobarbital-Na 100 mg/kg を腹腔内投与し, 正向反射の消失を指標として睡眠時間を測定した。

7) 馴化作用

体重 20 ± 2 g の ddY/S 系雄性マウスを 1 群 10 匹 (5 対) とし, 被検薬の経口投与 60 分後に 1 対のマウスを床に通電装置を設けた箱に入れ, 500 ml のビーカーで被い, 電気刺激 (25 mA, 5 shocks/sec.) を加えて fighting behavior を惹起させた。馴化作用は, 3 分間の闘争反応回数を指標とした。対照薬には HPD を用いた。

8) 抗 Tremorine 作用

体重 20 ± 2 g の ddY/S 系雄性マウスを 1 群 10 匹とし, 被検薬の経口投与 60 分後に Tremorine 20 mg/kg を腹腔内投与し, 振戦, 催涙および流涎症状を観察した。対照薬には Biperiden を用いた。

9) 鎮痛作用 (酢酸 stretching 法)

体重 20 ± 2 g の ddY/S 系雄性マウスを 1 群 12 匹とし, 被検薬の経口投与 60 分後に 0.6% 酢酸 0.1 ml/10 g を腹腔内投与し, 以後 30 分間 stretching 回数を測定した。対照薬には HPD を用いた。

10) 自発脳波および脳波覚醒反応に及ぼす影響

Gallamine 5 mg/kg の筋肉内投与により不動化したネコ (雌雄を問わず) を 7 頭使用し, 被検薬の自発脳波および坐骨神経刺激による脳波覚醒反応に及ぼす影響を検討した。

脳波は生体電気用前置増幅器 (日本光電, RB-5) を介し, インク書き oscillograph 上に記録した。誘導部

位は right anterior suprasylvian gyrus (R-ASS), right posterior suprasylvian gyrus (R-PSS), left hippocampus (L-HIP) で、同時に心電図 (ECG) を記録した。また、脳波覚醒反応は坐骨神経を電子管刺激装置 (日本光電, MSE-3R) により 0.65~3.0 V, 60 Hz, 0.03 msec. の矩形波を 5 秒間通電して起こした。被検薬は前腕静脈内に投与した。

2. 呼吸・循環器系および自律神経系に対する作用

1) ラット血圧に及ぼす影響

体重 300~400 g の Wistar 系雄性ラットおよび岡本と青木⁴⁾ の高血圧自然発症ラット (SHR) をそれぞれ 1 群 5 匹とし、被検薬の経口投与後 plethysmographic tail method により経時的に血圧を測定した。

2) ウサギ呼吸, 血圧, 心電図および心拍数に及ぼす影響

体重 2.5~3.0 kg の雄性ウサギを Urethane 1.5 g/kg の皮下投与により麻酔し、呼吸はサーミスター式呼吸 pick up (日本光電, MTR-1T) を介し、血圧は頸動脈から圧 transducer (日本光電, MR-4T) を介し、心拍数は pulse rate tachometer (日本光電, RT-2) を介しインク書き oscillograph 上に同時に記録した。心電図は心電計 (日本光電, MC-11) を用いて四肢第 II 誘導により記録した。被検薬は股静脈内に投与した。

Acetylcholine (ACh) の降圧作用および頸部迷走神経電気刺激による降圧・徐脈に及ぼす被検薬の影響についても検討した。ACh は 1 μ g/kg を静脈内投与し、迷走神経は電子管刺激装置により 60 Hz, 5 msec., 3~5 V の矩形波を 7~10 秒間通電刺激した。

3) ネコ呼吸, 血圧, 心電図, 心拍数および瞬膜に及ぼす影響

体重 2.5~4.0 kg のネコ (雌雄を問わず) を Hexobarbital-Na 75~80 mg/kg の腹腔内投与で麻酔し、呼吸, 血圧, 心拍数はウサギの場合と同様に、瞬膜は FD pick up (日本光電, SB-1T) を介してインク書き oscillograph 上に同時に記録した。心電図は四肢第 II 誘導により心電計で記録した。薬物はすべて股静脈内に投与した。

Adrenaline (Ad) 5 μ g/kg による瞬膜収縮・昇圧, Noradrenaline (NAd) 2 μ g/kg, Dimethylphenylpiperazinium iodide (DMPP) 10 μ g/kg, Tyramine (Tyr) 100~150 μ g/kg および Nicotine 20 μ g/kg による昇圧ならびに頸部交感神経の電気刺激 (60 Hz, 5 msec., supramaximal の矩形波を 5 秒間通電) による瞬膜収縮, 頸部迷走神経の電気刺激 (60 Hz, 5 msec., 3~5 V の矩形波を 7~10 秒間通電) による降圧・徐脈に対する被検薬の影響についても検討した。

4) イヌ呼吸, 血圧, 心拍数および血流量に及ぼす影響

体重 15~20 kg の雄性雑種イヌを Pentobarbital-Na 30 mg/kg の静脈内投与で麻酔し、呼吸, 血圧 (左股動脈), 心拍数および血流量をインク書き oscillograph 上に同時に記録した。血流量は右総頸動脈および右股動脈から矩形波電磁血流計 (日本光電, MF-25) で測定した。被検薬は股静脈内に投与した。

3. 摘出臓器に対する作用

1) モルモット摘出腸管, 輸精管および気管平滑筋に及ぼす影響

体重 250~300 g の雄性モルモットから回腸, 輸精管および気管平滑筋を摘出し、標本を液温 35°C, 95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガス飽和の Tyrode 液槽 (10 ml) 中に懸垂した。MAGNUS 法により摘出回腸, 輸精管および気管筋に及ぼす被検薬の影響を検討した。また, ACh (2 $\times$ 10⁻⁷g/ml), Histamine (5 $\times$ 10⁻⁸g/ml), BaCl₂ (5 $\times$ 10⁻⁶g/ml), Serotonin (5 HT, 10⁻⁶g/ml) および Bradykinin (5 $\times$ 10⁻⁸g/ml) の腸管収縮作用, Ad (5 $\times$ 10⁻⁶g/ml) の輸精管収縮作用ならびに Ad (5 $\times$ 10⁻⁸g/ml) の気管筋弛緩作用に対する被検薬の影響についても検討した。なお、被検薬は Tyrode 液中に適用し、agonist はその 2 分後に作用させた。

2) ウサギ摘出回腸運動に及ぼす影響

体重 2.0~2.5 kg の雄性ウサギから回腸を摘出し、回腸片を液温 37°C, 95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガス飽和の Tyrode 液槽 (50 ml) 中に懸垂し、回腸運動を等張性ヘーベルを介して煤紙上に描記した。被検薬は Tyrode 液中に適用した。

3) ラット摘出子宮運動に及ぼす影響

体重 250 g 前後の Wistar 系雌性ラット (非妊娠) より子宮を摘出し、子宮片を液温 37°C, 95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガス飽和の Locke 液槽 (20 ml) 中に懸垂し、子宮運動を isotonic transducer (日本光電, TD-111S) を介してインク書き oscillograph 上に描記した。被検薬は Locke 液中に適用した。

4) モルモット摘出心房運動に及ぼす影響

体重 250~300 g の雄性モルモットから心臓を摘出して心房標本を作製し、液温 32°C, 95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガス飽和の MATSUO ら⁵⁾ の Ringer 液槽 (50 ml) 中に懸垂した。心房標本の収縮は FD pick up およびひずみ圧力用前置増幅器 (日本光電, RP-3) を介し、拍動数は pulse rate tachometer を介してインク書き oscillograph 上に描記した。被検薬は Ringer 液中に適用した。また, NAd (5 $\times$ 10⁻⁷M) および ACh (10⁻⁶M) の心房作用に及ぼす被検薬の影響についても検討した。

5) カエル摘出心臓運動に及ぼす影響

トノサマガエルを断頭、脊髄破壊した後、心臓を摘出し、八木法により液温 22°C、空気飽和のカエル用 Ringer 液で灌流し、心臓運動を isotonic transducer を介してインク書き oscillograph 上に描記した。被検薬は Ringer 液中に適用した。

6) ウサギ摘出耳介血管に及ぼす影響

体重 3 kg 前後の雄性ウサギの耳介を切断し、KRAWKOW-PISSEMSKI 法により耳介血管を灌流し、落下滴数を滴数計(夏目製作所)で記録した。灌流液には Locke-Ringer 液あるいは 1%ウサギ血清加 Locke-Ringer 液を用い、被検薬は灌流液中に含有させた。また、NAd (0.5 μ g 注入) および ACh (5 μ g 注入) の血管作用に対する被検薬の影響についても検討した。

7) ウサギ摘出胸部大動脈条片に及ぼす影響

体重 3 kg 前後の雄性ウサギから胸部大動脈を摘出し、そのらせん状標本(幅 4 mm、長さ 30 mm)を液温 37°C、95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガス飽和の Ringer 液中に懸垂した。NAd の $2 \times 10^{-8} \sim 5 \times 10^{-5}$ M を累積的に適用して得られる収縮反応を FD pick up およびひずみ圧力用前置増幅器を介してインク書き oscillograph 上に描記し、NAd の用量反応曲線を作製した。被検薬は NAd 適用の10分前から作用させた。

4. その他の作用

1) ラット坐骨神経-腓腹筋標本に及ぼす影響

体重 300~350 g の Wistar 系雄性ラットを Urethane 1 g/kg の腹腔内投与で麻酔して坐骨神経-腓腹筋標本作製した。坐骨神経を電気刺激 (0.1 Hz, 5 msec., 0.05~0.1 V の矩形波通電) し、腓腹筋の単収縮を等張性ヘーベルを介して煤紙上に描記した。被検薬は頸静脈内に投与した。

2) マウス小腸輸送能に及ぼす影響

24時間絶食した体重 24 $\pm$ 2 g の ddN 系雄性マウスを 1 群 10 匹とし、被検薬の経口投与 30 分後に炭素末乳剤 (10%アラビアゴム液) 0.2 ml/mouse を経口投与し、その 20 分後に小腸を摘出して炭素末の小腸内移行率を算出した。

3) 局所麻酔作用および局所刺激作用

体重 2.5~3.0 kg の雄性ウサギを 1 群 3 羽とし、無麻酔のまま軀幹だけ束縛し、被検薬の生理食塩水溶液を角膜上に点眼 (0.1 ml) し、角膜反射の消失を指標として局所(表面)麻酔作用を、流涙、充血、浮腫および点眼後の閉眼時間から局所刺激作用を観察した。

実験結果

1. 中枢神経系に対する作用

1) 一般症状(マウス)

IRWIN の方法を改変して 20 項目の一般症状を正常な場合を 0 とし、-9 (抑制) ~ 9 にスコア化して観察した。

HPD の 10 および 30 mg/kg (p.o.) 投与で認められた主な症状は、挙尾 (10 mg/kg: -5, 30 mg/kg: -7)、立毛 (3, 7)、カタレブシー (8, 8)、眼瞼下垂 (3, 7)、振戦 (5, 5)、体温下降 (0, 5)、皮膚色 (5, 5) であった。いっぽう、PPA の 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与では、眼球突出 (300 mg/kg: 0, 1,000 mg/kg: 3)、立毛 (3, 3)、流涎 (3, 3)、皮膚色 (3, 3) と高用量で軽度な症状が認められたにすぎなかった。

2) マウス自発運動に及ぼす影響

0.5% Tragacanth 液投与群の自発運動量は 204 $\pm$ 11 counts/3 min. であった。HPD の 10 および 30 mg/kg (p.o.) 投与では、自発運動量はそれぞれ 11 $\pm$ 4, 19 $\pm$ 5 counts/3 min. と有意 ($P < 0.01$) に抑制されたが、PPA の 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与では、それぞれ 199 $\pm$ 25, 225 $\pm$ 23 counts/3 min. であり、自発運動量に有意な影響は認められなかった。

3) Methamphetamine の運動亢進作用に及ぼす影響

Methamphetamine 5 mg/kg (i.p.) 投与により自発運動量は、0.5% Tragacanth 液投与群 (213 $\pm$ 14 counts/20 min.) に比べて約 300% (626 $\pm$ 63 counts/20 min.) に増加した。

HPD の 10 および 30 mg/kg (p.o.) 投与では、Methamphetamine 投与後の運動量はそれぞれ 36 $\pm$ 7, 9 $\pm$ 3 counts/20 min. ($P < 0.01$) で、Methamphetamine の運動亢進作用は著明に抑制された。いっぽう、PPA の 100 mg/kg (p.o.) 投与では、運動量は 602 $\pm$ 52 counts/20 min. であり、Methamphetamine 単独投与群のそれとほぼ同じであったが、300 mg/kg (p.o.) 投与では 425 $\pm$ 21 counts/20 min. ($P < 0.05$)、1,000 mg/kg (p.o.) 投与では 363 $\pm$ 26 counts/20 min. ($P < 0.01$) であり、Methamphetamine の運動亢進作用は有意に抑制された。

4) 抗痙攣作用

Diphenylhydantoin の 10 および 30 mg/kg (p.o.) 投与では、角膜通電による電撃痙攣はそれぞれ 50%、100%抑制されたが、PPA の 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与では全く抑制されなかった。

また、Pentetrazol および Strychnine による痙攣致死は、PPA の 100, 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与により全く影響を受けなかった。

5) Reserpine の体温下降作用に及ぼす影響

0.5% Tragacanth 液投与群の直腸温は、36.8 $\pm$ 0.14

°C から Reserpine 5 mg/kg (i.p.) 投与により $31.9 \pm 0.57^\circ\text{C}$ に下降した。

Imipramine 10 mg/kg (p.o.) 投与では, Reserpine 投与後の体温は $32.8 \pm 0.45^\circ\text{C}$ と Reserpine の体温下降作用に対する抑制は軽度であったが, 30 および 100 mg/kg (p.o.) 投与では, それぞれ 34.8 ± 0.26 , $35.8 \pm 0.18^\circ\text{C}$ で, Reserpine の体温下降作用は著明に抑制された。いっぽう, PPA の 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与では, それぞれ 31.7 ± 0.28 , $32.1 \pm 0.58^\circ\text{C}$ で, Reserpine の体温下降作用はほとんど影響を受けなかった。

6) Hexobarbital 睡眠に及ぼす影響

Hexobarbital-Na 100 mg/kg (i.p.) 投与による 0.5 % Tragacanth 液投与群の睡眠時間は 55.8 ± 8.3 min. であった。PPA の 100, 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与では, 睡眠時間はそれぞれ 62.9 ± 24.3 , 62.8 ± 15.1 , 60.8 ± 15.2 min. で, Hexobarbital-Na 投与による睡眠時間は有意な影響を受けなかった。

7) 馴化作用

HPD の 10 および 30 mg/kg (p.o.) 投与では, マウスの闘争反応回数は投与前 5.4 ± 0.4 回/3 min. から 3.4 ± 0.5 回/3 min. ($P < 0.05$) へ, 6.2 ± 0.5 回/3 min. から 3.0 ± 0.3 回/3 min. ($P < 0.01$) へとそれぞれ有意に抑制されたが, PPA の 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与では, 闘争反応回数はそれぞれ投与前 6.4 ± 0.3 回/3 min. から 6.0 ± 0.7 回/3 min. へ, 7.6 ± 0.7 回/3 min. から 6.0 ± 0.3 回/3 min. へととなり, ほとんど影響は認められなかった。

8) 抗 Tremorine 作用

Biperiden の 10 および 30 mg/kg (p.o.) 投与では, Tremorine 20 mg/kg (i.p.) 投与による振戦, 催涙および流涎症状は著明に抑制されたが, PPA の 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与ではほとんど抑制されなかった。

9) 鎮痛作用 (酢酸 stretching 法)

0.6% 酢酸の腹腔内投与後 30 分間の stretching 回数は, 0.5% Tragacanth 液投与群で 36 ± 4 回であった。

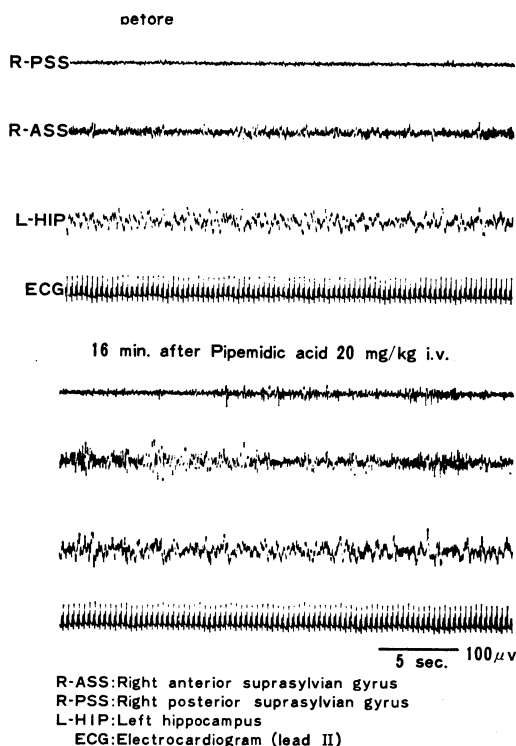
HPD の 10 および 30 mg/kg (p.o.) 投与では, stretching 回数は, それぞれ 6 ± 2 ($P < 0.01$), 2 ± 0 回 ($P < 0.01$) と有意に抑制されたが, PPA の 300 および 1,000 mg/kg (p.o.) 投与では, stretching 回数はそれぞれ 28 ± 2 , 26 ± 3 回でほとんど抑制されなかった。

10) 自発脳波および脳波覚醒反応に及ぼす影響

自発脳波: 薬物投与前の脳波は, arousal pattern を示し, ときに spindle wave を発現した。PPA の 10 mg/kg (i.v.) 投与では, 脳波はやや drowsy 傾向を示

したが, 著明ではなかった。20 mg/kg (i.v.) 投与では, 次第に drowsy が著明となり, 皮質脳波は高振幅徐波化し, 海馬の arousal pattern は乱れ, spindle wave が群発した。これらの変化は約 1 時間持続し, その後回復した (Fig. 1)。

Fig. 1 Influence of pipemidic acid on spontaneous EEG in cat



脳波覚醒反応: 脳波がやや drowsy pattern を示すとき, 坐骨神経を電気刺激すると, 皮質脳波は低振幅速波化し, 海馬は著明な arousal pattern を示した。PPA の 20 mg/kg (i.v.) 投与により自発脳波は drowsy pattern を示したが, 投与 5 分後に加えた電気刺激による arousal pattern はほとんど変化せず, 刺激終了後の arousal pattern がやや短縮される傾向を示したにすぎなかった。その後 10 分ごとに電気刺激しても著明な影響は認められなかった。

2. 呼吸・循環器系および自律神経系に対する作用

1) ラット血圧に及ぼす影響

Normotensive rats: PPA の 100 mg/kg (p.o.) 投与では, ラット血圧はほとんど変化しなかったが, 300 mg/kg (p.o.) 投与では 3 時間後をピークとする軽度な下降 (12.9 mmHg , 9.6%) を示し, 24 時間後には回復した (Fig. 2)。

SHR: SHR の血圧は PPA の 10 mg/kg (p.o.) 投与により 14.7 mmHg (8.1%), 30 mg/kg (p.o.) 投与では 31.1 mmHg (17.1%), 100 mg/kg (p.o.) 投与では 27.8 mmHg (15.3%) の下降をそれぞれ示した。これら血圧下降は持続性を有していたが、24 時間後には回復した (Fig. 2)。

Fig. 2 Influence of pipemidic acid on blood pressure in rats

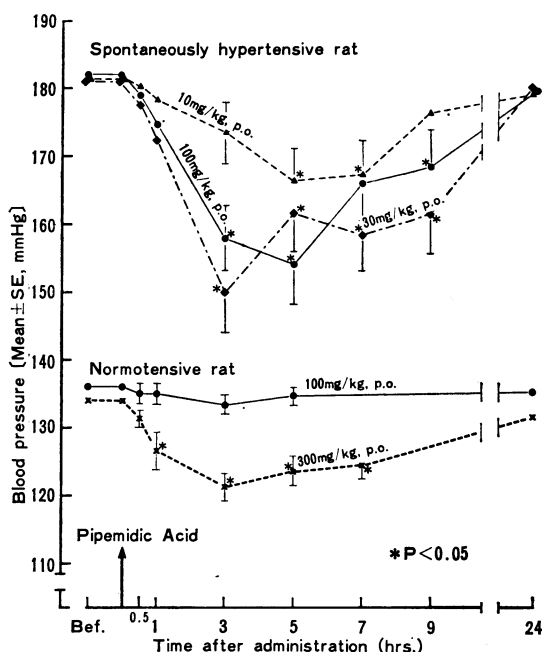
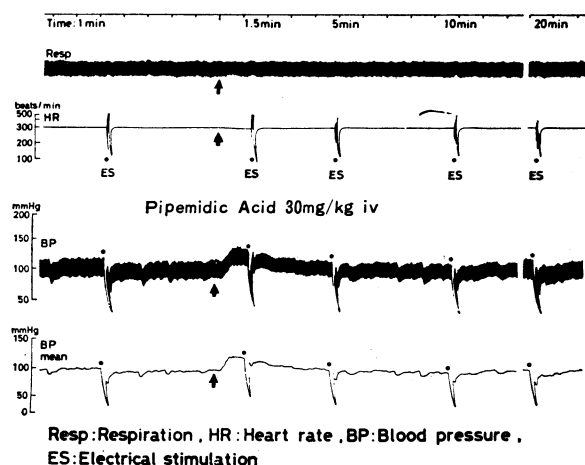


Fig. 3 Influence of pipemidic acid on heart rate and blood pressure responses to cervical vagus nerve stimulation in anesthetized rabbit



2) ウサギ呼吸, 血圧, 心電図および心拍数に及ぼす影響

呼吸: PPA の 1~3 mg/kg (i.v.) 投与ではほとんど変化を示さず, 10 および 30 mg/kg (i.v.) 投与では軽度な不規則呼吸を示した (Fig. 3)。

血圧: PPA の 1~3 mg/kg (i.v.) 投与ではほとんど変化を示さず, 10 および 30 mg/kg (i.v.) 投与では軽度な下降を示した後, やや持続性の上昇を示した。しかし 6 例中 1 例は下降を示さず, 上昇だけを示した (Fig. 3)。

心電図: PPA の 1~30 mg/kg (i.v.) 投与ではほとんど変化を示さなかった (Fig. 4)。

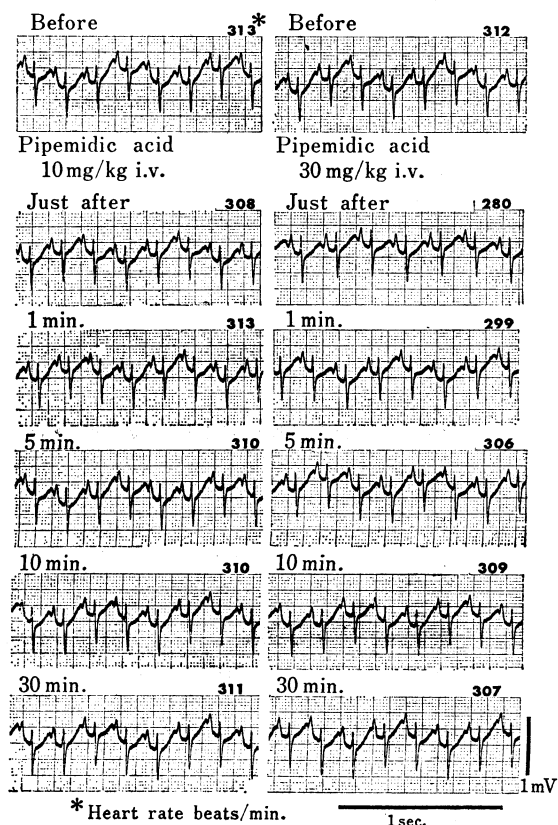
心拍数: PPA の 1~3 mg/kg (i.v.) 投与ではほとんど変化を示さず, 10 および 30 mg/kg (i.v.) 投与では軽度な減少を示した (Fig. 3)。

ACh の降圧作用: PPA の 1~10 mg/kg (i.v.) 投与によりほとんど影響を受けなかった。

頸部迷走神経刺激による降圧・徐脈: PPA の 1~30 mg/kg (i.v.) 投与により影響を受けなかった (Fig. 3)。

3) ネコ呼吸, 血圧, 心電図, 心拍数および瞬膜に及ぼす影響

Fig. 4 Influence of pipemidic acid on ECG (lead II) in anesthetized rabbit



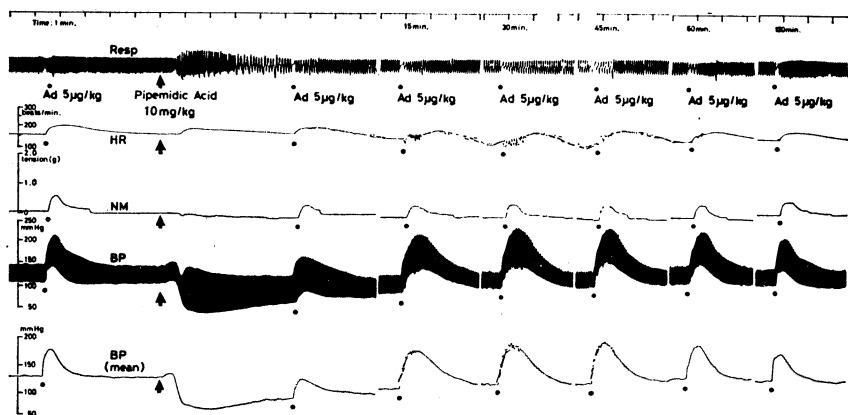
呼吸: PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与では全例 (16 例) 変化を示さなかったが, 3 mg/kg (i.v.) 投与では 16 例中 4 例が軽度な増加を示した。10 mg/kg (i.v.) 投与では 12 例中 9 例が増加, 3 例が減少を示し, 30 mg/kg (i.v.) 投与では 5 例中 1 例が増加, 1 例が増加後減少, 3 例が減少を示した (Fig. 5~8)。

血圧: PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与では変化を示さなかったが, 3 mg/kg (i.v.) 投与では 16 例中 10 例が一過性の下降 (15~60 mmHg, 0.5~9 min. 持続) を示した。また, 10 mg/kg (i.v.) 投与では 12 例中 4 例が一過性の下降 (60~70 mmHg, 1.4~6.3 min. 持続), 8 例が持続性の下降 (55~90 mmHg, 30~60 min. 持続) を示し, 30 mg/kg (i.v.) 投与では全 5 例が著明な持続性の下降 (70~100 mmHg, 50~60 min. 持続) を

示した (Fig. 5~8)。

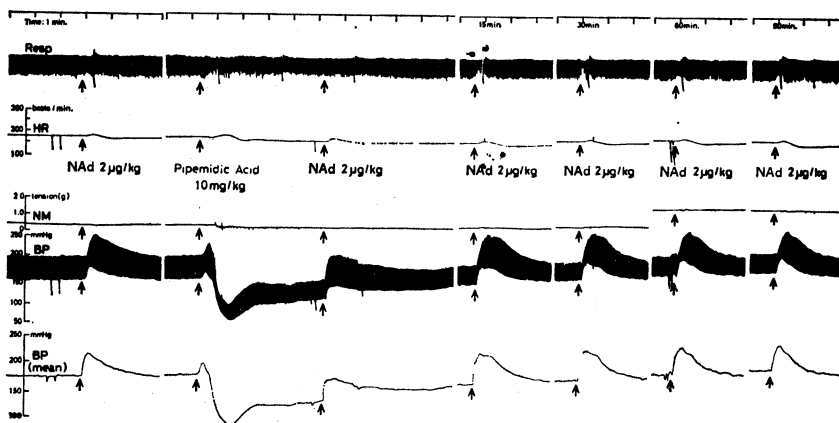
心拍数: PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与では変化を示さず, 3 mg/kg (i.v.) 投与では 16 例中 7 例が平均 16 % の増加 (1.0~3.2 min. 持続) を示した。10 mg/kg (i.v.) 投与では 12 例中 9 例が増加 (平均 15.7%, 5~20 min. 持続) を示し, 30 mg/kg (i.v.) 投与では全例 (5 例) が持続性の著明な増加 (平均 49.7%, 10~30 min. 持続) を示した (Fig. 5~8)。なお, PPA 投与による呼吸, 血圧および心拍数の変化は, Atropine 0.5 mg/kg (i.v.) 投与あるいは頸部迷走神経両側切断により影響を受けなかった。また, 溶解時に用いた NaOH 溶液の PPA 10 mg/kg 相当量の投与では, 呼吸および心拍数にはほとんど変化を示さず, 血圧は持続性の上昇 (25 mmHg, 20 min. 以上持続) を示した。

Fig. 5 Influence of pipemidic acid on nictitating membrane and blood pressure responses to adrenaline in anesthetized cat



Resp: Respiration, HR: Heart rate, NM: Nictitating membrane, BP: Blood pressure, Ad: Adrenaline

Fig. 6 Influence of pipemidic acid on blood pressure response to noradrenaline in anesthetized cat



Resp: Respiration, HR: Heart rate, NM: Nictitating membrane, BP: Blood pressure, NAd: Noradrenaline

心電図：PPA の 1~30 mg/kg (i.v.) 投与により心電図上に変化は認められなかった。

瞬膜：PPA の 1~30 mg/kg (i.v.) 投与により若干例に軽度な収縮または弛緩が認められたが、一定した変化を示さなかった (Fig. 5, 8)。

Ad の瞬膜収縮・昇圧作用：瞬膜収縮作用は PPA の 1~10 mg/kg (i.v.) 投与により影響を受けなかった。昇圧作用は 1 mg/kg (i.v.) 投与で影響を受けなかったが、3 および 10 mg/kg (i.v.) 投与では増強される傾向を示した (Fig. 5)。

NAd の昇圧作用：PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与で影響を受けなかったが、3 および 10 mg/kg (i.v.) 投与では増強される傾向を示した (Fig. 6)。

DMPP の昇圧作用：PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与

で影響を受けなかったが、3 および 10 mg/kg (i.v.) 投与では増強される傾向を示した。

Tyr の昇圧作用：PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与で影響を受けなかったが、3 および 10 mg/kg (i.v.) 投与により抑制される傾向を示した (Fig. 7)。

Nicotine の昇圧作用：PPA の 1 および 3 mg/kg (i.v.) 投与で影響を受けなかったが、10 および 30 mg/kg (i.v.) 投与により増強される傾向を示した。

頸部交感神経刺激による瞬膜収縮：PPA の 1~3 mg/kg (i.v.) 投与では影響を受けなかったが、10 および 30 mg/kg (i.v.) 投与により抑制される傾向を示した (Fig. 8)。

頸部迷走神経刺激による降圧・徐脈：PPA の 1~10 mg/kg (i.v.) 投与によりほとんど影響を受けなかった。

Fig. 7 Influence of pipemidic acid on blood pressure response to tyramine in anesthetized cat

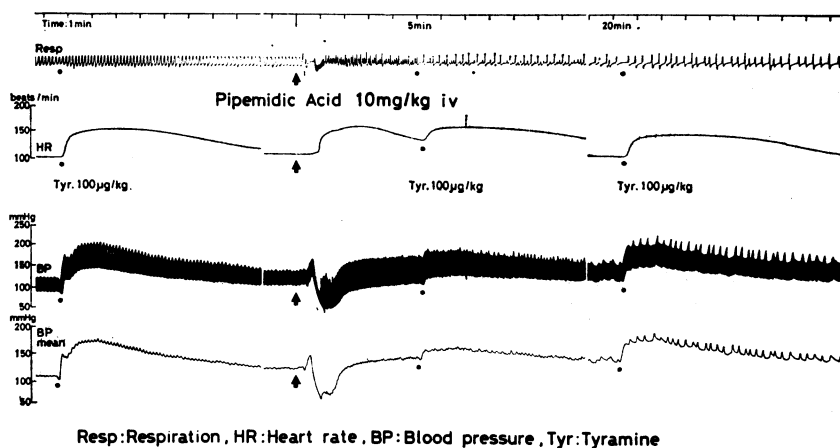
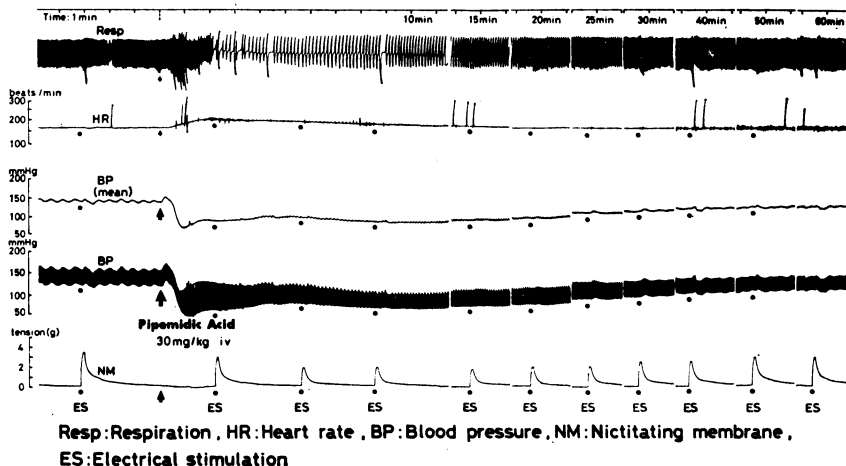


Fig. 8 Influence of pipemidic acid on nictitating membrane response to cervical sympathetic nerve stimulation in anesthetized cat



4) イヌ呼吸, 血圧, 心拍数および血流量に及ぼす影響

呼吸: PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与ではほとんど変化を示さなかったが, 3 および 10 mg/kg (i.v.) 投与では減少傾向を示した (Fig. 9)。

血圧: PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与ではほとんど変化を示さず, 3 mg/kg (i.v.) 投与で軽度な下降 (5~30 mmHg, 1~5 min. 持続), 10 mg/kg (i.v.) 投与により 20~60 mmHg (2~30 min. 持続) の下降を示した (Fig. 9)。

心拍数: PPA の 1~10 mg/kg (i.v.) 投与によりほとんど変化を示さなかった (Fig. 9)。

血流量: 総頸動脈血流量 (CBF) および股動脈血流量 (FBF) は, PPA の 1 mg/kg (i.v.) 投与ではほとんど変化を示さず, 3 および 10 mg/kg (i.v.) 投与で軽度な増加を示した (Fig. 9)。

3. 摘出臓器に対する作用

1) モルモット摘出腸管, 輸精管および気管平滑筋に及ぼす影響

腸管: 摘出腸管は, PPA の 10^{-6} ~ 2×10^{-5} g/ml 適用で影響を受けなかった。 10^{-4} g/ml では 18 例中 7 例に軽度な収縮, 5×10^{-4} g/ml ではほとんど全例 (18 例) に著明な収縮を示した。これらの PPA による腸管収縮は, 溶解時に用いた NaOH のそれぞれの相当量適用時に比べてかなり強いものであった (Fig. 10~12)。

ACh および Histamine による収縮は, PPA の 10^{-6} ~ 5×10^{-4} g/ml 適用によりほとんど影響を受けなかった。また, BaCl₂, 5HT および Bradykinin による収縮は, PPA の 10^{-6} ~ 2×10^{-5} g/ml 適用でほとんど影響を受けなかったが, 10^{-4} および 5×10^{-4} g/ml により軽度に増強された (Fig. 10~12)。

Fig. 9 Influence of pipemidic acid on respiration, heart rate, blood pressure and blood flow in anesthetized dog

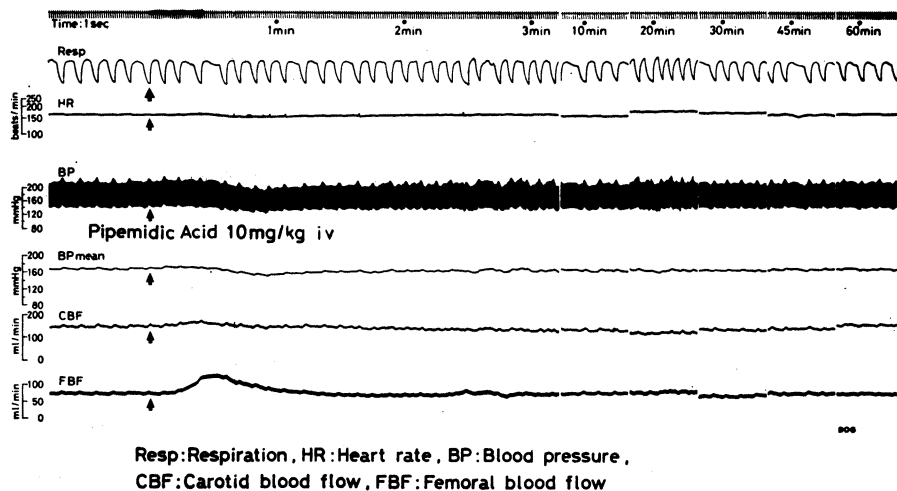
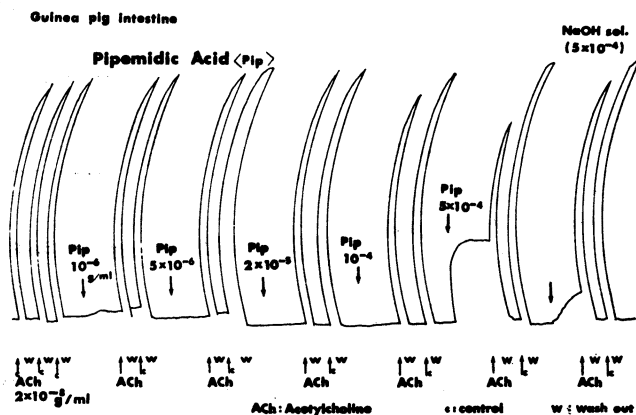


Fig. 10 Influence of pipemidic acid on acetylcholine-induced contraction of isolated guinea-pig ileum



輸精管：摘出輸精管の緊張は、PPA $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-5}$ g/ml の適用により影響を受けなかったが、 10^{-4} および 5×10^{-4} g/ml により一過性の緊張上昇を示した (Fig. 13)。

Ad による収縮は、PPA $10^{-6} \sim 5 \times 10^{-4}$ g/ml の適用によりほとんど影響を受けなかった (Fig. 13)。

気管平滑筋：摘出気管筋の緊張は、PPA $10^{-6} \sim 5 \times 10^{-4}$ g/ml の適用によりほとんど影響を受けなかった。

Ad による弛緩は、PPA $10^{-6} \sim 5 \times 10^{-4}$ g/ml の適用により影響を受けなかった。

2) ウサギ摘出回腸運動に及ぼす影響

ウサギ摘出回腸運動は、PPA $10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/ml の適用により影響を受けず、 10^{-4} g/ml により軽度な亢進を示した。しかし、溶解時に用いた NaOH の相当量適用で同程度の亢進が認められた。

3) ラット摘出子宮運動に及ぼす影響

ラットの摘出子宮運動は、PPA $10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/ml の適用により影響を受けなかった (Fig. 14)。

4) モルモット摘出心房運動に及ぼす影響

PPA の 10^{-6} および 10^{-5} g/ml 適用では、摘出心房の拍動数および収縮力は影響を受けなかったが、 10^{-4} g/ml ではいずれも軽度な増加を示した。NaOH の相当量適用により同程度の変化が認められた (Fig. 15, 16)。

Fig. 14 Influence of pipemidic acid on spontaneous movement of isolated rat uterus

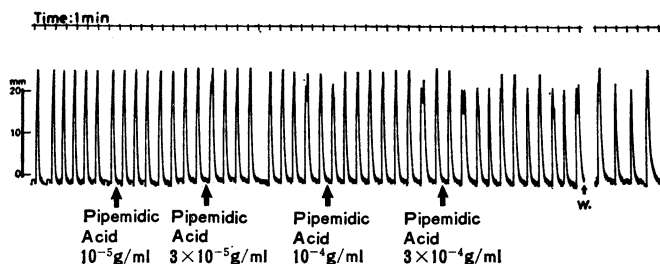


Fig. 15 Influence of pipemidic acid on response to noradrenaline of isolated guinea-pig atria

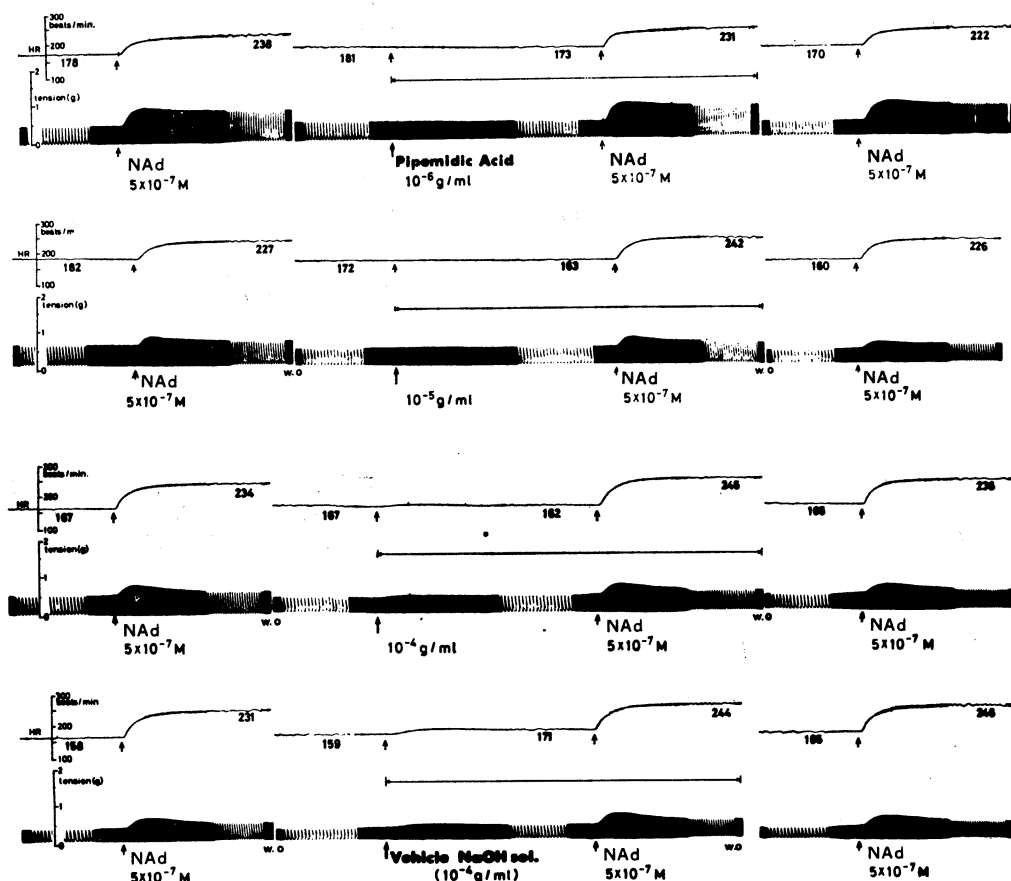


Fig. 16 Influence of pipemidic acid on response to acetylcholine of isolated guinea-pig atria

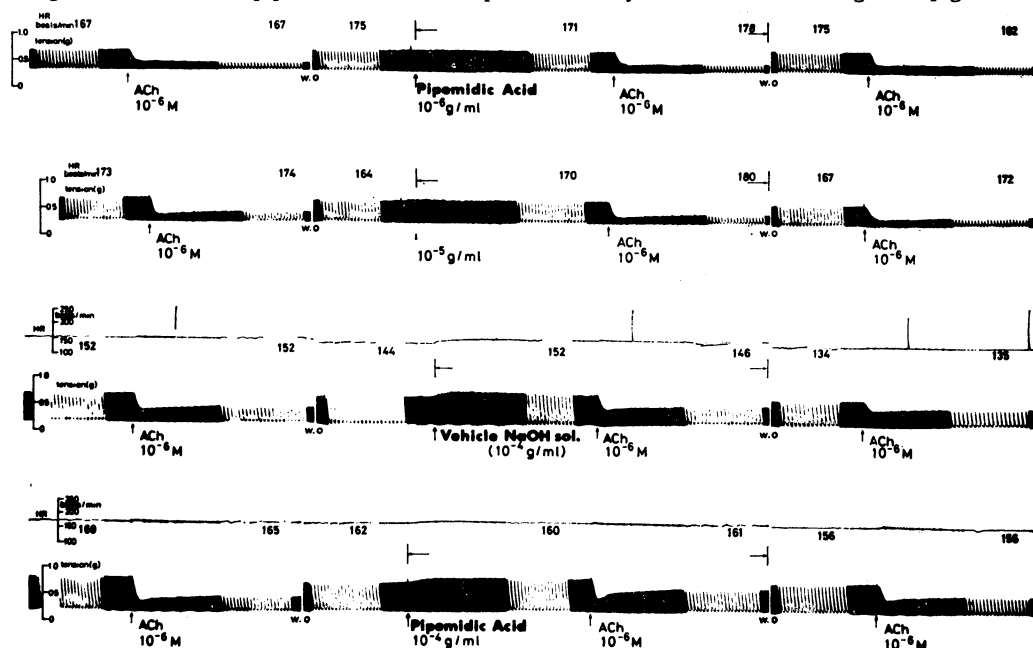
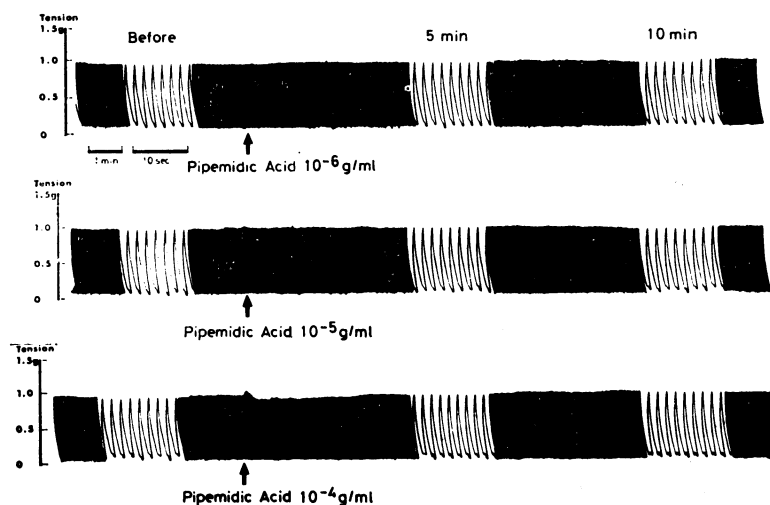


Fig. 17 Influence of pipemidic acid on spontaneous movement of isolated frog heart



NAdの心房への作用は、PPA 10^{-6} ~ 10^{-4} g/mlの適用により影響を受けなかった (Fig. 15)。

また、AChの心房への作用は、PPAの 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml適用により影響を受けなかったが、 10^{-4} g/mlによりわずかに抑制された (Fig. 16)。

5) カエル摘出心臓運動に及ぼす影響

摘出心臓の拍動数および収縮力は、PPA 10^{-6} ~ 10^{-4} g/mlの適用により影響を受けなかった (Fig. 17)。

6) ウサギ摘出耳介血管に及ぼす影響

PPA 10^{-6} ~ 3×10^{-5} g/mlの灌流は、摘出耳介血管の流出量 (滴数) に影響を与えなかったが、 10^{-4} ~ 3×10^{-4} g/mlでは滴数を軽度減少させた。

しかし、NaOHの相当量灌流で同程度の滴数減少が認められた。

NAdの $0.5 \mu\text{g}$ 注入による滴数減少は、PPA 10^{-6} ~ 10^{-4} g/mlの灌流により影響を受けなかった (Fig. 18)。

Fig. 18 Influence of pipemidic acid on response to noradrenaline in isolated rabbit ear vessel

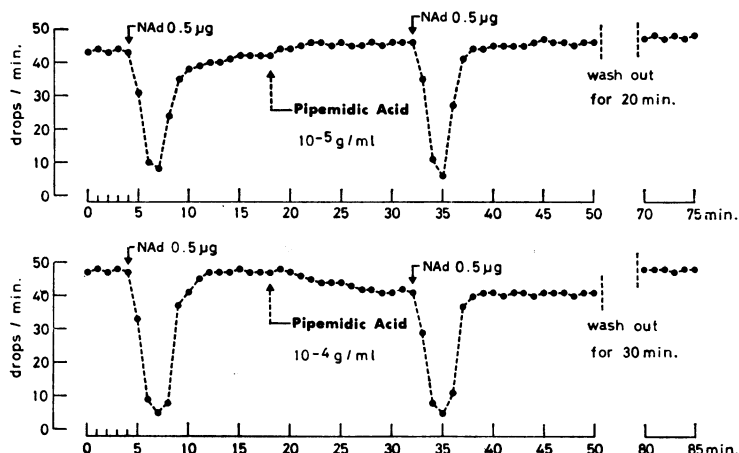
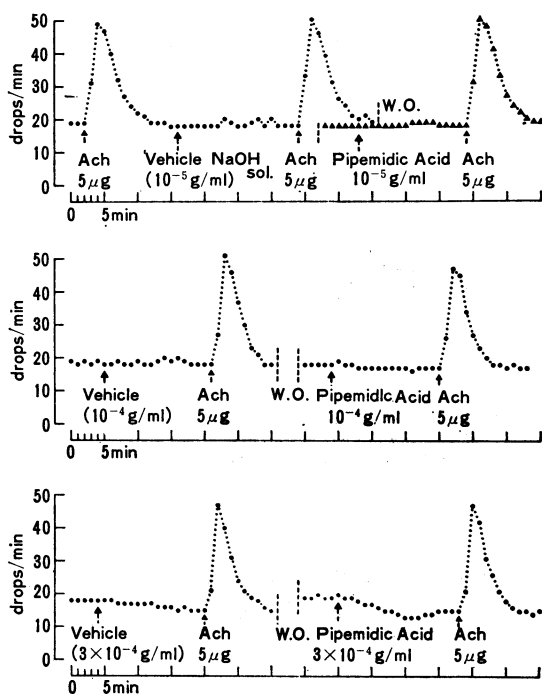


Fig. 19 Influence of pipemidic acid on response to acetylcholine in isolated rabbit ear vessel

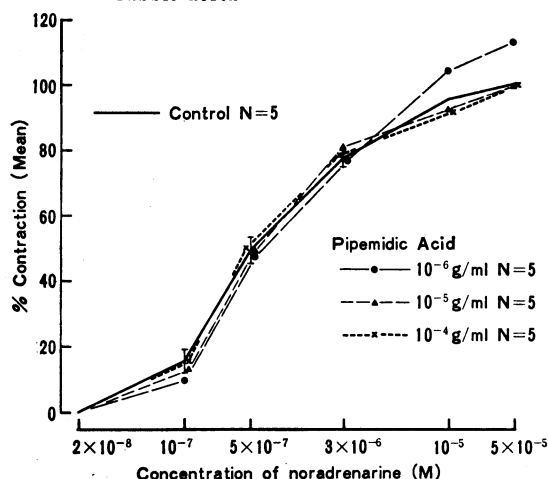


また、1%ウサギ血清加 Locke-Ringer 液灌流下での ACh 0.5 µg 注入による滴数増加は、PPA 10⁻⁵~3×10⁻⁴ g/ml の灌流により影響を受けなかった (Fig. 19)。

7) ウサギ摘出胸部大動脈条片に及ぼす影響

PPA の 10⁻⁶, 10⁻⁵ および 10⁻⁴ g/ml 適用は、摘出胸部大動脈条片での NAd の用量反応曲線にほとんど

Fig. 20 Influence of pipemidic acid on noradrenaline-induced contraction in isolated rabbit aorta



影響を与えなかった (Fig. 20)。

4. その他の作用

1) ラット坐骨神経-腓腹筋標本に及ぼす影響

ラットの坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮は、PPA の 1~30 mg/kg (i.v.) 投与により影響を受けなかった (Fig. 21)。

2) マウス小腸輸送能に及ぼす影響

炭素末剤の小腸内移行は、PPA の 10~1,000 mg/kg (p.o.) 投与により影響を受けなかった (Fig. 22)。

3) 局所麻酔作用および局所刺激作用

PPA 10⁻³~10⁻² g/ml の 0.1 ml 点眼では、角膜反射に影響を与えなかった。また、10⁻³ および 3×10⁻³ g/ml の 0.1 ml 点眼では、眼粘膜への刺激作用は認められず、10⁻² g/ml では軽度認められた。しかし、

Fig. 21 Influence of pipemidic acid on neuromuscular junction in anesthetized rat (sciatic nerve-gastrocnemius muscle)

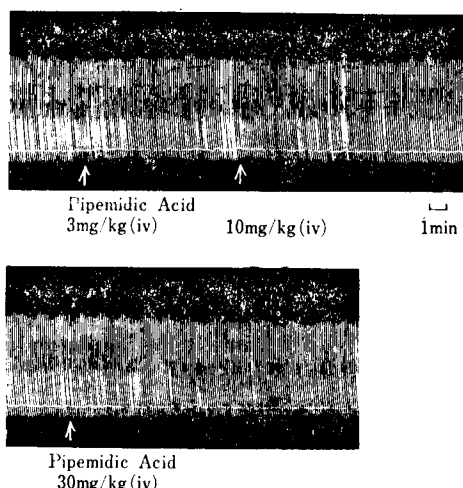
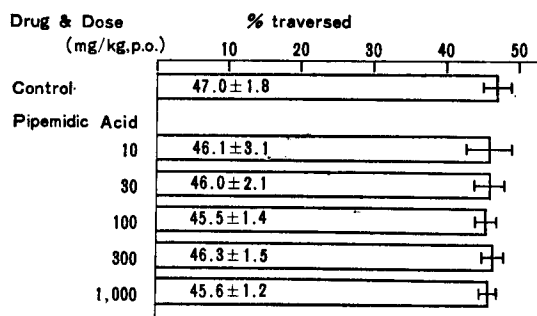


Fig. 22 Influence of pipemidic acid on charcoal transport in small intestine of mice



NaOH の相当濃度の点眼で同程度の刺激作用が認められた。

総括ならびに結論

新抗菌性薬剤 PPA の一般薬理作用を検討し、次の結果を得た。

中枢神経系に対し、PPA は 300 mg/kg (p.o.) 以上の投与で Methamphetamine の運動亢進作用 (マウス) を抑制し、20 mg/kg (i.v.) 投与でネコ脳波に影響を与えた。しかし、1,000 mg/kg (p.o.) 投与でマウス一般症状や自発運動に影響を与えず、抗痙攣作用、抗 Reserpine 作用、Hexobarbital 睡眠増強作用、馴化作用、抗 Tremorine 作用および鎮痛作用を示さなかった。また、20 mg/kg (i.v.) 投与で脳波覚醒反応に対して影響を与えなかった。

PPA はウサギ、ネコおよびイヌの呼吸に対し、10 mg/kg (i.v.) 以上の投与で増加後減少を示した。

PPA はラット血圧に対し、300 mg/kg (p.o.) 投与で軽度な下降を示し、高血圧自然発症ラットでは 10~100 mg/kg (p.o.) 投与で血圧下降を示した。

ウサギ循環器系に対し、PPA は 10 mg/kg (i.v.) 投与で一過性血圧下降後上昇、軽度な心拍数減少を示したが、心電図上には変化を示さなかった。ネコ循環器系に対しては、3 mg/kg (i.v.) 投与で一過性の血圧下降、10 mg/kg (i.v.) 以上の投与で持続性の血圧下降および心拍数増加を示したが、心電図上には変化を示さなかった。これらの血圧下降および心拍数増加は Atropine 前処置あるいは頸部迷走神経の切断により影響を受けなかった。また、イヌ循環器系に対し、PPA は 3 mg/kg (i.v.) 以上の投与で軽度な血圧下降、血流量増加を示したが、心拍数には影響を与えなかった。

PPA はネコ瞬膜緊張に対し、10 mg/kg (i.v.) 投与で軽度な収縮または弛緩を示し、一定した影響を与えなかった。また、頸部交感神経刺激による瞬膜収縮に対し、10 mg/kg (i.v.) 以上の投与で軽度抑制したが、Adrenaline の瞬膜収縮作用には影響を与えなかった。

PPA の 10 mg/kg (i.v.) 投与は、Adrenaline, Noradrenaline, Dimethylphenylpiperazinium および Nicotine の昇圧作用を増強し、Tyramine の昇圧作用を抑制した。しかし、Acetylcholine の降圧作用および頸部迷走神経刺激による降圧・徐脈に影響を与えなかった。

摘出臓器、平滑筋に対し、PPA は 10^{-4} g/ml 以上の適用でモルモット腸管の収縮、輸精管の緊張上昇を示したが、モルモット気管筋、ウサギ回腸運動、ラット子宮運動、モルモット心房運動、カエル心臓運動およびウサギ耳介血管に直接影響を与えなかった。また、摘出臓器、平滑筋における Acetylcholine, Histamine, BaCl₂, Serotonin, Bradykinin, Adrenaline および Noradrenaline の作用に対し、PPA はほとんど影響を及ぼさなかった。

その他、ラットの坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮に対して PPA は 30 mg/kg (i.v.) 投与で影響を与えず、マウス小腸の炭末輸送能に対しても 1,000 mg/kg (p.o.) 投与で影響を与えなかった。また、PPA はウサギ眼粘膜において局所麻酔作用および局所刺激作用を示さなかった。

以上のように、今回われわれが PPA の一般薬理作用を検討したところでは、PPA は比較的高用量の経口投与で抗 Methamphetamine 作用 (マウス) および血圧下降作用 (ラット) を示した以外ほとんど作用を示さなかった。静脈内投与では、とくにネコにおいて血圧下降作用および心拍数増加作用を示し、同時に Adrenaline

や Noradrenaline の昇圧作用を増強し、脳波に対しても軽度な影響を与えた。摘出臓器に対してはほとんど影響を与えなかった。

これらの結果は、以前検討した PA⁶⁾ の結果と類似したものであった。したがって、PPA は経口投与剤として一般薬理作用面から副作用発現の少ない安全性の高い抗菌性化合物であると思われる。

稿を終わるにあたり、本実験に協力された河島勝良、面屋弘子、伊藤継孝、陸 美佐子、小林雅樹の諸氏に感謝します。

(本研究期間は昭和47年9月から昭和48年5月である。)

文 献

- 1) MATSUMOTO, J. & S. MINAMI: Pyrido [2, 3-d] pyrimidine antibacterial agents. 3. 8-Alkyl -and 8-vinyl-5, 8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-pyrido [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acids and their derivatives. J. Med. Chem. 18 : 74~79, 1975
- 2) 清水当尚, 中村信一, 黒部暢之, 高瀬善行: Pipemidic acid の吸収, 分布および排泄. Chemotherapy 23(9) : 2724~2729, 1975
- 3) IRWIN, S.: Animal and Clinical Pharmacological Techniques in Drug Evaluation (Ed. NODINE, J. H. & SIEGLER, P. E) p.36, Year Book Medical Publishers, 1964
- 4) 岡本耕造, はか: 高血圧自然発症ラットに関する第一回協議会の学術講演の記録. 最新医学 21 : 1877~1907, 1966
- 5) MATSUO, S. & N. TODA: The influence of desmethylinipramine on the chronotropic response to endogenous and exogenous noradrenaline in the isolated atria. Brit. J. Pharm. Chemoth. 32 : 473~482, 1968
- 6) 磯崎 孟, 松野幸男: Piromidic acid の一般薬理作用. Chemotherapy 19 (5) : 394~403, 1971

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID

YUKIO MATSUNO, YUKINOBU SOHJI and MASANAO SHIMIZU
Research and Development Division, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

Pharmacological properties of pipemidic acid (PPA), a new antibacterial agent, were investigated with the following results.

(1) By oral administration, PPA did not show significant pharmacological effects except for a few experimental items such as antagonism to methamphetamine-induced hyperactivity in mice and hypotension in spontaneously hypertensive rats.

(2) By intravenously administration, PPA caused hypotension and an increase in heart rate in anesthetized cats, but only minor changes were observed in blood pressure and heart rate of dogs and rabbits.

(3) EEG pattern in cats was slightly affected by intravenous administration of PPA, but no appreciable changes were observed in respiration, ECG pattern, tone of nictitating membrane and contraction of skeletal muscle.

(4) In the experiments with isolated organs, PPA did not show appreciable effects except for a slight increase in tone of guinea-pig ileum and vas deferens.

From these results, it could be considered that pharmacological properties of PPA closely resembles those of piromidic acid (PA).