

Ticarcillin の 一 般 薬 理 作 用

本多文夫・小野隆治・森 襄・大塚 実

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

Ticarcillin (TIPC) はビーチャム社研究所で開発された広範囲の抗菌スペクトルを有する注射用合成ペニシリンで、とくにその抗緑膿菌作用が優れているものである¹⁾。

薬物および投与量

実験に供した TIPC はビーチャム社から提供をうけた標品であり、用時生理食塩液または蒸留水に溶解して実験に使用した。

投与量は原則としてそれぞれの作用について、無作用量から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、小動物の皮下投与では 3,200 mg/kg, 大動物の静脈内投与では 1,000 mg/kg までとした。

実 験 方 法

1. ベントバルビタール麻酔犬の呼吸、血圧、心搏数および心電図におよぼす影響

体重8~15kgの雌雄の雑犬を、ベントバルビタール・ナトリウム 35mg/kgの腹腔内投与によって麻酔した。追加麻酔は必要に応じ、1回あたり 3mg/kg ずつ投与し、検体投与後の追加麻酔は行なわなかった。

血圧は左側の大腿動脈に挿入した動脈カニューレから圧トランスジューサーを、心搏数は動脈脈波から心搏タコグラフを、呼吸は気管カニューレから圧トランスジューサーを介してそれぞれガルバノメーターによって連続記録した。また、心電計によって心電図(第II誘導)を記録した。検体は右側の股静脈に挿入したポリエチレン管を通じて投与し、投与前後の各測定値を比較した。実験は各投与量について5例ずつ行なった。

2. 心房標本に対する作用

放血死させた Hartley 系モルモット(体重500~600g)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 50ml 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、ストレーンゲージの位置を移動させ、心房に0.4~0.6gの負荷を加えたのち、収縮張力を等尺性に記録し、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、添加前後のそれぞれの値を比較した。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。

3. ラットの体温におよぼす影響

5~6週令の JCL Sprague Dawley 系の雄ラットを1群10匹として使用した。ラットを金網で作った小形のケージに入れて固定し、熱電対式のパイロメーターの感熱部を直腸(肛門から約5cm)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2時間から4時間までの体温変動が1°C以内であり、4時間目の体温が35.5°Cから38°Cまでの動物を選んで検体を皮下投与し、引続いて5時間まで連続して体温を記録した。検体投与直前の体温を投与前値とし、投与後の値と比較した。実験室の温度は23±1°Cに調節し、対照群には生理食塩液だけを投与した。

4. マウスの自発運動量におよぼす影響

6週令の JCL-ICR 系雌性マウスを使用した。検体を皮下投与して30分後に、横280mm、縦180mm、高さ95mmのガラス製ケージに3匹ずつ入れ、横軸に2組の光電管装置をほどこした暗箱にケージごと入れた。その後30分までマウスが赤外線をさえぎる回数を自記積算計で測定した。暗箱は左右3段で6ケージを収容できるので、箱内での収容位置の不均等をさけるため、各投与量ごとに場所をかえて6回テストを繰り返した。従って、各投与量ごとに18匹のマウスを使用したことになる。

5. イヌの生体位の胃自動運動におよぼす影響

18時間絶食した体重8~15kgの雌雄の雑犬を、モルヒネ10m/kg、ウレタン1,500mg/kgの皮下投与で麻酔した。開腹後、水を満たしたゴム製のバルーンを胃幽門部に装着し、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。

胃の収縮時と拡張時の内圧(mmH₂O)を求め、その差を自動運動の大きさとして示した。なお、薬物投与前に胃拡張時の内圧が100±10mmH₂Oの範囲になるようバルーン内に満たす水の容量を調節した。検体は肢静脈内に注射し、投与前後の自動運動の大きさを比較した。

なお、左大腿動脈圧を記録し、平均血圧が70~120mmHg以外の動物は実験に使用しなかった。実験は各

投与量について5例ずつ行なった。

6. ウサギの摘出回腸に対する作用

日本白色在来種の成熟雄性ウサギから回腸を摘出し、酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスで飽和したタイロッド液50mlをみたした浴槽(37°C)中に懸垂し、1.0gの負荷をかけたのち、心房標本の場合と同様の方法で、収縮張力の変化を等尺性に記録した。

7. ラットの摘出子宮に対する作用

6週令のSprague Dawley系の非妊娠ラットに48および24時間前にそれぞれ安息香酸エストラジオール40 μ g/匹を皮下投与し、放血致死させたのちに子宮を摘出した。また、非経産の雌(10~12週令)と同系の雄の交配による妊娠19~20日のラットから子宮を摘出した。

酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスで飽和したロック液50mlをみたした浴槽(37°C)中に懸垂し、1.0~1.5gの負荷をかけたのち、心房標本の場合と同様の方法で、収縮張力の変化を等尺性に記録した。

8. ペントバルビタール麻酔犬の尿排泄におよぼす影響

体重8~15kgの雌雄の雑犬をペントバルビタール・ナトリウムの20mg/kg静脈内投与および10mg/kg皮下投与によって麻酔した。腹部正中線に沿って開腹し、両側の尿管を露出し、それぞれにポリエチレン管を挿入

し、左右の管から15分間に排泄される尿を集めた。左側の股静脈内に生理食塩液を0.2ml/kg/分の速度で持続注入し、1~2時間の持続注入後、尿排泄量がほぼ一定してから、右股静脈内に検体を注射した。検体投与後180分まで15分間隔で採尿し、尿排泄量を測定すると共に、Na⁺、K⁺およびCl⁻濃度をStat/Ion[®] systemを用いて測定した。なお、対照群には検体と同容量の蒸留水を投与した。また、左大腿動脈圧を記録し、平均血圧が100mmHg以上の動物について実験を行なった。実験は各投与量について5例ずつ行なった。

実験結果

1. ペントバルビタール麻酔犬の呼吸、血圧、心搏数および心電図におよぼす影響

ペントバルビタール麻酔犬5匹を使用しTIPC 1,000mg/kgを静脈内投与した場合の作用をしらべたが、心搏数、血圧、呼吸および心電図波形になら影響を与えなかった。Fig.1および2にTIPC 1,000mg/kgを静脈内投与した場合の実験記録の1例を示した。

2. 心房標本に対する作用

モルモット摘出心房の収縮力および搏動数におよぼすTIPCの影響をTable 1に示した。TIPCを 3.2×10^{-4} g/ml以上添加後、摘出心房の収縮力はやや増大する傾

Fig.1 Effects of TIPC on the heart rate, blood pressure and respiration in anesthetized dog

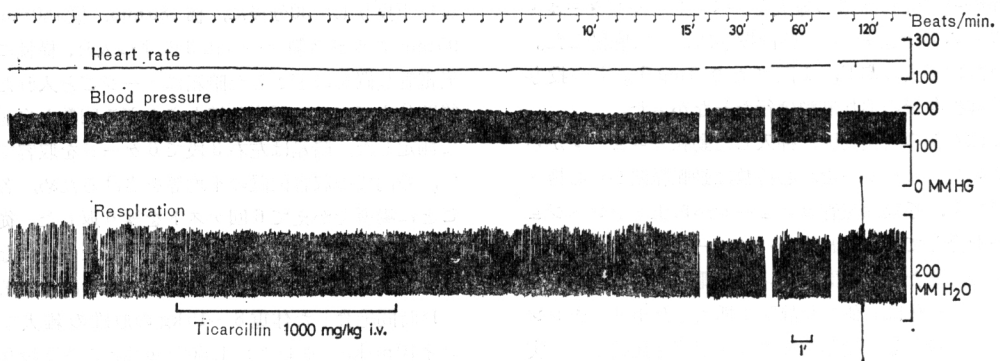


Fig.2 Effect of TIPC on the electrocardiographic recording in anesthetized dog

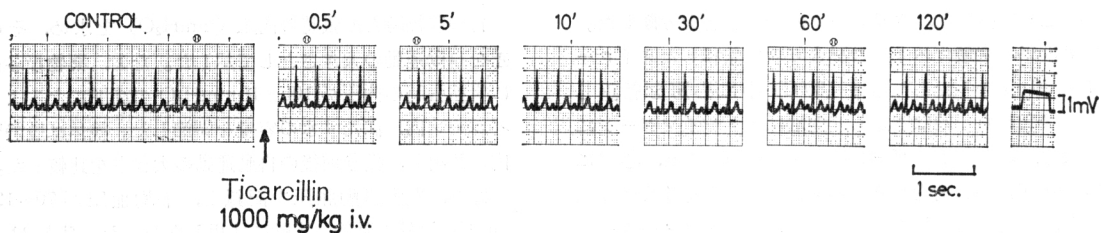


Table 1 Effects of TIPC on the contractile force and beating rate in the isolated atrium of guinea-pig

Concentration (g/ml)	No. of tested	Contractile force (g)			Atrial rate (beats/min.)		
		Before	5 min.	30 min.	Before	5 min.	30 min.
0	5	0.85±0.05	0.86±0.05	0.87±0.05	114±4	114±4	112±3
3.2×10 ⁻⁴	5	0.88±0.03	0.91±0.04	0.97±0.04	118±4	117±4	115±4
1.0×10 ⁻³	5	0.82±0.07	0.86±0.07	0.90±0.08	117±4	116±4	113±4
3.2×10 ⁻³	5	0.78±0.06	0.82±0.05	0.88±0.05	121±4	118±4	121±4

± : Standard error

Table 2 Effect of TIPC on body temperature in rat

Dose (mg/kg, s. c.)	No. of tested	Body temperature(°C)					
		Before	0.5	1	2	3	5 hr.
0	10	36.8±0.2	37.3±0.2	37.0±0.1	37.0±0.2	37.0±0.1	37.1±0.1
1,000	10	37.0±0.2	37.2±0.1	36.9±0.2	36.7±0.1	36.6±0.1	37.0±0.1
0	7	37.6±0.1	37.8±0.1	37.6±0.1	37.7±0.1	37.6±0.1	37.6±0.2
3,200	7	37.5±0.1	37.7±0.1	37.2±0.1	36.6±0.2	36.2±0.2	36.5±0.2

± : Standard error

向を示したが、変化の程度は軽微であり、投与量に相関した変化でもなかった。また搏動数も TIPC の添加によって変化をうけなかった。すなわち、TIPC はモルモット摘出心房の機能に対し、特別な影響を与えるものではないと考えられる。

3. ラットの体温におよぼす影響

TIPC 3,200 mg/kg の大量皮下投与後 2～5 時間のラットの体温は、投与前値および対照群に比較してやや低かったが、体温は生理的な範囲内にとどまっていた。1,000 mg/kg の投与では、体温に事実上変化を与えなかった (Table 2)。

4. マウスの自発運動量におよぼす影響

TIPC の 32,100 および 320 mg/kg の皮下投与ではマウスの自発運動量に変化はみられなかった。1,000 および 3,200 mg/kg に増量すると、自発運動量は対照群に比べてやや減少の傾向がみられたが、有意差はなく、神経遮断剤投与時にみられるような、はっきりした変化ではなかった (Table 3)。

5. イヌの生体位の胃幽門部自動運動におよぼす影響

モルヒネ・ウレタンで麻酔したイヌの胃自動運動は、TIPC 100 および 320 mg/kg の静脈内投与では事実上影響をうけず、1,000 mg/kg で一過性の運動振幅の縮小がみられただけであった (Fig. 3)。

6. ウサギ摘出回腸の自動運動におよぼす影響

ウサギ摘出回腸の自動運動は TIPC の 1.0×10⁻⁴, 3.2×10⁻⁴, 1.0×10⁻³ および 3.2×10⁻³ g/ml の添加では

Table 3 Effect of TIPC on the locomotor activity in mice

Dose (mg/kg, s. c.)	No. of tested	Total number of movements for 30 min.	Percentage change
0	6	736±69	—
32	6	666±100	-9
100	6	664±140	-10
320	6	673±121	-8
1,000	6	494±112	-33
3,200	6	546±65	-26

± : Standard error

Table 4 Effect of TIPC on the contractile force of isolated rabbit ileum

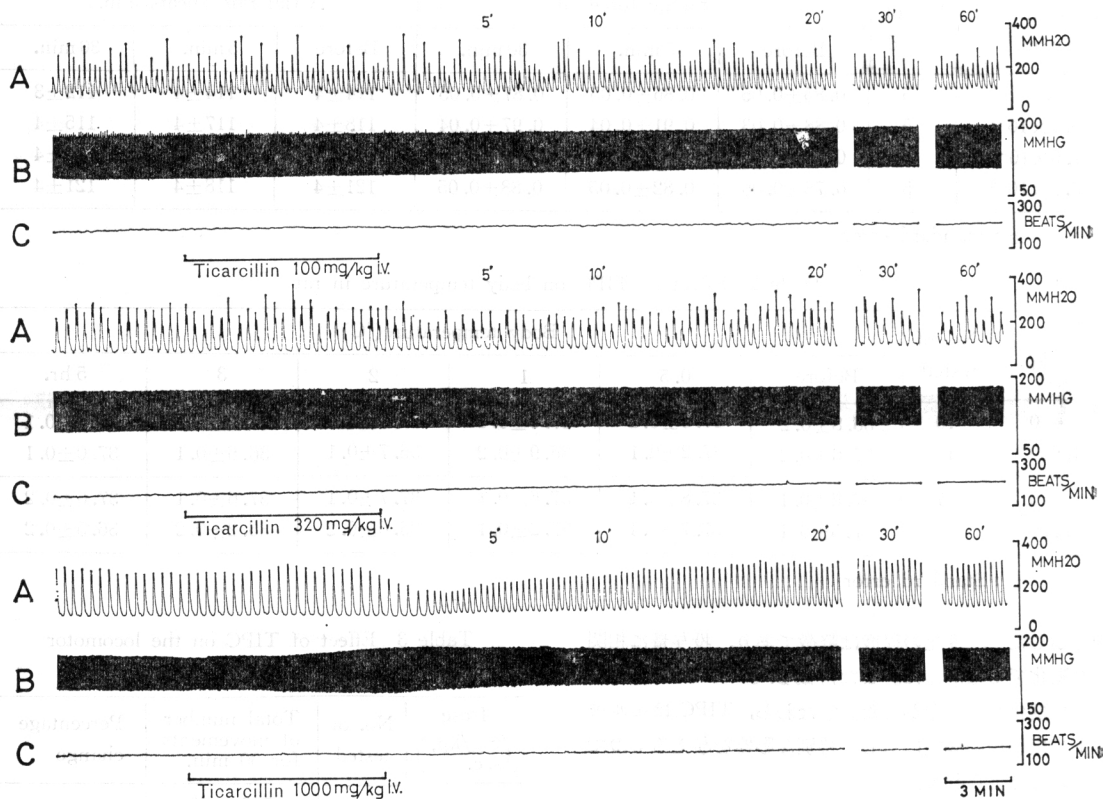
Concentration (g/ml)	No. of tested	Contractile force (g)		
		Before	5 min.	15 min.
0	5	4.0±0.4	4.0±0.4	4.2±0.4
1.0×10 ⁻⁴	5	4.0±0.4	4.1±0.4	4.2±0.4
3.2×10 ⁻⁴	5	4.0±0.2	4.3±0.2	4.8±0.2
1.0×10 ⁻³	5	4.1±0.4	4.5±0.4	5.0±0.4
3.2×10 ⁻³	5	4.1±0.3	4.7±0.5	4.9±0.5

± : Standard error

認むべき変化をうけなかった (Table 4)。

7. ラットの摘出子宮の自動運動におよぼす影響

Fig.3 Effects of TIPC on the gastric motility, blood pressure and heart rate in morphine-urethane anesthetized dog



A : (Upper row) ; Gastric motility
 B : (Middle row) ; Blood pressure
 C : (Lower row) ; Heart rate

Table 5 Effect of TIPC on the contractile force in rat isolated uterus

Concentration (g/ml)	No. of tested	Nonpregnant rat (force : g)		Pregnant rat (force : g)	
		Before	After	Before	After
0	5	5.32±0.26	5.64±0.24	6.79±0.77	6.65±0.71
3.2×10 ⁻⁴	5	5.01±0.36	5.36±0.42	5.96±0.17	6.03±0.31
1.0×10 ⁻³	5	5.30±0.25	5.60±0.36	6.43±1.04	6.40±0.99
3.2×10 ⁻³	5	5.06±0.36	5.22±0.39	6.35±0.92	5.24±0.81

± : Standard error

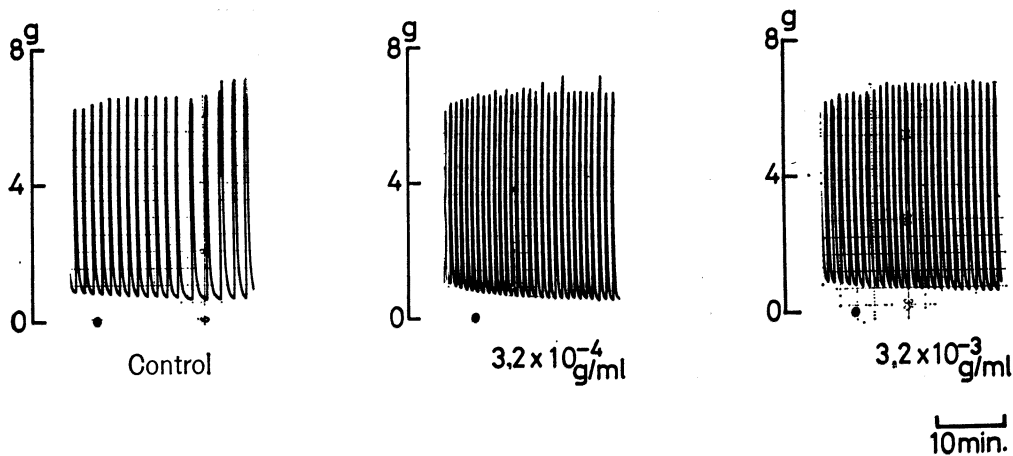
ラット摘出子宮の自動運動は、妊娠、非妊娠いずれの場合でも、TIPCの添加による影響をうけなかった (Table 5, Fig. 4)。

8. ペントバルビタール麻酔犬の尿排泄におよぼす影響
 麻酔犬に TIPC 100mg/kg 静脈内投与後の尿量, Na⁺,

K⁺ および Cl⁻ 排泄量の時間的推移は対照犬のそれと同様であった。320 および 1,000mg/kg では投与直後から尿量および電解質の排泄量が、投与量に依存して明らかに増加した。増加の程度は徐々に小さくなり、320mg/kg では1時間後には投与前値にほぼ回復したが、1,000mg/kg 投与時には2時間後でもなお有意の増加を示し

Fig. 4 Effects of TIPC on the contractile force in isolated rat uterus

Non pregnant rat



Pregnant rat

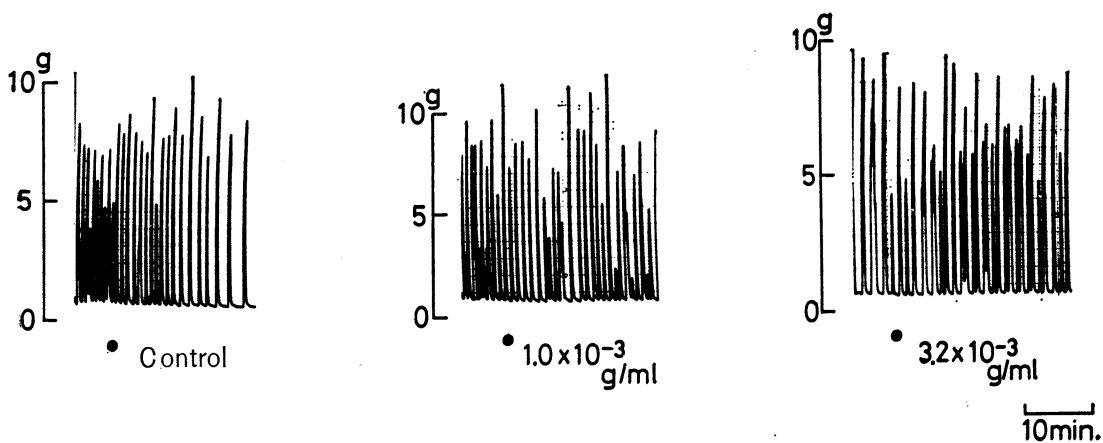


Table 6 Effect of TIPC on the urine excretion in anesthetized dog

Dose (mg/kg, i. v.)	No. of tested	Urine volume (ml/animal/15min.)							
		Before	0~15	15~30	45~60	75~90	105~120	165~180	0~180 min.
0	5	3.3±0.3	4.1±0.6	3.4±0.4	3.7±0.5	4.1±0.9	4.5±1.0	6.5±1.5	54.5±9.1
100	5	3.0±0.3	4.9±0.4	4.7±0.4	4.4±0.3	4.9±0.4	5.3±0.7	6.2±1.0	61.9±4.5
320	5	3.0±0.3	11.5±1.2	6.5±0.6	5.7±0.8	5.1±0.8	5.0±0.7	6.4±1.0	73.1±7.0
1,000	5	3.0±0.5	50.1±5.4	25.9±3.1	11.7±1.7	9.4±1.6	8.6±0.9	8.5±0.9	174.0±19.7

± : Standard error

ていた。電解質の変化中では Na⁺ が最も顕著であり、
変化の程度および時間的推移は尿量に類似していた。次

いで Cl⁻ で、K⁺ では小さく、持続時間も明らかに短か
かった (Table 6, 7, 8 および 9)。

Table 7 Effect of TIPC on the urinary excretion of sodium ion in anesthetized dog

Dose (mg/kg, i. v.)	No. of tested	Urinary excretion of Na ⁺ (μ Eq/animal/15 min.)							
		Before	0~15	15~30	45~60	75~90	105~120	165~180	0~180 min.
0	5	712 \pm 117	778 \pm 215	684 \pm 200	881 \pm 177	1037 \pm 278	1209 \pm 352	1827 \pm 481	13720 \pm 3201
100	5	607 \pm 167	1317 \pm 202	1214 \pm 142	1138 \pm 221	1274 \pm 229	1359 \pm 289	1681 \pm 326	16270 \pm 2337
320	5	1064 \pm 193	4059 \pm 397	2467 \pm 207	2218 \pm 413	2046 \pm 428	2064 \pm 331	2548 \pm 426	28660 \pm 3758
1,000	5	940 \pm 258	13348 \pm 1894	7895 \pm 915	3987 \pm 419	3211 \pm 344	2969 \pm 218	2809 \pm 223	54558 \pm 5477

\pm : Standard error

Table 8 Effect of TIPC on the urinary excretion of potassium ion in anesthetized dog

Dose (mg/kg, i. v.)	No. of tested	Urinary excretion of K ⁺ (μ Eq/animal/15 min.)							
		Before	0~15	15~30	45~60	75~90	105~120	165~180	0~180 min.
0	5	612 \pm 130	654 \pm 158	582 \pm 143	689 \pm 190	702 \pm 241	682 \pm 221	606 \pm 119	7906 \pm 2224
100	5	513 \pm 140	798 \pm 105	740 \pm 105	666 \pm 48	646 \pm 59	547 \pm 78	481 \pm 75	7415 \pm 776
320	5	501 \pm 38	1094 \pm 148	802 \pm 77	765 \pm 77	628 \pm 81	615 \pm 70	590 \pm 74	8360 \pm 734
1,000	5	440 \pm 97	1360 \pm 128	1153 \pm 124	805 \pm 122	628 \pm 98	552 \pm 85	479 \pm 52	8725 \pm 1035

\pm : Standard error

Table 9 Effect of TIPC on the urinary excretion of chloride ion in anesthetized dog

Dose (mg/kg, i. v.)	No. of tested	Urinary excretion of Cl ⁻ (μ Eq/animal/15 min.)							
		Before	0~15	15~30	45~60	75~90	105~120	165~180	0~180
0	5	638 \pm 159	728 \pm 263	621 \pm 227	813 \pm 174	954 \pm 283	1043 \pm 304	1499 \pm 336	11892 \pm 2987
100	5	573 \pm 78	574 \pm 76	801 \pm 133	907 \pm 173	1143 \pm 215	1279 \pm 250	1626 \pm 278	13870 \pm 2097
320	5	751 \pm 150	1117 \pm 252	1033 \pm 169	1310 \pm 303	1224 \pm 306	1244 \pm 303	1584 \pm 376	15313 \pm 3175
1,000	5	490 \pm 227	3629 \pm 1383	2305 \pm 911	1382 \pm 582	1413 \pm 484	1484 \pm 335	1886 \pm 245	21531 \pm 6245

\pm : Standard error

文 献

- 1) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON : α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin : *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970 : 390~395, 1971

GENERAL PHARMACOLOGY OF TICARCILLIN

FUMIO HONDA, TAKAHARU ONO, JYO MORI and MINORU OHTSUKA

Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Pharmacological effects of ticarcillin (TIPC) on the cardiovascular system, central nervous system, smooth muscles and urinary excretion were investigated in whole animals and isolated organs.

TIPC had essentially no effect on the systemic blood pressure, heart rate, respiration and electrocardiographic pattern in the anesthetized dog. In isolated guinea-pig atrium, the drug was virtually without effect on positively or negatively inotropic and chronotropic activities.

At a large subcutaneous dose of 3,200 mg/kg, TIPC produced a slight decrease in the body temperature, but the change was within a normal range. At subcutaneous doses more than 1,000 mg/kg of TIPC, the locomotor activity in mice revealed a slight tendency toward reduction to a statistically insignificant extent.

Although a slight and transient inhibition of spontaneous contraction of the pyloric antrum in the morphine-urethane anesthetized dog was observed after an intravenous administration of 1,000 mg/kg of TIPC, the compound was entirely devoid of effect on contraction of the isolated rabbit ileum and rat uterus.

Intravenous injection of 320 and 1,000 mg/kg of TIPC produced an increase of urinary volume. The change was most remarkable immediately after the administration and then gradually decreased. An increase in urinary excretion on Na^+ was almost comparable to an increase in urine volume. On the other hand, increase of K^+ excretion was slight in degree and not lasting.