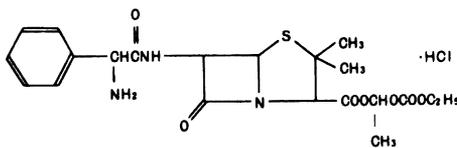


Bacampicillin hydrochloride の一般薬理作用

丸山 裕・寺澤道夫・今村 博

吉富製薬株式会社生物研究所

スウェーデンのアストラ社で開発された新しい penicillin 誘導体、Bacampicillin hydrochloride (BAPC) は Ampicillin (ABPC) と比較して、経口投与によって速やかに吸収され¹⁾、生体内で加水分解によって生成した ABPC が効果を示すとされている²⁾。この BAPC の一般薬理作用について検討した。



実験材料および方法

動物

雌雄 dd マウス (体重18~26g)、雌雄 Wistar ラット (体重180~300g)、雌性 (体重300~350g) および雄性 Hartley モルモット (体重450g 前後)、雌性ウサギ (体重3~4 kg)、以上九州実験動物センター供給、を恒温 (23±2℃)、恒湿 (55±5%) の条件で飼育したものを用い、また雌雄雑種成犬 (体重9.5~16kg) を使用した。

薬物

BAPC は静脈内投与および摘出臓器実験では精製水に溶解し、その他の実験では 0.5% methyl cellulose 溶液に懸濁して被検液とした。必要に応じて ABPC および既知標準薬を対照薬として用いた。

実験方法

I. 中枢神経系におよぼす影響

1. 自発運動に対する作用

雄性マウスを1群5匹とし、20×40×20 (高さ) cm の金属製箱内に1群ずつ群居させ、その運動量を photo-cell 法³⁾によって測定した。被検液を経口投与し、40分後から20分間の遮光回数を測定し、対照群と比較して被検薬の影響を検討した。

2. 麻酔増強作用

雄性マウスを1群5匹とし、被検液を経口投与し、26℃の恒温箱内に放置した。60分後、麻酔閾下量の sodium hexobarbital (40mg/kg) を腹腔内に投与し、15分および30分後に正向反射の消失の有無をしらべた。2回とも正向反射の消失を示したとき麻酔増強率100%とし、被検薬による50%作用増強量を PD₅₀ で求めた。なお、正向反射の消失は3秒以上持続するものとした。

3. 抗痙攣作用

1) 最大電撃痙攣法

雄性マウスを1群5匹とし、被検薬を経口投与した。60分後に WOODBURY-DAVENPORT⁴⁾ の電撃装置を用い、2,000V, 12.5mA, 0.2秒の交流電流を双極銀球電極を通してマウスの角膜に通電刺激し、誘発される強直伸展性痙攣 (tonic extensor) の発現率から50%抑制量を ED₅₀ で求めた。

2) Chemoshock 法⁵⁾

雄性マウスを1群5匹とし、被検薬を経口投与した。60分後、pentetrazol (150mg/kg) あるいは strychnine (1.5mg/kg) を皮下投与し、30分後の致死率から50%抑制量を ED₅₀ で求めた。

4. 闘争性抑制作用

雌性マウスを1群6匹 (3対) とし、被検液を経口投与した。60分後に TEDESCHI ら⁶⁾ の方法に準じ、350V, 0.8mA の交流電流を scrambler を介して3分間通電し、その時にみられる闘争反応の回数を測定し、対照群の闘争回数に対する50%抑制量を ED₅₀ で求めた。

5. 体温に対する作用

雌性 Wistar ラットを1群5匹とし、被検液の経口投与後、1時間ごとに6時間まで直腸温を測定した。変化度 (Δ℃) は各時間における vehicle 投与群の体温との差で示した。

6. 鎮痛作用

1) Phenylquinone 法

HENDERSHOT ら⁷⁾ の方法によった。雌性マウスを1群6匹とし、被検液を経口投与した (10ml/kg)。1時間後、0.02% phenylquinone 溶液 10ml/kg を腹腔内に投与し、

その時生じる stretch 症状の回数を20分間測定し、対照群と比較して抑制率を求めた。

2) 電気刺激法

小澤ら⁹⁾の変法によった。雄性マウスを1群10匹とし、被検液を経口投与(10ml/kg)した後15分間隔で60分間、マウスの尾部を電気刺激装置(日本光電製、MSE-3R)により25volt, 40msec., 1Hzの矩形波で5秒間通電刺激し、squeakを生じなかった場合を鎮痛効果と見做した。なお、実験動物はあらかじめ2~3秒以内に反応するものを選び、効果は有効率(%)で示した。

7. 自発脳波に対する作用

雌雄ウサギ8羽を用い、人工呼吸下に脳定位固定装置(東大脳研型)に固定した。皮質脳波はネジ電極を頭蓋骨にねじこみ、MONNIER and GANGLOFF⁹⁾の座標図に従い、運動領(A:6, L:2およびL:5)と知覚領(P:2, L:4およびL:7)から、また深部脳波は同心電極(ステンレススチール製、内径0.2mm, 外径0.5mm, 極間距離0.5~1mm)をSAWYERら¹⁰⁾の座標図に基いて背側海馬(P:3, L:4, V:5)および扁桃核(A:2, L:6, V:6)の部位に刺入し、双極で誘導記録した。不関電極は鼻骨におき、また同時に心電図(第II誘導)も記録した。被検液は経口投与し、観察は投与直後から3時間行なった。

II. 体性神経系におよぼす影響

1. 筋弛緩作用

1) 回転棒法¹¹⁾

雄性マウスを1群5匹とし、被検液を経口投与した。60分後、マウスを毎分11回で回転している回転棒(直径2.8cm)上のにせ、1分以内の落下率をしらべ、被検薬の影響を検討した。

2) 懸垂法¹²⁾

雄性マウスを1群5匹とし、被検液を経口投与した。60分後、マウスを15cmの高さに張った直径1.3mmの針金に懸垂させ、30秒以内に後肢を針金に掛けなかった場合あるいは落下した場合を筋弛緩作用の発現とみなし、被検薬の影響を検討した。

2. 摘出ラット横隔膜神経筋に対する作用

BULBRING¹³⁾の方法によった。雄性ラットを用い、常法により作成した横隔膜神経筋標本を浴温37°C, 100% O₂を通気したTyrode液(glucoseを2倍量)を含むMagnus管中(50ml)に懸垂した。刺激は矩形波の直接刺激(0.05Hz, 0.7msec., 30V)および間接刺激(0.05Hz, 0.7msec., 4~15V)を10秒毎に交互に加え、横隔膜の収縮を負荷1gをかけた等張性ヘーベルを介してキモグラフ上にペン記録した。

3. 局所麻酔作用

BULBRING¹⁴⁾の方法を改変して行なった。実験前日に背部を脱毛した雄性モルモットを用い、背部に左右対称に2ヶ所ずつ計4ヶ所(間隔約3cm)をピンで刺激することによって皮膚の反応が起こることをあらかじめ確認した。被検液はprocaineの0.3%液および1.0%液、およびBAPCの低濃度液と高濃度液を、4×4ラテン方格配置を用いて割りつけて皮内投与した(0.1ml)。投与5分後から6回ずつ5分間隔で30分目まで計36回、ピンで丘疹を2~5秒間隔で刺激し、皮膚反応の陰性回数を調べた。実験には4×4ラテン方格の2回くりかえしで8匹の動物を使用し、効力検定は2×2点法を用い、procaineの局所麻酔作用を1として被検薬の強度を比較した。

III. 自律神経系におよぼす影響

1. 瞳孔に対する作用

雄性マウスを1群5匹とし、被検液を経口投与した。60分後、瞳孔直径を実体顕微鏡を用いて20倍に拡大して計測した。対照群の瞳孔直径に対して3倍の散瞳をきたす被検薬の用量をED₃で求めた。

2. 摘出モルモット気管平滑筋に対する作用

1) 気管平滑筋に対する直接作用

雄性モルモットを用い、TAKAGIら¹⁵⁾の方法によって作製した気管平滑筋標本を、浴温37°C, 空気を通気したTyrode液を含むMagnus管中(10ml)に懸垂した。基線が安定した後、被検液を累積的に添加し、気管平滑筋に対する影響を等張性ヘーベルを介してキモグラフ上に記録した。

2) Acetylcholine(ACh)収縮に対する作用

前記と同様の操作でおこなった。ACh 10⁻⁵g/mlを添加し、気管平滑筋収縮に対する被検薬の影響を検討した。

3) 抗isoproterenol作用

気管平滑筋標本にACh 10⁻⁵g/mlを添加し、収縮反応が最大になった後、dl-isoproterenolを累積的に添加し、弛緩作用の用量作用曲線に対する被検薬の影響を検討した。効果の判定は被検液添加5分後に行ない、VAN Rossum¹⁶⁾の方法に従ってpA₂, pD'₂を求めた。

3. 摘出モルモット回腸における抗histamineおよび抗ACh作用

雄性モルモットを用い、18時間絶食後撲殺し、回腸を摘出した。約2cmの長さの回腸標本を浴温37°C, 空気を通気したTyrode液を含むMagnus管中(10ml)に懸垂し、histamineおよびAChの累積投与による回腸の収縮を0.75gの負荷をかけた等張性ヘーベルを介してキモグラフ上に記録した。効果の判定は被検液添加3分

後に行ない、同様に pA_2 および pD'_2 を求めた。

4. 摘出ラット輸精管における抗 noradrenaline 作用 雄性ラットを撲殺し、常法により輸精管を摘出した。

長さ 2cm の輸精管標本を浴温 37°C 、100% O_2 通気した Tyrode 液を含む Magnus 管中 (10ml) に懸垂し、*l*-noradrenaline の累積投与による輸精管の収縮を、0.3g の負荷をかけた等張性ヘーベルを介して、キモグラフ上に記録した。効果の判定は被検液添加 3 分後に行ない、同様に pA_2 および pD'_2 を求めた。

5. 摘出ラット胃底切片における抗 serotonin 作用

雄性ラットを用い 18 時間絶食後撲殺し、常法によって胃底標本を作製した。2cm の胃底標本を浴温 37°C 、95% O_2 および 5% CO_2 の混合ガスを通気した Tyrode 液を含む Magnus 管中 (10ml) に懸垂し、serotonin の累積投与による胃底標本の収縮を 0.75g の負荷をかけた等張性ヘーベルを介してキモグラフ上にペン記録した。効果の判定は被検液添加 3 分後に行ない、同様に pA_2 および pD'_2 を求めた。

6. 摘出ラット子宮自動運動に対する作用

雌性ラットを撲殺し、常法により未妊娠および妊娠ラット子宮を摘出した。約 2cm の子宮標本を浴温 37°C 、空気を通気した Locke 液を含む Magnus 管中 (10ml) に懸垂した。子宮の自動運動は 0.5g の負荷をかけた等張性ヘーベルを介してキモグラフ上に記録し、自動運動に対する被検薬の影響を検討した。

7. 腸管輸送能に対する作用

JANSSEN ら¹⁷⁾ の方法を一部変更しておこなった。18 時間以上絶食した雌性マウスを 1 群 6 匹とし、被検液を経口投与した。30 分後に 10% 炭末液 (0.5% methyl cellulose 溶液に懸濁) 0.3ml を経口投与し、さらに 20 分後マウスを頸椎の脱臼により殺し、ただちに小腸を胃幽門部から虫様突起まで注意深く取り出し、全長に対する炭末先端の到達距離の割合から輸送率を求めた。

IV. 呼吸循環系におよぼす影響

1. 呼吸、血圧、心拍数および心電図に対する作用

雌雄雑種犬を sodium pentobarbital (35mg/kg i.p.) で麻酔後、背位に固定した。呼吸は気管に挿入したカニューレより呼吸流速計 (日本光電, MFP-1T) に導き、その頻度を計測し、血圧は左大腿動脈圧を電気血圧計 (日本光電, MP-4T) で検出し、心拍数は血圧脈波を cardiometer (日本光電, RT-5) に導いて計測し、これらを多用途監視装置 (日本光電, RM-150 および R-1,000) のペン書きレコーダー上に同時記録した。また、心電図は標準四肢誘導法により第 I, II, III および aVR, aVL, aVF 誘導による波形を心電計 (フクダ電

子, DU-3S) を使用して記録した。被検液は左大腿静脈内に挿入固定したポリエチレン管を通して 0.5ml/kg の液量を 3ml/min の速度で投与した。

2. 摘出モルモット心房に対する作用

前田¹⁸⁾ の方法によった。雌性モルモットを用い、左右両心房からなる心房標本を浴温 $30.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、95% O_2 および 5% CO_2 の混合ガスを通気した Tyrode 液を含む Magnus 管中 (10ml) に懸垂した。収縮力は force displacement transducer (日本光電, SB-1T) を用いて導出し、carrier amplifier (日本光電, RP-2) を介してインク書きオシログラフ (日本光電, WI-380) 上に記録した。また、拍動数は pulse rate tachometer (日本光電, RT-2) を用いて測定した。なお、標本に加える負荷は 0.5g とした。

V. 他の薬理作用

1. 尿量および電解質代謝に対する作用

LIPSCHITZ¹⁹⁾ の変法によった。雄性ラットを 18 時間絶食後 (ただし、水は自由に与えた) さらに 3 時間絶食絶水し、その時の体重が 180~230g の範囲のものを実験に使用した。被検液 (生理食塩液で溶解) を経口投与し (25ml/kg)、1 匹ずつ採尿ケージに入れ、4 時間後までの尿を採取した。尿中電解質 (Na, K および Cl) は炎光光度計 (日立 205DT 型) および auto analyzer II (Technicon 社)、尿 pH は pH メーター (東亜電機工業) を用いて測定した。

2. 血液凝固、線溶系に対する作用

1) マウス出血時間に対する作用

DOTTLE ら²⁰⁾ の方法を一部改変して行なった。雄性マウスを 1 群 5 匹とし、被検液を経口投与して 1 時間後、マウスをホルダーに固定し、尾を圧迫しない程度にテープでとめ、尾根部から 2cm の部位で露出した尾静脈を切断した。直ちに 37°C の Ringer 液中に出血部位を浸し、止血までの時間を測定して出血時間とした。

2) ラット血液凝固線溶系に対する作用

雄性ラットを 1 群 5 匹として被検液を経口投与した。60 分後に ether 麻酔下で開腹し、シリコン処理注射器で腹部大動脈からクエン酸加血液 (3.8% クエン酸ナトリウム 1 容に対し血液 9 容) を採取した。この血液を 4°C 、3,000rpm で 10 分間遠心分離し血漿を得た。

全血カルシウム再加凝固時間 (WBCT) は 0.2ml の全血を 37°C 、2 分間加温し、 37°C に加温した 0.1ml の M/20 塩化カルシウム溶液を加え fibrometer (Baltimore Biological Laboratory) で測定した。

プロトロンビン時間 (PT)²¹⁾ は 0.1ml の血漿を 37°C で 25 分間加温したのち、 37°C に加温した 0.2ml のトロ

ンボキナーゼ懸濁液 (シンプラスチン, Warner-Chilcott Laboratories) を加え, また活性部分トロンボラスチン時間(APTT)²²⁾、²³⁾ は 0.1ml の血漿に 0.1ml の活性セファロプラスチン (DADE) を加え 37°C で 5 分間加温したのち, 37°C に加温した 0.1ml の M/40 塩化カルシウム溶液を加え, Electra 600 (Medical Laboratory Automation) を用いて測定した。線溶活性としてユーグロブリン溶解時間²⁴⁾ は euglobulin clot lysis time recorder (Carmanan) で測定した。

3. 血糖に対する作用

雄性マウスを 1 群 16 匹とし, 被検液を経口投与した。2 時間後, 頸動脈を切断し, 血液を採取して佐々木ら²⁵⁾ の方法により auto analyzer を用いて血糖値を測定した。

4. 血清脂質に対する作用

雄性ラットを 1 群 12 匹とし, 被検液を経口投与し絶食した。18 時間後, 被検液を経口投与さらに 4 時間後に頸動脈より採血した。血清中のコレステロールは ZLATKIS 法²⁶⁾ トリグリセライドは KESSLER 法²⁷⁾ の方法により auto analyzer を用いて測定した。

5. 抗浮腫作用

WINTER 法²⁸⁾ の方法によった。雄性 Donryu ラット (体重 130g 前後) を 1 群 5 匹とし, 被検液を経口投与 (25ml/kg) して 1 時間後, 起炎物質として 1% carrageenin あるいは 2% dextran 溶液 0.05ml を右後肢足蹠皮下に注射した。3 時間後, 足容積を測定し, 対照群に対する抑制率を求めた。なお, carrageenin 浮腫実験には 18 時間絶食したラットを用いた。

実験結果

I. 中枢神経系におよぼす影響

1. 自発運動 (マウス), 2. sodium hexobarbital 麻酔 (マウス), 3. 電気刺激および化学ショック瘻れん (マウス), 4. 闘争行動 (マウス) および 5. 正常体温 (ラット) に BAPC は 1,000mg/kg p.o. でほとんど影響を与えず, 6. phenylquinone writhing 法および電気刺激法 (マウス) で鎮痛作用を示さなかった。また, ウサギ自発脳波に対しても BAPC は 1,000mg/kg p.o. で影響を与えなかった (Table 1)。

II. 体性神経系におよぼす影響

1. 筋弛緩作用

BAPC は 1) 回転棒法および 2) 懸垂法において,

Table 1 Influence of BAPC on central nervous system

Methods	BAPC ED ₅₀ (mg/kg)	Chlorpromazine ED ₅₀ (mg/kg)	Diazepam ED ₅₀ (mg/kg)
1. Spontaneous locomotor activity (mouse p. o.)	>1,000	4.64	58.9
2. Narcosis potentiation (mouse p. o.)	>1,000	3.1	3.2
3. Anticonvulsant (mouse p. o.)			
1) Electroshock	>1,000	119	2.13
2) Chemoshock pentetrazol	>1,000	100	1.7
strychnine	>1,000	100	5.4
4. Taming effect (mouse p. o.)	>1,000	3.85	0.32
5. Body temperature (rat p. o., FD1.5)	>1,000	5~10	5~20
6. Analgesic activity (mouse p. o.)			
1) Phenylquinone test	>1,000	2.5	13
2) Electric stimuli test	>1,000	4 (i. p.)	50 (i. p.)
7. Spontaneous EEG (rabbit p. o.)	>1,000		

1,000mg/kg p.o. でまったく体性機能に影響を与えなかった。

2. 摘出ラット横隔膜神経筋に対する作用

BAPC は ABPC と同様に 10⁻⁴M 以下の濃度で, 横隔膜への直接刺激ならびに横隔膜神経への間接刺激による筋攣縮を, まったく抑制しなかった。

3. 局所麻酔作用

BAPC は浸潤麻酔法で procaine の 2.2 (1.4~3.1) 倍の局所麻酔作用を示した。ABPC は 10% W/V の濃度で局所麻酔作用を示さなかった。

III. 自律神経系におよぼす影響

1. 瞳孔に対する作用

BAPC は 1,000mg/kg p.o. で瞳孔にほとんど影響を与えなかった。Atropine sulfate は散瞳作用を示し, ED₃ は 1.65mg/kg s.c. であった。

2. 摘出モルモット気管平滑筋に対する作用

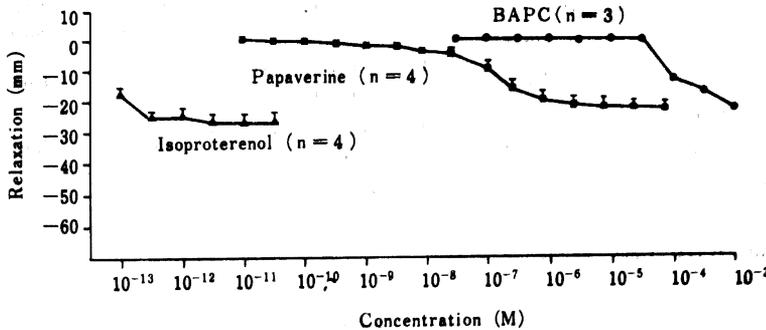
1) 気管平滑筋に対する直接作用

BAPC は 10⁻⁴M で気管平滑筋の弛緩作用を示した (Fig. 1)。Isoproterenol および papaverine はそれぞれ 10⁻¹³, 3 × 10⁻¹¹M で弛緩作用を示した。

2) ACh 攣縮に対する作用

BAPC は 10⁻³M で ACh による気管平滑筋の攣縮をわずかに弛緩させた。Isoprotérenol は 3 × 10⁻⁹M で

Fig. 1 Dose-relaxation curve in isolated guinea pig tracheal strip preparation



Each point is the mean \pm S.E.

弛緩作用を示した。

3) 抗 isoproterenol 作用

BAPC は 10^{-4} M の前処置で isoproterenol の作用に影響を与えなかった。しかし, propranolol は明らかな拮抗作用 (pA_2 8.7 ± 0.2) を示した。

3. 摘出モルモット回腸における抗 histamine および抗 ACh 作用

BAPC は histamine および ACh に対して, papaverine と同程度の非競合的拮抗作用を示した (Table 2)。

Table 2 Effect of BAPC on histamine and acetylcholine induced contractions of isolated guinea pig ileum

Compound	Agonist			
	Histamine		Acetylcholine	
	pA ₂	pD' 2	pA ₂	pD' 2
BAPC		4.1		4.5
ABPC		<4		<4
Papaverine		4.5		4.3
Chlorphenilamine	8.3	5.8	5.2	4.4
Atropine	5.4		8.9	

4. 摘出ラット輸精管における抗 noradrenaline 作用
BAPC は ABPC と同様に 10^{-4} M で noradrenaline による収縮に影響を与えなかった。

5. 摘出ラット胃底標本における抗 serotonin 作用
BAPC は ABPC と同様に 10^{-4} M で serotonin による収縮に影響を与えなかった。しかし, cyproheptadine は pA_2 7.7, pD'_2 6.9 と強い拮抗作用を示した。

6. 摘出ラット子宮自動運動に対する作用
BAPC は未妊娠子宮自動運動に対して, 3×10^{-5} M

以下の濃度で影響を与えなかった。 10^{-4} M では 5 例中 3 例に頻度および振幅の減少 (約 20%), 1 例に振幅の減少 (7%) が認められた (Fig. 2-a)。

妊娠子宮の自動運動に対して, BAPC の 10^{-5} M では影響はみられず, 3×10^{-5} M で振幅の軽度の抑制 (10% 以下) が認められた (3 例)。 10^{-4} M では振幅の抑制 (約 50%, 3 例) が認められたが, 頻度の増加あるいは減少が各 1 例に認められた (Fig. 2-b)。ABPC は 10^{-4} M で未妊娠子宮の自動運動に影響を与えなかった (3 例)。妊娠子宮の自動運動に対して, ABPC は 10^{-4} M で 5 例中 1 例に振幅の抑制 (50% 以上) が認められた。

7. 腸管輸送能に対する作用

BAPC は 1,000 mg/kg p.o. で腸管輸送能を亢進した (Table 3)。

IV. 呼吸循環系におよぼす影響

1. 呼吸, 血圧, 心拍数および心電図に対する作用

BAPC は 3mg/kg i.v. で呼吸, 血圧および心拍数に影響を与えなかった。 10 mg/kg i.v. 投与では一過性の呼吸数の増加, 血圧の低下傾向および心拍数の増加傾向を示したが, これらの変化は投与終了から 5 分後にはほとんど消失した (Fig. 3)。

心電図波形 (第 II 誘導) は 3mg/kg i.v. で, S 波および T 波の増高, 10 mg/kg i.v. では R 波の低下, S 波および T 波の増高がみられ, これらの変化は 15~30 分間持続した。

ABPC は 10 および 30mg/kg i.v. で呼吸, 血圧, 心拍数および心電図にほとんど影響を与えなかった (Fig. 4)。

2. 摘出モルモット心房に対する作用

BAPC は 10^{-5} M まで収縮力および拍動数にほとんど影響を与えなかった。 10^{-4} M では拍動数が 33.8 ± 3.0

Fig. 2-a) Effect of BAPC on spontaneous contractions of isolated nonpregnant rat uterus *in vitro*

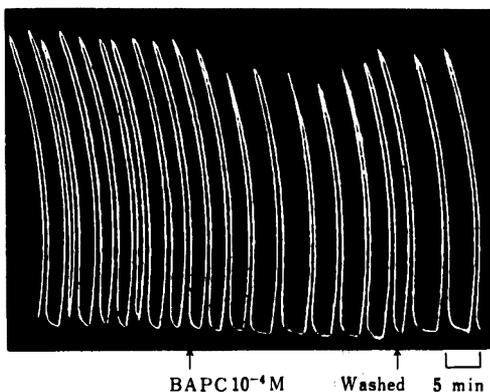


Fig. 2-b) Effect of BAPC on spontaneous contractions of isolated pregnant rat uterus *in vitro*

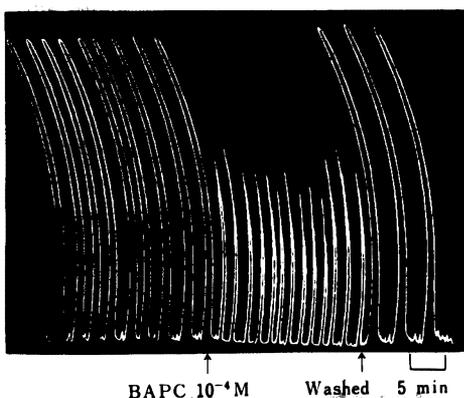


Table 3 Effect of BAPC on the gastrointestinal propulsion of charcoal suspension in mice

Compound	Dose mg/kg, p. o.	Propulsive activity (%) Mean \pm S. E.
	0	43.4 \pm 3.7
BAPC	100	44.6 \pm 2.0
	300	46.9 \pm 3.0
	1,000	54.9 \pm 2.9*

Significant difference as compared to control

* $P < 0.05$

S. E.: Standard error

%, 収縮力は $39.1 \pm 3.2\%$ 減少した。 $10^{-3} M$ では添加 5 ~ 6 分後に拍動は停止した (Fig. 5)。

V. 他の薬理作用

1. 尿量および電解質代謝に対する作用

BAPC は 100mg/kg p. o. では尿量, 尿中電解質およ

び尿 pH に対して影響を与えなかった。 1,000mg/kg p. o. では尿量, Na, Cl 排泄量および Na/K 比は減少した (Table 4)。

ABPC は 100mg/kg p. o. では尿量, 尿中電解質および尿 pH に対しては影響を与えなかった。 1,000mg/kg p. o. では Na 排泄量は増加したが, 尿量, K, Cl 排泄量, Na/K 比および尿 pH に対しては影響を与えなかった。

2. 血液凝固, 線溶系に対する作用

1) マウス出血時間に対する作用

BAPC は ABPC と同様に 1,000mg/kg p. o. で出血時間に影響を与えなかった。

2) ラット血液凝固, 線溶系に対する作用

BAPC は ABPC と同様 1,000mg/kg p. o. で血液凝固, 線溶系に変化を与えなかった。

3) 血糖に対する作用

Fig. 3 Effects of BAPC on respiration, blood pressure and heart rate in anesthetized dogs

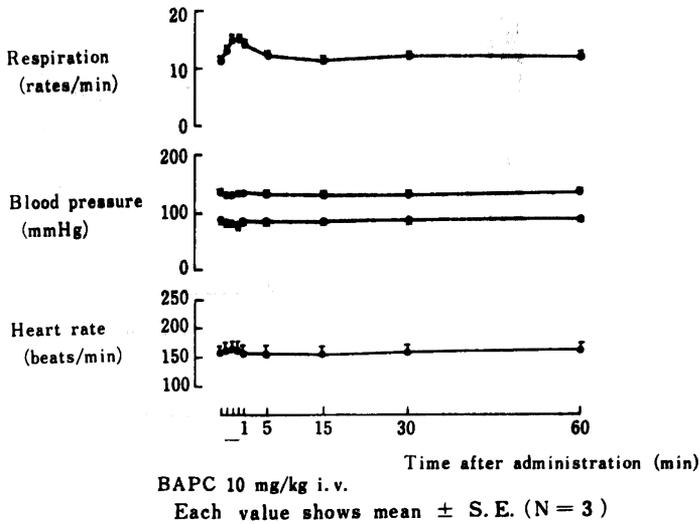


Fig. 4 Effects of ABPC on respiration, blood pressure and heart rate in anesthetized dogs. Each value shows mean \pm S.E. (N=3)

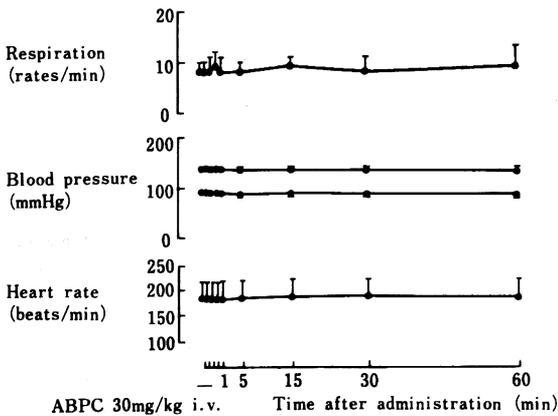


Fig. 5 Effect of BAPC on beats rate (triangle) and contractile force (circle) in the isolated guinea pig atria

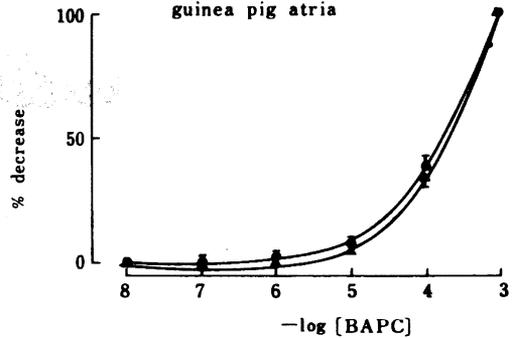


Table 4 Effects of BAPC and ABPC on urine volume and excretion of electrolytes on saline-loaded rats

Compounds	Dose mg/kg p.o.	Number of rats	Urine volume (ml/100g/4hr)	Excretion (μ Eq/100g/4hr)			Na/K	pH
				Na	K	Cl		
Control		10	1.0 \pm 0.1	136 \pm 15	49 \pm 6	160 \pm 17	3.0 \pm 0.3	6.2 \pm 0.1
BAPC	100	10	1.4 \pm 0.2	183 \pm 20	74 \pm 7	228 \pm 23	2.5 \pm 0.2	5.9 \pm 0.1
	1,000	10	0.3 \pm 0.1	34 \pm 10**	38 \pm 10	58 \pm 17**	0.8 \pm 0.1**	-
ABPC	100	10	1.1 \pm 0.2	169 \pm 33	65 \pm 13	204 \pm 39	2.7 \pm 0.3	6.2 \pm 0.2
	1,000	10	0.8 \pm 0.1	237 \pm 25**	68 \pm 8	228 \pm 23	3.6 \pm 0.2	6.7 \pm 0.2

Significant difference as compared to control, **p<0.01

BAPC は 1,000mg/kg p. o. で血糖値に影響を与えなかった。

4) 血清脂質に対する作用

BAPC は 1,000mg/kg p. o. で血清コレステロールおよびトリグリセライドに影響を与えなかった。

5) 抗浮腫作用

BAPC は ABPC と同様に 1,000mg/kg p. o. で carrageenin および dextran 浮腫を抑制しなかった。

総括ならびに結論

BAPC は経口投与による吸収が ABPC に比べて良好で、生体内で速やかに ABPC へ加水分解されて作用を発揮することが知られている¹⁾。

中枢神経系に対して BAPC は 1,000mg/kg の経口投与でマウスの自発運動、hexobarbital 麻酔、電気および化学ショック痙攣、闘争行動、ラットの体温およびウサギの自発脳波などに影響を与えなかった。体性機能に対して、BAPC は 1,000mg/kg の経口投与でマウスの回転棒法および懸垂法において影響を与えず、またラットの横隔膜神経筋標本において、 10^{-4} M で電気刺激による筋縮痛をほとんど抑制せず、中枢性および末梢性の筋弛緩作用を示さなかった。自律神経系に対して、BAPC は摘出ラット輸精管およびモルモット気管平滑筋標本において交感神経 α および β 遮断作用を示さなかった。また BAPC は 1,000mg/kg の経口投与でマウスの瞳孔に影響を与えないことから、BAPC は自律神経系に作用しないものと考えられる。

摘出モルモット回腸標本において、BAPC は histamine および ACh に対して papaverine と同様に非競合的な拮抗作用を示し、papaverine と同程度の効力を示した。摘出モルモット気管平滑筋標本においても、BAPC は 10^{-4} M で気管平滑筋の弛緩作用を示したが、その効力は papaverine に比べて弱かった。また BAPC は 10^{-4} M で未妊娠および妊娠ラット子宮の自動運動を抑制したが、ABPC では抑制は認められなかった。このことから、BAPC に向筋性の鎮痙作用を有することが示唆された。また、BAPC はモルモットを用いた浸潤麻酔法で procaine よりも強い局所麻酔作用を示したが、その作用は ABPC には認められなかった。

呼吸循環系に対して、麻酔犬で BAPC の 10mg/kg を静脈内投与した時、呼吸および心拍数の増加と血圧の低下、ならびに心電図波形に対する影響が一過性に認められたが、その程度は軽度で回復も速やかであった。ABPC では 30mg/kg の静脈内投与でほとんど影響を与えなかった。

一方、マウスを用いた電気および化学刺激による鎮痛試験、ラットを用いた carrageenin および dextran による抗浮腫試験および血液凝固線溶系に対する試験において、経口投与された BAPC は ABPC と同様に影響を与えなかった。

このように、BAPC は摘出臓器を用いた *in vitro* の実験、局所麻酔実験での被検薬の局所投与および麻酔犬への静脈内投与時に、ABPC と異なる薬理作用を示した。BAPC は前述した様に、生体内では ABPC に変化して効果を発揮することが知られており²⁾、ここでみられる BAPC の薬理作用は未変化 BAPC の性質と考えられる。経口投与による実験で、両者にほとんど差が認められていない事実は上記の理由に対応するものと考えられる。

ラットの利尿実験において、BAPC は 1,000mg/kg の経口投与で尿量および尿中電解質 (Na^+ , Cl^-) の排泄量を減少させ、ABPC は Na^+ 排泄量を増加させた。しかし、ラットの 5 週間経口投与毒性試験²⁹⁾ においては、BAPC 1,000mg/kg 群はそれとほぼ等モルの ABPC 700mg/kg 群と同様に、尿量および尿中電解質にはほとんど影響を与えていない。このことから、食塩水負荷ラットでみられた変化は大きな意義を有しないものと考えられる。なお、その機序などについては明らかでない。また、BAPC は 1,000mg/kg の経口投与でマウスの腸管輸送能を亢進したが、これも大量経口投与による非特異的な作用と考えられる。

以上の成績から、BAPC は経口投与において中枢および自律神経系、体性機能、血液凝固線溶系、histamine や serotonin などの chemical mediator、血糖および血清脂質などにほとんど影響を与えず、静脈内投与時に呼吸循環系に対する影響が一過性に軽度に認められるにすぎなかった。したがって、BAPC は経口的に投与されたとき、ABPC と同様に抗菌作用のほかに、特異な薬理作用を発現しないものと推定される。

(本研究は吉富製薬株式会社、台糖ファイザー株式会社共同企画に基づいて実施されたものである)。

文 献

- 1) BODIN, N. O.; B. EKSTRÖM, U. FORSGREN, L. P. JALAR, L. MAGNI, C. H. RAMSAY & B. SJÖBERG: Bacampicillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8: 518-525, 1975
- 2) SWAHN, Å.: Gastrointestinal absorption and metabolism of two ³⁵S-labelled ampicillin es-

- ters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 9: 299~306, 1976
- 3) DEWS, P. B.: The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice. *Brit. J. Pharmacol.* 8: 46~48, 1953
 - 4) WOODBURY, L. A. & V. D. DAVENPORT: Design and use of a new electroshock seizure apparatus and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. int. Pharmacodyn.* 92: 97~107, 1952
 - 5) 塗本清一, 林五郎, 甲和良夫: 2-Ethyl-3-methylvaleramide (Valnoctamide)の薬理作用。(第1報) *日薬理誌* 62: 404~413, 1966
 - 6) TEDESCHI, R. E.; D. H. TEDESCHI, A. MUCHA, L. COOK, P. A. MATTIS & E. J. FELLOWS: Effects of various centrally acting drugs on fighting behavior in mice. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 125: 29~34, 1959
 - 7) HENDERSHOT, L. C. & J. FORSAITH: Antagonism of the frequency of phenylquinone-induced writhing in the mouse by weak analgesics and nonanalgesics. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 125: 237~240, 1959
 - 8) 小沢光, 松本滋, 佐藤七平: 電気刺激法による鎮痛効果検定装置の考案とその応用。 *薬誌* 73: 212~216, 1953
 - 9) MONNIER, M. & H. GANGLOFF: Atlas for stereotaxic brain research on the conscious rabbit (Elsevier), 1961
 - 10) SAWYER, C. H.; J. W. EVERETT & J. O. GREEN: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.* 101: 801~824, 1954
 - 11) 中西美智夫, 岡田忠夫, 津曲立身: 向精神薬に関する研究(第5報)。 8-[3-(2-chloro-10-phenothiazinyl)propyl]-1-thia-4, 8-diazaspiro [4, 5] decan-3-one Hydrochloride (APY-606)の薬理作用。 *薬誌* 90: 800~807, 1970
 - 12) TURNER, R. A.: In "Screening methods in Pharmacology", (Academic Press) pp. 89, 1965
 - 13) BÜLBRING, E.: Observation on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 1: 38~61, 1946
 - 14) BÜLBRING, E. & I. WAJDA: Biological comparison of local anaesthetics. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 85: 78~84, 1945
 - 15) TAKAGI, K.: I. TAKAYANAGI & K. FUJIE: Chemico-pharmacological studies on antispasmodic action. XV. Non-specific antispasmodic action on tracheal muscle. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 6: 716~720, 1958
 - 16) VAN ROSSUM, J. M.: Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curve in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 143: 299~330, 1963
 - 17) JANSSEN, P. A. J. & A. H. JAGENEAU: Dextro 2 : 2 - diphenyl - 3 - methyl - 4 - morpholino - butyrylpyrrolidine and related amides. Part 1. Chemical structure and pharmacological activity. *J. Pharm. Pharmacol.* 9: 381~400, 1957
 - 18) 前田清: Reserpine 前処置および Propranolol 影響下のモルモット心房における Ouabain の作用。 *日薬理誌* 63: 219~227, 1967
 - 19) LIPSCHITZ, W. L.; Z. HADIDIAN & A. KERPCAR: Bioassay of diuretics. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 79: 97~110, 1943
 - 20) DÖTTLE, K. & O. RIPKE: Blutgerinnung und Blutungszeit. *Medizin und Chemie.* 3: 267~273, 1936
 - 21) QUICK, A. J.; M. STANLEY-BROWN & F. W. BANCROFT: A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am. J. Med. Sci.* 190: 501~511, 1935
 - 22) POLLER, L. & J. M. THOMSON: The partial thromboplastin (cephalin) time test. *J. Clin. Path.* 25: 1038~1044, 1972
 - 23) MORIN, R. J. & D. WILLOUGHBY: Comparison of several activated partial thromboplastin time methods. *Am. J. Clin. Path.* 64: 241~247, 1975
 - 24) GALLIMORE, M. J.; H. M. TYLER & J. T. B. SHAW: The measurement of fibrinolysis in the rat. *Thromb. Diathe. Haemorrh.* 26: 295~310, 1971
 - 25) 佐々木匡秀: オルトトルイジン 礬酸法による血糖超微量定量法。 *臨床病理* 12: 434~437, 1964
 - 26) ZLATKIS, A.; B. ZAK & A. BOYLE: A new method for the direct determination of serum cholesterol. *J. Lab. Clin. Med.* 41: 486~492, 1953
 - 27) KESSLER, G & H. LEDERER: In "Automation in Analytical Chemistry" 341~344, 1966
 - 28) WINTER, C. H.; E. A. RISLEY & G. W. NUSS: Carrageenin-induced edema in hind paw of

the rat as an assay for antiinflammatory drugs.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111: 544~547, 1962

29) 枝長正修, 北敏郎, 奥田教隆, 堀添宏: Bacampicillin hydrochloride の急性, 亜急性および慢性毒性試験. Chemotherapy 27 (S-4): 17~29, 1979

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF BACAMPICILLIN

YUTAKA MARUYAMA, MICHIO TERASAWA and HIROSHI IMAMURA

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.

- 1) At a dose of 1000 mg/kg p.o., bacampicillin exhibited little influences on the central nervous system, somatic and autonomic nervous system.
- 2) Bacampicillin showed weak spasmolytic activity in isolated guinea pig ileum and tracheal muscle. At a concentration of 10^{-4} M, bacampicillin also inhibited the spontaneous contraction of the pregnant and non-pregnant uterus of rats.
- 3) Bacampicillin showed the local anesthetic activity in guinea pigs, and increased gastrointestinal propulsion at a dose of 1000 mg/kg p.o., in mice.
- 4) Bacampicillin, when administered intravenously, induced a slight transient fall in blood pressure, and increase in heart rate and respiration at a dose of 10 mg/kg in anesthetized dogs.
- 5) At a dose of 1000 mg/kg p.o., bacampicillin decreased urine volume and excretion of electrolytes in saline-loaded rats.
- 6) Bacampicillin had no effects on the bleeding time, blood sugar level and serum lipids in mice, and blood coagulation and fibrinolysis in rats. Anti-inflammatory effect of bacampicillin was not recognized in rats.