

KW-1100 (Bacmecillinam) に関する薬理学的研究

山中康光・江頭 亨・高野律子

大分医科大学薬理学教室

経口用 penicillin である KW-1100 (Bacmecillinam) およびその活性物質である mecillinam (MPC) の一般薬理作用を検討して次の結果をえた。

1) KW-1100 の 1,000 mg/kg をマウスに経口投与しても自発運動量, Ether 麻酔, Pentobarbital 睡眠, Pentetrazol けいれん, 疼痛 (酢酸法および熱板法) にほとんど影響なく, ウサギ体温, マウスおよびラットの骨格筋運動にもほとんど影響なかった。KW-1100 の 1% 以上の溶液では局所麻酔作用がみとめられた。

2) Pentobarbital 麻酔イヌに KW-1100 の 1,000 mg/kg を経口投与した際には, 血圧にはほとんど変化がみられなかったが, 大腿動脈血流量は増加し, 3 時間後には回復した。

3) 摘出ウサギ回腸の自動運動および筋緊張, およびモルモット回腸の筋緊張は, KW-1100 の 10^{-5} g/ml 以上の濃度で抑制された。摘出ラット胃底筋の筋緊張は KW-1100 の 3×10^{-5} g/ml 以上の濃度で抑制された。マウス腸管炭末輸送能は KW-1100 の 100 mg/kg 経口投与では変化はみられず, 1,000 mg/kg 経口投与では炭末は胃内に留まった。

4) KW-1100 の 10,100 および 1,000 mg/kg 1 回あるいは 7 回経口投与により尿量, 尿中電解質排泄および尿生化学的所見にほとんど変化はみられなかった。

5) Mecillinam (MPC) はラット横隔膜神経筋標本に対し, 10^{-3} g/ml まで影響なく, 10% 溶液でも局所麻酔作用をしめさなかった。

6) MPC は Pentobarbital 麻酔イヌの血圧に対し, 30 mg/kg 静注では, 一過性の軽度の下降をしめし, 大腿動脈血流量には 10 mg/kg 以上で一過性の増加をしめした。MPC は摘出モルモット心房, 摘出ウサギ耳殻血管灌流量に対し, 10^{-3} g/ml まで影響なく, ウサギ皮膚血管透過性を亢進した。溶血作用はみとめられず, 血液凝固作用に対しても, ほとんど影響なかった。

7) MPC は摘出ウサギおよびモルモット回腸, モルモット気管, ラット輸精管, ラット子宮に対し, 3×10^{-3} g/ml までほとんど影響をしめさなかった。

KW-1100 (Bacmecillinam) は経口用 penicillin として開発された mecillinam の ethoxycarbonyloxyethyl ester であり¹⁾, 腸管を通過する間にすみやかに mecillinam に加水分解され, したがって体内では mecillinam として作用する²⁾。また血中濃度も他の類似抗生物質にくらべると高いといわれている³⁾。

我々は KW-1100 を入手する機会を得たのでその薬理作用を検討した。

実験材料

1. 供試動物

体重 20 g 前後の健常 ddy 系雄性マウス, 体重 2.5 kg 前後の健常雄性ウサギ, 体重 250 g 前後の健常 Hartley 系雄性モルモット, 体重 200 g 前後の健常 Wistar 系雌性および雌性ラットおよび自家妊娠ラット (16 ± 1 日) および体重 10 kg 前後の健常雑種犬を雌雄の別なく用い

た。

2. 供試薬物

KW-1100 (協和醗酵), mecillinam (協和醗酵), pentobarbital sodium (ネプタール, 大日本製薬), pentetrazol (東京化成), acetylcholine chloride (Ach) (オピソート, 第一製薬), noradrenaline hydrochloride (NAd) (ノルアドレナリン, 三共), histamine dihydrochloride (Hist) (半井化学) をそれぞれ要に臨み, 生理食塩水, Tyrode 液, Locke-Ringer 液あるいは Krebs-bicarbonate 液に溶解または希釈して実験に用いた。

実験方法

KW-1100 は腸管からすみやかに吸収され, 腸管粘膜においてすみやかにかつ完全に分解されて MPC となることが証明されているので²⁾, 薬物適用は *in vivo* および *in situ* の実験では KW-1100 を経口投与し, *in vitro*

の実験を胃底では KW-1100 の影響を、ウサギおよびモルモット腸管では KW-1100 および MPC の影響をその他の *in vitro* の実験では MPC の影響を検討した。

I. 中枢・末梢神経系に及ぼす影響

1. 自発運動量の測定

1 群 5 匹のマウスを用いた。測定設定時間の 2 分前に 1 匹のマウスをポリカーボネート樹脂製ケージ (260×420×180mm) に入れ、設定時間より 5 分間、Automex 2 SD を用いて count を測定し、その時間の運動量とした。

2. 麻酔ならびに睡眠増強作用

a. Ether 麻酔

マウスは 1 群 5 匹とした。内容量約 3 l のガラス製観察グローブの内容量を正確に測定し、あらかじめ 1 分間酸素 (O₂:CO₂=95:5) をふきこんだ後に、7.5% 蒸気になるように ethylether を入れて気化させた。これに 30 分前に KW-1100 を経口投与したマウスを入れて麻酔導入時間を測定し、10 分後に外に出し正向反射の回復を指標として回復時間を測定した。

b. Pentobarbital 睡眠

マウスを 1 群 5 匹とし、KW-1100 を経口投与 30 分後に pentobarbital 50 mg/kg を腹腔内投与し、正向反射の回復を指標として睡眠時間を測定した。

3. 抗けいれん作用

マウスを 1 群 5 匹とし、KW-1100 を経口投与 30 分後に pentetrazol 100 mg/kg を皮下注射し、けいれんの発現するまでの時間および経過を観察した。

4. 鎮痛作用

a. 酢酸法

マウスを 1 群 5 匹とし、KW-1100 を経口投与 30 分後に 0.7% 酢酸を 10 ml/kg の割合で腹腔内注射し、10 分後からつぎの 10 分間にみとめられる writhing の回数を記録した。

b. 熱板法

55°C±0.1°C に保った恒温水槽中に内径 15cm、厚さ 1.5 mm の銅板製円筒をおいた。マウスを 1 群 5 匹とし、KW-1100 を経口投与後 2 時間まで経時的にマウスを円筒内に入れ、跳びあがったり、足をなめたりする反応がおこるまでの時間を記録した。

5. ウサギ体温

日本薬局方に準拠し、ウサギ直腸温を測定した。体重 2.5~3.0 kg の雄性ウサギを 1 群 3 羽とし、直腸に温度センサーを 6~9 cm 挿入留置し、KW-1100 投与 4 時間後までを経時的にサーミスタ温度計で直腸温を測定した。

6. 筋弛緩・協調運動に及ぼす影響

a. Sedative-ataxic score

Kouzmanoff らの方法に準拠した。直径 0.95 cm、長さ 39.4 cm の木の棒を垂直に立て、上からおろし、つづいて 45 cm 四方の金網を 45° に傾斜し、その上にマウスをおいて、その行動から経時的に score (0~5) を測定した。

b. ラット横隔膜神経一筋標本

体重 200 g 前後の雄性ラットの横隔膜神経筋標本を常法により取り出し、Magnus 法により混合ガス (95% O₂+5%CO₂) で通気させた 37°C の Krebs-bicarbonate 液中に懸垂した。刺激装置は 1 μF のコンデンサーと 3 kΩ の抵抗を並列したものに 67.5 V を通じたコンデンサー放電 (約 1 m sec を直接刺激用に、0.1 μF のコンデンサーと 3 kΩ の抵抗を並列したものに 6 V を通じたコンデンサー放電 (約 0.1 m sec) を間接刺激用に、IC 装置により 12.5 sec 間隔で交互に放電させ、筋収縮を FD ピックアップを介して記録した。

c. ラット坐骨神経一前脛骨筋標本

体重 200 g 前後のラットを 30 mg/kg の pentobarbital 腹腔内注射で麻酔し、KW-1100 を経口投与 15 分、30 分、1 時間、2 時間後に、坐骨神経を 0.2 Hz、0.1 msec の条件で最大刺激により 3 分間刺激して筋収縮を FD ピックアップを介して記録した。

7. 局所麻酔作用

体重 300 g 前後のモルモットの下眼瞼をつまみ、ポケット状にして薬液を入れ 1 分間接触させた。刺激毛で 5 回角膜を刺激して、まばたきの回数を記録した。対照として 2% procaine 液を用いた。

II. 呼吸および循環器系に及ぼす影響

1. イス呼吸および血圧に対する作用

体重 10 kg 前後の健常雑種成犬を用い、pentobarbital 30 mg/kg i. v. で麻酔後、背位に固定し、気管にカニューレを挿入し呼吸ピックアップを介し、右大腿動脈にカニューレを挿入し、血圧トランスデューサーを介し、多用途監視記録装置に接続して呼吸および血圧を記録した。同時に左大腿動脈血流量を電磁血流計を介して記録した。KW-1100 はカテーテルにより経口投与し、MPC は右大腿静脈からカニューレを介して注入した。なお pentobarbital 5 mg/kg を随時追加して麻酔深度を均一化するようにした。

2. 摘出モルモット心房

体重 250 g 前後の健常モルモットを用い、常法にしたがい、心房標本を作り、直ちに混合ガス (95% O₂+5% CO₂) を飽和し、30°C の Tyrode 液をみたした Magnus 槽に懸垂し、その自動運動を FD ピックアップを介して記録した。

3. 摘出ウサギ耳殻血管

摘出ウサギ耳殻血管灌流量を Krawkow-Pissemiski 法により灌流液の1分間流出滴数を測定した。薬液は 0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれに表示した。

4. ウサギ皮膚血管透過性

Soudi の方法にしたがい、前日エバクリームで除毛しておいた健康ウサギの腹部に薬液 0.1 ml を皮内注射し、直ちに 37°C に温めた 1% Trypan blue A 液の 4 ml/kg を耳静脈から注入し、丘疹部の色素透過開始時間および 30 分後までの色素透過状態を迫田の基準にしたがい判定した。薬物量は注射総量で表示し、対照として Locke 液, Hist 10 μ g, Ach 10 μ g を用いた。

5. 溶血および血液凝固

溶血試験は少量のヘパリン溶液の入った遠沈管にウサギ血液をとり、遠沈して生理食塩液で3回洗浄した赤血球を血球容積の10倍量の生理食塩液に浮遊させた。10 ml の被験液に 0.5 ml の赤血球浮遊液を加えて、37°C, 2時間保ち、遠沈して上清を分光光度計で 540 nm での吸光度を測定した。蒸留水中で溶血させた値を 100%, 生理食塩液中での溶血を 0% として、溶血度を%で表示した。

血液凝固試験は被験液 0.1 ml の入った2本の試験管を 37°C に保ち、ウサギより採血した直後にストップウォッチを押し、その血液を 1 ml ずつ入れ、もし第1試験管が凝固してもはや流動しなくなったならば第2試験管で観察を続け、凝固の時までの時間を凝固時間とした。

III. 平滑筋に対する作用

1. 摘出回腸

体重 250 g 前後の雄性モルモットまたは体重 2.5 kg 前後の雄性ウサギを放血致死後、開腹し、回盲部付近の回腸片を取り出し、腸内容を Tyrode 液で洗浄後、その小片を Magnus 法により、あらかじめ空気を飽和した Tyrode 液中に懸垂し、たえず通気しながらモルモット回腸では 30°C, ウサギでは 37°C でその筋緊張あるいは自動運動を isotonic-transducer を介して記録した。

2. 摘出ラット胃底筋

体重 200 g 前後の雄性ラットの胃底筋を常法により摘出し、Magnus 法によりあらかじめ空気を飽和した Locke-Ringer 液に懸垂し、たえず通気しながら isotonic-transducer を介してその筋緊張を記録した。

3. 摘出モルモット気管

体重 250 g 前後のモルモットの気管を摘出し、Locke-Ringer 液で洗浄後、輪状小気管片を作り、乾燥させないように留意しながら気管連鎖標本を作り、Magnus 法にしたがいあらかじめ空気を飽和した 37°C の Locke-

Ringer 液に懸垂し、たえず通気しながらその筋緊張を isotonic-transducer を介して記録した。

4. 摘出ラット輸精管

体重 250 g 前後の雄性ラットの輸精管を常法にしたがい摘出し、Magnus 法によりあらかじめ空気を飽和した 37°C の Tyrode 液に懸垂し、たえず通気しながらその筋緊張を isotonic-transducer を介して記録した。

5. 摘出ラット子宮

体重 200 g 前後の成熟非妊ラットまたは、300 g 前後の自家妊娠 (16 \pm 1日)させたラットを放血致死後、子宮を摘出し、その小片をあらかじめ空気で飽和した 37°C の Locke-Ringer 液に入れ、たえず通気しながら、Magnus 法により isotonic-transducer を介して自動運動を記録した。

6. マウス腸管炭末輸送能

前夜より絶食させた体重 20 g 前後のマウスを1群5匹とし、KW-1100 経口投与30分後に 3% CMC 溶液に懸濁させた 3% 炭素末を 0.3 ml/mouse 経口投与した。炭素末投与30分後に頸椎脱臼死させ、全腸管を摘出し、小腸全長に対する炭素末含有部分の長さの割合を%で表示した。

IV. 尿量および尿中電解質排泄

体重 200 g 前後の雄性 Wistar 系ラットを採尿ケージにあらかじめ3~4日間飼育し、尿量がほぼ一定になった後に KW-1100 を1日1回7日間、毎朝10時に経口投与した。投与前の1日蓄尿、1回投与後の1日蓄尿、7日間投与後の1日蓄尿および投与中止後の1日蓄尿を採取し、20~50倍希釈後、Na および K をイオン電極で測定し、同時に新鮮尿についてウロラプスティクス II を用い、pH, ブドウ糖蛋白量、潜血、ケトン体およびウロビリノーゲンを測定した。

実験成績

I. 中枢・末梢神経系に及ぼす影響

1. 自発運動量に及ぼす影響

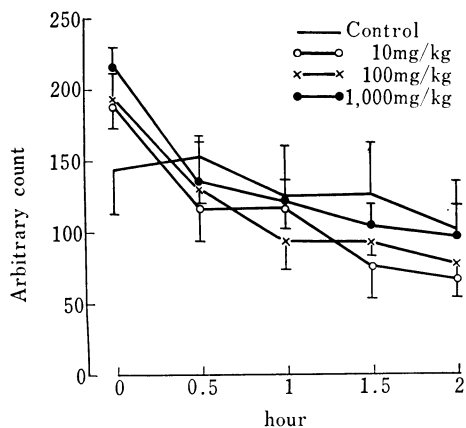
マウスに KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg 経口投与した際の一般行動にほとんど変化がみられなかった。Fig. 1 にしめすように、投与前、30分、1時間、1.5時間および2時間後の自発運動量は対照のそれと同様に時間の経過にしたがい減少する傾向をしめし、各時間での運動量も対照にくらべて有意の差をしめさなかった。

2. 麻酔および睡眠増強作用

a. Ether 麻酔

マウスに KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg 経口投与した際、麻酔導入時間は対照とほとんど変わらず、麻酔持続時間も Table 1. にしめすように対照と有意

Fig. 1 Effects of KW-1100 (p. o.) on locomotor activity in mice using Automex 2S D



の差をしめさなかった。したがって麻酔増強作用は認められなかった。

b. Pentobarbital 睡眠

マウスに KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg 経口投与した際の睡眠時間は Table 1 にしめすように対照とはまったく同様であり、睡眠延長作用は認められなかった。

Table 1. Effects of KW-1100 (p.o.) on ether anesthesia and pentobarbital sleep in mice

Dose	Ether	Pentobarbital
Control	172±25 sec	80.2±4.0 min
10 mg/kg	210±43 sec	72.8±11.1 min
100 mg/kg	249±68 sec	72.0±13.3 min
1,000 mg/kg	233±48 sec	79.6±6.8 min

Each value represents mean±S. E. of 5 animals.

Ether: 7.5% vapor inhalation for 10 min

Pentobarbital: 50 mg/kg i.p.

3. 抗けいれん作用

マウスに KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg を経口投与した際、Pentetrazol けいれんは対照と同様

に 4~25分後に、全例、間代性けいれんが出現した。したがって KW-1100 は Pentetrazol けいれんに拮抗しなかった。

4. 鎮痛作用

a. 酢酸法

マウスに KW-1100 を 10,000 および 1,000 mg/kg 経口投与した後に 0.7% 酢酸を腹腔内投与した際の writhing 数は Table 2 にしめすように、対照にくらべ減少する傾向をしめしたが有意の差ではなかった。

b. 熱板法

マウスに KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg を経口投与した際の熱板における反応発現時間は Table 2 にしめすように対照にくらべ変化はみられなかった。

以上のように KW-1100 は酢酸法および熱板法において鎮痛作用をしめさなかった。

5. ウサギ体温に及ぼす影響

ウサギに KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg を経口投与した際の 3 羽の体温の平均は Fig. 2 にしめすように、対照と同様に前値とくらべてほとんど差はみられなかった。

Fig. 2 Effects of KW-1100 (p. o.) on rectal temperature of the rabbit

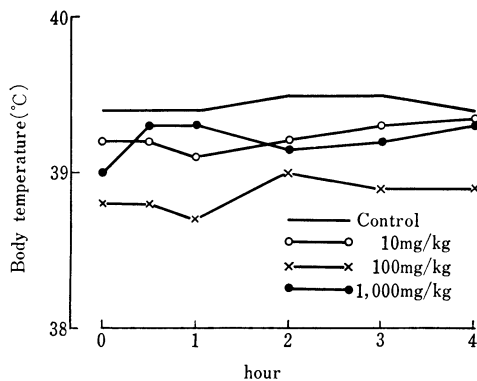


Table 2. Effects of KW-1100 (p.o.) on pain responses in mice

Dose	Acetic acid* No. of writhing	Hot plate** (hour)			
		0	0.5	1	2
Control	43.0±3.9	18.6±2.0	16.1±1.9	15.0±1.1	16.6±1.4
10 mg/kg	33.4±5.0	17.8±2.0	17.4±1.3	14.8±1.6	14.9±1.4
100 mg/kg	34.7±3.7	15.8±2.4	14.8±0.9	16.9±2.3	15.2±0.8
1,000 mg/kg	35.8±1.7	16.2±1.4	17.3±2.4	16.2±0.6	14.9±2.5

*Each value is expressed as a number of writhing during 10 min and represents mean±S. E. of 5 animals.

**Each value is expressed as seconds±S. E. of responding onset and represents mean±S. E. of 5 animals.

6. 筋弛緩・協調運動に及ぼす影響

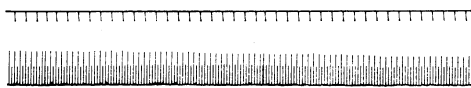
a. Sedative-ataxic score

マウスに KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg を経口投与した際の Sedative-ataxic score は 2 時間まで検討したがいずれも 0 であり筋協調運動にまったく影響を及ぼさず筋弛緩作用もしめさなかった。

b. ラット横隔膜神経-筋標本

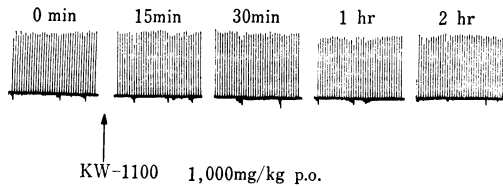
ラット横隔膜神経-筋標本に MPC 10^{-6} ~ 10^{-3} g/ml 適用した際の間接刺激および直接刺激に対する横隔膜筋の収縮は Fig. 3 にしめすように適用前と同じ高さであり筋弛緩作用をしめさなかった。

Fig. 3 Effects of MPC on isolated phrenic nerve-diaphragm of the rat



MPC 10^{-6} 10^{-5} 10^{-4} 10^{-3} g/ml

Fig. 4 Effects of KW-1100 on sciatic nerve-tibialis anterior muscle of the rat in situ



c. ラット坐骨神経-前脛骨筋標本

ラットに KW-1100 の 1,000 mg/kg を経口投与後 5 分, 30 分, 1 時間, 2 時間の坐骨神経刺激による前脛骨筋収縮は Fig. 4 にしめすように, 全く投与前のそれと同じであり, 筋弛緩作用をしめさなかった。

7. 局所麻酔作用

モルモット角膜に MPC の 0.1~10% 溶液を適用した際には Table 3 にしめすようにまばたき回数に変化はなく, 局麻作用を認めなかったが, KW-1100 の 0.1~10% 溶液を適用した際には 0.1% ではまばたきの数に変化はみられず, 1% 適用群では procaine 2% 適用群とほぼ同程度のまばたきの数の減少がみられ, 10% 適用群では著明なまばたきの数の減少がみられ, これは 2 時間

Table 3. Effects of KW-1100 and MPC on corneal reflexes in the guinea pig

Drug	Conc.	Number of blinking min							
		5	10	20	30	45	60	90	120
Procaine	2%	1	2.75	4.5	5	5	5		
MPC	0.1%	5	5	5	5				
	1%	5	5	5	5				
	10%	5	5	5	5				
KW-1100	0.1%	5	5	5	5				
	1%	2.5	3	4	5	5	5		
	10%	0	0	0	0.5	1.5	3.5	4	5

Fig. 5 Time course of respiration, blood pressure and blood flow rate in the dog applied 1,000 mg/kg of KW-1100 orally during pentobarbital anesthesia

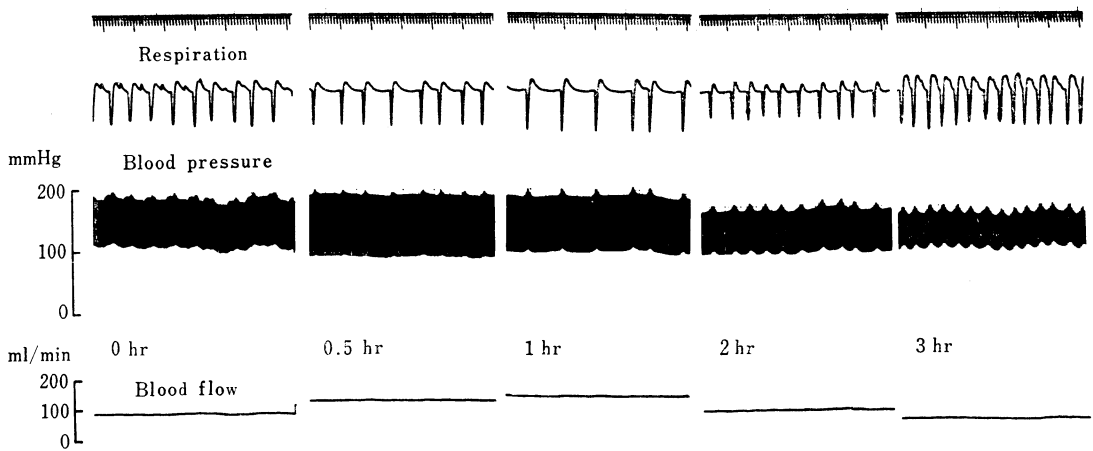


Table 4. Effects of MPC on the rate of hemolysis and coagulation time of rabbit blood

Concentration (g/ml)	0	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}
Rate of hemolysis (%)	0	0	0	0	0.30	1.83
Coagulation time (min)	9.5	10.4	8.0	10.2	10.5	9.8

Fig. 6 Effects of MPC (i. v.) on respiration, blood pressure and blood flow rate in the dog anesthetized with pentobarbital

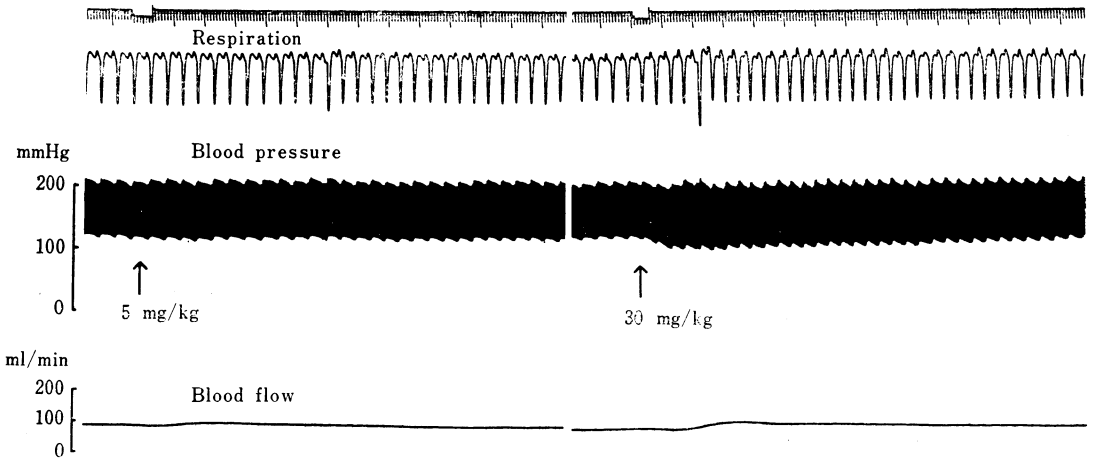
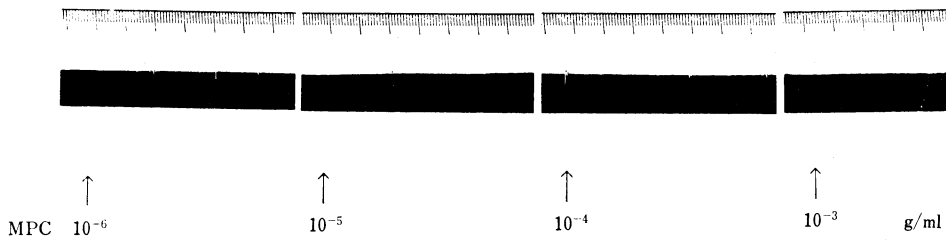


Fig. 7 Effects of MPC on isolated atrium of the guinea pig



後には全例回復した。したがって KW-1100 の高濃度では局所麻酔作用のあることをみとめた。

II. 呼吸および循環器系に及ぼす影響

1. イヌ呼吸, 血圧および大腿動脈血流量に及ぼす影響

3頭のイヌを用いて実験をおこなった。Pentobarbital 麻酔イヌに KW-1100 の 1,000 mg/kg を経口投与した際の呼吸, 血圧および大腿動脈血流量の経時変化の一例を Fig. 5 にしめす。投与前では平均血圧 135 mm Hg, 血流量 88 ml/min であったのに対し, KW-1100 投与により, 平均血圧はほとんど変わらなかったが, 脈圧および血流量は増加し, 2~3時間後に回復した。

Pentobarbital 麻酔イヌに大腿静脈から MPC 1~30 mg/kg 投与した際の呼吸, 血圧 および 大腿動脈血流量の一例を Fig. 6 にしめす。投与前が平均血圧 147 mmHg 血流量が 80 ml/min であるのに対し, 5 mg/kg まではほとんど変化はみられず, 10 mg/kg 投与により, 血圧には変化はみられなかったが 血流量はやや増加し, 30 mg/kg 投与により血圧は一過性に下降し, 血流量は増加した。また MPC 30 mg/kg は, Ach 1 μg/kg あるいは NAd 1 μg/kg の血圧に対する作用にほとんど影響を与えなかった。

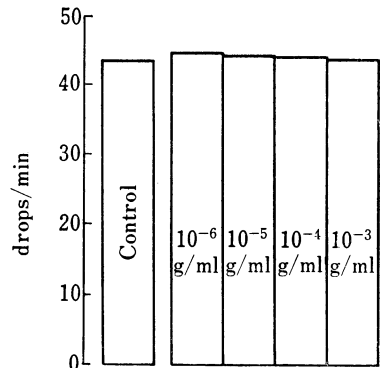
2. 摘出モルモット心房に及ぼす影響

MPC 10⁻⁶ ~ 10⁻³ g/ml Tyrode 液を適用した際の摘出モルモット心房の自動運動は Fig. 7 にしめすようにほとんど影響がなかった。

3. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量に及ぼす影響

MPC 10⁻⁶ ~ 10⁻³ g/ml Locke 液適用時の灌流量は Fig. 8 にしめすように適用前が 43 滴/分であるのに対しほとんど変化はみられなかった。

Fig. 8 Effects of MPC on perfusion rate of the rabbit ear vessels



4. ウサギ皮膚血管透過性に及ぼす影響

MPC 1~1,000 μg Locke 液適用時の色素透過性は Fig. 9 にしめすように 1 μg ではほとんど変化はみられず, 10 μg , 100 μg では軽度で亢進し, 1,000 μg では著明に亢進した。

5. 溶血作用および血液凝固作用

MPC 10^{-6} ~ 10^{-2} g/ml 適用時の溶血率および血液凝固時間は Table 4 にしめすようになり, 溶血作用および血液凝固時間延長はみとめられなかった。

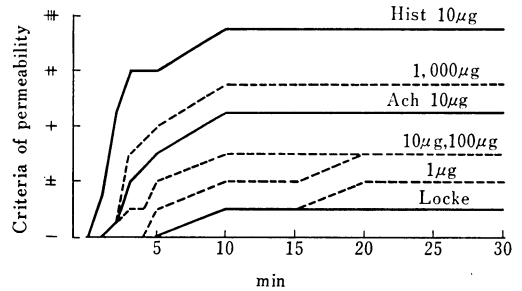
III. 平滑筋に対する作用

1. 摘出回腸に対する作用

a. 摘出ウサギ回腸

KW-1100 の 10^{-7} ~ 10^{-4} g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウサギ回腸の自動運動(振幅および筋緊張)は Fig. 10 にしめすように 10^{-6} g/ml まではほとんど影響なく, 10^{-5} g/ml では軽度の振幅の減少がみられ 3×10^{-5} g/ml

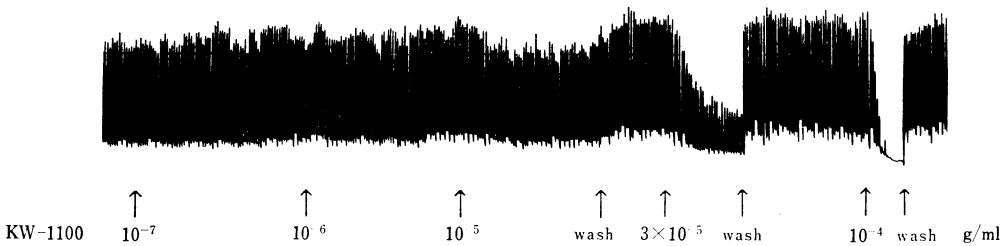
Fig. 9 Effects of MPC on permeability of rabbit skin vessels (0.1 ml of solution intracutaneously)



では著明な振幅の減少と筋緊張の低下がみとめられ, 10^{-4} g/ml では完全に自動運動は停止した。しかしながら Tyrode 液による洗浄により速かに回復した。

MPC 10^{-7} ~ 3×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウ

Fig. 10 Effects of KW-1100 on isolated intestine of the rabbit



サギ回腸の自動運動は Fig. 11 にしめすようにほとんど変化はみられなかった。

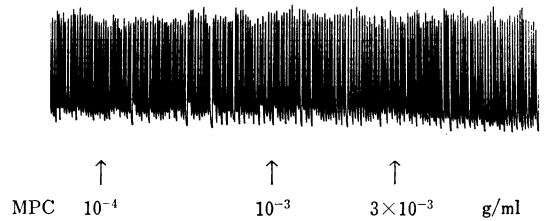
KW-1100 3×10^{-5} g/ml の自動運動抑制作用は BaCl_2 5×10^{-5} g/ml により拮抗する傾向がみられたが, KW-1100 の 10^{-4} g/ml の自動運動抑制作用は BaCl_2 5×10^{-5} g/ml により拮抗しなかった (Fig. 12)。

b. 摘出モルモット回腸

KW-1100 の 10^{-7} ~ 10^{-4} g/ml Tyrode 液および MPC の 10^{-6} ~ 3×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット回腸の筋緊張はほとんど変化はみられなかった。

Ach 5×10^{-6} または Hist 3×10^{-6} g/ml による摘出モ

Fig. 11 Effects of MPC on isolated intestine of the rabbit



ルモット回腸の筋緊張上昇作用に対する KW-1100 の 10^{-5} または MPC 10^{-3} g/ml の影響は Fig. 13 にしめす

Fig. 12 Effects of KW-1100 on isolated intestine of the rabbit (combined with BaCl_2)

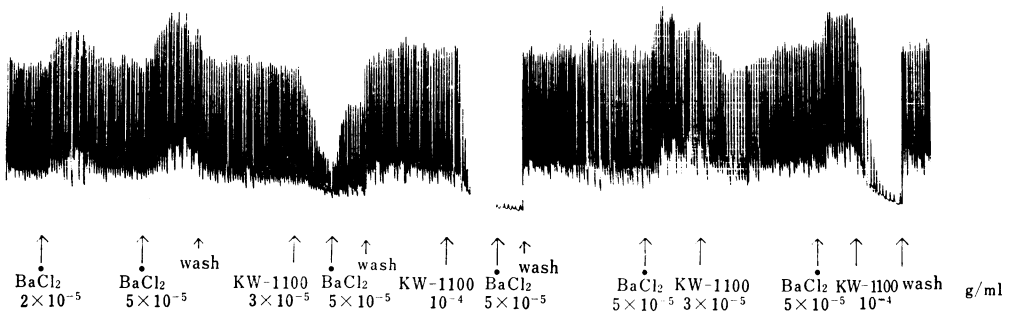
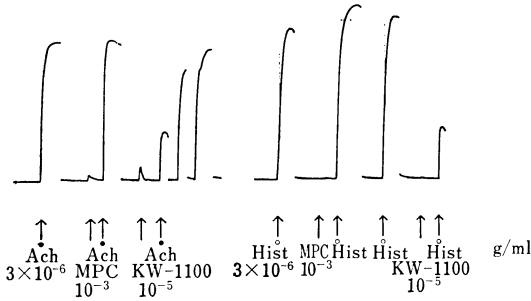


Fig. 13 Effects of KW-1100 and MPC on isolated intestine of the guinea pig (combined with Ach and Hist)



ように、KW-1100 では Ach および Hist による筋緊張作用の抑制がみとめられたが、MPC では影響はみとめられなかった。

2. 摘出ラット胃底筋に対する作用

KW-1100 の $10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/ml Locke-Ringer 液適用

時の摘出ラット胃底筋の緊張は Fig. 14 にしめすように 10^{-5} g/ml まではほとんど変化はなかったが 3×10^{-5} , 10^{-4} g/ml では軽度の筋緊張の低下がみとめられた。

Ach 10^{-6} g/ml による筋緊張上昇作用を、KW-1100 10^{-4} g/ml では軽度に抑制した。

3. 摘出モルモット気管に対する作用

MPC $10^{-6} \sim 3 \times 10^{-3}$ g/ml Locke-Ringer 液適用時の摘出モルモット気管の筋緊張は Fig. 15 にしめすようにほとんど変化はみられなかった。また Ach 5×10^{-6} または Hist 3×10^{-6} g/ml による筋緊張上昇作用に対し MPC 10^{-3} g/ml は全く影響を与えなかった。

4. 摘出ラット輸精管に対する作用

MPC $10^{-6} \sim 3 \times 10^{-3}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘出ラット輸精管の筋緊張は Fig. 16 にしめすようにほとんど変化はみられなかった。また NAd 10^{-5} g/ml による筋緊張上昇作用に対し MPC 10^{-3} および 3×10^{-3} g/ml はほとんど影響を与えなかった。

Fig. 14 Effects of KW-1100 on isolated fundus of stomach of the rat

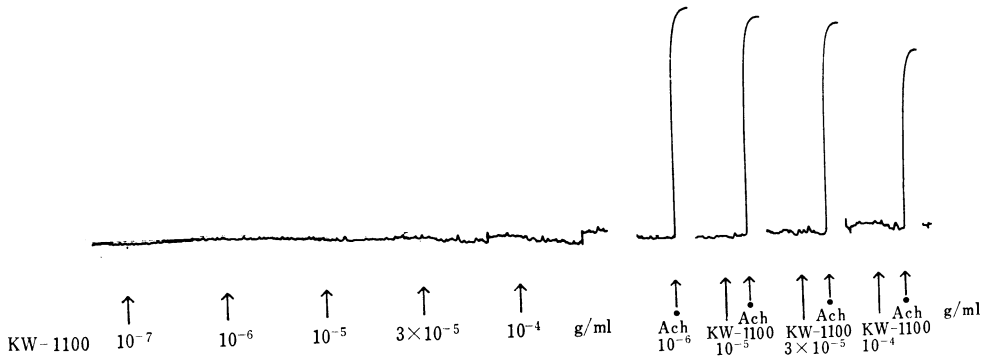


Fig. 15 Effects of MPC on isolated trachea of the guinea pig

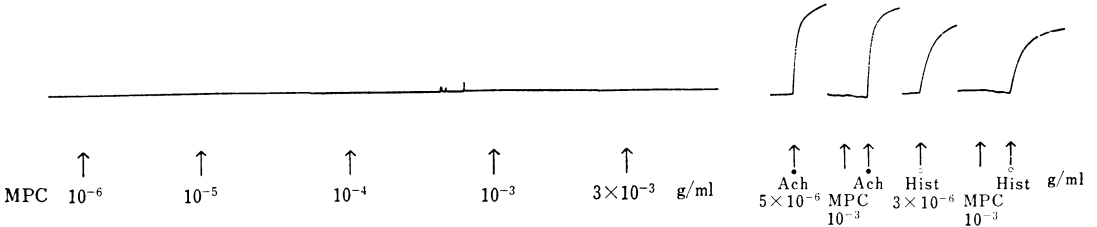


Fig. 16 Effects of MPC on isolated vas deferens of the rat

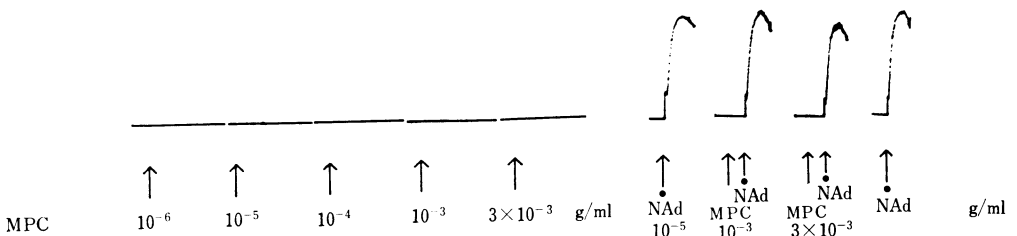


Fig. 17 Effects of MPC on isolated non-pregnant uterus of the rat

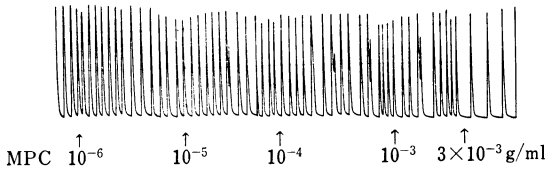
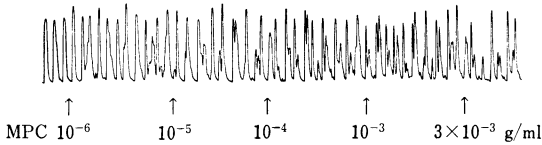


Fig. 18 Effects of MPC on isolated pregnant uterus of the rat



5. 摘出ラット子宮に対する作用

MPC 10⁻⁶ ~ 3 × 10⁻³ g/ml Locke-Ringer 液適用時の摘出ラット子宮（非妊および妊娠）の自動運動（振幅および筋緊張）は Fig. 17, 18 にしめすように 10⁻³ g/ml まではほとんど影響はみとめられないが 3 × 10⁻³ g/ml で軽度の振幅数の減少がみられた。

6. マウス腸管炭末輸走能に対する作用

KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg 経口投与した際、30分間の炭末輸走能は Table 5 にしめすように対照が 42.74 ± 1.98% に対し、10 および 100 mg/kg 投与群では有意の変化はみられなかったが 1,000 mg/kg 投与群では大部分の炭末が胃内に留まり、輸走能は測定できなかった。

Table 5. Effects of KW-1100 (p.o.) on transportation of charcoal paste in mouse intestine

Dose	% transported
Control	42.74 ± 1.98
10mg / kg	50.65 ± 5.39
100mg / kg	39.70 ± 2.75
1.000mg / kg	*

*Most charcoal paste remains in stomach. Each value is expressed as percentage of transportation and represents mean ± S.E. of 5 animals.

IV. 尿量および尿中電解質排泄に対する作用

KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg を 1 回経口投与した場合、Table 6 にしめすように尿量および Na 排泄量に著明な変化はみられず、K 排泄量も 10 および 100 mg/kg 投与群で減少の傾向がみられたが有意の差ではなかった。7 日間連続投与の場合には尿量および Na 排泄量にほとんど変化はみられず K 排泄量も 1,000 mg/kg 投与群で増加の傾向がみられたが有意の差ではなかった。またいずれの群においても尿の生化学的

Table 6. Urinary excretion of electrolytes and urine volumes in the rat applied KW-1100 orally once a day for 7 days

	Dose mg/kg	Initial value	Administration		After 1 day
			1 day	7 days	
Urine volume ml/day	0	9.4	9.1	9.0	8.6
	10	7.6	6.2	8.1	8.1
	100	10.3	8.8	7.6	7.7
	1,000	7.2	7.9	9.7	9.6
Sodium mEq/day	0	1.212	1.144	1.139	1.123
	10	1.039	0.926	1.141	1.035
	100	1.138	1.308	1.230	1.504
	1,000	1.157	1.275	1.266	1.426
Potassium mEq/day	0	0.881	1.045	0.962	0.962
	10	0.759	0.525	0.910	1.030
	100	0.886	0.599	1.163	1.256
	1,000	0.820	0.852	1.345	1.178

所見に変化はみとめられなかった。

総括ならびに考察

経口用 penicillin として開発された KW-1100 (Bacmecillinam) は mecillinam (MPC) の ester 型であり、腸管を通過する間にすみやかに mecillinam に加水分解され、尿中には KW-1100 は検出されていない。そこで KW-1100 の安全性をたしかめるために、KW-1100 を経口投与した際の一般薬理作用を検討し、*in vitro* の実験では胃および腸管での KW-1100 および MPC の作用を、他の実験では MPC の作用を検討した。まず KW-1100 の一般薬理作用について総括すると中枢・末梢神経系に対してはマウスに 1,000 mg/kg 経口投与しても、自発運動量、Ether 麻酔、Pentobarbital 睡眠、Pentetrazol けいれん、疼痛反応（酢酸法および熱板法）に影響なく、ウサギ体温、マウスおよびラットの骨格筋運動にもほとんど影響なかった。このように中枢作用がみられなかったのは、MPC が中枢に非常に移行しにくいためであろう⁴⁾。しかしながら、モルモット角膜を刺激した場合、KW-1100 の 1% 溶液では procaine 2% 溶液と同程度のまばたきの減少がみられ、10% 溶液では著明なまばたきの減少がみられ、2 時間後には回復した。同時におこった MPC では 10% 溶液までまったく影響はなかった。したがって高濃度の KW-1100 溶液では局所麻酔作用をみとめた。同様の現象が bacampicillin でも報告されている⁵⁾。したがって ethoxycarbonylox-yether ester 部分に局所麻酔作用を有するものと考えられる。

循環器系に対しては Pentobarbital 麻酔イヌに KW-1100 の 1,000 mg/kg を経口投与した際には 3 時間まで血圧にほとんど影響はみられなかったが、大腿動脈血流

量は1時間後をピークとする増加がみとめられ、3時間後には回復した。長時間の実験のため途中で pentobarbital を追加しているが、これらの変化は麻酔のみの影響とは考えられなかった。Pentobarbital 麻酔イスに MPC を静脈投与した際にも血圧にほとんど変化のない量で血流量の一過性の増加がみとめられた。したがって KW-1100 大量投与による一過性の血流量増加は吸収された MPC によるものと考えられる。後述のごとく MPC はモルモット心房にまったく影響せず、ウサギ耳殻血管には影響ないものの皮膚透過性の増大がみられることから末梢血管の拡張が示唆されるが、詳細な機序はわからない。

平滑筋に対して摘出ウサギおよびモルモット回腸では KW-1100 の 10^{-5} g/ml 以上の濃度で papaverine 様の平滑筋抑制作用をしめし、BaCl₂, Ach および Hist に非特異的に拮抗した。摘出ラット胃底筋に対しては KW-1100 の 3×10^{-5} g/ml 以上で papaverine 様の平滑筋抑制をしめし、Ach に軽度拮抗した。マウス腸管炭末輸送能に対しては 1,000 mg/kg 経口投与した時のみ胃内に炭末が留まり、輸送能は測定できなかったが 10 および 100 mg/kg 投与では変化がなかった。これは KW-1100 の胃底筋および回腸に対する作用と考え併せれば、KW-1100 の 100 mg/kg では胃および腸管の平滑筋を抑制するに到る濃度が得られず、1,000 mg/kg 投与により胃平滑筋の抑制がおこったためであると考えられる。なお、このような平滑筋に対する papaverine 様平滑筋抑制作用は ester 型抗生物質である pivampicillin⁶⁾, talampicillin⁷⁾, bacampicillin⁵⁾ でもみとめられている。

KW-1100 の 10, 100 および 1,000 mg/kg 1 回あるいは 7 回経口投与により尿量、尿中電解質排泄および尿生化学的所見にほとんど変化はみられなかった。

つぎに MPC の作用を総括すると、ラット横隔膜神経筋標本に対し 10^{-3} g/ml まで影響なく 10% まで局所麻酔作用をしめさなかった。Pentobarbital 麻酔イスの血圧は 30 mg/kg の静注で軽度の一過性の下降をしめし、大腿動脈血流量は 10 mg/kg 以上で一過性の増加をしめ

した。摘出モルモット心房、摘出ウサギ耳殻血管灌流量に対しては 10^{-3} g/ml までほとんど影響なかったが、ウサギ皮膚血管透過性を亢進した。また溶血作用はなく血液凝固作用に対してもほとんど影響なかった。平滑筋に対しては摘出ウサギおよびモルモット回腸、ラット胃底筋、モルモット気管、ラット輸精管、ラット子宮に対してほとんど影響なかった。また Ach, Hist, BaCl₂ あるいは NAd のこれら平滑筋緊張に対しても MPC はまったく影響しなかったことから、MPC は自律神経系に対しほとんど影響しないものと推測される。

ところで本剤の臨床用量は 120 ~ 320 mg/day と予定されており、この用量では実験的にはまったく影響はみとめられず、作用のみとめられたのはこの用量の数十 ~ 数百倍であり、臨床使用上、きわめて安全な薬物と考える。

文 献

- 1) LUND, F. & L. TYBRING : 6- β -Amidinopenicillanic acids—a New Group of Antibiotics. *Nature* 236 : 135 ~ 137, 1972
- 2) JOSEFSSON, K.; T. BERGAN, L. MAGNI, B. G. PRING & D. WESTERLUND : Pharmacokinetics of Bacmecillinam and Pivmecillinam in Volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 23 : 249 ~ 252, 1982
- 3) 山路武久, 他 : KW-1100 (Bacmecillinam) の体内動態に関する研究。第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983
- 4) 小林 智, 井上顕信, 出口隆志 : Bacmecillinam の吸収, 分布, 代謝, 排泄 第1報 ラットにおける生体内動態。 *Jap. J. Antibiotics* 34 (4) : 1093 ~ 1101, 1985
- 5) 丸山 裕, 寺沢道夫, 今村 博 : Bacampicillin hydrochloride の一般薬理作用。 *Chemotherapy* 27 (S-6) : 42 ~ 51, 1979
- 6) 山中康光, 河野静子, 大西黎子, 建石英樹, 荒谷春恵 : Pivampicillin に関する薬理学的研究, 第一報 一般薬理作用。 *Chemotherapy* 22 (4) : 341 ~ 351, 1974
- 7) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 建石英樹 : Talampicillin に関する薬理学的研究。 *感染症学雑誌* 49(11) : 681 ~ 696, 1975

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON KW-1100 (BACMECILLINAM)

YASUMITSU YAMANAKA, TORU EGASHIRA and RITSUKO TAKANO

Department of Pharmacology, Medical College of Oita

Effects of KW-1100 (Bacmecillinam) on the general pharmacological activity were studied in various animals and compared with the corresponding effects of mecillinam (MPC), and the following results were obtained.

1. Oral administration of KW-1100 at a dose of 1,000 mg/kg in mice did not show the prolongation of sleeping time with pentobarbital, potentiation of ether anesthesia, anticonvulsant activity with pentetrazole and analgesic action, and no effect was observed in the test on behaviors such as locomotor activity. No skeletal muscle relaxation in mice and rats was observed, while KW-1100 at doses of over 1% solution had a slight local anesthetic activity in cornea of guinea pigs. KW-1100 did not affect the normal body temperature in rabbits.
2. No change in the blood pressure of the anesthetized dogs was observed after oral administration of 1,000 mg/kg of KW-1100. While, KW-1100 caused an increase of blood flow in dog femoral arterial vessel, but being recovered completely within 3 hours.
3. Spontaneous movements of the rabbit ileum were depressed with KW-1100 at doses of over 10^{-5} g/ml. KW-1100 at doses of over 10^{-3} g/ml had a slight antagonistic property to histamine and acetylcholine, and acetylcholine in the experiments of isolated ileum from guinea pigs and fundus of stomach from rats, respectively.

Oral administration of 100 mg/kg KW-1100 did not show any significant effects on the passage of charcoal meal in the small intestine of mice, while in the case of 1,000 mg/kg the remaining of charcoal meal in stomach was observed.

4. KW-1100 given orally to rats in doses of 10, 100 and 1,000 mg/kg or in the following consecutive 7 days gave no influence on urinary volume and Na^+ and K^+ excretion.
5. The contraction of the rat diaphragm muscles evoked by nerve stimulation or direct muscle stimulation was not inhibited by 10^{-3} g/ml mecillinam (MPC). No local anesthetic activity in cornea of guinea pigs was observed at 1% MPC solution.
6. In the dogs anesthetized with pentobarbital, intravenous administration of MPC in a dose of 30 mg/kg caused a transient fall in blood pressure, while the blood flow in dog femoral arterial vessel was slightly increased at doses of over 10 mg/kg i.v. None of tissues studied such as atrium of guinea pigs and ear artery of rabbits was affected by MPC at a concentration of 10^{-3} g/ml. MPC had no effect on blood coagulation and did not cause the hemolysis using the blood of rabbit. MPC 10^{-3} g/ml stimulated capillary in skin of rabbits similar to the action of histamine.
7. The uterine motility of both non-pregnant and pregnant rats and spontaneous movements of the rabbit ileum were not altered by 3×10^{-3} g/ml of MPC. MPC at a dose of 3×10^{-3} g/ml had no antagonistic property to acetylcholine and histamine, acetylcholine and histamine, and noradrenaline in the experiments of isolated ileum and tracheal muscle from guinea pigs and vas deferens from rats, respectively.

It was concluded that KW-1100 and MPC did not have any marked actions in each of the various pharmacological tests, and central and peripheral nervous system.