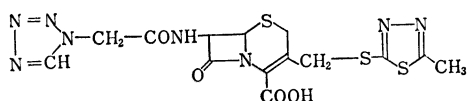


Cefazolin sodium の一般薬理作用

人見正博・内田精一・熊田重敦

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

Cefazolin は藤沢薬品工業株式会社中央研究所で開発された新規 Cephalosporin 誘導体で下記の構造を有し¹⁾, 他の Cephalosporin 剤と同様広範囲抗菌 Spectrum を有し, かつ殺菌的に作用するといわれる²⁾。今回



我々は本剤の急性の副作用を知る目的で, その中枢作用, 循環系に対する作用, 平滑筋に対する作用, 局所作用などについて検討した。

薬物および投与量

実験に供した Cefazolin sodium (CEZ) は用時生理食塩水に溶解した。

投与量は原則として, それぞれの作用について無作用量より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マウスやラットの皮下投与では 4000 mg/kg, 犬や猫の静脈内投与では 1000 mg/kg とした。

実験方法および結果

1. 自発運動量

〔方法〕

体重 20~30 g の ICR-JCL 系マウスを 3 匹 1 群として用い, 縦, 横, 高さがそれぞれ 28, 18, 10 cm の硬質ガラスケージに入れ, ケージごと横軸に光電管 2 本を装置した暗箱に入れて, マウスが光束を遮った回数で運動量を表わした。検体は皮下投与し, 投与後 30 分間の運動量を測定し, これを同一投与量について 5 回ずつ行なつて平均値を求め, 生理食塩水のみを投与した対照群のそれに対する変化率を求めた。

〔結果〕

CEZ 32 mg/kg より 4000 mg/kg までの皮下投与ではマウスの自発運動量は何等有意に変化しなかつた。

2. トラクションテスト

〔方法〕

体重 26~28 g の ICR-JCL 系雌マウスを 1 群 10 匹と

して用いた。トラクションテストは机面より高さ 50 cm のところに直径 2 mm のスチール線を張り, それにマウスの両前肢を掛けさせ, 両後肢を 3 秒以内にスチール線に掛けることができたものを反応陽性とした。これを続けて 3 回行ない, うち 2 回以上陽性だったものを, その時点での反応陽性とした。逆に 2 回以上陰性のものをその時点での反応陰性とした。無処置マウスは全例反応陽性であるので, 検体投与後反応が陰性となつた動物数より検体による反応抑制率を求めた。

検体は皮下に投与し, 30 分, 60 分および 120 分後にテストを行なつた。

〔結果〕

CEZ 250~4000 mg/kg の皮下投与ではマウスのトラクションテストの反応率は有意に変化しなかつた。

すなわち, CEZ は大量を投与しても認むべき筋弛緩作用も運動失調もきたさない。

3. 体温に及ぼす影響

〔方法〕

体重 150~200 g の Sprague-Dawley 系雄ラットを 1 群 5 匹として用い, 検体は皮下投与した。動物を固定して, 体温測定装置の感熱部を直腸 (肛門より約 5 cm) に挿入し, 固定後 3 時間から 4 時間の間の体温変動が 1°C 以内のもので, 4 時間値が 36~38°C の動物を選び実験に供した。検体による体温の変動は検体投与後 1 時間毎の 5 匹の平均体温と同一時間に測定した対照群のそれとの差によつて求めた。

〔結果〕

CEZ 1000 mg/kg の皮下投与ではラットの体温は有意に変化しなかつた。2000 mg/kg では投与 1 時間後に平均 1.1°C 下降し, その後徐々に回復して, 6 時間後には投与前の体温にもどつた (図 1)。

すなわち, CEZ をきわめて大量投与するとラットの体温は下降した。

4. バルビツレイト麻酔に及ぼす影響

〔方法〕

体重 20~30 g の ICR 系雄マウスを 1 群 10 匹として用いた。検体を皮下投与して 30 分後にメチルヘキサピタールソーダ 90 mg/kg を腹腔内に投与し, 麻酔時間を測定

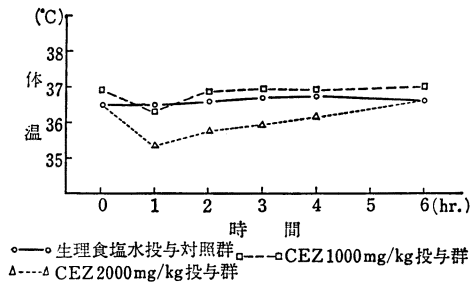


図1 CEZ のラットの体温に及ぼす影響

した。正常群では麻酔はメチルヘキサピタールソーダ投与約2分後にはじまり、約25分間持続するので、検体投与群について、その変化率を求めた。

〔結果〕

CEZ 1000 mg/kg または 4000 mg/kg の投与で、マウスのメチルヘキサピタールソーダ麻酔時間は影響をうけなかった。

5. 電気ショック痙攣に及ぼす影響

〔方法〕

体重 20 g 前後の dd 系雄マウスを 1 群 10 匹として用い、検体は皮下投与した。検体投与 30 分後に動物の両眼球に電極を密着させ、交流 (60 c/sec, 63 V, 37 mA, 0.2 sec) で電撃を加え、これによって惹起される伸展性痙攣の発現例数および痙攣死をきたす例数を、生理食塩水のみを投与した対照群のそれらと比較した。

〔結果〕

CEZ 1000, 2000 または 4000 mg/kg の投与ではマウスの電気ショック痙攣は影響をうけなかった。

6. 猫の脳波と行動に及ぼす影響

〔方法〕

あらかじめ大脳皮質、海馬および扁桃核に双極電極を植込んだ猫を無拘束の状態下で防音室内に置き、自発脳波ならびに光、音刺激またはヒトに対する脳波の変化を記録するとともにテレビカメラでこの間の行動を観察した。検体は皮下に投与した。

〔結果〕

CEZ 500 mg/kg または 1000 mg/kg の皮下投与で猫は行動上やや drowsy の傾向がみられ、皮質脳波の徐波成分がやや増加したが、これらの変化は大体正常の変動範囲内にあつた。また各種の刺激に対する反応性は特に変化しなかった。

すなわち、CEZ は猫の脳波と行動に対して明らかな作用は示さなかった。

7. 脊髄反射

a) 膝蓋腱反射 (単シナプス反射)

〔方法〕

ペントバルビタール麻酔猫 (体重 2.5~3.0 kg) の片方の後肢を、その大腿骨に金属性支持棒を通して固定し、膝蓋腱をタッパーで 15 秒に 1 回の頻度で叩き、それによつて惹起される前脛骨筋の収縮をストレインゲージを介して記録した。筋収縮高の大きさを検体投与前後で比較して、検体の膝蓋腱反射に及ぼす影響を観察した。検体は上腕静脈内に投与した。

〔結果〕

CEZ 250, 500 および 1000 mg/kg の静脈内投与で猫の膝蓋腱反射は有意に変化しなかった。

b) 屈曲反射 (多シナプス反射)

〔方法〕

ペントバルビタール麻酔猫 (体重 2.5~3.0 kg) の片方の後肢の大腿骨に金属性支持棒を通して固定し、深腓骨神経 (N. Tibialis) の切断中枢端を連続的に電気刺激 (頻度 0.1 cps, パルス幅 1 m sec, 電圧 5~15 V) の矩形波) し、それによつて惹起される前脛骨筋の収縮をストレインゲージを介して記録した。筋収縮高の大きさを検体投与前後で比較して検体の屈曲反射に及ぼす影響を観察した。検体は上腕静脈内に投与した。

〔結果〕

3 例の猫に、CEZ 250, 500 および 1000 mg/kg を投与した。1 例において 500 および 1000 mg/kg で軽度の屈曲反射抑制がみられたが、他の 2 例では有意の変化はなかった。

したがって、CEZ は 1000 mg/kg でも屈曲反射に事実上影響はないものと思われる。

8. 神経—筋伝達

〔方法〕

体重 400~600 g の Sprague-Dawley 系雄ラットを叩頭致死させ直ちに横隔膜神経をつけた横隔膜を摘出し、タイロッド液を満たした浴槽 (31°C) 中に懸垂し、95% 酸素、5% 炭酸ガスの混合ガス飽和下に実験を行なった。横隔膜神経に白金電極を介して電気刺激 (頻度 0.1 cps, パルス幅 10 m sec, 電圧 0.5~5 V) の矩形波) し横隔膜の収縮をストレインゲージを介して記録した。検体は浴槽中に添加し投与前後の収縮高の変化を観察した。

〔結果〕

CEZ 1×10^{-5} ないし 2×10^{-3} g/ml で横隔膜神経の電気刺激により惹起された横隔膜の収縮は何ら有意に変化しなかった。

すなわち、CEZ は神経—筋伝達に対して影響を及ぼさない。

9. 鎮痛作用

〔方法〕

体重 15～20 g の dd 系雄マウスを 1 群 10 匹として用い、次の 3 種の方法で鎮痛作用をしらべた。検体はいずれの場合にも皮下投与した。

a) D'AMOUR-SMITH 法：500W の赤外線ランプでマウスの尾を照射し、翻尾するまでの時間を検体投与前および投与後 15 分間隔で 4 回測定した。検体投与前には 2～4 秒で翻尾が起こる様にランプの距離を調節し、検体投与後 15 秒以内に反応が起こらないものを鎮痛効果ありと判定した。

b) HAFNER 法：検体投与後 15 分間隔で 4 回マウスの尾根部を一定の強さの鉗子ではさみ、仮性疼痛反応がおこるかどうかを観察した。検体投与前のテストで反応を示さなかつた動物はあらかじめ実験から除外し、検体投与後反応の消失したものを鎮痛効果ありと判定した。

c) ストレッチ法：刺激物質として 1% 酢酸溶液をマウスの腹腔内に投与した場合にみられるよじり反射（ストレッチ）を観察した。検体は刺激物質と同時に投与し、投与後 15 分単位で 60 分間、各単位時間内の反射回数を測定した。すべての単位時間内の反射回数が 5 回以下の場合に、鎮痛効果ありと判定した。

〔結果〕

CEZ 1000, 2000 または 4000 mg/kg の皮下投与で D'AMOUR-SMITH 法および HAFNER 法で認むべきマウスの痛覚反応抑制はみられなかつた。酢酸によるストレッチも CEZ 1000 mg/kg で有意の抑制はなく、この実験では 2000 mg/kg 以上の投与でマウスが死亡した。

したがって CEZ は事実上鎮痛作用をもたないものと思われる。

10. 摘出腸管における作用

〔方法〕

体重 250～300 g の雄モルモットの摘出回腸を使用し、マグヌス法で腸管の自動運動ならびにアセチルコリン (2×10^{-7} g/ml), ヒスタミン (1×10^{-7} g/ml), 塩化バリウム (5×10^{-4} g/ml) による腸管の攣縮に対する検体の作用を観察した。作動薬物および検体の濃度は栄養液中に添加した場合の終濃度であらわした。

〔結果〕

CEZ は 1×10^{-5} , 1×10^{-4} および 1×10^{-3} g/ml の濃度で回腸の自動運動並びにアセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウムで惹起させた腸管攣縮に何ら有意な影響を及ぼさなかつた。

11. 摘出子宮に対する作用

〔方法〕

体重 220～340 g の Sprague-Dawley 系ラットの摘出子宮を使用し、マグヌス法でその自動運動および緊張度に及ぼす検体の影響を観察した。検体の濃度は栄養液中に添加した場合の終濃度であらわした。

〔結果〕

CEZ は 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} , 1×10^{-3} および 2×10^{-3} g/ml で摘出子宮の自動運動および緊張度に対して何ら影響を及ぼさなかつた。

12. アドレナリンおよびノルアドレナリンの昇圧作用ならびにアセチルコリンおよびヒスタミンの降圧作用に及ぼす影響

〔方法〕

体重 6～10 kg の雑犬を雌雄の別なく使用した。ペントバルビタールソーダ 35 mg/kg 腹腔内投与で麻酔し、股動脈から血圧を描記しながら、アドレナリン (1.6～6.3 mcg/kg) またはノルアドレナリン (1.6～6.3 mcg/kg) 静脈内投与による血圧上昇、アセチルコリン (0.31～0.63 mcg/kg) またはヒスタミン (0.31～1.25 mcg/kg) 静脈内投与による血圧下降に対する検体の影響をみた。検体は股静脈内に投与した。

〔結果〕

a) アドレナリンおよびノルアドレナリンに対する作用

CEZ 500 mg/kg の投与では、アドレナリンおよびノルアドレナリンによる昇圧は影響をうけなかつたが、1000 mg/kg では軽度の増強作用がみられた。この作用は多くの場合一過性であつたが、30～60 分持続する場合もあつた（表 1）。

b) アセチルコリンに対する作用

CEZ 500 mg/kg 投与ではアセチルコリンによる降圧作用は影響をうけなかつたが、1000 mg/kg では軽度の増強作用がみられた。この作用は多くの場合一過性であつたが、30～60 分間持続する場合もあつた（表 1）。

c) ヒスタミンに対する作用

ヒスタミンによる降圧作用は、CEZ 500 mg/kg および 1000 mg/kg の投与でも、はつきりした影響をうけなかつた（表 1）。

表 1 アドレナリンおよびノルアドレナリンの昇圧作用ならびにアセチルコリンおよびヒスタミンの降圧作用に及ぼす CEZ の影響

投与量 (mg/kg)	昇圧または降圧作用の変化率 (各 3 例の平均 %)			
	アドレナリン	ノルアドレナリン	アセチルコリン	ヒスタミン
500	0	-6	+7	-7
1000	+28	+28	+41	+2

13. 交感神経節に及ぼす影響

〔方法〕

ペントバルビタール麻酔猫を用い、上頸部交感神経節の節前線維を矩形波電流（頻度 0.1 cps, パルス幅 1 msec, 電圧 4~5V）で刺激し、節後線維より誘発電位を誘導した。検体は股静脈内に投与し、その影響を観察した。

〔結果〕

CEZ 250 mg/kg の静脈内投与では節後線維の誘発電位は認むべき変化を示さなかつた。500 mg/kg では 3 例中 1 例で、また 1000 mg/kg では全例に誘発電位の抑制がみられた。しかし 2000 mg/kg を投与すると猫は死亡した。

すなわち、CEZ は致死量に近い量を猫に投与した場合のみ交感神経節遮断作用を示した。

14. 呼吸・血圧および心搏数に及ぼす影響

〔方法〕

体重 9~15 kg の雑犬および体重 2.5~4.5 kg の猫を雌雄の別なく使用した。ペントバルビタールソーダ 35 mg/kg 腹腔内投与により麻酔し、股動脈から水銀マノメーターを介して血圧を、また気管カニューレよりタンブールを介して呼吸を描記した。心搏数は心電図（第Ⅱ誘導）よりタコグラフにより記録した。検体は股静脈内に投与した。

〔結果〕

a) 犬での実験

CEZ の 64, 250 および 1000 mg/kg 投与で犬の呼吸、血圧および心搏数は特に認むべき影響をうけなかつた（図 2）。

b) 猫での実験

CEZ の 4 および 16 mg/kg 投与では猫の呼吸、血圧および心搏数は特に認むべき影響をうけなかつたが、64 mg/kg および 250 mg/kg に増量すると多くの場合一過性の血圧上昇と軽度の心搏数の増加がみられた。しかし、これらの投与量でも呼吸は変化しなかつた（図 3）。

15. 冠血流量および後肢血流量

〔方法〕

ペントビタール麻酔犬（体重 10~12 kg）を人工呼吸下に開胸し、左冠動脈回旋枝の基部および一侧の大股動脈に電磁血流量計のプロープを装着し血流量を測定した。同時に他側の大股動脈から圧トランスジューサーを介して血圧を測定した。検体は股静脈内に投与した。

〔結果〕

a) 冠血流量：CEZ 64 mg/kg では冠血流量はほとんど変化しなかつた。250 mg/kg 以上で流量は増加し、増

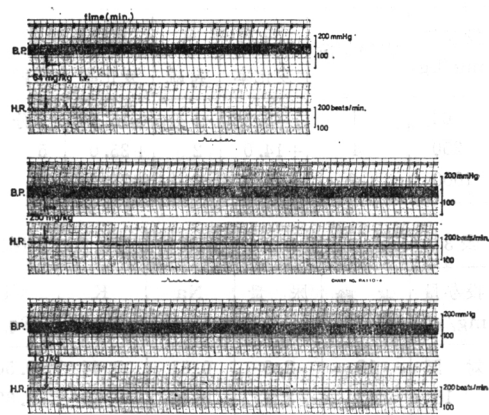


図 2 犬の血圧と心搏数に及ぼす CEZ の影響

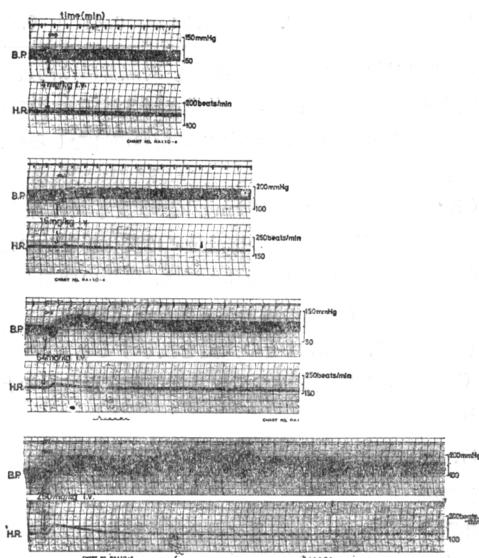


図 3 猫の血圧と心搏数に及ぼす CEZ の影響

量すると作用は強くなり作用持続時間も延長した。このような血流量増加と同時に血圧上昇がみられたが、それらの変化はごく軽度であつた。

すなわち、CEZ の大量は冠血流量を増加する。

b) 後肢血流量：CEZ 64 mg/kg の投与で後肢血流量は軽度増加し、増量すると作用は強くなり、作用持続時間は延長した（表 2）。

すなわち、CEZ は大量で後肢血流を増加した。

16. 尿量と電解質排泄量

〔方法〕

Wistar 系雄ラット（体重 200~240 g）を 1 群 3 匹とし、検体はその一定量を 25 ml/kg に相当する容量の生

表2 冠血流量, 後肢血流量および全身血圧に及ぼす CEZ の影響

投与量 (mg/kg)	実験例数	冠血流量		後肢血流量		全身血圧	
		変化率	持続	変化率	持続	変化率	持続
64	4	-3.3%	1分	+15.6%	2分	+8%	5分
250	4	+14.0	2	+35.0	5	+8	10
1000	4	+88.8	3	+78.3	10	+8	10

表3 CEZ の尿量および電解質排泄量に及ぼす影響

投与量 (mg/kg)	実験動物数	尿量 ml/kg	Na mEq/kg	K mEq/kg	Cl mEq/kg
対 照	18	2.6	0.51	0.44	0.56
16	12	3.9	0.46	0.55	0.62
64	24	3.4	0.54	0.50	0.65
250	12	4.6	0.97	0.43	0.81
1000	12	4.7	1.24	0.41	0.82

理食塩水に溶解して皮下投与した。対照群には同量の生理食塩水のみを投与した。検体投与後5時間までに採尿し, 5時間の尿量およびその尿中電解質濃度をしらべた。

〔結果〕

CEZ 16mg/kg および 64mg/kg の投与では尿量はやや増加したが, 電解質の排泄量には変化がなかった。250mg/kg および 1000mg/kg では, 尿量の増加と尿中 Na および Cl イオンの増加がみられた (表3)。

したがって, CEZはその大量を投与すると, Na および Cl イオンの排泄を伴って尿量増加をきたすものと思われる。

17. 局所麻酔作用

〔方法〕

体重 2~3kg の白色家兎を用いて角膜刺激に対する瞬目反応を観察した。すなわち, 検体溶液を点眼した後, 経時的に60分間, 各回 5回ずつ刺激を行ない, 作用のピーク時における無反応回数で局所麻酔作用の強さをあらわした。また作用持続時間は無反応回数が2回以上である時間であらわした。

〔結果〕

CEZ の 5, 10, 20 および 30% の水溶液はいずれも家兎の角膜反射に影響を及ぼさなかった。

18. 局所刺激性

a) 点 眼

〔方法〕

家兎 (2~2.5kg) を1群3匹とし, 右眼に検体溶液を 0.1ml, 対照として左眼に生理食塩水を 0.1ml 点眼し, 点眼直後から30分間の症状の変化ならびに 1, 2

および3時間の症状を観察した。

〔結果〕

CEZ の 20% 以下の濃度の溶液の点眼では特に認むべき変化はなかった。30%溶液でも結膜および瞬膜にわずかに発赤がみられた。

b) 皮下投与

〔方法〕

家兎 (体重 2~2.5kg) 2匹の腹部の毛を剃り, それぞれに 0.5ml/kg の 4% トリバンブルー溶液を静脈内投与し, 5分後に剃毛部に 5~30% の検体溶液を 0.1ml ずつ皮内注射し, 1時間, 2時間および3時間後に注射部位の青染または組織の壊死の有無を観察した。

〔結果〕

CEZ は10%以下の濃度では注射部位に認むべき色素漏出はみられなかった。20%および30%では軽度の色素斑がみられたが, 壊死様変化は全く認められなかった。

総 括

CEZ の急性の副作用を知る目的で, いわゆる一般薬理作用を検討した。CEZ は原則としてそれぞれの作用について, 無作用量より明らかな作用のみられる量までを投与したが, 最大投与量は投与液量の関係で, 多くの場合小動物の皮下投与では 4000mg/kg, 大動物の静脈内投与では 1000mg/kg とした。なお, これらの量は臨床での1回常用量 (500mg/人, すなわち約 10mg/kg) のそれぞれ 400倍および 100倍量である。

1) マウスの自発運動量, 筋緊張, 平衡機能, バルビツレイト麻酔時間および電気ショック痙攣は CEZ の 4000mg/kg 皮下投与でも, はつきりした影響をうけなかった。

2) ラットの体温は CEZ 1000mg/kg 以下の皮下投与では変化しなかったが, 2000mg/kg では約 1°C 下降した。

3) CEZ は 1000mg/kg の皮下投与でも猫の脳波にはつきりした影響を及ぼさず, また 1000mg/kg を静脈内に投与しても脊髄反射に影響を及ぼさなかった。

4) ラットの横隔膜神経一筋標本を用いた実験で, CEZ は 2×10^{-3} g/ml の濃度でも, その神経一筋伝達に影響を及ぼさなかった。

5) CEZ はマウスで鎮痛作用は示さなかった。

6) モルモットの摘出回腸およびラットの摘出子宮の自動運動ならびにアセチルコリン, ヒスタミンおよびバリウムによるモルモット回腸の攣縮は, CEZ 1×10^{-3} g/ml 以下の濃度では影響をうけなかった。

7) 犬を用いた実験で、CEZ はアドレナリンおよびノルアドレナリンの昇圧作用ならびにアセチルコリンの降圧作用に対して、500 mg/kg では影響を及ぼさなかったが、1000 mg/kg では軽度の増強作用を示した。ヒスタミンの降圧作用に対しては 1000 mg/kg でも影響はなかった。

8) 猫の交感神経節に対しては、CEZ は 500 mg/kg 以下の静脈内投与では影響を及ぼさなかったが、1000 mg/kg では遮断作用を示した。

9) CEZ は犬の呼吸、血圧および心搏数に対して 1000 mg/kg の静脈内投与でも明らかな影響を及ぼさなかった。猫では 64 mg/kg 以上で多くの場合一過性の血圧上昇と心搏数の増加がみられた。

10) 犬の冠血流量は CEZ 250 mg/kg 以上の静脈内投与で軽度に増加した。また後肢血流量は 64 および 250 mg/kg で軽度に、1000 mg/kg では明らかに増加した。

11) CEZ はラットに 250 および 1000 mg/kg の皮下投与で尿量の増加と、Na および Cl イオンの排泄量増加をきたした。

12) CEZ は家兎の角膜法で局所麻酔作用は示さなかった。

13) CEZ は 30% 溶液を家兎に点眼しても刺激作用は

なかった。また、家兎の皮内に注射した場合にも、20% 以上の濃度で軽度の刺激性がみられるに過ぎなかった。

要 約

CEZ はラットに皮下投与した場合には 2000 mg/kg で体温下降、250 mg/kg 以上で尿量増加を、犬に静脈内投与では、1000 mg/kg でアドレナリンおよびノルアドレナリン昇圧ならびにアセチルコリン降圧の軽度の増強、64 mg/kg 以上で後肢血流量の軽度増加、250 mg/kg 以上で冠血流量の軽度増加を、猫に静脈投与では、64 mg/kg 以上で軽度の血圧上昇と心搏数増加、1000 mg/kg で交感神経節の遮断をきたした。しかしこれらの量は臨床 1 回常用量 (500 mg/人、すなわち約 10 mg/kg) よりかなり大量であり、したがって、このものは臨床常用量では特に不都合な副作用を示すものではないと思われる。

文 献

- 1) K. KARIYONE *et al.*: Cefazolin, a new semi-synthetic Cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotcs* 23: 131~136, 1970
- 2) M. NISHIDA, S. GOTO *et al.*: *ibid.* 23: 137~148, 1970

PHARMACOLOGY ON CEFAZOLIN SODIUM

MASAHITO HITOMI, SEIICHI UCHIDA and SHIGENOBU KUMADA
Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

General pharmacology of Cefazolin sodium (abbrev. CEZ), a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic, was investigated.

The results obtained in the present studies are as follows:

1. Subcutaneous administration of CEZ to rats caused a slight hypothermia at 2000 mg/kg and an increase of urine volume at 250 mg/kg or more.
2. Intravenous administration of CEZ to dogs potentiated the pressor response to adrenalin and noradrenalin and the depressor response to acetylcholine slightly at 1000 mg/kg, and increased the coronary and hind-limb blood flow slightly at 250 mg/kg and 64 mg/kg respectively.
3. Intravenous administration of CEZ in cats showed a slight rise of blood pressure and a slight rise of the heart rate at doses of 64 mg/kg or more, showing the sympathetic ganglion blocking activity at 1000 mg/kg.

These effects were seen only in a very large dose in comparison with the therapeutic one. Consequently, this suggests that CEZ does not cause any untoward effects clinically.