

Cephapirin に関する薬理学的研究

第1報 一般薬理作用

荒谷春恵・山中康光・河野静子・大西梨子

広島大学医学部薬理学教室

はじめに

Cephalosporin 系抗生物質は penicillin 系抗生物質と同様に殺菌および静菌作用^{1,2)}をしめし、治療界に広く応用されている抗生物質の1つであり、penicillin 耐性菌や Gram 陰性菌に対しても効果をしめすこと^{3,4)}が知られている。

新合成注射用の Cephapirin は Cephalothin 同様に3位に acetyl 基を有し、生体内では desacetyl 体となることが報告されている。毒性はきわめて少なく、LD₅₀ はマウスで 6,978~8,256 mg/kg (i.v.) および 12,677~14,456 mg/kg (s.c.) ならびにラットで 5,169~7,716 mg/kg (i.v.) および >14,400 mg/kg (s.c.) であり、また中枢作用など薬理学的検索でもみとむべき作用はないと伊藤ら⁵⁾は述べている。

私どもも Cephapirin 入手の機会を得たので、その一般薬理作用について検討し、以下に述べる成績を得た。なお、それらの成績を先に報告した Cephaloridine⁶⁾ および Cephalexin⁷⁾ のそれと比較した。

実験材料および実験方法

1 供試動物：体重 20g 前後のトノサマガエル（実験期間 7~9月）、体重 2kg 前後の健常雄性ウサギ、体重 300~700g の健常雄性モルモットならびに体重 200g 前後の健常雌性非妊および体重 250g 前後の妊娠（20日）ラットを用いた。

2 供試薬物：cephapirin (CEP)（日本プリストル・ラボラトリーズ）、atropine sulfate (atropine)（東京化成）、diphenhydramine hydrochloride (diphenhydramine)（興和）、histamine dihydrochloride (histamine)（和光純薬）、acetylcholine chloride (ACh)（第一製薬）、barium chloride (BaCl₂)（石津製薬）および pentobarbital sodium（大日本製薬）をそれぞれ要に臨み栄養液に溶解して実験に用いた。

3 心臓についての実験は摘出カエル心臓では塩谷三法ならびに摘出モルモット心房標本では MAGNUS 法により、95% O₂、5% CO₂ 混合気を通じ温度 30℃ の TYRODE 液中に懸垂し、それぞれの自動運動を煤紙上に

描記させた。つぎにウサギ心電図は常法にしたがい、ウサギを背位に固定し、充分安静となつた後に実験を開始した。薬物は耳静脈から注射し、そのさい液量は 1ml を超えないようにした。薬物適用直後から 10 分後の心電図（II誘導）を日本光電製心電計を用い記録紙上に描記させ、薬物適用前のそれと比較した。

4 摘出ウサギおよびモルモット腸管についての実験はウサギおよびモルモットを放血致死させ開腹し、回盲部付近の小腸片を切除し、腸内容を TYRODE 液で洗滌（ウサギの場合）後氷室に保存したものについて、要に臨みその小片を MAGNUS 法により自動運動または筋緊張を煤紙上に描記させた。

5 血管についての実験は、摘出ウサギ耳殻血管灌流量を KRAWKOW-PISSEMSKI 法により、灌流液の1分間流出滴数を測定した。薬物は動脈に挿入したカニューレに近いゴム管内に過剰の圧を加えないように注意しながら、0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれに表示した。つぎにウサギ皮膚血管透過性は SOUDI の方法にしたがい、前日エパークリームで除毛しておいたウサギの腹部に薬物 0.1 ml を皮内注射し、直径 7~10 mm の丘疹を作り、その直後にあらかじめ 37℃ に温めておいた 1% trypan blue A の 4.0 ml/kg を耳静脈から注射し、丘疹部の色素透過開始時間および 30 分後の色素透過状態を観察し、判定は迫田の基準にしたがい、薬物量は丘疹内総量で表示した。

6 摘出モルモット気管筋についての実験は、撲殺したモルモットの全気管を摘出し、RINGER 液で充分洗った後、余分の筋肉をできるだけ除き、環状に 1~2 mm 幅に鋏で切断し、7~8 個の環を糸で連鎖状につなぎ、気管環連鎖標本を作り、MAGNUS 法によりその筋緊張を煤紙上に描記させた。

7 摘出ラット子宮についての実験は、成熟非妊ラットまたは妊娠ラットを放血致死させたのち、子宮を摘出し RINGER-LOCKE 液に入れ氷室に保存し、要にのぞみその小片（1~2 cm）を MAGNUS 法によりその自動運動を煤紙上に描記させた。

8 ウサギ血圧および呼吸についての実験は常法にしたがい、総頸動脈圧および呼吸の消長を煤紙上に描記さ

せた。注入薬物量は 0.5 mg/kg として大腿静脈からカニューレを通じて適用した。なお、ウサギは Pentobarbital 30 mg/kg (i.v.) で麻酔した。

実験成績

1. 心臓に及ぼす影響

摘出カエル心臓、摘出モルモット心房およびウサギ心電図に及ぼす CEP の影響を検討した。

a 摘出カエル心臓

CEP 10^{-6} ~ 5×10^{-2} g/ml RINGER 液適用時の摘出カエル心臓の自動運動(振幅および拍動数)は、Fig. 1 にしめすように 10^{-3} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では自動運動にほとんど影響を与えなかつた。 10^{-2} ~ 5×10^{-2} g/ml 適用例では適用量にほぼ比例して振幅が減少し、 5×10^{-2} g/ml 適用例では拡張期での停止がみられた。このような作用は RINGER 液を再灌流すると、速やかに回復した。

つぎに、Fig. 2 にしめすように CEP 2×10^{-2} g/ml による摘出カエル心臓の自動運動抑制作用は、atropine 10^{-6} g/ml の前処置によつてもほとんど影響をうけなかつた。

b 摘出モルモット心臓

CEP 10^{-6} ~ 2×10^{-3} g/ml TYRODE 液適用時の摘出モル

Fig. 1 Effect of cephaliprin on the isolated heart of the frog

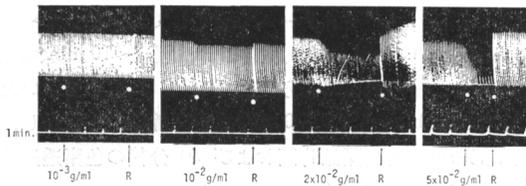
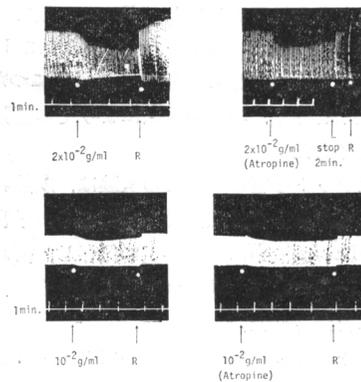


Fig. 2 Effect of cephaliprin on the isolated heart of the frog (pretreated with atropine)



モット心房の自動運動(振幅および拍動数)は、Fig. 3 にしめすように 10^{-3} g/ml およびそれ以下の濃度適用例ではほとんど影響を与えなかつた。 2×10^{-3} g/ml 適用例では振幅が軽度減少したが、拍動数にはほとんど変化はみられなかつた。このような作用は TYRODE 液で洗滌すると速やかに回復した。

c ウサギ心電図

CEP 1~100 mg/kg 適用時のウサギ心電図は、Fig. 4 にしめすように 10 mg/kg およびそれ以下の量適用例では全く影響を与えなかつた。20~100 mg/kg 適用例でも各棘波および波形に変化はみられないが、R-R 間隔の延長がみられ、心拍数は 20 mg/kg では 196.2→188.2/分(2分)、50 mg/kg では 214.8→204.7/分(1~2分) および 100 mg/kg では 209.5→204.2/分(1~4分)で、いずれもその減少は5%前後であつた。

以上のように CEP は摘出心臓(カエル、モルモット)に対してはその自動運動を抑制し、心電図に対する影響はほとんどみられないが、軽度の徐脈傾向がみられた。このような作用は atropine の前処置によつて影響されなかつた。

2. 腸管に及ぼす影響

a 単独作用

i 摘出ウサギ腸管

CEP 10^{-6} ~ 2×10^{-3} g/ml TYRODE 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動(振幅および筋緊張)は、Fig. 5 にしめ

Fig. 3 Effect of cephaliprin on the isolated atrium of the guinea pig

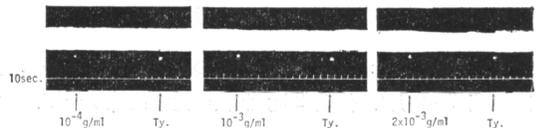
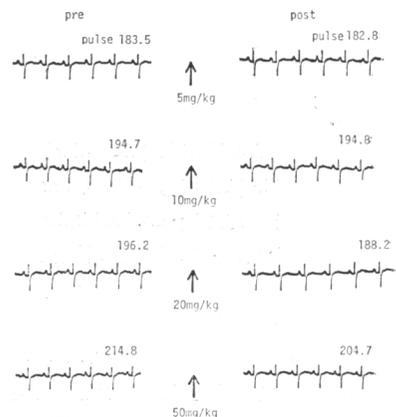


Fig. 4 Effect of cephaliprin on ECG of the rabbit



すように 10^{-4} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では自動運動にほとんど影響を与えないが、 $2 \times 10^{-4} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml 適用例では振幅の増大がみられた。このような腸管運動亢進作用は薬物濃度にはほぼ比例し、また、TYRODE 液で洗滌すると速やかに回復した。

ii 摘出モルモット腸管

CEP $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml TYRODE 液適用時の摘出モル

Fig. 5 Effect of cephaliprin on the isolated intestine of the rabbit

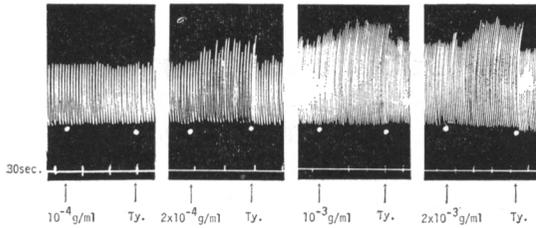


Fig. 6 Effect of cephaliprin on the isolated intestine of the guinea pig

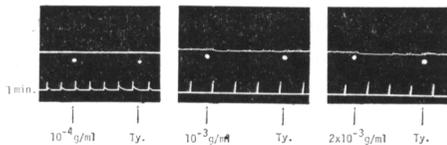


Fig. 7 Effect of cephaliprin on the isolated intestine of the rabbit (pretreated with atropine)

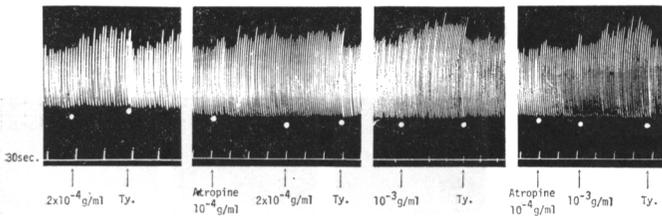
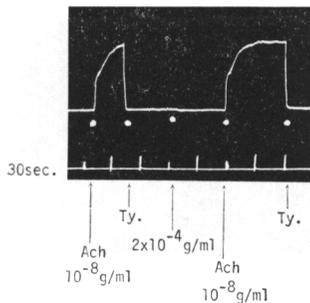


Fig. 9 Effect of cephaliprin on the isolated intestine of the guinea pig (combination with acetylcholine)



モット腸管の筋緊張は、Fig. 6 にしめすようにいずれの濃度適用例でもほとんど影響はみられなかつた。

b 2, 3 薬物との併用作用

CEP 2×10^{-4} g/ml および 10^{-3} g/ml によるウサギ腸管の振幅増大作用は atropine 10^{-4} g/ml の前処置により、Fig. 7 にしめすように 2×10^{-4} g/ml のそれは減弱するが、 10^{-3} g/ml ではほとんど影響をうけなかつた。つぎに、Fig. 8 にしめすように diphenhydramine 10^{-5} g/ml の前処置により、CEP 2×10^{-3} g/ml の腸管運動亢進作用は影響されなかつた。

また、Fig. 9~11 にしめすように Ach, histamine および BaCl_2 による腸管緊張の上昇作用は CEP の前処置によりほとんど影響をうけなかつた。

以上のように、CEP は摘出ウサギ腸管に対しては自動運動を亢め、摘出モルモット腸管に対してはほとんど影響を与えなかつた。つぎに 2, 3 薬物との併用では、atropine および diphenhydramine の前処置により、CEP の腸管運動亢進作用は影響されなかつた。また、CEP の前処置により、Ach および histamine および BaCl_2 の腸管運動亢進作用は影響をうけなかつた。

3. 血管に及ぼす影響

摘出ウサギ耳殻血管灌流量およびウサギ皮膚血管透過性におよぼす CEP の影響を検討した。

Fig. 8 Effect of cephaliprin on the isolated intestine of the rabbit (combination with diphenhydramine)

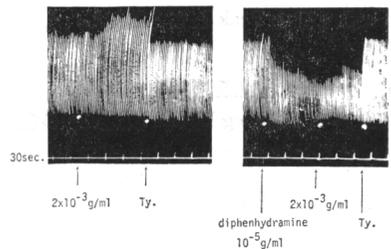


Fig. 10 Effect of cephaliprin on the isolated intestine of the rabbit (combination with histamine)

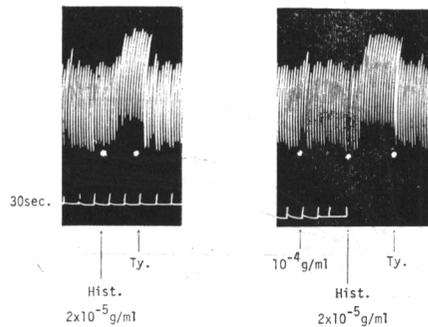


Fig. 11 Effect of cephalorin on the isolated intestine of the rabbit (combination with barium chloride)

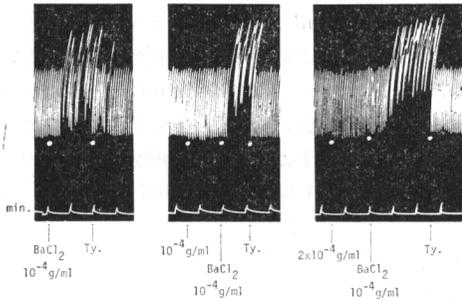
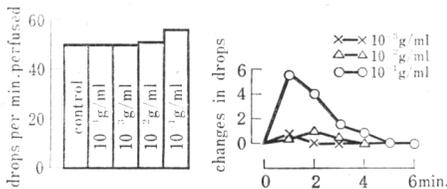


Fig. 12 Effect of cephalorin on rabbit ear vessels



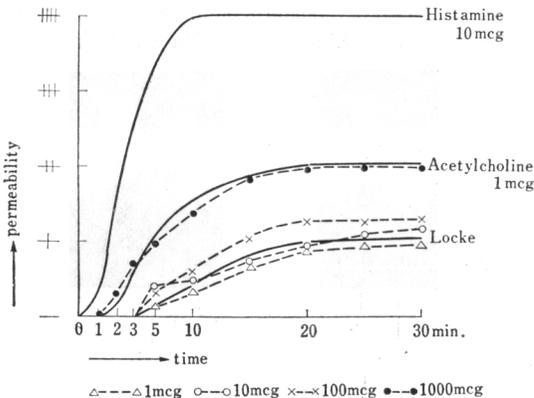
a 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

CEP 10^{-6} ~ 10^{-1} g/ml LOCKE 液適用時の摘出耳殻血管灌流量 (1 分間) は, Fig. 12 にしめすように適用前 50 滴/分に対し, 10^{-6} ~ 10^{-2} g/ml 適用例ではほぼ 50~51 滴/分であり,ほとんど変化はみられないが, 10^{-1} g/ml では 55.7 滴/分と増加した。その際の経時変化は 10^{-1} g/ml では 1 分を Peak として増加し,その後速やかに回復した。

b ウサギ皮膚血管透過性

CEP 1~1,000 mcg LOCKE 液適用時の色素透過度を対照として LOCKE 液さらに histamine 10 mcg および Ach

Fig. 13 Effect of cephalorin on permeability of rabbit skin vessels



1 mcg のそれと比較した。Fig. 13 にしめすように, 色素透過開始時間は CEP 1~100 mcg 適用例では 5 分まで対照例と同一程度であり, いっぽう, 1,000 mcg 適用例では 2 分ではほぼ Ach と同一程度であった。30 分後の色素透過度は CEP 1 および 10 mcg 適用例では対照と同一程度であり, 100 および 1,000 mcg 適用例では大となつた。その際の色素透過度は注射部位を中心としたものであり, histamine よりも Ach のそれに類似していた。

以上のように, CEP は摘出ウサギ耳殻血管に対し拡張作用およびウサギ皮膚血管透過性に対し亢進作用をしめた。

4. 摘出モルモット気管筋に及ぼす影響

CEP 10^{-6} ~ 5×10^{-4} g/ml RINGER 液適用時の摘出モルモット気管の筋緊張は, Fig. 14 にしめすようにいずれの濃度適用例でも全く影響はみられなかつた。

5. 摘出ラット子宮に及ぼす影響

CEP 10^{-6} ~ 2×10^{-4} g/ml RINGER-LOCKE 液適用時の摘出非妊ラット子宮の自動運動は, Fig. 15 にしめすように 10^{-4} ~ 2×10^{-4} g/ml 適用例では自動運動の消失がみられた。また, Fig. 16 にしめすように摘出妊娠ラット子宮の自動運動は, 10^{-3} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では影響を与えないが, 2×10^{-3} g/ml では振幅が減少した。このような摘出子宮の自動運動抑制作用は RINGER-LOCKE 液で洗滌すると速やかに回復した。

6. ウサギ血圧および呼吸に及ぼす影響

Pentobarbital 30 mg/kg で麻酔したウサギの大腿静脈

Fig. 14 Effect of cephalorin on the isolated trachea of the guinea pig

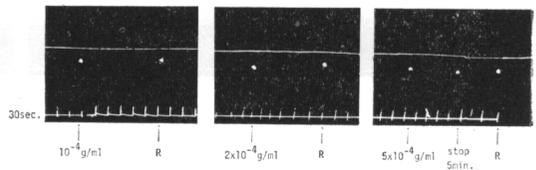


Fig. 15 Effect of cephalorin on the isolated uterus of the rat

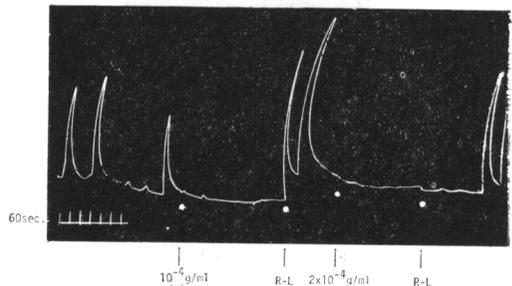


Fig. 16 Effect of cephalirin on the isolated uterus of the rat (pregnancy)

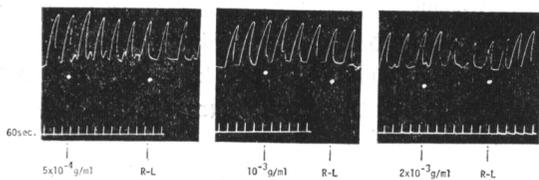
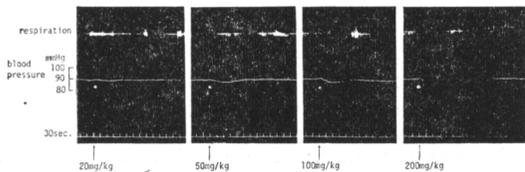


Fig. 17 Effect of cephalirin on blood pressure and respiration of the rabbit



から CEP 1~200 mg/kg を適用した際の血圧の消長は、Fig. 17, 18 にしめすように 1~10 mg/kg では血圧の変化はまったくみられないが、20 mg/kg—1.33 mmHg, 50 mg/kg—3.67 mmHg, 100 mg/kg—5.33 mmHg および 200 mg/kg—10.5 mmHg とそれぞれ一過性に下降し、200 mg/kg のきわめて大量においても 3 分後には回復した。

その際の呼吸の消長は、Fig. 17 にしめすように 200 mg/kg 適用例で一過性軽度の促迫がみられた。

総括ならびにむすび

Cephalosporin 系抗生物質の1つである CEP の一般薬理作用を検討して、上述の成績を得た。

Table 1 にしめすように、作用およびその最少作用量 (MED) は、摘出カエル心臓—抑制 (10^{-2} g/ml), 摘出モルモット心房—抑制 (2×10^{-3} g/ml), ウサギ心電図—徐

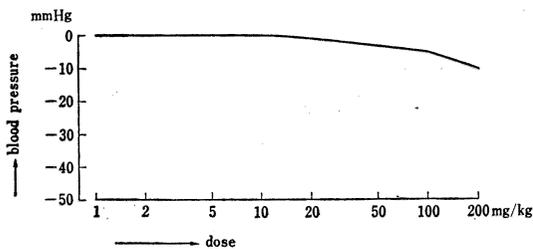
Table 1 Pharmacology of cephalirin

	Action	MED
Blood pressure (rabbit)	fallen	50 mg/kg
Respiration (rabbit)	accelerated	200 mg/kg
Heart ECG (rabbit)	bradycardia	20 mg/kg
excised (guinea pig)	inhibited	2×10^{-3} g/ml
excised (frog)	inhibited	10^{-2} g/ml
Vessel perfusion (rabbit)	dilated	10^{-1} g/ml
permeability (rabbit)	stimulated	100 mcg
Intestine excised (rabbit)	stimulated	2×10^{-4} g/ml
excised (guinea pig)	none	10^{-3} g/ml
Trachea excised (guinea pig)	none	5×10^{-4} g/ml
Uterus excised (rat)	inhibited	10^{-4} g/ml
excised (rat) pregnancy	inhibited	2×10^{-3} g/ml

Table 2 Pharmacology of cephalosporins

		cephalirin		cephalexin		cephaloridine	
		MED		MED		MED	
Blood pressure	(rabbit)	↓	50 mg/kg	none	100 mg/kg	↓	50 mg/kg
Respiration	(rabbit)	↑	200 mg/kg	↑	100 mg/kg	none	100 mg/kg
Heart ECG	(rabbit)	↓	20 mg/kg	↓	10 mg/kg		
excised	(guinea pig)	↓	2×10^{-3} g/ml	↓	2×10^{-4} g/ml		
excised	(frog)	↓	10^{-2} g/ml	↓	2×10^{-4} g/ml	↓	2×10^{-2} g/ml
Vessel perfusion	(rabbit)	↓	10^{-1} g/ml	↓	10^{-3} g/ml	↓	10^{-1} g/ml
permeability	(rabbit)	↑	100 mcg	↑	10 mcg		
Intestine excised	(rabbit)	↑	2×10^{-4} g/ml	↑	2×10^{-4} g/ml	↓	2×10^{-3} g/ml
excised	(guinea pig)	none	10^{-3} g/ml	↓	2×10^{-3} g/ml		

Fig. 18 Effect of cephaloridin on blood pressure of the rabbit



脈 (20 mg/kg), 摘出ウサギ腸管一亢進 (2×10^{-4} g/ml), 摘出ウサギ耳殻血管一拡張 (10^{-1} g/ml), ウサギ皮膚血管透過性一亢進 (100 mcg), 摘出ラット子宮一抑制 (非妊 10^{-4} g/ml, 妊娠 2×10^{-3} g/ml) およびウサギ血圧一下降 (50 mg/kg), 呼吸一促進 (200 mg/kg) ならびに摘出モルモット腸管および摘出モルモット気管に対しては, それぞれ 10^{-3} g/ml および 5×10^{-4} g/ml までは影響を与えなかった。

以上の作用およびその MED を他の Cephalosporin 系抗生物質と比較すると, Table 2 にしめすように, Cephalexin⁷⁾ や Cephaloridin⁸⁾ と作用はほぼ同一傾向であり, MED は 2~100 倍であつた。

つぎに, CEP の抗菌作用での最少発育阻止濃度 (MIC) を 0.2 mcg/ml (ブドウ球菌) および 10 mcg/ml (大腸菌) ならびに成人に 1,000 mg を筋注した際の最高血中濃度 (30 分) を 20 mcg/ml として上述の MED と比較すると, MED/MIC (ブドウ球菌) では 500~500,000, MED/MIC (大腸菌) では 10~10,000 および MED/最高血中濃度では 5~5,000 となつた。

このような CEP の一般薬理作用のうち, 循環系に対する作用では, 血圧の下降, 摘出心臓の抑制, 血管の拡張および血管透過性の亢進がみられた。

つぎに, 平滑筋に対する作用として摘出腸管 (ウサギ) の自動運動を亢めたが, 摘出気管筋 (モルモット) に対

してはほとんど影響を与えなかつた。いつぼう, 摘出子宮 (ラット) に対し抑制作用がみられた。

Atropine の前処置により摘出腸管での亢進作用は軽度減弱した。さらに, diphenhydramine の前処置により摘出腸管亢進作用は影響をうけなかつた。つぎに, Ach, histamine および BaCl_2 との間に拮抗作用はみられなかつた。

したがつて, CEP による腸管亢進作用は一部 cholinergic な作用も関与すると考えられるが, 多くの点では筋自体に作用する直接作用と解釈される。

以上の諸事実から, CEP は治療量では一般薬理作用からみて, ほとんどみとむべき薬理作用のない抗生物質と考えられる。

引用文献

- 1) ABRAHAM, E. P.: The cephalosporins. *Pharmac. Rev.* 14: 473~500, 1962
- 2) CHANG, T.-W. & L. WEINSTEIN: Inhibition of synthesis of the *Staphylococcus aureus* by cephalothin. *Science* 143: 807~808, 1964
- 3) GRIFFITH, R. S. & H. R. BLACK: Cephalexin: a new antibiotic. *J.A.M.A.* 189: 823~828, 1964
- 4) WEINSTEIN, L., K. KAPLAN & T.-W. CHANG: Treatment of infections in man with cephalothin. *J.A.M.A.* 189: 829~834, 1964
- 5) 伊藤隆太, 川村弘徳, 中川寿々子, 張 漢洵, 小林圭一, 大本美弥子, 松浦慎吾, 樋田 晋, 桃沢君和: Aminocyclitol の急性, 亜急性および慢性毒性。 *Chemotherapy* 16(2): 124~133, 1968
- 6) 中川 晃, 檜垣雄三郎, 中川辰男, 大成 切, 荒谷春恵: Cephaloridin に関する薬理学的研究。 *J. Antibiotics, Ser. B* 19: 15~20, 1966
- 7) NAKATSUKA, M., Y. YAMANAKA, H. ARATANI, R. ONISHI & S. KONO: Pharmacological studies on cephalexin. *Chemotherapy* (in press)
- 8) Cephaloridin 研究会報告による

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO and REIKO ONISHI

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

The pharmacological actions of cephalapirin (CEP) were investigated. Pharmacological actions and minimal effective doses (MED) of CEP were summarized as follows: inhibition on excised guinea-pig and frog hearts ($2 \sim 10^{-3}$ g/ml and 10^{-2} g/ml, respectively), bradycardia on ECG of the rabbit (20 mg/kg), dilation on excised rabbit ear vessels (10^{-1} g/ml), acceleration on permeability of rabbit abdominal skin vessels (100 mcg), acceleration on excised rabbit intestine ($2 \sim 10^{-4}$ g/ml), inhibition on excised rat nonpregnant and pregnant uteri (10^{-4} g/ml and $2 \sim 10^{-3}$ g/ml, respectively), no effect on excised guinea-pig intestine and tracheal muscle (up to 10^{-3} g/ml and $5 \sim 10^{-4}$ g/ml, respectively), fall of blood pressure of the rabbit (50 mg/kg), and acceleration on respiration of the rabbit (200 mg/kg).

Actions of CEP were almost identical to the cephalosporins, cephalexin and cephaloridine, and MED were almost equal or larger. These MED also were much larger than minimum inhibitory concentrations and maximum blood levels in clinical uses.

It is concluded therefore that CEP is one of the antibiotics with much less pharmacological actions.