

## Cephadrine 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・建石 英樹

広島大学医学部薬理学教室

## はじめに

近時、半合成 Cephalosporin 系抗生物質が報告され、その1つである Cephadrine<sup>1-5)</sup>は、Gram 陽性菌および Gram 陰性菌の広領域の細菌に殺菌作用を示し、penicillinase に耐性で、経口投与によって速やかに吸収され、血清蛋白との結合は少なく<sup>3)</sup>、アレルギー反応もまれであると述べられている。

その化学構造<sup>1)</sup>は Cephalexin とほとんど同一であるが、経口投与により吸収されやすく、また、静脈内注射が可能であるなどの点で他のセファロスポリン系薬剤と差があるといわれている。なお、Cephadrine も Cephalexin も生体内で代謝され難い。

Cephadrine の毒性については、HASSERT<sup>6)</sup>らは、マウスの LD<sub>50</sub> は経口で 4,000 mg/kg 以上、腹腔内で 700~1,500 mg/kg および静脈内で 3,000~3,800 mg/kg、またラットのそれは経口で 8,500 mg/kg 以上、腹腔内で 4,000 mg/kg 以上であると報告している。亜急性毒性および慢性毒性にも触れ、ラット、犬、サルで検討して、サルの少数例で腎毒性を認めた他は、認むべき所見はなく、また、催奇形作用はラットおよびマウスのいずれでも、対照群との間に差はないと述べている。

NEISS<sup>9)</sup>は、臨床上の副作用として、経口投与した 1,271例および注射した144例のうち、悪心、嘔吐あるいは下痢などの消化器系症状が3%であり、その他に皮膚反応のみられたものが、注射例の中で3%あったと報告している。

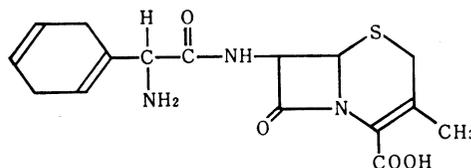
ところで私どもは従来から Cephalosporin 系抗生物質の数種について、一般薬理作用を検討してきたが、Cephadrine に関する薬理作用については未だ詳細な報告に接しない。したがって我々は臨床の場への資料に供すべく基礎的知見を求めて、一般薬理作用および中枢作用について検討した。本篇はこのうちの、一般薬理作用をまとめたものである。

なお、Cephadrine の血中濃度や実験的感染症および尿路感染症や呼吸器感染症などに対する効果は Cephale-

xin とはほぼ同一程度~同一傾向であるので、一般薬理作用の検討にあたって、Cephalexin のそれと比較した。

## 実験材料

Cephadrine (CED, 三共), Atropine sulfate (Atropine, 東京化成), Histamine dihydrochloride (Hist., 和光純薬), Acetylcholine chloride (Ach., 三共), Barium chloride (BaCl<sub>2</sub>, 石津製薬) および Pentobarbital sodium (Nembutal sodium, 大日本製薬) を、それぞれ要に臨んで、栄養液にとかして実験に用いた。なお CED は溶解後24時間を経過するものは用いなかった。



Cephadrine

7[D(-)-2 amino 2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

## 実験方法ならびに実験成績

## I 心脈管系に及ぼす影響

## 1. 摘出心臓について

方法：体重 25g 前後のトノサマガエル（実験期間9月~12月）の摘出心臓について塩谷三法により、また、体重 300~500g の健常雄性モルモットを用い、摘出心房標本を作成して MAGNUS 法により、95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> 混合気を通じて、自動運動を描記させた。

成績：1) 摘出カエル心臓においては、CED 10<sup>-6</sup>~10<sup>-2</sup>g/ml Ringer 液適用時の自動運動（振幅および拍動数）に及ぼす影響は Fig. 1 に示すようにほとんど変化

はみられなかった。

2) 摘出モルモット心房において、CED  $10^{-6}$ ~ $10^{-3}$  g/ml Tyrode 液適用時の自動運動は Fig. 2 に示すように、 $10^{-4}$  g/ml 以下の濃度適用例では、ほとんど影響を与えなかった。

$10^{-3}$  g/ml 濃度の例では、振幅は1.5分後から徐々に軽度ながら減少したが、3分後には回復を示し、その時点で洗浄すると始めの振幅に戻った。

この間、拍動数にはほとんど変化はみられなかった。なお、振幅抑制作用は Atropine  $10^{-6}$  g/ml の前処置によって影響されなかった。

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

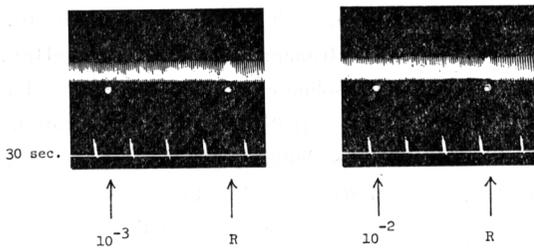


Fig. 2 Effect of cephadrine on the isolated atrium of the guinea pig

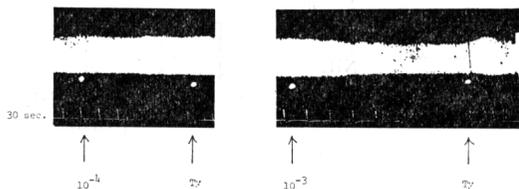
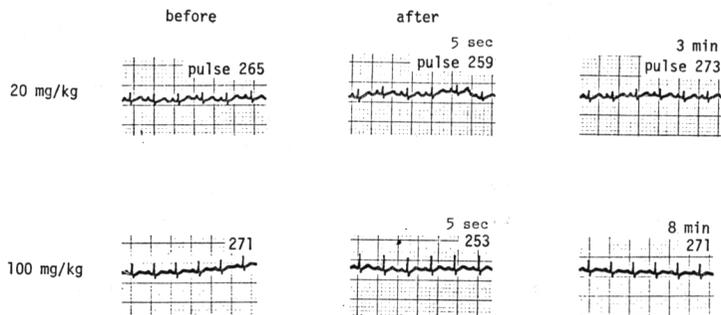


Fig. 3 Effect of cephadrine on ECG of the rabbit



## 2. 血行動態について

### A. ウサギについての実験

#### 方法: 1) 心電図

体重2kg 前後の健常雄性ウサギ(1群5羽)を用いた。無麻酔下で背位に固定し、心電図(II誘導)を日本光電心電計を用いて記録した。実験は、十分安静となった後に開始し、薬物は耳静脈から注射し、その際の液量は1mlをこえないようにした。

薬物適用直後から10~15分までの変化を観察した。

#### 2) 血圧および呼吸

ウサギ(1群5~7羽)を Pentobarbital sodium 30 mg/kg (i.v.) で麻酔した後、常法に従がい、総頸動脈圧を電気血圧計(日本光電製 MP-4T)により、呼吸は呼吸ピックアップを用い、ペン書きオシログラフに描記させた。

薬物は注射量を0.5mlとし、大腿静脈からカニューレを通じて投与した。

#### 成績: 1) 心電図

心電図は無麻酔下の誘導のため、基線が動揺したが、波形について PQ, QT および R-R interval を計測した。

この結果、CEDの1, 2, 5, 10, 20, 50 mg/kgの用量までの静脈内注射例では波形自体と間隔のいずれにも変化はみられなかった。100 mg/kg適用例(Fig. 3に示す)では適用直後から R-R 間隔だけが、ほぼ10%程度延長し、徐脈が5例中の5例にみられた。

この変化も約1~5分後には回復を示した。

この場合でも P 波, QRS, ST などの波形の変化はみられなかった。

#### 2) 血圧および呼吸。

(1) CEDの10, 20, 40, 80 mg/kgの4用量について静脈内注射した。

Fig. 4 Effect of cephradine on the blood pressure and respiration of the rabbit

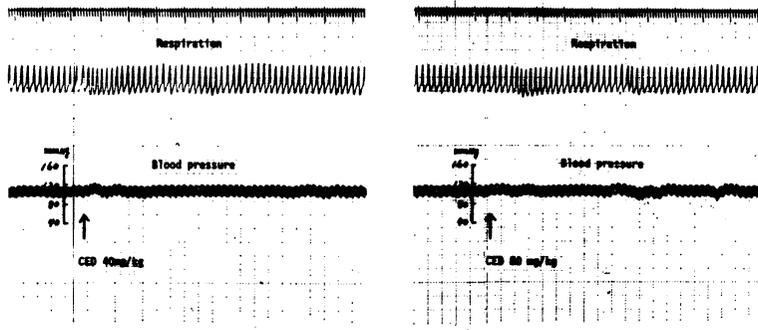


Fig. 5 Effect of cephradine on the blood pressure and respiration of the rabbit sensitivity to adrenaline (2 μg/kg) and acetylcholine (1 μg/kg)

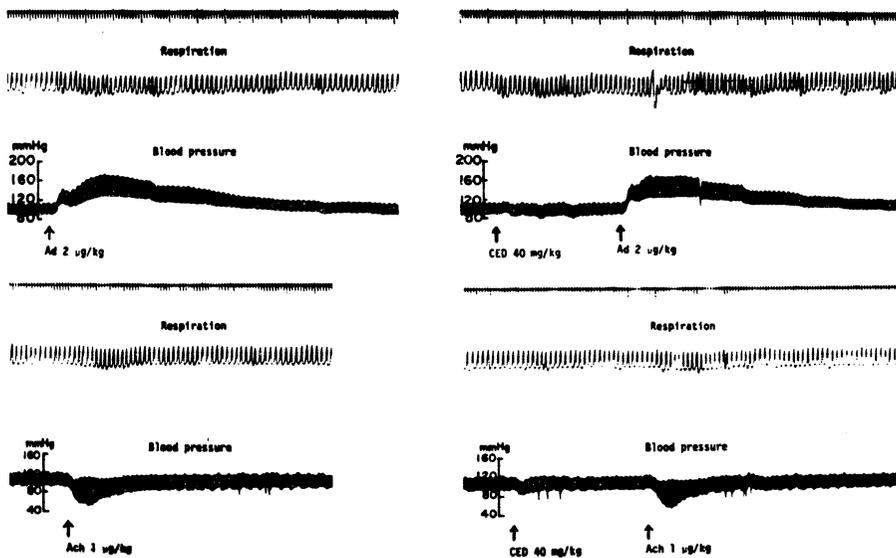
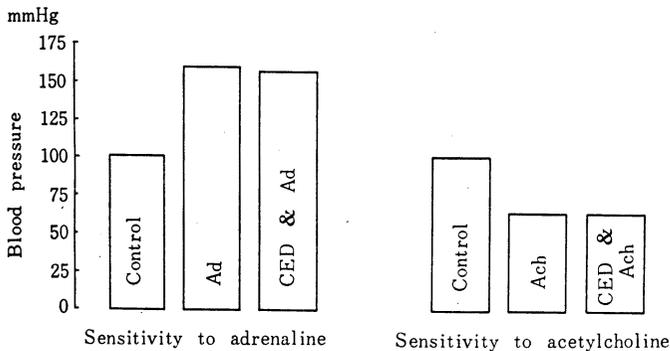


Fig. 6 Effect of cephradine of the blood pressure of the rabbit sensitivity to adrenaline and acetylcholine



この場合の血圧および呼吸は Fig. 4 に示すように、ほとんど変動がみられなかった。

(2) CED 40mg/kg を静注後、Adrenaline 2 μg/kg,

あるいは Ach.1 μg/kg を注射した場合の血圧変動が影響をうけるか否かを調べた。

Fig. 5, 6 に示すように血圧は Adrenaline により 60 mmHg 上昇, Ach. により 40 mmHg 下降したが, CED 適用前のそれに比べ, ほとんど差はみられなかった。

B. イヌについての実験。

方法: Pentobarbital sodium (約 30 mg/kg i. v.) で麻酔された 3 頭の雑種成犬を用いた。犬は背位にゆるく固定し, 気管カニューレを挿入した。その気管カニューレの他端は, 呼吸流速計 (日本光電製 MFP-1) を接続し, 呼吸回数を記録した。ある実験においては, 呼吸流速計の出力が積分計 (日本光電製 RFJ-5) に

送られ、呼気量の相対的変化が記録されるようにした。

体血圧は、カニューレを通して右股動脈血圧を圧変換器（日本光電製 MPU-0.5）を経て記録した。その血圧の平均値は、時定数 0.1 sec. の CR 回路を通して電氣的に平均された値として求めた。

心拍数は、体血圧の脈波によって駆動されるタコメータ（日本光電製 RT-2）を用いて求めた。

心電図は、AB 誘導法（Apex-Base Lead）により心電計（日本光電製）により紙送り速度 50 mm/sec. で、必要な時に記録した。

以上の呼吸、呼気積分、血圧、平均血圧および心拍数のそれぞれの曲線は、ポリグラフ（日本光電製 RM-150）上に連続的に同時記録した。薬物を蒸留水で溶解して、200 mg/ml の濃度の薬液を作った。薬液は右股静脈内に注入速度 0.2 ml/sec として注射した。

実験に用いた投与量は 30, 100 および 300 mg/kg で、投与間隔は30分であった。

成績：1) Cephadrine 30 mg/kg の場合（Table 1, 上段）投与開始後1分目で収縮期血圧（SBP）は4%減少、拡張期血圧（DBP）は7%減少、平均血圧（MBP）は6%の減少をそれぞれ示した。生じたこれらのパラメータの変化は、1分目で最大であったが、3分目には消失したほどの一過性減少であった。

それに対し、呼吸回数と心拍数とはほとんど、投与前と変化なかった。

2) Cephadrine 100 mg/kg の場合（Table 1, 中段）投与開始後1分目で SBP, DBP および MBP はそれぞれ最大の減少を示した。

すなわち、SBP は11%、DBP は10%そして MBP は

17%の減少を示した。しかし、これらの反応は一過性で3分～5分後には、ほとんど消失した。

一方、呼吸回数と心拍数とに対する Cephadrine の影響が、この用量で、はじめて現われ投与開始後1分目で、それぞれ呼吸回数は13%、心拍数6%の最大増加が認められたが、3分目にはそれらの変化は消失した。

3) Cephadrine 300 mg/kg の場合（Table 1 下段）投与開始後1分目で、SBP, DBP および MBP において12%、17%そして16%の最大減少がそれぞれ認められた。

それらはやがて投与前値にむかって増加し、投与開始後10分目では投与前値（control）の94%、97%および98%まで回復した。

一方、呼吸回数と心拍数とに及ぼす影響は投与開始後1分目で最大であり、それぞれ20%および4%の増加が認められ、投与開始後10分目で呼吸数は、control の94%まで回復し、心拍数は逆に、いったん control よりも減少後増加し、5分目でほぼ control 値に回復した。

100 mg/kg および 300 mg/kg 投与時における呼吸回数の増加にともなう呼気量の変化はほとんど認められなかった。

心電図波形は HR（心拍数）が最大変化を示した時点で投与前時のものと比較したが、それらに異常波形（abnormal wave; extrasystoles, *et al.*）は認められなかった。

## II 末梢血管に及ぼす影響

方法：体重 2.5 kg 前後の健康な雄性ウサギを用いた。無麻酔下でウサギの耳を切断し、数時間氷室に放置し

Table 1 Cardio-respiratory effects of cephadrine in the anesthetized dog

i. v.	min.	RESP cycles/min.	HR beats/min.	SBP mmHg	DBP mmHg	MBP mmHg
30mg/kg	0	9.0* (15-5)**	131 (165-90)	165 (196-132)	104 (132-72)	127 (156-96)
	1	9.3 (15-5)	132 (168-90)	159 (188-128)	97 (124-68)	119 (148-90)
	3	9.0 (15-5)	131 (165-90)	165 (196-132)	104 (132-72)	127 (156-96)
100mg/kg	0	13.3* (24-8)**	127 (155-90)	163 (192-132)	107 (136-80)	126 (158-100)
	1	15.0 (28-8)	134 (175-98)	141 (162-112)	87 (114-60)	105 (134-80)
	3	13.3 (24-8)	127 (155-90)	159 (190-130)	103 (134-80)	123 (157-98)
	5			159 (190-130)	105 (134-80)	124 (157-100)
300mg/kg	0	12.3* (21-8)**	125 (160-90)	157 (176-132)	102 (120-82)	120 (140-100)
	1	14.7 (26-9)	130 (164-110)	138 (158-120)	85 (104-72)	101 (124-84)
	3	14.0 (25-8)	122 (160-90)	144 (168-131)	94 (112-82)	113 (136-100)
	5	14.7 (27-8)	124 (160-90)	147 (162-132)	98 (116-82)	115 (138-100)
	10	13.0 (23-8)		147 (162-132)	99 (116-82)	117 (138-100)

\* mean of three dogs

\*\* highest and lowest values in the dogs

Fig. 7 Effect of cephadrine on rabbit ear vessels

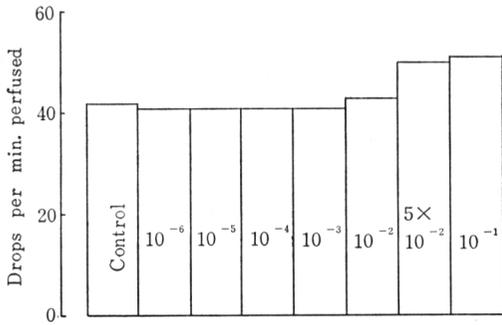


Fig. 8 Effect of cephadrine on rabbit ear vessels

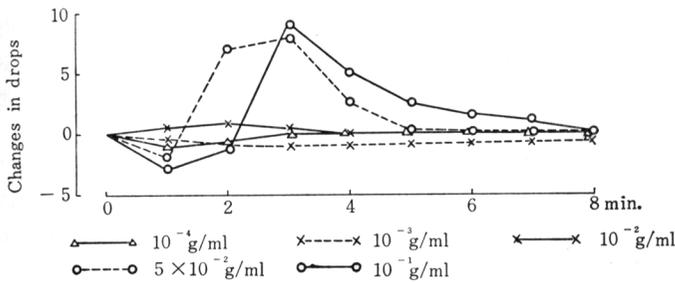


Fig. 9 Effect of cephadrine on permeability of rabbit skin vessels

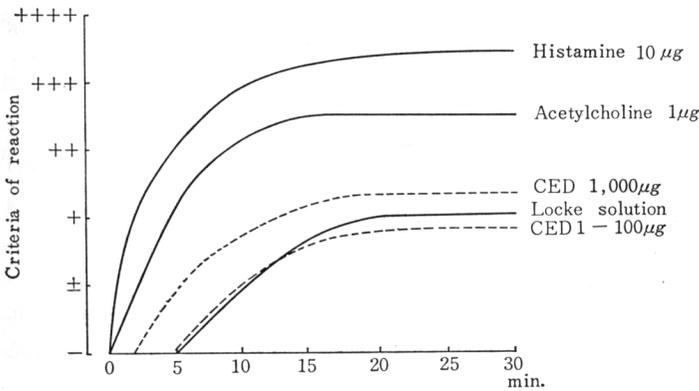
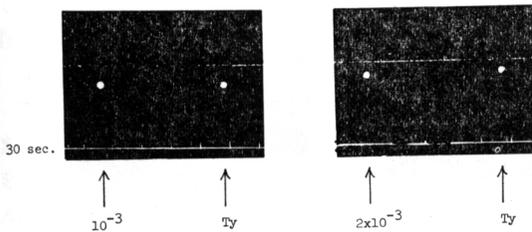


Fig. 10 Effect of cephadrine on the isolated intestine of the guinea pig



た。この耳について、耳殻血管を KRAWKOW-PISSEMSKI 法により LOCKE 液で灌流した。灌流圧を一定にして、灌流液の1分間流出滴数を測定した。

流出滴出数の安定した時点において、薬物を動脈内に挿入したカニューレの側枝につないだゴム管から、過剰の圧を加えないように注意しながら 0.5 ml 注入した。

成績：CED  $10^{-6} \sim 10^{-1}$  g/ml の範囲で調べた。Fig. 7 に示すように、適用前の流出滴数は42滴/分であったが、 $10^{-6} \sim 10^{-2}$  g/ml までの適用例では41~43滴/分で、変化はみられなかった。 $5 \times 10^{-2}$  g/ml では50滴/分および  $10^{-1}$  g/ml では53滴/分で、流出量はそれぞれ増加した。その際の時間的経過は、Fig. 8 に示すように、各適用例とも約2分後から増加し、3分後をピークとして、その後時間の経過とともに減少し、5~8分後には回復した。

III 血管透過性に及ぼす影響

方法：健全な成熟ウサギを用いた。SOUDI の方法に従い、実験の前日に、エバークリームで除毛した腹部に、CED の各種濃度液の 0.1 ml を皮内注射して、直径 7~10 mm の丘疹をつくった。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分後における色素透過状態を肉眼で観察した。判定は迫田の基準に従い、薬物は丘疹内総量で表示した。

成績：CED 1~1,000 μg LOCKE 液適用時の色素透過度を、対照とした LOCKE 液単独の場合と、また、Hist. 10 μg および Ach. 1 μg の場合とそれぞれ比較し

Fig. 11 Effect of cephadrine on the isolated intestine of the rabbit

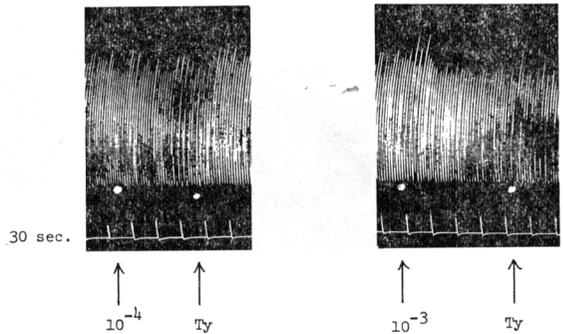


Fig. 12 Effect of cephadrine on the isolated intestine of the guinea pig (combination with acetylcholine)

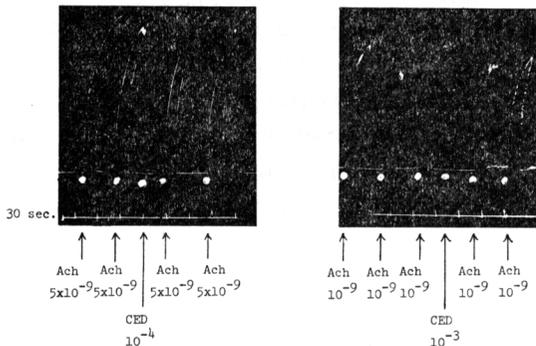


Fig. 13 Effect of cephadrine on the isolated intestine of the guinea pig (combination with histamine)

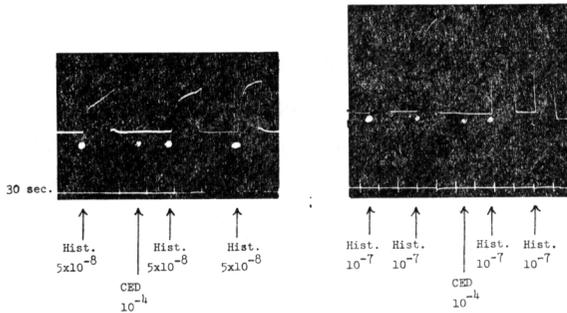
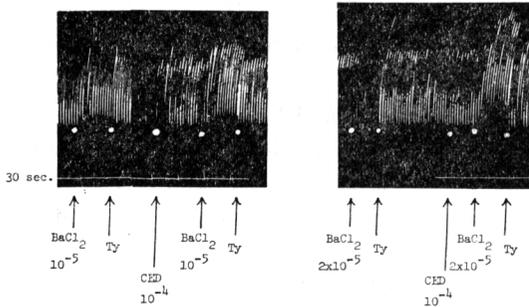
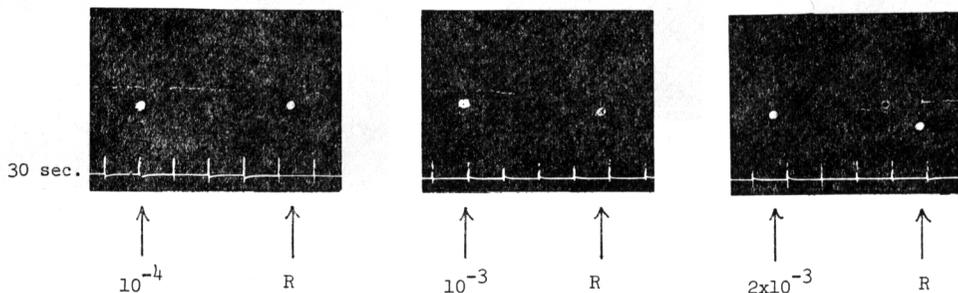


Fig. 14 Effect of cephadrine on the isolated intestine of the rabbit (combination with barium chloride)



Fi. 15 Effect of cephadrine on the isolated trachea of the guinea pig



た。Fig. 9 に示すように、CED 1~100  $\mu\text{g}$  までの適用例では色素透過開始時間および 30 分後の色素透過度は LOCKE 液 (対照) と同一程度であったが、1,000  $\mu\text{g}$  適用例では、色素透過開始時間がやや早くなり、30 分後の色素透過度もやや増加し、透過性増大の傾向を示した。しかし Hist. や Ach. に比べ、その度は明らかに軽度であった。

#### IV 平滑筋に及ぼす影響

##### 1. 摘出腸管について

方法；体重 300~500 g の雄性モルモットおよび体重 3 kg 前後の雄性ウサギを使用した。実験の前日から絶食させておき、実験の直前に放血致死させ、ただちに開腹して、それぞれの回盲部付近の小腸片を切除し、腸内容を TYRODE 液で洗浄 (ウサギの場合) した後、氷室に保存した標本について、MAGNUS 法によって自動運動または筋緊張を描記させた。

成績：1) 摘出モルモット腸管においては、CED  $10^{-6}$  ~  $2 \times 10^{-3}$  g/ml TYRODE 液の適用時までの 5~7 例についてまで調べたが、筋緊張は Fig. 10 にその 1 例を示したように、変化はみられなかった。

2) (1) 摘出ウサギ腸管においても、CED  $10^{-6}$  ~  $10^{-3}$  g/ml TYRODE 液の適用時までの 5~7 例について調べたが、自動運動 (振幅および筋緊張) は、Fig. 11 に示すように、やや振幅が減少する傾向もみられるが、ほとんど変化はみられなかった。

(2) 1), 2), の腸管収縮薬による収縮と、CED の拮抗作用を Fig. 12 に示した。この実験は、収縮薬と CED の濃度比を、それぞれに変えて、いろいろと組合せて調べた。

この結果、Ach,  $5 \times 10^{-9}$  g/ml の腸管収縮作用は、CED  $10^{-4}$  g/ml の前処置により影響を受けなかったが、Ach,  $10^{-9}$  g/ml での弱い腸管収縮作用は、CED  $10^{-3}$  g/ml 前処置により、やや減少の傾向が見られた。しかしながら、この作用は、概して著名な拮抗作用とは考えられなかった。

Fig. 16 Effect of cephradine on the isolated uterus of the rat

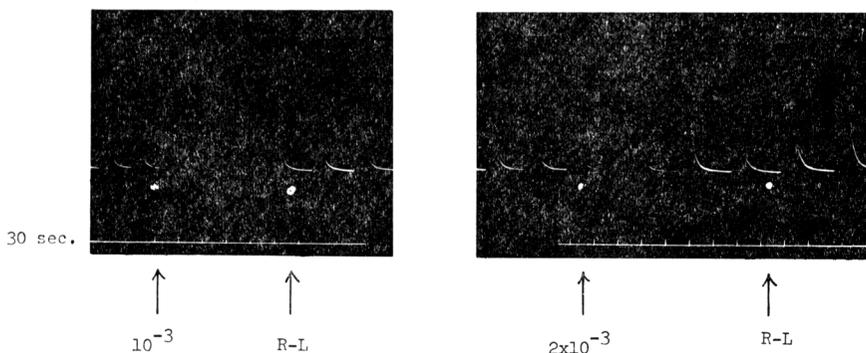
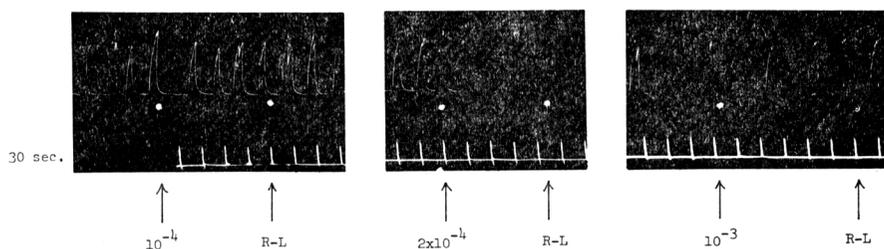


Fig. 17 Effect of cephradine on the isolated of the rat (pregnancy)



また、Hist.との併用例は、Fig. 13 に示すように、CED  $10^{-4}$  g/ml 前処置により、Hist.  $5 \times 10^{-8}$  および  $10^{-7}$  g/ml での腸管収縮作用は全く影響を受けなかった。

さらに、BaCl<sub>2</sub> との併用では、Fig. 14 に示すように、CED  $10^{-4}$  g/ml 前処置により、BaCl<sub>2</sub>  $10^{-5}$  および  $2 \times 10^{-5}$  g/ml による腸管収縮作用は全く影響を受けなかった。

## 2. 摘出気管筋について

**方法：**前記と同じ条件のモルモットを用いた。撲殺した後、全気管を摘出し、RINGER 液で十分洗った後、余分の筋肉をできるだけ除き、環状に 1~2 mm 幅に一部を残して切断し、7~8 個の環ラセン標本を作り、MAGNUS 法によりその筋緊張を描記させた。

**成績：**気管筋の緊張は、Fig. 15 に示すように、CED  $10^{-4}$  g/ml~ $10^{-6}$  g/ml の濃度適用の場合には、変化は見られないが、 $10^{-3}$ ~ $2 \times 10^{-3}$  g/ml 適用例では次第に下降し、その度は薬物濃度にほぼ比例していた。このような作用は、RINGER 液で洗浄すると次第に回復した。

## 3. 摘出子宮について

**方法：**体重 200g 前後の成熟非妊娠 Wistar 系ラット、または体重 250g 前後の自家妊娠 (16日) させたラットを、放血致死させた後、子宮を摘出し、RINGER 液に入れ、その小片を MAGNUS 法により自動運動を描記させた。

**成績：**1) 成熟非妊ラットの摘出子宮の自動運動 (振

幅および筋緊張) は、Fig. 16 に示すように、 $10^{-3}$  g/ml~ $10^{-6}$  g/ml の濃度適用例では、ほとんど変化はみられなかったが、 $2 \times 10^{-3}$  g/ml 適用例では、振幅の減少がみられた。この場合、筋緊張には変化はなかった。この作用は、RINGER 液で洗浄すると、速やかに回復した。

2) つぎに、妊娠ラットの摘出子宮の自動運動は、Fig. 17 に示すように、 $10^{-4}$  g/ml~ $10^{-6}$  g/ml の濃度適用例では、ほとんど変化はみられなかった。 $2 \times 10^{-4}$ ~ $10^{-3}$  g/ml 適用例では、振幅の減少および消失がみられた。このような作用は、一過性であり、いっぽう、筋緊張には変化はみられなかった。

## V 尿、電解質の排泄に及ぼす影響 (連続投与の場合)

**方法：**体重 200g 前後の Wistar 系ラット 20匹を用い、1 群を 5 匹ずつに分けた。各群のラットを 1 匹ずつ、採尿ケージ内に入れ、3~4 日間予備的な飼育を行なって、体重、尿量、尿中電解質および尿所見をあらかじめ調べた。体重の測定および尿採取は、毎朝一定の時刻に (24時間蓄尿) 行ない、同時に毎日の新鮮尿について、pH、ブドウ糖、蛋白質、潜血 (ヘマコンビスティックスを使用)、ケトン体 (ケトスティックス (Ames 社) 使用)、およびウロビリノーゲン (ウロペレット "U" (医学書院器械社) 使用) をそれぞれ測定した。

また、採取した蓄尿は、200~500倍に希釈して、焰光

Table 2 Urinary excretion of electrolytes and urinary findings in the rat applied cephradine (p. o.) once a day for 7 days. ( ) : day

	Dose (mg/kg)	Before	Maximum level		After
			Decrease	Increase	
Volume (ml/day)	0	8.94 ± 1.182	1.09 (3)	1.44 (6)	9.50 (4)
	50	7.28 ± 0.307	—	3.25 (7)	8.98 (2)
	100	9.54 ± 1.184	2.26 (1,2)	—	9.90 (2)
	200	9.79 ± 1.211	4.44 (2)	0.29 (5)	7.90 (3)
Sodium (mEq/day)	0	1.477 ± 0.1805	0.027 (3)	0.448 (6)	1.551 (2)
	50	1.387 ± 0.0611	0.269 (5)	0.258 (7)	1.702 (3)
	100	1.401 ± 0.1912	0.619 (1)	—	1.244 (2)
	200	1.366 ± 0.2287	0.623 (2)	—	1.296 (3)
Potassium (mEq/day)	0	2.652 ± 0.3779	0.167 (3)	0.459 (6)	2.998 (3)
	50	2.258 ± 0.1684	—	0.734 (7)	2.597 (2)
	100	2.617 ± 0.2925	0.495 (1)	—	2.157 (3)
	200	2.525 ± 0.3057	0.626 (2)	0.168 (5)	2.143 (3)

#### Urinary findings

pH :	6.3~6.9	(no difference)	occult blood :	negative	(no difference)
protein :	20~51	( " )	ketone body :	negative or small	( " )
glucose :	negative	( " )	urobilinogen :	negative	( " )

光度計(日立 FPF-II)を用いて、Na および K を測定した。これらの対照実験を行なった後、CED の 50, 100, 200 mg/kg の各用量を、毎日 1 回 7 日間経口ゾンデを用い強制投与し、上記の指標に及ぼす影響を調べた。

成績は、1 群の平均値をとって示した。電解質は、1 日当りの排泄量を mEq/day として表示した。

成績：1) 初回投与においては、体重、尿量、尿の生化学的諸検査に、とくに記載を要すべき所見は認められなかった。

2) 7 日間連続適用した場合の成績を Table 2 にまとめた。日によって、個々のラットに、変動があるので、1 群としての平均値と標準偏差を算出した。

体重増加は、対照群の 13.8 g に対し、50 mg/kg 群では 18.7 g, 100 mg/kg 群では 13.6 g, および 200 mg/kg 群では 9.0 g であった。概して 200 mg/kg 群を除いて変化はみられなかった。

その際の尿量および尿中電解質排泄量は、Table 2 に 1 群中の最大の増加量、また減少した量を示した。

( )内は、その発現した日を示した。尿量は、対照群では適用前と同じ程度の動揺の範囲にあったが、50 mg/kg 群の中には、著明な尿量増大を示した例がみられ、100 mg/kg 群および 200 mg/kg 群では、一過性に減少した例がみられた。

しかし、全体として観察してみると、とくに有意とみ

るべき知見はないと判断した。

Na 排泄量は、対照群は特に有意な変動はみられなかった。50 mg/kg 群では、投与前に比し、投与中も増大ないし減少という一定の傾向がえられなかったが、100 mg/kg 群および 200 mg/kg 群では、投与 1~2 日後、一過性に減少した例をみた。

K 排泄量は、対照群では、とくに著しい変動をした例をみなかったが、50 mg/kg 適用群では、異常に増加した例があった。100 mg/kg 適用群および 200 mg/kg 適用群では、むしろ、1~2 日後を Peak として、一過性に減少の傾向を認めた。

尿所見では、CED 適用群の pH は、6.3~6.9、蛋白質は、20~51 mg/dl、ケトン体は陰性または痕跡、潜血およびウロビリノーゲンは陰性で、対照群に比べほとんど差はなかった。

#### 総括および考察

半合成 Cephalosporin 系の新しい化合物の 1 つである CED の一般薬理作用を検討し、上述の成績をえた。

薬理作用とその最小作用量 (MED) は、Table 3 に示すように、*in vivo* の実験においてはウサギ心電図 (II 誘導) の軽度の徐脈が 100 mg/kg で、ウサギの皮膚血管の透過性の充進が 1,000  $\mu$ g で認められた。*in vitro* の実験では摘出モルモットの心房の自発運動の抑制が  $10^{-3}$  g/ml, 摘出ウサギの耳殻血管の拡張が  $5 \times 10^{-2}$  g/ml,

Table 3 Pharmacology of cephalosporins

	Cephadrine		Cephalexin		Cephapirin		Cephaloridine	
		MED		MED		MED		MED
Blood pressure (rabbit)	none	80mg/kg	none	100mg/kg	fallen	50mg/kg	fallen	50mg/kg
Respiration (rabbit)	none	80mg/kg	accelerated	100mg/kg	accelerated	200mg/kg	none	100mg/kg
Heart ECG (rabbit)	bradycardia	100mg/kg	bradycardia	10mg/kg	bradycardia	20mg/kg		
excised (guinea pig)	inhibited	$10^{-3}$ g/ml	inhibited	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	inhibited	$2 \times 10^{-3}$ g/ml		
excised (frog)	none	$10^{-2}$ g/ml	inhibited	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	inhibited	$10^{-2}$ g/ml	inhibited	$2 \times 10^{-2}$ g/ml
Vessel perfusion (rabbit)	dilated	$5 \times 10^{-2}$ g/ml	dilated	$10^{-3}$ g/ml	dilated	$10^{-1}$ g/ml	dilated	$10^{-1}$ g/ml
permeability (rabbit)	stimulated	1,000 $\mu$ g	stimulated	10 $\mu$ g	stimulated	100 $\mu$ g	inhibited	$2 \times 10^{-3}$ g/ml
Intestine excised (rabbit)	none	$10^{-3}$ g/ml	stimulated	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	stimulated	$2 \times 10^{-4}$ g/ml		
excised (guinea pig)	none	$2 \times 10^{-3}$ g/ml	inhibited	$2 \times 10^{-3}$ g/ml	none	$10^{-3}$ g/ml		
Trachea excised (guinea pig)	inhibited	$2 \times 10^{-3}$ g/ml	inhibited	$10^{-3}$ g/ml	none	$5 \times 10^{-4}$ g/ml		
Uterus excised (rat)	inhibited	$2 \times 10^{-3}$ g/ml	inhibited	$10^{-3}$ g/ml	inhibited	$10^{-4}$ g/ml		
excised (pregnant rat)	inhibited	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	inhibited	$10^{-4}$ g/ml	inhibited	$2 \times 10^{-3}$ g/ml		

摘出モルモット気管筋の筋緊張低下が  $2 \times 10^{-3}$  g/ml, および摘出ラット子宮の自発運動の振幅の減少が, 非妊時では  $2 \times 10^{-3}$  g/ml において, 妊娠子宮は  $2 \times 10^{-4}$  g/ml の濃度においてそれぞれ認められた。

麻酔下の状態で調べた whole animal の実験では, 血圧および呼吸に対して, ウサギでは 80 mg/kg で影響なかったが, イヌでは 30 mg/kg で収縮期圧で 9%, 拡張期圧で 7% の減少がみられている。ただし, この変動は注射後 1 分で始まり, 3 分後には回復しているという一過性のものであり, しかも呼吸, 心拍数には影響していない。100 mg/kg ではより著しい下降があるが, これも同様に 3~5 分後には消失しており, この量では始めて呼吸数と心拍数の増加がおきているが, やはり, この変化も 3 分後には回復しているので, したがって, 心脈管系への影響は, Cephadrine のもつ本質的な毒性の直接作用によるものとは考え難い。この推論は摘出カエル心に対しては  $10^{-2}$  g/ml (10 mg/ml) という高濃度においても, 直接作用は認められていないところからも, また, イヌの心電図の波型は, 心拍数が最大変化を示した時点でも, ほとんど異常は認められないことからできるかと思われる。

平滑筋に対する影響は, 摘出腸管ではモルモットは  $10^{-3}$  g/ml の濃度で, ウサギは  $2 \times 10^{-3}$  g/ml の濃度でも影響を与えなかったのに, モルモットの気管筋の緊張低下とラットの子宮の自発運動の抑制がみられ (この場合は筋の緊張低下はない) ている。

この一定しない知見に対して, Ach. Hist. および BaCl<sub>2</sub> との併用によって作用機作を検討したが, 抗 Ach. 作用だけが, きわめて軽度であるが, みられる場合もあった

という程度の知見を除いて, 有意な結果はえられていない。しかし, 前記したモルモットの心房標本による心拍数の抑制は, アトロピンによって影響されていないこともあり, この抗 Ach. 作用を有意義に評価しえないと思われる。いずれにせよ, 濃度関係からみて, 臨床的な使用の限度を超えていることである。

尿量や尿中電解質の排泄量および尿に及ぼす影響は, 50 mg/kg 群の 7 日間適用では, 対照群に比べ, ほとんど差はみられていないが, 100 mg/kg, 200 mg/kg という大量適用群では, 尿量, 尿中 Na, K 排泄量が一過性ながら, しかし, 軽度の減少を示した例もみられている。Cephadrine の毒性によるということの印象よりも, むしろ強制投与によるなんらかの影響が, 飲水量や摂食量を減少させたことに関係している可能性はありうる。この知見は Cephalexin と同一傾向であった。

上記の考察を踏まえて CED の薬理学的作用と MED を, Cephalexin と比較したのが Table 3 である。概して作用態度は同一であるが, 試みられた薬理実験では, 作用のなかったものが CED に多い。MED は Cephalexin に比べ高濃度~大量で, 概して 2~100 倍であった。

ところで, CED の病原菌に対する MIC は KLAST-ERSKY<sup>(8)(9)</sup> らは, *Staphylococcus*—0.15~3.0  $\mu$ g/ml, *Pneumococcus*—0.3~3.0  $\mu$ g/ml, *Escherichia coli*—0.7~25.0  $\mu$ g/ml, *Proteus*—0.7~50.0  $\mu$ g/ml, および *Klebsiella*—0.7~50.0  $\mu$ g/ml であり, いっぽう, ヒト<sup>(4)(5)(6)</sup>での最高血中濃度は, 500 mg 経口投与で 6.35  $\mu$ g/ml あるいは 18.3  $\mu$ g/ml と報告されている。いま, CED の MIC を 5  $\mu$ g/ml および最高血中濃度を 10  $\mu$ g/ml とし, 上述の MED と比較すると, MED/MIC は 200~4,000 お

よび MED/最高血中濃度は 100~2,000 である。Cephalexin に比べその作用は軽度であった。

以上の諸事実から、CED の一般薬理作用での MED は、臨床応用の際の最高血中濃度または MIC に比べ、はるかに高濃度~大量であった。したがって、CED は薬理作用の少ない抗生物質と考えられる。

#### 引用文献

- 1) DOLFINI, J. E.; H. E. APPLGATE, G. BACH, H. BASCH, J. BERNSTEIN, J. SCHWARTZ & F. L. WEISENBORN: A new class of semisynthetic penicillins and cephalosporins derived from D-2-(1,4-cyclohexadienyl)glycine. *J. Med. Chem.* 14, 117~119, 1971
- 2) MIRAGLIA, G. J.; K. J. RENZ & H. H. GADEBUSCH: Comparison of the chemotherapeutic and pharmacodynamic activities of cephradine, cephalothin, and cephaloridine in mice. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3, 270~273, 1973
- 3) LIMSON, B. M.; R. E. SIASOCO & F. P. DIAL: A new cephalosporin derivative, cephradine in the treatment of acute infective diseases. *Current Therapeutic Research* 14, 101~106, 1972
- 4) HARVENGT, C.; P. DE SCHEPPER, F. LAMY & J. HANSEN: Cephradine absorption and excretion in fasting and nonfasting volunteers. *J. Clinical Pharmacology* 13, 36~40, 1973
- 5) NEISS, E. B.: Cephradine: A summary of preclinical and clinical studies and clinical pharmacology. *J. Irish Medical Association, Supplement* 66, 1~12, 1973
- 6) HASSERT, G. L.; P. J. DEBAECKF, J. S. KULESZA, V. M. TRAINA, D. P. SINHA & E. BERNAL: Toxicological, pathological, and teratological studies in animals with cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3, 682~685, 1973
- 7) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU & D. WEERTS: Cephradine antibacterial activity and clinical effectiveness. *Chemotherapy (Basel)* 18, 191~204, 1973

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CEPHRADINE FIRST REPORT: GENERAL PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF CEPHRADINE

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO and HIDEKI TATEISHI

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

The pharmacological actions of cephradine (CED) were investigated and compared with those of its related compounds.

The actions and minimal effective doses (MED) of cephradine were summarized as follows: inhibition on the excised heart of the guinea pig ( $10^{-3}$  g/ml), bradycardia on ECG of the rabbit (100 mg/kg), dilation on the excised ear vessel of the rabbit ( $5 \times 10^{-2}$  g/ml), stimulation on the permeability of abdominal skin vessel of rabbit (1,000  $\mu$ g), inhibition on the excised tracheal muscle of the guinea pig ( $2 \times 10^{-3}$  g/ml) and inhibition on the excised non-pregnant and pregnant uterus of the rat in concentrations of  $2 \times 10^{-3}$  g/ml and  $2 \times 10^{-4}$  g/ml respectively.

Its actions were similar to those of cephalixin and MED were larger in general.

These MED also were much larger than minimum inhibitory concentrations and maximum blood levels in clinical uses.

Therefore, it is concluded that cephradine is one of the antibiotics which have less pharmacological actions.