

Ceftezole の一般薬理作用

柿本守夫・白木弥寿之・池田勇五
 秋間通丘・山崎保・高野昇
 高頭迪明・富沢正吾・野田行文
 蛭田政宏・菅野茂・鈴木成生
 中外製薬株式会社総合研究所

Ceftezole sodium (CTZ) は新しく開発された注射用 Cephalosporin C 系抗生物質で、他の Cephalosporin 剤と同様に広範囲な抗菌スペクトラムを有している。

著者らは、この CTZ の急性の副作用を予知する目的で中枢神経系、自律神経系、呼吸および循環系、平滑筋におよぼす影響ならびに局所作用などの一般薬理作用について検討したので報告する。

実験材料

1. 動物

実験動物として ddY 系マウス、JCL-Sprague-Dawley 系および Wistar-Imamichi 系ラット、自繁白色在来種ウサギ、自繁 (シャム) および雑種ネコ、雑種成犬を使用した。

2. 薬物および投与量

CTZ は用時、生理食塩液に溶解して皮下または静脈内投与した。投与量は原則として無作用量から明らかな作用のみられる量までとし、投与液量との関係から皮下投与ではマウス 4,000 mg/kg, その他の動物には 1,000 mg/kg, 静脈内投与では 500~1,000 mg/kg を最大投与量とした。なお、静脈内投与においては、投与液量に

じ投与所要時間を 30~120 秒間とした。

実験方法および結果

1. 自発運動におよぼす影響

1) 方法

体重 23~28 g の雄マウスを 1 群 5 匹として、CTZ を皮下投与し、振動カゴ法による自発運動測定装置 (シナノ製作所, SN-517) を用いて経時的に 30 分間の自発運動量を測定した。この操作を同一投与量について 4 回ずつ行なって平均値を求め、生理食塩液だけを投与した対照群のそれと比較した。

2) 結果

CTZ 250 および 1,000 mg/kg の皮下投与ではマウスの自発運動量に、ほとんど影響がみられなかった。しかし、4,000 mg/kg の大量になると投与後 20 分まで有意な運動量減少が認められた (Table 1)。

2. Hexobarbital 睡眠におよぼす影響

1) 方法

体重 23~28 g の雄マウスを 1 群 10 匹とし、KUHN ら¹⁾ の方法に準じて実験を行なった。CTZ を皮下投与して 30 分後に hexobarbital sodium 100 mg/kg を腹腔内投与し、睡眠時間 (正向反射消失時間) を測定し

Table 1 Effect of CTZ on the spontaneous motor activity in mice

Dose(mg/kg s.c.)	Time (min.)	0 - 10	10 - 20	20 - 30	0 - 30
	Control		969±198	905±238	466±179
250		1088±286	845±260	420±139	2353±671
1000		1017±141	469±171	228±98	1934±370
4000		324±45*	263±57	275±57	862±106

Control: Saline 10 ml/kg s.c.

Each value represents mean±S.E. from 4 tests.

* Significant difference from control (P<0.05)

て生理食塩液投与群のそれと比較した。

2) 結果

CTZ 250, 1,000 および 4,000 mg/kg の皮下投与で、マウスの hexobarbital 睡眠はまったく影響をうけなかった。

3. 正常体温におよぼす影響

1) 方法

体重 23~28g の雄マウスを1群10匹として用い、CTZ は皮下投与した。検体投与前ならびに投与後、45, 90 および 180分時にサーミスター検温計(東芝電子工業製, MGA-III. 219)を用いて直腸温を測定し、生理食塩液投与群のそれと比較した。

2) 結果

CTZ 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を皮下投与しても、マウスの正常体温は対照群とまったく変らない推移を示した。

4. 自発脳波と行動におよぼす影響

1) 方法

体重 2.0~3.0 kg の自繁雄ネコ(シャム) 6匹を実

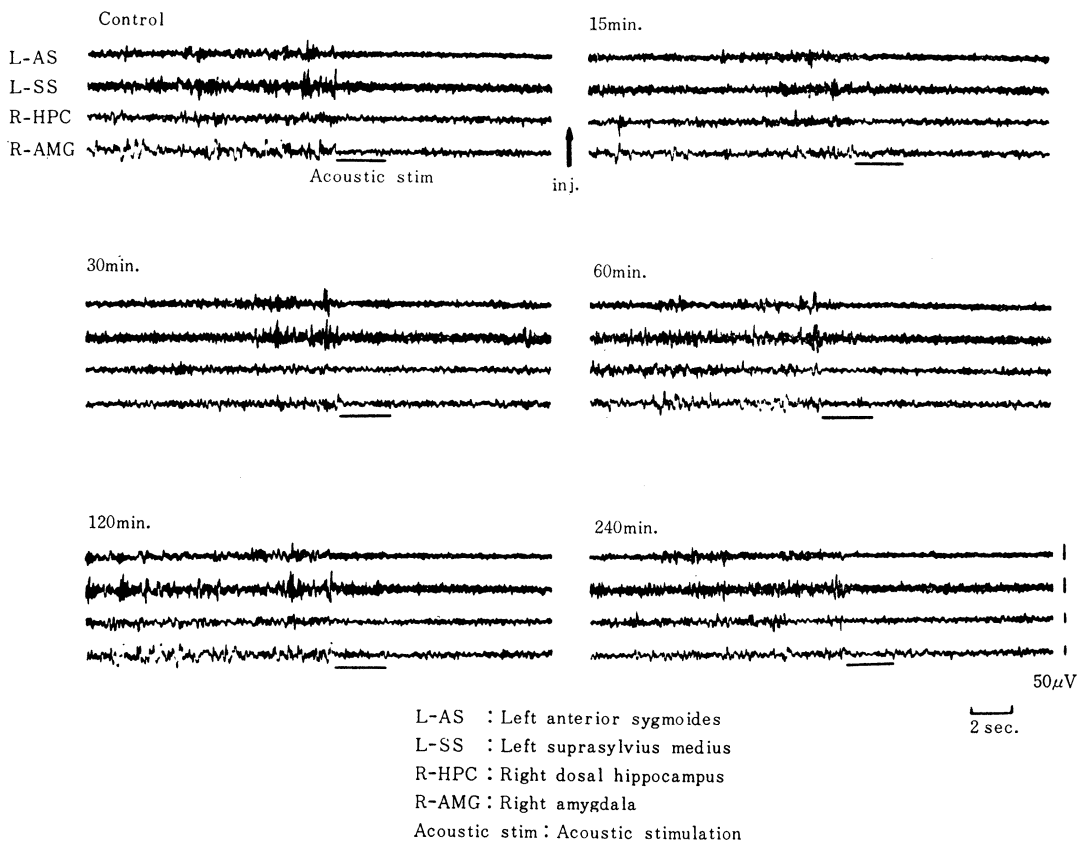
験に用いた。Pentobarbital sodium 35 mg/kg 腹腔内投与による麻酔下で、頭部を脳定位固定装置(東大脳研型)に固定し、SNIDER & NIEMER²⁾の脳図譜に従って新皮質(anterior sygmoides および suprasylvius medius)、海馬および扁桃核の各部位に双極電極を植込んだ。術後2週間以上経過して、安定した脳波が記録できるようになってからネコを無拘束の状態で防音室内に置き、自発脳波と音刺激に対する脳波覚醒反応を脳波計(三栄測器, EG-30)を用いて記録するとともに、この間の行動をテレビカメラで観察した。

CTZ は皮下または腹腔内に投与し、同一のネコに反復投与する場合、少なくとも投与間隔を1週間以上とした。

2) 結果

CTZ 500 および 1,000 mg/kg 皮下投与後、ネコは静かにうずくまり、脳波には全誘導に高振幅徐波成分の混入がみられたが、音刺激を加えると直ちに速波化した。しかし、これらの変化は検体投与前の変動範囲内に含まれる程度のものであった。また、CTZ 125, 250 お

Fig. 1 Effect of CTZ 500 mg/kg administered intraperitoneally on EEG in a cat



よび 500 mg/kg を腹腔内投与した場合も Fig. 1 に示すようにネコの脳波と行動には、検体投与によると思われる明らかな影響は認められなかった。

5. 呼吸, 血圧, 心拍数および心電図におよぼす影響

1) 方法

体重 9~17 kg の雑種成犬 7 匹および体重 2.9~4.2 kg の自繁シャムまたは雑種成猫 5 匹を雌雄の別なく用い、それぞれ pentobarbital sodium 30 mg/kg 静脈内投与および 35 mg/kg 腹腔内投与と麻酔下で実験を行った。呼吸運動および大腿動脈圧は pressure transducer (日本光電製, MP-4T) を用いて、心拍数は大腿動脈の脈波を trigger pulse として cardiograph (日本光電製, RT-2) を用い、それぞれポリグラフ (日本光電製, RM-150) 上に連続記録した。さらにイヌでは別に熱ペン式心電計 (フクダ電子製, RS-200S) を用いて AB 双極誘導法³⁾ による心電図を記録した。

CTZ は上腕静脈内に挿入したポリエチレンチューブを介して投与した。

2) 結果

(1) イヌ

CTZ 64 mg/kg の静脈内投与で、呼吸, 血圧, 心拍数および心電図のいずれにもまったく影響がみられず、250 mg/kg で投与直後に一過性のわずかな変化があらわれただけであった。1,000 mg/kg の大量を投与すると Fig. 2 に示すような軽度の呼吸興奮, 血圧上昇ならびに心拍数減少が投与直後から 15~30 分間にわたり観察された。この時、一部の例では投与直後に、心電図上、

軽度の T 波増高がみられる場合があった。

(2) ネコ

ネコはイヌに比べて検体投与の影響をうけやすい傾向にあった。すなわち、CTZ 16 mg/kg 静脈内投与では呼吸, 血圧および心拍数のいずれにも変化があらわれなかったが、64 および 250 mg/kg の投与によって軽度の血圧上昇ならびに心拍数の減少または増加後減少が観察された。1,000 mg/kg になると著明な血圧変化 (下降または下降後上昇), 心拍数減少および呼吸数の減少などがみとめられた。

6. 大腿動脈血流におよぼす影響

1) 方法

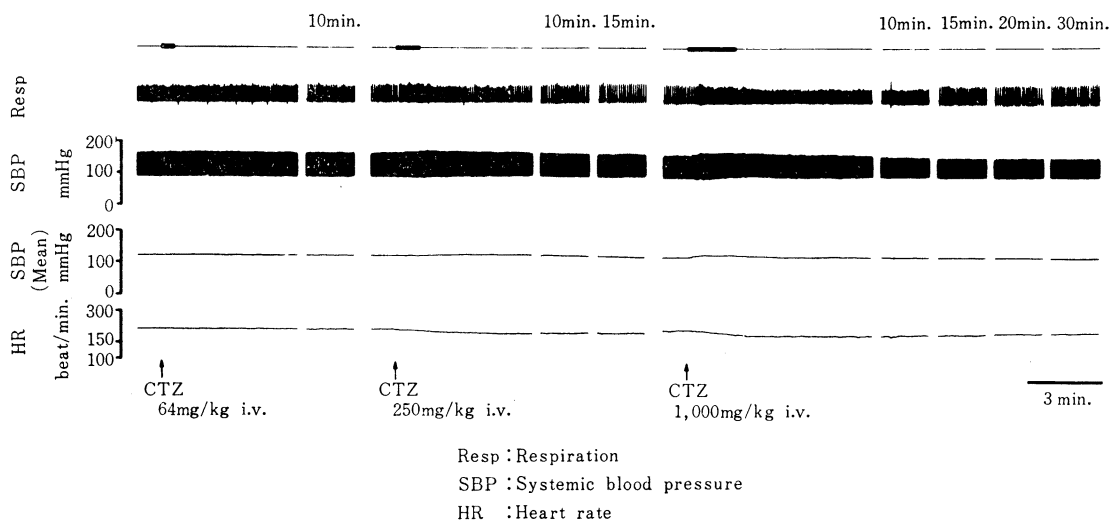
体重 9~15 kg の雑種成犬 5 匹を雌雄の別なく用い、pentobarbital sodium 30 mg/kg 静脈内投与による麻酔下で実験を行った。両側の大腿動脈を分離した後、一侧の大腿動脈に電磁流量計 (日本光電製, MF-25) の体外型プローブに接続したカニューレを挿入することによって大腿動脈血流を、他側からは既述の方法に従って大腿動脈圧および心拍数をそれぞれポリグラフ上に連続記録した。

なお、凝血防止のために初回に heparin 500 u/kg を静脈内投与し、その後も適宜、少量を追加した。CTZ は上腕静脈内に挿入したポリエチレンチューブを介するか、または動脈カニューレに接続したゴム管を介して大腿動脈末梢側に投与した。

2) 結果

CTZ 50 および 100 mg の動脈内投与で、投与直後

Fig. 2 Effect of CTZ on the respiration, blood pressure and heart rate in an anesthetized dog



に一過性の軽度血流増加が認められた。静脈内投与では 64 mg/kg でほとんど変化がなく、250 および 1,000 mg/kg になると血圧上昇と同期して軽度の血流増加が観察された (Fig. 3)。

7. 尿量および尿中電解質排泄量におよぼす影響

1) 方法

約 18 時間絶食した体重 160~180 g の Wistar-Imamichi 系雄ラットを 1 群 8 匹として実験に用いた。一律に生理食塩液 20 ml/kg を経口負荷した後、投与量が 4 ml/kg となるように濃度調製した CTZ 溶液を皮下投与した。直ちにラットを採尿用個別ケージに移し、5 時間後までの自然排尿量を測定するとともに、その尿中 Na⁺, K⁺, Cl⁻ 排泄量を photometer および chloride meter (Evans 社製) を用いて測定した。

2) 結果

CTZ 64 および 250 mg/kg の皮下投与では、ラットの尿量および尿中 Na⁺, K⁺ および Cl⁻ 排泄量にはほとんど影響が認められなかった。1,000 mg/kg に増

量すると、尿量および尿中 K⁺, Cl⁻ 排泄量の減少傾向があらわれたが、対照群と比べて有意な差ではなかった (Table 2)。

8. 生体腸管運動におよぼす影響

1) 方法

体重 2.7~3.4 kg の雄ウサギ 7 匹を実験に用いた。Urethane 1.2 g/kg 静脈内投与による麻酔下で背位に保定し、腹部切開して回腸部を露出した。腸管運動は TRENDLENBURG 法⁴⁾ に従い、圧歪計 (日本光電製, SB-1 T) を用いて等尺的に、大腿動脈圧とともにポリグラフ上に連続記録した。

CTZ は上腕静脈に挿入したポリエチレンチューブを介して投与した。

2) 結果

CTZ 64 および 250 mg/kg の静脈内投与では、ウサギの生体腸管運動にほとんど影響が認められなかった。1,000 mg/kg の大量投与で軽度の緊張低下がみられたが、腸管の律動運動はほとんど変化がなく、約 30

Fig. 3 Effect of CTZ on the femoral blood flow and blood pressure in an anesthetized dog

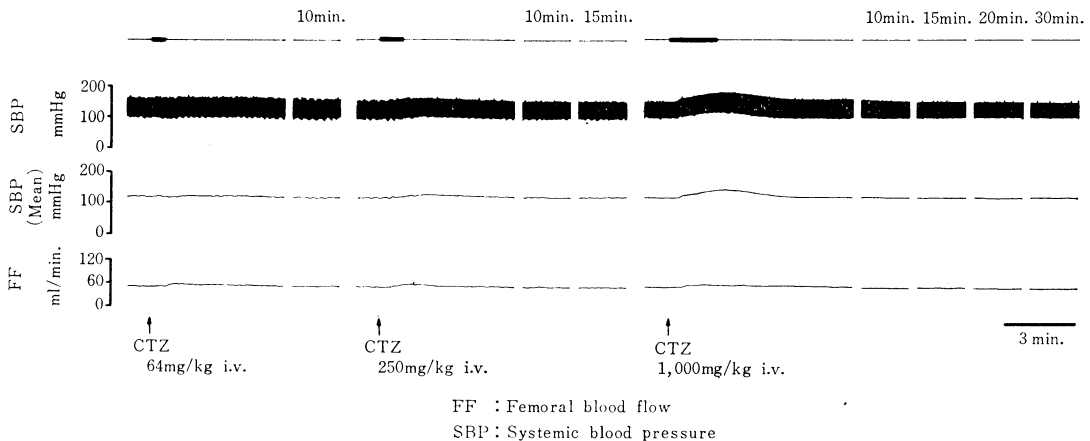


Table 2 Effect of CTZ on the urinary volume and electrolytes excretion in a rat

Dose (mg/kg s.c.)	Urinary volume (ml/5 hrs.)	Quantity of electrolytes (μ Eq/5 hrs.)		
		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Control	3.2 \pm 0.3	301 \pm 70	122 \pm 33	378 \pm 93
64	3.5 \pm 0.6	325 \pm 56	127 \pm 30	441 \pm 85
250	3.9 \pm 0.7	381 \pm 43	121 \pm 20	442 \pm 53
1000	2.7 \pm 0.3	350 \pm 56	80 \pm 16	284 \pm 19

Control: Saline 4 ml/kg s.c.

Each value represents mean \pm S.E. from 8 animals.

There was no significant difference from control ($P>0.05$).

分後には投与前の状態に回復した (Fig. 4)。

9. 生体子宮運動におよぼす影響

1) 方法

体重 2.5~3.5 kg の非妊娠 (発情間期) ならびに妊娠 (12~13 日目) ウサギ 15 匹を実験に使用した。Urethane 1.2 g/kg 静脈内投与による麻酔下で背位に保定し、腹部を切開して子宮を露出したのち、水を満たしたバルーンを腔から片側の子宮内に挿入し、固定した。ついで、バルーンに約 20 cmH₂O の加圧を行なった後、低圧用 transducer (日本光電製, MP-4T) を介して子宮運動を、大腿動脈圧とともにポリグラフ上に連続記録した。

CTZ は上腕静脈に挿入したポリエチレンチューブを介して投与した。

2) 結果

CTZ 64 および 250 mg/kg の静脈内投与では、非妊娠ウサギの生体子宮運動にほとんど影響がみられなかった。1,000 mg/kg の大量投与で、Fig. 5 に示すよ

うな短時間の律動振幅の増大があらわれた。妊娠ウサギについても非妊娠の場合と類似した成績が得られた。

10. 瞬膜および交感神経節におよぼす影響

1) 方法

体重 2.5~3.5 kg のネコ 8 匹を雌雄の別なく用い、pentobarbital sodium 35 mg/kg 腹腔内投与による麻酔下で実験を行なった。瞬膜の動きは等張性ヘーベルを介して、大腿動脈圧とともに煤煙紙上に描記した。交感神経電気刺激による瞬膜収縮に対する影響を調べるためには、上頸交感神経節前線維に白金電極を固定した後、電子管刺激装置 (日本光電製, MSE-3) を用いて電気刺激 (20 Hz, 1 msec. D. C. 2 V, 矩形波) を与え、瞬膜収縮を惹起した。

CTZ は上腕静脈に挿入したポリエチレンチューブを介するか、または TRENDLENBURG 法⁵⁾に従って舌動脈から瞬膜側あるいは交感神経節側に投与した。

2) 結果

CTZ 64, 250 および 500 mg/kg の静脈内投与では

Fig. 4 Effect of CTZ on the spontaneous motility of rabbit ileum in situ

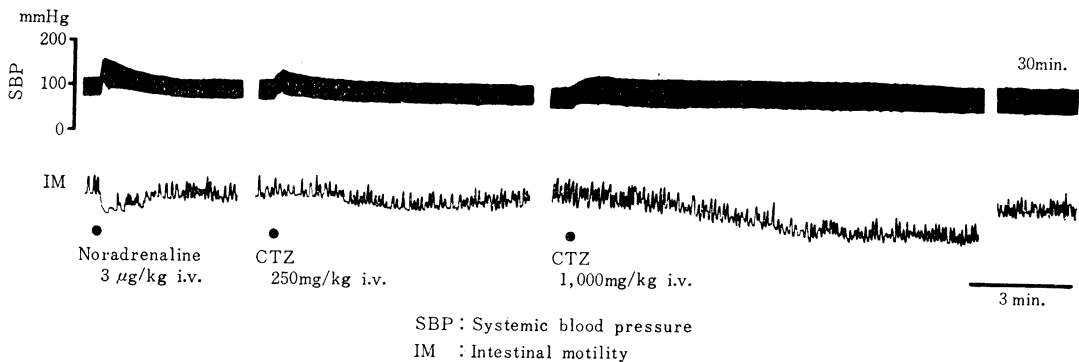
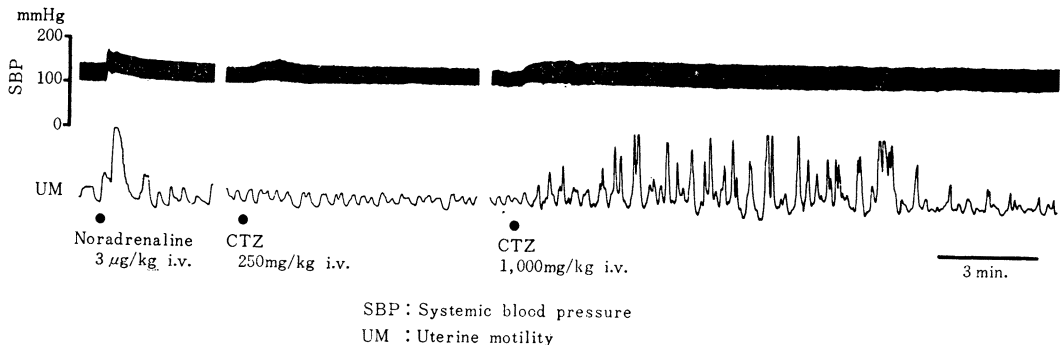


Fig. 5 Effect of CTZ on the spontaneous motility of non-pregnant rabbit uterus in situ



瞬膜の収縮や弛緩がみられず、さらに上頸交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜収縮もまったく影響をうけなかった (Fig. 6)。また、CTZ 50 mg までの用量を瞬膜側または上頸交感神経節側に投与した場合にも瞬膜にはなら影響が認められなかった。

11. 自律神経作用薬の血圧作用におよぼす影響

1) 方法

体重 8~15 kg の雑種成犬 6 匹を雌雄の別なく用い、pentobarbital sodium 30 mg/kg 静脈内投与による

Fig. 6 Effect of CTZ on the contractile response of nictitating membrane to preganglionic cervical nerve stimulation in an anesthetized cat

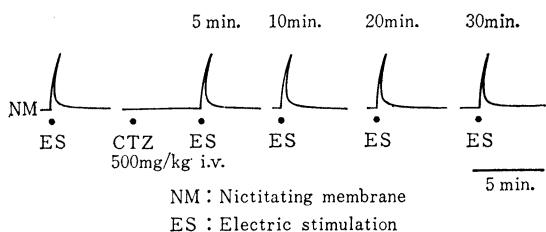
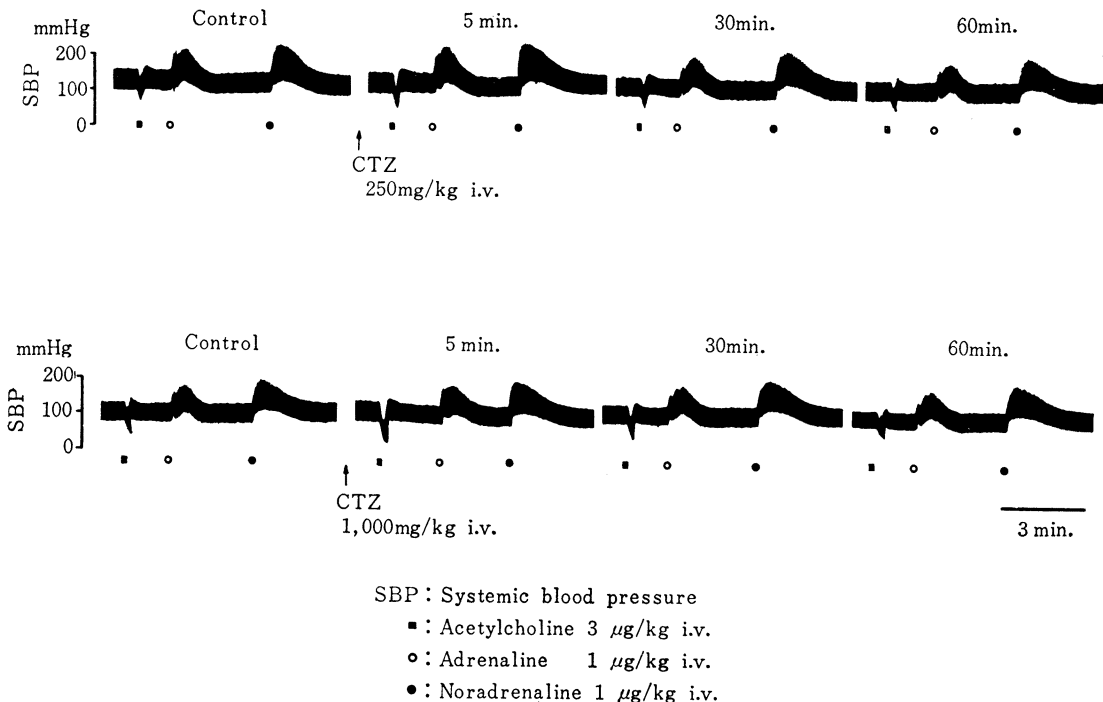


Fig. 7 Effect of CTZ on the pressor response to adrenaline and noradrenaline and the depressor response to acetylcholine in an anesthetized dog



麻醉下で、大腿動脈圧をポリグラフ上に連続記録した。CTZ 投与前、投与後 5, 30 および 60 分時に adrenaline 1 μg/kg, noradrenaline 1 μg/kg および acetylcholine 3 μg/kg を交互に投与して、これらの血圧反応におよぼす CTZ の影響を検討した。薬液はいずれも上腕静脈に挿入したポリエチレンチューブを介して投与した。

2) 結果

CTZ 64 mg/kg の静脈内投与では adrenaline, noradrenaline の昇圧反応ならびに acetylcholine の降圧反応はほとんど影響をうけなかった。250 および 1,000 mg/kg に増量すると、Fig. 7 に示すように、いずれの血圧反応も 5~30 分間にわたり、増強された。

12. 局所刺激作用

1) ウサギ点眼

(1) 方法

体重 2.3~2.8 kg のウサギを 1 群 4 匹として右眼に CTZ 溶液、左眼には対照の生理食塩液を 0.05 ml ずつ点眼し、15, 30 分、1, 2 および 3 時間後に左右の眼の症状を比較観察した。

(2) 結果

CTZ の 5~25 % 溶液をウサギに点眼したところ、

結膜および瞬膜などに明らかな変化は認められなかった。

2) ウサギ皮内投与

(1) 方法

体重 2.0~2.5 kg のウサギ (1群4匹) の背部の毛を剃り、4% Evans blue 溶液 0.5 ml/kg を静脈内投与した。5分後に剃毛部の数個所に各濃度の CTZ 溶液を 0.1 ml ずつ皮内投与したのち、30分、1、2および3時間時に投与部位に出現した色素漏出斑の面積を測定し、生理食塩液投与部位のそれと比較した。

(2) 結果

CTZ 5および10% 溶液の皮内投与では変化があらわれなかった。20 および 25% 溶液になると軽度の色素漏出斑増大傾向がみられたが、少なくとも、肉眼的な異常はまったく認められなかった。

総 括

CTZ を急性投与した場合の副作用を予知する目的で、マウス、ラット、ウサギ、ネコおよびイヌを用い、いわゆる一般薬理作用について検討を行なった。

CTZ の投与量は原則として、無作用量から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から、多くの場合小動物の皮下投与は 4,000 mg/kg、大動物の静脈内投与では 1,000 mg/kg とした。

1. マウスの正常体温ならびに hexobarbital 睡眠時間は CTZ 4,000 mg/kg を皮下投与してもはっきりした影響をうけなかった。

2. マウスの自発運動量は CTZ 1,000 mg/kg までの皮下投与では変化しなかったが、4,000 mg/kg の投与である程度減少した。

3. 慢性電極植込みネコの脳波と行動は CTZ の 1,000 mg/kg 皮下あるいは 500 mg/kg 腹腔内投与によってもはっきりした影響をうけなかった。

4. イヌでは CTZ 1,000 mg/kg の静脈内投与により軽度の呼吸興奮、血圧上昇および心拍数の減少が認められた。ネコの血圧および心拍数に対する影響はイヌの場合より比較的低用量からあらわれた。

5. イヌの大腿動脈血流は CTZ 100 mg の動脈内投与および 1,000 mg/kg の静脈内投与で軽度に増加した。

6. ラットの尿量および尿中電解質排泄量は、CTZ 1,000 mg/kg までの皮下投与によっても対照群と比べて有意な変化を示さなかった。

7. ウサギの生体腸管運動は CTZ 1,000 mg/kg の静脈内投与で軽度の緊張低下をきたした。

8. 非妊娠ならびに妊娠ウサギの生体子宮運動は、

CTZ 250 mg/kg までの静脈内投与ではほとんど影響をうけず、1,000 mg/kg の投与で短時間の律動振幅増大を示した。

9. CTZ 500 mg/kg を静脈内投与または 50mg を動脈内投与しても、ネコの瞬膜は何ら影響をうけず、上頸交感神経節前線維の電気刺激によって生ずる瞬膜収縮についても同様であった。

10. イヌにおける adrenaline, noradrenaline の昇圧作用および acetylcholine の降圧作用は、CTZ 250 および 1,000 mg/kg の静脈内投与により増強された。

11. CTZ 25% 溶液をウサギに点眼したが局所刺激作用を示さなかった。また、ウサギの皮内投与でも、20% 以上の濃度で軽度の刺激性がみられるにすぎなかった。

12. 以上の CTZ にみられる一般薬理作用は、構造がよく似た CEZ のそれときわめて類似していた⁶⁾。

要 約

CTZ は 4,000 mg/kg の皮下投与でマウスの自発運動量の減少を、1,000 mg/kg の静脈内投与でウサギの生体腸管ならびに子宮運動に軽度の変化をきたした。また、250~1,000 mg/kg の静脈内投与で、イヌまたはネコにおいて血圧上昇、心拍数変化、大腿動脈血流増加、自律神経作用薬の血圧作用増強などが認められた。

しかし、これらの量は臨床1回常用量 (500~1,000 mg/人、すなわち体重 50 kg として 10~20 mg/kg) と比べてかなり大量であり、今回の動物実験の成績からみて、CTZ は臨床上、とくに不都合な副作用を示さないであろうと思われた。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲をいただいた当社顧問、東大名誉教授、秋葉朝一郎博士、主席研究員、小山憲次朗博士ならびに藤沢薬品工業中央研究所、主席研究員、人見正博博士に深謝の意を表します。

文 献

- 1) KUHN, W. L. & E. F. VAN MAANEN: Central nervous system effects of Thalidomide. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 134: 60~68, 1961
- 2) SNIDER, R. S. & W. T. NIEMER: A stereotaxic atlas of the cat brain. Universities of Chicago press, Chicago, 1964
- 3) TAKAHASHI, M.: Experimental studies on the electrocardiogram of the dog. *Jap. J. Vet. Sci.* 24: 191~210, 1964
- 4) 島本暉朗, 高木博司, 猪木令三: 腸管律動に影響を与える薬物, 薬理学実習, 97~99, 南山堂, 東京, 1960

- 5) TRENDELENBURG, U.: American society for pharmacology and experimental therapeutics. Symposium on autonomic pharmacology. Non-nicotinic ganglionstimulating substance. Fed. Proc. 18: 1001~1005, 1959
- 6) 人見正博, 内田精一, 熊田重敦, Cefazolin sodium の一般薬理作用, Chemotherapy, 18: 522~527, 1970

GENERAL PHARMACOLOGY OF CEFTEZOLE

MORIO KAKIMOTO, YASUYUKI SHIRAKI, YUGO IKEDA, MICHITAKA AKIMA,
TAMOTSU YAMAZAKI, NOBORU TAKANO, MICHIAKI TAKATO, SHOGO TOMISAWA,
YUKIFUMI NODA, MASAHIRO HIRUTA, SHIGERU SUGANO and SHIGEO SUZUKI
Department of Pharmacology, Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

General pharmacology of ceftazidime sodium (CTZ), a new semisynthetic cephalosporin antibiotic, was investigated by one shot injection to mice, rats, rabbits, cats and dogs.

The results obtained in the present studies are as follows:

1) Intraperitoneal or subcutaneous administration of CTZ to mice and cats showed generally a little effect on central nervous system at a dose of 500 mg/kg or 1,000 mg/kg.

2) Intravenous administration of CTZ 250 mg/kg to anesthetized dogs or cats had a little effect on the respiration, systemic blood pressure, heart rate and femoral blood flow. The rats given CTZ 1,000 mg/kg subcutaneously showed no change in the urinary volume and electrolytes excretion.

3) Intravenous administration of CTZ 250 mg/kg or 1,000 mg/kg to anesthetized dogs caused a slight influence on the pressor response to adrenaline and noradrenaline and the depressor response to acetylcholine, whereas the cats given CTZ 500 mg/kg intravenously showed no change in the contractile response of nictitating membrane to pre-ganglionic cervical nerve stimulation.

4) Intravenous administration of CTZ 250 mg/kg to anesthetized rabbits had no effect on the spontaneous motility of ileum and pregnant or nonpregnant uterus.

5) Over 20% solution injected intradermally indicated a slight local irritating effect in rabbits, while no abnormality was observed at injection sites.

These findings suggest that CTZ may be available safely for clinical use.