

Cefuroxime sodium の一般薬理作用

年 光 芳 信・沖 山 雅 彦・青 石 美 恵 子・藤 原 肇

工藤真理子・板 東 丈 夫

新日本実業株式会社東京研究所

Cefuroxime 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次の結果を得た。

Cefuroxime はマウス 2,000mg/kg およびラット 3,000mg/kg の静脈内投与で中枢神経系にわずかな抑制を示し、333mg/kg の静脈内投与でラットの尿量、 Na^+ および Cl^- の排泄量を増加した。また、ラットの摘出子宮では 5mM およびウサギの摘出回腸では 10mM の高濃度において自動運動の抑制がみられ、ウサギの摘出心臓においても 20mg によって収縮力の抑制を示した。他方、333~1,000mg/kg の静脈内投与によりイヌにおいて軽度の血圧下降および血流量の増加を来たし、自律神経作用薬の血圧作用を増強した。

以上の結果から、これらの量は臨床常用量と比較して著しく大量であるので、Cefuroxime は臨床上、特に不都合な副作用を示すものではないと思われる。

Cefuroxime(CXM) は Glaxo 社において新しく開発された注射用 Cephalosporin 系抗生物質で、従来の Cephalosporin 系抗生物質に比べてグラム陰性菌に対する抗菌力が特にすぐれ、また β -lactamase に対する抵抗性が強いという特徴を有する^{1)~4)}。

今回われわれは CXM の前臨床試験の一環として、中枢神経系・自律神経系・呼吸および循環系・平滑筋臓器に及ぼす影響ならびに局所刺激作用などの一般薬理作用について検討したのでその結果を報告する。

I. 実験材料

1. 動物

マウスは I. C. R. 系雌雄 19~21g, ラットは Sprague-Dawley 系雌雄 180~220g, モルモットは Hartley 系雄 250~300g, ウサギは N. Z. W. 系雄 2.5~3.0kg, イヌはビーグル犬雌雄 9.0~11.0kg のものをそれぞれ使用した。

2. 薬物および投与量

CXM は用時生理食塩液に溶解して静脈内または腹腔内に投与した。なおすべての実験において生理食塩液を対照とした。

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、投与液量の関係からマウスでは 4,000mg/kg, ラットでは 3,000mg/kg, その他の動物では 1,000mg/kg をそれぞれ最高投与量とした。

II. 実験方法

1. 中枢神経系に対する作用

1) 一般症状

a. マウス 1群3匹とし CXM を静脈内投与し、

一般症状を IRWIN⁵⁾ の観察項目表にしたがって観察した。

b. ラット 1群3匹とし、マウスと同様の方法で観察した。

2) 自発運動量に対する作用

Animex⁶⁾ (A. B. Farad 社製) を用いて雄性マウス 1群5匹の自発運動量を CXM の静脈内投与後 15 分ごとに 3 時間まで測定した。

3) 鎮痛作用

雄性マウスを用い、RANDALL-SELITTO⁷⁾ 式圧刺激装置 (Ugo Basile 社製) によりマウスの尾の一定部位に圧刺激を加え、加圧部を噛もうとするか、または啼鳴するなどの反応 (仮性疼痛) を示す動物を選択し、各群間の疼痛反応発現圧閾値 (pain threshold) に可及的差がないよう 1 群 10 匹ずつに分けた。鎮痛作用の強弱の判定には薬物を静脈内に投与した後 5, 15, 30 および 60 分に、pain threshold の変化を測定した。

4) 睡眠増強作用

雌雄マウス各群 10 匹ずつとし薬物を静脈内投与 15 分後に pentobarbital sodium 50mg/kg を腹腔内に投与し、睡眠時間 (正向反射消失時間) を測定した。

5) 体温に対する作用

ウサギを温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室内で飼育し、健康であることを確認したものについて薬物投与前に 1 時間ごと 3 回直腸内体温を測定し体温の変動の少ない動物を選んで用いた。1 群 6 羽とし CXM を耳静脈内に投与後 15 分, 30 分, その後は 1 時間ごとに体温を測定し、投与後 4 時間迄測定を行なった。

6) 脳波に対する作用

pentobarbital sodium 麻酔下にウサギの頭蓋を東大式脳定位固定装置に固定、頭皮を切開し頭蓋骨を露出したのち、電極を挿入すべき部位に歯科用ドリルで小孔を穿った。電極は SAWYER⁹⁾の脳座標を参考にし、皮質には運動領 (motor cortex; $L=6.0$) および視覚領 (occipital cortex; $A=13.5$, $L=7.5$) に、皮質下には海馬 (Hippocampus; $A=3.0$, $L=4.0$, $H=6.5$) の諸部位に挿入した。

皮質脳波の電極としては直接約 1.0mm の銀球電極を脳硬膜上に固定し、深部脳波の電極としては先端直径 0.2mm の stainless steel を先端部を除いてカシュー絶縁塗料で絶縁したものを 2 本平行に並べてはり合わせた双極電極を用いた。各電極の基部は頭蓋骨の穿孔部に歯科用セメントで固定し、それぞれコネクターソケットにハンダ付けをした。ソケットは歯科用セメントで頭蓋骨に固定し、電極の露出部はすべて歯科用セメントで被った。術後 5 日間は感染防止の目的でペニシリン G カリウム (10 万単位/day) を腎部筋肉内に注射した。術後 10 日以上経過し、手術創が完全に治癒、安定した脳波記録が得られるようになった後、実験を開始した。薬物は耳静脈内に注射し、観察用ケージに入れて無拘束状態のまま皮質脳波ならびに深部脳波を脳波計 (日本光電製, EEG-4113) によって記録した。

2. 呼吸・循環系に対する作用

1) 呼吸・血圧・心搏数・血流量および心電図に対する作用

ビーグル犬を用い pentobarbital sodium 30 mg/kg を静脈内投与し麻酔下に実験を行なった。呼吸は気管カニューレを挿入し、呼吸用 transducer (日本光電製 ME P-IT) により、大腿動脈圧には圧 transducer (日本光電製 MPU-0.5) を用い、心搏数は大腿動脈の脈波を trigger pulse として記録した。大腿動脈血流量は電磁血流計 (Carolina Medical Electronics 社製 CME-501 D) を介してポリグラフ (日本光電製 RM 85) 上に、また心電図は第二誘導で記録した。薬物は上腕静脈内へ挿入したポリエチレンチューブを介して投与した。

2) 自律神経作用薬の血圧作用に対する影響

ビーグル犬に pentobarbital sodium 30 mg/kg を静脈内に投与し麻酔下に大腿動脈圧をポリグラフ上に連続記録した。CXM の投与前、投与後 5 および 30 分に acetylcholine 3 μ g/kg adrenaline 1 μ g/kg, および noradrenaline 1 μ g/kg を交互に投与して、これらの血圧反応に及ぼす CXM の影響を検討した。薬物はいずれも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。

3) 摘出心臓に対する作用

ウサギを用い、Langendorff 法に従って実験を行なった。95% O_2 +5% CO_2 混合ガスを飽和した Krebs-Henseleit 液 (34°C) で灌流 (灌流圧 60~80 mmHg) し、自動運動は F.D.-ピックアップにより、心搏数は cardiatachograph を介してポリグラフ上に記録した。被検薬は 0.2 ml に溶解して動脈カニューレに付けた側管から注入した。

4) 摘出耳殻血管に対する作用

KRAWKOW-PISSEMSKI 法に準じウサギ摘出耳殻血管を Ringer 液で灌流 (灌流圧 30~40 cmH₂O) し、灌流落下滴数が一定となった後、被検薬 0.2 ml を動脈カニューレの基部より注入し、流下する灌流液量を滴数計によって測定した。

5) 尿排泄および尿中イオンに対する作用

雄性ラットを 1 群 8 匹とし、実験 18 時間前より絶餌させ、給水瓶は 2 時間前に取り除いた。薬物は静脈内に投与し、30 分後に生理食塩液 2.5 ml/100 g を経胃負荷し、1 匹ずつ採尿ケージに入れた。以後 5 時間にわたって採尿し、尿量を測定した。尿中 Na^+ および K^+ 量は炎光光度計 (Perkin Elmer 社製 Model 360) により、 Cl^- 量はクロライドカウンター (平沼製 CL-3) により測定した。

3. 自律神経系に対する作用

1) ラット摘出子宮標本

ラットの非妊子宮と妊娠子宮を用いた。非妊子宮は体重 180~200 g 前後のラットから常法^{9,10)}に従って摘出し、幅約 2~3 mm, 長さ 15 mm に切断して用いた。妊娠子宮は妊娠 15~18 日目のラットを選びその子宮を幅約 2 mm, 長さ 15 mm のたんざく状に切断して用いた。いずれの標本も 20 ml Magnus 管に懸垂し、その発生張力を isotonic transducer (日本光電製, TD-112 S) によりポリグラフ (日本光電製, RM-25) 上に記録した。栄養液は非妊子宮運動の場合のみ Tyrode 液を用い、その他の実験にはすべて de Jalon's solution¹¹⁾を使用した。液温は 30~32°C に調節し、95% O_2 +5% CO_2 ガスを通気した。被検薬はすべて栄養液中に溶解し、その濃度はすべて液槽内における最終濃度 (mM) で示した。

2) モルモット摘出回腸標本

モルモットを放血致死後、長さ 15 mm の回腸を摘出し、液温 35°C, 95% O_2 +5% CO_2 混合ガスを飽和させた Tyrode 液槽中に懸垂し、その発生張力を isotonic transducer (日本光電製, TD-112 S) によりポリグラフ (日本光電製, RM-25) 上に記録した。被検薬は Tyrode 液中に溶解し、その濃度はすべて液槽内における最終濃度 (mM) で示した。

3) ウサギ摘出回腸標本

ウサギを放血致死後、長さ 15 mm の回腸を摘出し、液温 37°C、95% O₂+5% CO₂ 混合ガスを飽和させた Tyrode 液槽中に懸垂し、回腸運動を isotonic transducer (日本光電製, TD-112 S) によりポリグラフ (日本光電製, RM-25) 上に記録した。被検薬は Tyrode 液中に溶解し、その濃度はすべて液槽内における最終濃度 (mM) で示した。

4) 消化管輸送能に対する作用

雄性マウス 1 群 10 匹とし、20 時間絶食させたのち charcoal (アラビアゴム 10% および炭末 5% を含有させた水性乳剤) を 0.1 ml/10 g の割合で経口投与し、30 分間における charcoal の移動率を消化管輸送能の指標とした。被検薬は charcoal 投与 15 分前に静脈内投与した。

4. その他

1) 局所麻酔作用

刺激毛 (ブタの毛) によって角膜反射を示すウサギを 1 群 4 羽とし、CXM 溶液 (5, 10 および 20%), 1% 塩酸リドカイン液および生理食塩液 0.05 ml をそれぞれ点眼し点眼直後 5, 15, 30, 60, 120 および 180 分後に刺激毛を用い角膜反射の有無を観察した。

2) 局所刺激作用

a) ウサギの眼に対する作用 1 群 4 羽とし右眼に CXM 溶液 (5, 10 および 20%) 0.05 ml を、さらに左眼に对照として生理食塩液 0.05 ml を点眼した。点眼後 15, 30, 60, 120 および 180 分に左右の結膜および瞬膜における局所作用の有無を観察した。

b) ラット皮内投与 雄性ラットを 1 群 10 匹とし、腹部の毛を剃り、4% evans-blue 溶液 5 ml/kg を静脈内に投与した。5 分後に剃毛部の数個所の皮内に各種濃度 (5, 10 および 20%) の CXM 溶液を 0.05 ml ずつ投与したのち 45 分後に放血致死させ、皮膚を剥離し色素の漏出した部分を切り取り、細切後 N,N-dimethyl formamide 6 ml を加え 65°C 20 時間放置し、5 分間振盪後、比色計 (日立製, Model 139) により色素量を測定した。色素量は予め作製した標準直線によって算出した。

3) 血管透過性に対する作用

雄性ラットを 1 群 10 匹とし、CXM および生理食塩液を腹腔内に投与し、30 分後に 1% evans-blue 溶液 5 ml/kg を静脈内投与し、直ちに histamine (50 μg/0.05 ml/site) を腹部皮内投与した。45 分後に放血致死させ、皮膚を剥離し、色素の漏出した部分を切り取り、細切後 N,N-dimethyl formamide 6 ml を加え 65°C 20 時間放置し、5 分間振盪後 620 nm で比色定量した¹³⁾。色素量

は予め作製した標準直線によって算出し対照群と比較した。

4) 足趾浮腫抑制作用

雄性ラットを 1 群 10 匹とし、1% carrageenin 溶液を足趾皮下に 0.05 ml/rat 注射し、以後経時的に足容積測定装置 (Ugo Vasile 社製) によって後肢容積を測定し、起炎剤注射前の値を対照として浮腫率を算出した。被検薬は起炎剤注射 30 分前に静脈内に投与した。

5) ラット横隔膜神経標本に対する作用

体重 150~200 g の雄性ラットを断頭放血後実験に供した。BÜLBRING の方法¹²⁾に準じて横隔膜神経標本を作り、30 ml Magnus 管に懸垂し、その発生張力を isotonic transducer (日本光電製, TD-112 S) によりポリグラフ (日本光電製, RM-25) 上に記録した。栄養液は Krebs 液を用い、液温 25±1°C で 95% O₂+5% CO₂ を飽和した。横隔膜神経は 0.5 msec, 10 V の矩形波によって 1 分間 12 回の割合で電気刺激し、その発生張力に対する CXM (0.1, 0.5, 1.0, 5.0 および 10.0 mM) の影響について観察した。被検薬物はすべて Krebs 液中に溶解させ、その濃度は液槽内における最終濃度で示した。

III. 実験結果

1. 中枢神経系に対する作用

1) 一般症状

マウスでは 1,000, 2,000 および 4,000 mg/kg, ラットでは 1,500 および 3,000 mg/kg の CXM 静脈内投与後に観察を行なった。マウスにおいては 1,000 mg/kg はなんらの影響も示さなかったが、2,000 mg/kg 以上において警戒性・耳介反射および自発運動の軽度の抑制傾向ならびに眼瞼下垂の傾向が観察された。またラットにおいては、1,500 mg/kg ではなんらの影響も示さなかったが 3,000 mg/kg 以上において警戒性・自発運動・耳介反射の軽度の抑制傾向、眼瞼下垂ならびに排尿の軽度の増加傾向が観察された。

2) 自発運動量に対する作用

2,000 および 4,000 mg/kg の CXM 静脈内投与によりマウスの自発運動量は投与後 15 分において対照群に比べ減少の傾向を示したが、有意な差は認められなかった (Table 1, Fig. 1)。

3) 鎮痛作用

Sulpyrine 20 および 40 mg/kg の静脈内投与ではマウスの疼痛閾値に著明な上昇がみられたが、2,000 および 4,000 mg/kg の CXM 静脈内投与では疼痛閾値になんらの影響もおよぼさなかった (Table 2)。

4) 睡眠増強作用

Chlorpromazine 1 mg/kg の静脈内投与では pento-barbital sodium による睡眠持続時間の著明な延長が認

Table 1 Effect of CXM on the spontaneous locomotion of aggregated mice

Compound	Dose (mg/kg i. v.)	Cases	Count number											
			15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	160	180 mins.
Saline		3	1,412 ±94.4	1,025 ±102.3	601 ±111.9	332 ±43.3	270 ±55.3	141 ±33.5	109 ±3.5	112 ±21.5	100 ±8.2	94 ±7.2	84 ±20.0	85 ±15.0
CXM	2,000	3	1,153 ±109.0	931 ±79.5	567 ±27.1	328 ±45.6	291 ±37.0	111 ±14.8	108 ±13.0	111 ±25.7	99 ±4.8	88 ±5.1	87 ±10.1	85 ±7.8
	4,000	3	1,114 ±90.7	949 ±71.0	664 ±88.9	247 ±17.1	368 ±14.8	80 ±12.7	103 ±21.4	107 ±13.3	112 ±20.5	70 ±12.1	73 ±14.2	88 ±7.9

All values represent the mean $\pm$ s. e.

No significant differences were proved.

Table 2 Analgesic test of CXM by the tail pressure method in mice

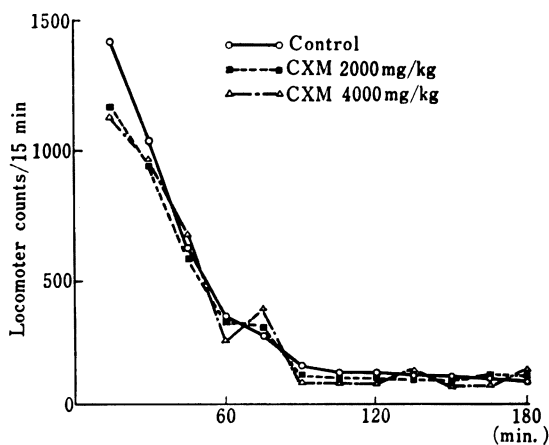
Compound	Dose (mg/kg i. v.)	No. of animals	Control	5 mins	15 mins	30 mins	60 mins
Saline		10	118 $\pm$ 6.0	119 $\pm$ 8.8	114 $\pm$ 6.6	119 $\pm$ 7.0	117 $\pm$ 7.4
Sulpyrine	20	10	104 $\pm$ 3.7	134 $\pm$ 8.5	131 $\pm$ 4.4	122 $\pm$ 5.0	117 $\pm$ 3.7
	40	10	108 $\pm$ 4.1	150 $\pm$ 8.2*	149 $\pm$ 6.7**	140 $\pm$ 3.8*	134 $\pm$ 4.1
CXM	2,000	10	113 $\pm$ 5.6	110 $\pm$ 5.4	106 $\pm$ 6.4	111 $\pm$ 5.7	109 $\pm$ 4.7
	4,000	10	110 $\pm$ 5.8	116 $\pm$ 7.2	112 $\pm$ 6.9	102 $\pm$ 7.9	101 $\pm$ 3.8

All values of pain threshold (gram) represent the mean $\pm$ s. e.

Significant differences from saline controls were proved only with sulpyrine

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Fig. 1 Effect of CXM on the spontaneous locomotion of aggregated mice



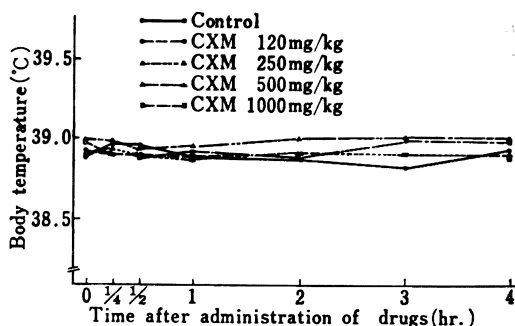
められたが、2,000 および 4,000mg/kg の CXM 静脈内投与では睡眠持続時間において対照群との間に有意な差を認めなかった (Table 3)。

5) 体温に対する作用

ウサギに 125, 250, 500 および 1,000mg/kg の CXM 静脈内投与の際の体温の変動は、対照群のそれと比較し有意差が認められなかった (Table 4, Fig. 2)。

6) 脳波に対する作用

Fig. 2 Effect of CXM on body temperature in the rabbit



111 および 333mg/kg の CXM をウサギ静脈内に投与後、ウサギの脳波パターン上に検体投与によると思われる明らかな影響を認めることができなかった (Fig. 3, 4)。

2. 呼吸・循環器系に対する作用

1) 呼吸・血圧・心搏数・血流量および心電図に対する作用

12 および 37mg/kg の CXM 静脈内投与後、呼吸・血圧・血流量および心搏数のいずれにおいても影響がみられず、111mg/kg において血流量がわずかに増加し、333mg/kg において一過性の明らかな血流量増加が現れたにすぎなかった。しかし、1,000mg/kg の投与後に

Table 3 Effect of CXM on the duration of pentobarbital sodium induced sleep in mice

Compound	Dose (mg/kg i. v.)	No. of animals	Sleeping time (minutes)	
			Male	Female
Saline		10	50.2±3.73	48.0± 3.65
Chlorpromazine	1	10	100.4±8.54**	93.9±10.08**
CXM	2,000	10	50.9±2.84	48.8± 3.38
	4,000	10	48.7±3.77	48.9± 3.08

All values represent the mean±s. e.
Significant differences from saline controls were proved only with chlorpromazine :
** p<0.01

Table 4 Effect of CXM on body temperature in the rabbit

Compound	Dose (mg/kg i. v.)	No. of animals	Body temperature						
			Before admini- stration	After administration (hours)					
				1/4	1/2	1	2	3	4
Saline		6	38.88 ±0.036	38.96 ±0.061	38.95 ±0.061	38.88 ±0.039	38.87 ±0.039	38.82 ±0.060	38.93 ±0.056
CXM	125	6	38.92 ±0.051	38.90 ±0.070	38.89 ±0.068	38.88 ±0.061	38.91 ±0.030	38.90 ±0.052	38.88 ±0.042
	250	6	38.91 ±0.045	38.93 ±0.081	38.89 ±0.046	38.86 ±0.048	38.91 ±0.047	38.90 ±0.041	38.89 ±0.049
	500	6	38.98 ±0.095	38.98 ±0.114	38.93 ±0.114	38.94 ±0.114	38.99 ±0.104	39.00 ±0.092	38.99 ±0.077
	1,000	6	38.97 ±0.036	38.90 ±0.068	38.87 ±0.061	38.90 ±0.039	38.88 ±0.040	38.98 ±0.060	38.98 ±0.056

All values(°C) represent the mean±s. e.
No significant differences from saline controls were proved

Fig. 3 Effect of CXM 111mg/kg on the spontaneous EEG in rabbit

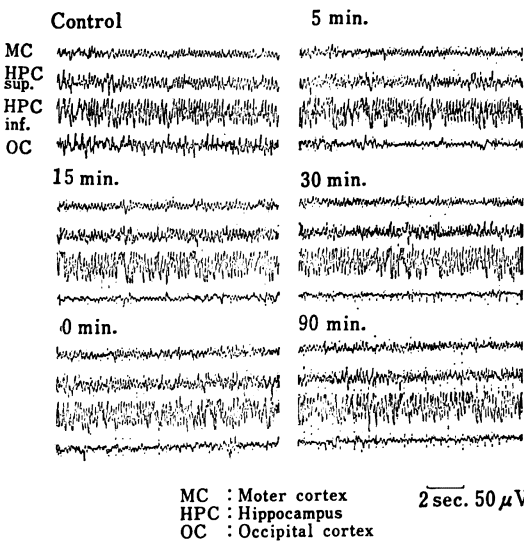


Fig. 4 Effect of CXM 333mg/kg on the spontaneous EEG in rabbit

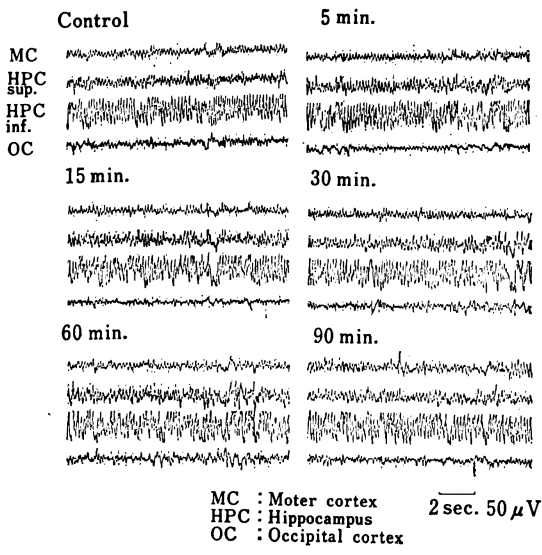


Fig. 5 Effect of CXM on the respiration, blood pressure, bloodflow and heart rate in an anesthetized dog

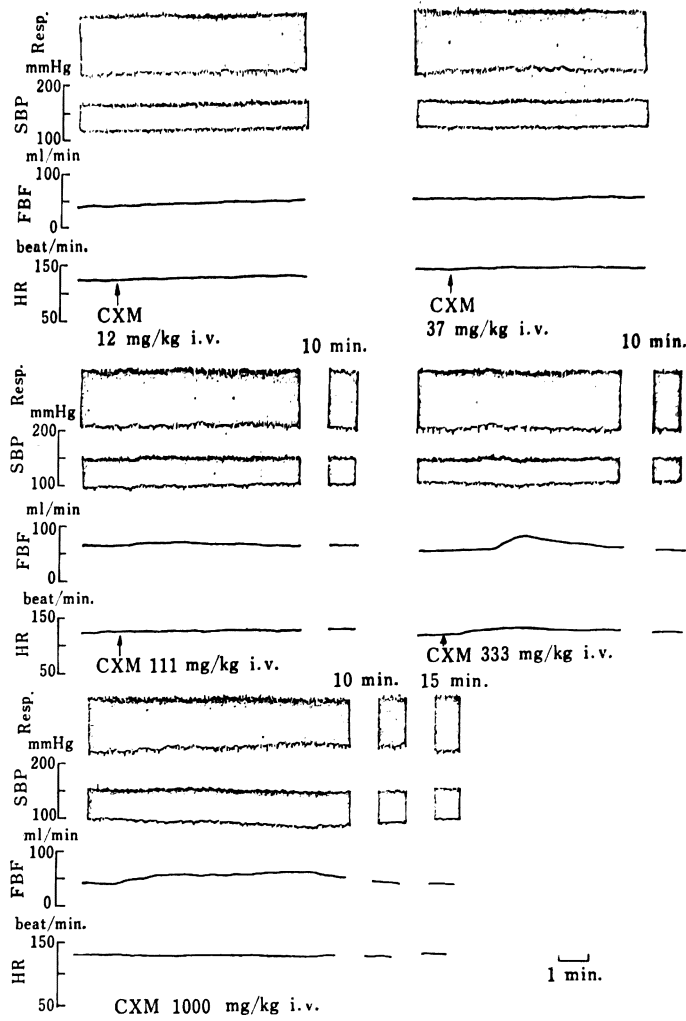


Fig. 6 Effect of CXM on the pressor response to adrenaline and noradrenaline and the depressor response to acetylcholine in an anesthetized dog

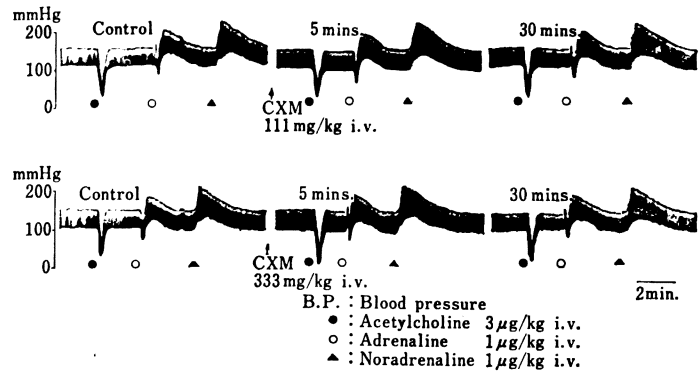
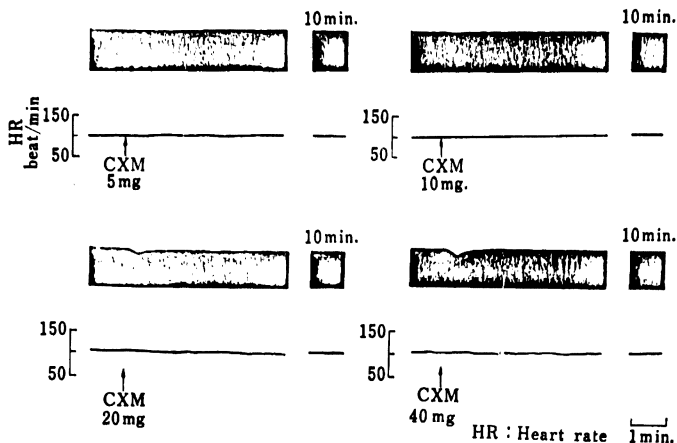


Fig. 7 Effect of CXM on the isolated rabbit heart



軽度の拡張期血圧の下降と血流量の増加が投与直後から10分間にわたって観察された。

また、いずれの投与量においても心電図上に変化はみられなかった (Fig. 5)。

2) 自律神経作用薬の血圧作用に対する影響

111mg/kg の CXM をビーグル犬の静脈内に投与すると adrenaline 1 μ g/kg (i. v.), noradrenaline 1 μ g/kg (i. v.) に対する昇圧反応ならびに acetylcholine 3 μ g/kg (i. v.) に対する降圧反応に影響を及ぼさなかったが、333mg/kg においてはいずれの血圧反応に対しても5分後に一過性の軽度の増強を示した (Fig. 6)。

3) 摘出心臓に対する作用

ウサギ摘出心臓に対し 5, 10, 20 および 40mg の CXM は、心搏数になんらの影響も示さなかったが、amplitude に関しては次のような成績が得られた。CXM 5mg はなんらの影響も示さなかったが、10mg では投与直後に軽度の抑制傾向を示し、20mg 以上でその効果が著しくなった (Fig. 7)。

4) 摘出耳殻血管に対する作用

10, 20 および 40mg/0.2ml の CXM ではウサギ耳殻血管灌流量において生理食塩液との間になんら差が認められなかった (Fig. 8)。

5) 尿排泄および尿中イオンに対する作用

CXM 111mg/kg をラットの静脈内に投与すると尿量、 Na^+ および Cl^- の排泄量はともに対照群に比べ差が認められなかったが、333mg/kg および 1,000mg/kg の投与群では尿量、 Na^+ および Cl^- の排泄量はともに増加の傾向を示し有意の差が認められた。しかし、 K^+ の排泄量においてはいずれの投与群とも対照群との間に差が認められなかった。 Na^+/K^+ ratio は投与量とともに増加したが、111mg/kg および 333mg/kg 投与群においては有意の差がなく、1,000mg/kg 投与群においては

Fig. 8 Effect of CXM on the perfusion volume in isolated auricle vessels of rabbit

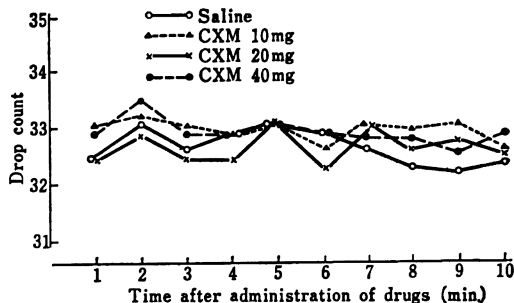
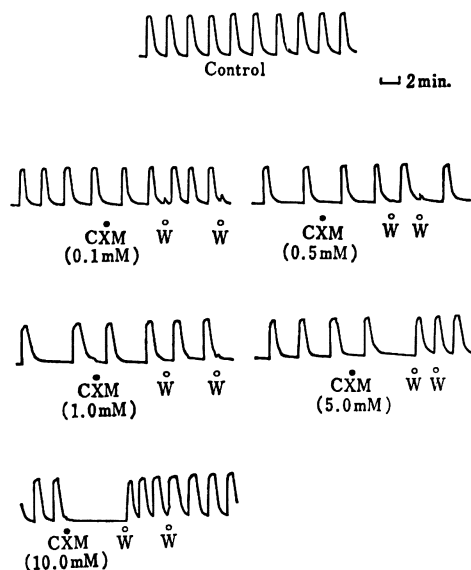


Fig. 9 Effect of CXM on spontaneous activity in the rat uterus



めて有意差が認められた。

なお、サイアザイド類似化合物である furosemide 15 mg/kg 投与群では尿量、 Na^+ および Cl^- の排泄量およ

Table 5 Effect of CXM on the urinary excretion in rats

Compound	Dose (mg/kg i. v.)	No. of animals	Urinary vol. (ml)	Na ⁺ (mEq./rat)	K ⁺ (mEq./rat)	Cl ⁻ (mEq./rat)	Na ⁺ /K ⁺ ratio
Saline		8	3.1±0.20	0.57±0.055	0.22±0.015	0.64±0.049	2.65±0.338
CXM	111	8	3.2±0.30	0.61±0.038	0.21±0.020	0.59±0.046	2.98±0.345
	333	8	3.9±0.28*	0.79±0.041**	0.22±0.018	0.80±0.052*	3.74±0.406
	1,000	8	5.6±0.45**	1.07±0.060**	0.25±0.019	1.05±0.063**	4.52±0.368**
Furosemide	15	8	9.0±0.40**	1.01±0.054**	0.25±0.021	1.15±0.035**	4.22±0.254**

All values represent the mean±s.e.

Significance of difference from saline control

* p<0.05; ** p<0.01

び Na⁺/K⁺ ratio は有意に増加し、著明な利尿作用を示したが、K⁺ の排泄量は対照群との間に差がなく、有意の差は認められなかった (Table 5)。

3. 自律神経系に対する作用

1) ラット摘出子宮標本

a. 自動運動に対する作用 非妊ラットの発情期子宮において、0.1, 0.5, 1.0, 5.0 および 10.0mM の CXM 各濃度は発生張力にはなんらの影響も及ぼさなかったが、frequency に対して次のような成績が得られた。0.5mM 以下では全く影響がみられず、1.0mM においてわずかに、5.0mM 以上では明らかに frequency の減少が認められた (Fig. 9)。

b. Ach, BaCl₂ による発生張力に対する作用 非妊および妊娠ラットの摘出子宮における Ach (5.5×10⁻⁶

M), BaCl₂ (2.5×10⁻⁴M) による発生張力は 0.1, 0.5, 1.0, 5.0 および 10.0mM の CXM 各濃度においてなんらの影響も受けなかった (Fig. 10~13)。

2) モルモット摘出腸管標本

摘出回腸における Ach (5.5×10⁻⁶M), BaCl₂ (2.5×10⁻⁴M) による発生張力に対して、0.1, 0.5, 1.0, 5.0 および 10.0mM の CXM 各濃度はなんらの影響も及ぼさなかった (Fig. 14, 15)。

3) ウサギ摘出腸管標本

0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0 および 10.0mM の CXM 各濃度においては、0.1~2.5mM で摘出回腸の自動運動の amplitude に対してなんらの影響も及ぼさなかったが、5.0mM で tonus にわずかに抑制傾向を示し、10mM では全例において tonus の著しい抑制がみられた

Fig. 10 Effect of CXM on acetylcholine-induced contraction of isolated non-pregnant rat uterus

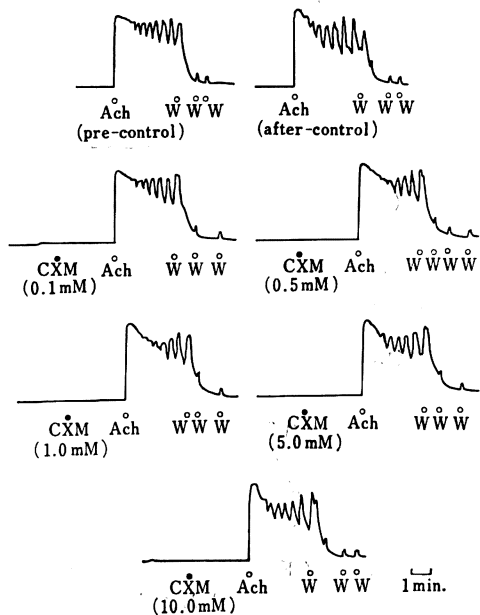


Fig. 11 Effect of CXM on acetylcholine-induced contraction of isolated pregnant rat uterus

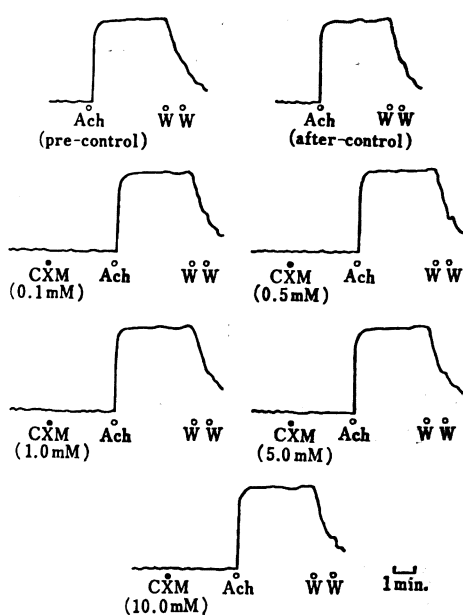


Fig. 12 Effect of CXM on barium-induced contraction of isolated non-pregnant rat uterus

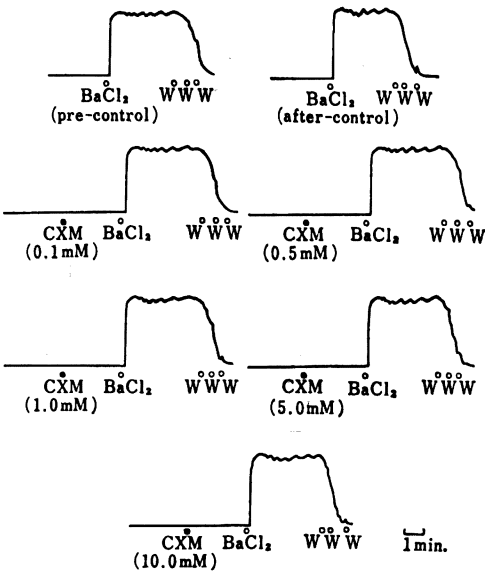
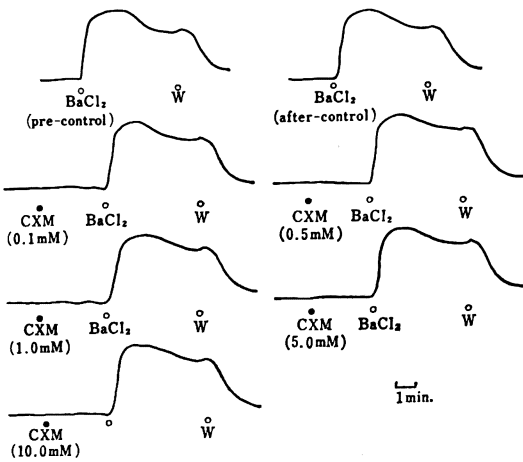


Fig. 13 Effect of CXM on barium-induced contraction of isolated pregnant rat uterus



(Table 6, Fig. 16)。

4) 消化管輸送能に対する作用

2,000 および 4,000 mg/kg の CXM 静脈内投与後、マウスの消化管輸送能は対照群に比べ有意差を示さなかった (Table 7)。

4. その他

1) 局所麻酔作用

1% 塩酸リドカイン液ではウサギの角膜反射の消失がみられたが、CXM (5~20%) 溶液および生理食塩液で

Fig. 14 Responses of guinea-pig ileum to acetylcholine in the presence of various concentration of CXM

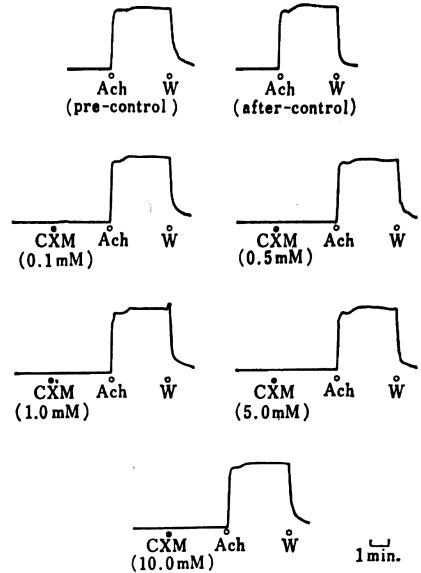
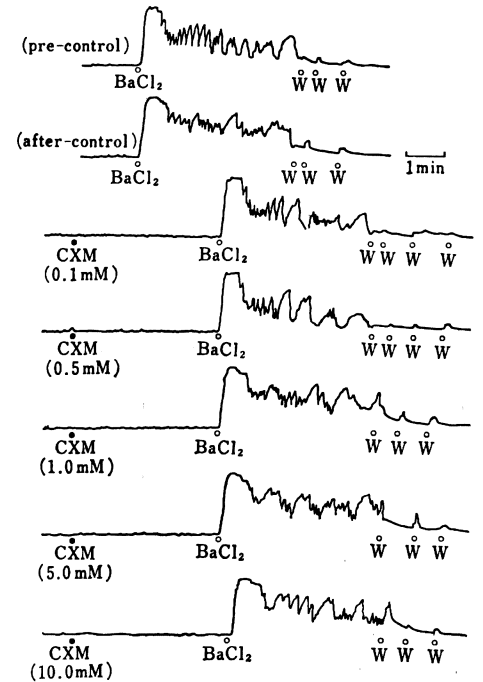


Fig. 15 Responses of guinea-pig ileum to barium chloride in the presence of various concentration of CXM



は角膜反射の消失がみられなかった。

2) 局所刺激作用

a. ウサギの眼に対する作用 CXM 5~20% 溶液をウサギに点眼したところ、結膜および瞬膜において対

Table 6 Effect of CXM on the movements of rabbit isolated intestine

CXM (mM)	No. of cases	Change in amplitude	Change in tonus
0.1	5	— — — — —	— — — — —
0.5	5	— — — — —	— — — — —
1.0	5	— — — — —	— — — — —
2.5	5	— — — — —	— — — — —
5.0	5	— — — — —	± ± — — —
10.0	5	— — — — —	+ + + + +

(-) : non-effect, (±) : slightly decrease, (+) : decrease

Table 7 Effect of CXM on the propulsion of small intestine in mice

Compound	Dose (mg/kg i. v.)	No. of animals	The length of small intestine filled with charcoal The whole length of small intestine
Saline		10	59.0±2.01
CXM	2,000	10	60.4±2.51
	4,000	10	61.4±1.34

All values (%) represent mean±s. e.
No significant differences were proved

Fig. 16 Effect of CXM on the movement of rabbit isolated intestine

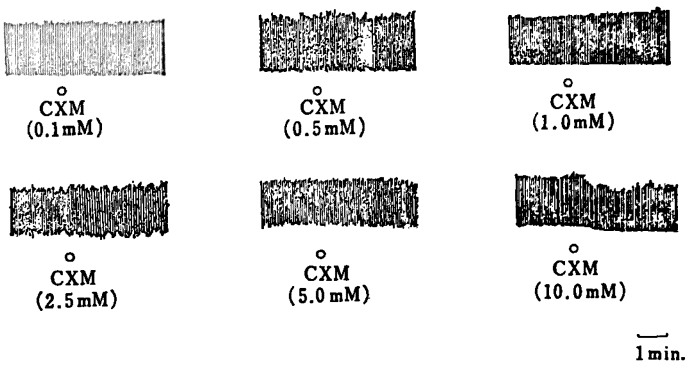


Table 8 Local stimulation of CXM on rat skin

Compound	Dose (%)	No. of animals	Amount of evans blue
Saline		10	496±43
CXM	5	10	506±47
	10	10	547±34
	20	10	556±42

All values (μg/dl) represent the mean±s. e.
No significant differences were proved

照眼と比較してなんらの変化も認められなかった。

b. ラット皮内投与 CXM 5% 溶液の皮内投与では対照群との間に差はなく、10 および 20% 溶液において色素漏出増大の傾向がみられたが、対照群と比較して有意な差は認められなかった (Table 8)。

3) 血管透過性に対する作用

Table 9 Effect of CXM on histamine-induced change in vascular permeability in rat skin

Compound	Dose (mg/kg i. v.)	No. of animals	Amount of evans blue
Saline		10	715±69
CXM	1,000	10	704±42
	3,000	10	662±55

All values (μg/dl) represent the mean±s. e.
No significant differences were proved

CXM 1,000mg/kg のラット腹腔内投与では対照との間に変化はなく、3,000mg/kg において色素漏出の減少傾向を示したが対照群と比較して有意な差は認められなかった (Table 9)。

4) 足趾浮腫抑制作用

Table 10 Effect of CXM on edema induced by subplantar injection of 1% carrageenin

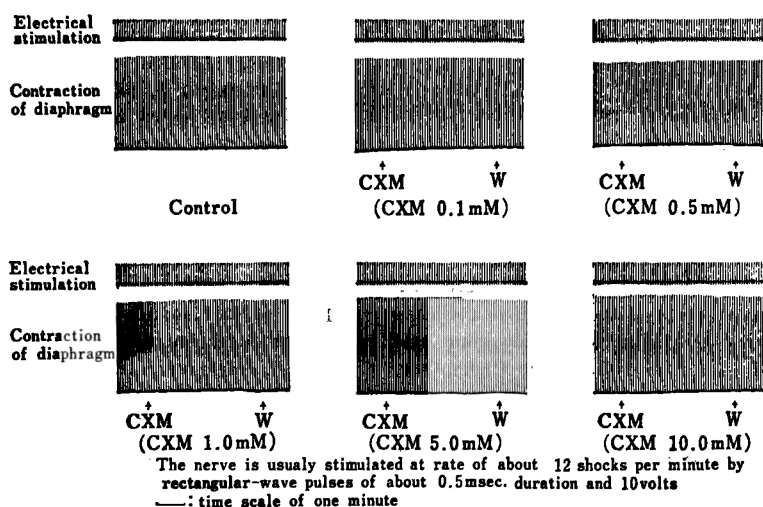
Compound	Dose (mg/kg i. v.)	No. of animals	Increase (%)			
			1 hr.	3 hrs.	5 hrs.	24 hrs.
Saline		10	20.6±1.88	46.0±2.10	36.0±2.08	20.8±1.03
CXM	1,000	10	19.8±1.18	48.4±3.40	36.5±2.25	24.2±2.39
	3,000	10	19.8±2.34	43.0±1.69	34.1±2.07	21.4±1.70

All values represent the mean±s.e.

No significant differences were proved

Increase (%) shows the per cent increase in volume of plantar parts of hind leg after administration of carrageenin compared to that before the administration of the drug

Fig. 17 Effect of CXM on the isolated phrenic nerve-diaphragm preparation of the rat



CXM 1,000 および 3,000 mg/kg のラット静脈内投与後の足趾浮腫は対照群に比べなんらの変化も認められず、足趾浮腫抑制作用は有しないものと思われる (Table 10)。

5) ラット横隔膜神経標本に対する作用

横隔膜神経標本の電気刺激による収縮に対し、CXM はなんらの影響も与えなかった (Fig. 17)。

IV. 考察および総括

CXM は静脈内および筋肉内投与により、臨床的に有用であることが報告されている¹⁴⁾。したがって本実験における投与経路も主として静脈内を選び、CXM の急性の副作用を予知する目的をもって各種の実験動物、すなわちマウス、ラット、モルモット、ウサギおよびイヌを用い一般薬理作用を検討した。

CXM の中枢神経系に対する作用としては、マウスに 2,000 mg/kg、ラットに 3,000 mg/kg を静脈内に投与するとき、警戒性、耳介反射および自発運動に抑制が認められた以外、脳波になんらの影響を与えず催眠薬の作用

を延長せず鎮痛作用を示さなかった。

呼吸・循環器に対する作用は弱かったが、イヌにおいては 333 mg/kg の静脈内投与によって後肢血流量を増加し、adrenaline, noradrenaline の昇圧反応ならびに acetylcholine の降圧反応を増強した。また、1,000 mg/kg 静脈内投与で血圧は軽度ながら一過性に下降するのがみられた。なお、血流量の増加は Ceftezole および Cefoxitin において、自律神経薬の血圧に対する増強作用は Ceftezole および Cefazolin sodium において、血圧下降は Cephalixin においていずれも高濃度の場合に観察されている^{15)~18)}。また、ウサギ摘出心臓において 20 mg で自動運動の抑制を認めたが、Cephalixin 5 mg によって同様の抑制が観察されている¹⁹⁾。

摘出平滑筋臓器においては、CXM 10 mM はモルモット腸管およびラット子宮に対する Ach, BaCl₂ の張力発生作用になんらの影響を与えず、ウサギ腸管および非妊ラット子宮において高濃度 (5~10 mM) の場合、自動運動の抑制を認めたにすぎなかった。

また、333mg/kg 静脈内投与の場合、ラットにおいて尿量の増加、尿中 Na^+ および Cl^- 排泄量の増加が認められたが、Cefazolin sodium および Cephalexin においてそれぞれ同様の成績が報告されている^{17),19)}。

その他マウスにおける消化管輸送能、ラットにおける血管透過性、足蹠浮腫、局所刺激作用および横隔膜神経標本、ウサギにおける体温、摘出耳殻血管灌流、局所麻醉および局所刺激作用のいずれにおいても CXM はなんら影響を示さなかった。

以上、種々の臓器において CXM の一般薬理作用を検討したが、既存の Cephalosporin 系薬剤とほぼ同様の結果が得られた。なお、その用量は臨床1回投与量 (750 mg, すなわち体重 50 kg として 15 mg/kg) と比較して著しく大量であるので、以上の動物実験の成績は直ちに臨床における副作用につながるものとはいえないものと考えられる。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H. ; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic. J. Antibiot. 29 : 29~37, 1976
- 2) NORRBY, R. ; J. E. BRORSSON & S. SEEBERG : Comparative study of the *in vitro* antibacterial activity of cefoxitin, cefuroxime and cephaloridine. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 506~510, 1976
- 3) O'CALLAGHAN, C. H. ; R. B. SYKES, A. GRIFFITHS & J. E. THORNTON : Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic : Activity *in vitro*. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 511~519, 1976
- 4) EYKYN, S. ; C. JENKINS, A. KING & I. PHILLIPS : Antibacterial activity of cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic, compared with that of cephaloridine, cephalotin and cefamandole. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 690~695, 1976
- 5) IRWIN, S. : Comprehensive observational assessment : Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologia (Berl.) 13 : 222~257, 1968
- 6) SVENSSON, T. H. & G. THIEME : An investigation of a new instrument to measure moter activity of small animals. Psychopharmacologia (Berl.) 14 : 157~163, 1969
- 7) RANDALL, L. D. & J. J. SELITTO : A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Intern. Pharmacodyn. 111 : 409~419, 1957
- 8) SAWER, C. H. ; J. W. EVERRETT & J. D. GREEN : The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. J. Comp. Neurol. 101 : 801~824, 1954
- 9) LIVINGSTON, C. : Pharmacological experiments on isolated preparation. 92~95, 1970, Edinburgh London
- 10) MARSHALL, J. M. & M. D. MILLER : Effects of metabolic inhibitors on the rat uterus and on its response to oxytocin. Am. J. Physiol. 206 : 437~442, 1964
- 11) LIVINGSTON, C. : Pharmacological experiments on isolated preparations. 1~3, 1970, Edinburgh London
- 12) BULBRING, E. : Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. Brit. J. Pharmacol. 1 : 38~61, 1946
- 13) JUDAH, J. D. & D. A. WILLOUGHBY : Quantitative method for the study of capillary permeability : Extraction and determination of trypan blue in tissues. J. Path. Bact. 83 : 567~572, 1962
- 14) NORRBY, R. ; R. D. FOORD & P. HEDUND : Clinical and pharmacokinetic studies on cefuroxime. J. Antimicrob. Chemother. 3 : 355~362, 1977
- 15) 柿本守夫, 白木弥寿之, 池田勇五, 秋間通丘, 山崎 保, 高野 昇, 高頭通明, 富沢正吾, 野田行文, 蛭田政宏, 菅野 茂, 鈴木成生 : Ceftezole の一般薬理作用。Chemotherapy 24 : 722~729, 1976
- 16) 明石 章, 田中 真, 中 信一, 広橋正章, 入江清, 広川 和憲, 渡辺 和男, 笠原 明 : Cefoxitin の一般薬理作用。Chemotherapy 26 : 143~149, 1978
- 17) 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
- 18) 伊藤隆太, 志村光久, 相沢 昭, 石橋 博, 吉田 功, 梅田正法 : Cephalexin の薬理, Cephaloridine および Cephaloglycin との比較。応用薬理 3 : 201~204, 1969
- 19) 峰下鉄雄, 城戸良之助, 広瀬勝己, 沢井守治, 松村彰一, 木本定利, 宇野 攻, 森茂栄一, 狗田忠義, 塩見輝雄, 坂 和代 : Cephalexin の一般薬理作用。Clinical Report 3 : 418~447, 1969

STUDIES ON GENERAL PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF CEFUROXIME

YOSHINOBU TOSHIMITSU, MASAHIKO OKIYAMA, MIEKO AOISHI,

HAJIME FUJIWARA, MARIKO KUDO and TAKEO BANDO

Department of Pharmacology, Tokyo Research Laboratories,

Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

General pharmacological actions of cefuroxime(CXM), a new semisynthetic cephalosporin antibiotic, were studied in mice, rats, guinea pigs, rabbits and dogs.

1. CXM exhibited a little effect on central nervous system with 2,000mg/kg i. v. in mice and with 3,000mg/kg i. v. in rats.
2. CXM (333mg/kg i. v.) increased the urine volume and the amount of sodium and chlorine in urine in rats.
3. Frequency of spontaneous contraction in isolated rat uterus was decreased with CXM at a concentration of 5×10^{-3} molar.
4. Tone in isolated rabbit intestine was depressed with CXM at a concentration of 1×10^{-2} molar.
5. CXM (20mg) depressed the contractile force of isolated rabbit heart by means of Langendorff technique.
6. CXM (1,000mg/kg i. v.) showed the transient hypotensive action and increased the blood flow in vessels of anesthetized dogs.
7. CXM (333mg/kg i. v.) enhanced slightly the pressor response to adrenaline and noradrenaline and the depressor response to acetylcholine in anesthetized dogs.

The effects described above were observed only at far larger dose than clinical dose. The results may suggest that CXM dose not have any untoward effects in clinical practice.