

Cefaclor の一般薬理作用

山本研一・内海静雄・広瀬勝己・松下 亨・上田元彦・堤内正美・中村益久
塩野義製薬株式会社研究所・薬理学部門

Cefaclor (CCL) の中枢神経, 呼吸, 血圧, 平滑筋, 神経・筋接合部および腎機能への影響を検討した。

マウスでは CCL 4,000 mg/kg の経口投与により軽度の鎮静作用が認められた。イヌでは 400 mg/kg 以上の経口および腹腔内投与により嘔吐の発現と呼吸数および心拍数の増加が認められ, 1,000 mg/kg の腹腔内投与では食欲が抑制された。CCL 4,000 mg/kg 投与によりラットの条件回避反応はわずかに抑制されたが, 強化麻酔作用, 鎮痛作用, 懸垂抑制作用, 自発運動に対する作用, 抗痙攣作用, 脊髄反射に対する作用はまったく認められなかった。CCL 1,000 mg/kg の腹腔内投与 2~3 時間後イヌは覚醒的になった以外, 睡眠-覚醒周期および脳波パターンに著変は認められなかった。

麻酔イヌおよび無麻酔ウサギの呼吸, 血圧, 血流量, 心拍数には CCL 1,000 mg/kg まで有意の変化は認められなかった。

マウスの炭素末輸送能が CCL 500 mg/kg 以上の経口投与により有意に促進された以外 *in vivo*, *in vitro* とも消化管を含む平滑筋に対する影響は認められなかった。ラットの神経・筋接合部に対する作用は認められなかった。

CCL の 6 日間連続投与により PSP 排泄能の低下は認められず, CCL 1,000 mg/kg/day 投与群でその増加が認められた。CCL 1,000 mg/kg を 1 日 2 回 3 日間連続投与すると尿量, Na および K 排泄量の減少および飲水量の増加が認められた。

なお, CCL 大量投与時に認められたいくつかの薬理作用は, CEX で認められる作用と質的にも量的にも極めて類似したものと考察される。

緒 言

3-Chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid (Cefaclor) は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 系抗生剤で, 従来の経口用 Cephalosporin 剤に比して広い抗菌スペクトラムを有し, かつ短時間で強い殺菌作用を示すことが報告されている¹⁻³⁾。

本報告は, 薬物の安全性を確認する立場から Cefaclor の中枢神経, 呼吸, 血圧, 平滑筋, 神経・筋接合部および腎機能への影響を検討したものである。

実 験 材 料

1. 使用薬物

Cefaclor (Eli Lilly, 塩野義製薬, 以下 CCL), 対照

薬物には Cephalexin (ケフレックス, Eli Lilly, 塩野義製薬, 以下 CEX) を使用した。化学構造式を Fig. 1 に示す。

2. 実験動物

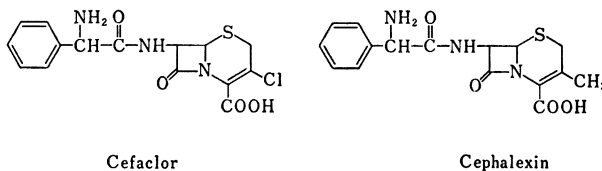
実験目的に応じて体重 20 g 前後の SLC-ddy 系および DS 系雄性マウス, 体重 300~450 g の SLC-Wistar 系雄性ラットおよび雌性ラット (子宮運動に対する作用), 体重 300~400 g の雌雄両性モルモット, 体重 2.2~2.9 kg の雄性ウサギ, 体重 7.3~10 kg の雄性 Beagle 犬を使用した。

実 験 方 法

I. 中枢神経系に及ぼす影響

マウスおよびラットでは, 薬物の 5% アラビアゴム

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor and cephalixin



懸濁液を 0.5 ml/100 g Body Weight (B. W.) の割合で経口投与した。イヌでは、薬物をゼラチンカプセル (1/8 OZ) に封入して経口投与あるいは 5% アラビアゴム懸濁液を腹腔内投与した。対照群には同量の vehicle (5% アラビアゴム懸濁液) または乳糖を与えた。

1. 粗大行動

各薬物を単回投与した後、経時的に 24 時間までの行動変化をマウスでは IRWIN⁹⁾ の check list によりイヌでは山本ら⁹⁾ の方法にしたがって観察した。

2. 強化麻酔作用

1 群 10 匹のマウスを用い、薬物投与 120 分後に Thiopental-sodium 35 mg/kg を静脈注射し、GIRNDR⁹⁾ の麻酔深度測定法により麻酔深度 4 の深麻酔体姿 (背位) から、反転して腹位に戻るまでの時間を測定した。

3. 鎮痛作用

a. Stretching 法: 薬物投与 120 分後に、0.02% の phenylquinone 水溶液 0.2 ml/10 g を腹腔内投与し、その直後から 10 分間の観察を行ない、stretching (腹部伸展) をまったく示さない場合を有効とした。

b. HAFNER 変法: 薬物投与 90 分後に、morphine 3.5 mg/kg を皮下投与し、さらに 30 分後に、マウスの尾の基部を clamp ではさみ、動物が疼痛反応 (biting, head turning, vocalization) を示した場合を無効、示さない場合を有効と判定した。

4. 体温

室温 23±1°C に調整された実験室で、マウス 1 群 8 匹の直腸温をサーミスター検温計により薬物投与後時間経過を追って測定した。

5. 懸垂試験

1 群 20 匹のマウスを用い、COURVOISIER ら⁹⁾ の方法に従い、薬物投与 120 分後に、高さ 30 cm の水平に張った直径 1 mm の針金に、マウスの両前肢で把握懸垂させ、10 秒以内に後肢をかけることができなかった場合を無効とした。

6. 自発運動

SVENSSON & THIEME⁹⁾ の原理に基づく Animex activity meter で実験を行なった。

1 群 5 匹のマウスを用い、薬物投与直後観察箱に入れ 12 分間隔で 3 時間の運動量を測定した。

7. 抗痙攣作用

a. 最大電撃痙攣: WOODBURY & DAVENPORT⁹⁾ の装置を使用、1 群 20 匹のマウスを用い、薬物投与 120 分後に電撃 (50 mA, 0.2 sec) を与え強直伸展性痙攣の発現を示さなかった場合を薬物作用有効とし、抗電撃痙攣作用を検討した。

b. Pentylentetrazole 痙攣: pentylentetrazole 125

mg/kg を皮下注射すると対照マウスは 2~15 分経過後間代性痙攣を発現する。1 群 20 匹のマウスを用い、薬物投与 120 分後に pentylentetrazole を皮下注射し、以後 2 時間の観察における抗 pentylentetrazole 痙攣作用を検討した。

8. 条件回避反応

Sidman 型条件回避を学習した体重 400 g 前後のラットを用いた。ラットは 1 群 6 匹とし、5 秒毎に実験箱床より電撃ショック (DC 100 V, 0.25 sec) を与え、ラットが box 内のレバーを押すとショックが 30 秒遅延するスケジュールで実験を行なった。

9. 脊髄反射

ラットを ether で麻酔し、坐骨神経に刺激電極、腓腹筋または脛骨神経に記録電極を植込み 3~5 日経過後、覚醒状態のときのみを選んで坐骨神経にいろいろな間隔で二重刺激を与え、最初の刺激と二番目の刺激によって生じる 2 つの単シナプス反射活動を比較して Recovery Curve を書き、対照時と薬物投与 24 時間および 48 時間後の Recovery Curve を比較した。

10. 脳波

体重 7.3~9.3 kg の雄性 Beagle 犬 4 頭を使用した。慢性電極植込み手術は山本ら¹⁰⁾ の方法に準じ深部脳波導出には直径 0.25 mm の不銹鋼針金で作成した極間 0.4 mm の双極電極を用い、LIM *et. al.*¹¹⁾ の脳図譜にしたがって扁桃核 (AMY), 海馬 (HIP), 中脳網様体 (RF) にそれぞれ挿入した。新皮質運動領 (ANT. SIG) および新皮質聴覚領 (ECT) からの脳波導出のために直径 1 mm の銀球双極電極 (極間 3 mm) を硬膜上に置いた。眼球運動記録には小型ビスを頬骨側突起に挿入した。手術後少なくとも 2 週間以上経過した後、無麻酔無拘束下に自発脳波、心電図、呼吸運動の変化を記録し、実験はラテン方格型交叉実験計画にしたがって行なった。薬物の投与は 24 時間絶食条件下に 1/8 OZ ゼラチンカプセルに入れて経口投与、または 5% アラビアゴム懸濁液として腹腔内投与を行なった。対照には同量の乳糖 (経口投与) および vehicle (アラビアゴム懸濁液、腹腔内投与) をそれぞれ投与した。

II. 呼吸および血圧に及ぼす影響

1. 麻酔イヌによる実験

体重 7.3~10.7 kg の雄性 Beagle 犬 10 頭を morphine (1 mg/kg s. c.), pentobarbital-sodium (25 mg/kg i. v.) および urethane (1.5 g/kg s. c.) により麻酔後実験に用いた。イヌを背位に固定し、呼吸、血圧、四肢第 2 誘導心電図、心拍数および頸動脈流量を次の方法で多用途監視記録装置 (RM-85, 日本光電) 上に同時記録した。すなわち、呼吸運動は、呼吸ピックアップ

(MTR-ITA, 日本光電) を介して記録した。頸動脈圧の測定は左総頸動脈にカニューレを挿入し, これを電気血圧計 (MP-24T, 日本光電) に接続した。血流測定には右総頸動脈に電磁流量計用プローブ (内径 3 mm) を装着し, 電磁血流計 (MF 26, 日本光電) に接続した。心電図は四肢第 2 誘導を行ない心拍数は心電図の出力をタコグラフ (RT-5, 日本光電) に導いて計測した。

2. 無麻酔ウサギによる実験

体重 2.7~2.9 kg の雄性ウサギを背位に固定し, 左大腿部腹側を 2% Xylocaine 局所麻酔下に, 大腿動脈を露出させ注射針を刺入し, これを電気血圧計に接続した。血圧 (瞬時, 平均血圧) および四肢第 2 誘導心電図を多用途監視記録装置上に記録した。

薬物は 5% アラビアゴム懸濁液とし対照には vehicle (5% アラビアゴム懸濁液) (5 ml/kg) を胃内に挿入したカテーテルを介して投与した。

III. 平滑筋に及ぼす影響

1. マウス小腸内炭素末輸送能に対する作用

1 群 10 匹の実験前 24 時間絶食した体重 18~24 g の DDY 系雄性マウスを使用した。薬物の 10% アラビアゴム懸濁液 (0.1 ml/10 g B. W.) を経口投与し, 30 分後 5% 炭素末懸濁液 (10% アラビアゴム懸濁液) 0.1 ml/animal を経口投与した。さらにその 30 分後マウスの小腸を摘出し, その全長に対する炭素末の先端部の移行率を測定した¹²⁾。対照の vehicle (10% アラビアゴム懸濁液) 投与群の移行率を 100 とし投薬群の移行率を求めた。

2. ウサギ生体胃および腸運動に対する作用

体重 2.2~2.8 kg のウサギを用い, pentobarbital-sodium 30 mg/kg i. v. により麻酔し, 背位に固定後開腹し, 胃幽門部の漿膜側に生体用トランスジューサー (HD-IT, 日本光電) を縫合により固定し, メディカルコーダー (PMP-3004, 日本光電) に接続して, 胃の自動運動を記録した。

一方回腸の一部に長さ 2.5 cm の圧測定用バルーンを挿入し, その内圧の変化を圧トランスジューサー (MP-24S, 日本光電) を介してメディカルコーダーにより記録した。薬物は 5% アラビアゴム懸濁液としてカテーテルにより胃または十二指腸内に投与した。

3. ウサギ摘出回腸の自動運動に対する作用

ウサギの摘出回腸の長さ約 1.5 cm の条片を Krebs-bicarbonate を満たしたマグナス装置に懸垂し, ヘーベルを介して等張性に自動運動をキモグラフ上に記録した。マグナス中の栄養液は 37°C に保ち, 95% O₂, 5% CO₂ 混合ガスを通気した。薬物はいずれも 0.5 N 塩酸に溶解し, 自動運動が安定したのち投与した。

4. モルモット摘出回腸の histamine, acetylcholine および塩化バリウムによる拘縮に対する作用

摘出したモルモット回腸片 (長さ約 1.5 cm) を Krebs-bicarbonate を満たしたマグナス内に懸垂し, 上記 (III-3) と同様の方法で収縮を記録した。栄養液は 30°C に保ち 95% O₂, 5% CO₂ を通気した。拘縮薬として acetylcholine 10⁻⁷ g/ml, histamine 10⁻⁷ g/ml および塩化バリウム 5×10⁻⁴ g/ml を用い, 各拘縮薬の作用時間は 30 秒とした。投与間隔は acetylcholine および histamine では 3 分間, 塩化バリウムの場合は 6 分間とし, 被検薬物はいずれも拘縮薬を加える 3 分前に投与した。

5. ラット生体子宮運動に対する作用

性周期期間の SLC-Wistar 系非妊娠ラットおよび妊娠 10~15 日目のラットを用い, pentobarbital-sodium 30 mg/kg i. p. 麻酔下で背位に固定し, 開腹後, 非妊娠ラット子宮ではその体部に, また妊娠子宮では胎仔と胎仔の間の non-placental portion にそれぞれ絹糸を通し, その先端を FD-pick up (日本光電) に接続し, 等尺性変化 (収縮運動) をポリグラフに記録した。薬物はいずれも 5% アラビアゴム懸濁液とし, 胃に挿入した polyethylene tube を介して投与した。

6. ラット摘出子宮運動に対する作用

性周期期間の SLC-Wistar 系ラットから摘出した子宮を Lock-Ringer 液を満たしたマグナス容器に懸垂し, その縦方向の収縮を FD-pick up を介して等尺性にメディカルコーダーに記録した。栄養液は 35°C に保ち, 5% CO₂, 95% O₂ 混合ガスで通気した。薬物は Ringer 液に溶解した。

IV. 神経・筋接合部に対する作用

体重 250~280 g の SLC-Wistar 系ラットを使用した。Pentobarbital-sodium と urethane で麻酔し, 坐骨神経を電気刺激した時の腓腹筋, ヒラメ筋に生じる単収縮を FD-pick up を介して等尺性に記録した。

1. 急性実験

薬物は 10% アラビアゴム懸濁液とし, 十二指腸内にあらかじめ挿入したカニューレを介して投与した。

2. クロナキシー法

矩形波刺激の幅を 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10 msec のいずれかに固定し刺激電圧を徐々に上昇させていくと, 収縮力も徐々に増加していく。各刺激幅につき約 5 g の収縮を示す電圧を求め, それぞれ横軸および縦軸にとってグラフに表示した。薬物は 24 時間および 48 時間前に投与した。

V. 腎機能に及ぼす影響

体重 130~150 g (雌), 240~260 g (雄) の SLC-SD

ラットを使用した。飼料は日本クレアの CA-1 を、飲料水は水道水を自由に摂取させた。飼育室の環境は室温 25°C、湿度 40~60% で人工照明が 12 時間 (8:00~20:00) であった。24 時間尿の摂取はステンレス製代謝ケージ (シナノ製) に収容して行なった。

1. 6 日間、連続投与の影響

薬物は 5% のアラビアゴム懸濁液とし 0.5 ml/100 g B.W. の割合で 1 日 1 回、午前 9 時から 10 時の間に投与した。対照群にはすべて同量の vehicle を投与した。

a. 0.45% 食塩負荷試験：投与第 1 日に行なった。投薬と同時に 0.45% 食塩水 (6 ml/100 g B.W.) を腹腔内投与し、以後 5 時間にわたり採尿した。

b. PSP 試験：投与第 6 日 (最終投与日) の午後に行なった。9 時から 10 時の間に投薬した後、テスト 2 時間前に蒸留水 5 ml/100 g B.W. を腹腔内に投与し、1 時間前に再び同量の蒸留水を投与した。次いで PSP (phenol sulfonphthalein) 300 µg/0.5 ml 0.9% NaCl/ラットを ether 麻酔下に、尾静脈より注入以後 0~15 分尿、15~30 分尿を蒸留水でケージより洗い流しつつ集め、適量をアルカリで発色させて定量した。

2. 3 日間連続投与の影響

薬物は 5% のアラビアゴム懸濁液とし 0.2 ml/100 g B.W. の割合で 1 日 2 回 (午前 9 時および午後 5 時) 投与し、尿量、飲水量、尿 pH の測定および尿分析 (Na, K, Creatinine および浸透圧) を行なった。

実験成績

I. 中枢神経系に及ぼす影響

1. 粗大行動

a. マウス：CCL 2,000 mg/kg の投与では著明な行動変化は認められなかった。4,000 mg/kg の投与では投与 20 分後頃から自発運動の軽度の抑制および眼瞼下垂が軽度に認められた。CEX 500 mg/kg の投与では行動に変化は認められなかったが、1,000 mg/kg の投与では自発運動の抑制および眼瞼下垂が軽度に認められた。2,000 mg/kg および 4,000 mg/kg の投与では用量の増加ともないこれらの症状の他に軽度の流涙および脱糞回数の増加傾向が認められた。

b. イヌ

1) 経口投与：24 時間絶食状態のイヌ 2 匹に CCL 100 mg/kg を投与したが投与後著明な行動変化は認められなかった。400 mg/kg 投与群 (3 例) ではそれぞれ投与 40 分後、135 分後、225 分後に嘔吐の発現が 1 回のみ認められた。3 例中 1 例では投与 3 時間後に食欲の低下が認められた。体性機能および自律機能の変化としては嘔吐の発現の前後に一過性に軽度の呼吸数および心拍数の増加が認められた (Fig. 2)。

CEX 400 mg/kg を経口投与 (2 例) すると 1 例では投与 190 分後 (給餌 10 分後) に嘔吐の発現が 1 回認められた。この例では嘔吐の発現の前後に軽度の心拍数の増加が認められた以外に著明な行動変化は認められ

Fig. 2 Modification of sleep-wakefulness cycles and heart-and respiratory rates caused by oral administration of 400 mg/kg of CCL in the beagle dog

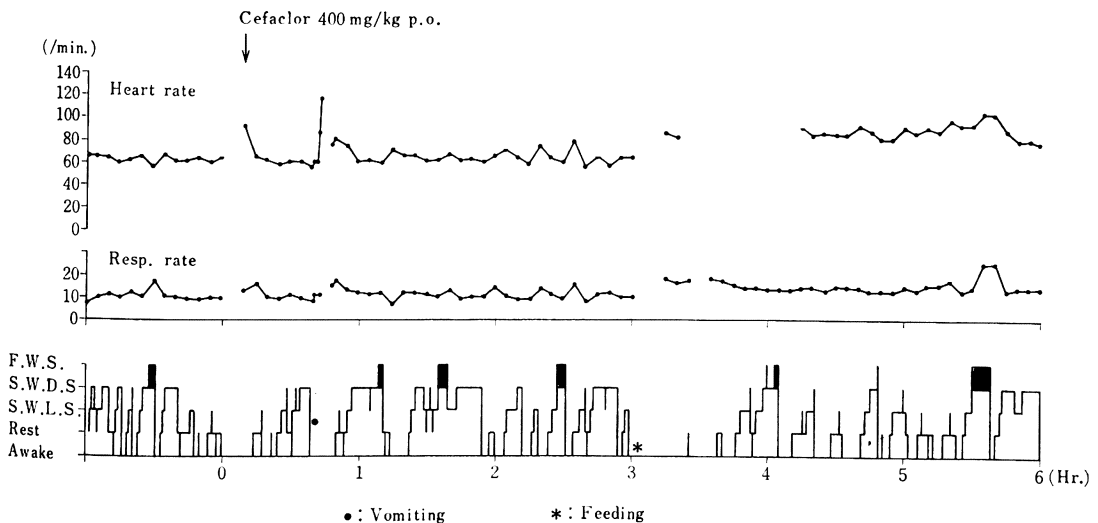


Fig. 3 Modification of sleep-wakefulness cycles-and heart-and respiratory rates caused by intraperitoneal injection of 1,000 mg/kg of CCL in the beagle dog

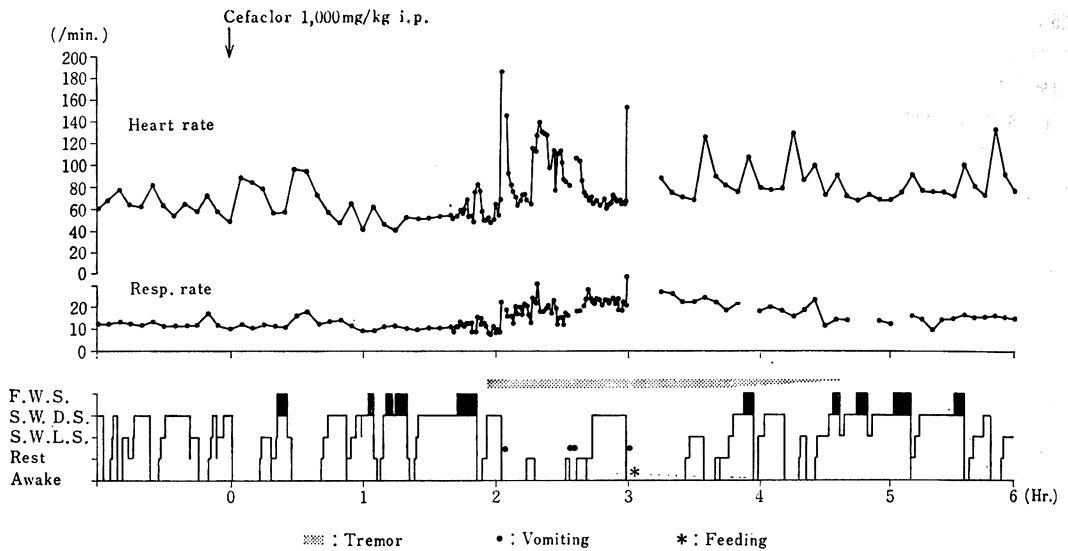


Table 1 Effects of CCL and CEX on gross behavior of beagle dogs with indwelling brain electrodes

(N)	Pooled control (4)	Cefaclor				Cephalexin		
		mg/kg, p.o.		mg/kg, i.p.		mg/kg, p.o.		
		100 (2)	400 (3)	400 (2)	1000 (2)	400 (2)		
Consciousness from behavior	Sleep	+	+	+	+	+		
	Sedateness							
	Alertness	+	+	+	+	+		
	Excitement							
Emotional behavior	Disappearance of sociality							
	Disappearance of appetite			±	~+	++	~±	
Somatic behavior	Vocaling							
	Restlessness			±	±	±	~±	
	Ataxia							
	Catalepsy							
	Tremor					++		
	Convulsion							
Autonomic behavior	Increase of respiratory rate			±	+	+	~±	
	Increase of heart rate				±	+	+	~±
	Salivation							
	Lick one's lips				~±			
	Nausea			±	±	+	~±	
	Vomiting	±*		+	+	++	~±	

Blanked column: None, ±: Slight, +: Moderate, ++: Marked

*: Vomiting was seen one of four dogs after intraperitoneal injection of vehicle (gum arabic solution)

Table 2 Potentiation of thiopental sodium anesthesia with CCL and CEX in mice

Compound	Route	Dose mg/kg	No. of animals	Anesthetic time (sec.)
Saline	oral		10	189.6 ± 4.1
Cefaclor	oral	2,000	10	191.6 ± 3.0
Cefaclor	oral	4,000	10	200.9 ± 7.4
Cephalexin	oral	1,000	10	205.8 ± 3.6
Cephalexin	oral	2,000	10	220.9 ± 7.0**
Cephalexin	oral	4,000	10	244.2 ± 4.0**

** P < 0.01

なかった。他の 1 例では食欲の低下以外に著明な行動変化は認められなかった。

2) 腹腔内投与：CCL 400 mg/kg を腹腔内投与 (2 例) すると 35~57 分後に嘔吐の発現とそれにほぼ一致して呼吸の促進および心悸亢進が認められたがその他著明な行動変化は認められなかった。CCL 1,000 mg/kg (2 例) を投与すると投与 120~130 分後頃より安静体をとっている場合吸気に一致した振顫が現われ 200~270 分後頃まで持続して認められた。また 1 例では 123~180 分後の間に嘔吐が数回発現し、他の 1 例では 160~290 分後の間に嘔吐が 3 回発現した。また心拍数および呼吸数は嘔吐の発現に一致して増加し (Fig. 3), 食欲は 2 例とも完全に抑制された。なおこの 2 例中 1 例ではアラビアゴム懸濁液のみを腹腔内投与した対照実験で注射直後 (4 分後) に嘔吐が現れた。またいずれの投与量, 投与方法においてもイヌの社交性の変化は認められなかった。以上の成績をまとめると Table 1 のようになる。

2. 強化麻酔作用

CCL 2,000 mg/kg で 191.6 ± 3.0 秒, 4,000 mg/kg で 200.9 ± 7.4 秒間の深麻酔を示し, 対照群の深麻酔時間 189.6 ± 4.1 秒に比較して, 有意な作用は認められなかった。CEX 1,000 mg/kg 投与では有意の作用は認められなかったが, 2,000 mg/kg の投与では 220.9 ± 7.0 秒, 4,000 mg/kg の投与では 244.2 ± 4.0 秒となり, それぞれ有意の麻酔増強作用が認められた (Table 2)。

3. 鎮痛作用

a. Stretching 法：CCL 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg, CEX 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg の投与において, stretching の抑制作用は認められなかった。

b. HAFNER 変法：CCL 4,000 mg/kg, CEX 4,000 mg/kg の投与において, いずれも鎮痛作用は認められなかった。

4. 体温下降作用

CCL 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg, CEX 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg の投与において対照群と同様体温下降作用はまったく認められなかった。

5. 懸垂試験

CCL 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg, CEX 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg の投与において, まったく懸垂行動に対する抑制作用は認められなかった。

6. 自発運動

CCL 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg, CEX 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg の投与において対照群と比較していずれも運動量に有意の変化は認められなかった (Fig. 4)。

7. 抗痙攣作用

a. 最大電撃痙攣：CCL 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg, CEX 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg の投与において, まったく抗電撃痙攣作用は認められなかった。

b. Pentylentetrazole 痙攣：CCL 2,000 mg/kg, 4,000 mg/kg, CEX, 2,000~4,000 mg/kg の投与にお

Fig. 4 Effects of CCL and CEX on spontaneous locomotor activity in aggregated 5 mice

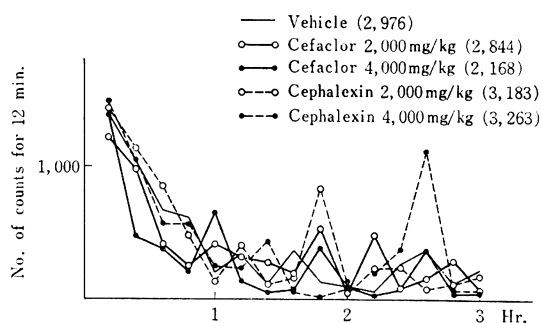


Fig. 5 Comparisons of recovery curves of spinal monosynaptic reflex in control and cefaclor-treated rats

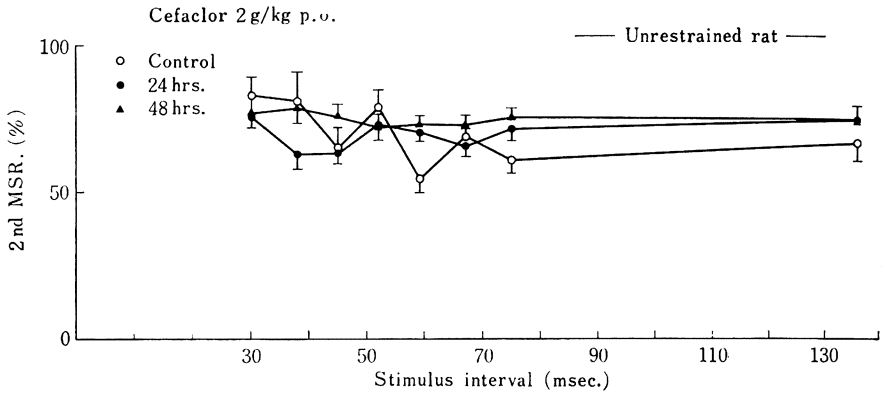
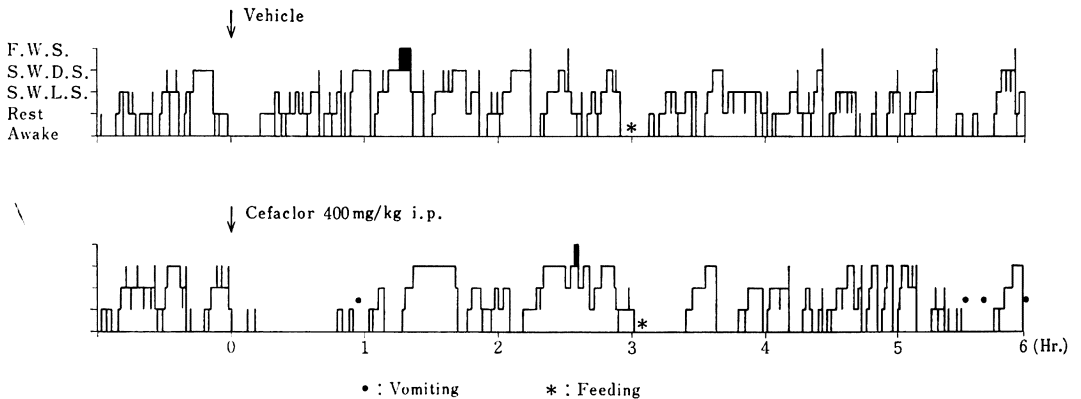


Fig. 6 Modification of sleep-wakefulness cycles caused by intraperitoneal injection of 400 mg/kg of CCL in the beagle dog



いてまったく抗 pentylenetetrazoie 痙攣作用は認められなかった。

8. 条件回避反応

CCL および CEX は 1,000~4,000 mg/kg の投与量において明らかな条件反応抑制作用を示さず、対照群と比較してその反応抑制率を算出すると、CCL では 2,000 および 4,000 mg/kg の投与においてそれぞれ 12.2%, 13.5%, 同量の CEX ではそれぞれ 8.8%, 16.8% とわずかの抑制率が認められた程度であり有意の作用は認められなかった。

9. 脊髓反射

CCL 2,000 mg/kg, CEX 2,000 mg/kg の経口投与 24 時間および 48 時間後の観察において、脊髓反射に著変は認められなかった (Fig. 5)。

10. 脳波

a. 睡眠-覚醒周期に及ぼす影響:

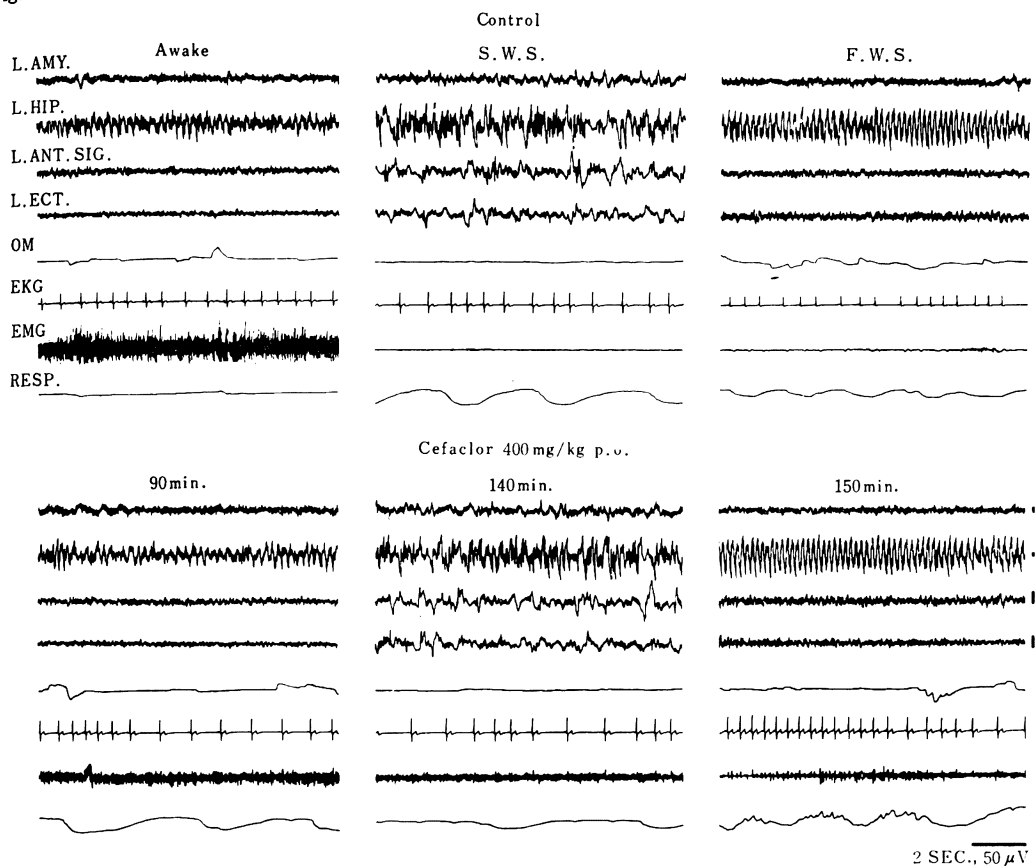
脳波記録は比較的静穏な環境下に行なった。

1) 経口投与: CCL 100 mg/kg を経口投与したところ対照 (乳糖を投与した) に比して著明な変化は認められなかった。400 mg/kg を投与すると 3 例ともに CCL 投与直後および嘔吐発現後に覚醒的になった以外、睡眠-覚醒周期に著明な変化は認められなかった。

CEX 400 mg/kg の経口投与により 2 例中 1 例に投与 190 分後に嘔吐が認められたが、睡眠-覚醒周期ではわずかに速波睡眠の発現増加が認められ他の 1 例では覚醒傾向が増加した。

2) 腹腔内投与: CCL 400 mg/kg を腹腔内投与すると 1 例では投与 37 分後に嘔吐が発現しイヌは覚醒的になったが 100 分後頃より速波睡眠が発現、対照とはほぼ同様の睡眠-覚醒周期を示した。他の 1 例では投与直後より覚醒的になり 57 分後に嘔吐が発現した。5~6 時間後には覚醒的になり再び嘔吐の発現が認められ

Fig. 7 EEG patterns before and after oral administration of 400 mg/kg of CCL in the beagle dog



た (Fig. 6)。CCL 1,000 mg/kg を腹腔内投与すると 1 例では約 2 時間後より覚醒的になり吸気に一致した振動と嘔吐が数回発現した。3 時間 50 分後頃より振動は消失し速波睡眠が現れるようになった。他の 1 例では対照実験で vehicle 投与直後に嘔吐が発現した。CCL 1,000 mg/kg を腹腔内投与したところ約 2 時間後より振動が発現し約 4 時間後に消失した。100 分後頃よりイヌは覚醒的になり投与 160~290 分後に 3 回嘔吐が発現し 4 時間 30 分後頃より速波睡眠が現れるようになった。

b. 脳波パターンに及ぼす影響：CCL 400 mg/kg 経口投与および CEX 400 mg/kg 経口投与後の各脳波レベルにおけるパターン変化はまったく認められなかった (Fig. 7)。CCL 1,000 mg/kg を腹腔内投与するとこの例では 120 分後頃より振動が発現し 200 分後頃まで持続して認められたが各脳波レベルにおける著明なパターン変化は認められなかった。

II. 呼吸および血圧に及ぼす影響

1. 麻酔イヌの呼吸, 血圧, 心電図および頸動脈流量

に対する作用

呼吸：CCL 1,000 mg/kg 投与 2 時間後迄はほとんど変化せず, 2 時間以後 3 例中 2 例で次第に増加の傾向が認められた (+7~+14/min)。CEX 1,000 mg/kg および vehicle 投与時にも各 1 例で同様の傾向が認められた。

血圧：CCL 1,000 mg/kg 投与 5~10 分後より瞬時および平均血圧は下降し始め, 6 時間後でも 3 例中 2 例で血圧下降が認められた (収縮期圧; -20~-40 mmHg)。しかし CEX および vehicle 投与時にも全例 6 時間にわたって血圧下降が認められた。

頸動脈流量：CCL 1,000 mg/kg および CEX 1,000 mg/kg 投与後徐々に減少し, 6 時間後において最も減少した (CCL: -14~-24 ml/min, CEX: -14~-24 ml/min)。Vehicle 投与群では 1 例で軽度の増加 (+8 ml/min), 他の 1 例では逆に軽度の減少 (-9 ml/min) が認められた。

心電図および心拍数：CCL, CEX および vehicle の投与後心電図波形に変化はみられなかったが, 心拍数は

Fig. 8 Effects of CCL on the respiration and cardiovascular function in the anesthetized dog

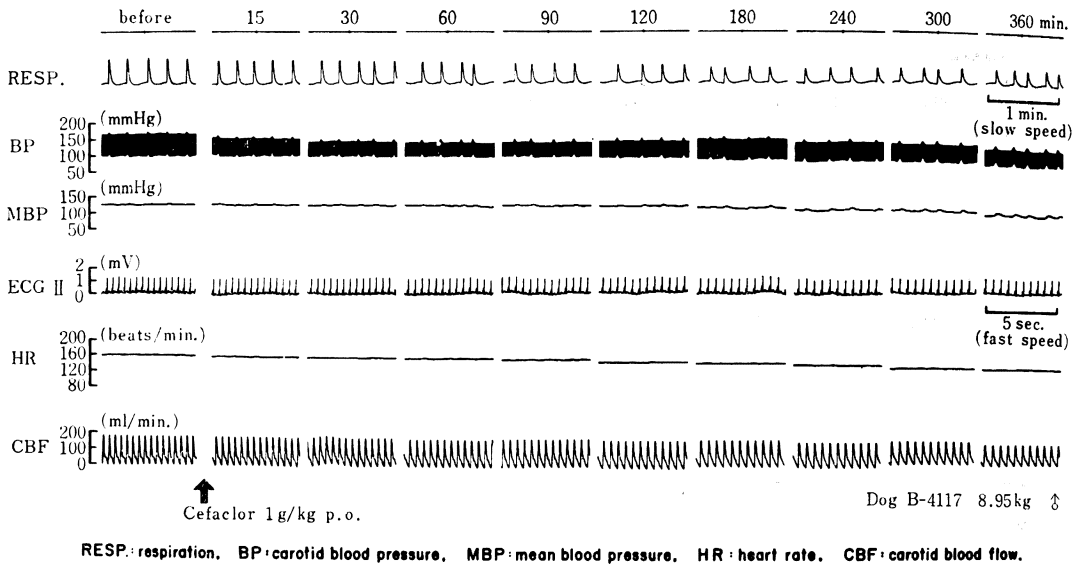
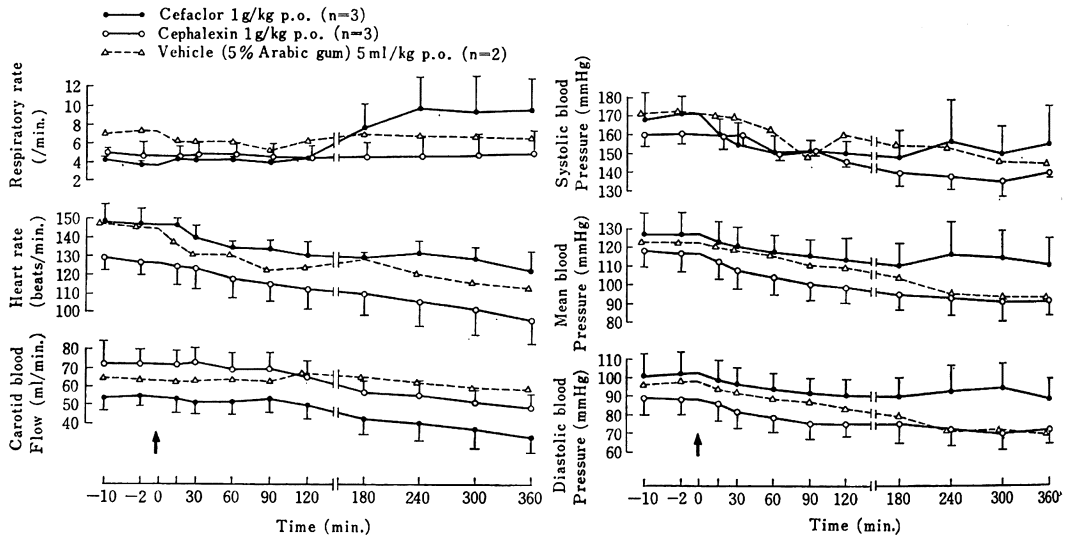


Fig. 9 Effects of CCL and CEX on the respiration and cardiovascular function in the anesthetized dog



時間経過と共にいずれの場合も徐々に減少した (Fig. 8, 9)。

2. 無麻酔ウサギの血圧および心電図に対する作用

血圧: CCL 1,000 mg/kg 投与 6 時間後迄および翌日 24 時間後において血圧上昇作用と下降作用を示す例があり, 一定した作用傾向がみられなかったが, 6 例の平均では 5~24 時間後拡張期圧 (-8 mmHg) および

平均血圧 (-6 mmHg) に軽度の下降が認められた。CEX 1,000 mg/kg 投与後血圧は 6 例共に投与 30 分~24 時間後に下降し, 収縮期圧, 拡張期圧, 平均血圧はいずれも 1~6 時間後最も下降した (-3~-25 mmHg)。しかし vehicle 投与時にも 6 例中 4~5 例で投与 6 時間後迄血圧下降が認められ, vehicle 投与群と CCL および CEX 投与群間には収縮期圧, 拡張期圧お

Fig. 10 Effects of CCL on the blood pressure and ECG II in the conscious rabbit

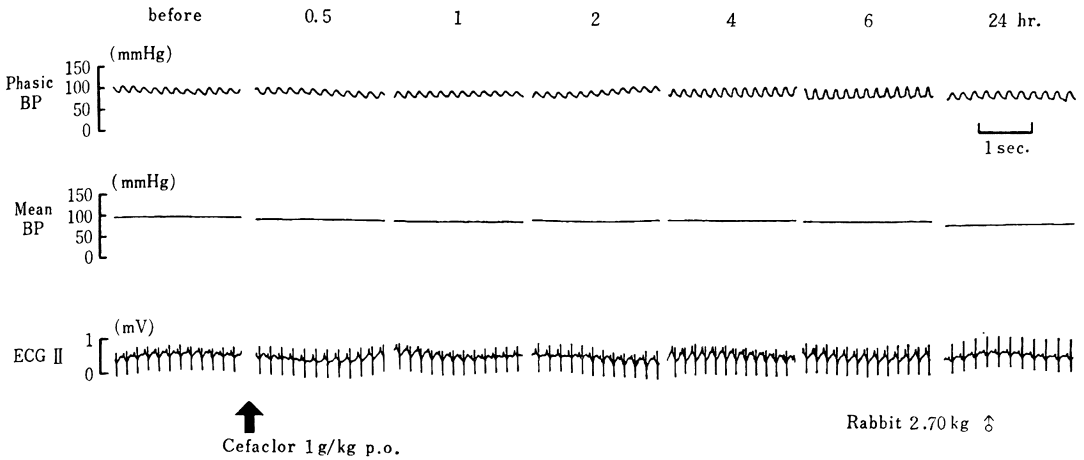
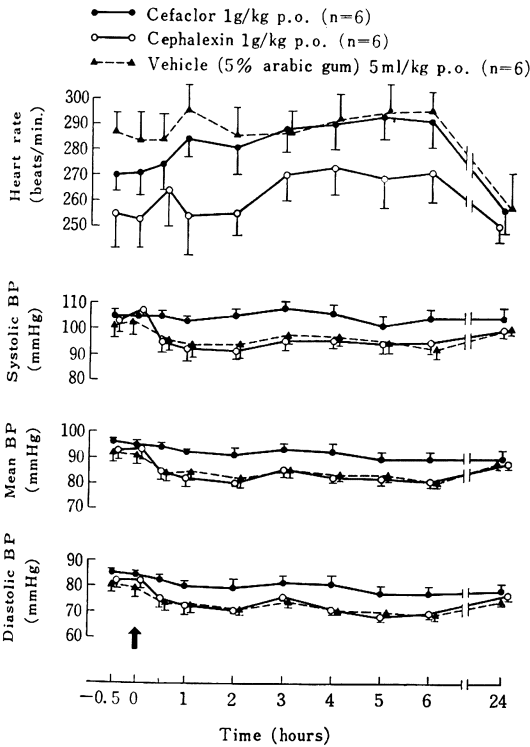


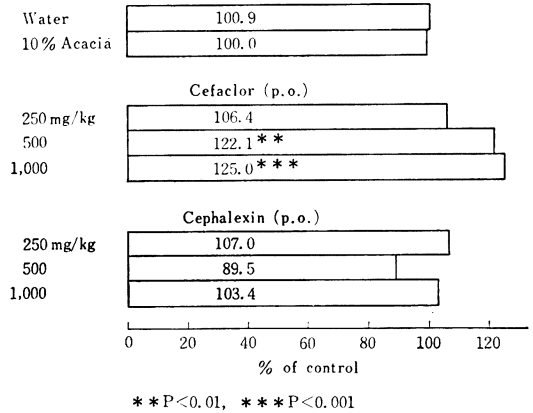
Fig. 11 Effects of CCL and CEX on the blood pressure and heart rate in the conscious rabbit



および平均血圧のいずれにおいても有意差は認められなかった。

心電図および心拍数：CCL, CEX および vehicle 投与により心電図波形上の変化は認められなかったが、心

Fig. 12 Effects of CCL and CEX on the passage of charcoal meal in the small intestine of mice



拍数は各投与群共 6 時間迄軽度増加する傾向が認められたが、各投与群間に有意差は認められなかった (Fig. 10, 11)。

Ⅲ. 平滑筋に及ぼす影響

1. マウス小腸内炭素末輸送能に対する作用

マウス小腸内の炭素末輸送は CCL 250 mg/kg の経口投与では影響を受けなかったが、500 および 1,000 mg/kg の投与により、対照群に比べ 20% 以上輸送が促進され、有意の差を示した (Fig. 12)。一方 CEX は 250 ~ 1,000 mg/kg の用量の範囲内では、vehicle 投与の対照群と有意の差はみられなかった。

2. ウサギ生体胃および腸運動に対する作用

ウサギの胃運動は輪状筋の収縮を記録できるように生

Fig. 13 Effect of CCL on the spontaneous motility of rabbit stomach and ileum *in situ*

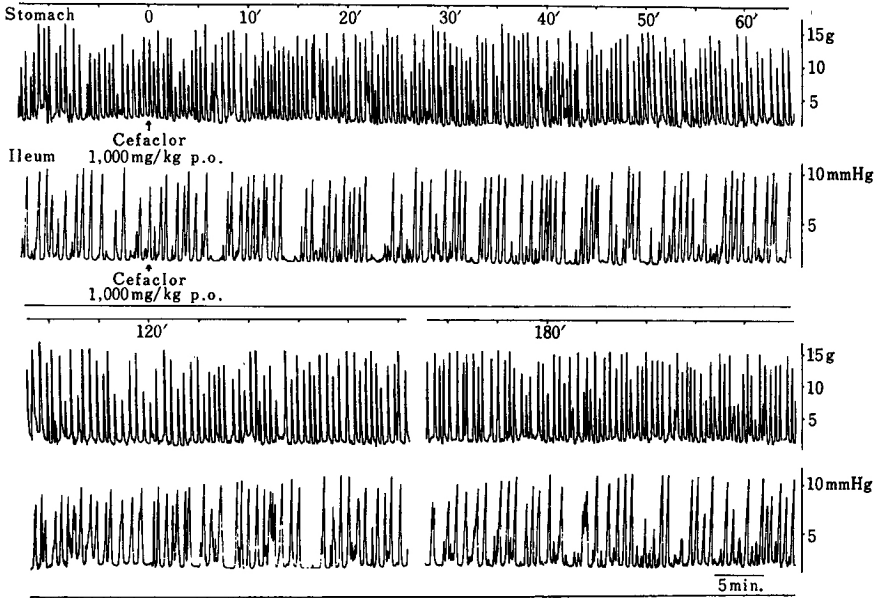


Fig. 14 Effects of CCL and CEX on the spontaneous motility of isolated ileum in rabbits

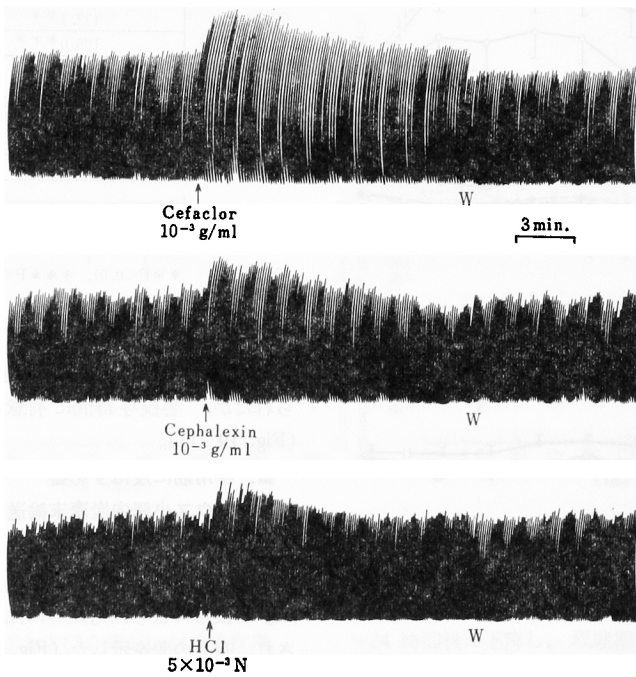
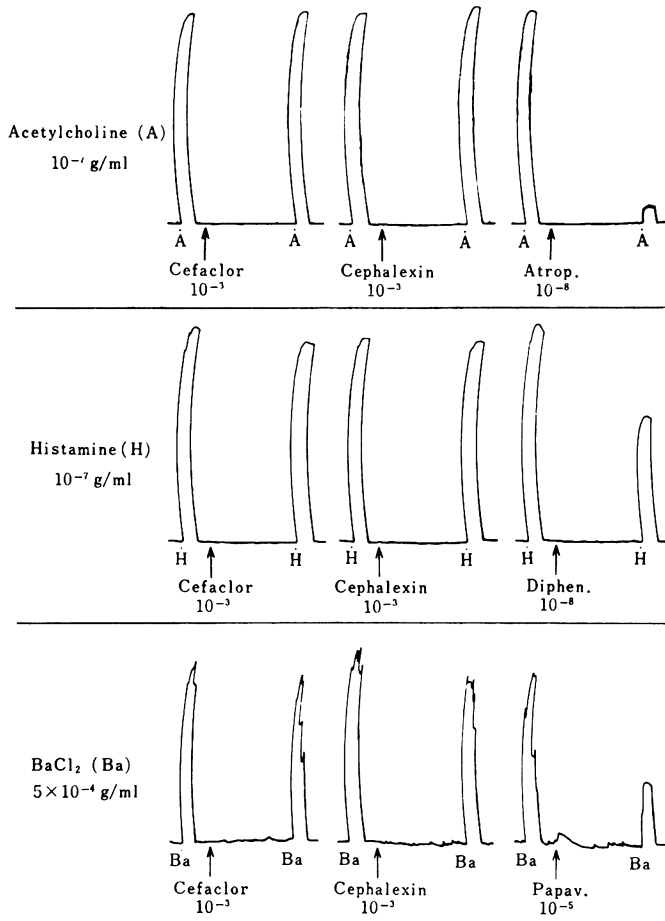


Fig. 15 Comparison of spasmolytic activity of CCL and CEX in the guinea-pig isolated ileum



体用トランスジューサーを設置した。したがって Fig. 13 の上段に示す胃の自動運動は、おもに輪状筋の運動である。また回腸の場合は内蔵したバルーンの変圧変化を記録しているため、これも一部縦走筋の収縮も含まれるが、おもに輪状筋の収縮を表わしていると考えられる。この生体胃および腸管運動に対する CCL の作用は、1,000 mg/kg を経口投与したのち 3 時間観察したが、Fig. 13 に示すように運動のパターンは投与前のそれに比べてほとんど変化がみられなかった。CEX 1,000 mg/kg 経口投与でも同様であった。

なお同じ条件下でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である neostigmine 10 mg/kg を投与すると、胃および腸自動運動の亢進がみられ、また副交感神経遮断薬である atropine 30 mg/kg を投与すると抑制された。

3. ウサギ摘出回腸の自動運動に対する作用

摘出したウサギの回腸は、収縮頻度、振幅ともにほぼ一定した自動運動を示すが、稀塩酸溶液に溶解した CCL および CEX を、いずれも 10⁻³ g/ml の濃度を投与したとき、直後から一過性の振幅の増大がみられた (Fig. 14 上段および中段)。しかしながら薬物の溶解に用いた vehicle (5 × 10⁻³ N HCl) 単独でもまったく同様の、一過性の振幅の増大がみられた。したがってここで認められた薬物投与後の一過性的変化は、薬物によるものでなく、用いた vehicle の影響と考えられる。

4. モルモット摘出回腸の histamine, acetylcholine, 塩化バリウムによる拘縮に対する作用

Acetylcholine 10⁻⁷ g/ml によるモルモット摘出回腸の拘縮は、atropine 10⁻⁸ g/ml で完全に抑制されるが、CCL, CEX いずれも 10⁻³ g/ml の濃度でまったく影響がみられなかった (Fig. 15 上段)。同様に histamine

Fig. 16 Effect of CCL on the spontaneous motility of pregnant and non-pregnant rat uterus *in situ*

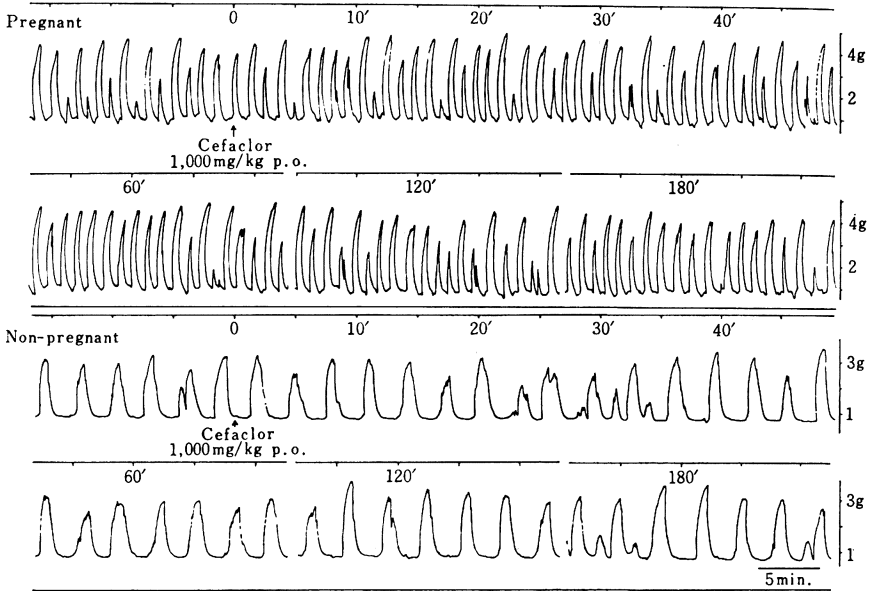
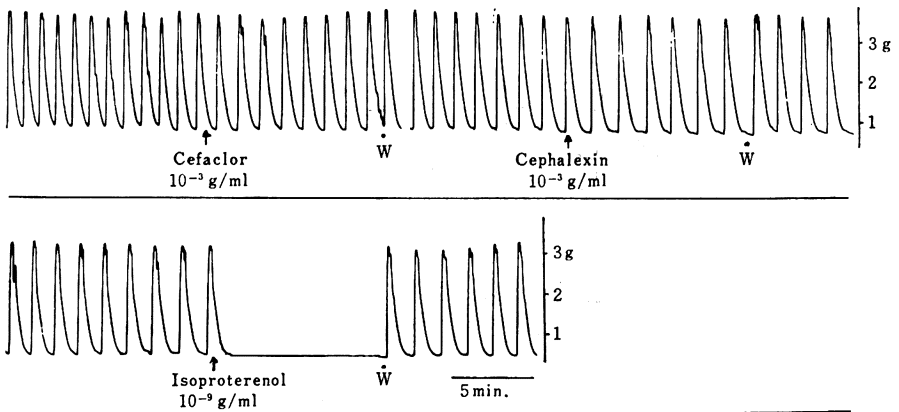


Fig. 17 Effects of CCL and CEX on the spontaneous motility of non-pregnant rat uterus *in vitro*



10^{-7} g/ml による拘縮は、抗ヒスタミン薬である di-phenhydramine 10^{-8} g/ml によりかなり抑制されたが、 10^{-3} g/ml の CCL, CEX によってまったく影響を受けなかった (Fig. 15 中段)。塩化バリウムによる拘縮は、平滑筋弛緩薬パパペリンによりかなり抑制されるのに対し、CCL, CEX とともに 10^{-3} g/ml の濃度において何らの作用をも示さなかった (Fig. 15 下段)。

5. ラット生体子宮運動に対する作用

妊娠 10~15 日目のラットおよび性周期間期のラット

を用いて、それぞれの子宮の自動運動を記録した (Fig. 16, 17)。図のごとく、ラットにおいては妊娠子宮の方が振幅、収縮頻度ともに非妊娠子宮より高い。CCL 1,000 mg/kg を経口投与したのち、いずれの子宮においても自動運動には変化が認められなかった (Fig. 16)。同様に CEX 1,000 mg/kg 投与した場合も妊娠、非妊娠子宮ともその自動運動はまったく変化しなかった。

6. ラット摘出子宮運動に対する作用

性周期間期のラットの子宮の自動運動に対して CCL

および CEX はいずれも 10^{-3} g/ml の濃度において、ほとんど無作用であった (Fig. 17)。対照薬として用いた isoproterenol は 10^{-9} g/ml の濃度において自動運動を完全に抑制した。

IV. 神経・筋接合部に対する作用

1. 急性実験

Vehicle 群 (1 例), CCL 2,000 mg/kg (4 例), CEX 2,000 mg/kg (2 例) を、予め植込んでおいた tube を介して十二指腸内に投与し、2 時間観察したが、矩型波単一刺激による腓腹筋、ヒラメ筋の単縮にまったく変化は認められなかった。

2. クロナキシー法

Vehicle 群 (8 例), CCL 2,000 mg/kg を 24 時間

Fig. 18 Comparisons of chronaxie curves of neuromuscular transmission in control and cefaclor-treated rats

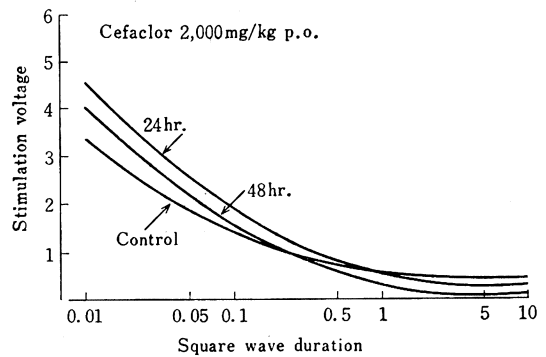


Table 3 Renal excretion of urine and electrolytes in SLC-SD male rats given a single oral administration of CCL or CEX

	Control (Gum arabic)	Cefaclor		Cephalexin		
		250 mg/kg	1,000 mg/kg	250 mg/kg	1,000 mg/kg	
No. of rats	8	8	8	8	8	
Body weight (g)	314 ± 6	323 ± 6	320 ± 5	324 ± 5	316 ± 4	
Accumulated urine volume	1 hr. (ml/100 g BW)	1.3 ± 0.3	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2
	2 hr. (ml/100 g BW)	2.9 ± 0.3	1.5 ± 0.3*	1.6 ± 0.2*	1.6 ± 0.3*	1.3 ± 0.3*
	3 hr. (ml/100 g BW)	3.2 ± 0.3	1.8 ± 0.3*	1.9 ± 0.2*	1.9 ± 0.2*	1.6 ± 0.2*
	4 hr. (ml/100 g BW)	3.6 ± 0.2	2.3 ± 0.3*	2.1 ± 0.2*	2.5 ± 0.3*	1.9 ± 0.2*
	5 hr. (ml/100 g BW)	4.2 ± 0.2	3.0 ± 0.4*	2.8 ± 0.3*	2.9 ± 0.4*	2.6 ± 0.2*
Urinary pH	7.1 ± 0.2	6.5 ± 0.2	6.6 ± 0.2	6.7 ± 0.1	6.7 ± 0.1	
Urinary electrolyte	Na (mEq/l)	55 ± 8	23 ± 6*	43 ± 7	37 ± 7	18 ± 5*
	(μEq/100 g BW)	237 ± 36	84 ± 26*	122 ± 25*	120 ± 32*	51 ± 16*
	K (mEq/l)	40 ± 6	38 ± 5	62 ± 13	49 ± 4	46 ± 6
	(μEq/100 g BW)	173 ± 27	119 ± 22	157 ± 22	146 ± 25	128 ± 23
	Na/K ratio	1.34 ± 0.10	0.59 ± 0.12*	0.79 ± 0.13*	0.73 ± 0.10*	0.38 ± 0.08*
	Cl (mEq/l)	66 ± 10	38 ± 6*	64 ± 10	61 ± 8	33 ± 5*
	(μEq/100 g BW)	287 ± 49	125 ± 26*	172 ± 29	190 ± 42	88 ± 20*
	Pi (mg/dl)	14 ± 4	35 ± 10	45 ± 12*	21 ± 4	28 ± 6
	(μg/100 g BW)	570 ± 130	880 ± 180	1,040 ± 190	630 ± 160	760 ± 190
	Creatinine					
(mg/dl)	19.1 ± 0.7	25.5 ± 3.3	28.0 ± 3.3*	28.3 ± 4.5	26.3 ± 2.0*	
(μg/100 g BW)	804 ± 42	744 ± 25	718 ± 34	724 ± 36	666 ± 23*	
Osmo- lality	(mOsm/kg)	384 ± 46	376 ± 67	562 ± 79	545 ± 67	470 ± 22
	(mOsm/100 g BW)	1.64 ± 0.21	1.30 ± 0.15	1.45 ± 0.14	1.52 ± 0.16	1.24 ± 0.11

* Statistically significant at $P < 0.05$

Table 4 Renal excretion of urine and electrolytes in SLC-SD female rats given a single oral administration of CCL or CEX

		Control (Gum arabic)	Cefaclor		Cephalexin	
			250 mg/kg	1,000 mg/kg	250 mg/kg	1,000 mg/kg
No. of rats		8	8	7	7	8
Body weight (g)		216 ± 5	214 ± 6	208 ± 3	201 ± 5	207 ± 2
Accumulated urine volume	1 hr. (ml/100 g BW)	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.1	1.7 ± 0.2
	2 hr. (ml/100 g BW)	2.2 ± 0.4	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2
	3 hr. (ml/100 g BW)	2.9 ± 0.4	2.7 ± 0.3	2.5 ± 0.3	2.9 ± 0.3	2.1 ± 0.1
	4 hr. (ml/100 g BW)	3.6 ± 0.4	3.2 ± 0.3	3.5 ± 0.3	3.4 ± 0.3	2.8 ± 0.2
	5 hr. (ml/100 g BW)	4.4 ± 0.4	4.1 ± 0.3	4.6 ± 0.5	4.5 ± 0.3	3.7 ± 0.2
Urinary pH		7.0 ± 0.1	6.7 ± 0.2	6.4 ± 0.1	6.9 ± 0.3	6.4 ± 0.1
Urinary electrolyte	Na (mEq/l)	77 ± 8	45 ± 5	48 ± 11	60 ± 8	38 ± 3*
	(μEq/100 g BW)	319 ± 54	192 ± 31	229 ± 54	273 ± 44	138 ± 11*
	K (mEq/l)	61 ± 5	54 ± 5	56 ± 7	51 ± 6	54 ± 2
	(μEq/100 g BW)	263 ± 30	222 ± 23	242 ± 20	228 ± 31	199 ± 10
	Na/K ratio	1.17 ± 0.09	0.88 ± 0.11	0.92 ± 0.18	1.21 ± 0.16	0.70 ± 0.05*
	Cl (mEq/l)	83 ± 12	67 ± 4	81 ± 9	74 ± 6	60 ± 3
	(μEq/100 g BW)	391 ± 78	278 ± 30	372 ± 51	338 ± 40	224 ± 18
	Pi (mg/dl)	44 ± 4	50 ± 8	56 ± 9	49 ± 5	57 ± 5
(μg/100 g BW)	1,860 ± 170	1,957 ± 225	2,390 ± 300	2,119 ± 153	2,091 ± 155	
Creatinine	(mg/dl)	25.0 ± 4.0	20.3 ± 1.9	20.5 ± 2.5	21.1 ± 1.3	22.7 ± 1.3
	(μg/100 g BW)	997 ± 37	803 ± 38*	929 ± 76	926 ± 17	831 ± 3.9*
Osmo- lality	(mOsm/kg)	542 ± 38	505 ± 22	527 ± 45	511 ± 36	526 ± 25
	(mOsm/100 g BW)	2.34 ± 0.23	2.06 ± 0.11	2.33 ± 0.20	2.26 ± 0.14	1.91 ± 0.08

* Statistically significant at $P < 0.05$

前に投与された群 (6 例), 48 時間前に投与された群 (5 例) および CEX 2,000 mg/kg 24 時間前投与例 (1 例) につき, クロナキシー法を応用して神経・筋接合部の activity の変化を検討した。CCL および CEX による有意な変動は認められなかった。また, 行動上の観察からも, 特に筋弛緩作用を推測させるような変化は認められなかった (Fig. 18)。

V. 腎機能に及ぼす影響

1. 6 日間連続経口投与時のラット腎機能

a. 0.45% 食塩水負荷試験

雄: CCL, CEX の 250 mg/kg, 1,000 mg/kg 投与群のすべてに投与第 1 日目の尿量の減少, Na 排泄量の減少, Cl の排泄量の減少または減少の傾向がみられた

(Table 3)。これに対し K 排泄量, 尿浸透圧, 尿 pH には有意な変化はなかった。クレアチニンは CEX 1,000 mg/kg の投与で排泄量の有意な低下があったのは, わずかに減少の傾向を示したのみであった。

雌: CCL 250 mg/kg, 1,000 mg/kg 投与および CEX 250 mg/kg 投与群では尿量, Na 排泄量とも有意な減少はなかった (Table 4)。CEX の 1,000 mg/kg 投与群は尿量減少の傾向, Na 排泄の減少, クレアチニン排泄の減少が認められた。クレアチニン排泄は CCL 250 mg/kg 投与でも減少した。K 排泄量, 尿浸透圧, 尿 pH, Cl, 無機リンには有意な変化はなかった。ここで示された尿量減少については, いずれも一過性のものと思われる。

Table 5 Renal function studies in SLC-SD male rats given CCL or CEX

		Control	Cefaclor		Cephalexin	
		Gum arabic	250 mg/kg	1,000 mg/kg	250 mg/kg	1,000 mg/kg
No. of rats		8	8	8	8	8
Body weight	Initial (g)	313 ± 6	323 ± 6	320 ± 5	324 ± 5	316 ± 4
	Final (g)	321 ± 8	340 ± 7	336 ± 5	333 ± 5	328 ± 5
	Gain (g)	8 ± 6	17 ± 6	16 ± 5	9 ± 4	11 ± 5
Kidney	(g)	2.57 ± 0.06	2.28 ± 0.08	2.85 ± 0.05	2.80 ± 0.07	2.86 ± 0.12
	(mg/100 g BW)	800 ± 14	847 ± 14	851 ± 9	844 ± 26	876 ± 46
Thy-mus	(mg)	359 ± 21	332 ± 41	397 ± 24	270 ± 41	376 ± 57
	(mg/100 g BW)	113 ± 5	97 ± 12	119 ± 6	82 ± 13*	115 ± 17
Urine volume (ml)	Day 0	8.9 ± 2.2	7.7 ± 2.1	8.4 ± 1.6	6.8 ± 1.0	8.0 ± 1.3
	1	11.2 ± 1.6	10.1 ± 1.8	12.1 ± 1.0	8.8 ± 0.9	12.2 ± 1.2
	2	13.0 ± 3.2	7.9 ± 2.4	8.4 ± 4.3	6.3 ± 0.8	6.2 ± 1.6
	3	12.3 ± 2.9	9.7 ± 2.9	9.8 ± 3.0	9.2 ± 1.1	9.7 ± 2.2
	4	15.6 ± 4.3	13.4 ± 4.8	12.7 ± 2.9	12.2 ± 1.9	13.5 ± 2.9
	5	13.8 ± 2.8	12.1 ± 3.9	14.0 ± 3.7	12.2 ± 2.3	9.5 ± 2.7
Osmolality	Day 0 (mOsm/kg)	1,913 ± 255	2,394 ± 429	2,130 ± 203	2,998 ± 246	2,134 ± 265
	(mOsm/rat)	15.5 ± 2.6	16.7 ± 3.3	16.9 ± 2.0	19.8 ± 1.3	16.0 ± 1.5
	Day 6 (mOsm/kg)	1,716 ± 196	1,846 ± 439	1,738 ± 513	1,673 ± 490	1,823 ± 485
	(mOsm/rat)	22.0 ± 2.2	18.1 ± 2.8	18.6 ± 1.9	17.3 ± 1.8	17.3 ± 2.2
PSP ex-cretion on day 6 (%)	15 min.	22.0 ± 1.2	26.7 ± 2.6	32.7 ± 0.8*	22.2 ± 2.4	19.6 ± 2.7
	30 min.	37.3 ± 1.4	43.9 ± 2.4	52.3 ± 1.4*	34.8 ± 2.6	32.9 ± 4.9

* Statistically significant at $P < 0.05$

b. PSP 試験

雄: CCL 1,000 mg/kg 投与群で PSP 排泄の 15 分値および 30 分値の増大があった (Table 5)。有意な減少は他のどの用量にもなかった。

雌: CCL および CEX の 250 mg/kg, 1,000 mg/kg 投与では 15 分値および 30 分値に有意な変化はなかった (Table 6)。

c. 連続投与中の尿量

CCL および CEX のいずれの投与群においても 24 時間尿の尿量に有意の変化は認められなかった (Table 5, 6)。また浸透圧物質排泄においても変化は認められなかった。投与最終日におこなった解剖の結果、腎重量および胸腺重量に有意な変化はなかった。

2. 3 日間連続投与の影響

a. 尿量: CCL 500×2 mg/kg 投与で連投 2 日目, 3 日目で尿量減少の傾向が認められたが有意の変化ではなかった (Table 7)。CEX 500×2 mg/kg 投与では約 30% の有意な尿量減少がみられた (Table 7)。なお,

100×2 mg/kg 投与群では CCL, CEX 共に変化しなかった (Table 8)。

b. 飲水量: CCL および CEX のそれぞれ 500×2 mg/kg 投与群で連投 2 日目 3 日目に飲水量増加の傾向が認められた (Table 7)。100×2 mg/kg 投与群では CCL, CEX 共に変化しなかった (Table 8)。

c. 尿中 Na 排泄: CCL, CEX のそれぞれ 500×2 mg/kg 投与群で尿中 Na の濃度の有意な減少が認められた (Table 9)。尿中総 Na 排泄量は第 2 日, 第 3 日目では約 1/2 に減少した。しかし, 100×2 mg/kg 投与群では CCL, CEX 共に投与第 1 日目の尿 Na 濃度が減少したものの総排泄量は 20% 減少したにすぎず, 第 2, 第 3 日目では対照群と差がなかった (Table 10)。

d. 尿中 K 排泄: CCL, CEX のそれぞれ 500×2 mg/kg 投与群で, 尿量の減少とは逆に尿中 K 濃度は増加の傾向を示した (Table 9)。しかし総 K 排泄量は減少の割合の方が大であるため, 約 20% の減少であった。なお, 100×2 mg/kg 投与群では, CCL, CEX 共に変

Table 6 Renal function studies in SLC-SD female rats given CCL or CEX for six days

		Control Gum arabic	Cefaclor		Cephalexin	
			250 mg/kg	1,000 mg/kg	250 mg/kg	1,000 mg/kg
No. of rats		8	8	8	8	8
Body weight	Initial (g)	216 ± 5	214 ± 6	208 ± 3	202 ± 5	206 ± 3
	Final (g)	225 ± 7	228 ± 5	218 ± 4	211 ± 6	219 ± 5
	Gain (g)	9 ± 3	14 ± 2	10 ± 2	9 ± 3	12 ± 3
Kidney	(g)	1.90 ± 0.12	1.93 ± 0.05	1.82 ± 0.04	1.90 ± 0.06	1.93 ± 0.05
	(mg/100 g BW)	898 ± 36	847 ± 14	837 ± 12	899 ± 15	885 ± 30
Thy-mus	(mg)	354 ± 56	428 ± 60	313 ± 25	330 ± 31	324 ± 14
	(mg/100 g BW)	156 ± 24	187 ± 22	144 ± 11	154 ± 13	149 ± 8
Urine volume (ml)	Day 0	14.4 ± 6.5	19.6 ± 9.7	11.8 ± 5.1	9.8 ± 4.5	13.2 ± 3.2
	1	9.2 ± 1.0	10.3 ± 1.5	5.9 ± 1.0	7.7 ± 3.3	11.9 ± 4.2
	2	11.1 ± 2.0	10.7 ± 2.2	7.2 ± 2.0	10.6 ± 4.9	12.5 ± 4.2
	3	7.9 ± 1.8	13.7 ± 2.6	9.5 ± 4.2	4.5 ± 1.1	9.7 ± 1.5
	4	11.6 ± 2.3	20.6 ± 11.0	12.2 ± 4.6	8.3 ± 1.9	11.4 ± 1.5
	5	10.7 ± 1.7	8.7 ± 0.7	15.1 ± 6.1	13.4 ± 4.4	12.5 ± 2.9
Osmolality	Day 0 (mOsm/kg)	1,866 ± 235	931 ± 285	1,798 ± 409	1,922 ± 419	1,420 ± 219
	(mOsm/rat)	14.2 ± 1.2	16.5 ± 0.7	15.2 ± 1.1	13.5 ± 1.8	16.5 ± 1.0
	Day 5 (mOsm/kg)	1,576 ± 271	1,772 ± 82	1,337 ± 493	1,311 ± 474	1,117 ± 166
	(mOsm/rat)	15.4 ± 0.1	15.3 ± 1.0	13.2 ± 1.1	12.2 ± 1.5	12.7 ± 1.6
PSP ex-cretion on day 6 (%)	15 min.	40 ± 2	42 ± 2	42 ± 1	39 ± 1	38 ± 2
	30 min.	57 ± 2	60 ± 1	59 ± 1	57 ± 1	53 ± 2

化しなかった (Table 10)。

e. Osmolality: CCL, CEX のそれぞれ 500×2 mg/kg 投与群で尿浸透圧上昇の傾向が認められたが、総排泄量では共に減少した。なお、100×2 mg/kg 投与群では CCL, CEX 共に変化しなかった (Table 9, 10)。

f. Creatinine: CCL, CEX のそれぞれ 100×2, 500×2 mg/kg 投与群で全群、対照群に比し、Creatinine 排泄の減少は認められなかった (Table 7, 8)。

考 察

今回の実験は CCL を急性的に大量投与した時の副作用を薬理学的に監視する目的で行なった。

Cephalosporin 系抗生物質をヒトに投与した場合の副作用としては、皮膚の発赤、蕁麻疹などのアレルギー反応、下痢等の消化管に対する作用、血液像の変化、肝機能の変化などや、服用直後にかなり高頻度で発生する悪心、嘔吐などが知られており、例えば、対照薬 CEX では皮膚の発赤、蕁麻疹、下痢、腹痛、悪心、嘔吐など

が発現すると報告されている¹³⁾。

マウスの行動観察では著明な行動変化は認められなかったが、4,000 mg/kg 経口投与を行なうと自発運動の抑制と眼瞼下垂が軽度に認められた。CEX では、1,000 mg/kg の投与で自発運動の抑制が軽度のみみられた他、用量を増すとともに軽度の流涙が認められ、これらのマウスの症状を比較してみると CCL は CEX よりも弱かった。

一方イヌにおいて 400 mg/kg 以上の CCL の経口投与および腹腔内投与で共通に認められた行動変化は嘔吐の発現と食欲の低下、抑制であった。CCL 400 mg/kg の経口投与では 3 例中全例に嘔吐が発現し、CEX 400 mg/kg では 2 例中 1 例に嘔吐が認められ、嘔吐発現を指標とする限りでは CCL の作用が CEX を幾分上まわるものと推定された。

周知のようにイヌは比較的嘔吐が発現し易い動物であり、例えば CCL 1,000 mg/kg に相当する vehicle を腹腔内注射したとき 2 例中 1 例に投与直後嘔吐がみら

Table 7 Water intake, urine and creatinine excretion in SLC-SD male rats during oral administration of CCL or CEX for three days

		Control Gum arabic	Cefaclor 1 g/kg/day	Cephalexin 1 g/kg/day
No. of rats		10	10	10
Body weight (g)	Day-0	366 ± 4	367 ± 4	366 ± 3
	Day-3	378 ± 4	377 ± 4	379 ± 3
Urine volume (ml/day)	Day-0	9.6 ± 0.6	10.5 ± 0.8	9.4 ± 0.6
	Day-1	9.8 ± 0.8	9.6 ± 0.9	7.5 ± 0.5*
	Day-2	9.6 ± 0.7	7.7 ± 1.3	6.1 ± 0.5*
	Day-3	11.2 ± 0.9	8.6 ± 1.2	7.1 ± 0.5*
Water intake (ml/day)	Day-0	28 ± 2	30 ± 2	27 ± 1
	Day-1	30 ± 1	27 ± 2	26 ± 2
	Day-2	28 ± 1	35 ± 3*	30 ± 2
	Day-3	30 ± 2	39 ± 4	36 ± 1*
Urine pH	Day-0	6.6 ± 0.1	6.7 ± 0.2	6.5 ± 0.1
	Day-3	6.7 ± 0.1	5.9 ± 0.1*	6.8 ± 0.2
Creatinine U _{Cr.} (mg/dl)	Day-0	157 ± 7	150 ± 9	167 ± 9
	Day-1	161 ± 8	167 ± 12	198 ± 10*
	Day-2	165 ± 7	218 ± 16*	245 ± 19*
	Day-3	155 ± 7	207 ± 16*	230 ± 16'
Creatinine U _{Cr.} -V (mg/day)	Day-0	14.7 ± 0.6	15.2 ± 0.5	15.3 ± 0.4
	Day-1	15.3 ± 0.6	15.1 ± 0.5	14.4 ± 0.4
	Day-2	15.4 ± 0.6	15.1 ± 0.7	13.8 ± 0.4*
	Day-3	16.9 ± 0.6	16.0 ± 0.8	15.6 ± 0.4

* Statistically significant at P < 0.05

U Concentration in the urine

V Urine volume for 24 hours

れた。嘔吐の知覚性受容器は大脳、内耳、咽頭、胃～腸管、腹膜などに分布するといわれるので腹膜に直接刺激が加わっても嘔吐が発現する可能性は充分にありうる。

今回の実験では CCL による嘔吐の発現が末梢性であるのか、中枢性であるのかを断言するに十分なデータは得られていないが臨床的には他の Cephalosporin 系抗生剤と同様に悪心、嘔吐、食欲不振等の副作用がおり得ることが示唆された。

マウスおよびラットにおける一般中枢作用試験においては条件回避反応率のわずかの抑制傾向が CCL と CEX で、強化麻酔作用が CEX で軽度のみられた以外、両薬物ともほとんど作用を示さなかった。

脳波変化としては CCL 400 mg/kg の経口投与および 1,000 mg/kg の腹腔内投与によって覚醒的になるが著明なパターン変化はまったく認められなかった。なお、CCL 1,000 mg/kg 腹腔内投与例では投与 2~4 時間後振顫と間歇的に嘔吐発現が認められたが振顫発現中でも脳波パターンには対照との間に著明な変化は認められなかった。

麻酔ビーグル犬に CCL 1,000 mg/kg を経口投与すると呼吸数の増加、血圧下降、頸動脈流量の減少および心拍数の減少がみられたが、対照薬 CEX 1,000 mg/kg や vehicle 投与後においても同様の変化が認められたことから麻酔下の時間経過に伴う変化と考えられる。

Table 8 Water intake, urine and creatinine excretion in SLC-SD male rats during oral administration of CCL or CEX for three days

		Control Gum arabic	Cefaclor 200 mg/kg/day	Cephalexin 200 mg/kg/day
No. of rats		10	10	10
Body weight (g)	Day-0	360 ± 4	360 ± 5	357 ± 4
	Day-1	360 ± 4	360 ± 5	357 ± 4
	Day-2	364 ± 4	364 ± 5	360 ± 5
	Day-3	367 ± 6	370 ± 5	367 ± 5
Urine volume (ml/day)	Day-0	11.1 ± 0.9	11.1 ± 1.0	11.0 ± 0.8
	Day-1	10.3 ± 0.8	10.1 ± 0.9	10.4 ± 1.4
	Day-2	10.6 ± 0.6	9.8 ± 1.2	9.3 ± 1.0
	Day-3	10.8 ± 0.9	9.8 ± 1.0	11.3 ± 1.0
Water intake (ml/day)	Day-0	35 ± 1	34 ± 2	32 ± 2
	Day-1	33 ± 2	31 ± 2	30 ± 2
	Day-2	33 ± 1	32 ± 2	27 ± 2
	Day-3	35 ± 2	37 ± 3	36 ± 3
Urine pH	Day-0	6.9 ± 0.1	6.9 ± 0.1	6.9 ± 0.1
	Day-1	7.1 ± 0.2	6.5 ± 0.1*	6.8 ± 0.1
	Day-2	6.7 ± 0.1	6.5 ± 0.1	6.8 ± 0.1
	Day-3	7.0 ± 0.1	6.6 ± 0.1*	7.0 ± 0.1
Creatinine U _{Cr.} (mg/dl)	Day-0	140 ± 8	144 ± 11	135 ± 5
	Day-1	154 ± 9	159 ± 13	149 ± 11
	Day-2	149 ± 8	171 ± 16	166 ± 12
	Day-3	144 ± 11	176 ± 13	135 ± 10
Creatinine U _{Cr.} ·V (mg/day)	Day-0	14.9 ± 0.6	15.1 ± 0.3	14.5 ± 0.6
	Day-1	15.2 ± 0.5	15.0 ± 0.3	14.3 ± 1.1
	Day-2	15.3 ± 0.4	15.2 ± 0.3	14.3 ± 0.5
	Day-3	14.7 ± 0.3	16.1 ± 0.3*	14.4 ± 0.4

* Statistically significant at P < 0.05

U Concentration in the urine

V Urine volume for 24 hours

また無麻酔ウサギに CCL 1,000 mg/kg を投与すると軽度の血圧下降と心拍数の増加がみられたが、対照実験でも同様の変化がみられ、有意な変化ではなかった。

マウスに CCL 500 mg/kg 以上を経口投与すると小腸炭素末輸送能が軽度に亢進されたのみで、その他の種々の平滑筋の *in vitro* および *in vivo* における自動運動に対して CEX と同様にまったく作用を示さなかった。

神経・筋接合部への影響は行動上の観察や神経・筋接合部の activity の検討結果から CCL, CEX ともに有

意な作用は認められなかった。

CCL 250 mg/kg および 1,000 mg/kg の投与でみられた尿量減少は、その後連続投与期間中の1日量に変化がなかったことから、一過性的変化と考えられる。一方、1,000 mg/kg を1日2回に分けて3日間連続投与したとき、尿量の減少、飲水量の増加がみられたが、これは投与群で見られた軟便と関係があると思われるが、マウスで小腸炭素末輸送能が亢進されたことも一役を演じているのかも知れない。CCL 1,000 mg/kg/day 6日間

Table 9 Urinary electrolytes excretion in SLC-SD male rats during oral administration of CCL or CEX for three days

		Control Gum arabic	Cefaclor 1 g/kg/day	Cephalexin 1 g/kg/day
Sodium U_{Na} (mEq/l)	Day-0	289 ± 12	257 ± 11	286 ± 16
	Day-1	273 ± 13	195 ± 12*	249 ± 14
	Day-2	265 ± 13	173 ± 14*	218 ± 12*
	Day-3	284 ± 15	171 ± 13*	227 ± 19*
Sodium $U_{Na} \cdot V$ (mEq/day)	Day-0	2.71 ± 0.11	2.64 ± 0.12	2.62 ± 0.10
	Day-1	2.58 ± 0.11	1.79 ± 0.09*	1.84 ± 0.11*
	Day-2	2.59 ± 0.12	1.22 ± 0.09*	1.25 ± 0.09*
	Day-3	3.14 ± 0.23	1.51 ± 0.15*	1.55 ± 0.10*
Potassium U_K (mEq/l)	Day-0	307 ± 11	283 ± 13	313 ± 14
	Day-1	303 ± 12	315 ± 16	347 ± 15
	Day-2	307 ± 12	319 ± 19	338 ± 18
	Day-3	300 ± 17	339 ± 23	375 ± 25*
Potassium $U_K \cdot V$ (mEq/day)	Day-0	2.89 ± 0.14	2.89 ± 0.12	2.88 ± 0.12
	Day-1	2.87 ± 0.14	2.92 ± 0.15	2.55 ± 0.10
	Day-2	2.89 ± 0.14	2.26 ± 0.16*	1.93 ± 0.11*
	Day-3	3.28 ± 0.21	2.67 ± 0.19*	2.56 ± 0.11*
Na/K ratio	Day-0	0.94 ± 0.01	0.91 ± 0.02	0.91 ± 0.02
	Day-1	0.90 ± 0.02	0.62 ± 0.02*	0.72 ± 0.02*
	Day-2	0.90 ± 0.01	0.54 ± 0.03*	0.65 ± 0.02*
	Day-3	0.96 ± 0.02	0.52 ± 0.02*	0.61 ± 0.03*
Osmolality $U_{Osm.}$ (mOsm/kg)	Day-0	2,707 ± 129	2,607 ± 118	2,754 ± 128
	Day-1	2,741 ± 174	2,656 ± 166	3,085 ± 147
	Day-2	2,761 ± 155	3,074 ± 219	3,067 ± 216
	Day-3	2,663 ± 117	3,067 ± 209	3,138 ± 241
Osmolality $U_{Osm.} \cdot V$ (mOsm/day)	Day-0	25.5 ± 1.2	26.7 ± 1.2	25.3 ± 1.1
	Day-1	25.7 ± 0.8	24.3 ± 1.0	22.5 ± 0.7*
	Day-2	25.7 ± 1.0	21.4 ± 1.1*	17.8 ± 0.8*
	Day-3	29.6 ± 2.6	24.0 ± 1.4	21.3 ± 0.9*

* Statistically significant at $P < 0.05$

U Concentration in the urine

V Urine volume for 24 hours

連続投与(雄)群においてのみ PSP 排泄増大が認められた。Cephalosporin 系抗生物質による PSP 排泄亢進の機序としては、直接の尿管作用の可能性のほかに血中における PSP の蛋白結合に対する CCL の拮抗作用によって PSP の糸球体濾過による排泄が招来された可能性が考えられる。

謝 辞

稿を終るにあたり、実験に御協力いただいた当社研究所薬理部門(城山博邦, 佐藤初夫, 月野木祐二, 広瀬アキ子, 河合尚子, 内藤行雄, 武居秀夫, 小玉美佐子, 松村彰一, 森茂栄一, 宇野 攻, 大谷弘一, 広瀬文明, 川畑友二, 田村孝子, 宮田研司)の方々に深甚なる謝意を表します。

Table 10 Urinary electrolytes excretion in SLC-SD male rats during oral administration of CCL or CEX for three days

		Control Gum arabic	Cefaclor 200 mg/kg/day	Cephalexin 200 mg/kg/day
Sodium U_{Na} (mEq/l)	Day-0	247 ± 12	238 ± 15	241 ± 12
	Day-1	292 ± 17	226 ± 12*	228 ± 9*
	Day-2	277 ± 18	250 ± 14	254 ± 14
	Day-3	251 ± 37	266 ± 17	247 ± 26
Sodium $U_{Na} \cdot V$ (mEq/day)	Day-0	2.57 ± 0.13	2.56 ± 0.15	2.58 ± 0.13
	Day-1	2.88 ± 0.09	2.18 ± 0.12*	2.29 ± 0.25*
	Day-2	2.86 ± 0.15	2.35 ± 0.20	2.31 ± 0.23
	Day-3	2.49 ± 0.26	2.53 ± 0.22	2.78 ± 0.44
Potassium U_K (mEq/l)	Day-0	271 ± 18	264 ± 15	268 ± 12
	Day-1	304 ± 16	322 ± 21	315 ± 19
	Day-2	324 ± 17	341 ± 30	331 ± 20
	Day-3	317 ± 35	388 ± 32	297 ± 20
Potassium $U_K \cdot V$ (mEq/day)	Day-0	2.88 ± 0.12	2.85 ± 0.17	2.88 ± 0.14
	Day-1	3.02 ± 0.09	3.08 ± 0.14	3.07 ± 0.24
	Day-2	3.34 ± 0.09	3.08 ± 0.15	2.92 ± 0.19
	Day-3	3.18 ± 0.20	3.57 ± 0.15	3.19 ± 0.15
Na/K ratio	Day-0	0.92 ± 0.02	0.91 ± 0.05	0.90 ± 0.02
	Day-1	0.96 ± 0.01	0.71 ± 0.01*	0.74 ± 0.03*
	Day-2	0.86 ± 0.03	0.76 ± 0.04*	0.78 ± 0.04
	Day-3	0.85 ± 0.01	0.71 ± 0.05*	0.85 ± 0.11
Osmolarity U_{Osm} (mOsm/kg)	Day-0	2,444 ± 124	2,571 ± 186	2,336 ± 111
	Day-1	2,652 ± 144	2,741 ± 157	2,573 ± 121
	Day-2	2,510 ± 143	2,746 ± 214	2,536 ± 106
	Day-3	2,365 ± 244	2,834 ± 194	2,121 ± 145
Osmolality $U_{Osm} \cdot V$ (mOsm/day)	Day-0	26.2 ± 1.3	26.4 ± 1.3	25.0 ± 1.2
	Day-1	26.4 ± 0.9	26.4 ± 1.3	25.4 ± 2.4
	Day-2	25.9 ± 0.8	25.0 ± 1.4	22.7 ± 1.7
	Day-3	23.8 ± 1.5	26.4 ± 1.3	22.9 ± 1.4

* Statistically significant at $P < 0.05$

U Concentration in the urine

V Urine volume for 24 hours

引用文献

- 1) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalexin, cephadrine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(3): 470~474, 1977
- 2) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(4): 490~497, 1977
- 3) SILVER, M. S., G. W. COUNTS, D. ZELEZNIK & M. TURCK: Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin, and ce-

- phradin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(5): 591~596, 1977
- 4) IRWIN, S.: Comprehensive observational assesment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assesing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 13: 222~257, 1968
 - 5) 山本研一, 沢田 亨, 内藤行雄, 城戸良之助: Nitrazepam の中枢作用に関する神経薬理学的研究。 *脳と神経* 21: 488~502, 1969
 - 6) GIRNDT, O.: Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln mit Hilfe der körperstell-und Labyrinthreflexe. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* 164: 118~157, 1932
 - 7) COURVOISIER, S.; R. DUCROT & L. JULOU: Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. *Psychotropic drugs*: p. 373~391, Elsevier publishing Co., Amsterdam, 1957
 - 8) SVENSSON, T. H. & G. THIEME: An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. *Psychopharmacologia (Berl.)* 14: 157~163, 1969
 - 9) WOODBURY, L. A. & V. D. DAVENPORT: Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 92: 97~107, 1952
 - 10) 山本研一, 城戸良之助: 慢性うえこみ電極ネコおよびイヌの脳波ならびに行動からみた精神安定薬 barbiturate, morphine の中枢作用および各薬物間の質的差異について。 *脳と神経* 14: 591~608, 1962
 - 11) LIM, R. K. S.; C-N, LIU & R. L. MOFFITT: A stereotaxic atlas of the dog's brain. CHARLES C. THOMAS, Springfield, 1960
 - 12) 上田元彦, 松村彰一, 松田三郎: マウス消化管輸送能におよぼす諸薬物の作用。 *塩野義年報* 15: 174~181, 1965
 - 13) MANTEN, A.: Antibiotic drugs, in "Side effect of drugs" 7th Ed. by L. MAYER & A. HERXHEIMER, Excerpta Media, Amsterdam, 1972

PHARMACOLOGICAL PROFILE OF 3-CHLORO-7-D-(2-PHENYLGLYCINAMIDO)-
3-CEPHEM-4-CARBOXYLIC ACID (CEFACTOR)

KENICHI YAMAMOTO, SHIZUO UTSUMI, KATSUMI HIROSE, AKIRA MATSUSHITA,
MOTOHIKO UEDA, MASAMI DOTEUCHI and MASUHISA NAKAMURA
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co. Ltd.

Effects of 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid (cefactor, CCL) on the central nervous system, respiratory movement, blood pressure, the smooth muscle, the neuromuscular junction and renal function were studied in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and beagle dogs, and compared with the corresponding effects of cephalexin (CEX).

1. Oral administration of 4,000 mg/kg of CCL caused a slight sedateness in mice. Oral and intraperitoneal administration of over 400 mg/kg of CCL in dogs caused vomiting with a rapid increase of the heart and respiration rates. Intraperitoneal administration of 1,000 mg/kg of CCL caused the appetite to disappear.

2. CCL had no effect in almost all of the pharmacological tests for CNS activities in mice. In the Sidman avoidance test, lever press responses of rats were slightly depressed at a dose of 2,000 mg/kg p.o. of CCL. The same dose caused no change in rat spinal monosynaptic reflex activities.

3. There was no notable change in the EEG patterns in chronically electrode-implanted dogs after dosing with 400 mg/kg p.o. and/or 400~1,000 mg/kg i.p. however, analysis of their sleep-wakefulness cycles revealed that two to three hours after 1,000 mg/kg i.p. of CCL an increase in the awake stage occurred.

4. There was no significant change in the respiration, blood pressure, carotid artery flow and heart beat in anesthetized dogs and unanesthetized rabbits after dosing with 1,000 mg/kg p.o. of CCL.

5. The transportation of charcoal meal through the small intestine in mice increased significantly after oral administration of over 500 mg/kg of CCL. The drug did not affect the motility of the stomach and intestines in rabbits and the uterus in rats *in vivo*, the isolated ileum in rabbits and guinea-pigs, and the isolated uterus in rats.

6. There was no change in the neuromuscular junctions of rats after oral administration of 2,000 mg/kg of CCL.

7. With daily administration of CCL for six days, urinary excretion in 0.45% NaCl-loaded (male) rats decreased on the first day, but thereafter. PSP excretion on the sixth day did not decrease but increased in male rats given 1,000 mg/kg of CCL.

8. Daily administration twice of 1,000 mg/kg of CCL for three days decreased of the amount of urine and urinary excretion of electrolytes and increased water intake.