

新セファロスポリン系抗生物質 Cefotaxime の局所耐薬性について

桜井 真夫・北川 寛・田中 幸子

小峰 勇・藤本 和巳・坂口 孝

ヘキストジャパン株式会社 総合開発研究所

1. ウサギ皮内注射時および結膜嚢内注入時、およびウサギ、ラット筋肉内注射時の Cefotaxime の局所耐薬性について検討した。
2. 本剤の 3~25% 溶液をウサギ皮内に注射した時、注射局所に、薬液濃度に応じた炎症性変化が認められたが、その回復は速やかであった。
3. 本剤の 10~40% 溶液をウサギ眼粘膜に注入しても、局所に何等異常はみられなかった。
4. ウサギとラットに 25% および 40% Cefotaxime 溶液を 1 回、およびラットに 25% Cefotaxime 溶液を 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内注射した時、注射局所に急性筋炎と筋線維の変性、壊死が観察されたが、その変化は Cefazolin 投与時と同程度かやや軽度であり、Cephalothin, Cephaloridine に比べて明らかに弱く、その回復は Cefazolin と同様であり、Cephalothin Cephaloridine より速やかであった。
5. ラットに、0.5% リドカイン液に溶解した Cefotaxime を、1 回および 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内注射した時、注射局所の炎症性変化と変性壊死は、本剤を生理食塩液に溶解注射した場合とほぼ同程度であったが、その回復は 1 回および反復注射時のいずれも、0.5% リドカイン溶解群でわずかに遅延する傾向がみられた。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は、Hoechst A. G. と、Roussel Uclaf で共同開発された新しい cephalosporin 系抗生物質で、広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性桿菌に対し、強力な抗菌活性を示し、従来の cephalosporin 系或いは penicillin 系抗生物質に比し、際立った β -lactamase 抵抗性を有している¹⁾。

抗生物質で特に考慮されるべき免疫学的挙動については、田中ら²⁾が、本剤単独では抗原性を持たず、また他の penicillin 系、cephalosporin 系抗生物質との交差免疫性も殆んど認められない事を確かめている。

今回著者らは、更に本剤の安全性を確認する為に、その局所耐薬性について検討した。

I. 実験材料および実験方法

1. 薬 剤

実験には Cefotaxime を生理食塩液、注射用蒸留水あるいは 0.5% 塩酸リドカイン溶液に溶解使用した。

なお比較対照のため、Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品)、Cephaloridine (CER, 鳥居薬品) および Cephalothin (CET, 塩野義製薬) を上記溶媒に同様に溶解使用した。

2. 動 物

生後 7 カ月齢、体重 2.5 kg 前後の自家繁殖した雄性日本白色在来種ウサギおよび日本クレアより購入した生後 6 週齢、体重 150 g 前後の雄性 SPRAGUE-DAWLEY 系ラットを用いた。

3. 方 法

1) 皮内投与

1 群 3 羽のウサギの、除毛した背部皮内に、生理食塩液に溶解した 1~25% Cefotaxime 溶液 0.1 ml を注射し、注射局所の変化を経時的に観察し、溶媒のみを同量皮内注射した局所の変化と比較した。

2) 結膜嚢内注入

1 群 3 羽のウサギの一方の結膜嚢内に、生理食塩液に溶解した 10~40% Cefotaxime 溶液を、他方には溶媒のみをそれぞれ 0.1 ml 注入し、局所の変化を経時的に観察した。

3) 筋肉内投与

1 群 8~12 羽のウサギを用い、除毛した大腿部筋肉内に、生理食塩液に溶解した 25% および 40% Cefotaxime 溶液を 0.2 あるいは 1 ml/body 注射後、経日的 (1, 3, 7 および 14 日) に 2~3 羽のウサギを逐次屠殺し、注射局所の変化を病理組織学的に検索し、25% CEZ および CET 1 ml/body を注射した場合と比較した。一方ラットの場合は 1 群 10~15 匹に、生理食塩液に溶解した 25% および 40% Cefotaxime 0.1 あるいは 0.2 ml/body を、場合によっては注射用蒸留水および 0.5% リドカイン液に溶解した 25% および 40% Cefotaxime 0.2 ml/body を注射後 1, 3 および 7 日目 (注射用蒸留水、0.5% リドカイン液に溶解した場合は、1, 7 日目) に各群 5 匹を屠殺、病理組織学的検索に

Table 1 Changes in rabbit skin after intracutaneous injection of cefotaxime

Concentration	Symptoms	Animal No.	Time after injection										
			0.5	1	3	hrs 5	1	2	3	4	7	11	days 14
Control (Saline)	Erythema	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Edema or swelling	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
1%	Erythema	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Edema or swelling	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
3%	Erythema	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Edema or swelling	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
10%	Erythema	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Edema or swelling	1	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		2	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
25%	Erythema	1	2	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1
		2	2	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0
		3	2	2	3	3	2	2	1	1	1	1	1
	Incrustation	1	0	0	0	0	0	4	3	3	2	1	0
		2	0	0	0	0	0	4	3	3	2	1	0
		3	0	0	0	0	0	4	3	3	2	2	1
	Bulla or pustule	1	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0
		2	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0
		3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0
	Edema or swelling	1	4	4	4	4	4	3	3	3	2	1	1
		2	4	4	4	4	4	3	3	3	2	1	0
		3	4	4	4	4	4	3	3	3	2	1	1

The ratings indicate : 0, normal ; 1, very slight ; 2, slight ; 3, moderate ; 4, severe

より、ウサギの場合と同様、注射局所の変化の経目的推移を25% CEZ および CET 0.2 ml/body を注射した場合と比較した。

更に1群10~15匹のラットに1日1回7日間、生理食塩液、注射用蒸留水およびリドカイン液に溶解した25%あるいは40% Cefotaxime 0.2 ml/body を反復筋肉内注射し、生理食塩液および注射用蒸留水の場合は注射後1, 7, 21日目に、またリドカイン液に溶解した場合には注射後1, 7日目に各群5匹づつを屠殺して、病理組織学的検索を行ない、生理食塩液および注射用蒸留水に溶解した25% CEZ, CET および CER 投与群と比較した。

いずれの病理組織学的検索においても、肉眼的に注射局所を観察後、動物を放血致死せしめ、直ちに局所筋組織を摘出、10%ホルマリン液にて固定、パラフィン包埋後、薄切し、Hematoxylin-Eosin 染色の後、光学顕微鏡にて観察を行なった。

II. 実験成績

1. 皮内投与

Table 1 に示したごとく、1% Cefotaxime 溶液の注射では、本剤による注射局所の変化はみられず、3% 溶液を注射しても、注射30~60分後に、ごくわずかな腫脹がみられたに過ぎなかった。

10% 溶液注射群では、注射30分後に腫脹が、約5時間後に、極く軽度の発赤が認められたものの、これらの症状は注射1~2日後には消失した。

25% 溶液注射により、注射30分後に上記の変化に加え、水疱が認められ、注射1~5時間後、発赤は著明となった。しかし注射1~2日後には発赤と腫脹は軽減し始め、次第に痂皮形成がみられ、注射2週間後には痂皮は脱落し、ほぼ完全に回復した (Table 1)。

2. 結膜嚢内注入

10~40% Cefotaxime 溶液 0.1 ml を注入しても局所に何等異常はみられなかった。

3. 筋肉内注射

1) 1回注射

a) 肉眼所見

Cefotaxime の25および40%溶液をウサギとラットに筋肉内注射した時、25% CEZ および CET 溶液を注射した場合と同様に、注射翌日に軽度から中等度の出血が注射局所に観察された以外に、著変は認められなかった。

溶媒を注射用蒸留水あるいは0.5%リドカイン液としラットに投与した場合に、注射局所の変化に差は認められなかった。

b) 病理組織学的所見

i) ウサギ

Cefotaxime を生理食塩液に溶解し、ウサギの筋肉内に注射した時、注射翌日では出血を伴った好中球細胞浸潤と、筋線維の変性、壊死が観察された。しかし注射3日後には好中球浸潤は減少し、組織球浸潤を主体とした細胞浸潤へと移行し、注射3~7日後には病巣部の線維化および筋線維の再生像が観察されるようになり、回復傾向がみられた。

薬物濃度、注射量と局所の炎症性変化の程度との間には相関がみられた。すなわち25% Cefotaxime 溶液の0.2 ml 注射群では、注射局所の変化はごく軽度に観察されたのみで、注射7日後にはこれらの変化はほぼ消失していた。一方25%および40% Cefotaxime 溶液を1 ml/body に増量して注射した場合には、急性炎症像の程度は強くなり、25% Cefotaxime 溶液 0.2 ml 注射時に比べ、その回復像は遅れて観察された。しかしこれらの変化は全て、遅くとも注射2週間後には回復していた。

Cefotaxime 注射による局所の変化は、対照薬として用いた CET に比しはるかに軽微で、しかも回復も速やかであり、CEZ と比べてもやや軽度であった (Table 2)。

ii) ラット

25% Cefotaxime 溶液 0.1 ml を筋肉内注射すると注射翌日にはウサギの場合と異なり、すでに組織球を主体とした炎症性細胞浸潤がみられた。しかし注射3日後には、この変化は軽度となり筋線維のごく軽度の変性壊死と再生像が混在して観察された。注射7日後にはほぼ正常に回復していた (Table 3)。

25%および40% Cefotaxime 溶液 0.2 ml 注射翌日には、0.1 ml 注射の場合に比べ、強い局所の変化がみられた (Table 3, Fig. 1)。

Fig. 1 Muscle tissue from a male rat sacrificed 24 hr after single intramuscular injection of 25% solution of cefotaxime in saline (0.2 ml/body). Inflammatory cell infiltration mainly of histiocytes and degenerative muscle fibers. H-E stain.

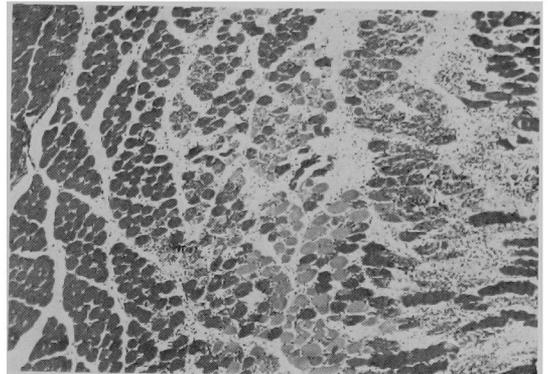


Table 2 Histopathological findings in rabbits treated intramuscularly with a single dose of cefotaxime, cefazolin and cephalothin

Compound	Saline (Control)			CTX						CEZ			CET		
	(1 ml/body)			25% (1 ml/body)		40% (1 ml/body)		25% (1 ml/body)		25% (1 ml/body)			25% (1 ml/body)		
Days after injection (No. of animals)	1 (2)	3 (2)	7 (2)	1 (3)	3 (3)	7 (3)	14 (3)	1 (2)	3 (2)	7 (2)	14 (2)	1 (2)	3 (2)	7 (2)	14 (2)
<i>Muscle</i>															
Hemorrhage	±	±	-	±	±	+	+	±	+	+	-	±	±	±	+
Degeneration and necrosis	±	-	-	±	-	+	+	+	±	±	-	±	±	±	±
Regeneration	-	±	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	+
Inflammatory cell infiltration	±	-	-	+	-	+	+	+	±	±	-	±	±	+	±
Fibrosis	±	±	-	±	-	-	-	-	±	±	-	-	±	-	±

The ratings indicate: -, no change; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe. The symbol / shows the tissue unavailable.

Table 3 Histopathological findings in rats treated intramuscularly with a single dose of cefotaxime, cefazolin and cephalothin

Compound	Saline (Control)			CTX						CEZ			CET		
	(0.2 ml/body)			25% (0.1 ml/body)		25% (0.2 ml/body)		40% (0.2 ml/body)		25% (0.2 ml/body)			25% (0.2 ml/body)		
Days after injection (No. of animals)	1 (5)	3 (5)	7 (5)	1 (5)	3 (5)	7 (5)	1 (5)	3 (5)	7 (5)	1 (5)	3 (5)	7 (5)	1 (5)	3 (5)	7 (5)
<i>Muscle</i>															
Hemorrhage	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	±
Degeneration and necrosis	-	-	-	-	±	±	±	±	±	-	-	-	±	±	±
Regeneration	-	-	-	-	±	±	±	±	±	+	-	-	±	±	±
Inflammatory cell infiltration	+	+	-	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+
Fibrosis	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	±	±	±	±	±

The ratings indicate: -, no change; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Fig. 2 Muscle tissue from a male rat sacrificed 7 days after single intramuscular injection of 25% solution of cefotaxime in saline (0.2 ml/body). Slightly regenerative muscle fibers, H-E stain.

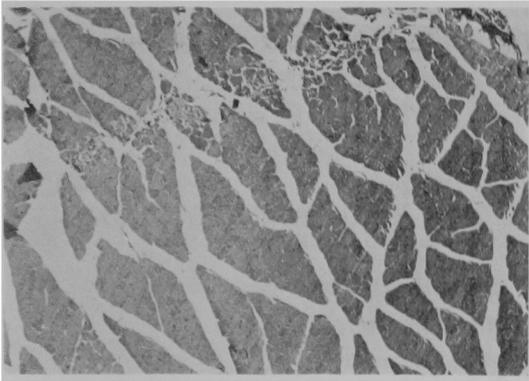
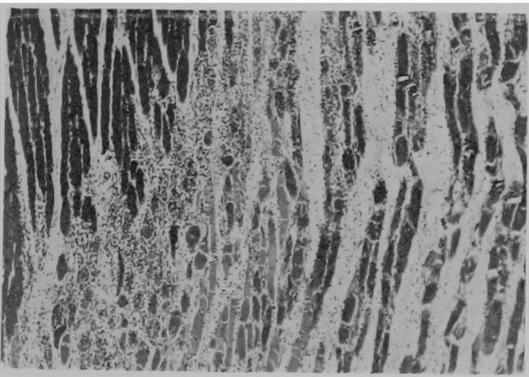


Fig. 3 Muscle tissue from a male rat sacrificed 24 hr after single intramuscular injection of 25% solution of cephalothin in saline (0.2 ml/body). Severe inflammatory cell infiltration with slight hemorrhage and degenerative muscle fibers. H-E stain.



これらの変化の程度は、用いた溶媒（生理食塩液，注射用蒸留水，0.5% リドカイン液）間で差はみられず，注射7日後には，生理食塩液および注射用蒸留水に溶解注射した一部の個体に，ごく軽度の炎症性細胞浸潤を示す例もみられたがほとんどの動物は，著しい回復像を示した（Fig.2）。

しかし，Cefotaxime をリドカイン液に溶解した場合には，他の溶媒を用いた場合に比べ，その回復はやや遅かった。

Cefotaxime の筋肉内一回注射時，ラットに生じた注射局所の変化はCEZ注射時と異ならなかったが，CET注射時（Fig. 3）と比べ明らかに軽微であった（Table 3）。

2) 7日間反復注射

a) 肉眼所見

25%あるいは40% Cefotaxime 溶液をラット大腿部筋肉内に反復注射すると，いずれの溶媒（生理食塩液，注射用蒸留水，0.5% リドカイン液）を用いた場合にも，最終注射翌日には，注射局所の色調の変化と出血が観察された。しかし注射終了1乃至3週間後には，これらの変化は全く認められなかった。

b) 病理組織学的所見

生理食塩液，注射用蒸留水および0.5% リドカイン液に溶解した25% Cefotaxime 溶液0.2 mlを繰返し7日間注射した翌日には，いずれの溶媒を用いた場合にも，一回注射時に観察されたと同様の変化，すなわち，出血を伴った筋線維の変性，壊死および好中球あるいは組織球の浸潤のごとき急性筋炎の像と，筋線維の再生および線維化に代表される回復期の像が混在して観察された。

これらの変化は本剤の使用濃度を40%に高めても，特に増悪される傾向は認められず，また用いた溶媒（注射用蒸留水，0.5% リドカイン液）の間にも，その変化の程度に差は認められなかった。

最終注射の7日後には，25%あるいは40% Cefotaxime 生理食塩液および注射用蒸留水投与群のいずれの個体にも，局所の出血，筋線維の変性，壊死像は全くみられず，筋線維の再生および線維化が軽度ながら観察されたに過ぎなかった。しかしながら25%および40% Cefotaxime リドカイン溶液を注射した場合には，一回注射時の場合と同様，その回復がやや遅れる傾向がみられた。

25% Cefotaxime 溶液0.2 ml反復注射時のこれらの局所変化は，一回注射時の場合と同様，同量のCEZ注射時とほぼ同程度で，CET，CERのそれに比べ，明らかに軽微であった。すなわち，CET，CER注射時の局所変化は最終注射の21日後でも，軽度から中等度の筋線維の再生および線維化がなおみとめられた（Table 4）。

III. 考察ならびに結論

今回の実験成績が示すごとく，ウサギへの皮内注射時，3%以上の本剤の注射により，濃度に応じた炎症性変化が観察されたが，その回復は速やかであり，またウサギ眼粘膜に40%もの高濃度を注入した場合にも注入局所に何等異常は観察されなかった事実は，本剤が良好な局所耐薬性を有することを示唆している。

またウサギ，ラットにCefotaximeを一回あるいは繰返し筋肉内注射した時の注射局所にみられた変化は，対照として用いたCEZ，CETおよびCERのそれとの間に質的な相違が認められなかったことは，本剤の持つ局所刺激作用が，従来のcephalosporin系抗生物質のそれと質的に異なるものではないことを示している。そし

Table 4 Histopathological findings in rats treated intramuscularly with cefotaxime, cefazolin, cephaloridine and cephalothin for 7 consecutive days

Compound (25% sol. in saline, 0.2 ml/body) Days after the last injection (No. of animals)	Saline (Control)		CTX		CEZ		CER		CET			
	1 (5)	7 (5)	21 (5)	1 (5)	7 (5)	21 (5)	1 (5)	7 (5)	21 (5)	1 (5)	7 (5)	21 (5)
<i>Muscle</i>												
Hemorrhage	-	-	-	+	-	-	+	±	-	+	-	-
Degeneration and necrosis	-	-	-	+	-	-	+	±	-	±	+	-
Regeneration	-	±	-	±	±	-	±	±	±	±	±	±
Inflammatory cell infiltration	±	-	-	±	-	-	+	+	-	+	+	-
Fibrosis	±	-	-	+	-	±	±	+	+	±	±	±
Compound (25% sol. in distilled water, 0.2 ml/body) Days after the last injection (No. of animals)	Distilled water (Control)		CTX		CEZ		CER		CET			
	1 (5)	7 (5)	21 (5)	1 (5)	7 (5)	21 (5)	1 (5)	7 (5)	21 (5)	1 (5)	7 (5)	21 (5)
<i>Muscle</i>												
Hemorrhage	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Degeneration and necrosis	±	-	-	±	-	-	±	-	-	±	±	-
Regeneration	±	±	±	+	±	-	+	±	±	+	±	+
Inflammatory cell infiltration	±	-	-	±	-	-	±	±	-	±	±	-
Fibrosis	±	+	±	+	±	±	+	±	+	±	±	+

The ratings indicate: -, no change; ±, very slight; +, slight; ±, moderate; ±, severe.

てその変化の程度は、一回および反復筋肉内注射時の用いた溶媒の如何にかかわらず、CEZ のそれと同程度か乃至はやや軽度であり、CET あるいは CER 注射時の変化に比べてはるかに軽微で、しかもその回復は速やかであった。

これらの実験事実から、本剤は従来の cephalosporin 系抗生物質と比べ、その局所耐薬性は比較的優れているものと考えられる。

文 献

- 1) HEYMES R.; A. LUTZ & E. SCHRINNER : Experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative: preclinical study, *Infections* 5, 259~260, 1977
- 2) 田中幸子, 北川 寛, 小峰 勇, 桜井真夫, 藤本和巳 : Cefotaxime (HR 756) の免疫学的挙動について, 第 28 回日本化学療法学会総会一抄録集一 p. 369, 1979

LOCAL TOLERABILITY OF CEFOTAXIME IN RATS AND RABBITS

MASAO SAKURAI, HIROSHI KITAGAWA, SACHIKO TANAKA,
ISAMU KOMINE and KAZUMI FUJIMOTO
Development Laboratories, Hoechst Japan Limited

1. Cefotaxime (HR 756, CTX) was evaluated for its local tolerability when given intracutaneously to rabbits and applied to their eyes, and administered intramuscularly to rabbits and rats.
2. Intracutaneous administration of cefotaxime at 3~25% to rabbits caused concentration-related inflammatory changes at the injection sites, which vanished rapidly.
3. Application of cefotaxime at 10~40% to the rabbit eyes induced no irritation.
4. Cefotaxime, when intramuscularly given at 25 and 40% singly to rabbits and rats and at 25% repeatedly to rats once daily for 7 days, produced acute myositis and degenerative and necrotic muscle fibers at the injection sites, which were in degree the same as or lower than those induced by cefazolin (CEZ) and clearly slighter than those produced by cephaloridine (CER) and cephalothin (CET). The recovery of the muscle tissue injected with cefotaxime was rapid as with CEZ in comparison with that given CER and CET.
5. Inflammatory changes and degeneration and necrosis of the muscle fibers were also induced by single treatment with cefotaxime dissolved in 0.5% lidocaine solution and its repeated administration for 7 days (once a day). The lesions were of almost the same degree but tended to disappear slowly as compared with those produced by cefotaxime alone.