

Cefadroxil に関する薬理学的研究

第1報 一般薬理作用

荒谷春恵・河野静子・建石英樹

広島大学医学部薬理学教室

山中 康 光

大分医科大学薬理学教室

新経ロセファロsporin系抗生物質 Cefadroxil の一般薬理作用について検討した。

1) Cefadroxil をマウスに4,000 mg/kg 経口投与時, ether 麻酔の増強, pentobarbital 睡眠時間の延長, pentetrazol に対する痙攣防御効果, 鎮痛作用, 筋弛緩作用は認められなかった。

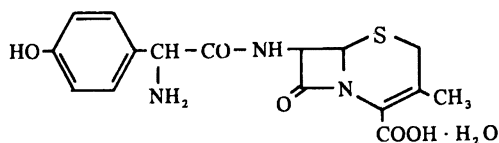
2) Cefadroxil の自律神経系に及ぼす影響を in situ および in vitro で試験したところ, 100mg/kg 投与時には, 血圧, 呼吸, ECG に影響は認められなかった。500 μ g/ml 以上の濃度においては, in vitro で剔出臓器への抑制作用が認められた。

3) Cefadroxil をラットに 100mg/kg 宛7日間投与時, 尿量および尿中電解質排泄に影響を及ぼさなかった。

はじめに

新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質である cefadroxil は Fig.1 にしめす化学構造式を有する cephalixin の hydroxyl 体で, 白色～黄色の無味, 特異臭のある結晶性粉末である。水にやや溶けにくく (13 mg/ml), 通常の有機溶媒にはほとんど溶けない。cefadroxil は数少ない経口剤であり, その抗菌像はグラム陽性菌およびグラム陰性菌の広領域の細菌に抗菌作用をしめし, 概して, cephalixin および cephadrine のそれに類似し, また, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* 産生の β -lactamase に対して強い抵抗性をしめすことが述べられている^{1), 2), 3)}。

Fig. 1 Chemical structural formula of cefadroxil



ところで, cefadroxil の毒性については, LD₅₀ は経口投与した際, マウスおよびラット—10 g/kg 以上, ならびにイヌ—0.5 g/kg, 皮下注射では, マウスおよびラット—8 g/kg 以上, 腹腔内注射では, マウスおよびラット—6 g/kg 以上であり, cephalixin や cephadrine に比べ毒性は低い。

亜急性ならびに慢性毒性はラットおよびイヌなどにおいて, 一般症状, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿

検査および病理学的検査のうち, cefadroxil のきわめて大量の投与で体重の増加抑制, 摂水量および尿量増加, 尿比重低下などをしめすものもあるが, いずれもきわめて軽度である。さらに, 催奇形試験についても検討され, 認むべき影響はなかったと報告されている^{1), 2), 3)}。

また, 一般薬理作用についても長谷川ら⁴⁾によって報告されている。

私どもは cefadroxil 入手の機会を得たので, その薬理学的検討 (一般薬理作用および生体内動態) を行ない, 第1報では一般薬理作用について検討し, cephalixin などの構造類似の1, 2化合物^{5), 6)}のそれと比較し, 以下に述べる結果を得た。

実験材料

I. 供試動物

体重20～30 gの健常 ddY 系雄性マウス, 体重2.0～3.0 kgの健常雄性ウサギ, 体重250～300 gの健常 Hartley 系雄性モルモット, 体重160～200 gの健常 Wistar 系雄性ラットならびに体重170～190 gの健常非妊雌性ラットおよび自家妊娠 (第16～19日) の Wistar 系ラットを用いた。

II. 供試薬物

Cefadroxil (CDX) (ブリストル), pentobarbital sodium (ネンブタール, 大日本製薬), pentetrazol (カルデアゾール注射液, 三共), acetylcholine chloride (Ach) (オビソート, 第一製薬), adrenaline hydrochloride (Ad) (ボスミン, 三共), sodium bicarbonate (和光純薬), atropine sulfate (Atropine) (東京化成), hista-

mine dihydrochloride (Hist.) (和光純薬), barium chloride (石津製薬) および procaine hydrochloride (Procaine) (オムニカイン, 第一製薬) をそれぞれ要に臨み, 生理食塩水および栄養液に溶解し, 稀釈および懸濁液として実験に用いた。なお, 呼吸, 血圧および心電図についての実験では CDX を 7% 炭酸水素ナトリウム液に溶解して用いた (CDX の最高投与量は 100 mg/kg を限度とした)。

実験方法

I. 中枢神経系に及ぼす影響

1. 麻酔ならびに睡眠増強作用

a. Ether 麻酔に及ぼす影響

体重 20~30 g の ddY 系雄性マウスを使用し, 1 群 5 匹とした。内容積 3.5 l のふたつきガラスジャーに, あらかじめ 1 分間酸素 (95% O₂ + 5% CO₂) をふき込んだ後に, 1.2 ml の ethylether を入れて気化させ (7.5% 蒸気に相当), マウスを入れて麻酔導入時間を測定し, 10 分後にマウスを外に出し, 正向反射を指標として回復時間を測定した⁷⁾。

エーテル麻酔 30 分前に CDX 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を経口投与し, 麻酔導入時間および持続時間を測定した。なお, 対照群には生理食塩水のみを経口投与した。

b. Pentobarbital 睡眠に及ぼす影響

体重 25~30 g の ddY 系雄性マウスを使用し, 1 群 5 匹とした。pentobarbital sodium 50 mg/kg を腹腔内投与 30 分前に CDX 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を経口投与し, 正向反射を指標として睡眠時間を測定した。なお, 対照群には生理食塩水を経口投与した。

2. Pentetrazol 痙攣に及ぼす影響

体重 20~30 g の ddY 系雄性マウスを使用し, 1 群 5 匹とした。pentetrazol 100 mg/kg を皮下注射 30 分前に CDX 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を経口投与し, 痙攣の発現頻度, 発現時間, 一般状態の時間的経過および死亡率を観察した。なお, 対照群には生理食塩水を経口投与した。

3. 鎮痛作用

体重 20~30 g の ddY 系雄性マウスを使用し, 1 群 5 匹とした。Eddy らの方法⁸⁾に準拠し, 等量の ethyl formate と acetone の混液の蒸気で, 55.0~55.5°C に保たれた銅板上にマウスを置き, 後肢をなめる反応および跳躍運動を疼痛反応の指標とした。対照群には生理食塩水を経口投与した。

CDX 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を経口投与後 15, 30, 45 および 60 分の疼痛反応の発現頻度および発現時間をそれぞれ 2 回ずつ測定した。

II. 循環器に及ぼす影響

1. ウサギ呼吸および血圧に対する作用

体重 2.2~2.8 kg の健康雄性ウサギを pentobarbital sodium 30 mg/kg (iv) で麻酔後, 背位に固定し, 気管カニューレを挿入し, 呼吸ピックアップ (日本光電: MTR-2TI) を介し, ならびに左総頸動脈にカニューレを挿入し, 血圧トランスジューサー (日本光電: MPu 0.5) を介して, 多用途監視記録装置 (日本光電: RM-5) に接続して, 呼吸および血圧を同時記録した。薬物は右大腿静脈からカニューレを通じて原則として 0.5 ml を超えないように注入し, 直ちに生理食塩水 0.5 ml を注入した。なお, CDX 100 mg/kg 適用例では被験液を 2 ml 注入した。

2. ウサギ心電図に対する作用

体重 2.5~2.8 kg の健康雄性ウサギを背位に固定し, 十分安静となった後, 薬物を耳静脈から注入し, 直後, 15 秒, 30 秒, 45 秒, 1 分, 1.5 分, 2 分, 3 分, 5 分, 7 分, 10 分, 12 分, 15 分, 17 分および 20 分後の心電図 (第 II 誘導) を日本光電心電計 (MC-11) を用いて記録した。なお, その際の薬物量は原則として 1 ml を超えないようにした。CDX 100 mg/kg 適用例では被験液を 2 ml 注入した。

3. 摘出モルモット心房に対する作用

体重 250~300 g の健康 Hartley 系雄性モルモットの心房標本を常法にしたがい作製し, 直ちに混合ガス (95% O₂ + 5% CO₂) を飽和させた 30°C tyrode 液を充した Magnus 槽に懸垂し, その自動運動を FD ピックアップ (日本光電: SB-IT) を介して記録した。

4. 血管に対する作用

摘出ウサギ耳股血管灌流量は Krawkow Pissemski 法により, 灌流液の 1 分間流出滴数を 0~10 分間測定した。薬物は動脈に挿入したカニューレに近いゴム管内に過剰の圧を加えないように, 注意しながら 0.5 ml を注入し, 薬物濃度は注入時のそれに表示した。

つぎに, ウサギ皮膚血管透過性は, 体重 2.5~3.0 kg の健康雄性ウサギを用い, Soudi の方法にしたがい, 前日エパークリームで除毛した腹部に, 薬物 0.1 ml をツベルクリン針を用い, 皮内に注射し, 直径 7~10 mm の丘疹を作り, 直ちに, あらかじめ 37°C に温めておいた 1% trypan blue A (Locke 液で溶解) の 4 ml/kg を静脈から注射し, 丘疹部の色素透過開始時間および 30 分後の色素透過状態を観察し, 判定は迫田の基準にしたがい, 薬物量は丘疹総量で表示した。

III. 平滑筋に及ぼす影響

1. 摘出腸管に対する作用

体重 2.0~2.5 kg の健康雄性ウサギを, 放血致死後開

腹し、回盲部付近の小腸片をとり出し、腸内容を Tyrode 液で洗滌後、氷室に保存した標本について、MAGNUS 法により、混合ガス (95% O_2 + 5% CO_2) を飽和した 37°C Tyrode 液中に懸垂し、その自動運動をアイソトローニックトランスジューサー (日本光電: TD-111 S) を介して記録した。

体重 250~300 g の健常 Hartley 系雄性モルモットの摘出回腸についても、上記と同様の手技により、MAGNUS 法により、その筋緊張を FD ビックアップ (日本光電: SB-1T) を介して記録した。

2. 摘出モルモット気管筋に対する作用

体重 250~300 g の健常 Hartley 系雄性モルモットの全気管を摘出し、Ringer 液で十分洗滌後、余分の筋肉を出来るだけ除き、CASTILLO らの方法にしたがい、気管連鎖標本を作り、MAGNUS 法により、混合ガス (95% O_2 + 5% CO_2) を飽和した 37°C の Ringer 液中に懸垂し、その筋緊張をアイソトローニックトランスジューサー (日本光電: TD-111S) を介して記録した。

3. 摘出ラット子宮に対する作用

体重 170~190 g の健常 Wistar 系雌性ラットおよび体重 210~240 g の自家妊娠 Wistar 系ラットを放血致死後、子宮を摘出し、Ringer-Locke 液に入れ、氷室に保存し、その小片を MAGNUS 法により、混合ガス (95% O_2 + 5% CO_2) を飽和した 30°C の Ringer-Locke 液中に懸垂し、その自動運動をアイソトローニックトランスジューサー (日本光電: TD-111 S) を介して記録した。

IV. 骨格筋に及ぼす影響 (Sedative-ataxic score)

KOUZMANOFF らの方法⁹⁾に準拠した。直径 0.95 cm、長さ 39.4 cm の木の棒を垂直に立て、体重 22 g 前後の健常 ddY 系雄性マウスを上から降させ、つづいて 45° に傾斜した 45 cm 四方の金網の上にマウスを置いて、その状態から score を測定し、筋協調運動障害および筋麻痺作用の指標とした。

V. ウサギ角膜および結膜に及ぼす影響

健常雄性ウサギを固定箱で固定し、薬物を 0.2 ml 点眼し、1 分間よく作用させた後、余分の薬液をガーゼでぬぐいとり、10 分までは 2 分間隔、および 10~20 分までは 5 分間隔で角膜反射を指標として、麻酔作用を検討し、同時に結膜の充血および浮腫などの有無を観察した。

VI. 尿中電解質の排泄および尿所見に及ぼす影響

体重 160~200 g の健常 Wistar 系雄性ラット採尿ケージ内に、あらかじめ 3~4 日間飼育し、尿量がほぼ一定した後、CDX 25, 50 および 100 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。体重の測定および蓄尿の採取は、毎日一定の時刻に行ない、同時に毎日の新鮮尿について、

ウロバステイックス (Ames 社) を用い、pH、ブドウ糖、蛋白、潜血、ケトン体およびウロビリノーゲンを測定した。また、採取した蓄尿を、50~500 倍に稀釈して、焰光度計 (日立: FDF-II) を用いて、Na および K の濃度を測定した。

実験成績

I. 中枢神経系に及ぼす影響

1. 麻酔ならびに睡眠増強作用

a. Ether 麻酔に及ぼす影響

マウスに CDX 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を経口投与した場合、麻酔導入時間はほとんど変わらず、麻酔持続時間 (麻酔からの回復時間から 10 分を差し引いた値) は、Table 1 にしめすように、対照群が 127.8 秒に対し、CDX 投与群が 97.8~180.8 秒であり、麻酔増強作用をしめさなかった。

b. Pentobarbital 睡眠に及ぼす影響

マウスに CDX 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を経口投与した場合、Table 1 にしめすように、pentobarbital による睡眠時間は対照群では 69.2 分に対し、CDX 投与群では 69.7~76.4 分であり、睡眠時間に影響を与えなかった。

Table 1 Effect of cefadroxil on ether anesthesia and pentobarbital sleep in mice

Dose (mg/kg)	Route	Ether anesthesia (sec.)	Pentobarbital sleep (min.)
0		127.8	69.2
250	po	121.8	76.4
1,000	po	180.8	71.6
4,000	po	97.8	69.7

n = 5

2. Pentetrazol 痙攣に及ぼす影響

マウスに CDX 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を経口投与した場合、Table 2 にしめすように、痙攣の発現頻度、発現時間および死亡率は、ほとんど対照群と変ら

Table 2 Effect of cefadroxil on pentetrazol convulsion in mice

Dose (mg/kg)	Route	Convulsion		Death
		Rate*	Onset (min.)	Rate
0		0/5	9.9	3/5
250	p.o.	0/5	9.6	4/5
1,000	p.o.	0/5	6.8	4/5
4,000	p.o.	0/5	7.8	3/5

* Rates are expressed as No. of inhibited / No. of tested.

Table 3 Effect of cefadroxil on pain response in mice

Dose (mg/kg)	Route	Time after Cefadroxil administration (min.)							
		15		30		45		60	
		Rate	Time (sec.)	Rate	Time (sec.)	Rate	Time (sec.)	Rate	Time (sec.)
0		0/5	5.2	0/5	5.4	0/5	4.4	0/5	5.1
250	po	0/5	5.6	0/5	3.9	0/5	5.6	0/5	4.9
1,000	po	0/5	5.7	0/5	4.8	0/5	4.1	0/5	3.8
4,000	po	0/5	6.6	0/5	6.4	0/5	6.2	0/5	5.2

Rates are expressed as No. of depressed / No. of tested.

ず、全例、間代性痙攣が発現した。したがって、CDX は pentetrazol 痙攣に対し、防御効果をしめさなかった。

3. 鎮痛作用

マウスに CDX 250, 1,000 および 4,000 mg/kg を経口投与した場合、Table 3 にしめすように、疼痛反応の発現頻度および発現時間は、ほとんど対照と変わらず鎮痛作用は認められなかった。

II. 循環器に及ぼす影響

1. ウサギ呼吸および血圧に対する作用

a. 単独作用

pentobarbital sodium で麻酔したウサギの大腿静脈から、7%炭酸水素ナトリウム液に溶解した CDX 1~100 mg/kg および 7%炭酸水素ナトリウム液を適用した際の総頸動脈血圧の消長は、Fig. 2 にしめすように、CDX 1~100 mg/kg適用例では3.9~9.7 mmHg (平均血圧)の軽度の血圧上昇がみられたが、7%炭酸水素ナトリウムのみでも同様に4.8 mmHgの血圧上昇がみられ、CDX は血圧に対し、ほとんど影響を与えなかった。なお、CDX は溶解性の点から、その適用量は 100 mg/kg を最高限度 (炭酸水素ナトリウムの適用量: 50.9~59.6 mg/kg) とした。さらに、同時に記録した呼吸に対し、CDX および 7%炭酸水素ナトリウム液はいずれもほとんど影響を与えなかった。

b. Ach および Ad 感受性に及ぼす影響

Ach 1 μ g/kgおよびAd 2 μ g/kg 適用時の pentobarbital sodium 麻酔ウサギの血圧の消長は、Fig. 3, 4 および 5 にしめすように、Ach では42.9 mmHg 下降し、Ad では36.0 mmHg 上昇したが、CDX 20 mg/kg 前処置により Ach および Ad 感受性にはほとんど変化はみられなかった。

2. ウサギ心電図に対する作用

7%炭酸水素ナトリウム液に溶解した CDX 0.5~100 mg/kg および 7%炭酸水素ナトリウム液を適用した際の無麻酔ウサギの心電図 (第II誘導) は、いずれの場合も各棘波および波形, PQ 間隔, QRS 間隔にはほとんど変

Fig. 2 Effect of cefadroxil and 7% sodium bicarbonate on the blood pressure and respiration of the rabbit

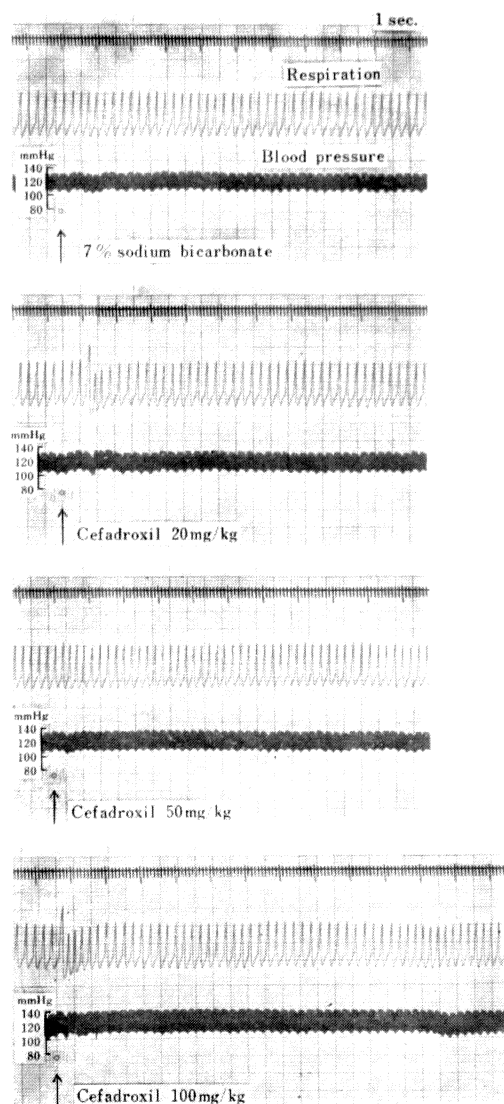


Fig. 3 Effect of cefadroxil on the blood pressure and respiration of the rabbit
(Sensitivity to acetylcholine)

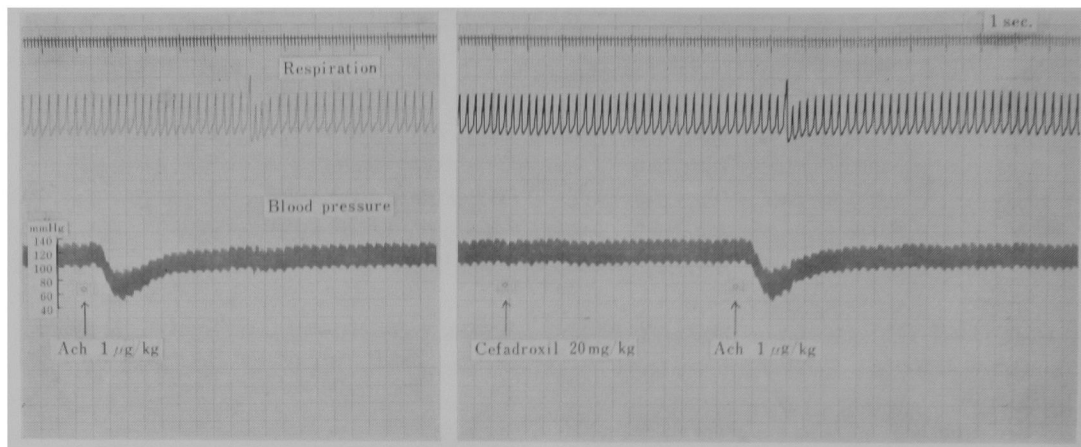


Fig. 4 Effect of cefadroxil on the blood pressure and respiration of the rabbit
(Sensitivity to adrenaline)

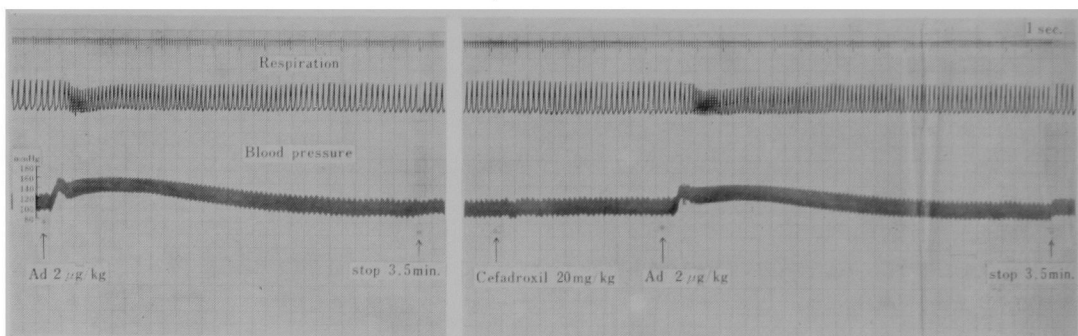


Fig. 5 Effect of cefadroxil of the blood pressure of the rabbit
(Sensitivity to acetylcholine and adrenaline)

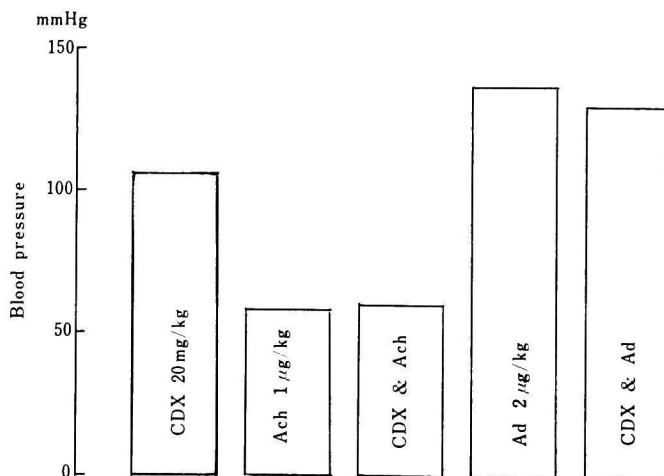


Table 4 Effect of cefadroxil on heart rate of rabbit

Dose (mg/kg)	Before	Time after cefadroxil administration (min.)							
		immedi- ately	0.25	0.5	0.75	1	2	3	5
10	267	262	260	266	272	279	273	271	271
20	260	262	260	269	255	264	269	270	260
50	250	230	233	237	236	247	239	244	249
100	222	218	222	224	226	224	224	228	218

化はみられず、心拍数に対しても Table 4 にしめすように、ほとんど影響を与えなかった。なお、7%炭酸水素ナトリウム液も心電図および心拍数に対し、ほとんど影響を与えなかった。CDX は溶解性の点から、その適用量は 100 mg/kg を最高限度（炭酸水素ナトリウムの適用量：50～56 mg/kg）とした。

3. 摘出モルモット心房に対する作用

CDX 10^{-6} ～ 5×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット心房の自動運動（振幅および拍動数）は、Fig. 6 にしめすように、 5×10^{-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 以上の濃度適用例では濃度にほぼ比例して振幅は減少したが、拍動数にはほとんど変化はなかった。このような作用は Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。なお、振幅抑制作用は Fig. 7 にしめすように、atropine 10^{-4} g/ml の前処置によって影響されなかった。

4. 血管に対する作用

a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

CDX 10^{-6} ～ 2×10^{-2} g/ml Locke 液適用時の摘出ウサギ耳殻血管灌流量（1 分間）は、Fig. 8 にしめすように、適用前 58.9 滴/分に対し、 10^{-6} ～ 2×10^{-2} g/ml の濃度適用例では 58.9～60.0 滴/分であり、ほとんど変化はみられなかった。なお、CDX は溶解性の点から、その適用濃度は 2×10^{-2} g/ml を最高限度とした。

b. ウサギ皮膚血管透過性

CDX 0.1～1,000 μ g Locke 液適用時の色素透過度を、対照として Locke 液、さらに、Hist. 10 μ g および Ach 1 μ g のそれと比較した。Fig. 9 にしめすように、CDX

0.1～1,000 μ g 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 液と同程度であり、CDX は皮膚血管透過性に対し影響を与えなかった。

III. 平滑筋に及ぼす影響

1. 摘出腸管に対する作用

a. 単独作用

i. 摘出ウサギ腸管

CDX 10^{-7} ～ 5×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動（振幅および筋緊張）は、Fig. 10 にしめすように、 10^{-3} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど変化はみられなかった。 2×10^{-3} g/ml 以上の濃度適用例

Fig. 6 Effect of cefadroxil on the isolated atrium of the guinea pig

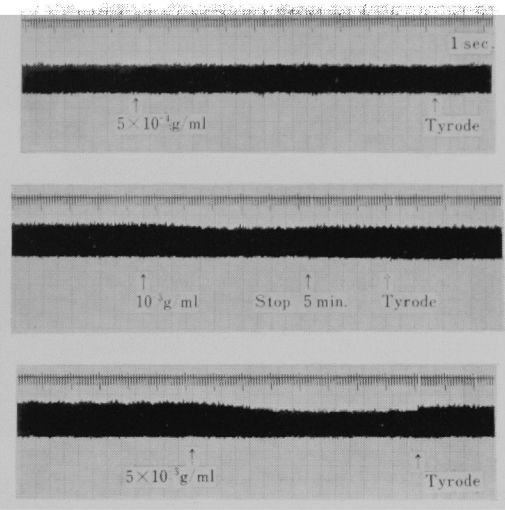


Fig. 7 Effect of cefadroxil on the isolated atrium of the guinea pig (Pretreated with atropine)

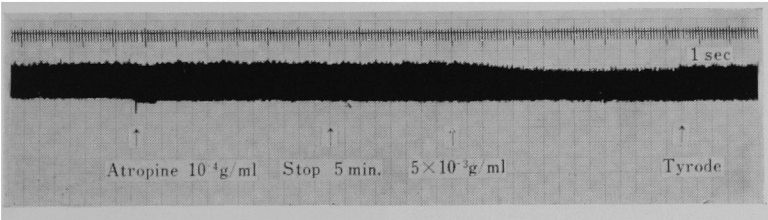


Fig. 8 Effect of cefadroxil on the rabbit ear vessels

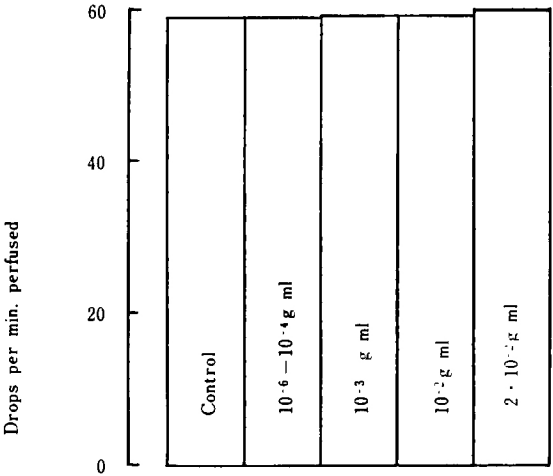


Fig. 9 Effect of cefadroxil on permeability of the rabbit skin vessels

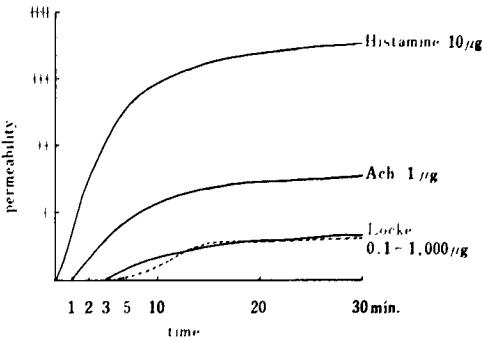


Fig. 10 Effect of cefadroxil on the isolated intestine of rabbit

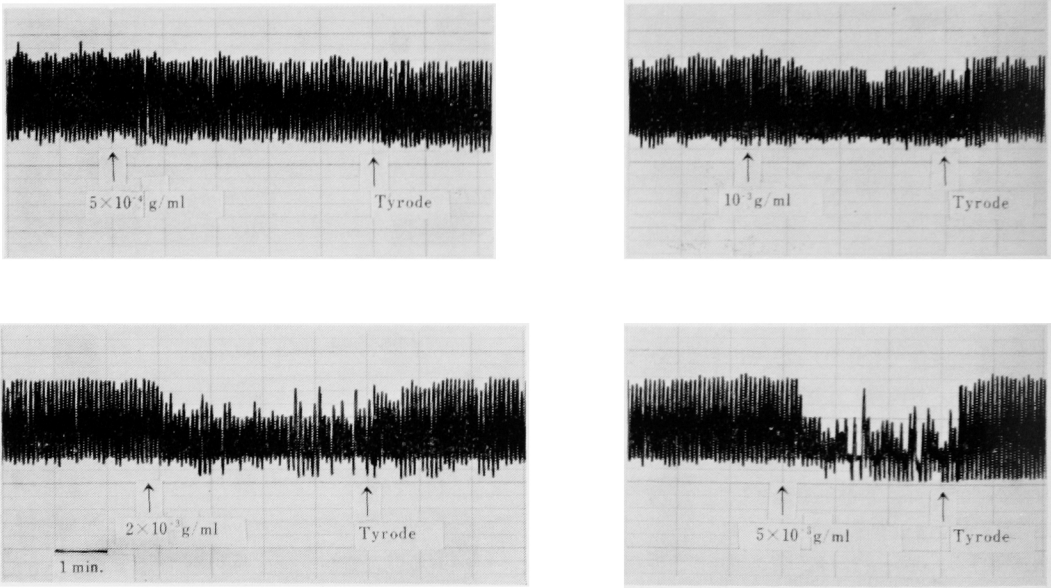
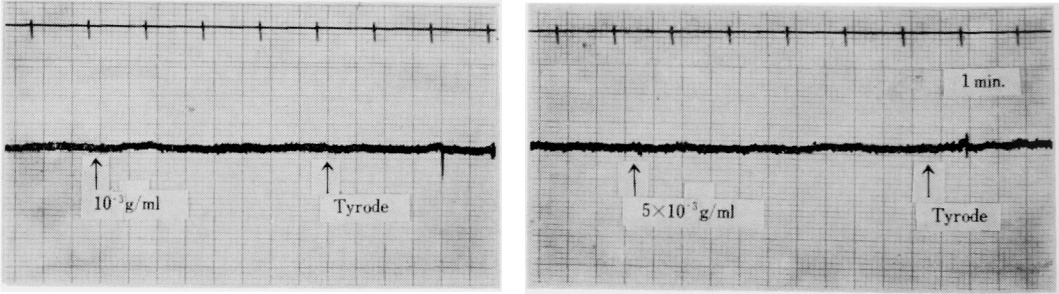


Fig. 11 Effect of cefadroxil on the isolated intestine of the guinea pig



では、濃度にはほぼ比例して振幅は減少したが、筋緊張にはほとんど影響を与えなかった。このような作用は Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。

ii. 摘出モルモット腸管

CDX $10^{-6} \sim 5 \times 10^{-8}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は、Fig.11に示すように、ほとんど変化はみられなかった。

b. 1, 2 薬物との併用作用

Fig.12および13に示すように、Hist. 5×10^{-9} g/ml のモルモット腸管の筋緊張の上昇は CDX 10^{-4} および 10^{-3} g/ml の前処置により、ほとんど影響されなかったが、しかしながら、Hist. 2×10^{-8} g/ml 適用の場合には、CDX 10^{-3} g/ml の前処置ではほとんど影響されないが、CDX 10^{-4} および 10^{-3} g/ml の前処置では、それぞれ28

%および29%抑制された。

Fig.13に示すように、Ach 5×10^{-10} および 10^{-9} g/ml ならびに barium chloride 5×10^{-6} g/ml のモルモット腸管の筋緊張の上昇は、CDX 10^{-4} および 10^{-3} g/ml の前処置により、ほとんど影響されなかった。

以上のように、CDX は摘出ウサギ腸管に対し、 2×10^{-8} g/ml で自動運動を抑制したが、筋緊張には影響を与えなかった。摘出モルモット腸管に対しては影響を与えなかった。つぎに、1, 2 薬物との併用作用では Ach および barium chloride とは拮抗しなかったが、Hist. とは拮抗作用が認められた。

2. 摘出モルモット気管筋に対する作用

CDX $10^{-6} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml Ringer 液適用時の摘出モルモット気管の筋緊張は、Fig.14に示すように、 10^{-4} g/

Fig. 12 Effect of cefadroxil on the isolated intestine of the guinea pig (Combination with histamine)

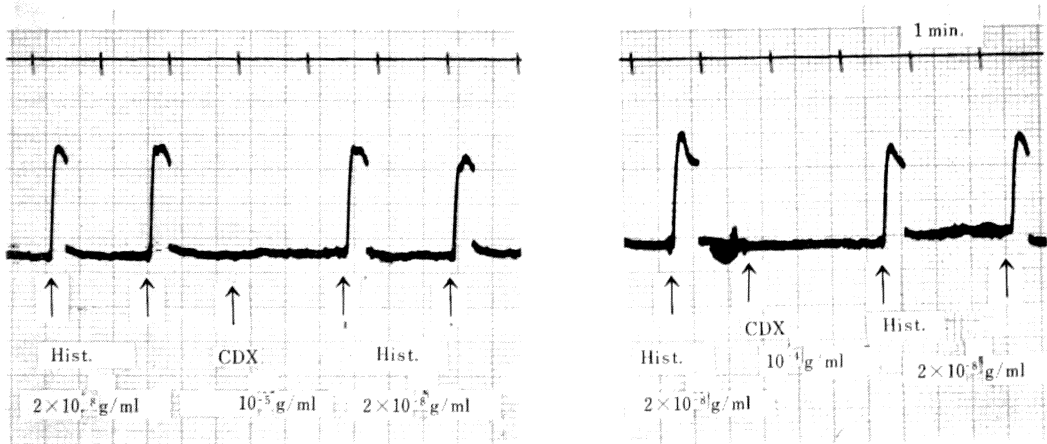


Fig. 13 Effect of cefadroxil on the isolated intestine of the guinea pig (Combination with histamine, acetylcholine or barium chloride)

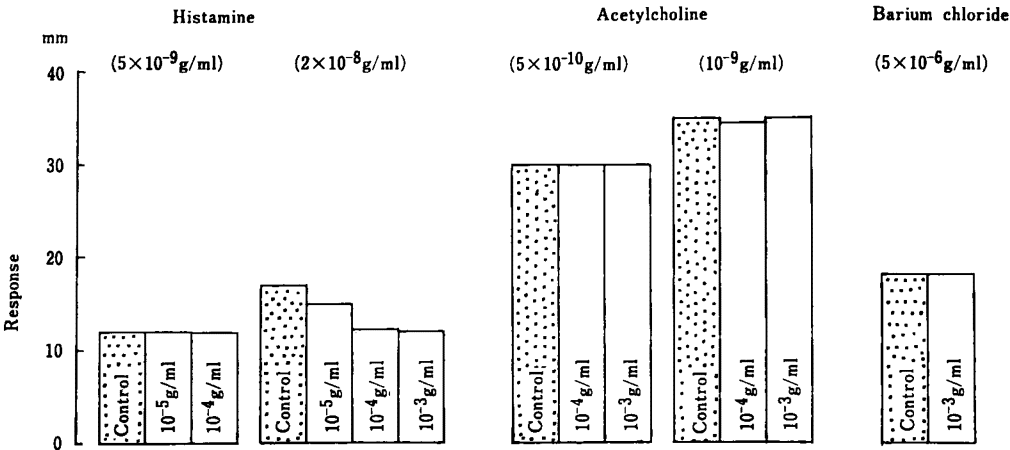


Fig. 14 Effect of cefadroxil on the isolated trachea of the guinea pig

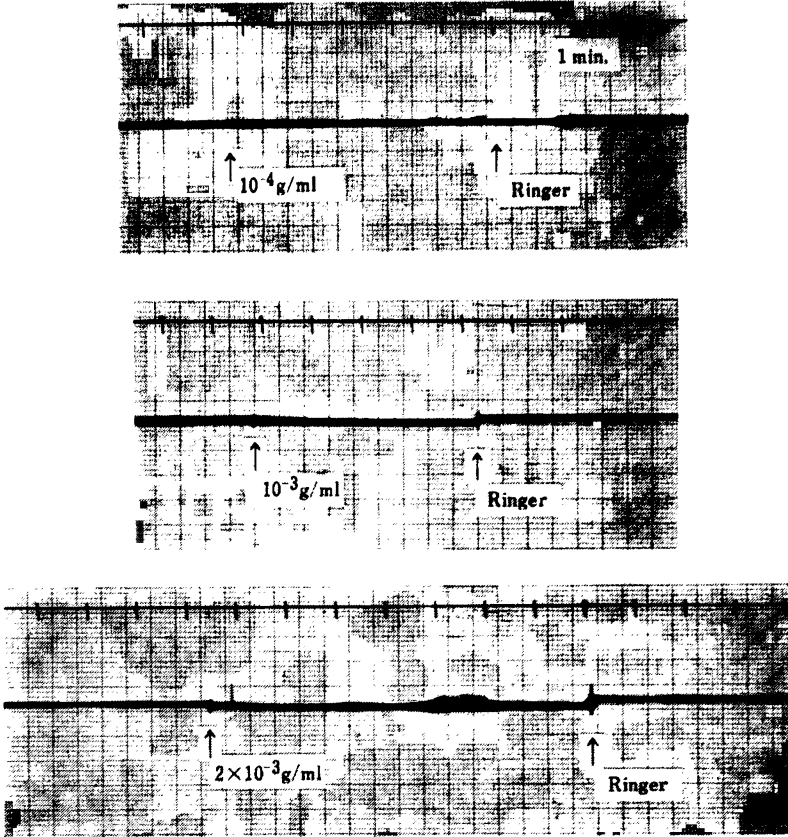
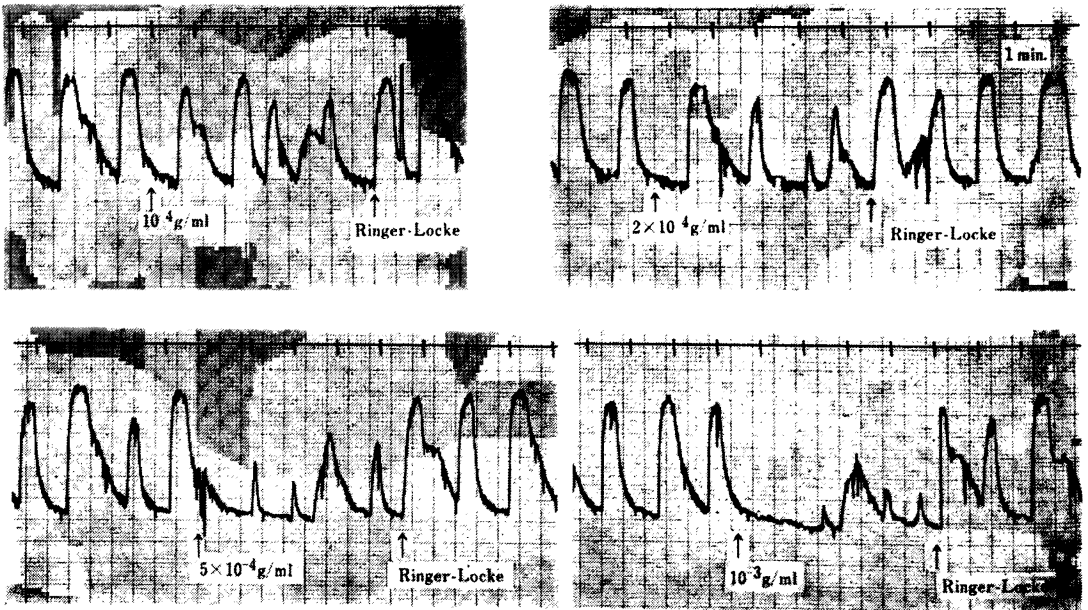


Fig. 15 Effect of cefadroxil on the isolated uterus of the rat



ml 以下の濃度適用例ではほとんど変化はみられなかったが、 $10^{-3} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml の濃度適用例では筋緊張の低下がみられた。このような作用は Ringer 液で洗滌すると速やかに回復した。

3. 摘出ラット子宮に対する作用

a. 摘出ラット非妊子宮

CDX $10^{-3} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/ml Ringer-Locke 液適用時の摘出ラット非妊子宮の自動運動（振幅および筋緊張）は、Fig. 15 にしめすように 2×10^{-4} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど変化はみられなかった。 5×10^{-4} g/ml 以上の濃度適用例では濃度にはほぼ比例して振幅は減少したが、筋緊張にはほとんど影響を与えなかった。このような作用は Ringer-Locke 液で洗滌すると速やかに回復した。

b. 摘出ラット妊娠子宮

CDX $10^{-3} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml Ringer-Locke 液適用時の摘出ラット妊娠子宮の自動運動（振幅および筋緊張）は、Fig. 16 にしめすように、 10^{-4} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど変化はみられなかった。 5×10^{-4} g/ml 以上の濃度適用例では振幅は減少したが、筋緊張にはほとんど影響を与えなかった。このような作用は Ringer-Locke

Fig. 16 Effect of cefadroxil on the isolated pregnant uterus of the rat

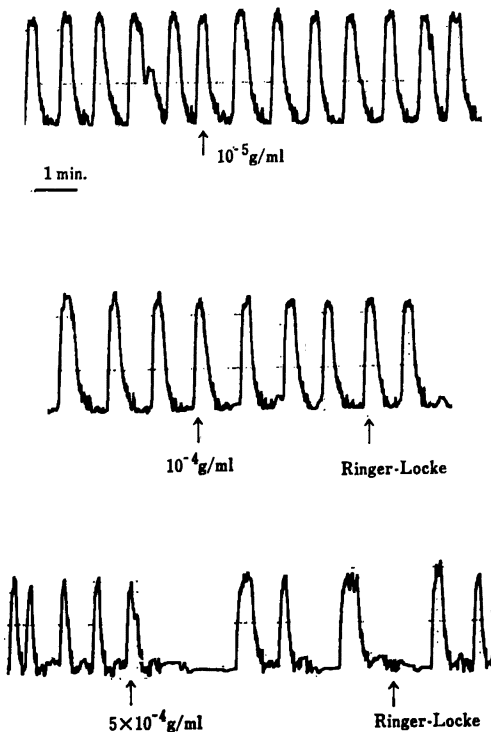


Table 5 Effect of cefadroxil on paralytic action in mice

	Dose (mg/kg)	Paralysis*
Saline		no
Cefadroxil	1,000	no
	2,000	no
	4,000	no
d-Tubocurarine	0.5	yes

* Score 3 according to the method of KAUZMANOFF, et al. ⁹⁾

Table 6 Effect of cefadroxil on cornea reflex in the rabbit

	Concentration (g/ml)	Local anesthetic action
Saline		no
Cefadroxil	10^{-3}	no
	10^{-2}	no
Procaine	5×10^{-2}	yes (lasting 15 min.)

液で洗滌すると速やかに回復した。

IV. 骨格筋に及ぼす影響

CDX の 1,000~4,000 mg/kg をマウスに経口投与した際の筋協調運動障害および筋麻痺作用は、Table 5 にしめすように、まったく認められなかった。

V. ウサギ角膜および結膜に及ぼす影響

CDX $10^{-3} \sim 10^{-2}$ g/ml 生理食塩水を 1 分間角膜および結膜に作用させた際、局所麻酔作用は Table 6 にしめすようにまったくみられず、また、結膜にも充血、浮腫などの刺激作用はほとんど認められなかった。なお、CDX は溶解性の点から、その適用濃度は 10^{-2} g/ml を最高限度とした。

VI. ラット体重、尿量、尿中電解質排泄量および尿所見に及ぼす影響

体重160~200gの健常 Wistar 系雌性ラットを1群5匹とし、対照群および CDX 25~100 mg/kgを1日1回7日間にわたり経口投与したものについて、1回適用時および7日間連続適用時の体重の変化、尿量、尿中電解質排泄量ならびに尿所見について検討した。

1回適用群では、体重は対照群では6.4g増加したのに比べ、CDX 適用群では0.5~2.1 gの増加に留まった。Table 7 にしめすように、尿量は 6.17~7.90 ml/day、尿中 Na 排泄量は 0.726~0.783 mEq/day、尿中K排泄量は1.486~1.952 mEq/day であり、適用前に比べ、尿中 Na およびKの排泄量がやや減少の傾向をしめしたが、対照群も同様の傾向で適用群との間に差はみられなかつ

Table 7 Urinary excretion of electrolytes and urinary findings in the rat applied per os cefadroxil once a day for 7 days

	Dose (mg/kg)	Before	1 Time	*Maximum level		After
				Decrease	Increase	
Volume (ml/day)	0	8.13 ± 0.799	8.00	0.53 (3)	2.04 (6)	10.47
	25	5.70 ± 0.554	6.17	0.72 (5)	2.30 (2)	5.53
	50	8.07 ± 0.726	7.20	0.87 (1)	0.78 (7)	9.35
	100	7.72 ± 0.810	7.90	0.97 (4, 5)	0.43 (6)	7.93
Sodium (mEq/day)	0	0.946 ± 0.0622	0.790	0.156 (1)	0.353 (4)	1.149
	25	0.952 ± 0.0722	0.783	0.194 (5)	0.172 (7)	1.148
	50	0.906 ± 0.0762	0.845	0.181 (2)	0.132 (7)	1.103
	100	0.933 ± 0.0564	0.726	0.303 (2)	0.222 (7)	1.113
Potassium (mEq/day)	0	2.069 ± 0.1692	1.726	0.343 (1)	0.649 (6)	2.363
	25	1.888 ± 0.1260	1.486	0.402 (1)	0.241 (4)	2.165
	50	2.127 ± 0.1305	1.952	0.175 (1)	0.223 (6)	2.169
	100	2.158 ± 0.1678	1.852	0.482 (2)	0.239 (7)	2.175

Urinary findings: pH 6.0~7.0 glucose negative
protein 25~60 mg/100ml urobilinogen 0.5~1.0 u/100ml
ketone body 0~5 mg/100ml Occult blood negative

*Maximum levels are indicated in the maximum decrease or increase during the drug administration as well as that applied time in parenthesis.

た。

つぎに、7日間適用群では、体重の消長は対照群で44.0 g増加したのに対し、CDX適用群では37.8~38.8 gの増加で、やや成長の抑制がみられた。7日間での最大増減幅は、尿量は-0.97~2.30 ml/day、尿中Na排泄量は-0.303~0.222 mEq/day、尿中K排泄量は-0.482~0.241 mEq/dayで、それぞれ1~2日をpeakとして減少し、その後徐々に適用前値に回復した。

一方、尿所見では、pH: 6.0~7.0、蛋白: 25~60mg/100 ml、ケトン体: 0~5 mg/100 ml、ウロビリノーゲ

Table 8 Pharmacological effects of cefadroxil

	Animal	Route	Action	MED
Ether anesthesia	mouse	po	no effect	> 4,000 mg/kg
Pentobarbital sleep	mouse	po	no effect	> 4,000 mg/kg
Pentetrazol convulsion	mouse	po	no effect	> 4,000 mg/kg
Pain response	mouse	po	no effect	> 4,000 mg/kg

Table 9 Pharmacological effects of cefadroxil

	Animal	Action	MED
Blood pressure	rabbit	no effect	100 mg/kg
Respiration	rabbit	no effect	100 mg/kg
Heart ECG	rabbit	no effect	100 mg/kg
Heart excised	guinea pig	inhibited	10 ⁻³ g/ml
Vessel perfusion	rabbit	no effect	2×10 ⁻² g/ml
Vessel permeability	rabbit	no effect	1,000 μg
Intestine excised	rabbit	inhibited	2×10 ⁻³ g/ml
Intestine excised	guinea pig	no effect	5×10 ⁻³ g/ml
Trachea excised	guinea pig	inhibited	10 ⁻³ g/ml
Uterus excised	rat	inhibited	5×10 ⁻⁴ g/ml
Uterus excised	pregnant rat	inhibited	5×10 ⁻⁴ g/ml
Neuromuscular junction	mouse	no effect	4,000 mg/kg
Local anesthetic action	rabbit	no effect	10 ⁻² g/ml

ン:0.5~1.0 Ehrlich 単位/100 ml, 糖および潜血は陰性であり, 対照群および CDX 適用群に差はみられなかった。

総括および考察

新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質(経口剤)である CDX の一般薬理作用を検討し, 上述の成績を得た。

まず, 中枢作用およびその最小作用量 (MED) は, Table 8 にしめすように, マウスに CDX 4,000 mg/kg までの経口投与は, ether 麻酔を増強せず, pentobarbital 睡眠時間を延長しなかった。また, 鎮痛作用も認めず, pentetrazol 痙攣に対し, 防御効果を示さなかった。したがって, CDX は中枢神経系に対し, 認むべき影響はなく, 長谷川ら⁴⁾による報告と一致していた。

つぎに, 自律神経系等に対する作用およびその MED は, Table 9 にしめすように, 摘出モルモット心房(10^{-3} g/ml) および気管筋 (10^{-3} g/ml), 摘出ウサギ腸管 (2×10^{-3} g/ml) ならびに摘出ラット非妊子宮および妊娠子宮 (5×10^{-4} g/ml) でそれぞれ抑制作用を認めた以外は, ウサギ血圧, 呼吸および心電図 (100 mg/kg), ウサギ皮膚血管透過性 (1,000 μ g), 摘出ウサギ耳殻血管灌流 (2×10^{-3} g/ml), 摘出モルモット腸管 (5×10^{-3} g/ml), マウス骨格筋 (4,000 mg/kg) およびウサギ角膜に対し, 影響を与えなかった。

以上のような CDX の作用のうち, 摘出心臓抑制作用は atropine によって拮抗されなかった。一方, 平滑筋に対しては腸管, 気管および子宮を抑制した。その際, Ach および barium chloride に対し, ほとんど拮抗作用をしめさなかったが, 軽度ながら抗ヒスタミン作用がみられた。このように CDX は生体位では認むべき影響はなかった。

このような CDX の作用を長谷川ら⁴⁾による報告と比較すると, 作用は同一であり, 私どもの実験で作用の認められた摘出モルモット心房 (抑制— 10^{-3} g/ml) および気管筋 (抑制— 10^{-3} g/ml), 摘出ウサギ腸管 (抑制— 2×10^{-3} g/ml) ならびに摘出ラット非妊および妊娠子宮 (抑制— 5×10^{-4} g/ml) は, 適用薬物濃度がより高いことによるものと考えられる。

上述の CDX の作用およびその MED を cephalixin などの構造類似の 1, 2 化合物^{5), 6)}のそれと比較すると, Table 10 にしめすように, 作用は呼吸, 心電図および血管を除きほとんど同一である。つぎに, MED は生体位では他のものより大量であり, 摘出臓器では同一程度であった。これを特に cephalixin と比較すると, 気管筋で同一であり, 非妊子宮で CDX が強い (2 倍) のを除き, MED はいずれも大であった。

ところで, CDX の MIC は, *Staphylococcus epider-*

Table 10 Pharmacological effects of cefadroxil and related antibiotics

	Animal	Cefadroxil		Cephalexin		Cefradine		Cephaloglycin*	
		Action	MED	Action	MED	Action	MED	Action	MED
Blood pressure	rabbit	no effect	100 mg/kg	no effect	100 mg/kg	no effect	80 mg/kg	no effect	100 mg/kg
Respiration	rabbit	no effect	100 mg/kg	accelerated	100 mg/kg	no effect	80 mg/kg	no effect	100 mg/kg
Heart ECG	rabbit	no effect	100 mg/kg	bradycardia	10 mg/kg	no effect	100 mg/kg	no effect	
Heart excised	guinea pig	inhibited	10^{-3} g/ml	inhibited	2×10^{-4} g/ml	inhibited	10^{-3} g/ml	no effect	4×10^{-5} g/ml
Vessel perfusion	rabbit	no effect	2×10^{-2} g/ml	dilated	10^{-3} g/ml	dilated	5×10^{-3} g/ml		
Vessel permeability	rabbit	no effect	1,000 μ g	stimulated	10 μ g	stimulated	1,000 μ g		
Intestine excised	rabbit	inhibited	2×10^{-3} g/ml	inhibited	2×10^{-4} g/ml	no effect	10^{-3} g/ml	no effect	4×10^{-2} g/ml
Intestine excised	guinea pig	no effect	5×10^{-3} g/ml	inhibited	2×10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml		
Trachea excised	guinea pig	inhibited	10^{-3} g/ml	inhibited	10^{-3} g/ml	inhibited	2×10^{-3} g/ml		
Uterus excised	rat	inhibited	5×10^{-4} g/ml	inhibited	10^{-3} g/ml	inhibited	2×10^{-3} g/ml		
Uterus excised	pregnant rat	inhibited	5×10^{-4} g/ml	inhibited	10^{-4} g/ml	inhibited	2×10^{-4} g/ml		

* Report of T. MINESHITA *et al*

midis では1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pyrogenes* では0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* では12.5 $\mu\text{g/ml}$, また, ヒトに CDX の 500 mg を経口投与した時の最高血中濃度は 11.70~21.20 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている^{11,12}。これらと上述の MED を比較すると, MED はいずれも100~2,600倍ではるかに高濃度であり, したがって, 臨床応用が経口適用であることを考慮に入れると, CDX は臨床応用に際して, 安全性は非常に高いと考えられる。

CDX 25~100 mg/kg を1回および7日間連続適用したラットの体重の増加度, 尿量, Na および K 排泄量ならびに尿所見では, いずれも対照群および CDX 適用前に比べほとんど変化はなかった。

引用文献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 324~330, 1977
- 2) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin, and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 331~338, 1977
- 3) Report of Bristol: Cefadroxil (BL-S578).

- 4) 長谷川嘉成, 武藤紀生, 森田真寿行: Cefadroxil の一般薬理作用. *Jap. J. Antibiotics* 32 (12): 1356~1371, Dec. 1979
- 5) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 蓮石英樹: Cephadrine に関する薬理学的研究, 第1報, 一般薬理作用. *Chemotherapy* 23: 19~28, 1975
- 6) 峰下鎮雄, 上田元彦, 松村彰一, 沢井守治, 木本定利, 宇野 攻, 森茂榮一, 塩見輝雄: Cephaloglycin および Desacetylcephaloglycin の薬理一般作用. *Chemotherapy* 18: 45~52, 1970
- 7) BURGISON, R. M.: Animal techniques for evaluating anticonvulsant, in *pharmacologic techniques in drug evaluation*. ed. by J. H. Nordine & P. H. Siegler, p. 348, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1964
- 8) EDDY, N. B. & D. LEIMBACH: Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 107: 385~393, 1953
- 9) TISLOW, R. F.: Evaluation of sedative-hypnotics in the course of psychopharmacological testing. in *selected pharmacological testing methods*. vol. 3, ed. by A. Burger, p. 421, Marcel Denker, Inc., N. Y., 1968

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CEFADROXIL REPORT 1. GENERAL PHARMACOLOGY

HARUE ARATANI, SHIZUKO KONO, HIDEKI TATEISHI and
YASUMITSU YAMANAKA*

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine
and *Department of Pharmacology, Medical College of Oita

Cefadroxil (CDX), a new cephalosporin antibiotic for oral administration, was investigated on its general pharmacology.

1. CDX was given orally in mice at a dose of 4,000 mg/kg, and no effect of the drug was observed on ether anesthesia, pentobarbital sleep, pentetrazol convulsions, analgesic action and muscle-relaxing action.

2. CDX was investigated *in situ* and *in vitro* on the effects upon autonomic nervous system. No effect of the drug was observed on blood pressure, respiration and ECG at a dose of 100 mg/kg. Inhibitory action *in vitro* was generally observed on isolated organs at a concentration of more than 500 $\mu\text{g/ml}$.

3. CDX was given in rats for 7 days at a dose of 100 mg/kg, and no influence was noted on urinary excretion and its electrolytes.