

## Cinoxacinの一般薬理作用 (1)

## 中枢神経系に対する作用

山本研一・吉村弘二・松下 享

塩野義製薬株式会社研究所・神経薬理

マウス、ラットおよびネコを使用し、Cinoxacin を単回投与または反復投与したときの中枢作用を行動、脳波および脊髄反射を指標に解析、あわせて神経筋接合部におよぼす影響を検討し Nalidixic acid および Piromidic acid と比較を行なった。

マウスまたはラットに Cinoxacin 500 mg/kg を経口投与すると骨格筋の弛緩、活動性の低下、歩行失調などの体性機能の低下と鎮静症状が現われた。また同一用量の投与によりマウスではごく軽度の体温下降、強化麻酔、自発運動の減少が現われ、ラットでは骨格筋に対する直接作用によりその興奮性が低下した。しかしこれ以外の中枢作用試験項目やラットおよびネコの脳波パターンには著しい影響は認められなかった。Cinoxacin を7～9日間反復投与すると単回投与時にみられた諸作用はむしろ減弱ないし消失する傾向を示した。また、Cinoxacin には Nalidixic acid にみられる痙攣や発作発射誘発作用のようなげいし中枢神経刺激作用はないので、中枢神経系に対する作用は対照薬に較べて軽度と判定された。

## 結 言

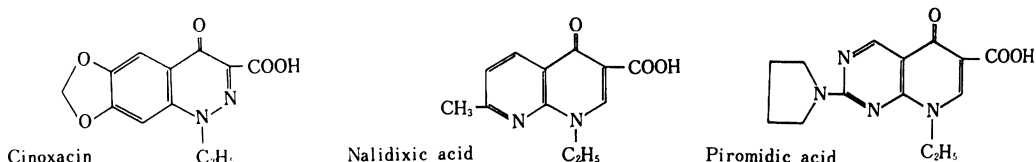
1-ethyl-1, 4-dihydro-4-oxo [1, 3] dioxolo-[4, 5-g] cinnoline-3-carboxylic acid (Cinoxacin) はアメリカの Eli Lilly 社で開発された、グラム陰性菌に抗菌作用を有する新しい合成化学療法剤である<sup>1)</sup>。しかしながら、本薬物は主としてラットにおいて血尿、結晶尿、水腎症など腎機能に影響をおよぼすといわれ<sup>2)</sup>、また、臨床的にこの系統の薬物には悪心、嘔吐、めまい、頭痛、錯乱、視覚障害、頭蓋内圧亢進、大発作痙攣など中枢神経系に由来する副作用のあることが報告されている<sup>3-5)</sup>。本報告は薬物安全性を確認する立場から Cinoxacin の中枢神経系および神経筋接合部への影響を検討したものである。

## 実 験 材 料

## 1. 使用薬物

Cinoxacin は  $C_{12}H_{10}N_2O_5$  の組成をもつ無臭の淡黄色結晶で味は苦い。非常に安定で、融点は約 265 °C である。本品は氷酢酸、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトン、クロロホルムに溶けにくく、メタノール、無水エタノール、氷酢酸エチルにきわめて溶けにくく、水、エーテル、ベンゼン、ヘキサンにほとんど溶けない。水に難溶のため、実験に際しては 0.5% CMC (carboxylmethyl cellulose sodium salt) 懸濁液として使用した。静脈内注射には 1 N NaOH を用いて溶液とし、その後 0.1 N HCl を適量加えて pH 7 附近

Fig. 1 Chemical structures of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid



に調整し使用した。対照薬物の Nalidixic acid および Piromidic acid も 0.5% CMC 懸濁液とした。Cinoxacin および対照薬物の化学構造式を Fig. 1 に示した。薬物の投与量は急性毒性試験ではマウス体重 10 g 当り 0.2 ml, ラット体重 100 g 当り 2 ml, その他の実験ではすべてマウス体重 10 g 当り 0.1 ml, ラット体重 100 g 当り 1 ml でそれぞれ胃ゾンデにより, ネコでは 5~10 ml の 0.5% CMC に懸濁し, ネラトンカテーテルにより経口的に投与した。対照群には薬物群と同一量の 0.5% CMC 懸濁液を投与した。

## 2. 実験動物

体重 15~25 g の雄性 DS 系マウス, 体重 150~360 g の雄性 SHIONOGI-Wistar 系ラット, 体重 3.4~5.5 kg の雌性ネコを使用した。なお, 実験方法の詳細については各実験項目の冒頭に記述する。

## 実験方法および実験結果

### 1. 急性毒性

マウスとラットに薬物を経口的に単回投与し, 以後 10 日間の観察における死亡率を調べ, BLISS 法<sup>6)</sup>により LD<sub>50</sub> を算出した。

#### 1) マウス

Cinoxacin 1,500~3,000 mg/kg による死亡例の大半は投与 3~24 時間以内に現われ, LD<sub>50</sub> は 2,296.8 (1,904.4~2,770.0) mg/kg である。また Nalidixic acid 2,000~5,000 mg/kg による死亡例の大半は投与 24 時間以内に現われ, LD<sub>50</sub> は 3,364.5 (2,839.8~3,986.2) mg/kg を示したが, Piromidic acid では 10,000 mg/kg の大量投与でも全く死亡例は認められなかった。死亡例の剖検により, Cinoxacin 1,500~3,000 mg/kg では肺の出血, 水腫, 肝の蒼白, 腎の出血, 蒼白, 水腎, 脾の蒼白, 小腸の弛緩, Nalidixic acid 2,000~5,000 mg/kg では肺, 腎など Cinoxacin と同様の变化と, 肝, 脾, 睾丸などに萎縮性の变化が観察された。

#### 2) ラット

Cinoxacin 3,000~6,000 mg/kg の投与により, 体重, 摂餌量は 1~5 日にわたり減少し, 死亡例の大半は投与 2~7 日後に現われた。LD<sub>50</sub> は 6,052.6 (4,006.3~9,144.0) mg/kg である。Nalidixic acid 500~4,000 mg/kg の投与により, 体重, 摂餌量は投与後 1~2 日の間, 一過性に減少し, 大半の死亡例は 3~24 時間以内に現われた。LD<sub>50</sub> は 2,085.6 (1,574.0~2,763.5) mg/kg である。一方, Piromidic acid では 10,000 mg/kg の大量投与でも全く死亡例は認められなかった。ラットの剖検から, Cinoxacin 1,000~6,000 mg/kg で

は肺全葉の出血, 水腫, 水腎, 腎の出血と結晶残留, 脾の蒼白, 萎縮, 睾丸, 脾, 精のうの萎縮, 膀胱内結晶残留, 出血および尿管症が認められた。Nalidixic acid 1,000~4,000 mg/kg では肺全葉の出血, 水腫, 肝の蒼白, 腎の蒼白, 出血および水腎, 脾の蒼白が認められた。Piromidic acid 10,000 mg/kg 投与の 10 日間生存例においては肺全葉の点状出血が観察された。

### 2. 一般症状

マウス, ラットおよびネコの行動を薬物投与後, 経時的にマウス, ラットでは IRWIN<sup>7)</sup> の check list により, ネコでは山本<sup>8)</sup>の方法に従って観察した。

#### 1) マウス

Cinoxacin は 100 mg/kg の用量まで行動変化はみられないが, 250~500 mg/kg では投与 15 分頃から軽度の骨格筋の弛緩, 四肢の虚弱などの体性行動の変化が認められ, 60 分後に最大に達し, 以後回復に向かった。また 250 mg/kg で投与 6 時間後, 500 mg/kg では投与 6 時間, 24 時間後の尿中に結晶が観察された。1,000 mg/kg では上記の症状が増強され, 鎮静作用, 敏捷性の低下および軽度の散瞳, 流涙などの自律機能変化があらわれ尿中に結晶が観察された。2,000 mg/kg ではさらに立直り反射, 耳介反射の消失, 体温の下降, 呼吸抑制が現われ, 5 例中 1 例は 24 時間以内に死亡した。Nalidixic acid は 250 mg/kg の用量で投与後 5 分頃から骨格筋の弛緩, 四肢の虚弱および活動性の低下が認められ, 30 分後に最大に達し, 以後回復に向かった。500 mg/kg 以上の用量では Cinoxacin に比べて骨格筋弛緩作用, 歩行失調, 反射の消失など体性機能の抑制が著しくさらに意識水準の低下, 角膜の白濁化, 体温下降, 呼吸抑制などが認められた。1,000 mg/kg では 5 例中 1 例が 1 時間 30 分後に死亡した。Piromidic acid では 5,000 mg/kg の用量でも著しい行動変化は認められなかった (Table 1)。

#### 2) ラット

Cinoxacin 500~1,000 mg/kg では投与 15~30 分頃から敏捷性の軽度の低下, 鎮静症状など意識水準の低下が現われ, 投与 1~2 時間後には骨格筋の弛緩, 四肢の虚弱, 歩行失調, 自発運動の減少など体性行動の抑制が軽度~中等度に認められ, 食欲は低下した。24 時間後の尿中には無晶性ないし針状の結晶が観察された。2,000~3,000 mg/kg では上記症状が著しく増強され, さらに体温下降, 血尿, 下痢, 呼吸抑制など自律行動の変化が現われた。3,000 mg/kg では 5 例中 1 例が 5 日目に死亡した。Nalidixic acid は 100~2,000 mg/kg の用量で Cinoxacin と同様の骨格筋弛緩を主症状とする体性行動の変化が現われたが, 用量的には Nalidixic

Table 1 Effects of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid on gross behavior in mice

Behavior	Drug Dose (mg/kg p.o.)	Cinoxacin				Nalidixic acid				Piromidic acid
		100	250~500	1,000	2,000	100	250	500	1,000	5,000
Conscious behavior										
Decrease of alertness			±	+	+	±		+	卍	
Passivity					+			+	卍	
Sedateness			±	+	卍			+	卍	
Somatic behavior										
Hypoactivity			±	+	卍	±	+	卍	卍	
Hyperactivity										±
Ataxia					±			卍	卍	
Abnormal posture					±			卍	卍	
Muscle relaxation			+	+~卍	卍		+	卍	卍	
Leg weakness			+	+~卍	卍		+	卍	卍	
Disappearance of righting reflex					±			+	卍	
Disappearance of pinna					±			+	卍	
Disappearance of corneal								+	卍	
Disappearance of withdrawal								+	卍	
Tremor by touch								±	±	
Autonomic behavior										
Mydriasis					±					±
Lachrymation			±	±	±			+	+	
Corneal opacity									+	
Hypothermia					+			+	卍	
Crystalluria			+	卍	卍					
Respiratory depression					+		±	卍	卍	
Mortality		0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5

± : Slight, + : Moderate, 卍 : Marked, 卍 : Extreme

Enclosed area shows characteristic behavior caused by oral administration of each drug.

acidの方が強く、たとえば2,000 mg/kgの用量で5例中3例が数時間以内に死亡した。Piromidic acidは5,000~10,000 mg/kgの用量でもごく軽度の骨格筋の弛緩を示したにすぎない。

### 3) ネ コ

Cinoxacin 40~100 mg/kgの経口投与では行動に著変は認められなかった。250 mg/kgでは3例中1例に200分後、嘔吐が出現し、軽度の鎮静作用と社交性の消失が認められた。500~1,000 mg/kgでは投与50~120分後全例に嘔吐が現われ、その後行動は鎮静的になり、社交性も消失した。しかし、24時間後にはすべての行動変化は回復した。その他の体性、自律行動には著変は認められなかった。Nalidixic acid 40~100 mg/kgの経口投与では行動に著変は認められなかった。250~500 mg/kgでは全例に10~90分後、嘔吐が現われ、鎮静

的になり社交性も消失、呼吸は多少促進する例も認められたが、24時間後には回復した。その他の行動には著変は認められなかった。Piromidic acid 1,000 mg/kgの経口投与では行動に著変は認められなかった (Table 2)。

### 3. 体温への影響

25 ± 1 °Cに調整された飼育室でマウス1群8匹の直腸温をサミスター検温計により薬物単回投与後経時的に、および1日1回7日間の反復投与では、連日投与30, 60, 120, 180分後に体温変化を観察した。

1) 単回投与 : Cinoxacin 100 mg/kgでは体温の下降はみられないが、500 mg/kgではごく軽度の体温下降 (0.4 °C)、1,000 mg/kgで投与15分から5時間にわたって著しい体温下降 (3.4 °C) がみられた。Nalidixic acidでは100 mg/kgで軽度 (0.5 °C)、500 mg/kg

Table 2 Effects of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid on gross behavior in the cat

Behavior	Dose (mg/kg p.o.)	Drug		Cinoxacin			Nalidixic acid		Piromidic acid
		Control	40~100	250	500~1,000	40~100	250~500	1,000	
General behavior									
Sleep		±	±	±		±	±		±
Sedateness				±	+		+		
Alertness		+	+	+	+	+	+		+
Excitement									
Emotional behavior									
Disappearance of aggression		-		-	-		-		-
Disappearance of sociability		-		±	+		+		-
Decrease of appetite		-		-	-		-		-
Somatic behavior									
Vocaling		-		-	-		-		-
Licking		-		-	-		-		-
Disturbance of gait		-		-	-		-		-
Catalepsy		-		-	-		-		-
Convulsion		-		-	-		-		-
Respiratory rate (Increase)		-		-	-		-	~±	-
Autonomic behavior									
Eyelid		-		-	-		-		-
Pupil		-		-	-		-		-
Nict. memb. dilation		-		-	-		-		-
Piloerection		-		-	-		-		-
Salivation		-		-	-		-		-
Lachrymation		-		-	-		-		-
Vomiting		-		±	+		+		-
EKG		-		-	-		-		-

- : None, ± : Slight, + : Moderate, ++ : Marked,

では中等度 (1.1°C), 1,000 mg/kg では著しい体温下降 (2.5°C) を示したが, Piromidic acid では 1,500 mg/kg の用量でも全く体温の変化は認められなかった (Fig. 2)。

2) 反復投与: Cinoxacin 100 mg/kg では7日間の連投により体温変化はみられないが, 500 mg/kg では第1日目のみ投与 30, 60分後に軽度の体温下降がみられたが, 2日以後は, 体温下降はなく, 4~5日目では投与2~3時間後に対照群に比較し, 体温はむしろ上昇する傾向を示した。Nalidixic acid 200, 500 mg/kg では第1日目の体温下降は反復投与により次第に抑制される傾向を示した。Piromidic acid 300, 1,500 mg/kg では7日間の反復投与によっても体温の変化は認められなかった。なお, Cinoxacin 500 mg/kg の反復投与7日目のマウスでは, 剖検により膀胱内に白色の結晶を認

めた。

#### 4. 強化麻酔作用

1群10匹のマウスを用い, 単回投与では各薬物の最高用量のみ投与 15, 30, 60, 120, 180分後に, それ以下の用量および1日1回の反復投与では反復3, 5, 7日目に Cinoxacin, Piromidic acid では投与60分後に, Nalidixic acid では15分後に Thiopental-Na 35 mg/kg を静脈注射し, GIRNDT<sup>9)</sup> の麻酔深度測定法に従い, 深麻酔時間が10分以上継続したものを薬物作用ありとし強化麻酔作用を検討した。

1) 単回投与: Cinoxacin 1,000 mg/kg では投与 15, 30, 60, 120, 180分後にそれぞれ 40, 50, 80, 30, 10%の強化麻酔作用を示し, 100, 500, 750 mg/kg の用量では 60分後にそれぞれ 0, 10, 20%の強化麻酔作用が認められた。Nalidixic acid では 100, 200,

Fig. 2 Effects of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid on body temperature in mice by single administration

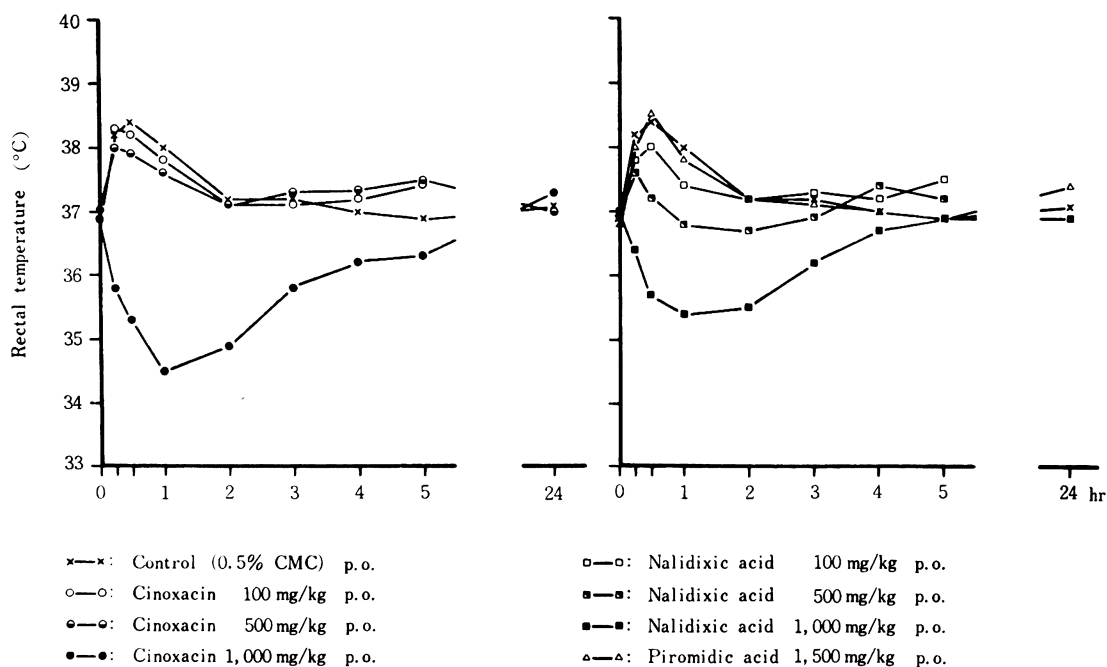
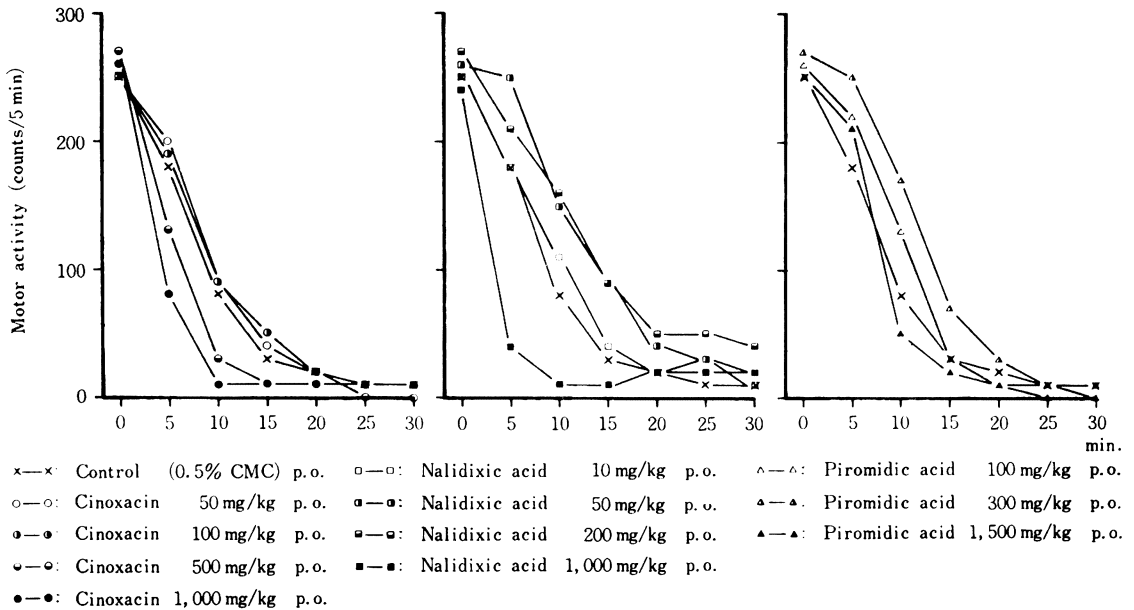


Table 3 Effects of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid on potentiated narcosis in mice by single and repeated administration

Drug	Dose (mg/kg) p. o.	No. of mice	Potentiated narcotic activity (%)				
			Single administration	Repeated administration (day)			
				1st	3rd	5th	7th
Control (0.5% CMC)	—	10	0	—	—	—	—
Cinoxacin	100	10	0	0	0	0	0
	500	10	10	10	0	0	0
	750	10	20	—	—	—	—
	1,000	10	80	—	—	—	—
Nalidixic acid	100	10	0	—	—	—	—
	200	10	20	20	0	0	0
	500	10	70	70	80	100	80
	1,000	10	100	—	—	—	—
Piromidic acid	300	10	0	0	0	0	0
	1,500	10	0	0	0	0	0

Cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid were administered 60, 15, 60 min. before intravenous injection of 35 mg/kg of thiopental-Na, respectively.

Fig. 3 Effects of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid on spontaneous motor activity in mice



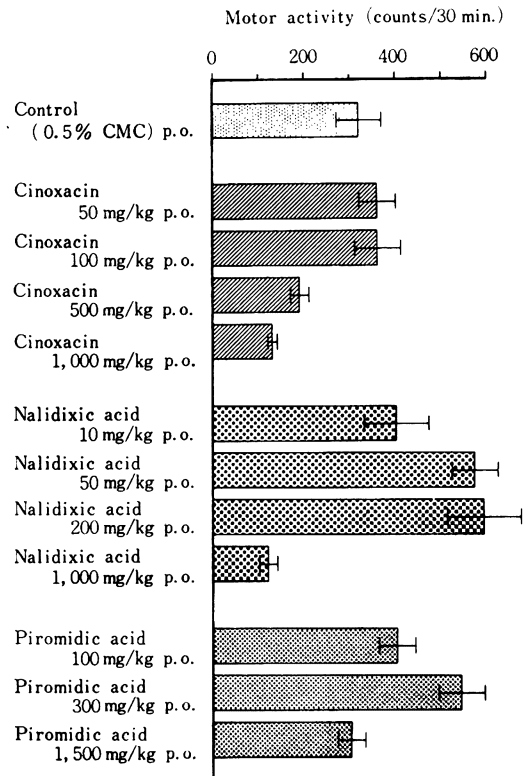
500, 1,000 mg/kg の用量で投与 15 分後にそれぞれ 0, 20, 70, 100% の強化麻酔作用を示したが, Piromidic acid では 300, 1,500 mg/kg の用量でも全く作用は認められなかった (Table 3)。

2) 反復投与: Cinoxacin 100 mg/kg では反復投与によっても全く作用はみられないが, 500 mg/kg では投与第 1 日目群に 10% の強化麻酔作用がみられた。しかし, 以後反復 3, 5, 7 日目投与群ではその作用は消失した。なお, 500 mg/kg の反復投与 5, 7 日目マウスでは, 剖検により膀胱内に白色の結晶が認められた。Nalidixic acid 200 mg/kg では投与第 1 日目投与群に 20% の強化麻酔作用を示したが, 反復 3, 5, 7 日目投与群ではその作用は消失した。500 mg/kg では第 1 日目投与群で 70% の強化麻酔作用を示し, 以後 3 日目群 80%, 5 日目群 100%, 7 日目群 80% の作用を示した。Piromidic acid 300, 1,500 mg/kg では反復投与によっても強化麻酔作用は全く認められなかった (Table 3)。

5. 自発運動

SVENSSON & THIEME<sup>10)</sup> の原理に基づく Animex activity meter で実験を行なった。5 分間の運動量が 151~295 counts を示すマウスを選び, 薬物投与 30 分後にマウスを 1 匹ずつ計量装置上の箱 (23×37×30 cm) に入れ, 以後 5 分間隔で 30 分間の運動量を 1 群 10 匹として測定した。

Fig. 4 Effects of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid on spontaneous motor activity in mice



Cinoxacin 50, 100 mg/kg では対照群の運動量と全く変わらないが, 500, 1,000 mg/kg では 5~15 分値にいずれも有意の運動減少を示し, 30 分間の総運動量でも有意の減少が認められた。Nalidixic acid 10 mg/kg では対照群の運動量と変わらないが, 50~200 mg/kg では 5~15 分値および 30 分間の総運動量が有意に増加し, 500, 1,000 mg/kg では 5~10 分値および 30 分間の総運動量が逆に有意に減少した。Piromidic acid 100 mg/kg では対照群の運動量とほとんど変わらないが, 300 mg/kg では 5, 10 分値および 30 分間の総運動量が有意に増加し, 1,500 mg/kg では対照群の運動量との間に有意の差は認められなかった (Fig. 3, 4)。

#### 6. 回転棒試験

DUNHAM & MIYA<sup>11)</sup> の装置を用い, 1 群 10 匹のマウスを毎分 4 回の速度で回転している回転棒上にのせ 2 分以内に落下したものを薬物作用ありとし, 単回投与では薬物投与 15, 30, 60, 120, 180 分後に, 1 日 1 回 7 日間の反復投与では連日投与 15, 30 分後に測定した。

1) 単回投与: Cinoxacin 100, 500 mg/kg では全く回転棒の抑制はみられないが, 1,000 mg/kg では投与 15, 30 分後に 10% の抑制作用を示した。Nalidixic acid 100 mg/kg では回転棒の抑制はみられないが, 500 mg/kg では 15, 30, 60 分後にそれぞれ 60, 20, 10%, 1,000 mg/kg では 15, 30, 60, 120, 180 分後にそれぞれ 90, 80, 40, 30, 10% の回転棒の抑制を示したが, Piromidic acid は 1,500 mg/kg でも作用は認められなかった。

2) 反復投与: Cinoxacin 100, 500 mg/kg では 7 日間の反復投与によっても全く回転棒の抑制は認められなかった。なお, 500 mg/kg の反復投与 7 日目のマウスでは剖検により, 膀胱内に白色結晶が認められた。Nalidixic acid 200 mg/kg では作用はみられないが, 500 mg/kg では第 1 日目の 15 分後に 40% の回転棒の抑制がみられ, 以後 2 日目 10%, 3, 4 日目 0%, 5 日目 10%, 6 日目 0%, 7 日目 10% と回転棒の抑制率は減少した。Piromidic acid 300, 1,500 mg/kg では 7 日間の反復投与によっても全く作用は認められなかった。

#### 7. 懸垂試験

1 群 10 匹のマウスを用い, COURVOISIER<sup>12)</sup> の方法に従い, 高さ 30 cm の水平に張られた直径 1 mm の針金にマウスを両前肢で把握させ, 3 回繰り返す, 3 回とも 10 秒以内に後肢を針金にかけることができない場合を薬物作用ありとし, 単回投与では薬物投与 15, 30, 60, 120, 180 分後に, 1 日 1 回 7 日間の反復投与では連日投与 15, 30, 60 分後に懸垂作用を検討した。

1) 単回投与: Cinoxacin 100, 500 mg/kg の用量では全く作用はみられないが, 1,000 mg/kg では投与 15, 30, 60 分後にそれぞれ 20, 30, 10% の懸垂抑制作用が認められた。Nalidixic acid 100, 200 mg/kg では全く作用はみられないが, 500, 1,000 mg/kg ではそれぞれ投与 15 分後に 40, 80%, 30 分後に 40, 70%, 60 分後に 10, 20%, 120 分後に 10, 10% の抑制作用が認められた。Piromidic acid は 1,500 mg/kg の大量投与でも全く作用は認められなかった。

2) 反復投与: Cinoxacin 100, 500 mg/kg では 7 日間の反復投与でも全く懸垂抑制作用は認められなかった。Nalidixic acid 200 mg/kg では作用はみられないが, 500 mg/kg では第 1 日目の 50% の懸垂抑制作用は 5 日目に 20%, 6, 7 日目には 10% に減少した。Piromidic acid 1,500 mg/kg は全く作用は認められなかった。

#### 8. 立直り反射試験

1 群 10 匹のマウスを用い, 水平仰臥の体位をとらせ 30 cm の高さから落下させ異常な体姿 (on side, on back) で着地したものを薬物作用ありとし, 単回投与では薬物投与 15~180 分後に, 1 日 1 回 7 日間の反復投与では連日投与 15, 30, 60 分後に正向反射に対する作用を検討した。

1) 単回投与: Cinoxacin 100, 500, 1,000 mg/kg, Nalidixic acid 100, 200, 500, 1,000 mg/kg, Piromidic acid 300, 1,500 mg/kg はいずれも全く正向反射の抑制は認められなかった。

2) 反復投与: Cinoxacin 100, 500 mg/kg, Nalidixic acid 200, 500 mg/kg, Piromidic acid 300, 1,500 mg/kg はいずれも 7 日間の反復投与でも全く正向反射の抑制は認められなかった。

#### 9. 抗痙攣作用

1 群 10 匹のマウスを用いた。50 mA, 0.2 sec による電撃痙攣<sup>13)</sup>, Pentetrazol (85 mg/kg, s.c.) による痙攣に対して Cinoxacin 100, 500, 1,000 mg/kg, Nalidixic acid 200, 500, 1,000 mg/kg, Piromidic acid 300, 1,500 mg/kg の用量でいずれの薬物も抗痙攣作用を示さなかった。

#### 10. 痙攣誘発作用

1 群 10 匹のマウスを用いた。4.2 mA, 0.2 sec の電撃ショック, 50 mg/kg の Pentetrazol および 1.3 mg/kg の Picrotoxin 皮下注射による 10% 以内の痙攣作用が, 薬物経口投与 15~60 分後に増強されるかどうか調べた。Cinoxacin および Piromidic acid の 2 薬物は電撃, Pentetrazol, Picrotoxin 痙攣の増強作用は全く認められなかった。Nalidixic acid では 500, 1,000

Table 4 Effects of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid on electroshock-, pentetrazol- and picrotoxin-induced convulsive activity in mice

Drug	Dose (mg/kg) p. o.	No. of mice	Appearance of convulsion (%)		
			Electroshock <sup>1)</sup>	Pentetrazol <sup>2)</sup>	Picrotoxin <sup>3)</sup>
Control (0.5% CMC)	—	10	0	10	10
Cinoxacin	100	10	0	0	10
	500	10	0	0	10
	1,000	10	0	10	0
	200	10	0	0	0
Nalidixic acid	500	10	0	20	10
	1,000	10	0	60	10
	300	10	0	0	0
Piromidic acid	1,500	10	0	10	0

1) : Electroshock 4.2 mA, 0.2 sec.

2) : Pentetrazol 50 mg/kg, s. c.

3) : Picrotoxin 1.3 mg/kg, s. c.

mg/kg の用量でそれぞれ 20, 60% の Pentetrazol 痙攣が観察されたが、電撃、Picrotoxin 痙攣の増強作用は認められなかった (Table 4)。

#### 11. 条件回避反応

Sidman 型条件回避を学習している 8 週齢の雄性ラットを用いた。1 群 4 匹とし、5 秒毎に床から電撃ショックを与え、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により、薬物を経口投与し 30~90 分後におけるレバー押し反応、電撃回避率を測定した。各薬物の用量は行動におよぼす影響を観察し、条件反応実験に許容される最大量を選定した。すなわち Cinoxacin 200 mg/kg, Nalidixic acid 200~400 mg/kg, Piromidic acid 600 mg/kg である。Cinoxacin, Piromidic acid は反応数、電撃回避率をやや増加させたが有意差は認められなかった。一方、Nalidixic acid 400 mg/kg の用量では 4 例中 3 例に反応数、回避率が有意 ( $p < 0.05$ ) に減少したが、200 mg/kg では作用は認められなかった。

#### 12. 脊髄反射への作用

8 週齢の雄性ラットを Pentobarbital で麻酔し、常法に従って脊髄を露出し、L<sub>6</sub> または S<sub>1</sub> の後根刺激による単、多シナプス反射を同側および対側の L<sub>6</sub> 前根より記録した。

Cinoxacin 100 mg/kg の経口投与、10 mg/kg の静脈注射、Nalidixic acid 200 mg/kg の経口投与、10 mg/kg の静脈注射、Piromidic acid 300 mg/kg の経口投与、30 mg/kg の静脈注射では単および多シナプス

反射に著変は認められなかった。

#### 13. 脳波による中枢作用解析

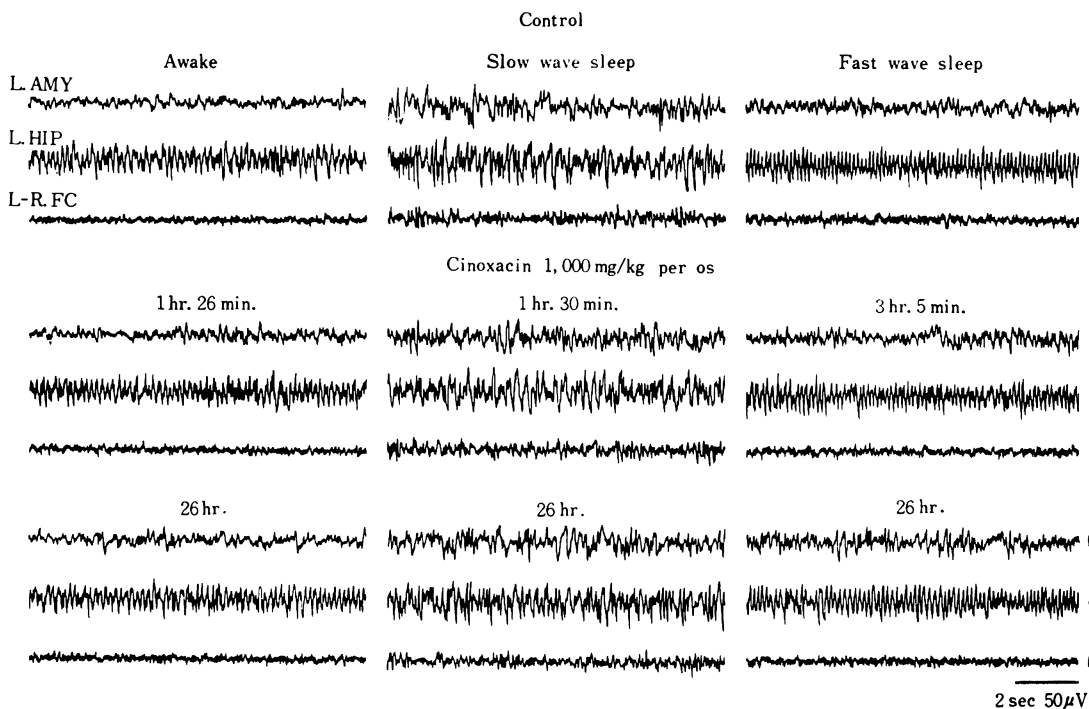
##### 1) 実験方法

a) ラット：体重 350~360 g の雄性 Wistar 系ラット 10 匹を用い、Pentobarbital-Na 60~70 mg/kg 腹腔内注射麻酔下に東大脳研型脳定位固定装置 (ラット用固定枠) に固定し、新皮質 (FC) 電極は先端を丸くした直径約 1 mm のビスを前頭部左右の骨上に装着した。扁桃核 (AMY)、海馬 (HIP) には先端 0.5 mm を残して絶縁した直径 0.15 mm の不銹鋼針金を極間距離 0.4 mm の双極電極として、DE GROOT <sup>14)</sup> のラット脳図譜を参考に挿入した。眼球運動記録用には直径 0.5 mm の銀玉電極を左右の顳骨上に装着した。それぞれの電極端は特製のコネクターにハンダ付けした後、歯科用セメント (ポリセット) により頭蓋骨に固定した。筋電図は頸部背側から記録した。

b) ネコ：体重 3.4~5.5 kg の雄性ネコ 11 匹を使用、山本らの方法 <sup>8)</sup> にしたがって、Pentobarbital-Na 30~40 mg/kg 腹腔内注射麻酔下に東大脳研型脳定位固定装置に固定し、新皮質感覚運動野 (ANT. SIG.) には先端直径 1 mm の銀玉電極を極間距離 3 mm として脳硬膜上におき、視床正中核 (CM)、外側膝状体 (GL)、視床下部腹内側核 (HVM)、扁桃核 (AMY) および海馬 (HIP) には先端 0.5 mm を残して絶縁した直径 0.22 mm の不銹鋼針金を極間距離 0.4 mm の双極電極としてそれぞれ JASPER & AJMONE-MARSAN <sup>15)</sup> の脳図譜にしたがい定位的に挿入し、Cannon plug にハンダ



Fig. 5 EEG pattern before and after oral administration of 1,000 mg/kg of cinoxacin in the rat  
L. AMY : amygdala, L. HIP : hippocampus, L.-R. FC : frontal cortex



付けた後、歯科用セメントにより頭蓋骨に固定した。

ラット、ネコともに脳波記録は術後1～2週間を経過手術侵襲からの回復をまって、防音室内において無麻酔、無拘束下に行なった。

## 2) ポリグラム

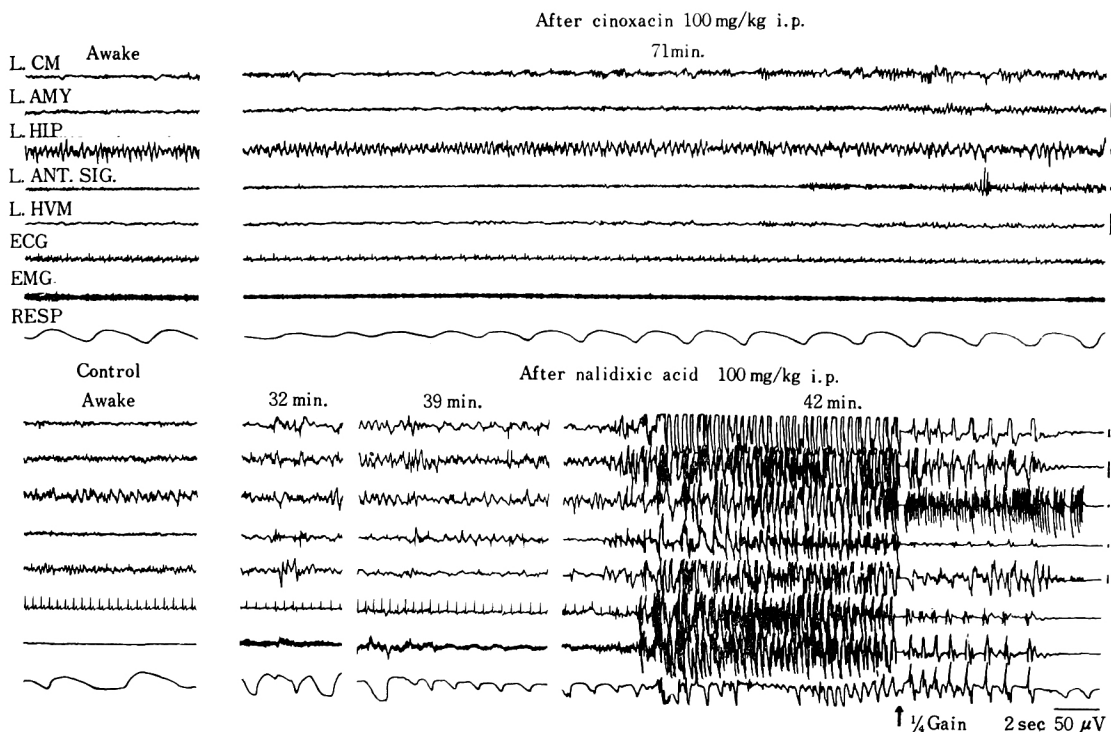
脳波を主とするポリグラムは脳波、心電図、眼球運動、筋電図および呼吸運動曲線により構成されている。

a) ラット：Cinoxacin 500, 1,000 mg/kg の経口投与では脳波パターンに著変は認められなかった (Fig. 5)。Nalidixic acid 500 mg/kg の経口投与では脳波パターンに著変は認められなかったが、1,000 mg/kg の経口投与では覚醒期における海馬  $\theta$  波の周波数が 7 Hz 前後から 5 Hz 前後に減少する傾向がみられた。しかしこの変化は 24 時間後にはほぼ回復した。また徐波睡眠期、速波睡眠期における脳波パターンには著変が認められなかった。Piromidic acid 1,500 mg/kg の経口投与では脳波パターンに著変は認められなかった。

b) ネコ：Cinoxacin 250～1,000 mg/kg の経口投与では、脳波パターンに著変は認められなかった。Nalidixic acid 250 mg/kg の経口投与では脳波パターンに著変は認められなかったが、500 mg/kg を投与した 2 例中 1 例に投与 141 分後海馬に局限した発作発射が認め

られた。以上の結果から Nalidixic acid の大量投与では発作発射の出現する可能性が示唆された。しかし Nalidixic acid 大量の経口投与では早期に嘔吐が現われ、投与した薬物の大部分は吐出されてしまうので大量経口投与の作用を正確に観察することは困難であった。そこで次の試みとして Cinoxacin および Nalidixic acid を腹腔内に注射、発作発射発現を含む中枢作用の検討を行なった。すなわち Cinoxacin 100 mg/kg の腹腔内注射では 2 例中 1 例に 1 分後から 24 分後にかけて嘔吐が出現したが発作発射は認められなかった (Fig. 6)。Nalidixic acid 40 mg/kg の腹腔内注射では 2 例とも 20～35 分後に嘔吐が出現したが、発作発射は認められなかった。100 mg/kg では 3 例中 2 例に投与 10～34 分後に嘔吐が出現し、その後動物はおちつきなく動いているが、32～36 分後頃より新皮質、視床正中核、扁桃核に、棘波を主とする限局性の発作発射が現われ始めた。投与 40～50 分後には新皮質、視床正中核から先行する全般性の大発作発射に移行し、動物は転倒して激しい間代性痙攣を発現、この全般性発作発射は 4 時間以上くりかえし現われた。しかし投与 20 時間後には痙攣発作は認められなかった (Fig. 6)。500 mg/kg の 1 例では激しい間代性痙攣を伴った全般性大発作発射が続いた

Fig. 6 Comparative EEG pattern before and after intraperitoneal injection of 100 mg/kg of cinoxacin and nalidixic acid in the cat



Note. Seizure discharges in all the leads corresponding to behaviorally clonic convulsion with nalidixic acid at 42 min.

後、90分後頃より不整脈が出現し、以後200分後まで発作発射、不整脈が続く数時間後には死亡した。Piroimidic acid 1,000 mg/kg の経口投与では脳波パターンの変化は全く認められなかった。

### 3) 脳波的睡眠図

静穏な環境下では、動物は覚醒 (AWAKE)、徐波睡眠 (SWS)、速波睡眠 (FWS) の3脳波水準を周期的にくりかえすが、これを連続的にグラフ化したものが脳波的睡眠図である。時間を定めて1日、7~8時間の連続ポリグラフ記録を行なうと発現する各脳波水準の割合は動物種、あるいは個体によりほぼ一定で中枢神経系の調和が示される<sup>16)</sup>。このため各薬物の脳波的睡眠図におよぼす影響はその中枢作用を示す一つの指標となる。

a) ラット: Cinoxacin 500 mg/kg の経口投与では対照との間に差異は認められなかった。1,000 mg/kg では4例中1例が2時間後頃まで主として覚醒状態を示したが、他の例では対照との間に差異は認められなかった (Fig. 7)。Nalidixic acid 500, 1,000 mg/kg の経口投与では1時間後頃まで主として覚醒状態を示したが以後は対照と同じリズムを示した。Piromidic acid

1,500 mg/kg の経口投与では対照との間に差異が認められなかった。

b) ネコ: Cinoxacin 40 mg/kg の経口投与では対照との間に差異は認められないが、100 mg/kg では投与1~3時間後頃より8時間後まで主として徐波軽睡眠が現われるようになり、徐波深睡眠および速波睡眠は著しく抑制された。250 mg/kg では投与2~3時間後頃より8時間後まで主として安静期が続き、徐波睡眠は著しく抑制された。しかし2日目には対照と同じリズムを示した (Fig. 8)。1,000 mg/kg では投与8時間後まで覚醒状態が続き、これに安静期が混入した。なお嘔吐が投与50分と6時間40分後に現われた。しかし2日目には対照と同じリズムを示し回復した。Nalidixic acid 40 mg/kg の経口投与では対照との間に差異は認められないが、100 mg/kg では投与1時間30分~2時間後頃まで徐波軽睡眠が続き、徐波深睡眠および速波睡眠の抑制が認められた。しかし投与3時間後頃より対照と同じリズムを示し回復した。250 mg/kg では投与2~3時間後頃まで徐波軽睡眠~安静期が続き、徐波深睡眠および速波睡眠の抑制が認められた。しかし投与3時間後頃

Fig. 7 Modification of sleep-wakefulness cycles caused by oral administration of 1,000 mg/kg of cinoxacin in the rat

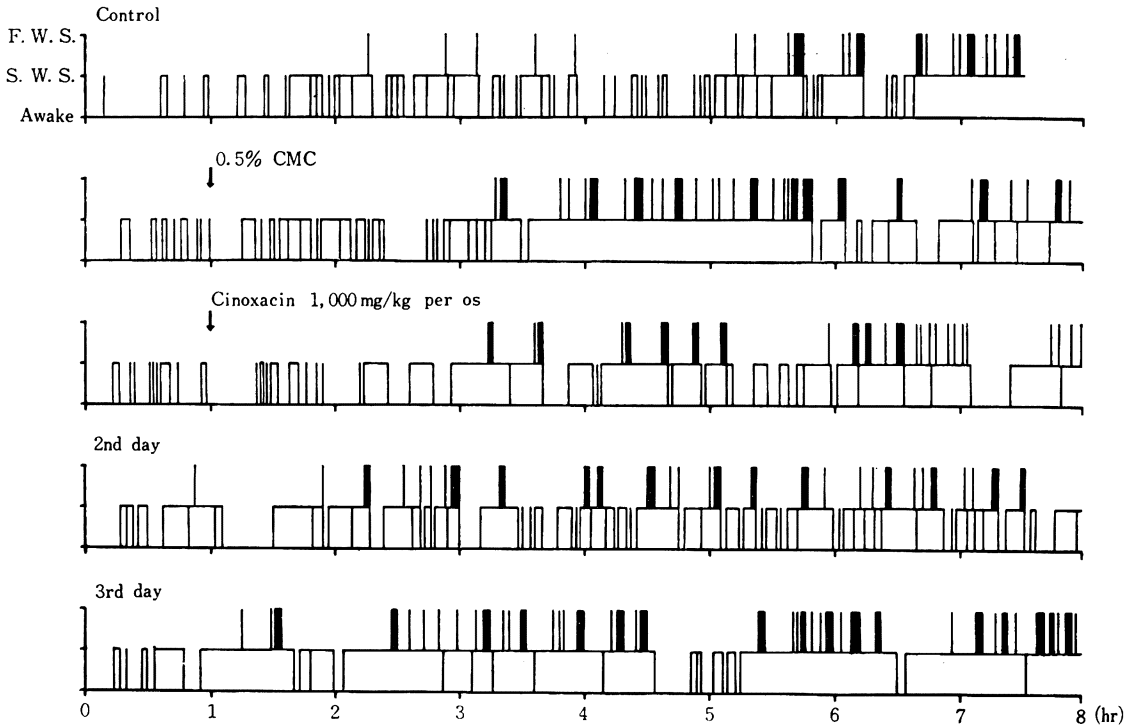
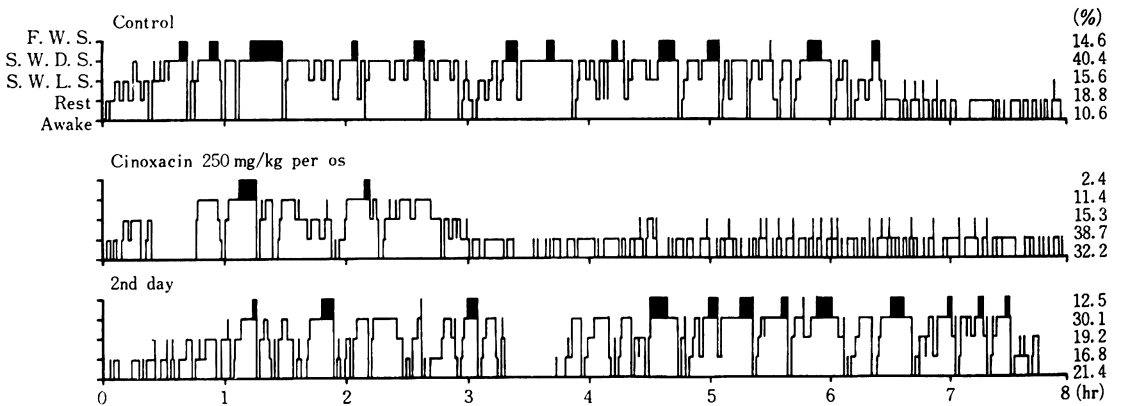


Fig. 8 Modification of sleep-wakefulness cycles caused by oral administration of 250 mg/kg of cinoxacin in the cat



より対照と同じリズムを示し回復した。なお嘔吐が投与1時間後頃に現われた (Fig. 9)。500 mg/kg では投与10~15分後に嘔吐が現われ、薬物を吸収する以前に嘔き出すため 250 mg/kg 投与群とほぼ同様の経過を示した。

Piromidic acid 1,000 mg/kg 経口投与では対照との間に差異は認められなかった。以上の脳波水準におよ

ぼす影響を投与0~3時間と3~6時間の3時間づつ2つの時間帯に分け各投与量毎に比較したのが Fig. 10である。Pooled control とは使用したネコ全例の平均値である。Cinoxacin 100 mg/kg の経口投与では徐波軽睡眠期、250 mg/kg では安静期の増加が0~3時間よりも3~6時間の方で著明に認められた。同時に徐波深睡眠および速波睡眠は著しく抑制された。1,000 mg/kg

Fig. 9 Modification of sleep-wakefulness cycles caused by oral administration of 250 mg/kg of nalidixic acid in the cat

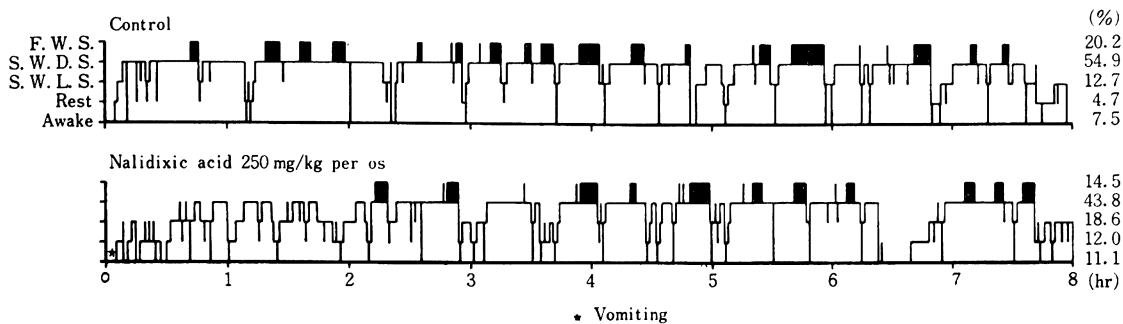
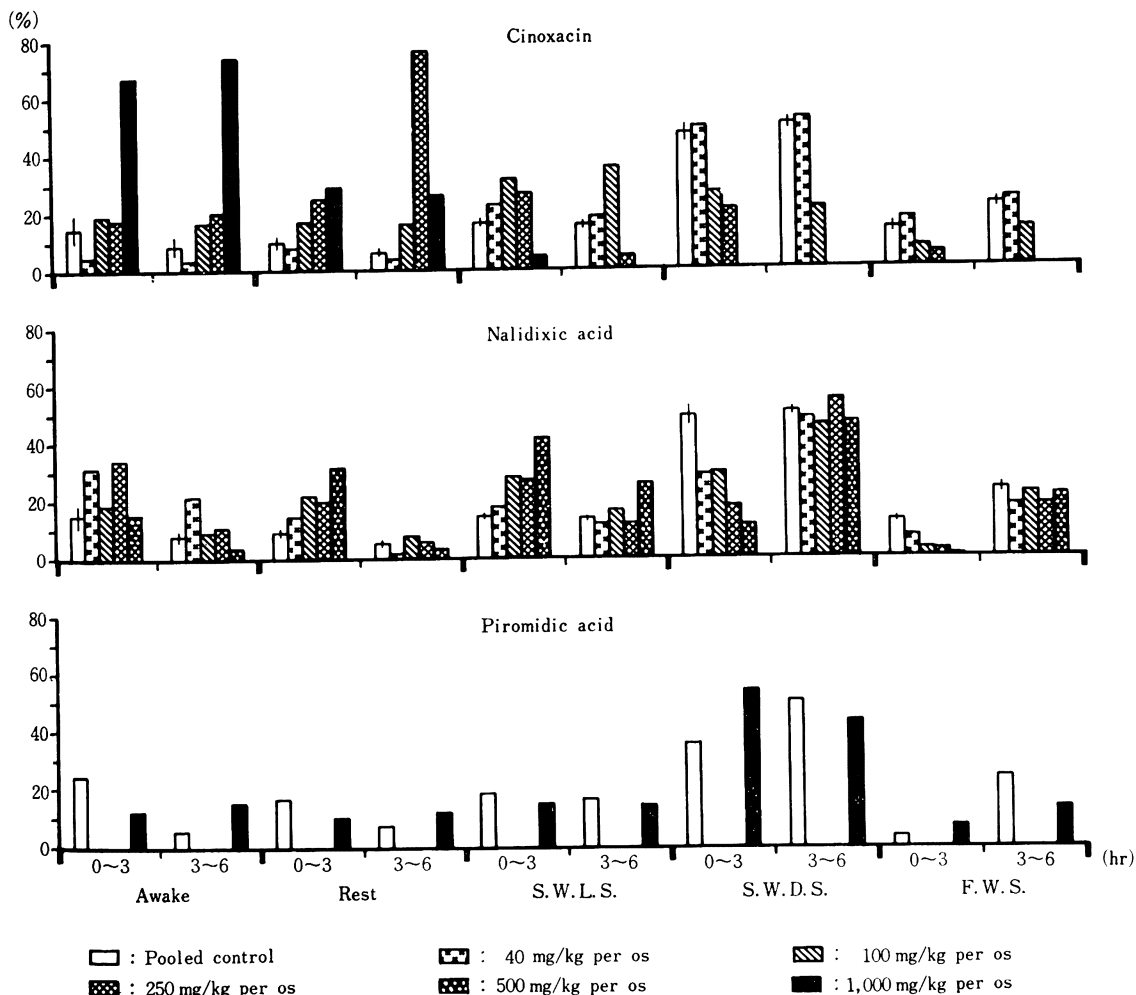


Fig. 10 Modification of EEC level caused by cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid in the cat



では0~3, 3~6時間の両方ともに覚醒期がほとんどを占めた。一方 Nalidixic acid 100~500 mg/kg の経口投与では安静期および徐波軽睡眠期が0~3時間の間に著しく増加, 徐波深睡眠および速波睡眠の抑制が認められたが, 各用量とも3~6時間帯では回復を示した。また Piromidic acid 1,000 mg/kg の経口投与では著しい変化は認められなかった。

#### 14. 神経・筋接合部への影響

8週齢の雌性ラットを用いた。Pentobarbital と Urethane で麻酔したあと坐骨神経を露出, できるだけ中枢側で切断し, 0.1 Hz, 1 msec, supramaximal の強さで矩形波刺激したときに生じる腓腹筋の収縮を, 圧トランスデューサーを介して等尺性に記録した。また, d-Tubocurarine で完全に神経・筋接合部を遮断した腓腹筋を直接刺激して生じる筋収縮に対する影響も調べた。さらにクロナキシー法により筋の興奮性の変化を調べた。すなわち, 矩形波の持続を最小 0.01 msec にして得られる最大収縮力と同程度の収縮を発生させるために必要な刺激条件を矩形波の持続および電圧を変化させ検討した。薬物は経口投与および静脈注射した。

1) 単回投与: Cinoxacin 100 mg/kg 以上, および Nalidixic acid 200 mg/kg 以上の経口投与により, 神経刺激に対応する骨格筋の単一収縮反応はゆるやかな経過をもって抑制された (Fig. 11, 12 上図)。しかし, Piromidic acid の作用は著明ではない。さらに d-Tubocurarine で完全に神経・筋接合部を遮断した筋に直接電気刺激を与えたとき生じる収縮反応に対しても Cinoxacin および Nalidixic acid は抑制作用を示した (Fig. 11, 12 下図)。Cinoxacin および Nalidixic acid の両薬物を 10~30 mg/kg 静脈注射しても, 神経あるいは筋を刺激したときの収縮反応はほぼ同程度に抑制された。しかし, Piromidic acid ではこのような作用は認められなかった。クロナキシー法により筋の興奮性の変化を調べると Cinoxacin 500 mg/kg および Nalidixic acid 500 mg/kg の経口投与後, 曲線は上方にシフトし, 筋の興奮性の低下していることが明らかにされた (Fig. 13, 14)。

b) 反復投与: Cinoxacin 100 mg/kg および Nalidixic acid 200 mg/kg を7~9日間連続経口投与したときのラットの筋の興奮性の w-t 曲線は正常ラットのそれと差がなかった。

#### 考 察

Cinoxacin はグラム陰性菌に, すぐれた抗菌作用を示し<sup>17)</sup> 臨床的には尿路感染症などに使用される。Cinoxacin の臨床常用量は 20 mg/kg/day で対照薬物に用

いた Nalidixic acid の2倍, Piromidic acid の3倍の効力を有するといわれる。

奈良間ら<sup>2)</sup> は Cinoxacin を35日間ラットに与え急性毒性試験を行なったところ, 血尿と結晶尿を認め, さらに腎の間質性反応に伴った細尿管再生のくさび形領域の障害および水腎症, また腎盂上皮細胞の局所性の瘻痕, 増生, 腎乳頭の浮腫, 壊死の腎障害などのあったことを報告している。

我々が行なったマウスとラットによる急性毒性試験では Cinoxacin のラットの致死量はマウスのその約3倍弱く, また死に至る経過はマウスでは大半が24時間以内であるのに対してラットでは投与2~7日後に遅れて死亡するので致死経過および致死量はマウスとラットの間で著しく異なる。3薬物の致死量をマウスとラットで較べるとマウスでは Cinoxacin > Nalidixic acid > Piromidic acid, ラットでは Nalidixic acid > Cinoxacin > Piromidic acid の順位を示した。急性毒性試験時の剖検所見から Cinoxacin にはマウスとラットの両者に共通に肺の出血, 水腫, 腎の出血, 水腎の他に腎内および膀胱内に結晶残留, 尿管管症, 血尿, 結晶尿が, ラットにおいては脾, 胸線, 前立腺, 睪丸, 精のうなどの萎縮性の変化が観察された。

このように, Cinoxacin, Nalidixic acid や Oxolinic acid 系化合物の副作用は主として腎を中心とする泌尿器系に認められるが他方, 中枢神経系に対しても刺激作用のあることが知られている。たとえば, 悪心, 嘔吐, めまい, 頭痛, とくに子供で著しい頭蓋内圧亢進<sup>5,18~20)</sup>, 視覚異常<sup>21)</sup>, 光線過敏症<sup>22)</sup> などである。

このため RATHBUN<sup>20)</sup> は Cinoxacin の中枢神経刺激作用を調べる手段としてラットの operant 行動, すなわち Sidman 型の条件回避反応と conflict 行動を指標に実験を行ない, また後者は中枢神経抑制作用を調べる目的にも使われた。その結果, Oxolinic acid は 15~100 mg/kg の投与で明らかに中枢神経刺激作用を示したが, Cinoxacin 30 mg/kg と Nalidixic acid 30~100 mg/kg では有意の変化が認められなかった。また Oxolinic acid 30 mg/kg は conflict 行動にも多少影響をおよぼしたが, Cinoxacin には本作用はなかったと言う。

我々が行なったマウス, ラットの行動解析のうち, まず行動変化をみると, マウス, ラットとも Cinoxacin は臨床量の50倍 (1,000 mg/kg) 以上の経口投与により骨格筋の弛緩を主症状とする活動性の低下, 歩行失調などの体性機能の抑制と鎮静症状, 体温の下降, 呼吸数の減少などの自律機能の変化を示すが, 本作用は臨床的に中枢性の副作用がしばしば報告されている Nalidixic

Fig. 11 Effect of cinoxacin on twitch responses of the gastrocnemius muscle of the rat elicited by indirect and direct stimulations

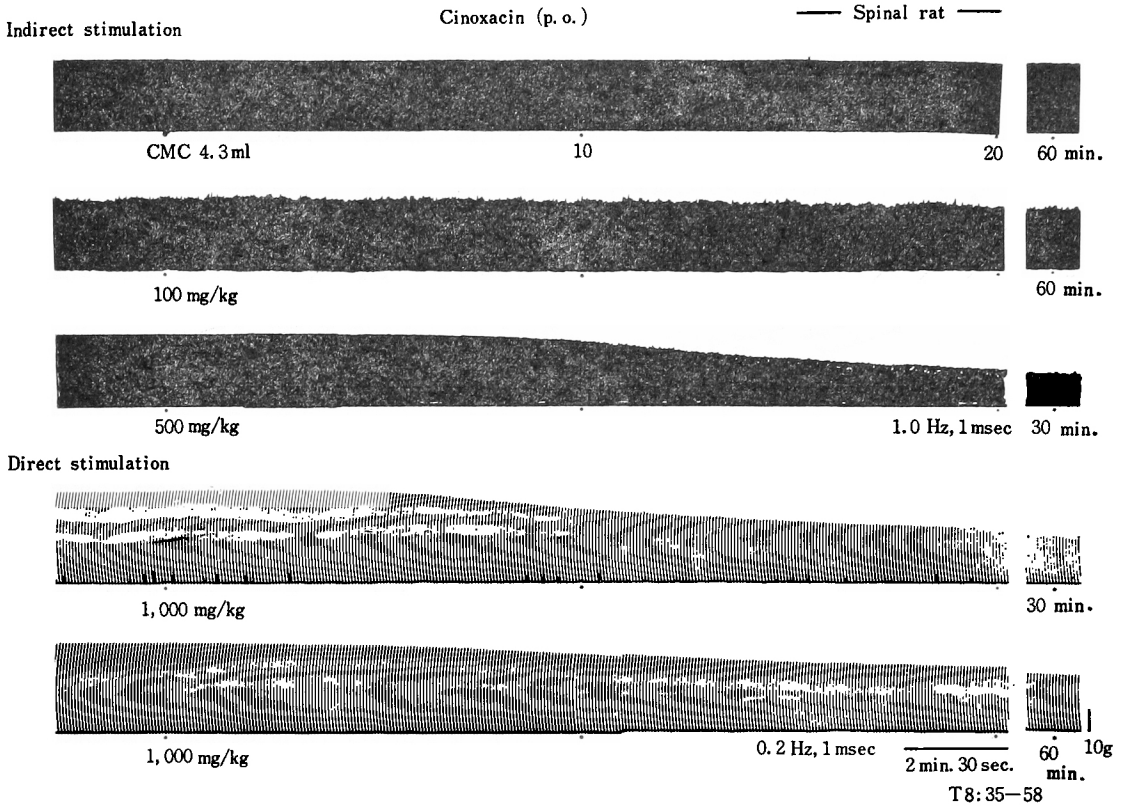


Fig. 12 Effect of nalidixic acid on twitch responses of the gastrocnemius muscle of the rat elicited by indirect and direct stimulations

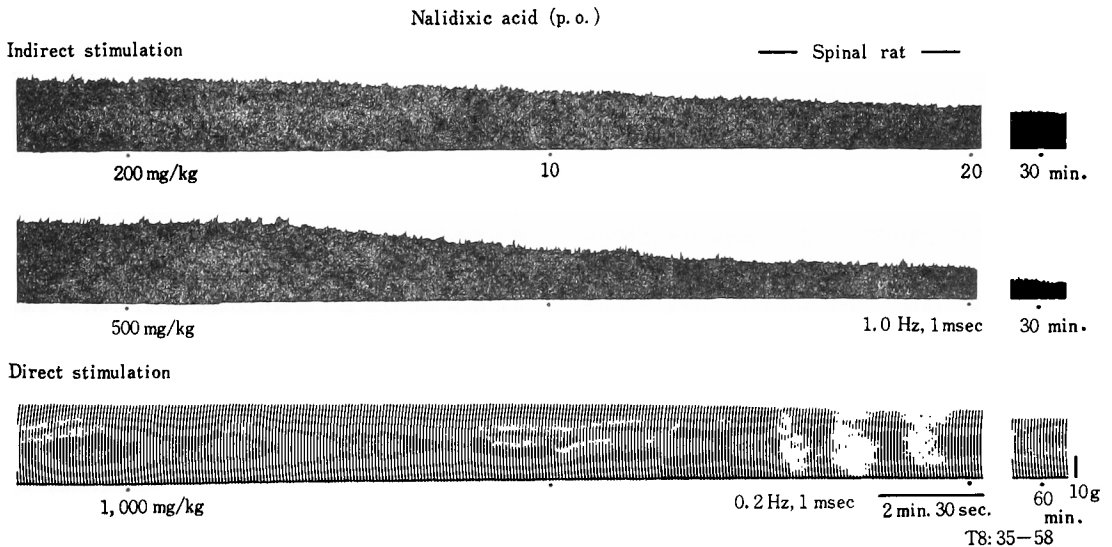
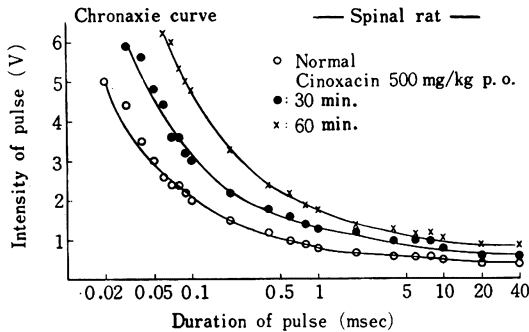


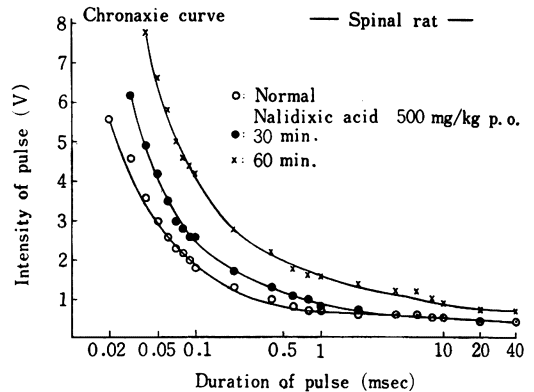
Fig. 13 Changes in chronaxie curves for contractions of d-tubocurarine-treated gastrocnemius muscle of the rat following cinoxacin administration



acid 1,000 mg/kg (臨床量の 25 倍) の経口投与と比較し著しく弱い。なおネコの行動では 250 mg/kg 以上の用量で鎮静, 社交性の消失および嘔吐が出現するが, 量的には Nalidixic acid に比較し弱い。ネコにみられる症状は小動物に比べ著しく弱く, 動物種による違いが考えられた。

次に Cinoxacin は臨床量の 25 倍すなわち 500 mg/kg の単回投与ではマウスにおいてごく軽度の強化麻酔, 自発運動の減少を示すにすぎず, 臨床量の 50 倍すなわち 1,000 mg/kg (10% 致死量) の投与により初めて著しい体温の下降, 強化麻酔作用, 自発運動の減少およびごく軽度の回転棒, 懸垂の抑制が認められた。一方, Nalidixic acid では臨床量の 2.5 倍から 25 倍すなわち 100~1,000 mg/kg の投与により, 用量-作用の関係で体温の下降, 強化麻酔作用, 回転棒, 懸垂の抑制が認められた。このように Cinoxacin では毒性量においてはじめて中枢神経系に対する抑制作用が現われた。したがってこれらの作用を全く示さない Piromidic acid には, およばないけれども<sup>23)</sup>, その中枢神経系に対する抑制作用は Nalidixic acid に比較しはるかに弱いと認定された。さらに自発運動においては Cinoxacin は 500~1,000 mg/kg の用量で運動減少を示すが, 50~100 mg/kg の用量では対照群との間に有意の運動変化は認められない。一方, Nalidixic acid では 500~1,000 mg/kg の用量で自発運動の減少を, 50~200 mg/kg の用量では自発運動の増加が得られたので, Nalidixic acid には抑制と興奮の 2 相性の作用があり, 一方 Piromidic acid では 1,500 mg/kg (臨床量の 25 倍) の用量では自発運動の減少はみられないが, 300 mg/kg (臨床量の 5 倍) の用量で自発運動の増加を示した。

Fig. 14 Changes in chronaxie curves for contractions of d-tubocurarine-treated gastrocnemius muscle of the rat following nalidixic acid administration



磯崎らは<sup>23)</sup> Nalidixic acid 500, 1,000 mg/kg の用量で Pentetrazol 痙攣致死の抑制を認めているが, 我々の実験においては 3 薬物とも抗電撃, 抗 Pentetrazol 痙攣作用は全く認められず, むしろ Nalidixic acid は 500, 1,000 mg/kg の用量で Pentetrazol 痙攣の誘発作用を示した。このように Cinoxacin には自発運動の増加, 痙攣誘発作用は全く認められないことから Nalidixic acid のような中枢神経刺激作用はないものと考えられる。

また, Cinoxacin は臨床量の 5 倍, 25 倍量すなわち 100, 500 mg/kg の用量の 1 日 1 回 7 日間の反復投与でも, 体温の下降, 強化麻酔, 回転棒, 懸垂の抑制を増強することは全くなく, 体温, 強化麻酔作用では, むしろ反復により作用が消失し, Nalidixic acid と同様に反復投与によって耐性の生じる可能性が考えられた。

次に各薬物のラットの行動におよぼす影響を調べるため, 条件反応実験における最大無作用量すなわち臨床用量の推定 10 倍量を用いて Sidman 型条件反応における反応数, 電撃回避率を測定した。Cinoxacin 200 mg/kg, Piromidic acid 600 mg/kg の経口投与では反応数と電撃回避率をやや増加させたが有意の作用ではなかった。一方, Nalidixic acid 400 mg/kg の投与により 4 例中 3 例に反応数, 回避率の減少が認められた (本用量ではかなり強い鎮静作用が現われるため, このような抑制作用を生じたものと考えられる)。ちなみに 200 mg/kg では対照レベルと同等であった。いずれにしても RATHBUN<sup>20)</sup> が報告しているように 3 薬物は条件反応に対して著しい作用を持たないものと考えられた。3 薬物は脊髄反射に対しても有意の作用を示さなかった。

DUSENBERRY<sup>1)</sup> は Cinoxacin および対照薬物のラ

ット睡眠—覚醒周期におよぼす影響を調べた。すなわち 7.5 時間記録脳波の解析から, Nalidixic acid と Oxolinic acid 各 30 mg/kg の投与は“覚醒期”の増加を来したが Cinoxacin では有意の変化がなかったと言う。

我々が行った慢性電極うえこみラットの脳波パターンをみると, Cinoxacin は 500~1,000 mg/kg, Piromidic acid は 1,500 mg/kg の大量投与によっても有意の変化を招来しなかった。ところが, Nalidixic acid では 1,000 mg/kg の投与により覚醒時の海馬  $\theta$  波の周波数低下が認められた。また薬物投与後 8 時間の脳波を対象にラットの睡眠—覚醒周期を解析したところ Cinoxacin では 1,000 mg/kg の大量投与により, 4 例中 1 例に覚醒期のわずかな増加が認められたが, 500 mg/kg 以下では全く変化がなかった。また Piromidic acid は 1,500 mg/kg まで全く影響がない。一方, Nalidixic acid では 500~1,500 mg/kg の投与群で徐波睡眠と速波睡眠が減少, 覚醒的になったがともに著しいものではなかった。このように, ラットの脳波に対して Cinoxacin および対照薬物は 500~1,000 mg/kg の用量でも著変をおよぼさなかった。

そこで脳の発達がラットより著しく, かつ脳波学的解析により慣熟しているネコによる実験を行った。Cinnoxacin は 250 mg/kg の経口投与で一部例に, 500 mg/kg 以上では全例に, また Nalidixic acid では 250 mg/kg 以上の経口投与で全例に, 嘔吐が発現した。その後, 動物には鎮静作用, 社交性消失などの中枢神経抑制作用が現われ, 24 時間後に回復した。Piromidic acid では 1,000 mg/kg まで行動変化は現われなかった。脳波パターンには Cinnoxacin, Piromidic acid とも 1,000 mg/kg まで変化がなかったが, Nalidixic acid 500 mg/kg を投与した 2 例中 1 例に海馬に局限した発作発射が現われた。発作発射は一般に薬物の中枢神経刺激作用を示唆する有力な指標なので, これを詳しく調べた。前述のように Cinnoxacin や Nalidixic acid を経口投与すると, 比較的短時間内に嘔吐が現われ, 薬物の多くは吐出されてしまうので十分な作用の検討ができない。そのため両薬物をネコの腹腔内に注射した。ところが, Cinnoxacin 100 mg/kg により 2 例中 1 例に, Nalidixic acid 40 mg/kg では 2 例全例にまず嘔吐が発現した。すなわち両薬物による嘔吐発現はおそらく中枢性のものであることが示唆された。しかし, Cinnoxacin では 100 mg/kg の腹腔内注射によっても発作発射は発現しなかった。一方, Nalidixic acid では 100 mg/kg を投与した 3 例中 2 例の新皮質—視床正中核に棘波が現われ, やがて全般性の大発作発射に移行した。このとき

行動では間代性痙攣が現われた。Nalidixic acid がマウスの Pentetrazol 痙攣閾値を低下させた成績をうらづける結果と思われる。

次にネコの睡眠—覚醒周期に対する影響をみると, Cinnoxacin は 40 mg/kg まで変化がなく, 100 mg/kg 以上の投与により多少覚醒的になり, 250~1,000 mg/kg では, この傾向が著しく増強された。ただし 1,000 mg/kg はマウスの LD<sub>50</sub> に相当する用量なので, ネコでも中毒量に近い可能性がある。一方, Nalidixic acid では 250~500 mg/kg の投与により Cinnoxacin の 100 mg/kg にほぼ匹敵する覚醒傾向が得られた。しかし, Piromidic acid には全くこの種の変化は現われなかった。

このように Cinnoxacin をネコに大量投与すると嘔吐, 覚醒傾向などの中枢作用を誘発するが, 24 時間後には回復がみられ, Nalidixic acid で現われた発作発射のような中枢神経刺激作用も無いことがわかったので Cinnoxacin の中枢作用は少なくとも対照薬 Nalidixic acid よりは軽度と推定された。

抗生物質の中には神経・筋接合部を遮断する作用を有するものが多い<sup>24)</sup>。そこで脊髄ラットの坐骨神経・腓腹筋標本を用いて 3 薬物にそのような作用があるかどうかを検討した。その結果, Cinnoxacin は大量投与した場合 Nalidixic acid と同様に骨格筋の収縮を軽度ながら抑制した。しかし, 本作用は筋に対する直接作用と推定された。もちろん臨床量を用いる限りでは考慮に入れる程のものではない。

以上, マウス, ラットおよびネコから得られた実験成績から, 各薬物の中枢性副作用の強さを比較したのが Table 5 である。各項目を比較すると Cinnoxacin の中枢神経系への影響は Nalidixic acid よりもかなり弱いことが明らかにされた。

## 結 論

薬物安全性の立場からマウス, ラットおよびネコを使用し, Cinnoxacin を単回または反復投与したときの中枢作用を行動, 脳波および脊髄反射を指標に解析, あわせて神経・筋接合部におよぼす影響を検討し, Nalidixic acid および Piromidic acid と比較を行った。

1. Cinnoxacin はマウス, ラットの急性毒性により LD<sub>50</sub> はそれぞれ 2,297 mg/kg, 6,053 mg/kg を示した。剖検により腎出血, 水腎, 腎および膀胱内の結晶残留, 血尿, 結晶尿が観察され, Cinnoxacin の腎障害は同一用量の Nalidixic acid より強い。

2. マウス, ラットに Cinnoxacin 500 mg/kg (臨床



Table 5 Comparative effects of cinoxacin, nalidixic acid and piromidic acid on the central nervous system

Item	Drug		Cinoxacin		Nalidixic acid		Piromidic acid				
	Dose (mg/kg p. o.) (Clinical dose ×)		100~200 (×5~10)	500 (×25)	>1,000	100 (×5~12.5)	200~500 (×5~12.5)	1,000 (×25)	>2,000	300~600 (×5~10)	1,000~1,500 (×17~25)
I. Gross behavior											
Inhibition of somatic behavior	Mouse		-	±	+	±	±	±	+	-	-
Changes in autonomic behavior	Rat		-	±	+	±	±	±	+	-	-
Vomiting, Sedateness	Cat		-	+	+	+	+	+	+	-	-
II. Effects on the central nervous system											
1. Inhibitory effects on the CNS											
Hypothermia	Mouse		-	±	±	±	±	±	±	-	-
Potentiated narcosis	Mouse		-	±	±	±	±	±	±	-	-
Spontaneous motor activity	Mouse		-	+	±~±	±~±	±~±	±~±	±~±	-	-
Rotarod performance	Mouse		-	-	±	±	±	±	±	-	-
Traction test	Mouse		-	-	±	±	±	±	±	-	-
Conditioned response	Rat		-	-	±	±	±	±	±	-	-
2. Excitative effects on the CNS											
Spontaneous motor activity	Mouse		-	-	-	-	+	+	+	+	+
Decrease in threshold of pentetrazol-induced convulsions	Mouse		-	-	-	-	-	±~±	±~±	+	-
III. EEG											
1. Changes in EEG pattern	Rat		-	-	-	-	-	±	±	-	-
	Cat		-	-	-	-	-	±	±	-	-
2. Changes in sleep-wakefulness cycles	Rat		-	-	±	±	±	±	±	-	-
	Cat		±	-	+	+	+	+	+	-	-
3. Seizure	Cat		-	-	-	-	+	+	+	-	-
	Cat (i.p.)		-	-	-	-	+	+	+	-	-
IV. Effects on the motor system											
1. Spinal reflex	Rat		-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. Neuromuscular junction	Rat		-	±	+	+	+	+	+	-	-
V. Other pharmacological effect											
Renal damage	Rat		-	+	±	±	-	±	±	-	-

- : None, ± : Slight, + : Moderate, † : Marked

量の25倍)を経口投与すると Nalidixic acid と同様、骨格筋の弛緩、活動性の低下、歩行失調など体性機能の抑制と鎮静症状が出現する。ネコでは Cinoxacin 250 mg/kg 以上の用量で鎮静症状および嘔吐が出現したが、本作用は Nalidixic acid に比べ著しく軽度である。

3. Cinoxacin は 500 mg/kg の用量でマウスにおける極く軽度の体温下降、強化麻酔、自発運動の減少を、1,000 mg/kg の用量で著しい体温下降、強化麻酔、自発運動の減少および軽度の回転棒、懸垂の抑制を示したが、これらの作用は Nalidixic acid に比べ著しく弱い。

4. Cinoxacin は 50~100 mg/kg の用量(臨床量の2.5~5倍)で Nalidixic acid, Piromidic acid にみられたような自発運動の増加は認められなかった。

5. Cinoxacin は大量投与の経口投与でも Sidman 型条件反応、脊髄反射、立直り反射、抗痙攣作用および痙攣誘発作用に影響をおよぼさなかったが、Nalidixic acid では 500 mg/kg 以上の用量で Pentetrazol 痙攣の閾値を低下させた。

6. Cinoxacin は 100, 500 mg/kg の1日1回7日間の反復投与でもマウスにおける体温下降、強化麻酔、回転棒、懸垂および立直り反射の抑制を示さなかった。

7. Cinoxacin は 1,000 mg/kg でもラットの脳波パターンに著変をおよぼさなかったが、Nalidixic acid では同量で覚醒期における海馬  $\theta$  波の周波数を減少する傾向を示した。

8. Cinoxacin 250~1,000 mg/kg の経口投与および 100 mg/kg の腹腔内注射ではネコの脳波パターンに著変は認められなかった。一方、Nalidixic acid 500 mg/kg の経口投与では 1/2 例に海馬に、100 mg/kg の腹腔内注射では 2/3 例に全般性大発作発射が現われた。

9. Cinoxacin 100 mg/kg の経口投与ではネコの徐波軽睡眠期、250 mg/kg では徐波深睡眠期および速波睡眠期が抑制され、1,000 mg/kg では投与6時間の間覚醒期が連続し、ラットでも覚醒傾向を示した。

10. Cinoxacin は 100 mg/kg 以上の用量で Nalidixic acid と同様に、ラット骨格筋に直接作用し抑制した。

以上の成績から、Cinoxacin の中枢神経系に対する作用は Nalidixic acid に比較し、明らかに弱いと認定された。

## 謝 辞

本研究を行なうにあたり御協力をいただいた当研究所神経薬理学部門の沢田 亨、武居秀夫、内藤行雄、内海静雄、井上

謙、広野 悟、越田 光、宮嶋美智子の 諸氏に深謝いたします。

## 文 献

1) DUSENBERRY, W. E. : Comparative studies of compound 64716, oxolinic acid and nalidixic acid on parameters of sleep. Lilly Document # B-10 : 489~495, 1974

2) 奈良間 功, 土谷 稔, 佐野正樹, 斎藤 実, 原田喜男 : Cinoxacin の急性および亜急性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-4) : 406~439, 1980

3) NABBEN, F. A. E. : Voorbijgaande neurologische verschijnselen en oogafwijkingen bij een kind tijdens behandeling met nalidixinezuur. Ned. Tijdschr. Geneesk. 115 : 751~752, 1971

4) KILPATRICK, R. : Reaction to nalidixic acid. Practitioner 206 : 429, 1971

5) COHEN, D. N. : Intracranial hypertension and papilledema associated with nalidixic acid therapy. Am. J. Ophthalmol. 76 : 680~682, 1973

6) BLISS, C. I. : The determination of the dosage-mortality curve from small numbers. Quart. J. Year Book Pharm. 11 : 192~216, 1938

7) 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

8) 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の質的差異について。脳と神経 14 : 591~608, 1962

9) GIRNDT, O. : Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln mit Hilfe der Körperstell- und Labyrinthreflexe. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 164 : 118~157, 1932

10) SVENSSON, T. H. & G. THIEME : An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. Psychopharmacologia (Berl.) 14 : 157~163, 1969

11) DUNHAM, N. W. & T. S. MIYA : A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. J. Am. Pharm. Assoc. 46 : 208~209, 1957

12) COURVOISIER, S. ; R. DUCROT et L. JULOU : Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. Psychotropic drugs : p. 373~391, Elsevier publishing Co., Amsterdam, 1957

13) 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

14) DE GROOT, J. : The rat forebrain in stereotaxic coordinates. N. V. Noord-Hollandsche Uitgevers Maatschappij, Amsterdam, 1959

15) JASPER, H. H. & C. AJMONE-MARSAN : A

- stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. The National Research council of Canada, Ottawa, 1954
- 16) 山本研一：睡眠の神経薬理。最新医学 26 : 16-34, 1971
- 17) 俵 勝也, 吉田 正, 竹間盛夫, 元川清司 : Cinoxacin の *in vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 28(S-4) : 46~72, 1980
- 18) BENINI, A. : Pseudotumor cerebri. Gutartige intrakranielle Drucksteigerung. Deut. Med. Wochenschr. 98 : 17~18, 1973
- 19) NEUHAEUSER, G. : Differentialdiagnose der intrakraniellen Drucksteigerung beim Kind. Med. Monatsschr. 27 : 340~351, 1973
- 20) RATHBUN, R. C. : Behavioral effects of cinoxacin (64716), oxolinic acid and nalidixic acid in rats. Lilly Document # B-9 : 473~488, 1974
- 21) ECKHARDT, R. : Die Nebenwirkungen der wichtigsten antibiotisch wirksamen Substanzen. Therapiewoche 23 : 1407, 1409~1410, 1412, 1414, 1417, 1419~1422, 1973
- 22) NEERING K. E. H. P. : Fotosensibilisatie door nalidixinezuur. Ned. Tijdschr. Geneesk. 114 : 1792~1793, 1970
- 23) 磯崎 孟, 松野幸男 : Piromidic acid の一般薬理作用。Chemotherapy 19 : 394~403, 1971
- 24) TIMMERMAN, J. C. ; J. P. LONG & C. B. PITTINGER : Neuro-muscular blocking properties of various antibiotic agents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1 : 299~304, 1959

## GENERAL PHARMACOLOGY OF CINOXACIN

## 1. EFFECTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

KEN-ICHI YAMAMOTO, KOHJI YOSHIMURA and AKIRA MATSUSHITA

Division of Neuropharmacology,  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

The effects of single or repetitive administration of cinoxacin on the central nervous system and the neuromuscular junction were behaviorally and electrophysiologically studied to examine centrally induced side effects in mice, rats and cats, and compared with the corresponding effects of nalidixic acid and piromidic acid.

1. The oral LD<sub>50</sub> of cinoxacin in mice and rats was 2,297 and 6,053 mg/kg, respectively. The toxic dose produced renal hemorrhage, hydronephrosis, crystalluria and hematuria. More renal damage occurred with cinoxacin than nalidixic acid at the same dose.

2. Oral administration of cinoxacin at a dose of 500 mg/kg (25 times as much as the clinical dose) in mice and rats caused sedation and inhibition of somatic behavior, such as muscle relaxation, hypoactivity, and ataxia, like nalidixic acid. Doses of over 250 mg/kg in cats caused sedation and vomiting, but these effects were less than those of nalidixic acid.

3. A dose of 500 mg/kg of cinoxacin in mice caused a fall of rectal temperature, potentiated narcosis and a decrease in spontaneous motor activity, while a dose of 1,000 mg/kg potentiated the above symptoms and furthermore caused a slight inhibition in rotarod performance and the traction test. These effects were less than those of nalidixic acid.

4. The mouse treated with doses of 50~100 mg/kg of cinoxacin did not show the increase in spontaneous motor activity seen in nalidixic acid and piromidic acid.

5. No effects on Sidman conditioned response, spinal reflex, righting reflex, and anticonvulsive and convulsive-induced activity in rats and mice were observed even with large doses of cinoxacin. However, doses of over 500 mg/kg of nalidixic acid caused a decrease in the threshold of pentetrazol-induced convulsions.

6. Repetitive oral administration of 100 or 500 mg/kg of cinoxacin once a day for 7 days caused no hypothermia, potentiated narcosis, or inhibition of rotarod performance, traction test and righting reflex.

7. No essential change in EEG patterns in rats was observed even with a dose of 1,000 mg/kg of cinoxacin, but the same dose as that of nalidixic acid caused a tendency to decrease the frequency of the hippocampal *theta* wave in the waking state.

8. The EEG patterns in cats orally treated with doses of 250~1,000 mg/kg or intraperitoneally with a dose of 100 mg/kg of cinoxacin also remained unchanged. But one of the two cats orally treated with a dose of 500 mg/kg of nalidixic acid showed seizures on the hippocampus and two of the three cats intraperitoneally treated with a dose of 100 mg/kg showed behavioral convulsions and grand mal seizures on all the EEG.

9. Oral administration of cinoxacin at a dose of 100 mg/kg in cats caused a decrease in the slow-wave light-sleeping stage, a dose of 250 mg/kg a decrease in both slow-wave deep- and fast-wave sleeping stages and a dose of 1,000 mg/kg a marked increase in the waking stage until 6 hours in cats and also a tendency to increase the waking stage in rats.

10. Doses of over 100 mg/kg of cinoxacin inhibited contractions of skeletal muscles of rats due to a direct effect like that of nalidixic acid. It was concluded that the influence of cinoxacin on the activities of the central nervous system was less than that of nalidixic acid.