

Cinoxacin の一般薬理作用 (2)

循環器系および平滑筋に対する作用

堤 内 正 美

塩野義製薬株式会社研究所

岡 源 郎・大 内 武

徳島大学医学部薬理学教室

Cinoxacin (CINX) の呼吸循環器系および平滑筋運動機能に対する作用を検討し、Nalidixic acid (NA) のそれと比較した。1) ウサギの呼吸は CINX 200 mg/kg の静脈注射によりわずかに抑制傾向がみられたが、血圧、心電図には影響がなかった。2) 摘出モルモット心房は CINX の 2.5×10^{-4} g/ml で収縮力が減少したが、拍動数は変化しなかった。NA は 10^{-4} g/ml で収縮力を減少させた。3) ウサギの摘出耳介血管に対して CINX は 5×10^{-4} g/ml 以上の濃度でもなんらの影響を与えなかった。4) マウス小腸内の炭素末輸送は CINX 1,000 mg/kg の経口投与により影響を受けなかったが、NA は 250 mg/kg 以上で用量依存的に、有意に抑制した。5) ウサギ生体胃運動に対し CINX, NA ともに 1,000 mg/kg の十二指腸内投与では影響を与えなかった。6) ウサギまたはモルモット摘出回腸の自動運動または拘縮反応は CINX 10^{-4} g/ml によりまったく影響を受けなかったが、同濃度の NA により自動運動は抑制された。7) ラットの生体子宮運動は、妊娠および非妊娠のいずれの場合も、CINX および NA 100 mg/kg の経口投与により影響されなかった。またラットの摘出子宮(非妊娠)運動は 10^{-4} g/ml の CINX では影響されなかったが、同濃度の NA により軽度に抑制された。8) 交感神経刺激による精管の収縮に対し、CINX は 2.5×10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。

以上のように CINX は呼吸循環器系および平滑筋運動機能に対する作用はきわめて軽微であるといえる。

Cinoxacin (CINX)^{1,2)} の安全性に関する研究の 1 つとして、呼吸、循環器系および平滑筋運動機能におよぼす CINX の影響について検討し、対照薬としての Nalidixic acid (NA) の作用と比較した。

実験材料および方法

CINX および NA は、静脈内投与の場合および *in vitro* の実験では、10 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4)、50 mM 磷酸緩衝液 (pH 7.4) または生理食塩液に溶解した。ただし高濃度の場合には 1 N NaOH を滴加して溶解後、0.1 N HCl で中和した。

1) ウサギ血圧、呼吸、および心電図におよぼす影響
体重 3 kg 前後の雄性のウサギ (n=5) をウレタン (1 g/kg~1.5 g/kg) の皮下投与により麻酔し、血圧は右頸動脈にカニューレを挿入し血圧トランジューサーに連結して、ポリグラフ (三栄測器) 上に記録した。呼

吸は胸囲用呼吸曲線ピックアップ (三栄 45120) にて記録した。心電図は標準肢誘導 (第 I, 第 II, 第 III 誘導) ならびに単極肢誘導 (aV_R, aV_L, aV_F) により記録した。薬物は耳静脈より投与し、また Norepinephrine (NE : 1 μg/kg) の昇圧反応および Acetylcholine (ACh : 1 μg/kg) の降圧反応におよぼす薬物の影響についても検討した。

2) ウサギ摘出耳介血管におよぼす影響

体重 3 kg 前後の雄性ウサギ (n=5) の耳介を切断し耳介血管を灌流し、落下滴数は Marey のタンブールを介してキモグラフ上に記録した。灌流液には、37 °C に保温した RINGER 液 (154 mM NaCl, 5.6 mM KCl, 2.2 mM CaCl₂, 1.1 mM MgSO₄, 2.15 mM Na₂HPO₄, 0.85 mM NaH₂PO₄, Glucose 1 g/L) を用い、薬物は耳介血管カニューレ直前のゴム管内へ 1 ml/min. の速度で注入した。また NE の血管収縮作用におよぼ

す薬物の影響についても検討した。

3) モルモット摘出心房運動におよぼす影響

体重 250~300 g の雄性モルモット (n=8) から心臓を摘出したのち、心房標本を作製し、O₂ を通気した 37°C RINGER 液 (154 mM NaCl, 5.6 mM KCl, 2.2 mM CaCl₂, 1.1 mM MgSO₄, 10 mM Tris-HCl Buffer, pH 7.4, Glucose 1 g/L) を満たしたマグナス容器中に懸垂し、心房標本の運動は等張性ヘーベルを介してキモグラフに描記した。薬物はマグナス容器内の RINGER 液中に適用した。

4) 小腸内炭素末輸送能に対する影響

体重 18~23 g の DS 系雄マウスを、実験前 24 時間 水のみを与え、絶食させて使用した。薬物を 5% Acacia 懸濁液として経口投与し、30 分後炭素末懸濁剤 (5% 炭素末, 10% Acacia) 0.1 ml を経口投与し、さらに 30 分後、マウスを屠殺し、小腸を摘出した。小腸の全長に対する炭素末最先進部の移行率を測定した。1 群につき 10 匹のマウスを用い、5% Acacia (Vehicle) 投与群を対照群として、移行率の差の有意性を t 検定により求めた。

5) ウサギ生体胃運動におよぼす影響

体重 2.0~2.7 kg のウサギ (n=10) を用い、pentobarbital-Na 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 (日本光電 HDS-1T) を縫合により固定し、メディカルコーダー (日本光電 PMP-3004) に接続して胃の自動収縮を記録した。薬物は 5% Acacia 懸濁液とし、カテーテルにより十二指腸内に投与した。

6) ウサギ摘出回腸の自動運動におよぼす影響

ウサギ (n=8) の回腸を摘出し、長さ 1.5 cm の条片を、KREBS RINGER 液 (NaCl 119.0 mM, CaCl₂ 2.5 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, KCl 4.7 mM, MgSO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 25.0 mM, Glucose 11.0 mM) を満たしたマグナス装置に懸垂し、FD pick-up (日本光電 SB-1T) を介して収縮をメディカルコーダーにより記録した。マグナス中の栄養液は 37°C に保ち、95% O₂, 5% CO₂ の混合ガスを通気した。

薬物は生理食塩液に溶解し、収縮運動が安定した後マグナス容器内 RINGER 液中に適用した。

7) モルモット摘出回腸における抗拘縮作用

モルモット (n=8) の回腸を摘出し、長さ 1.5 cm の条片を、95% O₂, 5% CO₂ の混合ガスを通気した 30°C の KREBS-RINGER 液 (抗 Ba⁺⁺ 拘縮実験の場合には MgSO₄ の代わりに MgCl₂ を使用した) 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 を介してメディカルコーダーに記録した。

拘縮薬として ACh 10⁻⁷ g/ml, Histamine (Hist) 10⁻⁷ g/ml および塩化バリウム (BaCl₂) 5×10⁻⁴ g/ml を用い、各拘縮薬の作用時間は 30 秒とし、ACh, Hist による拘縮実験の場合は 3 分間隔、BaCl₂ の場合は 6 分間隔で実験を行なった。薬物の作用させる時間は 3 分間とした。

8) モルモット下腹神経—精管標本におよぼす影響

体重 300 g 前後の雄性モルモット (n=10) から下腹神経—精管標本を作製し、O₂ 通気した 37°C の RINGER 液 (2) と同組成) を満たしたマグナス容器中に懸垂した。神経刺激 (nerve stimulation) は 10 Hz, 1 msec. Supra max. voltage で行ない、また経壁刺激 (transmural stimulation) は 10 Hz 0.5 msec. Supra max. voltage で行なった。精管の収縮は等張性ヘーベルを介してキモグラフ上に描記した。薬物はマグナス容器内 RINGER 液中に適用した。

9) 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同系の妊娠中期 (10 日目~15 日目) のラットを用い、pentobarbital Na (30 mg/kg i.v.) 麻酔下に背位に固定、開腹後、非妊娠の場合には子宮体部に、また妊娠子宮では胎仔と胎仔の間の non-placental potion にそれぞれ絹糸を通し、その先端を FD pick-up に接続し、収縮運動をメディカルコーダーにより記録した。薬物はいずれも懸濁液とし胃に挿入したチューブを介して投与した。

10) 摘出非妊娠ラット子宮自動運動に対する作用

性周期期間の SLC-Wistar ラットより摘出した子宮を約 2 cm の条片とし、95% O₂, 5% CO₂ を通気した 35°C の ROCKE RINGER 液 (NaCl 154 mM, KCl 5.6 mM, CaCl₂ 2.2 mM, NaHCO₃ 2.4 mM, Glucose 5.6 mM) を満たしたマグナス容器中に懸垂し、その縦方向の収縮を FD pick-up を介してメディカルコーダー上に記録した。

実験結果

1) ウサギ血圧、呼吸および心電図におよぼす影響

CINX 1 mg/kg 投与後 10 分に 2 mg/kg さらに 10 分後 7 mg/kg 合計 10 mg/kg を静脈内投与し、約 2 時間観察したが、この間 血圧、呼吸および心電図にはほとんど変化はみられなかった。さらに 20 mg/kg を追加投与し、20 分間観察するも、ほとんど変化はみられなかった。また CINX の 30 mg/kg 投与後 1 時間観察したが、この間 血圧、呼吸および心電図にほとんど変化はみられなかった。

つぎに CINX 30 mg/kg を静脈内投与後 20 分に 30

Fig. 1 Effect of cinoxacin on the blood pressure, respiration and ECG of the anesthetized rabbit
A : before drug treatment
B : 30 min after intravenous administration of 200 mg/kg of cinoxacin

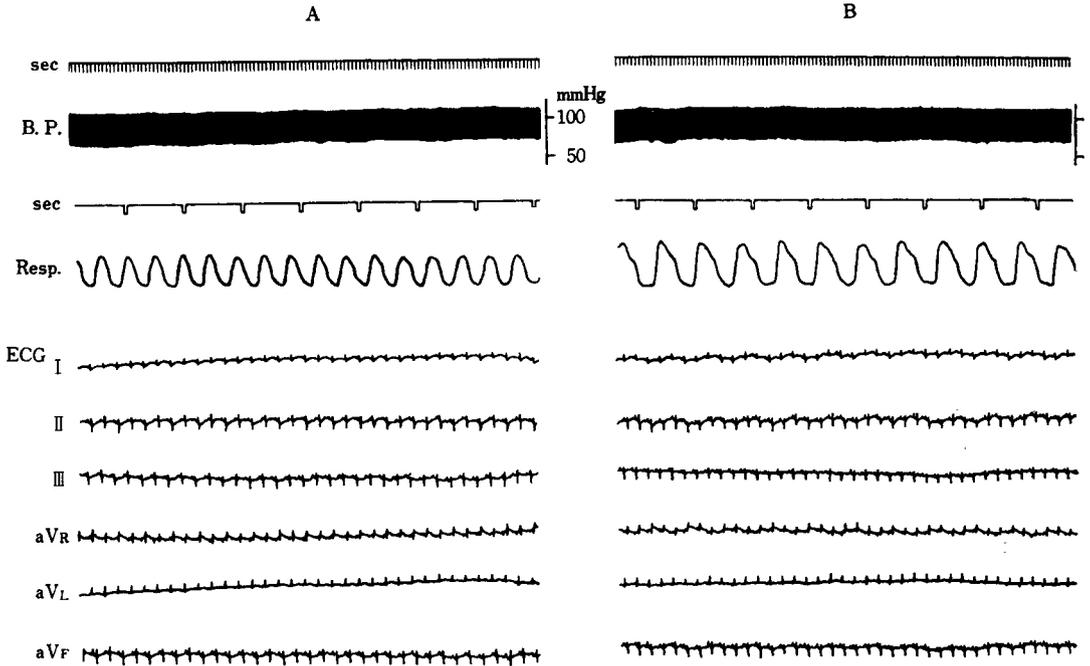
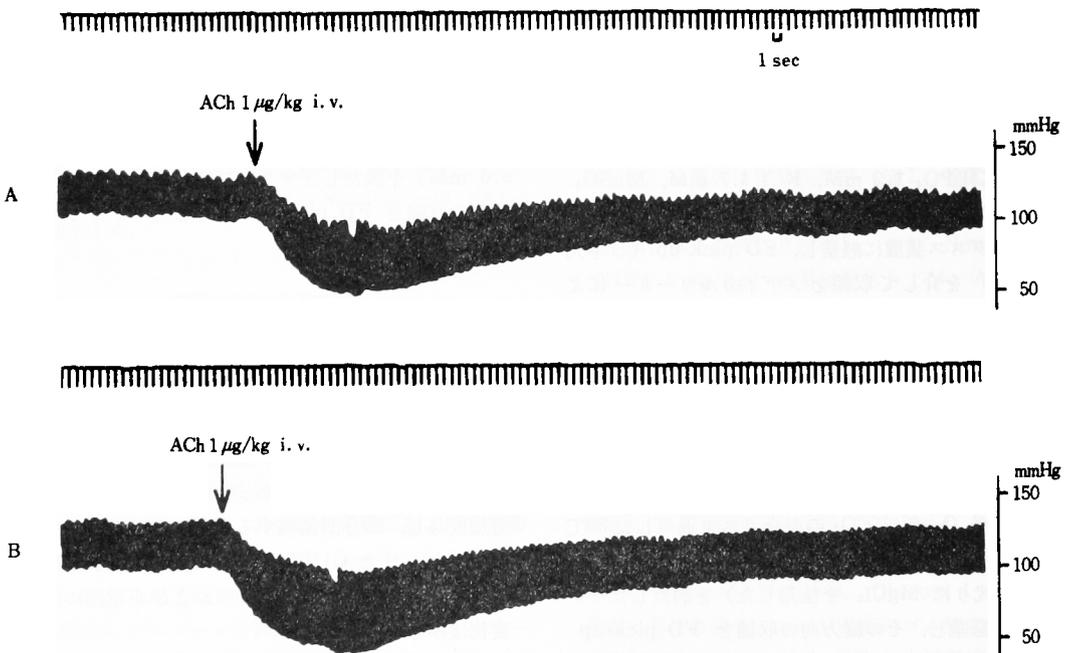


Fig. 2 Effect of cinoxacin on the response of blood pressure to acetylcholine in the anesthetized rabbit
A : before drug treatment
B : 15 min after intravenous administration of 30 mg/kg of cinoxacin



mg/kg を追加, さらに 20 分後 40 mg/kg, さらに 20 分後 50 mg/kg, さらに 20 分後 50 mg/kg を投与し合計 200 mg/kg を i.v. 投与したが 5 例中 1 例に呼吸数の軽度な減少がみられた以外, 血圧, 呼吸および心電図には, ほとんど変化はみられなかった (Fig. 1)。

対照薬としての NA は 10 mg/kg から 30 mg/kg i.v. 投与ではほとんど血圧, 呼吸および心電図に変化を与えなかった。

CINX 30 mg/kg 静注後 15 分に NE (1 μ g/kg i.v.) を投与して, NE の昇圧作用に対する CINX の影響に

Fig. 3 Effects of cinoxacin and nalidixic acid on the perfusion rate of the isolated ear artery of rabbits

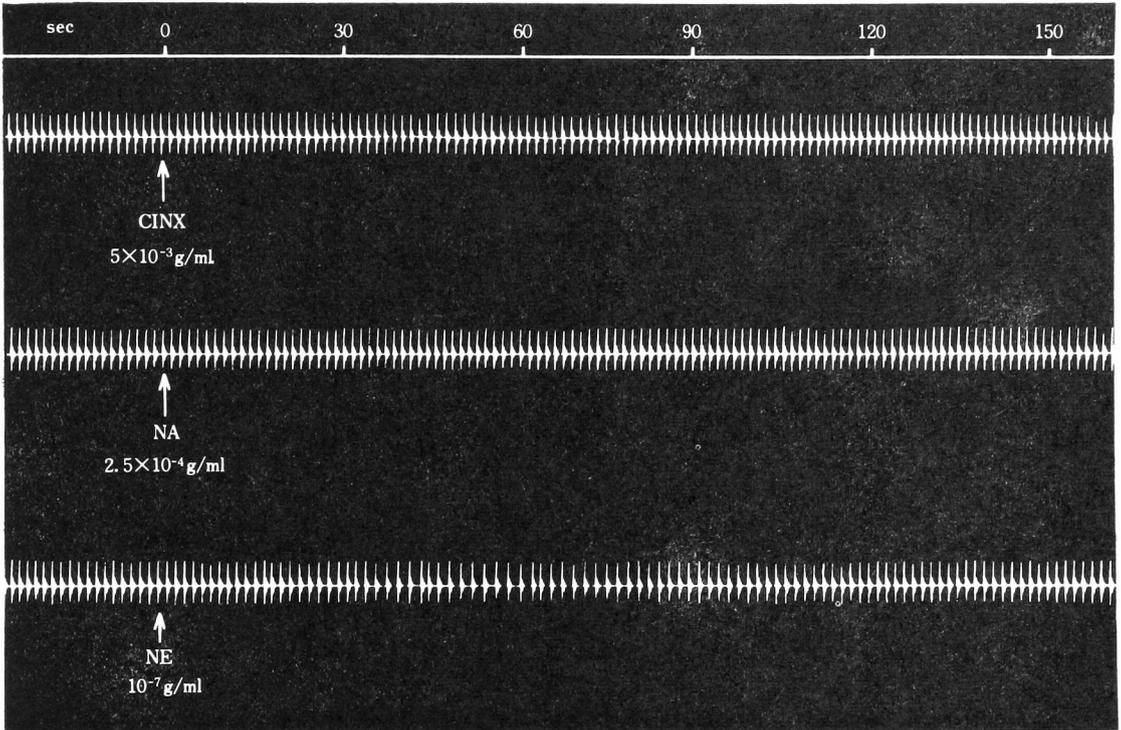


Fig. 4 Effects of cinoxacin and nalidixic acid on the spontaneous beating of isolated atria of guinea pig
W : wash out

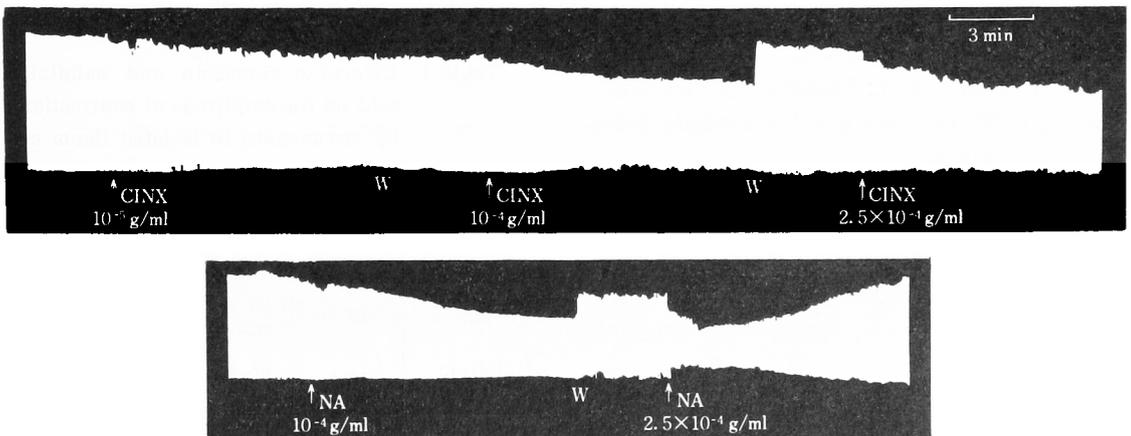
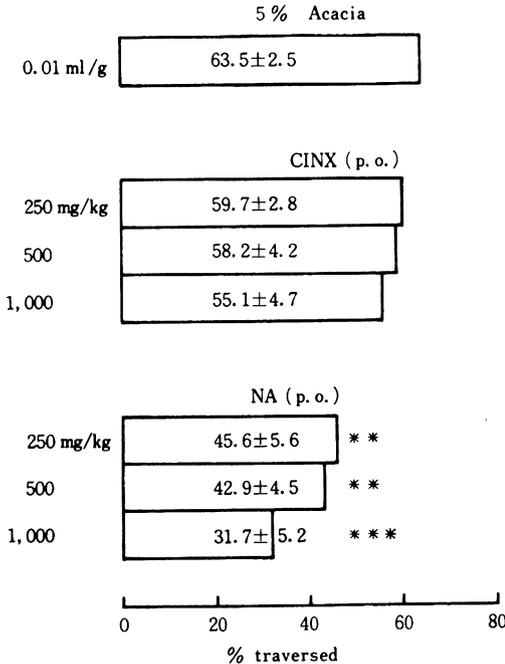


Fig. 5 Effects of cinoxacin and nalidixic acid on the transport rate of intestinal contents in the small intestine of the conscious mice

** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$



ついて観察したが CINX は NE の昇圧作用にほとんど影響を与えなかった。

また CINX 30 mg/kg 静注後 15 分の ACh (1 μ g/kg i.v.) の降圧作用について観察したが CINX は ACh の降圧作用に対しても、ほとんど影響を示さなかった (Fig. 2)。

2) ウサギ摘出耳介血管におよぼす影響

CINX 5×10^{-4} g/ml \sim 5×10^{-3} g/ml の注入では摘出耳介血管の流出量 (滴数) に影響はみられなかった。

対照薬として用いた NA も 2.5×10^{-4} g/ml の注入では滴数に影響はみられなかった。

NE 10^{-7} g/ml の注入による滴数の減少 (血管収縮) に対して CINX (5×10^{-3} g/ml) の前処置は影響を与えなかった (Fig. 3)。

3) モルモット摘出心房運動におよぼす影響

CINX 10^{-6} g/ml \sim 10^{-4} g/ml の適用では、摘出心房の収縮力および拍動数は、ほとんど影響をうけなかった。CINX の 1 および 2.5×10^{-4} g/ml では拍動数には影響はみられなかったが、収縮力の減少作用を示した。

一方、NA は 10^{-4} g/ml の適用で収縮力の減少がみられた (Fig. 4)。

4) 小腸内炭素末輸送能におよぼす影響

CINX は 250 \sim 1,000 mg/kg の経口投与で、わずかに用量依存的な抑制の傾向がみられたが、有意の差はみられなかった。NA は 250 mg/kg ですですに有意な抑制作用 ($p < 0.01$) を示し、この抑制作用は用量を増すに従い大きくなり、1,000 mg/kg では control の 50% に抑制した。(Fig. 5)。

5) ウサギ生体胃運動におよぼす影響

ウサギの生体胃運動は幽門輪状筋の収縮がえられるように輪状筋方向に生体用トランスジューサーを固定した。Fig. 6 に示されるように、ウサギ胃幽門部の自動運動は持続的で一定の蠕動運動を示す。

CINX 1,000 mg/kg を十二指腸内に投与した後、3 時間観察したが、胃の蠕動運動のパターンは投与前とまったく変化がみられなかった。NA は 1,000 mg/kg を投与したとき、ごくわずかな抑制傾向がみられたが、著明な変化ではなかった。

6) ウサギ摘出回腸の自動運動におよぼす影響

CINX は 10^{-4} g/ml の適用でウサギ摘出回腸の自動運動にはまったく影響をおよぼさなかった (Fig. 7)。NA の 10^{-4} g/ml の適用後、次第に収縮振幅が減少し、投与前の約 1/2 になった。この反応は標本を洗滌することにより比較的速やかに消失し、もとの自動運動のパターンに回復した。

7) モルモット摘出回腸における抗 ACh, 抗 Hist, および抗 BaCl₂ 作用

CINX は 10^{-4} g/ml の濃度において、ACh, Hist, および BaCl₂ による摘出回腸の拘縮に対してはまったく影響を与えなかった (Table 1)。NA は 10^{-4} g/ml の濃度において抗 ACh, 抗 Hist 作用は認められなかったが、BaCl₂ の拘縮はわずかに抑制された。ただ平滑筋弛緩薬である papaverine は 10^{-5} g/ml で約 50% の抑制を示すので、これに比べると NA の作用はかなり弱いといえる。

Table 1 Effects of cinoxacin and nalidixic acid on the amplitude of contraction by spasmogens in isolated ileum of guinea-pig

Compounds	Concentration (g/ml)	Amplitude of contraction (% of control)		
		ACh	Hist	BaCl ₂
Cinoxacin	10^{-4}	94.4 \pm 2.8*	103.6 \pm 1.8	99.2 \pm 7.7
Nalidixic acid	10^{-4}	88.4 \pm 2.4	85.5 \pm 2.3	81.8 \pm 6.0

*mean \pm S. E.

Fig. 6 Effects of cinoxacin and nalidixic acid on the spontaneous motility of ileum of the anesthetized rabbit

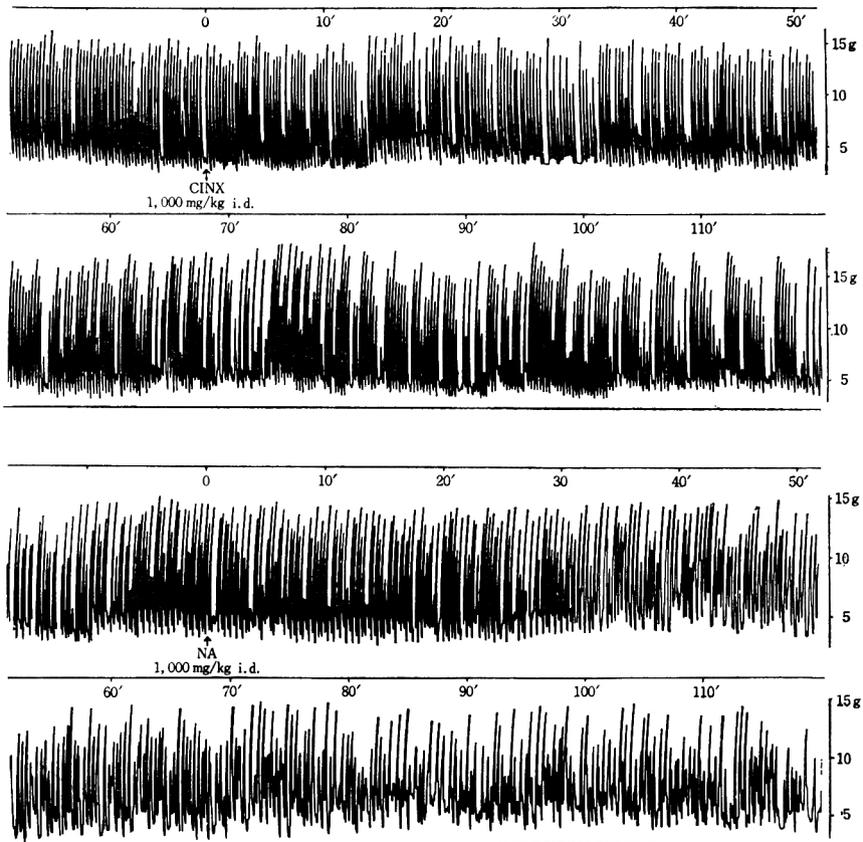
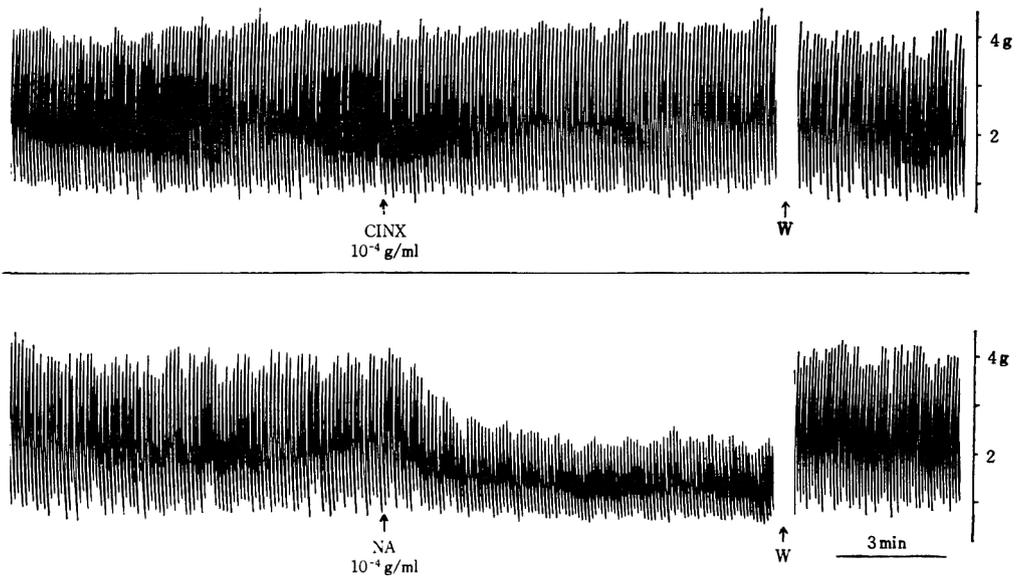


Fig. 7 Effects of cinoxacin and nalidixic acid on the spontaneous motility of the isolated ileum of rabbits W : wash out



8) モルモット下腹神経—精管標本におよぼす影響

下腹神経の電氣的刺激による精管の収縮は CINX 10^{-5} g/ml \sim 2.5×10^{-4} g/ml の適用でほとんど影響をうけなかった。

同様に CINX の 10^{-5} g/ml から 2.5×10^{-4} g/ml の適用は経壁刺激による精管の収縮反応にもほとんど影響を与えなかった (Fig. 8)。

9) ラット生体子宮運動におよぼす影響

Fig. 9 に示すように妊娠中期および性周期間期の非妊娠子宮ともに一定のリズムをもった比較的規則正しい収縮運動を示す。CINX の 1,000 mg/kg を経口投与したのち、それぞれの収縮運動は振幅、頻度ともほとんど変化がみられなかった。同様に NA 1,000 mg/kg 投与後もまったく変化がなかった (Fig. 10)。

10) 摘出非妊娠子宮自動運動におよぼす影響

摘出非妊娠子宮の自動運動は 10^{-4} g/ml の CINX を

投与したとき、一過性に軽度抑制された (Fig. 11)。 10^{-5} g/ml の NA でもほぼ同程度の作用が認められた。ただこの実験では薬物を 10^{-3} N NaOH に溶解し、適用したが薬物の溶解に用いた Vehicle (10^{-3} N NaOH) 単独でも、これらと同程度の抑制がみられたので、先述の作用は真の薬物の作用ではなく Vehicle の作用とみなすのが、妥当であろう。NA の場合は、濃度を 10^{-4} g/ml に増すと、Vehicle 単独でみられた作用よりもかなり強い抑制作用が認められた。従って NA には弱い子宮運動抑制作用があると考えられる。

考 察

AIKEN は CINX の循環器系および平滑筋に対する薬理作用はほとんどないと報告しているが³⁾この時用いられた CINX の用量または濃度は、臨床上用いられるかまたはその時えられる血中濃度に比較的近いものであ

Fig. 8 Effect of cinoxacin on the contractile responses of isolated vas deferens of guinea pig to nerve and transmural stimulation

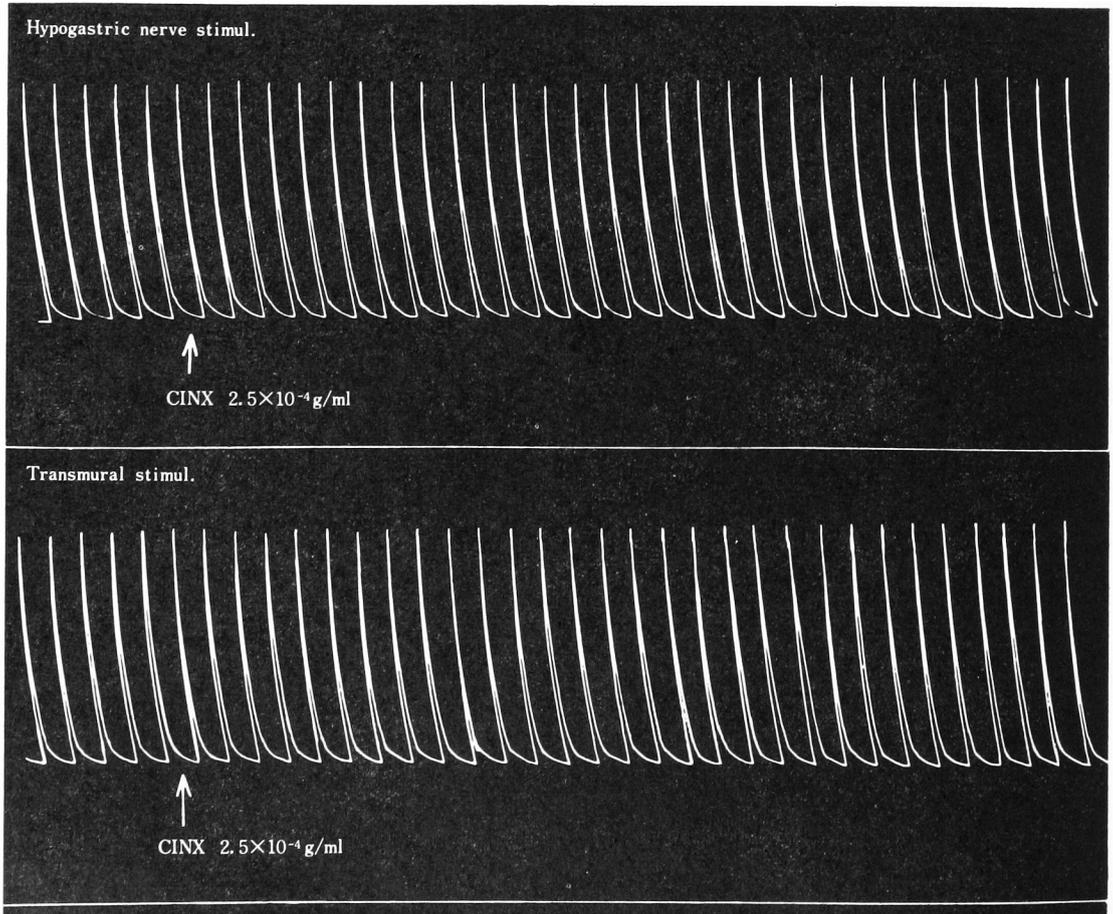


Fig. 9 Effect of cinoxacin on the spontaneous motility of the pregnant and non-pregnant uterus of the anesthetized rats

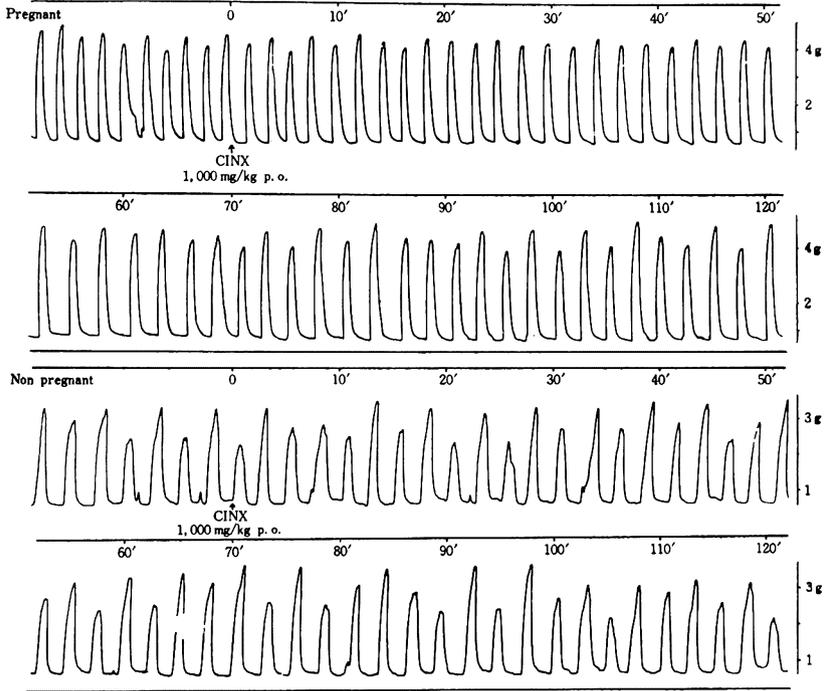


Fig. 10 Effect of nalidixic acid on the spontaneous motility of the pregnant and non-pregnant uterus of the anesthetized rats

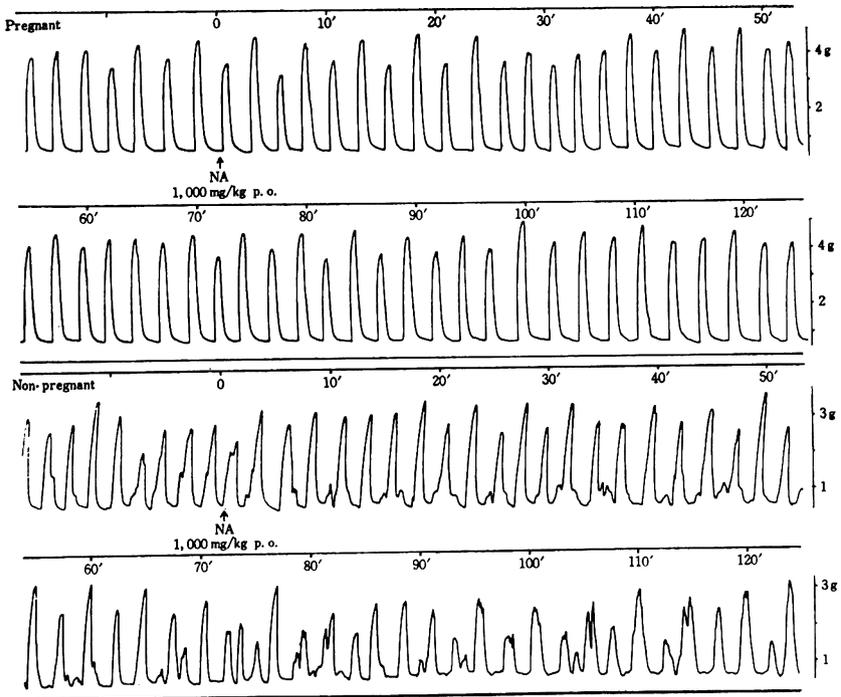
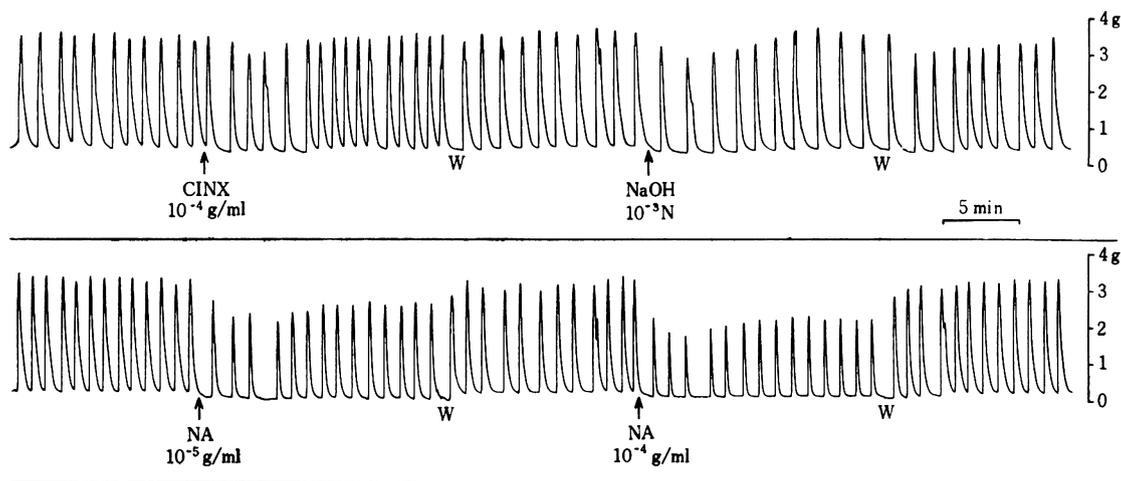


Fig. 11 Effects of cinoxacin and nalidixic acid on the spontaneous motility of non-pregnant rat uterus *in vitro* W: wash out



った。われわれはこの薬物の安全性を検討する目的で、より大量または高濃度の CINX を用い、また対照薬として NA を用い、呼吸、循環器系および平滑筋運動機能におよぼす影響を比較した。

ウサギの呼吸は、CINX 200 mg/kg を静注したとき、5 例中 1 例に軽度の抑制がみられたが、血圧および心電図にはまったく変化が認められなかった。また *in vitro* におけるウサギ耳介血管灌流量に対しても CINX は 5×10^{-3} g/ml の濃度でもまったく影響を与えず、NE による血管収縮反応に対しても影響しなかった。モルモットの摘出心房運動は CINX 2.5×10^{-4} g/ml を適用したとき、その収縮振幅は減少したが、拍動数には変化が認められなかった。NA は 10^{-4} g/ml の濃度において収縮振幅を減少させた。高濃度の NA はモルモット摘出心臓の LANGENDORF 標本においても心運動を抑制すると報告されている⁴⁾。

消化管運動に対する影響は、*in vivo* ではマウス小腸内の炭素末懸濁液輸送およびウサギ胃幽門部輪状筋の自動収縮運動を示標として検討したが、いずれの場合にも CINX 1,000 mg/kg の経口投与または十二指腸内投与によりほとんど影響を受けなかった。一方 NA は 250 mg/kg 経口投与で炭素末輸送を有意に抑制し、1,000 mg/kg では正常の約 50% に抑制した。しかしながらウサギの胃運動に対しては、1,000 mg/kg でもほとんど影響を与えなかった。腸管の自動運動に対する作用は *in vitro* でも *in vivo* と同様の結果が得られた。すなわちウサギ回腸の自動運動は CINX 10^{-4} g/ml によりまったく影響を受けなかったが、同濃度の NA により

収縮振幅は約 1/2 に減少した。ただしこの場合にも収縮頻度には変化がみられなかった。この NA の作用はすでに報告されている結果とよく一致する⁵⁾。また両薬物とも ACh, Hist による回腸の収縮に対しては 10^{-4} g/ml でまったく影響を与えなかった。BaCl₂ による収縮に対し同濃度で CINX は影響を与えなかったが、NA はわずかに抑制した。

モルモットの摘出精管の神経刺激または経壁刺激による収縮反応に対しては、CINX および NA とともに 2.5×10^{-4} g/ml で影響を与えなかった。妊娠および非妊娠ラットの生体子宮自動運動も、CINX または NA の 1,000 mg/kg の経口投与によりまったく影響を受けなかった。ただ非妊娠摘出子宮の自動運動は 10^{-5} g/ml 以上の NA によりやや抑制された。CINX は 10^{-4} g/ml でもまったく影響をおよぼさなかった。

以上のように、CINX の呼吸、循環器系および諸種平滑筋運動機能に対する影響を検討したところ、これらに対して薬理作用が少ないといわれている NA よりもさらに作用が弱く、臨床用量に比べてきわめて大量を投与した時にもほとんど影響を与えなかった。CINX はこれらの面での副作用発現の可能性のきわめて少ない薬物であると考えられる。

謝 辞

本実験に協力された 徳島大学医学部薬理学教室の 石村泰子、森田恭二、柳原延章、立川英一、磯崎 稔、立花恵子、永尾多賀子、塩野義研究所の大谷弘一、広瀬文明、下野典子の諸氏に深謝いたします。

参 考 文 献

1) WICK, W. E.; D. A. PRESTON, W. A. WHITE & R. S. GORDEE : Compound 64716, a new synthetic antibacterial agent. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 4 : 415~420, 1973

2) ROUS, S. N. : Cinoxacin in the treatment of acute urinary tract infections : An evaluation of efficacy and a comparison of dosage schedules. *J. Urol.* 120 : 196~197, 1978

3) AIKEN, J. W. : Pharmacologic actions of compound 64716, 1-ethyl-4-(1H)oxo-(1,3)-dioxolo-(4,5-g)cinnoline-3-carboxylic acid. Data in the files of the Lilly Research Laboratories.

4) 磯崎 孟, 松野幸男 : Piromidic acid の一般薬理作用. *Chemotherapy* 19 : 394~403, 1971

5) 荒谷春恵, 中川 晃, 広実利夫, 橋本孝夫, 中村至成 : Nalidixic acid (ウイントマイロン) に関する薬理学的研究第一報. *Chemotherapy* 14 : 347~350, 1966

PHARMACOLOGIC ACTIONS OF CINOXACIN ON THE RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS AND SMOOTH MUSCLES

MASAMI DOTEUCHI

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

MOTOO OKA and TAKESHI OHUCHI

Department of Pharmacology, School of Medicine, Tokushima University

Pharmacologic actions of cinoxacin (CINX) on the respiratory and cardiovascular systems and various smooth muscles were studied in comparison with those of nalidixic acid (NA).

No change in the respiratory rate, blood pressure and ECG of the anesthetized rabbits was observed after intravenous administration of 200 mg/kg of CINX except one case of five in which the respiratory rate was slightly decreased. Transport rate of intestinal contents in mice and gastric motility of rabbits were not affected by oral or intraduodenal administration of 1,000 mg/kg of CINX, whereas NA inhibited the intestinal transport dose-dependently in doses more than 250 mg/kg. The uterine motility of both non-pregnant and pregnant rats was not altered by 1,000 mg/kg of CINX (p.o.). None of tissues studied *in vitro*, such as atrium of guinea-pig, ear artery and ileum of rabbit, uterus and vas deferens of rat, were affected by CINX at concentrations up to 10^{-4} g/ml. Only the contractile force of isolated atrium of guinea-pig was slightly decreased by 2.5×10^{-4} g/ml of CINX.

Thus antimicrobial drug, CINX was remarkably devoid of pharmacologic activity on the respiratory and cardiovascular systems and on various smooth muscles.