

Cefoperazone (T-1551) 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

新しいcephalosporin系抗生物質であるcefoperazone (CPZ, T-1551)の一般薬理作用を検討した。

1) 中枢作用：マウスを用いた ether 麻酔作用, pentobarbital 睡眠作用, 鎮痛作用および pentetrazol 痙攣防禦効果には作用をしめさなかった。CPZ は中枢神経系に対して認めるべき影響はなく, その最小作用量 (MED) は 2,000mg/kg ip であった。

2) 自律神経系作用・a) 生体位実験：ウサギでの血圧は軽度上昇 (100mg/kg), 呼吸および心電図 (200mg/kg) では作用はなかった。またその上昇は α -受容体遮断剤および β -受容体遮断剤の前処置をしても拮抗されず, Ach および Ad の感受性にも影響を与えなかった。皮膚血管透過性 (1000 μ g), マウス骨格筋 (2,000mg/kg) およびウサギ角膜 (5×10^{-1} g/ml) に対しては影響を与えなかった。b) 摘出臓器：ウサギ耳殻血管を拡張 (2×10^{-1} g/ml), ウサギ腸管を亢進 (10^{-3} g/ml), モルモット腸管を亢進 (2×10^{-4} g/ml), モルモット気管を抑制 (5×10^{-3} g/ml), ラット非妊子宮を抑制 (5×10^{-3} g/ml) し, ラット妊娠子宮 (5×10^{-3} g/ml), モルモット心房 (2×10^{-3} g/ml) に対しては影響を与えなかった。腸管亢進作用は, Hist., Ach, BaCl₂ との併用でも影響は受けなかった。

3) ラットでの連続投与実験：CPZ の 25~100mg/kg を 1 回および 7 日間連続投与での体重増加率は, 対照群との間に差はなく, 50, 100mg/kg 群で Na および K 排泄量が軽度減少した。また 100mg/kg 群で蛋白の軽度増加がみられた。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は piperacillin¹⁾ の側鎖である 2,3-dioxopiperazine を cephalosporin に導入した, Fig. 1 にしめす化学構造を有する新しいcephalosporin系抗生物質である。白色の粉末で, 水に溶け易く, 通常の有機溶媒にほとんど溶けない。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殺菌作用をしめし, 特にグラム陰性菌のうち, *Pseudomonas*, *Enterobacter* および indole (+) *Proteus* に対し優れた抗菌作用をしめし, 各種細菌産生の β -lactamase に対し, 強い抵抗性をしめすことが述べられている²⁾。

ところで, CPZ の毒性については, LD₅₀ はマウスでは iv-3.84~4.76g/kg, ip-8.20~9.52g/kg, sc-13g/kg 以上および po-15g/kg 以上, ラットでは iv-4.26~4.31g/kg および ip, sc, po-12g/kg 以上, ならびにイヌでは

iv-4g/kg 以上であり, 毒性は低い。

亜急性および慢性毒性はラット, ビーグル犬およびサルにおいて, 一般症状, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 剖検所見および病理学的検査のうち, CPZ のきわめて大量の投与でいくらかの変化をしめすものもあるが, いずれも軽度であり, 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²⁾されている。

また, 一般薬理作用についても富山化学の研究陣により報告²⁾されている。

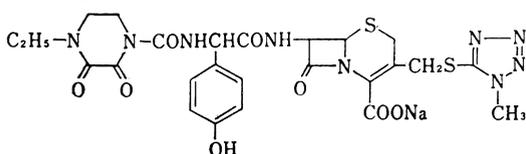
私どもはCPZ入手の機会を得たので, その薬理学的検討 (一般薬理作用および生体内動態) を行ない, 第1報では一般薬理作用について検討し, piperacillin³⁾ などの構造類似の 1,2 化合物⁴⁾ のそれと比較し, 以下に述べる結果を得た。

I. 実験材料

1. 供試動物

体重20~30gの健常 ddY 系雄性マウス, 体重2.2~3.0kgの健常雄性ウサギ, 体重250~300gの健常 Hartley 系雄性モルモット, 体重160g前後の健常 Wistar 系雌性

Fig. 1 Chemical structural formula of CPZ



ラットならびに体重170~190g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。

2. 供試薬物

CPZ, pentobarbital sodium (ネンブタール, 大日本製薬), pentetrazol (カルジアゾール注射液, 三共), acetylcholine chloride (Ach) (オピソート, 第一製薬), adrenaline hydrochloride (Ad) (ボスミン, 第一製薬), phentolamine (レギチン注射液, チバ), propranolol (インデラル注射液, 住友化学), histamine 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, 生理食塩液および栄養液に溶解または稀釈して実験に用いた。

II. 実験方法

1. 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 20~25g の ddY 系雄性マウスを使用し, 1群5匹とした。内容積 3.5l 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, 1.2ml の ethyl ether 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⁵⁾。

Ether 麻酔10分前に CPZ の 500, 1,000 および 2,000 mg/kg を腹腔内注射し, 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液のみを腹腔内注射した。

b. Pentobarbital 睡眠に及ぼす影響

体重 20~25g の ddY 系雄性マウスを使用し, 1群5匹とした。Pentobarbital sodium 50mg/kg を腹腔内注射10分前に CPZ の 500, 1,000 および 2,000 mg/kg を腹腔内注射し, 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液を腹腔内注射した。

2) Pentetrazol 痙攣に及ぼす影響

体重 20~30g の ddY 系雄性マウスを使用し, 1群5匹とした。Pentetrazol 100mg/kg を皮下注射10分前に CPZ の 500, 1,000 および 2,000 mg/kg を腹腔内注射し, 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液を腹腔内注射した。

3) 鎮痛作用

体重 20~30g の ddY 系雄性マウスを使用し, 1群5匹とした。Eddyらの方法⁶⁾に準拠し, 等量の ethyl for-

mate 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液を腹腔内注射した。

CPZ の 500, 1,000 および 2,000 mg/kg を腹腔内注射後, 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。

2. 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 2.2~2.7kg の健常雄性ウサギを pentobarbital sodium 30mg/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 0.5ml を越えないように注入し, 直ちに生理食塩液 0.5ml を注入した。なお, CPZ の 200mg/kg 適用例では被験液を 2ml 注入した。

2) ウサギ心電図に対する作用

体重 2.6~2.8kg の健常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 1ml を越えないようにした。CPZ の 200mg/kg 適用例では被験液を 2ml 注入した。

3) 摘出モルモット心房に対する作用

体重 250~300g の健常 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 液を充たした 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-1T) を介して記録した。

4) 血管に対する作用

摘出ウサギ耳殻血管灌流量は KRAWKOW-PISSEMSKI 法により, 灌流液の1分間流出滴数を 0~20 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 0.5ml 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 2.5~3.0kg の健常雄性ウサギを用い, Soudi の方法にしたがい, 前日ニパークリームで除毛した腹部に, 薬物 0.1ml をツベルクリン針を用い, 皮内に注射し, 直径 7~10mm 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4ml/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。

3. 平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出腸管に対する作用

体重2.0~2.5kgの健常雄性ウサギを、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% O₂ + 5% CO₂)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クトランスジューサー(日本光電:TD-S)を介して記録した。

体重250~300g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ピックアップ(日本光電:SB-IT)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250~300g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、余分の筋肉をできるだけ除き、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% O₂ + 5% CO₂)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クトランスジューサー(日本光電:TD-III S)を介して記録した。

3) 摘出ラット子宮に対する作用

体重170~190gの健常Wistar系雌性ラットおよび体重210~240g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% O₂ + 5% CO₂)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クトランスジューサー(日本光電:TD-III S)を介して記録した。

4. 骨格筋に及ぼす影響(sedative-ataxic score)

KOUZMANOFFらの方法⁷⁾に準拠した。直径0.95cm、長さ39.4cmの木の棒を垂直に立て、体重22g前後の健常ddY系雄性マウスを上から降ろさせ、つづいて45°に傾斜した45cm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。

5. 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0.2ml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

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

Dose (mg/kg)	Route	Ether anesthesia (sec.)	Pentobarbital sleep (min.)
0		235.0	50.4
500	ip	241.1	43.0
1,000	ip	258.7	46.9
2,000	ip	214.6	42.8

n = 5

Table 2 Effect of CPZ on pentetrazol convulsion in mice

Dose (mg/kg)	Route	Convulsion		Death
		Rate*	Onset (min.)	Rate
0		0/5	6.7	3/5
500	ip	0/5	9.3	4/5
1,000	ip	0/5	6.4	5/5
2,000	ip	0/5	11.1	4/5

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

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。

6. 尿中電解質の排泄および尿所見に及ぼす影響

体重160g前後の健常Wistar系雄性ラットを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、CPZの25, 50および100mg/kgを1日1回7日間背部皮下に注射した。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、焰光光度計(日立: FDF-II)を用いてNaおよびKの濃度を測定した。

III. 実験成績

1. 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CPZの500, 1,000および2,000mg/kgを腹腔内注射した場合、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に示すように、対照群が235.0秒に対し、CPZ投与群が214.6~258.7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

Table 3 Effect of CPZ on pain response in mice

Dose (mg/kg)	Route	Time after CPZ administration (min.)							
		15		30		45		60	
		Rate	Time (sec.)	Rate	Time (sec.)	Rate	Time (sec.)	Rate	Time (sec.)
0		0/5	8.1	0/5	6.6	0/5	5.5	0/5	4.9
500	ip	0/5	8.3	0/5	7.3	0/5	4.8	0/5	4.4
1,000	ip	0/5	8.3	0/5	6.5	0/5	3.7	0/5	4.4
2,000	ip	0/5	7.8	0/5	7.4	0/5	6.2	0/5	5.3

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

Fig. 2 Effect of CPZ on the blood pressure and respiration in rabbits

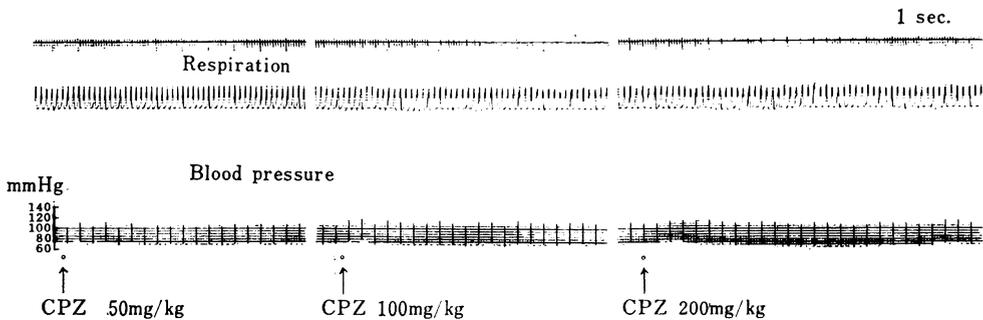


Fig. 3 Effect of CPZ on the blood pressure and respiration in rabbits (Sensitivity to acetylcholine)

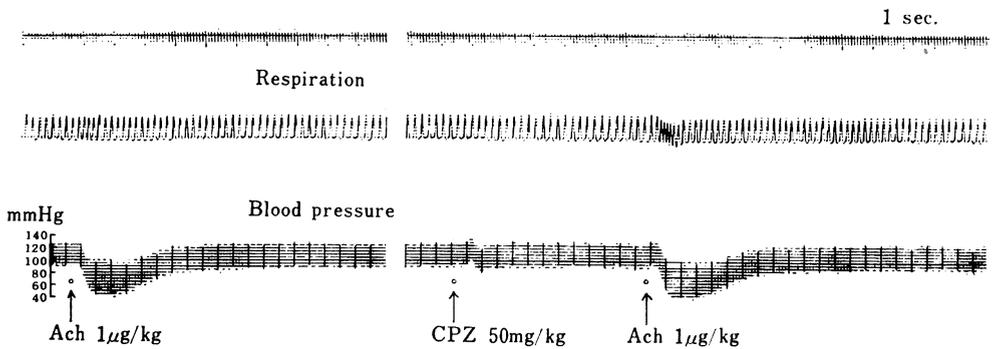


Fig. 4 Effect of CPZ on the blood pressure and respiration in rabbits (Sensitivity to adrenaline)

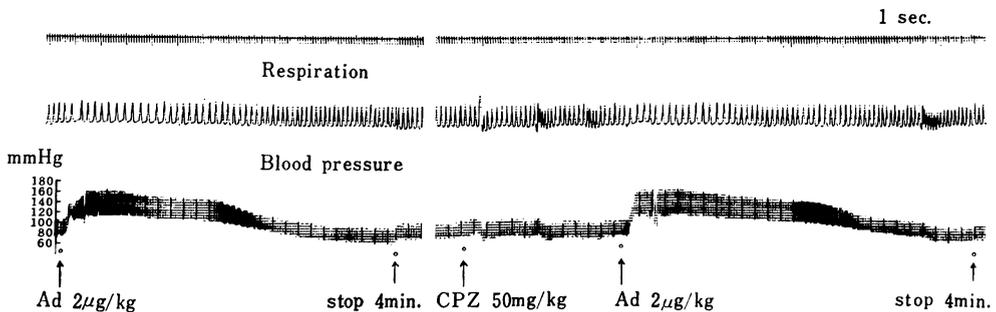
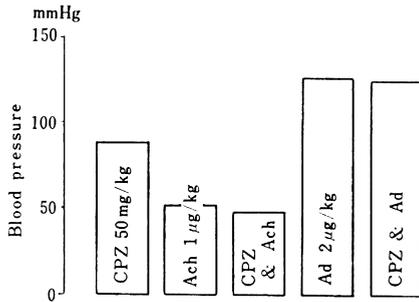


Fig. 5 Effect of CPZ on the blood pressure in rabbits (Sensitivity to acetylcholine and adrenaline)



マウスに CPZ の 500, 1,000 および 2,000 mg/kg を腹腔内注射した場合, Table 1 にしめすように, pentobarbital による睡眠時間は対照群が 50.4 分に対し, CPZ 投与群では 42.8~46.9 分であり, 睡眠時間に影響を与えなかった。

2) Pentetrazol 痙攣に及ぼす影響

マウスに CPZ の 500, 1,000 および 2,000 mg/kg を腹腔内注射した場合, 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, ほとんど対照と変わらず, 全例, 間代性痙攣が発現した。したがって, CPZ 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 CPZ の 500, 1,000 および 2,000 mg/kg を腹腔内注射した場合, Table 3 にしめすように, 疼痛反応の発現頻度と発現時間は, ほとんど対照と変わらず鎮痛作用は認められなかった。

2. 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, CPZ の 10~200 mg/kg 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, CPZ の 50 mg/kg 以下の適用例ではほとんど変化はみられなかったが, 100 および 200 mg/kg 適用例ではそれぞれ 6.6 および 7.9 mmHg (平均血圧) と一過性軽度の血圧上昇作用がみられた。

呼吸に対しては, いずれの適用例で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 μg/kg および Ad 2 μg/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 36.2 mmHg 下降し, Ad

Fig. 6 Effect of CPZ on the blood pressure and respiration in rabbits (Pretreated with phentolamine or propranolol)

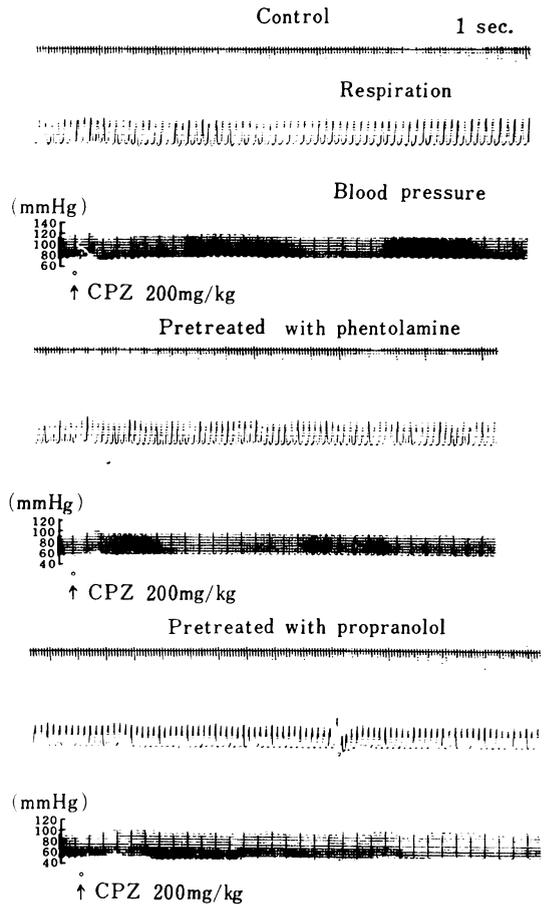
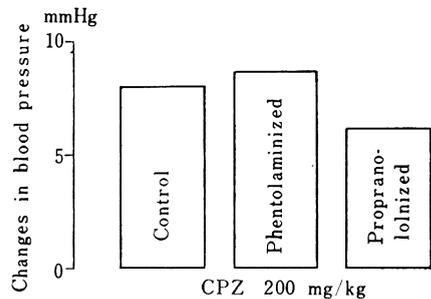


Fig. 7 Effect of CPZ on the blood pressure in the rabbit (Pretreated with phentolamine or propranolol)



では 38.4 mmHg 上昇したが, CPZ の 50 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。

Table 4 Effect of CPZ on heart rate in rabbits

Dose (mg/kg)	Before	Time after CPZ administration (min.)							
		Immedi-ately	0.25	0.5	0.75	1	2	3	5
20	258	260	261	264	263	261	260	266	266
50	258	253	260	247	255	256	265	259	269
100	261	258	262	259	260	262	259	263	262
200	262	256	262	267	266	270	265	266	269

Fig. 8 Effect of CPZ on the isolated atrium of guinea pigs

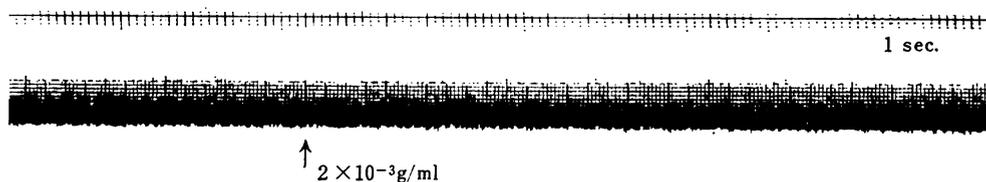
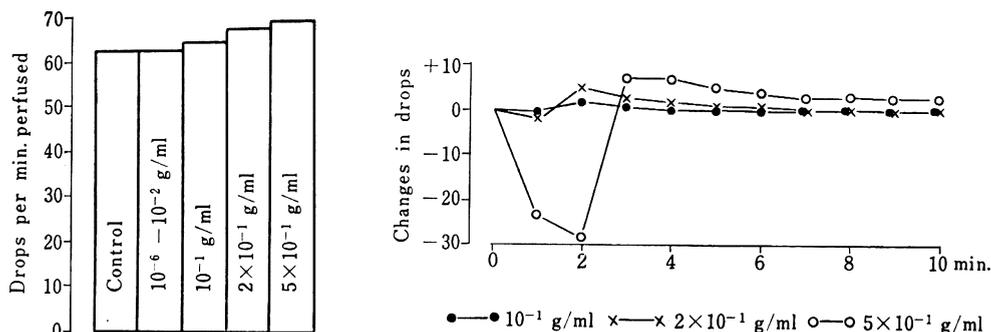


Fig. 9 Effect of CPZ on the rabbit ear vessels



c. Phentolamine および propranolol 前処置の影響

Phentolamine 2mg/kg および propranolol 0.2mg/kg を大腿静脈から適用し、血圧が一定となった後、CPZの200mg/kgを適用すると、Fig. 6 および 7 にしめすように、phentolamine 前処置では 8.7 mmHg および propranolol 前処置では 6.1 mmHg、それぞれ血圧は上昇し、対照例とはほぼ同程度であった。

以上のように、CPZはウサギ血圧を100mg/kg以上で一過性軽度上昇させ、このような作用は phentolamine および propranolol の前処置によっても影響されず、また、Ach および Ad による血圧の消長に対しても影響を与えなかった。

つぎに、呼吸に対し、10~200mg/kg は影響を与えなかった。

2) ウサギ心電図に対する作用

CPZの1~200mg/kgを適用した際の無麻酔ウサギの

心電図(第II誘導)は、各棘波および波形、PQ間隔、QRS間隔にほとんど変化はみられず、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。

3) 摘出モルモット心房に対する作用

CPZの 10^{-5} ~ 2×10^{-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. 8 にしめすように、ほとんど変化はみられなかった。

4) 血管に対する作用

a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

CPZの 10^{-6} ~ 5×10^{-1} 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. 9にしめすように、適用前62.4滴/分に対し、 10^{-1} g/ml以下の濃度適用例では62.4~64.4滴/分とほとんど変化はみられなかった。 2×10^{-1} g/ml適用例では67.5滴/分および 5×10^{-1} g/ml適用例では69.2滴/分であり、適用前に比べ、それぞれ8.2%および10.9%増加した。

Fig. 10 Effect of CPZ on permeability of the rabbit skin vessels

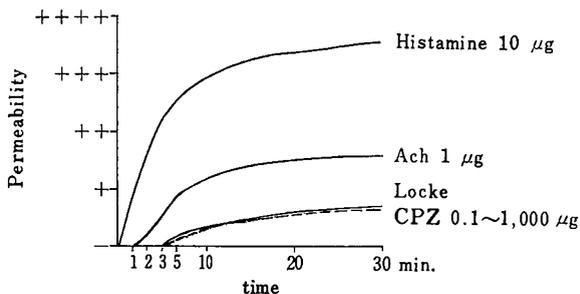
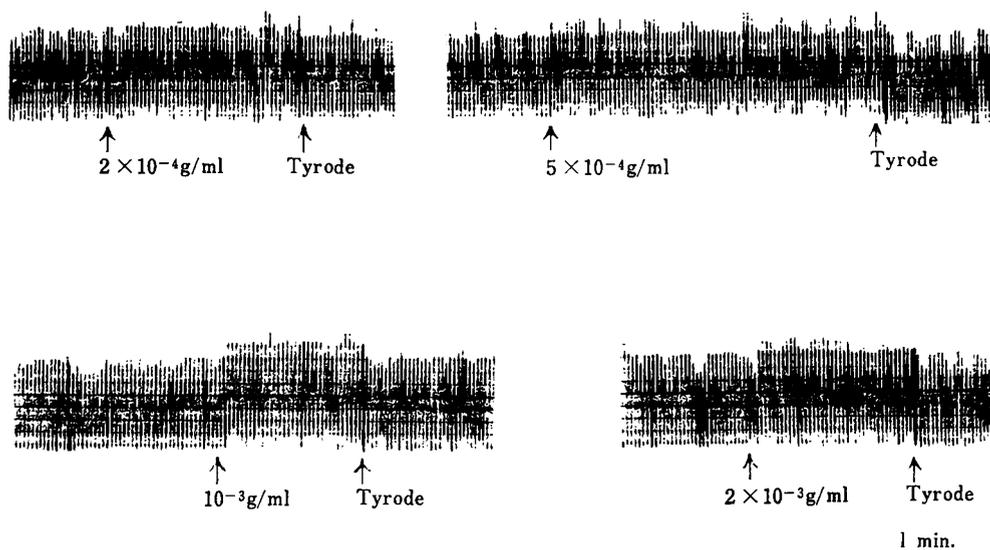


Fig. 11 Effect of CPZ on the isolated intestine of rabbits



その際の時間的経過は、 2×10^{-1} g/ml 適用例では2分後を peak として7分後には回復した。 5×10^{-1} g/ml 適用例では流出滴数は一過性に減少の後、速やかに増加し、3分後を peak として15分後には回復した。なお、流出滴数の減少は被験液の物理的因子（高い粘度）によるものと考えられる。

b. ウサギ皮膚血管透過性

CPZ の $0.1 \sim 1,000 \mu\text{g}$ Locke 液適用時の色素透過度を対照として Locke 液、さらに、Hist. $10 \mu\text{g}$ および Ach $1 \mu\text{g}$ のそれと比較した。Fig. 10 にしめすように、CPZ の $0.1 \sim 1,000 \mu\text{g}$ 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、CPZ は皮膚血管透過性に対し影響を与えなかった。

以上のように、CPZ は血管に対し、摘出ウサギ耳殻血

管を 2×10^{-1} g/ml で一過性軽度拡張したが、ウサギ皮膚血管透過性に対し、 $0.1 \sim 1,000 \mu\text{g}$ は影響を与えなかった。

3. 平滑筋に及ぼす影響

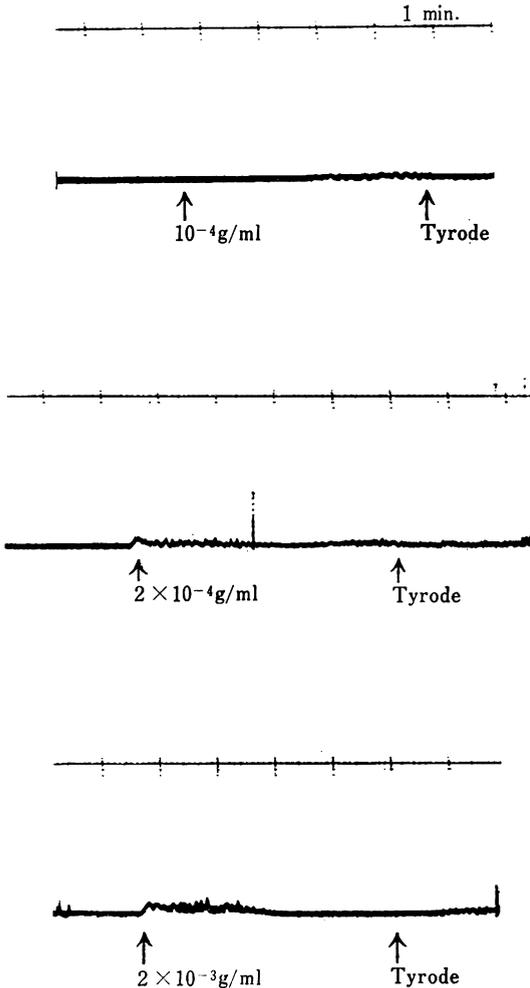
1) 摘出腸管に対する作用

a. 単独作用

i. 摘出ウサギ腸管

CPZ の $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-3}$ 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. 11 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変化はみられなかった。 10^{-3} g/ml 以上の濃度適用例では振幅は増大したが、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。

Fig. 12 Effect of CPZ on the isolated intestine of guinea pigs



ii. 摘出モルモット腸管

CPZ の 10^{-6} ~ 2×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は Fig. 12 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。 2×10^{-4} g/ml 以上の濃度適用例では適用濃度にはほぼ比例して筋緊張の上昇がみられたが、約 2 分後には回復した。

b. 1, 2 薬物との併用作用

Fig. 13 にしめすように、Hist. 10^{-9} および 10^{-8} g/ml, Ach 2×10^{-10} および 5×10^{-10} 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 CPZ の 10^{-4} , 10^{-3} および 2×10^{-3} g/ml の前処置によりほとんど影響をうけなかった。

以上のように、CPZ は摘出ウサギ腸管に対し、 10^{-3}

g/ml で自動運動を亢進したが、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、 2×10^{-4} g/ml で筋緊張を上昇した。つぎに、1, 2 薬物との併用作用では Hist., Ach および barium chloride との間には拮抗作用は認められなかった。

2) 摘出モルモット気管筋に対する作用

CPZ の 10^{-6} ~ 5×10^{-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。 5×10^{-3} g/ml 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

CPZ の 10^{-7} ~ 5×10^{-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^{-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。 5×10^{-3} g/ml 適用例では振幅は軽度減少したが、筋緊張にはほとんど変化を与えなかった。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

CPZ の 10^{-5} ~ 5×10^{-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、ほとんど変化はみられなかった。

以上のように、CPZ は摘出ラット非妊子宮に対し、 5×10^{-3} g/ml で自動運動を軽度抑制したが、筋緊張には影響を与えなかった。妊娠子宮に対し、 10^{-5} ~ 5×10^{-3} g/ml は影響を与えなかった。

4. 骨格筋に及ぼす影響

マウスに CPZ の 500~2,000 mg/kg を腹腔内注射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。

5. ウサギ角膜および結膜に及ぼす影響

CPZ の 10^{-3} ~ 5×10^{-1} g/ml 生理食塩液を 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。

6. 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 g 前後（7 週齢）の健常 Wistar 系雄性ラットを 1 群 5 匹とし、対照群および CPZ の 25~100 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間にわたり背部皮下に注射したものについて、1 回適用時および 7 日間連続適用時の体重の変

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

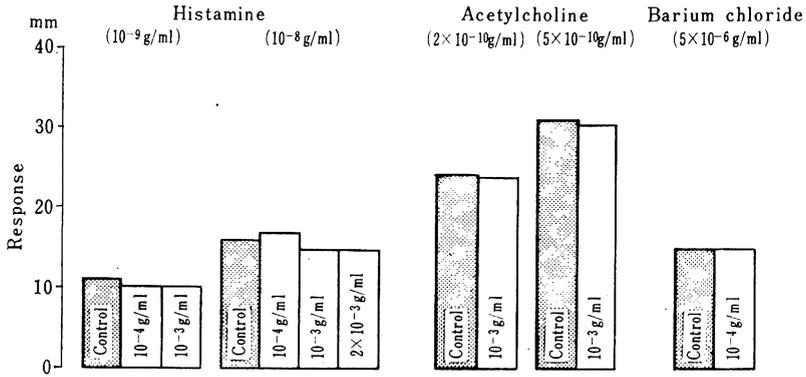


Fig. 14 Effect of CPZ on the isolated trachea of guinea pigs

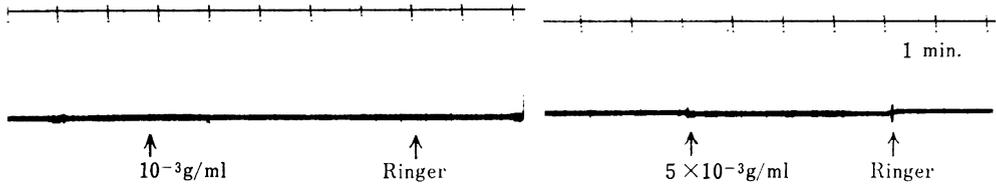


Fig. 15 Effect of CPZ on the isolated uterus of rats

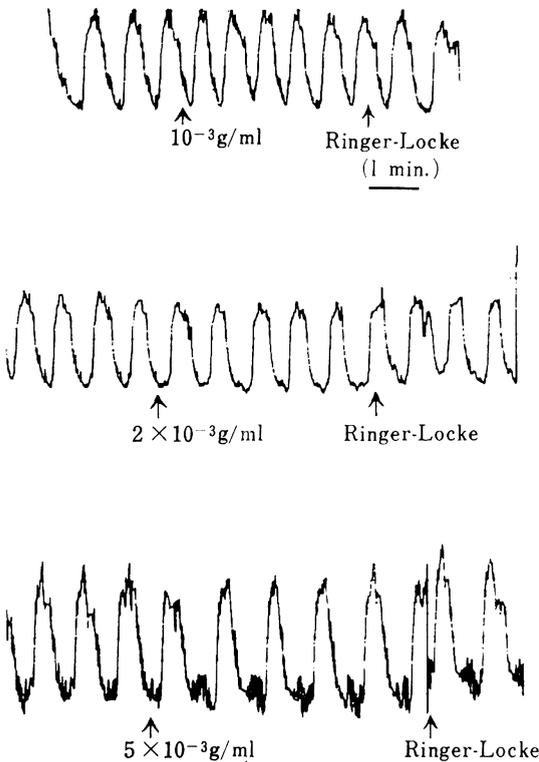
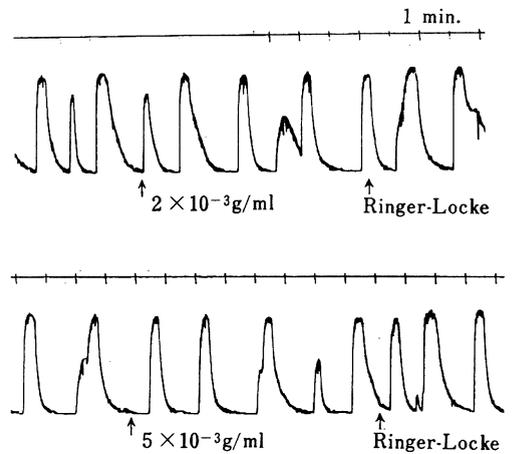


Fig. 16 Effect of CPZ on the isolated pregnant uterus of rats



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CPZ適用群で5.0~7.8g増加し, 対照群の5.6gの増加と同程度であった。Table 7にしめすように, 尿量は8.13~8.85ml/day, 尿中Na排泄量は0.574~0.754mEq/day および尿中K排泄量は1.714~2.201mEq/day であり, 対照群および適用前に

Table 5 Effect of CPZ on paralytic action in mice

	Dose (mg/kg)	Paralysis*
Saline		No
CPZ	500	No
	1,000	No
	2,000	No
d-Tubocurarine	0.5	Yes

* Score 3 according to the method of KOUZMANOFF, et al.⁷⁾

Table 6 Effect of CPZ on cornea reflex in rabbits

	Concentration (g/ml)	Local anesthetic action
Saline		No
CPZ	10^{-3}	No
	10^{-2}	No
	10^{-1}	No
	2×10^{-1}	No
	5×10^{-1}	No
Procaine	5×10^{-2}	Yes (Lasting 15 min.)

Table 7 Urinary excretion of electrolytes and urinary findings in rats applied CPZ subcutaneously once a day for 7 days

	Dose (mg/kg)	Before	1 Time	* Maximum level		After
				Decrease	Increase	
Volume (ml/day)	0	7.65 ± 1.455	4.80	3.25 (7)	—	5.57
	25	7.95 ± 0.940	8.13	2.20 (6)	0.35 (2)	6.28
	50	9.48 ± 1.302	8.85	4.48 (2)	—	8.18
	100	5.28 ± 0.923	8.17	1.68 (2)	2.89 (1)	6.35
Sodium (mEq/day)	0	0.656 ± 0.0941	0.826	—	0.281 (3)	0.667
	25	0.843 ± 0.0832	0.754	0.218 (6)	0.059 (3)	0.798
	50	0.848 ± 0.2782	0.671	0.409 (2)	—	0.840
	100	0.787 ± 0.1849	0.574	0.485 (2)	—	0.679
Potassium (mEq/day)	0	1.431 ± 0.2105	1.649	—	0.566 (3)	1.464
	25	1.922 ± 0.1427	2.201	0.523 (4)	0.802 (1)	1.999
	50	1.499 ± 0.1294	1.936	0.119 (4)	0.437 (1)	1.861
	100	1.694 ± 0.4921	1.714	0.490 (2)	0.318 (7)	2.004

Urinary findings: pH 6.5~7.7 Glucose Negative
 Protein 30~80 mg/100ml Urobilinogen 0.5~2.0 u/100ml
 Ketone body 0~5 mg/100ml Occult blood Negative

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

比べ、Na排泄量がやや減少し、K排泄量がやや増加の傾向をしめしたほかは著明な差はみられなかった。

つぎに、7日間適用群では、体重の消長は対照群で39.3g増加したのに対し、CPZ適用群では35.7~51.5g増加し、対照群と同程度の増加であった。7日間の最大増減幅は、尿量は-4.48~2.89ml/day、尿中Na排泄量は-0.485~0.059mEq/day、尿中K排泄量は-0.523~0.802mEq/dayで、それぞれ2~4日をpeakとして減少し、その後は徐々に回復し、投与中止後は速やかに適用前値に回復した。

一方、尿所見では、pH: 6.5~7.7、蛋白: 30~80mg/100ml、ケトン体: 0~5mg/100ml、ウロビリノーゲ

ン: 0.5~2.0 Ehrlich 単位/100ml、糖および潜血反応は陰性であり、100mg/kg適用群で適用3~5日に蛋白の軽度増加がみられたほかは、対照群およびCPZ適用群に差は認められなかった。

IV. 総括および考察

新しいcephalosporin系抗生物質であるCPZ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CPZの2,000mg/kgまでの腹腔内投与は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、防御効果をしめさなか

Table 8 Pharmacological effect of CPZ

	Animal	Route	Action	MED
Ether anesthesia	Mouse	ip	No effect	>2,000 mg/kg
Pentobarbital sleep	Mouse	ip	No effect	>2,000 mg/kg
Pentetrazol convulsion	Mouse	ip	No effect	>2,000 mg/kg
Pain response	Mouse	ip	No effect	>2,000 mg/kg

Table 9 Pharmacological effect of CPZ

	Animal	Action	MED
Blood pressure	Rabbit	Risen	100 mg/kg
Respiration	Rabbit	No effect	200 mg/kg
Heart ECG	Rabbit	No effect	200 mg/kg
Heart excised	Guinea pig	No effect	2×10^{-3} g/ml
Vessel perfusion	Rabbit	Dilated	2×10^{-1} g/ml
Vessel permeability	Rabbit	No effect	1,000 μ g
Intestine excised	Rabbit	Stimulated	10^{-3} g/ml
Intestine excised	Guinea pig	Stimulated	2×10^{-4} g/ml
Trachea excised	Guinea pig	Inhibited	5×10^{-3} g/ml
Uterus excised	Rat	Inhibited	5×10^{-3} g/ml
Uterus excised	Pregnant rat	No effect	5×10^{-3} g/ml
Neuromuscular junction	Mouse	No effect	2,000 mg/kg
Local anesthetic action	Rabbit	No effect	5×10^{-1} g/ml

Table 10 Pharmacological effect of CPZ and related antibiotics

	Animal	CPZ		Piperacillin		Cefamandole *	
		Action	MED	Action	MED	Action	MED
Blood pressure	Rabbit	Risen	100 mg/kg	Fallen	200 mg/kg	Fallen	100 mg/kg
Respiration	Rabbit	No effect	200 mg/kg	No effect	500 mg/kg	No effect	100 mg/kg
Heart ECG	Rabbit	No effect	200 mg/kg	No effect	100 mg/kg	No effect	100 mg/kg
Heart excised	Guinea pig	No effect	2×10^{-3} g/ml	No effect	5×10^{-3} g/ml	No effect	10^{-3} g/ml
Vessel perfusion	Rabbit	Dilated	2×10^{-1} g/ml	Dilated	5×10^{-2} g/ml		
Vessel permeability	Rabbit	No effect	1,000 μ g	No effect	1,000 μ g		
Intestine excised	Rabbit	Stimulated	10^{-3} g/ml	No effect	2×10^{-3} g/ml	Inhibited	10^{-3} g/ml
Intestine excised	Guinea pig	Stimulated	2×10^{-4} g/ml	Inhibited	10^{-3} g/ml	No effect	2×10^{-3} g/ml
Trachea excised	Guinea pig	Inhibited	5×10^{-3} g/ml	No effect	5×10^{-3} g/ml		
Uterus excised	Rat or mouse	Inhibited	5×10^{-3} g/ml	No effect	2×10^{-3} g/ml	Inhibited	10^{-3} g/ml
Uterus excised	Pregnant rat	No effect	5×10^{-3} g/ml	No effect	5×10^{-3} g/ml		
Local anesthetic action	Rabbit	No effect	5×10^{-1} g/ml	No effect	5×10^{-1} g/ml		

* Report of Shionogi Research Laboratory

った。したがって、CPZは中枢神経系に対して認むべき影響はなく、これらのことは富山化学の研究陣による報告²⁾と一致していた。

つぎに、自律神経系などに対する作用およびそのMEDは、Table 9にしめすように、生体位の実験では、ウサ

ギの血圧を軽度上昇(100 mg/kg)した以外には、ウサギ呼吸および心電図(200 mg/kg)、皮膚血管透過性(1,000 μ g)、マウス骨格筋(2,000 mg/kg)ならびにウサギ角膜(5×10^{-1} g/ml)に対し、影響を与えなかった。摘出臓器に対しては、摘出ウサギ耳殻血管を拡張(2×10^{-1} g/ml)、

摘出ウサギ腸管を亢進 (10^{-3} g/ml), 摘出モルモット腸管を亢進 (2×10^{-4} g/ml), 摘出モルモット気管を抑制 (5×10^{-3} g/ml) および摘出ラット非妊子宮を抑制 (5×10^{-3} g/ml) し, 摘出モルモット心房 (2×10^{-3} g/ml) および摘出ラット妊子宮 (5×10^{-3} g/ml) に対し, 影響を与えなかった。

以上のような CPZ の作用のうち, 血圧上昇作用は 100 mg/kg 以上で軽度みとめられたが, phentolamine (α -受容体遮断剤) および propranolol (β -受容体遮断剤) の前処置により拮抗されず, Ach および Ad の感受性にも影響を与えなかった。一方, 腸管亢進作用は histamine, acetylcholine および barium chloride との併用により影響をうけなかった。

このような CPZ の作用を富山化学の研究陣による報告²⁾と比較すると, 概して, 作用は同一であり, MED も同程度であったが, しかし, 摘出ウサギ耳殻血管灌流において, 私どもの実験では, CPZ の高濃度 (5×10^{-1} g/ml) で物理的因子 (高い粘度) によると思われる一過性の滴数減少の後に, 滴数は増加し, したがって, CPZ の薬理学的作用による滴数減少とは考えられなかった。

これらの CPZ の作用および MED を piperacillin³⁾ および構造類似の化合物である cefamandole⁴⁾ のそれらと比較すると, Table 10 にしめすように, 作用は血圧および腸管を除き同一であり, つぎに, CPZ の MED は生体位では血圧, および摘出臓器では腸管および気管を除き, 他のものより大量であった。これを特に piperacillin と比較すると CPZ の MED は概して大であった。血圧, 腸管および気管では CPZ の方が小であった。

ところで, CPZ の菌に対する MIC は *Pseudomonas aeruginosa* では $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, *Proteus* および *Enterobacter* では $0.78 \mu\text{g/ml}$, また, ヒトに CPZ の 1g を筋注した時の最高血中濃度は $88.6 \mu\text{g/ml}$ および 3g を点滴静注 (2 時間) した時のそれは $347.5 \mu\text{g/ml}$ と報告²⁾されており, 血圧および摘出モルモット腸管を除き, MED

はいずれも $800 \sim 1,200$ 倍の高濃度であり, したがって, CPZ の臨床応用に際して安全性は高いと考えられる。

CPZ の $25 \sim 100 \text{mg/kg}$ 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は対照群と CPZ 適用群との間には認むべき差はなかった。Na および K 排泄量は 50 および 100mg/kg 適用群において, 対照群および CPZ 適用前に比べ軽度減少した。尿所見では 100mg/kg 適用群で, 3 日目から蛋白の軽度増加がみられたほかはほとんど変化はなかった。

文 献

- 1) UEO, K.; Y. FUKUOKA, T. HAYASHI, T. YASUDA, H. TAKI, M. TAI, Y. WATANABE, I. SAIKAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of T-1220, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 12: 455~460, 1977
- 2) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979
- 3) 山中康光, 河野静子, 建石英樹, 荒谷春恵: 新合成 Penicillin T-1220 に関する薬理学的研究, 第1報, 一般薬理作用. *Chemotherapy* 25: 769~782, 1977
- 4) 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム IV, Cefamandole 抄録集, 1978
- 5) 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
- 6) EDDY, N. B. & D. LEIMBACH: Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 107: 385~393, 1953
- 7) 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 CEFOPERAZONE (T-1551)
FIRST REPORT. GENERAL PHARMACOLOGY

HARUE ARATANI, SHIZUKO KONO and HIDEKI TATEISHI

Department of Pharmacology, Hiroshima University, School of Medicine

YASUMITSU YAMANAKA

Department of Pharmacology, Medical College of Oita

General pharmacology of a new cephalosporin antibiotic, cefoperazone (CPZ, T-1551), which has the identical side chain to that of piperacillin, was investigated.

1) When CPZ was injected to mice in a dose of 2,000 mg/kg intraperitoneally, no effect on ether anesthesia, pentobarbital sleep, pentetrazol convulsions, analgesic action and muscle-relaxing action, was observed.

2) Effects of CPZ on autonomic nervous system were investigated *in situ* and *in vitro*. No effect on respiration and ECG was observed, but slight elevation of blood pressure was observed in doses more than 100 mg/kg. This effect was not influenced by pre-treatment of α - and β -blockers.

It stimulated intestine and inhibited trachea and uterus *in vitro* in concentrations more than 200 μ g/ml.

3) When CPZ was injected to rats, it did not influence excretion of urine and of its electrolytes.