

## Oxacephem 系抗生物質 6059-S の一般薬理作用

山本研一・沢田 亨・吉村弘二・広瀬勝己・松下 享

上田元彦・木本定利・中村益久・堤内正美

塩野義製薬株式会社研究所

6059-S 投与時、急性に現れる生体の機能変化を各種動物で調べた。対照薬には Cefalotin および Cefazolin を用いた。薬物は原則として 25% 溶液とし、毎分 5 ml または 1 ml の速度で静脈注射を行った。1) マウスに 6059-S 2.4 g/kg 以上を投与すると、骨格筋が軽度に弛緩し、鎮静的になった。大量投与によっても間代性痙攣は現れなかった。イスに 6059-S の 0.2 g/kg 以上、Cefazolin 0.1 g/kg 以上を投与すると、用量と注射速度に比例して悪心、嘔吐が現れた。Cefazolin 0.5 g/kg 以上では全般性発作発射波(間代性痙攣)が現れた。2) 6059-S の中枢作用、脊髄反射および神経・筋接合部に対する作用をマウスとラットを用いて調べたが、留意すべき作用は認められなかった。3) 麻酔ネコと麻酔イスでは、6059-S 1 g/kg で軽度の血圧下降、呼吸数および心拍数の減少が現れた。一方、無麻酔イスでは 0.15~0.3 g/kg で血圧上昇、呼吸数および心拍数の増加が認められた。これらの作用は Cefalotin でやや弱く、Cefazolin でより強かった。4) 6059-S はイヌ糸球体濾過値に影響をおよぼさなかった。ウサギとラットでは非特異的に尿量および糸球体濾過値の増大が現われた。5) 6059-S 0.5 g/kg 以上でウサギの胃運動は亢進した。マウス小腸炭末輸送能、ウサギおよびモルモットの摘出回腸標本に対しては有意の作用を示さなかった。6) 6059-S はラットとウサギの生体子宮に対して 1 g/kg、摘出精管および摘出子宮に対して  $10^{-3}$  g/ml でわずかに作用を示した。

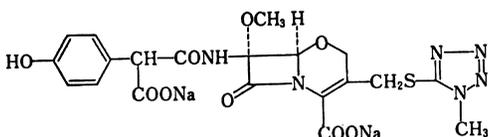
以上のように、6059-S の中枢作用および末梢作用はきわめて軽度であり、またセフェロsporin系化合物に固有の催吐作用も Cefazolin より軽度であることが明らかにされた。

## 緒 言

6059-S; (6R, 7R) -7- (2-Carboxy-2- (4-hydroxyphenyl) acetamido) -7-methoxy-3- [(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thio) methyl] -8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo [4.2.0.] oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt (Fig. 1) は、塩野義製薬株式会社研究所で開発された化合物で構造的に従来の Cephalosporin 骨格の硫黄原子 (S) を酸素原子 (O) に置換した特徴を有するいわゆる Oxacephem 系の新抗生物質である。Oxacephem 系抗生物質は、従来の Cephalosporin 系抗生物質に較べて、抗菌力が4~8倍優れるといわれ、さらに側鎖に化学的修飾を加えた 6059-S は、*P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および indole (+) *Proteus* に対する作用もその抗菌スペクトラムの中に含め、かつ、 $\beta$ -lactamase に対しても安定な抗生物質といわれている<sup>1)</sup>。

本報告は 6059-S の安全性を薬理学的立場から確認するため

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



中枢神経系、呼吸・循環系、神経・筋接合部、腎機能および平滑筋に対する影響を検討したものである。なお、本研究の実験期間は、1978年1月~1978年12月までである。

## 実験材料

1. 使用薬物: 6059-S (Lot No. A-01, B-01, S024N, S026N), 対照薬として Cefalotin (CET, Keflin, Eli Lilly・塩野義), Cefazolin (CEZ, Cefamezin, 藤沢) を使用した。各薬物は使用直前に蒸留水により 25% 溶液とした。投与経路は、*in vitro* の実験以外はすべて静脈注射で、主として 1 ml/min および 5 ml/min の速度で投与した。対照群には薬物投与群と同一条件で生理食塩液を投与した。実験方法の詳細は各実験成績の冒頭に記述した。

2. 使用動物: 実験目的に応じて体重 10 g 前後のトノサマガエル、20~35 g の SLC-ddY 系または 40 g 前後の DS 系雄性マウス、300~400 g の SLC-Wistar 系または 250 g 前後の SLC-SD 系雌雄ラット、400~600 g の Hartley 系雌雄モルモット、2~3 kg の Japan White 種雌雄家兎 (ラビトン牧場産 NIBS), 3 kg 以上の雌雄ネコおよび 7~10 kg の雌雄ビーグル犬を使用した。

## 実験方法および実験成績

## I. 一般症状の観察

## 1. マウス

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウスを 1 群 4 匹として使用した。薬物を前述の定速度で尾静脈内に注射し、以後経時的に Irwin の check list<sup>2)</sup> により粗大行動を観察した。

成績：6059-S 100 mg/kg の投与では行動に著変を認めないが、300~1,200 mg/kg になると grooming-washing が現れ、自発運動は軽度増加した。2,400 mg/kg では、投与初期に軽度の骨格筋弛緩が認められた。以後、自発運動は軽度~中等度に減少し鎮静的になったが、接触刺激に対して中等度の鳴叫反応を示した。3,600 mg/kg では、4 例中 2 例が writhing 様行動を示し、1 分以内に死亡した。生存した 2 例は、投与直後から約 3 分間体をまるめた姿勢を保ち、以後、呼吸粗大、縮瞳、立毛、体温下降および筋弛緩などが軽度~中等度に認められた。さらに 30 分~1 時間後には自発運動が減少し鎮静症状を示したが、接触刺激に対しては鳴叫反応を示した。なお、6059-S の 3,600 mg/kg による作

用は、対照薬物の 3,000 mg/kg によって生じる一般症状の程度にほぼ対応した。

CET 400 mg/kg では、眼瞼下垂、接触刺激に対する鳴叫反応が軽度に認められ、1,200 mg/kg では、さらに敏捷性の低下、鎮静症状が軽度~中等度に認められた。3,000 mg/kg では、上記症状に加え骨格筋弛緩、歩行失調、異常姿勢さらに体温下降および立毛が軽度に認められ、眼瞼下垂は著しく増強された。

CEZ 400 mg/kg では、軽度~中等度の骨格筋弛緩、接触刺激に対して鳴叫反応を示す過敏性が出現した。1,200 mg/kg では、さらに敏捷性の低下、鎮静、眼瞼下垂、縮瞳が軽度~中等度に認められた。3,000 mg/kg では、間代性一強直性痙攣が現れ、流涎、流涙、立毛および体温下降が軽度~中等度に認められ、4 例中 1 例が死亡した (Table 1)。

## 2. イヌ

方法：体重 7~10 kg の慢性電極を植込んだ雌雄のビーグル犬 12 頭を使用、脳波による中枢作用の解析 (実験 II-13) と並行して山本らの方法<sup>3)</sup> にしたがって、悪心、嘔吐の発現を中心に粗大行動の観察を行った。イヌは薬物投与前 18 時間以上絶食を行った。各薬物は 25% 溶

Table 1 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on gross behavior in mice

Drugs		6059-S				CET			CEZ		
		300-600	1,200	2,400	3,600	400	1,200	3,000	400	1,200	3,000
Behavior		(mg/kg, i.v.)				(mg/kg, i.v.)			(mg/kg, i.v.)		
Conscious behavior	Alertness (decrease)				±	±	±		±	+	
	Sedateness			+	+	±	+		±	±	
	Hypersensitivity				±				±	±	
Emotional behavior	Grooming-washing	+									
Somatic behavior	Ataxia				±						
	Abnormal posture				+						
	Muscle relaxation			±	+			±	±	+	
	Hypoactivity			±	±						
	Hyperactivity	±	±								
	Vocalization by touch			+	±	±	±	±	+	±	
Convulsion										++	
Autonomic behavior	Myosis				+				±	±	
	Ptosis					±	+	++	+		
	Lachrymation									±	
	Salivation									+	
	Hypothermia				±			±		±	
	Piloerection				+			±		±	
	Writhing-like				++						
Mortality		0/8	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4

Blanked column : None, ± : Slight, + : Moderate, ++ : Marked

Injection speed : 0.1 ml/20 g/6 sec

Fig. 2 Time course in appearance of vomitings caused by intravenously administered 6059-S in beagle dogs

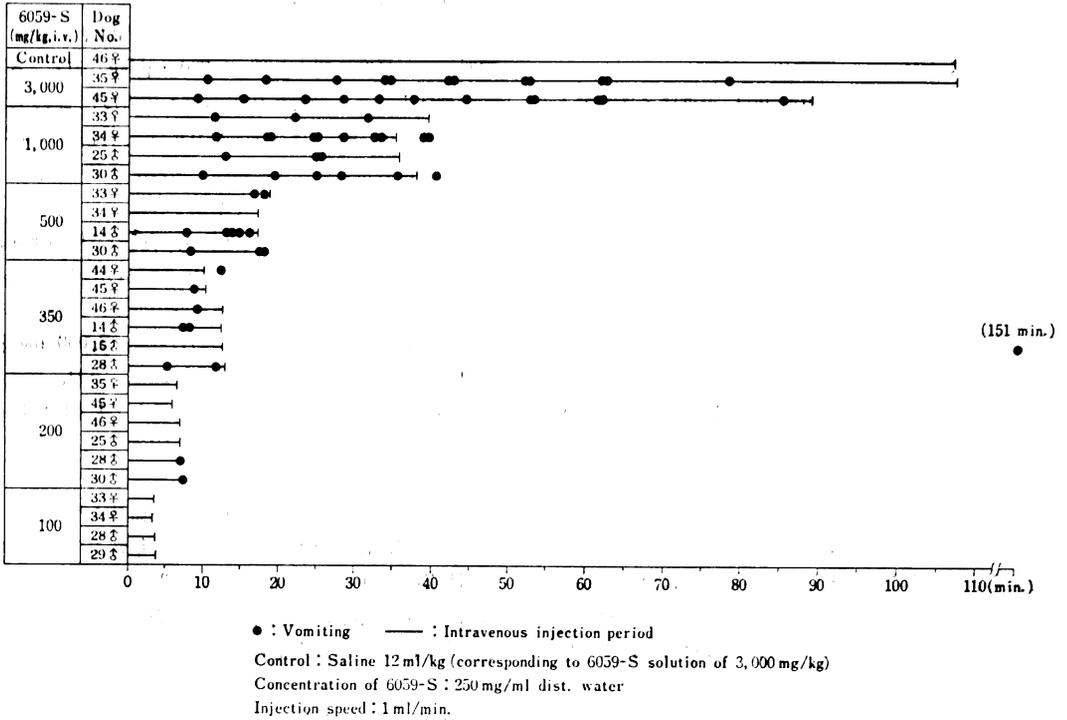


Fig. 3 Time course in appearance of nausea and vomitings caused by intravenously administered 6059-S in beagle dogs

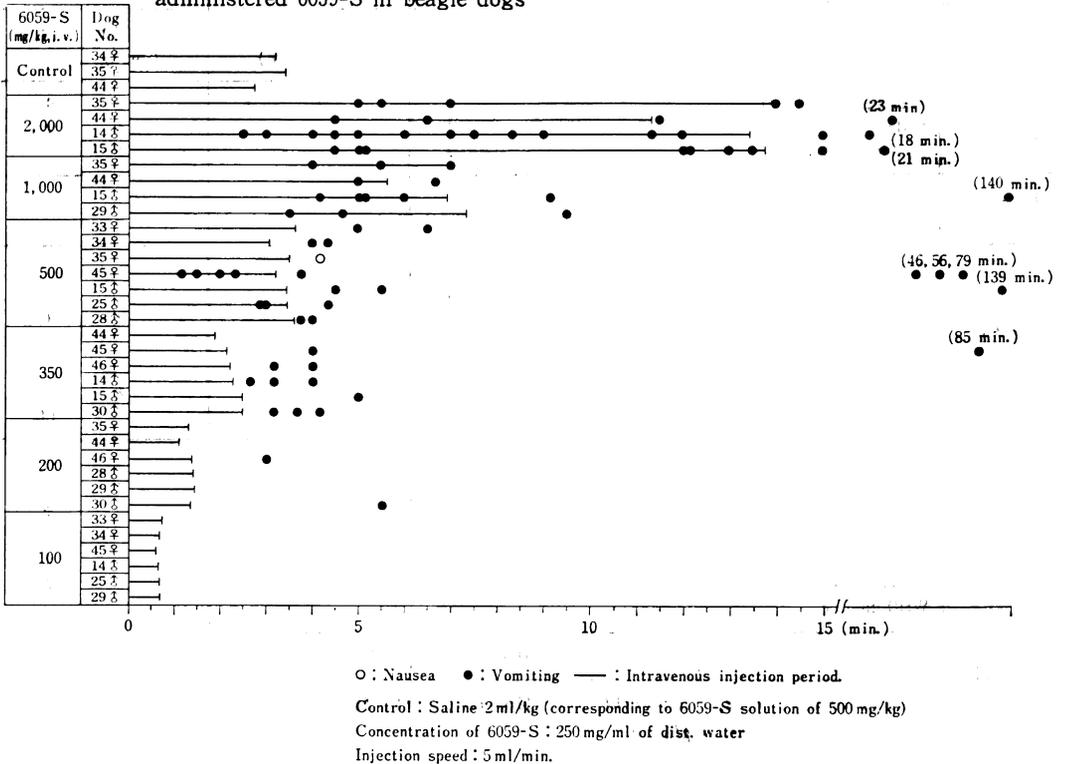


Table 2 Effects of 6059-S and cefazolin on gross behavior of beagle dogs with indwelling brain electrodes

Behavior	Injection speed		1 ml/min						5 ml/min								
	Drugs (No. of dogs)	Control	6059-S (mg/kg, i.v.)						CEZ (mg/kg, i.v.)								
			100 (4)	200 (6)	350 (6)	500 (4)	1,000 (4)	3,000 (2)	100 (2)	200 (2)	1,000 (2)*	100 (6)	200 (6)	350 (6)	500 (7)	1,000 (4)	2,000 (4)
Conscious behavior	Sleep	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Sedateness																
	Alertness	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Excitement																
Emotional behavior	Disappearance of sociality																
	Disappearance of appetite																
Somatic behavior	Vocaling																
	Restlessness																
	Skeletal m. (relaxation)																
	Ataxia																
	Catalepsy																
	Convulsion																
Autonomic behavior	Increase of respiratory rate		±	+	+	+	++	++	+	+	+	+	+	+	±	+	+
	Increase of heart rate		±	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	±	+	+
	Lick one's lips																
	Nausea																
	Vomiting																
	Urination																
Diarrhoea																	

Blanked column : None, ± : Slight, + : Moderate, ++ : Marked.  
: One of two dogs died 113 min after the injection.

液とし、投与直前に Xylocaine 局所麻酔下に前腕正中皮静脈または小伏在静脈に挿入した外径 2 mm のシリコンチューブを介して等速注入ポンプ (MP-25, シャープ) を用いて、1 ml/min または 5 ml/min の速度で注入した。

成績：6059-S 100 mg/kg では、1 ml/min および 5 ml/min の注射群とも一般症状に著変が認められなかった。200~3,000 mg/kg では注入開始 5~17 分 (1 ml/min) および 1~6 分 (5 ml/min) 経過後より口のまわりを頻回になめる行動に引き続き悪心様行動が現れ、個体により差はあるが 1~14 回嘔吐が発現した。その発生頻度は用量および注射速度に比例して増加した (Fig. 2,

3)。動物の体性機能、社交性、食欲には著変が認められなかったが、嘔吐の発現に一致して心拍数は著しく、呼吸数は軽度増加した (Table 2)。薬物注入中イヌは一般に覚醒しているが、注入終了後は安静~睡眠体姿をとり、脳波学的には対照とほぼ同様の睡眠-覚醒周期を示した。Fig. 5 は 1,000 mg/kg を投与した 1 例の心拍数、呼吸数および脳波経過を模式的に描いたものである。

CEZ 100~1,000 mg/kg (1 ml/min) では、注入開始 3~4 分経過後より用量に比例して 1~22 回の嘔吐が発現し (Fig. 4)、これに一致して心拍数が増加した。1,000 mg/kg を投与した 2 例中の 1 例は、間代性~強直性

Fig. 4 Time course in appearance of vomitings caused by intravenously administered cefazolin in beagle dogs

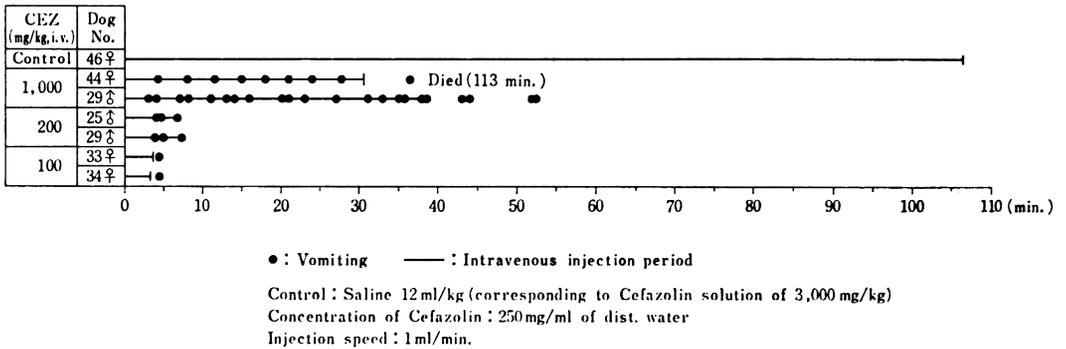
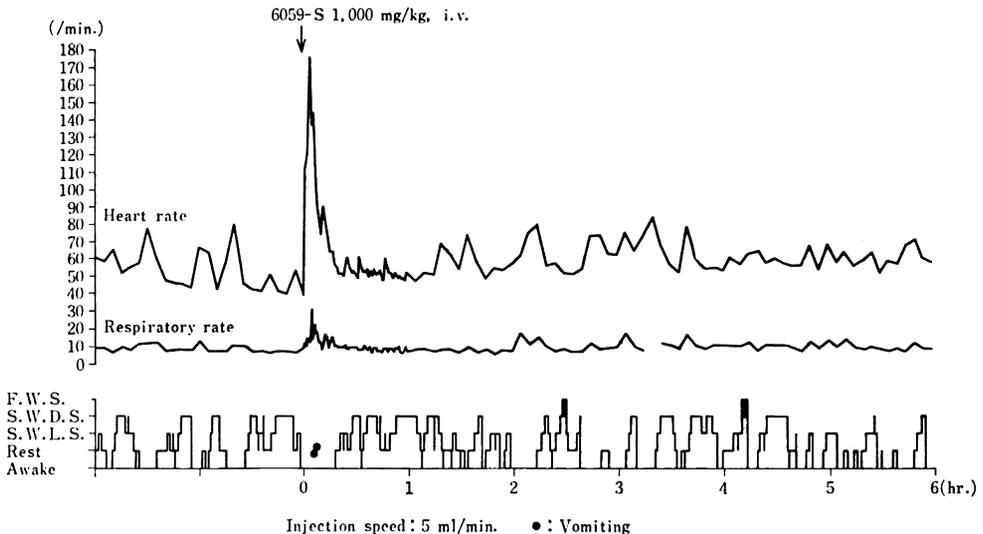


Fig. 5 Changes of heart rate, respiratory rate and electroencephalographic sleep-wakefulness cycles caused by single shot injection of 1,000 mg/kg of 6059-S in the beagle dog  
F. W. S.: Fast wave sleep, S. W. D. S.: Slow wave deep sleep,  
S. W. L. S.: Slow wave light sleep



痙攣を頻回に繰り返しながら死亡した。6059-S および対照薬について注入速度および投与量と嘔吐発現例数の関係をまとめると Table 3 のようになる。

6059-S 500 mg/kg によって誘発される嘔吐は、制吐作用の強い Prochlorperazine および Sulpiride の前処置によって抑制されなかった。Atropine methyltrate, Propranolol および Phentolamine の前処置では軽度の抑制傾向がみられた。

## II. 中枢神経系におよぼす作用

### 1. 正常体温への影響

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウスを 1 群 8 匹として使用し、25±1°C に調節された飼育室内で薬物投与前後の直腸温をサーミスター検温計を用いて経時的に測定した。

成績：6059-S 1,200 mg/kg 以下の投与では正常体温に影響をおよぼさなかった。2,400 mg/kg では投与 1~30 分後に有意の体温下降がみられた。CET および CEZ の 1,200 mg/kg は投与 5~15 分後に有意の体温下降を示した (Table 4)。

### 2. 発熱体温への影響

方法：体重 250±10 g (7 週令) の SLC-SD 系雄性ラットを 1 群 8 匹として使用した。E. coli antiserum 0127a (D1FCO) の 1 アンプルを 3 ml の生理食塩液に溶解し、その 0.5 ml をラットの尾静脈内に投与すると 1~2 時間後軽度の体温下降を示すが、3 時間後頃から体温は上昇を始め、6~7 時間後最高体温に達し、以後次第に下降する。6059-S および対照薬は E. coli antiserum 0127a 投与 5 時間後に尾静脈内に投与し、以後 4 時間の間、経時的に直腸温をサーミスター検温計により測定、解熱作用の有意性は t-検定により求めた。なお、本実験は恒温室 (26±0.5°C, 湿度 50~60%) において餌と水を自由に与える条件下で行った。

成績：6059-S 100~1,000 mg/kg の投与域において、500 mg/kg 投与群でのみ 1~3 時間にわたって有意の解

熱作用を示したが、用量-作用の関係は明らかでなかった。CEZ は、500 mg/kg 以上の投与では用量に比例して、1,000 mg/kg の投与では 4 時間後まで有意の解熱作用を示した。また、CET 1,000 mg/kg では持続的に有意の解熱作用が認められた。しかし、いずれもその作用は軽度であった (Table 5)。

### 3. 強化麻酔作用

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。各薬物投与 5 分後に Thiopental-Na 35 mg/kg を静脈注射し、GIRNDT の麻酔深度測定法<sup>4)</sup> により深麻酔時間が 10 分以上持続したものを薬物作用ありと判定した。

成績：6059-S は 2,400 mg/kg の大量投与により 10%, CET は 1,200 mg/kg で 50% の強化麻酔作用を示した。CEZ は 1,200 mg/kg 以下で強化麻酔作用はなかった (Table 6)。

なお、6059-S 1,200 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復投与した群においても強化麻酔作用は認められなかった。

### 4. 自発運動におよぼす影響

方法：Animex activity meter<sup>5)</sup> を用い、5 分間の運動量が 90~200 カウントを示す 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウス 8 匹を選び 1 群とした。各薬物投与 5 分後からマウスを 1 匹ずつ計量装置上の box に入れ、以後 5 分間隔で 30 分間の運動量を測定した。

成績：6059-S 2,400 mg/kg では、30 分間の総運動量がやや減少する傾向を示したが有意の変化ではなかった。CET 1,200 mg/kg では、10 分値に有意の運動量減少が認められたが、30 分間の総運動量には有意の変化が認められなかった。CEZ 1,200 mg/kg 以下では、自発運動に対する影響は認められなかった (Table 7)。

### 5. 回転棒試験

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウス 10 匹を 1 群とした。DUNHAM & MIYA<sup>6)</sup> の装置を用い、

Table 3 Appearance of vomitings caused by intravenously administered 6059-S, cefazolin and cefalotin in beagle dogs

Drugs	6059-S (mg/kg, i.v.)							CEZ (mg/kg, i.v.)			CET (mg/kg, i.v.)	
	100	200	350	500	1,000	2,000	3,000	100	200	1,000	500	1,000
Infusion rate												
1 ml/min (250 mg/ml/min)	0/4	2/6	6/6	3/4	4/4		2/2	2/2	2/2*		0/1	0/1
5 ml/min (1250 mg/5 ml/min)	0/6	2/6	5/6	7/7	4/4	4/4					0/2	1/1

\* : One of two dogs died 113 min after the injection with clonic convulsion.

Table 4 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on body temperature in mice

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of mice	Rectal temperature (°C)								
			0	1	5	15	30 min	1	2	3	5 hr
Pooled control (Saline)	—	16	37.4 ± 0.2 <sup>a</sup>	37.9 ± 0.2	38.5 ± 0.1	38.8 ± 0.1	38.8 ± 0.1	38.5 ± 0.2	38.2 ± 0.3	37.5 ± 0.2	37.4 ± 0.1
6059-S	300	8	37.5 ± 0.1	38.2 ± 0.2	38.6 ± 0.2	38.7 ± 0.1	38.7 ± 0.0	38.4 ± 0.1	37.8 ± 0.3	37.7 ± 0.2	37.3 ± 0.1
	600	8	37.5 ± 0.2	37.8 ± 0.1	38.4 ± 0.1	38.8 ± 0.2	38.6 ± 0.0	38.5 ± 0.4	38.1 ± 0.1	37.7 ± 0.4	37.2 ± 0.1
	1,200	8	37.3 ± 0.1	37.7 ± 0.3	38.1 ± 0.3	38.3 ± 0.3	38.7 ± 0.1	38.6 ± 0.1	38.5 ± 0.1	37.7 ± 0.2	37.2 ± 0.1
	2,400	8	37.4 ± 0.2	37.3 ± 0.2 <sup>**</sup>	37.3 ± 0.2 <sup>**</sup>	38.0 ± 0.2 <sup>**</sup>	38.2 ± 0.2 <sup>**</sup>	38.2 ± 0.1	37.8 ± 0.2	37.5 ± 0.1	37.5 ± 0.2
CET	600	8	37.2 ± 0.4	37.9 ± 0.3	38.2 ± 0.3	38.6 ± 0.1	38.6 ± 0.0	38.6 ± 0.0	38.2 ± 0.1	37.4 ± 0.0	37.3 ± 0.1
	1,200	8	37.3 ± 0.1	38.0 ± 0.2	38.0 ± 0.1 <sup>**</sup>	38.1 ± 0.3 <sup>**</sup>	38.6 ± 0.1	38.4 ± 0.1	38.5 ± 0.1	37.6 ± 0.1	37.6 ± 0.1
CEZ	600	8	37.4 ± 0.1	38.2 ± 0.1	38.5 ± 0.1	38.7 ± 0.1	38.7 ± 0.2	38.7 ± 0.1	38.4 ± 0.3	37.7 ± 0.3	37.6 ± 0.2
	1,200	8	37.2 ± 0.1	37.8 ± 0.1	37.9 ± 0.1 <sup>**</sup>	38.2 ± 0.2 <sup>**</sup>	38.4 ± 0.1	38.4 ± 0.1	38.3 ± 0.1	37.6 ± 0.1	37.4 ± 0.1

a) Mean ± S.E. Significant differences from control \*\*: p &lt; 0.01

Table 5 Anti-pyretic activity of 6059-S and reference drugs in *E. coli* antiserum-febrile rats

Drugs	Dose (mg/kg)	Fall of rectal temperature (°C)			
		1	2	3	4 hr
6059-S	1,000	-0.18	-0.14	-0.24	-0.24
	500	-0.43*	-0.40*	-0.39**	-0.16
	250	+0.09	-0.10	+0.08	-0.19
	100	-0.17	-0.06	-0.06	-0.12
CEZ	1,000	-0.45*	-0.38**	-0.30*	-0.20*
	500	-0.35*	-0.25	-0.18	-0.20
	250	-0.21	-0.03	-0.06	-0.10
CET	1,000	-0.29*	-0.34**	-0.39**	-0.33**
	500	-0.10	-0.06	-0.17	-0.08
	250	-0.05	-0.09	-0.07	-0.13

\* :  $p < 0.05$ \*\* :  $p < 0.01$  (statistical significance)

Table 6 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on potentiated narcosis in mice

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of mice	Time after treatment (min)	Potentiated narcosis (%)
Control (Non-treated)	—	10	5	0
	(Saline)	10	5	0
6059-S	300	10	5	0
	600	10	5	0
	1,200	10	5	0
	2,400	10	5	10
CET	300	10	5	0
	600	10	5	0
	1,200	10	5	50
CEZ	300	10	5	0
	600	10	5	0
	1,200	10	5	0

Thiopental-Na 35 mg/kg, i.v.

毎分 4 回の速度で回転している棒上にマウスをのせ、2 分以内に落下したものを筋弛緩または協調運動能力の低下など薬物作用ありと判定した。

成績：6059-S 2,400 mg/kg 以下および CET 1,200 mg/kg 以下では回転棒試験に影響をおよぼさなかった。CEZ 1,200 mg/kg では 5 分後に 10% の抑制作用が

認められた。

#### 6. 懸垂試験

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウス 10 匹を 1 群とした。COURVOISIER らの方法<sup>7)</sup> にしたがって、高さ 30 cm の水平に張った直径 1 mm の針金を両前肢で把握させることを 3 回繰り返す、3 回とも 10

Table 7 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on spontaneous motor activity in mice

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of mice	Motor activity (counts/5 min)						Total counts	(%)
			0	5	10	15	20	25		
Control (Saline)	—	8	148 ± 11 <sup>a)</sup>	123 ± 14	81 ± 12	50 ± 9	38 ± 11	20 ± 8	17 ± 8	329 ± 35 (100)
6059-S	300	8	166 ± 8	151 ± 13	59 ± 15	54 ± 10	26 ± 12	13 ± 5	14 ± 4	319 ± 28 (97)
	1,200	8	164 ± 10	138 ± 15	63 ± 13	36 ± 13	32 ± 9	28 ± 8	16 ± 4	302 ± 43 (92)
	2,400	8	155 ± 4	109 ± 11	67 ± 10	35 ± 6	34 ± 5	17 ± 7	9 ± 4	269 ± 24 (82)
CET	600	8	152 ± 6	120 ± 15	70 ± 21	74 ± 17	39 ± 15	19 ± 12	19 ± 12	341 ± 76 (104)
	1,200	8	151 ± 11	102 ± 12	43 ± 11*	56 ± 13	23 ± 4	14 ± 4	8 ± 5	245 ± 31 (74)
CEZ	300	8	159 ± 9	126 ± 16	82 ± 17	32 ± 10	30 ± 10	8 ± 3	2 ± 1	280 ± 40 (85)
	1,200	8	137 ± 11	102 ± 14	72 ± 13	51 ± 13	49 ± 18	40 ± 8	32 ± 13	333 ± 60 (101)

a) Mean ± S.E. Significant difference from control \* p : < 0.05

Table 8 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on electroshock- and drug-induced convulsive activities in mice

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of mice	Appearance of convulsions (%)			
			Electroshock <sup>1)</sup>	Pentetrazol <sup>2)</sup>	Bemegrade <sup>3)</sup>	Picrotoxin <sup>4)</sup>
Control (Saline)	—	10	10	10	0	10
6059-S	300	10	10	10	0	0
	600	10	—	20	—	—
	1,200	10	10	40	0	10
CET	300	10	0	10	0	0
	1,200	10	0	0	0	0
CEZ	300	10	0	0	—	0
	600	10	10	30	0	—
	1,200	10	40	30	0	0

1) Electroshock 5.0 mA, 0.2 sec

2) Pentetrazol 50 mg/kg, i.p.

3) Bemegrade 13 mg/kg, i.p.

4) Picrotoxin 3.0 mg/kg i.p.

秒以内に後肢を針金にかけることができない場合を筋弛緩などの薬物作用ありと判定した。

成績：6059-S および CET, CEZ はともに 1,200 mg/kg 以下の用量では、懸垂試験に影響をおよぼさなかった。

### 7. 立ち直り反射

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウス 10 匹を 1 群とした。マウスを水平仰臥位姿勢で 30 cm の高さから落下させ、異常姿勢で着地したものを薬物作用ありと判定した。

成績：6059-S および CET, CEZ はともに 1,200 mg/kg 以下の用量では、立ち直り反射に影響をおよぼさなかった。

### 8. 抗痙攣作用

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウス 10 匹を 1 群とした。WOODBURY & DAVENPORT の装置<sup>9)</sup>を用い、50 mA, 0.2 秒間の電撃によって生じる 100% の強直伸展性痙攣または Pentetrazol 85 mg/kg 皮下注射によって生じる 100% の間代性痙攣に対する被検薬の作用を各薬物投与 5 分後に調べた。

成績：6059-S および CET, CEZ はともに 1,200 mg/kg 以下の用量では、抗電撃痙攣作用および抗 Pentetrazol 痙攣作用を示さなかった。

#### 9. 痙攣誘発作用

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウス 10 匹を 1 群とした。Woodbury & Davenport の装置<sup>9)</sup>を用い、5 mA, 0.2 秒間の電撃で生じる 10% 以内の強直伸展性痙攣、Pentetrazol 50 mg/kg 腹腔内注射、Bemegride 13 mg/kg 腹腔内注射または Picrotoxin 3 mg/kg 腹腔内注射により誘発される 10% 以内の間代性痙攣に対する被検薬の作用を各薬物投与 5 分後に調べた。

成績：6059-S の 600 mg/kg および 1,200 mg/kg の投与により、Pentetrazol 痙攣は、それぞれ 20%, 40% 誘発されたが、電撃、Bemegride, Picrotoxin による痙攣誘発作用には影響がみられなかった。CEZ 600 mg/kg では Pentetrazol 痙攣が 30%, 1,200 mg/kg では、電撃痙攣が 40%, Pentetrazol 痙攣が 30% 誘発された。CET 1,200 mg/kg 以下では、すべての痙攣誘発作用に影響が認められなかった (Table 8)。

なお、6059-S 1,200 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復投与した群では電撃、Pentetrazol および Picrotoxin による痙攣誘発作用に影響はみられなかった。

#### 10. 鎮痛作用

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウス 10

匹を 1 群とし、Haffner の方法<sup>10)</sup> および Koster らの酢酸 writhing<sup>10)</sup> により各薬物の鎮痛作用を調べた。

成績：6059-S および CET, CEZ 300~1,200 mg/kg の投与では、鎮痛作用がともに認められなかった。

#### 11. Apomorphine 増強作用

方法：体重 20~35 g の SLC-ddY 系雄性マウス 10 匹を 1 群とし、Protas らの方法<sup>11)</sup> にしたがって Apomorphine による pole climbing 増強作用を調べた。各薬物は、Apomorphine 0.25 mg/kg 皮下注射 15 分前に投与した。

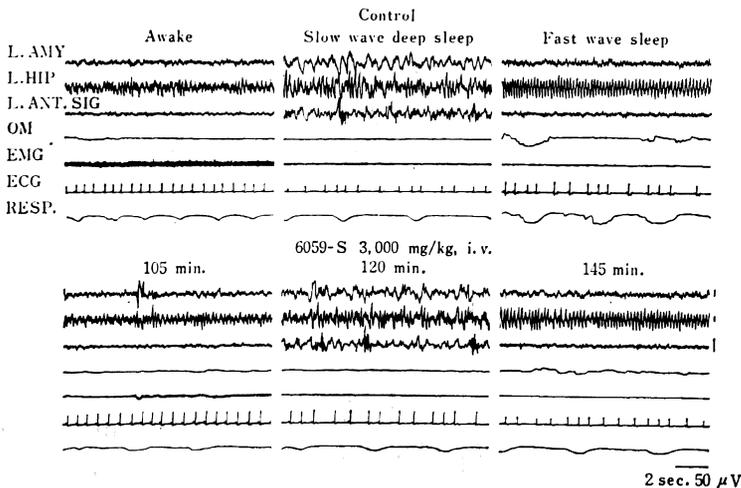
成績：6059-S 100~2,400 mg/kg および CET, CEZ 300~1,200 mg/kg 投与では、Apomorphine による pole climbing に増強作用が認められなかった。

#### 12. 条件回避反応

方法：Shuttle avoidance を学習し、avoidance loss 10% 以下、体重 400 g 前後の SLC-Wistar 系雄性ラットおよび 40 g 前後の DS 系雄性マウスを 1 群 3 匹として使用した。実験条件として、潜時 12 秒後、6 秒間の光条件刺激を与え、その後、無条件刺激として床 grid から 2 秒間の電撃ショックが入るように設定されている。もし、動物が shuttle response を示せば、条件刺激までの時間は 12 秒間遅延するような連続回避スケジュールである。

成績：6059-S, CET および CEZ 1,000 mg/kg では、マウス、ラットともにほとんど作用が認められなかつ

Fig. 6 Polygram before and after intravenously administered 3,000 mg/kg of 6059-S in the beagle dog



AMY: Amygdala, HIP: Hippocampus, ANT. SIG: Anterior sigmoid gyrus, OM: Ocular movement, EMG: Electromyogram at the posterior neck muscle, ECG Lead-II, RESP: Respiratory movement

た。6059-S および CET の急性中毒量 2,500 mg/kg では、筋弛緩、歩行障害が、CEZ 2,500 mg/kg では、間代性痙攣が現れ、ともに avoidance loss 数が軽度増加した。マウスおよびラットにおける各薬物の 30% response 減少量, 50% avoidance loss 量, 50% escape loss 量を求めると、いずれの薬物においても 2,500 mg/kg 以上を必要とした。

### 13. 脳波による中枢作用の解析

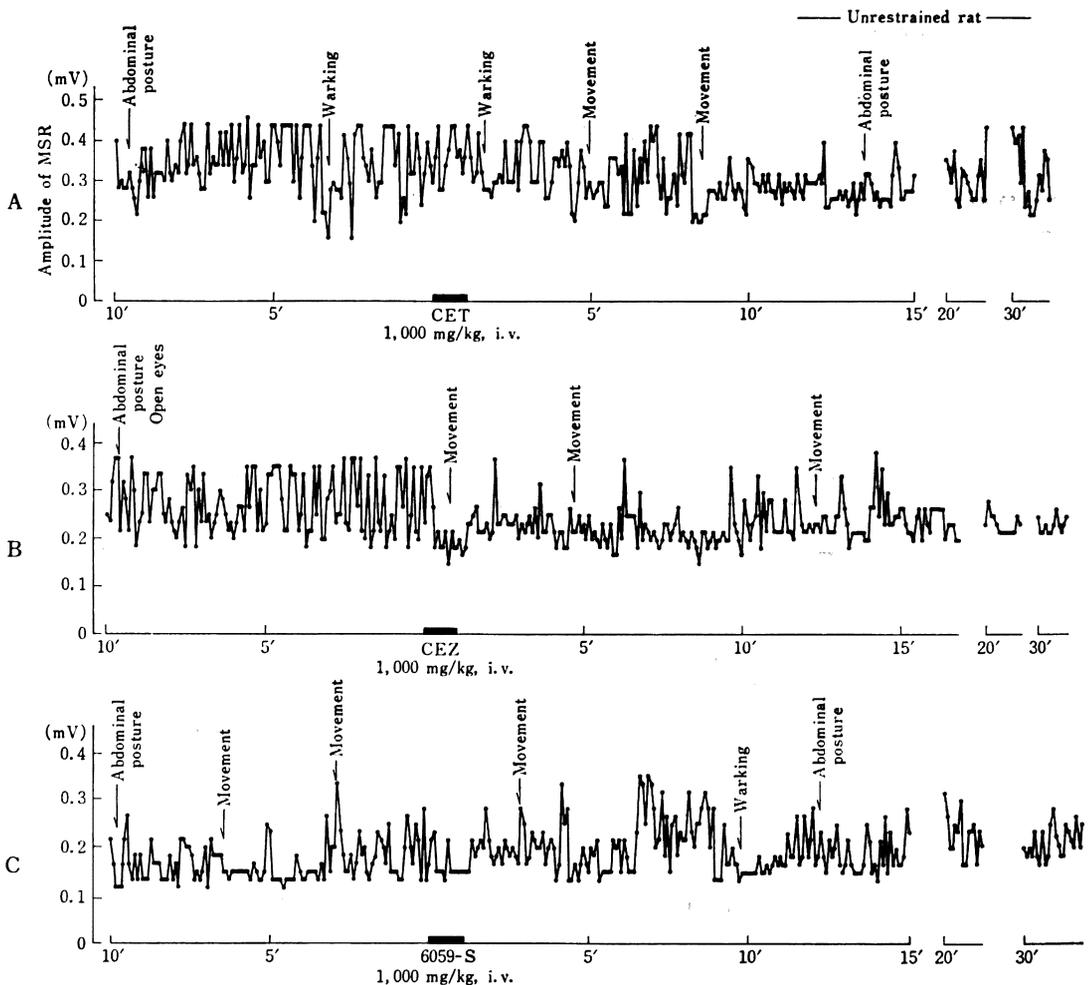
方法：体重 7~9.5 kg の雌雄ビーグル犬 12 頭を使用した。慢性電極植込み手術は山本らの方法<sup>12)</sup>に準じて行った。扁桃核 (AMY), 海馬 (HIP) には、直径 0.25 mm の不銹鋼針金で作製した極間 0.4 mm の双極電極

を Lim らの脳図譜<sup>13)</sup>にしたがって挿入した。新皮質運動領 (ANT·SIG) には直径 1 mm の銀球双極電極を用い、極間 3 mm として硬膜上に置いた。眼球運動記録には小型ピスを頬骨側頭突起に挿入した。手術後、少なくとも 2 週間以上経過したのち、無麻酔、無拘束下に自発脳波、眼球運動 (OM), 頸部筋電図 (EMG), 心電図 (EKG) および呼吸運動 (RESP) を記録した。実験は一般症状の観察 (I-2) と併せ、ラテン方格型実験計画にしたがって行った。

成績：6059-S 100~3,000 mg/kg を 1 ml/min または 5 ml/min の速度で注入した。いずれの投与群においても注射続行中イヌは覚醒的になるが、注入終了後は投与

Fig. 7 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on spinal reflex activities of freely moving rats

A: Cefalotin 1,000 mg/kg i. v.  
B: Cefazolin 1,000 mg/kg i. v.  
C: 6059-S 1,000 mg/kg i. v.



前とはほぼ同じ睡眠-覚醒周期を示し (Fig. 5), 各脳波レベルにおけるパターンに著変は認められなかった (Fig. 6)。CEZ 100~200 mg/kg では 6059-S とほぼ同じ傾向がみられたが, 1,000 mg/kg を 1 ml/min の速度で注入した 2 例中 1 例では, 間代性痙攣とともに全般性の発作発射が繰り返し発現し, 113 分後, 脳波の消失, 呼吸に次いで心拍動が停止して死亡した。

14. 脊髓反射

方法: 体重 300 g 以上の SLC-Wistar 系雄性ラットを使用し, エーテル麻酔下, 坐骨神経に刺激電極を, 脛骨神経に誘導電極を挿込み, 麻酔から覚醒した後, 無麻酔, 無拘束の状態で脊髓反射 (単シナプス反射) を誘導した。薬物は, 外頸静脈に挿入したポリエチレンチューブを介して投与した。

成績: 6059-S, CET および CEZ 1,000~2,500 mg/kg は, 脊髓反射にはほとんど影響をおよぼさなかった (Fig. 7)。

Ⅲ. 神経・筋接合部に対する影響

1. ネコおよびラットの坐骨神経・筋標本

方法: 3 kg 以上の雄性ネコ 5 匹および 300 g 以上

の SLC-Wistar 系雄性ラット 22 匹を使用した。Pentobarbital-Na で麻酔し, 切断した坐骨神経の末梢側を 0.2 Hz, 1 msec の矩形波により supramaximal の強度で電気刺激した時に生じる腓腹筋およびヒラメ筋の単筋をそれぞれ FD-ピックアップを介して等尺性に記録した。

成績: 6059-S および CET, CEZ とともに 1,000 mg/kg では, ネコの坐骨神経・筋標本に作用を示さなかった。ラットでは, 1,000 mg/kg まで 3 薬物とも作用がなかったが, 2,000 mg/kg では 3 薬物ともきわめて軽度の収縮抑制を示した。これらの変化は 8 分以内に回復した (Fig. 8)。

2. ラット横隔膜神経標本

方法: 300 g 前後の SLC-Wistar 系ラットを使用した。横隔膜を横隔膜神経とともに摘出した標本を 95% O<sub>2</sub>・5% CO<sub>2</sub> を通気した Locke-Ringer 液内に懸垂し, 神経を電気刺激して生じる収縮に対する各薬物の影響を調べた。

成績: 6059-S および CET, CEZ とともに 10<sup>-4</sup> g/ml の高濃度でまったく作用を示さなかった。

Fig. 8 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on indirect stimulation-induced contractions of the gastrocnemius and soleus muscles of anesthetized rats

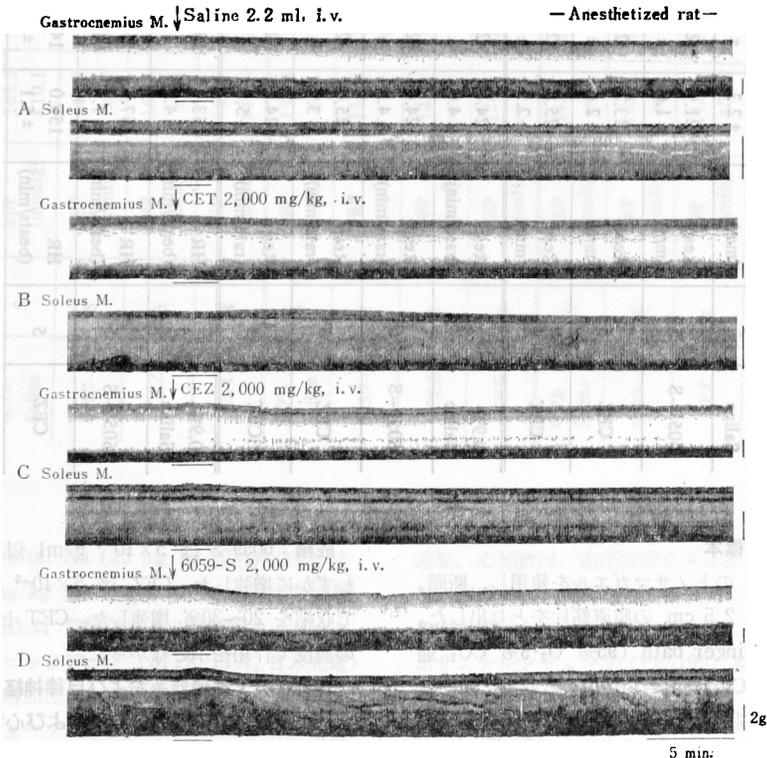


Table 9 Effects of intravenous administration of 6059-S, cefazolin and cefalotin on the respiration and heart rate in cats (cumulative method)

Drugs	No. of exp.	Parameter	Before	Cumulative dose (mg/kg)			Time after administration (min)								
				100	300	1,000	15	20	30	45	60	90	120		
0.9% Saline	5	Resp (mm)	22.2 <sup>1)</sup>	23.0	22.1	21.9	23.4	23.0	23.9	24.4	24.6	23.5			
			±2.3	±2.2	±2.3	±3.1	±2.7	±3.1	±2.8	±2.7	±2.7	±2.4			
6059-S	5	Resp (mm)	21.9	22.3	22.4	20.2	19.8	19.9	19.0	19.6	18.2	20.7	21.3		
			±1.6	±1.6	±1.7	±1.6	±1.2	±1.8	±2.1	±2.7	±2.8	±2.9	±4.0		
CEZ	5	Resp (mm)	23.2	21.8	21.7	20.4	20.0	18.4	17.9	18.6	20.3	20.9	20.0		
			±2.6	±2.8	±2.4	±1.4	±1.0	±1.3	±2.8	±2.9	±3.8	±5.1	±4.6(4)		
CET	4	Resp (mm)	25.5	27.3	26.1	25.9	25.4	25.8	24.9	24.8	24.1	23.8	22.8		
			±2.3	±2.1	±2.9	±2.6	±2.7	±2.7	±2.5	±2.4	±2.7	±2.2	±1.8		
0.9% Saline	5	Resp (rate/min)	24.8	24.8	25.6	25.2	24.0	24.8	23.6	22.8	23.6	21.3			
			±4.0	±3.7	±3.9	±4.1	±4.1	±4.3	±4.2	±4.1	±4.3	±0.7			
6059-S	5	Resp (rate/min)	24.4	25.2	23.6	22.4	23.2	24.8	24.8	25.2	23.8	25.6	25.2		
			±4.5	±4.5	±4.1	±3.5	±3.2	±3.6	±2.8	±3.7	±4.6	±3.8	±4.0		
CEZ	5	Resp (rate/min)	25.6	25.6	24.0	17.6	18.6	19.8	22.4	26.0	28.4	23.0	24.5		
			±3.9	±4.2	±4.4	±3.4	±3.3	±3.1	±5.4	±5.3	±4.3	±1.9	±4.0(4)		
CET	4	Resp (rate/min)	24.5	25.5	24.0	23.5	24.0	23.5	23.0	22.5	23.0	22.5	22.0		
			±5.3	±4.9	±4.1	±3.4	±4.2	±4.6	±4.2	±4.1	±4.1	±3.3	±3.7		
0.9% Saline	5	HR (beats/min)	153.2	152.2	150.6	152.8	158.2	158.3	158.6	166.0	165.2	166.0			
			±4.7	±4.8	±4.3	±4.3	±5.4	±5.2	±5.6	±6.2	±6.2	±1.0			
6059-S	5	HR (beats/min)	157.4	159.0	145.6	122.8*	134.6	139.8	144.0	147.8	147.0	153.0	161.8		
			±7.9	±10.3	±9.3	±12.1	±9.4	±8.5	±7.8	±7.1	±6.3	±4.4	±7.9		
CEZ	5	HR (beats/min)	159.0	149.4	142.6*	117.8*	130.0*	142.4	145.6	153.6	157.4	160.2	154.3		
			±5.1	±3.9	±3.1	±3.8	±0.8	±6.8	±7.6	±8.9	±10.1	±9.5	±7.3(4)		
CET	4	HR (beats/min)	160.8	160.4	159.8	154.5	144.8	142.5	141.8	140.8	142.0	137.0	140.3		
			±7.5	±9.2	±10.3	±10.3	±8.5	±9.8	±11.8	±12.4	±12.4	±9.5	±8.0		

1) : Mean ± S.E., \* : P < 0.05 (statistically significant) Resp : Respiration, HR : Heart rate  
Numerals in the parenthesis show the number of animals in which the effect was seen.

### 3. カエル腹直筋標本

方法：体重約 10g のトノサマガエルを使用し、断頭、脊髓破壊後、長さ約 2.5 cm の腹直筋片をとり出した。標本は 20 ml の Ringer bath (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> 通気) 内に懸垂し、ACh 10<sup>-6</sup> g/ml による収縮に対する影響を観察した。筋収縮は FD-ピックアップを介して等尺性に記録した。各薬物は 3 分間作用させた。

成績：6059-S は 5×10<sup>-4</sup> g/ml 以上の濃度で収縮をわずかに増強した。CEZ は 5×10<sup>-5</sup> g/ml 以上の濃度で収縮を 20~30% 増強した。CET は 10<sup>-3</sup> g/ml までの濃度で作用を示さなかった。

### IV. 呼吸・循環器系および自律神経系に対する作用

#### 1. 麻酔ネコの呼吸・血圧および心電図に対する作用

方法：体重 3.1~3.8 kg の雌雄ネコ 4~5 匹を 1 群

Table 10 Effects of intravenous administration of 6059-S, cefazolin and cefalotin on the carotid blood pressure in cats (cumulative method)

Drugs	No. of exp.	Parameter	Before	Dose (mg/kg)				Time after administration (min)							
				100	300	1,000		15	20	30	45	60	90	120	
0.9% Saline	5	SBP (mmHg)	163.5 <sup>1)</sup>	162.5	166.5	166.5	168.3	166.6	167.4	165.5	163.5	159.8			
			$\pm 10.1$	$\pm 10.8$	$\pm 10.0$	$\pm 9.9$	$\pm 8.8$	$\pm 7.9$	$\pm 7.5$	$\pm 7.5$	$\pm 7.3$	$\pm 11.7$			
6059-S	5	SBP (mmHg)	145.5	138.2	140.4	114.3	156.6	160.5	156.0	149.0	141.5	136.0			
			$\pm 8.7$	$\pm 11.1$	$\pm 12.5$	$\pm 15.0$	$\pm 10.1$	$\pm 11.7$	$\pm 10.8$	$\pm 12.4$	$\pm 14.3$	$\pm 15.5$	$\pm 17.9$		
CEZ	5	SBP (mmHg)	161.5	150.2	139.0	119.5*	138.0	138.5	148.5	153.9	157.8	162.0	156.9		
			$\pm 9.4$	$\pm 6.8$	$\pm 10.8$	$\pm 7.6$	$\pm 3.9$	$\pm 5.7$	$\pm 9.2$	$\pm 11.5$	$\pm 11.5$	$\pm 11.1$	$\pm 7.9(4)$		
CET	4	SBP (mmHg)	162.5	153.8	131.9	131.9	159.9	166.9	165.6	158.4	154.4	148.3	146.9		
			$\pm 11.1$	$\pm 13.9$	$\pm 11.8$	$\pm 18.1$	$\pm 9.7$	$\pm 14.4$	$\pm 15.6$	$\pm 14.9$	$\pm 17.1$	$\pm 16.4$	$\pm 12.0$		
0.9% Saline	5	DBP (mmHg)	131.0	128.0	130.8	126.7	130.5	131.2	131.5	130.0	130.2	128.3			
			$\pm 7.5$	$\pm 8.3$	$\pm 8.0$	$\pm 6.9$	$\pm 6.6$	$\pm 7.1$	$\pm 5.7$	$\pm 5.6$	$\pm 5.3$	$\pm 6.0$			
6059-S	5	DBP (mmHg)	111.5	103.8	104.3	75.9	116.0	120.5	120.5	117.5	112.0	112.0	105.0		
			$\pm 8.0$	$\pm 10.8$	$\pm 10.4$	$\pm 11.6$	$\pm 8.0$	$\pm 9.7$	$\pm 9.4$	$\pm 10.3$	$\pm 12.0$	$\pm 13.6$	$\pm 15.6$		
CEZ	5	DBP (mmHg)	127.5	119.0	106.0*	84.5*	109.0*	108.0*	115.4	122.5	128.5	128.5	123.1		
			$\pm 5.7$	$\pm 4.1$	$\pm 8.2$	$\pm 5.0$	$\pm 4.4$	$\pm 4.0$	$\pm 7.9$	$\pm 10.1$	$\pm 9.2$	$\pm 9.3$	$\pm 7.2(4)$		
CET	4	DBP (mmHg)	126.5	113.8	106.3	71.9*	115.3	121.5	122.9	120.4	117.1	114.1	114.4		
			$\pm 11.8$	$\pm 13.0$	$\pm 11.3$	$\pm 9.3$	$\pm 7.8$	$\pm 10.9$	$\pm 14.2$	$\pm 14.6$	$\pm 16.5$	$\pm 16.5$	$\pm 11.4$		
0.9% Saline	5	MBP (mmHg)	145.5	144.7	148.5	148.0	150.5	148.6	148.5	148.0	147.5	143.8			
			$\pm 8.6$	$\pm 9.1$	$\pm 8.1$	$\pm 8.1$	$\pm 7.5$	$\pm 7.6$	$\pm 6.5$	$\pm 6.4$	$\pm 6.6$	$\pm 10.1$			
6059-S	5	MBP (mmHg)	129.0	122.8	125.0	98.0	138.0	141.5	140.0	133.5	129.0	127.0	122.0		
			$\pm 6.4$	$\pm 8.1$	$\pm 9.9$	$\pm 13.9$	$\pm 8.3$	$\pm 9.1$	$\pm 8.6$	$\pm 10.8$	$\pm 12.8$	$\pm 13.6$	$\pm 16.4$		
CEZ	5	MBP (mmHg)	142.0	134.3	124.0	103.0*	123.0*	122.5*	131.0	138.3	143.0	144.0	141.9		
			$\pm 7.2$	$\pm 4.6$	$\pm 8.4$	$\pm 5.3$	$\pm 3.4$	$\pm 3.5$	$\pm 7.5$	$\pm 10.5$	$\pm 8.1$	$\pm 8.2$	$\pm 7.7(4)$		
CET	4	MBP (mmHg)	143.4	133.1	130.6	102.5*	137.5	142.1	142.5	138.4	135.3	128.8	129.4		
			$\pm 8.1$	$\pm 10.1$	$\pm 8.7$	$\pm 10.8$	$\pm 6.2$	$\pm 9.2$	$\pm 11.6$	$\pm 11.6$	$\pm 13.2$	$\pm 13.1$	$\pm 9.2$		

1): Mean  $\pm$  S.E., \* :  $p < 0.05$  (statistically significant)SBP : Systolic blood pressure, DBP : Diastolic blood pressure, MBP : Mean blood pressure  
Numerals in the parenthesis show the number of animals in which the effect was seen.

として、Pentobarbital-Na (25 mg/kg 腹腔内注射) と Urethane (600 mg/kg 皮下注射) の混合麻酔下で実験を行った。呼吸運動は、気管にガラス製気管カニューレを挿入し、呼吸用ピックアップ (MTR-1TA, 日本光電) に接続、血圧 (瞬時血圧および平均血圧) は、頸動脈内にポリエチレンチューブ (PE-100, Intramedic) を挿入し、圧トランスジューサー (MP-24T, 日本光電) に

連結、心拍数は、血圧波形をタコグラフに導き、心電図は、四肢第 II 誘導をそれぞれポリグラフ (RM-150, 日本光電) 上に記録した。薬物は、股静脈内に挿入したポリエチレンチューブ (PE-190) を介して 5 ml/min の注入速度で累積的 (100+200+700 mg/kg, 総量 1,000 mg/kg) に投与した。

成績 : 6059-S, CET および CEZ ともに 300 mg/kg

Fig. 9 Effects of intravenous administration of 6059-S on the respiration, carotid blood pressure, heart rate and ECG II in the cat (Cumulative method)

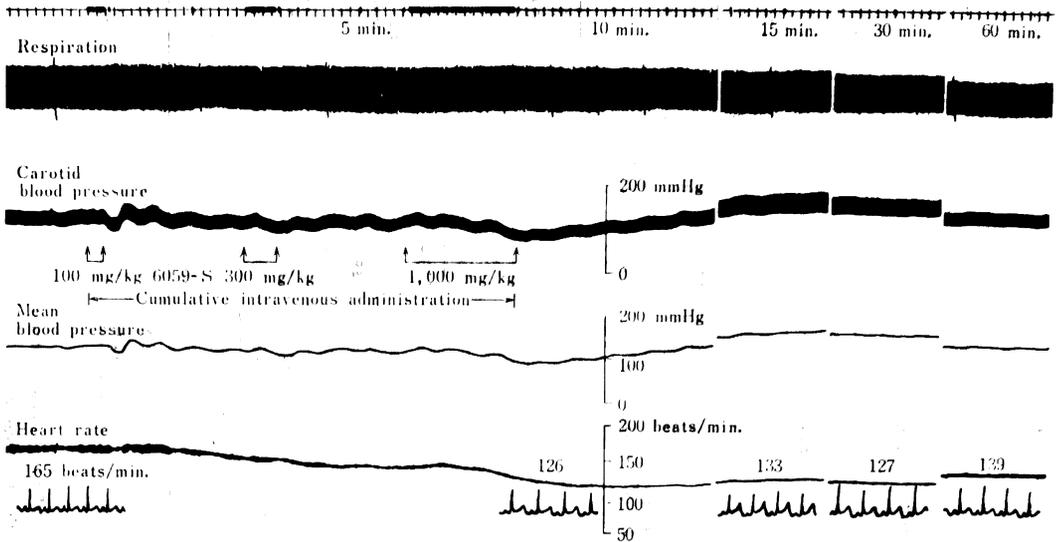


Table 11 Effects of intravenous administration of 6059-S, cefazolin and cefalotin on the ECG in cats (cumulative method)

Drugs	Dose	No. of exp.	Heart rate (beats/min)		PQ-interval (msec)		QT-interval (msec)		ST-T segment
			Before	After	Before	After	Before	After	
0.9% Saline	4 ml/kg	5	153.2 <sup>1)</sup> ± 4.7	165.6 ± 6.0	97.2 ± 0.9	96.4 ± 4.2	238.5 ± 9.3	237.3 ± 6.0	No effect (5)
6059-S	1,000 mg/kg	5	157.4 ± 7.9	127.8* ± 7.2	95.7 ± 3.0	103.3 ± 4.8	227.9 ± 8.2	294.0** ± 11.0	Rise (3) T negative (2)
CEZ	1,000 mg/kg	5	159.0 ± 5.1	117.6*** ± 4.0	98.8 ± 3.9	104.4 ± 7.5	221.4 ± 11.0	279.0*** ± 11.4	Rise (4) T flat (1)
CET	1,000 mg/kg	4	160.8 ± 7.5	137.5 ± 11.7	98.4 ± 4.7	91.0 ± 4.3	221.8 ± 4.6	233.4 ± 8.7	T negative (1) No effect (3)

1): Mean ± S.E., \*: p < 0.05, \*\*: p < 0.01, \*\*\*: p < 0.001 (statistically significant)  
 Numerals in the parenthesis show the number of animals in which the effect was seen.

以下の投与では、呼吸数、呼吸振幅に影響をおよぼさなかった。1,000 mg/kg では、6059-S の 5 例中 1 例、CEZ の 5 例中 3 例に嘔吐様行動がみられ、CEZ へのみ呼吸抑制傾向が認められた (Table 9)。

6059-S 1,000 mg/kg を投与すると、血圧は約 30 mmHg 降圧後、昇圧に転じる 2 相性の作用が現れたが、有意ではなかった (Fig. 9)。CET および CEZ は、濃度に依存した降圧作用を示し、1,000 mg/kg で約 40 mmHg の有意の降圧作用が 10~20 分間持続した (Ta-

ble 10)。また、6059-S と CET では脈圧の増大が認められた。

心拍数は、6059-S 1,000 mg/kg および CEZ 300 mg/kg 以上で、有意に減少した (Table 9)。心電図波形に対しては、6059-S および CEZ の大量投与では QT 間隔の延長、ST segment の軽度の上昇が認められた。CET は、心拍数、心電図波形にほとんど影響をおよぼさなかった (Table 11)。

2. 麻酔イヌの呼吸・血圧および心電図に対する作用

Table 12 Effects of 6059-S on the blood pressure, heart rate and respiration in anesthetized dogs

Dose (mg/kg, i.v.)	No. of exp.	Variable	Before		Time after administration (min)										
			6	2	Immd.	5-6	15	30	60	90	120	180			
100	2	SBP (mmHg)	156	157	146	150	153	145	168						
		MBP (mmHg)	120	119	112	118	118	114	127						
		DBP (mmHg)	95	93	85	93	94	90	92						
		HR (beats/min)	107	109	103	107	104	103	127						
		RR (rate/min)	6	6	8	6	6	7	9 <sup>+</sup>						
300	2	SBP (mmHg)	131	133	135	148	129	124	133	137	129				
		MBP (mmHg)	98	101	102	110	103	92	100	102	100				
		DBP (mmHg)	74	77	74	83	80	69	79	80	77				
		HR (beats/min)	90	93	94	103	97	93	112	122	103				
		RR (rate/min)	6	7	12	10	8	10	10	13 <sup>+</sup>	7				
1,000	4	SBP (mmHg)	150 ± 11	153 ± 9	160 ± 3	158 ± 10	142 ± 11	133 ± 6	143 ± 10	145 ± 10	151 ± 8				
		MBP (mmHg)	120 ± 11	119 ± 10	119 ± 9	124 ± 12	115 ± 10	103 ± 7	106 ± 8	113 ± 9	108 ± 8				
		DBP (mmHg)	98 ± 10	97 ± 9	88 ± 10	101 ± 12	94 ± 10	83 ± 8	87 ± 7	91 ± 8	88 ± 8				
		HR (beats/min)	129 ± 7	126 ± 8	124 ± 9	121 ± 11	119 ± 11	124 ± 9	129 ± 11	128 ± 7	137 ± 4				
		RR (rate/min)	9 ± 2	8 ± 1	14 ± 1	14 ± 2	15 ± 3	20 ± 3*	22 ± 5	13 ± 2	22 ± 4*				

SBP : Systolic blood pressure, MBP : Mean blood pressure, DBP : Diastolic blood pressure, HR : Heart rate, RR : Respiratory rate  
 Significant difference from values before administration \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$   
 + : Additional pentobarbital-Na was administered in two dogs.

方法：6.7～8.1 kg の雌雄ビーグル犬 4 頭を使用し、Pentobarbital-Na (25 mg/kg 静脈注射) と Urethane (1,000 mg/kg 皮下注射) の混合麻酔下で実験を行った。呼吸運動、血圧、心拍数および心電図の記録はネコの方法に準じて行った。薬物は、大腿静脈内に挿入したビニールチューブを介して注入ポンプ (MP-1011, 東京理化学器械) により 5 ml/min の速度で注入した。

成績：6059-S 300 mg/kg で呼吸数の軽度の増加、1,000 mg/kg では、注入中からその有意な増加がみられ、以後約 3 時間持続した。血圧は、100～300 mg/kg で軽度に変動したが、一定した作用傾向は認められなかった。1,000 mg/kg では、注入中脈圧の増大が見られ、30～180 分にかけて軽度の降圧作用が認められたが、有意の変化ではなかった。心拍数は、100～1,000 mg/kg で軽度の変動を示したが、一定した作用傾向は認められなかった。心電図波形に対しては、1,000 mg/kg で注入中から 10 分後にかけて 4 例中 2 例で R 棘高の増大、1 例で T 平低がみられたが、PQ 間隔には変化が認められなかった。

なお、麻酔イヌでは嘔吐作用は認められなかった (Table 12)。

### 3. 無麻酔イヌの呼吸・血圧および心電図に対する作用

方法：体重 7.6～9.8 kg の雌雄ビーグル犬 7 頭を使用した。動脈および静脈カテーテルの慢性的植込み手術は HIMORI らの方法<sup>10)</sup> に準じて行った。術後 1 週間以上経過し手術創が治癒したのち、静穏な環境下で動物をイヌ用固定台に坐位の姿勢に保持して実験した。なお、イヌは手術前 2～3 日間この姿勢に馴れるよう訓練された。呼吸運動は胸部呼吸ピックアップ (TR-60IT, 日本光電) により、血圧 (腹部大動脈圧) は慢性的に植込んだ動脈カテーテルをイヌの心臓レベルに置いた圧トランスジューサー (MP-24T, 日本光電) に連結、心電図は四肢第 II 誘導をそれぞれポリグラフ上に記録した。薬物は大腿静脈内に慢性的に植込んだポリエチレンチューブを介して 5 ml/min の速度で注入した。

成績：呼吸数は 6059-S および CEZ 290～300 mg/kg, CET 750 mg/kg で有意に増加した。最大作用は 6059-S, CET, CEZ でそれぞれ注入開始後 3 分, 5 分, 20 分に認められ、14～23 rate/min の増加は 8～20 分後まで持続した。

血圧は 3 薬物とも 150 mg/kg で有意に上昇した。最大作用は注入開始後 6059-S, CET, CEZ でそれぞれ 8 分, 3 分, 2 分で認められ、20～50 mmHg の昇圧は 20～30 分後まで持続した。なお、最大昇圧作用を示した直後、いずれの薬物においても嘔吐が発現した。

心拍数は、6059-S および CEZ 150 mg/kg, CET 300 mg/kg で有意に増加した。最大作用は注入開始後 6059-S 3 分, CET 8 分, CEZ 2 分で認められ、それぞれ 60～100 beats/min の増加は約 8 分後まで持続した (Table 13)。

なお、心電図波形に対しては、いずれの薬物もほとんど影響をおよぼさなかった。

### 4. ネコの自律神経系に対する作用

方法：体重 3.0～4.3 kg の雄性ネコを用い、Pentobarbital-Na (25 mg/kg 腹腔内注射) と Urethane (1,000 mg/kg 皮下注射) の混合麻酔下で実験を行った。呼吸、血圧、心拍数および心電図は、実験 IV-1 の方法に準じて記録した。なお、血圧は股動脈圧を測定した。各薬物は股静脈内に 5 ml/min の速度で注入した。

i) 迷走神経刺激：右側頸部迷走神経末梢切断端に白金電極をあて、矩形波刺激 (50 Hz, 1 msec, 4～7 V, 10 sec) を与えたときの降圧作用と心拍数の減少を指標とした。

ii) 交感神経刺激：左側頸部交感神経末梢切断端 (節前線維) に矩形波刺激 (50 Hz, 1 msec, 4～6 V, 10 sec) を与えたときの瞬膜の収縮を指標とした。瞬膜収縮の記録は、FD-ピックアップ (SB-1T, 日本光電) を介してポリグラフ上に記録した。これらの実験では頸部切開部に流動パラフィンで保湿し各神経の乾燥を防いだ。

iii) 頸動脈洞反射：30 秒間の両側頸動脈閉塞および 1 分間の気道閉塞による大腿動脈圧の上昇を指標とした。

成績：6059-S 1,000 mg/kg は軽度の降圧作用後、脈圧の増大を伴う軽度の昇圧作用を示し、5 例中 2 例に嘔吐様作用が現れた。CET 1,000 mg/kg は軽度の降圧作用と脈圧の増大を示した。CEZ 1,000 mg/kg は降圧作用を示し、5 例中 3 例に嘔吐様作用が現れた。

迷走神経刺激による降圧作用 (拡張期) に対して、6059-S 1,000 mg/kg は投与 15 分後に軽度の降圧増強作用を示した。これは、6059-S の昇圧作用にもとづく rebound 作用と推定される。迷走神経刺激による心拍数減少作用に対して、CEZ は投与 2 分後、15 分後に軽度の抑制を示したが、6059-S と CET はほとんど影響を示さなかった (Table 14)。

交感神経刺激による瞬膜収縮作用に対して、6059-S, CEZ および CET 1,000 mg/kg は影響をおよぼさなかった。

頸動脈閉塞および気道閉塞による昇圧反応に対して、6059-S, CEZ および 1,000 mg/kg はほとんど影響をおよぼさなかった。

以上のように、3 薬物とも末梢自律神経系および頸動

Table 13 Effects of 6059-S, cefazolin and cefalotin on the respiration, mean blood pressure and heart rate in the conscious dogs

Drugs <sup>1)</sup>	Parameter	Time after administration (min)												
		Before	1	2	3	5	8	10	15	20	30	45	60	
Saline (n=3)	Resp (rate/min)	16 ±1.2	16 ±3.5	15 ±1.3	16 ±2.3	13 ±3.5	15 ±2.9	15 ±1.8	13 ±3.3	15 ±2.9	14 ±3.1	14 ±1.2	15 ±4.1	
	MBP (mmHg)	91.7 ±6.7	95.8 ±7.1	93.3 ±6.0	95.8 ±7.1	97.5 ±8.0	91.7 ±4.4	96.7 ±6.0	95.0 ±7.6	94.2 ±7.4	97.5 ±6.6	96.7 ±4.6	97.5 ±6.6	
	HR (beats/min)	89 ±5.5	85 ±6.9	87 ±5.5	89 ±7.5	83 ±7.0	89 ±5.5	88 ±7.8	88 ±7.8	96 ±20.3	95 ±13.0	82 ±12.4	90 ±12.2	100 ±16.4
6059-S (n=6)	Resp (rate/min)	17 ±2.6 <sup>2)</sup>	22 ±2.6	26** ±2.4	35*** ±4.3	36*** ±3.9	27* ±3.3	25 ±5.3	17 ±3.2	18 ±1.3	19 ±2.1	15 ±1.6	15 ±2.5	
	MBP (mmHg)	100.8* ±5.1	122.9* ±8.4	132.1** ±7.0	138.3** ±7.1	139.2** ±6.8	140.0*** ±4.7	131.3** ±4.6	119.6* ±4.4	117.1* ±3.7	112.5 ±4.4	104.2 ±5.7	102.9 ±4.4	
	HR (beats/min)	102 ±4.2	134** ±8.0	134*** ±5.1	163*** ±11.5	154*** ±9.1	129** ±4.3	116 ±5.3	100 ±5.9	98 ±4.5	103 ±3.2	107 ±2.3	97 ±5.7	
CEZ (n=6)	Resp (rate/min)	17 ±1.1	20 ±1.5	31*** ±1.9	28*** ±1.9	28** ±3.3	36*** ±2.1	29** ±3.0	38** ±6.0	40*** ±4.0	35 ±8.6	19 ±3.0	15 ±1.6	
	MBP (mmHg)	97.1 ±2.5	119.6** ±5.0	147.9*** ±1.4	143.8*** ±4.8	139.6*** ±2.3	141.7*** ±3.0	137.5*** ±2.9	136.3*** ±4.7	135.0*** ±6.4	113.8** ±5.0	96.7 ±3.0	95.0 ±2.3	
	HR (beats/min)	96 ±5.7	140** ±10.9	200*** ±20.6	138* ±12.2	122* ±7.2	119* ±5.2	115 ±6.4	114 ±5.8	115* ±4.0	100 ±7.5	91 ±5.2	88 ±7.0	
CET (n=4)	Resp (rate/min)	18 ±1.5	22 ±3.2	25 ±3.1	27 ±4.4	32* ±4.6	27** ±2.9	21 ±4.7	22 ±2.2	21 ±3.7	17 ±2.8	15 ±2.9	19 ±1.3	
	MBP (mmHg)	95.0 ±2.0	111.9* ±6.7	118.1** ±4.7	117.5*** ±2.7	120.6 ±13.8	115.0* ±5.0	110.6* ±5.6	110.0** ±2.9	108.8* ±5.6	105.6 ±5.8	104.4* ±2.8	101.9 ±4.5	
	HR (beats/min)	110 ±13.8	127 ±16.0	154* ±14.0	160 ±23.5	170* ±13.9	177* ±24.8	142 ±5.5	117 ±12.5	110 ±2.2	90 ±6.3	84 ±8.8	30 ±3.1	

1) 6059-S, cefazolin and cefalotin were intravenously infused at a rate of 1250 mg/min (total : lg/kg).

2) Mean ± S.E., \* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01, \*\*\* : p < 0.001 (statistically significant compared with control value)

Resp : Respiration, MBP : Mean blood pressure, HR : Heart rate

Table 14 Effects of 6059-S, cefazolin and cefalotin on the depressor and negative chronotropic effects to vagal stimulation in cats

Drugs	Dose	No. of exp.	Response to vagal stimulation											
			Diastolic blood pressure (mmHg)						Heart rate (beats/min)					
			Before	2	15	30	45	60 min	Before	2	15	30	45	60 min
6059-S	1,000 mg/kg	5	-65.5 <sup>1)</sup> ± 3.7	-61.0 ± 6.7	-80.5 ± 2.7	-78.5 ± 3.4	-75.0 ± 3.6	-73.5 ± 2.8	-154 ± 6.5	-140 ± 6.5	-150 ± 13.0	-158 ± 8.5	-162 ± 10.7	-161 ± 11.4
CEZ	1,000 mg/kg	5	-81.5 ± 6.6	-68.5 ± 5.0	-85.5 ± 6.7	-89.5 ± 5.8	-87.5 ± 5.3	-87.5 ± 6.4	-188 ± 4.7	-152 ± 8.4	-160 ± 9.5	-182 ± 9.3	-191 ± 6.6	-195 ± 7.0
CET	1,000 mg/kg	5	-78.0 ± 6.9	-54.5 ± 8.4	-78.0 ± 8.9	-75.5 ± 8.0	-72.0 ± 7.7	-72.5 ± 9.4	-174 ± 16.7	-174 ± 11.0	-158 ± 10.2	-164 ± 8.2	-171 ± 10.2	-174 ± 10.3
0.9% Saline	4 ml/kg	5	-80.5 ± 9.5	-80.5 ± 8.9	-79.5 ± 8.4	-79.0 ± 9.0	-79.0 ± 8.9	-79.0 ± 8.1	-177 ± 9.4	-176 ± 9.0	-177 ± 10.2	-183 ± 2.3	-180 ± 9.0	-180 ± 10.2
Atropine	0.2 mg/kg	5	-72.5 ± 9.7	-1.5 ± 1.0	-2.5 ± 1.1	-5.0 ± 1.1	—	—	-183 ± 7.4	-2 ± 1.5	-6 ± 2.4	-19 ± 6.1	—	—
C <sub>6</sub> Br	2.5 mg/kg	5	-72.5 ± 8.8	-1.5 ± 0.6	-14.0 ± 5.3	-24.5 ± 7.7	—	—	-187 ± 8.9	-13 ± 1.1	-27 ± 4.3	-64 ± 14.6	—	—

1) : Mean ± S.E. C<sub>6</sub>Br : Hexamethonium bromide

Table 15 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on the isolated guinea-pig right atria

Drugs	Concn. (g/ml)	No. of exp.	Inotropic effect (%)		Chronotropic effect (%)		
			Max. change	Time (min)	Max. change	Time (min)	
6059-S	10 <sup>-4</sup>	4	+5.6 ± 0.2 <sup>1)</sup> -4.9	(3) (1)	21.7 5.0	-5.7 ± 4.5 12.8	
	10 <sup>-3</sup>	6	-8.8 ± 1.4		4.3	+1.4 ± 0.5 (2) -2.8 ± 1.0 (4)	10.0 26.3
	10 <sup>-2</sup>	6	-29.6 ± 2.9		2.3	+8.4 (1) -7.3 ± 2.0 (5)	25.0 29.0
CET	10 <sup>-3</sup>	6	+6.4 ± 2.1 -5.7	(5) (1)	10.2 5.0	+0.9 (1) -2.6 ± 0.5 (5)	25.0 15.0
			CEZ	10 <sup>-3</sup>	6	+14.5 ± 4.5 -11.9 ± 0.6	(3) (3)
Epi	10 <sup>-3</sup>	6	+111.7 ± 15.2		1.0	+49.9 ± 5.1	4.5
ACh	10 <sup>-3</sup>	6	-45.7 ± 6.7		1.0	-8.1 ± 1.8	2.2

+ : Increase      - : Decrease      1) : Mean value ± S.E.

Numerals in the parenthesis show the number of preparations responded.

Epi : Epinephrine, ACh : Acetylcholine

脈洞反射に対する作用は軽微なものと推定される。

#### 5. モルモット摘出右心房に対する作用

方法：体重 580~630 g の雌雄モルモットを接殺，放血後，右心房標本を作製した。標本は 30°C の Krebs-Ringer bicarbonate 液を満した 30 ml の Magnus 容器中 (95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> 通気) に懸垂し，その自動運動を FD-ピックアップ (SB-1T, 日本光電) を介してポリグラフ上に記録した。拍動数は自動運動によって trigger された pulse counter により記録した。薬物は Magnus 容器内に直接投与し，30 分間にわたって自動運動と拍動数におよぼす影響を調べた。

成績：6059-S は 10<sup>-3</sup> g/ml から軽度の陰性変力作用を示し，陰性変時作用は 10<sup>-2</sup> g/ml で軽度に認められた。CEZ および CET 10<sup>-3</sup> g/ml は自動運動に対して一定した作用傾向を示さなかった (Table 15)。

#### V. 腎機能 (利尿, 抗利尿作用) におよぼす影響

##### 1. 0.45% 食塩水負荷ラットの尿排泄に対する影響

方法：SLC-SD 系雌雄ラット (入荷時 7 週令の SPF) を室温 25°C, 湿度 40~60%, 12 時間照明 (午前 8 時から蛍光照明) の条件下で日本クレア CA-1 固型飼料および水道水を自由にとらせ，1 週間馴化させた。8 週令になったラットを 1 群 7~8 匹とし，6059-S, CEZ,

CET, 0.9% NaCl および 5.2% NaCl の 5 群に分け，プラスチック製採尿ケージに 1 匹ずつ収容した。各薬物および 0.9%, 5.2% NaCl 溶液は，ミリポアフィルター Millex 0.45 μm を用いて濾過し，エーテル麻醉下に尾静脈より 1 ml/min の速度で 0.4 ml (100 mg)/100 g B.W. および 0.16 ml (40 mg)/100 g B.W. を投与し，その直後に 0.45% 食塩水 (6 ml/100 g B.W.) を腹腔内に投与した。以後 5 時間にわたり 1 時間ごとの尿量を測定した。尿中 Na, K は原子吸光分析 (Tohshiba-Beckman), Cl は chloride counter, 無機リンは Fiske-Subbaraw 法およびクレアチニンはピクリン酸による Folin 法により Technicon Auto Analyzer で測定した。尿 pH は，日立堀場 H-5 pH メーターで測定した。滲透圧は，Advanced DiGiMatic Osmometer (Model 3 DII) によって測定した。

成績：尿量は 6059-S 400 mg/kg, 1,000 mg/kg の投与で用量に応じて，雌雄とも増加または増加の傾向を示した。CET および CEZ では一定の傾向はみられなかった (Table 16)。Na の尿中排泄は 6059-S, CET, CEZ いずれの投与群も Vehicle control 群 (0.9% NaCl 投与群) に較べて高かった。これは各薬物が Na 塩であることを考慮する必要がある。各薬物 1,000 mg

Table 16 Renal excretion of urine and electrolytes in SLC-SD rats given a single intravenous injection of 6059-S, cefalotin or ceftazolin

Sex	Drugs	Dose	No. of rats	Body weight (g)	5 hr urine volume (ml/100 g BW)	Urinary electrolytes (per 100 g BW)					Creatinine ( $\mu\text{g}/100 \text{ g BW}$ )	Osmolality		Urine pH
						Na ( $\mu\text{Eq}$ )	K ( $\mu\text{Eq}$ )	Cl ( $\mu\text{Eq}$ )	Pi (mg)	(mOsm/kg $\text{H}_2\text{O}$ )		( $\mu\text{Osm per 100 g BW}$ )		
Male	6059-S	1,000 mg/kg	7	286 ± 3	4.3 ± 0.4	457 ± 55*	221 ± 9*	402 ± 20*	2.45 ± 0.18*	638 ± 19	500 ± 31	2064 ± 118*	6.6 ± 0.1	
	CET	1,000 mg/kg	8	287 ± 3	3.9 ± 0.2	359 ± 20*	190 ± 13	344 ± 40	1.93 ± 0.16*	1123 ± 65*	495 ± 21	1898 ± 104	6.6 ± 0.1	
	CEZ	1,000 mg/kg	8	285 ± 4	3.5 ± 0.2	302 ± 27*	163 ± 12	254 ± 27	1.76 ± 0.17	773 ± 26*	503 ± 19	1738 ± 97	6.6 ± 0.1	
	0.9% Saline	4 ml/kg	8	286 ± 3	3.6 ± 0.2	175 ± 14	191 ± 5	311 ± 17	1.33 ± 0.15	625 ± 15	457 ± 25	1644 ± 45	6.5 ± 0.1	
	5.2% Saline	4 ml/kg	7	285 ± 6	3.3 ± 0.1	418 ± 40*	180 ± 12	536 ± 44*	1.50 ± 0.24	727 ± 32*	605 ± 38*	1969 ± 90*	6.7 ± 0.1	
	6059-S	400 mg/kg	8	276 ± 2	3.8 ± 0.3	331 ± 33*	212 ± 15	367 ± 33	1.79 ± 0.16*	671 ± 32	506 ± 23	1889 ± 112	6.6 ± 0.1	
	CET	400 mg/kg	7	276 ± 3	3.2 ± 0.1	263 ± 29*	179 ± 12	295 ± 36	1.28 ± 0.23	959 ± 56*	523 ± 38	1665 ± 131	6.7 ± 0.1	
	CEZ	400 mg/kg	8	275 ± 3	3.6 ± 0.3	233 ± 26	171 ± 12	267 ± 25	1.39 ± 0.16	692 ± 22	453 ± 14	1592 ± 96	6.5 ± 0.1	
0.9% Saline	4 ml/kg	8	277 ± 1	3.5 ± 0.2	178 ± 22	178 ± 10	297 ± 20	1.18 ± 0.18	677 ± 15	456 ± 22	1607 ± 81	6.5 ± 0.1		
5.2% Saline	4 ml/kg	8	274 ± 2	3.0 ± 0.2*	226 ± 25	224 ± 22	373 ± 33	1.74 ± 0.14*	697 ± 39	645 ± 41*	1879 ± 137	6.3 ± 0.1*		
Female	6059-S	1,000 mg/kg	8	187 ± 4	5.6 ± 0.2*	711 ± 35*	273 ± 12*	568 ± 26*	3.20 ± 0.21*	660 ± 23	501 ± 13	2797 ± 97*	6.9 ± 0.1	
	CET	1,000 mg/kg	8	190 ± 4	4.6 ± 0.4	547 ± 56*	237 ± 24	506 ± 51	2.86 ± 0.19*	1369 ± 49*	577 ± 39*	2603 ± 178*	6.7 ± 0.1	
	CEZ	1,000 mg/kg	8	187 ± 3	4.9 ± 0.3	512 ± 41*	226 ± 14	475 ± 36	2.95 ± 0.12*	871 ± 28*	509 ± 22	2466 ± 120*	6.7 ± 0.1	
	0.9% Saline	4 ml/kg	8	186 ± 3	4.5 ± 0.2	303 ± 17	217 ± 17	468 ± 22	1.87 ± 0.19	717 ± 30	469 ± 15	2109 ± 78	6.6 ± 0.1	
	5.2% Saline	4 ml/kg	8	188 ± 2	3.7 ± 0.3*	469 ± 34*	215 ± 15	646 ± 30*	2.29 ± 0.11	719 ± 34	687 ± 54*	2403 ± 81*	6.3 ± 0.2	
	6059-S	400 mg/kg	6	201 ± 2	4.6 ± 0.3	421 ± 48	237 ± 11	491 ± 41	2.48 ± 0.14	975 ± 58	573 ± 31	2608 ± 151	6.7 ± 0.1	
	CET	400 mg/kg	8	201 ± 2	4.5 ± 0.3	437 ± 36*	240 ± 20	520 ± 46	1.95 ± 0.15	1438 ± 41*	591 ± 29	2639 ± 158	7.0 ± 0.2	
	CEZ	400 mg/kg	8	200 ± 6	5.2 ± 0.4	431 ± 45	253 ± 15	522 ± 48	2.01 ± 0.12	1087 ± 38*	508 ± 23	2630 ± 151	7.0 ± 0.2	
0.9% Saline	4 ml/kg	8	199 ± 4	4.4 ± 0.3	309 ± 36	223 ± 16	468 ± 36	1.95 ± 0.24	923 ± 24	547 ± 29	2541 ± 81	6.5 ± 0.1		
5.2% Saline	4 ml/kg	8	199 ± 2	4.5 ± 0.4	418 ± 54	229 ± 24	593 ± 57	2.20 ± 0.21	958 ± 35	569 ± 17	2538 ± 181	6.6 ± 0.2		

\* Statistically significant against 0.9% saline at  $p < 0.05$ 

All values are mean ± S.E.

Table 17 Excretion rate of loaded Na into 5 hr urine

Drugs	Dose	Amount of Na, loaded ( $\mu\text{Eq}/100\text{ g BW}$ )			Amount of Na in 5 hr urine ( $\mu\text{Eq}/100\text{ g BW}$ )		% excretion of loaded Na	
		0.45% Saline	Compound	Total	Male	Female	Male	Female
0.9% Saline	4 ml/kg	467	62	524	175	303	33	58
6059-S	1,000 mg/kg	462	354	816	457	711	56	87
CET	1,000 mg/kg	462	239	710	359	547	51	78
CEZ	1,000 mg/kg	462	210	672	302	512	45	76
5.2% Saline	4 ml/kg	462	356	818	418	469	51	57

/kg B. W. 投与時の Na 負荷量および 5 時間尿に排泄された Na 量, Na 負荷量に対する尿中排泄率を Table 17 に示す。各薬物とも負荷 Na については, ほぼ同程度の尿中排泄率を示している。また, これら薬物中の Na 量にほぼ等しい 5.2% NaCl 投与群の Na 尿中排泄と比較するとほぼ等しくなり, 投与薬物中の Na 排泄によって尿中排泄量が増大したことが明らかである。K および Cl の尿中排泄は, 6059-S で増加または増加の傾向を示した。CET, CEZ では一定の傾向がなかった (Table 16)。

無機リン排泄は, 6059-S, CET, CEZ とも増加または増加の傾向を示した。クレアチニンは 6059-S では変化なく, CET, CEZ で増加したが, 比色法による影響も考えられ, 現在明らかでない。尿滲透圧は, 投与薬物が 5 時間尿に排泄されることを考慮しなくてはならないが, 見掛け上は 6059-S, CET で増大した (Table 16)。

## 2. 家兎におけるパラアミノ馬尿酸 (PAH) クリアランスおよびイヌリンクリアランスに対する影響

方法: 体重 2.6~3.0 kg の Japan White 種雄性家兎を室温 25°C, 湿度 40~60%, 12 時間照明 (午前 8 時から蛍光照明) の条件下で日本クレア CR-1 固型飼料および水道水 (自動給水) をとらせ数週間馴化させたのち使用した。Pentobarbital-Na (30 mg/kg, i. v.) 麻酔下に頸動脈には血圧測定, 頸静脈には輸液注入, 大腿部動脈には採血のためのポリエチレンチューブを挿入した。また, 左側腹部を切開して輸尿管にポリエチレンチューブを取りつけ採尿に用いた。輸液の注入速度は 1.45 ml/min とし, クリアランス期間中 10 分ごとに採尿した。血液は採尿開始 3.5 分後に約 1 ml 採取した。各薬物 (1.6 ml/kg B. W.) および 0.9%, 5.2% NaCl 溶液は, 頸静脈より 5ml/min の速度で注入した。血漿および尿中のイヌリン, パラアミノ馬尿酸, Na, K, 滲透圧から糸球体濾過値 (GFR), 腎血漿流量 (RPF), 濾過

率 (FF), Na-クリアランス, K-クリアランス, 自由水クリアランス ( $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ) を求めた。血漿中および尿中の Na, K は原子吸光分析, イヌリンは 10% 硫酸亜鉛液で除蛋白後, Resolcinol-thiourea 試薬により測定した。パラアミノ馬尿酸は除蛋白後,  $\text{NaNO}_2$  でジアゾ化し, 津田試薬で発色させ測定した。

成績: 6059-S, CET, CEZ および 5.2% NaCl 群で投与直後の 10 分間に尿流量が約 2 倍に増加した。その後は投与前値に戻った (Table 18)。

腎糸球体濾過値 (イヌリンクリアランス) は 6059-S, CET, CEZ および 5.2% NaCl 群で投与直後の 10 分間に上昇したが, その後は投与前値に戻った (Table 18)。

腎血漿流量 (PAH クリアランス) は各群とも特定の傾向を示さず, ほぼ一定の値であった (Table 18)。

濾過率は, CET 群で投与直後増大したが, 6059-S, CEZ では著しい変化を示さなかった (Table 18)。Na および K のクリアランスは 6059-S, CET, CEZ および 5.2% NaCl 群で投与直後の 10 分間増大したが, その後は投与前値に戻った (Table 18)。

自由水クリアランスは, 各薬物投与直後, 自由水再吸収 ( $-\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ) の減少傾向があった。その後は, ほぼ投与前値に戻った (Table 18)。

## VI. 平滑筋におよぼす影響

### 1. マウス小腸内炭末輸送能に対する作用

方法: 5 週令の SLC-ddY 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。マウスは実験前 24 時間水のみを与え絶食した。薬物は体重 10 g 当り 0.1 ml を静脈注射し, 10 分後炭末懸濁剤 (炭素末 5%, アラビアゴム 10%) 0.1 ml を経口投与した。30 分後小腸を摘出し, 炭末懸濁剤の最先進部を肉眼的に測定, 小腸全長に対する移行率を算定し, 有意性は  $t$ -検定により求めた。

成績: 6059-S, CEZ および CET ともに 1,000 mg/kg では, 小腸輸送能に有意の影響をおよぼさなかった。

Table 18 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on urine flow, glomerular filtration rate (GFR, inulin clearance), renal plasma flow (RPF, PAH clearance), filtration fraction (FF), free water clearance, sodium and potassium clearances in rabbits

Drugs	No. of rabbits	Clearance period (min)										
		-20	-10	10	20	30	40	50	60			
<u>Urine volume (ml/min)</u>												
Control	3	0.54 ± 0.18	0.63 ± 0.21	0.63 ± 0.15	0.65 ± 0.21	0.56 ± 0.16	0.65 ± 0.13	0.75 ± 0.13	0.54 ± 0.18*			
5.2% Saline	3	0.51 ± 0.01	0.56 ± 0.12	1.10 ± 0.25	0.72 ± 0.13	0.71 ± 0.09	0.78 ± 0.08*	0.63 ± 0.04*	0.71 ± 0.15*			
6059-S	3	0.43 ± 0.07	0.37 ± 0.07	1.34 ± 0.22	0.59 ± 0.08	0.44 ± 0.08	0.40 ± 0.09	0.42 ± 0.14	0.38 ± 0.11			
CET	3	0.52 ± 0.20	0.55 ± 0.16	0.97 ± 0.27	0.56 ± 0.10	0.66 ± 0.08	0.67 ± 0.08	0.67 ± 0.08	0.61 ± 0.16			
CEZ	3	0.48 ± 0.22	0.58 ± 0.21	1.26 ± 0.27	0.69 ± 0.11	0.65 ± 0.12	0.61 ± 0.14	0.60 ± 0.15	0.59 ± 0.16			
<u>GFR (ml/min)</u>												
Control	3	7.79 ± 1.08	8.81 ± 0.90	9.03 ± 1.04	9.16 ± 1.19	8.56 ± 0.47	9.46 ± 1.61	9.17 ± 0.61	8.62 ± 0.50*			
5.2% Saline	3	8.96 ± 0.80	9.39 ± 0.86	12.76 ± 1.36	10.21 ± 0.72	10.03 ± 1.53	9.19 ± 1.31*	7.97 ± 0.35*	8.09 ± 0.09*			
6059-S	3	7.23 ± 0.41	7.04 ± 0.42	12.19 ± 1.18	8.65 ± 0.71	7.05 ± 1.20	7.68 ± 0.83	7.95 ± 1.70	8.17 ± 0.36			
CET	3	10.82 ± 2.04	7.65 ± 1.22	11.60 ± 1.78	8.45 ± 0.61	8.99 ± 2.35	9.75 ± 1.76	9.45 ± 1.12	9.46 ± 1.07			
CEZ	3	9.24 ± 1.20	11.69 ± 1.30	12.80 ± 0.52	9.94 ± 1.38	10.42 ± 1.27	8.71 ± 0.96	9.62 ± 2.16	8.30 ± 1.02			
<u>RPF (ml/min)</u>												
Control	3	36.9 ± 1.7	40.8 ± 5.6	46.8 ± 8.9	47.1 ± 4.3	46.3 ± 5.9	47.0 ± 8.8	42.2 ± 1.3	47.1 ± 11.2*			
5.2% Saline	3	40.1 ± 6.0	41.6 ± 4.5	57.5 ± 11.5	38.2 ± 2.8	43.3 ± 9.7	32.7 ± 1.7*	47.7 ± 13.4*	38.5 ± 4.1*			
6059-S	3	39.2 ± 2.2	32.3 ± 2.0	40.3 ± 7.1	34.5 ± 7.2	25.4 ± 5.9	27.4 ± 0.4	33.7 ± 8.2	32.2 ± 4.8			
CET	3	63.5 ± 14.4	47.4 ± 8.9	36.3 ± 11.5	32.7 ± 3.3	41.5 ± 9.1	45.6 ± 9.7	44.6 ± 8.3	44.6 ± 7.5			
CEZ	3	52.8 ± 10.9	56.3 ± 8.4	54.6 ± 5.6	40.3 ± 6.8	44.4 ± 8.2	39.6 ± 6.0	38.1 ± 7.0	44.1 ± 7.0			
<u>FF (%)</u>												
Control	3	21.4 ± 3.9	23.0 ± 5.1	20.4 ± 3.2	19.4 ± 1.6	19.2 ± 2.8	20.9 ± 3.6	21.8 ± 1.4	19.1 ± 3.5*			
5.2% Saline	3	22.8 ± 1.4	23.1 ± 3.2	23.8 ± 4.2	26.9 ± 1.9	24.1 ± 3.1	27.9 ± 2.6*	17.9 ± 4.3*	21.3 ± 2.5*			
6059-S	3	18.5 ± 0.4	21.9 ± 1.0	31.4 ± 3.9	26.8 ± 4.0	29.0 ± 2.5	28.1 ± 3.4	24.1 ± 1.2	26.3 ± 3.3			
CET	3	17.4 ± 0.9	16.4 ± 0.6	37.0 ± 9.6	26.2 ± 2.2	21.3 ± 1.0	21.6 ± 1.1	21.7 ± 1.4	21.6 ± 1.3			
CEZ	3	19.4 ± 4.7	21.0 ± 1.4	24.1 ± 3.0	25.5 ± 3.5	25.0 ± 1.6	22.8 ± 3.2	26.6 ± 6.4	19.6 ± 3.1			

Free water clearance (ml/min)													
Control	3	-0.09 ± 0.06	-0.06 ± 0.11	-0.09 ± 0.07	-0.06 ± 0.03	-0.06 ± 0.02	-0.04 ± 0.01	+0.003 ± 0.04	0.00 ± 0.02*				
5.2% Saline	2	-0.17 ± 0.07	-0.12 ± 0.01	-0.08 ± 0.06	-0.15 ± 0.01	-0.16 ± 0.01	-0.15 ± 0.02	-0.17 ± 0.02	-0.08 ± 0.18				
6059-S	3	-0.14 ± 0.08	-0.15 ± 0.07	-0.08 ± 0.14	-0.19 ± 0.06	-0.18 ± 0.09	-0.21 ± 0.06	-0.20 ± 0.08	-0.20 ± 0.03				
CET	2	-0.12 ± 0.10	-0.09 ± 0.11	+0.02 ± 0.14	-0.12 ± 0.08	-0.12 ± 0.07	-0.09 ± 0.05	-0.10 ± 0.03	-0.13 ± 0.05				
CEZ	2	-0.21 ± 0.18	-0.26 ± 0.21	-0.19 ± 0.23	-0.22 ± 0.08	-0.20 ± 0.05	-0.21 ± 0.10	-0.16 ± 0.05	-0.19 ± 0.07				
Sodium clearance (ml/min)													
Control	2	0.63 ± 0.17	0.70 ± 0.20	0.82 ± 0.21	0.73 ± 0.20	0.77 ± 0.23	0.60 ± 0.18	0.68 ± 0.21	0.70 ± 0.15				
5.2% Saline	2	0.58 ± 0.09	0.65 ± 0.15	1.16 ± 0.31	0.90 ± 0.16	0.84 ± 0.13	0.84 ± 0.08	0.69 ± 0.04	0.67 ± 0.02				
6059-S	2	0.62 ± 0.03	0.58 ± 0.04	1.55 ± 0.37	0.83 ± 0.11	0.70 ± 0.01	0.67 ± 0.01	0.71 ± 0.06	0.61 ± 0.06				
CET	2	0.69 ± 0.23	0.68 ± 0.13	1.09 ± 0.21	0.70 ± 0.10	0.74 ± 0.03	0.73 ± 0.10	0.80 ± 0.12	0.74 ± 0.05				
CEZ	2	0.67 ± 0.22	0.69 ± 0.16	1.32 ± 0.23	0.87 ± 0.08	0.74 ± 0.14	0.76 ± 0.16	0.65 ± 0.20	0.70 ± 0.20				
Potassium clearance (ml/min)													
Control	2	2.69 ± 0.36	3.34 ± 0.06	3.73 ± 0.05	3.22 ± 0.16	3.37 ± 0.01	2.44 ± 0.23	3.10 ± 0.21	3.10 ± 0.09				
5.2% Saline	2	2.74 ± 0.16	3.03 ± 0.36	5.22 ± 0.87	3.33 ± 0.43	3.06 ± 0.20	3.19 ± 0.04	2.98 ± 0.03	2.99 ± 0.19				
6059-S	2	2.53 ± 0.27	2.56 ± 0.07	5.95 ± 1.05	3.33 ± 0.09	2.73 ± 0.27	2.63 ± 0.28	3.11 ± 0.02	2.69 ± 0.11				
CET	2	3.35 ± 0.47	3.20 ± 0.00	4.21 ± 0.41	3.04 ± 0.20	2.97 ± 0.07	3.26 ± 0.15	3.37 ± 0.38	3.24 ± 0.19				
CEZ	2	3.06 ± 0.26	3.67 ± 0.65	5.15 ± 0.33	3.26 ± 0.26	2.76 ± 0.23	3.12 ± 0.11	2.60 ± 0.27	3.27 ± 0.14				

All values are mean ± S.E. Male rabbit received 400 mg of the drugs per kg BW intravenously.

\*2 rabbits

2,500 mg/kg では、6059-S と CEZ で軽度ではあるが有意の輸送能増強作用が認められた。CET では有意ではないが、わずかに輸送能抑制傾向がみられた (Fig. 10)。

2. ウサギ生体胃運動に対する作用

方法：体重 2.3~3.0 kg のウサギを Pentobarbital-Na (30 mg/kg, 静脈注射) 麻酔下に背位固定、開放したのち胃幽門部の漿膜側に生体用トランスジューサー (HD-IT, 日本光電) を縫合固定した。胃幽門部の自動運動

Fig. 10 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on the transport rate of charcoal meal in the small intestine of mouse

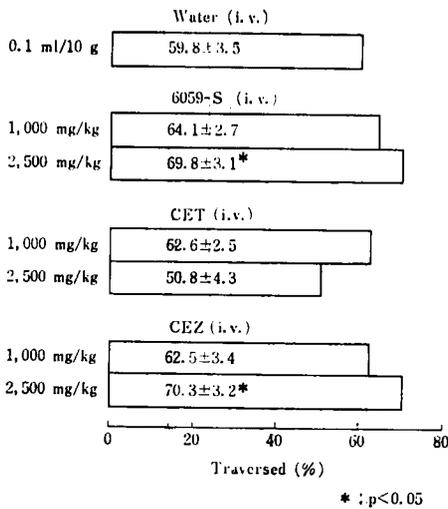
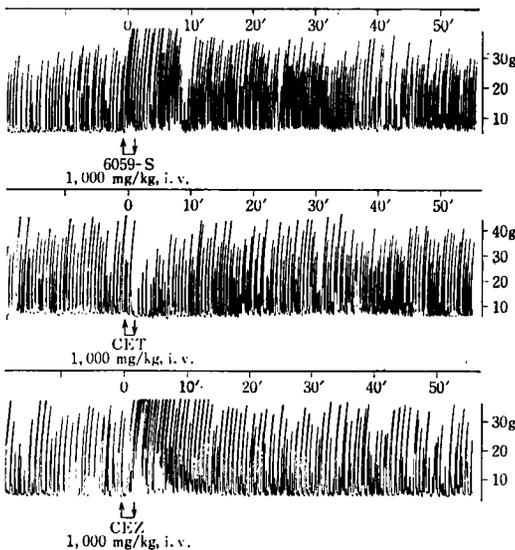


Fig. 11 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on the spontaneous motility of the rabbit stomach *in situ*



は、メジカルコーダー (HDS-IT, 日本光電) に接続して記録した。各薬物は耳静脈内に投与した。

成績：6059-S と CEZ の各 500 mg/kg および 1,000 mg/kg は、短時間の胃運動亢進を招来した。一方, CET は、500 mg/kg および 1000 mg/kg で一過性の運動抑制を示した (Fig. 11)。

3. ウキギ摘出回腸自動運動に対する作用

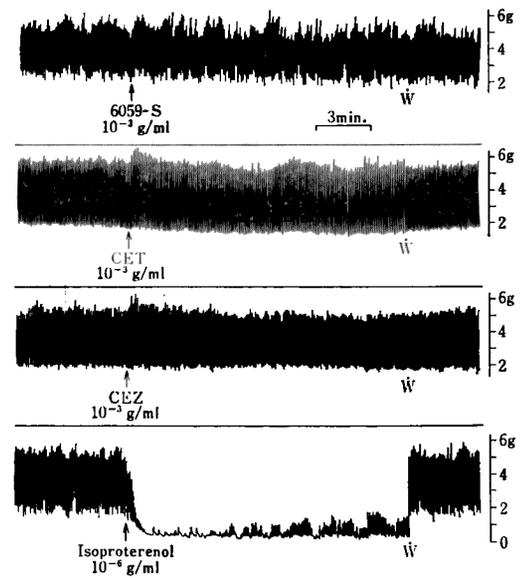
方法：体重 2.3~3.0 kg のウサギを撲殺後、回腸を摘出し、長さ約 2 cm の回腸片標本を作製した。標本は 37°C の Krebs-Ringer bicarbonate 液 (95% O<sub>2</sub> · 5% CO<sub>2</sub> 通気) を満した 30 ml の Magnus 容器に懸垂し、FD-ピックアップ (SB-IT, 日本光電) を介して縦方向の収縮運動を等尺性にメジカルコーダーにより記録した。薬物は水溶液として、自動運動が安定したのち Magnus 容器内に投入した。

成績：6059-S 10<sup>-3</sup> g/ml で 4 例中 2 例がわずかに自動運動の亢進を示したが、他の 2 例には変化が認められなかった。CET および CEZ 10<sup>-3</sup> g/ml では、わずかに運動亢進 (収縮振幅の増大) が認められた (Fig. 12)。

4. モルモット摘出回腸における抗拘縮作用

方法：体重 400~500 g の雄性モルモットを撲殺後、回腸を摘出し、長さ約 2 cm の回腸片標本を作製した。標本は、30°C の Krebs-Ringer bicarbonate 液 (95% O<sub>2</sub> · 5% CO<sub>2</sub> 通気) を満した Magnus 容器に懸垂した。拘縮薬として ACh 10<sup>-7</sup> g/ml, 2 塩酸 Histamine

Fig. 12 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on the spontaneous motility of the isolated ileum of rabbit



(Hist)  $10^{-7}$  g/ml および塩化バリウム ( $\text{BaCl}_2$ )  $5 \times 10^{-4}$  g/mlを用いた。なお  $\text{BaCl}_2$  を拘縮薬として用いる場合には、栄養液中の硫酸マグネシウムの代りに塩化マグネシウムを使用した。各拘縮薬の作用時間は 30 秒とし、ACh および Hist は 3分間隔、 $\text{BaCl}_2$  は 6分間隔で投与した。収縮の高さが一定したのち各薬物を投与し、20分後の ACh, Hist および  $\text{BaCl}_2$  による収縮度を投薬前のそれと比較した。

成績：6059-S, CEZ, CET はともに  $10^{-3}$  g/ml の濃度で、ACh, Hist および  $\text{BaCl}_2$  による拘縮に対して影響をおよぼさなかった。

#### 5. ラット摘出非妊娠子宮運動に対する作用

方法：性周期の発情間期の SLC-Wistar 系ラット (9 週令) を撲殺後、子宮を摘出した。その一角を  $35^\circ\text{C}$  の Locke-Ringer 液 (95%  $\text{O}_2 \cdot 5\%$   $\text{CO}_2$  通気) を満した 30 ml の Magnus 容器に懸垂し、FD-ピックアップを介して縦方向の収縮運動をメジカルコーダーにより等尺性に記録した。薬物は水溶液として、自動運動が安定したのち Magnus 容器内に投入した。

成績：6059-S  $10^{-3}$  g/ml は 4 例中 2 例で振幅、4 例中 1 例で収縮頻度をわずかに抑制した。CET および CEZ  $10^{-3}$  g/ml でも同じ作用傾向を示したが、CET の作用が他の 2 薬物に較べてやや強かった (Table 19)。

#### 6. ラット生体子宮に対する作用

方法：性周期の発情間期および妊娠 10~15 日目の SLC-Wistar 系ラットを用い、Pentobarbital-Na (30 mg/kg 腹腔内注射) 麻酔下に背位に固定し開腹した。非妊娠子宮の場合は子宮体部に、妊娠子宮の場合は胎仔と胎仔の間の部分に絹糸を通し、子宮を軽く吊り上げ、その先端を FD-ピックアップに接続した。子宮の収縮運動は、メジカルコーダーにより記録した。薬物は水溶液とし、尾静脈から投与した。

成績：6059-S 2,500mg/kg では、妊娠、非妊娠いず

れのラットにおいても一過性に子宮運動を抑制し、10 分後には回復した。CET および CEZ 1,000 mg/kg では、妊娠、非妊娠ラットいずれにおいても 6059-S よりもわずかに強い抑制を示し、とくに非妊娠ラットでは、投与後数分間子宮運動が消失した (Fig. 13)。

#### 7. エストロゲン優位ウサギ生体子宮運動に対する作用

方法：体重 2.5 kg のウサギを用い Pentobarbital-Na (25 mg/kg 静脈注射) 麻酔下に開腹し、両側の卵巣を摘出したのち切開部を縫合した。術後 1 週間後から 5 日間 Estradiol (5  $\mu\text{g}/\text{animal}$  筋肉注射) を連続投与した。6 日目再び Pentobarbital-Na 麻酔下で開腹し、子宮腔内に圧測定用バルーンを挿入し、その一端を圧トランスジューサーに接続した。圧変化は、メジカルコーダーにより記録した。薬物は水溶液とし耳静脈内に投与した。

成績：6059-S および CET 1,000 mg/kg で子宮運動は、投与直後軽度抑制され、その後やや運動が亢進した。CEZ 1,000 mg/kg では、きわめて短時間抑制ののち圧上昇と収縮頻度の増加を示した。なお、いずれの薬物も 500 mg/kg では、子宮運動にほとんど影響をおよぼさなかった。

#### 8. モルモット摘出気管に対する作用

方法：体重 400~500 g のモルモットを撲殺後、気管を摘出し、輪切りにした 8 ケを絹糸で結び鎖状標本を作製した。標本は  $37^\circ\text{C}$  の Krebs-Ringer bicarbonate (95%  $\text{O}_2 \cdot 5\%$   $\text{CO}_2$  通気) を満した 30 ml の Magnus 容器に懸垂し、1 g の負荷をかけ緊張度が一定になったところで薬物を投与した。緊張度の変化は、FD-ピックアップを介してメジカルコーダーにより記録した。

成績：6059-S  $3 \times 10^{-4}$  g/ml 以上で濃度に応じて気管平滑筋は弛緩した。弛緩作用は  $10^{-2}$  g/ml で maximum に達した。CET および CEZ はいずれも  $10^{-3}$  g/

Table 19 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on the spontaneous motility of non-pregnant rat uterus *in vitro*

Drugs	Dose (g/ml)	No. of exp.	Amplitude	Frequency
6059-S	$10^{-3}$	4	↓ (2)	↓ (1)
CET	$10^{-3}$	4	↓ (2)	↓ (2)
CEZ	$10^{-3}$	4	↓ (1)	↓ (2)
Isoproterenol	$10^{-8}$	4	↓↓↓	↓↓↓

↓: Decrease      ↓ ≤ ↓↓↓

Numerals in parenthesis show the number of preparations responded.

Fig. 13 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on the spontaneous motility of the pregnant rat uterus *in situ*

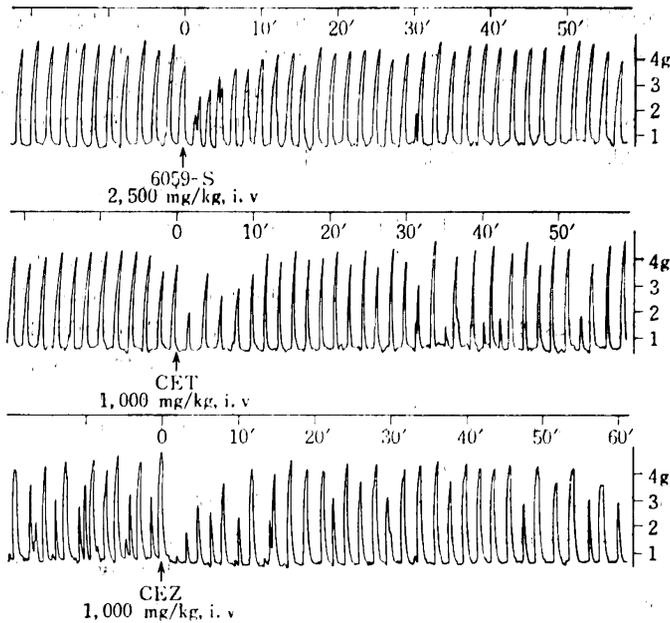
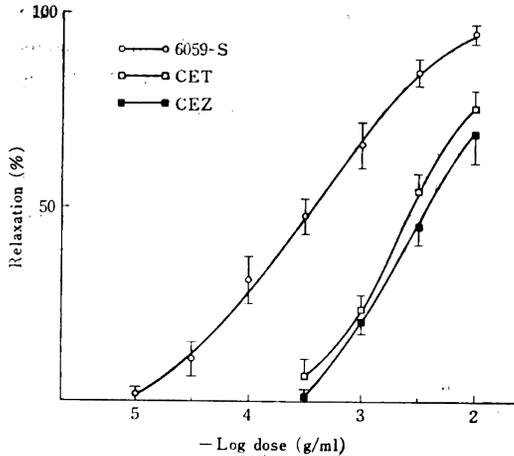


Fig. 14 Dose-response relationship in the relaxation of the isolated tracheal muscle of the guinea-pig by 6059-S, cefalotin and cefazolin



ml で弛緩作用を現し始め、 $10^{-2}$  g/ml でも 6059-S の最大反応の約 70%であった。これらの薬物による気管筋弛緩作用は、 $\beta$ -blocker の Propranolol  $10^{-6}$  M を 60 分前処置しても影響をうけなかった (Fig. 14)。

#### 9. ラット摘出精管に対する作用

方法：体重 220~250 g の SLC-Wistar 系雄性ラットを撲殺後、1.5 cm の長さに精管を摘出した。標本は 37

°C の Krebs-Ringer bicarbonate (95%  $O_2$ ・5%  $CO_2$  通気) を満した 30 ml の Magnus 容器に懸垂した。緊張度が安定したとき、20 Hz, 100 V, パルス幅 0.5 msec (神経刺激) と 10 msec (筋直接刺激) の矩形波による経壁電気刺激、または  $10^{-5}$  M の Norepinephrine (NE) を与え、その収縮を FD-ピックアップを介してメジカルコーダーにより記録した。薬物投与 10 分後、同様の電気刺激または NE を与えて投与前の収縮高と比較した。

成績；6059-S, CET は  $2.5 \times 10^{-3}$  g/ml の高濃度で、パルス幅 0.5 msec の電気刺激による精管の収縮を軽度抑制した。CEZ は、前 2 者よりもさらに軽度の抑制を示した。いずれの薬物も  $10^{-8}$  g/ml ではほとんど作用を示さなかった。パルス幅 10 msec による収縮に対していずれの薬物も  $2.5 \times 10^{-3}$  g/ml ではほとんど作用を示さなかった。また、NE  $10^{-5}$  M による収縮はいずれの薬物の  $2.5 \times 10^{-3}$  g/ml の濃度においてもまったく影響を受けなかった (Table 20)。

#### 考 察

Cephalosporin 誘導体の副作用については多くの報告がある。たとえば、CET では、side effect<sup>15)</sup> に総括されているように静脈炎などの局所刺激作用が指摘されている。SANDERS ら<sup>16)</sup> は、CET や Cephapirin の大量投与

Table 20 Effects of 6059-S, cefalotin and cefazolin on the contractile response of isolated vas deferens to electrical field stimulation and norepinephrine

	Contraction (% of control)					
	6059-S		CET		CEZ	
	$2.5 \times 10^{-3}$ g/ml	$10^{-3}$ g/ml	$2.5 \times 10^{-3}$ g/ml	$10^{-3}$ g/ml	$2.5 \times 10^{-3}$ g/ml	$10^{-3}$ g/ml
Field Stim.* (0.1 msec)	81.0 ± 2.5	93.6 ± 2.0	84.8 ± 4.6	94.5 ± 3.9	88.6 ± 2.2	92.6 ± 2.9
Field Stim.* (10 msec)	88.1 ± 3.7		88.3 ± 2.5		89.0 ± 2.8	
Norepinephrine ( $10^{-5}$ g/ml)	98.0 ± 3.5		98.0 ± 3.8		94.8 ± 3.3	

\* Electrical field stimulation : 20 HZ, 100 V square pulse with pulse duration shown in parenthesis for 10 sec.

により発熱、発疹、リンパ節腫脹などのアレルギー症状や頭痛、脱力感、悪心、嘔吐などの中枢性副作用が現れることを警告している。

マウスに 6059-S 3,600 mg/kg の大量を静脈注射すると、急性中毒症状として投与 1 分以内に 4 例中 2 例が writhing 様行動を示したあと死亡した。生存例では、カタレプシー様姿勢をとり、立毛、呼吸粗大、縮瞳、体温下降および筋弛緩が軽度に見られ鎮静的になった。600~1,200 mg/kg では、Pentetrazol 痙攣の誘発閾値を軽度~中等度に低下させた。一方、イヌによる脳波学的実験では、3,000 mg/kg まで脳波、行動ともにまったく異常を認めなかった。CEZ 600~1,200 mg/kg は同様にマウスにおける電撃痙攣や Pentetrazol 痙攣の誘発閾値を軽度~中等度に低下させ、また、3,000 mg/kg の大量投与では、間代性一強直性痙攣が現れ、4 例中 1 例が死亡した。すでに山本ら<sup>17)</sup>は、ラットやイヌに CEZ 500~1,000 mg/kg 以上を投与すると全般性発作発射および間代性痙攣を繰り返しながら死亡することをみており、CEZ には、大量投与時、中枢神経系に対して刺激作用のあることが示唆された。一方、CET には、このような刺激作用はまったく認められなかったが、反面 3,000 mg/kg の大量投与では、著明な眼瞼下垂が現れ、著しく鎮静的になった。また、マウス、ラットによる条件回避反応に対して各薬物は特異的作用を示さなかった。無拘束の状態記録したラット脊髄反射活動は、弱い中枢性弛緩薬である Mephenesin や Pentobarbital-Na の小量投与により明らかに抑制される。したがって、多少とも中枢神経系に対して抑制効果がある薬物では、この反射活動の変化から本効果を鋭敏にとらえることができる。しかしながら、6059-S、CET および CEZ はともに 2,500 mg/kg の大量投与によってもほとんど作用を示さなかった。

以上のように行動薬理学的および電気生理学的解析結

果から、6059-S は、中枢神経刺激作用を有する CEZ と強い鎮静作用を示す CET の中間的な作用を有する可能性が示唆されたが、いずれにしても、6059-S は、中枢神経系に対して重篤な副作用を有さない化合物と推定された。また神経・筋接合部に対して、6059-S は、種によって異なるが、大量投与時ごく軽度の収縮力増強作用ないし抑制作用を示したが、これらの作用は投与量から考えるときわめて軽微なものであり、また少なくとも神経・筋接合部の遮断作用は対照薬ともども無いことが明らかにされた。

イヌによる 6059-S のおもな副作用は、嘔吐とそれに伴う心拍数の急速な増加であった。一般に、Cephalosporin 系薬物を静脈注射した場合、薬物の濃度や注射液量はもちろんのこと、特に注射速度によってこれらの副作用の現れ方は著しく異なる(山本ら<sup>18)</sup>)。6059-S (25%液)による嘔吐の発現と注射速度一用量との関係を見ると、1 ml/min で 5 分後、5 ml/min で 1 分後といずれの群でも約 1,700 mg/animal 以上の 6059-S が静脈内に投与された時、嘔吐が現れるものようである。このように、6059-S による嘔吐発現は、CET や Cefamandole (CMD) 投与の場合(山本ら<sup>17,18)</sup>)と同様に注入速度に応じて注入開始後一定の潜時を置いて認められた。しかし、CET や CMD では、注入終了と同時に嘔吐が消失したのに対して、6059-S では、注入終了後もしばらくの間嘔吐が残存することがあり、6059-S の半減期の長いことを反映している故と思われる。なお、6059-S および対照薬における催吐作用の順位は CEZ > 6059-S > CET となった。嘔吐を誘発する原因としては、1) 咽頭腔、舌根胃粘膜等反射帯が機械的、あるいは毒物などによって直接刺激された場合。2) 薬物が心臓に直接作用して心臓覚覚核からの impulse が嘔吐中枢に達した場合。3) 薬物により脳の嘔吐中枢、すなわち chemoreceptor

trigger zone が刺激される中枢由来のものなどのあることが知られている。6059-S の投与経路は静脈注射であること、5 ml/min の注入で迅速に嘔吐が現れたことから嘔吐発現の原因 (1) の可能性は除外してもよいと思われる。したがって、心臓由来ないし嘔吐中枢に対する直接作用が考えられるが、Apomorphine の催吐作用を抑えるに十分量の Prochlorperazine で 6059-S の嘔吐発現は抑制されなかった。これは、6059-S と Prochlorperazine の効力比関係にもとづくものか、あるいは 6059-S の催吐作用が Prochlorperazine の催吐作用と異なる機序によるものであろうと思われる。また、6059-S による嘔吐は自律神経遮断薬である Atropine methylnitrate, Propranolol および Phentolamine で軽度ではあるが抑制傾向を示したことから、自律神経系の末梢機構に関連する可能性も考えられる。

6059-S および対照薬物は、麻酔イヌ、無麻酔イヌとも呼吸数を増加させたが、麻酔ネコでは変化を示さなかった。また、無麻酔イヌでは昇圧作用、心拍数増加を示したが、麻酔イヌおよび麻酔ネコでは降圧作用、心拍数減少、脈圧増加が現れ、これら薬物の循環器系に対する作用は実験動物の麻酔の有無に左右されることが示唆された。しかし、いずれの作用も臨床使用上、とくに重篤な副作用の要因となるほど著しいものではなかった。

モルモット摘出心房に対して、CET は一定した作用傾向を示さないが、6059-S は軽度の陰性変力作用を示したので、これらの薬物が直接心臓に作用して拍出量を増大するとは考えられない。6059-S, CET で認められた脈圧の増大は、これらの薬物が末梢血管を拡張した結果、心拍出量の増大をきたしたものと推定された。一方、6059-S と CEZ で心室興奮伝導時間を表す QT 間隔の延長と心筋虚血の指標と考えられている ST segment の上昇をきたしたことは、心筋酸素供給が負に傾くことを推測させる。しかし、これは Pentobarbital-Na と Urethane による混合麻酔、被検薬の累積投与という特定実験条件下でのみ認められた現象である。

自律神経系に対する作用として、6059-S は、麻酔ネコの頸部迷走神経刺激による降圧作用を軽度に増強し、CEZ は、同刺激による徐脈を軽度に抑制した以外特筆すべき作用は認められなかった。

以上のように、呼吸、循環器、自律神経系に対する 6059-S の作用は、質的にも量的にも CET および CET に類似したもので、いずれの作用も臨床使用量の 100~200 倍という高用量でのみ認められたものである。

Cephalosporin 誘導体は、抗生物質の中でも腎毒性が比較的少ないとされているが、臨床報告例や動物実験報

告などからみると薬物によってその程度は少しづつ異なるといわれる (Appel ら<sup>19)</sup>)。6059-S, CET, CEZ および 5.2% NaCl の各群でいずれも 5 時間尿の Na 排泄量が増大したが、これらの薬物が Na 塩であるためであり、6059-S にみられた尿中 K 増大については Na 負荷の増加が関係しているものと思われる。家兎によるクリアランス試験で、各薬物群がいずれも投与直後、Na, K クリアランスを一過性に増大したことは、ラットの場合と同様、これらの薬物が Na 塩であるためと思われる。ラットと家兎を用いた今回の実験の用量において、6059-S は腎機能に対して CET, CEZ と質的に同様であり、尿量、腎糸球体濾過値、尿中電解質排泄などの減少または低下をきたさないことが明らかにされた。

6059-S は、マウス小腸炭末輸送能の亢進、ウサギ生体胃および回腸運動の僅かな亢進、子宮運動の僅かな抑制、気管筋の軽度の弛緩、精管の電気刺激 (神経刺激) による収縮の僅かな抑制などを示したが、いずれも軽度なものである。また、これらの作用を示した投与量は、臨床使用量との対応からみればきわめて大量投与に当るものである。対照に用いた CET, CEZ と比較しても気管筋に対する作用以外は同等か、もしくは弱かった。気管筋の弛緩反応については  $\beta$ -blocker である Propranolol  $10^{-6}$  M を 60 分前処置したのちもまったく変化が認められなかったことから  $\beta$ -receptor を介する作用ではなく、気管平滑筋に対する直接作用であろうと考えられる。

## 結 論

6059-S の安全性を薬理的立場から確認するため、CET および CEZ を対照薬物として中枢神経系、呼吸・循環器系、神経・筋接合部、腎機能および平滑筋臓器に対する影響を調べた。各薬物は 25% 水溶液とし、*in vitro* の実験以外はすべて静脈注射により投与した。

### I. 一般症状および中枢作用

マウスやラットによる行動薬理的解析、イヌの粗大行動ならびにポリグラフ、ラットとネコによる脊髄反射実験などから、6059-S は中枢神経系に対して著しい影響をおよぼさないものと判定された。また、嘔吐作用を含むいくつかの副作用は、対照薬とはほぼ同程度か、むしろ軽度と認定された。

1. マウスでは、6059-S 100~1,200 mg/kg まで粗大行動に著しい変化が認められなかった。2,400 mg/kg では、軽度の骨格筋弛緩、自発運動の減少が現れ鎮静的になったが、接触刺激に対しては鳴叫が認められた。3,600 mg/kg では、投与 1 分以内に writhing 様行動が現れ 4 例中 2 例が死亡した。CEZ の一般作用は、6059-S よ

りも著しかった。

2. イヌでは、注入速度 1 ml/min および 5 ml/min とも 6059-S 100 mg/kg で粗大行動に著変が認められなかった。200~3,000 mg/kg では、口のまわりをなめる行動に引き続き悪心様行動ないし嘔吐が現れ、その発生頻度は用量に比例して増加したが、いずれも 150 分以内に消失した。いずれの用量においても痙攣は発現しなかった。

3. 6059-S 300~2,400 mg/kg の投与下にマウスによる自発運動、回転棒試験、立ち直り反射、懸垂試験、抗痙攣作用、鎮痛作用および Apomorphine 増強作用など中枢作用解析を行ったが、まったく影響が認められなかった。

4. 6059-S 2,400 mg/kg 以上の投与により、マウスでは体温下降作用が認められた。*E. coli* antiserum 発熱ラットでは、6059-S 500 mg/kg により有意の解熱作用が認められた。

5. 6059-S 2,400 mg/kg 以上の投与で、マウスは強化麻酔作用を示した。しかし、6059-S 1,200 mg/kg 1 日 1 回、7 日間の反復投与では、強化麻酔作用が認められなかった。

6. 6059-S 600~1,200 mg/kg の投与により、マウスでは Pentetrazol 痙攣が 20~40% 誘発されたが、電撃、Bemegride, Picrotoxin による痙攣誘発作用には影響がみられなかった。なお、6059-S 1,200 mg/kg 1 日 1 回、7 日間の反復投与では、痙攣誘発作用が認められなかった。

7. 6059-S および対照薬 1,000 mg/kg は、ラットまたはマウスの条件回避反応に影響をおよぼさなかった。

8. イヌに 6059-S 100~3,000 mg/kg を投与しながら脳波的睡眠図をとると、薬物注入中、動物は覚醒的になるが、注入終了後は正常の睡眠-覚醒周期にもどり、脳波パターンにも著変が認められなかった。

9. 6059-S および対照薬の 1,000~2,500 mg/kg は、ラットの脊髄反射にほとんど影響をおよぼさなかった。

10. ネコの神経・筋接合部に対して、6059-S および対照薬の各 1,000 mg/kg は、著変をおよぼさなかった。ラットの坐骨神経・筋標本では、6059-S および CEZ の大量 2,000 mg/kg で投与中程度の収縮抑制作用がみられた。しかし、ラットの横隔膜神経標本に対しては 3 薬物とも  $10^{-3}$  g/ml においてまったく作用がなかった。また、ACh によるカエル腹直筋の収縮作用を 6059-S は  $5 \times 10^{-4}$  g/ml 以上で僅かに、CEZ は  $5 \times 10^{-5}$  g/ml 以上で 20~30% 増強した。

## II. 呼吸・循環器および自律神経系に対する作用

6059-S の呼吸・循環器系および自律神経系に対する作用は、臨床使用量の 100~200 倍の大量投与においてわずかに認められたのみであり、CET, CEZ と比較しても大差は認められなかった。なお、6059-S 大量投与時の循環器系機能に対する作用は実験動物の麻酔の有無に影響された。

1. 6059-S, CET, CEZ の各累積投与計 1,000 mg/kg は、麻酔ネコの呼吸にほとんど影響をおよぼさなかったが、麻酔イヌでは、6059-S 300~1,000 mg/kg で用量に依存して呼吸数が増加した。無麻酔イヌでは、6059-S, CEZ の 290~300 mg/kg, CET 750 mg/kg で呼吸数は有意に増加した。

2. 麻酔ネコでは 6059-S, CET, CEZ の各累積投与計 1,000 mg/kg で 30~40 mmHg の降圧作用が認められ、1,000 mg/kg の単回投与では、降圧作用後、脈圧の増大を伴う軽度の昇圧作用が現れた。麻酔イヌでは、6059-S 1,000 mg/kg で脈圧の増大と軽度の降圧作用が認められたが、無麻酔イヌでは、6059-S および対照薬 150 mg/kg の投与により有意の昇圧作用が現れた。

3. 麻酔ネコでは 6059-S の累積投与計 1,000 mg/kg, CEZ 300 mg/kg 以上で、心拍数に有意の減少がみられた。麻酔イヌでは、心拍数に一定した作用傾向が認められなかったが、無麻酔イヌでは、6059-S, CEZ 150 mg/kg, CET 300 mg/kg で有意の心拍数増加が現れた。

4. 麻酔ネコの心電図に対して 6059-S または CEZ の累積投与 1,000 mg/kg は、QT 間隔の延長、ST segment の軽度の上昇をきたした。麻酔イヌでは、6059-S 1,000 mg/kg で R 棘高の増大、T 平底を示す例が認められたが、無麻酔イヌでは、3 薬物とも心電図波形に影響をおよぼさなかった。

5. モルモット摘出右心房に対して、6059-S は  $10^{-3}$  g/ml から軽度の陰性変力作用を示したが、CET, CEZ の  $10^{-3}$  g/ml は、一定した作用傾向を示さなかった。

6. 6059-S 1,000 mg/kg は、迷走神経刺激による降圧作用を軽度に増強した。CEZ 1,000 mg/kg は、迷走神経刺激による心拍数減少作用を軽度に抑制したが、6059-S と CET は、本作用にほとんど影響を示さなかった。

7. 6059-S および対照薬 1,000 mg/kg はともに交感神経刺激による瞬膜収縮作用および頸動脈洞反射にはほとんど影響をおよぼさなかった。

## III. 腎機能に対する作用

6059-S はラットおよび家兎の腎機能に CET, CEZ とほぼ同程度の影響を与えるものと推定された。

1. 6059-S 1,000 mg/kg はラットで尿量増加、尿中 K 排泄増加を来したが、400 mg/kg では、いずれも有

意差がなかった。Na 排泄増大は 6059-S, CET, CEZ の 1,000 mg/kg, 400 mg/kg のいずれでも認められたが、これは各薬物が Na 塩であるための非特異的な作用と思われる。

2. 家兎で 6059-S, CET, CEZ いずれも投与直後、尿流量、糸球体濾過値、Na および K クリアランスの増大、自由水再吸収の減少がみられたが、いずれも一過性の作用であった。

#### IV. 平滑筋に対する作用

各種動物の消化管、子宮その他の平滑筋に対する 6059-S の作用は臨床使用量に比較して、きわめて大量投与した時に、ごく軽度認められるのみであり、また対照薬との比較においても気管に対する作用以外は同程度か、幾分弱かった。

1. マウス小腸内炭末輸送は 6059-S および CEZ の 2,500 mg/kg で軽度に亢進、同量の CET により軽度に抑制された。ウサギ生体胃運動も 6059-S および CEZ の 500 mg/kg および 1,000 mg/kg で亢進、同量の CET で抑制された。

2. ウサギ摘出回腸の自動運動は、6059-S  $10^{-3}$  g/ml で僅かに亢進する例とまったく作用を示さない例があった。CET および CEZ は、同濃度で僅かに運動を亢進させた。モルモット摘出回腸の Hist, ACh, BaCl<sub>2</sub> による拘縮は、6059-S, CET, CEZ  $10^{-3}$  g/ml で影響を受けなかった。

3. モルモット摘出気管は、6059-S  $10^{-4}$ ~ $10^{-2}$  g/ml の範囲内で濃度依存的に弛緩した。CET, CEZ も同様の作用を示したが、6059-S に比較して弱かった。

4. 非妊娠ラット摘出子宮の自動運動は、6059-S, CEZ  $10^{-3}$  g/ml でほとんど影響をうけず、CET  $10^{-3}$  g/ml で僅かに抑制された。

5. ラット生体子宮運動は、妊娠、非妊娠いずれも 6059-S 2,500 mg/kg, CET および CEZ 1,000 mg/kg で軽度に抑制された。エストロゲン優位ウサギの生体子宮運動は、各薬物とも 1,000 mg/kg で一過性の抑制のち亢進がみられた。

6. ラット摘出精管の電気刺激による収縮は、各薬物とも  $2.5 \times 10^{-3}$  g/ml の高濃度で軽度に抑制されたが、 $10^{-3}$  g/ml では影響されなかった。また、NE  $10^{-5}$  M による収縮もほとんど影響されなかった。

#### 謝 辞

本研究を行うにあたり御協力をいただいた塩野義製薬研究所・薬理学部門の永業正美、春名正雄、広瀬文明、広野 悟、堀内裕一、井上 謙、城山博邦、川畑友二、木本定利、小玉美佐子、越田 光、松村彰一、宮嶋美智子、宮田研司、内藤行

雄、中尾智子、大谷弘一、下野典子、竹川明子、武居秀夫、田村孝子、内海静雄の諸氏に深甚なる謝意を表する。

#### 文 献

- 1) NARISADA, M.; T. YOSHIDA, H. OMOUE, M. OHTANI, T. OKADA, T. TSUJI, I. KIKKAWA, N. HAGA, H. SATOH, H. ITANI & W. NAGATA: Synthetic studies on  $\beta$ -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of  $7\beta$ -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 2) 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
- 3) 山本研一, 沢田 亨, 内藤行雄, 城戸良之助: Nitrazepam の中枢作用に関する神経薬理学的研究。脳と神経 21: 488~502, 1969
- 4) GIRNDT, O.: Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln mit Hilfe der Körperstell- und Labyrinthreflexe. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* 164: 118~157, 1932
- 5) SVENSSON, T. H. & G. THIEME: An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. *Psychopharmacologia (Berl.)* 14: 157~163, 1969
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) HAFNER, F.: Experimentelle Prüfung Schmerzstillen der Mittel. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 55: 731~733, 1929
- 10) KOSTER, R.; M. ANDERSON & E. J. de BEER: Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* 18: 412, 1959
- 11) PROTAIS, P.; J. COSTENTIN & J. C. SCHWARTZ: Climbing behavior induced by apomorphine in mice: a simple test for the study of dopamine receptors in striatum. *Psychopharmacology* 50: 1~6, 1976
- 12) 山本研一, 城戸良之助: 慢性うえてみ電極ネコ 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間の質的差異について。

- 脳と神経 14:591~608, 1962
- 13) LIM, R. K. S.; CHAN-NAO LIU & R. L. MOFFITT: A stereotaxic atlas of the dog's brain. Charles Thomas Publisher 1960
- 14) HIMORI, N. & A. IZUMI: A new simple technique for direct measurement of arterial blood pressure in conscious dogs. *Pharmacometrics* 14:593~598, 1977
- 15) MANTEN, A.: Antibiotic drugs, "side effect of drugs", 7:Ed. by L. MEYER and A. HERXHEIMER, *Excepta Medica*, Amsterdam, 1972
- 16) SANDERS, W. E.; J. E. JOHNSON & J. G. TAGGART: Adverse reactions to cephalotin and cephalirin. Uniform occurrence on prolonged intravenous administration of high doses. *New Eng. J. Med.* 290:424~429, 1974
- 17) 山本研一, 松下 享: Cefamandole の一般薬現作用 (I): 中枢神経系および神経・筋接合部におよぼす影響。 *Chemotherapy* 27 (S 5):589~605, 1979
- 18) 山本研一, 内海静雄, 沢田 亨, 内藤行雄, 吉村弘二, 越田 光, 広野 祐, 原田喜男, 中野 聡, 中谷佳子, 河合尚子, 吉田 正, 亀田康雄, 中清水 弘: Cephalotin (CET) の中枢神経系におよぼす影響。 *Jap. J. Antibiot.* 28:249~262, 1975
- 19) APPEL, G. B. & H. C. NEU: Nephrotoxicity of antimicrobial agents. *New Eng. J. Med.* 296:633~670, 1977

## GENERAL PHARMACOLOGY OF 6059-S, A NEW OXACEPHEM DERIVATIVE ANTIBIOTIC

KEN-ICHI YAMAMOTO, TOHRU SAWADA, KOHJI YOSHIMURA, KATSUMI HIROSE,  
AKIRA MATSUSHITA, MOTOHIKO UEDA, SADATOSHI KIMOTO, MASUHISA NAKAMURA  
and MASAMI DOTEUCHI

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Effects of 6059-S on the general pharmacological activity were studied in various animals and compared with the corresponding effects of CET and CEZ. The drug at 25% concentration was intravenously injected at a rate of 1 or 5 ml/min.

1) Intravenous injection of 6059-S at doses of over 2.4 g/kg in mice caused a slight relaxation of skeletal muscles and sedation. But no clonic convulsions were observed even with large doses. 6059-S at doses of over 0.2 g/kg and CEZ at doses of over 0.1 g/kg in dogs produced nausea and vomiting in relation to the dose and the rate of injection. Furthermore, CEZ at doses of over 0.5 g/kg caused seizure discharges on all the EEG leads corresponding to behaviorally clonic convulsions.

2) 6059-S had no noticeable effects on the central nervous system, the spinal reflex and the neuromuscular junction in mice and rats.

3) 6059-S at a dose of 1 g/kg in anesthetized cats and dogs slightly lowered blood pressure and decreased respiratory and heart rates, while doses of 0.15 to 0.3 g/kg in conscious dogs raised the blood pressure and increased the respiratory and heart rates. These effects were less than those of CEZ but more than those of CET.

4) 6059-S had no influence on the glomerular filtration rate in dogs, but nonspecifically increased urinary volume and the glomerular filtration rate in rabbits and rats.

5) 6059-S at doses of over 0.5 g/kg increased the stomach movement of rabbits. No significant effects on the passage of charcoal meal in the small intestine of mice and on the isolated ileum preparations of rabbits and guinea pigs were observed even with a large dose of the drug.

6) 6059-S had a slight effect on the uterine motilities *in vivo* at a dose of 1 g/kg and on isolated deferent canal and uterine preparations at a dose of  $10^{-3}$  g/ml for rats and rabbits.

It was concluded that the influence of 6059-S on the activities of the central and peripheral nervous system was very weak and on the emetic activity inherent to cephalosporin compounds was less than that of CEZ.