

Ceftazidime の一般薬理作用 (II)

自律神経系および平滑筋に及ぼす影響

窪田正幸・古川研一郎・伊藤猛雄・岸川忠雄・是永 進

末永典子・鈴木 光・伊東祐之・栗山 熙

九州大学医学部薬理学教室

Ceftazidime (CAZ, SN 401) の急性の副作用を知る目的で、一般薬理作用を自律神経末梢部と各種内臓平滑筋組織について検討し次の結果を得た。なお対照薬として Cefazolin (CEZ) を用い、その他の薬物ともその作用を比較した。

CAZ はウサギに 300 mg/kg 静脈内投与により、軽度の血圧上昇および胃・小腸運動の亢進と子宮運動の抑制をもたらしたが、これらの作用は血圧上昇反応以外は溶媒として用いた Na_2CO_3 の同量投与でも認められた。一方 CEZ は、その溶媒 (生理食塩水) と相違し、血圧上昇および胃・小腸・子宮運動の亢進が認められた。

イス摘出気管平滑筋標本では、CAZ 10 mM 投与により神経刺激と筋直接刺激による収縮をわずかに抑制した。

CEZ はこれらの収縮を僅かに増加させたが静止張力 (tonus) は低下させた。

モルモット回腸部と回盲弁平滑筋標本では、CAZ は 5 mM で僅かに自発運動を抑制し、10 mM では更にその作用が著明となり、静止張力をも低下させた。

CEZ は自発収縮に対して 5 mM で軽度、10 mM で著明な抑制作用を示した。モルモット胃幽門部平滑筋標本では、 Na_2CO_3 を含まない CAZ 単独では縦走筋で収縮、輪状筋では自発収縮の抑制が認められた。 Na_2CO_3 を添加した CAZ 10 mM では自発収縮の抑制が認められるもの、亢進が認められるものがあり、反応は一定しなかった。ラットの非妊娠および妊娠子宮では、Acetylcholine (Ach) による収縮および筋直接刺激による収縮と共に CAZ 10 mM で抑制された。また CEZ では同程度の抑制を示すためには 50 mM を要した。神経刺激またはラット横隔膜神経一筋標本では、CAZ 10 mM で神経刺激と筋直接刺激による収縮ともに僅かに抑制した。マウスでの消化管輸送能に対する作用は、CAZ 4000 mg/kg と CEZ 4000 mg/kg の皮下投与で共に対照群 (生理食塩水) と有意差が認められなかった。

以上の結果より、CAZ は *in vivo* 実験系および *in vitro* 実験系で種々の平滑筋に作用することがわかった。その作用は、特に *in vitro* 系では、CEZ の作用より強いまたは相反する作用 (胃幽門部縦走筋および気管標本) を示した。

しかし、*in vivo* 系では CAZ の作用は CEZ の場合とは相異し、溶媒 (Na_2CO_3) との間に顕著な差は認められなかった。これらの結果より、CAZ の平滑筋運動におよぼす作用は使用する臨床量が少ない場合には特に重大な副作用を示すものではないと考えられた。

しかし、高濃度使用の場合には CEZ の場合と同様な、もしくは別の副作用の存在が示唆された。

I. 緒 論

Ceftazidime (CAZ, SN 401: (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-yloxyimino)acetamido]-3-(pyridinium-1-ylmethyl)ceph-3-em-4-carboxylate pentahydrate; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) はアミノチアゾール基をもつ非経口 cephalosporin 系抗菌剤であり、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広域のスペクトラムを有しており、*Pseudomonas aeru-*

ginosa に対しては Cefotaxime (CTX) の 8 倍の強い抗菌力を示すと報告されている¹⁻³⁾。

CAZ の前臨床試験の一環として自律神経末梢部および各種内臓平滑筋組織に及ぼす作用について一般薬理学的立場から研究し、主として同列の抗菌剤である Cefazolin (CEZ) と比較検討したので報告する。

II. 実験材料

1. 動物

マウスは CF.1 系雌雄約 20 g, ラットは Wistar 系雌約 200 g, モルモットは Hartley 系雌雄 250~300 g, ウサギは N.Z.W. 系雌 2.5~3.0 kg, イヌは雑犬 15~18 kg のものをそれぞれ使用した。使用した動物数は結果に示した。

2. 薬物および投与量

in vitro 実験時には CAZ を用時に Na_2CO_3 と溶解して灌流液内に投与した (重量比 1:0.12)。なおすべての実験において当モル含有の溶媒を対照とした。また一部の試験で CAZ を Krebs 液に溶解した場合の効果もあわせて検討した。

in vivo 実験時には CAZ を Na_2CO_3 存在下で溶解し静脈内に投与した。溶解法は *in vitro* の場合と同じとした。

投与量は原則として無作用量から明らかな作用のみられる量までとした。CAZ の対照薬には、主として CEZ (生理食塩液に溶解) を用いた。

III. 実験方法

1. 生体実験 (*in vivo*)

(1) 血圧・消化管および子宮運動に対する作用

ウサギを用い Pentobarbital sodium 30 mg/kg を静脈内投与し麻酔下に実験を行った。気管カニューレを用いて気道を確保した。内頸動脈には圧 transducer (日本光電製 MPU-0.5) を挿入し、ポリグラフ (日本光電製 85 Rn) を用いて動脈圧を測定した。胃内圧記録のために胃噴門部を切開し、胃内容物を除去後バルーンを幽門部に挿入し、縫合後バルーン内圧を約 50 mmH₂O に保ち、圧 transducer (日本光電製 LPU-0.1 A) により圧変化を記録した。小腸内圧の記録にも小腸の一部 (胃幽門輪より 30~40 cm 遠位部) を切開し、バルーン挿入後、縫合し、胃の場合と同様圧変化を記録した (内圧は 8 mmH₂O)。子宮運動の記録も同様に子宮を切開しバルーンを挿入して縫合し、内圧を 50 mmH₂O に保ち、内圧の変化を測定した。

(2) 自律神経作用薬とその他の薬物の血圧、消化管に対する影響

ウサギに Pentobarbital sodium 30 mg/kg を静脈内に投与し、麻酔下で大動脈圧をポリグラフ上に連続記録した。CAZ の投与前および投与後 30 分に、Adrenaline, Primperan や Prostaglandin F_{2α} を投与した。これらの血圧、消化管および子宮運動に及ぼす影響と CAZ の影響とを比較検討した。薬物はいずれも耳静脈内に挿入した 24 G 翼状針を介して投与した。

2. 摘出実験 (*in vitro*)

(1) イヌ気管平滑筋標本

イヌを Pentobarbital sodium (30 mg/kg) 麻酔下に放

血致死後、頸部気管を摘出し、平滑筋組織を切り出し、実体顕微鏡下で結合組織、粘膜を剝離後、幅約 2 mm、長さ約 5 mm の輪走筋条片を作製した⁹⁾。

輪走筋条片は Krebs 液槽中に懸垂し、その発生張力を isometric transducer (日本光電製 SB-1 T) により測定し、recticorder (日本光電製 RJG-3014) 上に記録した。以下、モルモット回盲弁平滑筋、幽門筋およびラット子宮平滑筋の実験も同様に記録した (isometric tension recording)⁹⁾。被検薬は Krebs 液中に溶解し、その濃度はすべて液槽内における最終濃度 (mM) で示した。液槽内のそれぞれ上下に設置した塩化銀板 (幅 4 mm) により矩形波通電を行い (電気刺激装置、日本光電製 MSE-3 R), 神経刺激 (0.5 m sec. 刺激期間) および筋直接刺激 (2 m sec. 刺激期間) を行い、れん縮を発生させ、被検薬の効果を検討した。

(2) モルモット回盲弁平滑筋標本

モルモット頸部切断致死後、回盲弁を摘出し、実体顕微鏡下で結合組織、粘膜を剝離後、幅 1.5 mm、長さ約 7 mm の回盲弁平滑筋条片を作製した。

(3) モルモット回腸平滑筋標本

致死後、回盲弁より約 5~10 cm の口側の回腸部を用いて輪走筋方向に長さ 10~15 mm、幅 1.5~2 mm の標本を作製した。

(4) モルモット幽門筋標本

致死後、胃を摘出し幽門部の輪走筋および縦走筋の標本をそれぞれ幅 1.5~2 mm、長さ約 10 mm に作製した。

(5) ラット子宮平滑筋標本

非妊娠、妊娠前期 (妊娠 11 日目)、妊娠後期 (妊娠 21 日目) のラット子宮をそれぞれ摘出し、幅約 1.5 mm、長さ約 5 mm の縦走筋方向の条片を用いた。

(6) ラット神経一筋接合部標本

ラット横隔膜一神経標本を作製し、横隔膜筋標本は 5 mm の幅に切断した⁹⁾。横隔膜一神経標本を二つの液槽からなる標本箱に装着した。すなわち横隔神経を 5 mm の間隔で設置された Ag-AgCl wire (直径 0.5 mm) 上におき、ワセリンで固定し、横隔膜はもう一つの液槽内に一端を固定し、他端を isometric transducer に糸で接続した。筋直接刺激は、この液槽内に設置した櫛歯状の Ag-AgCl wire より期間 30 m sec の矩形波通電により行った。なお神経刺激は二本の Ag-AgCl wire により 0.05 m sec 期間の矩形波通電を行い、筋れん縮を発生させた。

(7) マウス消化管輸送能

CF.1 系マウスに charcoal (アラビアゴム 10%, 炭末 5% の水性乳剤 0.1 ml/10 g) を経口投与し、15 分間の

移動率を調べた。マウスは 20 時間絶食したものを用い、薬物は charcoal 投与 30 分前に皮下に投与した。炭末の移動は移動率を用いて測定した。

$$\text{移動率} = \frac{\text{The length of small intestine filled with charcoal}}{\text{The whole length of small intestine}} \times 100(\%)$$

3. 灌流液

灌流液として用いた Krebs 液は modified Krebs solution でイオン組成 (mM) は Na^+ 137.4, K^+ 5.9, Mg^{2+} 1.2, Ca^{2+} 2.5, Cl^- 134.0, H_2PO_4^- 1.2, HCO_3^- 15.5 そして glucose 11.5 であった。97% O_2 +3% CO_2 混合ガスを飽和させ pH を 7.2, 液温を 32~35°C に保って実験した。灌流速度は約 3 ml/min で行った。

4. 薬物

CAZ と CEZ 以外に使用した薬物は Metoclopramide-HCl (Primperan 注射液, 藤沢薬品 K. K.), Atropine-sulphate 注射液 (硫酸アトロピン注射液, 第一製薬 K. K.), Adrenaline-HCl (エピネフリン注射液, 三共 K. K.), Acetylcholine-HCl (オピソート注射液, 第一製薬 K. K.), Phentolamine (レギチン注射液, 武田薬品 K. K.), Propranolol-HCl (インデルール注射液, 住友化学工業 K. K.), Indomethacine (Sigma 社, 等モルの Na_2CO_3 に溶解), Pentobarbital sodium (SOMNOPENTYL 注射液, PITMAN-MOORE 社), Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ (プロスタルモン・F 注射液, 小野薬品工業 K. K.) および d-Tubocurarine (Sigma 社) で, 使用の際, 生

Fig. 1A. Effects of CAZ, Na_2CO_3 and primperan on the blood pressure and internal pressures of stomach, small intestine and uterus of the rabbit. Concentrations of Na_2CO_3 (12mg/kg) were the same as that used as the solvent of CAZ (100 mg/kg). Drugs were applied intravenously from ear vein. Dots indicate application of agents.

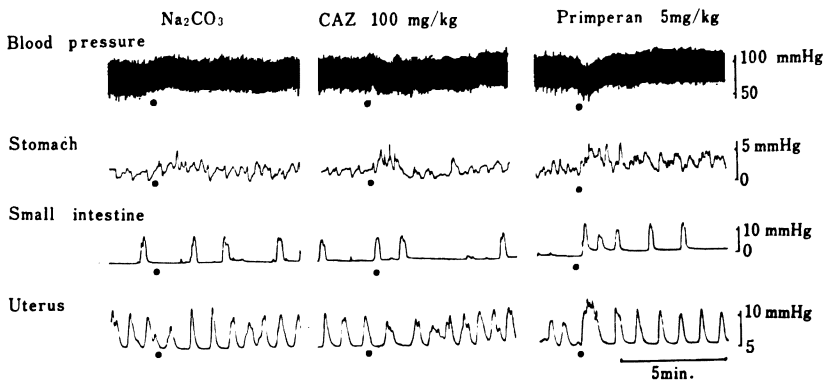
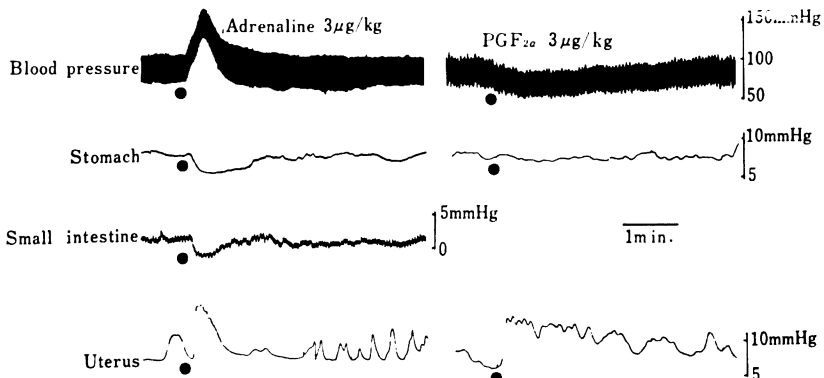


Fig. 1B. Effects of adrenaline and prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ on the blood pressure and internal pressure of stomach, small intestine and uterus of the rabbit. Drugs were applied intravenously from ear vein. Dots indicate application of agents.



理食塩液、栄養液 (Krebs 液) に溶解して実験に用いた。使用した薬物は実験のたびごとに作製した。

IV. 実験結果

1. 生体実験 (血圧, 胃運動, 腸管運動および子宮運動) に及ぼす作用

Fig. 1 A は, 血圧, 胃内圧, 小腸内圧および子宮内圧に及ぼす CAZ の作用を示した。図中黒点で CAZ および他の薬物を投与した。

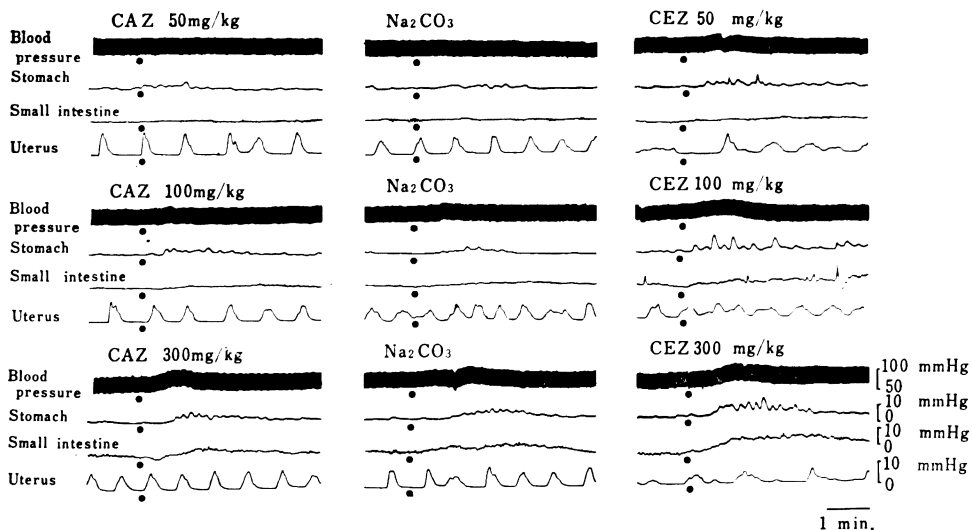
CAZ の溶媒である Na_2CO_3 12 mg/kg の作用, さらにそれに CAZ 100 mg/kg を加えたもの, および Primperan 5 mg/kg の作用をそれぞれ示す。CAZ 100 mg/kg で胃内圧の亢進と子宮運動の抑制がみられるが, 胃内圧の亢進および子宮内圧の減少は Na_2CO_3 単独投与でも観察されたことから, これは Na_2CO_3 の作用によるものと思われた。血圧はいずれの薬物の場合においても変化がみとめられなかった。一方 Primperan 5 mg/kg 投与で血圧は一過性に下降し, 小腸および子宮運動の亢進が認められた。比較の目的で交感神経刺激剤である Adrenaline および代表的子宮平滑筋の収縮剤である Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ を用い血圧, 子宮内圧, 胃内圧および小腸内圧に及ぼす作用を検討した (Fig. 1 B)。

Adrenaline 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与により血圧は一過性に上

昇し, 1分後にはもとのレベル (平均血圧 85 mmHg) に回復したが, 脈圧の増加は約5分間持続した。一方, 子宮運動は一過性に亢進し, 胃および腸運動は抑制された。Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与では血圧が一過性に下降 (平均で -17 mmHg) し, 子宮運動は持続的な緊張の上昇が約5分間観察された。しかし胃運動にはこの濃度で効果が認められなかった (Fig. 1 B)。

次に高濃度における CAZ の作用をその溶媒として用いた Na_2CO_3 , および対照薬である CEZ (生理食塩液に溶解) の作用を比較検討した (Fig. 2)。CAZ は 50 mg/kg では血圧や胃, 腸および子宮運動に作用が認められないが, 100 mg/kg と 300 mg/kg では濃度に依存して血圧をわずかに増加させ胃および腸の運動を明らかに亢進させ, 子宮運動にはやや抑制傾向を示した。しかし, この濃度では, 用いた溶媒である Na_2CO_3 によっても胃および腸運動の亢進および子宮運動の抑制傾向が観察された。よって血圧を除いたこれらの作用が CAZ 300 mg/kg までの濃度ではこの薬物による単独の作用なのか, または溶媒の作用なのかは不明であった。一方, CEZ は溶媒である, 同量の生理食塩水では何ら作用が認められなかったにもかかわらず, 50 mg/kg より胃, 腸および子宮運動の増加傾向を示し 100 mg/kg および 300 mg/

Fig. 2 Effects of various concentrations (50 mg, 100 mg and 300 mg/kg) of CAZ, Na_2CO_3 and cefazolin (CEZ) on the blood pressure, and internal pressures of stomach, small intestine and uterus of the rabbit. As the control of CAZ, Na_2CO_3 (same concentration contained as the solvent; 12% weight) and CEZ (50 mg, 100 mg and 300 mg/kg) were applied. Dots indicate application of agents.



kg では胃および腸運動の亢進はより著明となったが、子宮運動については 50 mg/kg の場合と著変が認められなかった。また、一方、血圧は CEZ 50 mg/kg では変化が認められなかったが 100 mg/kg よりわずかに増加し、その変化は 300 mg/kg でより明らかとなった。

これらの結果より、同濃度 CAZ および CEZ の作用を比較すると薬物単独の作用としては、全てのパラメーターともに、その変化は CEZ で著明であった。

また、子宮運動において両薬物の作用が異ったことは溶媒により異った (CAZ は Na_2CO_3 であり、CEZ は生理食塩水) かどうかは CAZ が生理食塩水に不溶であるため実験を行えなかったので不明である。

以上の結果 ($n=10$) を小括すると CAZ は 300 mg/kg 以下の濃度でわずかな血圧上昇作用以外にはほとんど作用がなく、胃、小腸および子宮運動の変化は主に溶媒である Na_2CO_3 の作用によるものと考えられた。なお実験の対照薬として用いた CEZ は 100 mg/kg で消化管運動の亢進がみられた。なお Primperan を用いて、この動物の薬物に対する感受性を検討し、期待される作用が得

られた。

2. 摘出標本に及ぼす作用

(1) 摘出イヌ気管平滑筋標本に及ぼす影響

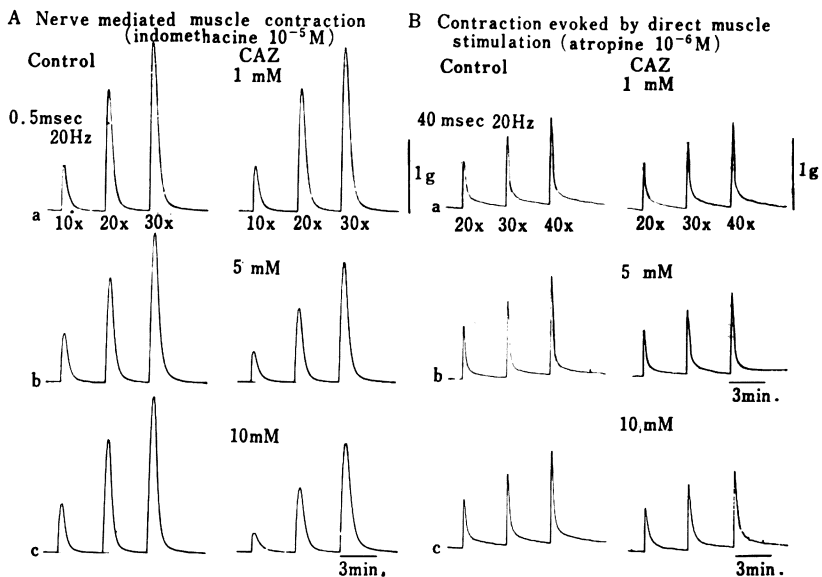
1) 気管平滑筋標本に及ぼす CAZ の影響

1) 神経刺激によるれん縮に及ぼす CAZ の効果

電気刺激として期間 0.5 msec、電圧 30~50 V の短形波を用い、20 Hz で頻回刺激 (10, 20, 30 回) を行うと持続期間 30~60 sec の一過性のれん縮が発生する。このれん縮は Atropine (10^{-6} M) で完全に抑制され、またそのれん縮の大ききては用いた刺激回数に依存した。さらに、Phentolamine (10^{-7} M)、Propranolol (10^{-7} M) および Indomethacine (10^{-5} M) 存在下ではこのれん縮は一定の刺激条件下では、一定の大きさを示した。従って CAZ の神経刺激によるれん縮に及ぼす作用は、Phentolamine (10^{-7} M)、Propranolol (10^{-7} M) および Indomethacine (10^{-5} M) 存在下で行った。

1.0 mM 以下の濃度の CAZ は頻回刺激 (10, 20, 30 回) によって発生するれん縮の大ききに全く作用を及ぼさなかった。5.0 mM の CAZ の存在下で、れん縮の大

Fig. 3 Effects of CAZ on the contraction of the dog tracheal smooth muscle evoked by nerve stimulation [A] and direct muscle stimulation [B]. To evoke the contraction via activation of peripheral nerve [A], 0.5 msec in pulse duration, 20 Hz in stimulus frequency and 10 times, 20 times and 30 times of stimulation were applied before and during application of 1 mM, 5 mM or 10 mM CAZ. To evoke the contraction by direct muscle stimulation [B], 40 msec in pulse duration, 20 Hz in stimulus frequency and 20 times, 30 times and 40 times of stimulation were applied before, and during application of 1 mM, 5 mM or 10 mM CAZ. In [A], to prevent endogenously released prostaglandin actions 10^{-5} M indomethacine was pretreated and in [B], to prevent the muscarinic action 10^{-6} M atropine was pretreated.



きさは減少し、30回の頻回刺激を行った場合その大きさは対照の $87.7 \pm 1.8\%$ ($n=5$) であった。れん縮の大きさの減少の割合は刺激回数が少ないほど顕著な傾向がみられ、例えば10回の頻回刺激の場合、対照の $76.4 \pm 10.2\%$ ($n=5$) にまで減少した。10mMのCAZは10, 20, 30回の神経刺激によって発生したれん縮の大きさをそれぞれ対照の $41.8 \pm 7.8\%$ ($n=5$), $67.5 \pm 4.6\%$ ($n=5$), $74.0 \pm 1.8\%$ ($n=5$) に減少させた (Fig. 3A)。

最大反応 (30回刺激) を1.0とし、種々の条件下で発生したれん縮の大きさを標準化し、CAZの効果を検討すると Fig. 4A となる。

ii) 筋直接刺激によって発生したれん縮に及ぼす CAZ の作用

期間 0.5 msec, 電圧 30~50 V, そして 20 Hz の頻回刺激によって発生するイヌ気管平滑筋のれん縮は Atropine (5×10^{-6} M) の投与により完全に消失する。このとき用いる矩形波の期間を 40 msec に増加すると、頻回刺激 (20 Hz で 50 回) により期間 20~40 秒のれん縮が発生し、神経刺激 (期間 0.5 msec, 20 Hz で 5 回刺激) の場合とほぼ等しい大きさのれん縮が得られた。このれん縮の大きさは頻回刺激の頻度および回数に応じて変化するが、一定の刺激条件下では長時間にわたり (1~1.5 時間) 一定の値を示す。従って CAZ の筋直接刺激による効果は Atropine (5×10^{-6} M) 存在下で観察し

た。Fig. 3B に示すように 1.0 mM 以下の濃度では、CAZ は筋直接刺激によるれん縮に全く作用を及ぼさなかった。しかし 5.0 mM の濃度で頻回刺激 (20, 30, 40 回) によって発生したれん縮の大きさを減少させる傾向が観察された。ちなみに 20, 30, 40 回の刺激で発生したれん縮の大きさは対照の $90.1 \pm 7.0\%$ ($n=5$), $89.8 \pm 2.6\%$ ($n=5$), $90.1 \pm 7.5\%$ ($n=5$) であった。10 mM の CAZ は統計的に有意にれん縮の大きさを減少させ、20, 30, 40 回の頻回刺激によるれん縮の大きさはそれぞれ対照の $84.5 \pm 7.0\%$ ($n=5$), $85.4 \pm 7.6\%$ ($n=5$), $83.3 \pm 7.5\%$ ($n=5$) であった。

Atropine 存在下で発生する最大れん縮 (40 回刺激) を 1.0 とし、種々の条件下で発生したれん縮の大きさを標準化し、CAZ の筋直接刺激によるれん縮に及ぼす効果を Fig. 4B に示した。

2) 摘出イヌ気管平滑筋に及ぼす CEZ の作用

i) 神経刺激によるれん縮に及ぼす CEZ の作用

1.0 mM 以下の濃度の CEZ では頻回刺激 (0.5 msec, 20 Hz, 10 回) によって発生したれん縮の大きさには何らの作用も示さなかった。また静止張力 (tonus) にも変化は認められなかった。

5.0 mM の CEZ の投与により、静止張力の減少が認められた。頻回刺激 (20 Hz, 10 回) によって発生したれん縮の大きさはほとんど変化しないかまたはわずかに

Fig. 4 Effects of CAZ on the mechanical response of the dog tracheal smooth muscle evoked by either activation of nerve fibers [A] and direct muscle stimulation [B]. The relationship was plotted the mechanical response against the stimulus frequency. The response evoked by 30 times of stimulation in [A] and 40 times of stimulation in [B] were registered as a relative tension of 1.0. Stimulus conditions were inserted in the figure.

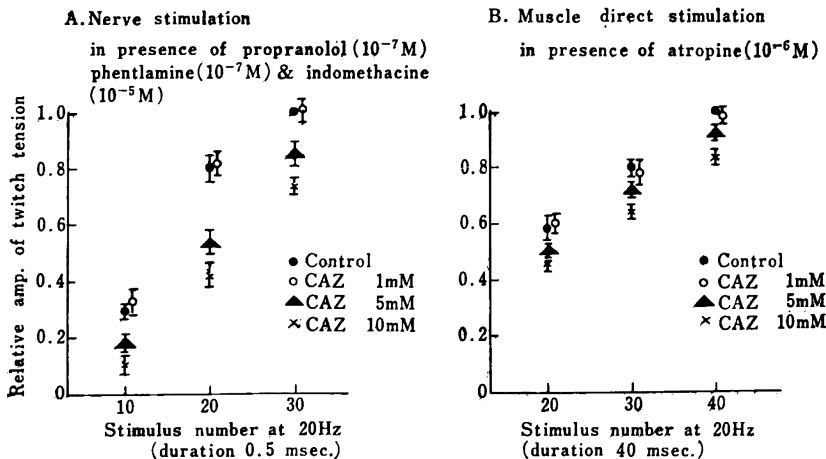
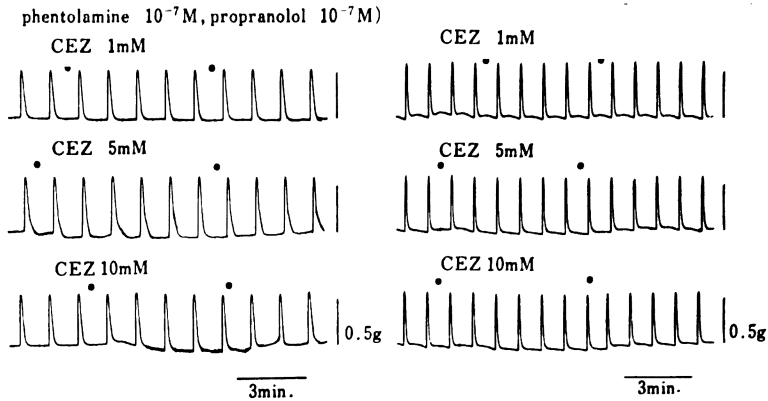


Fig. 5 Effects of CEZ on the mechanical response of the dog tracheal smooth muscle evoked by either nerve mediated [A] or direct muscle stimulation [B]. Three different concentrations of CEZ were used (1mM, 5 mM and 10 mM). Between dots indicate applications of CEZ. The experimental procedures were the same as these described in Fig. 3. During nerve stimulation, indomethacine, phentolamine and propranolol were pretreated, and during direct muscle stimulation atropine was pretreated.



増加した。3例における平均の増加は対照のれん縮の大きさの $10.1 \pm 5.0\%$ (S. D) であった。灌流液槽中の CEZ を正常 Krebs 液で洗浄すると静止張力は徐々に増加し 3~5 分後に正常レベルに復帰した。この洗浄過程において頻回刺激によるれん縮の大きさが増加する例 (対照の 10~20% の増加) が数例観察されたが多くの場合、その大きさにはほとんど変化は観察されなかった。

10 mM の CEZ は、静止張力をさらに減少させた。頻回刺激によって発生したれん縮の大きさはほとんど変化しないかわずかに増加した。その増加率は対照の $7.5 \pm 3.6\%$ ($n=3$) であった。CEZ の除去により静止張力および頻回刺激によるれん縮の大きさは正常のレベルならびに大きさに復帰した (Fig. 5A)。

ii) 筋直接刺激によって発生したれん縮に及ぼす CEZ の作用

CAZ と同じ条件で筋直接刺激を行った。Fig. 5B に示すように 1.0 mM 以下の濃度では、CEZ は筋直接刺激によるれん縮および静止張力に全く作用を示さなかった。しかし、5.0 mM 以上の濃度では静止張力の減少をもたらした。このとき筋直接刺激によるれん縮の大きさにはわずかに増加する傾向が認められ、その増加は対照のれん縮の大きさの $5.5 \pm 3.0\%$ (S. D, $n=3$) であった。10 mM の CEZ によりさらに静止張力は減少した。

筋直接刺激によるれん縮の大きさにはわずかな増加 ($7.0 \pm 3.7\%$, S. D, $n=3$) が観察された (Fig. 5B)。

(2) 消化管摘出標本に及ぼす CAZ と CEZ の作用
1) モルモット回腸部消化管標本

回腸輪走筋の自発収縮と静止張力に及ぼす CAZ の作用を観察した。0.1 mM, 0.5 mM, 1 mM, 5 mM, 10 mM の各濃度の CAZ の自発収縮に対する作用を約 15 分間観察した。1 mM 以下の CAZ は、特に自発収縮には影響はみられなかったが、5 mM の CAZ においては 6 例中振幅の低下と静止張力の軽度の低下をきたしたものが 2 例、静止張力の軽度の上昇したものが 1 例、影響のなかったものが 3 例あった。10 mM の CAZ では全例、静止張力の著明な低下と振幅の減少がみられ、1 例において一過性の自発収縮の増加が観察された (Fig. 6)。

CEZ を用いて同様の実験を 5 例について観察した。1 mM 以下の CEZ では、効果はなかった。しかし、5 mM 溶液では、軽度の静止張力の低下がみられたが自発収縮は変化なかった。静止張力の低下は、Krebs 液にて灌流すると、もとのレベルにまでもどり、その回復過程に群発性の自発収縮の発生をみた。10 mM 溶液では、著明な静止張力の低下と自発収縮の減少がみられ、Krebs 液にて再灌流後も、静止張力の低下は長く続き、

Fig. 6 Effects of CAZ on the mechanical activity of ileo-caecal junction and ileum of the guinea-pig. Concentrations of the drug were indicated in the figure. Between dots indicate application of CAZ.

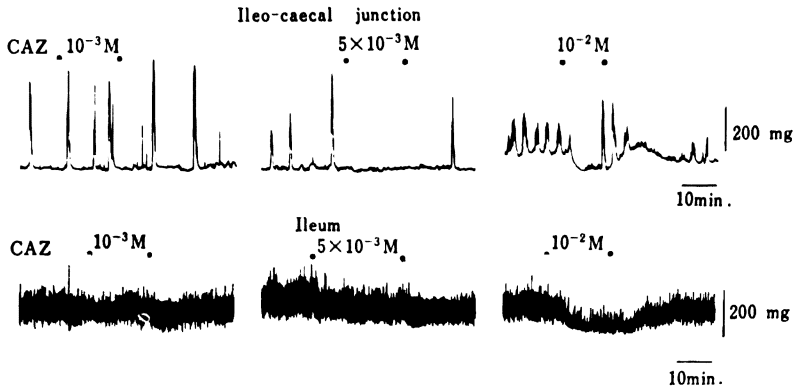
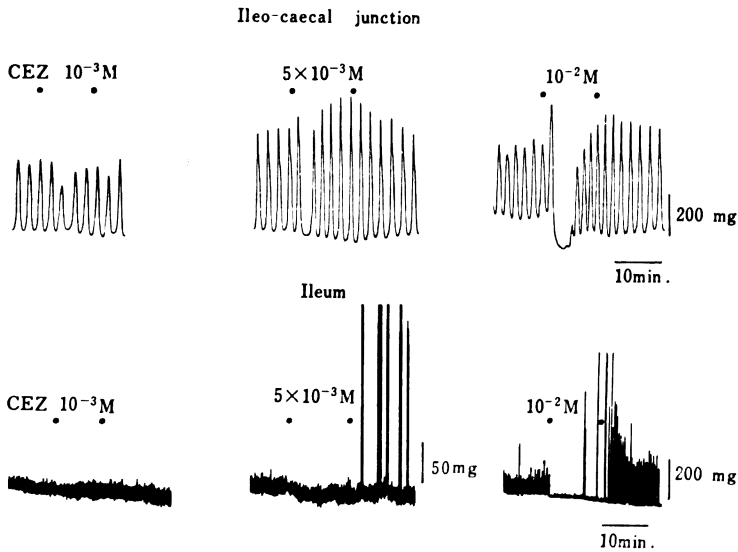


Fig. 7 Effects of CEZ on the mechanical activity of the guinea-pig ileo-caecal junction and ileum. Between dots indicate application of CEZ.



群発性の自発収縮も長く観察された (Fig. 7)。

2) モルモット回盲弁平滑筋標本

回腸部標本と同様の方法を用いて CAZ の回盲弁平滑筋の自発収縮と静止張力に対する作用をみた。自発収縮と静止張力には変化がみられなかったが、自発収縮のパターンは標本によりかなり差がみられた。0.1~1 mM の CAZ では、Krebs 液にて洗浄後、一過性の軽度の自

発収縮の増強がみられた。5 mM CAZ には 5 例中 3 例に、静止張力の低下、自発収縮の抑制があった。10 mM CAZ においては、全例著明な静止張力の低下、自発収縮の抑制がみられた (Fig. 6)。

CEZ の回盲弁平滑筋標本に及ぼす作用を観察すると、5 例ともに 1 mM CEZ では効果はなかった。しかし 5 mM CEZ では、溶液灌流直後に軽度の一過性の自発収

縮の増強がみられ、それに続く静止張力の低下と、自発収縮の抑制が観察された。自発収縮は、溶液の灌流中に回復し、漸増してゆき、Krebs 液にて洗浄後、もとのレベルにまで漸減していった。さらに CEZ 10 mM 溶液では、これらの変化が著明になり、Krebs 液にて洗浄後も、自発収縮は、漸減せずむしろ大きくなり、静止張力の低下も長く回復しなかった (Fig. 7)。

3) CAZ と CEZ の同一回盲部および回腸平滑筋標本における比較

CEZ, CAZ をそれぞれ 10 mM 溶液にて効果を比較観察した。また CAZ は単独にて Krebs 液に溶解できるため、CAZ 単独のもの、 Na_2CO_3 を加えた 2 種類の 10 mM 溶液をつくり、 Na_2CO_3 の効果も観察した。

回腸輪走筋に対する効果は CAZ (Na_2CO_3 の添加なし) 10 mM 溶液で著明な静止張力の低下と、自発収縮の抑制をみた。さらに CAZ (Na_2CO_3 添加) 10 mM 溶液では著明な静止張力の低下と、自発収縮の減少があり、Krebs 液で再灌流後に群発性自発収縮が長く観察された。CEZ 10 mM 溶液では軽度の静止張力の低下と、自発収縮の減少をみた。3 種の薬物全てにおいて静止張力の低下はみられたが、CEZ が最も軽度で、溶液灌流中に回復がみられた。

回盲弁平滑筋標本に対する作用を CAZ と CEZ について比較すると、自発収縮が発生しない標本で 1 mM, 5 mM, 10 mM の 3 種の濃度では、いずれも静止張力の低下がみられたが、 Na_2CO_3 を添加しない CAZ が最も

低下が大きかった。そして Na_2CO_3 を添加した CAZ と CEZ では同程度の静止張力の低下であった。Fig. 8 は CAZ (Na_2CO_3 添加と非添加) と CEZ の自発収縮のない回盲弁と自発収縮を示す回腸部の同一標本での効果を比較したものである。

4) モルモット胃幽門部標本

CAZ は 0.1 mM および 1.0 mM では胃幽門部輪走筋と縦走筋ともに何ら影響を及ぼさなかった。10 mM CAZ では輪走筋の 7/10 例に自発収縮の数の減少がみられた。縦走筋は 4/10 例に減少、4/10 例に増加がみられた。静止張力は輪走筋の 5/10 例、縦走筋の 4/10 例に低下するものがみられた。収縮の振幅は縦走筋の 5/10 例が増加した。しかし輪走筋では振幅が増加するもの 4/10 例、減少するもの 4/10 例と反応が一定しなかった。CAZ を Na_2CO_3 を添加せずに Krebs 液に溶解して実験を行った。その結果、1.0 mM CAZ では影響はなかったが 10 mM CAZ では輪走筋で自発収縮の数の減少、振幅の減少、静止張力の低下がみられた。これに対して縦走筋では自発収縮の数の増加、振幅の減少がみられ、tonic contraction を生じた (Fig. 9A)。

これに対して対照薬として用いた CEZ は、10 mM では輪走筋、縦走筋ともに自発収縮の頻度の減少がみられた。収縮の振幅や静止張力に対してはほとんど影響はなかった (Fig. 9B)。

すなわち、CAZ は単独で 10 mM の濃度で幽門筋の輪走筋の弛緩、縦走筋の収縮 (tonic contraction) をひき

Fig. 8 Effects of CAZ and CEZ on the mechanical activity of the guinea-pig ileo-caecal junction and ileum. Both agents were applied to the same tissue. CAZ was applied with Na_2CO_3 (+ Na_2CO_3) or without Na_2CO_3 (- Na_2CO_3). Between dots indicate applications of CAZ and CEZ.

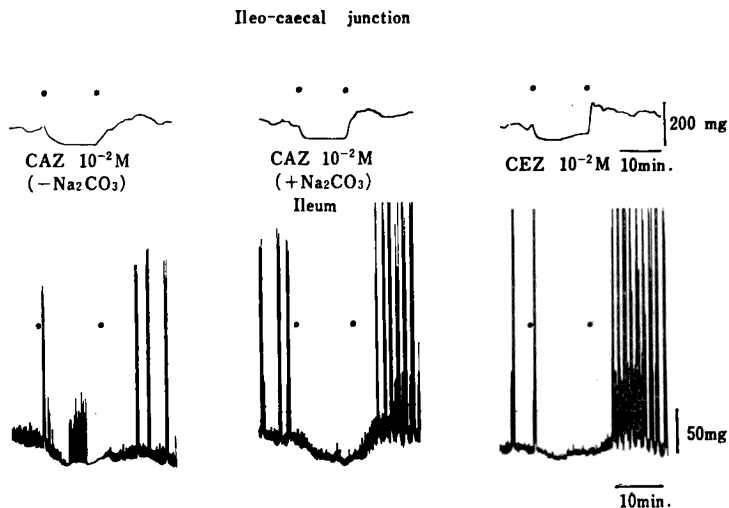
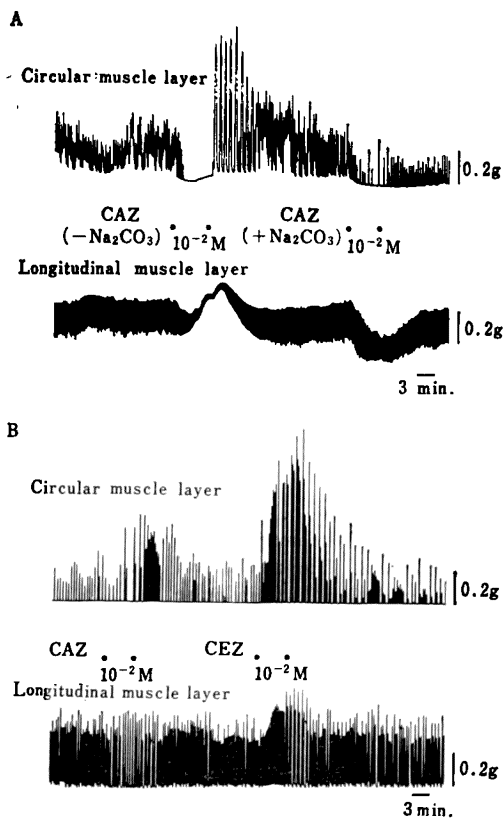


Fig. 9 Effects of CAZ and CEZ on the spontaneously generated contraction of the guinea-pig stomach. The tissue was excised from antral region. Symbols in [A] are the same as these used in Fig. 8. In [B], CAZ was applied with Na_2CO_3 . Between dots indicate application of the drugs.



おこすものと考えた。 Na_2CO_3 を添加して溶解したCAZは10mMで自発収縮の数の減少、静止張力の低下をひきおこす傾向がみられ、収縮の振幅は縦走筋では半分の例で増加し、輪走筋では一定した反応はみられなかった。このように、幽門部平滑筋に対するCAZの作用は溶媒として用いた Na_2CO_3 の関与がかなりあるものと考えられた。またCAZとCEZとを比較すると10mMの濃度で前者の方が少し作用が強い傾向を示した。

(3) 摘出子宮平滑筋標本に及ぼすCAZの作用

1) Acetylcholineによる収縮に対する作用

Acetylcholine (5.5×10^{-6} M)による発生張力をAcetylcholine単独(control)と、Acetylcholine投与の3分前からAcetylcholine投与終了までCAZの各濃度を灌

流させたもので比較した。非妊娠、妊娠後期のラットから摘出した子宮平滑筋標本(各5例)において、CAZの1.0mM以下ではほとんど影響がみられず、5.0mMでごくわずかに収縮の抑制がみられ、10mMでは抑制した。妊娠前期摘出子宮においてはCAZの10mMでやや抑制がみられたが、それ以下の濃度ではほとんど影響がみられなかった(Fig. 10)。

2) 電気刺激による収縮力に対する作用

1分間に約1回(1秒間)の通電刺激による発生張力(筋直接刺激)は非妊娠、妊娠前期摘出子宮においてCAZの1.0mM以下ではほとんど影響せず、5mMでごくわずかに抑制がみられ、10mMでは発生張力を1/2から2/3に抑制した(Fig. 11)。

CEZとCAZの子宮平滑筋に及ぼす効果について妊娠21日目の摘出妊娠子宮標本を用いて観察した(5例)。CEZはAcetylcholineによって発生した収縮には5mM以下の濃度では影響を与えず、10mMでわずかに収縮の抑制がみられ50mMで著明な抑制がみられた。このCEZ 50mMによる抑制がCAZ 10mMによる抑制とほぼ同程度であった(Fig. 12)。また筋直接刺激によって発生した収縮についても観察したが(5例)、その結果はAcetylcholineによる収縮に及ぼす効果と同様にCEZ 50mMの作用はCAZ 10mMの抑制作用と同程度であった。

3) 消化管の輸送能に及ぼすCAZとCEZの作用

対照として用いたマウス($n=10$)には生理食塩水を、薬物投与群にはCAZ 2000mg/kgと4000mg/kgおよびCEZ 4000mg/kgを投与したがcharcoal移動率には全く影響がなかった。4000mg/kgのCEZを投与してCAZと比較したが両者とも対照群と比較して有意差はなかった(Table 1)。

4) 神経—骨格筋標本に及ぼすCAZの作用

神経刺激(0.05 msec刺激期間)によるれん縮と直接

Table 1 Effects of CAZ and CEZ on the ability of transportation of charchol in the mouse alimentary canal.

The ratio (%) was expressed as described in the method.

Compound	No. of animals	Mean \pm S.E. (%)
Saline	10	58.3 \pm 1.73
CAZ 2,000mg/kg	10	57.5 \pm 1.92
CAZ 4,000mg/kg	10	58.6 \pm 2.26
CEZ 4,000mg/kg	10	61.7 \pm 2.84
	10	61.7 \pm 2.84

Fig. 10 Effects of CAZ on the contractions evoked by acetylcholine (5.5×10^{-6} M) in the nonpregnant, early pregnant (11 day) and late pregnant (21 day) rat myometrium. Bars indicate application of acetylcholine before, during and after application of various concentrations of CAZ.

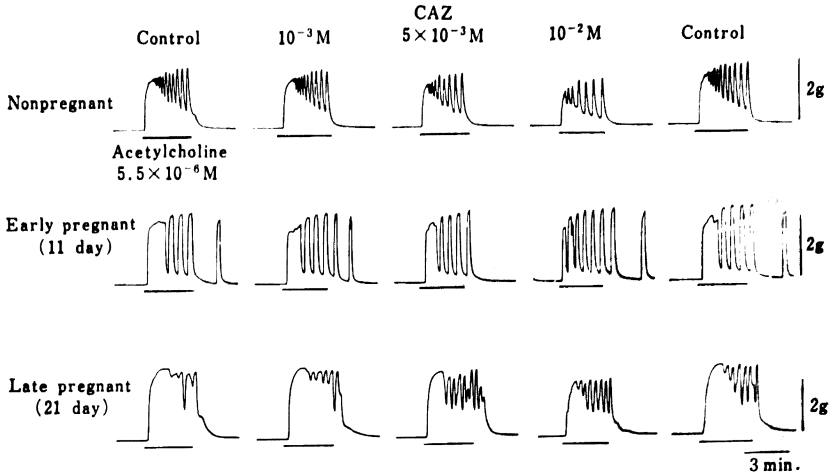


Fig. 11 Effects of CAZ on the mechanical response of the nonpregnant and early pregnant(11 day) rat myometrium. The mechanical response was evoked by electrical stimulation(1 sec in pulse duration and one in the stimulus frequency). Bars indicate application of CAZ.

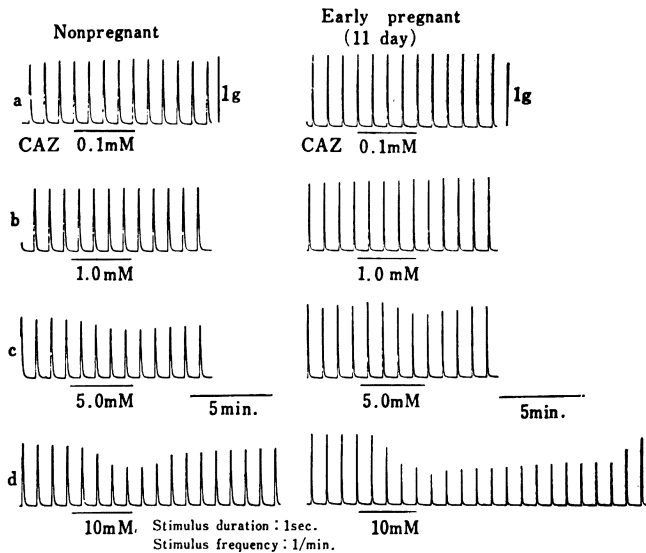


Fig. 12 Effects of CEZ and CAZ on the acetylcholine induced contraction recorded from the late pregnant rat myometrium (the 21 st day of gestation). Acetylcholine (5.5×10^{-8} M) was applied to evoke the contraction. CEZ was applied in concentrations ranged from 1 mM to 50 mM. The effects of CAZ (5 mM and 10 mM) were also observed from the same tissue.

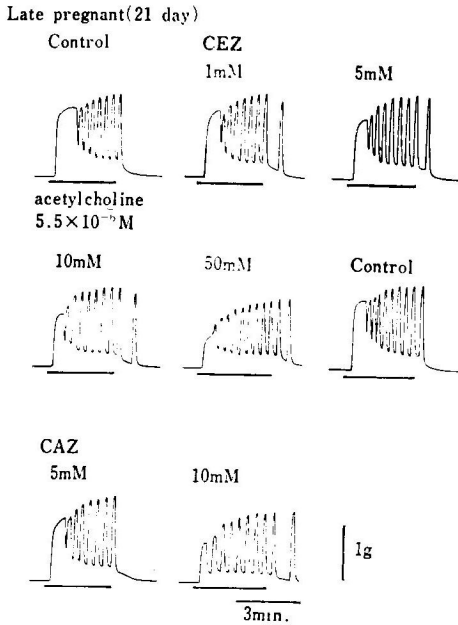
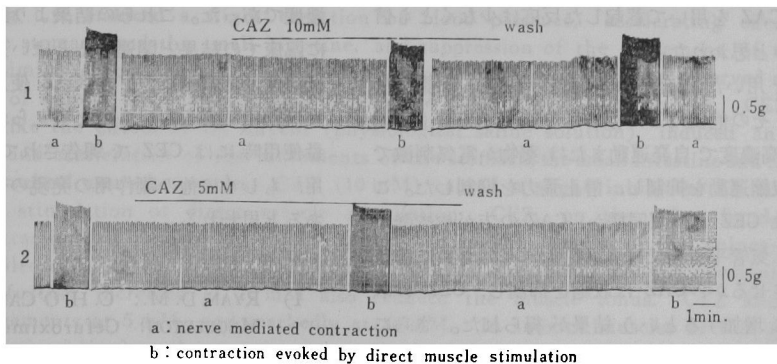


Fig. 13 Effects of CAZ on the mechanical response evoked from the rat diaphragm by either nerve stimulation or direct muscle stimulation. The stimulus conditions were described in the methods (0.05 msec in pulse duration for nerve stimulation and 30 msec in pulse duration for direct muscle stimulation). a: nerve mediated response, b: direct muscle stimulation. The stimulus frequency was 0.2 Hz. 1 and 2 are continuous records. Bars indicate application of CAZ.



刺激 (30 msec) によるれん縮を記録した。CAZ 5 mM 以下の濃度では両刺激法によって発生する収縮の振幅にほとんど作用を示さなかった。しかし 10 mM 以上の濃度では数%の減少がみられた (Fig. 13)。また直接筋刺激は d-Tubocurarine の存在下でも行った (Fig. 14)。CAZ 5 mM 以下の濃度では、骨格筋のれん縮には全く作用がない事を示している。

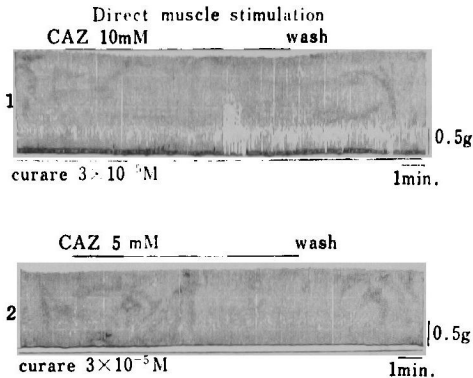
V. 考察および総括

CAZ はグラム陽性および陰性菌に対して 広域なスペクトラムを有していると報告されており、とくに *Pseudomonas aeruginosa* を含めた陰性菌にはすぐれた抗菌活性を有しているという¹⁾⁻⁹⁾。その抗菌力は試験菌に対して 2 μ g/ml で阻止作用があり、750 mg を成人に筋注射した場合には 1~1.6 時間で血清中濃度のピークに達しその値は 27.2 μ g/ml であり、その半減期は 100 分という。また 500 mg 静注投与によって血中濃度は 61.0 μ g/ml に達し、その血中半減期は約 108 分であると報告されている²⁾。

本実験では CAZ の急性の副作用を知る目的で静脈内投与による生体反応、皮下投与による消化管輸送能および摘出標本を用いた *in vitro* の反応を調べた。摘出標本としては気管平滑筋、回腸・回盲弁平滑筋、胃幽門部平滑筋、子宮平滑筋および横隔膜標本を用いた。また使用した動物はマウス、ラット、モルモット、ウサギおよびイヌである。なお対照薬としては cephalosporin 系に属する CEZ³⁾ を用いた。

CAZ の 300 mg/kg を静脈内に注入すると軽度の血圧の上昇、消化管運動の亢進が観察され子宮運動の抑制が

Fig. 14 Effects of CAZ on the mechanical response evoked from the rat diaphragm by direct muscle stimulation. CAZ was applied before and during application of 3×10^{-5} M curare. 1 and 2 are continuous records. The stimulus conditions were the same as those described in Fig. 13.



認められた。しかし CAZ は水溶性でなく約 1/10 重量の Na_2CO_3 の添加を必要としたために溶媒のみを用いた実験より、血圧上昇以外の反応は主にその溶媒である Na_2CO_3 の作用によるものと推定した。すなわち、 Na_2CO_3 単独投与でも同様の結果が観察されたので生体反応は CAZ の特異的の反応ではなく Na_2CO_3 の作用、またそれに付随した CAZ の作用の可能性が示唆された。一方 CEZ は単独で胃、腸および子宮運動の亢進が観察されたことより *in vitro* の実験では CEZ よりも CAZ 単独による作用は弱いことが示唆されるかもしれない。次に同様な実験条件下で、実験に用いたパラメーターに有効に作用すると考えられる他の薬物、つまり Primperan, Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ および Adrenaline の作用を観察し、CAZ の場合と比較したが、これらの薬物は所定の濃度で各々特有な反応を惹起したためにこの実験条件下で高濃度の CAZ を用いて惹起した反応は少なくとも信頼できるものと思われた。

摘出標本を用いた場合、イヌ気管平滑筋、回腸平滑筋、子宮筋、その他使用した標本において CAZ は 10 mM という高濃度で自発運動または薬物が電気刺激で発生させた収縮運動を抑制し、静止張力を抑制した。この抑制作用は CEZ とほぼ同様か、CAZ の方がやや強かった。しかし気管平滑筋では CAZ も CEZ も共に静止張力を低下させるが、CAZ は収縮を抑制し、CEZ は収縮をわずかに増加するという結果が得られた。さらに胃幽門部平滑筋では CAZ の高濃度投与で自発収縮

に対する反応が縦走筋と輪走筋で異なった。すなわち Na_2CO_3 を添加した CAZ の作用が縦走筋と輪走筋で一定の方向の反応を示さなかったが、CAZ 単独投与では輪走筋では弛緩、縦走筋では収縮した。このように両筋層で反応の差があることは、Prostaglandin 投与によっても、また Na 欠如液を投与することによっても証明されている⁹⁾。回腸部や回盲弁標本では CAZ の高濃度の投与で運動の抑制傾向がみられた。胃および回腸標本について CAZ と CEZ の作用を比較すると CAZ の抑制作用が強かった。子宮標本としては非妊娠、妊娠子宮を用いて観察したが、10 mM CAZ が Acetylcholine で発生した収縮および電気刺激によって発生した収縮を抑制するがその作用は CEZ の 50 mM 投与に相当し、CAZ の作用が強かった。

このように摘出消化管平滑筋標本では CAZ 10 mM 投与により運動の変調が発生するが、*in vivo* 系で炭末法によって測定した輸送能は、CEZ と同様 4 000 mg/kg 皮下投与によっても全く正常輸送能とは差が認められなかった。また骨格筋の場合での神経刺激と筋直接刺激による収縮は CAZ 5 mM では作用がなく、10 mM でも軽度の抑制しか認められなかった。また今回の CAZ の内臓平滑筋に及ぼす作用は人見ら(1970)、伊藤ら(1969)峰下ら(1969)、年光ら(1979)が報告した CEZ, Cefuroxime sodium (CXM) や Cephalexin (CEX) の成績^{9),10)-12)} と大差がなかった。

以上、内臓平滑筋を中心として CAZ の一般薬理作用を既存の cephalosporin 系の薬物である CEZ と比較し検討した。その作用は CEZ と大差がなかったが、その程度は CEZ よりやや強かった。またその作用の一部には溶媒として使用した Na_2CO_3 の関与が考えられた。しかし単純に比較すると、この実験系で用いた CAZ の静脈内投与量は臨床一回投与量 (1 000 mg, すなわち体重 50 kg として 20 mg/kg) と比較して 15 倍という高濃度であるにもかかわらず、著しい変化は認められなかった。また摘出標本で最小作用濃度は 5-10 mM という高濃度であった。これらの結果より動物実験の結果が直ちに臨床での結果と関連するとはいえないが、少なくとも低濃度 (通常量以下) の CAZ 使用の場合には特に重大な副作用を有しないものと考えられた。しかし、CAZ 大量使用時には CEZ で報告されている消化器系への作用、もしくは他の副作用の発現の可能性は考慮すべきであると思われる。

文 献

- 1) RYAN, D. M.; C. H. O'CALLAGHAN & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic: Activity *in vivo*. Anti-

- microb. Agents Chemother. 9: 520~575, 1976
- 2) ACRED, P.; D. M. RYAN, S. M. HARDING & P. W. MUGGLETON: GR 20263 *in vivo* properties. 11th International Congress of Chemotherapy 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
 - 3) HARPER, P. B.; S. M. KIRBY & C. H. O'CALLAGHAN: The *in vitro* properties of GR 20263—a highly active broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. 11th International Congress of Chemotherapy 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
 - 4) SUZUKI, H.; K. MORITA & H. KURIYAMA: Innervation and properties of the smooth muscle of the dog trachea. Jap. J. Physiol. 26: 303~320, 1976
 - 5) ITO, Y.; H. KURIYAMA & Y. SAKAMOTO: Effects of tetraethylammonium chloride on the membrane activity of guinea-pig stomach smooth muscle. J. Physiol. 211: 445~460, 1970
 - 6) BÜLBRING, E.: Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. Brit. J. Pharmacol. 1: 38~61, 1946
 - 7) BÜLBRING, E. & H. KURIYAMA: Effect of changes in external sodium and calcium concentration of spontaneous electrical activity in smooth muscle of guinea-pig taenia coli. J. Physiol. 166: 29~58, 1963
 - 8) 人見正博, 内田精一, 熊田重敏: Cefazolin sodium の一般薬理作用. Chemotherapy 18: 522~527, 1970
 - 9) MISHIMA, K. & H. KURIYAMA: Effects of prostaglandins on electrical and mechanical activities of the guinea-pig stomach. Jap. J. Physiol. 26: 537~548, 1976
 - 10) 伊藤隆太, 志村光久, 相沢 昭, 石橋 博, 吉田功, 梅田正法: Cephalixin の薬理, Cephaloridine および Cephaloglycin との比較. 応用薬理 3: 201~204, 1969.
 - 11) 峰下鉄雄, 城戸良之助, 広瀬勝巳, 沢井守治, 松村彰一, 木本定利, 宇野 攻, 森茂栄一, 狗田忠義, 塩見輝雄, 坂 和代: Cephalixin の一般薬理作用. Clinical Report 3: 418~447, 1969.
 - 12) 年光芳信, 沖山雅彦, 青石美恵子, 藤原 肇, 工藤真理子, 板東丈夫: Cefuroxime sodium の一般薬理作用. Chemotherapy 27 S-6: 111~123, 1979

GENERAL PHARMACOLOGY OF CEFTAZIDIME (II)

EFFECTS ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEMS AND SMOOTH MUSCLE

MASAYUKI KUBOTA, KENICHIRO FURUKAWA, TAKEO ITOH, TAKAO KISHIKAWA,
SUSUMU KORENAGA, NORIKO SUENAGA, HIKARU SUZUKI,
YUSHI ITOH and HIROSHI KURIYAMA

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kyushu University,
Fukuoka 812, Japan

General features of ceftazidime (CAZ, SN401) were investigated to clarify acute side effects, using peripheral autonomic nerves and smooth muscle tissues of various organs, and the following results were obtained. Cefazolin sodium (CEZ) was used as the main control drug, and other drugs were also used for comparison.

CAZ, 300 mg/kg *i.v.*, induced a slight elevation of blood pressure, accelerating effect on the movements of the stomach and the small intestine, and suppression of the movement of the uterus in rabbits. But similar effects, except for the elevation of blood pressure, were observed also when the same volume of sodium carbonate solution used as the solvent, was administered. CEZ, on the other hand, not like the effects of its solvent (physiological saline solution), induced an elevation of blood pressure and acceleration of the movements of the stomach, the small intestine and the uterus. In isolated dog tracheal smooth muscles, CAZ (10 mM) caused a slight inhibition of contractions evoked by nerve stimulation or direct muscle stimulation. CEZ, on the other hand, slightly enhanced the contraction but reduced the muscle tonus. In smooth muscles of the guinea-pig ileum and those of the ileocaecal valve, 5 mM CAZ slightly inhibited the spontaneous movements and the inhibitory effect further increased at 10 mM also reduced the muscle tonus. CEZ also slightly inhibited the movements at 5 mM, and markedly at 10 mM. In smooth muscles of the guinea-pig pars pylorica (pyloric region), enhancement or suppression of spontaneous contraction was induced

in longitudinal muscles by CAZ not containing sodium carbonate. In circular muscles, spontaneous contraction was inhibited.

10 mM CAZ containing sodium carbonate, on the other hand, either inhibited spontaneous contraction or enhanced it, so the reaction was not consistent. In the rat uterus, either nonpregnant or pregnant, CAZ at the concentration of 10 mM reduced the current or Ach-induced contraction. In the case of CEZ, the inhibitory effect similar to that of CAZ was obtained at the concentration of 50 mM. The contraction of the rat diaphragm muscles evoked by nerve stimulation or direct muscle stimulation were slightly inhibited by 10 mM CAZ, 4000 mg/kg s.c. and CEZ 4000 mg/kg had no effect on the ability of transportation of the digestive tracts in mice. From the above results, CAZ has been shown to affect various smooth muscles both *in vivo* and *in vitro*. CAZ showed, especially *in vitro*, stronger action than that of CEZ or opposite effects to those of CEZ (in longitudinal muscles of pars pylorica and isolated trachea). However, CAZ *in vivo*, different from CEZ, did not show significant difference in its effects from those of the solvent (Na_2CO_3). The above results have suggested that at low doses of CAZ, its effects on the movements of smooth muscles would be negligible, but at high concentrations, similar to, or different sort of side effects from those of CEZ might be expected.