

Ceftazidime の一般薬理作用 (Ⅲ)

血液およびその他に及ぼす影響

年光芳信・藤原 肇・工藤真理子

西村 一・萬宝国久・田村 稷

新日本実業株式会社東京研究所

Ceftazidime の安全性試験の一環として、血液凝固系、局所および利尿に対する一般薬理作用を検討し、次の結果を得た。

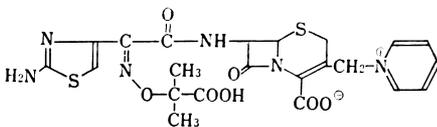
Ceftazidime はラット 1,000 mg/kg の静脈内投与で尿中 Na^+ 排泄量を増加し、ウサギ 10% 溶液の点眼ではわずかな局所刺激作用を示した。

この尿中 Na^+ 排泄量の増加は、Ceftazidime の溶解補助剤として用いた Na_2CO_3 に起因するものと考えられる。

また、血液凝固系、局所麻酔作用および, carrageenin 足蹠浮腫においては何ら影響を示さなかった。

Ceftazidime (CAZ); (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)ceph-3-em-4-carboxylate (Fig. 1) は、英国 Glaxo 社において新しく開発されたアミノチアゾール基をもつ注射用 Cephalosporin 系抗生物質で、グラム陰性菌や β -lactamase 産生菌に強い抗菌力を有し、特に緑膿菌に対して優れた抗菌力を示す特徴がある¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)ceph-3-em-4-carboxylate

今回、われわれは CAZ の安全性を薬理学的立場から確認するため血液凝固系、局所作用および利尿作用などに対する影響を検討したので報告する。

I. 実験材料

1. 使用薬物

CAZ は水に溶けにくいいため、用時 CAZ の 12/100 重量の無水炭酸ナトリウムを添加し、生理食塩液に溶解して、*in vitro* および点眼以外はすべて静脈内投与とした。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。

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。なお、対照薬として Cefazolin so-

dium (CEZ, 藤沢薬品工業) を用いた。

2. 使用動物

実験の目的により、体重 170~300 g の雄性 S. D. 系ラットおよび 2.5~3.0 kg の雄性 NZW 種ウサギを使用した。

II. 実験方法

1. 血液凝固系への影響

(1) 血漿 P.T., A.P.T.T. および FIB.

体重 210~230 g のラット 1 群 12 匹とし、被検薬を静脈内投与 1 時間後に 3.8% クエン酸ナトリウムで前処理したシリンジにて腹部大動脈より採血し、3,000 rpm, 10 分間遠心分離後血漿を得た。その血漿を用い、プロトロンビン時間 (P.T.) は 37°C に温めておいたトロンボプラスチン液 0.2 ml と血漿 0.1 ml を混和し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (A.P.T.T.) はアクチン[®] (国際試薬) 0.1 ml と血漿 0.1 ml を混和して 37°C に加温し、これに予め 37°C に温めておいた 0.02 M CaCl_2 0.1 ml を加え、フィブリノーゲン (FIB.) は 37°C に温めておいた血漿 0.2 ml とトロンビン試薬 0.1 ml を混和し、それぞれコアグスタット (国際試薬製) にて測定した。

(2) 血小板凝集能

体重 250~300 g のラット 1 群 10 匹とし、絶食 5 時間後にエーテル麻酔下において、3.8% クエン酸ナトリウムで前処理したシリンジにて腹部大動脈より採血した。

得られた血液を 1,000 rpm, 10 分間遠心分離し、Platelet-rich plasma (PRP) を分離して、さらに残りの

血液を 3,000 rpm, 15 分間遠心分離し, Platelet-poor plasma (PPP) を得た。PPP で希釈して血小板数を $50 \times 10^4/\text{mm}^3$ に調製した PRP 250 μl に被検薬 20 μl を加え, 37°C, 2 分間ブレインキューベーション後, 凝集物質として 3 μM の ADP (adenosine-5'-diphosphate sodium, Sigma 社) 30 μl を加え, アグリゴメーター (RAM-11, 理化電機製) により血小板凝集への影響を調べた。被検薬および ADP の濃度はいずれも最終濃度で示した。

2. 尿量および尿中イオンに対する作用

体重 190~210 g のラットを 1 群 8 匹とし, 実験 18 時間前より絶餌させ, 給水瓶は 2 時間前に取り除いた。被検薬は静脈内に投与し, 30 分後に蒸留水 2.5 ml/100 g を経胃負荷し 1 匹ずつ採尿ケージに入れた。以後 5 時間にわたって採尿し尿量を測定した。尿中 Na^+ および K^+ 量は蛍光光度計 (Kotaki 製, M-1) により, Cl^- 量はクロライドカウンター (平沼製, CL-3) により測定した。

5. 足蹠浮腫作用

WINTER らの方法²⁾ に準じて, 体重 170~190 g のラット 1 群 10 匹とし, 1% carrageenin 溶液を足蹠皮下に 0.05 ml/paw 注射し, 以後経時的に足容積測定装置 (Ugo Vasile 社製) によって後肢容積を測定し, 起炎剤注射前の値を対照として浮腫率を算出した。被検薬は起炎剤注射 30 分前に静脈内に投与した。

III. 実験結果

1. 血液凝固系への影響

(1) 血漿 P. T., A. P. T. T. および FIB.

CAZ 1,000 および 2,000 mg/kg 投与においてプロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲンに何らの影響を認めなかった。また, 溶解補助剤としての Na_2CO_3 単独ならびに対照薬である CEZ 500 および 1,000 mg/kg 投与でも, プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲンに影響を示さなかった (Table 1)。

Table 1 Effects of CAZ and CEZ on prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen in rats

Compound	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	P. T. (sec.)	A. P. T. T. (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Control		12	13.7±0.11	21.3±0.52	216±4.2
CAZ	1,000	12	13.8±0.13	21.5±0.28	213±5.2
	2,000	12	14.1±0.23	22.0±0.22	215±5.2
Na_2CO_3	240	12	13.6±0.09	21.2±0.14	218±4.4
CEZ	500	12	13.8±0.07	21.3±0.13	215±4.4
	1,000	12	13.5±0.08	21.1±0.22	217±4.4

P. T.; prothrombin time

A. P. T. T.; activated partial thromboplastin time

All values represent the mean \pm s.e.

No significant differences from control were proved.

3. 局所麻酔作用

ウサギを 1 群 5 羽とし, 右眼に被検薬を 0.05 ml, 左眼に対照として生理食塩液を同量点眼し, 点眼後, 5, 15, 30, 60, 120 および 180 分に 1/4 注射針のマンドリン線刺激による角膜反射の有無によって表面麻酔作用の有無を判定した。

4. 局所刺激作用

ウサギ 1 群 5 羽とし, 右眼に被検薬, さらに左眼に対照として生理食塩液をそれぞれ, 0.05 ml 点眼した。点眼後, 5, 15, 30, 60, 120 および 180 分に Draize 法に準じて, 結膜, 虹彩および分泌液における局所作用の有無を観察した。

(2) 血小板凝集能

CAZ 2.5 mM では 37.7%, 5 mM では 40.6% および 10 mM においては 43.5% の最大凝集率を示し, 対照群 (38.4%) に比較しわずかな凝集の亢進を示したが有意な差は認めなかった。

また, CAZ 10 mM 時相当の Na_2CO_3 単独溶液において 74% の最大凝集率を認め, CAZ の凝集亢進は Na_2CO_3 の影響を受けたものと思われる。一方 CEZ, 2.5 mM では 37.8%, 5 mM では 34.6% および 10 mM においては 28.6% の最大凝集率を示し, 対照群に比較し 10 mM では有意の血小板凝集抑制を認めた (Table 2)。

Table 2 Effects of CAZ and CEZ on platelet aggregation induced by adenosine diphosphate in plasma of rats

Compound	Concentration (mM)	No. of animals	Maximum aggregation(%)
Control		10	38.4 ± 1.57
CAZ	2.5	10	37.7 ± 2.07
	5	10	40.6 ± 1.89
	10	10	43.5 ± 2.14
Na ₂ CO ₃	7	10	74.0 ± 2.54*
CEZ	2.5	10	37.8 ± 1.70
	5	10	34.6 ± 1.68
	10	10	28.6 ± 2.05*

All values represent the mean ± s.e.
Significant differences from control;
*P<0.01

2. 尿量および尿中イオンに対する作用

CAZ 250 および 500 mg/kg 投与においては尿量、Na⁺、K⁺ および Cl⁻ の排泄量は対照群に比較し何ら差を認めなかったが、1,000 mg/kg では、Na⁺ 排泄量の有意な増加を認めた。

また、CAZ 1,000 mg/kg 時相当の Na₂CO₃ (120 mg/kg) 単独投与では、Na⁺ 排泄量の有意な増加を認めた。

一方 CEZ, 125 mg/kg 投与では尿量、Na⁺、K⁺ および Cl⁻ の排泄量に何ら影響を示さなかったが、250 mg/kg 投与では Na⁺ および Cl⁻ 排泄量の有意な増加、500 mg/kg 投与においては尿量、Na⁺ および Cl⁻ 排泄量の有意な増加を認めた (Table 3)。

3. 局所麻酔作用

CAZ (5~10%) および CEZ (5~10%) 溶液では、局所麻酔作用は全く認めなかった。

陽性対照薬の塩酸リドカインは 1.0% 溶液で角膜反射を抑制した。

4. 局所刺激作用

CAZ 5% 溶液の点眼では何ら影響を認めなかった。しかし、10% 溶液では 4/5 例において分泌液のわずかな亢進が認められたが、角膜および虹彩に対しては何ら影響を示さなかった。また、CAZ 10% 溶液時相当の Na₂CO₃ 溶液 (12 mg/ml) の点眼においても 4/5 例に分泌液のわずかな亢進を認めた。

一方、CEZ 5% 溶液の点眼では 1/5 例、10% 溶液

Table 3 Effects of CAZ and CEZ on urinary excretion in rats

Compound	Dose (mg/kg, i. v.)	No. of animals	Urinary vol. (ml)	Na ⁺ (mEq./rat)	K ⁺ (mEq./rat)	Cl ⁻ (mEq./rat)
Control		8	3.0 ± 0.32	0.41 ± 0.039	0.20 ± 0.014	0.47 ± 0.027
CAZ	250	8	2.6 ± 0.21	0.41 ± 0.024	0.19 ± 0.016	0.43 ± 0.020
	500	8	2.5 ± 0.22	0.46 ± 0.031	0.22 ± 0.014	0.45 ± 0.025
	1,000	8	2.6 ± 0.21	0.70 ± 0.050**	0.22 ± 0.016	0.52 ± 0.037
Na ₂ CO ₃	120	8	2.6 ± 0.32	0.70 ± 0.046**	0.20 ± 0.018	0.50 ± 0.036
CEZ	125	8	2.9 ± 0.44	0.46 ± 0.045	0.20 ± 0.017	0.46 ± 0.032
	250	8	3.4 ± 0.18	0.55 ± 0.027*	0.21 ± 0.010	0.56 ± 0.024*
	500	8	3.9 ± 0.26*	0.69 ± 0.042**	0.19 ± 0.011	0.61 ± 0.044*

All values represent the mean ± s.e.
Significant differences from control;
*P<0.05, **P<0.01

Table 4 Effects of CAZ and CEZ on carrageenin(%) induced edema in subplantar area of rats

Compound	Dose (mg/kg, i. v.)	No. of animals	Increase (%)		
			1 hr.	3 hrs.	5 hrs.
Control		10	45.0 ± 2.18	63.2 ± 2.74	61.4 ± 3.29
CAZ	1,000	10	45.1 ± 2.91	67.4 ± 3.30	61.0 ± 2.38
	2,000	10	44.0 ± 2.80	65.5 ± 2.86	61.5 ± 2.80
Na ₂ CO ₃	240	10	47.8 ± 1.31	65.9 ± 1.91	62.8 ± 1.30
CEZ	500	10	46.0 ± 2.31	66.0 ± 2.47	60.6 ± 2.37
	1,000	10	45.9 ± 2.95	62.9 ± 2.99	59.1 ± 3.23

Increase (%) shows the percent increase in volume of plantar parts of hind leg after administration of carrageenin compared to that before the administration of the drug.

All values represent the mean ± s.e.

No significant differences from control were proved.

では2/5例に分泌液のわずかな亢進を認めた。

5. 足蹠浮腫作用

CAZ 1,000 および 2,000 mg/kg 投与では対照群に比べ何らの変化も認めず, CAZ は足蹠浮腫抑制ならびに足蹠浮腫増強作用を有しないものと思われる。

また, 溶解補助剤である Na_2CO_3 (240 mg/kg) 単独ならびに対照薬である CEZ 500 および 1,000 mg/kg 投与においても何らの作用を認めなかった (Table 4)。

IV. 考察および結論

安全性試験の一環として, CAZ は臨床的使用方法が主として静脈内投与であることを想定し, 血液凝固系, 尿量・尿中イオン, 局所麻酔作用, 局所刺激作用および足蹠浮腫に対する CAZ の薬理作用について検討した。

CAZ は 2,000 mg/kg までの静脈内投与でラットにおける血漿プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲンに影響を与えなかった。また 10 mM 濃度までの CAZ は血小板凝集能に対して有意な影響を与えなかった。

また, ラットに CAZ 500 mg/kg 静脈内投与では尿量, 尿中 Na^+ , K^+ および Cl^- 排泄量に何ら影響を与えなかったが, 1,000 mg/kg 静脈内投与で尿中 Na^+ 排泄量の有意な増加を認めた。この増加は本実験に用いた

溶解補助剤 Na_2CO_3 の Na^+ に起因するものと考えられる。

ウサギに CAZ 溶液を点眼すると局所麻酔作用は認めなかったが, 局所刺激作用として分泌液のわずかな亢進が 10% 溶液においてみられた。この分泌液の亢進は対照薬として用いた CEZ においても同様に認められた。

その他, ラット carrageenin 浮腫に対して CAZ 2,000 mg/kg 静脈内投与で全く影響を与えなかった。

以上述べたように今回の比較的大量投与でも著しい影響はみられず, さらに比較対照薬として用いた CEZ とほとんど差を認められないという結果より血液凝固系, 局所作用および利尿作用などにおいて CAZ は薬理学的に活性の低い薬物であると思われる。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. J. HARDING: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 876~883, 1980
- 2) WINTER, C. A.; E. A. RISLEY & G. W. NUSS: Carrageenin induced edema of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111: 544~547, 1962

GENERAL PHARMACOLOGY OF CEFTAZIDIME (III)

EFFECTS ON BLOOD AND OTHERS

YOSHINOBU TOSHIMITSU, HAJIME FUJIWARA, MARIKO KUDO,

MAKOTO NISHIMURA, KUNIHISA MANBO and JHO TAMURA

Department of Pharmacology, Tokyo Research Laboratories Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

In the general pharmacological studies on ceftazidime (CAZ, SN401), a new semisynthetic cephalosporin antibiotic the following results were obtained.

1. In saline-loaded rats, CAZ, at 1,000 mg/kg i. v., caused an increase in urinary Na^+ excretion, probably because of its solubilizing agent (Na_2CO_3).
2. 10% solution of CAZ when administered as eye drop, caused slight local irritation in rabbits.
3. CAZ had no effects on blood coagulation or platelet aggregation in rats.
4. CAZ did not show anti-inflammatory action in rats or local anesthetic activity in rabbits.