

Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の 一般薬理作用

石河 醇一, 宗蓮 司朗, 大槻 勲夫

台糖ファイザー株式会社新薬開発センター薬理研究所

SBT および SBT/CPZ の一般薬理作用を検討し、以下の成績を得た。

1. SBT 2,000mg/kg または SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg をマウスに静脈内投与しても自発運動、協調運動、懸垂能に影響はみられず、抗痙攣作用、鎮痛作用も認められなかった。また、ラット体温に対しても、影響はみられなかった。
2. 麻酔イヌの呼吸、循環系に対し、SBT 250mg/kg または SBT/CPZ 250/250mg/kg は影響をおよぼさなかった。SBT 500mg/kg または SBT/CPZ 500/500mg/kg の静脈内投与では呼吸数増加、血圧上昇がみられた。しかし、いずれも軽度で一過性的変化であった。モルモット摘出心房の収縮力および拍動数に対し、SBT 10^{-5} ~ 10^{-3} g/ml, SBT/CPZ $10^{-5}/10^{-5}$ ~ $10^{-3}/10^{-3}$ g/ml は影響をおよぼさなかった。
3. マウスの瞳孔径およびラット胃液分泌に対し、SBT 2,000mg/kg または SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg の静脈内投与は影響なく、ネコ瞬膜に対する作用も認められなかった。
4. ウサギ摘出腸管の自動運動に対し、SBT/CPZ $10^{-3}/10^{-3}$ g/ml の高濃度で極めて軽度の自動運動の亢進がみられたのみであった。ラット摘出子宮自動運動に対する影響およびモルモット摘出回腸での鎮痙作用はみられなかった。
5. 生理食塩液負荷ラットにおいて、SBT 1,000mg/kg, SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg (静注) は尿量および尿中電解質排泄に影響をおよぼさず、SBT 2,000mg/kg では尿量および尿中 Na^+ の軽度増加がみられた。

Sodium sulbactam (以下 SBT と略す) は米国ファイザー社が開発した β -lactamase 阻害作用を有する薬物であり、臨床的には Cefoperazone (CPZ) と 1:1 (力価比) の割合で配合して用いられる。

今回、著者らは SBT および SBT/CPZ について的一般薬理作用を検討したので、その成績を報告する。

I. 実験材料

1. 使用薬物

SBT, CPZ のいずれも静脈内投与の場合には生理食塩液に、摘出臓器実験の場合には精製水に溶解した。SBT/CPZ (1:1) は SBT, CPZ 溶液を混合し、所定の濃度 (力価表示) とした。使用薬液の pH は SBT 6.5~6.8, SBT/CPZ 5.3~6.0 であった。

2. 使用動物

実験には ICR 系マウス (雄, 体重 18~25g), Sprague-Dawley 系ラット (雌雄, 130~300g), Hartley 系モルモット (雄, 250~500g), 日本白色種ウサギ (雄, 3~4kg), ネコ (雌雄, 2~3.5kg) および雑種イヌ (雌雄, 10~15kg) を用いた。1 群の動物数は、マウス 10

匹、ラット 5~6 匹とし、ネコ、イヌ等についてはそれぞれの実験方法の項に記載した。

II. 実験方法

1. 中枢神経系に対する作用

1) 自発運動量

マウスに被検薬物を静脈内投与し、90分後までの自発運動量を回転運動量計 (岸本製) を用いて測定した。

2) 協調運動 (回転棒試験)

DUNHAM and MIYA¹⁾ の方法によった。マウスに被検薬物を静脈内投与し、投与 20 分後より 120 分後まで経時的に試験を行い、2 分以内にマウスが回転棒より落下すれば協調運動に障害ありとした。

3) 懸垂試験

COURVOISIER ら²⁾ の方法に準じた。マウスの面前肢を床から 23cm の高さに張った針金 (直径 1mm) にかけて、5 秒以内に後肢を針金にかけられないものを筋弛緩作用ありとした。被検薬物静脈内投与 20 分後より 120 分後まで経時的に試験を行った。

4) 抗痙攣作用

マウスに被検薬物を静脈内投与し、15分後に電撃ショック用定電流装置（京都計測工業製）を用いてマウス両眼角膜に通電（50mA, 0.2秒）し、誘発される強直性伸展痙攣（tonic extensor）に対する防禦効果の有無を調べた。

5) 鎮痛作用

マウスに0.7%酢酸溶液 0.1ml/10g を腹腔内投与し、10分後より20分後までの10分間の writhing の回数を測定した。被検薬物は酢酸投与15分前に静脈内投与した。

6) 体温

ラットの直腸温をサーミスター検温計（夏目製, NS-3P）を用いて、被検薬物静脈内投与180分後まで経時的に測定した。

2. 呼吸、循環系に対する作用

1) 呼吸、血圧および心電図

イヌ10匹を雌雄の別なく用いた。Sodium pentobarbital (30mg/kg, i. v.) で麻酔し、常法により呼吸は呼吸流量計（日本光電製, MFP-1T）により、血圧は右大腿動脈に挿入した動脈カニューレを介して電気血圧計（日本光電製, MP-4T）により、心拍数は cardiograph (日本光電製, RT-2) により測定した。心電図は多素子心電計（日本光電製, MC-35）を用い、標準肢誘導（I, II, III）により記録した。被検薬物は左大腿静脈に挿入した静脈カニューレを介して注入した。また、epinephrine (1 μ g/kg, i. v.) による昇圧反応および histamine (1 μ g/kg, i. v.) による降圧反応におよぼす影響についても検討した。

2) 摘出心房

モルモット5匹を用い、常法により摘出右心房標本を作成した。右心房標本は15mlの液槽に懸垂し、1gの張力のもとにその収縮力ならびに拍動数を force displacement transducer（日本光電製, SB-1T）を介して polygraph に記録した。栄養液は Krebs-Henseleit 液を用い、O₂ 95%, CO₂ 5% の混合ガスを絶えず通気し、液温は30±0.5°Cに保った。

3. 自律神経系に対する作用

1) ネコ瞬膜

α -Chloralose (75mg/kg, i. v.) により麻酔したネコ8匹を用い、右瞬膜の収縮を force displacement transducer を介し、polygraph に記録した。瞬膜の収縮を惹起させるため、右頸部交感神経節前線維の切断末梢端を白金電極を用い、10秒間矩形波電気刺激（20Hz, 1 msec, supramaximal voltage）した。被検薬物は左大腿静脈に挿入したカニューレより注入した。

2) 瞳孔径

マウスの瞳孔径を双眼実体顕微鏡を用いて被検薬物静脈内投与4時間後まで経時的に計測した。

3) 胃液分泌

ラットを24時間絶食後、SHAY ら³⁾の方法に従い、胃幽門部を結紮した。4時間後、エーテル麻酔下に開腹し、胃を摘出し、常法により胃液量および酸度を測定した。被検薬物は幽門結紮直後に静脈内投与した。

4. 平滑筋に対する作用

1) 摘出回腸

i) 自動運動

ウサギ回腸を常法に従い摘出し、15mlの液槽に懸垂し、腸管の自動運動を force displacement transducer を介して polygraph に記録した。栄養液としては Tyrode 液 (O₂ 95%-CO₂ 5% 混合ガス通気, 37°C) を用いた。

ii) Acetylcholine および histamine 収縮に対する作用

モルモット回腸を常法に従い摘出し、前項 i) と同様な方法で腸管収縮を記録した。栄養液としては Tyrode 液 (O₂ 95%-CO₂ 5% 混合ガス通気, 27°C) を用いた。被検薬物を液槽に加え、3分後に acetylcholine (2 × 10⁻⁷g/ml) または histamine (2.5 × 10⁻⁶g/ml) を加え、被検薬物による収縮抑制率を求めた。

2) 摘出子宮

非妊娠ラットおよび妊娠ラット（妊娠7日目）を用いた。常法に従い、子宮角を15mlの液槽に懸垂し、自動運動を前項 4-1) と同様な方法で記録した。栄養液としては Locke-Ringer 液 (O₂ 95%-CO₂ 5% 混合ガス通気, 37°C) を用いた。

5. 尿量および尿中電解質に対する作用

実験前16時間絶食したラットに被検薬物を静脈内投与し、その後直ちに生理食塩液 (2.5ml/100g) を胃ゾンデにより経口負荷した。投与5時間後までの尿量を測定し、尿中 Na⁺, K⁺ は炎光光度計（日立205）により、Cl⁻ はクロライドメーター（Evans 製）により定量した。

III. 実験成績

1. 中枢神経系に対する作用

マウスに SBT 1,000, 2,000mg/kg または SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg を静脈内投与しても、自発運動量、協調運動、懸垂能に対する影響はみられず、抗痙攣作用および鎮痛作用も認められなかった。また、ラットの体温に対しても、SBT 1,000, 2,000mg/kg または SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg の静脈内投与は影響をおよ

ばさなかった。

2. 呼吸, 循環系に対する作用

麻酔イヌの呼吸, 血圧, 心電図に対し, SBT 250mg/kg または SBT/CPZ 250/250mg/kg の静脈内投与はほとんど影響をおよぼさなかった。SBT 500mg/kg または SBT/CPZ 500/500mg/kg の静脈内投与では一過性の軽度な呼吸数の増加, 血圧上昇がみられ, 心拍数はほとんど変化ないか軽度な減少(10~20回/分)を示したが, 心電図波形には影響はみられなかった。これらは5~10分後には投与前値に戻った (Fig. 1)。また, epinephrine による昇圧反応および histamine による降圧反応にも影響はみられなかった。

モルモット摘出心房の拍動数および収縮力に対し, SBT 10^{-5} ~ 10^{-3} g/ml または SBT/CPZ 10^{-5} / 10^{-5} ~ 10^{-3} / 10^{-3} g/ml は特記すべき作用を示さなかった。

3. 自律神経系に対する作用

麻酔ネコの頸部交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜収縮に対し, SBT 250, 500mg/kg または SBT/CPZ 250/250, 500/500mg/kg の静脈内投与で影響は認められなかった。

マウスの瞳孔径およびラット胃液分泌(胃液量, 酸度, 酸分泌量)に対しても SBT 1,000, 2,000mg/kg または SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg (静注) は影響をおよぼさなかった。

4. 平滑筋に対する作用

ウサギ摘出回腸の自動運動に対し SBT 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} g/ml はほとんど影響をおよぼさず, SBT/CPZ では高濃度の 10^{-3} / 10^{-3} g/ml で極めて軽度な自動運動の亢進傾向を示す例がみられた。

Acetylcholine および histamine によるモルモット摘出回腸の収縮に対し, SBT 10^{-3} g/ml および SBT/CPZ 10^{-3} / 10^{-3} g/ml はほとんど影響を示さなかった。

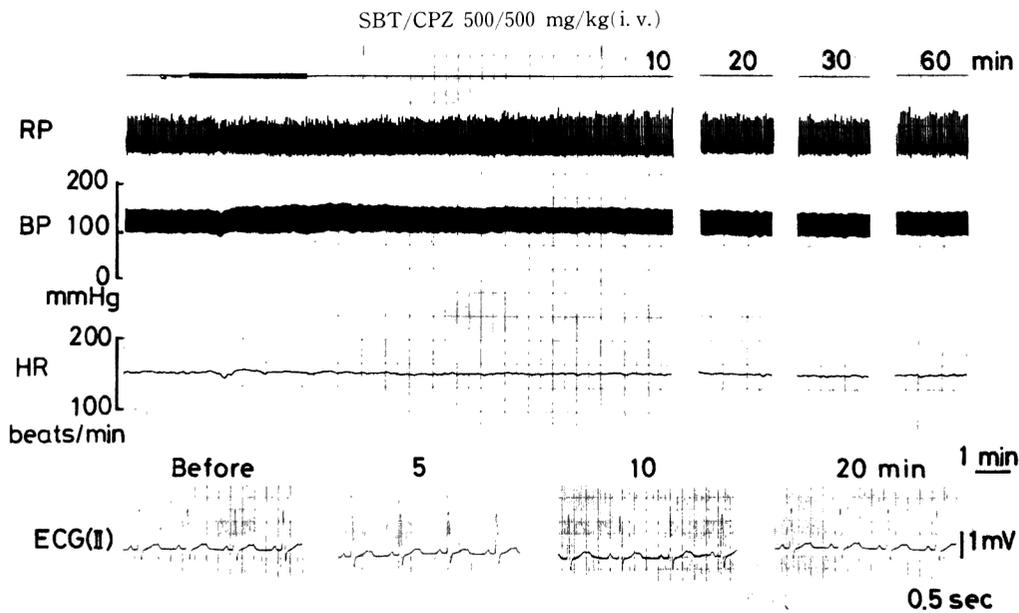
ラット摘出子宮自動運動(妊娠および非妊娠ラット)に対し, SBT 10^{-6} ~ 10^{-3} g/ml および SBT/CPZ 10^{-6} / 10^{-6} ~ 10^{-3} / 10^{-3} g/ml は特記すべき影響をおよぼさなかった。

5. 尿量および尿中電解質に対する作用

生理食塩液負荷ラットの尿量および尿中電解質排泄に対し, SBT 1,000mg/kg (静注) は影響をおよぼさなかった。2,000mg/kg では尿量および Na^+ 排泄量の増

Fig. 1 Effect of SBT/CPZ on respiration, blood pressure, heart rate and ECG in a pentobarbital anesthetized dog.

RP: Respiration, BP: Blood pressure, HR: Heart rate



加がみられた。SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg では尿量および電解質排泄に対し、有意な影響はみられなかった (Table 1)。

IV. 総括および考察

SBT および SBT/CPZ のマウス, ラットの LD₅₀値 (静注) は 6,000mg/kg 以上であり, 極めて毒性が低いことが知られている (野口ら⁴⁾)。また, CPZ については荒谷ら⁵⁾により中枢神経, 循環, 自律神経系等に関して一般薬理作用が検討され, CPZ は安全性が高い薬物であることが報告されている。

今回, 我々は SBT 2,000mg/kg および SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg の大量を主としてマウス, ラットに静脈内投与し, 一般薬理作用を検討した。

マウスに SBT 2,000mg/kg または SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg を静脈内投与しても自発運動, 協調運動, 懸垂能に影響なく, 抗痙攣作用, 鎮痛作用もみられなかった。また, ラット体温にも影響なく, 中枢神経系に対し特異的な作用はないものと考えられる。

麻酔イヌの呼吸, 循環系に対し, 大量の SBT 500mg/kg および SBT/CPZ 500/500mg/kg の静脈内投与で呼吸数増加, 血圧上昇がみられたが, いずれも軽度な一過性の反応であり, 大量投与による非特異的な現象と考えられる。モルモット摘出心房に対しても SBT 10⁻³g/ml, SBT/CPZ 10⁻³/10⁻³g/ml の高濃度を適用しても影響は認められなかった。

自律神経系の実験として, ネコ瞬膜, マウス瞳孔径, ラット胃液分泌に対する作用を調べたが, SBT および SBT/CPZ には特記すべき作用はみられなかった。

摘出平滑筋標本において, SBT/CPZ 10⁻³/10⁻³g/ml の高濃度でウサギ腸管自動運動の軽度な亢進がみられた以外, ラット子宮自動運動に対する作用, モルモット回

腸標本での鎮痙作用 (acetylcholine, histamine) はみられなかった。

このほか, 生理食塩液負荷ラットでの尿量および尿中電解質排泄に対し, SBT 1,000mg/kg および SBT/CPZ 1,000/1,000mg/kg (静注) は影響をおよぼさなかったが, SBT は 2,000mg/kg で尿量および尿中 Na⁺ の軽度な排泄増加がみられた。

文 献

- 1) DUNHAM, H. 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
- 2) COURVOISIER, S.; R. DUCROT & L. JULOU: Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine, "Psychotropic Drugs" ed by S. Garattini and Ghetti, V., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, pp. 373, 1957
- 3) SHAY, H.; S. A. KOMAROV, S. S. FELS, D. MERANZE, M. GRUENSTEIN & H. SIPLET: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5: 43~61, 1945
- 4) 野口晏弘, 橋 正克, 菜畑博司, 飯島護丈, 山河静子, 大槻勲夫: Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の毒性試験. *Chemotherapy* 32 (S-4): 97~107, 1984
- 5) 荒谷春恵, 河野静子, 建石英樹, 山中康光: Cefoperazone (T-1551) に関する薬理研究, 第 1 報: 一般薬理作用. *Chemotherapy* 28 (S-6): 79~90, 1980

Table 1 Effect of SBT and SBT/CPZ on urinary volume and electrolytes excretion in saline loaded rats

Drugs	Dose (mg/kg, i. v.)	Urinary volume (mg/kg/5 hr)	Electrolyte (mEq/kg/5 hr)		
			Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Control		19.7±1.6	1.21±0.11	0.57±0.08	2.68±0.28
SBT	1000	22.9±1.2	1.71±0.32	0.52±0.08	2.11±0.24
	2000	32.7±1.9*	3.13±0.69*	0.77±0.16	2.53±0.44
SBT/CPZ	1000/1000	20.7±1.2	2.04±0.32	0.69±0.13	2.19±0.22

Each value represents the mean ± standard error of 6 rats.

* significant (p < 0.05)

GENERAL PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF SULBACTAM AND SULBACTAM/CEFOPERAZONE

JUN-ICHI ISHIKO, SHIRO MUNEHASU and ISAO OHTSUKI

Nagoya Pharmacology Laboratory, New Product Research Center, Pfizer Taito Co., Ltd.

General pharmacological properties of sulbactam (SBT) and SBT/CPZ were examined.

1. When mice were intravenously treated with SBT at 2,000 mg/kg or SBT/CPZ at 1,000/1,000 mg/kg, there were no significant effects on spontaneous motor activity, motor coordination, grip strength, electroshock-induced convulsion or nociceptive response.
2. In anesthetized dogs, slight and transient increases in respiratory rate and blood pressure were noted after intravenous injection of SBT at 500 mg/kg or SBT/CPZ at 500/500 mg/kg. There were no effects of SBT and SBT/CPZ on atrial rate or contractile force of isolated guinea pig atria.
3. Intravenous injection of SBT at 2,000 mg/kg or SBT/CPZ at 1,000/1,000 mg/kg had no effects on pupil size in mice, gastric secretion in Shay rats and nictitating membrane contraction in anesthetized cats.
4. No significant effects of SBT or SBT/CPZ were found in isolated smooth muscle preparations, except for slight increase in spontaneous motility of isolated rabbit ileum at a high concentration of SBT/CPZ ($10^{-3}/10^{-3}$ g/ml).
5. In saline loaded-rats, no significant influences on urine volume or urinary electrolytes excretion were noted with SBT at 1,000 mg/kg or SBT/CPZ at 1,000/1,000 mg/kg (i.v.), but slight increases in urine volume and urinary Na^+ excretion were observed with SBT at 2,000 mg/kg.