

Oxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef)

ならびにその代謝物の一般薬理作用

山本研一・上田元彦・中村益久・内田清久
内海静雄・沢田 亨・武居秀夫・吉村弘二
塩野義製薬株式会社研究所

各種の動物を用いて 6315-S (Flomoxef) の一般薬理作用を調べ、Latamoxef と比較を行なうとともに、6315-S の代謝物 6315-S oxide (7-sulfinylacetamide 化合物) および HTT (hydroxyethyltetrazaolethiol) についても検討を加え母化合物と比較を行なった。各化合物は原則として 25% 溶液とし、毎分 1 ml または 5 ml の速度で静脈注射を行なった。6315-S 1,000 mg/kg 以上の投与によりマウスでは軽度の鎮静作用が現われ、1,750 mg/kg 以上で自発運動の減少が認められた。イヌでは 250 mg/kg 以上の投与により用量および注射速度に比例して嘔吐が発現し、この時心拍数は増加したが、それ以外のポリグラム要素には著変がなかった。ラットの発熱体温は 6315-S により軽度の下降を示したが、ウサギの正常体温には影響がなかった。ラットの神経筋接合部に対する作用を含むその他の行動薬理作用には特に認むべき作用はなかった。麻酔ネコでは 6315-S 1,000 mg/kg の投与により軽度の血圧下降および心拍数の減少が認められたが、モルモットの摘出右心房標本および麻酔ネコの自律神経機能には変化がなかった。6315-S 250 mg/kg 以上でウサギの生体位胃運動は亢進したが、マウスの小腸炭素末輸送能、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がなかった。6315-S は 1,000 mg/kg 以上で生体位妊娠および非妊娠子宮の自動運動を軽度抑制した。6315-S は 1,000 mg/kg 以上でラットの Cl の尿中排泄を軽度減少させたが、尿量および他の電解質の尿中排泄には変化がなかった。6315-S 300 mg/kg/day を 8 日間連続投与するとラットの胆汁流量は低下したが、胆汁酸、コレステロールおよび磷脂質の分泌量には変化がなかった。すなわち 6315-S の一般薬理作用は大量投与時に一部の試験項目に変化が認められただけなので、全般的にみた薬理作用はきわめて軽度であり、Latamoxef と同等ないしはそれ以下であることが明らかにされた。また代謝物 6315-S oxide および HTT の一般薬理作用は 6315-S と同程度か幾分軽度であった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で創製された 1-oxacephem 系抗生物質で、好気性菌に対する抗菌作用のうちグラム陽性菌に対しては Cefazolin と同等、グラム陰性菌に対しては緑膿菌を除き Latamoxef と同等、また Cefazolin 耐性の黄色ブドウ菌に対しても cephem 系他剤より強い抗菌力を有する。一方、嫌気性菌に対してはグラム陽性、陰性両菌ともに強い抗菌力を有し、かつ β -lactamase に対しても cephalospolinase 型の一部を除き安定な抗生物質といわれている。また 6315-S のラットやイヌにおける急性および亜急性毒性は Latamoxef と大差はないが、disulfiram 様作用 (antabuse 作用) を有しないことが特徴とされている¹⁾。

本研究は 6315-S の安全性を一般薬理学の立場から確認するため中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、

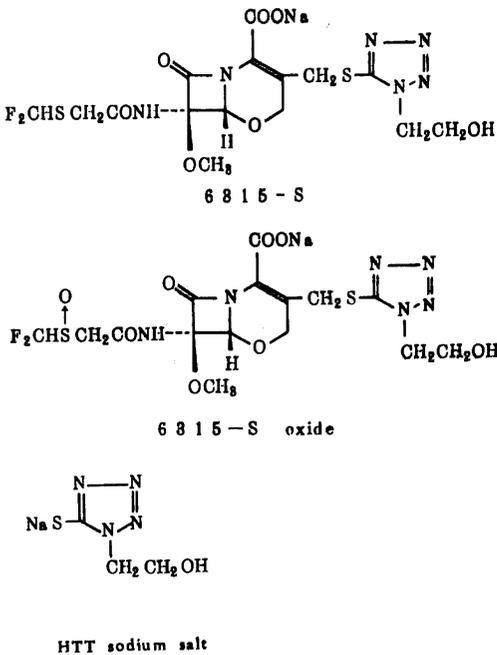
平滑筋系、神経筋接合部、腎機能および胆汁分泌などに対する影響を Latamoxef と比較し、併せて 6315-S の代謝物 6315-S oxide (7-sulfinylacetamide 化合物) および HTT (hydroxyethyltetrazaolethiol) について母化合物と比較を行なったものである。

I. 実験材料

1. 使用薬物

6315-S (Flomoxef sodium, 分子量 518.48, Lot No. 3601, Fig. 1) その代謝物 6315-S oxide : (6R,7R)-7-[2-(difluoromethylsulfinyl)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-hydroxyethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt (分子量 534.48, Lot No. F001 NN, Lot No. F003 NN) お

Fig. 1 Chemical structures of 6315-S, 6315-S oxide and HTT sodium salt



および HTT sodium salt : sodium 1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazole-5-thiolate (分子量 168.16, Lot No. 31214), 対照薬として Latamoxef sodium (LMOX, Shiomarin, 塩野義製薬, Lot No. 3323, 3324, 3325, 3328, 3346), Cefmetazole sodium (CMZ, Cefmetazon, 三共, Lot No. 7205), Cefamandole sodium (CMD, Kefdole, 塩野義製薬, Lot No. 7 MGO 1), Cefotaxime sodium (CTX, Claforan, ヘキストジャパン, Lot No. 409 L 002) および Cefazolin sodium (CEZ, Cefamezin, 藤沢薬品, Lot No. 147-V) を使用した。6315-S および 6315-S oxide は白色～微黄色の粉末で水によく溶ける。6315-S は使用直前に生理食塩液に溶解して 25% 溶液 [250 mg (力価) /ml, pH 4.72~5.01] とし *in vitro* 以外の実験ではすべて 1 ml/min [250 mg (力価) /ml/min] および 5 ml/min [1, 250 mg (力価) /5 ml/min] の注射速度で静脈注射を行なった。*in vitro* の実験では生理食塩液により所定の濃度に調整した。対照薬および 6315-S oxide は 6315-S と同じ条件で投与した。なお HTT の分子量は 6315-S の約 1/3 なので対応量を投与した。その他試薬として epinephrine (塩化アドレナリン, 三共), acetylcholine (オピソート, 第一製

薬), histamine (ヒスタミン二塩酸塩, 半井化学薬品), BaCl₂ (塩化バリウム, 関東化学), picrotoxin (ピクロトキシン, 半井化学薬品), pentylenetetrazol (Sigma), propranolol (インデルル注, 住友化学), isoproterenol (日研化学), creatinine (東京化成工業), bemegride (メヂパール, 吉富製薬), morphine (塩酸モルヒネ, 大日本製薬), 酢酸 (半井化学薬品), thiopental sodium (ラポナール, 田辺製薬) を使用した。

2. 使用動物

実験目的に応じて体重 22.0~39.1g の Slc-ddy 系雄性マウス, 166~294g の Slc-SD 系雄性ラット, 160~210g の雌性および 250~300g の雄性 Slc-Wistar 系ラット (以上 静動協), 280~310g の Wistar/Shi 系雄性ラット (塩野義製薬油日ラボラトリーズ産), 400~550g の Slc-Hartley 系雄性モルモット (静動協), 2.0~2.7kg の New Zealand White 系雄性ウサギおよび NIBS, J. W. ウサギ (ラビトン牧場), 2.4~3.6kg の KBL : J. W. 雄性ウサギ (北山ラベス), 3.0~3.8kg の雄性ネコおよび 7.7~12.2kg の雄性ビーグル犬 (塩野義製薬油日ラボラトリーズ産) を使用した。小動物の飼育は室温 25±2°C, 湿度 55±10%, 照明は 12 時間ごとの明暗交互, 換気回数 15 回/hr の条件下で行なった。イヌとネコの飼育も小動物の飼育条件に準じて行なった。

II. 実験方法

1. 一般症状の観察

1) マウス : 体重 23.8~31.7g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 3 匹として使用した。各薬物を 1 ml/min の定速度で尾静脈内に注射し直ちに塩化ビニール製透明行動観察箱 (12.5×15×22 cm) に入れ、以後経時的に IRWIN (1968) の check list²⁾ に従って行動を観察した。

2) イヌ : 体重 7.7~12.2kg の無処置雄性ビーグル犬 4 頭および慢性電極を植込んだ雄性ビーグル犬 4 頭を使用した。イヌは薬物投与前 18 時間以上絶食を行ない、投与前に xylocaine 局所麻酔下に前腕正中皮静脈に挿入した留置針 (サーフロー G 20×2", テルモ) を介して各化合物を等速注入ポンプ (Perista Mini-Pump, アトー K. K.) により 1 ml/min または 5 ml/min の速度で注入しながら山本らの方法 (1969)³⁾ に従い、脳波による中枢作用の解析 (実験 2-3) と並行して悪心、嘔吐の発現を中心に行動の観察を行なった。

2. 中枢神経系におよぼす影響

1) 正常体温に対する作用

i) マウス : 投与前の体温が 36.4~37.4°C を示す体

重 22.0~31.2g の Slc-ddy 系雄性マウスを選び 1 群 8 匹 (対照群は 12 匹) として用いた。室温 25±2°C, 湿度 55±10% の環境下でサミスター検温計 (MGA III-219 型, 日本光電) を用いて薬物静脈注射 5 分後から 4 時間後まで経時的に直腸温を測定した。生理食塩液投与群との比較には Student's t-検定を用いた。

ii) ウサギ: 体重 2.4~3.6 kg の KBL: J. W. 系雄性ウサギを 1 群 6 匹 (対照群は 24 匹) として使用した。室温 25±2°C, 湿度 50±20% の環境下でウサギを首枷固定し, 直腸に測温体を挿入, 直腸温をサミスター温度データ集録装置 (K720 シリーズ, 宝工業) を用いて薬物投与前は 30 分間隔で, 投薬後は 5 分毎に 5 時間後まで連続記録した。各薬物は耳介静脈内に 6 ml/min の速度で注入を行なった。生理食塩液投与群との比較には TUKEY¹⁰⁾ の多重比較検定を用いた。

2) 発熱体温に対する作用

体重 166~242g の Slc-SD 系雄性ラットを 1 群 8 匹として使用した。Escherichia coli 0 antiserum 0127 a (DIFCO) (以下 ECA と略記) の 1 アンプル中に 3ml の生理食塩液を加えて溶解し, その 0.5 ml をラットの尾静脈より注射した。6315-S または LMOX は ECA 投与 5 時間後に対尾静脈より投与し, 4 時間後まで経時的に直腸温をサミスター検温計により測定した。生理食塩液投与群との比較には Student's t-検定を用いた。

3) 自発運動に対する作用

体重 23.4~30.6g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。各薬物静脈注射 5 分後からマウスを 1 匹ずつ Animex activity meter⁹⁾ 上の濾紙を敷いた透明観察箱 (12.5×15×22 cm) 内に入れ, 以後 5 分間隔で 30 分間の運動量を測定した。

4) 回転棒試験

体重 22.9~30.3g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。DUNHAM and MIYA の装置⁹⁾ を用い, 毎分 4 回の速度で回転している棒上にマウスをのせ 2 分以内に落下した場合筋弛緩または協調運動能低下陽性と判定した。観察は薬物静脈注射 2~4 時間後まで経時的に行なった。

5) 懸垂試験

体重 22.4~28.9g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。COURVOISIER らの方法¹¹⁾ に従い, 30 cm の高さに水平に張った直径 1 mm の針金にマウスの両前肢を把握させることを 3 回繰返し, 3 回とも 10 秒以内に後肢を針金にかけることが出来ない場合を筋弛緩作用陽性と判定した。観察は薬物静脈注射 2~4 時間

後まで経時的に行なった。

6) 立ち直り反射

体重 22.4~28.9g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。マウスを水平仰臥姿勢のまま約 30 cm の高さから落下させ, 側位, 背位などの異常体姿で着地した場合を薬物作用陽性と判定した。観察は薬物静脈注射 2~4 時間後まで経時的に行なった。

7) 抗けいれん作用

体重 32.0~36.5g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。WOODBURY and DAVENPORT¹²⁾ の装置 (BIO-CONVULSIVE UNIT, BIOMEDICA Ltd.) を用いて 50 mA, 0.2 秒間の両側角膜通電によって生じる 100% の強直性伸展けいれんおよび pentylene-tetrazol 85 mg/kg 皮下注射によって生じる 100% の間代性けいれんに対する被検薬の作用を各薬物静脈注射 5 分後に調べた。

8) けいれん誘発作用

体重 30.0~39.1g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。WOODBURY and DAVENPORT¹²⁾ の装置を用い 5 mA, 0.2 秒間の両側角膜通電で生じる 10% 以内の強直性伸展けいれん, pentylenetetrazol 41 mg/kg 腹腔内注射 (30 分間観察), bemegride 15 mg/kg 腹腔内注射 (10 分間観察) または picrotoxin 3 mg/kg 腹腔内注射 (30 分間観察) により誘発される 10% 以内の間代性けいれんに対する被検薬の影響を各薬物静脈注射 5 分後に調べた。

9) 鎮痛作用

体重 23.2~32.0g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。各薬物静脈注射 25 分前に morphine 3.5 mg/kg を皮下注射し, 薬物投与の 5 分後に腸鉗子を用いてマウスの尾に圧刺激を加える HAFNER の方法⁹⁾ と, 薬物投与 5 分後に 0.6% 酢酸水溶液 0.1 ml/10 g を腹腔内注射し 10 分間の観察中における writhing の有無を指標とする KOSTER らの writhing 法¹⁰⁾ により各薬物の鎮痛作用を調べた。

10) 強化麻酔作用

体重 23.1~33.4g の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹として使用した。各薬物静脈注射 5 分, 15 分, 30 分後に thiopental sodium 35 mg/kg を静脈注射し, GIRNDT の麻酔深度測定法¹¹⁾ により, 深麻酔時間が 10 分以上持続した場合を強化麻酔作用陽性と判定した。また, 深麻酔体姿の仰臥位から腹位の体姿にもどる迄の時間を測定し対照群のそれと比較した。

11) 識別条件反応に対する作用

体重 242~294g の Slc-SD 系雄性ラットを 1 群 5 匹

として使用した。COOK and WEIDLEY の棒登り法¹²⁾に従って訓練を行ない条件回避率が90%以上、すなわち avoidance loss が10%以内のラットを選び、各薬物静脈注射4時間後まで経時的に条件回避反応に対する影響を調べた。

12) 脊髄反射に対する作用

体重280~280gのSlc-Wistar系雄性ラット7匹を使用した。pentobarbital sodium 30 mg/kg 腹腔内投与麻醉下に人工呼吸を行ない、第1頸椎と第2頸椎との間を切断して、脊髄ラットを作製した。ついで第6腰椎の後根および前根を末梢側で切断し、後根に矩形波電気刺激(0.2Hz, 0.1 msec, 2~4 V)を与え同前根から単シナプス反射および多シナプス反射を双極白金電極で導出した。対側の後根および前根はすべて切断し、脊髄切断後60分以上放置して脊髄反射が安定してから実験を開始した。各薬物は外頸静脈内に挿入したポリエチレンチューブを介して1 ml/min の速度で注入した。

13) イヌ脳液による中枢作用の解析

体重7.7~11.2 kg の雄性ビーグル犬4頭を使用。慢性電極植込み手術は山本らの方法¹³⁾に準じて行なった。左扁桃核(AMY)、左海馬(HIP)には直径0.25 mm のステンレス線で作製した極間0.4 mm の双極電極をLIMらの脳図譜¹⁴⁾に従って挿入した。新皮質前頭領(FC)、運動領(MC)、後頭領(OC)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。手術後少なくとも2週間以上経過した後、無麻酔、無拘束下に自発脳波、頸部筋電図(EMG)、心電図(ECG)および呼吸運動(RESP)を記録した。実験は各薬物を2週間隔で5 ml/min および1 ml/min の注入速度で交差投与した後、一般症状の観察(1-2)と併せて行なった。

3. 呼吸・循環器系および自律神経系におよぼす影響

1) 無麻酔イヌの呼吸、血圧、心電図に対する作用

体重8.2~9.15 kg のビーグル犬6頭(雄4頭、雌2頭)を使用し、pentobarbital sodium 麻醉下にHIMORIらの方法¹⁵⁾に従って血圧測定用の動脈カテーテルおよび薬物投与用の静脈カテーテルの植込み手術を行なった。動脈カテーテルは右大腿動脈から分岐するmuscular branch 内にポリエチレンチューブ(PE-50, Intramedic)の先端が腹部大動脈に達するまで約10 cm 挿入し、挿入部で輪状にして、大腿薄筋に縫合、皮下内に留置した。静脈カテーテルは右外頸静脈内にポリエチレンチューブ(PE-60)を約10 cm 挿入し、右胸骨乳突筋に縫合固定した。動・静脈カテーテルの他端は皮下を通して頸部背側に導き、血圧測定および薬物投与

が可能なように末端部を約10 cm 露出した状態で皮膚に固定した。実験は手術創がほぼ治癒した約1週間後、静謐な環境下で、無麻酔、無拘束(銅育ケージ内)下に行なった。呼吸運動は胸部にディスポーザブル電極(NR-200T, 日本光電)を貼り付け、呼吸送信器(ZB-8540, 日本光電)に連結し、ライフスコープ11(OMP-7201, 日本光電)と生体前置増幅器(AB-821G, 日本光電)を用いインピーダンス・プレチモグラフィにより測定した。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血圧用送信器(ZB-871G, 日本光電、イヌに着せたジャケットに装着)に繋ぎ、血圧用受信器(ZR-870G, 日本光電)により、第II誘導心電図はディスポーザブル電極を右前肢と左後肢のつけ根に貼り付け、心電図用送信器(ZB-141G, 日本光電)と受信器(ZR-801G, 日本光電)を用いてペンレコーダー(WI-641G, 日本光電)上に記録した。心拍数は心電図より算出した。薬物は静脈カテーテルを介してマイクロ・フィーダー(JP: W. V.; 古江サイエンス)を用いて5 ml/min の速度で注入した。

2) 麻酔ネコの呼吸・血圧および心電図に対する作用

体重3.0~4.6 kg の雄性ネコを1群3~5匹とし、urethane (0.8 g/kg, s. c.) および pentobarbital sodium (25 mg/kg, i. p.) 混合麻酔下に実験を行なった。呼吸運動は気管にガラス製気管カニューレを挿入し、呼吸ブローブ(TP-602T, 日本光電)を介して呼吸用アンプ(AR-600G, 日本光電)と積分用アンプ(EI-601G, 日本光電)に導き、1分間当りの呼吸数および呼吸量を測定した。血圧(瞬時血圧および平均血圧)は左頸動脈内に外径1.7 mm のポリエチレンチューブ(PE-190)を挿入し圧トランスデューサー(MPO-0.5 A, 日本光電)に連結、心電図は標準第II誘導心電図用アンプ(AC-601G, 日本光電)を介して導出し、心拍数は心電図波形の出力でタコメーター(RT-2, 日本光電)を駆動し、それぞれポリグラフ(RM-6000, 日本光電)に記録した。各薬物は右大腿静脈内に挿入した外頸1.2 mm のポリエチレンチューブ(PE-60)を介して5 ml/min の注入速度で累積的(100+200+700 mg/kg, 総量1000 mg/kg)または単回(500および750 mg/kg)投与を行なった。対照群には4.95%食塩液を同じ割合で投与した。薬物投与前後の比較にはStudent's t-検定を用いた。

3) モルモット摘出右心房標本に対する作用

体重410~590 g の雄性モルモットを放血致死させた後、心臓を摘出し右心房を分離した。右心房標本は30℃のKrebs-Ringer bicarbonate 液を満した10 ml 試験

Magnus 槽中 (95% O₂・5% CO₂ 混合ガス通気) に懸垂し, FD-ピックアップ (TB-611T, 日本光電) を介して自動運動をポリグラフに記録した。拍動数は自動運動によって駆動された pulse counter により記録した。各薬物は標本の自動運動が安定したのち Magnus 槽中に直接添加し, 30 分間にわたって自動運動の振幅と拍動数におよぼす影響を調べた。

4) 麻酔ネコの頸部神経刺激による降圧反応および交感神経刺激による瞬膜収縮に対する作用

1 群 3~4 匹のネコを使用 urethane (0.8 g/kg s.c.) および pentobarbital sodium 25 mg/kg i. p.) の混合麻酔下に実験を行なった。呼吸, 血圧, 心拍数および心電図の測定は実験 3-2) の方法に準じて行なった。

i) 交感神経刺激: 右側頸部交感神経切断末梢端 (節前線維) に矩形波刺激 (50Hz, 1 msec, 3~7V, 10 sec) を与えたときの瞬膜の収縮を指標とした。瞬膜の収縮は FD-ピックアップを介してポリグラフに記録した。

ii) 迷走神経刺激: 右側頸部迷走神経切断端に矩形波刺激 (50Hz, 1 msec, 3~7V, 10 sec) を与えたときの降圧反応 (拡張期圧) と心拍数の減少を指標とした。

4. 平滑筋系におよぼす影響

1) マウス小腸内炭素末輸送能に対する作用

体重 17~22g (4 週齢) の Slc-ddy 系雄性マウスを 1 群 10 匹とし, 実験前 24 時間水のみを与えて絶食下に実験を行なった。薬物投与 10 分後に炭素末懸濁剤 (炭素末 5%, アラビアゴム 10%) 0.1 ml を経口投与した。炭素末投与 30 分後に小腸を摘出し炭素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求めた。生理食塩液投与と群との有意性の検定には Student's t-検定を用いた。

2) ウサギ生体位胃運動に対する作用

体重 2.2~2.7 kg のウサギを pentobarbital sodium 30 mg/kg 静脈注射により麻酔し, 背位に固定して開腹した後, 胃幽門部の漿膜側に生体用トランスデューサー (TH-612T, 日本光電) を縫合固定し, 幽門部輪状筋の自動運動をポリグラフに記録した。各薬物は等速注入ポンプを用いて 5 ml/min の速度で耳介静脈内に注射した。なお麻酔ウサギの胃幽門部の自動運動, すなわち収縮頻度および収縮力 (高さ) は個体によりやや違いはあるが, 数時間にわたりほぼ一定したパターンが記録された。

3) ウサギ摘出回腸自動運動に対する作用

体重 2.0~2.3 kg の New Zealand White 系雄性ウサギを使用した。ウサギを放血致死させた後, 回腸を摘出して長さ 1.5 cm の回腸標本作製した。標本は 30℃ の Krebs bicarbonate 液を満した Magnus 槽中 (37

℃, O₂ 95%・CO₂ 5% の混合ガスを通気) に懸垂した。標本的一端を FD-pick up に接続して縦方向の収縮運動を等尺性にポリグラフに記録した。薬物は水溶液として自動運動が安定した後 Magnus 槽内に添加した。

4) モルモット摘出回腸の各種 agonist による拘縮に対する作用

体重 400~550 g の Hartley 系雄性モルモットを 1 群 6 匹として使用した。モルモットを放血致死させた後, 回腸を摘出した。長さ約 1.5 cm の回腸片を 30℃ の Krebs bicarbonate 液を満した Magnus 槽中 (O₂ 95%・CO₂ 5% の混合ガスを通気) に懸垂し, 4-3) と同様の方法により収縮曲線を記録した。拘縮薬として acetylcholine (ACh) 10⁻⁷ g/ml, histamine (Hist) 10⁻⁷ g/ml および塩化バリウム (BaCl₂) 5 × 10⁻⁴ M を用いた。なお BaCl₂ 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, 添加の間隔は ACh および Hist では 3 分, BaCl₂ は 6 分とし, 収縮の高さが一定したのち各薬物を添加し, 20 分後の各拘縮薬による収縮高を投薬前のそれと比較した。

5) ラット生体位子宮運動に対する作用

体重 160~170g (10 週齢) の発情間期および体重 160~210g の妊娠 12 日目の Slc-Wistar 系ラットを 1 群 5~6 匹として使用した。pentobarbital sodium 30 mg/kg 腹腔内注射麻酔下にラットを背位に固定開腹し, 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, 子宮収縮運動をポリグラフに記録した。薬物は 1 ml/min の速度で尾静脈内に投与した。

6) ラット摘出子宮運動に対する作用

体重 160~170g (10 週齢) の発情間期および体重 190~210g の妊娠 13~15 日目の Slc-Wistar 系ラットを 1 群 6 匹として使用した。ラットを放血致死させた後, 非妊娠子宮の場合はその一角を, 妊娠子宮は胎仔が 2 つ連なっている状態で 35℃ の Lock-Ringer 液 30 ml を満した Magnus 槽中 (95% O₂・5% CO₂ 通気) に懸垂し, FD-ピックアップを介して縦方向の収縮運動を等尺性にポリグラフに記録した。薬物は自動運動が安定したのち Magnus 槽内に添加した。

7) モルモット摘出気管に対する作用

体重 500~600g の Hartley 系雄性モルモットを 1 群 6 匹として使用した。モルモットを放血致死させた後, 気管を摘出し, 1.5 mm 巾で輪切にした小片 8 枚を絹糸で結んで鎖状標本作成し, 37℃ の Krebs-Ringer

bicarbonate 液を満した 30 ml の Magnus 槽中 (O_2 95%・ CO_2 5% 通気) に懸垂, 1 g の負荷をかけて緊張度が一定になったとき薬物を投与し, 緊張度の変化を FD-ピックアップを介してポリグラフに記録した。実験薬物は累積的に投与した。なお β -blocker の propranolol は 10^{-6} M, β -adrenergic agonist の isoproterenol は 10^{-8} M 溶液を使用した。

5. 神経筋接合部におよぼす影響

1) ラットの坐骨神経・筋接合部に対する作用

体重 250~290g の Slc-Wistar 系雄性ラットを 1 群 4~6 匹として使用した。pentobarbital sodium 50 mg/kg の腹腔内注射麻酔下に, 切断した坐骨神経の末梢側を矩形波 (0.2 Hz, 1 msec, 2.0 V) により電気刺激した時に生じる腓腹筋およびヒラメ筋の単縮をそれぞれ FD-ピックアップを介して, 等尺性に記録した。薬物は外頸静脈内に挿入したポリエチレンチューブを介して 1 ml/min の速度で注入した。

2) ラット摘出横隔膜神経・筋標本に対する作用

体重 280~300g 雄性の Slc-Wistar 系ラット 11 匹を使用した。ラットを放血致死させた後, 胸腔を開き左側の横隔膜神経と共に横隔膜筋を摘出した。この摘出標本を 37°C の Krebs-Ringer bicarbonate 液を満した 30 ml の Magnus 槽中 (O_2 95%・ CO_2 5% の混合ガス通気) に懸垂した。横隔膜神経には直径 0.5 mm の白金製双極電極 (極間 3 mm) を介して 2~4 V の矩形波 (0.1 Hz, 1 msec) で, 横隔膜筋には縦方向の両端をはさんだセルフインを介して 6~10 V の矩形波 (0.1 Hz, 5 msec) で交互に電気刺激を加え, 生ずる筋の単縮を FD-ピックアップを介してポリグラフに記録した。

6. 腎機能におよぼす影響

1) 0.45% 食塩水負荷ラットの尿排泄に対する作用

入荷時 7 週齢の Slc-SD 系雄性ラットを日本クレア CA-1 固型飼料および水道水を自由に摂取させ 1 週間馴化させた。8 週齢に達したラットを 1 群 8 匹とし各種用量の 6315-S, LMOX, CMZ および CEZ および 0.9% 生理食塩液, 3.72% 食塩液の 6 群に分け, プラスチック製ケージに 1 匹ずつ収容した。各薬物と 0.9% および 3.72% 食塩液は, ether 麻酔下に 1 ml/min の速度で, 0.4 ml/100g (1,000 mg/kg) および 0.8 ml/100g (2,000 mg/kg) の割合で尾静脈内に注射, その直後に 0.45% 食塩液 (6 ml/100g) を腹腔内に投与して, 以後 5 時間の尿量を測定した。尿中 Na, K は原子吸光分析 (NF-1B, Toshiba-Beckman), Cl は Hiranuma chloride counter (CL-2, 平沼産業 K. K.), 無機リンはリン・モリブデン酸法, クレアチニン は JAFFÉ の方

法に準じたクレアチニン測定キット (クレアチニンテストワコー, 和光純薬 K. K.), 滲透圧は Advanced Digimatic Osmometer (Model 3D II, Advanced Instruments), pH は pH メーター (H-5, 日立堀場 K. K.) によりそれぞれ測定した。

7. 胆汁分泌におよぼす影響

体重 280~310g の Wistar/Shi 系雄性ラットを 1 群 5 匹として使用した。各薬物投与開始の 2 日前から 1 ケージに 1 匹を収容し, 日本クレア製 CA-1 固型飼料と水を自由に摂取させ飼育を行なった。300 mg/kg の 6315-S, LMOX, CTX, CMD を 1 日 1 回 8 日間連続尾静脈内投与した。最終投与の 24 時間後 (午前 9 時頃) pentobarbital sodium 麻酔下に正中線に沿って約 15 mm 開腹し, 胆管の十二指腸開口部より約 15 mm の位置にポリエチレンチューブ (PE-10) を約 15 mm 挿入して 30 分間胆汁を採取した。糞は 2 日毎に採集し, 減圧乾燥した。

1) 各試料の処理

a) 胆汁: 胆汁 0.5 ml に約 20 ml のエタノール (99.5%) を加え, 攪拌したのち, 約 15 分間煮沸した。放冷後, エタノールで正確に 20 ml に調節し濾紙 (No. 7, 東洋濾紙) を用いて濾過した。濾液 10 ml をコレステロールおよび胆汁酸の測定に, 5 ml を磷脂質の測定に用いた。

b) 小腸・大腸: 小腸または大腸の全量を約 20 ml の水に入れ Ultra Turrax でホモジネートし, 50 ml になるよう水で調節した。そのうち, 小腸は 2 ml, 大腸は 4 ml を取って凍結乾燥した。乾燥試料に無水エタノール 15 ml を加えて, 1 時間逆流煮沸して胆汁酸を抽出した。この操作をさらに 2 回繰り返して, 抽出液を合して蒸発乾固し, これに 70% メタノール 10 ml を加えて溶解した後ヘキササン 10 ml を加えて油状物を抽出し取り除いた。メタノール層はエタノールを等容量加えて蒸発乾固した。以下の操作は“コレステロール・胆汁酸の測定”の項に準じた。

c) 糞便: 乾燥糞をコーヒー・ミルで粉砕し, 1 g を取ってこれに 15 ml の無水エタノールを加え逆流煮沸を 1 時間行ない胆汁酸とコレステロールを抽出, この操作を 3 回繰り返した。残渣はさらに 2 回 5 ml の石油エーテル (b. p. 36~70°C) を加えて室温で攪拌抽出した。抽出液は合して蒸発乾固した。以下の操作は“コレステロール・胆汁酸の測定”の項に準じた。

2) コレステロールおよび胆汁酸の測定

内田ら¹⁹⁾の方法に準じ, 前述の各エタノール抽出物 (胆汁, 小腸, 大腸, 糞便) の蒸発残渣に 1.25 N-NaOH

を3 ml 加えオートクレーブを用いて120°C、6時間加圧水解した。水解後5 mlのエチルエーテルで3回抽出し中性画分を得た。次いで2 N-HClで水層のpHを2以下とし5 mlのエチルエーテルで3回抽出して酸性画分を得た。

中性画分は、1% SE-30 (Gaschrom Q, 80-100 mesh) ガラスカラム (3 mm × 1.6 m) を用いて Shimadzu Gaschromatograph (Model GC-7A, 島津製作所) でガスクロマトグラフィー分析 (GLC 分析) を行ないステロールを定量した。分析条件はカラム温度が240°C, 注入口および FID 検出部の温度が290°Cであり N₂ 60-70 ml/min, H₂ 0.6 kg/cm², air 0.5 kg/cm²であったが、この条件での保持時間 (RT) はコレステロールが約10分、コプロスタノールは約9分であった。

酸性画分は diazomethane で処理し, trifluoroacetic anhydride (試薬特級, 半井化学) を0.3 ml 加えて胆汁酸を trifluoroacetate methyl ester 誘導体として GLC 分析により定量した。用いたカラムは1.5% QF-1 (Gaschrom Q, 80-100 mesh) ガラスカラムで、カラム温度は235~236°C, その他の条件はステロールの定量と同一とした。この条件での methyl trifluoroacetyl deoxycholate の RT は約10分であった。

QF-1 カラムではコール酸とβ-ミユリコール酸の RT が近似しているため1本のピークとなるので、これらを分離定量するために1.5% AN-600 (Gaschrom Q, 80-100 mesh) ガラスカラムを用いた。カラム温度は205~215°Cで、いずれも methyl ester trifluoroacetate とし、コール酸は24分、β-ミユリコール酸は28分の RT であった。

3) 直腸・結腸の腸内細菌の検索

ラットの直腸または結腸内の糞便の形状に近い内容物を採取し還元処置した輸送培地に移し培養検査に供した。培養は光岡の方法¹⁷⁾に基づいて実施し、菌数は対数 (log 10⁴/g) で表わした。

III. 実験成績

A. 6315-S の一般薬理作用

1. 一般症状の観察

1) マウスの行動に対する作用

6315-S 250 mg/kg の投与では行動に著変は認められなかったが、500~1,000 mg/kg では毛づくろい行動、自発運動の減少および体温の下降が軽度に認められた。2,500 mg/kg では投与5分後から1時間後まで自発運動の減少、体温下降、敏捷性の低下、環境変化および接

触に対する反応性の低下、姿勢異常、異常歩行、体幅緊張の低下、立毛などが軽度に認められた。これらの症状は投与2時間後より回復に向った。この間、6315-S 250~2,500 mg/kg の用量では死亡例は観察されなかった。LMOX 500 mg/kg では軽度の尿量減少が、1,000 mg/kg では敏捷性の低下、自発運動減少、異常歩行、立毛が軽度に認められた。2,500 mg/kg ではこれらの症状に加えて、体温下降が中等度に、毛づくろい行動、環境変化に対する反応性の低下が軽度に認められたがこれらの症状は投与2時間後より回復した。

2) イヌの行動に対する作用

a) 静脈注射速度5 ml/min の場合: 6315-S 500 mg/kg, 1,000 mg/kg および3,000 mg/kg の投与では静脈注射開始から4~12分経過後嘔吐が1~6回発現した。250 mg/kg では1/3例に嘔吐の発現が認められたが、125 mg/kg では嘔吐の発現は全く認められなかった (Fig. 2)。LMOX 3,000 mg/kg では注入開始3分後から35分後にわたって18回の嘔吐発現が認められた。両化合物はいずれの投与量においても嘔吐発現以外行動に影響を及ぼさなかった。

b) 静脈注射速度1 ml/min の場合: 6315-S 3,000 mg/kg の投与では注入開始20分後から2~4回の嘔吐発現が全例 (4例) に、1,000 mg/kg では2/4例に2~3回の嘔吐発現が認められたが、500 mg/kg では嘔吐の発現は全く認められなかった。LMOX 500 mg/kg, 300 mg/kg では注入開始10分後頃から8~18回の嘔吐が発現した。250 mg/kg では嘔吐の発現は認められなかった。6315-S および LMOX はともにいずれの投与量においても嘔吐発現以外行動に著しい影響を及ぼさなかった。

2. 中枢神経系におよぼす影響

1) 正常体温に対する作用

i) マウス: 6315-S 500 mg/kg では正常体温に影響は認められなかった。1,000 mg/kg では投与15分後、2,500 mg/kg 投与では5~15分後と1時間後に有意の体温下降 (0.4~0.8°C) が認められた。LMOX 1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg では投与5分後に有意の体温下降 (0.5~1.1°C) が認められた。

ii) ウサギ: 6315-S 50 mg/kg, 500 mg/kg および1,000 mg/kg では正常体温に有意の変化は認められなかった (Table 1)。LMOX 500 mg/kg でも体温に影響をおよぼさなかった。しかし6315-S 500 mg/kg では6例中4例、1,000 mg/kg では6例中2例、LMOX 500 mg/kg では6例中1例が、投与5~10日後に下痢症状や盲腸の拡張を伴って死亡した。

Fig. 2 Time course in appearance of vomitings caused by intravenously administered 6315-S in beagle dogs

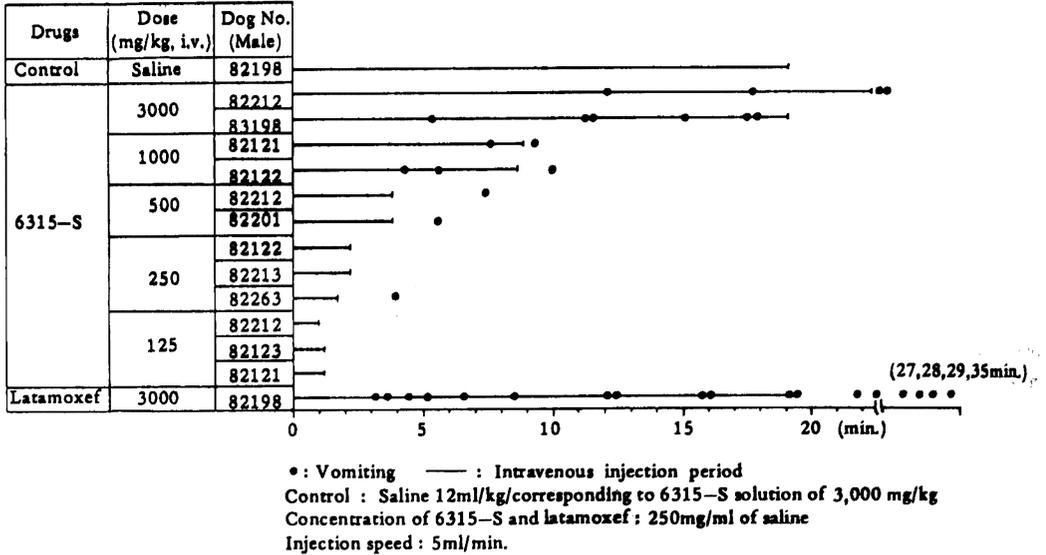


Table 1 Effects of 6315-S, 6315-S oxide and HTT on rectal temperature in rabbits

Compounds	Doses (mg/kg, i.v.)	N	Rectal temperature (°C)							
			Before	Time after administration (min)						
				15	30	60	120	180	240	300
Saline		24	38.9±0.08	39.1±0.10	39.1±0.10	39.1±0.10	39.0±0.09	39.0±0.09	39.0±0.09	39.0±0.10
6315-S	50	6	39.1±0.09	39.1±0.11	39.2±0.07	39.0±0.07	39.1±0.11	39.1±0.04	39.1±0.05	39.1±0.08
	500	6	38.9±0.15	39.0±0.19	39.0±0.17	39.0±0.16	39.2±0.19	39.1±0.14	39.0±0.14	39.0±0.18
	1,000	6	38.7±0.16	38.8±0.07	38.9±0.19	38.9±0.15	39.0±0.17	38.9±0.16	38.8±0.21	38.7±0.26
Latamoxef	500	6	38.9±0.15	39.1±0.15	39.0±0.14	38.9±0.12	38.8±0.11	39.0±0.15	39.0±0.16	39.0±0.17
6315-S oxide	50	6	38.8±0.07	38.8±0.13	38.8±0.13	38.7±0.19	38.8±0.19	38.9±0.20	38.9±0.20	39.1±0.15
	500	6	39.1±0.10	39.1±0.15	39.0±0.14	38.9±0.12	39.0±0.08	39.0±0.08	39.1±0.13	39.2±0.09
HTT	162	6	38.9±0.17	39.0±0.18	39.0±0.20	38.9±0.18	38.9±0.19	38.9±0.24	38.9±0.22	39.0±0.23

Each figure indicates the mean ± S.E.
 N: Number of animals used.

2) 発熱体温に対する作用

ECA を投与したラットの体温は投与1時間後対照群に比べ有意に下降(1.1°C)したが、その後次第に上昇し、投与6時間後の38.7°Cを最高に投与4時間後から8時間後迄著しい体温上昇(発熱作用)が続いた。6315-S 1,000 mg/kg は投与30分後と1時間後に、500 mg/kg では投与30分後にそれぞれECAの発熱体温に対して有意の解熱作用を示したが(0.7~1.0°C)、250 mg/kg 以下の用量では作用は認められなかった(Table 2)。LMOX 2,500 mg/kg の用量では投与5分後にECA発熱体温を有意に下降させた(0.7°C)が、

500~1,000 mg/kg では作用は認められなかった。

3) 自発運動に対する作用

6315-S 2,500 mg/kg では投与5分後および10分後の運動量および30分間の総運動量に有意の減少(30.3%減)が認められた。1,750 mg/kg では投与5分後の運動量に有意の減少が認められたが、30分間の総運動量には変化が認められなかった。1,000 mg/kg 投与量では自発運動に変化は認められなかった。LMOX 2,500 mg/kg では、投与5分後および10分後の運動量および30分間の総運動量に、500 mg/kg、1,000 mg/kg では投与5分後の運動量に有意の減少が認められ

Table 2 Anti-pyrexia effect of 6315-S and Latamoxef on *E. coli* anti-serum treated rats

Drugs	Doses mg/kg i.v.	No. of rats	Rectal temperature (°C)						
			Before	5	30min	1	2	3	4hr
Saline	10ml/kg	11	38.7±0.1	38.7±0.1	39.1±0.1	39.0±0.1	38.5±0.1	38.8±0.1	38.2±0.1
6315-S	100	8	38.5±0.1	38.6±0.2	38.6±0.1	39.0±0.1	38.6±0.1	38.2±0.1	38.2±0.1
	250	8	38.7±0.1	38.8±0.1	38.5±0.1	38.8±0.1	38.4±0.1	38.8±0.1	38.0±0.1
	500	8	38.9±0.2	38.4±0.1	38.8±0.1*	38.9±0.1	38.6±0.1	38.8±0.1	38.1±0.1
	1,000	8	38.4±0.2	38.5±0.1	38.1±0.1*	38.8±0.2*	38.8±0.1	38.2±0.1	38.0±0.1
Latamoxef	500	8	38.8±0.1	38.6±0.1	39.2±0.1	39.0±0.1	38.5±0.1	38.2±0.1	38.2±0.1
	1,000	8	38.9±0.1	38.4±0.1	39.1±0.1	38.9±0.1	38.4±0.2	38.1±0.1	38.0±0.1
	2,500	8	38.5±0.1	38.0±0.2*	38.9±0.8	38.9±0.1	38.4±0.1	38.2±0.2	37.9±0.2

Test drugs and saline were intravenously given 5 hour after injection of *E. coli* anti-serum.

Each figure indicated the mean ± S. E.

* : Significantly different from the control at $p < 0.01$.

た。250 mg/kg では5分後から30分後までの各運動量および総運動量に増加傾向が認められた。

4) 回転棒試験

6315-S 1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg および LMOX は1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg の各用量は回転棒試験に影響を及ぼさなかった。

5) 懸垂試験

6315-S 1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg および LMOX 1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg の各用量は懸垂試験に影響を及ぼさなかった。

6) 立ち直り反射

6315-S 1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg および LMOX 1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg の各用量では立ち直り反射に対する影響は認められなかった。

7) 抗けいれん作用

6315-S および LMOX 2,500 mg/kg の投与では抗電撃けいれんおよび抗 pentylenetetrazol けいれん作用はともに認められなかった。

8) けいれん誘発作用

6315-S は2,500 mg/kg で pentylenetetrazol および bemegrade との間に20%のけいれん誘発作用を示したが、電撃および picrotoxin によるけいれんには影響がなく、1,000 mg/kg ではけいれん誘発作用は認められなかった。LMOX 2,500 mg/kg では、電撃、pentylenetetrazol, picrotoxin との間にそれぞれ50%, 30%, 20%のけいれん誘発作用が認められた。1,000 mg/kg でも電撃, bemegrade および picrotoxin との間にそれぞれ30%, 20%, 30%のけいれん誘発作用が認められたが、500 mg/kg および 750 mg/kg では作用は認められなかった。なお電撃による強直性伸展けいれんの潜伏時間が対照群の1~2秒に比べ多少延長(30秒~5分)される傾向が認められた。

9) 鎮痛作用

6315-S および LMOX の1,000 mg/kg および 2,500 mg/kg では HAFNER 変法による鎮痛作用は認められなかった。酢酸 writhing 法では6315-S 1,750~2,500 mg/kg で10%の鎮痛作用が認められたが、1,000 mg/kg では作用は認められなかった。LMOX は1,000 mg/kg, 1,750 mg/kg, 2,500 mg/kg でそれぞれ writhing を10%, 10%, 20%抑制し鎮痛効果がみられたが、500 mg/kg では鎮痛作用は認められなかった。

10) 強化麻酔作用

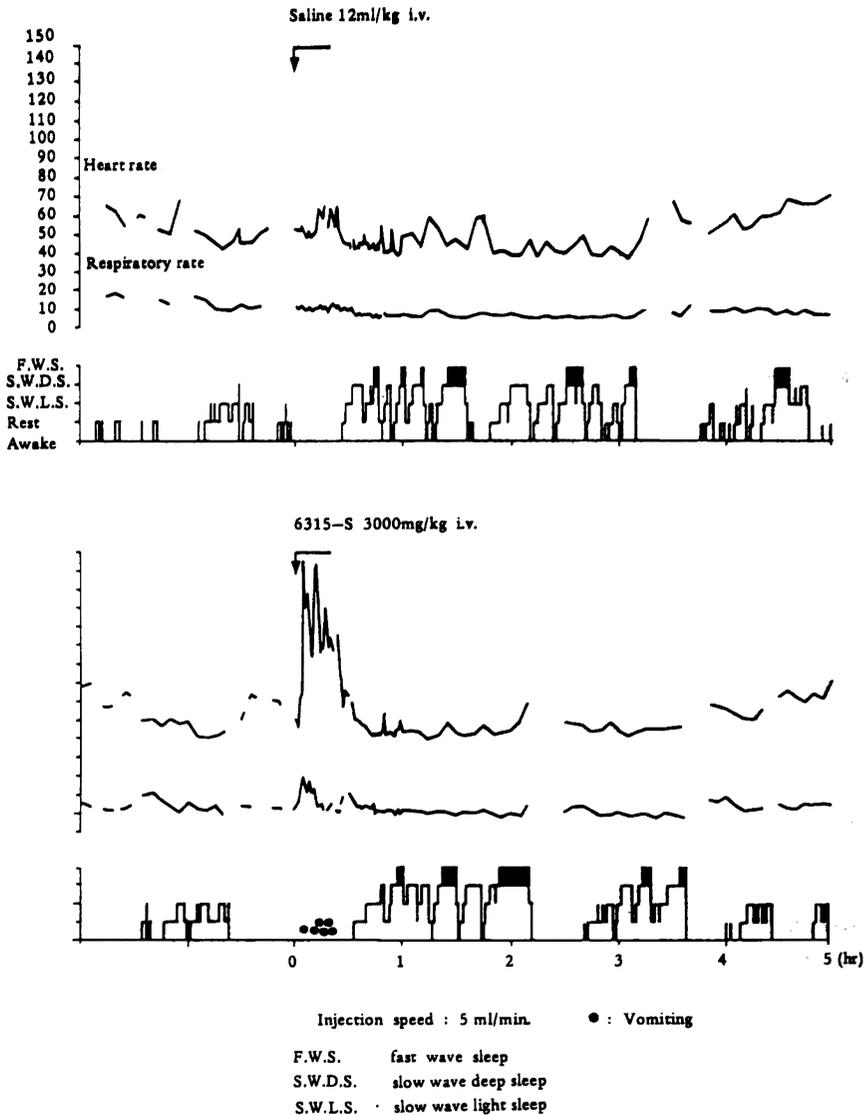
6315-S 2,500 mg/kg では投与5, 15, 30分後にそれぞれ30%, 0%, 0%の強化麻酔作用と、9分1秒, 6分46秒, 5分8秒の深麻酔時間を示し、ともに投与5分後に最大効果が認められ対照群との間に有意の延長作用が認められた。したがって以下の実験では各薬物の前処置時間を5分に設定した。

6315-S および LMOX の各用量の注射5分後に thiopental sodium 35 mg/kg を静脈注射し、強化麻酔作用を調べた。6315-S 2,500 mg/kg 投与5分後に30%の強化麻酔作用が認められたが、1,750 mg/kg 以下の用量では作用は認められなかった。一方、麻酔からの回復時間は1,750 mg/kg, 2,500 mg/kg ではそれぞれ5分21秒および9分1秒となり、いずれも有意の延長が認められた。LMOX は2,500 mg/kg で10%の強化麻酔作用を示したが、500 mg/kg, 1,000 mg/kg の用量では作用は認められなかった。

11) 識別条件反応に対する作用

6315-S 1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg および LMOX 1,000 mg/kg, 2,500 mg/kg の各用量では avoidance loss は全て10%以内に止り、条件回避反応に対して著しい影響を及ぼさなかった。

Fig. 3 Changes of heart rate, respiratory rate and electroencephalographic sleep-wakefulness cycles caused by single shot injection of 3,000 mg/kg of 6315-S in the beagle dog



12) 脊髄反射に対する作用

6315-S および LMOX 2,000 mg/kg では脊髄反射の単シナプスおよび多シナプス反射に影響を及ぼさなかった。

13) 脳波を主としたイヌのポリグラムに対する作用

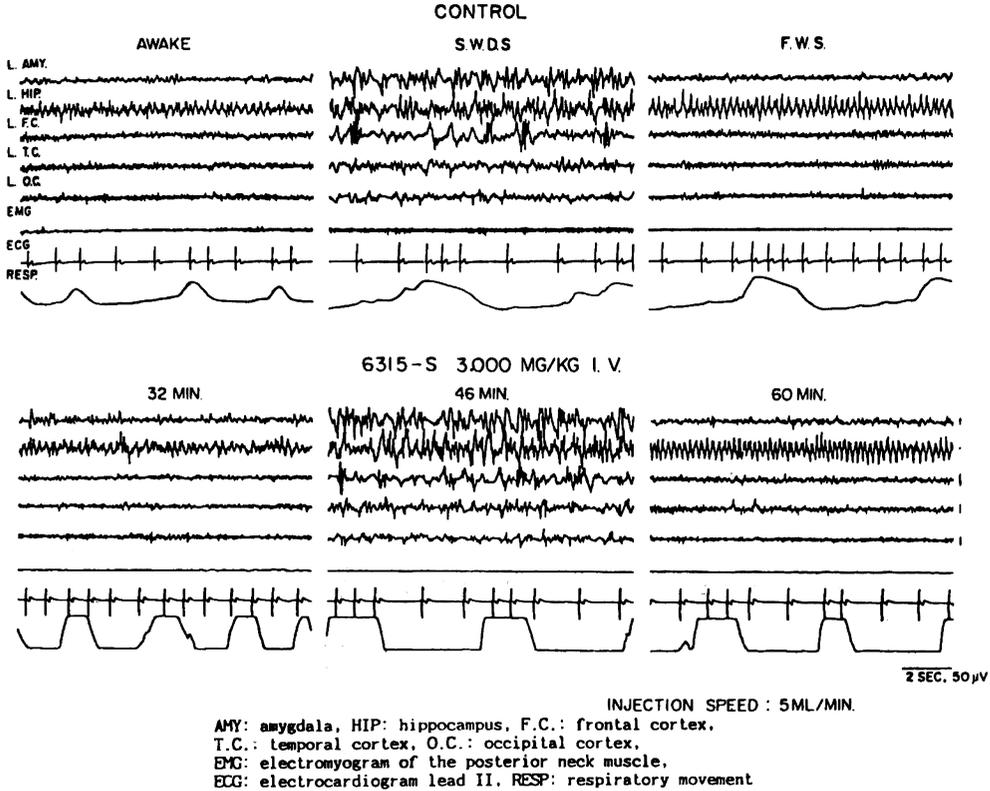
6315-S 3,000 mg/kg を 1 ml/min または 5 ml/min の速度で静脈注射した。いずれの投与群において

も注射続行中イヌは覚醒的になるが、注入終了後は投与前とほぼ同じ睡眠-覚醒周期を示し (Fig. 3), 各脳波レベルにおける脳波パターンにも著変が認められなかった (Fig. 4)。心拍数は嘔吐発現時期にのみ著明に増加したが呼吸数に著変は認められなかった。

3. 呼吸・循環器系に対する影響

1) 無麻酔イヌの呼吸、血圧および心電図に対する作用

Fig. 4 Polygram before and after intravenously administered 3,000 mg/kg of 6315-S in the beagle dog



a) 呼吸数: 6315-S 1,000 mg/kg および 2,000 mg/kg では呼吸数に変化は認められなかった。

b) 血圧: 6315-S 1,000 mg/kg では注入開始より注入終了時まで昇圧傾向があり, 2,000 mg/kg では注入5分後から注入終了時まで有意の昇圧が認められたが, 注入終了後は速やかに元のレベルに回復した (Table 3-A, B)。

c) 心拍数: 6315-S 1,000 mg/kg では注入開始より注入終了時まで心拍数の増加傾向が認められた。2,000 mg/kg では注入5分後から注入終了時まで心拍数は有意に増加したが, 20分後には投与前のレベルに回復した (Table 3-B)。

d) 心電図波形: 6315-S 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg では心電図波形に変化は認められなかった。

2) 麻酔ネコの呼吸・血圧および心電図に対する作用

i) 累積投与

a) 呼吸数および呼吸量: 6315-S 100 mg/kg, 300

mg/kg, 1,000 mg/kg の累積投与では呼吸数および呼吸量に著明な変化は認められなかった (Fig. 5)。LMOX 100 mg/kg, 300 mg/kg では呼吸数および呼吸量に変化は認められなかったが, 1,000 mg/kg では呼吸数および呼吸量は投与前に比べそれぞれ最大7 rates/min (29%減), 314 ml/min (33%減) の減少を来した。しかし, 15分後以降は呼吸数および呼吸量ともに投与前のレベルに回復した。

b) 血圧: 6315-S 100 mg/kg, 300 mg/kg では瞬時血圧および平均血圧に著変は認められなかったが, 1,000 mg/kg では収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧はそれぞれ 8 mmHg (10%減), 20 mmHg (16%減), 10 mmHg (7%減) の下降を示した。この中, 投与直後の拡張期血圧の下降は有意の変化であった (Table 4, Fig. 6)。LMOX 100 mg/kg, 300 mg/kg では瞬時血圧ならびに平均血圧に著変は認められなかったが, 1,000 mg/kg では収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧

Table 3 - A Effects of intravenous administration of 1,000 mg/kg of 6315-S on respiration, blood pressure and heart rate in conscious dogs

Compounds	Parameters	Time after infusion start (min)														
		Before -5	0	1	2	3	5	stop	8	10	15	20	30	45	60	
6315-S 1,000 mg/kg (n=5)	RR (rate/min)	36 ±13.0	43 ±17.7	39 ±12.2	34 ±9.6	32 ±11.2	26 ±6.0	30 ±7.4	29 ±5.5	34 ±11.5	29 ±12.1	31 ±9.0	40 ±17.5	34 ±14.0	32 ±14.5	
	SRP (mmHg)	133.0 ±9.7	133.0 ±9.9	136.5 ±8.8	138.5 ±8.7	142.0 ±9.8	145.5 ±10.8	147.5 ±10.1	151.5 ±11.4	138.5 ±10.2	139.5 ±9.1	138.5 ±10.2	138.0 ±10.2	131.5 ±10.3	130.5 ±8.9	130.0 ±9.5
	DBP (mmHg)	90.0 ±11.9	89.5 ±11.5	94.5 ±9.9	97.5 ±10.4	101.0 ±10.7	108.0 ±11.8	108.5 ±10.5	114.5 ±9.9	103.5 ±9.4	98.0 ±11.5	98.0 ±12.1	98.0 ±11.5	91.0 ±12.5	91.5 ±11.1	92.5 ±11.1
	MBP (mmHg)	106.0 ±11.5	105.0 ±11.2	109.5 ±10.1	112.5 ±10.4	116.5 ±11.2	123.0 ±11.9	124.5 ±11.6	129.5 ±11.0	118.0 ±10.5	114.5 ±11.7	115.0 ±11.7	107.0 ±12.0	107.0 ±12.0	107.0 ±11.0	107.5 ±11.5
	HR (beats/min)	99 ±10.3	89 ±8.4	98 ±9.9	97 ±8.2	99 ±11.9	118 ±15.7	126 ±17.7	125 ±12.0	101 ±8.2	89 ±10.3	82 ±9.1	81 ±6.0	82 ±7.4	81 ±6.0	79 ±6.9
2.82% NaCl 4 ml/kg (n=5)	RR (rate/min)	34 ±9.3	34 ±12.7	36 ±12.4	38 ±10.2	32 ±8.3	30 ±9.2	28 ±8.0	30 ±8.8	34 ±10.0	36 ±15.7	32 ±13.2	25 ±5.2	37 ±9.5	29 ±8.8	
	SRP (mmHg)	139.0 ±4.7	138.0 ±6.2	142.0 ±6.0	140.0 ±4.9	140.0 ±5.4	139.5 ±6.0	141.0 ±6.1	143.5 ±5.9	138.5 ±5.3	135.5 ±4.4	135.5 ±4.6	136.5 ±6.8	142.5 ±6.7	138.5 ±7.0	
	DBP (mmHg)	83.0 ±4.1	82.0 ±5.1	86.0 ±4.4	82.0 ±2.8	83.5 ±3.8	84.5 ±5.0	88.0 ±5.6	88.5 ±4.9	84.5 ±4.7	82.5 ±4.7	81.5 ±4.2	81.5 ±5.9	87.0 ±4.1	83.0 ±5.7	
	MBP (mmHg)	102.0 ±4.0	101.5 ±5.2	106.0 ±4.9	103.5 ±3.3	102.5 ±4.0	104.0 ±4.9	106.0 ±5.2	109.0 ±4.7	105.0 ±4.7	102.5 ±4.1	103.0 ±4.1	102.5 ±5.6	108.0 ±4.7	103.5 ±5.4	
	HR (beats/min)	90 ±6.5	86 ±6.9	94 ±7.7	86 ±6.6	91 ±5.5	90 ±7.5	82 ±7.2	95 ±7.9	89 ±8.9	88 ±8.9	90 ±8.0	88 ±4.9	90 ±7.4	88 ±4.9	79 ±3.9

Each figure indicates the mean±S. E. of five animals.

RR: respiratory rate

MBP: mean blood pressure

SRP: systolic blood pressure

IUT: heart rate

DBP: diastolic blood pressure

Table 3 -B Effects of intravenous administration of 2,000 mg/kg of 6315-S on respiration, blood pressure and heart rate in conscious dogs

Compounds	Parameters	Time after infusion start (min)													
		Before -5	0	1	2	3	5	8	10	15	20	25	30	45	60
6315-S 2,000 mg/kg (n=3)	IRL (rate/min)	35	40	30	41	37	35	36	29	22	25	23	21	19	
	SBP (mmHg)	135.0	136.7	144.2	150.0	148.3	150.0	150.8	155.0	161.7	152.5	145.8	141.7	133.3	127.5
	DBP (mmHg)	81.7	85.0	94.2	97.5	96.7	104.2	104.2	111.7	111.7	106.7	99.2	95.0	88.3	80.0
	MBP (mmHg)	103.3	105.8	115.8	118.3	119.2	124.2	125.0	130.0	134.2	126.7	119.2	114.2	105.8	100.0
	HR (beats/min)	106	105	129	124	125	176	180	180	143.7	144	107	88	85	80
	IRL (rate/min)	39	35	37	38	38	38	26	30	28	32	39	45	40	35
2.82% NaCl 8 ml/kg (n=8)	SBP (mmHg)	150.8	145.0	151.7	150.8	151.7	150.8	148.3	149.2	148.3	159.2	158.3	156.7	145.0	142.5
	DBP (mmHg)	87.5	83.3	92.5	89.2	87.5	91.7	90.8	93.3	95.0	103.3	99.2	105.0	87.5	84.2
	MBP (mmHg)	110.8	104.2	113.3	110.8	111.7	113.3	112.5	115.8	116.7	127.5	122.5	119.2	110.8	106.7
	HR (beats/min)	92	90	96	99	93	95	101	101	99	107	99	97	88	84.7

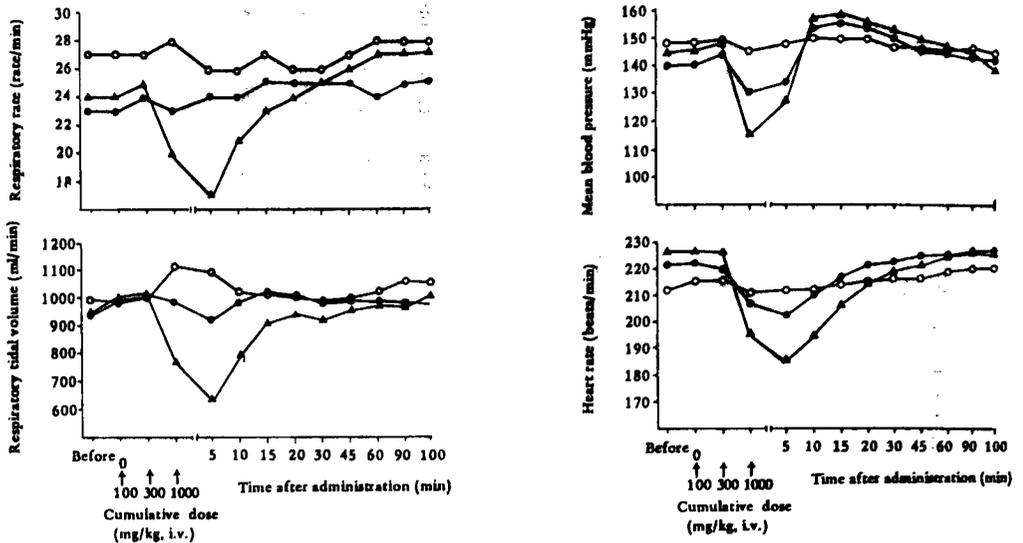
Each figure indicates the mean of three animals

IRL: respiratory rate MBP: mean blood pressure

SBP: systolic blood pressure IIR: heart rate

DBP: diastolic blood pressure

Fig. 5 Effects of intravenous administration of 6315-S and Latamoxef on respiratory rate, respiratory tidal volume, mean blood pressure and heart rate in anesthetized cats



○: 4.95% NaCl ●: 6315-S ▲: Latamoxef

Significant difference from pre-drug control (before), * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

にそれぞれ 27 mmHg (15%減), 35 mmHg (28%減), 29 mmHg (20%減) の下降が認められ, とくに投与直後の収縮期, 拡張期および平均血圧は有意の下降であった。しかし 45 分後以降はほぼ投与前のレベルに回復した。

c) 心拍数: 6315-S 100 mg/kg, 300 mg/kg では心拍数に変化は認められなかった。1,000 mg/kg では投与 5 分後に心拍数は最大 20 beats/min (9%減) 減少したが有意の変化ではなく 15 分後以降はほぼ投与前の値に回復した。LMOX 100 mg/kg, 300 mg/kg では心拍数に変化は認められなかったが, 1,000 mg/kg では心拍数が投与直後から 10 分後まで有意に減少し 5 分後には最大 41 beats/min (18%減) の減少を示した。しかし 45 分後以降はほぼ投与前の値に回復した。

d) 心電図波形: 6315-S 1,000 mg/kg で QT 間隔の延長と ST 部分および T 波の軽度の上昇が認められた。LMOX 1,000 mg/kg では PQ 間隔および QT 間隔の延長と ST 部分および T 波の軽度の上昇が認められた (Table 5)。

ii) 単回投与

6315-S 500 mg/kg, 750 mg/kg では呼吸, 血圧お

よび心拍数に変化は認められなかった。1,000 mg/kg では投与 2 分後収縮期血圧および拡張期血圧の軽度の低下と 10~30 分後に脈圧の増大を伴い上昇に転ずる傾向が認められたが, いずれも有意の変化ではなかった。LMOX 500 mg/kg では呼吸, 血圧および心拍数に変化は認められなかったが, 750 mg/kg では投与直後~5 分後に呼吸数, 呼吸量, 拡張期血圧, 平均血圧および心拍数の減少傾向がみられ, 1,000 mg/kg では投与 2 分後に収縮期血圧および拡張期血圧は有意に低下し, その後脈圧の増大を伴い上昇に転ずる傾向が認められた。

3) モルモット摘出右心房標本に対する作用

6315-S 10^{-4} g/ml, 10^{-3} g/ml の濃度では著しい変力作用および変時作用は認められなかった。 10^{-2} g/ml の高濃度では投与 1~5 分後に最大 17.0% の陰性変力作用が認められたが, 変時作用は認められなかった (Table 6)。LMOX 10^{-4} g/ml の濃度では変力および変時作用は認められなかったが 10^{-3} g/ml の濃度では投与 20~30 分後に 11.2%, 10^{-2} g/ml の高濃度では投与 1~30 分後に 23.8% の陰性変力作用が認められたが, 変時作用は認められなかった。

4) ネコの自律神経系に対する作用

Table 5 Effects of 6315-S and Latamoxef on electrocardiogram in anesthetized cats

Drugs	Doses	Heart rate (beats/min)		PQ-interval (msec)		QT-interval (msec)		ST-T segment
		Before	After	Before	After	Before	After	
4.95% NaCl	4ml/kg	212±8	210±10	75±2	77±2	179±4	180±4	No effect (5)
6315-S	1,000mg/kg	222±8	202±10	77±2	82±8	180±8	198±8*	Rise (3) No effect (2)
Latamoxef	1,000mg/kg	226±9	185±7**	76±2	85±2**	175±4	230±4***	Rise (4) No effect (1)

Each figure indicates the mean ± S.E. of five experiments.

*, **, *** : Significantly different from pre-drug control (before) at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively.

Numerals in parentheses show the number of animals in which the effect was seen.

Table 6 Effects of 6315-S and Latamoxef on spontaneous contractions of isolated guinea pig right atrium

Drugs	Conc. (g/ml)	No. of exp.	Inotropic effect (%)		Chronotropic effect (%)	
			Max. change	Time (min)	Max. change	Time (min)
6315-S	10^{-4}	6	-2.6±1.5	20	-1.6±0.6	15
	10^{-3}	6	-5.7±2.9	30	-3.9±0.9	30
	10^{-2}	8	-17.0±1.8	1	-3.7±1.9	20
Latamoxef	10^{-4}	6	-4.6±2.6	30	-0.9±0.6	15
	10^{-3}	6	-11.2±1.6	25	-1.8±0.9	20
	10^{-2}	8	-23.8±1.7	2	-0.1±1.0	1
Epinephrine	10^{-8}	12	+69.8±6.5	1	+43.4±3.5	5
Acetylcholine	10^{-8}	12	-52.1±4.4	1	-8.2±2.0	5

Each figure indicates the mean ± S.E.

+ : increase, - : decrease

i) 交感神経節前線維刺激による瞬膜収縮に対する作用: 6315-S および LMOX 1,000 mg/kg はいずれも交感神経節前線維刺激による瞬膜収縮に対して影響をおよぼさなかった。

ii) 迷走神経刺激による降圧反応および徐脈に対する作用: 6315-S および LMOX 1,000 mg/kg はいずれも迷走神経刺激による降圧反応および徐脈に対して有意

の変化をおよぼさなかった。

4. 平滑筋系におよぼす影響

1) マウス小腸内炭素末輸送能に対する作用

6315-S および LMOX 1,000 mg/kg では炭素末輸送能に有意の影響をおよぼさなかった。2,500 mg/kg ではいずれにおいても炭素末輸送能の亢進傾向が認められた (Fig. 7)。

Fig. 7 Effects of 6315-S and Latamoxef on the passage of charcoal meal in mouse small intestine

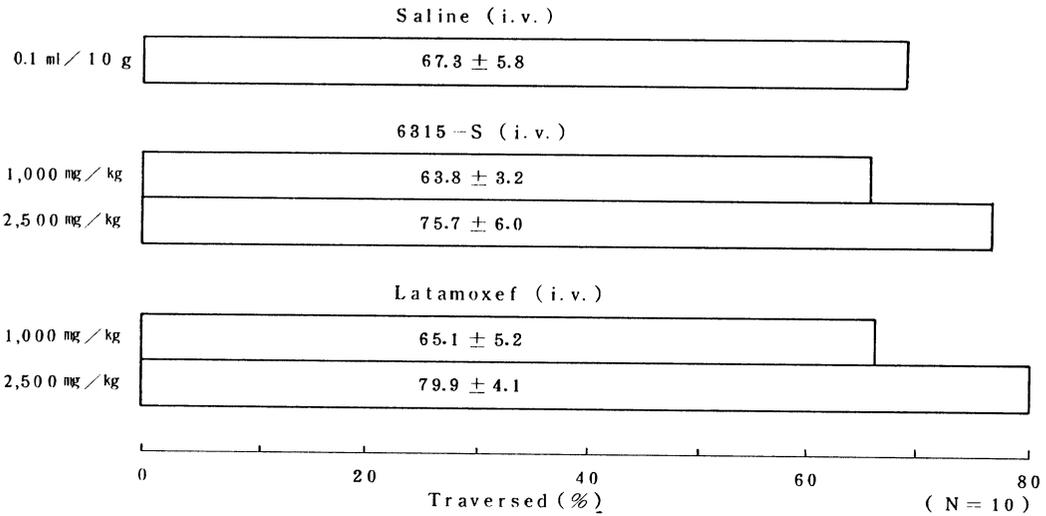
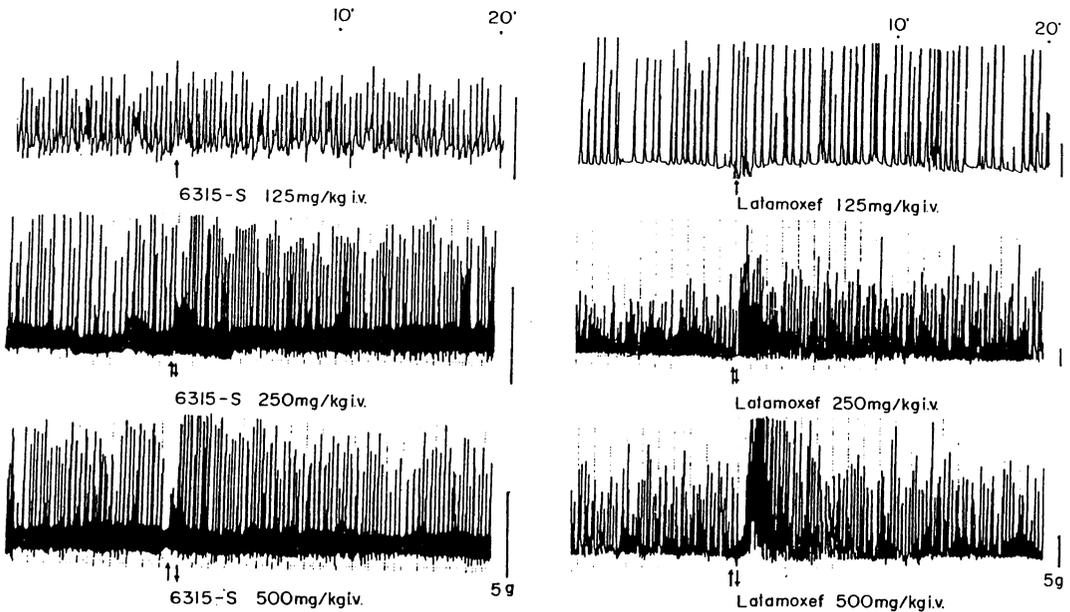


Fig. 8 Effects of 6315-S and Latamoxef on spontaneous motility of the rabbit stomach in situ



2) ウサギ生体位胃運動に対する作用

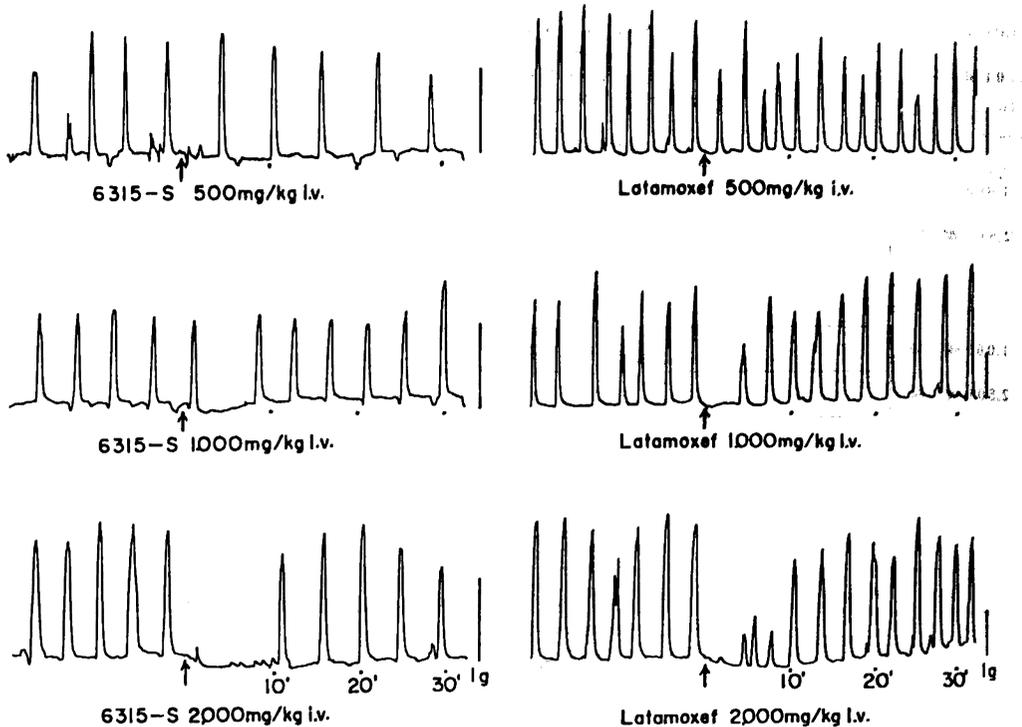
6315-S 125 mg/kg では胃運動に変化が認められなかった。250 mg/kg では4/7例に軽度の胃運動の亢進が一過性に認められた。500 mg/kg では7例全例に胃運動の亢進(収縮頻度の増加)が認められた (Fig. 8)。

LMOX 125 mg/kg では胃運動に変化は認められなかったが、250 mg/kg および 500 mg/kg では胃運動の一過性の亢進が認められた。

3) ウサギ摘出回腸自動運動に対する作用

6315-S および LMOX はともに 10^{-4} M, および 10^{-3}

Fig. 9 Effects of 6315-S and Latamoxef on spontaneous motility of pregnant rat uterus in situ



Mの高濃度でも自動運動に全く影響が認められなかった。

4) モルモット摘出回腸の各種拘縮薬による拘縮に対する作用

6315-S および LMOX はともに 10^{-4} M, 10^{-3} M の高濃度で ACh, Hist および BaCl₂ による拘縮に対して影響をおよぼさなかった。

5) ラット生体位子宮に対する作用

妊娠子宮: 6315-S 500 mg/kg では自動運動に影響が認められなかった。1,000 mg/kg では 1/6 例に, 2,000 mg/kg では 5/6 例に自動運動の一過性の抑制が認められたが, 10 分以内に回復した。LMOX 500 mg/kg では自動運動に変化はなく, 1,000 mg/kg では 2/6 例に, 2,000 mg/kg では 4/6 例に一過性の抑制が認められた (Fig. 9)。

非妊娠子宮: 6315-S 500 mg/kg では自動運動に変化はなく, 1,000 mg/kg では 1/6 例に, 2,000 mg/kg では 5/6 例において一過性の抑制が認められたが10分後には回復した。LMOX 500 mg/kg では 1/6 例, 1,000

mg/kg では 4/6 例, 2,000 mg/kg では全例 (5例) に一過性の抑制が認められた (Fig.10)。

6) ラット摘出子宮運動に対する作用

6315-S および LMOX はともに 10^{-3} M の高濃度においても摘出妊娠および非妊娠子宮の自動運動に影響をおよぼさなかった。

7) モルモット摘出気管に対する作用

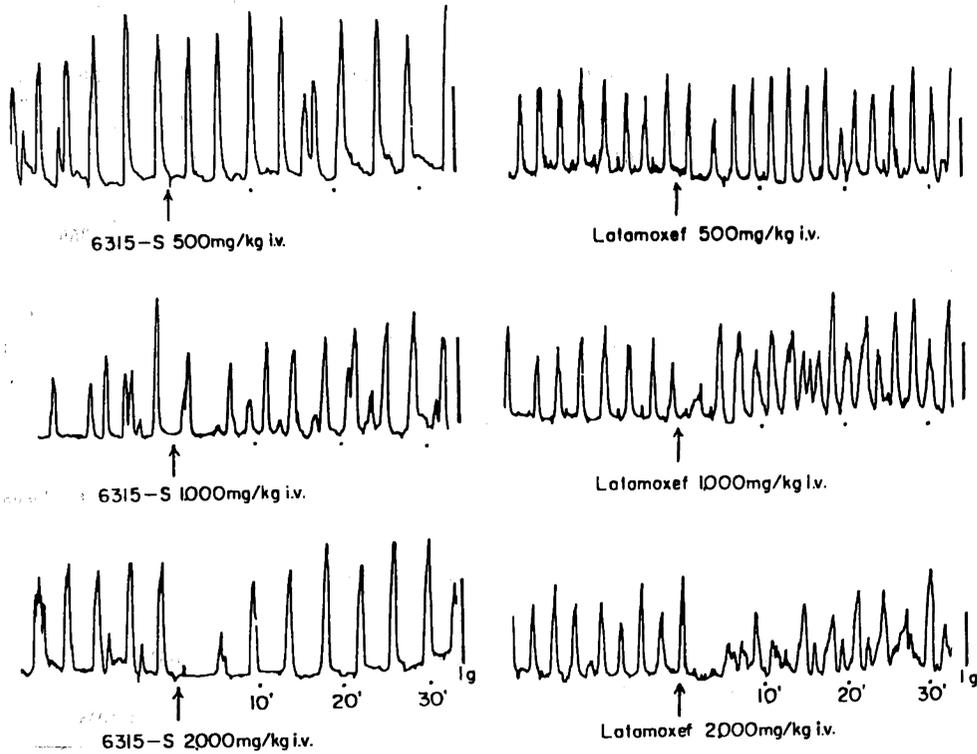
6315-S は 3×10^{-4} M 以上の高濃度ではあるが濃度に応じた気管平滑筋の弛緩を来し, 10^{-2} M では約 90% の弛緩を示した。LMOX では 10^{-3} M 濃度から弛緩作用が現われ, 10^{-2} M では 6315-S の約 55% の弛緩作用を示した。両薬物による弛緩作用は propranolol 10^{-5} M 60 分前処置によって影響を受けなかった。

5. 神経筋接合部におよぼす影響

1) ラットの坐骨神経筋標本に対する作用

6315-S および LMOX はともに 1,000 mg/kg まで坐骨神経・筋標本に対して影響を及ぼさなかった。2,000 mg/kg では両薬物ともきわめて軽度の収縮抑制を示したが 30 分以内に元のレベルに回復した。

Fig.10 Effects of 6315-S and Latamoxef on spontaneous motility of nonpregnant rat uterus in situ



2) ラット横隔膜神経・筋標本に対する作用

6315-S および LMOX はともに 10^{-3} M の高濃度で全く作用を示さなかった。

6. 腎機能におよぼす影響

0.45%食塩水負荷ラットの尿量, 電解質排泄ならびに creatinine 排泄に対する作用

薬物がいずれも Na 塩であることを考慮して対照群には 3.72%食塩液を投与し比較を行なった。尿量は 6315-S 1,000 mg/kg および 2,000 mg/kg で変化しなかったが, LMOX および CEZ 1,000 mg/kg では有意に増加した。CMZ 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg では尿量に変化は認められなかった。

Na の尿中排泄は 6315-S および CMZ 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg で有意の変化は認められなかった。CEZ では 2,000 mg/kg で, LMOX では 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg で Na の尿中排泄が増加した。K の尿中排泄は 6315-S, LMOX および CEZ の 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg で変化がなく, CMZ 2,000 mg/kg では減少した。Cl の尿中排泄は, 6315-S, CMZ および

CEZ の 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg でいずれも低下した。LMOX 1,000 mg/kg では Cl の尿中排泄は変化なく 2,000 mg/kg で低下した。無機リン排泄は 6315-S, CMZ および CEZ 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg で変化がなかった。LMOX 1,000 mg/kg で無機リン排泄の増加が認められたが 2,000 mg/kg では変化しなかった。

Creatinine の尿中排泄は 6315-S および LMOX の 1,000 mg/kg でともに変化しなかったが, 6315-S 2,000 mg/kg および CMZ と CEZ の 1,000 mg/kg 以上では増加した。

浸透圧は 6315-S, LMOX および CMZ の 1,000 mg/kg および 2,000 mg/kg で 3.72%食塩液投与群との間には差違が認められなかった。CEZ 1,000 mg/kg と 2,000 mg/kg では対照群より低い値を示した。

尿 pH はいずれも 6.4~6.8 で著しい変化は認められなかった (Table 7-A, B)。

7. 胆汁分泌におよぼす影響

1) 一般所見

Table 7-A Effects of intravenous administration of 1,000 mg/kg of 6315-S and related compounds on urine volume and urinary Na, K, Cl, creatinine, osmolar excretions and pH in 0.45% NaCl-loaded rats

Parameters	3.72% NaCl (4ml/kg)	6315-S (1,000mg/kg)	LMOX (1,000mg/kg)	CMZ (1,000mg/kg)	CEZ (1,000mg/kg)
No. of rats	8	8	8	8	8
Body weight (g)	261 ± 2.8	262 ± 2.4	262 ± 2.2	260 ± 2.8	261 ± 2.8
Urine volume/5hr (ml/100gBW)	4.3 ± 0.19	4.7 ± 0.18	5.2 ± 0.10*	4.3 ± 0.13	5.0 ± 0.14*
Urine Na (μEq/100gBW)	336 ± 26.7	365 ± 18.6	537 ± 26.7*	375 ± 14.8	356 ± 15.6
Urine K (μEq/100gBW)	216 ± 14.4	235 ± 8.8	226 ± 6.6	204 ± 6.9	207 ± 13.7
Urine Cl (μEq/100gBW)	491 ± 31.4	376 ± 19.1*	414 ± 27.7	373 ± 12.4*	328 ± 15.9*
Urine Pi (ng/100gBW)	1.99 ± 0.14	2.46 ± 0.14	2.66 ± 0.15*	2.18 ± 0.12	2.32 ± 0.23
Urine creatinine (μg/100gBW)	1027 ± 55	1031 ± 43	1016 ± 35	2416 ± 76*	1526 ± 50*
Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	537 ± 34.9	504 ± 19.4	495 ± 13.2	531 ± 18.3	445 ± 12.9*
(μOsm/100gBW)	2275 ± 127	2342 ± 68	2574 ± 73	2259 ± 32	2218 ± 78
Urine pH	6.6 ± 0.10	6.8 ± 0.09	6.6 ± 0.05	6.8 ± 0.09	6.7 ± 0.08

Each figure indicates the mean ± S.E.

* : Significantly different from 3.72% NaCl at $p < 0.05$

Table 7-B Effects of intravenous administration of 2,000 mg/kg of 6315-S and related compounds on urine volume and urinary Na, K, Cl, creatinine, osmolar excretions and pH in 0.45% NaCl-loaded rats

Parameters	3.72% NaCl (8ml/kg)	6315-S (2,000mg/kg)	LMOX (2,000mg/kg)	CMZ (2,000mg/kg)	CEZ (2,000mg/kg)
No. of rats	8	8	8	8	8
Body weight (g)	274 ± 2.5	275 ± 3.7	276 ± 3.1	275 ± 3.6	275 ± 3.6
Urine Volume/5hr (ml/100gBW)	4.9 ± 0.25	5.4 ± 0.17	5.8 ± 0.15	5.1 ± 0.26	6.6 ± 0.16*
Urine Na (μEq/100gBW)	474 ± 30.2	503 ± 10.9	824 ± 30.1*	519 ± 16.3	587 ± 33.3*
Urine K (μEq/100gBW)	194 ± 7.8	205 ± 10.1	206 ± 8.6	156 ± 9.2*	197 ± 14.1
Urine Cl (μEq/100gBW)	721 ± 44.6	467 ± 13.7*	557 ± 25.9*	468 ± 20.7*	505 ± 19.6*
Urine Pi (ng/100gBW)	2.18 ± 0.08	2.77 ± 0.12	2.90 ± 0.13	2.18 ± 0.18	3.08 ± 0.28
Urine creatinine (μg/100gBW)	921 ± 15	1017 ± 29*	965 ± 35	4769 ± 156*	1783 ± 33*
Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	543 ± 20.4	522 ± 18.4	561 ± 8.0	519 ± 20.2	440 ± 6.3*
(μOsm/100gBW)	2654 ± 72	2796 ± 66	3248 ± 85*	2623 ± 81	2910 ± 88*
Urine pH	6.5 ± 0.04	6.4 ± 0.06	6.5 ± 0.06	6.5 ± 0.06	6.6 ± 0.09

Each figure indicates the mean ± S.E.

* : Significantly different from 3.72% NaCl at $p < 0.05$

ラットの体重は6315-S, CTX および CMD の300 mg/kg 8日間連続投与により微増, LMOX では増加しなかったが, 生理食塩液投与群では14g増加した。

摂餌量は6315-S および LMOX では投与前に比べ減少したが, 生理食塩液, CTX および CMD では摂餌量に変化は認められなかった。糞の排泄量はいずれの薬物

Table 8 Effects of 6315-S and related compounds on distribution and pool size of bile acids in rats

	Control	6315-S	Latamoxef	Cefotaxime	Cefamandole
No. of rats	5	5	5	5	5
Pool size (μg/rat)	73.89 ± 2.64	97.24 ± 2.21*	94.82 ± 2.23*	104.72 ± 3.97*	107.82 ± 2.94*
Bile	8.21 ± 0.56 (11.2%)	8.94 ± 0.61 (9.2%)	6.52 ± 0.52 (6.8%)*	7.85 ± 0.57 (7.5%)*	8.18 ± 0.80 (7.6%)*
Small intestine	62.95 ± 3.09 (85.0%)	86.44 ± 1.88* (88.9%)*	84.45 ± 1.82* (89.1%)*	92.73 ± 4.21* (89.5%)*	96.05 ± 3.28* (89.4%)*
Large intestine	2.74 ± 0.58 (3.7%)	1.86 ± 0.29 (1.9%)	3.85 ± 0.21 (4.2%)	3.01 ± 0.14 (3.0%)	3.14 ± 0.63 (2.9%)

Each figure indicates the mean ± S.E.

Numerals in parentheses represent the percent of total bile acids.

* : Significantly different from the control at $p < 0.05$.

においても投与開始2日間量に有意の減少が認められたが、この減少は一過性で投与最終の2日間量はほぼ投与前の排泄量に回復した。剖検では、いずれの薬物においても盲腸が肥大し、大腸の重量は生理食塩液投与群の約2倍であった。

2) プールサイズと体内分布

6315-S, LMOX, CTX および CMD のいずれにおいても胆汁酸のプールサイズは生理食塩液投与群に比べ有意に増加した。胆汁酸の大部分は小腸に分布し、次いで胆汁中に多く大腸のそれは6315-Sで全量の約2%であった (Table 8)。

3) 胆汁酸プールの組成

6315-S および LMOX ではコール酸系胆汁酸 (CA) およびケノデオキシコール酸系胆汁酸 (CDCA) の割合に有意の変化は認められなかったが、CTX および CMD ではコール酸系胆汁酸の割合が生理食塩液投与群に比べて有意に減少しケノデオキシコール酸系胆汁酸の割合が増加したため CA/CDCA 比は生理食塩液投与群に比べて有意に低下した (Table 9)。いずれの薬物においてもコール酸系胆汁酸ではデオキシコール酸の割合が消滅し、3 α , 12 α -dihydroxy-7-oxo-5 β -cholanoic acid および3 α , 7 β , 12 α -trihydroxy-5 β -cholanoic acid の割合は有意に減少した。しかしコール酸には変化がみられなかった。ケノデオキシコール酸系胆汁酸では β -ミュリコール酸の割合が増加した。コール酸系胆汁酸と同様に ω -ミュリコール酸やリ

トコール酸などの2次胆汁酸は減少または消滅した。

4) 胆汁の流量および胆汁脂質

最終投与より24時間後の各薬物投与群と生理食塩液投与群の胆汁流量の差は6315-Sで0.2 ml/hr, LMOXで0.3 ml/hr, CTXで0.1 ml/hr およびCMDで0.2 ml/hr であり、いずれも胆汁流量は有意に減少した。6315-S, CTX および CMD では胆汁中のコレステロール、磷脂質および胆汁酸の分泌量に変化が認められなかったが、LMOX ではコレステロールおよび磷脂質の分泌量は有意に減少し胆汁酸の分泌量も減少傾向を示した (Table 10)。なお、胆汁酸の組成ではいずれの薬物においてもコール酸系胆汁酸の割合は減少しケノデオキシコール酸系胆汁酸の割合が増加したので CA/CDCA 比は生理食塩液投与群に比べ有意に低下した。

5) 糞中の胆汁酸とステロール

糞への胆汁酸の総排泄量はいずれの薬物においても投与2日目より連続投与最終日まで生理食塩液投与群の約1/2に減少した (Fig.11)。またコプロスタノールとコレステロール量はCTX, CMD, 6315-S, LMOX の順に2日目より有意に減少したが連続6~8日目には回復傾向を示した (Fig.12)。

Table 11 に示すようにいずれの薬物でもデオキシコール酸およびリトコール酸は検出限界以下に減少し、 ω -ミュリコール酸の割合も著明に減少したが、コール酸の割合は著しく増加した。

6) 腸内細菌について

Table 9 Effects of 6315-S and related compounds on composition of bile acids pool in rats

	Control	6315-S	Latamoxef	Cefotaxime	Cefamandole
No. of rats	5	5	5	5	5
Cholic acid group (%)	51.7 ± 1.1	48.0 ± 1.8	47.9 ± 1.4	46.3 ± 0.6*	46.1 ± 0.5*
Deoxycholic acid	3.6 ± 0.8	0	0	0	0
Cholic acid	48.9 ± 0.9	45.4 ± 1.8	45.2 ± 1.8	42.8 ± 0.1	43.9 ± 0.5
3 α , 12 α -Dihydroxy-7-oxo-	1.5 ± 0.08	1.0 ± 0.11*	1.0 ± 0.12*	1.2 ± 0.05*	0.9 ± 0.12*
3 α , 7 β , 12 α -Trihydroxy-	2.7 ± 0.20	1.6 ± 0.07*	1.7 ± 0.05*	1.7 ± 0.12*	1.3 ± 0.05*
Chenodeoxycholic acid group (%)	47.1 ± 1.0	50.2 ± 1.9	50.2 ± 1.4	51.7 ± 0.6*	52.2 ± 0.6*
Chenodeoxycholic acid	2.5 ± 0.12	2.7 ± 0.16	2.8 ± 0.07	2.7 ± 0.04	2.7 ± 0.24
Peak 7a	6.1 ± 0.7	5.9 ± 0.2	7.2 ± 0.3	6.1 ± 0.5	6.9 ± 0.5
α -Muricholic acid	0.9 ± 0.18	0.9 ± 0.11	0.8 ± 0.02	0.7 ± 0.06	0.8 ± 0.03
β -Muricholic acid	31.3 ± 1.0	38.7 ± 2.1*	37.3 ± 1.3*	40.0 ± 1.2*	40.6 ± 0.9*
ω -Muricholic acid	3.9 ± 0.74	1.3 ± 0.09*	1.2 ± 0.06*	1.3 ± 0.07*	1.3 ± 0.09*
3 α -Hydroxy-6-oxo	1.2 ± 0.07	0.7 ± 0.04*	0.7 ± 0.04*	0.5 ± 0.06*	0.8 ± 0.14
Lithocholic acid	3.6 ± 0.8	0	0	0	0
Others	1.3 ± 0.15	1.8 ± 0.10*	1.9 ± 0.06*	2.0 ± 0.15*	1.7 ± 0.09*
CA / CDCA ratio	1.10 ± 0.05	0.96 ± 0.07	0.96 ± 0.05	0.89 ± 0.03*	0.89 ± 0.02*

Each figure indicates the mean ± S.E.

* Significantly different from the control at $p < 0.05$

Table 10 Effects of 6315-S and related compounds on bile flow, and secretion of cholesterol, phospholipids and bile acids in rats

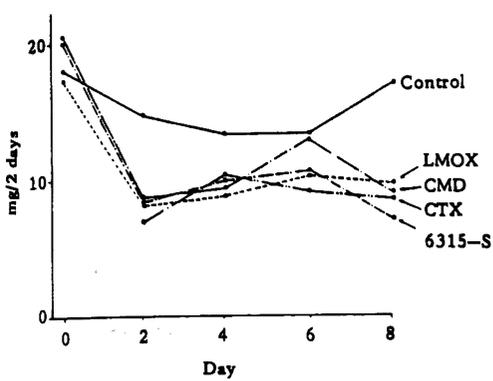
	Control	6315-S	Latamoxef	Cefotaxime	Cefamandole
No. of rats	5	5	5	5	5
Bile flow (ml/h)	1.4 ± 0.08	1.2 ± 0.04*	1.1 ± 0.05*	1.3 ± 0.03*	1.2 ± 0.02*
Cholesterol (μ g/h)	90.0 ± 10.5	90.1 ± 9.1	55.9 ± 2.7*	68.3 ± 6.4	82.5 ± 4.8
Phospholipids (μ g/h)	4.5 ± 0.4	5.2 ± 1.0	2.8 ± 0.2*	3.3 ± 0.3	3.9 ± 0.3
Bile acids (μ g/h)	16.4 ± 1.1	17.9 ± 1.2	13.0 ± 1.0	15.7 ± 1.1	16.3 ± 0.7
Bile acid composition					
Cholic acid group (%)	51.8 ± 1.1	47.2 ± 1.2*	46.2 ± 0.7*	46.9 ± 1.4*	46.5 ± 0.9*
Deoxycholic acid	3.6 ± 0.2	0	0	0	0
Cholic acid	44.4 ± 1.2	45.3 ± 1.2	44.0 ± 0.6	44.4 ± 1.3	44.8 ± 0.9
3 α , 12 α -Dihydroxy-7-oxo-	1.1 ± 0.07	0.7 ± 0.06*	0.8 ± 0.10	1.1 ± 0.05	0.7 ± 0.06*
3 α , 7 β , 12 α -Trihydroxy-	2.7 ± 0.1	1.2 ± 0.08*	1.4 ± 0.1*	1.4 ± 0.2*	1.0 ± 0.06*
Chenodeoxycholic acid group (%)	46.3 ± 1.5	51.1 ± 1.1*	51.3 ± 1.3*	51.3 ± 1.3*	52.0 ± 0.9*
Chenodeoxycholic acid	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.2	4.0 ± 0.4	3.8 ± 0.3	4.2 ± 0.3
Peak 7a	6.2 ± 0.8	8.9 ± 0.3*	7.6 ± 0.8	5.9 ± 1.0	8.6 ± 1.2
α -Muricholic acid	0.8 ± 0.08	0.9 ± 0.04	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.04*	0.8 ± 0.05
β -Muricholic acid	30.5 ± 1.6	35.1 ± 0.3*	35.9 ± 1.7*	38.4 ± 1.4*	36.2 ± 1.7*
ω -Muricholic acid	2.8 ± 0.4	1.5 ± 0.05*	1.4 ± 0.1*	1.6 ± 0.1*	1.6 ± 0.1*
3 α -Hydroxy-6-oxo-	1.1 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.06*	0.4 ± 0.04*	0.5 ± 0.1*
Lithocholic acid	1.2 ± 0.3	0	0	0	0
Others	1.9 ± 0.5	1.7 ± 0.2	2.4 ± 0.7	1.7 ± 0.1	1.5 ± 0.09
CA / CDCA ratio	1.13 ± 0.07	0.92 ± 0.05*	0.93 ± 0.04*	0.92 ± 0.05*	0.90 ± 0.03*
Primary / Secondary ratio ^a	4.3 ± 0.3	6.7 ± 0.2*	7.3 ± 0.6*	8.6 ± 0.7*	7.2 ± 0.9*

Each figure indicates the mean ± S.E.

^a : Ratio of primary bile acids and secondary bile acids.

* : Significantly different from the control at $p < 0.05$.

Fig.11 Modification of fecal excretion of bile acids in rats during daily administration of 6315-S and related compounds at 300 mg/kg, i. v.



総菌数は 6315-S 投与により有意に減少したが、LMOX および CTX では生理食塩液投与群と差違はなかった。腸内細菌の種類は 6315-S と LMOX では *Lactobacillus* および *Streptococcus* が認められたが、CTX では *Peptococaceae*, *Clostridium* (*Perfringens* を除く), *Enterobacteriaceae* および *Streptococcus* などが認められた。

B. 6315-S oxide の一般薬理作用

1. 一般症状の観察

1) マウスの行動に対する作用

6315-S oxide 250~500 mg/kg では行動に変化は認められなかった。1,000 mg/kg では敏捷性の低下、自発運動の減少、体温下降および毛づくろい行動が軽度認められた。2,500 mg/kg ではさらに環境変化と接触刺激に対する反応性の低下、姿勢一歩行異常、筋緊張の低下が軽度、自発運動の減少と体温下降が中等度に認められた。これらの症状は投与2時間後頃より対照レベルに回復する傾向を示した。また 6315-S oxide 2,500 mg/kg 以下の用量では死亡例は認められなかった。

2) イヌの行動に対する作用

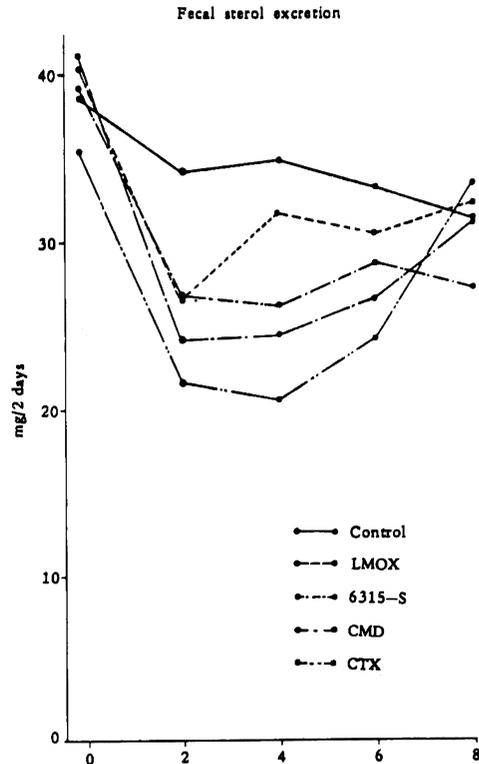
6315-S oxide 250 mg/kg, 1,000 mg/kg を 5 ml/min の注入速度で静脈内投与すると、1,000 mg/kg では注入開始から 5~7 分経過後 1~2 回の嘔吐の発現が認められたが、250 mg/kg では全く嘔吐の発現は認められなかった (Fig.13)。

2. 中枢神経系におよぼす影響

1) 正常体温に対する作用

i) マウス: 6315-S oxide 2,500~1,750 mg/kg では投与5分から30分後まで、1,000 mg/kg では投与

Fig.12 Modification of fecal excretion of sterol in rats during daily administration of 6315-S and related compounds at 300 mg/kg, i. v.



30分後体温は有意に下降 (0.5~0.8℃) したが、投与1時間以降に対照レベルに回復した。

ii) ウサギ: 6315-S oxide 50 mg/kg および 500 mg/kg ではウサギの正常体温に影響は認められなかった (Table 1)。

2) 強化麻酔作用

6315-S oxide 2,500 mg/kg および 1,000 mg/kg では強化麻酔作用は全く認められなかったが、2,500 mg/kg では深麻酔時間が有意に延長された。

3) けいれん誘発作用

6315-S oxide 1,000 mg/kg および 2,500 mg/kg ではけいれん誘発作用は認められなかった。

4) 脳波を主としたイヌのポリグラムに対する作用

6315-S oxide 1,000 mg/kg を 5 ml/min の速度で注入すると注射続行中および投与後イヌは覚醒傾向を示したが (Fig.14), 各脳波レベルにおける脳波パターンに著変は認められなかった (Fig.15)。心拍数は嘔吐発現

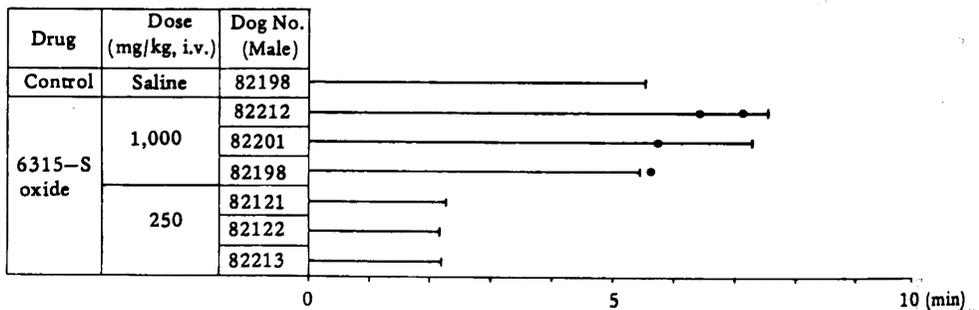
Table 11 Effects of 6315-S and related compounds on composition of fecal bile acids on day 8

	Control	6315-S	Letamoxef	Cefotaxime	Cefamandole
No. of rats	5	5	5	5	5
Cholic acid group (%)	22.7±1.8	46.9±1.8*	45.6±1.5*	51.8±8.5*	50.2±3.0*
Deoxycholic acid	14.6±0.9	0	0	0	0
Cholic acid	trace	42.0±1.7	41.1±1.5	39.9±3.0	44.6±3.3
3 α ,12 α -Dihydroxy-7-oxo-	4.9±0.4	8.2±1.7	2.8±0.4*	10.8±2.8	3.8±0.5
3 α ,7 β ,12 α -Trihydroxy-	3.2±0.9	1.7±0.4	1.8±0.8	1.1±0.4	1.8±0.4
Chenodeoxycholic acid group(%)	75.1±1.8	35.9±2.6*	44.5±1.2*	33.9±3.5*	39.2±3.7*
Chenodeoxycholic acid	1.3±0.2	2.8±0.7	4.7±0.2*	3.7±0.3*	3.6±0.5*
Peak 7a	3.8±1.0	7.3±2.8	23.8±4.6*	7.1±1.8	11.8±2.0*
α -Muricholic acid	1.9±0.2	0.2±0.2	0	0	0
β -Muricholic acid	12.8±3.0	28.3±4.2	13.8±4.8	18.8±3.6	19.7±5.1
ω -Muricholic acid	44.0±4.3	1.2±0.3*	2.0±0.4*	2.6±0.5*	2.2±0.5*
3 α -Hydroxy-6-oxo-	2.3±1.1	1.5±0.3	1.1±0.1	1.6±0.2	1.8±0.3
Lithocholic acid	9.1±0.8	0	0	0	0
Others	2.2±0.5	17.2±3.5*	10.0±1.2*	13.8±0.7*	10.6±1.6*
CA / CDCA ratio	0.29±0.03	1.33±0.08*	1.03±0.05*	1.64±0.27*	1.36±0.21*

Each figure indicates the mean \pm S. E.

*: Significantly different from the control at $p < 0.05$

Fig.13 Time course in appearance of vomitings caused by intravenously administered 6315-S oxide in beagle dogs



● : Vomiting ———: Intravenous injection period

Control : Saline 4 ml/kg (corresponding to 6315-S oxide solution of 1,000 mg/kg)

Concentration of 6315-S oxide : 250 mg/ml of saline

Injection speed : 5 ml/min

時期にのみ著明に増加したが、呼吸数に著変は認められなかった。

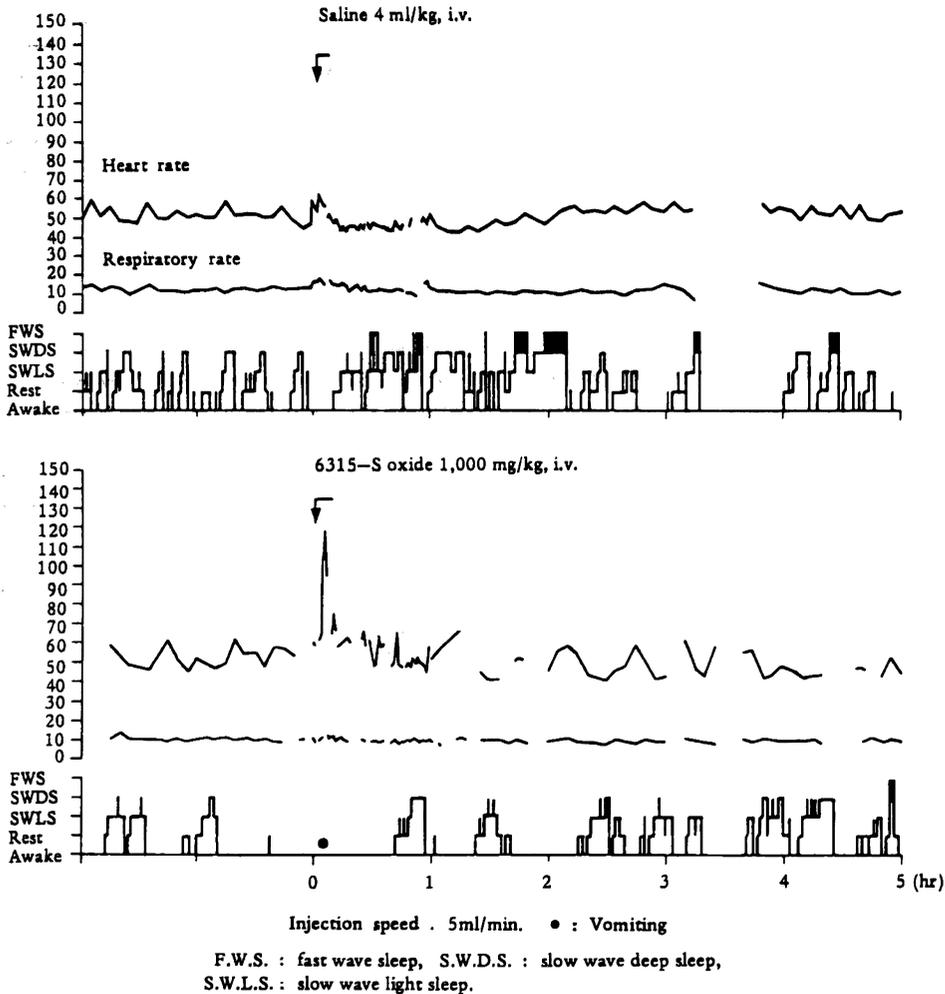
3. 呼吸・循環器系におよぼす影響

麻酔ネコの呼吸、血圧および心電図に対する作用

1) 累積投与

a) 呼吸数および呼吸量 : 6315-S oxide 100 mg/kg, 300 mg/kg の累積投与では呼吸数および呼吸量に変化は認められなかった。1,000 mg/kg では呼吸量の軽度の抑制が認められたが有意の変化ではなく、投与10分後以降はいずれも投与前のレベルに回復した (Table

Fig.14 Changes of heart rate, respiratory rate and electroencephalographic sleep-wakefulness cycles caused by single shot injection of 1,000 mg/kg of 6315-S oxide in the beagle dog



12)。

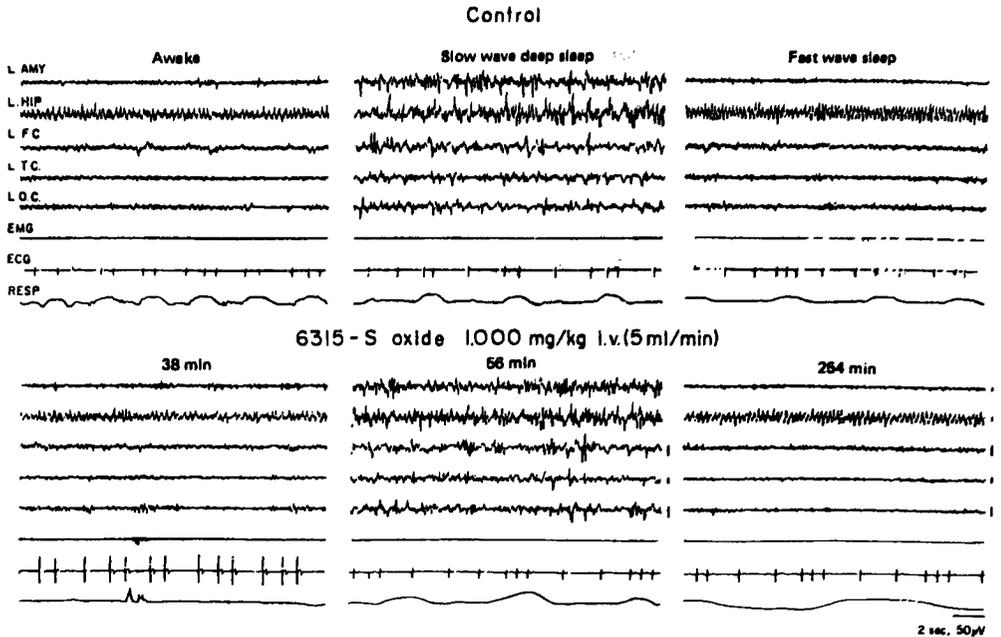
b) 血圧: 6315-S oxide 100 mg/kg, 300 mg/kg の累積投与では瞬時血圧ならびに平均血圧に変化は認められなかったが, 1,000 mg/kg では収縮期圧, 拡張期圧および平均血圧はそれぞれ最大 35 mmHg (20%), 32 mmHg (26%), 29 mmHg (20%) の下降が認められ, 投与直後と 5 分後の収縮期圧ならびに投与直後の拡張期圧の下降は有意の下降であった。投与 10~30 分後には脈圧の増大を伴う昇圧傾向がみられ, 45 分以降はほぼ投与前のレベルに回復した (Table 12)。

c) 心拍数および心電図: 6315-S oxide 100 mg/kg, 300 mg/kg の累積投与では心拍数に変化は認められなかった。1,000 mg/kg では心拍数は軽度減少したが有意ではなく, 20 分後以降はほぼ投与前のレベルに回復した。心電図波形に対して 6315-S oxide 1,000 mg/kg では PQ 間隔に影響をおよぼさなかったが, QT 間隔の軽度の延長と 1/4 例に ST-T segment のごく軽度な上昇が認められた。

2) 単回投与

6315-S oxide 500 mg/kg では心拍数, 呼吸数, 呼

Fig.15 Polygram before and after intravenously administered 1,000 mg/kg of 6315-S oxide in the beagle dog



AMY: amygdala, HIP: hippocampus, F.C.: frontal cortex,
T.C.: temporal cortex, O.C.: occipital cortex,
EMG: electromyogram of the posterior neck muscle,
ECG: electrocardiogram lead II, RESP: respiratory movement.

吸量, 瞬時血圧, 平均血圧に変化は認められなかった。750 mg/kg では呼吸数, 呼吸量には変化が認められなかったが, 収縮期圧, 拡張期圧および平均血圧にはそれぞれ最大 11 mmHg (6%), 15 mmHg (12%), 12 mmHg (8%) の軽度の下降が認められた。心拍数は軽度に減少したがいずれも有意の変化ではなかった。

4. 平滑筋系におよぼす影響

1) マウス小腸内炭素末輸送能に対する作用

6315-S oxide 1,000 mg/kg では小腸内炭素末輸送能に変化は認められなかったが, 2,500 mg/kg では輸送能は有意に亢進した。

2) ウサギ摘出回腸自動運動に対する作用

6315-S oxideは 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M のいずれの濃度においても摘出回腸自動運動(収縮頻度および振幅)に著明な影響を及ぼさなかった。

3) ラット生体位子宮運動に対する作用

妊娠子宮: 6315-S oxide 250 mg/kg, 500 mg/kg では自動運動に変化は認められなかった。1,000 mg/kg および 2,000 mg/kg では投与 2~5 分後より自動運動の亢進が認められたが, 15~55 分後に回復した

(Fig.16)。

非妊娠子宮: 6315-S oxide 250 mg/kg では自動運動に変化はなかった。500 mg/kg では 2/5 例に, 1,000 mg/kg では 3/4 例に軽度の自動運動の亢進が認められたが, 30~60 分後には回復した。2,000 mg/kg では全例で投与 2~5 分後から自動運動の著明な亢進および子宮筋の緊張増加が認められたが, 40~80 分後には回復した (Fig.16)。

5. 腎機能におよぼす影響

0.45% 食塩水負荷ラットの尿排泄に対する作用

尿量は, 6315-S oxide 2,062 mg/kg で増加し, Na および K の尿中排泄も増加した。Cl の尿中排泄は 6315-S oxide 2,062 mg/kg で変化せず, 無機リンの尿中排泄は増加した。Creatinine の尿中排泄は 515 mg/kg~2,062 mg/kg で増加したが, 浸透圧および pH には変化が認められなかった (Table 13-A, B)。

C. HTT の一般薬理作用

1. 一般症状の観察

1) マウスの行動に対する作用

HTT 162 mg/kg では行動に変化は認められなかつ

Fig.16 Effects of 6315-S oxide on spontaneous motility of nonpregnant and pregnant rat uterus in situ

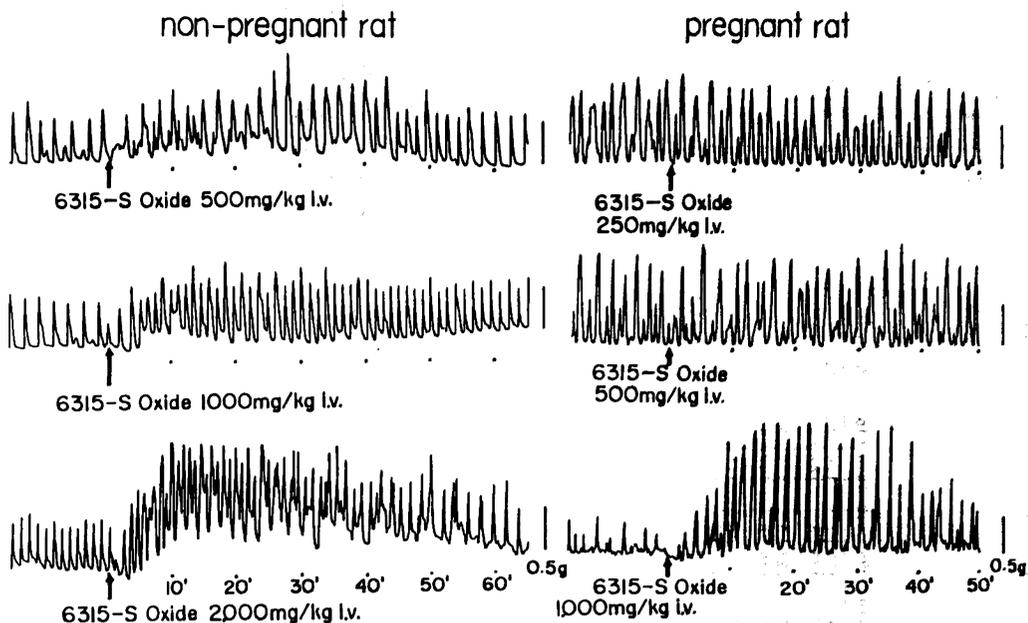


Table 13-A Effects of intravenous administration of 6315-S oxide and 6315-S on urine volume and urinary Na, K, Cl, creatinine, osmolar excretions and pH in 0.45% NaCl-loaded rats

Parameters	3.72% NaCl 2 ml/kg i.v.	6315-S oxide 515 mg/kg i.v.	6315-S 500 mg/kg i.v.
No. of rats	8	8	8
Body weight (g)	284.0±3.2	282.0±3.3	278.3±2.6
Urine volume/5hr (ml/100g B.W.)	4.0±0.1	4.7±0.3	4.4±0.4
Urine Na (μEq/100g B.W.)	232.7±23.0	317.1±32.2	301.7±40.0
Urine K (μEq/100g B.W.)	186.6±9.0	223.3±15.3	199.1±14.5
Urine Na/K Ratio	1.2±0.1	1.4±0.1	1.5±0.1
Urine Cl (μEq/100g B.W.)	321.7±22.3	336.3±24.1	310.1±38.3
Urine Pi (μg/100g B.W.)	1717.8±148.6	2002.3±138.5	1791.6±152.6
Urine Creatinine (μg/100g B.W.)	845.2±25.3	1139.3±35.7**	872.3±50.7
Urine Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	457.1±24.9	424.6±14.0	446.3±23.9
Urine Osmolality (μOsm/100g B.W.)	1815.0±84.4	2005.5±102.7	1908.4±144.1
Urine pH	6.5±0.1	6.6±0.1	6.7±0.1

Each figure indicates the mean ± S.E.

** : Significantly different from 3.72% NaCl at $p < 0.01$

Injection speed : 1 ml/min

Table 13-B Effects on intravenous administration of 6315-S oxide and 6315-S on urine volume and urinary Na, K, Cl, creatinine, osmolar excretions and pH in 0.45% NaCl-loaded rats

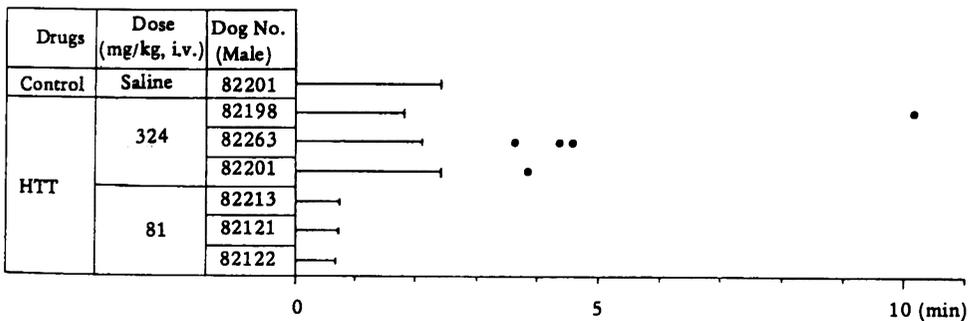
Parameters	3.72% NaCl 8 ml/kg i.v.	6815-S oxide 2062 mg/kg i.v.	6815-S 2,000 mg/kg i.v.
No. of rats	8	8	8
Body weight (g)	279.0±3.2	280.8±4.0	278.5±8.5
Urine volume/5hr (ml/100g B.W.)	4.7±0.2	5.7±0.2*	5.8±0.2
Urine Na (μEq/100g B.W.)	496.5±22.5	688.8±28.4**	682.7±20.4**
Urine K (μEq/100g B.W.)	229.4±11.0	288.4±15.4*	245.5±13.8
Urine Na/K Ratio	2.2±0.1	2.4±0.1	2.6±0.1*
Urine Cl (μEq/100g B.W.)	599.7±27.9	521.5±20.7	421.6±21.7**
Urine Pi (μg/100g B.W.)	2425.4±144.8	3230.0±148.9**	3146.1±172.3*
Urine Creatinine (μg/100g B.W.)	837.6±30.0	1924.9±117.5**	885.3±22.8
Urine Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	524.1±20.2	526.3±22.9	508.8±20.7
Urine Osmolality (μOsm/100g B.W.)	2468.3±97.9	2989.4±136.9**	2693.8±80.0
Urine pH	6.4±0.1	6.6±0.1	6.7±0.1

Each figure indicates the mean ± S.E.

*, **: Significantly different from 3.72% NaCl at p<0.05 and p<0.01, respectively.

Injection speed : 1 ml/min

Fig.17 Time course in appearance of vomitings caused by intravenously administered HTT in beagle dogs



● : Vomiting — : Intravenous injection period

Control : Saline 4 ml/kg (corresponding to HTT solution of 324 mg/kg)

Concentration of HTT : 250 mg/ml of saline

Injection speed : 5 ml/min

回復した。

c) 心拍数および心電図 : HTT 32 mg/kg, 97 mg/kg, 324 mg/kg では心拍数に変化は認められなかった。心電図波形に対して HTT 324 mg/kg では PQ, QT 間隔には変化は認められなかったが 1/4 例において ST-T segment のごく軽度の上昇が認められた。

2) 単回投与

HTT 243 mg/kg では呼吸数, 呼吸量, 拡張期圧, 収縮期圧および平均血圧に変化は認められなかった。

4. 平滑筋系におよぼす影響

1) マウス小腸炭素末輸送能に対する作用

HTT 324 mg/kg, 811 mg/kg では小腸内炭素末輸

Fig.18 Changes of heart rate, respiratory rate and electroencephalographic sleep-wakefulness cycles caused by single shot injection of 324 mg/kg of HTT in the beagle dog

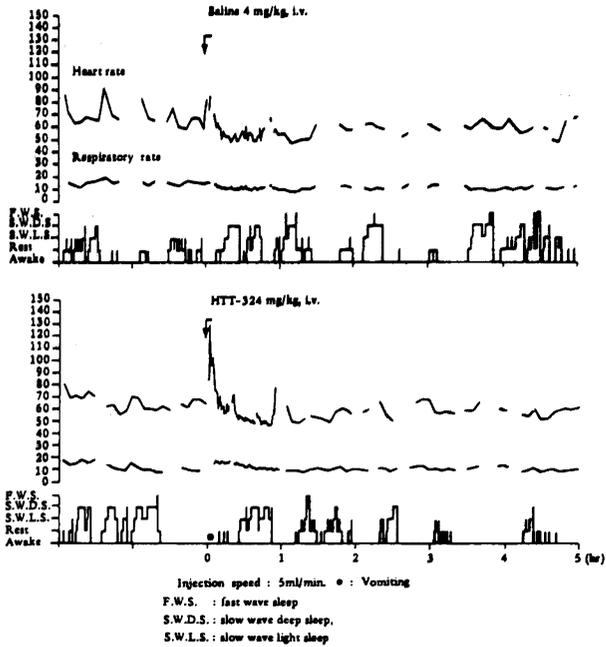


Fig.19 Polygram before and after intravenously administered 324 mg/kg of HTT in the beagle dog

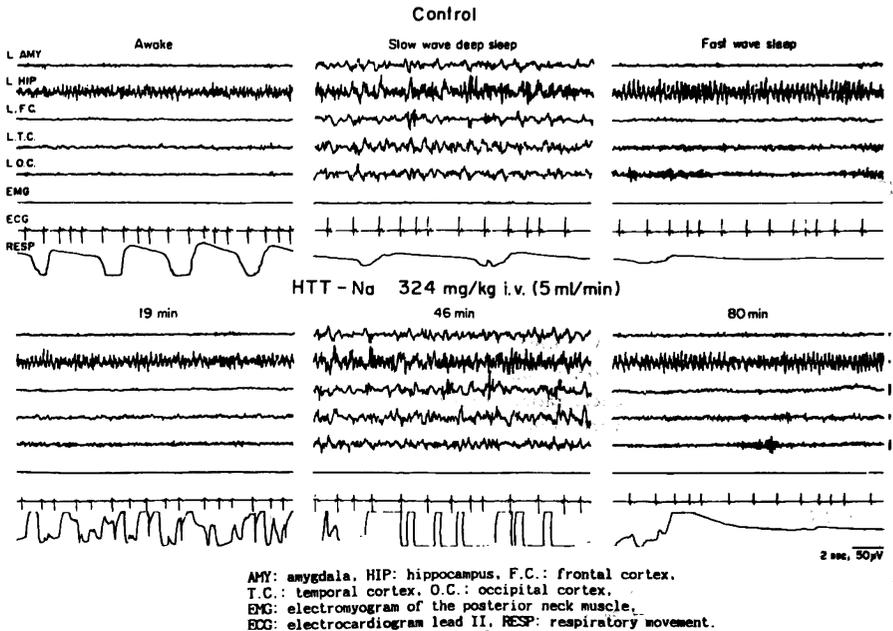


Fig.20 Effects of HTT on spontaneous motility of nonpregnant and pregnant rat uterus in situ

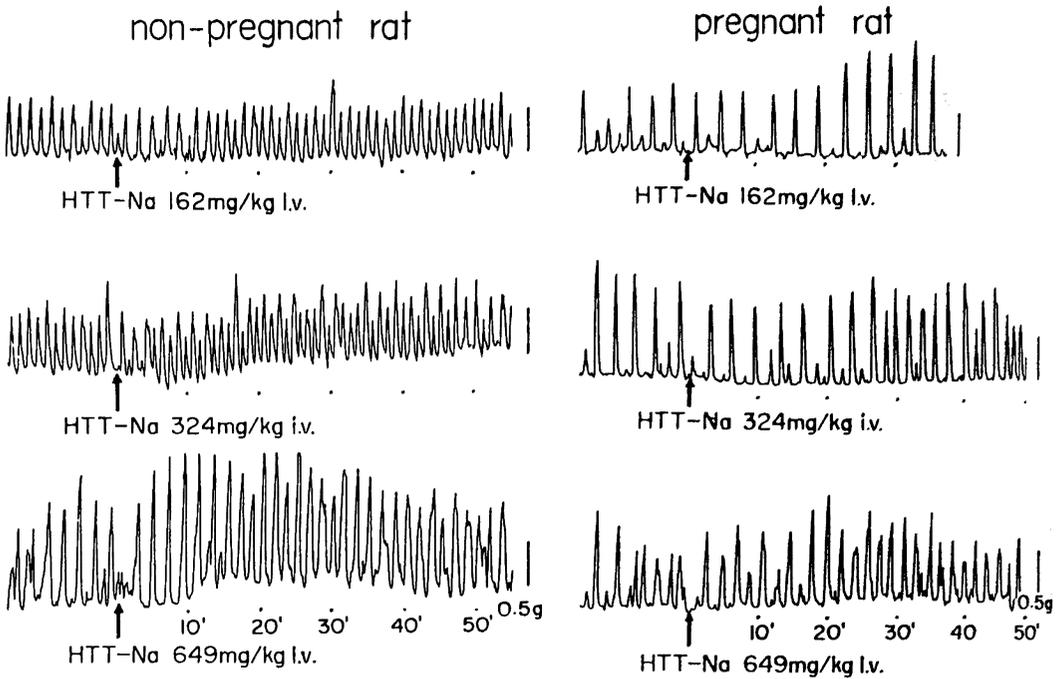


Table 15 Effects of intravenous administration of HTT and 6315-S on urine volume and urinary Na, K, Cl, creatinine, osmolar excretions and pH in 0.45% NaCl-loaded rats

Parameters	3.72% NaCl 8 ml/kg i. v.	HTT 649 mg/kg i. v.	6315-S 2,000 mg/kg i. v.
No. of rats	8	8	8
Body weight (g)	279.0 ± 3.2	276.3 ± 3.1	278.5 ± 3.5
Urine volume/5hr (ml/100g B.W.)	4.7 ± 0.2	4.6 ± 0.3	5.3 ± 0.2
Urine Na (μEq/100g B.W.)	496.5 ± 22.5	578.8 ± 15.8	632.7 ± 20.4**
Urine K (μEq/100g B.W.)	229.4 ± 11.0	224.6 ± 10.4	245.5 ± 13.8
Urine Na/K Ratio	2.2 ± 0.1	2.6 ± 0.1*	2.6 ± 0.1
Urine Cl (μEq/100g B.W.)	599.7 ± 27.9	693.8 ± 17.3*	421.6 ± 21.7**
Urine Pi (μg/100g B.W.)	2425.4 ± 144.8	2007.8 ± 139.8	3146.1 ± 172.3*
Urine Creatinine (μg/100g B.W.)	837.6 ± 30.0	840.5 ± 13.3	885.3 ± 22.8
Urine Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	524.1 ± 20.2	562.8 ± 26.5	508.8 ± 20.7
Urine Osmolality (μOsm/100g B.W.)	2468.3 ± 97.9	2523.9 ± 80.3	2693.8 ± 80.0
Urine pH	6.4 ± 0.1	6.6 ± 0.1	6.7 ± 0.1

Each figure indicates the mean ± S.E.

*,** : Significantly different from 3.72% NaCl at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

Injection speed : 1 ml/min

盲腸の拡張が同様に認められたことから死因は 6315-S または LMOX による腸内細菌叢の変化に基づく自家中毒によるものと考えられる。

一方、イヌにおいて認められた主な行動変化は嘔吐の発現であった。周知のようにイヌは比較的嘔吐が発現し易い動物であり、アラビアゴム懸濁液の腹腔内注射（山本ら²⁵⁾）や静脈注射の直前にすら嘔吐の発現をみる例があるので薬物の影響と判定する場合には細心の注意を要するが、今回の実験では 6315-S の 250 mg/kg 以上の用量で用量および注射速度に比例して嘔吐の発現が認められた。その作用強度は LMOX²⁶⁾ の約 1/2 であったが、臨床的には他の cephalosporin 系抗生物質と同質の悪心、嘔吐等の副作用がみられることが示唆された。Cephalosporin 系抗生物質のうち CEZ をマウス、ラット、イヌに大量投与すると間代性けいれんおよび全般性発作発射が発現し、中枢神経系に強い刺激作用のあることが報告されているが（山本ら²⁵⁾）、6315-S では 3,000 mg/kg までイヌの脳波行動に全く異常を認めなかった。すなわち 6315-S の中枢神経系に対する作用は LMOX とほぼ同程度なので、中枢神経系に対して重篤な副作用をもたない化合物と推定された。また神経筋接合部に対して 6315-S は大量投与時ごく軽度の収縮力低下作用を示したが臨床用量から考えると極めて軽微なものであった。麻酔ネコでは 6315-S により血圧下降作用と脈圧の増加を伴った昇圧作用、心拍数の減少が軽度に見られたが、いずれも LMOX より軽度であった。脈圧の増加は末梢血管の拡張や心拍出量の増加によるものと推定される。なお 6315-S および LMOX 1,000 mg/kg では軽度ではあるがともに心室の興奮伝達時間を表わす QT 間隔の延長と心筋虚血の指標の一つと考えられている ST-T segment の上昇をきたしたので心筋への酸素供給が多少負に傾くことを推測させるが、これは pentobarbital sodium および urethane の混合麻酔下で大量を投与すると言う実験条件下で認められた現象である。事実、モルモット摘出心房に対しては 10⁻² g/ml の極めて高濃度ではじめて軽度の陰性変力作用が現れたにすぎず、また浸透圧を等しくした 4.95% 食塩液の投与によっても同様の変化が認められたので薬物に起因する作用とは考えられない。他方、6315-S は無麻酔イヌでは昇圧作用と心拍数増加を示すことから、循環器系に対する作用は種の違いもさることながら麻酔の有無に影響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。

平滑筋系に対して 6315-S はマウス小腸内の炭素末

輸送能の亢進、ウサギ生体胃運動の亢進および気管筋の弛緩などを来たしたが、これらの作用は臨床用量に比べるときわめて高い用量を用いた時に現れたもので、またいずれも LMOX と同様軽度なものであった。なお気管筋に対する弛緩作用は高濃度で現れた作用ではあるが propranolol 10⁻⁸ M を前処置したにもかかわらず全く変化が認められなかったことから β -receptor を介する作用ではなく、気管平滑筋に対する直接作用と思われる。ウサギ生体位胃運動の一過性の自動運動亢進は 6315-S, LMOX で投与直後に認められたが、これはイヌにおける悪心、嘔吐の発現と相関があるのかもしれない。

ラットの排泄尿量と Na, K の尿中排泄に対して 6315-S は 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg の投与において著しい影響をおよぼさなかったが、Cl の排泄は軽度に減少した。creatinine は糸球体濾過値を示す指標であるが、6315-S 2,000 mg/kg では creatinine の排泄量が増加した。Cephalothin, Cefoxitin, および CMZ²⁸⁾ では血清 creatinine の直接妨害（みせかけの creatinine 値の上昇）のあることが報告されている。その原因として cephalosporin 系薬剤の β -lactam 環の 7 位の methoxy 基が creatinine 定量時の Jaffé 反応に影響を及ぼすためとされている²⁹⁾。6315-S も methoxy 基を持っており、それ自体で呈色するので 2,000 mg/kg で認められた creatinine 値の増大には非特異的発色が関与しているものと思われる。したがって、6315-S および LMOX は creatinine 排泄、糸球体濾過に著しい影響はないものと考えられる。

6315-S をラットに 8 日間連続投与すると LMOX, CTX および CMD と同様に胆汁酸のプールサイズは有意に増加したが、その最大の理由は胆汁酸の糞への排泄が減少したことによるものと考えられる。糞中ステロールは胆汁酸の排泄の様子とは異なり 6315-S 投与開始後 2 日間では減少したものの暫時生理食塩液投与群のそれに近づいていった。この糞中ステロールの減少は CTX で最も強く、次いで CMD, 6315-S, LMOX の順に見られた。このステロール排泄の減少が生合成の低下によるものなのか、吸収の増加によるものであるのかは本実験では明らかでないが、これらの薬物によって生合成が低下するのであるならば糞へのステロール排泄の低下は各薬物投与期間中持続されるはずである。ところが連続投与を続けると対照群の値に近づくから一時的に吸収が増加したものと思われる。最終投与の 24 時間後の胆汁流量は 6315-S, LMOX, CTX および CMD のいずれにおいても低下しており、その程度は LMOX で

最も強く、6315-S と CMD, CTX の順であった。6315-S のコレステロール、磷脂質および胆汁酸の分泌に対する影響は CTX および CMD と同程度で生理食塩液投与群との差は有意ではなかった。したがって 6315-S の胆汁分泌に対する影響は、CTX や CMD のそれと同程度であると思われる。

2. 6315-S の代謝物の一般薬理作用

静脈注射した 6315-S は 24 時間尿中に未変化体として 85% が排泄される²⁹⁾ が、一部は体内で 6315-S oxide と HTT に代謝されるのでこれらの化合物についても一般薬理作用を調べ、母化合物 6315-S と比較を行なった。

マウスの行動に対する作用は 6315-S oxide, HTT とともに 6315-S とほぼ同程度であった。中枢神経系に対する作用では 6315-S は体温下降作用、強化麻酔作用およびけいれん誘発作用を示したが、6315-S oxide では 6315-S と同程度の体温下降のみが認められ、HTT は中枢作用を全く示さなかった。また、イヌにおける行動の変化として嘔吐の発現を指標にすると 6315-S oxide の最大無作用量は 250 mg/kg で、HTT のそれは 81 mg/kg (6315-S 250 mg/kg 相当) であり、これらの作用は 6315-S より弱かった。循環器系に対しては 6315-S oxide および HTT は 6315-S と同様呼吸、心拍数および心電図に影響を与えなかった。しかし 6315-S oxide では血圧下降が認められその程度は 6315-S よりやや強かった。平滑筋に対する作用として 6315-S oxide では 6315-S より強い小腸内炭素末輸送能の亢進が認められたが HTT は作用を示さなかった。6315-S, 6315-S oxide および HTT は摘出回腸の自動運動に対して影響をおよぼさなかった。生体位子宮において、6315-S は自動運動を抑制したが、6315-S oxide および HTT は自動運動を亢進させた。尿量、尿中 Na, K 排泄などの腎機能パラメーターに対して 6315-S oxide の作用は 6315-S よりやや強く、HTT のそれは 6315-S よりも弱かった。

以上 6315-S, 6315-S oxide および HTT の一般薬理作用を比較すると、子宮平滑筋に対する作用において 6315-S と 6315-S oxide の作用パターンが多少異った以外、各化合物間に本質的な違いはなく、また著しい副作用を示唆する薬理作用は認められなかった。サルにおける 6315-S oxide の尿中濃度が 12.9~26.1%, HTT のそれは 0.8~4.8% である³⁰⁾ ことを考え併せると 6315-S oxide および HTT の副作用は母化合物 6315-S のそれよりもはるかに弱いものと推定された。

(実験期間: 1983 年 3 月~1984 年 8 月)

謝 辞

稿を終るにあたり、本研究の遂行に御協力をいただいた当研究所の春名正雄、橋本 滋、広野 悟、堀内裕一、井上 謙、伊藤孝子、木本定利、越田 光、中尾智子、西嶋紀子、小田口州宏、清水利勝、高瀬治登の各氏に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) YOSHIDA, T. : T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA, Y. HARADA & S. KUWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral use : antibacterial activity and pharmacology. *Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* 23 rd. Las Vegas, Abstr. No. 265, 1983
- 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) TUKEY, J. : *Topics in Intermediate Statistical Methods*, Edited by BANCROFT, T. A. Chap. 8, Iowa Univ. Press, Iowa, 1968
- 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. Pharma. Assoc.* 46 : 208~209, 1957
- 7) COURVOISIER, S. ; R. DUCROT & L. JULOU : Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. *Psychotropic Drugs* 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*

- schmerzstillender 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) GIRNDT, D. : Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln mit Hilfe der Körperstell- und Labyrinthreflex. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 164 : 118~157, 1932
 - 12) COOK, L. & E. WEIDLEY : Behavioral effects of some psychopharmacological agent. Ann. N. Y. Acad. Sci. 66 : 740~752, 1957
 - 13) 山本研一, 城戸良之助 : 慢性うえこ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違について。脳と神経 14 : 591~608, 1962
 - 14) LIM, R. K. S. ; LIU CHAN-NAO & R. L. MOFFITT : A stereotaxic atlas of the dogs brain. Chales Thomas Publisher, 1960
 - 15) HIMORI, N. & A. IZUMI : A new simple technique for direct measurement of arterial blood pressure in consious dogs. 応用薬理. 14 : 593~598, 1977
 - 16) UCHIDA, K. ; Y. NOMURA, M. KADOWAKI, H. TAKASE, K. TAKANO & N. TAKEUCHI : Age-related changes in cholesterol and bile acid metabolism in rats. J. Lipid Res. 19 : 544~552, 1978
 - 17) 光岡知足 : 「腸内細菌の世界」。叢文社 : 45~66, 1980
 - 18) MANTEN, A. : Antibiotic drugs, "side effect of drugs" 7 : Ed. by L. MEYER and A. HERXHEIMER, Excerpta Medica, Amsterdam, 1972
 - 19) SANDERS, W. E. ; J. E. JOHNSON & J. G. TAGGART : Adverse reactions to cephalotin and cephapirin. Uniform occurrence on prolonged intravenous administration of high doses. New Eng. J. Med. 290 : 424~429, 1974
 - 20) CARMINE, A. A. ; R. N. BROGDEN, R. C. HEEL, J. A. ROMANKIEWICZ, T. M. SPEIGHT & G. S. AVERY : Moxalactam (Latamoxef) A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 26 : 79~333, 1983
 - 21) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之 : Cephazolin sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 18 (5) : 528~543, 1970
 - 22) 林 裕造, 古川 仁, 川野祐次, 吉田 正 : 静脈注射による Cephalotin のラットにおける亜急性実験。Jpn. J. Antibiot. 28 : 231~242, 1975
 - 23) 原田喜男, 豊島久美子 : 腎毒性を指標にした 6059-S の家兎における毒性実験 - 単回および 7 日間連続投与実験 -。Chemotherapy 28 (S-7) : 1202~1225, 1980
 - 24) SAVAGE, D. C. & R. DUBOS : Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. J. Exp. Med. 128 : 97~110, 1968
 - 25) 山本研一, 内海静雄, 広瀬勝己, 松下 亨, 上田元彦, 中村益久 : Cefaclor の一般薬理作用。Chemotherapy 27 : 732~754, 1979
 - 26) 山本研一, 沢田 亨, 吉村弘二, 木本定利, 堤内正美 : Oxacephem 系抗生物質 6059-S の一般薬理作用。Chemotherapy 28 (S-7) : 1158~1190, 1980
 - 27) SWAIN, R. R. & S. L. BRIGGS : Positive interference with the Jaffés reaction by cephalosporin antibiotics. Clin. Chem. 23 (7) : 1340~1342, 1977
 - 28) 金沢知徳, 林 康之, 佐藤陽子, 吾妻祥枝 : 血清クレアチニン測定における cephalosporin 系抗生物質の直接妨害。臨床病理 28 (6) : 583~587, 1980
 - 29) 山田秀雄 : 私信, 1984
 - 30) 小中隆盛, 来間和男, 西村理恵子, 橋本広志 : 私信, 1983

GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDY OF 6315-S (FLOMOXEF),
A NEW OXACEPHEM

KEN-ICHI YAMAMOTO, MOTOHIKO UEDA, MASUHISA NAKAMURA,
KIYOHISA UCHIDA, SHIZUO UTSUMI, TOHIRU SAWADA,
HIDEO TAKESUE and KOJIJI YOSHIMURA
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

The general pharmacological activity of 6315-S (flomoxef) was studied using various animal species and compared with those of LMOX, 6315-S oxide and hydroxyethyltetra-zolethiol (HTT), (two metabolites of 6315-S). The drugs, at 25% concentration, were injected i. v. at a rate of 1 or 5 ml/min.

Intravenous injection of 6315-S to mice caused slight sedation at more than 1 g/kg and decreased spontaneous motor activity at more than 1.75 g/kg. In dogs, 6315-S at more than 0.25 g/kg produced vomiting in relation to dose and rate of injection. In rats, the drug slightly lowered the pyrexia induced by *E. coli* anti-serum, but in intact rabbits, it had no effect on rectal temperature. In mice and rats, 6315-S had no noticeable effects on the central nervous system and the neuromuscular junction. In anesthetized cats, 6315-S at a dose of 1 g/kg slightly lowered blood pressure and decreased heart-rates, but did not affect the autonomic nervous system. Also, 6315-S did not affect the isolated right atrium of guinea pigs. 6315-S at doses over 0.25 g/kg increased the stomach movement of rabbits, but displayed no significant effects on the passage of a charcoal in the small intestine of mice or in isolated ileum preparations from rabbits and guinea pigs. Doses over 1g/kg slightly decreased uterine motility of pregnant and nonpregnant rats. At the same dose, it slightly decreased urinary Cl excretion in rats. Doses of 0.3g/kg for 8 days to rats decreased the amount of bile excreted, but not the secretion of bile acids, cholesterol and phospholipids.

In conclusion, the general pharmacological activity of 6315-S was less than that of LMOX and the same as or higher than those of 6315-S oxide and HTT.