

Cefpirome sulfate の一般薬理作用

桜井真夫・坂本孝司・林 昌亮

ヘキストジャパン株式会社

医薬総合研究所*

H.G. ALPERMANN・J. SCHOLTHOLT

ヘキスト社薬理研究部門**

Cefpirome sulfate(CPR)の一般薬理作用について検討し、以下の成績を得た。

1. CPRはマウスでhexobarbital睡眠の軽度の増強および軽度の鎮痛作用(i.v.)を示した以外には、中枢神経系に影響を及ぼさなかった。
2. CPRはイヌおよびネコで用量依存的に血圧下降(i.v.)とこれに伴う循環呼吸パラメーターを変化させ、サルで一過性の血圧上昇と心拍数増加(i.v.)を示したが、これらの変化はいずれも5~30分後には消失した。
3. CPRは自律神経系、体制神経に影響せず、ラットで軽度に胃液分泌(i.p.)を亢進させた以外には、消化器系に対してもほとんど作用を示さなかった。
4. CPRはラットおよびウサギの血糖値(i.v.)を変化させず、イヌで血液凝固系(i.v.)および赤血球の膜抵抗(*in vitro*)に影響しなかった。さらにCPRはラットで抗炎症作用(i.v.)を示さず、ラットの腎機能(i.v.)に影響を及ぼさなかった。
5. CPRはラット脳シナプトゾーム膜における受容体結合を濃度依存的に阻害し、その阻害強度はcephaloridine(CER)よりやや弱く、cephalexin(CEX), ceftazidime(CAZ)よりやや強かった。またその最大結合量はCER<CPR<CAZ<CEXの順であった。

以上の成績から、CPRはその抗菌活性以外には特異な一般薬理作用をほとんど示さない抗生物質であると考えられる。

Key words : Cefpirome sulfate, Cephalosporin, 一般薬理作用

Cefpirome sulfate(CPR)はドイツのHoechst社とフランスのRoussel Uclaf社で合成された半合成セファロスポリン剤であり、7位の側鎖に2-2-amino-4-thiazolyl-2-methoxyimino基を有するため、cefotaxime(CTX), ceftizoxime(CZX), cefmenoxime(CMX)と同様広範な抗菌スペクトルと強力な殺菌作用¹⁾に加え、 β -lactamaseに対して安定である²⁾事が報告されている。更に本剤は3位の側鎖に2, 3-cyclopentenopyridine基を導入する事により、腸内細菌群のみならず、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*に対しても強力な抗菌作用を示し³⁾、ウサギに皮下・筋肉内および静脈内投与時高い血中濃度が得られている¹⁾。

今回、著者らはCPRの安全性を確かめることを目的として本剤の一般薬理作用について検討したので報告する。

I. 実験材料

1. 使用薬物

CPRはFig. 1に示した化学構造を有し、分子量が

612.67の水にやや溶けやすく、エタノールまたはエーテルにほとんど溶けない白色の結晶性粉末である。

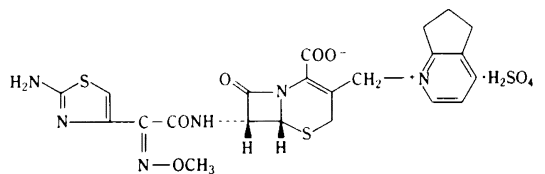


Fig. 1. Chemical structure of cefpirome sulfate.

本剤を、等モルまたは1 mM Na_2CO_3 水溶液、1 M NaOH水溶液、9.6% tris(hydroxymethyl)aminomethane溶液、水溶液もしくは生理食塩液として用時調製し、使用した。投与量、適用濃度は硫酸塩またはbetainとして換算した。なお一部の実験では対照薬としてceftazidime(CAZ, 田辺), cephaloridine(CER, Sigma), cephalixin

* 〒350 埼玉県川越市南台1-3-2

** ドイツ連邦共和国6230フランクフルト(メイン)80

(CEX, Sigma)を使用した。

その他以下の薬物を使用した。

diazepam (Roche), hexobarbital sodium (Bayer AG), d-amphetamine sulfate (Sigma), chlorpromazine hydrochloride (Tanus Apotheke), Na_2CO_3 , CaCl_2 , glucose, BaCl_2 , acetic acid, histamine dihydrochloride (Riedel de Haen AG), apomorphine hydrochloride (Sigma), imipramine hydrochloride (Sigma), tetrabenazine hydrochloride (Fluka), acetylcholine chloride (Sigma), urea (Sigma), norepinephrine hydrochloride (Hoechst AG), epinephrine hydrochloride (Hoechst AG), isoproterenol sulfate dihydrate (Boehringer Ingelheim), carbachol (Merck), pentetrazol (Knoll AG), strychnine nitrate (Merck), fentanyl dihydrogen citrate (Janssen), carrageenin (Marine colloids), heptagastrin (Hoechst AG), urethane (Merck), ether (Hoechst AG), gummi arabicum (Merck), CuPcB (Hoechst AG), tris(hydroxymethyl) aminomethane (Grünenthal), pentobarbital sodium (Abbott Laboratories), pheniramine maleate (Albert Roussel), atropine sulfate (Merck), papaverine hydrochloride (Merck), estradiol benzoate (Schering AG), oxytocin (Hoechst AG)

2. 使用動物

実験には、雄のNMRI系マウス(自家繁殖, Ivanovas), CD-1系マウス(Charles River), ICR系マウス(Charles River), 雌雄のWistar系ラット(自家繁殖), 雌雄のSD系ラット(Charles River), 雄のHOE:WISKf(SPF71)系ラット, 雌のNew Zealand White系ウサギ(自家繁殖), 雌雄のHOE:BASKf(SPF Wiga)系ウサギ(自家繁殖), 雌雄のビーグル犬(自家繁殖), 雌雄のMarioth Falbe系モルモット(自家繁殖), 雌雄のネコ(自家繁殖), 雌雄のカニクイザル(Behringwerke AG)を使用した。

II. 実験方法

実験に際し、対照群には溶媒のみを投与または適用した。

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) マウスにおける症状観察

体重20~30gの雄のNMRI系マウス(以下特記せぬ限り同一系統の雄マウスを使用)を用い、一群6例とし、被検液を腹腔内投与した。投与の1, 2, 6および24時間後に種々の反射, 骨格筋のトヌス, 運動協調, 失調性歩行, 体温, 運動亢進, 常同行動, 鎮静作用, カタレプシー, 鎮痛作用, 興奮性等について観察した。

2) マウスにおける自発運動量

体重18~22gのマウスを用い、各実験群ともに1グループ5例3グループとし、被検液を皮下投与した。投与の10分後より1グループ5例の総自発運動量を5分間隔で120分間、自発運動量測定装置(Animex[®], Type SE,

Farad Electronics)により累積的に測定した。なお最初の60分間を探索行動量とし、その後の60分間を基礎行動量とした。

3) マウスにおける抗痙攣作用

a. Pentetrazol

体重18~22gのマウスを1群6例とし、被検液を腹腔内投与した。その後pentetrazol(85mg/kg, s.c.)を投与し、その後30分間に強直性-間代性痙攣を示す動物数を計測した。

b. 電撃

体重18~22gのマウスを1群6例とし、被検液を腹腔内投与した。その30分後に角膜電極を用いて電撃(0.2sec duration, 12~22mA, 50Hz)を与え、強直性痙攣を示す動物数を計測した。

c. Strychnine

体重18~22gのマウスを用い1群10例とし、被検液を腹腔内投与したのち、直ちにstrychnine(1mg/kg, s.c.)を投与し、後肢の強直性伸長痙攣を示す動物数を計測した。

4) マウスにおける運動協調(回転棒法)

体重18~22gのマウスを用い、1群6例とし、被検液を腹腔内投与した。実験に先立ち、直径2cm, 8r.p.m.で回転する回転棒上に1分以上とどまるマウスのみを選び使用した。投与の0.5, 2および6時間後に動物を回転棒に乗せ、1分以内に落下する動物数を計測し、運動失調作用を検討した。

5) マウスにおけるhexobarbital睡眠

体重18~22gのマウスを用い、1群10例とし、被検液を腹腔内投与した。その30分後にhexobarbital sodium(20mg/kg, i.v.)を投与し、正向反射を消失した動物数を計測し、麻酔増強作用を検討した。なおhexobarbital sodiumの用量は最大10%の動物にのみ正向反射を惹起させる用量である。

6) マウスにおける鎮痛作用

a. 酢酸writhing

体重24~30gのマウスを1群12ないし24例とし、被検液を静脈内投与後、直ちに0.6%酢酸を0.1ml/10gの割合で腹腔内投与した。酢酸投与後15分間、writhingの数を計測した。

b. 輻射熱

体重22~28gのマウス1群10例を用い、ガラス蓋のついた箱に動物を入れ、ゆるやかに保定し、尾の中央部に焦点を合わせた光線を照射し、逃避、回転または噛みつき様の行動を示すまでの時間を測定した。予め反応時間が4~5秒となるよう熱刺激の強度を設定した後、被検液を腹腔内に投与し、その30および60分後に光線を照

射し、痛覚閾値を求めた。

7) マウスにおけるamphetamine群居毒性

体重18~22gのマウスを用い、1群10例とし、被検液を腹腔内投与した。その30分後にamphetamine(20mg/kg, i.p.)を投与した。投与後直ちに各群10例の動物をガラスピーカー(15×25cm)に入れ、20±2℃に温度を調節した戸棚に納め、6時間後まで死亡の有無を観察し、neuroleptics様作用について検討した。

8) マウスにおけるapomorphine誘発登はん行動

体重26~29gの雄のCD-1系マウスを1群8例とし、動物を60分間アルミメッシュ製ケージに入れて馴化させた後、被検液を腹腔内投与し、その30分後にapomorphine(0.75mg/kg, s.c.)を投与した。その直前、10、20および30分後に以下の評価基準により登はん行動を採点し、apomorphineに対する協力作用または拮抗作用を検討した。

| 登はん行動 | 評点 |
|------------------------------|----|
| 前後肢の全ての足趾をケージの底につけた状態(登はんなし) | 0 |
| 1つの足趾をケージの壁につけた状態 | 1 |
| 2つの足趾をケージの壁につけた状態(立ち上り) | 2 |
| 3つの足趾をケージの壁につけた状態 | 3 |
| 4つの足趾をケージの壁につけた状態(完全な登はん行動) | 4 |

9) マウスにおけるtetrabenazine誘発眼瞼下垂

体重18~22gのマウスを1群6例とし、被検液を腹腔内投与した。その30分後にtetrabenazine(40mg/kg, i.p.)を投与した。その30分後に動物を個別ケージに移し1分後に以下の評価基準により、眼瞼下垂の程度を評価した。各群の動物の評点を合計し、対照群のそれと比較し、抗うつ作用について検討した。

| 眼瞼下垂の程度 | 評点 |
|---------|----|
| 完全な閉眼 | 0 |
| 1/4閉眼 | 1 |
| 1/2閉眼 | 2 |
| 3/4閉眼 | 3 |
| 完全な閉眼 | 4 |

10) ラットにおける体温

a. 正常体温

体重170~200gの雄のSD系ラットを用い、1群5例とし、18時間絶食後被検液を腹腔内投与し、経時的に直腸温をサーミスタ体温計(Type TE3 Ellab)で測定した。

b. 発熱体温

体重135~150gの雄のSD系ラットを用い、1群5例とし、15%ビール酵母(DIASANA Vertrieb)懸濁液を1ml/100gの割合で皮下投与した。動物を18時間絶食後

被検液を腹腔内投与し、aと同様に直腸温を経時的に測定し、解熱作用を検討した。

11) ウサギにおける自発脳波

体重4.5~5.0kgの雌のNew Zealand white種ウサギ3羽を用い、fentanyl-dihydrogen citrate麻酔下、電極を頭頂皮質、後頭皮質に慢性的に埋め込み、皮質脳波を、背側海馬、外側視床、中脳網様体より深部脳波を導出した。筋電図は頸筋より、心電図は右前肢と左後肢より導出した。なお電極を慢性的に埋め込んだ後2週間以上を経て実験に使用した。実験に際して、動物を遮音したシールド箱に入れ、動きのアーチファクトを除くため拘束装置に固定した。装置に馴化させるため動物を1時間固定した後、対照期間として1時間増幅器(Type 511J, Grass)及び記録計(Type 78D, Grass)により記録した。その後被検液を耳静脈より注入し、注入の1, 2, 4, 6および22時間後に脳波を記録した。脳波の解析は視察とスペクトル分析により、被検液投与前後で行った。

2. 循環器、呼吸器系に及ぼす影響

1) 摘出モルモット心房標本

体重300g前後の雌雄のMarihioth Falbe系モルモット4例を用い、放血致死後速やかに心房を摘出、混合ガス(95% O₂+5% CO₂)を飽和したRinger液中に懸垂し、自然拍動心房標本を作製した。発生張力はストレーンゲージ(Type TF6V3及びTF6V5, Fleck)を介し、心拍数は収縮波形よりカルジオタコメーター(Type 23604506, Hellige)を介してそれぞれポリグラフに記録した。標本が安定した後、被検液を直接槽内に適用した。

2) 麻酔イヌにおける血行動態

体重13.5~15kgの雌雄のビーグル犬4頭を用い、pentobarbital sodium(32mg/kg, i.p.)麻酔下、気管カニューレを挿入し、人工呼吸器(Type 1904, B. Braun)により1分間17回、体重1kgあたり20mlの割合で人工呼吸を施した。

収縮期、拡張期血圧および平均血圧は上腕動脈にカニューレを挿入し、圧力センサー(Type PC350, Size 5F, Millar)に連結して測定し、心拍数は血圧波形をカルジオタコメータ(Type 23604506, Hellige)に入力して測定した。左心室内圧は頸動脈を通して左心室に留置した圧力センサー(Type PC350, Size 5F, Millar)を介して測定し、dp/dt maxは左心室内圧を微分計(Type 21608002, Hellige)により得た。肺動脈圧は頸動脈を通して肺動脈に留置した圧力センサー(Type PC350, Size 5F, Millar)を介して測定した。

末梢血流量は電磁流量計(Type B, Hellige)により大腿動脈血流量を、心拍出量は熱希釈法に基づき心拍出量

測定装置(Type HMV 7905, Hoyer)を用いてそれぞれ測定した。なお、同時に1回拍出量および末梢血管抵抗についても算出し、解析した。

被検液は静脈内投与し、循環器系および呼吸器系に対する作用を検討した。

3) 麻酔ネコにおける血行動態

体重2.7~4.3kgの雌のネコ4例を用い、pentobarbital sodium(40mg/kg, i.p.)麻酔下で、気管カニューレを挿入し自発呼吸を記録した。収縮期および拡張期血圧は、大腿動脈より圧トランスデューサー(Type P23 dB, Gould Statham)を介して測定した。dp/dt max, 心拍数および大腿動脈血流量はそれぞれ2)と同様に測定した。さらに呼吸容量および呼吸頻度は微分圧トランスデューサー(Type P23dB, Statham)およびニューモタコメーター(Type 23602201, Hellige)を介して記録した。

被検液は静脈内投与し、循環器系および呼吸器系に対する作用を検討した。

4) 麻酔カニクイザルにおける血行動態

体重2.2~4.5kgの雌雄のカニクイザル5頭を用い、pentobarbital sodium(40mg/kg, i.p.)麻酔下、大腿動脈の側枝に血圧測定のための動脈カニューレを挿入し、伏在静脈には被検液投与のためのカニューレを挿入した。この時同時に心拍数および心電図(四肢第Ⅱ誘導)をポリグラフに記録した。

被検液は静脈内に投与し、循環器系に対する作用を検討した。

3. 自律神経系に及ぼす影響

体重2.7~4.2kgの雌雄のネコを用い、1群5例とし、pentobarbital sodium(40mg/kg, i.p.)麻酔下、2-3)と同様に血圧を測定記録した。その際、右側頸部交感神経の切断末梢端(節前線維)を電気刺激(3.3Hz, 0.5msec, 1Volt, 5sec)し、瞬膜収縮を惹起させた。次いでacetylcholine 0.1 μg/kg及びnorepinephrine 0.1 μg/kgをそれぞれ静脈内投与し、降圧および昇圧を惹起させた。被検液の静脈内投与前後の瞬膜収縮、降圧および昇圧反応の変化を比較した。

4. 消化器系に及ぼす影響

1) マウスにおける腸管輸送能

体重25~30gのマウスを1群10例とし、18時間絶食後被検液を腹腔内投与し、直ちに色素懸濁液(0.5% Hostaperamban^B-5% gum arabicにCuPcB 3gを0.5%になるよう調製)を0.1ml/10gの割合で経口投与した。その60分後に動物を致死せしめ、腸管の長さ(GL)及び色素の移動距離(DP)を計測し、下式により腸管輸送能(IT)を算出した。IT=(DP/GL)×100

2) ラットにおける幽門結紮潰瘍

体重150~170gの雌のWistar系ラットを1群6~9例とし、48時間絶食後ether軽麻酔下、開腹し、十二指腸幽門部を結紮した。被検液を腹腔内投与し、その19時間後に動物を致死せしめ、胃を摘出、大彎部を切開し、胃粘膜を実体顕微鏡(Type D, Karl Zeiss)で観察し、下記パラメーターを各標本について計測した。

潰瘍の数: Un

最も顕著な潰瘍の程度: Us

0=潰瘍なし

1=表在性の潰瘍

2=深部に至る潰瘍

3=穿孔

潰瘍係数(UI)を下式により各実験群で算出した。

$UI = UN + US10 + UP10^{-1}$

UN: 各実験群の潰瘍数の和

US: 各実験群の最も顕著な潰瘍のスコアの和

UP: 各実験群で潰瘍の発生した動物の割合(%)

3) 幽門結紮ラットにおける基礎胃液分泌

2)と同様に十二指腸幽門部を結紮し、被検液を腹腔内投与した。5時間後に動物を致死せしめ、胃を摘出、貯留した胃液を採取計測した。酸度は1/10 N NaOHを用いてpH 7.0まで滴定し、総酸度(mmol H⁺/5hr)を算出した。

4) 幽門結紮ラットにおける亢進胃液分泌

体重100~150gの雌のWistar系ラットを1群6~10例とし、2)と同様に幽門を結紮後胃酸分泌を亢進させるため、heptagastrin(0.4mg/kg, s.c.)を投与し、更にその1時間後に同量のheptagastrinを追加投与した。幽門結紮の3時間後に動物を致死せしめ、3)と同様に胃液量および総酸度(mmol H⁺/3hr)を算出した。被検液は幽門結紮後直ちに腹腔内投与した。

5) ラットにおける胆汁分泌

体重400g前後の雄のSD系ラットを1群7例とし、18時間絶食後urethane(1.25g/kg, i.m.)麻酔下、気管カニューレを挿入し、腹部正中線を切開後十二指腸幽門部を結紮した。十二指腸乳頭より胆管にカニューレを挿入し、胆汁を十二指腸内に還流した。分泌胆汁を30分毎に採取計測した。被検液は術後60分経過後腹腔内投与した。

6) ラットにおける胆汁分泌

体重400g前後の雄のSD系ラットを用い1群7~14例とし、5)と同様に処置した動物の胆管にポリエチレンカニューレを挿入後、分泌された胆汁を30分毎に採取し計測した。なお被検液は術後60分経過後腹腔内に投与した。

5. 神経筋伝達に及ぼす影響

1) 摘出ラット横隔膜神経筋標本

Bulbring⁵⁾の方法に従い、横隔膜神経とともに横隔膜を摘出し、混合ガス(95% O₂+5% CO₂)を飽和した37℃のTyrode液中に懸垂した。神経刺激(0.25Hz, 5msec)および筋肉刺激(0.25Hz, 5msec)による攣縮反応をストレインゲージ(Type FT03, Grass)を介して記録した。攣縮反応が安定した後、被検液を6分間適用し、神経刺激(30秒)と筋肉刺激(30秒)を繰り返した。なお筋の静止張力は5gとした。

2) ラットにおける座骨神経腓腹筋標本

体重280~300gの雄のSD系ラットを用い、1群7例とし、urethane(1.25g/kg, i.p.)麻酔下で、座骨神経を露出させ、その中央部を切断した。アキレス腱をはく離後、腓腹筋側の切断端をストレインゲージ(Type FT03, Grass)に接続し、10gの張力を負荷した。座骨神経の切断端の末梢側を矩形波(1Hz, 0.01msec, 0.4~0.6Volt)により電気刺激した。被検液を静脈内投与後、座骨神経刺激による腓腹筋の攣縮反応に対する作用を検討した。

6. その他の作用

1) ラットにおける尿排泄(Lipschitz試験)

24時間絶食及び絶水させた体重200~300gの雄のWistar系ラットを用い、3匹を1グループとし、1群4グループを用いた。被検液を静脈内投与後5ml/100gの割合で生理食塩液を経口投与した。各3匹をグループとして代謝ケージに移し、投与後5時間の蓄尿量を計測した。対照群には尿素1g/kgを経口投与した。各グループの体重100gあたりの5時間蓄尿量を算出し、下式によりLipschitz値を求めた。

$$L=T/U$$

L: Lipschitz値

T: 被検液投与群

U: 尿素投与群

2) ラットにおける血糖値

体重180~250gの雄のHoe: Wiskf(SPF71)系ラットを1群7例とし、被検液を静脈内投与後経時的に尾の先端より採血し、glucose oxidase法(Gluco-quant[®], Boehringer Mannheim)により血糖値を測定した。

3) ウサギにおける血糖値

体重3.0~3.9kgの雌雄のHoe: BASKf(SPFWIGA)系ウサギを1群5~6羽とし、被検液を静脈内投与後経時的に耳静脈より採血し、2)と同様に血糖値を測定した。

4) ラットにおけるCarrageenin足蹠浮腫

Winterら⁶⁾の方法に従い、体重140~170gの雄のSD系ラットを1群5例とし、1晩絶食後被検液を静脈内投与し、0.5% carrageenin 0.1mlを左後肢の足蹠に注入した。投与3および6時間後の足蹠容積を計測した。

5) 摘出ラット子宮標本

体重120g前後の雌のSD系ラットを1群4例とし、estradiol benzoate(0.5mg/kg, s.c.)を標本作製の48および24時間前に投与し、放血致死後子宮角を摘出、空気を飽和した37℃のLocke-Ringer改変液中に懸垂した。被検液の2分間適用前後にoxytocin(0.03 IU/ml)を適用し、oxytocin収縮に対する作用を検討した。なお静止張力は0.5gとした。

6) 摘出モルモット気管筋標本

体重550~580gの雄のMarioth Falbe系モルモットを1群4例とし、放血致死後気管を摘出、らせん条片標本作製し、混合ガス(95% O₂+5% CO₂)を飽和した37℃のKrebs液中に懸垂し、等張性にそのトーンスを記録し、carbachol(10⁻⁶g/ml)収縮に対する被検薬の作用を検討した。

7) 摘出モルモット回腸標本

Magnus法に従い、体重550~580gの雄のMarioth Falbe系モルモットを1群4例とし、空気を通気した37℃のTyrode液中に摘出した回腸片を懸垂し、その張力を等張性に記録した。負荷を1.0gとし被検液の1分前処置によるhistamine dihydrochloride(2×10⁻⁷g/ml), carbachol(4×10⁻⁸g/ml)およびBaCl₂(10⁻⁴g/ml)収縮に対する作用を検討した。

8) 摘出ラット輪精管標本

体重200g前後の雄のSD系ラットを1群4例とし、放血致死後両側の輪精管を摘出し、7)と同様に32℃のTyrode液中に懸垂し、norepinephrine(2×10⁻⁶g/ml)収縮に対する被検液2分前処置の影響を検討した。

9) イヌ赤血球の浸透圧抵抗

体重17.4~18.4kgの雄のビーグル犬4頭から得たブール血液を用い、0.1~0.9%の希釈系列による食塩液に赤血球を浮遊させ、被検液濃度が1:10,000及び1:100,000になるよう浮遊液に溶解した。被検液適用後2, 4及び24時間浮遊液を室温に静置し、溶血の有無を観察した。

10) ビーグル犬における血液凝固

体重18kg前後の雌雄のビーグル犬各2頭を用い、被検液を1日2回3日間反復静脈内投与し、経時的に頸静脈より5mlの血液を採取、血液または血漿を用いてトロンボラスチン時間、トロンビン時間、カルシウム再加時間およびトロンボエラストグラムについて検討した。

11) GABA受容体結合

体重150~162gの雄のSD系ラットを用い、Zukinら⁷⁾の方法に従い、ラット脳シナプトゾーム膜を調製した。すなわちether麻酔下動物を致死せしめ、全脳を摘出し、氷冷下で15倍量の0.32M sucrose溶液を加えてホモジナイズした。1,000g×10分間遠心後上清を20,000g×20

分間遠心した。粗ミトコンドリア分画を蒸留水に懸濁し、30分間超音波処理を行った。処理後8,000×20分間遠心し、上清をさらに20,000g×20分間遠心し、沈渣の粗シナプトゾーム膜を得た。これを蒸留水に懸濁し、20,000g×20分間遠心し沈渣を18時間-20℃で処理した。処理後に蒸留水を加えて25℃で20分間保ち、これを20,000g×10分間遠心し、沈渣を50mM-トリス緩衝液(pH 7.1, 4℃)に溶解した。

粗シナプトゾーム膜に800 μ lの0.05Mトリス-クエン酸緩衝液(pH 7.1, 4℃)を加え、100 μ lの被検液を添加後4℃で15分間ブレインキュベートした。その後³H-GABAを加えて4℃でインキュベートした。反応後20,000g×10分間遠心し、沈渣を0.5mlの氷冷水で洗浄し、Solune-350を0.5ml加えて一晩放置し、可溶化後aquasolを10ml加え、液体シンチレーション法で測定した。なお、アッセイに用いたラット脳シナプトゾーム膜中の蛋白量の算出はLowry法⁹⁾に従って行った。

7. 統計処理

実験成績の統計解析は、実験データの性質に応じてStudent's *t* 検定、一元配置分散分析法、Dunnet, Nemeny/Dunnetの多重比較または対応のある t , χ^2 検定を用いて実施した。

Ⅲ. 実験成績

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) マウスにおける症状観察

CPRの50, 250および1250mg/kgを腹腔内投与し、種々の反射・骨格筋のトーン・運動協調、失調性歩行、体温、運動亢進、常同行動、鎮静作用、カタレプシー、興奮性等について観察したが、特記すべき症状は認められなかった。

2) マウスにおける自発運動量

Table 1に示したごとく、CPRの50および250mg/kgを皮下投与したが、自発運動活性に有意な変化は見られなかった。

3) マウスにおける抗痙攣作用

a. Pentetrazol

CPRの50, 250および1250mg/kgを腹腔内投与したが、pentetrazolにより惹起される強直性-間代性痙攣の発現を抑制しなかった(Table 2)。

b. 電撃

CPRの50, 250および1250mg/kgを腹腔内投与したが、対照群と同様、いずれの投与群においても6例全例、電撃により生ずる強直性痙攣の発現を抑制しなかった。

c. Strychnine

Table 1. Effect of cefpirome sulfate on spontaneous motor activity in mice

| Compound | Dose (mg/kg, s.c.) | No. of groups | Counts | |
|-----------|-----------------------|------------------|------------|------------|
| | | | 0~60 min | 0~120 min |
| Control | — | 3 | 3006 ± 750 | 3364 ± 871 |
| Cefpirome | 50 | 3 | 2532 ± 473 | 3372 ± 620 |
| Control | — | 3 | 3459 ± 317 | 3864 ± 277 |
| Cefpirome | 250 | 3 | 2330 ± 618 | 3075 ± 714 |

Each value represents the mean \pm SD. Each group consists of 5 mice. Doses refer to the salt.

Table 2. Effect of cefpirome sulfate on pentetrazol-induced convulsions in mice

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | No. of mice exhibiting tonic-clonic convulsions | Incidence (%) |
|-----------|-----------------------|-------------------|--|------------------|
| Control | — | 6 | 6 | 100 |
| Cefpirome | 50 | 6 | 6 | 100 |
| | 250 | 6 | 6 | 100 |
| | 1250 | 6 | 6 | 100 |
| Diazepam | 3 | 6 | 0** | 0 |

Doses refer to the salt.

** significantly different from control ($p < 0.01$)

CPRの50, 250および1250mg/kgの腹腔内投与は、250mg/kgの投与群の1例を除き、対照群、薬物投与群各10例のいずれもstrychnineによって惹起される後肢の強直性伸展痙攣の発現およびその後起こる死亡を抑制しなかった。

4) マウスにおける運動協調(回転棒法)

CPRの50, 250および1250mg/kgを腹腔内投与したが、1250mg/kgを投与した1例が30分後に回転棒より落下した以外は、対照群及び薬物投与群のいずれも6例全例、投与30分、2時間および6時間後で運動失調作用は認められなかった。

5) マウスにおけるhexobarbital睡眠

Table 3に示したごとく、CPRの50, 250および1250mg/kgの腹腔内投与によりhexobarbital誘発睡眠を用量依存的に増強し、そのED₅₀値は482(155~1496)mg/kgであったが、その増強作用はdiazepamに比べ明らかに弱いものであった。

b) マウスにおける鎮痛作用

a. 酢酸writhing

CPRの50および250mg/kgを静脈内投与したが、酢酸により生ずるwrithingの数を変化させなかった。500および1250mg/kgに増量すると、用量依存的にwrithingの

数を減少させた(Table 4)。

b. 輻射熱

CPRはその50, 250および500mg/kgの腹腔内投与時、輻射熱刺激による痛覚閾値を上昇させなかった(Table 5)。

7) マウスにおけるamphetamine群居毒性

CPRの50, 250および1250mg/kgを各群10例に腹腔内投与したが、50および250mg/kg投与群の各1例が投与後6時間以上生存した以外は、対照群・薬物投与群のいずれも6時間以内に死亡し、amphetamineによる群居毒性に影響を及ぼさなかった。

8) マウスにおけるapomorphine誘発はん行動

CPRの50, 250および1250mg/kgの腹腔内投与は、apomorphine誘発はん行動を変化させなかった(Table 6)。

9) マウスにおけるtetrabenazine誘発眼瞼下垂

CPRはその50, 250および1250mg/kgの腹腔内投与時、各群6例の評点の合計は対照群、50, 250および1250mg/kg投与群でそれぞれ19, 22, 18および19となり、tetrabenazineにより惹起される眼瞼下垂を抑制しなかった。

10) ラットにおける体温

Table 3. Effect of cefpirome sulfate on hexobarbital-induced hypnosis in mice

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | No. of animals with righting reflex | Incidence (%) | ED ₅₀ (mg/kg, i.p.) |
|-----------|--------------------|----------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------------|
| Control | — | 10 | 10 | 100 | |
| Cefpirome | 50 | 10 | 8 | 80 | 482 (155~1496) |
| | 250 | 10 | 7 | 70 | |
| | 1250 | 10 | 3** | 30 | |
| Diazepam | 3 | 10 | 0** | 0 | |

Doses refer to the salt.

** significantly different from control ($p < 0.01$)

Table 4. Analgesic effect of cefpirome sulfate in mice (acetic acid writhing method)

| Compound | Dose (mg/kg, i.v.) | No. of animals | Writhing responses (15 min) | Protection (%) |
|-----------|--------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
| Control | — | 24 | 24 | — |
| Cefpirome | 50 | 12 | 24 | 0 |
| | 250 | 12 | 24 | 0 |
| | 500 | 12 | 19 | 21 |
| | 1250 | 12 | 6* | 75 |

Doses refer to the salt.

** significantly different from control ($p < 0.05$)

a. 正常体温
CPRの50, 250および1250mg/kgを腹腔内投与したが、ラットへの直腸温に変化は見られなかった(Table 7)。

b. 発熱体温
CPRの50, 250および1250mg/kgを腹腔内投与したが、ビール酵母による発熱を抑制しなかった(Table 8)。

11) ウサギにおける自発脳波

Fig. 2, 3に示したごとく, CPRの500mg/kgを静脈内

投与中および投与直後に動物はやや興奮を示したが、これは投与の操作に伴うもので、生理食塩液の投与によっても同様に認められた。CPRの静脈内投与の60分後までは行動および脳波のパターンは正常であり、心拍数のみが投与前に比して平均16%増加した。

脳波の視察とスペクトラム解析では、CPRの投与の前後およびCPR投与群と対照群との間の差はみられなかった。また痙攣波も観察されなかった。なおCPR投与群で

Table 5. Analgesic effect of cefpirome sulfate in mice (radiant heat method)

| Compound | Dose (mg/kg, i.v.) | No. of animals | Pain reaction time (sec) | | |
|-----------|--------------------|----------------|---------------------------------|---------|---------|
| | | | time after administration (min) | | |
| | | | 0 | 30 | 60 |
| Control | — | 10 | 3.8±0.4 | 3.9±0.5 | 4.3±0.8 |
| Cefpirome | 50 | 10 | 4.1±0.7 | 4.4±0.8 | 4.0±0.5 |
| | 250 | 10 | 4.0±0.5 | 4.4±1.2 | 4.0±0.5 |
| | 500 | 10 | 4.0±0.6 | 3.6±0.3 | 3.8±0.4 |

Each value represents the mean ± SD. Doses refer to the salt.

Table 6. Effect of cefpirome sulfate on apomorphine-induced climbing in mice

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Climbing | |
|-----------|--------------------|----------------|----------|----------------|
| | | | score | inhibition (%) |
| Control | — | 8 | 6.5±4.3 | — |
| Cefpirome | 50 | 8 | 7.1±3.7 | 110 |
| | 250 | 8 | 6.6±4.9 | 102 |
| | 1250 | 8 | 6.1±5.1 | 94 |

Each value represents the mean ± SD for the total of 3 readings at 10, 20, and 30 min after the drug administration. Doses refer to the betaine.

Table 7. Effect of cefpirome sulfate on normal body temperature in rats

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Rectal temperature (°C) | | | | |
|-----------|--------------------|----------------|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | | | time after administration (min) | | | | |
| | | | 0 | 30 | 60 | 120 | 240 |
| Control | — | 5 | 36.84 | 36.74 | 36.54 | 36.38 | 36.22 |
| | | | ±0.36 | ±0.32 | ±0.32 | ±0.24 | ±0.15 |
| Cefpirome | 50 | 5 | 36.70 | 36.78 | 36.60 | 36.40 | 36.54 |
| | | | ±0.42 | ±0.44 | ±0.43 | ±0.10 | ±0.33 |
| | 250 | 5 | 36.52 | 36.50 | 36.24 | 36.26 | 36.08 |
| | | | ±0.18 | ±0.20 | ±0.18 | ±0.22 | ±0.19 |
| | 1250 | 5 | 36.94 | 36.60 | 36.32 | 36.16 | 36.22 |
| | | | ±0.29 | ±0.22 | ±0.11 | ±0.11 | ±0.18 |

Each value represents the mean ± SD. Doses refer to the betaine.

投与2〜3日後に軽度の下痢が認められた。

2. 循環器, 呼吸器系に及ぼす影響

1) 摘出モルモット心房標本

CPRの10⁻⁴g/mlを適用したが, 自然拍動心房標本の収縮力および拍動数に影響しなかった。

2) 麻酔イヌにおける血行動態

CPRの20.7mg/kgを麻酔イヌに静脈内投与したが, 各循環パラメーターに変化は認められなかった。

CPRを207mg/kgに増量した時, 4頭のうち1頭で平均

動脈圧が投与4分後に68mmHg低下し, dp/dt maxは3分後に2200mmHg/sec低下した。更に心拍出量および末梢血管抵抗の減少も見られた。しかしながらこれらの変化は投与10分後には投与前値に回復した。

残りの3頭については軽度の平均動脈圧の低下とdp/dt maxの減少が一過性に観察された以外には, 他の循環パラメーターに著変は観察されなかった。

3) 麻酔ネコにおける血行動態

CPRの50mg/kgを静脈内投与したが, 各循環パラメー

Table 8. Antipyretic effect of cefpirome sulfate in rats

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Rectal temperature (°C) | | | | |
|-----------|-----------------------|-------------------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | time after administration (min) | | | | |
| | | | 0 | 30 | 60 | 120 | 240 |
| Control | — | 5 | 38.6±0.27 | 38.8±0.18 | 38.5±0.17 | 38.4±0.38 | 38.5±0.61 |
| | 50 | 5 | 38.3±0.29 | 38.5±0.16 | 38.4±0.25 | 38.5±0.36 | 38.5±0.58 |
| Cefpirome | 250 | 5 | 38.5±0.33 | 38.7±0.38 | 38.6±0.26 | 38.7±0.30 | 38.5±0.09 |
| | 1250 | 5 | 38.4±0.34 | 38.2±0.43 | 38.1±0.64 | 38.2±0.44 | 38.1±0.34 |

Each value represents the mean ± SD. Doses refer to the betaine.

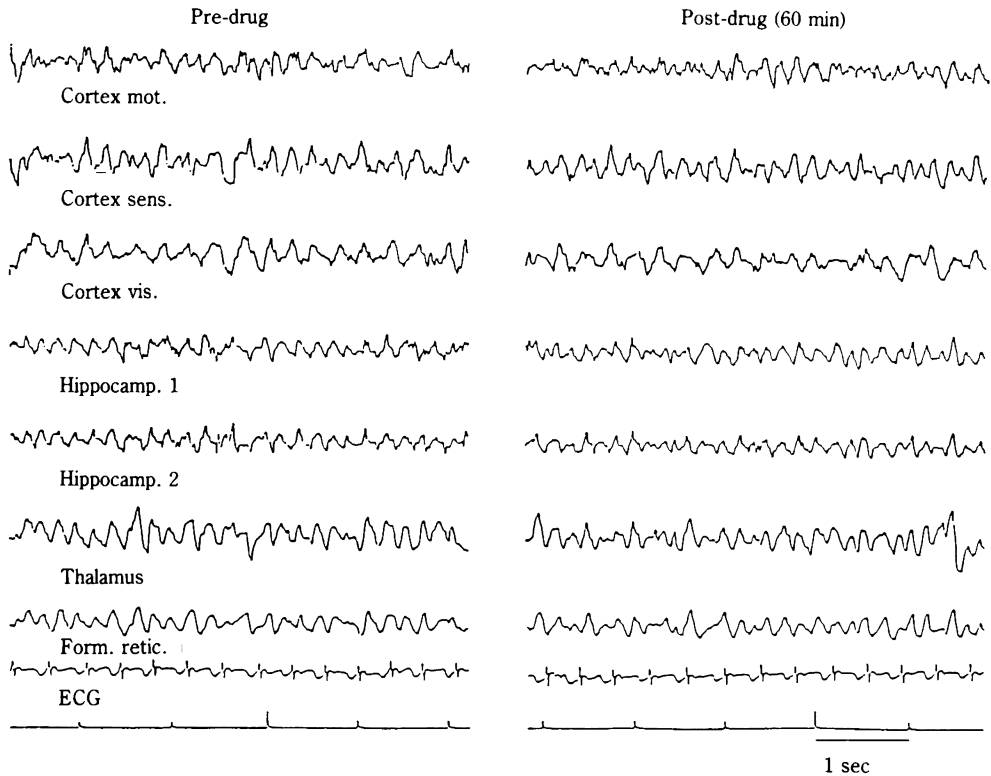


Fig. 2. Effect of saline (2 ml/kg, i.v.) on spontaneous EEG activity in a rabbit.

ターに全く影響しなかった。

250mg/kgの投与では投与1～3分後に平均26mmHgの一過性の血圧下降が認められたが、投与5分後には血圧は投与前値に回復した。この血圧下降に伴ない、一過性のdp/dt maxの減少と呼吸興奮が認められた。

500mg/kgに増量すると、投与1分後に明らかな血圧下降(収縮期血圧-44mmHg, 拡張期血圧-25mmHg)が見られたが、これらの変化は徐々に消失し、投与20～30分後には投与前値まで回復した。血圧下降と平行してdp/dt maxの減少と呼吸興奮が観察された。心拍数は投与3～10分後まで軽度減少した。

4) 麻酔カニクイザルにおける血行動態

CPRの20mg/kgを3分間かけて静脈内に注入したが、全身血圧及び心電図に変化は認められなかった。なおこの際心拍数の軽度の減少傾向が見られたが有意な変化ではなかった。

200mg/kgに増量すると全身血圧の上昇と心拍数の増加が短時間観察されたが、心電図に変化は認められな

った。なおこれらの循環パラメーターの変動とともに5例中5例の動物に嘔吐が観察された(Fig. 4)。

3. 自律神経系に及ぼす影響

CPRの50, 250および500mg/kgを麻酔ネコに静脈内投与したが、acetylcholineによる降圧およびnorepinephrineによる昇圧反応には影響を及ぼさず、また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ても影響は認められなかった。

4. 消化器系に及ぼす影響

1) マウスにおける腸管輸送能

CPRの50, 150および500mg/kgを腹腔内投与したが腸管輸送能に変化は見られなかった(Table 9)。

2) ラットにおける幽門結紮潰瘍

CPRの50および500mg/kgを腹腔内投与したが、幽門結紮による潰瘍形成に影響を及ぼさなかった(Table 10)。

3) 幽門結紮ラットにおける基礎胃液分泌

CPRの50mg/kgを腹腔内投与した時、分泌胃液量の有意な増加がみられたが、酸分泌に有意な差は認められず、

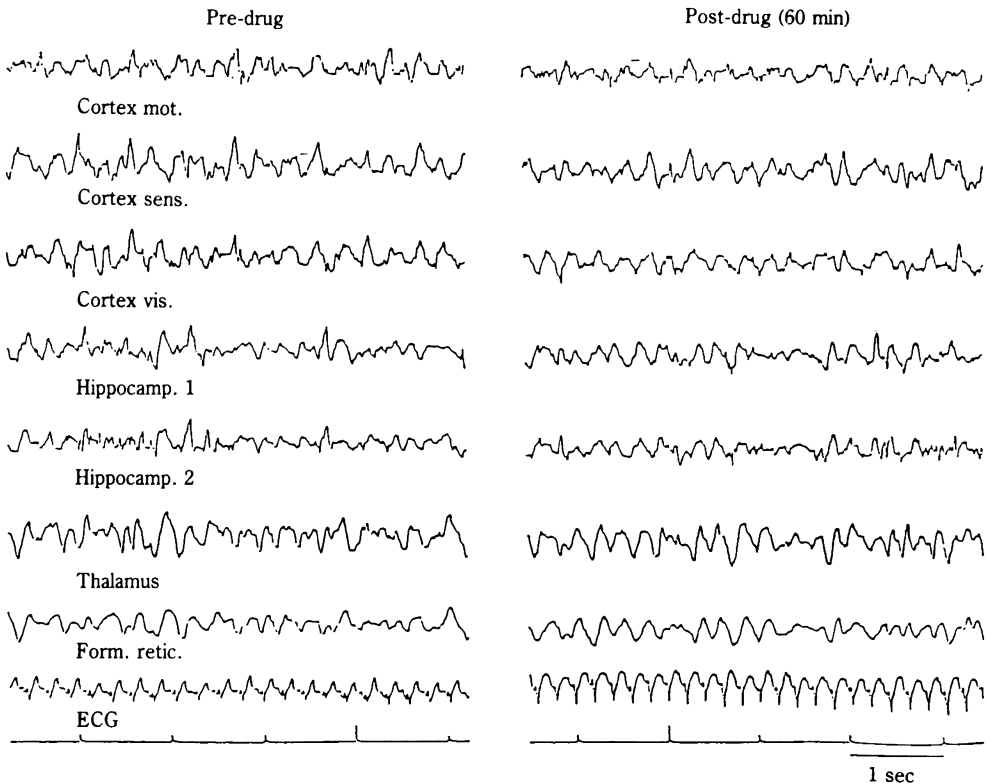


Fig. 3. Effect of ceftiofur sulfate (500 mg/kg, i.v.) on spontaneous EEG activity in a rabbit. The dose refers to the betaine.

500mg/kgに増量しても分泌胃液量及び酸分泌に変化は観察されなかった(Table 11)。

4) 幽門結紮ラットにおける亢進胃液分泌

CPRの50および500mg/kgを腹腔内投与したが, heptagastrinによる胃液および胃酸分泌亢進に影響を及ぼさなかった(Table 12)。

5) ラットにおける膵分泌

CPRの50および500mg/kgの腹腔内投与では膵液分泌に影響を及ぼさなかった(Table 13)。

6) ラットにおける胆汁分泌

CPRの50及び500mg/kgの腹腔内投与では, 胆汁分泌に影響を及ぼさなかった(Talbe 14)。

5. 神経筋伝達に及ぼす影響

1) 摘出ラット横隔膜神経筋標本

CPRの10⁰, 10¹および10²g/mlを適用したが, 神経および筋の電気刺激による横隔膜の攣縮反応を変化させなかった。

2) ラットにおける座骨神経腓腹筋標本

CPRの50, 250および500mg/kgを静脈内投与したが, 座骨神経の電気刺激による攣縮反応に影響を及ぼさな

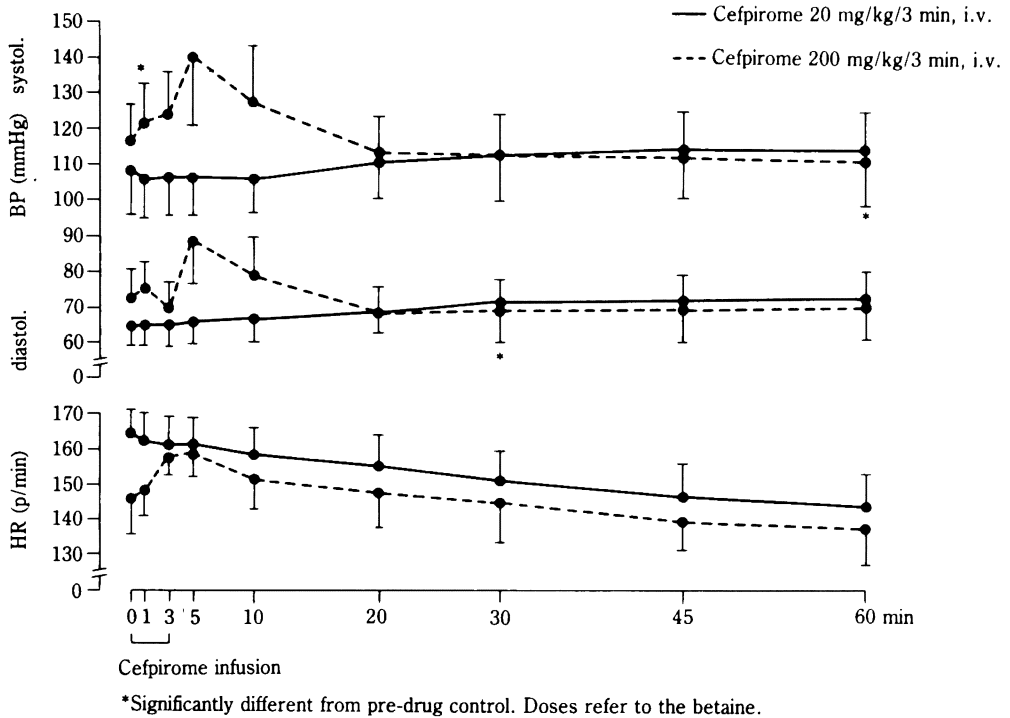


Fig. 4. Influence of cefpirome sulfate on systemic blood pressure and heart rate in anesthetized monkeys. Each point represents the mean for 5 animals.

Table 9. Effect of cefpirome sulfate on intestinal transit in mice

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Length of gut (cm) | Passage of dye (cm) |
|-----------|--------------------|----------------|--------------------|---------------------|
| Control | — | 10 | 50.4 ± 3.4 | 26.6 ± 6.3 |
| Cefpirome | 50 | 10 | 47.4 ± 2.6 | 33.0 ± 4.1 |
| | 150 | 10 | 48.3 ± 1.7 | 31.5 ± 4.9 |
| | 500 | 10 | 47.9 ± 3.2 | 33.2 ± 6.5 |

Each value represents the mean ± SD. Doses refer to the salt.

った。

6. その他の作用

1) ラットにおける尿排泄(Lipschitz試験)

CPRの50および250mg/kgを静脈内投与した時、Lipschitz値はそれぞれ0.81および0.73となり、利尿作用は認められなかった(Table 15)。

2) ラットにおける血糖値

CPRの125および500mg/kgを静脈内投与したが、血

糖値にはほとんど影響を及ぼさなかった。

3) ウサギにおける血糖値

CPRの125および500mg/kgを静脈内投与したが、血糖値にはほとんど影響を及ぼさなかった。

4) ラットにおけるcarrageenin足蹠浮腫

CPRの50, 250および1250mg/kgを静脈内投与したが、carrageeninによる足蹠容積の増加を変化させなかった。

5) 摘出ラット子宮標本

Table 10. Effect of cefpirome sulfate on ulcer formation in pylorus-ligated rats

| Compound | Dose (mg/kg) | No. of animals | Ulcers | |
|-----------|--------------|----------------|-------------|---------------|
| | | | severity | numbers |
| Control | — | 6 | 2.17 ± 0.98 | 17.33 ± 20.72 |
| Cefpirome | 50 | 6 | 2.17 ± 0.41 | 22.50 ± 15.59 |
| | 500 | 9 | 2.56 ± 0.53 | 27.22 ± 20.33 |

Each value represents the mean ± SD. Doses refer to the salt.

Table 11. Effect of cefpirome sulfate on basal gastric acid secretion in pylorus-ligated rats

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Gastric juice | |
|-----------|--------------------|----------------|---------------|--------------------------|
| | | | ml/5 h | mmol H ⁺ /5 h |
| Control | — | 10 | 3.54 ± 2.20 | 0.30 ± 0.20 |
| Cefpirome | 50 | 6 | 6.35* ± 2.02 | 0.56 ± 0.24 |
| | 500 | 6 | 4.70 ± 1.90 | 0.43 ± 0.24 |

Each value represents the mean ± SD. Doses refer to the salt.

* significantly different from control (p < 0.05)

Table 12. Effect of cefpirome sulfate on stimulated gastric acid secretion in pylorus-ligated rats

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Gastric juice | |
|-----------|--------------------|----------------|---------------|-------------|
| | | | ml/h | m mol/3 h |
| Control | — | 10 | 4.43 ± 1.39 | 0.54 ± 0.20 |
| Cefpirome | 50 | 6 | 5.22 ± 1.07 | 0.63 ± 0.15 |
| | 500 | 6 | 5.32 ± 0.86 | 0.65 ± 0.12 |

Each value represents the mean ± SD. Doses refer to the salt.

Table 13. Effect of cefpirome sulfate on pancreatic secretion in rats

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Pancreatic juice (μl/30 min) | | | | | |
|-----------|--------------------|----------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | time after administration (min) | | | | | |
| | | | 0 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
| Control | — | 7 | 22.7 ± 6.9 | 19.0 ± 5.4 | 22.9 ± 5.9 | 24.4 ± 8.7 | 21.1 ± 7.3 | 28.9 ± 8.8 |
| Cefpirome | 50 | 7 | 27.8 ± 7.1 | 25.7 ± 11.1 | 22.0 ± 10.9 | 23.2 ± 9.5 | 27.5 ± 6.3 | 22.5 ± 11.4 |
| | 500 | 7 | 31.0 ± 14.3 | 29.2 ± 7.0 | 27.2 ± 6.5 | 24.6 ± 10.4 | 22.8 ± 10.4 | 23.8 ± 4.2 |

Each value represents the mean ± SD. Doses refer to the salt.

CPRの 10^{-6} 、 10^{-5} および 10^{-4} g/mlを適用したが、oxytocinによる子宮収縮を抑制しなかった。

6) 摘出モルモット気管筋標本

CPRの 10^{-5} および 10^{-4} g/mlを適用したが、carbacholによる気管筋収縮に影響を及ぼさなかった。

7) 摘出モルモット回腸標本

CPRの 10^{-6} 、 10^{-5} および 10^{-4} g/mlの適用は、carbachol、histamineおよびBaCl₂による回腸収縮に影響しなかった。

8) 摘出ラット輸精管標本

CPRの 10^{-6} 、 10^{-5} および 10^{-4} g/mlの適用は、norepinephrineによる輸精管収縮を変化させなかった(Table

16)。

9) イヌ赤血球の浸透圧抵抗

CPRの 10^{-6} および 10^{-4} g/mlの適用は、0.1~0.9%の希釈系列による食塩液に浮遊させた赤血球の浸透圧抵抗を変化させなかった(Table 17)。

10) ビーグル犬における血液凝固

CPRの250mg/kgを1日2回3日間反復静脈内投与したが、血漿トロンボプラスチン時間、血漿トロンビン時間および血漿カルシウム再加時間を変化させず、トロンボエラストグラフによる全血凝固時間に対しても影響はみられなかった。

Table 14. Effect of cefpirome sulfate on bile secretion in rats

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Bile flow (μ l/30 min) | | | | | |
|-----------|--------------------|----------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | 30 min before administration | time after administration (min) | | | | |
| | | | | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
| Control | — | 14 | 0.38 ± 0.06 | 0.33 ± 0.06 | 0.37 ± 0.06 | 0.38 ± 0.06 | 0.35 ± 0.05 | 0.39 ± 0.05 |
| Cefpirome | 50 | 7 | 0.47 ± 0.17 | 0.46 ± 0.17 | 0.44 ± 0.14 | 0.49 ± 0.11 | 0.48 ± 0.11 | 0.45 ± 0.11 |
| | 500 | 7 | 0.55 ± 0.12 | 0.44 ± 0.12 | 0.49 ± 0.11 | 0.48 ± 0.11 | 0.46 ± 0.10 | 0.45 ± 0.11 |

Each value represents the mean \pm SD. Doses refer to the salt.

Table 15. Effect of cefpirome sulfate on urinary excretion in rats

| Compound | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of groups | Urine volume (ml/100 g BW) | Lipschitz value** |
|-----------|--------------------|---------------|----------------------------|-------------------|
| Urea* | — | 4 | 2.64 \pm 0.18 | |
| Cefpirome | 50 | 4 | 2.15 \pm 0.82 | 0.81 |
| | 250 | 4 | 1.94 \pm 0.21 | 0.73 |

Each value represents the mean \pm SD. Each group consists of 3 rats. Doses refer to the salt.

* Urea was orally given at 1 g/kg.

** The Lipschitz value (L) represents the ratio of the group receiving test compound (T) to the control group receiving urea (U): $L = T/U$.

Table 16. Effect of cefpirome sulfate on norepinephrine-induced contraction in isolated vas deferens of rats

| Compound | Concentration (g/ml) | No. of preparations | Contraction (mm) | | Inhibition (%) |
|--------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------|----------------|
| | | | before drug | after drug | |
| Cefpirome | 10^{-6} | 4 | 63 \pm 9.9 | 62 \pm 9.9 | 1 |
| | 10^{-5} | 4 | 61 \pm 11.5 | 61 \pm 11.5 | 0 |
| | 10^{-4} | 4 | 58 \pm 12.4 | 57 \pm 14.1 | 2 |
| Phentolamine | 2×10^{-6} | 4 | 57 \pm 14.0 | 1.7 \pm 2.3* | 97 |

Each value represents the mean \pm SD. Concentrations refer to the salt.

* significantly different from control ($p < 0.05$)

11) GABA受容体結合

CPRはその 10^{-7} ~ 10^{-1} Mの適用時(3 H)GABAのGABA受容体結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} 値は 5×10^{-3} MとなりCER(IC_{50} : 3.5×10^{-3} M)よりやや弱く、CAZ(7.4×10^{-2} M)、CEX(5.2×10^{-2} M)より強かった。またCPRにおける最大結合量はCER<CPR<CAZ<CEXの順であった(Table 18)。

IV. 考 察

CPRの中樞神経系に及ぼす影響を検索した結果、マウスにおいて特異な一般症状は観察されず、自発運動活性にも変化は認められなかった。また、誘発痙攣に対しても全く拮抗作用を示さず、apomorphineに対する協力または拮抗作用も観察されなかった。さらに本剤はtetraabenazine誘発眼瞼下垂を抑制せず、amphetamineの群居毒性に対しても無作用であった。一方、CPRはhexobarbital誘発睡眠を増強し、酢酸によるwrithingの発現

を抑制したことから、CPRの中樞作用を必ずしも否定できないが、いずれも比較的高用量でのみ観察された。さらに、ラットの体温にも影響を及ぼさず、ウサギの自発脳液においても何ら異常所見は認められなかったことから、本剤は中樞神経系に対して特異な作用を有していない抗生物質であると考えられる。

CPRはマウスにおいて運動失調作用を示さず、またラットにおいて神経筋接合部に対しても全く影響がみられなかったことから、本剤は体制機能に対しても作用しない薬物であることが推察される。なおウサギにCPRの500 mg/kgを静脈内投与時、下痢が観察されたが、この症状は、本剤の腸内細菌叢に対する作用と考えられ、cephem系抗生物質に共通している作用である⁹⁾。

CPRは循環器、呼吸器系に対しては、*in vitro*で、心筋に対して作用せず、*in vivo*において、ネコおよびイスで血圧下降とそれに伴う循環或いは呼吸パラメーターの

Table 17. Effect of cefpirome sulfate on osmotic resistance of suspended dog erythrocytes

| Compound | Concentration (g/ml) | No. of preparation | Period of exposure to drug (hr) | NaCl concentration (%) | | | |
|-----------|----------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------|--------------------------------|--------|
| | | | | beginning of lysis of erythrocytes | | complete lysis of erythrocytes | |
| | | | | unwashed | washed | unwashed | washed |
| Control | — | 1 | | 0.55 | 0.55 | 0.3 | 0.3 |
| Cefpirome | 10^{-5} | 1 | 2 | 0.55 | 0.6 | 0.3 | 0.3 |
| | 10^{-4} | 1 | | 0.7 | 0.6 | 0.4 | 0.4 |
| Control | — | 1 | | 0.55 | 0.55 | 0.3 | 0.3 |
| Cefpirome | 10^{-5} | 1 | 4 | 0.55 | 0.6 | 0.3 | 0.4 |
| | 10^{-4} | 1 | | 0.7 | 0.6 | 0.4 | 0.4 |
| Control | — | 1 | | 0.55 | 0.55 | 0.4 | 0.4 |
| Cefpirome | 10^{-5} | 1 | 24 | 0.55 | 0.6 | 0.4 | 0.4 |
| | 10^{-4} | 1 | | 0.7 | 0.6 | 0.5 | 0.5 |

Erythrocyte suspension was prepared from pooled blood from 4 dogs. Concentrations refer to the salt.

Table 18. Effect of cefpirome sulfate on B_{max} and Kd of GABA receptors

| Compound | No. of preparations | B_{max} (pmol/g brain) | Kd (nM) |
|---------------|---------------------|--------------------------|-------------|
| Control | 3 | 187 ± 32 | 430 ± 76 |
| Cefpirome | 3 | 97 ± 12** | 496 ± 65 |
| Ceftazidime | 3 | 104 ± 12** | 983 ± 118** |
| Cephalexin | 3 | 140 ± 16* | 465 ± 54 |
| Cephaloridine | 3 | 82 ± 13** | 751 ± 126** |

Each value represents the mean ± SD. Concentrations refer to the salt.

*, ** significantly different from control ($p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively)

変動が認められたが、これらの変化は高用量でのみ発現し、しかも一過性であった。なおサルに本剤の200 mg/kgを静脈内投与時、ネコ、イヌの場合とは逆に血圧上昇が観察されたが、cephem系抗生物質には血圧反応に種差がある¹⁰⁾ことが報告されており、CPRに特有なものではないと推察される。なおこの時、嘔吐症状が認められたが、これもcephem系抗生物質に共通する作用⁹⁾と考えられる。

CPRの消化器系に及ぼす影響を検討した結果、マウスの腸管輸送能を変化させず、ラットにおいて膵および胆汁分泌に影響しなかった。一方幽門結紮ラットにおいて分泌胃液量の軽度の増加がみられたが、用量依存的でなく、酸分泌そのものに変化が認められなかったこと、heptagastrinによる酸分泌亢進に対し全く作用しなかったこと、さらに潰瘍形成を増悪させなかったことを考え併せると、本剤は消化器系に対してほとんど作用しないものと考えられる。

その他CPRはラットにおいて尿排泄に影響せず、ラット、ウサギの血糖値を変化させなかった。また摘出臓器に対して、CPRはラットの子宮および輸精管、モルモットの回腸および気管筋のspasmogenによる収縮反応を変化させなかった。さらにCPRはイヌにおいて溶血作用を示さず、血液凝固系に対しても全く作用を示さなかった。

一般にcephem系抗生物質はGABAの放出およびGABA受容体の最大結合量を減少させることにより、中枢神経系の興奮性を増大させ、痙攣を誘発させる¹¹⁾と考えられている。CPRも、GABA受容体結合を濃度依存的に阻害し、最大結合量を減少させたが、その作用は痙攣誘発作用をほとんど示さないCEX¹²⁾より強く、Penicillin Gより弱い痙攣誘発作用を有するCER¹²⁾に比して弱かったことからCPRが顕著な痙攣誘発作用を示すとは考えがたい。

以上述べたごとく、CPRはその抗菌活性以外には特異な一般薬理作用を示さず、安全性の高い抗生物質であると考えられる。

文 献

- 1) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K : *In vitro* antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Jap. J. antibiotics* 40 : 969~982, 1987
- 2) KOBAYASHI S, ARAI S, FUJIMOTO K : β -lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Antimicrob.*

- Agents Chemoth* 30 : 713~718, 1986
- 3) JONES R N, THORNHERRY C, BARRY A L : *In vitro* evaluation of HR810, a new wide spectrum aminothiazolyl α -methoxyimino cephalosporin. *Antimicrob. Agents. Chemoth.* 25 : 710~718, 1984
- 4) KLESEL N, SEIGER K : Pharmacokinetic properties of the new cephalosporin antibiotic HR810 in animals. *Infection* 11 : 318~321, 1983
- 5) BULBRING, E : Observation on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *BRIT. J. Pharmacol.* 1 : 38~61, 1946
- 6) WINTER CA, RISLEY EA, NUSS GW : Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.* 111 : 544~547, 1962
- 7) ZUKIN S R, YOUNG A B, SYNDER S H : Gamma amino-butyric acid binding to receptor sites in the rat central nervous system. *Proc. Ntl. Acad. Sci.* 71 : 4802~4807, 1974
- 8) LOWRY O H, ROSENBOUGH N J, FARR A L, RANDALL I R J : Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265~275, 1954
- 9) 山本研一, 内海静雄, 沢田 享, 武居秀夫, 吉村弘二, 井上 譲, 広野 悟, 越田 光, 堀内裕一, 竹内 稔 : Cephem系抗生物質7432-Sならびにその代謝物7432-S-transの一般薬理作用。 *Chemotherapy* : 37(S-1), 1093~1125, 1989
- 10) SANDERS W E, JOHNSON J E, JAGGRT J G : Adverse reactions to cephalotin and cephalixin. Uniform occurrence on prolonged intravenous administration of high doses. *New Eng. J. Med.* 290 : 424~429, 1974
- 11) ANTONIADIS A, MULLER W E, WOLLERT U : Inhibition of GABA and benzodiazepine receptor binding by Penicillins. *Neurosci. Letter* : 18, 309~312, 1980
- 12) 池上信行 : Cephalosporin系抗生物質の痙攣誘発作用について。第1報, Cephalosporin系抗生物質の脳室内投与による痙攣誘発作用とその構造-活性相関。 *岡山医学会雑誌* : 94 : 405~421, 1982

GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDY ON CEFPIROME SULFATE

MASAO SAKURAI, TAKASHI SAKAMOTO and SHORYO HAYASHI

Pharma Research Laboratories, Hoechst Japan, Ltd.,

1-3-2 Minamidai, Kawagoe, Saitama 350, Japan

HANS GEORG ALPERMANN and JOSEF SCHOLTHOLT

Department of Pharmacology, Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt (Main), 80, Federal Republic of Germany

We examined the general pharmacological profile of cefpirome sulfate (CPR).

1. CPR caused a slight decrease in spontaneous motility (s.c.), mild potentiation of hexobarbital-induced hypnosis (i.p.) and slight analgesic action (i.v.) in mice, but had no other influence on the central nervous system in mice, rats or rabbits (i.v., i.p., s.c.).
 2. Transient fall of the blood pressure accompanied by the decrease in dp/dt max and respiratory excitation were observed after CPR administration (i.v.) in a dose dependent manner in dogs and cats, while increase in the blood pressure and heart rate were observed in monkeys following CPR administration (i.v.) at 200 mg/kg. These changes disappeared at 5 to 30 min after injection.
 3. A slight increase in gastric juice secretion in Shay rats was observed after CPR administration (i.p.), but there was no other influence on the autonomic nervous system, motor nerves or digestive system in mice, rats, guinea pigs or cats (*in vitro* i.v., i.p.).
 4. CPR (i.v.) had no influence on blood glucose levels in rats or rabbits, renal function in rats, or blood coagulation system in dogs. The compound showed no hemolytic effect (dog erythrocytes, *in vitro*) or anti-inflammatory effect in rats (i.v.).
 5. When examined *in vitro* with rat brain synaptosome, CPR was less potent than cephaloridine but a little more potent than ceftazidime and cephalexin both in inhibiting GABA-receptor binding and in decreasing B_{max} .
- We infer from these results that CPR has almost no general pharmacological effect, except for its antibacterial activity.