

Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) の一般薬理作用 第1報
—— 一般症状及び行動, 中枢神経系並びに呼吸・循環器系に及ぼす影響 ——

西森司雄・小林文夫・土山道夫・池田博信・左近上博司・中西順一・
福田好造・中野大三郎・木村恵人・西村敬治・山室正子
株式会社環境バイロクス研究所 薬理研究部

味岡廣房・神田敦弘

大鵬薬品工業株式会社 製薬センター 薬理研究所*

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は新規 β -ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) と piperacillin (PIPC) を1:4の重量比で配合した抗生剤である。TAZ/PIPCの一般症状観察, 中枢神経系および呼吸・循環器系に対する作用を静脈内投与又は *in vitro* にて, TAZおよびPIPCと比較検討し, 以下の結果を得た。

1. 一般症状観察: TAZ/PIPC (1600mg/kgまで), TAZ (320mg/kgまで) およびPIPC (1280mg/kgまで) はマウスの一般症状観察において影響を及ぼさなかった。

2. 中枢神経系: TAZ/PIPC (1600mg/kgまで), TAZ (320mg/kgまで) およびPIPC (1280mg/kgまで) はマウスの自発運動量, 回転棒試験, 麻酔強化, 抗けいれん作用 (電撃・pentetrazol誘発), 鎮痛試験, ラットの体温, 条件回避, 脊髓反射, ウサギの自発脳波に影響を及ぼさなかった。

3. 呼吸・循環器系: 麻酔下のイヌにおいてTAZ/PIPCは800mg/kg以上の用量で血圧を下降させ, 血流量を増加させた。PIPCは320mg/kg以上の用量で血流量を増加させ, 640mg/kg以上の用量で血圧, 心拍数を低下させた。TAZは320mg/kgまでの用量でこれらのパラメータに影響を及ぼさなかった。3薬物共にウサギ摘出耳介血管およびモルモット摘出心房に影響を及ぼさなかった。

以上の結果はTAZ/PIPCは中枢神経系に有意な影響を及ぼさないことを示唆している。TAZ/PIPCの循環器系に対する作用は主としてPIPCに由来すると思われるものであり, TAZとPIPCの間に相互作用は認められなかった。

Key words: tazobactam/piperacillin, β -lactamase inhibitor, 一般薬理

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, YP14) は β -ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) と広域ペニシリンの piperacillin (PIPC) を1:4の重量比で配合した新規抗生剤である。TAZは各種細菌が産生する従来のペニシリナーゼ, セファロスポリナーゼを強く阻害するほか¹⁾, 近年注目を集めている第3世代セフェム剤をよく加水分解する β -ラクタマーゼも阻害する²⁻⁴⁾。PIPCは長年臨床使用されており, 安全性, 有効性の面で高い評価を受けてきたが, β -ラクタマーゼに弱いという欠点を有している⁵⁾。PIPCの一般薬理作用については報告されているが⁶⁻⁹⁾, TAZおよびTAZ/PIPCについての報告はない。

今回TAZ/PIPCとその構成成分であるTAZおよび

PIPCについて一般薬理作用のうち一般症状及び行動, 中枢神経系並びに呼吸・循環器系に及ぼす影響について検討したので報告する。

1. 材料と方法

1. 使用薬物

被験物質としてTAZ, PIPCおよびこれらが1:4に配合されたTAZ/PIPC (以上大鵬薬品工業(株)より供給) を使用した。TAZは白色の結晶性粉末で, PIPCは白色の粉末であり, *in vivo* (静脈内投与), *in vitro* および灌流実験にはすべて注射用蒸留水に溶解し使用した。TAZは調製時に等モルの炭酸水素ナトリウムにてNa塩にした。PIPCはNa塩なので遊離酸量としての重量換算を行った。なお, *in vivo* では生理食塩液を, *in*

*vitro*および灌流実験では注射用蒸留水を同容量処置した。

その他の薬物又は麻酔薬として、hexobarbital(帝国化学), acetic acid(和光純薬), aminopyrine(和光純薬), pentetrazole(Aldrich), urethane(和光純薬), mephensin(Sigma)を使用した。また、各薬物の濃度および重量は塩となっている薬物については塩としての濃度および重量で表示した。

2. 使用動物

ddY系雄性マウス, SD系雄性ラット, Wistar系雄性ラット(条件回避反応にのみ使用), Hartley系雄性モルモット(以上, 日本エスエルシー), 日本白色種雄性ウサギ(株式会社ケアリー)および雌雄ビーグル犬(株式会社ケアリー, 株式会社ケーエーシー)を使用した。動物は、温度20~26℃, 湿度40~70%, 照明時間7時~21時, 換気回数10~15回/時間の条件下で飼育した。マウス, ラットは固型飼料F-2(株式会社 船橋農場), モルモットは固型飼料GM-1(株式会社 船橋農場), ウサギは固型飼料RC-4(株式会社 オリエンタルバイオサービス)を、水は水道水を自由摂取させた。これらの動物は1週間以上予備飼育し、一般状態の良好なものを使用した。

3. 統計学的方法

平均値の差の検定には、はじめにBartlett法による分散の一樣性の検定を行い、等分散でない時はKruskal-Wallisの方法によって、等分散の時は一元配置の分散分析を経てDunnnettの方法またはSchefféの方法により対照群と薬物投与群との有意差を求めた。計数的なデータについては χ^2 検定法又はFisherの直接確率検定法を用いた。

II. 実験方法

1. 一般症状及び行動に及ぼす影響

1) 行動観察

雄性ラット(25.0~33.0g)を1群10匹として使用した。渋谷¹⁰⁾の方法に準じて被験物質静脈内投与後4時間まで、および24時間後に行動観察を行った。

2. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 自発運動

雄性マウス(25.5~35.5g)を1群10匹として使用した。Automex(Columbus)を用い、3分間の運動量が100~189countsを示すマウスを選び、被験物質投与前、静脈内投与後15分、30分、60分、120分および4時間後にマウスを1匹ずつ計量装置上の箱に入れ、各3分間の運動量を測定した。

2) 体温

雄性ラット(141~232g)を1群10匹として使用し

た。直腸温をサーミスター温度計(TF-DN, テルモ)で被験物質投与前、静脈内投与後15分、30分、60分、120分および4時間後に測定した。

3) 回転棒試験

雄性マウス(22.0~34.5g)を1群10匹として使用した。rota-rod装置(夏目製作所製)を用い、毎分5回の速度で回転する棒上にマウスをのせ、3分以内に落下したものを運動協調性なしと判定した。被験物質投与前、静脈内投与後15分、30分、60分、120分および4時間後に測定した。

4) 麻酔強化作用

雄性マウスを1群10匹(29.0~35.5g)として使用した。被験物質静脈内投与後15分にhexobarbital 80mg/kgを腹腔内投与し、側臥位姿勢から自発的に腹位にもどるまでの時間を麻酔時間とした。

5) 鎮痛作用(酢酸writhing法)

雄性マウス(26.5~32.0g)を1群10匹として使用した。被験物質静脈内投与後15分に0.6%酢酸0.1ml/10gを腹腔内投与し、その10分後から10分間のwrithing数を測定した。対照薬としてaminopyrine 30mg/kgを静脈内投与した。

6) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん

雄性マウス(29.0~37.5g)を1群10匹として使用した。被験物質を静脈内投与し、15分後にマウスの角膜に電気刺激(電流40mA, パルス幅0.4msec, 周波数50Hz)を0.5秒間、バイオ・コンバルシブユニット(バイオメディカ)を用いて与え、強直性伸展けいれん(T.E.)の持続時間および死亡の有無を観察した。

b) 抗pentetrazole作用

雄性マウス(27.0~35.0g)を1群10匹として使用した。被験物質静脈内投与後15分にpentetrazole 100 mg/kgを皮下投与し、間代性けいれん(C1.), 強直性伸展けいれん(T.E.), 死亡の有無について観察した。

7) 条件回避反応

雄性ラット(216~288g)を1群5匹として使用した。Shuttle box(メディカルエージェント)を用い、条件刺激(ブザーと光)を5秒間与えた後、条件刺激および無条件刺激(電撃最高250V, 6mA)を5秒間加え、10~20秒間休止するスケジュールで1日30回条件づけを行い、条件回避率が80%以上に達したラットを選出した。本試験には同一スケジュール20試行にて被験物質は静脈内投与とし、投与前、投与後15分、60分および120分に測定した。

8) 脊髄反射

Onoら¹¹⁾および福田ら¹²⁾の方法に準じて行った。雄

性ラットをurethane 1g/kg, i.p.および α -chloralose 25 mg/kg, i.p.にて麻酔し、脊椎を固定後、ラミネクトミー(L3~L7)を行った。L4以下の前根、後根を両側性に切断し、L6の後根を電気刺激(0.2Hz, 0.05msec, Supramaximal voltage; 3F46, 日本電気三栄)して前根に誘発される前根反射電位を導出、増幅(1253A, 日本電気三栄)し、パーソナルコンピューター(PC-98XL², NEC)にて10回平均加算して記録した。被験物質は静脈内投与とし、記録は薬剤投与前、投与直後、投与後5分、15分、30分、45分および60分に行った。ラットの脊髄反射電位は、単シナプス反射(monosynaptic reflex)と主にジシナプス反射(disynaptic reflex)成分である多シナプス反射による電位が記録されるため、反射電位の変化はこの2つの反射電位の高さを測定し、薬剤投与前に対する変化率で表し比較検討した。

9) 脳波

雄性ウサギ(3.20~3.90kg)を1群4~5匹として使用した。Sawyer¹³⁾の脳図譜を参考に慢性植込み標本を作製した。静穏な環境下で扁桃核(AMY)、海馬(HIP)、新皮質前頭葉(FC)および新皮質後頭葉(OC)から導出される自発脳波を脳波計(EEG-4241, 日本光電)に記録した。被験物質静脈内投与後4時間まで測定した。なお、脳波測定と同時にモニターテレビを通してウサギの行動観察も行った。

3. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

1) 麻酔下における呼吸、血圧、心拍数、心電図、血流量に対する作用

雌雄を問わず、ビーグル犬(8.0~10.0kg)を1群3匹として使用した。ビーグル犬はpentobarbital-Na(30 mg/kg静脈内に1回投与し、以後持続麻酔する量として3~5mg/kg/hを持続注入)麻酔下に、気管および大腿動脈にカニューレを挿入した。呼吸はサーミスターピックアップ(MTR-1TA, 日本光電)を、血圧は圧トランスデューサー(MPU-0.5A, 日本光電)を、心拍数は瞬時心拍計ユニット(AT-600G, 日本光電)を、心電図(第II誘導)は心電図用アンプ(AC-600G, 日本光電)を介してインク書オシログラフに記録した。また、大腿動脈および総頸動脈にflow probeを装着し、電磁血流量計(MFV-1100, 日本光電)を介して血流量を測定した。被験物質は、10ml/minの速度にて静脈内投与した。観察は、投与後30分間行い、累積的に投与量を増加する方法で行った。

2) 耳介血管灌流

雄性ウサギ(2.15~2.50kg)を1群3匹として使用した。頸椎脱臼にて屠殺後、耳介動脈にカニューレを挿入し、耳介を頭部より離断して標本を作製した。Rin-

ger液を耳介血管内に灌流させて静脈からの滴下数が一定になるように灌流圧(30~40cm H₂O)を調整した。被験物質をカニューレの側管より0.1mlの容量で注入し、落下滴下数を10分間測定した。

3) 摘出心房

雄性モルモット(456~500g)を1群4匹として使用した。モルモットを脱血屠殺後、両心房を摘出し、摘出心房標本を作製した。95%O₂+5%CO₂を通気したKrebs-Henseleit液(液量20ml, 液温32℃)中に懸垂し、自動的収縮回数および収縮力を、FDピックアップ(TB-611T, 日本光電)、瞬時心拍計ユニット(AT-600G, 日本光電)および歪圧力アンプ(AP-621G, 日本光電)をそれぞれ介してインク書オシログラフに記録した。被験物質添加後10分間測定した。

Ⅲ. 実験成績

1. 一般症状および行動に及ぼす影響

1) 行動観察

TAZ/PIPCの400mg/kg, 800mg/kgおよび1600mg/kgで、PIPCの320mg/kg, 640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgで、投与4時間後までおよび24時間後に異常行動は認められなかった。

2. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 自発運動

TAZ/PIPCの400mg/kg, 800mg/kgおよび1600mg/kgで、PIPCの320mg/kg, 640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgで自発運動量に有意な変化は認められなかった。

2) 体温

TAZ/PIPCの400mg/kg, 800mg/kgおよび1600mg/kgで、PIPCの320mg/kg, 640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgで体温に及ぼす影響は認められなかった。

3) 回転棒試験

TAZ/PIPCの400mg/kg, 800mg/kgおよび1600mg/kgで、PIPCの320mg/kg, 640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgで回転棒試験に対する作用は認められなかった。

4) 麻酔強化作用

TAZ/PIPCの400mg/kg, 800mg/kgおよび1600mg/kgで、PIPCの320mg/kg, 640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgでhexobarbitalによる麻酔作用の増強は認められなかった。

5) 鎮痛作用(酢酸writhing法)

TAZ/PIPCの400mg/kg, 800mg/kgおよび1600mg/kg

kgで、PIPCの320mg/kg、640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg、160mg/kgおよび320mg/kgで、鎮痛作用は認められなかった。

aminopyrineの30mg/kgではwrithing数の減少が認められ、鎮痛作用が認められた。

- 6) 抗けいれん作用
- a) 最大電撃けいれん

TAZ/PIPCの400mg/kg、800mg/kgおよび1600mg/kgで、PIPCの320mg/kg、640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg、160mg/kgおよび320mg/kgでT.E. および死亡の出現率、T.E. の持続時間に有意差は認められなかった。

- b) 抗pentetrazole作用

TAZ/PIPCの400mg/kg、800mg/kgおよび1600mg/kgで、PIPCの320mg/kg、640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg、160mg/kgおよび320mg/kgで抗pentetrazole作用は認められなかった。

- 7) 条件回避反応

TAZ/PIPCの400mg/kg、800mg/kgおよび1600mg/kgで、PIPCの320mg/kg、640mg/kgおよび1280mg/kgで、TAZの80mg/kg、160mg/kgおよび320mg/kgで条件回避反応に及ぼす影響は認められなかった (Table 1)。

- 8) 脊髄反射

TAZ/PIPCは1600mg/kgで単シナプス反射には影響を及ぼさなかった。多シナプス反射に対しては投与直後に増加傾向を示したが、生理食塩液投与でも同様の結果を示し、有意な影響ではなかった (Fig. 1)。

Mephenesinの50mg/kgは単シナプス反射には影響を示さず、多シナプス反射を投与初期に抑制した (Fig. 1)。

- 9) 脳波

TAZ/PIPCの800mg/kgおよび1600mg/kg、PIPCの640mg/kgおよび1280mg/kg、TAZの160 mg/kgおよび

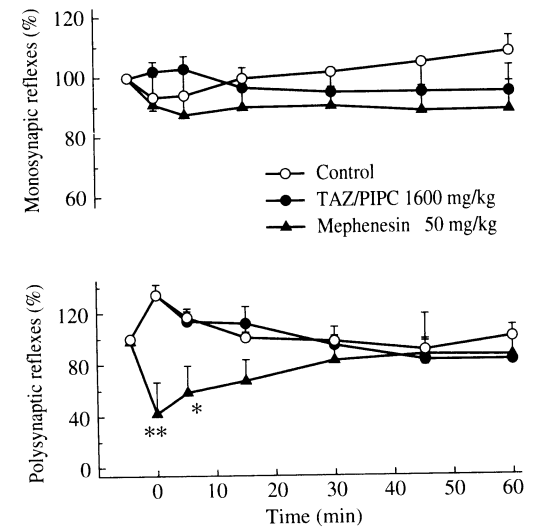


Fig. 1. Effects of tazobactam/piperacillin and mephenesin on the amplitude of monosynaptic and polysynaptic reflexes in anesthetized rats.

TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin

Table 1. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on conditioned avoidance response in rats

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Avoidance ratio (%)			
			before	time after administration (min)		
				15	60	120
Control ^{a)}	—	5	98 ± 1	97 ± 1	97 ± 3	98 ± 2
TAZ/PIPC	400	5	98 ± 1	99 ± 1	98 ± 1	99 ± 1
	800	5	97 ± 2	96 ± 2	96 ± 2	94 ± 6
	1600	5	99 ± 1	85 ± 14	99 ± 1	92 ± 5
PIPC	320	5	98 ± 1	98 ± 1	99 ± 1	94 ± 3
	640	5	98 ± 1	95 ± 4	99 ± 1	99 ± 1
	1280	5	97 ± 1	94 ± 2	98 ± 1	96 ± 2
TAZ	80	5	98 ± 1	100 ± 0	96 ± 2	100 ± 0
	160	5	97 ± 2	94 ± 5	100 ± 0	99 ± 1
	320	5	97 ± 1	100 ± 0	99 ± 1	98 ± 1

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam

^{a)}: saline (5 ml/kg) Each value represents the mean ± SE

320mg/kgで、各脳波ステージにおける波形の変化においては、それぞれ4時間後まで異常は認められなかった(Fig. 2)。

睡眠-覚醒周期に対しては、TAZ/PIPCおよびPIPCの影響は認められず、TAZの320mg/kgの1/4例のみ

において4時間後まで覚醒傾向が続いたが、全体的には著明な変化は認められなかった(Fig. 3, Table 2)。

行動に対しては、TAZ/PIPC、PIPCおよびTAZ投与群共に4時間後まで異常は認められなかった。その後の一般症状の観察において、TAZ/PIPCの800mg/kg

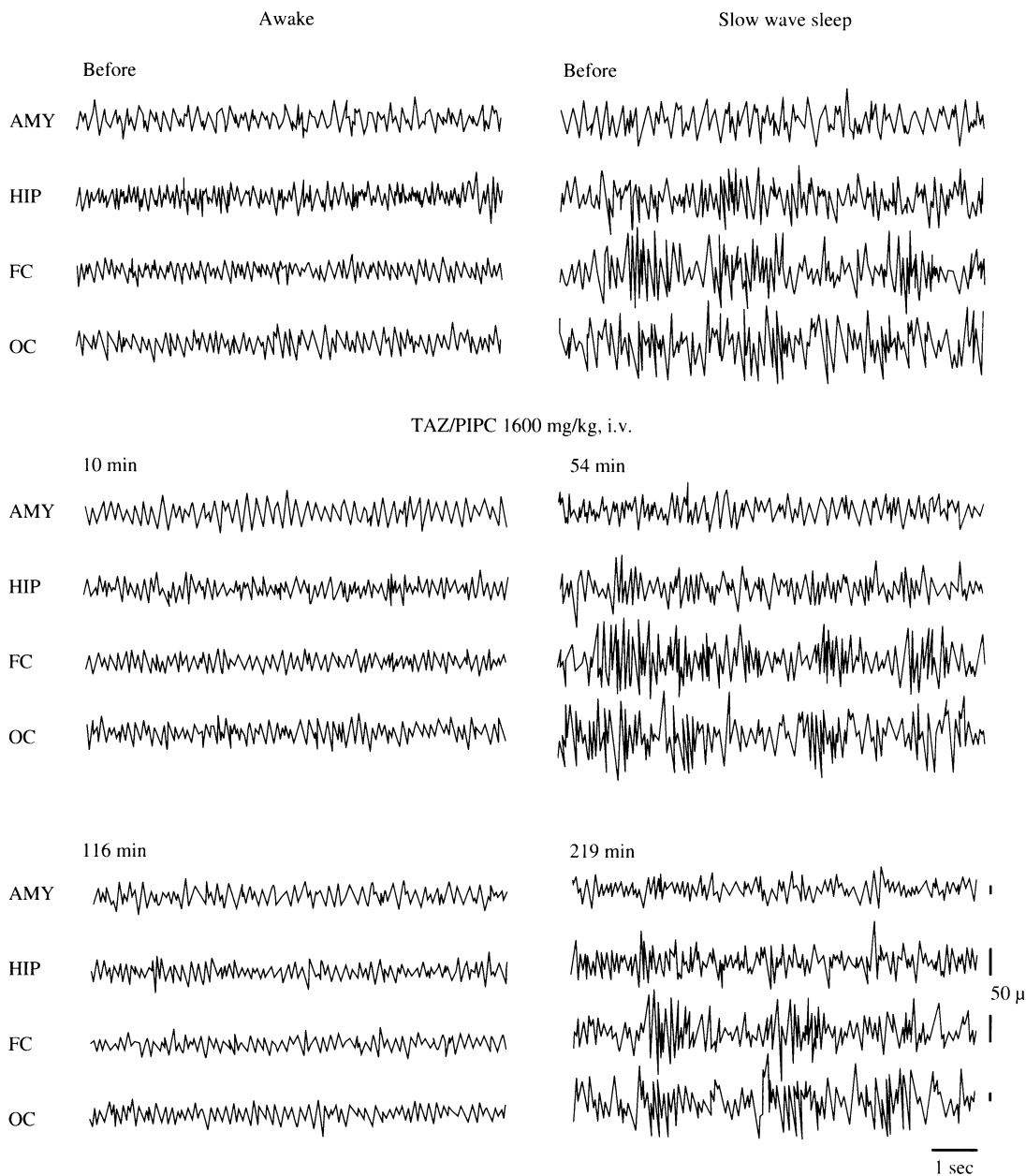


Fig. 2. Effect of tazobactam/piperacillin on EEG patterns in a rabbit.

AMY : amygdala, HIP : dorsal hippocampus, FC : frontal cortex,
OC : occipital cortex

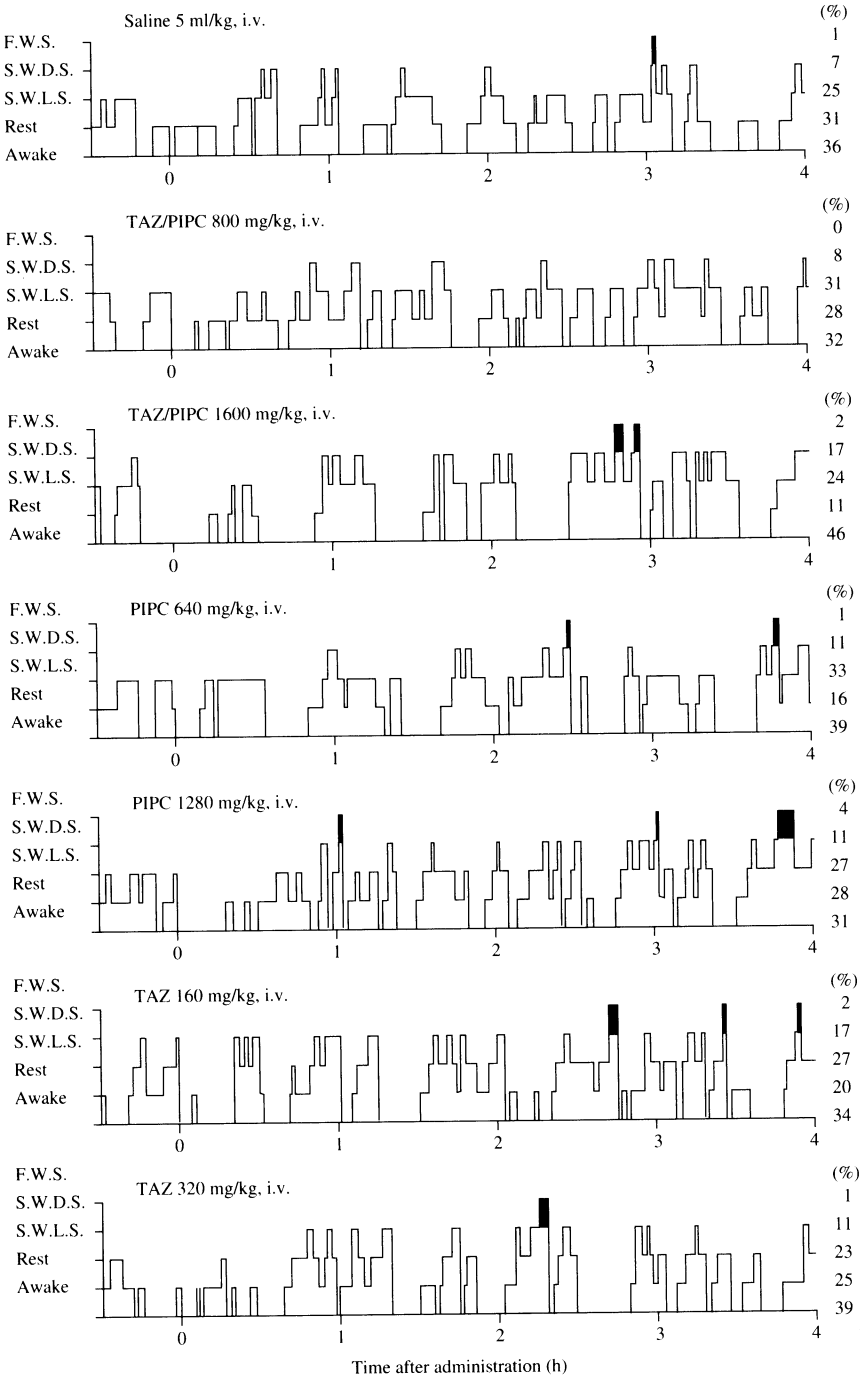


Fig. 3. Modification of sleep-wakefulness cycles caused by tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam in rabbits.

F.W.S. : fast wave sleep, S.W.D.S. : slow wave deep sleep, S.W.L.S. : slow wave light sleep

で3/4例に2日後～4日後に、1600mg/kgで2/4例に1日～14日後にかけそれぞれ摂食不良が認められた。PIPCの640mg/kgでは2/4例が2日～10日後にかけ摂食不良が認められた。1280mg/kgでは1/4例に4日後より摂食不良、8日後より下痢がみられ、16日目に死亡が認められた。

2. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

1) 麻酔下における呼吸、血圧、心拍数、心電図、血流量に対する作用

TAZ/PIPCの400mg/kgでは、呼吸、血圧、心拍数、心電図および血流量(総頸動脈血流量：C.B.F., 大腿動脈血流量：F.B.F.)に対して作用は認められなかった。800mg/kgでは、呼吸、心拍数および心電図には作用は認められなかったが、投与中から投与直後をピークに血圧の低下(投与直後；平均18 mmHgの低下)および血流量の増加(C.B.F.; 投与直後平均32ml/minの増加, F.B.F.; 投与直後で平均37ml/minの増加)がみられた。1600mg/kgでは、呼吸、心拍数および心電図には作用は認められなかったが、800mg/kgと同様に投与中から投与直後をピークに血圧の低下(投与直後；平均33mmHgの低下)および血流量の増加(C.B.F.; 投与直後平均54ml/minの増加, F.B.F.; 投与直後平均60ml/minの増加)がみられた。血圧についてはいずれも5分後に、血流量については10分～20分後にそれぞれ回復が認められた(Fig. 4, 5, Table 3)。

PIPCの320mg/kgでは呼吸、血圧、心拍数および心電図に対しては作用は認められなかった。血流量については投与中より増加(C.B.F.; 投与直後平均67ml/minの増加, F.B.F.; 投与直後平均18ml/minの増加)がみられたが、5分～30分後に回復した。640mg/kgでは、

呼吸、血圧および心電図には作用は認められなかった。投与中より血圧の低下(投与直後；19mmHgの低下)、心拍数の減少(投与直後：平均15beats/minの減少)および血流量の増加(C.B.F.; 投与直後平均66ml/minの増加, F.B.F.; 投与直後平均39ml/minの増加)がみられた。血圧については30分後に回復した。心拍数およびC.B.F.については1/3例は30分後に回復したが2/3例は回復せず、F.B.F.については20分後に回復が認められた。1280mg/kgでは、呼吸および心電図には作用は認められなかったが、血圧の低下(投与直後；平均27mmHgの低下)、心拍数の減少(投与直後：平均20beats/minの減少)および血流量の増加(C.B.F.; 投与直後平均49ml/minの増加, 5分後平均69ml/minの増加, F.B.F.; 投与直後平均52ml/minの増加)がみられた。血圧、心拍数については5分後に、血流量については20分後にそれぞれ回復が認められた(Table 4)。

TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgでは、呼吸、血圧、心拍数、心電図および血流量に対し著明な変化はなく、いずれも作用は認められなかった(Table 5)。

2) 耳介血管灌流

TAZ/PIPCの0.0125mg/ear, 0.125mg/earおよび1.25mg/earで耳介血管灌流に対する作用は認められなかった。

3) 摘出心房

TAZ/PIPCの 5×10^{-5} g/mlおよび 5×10^{-4} g/mlでは、作用は認められなかった。 5×10^{-3} g/mlでは、4/4例で添加直後に一過性の軽度の陰性変力作用を示した後、4～15%の陽性変力作用の傾向が認められた。

PIPCの 4×10^{-3} g/mlでは、TAZ/PIPCの 5×10^{-3} g/

Table 2. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on rate of EEG levels in rabbits

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Total EEG levels (%)				
			awake	rest	S.W.L.S.	S.W.D.S.	F.W.S.
Control ^{a)}	—	5	40±2	21±2	24±1	13±2	1±0
TAZ/PIPC	800	4	40±6	25±5	24±3	10±1	0±0
	1600	4	42±5	22±5	24±3	11±2	0±0
PIPC	640	4	42±3	18±1	26±3	12±2	2±0
	1280	4	35±2	24±2	27±2	13±2	2±1
TAZ	160	4	38±2	22±1	25±1	14±1	1±0
	320	4	44±9	24±6	19±4	13±3	0±0

^{a)}: saline (5 ml/kg) S.W.L.S.: slow wave light sleep S.W.D.S.: slow wave deep sleep
F.W.S.: fast wave sleep Each value represents the mean ± SE

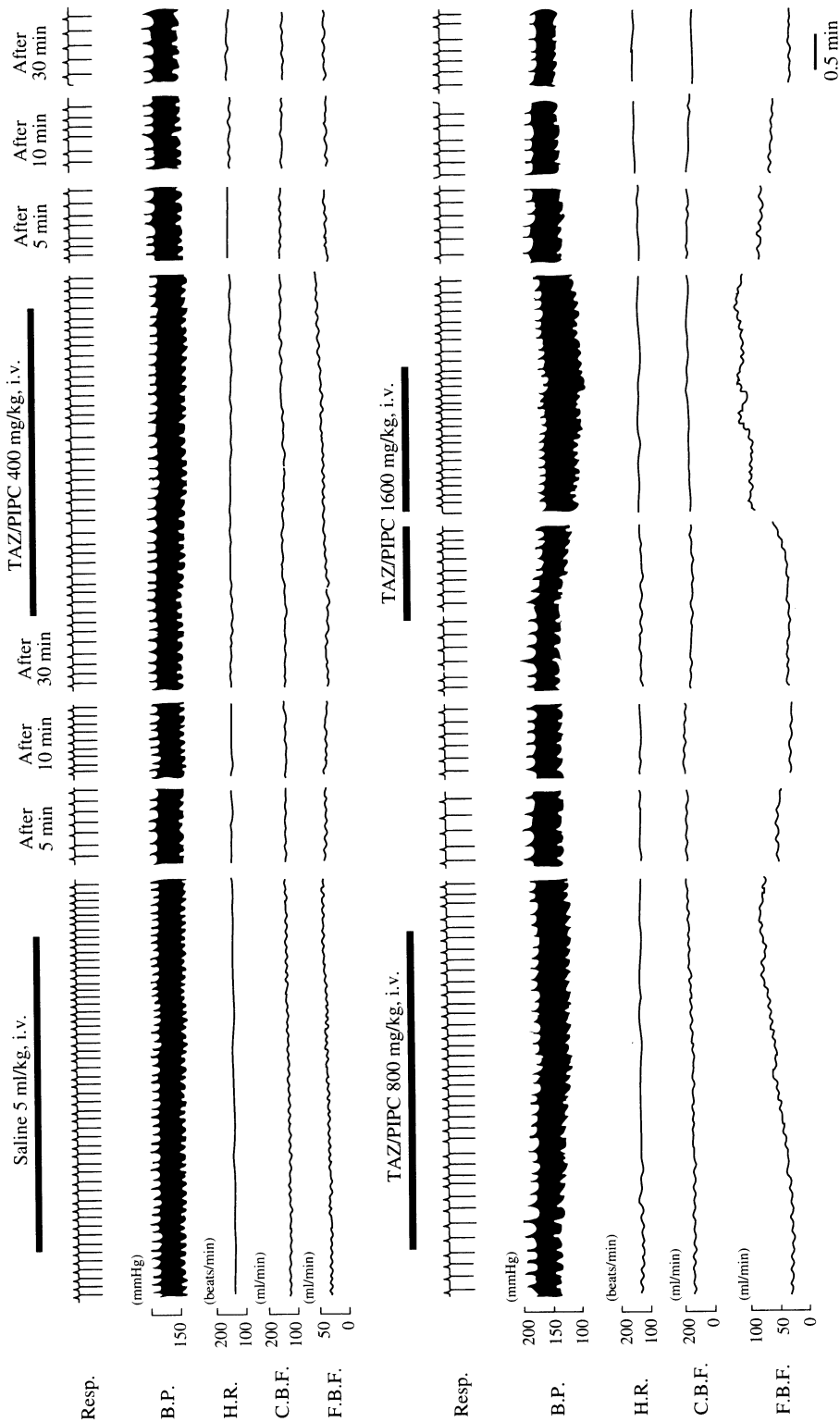


Fig. 4. Effect of tazobactam/piperacillin on respiration, blood pressure, heart rate, carotid blood flow and femoral blood flow in anesthetized dogs.
Resp.: respiration, M.B.P.: mean blood pressure, H.R.: heart rate, C.B.F.: carotid artery blood flow, F.B.F.: femoral artery blood flow
Each drug was cumulatively administered.

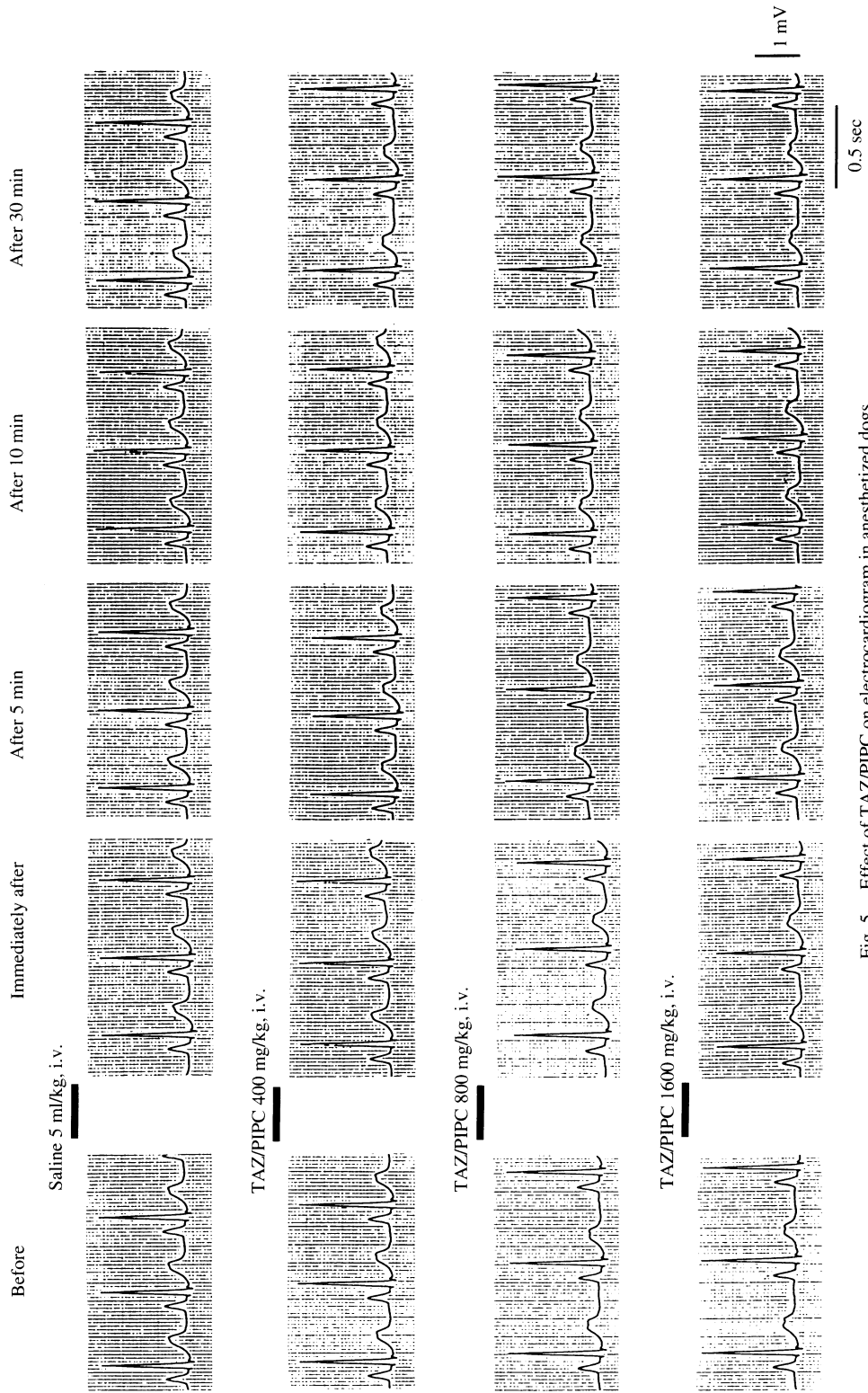


Fig. 5. Effect of TAZ/PIPC on electrocardiogram in anesthetized dogs. Each drug was cumulatively administered.

mlと同様の作用が認められ、陽性変力作用は、14～33%とPIPC単独の方が若干強いものであった。

TAZの 1×10^{-3} g/mlでは作用は認められなかった。
TAZ/PIPCで認められた変化はPIPCに由来したものと思われた。なお、TAZ/PIPCおよびPIPCの高濃度では添加直後より激しい発泡が認められており、粘性も高いことから、この変化はPIPCの物理的・化学的性質によるものと考えられ、PIPCの薬理的な作用ではないと考えられた (Fig. 6)。

Ⅳ. 総括および考察

TAZ/PIPCの一般薬理作用のうち一般症状および行動、中枢神経系並びに呼吸・循環器系に及ぼす影響について検討した。

行動観察(マウス)において、TAZ/PIPCの1600mg/kgまで、PIPCの1280mg/kgまで、TAZの320mg/kgまでそれぞれ影響は認められなかった。

中枢神経系に及ぼす影響については、自発運動、体温(ラット)、回転棒試験、麻酔強化作用、鎮痛作用(酢酸writhing法)、抗けいれん作用(最大電撃けいれん、抗pentetrazole作用)および条件回避反応に対し、TAZ/PIPCの1600mg/kgまで、PIPCの1280mg/kgまで、

TAZの320mg/kgまでそれぞれ影響は認められなかった。ラット脊髄反射に対しTAZ/PIPCの1600mg/kgで影響は認められなかった。脳波においてはTAZ/PIPCの1600mg/kgまで、PIPCの1280mg/kgまで、TAZの320mg/kgまで各ステージにおける脳波パターンの変化および睡眠覚醒周期には影響は認められなかった。また、行動上にも影響は認められなかった。その後の観察でTAZ/PIPCの800mg/kg以上で摂食不良(1日後～14日後)、PIPCの640mg/kg以上で摂食不良がみられ1280mg/kgで摂食不良(4日以降)、下痢(8日以降)が1/4例にみられ、16日目に死亡した。これは被験物質が抗生物質であることから、大量投与により腸内細菌叢に異常をきたし、摂食不良による衰弱死と考えられた。

なお、一般症状観察、自発脳波、脊髄反射及び協調運動においてTAZ/PIPC、PIPC、TAZのいずれにも作用が認められなかったことより、TAZ/PIPCが痙攣誘発作用を有する可能性は極めて少ないものと考えられた。

呼吸・循環器系に及ぼす影響については、麻酔下(犬)における呼吸、血圧、心拍数、心電図、血流量に

Table 3. Effect of tazobactam/piperacillin on respiration, blood pressure, heart rate, carotid blood flow and femoral blood flow in anesthetized dogs

	Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Before	Immediately after	Time after administration (min)			
						5	10	20	30
Resp. (strokes/min)	Control ^{a)}	—	3	13 ± 3	12 ± 3	11 ± 3	11 ± 3	11 ± 3	11 ± 3
	TAZ/PIPC	400	3	11 ± 3	11 ± 3	10 ± 3	10 ± 3	10 ± 3	9 ± 3
		800	3	9 ± 3	12 ± 5	11 ± 6	10 ± 4	11 ± 4	9 ± 4
		1600	3	9 ± 4	13 ± 4	9 ± 3	9 ± 3	13 ± 3	14 ± 4
M.B.P. (mmHg)	Control ^{a)}	—	3	140 ± 11	137 ± 11	140 ± 11	137 ± 11	137 ± 13	137 ± 13
	TAZ/PIPC	400	3	137 ± 13	130 ± 10	137 ± 10	135 ± 11	135 ± 12	136 ± 12
		800	3	136 ± 12	118 ± 12	136 ± 10	133 ± 10	133 ± 10	133 ± 10
		1600	3	133 ± 10	100 ± 9	123 ± 11	124 ± 12	129 ± 9	128 ± 9
H.R. (beats/min)	Control ^{a)}	—	3	139 ± 4	138 ± 4	139 ± 4	138 ± 4	136 ± 4	135 ± 2
	TAZ/PIPC	400	3	135 ± 2	131 ± 1	140 ± 9	128 ± 6	126 ± 4	125 ± 2
		800	3	121 ± 5	128 ± 4	133 ± 18	127 ± 12	123 ± 14	129 ± 19
		1600	3	122 ± 12	118 ± 6	122 ± 5	120 ± 4	133 ± 9	123 ± 7
C.B.F. (ml/min)	Control ^{a)}	—	3	162 ± 10	182 ± 10	182 ± 11	179 ± 6	174 ± 6	168 ± 5
	TAZ/PIPC	400	3	165 ± 2	185 ± 3	174 ± 3	155 ± 9	148 ± 7	142 ± 7
		800	3	139 ± 5	171 ± 9	163 ± 8	153 ± 13	127 ± 7	134 ± 15
		1600	3	114 ± 5	168 ± 11	159 ± 5	145 ± 5	109 ± 10	105 ± 4
F.B.F. (ml/min)	Control ^{a)}	—	3	63 ± 17	71 ± 14	66 ± 14	63 ± 13	58 ± 13	57 ± 12
	TAZ/PIPC	400	3	56 ± 12	65 ± 9	68 ± 23	48 ± 12	46 ± 9	48 ± 10
		800	3	47 ± 9	84 ± 1	63 ± 11	47 ± 10	39 ± 10	42 ± 7
		1600	3	43 ± 7	103 ± 7	78 ± 4	56 ± 3	32 ± 7	27 ± 3

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin Resp.: respiration, M.B.P.: mean blood pressure, H.R.: heart rate,
C.B.F.: carotid artery blood flow, F.B.F.: femoral artery blood flow
^{a)}: saline (5 ml/kg)
Each value represents the mean ± SE
Each drug was cumulatively administered.

Table 4. Effect of piperacillin on respiration, blood pressure, heart rate, carotid blood flow and femoral blood flow in anesthetized dogs

	Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Before	Immediately after	Time after administration (min)			
						5	10	20	30
Resp. (strokes/min)	Control ^{a)}	—	3	16 ± 1	16 ± 1	15 ± 0	14 ± 1	13 ± 1	12 ± 0
	PIPC	320	3	12 ± 0	18 ± 1	15 ± 4	15 ± 4	12 ± 1	12 ± 1
		640	3	12 ± 1	16 ± 2	14 ± 2	13 ± 3	9 ± 1	9 ± 1
		1280	3	9 ± 1	16 ± 1	10 ± 0	9 ± 1	8 ± 0	8 ± 1
M.B.P. (mmHg)	Control ^{a)}	—	3	139 ± 5	138 ± 5	137 ± 5	134 ± 7	134 ± 7	133 ± 8
	PIPC	320	3	133 ± 8	120 ± 10	121 ± 14	123 ± 11	124 ± 12	130 ± 6
		640	3	131 ± 6	112 ± 11	126 ± 7	122 ± 10	128 ± 7	129 ± 5
		1280	3	129 ± 5	102 ± 7	120 ± 4	121 ± 4	122 ± 6	121 ± 6
H.R. (beats/min)	Control ^{a)}	—	3	167 ± 7	167 ± 7	168 ± 8	167 ± 8	159 ± 7	161 ± 6
	PIPC	320	3	161 ± 6	152 ± 6	148 ± 8	147 ± 12	142 ± 16	152 ± 14
		640	3	155 ± 15	140 ± 14	146 ± 14	151 ± 16	145 ± 13	143 ± 13
		1280	3	143 ± 13	123 ± 10	141 ± 13	140 ± 14	130 ± 16	129 ± 19
C.B.F. (ml/min)	Control ^{a)}	—	3	178 ± 48	206 ± 55	192 ± 55	188 ± 58	184 ± 56	178 ± 58
	PIPC	320	3	178 ± 58	245 ± 70	213 ± 65	197 ± 65	183 ± 65	176 ± 65
		640	3	177 ± 64	243 ± 60	240 ± 66	208 ± 63	193 ± 70	183 ± 65
		1280	3	183 ± 65	232 ± 49	252 ± 46	228 ± 53	189 ± 64	165 ± 55
F.B.F. (ml/min)	Control ^{a)}	—	3	71 ± 28	82 ± 32	72 ± 27	68 ± 26	63 ± 24	59 ± 21
	PIPC	320	3	59 ± 21	77 ± 28	59 ± 23	55 ± 23	49 ± 24	49 ± 19
		640	3	50 ± 18	89 ± 29	71 ± 26	61 ± 23	50 ± 21	51 ± 23
		1280	3	51 ± 23	103 ± 24	80 ± 11	71 ± 14	54 ± 18	45 ± 15

PIPC: piperacillin Resp.: respiration, M.B.P.: mean blood pressure, H.R.: heart rate,
C.B.F.: carotid artery blood flow, F.B.F.: femoral artery blood flow

^{a)}: saline (5 ml/kg)

Each value represents the mean ± SE

Each drug was cumulatively administered.

Table 5. Effect of tazobactam on respiration, blood pressure, heart rate, carotid blood flow and femoral blood flow in anesthetized dogs

	Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Before	Immediately after	Time after administration (min)			
						5	10	20	30
Resp. (strokes/min)	Control ^{a)}	—	3	14 ± 1	15 ± 1	15 ± 1	15 ± 0	14 ± 1	13 ± 1
	TAZ	80	3	13 ± 1	14 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	12 ± 1
		160	3	12 ± 1	13 ± 1	11 ± 0	11 ± 0	10 ± 0	10 ± 0
		320	3	10 ± 0	13 ± 0	11 ± 1	11 ± 1	10 ± 1	10 ± 1
M.B.P. (mmHg)	Control ^{a)}	—	3	141 ± 8	140 ± 9	141 ± 9	142 ± 10	142 ± 10	140 ± 9
	TAZ	80	3	140 ± 9	136 ± 10	140 ± 9	139 ± 9	140 ± 9	138 ± 10
		160	3	138 ± 10	136 ± 10	136 ± 10	136 ± 10	136 ± 9	134 ± 9
		320	3	134 ± 9	132 ± 9	134 ± 10	134 ± 9	134 ± 9	134 ± 9
H.R. (beats/min)	Control ^{a)}	—	3	153 ± 8	156 ± 9	156 ± 10	155 ± 10	155 ± 10	151 ± 7
	TAZ	80	3	151 ± 7	147 ± 8	147 ± 7	149 ± 7	145 ± 6	147 ± 6
		160	3	147 ± 6	146 ± 8	146 ± 8	145 ± 7	144 ± 7	146 ± 7
		320	3	145 ± 6	149 ± 8	145 ± 7	148 ± 6	142 ± 6	146 ± 6
C.B.F. (ml/min)	Control ^{a)}	—	3	154 ± 37	175 ± 37	164 ± 36	160 ± 36	150 ± 33	152 ± 37
	TAZ	80	3	152 ± 37	137 ± 31	136 ± 31	137 ± 33	135 ± 30	129 ± 24
		160	3	129 ± 24	119 ± 22	118 ± 22	118 ± 23	117 ± 24	119 ± 24
		320	3	118 ± 24	115 ± 19	107 ± 21	106 ± 20	106 ± 22	106 ± 21
F.B.F. (ml/min)	Control ^{a)}	—	3	60 ± 6	74 ± 9	67 ± 9	65 ± 8	62 ± 7	62 ± 8
	TAZ	80	3	62 ± 8	64 ± 6	65 ± 8	62 ± 8	56 ± 7	57 ± 7
		160	3	57 ± 7	66 ± 6	61 ± 7	59 ± 6	55 ± 7	59 ± 7
		320	3	58 ± 8	73 ± 8	58 ± 6	56 ± 5	51 ± 7	55 ± 7

TAZ: tazobactam Resp.: respiration, M.B.P.: mean blood pressure, H.R.: heart rate,
C.B.F.: carotid artery blood flow, F.B.F.: femoral artery blood flow

^{a)}: saline (5 ml/kg)

Each value represents the mean ± SE

Each drug was cumulatively administered.

対する作用のうち、TAZ/PIPCの800mg/kg以上で投与中から投与直後をpeakに血圧の低下、血流量の増加がみられ、血圧は5分後に、血流量は10～20分後に回復した。PIPCの320mg/kgで投与中に血流量の増加がみられたが5～30分後に回復した。640 mg/kgでは投与中より血圧の低下、心拍数の減少、血流量の増加がみられ、血圧については30分後に回復がみられたが、心拍数および血流量については、2/3例には回復が認められなかった。1280mg/kgでは血圧の低下、心拍数の減少および血流量の増加がみられ、血圧、心拍数については5分後に、血流量については20分後にそれ

ぞれ回復が認められた。TAZは320mg/kgまで作用は認められなかった。耳介血管灌流に対し、TAZ/PIPCの1.25mg/earまで影響は認められなかった。摘出心房に対し、TAZ/PIPCの 5×10^{-3} g/mlまで、PIPCの 4×10^{-3} g/mlまで、TAZは 1×10^{-3} g/mlまでそれぞれ影響は認められなかった。高井ら⁷⁾は、PIPCはイヌの血圧に対して1000mg/kgで拡張期血圧だけを下降し、後肢血流量は著明に増加したと報告しているが、今回の我々の成績とはほぼ一致した。TAZ/PIPCの作用はPIPCの作用を反映させたものであり、TAZには呼吸、循環器系に及ぼす影響は認められなかった。

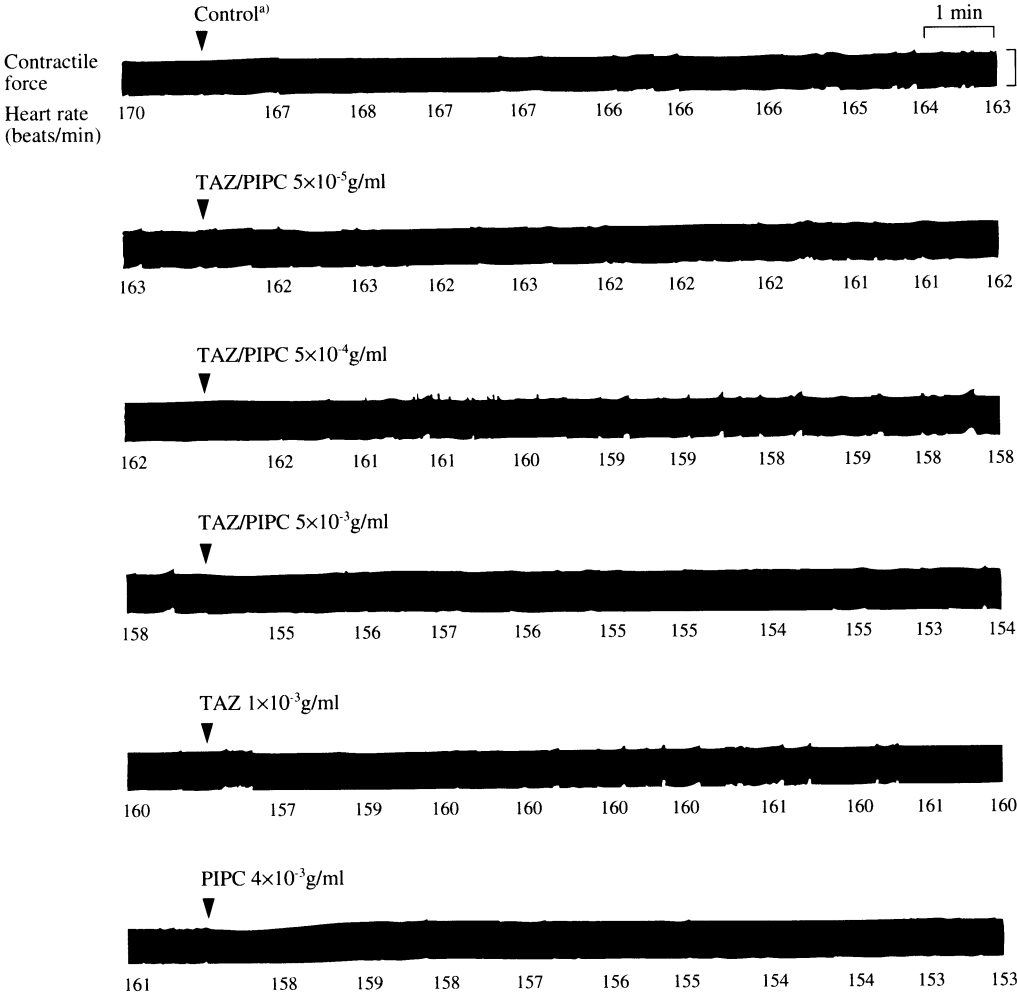


Fig. 6. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on contractile force and heart rate in isolated guinea-pig atria.

^{a)}: distilled water (0.4 ml/20 ml)

なお、ヒトにTAZ/PIPCの2.5g(体重を50kgとした場合50mg/kg)を静脈内に投与した際の血漿中最高濃度はPIPCが 264.8 ± 59.7 (平均±標準偏差) $\mu\text{g/ml}$ であり、TAZは $54.3 \pm 13.2 \mu\text{g/ml}$ であることが報告されている¹⁴⁾。イヌにTAZ/PIPCの50mg/kgを静脈内に投与した際のTAZおよびPIPCの血漿中最高濃度もほぼ同様の値を示す¹⁵⁾ことから、TAZ/PIPCの800mg/kg以上の投与でみられた循環器系への影響がヒトにおいて出現する可能性は少ないものと考えられる。

以上、中枢神経系、呼吸・循環器系におけるTAZ/PIPCで認められた変化は主にPIPCに由来するものであり、TAZとの相互作用は認められなかった。

文 献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M and Mitsunashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother 25: 567~574, 1990
- 2) Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein P W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F and Gutmann L: Dissemination of the novel plasmid-mediated β -lactamases CTX-1, which confers resistance to board-spectrum cephalosporins, and its inhibition by β -lactamases inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 32: 9~14, 1988
- 3) Gutman L, Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F, Tran Van Nhieu G, Lu T, Carlet J, Collatz E and Williamson R: Plasmid-mediated β -lactamases (TEM-7) involved in resistance to ceftazidime and aztreonam. Rev Infect Dis 10: 860~866, 1988
- 4) Chanal C M, Sirot D L, Petit A, Labia R, Morand A, Sirot J L and Cluzel R A: Multiplicity of TEM-derived β -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationships between the responsible plasmids. Antimicrob Agents Chemother 33: 1915~1920, 1989
- 5) 才川 勇: ピペラシリンの歴史。PIPERACILLINベントシリン®(上田 泰 監修)pp. 1~4, 富山化学工業株式会社, 東京, 1989.
- 6) 高井 明, 平井嗣郎, 渡辺 勲, 平石 徹, 阿部典生, 室田恒夫, 大森雅春: 新しいペニシリン系抗生物質sodium 6-[D(-) α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamide)- α -phenylacetamido] penicillanate (T-1220) に関する薬理学的研究 第1報: 中枢および末梢神経系に対する作用。Jap J Antibiotics 30: 529~542, 1977
- 7) 高井 明, 平井嗣郎, 平石 徹, 渡辺 勲, 大森雅春, 岡野悦子, 室田恒夫: 新しいペニシリン系抗生物質sodium 6-[D(-) α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamide)- α -phenylacetamido] penicillanate (T-1220) に関する薬理学的研究 第2報: 循環器系および血液に対する作用。Jap J Antibiotics 30: 543~556, 1977
- 8) 高井 明, 平井嗣郎, 渡辺 勲, 平石 徹, 大森雅春, 中島幸男, 中田吉孝, 棚田貴久子: 新しいペニシリン系抗生物質sodium 6-[D(-) α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamide)- α -phenylacetamido] penicillanate (T-1220) に関する薬理学的研究 第3報: 平滑筋臓器に対する作用。Jap J Antibiotics 30: 557~570, 1977
- 9) 山中康光, 河野静子, 建石英樹, 荒谷春恵: 新合成Penicillin T-1220に関する薬理学的研究 第1報: 一般薬理作用。Chemotherapy 25: 769~782, 1977
- 10) 渋谷 健: Naive behaviorの肉眼観察による行動。日本医師会誌 58: 1217~1226, 1968
- 11) Ono H, Fukuda H and Kudo Y: Mechanisms of depressant action of baclofen on the spinal reflex in rat. Neuropharmacology 18: 647~653, 1979
- 12) 福田英臣, 後藤正義, 小野秀樹, 松本欣三, 岡淳一郎, 赤羽浩一, 猪股則夫, 芹川則子, 中垣敏郎, 松本 隆: アルキル化処理人免疫globulin (COG-78) の一般薬理作用 (1)神経系に対する作用。応用薬理 23: 725~735, 1982
- 13) Sawyer C H, Everett J W and Green J D: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. J Comp. Neurol. 101: 810~824, 1954
- 14) 松本慶蔵, 永武 毅, 大石和徳, 天本敏明, 浦江隆次, 入江 伸, 仁位泰樹, 浦江明憲: Tazobactam/Piperacillinの臨床第I相試験。Chemotherapy 42(S-2): 281~299, 1994
- 15) 前田利松, 小室昌仁, 松下 仁: Tazobactam Piperacillinの各種動物における体内動態。Chemotherapy 42(S-2): 206~216, 1994

General pharmacology of tazobactam/piperacillin (1)
— Effects on gross behavior, central nervous system, and respiratory
and circulatory systems —

Tsukao Nishimori, Fumio Kobayashi, Michio Tsuchiyama, Hironobu Ikeda,
Hiroshi Sakonjo, Junichi Nakanishi, Yoshizo Fukuda, Daizaburo Nakano, Ayato Kimura,
Takaharu Nishimura and Masako Yamamuro,
Pharmacological Department, Environmental Biological Life Science Research Center Inc.
555, Inaba, Ukawa, Minakuchi-cho, Koka-gun, Shiga 528, Japan

Hirofusa Ajioka and Atsuhiko Kanda
Pharmacology Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
224-2, Hiraishi Ebisuno, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) is a 1:4 (weight) combination of tazobactam (TAZ), a new β -lactamase inhibitor, and piperacillin (PIPC). We investigated the effects of TAZ/PIPC given i.v. doses or *in vitro* on the central nervous system, respiratory system and circulatory system, and compared them with those of TAZ and PIPC alone. The following results were obtained.

1. Gross behavior: TAZ/PIPC (up to 1600 mg/kg), TAZ (up to 320 mg/kg) and PIPC (up to 1280 mg/kg) had no effect on gross behavior in mice.
2. Central nervous system: TAZ/PIPC (up to 1600 mg/kg), TAZ (up to 320 mg/kg) and PIPC (up to 1280 mg/kg) had no effect on spontaneous motor activity, motor coordination, hexobarbital sleeping time, convulsions induced by electroshock and pentetrazole, and stretching induced by acetic acid in mice, body temperature and conditioned avoidance response, spinal reflex in rats and spontaneous EEG activity in rabbits.
3. Respiratory and circulatory systems: In anesthetized dogs, TAZ/PIPC decreased blood pressure and increased blood flow in doses above 800 mg/kg. PIPC increased blood flow in doses above 320 mg/kg and decreased blood pressure and heart rate in doses above 640 mg/kg. TAZ had no effect on these parameters in doses up to 320 mg/kg. None of the three drugs had any influence on isolated rabbit ear vessels or isolated guinea-pig atrium. The above results suggest that TAZ/PIPC does not significantly affect the central nervous system. The effects of TAZ/PIPC on the circulatory system are mainly caused by PIPC, and there is no interaction between TAZ and PIPC.