

Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) の一般薬理作用 第2報
 ——自律神経系及び平滑筋, 末梢神経系, 血液
 並びに水・電解質代謝に及ぼす影響——

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 環境バイロソ研究所 薬理研究部

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) の自律神経系, 摘出平滑筋及びその他の作用を静脈内投与又は *in vitro* にて, tazobactam (TAZ) および piperacillin (PIPC) と比較検討し, 以下の結果を得た。

1. 自律神経系及び摘出平滑筋: 高濃度の TAZ/PIPC (5×10^{-3} g/ml) および PIPC (4×10^{-3} g/ml) はウサギ摘出十二指腸の自動運動において基線の上昇を伴う一過性の収縮を示し, 摘出モルモット気管筋の収縮を抑制した。 5×10^{-4} g/ml の TAZ/PIPC および 4×10^{-4} g/ml の PIPC は摘出ラット子宮の運動を減少させた。ラットの胃液分泌は TAZ/PIPC の 400mg/kg 以上, PIPC の 320mg/kg 以上および TAZ の 80mg/kg 以上で抑制された。ラットの胆汁分泌は TAZ/PIPC の 400mg/kg 以上および PIPC の 320mg/kg 以上で増加した。3薬物共にマウスの炭末輸送能およびネコの瞬膜収縮に対して影響を及ぼさなかった。

2. 末梢神経系: TAZ/PIPC はラットの横隔膜神経筋標本およびモルモットの角膜反射に影響を及ぼさなかった。

3. 血液: 3薬物共にプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間に影響を及ぼさなかった。TAZ/PIPC はアラキドン酸による血小板凝集を 5×10^{-4} g/ml でコラーゲン凝集を 5×10^{-3} g/ml で抑制した。TAZ/PIPC は 800mg/kg 以上でラットの血糖値を上昇させた。

4. 尿排泄: TAZ/PIPC および PIPC はラットの尿量, 電解質排泄をそれぞれ増加させる傾向を示した。PIPC の最高用量では Na^+ の排泄は有意な増加を示した。

以上の結果より, TAZ/PIPC において認められた作用は主として PIPC に由来することが示唆され, TAZ と PIPC の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。

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自律神経系及び平滑筋, 末梢神経系, 血液並びに水・電解質代謝に及ぼす影響を検討したので報告する。

I. 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*, 灌流実験および局所適用にはすべて注射用蒸留水に溶解し使用した。調製時に TAZ は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* (摘出回腸, 摘出気管, 摘出輸精管, 摘出子宮) および灌流実験では注射用蒸留水を同容量処置

*〒771-01 徳島市川内町平石夷野224-2

した。

その他の薬物又は麻酔薬として、diethyl ether (和光純薬)、urethane (和光純薬)、sodium pentobarbital (ピットマンムーア)、acetylcholine chloride (第一製薬)、histamine dihydrochloride (和光純薬)、barium chloride (和光純薬)、noradrenaline (三共)、atropine sulfate (和光純薬)、activated thromboplastin (ミドリ十字)、Ci-TROL (国際試薬)、activated cephaloplastin reagent (ミドリ十字)、arachidonic acid (東京化成)、collagen (Hormon Chemie)、furosemide (和光純薬)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系雌雄ラット、Hartley系雌性モルモット(以上、日本エスエルシー)、日本白色種雌性ウサギ(株式会社ケアリー)および雑種雌雄ネコ(株式会社ケアリー、株式会社ケーエーシーおよび日本動物株式会社)を使用した。マウス、ラット、モルモット、ウサギの場合は、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、ネコの場合は、温度18~29℃、湿度35~75%、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)、ネコは固型飼料キャットスマック(株式会社 スマック)およびネコ用缶詰スマック(株式会社 スマック)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。

動物は、摘出回腸および麻酔下の試験では使用前に約18時間の絶食を行った。

3. 統計学的方法

平均値の差の検定には、はじめにBartlett法による分散の一様性の検定を行い、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Dunnettの方法又は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. 自律神経系および平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出回腸

a) 自動運動

雄性ウサギ(2.40~2.72kg)を1群4匹として使用した。

ウサギを脱血屠殺後、回腸を摘出し、空気を通じてTyrode液(液量20ml, 液温37℃)中に懸垂し、自動運動をisotonic transducer (TD-112S, 日本光電)を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分間の回腸の自動運動を測定した。

b) 各agonistに対する作用

雄性モルモット(270~440g)を1群4匹として使用した。モルモットを脱血屠殺後、回腸を摘出し、空気を通じたTyrode液(液量20ml, 液温32℃)中に懸垂し、acetylcholine (ACh, 1×10^{-7} g/ml)、histamine (Hist, 1×10^{-6} g/ml)、BaCl₂ (1×10^{-4} g/ml)に対する作用を検討した。被験物質を3分間処置後各agonist (ACh, Hist, BaCl₂)を添加した。

2) 摘出気管

雄性モルモット(476~495g)を1群4匹として使用した。モルモットを脱血致死させた後、気管を摘出し、鎖状標本を作製した。空気を通気したLocke-Ringer液(液量20ml, 液温37℃)中に懸垂し、収縮はisotonic transducerを介してインク書きオシログラフに記録した。Hist (1×10^{-6} g/ml)に対する作用を検討した。

3) 摘出輸精管

雄性ラット(174~186g)を1群4匹として使用した。ラットを脱血屠殺後、輸精管を摘出し、空気を通じたTyrode液(液量20ml, 液温32℃)中に懸垂し、被験物質のnoradrenaline (2×10^{-6} g/ml)に対する作用を検討した。被験物質を3分間処置後agonistを添加した。

4) 摘出子宮

a) 非妊娠子宮

雌性ラット(170~196g)を1群4匹として使用した。陰垢検査で発情間期と確認したラットを脱血屠殺後、子宮を摘出し、空気を通じたLocke-Ringer液(液量20ml, 液温37℃)中に懸垂し、自動運動に対する作用をisotonic transducer (TD-112S, 日本光電)を介してインク書オシログラフに、被験物質を添加後10分間記録した。

b) 妊娠子宮

雌性ラット(208~234g)を1群4匹として使用した。妊娠10日目前後と確認したラットを脱血屠殺後、子宮を摘出し、空気を通じたLocke-Ringer液(液量20ml, 液温37℃)中に懸垂し、自動運動に対する作用をisotonic transducer (TD-112S, 日本光電)を介してインク書オシログラフに記録した。被験物質を添加後10分間測定した。

5) 炭末輸送能

雄性マウス(24.6~28.8g)を1群10匹として使用した。被験物質を静脈内投与後15分に炭末(10%アラビ

アゴム水溶液と5%炭素末の懸濁液)を0.1ml/animal経口投与し、炭末投与後30分間の小腸に対する炭末の移行率を測定した。対照薬としてatropine 10mg/kgを静脈内投与した。

6) 胃液分泌

24時間絶食した雄性ラット(160~194g)を1群10匹として使用した。Shay¹⁾の方法に準じて幽門部を結紮し、被験物質を静脈内投与した。投与後6時間に胃液を採取した。5℃, 3500rpm, 30分遠沈後に上清の胃液量(湿重量)を測定し、pHおよび総酸度は自動滴定装置(レポートングタイトレーター, Comtite 8, 平沼製作所)により測定した。対照薬としてatropine 1 mg/kgを静脈内投与した。

7) 胆汁分泌

雄性ラット(168~204g)を1群10匹として使用した。urethane(1.0~1.5g/kg皮下)麻醉下に開腹後、十二指腸側より総胆管にポリエチレンチューブ(PE10)を挿入し、30分毎120分後までの胆汁液を採取し、その湿重量を測定した。

8) 瞬膜

雌雄を問わず、ネコを1群3~5匹(2.65~3.70kg)として使用した。urethane(1 g/kg皮下)およびpentobarbital-Na(25mg/kg腹腔内)麻醉下にネコ瞬膜標本を作製した。上頸部交感神経節前線維を刺激電圧3~7V, 周波数10Hz, パルス幅1 msec, 刺激時間5 secで電気刺激した時の瞬膜の収縮に対する作用を観察し、あわせて血圧および心拍数も同時に記録した。被験物質の投与前, 投与直後, 投与後15分, 30分, 60分および120分に測定した。

2. 末梢神経系に及ぼす影響

1) 横隔膜神経筋標本

雄性ラット(276~312g)を1群4匹として使用した。Bülbring²⁾の方法に準じて、横隔膜を横隔膜神経と共に摘出した。扇状の横隔膜を95% O₂+5% CO₂混合ガスを通じたKrebs-bicarbonate液(液量50ml, 液温37℃)中に懸垂し、電気刺激装置(SEN-7103, 日本光電)を用い、スライド式双極電極を介して、神経に矩形波刺激(パルス幅1 msec, 周波数0.2Hz, 刺激電圧5V)を5秒間隔にて与え、その際発現する筋収縮をFD-ピックアップ(TB-611T, 日本光電)を介してインク書オシログラフに記録した。被験物質を添加後10分以上筋収縮を測定した。

2) 局所麻酔作用

雄性モルモット(330~384g)を1群4匹として使用した。モルモットの右眼に被験物質を0.1 ml点眼し、1分間よく浸潤させた後、刺激毛による一定圧で角膜

を刺激し点眼前, 点眼後1, 5, 10, 20および30分に角膜反射の有無を観察した。刺激は3~5回行い, 3回以上消失したものを陽性とした。

3. 血液に及ぼす影響

1) 血液凝固

雄性ラット(132~192g)を1群10匹として使用した。被験物質静脈内投与15分後にエーテル麻醉下に腹部大静脈より採血し、クエン酸加血液とした後、遠心分離して血漿を得た。これを全自動血液凝固測定装置(CA-3000, 東亜医用電子)を用いて、プロトロンビン時間(PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定した。

2) 血小板凝集

雄性ウサギ(2.50~3.20kg)を4匹使用した。ウサギをpentobarbital-Na(20~30mg/kg静注)麻醉下に頸動脈より採血し、クエン酸加血液を作製した。1000 rpm 10分間遠沈し、多血小板血漿(PRP)を得、さらに3000rpm 15分間遠沈して乏血小板血漿(PPP)を得た。PRPはPPPで希釈し血小板数が約30万個/mm³になるように調製した。このPRPを使って、arachidonic acid凝集, collagen凝集に対する作用を検討した。血小板凝集は多チャンネル自動血小板凝集計(Model PAT4A, 二光バイオサイエンス)で測定した。

3) 血糖値

雄性ラット(142~188g)を1群10匹として使用した。被験物質静脈内投与後15分にエーテル麻醉下に腹部大静脈より採血し、血清glucoseをGOD-POD法で測定した。

4. 水・電解質代謝に及ぼす影響

1) 尿量および尿中電解質

雄性ラット(160~220g)を1群10匹として使用した。被験物質静脈内投与直後に生理食塩水を2.5ml/100g経口投与(負荷)し、直ちに1匹ずつ採尿ケージに入れた。

被験物質投与後6時間に尿を採取し、尿量およびNa⁺, K⁺(オートイオンセラ 300, 堀場製作所), Cl⁻(クロライドカウンターCl-6M, 平沼製作所)については体重100g当りの総排泄量で表現した。対照薬としてfurosemide 5 mg/kgを静脈内投与した。なお、最高用量の被験物質に含まれるNa⁺と同濃度の食塩水群を投与する群(NaClとして206.5 mg/kg, 濃度4.13%, 5 ml/kg)を別に1群もうけた。

Ⅲ. 実験成績

1. 自律神経系および平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出回腸

a) 自動運動

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2/4例に添加直後に強収縮、他の2/4例に基線の上昇が著明にみられた。

PIPCの 4×10^{-3} g/mlでは4/4例に添加直後に強収縮および基線の上昇が認められた。

TAZの 1×10^{-3} g/mlでは作用は認められなかった。(Fig. 1)。

b) 各agonistに対する作用

ACh収縮, Hist収縮, BaCl₂収縮に対し, TAZ/PIPCの 5×10^{-5} g/ml, 5×10^{-4} g/mlおよび 5×10^{-3} g/mlでは、いずれも作用は認められなかった(Table 1)。

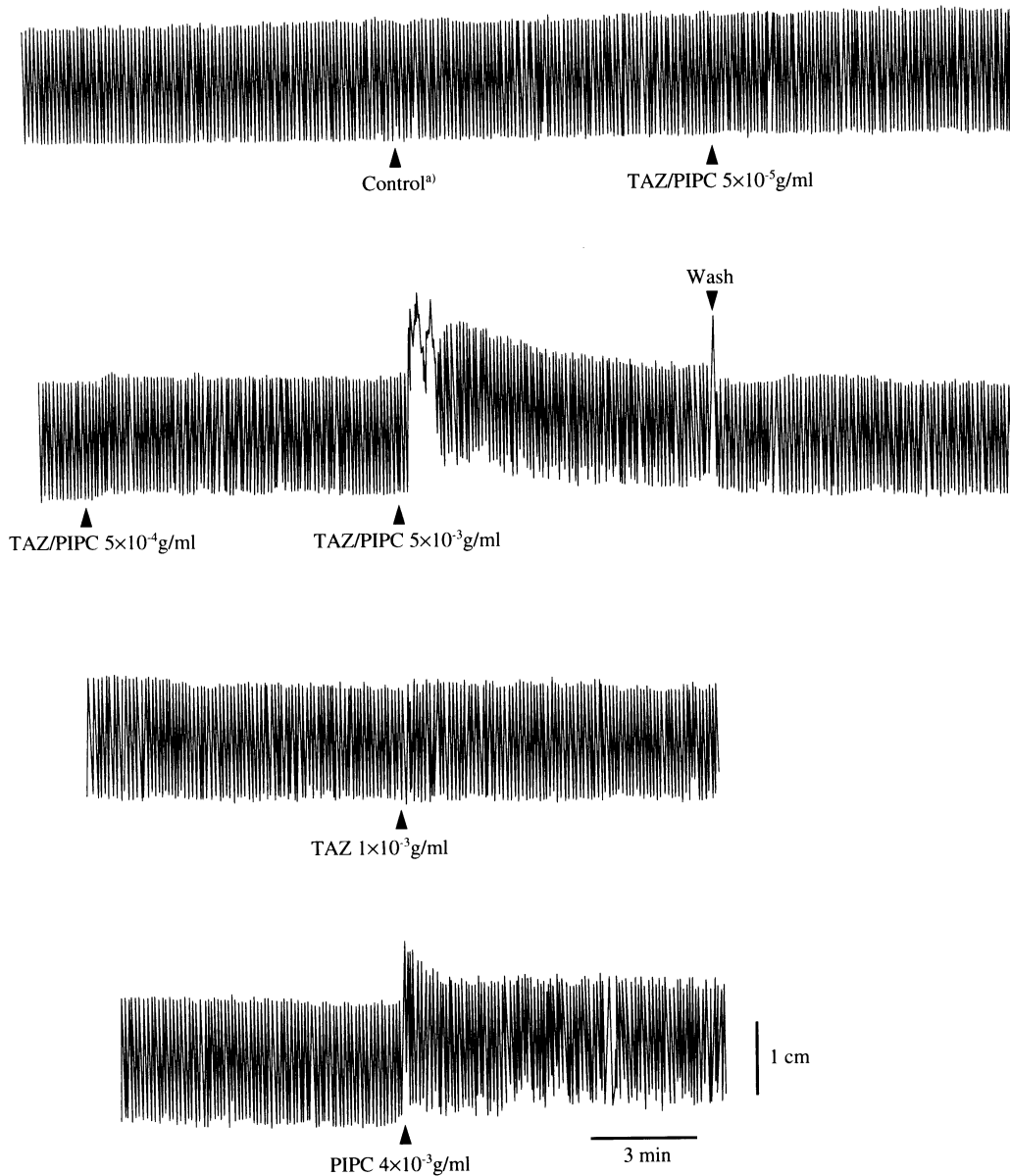


Fig. 1. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on spontaneous motility of isolated rabbit ileum.

a): distilled water (0.4 ml/20 ml)

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

2) 摘出気管

TAZ/PIPCの 5×10^{-5} g/mlでは作用は認められなかった。 5×10^{-4} g/mlでは1/4例が収縮高減少(82%の収縮高)を示したが、他の3/4例には変化はなく、作用は認められなかった(平均収縮高94%)。 5×10^{-3} g/mlでは、3/4例に収縮高減少(48~64%の収縮高)が認められ、収縮抑制(平均収縮高68%)を示した。

PIPCの 4×10^{-3} g/mlで収縮抑制(平均収縮高52%)が認められた。

TAZの 1×10^{-3} g/mlで収縮高抑制(平均収縮高61%)が認められた(Fig. 2)。

3) 摘出輸精管

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、収縮高減少(52~71%の収縮高)がみられ、収縮抑制(平均収縮高60%)が認められた。

PIPCの 4×10^{-3} g/mlでは、4/4例に収縮高減少(67

~85%の収縮高)がみられ、収縮抑制(平均収縮高79%)を示した。

TAZの 1×10^{-3} g/mlでは作用が認められなかった。

4) 摘出子宮

a) 非妊娠子宮

TAZ/PIPCの 5×10^{-5} g/mlでは作用は認められなかった。 5×10^{-4} g/mlおよび 5×10^{-3} g/mlでは収縮高には影響は認められなかったが、2/4例の収縮回数に減少(平均収縮回数77~67%)がみられた。この収縮回数の減少がどちらに起因するものかをPIPC 4×10^{-3} g/mlおよびTAZ 1×10^{-3} g/mlの比較にて検討した結果、その程度においてPIPC(平均収縮回数63%)がTAZ(平均収縮回数86%)を上回ってみられた(Fig. 3, Table 2)。

b) 妊娠子宮

TAZ/PIPCの 5×10^{-5} g/mlでは作用は認められなかった。 5×10^{-4} g/mlでは収縮高に影響は認められなかつ

Table 1. Effect of tazobactam/piperacillin on acetylcholine-, histamine- and BaCl_2 -induced contraction of isolated guinea-pig ileum

Drug	Concentration (g/ml)	No. of animals	Contraction (%)		
			ACh	Hist	BaCl_2
Control ^{a)}	—	4	100 ± 1	100 ± 2	100 ± 1
TAZ/PIPC	5×10^{-5}	4	100 ± 1	99 ± 3	103 ± 2
	5×10^{-4}	4	100 ± 1	99 ± 2	100 ± 2
	5×10^{-3}	4	98 ± 1	99 ± 3	94 ± 3

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, ^{a)}: distilled water (0.4 ml/20 ml)

Each value represents the mean ± S.E.

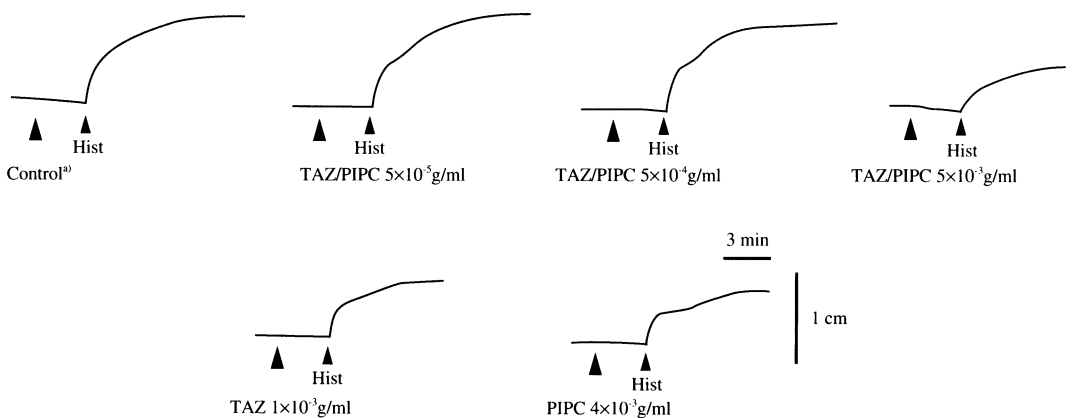


Fig. 2. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on histamine-induced contraction of isolated guinea-pig trachea.

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

ったが、2/4例に収縮回数の減少傾向が認められた。
 5×10^{-3} g/mlでは収縮高に影響は認められなかったが、1/4例に収縮回数の減少が著明(17%の収縮回数)に認められ、収縮抑制(平均収縮回数57%)を示した。

PIPCの 4×10^{-3} g/mlでは収縮高には影響は認められず、2/4例に収縮回数の減少(63~67%の収縮回数)が認められ、収縮抑制(平均収縮回数80%)を示した。

TAZの 1×10^{-3} g/mlでは作用は認められなかった。

5) 炭末輸送能

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で作

用は認められなかった。

Atropineの10mg/kgでは炭末移行率の有意($P < 0.01$)な減少が認められた。

6) 胃液分泌

TAZ/PIPCの400mg/kg、800mg/kgおよび1600mg/kgでは、pHには影響は認められなかったが、胃液量および総酸度に有意($P < 0.05 \sim 0.01$)な減少が認められた。

PIPCの320mg/kgおよび640mg/kgではpHには影響は認められなかったが、胃液量および総酸度の減少傾向が認められた。1280mg/kgでは、pHの上昇、胃液量および総酸度に有意($P < 0.01$)な減少が認められ

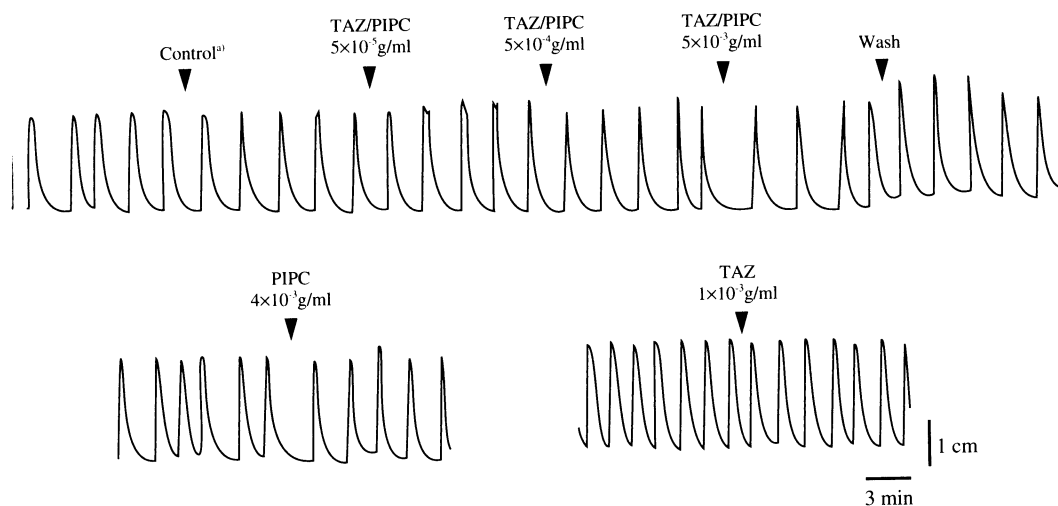


Fig. 3. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on spontaneous motility of isolated non-pregnant rat uterus (diestrus).

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

Table 2. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on spontaneous motility of isolated non-pregnant rat uterus (diestrus)

Drugs	Concentration (g/ml)	No. of animals	Frequency (%)	Contraction (%)
Control ^{a)}	—	4	95 ± 5	104 ± 2
TAZ/PIPC	5×10^{-5}	4	100 ± 0	102 ± 1
	5×10^{-4}	4	77 ± 9	104 ± 7
	5×10^{-3}	4	67 ± 17	102 ± 7
PIPC	4×10^{-3}	4	63 ± 22	82 ± 27
TAZ	1×10^{-3}	4	86 ± 9	87 ± 9

PIPC: piperacillin TAZ: tazobactam ^{a)}: distilled water (0.4 ml/20 ml)

Each value represents the mean ± S.E.

た。

TAZの80mg/kgではpHに影響は認められなかったが、胃液量の減少傾向および総酸度の有意($P < 0.01$)な減少が認められた。160mg/kgおよび320mg/kgでは、80mg/kg同様にpHには影響は認められなかったが、胃液量および総酸度に有意($P < 0.05 \sim 0.01$)な減少が認められた。

Atropine 1mg/kgでは胃液量および総酸度の有意($P < 0.01$)な減少、pHの上昇傾向が認められた (Table 3)。

7) 胆汁分泌

TAZ/PIPCの400mg/kgでは、投与後30分より90分

まで有意($P < 0.05 \sim 0.01$)な胆汁分泌の亢進が認められた。800mg/kgおよび1600mg/kgでは、30分より120分後まですべて有意($P < 0.01$)な亢進が認められた。

PIPCの320mg/kg, 640mg/kgおよび1280mg/kgでは、30分より120分後まですべて有意($P < 0.01$)な胆汁分泌の亢進が認められた。

TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgでは胆汁分泌に対する作用は認められなかった (Table 4)。

8) 瞬膜

TAZ/PIPCの1600mg/kgでは、瞬膜収縮で2/5例に投与直後において17~25%の減少がみられたが、15

Table 3. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin, tazobactam and atropine on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Gastric volume (g/100 g B.W.)	pH	Total acid output (mEq/100 g B.W.)
Control ^{a)}	—	10	4.27 ± 0.21	1.20 ± 0.04	0.448 ± 0.028
TAZ/PIPC	400	10	3.01 ± 0.28*	1.27 ± 0.02	0.294 ± 0.029**
	800	10	3.15 ± 0.17*	1.23 ± 0.03	0.318 ± 0.025*
	1600	10	2.92 ± 0.24**	1.24 ± 0.02	0.280 ± 0.026**
PIPC	320	10	3.31 ± 0.33	1.27 ± 0.02	0.334 ± 0.042
	640	10	3.20 ± 0.33	1.27 ± 0.03	0.322 ± 0.040
	1280	10	1.99 ± 0.26**	1.38 ± 0.03**	0.178 ± 0.024**
TAZ	80	10	3.29 ± 0.24	1.26 ± 0.03	0.321 ± 0.027*
	160	10	2.56 ± 0.33**	1.30 ± 0.03	0.237 ± 0.030**
	320	10	2.98 ± 0.27*	1.27 ± 0.05	0.289 ± 0.035**
Atropine	1	10	1.71 ± 0.38**	1.32 ± 0.04	0.164 ± 0.041**

Each value represents the mean ± S.E.

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

* and **: significant difference from control at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively

Table 4. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on excretion of bile in anesthetized rats

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Bile output (wet weight: g)				
			before	time after administration (min)			
				30	60	90	120
Control ^{a)}	—	10	0.261 ± 0.021	0.223 ± 0.012	0.238 ± 0.015	0.204 ± 0.014	0.187 ± 0.015
TAZ/PIPC	400	10	0.260 ± 0.009	0.452 ± 0.026**	0.373 ± 0.026**	0.283 ± 0.007*	0.247 ± 0.008
	800	10	0.288 ± 0.013	0.497 ± 0.021**	0.497 ± 0.025**	0.391 ± 0.009**	0.336 ± 0.010**
	1600	10	0.266 ± 0.006	0.446 ± 0.047**	0.480 ± 0.040**	0.424 ± 0.027**	0.377 ± 0.027**
PIPC	320	10	0.259 ± 0.016	0.470 ± 0.028**	0.444 ± 0.025**	0.358 ± 0.020**	0.283 ± 0.018**
	640	10	0.286 ± 0.019	0.487 ± 0.042**	0.492 ± 0.037**	0.430 ± 0.020**	0.366 ± 0.022**
	1280	10	0.297 ± 0.022	0.473 ± 0.040**	0.487 ± 0.037**	0.460 ± 0.038**	0.395 ± 0.030**
TAZ	80	10	0.303 ± 0.017	0.274 ± 0.017	0.252 ± 0.015	0.230 ± 0.016	0.208 ± 0.016
	160	10	0.280 ± 0.021	0.282 ± 0.020	0.266 ± 0.019	0.245 ± 0.017	0.237 ± 0.018
	320	10	0.291 ± 0.024	0.313 ± 0.019	0.301 ± 0.023	0.256 ± 0.008	0.248 ± 0.007

Each value represents the mean ± S.E.

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

* and **: significant difference from control at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively

分後には回復した。残りの3/5例には作用は認められなかった。なお、投与直後における瞬膜収縮の5例の平均では投与前に比較し13%の減少と軽度であり、3/5例には変化がないことより作用なしと判断した。5/5例に投与中より血圧下降が認められ、投与直後で平均37~74mmHg(5例平均59mmHg)の下降が認められたが、15分後には全例ほぼ回復した。また5/5例に投与中より心拍数の減少が認められ、投与直後で30~90beats/min(5例平均57beats/min)の減少が認められた。2/5例は投与後60分ではほぼ回復したが、残り3/5例は120分後でも回復を示さなかった。

PIPCの1280mg/kgでは瞬膜収縮で1/3例に投与直後において12%の収縮減少がみられたが、投与後15分には回復した。残りの2/3例には変化は認められなかった。投与直後における3例の平均では殆ど変化は認められず、作用は認められなかった。3/3例に投与中より血圧下降が認められ、投与直後で平均血圧47~58mmHg(3例平均53mmHg)の下降が認められた。2/3例は15分後に、1/3例は30分後にそれぞれ回復が認められた。3/3例に投与中より心拍数の減少が認められ、投与直後に49~53beats/min(3例平均51beats/min)の減少が認められた。なお、2/3例は投与後30分から60分にかけてほぼ回復を示したが、残り1/3例は

120分後まで回復は認められなかった。

TAZの320mg/kgでは作用は認められなかった(Fig. 4, 5, Table 5)。

2. 末梢神経系に及ぼす影響

1) 横隔膜神経筋標本

TAZ/PIPCの 5×10^{-4} g/mlおよび 5×10^{-3} g/mlで横隔膜神経筋標本に対する作用は認められなかった。

2) 局所麻酔作用

TAZ/PIPCの0.25%, 2.5%および25%で、局所麻酔作用は認められなかった。

3. 血液に及ぼす影響

1) 血液凝固

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、PTおよびAPTTに有意差は認められなかった。

2) 血小板凝集

Arachidonic acid凝集において、TAZ/PIPCの 5×10^{-5} g/mlでは、作用は認められなかった。 5×10^{-4} g/mlおよび 5×10^{-3} g/mlでは、それぞれ平均27%, 81%の凝集抑制が認められた。

PIPCの 4×10^{-5} g/mlおよび 4×10^{-4} g/mlでは作用は認められず、 4×10^{-3} g/mlで平均35%の凝集抑制が認

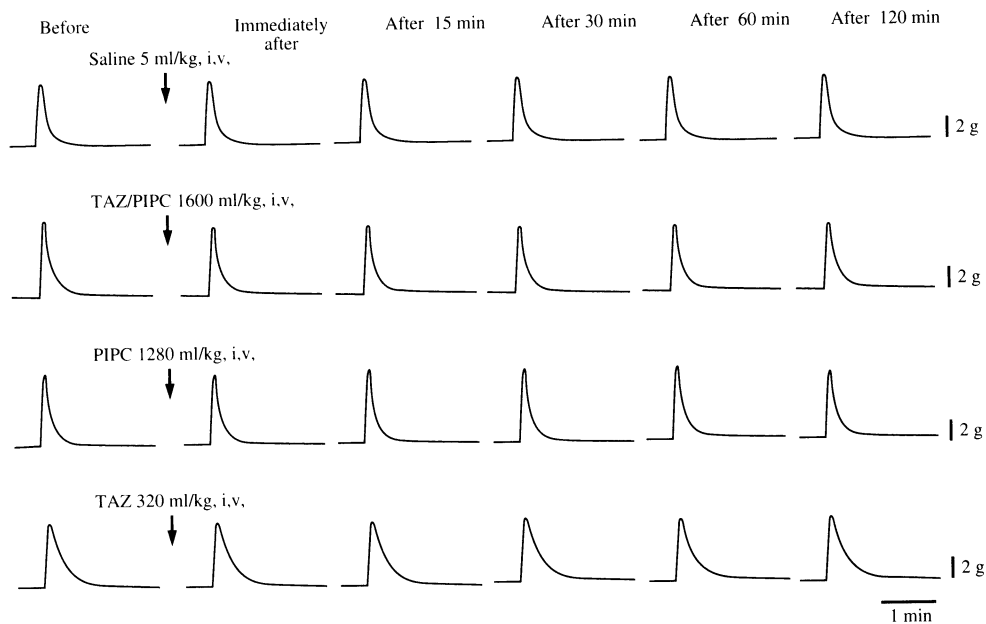


Fig. 4. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on contraction of nictitating membrane induced electrical stimulation of preganglionic nerve fibers of superior cervical ganglion in anesthetized cats.

められた。

TAZの 1×10^{-5} g/ml, 1×10^{-4} g/mlおよび 1×10^{-3} g/mlでは, 作用は認められなかった。

Collagen凝集において, 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, 平均100%の凝集抑制が認められた。

PIPCの 4×10^{-5} g/mlおよび 4×10^{-4} g/mlでは作用は認められず, 4×10^{-3} g/mlで平均83%の凝集抑制が認められた。

TAZの 1×10^{-5} g/ml, 1×10^{-4} g/mlおよび 1×10^{-3} g/mlでは作用は認められなかった(Table 6)。

3) 血糖値

TAZ/PIPCの400mg/kgでは, 血糖値に影響は認められなかった。800mg/kgおよび1600mg/kgでは, 血糖値の有意($P < 0.05, 0.01$)な上昇が認められた。

PIPCの320mg/kgおよび640mg/kgでは, 血糖値に影響は認められなかった。1280mg/kgでは血糖値の上昇傾向が認められた。

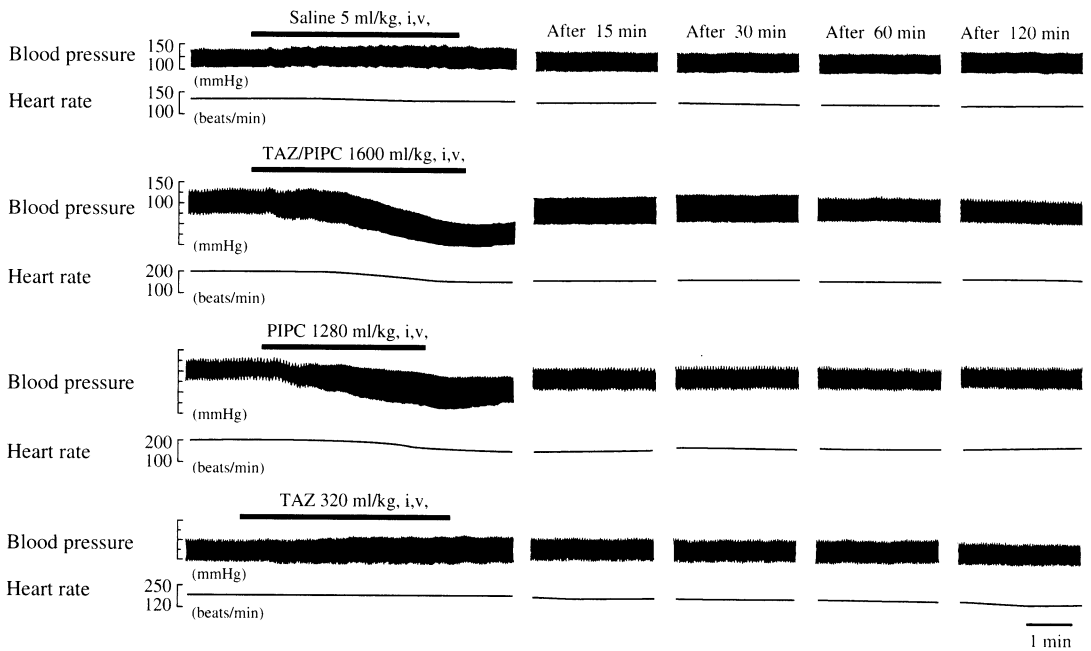


Fig. 5. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on blood pressure and heart rate in anesthetized cats.

Table 5. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on blood pressure and heart rate in anesthetized cats

	Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Before	Immediately after	Time after administration (min)			
						15	30	60	120
M.B.P. (mmHg)	Control ^{a)}	—	3	116 ± 4	116 ± 3	113 ± 1	116 ± 2	119 ± 3	123 ± 3
	TAZ/PIPC	1600	5	131 ± 6	72 ± 7	126 ± 3	133 ± 3	130 ± 6	130 ± 7
	PIPC	1280	3	127 ± 9	74 ± 9	121 ± 4	125 ± 4	127 ± 6	124 ± 9
	TAZ	320	3	112 ± 15	106 ± 16	115 ± 14	117 ± 14	116 ± 16	118 ± 14
H.R. (beats/min)	Control ^{a)}	—	3	136 ± 23	131 ± 22	132 ± 22	135 ± 20	138 ± 19	144 ± 16
	TAZ/PIPC	1600	5	183 ± 11	126 ± 12	145 ± 10	153 ± 11	161 ± 11	170 ± 10
	PIPC	1280	3	202 ± 7	151 ± 6	166 ± 13	183 ± 13	187 ± 13	189 ± 14
	TAZ	320	3	174 ± 17	171 ± 17	181 ± 12	176 ± 13	176 ± 14	180 ± 12

M.B.P.: mean blood pressure, H.R.: heart rate

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

Each value represents the mean ± S.E.

TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgでは、血糖値に影響は認められなかった(Table 7)。

4. 水・電解質代謝に及ぼす影響

1) 尿量および尿中電解質

TAZ/PIPCの400mg/kgおよび800mg/kgでは、尿量および尿中電解質(Na⁺排泄量, K⁺排泄量, Na⁺/K⁺比, Cl⁻排泄量)には影響は認められなかった。1600mg/kgでは尿量には影響は認められなかったが、尿中電解質の内Na⁺排泄量およびNa⁺/K⁺比に増加傾向が認

められた。

PIPCの320mg/kgでは、尿量および尿中電解質に影響は認められなかった。640mg/kgでは、尿量には影響は認められなかったが、Na⁺排泄量に増加傾向が認められた。1280mg/kgでは尿量およびCl⁻の増加傾向、Na⁺排泄量およびNa⁺/K⁺比の有意(P<0.05, 0.01)な増加、上昇が認められた。

TAZの80mg/kg, 160mg/kgおよび320mg/kgでは、尿量および尿中電解質に影響は認められなかった。

Table 6. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on platelet aggregation induced by arachidonic acid (A.A.) and collagen (Coll.) in rabbits (*in vitro*)

Drugs	Concentration (g/ml)	No. of animals	Maximum aggregation (%)	
			A.A.	Coll.
Control ^{a)}	—	4	100	100
TAZ/PIPC	5 × 10 ⁻⁵	4	91 ± 6	110 ± 16
	5 × 10 ⁻⁴	4	73 ± 16	83 ± 14
	5 × 10 ⁻³	4	19 ± 19	0 ± 0
Control ^{b)}	—	4	100	100
PIPC	4 × 10 ⁻⁵	4	110 ± 7	86 ± 7
	4 × 10 ⁻⁴	4	92 ± 4	86 ± 10
	4 × 10 ⁻³	4	35 ± 27	17 ± 17
Control ^{a)}	—	4	100	100
TAZ	1 × 10 ⁻⁵	4	105 ± 2	86 ± 6
	1 × 10 ⁻⁴	4	104 ± 7	93 ± 3
	1 × 10 ⁻³	4	110 ± 11	92 ± 4

^{a)}: NaHCO₃ (5.6 mg/ml) in Tris-HCl buffer ^{b)}: Tris-HCl buffer
Each value represents the mean ± S.E.

Table 7. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin and tazobactam on serum glucose level in rats

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Concentration (mg/dl)
Control ^{a)}	—	10	150.2 ± 8.4
TAZ/PIPC	400	10	158.4 ± 10.4
	800	10	181.4 ± 6.2*
	1600	10	194.3 ± 8.6**
PIPC	320	10	150.2 ± 10.9
	640	10	151.8 ± 6.8
	1280	10	175.9 ± 9.8
TAZ	80	10	150.5 ± 5.6
	160	10	150.6 ± 3.6
	320	10	156.4 ± 5.1

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

The blood sample was obtained 15 minutes after drug administration.

Each value represents the mean ± S.E.

* and **: significant difference from control at P<0.05 and P<0.01, respectively

Furosemide 5mg/kgでは尿量および尿中電解質の内、Na⁺排泄量、Na⁺/K⁺比、Cl⁻排泄量に著明(すべてP<0.01)な増加、上昇が認められた。

NaCl 206.5mg/kgでは尿量の有意(P<0.05)な増加、尿中電解質の内、Na⁺排泄量、Na⁺/K⁺比およびCl⁻排泄量に著明(P<0.01)な増加、上昇が認められた(Table 8)。

IV. 総括および考察

TAZ/PIPCの一般薬理作用のうち自律神経系及び平滑筋、末梢神経系、血液並びに水・電解質代謝に及ぼす影響について検討した。

自律神経系および平滑筋に及ぼす影響については、摘出回腸のうち自動運動に対し、TAZ/PIPCの5×10⁻⁴g/mlまで作用なく、5×10⁻³g/mlでPIPCの影響と思われる添加直後の強収縮および基線の上昇が認められた。各agonist(ACh, Hist, BaCl₂)に対し、TAZ/PIPCの5×10⁻³g/mlまで作用は認められなかった。摘出気管に対し、TAZ/PIPCの5×10⁻⁴g/mlまで作用なく、5×10⁻³g/mlでは収縮抑制が認められた。PIPCの4×10⁻³g/ml、TAZの1×10⁻³g/mlで収縮抑制がみられた。摘出輸精管に対し、TAZ/PIPCの5×10⁻⁴g/mlまで作用なく、5×10⁻³g/mlでPIPCに起因すると思われる収縮抑制が認められた。摘出子宮のうち非妊娠発情間期

子宮に対し、TAZ/PIPCの5×10⁻⁴g/ml以上でPIPCに起因すると思われる収縮抑制(収縮回数減少)がみられた。妊娠子宮ではTAZ/PIPCの5×10⁻³g/mlでPIPCに起因すると思われる収縮抑制(収縮回数減少)が認められた。炭末輸送能に対しTAZ/PIPCの1600mg/kgまで、PIPCの1280mg/kgまで、TAZの320 mg/kgまでそれぞれ作用は認められなかった。胃液分泌に対し、TAZ/PIPCの400mg/kg以上で胃液量および総酸度の減少がみられた。また、PIPCの320mg/kg以上で、TAZの80mg/kg以上で共に胃液量および総酸度の減少がみられた。胆汁分泌に対しTAZ/PIPCの400 mg/kg以上で胆汁分泌の亢進が認められた。PIPCの320 mg/kg以上で亢進作用が認められたが、TAZには320mg/kgまで作用は認められなかった。瞬膜収縮に対し、TAZ/PIPCの1600mg/kgまで、PIPCの1280mg/kgまで、TAZの320 mg/kgまで、それぞれ作用は認められなかった。

自律神経系および平滑筋臓器に対して、PIPCは胃、小腸および大腸などの消化管運動にはcholinergicな亢進作用を示し、胃液および唾液などの腺分泌に対しては作用を示さないと報告されているが³⁾、今回の我々の実験結果もほぼそれに準じ、平滑筋に対しては高濃度で非特異的な抑制作用が認められた。PIPCにTAZ

Table 8. Effects of tazobactam/piperacillin, piperacillin, tazobactam and furosemide on urine volume and urinary excretion of electrolytes in saline-loaded rats

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	Urine volume (ml/100 g/6 hr)	Na ⁺ excretion (μEq/100 g/6 hr)	K ⁺ excretion (μEq/100 g/6 hr)	Na ⁺ /K ⁺ ratio	Cl ⁻ excretion (μEq/100 g/6 hr)
Control ^{a)}	—	1.34 ± 0.17	254 ± 31	259.6 ± 21.2	1.00 ± 0.12	329 ± 35
TAZ/PIPC	400	1.47 ± 0.18	309 ± 33	252.6 ± 24.4	1.23 ± 0.08	340 ± 38
	800	1.31 ± 0.17	286 ± 34	219.8 ± 23.3	1.34 ± 0.09*	285 ± 33
	1600	1.53 ± 0.14	370 ± 33	266.6 ± 12.8	1.41 ± 0.14	360 ± 26
PIPC	320	1.32 ± 0.12	295 ± 25	257.5 ± 13.4	1.15 ± 0.09	361 ± 22
	640	1.52 ± 0.11	353 ± 28	260.1 ± 16.4	1.36 ± 0.06	401 ± 22
	1280	1.74 ± 0.16	409 ± 41**	266.5 ± 14.5	1.53 ± 0.12**	412 ± 45
TAZ	80	1.26 ± 0.14	232 ± 20	211.8 ± 21.1	1.12 ± 0.04	303 ± 28
	160	1.27 ± 0.12	256 ± 19	217.7 ± 14.9	1.19 ± 0.08	323 ± 22
	320	1.19 ± 0.09	262 ± 18	207.2 ± 14.2	1.29 ± 0.09	288 ± 18
NaCl	206.5	1.95 ± 0.13*	540 ± 45**	250.3 ± 10.9	2.14 ± 0.12**	619 ± 39**
Control ^{b)}	—	1.39 ± 0.13	303 ± 33	284.3 ± 33.6	1.08 ± 0.04	327 ± 30
Furosemide	5	3.77 ± 0.24**	497 ± 29**	223.7 ± 16.8	2.31 ± 0.20**	498 ± 29**

a): saline (5 ml/kg) b): 10% dimethylformamide (5 ml/kg)

Urine was collected for 6 h after drug administration.

The drug was given immediately before saline-loading (2.5 ml/100 g).

Each value represents the mean ± S.E.

* and **: significant difference from control at P<0.05 and P<0.01, respectively

を配合した場合、さらに協力作用あるいは拮抗作用がみられることはなかった。

末梢神経系に及ぼす影響については、横隔膜神経筋標本に対し、TAZ/PIPCの 5×10^{-3} g/mlまで影響は認められなかった。局所麻酔作用についてはTAZ/PIPCの25%まで作用は認められなかった。

血液に及ぼす影響については、血液凝固に対し、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。血小板凝集のうちarachidonic acid凝集に対しTAZ/PIPCの 5×10^{-4} g/ml以上で抑制が認められた。PIPCの 4×10^{-3} g/mlで抑制が認められたが、TAZの 10^{-3} g/mlまで作用は認められなかった。Collagen凝集に対し、TAZ/PIPCの 5×10^{-3} g/mlで抑制が認められた。PIPCの 4×10^{-3} g/mlで抑制が認められたが、TAZの 10^{-3} g/mlまで作用は認められなかった。血糖値に対しTAZ/PIPCの800mg/kg以上で上昇がみられた。PIPCの1280mg/kgで上昇傾向がみられたが、TAZは320mg/kgまで影響は認められなかった。高井ら⁴⁾は、PIPCなどpenicillin系抗生物質は、大量投与で出血時間を延長し、その原因の1つとして血液凝固抑制又は血小板凝集抑制の関与をあげている。今回、我々の行った実験でも、PIPCには高濃度で血小板凝集の抑制作用が認められたが、凝固系の抑制は認められなかった。いずれもTAZを配合することによる増悪作用は認められなかった。

尿量および尿中電解質に対して、TAZ/PIPCの1600mg/kgで Na^+ 排泄量および Na^+/K^+ 比に増加傾向がみられた。PIPCの640mg/kg以上で Na^+ 排泄量の増加傾向、1280mg/kg以上で尿量および電解質の増加が認められたが、TAZの320mg/kgまで影響は認められなかった。PIPCの尿中電解質排泄量の増加についてはすでに報告⁴⁾されているが、TAZを配合することにより作用が変化することはなかった。

ヒトにTAZ/PIPCの2.5g(体重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 \pm 標準偏差) $\mu\text{g/ml}$ であり、TAZは 54.3 ± 13.2 $\mu\text{g/ml}$ であることが報告されている⁶⁾。各種動物に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⁷⁾ことから、TAZ/PIPCの800mg/kg以上の投与でみられた血糖値上昇作用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。また、軽度の胃液分泌抑制作用がTAZ/PIPCの400mg/kgの投与において認められたが、ペニシリン系薬剤の消化器系への影響は主として腸内細菌叢の変化によることがよ

く知られており、臨床上の懸念は少ないものと思われる。摘出平滑筋においては、TAZ/PIPCの 5×10^{-4} g/mlより子宮自動運動の軽度な抑制作用が発現したが⁸⁾、ヒトにTAZ/PIPCの2.5gを静脈内に投与した際の子宮組織内最高濃度はPIPCで $100 \mu\text{g/g}$ 以下、TAZで $20 \mu\text{g/g}$ 以下であり^{8,9)}、作用発現濃度と組織内最高濃度との間には乖離がみられている。血小板凝集についてはTAZ/PIPCの 5×10^{-4} g/mlよりarachidonic acid凝集の抑制がみられており、TAZ/PIPCの1600mg/kgの投与でも凝固系への影響は認められなかったものの前述の様に留意すべきと思われる。

以上、中枢神経系、呼吸、循環器系、自律神経系、平滑筋、血液および腎機能におけるTAZ/PIPCで認められた変化は主にPIPCに起因すると思われるものであり、TAZとの相互作用は認められなかった。

文 献

- 1) Shay H, Komarov S A, Fels S S, Meranze D, Gruenstein M and Siple H: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rats. *Gastroenterology* 5: 43~61, 1945
- 2) Bulbring E: Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Brit J Pharmacol* 1: 38~61, 1946
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 才川 勇, 高井 明, 中島良文, 保田 隆, 清水悦郎, 酒井広志, 池上輝久, 高木多美子: ¹⁴C標識6-[D(-) α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamide)- α -phenylacetamido] penicillanate (¹⁴C-T-1220)のラットおよびマウスにおける吸収、排泄および分布。 *Jap J Antibiotics* 30: 571~581, 1977
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 松田静次, 安藤三郎, 王 欣輝, 川又千珠子: 産婦人科領域におけるTazobactam/Piperacillinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42(S-2) 649~656, 1994
- 9) 保田仁介, 山元貴雄, 岡田弘二: 産婦人科領域におけるTazobactam/Piperacillinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42(S-2) 657~665, 1994

General pharmacology of tazobactam/piperacillin (2)

— Effects on autonomic nervous system, isolated smooth muscles and other systems—

Tsukao Nishimori, Fumio Kobayasi, 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

Atsuhiko Kanda

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

We investigated the effects of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) given *i.v.* or *in vitro* on the autonomic nervous system, isolated smooth muscles and other systems, and compared them with those of tazobactam (TAZ) or piperacillin (PIPC). The following results were obtained.

1. Autonomic nervous system and isolated smooth muscles: At higher concentrations of TAZ/PIPC (5×10^{-3} g/ml) or PIPC (4×10^{-3} g/ml) isolated rabbit ileum showed transient contraction with elevated base line movement, and there was inhibition of the contraction of isolated guinea pig trachea. Concentrations of TAZ/PIPC above 5×10^{-4} g/ml or 4×10^{-4} g/ml of PIPC reduced the movement of isolated rat uterus. The gastric secretion of rats was inhibited at doses above 400 mg/kg of TAZ/PIPC, 320 mg/kg of PIPC and 80 mg/kg of TAZ. Bile secretion of rats was increased at doses above 400 mg/kg of TAZ/PIPC and 320 mg/kg of PIPC. None of the three drugs had any influence on charcoal transport in the small intestine of mice or nictitating membrane contraction in cats.

2. Peripheral nervous system: TAZ/PIPC had no influence on the twitch response of rat isolated diaphragm to phrenic nerve stimulation or on corneal reflex in guinea pigs.

3. Blood: The drugs had no influence on plasma prothrombin time or activated partial thromboplastin time. TAZ/PIPC inhibited platelet aggregation induced by arachidonic acid at a concentration of 5×10^{-4} g/ml, and that induced by collagen at a concentration of 5×10^{-3} g/ml. TAZ/PIPC increased serum glucose levels above 800 mg/kg.

4. Urinary excretion: TAZ/PIPC and PIPC tended to increase urine volume and electrolyte excretion in the urine of rats. Only the highest dose of PIPC increased Na^+ excretion significantly.

These results suggest that the effects of TAZ/PIPC were mainly caused by PIPC, and there was no interaction between TAZ and PIPC.