

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

岡山大学歯学部口腔外科学教室（主任：西嶋克巳教授）

池 上 信 行

（昭和56年12月10日受稿）

Key words: Cephalosporin 系抗生物質,
痙攣誘発効果 脳波 行動,
構造—活性相関

緒 言

Newton and Abraham¹⁾により見い出された cephalosporin C が、現在の cephalosporin 系抗生物質の prototype である。この薬物は、penicillin や chloramphenicol に比較するとその抗菌力は必ずしも強くないが、広域な抗菌スペクトルを有し、penicillinase に比較的抵抗し得る事が特長であった。その化学構造は、penicillin G に類似した β -lactam 環を有する 7-amino-cephalosporanic acid を基本骨格としている事が明らかとなり、この骨格に種々な側鎖を結合する事により、抗菌力、安定性のより優れた半合成の類似化合物が多数作られた。これらの半合成 cephalosporin 系抗生物質は、グラム陽性球菌、グラム陰性球菌、グラム陽性桿菌及び一部のグラム陰性桿菌に対し殺菌的に作用し、しかも抗菌作用も強く、また penicillin に対し耐性を獲得した梅毒トレポネーマやブドウ球菌に対しても有効²⁾ であるため、広く臨床で使用されている。口腔外科領域においても、これらの cephalosporin 系抗生物質の静脈内投与や点滴静注が繁用されており、しかも投与量は時に数 g の大量に達する。

一方、penicillin G の静脈内投与後に痙攣が誘発されたという報告^{3,4)} があり、また、peni-

cillin G の大脳皮質内適用後誘発される痙攣は、抗痙攣薬の薬効評価に用いられている程周知である^{5,6)}。penicillin G による痙攣誘発作用は、その構造内の β -lactam 環が関与すると考えられている^{7,8)}。もし、この説が正しければ、その構造式に β -lactam 環をもっている cephalosporin 系抗生物質も当然 penicillin と同様な痙攣誘発作用をもつ可能性がある。この仮説の当否を調べ、且つ種々な化学構造をもつ cephalosporin 系抗生物質の痙攣誘発効果の強弱が、それらの化学構造とどのような相関を示すのかを検討する目的で本実験を行なった。

実験材料ならびに実験方法

体重200—250gのWistar系雄性ラットに pentobarbital-Na (Nembutal Abbot laboratories) 35mg/kg を静注麻酔し、ラット用脳定位固定装置（成茂器機製、SR-5型）に固定し、de Groot⁹⁾及びKrieg¹⁰⁾の脳地図に従い、左前頭葉皮質 (L-FCOR, area 3, A:6.9, L:3.0)、左後頭葉皮質 (L-OCOR, area 17, A:-1.5, L:3.0)、左海馬 (L-HPC, A:3.0, L:2.5, H:+2.0) 及び左扁桃核 (L-AMG, A:5.0, L:4.5, H:-3.0) に慢性電極を植え込んだ。皮質電極には、小型ネジ電極を該当する部位の頭蓋骨内に植え込んだ。深部電極には、直径200 μ mのエ

ナメル被覆ステンレススチール線の先端を1mmはがしたものを刺入した。脳室内に薬物を投与するためのガイドカニューレとして、直径700 μ mのステンレススチール管を右側脳室(A:5.4, L:1.5, H:+3.0)に植え込んだ。不関電極として、小型のネジ電極をBregmaの前方13mmの頭蓋骨内(A:18.9, L:0)に植え込んだ。これらの電極は、コネクターソケット(昭和無線電工製, 6p)の足にハンダ付けし、カニューレとソケットとをまとめて歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。その後、化膿防止のため、手術創にアクリノール粉末(丸石製薬)を散布した。

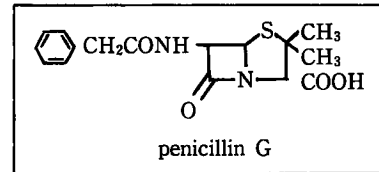
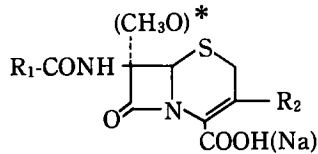
実験は、術後10日間経過した時点より開始した。脳波の記録は、脳波計(三栄測器製, EG-900型)を用いて単極で誘導した。痙攣の重症度を分類する場合、脳波ではspike及びspike & wave complexの出現の有無や、それらの頻度を指標とし、行動の変化は表1に示すようにその重症度に応じてno convulsive behavior (C-0) twitching (C-1) forelimbs clonus & head nodding (C-2) Kangaroo posture & falling back (C-3) 及び Jumping & violent convul-

Stage	behavior
C-0	no convulsive behavior
C-1	twitching
C-2	forelimbs clonus & head nodding
C-3	kangaroo posture & falling back
C-4	Jumping & violent convulsion

表1 Cephalosporin系抗生物質の脳室内投与によって生ずる痙攣の症状

sion (C-4) の5段階に分類した。

使用した薬物は、penicillin G (結晶ペニシリンGカリウム「萬有」, 萬有製薬), cefazolin-Na (セファメジン, 藤沢薬工), ceftazole-Na (ファロメシム, 中外製薬), cefotiam-HCl (パンスポリン, 武田薬工), cefmetazole-Na セフメタゾン, 三共), ceftizoxime (FK-749, 藤沢薬工), cephaloridine (ケフロジン, 塩野義製薬), cephalothin-Na (ケフリン, 塩野義製薬), cephalixin-Na (セファトレキシル, ブリストル・マイヤーズ), cephradine (セフロ, 三共) 及び cephalixin (ケフレックス, 塩野義製薬) である。これらの薬物は、浸透圧を



cephalosporins	R ₁	R ₂	cephalosporins	R ₁	R ₂
cefazolin			cephaloridine		
ceftazole			cephalothin		
cefotiam			cephapirin		
* cefmetazole			cephradine		
ceftizoxime			cephalexin		

図1 実験に用いた cephalosporin 系抗生物質の化学構造式

考慮して注射用蒸留水又は注射用生理食塩液に溶解させ、直径400 μ mの薬液注入用カニューレをガイドカニューレ内に挿入し、投与量を10 μ lに一定し、15秒間で右側脳室内に注入した。各薬物とも1用量につき5匹の動物を使用し、同一動物に薬物投与を反復する際には、少なくとも1週間の間隔をおいた。なお、使用した薬物の構造式は、図1に示した。

実験成績

(I) 脳波及び行動に及ぼす penicillin G 及び cephalosporin 系抗生物質の影響

1) penicillin G

penicillin G 3.2 μ g を投与した場合、5例とも生理食塩液10 μ lを注入した対照群の脳波ならびに行動と比較して全く差異がみられなかった。即ち、注入後30分頃までは皮質及び扁桃核脳波は、いずれにも低振幅速波を示し、海馬では θ 波が顕著に観察される arousal pattern を示した。動物はケージ内を歩き回ったり、立ち上り動作等の探索行動を示した。投与後60分位になると皮質や扁桃核の脳波は、周波数の減少と振幅増大の傾向を示すようになり、 θ 波は規則性を失い、いわゆる drowsy pattern に変わった。10 μ g投与後、5例とも2~3分後頃より前頭葉皮質脳波 (FCOR) に spike が出現し始め、約30~60分間持続した。その他の部位には波及しなかったが、海馬 (HPC) の θ 波は規則性が増した。行動変化としては、1例にのみ C-1 が観察された。32 μ g投与後、4例では皮質脳波にのみ spike が認められただけであったが、残りの1例では spike & wave complex が全ての誘導部位で観察された。100 μ g では5例中2例は皮質脳波にのみ spike が観察されただけであったが、残りの3例では全誘導部位で spike & wave complex が反復出現し、3例とも重積痙攣のため死亡した (図2, 3)。

2) cefazolin-Na

3.2 μ g 投与の全例で、脳波及び行動のいずれにも対照群とほとんど変らなかった。10 μ g 投与後、1例のみに先ず FCOR に spike が出現し、つづいて spike & wave complex が全誘導部位で反復出現した。spike & wave complex の出

現時期に一致して C-2 が観察された。32 μ g 投与の5例中1例では脳波及び行動のいずれにも全く変化が認められなかったが、残りの4例では図4に示すように投与2~3分後頃から全ての誘導で spike が認められるようになり、その後 spike & wave complex に変わり、約45分間にわたり反復出現した。このような脳波の変化と対応して痙攣の程度も次第に強くなり、4例とも C-4 痙攣にまで達し、2例は重積痙攣のため死亡した。100 μ g 投与後、5例とも投与3分後頃より全ての誘導に spike & wave complex が反復出現し、その程度も時間の経過とともに顕著になった。行動上でも投与15分後頃から C-4 が反復出現し、3例は重積痙攣のため死亡した (図2, 4)。

3) ceftazole-Na

3.2 μ g 投与の5例中3例には、脳波及び行動のいずれにも全く変化がみられなかった。しかし、残りの2例では、注射直後より15分位までは spike が観察されたが、30分から60分後にかけては、spike & wave complex が反復出現した。脳波の変化に対応して痙攣の程度も C-2 から C-4 へと増大した。しかし、60分後よりは2例とも drowsy pattern が脳波の大部分を占めるようになり、痙攣の程度は軽くなり、頻度も減少した。100 μ g 投与の1例では、脳波、行動とも全く異常を認めなかった。1例では、FCOR に始発した spike が全誘導に波及したが、間欠的に認められたにすぎず、行動には変化を認めなかった。他の1例では、投与直後認められた spike は15分後には spike & wave complex に変わったが、行動は対照群と変わらず、1時間後には脳波も drowsy pattern になった。残りの2例では spike & wave complex が全誘導で頻回に出現し、その振幅も大きかった。行動面でも、C-3 から C-4 へと顕著な変化を示した。320 μ g 投与群の5例中2例で投与直後より spike が観察され、殆んど間をおかずに spike & wave complex の形となって全誘導部位に波及した。残りの3例では spike 及び spike & wave complex が全誘導波に殆んど同時に出現した。いずれの例でも時間経過とともに痙攣波の周波数が増加し振幅も顕著に増大した。行動

Drugs	Dose (μg)	E E G				behavior					Death	
		NO	S	S&W	R-S&W	C-0	C-1	C-2	C-3	C-4		
penicillin G	32	●●●●●				●●●●●						
	10	●●●●●				●●●●●						
	32	●●●●●	●●●●●			●●●●●						
	100	●●●●●	●●●●●	●		●●●●●						
	320	●●●●●	●●●●●	●	●●●●●	●●●●●				●●●●●		●●●●●
cefazolin	32	●●●●●				●●●●●						
	10	●●●●●				●●●●●						
	32	●●●●●				●●●●●						
	100	●●●●●				●●●●●				●●●●●		●●●●●
ceftezole	32	●●●●●				●●●●●						
	100	●●●●●	●			●●●●●						
	320	●●●●●	●	●		●●●●●				●●●●●		●●●●●
cephalexin	100	●●●●●				●●●●●						
	320	●●●●●				●●●●●						
	1000	●●●●●				●●●●●						
ceftizoxime	100	●●●●●				●●●●●						
	320	●●●●●				●●●●●						
	1000	●●●●●				●●●●●						●
cefotiam	10	●●●●●				●●●●●						
	32	●●●●●				●●●●●						
	100	●●●●●				●●●●●						
	320	●●●●●				●●●●●				●●●●●		●●●●●
cefmetazole	100	●●●●●				●●●●●						
	320	●●●●●				●●●●●						
	1000	●●●●●				●●●●●						
cephaloridine	32	●●●●●	●●●●●	●		●●●●●						
	100	●●●●●	●●●●●	●		●●●●●						
	320	●●●●●	●●●●●	●	●●●●●	●●●●●				●●●●●		●●●●●
cephalothin	100	●●●●●				●●●●●						
	320	●●●●●				●●●●●						
	1000	●●●●●				●●●●●						
cephapirin	100	●●●●●				●●●●●						
	320	●●●●●				●●●●●						
	1000	●●●●●				●●●●●				●●●●●		●●●●●
cephradine	100	●●●●●				●●●●●						
	320	●●●●●				●●●●●						
	1000	●●●●●				●●●●●						

NO	: no change	C-0	: no convulsive behavior
S	: spike	C-1	: twitching
S&W	: spike & wave complex	C-2	: forelimbs clonus & head nodding
R-S&W	: repetition of spike & wave complex	C-3	: kangaroo posture & falling back
		C-4	: jumping & violent convulsion

図2 cephalosporin 系抗生物質による痙攣誘発作用

上も、C-2からC-4までいろいろなタイプの痙攣が反復して出現した。5例とも、頻発する痙攣のために60~90分後に窒息死した(図2, 5)。
4) cefotiam・HCl

10μg 投与した5例中1例にのみ spike & wave complex が短時間観察されたが、行動の変化はみられなかった。32μg 投与の2例に spike & wave complex が反復出現した。いずれも FCOR に spike の形で出現し、やがて spike

& wave complex となって全誘導に波及した。行動では、head nodding, wet dog といった C-2 の変化を示した。残りの3例は、図6に示したように脳波ならびに行動とも全く変化を示さなかった。100μg 投与の5例とも投与2~4分後頃より spike & wave complex が観察される様になり、そのうち3例では頻回に反復して出現し、徐々にその振幅も増した。行動上では、2例が C-2, 3例では C-3 まで発展した。320μg 投与

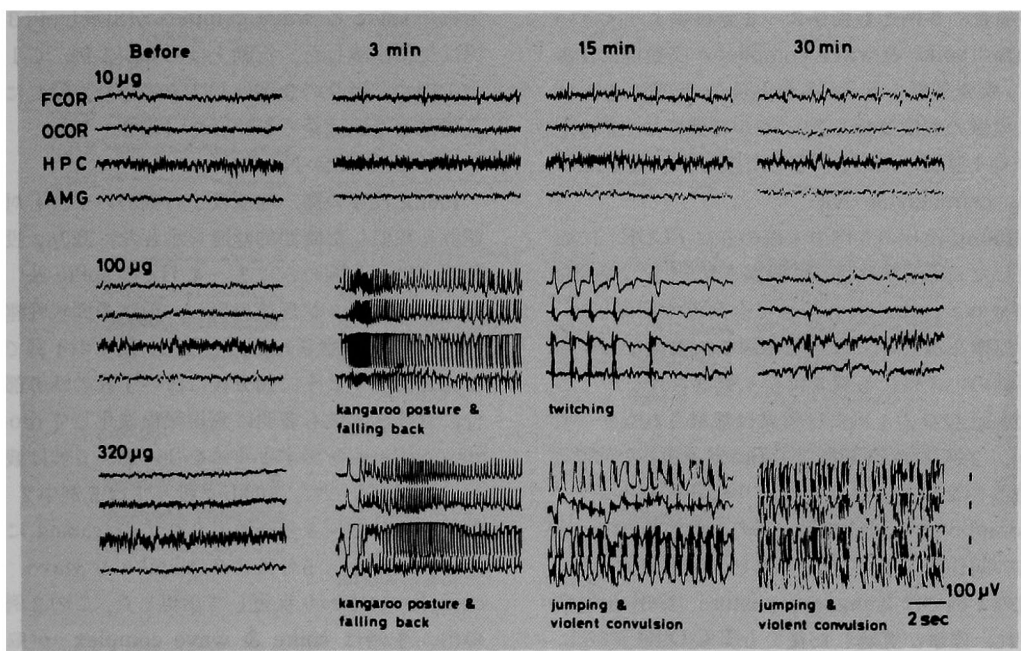


図3 penicillin G 脳室内投与による痙攣誘発作用

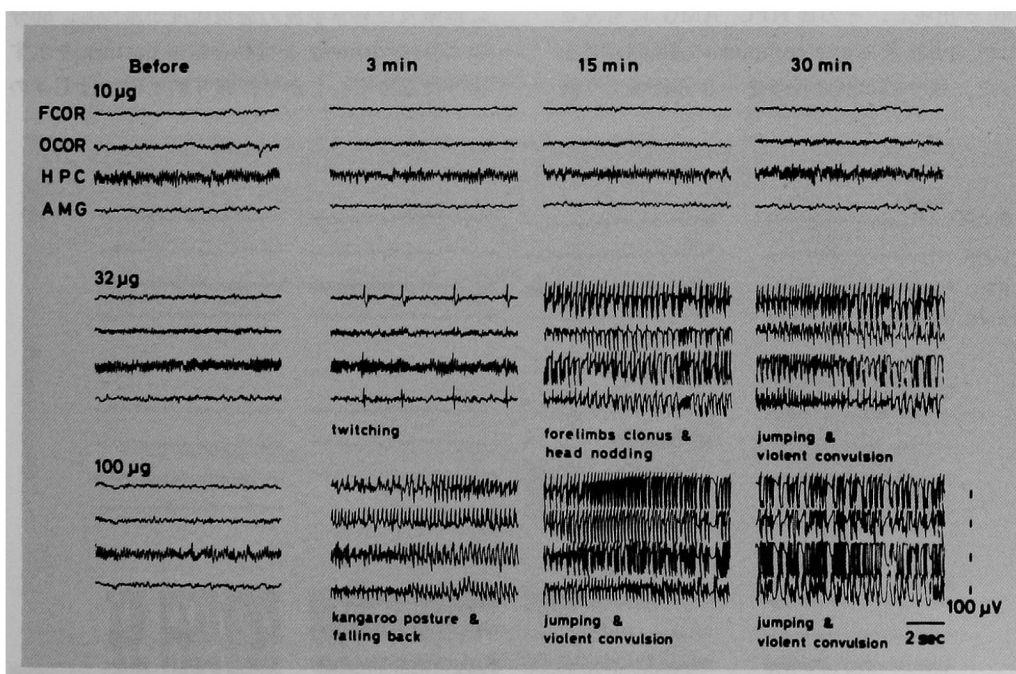


図4 cefazolin 脳室内投与による痙攣誘発作用

の場合、5例とも投与2～3分後頃より大きい振幅の spike & wave complex が高頻度に反復し、疾走痙攣を伴うC-4が出現し、反復するたびに痙攣の程度は強くなり、やがて間断なく反復するC-4痙攣のため5例とも窒息死した(図2, 6).

5) cefmetazole・Na

100 μ g 投与の5例中1例のみに FCOR に始発した spike が反復して観察され、やがて spike & wave complex となって全誘導で反復し、C-3 痙攣を示した。残りの4例は、脳波ならびに行動のいずれにも異常は全く観察されなかった。320 μ g 投与の1例には異常は観察されなかったが、2例には FCOR に spike が出現した(図7)。残りの2例では投与直後より spike & wave complex が反復出現し、そのうちの1例では前肢の間代性痙攣、點頭痙攣(C-2)を誘発した。他の1例では Kangaroo posture (C-3) が観察され、痙攣が寛解した後でも FCOR のみに spike が間欠的に出現した。1000 μ g 投与の1例では、薬物の注入が終了しない時点で FCOR に spike が出現し、その後 HPC, AMG にも波及したが、spike & wave complex の波形は示さなかった。残りの4例は投与2～3分後頃より高

振幅の spike & wave complex が出現し、内3例は反復出現した。行動上はC-0が1例、C-1が1例で、残りの3例はC-2を示した。C-4にまで至った例は全くなかった(図2, 7)。

6) ceftizoxime・Na

100 μ g 投与の際、脳波及び行動のいずれも対照群と類似した時間的経過を示した。320 μ g 投与群では、1例のみに3～4 HZ の spike & wave complex が反復出現し、前肢の間代性痙攣(C-2)が観察された。しかし、残りの4例では図8に示すように30分後にはいずれの誘導部位における脳波も著明に高振幅徐波化して drowsy pattern を示すようになり、海馬 θ 波は観察されなくなった。1000 μ g 投与では5例中2例に、投与2～3分後頃より全ての tracing に spike が出現し、5分後よりは spike & wave complex に変わり反復して出現した。この2例の内、1例は spike & wave complex が脳波に出現している時期に一致してC-3痙攣が頻発したが、やがて30分を経過する時点より次第に痙攣及び異常脳波の発現頻度が減少し、60分頃よりは drowsy な行動と脳波 pattern を示すようになった。しかし、残りの1例ではC-4の

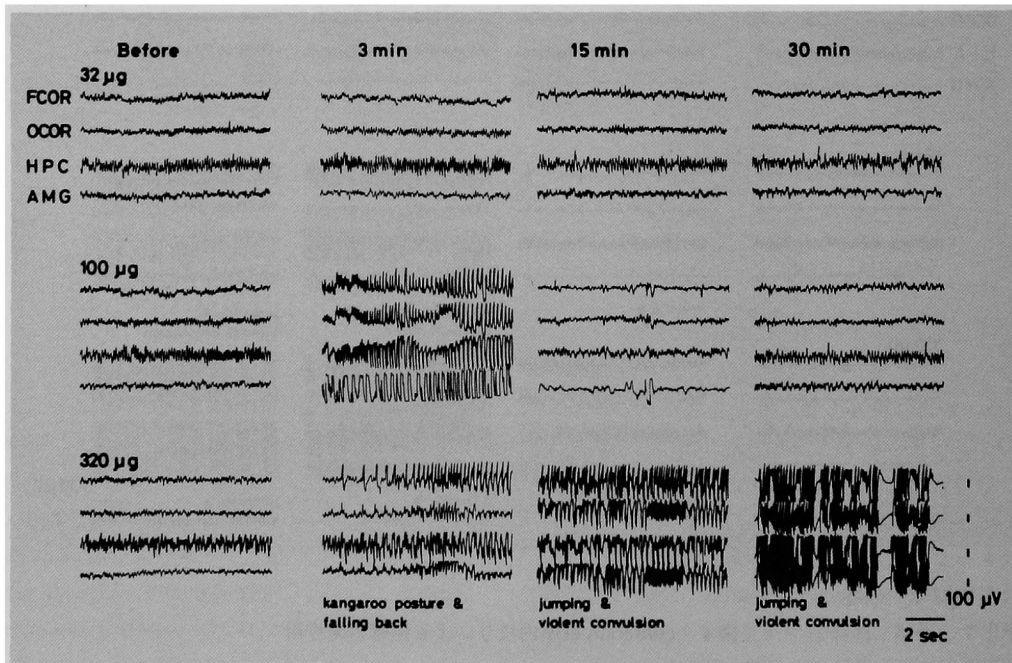


図5 ceftezole 脳室内投与による痙攣誘発作用

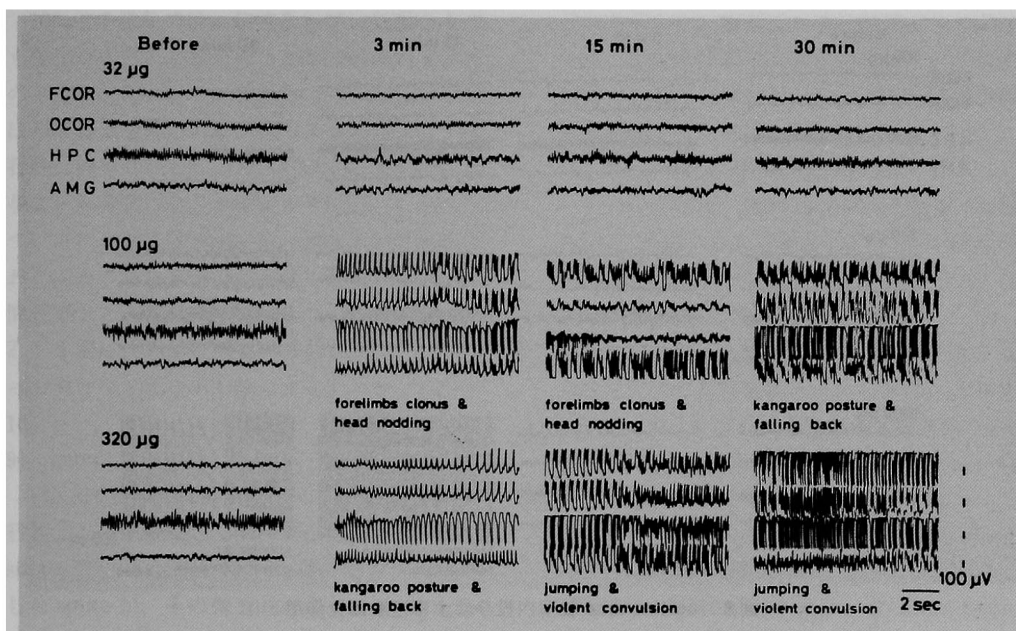


図6 cefotiam 脳室内投与による痙攣誘発作用

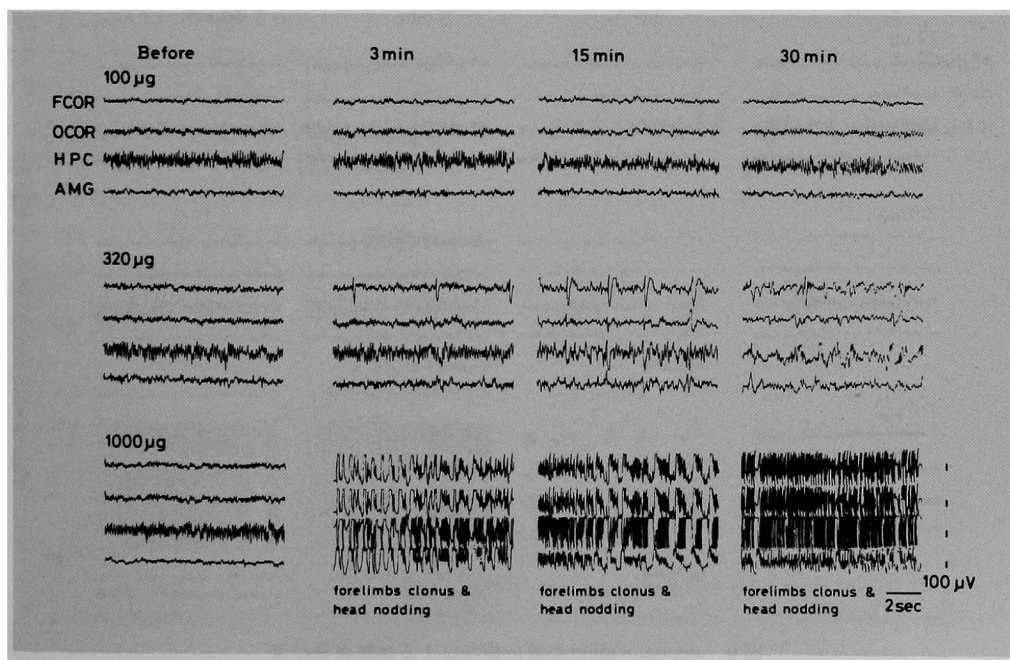


図7 cefmetazole 脳室内投与による痙攣誘発作用

異常行動を示し、脳波にも spike & wave complex が間断なく出現し、70分後に重積痙攣のため死亡した(図2, 8)。

7) cephaloridine

32µg では5例中4例には図9に示すように投

与3分後頃からFCORに始発した spike がHPCよりAMGへと波及したが、いずれも低頻度であった。残りの1例には spike & wave complex が観察された。しかし、いずれも行動には異常が認められなかった。100µg 投与の1例では、

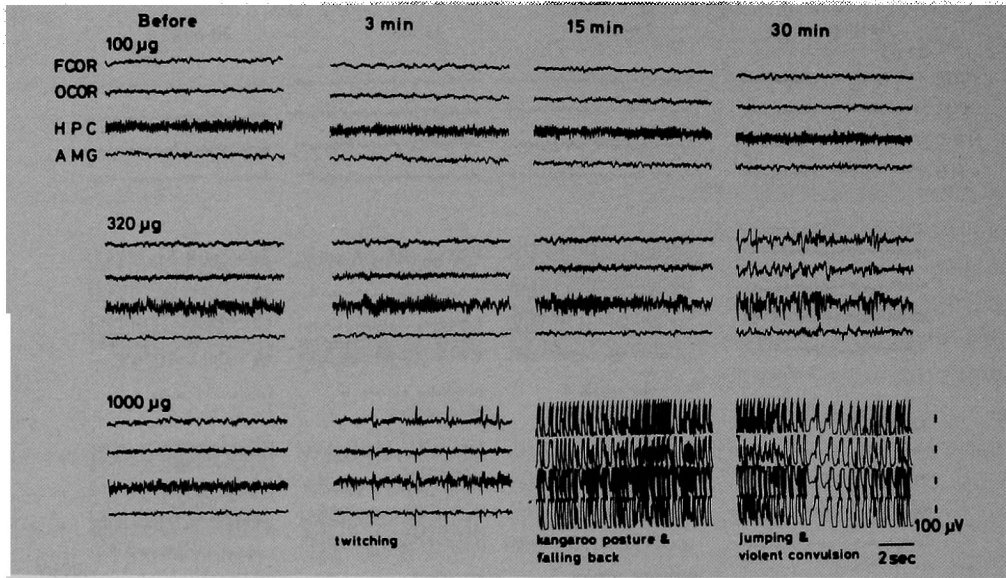


図8 ceftizoxime 脳室内投与による痙攣誘発作用

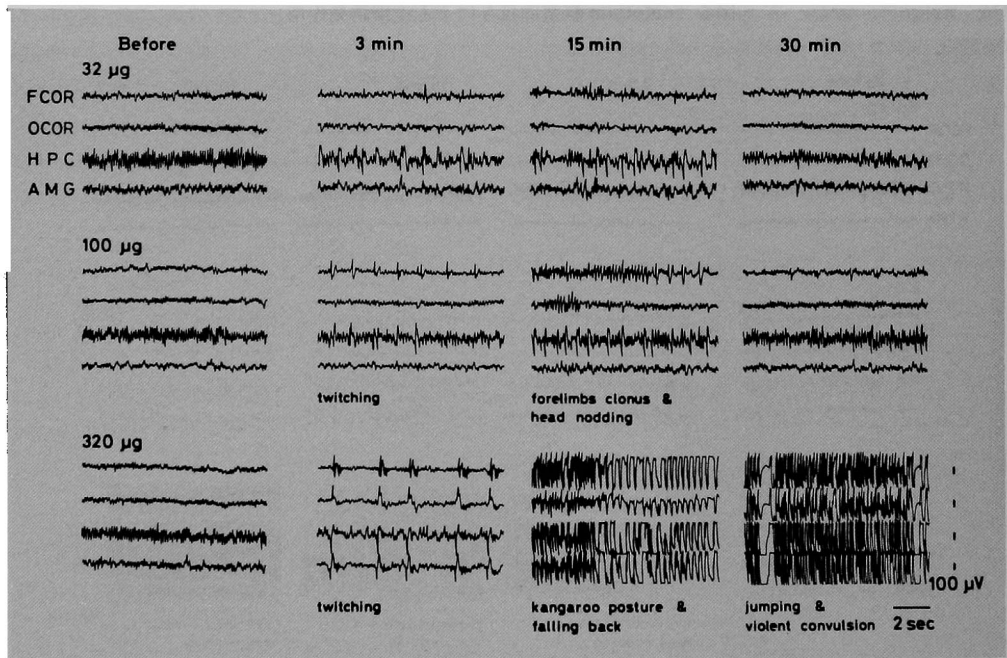


図9 cephaloridine 脳室内投与による痙攣誘発作用

脳液には変化がなく，1例は spike のみで残りの3例には spike & wave complex が反復出現した。行動変化としては，C-1, C-2 及び C-4 がそれぞれ1例ずつ観察され，残りの2例には変化がみられなかった(C-0)。320 μ g では投与直後より FCOR に始発した spike が漸次波及す

るか，または全誘導で同時に spike が出現し始め，その後高振幅の spike & wave complex に変り，高頻度に反復出現した。行動でも C-4 が反復し，4例は重積痙攣のため死亡した(図2, 9)。

8) cephalothin·Na

100 μ gの投与では、脳波ならびに行動とも全く変化がみられなかった。320 μ g投与の1例にのみspike & wave complex が観察され、行動はC-3変化を示したが、残り4例には全く異常行動は観察されなかった。1000 μ gでは3例に投与3～5分後頃よりspike がFCOR に始発し、ついで15分後にはspike & wave complex に変わり、そのうち2例では反復して出現した。時間経過とともに頻度は増大した。行動では、C-2 が2例、C-3 が1例認められたが、C-4 に至った例はなく死亡例もみられなかった(図2, 10)。

9) cephapirin・Na

100 μ g 投与の5例中2例には、脳波ならびに行動とも全く変化がなかった(図11)。1例にはspike, 残りの2例では、FCORやHPCに始発したspikeが、その後spike & wave complex の形になって全てのtracing に波及し、反復出現した。行動上はC-0が3例、C-1及びC-3がそれぞれ1例認められた。320 μ g 投与の2例にはFCORに出現するspike, 残りの3例では、全てのtracing でspike & wave complex がほぼ同時に出現し、内2例は反復して出現した。行動上ではC-1, C-2がそれぞれ1例ずつみられたが、残りの3例はC-0であった。1000 μ g 投

与の5例とも、投与3～5分後頃よりspike & wave complex 及びC-4が出現し、その後約30分間にわたり反復した。5例中1例は重積痙攣のため死亡した(図2, 11)。

10) cephadrine 及び cephalexin

この両薬物は、1000 μ g を投与した際でも脳波ならびに行動には全く異常を認めず、痙攣誘発効果が殆んど認められない事が判った(図12, 13)。

(II) 痙攣誘発効果の比較

種々なcephalosporin 系抗生物質の投与後、脳波に出現する痙攣波をより定量的に表現する目的で、score法で採点してdose-response curveを作成し(図14)、このdose-response curveよりED₅₀をLich-field-Wilcoxon法に従って算出した(表2)。この場合、spikeの出現をscore 1, spike & wave complex をscore 2, 反復して出現するrepetition of spike & wave complex をscore 3とした。

脳波で観察する限り、penicillin G よりも強い痙攣波誘発効果を示したのは、cefazolin およびcefotiamで、同程度か若しくはより軽度な痙攣波誘発作用を示したのものにはcephaloridine, ceftazoleがあった。cephapirin及びcefmetazoleのED₅₀はpenicillin G より大きく、両化合物の痙攣誘発効果はpenicillin G より弱

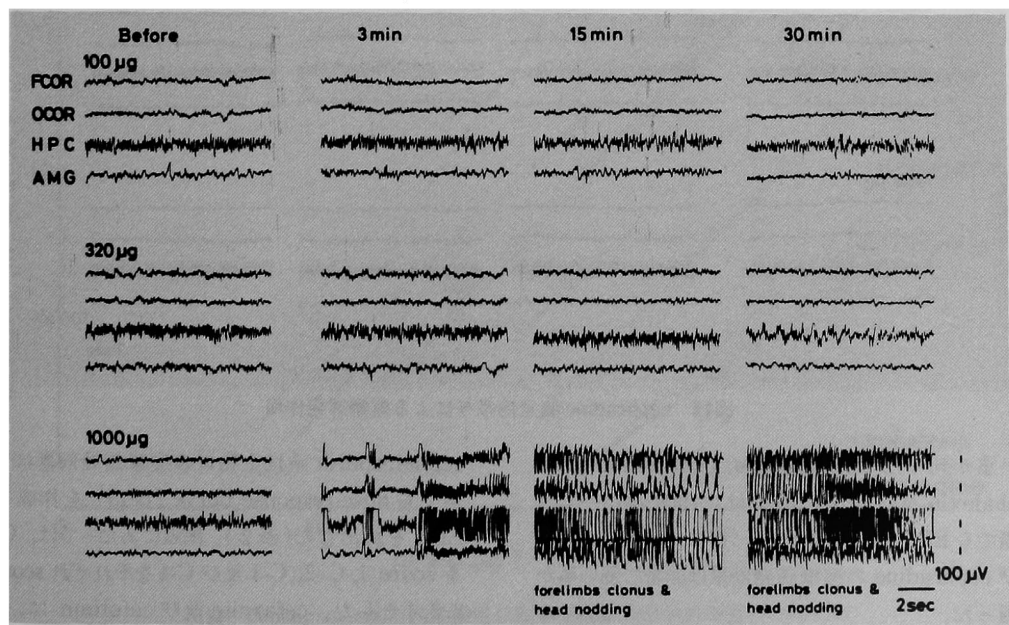


図10 cephalothin 脳室内投与による痙攣誘発作用

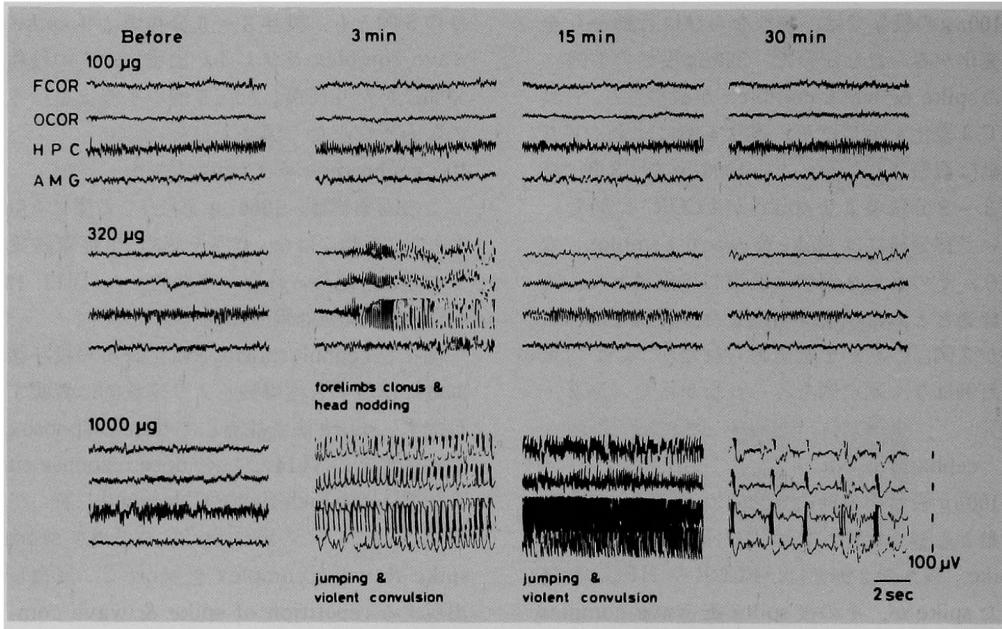


図11 cephalosporin 脳室内投与による痙攣誘発作用

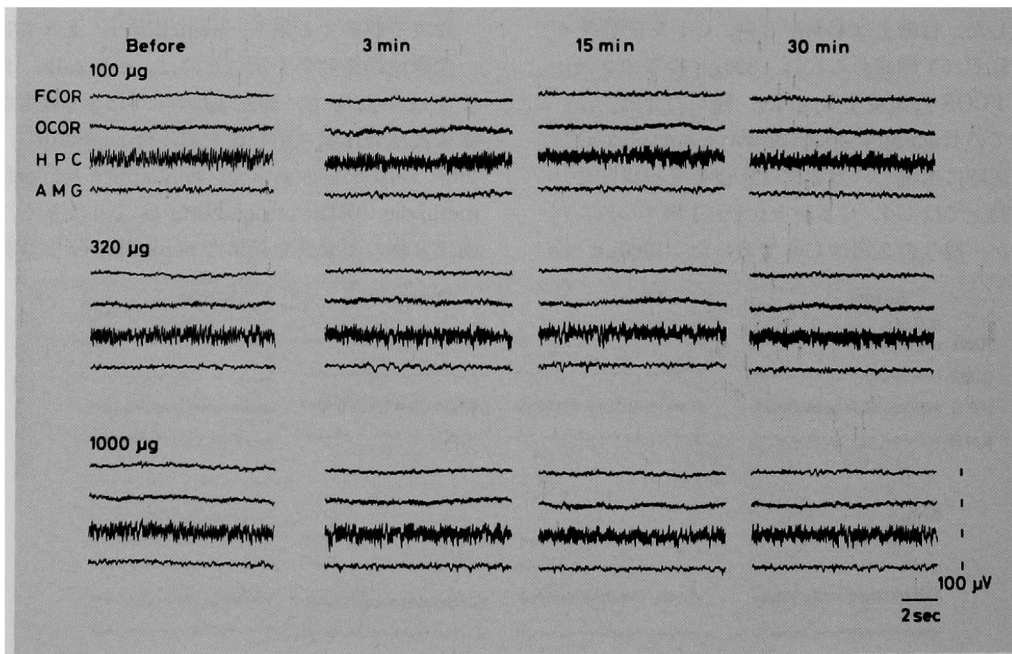


図12 cephradine 脳室内投与による痙攣誘発作用

い事が判った。cephalothin, ceftizoxime, cephalixin 及び cephradine は、1000 μ g 投与した際でも ED₅₀ は算出されず、特に cephalixin 及び cephradine の痙攣誘発効果は非常に弱い事が判った。

一方、行動の変化から観察した際のこれら

cephalosporin 系抗生物質の痙攣誘発効果についても dose-response curve (図15) を作成し、ED₅₀ を算出した(表2)。採点にあたっては、C-1 を score 1, C-2, C-3 及び C-4 をそれぞれ score 2, 3, 4 とした。cefazolin 及び cefotiam は、脳波の場合と同様 penicillin G より強い痙攣誘発

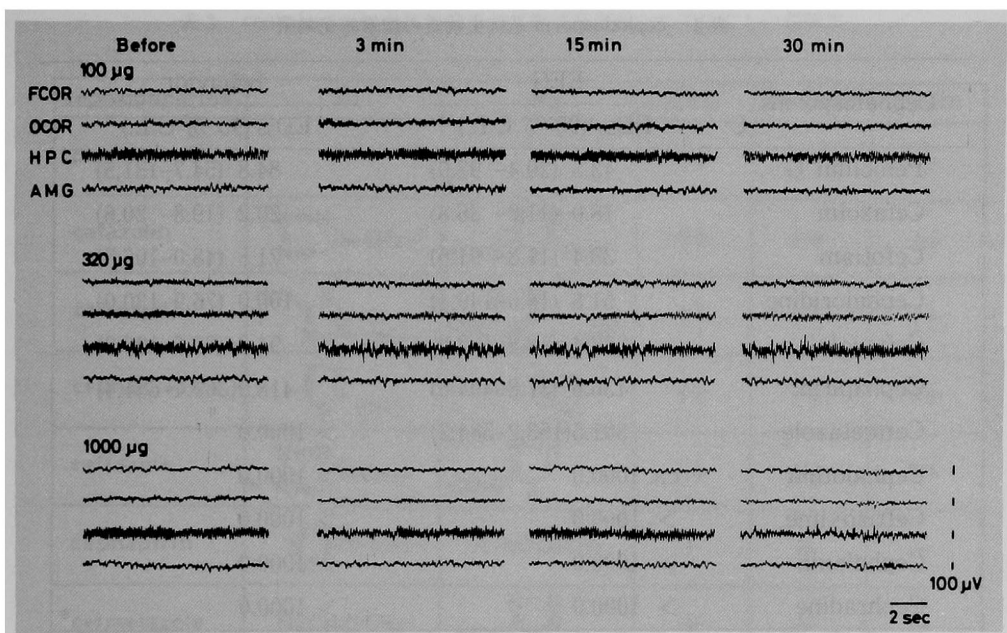


図13 cephalixin 脳室内投与による痙攣誘発作用

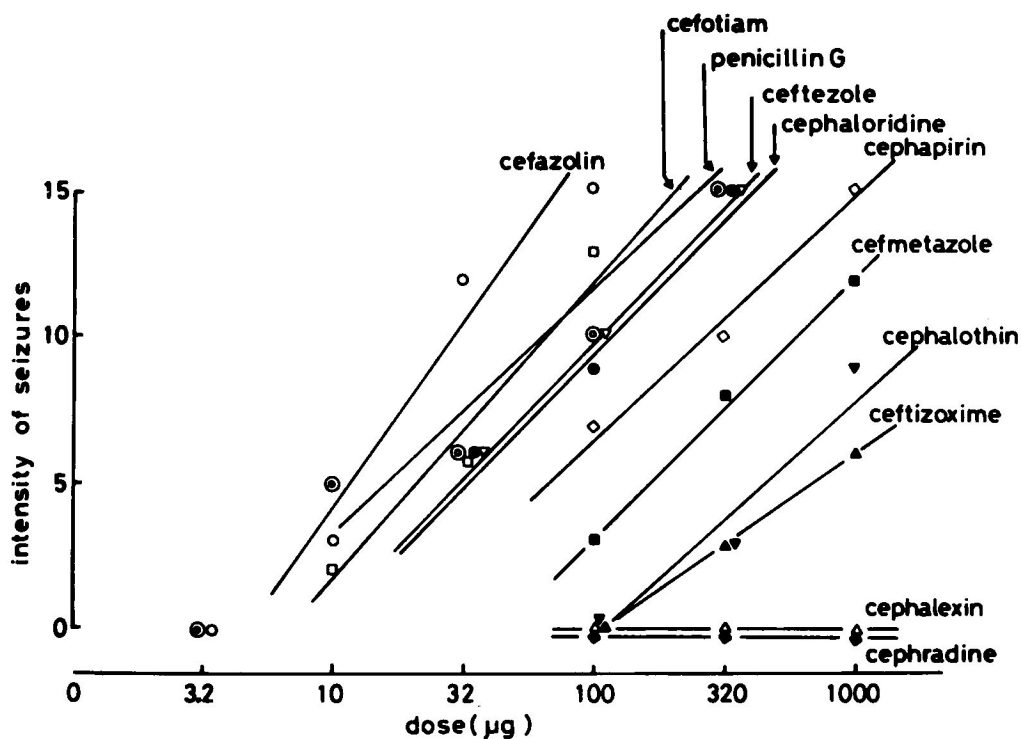


図14 cephalosporin 系抗生物質の痙攣脳波誘発効果の用量—作用曲線

表 2 cephalosporin 系抗生物質の痙攣誘発効果

Cephalosporins C	EEG	behavior
	ED ₅₀ (95 % C.L.)	ED ₅₀ (95 % C.L.)
Penicillin G	43.5 (20.4- 92.9)	84.8 (54.7-131.5)
Cefazolin	18.0 (11.0- 36.8)	20.2 (19.8- 20.6)
Cefotiam	38.4 (11.3- 91.6)	71.5 (48.0-106.5)
Cephaloridine	51.8 (18.0-149.4)	100.0 (76.9-130.0)
Ceftezole	58.4 (18.8-182.0)	94.0 (69.6-126.9)
Cephapirin	136.6 (37.8-494.0)	418.9(269.4-651.4)
Cefmetazole	301.5(153.2-584.2)	> 1000.0
Cephalothin	ca. 1000.0	> 1000.0
Ceftizoxime	> 1000.0	> 1000.0
Cephalexin	> 1000.0	> 1000.0
Cephradine	> 1000.0	> 1000.0

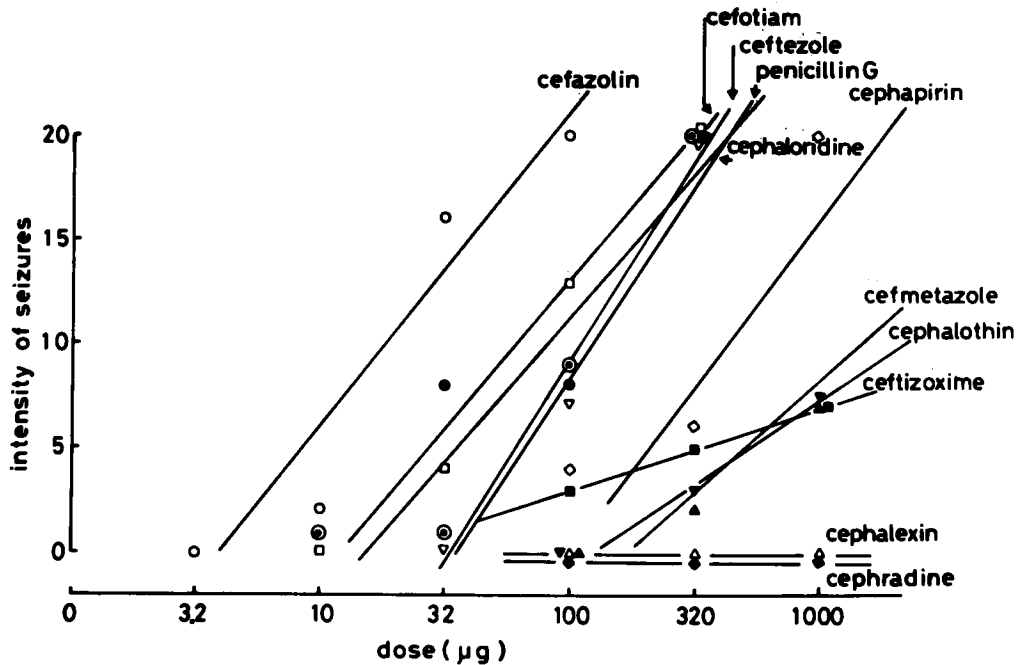


図15 cephalosporin 系抗生物質による痙攣行動誘発効果の用量-作用曲線

表 3 cephalosporin 系抗生物質の痙攣誘発作用と化学構造との相関性

cephalosporins	R1	R2	EEG	behavior	death
penicillin G			++	++	+
cefazolin			++	++	++
cefotiam			++	++	++
cephaloridine			++	++	++
ceftezole			++	++	++
cephapirin			+	+	-
*cefmetazole			+	-	-
cephalothin			±	-	-
ceftizoxime			-	-	-
cephalexin			-	-	-
cephradine			-	-	-

効果を示し、特に前者の場合著明であった。cephaloridine と ceftetzole は、ほぼ同程度の痙攣誘発作用を示したが、その強さは penicillin G よりは僅かに弱かった。cephapirin, cefmetazole, cephalothin, ceftizoxime の順でこれら薬物の痙攣誘発効果は減少した。cephalexin 及び cephadrine は、1000 μ g 投与の際にも痙攣は誘発されなかった。また、penicillin G, cefotiam, cephaloridine 及び ceftetzole の痙攣誘発効果は、行動上の変化に比較して脳波の痙攣波がより少量で出現し、脳波の ED₅₀ はいずれも behavior を指標として算出した ED₅₀ の約 1/2 の用量であった。同様の傾向は、cephapirin 及び cefmetazole の場合にも観察された。cefazolin の痙攣誘発効果は、行動上の変化でも脳波

で調べた際でも ED₅₀ は被検薬物中最も小さく、しかも二つの ED₅₀ 値は接近した値を示した。

考 察

構造式の異なった種々な cephalosporin 系抗生物質を脳室内に投与して、その痙攣誘発効果を調べた結果、penicillin G よりも強い痙攣誘発作用を有する化合物がある反面、ほとんど痙攣誘発作用を示さない化合物も存在する事が判った。表 3 に cephalosporin 系抗生物質の R₁ 及び R₂ 置換基と痙攣誘発作用の強弱について一括して示した。penicillin G より強いが、若しくは同程度の痙攣誘発効果を有する化合物即ち cefazolin, ceftetzole, cefotiam 及び cephaloridine は R₁, R₂ の両置換基とも heterocyclic

ringが導入されている。また、cephapirin, cefmetazole 及び cephalothin のように R₁, R₂ のいずれか一方のみに heterocyclic ring をもっている化合物は、痙攣誘発作用、特に行動上の変化が弱くなった。小林ら¹¹⁾もラットの側脳室内に cefmetazole と cefazolin とを投与した際、痙攣誘発作用は cefazolin の方が約10倍強く、また cefazolin の場合には必ず痙攣行動を伴ったが、cefmetazole の場合には脳波にだけ痙攣波の出現した例が観察された事を報告している。

次に cefazolin と ceftazole を比較してみると、R₁ 置換基は全く同じであるのに対し、R₂ 置換基の thiadiazol 基の 5 位に methyl 基が導入されている cefazolin の方が、導入されていない ceftazole よりも痙攣誘発作用がかなり強い事が判明した。また、cephaloridine と cephalothin を比較してみた場合、R₁ 置換基の 2-thienyl-methyl 基は同じであるが、R₂ 置換基は cephaloridine では heterocyclic ring であり、cephapirin では acetyloxy methyl 基である。従って R₂ 置換基の方が R₁ 置換基よりも痙攣誘発作用とより密接に関連しているものと考えられる。更に、ceftizoxime, cephalixin 及び cephradine のように R₂ 置換基に H または CH₃ 基のような小さい基が導入されている場合には、R₁ 置換基に heterocyclic ring が導入されていても痙攣誘発作用は弱い。この知見も、R₂ 置換基の方が痙攣誘発作用とより密接に関係するという推測を支持する。cefazolin, ceftazole は R₁ 置換基に、cefotiam 及び cefmetazole は R₂ 置換基に tetrazol 基が導入されている。tetrazol 基は 1, 5 の位置を置換すると中枢神経系に対して興奮効果を示す化合物になる事が報告されており¹²⁾、pentetrazol はその代表的な例である。cefotiam 及び cefmetazole は、いずれも 1,5 の位置が置換されているが、cefmetazole の痙攣誘発作用が比較的弱い事、及び pentetrazol を脳室内に投与した場合でも痙攣誘発には 3200 μ g という大量を必要とする事から¹³⁾、tetrazol 基は cephalosporin 系抗生物質の痙攣誘発作用に寄与している可能性は非常に小さいものと考えられる。

Hartesveldt ら⁸⁾は penicillin G の β -lactam 環を破壊した potassium penicillin G penicilloate が痙攣誘発効果を示さない事から β -lactam 環が penicillin G の痙攣誘発作用と関連があると述べている。cephalosporin 系抗生物質の場合には、 β -lactam 環のみを開裂するのは比較的困難であり、開環した化合物の痙攣誘発効果に就ては検討されていない。しかし、cephalexin や cephradine のように殆んど痙攣誘発効果を示さない化合物もあるので、他の置換基がもつ程大きい関与はないものと考えられる。

また、Hartesveldt ら⁸⁾は penicillin G 誘導体の中でその構造式に NH₂ 基を有するいわゆる両性化合物である ampicillin, 6-aminopenicillanic acid 及び potassium 6-aminopenicillanic acid は痙攣誘発作用が非常に弱いか若しくは、全く欠如する事を報告している。cephalosporin 誘導体の中でその構造式内に NH₂ 基を有するのは cefotiam, ceftizoxime, cephalixin 及び cephradine である。ceftizoxime, cephalixin 及び cephradine の痙攣誘発作用は非常に弱いが、これらの化合物は前述の如く、R₂ 置換基に分子量の小さな基が導入されており、また cefotiam は cefazolin に次いで強い痙攣誘発効果をもつ化合物である。従って、cephalosporin 系抗生物質の場合には、penicillin 誘導体とは異なって NH₂ 基を有する両性化合物が必ずしも痙攣誘発作用が弱いという見解は当てはまらないように思われる。

真下ら¹⁴⁾は、黄色ブドウ球菌47株及び大腸菌14株を用い、日本化学療法学会標準法に従って平板希釈法で cefazolin, cephaloridine, cephalothin 及び cephalixin の最小発育阻止濃度(MIC)を測定したところ、黄色ブドウ球菌に対する抗菌力は cephalothin が最も強く、次いで cefazolin, cephaloridine が同程度で並び、cephalexin が最も弱かった事を報告している。また、大腸菌に対するこれら抗生物質の抗菌力の強さを比較した際、cephaloridine, cefazolin, cephalothin, cephalixin の順序であった事を報告している。痙攣誘発作用は、これら4種の化合物の中では cefazolin が一番強かった。Kojo ら¹⁵⁾は、ampicillin 耐性の大腸菌に対する cef-

tizoxime, cefotiam, cefmetazole 及び cefazolin の抗菌力を調べた結果, ceftizoxime が最も強く, 次いで cefotiam, cefazolin, cefmetazole の順序であったと報告している. ceftizoxime は, 痙攣誘発作用の非常に弱い化合物である. この知見は, 痙攣誘発作用の強弱と抗菌力の強さとの間には, 全く相関性がない事を強く示唆しているものと考えられる.

本研究で痙攣誘発作用の強い化合物としては, cefazolin, cefotiam, cephaloridine 及び ceftazole である事が判明した. しかし, これら薬物の臨床における投与量が少なければ, 中枢神経系に到達する薬物の濃度も当然低くなるので, 副作用はそれ程考慮しなくてもよいはずである. しかし, cefazolin の1日量は1000mg (i.v. or i.m.), cefotiam の場合500~2000mg (i.v.), cephaloridine は500~5000mg (i.v. or i.m.), ceftazole は500~4000mg (i.v. or i.m.) という大量である. ラットと人間では, 血液—脳関門の通過の難易に差があると考えられるが, このような大量の抗生物質を投与する事は時としてかなりの危険を伴う事が予想される. この点の可能性については今後更に研究を進めたい.

結 語

数種の cephalosporin 系抗生物質を無麻酔, 無拘束のラット側脳室内に投与し, それらの痙攣誘発効果を脳液と行動変化の面から検討するとともに, その構造—活性相関について考察した.

1) penicillin G とほぼ同程度かもしくは幾分強い痙攣誘発作用を有する cephalosporin 系抗生物質には cefazolin, cefotiam, cephaloridine 及び cephalirin があり, これらの化合物は R₁ 置換基, R₂ 置換基ともに heterocyclic ring で置換されていた. いずれも 100 μ g/head 以上の用量を投与した際, spike & wave complex が反復出現し, 激しい全身痙攣が観察された.

2) R₁ または R₂ 置換基のいずれか一方のみに heterocyclic ring をもつ化合物, 即ち, cephalirin, cefmetazole 及び cephalothin の痙攣誘発効果は, R₁ 及び R₂ のいずれにも heterocyclic ring をもつ化合物より弱かった.

3) ceftizoxime, cephalixin 及び cephradine のように R₂ に H または CH₃ 基のような分子量の小さい基をもつ化合物は, 痙攣誘発作用を全く欠如するか若しくは非常に弱かった.

謝 辞

本論文の要旨は, 昭和56年5月10日第10回日本口腔外科学会中国, 四国地方会(岡山), 昭和56年6月6日第59回日本薬理学会近畿部会(徳島), 昭和56年10月30日第26回日本口腔外科学会総会(横浜), において発表した.

本稿を終るにあたり, 御指導, 御校閲を賜った岡山大学歯学部西嶋克巳教授ならびに薬学部田坂賢二教授に深謝致します.

文 献

1. Newton, G.C.F. and Abraham, E.P.: Cephalosporin C, a new antibiotic containing sulphur and D- α -amino adipic acid. *Nature* 175, 548, 1955.
2. 伊藤 宏: 第62章—細菌の感染に対して用いられる薬物—V, 薬理学, 栄光堂, pp.499. 東京, 1978.
3. Weinstein, L., Lerner, P.I. and Chew, W.H.: Clinical and bacteriologic studies of the effect of "massive" doses of penicillin G on infections caused by gram-negative bacilli. *N. Engl. J. Med.*, 271, 525—533, 1964.
4. Conway, N., Beck, E. and Somerville, J.: Penicillin encephalopathy. *Postgrad. Med. J.* 44, 891—897, 1968.
5. Edmonds, H.L., Stark, L.G. and Hollinger, M.A.: The effects of diphenylhydantoin, phenobarbital, and diazepam on the penicillin-induced epileptogenic focus in the rat. *Exp. Neurol.* 45, 377—386, 1974.

6. Stark, L.G., Edmonds, H.L. and Keesling, P.: Penicillin-induced epileptogenic foci I: Time course and the anti-convulsant effects of diphenylhydantoin and diazepam. *Neuropharmacology* **13**, 261–267, 1974.
7. Gerald, M.C., Massey, J. and Spadaro, D.C.: Comparative convulsant activity of various penicillins after intracerebral injection in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* **25**, 104–108, 1973.
8. Hartesveldt, C.V., Petit, T.L. and Isaacson, R.L.: Epileptogenic effects of several penicillins and penicillin-related compounds in rat neocortex. *Epilepsia* **16**, 449–455, 1975.
9. de Groot, J.: The rat forebrain in stereotaxic coordinates. *Trans. Royal Neth. Acad. Sci.* **52**, 1–41, 1959.
10. Krieg, W.J.C.: Accurate placement of minute lesions in the brain of the albino rat: *Qurt. Bull. Northwest. Univ. Med. School, Chicago* **20**, 199–208, 1946.
11. 小林晋作, 上岡利春, 熊倉清次, 岩田宣芳, 小池博之, 高木 弘: CS-1170 の一般薬理作用, *Chemotherapy* **26**, 115–126, 1978.
12. 島本暉朗, 山本 巖, 森田雅夫, 高木 博: II. 中枢神経系に作用する薬物, **6**, 中枢神経興奮薬, 薬理学, 医学書院, pp. 218, 東京, 1964.
13. Kamei, C. and Tasaka, K.: Personal communications.
14. 真下啓明, 加藤康道, 齊薬 玲, 桜庭喬匠, 田中一志, 松井克彦, 出内秀人, 矢島 戢, 中山一朗, 富沢鷹須美, 松本義考: cefazolin の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* **18**, 544–551, 1970.
15. Kojo, H., Nishida, M., Goto, S. and Kuwahara, S.: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria, and its stability to β -lactamase *Antimicrob. Agents Chemother.* **16**, 549–553, 1979.

**Epileptogenic action of cephalosporins in rats and its
structure-activity relationship.**

Part 1.

Nobuyuki IKEGAMI

Department of Oral Surgery, Okayama University Dental School

(Director: prof. K. Nishijima)

Stainless-steel electrodes were implanted stereotaxically into the hippocampus and amygdala and screw electrodes were fixed in the frontal and occipital skull of male Wistar rats. A cannula guide was also implanted in the right lateral ventricle. Ten days after operation, unanesthetized rats were placed in an observation box and electroencephalograms were recorded before and after intraventricular injection of the test drugs. Behavioral changes were observed simultaneously. When the epileptogenic properties of 10 cephalosporins and penicillin G as the reference drugs were compared, cefazolin was definitely more potent than penicillin. At doses higher than 32 $\mu\text{g}/\text{head}$, cefazolin provoked tremendous epileptiform activity; "spike and wave complex" appeared in close session in all tracings for more than 30 min and severe convulsion were observed with this repeatedly. Cefotiam was a little bit stronger than penicillin; both ceftazidime and cephaloridine were almost equipotent and their activities were slightly weaker than penicillin. No epileptogenic signs or behaviors were observed in the EEGs after 1000 $\mu\text{g}/\text{head}$ of cephalexin and cephadrine. Cephapirin, cefmetazole, cephalothin and ceftizoxime caused some epileptogenic symptoms but less markedly, diminishing the activity in this order both in EEGs and the behavioral signs between active and inert drugs. The compounds with two different heterocyclic rings substituted at position 7 of the beta-lactam ring and at position 3 of the dihydrothiazine ring (R_2) of 7-aminocephalosporanic acid were potent in producing epileptogenic signs both in EEGs and behaviors. While the compounds with a heterocyclic ring substituted at either position of 7-aminocephalosporanic acid were less potent. The compounds such as cefixime, cephalexin and cephadrine which had a small group substituted at R_2 produced almost no epileptogenic activity.