

Cefamandole の一般薬理作用(1) :

中枢神経系および神経・筋接合部におよぼす影響

山本 研一・松下 亨

塩野義製薬株式会社研究所

マウス、ラット、イヌ、カエルを使用し、Cefamandole を単回および反復投与したときの中枢神経系、神経筋接合部におよぼす影響を Cephalothin, Cefazolin と比較検討した。

Cefamandole をマウスに単回投与した場合には、3,000 mg/kg 筋注で軽度な体温下降、自発運動の減少、強化麻酔作用が認められた以外には、その他の中枢作用試験ではまったく作用は認められず、7 日間の反復投与でも単回投与の場合とほぼ同様の結果であった。

Cefamandole をラットに 1,000 mg/kg 静注してもカタレプシー作用は認められず、脊髄反射にも変化はみられなかった。また、ラットに 6,000 mg/kg、イヌに 2,000 mg/kg まで投与した脳波パターンによる解析でも著しい変化はほとんど認められなかった。ラット、カエルを用いた神経・筋接合部におよぼす影響の検討では、ラットに 2,000 mg/kg 静注で軽度の抑制、カエルに 10^{-3} g/ml で Ach による収縮をわずかに増強した。

Cefamandole で認められた以上の成績を Cephalothin, Cefazolin と比較すると、ほとんどの試験項目において Cefazolin の作用が最も強く、次いで Cephalothin となり、Cefamandole の作用が最も弱いという成績が得られた。

結 言

Cefamandole sodium (CMD) はアメリカの Eli Lilly 社にて開発された Cephalosporin 誘導体の抗生物質で、グラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲の優れた抗菌作用スペクトラムを示すことが報告されている¹⁻³⁾。

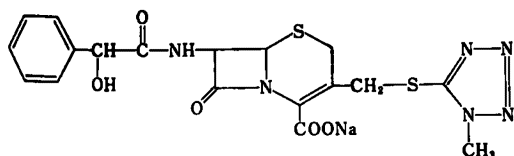
本報告は薬物の安全性を確認する立場から、CMD の中枢神経系に対する影響、神経・筋接合部への影響を検討したものである。

実 験 材 料

1. 使用薬物

CMD の化学構造式を Fig. 1 に示す。対照薬物には Cephalothin sodium (CET) (ケフリン, Eli Lilly・塩野義製薬) と、Cefazolin sodium (CEZ) (セファメジン, 藤沢薬品) を用いた。各薬物とも使用直前に生理的食塩液にて 250 mg/ml の濃度に溶解し、実験の内容により適時これを希釈して使用した。投与経路は *in vitro* の実験を除いてほとんど静脈内投与であるが、一部筋肉内および皮下投与の実験も行なった。

Fig. 1 Chemical structure of CMD



2. 実験動物

体重 20~35 g の雄性 SLC-ddy 系マウス、体重 200~400 g の雄性 SLC または JCL-Wistar 系ラット、体重 7~9 kg の雌性 Beagle 犬、およびトノサマガエルを使用した。

実験方法および実験結果

I. 一般症状観察

各薬物を単回投与した後、経時的ならびに経日的に粗大行動上の変化を観察した。小動物の行動変化観察では IRWIN⁴⁾ の、イヌの観察では山本ら⁵⁾ の方法に従った。

1. マウス

CMD 200~1,000 mg/kg の筋肉内投与で、接触刺激に対する hyperesthesia, vocalization および、用量が増えるに従って軽度の挙尾、筋弛緩が認められた。5,000 mg/kg i.m. では筋弛緩のみが著明となり、敏捷性の低下、体温の軽度の下降等も認められた。静脈内投与の実験では、400 mg/kg の用量で上述したような hyperesthesia, vocalization が軽度に認められた。1,200~3,000 mg/kg i.v. の高用量で観察された変化は、筋弛緩、歩行失調、散瞳、眼瞼下垂、体温下降等であるが、その程度は 3,000 mg/kg の用量によっても、軽度~中等度であった。CET, CEZ の作用もほぼ CMD と同様であるが、CEZ 大量 (3,000 mg/kg) の静脈内投与で間代性・強直性痙攣が発現し、4 例中 1 例の死亡例があった (Table 1)。

Table 1 Effects of CMD, CET and CEZ on gross behavior in mice by single administration

Drug (mg/kg)		CMD						CET						CEZ					
		i.v.			i.m.			i.v.			i.m.			i.v.			i.m.		
		400	1,200	3,000	200	1,000	5,000	400	1,200	3,000	200	1,000	5,000	400	1,200	3,000	200	1,000	5,000
Consciousness from behavior	Alertness (decrease)		±	±			±		±	±			±		±	+			±
	Sedateness		±	+			±		±	+			±		±	±			±
	Hypersensitivity	±			±	±	±				±	±	±	±	±		±	±	±
	Ataxia				±														
Somatic behavior	Abnormal posture			+															
	Muscle relaxation		±		±	±	+				±	±	+	±	±	+	±	±	+
	Straub tail					±													±
	Vocalization by touch	±			±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±		±	±	±
	Convulsions															++			
Autonomic behavior	Myosis		±												±	±			
	Ptosis		±	+				±	+	++			+	±	+				
	Lacrymation															±			
	Salivation															+			
	Hypothermia						±									±			±
	Piloerection			±	±											±			
Mortality		0/4	0/4	0/4	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/5	0/5	0/5	0/4	0/4	1/4	0/5	0/5	0/5

Blanked column : None ± : Slight + : Moderate ++ : Marked

Table 2 Effects of CMD, CET and CEZ on gross behavior in rats by single administration

Drug (mg/kg)		CMD						CET						CEZ					
		i.v.			i.m.			i.v.			i.m.			i.v.			i.m.		
		400	1,200	3,000	300	1,200	5,000	400	1,200	3,000	300	1,200	5,000	400	1,200	3,000	300	1,200	5,000
Consciousness from behavior	Alertness (decrease)		±	+					±	+					±				
	Sedateness		±	+			±		±	+			±		±				
	Hypersensitivity												±				±		
	Ataxia			+			+		±	+			±			+		±	+
	Abnormal posture		+	++			+~++		±				++			+			
Somatic behavior	Muscle relaxation		±	+	±	±~+	+~++	~±	+	+	~±	~±	++		±	+	±	+	++
	Straub tail			+											±	++			
	Vocalization by touch				+	+					±	±	±		+	+	+	+	+
	Tremor																		++
	Twitches																		++
Autonomic behavior	Convulsions													+~++	++				++
	Opisthotonus-like			++															
	Myosis		±	±	±	±			±	+				±	±	+			
	Writhing			++						+						++			
	Lacrymation			±												+			++
Mortality	Salivation															+			++
	Diarrhea				±	±	+	±					++			+	±	±	+
	Hypothermia																+		
	Piloerection			±													±		
		0/4	0/4	4/5	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	3/4

Blanked column : None ± : Slight + : Moderate ++ : Marked

2. ラット

CMD 300~1,200 mg/kg 筋肉内投与でみられる症状は、ほぼマウスと同じで、接触刺激に対して vocalization を示し、軽度~中等度の筋弛緩が認められた。マウスに比してこの行動変化の持続は長く、2 日後でもまだ認められた。5,000 mg/kg i. m. で 30 分後から鎮静、筋弛緩、歩行失調等が発現しはじめ、作用強度も強く、4 例中 2 例では約 6 週間持続する歩行失調が観察された。CET, CEZ もほぼ同様の作用を示した。しかし、CEZ を 5,000 mg/kg 筋注すると約 1 時間後から激しい間代性・強直性痙攣が全例に発現し、4 例中 3 例は死亡した。400~1,200 mg/kg の静脈内投与により、3 薬物とも、ほぼ同様の症状、すなわち軽度~中等度の敏捷性の低下、筋弛緩が認められた。3,000 mg/kg の静注で、どの薬物についても、後弓反張または間代性・強直性痙攣が生じ、死亡例もみられた (Table 2)。

3. イヌ

よくなった Beagle 犬を使用、左または右の前腕正中皮静脈内に外径 2 mm のシリコンチューブをあらかじめ留置しておき、自動注入ポンプ (シャープ, Mp-25) を用いて薬液を徐々に注入するとほとんど動物の行動に影響を及ぼすことなく、長時間にわたって静脈内に注射が可能である。すなわち、毎分 1 ml の速度で静脈内投与した場合、CMD 1,000 mg/kg まで、CET 500 mg/kg までの用量では体性機能、自律機能に全く変化はなかった。CMD 2,000 mg/kg, CET 1,000 mg/kg 投与で、ケージ内を歩き回る等やや落ち着きを失い、口のまわりを盛んになる行動がみられた後、数回嘔吐が発現した。注入後 CMD の場合は、直ちに安静状態に復するが、CET では約 90 分後に落ち着きを取り戻した。この 2 薬物に比して CEZ は 100 mg/kg の用量ですでに口のまわりをなめはじめ、嘔吐の発現は 200 mg/kg 以上の用量で認められた。500 mg/kg の投与例では注入中の嘔吐発現に加えて、注入終了 30 分後位から数回の間代性痙攣が発現し、166 分後に死亡した。

毎分 5 ml の速度で静脈内へ注入した場合も観察された主な変化は悪心と嘔吐であり、毎分 1 ml の速度による実験に比してこれらの症状が特に強くあらわれるということはなかった。ただ、CMD 1,000 mg/kg の用量でも嘔吐がみられるようになった。いずれの場合も、嘔吐発現は、薬物注入中に限られた。

イヌ行動変化観察の結果を Table 3 に、薬用量と嘔吐発現時間、回数との関係を Fig. 2 にまとめた。注入開始後最初の嘔吐が発現するまでに摂取された薬物量を mg/kg で換算表示すると、毎分 1 ml の速度で注入した場合 CMD=740~1,016 mg/kg, CET=267 mg/kg, CEZ=

118~289 mg/kg となり、毎分 5 ml で注入した場合には CMD=655~930 mg/kg, CET=577 mg/kg, CEZ $\leq$ 200 mg/kg となった。嘔吐発現を指標にした副作用では、CMD が最も弱い。

II. 単回投与による中枢神経系への影響

1. 体温への影響

25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C に温度調節された飼育室で、1 群 8 匹のマウスの直腸温を、薬物投与後経時的に測定した。筋肉内投与では、1,200 mg/kg の用量で 3 薬物とも影響を与えなかった。3,000 mg/kg で投与後 15~60 分に有意 ($p < 0.01$) な体温下降が認められた。CMD 1,200 mg/kg, CET, CEZ 600 mg/kg の用量の静脈内投与では変化はないが、CET, CEZ 1,200 mg/kg の投与で 5~10 分後に体温が下降した (Fig. 3)。

2. 強化麻酔作用

1 群 10 匹のマウスを用いた。CMD, CET, CEZ 投与後 Thiopental-Na 35 mg/kg を静脈内投与し、深麻酔時間が 10 分以上に延長した場合を強化麻酔作用ありと判定した。筋肉内投与の場合、CMD の前処置時間は 30 分、CET, CEZ の場合は 15 分とし、静脈内投与の実験では、3 薬物とも 5 分前に与えた。

どの薬物も 600 mg/kg の筋肉内、静脈内投与で、強化麻酔作用を示さなかった。筋肉内投与で 3,000 mg/kg, 静脈内投与で 1,200 mg/kg の用量まで増量すると軽度の作用が認められるようになる (Table 4)。

3. 自発運動

SVENSSON & THIEME⁹⁾ の原理に基づく Animex activity meter で実験を行なった。5 分間の運動量が 90~200 カウントを示すマウスを選び、筋注後 15 分、または静注後 5 分で観察箱に入れ、5 分間隔で 30 分間の運動量を測定した。1 群 8 匹とした。600 mg/kg の筋注、300~600 mg/kg の静注で自発的運動量に変化はないが、用量を増すと減少する傾向がみられた (Fig. 4)。

4. 回転棒試験

1 群 10 匹のマウスを用いた。毎分 4 回の速度で回転している棒上に動物をのせ、2 分以内に落下したとき筋弛緩または協調性運動能力の低下ありと判定した。600~3,000 mg/kg の筋注、300~1,200 mg/kg の静注で、ほとんど作用は認められなかった。

5. 懸垂試験

1 群 10 匹のマウスを用いた。高さ 30 cm の水平に張った直径 1 mm の針金にマウスを両前肢で把握させ、10 秒以内に後肢を針金にかけることが出来なかった場合を、筋弛緩等の作用があったと判定した。600~3,000 mg/kg の筋注、300~1,200 mg/kg の静注で 3 薬物とも

Fig. 2 Time course in appearance of nausea and vomitings caused by CMD, CET and CEZ in Beagle dogs

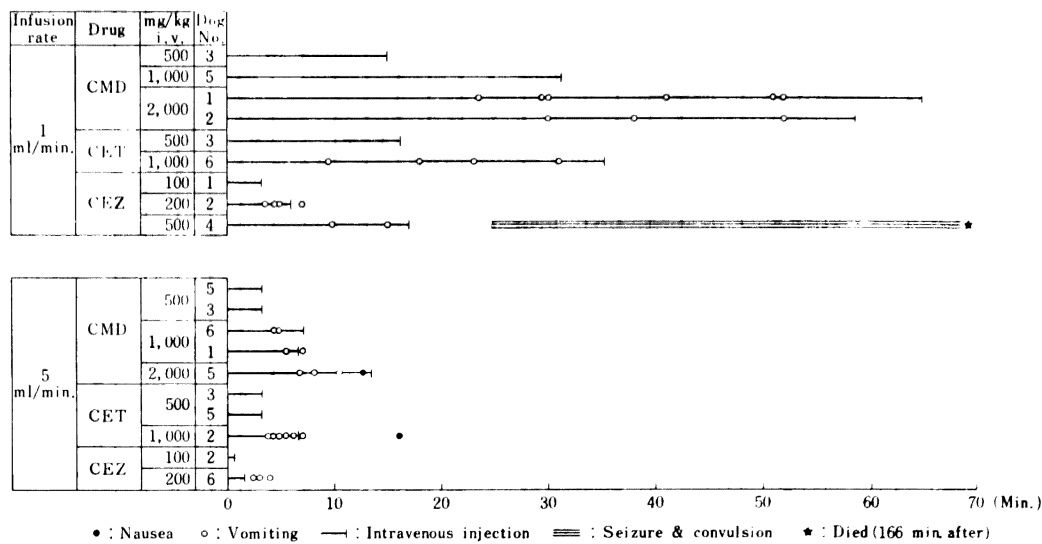


Fig. 3 Effects of intravenously administered CMD, CET and CEZ on rectal temperature of mice

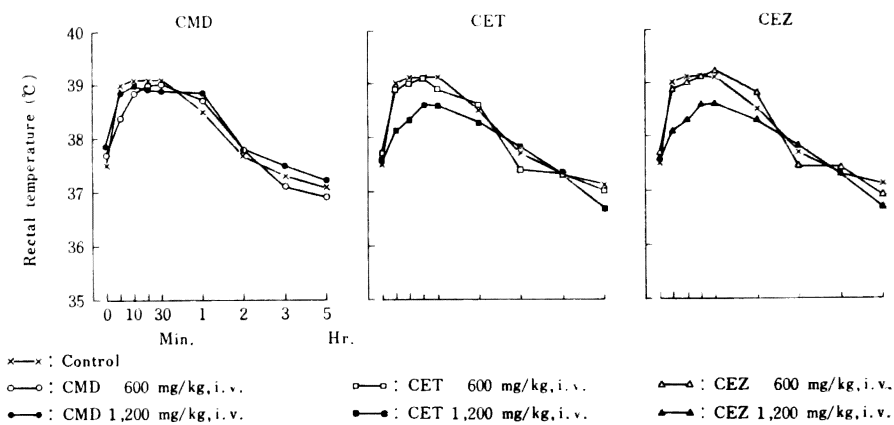


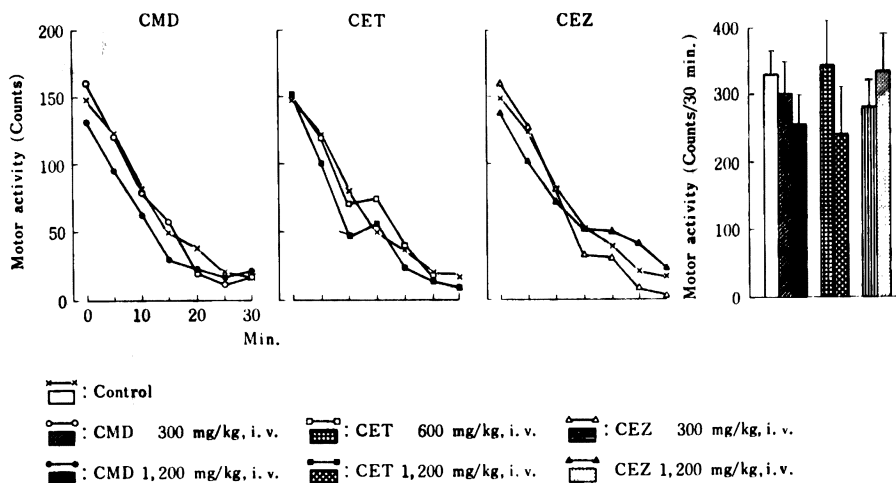
Table 4 Effects of CMD, CET and CEZ on potentiated narcosis in mice by single intravenous administration

Drugs	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of mice	Time after treatment	Recovery time from narcosis	Potentiated narcosis (%)
Control (No-treated) (Saline)	—	10	—	4 min. 14 sec. ± 27 sec.	0
	—	10	5 min.	4 min. 07 sec. ± 20 sec.	0
CMD	300	10	5 min.	4 min. 41 sec. ± 24 sec.	0
	600	10	5 min.	5 min. 32 sec. ± 19 sec. **	0
	1,200	10	5 min.	8 min. 13 sec. ± 55 sec. **	20
CET	300	10	5 min.	5 min. 14 sec. ± 25 sec.	0
	600	10	5 min.	5 min. 47 sec. ± 31 sec. *	0
	1,200	10	5 min.	12 min. 52 sec. ± 2 min. 50 sec. **	50
CEZ	300	10	5 min.	4 min. 31 sec. ± 16 sec.	0
	600	10	5 min.	5 min. 21 sec. ± 30 sec.	0
	1,200	10	5 min.	6 min. 23 sec. ± 29 sec. **	0

Thiopental-Na 35 mg/kg, i.v.

Significant difference from control * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Fig. 4 Effects of intravenously administered CMD, CET and CEZ on spontaneous motor activities of mice



無作用であった。

6. 立直り反射試験

1 群 10 匹のマウスを用いた。30 cm の高さから仰臥姿勢で落下させ、着地姿勢の異常の有無を観察した。3 薬物とも 600~3,000 mg/kg の筋肉内、300~1,200 mg/kg の静脈内投与で作用を示さなかった。

7. 抗痙攣作用

1 群 10 匹のマウスを用いた。50 mA, 0.2 sec. による電撃痙攣、Pentylenetetrazol (85 mg/kg, s. c.) による痙攣に対して、3 薬物とも 600~3,000 mg/kg 筋注、300~1,200 mg/kg 静注の用量で抗痙攣作用を示さなかった。

8. 痙攣誘発作用

1 群 10 匹のマウスを使用した。5 mA, 0.2 sec. の電撃ショックまたは 50 mg/kg の Pentylenetetrazol 投与による 10% 以内の痙攣作用が、薬物筋注 15 分、静注 5 分後に増強されるかどうかを調べた。CEZ を除き他の薬物には、600~3,000 mg/kg 筋注、300~1,200 mg/kg の静注の用量で、痙攣増強はみられなかった。CEZ 3,000 mg/kg 筋注で 40% の電撃痙攣、30% の Pentylenetetrazol 痙攣が、1,200 mg/kg 静注で 40% の電撃痙攣、30% の Pentylenetetrazol 痙攣がそれぞれ観察された。

9. 鎮痛作用

3.5 mg/kg s.c. の Morphine を用いた modified HAPFNER 法と、0.6% 酢酸による writhing 法で、1 群 10 匹のマウスを用いて鎮痛作用を調べたが、3 薬物とも、600~3,000 mg/kg 筋注、300~1,200 mg/kg 静注の用量で無作用であった。

10. カタレプシー作用

10 週令以上の雄性 JCL-Wistar ラットを用いた。3~9 cm の高さの台に片方の前肢をのせてカタレプシー作用の有無を調べたが、3 薬物とも 1,000 mg/kg 静注の用量で作用は認められなかった。

11. 脊髓反射への作用

体重 300 g 以上の SLC-Wistar ラット（雄性）を Pentobarbital で麻酔し、常法に従って脊髓を露出し、L₆ または S₁ の後根刺激による単、多シナプス反射を、同側および対側の L₆ 前根より記録した。3 薬物とも 1,000 mg/kg の用量を静脈内投与したが、単および多シナプス反射に著変は認められなかった (Fig. 5)。

12. 条件回避反応

体重 400 g 前後の、SIDMAN 型条件回避を学習している SLC-Wistar ラットを用いた。1 群 4 匹とし、5 秒毎に床から電撃ショックを与え、ラットが box 内のレバーを押すとショックが 30 秒遅延するスケジュールで

Fig. 5 Effect of 1,000 mg/kg i. v. of CMD on rat spinal monosynaptic reflex and polysynaptic reflex activities

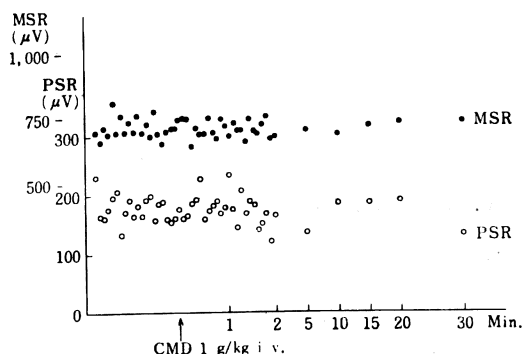
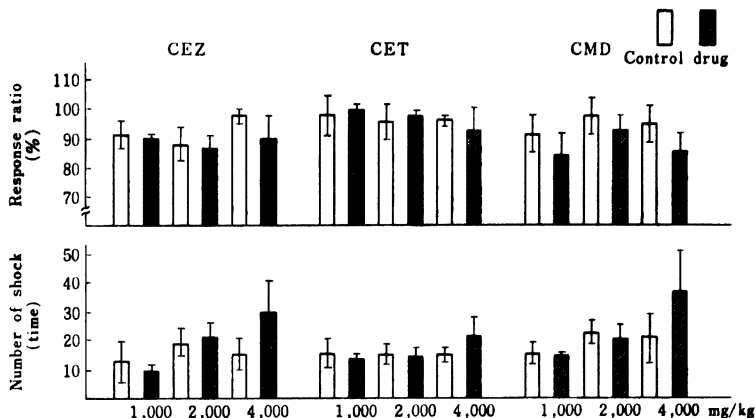


Fig. 6 Effects of CMD, CET and CEZ on lever pressing and number of shock in the Sidman-type avoidance test



実験を行なった。本実験では 1,000~4,000 mg/kg の皮下投与を行なった。1,000~2,000 mg/kg の用量では、投与後 6 時間と、24 時間目の反応に著変は認められないが、4,000 mg/kg の用量で、CMD と CEZ に反応数（レバー押し回数）の軽度の減少と、それに伴う被ショック数の増加が観察された（Fig. 6）。

Ⅲ. 反復投与による中枢神経系への影響

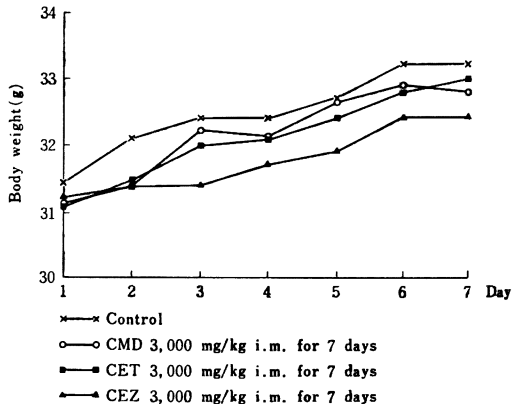
マウスに各薬物を 7 日間連続筋肉内投与し、体重、体温の変化、強化麻酔作用、回転棒試験、痙攣誘発作用の項目について調べた。各実験方法は単回投与の項で述べた方法に準ず。用量は、600 および 3,000 mg/kg/day とした。3,000 mg/kg の連続投与でも Fig. 7 に示す様に、体重増加に有意な変化は生じなかった。600 および 3,000 mg/kg 投与による体温の変化を 7 日間記録して Fig. 8 に示す。毎日、ほぼ同様の変化が観察された。回転棒試験も毎日薬物投与後 15, 30, 60 分の 3 回行なったが、7 日間の経過からみて、特筆すべき変化はなく、3,000 mg/kg 投与群で時々 10% 程度の作用が散見されるにすぎなかった。強化麻酔および、痙攣誘発作用は、最終薬物投与（7 日目）後に、単回投与の項で述べたのと同じ方法に従って検討を行なった。600 および 3,000 mg/kg による強化麻酔作用は CMD=20, 90%；CET=0, 90%；CEZ=0, 50%であった。また、痙攣誘発作用では CEZ 3,000 mg/kg 群で電撃および Pentylene-tetrazol 痙攣が、20%の動物群に発現した。

Ⅳ. 脳波による中枢作用解析

1. 実験方法

体重 260~320 g の雄性 SLC-Wistar ラット 23 匹および体重 7.4~8.9 kg の雌性 Beagle 犬 6 匹を使用した。ラットの脳波導出には、直径 0.15mm の不銹鋼針金

Fig. 7 Body weight changes during repeated administration of CMD, CET and CEZ in mice



で作った極間 0.4mm の双極電極を用い、De Groot⁷⁾ の脳図譜に従って扁桃核 (AMY), 海馬 (HIP) に挿入した。新皮質前頭領 (FC) からの脳波誘導には、同一針金で作った極間 1.5mm の双極電極を用いた。他に頸筋筋電図用電極、眼球運動記録用電極を植え込んだイヌの脳波導出には、直径 0.25mm の不銹鋼針金で作製した極間 0.4 mm の双極電極を用いた。これを Lim, *et al.*⁸⁾ の脳図譜に従って AMY, HIP, 外側膝状体 (GL), 中脳網様体 (RF) にそれぞれ挿入した。新皮質運動領 (ANT. SIG.) からの脳波誘導のために、直径 1mm の銀玉双極電極（極間 3mm）を硬膜上に置いた。ラット、イヌとも手術後少なくとも 2 週間以上経過したものを実験に用いた。実験は無麻酔・無拘束下で、ラットの場合は一因子計画、イヌの場合はラテン方格型交又実験計画に従って行なった。薬物はラット背部皮下に、イヌでは前腕正中皮静脈、または、予め小伏在静脈内に挿入したポリエチ

Fig. 8 Rectal temperature changes during repeated administration of CMD, CET and CEZ in mice

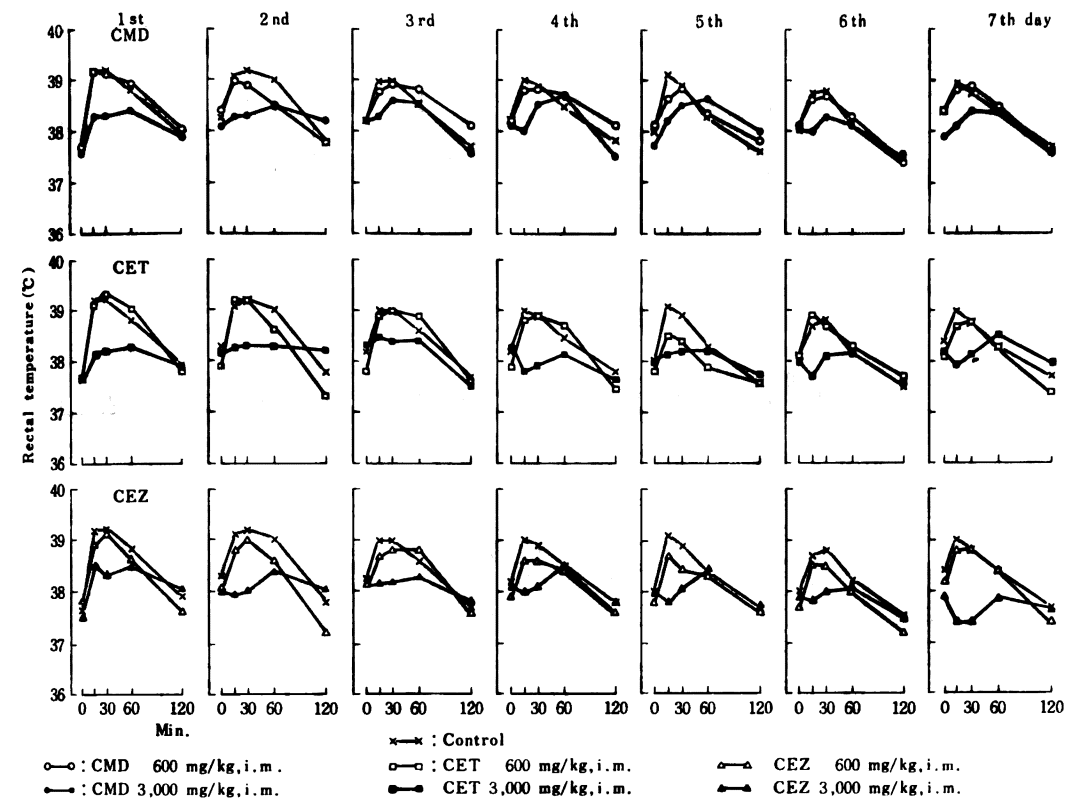


Fig. 9 EEG patterns after subcutaneous injection of 6,000 mg/kg of CMD in the rat

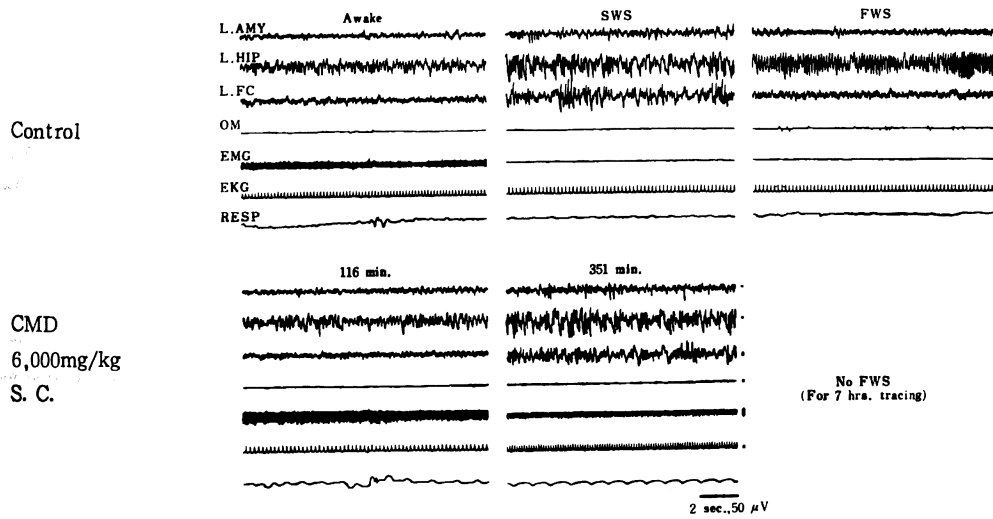


Fig. 10 Modification of sleep-wakefulness cycles caused by subcutaneous injection of 6,000 mg/kg of CMD in the rat

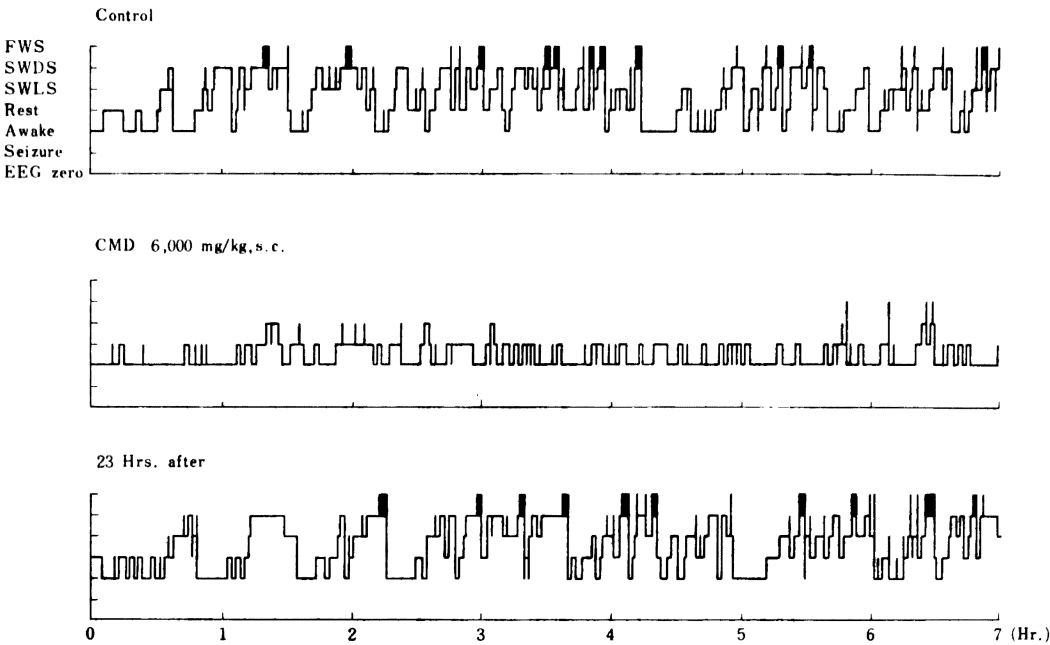


Fig. 11 EEG patterns after subcutaneous injection of 5,000 mg/kg of CEZ in the rat

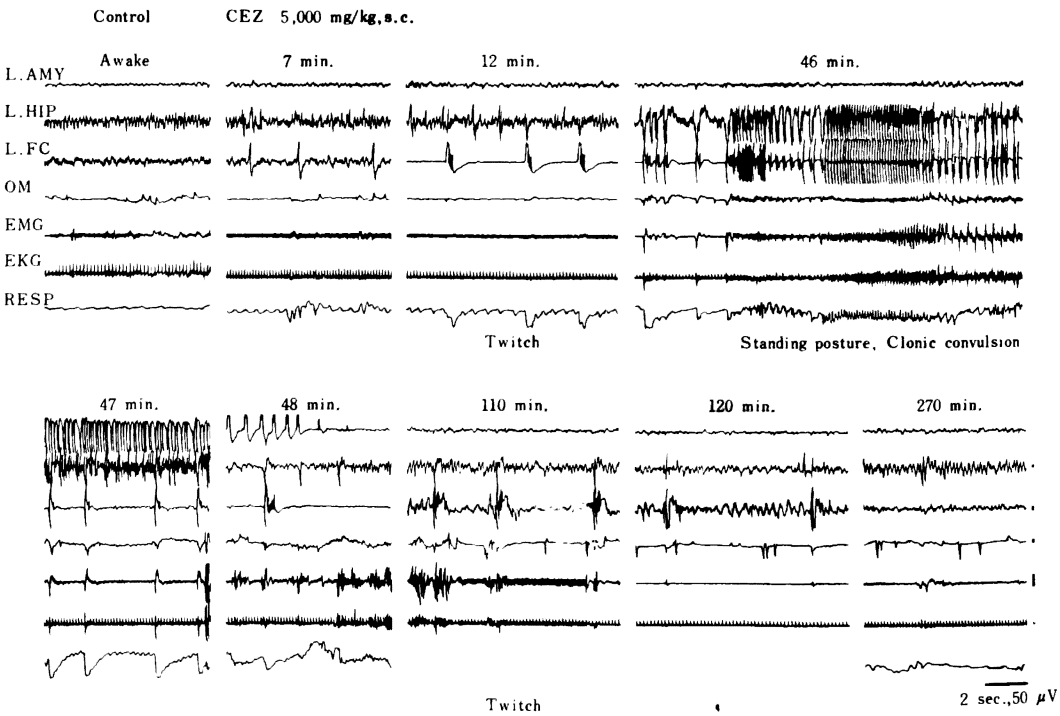


Fig. 12 Modification of sleep-wakefulness cycles caused by subcutaneous injection of 5,000 mg/kg of CEZ in the rat

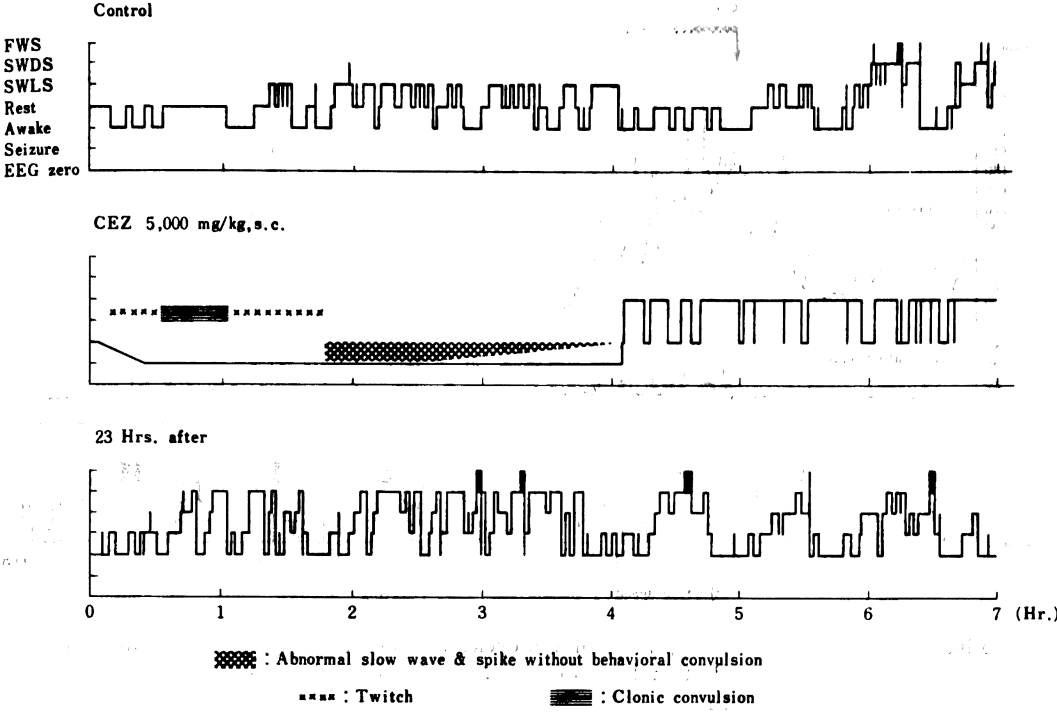


Table 5 Effects of CMD, CET and CEZ on sleep-wakefulness cycle in the rat with indwelling brain electrodes

Group (No. of rats)	Pooled control (23)	CMD (mg/kg, s.c.)		CET (mg/kg, s.c.)		CEZ (mg/kg, s.c.)	
		1,200 (3)	6,000 (7)	1,200 (2)	6,000 (3)	1,000 (3)	5,000 (5)
Awake/Total recording time	58.0 ± 2.4	45.7	87.7 ± 3.8	52.2	91.0	51.4	- *
SWS/Total recording time	38.0 ± 2.0	50.4	12.2 ± 3.8	41.5	9.0	43.1	- *
FWS/Total recording time	3.6 ± 0.6	3.9	0.1 ± 0.1	6.2	0	5.5	- *
FWS/Total sleep	7.5 ± 1.0	7.1	0.4 ± 0.3	12.5	0	10.7	- *

SWS : Slow wave sleep FWS : Fast wave sleep * : Repetitive seizure discharge
Each value obtained from seven hours EEG tracing

レンチューブへ1 ml/min. または5 ml/min. の速度で与えた。

2. ラット

静穏な環境下で、9 : 00~17 : 00 の連続8時間脳波記録を行ない、睡眠覚醒周期におよぼす薬物の影響を観察した。

CMD, CET 1,200 mg/kg, CEZ 1,000 mg/kg では、各脳波水準のパターンに著変はない。いずれの場合も徐波 (SWS) および速波睡眠 (FWS) が増加し、傾眠傾向を示した。CMD 6,000 mg/kg で認められた最も著しい変化は FWS の欠如で、7 例中 5 例において投与 7 時間の観察で全く出現しなかった。この他、SWS の徐

波成分と紡錘群発の減少が認められた (Fig. 9, 10)。CET 6,000 mg/kg でも FWS, SWS の欠如が著しい。これらの変化は 2 日目に消失し、ほぼ正常の睡眠覚醒周期を回復する。一方、CEZ では 5,000 mg/kg 投与の一例では、6 分後頃から ANT. SIG. にスパイクが現れ始め、10 分後には twitch を伴うようになり、HIP にもスパイクが生じた。27 分後から全般性の発作発射が発現し、42 分後から間代性痙攣が発現した。痙攣はその後数回発現した。7 時間の観察中特異な眼球運動もみられた (Fig. 11, 12)。5 例中 1 例では、37 回間代性痙攣をくりかえした後脳波は平坦化し、呼吸、心搏動の順に停止し、死亡した。睡眠・覚醒周期に対する3薬物

Fig. 13 Modification of sleep-wakefulness cycles and heart and respiratory rates caused by infusion of 2,000 mg/kg of CMD at a rate of 1ml/min. in the Beagle dog

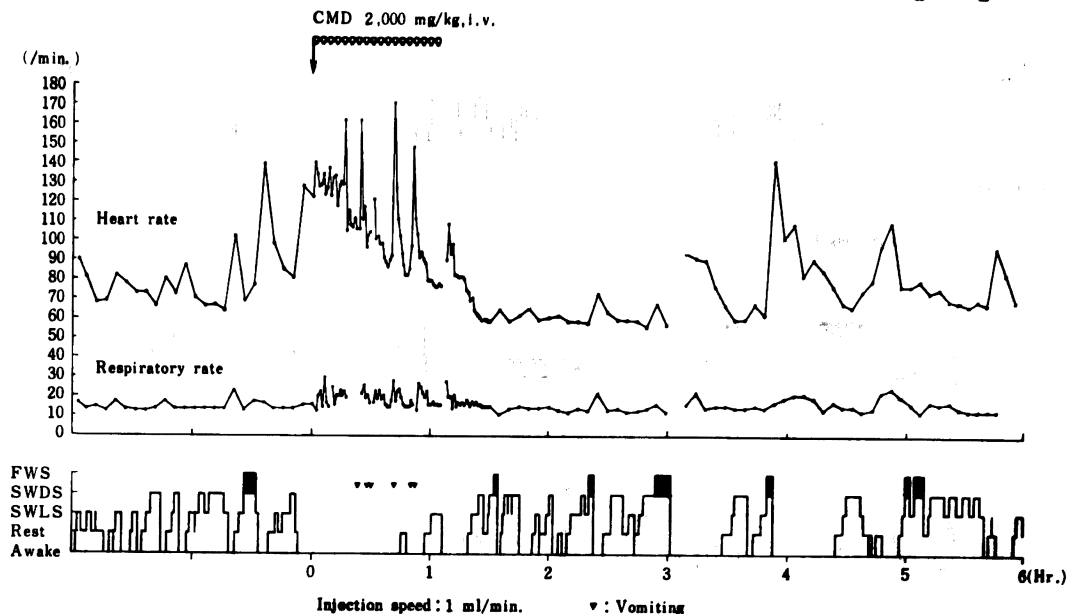
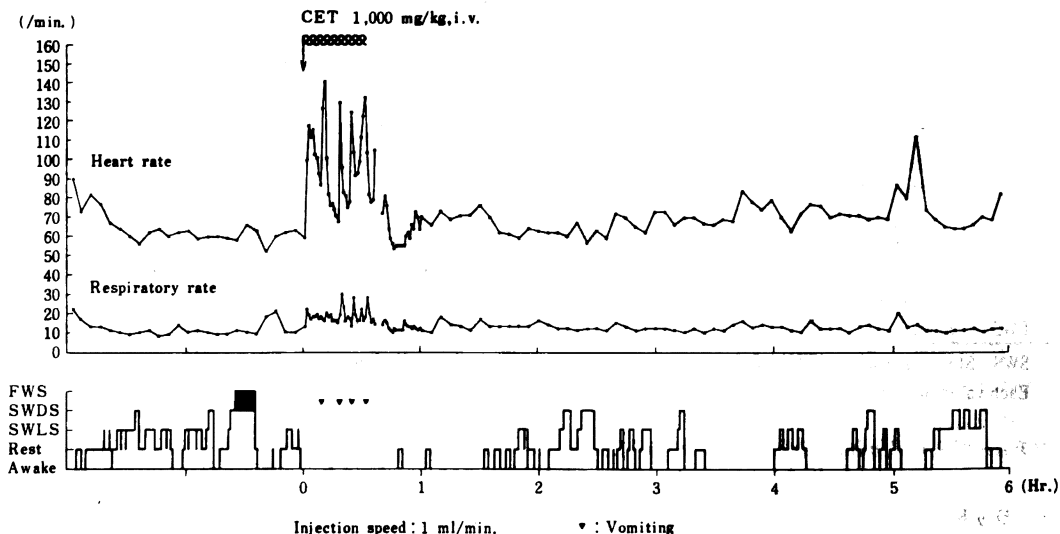


Fig. 14 Modification of sleep-wakefulness cycles and heart and respiratory rates caused by infusion of 1,000 mg/kg of CET at a rate of 1ml/min. in the Beagle dog



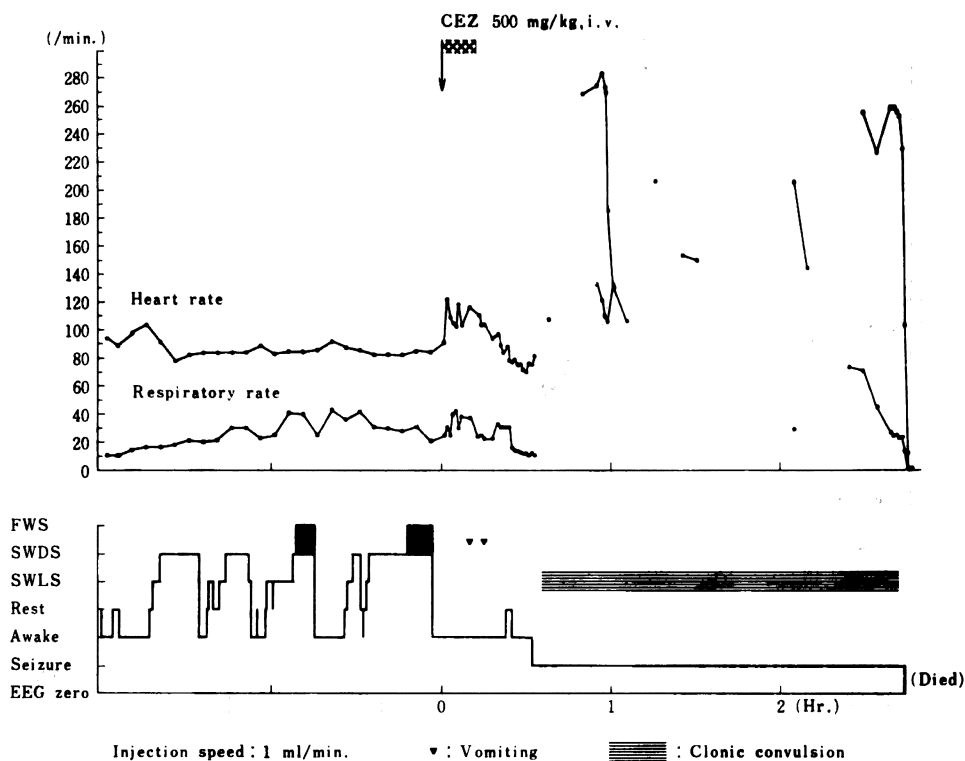
の影響をまとめて Table 5 に示した。

3. イヌ

毎分 1 ml の速度で注入した場合、CMD 500, 1,000 mg/kg の用量では、心搏数、呼吸数、脳波パターンにはほとんど変化はない。2,000 mg/kg に用量をあげると行動変化として嘔吐が発現した。嘔吐は薬物注入中にみられ、その直前に、心搏動は対照時の最高が 138 /min. であったのが 171 /min. にまで増加した。呼吸数も同

様に、34 /min. の対照時の最高に比して 83 /min. にまで増加した。脳波パターンは注入中覚醒的になったが、注入後は自律系機能とも、直ちに正常パターンに回復した (Fig. 13)。CET では 1,000 mg/kg の投与で嘔吐がみられるとともに、注入中の心搏数、呼吸数の増加が認められた。脳波パターンは注入中および注入後覚醒的になり、投与後 6 時間の記録中 FWS が欠如した (Fig. 14)。CEZ では 200 mg/kg の投与で嘔吐が発現した。

Fig. 15 Modification of sleep-wakefulness cycles and heart and respiratory rates caused by infusion of 500 mg/kg of CEZ at a rate of 1 ml/min. in the Beagle dog



注入中の心搏数, 呼吸数の増加はあるが, 脳波パターンには特に変化はない。しかし, 500 mg/kg に用量を増すと注入中の嘔吐, 心搏数と呼吸数の増加に加えて, 注入後 30 分頃から間代性痙攣が発現した。脳波パターンは, 注入後 16 分頃から著しく賦活され, ANT. SIG. から発作発射が発現し, 30 分頃に全般性の発作発射に移行した (Fig. 15)。

毎分 5 ml に注入速度を上げて実験した結果は, 用量的にやや少ない所で, 上述したのと大体同様の変化が観察された。CMD 500 mg/kg で, 心搏動数, 呼吸数の増加を示す例もあり, 1,000 mg/kg で嘔吐がみられるようになる。1 例で注入後著しく覚醒的となり, 約 4 時間, FWS が出現しなかった (Fig. 16)。CET も 500 mg/kg で自律機能の変化がみられはじめ, 1,000 mg/kg で嘔吐が発現した。脳波パターンには著変を認めなかった。CEZ では 200 mg/kg で注入中の変化が著明にみられ, 嘔吐も発現した。脳波パターンは投与直後覚醒的になったが, 20 分後頃から正常の睡眠・覚醒周期に回復した。

V. 神経・筋接合部への影響

1. ラット

8~10 週令の雄性 SLC-Wistar ラットを用いた。Pentobarbital と Urethane で麻酔し, 坐骨神経を露出し出来るだけ中枢側で切断し, 0.1 Hz, 1 msec. で supramaximal の強さの矩形波で電気刺激したときに生じる腓腹筋の収縮を, 圧トランスデューサーを介して等尺性に記録した。また, d-Tubocurarine で完全に神経・筋接合部を遮断しておいた腓腹筋を直接刺激して生じる収縮も実験対象とした。薬物は, 1,000, 2,000 mg/kg の用量を, 一側外頸静脈内に挿入したポリエチレンチューブを介して与えた。

3 薬物とも 1,000 mg/kg ではほとんど作用を示さない。2,000 mg/kg の CET, CMD で投与 5~10 分間に, 10~15% 程度の軽度の抑制が認められた (Table 6)。筋直接刺激の実験でも, 2,000 mg/kg の用量で 10% 以内の抑制が認められた。

2. カエル

トノサマガエルを断頭, 脊髓破壊後直ちに左右 2 片の腹直筋を切り出し, 95% O₂ + 5% CO₂ ガスで飽和された RINGER 液の bath 中に吊し, Acetylcholine

Fig. 16 Modification of sleep-wakefulness cycles and heart and respiratory rates caused by infusion of 1,000 mg/kg of CMD at a rate of 5 ml/min. the Beagle dog

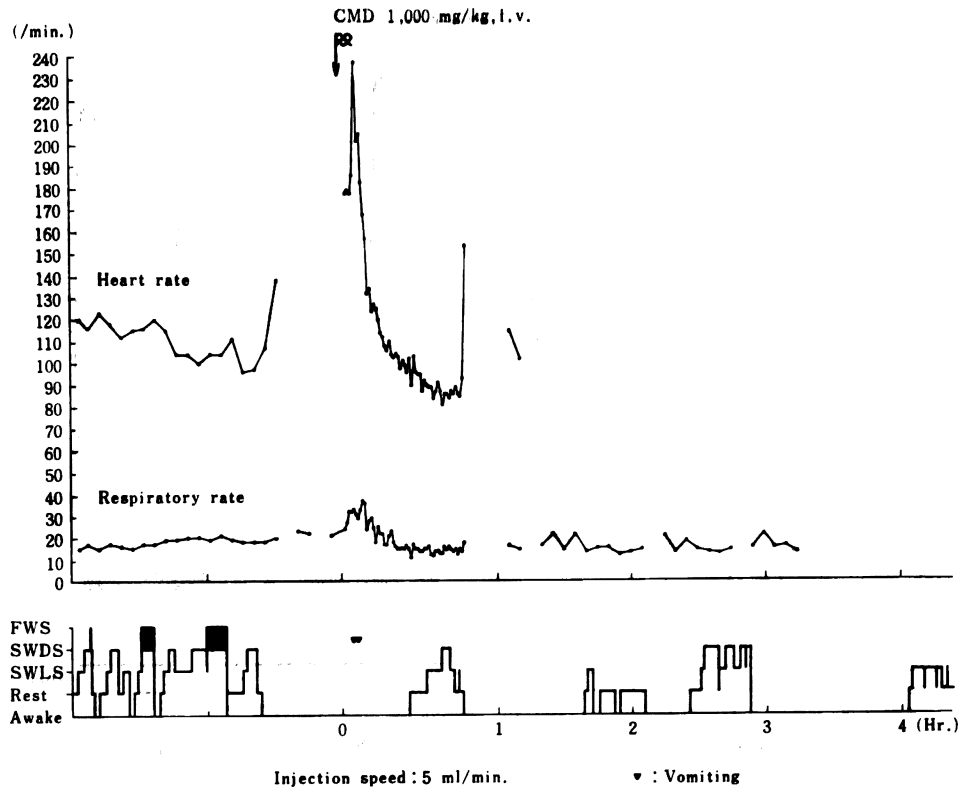


Table 6 Effects of CMD, CET and CEZ on the neuromuscular junction in the gastrocnemius muscle of the rat

Compound	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of cases	% of control			
			5 min.	10 min.	15 min.	30 min.
CET	1,000	5	97.3 ± 1.4	96.3 ± 1.3	97.7 ± 0.7	
	2,000	5	87.1 ± 2.7	84.0 ± 3.6	89.1 ± 7.4	
CEZ	1,000	5	92.3 ± 4.4	92.4 ± 4.8	91.9 ± 5.8	
	2,000	5	94.6 ± 1.1	94.7 ± 0.7	94.2 ± 1.2	
CMD	1,000	5	96.3 ± 0.7	95.3 ± 0.8	93.9 ± 1.1	93.9 ± 1.4
	2,000	6	89.4 ± 4.2	89.9 ± 4.2	92.4 ± 3.9	95.1 ± 3.4

Table 7 Effects of CMD, CET and CEZ on Ach-induced contraction of m. rectus abdominis of the frog

Compound	Concn. (g/ml)	% of control
CET	5 × 10 ⁻⁴	105.0 ± 5.2*
	10 ⁻³	119.8 ± 8.1
CEZ	5 × 10 ⁻⁴	116.7 ± 2.2
	10 ⁻³	123.4 ± 2.2
CMD	5 × 10 ⁻⁴	99.3 ± 6.7
	10 ⁻³	118.2 ± 5.3

* Standard error

(Ach) 2×10⁻⁶ g/ml による収縮に対する影響を観察した。薬物を 3 分間作用させてから Ach を投与し、薬物処置前後の収縮高を比較した。

3 薬物とも 5×10⁻⁴ g/ml 以下の濃度では、全く Ach の作用に影響を与えなかった。10⁻³ g/ml になると多少 Ach による収縮が増強される傾向にあり、特に CEZ で最も著しかった (Table 7)。

考 察

CMD を急性的に大量投与したときの副作用を監視す

Table 8 Comparative ranking list of CMD, CET and CEZ on the central nervous system

Item of experiment		Species	Route	CMD	CET	CEZ
Acute toxicity	1) Mortality (LD ₅₀)	M	i.m.	0	1	2
		M	i.v.	1	2	3
		R	i.m.	0	1	2
		R	i.v.	2	1	3
	2) Histological findings	M	i.m.	0	2	1
		M	i.v.	2	0	0
		R	i.m.	0	0	0
		R	i.v.	1	2	2
Total score				6	9	13
Single dose	3) Behavioral change	M	i.m.	1	2	2
		M	i.v.	2	1	3
		R	i.m.	2	2	3
		R	i.v.	3	2	2
		D	i.v.	1	1	3
	4) Hypothermia	M	i.m.	1	2	1
		M	i.v.	0	2	2
	5) Potentiated narcosis	M	i.m.	2	3	2
		M	i.v.	1	2	0
	6) Hypoactivity	M	i.m.	3	2	1
		M	i.v.	1	1	0
	7) Impairment of rotard performance	M	i.m.	1	0	1
		M	i.v.	1	0	1
	8) Inhibition of traction and reflex	M	i.m.	0	0	0
		M	i.v.	0	0	0
	9) Anti-convulsant activity	M	i.m.	0	0	0
		M	i.v.	0	0	0
	10) Induced-convulsant activity	M	i.m.	0	0	2
		M	i.v.	0	0	2
	11) Analgesic activity	M	i.m.	0	0	0
		M	i.v.	0	0	0
	12) EEG	R	S.C.	1	2	3
		D	i.v.	1	2	3
Total score				21	24	31
Repeated dose	13) Weight loss	M	i.m.	0	0	1
	14) Hypothermia	M	i.m.	1	1	1
	15) Potentiated narcosis	M	i.m.	3	3	2
	16) Impairment of rotard performance	M	i.m.	1	1	1
	17) Induced-convulsant activity	M	i.m.	0	0	1
	Total score				5	5

M : Mouse R : Rat D : Dog

The marks of 0 (none), 1 (slight), 2 (moderate) and 3 (marked) indicate order of relative merits.

る目的で行なった実験である。対照薬物として用いた CET の副作用については、MANTEN⁹⁾ による総括、山本ら¹⁰⁾ のイヌによる解析に詳しく、CEZ については人見ら¹¹⁾、NAKANO¹²⁾ の報告に詳細が記載されている。それによれば、静脈炎等の局所刺激作用の他に、発熱、発疹、頭痛、脱力感、悪心、嘔吐等の中枢性副作用の発現が臨床的によく認められ、動物実験ではイヌの嘔吐、CEZ 大量による痙攣等が主な症状である。

マウス・ラットの行動にみられた共通の変化は、3 薬

物とも、先づ、興奮作用、接触刺激に対する hyperesthesia であり、更に用量を上げて 5,000 mg/kg 筋注、1,200~3,000 mg/kg 静注投与を行なうと、初期興奮につづいて鎮静作用、筋弛緩作用、体温下降がみられた。CEZ の場合は、更に間代性、強直性痙攣が発現した。これら急性毒性症状を 3 薬物について比較してみると、マウス・ラットとも CMD が最も弱く、次いで CET、CEZ の順であった。例外的にラット静脈内投与の場合のみ CEZ が弱く、CMD、CET の順となった。各薬物

の急性毒性による致死経過をラットで比較してみると、CMD の静脈内投与で後弓反張～writhing 様行動がみられ、CET 筋肉内投与では一般状態の悪化、静脈内投与では呼吸抑制が生じ、CEZ では間代性・強直性痙攣により死亡した。

一般中枢作用試験でも、3 薬物とも、ほとんど作用を示さなかったが、CEZ で軽度ながら、電撃、Pentylenetetrazol による痙攣を増強した。このように、小動物における CMD の中枢性副作用は、対照薬に比較して同程度かむしろ軽度であると判定出来る。

イヌにおける CMD 投与後の著明な行動変化は、嘔吐の発現と、その直前に認められた心搏数の急速な増加であった。CET の場合（山本¹⁰⁾）と同様に、注入開始後一定の潜時をおいて発現し、注入終了後は認められないことから、薬物が急速にある血中濃度に達することが嘔吐を惹起する一因になっていると考えられる。1 ml/min. の速度で注入して、最初の嘔吐が発現するまでの薬物量を mg/kg に換算してみると、CMD=740~1,016 mg/kg で最も弱く、次いで CET=267 mg/kg であり、CEZ=118~289 mg/kg は最も強い。この順位は 5 ml/min. の速度で注入した場合と同じであった。速度が増せばそれだけ早く高い血中濃度に達するので、嘔吐発現までの時間は 1 ml/min. の場合に比較して短縮する。

ラット脳波パターンの変化からみると、CMD、CET 6,000 mg/kg 皮下投与で、覚醒傾向と速波睡眠の抑制が生じ、その持続は CET で 24 時間以上にわたった例があるので、CMD の作用の方がやや軽度と考えられる。この 2 者に比して、CEZ 5,000 mg/kg 皮下投与では、スパイクの混入や全般性の発作発射が生じ、死亡例も認められたので、中枢性副作用はこの薬物が最も強いと考えられる。イヌにおいても CMD 2,000 mg/kg ではほとんど脳波パターンに変化はないが、CET はその半量で速波睡眠を抑え、CEZ は 500 mg/kg で痙攣例を観察した。すなわち、CMD が最も作用が弱く、CET、CEZ の順になる。

神経・筋接合部への影響は、ラット坐骨神経・腓腹筋標本、カエル腹直筋標本でみた限り、特に 3 者間に有意な作用差はないように思える。ラット腓腹筋の間接的神経刺激による収縮に対してみられた軽度の抑制作用は、筋の直接刺激の実験でも観察されたので、非常に弱いながら、何らかの向筋作用があるのかもしれない。

マウス・ラットおよびイヌから得られた実験成績の主なものをもとにして、各薬物の中枢性副作用の強さを、Table 8 にまとめた。結論として、中枢神経系への影響は CMD が最も弱く、次いで CET となり、CEZ が最も強い。その作用の中には多少質的に異なる所もあると考えられる。

謝 辞

本研究を行なうにあたり御協力をいただいた当研究所神経薬理部門の沢田 亨、吉村弘二、内海静雄、武居秀夫、松原且明、川崎和夫、井上 譲、越田 光、広野 悟、堀内裕一、村田俊治、小玉美佐子の諸氏に深謝いたします。

文 献

- 1) WICK, W. E. & D. A. PRESTON: Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 221~234, 1972
- 2) EYKYN, S.; C. JENKINS, A. KING & L. PHILLIPS: Antibacterial activity of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic compared with that of cephaloridine, cephalexin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3: 657~661, 1973
- 3) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6: 177~182, 1974
- 4) IRWIN, S.: Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 13: 222~257, 1968
- 5) 山本研一、沢田 亨、内藤行雄、城戸良之助: Nitrazepam の中枢作用に関する神経薬理学的研究。脳と神経 21: 488~502, 1969
- 6) SVENSSON, T. H. & G. THIEME: An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. *Psychopharmacologia (Berl.)* 14: 157~163, 1969
- 7) DE GROOT, J.: The rat forebrain in stereotaxic coordinates. N. V. NOORD-Hollandsche Uitgevers Maatschappij, Amsterdam, 1959
- 8) LIM, R. K. S.; C. N. LIU & R. L. MOFFITT: A stereotaxic atlas of the dog's brain. CHARLES C. THOMAS, Springfield, 1960
- 9) MANTEN, A.: Antibiotic drugs, in "Side effects of drugs" Vol. 7, Ed. by L. MEYER and A. HERXHEIMER, Excerpta Medica, Amsterdam, 1972
- 10) 山本研一、内海静雄、沢田 亨、内藤行雄、吉村弘二、越田 光、広野 悟、原田喜男、中野 謙、中谷佳子、河合尚子、吉田 正、亀田康雄、中清水 弘: Cephalothin (CET) の中枢神経系におよぼす影響。Jap. J. Antibiot. 28: 249~262, 1975
- 11) 人見正博、内田精一、熊田重敦: Cefazolin sodium の一般薬理作用。Chemotherapy 18: 522~527, 1970
- 12) NAKANO, H.: Cefazolin sodium, in "Pharmacological and biochemical properties of drug substances" Vol. 1, Ed. by M. E. GOLDBERG, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C., 1977

GENERAL PHARMACOLOGY OF CEFAMANDOLE: EFFECTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND THE NEUROMUSCULAR JUNCTION

KENICHI YAMAMOTO and AKIRA MATSUSHITA

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co. Ltd.

Effects of a large dose of cefamandole sodium (CMD) on the central nervous system and the neuromuscular junction were studied in mice, rats, Beagle dogs and frogs and compared with the corresponding effects of cephalothin sodium (CET) and cefazolin sodium (CEZ).

1. Intramuscular or intravenous injections of large doses of CMD in mice and rats caused a slight hyperesthesia. A near toxic dose produced hypothermia, sedation and muscle relaxation.

2. It was revealed that CMD was without effect in almost all of the pharmacological tests for CNS activities in mice. Only a slight to moderate potentiation of thiopental-Na narcosis, a reduction in spontaneous motor activities and a transient hypothermic effect were observed in mice treated with a dose of 3,000 mg/kg i.m. or 1,200 mg/kg i.v. of CMD.

3. There was no change in rat spinal mono- and polysynaptic reflex activities after intravenous injection of 1,000 mg/kg. In the Sidman avoidance test, lever press responses of the rat were slightly depressed at a dose of 4,000 mg/kg s.c. of the drug.

4. The mouse treated repeatedly with a daily dose of 3,000 mg/kg i.m. for a week showed almost similar symptoms to those after single injections of large doses of CMD.

5. There was no notable change in the EEG patterns of the rat after dosing 6,000 mg/kg s.c., however, an analysis of the wakefulness-sleep cycle of rats revealed that CMD caused a marked increase in the awake stage accompanied by a significant decrease in both slow and fast wave sleep stages. These changes did not last for over two days.

6. The EEG patterns of the Beagle dogs also remained unchanged when a dose up to 2,000 mg/kg was infused into the vein at a rate of 1 or 5 ml/min. The most frequently encountered side effect was vomiting during infusion of the drug. The vomiting always followed a rapid increase in heart and respiration rates. These autonomic changes disappeared immediately after the cessation of the infusion.

7. The effects of CMD on the neuromuscular junctions of the rat and the frog were transient and insignificant.

8. It was concluded that the influences of CMD upon the activities of the central nervous system and the neuromuscular junction were least when compared with those of CET and CEZ.