

## BMY-28100の発痙攣性ならびに臨床的研究

嶋田甚五郎・斎藤 篤・柴 孝也・加地正伸  
堀 誠治・吉田正樹・宮原 正  
東京慈恵会医科大学第二内科\*

新しく開発された非エステル型の経口用セフェム系抗生剤であるBMY-28100につき、臨床効果を検討するとともに、その痙攣誘発の可能性につき検討した。

臨床的には上気道感染及び尿路感染の6例に使用し、全例有効以上であり、とくに副作用の発現を認めず、本剤が臨床的に有用な薬剤である事が示唆された。

一方、本剤の痙攣誘発の可能性につき検討するために、中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられているγ-アミノ酪酸(GABA)の受容体結合に及ぼす本剤の影響を検討した。本剤をはじめとして、セフェム系抗生剤は、濃度依存的にGABA受容体結合を阻害する。その50%阻害濃度値(IC<sub>50</sub>値)は、以下の通りであり、セファゾリン、 $1.3 \times 10^{-3} \text{M}$ ; セファロリジン、 $2.8 \times 10^{-3} \text{M}$ ; BMY-28100、 $2.5 \times 10^{-2} \text{M}$ ; セファレキシン、 $>5 \times 10^{-2} \text{M}$ 、類薬中痙攣誘発能は低い方に属することが示唆された。しかし、高濃度においてはBMY-28100もGABA受容体結合を阻害することにより、痙攣を誘発する可能性が示唆された。

以上の結果より、BMY-28100は臨床的に有用な薬剤と考えられたが、主たる排泄臓器である腎障害時などに安易に長期大量投与された場合には本剤が体内、とくに中枢神経系に蓄積され、痙攣が誘発される可能性が示唆された。

**Key words** : BMY-28100, 経口用セフェム系抗生剤, GABA受容体結合, 痙攣

近年の抗生剤の開発には目覚ましいものがある。BMY-28100は、プリストル・マイヤーズ研究所株式会社で新しく開発された非エステル型の経口用セフェム系抗生剤であり、その分子量は407.45である(Fig. 1)。本剤は従来の同系剤にくらべ、グラム陽性菌に対する抗菌力が優れている。また、薬物動態も良好と報告されている<sup>1)</sup>。

一方、セフェム系抗生剤の副作用としては、過敏反応・消化器症状などが認められる。さらに、以前より、β-ラクタム剤の副作用として、中枢神経系に対する作用のあることが知られている。とくに、大量投与時あるいは腎不全患者に過剰投与した際などに痙攣が誘発されることは古くから知られている<sup>2-7)</sup>。その痙攣発現機序としては、Na<sup>+</sup>の過剰をはじめとする電解質異常などが考えられてきた。しかし、最近になりβ-ラクタム剤の中で、ペニシリン系抗生剤の痙攣誘発機序として、中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられているγ-アミノ酪酸(GABA)の受容体結合に対するβ-ラクタム剤の阻害が指摘され始めた<sup>8)</sup>。

今回我々は、BMY-28100を6症例に使用し、その臨床効果を検討するとともに、セフェム系抗生剤の一つである本剤の痙攣誘発の機序ならびにその可能性につき検

討する目的で、GABA受容体結合に及ぼす本剤の影響を検討した。

## I. 臨床対象、材料及び方法

### 1. 臨床対象

対象症例は、東京慈恵会医科大学第二内科に外来通院中の23~69歳の男性3名、女性3名の計6名であった(Table 1)。

### 2. 試薬

[<sup>3</sup>H] GABA (29.3Ci/mmol)は、New England Nuclearより購入した。BMY-28100(*in vitro*実験用)は、プリストル・マイヤーズ研究所株式会社より供与された。セファゾリン、セファロリジン及びセファレキシンは、シグマ社より購入した。その他の試薬は、analytical gradeを用いた。

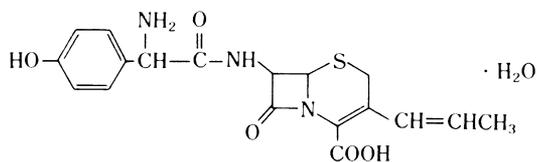


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

\* 港区西新橋3-19-18

### 3. マウス脳シナプス膜の調製

ddyマウス(雄, 体重20-25g)を断頭後, 脳をすばやく取り出し, 0.32M蔗糖液を用いて10%ホモジネートを作成した。そのホモジネートを遠心分離して粗ミトコンドリア画分を得, 脳重量の20倍量の10mMカリウム・リン酸緩衝液(pH7.4)を用い低張処理をした後, Zukinらの方法<sup>13)</sup>により粗シナプス膜を得た。

粗シナプス膜を120mMのNaClを含む10mMリン酸緩衝液(pH7.4)で5回洗浄し, シナプス膜とした。シナプス膜は, 適当量のカリウム・リン酸緩衝液に懸濁し(0.5mg brain/ml), -20℃にて保存した<sup>12)</sup>。

### 4. GABA受容体結合の測定

GABA受容体結合の測定に先立ち, シナプス膜を10mMカリウム・リン酸緩衝液(pH7.4)にて2回洗浄し, 測定に供した。

GABA受容体結合は, [<sup>3</sup>H]GABAのシナプス膜への特異的結合を遠心法により求めた。すなわち, 400 $\mu$ lのカリウム・リン酸緩衝液中に[<sup>3</sup>H]GABA(最終濃度5nM), シナプス膜, 各種薬物を含む反応液を, 4℃, 20分反応させ, 遠心(25,000g, 20分)により反応を停止した。上清を吸引・除去した後, 氷冷した脱イオン水にてすばやく洗浄した。その後, ベレット中に存在する放射能を液体シンチレーションカウンターにより測定した<sup>12)</sup>。

特異的結合は, 全結合(非標識GABA非存在下の結合量)より非特異的結合量(1mM非標識GABA存在下の結合量)を差し引くことにより求めた。非特異的結合量は, 全結合量の21.0 $\pm$ 2.9%であった。

## II. 結 果

### 1. 臨床症例に関する検討

今回本剤を使用した症例は, Table 1に示すように男性3名・女性3名の計6名で, その年齢は23-69歳, とくに基礎疾患を認めなかった。その内訳は, 腺窩性扁桃炎・急性咽頭炎などの上気道炎4例, 無症候性細菌尿・急性腎盂腎炎などの尿路感染症2例であった。本剤の投与量は, いずれも750mg/日(分3)であり, 投与日数は5から7日であった。

臨床効果は全例有効以上で, 著効3例, 有効3例であった。細菌学的には原因菌は2例で分離されているが, 2例とも本剤の投与により菌の消失を見ている。副作用は全例ともに認めず, 臨床検査値の異常も認めなかった(Table 1, 2)。

### 2. BMY-28100のGABA受容体結合に及ぼす影響

GABA受容体結合に及ぼすBMY-28100の影響を, マウス脳シナプス膜を用いて検討した。BMY-28100は, 濃度依存的にGABA受容体結合を阻害した(Fig. 2)。そのGABA受容体結合を50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>値)は, 2.5 $\times$ 10<sup>-2</sup>Mであった(数値は二回の実験の平均を示し, 二回実験間の誤差は10%以内であった)。セフェム系抗生剤であるセファゾリン, セファロリジン, セフェレキシンも濃度依存的にGABA受容体結合を阻害した(Fig. 2)。それらのIC<sub>50</sub>値をTable 3に示した。

## III. 考 按

BMY-28100は, 新しく合成された非エステル型経口セフェム系抗生剤であり, その抗菌スペクトルは, グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にまで及び広いものとなっている。

今回, 我々が経験した6例に関して, 全例有効以上でその有効率は100%であり, 細菌学的にも, 原因菌の分

Table 1. Therapeutic results of BMY-28100

Case no.	Age (year)	Sex	Clinical diagnosis	Isolated organism	Dose (per day)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side-effects
1	69	F	asymptomatic bacteriuria	<i>E. coli</i>	750 mg/3 $\times$ 7	excellent	eradicated	(-)
2	67	F	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	750 mg/3 $\times$ 7	good	eradicated	(-)
3	23	F	lacunar tonsillitis	normal flora	750 mg/3 $\times$ 7	good	inevaluable	(-)
4	33	M	lacunar tonsillitis	normal flora	750 mg/3 $\times$ 7	excellent	inevaluable	(-)
5	47	M	lacunar tonsillitis	normal flora	750 mg/3 $\times$ 7	good	inevaluable	(-)
6	40	M	acute pharyngitis	normal flora	750 mg/3 $\times$ 5	excellent	inevaluable	(-)

Table 2. Laboratory data before and after BMY-28100 administration

Case no.		WBC	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Plts. ( $\times 10^4$ )	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	5,300	450	13.1	22.1	16	12	1.7	18	0.6
	A	5,200	463	13.6	24.0	17	12	1.8	14	0.8
2	B	13,300	419	12.0	26.8	18	13	2.6	16	0.8
	A	4,700	366	10.7	33.6	75	80	3.5	11	0.7
3	B	10,700	482	15.3	22.6	10	9	1.6	9	0.7
	A	5,700	411	13.3	21.3	10	6	1.4	9	0.7
4	B	10,600	528	15.6	29.3	18	20	2.7	10	1.1
	A					20	20	2.3	12	1.1
5	B	10,800	444	14.1	20.6	46	40	4.2	9	1.1
	A	8,700	426	13.3	29.2	16	18	3.3	13	0.9
6	B	13,800	478	14.6	24.6	29	31	2.3	11	0.9
	A	7,600	490	15.0	28.0	23	32	2.5	14	0.9

B : before A : after

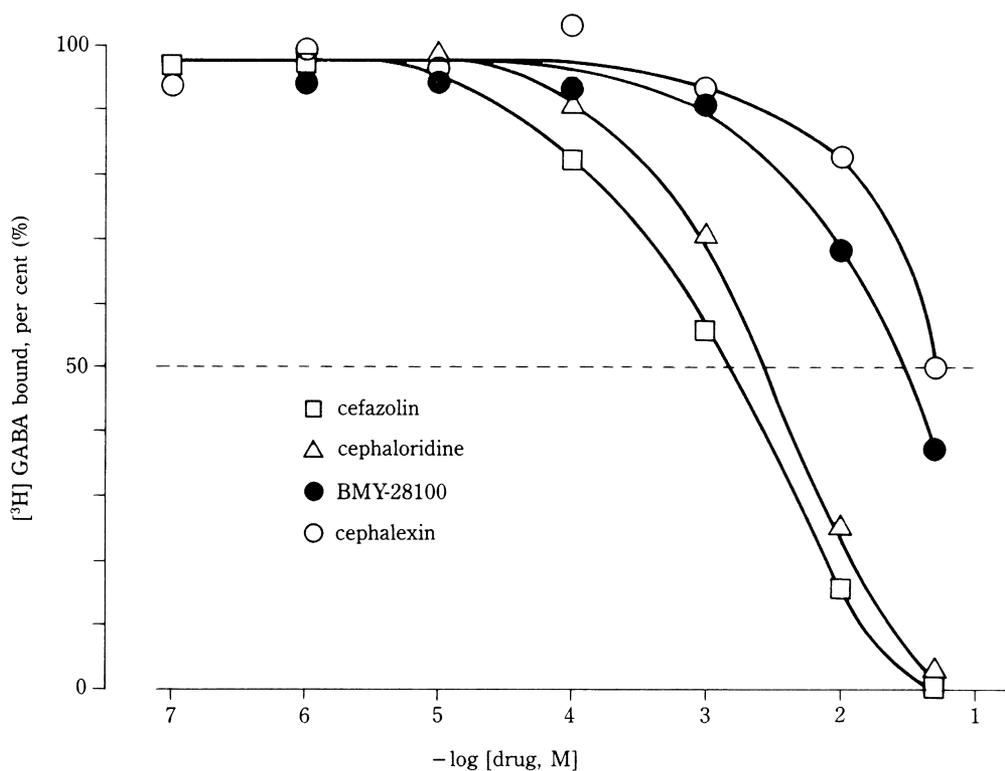
Fig. 2. Effect of cephalosporins on GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) receptor binding.

Table 3. IC<sub>50</sub> values of cephalosporins

Drugs	IC <sub>50</sub> (M)
Cefazolin	$1.3 \times 10^{-3}$
Cephaloridine	$2.8 \times 10^{-3}$
BMV-28100	$2.5 \times 10^{-2}$
Cephalexin	$5 \times 10^{-2}$

Each value represents mean of two separate experiments carried out in duplicate. The deviations of the two experiments were within 10%, and those in duplicate 2.5%.

離できた2例においてともに本剤の使用により菌の消失を見ている。また、副作用を認めず、臨床検査値の異常も認めなかった。これらのことより、本剤は、臨床上有用な薬剤であろう事が示唆された。

一方、本剤によると考えられる副作用には、アレルギー反応(14/1941)、消化器症状(46/1941)、中枢神経系症状(6/1941)などが本剤の新薬シンポジウムまでに集計報告されている<sup>1)</sup>。また、β-ラクタム剤の中枢神経系副作用の中で特に激しいものに痙攣がある<sup>2-7)</sup>。ペニシリン系抗生剤では、ペニシリンGの大量投与により痙攣が誘発されたという報告<sup>2)</sup>をはじめとして、痙攣誘発の報告が散見される。セフェム系抗生剤においても、痙攣誘発の報告がある。例えば、腎不全患者におけるセファゾリンの大量投与時<sup>3,4)</sup>、未熟児におけるセファロジンの髄腔内投与時<sup>5)</sup>に痙攣が誘発されたという報告がなされている。また、セファレキシンにおいても、腎不全患者に投与した際に痙攣が誘発されたという報告がある<sup>6,7)</sup>。さらに、セファゾリンによる痙攣は、実験動物において痙攣の一つのモデルとして考えている研究者もある<sup>9,10)</sup>。

一方、アミノ酸の一つであるGABAは、中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられている。神経終末より放出されたGABAは、シナプス後膜に存在するGABA受容体に結合し、Clイオンの透過性を増大させ、シナプス後膜を過分極にむかわせ、抑制性に働くものと考えられている。従って、なんらかの理由によりGABA作動性抑制性伝達が阻害された場合には、中枢神経系における興奮性が増大され、痙攣が誘発されるものと考えられる<sup>11)</sup>。我々は、従来よりセフェム系抗生剤によりGABA受容体結合が阻害されることを示し、このGABA受容体結合の阻害により痙攣が誘発される可能性を示してきた<sup>11,12)</sup>。そこで、今回、新しいセフェム系抗生剤であるBMV-28100のGABA受容体結合に及ぼす影響を検討した。その結果、BMV-28100は濃度依存的にGABA受容体結合を阻害した。その阻害の強さを数量的に示すIC<sub>50</sub>値は、 $2.5 \times 10^{-2}$ Mと類薬中比較的高い濃度となってい

た。この数値は、セファゾリン、セファロジンは高いものの、セファレキシンよりは小さくなっている。BMV-28100よりIC<sub>50</sub>値の大きいセファレキシンにおいても、上述の如く、腎不全患者で痙攣が誘発されたという報告<sup>6,7)</sup>がある。従って、BMV-28100においても、その主たる排泄臓器である腎に障害のある場合には、体内、特に中枢神経系に蓄積し、GABA受容体結合を阻害することにより痙攣を誘発する可能性があらうことが示唆される。

以上のように、BMV-28100は臨床的に有用な薬剤と考えられるが、一方では体内に蓄積し、閾値を超えて高濃度に中枢神経系へ移行した際には痙攣が誘発される可能性が示唆された。従って、腎機能障害者などに本剤を使用する場合には、その体内蓄積に注意する必要がある。

## 文 献

- 1) 第37回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. BMV-28100, 東京, 1989
- 2) RAICHEL M E, KUTT H, LOUIS S, McDOWELL F: Neurotoxicity of intravenously administered penicillin G. Arch. Neurol. 25: 232~239, 1971
- 3) BECHTEL T P, SLAUGHTER R L, MOORE T D: Seizures associated with high cerebrospinal fluid concentrations of cefazolin. Am. J. Hosp. Pharm. 37: 271~273, 1980
- 4) YOST R L, LEE J D, O'LEARY J P: Convulsions associated with sodium cefazolin: a case report. Am. Surg. 43: 417~420, 1977
- 5) YOSHIOKA H, NAMBU M, FUKITA M, UEHARA H: Convulsion following intrathecal cephaloridine. Infection 3: 123~124, 1975
- 6) SAKER B M, MUSK A W, HURST P E: Reversible toxic psychosis after cephalexin. Med. J. Aust. 1: 497~498, 1973
- 7) ERIKSSON J, MIDTVELT T, BERGAN T: Treatment of urinary tract infections with cephalexin. Scand. J.

- Infect. Dis. 2 : 53~58, 1970
- 8) ANTONIADIS A, MULLER W E, WOLLERT U : Inhibition of GABA and benzodiazepine receptor binding by penicillins. *Neurosci. Lett.* 18 : 309~312, 1980
- 9) KAMEI C, SUNAMI A, TASAKA K : Epileptogenic activity of cephalosporins in rat and their structure-activity relationship. *Epilepsia* 24 : 421~439, 1983
- 10) ROTIROTI D, de SARRO G B, MUSOLINO R, NISTICO G : A new model of experimental epilepsy : The cefazolin-induced epilepsy. *Prog. Clin. Biol. Res.* 124 : 129~144, 1983
- 11) HORI S, SHIMADA J, KURIOKA S, MATSUDA M : A study on cephalosporin and related antibiotic-induced convulsions. *Recent advances in Chemotherapy* (ed. by Ishigami, J.) pp. 2621~2622, University of Tokyo Press, Tokyo, 1985
- 12) HORI S, KURIOKA S, MATSUDA M, SHIMADA J : Inhibitory effect of cephalosporins on  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor binding in rat synaptic membranes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27 : 650~651, 1985
- 13) ZUKIN S R, YOUNG A B, SNYDER S H : Gamma-aminobutyric acid binding to receptor sites in the rat central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 71 : 4802~4807, 1974
- 14) 高垣玄吉郎 : 神経生化学, 共立出版, 東京, 1982

## EPILEPTOGENICITY AND CLINICAL INVESTIGATION OF BMY-28100

JINGORO SHIMADA, ATSUSHI SAITO, KOHYA SHIBA, MASANOBU KAJI, SEJI HORI, MASAKI YOSHIDA and TADASHI MIYAHARA  
 Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine,  
 3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

We used BMY-28100 in 6 patients for the treatment of upper respiratory (4) and urinary tract infections (UTI) (2). The clinical efficacy of the drug was excellent in 3 and good in 3 patients. Causative organisms were isolated from 2 patients with UTI. They were eradicated by the treatment with BMY-28100. No adverse effects were observed during the treatment.

Since it has been reported that cephalosporins induce convulsions clinically and experimentally, we studied the effect of BMY-28100 and other cephalosporins on the receptor binding of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), an inhibitory transmitter in the mammalian central nervous system. BMY-28100 and other cephalosporins inhibited GABA receptor bindings in a concentration-dependent manner. Their  $IC_{50}$  values were :  $1.3 \times 10^{-3}M$  for cefazolin,  $2.8 \times 10^{-3}M$  for cephaloridine,  $2.5 \times 10^{-2}M$  for BMY-28100 and  $5 \times 10^{-2}M$  for cephalexin. From these *in vitro* results, we suggest that BMY-28100, as well as other cephalosporins, may induce convulsions when it accumulates above a threshold level in the central nervous system.