全身投与された抗生剤の経時的髄液移行に 関する実験的および臨床的研究

佐藤 醇

Experimental and Clinical Studies on the Time-dependent Transit into Cerebrospinal Fluid of Antibiotics Administered Systemically

JUN SATO

Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine

Summary

The authors have surveyed the causative bacteria for postoperative meningitis past four years (1972-1975), and obtained the result that 78% of those was gram-negative bacteria.

Ten dogs were given single shot injection of either Cephalothin (CET), Chloramphenicol (CP) or Sulbenicillin (SB-PC), and the blood and the cerebrospinal fluid concentration of these drugs were measured. The results revealed that Chloramphenicol was higher than Cephalothin or Sulbenicillin in cerebrospinal fluid concentration.

The antibiotics were administered subcutaneously or intravenously to patients with aneurysm of cerebral artery, head injury, tumor near pituitary gland or hydrocephalus who had continuous ventricular drainage and were comparatively stable in condition. The transit of antibiotics to the cerebrospinal fluid were measured for six hours.

As the result, Cefazolin (CEZ) moved in the most and Cephaloridine (CER) did in more than Cephalothin. The transit of Sulbenicillin and Gentamicin (GM) were not sufficient. The maximum values of each antibiotics found in the cerebrospinal fluid were as follows; 2.6 mcg/ml after subcutaneous injection of 1g CEZ, 0.58 mcg/ml after intravenous single shot injection of 2g CER and 0-3.6 mcg/ml after intravenous drip injection of 2g CET. The transit of Gentamicin and Sulbenicillin to cerebrospinal fluid was not recognized. These values are not enough to maintain MIC (minimum inhibitory concentration for growth of bacteria) for gram-negative bacteria.

From those data, it is advisable to administer a large dosis of antibiotics systemically for certain length of time.

Considering the side-effects caused by the large dosis administration of antibiotics systemically, it is necessary to treat the intracranial infection with both systemic administration and the intrathecal administration of antibiotics.

Key words: meningitis, gram-negative, cerebrospinal fluid, transit of antibiotics

I はじめに

従来抗生剤の臨床的研究としては、細菌感受性、血中濃度、臓器分布、尿中排泄など、数限りないほど多くの報告が積み重ねられている。しかしこと中枢神経、髄液

腔内の抗生剤動態に関しては、動物実験による報告はあっても実際の人体における資料が思いのほか少ない。

我々脳神経外科では、今日でも少なからず、脳感染症、髄膜炎の発生に悩まされている。ことに最近では、従来と異なった病原菌が脳神経外科領域でも増加してい

東京慈恵会医科大学脳神経外科

[連絡先: 〒105 東京都港区西新橋 3-25-8, 東京慈恵会医科大学脳神経外科, 佐藤 醇]

1978年5月16日 受稿

る。そこでまず当教室における髄膜炎起炎菌の推移について、最近の臨床統計をとってみた。

さてそのような中枢神経感染症に対処するためには、中枢神経系および髄腔内においても、病原菌に対して十分な濃度の抗生剤を維持することが望ましい。これまで知られているところでは、中枢神経系には血液、脳、髄液の3者の間に関門があり、中枢神経系自体の中に抗生剤は必ずしも十分な濃度が分布するとは考えられず、同様な意味で髄液腔内の濃度も十分になりにくいと思われる。

一般に体液、血液濃度測定から薬剤の体内動態を知り、その投与量、投与方法および投与間隔を決定し、実地上臨床的効果を予測するためには、細菌の最低発育阻止濃度と病巣における抗生剤濃度との対比を知ることが、必要条件の一つと考えられる。

そこでまずイヌを用いて抗生剤を全身投与し、髄液腔内濃度の資料を得た上で、人体における髄液腔内への抗生剤の移行を検討した。

これまで人体における資料が少ないのは、継続的に髄液を得ることが困難であることが主な原因であろう。我々の場合患者の病状に応じて脳室や脊髓腔に持続ドレナージを挿入するので、髄液を容易に持続的に採取することが可能である。そこでこのような機会を利用して、全身投与された抗生剤が人体の髄液腔にどのような濃度に分布されるものかを研究した。

Ⅱ 慈恵医大脳神経外科における術後髄膜炎発生状況と起炎菌

<1972~1975年統計より>

1) 術後感染症、髄膜炎の発生状況

当教室における術後感染症、特に髄膜炎は45例であり、術後感染率は5.23%である。

2) 髄膜炎の年度別推移 (Table 1)

我々が1972~1975年の4年間に、45症例の髄膜炎患者を経験した。その病因細菌の分類をみると、グラム陰性桿菌が78%の高率を示している。この期間において髄膜炎発生前に使用されている抗生剤は、CET、CERがもっとも多かった。Table 1のごとく、髄液中に証明された細菌、ことにグラム陰性桿菌ではそれらの抗生剤に対する感受性検査では陰性であった。

Ⅲ 全身投与による抗生剤の髄液内濃度

—動物実験—

1. 実験方法

体重8~15kgの雑種成犬10頭に、ネンプタール25mg/

Table 1 The classification of fifty etiological bacteria detected in forty five patients with intracranial infection after operation for past four years.

	Bact	47	48	49	50	Total
	Staph. aureus.	0	0	2	0	2 (4%)
	Staph. epidermidis.	1	1	2	0	4 (8%)
G(-)	Strept. viridans.	0	0	0	0	0 (0%)
11 cases	Strept. faecalis.	2	1	1	1	5 (10%)
(22%)	Strept. pyogenes.	0	0	0	0	0 (0%)
	Pneumococcus.	0	0	0	0	0 (0%)
	Pseudomonas.	1	2	1	2	6 (12%)
G(-)	Klebsiella.	1	0	3	0	4 (8%)
39 cases	Proteus.	0	1	0	0	1 (2%)
(78%)	E. coli	0	0	1	0	1 (2%)
	腸内細菌 Pseudomonas 以外の G (-) 桿菌	4	8	10	5	17 (54%)
		9	13	20	8	

kg静脈麻酔下に、経時的に採血するために、大腿動脈を、19、18Gエラスト針にて確保する。観血的にイヌの大後頭孔後縁と軸椎を露出し、23G針にて、抗生剤投与前、5分、15分、30分、60分、120分、240分、360分、と経時的に大槽内を穿刺して髄液を採取した。

2. 抗生剤の投与方法と測定法

抗生剤の投与法は、CET (セファロシン)、CP (クロラムフェニコール)、30 mg/kgを one shot 静注して、血液中、髄液中の各抗生剤濃度を溶連菌 S-8 株を検定菌として、重層法を用いて生物学的に測定した。

3. 成績 (イヌ) (Fig. 1A, B)

CET、30 mg/kg one shot 静注例、3頭においては、血液中の抗生剤濃度は、5、15分後に、100~50 mcg/ml の最高値を示している。髄液中には、3例ともに CET 濃度は0.06 mcg/ml 以下~0 値である。

Chloramphenicol (CP)

CP 30 mg/kg one shot 静注例においては、2時間値で血液中濃度が下降し、髄液中濃度2~4時間値が4.5~5.0 mcg/ml と上昇して、CET よりも髄液移行が比較的良好であることを示している。

CP one shot 静注により3時間値にて血液中濃度と髄液中濃度は逆転しているが、これは血液中濃度が高濃度を持続、ゆっくり下降するとともに髄液中濃度が上昇し

Fig. 1 A: CET concentration in CSF and in blood of dogs (CET 30 mg/kg, intravenous injection).
 B: CP concentration in blood and in cerebrospinal fluid (D-6 dog, CP 30 mg/kg, intravenous injection).

てきている結果より考え、高濃度の抗生剤の血液中持続が髄液内移行に關与しているのかも知れない。

SB-PC (Sulbenicillin)

SB-PC 30 mg/kg one shot 静注例 2 頭においてはほとんど髄液内濃度は認めず (表略)。

Ⅳ 全身投与による抗生剤の髄液内濃度

—臨床実験—

1. 対象患者の分析

1972~1975年における東京慈恵医大病院および神奈川県立厚木病院、脳神経外科で開頭術を施行した48症例が対象症例である。

対象患者の内容は

脳動脈瘤	25
頭部外傷慢性期	10
下垂体近傍腫瘍	7
水頭症	2

であり症状が比較的安定しており、血液髄液関門がはなはだしく傷害されているとは考えにくい症例を選び、開頭術時に髄液を採取して検査を行うとともに、術後1~2日の間に抗生剤を投与し、髄液を経時的に採取検査した。

2. 方 法

比較的安定した病状の患者において、開頭術後に側脳室または腰椎ドレナージをシリコンまたはシャントチューブを使用して留置し、術中脳圧のコントロールとともに、術中—術後1~2日の間に抗生剤を投与し、経時的に、抗生剤投与前、30分、1時間、2時間、4時間、6時間毎に、血液3ml、髄液1ml採取し、検定を行うまで、4℃以下の冷凍保存または凍結保存とした。

原則としてドレナージ留置前には抗生剤を使用せず、

手術終了後ドレナージ留置後にはじめて抗生剤を使用した。

3. 症例および投与方法と測定法

CET 2g 静注 (one shot)	Aneurysm	8
	Tumor	5
	Hydrocephalus	1
	Head injury	1
2g 100 ml 5% グルコース補液/2時間	Head injury	4
	Tumor	2, 21
CER 2g 静注 (one shot)	Aneurysm	4
	Tumor	3
1g 静注 (one shot)	Tumor	3
2g 筋注	Tumor	2, 12
SB-PC 5g 静注 (one shot)	Aneurysm	4
	Tumor	1, 5
GM 80 mg 筋注	Aneurysm	3
	Tumor	1
	Hydrocephalus	1, 5
CEZ 1g 筋注	Aneurysm	6, 6

48

測定法

抗生剤の濃度測定は、重層法、カップ法、微量定量法、TLC による分離定量法等があるが、比較的測定値の安定が良いという理由で、溶連菌 S-8株、枯草菌 ATCC 6633株を検定菌として重層法を用いて生物学的に測定した。抗生剤投与前にすでに何らかの理由で抗菌活性が(+)に出た資料は原則として検討から除外した。

4. 成 績 (Fig. 2A, B, C)

CET (Cephalothin)

1) 2 g 静注 one shot 投与

A

B

C

Fig. 2 A: CET concentration in cerebrospinal fluid after intravenous injection of 2g CET by single shot.

B: CET concentration in cerebrospinal fluid after intravenous injection of 2g CET by single shot.

C: CET concentration in cerebrospinal fluid after 2 g/100 ml intravenous dripping for 2 hours.

A

B

Fig. 3 A: CER concentration in blood.

B: CER concentration in cerebrospinal fluid.

脳動脈瘤症例 8 例に、血液中、側脳室内髄液中濃度を測定した結果、血液中濃度は静注後 4 時間後に最高値、0.42 mcg/ml を示したが、0.1 mcg/ml 以下の値も認められた。

頭部外傷、および脳腫瘍例でも、5、15 分値に一部髄液移行が見られ、4 時間後に、0.02 mcg/ml の CET の髄液移行が見られる。

2) CET 2 g を 100 ml 5 % グルコース にと かけて 約 2 時間 かけて 投 与 した 場合

CET 投与開始後 3 ~ 4 時間 に髄液内 に移行が見られる。最高値が 3.6 mcg/ml を示す。

CET に関しては、2 g 静注 one shot 法よりも、CET

2 g 100 ml 5 % グルコース にと かけて 投 与 した 場合 に 髄液 移行 は 良 い 結 果 を 示 した。

CER (Cephaloridine) (Fig. 3A, B)

1) 2 g 筋注投与法

髄液内に CER の移行は最高値が、投与後 2 時間に 0.48 mcg/ml 認められる。6 時間に 0.2 mcg/ml 前後を保っている。

2) 1 g 静注 one shot, 2 g 静注 one shot 例の場合

髄液内濃度の最高値は、時間は異なるが 0.58 mcg/ml の値を示す。6 時間後も 0.1 mcg/ml 以上を示している。他抗生剤と比較し、髄液内移行は良く長時間持続が認められる。

Fig. 4 SB-PC (5g intravenous injection) concentration in blood and in ventricular and in subarachnoidal cerebrospinal fluid.

Fig. 5 GM (80 mg subcutaneous injection) concentration in blood and in ventricular and in subarachnoidal cerebrospinal fluid.

Fig. 6 A: CEZ concentration in blood after 1g subcutaneous injection.

B: CEZ concentration in cerebrospinal fluid after 1g subcutaneous injection.

Fig. 7 CEZ concentration in blood and in cerebrospinal fluid after 1g subcutaneous injection.

筋注、静注例ともに投与後、5分の血液中 CER 濃度は最高 100 mcg/ml 以上を示し、以後急激に減少していく。

髄液中濃度は、2～4時間で最高、0.58 mcg/ml 値を示すが、0.1 mcg/ml 以下の例も見られた。

SB-PC 5 g 静注 (Fig. 4)

SB-PC 5 g を one shot にて静注した場合、血液中の濃度は急上昇し、6 時間後も一定の濃度を維持しているが、脳室およびクモ膜下腔髄液内濃度は、0～1.56 mcg/ml と、髄液移行は低い。

GM 80 mg 筋注 (Fig. 5)

GM 80 mg 筋注の場合、脳室および腰部クモ膜下腔髄液内に移行はほとんど見られず、SB-PC と GM ともに全身投与により髄液内移行は予想以上に低値である。

CEZ (Cefazolin) (Fig. 6A, B, Fig. 7)

CEZ 1 g 筋注例における 6 例中の 2 例に髄液移行が見られ、最高値は 2 時間で、2.6 mcg/ml を示したが (Fig. 7)、他 3 例は血液中に最高 40 mcg/ml 認めたにもかかわらず、髄液移行は認められず、1 例は抗生剤投与前より抗菌活性を認めたため一応除外すべきであろう。他 5 例平均値の最高値は、2 時間値で 0.7 mcg/ml である。CEZ の髄液移行に関してははっきりした時間的相関関係は見られないが、血液中濃度の最高値より 2 時間遅れて、髄液中に最高値を示している。

Table 2

1. Antibacterial spectrum I (Gram-positive bacteria)					2. Antibacterial spectrum II (Gram-negative bacteria)				
Test strain	MIC (mcg/ml)				Test strain	MIC (mcg/ml)			
	CEP	CET	CER	CEZ		CEP	CET	CER	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i>					<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.19	0.09	0.09	0.19
209-PJC	0.045	0.09	0.011	0.09	<i>Neisseria meningitidis</i>	0.39	0.39	0.39	0.39
Smith	0.19	0.39	0.011	0.19	<i>Escherichia coli</i>				
Terajima	0.19	0.39	0.011	0.39	NIH JC-2	25	12.5	3.12	3.12
Neumann	0.39	0.39	0.022	0.19	NIH	12.5	6.25	6.25	6.25
E-46	0.09	0.19	0.022	0.39	<i>Enterobacter aerogenes</i>	>100	>100	>100	>100
No. 80	0.78	0.78	1.56	1.56	<i>Salmonella typhosa</i>				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.19	0.39	0.022	0.78	T-287	3.12	0.78	3.12	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i>					O-901	1.56	1.56	1.56	3.12
S-23	0.045	0.09	0.022	0.09	<i>Salmonella paratyphi</i>				
Cook	0.09	0.19	0.09	0.19	A	0.39	0.78	1.56	0.78
<i>Streptococcus faecalis</i>	50	100	50	100	B	1.56	0.78	3.12	3.12
<i>Streptococcus viridans</i>	100	100	6.25	>100	<i>Salmonella enteritidis</i>	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>Diplococcus pneumoniae</i>					<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.56	1.56	3.12	6.25
type I	0.045	0.09	0.022	0.09	<i>Shigella dysenteriae</i>				
type II	0.09	0.19	0.045	0.19	EW-7	50	12.5	3.12	3.12
type III	0.19	0.19	0.045	0.19	<i>Shigella flexneri</i>				
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.09	0.19	0.045	0.19	2a EW-10	3.12	3.12	3.12	1.56
<i>Sarcina lutea</i>					Komagome	12.5	12.5	6.25	3.12
PCI-1001	0.09	0.19	0.011	0.39	<i>Shigella boydii</i>				
<i>Bacillus subtilis</i>					EW-28	>100	25	3.12	6.25
PCI-219	0.022	0.045	0.022	0.19	<i>Shigella sonnei</i>				
<i>Bacillus anthracis</i>	0.19	0.39	0.09	0.19	EW-33	25	6.25	1.56	1.56
<i>Clostridium tetani</i>	0.19	0.19	0.09	0.19	<i>Proteus vulgaris</i>				
<i>Clostridium perfringens</i>	0.78	1.56	1.56	0.78	OX-19	>100	>100	50	>100
					<i>Proteus mirabilis</i>				
					1287	6.25	6.25	6.25	6.25
					<i>Proteus morganii</i>				
					Kono	>100	>100	>100	>100
					<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
					No. 12	>100	>100	>100	>100
					ATCC 10145	>100	>100	>100	>100

V 考 察

1. 髄膜炎，起炎菌の年次推移について

従来は約80%がブドウ球菌による術後創感染によると言われ³⁾，髄膜炎では，髄膜炎菌，肺炎球菌が多く見られたとあるが，我々が問題にしている術後感染症，髄膜炎については，多くは院内感染であり，グラム陰性桿菌が多いと言われている¹³⁾³⁵⁾⁶⁷⁸⁾。我々の教室における1972～1975年間の頭蓋内感染症における起炎菌は，*Staph. aureus*，*Staph. epidermidis*，*Staph. faecalis*を主とするグラム陽性菌が22%であり，*Pseudomonas*，*Klebsiella*，*Proteus*，*E. coli*，腸内細菌 *pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌，などのグラム陰性桿菌が78%の高率を示している。術後髄膜炎発症前に使用されている抗生剤は，CER，CET がもっとも多く，投与方法としては1～2 gの静注，または2 g筋注であった。髄膜炎患者の髄

液中に証明された細菌，ことにグラム陰性桿菌には，それら抗生剤の感受性テストは陰性であった。

抗生剤の全身投与は，髄膜炎菌 (MIC 0.39)，肺炎球菌 (MIC 0.02～0.19) に起因する髄膜炎には効果を示すが，グラム陰性桿菌を主とする髄膜炎に対してはMICの関係から効果はうすい。手術創に対する予防として抗生剤の全身投与は良いと思われるが，ひとたび術後感染を起こした場合は起炎菌の感受性テストを行い，抗生剤投与方法を選択すべきである。

一般の細菌の標準株に対する抗菌力はTable 2のごとくとされている¹⁸⁾。

2. 動物実験による抗生剤の髄液移行について

1965年に石山ら⁷⁾がマウスを使用して，CET，CER

20 mg/kg を筋注投与して、各臓器内濃度を測定している。結果は

CER: 腎>脾>肝>肺>脳

CET: 腎>心>脾>肝>脳 の順である。

1969年、Lerner¹⁵⁾、Oppenheimer²⁰⁾ がイヌ24頭に実験的に髄膜炎を起こし、CET 50 mg/kg 静注し、血液中、髄液中抗生剤濃度を測定した。その髄膜炎の治療過程を、治療開始時、治療中、回復期に分けて、180分まで経時的に抗生剤濃度を測定した結果、治療開始時の抗生剤髄液中濃度は高く、60分値で2 mcg/ml 前後を示し、回復期は0.5 mcg/ml と濃度は低下してくる。

1973年、金、坪根ら¹²⁾は、イヌを使用して各種抗生剤を静注、筋注して、髄液移行を1時間毎に4時間まで測定した結果、髄液移行は、CM、KM が良く、比較的良好なのは、AB-PC、CET、SM とし、不良なのは、CER、PC 等であるとし、さらに抗生剤の髄液中濃度が最高値を示すのは、血液中濃度が最高に達してから約0~2時間遅れる傾向を示すとも述べている。他にKunin¹⁴⁾、Ruccly、Länge 等のPC についての報告が見られる。

西、柴田らは¹⁹⁾、GM に関し髄膜炎時に髄液移行が正常家兎と比較して良いことをのべ、正常家兎の時は、3時間値で4.4 mcg/ml が最高であったのが、髄膜炎家兎の場合、最高15 mcg/ml で、4時間後も6.2 mcg/ml を保っていたとした。

我々はイヌにおける非炎症例に、CET と CP、SB-PC の3種類の抗生剤を投与して血液中、髄液中抗生剤濃度を測定した。

CET、CP、SB-PC を30 mg/kg を one shot 静注した。血液中濃度は諸家の述べているごとく上昇するが、CET 30 mg/kg one shot 静注した時の髄液移行は、3頭ともに低く、0.06 mcg/ml 以下であった。

金、坪根らのイヌの実験結果で、CET の全身投与量が約3~4倍であるが、血液中のCET 濃度は我々の結果と類似しているが、髄液中濃度は1時間値で、0.4 mcg/ml の値を示した。我々の測定値では、4~6時間後にも髄液内CET の移行は低値であった。このことは投与量にもっとも関係しているようであるが、その他の要因も加わっているのであろう。

CP に関しては、30 mg/kg を one shot 静注した (Fig. 1 B)。血液中濃度は5分~1時間まで高濃度を維持していた。髄液中濃度は、2時間値・4.5 mcg/ml、4時間値・5.0 mcg/ml を維持した。このことは血液中濃度の1時間持続により、2~3時間後の髄液中移行が高く維持されたのかもしれない。

SB-PC に関して

Lithander¹⁸⁾、Ruecly、Kurin らが、それぞれイヌ、家兎、ネコを用いて、筋注、静注し、PC の髄液移行について検討したところ、髄液移行は低値であるとのべている。

広域 Penicillin の AB-PC、CB-PC、SB-PC について、Tsuchiya ら²⁵⁾が、マウス、ラット、家兎に、SB-PC、CB-PC、20~100 mg/kg を皮下、筋注、静注し、オートグラフィーにより脳内濃度を測定している。その結果、脳内より測定できなかったとのべている。

我々は、SB-PC 30 mg/kg one shot 静注したイヌ2頭について検査したが、髄液移行は認められなかった。

Sanford²²⁾によると、サルファ剤、Teeracycline、CP 以外の他抗生剤は髄液中にあまり移行しないとされている。

これら資料を通覧するに、実験的に投与された抗生剤の量は、通常人体の常用量から4倍量位使用されている。抗生剤常用量投与での髄液移行は、CP 以外あまり良くなく、大量投与(常用量の3~4倍)した場合に髄液移行が見られている。それらがそのまま人体にあてはまるといえない。ために人体における臨床的研究が必要である。

3. 臨床研究について

1) CET の髄液内濃度

CET 2 g 静注 one shot、および CET 2 g 100 ml 5 % グルコース補液/2時間投与の2方法を行ったところ、2 g one shot 静注群において、4時間後に最高値0.42 mcg/ml を示した。2 g 100 ml 5 % グルコース補液/2時間投与法では、2~3時間後最高3.6 mcg/ml、平均0.85~1.2 mcg/ml を示した (Fig. 2C)。

Lerner¹⁵⁾、は11例の髄膜炎症例で2~4 g を5 % グルコース100 mlにとかし、15~30分で点滴静注した後に、直後~5時間の間に髄液中CET 濃度を1回だけ腰椎穿刺により髄液を採取測定した結果は、0.6~5.0 mcg/ml であったと報告している。

Vianna、Kaye²³⁾ は2 g を5 % グルコース50 ml/30分静注、また小児に10~17 mg/kg 筋注後60分に髄液を採取測定し、非炎症例10例では0.16 mcg/ml 以下であり、髄膜炎症例5例では0.16~0.31 mcg/ml であった。

Oppenheimer ら²⁰⁾はCET 2 g 静注投与し、30~60分後に髄液を採取し測定した。

正常人では0.3~0.69 mcg/ml を示した。髄膜炎症例3例に2 g 静注した結果は、髄液中移行は0.55~3.09 mcg/ml を示した。

Brown ら²⁴⁾ は17例の meningococcal meningitis に100

Fig.8 CET concentration in intraventricular cerebrospinal fluid at meningitis after 1g intravenous injection.

～250 mcg/kg/day 投与して、投与後2～4時間後に髄液を採取測定している。最高値は46.5 mcg/mlで、大部分の値は6.34～3.95 mcg/mlであった。最近の文献では、狩野らが非炎症例の術後の症例に、CETを1g 8時間点滴静注、2gを1時間点滴静注して髄液移行を、8時間まで測定した結果、大部分の髄液内移行は0.1 mcg/ml以下であった。

我々の成績と比較するに、非炎症例におけるCETの髄液移行は、Oppenheimer, Vianna, Kaye, 狩野等の結果と一致している。CET投与後4時間値の髄液移行が最高値として0.42 mcg/mlを示したが、0.1 mcg/ml以下も認められた。したがって通常行っている2g静注、2g 100 ml 5%グルコース補液/2時間、投与方法によるCETの髄液内移行はあまり高濃度ではないと考える。一方炎症時においてはそれぞれの測定値にばらつきをみるが、文献的にみる限りほとんどが非炎症時よりも髄液移行は良くなっている。

我々は1例であるが、小児で20kg体重の女子の術後髄膜炎症例に、CET 1gをone shot静注した。その髄液中濃度は非炎症例の10倍以上の値を示している (Fig. 8)。

しかしそれでも、E. coli, Pseudomonas, Proteus等のグラム陰性桿菌の多くのもののMICに達していない。

乳幼児の髄膜炎症例の場合に、成人より抗生剤の髄液移行が良いのは、血液・脳関門の未完成によるのと、炎症により血液・脳関門の破綻が関与するからであろう。

2) CERの髄液内濃度

1g, 2g静注 one shot, 2g筋注の3投与方法を行い、髄液内CERの移行を検査したが、2g筋注法では最高値が2時間で、0.48 mcg/ml, 1～2g静注例では0.58 mcg/mlで比較的他抗生剤よりも髄液移行が見られ持続している。

Steigbigelは非炎症例1例に1g筋注し、1時間後に

髄液中にCERは検出できず、髄膜炎症例においてはMurdochらは6例に500mg筋注し、1～2時間後髄液中濃度は0.03～0.25 mcg/mlであった。

小林ら¹³⁾は、水頭症に髄膜炎を合併した8カ月の乳児に1g/day投与持続していても、1.0 mcg/ml前後であったと述べている。

狩野ら¹⁴⁾は1g投与で、筋注、3分間静注、1時間点滴静注、8時間点滴静注等の投与方法を行い、最高値が2時間値で5.25 mcg/mlであった。投与方法としては最高値からいえば、1g 3分間静注→1時間静注→筋注の順であると報告している。

CERはCETよりも髄液移行は良いといわれているが、我々の成績もCERがCETよりも髄液移行が良い。髄液移行値より見るに、やはり1～2g静注法による場合に髄液移行の最高値を示している。

これらより全身投与方法においてCETよりもCERの髄液移行は良と考える。CER投与後、髄液に移行は1～2時間後にピークが見られる。

3) CEZの髄液内移行

CET, CERと同系のセファロスポリン系抗生剤であり、CEZの髄液移行に関する文献は少ない。脳動脈瘤症例6例について検討した。CEZの投与方法としては1g筋注例であるが、他抗生剤より髄液移行は良い。2時間値が最高で2.6 mcg/mlを示した。

6症例中髄液移行は3例に見られた。1例はCEZ投与前に抗菌活性を有したため除外した。髄液移行の最高値は投与後2時間値で、1例は6時間値でも1.8 mcg/mlを維持していた。

石山らは非炎症例4例に、10 mg/kg静注後4例ともに、0.4 mcg/mlであった。

小林らは炎症例9例中4例に髄液中濃度を測定している。CEZ 50～100 mg/kgを静脈内に持続点滴し、1日後に髄液を採取し測定した。結果は0.39～1.0 mcg/mlの移行が見られたと報告している。

我々の成績では、セファロスポリン系抗生剤の内ではもっとも髄液移行が良く、6時間値でも1.8 mcg/mlを維持していた。文献上経時的な成績はなく、1回値のみの測定値で比較にはならないが、髄液移行は他剤よりも安定している。

4) SB-PC

Bailey & DerbyはPC 400～500万u筋注後、30分で0.02 u/ml以下、1時間0.04 u/ml以下であり同量を3～5分静注投与し、30分後で0.06 u/ml以上であったと述べている。

Kinsman & D'Alonzは髄膜炎菌性髄膜炎で2.5万u、

毎3時間筋注後、髄液中PC濃度を測定した結果、0.04~0.05 u/ml 検出された。

Walker ら²⁷⁾は血液中10~25 u/mlの時、髄液中濃度は0.17~0.78 u/ml であったと報告している。

他に、Kaplan¹⁰⁾、Rammelkamp, Smith, Cooke⁴⁾、McAdam, Robson, Hobby等の筋注により髄液中濃度は検出できなかったとのべている。

Andersonは大量投与により、時に微量が髄液中に証明されるとのべている。

広域ペニシリンのAB-PC, CB-PC, SB-PCにおいては、柴田らによる正常人にCB-PC 1 g 筋注した例では髄液内移行はほとんど見られず、蛋白分解酵素の一つである、 α -オキトリプシンを併用した場合に0.1 mcg/mlを示したとのべている。

我々の成績では、SB-PC 5 g 静注した結果、血液中には十分に濃度は上昇するが、髄液内濃度は最高値が1.56 mcg/ml で他はほとんど0値であった。したがって、PC および SB-PC 系の髄液内移行は悪い。髄液移行を期待するためには抗生剤の蛋白結合率を考え、大量投与法を持続的に行うことにより髄液内移行が見られるが、大量投与による副作用等をも考えに入れなければならない。

5) GM

アミノ配糖体系抗生剤の一種であるGMの髄液移行は、Lernerは、炎症のない症例では40 mg 筋注1, 4, 9時間後、血中にそれぞれ2.2, 1.7, 1.7, 髄液中には0.3, 0.5, 0.5 mcg/ml で、成人の髄膜炎例では、1日1 mg/kg 筋注開始2日目、筋注後1時間の血中濃度は14.4 mcg/ml, 14時間後の髄液中濃度は、0.84 mcg/ml であったと報告している。

村田らは、Morganella による新生児髄膜炎に10 mg/kg 筋注後、血液中26, 髄液中10.5 mcg/ml で起炎菌のMICは越えていたにもかかわらず、筋注のみで軽快せず、脳室内注入にて治癒した症例を報告している。

柴田らは緑膿菌性髄膜炎に対するGM剤の検討を行い、正常人にGM40 mgを筋注した場合、髄液中濃度も最高は0.2 mcg/ml で、蛋白分解酵素を併用した時は0.9 mcg/ml であった。小児の緑膿菌性髄膜炎例にGM 1 mg/kg 筋注した場合、6時間値で髄液中濃度は1.2 mcg/mlを示した。

Weinsteinは正常ではGMの髄液移行は良好でないが、髄膜炎例では血液中濃度の約40~60%の髄液移行を認めるとしている。

GM 80 mg 筋注した我々の例においては、血液中濃度は上昇するが、脳室内、腰部髄液腔内への移行はほとんど

と見られない。

文献と対比して考えると、Lernerの非炎症例において、0.3~0.5 mcg/ml とかなり髄液内に移行している。柴田ら¹⁰⁾の結果も0.2 mcg/ml と髄液移行を示しているが、我々の成績では低値である。経時的に6時間まで髄液移行が認められないことより、GMの場合全身投与による髄液移行はほとんど期待できず、柴田らが言っている蛋白分解酵素の併用をするか、髄膜炎時には村田が行った脳室内投与を併用していくべきである。

Ⅶ 結 論

中枢神経系感染に対して日頃投与されている抗生剤の経時的な髄液移行に関して、動物実験と臨床的研究を併せ検討した結果、

1. 髄膜炎起炎菌の年次推移から

髄膜炎起炎菌として従来グラム陽性菌。たとえば髄膜炎菌、肺炎球菌、ブドウ球菌、インフルエンザ菌が多かったが、我々の資料からグラム陰性菌が78%を示した。現在広く使用されている抗生剤。CET, CER, CEZ, SB-PC, GMともにグラム陰性菌に対して髄液移行値より見ると、満足できる最少発育阻止濃度を維持できない。

2. イヌを使用した動物実験から

10頭の雑種成犬(8~15kg)を用い、CET, CP, SB-PCを投与した。抗生剤の投与法は30 mg/kg one shot静注で、投与後6時間にわたって採取した血液および髄液内の抗生剤濃度を測定した。その結果血液中濃度が上昇しているにもかかわらず、髄液内濃度は、その最高値において

CP 4.5~5.0 mcg/ml

CET 0.06 mcg/ml

SB-PC 検出されず

の値であり、CPが比較的良く、時間毎に測定可能であったが、CET, SB-PCは測定不能または低値であった。

3. 臨床例において

(1) セファロスポリン系製剤の全身投与では、CEZ>CER>CETの順で髄液内移行値は高いが、CETの投与法を、2 g点滴静注(100 ml 5%グルコースにとかず)、2時間かけて投与した場合に、髄液内濃度は3.6 mcg/mlを示した。CEZ 1 g筋注では2.6 mcg/ml, CER 2 g静注 one shotでは0.58 mcg/mlであった。

この結果から従来の髄膜炎起炎菌のうち、グラム陽性菌である、黄色ブドウ球菌、化膿連鎖球菌、肺炎球菌に対して有効であるが、その他のグラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対しては、治療的にも予防的にも効果は期

待できない。

(2) SB-PC, GM の全身投与では髄液内移行は低く、したがってこれらの薬剤を用いる場合には全身投与のみならず、脳室内、腰部クモ膜下腔内への投与も考慮される必要がある。

(3) 髄膜炎症例に関して1例であるが、CET 1 g 静注法にて非炎症時の CET の髄液移行の約10倍の5.6 mcg/ml の値を示した。

4. 抗生剤の投与

髄液に抗生剤の移行は低値を示すが、平均値をまとめて順位をつけると、

CEZ>CER>CET>GM>SB-PC の順になる。

CP に関しては動物実験であるが、他抗生剤より髄液移行は良好である。

CET, GM, SB-PC 剤においては投与方法により、ある程度の髄液移行は可能である。髄腔内感染に対する抗生剤の全身投与方法としては、血液中に高濃度持続することにより、髄液内移行が良くなることから考えて抗生剤の一過性投与よりも、持続投与または6時間毎の投与が良い。たとえば CEZ 1 g 筋注、CER 2 g 静注、CET 2 g 100 ml グルコース点滴静注/2時間投与を6時間毎に投与す。しかしこの時の髄液中抗生剤濃度はグラム陽性菌の一部に効果を示すが、ほとんどのグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対しての、最小発育阻止濃度を維持していくことはできない。

5. したがって、臨床的に全身への抗生剤の大量投与が髄腔内感染症に対しての予防とはならず、耐性菌、菌交代現象、臓器毒性の副作用をひき起こす誘因となることも考慮されねばならない。そのような観点から髄腔内感染を対象とする限りにおいて、抗生剤の全身投与と髄腔内投与とを適正に組みあわせることが必要である。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた中村紀夫教授に感謝致します。また本研究に適切な御指導、御助言をいただいた東京慈恵会医科大学上田内科、松本文夫助教授に感謝致します。

本論文の要旨は第22回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) 淡河 渉, 猪口嘉三: 外科領域における緑膿菌感染について一創傷感染例の検討一. 外科 36 (2): 182-189, 1974
- 2) BROWN, J. D., MATHIES, A. W., IVLER, D. W.,

et al.: Variable result of cephalothin therapy for meningococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* pp 432-440, 1969

- 3) CARPENTER, R. R. & PETERSDORF, R. G.: The clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am J Med* 33: 262-275, 1962
- 4) COOKE, J. V. & GELDRING, D.: The concentration of penicillin in various body fluids during penicillin therapy. *JAMA* 13: 80-87, 1945
- 5) FREDERICK, J. B., ROGER, H. & ROBERT, R. H.: Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 46: 494-500, 1977
- 6) 浜口勝彦, 豊田昌成, 大野良三: 中枢神経系感染症の診断と治療. 脳神経外傷 4 (3): 43-50, 1972
- 7) 石山俊次, 長崎祥裕 他: 外科領域における Cefazolin. *Chemotherapy* 18 (5): 703-710, 1970
- 8) 池本秀雄: 髄膜感染症. 内科 20 (8): 247-254, 1967
- 9) KABIN, S. A. & COHEN, S.: Cephaloridine therapy as related to renal function. *Antimicrob Agents Chemother* pp 922-932, 1965
- 10) KAPLAN, L. I.: The concentration of penicillin in the spinal fluid following intramuscular administration in neurosyphilis; A-negative report. *J Lab Clin Med* 31: 317-322, 1948
- 11) 狩野光将, 太田治幸, 金城 孝, 伊藤 篤: Cephaloridine および Cephalothin の髄液移行に関する研究. 脳外 3 (4): 305-312, 1975
- 12) 金 一字, 坪根享治: 抗生物質の髄液移行について. 第一報: 非炎症例 (動物実験). 横浜医学 24 (1): 61-68, 1973
- 13) 小林 裕, 赤石強司 他: Cefazolin に関する臨床的研究, 特に小児化膿性髄膜炎の治療成績ならびに各種化学療法剤の髄液中濃度を中心としての化膿性髄膜炎化学療法に関する文献的考察. 小児科紀要 18 (5, 6): 1-49, 1972
- 14) KUNIN, C. M.: Effect of serum binding on the distribution of penicillins in rabbit. *J Lab Clin Med* 65: 406-415, 1965
- 15) LERNER, P. I.: Penetration of cephalothin and lincomycin into the cerebrospinal fluid. *Am J Med* 257: 125-131, 1969
- 16) LITHANDER, A. & LITHANDER, B.: The passage of parenteral penicillin into the cerebrospinal fluid in staphylococcal meningitis. II. An experimental investigation on rabbits. *Acta Pathol Microbiol Scand* 60: 117-122, 1964
- 17) NAKAMURA, S., TOYOMURA, D. & IIDA, N.: The treatment of purulent otogenic meningitis. A.M.A. *Arch Otolaryngol* 62: 42-49, 1955
- 18) 中沢昭三, 大槻雅子, 木田起志子, 定着外美子, 田中幸子, 田中美千: 合成セファロsporin. Cephalirin の細菌学的評価. *Jap J Antibiot*

- 27(2): 164-173, 1974
- 19) 西 秀樹, 藤井修昭, 柴田清人: 抗緑膿菌剤の髄液中移行について. 第5回緑膿菌研究会抄録集, 1971, pp 162-173
 - 20) OPPENHEIMER, S., BEATY, H. N., et al.: Pathogenesis of meningitis VIII. Cerebrospinal fluid and blood concentrations of methicillin, cephalothin, and cephaloridine in experimental pneumococcal meningitis. *J Lab Clin Med* 73: 535-543, 1969
 - 21) RILEY, H. D., et al.: The studies of cephalothin in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* pp 716-723, 1963
 - 22) SANFORD, J. P.: Pharmacology and modes of action in relation to clinical antimicrobial therapy. *Clin Neurosurg* 14: 178-191, 1967
 - 23) 青河寛次, 山路邦彦, 杉山陽子: Cephalosporin C 誘導体注射投与における体内濃度. *Jap J Antibiot* 25 (4): 233-238, 1972
 - 24) 清水喜八郎: 抗生物質療法の現況. 外科診療 16 (3): 1-5, 1974
 - 25) TSUCHIYA, K., YAMAZAKI, T., KUCHIMURA, A., et al.: Absorption excretion and tissue distribution of sulfocillin administered parenterally in mice, rats, rabbits and dogs. *J Antibiotics* 25: 336-342, 1972
 - 26) VIANNA, N. J. & KAYE, D.: Penetration of cephalothin in to the spinal fluid. *Am J Med Sci* 254: 216-220, 1967
 - 27) WALKER, A. E. & JOHNSON, H. C.: Principles and practice of penicillin therapy in diseases of the nervous system. *Ann Surg* 122: 1125-1135, 1945