抗生剤の髄腔内投与に関する実験的研究

神田 龍一

Experimental Study on Intraventricular and Intrathecal Administration of Antibiotics

RYUICHI KANDA

Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine

Summary

Investigations was performed on effective and safe methods of the intraventricular and intrathecal administration of antibiotics.

When antibiotics are administered intrathecally or intraventricularly, the main side effects are brainstem symptoms such as clouding of the consciousness, respiratory and circulatory disorders, and decerebration.

In order to investigate the relation between the appearance of these brainstem symptoms and the concentration of the antibiotics in the basal cistern, different concentrations of various antibiotics including sulbenicillin (SBPC), gentamicin (GM) and cephaloridin (CER) were injected into the cisterna magna of rabbits and the respiratory rate, blood pressure, pulse rate, electroencephalograms, neurological findings and histological findings in the brain were observed.

Five of six rabbits to which SBPC was injected into the cisterna magna showed tonic convulsions. The lowest concentration of SBPC injected among the five rabbits was 1,500 mcg/ml. There was noted nystagmus, dilated pupil or upward conjugate deviation together with the tonic convulsions.

Among the three rabbits to which CER was given, one was found to have a conjugate deviation and tremor at concentrations of 3,000 mcg/ml or more.

However, there were no neurological changes in the three rabbits to which GM was given, even at concentrations of 50,000 mcg/ml.

In all of the cases with neurological changes, there were noted increased blood pressure and changes in the electroencephalograms, but there were no fixed trends for the respiratory and pulse rates.

Among 24 rabbits to which was given various antibiotics of 50-800 mcg/ml in concentration in the cisterna magna for seven consecutive days, there were histological changes in the seven rabbits. These changes consisted of congestion of the choroid plexus in seven, subarachnoidal hemorrhages in three and localized meningeal thickening in four.

The conclusion in regard to the safe dosage when administering antibiotics in the c.s.f. cavity is 50 mg or less for CER, CET and SBPC, and 12 mg or less for GM.

Key words: antibiotics, intrathecal administration, intraventricular administration, side effects

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丁目25番8号, 東京慈恵会医科大学脳神経外科, 神田龍一]

1979年2月2日 受稿

I はじめに

1943年に Rammelkamp ら¹⁸⁾によって初めて報告された抗生剤の髄腔内投与法は、髄膜炎、脳室炎に対する有効な治療法として、現在でも広く行われている。

髄腔内投与法の最大の利点は、髄液内の抗生剤濃度を自由にコントロールできることにある。したがって全身投与では、起炎菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の抗生剤濃度が髄液内に得られない場合でも、髄腔内に直接抗生剤を投与すれば、その投与量により起炎菌の MIC をはるかに上まわる濃度を維持することが可能である。しかしながら、抗生剤の髄腔内投与法には全身投与ではみられない重篤な副作用が報告されている。特に、意識障害、呼吸・循環障害、除脳硬直などの脳幹部障害と考えられる症状はもっとも重篤な副作用であり、死亡例も報告されている²⁾¹¹⁾²⁰⁾。

このような副作用の面から、抗生剤の髄腔内投与は危険であり、必要がないと述べた臨床家も少なくはないが²⁰⁾、グラム陰性桿菌のような一般的に MIC の高い起炎菌による髄腔炎の治療には、ぜひとも抗生剤の髄腔内投与が必要である。

今までに抗生剤の髄腔内投与に関する報告は多数あるが、どのような抗生剤が髄腔内のどの部位にどのくらいの濃度以上になると危険な副作用を呈するかについて述べている報告は見当たらない。

本研究では、このような問題点の一部を明らかにする目的で、現在広く用いられているスルベニシリン (SBPC)、ゲンタシン (GM)、セファロリジン (CER) の各抗生剤を種々の濃度で家兎の大槽内に投与して、まず生

理学的検討を行い、これを補足する意味から病理学的検討を加え、すでに著者が報告した抗生剤の髄腔内投与に関する臨床的研究の資料とあわせて、安全でかつ有効な抗生剤の髄腔内投与法について検討した。

II 生理学的実験

1. 対象および方法

対象とした動物は 2 ~ 3 kg の家兎で、12羽について実験を行った。

まず 20 ~ 30 mg/kg の pentobarbital を家兎に静脈注射して麻酔したあと、後頭蓋下および項部を正中に切開して大槽部の硬膜を露出して、髄液の漏出がないように大槽内に細いシリコンチューブ (富士高分子 K・K 製, No. "OO") を挿入、固定した。このチューブより、400 mcg/ml から 50,000 mcg/ml までの既知の濃度の抗生剤 (SBPC, GM, CER) を 0.2 ml ないし 0.3 ml 注入して、呼吸、脈拍 (心電図)、血圧、脳波を記録し、同時に家兎にみられた神経学的変化を観察した。

血圧は股動脈よりカニューレーションを行い、圧トランスデューサー (日本光電 K・K 製, MPO-0.5) に接続して、呼吸、心電図、脳波とともに、多目的用脳波計 (日本光電 K・K 製, ME-95D 型)、およびポリグラフ (日本光電 K・K 製, RM-150 型) に記録した。

2. 結 果

1) SBPC 注入例 (6 例)

SBPC 注入例 6 例のなかで、2 例は脳波および神経学的変化を観察しただけで、血圧、呼吸、脈拍の記録は行わなかった。SBPC の濃度を上げながら大槽内に注入すると、ほぼ 800 mcg/ml の濃度で呼吸数の増加、脈拍数

Fig. 1 Records of respiration, blood pressure, ECG and EEG following cisternal injection of antibiotics (SBPC).

Fig. 2 Changes of blood pressure, pulse rate and respiratory rate following cisternal injection of SBPC.

Fig. 3 Changes of blood pressure, pulse rate and respiratory rate following cisternal injection of GM.

の減少がみられた。呼吸数は高濃度になるごとに増加し、50,000 mcg/ml では投与前の2~3倍となった。

脈拍数は800 mcg/ml 以後で次第に上昇するが、50,000 mcg/ml では1例を除きほぼもとの数に回復した。

血圧の変化は12,000 mcg/ml までは安定していたが、

Fig. 4 Changes of blood pressure, pulse rate and respiratory rate following cisternal injection of CER.

50,000 mcg/ml で著明に上昇した。

脳波上では、1例を除き6,000 mcg/ml 以上の濃度で、 θ waveあるいは δ waveの増強ないしburstの出現、ないしmultiple spikeの出現を認めた。

神経学的には6例中5例に一過性のtonic convulsionが認められ、さらに眼球の上方偏位、瞳孔拡大、眼振がそれぞれ1例ずつに認められたが、これら症状の出現は大部分が12,000 mcg/ml 以上の濃度であった。

2) GM 注入例 (3例)

GMを大槽内に注入した際にみられる最初の変化は、400 mcg/ml の濃度での呼吸数の増加と軽度の脈拍数の低下である。濃度を増すごとに脈拍数は低下するが、呼吸数は1,500 mcg/ml ないし3,000 mcg/ml で一旦低下するものの、それ以上の濃度では上昇し、12,000 mcg/ml ~50,000 mcg/ml では3例中2例が投与前のほぼ2倍となった。

血圧の変化は一定ではなく、呼吸数と同様に1,500 mcg/ml の濃度で一時下降するが、6,000 mcg/ml 以上になると上昇傾向を示した。

脳波上では、3,000 mcg/ml 以上でslow waveの増強multiple spikeの出現が3例中2例にみられたが、神経学的には50,000 mcg/ml の濃度でも変化は認められなかった。しかし、2例に800 mcg/ml, 1,500 mcg/ml の濃度で、大槽内に挿入したチューブより血性髄液の逆流がみられた。

3) CER 注入例 (3例)

Table 1 Neurological, EEG and CSF findings following cisternal injection of antibiotics (SBPC, GM, CER)

Findings	mcg/ml	Saline	400	800	1,500	3,000	6,000	12,000	50,000
Tonic convulsion or opisthotonus					●			● ●	● ●
Tremor (face, extremities)							○		
Conjugate deviation (upward)						○			●
Dilated pupil									●
Nystagmus					●				
Increase θ & δ wave					●	○ ○ × ×	●	○ × ●	● ●
Increase spike wave						○	●	× × ●	○
Bloody c.s.f.				×	×			○	

● SBPC 6 cases
○ CER 3 cases
× GM 3 cases

Table 2 Findings of EEG, blood pressure, respiratory rate and pulse rate when neurological abnormalities were seen

	Antibiotics	Concentration (mcg/ml)	Neurological abnormality	EEG	Blood pressure	Respiratory rate	Pulse rate
1	SBPC	12,000	Tonic convulsion	δ burst			
2	SBPC	1,500	Tonic convulsion Nystagmus	increased δ wave			
3	SBPC	50,000	Tonic convulsion Conjugate deviation	δ & θ burst	↑	↑	↑
4	SBPC	50,000	Tonic convulsion Dilated pupils	δ burst	↑	↑	↑
5	SBPC	12,000	Tonic convulsion	increased δ wave	↑	↑	→
6	CER	3,000	Conjugate deviation	increased δ wave	↑	↓	→
		6,000	Conjugate deviation Tremor	increased δ wave	↑	↓	↓

CER 注入例でも呼吸、脈拍の変化が最初に現われ、400 mcg/ml の濃度でともに上昇した。

さらに高濃度の CER を注入すると、呼吸数は 800 ~ 3,000 mcg/ml で最高となったが、脈拍数は 2 例が高濃度になるごとに低下し、1 例はほぼその数は変らなかった。

血圧は 800 mcg/ml ないし 1,600 mcg/ml で上昇はじめて、以後高濃度になるごとに上昇の傾向を示した。

脳波上では 3,000 mcg/ml 以上で slow wave の増強が

3 例に、multiple spike が 1 例にみられた。

神経学的には、眼球の上方偏位、顔面の振せんが 3,000 mcg/ml 以上の濃度で各々 1 例ずつにみられた。また、12,000 mcg/ml で血性髄液の逆流が認められた。

3. 小 括

家兎の大槽内に抗生剤の濃度を上げながら注入したときにみられる変化は、まず、呼吸、脈拍の変化であり、次に、血圧および脳波の変化が認められ、さらに高濃度になると神経学的異常所見がみられるようになる。すな

わち、SBPC, CER, GM とともに、800 mcg/ml までは、ほぼ呼吸数、脈拍数の変化のみであり、1,500 mcg/ml 以上で、血圧、脳波、神経学的所見に変化を認めるようになる。それゆえ、抗生剤による脳幹部での反応は、800 mcg/ml までの低濃度と 1,500 mcg/ml 以上の高濃度とでは、異なった作用機序によるものと推定される。

Mitchell ら¹²⁾は、呼吸の chemosensitive area が延髄腹外側部にあり、髄液中の水素イオン濃度が上昇すると呼吸数が増加すると述べている。本研究では、抗生剤は生食に溶解して使用したが、この時の SBPC, CER の pH の実測値は 6.0~6.2 であり、GM もその溶解液の pH は 4.0~5.0 と高い水素イオン濃度である。したがって、400~800 mcg/ml の濃度で起こる呼吸の変化は、抗生剤溶液の水素イオン濃度による延髄表面での反応によるものであり、血圧、脳波上の変化を伴っていないので、脳幹部網様体への影響はないと思われる。

抗生剤の濃度が 1,500 mcg/ml 以上になると、血圧、脳波、神経学的所見になんらかの変化がみられるようになり、濃度が高くなるほどこれらの変化も著明になる (Table 1)。Table 2 は、神経学的異常所見がみられた SBPC 5 例、CER 1 例について、その時点での濃度、呼吸、脈拍、血圧、脳波をみたものである。これら神経学的異常がみられたとき、呼吸、脈拍には一定の傾向は認められないが、脳波上では 6 例とも δ wave の増強ないし burst を認め、血圧もすべての例で明らかな上昇を示し、脳幹部由来と考えられる神経症状の発現と血圧および脳波の変化には何らかの相関があると思われる。

SBPC 50,000 mcg/ml を最初に注入した 1 例では、10 秒後に呼吸数が増加し、15 秒後には血圧の著明な上昇と脳波上で δ wave が連続的に出現した。注入後 3 分頃より後弓反張様の tonic convulsion が出現したが、15 分には消失した。また SBPC 50,000 mcg/ml を注入した例でも、神経学的所見を含めたすべての変化は 1 時間後にもとの状態にまで回復した。

これらの高濃度の抗生剤による脳幹部への影響は、可逆的な変化でしかも広い範囲の障害であることを考えると、脳底槽部に存在する血管に抗生剤が作用して、脳幹部に一時的な血流障害が生じたために起こったものと思われる。

文献的にも抗生剤を動物の大槽内に注入して、その副作用について言及している報告は少数ながらみられる。

Walker ら²¹⁾は、サルの大槽内に PC を注入して痙攣、脳波異常の出現を報告し、Madigan ら⁹⁾は、20 mg/kg の SM を家兎の大槽内に注入したところ、呼吸障害で死亡した例を報告している。

西¹⁵⁾は、50,000 mcg/ml の KM および CBPC 0.1 ml を家兎の大槽内に注入して、血圧上昇、一過性の痙攣を認めたが、10,000 mcg/ml の GM 0.1 ml の注入では変化がみられなかったと述べている。

また、Johnson⁷⁾らは、サルの大槽内に 10,000 単位の SM を注入した 2 分後に運動失調が出現し、引き続き眼振と頭部の tremor がみられたが、これらの症状は数時間で消失したと報告している。

これらの報告からも、高濃度の抗生剤が脳底槽に存在すると、重篤な脳幹部症状が出現することは明らかであるが、どのくらいの濃度以上が危険であるかということについては言及している論文はみられない。

生理学的実験では、抗生剤を大槽内に注入した際に、脳底動脈系に血流変化を引き起こす濃度が危険な濃度であると思われる。したがって、SBPC, CER では 1,500 mcg/ml 以上、GM では 800 mcg/ml 以上の濃度で脳底槽部が灌流されるなら、神経学的変化を含めて、呼吸、脈拍、血圧、脳波に何らかの異常を引き起こす可能性があるといえる。

低濃度の抗生剤を大槽内に注入したときの呼吸の変化は、抗生剤溶液の水素イオン濃度による延髄腹外側部の chemosensitive area の反応の結果と考えられる。しかし臨床的には、抗生剤を直接大槽内に投与しない限りは、脳底槽部での髄液が高い水素イオン濃度になるとは考えにくく、呼吸のみの変化を起こす濃度は必ずしも危険な濃度と考えなくてもよいように思われる。すなわち SBPC, CER とともに 800 mcg/ml 以下なら、また GM は 400 mcg/ml 以下なら、これら抗生剤による脳底動脈系への影響はなく、脳幹部症状を引き起こすことはないと思われる。

Ⅱ 病理学的実験

1 対象および方法

対象とした動物は 2~3 kg の家兎で、24 羽について実験を行った。

方法は生理学的実験で行ったように、家兎の大槽内にシリコンチューブを挿入して固定し、GM については 50, 100, 400 mcg/ml の各濃度を、SBPC および CER については 100, 400, 800 mcg/ml の各濃度の溶液 0.2~0.3 ml を連日 7 日間にわたってチューブより大槽内に注入した。注入終了後、1~3 日目に断頭・固定して、H-E 染色により脳および脊髄組織の変化を光顕レベルで検索した。

2. 結 果

脳・脊髄組織にみられた主な変化は、脈絡叢のうっ

Fig. 5 Congestion of choroid plexus. (H-E stain)

Fig. 6 Subarachnoid hemorrhage and organized hematoma in subarachnoid space. (H-E stain)

Fig. 7 Arachnoid thickening. (H-E stain)

血、脳室内あるいはクモ膜下出血、および部分的なクモ膜の肥厚である。脈絡叢のうっ血は24例中7例にみられ、GM投与群では、100 mcg/ml 投与例3例中2例、400 mcg/ml 投与例3例中1例にみられた。

SBPC, CER 投与群では、ともに800 mcg/ml 投与例

3例中2例にみられた。

脳室内あるいはクモ膜下出血は、100 mcg/ml の GM 投与例中1例、800 mcg/ml の SBPC および CER 投与例に各1例ずつ合計3例に認められ、これら3例はすべて脈絡叢のうっ血を伴っていた。

クモ膜の部分的な肥厚は、24例中4例に認められ、GM, SBPC, CER 投与群ともすべて濃度の高い例であった。

なお、脳および脊髄の実質には著変を認めなかった。

3. 小 括

髄膜炎の治療に際して抗生剤を髄腔内に投与した教室の臨床資料では、その投与期間は3～14日間であり、5～7日間の投与がもっとも多い。このような投与期間で、臨床的に起こりうる脳脊髄組織の変化を知るために動物実験を行った。

病理学的実験でもっとも多くみられた変化は、脈絡叢のうっ血である。Elliot ら⁴⁾は脳表軟膜の灌流実験で、pH 7 以下の溶液が軟膜に作用すると常に軟膜の血管は拡張し、時には点状出血さえ認められると述べている。

大槽内に投与した抗生剤は、生理学的実験で述べたように pH はすべて7以下である。したがって脈絡叢のうっ血は、大槽内に抗生剤を投与したことにより脳室系の髄液の pH が低下して、脈絡叢が拡張した結果起こったものと思われる。また、クモ膜下出血、脳室内出血は、脈絡叢の拡張、うっ血に引き続いて起こったものと推定される。

クモ膜下出血が起こったときにクモ膜の肥厚が起こることはよく知られている⁵⁾¹⁰⁾。

Suzuki ら¹⁰⁾は、イヌの大槽内に血液を注入してクモ膜の変化をみた実験で、注入後7～10日目には8例中7例にクモ膜の線維化が認められたと報告している。

病理学的実験では、24例中4例に部分的なクモ膜の肥厚が認められたが、これら4例には炎症所見は認められず、クモ膜下出血によって起こった変化と思われる。

したがって、脈絡叢のうっ血、クモ膜下出血、クモ膜の部分的な肥厚という一連の病理学的変化は、抗生剤溶液の水素イオン濃度による脈絡叢の反応によるものといえよう。

IV 考 察

髄膜炎の治療に際して抗生剤を髄腔内に投与する場合には、次の2点について考慮する必要がある。

第1点は、抗生剤を髄腔内に投与した際に投与部位のみならずもっとも抗生剤の拡散にくい部位での髄液内濃度が起炎菌の MIC を上まわるように、投与部位、投

Table 3 Histological changes in the brains of 24 rabbits after cisternal injection of antibiotics for seven consecutive days

Antibiotics	Concentration (mcg/ml)	Number of cases	Congestion of choroid plexus	SAH	Meningial thickening
GM	50	2			
	100	3	● ●	●	●
	400	3	●		●
CER	100	2			
	400	3			
	800	3	● ●	●	●
SBPC	100	3			
	400	2			
	800	3	● ●	●	●

与量を決めることである。

第2点は、副作用を起こさない量を投与するということである。

この2点がみだされるなら、抗生剤の髄腔内投与法は髄膜炎治療に有効な方法となる。

第1点に関して、Moellering ら¹⁸⁾は非常に興味ある症例を報告している。患者は16カ月の男児で、*Proteus Morganii* による髄膜炎の治療のためにGM 2 mgを腰部クモ膜下腔内に投与した。このとき、起炎菌に対するGMのMICは4 mcg/mlであった。投与後3時間の投与部位の髄液内濃度は10.3 mcg/mlと起炎菌のMICを十分に越える濃度であったが、同時に測定した脳室内濃度は1.2 mcg/mlであったために、脳室内髄液の細菌培養は陽性であった。投与部位を脳室内に変えて、2 mgのGMを投与した24時間後の脳室および腰部クモ膜下腔内の濃度は、ともにMICを越える濃度であり、投与部位を変えることによって髄膜炎を治癒せしめたと報告している。投与部位、投与量と髄腔内各部位での経時的濃度変化については、すでに著者が報告した⁸⁾。すなわち抗生剤を脳室内に投与した場合は、腰部クモ膜下腔が他の部位と比較して拡散がもっとも悪く、その濃度の最高は、投与量濃度(投与量を1 mlの溶液に溶かしたと仮定したときの濃度)の $0.18 \pm 0.09\%$ である。

一方、腰部クモ膜下腔内投与では脳室への拡散がもっとも悪く、その最高濃度は投与量濃度の $0.05 \pm 0.02\%$ である。これらの数値は抗生剤の種類に関係なく、たとえば脳室内に50 mgの抗生剤を投与すれば、もっとも拡散の悪い腰部クモ膜下腔で、 $(0.18 \pm 0.09/100) \times 50 \times 1,000 \text{ mcg/ml}$ 、すなわち $90 \pm 45 \text{ mcg/ml}$ の抗生剤濃度

が得られることを意味する。したがって起炎菌に対するある抗生剤のMICがわかれば、もっとも抗生剤のゆきにくい場所の濃度をMIC以上になるように、投与部位、投与量を決定できることになる。髄膜炎の治療に有効な抗生剤の投与部位、投与量が決定されても、それが副作用を呈さないことが必要である。

Valergakis ら²⁰⁾、Cairns ら²⁾、McKay ら¹¹⁾によって報告された死亡例あるいは意識障害、呼吸・循環障害等の重篤な症状を呈した例を検討すると、高濃度の抗生剤が脳底槽部に存在したものと推定される。

Murdoch ら¹⁴⁾は、腰部クモ膜下腔内にCERを投与した際に、100 mgで眼振、幻覚が出現したが、50 mgでは副作用がみられず、CERの腰部クモ膜下腔内への安全な投与量は50 mg以下であると述べている。同様にSMの腰部クモ膜下腔内への安全な投与量について、Paine ら¹⁹⁾は50 mg以下であるとしている。

教室でもCET 100 mgを脳室内に投与して一過性の後弓反張と眼振を認めた症例があったが、CER、CET、SBPCともに50 mg以下、GMでは10 mg以下なら、脳室内、腰部クモ膜下腔内投与ともに著明な副作用は認めていない。臨床的に脳室内に抗生剤を投与して視交叉部で得られる最高濃度は、投与量濃度の $0.22 \sim 0.83\%$ であり、腰部クモ膜下腔内投与による大槽部付近での最高濃度は $1.14 \pm 0.83\%$ である⁸⁾。これらの濃度はほぼ脳底槽部の濃度を反映していると思われるが、脳室内投与の場合は視交叉槽部の濃度を測定しており、脳幹部脳槽での濃度は実際にはもう少し高く、腰部クモ膜下腔内投与の場合の大槽付近の濃度に近いものと思われる。

この数値から、脳室内あるいは腰部クモ膜下腔内に50

mg の抗生剤を投与した場合の脳底槽部の濃度は、 $(1.14 \pm 0.39/100) \times 50 \times 1,000$ mcg/ml、すなわち 570 ± 195 mcg/ml であり、この高い方の値は 765 mcg/ml となる。

したがって臨床的に、CER, CET, SBPC の髄腔内投与量の安全限界を 50 mg とすれば、脳底槽部でのこれらの抗生剤濃度は 800 mcg/ml 以下となっていると推定される。

動物実験でも、家兎の大槽内に CER, SBPC を注入した場合に、800 mcg/ml 以下であれば神経学的所見、脳波、血圧に異常はみられず、CER, SBPC については、臨床的に安全であると考えられる投与量は 50 mg 以下であろう。

100 mg を脳室内あるいは腰部クモ膜下腔内に投与すると、脳底槽部の濃度は $1,140 \pm 390$ mcg/ml となり、1,500 mcg/ml を越える可能性がある。動物実験では、1,500 mcg/ml 以上の SBPC, CER を大槽内に注入すると、呼吸の変化のみならず血圧、脳波、神経学的所見にまで著しい変化をきたす可能性があり、臨床的に 100 mg 以上の SBPC, CER の髄腔内投与は脳幹部症状を引き起こしうる量といえる。

GM については、一般に用いられている投与量が他の抗生剤と比較して少ないために、神経症状を呈した臨床例は見当らない。動物実験より、脳底槽部での安全濃度を 400 mcg/ml 以下とすると、臨床的には、脳室内あるいは腰部クモ膜下腔内に投与できる量は、SBPC, CER の安全な投与量の 1/2 の量、すなわち 25 mg 以下といえる。ただ臨床的には、GM の髄腔内投与量の最高は 12 mg であり¹⁰⁾¹⁷⁾、これ以上の投与量の報告はみられない。

注意を要するもう一つの副作用は、脈絡叢からの出血と考えられるクモ膜下出血である。

生理学的実験では、GM 投与例に 2 例、CER 投与例に 1 例に血性髄液が認められ、病理学的実験でも 24 例中 3 例にクモ膜下出血がみられた。

教室の臨床例でも、SBPC および GM 投与例の一部の症例に投与直後軽度の血性髄液を認めている。これらの臨床例では、髄液内への出血による特別な症状を認めなかったが、クモ膜下出血後のクモ膜炎の可能性を考えると、必ずしも軽視できる副作用ではない。

Elliot ら⁹⁾は、低い pH 灌流液によって拡張した脳軟膜の血管は重炭酸緩衝液によって収縮すると述べている。また伴ら¹¹⁾は同様な実験で、生食水では脳底動脈の拡張や時に攣縮を認めるが、緩衝作用のある人工脳脊髄液ではほとんど変化をきたさないと述べている。

これらの報告から、抗生剤の髄腔内投与によるクモ膜

下出血あるいはその後のクモ膜炎を予防するには、緩衝作用のある人工脳脊髄液を使用することも一つの方法であると思われる。

V 結 論

1. 抗生剤を大槽内に注入した動物実験では、脳底動脈系の循環障害によって、呼吸、血圧、脳波、および神経学的所見に変化が起こると推定され、これら脳幹部症状を引き起こす抗生剤の大槽内濃度は、SBPC, CER とも 1,500 mcg/ml 以上、GM は 800 mcg/ml 以上である。
2. 臨床研究より、SBPC, CER ともに 50 mg 以下で脳室内、あるいは腰部クモ膜下腔内に投与するなら、脳底槽部での最高濃度は 800 mcg/ml を越えることはなく、動物実験の結果からも、SBPC, CER の安全な髄腔内投与量は 50 mg 以下である。同様に GM は 12 mg 以下である。
3. 水素イオン濃度の高い抗生剤溶液の髄腔内投与は、クモ膜下出血およびその後のクモ膜の肥厚を起こす可能性がある。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただきました中村紀夫教授に深く感謝いたします。また、生理学的実験で御指導をいただいた関野宏明助教授に感謝いたします。

本論文の要旨は、第34回、第35回日本脳神経外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 伴 貞彦, 長沢史朗 他: 人工脳脊髄液の作製とその臨床応用. 脳外 6: 67-75, 1978
- 2) CAIRNS, H., DUTHIE, E. S. & SMITH, H. V.: Intrathecal streptomycin in meningitis. Clinical trial in tuberculous, coliform and other infections. *Lancet* 2: 153-155, 1946
- 3) DOWLING, H. F., SWEET, U. K., et al.: Specific therapy of bacterial infections of central nervous system. *JAMA* 139: 755-758, 1949
- 4) ELLIOTT, K. A. C. & JASPER, H. H.: Physiological salt solutions for brain surgery. *J Neurosurg* 6: 140-152, 1949
- 5) HAMMES, E. M.: Reaction of the meninges to blood. *Arch Neurol Psychiatr* 52: 505-514, 1944
- 6) HOYNE, A. L.: Intrathecal therapy contraindicated for meningitis. *IMJ* 94: 295-299, 1948
- 7) JOHNSON, H. C., WALKER, A. E., et al.: Effects of antibiotic substances on the central nervous system. *Arch Neurol Psychiatr* 56: 184-197, 1946

- 8) 神田龍一：抗生剤の髄腔内投与に関する臨床的研究。神経外科 18：733-741, 1978
- 9) MADIGAN, D. G., SWIFT, P. N., et al.: Clinical and pharmacological aspects of the toxicity of streptomycin. *Lancet* 1: 9-11, 1947
- 10) 真柄正直, 張 南薫 他：新生児、乳児期における Gentamicin 投与法に関する検討。小児科臨床 23：192-201, 1970
- 11) McKAY, R. J., JR., DAVIS, J. A. V., et al.: Reaction to intrathecal streptomycin. *JAMA* 147: 818-821, 1951
- 12) MITCHELL, R. A., LOESCHKE, H. H., et al.: Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla. *J Appl Physiol* 18: 523-533, 1963
- 13) MOELLERING, R. C. & FISCHER, E. G.: Relationship of intraventricular gentamicin levels to cure of meningitis. *J Pediatr* 81: 534-537, 1972
- 14) MURDOCH, J. MAC., SPEIRS, C. F., et al.: Clinical trial of cephaloridin (ceporin), a new broad-spectrum antibiotics derived from cephalosporin C. *Br Med J* 2: 1238-1240, 1964
- 15) 西 秀樹：緑膿菌性髄膜炎に関する実験的研究。名古屋市立大学医学雑誌 23：21-43, 1972
- 16) PAINE, T. F., MURRAY, R., et al.: Streptomycin (Concluded). II. Clinical use. *N Engl J Med* 236: 748-760, 1947
- 17) RAHAI, J. J., JR., HYAMS, P. J., et al.: Combined intrathecal and intramuscular gentamicin for gramnegative meningitis. *N Engl J Med* 290: 1394-1398, 1974
- 18) RAMMELKAMP, C. H. & KEEFER, C. S.: The absorption, excretion and toxicity of penicillin administered by intrathecal injection. *Am J Med Sci* 205: 342-350, 1943
- 19) SUZUKI, S., ISHII, M., et al.: Changes in the subarachnoid space after experimental subarachnoid hemorrhage in the dog: Scanning electron microscopic observation. *Acta Neurochir* 39: 1-14, 1977
- 20) VALERGAKIS, F. E. G., HAYS, D. S., et al.: Reactions following intracisternal use of streptomycin. *JAMA* 142: 720-721, 1950
- 21) WALKER, A. E. & JOHNSON, H. C.: Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg* 50: 69-73, 1945