

髄液移行からみた Cephacetrile の脳神経外科領域における有用性の検討

鈴木一郎・真柳佳昭

東京警察病院脳神経外科

(昭和 55 年 8 月 26 日受付)

細菌性髄膜炎の際に種々の抗生剤が高濃度に髄液中に移行することはよく知られている。しかし、脳神経外科領域では術後、細菌感染予防のために抗生剤を使用する機会が多い。このため、種々の非感染性脳外科的疾患時の術後という条件下で抗生剤が髄液中にどの程度移行するかという事を知ることが極めて重要であると思われる。

持続脳室ドレナージ、又は腰椎ドレナージを施行した 9 例の脳外科患者に、術後セファロsporin 系抗生物質の一つである Cephacetrile (CEC) を 2g 静脈内投与し、経時的に血液及び髄液を採取し CEC の濃度測定を行なった。濃度測定には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。

CEC の血中移行濃度は全症例とも比較的一定の傾向を示したが、髄液中移行濃度はそのピーク値および経時的変動ともに個々の症例でかなりのばらつきを示した。しかし、大部分の症例で高濃度の髄液移行が認められ、グラム陽性菌 (*Staphylococcus aureus* 等) の MIC より高濃度を呈したものが 9 例中 8 例 (89%)、グラム陰性菌 (*Neisseria meningitidis* 等) の MIC より高濃度を呈したものが 9 例中 6 例 (67%) であった。

以上の結果より、CEC は脳外科手術の全身投与によって比較的高濃度の髄液中移行が得られ、術後感染の予防に極めて有用であると結論される。

中枢神経系疾患の外科的処置が増大の一途を辿る現在において術後感染症の予防あるいは治療に広範囲の抗菌スペクトルをもち、しかも安全性の高い薬物が求められるのは当然のことといえる。

セファロsporin 系抗生物質は一般的に広い抗菌スペクトルを示すが、脳組織および脳脊髄液は血液脳関門あるいは血液髄液関門によって体循環から防御されているため、全身投与した際に脳組織あるいは脳脊髄液にまで到達するかどうか疑問視する向きもある。

Cephacetrile (CEC) は安全性の高いことが確められているセファロsporin 系抗生物質の一つである。動物実験では脳組織への移行性は低いとされている¹⁾、細菌性髄膜炎患者において CEC は単独で著効を示したと報告されている²⁾。しかしながら、脳神経外科領域においては抗生剤を感染予防の目的で用いることが多く、非感染時の薬物の髄液移行を調べることは感染予防についての有用性を検討する上で重要であると考えられる。

そこで、細菌性髄膜炎をきたしていない種々の症例において CEC を静脈内投与し、髄液中への移行を経時的に測定し、脳神経外科領域における有用性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

治療の一環として開頭および持続穿頭ドレナージ (3 例)、持続穿頭ドレナージ (5 例) および持続腰椎ドレナージ (1 例) を施行した入院患者を対象とした (Table 1)。いずれも肝および腎機能は正常と判断された (Table 2)。

CEC は Celospor[®] (日本チバガイギー) を用い、CEC として 2g を 1 回の静脈内注射によって投与した。CEC 以外の抗生物質の投与は少なくとも CEC 投与 36 時間前には中止した。

髄液採取にあたっては脳室髄液あるいは脊髄クモ膜下腔液をドレナージ (管内に貯留した髄液を排除し、新たに流出する髄液を採取) により 1ml 採取し、CEC 濃度測定時まで -20°C に凍結保存した。

髄液採取と同時に血液を 3ml 採取し、直ちに血清に分離し、CEC 濃度測定時まで -20°C に凍結保存した。

CEC 濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法にて行なった。接種菌量は 1×10^8 cells/ml で培地は Antibiotic medium 3 (Difco) を使用した。標準曲線は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) および Moni-trol I を使用し、血清中濃度は Moni-trol I を用い、髄液中濃度はリン酸緩衝液を用いた標準曲線か

Table 1 List of cases treated

Case No.	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Period		Route of CSF sampling
					Onset ~ Surgery	Surgery ~ CEC Dosing	
1	43	M	66	Cerebellar hemangioblastoma, Hydrocephalus	1 month	15 days	Ventricular d.
2	52	F	45	Subarachnoid hemorrhage, Hydrocephalus	14 days	3 days	Ventricular d.
3	49	F	48	Subarachnoid hemorrhage	7 days	0	Ventricular d.
4	25	F	41	Intractable pain (Cancer of sigmoid colon)	—	0	Ventricular d.
5	49	M	70	Subarachnoid hemorrhage	3 days	0	Ventricular d.
6	57	M	50	Subarachnoid hemorrhage	1 day	0	Ventricular d.
7	59	M	58	Cerebellar hemorrhage	4 days	3 days	Ventricular d.
8	63	F	50	Craniopharyngioma, Hydrocephalus	4 years	8 days	Spinal d. (L3-L4)
9	15	F	35	Ventricular bleeding (Moya-moya disease)	7 days	10 days	Ventricular d.

d=drainage, CSF=cerebrospinal fluid

Table 2 Clinical laboratory tests

Case No.	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Serum Creatinine (mg/dl)
1	20	11	4.7	21.7	1.5
2	22	16	4.3	14.3	0.7
3	27	39	6.6	8.5	1.0
4	20	17	19.8	11.7	1.6
5	30	23	6.4	19.7	1.0
6	44	10	5.5	21.7	1.3
7	22	17	4.1	20.3	1.4
8	15	9	3.4	11.8	1.0
9	26	20	7.2	9.8	0.9

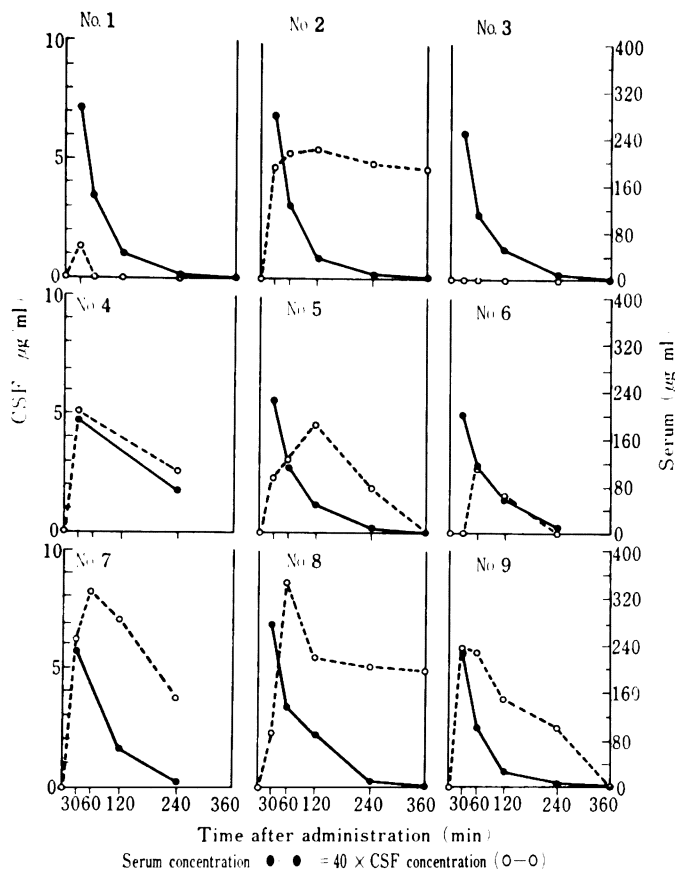
Table 3 Cerebrospinal fluid findings (at time of CEC measurement)

Case No.	Appearance	Cells/3/mm ³	Protein (mg/dl)	Sugar (mg/dl)	Chloride (mg/dl)		
1	clear	4	371.8	79	447		
2		4	26.0	74	447		
3							
4	slightly bloody	208	90.3	87	440		
5	105		31.1				
6	1,717		292.2			40	405
7	36		122.1			78	454
8	100		237.1			51	433
9							

Table 4 Serum and cerebrospinal fluid CEC concentrations ($\mu\text{g/ml}$) after intravenous injection

Case No.	Time after administration (min)									
	30		60		120		240		360	
	Serum	CSF	Serum	CSF	Serum	CSF	Serum	CSF	Serum	CSF
1	288.0	1.32	137.5	0	40.63	0	5.48	0	0	0
2	275.0	4.69	125.0	5.29	32.8	5.48	8.6	4.89	2.93	4.69
3	250.0	0	112.5	0	50.0	0	7.04	0	5.09	0
4	187.5	5.09	—	—	—	—	68.75	2.72	—	—
5	225.0	2.35	81.3	3.13	46.9	4.69	9.38	1.96	1.76	0
6	200.0	0	112.5	2.74	56.3	1.56	10.94	0	—	—
7	225.0	6.25	—	7.82	62.5	7.04	10.94	3.52	—	—
8	275.0	2.30	137.5	8.62	87.5	5.48	9.4	5.09	0	4.90
9	225.0	5.89	100.0	5.69	26.57	3.72	2.74	2.55	0	0

Fig. 1 CEC concentration patterns in serum and cerebrospinal fluid after intravenous injection



ら算出した。なお、CEC 検出限界濃度は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

II. 成績

各症例の髄液所見を Table 3 に、各症例別の血清中および髄液中 CEC 濃度を Table 4 に、またそれらの推移を Fig. 1 に示す。CEC 投与後の血清中濃度推移は健康人のそれ³⁾と同様であり、one compartment open model とみなした場合の血清中消失半減期は平均 0.89 時間であった。

髄液中濃度は原疾患によらず個人差がみられた。すなわち、クモ膜下出血 4 例のうち 3 例 (Case 2, 5 および 6) では静脈内投与 30~60 分後に髄液に CEC が検出され、60~120 分後にピークに達した。ピーク時の濃度はそれぞれ 5.48 , 4.69 および $2.74 \mu\text{g/ml}$ であった。4 例中 1 例 (Case 3) では血清中濃度およびクモ膜下出血の程度ともに他の 3 例と違いはなかったにもかかわらず、

髄液中に全く検出されなかった。髄液中の細胞数および蛋白量は Case 5 および 6 (いずれも開頭術施行) とも高く、一方 Case 3 は細胞数および蛋白量ともに正常範囲であった。高血圧性小脳出血例 (Case 7) および脳室内出血例 (Case 9) において CEC の髄液移行が認められ、ピークは投与 30~60 分後に得られ、それぞれ 7.82 および $5.89 \mu\text{g/ml}$ であった。両例の髄液中細胞数および蛋白量はともに高かった。

脳腫瘍症例についてみると、小脳腫瘍症例 (Case 1) では CEC の髄液移行は極めて低かったが、脳室内腫瘍症例 (Case 8) では高い髄液移行が認められ、ピーク値は $8.62 \mu\text{g/ml}$ に達した。

Case 4 は頭痛症と診断され、治療目的として穿頭ドレナージを施行した症例であるが、CEC が髄液中に認められた。特に髄液所見は得ていないが、髄液採取時に血球混入が観察された。

Fig. 2 Ratio of CEC concentration (CSF/serum)

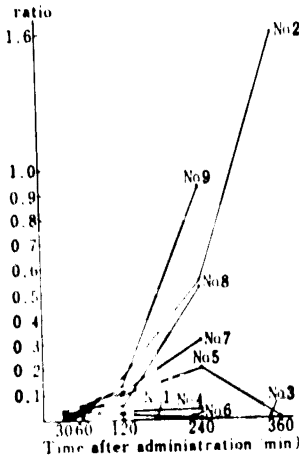


Fig. 2に各症例における髄液中CEC濃度/血清中CEC濃度を経時的に示す。Case 2および8では髄液中CEC濃度が高いレベルのまま持続し、投与後360分を経過した時点では血清中濃度よりも高くなった。

III. 考 察

OPPENHEIMER, S⁹⁾はイスにおいて実験的に肺炎球菌によって髄膜炎を発生させ、炎症期の髄液中にCephalotin(静注)が回復期の場合に比べて2~4倍以上高い濃度で検出されることを実証した。CECは化膿性髄膜炎患者において静注によって高い髄液移行性が認められており⁹⁾、髄膜炎の細菌感染による炎症によって血液髄液関門の破綻をきたしたと為と考えられる。しかしながら、脳神経外科領域においては感染予防の目的で抗生剤が使用されることが多く、非感染時の薬物の髄液移行性をあらかじめ知っておくことは重要である。また一方で、脳内出血、手術侵襲あるいはドレナージ施行によって髄膜炎様の血液髄液関門の破綻が生じることは十分に考えられることであり、疾患そのものに加えて髄液所見からも抗生剤の髄液移行性を検討すべきであると考えられる。

そこで、今回筆者らは脳神経外科的疾患9症例において、1例の腰椎ドレナージ施行例を除いて、脳室より髄液を採取し、CECの髄液中濃度を経時的に測定した。

脳血管障害例では髄液中にCECが認められたのは6例中5例(83%)と移行率が高かった。全く検出されなかった1例では髄液中の細胞数および蛋白量ともに正常範囲であったのに対して、髄液移行が認められた5例中、髄液所見を得た4例すべて細胞数および蛋白量ともに高く血液髄液関門に炎症が認められた。脳腫瘍例についても腫瘍の発生部位は異なるが、髄液所見に炎症が見

られた場合にCECの髄液移行が認められた。狩野¹⁰⁾も髄液所見に炎症の認められない症例のみを対象とした場合、CECの髄液移行性は低かったと報告している。大槻¹¹⁾によると、CECのグラム陽性菌に対するMICは*Staphylococcus aureus* 209-PJCについては0.39 µg/ml、*Staphylococcus pneumoniae*については0.19 µg/mlであるのに比べて、グラム陰性菌である髄膜炎菌*Neisseria meningitidis*については3.12 µg/mlを要する。

3 µg/ml以上の髄液中CEC濃度が得られたのは9例中6例(67%)であった。また、髄液所見を得た症例についてみると、炎症の徴候がみられた5例のうち4例(80%)において、3 µg/ml以上の髄液中CEC濃度がみられた。このようなCECの比較的高いレベルの髄液移行についての因子としては、まず血液髄液関門の機能低下が挙げられる。また、機能低下に伴って本来は関門を通過しないアルブミンなどの蛋白が髄液に移行し、蛋白結合したCECが髄液に移行することが考えられる。その際、髄液中蛋白との結合によって有効な非結合型CEC濃度の減少を考慮しておかなければならないが、MEYER-BRUNOT¹²⁾は髄液中での蛋白結合率は多くても20%であろうと報告している。

CECの髄液からの消失が著しく遅かった2症例(Case 2および8)についてみると、いずれもCTスキャンから水頭症を呈していた。CECが一種の有機酸であることから、何らかの原因によって脈絡叢に障害が生じ髄液からの有機酸類の能動的排泄が阻害されたか、あるいは原疾患による髄液の流通障害によって髄液内でCECが高濃度維持したものと考えられる。

以上のように、脳神経外科領域において手術などの外科的処置による侵襲および原疾患によって血液髄液関門の破綻をきたしている、あるいは、きたすと考えられる場合にCECは全身投与によってかなりの濃度が髄液に移行し、手術創感染に対してだけでなく、髄液内および脳組織の細菌感染に対しても予防効果が得られると結論される。

稿を終るに当り、CEC濃度測定にご協力いただいた東京総合臨床検査センター出口浩一氏に感謝いたします。

文 献

- 1) NAKAI, Y.; KANAI, Y.; FUGONO, T. & TANAYAMA, S.: Metabolic fate of cephalotriole after parenteral administration in rats and rabbits: J. Antibiotics 29: 81~90, 1976
- 2) LIMA, M. B. C.; NETO, E. C.; GORINSTEIN, J. & CASZ I.: A preliminary communication on the

- use of CIBA 36,278 -Ba as monotherapy in the treatment of purulent meningitis. *A Folha Med* 66 : 309~316, 1973
- 3) 中川圭一, 渡辺健太郎, 可部順三郎, 川口義明, 木原令夫, 小山 優 : Cephacetrile の臨床的研究。 *Chemotherapy* 24 : 164~173, 1976
 - 4) OPPENHEIMER, S; BEATY, H. N. & PETERSDORF, R.G.: Pathogenesis of meningitis. VIII. Cerebrospinal fluid and blood concentration of methicillin, cephalothin and cephaloridine in experimental pneumococcal meningitis. *J. Laboratory and Clinical Medicine* 73 : 535~543, 1969
 - 5) MEYER-BRUNOT, H. G.; SCHENK, C. & LOMAR, A. V: Preliminary studies of the penetration of cephacetrile (Celospor[®]) into human cerebrospinal fluid: *Chemotherapy Proc. 9th Intern. Congr. Chemotherap. London*, Vol. 5, pp 299~304, July 1975
 - 6) REGAMEY, C.: Die Cephalosporine aus der Sicht des Klinikers: *Int. J. Clin. Pharmacol.* 11 : 93~102, 1975
 - 7) 狩野光将, 井内敬二 : 新抗生物質 Cephacetrile の髄液内移行の臨床的研究。 *Chemotherapy* 10 : 137~142, 1976
 - 8) 大槻雅子, 西野武志, 馬庭いづみ, 山田作夫, 中沢昭三 : 合成セファロsporin Cephacetrile に関する細菌学的評価。 *Chemotherapy* 24 : 16~25, 1976

STUDY ON USABILITY OF CEPHACETRILE IN NEUROSURGERY FIELD FROM ASPECT OF CEREBROSPINAL FLUID PENETRATION

ICHIRO SUZUKI and YOSHIAKI MAYANAGI

Department of Neurosurgery, Tokyo Police Hospital

A single intravenous dose of 2g of cephacetrile (CEC), a cephalosporin antibiotic, was administered to 9 neurosurgical patients with a continuous ventricular or lumbar drain and without any indication of bacterial meningitis. At fixed intervals of time, blood and cerebrospinal fluid samples were collected and CEC levels were determined. For CEC determination, a cup-plate method was employed using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism.

The concentration patterns of CEC in cerebrospinal fluid considerably varied among the cases while the serum levels were similar in all cases. 6 of 9 cases (67%) showed more than 3 $\mu\text{g/ml}$ in cerebrospinal fluid which is higher level than the MICs to clinical isolates of *Staphylococcus aureus*.

From the obtained results, CEC is regarded as an usable drug for prophylaxis against post-operative infection caused by gram-positive organisms in the field of neurosurgery.