

## 術後髄膜炎に対する Ceftizoxime の治療成績

岩田 吉一・中川 秀光・呉 淳 東・清水 恵可

中田 博幸・山本 和己・加藤 天美

大阪大学医学部脳神経外科

(昭和 56 年 6 月 22 日受付)

脳腫瘍、頭部外傷など、脳神経外科的疾患の開頭手術後に発症した 7 例の髄膜炎患者に対して Ceftizoxime (CZX) を投与した。投与方法としては 1 日に 2~6 g を点滴静注するか、one shot で徐々に静脈内に投与して、髄液への移行とその臨床効果を検討し、以下の結果を得た。投与日数は 6 日から 27 日間であった。

1. 髄液濃度からみた髄腔内への移行は、CZX を 1g 投与した場合に 1.45~3.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2g 投与時は 1.99  $\mu\text{g/ml}$ 、3g 投与時 6.08  $\mu\text{g/ml}$  となった。
2. 全症例 (7 例) に対する治療効果は、著効 4 例、有効 2 例、やや有効 1 例であり、無効例はなかった。
3. 副作用、臨床検査値の異常は 1 例にも認められなかった。

以上の結果からみて、さらに症例を増して検討する必要があるが、CZX は開頭術後の髄膜炎に対して全身投与により十分な治療効果が得られる優れた薬剤であると考えられる。

脳神経外科領域における術後の合併症の一つとして時に経験する髄膜炎は、一旦発症すればそれ自身が生命をおびやかす重篤なものであり、早急に適切かつ強力な治療を行なう必要があるのは言をまたない。そのためには原因菌を証明してから適合抗菌剤を用いるのが理想であるが、髄液より起炎菌を分離・同定することが必ずしもできないことがあり、原因菌不明のまま治療を開始しなければならぬことが多い。そうした場合、髄膜炎の診断と同時に適合する可能性の最も高い抗生物質をまず用いる。すなわち、広範囲抗菌スペクトラムを有する抗菌剤で、全身投与により髄液中に高濃度に移行するものか、髄腔内投与の場合は直接注入しても安全なものが第 1 選択剤となる。後者の場合には副作用を伴うことがあり<sup>1,2)</sup>、できる限り全身投与法による治療が望ましいと考えられる。

私どもは今回、藤沢薬品で新しく開発されたいわゆる第 3 世代のセファロスポリン、Ceftizoxime (CZX) を開頭手術後の髄膜炎患者に全身投与で用いる機会を得た。この CZX は既存の広範囲抗生物質であるペニシリン系やセファロスポリン系のものよりもさらに広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有するといわれているものである<sup>3)</sup> (Fig. 1)。

全身投与された各種抗生物質の髄液内移行に関する研究報告は多数あるが<sup>2,4~18)</sup>、いわゆる血液・髄液 (血液・

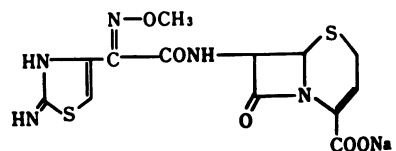
脳) 関門の存在のために一般にその効率は悪い<sup>19)</sup>。髄液中への移行濃度からみると、セファロスポリン系の抗生物質は良くない群に属する<sup>22)</sup>が、私どもは CZX を用いた自験例について、全身投与の際の髄液中への移行濃度を測定し、臨床効果とも併せてその有効性を検討したので報告する。

## I. 対象および方法

対象としたのは昭和 54 年 6 月から 55 年 6 月までに阪大脳神経外科および関連病院に入院し、開頭手術を受けた患者である。手術創部の感染はないが、術後に髄膜炎を合併した症例 7 例で、その内訳は男 6 例、女 1 例で、年齢分布は 28 歳から 63 歳である (Table 2)。

投与方法は、CZX 1 回 1~3g を 1 日 1~3 回、生理食塩水 20 ml に溶解し徐々に one shot で静注を行なうか、またはソリタ T<sub>2</sub> または T<sub>3</sub> 200 ml に溶解の上 1~2 時間かけて点滴静注を行なって投与した。投与前に

Fig. 1 Chemical formula of ceftizoxime



Chemical name: Sodium (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4, 2, 0] oct-2-ene-2-carboxylate

Table 1 Ceftizoxime (CZX) levels in cerebrospinal fluid in patients with postoperative meningitis

Case No.	Name Age, Sex	Diagnosis	Daily dose	Route	Determined day	Time after administration (hrs)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	K. N. 32, M.	R. cavernous sinus meningioma	2g $\times$ 2	d. i.	1st day	5	1.99
				d. i.	5th day	12	0.41
				d. i.	9th day	12	0.45
2	K. M. 63, M.	Hemangioblastoma of cerebellar hemisphere	1g $\times$ 2	d. i.	9th day	12	3.0
4	K. M. 58, M.	Cerebral contusion of bilat. frontal lobe. Epidural hematoma in l. occipital area. Subdural hematoma of bilat. frontal area.	1g $\times$ 2	i. v.	23rd day	12	1.45
7	K. K. 61, F.	R. cerebellopontine angle meningioma	3g $\times$ 2	d. i.	3rd day	12	6.08

CZX 皮内テストを行ない陰性であることを確認した。

7例中4例において、治療経過中に髄液を採取し、CZX の髄液中の濃度を測定した。

髄液中の CZX 濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌、クエン酸ナトリウム培地を検定培地とする薄層ディスク法で行ない、標準希釈液の調整には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

髄液からの起炎菌の分離は、術後に何らかの抗生物質を投与されていたためか、きわめて困難であり<sup>2)</sup>、今回治療した7例においてもすべて培養で菌は検出できなかった。したがって CZX 投与による術後髄膜炎の治療に関する臨床効果の判定は、自覚的な頭痛のほか、他覚的に発熱、項部強直、髄液所見、血液所見などの推移をもとに総合判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けた。

## II. 成績

### 1. 髄液中の CZX 濃度

Table 1 に示すとおり、症例1は CZX を1回2g 1日2回、1時間の点滴静注にて治療した例で、髄液中の CZX 濃度は初回投与5時間後と、5日目と9日目の12時間後に測定した。初回投与時は 1.99  $\mu\text{g/ml}$  の濃度であったが、5日目、9日目はそれぞれ 0.41  $\mu\text{g/ml}$ 、0.45  $\mu\text{g/ml}$  と低値であった。

症例2は1回1gを1日2回、1時間の点滴静注で治療中の9日目に測定した。この例は投与開始後速やかに髄液所見が正常化した例であるが、点滴終了12時間目に 3.0  $\mu\text{g/ml}$  の濃度であった。

症例4は1回1gを1日2回、one shot 静注にて治療中の23日目に測定したもので、髄膜炎所見はほとんど消失していたが、投与12時間後に 1.45  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が

得られた。

症例7は1回3gを1日2回、1時間の点滴静注により治療を開始した3日目の測定値で、点滴終了12時間目に 6.08  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られた。

### 2. 起炎菌の検出

対象とした7症例は、すべて開頭術直後から感染予防を目的として何らかの抗生物質を全身的に投与されており、したがって髄膜炎と診断された時点での髄液からの起炎菌の分離同定は7例ともに陰性であった。

### 3. 臨床効果ならびに副作用

各症例の経過を個々に検討し、CZX 使用による臨床効果と副作用の有無について述べる。

〈症例1〉 K. N. 32歳男、右海綿静脈洞部髄膜腫術後髄膜炎。

54年3月より複視出現し、11月、CT スキャンにて脳腫瘍と診断された。55年1月、右前頭側頭開頭にて腫瘍部分摘除術を施行した。術後感染予防のため、CET を1日6g 点滴静注にて投与したが、髄膜炎症状を認めたため、3日間投与後 CER 1日3g 筋肉内投与に変更した。CER 5日間投与にもかかわらず、症状の改善がみられず、CSF 細胞数 2,409/3、糖 67 mg/dl、Pandy 反応(+)、末梢白血球数 14,500/mm<sup>3</sup>、最高体温 38.2°Cであった。また、激しい頭痛と強い項部強直もみられた。同日夕より CZX 1回2g 1時間点滴静注を1日2回投与した。CZX 投与開始翌日には頭痛は消失し、項部強直も徐々に改善がみられ、5日後には消失した。また体温も5日後には平熱化した。髄液所見も4日後には CSF 細胞数 32/3、糖 76 mg/dl に改善、末梢白血球数も 6,100/mm<sup>3</sup> に改善した。さらに8日後には CSF 細胞数 1/3 と正常化した。以上の成績から治療効果は著

効と判定した。副作用は認められなかった。

〈症例2〉 K.M. 63歳男, 右小脳半球血管芽腫術後髄膜炎。

54年10月, 後頭蓋窩開頭にて腫瘍全摘術を施行した。術後 CEZ 1日 6g を3日間点滴静注したが, 髄膜炎症状を認めたため, CER 1日 3g 筋肉内投与に変更した。CER 3日間投与にもかかわらず, 症状の改善がみられないため, CZX 1回 1g, 1日2回1時間の点滴静注と GM 1回 40mg, 1日3回筋肉内投与の併用療法に変更した。

CZX および GM 投与開始直前の髄液所見は CSF 細胞数 3,048/3, 糖 14mg/dl, Pandy 反応(卅), 末梢血白血球数 13,900/mm<sup>3</sup>, 最高体温 38.8°C であったが, 投与開始2日後 CSF 細胞数 1,770/3, 糖 28mg/dl, 末梢血白血球数 5,300/mm<sup>3</sup> と改善傾向がみられ, 4日後 CSF 細胞数 209/3, 糖 28mg/dl, 末梢血白血球数 4,900/mm<sup>3</sup>, 8日後 CSF 細胞数 52/3, 糖 41mg/dl, Pandy 反応(卍)となり体温も平熱化した。GM を併用したが, 治療効果は著効と判定した。副作用は認められなかった。

〈症例3〉 Y.K. 38歳男, 右中頭蓋窩類上皮嚢腫術後髄膜炎。

54年11月, 右側頭開頭にて類上皮嚢腫全摘除術を施行した。術後 CET 1日 4g を3日間点滴静注したが, その時点で髄膜炎症状を認めたため, CER 1日 3g 筋肉内投与に変更した。CER では症状の改善が認められないため, さらに CZX 1回 1g 1日3回, 1時間の点滴静注に変更した。

CZX 投与開始直前の髄液所見は CSF 細胞数 2,924/3, 糖 39mg/dl, Pandy 反応(卍), 末梢血白血球数 14,300/mm<sup>3</sup>, 最高体温 37.2°C であった。また著明な頭痛, 項部強直もみられた。CZX 投与開始4日後, CSF 細胞数 361/3, 糖 42mg/dl, Pandy 反応(卍)と改善し, 頭痛, 項部強直も軽減した。投与終了時には体温も平熱化し, 頭痛, 項部強直も消失した。末梢血白血球数は 11,400/mm<sup>3</sup> であった。治療効果は著効と判定した。副作用は認められなかった。

〈症例4〉 K.M. 58歳男, 両側前頭部脳挫傷, 左後頭部硬膜外血腫, 両側前頭部硬膜下血腫, 術後髄膜炎。

某病院にて両側前頭部硬膜下血腫除去術を施行された後, 項部痛あり, 腰椎穿刺にて髄膜炎と診断された。脳挫傷などの影響により, 思考力および会話の内容が支離滅裂で脳代謝賦活剤などを投薬されていたが, 病状が改善せず, 転院してきた。

CZX 投与開始直前の髄液所見は CSF 細胞数 108/3, 糖 75mg/dl, Pandy 反応(-)と炎症は軽度であった

が, 最高体温 38.6°C, 末梢血白血球数 14,400/mm<sup>3</sup> で, 頭痛, 項部強直, 精神混乱, 見当識障害が強く, 失計算症, 失禁も認められた。

CZX 1回 1g を1日2回 one shot 静脈内投与にて治療開始したところ, 髄液所見は徐々に改善され, 22日後には CSF 細胞数は 40/3 と減少した。末梢血白血球数も 10日目には 6,700/mm<sup>3</sup> と正常化, 体温も投与開始2日後には平熱化し, 自覚症状, 意識レベルも徐々に改善し, 投与終了時には自覚症状も消失し, 意識レベルも正常化した。治療効果は有効と判定した。副作用は認められなかった。

〈症例5〉 W.Y. 28歳男, 下垂体腺腫, 術後髄膜炎。

54年2月, 右側頭部に強度の頭痛を訴え, 6月, 下垂体腺腫と診断, 9月に経鼻的摘出術を施行した。術後 GM 1日 40mg, CER 1日 50mg を髄腔内投与, AMK 1日 400mg を筋肉内投与したが, 髄膜炎が明らかとなり, 7日目に CZX 1回 1g, 1日3回, 2時間の点滴静注に変更した。

CZX 投与開始直前の髄液所見は CSF 細胞数 1,212/3, 糖 160mg/dl, Pandy 反応(卍), 末梢血白血球数 9,400/mm<sup>3</sup>, 最高体温 37.0°C であった。また意識障害を伴い, 項部強直も著明にみられた。CZX 投与開始翌日には意識障害は消失し, 5日後には項部強直も消失した。末梢血白血球数も投与終了時には 7,300/mm<sup>3</sup> と正常化した。治療効果は著効と判定した。副作用は認められなかった。

〈症例6〉 K.N. 39歳男, 小脳血管芽腫術後髄膜炎。

55年4月, 頭痛を訴え, 悪心, 嘔吐がみられた。5月に CT スキャンにて第4脳室嚢瘍が発見され, 当科へ入院し, 後頭蓋窩開頭により嚢瘍摘出術を施行した。術後 CET 1日 6g 点滴静注, DKB 1日 200mg 筋肉内投与したが, 髄膜炎症状を認めたため, 6日目に CZX 1回 2g 1日1回, 90分の点滴静注に変更した。

CZX 投与開始直前の髄液所見は CSF 細胞数 635/3, 糖 74mg/dl, 末梢血白血球数 6,300/mm<sup>3</sup>, 最高体温 38.8°C であった。頭痛, 項部強直もみられた。CZX 2日間投与したが, 症状の改善がみられないため, 1回 2g 1日3回投与に増量, さらに GM 5mg, CER 100mg の髄腔内投与も併用した。3日間投与後, CSF 細胞数 1,117/3, 糖 40mg/ml で, 頭痛, 項部強直も残存していたが, 体温が 36.8°C と平熱化したので, GM, CER は中止し, CZX 1回 3g, 1日1回投与に変更した。CZX 投与3日後, 頭痛, 項部強直は消失し, 末梢血白血球数も 4,800/mm<sup>3</sup> であった。4日後には CSF 細胞

数 162/3, 糖 52 mg/dl と改善した。途中 GM, CER を併用したが, CZX 単独投与によっても改善をみたため, やや有効と判定した。副作用は認められなかった。

〈症例7〉 K.K. 61 歳女, 右小脳橋角部髄膜腫術後髄膜炎。

51 年 1 月, 右小脳橋角髄膜腫の部分摘出術を受け, 2 月に退院したが, 54 年 4 月頃より再発徴候がみられ, 再手術のため入院した。腫瘍摘出術後 CMZ 1 日 6g, DKB 1 日 300 mg を各々点滴静注したが, 1 週目頃より発熱, 髄膜炎症状を認めたため, CZX 1 回 3g 1 日 2 回 1 時間点滴静注に変更した。

CZX 投与開始直前の髄液所見は CSF 細胞数 39/3, 糖 48 mg/dl 以下, また末梢白血球数 8,500/mm<sup>3</sup>, 最高体温 37.8°C, 著明な頭痛があった。CZX 投与開始 3 日目末梢白血球数 6,900/mm<sup>3</sup>, CSF 細胞数 57/3, 糖 64 mg/dl と糖値がやや上昇した。頭痛も徐々に軽快し, 5 日後には消失した。また 6 日後には体温も 36.4°C と平熱化したので効果は有効と判定した。副作用は認められなかった。

以上, 術後髄膜炎 7 例に対する CZX の治療効果は著効 4 例, 有効 2 例, やや有効 1 例で, 全例に効果が認められ, 副作用は 1 例にもみられなかった。これら症例の概要は Table 2 に示す。なお CZX 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示すとおりで, 本剤投与に基づく異常値は 1 例にも認められなかった。

### III. 考 察

脳神経外科領域における感染症の予防ならびにそれが発生した際の治療はきわめて重要な問題である。それにもかかわらず開頭手術術後の髄膜炎など頭蓋内感染症の治療に関する報告は比較的少ない<sup>20,22)</sup>。

術後合併症としての髄膜炎の治療方法としては, 抗生物質の全身投与方法と髄腔内投与方法とがある。全身投与方法にも副作用の報告はある<sup>24)</sup>が, 髄腔内投与方法には穿刺による細胞増多<sup>1)</sup>, 脊髄空洞症<sup>2)</sup>など, 時には致命的なこともあり<sup>20)</sup>, できる限り全身投与方法による治療が望ましいと考えられる。しかしながら全身投与の場合, 血液・脳関門の存在のため, 抗生物質によっては, 脳内または髄腔内に十分な濃度として移行しないものがあるため, その選択には髄液への移行度を考慮する必要がある<sup>20)</sup>。抗生物質の効果的使用のためには, その他に, 感受性の問題や, 副作用, 毒性の少ないこと, 個体の特殊状態も充分考慮する必要がある<sup>23)</sup>。

一般に正常状態でのセファロスポリン系抗生物質の髄液中への移行は悪く, 1% 以下であるといわれている<sup>10)20)</sup>。しかしながら髄膜炎などの中枢神経系の炎症が存在する場合には髄液中への移行が良くなることも知ら

れている<sup>25-27)</sup>。

手術侵襲を含めて, 何らかの外科的処置を受けた成人の患者にグラム陰性菌髄膜炎が合併しやすいことは知られており<sup>25,28)</sup>, nosocomial infection あるいは hospital infection として注目されている<sup>29)</sup>。いわゆる compromised host に対する感染が髄膜炎に発展するものと考えられているが<sup>28,30,31)</sup>, 頻度の高いものではない。

私どもの症例はすべて開頭手術術後の患者であり, 術直後から感染予防を目的として何らかの抗生物質を全身的に投与されている。しかしそれでもなお髄膜炎が発症してきたものである。起炎菌の検出に関しては, 術後に抗生物質が投与されている場合, 髄膜炎の診断後に直ちに腰椎穿刺を行なって髄液から起炎菌の分離を試みても, 証明できないことが多い<sup>21,32)</sup>。髄膜炎の診断には, 髄膜刺激症状や熱発などの臨床症状の発現のほかにも髄液中の糖, 蛋白の定量, 細胞変化をその経過中にも観察しなければならない<sup>32)</sup>。しかし, 先行化学療法により菌が陰性化する場合には, 髄液所見が変化し, 単核球優位, 糖量正常化がおこることもある<sup>28)</sup>。

私どもの症例でも 7 例中全例が菌陰性であった。症例は, 1 例を除いてすべてセファロスポリン系の抗生物質が投与されていたにもかかわらず, 術後に髄膜炎が発症してきたものである。そこで, これを CZX に変えて全身投与したところ, 検査成績の改善と臨床症状の改善とが全例に認められたという事実は大変興味深い。

セファロスポリン系薬剤は, 正常状態では血液・脳関門のため髄液中への移行が良くないが, 髄膜炎では血液・脳関門が破壊して髄液中への移行が増す。そしてその程度は, 細菌性が初期炎症が激しいほど多い<sup>28)</sup>。今回使用した CZX に関して, 少数例ではあるが, 1g の静注により 4.7~6.0 μg/ml と良好な髄液中への移行を示した報告もある<sup>33)</sup>。

私どもが今回行った検討では 1 回 1g の投与で 1.45~3.0 μg/ml, 2g 投与で 0.41~1.99 μg/ml, 3g 投与で 6.08 μg/ml の髄液中濃度を示したが, これは沢江ら<sup>33)</sup>の報告例では投与後 1 時間値であるのに対して, 私どもの成績は投与後 5~12 時間値のものであることの差と考えられる。症例 1 では 3 回判定を行なっているが, 初回投与時の濃度 1.99 μg/ml が, 5 日目, 9 日目になるとそれぞれ 0.41, 0.45 μg/ml と低値であった。検査所見からみると, 髄液細胞数ははじめ 2,409/3 であったが, 5 日目は 32/3, 9 日目には 1/3 と, CZX 投与により著明に髄膜炎症状が改善したためにその移行が悪くなったものと考えられる<sup>34)</sup>。

一方, CZX の新鮮臨床分離株に対する 80% 発育阻止濃度は, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*,

Table 2

Case No.	Name	Sex Age	B. W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Previous treatment	Ceftizoxime (g × time × day)
1	K. N.	M 32	73	Cavernous sinus meningioma (R.)	Moderate	CER (poor) 3g i. m.	2×2×9
2	K. M.	M 63	54	Hemangioblastoma of r. cerebellar hemisphere	Severe	CER (poor) 3g i. m.	1×2×10
3	Y. K.	M 38	63	Epidermoid cyst of r. middle fossa	Moderate	CER (poor) 3g i. m.	1×3×6
4	K. M.	M 58	53	Cerebral contusion of bil. frontal lobe with subdural hematoma Epidural hematoma of l. occipital lobe	Moderate	None	1×2×27
5	W. Y.	M 28	92	Pituitary adenoma	Severe	GM 40 mg i. t. CER 50 mg i. t. AMK 400 mg i. m. (relapsed)	1×3×10
6	K. N.	M 39	60	Cerebellar hemangioblastoma	Moderate	CET 6g d. i. DKB 200 mg i. m. (poor)	2×1×2 2×3×3 3×1×3
7	K. K.	F 61	39	Meningioma of r. cerebellopontine angle	Moderate	CMZ 6g d. i. DKB 300 mg d. i. (poor)	3×2×6

\* B : before, A : after

i. m.: intramuscular, i. t.: intrathecal, d. i.: drip infusion

Table 3

Case No.	Sex Age	RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Analysis (%)						Plat. (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )
						Neutr.		Bas.	Eos.	Lym.	Mon.	
						st.	seg.					
1	M 32	B 296	9.6	28.1	145	1	58	0	0	39	2	20.5
	A 321	10.4	30.8	47	4	63	1	3	26	3	—	
2	M 63	B 438	14.8	41.9	139	1	50	2	5	40	2	13.9
	A 306	10.4	29.8	44	0	55	0	3	36	6	—	
3	M 38	B 342	11.4	33.0	257	5	85	0	0	9	1	24.5
	A 330	11.0	32.5	114	2	68	2	0	24	4	27.3	
4	M 58	B 379	11.8	37.0	144	66		2	0	28	4	—
	A 400	12.0	38.5	61	38		1	1	53	7	—	
5	M 28	B 471	14.5	41.8	94	2	80	0	0	13	5	16.9
	A 493	15.1	43.6	73	2	55	0	1	39	2	—	
6	M 39	B 381	11.9	34.7	63	2	78	0	0	11	9	13.2
	A 383	12.2	35.1	48	14	49	0	0	28	9	27.7	
7	F 61	B 387	12.2	34.8	85	3	70	0	0	25	2	24.6
	A 347	11.0	31.5	69	3	71	0	1	17	8	—	

\* International Unit

B : Before, A : After



*P. rettgeri*, *P. inconstans*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* で 0.025~0.2 µg/ml 以下, *P. morgani*, *Serratia*, *P. cepacia*, *S. aureus* で 3.13 µg/ml であると報告されているが<sup>9)</sup>, 今回の検討で得られた 1.45~6.08 µg/ml の髄液中の濃度はこれらの菌を充分阻止し得るものであり, CZX 全身投与による治療効果は充分に期待できるものと考えられる。

現に臨床治療効果を検討した 7 症例においても, 使用前に起炎菌は分離できなかつたが, 臨床的には全例に効果が認められた。

また, 安全性については, 副作用は 1 例にも認められず, 臨床検査値の異常も認められなかつたことより, CZX は静脈内投与または点滴静注による全身投与で髄液中へ MIC 以上の移行濃度が得られるため, 髄膜炎の治療薬として大いに期待できるものと考えられる。

#### 文 献

- 1) WILSON, G.; C. RUPP & W. W. WILSON: The dangers of intrathecal medication. *J. A. M. A.* 140 (13): 1076~1079, 1949
- 2) SALMON, J. H.: Puncture pencephaly. Pathogenesis and prevention. *Am. J. Dis. Child.* 114: 72~79, 1967
- 3) 横田 健: 抗菌力, 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Ceftizoxime (FK 749) 17~20, 1979, 東京
- 4) VIANNA, N. J. & D. KAYE: Penetration of cephalothin into the spinal fluid. *Am. J. Med. Sci.* 254 (2): 216~220, 1967
- 5) 狩野光将, 太田治幸, 金城 孝: Cephaloridine 及び Cephalothin の髄液内移行に関する研究。脳神経外科 3 (4): 305~312, 1975
- 6) 金 一宇, 坪根享治, 千葉康洋, 久間祥多, 増田肇, 山口和郎: 抗生物質の髄液移行について (第 1 報), 非炎症例 (動物実験)。横浜医学 24 (1): 61~68, 1973
- 7) 滝本 昇, 渡部 優, 金城 孝, 堀 正治, 黒田良太郎, 最上平太郎, 奥 謙, 長谷川洋, 森信太郎, 魚住 徹: 抗生物質の髄液内移行に関する臨床的研究 (第 2 報)。脳神経外科 5 (2): 137~143, 1977
- 8) LEE, C. C. & R. C. ANDERSON: Blood and tissue distribution of cephalothin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1962: 695~701, 1963
- 9) 近藤明真, 牧田泰正, 久保 哲, 石川純一郎, 勝山諄亮, 堀江良一: 脳障害時における抗生物質の髄液中への移行について (第 1 報)。第 21 回日本化学療法学会西日本支部総会, 1973
- 10) 中村紀夫, 佐藤 醇, 神田龍一, 高橋洋一: 中枢神経系に対する抗生物質療法 (第 1 報), CET, CER, SBPC の髄液中動態について。第 22 回日本化学療法学会総会, 1974
- 11) LERNER, P. I.: Penetration of cephalothin and lincomycin into the cerebrospinal fluid. *Am. J. Med. Sci.* 257: 125~131, 1969
- 12) OPPENHEIMER, S.; H. N. BEATY & R. G. PETERSDORF: Pathogenesis of meningitis. Cerebrospinal fluid and blood concentrations of methicillin, cephalothin and cephaloridine in experimental pneumococcal meningitis. *J. Lab. Clin. Med.* 73 (4): 535~543, 1969
- 13) PAPPENHEIMER, J. R.; S. R. HEISEY & E. F. JORDAN: Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. *Am. J. Physiol.* 203: 763~774, 1962
- 14) RAPOPORT, S. I.; M. HORI & I. KLATZO: Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.* 223 (2): 323~331, 1972
- 15) ROSS, S.; J. R. PUIG & E. A. ZAREMBRA: Chloramphenicol acid succinate (sodium salt). Some preliminary clinical and laboratory observations in infants and children. *Antibiotics Annual.* 803~820, 1957~1958
- 16) 桜井芳明, 鈴木 尚, 堀 重昭, 鈴木二郎: 脳手術後抗生剤の全身投与の意義—髄液内移行度—。第 8 回脳神経外科特別問題懇話会講演録, 111~123, 1975
- 17) 滝本 昇, 渡部 優, 奥 謙, 越野兼太郎, 最上平太郎, 森信太郎, 魚住 徹: 抗生物質の髄液内移行に関する研究, 第 1 報 Sodium Cephalothin と Mannitol との併用静脈内投与について。最新医学 30 (11): 2024~2029, 1975
- 18) SANFORD, J. P.: Pharmacology and modes of action in relation to clinical antimicrobial therapy. *Clin. Neurosurg.* 14: 178~191, 1967
- 19) KLEIN, J. N.; T. C. EICKHOFF, J. G. TILLES & M. FINLAND: Cephalothin: Activity *in vitro*, absorption and excretion in normal subjects and clinical observations in 40 patients. *Am. J. Med. Sci.* 248 (6): 640~656, 1964
- 20) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 児玉暁子, 田村時緒, 寺村文男: 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): 93~171, 1972
- 21) 伊藤 章: 髄膜炎の化学療法 (真菌症をも含む)。臨床成人病 6 (1): 45~53, 1976
- 22) 小林 裕: 化膿性髄膜炎。日兒誌 83: 461~465, 1979
- 23) 柴田清人: 術後感染と化学療法。第 8 回脳神経外科特別問題懇話会講演集 pp. 171~183, 1976
- 24) SANDERS, W. E.; J. E. JOHNSON, III & J. G. TAGGART: Adverse reaction to cephalothin and cephalipirin. *N. Engl. J. Med.* 290: 424~429, 1974
- 25) RAHAL, J. J. Jr.: Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults. *Ann. Intern. Med.* 77: 295~302, 1972

- 26) 柴田清人, 吉見 治, 比江嶋陸典, 藤井修照, 西秀樹: 髄膜炎。内科 29 (2): 241~245, 1972
- 27) 柴田清人, 鶴賀信篤, 品川長夫, 西 秀樹: 外科感染症治療の現況。臨床と研究 52 (9): 2625~2632, 1975
- 28) BIEHL, J.P. & M. HAMBERGER: Polymixin B therapy of meningitis following procedures on the central nervous system. Arch. Intern. Med. 93: 367~378, 1954
- 29) 藤田晃三, 吉岡 一: 髄膜炎。日本臨床 35 (3): 1449~1456, 1977
- 30) FEIGIN, R. D. & W. T. SHEARER: Opportunistic infection in children, I. In the compromised host. J. Pediat. 87: 507~514, 1975
- 31) KAISER, A. B. & Z. A. MCGEE: Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. New Engl. J. Med. 293: 1215~1220, 1975
- 32) 福島 清: 細菌性髄膜炎。綜合臨床 21: 1280~1283, 1972
- 33) 沢江義郎, 岡田 薫, 柳瀬敏幸, 滝井昌英, 竹森紘一, 横田英子, 筒井俊治, 小林須美子, 藤井シズエ: Ceftizoxime (CZX) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 405~419, 1980
- 34) TABER, L. H.; M. D. YOW & F. G. NIEBERG: The penetration of broad-spectrum antibiotics into the cerebrospinal fluid. Ann. N. Y. Acad. Sci. 145: 473~481, 1967

## CLINICAL EXPERIENCE OF CEFTIZOXIME IN POSTOPERATIVE BACTERIAL MENINGITIS

YOSHIKAZU IWATA, HIDEMITSU NAKAGAWA, JUNTO GO,  
KEIJI SHIMIZU, HIROYUKI NAKATA, KAZUMI YAMAMOTO  
and AMAMI KATO

Department of Neurosurgery,  
Osaka University Medical School

Ceftizoxime (CZX), a new cephalosporanic antibiotic was administered to seven patients with meningitis after neurosurgical operation for brain tumor or cerebral contusion.

The administration method was 2 to 6 grams daily for 6 to 27 days by intravenous injection or drip infusion. CSF concentration of CZX was measured in 4 patients and the following results were obtained.

1. CSF concentration of CZX after dosing with 1, 2 and 3g were respectively 1.45~3.0, 1.99 and 6.08  $\mu\text{g/ml}$ .
2. The clinical result was excellent in four patients, good in two patients and fair in one patient, no ineffective case was observed.
3. Neither subjective nor objective side effects related to the antibiotic were observed. No abnormal laboratory findings were noted.
4. These results indicate that CZX is a promising systemic antibiotic for the treatment of meningitis after neurosurgical craniotomy.