

## Cefotaxime の髄液移行

尾家 重治・藤田 俊生・弘長 恭三・神代 昭

山口大学医学部附属病院薬剤部

岡村 知實・植田 浩之・亀田 秀樹

津波 満・青木 秀夫

山口大学医学部脳神経外科学教室

(昭和60年1月14日受付)

第3世代セフェム系抗生剤 cefotaxime を、髄膜炎を認めない脳外科手術後患者6例に投与し、経時的に髄液中濃度を測定した。

Cefotaxime 2g, one shot 静注投与後の最高髄液中濃度は、体重 91 kg の1症例で検出限界以下であった以外は、5症例でおおの 1.5, 0.62, 0.60, 0.46 および 0.40  $\mu\text{g/ml}$  を示した。上記の最高髄液中濃度 (0.40~1.5  $\mu\text{g/ml}$ ) は、脳外科術後感染症における腸内細菌などの多くの原因菌の 90% 発育阻止濃度 ( $\text{MIC}_{90}$ ) を超えている。

髄膜炎時における抗生剤の髄液移行性については一般によく研究されているが、髄膜炎のない患者における移行性についての報告は少ない<sup>1-8)</sup>。しかし、髄膜炎を認めない患者における抗生剤の髄液移行性を知っておくことは、脳神経外科術後感染症の予防のために投与される抗生剤の有効性を予知するのに重要である。

第3世代セフェム系抗生剤 cefotaxime (CTX) の、髄膜炎のない患者における髄液移行性の研究は外国で数報みられるものの、十分な検討がなされているとはいえず、また脳外科術後感染予防のための投与量・投与方法についての言及もない<sup>9-11)</sup>。

今回われわれは、脳神経外科手術患者6例に CTX の髄液内濃度測定のを得たので、この結果について報告する。

## I. 対象および方法

対象症例は昭和 57 年 6 月から約 1 年間にわたって山口大学脳神経外科において手術を施行した 6 例で、脳下垂体腫 3 例、左眼窩内腫瘍、髄液鼻漏および左視床出血のそれぞれ 1 例である (Table 1)。これらのうち症例 6 には脳室腹腔腔短絡術 (V-P shunt) を施行した。全例髄膜炎非炎症例で、また腎機能も正常範囲内であった。

全例 CTX 2g の one shot 静注を行なったのち、経時的に血液および髄液を採取したが、髄液のサンプリングは持続スパイナルドレナージチューブから 1 ml ずつ行なった。なお血清および髄液試料は測定に供するまで  $-20^{\circ}\text{C}$  で保存した。

Fig. 1 Mean cefotaxime levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) in CSF and serum after an intravenous injection of 2g in neurosurgical patients without meningitis

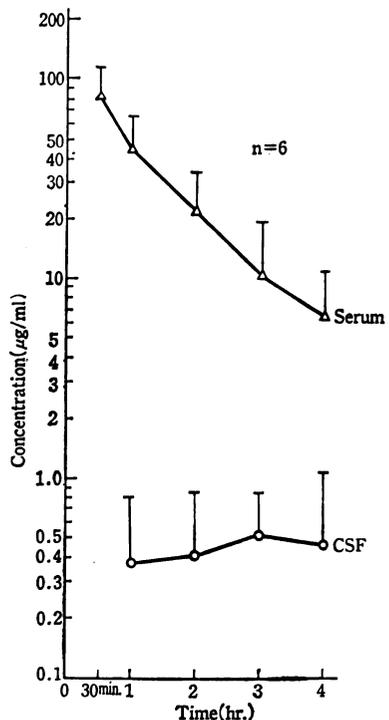


Table 1 Cefotaxime levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) in serum and CSF after an intravenous injection of 2g in neurosurgical patients without meningitis

Case No.	Name	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Diagnosis	Cefotaxime levels ( $\mu\text{g/ml}$ )		Time after application
						Serum	CSF	
1	T.T.	F	25	50	Pituitary adenoma	74	N.T.*	30 min.
						28	<0.20	1 hr.
						18	0.32	2 hr.
						16	0.38	3 hr.
						3.1	0.46	4 hr.
2	N.I.	M	23	91	Pituitary adenoma Nasal liquorrhea	50	N.T.	30 min.
						22	<0.20	1 hr.
						14	<0.20	2 hr.
						6.4	N.T.	3 hr.
						4.9	N.T.	4 hr.
3	H.S.	M	52	50	Pituitary adenoma	82	N.T.	30 min.
						57	1.0	1 hr.
						29	1.1	2 hr.
						11	1.1	3 hr.
						9.0	1.5	4 hr.
4	M.H.	M	54	58	Left intra-orbital tumor	74	N.T.	30 min.
						46	0.60	1 hr.
						23	0.60	2 hr.
						8.4	0.42	3 hr.
						6.0	<0.20	4 hr.
5	Y.S.	F	21	61	Nasal liquorrhea	90	N.T.	30 min.
						41	<0.20	1 hr.
						11	<0.20	2 hr.
						3.2	0.40	3 hr.
						1.8	0.38	4 hr.
6	S.T.	M	57	46	Hypertensive hemorrhage	135	N.T.	30 min.
						75	0.62	1 hr.
						41	0.47	2 hr.
						28	0.30	3 hr.
						14	<0.20	4 hr.

\*N.T.: Not tested

CSF samples were obtained from spinal drainage tube.

Concentrations of cefotaxime were determined microbiologically by paper disc method employing *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism.

CTX 濃度の測定は、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (菌量:  $2 \times 10^6$  spores/ml) を用いるペーパードISK法による Bioassay で行なった。培地は (ペプトン, 5g, 肉エキス, 3g, クエン酸ナトリウム, 10g, カンテン, 15g)/1,000 ml (pH 6.4~6.6) を用い、標準曲線は、血清では Moni-trol I (DADE Division) を、髄液では 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作製した。なお CTX の検出下限は、血清で  $0.40 \mu\text{g/ml}$ 、髄液で  $0.20 \mu\text{g/ml}$  であった。

## II. 結 果

6 症例の CTX の血清および髄液濃度を Table 1 に、また各時間におけるこれらの平均値 (Mean  $\pm$  S.D.) を Fig. 1 に示した。

CTX の髄液への移行がみられた 5 例 (Case 1, 3, 4, 5, 6) の髄液濃度は 1 時間後  $<0.20 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$  (Mean  $\pm$  S.D. は  $0.37 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ )、2 時間後  $<0.20 \sim 1.1 \mu\text{g/ml}$  ( $0.41 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$ )、3 時間後  $0.30 \sim 1.1 \mu\text{g/ml}$  ( $0.52 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ )、4 時間後  $<0.20 \sim 1.5 \mu\text{g/ml}$  ( $0.46 \pm 0.61 \mu\text{g/ml}$ ) であった。また Case 1, 3, 4, 5,

6の最高髄液濃度はそれぞれ0.46, 1.5, 0.60, 0.40, 0.62 µg/mlで、Case 2では、スパイナルドレナージチューブが外れたため、3, 4時間後の髄液濃度は測定できなかったが、1, 2時間後のCTX髄液濃度は検出限界以下であった。

Fig. 1から明らかなように、血中濃度の経時的減少に比べ(血中半減期は $0.96 \pm 0.22$ 時間)、髄液中濃度は1~4時間後で変動が少なかった。

### III. 考 察

髄膜炎時には、多くのβ-ラクタム系抗生剤はある程度髄液に移行する。それゆえ、β-ラクタム系抗生剤が低毒性であることを利用して大量投与を行えば、有効髄液濃度が得られることが多い。一方、髄膜炎のない場合には、一般にβ-ラクタム系抗生剤の髄液移行は悪い<sup>1-9)</sup>。したがって、脳神経外科手術後に予防的に投与されるβ-ラクタム系抗生剤が効力を発揮するためには、術後頭蓋内感染の起因菌と予想される各種細菌に対し低い最小発育阻止濃度(MIC)を示すことが必須となる。

近年、特にグラム陰性桿菌に対し低いMICを示すセフェム系抗生剤がいくつか発売されてきたが、このうちCTXは、髄膜炎の主な起因菌である*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* および *Neisseria meningitidis* や、術後感染症に多くみられる腸内細菌<sup>14, 15)</sup>に対し非常に低いMICを示すことが報告されている<sup>14-18)</sup>。すなわち、CTXの90%発育阻止濃度(MIC<sub>90</sub>)は、*H. influenzae*で0.06 µg/ml, *S. pneumoniae*で0.06~0.1 µg/ml, *N. meningitidis*で0.004 µg/ml, *Escherichia coli*で0.12~0.2 µg/ml, *Klebsiella pneumoniae*で0.12~0.2 µg/ml, *Proteus mirabilis*で0.03~0.2 µg/mlである。本実験でのCTXの髄液中濃度は、測定限界以下であった1例を除いて、0.40~1.5 µg/mlと低いものの、本濃度は上述の細菌のMIC<sub>90</sub>を超えている。したがってCTXの手術時における予防的投与は、上述のような術後髄膜炎の主原因菌に対して有効と思われる。

一方、次のような菌に対してはCTXのMICはやや大きい。すなわち*Staphylococcus aureus*ではMIC<sub>90</sub>: 2.0 µg/ml, *Staphylococcus epidermidis*はMIC<sub>50</sub>: 1.0 µg/ml, MIC<sub>90</sub>: 8.0 µg/ml, *Enterobacter aerogenes*はMIC<sub>50</sub>: 0.1 µg/ml, MIC<sub>90</sub>: 4.0 µg/ml, *Serratia marcescens*はMIC<sub>50</sub>: 0.12~0.25 µg/ml, MIC<sub>90</sub>: 2.0~4.0 µg/mlである。これらの菌が起因菌となった場合は、CTXの投与で期待した効果が得られないこともある。また*Pseudomonas aeruginosa*に対しては、MIC<sub>50</sub>: 16 µg/ml, MIC<sub>90</sub>: 64~128 µg/mlであるので、

本菌の場合はCTXと抗緑膿菌ペニシリン製剤との併用が望ましい。

このように、CTXは脳外科術後感染症で予想される多くの起因菌に効果が期待されるものの万全ではない。しかし、ペニシリン系および第1, 第2世代セフェム系抗生剤の髄膜炎のない患者における髄液濃度は、*Staphylococcus*などのグラム陽性菌に有効とはいえ、腸内細菌などのグラム陰性桿菌の多くに無効である<sup>9-10)</sup>。それゆえ、脳外科術後感染予防の抗生剤として、CTXは従来の薬剤をしのぐものの一つといえよう。

髄膜炎のない症例におけるCTXの髄液濃度についてはいくつかの報告がある。KARIMIら<sup>9)</sup>は、16症例にCTXを30 mg/kg、静注または点滴静注(30分間)投与で、0.01~0.7 µg/mlの髄液濃度を得たとしており、BRÜCKNERら<sup>10)</sup>は7名の患者にCTX 1gまたは2g静注投与で、1g投与では<0.1~0.7 µg/ml, 2g投与では0.23~1.03 µg/mlの髄液中濃度を得たとしている。また、KOSMIDISら<sup>11)</sup>は、15症例にCTX 0.5または1gの筋注を行なったところ、髄液中にCTXは検出されなかったと報告している。本実験例では、BRÜCKNERらの結果とほぼ同等であったが、体重91kgの症例においてCTX 2g静注投与で、血中濃度は他の5例に比べて低く、髄液中にCTXがほとんど検出されなかった。

これらより、CTXの投与量が1g/回以下や筋注投与では髄液濃度が上がりにくいと推定される。また、2g/回静注投与でも通常以上の体重の場合には髄液濃度が上がりにくいかもしれない。したがって、脳神経外科術後感染予防のためのCTXの投与量は、通常1回につき2gの静注投与が標準的なものであろう。

### 文 献

- 1) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 児玉咲子, 田村時緒: Cefazolinに関する臨床的研究。小児科紀要 18: 93~141, 1972
- 2) BARLING, R. W. A. & J. B. SELKON: The penetration of antibiotics into cerebrospinal fluid and brain tissue. J. Antimicrob. Chemother. 4: 203~207, 1978
- 3) 狩野光将, 大田治幸, 金城 孝, 伊藤 篤: Cephaloridine および cephalothin の髄液内移行に関する研究。脳神経外科 3: 305~312, 1975
- 4) 滝本 昇, 渡辺 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: 137~143, 1977
- 5) LIC, C.; D. R. HINTHORN, G. R. HODGES, J. L. HARMS, G. COUCHONNAL & D. L. DWORZACK:

- Penetration of cefoxitin into human cerebrospinal fluid: Comparison with cefamandole, ampicillin, and penicillin. *Rev. Infect. Dis.* 1: 127~131, 1979
- 6) 今川健司, 川崎道朗, 戸田稻三, 林 誠之, 浅井昭, 野村隆吉: 抗生物質の髄液内移行に関する検討。 *Jap. J. Antibiotics* 35: 1072~1079, 1982
  - 7) 江口恒良, 真柳佳昭, 花村 哲, 井合茂夫, 浅井昭雄: Cefotiam の髄液内移行に関する研究。 *Jap. J. Antibiotics* 36: 213~220, 1983
  - 8) 今川健司, 野村隆吉, 浅井 昭, 林 誠之, 戸田稻三, 川崎道朗: 脳外科術後の予防的抗生物質投与法。 *Jap. J. Antibiotics* 36: 3422~3428, 1983
  - 9) KARIMI, A.; K. SEEGER, D. STOLKE & H. KNOTHE: Cefotaxime concentration in cerebrospinal fluid. *J. Antimicrob. Chemother.* 6 (Suppl. A): 119~120, 1980
  - 10) BRÜCKNER, O.; H. COLLMANN & H. G. HOFFMANN: Cefotaxime in treatment of meningitis and ventriculitis? Evaluation of drug concentrations in human cerebrospinal fluid. *Intensive Care Med.* 8: 33~38, 1982
  - 11) KOSMIDIS, J.; C. H. STATHAKIS, K. MANTOPOULOS, T. POURIEZI, B. PAPATHANASSIOU & G. K. DAIKOS: Clinical pharmacology of cefotaxime including penetration into bile, sputum, bone and cerebrospinal fluid. *J. Antimicrob. Chemother.* 6 (Suppl. A): 147~151, 1980
  - 12) WEINSTEIN, M. P.; F. M. LAFORCE, R. J. MANGI & R. QUINTILIANI: Non-pneumococcal Gram-positive coccal meningitis related to neurosurgery. *J. Neurosurg* 47: 236~240, 1977
  - 13) 由良二郎, 西 秀樹, 柴田清人, 高木卓爾: 中枢神経系の感染症に対する抗生物質。 *脳神経外科* 5: 909~918, 1977
  - 14) BROWN, W. M. & R. J. FALLON: Cefotaxime for bacterial meningitis. *Lancet* i: 1246, 1979
  - 15) BAKER, C. N.; C. THORNSBERRY & R. N. JONES: *In vitro* antimicrobial activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam (LY 127935), azlocillin, mezlocillin, and other  $\beta$ -lactam antibiotics against *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus influenzae*, including  $\beta$ -lactamase-producing strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 757~761, 1980
  - 16) CARMINE, A. A.; R. N. BROGDEN, R. C. HEEL, T. M. SPEIGHT & G. S. AVERY: Cefotaxime. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.* 25: 223~289, 1983
  - 17) FUCHS, P. C.; A. L. BARRY, C. THORNSBERRY, R. N. JONES, T. L. GAVAN, E. H. GERLACH & H. M. SOMMERS: Cefotaxime: *In vitro* activity and tentative interpretive standards for disk susceptibility testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 88~93, 1980
  - 18) BARRY, A. L.: *In vitro* evaluation of LY 127935 (6059 S) compared with cefotaxime, eight other  $\beta$ -lactams and two aminoglycosides. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 775~784, 1980

## CEFOTAXIME CONCENTRATION IN CEREBROSPINAL FLUID

SHIGEHARU OIE, TOSHIO FUJITA, KYOZO HIRONAGA  
and AKIRA KOSHIRO

Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital

TOMOMI OKAMURA, HIROYUKI UEDA, HIDEKI KAMEDA  
MITSURU TSUHA and HIDEO AOKI

Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine  
(Ube 775 Japan)

The concentrations of cefotaxime in blood and CSF were serially determined after an intravenous injection of 2 g for six neurosurgical patients without meningitis.

The maximum CSF levels of cefotaxime were 1.5, 0.62, 0.60, 0.46 and 0.40  $\mu\text{g/ml}$ , respectively in five patients. But in one patient (weight : 91 kg) who showed relatively low blood levels, CSF concentration of cefotaxime was not detectable. These maximum CSF levels ranging from 0.40  $\mu\text{g/ml}$  to 1.5  $\mu\text{g/ml}$  were higher than the 90% inhibitory concentrations ( $\text{MIC}_{90}$ ) of many causative species such as enterobacteriaceae in post-operative neurosurgical infection.