

## Cefuroxime (CXM) の髄液移行の検討

倉 田 和 夫

長岡中央総合病院整形外科

溝 辺 雅 一

田辺製薬株式会社製品研究所

(昭和 60 年 11 月 29 日受付)

Cefuroxime は髄膜炎に際しては極めて高い髄液移行が認められる報告から、正常髄液への移行濃度を知ることにより、脳脊髄感染症または感染予防に対して本剤投与に際し示唆が得られるものと考え、血液髄液関門の透過性に变化がない正常髄液移行の経時的推移を検討した。その結果、以下の成績が得られた。

1. 脳脊髄非感染者 24 例について、点滴静注後の血清中濃度および髄液中濃度を測定し、得られたデータを薬物速度論的に解析した。
2. 血清中濃度の消失推移は、one compartment model に適用され、消失半減期は 0.67 時間、分布容積は 12.3 L/body の値を得た。
3. 髄液中濃度に関して計算された理論推移曲線より、点滴静注後 2～3 時間まで髄液中濃度は上昇し続け、ピーク到達後は約 10 時間の消失半減期で減少すると推定された。
4. 得られた速度論的パラメーターより各種の用法における髄液中濃度の理論計算が可能であると期待された。

Cefuroxime (以下 CXM と略す) は、英国 Glaxo 社で開発された  $\beta$ -lactamase に抵抗性を有する半合成 Cephalosporin 系の抗生物質であり、その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して、広範囲の抗菌スペクトラムを有している。また細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示し、Penicillin, Cephalosporin 耐性菌の多くに有効であるといわれている<sup>1,2)</sup>。

今回われわれは、感染症の存在のない、すなわち血液-髄液関門の透過性に变化のない状態での、血清中濃度および髄液中濃度データを解析の対象として、CXM の髄液への移行について薬物速度論的検討を行なったので報告する。これは一般に抗生物質の髄液内移行は、血液髄液関門のため極めて悪いとされており、CXM は髄膜炎に際し高い移行濃度が認められた報告があり<sup>3)</sup>、正常髄液への移行濃度を知ることにより、脳脊髄の感染症または感染予防のための本剤投与に際し、何らかの示唆が得られるものと考え検討したものである。

## I. 対象および方法

- 1) CXM の血清および髄液内濃度検索方法  
対象として、腰椎椎間板ヘルニアなどの腰痛を主訴と

する症候群で、水溶性造影剤による脊髄造影術施行に際し、髄液検査のため採取する髄液の一部を検体とした。このため 1 症例から、経時的に何回も髄液採取することはできないので、21 症例に対し CXM 投与後から脊髄造影術施行時刻の時間間隔をそれぞれ分けて実施し、腰椎穿刺と同時に採取した静脈血を血清に分離し、髄液と血清を凍結のうえ、田辺製薬分析化学研究所において CXM 濃度を測定した。なお除外対象として、①15 歳以下の症例、②薬剤アレルギー (特に  $\beta$ -ラクタム剤) の既往歴のあるもの、③投与前の CXM 皮内反応陽性のもの、④重篤な肝・腎機能障害を伴うもの、⑤妊婦および授乳中の婦人、⑥その他臨床症状から不適当と判断したものを、を設定し検索した。

Fig. 1 Chemical structure of cefuroxime

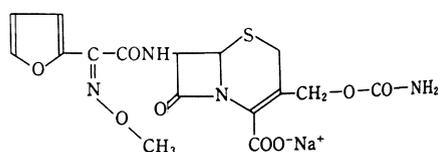


Table 1 Serum and CSF level of CXM after intravenous drip infusion of 3g for 30 minutes

Case No.	Subject				C S F				Time after drip infusion (min)	CXM concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Name	Age	Sex	Weight (kg)	Cell counts ( $\text{mm}^3$ )	Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Pandy's reaction		Serum	CSF
1	N. Y.	35	M	59	0/3	40.5	65.4	+	0	160.0	n.d.
2	R. T.	56	M	64	5/3	31.5	56.9	$\pm$	0	100.0	n.d.
3	M. E.	60	F	40.5	4/3	30.5	108.0	-	0	324.0	0.1
4	S. B.	33	M	55	14/3	25.5	65.9	-	60	50.1	0.2
5	K. K.	43	F	63.8	5/3	23.0	73.3	-	60	53.0	0.1
6	T. S.	31	M	50	6/3	15.0	82.2	-	60	54.2	0.1
7	K. T.	58	F	55	1/3	17.5	54.4	$\pm$	120	54.0	0.9
8	A. O.	52	F	49	4/3	15.5	67.6	$\pm$	120	27.5	0.7
9	I. W.	45	M	65	2/3	37.5	52.9	$\pm$	120	20.9	0.8
10	Y. M.	18	M	53.6	2/3	12.5	55.7	$\pm$	180	18.9	0.3
11	T. Y.	55	M	46	3/3	20.0	77.9	$\pm$	180	20.0	0.9
12	G. O.	77	M	59	4/3	38.0	61.0	$\pm$	180	40.0	1.1
13	T. N.	68	F	52	6/3	19.5	69.3	$\pm$	240	8.4	0.4
14	K. I.	70	M	72.3	7/3	25.5	55.8	$\pm$	240	10.9	0.6
15	S. N.	70	M	66	3/3	18.5	75.5	-	240	16.8	0.8
16	H. K.	48	F	53.2	6/3	28.0	58.7	-	300	8.1	0.8
17	K. H.	44	M	69	2/3	27.0	100.0	-	300	5.5	0.9
18	Y. T.	44	M	50.5	1/3	21.5	65.1	-	300	4.8	0.6
19	M. T.	37	M	51	11/3	55.0	67.2	+	360	-	0.57
20	M. H.	41	M	76	8/3	59.0	59.3	+	360	1.14	0.21
21	N. N.	17	F	65	10/3	26.5	67.8	$\pm$	360	1.50	0.17
22	T. S.	55	M	53	2/3	30.5	72.2	$\pm$	400	-	0.60
23	A. T.	21	F	43	2/3	25.5	48.5	$\pm$	420	0.73	0.25
24	Y. I.	56	F	54	2/3	34.5	59.0	$\pm$	420	2.07	0.37

脊髓造影検査前に、CXM 3g を生理的食塩水 100 ml に溶解し、点滴静注 30 分により投与し、投与終了時刻を正確に記録した。

脊髓造影施行にあたって腰椎穿刺により髄液採取時刻を、CXM 点滴静注終了時からの経過時間と共に記録した。

CXM 濃度の測定方法は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌としたディスク法により実施した。

## 2) 薬動学的解析

薬物を一定の速度で点滴静注したのちの血清中濃度 ( $B(t)$ ) は、one-compartment model を仮定したとき、次の (1) 式、(2) 式によりその理論濃度が算出される。

$$\text{infusion 中 } (t \leq T) \quad B(t) = \frac{k_0}{V_d k_e} (1 - e^{-k_e t}) \quad (1)$$

$$\text{infusion 後 } (t > T) \quad B(t) = \frac{k_0}{V_d k_e} (1 - e^{-k_e t}) e^{-k_e t'} \quad (2)$$

$k_0$ : 注入速度,  $V_d$ : 分布容積,  $k_e$ : 消失速度定数,  $T$ : 点滴時間,  $t$ : 点滴開始後の時間,  $t'$ : 点滴終了後の時間,

一方、組織中薬物濃度 ( $C(t)$ ) は (3) 式に示す convolution 積分方程式により表わされ<sup>4,5,6)</sup>、これを開放すると  $C(t)$  に関する (4) 式、(5) 式が誘導される。

$$C(t) = \int_0^t B(t-Q) \cdot k_1 \cdot e^{-k_2 Q} \cdot dQ \quad (3)$$

$t \leq T$  のとき  $C(t)$

$$= \frac{k_0 k_1}{V_d k_e} \left\{ \frac{k_e (1 - e^{-k_2 t}) - k_2 (1 - e^{-k_e t})}{k_2 (k_e - k_2)} \right\} \quad (4)$$

$t > T$  のとき  $C(t)$

$$= \frac{k_0 k_1}{V_d k_e} \left\{ \frac{k_2 e^{-k_e t} (1 - e^{k_e T}) - k_e e^{-k_2 t} (1 - e^{k_2 T})}{k_2 (k_e - k_2)} \right\} \quad (5)$$

$k_1$ : 血液画分から組織画分への移行速度定数

$k_2$ : 組織画分から血液画分への移行速度定数

$k_0$  は既知であるので、 $V_d, k_e$  を求めれば血中薬物濃度が、さらに  $k_1, k_2$  が算出されると組織中薬物濃度が計算される。そこで今回、CXM を点滴静注 (3g, 30 分間) して得た 24 症例の血清中濃度および髄液中濃度の実測データについて、本剤の髄液移行に関する薬物速度論的解析を行なった。両者の値をよりよく合致させる

Fig. 2 Serum level of CXM in human after drip infusion of 3.0g for 30 min.

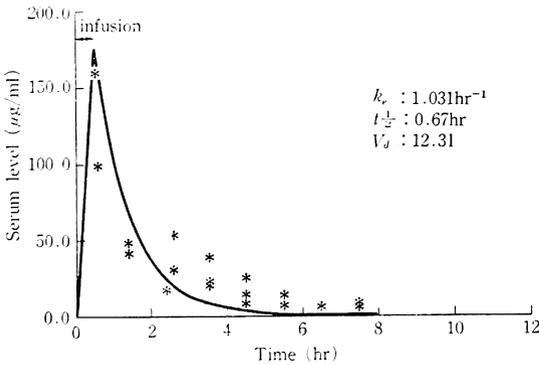
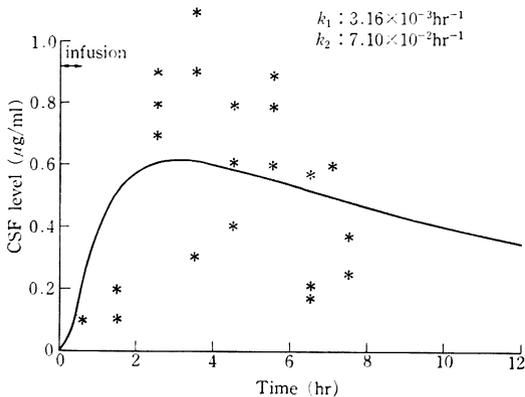


Fig. 3 Cerebrospinal fluid level of CXM in human after drip infusion of 3.0g for 30 min.

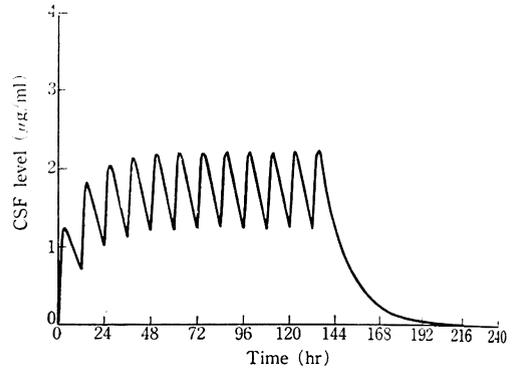


ため、同時あてはめによる解析を行ない、プログラムには非線形最小自乗法プログラム“NONLIN”を使用した。また計算における weight は1と定めた。初期値は、血清中濃度および髄液中濃度データそれぞれについて、別個にあてはめ計算を行ない、それより得た  $k_e$ ,  $V_d$  ならびに  $k_1$ ,  $k_2$  の値を用いた。なお、今回の実測値はいずれも点滴静注後のものであるため、血清中濃度および髄液中濃度の同時あてはめ計算には(2)式と(5)式を使用した。

## II. 成績

CXM 点滴静注(3g, 30分)後の血清中濃度実測値および髄液中濃度実測値(Table 1)について、前述の方法により非線形最小自乗法による同時あてはめ計算を行った結果、各パラメーターはそれぞれ

Fig. 4 Simulated time course of cerebrospinal fluid level of CXM following repetitive drip infusion of 6.0g 1hr. every 12hrs



$$V_d = 12.31$$

$$k_e = 1.031 \text{ hr}^{-1}$$

$$k_1 = 3.16 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$$

$$k_2 = 7.10 \times 10^{-2} \text{ hr}^{-1}$$

と計算された。

次に、これらのパラメーターを用いて、血清中濃度および髄液中濃度の理論推移曲線を作成した。その結果は Fig. 2 および Fig. 3 に示すとおりであった。

血清中濃度と髄液中濃度はそれぞれ同一者にて測定されたものであるが、各1点ずつの値であることにより、個体差などに起因するデータ上の変動は避けえなかったものの、いずれも理論曲線は実測値とよく適合することを認めた。

## III. 考察

髄液中濃度の理論推移曲線より、髄液中濃度は点滴静注終了後、2~3時間まで上昇を続け、その後緩やかに消失する推移を示すものと予測される。その消失半減期は9.8時間と計算され、12時間、24時間後の時点においても、それぞれ0.33, 0.14 µg/mlと薬物濃度が存在すると推定される。さらに血液からの見掛けの消失速度である  $k_e$  は  $k_1$  および  $k_2$  に対して300倍または15倍の値を示すことにより、本剤の正常髄液への移行は他組織への移行に比べてかなり小さいことが示唆された。この点については、CXMの静注データ<sup>7)</sup>から算出されている血液から組織、また組織から血液への移行速度定数  $0.98 \text{ hr}^{-1}$  および  $0.97 \text{ hr}^{-1}$  と比較すると髄液への移行は全体の組織分布の1%以下であろうと推定される。

このように今回のCXM髄液中濃度データより本剤の体内動態に関する特性をより明らかにすることができ

たが、更に得られた薬物速度論的パラメーターを活用すれば、用法を変更させた場合の髄液中濃度の推定が理論上可能である。例えば、投与量、点滴時間を変え、これを間歇的に連続投与した際の髄液中濃度推移を予測すると、その1例を Fig. 4 に示すように 6g/1 hr を 12 時間の間隔で連続的に投与すれば、2  $\mu$ g/ml のレベルが得られると推定される。すなわち、こうした薬物速度論的解析は、合理的な用法設定に関し、有用な情報を与えるものであり、得られた髄液中 CXM 濃度は本剤の体内動態の解明に加え、脳脊髄感染症の予防等に対する用法設定上、ひとつの示唆を与えるものとして価値ある成績であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 中川圭一: Cefuroxime. *Jap. J. Antibiot.* 35 : 283~295, 1982
- 2) 徳永勝正, 志摩 清, 福田安嗣, 浜田和裕, 青木

- 隆幸, 徳臣晴比古: Cefuroxime に関する基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 27 : 462~469, 1979
- 3) 岩井直一, 佐々木 明, 宮津光伸, 大須賀民子, 稲熊和代: 小児科領域における Cefuroxime の検討. *Jap. J. Antibiot.* 32 : 1165~1177, 1979
- 4) 倉田和夫, 小宮 泉: Fosfomycin (FOM) の皮膚・皮下脂肪・筋肉及び骨組織移行の検討. *Chemotherapy* 32 : 84~88, 1984
- 5) KOMIYA, I.; S. MURATA, K. UMEMURA, N. TOMONO, S. KIKAI & M. FUJITA: Pharmacokinetics of dibekacin in rabbits and dogs. *J. Pharmacobiodyn.* 4 : 362~373, 1981
- 6) 梅村甲子郎, 小宮 泉, 柳沼恵一, 庄村知子, 村田信三郎: デコンポリューション数値計算法の改良と薬動力学への応用(その1) 計算原理と1, 2 の応用例. *日本薬学会第98年会講演要旨集*, p. 168, 1978
- 7) 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ. Cefuroxime 要旨集, p. 96, 1978

## CONCENTRATION OF CEFUROXIME IN THE CEREBROSPINAL FLUID

KAZUO KURATA

Division of Orthopedic Surgery, Nagaoka Chuo Hospital

MASAKAZU MIZOBE

Products Formulation Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., LTD

Cefuroxime was investigated on its distribution after a continuous intravenous drip infusion of 3.0 g for 30 min in humans, and its serum levels and cerebrospinal fluid levels were pharmacokinetically analyzed.

1. The distribution volume and the half-life of CXM in humans according to the one-compartment open model were 12.3 L/body and 0.67 hours, respectively.
2. The mean concentration of CXM in cerebrospinal fluid were 0.6  $\mu$ g/ml respectively 2.0 to 3.0 hour after the injection, and the half-life were about 10 hours.
3. It was expected that the concentrations of CXM in normal cerebrospinal fluid can be simulated using the pharmacokinetic parameters.