

HBK の髄液中移行に関する実験的研究

春田 恒和・大倉 完悦・黒木 茂一
神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕

神戸市立看護短期大学・神戸市立中央市民病院小児科

S. aureus 髄膜炎家兎 4羽における HBK の髄液中移行について検討した。

本剤 5 mg/kg 筋注後の血中濃度は、4羽平均、30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300 分の順に、26.4, 18.0, 13.8, 10.2, 7.38, 5.45, 2.81, 2.00 $\mu\text{g/ml}$ で、360 分では trace であった。一方われわれの用いた paper disc 法では、測定下限が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と高く、髄液中濃度は、2羽では 30~180 分、1羽では 60~150 分、残り1羽では 150 分のみ trace で、その他は検出不能であった。trace を一応 1 $\mu\text{g/ml}$ 程度とすると、最高濃度髄液血清比百分率は、4% 弱で、本剤の髄液中移行は各種アミノ配糖体剤のなかで良い方とはいえないと考えられた。

HBK は微生物化学研究所の梅沢博士らによって合成され、明治製薬株式会社で開発されたアミノ配糖体系抗生剤で、gentamicin, tobramycin, dibekacin, amikacin などの耐性菌の一部にも強い抗菌力を示し、聴器毒性は amikacin より弱く、腎毒性は dibekacin, 神経遮断作用は gentamicin とほぼ同等か弱いといわれる¹⁾。1982 年 2 月から本剤の全国規模の基礎的、臨床的研究が開始され、1983 年 12 月の第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会で、新薬シンポジウムとして討議された。われわれもその一員として本剤の *S. aureus* 髄膜炎家兎における髄液中移行について検討したので、その成績を報告する。

材料及び方法

体重 2 kg 前後の白色健常家兎 4羽に、既報²⁾の方法で *S. aureus* 髄膜炎を惹起し、本剤 5 mg/kg を筋注後、30 分ごとに 6 回、次いで 60 分ごとに 3 回、すなわち 6 時間までに計 9 回血液、髄液を採取し、これら試料中の本剤濃度を測定した。なお、最後の検体採取後家兎を屠殺剖検し、髄膜炎を確認した。

薬剤濃度測定法は、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする paper disc 法 (6 mm, thin) である。使用培地は HIA (pH 8.0), standard 作製には 1/15 M 磷酸緩衝液 pH 8.0 を用いた。本法での測定下限は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

成 績

Table 1 に各家兎の血中、髄液中濃度および血中濃度の平均値と standard error を示した。髄液中濃度は全例測定下限以下であったので、平均値は算出できなかった。

血中濃度のピークは全例 30 分にあり、 26.4 ± 1.84 $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸減して、1, 2, 3, 4, 5 時間の順に、 18.0 ± 0.46 , 10.2 ± 0.51 , 5.45 ± 0.43 , 2.81 ± 0.18 , 2.00 ± 0.08 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間では trace となった。髄液中濃度は、2羽では 30 分から 180 分まで trace、1羽では、30 分値は測定不能、60 分から 150 分まで trace、残りの 1羽では 150 分値だけ trace で、他は測定不能であった。測定下限が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったから、trace を ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ 前後と仮定すれば、最高濃度髄液血清比百分率は 4% 弱となる。

考 察

アミノ配糖体剤は脂溶性が低く、イオン化しやすい上に、分子量が大きく、分子構造が複雑で、髄液中移行は β -lactam 剤とともに不良である³⁾。しかも β -lactam 剤はこの欠点を大量投与によってかなり補えるのに対して、アミノ配糖体剤の場合は、副作用のために増量は困難であるから、単独全身投与では通常髄液中有効濃度を得難い。

しかし penicillin G に MIC 未満の gentamicin を加えると、*Streptococcus* に対して *in vitro* および *in vivo* で相乗作用がみられ⁴⁻⁶⁾、*S. agalactiae* 髄膜炎は全コースを penicillin とアミノ配糖体剤の併用で治療すべきだとする意見もある^{7,8)}。更に本剤は *Staphylococcus* に対する抗菌力が gentamicin, tobramycin, dibekacin とともにすぐれ、とくに *S. epidermidis* の MIC 分布のピークは 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下である¹⁾。*Staphylococcus*、とくに *S. epidermidis* は髄液シャント感染の主要起炎菌で⁹⁾、penicillin 耐性株の場合現状では満足のできる治療剤がない。これらの理由から、本剤についても髄液中移行を

Table 1 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of HBK after an intramuscular administration of 5mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis of rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i.m. administration								
		30	60	90	120	150	180	240	300	360
1	Serum	28.5	17.8	12.5	10.0	6.6	4.3	2.6	1.8	t
	CSF	t*	t	t	t	t	t	nd	nd	nd
2	Serum	27.0	19.2	15.0	10.8	8.3	6.4	2.8	1.95	t
	CSF	nd**	t	t	t	t	nd	nd	nd	nd
3	Serum	29.0	17.8	13.3	8.8	7.2	5.6	2.52	2.12	t
	CSF	t	t	t	t	t	t	nd	nd	nd
4	Serum	21.0	17.0	14.3	11.1	7.4	5.5	3.3	2.12	t
	CSF	nd	nd	nd	nd	t	nd	nd	nd	nd
Mean ± Standard error	Serum	26.4 ±1.84	18.0 ±0.46	13.8 ±0.55	10.2 ±0.51	7.38 ±0.35	5.45 ±0.43	2.81 ±0.18	2.00 ±0.08	t

($\mu\text{g/ml}$)

*t: trace ($0.78\mu\text{g/ml} < t < 1.56\mu\text{g/ml}$). **nd: not detectable

検討した。

今回の成績では、測定下限が高かったために確実な値は得られなかったが、最高濃度髄液血清比百分率は4%弱と推定され、この値は gentamicin の 8.9%、tobramycin の 8.2%、dibekacin の 7.4%、sisomicin の 16.4% には及ばないが、amikacin の 2.6% よりはすぐれており¹⁰⁾、また得られる髄液中濃度は $1\mu\text{g/ml}$ 前後と考えられるから、*S. epidermidis* のかなりの株には期待できる可能性はあると思われる。

もちろんこの成績だけから本剤の化膿性髄膜炎の治療における役割を評価することは早計であるが、今後 β -lactam 剤との併用効果について検討するに足ることは示唆されたと考えられる。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会：新薬シンポジウム II, HBK, 1983 (東京)
- 2) MORIKAWA, Y.: Comparative pharmacokinetics of ampicillin and carbenicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with staphylococcal meningitis with reference to half-lives and areas under the curve. *Jap. J. Antibiotics* 34(2): 211~218, 1981
- 3) NORRBY, R.: A review of the penetration of antibiotics into CSF and its clinical significance. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 14: 296~309, 1978
- 4) BAKER, C. N.; C. THORNSBERRY & R. R. FACKLAM: Synergism, killing kinetics, and antimicrobial susceptibility of group A and B streptococci. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 19(5): 716~725, 1981
- 5) DEVEIKIS, A.; V. SCHAUF, M. MIZEN & L. RIFF: Antimicrobial therapy of experimental group B streptococcal infection in mice. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5): 817~820, 1977
- 6) SCHELD, W. M.; G. M. ALLIEGRO, M. R. FIELD & J. P. BRODEUR: Synergy between ampicillin and gentamicin in experimental meningitis due to group B streptococci. *J. Infect. Dis.* 146(1): 100, 1982
- 7) SCHAUF, V.; A. DEVEIKIS, L. RIFF & A. SERTA: Antibiotic-killing kinetics of group B streptococci. *J. Pediatr.* 89(2): 194~198, 1976
- 8) SIEGEL, J. D.: New developments in meningitis. *Pediatr. Infect. Dis.* 1(3, Suppl.): S 45~S 51, 1982
- 9) SCHOENBAUM, S. C.; P. GARDNER & J. SHILLITO: Infections of cerebrospinal fluid shunts: Epidemiology, clinical manifestations, and therapy. *J. Infect. Dis.* 131(5): 543~552, 1975
- 10) 小林 裕, 春田恒和: 髄膜炎, 上田泰編: アミノ配糖体薬, 南江堂, 東京, pp. 246~253, 1985

EXPERIMENTAL STUDY ON TRANSFER OF HBK INTO CEREBROSPINAL FLUID

TSUNEKAZU HARUTA, KANETSU OKURA and SHIGEKAZU KUROKI
Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

YUTAKA KOBAYASHI
Kobe City College of Nursing
Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

Study was made on the transfer of HBK into spinal fluid in four rabbits with *S. aureus* meningitis. The blood concentrations after intramuscular injection of HBK 5 mg/kg were 26.4, 18.0, 13.8, 10.2, 7.38, 5.45, 2.81, and 2.00 $\mu\text{g/ml}$ on the average of 4 rabbits in order of 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, and 300 minutes. And it was trace in 360 minutes. On the other hand, according to paper disc method we used, the lowest limit of measurement was as high as 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The concentrations in spinal fluid were trace during 30-180 minutes in 2 rabbits, during 60-150 minutes in 1 rabbit, and at 150 minutes alone in the remaining 1 rabbit. At other hours detection was impossible. Assuming tentatively that trace is 1 $\mu\text{g/ml}$ or so, the percentage of maximum concentration spinal fluid to serum is a little less than 4%. Therefore, the transfer of HBK into spinal fluid was considered to be not better of various aminoglycosides.