

6315-S (Flomoxef) の髄液内移行と 術後髄膜炎の予防効果について

神田龍一

東京専売病院脳神経外科

中村紀夫・村上成之

東京慈恵会医科大学脳神経外科

頭蓋内感染のない脳動脈瘤3例、髄液鼻漏2例の5症例に対し6315-S (Flomoxef) 1 gを静脈内に bolus injection し、6315-S の髄液内濃度を測定した。5症例の髄液内の最高濃度は投与後4時間ないし6時間目にみられ、その最高濃度の平均は $0.84 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ で、セフェム系抗生剤のなかでは、比較的良好な髄液移行を示した。

6315-S の各細菌に対する MIC と髄液移行より、今まで脳神経外科領域で多くみられた *S. epidermidis*, *Klebsiella*, *Proteus* による術後髄膜炎は6315-S の全身投与によってその発生を減少させ得ると推定された。

中枢神経系に異常を認めない状態で抗生剤を全身的に投与した場合、投与された抗生剤の髄液内移行は、血液髄液関門が存在するために、他の臓器と異なり著しく制限されている。特に、現在広く用いられているセフェム系抗生剤、合成ペニシリン系抗生剤およびアミノ配糖体系抗生剤は髄液内への移行が悪く、これらの抗生剤を術後髄膜炎予防の目的で全身的に投与した場合には、それぞれの抗生剤の髄液内移行の程度と各細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を考えると、ごく一部のグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌感染予防が期待できるのみである。

脳神経外科領域の術後感染の発現率は3～6%であり^{1)～3)}、これら術後感染の30～60%は髄膜炎である^{4)・5)}。術後に髄膜炎を合併すると、原疾患の治療が困難になるばかりではなく、髄膜炎そのものが致命的とさえなる。したがって、術後髄膜炎を確実に予防できる抗生剤の出現が期待されるわけである。

今回グラム陽性球菌のみならず、多くのグラム陰性桿菌に対してもその MIC が低いとされる新オキサセフェム系抗生剤 6315-S (Flomoxef: FMOX) の髄液内移行をみる機会を得たので、臨床的に測定した6315-S の髄液内濃度と術後髄膜炎の予防効果について検討を加えた。

I. 対象および方法

対象とした症例は48才から73才までの脳動脈瘤例3

例、髄液鼻漏例2例の合計5例である。これら5例は頭蓋内感染の所見はなく、また、脳脊髄液腔への出血や、髄液の通過障害を認めない症例である。

5例中3例は手術中に、他の2例は術後に腰部くも膜下腔にドレナージ・チューブを留置し、このチューブより髄液を採取した。

髄液採取は、6315-S を投与する前、6315-S 1 g を bolus injection した後、30分、1時間、2時間、4時間および6時間目に行なった。

採取した髄液は、*Escherichia coli* 7437 を検定菌とした帯培養法⁶⁾によって測定した。髄液内濃度測定でのスタンダード希釈法は6315-S 標準品を0.1 Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) に溶解して、1000 μg (カ価)/ml 溶液を調製した。

II. 成 績

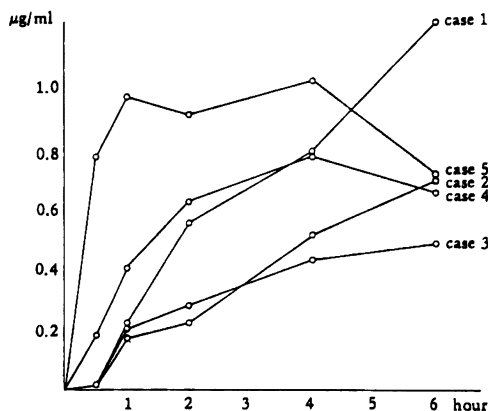
抗生剤6315-S 1 g の静脈内 bolus injection による経時的髄液内濃度は、Table 1 および Fig. 1 のごとくである。

すなわち、投与後30分では脳動脈瘤例の1例を除き、髄液内濃度は0～0.18 $\mu\text{g/ml}$ と6315-S の髄液内移行は全くないか、あってもごくわずかな濃度にしかならない。投与後1時間では髄液内濃度は徐々に増加し、平均0.4 $\mu\text{g/ml}$ となり、その後はさらに濃度は高くなり、4時間では平均0.71 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間では平均0.75 $\mu\text{g/ml}$ となる。

Table 1 6315-S levels in cerebrospinal fluid

Case No.	age sex	Diagnosis	Concentration of cerebrospinal fluid					
			vor	0.5H	1H	2H	4H	6H
1	73 F	cerebrospinal anearysm	0	0	0.22	0.55	0.79	1.21
2	54 M	cerebrospinal rhinorrhea	0	0	0.17	0.22	0.51	0.69
3	59 M	cerebral anearysm	0	0	0.22	0.28	0.43	0.48
4	59 F	cerebrospinal rhinorrhea	0	0.8	0.40	0.62	0.78	0.65
5	48 M	cerebral anearysm	0	0.77	0.97	0.91	1.02	0.71
mean $\pm$ S.D.			0	0.19 $\pm$ 0.33	0.40 $\pm$ 0.33	0.52 $\pm$ 0.28	0.71 $\pm$ 0.24	0.75 $\pm$ 0.27

Fig. 1 6315-S levels in cerebrospinal fluid



これら5症例の髄液内濃度は4時間ないし6時間後に最高となり、5症例の最高濃度の平均は $0.84 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ であった。

Ⅲ. 考 案

1. 6315-S の髄液内移行について

正常な状態で、セフェム系抗生剤が血液から髄液内へ移行する程度は、静脈内に bolus injection した5分後の血中濃度の $1/100 \sim 1/300$ 程度と推定される。

髄膜炎を併発していないセフェム系抗生剤の髄液内移行をみると (Table 2), 第一世代の Cephaloridine (CER) に関して、教室で測定した $1 \sim 2 \text{ g}$ 静注あるいは筋注例7例の髄液内の最高濃度は、すべてが $0.31 \sim 0.58 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にみられた¹⁾。

Cephalothin (CET) 2 g を静注した教室例8例では、4例は全く髄液移行がみられず、他の4例の最高濃度は

$0.1 \sim 0.42 \mu\text{g/ml}$ であった¹⁾。

Cefazolin (CEZ) の移行は、 10 mg/kg を静注した4例すべてが、髄液内で $0.4 \mu\text{g/ml}$ の濃度であったと石山ら⁸⁾は述べている。また、Cephapirin (CEPR) については、 2 g の点滴静注で $0.75 \mu\text{g/ml}$ の濃度がみられたとの報告がある⁹⁾。

第二世代のセフェム系に関して、石倉ら⁹⁾は 2 g の Cefmetazole (CMZ) 静注で $1.12 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い髄液内濃度を報告している。一方、徳力ら¹⁰⁾による Cefotiam (CTM) 1 g の筋注例4例の髄液内濃度は、 $0 \sim 0.27 \mu\text{g/ml}$ と必ずしも CTM の髄液内移行は良好ではない。

第三世代の Ceftizoxime (CZX) の髄液移行についての伊藤ら¹¹⁾の17例の報告では、すべてが $0.1 \sim 2.35 \mu\text{g/ml}$ の範囲にみられている。

これら第一～第三世代のセフェム系抗生剤と 6315-S の髄液内濃度を比較すると、6315-S の髄液移行はセフェム系抗生剤の中では良好であり、また、投与例すべてに髄液内移行が認められ、CER, CEZ, CZX とともに各細菌による術後髄膜炎の予防効果を比較的確実に予測することが可能な抗生剤と考える。

2. 6315-S の術後髄膜炎に対する予防効果について
術後髄膜炎の起炎菌としてしばしばみられるものには、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性球菌、および、*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, 腸内細菌・*Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌などのグラム陰性菌である^{2, 5, 12~14)}。

セフェム系抗生剤が広く使用される以前の術後髄膜炎の起炎菌の多くは *S. aureus* であった¹⁵⁾。

Table 2 Transfer of cepheems into cerebrospinal fluid in men without intracranial infection

Antibiotic	Author	No. of	Maximum concentration of cerebrospinal fluid	Dosage method
First generation				
CER	Nakamura et al.	7	0.31 ~ 0.58	2g/IVD, IM
CET	Nakamura et al.	8	0 ~ 0.42	2g/IV
CEZ	Ishiyama et al.	4	0.4	10mg/kg/IV
CEPR	Ishikura et al.	1	0.75	2g/IVD
Second generation				
CMZ	Ishikura et al.	1	1.12	2g/IV
CTM	Tokuriki et al.	4	0 ~ 0.29	1g/IV
Third generation				
CZX	Ito et al.	17	0.10 ~ 2.35	1~2g/IVD
6315-S	Kanda et al.	5	0.48 ~ 1.21	1g/IV

第一世代のセフェム系抗生剤の併用により *S. aureus* による術後髄膜炎は減少したが、第一世代のセフェム系抗生剤に対して比較的高い MIC を示すグラム陰性菌や *S. epidermidis*, *S. viridans* あるいは *E. faecalis* などのグラム陽性球菌などによる術後髄膜炎が増加してきた^{9, 12, 14)}。

これらの起炎菌に対して、開頭手術例では開頭手術時にアミノ配糖体や合成ペニシリン製剤あるいはセフェム系抗生剤の入った洗浄液を用いることによって術後髄膜炎の発生を減少させることはできる。しかし、異物を体内に挿入するシャント手術では、抗生剤の全身投与による予防効果を期待せざるを得ない。特に、シャント手術では頭皮の常在菌である *S. epidermidis* や *Klebsiella*, *Pseudomonas* などによる感染が多くみられ^{16, 17)}、抗生剤を予防的に投与した場合、これらの起炎菌の MIC を上回る濃度が髄液内に得られることが望まれる。

吉田ら¹⁸⁾ による 6315-S の各細菌に対する MIC を *in vitro* でみた報告では (Table 3), *S. aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性球菌や *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性菌の MIC は 0.75 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。したがって、6315-S の全身投与によって、上記細菌による術後髄膜炎を予防できる可能性はあるといえる。しかしながら、*Pseudomonas* や *E. faecalis* による術後髄膜炎の予防はほとんど期待できず、また、グラム陰性桿菌の多くを占める腸内細菌・*Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌による感染予防効果に関しては、今後の検討が必要であると考え。

おわりに、6315-S 濃度測定に御協力頂いた塩野義製

Table 3 Antibacterial spectra of 6315-S *in vitro*

Organism	6315-S
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.2
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.2
<i>S. aureus</i> C-14 (amp-R)	0.4
<i>S. aureus</i> 3131 (meth-R)	1.6
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	0.4
<i>S. pyogenes</i> C-203	0.4
<i>S. pneumoniae</i> Type 1	0.1
<i>E. faecalis</i>	100 >
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.1
<i>E. coli</i> 73	0.1
<i>K. pneumoniae</i> SRL-1	0.05
<i>Klebsiella</i> sp. 363 (amp-R)	0.05
<i>P. mirabilis</i> PR-4	0.2
<i>P. vulgaris</i> CN-329	0.4
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.1
<i>P.morganii</i> IFO 3848	0.4
<i>E. cloacae</i> 233	12.5
<i>C. freundii</i> IFO 12681	0.4
<i>S. marcescens</i> ATCC 13880	0.8
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	0.1
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619	>100

薬株式会社に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) BALCH, R. E. : Wound infections complicating neurosurgical procedures. J.

- Neurosurg. 26 : 41~45, 1987
- 2) QUARTEY, G.R.C. & K. POLYZOIDS : Intraoperative antibiotic prophylaxis in neurosurgery : A clinical study. Neurosurgery 8 : 669~671, 1981
 - 3) WRIGHT, R.L. : A survey of possible etiologic agents in postoperative craniotomy infections. J. Neurosurg. 25 : 125~132, 1966
 - 4) 熊谷紀元, 若尾哲夫, 田村 勝 : 山梨県立中央病院脳神経外科における術後感染。第8回脳神経外科特別問題懇話会講演録 : 11~14, 1976
 - 5) 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 : 171~183, 1976
 - 6) 木村靖雄, 吉田 正 : 6059-S の微生物学的定量法における体内濃度測定に関する検討。Chemotherapy 28 (S-7) : 178~188, 1980
 - 7) 中村紀夫, 佐藤 醇, 神田龍一, 高橋洋一 : 脳神経外科における抗生剤療法—髄液内抗生剤濃度からみた投与法の理論—。第8回脳神経外科特別問題懇話会講演集 : 149~154, 1976
 - 8) 石山俊次, 長崎祥祐, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聡彦, 鷹取睦美 : 外科領域における Cefazolin。Chemotherapy 18 : 703~710, 1970
 - 9) 石倉 彰, 土屋寿司郎, 沖 春海, 出野 秀, 安田厚子 : 抗生物質の髄液内移行。新薬と臨床 29 : 105~112, 1980
 - 10) 徳力康彦, 武内重二, 半田 肇 : Cefotiam の髄液移行に関する研究。Jap. J. Antibiotics 35 : 1068~1070, 1982
 - 11) 伊藤龍彦, 横田尚樹, 小豆原秀貴, 忍頂寺紀彰, 中島正二, 植村研一, 内山 晴, 嶋田 務 : Cefprozime の髄液移行に関する臨床的検討。診療と新薬 21 : 2487~2492, 1984
 - 12) 佐藤 醇 : 全身投与された抗生剤の経時的髄液移行に関する実験的および臨床的研究。Neurol. Medico-Chirurgica 18 : 753~763, 1978
 - 13) BUCKWOLD, F.J. ; R. HAND & R.R. HANSEBOUT : Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients. J. Neurosurg. 46 : 494~500, 1977
 - 14) 山下純宏, 和賀志郎, 石川正恒, 長沢史朗, 半田肇, 村山良介 : 脳神経外科領域における術後感染の現況。第8回脳神経外科特別問題懇話会講演集 : 1~9, 1976
 - 15) WOODHALL, B. ; R. G. NEILL & M. WEINSTEIN : Ultraviolet radiation as an adjunct in the control of post-operative neurosurgical infection. Ann. Surg. 129 : 820~825, 1949
 - 16) 金子宇一, 児玉南海雄, 高久 晃, 鈴木二郎 : 小児における shunt 術後感染例の検討。第5回日本小児神経外科学研究会講演集 : 213~215, 1978
 - 17) 小林憲夫, 坂本敏三 : V-P シャント感染と対策。第5回日本小児神経外科学研究会講演集 : 218~220, 1978
 - 18) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA & Y. HARADA : 6315-S, a Novel Oxacephem for Parenteral Use : Antibacterial activity and Pharmacology. 23th IGAAC, Abst. 130 Oct. 24~26, 1983 (Las Vegas Hilton)

6315-S (FLOMOXEF) : PENETRATION INTO CEREBROSPINAL FLUID AND PREVENTION OF POSTOPERATIVE MENINGITIS

RYUICHI KANDA

Division of Neurosurgery, Tokyo Senbai Hospital

NORIO NAKAMURA and SHIGEYUKI MURAKAMI

Department of Cranial Neurosurgery, Jikei University School of Medicine

Incidence of infection following cranial neurosurgery is 3-6%, and meningitis accounts for 30-60% of these infections. The development of postoperative meningitis not only makes treatment of the underlying disease difficult but may itself be life-threatening. Thus there is a need for an antibiotic that reliably prevents postoperative meningitis.

We examined distribution in cerebrospinal fluid (CSF) of the new oxacephem antibiotic 6315-S (flomoxef), which is reported to have good activity against Gram-positive cocci and also many Gram-negative bacilli.

The CSF-concentration of 6315-S was measured after i.v. single-dose injection of 1g in three patients with cerebral aneurysm and two patients with CSF rhinorrhea. Maximum CSF-levels of $0.84 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ were detected 4-6 h after administration, indicating a satisfactory distribution of 6315-S in CSF relative to other antibiotics.

Based on the minimum inhibitory concentration (MIC) of 6315-S for each of the bacteria tested and its distribution in CSF, we believe that the incidence of meningitis due to *S. epidermidis*, *Klebsiella* and *Proteus* following cranial neurosurgery could be decreased by i.v. administration of 6315-S.