

## 抗生物質の正常髄液移行の検討

—FOM, CMNX, ABPC, DKB について—

倉 田 和 夫

長岡中央総合病院整形外科\*

小 宮 泉

明治製菓(株)薬理安全性研究所

新 開 祥 彦

明治製菓(株)薬品開発研究所

(昭和62年12月24日受付)

抗生物質の正常髄液への経時的移行推移についての報告は極めて少ない。この移行動態を知ることにより、脳脊髄膜感染予防に対する抗生物質投与に際し、有用な示唆が得られるものと考え、血液髄液関門の透過性に変化がない正常髄液への移行について fosfomycin, cefminox, ampicillin, dibekacin の経時的移行推移動態を検討した。

1. 対象は腰椎椎間板ヘルニアなど腰痛を主訴とする症例で、脊髄造影術施行に際し、あらかじめ抗生物質を投与し、髄液検査のため採取する髄液の一部を検体とした。これらの症例はすべて脳脊髄膜非感染例で、髄液は正常髄液と考えられる。

2. 抗生物質は fosfomycin 4g 35例, cefminox 1g 20例, ampicillin 2g 24例, dibekacin 100mg 20例をいずれも30分点滴静注により投与し、それぞれ投与後の時間間隔を設定し、血清中濃度および髄液中濃度を測定した。得られたデータから血清中濃度は薬動学的解析により、消失半減期はそれぞれ2.6, 2.2, 1.1, 1.7時間であった。

3. 髄液中濃度は各抗生物質により差はあるが、いずれも投与1~2時間を経過して髄液内に移行し、3~4時間迄上昇を続けてピークに達し、その後は極めて緩やかに消失する推移を示している。髄液中濃度は fosfomycin が5~10 $\mu$ g/mlを認めた他はいずれも非常に低かった。

**Key words:** 抗生物質, 髄液移行, 髄液内動態, Fosfomycin, Cefminox

fosfomycin (以下 FOM と略す), ampicillin (以下 ABPC と略す), dibekacin (以下 DKB と略す) は現在広く臨床で使用されている抗生物質である。cefminox (以下 CMNX と略す) は cephamycin 系抗生物質で、広い抗菌域と強い殺菌力を持ち、各種  $\beta$ -lactamase に安定で *in vitro* より *in vivo* において強い効果を示すといわれ、しかも血中濃度が高く、半減期は2~2.5時間、大部分代謝されずに尿中に排泄され、明治製菓中央研究所において合成された抗生物質である<sup>1)</sup>。

今回私達は、感染症の存在のない、すなわち血液-髄液関門の透過性に変化のない状態での血清中濃度および髄液中濃度を測定し、FOM, CMNX, ABPC, DKB 各抗生物質の正常髄液への移行動態を検討したので報告する。これは一般に抗生物質の髄液移行は血液-髄液関門

のため極めて悪いとされており、FOM, CMNX, ABPC, DKB とも髄膜炎など感染例に対しては比較的良好な移行濃度が認められた報告があり<sup>2~5)</sup>、正常髄液への移行濃度を知ることにより、脳脊髄膜の感染予防のための抗生物質投与に際し、何らかの示唆が得られるものと考えて検討したものである。

## I. 対象および方法

## 1) 対象

腰椎椎間板ヘルニア、腰椎椎間板症、腰部椎管狭窄症などの腰痛を主訴とし、全身および局所所見から臨床炎症・感染を認めない症例群で、病態精査のため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。このため一症例から、経時的に何回も髄液を採取することはできないので、各

\* 長岡市福住 2-1-5

症例に対し抗生物質投与後から脊髄造影術施行時刻の時間間隔をあらかじめ分けて実施し、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上、明治製薬薬品開発研究所において各抗生物質濃度を測定した。なお除外対象として、① 15 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投与前の各抗生物質の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設定し検索した。

Table 1. Serum and CSF levels of FOM after 30 min intravenous drip infusion of 4.0 g

Case no.	Subjects					CSF					Time after D.I. (min)	FOM concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	CRP	Sedimentation rate at 1 and 2 h (mm)	Cell count ( $\text{mm}^3$ )	Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Pandy's reaction		Serum	CSF
1	65	F	58	I. D. D.	—	5-15	2/3	54.5	53.1	±	0	311.73	nd.
2	33	M	60	H. L. D.	—	2-7	5/3	45.0	64.0	±	0	256.4	1.4
3	42	F	57	I. D. D.	—	8-22	1/3	46.0	63.0	±	0	209.6	nd.
4	37	F	55	I. D. D.	—	8-21	2/3	22.0	54.1	—	5	286.55	0.19
5	62	M	50	L. C. S.	—	4-12	5/3	34.0	72.0	—	60	178.5	5.3
6	42	F	61	I. D. D.	—	8-27	0/3	31.0	65.0	±	60	175.8	1.9
7	26	M	59	I. D. D.	—	1-6	4/3	46.0	52.4	—	65	92.05	1.47
8	55	F	49	I. D. D.	—	7-21	9/3	32.0	59.3	—	70	134.61	1.37
9	33	F	48	I. D. D.	—	2-6	1/3	40.0	51.7	—	70	99.42	2.65
10	73	M	55	I. D. D.	—	5-12	4/3	94.5	54.1	±	100	197.63	5.12
11	22	F	44	I. D. D.	—	5-13	3/3	23.0	50.0	—	110	93.80	3.24
12	37	M	70	I. D. D.	—	4-17	2/3	22.5	56.6	—	120	62.0	4.0
13	60	M	48	L. C. S.	—	2-8	6/3	28.0	52.2	±	120	125.6	7.9
14	37	M	65	H. L. D.	—	1-2	11/3	52.0	72.0	±	130	87.08	8.00
15	50	M	63	I. D. D.	—	5-14	15/3	73.5	66.9	±	140	96.25	4.20
16	54	F	61	H. L. D.	—	11-31	5/3	23.9	52.0	—	160	69.90	5.18
17	43	F	52	H. L. D.	—	3-10	1/3	24.5	50.0	—	180	45.54	3.62
18	29	M	60	I. D. D.	—	3-7	2/3	24.5	67.0	—	180	50.0	3.3
19	42	M	57	H. L. D.	—	2-5	5/3	45.0	72.0	±	180	40.4	3.9
20	71	M	65	I. D. D.	—	15-38	2/3	50.5	89.0	—	220	47.89	6.99
21	45	F	55	H. L. D.	—	5-18	3/3	36.5	57.9	—	230	42.45	7.65
22	59	F	48	I. D. D.	—	4-9	6/3	33.0	51.4	—	230	43.08	6.04
23	40	F	57	I. D. D.	—	5-10	3/3	23.5	52.3	—	240	26.06	4.27
24	39	F	47	H. L. D.	—	5-13	3/3	24.0	56.8	—	240	27.8	3.6
25	65	M	54	I. D. D.	—	7-22	3/3	32.5	59.1	—	240	45.5	4.3
26	35	F	49	H. L. D.	—	6-14	6/3	25.0	58.5	—	250	31.32	5.39
27	50	M	62	H. L. D.	—	2-6	10/3	26.5	62.2	—	290	19.8	4.93
28	28	F	58	I. D. D.	—	8-17	0/3	19.5	54.7	—	290	24.9	4.8
29	29	M	72	I. D. D.	—	8-20	10/3	38.0	61.5	—	300	20.1	6.09
30	56	F	48	L. C. S.	—	10-23	2/3	35.0	68.2	±	300	37.0	8.9
31	21	F	55	I. D. D.	—	20-41	2/3	29.5	49.2	—	300	19.4	3.9
32	64	M	63	I. D. D.	—	4-12	2/3	59.5	52.0	—	310	28.92	6.79
33	59	M	71	L. C. S.	—	4-8	4/3	46.5	61.0	±	330	32.9	10.1
34	42	F	51	H. L. D.	—	2-8	0/3	32.0	66.0	—	360	10.7	4.2
35	33	F	48	H. L. D.	—	5-16	2/3	27.0	49.0	—	360	22.1	5.6

Diagnosis ; L. C. S. : Lumbar spinal canal stenosis

I. D. D. : Intervertebral disc disease

H. L. D. : Herniated lumbar disc

各抗生物質投与については FOM 4.0 g, CMNX 1.0 g, ABPC 2.0 g, DKB 100 mg, をそれぞれ 5%ブドウ糖 100 ml に溶解し, 点滴静注 30 分により投与し, 投与終了時刻を記録した。

脊髄造影術施行にあたって腰椎穿刺により髄液採取時刻を各抗生物質点滴静注終了時からの経過時間とともに記録した。

各抗生物質の濃度測定方法は, FOM は *Escherichia coli* K-12 HW 8235 を検定菌としたカップ法により, CMNX は *Vibrio percolans* ATCC 8461 を検定菌としたカップ法により, ABPC は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌としたカップ法により, DKB は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした agar well 法により実施した。

## 2) 薬動力学的解析

血清中濃度の解析: FOM, CMNX, ABPC の血清中濃度実測値を two-compartment model に適用し, Gauss-Newton 法を用いた繰り返し最小自乗法により薬動力学的 parameter を求め解析した。DKB については two-compartment model による解析は不可能であったため one-compartment model を適用し同様に解析し, Gauss-Newton 法を用い解析した。

## II. 成績

対象症例は臨床上および血液化学検査などから炎症および血液髄液関門の損傷例は除外しており, 今回検討した全症例とも CRP はすべて陰性であり, 赤沈値も正常範囲内であり, 髄液諸検査値についても正常範囲内であり今回の検討は正常髄液への抗生物質の移行と解釈している (Table 1~4)。なお FOM 症例の一部 (15 症例) はすでに報告<sup>9)</sup>した症例と重複している。

FOM (4.0 g), CMNX (1.0 g), ABPC (2.0 g), DKB (100 mg) 各抗生物質の 30 分点滴静注後の血清中濃度実測値について, 前述の方法により非線形最小自乗法によるあてはめ計算を行ない, 各パラメーターを計

Table 2. Serum and CSF levels of CMNX after 30 min intravenous drip infusion of 1.0 g

Case no.	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	CRP	Sedimentation rate at 1 and 2 h (mm)	CSF				Time after D.I. (min)	CMNX concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	
							Cell count ( $\text{mm}^3$ )	Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Pandy's reaction		Serum	CSF
1	64	F	43	I. D. D.	—	18-46	2/3	27.0	69.0	—	10	127.80	n.d.
2	30	M	54	H. L. D.	—	3-7	5/3	34.0	61.0	—	10	93.08	n.d.
3	39	M	62	I. D. D.	—	3-10	3/3	58.5	70.0	—	45	62.49	n.d.
4	32	M	72	I. D. D.	—	2-7	5/3	81.0	73.0	—	50	60.34	n.d.
5	42	F	54	I. D. D.	—	15-36	3/3	16.3	68.0	—	60	53.40	n.d.
6	23	F	54	H. L. D.	—	17-28	3/3	31.2	68.8	—	90	34.28	n.d.
7	74	M	62	L. C. S.	—	5-17	2/3	60.0	71.0	±	120	45.49	0.64
8	49	F	38	H. L. D.	—	6-14	3/3	25.0	70.0	—	135	63.06	n.d.
9	50	M	73	I. D. D.	—	15-26	4/3	24.5	89.0	—	140	35.17	n.d.
10	23	M	73	I. D. D.	—	3-7	16/3	17.2	76.3	—	145	29.62	n.d.
11	43	M	58	I. D. D.	—	7-18	1/3	23.9	62.4	—	155	33.98	n.d.
12	57	M	61	H. L. D.	—	10-27	3/3	113.0	60.0	±	185	28.91	0.71
13	75	M	57	L. C. S.	—	3-12	3/3	65.0	65.0	±	210	27.66	0.55
14	47	M	50	L. C. S.	—	3-6	9/3	104.5	58.0	±	210	29.43	1.42
15	61	M	52	I. D. D.	—	6-17	2/3	50.7	82.8	—	225	26.98	0.67
16	19	M	85	H. L. D.	—	7-23	4/3	21.0	84.0	—	240	15.88	0.52
17	67	M	49	L. C. S.	—	10-23	13/3	56.0	68.0	—	285	15.12	0.47
18	76	M	44	L. C. S.	—	12-30	4/3	43.6	62.0	—	305	18.56	0.75
19	67	M	51	L. C. S.	—	9-24	3/3	87.6	69.0	±	325	20.43	0.87
20	36	F	60	I. D. D.	—	7-19	4/3	19.0	68.0	—	340	7.17	n.d.

Diagnosis ; L. C. S. : Lumbar spinal canal stenosis

I. D. D. : Intervertebral disc disease

H. L. D. : Herniated lumbar disc

Table 3. Serum and CSF levels of ABPC after 30 min intravenous drip infusion of 2.0 g

Case no.	Subjects						CSF				Time after D.I. (min)	ABPC concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	CRP	Sedimentation rate at 1 and 2 h (mm)	Cell count ( $\text{mm}^3$ )	Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Pandy's reaction		Serum	CSF
1	21	F	53	I.D.D.	-	7-20	1/3	17.5	44.5	-	20	99.08	0.09
2	27	F	53	I.D.D.	-	2-4	1/3	27.8	54.3	-	35	42.66	0.14
3	46	F	45	I.D.D.	-	7-18	2/3	38.0	54.4	-	40	46.96	0.17
4	53	F	60	H.L.D.	-	7-21	5/3	24.8	61.1	-	45	43.56	0.13
5	48	F	53	I.D.D.	-	15-40	13/3	24.5	52.0	-	50	17.65	0.24
6	53	M	51	I.D.D.	-	8-24	6/3	36.5	58.5	-	60	7.0	0.19
7	24	F	57	I.D.D.	-	5-12	2/3	32.0	45.0	-	70	19.00	0.22
8	31	F	55	H.L.D.	-	9-22	2/3	30.0	56.0	-	70	17.58	0.17
9	32	M	78	H.L.D.	-	4-9	0/3	35.0	55.0	-	75	3.65	0.13
10	45	M	57	I.D.D.	-	6-18	2/3	29.0	57.0	-	80	16.94	0.42
11	22	M	72	I.D.D.	-	1-4	1/3	29.0	58.5	-	90	9.11	0.20
12	60	F	52	I.D.D.	-	13-33	4/3	25.0	66.0	-	105	22.36	0.32
13	24	F	54	I.D.D.	-	6-14	0/3	25.0	45.4	-	120	13.02	0.81
14	67	M	54	L.C.S.	-	14-36	17/3	95.0	45.6	$\pm$	140	13.40	0.98
15	47	M	61	I.D.D.	-	2-6	3/3	47.0	59.2	-	180	5.69	0.48
16	59	M	68	H.L.D.	-	6-17	14/3	36.5	92.0	-	190	5.76	0.69
17	38	M	63	I.D.D.	-	3-10	9/3	27.0	60.0	-	190	1.71	0.22
18	19	F	51	I.D.D.	-	10-27	0/3	22.5	51.0	-	200	2.14	0.31
19	35	M	68	H.L.D.	-	2-8	4/3	38.0	56.0	-	230	0.93	0.21
20	59	M	61	I.D.D.	-	3-17	0/3	67.5	55.1	-	260	1.30	0.36
21	65	M	60	H.L.D.	-	14-30	8/3	50.0	96.0	$\pm$	270	5.02	0.54
22	47	M	62	I.D.D.	-	7-20	0/3	40.0	51.7	-	280	1.24	0.31
23	44	F	48	I.D.D.	-	4-12	1/3	26.5	44.5	-	280	0.46	0.27
24	27	M	59	I.D.D.	-	2-5	5/3	26.5	51.5	-	300	0.38	0.13

Diagnosis ; L.C.S. : Lumbar spinal canal stenosis

I.D.D. : Intervertebral disc disease

H.L.D. : Herniated lumbar disc

算し、これによって理論推移曲線を作成した。その結果は Fig. 1~4 に示すとおりであった。消失半減期は、2.6(FOM), 2.2 (CMNX), 1.1 (ABPC), 1.7 (DKB) 時間であり、これらの数値はこれまでに報告されている健康人の消失半減期とほぼ同様な数値である。

FOM, CMNX, ABPC, DKB の髄液中濃度について deconvolution 法により解析を試みたが、解が発散して妥当なシミュレーションカーブは得られなかった。これは実測各点は一症例一点で同一症例の連続して得られた数値でなく、更に髄液中濃度は血清中濃度に比較して微量であり個体差を反映してバラツキが大きくなっているなどのためと考えられ、本報告では実測値をそのままプロットして Fig. 5~8 に示した。

### III. 考 察

抗生物質の正常髄液中移行は極めて悪い。これは血液髄液関門により制限されているためで、炎症や損傷により関門破壊がみられた場合には移行濃度上昇がみられるとされている。

この髄液中移行に関する因子は非常に多く、しかも互いに複雑にからみあっており、明確な結論を得ることは困難とされているが、CHRISTY & FISHMAN<sup>7)</sup> は一般法則として、その物質の分子量、血清蛋白との結合度、脂溶性、イオン化率などを挙げている。

今回検討した各抗生物質を移行性について比較することは、投与量が異なるため妥当性を欠くものと考えられるが、髄液中濃度の絶対値は治療上の目安になるものと考え、この点から FOM を採り上げてみると、分子量

Table 4. Serum and CSF levels of DKB after 30 min intravenous drip infusion of 100 mg

Case no.	Subjects						CSF				Time after D.I. (min)	DKB concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	CRP	Sedimentation rate at 1 and 2 h (mm)	Cell count ( $\text{mm}^3$ )	Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Pandy's reaction		Serum	CSF
1	22	F	50	H.L.D.	—	3-10	9/3	28.5	46.9	—	30	7.61	n.d.
2	34	F	57	H.L.D.	—	6-16	2/3	29.0	45.8	—	30	6.48	0.02
3	21	M	63	I.D.D.	—	2-4	2/3	26.5	56.8	—	50	4.18	0.04
4	44	M	74	I.D.D.	—	2-5	19/3	64.0	58.3	—	60	3.24	0.03
5	55	F	48	H.L.D.	—	16-42	3/3	29.0	51.4	—	90	4.95	0.01
6	24	M	54	H.L.D.	—	3-6	2/3	17.5	54.9	—	100	2.80	0.04
7	47	M	59	I.D.D.	—	3-10	17/3	55.5	61.4	—	120	3.03	0.03
8	57	F	54	I.D.D.	—	12-28	1/3	30.0	55.9	—	135	3.67	0.05
9	34	M	70	I.D.D.	—	4-12	7/3	47.0	51.8	—	165	2.05	0.14
10	62	M	59	L.C.S.	—	5-18	8/3	47.0	57.7	—	165	2.53	0.18
11	46	F	45	I.D.D.	—	7-18	2/3	38.0	54.4	—	180	2.05	0.06
12	61	M	48	L.C.S.	—	5-18	12/3	41.0	42.7	—	180	3.36	0.23
13	71	M	45	L.C.S.	—	2-4	4/3	38.5	50.0	—	195	2.69	0.02
14	54	F	63	L.C.S.	—	12-34	3/3	27.5	57.4	—	200	1.76	n.d.
15	49	F	58	I.D.D.	—	13-31	1/3	33.5	72.7	—	210	1.53	0.02
16	59	F	47	I.D.D.	—	18-42	5/3	38.5	46.2	—	230	2.46	0.05
17	48	M	51	H.L.D.	—	2-6	2/3	30.5	50.0	—	240	1.09	n.d.
18	65	M	62	H.L.D.	—	10-18	7/3	57.5	60.0	—	255	1.33	0.02
19	60	F	65	L.C.S.	—	4-11	8/3	41.5	64.8	—	270	1.13	0.03
20	26	M	71	H.L.D.	—	4-13	1/3	41.5	54.4	—	270	0.87	n.d.

Diagnosis ; L.C.S. : Lumbar spinal canal stenosis

I.D.D. : Intervertebral disc disease

H.L.D. : Herniated lumbar disc

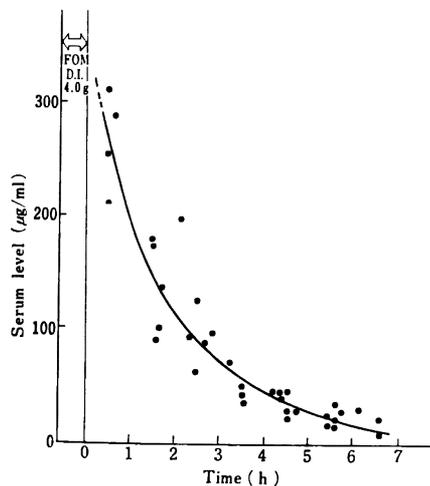


Fig. 1. Serum level of FOM in humans after 30 min drip infusion of 4.0 g (n=35)

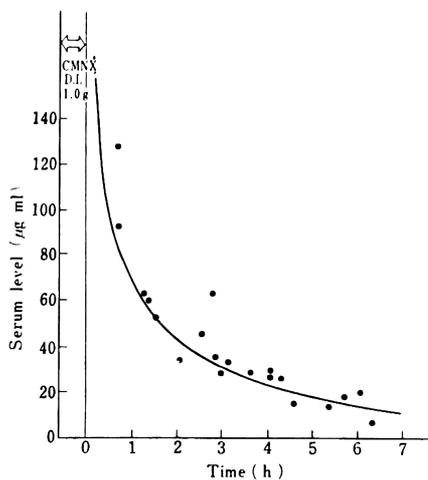


Fig. 2. Serum level of CMNX in humans after 30 min drip infusion of 1.0 g (n=20)

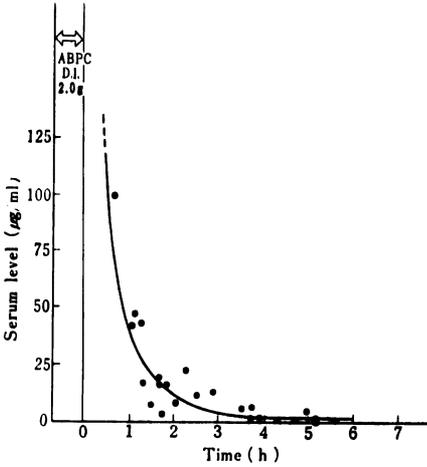


Fig. 3. Serum level of ABPC in humans after 30 min drip infusion of 2.0 g (n=24)

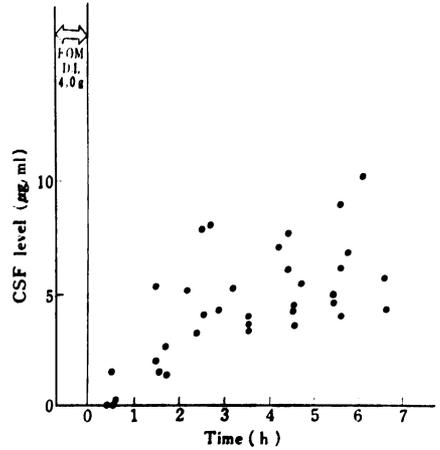


Fig. 5. Cerebrospinal fluid level of FOM in humans after 30 min drip infusion of 4.0 g (n=35)

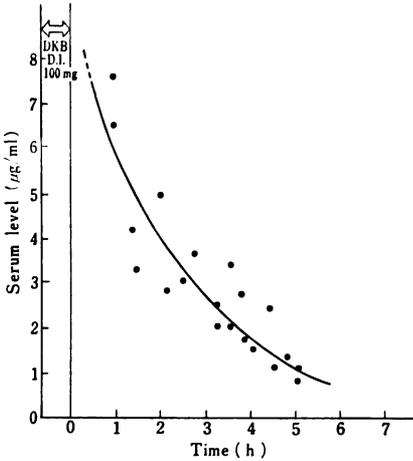


Fig. 4. Serum level of DKB in humans after 30 min drip infusion of 100mg (n=20)

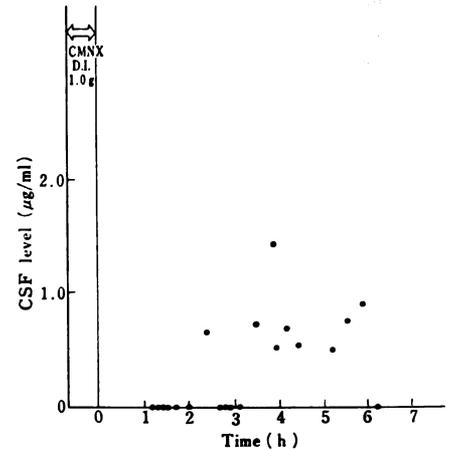


Fig. 6. Cerebrospinal fluid level of CMNX in humans after 30 min drip infusion of 1.0 g (n=20)

(182.02) は小さく、血清蛋白との結合度 (2.16%) も低く、CHRISTY らのいう一般法則に適合するが、他の薬剤については必ずしも一致していない。

脂溶性については共通して脂溶性に乏しいセフェム系で、今回と同様の手技で髄液中濃度の移行動態を検討した CMD (484.48, 66.0%)<sup>8)</sup>, CXM (446.37, 41.6%)<sup>9)</sup>, CAZ (636.65, 20.0%)<sup>10)</sup>, と CMNX (667.6, 68.0%) (括弧内は分子量と血清蛋白との結合率) を検討すると、それぞれ分子量、血清蛋白との結合度に差はあっても移行度は血清中濃度の半減期の数値が髄液中濃度動態に影響し、血清中濃度半減期の長いものほど髄液中濃度の上昇時間が長く、しかも極めて緩徐に消失する傾向がみられた。

また髄液中濃度が極めて緩徐に消失するのは、髄液の吸収排除の機構によるものであるが、現時点ではこれらの機構についての知見は乏しく、定説はないようである。

今回の検討を総括すると、抗生物質の投与量に差はあるが、いずれも投与後 1~2 時間を経過して髄液中に移行し、髄液中濃度は一般には 3~4 時間迄上昇し (血清中濃度の半減期が長いもの程長く) 以後極めて緩徐に消失する動態を示した。

移行濃度は FOM (4g) が 5~10 µg/ml と比較的高い移行濃度を認めた。CMNX (1g), ABPC (2g) は 1

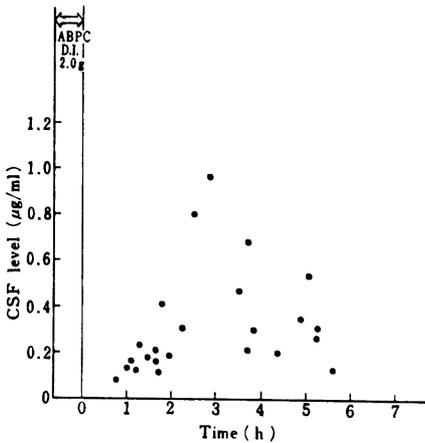


Fig. 7. Cerebrospinal fluid level of ABPC in humans after 30 min drip infusion of 2.0 g (n=24)

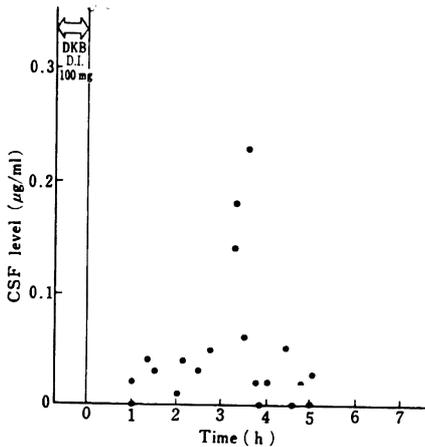


Fig. 8. Cerebrospinal fluid level of DKB in humans after 30 min drip infusion of 100 mg (n=20)

µg/ml 以下で、DKB は更に低値を示した。

この髄液移行数値を予防投与の観点から考察する。特に髄液では感染防御力が低く、更に感染が成立すると極めて難治なことから、検討に値するものと考えたからである。

術後感染の原因は多岐にわたり、生体側の条件などを考慮することも必要ではあるが、術中術部に侵入する可能性のある交叉感染菌を対象として、その細菌の増殖を防止し、殺菌することができれば、おおよその術後感染を防止できるのではないかと考えている<sup>11,12)</sup>。しかしこの術後感染予防にあたって感染起炎菌を特定できない点に困難がある。

一般原則として術後の感染予防は無菌的の外科手技の厳守があってのみ可能で、抗生物質の投与は補助である。

Table 5. CSF/serum (%) of ABPC after 30 min D.I. of 2.0 g

Time after D.I. (min)	ABPC concentration		C/S (%)
	Serum (µg/ml)	CSF (µg/ml)	
20	99.08	0.09	0.09
40	46.96	0.17	0.36
70	19.00	0.22	1.16
90	9.11	0.20	2.20
120	13.2	0.81	6.22
140	13.40	0.98	7.48
180	5.69	0.48	8.44
200	2.14	0.31	14.49
260	1.30	0.36	27.69
280	0.46	0.27	58.69
300	0.38	0.13	34.21

また投与された抗生物質が、外部からの交叉感染として侵入した菌に有効な感受性を持つことが必要である。その上組織内濃度がその菌の MIC を上回って 2~3 時間維持できれば菌の増殖を阻止することが可能で、更に抗生物質の投与量、投与方法などの検討から長時間髄液中に濃度維持ができれば、その菌の増殖を抑えて接触感染症発症を阻止でき、感染予防に対処できるのではないかとこの考えにたつて髄液中濃度を検討する。実験的には創傷感染を起こす菌量は  $10^2 \sim 10^3$  コ/ml 以上であるとされているが、外科的無菌手技を厳守して施行する手術や、脊椎穿刺では侵入する菌数を測定できないが、目標として  $10^2 \sim 10^3$  コ/ml の起炎菌数を想定すればよいのではないかと考える。一方、術後髄膜炎菌種はさまざまであるが、純無菌手術が多い整形外科分野での術後感染起炎菌は、現在でも黄色ブドウ球菌を主とするグラム陽性球菌が約半数を占めており、ここで、今回検討した FOM についてみると、五島ら<sup>13)</sup>の報告から、各種黄色ブドウ球菌に対する FOM の  $10^8$  コ/ml 菌数の MIC は  $0.39 \sim 3.13$  µg/ml であり、FOM は髄液中移行濃度から効果が期待できるように考えている。また接種髄膜炎<sup>14)</sup>として難治な緑膿菌に対しては CBPC 耐性緑膿菌を含めて、各種緑膿菌の  $10^5$  コ/ml 菌数に対する MIC は、 $3.13 \sim 12.5$  µg/ml で、この数値は起炎菌数が  $10^3$  コ/ml 数程度を目標とするならば、おおよその緑膿菌による発症も予防できるのではないかと考える。

これらの点から FOM を脊椎手術などの術後感染予防に使用するには、私達のデータから、髄液中濃度は点滴静注終了後 1~2 時間で上昇し、2~3 時間は有効濃度を維持することから、手術開始 2 時間前に点滴静注により FOM 4 g を投与し、手術時間の延長があれば適宜追

加する方法を採り、脊椎穿刺の場合に、術後の接種髄膜炎の予防を考えての投与では、穿刺2時間前に FOM 4 g 静注を行えばおおよその予防ができるものと考えている。

また従来抗生物質の髄液中移行率を C/S 率で示された報告が多いが、投与後の経過時間によりはなはだしく数値に差があることから、抗生物質投与後の時間を明記し C/S 率と実測値を併記することで、臨床上薬剤の選択にあたって有用と考える。このことは私達の ABPC (2g) で検討したデータを例にあげると、投与後 300 分での C/S 率は 34.21% と高いが、髄液中濃度実測値は 0.13  $\mu\text{g/ml}$  であり、投与後 180 分での C/S 率は 8.44% と低い実測値は 0.48  $\mu\text{g/ml}$  を示しており、C/S 率の経時的推移は実測値の動態と一致しておらず、これは血清中濃度と髄液中濃度の経時的推移のパターンが異なるためである (Table 5)。

本稿の要旨は、第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会に報告した。

#### 文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム 1。MT-141, 大阪, 1983
- 2) 春田恒和: 髄液。化学療法の領域 3: 820~824, 1987
- 3) 岡田隆滋, 古川正強: Cefminox の基礎的, 臨床的研究。Jap J Antibiotics 38: 743~750, 1985
- 4) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 児玉咲子, 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中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: 93~141, 1972
- 5) 小林 裕: 髄膜感染症。臨床医 3: 1025~1028, 1977
- 6) 倉田和夫, 長部敏一, 一橋一郎, 天海憲一: Fosfomycin (FOM) の髄液移行濃度と予防投与法の検討。基礎と臨床 15: 5456~5462, 1981
- 7) CHRISTY, N P and FISHMAN R A: Studies of the blood-cerebrospinal fluid barrier to cortisol in the dog. J Clin Invest 40: 1997~2006, 1961
- 8) 桜井 実: Cefamandole の骨格系組織への移行度の研究。骨・関節感染症 (日本骨・関節感染症研究会記録誌) 1: 22~24, 1987
- 9) 倉田和夫, 溝辺雅一: Cefuroxime (CXM) の髄液移行の検討。Chemotherapy 34: 308~311, 1986
- 10) 倉田和夫, 溝辺雅一: Ceftazidime (CAZ) の髄液移行の検討。Chemotherapy 36: 6 号に掲載予定
- 11) 林 浩一郎: 術前・術後の抗生物質投与法。整形外科 30: 219~227, 1979
- 12) 倉田和夫: 抗生物質の予防的投与法。図説臨床整形外科講座 11: 42~47 頁, メジカルビュー社, 1982
- 13) 五島菱智子, 堂ヶ崎 勲, 金子康子, 小川正俊, 滝田聖親, 桑原章吾: Fosfomycin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 23: 1653~1611, 1975
- 14) 池本秀雄, 萩谷 嵩: 緑膿菌髄膜炎。内科 18: 957~964, 1966

## ANTIBIOTIC CONCENTRATIONS IN NORMAL CEREBROSPINAL FLUID

—FOM, CMNX, ABPC, DKB—

KAZUO KURATA

Division of Orthopedic Surgery, Nagaoka Chuo Hospital,  
2-1-5 Fukuzumi, Nagaoka 940, Japan

IZUMI KOMIYA

Pharmacology & Toxicology Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

SACHIIKO SINKAI

Pharmaceutical Development Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

Concentrations of several antibiotics, FOM, CMNX, ABPC and DKB, in normal cerebrospinal fluid (CSF) were determined after a continuous intravenous drip infusion for 30 minutes in humans.

Serum concentrations of the antibiotics were also determined simultaneously. The biological half-lives of FOM, CMNX, ABPC and DKB were 2.6, 2.2, 1.1 and 1.7 h, respectively.

These four antibiotics appeared in CSF c. 60~120 min after termination of the infusion. The peak concentrations in CSF were observed 180~240 min after termination of the infusion. Thereafter CSF concentrations decreased very slowly. The peak concentration of FOM in CSF was highest among the antibiotics examined, being 5~10  $\mu\text{g/ml}$ . The peak concentrations of the other three antibiotics in CSF were below 1  $\mu\text{g/ml}$ .