

Ceftazidime(CAZ) 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 63 年 1 月 9 日受付)

Ceftazidime は感染所見を示す髄膜炎では極めて高い髄液移行が報告されているが、正常髄液への移行濃度についての報告は少ない。このことから血液髄液関門の透過性に変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. 腰痛を主訴とし、臨床で全身および局所所見にも感染所見を認めない脳脊髄膜非感染症の 25 例について、single-dose により本剤 2g を静脈内投与して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 1.6 時間、分布容積は 30.9 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、静注後約 6 時間まで髄液中濃度は緩やかに上昇し、その後は極めて緩徐に減少しピーク時はほぼ 6 時間で理論的には長時間髄液中に存在することが推定された。

Key words: Ceftazidime, 髄液移行, 髄液内動態

Ceftazidime (以下 CAZ と略す) は、英国 Glaxo 社において開発された cephalosporin 系抗生物質で、化学名は (6R, 7R)-7-[(Z)-2(2-aminothiazole-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-yl)oxyimino]acetamido]-3-(pyridinium-1-ylmethyl) ceph-3-em-4-carboxylate pentahydrate, 分子式は $C_{22}H_{22}N_6O_7S \cdot 5H_2O$, 分子量 636.65 であり、構造式を Fig. 1 に示した。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌に対する抗菌力よりも陰性菌に対する抗菌力の方が優れ、特に緑膿菌に対して aminoglycoside 系抗生物質に相当する抗菌力をもつ特徴があると報告されており、また各種 β -lactamase に対しても安定で、既存の cephalosporin に対する耐性菌に、強い抗菌力を示すことが知られている^{1,2)}。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液中濃度および髄液中濃度を測定し、CAZ の髄液への移行について検討したので報告する。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、一方 CAZ は髄膜炎に際し高い移行濃度が認められた報告があるが^{3,4,5)}、正常髄液への移

行濃度の報告が少ないことから検討したものである。

I. 対象および方法

1) CAZ の血清および髄液内濃度検索方法

対象として、臨床で炎症所見を認めない腰椎椎間板ヘルニアなどの腰痛を主訴とする症例で、水溶性造影剤による脊椎造影術施行時に、髄液検査のために採取する髄液の一部を検体とした。このため同一症例から経時的に頻回にわたり髄液採取ができなため、25 症例に対し CAZ 投与から髄液採取までの時間間隔を分けて実施し、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、(株)マルゴ検査センターにおいて CAZ 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 β -ラクタム剤) の既

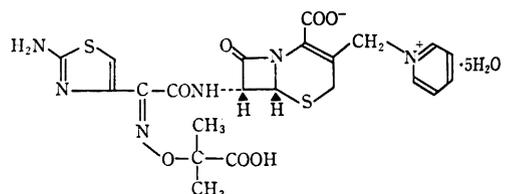


Fig. 1. Chemical structure of ceftazidime

* 長岡市福住 2-1-5

往歴のあるもの、③投与前の CAZ 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、を設定した。

脊髄造影検査前に、CAZ 2 g を生理的食塩水 20 ml に溶解し、single-dose により静注し、施行時刻を記録した。また脊髄造影施行時の腰椎穿刺による髄液採取時刻を、CAZ 投与時からの経過時間とともに記録した。CAZ 濃度の測定方法は、*Proteus morganii* II D 604 を検定菌とした薄層ディスク法により実施した。

2) 薬動力学的解析

CAZ を急速静注した際の血清中濃度は、投与初期では速やかに減少し、その後緩やかな消失を示すいわゆる two-compartment open model に適合した血清中動態を示すことが明らかにされているが、今回の検討では投与直後の実測値が少なく、投与初期の速やかな消失相を認められなかったため、解析は one-compartment open model により施行した。その際の血清中濃度は (1) 式によって与えられる。

$$B(t) = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_{10}t} \tag{1}$$

D : 投与量, V_d : 分布容積, K_{10} : 消失速度定数
一方、組織内濃度 $C(t)$ は (2) 式に示す convolution 積分方程式で与えられ、更にこれを数値開放して得られる (3) 式によって求められる。

$$C(t) = \int_0^t B(t-Q) K_{13} \cdot e^{-K_{31}Q} dQ \tag{2}$$

$$C(t) = \frac{K_{13}D}{V_d(K_{10}-K_{31})} (e^{-K_{31}t} - e^{-K_{10}t}) \tag{3}$$

K_{13} : 血液画分から組織画分への移行速度定数

K_{31} : 組織画分から血液画分への移行速度定数

投与量 D は全症例とも同量で既知であることから、血清中濃度については V_d , K_{10} が、また、組織内濃度については K_{13} , K_{31} が決定されるとそれぞれの時間的推移が計算されることになる。そこで (1), (3) 式をあてはめ式として血清中濃度と髄液中濃度データを非線形最小自乗法で curve-fitting し、それぞれのパラメーターの算出を検討した。プログラムは「NONLIN」を使用

Table 1. Serum and CSF levels of CAZ after single-dose intravenous injection of 2.0 g

Subject				Time after inj.(min)	CAZ concentration ($\mu\text{g/ml}$)		CSF			
Case No.	Age	Sex	Weight (kg)		Serum	CSF	Cell count (mm^3)	Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Pandy's reaction
1	16	F	53	25	47.0	0	0/3	13	60	—
2	51	F	52	35	70.8	0.1	3/3	29	62	—
3	15	F	53	45	55.4	0.2	4/3	27	61	—
4	24	M	85	50	29.5	0.1	5/3	33	56.5	—
5	17	M	53	60	40.6	0.2	5/3	22	61	—
6	47	F	54	85	45.7	0.2	3/3	17	62	—
7	19	M	97	100	25.4	0.6	4/3	21	84	—
8	48	M	54	100	22.3	0.5	10/3	25	72	—
9	40	F	58	125	15.8	0.8	11/3	28	65	—
10	30	M	55	155	22.6	1.1	4/3	26	58	—
11	61	M	69	180	20.1	2.6	21/3	68	74	—
12	28	M	58	205	18.5	0.9	19/3	53	71	—
13	61	M	54	230	16.2	1.3	13/3	60	62	—
14	17	F	67	240	12.9	0.4	1/3	17	69	—
15	39	M	64	250	9.9	0.8	8/3	32	62	—
16	38	M	80	250	6.9	0.6	1/3	35	78	—
17	62	F	45	280	10.8	0.8	3/3	41.2	64.5	—
18	51	M	77	300	5.7	0.5	5/3	24.1	82.6	—
19	45	M	60	330	11.4	1.5	4/3	39.7	72.4	—
20	65	F	49	330	9.8	1.4	7/3	26.5	73	—
21	75	M	62	340	13.8	1.7	5/3	46	55.4	—
22	45	M	62	350	7.1	1.1	5/3	36.2	55.4	—
23	58	M	59	355	5.1	0.9	2/3	25.5	68	—
24	23	M	60	400	3.3	1.0	5/3	38.9	61.1	—
25	42	M	59	410	2.0	0.7	3/3	36.1	54.3	—

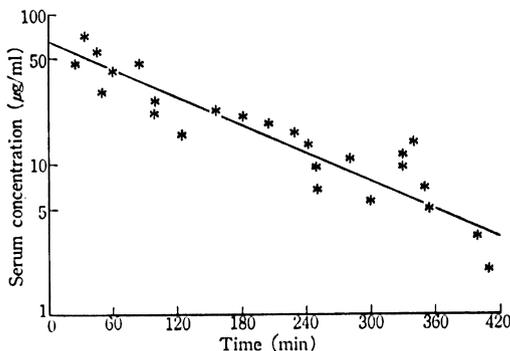


Fig. 2. Serum level of CAZ in humans after single-dose intravenous injection of 2.0 g

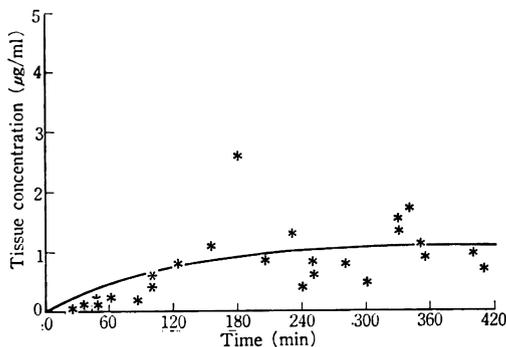


Fig. 3. Cerebrospinal fluid level of CAZ in humans after single-dose intravenous injection of 2.0 g

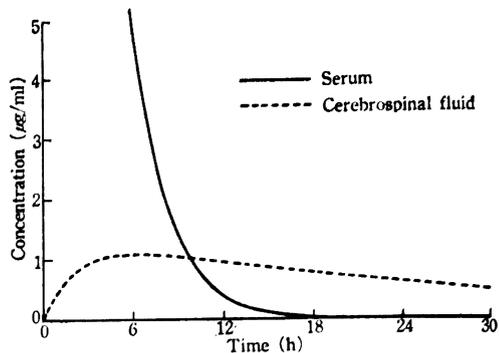


Fig. 4. Simulated time course of cerebrospinal fluid and serum level (CAZ in humans after single-dose intravenous injection of 2.0 g)

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。

血清中濃度からの消失半減期は約 1.6 時間であり、これまでに報告されている CAZ 急速静注時の値とよく一致した。したがって、本血清中濃度データにおいては、投与初期の急速な減少を示す分布相の消失速度は計算できなかったが、消失相の半減期がこれまでの成績とよく一致していることにより、血液からの消失に関してはかなりの精度で評価しうる成績であると考えられる。

一方、髄液中濃度は血清中濃度の速やかな消失に比べて約 6 時間まで緩やかに上昇し続け、その後の消失も極めて緩やかであった。Fig. 4 に投与後 30 時間までの推定値を示すように血清中濃度がほとんど消失する時点においても髄液中濃度はピークの約 1/2 が存在すると予想された。なお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つたものの、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

抗生物質の正常髄液への移行についての報告は少ない。CAZ については WALSTAD ら⁶⁾が 14 症例について 2g の single-dose 静注後、腰椎穿刺(内 2 例は脳室体外持続ドレナージ)により 5 時間までの脊髄膜炎のない髄液移行の観察で、いずれも 1 µg/ml 以下の極めて低い移行濃度を報告している。FONG ら⁷⁾は 6 例の非脊髄膜炎の症例に CAZ 2 ないし 3g を 20 分静注により投与後、2~3 時間で 0~1.8 µg/ml(平均 0.8 µg/ml)の髄液内移行を認めたと報告している。私達の CAZ 2g, single-dose 静注後 7 時間までの髄液内移行濃度の推移も、最

し、また計算における weight はすべて 1 として行なった。また初期値は、血清中濃度および髄液中濃度データを simplex 法で処理して得られた収斂値を用いた。

II. 成 績

CAZ 静注 (2g, single-dose) 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なった結果、各パラメーターはそれぞれ

$$V_d: 30.91 \quad K_{13}: 0.009 \text{ h}^{-1}$$

$$K_{10}: 0.426 \text{ h}^{-1} \quad K_{31}: 0.037 \text{ h}^{-1}$$

の値を得た。

血液から髄液、また髄液から血液への移行に関するパラメーター K_{13} , K_{31} は血清からの消失を示す K_{10} に比較して約 1/50, また 1/12 であることより、CAZ の髄液への移行は全身内における CAZ の動態に対してその寄与が極めて小さいことが推定された。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

高値は 2.6 $\mu\text{g/ml}$ の実測値を 1 例に認めた以外は、ほぼ 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の移行濃度であった。

この抗生物質の正常髄液移行は、移行濃度に差はあっても、いずれも投与後 1~2 時間を経過して髄液内に移行し、2~3 時間でピークに達している⁸⁻¹⁰⁾。同じ cephalosporin 系抗生物質である cefuroxime (CXM) の髄液移行データ⁶⁾と比較すると、CXM は 3.0 g 30 分の点滴静注であり、投与条件の差はあるが、CXM の髄液中濃度は約 3 時間に最大 (0.6 $\mu\text{g/ml}$) となり、その後約 10 時間の消失半減期で減少したのに対し、CAZ においては最大濃度の到達時間および消失半減期がともに CXM に比べて約 2 倍延長しており CAZ は CXM に比べ髄液への移行が遅く、しかも髄液から血液への移行も更に遅いものと考えられた。これは従来から薬剤の髄液移行因子として挙げられている、脂溶性 (CXM : (-80)°, CAZ : (0.75)°), 分子量 (CXM : 446.37, CAZ : 636.65), 血清蛋白との結合度 (CXM : 41.0%, CAZ : 20.9%), の点より、両者の血清中濃度半減期 (CXM : 1.0 h, CAZ : 1.6 h) の差により髄液移行時間動態の相違が示されているものと解釈している。以上 CAZ の髄液への移行に関する解析を行なった結果、CAZ は血液から髄液への移行が遅く、しかも髄液からの消失する速度がかなり小さく、血清中濃度がほとんど消失した時点でもかなりの濃度が存在することが推察された。

文 献

1) O'CALLAGHAN, C H ACRED P HARPER P B RYAN D M KIRBY S M and HARDING S M: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 17 : 876~883, 1980

2) MOUTON, R P BONGAERTS G P A and VAN

GESTEL M H: Susceptibility of ceftazidime and other cephalosporins to a range of β -lactamases and their potential as inducing agents. *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl. B) : 147~152, 1981

- 3) 西村忠史, 田吹和雄, 高島敏夫, 高木道生: 小児科領域における Cefotaxime の基礎的並びに臨床的検討。 *Jap J Antibiotics* 37 : 512~523, 1984
- 4) 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 小林 裕: 小児科領域における Cefotaxime の臨床評価。 *Jap J Antibiotics* 37 : 524~536, 1984
- 5) 本廣 孝, 他 (11 施設): 小児科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討。 *Jap J Antibiotics* 37 : 537~553, 1984
- 6) WALSTAD, R A HELLMUM K B BLIKA S DALE L G FREDRIKSEN T MYHRE K I and SPENCER G R: Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftazidime: studies on lymph, aqueous humour, skin blister, cerebrospinal and pleural fluid. *J Antimicrob Chemother* 12 (Suppl. A) : 275~282, 1983
- 7) FONG, I W and TOMKINS K B: Penetration of ceftazidime into the cerebrospinal fluid of patients with and without evidence of meningeal inflammation. *Antimicrob Agents Chemother* 26 : 115~116, 1984
- 8) 倉田和夫, 溝辺雅一: Cefuroxime (CXM) の髄液移行の検討。 *Chemotherapy* 34 : 308~311, 1986
- 9) 倉田和夫, 長部敬一, 一橋一郎, 天海憲一: Fosfomicin (FOM) の髄液移行濃度と予防投与方法の検討。 *基礎と臨床* 15 : 5456~5462, 1981
- 10) 倉田和夫, 長部敬一, 一橋一郎, 天海憲一, 水井伸子: Fosfomicin (FOM) の髄液内移行 (II)。 *基礎と臨床* 16 : 6981~6984, 1982

CONCENTRATION OF CEFTAZIDIME IN CEREBROSPINAL FLUID

KAZUO KURATA

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

MASAKAZU MIZOBE

Products Formulation Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

We investigated the distribution of ceftazidime after a single-dose intravenous injection of 2.0 g in humans, and analyzed its serum and cerebrospinal fluid levels pharmacokinetically.

1. The distribution volume and half-life of ceftazidime in humans according to the one-compartment open model were 30.9 l/body and 1.6 hours, respectively.
2. The mean concentration of ceftazidime in cerebrospinal fluid was 1.0-2.0 $\mu\text{g/ml}$ 2.0-6.0 hours after the injection, and the half-life was c. 15 hours.
3. We propose that the concentration of ceftazidime in normal cerebrospinal fluid can be simulated using pharmacokinetic parameters.