

Cefpiramide の髄液移行性に関する検討

大上 史朗・榎 三郎

愛媛大学脳神経外科*

久門 良明・茶木 隆寛

愛媛県立今治病院脳神経外科

(昭和 63 年 7 月 20 日受付)

セファロスポリン系抗生物質 cefpiramide (CPM) の髄液移行性について、薬動学的検討を行った。

頭蓋内疾患の治療前後に髄液ドレナージを行なった 29 例を対象に、CPM 2 g one-shot 静注後、血清中および髄液中濃度を同時に測定し、その結果を 2 コンパートメントモデルにより解析した。

1) 初回投与後の血清中濃度は、6 時間後 91.45 $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間後 52.29 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後 19.60 $\mu\text{g/ml}$ であり、 β 相における血中半減期は 8.5 時間であった。連続投与後もほぼ同様の結果が得られ、本剤の血清中濃度の持続性が確認された。

2) 初回投与後の髄液中濃度は、1 時間で 1.28 $\mu\text{g/ml}$ とすみやかに上昇し、6 時間値で 2.48 $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間値でも 1.74 $\mu\text{g/ml}$ と持続的に推移した。連続投与後の結果でもほぼ同様の結果を示した。

3) 標準株での MIC と髄液中の CPM 濃度とを比較検討すると、CPM 濃度は脳神経外科領域の術後感染の起炎菌の MIC をほとんど上回っていた。しかし、臨床分離株の MIC₉₀ と比較、検討すると、*E. coli*、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*K. pneumoniae* による術後感染に対してはある程度予防し得るものと考えられた。

以上より、CPM は脳神経外科領域の感染予防に有用ではあるが、その効果は起炎菌の種類と個体差があるため、厳重な注意が必要である。

Key words: Cefpiramide, Cerebrospinal fluid, Postoperative infection

脳神経外科領域における術後感染は 3~8% に発生する¹⁻⁶⁾とされ、このうちの 40~65% は髄膜炎である^{1,4-6)}。これら髄膜炎をはじめとする術後の頭蓋内感染症は、患者の予後に重篤な影響を及ぼす合併症の一つであることは言うまでもない。さて、術後の頭蓋内感染症の対策としては、予防的に抗生物質の全身投与が術後早期より行なわれているのが現状である。その際、使用する抗生物質の選択にあたっては、その抗菌力、抗菌スペクトルに加え、髄液移行性が重要な問題となる。すなわち脳には血液脳関門および血液髄液関門が存在するため、正常な髄液動態下では、全身投与された抗生物質の髄液移行は、一部を除いては強く制限されている⁷⁾からである。

Cefpiramide (Sancefal[®]、以下 CPM と略す) は、グラム陽性球菌から緑膿菌を含むグラム陰性桿菌、嫌気性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有し⁸⁻¹⁰⁾、さらに血

中濃度の持続性^{11,12)}などの点で、優れた生体内動態をもつセファロスポリン系の抗生物質である。CPM が脳神経外科手術後の術後感染症の予防、また、頭蓋内感染性疾患の治療においても優れた薬剤であるかどうかは、本剤の髄液移行性が良好でなければならない。

今回、CPM を用い、術後髄液ドレナージを施行した患者を対象に、本剤単回投与時の髄液移行性について投与後 12 時間にわたり経時的に検討すると共に、連続投与後の髄液移行性についてもあわせて検討する機会を得たので報告する。

I. 対象および方法

対象は、昭和 61 年 3 月より 62 年 4 月までに愛媛大学医学部および愛媛県立今治病院脳神経外科に入院し、原疾患の治療の前後に髄液ドレナージを施行した 29 症例である。内訳は、男性 11 例、女性 18 例、年齢は 29

* 愛媛県温泉郡重信町志津川

Table 1. Summary of cases treated with cefpiramide (CPM)

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Drainage
1	59	F	subarachnoid hemorrhage	cisternal
2	43	M	clivus meningioma	ventricular
3	56	F	subarachnoid hemorrhage	cisternal
4	45	M	pituitary adenoma	ventricular
5	50	F	intraventricular hemorrhage	ventricular
6	38	F	intraventricular hemorrhage	ventricular
7	60	F	subarachnoid hemorrhage	cisternal
8	69	F	subarachnoid hemorrhage	ventricular
9	42	F	acoustic neurinoma	ventricular
10	47	M	subarachnoid hemorrhage	ventricular
11	29	F	intraventricular tumor	ventricular
12	73	F	cerebellar hemorrhage	ventricular
13	55	M	arteriovenous malformation	ventricular
14	71	F	subarachnoid hemorrhage	cisternal
15	41	F	pineal region tumor	ventricular
16	55	F	subarachnoid hemorrhage	ventricular
17	58	F	subarachnoid hemorrhage	ventricular
18	48	F	subarachnoid hemorrhage	ventricular
19	59	M	subarachnoid hemorrhage	cisternal
20	69	F	acoustic neurinoma	spinal
21	69	M	intracerebral hemorrhage	ventricular
22	47	F	tentorial meningioma	ventricular
23	59	M	acoustic neurinoma	spinal
24	61	M	acute subdural hematoma	subdural
25	38	M	meningitis	ventricular
26	56	M	subarachnoid hemorrhage	ventricular
27	69	M	subarachnoid hemorrhage	spinal
28	69	F	meningitis	spinal
29	59	F	intracerebral hemorrhage	ventricular

歳から 73 歳 (平均 55 歳) であった。疾患別では、破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血 12 例、その他の脳内出血 6 例、脳腫瘍 8 例、髄膜炎 2 例、その他 1 例であった (Table 1)。

方法は、CPM 2g を 20 ml の生理食塩水に溶解後、one-shot 静注を 1 日 2 回行なった。初回投与後 30 分より 12 時間の間、経時的に静脈血および髄液をほぼ同時に採取した。静脈血は遠心分離後血清を分離し、髄液は留置した髄液ドレナージカテーテル (脳室ドレナージ 19 例、脳槽ドレナージ 5 例、腰椎ドレナージ 4 例、硬膜下ドレナージ 1 例) より採取した後ただちに -20°C に凍結保存した。また、13 症例においては、CPM を 5~10 日間連続投与後、同様の方法にて血清および髄液の採取を行なった。

血清中および髄液中の CPM の測定は、Case 19 以外

の 28 症例においては高速液体クロマトグラフィー法に行ない、カラムは nucleosil $_{5}\text{C}_{18}$ ($4 \times 150 \text{ mm}$, M-Nagel) を用い、移動相はリン酸緩衝液 (pH 7.0, M/15)-アセトニトリル (85:15 v/v%)、流速は 1.1 ml/min とした。最低検出濃度は $0.4 \mu\text{g/ml}$ である。また Case 16 は、bioassay 法にて測定した。Bioassay 法は試験菌として *E. coli* NIHJ を、検定培地として感受性ディスク用培地 (栄研) を用い、agar. well 法で行なった。

II. 結 果

1) 血清中 CPM 濃度の推移

初回投与後および連続投与後の血清中濃度の推移を症例別に Tables 2, 3 に示す。初回投与後の血清中濃度を two-compartment 法により解析した結果では (Fig. 1), 6 時間後 $91.45 \mu\text{g/ml}$, 12 時間後 $52.29 \mu\text{g/ml}$, 24 時間

Table 2. CPM concentrations in serum after the first bolus injection of 2g CPM in 20ml saline

Case No.	CPM concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)									
	30min	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	9h	12h
1		137	110				61.2		42.2	
2		210	98.1				63.0		30.8	
3			158		127			77.3	65.4	
4		204		165			110			67.1
5		189		127			72.4			
6				101			82.1			26.8
7		232		185			128			47.6
8	216		158							
9		196		123			89.0			57.8
10	181							45.2		
11		189		91			68.1			32.7
12	205		156		118			82.2	64.9	
13			153		125			48.6		
14	240		143		108			88.2		
15		217		164			104			53.8
16		287		183			107			67.8
*16'		258		187			147			95.3
17	266		189		144			91.5	73.3	
18		216		157			125			63.3
19		231		215			187			142
20			157		80.1				35.6	
21	282		180		134			77.0	69.2	
22	250		197		108				51.0	
23	200				92.3				55.2	
24			137				72.3			
25		132		90.9			67.7			36.3
26		179		124			98.2			59.5
27		179		144				121		
28		154		121		81.1				48.1
29	226									

* Case 16' shows the data of the second trial in case 16 on the 16th day after the first injection.

Table 3. CPM concentrations in serum after serially repeated bolus injections for 5 to 10 days

Case No.	CPM concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)							
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	9 h	12 h
1		200		147		120		94.7
4		208		179		131		87.8
5		173		101		70.2		22.0
6		132		76.0		36.9		21.4
9		152		104		80.6		47.5
11		160		89.4		52.7		23.0
14	259				166		96.1	
15		199		166		112		64.9
16		166		124		84.0		44.2
18		232		163		129		75.5
20	223							
22	265		206		143		87.6	
23	190							

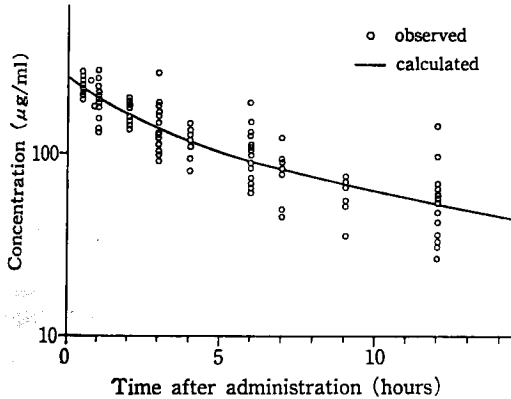


Fig. 1. CPM concentration in serum after the first bolus injection of 2 g CPM in 20 ml saline

後 19.60 $\mu\text{g/ml}$ で、 β 相における半減期は 8.5 時間であった。また、連続投与後の血清中濃度より同様の方法にて算出された回帰式より求められた濃度は (Fig. 2), 6 時間後 114.53 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間後 60.56 $\mu\text{g/ml}$, 24 時間後 16.93 $\mu\text{g/ml}$ で、 β 相における半減期は 6.5 時間であった。本剤における血中濃度の持続性が今回の治験においても確認された。

初回投与時の血中半減期が、連続投与後に比べ高く算

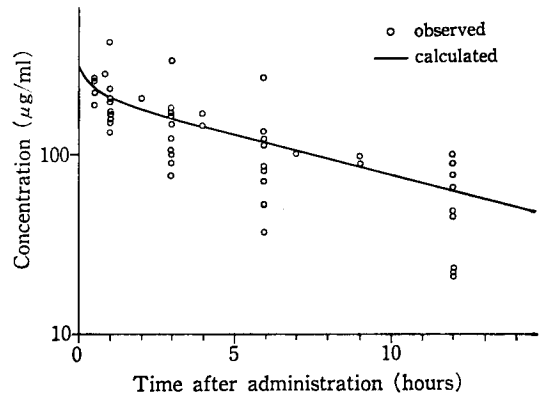


Fig. 2. CPM concentration in serum after serially repeated bolus injections for 5 to 10 days

出されたのは、解析に用いた血清中濃度が平均値であったこと、各時間における例数に差があったことから時間点毎の寄与が均一になったことによるものと推察された。

なお、血清中濃度における薬動学的パラメータを Table 4 に示す。

2) 髄液中 CPM 濃度の推移

CPM 初回および連続投与後の症例別の髄液中濃度を Tables 5, 6 に示す。症例間にバラツキが多く、初回投

Table 4. Pharmacokinetic parameters of CPM in serum

	Dose (mg)	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	Alpha (h^{-1})	Beta (h^{-1})	$C_p(0)$ ($\mu\text{g/ml}$)	K_{12} (h^{-1})
After first injection	2,000	127.7	137.5	0.4848	0.0812	265.1	0.14
After repeated injections	2,000	84.4	216.6	2.1340	0.1062	300.9	0.53

	K_{21} (h^{-1})	K_{e1} (h^{-1})	$T_{1/2}(\text{alpha})$ (h)	$T_{1/2}(\text{beta})$ (h)	V_c (l)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
After first injection	0.290	0.136	1.43	8.53	7.54	1,957
After repeated injections	1.566	0.145	0.32	6.53	6.65	2,079

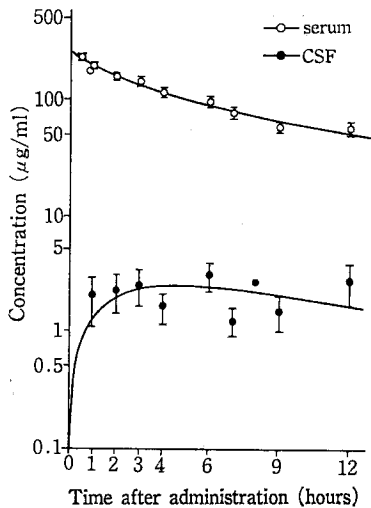


Fig. 3. CPM concentration in CSF in all cases after the first bolus injection

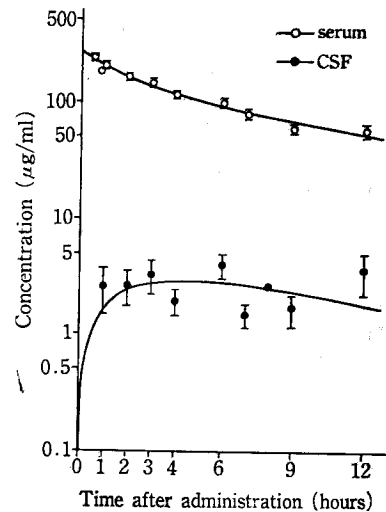


Fig. 4. CPM concentration in CSF in the cases in which CPM was positive in CSF after the first bolus injection

与の6症例 (cases 1, 2, 4, 10, 14, 25) ではいずれの時間においても測定感度以下であった。しかし、他の症例では髄液中に CPM が検出され、 $5 \mu\text{g/ml}$ 以上の良好な髄液移行を示した症例も初回投与時で5例、連続投与時で2例に認められた。

次いでこれらの結果について、髄液中の薬剤の移行は血液を介して行なわれ、しかも血清中濃度推移は two-compartment に従うものとして解析を行なった。また、全症例での解析に加え、いずれの時間にも CPM が検出されなかった6症例を除いた23症例についても解析を行なった。

初回投与時の全症例での解析では (Fig. 3), 投与後1時間で $1.28 \mu\text{g/ml}$ とすみやかに上昇し、4.75 時間で $2.54 \mu\text{g/ml}$ と最高濃度に達した後、6時間値で $2.48 \mu\text{g/ml}$ 、12時間値で $1.74 \mu\text{g/ml}$ と高値を持続した。また、CPM 検出例のみの検討では (Fig. 4), 6時間値 $2.91 \mu\text{g/ml}$ 、12時間値 $1.94 \mu\text{g/ml}$ 、 C_{max} $3.02 \mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} 4.43 時間であった。連続投与後の結果でもほぼ同様の結果を示し (Fig. 5), 髄液中濃度は血清中濃度と同様に持続的に推移した。

なお、髄液中濃度の薬動学的パラメータを Table 7 に示す。

Table 5. CPM concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) after the first bolus injection

Case No.	CPM concentration in CSF ($\mu\text{g/ml}$)								
	1h	2h	3h	4h	6h	7h	8h	9h	12h
1	ND		ND		ND				ND
2	ND		ND		ND				ND
3		4.57		4.04		3.43		3.70	
4	ND		ND		ND				ND
5	ND		0.43		0.53				
6	0.49		6.21		8.11				3.05
7	ND		1.48		5.10				19.8
8		4.05		3.78			2.69		
9	0.31		0.22		0.31				1.47
10		ND		ND		ND			
11	ND		0.85		1.01				0.90
12		0.66		0.55		0.52		ND	
13		ND		ND		0.96			
14		ND		ND		ND		ND	
15	2.26		2.63		2.57				2.48
16	2.07		5.06		3.81				ND
*16'	4.65		5.93		10.5				6.81
17		1.10		1.34		1.16		1.15	
18	0.80		1.09		0.88				0.71
19	14.6		13.9		10.0				5.85
20		2.31		1.46		1.58		1.15	
21		0.52		0.79		2.79		3.49	
22		0.63		0.66		0.75		0.60	
23		3.60		4.49				3.07	
24	8.70	10.2			5.57				2.08
25	ND		ND		ND				ND
26	1.61		1.55		1.60				1.25
27	0.68		1.27			1.61			2.07
28	ND		2.08		2.69				2.47
29		1.30		2.57		0.69		0.51	

ND indicates not detected.

* Case 16' shows the data of the second trial in case 16 on the 16th day after the first injection.

Table 6. CPM concentrations in CSF after serially repeated bolus injections for 5 to 10 days

Case No.	CPM concentration in CSF ($\mu\text{g/ml}$)							
	1h	2h	3h	4h	6h	7h	9h	12h
1	4.14		3.88		4.13			3.36
4	0.74		0.72		0.78			0.84
5	ND		0.44		0.44			ND
6	0.79		1.21		0.94			0.77
9	1.10		1.23		1.44			0.93
10		0.85		0.75		0.77	0.75	
11	0.74		0.71		0.66			0.74
14		1.53		1.75		1.46	1.25	
15	1.32		1.11		1.83			1.50
16	2.97		2.67		2.61			2.77
18	1.60		1.48		0.94			0.66
*19	22.6		20.3		18.8			
*20		2.74				12.8	10.8	
22		0.44		0.60		0.97	1.01	
23		4.57		4.58		6.03	5.11	

ND indicates not detected.

* The data in cases 19 and 20 are excluded from the analysis because of extremely high values.

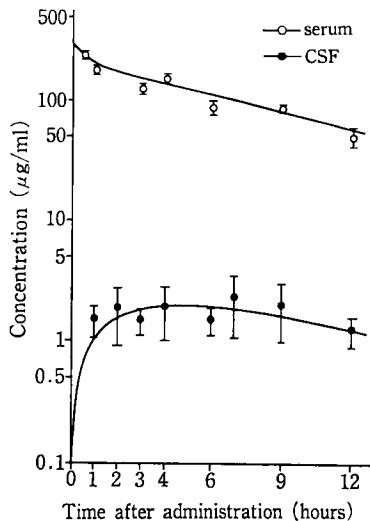


Fig. 5. CPM concentration in CSF after serially repeated bolus injections

III. 考 案

脳神経外科術後の感染予防のために使用する抗生物質の選択に際しては、血液脳関門および血液髄液関門が存在するため、全身投与された薬剤の髄液内移行は強く制限されているので慎重を要する。

一般に血液脳関門および血液髄液関門の通過性は、CHRISTY & FISHMAN¹⁰⁾によれば、その物質の1) 脂溶性 2) 血清蛋白との結合性 3) 分子の大きさ 4) 弱塩基または弱酸の場合、解離定数(pK)に左右されると述べている。また、抗生物質の場合、小林⁷⁾は宿主側の因子と薬剤側の因子に大別して考慮する必要があると述べている。すなわち、宿主側の因子としては、1) 髄膜炎の有無 2) 髄膜炎の種類 3) 髄膜炎の強さ 4) 起炎菌 5) 年齢を、薬剤側の因子としては 1) 蛋白結合率 2) 血中濃度 3) 投与経路 4) 測定材料採取時期に左右される。このように抗生物質の全身投与の場合、その髄液への移行を左右する因子は非常に多く、一概に論じることはいできない。

Table 7. Pharmacokinetic parameters, C_{max} , and T_{max} of CPM in CSF

	At ($\mu\text{g}\cdot\text{h}^2/\text{ml}$)	Kt (h^{-1})	T_{max} (h^{-1})	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{g}$)
After first injection (all cases)	1.66	0.262	4.75	2.54
After first injection (positive cases)	2.09	0.290	4.43	3.02
After repeated injections	1.57	0.326	4.89	2.07

Table 8. Antibacterial spectrum of CPM

Organism	CPM	Organism	CPM
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.39	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.025
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	1.56	<i>Neisseria meningitidis</i>	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	1.56	<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	1.56	<i>Escherichia coli</i> NIH	0.19
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	<i>Escherichia coli</i> K-12	0.19
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80(PC-R)	3.13	<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	1.56
<i>Streptococcus epidermidis</i>	1.56	<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.05	<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.1	<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.78
<i>Streptococcus faecalis</i>	1.56	<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.78
<i>Streptococcus viridans</i>	1.56	<i>Salmonella enteritidis</i>	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.05	<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.05	<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.05	<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.19
<i>Micrococcus luteus</i> ACTT 9341	0.19	<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> ACTT 6633	0.19	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.19
<i>Bacillus anthracis</i>	1.56	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1.56	<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.78
	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.39
		<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	1.56
		<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	6.25
		<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	12.5
		<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.025
		<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.78
		<i>Proteus morgani</i> KONO	12.5
		<i>Proteus rettgeri</i> NH 96	0.05
		<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	3.13
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	1.56
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.5	3.13
		MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	

一般に正常な髄液循環動態下では chloramphenicol, tetracycline, sulfonamide の一部を除いて抗生物質の髄液への移行は悪い⁷⁾とされ、最近でも髄液移行に関して多くの研究¹⁴⁻¹⁷⁾があるが、抗生物質の髄液中濃度が充分

であったという報告は少ない。

今回、CPM を使用した検討では、髄液中濃度は、初回投与後1時間より 1.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と上昇し、4.75 時間で 2.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値に達した後、6 時間値で 2.48 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Table 9. Sensitivity of clinically isolated organisms to CPM

Organisms	No. of strains	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
		Inoculum size : $10^6/\text{ml}$
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	3.12
<i>Streptococcus epidermidis</i>	20	3.12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	0.025
<i>Streptococcus faecalis</i>	20	25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	0.012
<i>Escherichia coli</i>	40	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	3.12
<i>Proteus mirabilis</i>	30	6.25
<i>Proteus vulgaris</i>	30	25
<i>Proteus morgani</i>	30	25
<i>Proteus rettgeri</i>	30	50
<i>Proteus inconstans</i>	30	25
<i>Serratia marcescens</i>	40	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	6.25

ml, 12 時間値で $1.74 \mu\text{g/ml}$ と持続した結果がシュミレーションカーブより解析し得た。連続投与後の結果もほぼ同様の結果が得られた。

脳神経外科領域の術後の感染予防のために全身的に抗生物質を投与する場合、髄液中の抗生物質濃度が術後感染の起炎菌の MIC を上回っていることが有効の指標になると考えられる。一方、術後感染の起炎菌に関しては、使用される抗生物質の変遷とともに起炎菌にも変化を認めるが、グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, グラム陰性菌では、*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris* が主な起炎菌とされている^{3,4,5,16,19}。CPM の標準株に対する MIC₂₀ を Table 8 に示すが、今回の検討により得られた CPM の髄液中濃度は、各起炎菌のうち、*S. aureus* の一株、*Pseudomonas* の一株を除いてはすべて MIC を上回っていた。また、臨床分離株での MIC₅₀⁹⁾ (Table 9) と比較すると、術後感染で問題となる起炎菌のうち髄液中 CPM 平均濃度が MIC₅₀ を上回っているのは *E. coli* のみである。しかし、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* に対しては、初回投与例の 29 例中 10 例、連続投与例 13 例中 4 例が MIC₅₀ を上回っており、これらの症例では上記起炎菌による感染を予防し得るものと考えられた。しかし、*S. faecalis*, *Proteus*, *Pseudomonas* の MIC₅₀ には及ばず、これらの細菌による術後感染予防効果に関しては今後の検討が必要である。また、個々の症例では髄液移行の悪い症例があり、さらに充分な注意が

必要である。

文 献

- BALCH R E: Wound infections complicating neurosurgical procedures. *J Neurosurg* 26: 41~45, 1967
- QUARTEY G R C, POLYZOIS K: Intraoperative antibiotic prophylaxis in neurosurgery: A clinical study. *Neurosurg* 8: 669~671, 1981
- WRIGHT R L: A survey of possible etiologic agents in postoperative craniotomy infections. *J Neurosurg* 25: 125~132, 1966
- 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
- 山下純宏, 和賀志郎, 石川正垣, 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
- 宇野 晃, 半田 肇: 開頭術後。外科 44: 1264~1271, 1982
- 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 児玉暁子, 田村時緒, 寺村文男: Cefazolin に関する臨床的研究。小児科紀要 18: 93~141, 1972
- 加藤益弘, 深沢万左友, 井上松久, 三橋 進: Cefpiramide (SM-1652) の細菌学的検討。Chemotherapy 31(S-1): 1~13, 1983
- 五島雅智子, 小川正俊, 宮崎修一, 辻 明良, 桑原章吾: 抗*Pseudomonas aeruginosa* 作用のある cephalosporin 系新誘導体 cefpiramide (SM-1652) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力に関する細菌学的検討。Chemotherapy 31(S-1): 30~47, 1983
- 奥田隆雄, 深沢万左友, 野口 浩, 小松敏昭, 矢

- 野邦一郎: Cefpiramide (SM-1652) の *in vitro* および *in vivo* 評価. *Chemotherapy* 31 (S-1): 81~99, 1983
- 11) 斎藤 玲: 第 29 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. SM-1652: 54, 1981
- 12) 中川圭一, 小川 優, 松井秀文, 池田智恵子, 矢野邦一郎, 中津留直樹, 吉長孝二, 野口隆志: Cefpiramide (SM-1652) を健康成人に静脈内投与した時の体内動態. *Chemotherapy* 31 (S-1): 144~157, 1983
- 13) CHRISTY N P, FISHMAN R A: Studies of the blood-cerebrospinal fluid barrier to cortical in the dog. *J Clin Invest* 40: 1997~2006, 1961
- 14) 柴田裕次, 野垣秀和, 石田和彦, 長尾朋典, 川口哲郎: Cefmenoxime の髄液移行性についての検討. *Jap J Antibiotics* 38: 45~48, 1985
- 15) 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: Ceftioxime の髄液移行に関する臨床的検討. 臨床と新薬 21: 2487~2492, 1984
- 16) 朝日茂樹, 加川瑞夫: Cefotaxime の髄液移行に関する検討. *Jap J Antibiotics* 38: 1680~1684, 1985
- 17) 高橋慎一郎, 園部 真, 長嶺義秀, 久保田厚子, 池田秀敏: Cefperazone (CPZ) の髄液中移行に関する検討. 基礎と臨床 16: 231~233, 1982
- 18) 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及び臨床的研究. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 18 (Part II): 753~763, 1978
- 19) BUCKWOLD F J, HAND R, HANSEBOUT R R: Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 46: 494~500, 1977
- 20) 西野武志, 大槻雅子, 宮川行正, 大藪有子, 田頭洋子, 西本佳夫, 谷野輝雄: セフェム系抗生物質 cefpiramide (SM-1652) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 31 (S-1): 57~70, 1983

A STUDY ON THE PENETRATION OF CEFPIRAMIDE INTO CEREBROSPINAL FLUID

SHIRO OHUE, SABURO SAKAKI

Department of Neurosurgery, Ehime University School of Medicine,
Shitsukawa, Shigenobu-Cho, Onsen-Gun, Ehime 791-02, Japan

YOSHIKI KUMON, TAKAHIRO CHAKI

Department of Neurosurgery, Ehime Municipal Hospital

We performed a pharmacological study on the penetration of cefpiramide (CPM) into cerebrospinal fluid (CSF). The concentrations in serum and CSF were measured simultaneously at intervals from 30 minutes to 12 hours after intravenous administration of 2 g CPM in 29 patients with intracranial diseases in whom CSF drainage was performed, and then analyzed both concentrations according to the two-compartment model.

1) The mean levels in serum were 91.45 $\mu\text{g/ml}$, 52.29 $\mu\text{g/ml}$, and 19.60 $\mu\text{g/ml}$ at 6, 12, and 24 hours after the first bolus injection, respectively. The half life of CPM in the beta phase was 8.5 hours.

2) The CPM concentration in CSF rose to 1.25 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour, 2.48 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours and then decreased slightly to 1.74 $\mu\text{g/ml}$ at 12 hours after the first injection. The pattern of the CPM concentration in serum and CSF after serially repeated injections for 5 to 10 days was the same as the data after the first bolus injection.

3) The CPM concentration in CSF was sufficiently higher than the MIC (minimum inhibitory concentration) of the major organisms causing postoperative intracranial infections. According to the sensitivity of clinically isolated organisms, however, CPM may prevent postoperative infection caused by *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, and *K. pneumoniae* in one third of the patients.