

## ニュー・キノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究

川 原 和 也

鹿児島大学医学部泌尿器科\*

(主任: 大井好忠教授)

(平成元年12月15日受付・平成2年1月27日受理)

ニュー・キノロン剤の中枢神経系副作用の発現機序を解明する一端として、同剤の髄液中移行について検討した。腰椎麻酔を必要とした手術症例で CNS 感染のない 193 例を対象とし、norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), fleroxacin (AM-833) を投与した後、髄液と血清を採取し bioassay で測定した。各薬剤 200 mg を単回投与後 3 時間目の髄液中濃度は、AM-833 ( $0.412 \pm 0.082 \mu\text{g/ml}$ ) が最も高く、OFLX, ENX, CPFX, NFLX の順であり、髄液・血清濃度比も同様の傾向であった。DUNCAN の多重比較検定により、ENX と OFLX, ENX と AM-833 の髄液中濃度には有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。

連続投与群では OFLX ( $0.935 \pm 0.156 \mu\text{g/ml}$ ), AM-833, ENX, CPFX, NFLX の順に高値であり、髄液・血清濃度比も同様の傾向を示した。連続投与群では NFLX を除いて有意に上昇した ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。AM-833 200 mg, 300 mg を単回、連続投与して検討した結果、髄液中濃度、髄液・血清濃度比は投与量に依存して有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。

OFLX 200 mg を 25 例に、AM-833 300 mg を 28 例に単回投与し薬動学的に解析した結果、血清濃度の消失半減期は健常成人とほぼ一致し、髄液中濃度のピークは OFLX で約 6 時間、AM-833 で約 7 時間であり、減衰は緩徐であった。

中枢神経系疾患の無い場合でもニュー・キノロン剤は髄液中に移行することが判明した。

**Key words** : ニュー・キノロン剤, 髄液中移行, 薬動学的解析, 消失半減期, 中枢神経症状

抗生物質の脳組織内への移行は、脳・血液関門 (blood brain barrier, BBB) の存在のために極めて不良なことが知られている。また、髄液中への移行も同様の傾向を示すが、一旦 BBB の破綻が髄膜炎等により起こると、その髄液中移行性は高まる<sup>1-3)</sup>。一方 nalidixic acid を出発点と

するピリドンカルボン酸系抗菌剤は、従来から繁用されているペニシリン (PC) 系、セフェム (CEP) 系、アミノ配糖体 (AGs) に比べ、中枢神経系の副作用が高率である点が問題視されてきた。1978 年 norfloxacin (NFLX)<sup>4)</sup> が発表され、相次いで enoxacin (ENX)<sup>5)</sup>, ofloxacin (OFLX)<sup>6)</sup>

Table 1. Cases examined

	NFLX	ENX	OFLX	CPFX	AM-833
Subjects	22	35	41	31	64
(M/F)	(15/7)	(31/4)	(34/7)	(24/7)	(47/17)
Mean Age	59.2	55.4	56.5	61.7	62.7
Mean BW (kg)	59.4	55.4	54.4	54.7	55.9
BT	13	11	13	10	42
BPH	3	12	17	10	10
Others	6	12	11	11	12

BT : bladder tumor, BPH : benign prostatic hypertrophy  
NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin,  
AM-833 : fleroxacin

Table 2. Dosage

Day	1	2	3	4	5	6
Single dose	↑ *					
Consecutive doses						
NFLX, ENX, OFLX	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑ *		
CPFX	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑ *
AM 833	↑	↑	↑	↑ *		

\* : CSF collection

NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin,

AM 833 : fleroxacin

ciprofloxacin (CPFX)<sup>7)</sup>が開発されてきた。これらの薬剤はニュー・キノロン剤と総称され、内服薬としては従来の経口抗菌剤よりも広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、代謝的にも安定である。しかし、この系統の薬剤の副作用として特徴的ともいえる中枢神経症状は、臨床的には重要な問題である。動物におけるニュー・キノロン剤の脳内移行<sup>4-9)</sup>、ヒトでの開頭術時における脳室内へのニュー・キノロン剤の移行濃度の測定は行われている<sup>10-15)</sup>。しかし、脳・脊髄疾患に罹患していないヒトでの髄液中移行は検索されていない。すでに市販されているニュー・キノロン剤 4 剤に開発中の fleroxacin (AM-833)<sup>8)</sup>を加え、ニュー・キノロン 5 剤のヒト髄液中への移行性を検討した。その結果、興味ある知見が得られたので報告する。

### I. 対象と方法

1987年5月から1989年2月までの期間に、泌尿器科疾患のために腰椎麻酔下手術を必要とした患者で CNS 感染のない 193 例を対象とした。Table 1 に示すごとく対象は男性が女性に比し多い。平均年齢は NFLX 投与群 59.2 歳、ENX 投与群 55.4 歳、OFLX 投与群 56.5 歳、CPFX 投与群 61.7 歳、AM-833 投与群 62.7 歳であった。平均体重は各 59.4 kg, 55.4 kg, 54.4 kg, 54.7 kg, 55.9 kg であり、各薬剤投与群間での背景には大きな差は認められなかった。背景疾患は膀胱腫瘍 89 例、前立腺肥大症 52 例と 2 疾患で全体の 73% を占め、経尿道的尿管碎石術 25 例をはじめ経尿道的手術を必要とした症例を対象とした。また、ニュー・キノロン剤は手術後の感染予防、あるいは尿路感染症の治療が目的で投与された。対象症例においては、脳・脊髄疾患を合併する症例は除外し、いずれも正常髄液を有すると思われる症例から腰椎麻酔時に廃棄する髄液を検体として採取した。また、正常髄液中への移行が良好であった OFLX, AM-833 の 2 剤については経時的移行の推移を見る目的

で、薬剤投与後の各時間に、それぞれ 2 例以上の症例を設定し、各薬剤の髄液中濃度と血清中濃度をプロットし、投与後 24 時間まで測定して薬動学的解析を検討した。

#### 1) 投与方法と投与量

薬剤の投与量は 5 薬剤とも 200 mg とし、AM-833 では 300 mg 投与群を追加した。単回投与群では、内服後 3 時間目に腰椎穿刺し髄液を採取した。同時に採血し、血清に分離した後ただちに -20°C に凍結保存した。3 日連続投与群では、NFLX, ENX, OFLX の各薬剤を 1 日量 600 mg 分 3 で投与した。CPFX では 1 日 600 mg 分 3 の 5 日間投与とした。AM-833 は 1 日 1 回 200 mg, 300 mg を 3 日間連続投与し、手術当日単回投与群と同様に、検体を採取した (Table 2)。各検体のニュー・キノロン剤濃度の測定は、ENX, OFLX, CPFX では *Escherichia coli* Kp 株、NFLX, AM-833 は *E. coli* NIHJ-JC 2 株を検定菌として bioassay し、3 回測定した平均値を実測値とした。

#### 2) 薬動学的解析

ニュー・キノロン 5 例の中で髄液中への移行が良好であった OFLX, AM-833 の 2 剤を選び、OFLX 200 mg, AM-833 300 mg を単回投与した後、投与後 30 分目から血清と髄液を採取した。OFLX 投与群 25 例は年齢 20 ~ 80 歳、体重 39 ~ 72 kg, AM-833 投与群 28 例では年齢 45 ~ 83 歳、体重 43 ~ 75 kg に分布した。解析対象症例は新薬シンポジウムの健常成人と比べると高齢者が多く、やや腎の Ccr 値が低い傾向を示したが、極端に腎機能の低下した症例は含まれていない (Tables 3, 4)。

OFLX, AM-833 の血清中濃度の推移は、一般に one-compartment open model に従う動態を示すことが知られている。その際血清中濃度は次式であたえられる。ただし、吸収率は 100% と仮定した。

Table 3. Serum and CSF levels after a single dose of ofloxacin, 200 mg

Case no.	Subject				Time (h)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Age	Sex	Weight (kg)	Ccr (ml/min)		Serum	CSF
1	59	M	67	57.6	0.5	0.10	
2	61	M	69	63.1	1.5	1.04	0.18
3	82	M	51	51.0	1.5	0.64	0.01
4	65	M	50	56.5	1.5	3.90	0.74
5	50	M	75	60.8	2.5	1.43	0.37
6	65	M	45	54.2	3.0	2.26	0.25
7	83	M	50	49.9	3.0	2.65	0.26
8	78	M	50	85.1	3.0	2.80	0.31
9	71	M	44	51.7	3.0	2.80	0.24
10	61	M	66	61.7	3.0	1.05	0.18
11	70	M	55	51.1	3.0	2.20	0.18
12	69	F	50	53.8	3.0	2.68	0.42
13	75	M	61	55.2	3.0	2.62	0.31
14	75	M	41	56.5	3.0	2.13	0.39
15	62	F	57	61.4	3.0	2.95	0.41
16	70	M	62	48.9	3.0	2.18	0.18
17	69	M	58	72.9	3.0	1.12	0.38
18	65	M	57	70.1	3.0	1.52	0.46
19	70	M	43	50.3	3.0	2.80	0.24
20	71	M	51	69.0	3.0	1.56	0.40
21	52	F	56	73.4	6.0	2.35	0.40
22	80	M	49	51.1	6.0	2.01	0.70
23	64	M	48	71.8	12.0	1.20	0.14
24	65	M	59	79.0	12.0	0.16	0.20
25	71	F	46	53.3	12.0	1.01	0.76
26	59	M	65	74.7	12.0	1.11	0.65
27	45	M	63	77.8	24.0	0.25	0.18
28	71	M	44	69.8	24.0	0.18	0.47

CSF : cerebrospinal fluid

$$B(t) = \frac{k_{ab} \cdot D}{Vd} \left\{ \frac{e^{-k_{el} \cdot t}}{k_{ab} - k_{el}} - \frac{e^{-k_{ab} \cdot t}}{k_{el} - k_{ab}} \right\} \quad (1)$$

D: 投与量, B(t): 血清中濃度,  $k_{ab}$ : 血液画分への移行速度定数,  $k_{el}$ : 消失速度定数, Vd: 分布容積  
一方, low flux である組織移行は下式の如くなる。

L(t)

$$= k_{12} \cdot k_{ab} \cdot D \left\{ \frac{e^{-k_{el} \cdot t}}{(k_{el} - k_{21})(k_{ab} - k_{21})} + \frac{e^{-k_{el} \cdot t}}{(k_{21} - k_{el})(k_{ab} - k_{el})} + \frac{e^{-k_{ab} \cdot t}}{(k_{21} - k_{ab})(k_{el} - k_{ab})} \right\}$$

L(t): low flux の組織内薬物量,  $k_{12}$ : 血液画分から髄液画分への移行速度定数,  $k_{21}$ : 髄液画分から血液画分への移行速度定数

Table 4. Serum and CSF levels after a single dose of fleroxacin, 300 mg

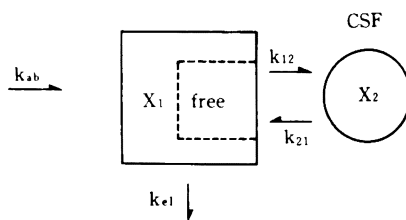
Case no.	Subject				Time (h)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Age	Sex	Weight (kg)	Cr (ml/min)		Serum	CSF
1	80	M	56	30.6	0.5	0.22	0.10
2	73	F	48	65.6	1.0	0.66	0.36
3	62	M	57	31.3	1.0	2.85	0.37
4	57	M	68	53.0	1.5	2.94	0.15
5	58	M	57	85.9	1.5	3.60	0.30
6	72	M	49	43.7	1.5	5.16	0.15
7	75	M	49	62.3	2.5	2.25	0.26
8	64	M	72	54.9	3.0	4.30	1.01
9	52	F	65	51.1	3.0	1.15	0.18
10	40	M	62	81.2	3.0	3.06	0.39
11	63	F	57	63.9	3.0	1.04	0.30
12	50	M	40	73.8	4.0	4.90	1.25
13	20	M	56	79.7	5.0	2.57	1.25
14	75	M	55	80.8	6.0	2.40	0.59
15	76	M	55	52.9	6.0	0.93	0.50
16	57	M	59	65.9	7.0	3.15	1.61
17	73	M	49	77.6	7.0	2.65	1.35
18	60	M	39	103.2	8.0	2.85	1.54
19	71	M	61	67.8	12.0	2.19	1.62
20	73	F	44	89.4	12.0	1.43	0.86
21	52	M	48	86.3	16.0	0.82	0.66
22	65	M	55	48.2	16.0	1.16	0.65
23	33	M	65	103.3	18.0	0.56	0.35
24	33	M	54	71.5	24.0	0.82	0.52
25	70	F	68	63.8	24.0	0.65	0.40

CSF: cerebrospinal fluid

また、low flux における濃度は steady-state を考えると、

$$C(t) = \frac{k_{21}}{Vd} k_{ab} \cdot D \left\{ \frac{e^{-k_{21} \cdot t}}{(k_{el} - k_{21})(k_{ab} - k_{21})} + \frac{e^{-k_{el} \cdot t}}{(k_{21} - k_{el})(k_{ab} - k_{el})} + \frac{e^{-k_{ab} \cdot t}}{(k_{21} - k_{ab})(k_{el} - k_{ab})} \right\} \quad (2)$$

の式が与えられるが、実際には組織と平衡になっているのは、free の薬物濃度であることを考慮して、



$$C(t) = \frac{k_{21}}{Vd} k_{ab} \cdot F \cdot D \left\{ \frac{e^{-k_{21} \cdot t}}{(k_{el} - k_{21})(k_{ab} - k_{21})} \right\}$$

Table 5. Values at 3 h after single 200 mg dose

Drug	CSF $\mu\text{g/ml}$	Serum $\mu\text{g/ml}$	CSF/Serum
NFLX (n=11)	0.047 $\pm$ 0.003	0.770 $\pm$ 0.075	0.072 $\pm$ 0.010
ENX (n=12)	0.107 $\pm$ 0.019*	1.382 $\pm$ 0.128	0.088 $\pm$ 0.018
OFLX (n=15)	0.363 $\pm$ 0.034*	2.395 $\pm$ 0.181	0.166 $\pm$ 0.021
CPFX (n=17)	0.056 $\pm$ 0.009	0.804 $\pm$ 0.051	0.069 $\pm$ 0.088
AM-833 (n=11)	0.412 $\pm$ 0.082*	2.498 $\pm$ 0.333	0.176 $\pm$ 0.043

Values are mean  $\pm$  standard error

\* :  $P < 0.01$  (Duncan test)

NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin,

AM-833 : fleroxacin

Table 6. Consecutive doses

Drug	CSF $\mu\text{g/ml}$	Serum $\mu\text{g/ml}$	CSF/Serum
NFLX (n=11)	0.058 $\pm$ 0.011	0.615 $\pm$ 0.105	0.153 $\pm$ 0.068
ENX (n=13)	0.661 $\pm$ 0.085	2.302 $\pm$ 0.241	0.289 $\pm$ 0.028
OFLX (n=13)	0.935 $\pm$ 0.156	2.867 $\pm$ 0.246	0.315 $\pm$ 0.032
CPFX (n=14)	0.128 $\pm$ 0.014	1.009 $\pm$ 0.056	0.125 $\pm$ 0.011
AM-833 (n=11)	0.898 $\pm$ 0.136	2.734 $\pm$ 0.472	0.312 $\pm$ 0.089

Values are mean  $\pm$  standard error

NFLX, ENX, OFLX 600 mg/day, 3 d CPFX 600 mg/day, 5 d AM-833 200 mg/day, 3 d

NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin,

AM-833 : fleroxacin

$$+ \left. \begin{aligned} & \frac{e^{-k_{el}t}}{(k_{21}-k_{el})(k_{ab}-k_{el})} + \frac{e^{-k_{ab}t}}{(k_{21}-k_{ab})(k_{el}-k_{ab})} \right\} \quad (3)$$

C(t) : 髄液中濃度,  $F_{ac}$  : 組織係数

次に, (1), (3) 式を“あてはめ式”として, 血清中濃度と髄液中の prot 濃度の実測値を非線形最小自乗法であてはめを行い, それぞれのパラメーターを算出した。プログラムは「Multi」<sup>16)</sup>を用い, 各測定の weight は等量誤差として計算した。

## II. 成 績

### 1) 髄液中移行

各薬剤単回投与と3週間目での髄液中濃度 (Mean  $\pm$  SE) は, 0.047  $\pm$  0.003  $\mu\text{g/ml}$  (NFLX), 0.107  $\pm$  0.019  $\mu\text{g/ml}$  (ENX), 0.363  $\pm$  0.034  $\mu\text{g/ml}$  (OFLX), 0.056  $\pm$  0.009  $\mu\text{g/ml}$  (CPFX), 0.412  $\pm$  0.082  $\mu\text{g/ml}$  (AM-833) であった。髄液/血清濃度比は 0.072  $\pm$  0.010 (NFLX), 0.088  $\pm$  0.018 (ENX), 0.166  $\pm$  0.021 (OFLX), 0.069  $\pm$  0.088 (CPFX), 0.176  $\pm$  0.043 (AM-833) であった (Table 5)。

次に, NFLX, ENX, OFLX 600 mg/分 3, AM-833 200 mg/分 1 を 3 日間連続, CPFX 600 mg/分

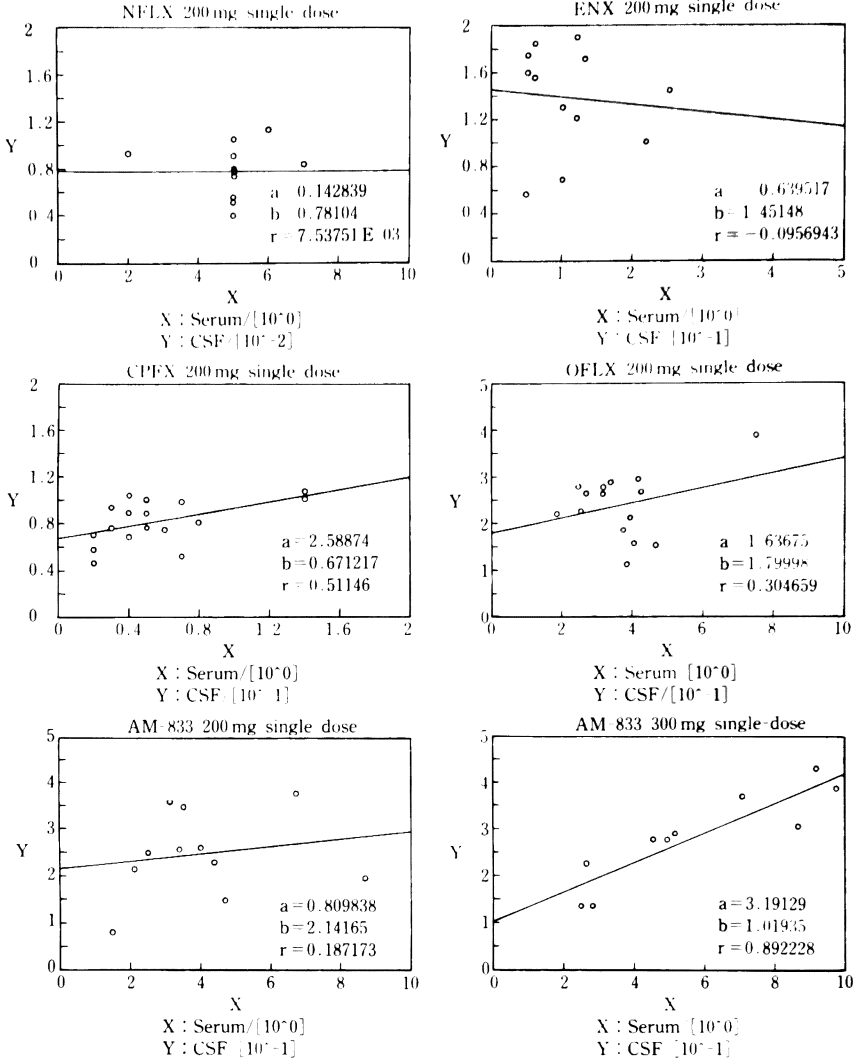
3 を 5 日間連続投与した群での髄液中濃度は, 0.058  $\pm$  0.011  $\mu\text{g/ml}$  (NFLX), 0.661  $\pm$  0.085  $\mu\text{g/ml}$  (ENX), 0.935  $\pm$  0.156  $\mu\text{g/ml}$  (OFLX), 0.128  $\pm$  0.014  $\mu\text{g/ml}$  (CPFX), 0.898  $\pm$  0.136  $\mu\text{g/ml}$  (AM-833) であった。髄液/血清濃度比は, 0.153  $\pm$  0.068 (NFLX), 0.289  $\pm$  0.028 (ENX), 0.315  $\pm$  0.032 (OFLX), 0.312  $\pm$  0.089 (AM-833), 0.125  $\pm$  0.011 (CPFX) であった (Table 6)。

### A) 血清中濃度と髄液中濃度の相関関係

以上の成績をもとに単回投与群と連続投与群における各薬剤での血清中濃度と髄液中濃度の相関性を求めた。相関係数 0.70 以上を有意水準とすると, 単回投与群では AM-833 (300 mg) のみに, 連続投与群では ENX, OFLX, AM-833 (200 mg, 300 mg) の 4 群間で相関性が認められた (Tables 7, 8)。この結果から, ニュー・キノロン剤の髄液中移行を比較検討するには, 単回投与群では髄液中濃度の実測値を用い, 連続投与群では髄液/血清濃度比を用いる方が正確であると判断した。

### B) 分散分析法による検定

Table 7. Correlative coefficient between serum and CSF levels in the single-dose group



NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, CPFX : ciprofloxacin, OFLX : ofloxacin, AM-833 : fleroxacin

a) 単回投与群

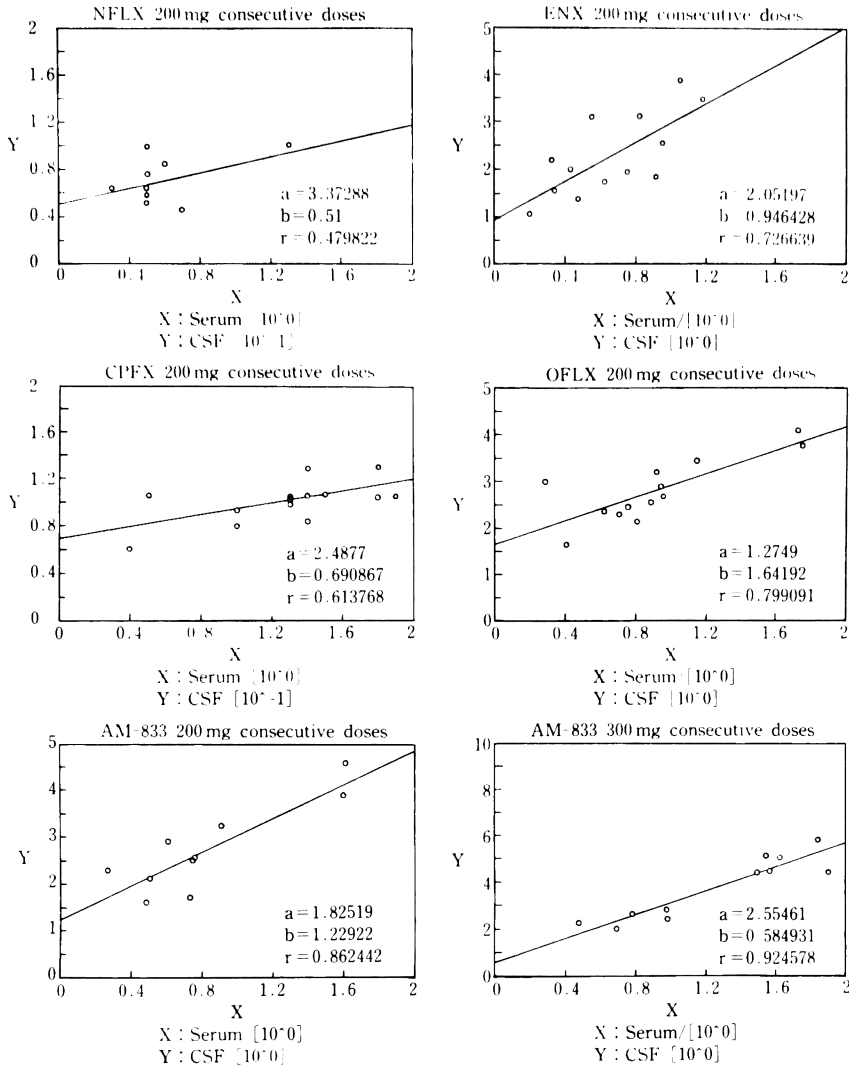
NFLX, ENX, OFLX, AM-833, CPFX の 200 mg 単回投与の 5 群間の髄液中濃度で比較することが可能か否かを判定するために、これらのサンプルにおいて等分散モデル性を BARTLETT の検定を用いて検定した。その結果、NFLX と CPFX は他の群と比較して、分散性が著しく異なり、この 2 群を加えては検定できないことが判明した。また、この 2 群を除外して BARTLETT の検定を行うと等分散となり、一元配置分析が可能である。そこで、分散分析表を作成して分散比を調べると、明らかに平均値に差があるために多

重比較検定を行った。多重比較検定には DUNCAN の検定を用いて調べた結果、ENX と OFLX および ENX と AM-833 との間には有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた (Table 5)。

b) 連続投与群

この場合も検定方法は同様に行い、サンプルは髄液/血清濃度比を用いた。BARTLETT の分散検定から、単回投与群と同じく NFLX と CPFX が分散性が著しく異なるためにこの 2 群を除外して、DUNCAN の多重比較検定を行った結果、ENX, OFLX, AM-833 の 3 群間には有意差は認めなかった (Table 6)。

Table 8. Correlative coefficient between serum and CSF levels in the consecutive dose group



NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, CPFX : ciprofloxacin, OFLX : ofloxacin, AM-833 : fleroxacin

### C) 単回投与群と連続投与群の比較

単回投与群と連続投与群の髄液中移行性を、STUDENT'S t 検定を用い平均値の差を比較すると、ENX\*\*, OFLX\*\*, CPFX\*\*, AM-833\*の4剤は髄液中濃度・髄液/血清濃度比とともに有意に上昇している (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ ) (Table 9)。この傾向は髄液中でのニュー・キノロン剤のいわゆる蓄積性を意味するものと考えられた。しかし、後述のごとくその消失半減期から判断して、連続投与により不利益な蓄積はおこらないものと予想できた。

### D) 用量依存性

さらに、同一薬剤で投与量を変更して用量依存性を検討した。薬剤は髄液中移行の良いAM-833を用いた。投与方法は200 mg, 300 mg 単回投与と200 mg, 300 mg/1日1回・3日連続投与で比較した。成績はTable 10に示すごとく、200 mg 単回投与群での髄液中濃度・髄液/血清濃度比は  $0.412 \pm 0.082 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.176 \pm 0.043$  であり、300 mg 単回投与群では  $0.599 \pm 0.134 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.198 \pm 0.228$  であった。3日連続投与群では200 mg 投与群で  $0.898 \pm 0.136 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.312 \pm 0.089$  であったが、300 mg 投与群では  $1.292 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.323 \pm 0.217$  であった。300 mg 単

Table 9. Difference between single dose and consecutive doses

Drug	CSF $\mu\text{g/ml}$		CSF/Serum	
	single dose	consecutive doses	single dose	consecutive doses
NFLX	0.047 $\pm$ 0.003	0.058 $\pm$ 0.011 (n=11)	0.072 $\pm$ 0.010	0.153 $\pm$ 0.068
ENX	0.107 $\pm$ 0.019	0.661 $\pm$ 0.085 (n=13)**	0.088 $\pm$ 0.018	0.289 $\pm$ 0.028**
OFLX	0.363 $\pm$ 0.034	0.935 $\pm$ 0.156 (n=13)**	0.166 $\pm$ 0.021	0.315 $\pm$ 0.032**
CPFX	0.056 $\pm$ 0.009	0.128 $\pm$ 0.014 (n=14)**	0.069 $\pm$ 0.088	0.125 $\pm$ 0.011**
AM 833	0.412 $\pm$ 0.082	0.898 $\pm$ 0.136 (n=11)*	0.176 $\pm$ 0.043	0.312 $\pm$ 0.089*

Values are mean  $\pm$  standard error

\* : Significantly different from single dose  $p < 0.05$

\*\* : Significantly different from single dose  $p < 0.01$

NFLX, ENX, OFLX 600 mg/day, 3 d CPFX 600 mg/day, 5 d AM 833 200 mg/day, 3 d

NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin, AM 833 : fleroxacin

Table 10. Single dose and consecutive doses of fleroxacin, 200 mg and 300 mg

	Dose (cases)	CSF level $\mu\text{g/ml}$	Serum level $\mu\text{g/ml}$	CSF/Serum
Single dose	200 mg (n=11)	0.412 $\pm$ 0.082	2.498 $\pm$ 0.333	0.176 $\pm$ 0.043
	300 mg (n=10)	0.599 $\pm$ 0.134	2.813 $\pm$ 0.523	0.198 $\pm$ 0.228
3 d consecutive doses	200 mg (n=11)	0.898 $\pm$ 0.136	2.734 $\pm$ 0.472	0.312 $\pm$ 0.089
	300 mg (n=12)	1.292 $\pm$ 0.154	3.928 $\pm$ 0.397	0.323 $\pm$ 0.217

Values are mean  $\pm$  standard error

回投与群と3日連続投与群間には髄液中濃度・髄液/血清濃度比ともに有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。AM-833において200 mg, 300 mgと投与量を変えたと単回投与群, 3日連続投与群間で血清濃度・髄液中濃度・髄液/血清濃度比が上昇するが, 統計学的には有意差は認められなかった (STUDENT'S t検定)。しかし, AM-833において300 mgの方が200 mgと比較して高い値を示すことから, 用量依存性の傾向はあるものと判明した。

2) 薬動学的解析の成績

OFLX, AM-833の内服投与後の血清中濃度・髄液中濃度の薬動学的解析を行った結果, 各パラメータは以下のごとく算出された。

1. 血清中濃度

	Vd (L)	$K_{e1}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$k_{ab}$ ( $\text{h}^{-1}$ )
OFLX	45.47	0.1792	3.868	0.3864
AM-833	79.92	0.0772	8.979	0.9950

Vd : 分布容積  $k_{e1}$  : 消失速度定数

$t_{1/2}$  : 血中消失半減期

$k_{ab}$  : 血液画分への移行速度定数

2. 髄液中濃度

	$k_{12}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$F_{ac}$
OFLX	0.309	2.243	0.317
AM-833	0.228	3.040	0.530

$k_{12}$  : 血液画分から髄液画分への移行速度定数

$F_{ac}$  : 組織係数

以上のパラメーターを用いて, それぞれの薬剤の血清中濃度と髄液中濃度の理論推移曲線を, 実測値のそれと対比させて作成した。その結果は Fig. 1 および Fig. 2 に示すとおりである。健常成人におけるOFLX, AM-833各200 mg内服投与後の血清中濃度の半減期 ( $T_{1/2}$ ) は4.6 h, 9.9 hである<sup>8)</sup>。今回の検討ではOFLX 3.9 h, AM-833 9.0 hと半減期がほぼ一致した。一方, 髄液中濃度は2剤ともに血清中濃度



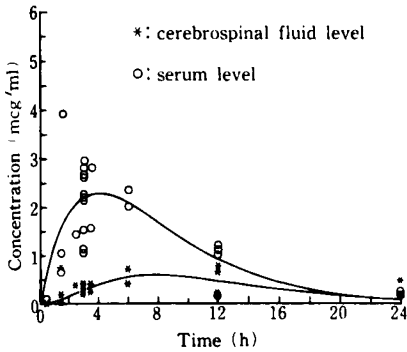


Fig. 1. Serum and CSF levels in humans after single-dose of ofloxacin, 200 mg

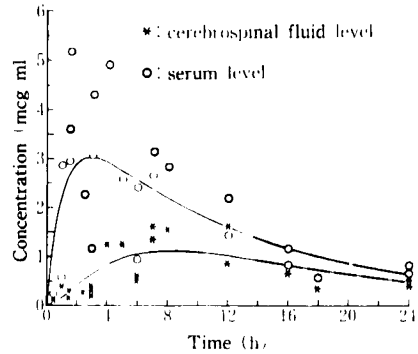


Fig. 2. Serum and CSF levels in humans after single-dose of AM-833, 300 mg

Table 11. Incidence of adverse reactions in the treatment of new quinolones

Drugs	NFLX	ENX	OFLX	CPFX
Cases	2,214	3,157	3,269	2,655
Gastrointestinal	60 (2.7%)	108 (3.4%)	101 (3.1%)	68 (2.6%)
Allergic	24 (1.1%)	33 (1.0%)	37 (1.1%)	12 (0.5%)
CNS	10 (0.5%)	21 (0.7%)	19 (0.6%)	11 (0.4%)
Others	6 (0.3%)	14 (0.4%)	7 (0.2%)	14 (0.5%)
Total	100 (4.5%)	176 (5.5%)	164 (5.0%)	105 (4.0%)

CNS: central nerve system

NFLX: norfloxacin, ENX: enoxacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin,

AM-833: fleroxacin

(Summarized from Chemotherapy Supplements)

に比し緩やかに上昇を続け、OFLXで約6時間、AM-833で約7時間でピークに達した後、緩やかに減衰した。今回サンプル採集が1点のみで、個体間のバラツキを無視して解析を行ったが、理論曲線は他の薬剤でも同様の傾向を認め<sup>17,18)</sup>、24時間後でもかなりの濃度が存在することが判明した。

### III. 考 察

合成抗菌剤として、ピリドンカルボン酸系の naldixic acid (NA) が1963年化学療法剤として登場した。以来、NAをプロトタイプとして合成の過程において各種の化学修飾がなされ、研究改良が世界的に活発に進められてきた。近年、キノリン環の6位にフッ素原子、7位にピペラジニル環を導入した新誘導体であるNFLXが1978年に発表され<sup>4)</sup>、fluoroquinolone系抗菌剤、いわゆるニュー・キノロン剤の嚆矢となった。その後、NFLXの1,8ナフチリジン類縁体のENX(1981)<sup>5)</sup>、7位にN-メチルピペラジニル環と

1,8位にオキサジン環を有するOFLX(1981)<sup>6)</sup>、NFLXのエチル基がシプロプロピル基に置換されたCPFX(1982)<sup>7)</sup>が相次いで発表された。また、NFLXの1,8位にフッ素、ピペラジニル環の4位にメチル基を導入したAM-833(1987)<sup>8)</sup>も現在開発中である。ニュー・キノロン剤はこれらの構造特性から従来の同系統の薬剤に比し、膜透過性が向上し、代謝的にも安定な上に組織移行性が良好となった。これらのニュー・キノロン剤の特徴として、強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを持つようになった。一方、消化器症状やアレルギー症状の副作用の発現率は開発の経緯により、低くなる傾向にあるが、眩暈・頭痛・ふらつき・眠気等の中枢神経系副作用については、大きな改善は認められていない<sup>19)</sup>。中枢神経系の副作用は、ニュー・キノロン剤を用いて化学療法を施行する場合に、最も注意すべき副作用である。古賀ら<sup>20)</sup>は、本剤の中枢神経系に対する副作用は本質的なものであり、完全

Table 12. CNS symptoms after treatment with fluoroquinolones

Symptom	Fluoroquinolones				Total
	NFLX	ENX	OFLX	CPFX	
Vertigo	12	6	7	4	29
Headache	3	8	5	2	18
Dizziness	3	4	5	5	17
Sleepless	2	3	6		11
Sleepiness		4	3		7
Head dullness		2	4	1	7
Tremor	3	1	2		6
Thirst		1	2		3
Tinnitus	1	1			2
Photophobia		1	1		2
Sleeping disturbance		1	1		2
Unstable emotion		1			1
Visual disturbance			1		1
Total	24	33	37	12	106
Cases examined	2,214	3,157	3,269	2,655	11,295

NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin  
(Summarized from Chemotherapy Supplements)

Table 13. Frequency of CNS symptoms according to age and sex

Age	Fluoroquinolones (cases)								Sub total (11,295)
	NFLX (2,214)		ENX (3,157)		OFLX (3,269)		CPFX (2,655)		
	M	F	M	F	M	F	M	F	
≤ 19									
20 ~ 29	1	3				1	1		6
30 ~ 39	1		3	5	2	3	1	1	16
40 ~ 49	1	5	1	2	1	8			18
50 ~ 59	1	4		8	3	3	1	2	22
60 ~ 69	1	2	3	6	1	6		1	20
70 ~ 79		1	2		5	2	3	2	15
80 ≤	2			3					5
Sub-total	7	15	9	24	12	23	6	6	
Total	22 (2)		33		35 (2)		12		102 (4)
%	1.08		1.05		1.13		0.45		0.90

( ) : not detected M : Male F : Female

NFLX : norfloxacin, ENX : enoxacin, OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin  
(Summarized from Chemotherapy Supplements)

Table 14. Day on which CNS symptoms appeared after treatment with fluoroquinolones

Drug	1	2	3	4	5	6	7	8	9	≥10 d	Sub-total
NFLX	3	11	3			1				1	19 (5)
ENX	12	4	5	1	1		1	1	2	4	31 (2)
OFLX	11	3	9		2		2				27 (10)
CPFX	2	4	4							2	12
Total	71 (79.8%)										89 (17)

( ): not detected d: days

NFLX: norfloxacin, ENX: enoxacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin  
(Summarized from Chemotherapy Supplements)

Table 15. Correlation between doses and frequency of CNS symptoms

Daily dose (mg)	Fluoroquinolones				Total
	NFLX	ENX	OFLX	CPFX	
100 ~ 300	5	4	14	2	25
400 ~ 600	15	25	21	10	71
700 ~ 900	3	2			5
Unknown	1	2	2		5

NFLX: norfloxacin, ENX: enoxacin, CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin  
(Summarized from Chemotherapy Supplements)

に除去することは困難であるが、親水性を高め脳内への移行を不良にするか、中枢神経細胞への親和性を低下させることで、中枢神経系の副作用を軽減させることは可能であるという。

臨床症状における副作用発現件数を Chemotherapy 特集号の各論文から集計した。診断名の相違例ならびに抗菌剤投与前後の経過不明例はのぞき、各感染症患者への投与量が判明している症例に限り、同一症例で異なる症状が発現した場合には、別々の件数として集計した。Table 11 に示すごとく、副作用の発現率は NFLX 4.5%, ENX 5.5%, OFLX 5.0%, CPFX 4.0% で同程度の発現率であった。ニュー・キノロン剤において既存の化学療法剤と異なり特徴的な傾向は、中枢神経系の副作用発現率が高い点である。中枢神経の副作用としては、眩暈・頭痛・ふらつき・不眠・眠気・頭重感为主である (Table 12)。

中枢神経系の副作用発現頻度は OFLX 1.13%,

NFLX 1.08%, ENX 1.05%, CPFX 0.45% の発現率であり、薬剤間で大きな差は認められないが、CPFX は低い傾向であった。年齢間での偏りは認められないが、性別頻度においてやや女性に多い傾向にある。この傾向は、他の抗生物質の副作用発現率においても同様である (Table 13)。

中枢神経系副作用の発現 (Table 14) は、不明例を除く全体の 79.8% (71/89 件数) が 3 日以内に発現している。中枢神経系の副作用は、このように早期に発現する傾向があった。さらに、中枢神経系の副作用は多くの患者で、内服後約 2 ~ 3 時間経て発症することを日常診療で経験している。

投与量別副作用発現頻度 (Table 15) では、100 ~ 300 mg/day 投与よりも 400 ~ 600 mg/day と投与量が多くなると、その発現頻度は高くなる傾向にあった。700 mg/day 以上投与症例数は少ないために、はっきりとした傾向は断定できなかった。この点は非常

に興味ある点で、中枢神経への薬剤の移行が、用量依存的な一面を有しているものと考えられた。一方、今回検討したニュー・キノロン剤の髄液中移行も、同様の結果が得られた点は注目値する。ニュー・キノロン剤はセフェム系薬剤に比し、脂溶性に富んでいるのでヒト脳組織内移行も良いものと推察される。

血液、脳関門 (blood brain barrier, BBB) は疎水性が高く、イオン化しにくい物質の透過性が良いとされている。1913年 GOLDMANN<sup>21,22)</sup>は、静注した trypan blue が脳の脈絡叢、最後野を除いてほとんどの部分を染色しないが 1/20 量の trypan blue を髄腔内に投与したところ、ウサギは痙攣を起こして死亡し、ウサギの脳が青染していたと報告した。彼らは脈絡叢に血液から脳への門戸があると考えた。しかし、DAVSON<sup>23)</sup>らは脳の栄養物質が、脳血液循環を経て迅速に脳組織に移行することから、脳全体の必要物質量の通過が小さな一門戸で支配されているという考え方を否定した。1960年代後半から、電子顕微鏡を用いた脳の毛細血管の解剖学的研究が進展し、毛細血管の内皮細胞が脳・血液関門の場であるという考え方が優勢となってきた<sup>24,25)</sup>。また、神経伝達の様式<sup>26)</sup>と、細胞内に存在しない Cl イオンなどの分布様式から、理論上髄腔と直接交通しているとされている extracellular space の存在の証明がされた<sup>27,28)</sup>。BBB は各種の物質の転送の障壁となるばかりでなく、glucose, amino acid などの栄養物や基質を積極的に搬入する役目も果たしている。また、BBB は hyperosmolar action に基づいて、内皮細胞のフィラメントの収縮により cell junction が一時的に開いて、物質の移行が良くなる。同様な機序で抗生物質の髄液中移行も良好となる事が報告されている<sup>29,30)</sup>。

血液・髄液関門の本体である脈絡叢は両側側脳室、第III脳室、第IV脳室に存在する房状突起物である。脈絡叢の毛細血管は他の脳内のそれとは異なり、粗な血管周囲組織、有窓内皮細胞、豊富なミトコンドリアを特徴とする<sup>31,32)</sup>。脈絡叢上皮は変形した上皮細胞のひとつで、脈絡叢に注ぐ血管から髄液産生のための素材を取り込み、脳室内に放出する働きを持つ<sup>33)</sup>。ここでの透過性は脂溶性に律せられており、血液から髄液中へ移行する量は脳全体に比してわずかなものであり、DAVSON<sup>23,25)</sup>らは脈絡叢から髄液に入り、その後脳を栄養するとも考えるよりも、血液・脳関門を通り直接脳に入った物質が脳室上皮細胞から脳室へ拡散していくという流し“sink”であろうと考えている。一方、脳内の毛細血管の内皮細胞の特徴は、細胞間の tight junction の存在、窓 (fenestration) と pino-

cyte の欠如にあり、高い電気抵抗と低い滲透係数のため多くの極性物質を通さない<sup>28)</sup>。

髄液の全体の産生量の約 70% は脈絡叢で 18% が毛細血管から、12% が glucose の代謝物から構成されている<sup>34)</sup>。また、MILHORAT<sup>35)</sup>は脈絡叢から髄液は約 40% 産生されると報告している。その産生量は 1 日に約 400 ~ 500 ml であり、脳室内に約 40 ml 存在する。その流れは、第 IV 脳室背部の foramen of Magendie と、両側の foramina of Luschka から大槽に抜け、さらに硬膜下腔内にいたる。脊髄腔には約 75 ml の髄液を有し、脳表くも膜下腔には約 25 ml の髄液が存在する。髄液は arachnoid villi から循環血液中に汲みだされている。

水分子は生理的循環で BBB を経て脳組織に移行するものと、水の拡散による移行とがある。Na, K, Cl イオンは正常の BBB をほとんど通過しない。このことは脳内の毛細血管の内皮細胞が高い電気抵抗を有することと一致する。Glucose は間断なく脳組織へ移行し代謝される。Amino acid は脳組織の基質であり、特殊な carrier 輸送系によって取り込まれやすいが、カテコールアミン等では酵素的関門機構が存在するとされている<sup>36)</sup>。酸性色素である Evans' blue, trypan blue, aniline 色素は BBB を通過しないが、塩基性色素の methylene blue, neutral red 等は脳を染め、色素の荷電が脳への移行に関係があるとされている<sup>37)</sup>。毛細血管内皮細胞には peptide の受容器が存在し、BBB での物質の移動の通過性を調節している。また癌細胞の抗癌剤に対する耐性機構に寄与する P-glycoprotein が、BBB の本体である毛細血管内皮細胞にも存在することが証明された<sup>38)</sup>。これは、薬剤の汲み出し (efflux) が内皮細胞レベルで行われ、脳組織への透過性が BBB で調節されていることと一致する。

抗生物質の移行は、BBB の本体である内皮細胞レベルでは、lipid/water 比が高く脂溶性に富むほど、BBB を通過し脳組織への移行が良い。Barbiturate も同様である。次に解離恒数が大きいくほど、脳に移行しやすくなる。ペニシリン系、セフェム系抗生物質は生理的状態で、ほとんど脳ならびに髄液中へは移行しないことが知られている。しかし、髄膜炎時にはその移行は高まり、有効な治療薬となり得ることが、ラットやウサギを用いた動物実験<sup>39,40)</sup>ならびに、ヒトでの抗生物質の髄液中移行性と治療成績<sup>1-3,10-15,41)</sup>から証明されている。生理的状態での薬剤の移行から、病態時の BBB 通過性を推察することはできない。健康成人で BBB 通過後の、抗生物質の脳組織への移行を検

討した文献は数少ない。伊藤ら<sup>10)</sup>は、脳腫瘍内、正常脳組織内、髄液中への移行性を検討した。Cefoperazone 2 g 静注後 15 ~ 30 分で正常脳組織内濃度は 28.8 ~ 40.8  $\mu\text{g/ml}$  (平均 36.5  $\mu\text{g/ml}$ ) のピーク値に達し、その時の対血清濃度比は 11.4% であった。髄液中濃度は 1 ~ 2 時間後から上昇し、投与後 150 分で最高髄液中濃度は 0.5 ~ 40  $\mu\text{g/ml}$  に達し、その減衰は緩徐で今回の成績とほぼ同じ傾向を示した。また、同時に測定した正常脳組織内の薬剤の薬動力学的動態は、血清中濃度の推移に類似していたと報告している。

クロラムフェニコールは血清中濃度 4  $\mu\text{g/ml}$  に対し、平均約 9 倍の 36  $\mu\text{g/ml}$  が脳組織内へ移行し、他の薬剤では血清中濃度比で penicillin G 4.3%, ampicillin 1.9%, cephaloridine 5.0%, cephalothin 1.3% であるという<sup>42)</sup>。ヒトにおける抗生物質の髄液中移行に関する検討は多い。ペニシリン系、セフェム系は炎症時には移行性は高まるが、アミノ配糖体薬は脂溶性が低く、イオン化しやすい上に分子量が大で、分子構造が複雑なために髄液中移行がほとんど認められない<sup>43)</sup>。炎症時でも血清中濃度の約 1/4 が髄液中に移行するだけである<sup>44, 45)</sup>。

今回検討したニュー・キノロン系薬剤の髄液中移行性では、各薬剤 200 mg 単回投与 3 時間目の髄液中濃度は、 $0.0047 \pm 0.003 \mu\text{g/ml}$  (mean  $\pm$  SE, NFLX),  $0.107 \pm 0.019 \mu\text{g/ml}$  (ENX),  $0.363 \pm 0.034 \mu\text{g/ml}$  (OFLX),  $0.056 \pm 0.009 \mu\text{g/ml}$  (CPFX),  $0.412 \pm 0.082 \mu\text{g/ml}$  (AM-833) で、髄液/血清濃度比は  $0.072 \pm 0.010$  (NFLX),  $0.088 \pm 0.018$  (ENX),  $0.166 \pm 0.021$  (OFLX),  $0.069 \pm 0.088$  (CPFX),  $0.176 \pm 0.043$  (AM-833) であった (Table 5)。この比率は、ペニシリン系、セフェム系、アミノ配糖体と比較すると高い移行性である。しかし、5 剤間でもその移行性には差があり、髄液中濃度では AM-833, OFLX > ENX > CPFX, NFLX (\*DUNCAN test,  $P < 0.01$ ) の順であった。対血清濃度比も同様な結果を示したことから、脳組織へ移行したものが脳室上皮細胞を経て髄液中に流れ (sink) していると考え、やはりこの順での移行性を推察できる。しかし、健康成人における脳組織への移行性を検討することは不可能に近く、動物実験に頼らざるを得ない。ヒトにおけるニュー・キノロン剤の正常髄液中移行は、pefloxacin (PFLX) 400 mg DIV/1 h で血清、髄液の  $C_{\text{max}}$  8.54  $\pm$  1.53  $\mu\text{g/ml}$ , 2.97  $\pm$  0.32  $\mu\text{g/ml}$  (5 h)<sup>10)</sup>, CPFX 500 mg 内服で  $C_{\text{max}}$  3.5  $\mu\text{g/ml}$ , 0.15  $\mu\text{g/ml}$  (5 h) である<sup>11)</sup>。髄膜炎時にはそれぞれ PFLX<sup>12)</sup>, CPFX<sup>13)</sup>,

OFLX<sup>14, 15)</sup>の移行性は高まる。先述のごとく、中枢神経系の副作用は投与後 3 日以内に 79.8% (Table 10) が発症している。この点を考慮して、単回投与後 3 時間目での移行性の差を検討した結果を踏まえて、内服後 3 日目で蓄積性の有無を検討した。その結果、対血清比で ENX は約 3.3 倍、OFLX 1.9 倍、AM-833 1.8 倍と高い髄液中濃度を示した (Table 6)。この結果は、薬剤の髄液中移行が low flux であることと一致する。また実際に、OFLX と AM-833 は髄液中濃度のシュミレーションにおいて、OFLX 6 h, AM-833 7 h にピークを有するなだらかな髄液中での減衰を示すので、この時期に次の薬剤が投与されると、髄液中濃度が高値となったものと考えた。しかし、薬剤の体内動態の本質から判断して、無限にその濃度は上昇を続けるものではなく、だいたい 3 日ぐらいで plateau に達するものと予想される。

中枢神経系の副作用の種類では主に、眩暈、ふらつき、頭痛、眠気、不眠が挙げられる。また、重篤な副作用として、ENX による痙攣<sup>46)</sup>、NFLX による痙攣誘発の報告がなされている<sup>47, 48)</sup>。さらに ENX と非ステロイド系消炎鎮痛剤フェンブフェンとの併用により 7 例の痙攣発作が報告された<sup>49)</sup>。その機序として、フェンブフェンの活性代謝産物であるピフェニール酢酸により、脳内の痙攣に対する抑制伝達物質  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体への結合が、濃度依存的に阻害されることが判明している<sup>50)</sup>。また、構造活性では 7 位に遊離のピペラジニル基を有することが指摘されている<sup>51)</sup>。

一方、今回の検討から、髄液中移行の良いニュー・キノロン剤ほど、中枢神経系に対する副作用が発現する頻度が高まるという相関性が得られた。

以上の検討から、ニュー・キノロン剤を治療薬として投与する際には、用量、投与間隔、投与回数および対象とする患者の状態を、十分に考慮に入れ、慎重に投与する必要があるものと思われた。しかし、ニュー・キノロン剤の脳組織中移行と髄液中移行を同義に解釈することはできない。また、中枢神経系の副作用の発現には薬剤の移行性のみでなく、各薬剤ごとの構造活性の相違ならびに宿主における threshold の高低による個体差も大きく関与しているものと考えられる。

#### IV. 結 語

1. 新しい fluoroquinolone である norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), fleroxacin (AM-833) の 5 剤の正常ヒト髄液中移行性と OFLX, AM-833 の

薬動学的解析について検討した。脳、脊髄疾患を有しない泌尿器科患者 193 例を対象とした。5 剤の内服投与時間を設定し、腰椎麻酔の際に髄液と血清を採取し、各検体の測定にあたっては agar microwell 法で bioassay した。

2. 単回投与群の髄液中移行性では、薬剤間で相違が認められ、AM-833, OFLX, >\*\*ENX>CPFX, NFLX の順に良好であった ( $p < 0.01$ )。

3. 臨床的に使用される用量での 3 日連続投与群では AM-833\*, OFLX\*\*, ENX\*\*, CPFX\*\* の 4 剤は単回投与群に比較して、髄液中濃度・髄液/血清濃度比において、統計学的に有意の上昇を認めた ( $p < 0.01$ )。

4. AM-833 において 200 mg と 300 mg の髄液中移行性の用量依存性を検討した結果、単回・連続投与群のいずれも髄液中濃度・髄液/血清濃度比の上昇傾向が認められ、用量依存性が認められた。

5. 髄液中への移行性が良好であった OFLX 200 mg, AM-833 300 mg の血清と髄液中での薬動学的解析を求めた。髄液中では、OFLX : 6 時間, AM-833 : 7 時間でピークに達した後、その減衰は、血清中での減衰に比較して緩やかな曲線を示し、24 時間後でも AM-833 : 0.82  $\mu\text{g/ml}$ , OFLX : 0.25  $\mu\text{g/ml}$  の髄液中濃度を認めた。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師大井好忠教授に深謝致します。ならびに、本研究のために検体の採取に協力していただいた関連病院の小畠道夫先生、花房明憲先生、下稲葉耕生先生、富山哲郎先生、教室の諸先生の御協力に感謝します。

なお、本論文の要旨は、第 36 回日本化学療法学会西日本支部総会、第 37 回日本化学療法学会総会、第 77 回日本泌尿器科学会総会、ニュー・キノロンシジウム (1989 年 10 月、マニラ) において発表した。

#### 文 献

- 1) 本田英一郎, 島本宝哲, 森高一彦, 東健一郎, 原邦忠, 西尾暢晃, 林 隆士: 脳神経外科学領域における cefotaxime の髄液移行に関する研究. *Jpn J Antibiot* 39 : 403 ~ 411, 1988
- 2) 岡田隆磁, 古川正強: 小児科領域における flo-moxef の髄液中移行の検討及び臨床成績. *Jpn J Antibiot* 40 : 659 ~ 669, 1987
- 3) BAKKEN J S, BRUNN J N, GAUSTAD P, TASKER T C: Penetration of amoxicillin and potassium clavulanate into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 30 : 481 ~ 484, 1986
- 4) AM-715 特集号, *Chemotherapy* 29 (S-4) : 146 ~ 765, 1981
- 5) AT-2266 特集号, *Chemotherapy* 32 (S-3) : 359 ~ 1093, 1984
- 6) DL-8280 特集号, *Chemotherapy* 32 (S-1) : 150 ~ 1083, 1984
- 7) BAYo9867 特集号, *Chemotherapy* 33 (S-7) : 189 ~ 1024, 1985
- 8) 第 37 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シジウム, AM-833. 和歌山, 1989
- 9) SANDE M A, BROOKS-FORNIER R A, GERBERDING J L: Efficacy of ciprofloxacin in animal models of infection: endocarditis, meningitis and pneumonia. *Am J Med* 82 (4 A) : 63 ~ 66, 1987
- 10) DOW J, CHAZAL J, FRYDMAN A M, JANNY P, WOHRLE R, DJEBBAR F, GAILLOT J: Transfer kinetics of perfloxacin into cerebro-spinal fluid after one hour i.v. infusion of 400 mg in man. *J Antimicrob Chemother* 17 : 81 ~ 87, 1986
- 11) VALAINIS G, THOMAS D, PANKEY G: Penetration of ciprofloxacin into cerebrospinal fluid. *Eur J Clin Microbiol* 5 : 206 ~ 207, 1988
- 12) WOLFF M, REGNIER B, DALDOSS C, NKAHM M, VACHON F: Penetration of pefloxacin into cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 26 : 289 ~ 291, 1984
- 13) WOLFF M, BOUTRON L, SINGLAS E, CLAIR B, DACAZES J M, REGNIER B: Penetration of ciprofloxacin into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 31 : 899 ~ 902, 1987
- 14) STÜBNER G, WEINRICH W, BRANDS U: Study of the cerebrospinal fluid penetrability of ofloxacin. *Infection* 14 : 250 ~ 253, 1986
- 15) STAHL J P, CROIZE J, LEFÈVRE M A, BRU J P, GUYOT A, LEDUC D, FOURTILLAN J B, MICOUD M: Diffusion of ofloxacin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *Infection* 14 : 254 ~ 255, 1986
- 16) VAMAOKA K, TANIGAWA Y, NAKAGAWA T, UNO T: A pharmacokinetic analysis program (multi) for microcomputer. *J Pharmacobiodyn* 4 : 879 ~ 885, 1981
- 17) 倉田和夫: Ceftazidime (CAZ) の髄液中移行の検討. *Chemotherapy* 34 : 422 ~ 425, 1988
- 18) 伊東始英, 船木 昇, 北村佳久, 正印克夫, 永谷等, 山本信二郎: 抗生物質の髄液および脳組織内移行 cefoperazone について. *脳神経外科* 12 : 681 ~ 686, 1984
- 19) 大井好忠: 新しい UTI 抗菌剤・抗生剤開発の動向. *日本臨床* 44 : 2528 ~ 2588, 1986
- 20) 古賀 弘: ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の構造活性相関とドラッグデザイン. 化学の領域 (増

- 刊) 136: 177 ~ 202, 1982
- 21) GOLDMANN E E: Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der "vitalen Färbung." Beitr Klin Chir 64: 192 ~ 265, 1909
- 22) GOLDMANN E E: Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Abh. preuss. Akad. Wiss. Phys-Math Kl 1: 1 ~ 60, 1913
- 23) DAVSON H: The blood brain barrier. J Physiol 255: 1 ~ 28, 1976
- 24) 平野朝雄, 編: 浮腫に伴う脳の微細構造, "神経病理を学ぶ人のために": 191 ~ 202 頁, 医学書院, 1974
- 25) 富田 稔: 血液脳関門. 神経化学レビュー I (Annual Review of Neuroscience '87): 296 ~ 321, 1987
- 26) HODGKIN A L, KEYNES R D: Active transport of cations in giant axons from sepioid and loligo. J Physiol 128: 28 ~ 60, 1955
- 27) DAVSON H, SPAZIANI E: The bloodbrain barrier and the extracellular space of the brain. J Physiol 149: 135 ~ 143, 1959
- 28) 永井 肇, 福岡秀和: 血液脳関門. Clinical Neuroscience 2: 1074 ~ 1077, 1984
- 29) RAPOPORT S I, HORI M, KLATZO I: Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. Amer J Physiology 223: 323 ~ 331, 1972
- 30) 市来寄潔, 泉 周雄, 中村芳樹, 中野幸照, 田村清隆, 浅田英穂, 藤井浩治, 斎藤良一: 抗生物質移行に対する 10% glycerol の効果. Chemotherapy 36: 793 ~ 797, 1988
- 31) PETERS A, PALAY S L, WEBSTER H D F: the fine structure of the nervous system: the neurons and supporting cells. Philadelphia, Saunders, 1976 (cited from Lund-Andersen H: Transport of glucose from blood to brain).
- 32) DAVISON H: A textbook of general physiology, Third Ed., London, J & A. Churchill, 1964
- 33) 佐野 豊, 松浦忠夫: 脳表面と血液関門. 脳神経 30: 582 ~ 587, 1987
- 34) RAPOPORT S I: A model for brain edema. In: Brain Edema, (ed. by INADA Y, KLAZO I, SPATZ M), Springer-Verlag, Berlin: 59 ~ 71, 1985
- 35) MILHORAT T H: Hydrocephalus and the cerebrospinal fluid. Baltimore: Williams and Wilkins, 1972
- 36) HARDEBO J E, OWMAN C: Barrier mechanisms for neurotransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interface. Ann Neurol 8: 1 ~ 31, 1980
- 37) 相沢豊三, 後藤文男, 富田 稔: 血液脳関門 (中垣正幸編), 薬物の生体内移行. 南江堂, 東京: 183 ~ 226, 1968
- 38) COJON-CARDO C, O'BRIEN J P, CASALS D, RITTMAN-GRAUER L, BIEDLER J L, MERLAMED M R, BERTINO J R: Multidrugresistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. Proc Natl Acad Sci 86: 695 ~ 698, 1989
- 39) 小林 裕, 春田恒和, 阪田保隆: 髄膜炎. 化学療法法の領域 1: 806 ~ 812, 1985
- 40) 春日 修, 谷 佳都, 芝田和夫, 石井信男, 奥野哲, 佐久間由光, 前澤 功, 岩崎 仁, 山口東太郎: ラット肺炎球菌性髄膜炎モデルにおける aspoxicillin の治療効果および髄液移行. Chemotherapy 34: 422 ~ 425, 1988
- 41) 倉田和夫, 小宮 泉, 新開祥彦: 抗生物質の正常髄液移行の検討. FOM, CMNX, ABQC, DKB について. Chemotherapy 36: 403 ~ 411, 1988
- 42) KRAMER P W, GRIFFITH R S, CAMPBELL R L: Antibiotic penetration of the brain, A comparative study. J Neurosurg 31: 295 ~ 302, 1969
- 43) BRIEDIS D J, ROBSON M G: Cerebrospinal Penetration of amikacin. Antimicrob Agents Chemother 13: 1024 ~ 1043, 1978
- 44) RAHAL J J Jr, HYAMS P J, SIMBERKOFF M S, et al.: Combined intrathecal and intramuscular gentamicin for gram-negative meningitis. Pharmacologic study of 21 patients. New Engl J Med 290: 1394 ~ 1398, 1974
- 45) SMITH A L, DAUM R S, SIBER G R, SCHEIFELE D W, SYRIOPOULOU V P: Gentamicin penetration into cerebrospinal fluid in experimental Haemophilus influenzae meningitis. Antimicrob Agents Chemother 32: 1034 ~ 1039, 1988
- 46) SIMPSON K J, BRODIE M J: Convulsion related to enoxacin. [Letter] Lancet 2 (8447): 161, 1985
- 47) ANASTASIO G D, MENSCHER D, LITTLE J M: Norfloxacin and seizures. [Letter] Ann Intern Med 109: 169 ~ 170, 1988
- 48) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 (No. 81), 日本医事新報 No. 3263: 101 ~ 102, 1986
- 49) 山本研一, 他: 新キノロン系合成抗菌剤と非ステロイド系抗炎症薬の併用により誘発される痙攣発作-NY-198 の中枢作用を中心に-. Chemotherapy 36: 300 ~ 324, 1988
- 50) 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 栗岡 晋, 松田 誠: キノロン系化学療法剤の痙攣発現機序に関する研究. 神経化学 26: 178 ~ 180, 1987
- 51) 嶋田甚五郎, 編: キノロン剤の安全性. キノロン剤の使い方 (嶋田甚五郎・堀誠治) 31 ~ 49, 医薬ジャーナル社, 1989

## PENETRATION OF FLUOROQUINOLONES INTO HUMAN CEREBROSPINAL FLUID

KAZUYA KAWAHARA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University,  
1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890, Japan

To clarify the relationship between CNS toxicity and penetration of fluoroquinolones into human cerebrospinal fluid (CSF), five agents, namely, norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and fleroxacin (AM-833) were given preoperatively to 193 patients with urological diseases. CSF and blood samples were collected during spinal anesthesia at surgery.

1) Firstly, a single dose of 200 mg of drug was given to patients 3 h before lumbar anesthesia. The mean CSF concentration (mean  $\pm$  SE) of AM-833 ( $0.412 \pm 0.082 \mu\text{g/ml}$ ) was the highest, followed by OFLX, ENX, CPFX, and NFLX. There were statistically significant differences among AM-833, OFLX > ENX\*\* > CPFX, NFLX (\*\* $p < 0.01$ , DUNCAN'S multiple comparison procedures). The CSF/serum concentration ratio showed essentially the same tendency.

2) NFLX, ENX or OFLX was given in consecutive doses of 600 mg/day, t. i. d. for 3 days, or CPFX at 600 mg/day, t.i.d. for 5 days, or AM-833 at 200 mg/day once a day for 3 days. CSF samples were collected 3 h after the last dose. In the consecutive dose group, CSF concentrations and CSF/serum ratios were as follows: ENX\*\* ( $0.661 \pm 0.085 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.289 \pm 0.028$ ), OFLX\*\* ( $0.935 \pm 0.156 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.315 \pm 0.032$ ), CPFX\*\* ( $0.128 \pm 0.014 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.125 \pm 0.011$ ) and AM-833\* ( $0.898 \pm 0.136 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.304 \pm 0.122$ ) (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , STUDENT'S *t*-test). Thus, higher CSF levels and CSF/serum ratios were demonstrated in the consecutive dose group.

3) In the single-dose group of 300 mg of AM-833, the CSF concentration was  $0.599 \pm 0.134 \mu\text{g/ml}$  and the CSF/serum ratio  $0.198 \pm 0.228$ . In the consecutive dose group, these values were  $1.292 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$  and  $0.323 \pm 0.217$ . These data suggest dose-dependency for fluoroquinolones.

4) A pharmacokinetic analysis was performed in 28 patients given OFLX and in 25 given AM-833. Plasma and CSF concentration-time profiles of these agents were fitted to a one-compartment open model. The half-life in plasma was 3.9 h for OFLX and 9.0 h for AM-833. CSF levels peaked at 6 h for OFLX and 7 h for AM-833, and subsequently decreased gradually.

These findings suggest that fluoroquinolones penetrated into CSF in patients who had never suffered from cerebrospinal disease.