

Cefpmizole の髄液移行性の臨床的検討

織田 哲至・鶴谷 徹・泉原 昭文

周東総合病院脳神経外科*

(平成3年6月28日受付・平成3年9月6日受理)

脳圧が正常にコントロールされ、髄膜炎を認めない脳外科手術後の患者13例に対し、第三代セフェム系抗生剤 cefpmizole を投与し、経時的に血清と髄液中の濃度を測定した。髄液は全例脳室より採取し、2g 投与群と1g 投与群、点滴静注群と one shot 静注群間で検討した。30分血清濃度が113.6 $\mu\text{g/ml}$ を越えている群で髄液移行が見られ、用量依存性と思われた。2g 点滴静注群では全例髄液移行が認められた。4時間後に平均髄液濃度4.87 $\mu\text{g/ml}$ と最高を示し、従来の抗生物質の中では中程度の移行と思われた。また投与後1時間から6時間までは平均髄液濃度が1.81 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、好中球を刺激しスーパーオキシド産生を上昇せしめることが可能で、MIC からみた以上に抗菌力があると思われた。

Key words: cefpmizole, Cerebrospinal fluid, postoperative infection

脳神経外科手術後の頭蓋内感染症は重篤な合併症となる。このため頭蓋内感染の予防、治療を目的とし大量の抗生物質の全身投与が行われている。その際各々の抗生物質がどの程度脳組織、髄液に移行するのか理解することは重要である。

第三代セフェム系抗生物質セフピミゾールナトリウム(CPIZ)は、スーパーオキシド産生能を亢進し、マクロファージ及び好中球の遊走、貪食、殺菌能を亢進し、殺菌効果を高めるもので、従来の抗生物質とは異なる機能を有している¹⁻⁴⁾。このような抗生物質の脳脊髄液移行は、ウサギによる実験的髄膜炎⁵⁾以外では調べられていない。我々は、この抗生物質がヒトにおいて予防投与を目的とした際どの程度移行するのか、またそれは投与方法によって異なるのか、さらに用量依存性があるのかを中心に調べた。

I. 対象と方法

対象は、原疾患の手術時に脳室ドレナージを併用した13例で、脳室内出血を伴った脳出血6例、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血4例、脳腫瘍3例である。男性8例、女性5例、年齢は14歳から70歳(平均53歳)であった。CPIZ 2g 30分点滴静注を6例(A群)に、CPIZ 2g one shot 静注を4例(B群)に、CPIZ 1g 点滴または one shot 静注を3例(C群)に行った。血清および髄液のCPIZ濃度測定は、手術時から7日から14日後の間に行い、かつ投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間目に行った。

髄液採取は、全例脳室ドレナージより行った。全例測定期間中、硬膜下にカミノ社の光ファイバーを利用したトランスデューサーにより脳圧測定を行い、全例20 mmHg 以下で正常範囲内であった。全例髄液中の細胞数は15以下で、髄膜炎は認めなかった。現疾患の重症度として測定時の意識状態を3-3-9度方式によって表示した⁶⁾。0から200と軽症から重症のものまで様々であった。

CPIZ濃度測定法は⁷⁾、検定菌として *Proteus mirabilis* 4あるいは *Klebsiella pneumoniae* IFO 3317を用い薄層ディスク法で行った。培地として Heart infusion agar を使用した。0.78~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲で測定可能であった。

II. 結果

13症例の各々の血清および髄液のCPIZ濃度をTable 1に示した。A, B, C群の平均血清濃度の推移をFig. 1に示した。3群とも投与30分後に最高値を示した。その値は(Mean \pm SD), A群では153.9 \pm 44.4 $\mu\text{g/ml}$, B群では126.5 \pm 74.2 $\mu\text{g/ml}$, C群では58.9 \pm 2.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

髄液移行例は、A群全例とB群の1例の計7例に見られた。全例30分血清濃度は113.6 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これらの平均髄液濃度の推移をFig. 1に示した。投与1時間から6時間まで1.81 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。投与後4時間に最高値を示し、4.87 \pm 4.75 $\mu\text{g/ml}$ であった。B群3例とC群全例に髄液移行は

* 山口県柳井市古開作 1000-1

Table 1. Serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of cefpmizole (CPIZ) after 2 g or 1 g intravenous administration

Patient no. Age (y) Sex	Diagnosis	Consciousness level (3 3 9) ICP (mmHg)	CPIZ levels ($\mu\text{g/ml}$)						
				0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
2 g drip infusion									
1 56/F	Hypertensive hemorrhage	100 <u>13-19</u>	serum CSF	173.2 1.02	120.8 1.16	64.3 5.99	32.4 15.34	11.2 5.91	
2 60/M	Malignant glioma	10 <u>6-11</u>	serum CSF	212.34 3.92	98.6 4.03	58.3 5.94	18.5 4.51	9.9 3.48	
3 66/M	Malignant glioma	3 <u>8-14</u>	serum CSF	113.6 1.51	76.8 2.12	61.3 2.77	19.3 6.43	11.0 3.03	
4 48/F	Subarachnoid hemorrhage	0 <u>10-20</u>	serum CSF	133.6 ND	72.1 ND	51.1 1.62	14.8 1.49	6.0 ND	
5 56/M	Subarachnoid hemorrhage	0 <u>13-16</u>	serum CSF	149.1 1.59	101.3 3.08	92.2 4.21	20.3 4.63		4.69
6 53/F	Hypertensive hemorrhage	10 <u>12-17</u>	serum CSF	189.8 2.03	40.2 2.30	13.6 2.53	14.5 ND	6.7 ND	6.8 ND
2 g one-shot injection									
7 70/F	Subarachnoid hemorrhage	3 <u>5-12</u>	serum CSF	75.3 ND	67.7 ND	35.6 ND	11.1 ND	6.3 ND	
8 14/M	Traumatic hemorrhage	30 <u>12-18</u>	serum CSF	88.5 ND	86.5 ND	44.9 ND	17.8 ND		
9 68/F	Subarachnoid hemorrhage	0 <u>7-16</u>	serum CSF	105.9 ND	72.8 ND	64.6 ND	21.5 ND		
10 43/M	Hypertensive hemorrhage	200 <u>13-19</u>	serum CSF	236.2 ND	84.5 ND	31.2 2.16	13.7 1.67	11.2 1.31	8.1 ND
1 g drip infusion or one-shot injection									
11 43/M	Hemorrhage due to angioma	3 <u>6-14</u>	serum CSF	56.4 ND	55.7 ND	46.6 ND	14.1 ND	10.7 ND	6.8 ND
12 58/M	Traumatic hemorrhage	100 <u>12-15</u>	serum CSF	57.4 ND	55.4 ND	38.7 ND	26.8 ND	14.6 ND	
13 54/M	Hypertensive hemorrhage	200 <u>12-18</u>	serum CSF	62.8 ND	61.2 ND	40.1 ND	21.0 ND	6.3 ND	4.1 ND

ND: not detected

ICP: intracranial pressure

見られなかった。いずれも30分血清濃度が105.9 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

III. 考 察

抗生物質の髄液移行が血液脳脊髄液関門の破壊に関

係することは、従来から良く言われている。しかし臨床例においてその破壊が同等な症例を集めることはかなり難しい。このため我々は、脳圧が測定中正常範囲内にあり、髄膜炎がなく、手術より7日以上経過した

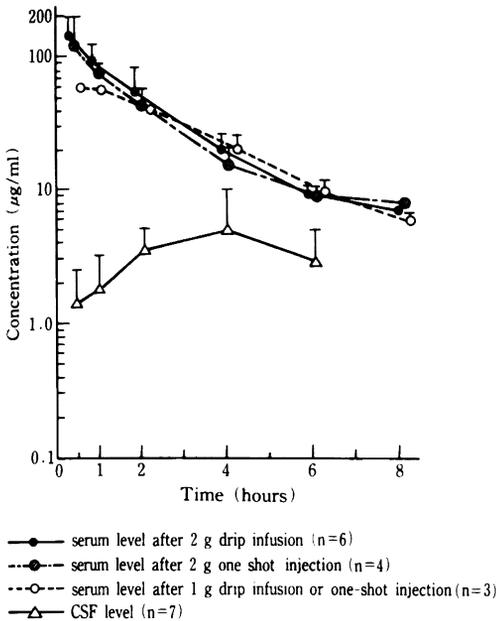


Fig. 1. Mean cefpmizole levels in serum and CSF.

症例を選択し、できるだけ同一条件となるようにした。さらに髄液採取部位における差が見られるため⁸⁾全例脳室から採取できるものを選んだ。

髄液移行の見られた症例は、いずれも2g投与群で、さらに30分後の血清濃度が113.6 µg/mlを越えており、用量依存性があると思われる。2g投与群の中でも点滴静注群のほうが、one shot静注群に比べ血清濃度が高く髄液移行が良い。投与方法と髄液移行の問題は実用上きわめて重要であるにもかかわらず⁹⁾、あまり検討されていない。Cefmenoximeでは差がなく⁸⁾、ampicillinとcefotaximeでは髄膜炎モデルにおいてone shotのほうが髄液移行が良いとされている⁹⁾。今回の投与方法における移行性の差の原因は良く分からないが、個々の薬剤の特性によるものと思われる。移行時間、最高濃度からみた移行性は従来の薬剤の中では中程度と思われる。

脳神経外科領域の術後感染予防を目的とした投与の際、髄液中の抗生物質濃度が起炎菌のMICを上回っていることが有効の指標となる。起炎菌は使用される抗生物質の変遷と共に変化し、日本と外国においてはその頻度も異なっている⁹⁻¹²⁾。しかし、グラム陽性菌では、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, グラム陰性菌では *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudo-*

monas aeruginosa, *Haemophilus influenzae*が主なものである⁹⁻¹²⁾。*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*に対しては1時間から6時間までMIC₉₀^{13,14)}を上回る薬剤濃度が得られた。しかし *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*では全期間を通じてMIC₅₀¹⁴⁾を越えるが、MIC₉₀¹⁴⁾を越える濃度は得られなかった。*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*ではMIC₅₀^{14,15)}におよばず今後の問題である。しかしこの抗生物質は1.6 µg/ml以上の濃度で好中球を直接刺激しスーパーオキシド産生を上昇させることができる³⁾。今回平均髄液濃度は、投与1時間から6時間まで1.81 µg/ml以上あり、感染が起こったとしてもMICの面から考えられる以上に効果が期待できる。このことは抗菌作用を示さないカンジダ感染モデルにおいて、CPIZが宿主の感染防御能を賦活させること¹⁰⁾からも充分うなづけられる。

以上より術後感染予防を目的とした投与量は2gが必要で点滴静注が望ましいと考えられる。

文 献

- 1) Babior B M: Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. (first of two parts). *New Engl. J. Med.* 298: 659 ~ 668, 1978
- 2) Ohnishi H, Kosuzume H, Inaba H, Okura M, Mochizuki H, Suzuki Y, Fujii R: Effects of AC-1370, a new semisynthetic cephalosporin, on phagocyte functions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 874 ~ 880, 1983
- 3) 植田栄作, 尾崎登喜雄, 米田和典, 岡崎則子: セファロsporin系抗生物質, アジセフ (CPIZ) の好中球O₂⁻産生に及ぼす影響について。 *Biotherapy* 4: 1304 ~ 1311, 1990
- 4) 八木田旭邦, 織田 俊, 立川 勲, 桂 卓也, 緒方 幸雄, 村田定三, 奥西昌彦: 癌患者の術後好中球機能に対するcefpmizole, latamoxef投与の影響について。 *Chemotherapy* 37: 1282 ~ 1289, 1989
- 5) 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 小林 裕: AC-1370に関する2, 3の基礎的研究。抗菌力および髄液移行について。 *Chemotherapy* 32 (S-9): 68 ~ 73, 1984
- 6) 太田富雄, 西村周郎: 脳神経外科学, p.100 ~ 102, 金芳堂, 京都, 1983
- 7) 岡野利恵子, 石井俊英, 村田定三, 加藤伸郎, 稲場均, 小雀浩司, 大西治夫: AC-1370の体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 32 (S-9): 131 ~ 135, 1984
- 8) 柏木史朗, 中野茂樹, 阿美古征生, 山下哲男, 津波満, 織田哲至, 札幌博義, 藤井正美, 青木秀夫: セフメノキシムの髄液移行。採取部位, 投与方法の違いによる経時的髄液移行の差について。 *臨床と研究* 63: 262 ~ 265, 1986
- 9) 小林 裕, 春田恒和: 抗生物質。髄膜炎を中心に。

- 脳神経外科 9: 771 ~ 783, 1981
- 10) Buckwold F J, Hand R, Hansebout R R: Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients. *J. Neurosurg.* 46: 494 ~ 500, 1977
- 11) Weinstein M P, Laforce F M, Mangi R J, Quintiliani R: Non-pneumococcal Gram-positive coccal meningitis related to neurosurgery. *J. Neurosurg.* 47: 236 ~ 240, 1977
- 12) 山下純宏, 和賀志郎, 石川正恒, 長沢史郎, 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会集: 1 ~ 9, 1976
- 13) 小酒井望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した各種細菌に対する AC-1370 の抗菌力の他セフェム剤との比較。Chemotherapy 32 (S-9): 21 ~ 29, 1984
- 14) 村田定三, 佐々木幸夫, 井上松久, 三橋 進: AC-1370 の抗菌力について。Chemotherapy 32 (S-9): 1 ~ 13, 1984
- 15) 佐々木幸夫, 中宮光顕, 広瀬義輝, 小川正俊, 金子康子, 五島瑳智子: AC-1370 の *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価。Chemotherapy 32 (S-9): 74 ~ 93, 1984
- 16) 稲場 均, 望月英典, 日下部知志, 小雀浩司, 大西治夫: AC-1370 の宿主感染防御能に対する作用の解析 (第2報)。Chemotherapy 32 (S-9): 127 ~ 130, 1984

PENETRATION OF CEFPMIZOLE INTO HUMAN CEREBROSPINAL FLUID

Tetsuji Orita, Tohru Tsurutani and Akifumi Izumihara

Department of Neurosurgery, Shuto General Hospital,
Kogaisaku 1000-1 Yanai, Yamaguchi 742, Japan

We performed a pharmacological study on the penetration of cefpimizole (CPIZ) into cerebrospinal fluid (CSF). The concentrations of CPIZ in serum and CSF were measured simultaneously at intervals from 30 min to 8 h after intravenous administration (drip infusion or one-shot injection) of 2 g or 1 g CPIZ in 13 neurosurgical patients. When the concentration in serum was more than 113.6 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min, penetration of CPIZ into the CSF was detected in 7 cases in the 2 g CPIZ administration group and in 6 cases belonging to the 2 g drip infusion group. The mean concentrations of CPIZ in CSF were 1.44 $\mu\text{g/ml}$, 1.81 $\mu\text{g/ml}$, 3.60 $\mu\text{g/ml}$, 4.87 $\mu\text{g/ml}$ and 2.63 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min and 1, 2, 4, 6 h after intravenous administration, respectively. As these levels of CPIZ in the CSF can directly stimulate neutrophils to produce superoxide anions, we anticipate that the antibacterial activity of CPIZ will be superior to that expected in terms of the minimum inhibitory concentration against the major organisms causing postoperative intracranial infection.