

抗生剤の脳皮質に及ぼす影響についての
実験的・臨床的研究

——脳波学的検討を中心に——

東邦大学医学部第2外科学教室, 脳神経外科 (指導: 粟津三郎教授)

大 戸 大

〔原稿受付: 昭和55年11月10日〕

Experimental and Clinical Studies on Cortical
and Subarachnoidal Application of Antibiotics
——An electroencephalographical investigation——

MASARU SHISHIDO

Division of Neurosurgery, Second Department of Surgery, School of Medicine, Toho University
(Director: Prof. Dr. SABURO AWATSU)

Experimentally topical application of several kinds of antibiotics was performed on the cerebral cortex of the dog using filter paper method. Penicillin-G (PC-G), Cephalothin (CET), Sulbenicillin (SB-PC), Lincomycin (LCM) and Gentamicin (GM) were used for this purpose. Electrocorticogram (ECoG) was taken from four areas of the cerebral cortex including just above the topically applied area. Continuous ECoG was performed and frequency and amplitude histogram were made by every concentration of the antibiotics. Spikes or spike and waves were seen in low concentration of PC-G and in rather low concentration of CET, SB-PC and LCM. No spikes or sharp waves were seen in GM up to 4.0 mg topical application. Therefore from the stand point of view of ECoG, GM was the safest antibiotics for subarachnoidal administration in the cerebrum.

From this experimental study, upper border of the safety zone for topical application of antibiotics in dog cerebral cortex was considered as PC-G 10 IU, CET 2.0 mg, SB-PC 1.0 mg, LCM 1.0 mg and GM 1.0 mg.

Clinically, 10 mg GM was administered through thin polyethylene tube in the human cerebral subarachnoidal space on 11 cases. No marked EEG change was found during 30~120 minutes recording after administration of GM.

Key Words : Antibiotics, Cortical application, E.E.G., Frequency histogram, Incidence of frequency.
索引語 : 抗生剤, 脳皮質に対する作用, 脳波, 周波数ヒストグラム, 周波数出現頻度.

Present address : Second Department of Surgery, School of Medicine, Toho University, Ohta-Ku, Tokyo, 143, Japan.

1. はじめに

脳神経外科領域における感染症の治療法については、多数の実験的・臨床的研究報告があるが、いまだ未解決の問題が多い。これは、脳組織には、他の身体諸臓器と異った Blood-Brain-Barrier が存在するため、抗生剤が大量に全身投与されても、脳への移行が極めて少ないことに起因する⁸⁾。従って、中枢神経系の感染症に対しては、抗生剤の髄腔内投与が最も有効な方法の1つであると考えられているが、この場合にも、腰部くも膜下腔へ注入された抗生剤の、側脳室への移行量は少なく、また、注入された抗生剤の、脳表くも膜下腔への移行度も未だよく判っていない。

感染症の治療法は、感染巣に対して、最も有効な抗生剤を、その起病菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の濃度で直接作用させることにあるが、しかし、抗生剤を直接脳に作用させることには、抗生剤のもつ神経毒性や痙攣誘発作用等の副作用のゆえに、十分な検索が成されておらず、直接投与可能な抗生剤の種類・投与量については議論が多い。

本研究では、実験的に5種類の抗生剤を直接その脳表に作用させ、同時に脳波記録を行って、各抗生剤が直接脳皮質におよぼす影響を、脳波を示標として検索した。また、臨床的には、実験的にその安全性が高いと判定された抗生剤1種類を、感染を起す危険が強いと思われた症例の脳表に直接作用させて検討を行った。

2. 実験的研究

1. 対象および方法

実験動物には、体重 10kg 前後の雑種成犬52頭を用いた。各抗生剤毎に使用した内訳は、Penicillin-G (PC-G) 12頭、Cephalothin (CET) 10頭、Sulbenicillin (SB-PC) 11頭、Lincomycin (LCM) 9頭、Gentamicin (GM) 10頭である。抗生剤は、予め生理的食塩水にて希釈し、次のごとく各濃度別の sample として精製した。

PC-G 0.01% (100u/ml), 0.05% (500u/ml).
0.2% (2,000u/ml), 1.0% (10,000u/ml).
5.0% (50,000u/ml).
CET : 0.2% (2mg/ml), 1.0% (10mg/ml).
2.0% (20mg/ml), 5.0% (50mg/ml).
10.0% (100mg/ml).
SB-PC : 0.2% (2mg/ml), 1.0% (10mg/ml).

5.0% (50mg/ml), 10.0% (100mg/ml).
20.0% (200mg/ml).

LCM : 0.6% (6mg/ml), 1.0% (10mg/ml).

3.0% (30mg/ml), 6.0% (60mg/ml).

10.0% (100mg/ml).

GM : 0.05% (0.5mg/ml), 0.2% (2mg/ml).

1.0% (10mg/ml), 2.0% (20mg/ml).

4.0% (40mg/ml).

この実験にあたり、雑種成犬に Thiopental sodium (Ravonal) を70~100mg 静脈内注入し、更に、クラレノ剤 (Amelizol) を静脈内注入して気管内挿管を行い、人工呼吸器を接続した。まず、両側の頭頂部頭蓋骨を開き、硬膜を切開した。実験開始後約80~90分にて、左右の大脳皮質上各2ヶ所に、同側では約2.0cm 離して、計4ヶ所に脳表を損傷しないように留意して皮質電極をおき、皮質脳波を記録した。次いで、予め精製しておいた前記濃度の sample を、直径が8.0mm で、中心部の1辺を1.0mm の正方形に切り抜いた沓紙に浸み込ませ (沓紙への浸潤量は約0.1ml)、これを dripping を避けて、1ヶ所の電極の周囲をかこむように脳皮質上に密着させておき、他の3ヶ所からの皮質脳波とともに脳波記録を行った。

これらの実験の間、室温はほぼ一定に保持し、各濃度の sample に対する実験終了ごとに、37~38°C の温かい生理的食塩水を用いて脳表面の洗滌を行うと共に、脳表面の温度低下を防いだ。脳波記録には、三栄測器製の13チャンネル脳波計を使用した。また、記録された脳波は、藤森の用手分析法 (ヒストグラム法)¹⁰⁾ を1部変更して用い分析を行った。

[本研究で行ったヒストグラム法]

10秒間隔3区間の個々の波の周期及び振幅を測定し、16Hz までは1Hz ごとに、16Hz 以上は5Hz ごとに周波数別の波数をもとめ、その周波数における最高振幅及び平均振幅を出した。更に、これから delta・theta・alpha・beta 波帯域の波数とを求め、これらのそれぞれ全体に対する%を求めて、それを delta・theta・alpha・beta 波の出現率とした。

ここで、周期は、時間軸である紙の走行方向に両端の谷より垂線を下し、それらの垂線の間隔をとり、振幅は、波の頂点より紙の走行方向に垂線を下し、これと波の両端の谷と谷とを結ぶ直線との交点を求め、この交点と頂点との距離をもって波の振幅とした。ただし、振幅の計測で2.0mm 未満の波は

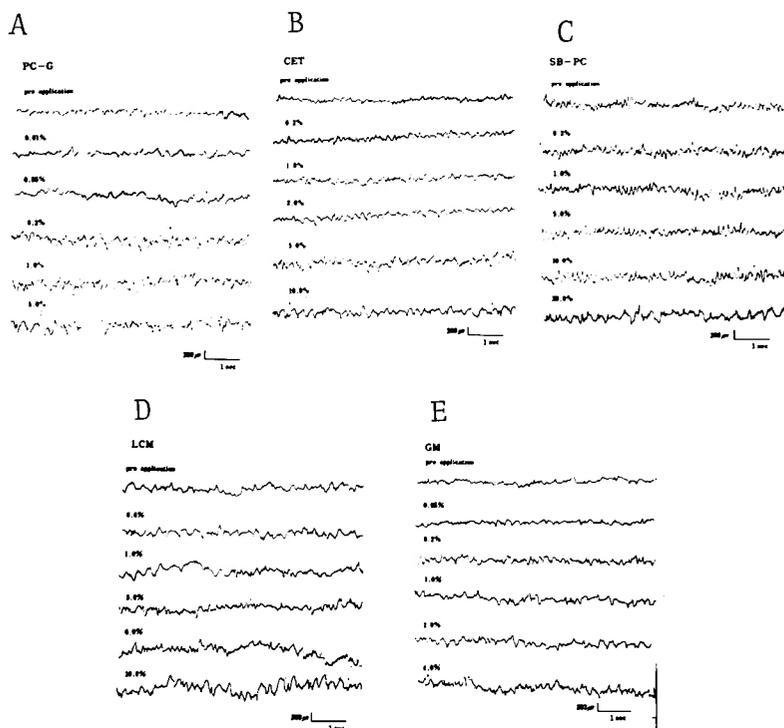


Fig. 1. Electroencephalogram on cortical Application of Antibiotics.

捨てて計算から除外した。

また、重畳波の場合は、谷と谷とを結ぶあらゆる可能性を考慮して、その中で徐波では 2.0mm (計測の際に) 以上、 α 波および β 波の場合には 1.0mm (計測の際に) 以上のものを採り、捨てた場合には、基底となっている波に、捨てた波の振幅を加えたものとした。

なお、実験では脳波記録にあたり、脳波計の較正電圧を 200 μ V 7 mm とした。

2. 実験成績

1) Penicillin-G (PC-G)

脳波所見 (Fig. 1-A)

PC-G 貼付前には種々の周波数の波が混在し、とくに α と β 波が多い。しばしば θ 波が混入し、また δ 波が出現する。0.01% PC-G 貼付では、より θ 波が目立つようになり、また振幅の高低が著しく、波の連続性も不整となる。0.05% では、0.01% とほぼ同様の所見が続くが、早くも鋭波が出現する。0.2% では速波に鋭さを伴うようになり、しば

しば small spike と呼ばれる様な孤立した小さな spike 様波形を呈する。1.0% では波の連続性が著しく不整となり、鋭波が頻回に出現すると共に高振幅の spike も散在する。5.0% では spike がますます高振幅となり、徐波とくに δ 波の出現が目立つ。

脳波分析 (Fig. 2)

PC-G 貼付前では、周波数ヒストグラムで最大ピークが 5 Hz にあり、ついで 6・10 Hz の順に高値を示す。最大振幅は 4・5 Hz にあり、平均振幅のピークは 2 Hz にある (Fig. 2-A)。0.01% では周波数の最大値は 7 Hz で、ついで 9 Hz となる。最大振幅は 3 Hz にあり、平均振幅も 3 Hz がもっとも高値を示している (Fig. 2-B)。0.05% では周波数の最大ピークは 10 Hz、次に 9 Hz となる。最大振幅は 10・13・15 Hz が同じ値でもっとも高い。平均振幅は、4 Hz と 15 Hz がもっとも高値を示す (Fig. 2-C)。0.2% となると、周波数では 10 Hz が著しい高値を示し、ついで 13 Hz がこれに続く。最大振幅は 4・5・6・8・10 Hz が揃って高値を示している。平均振幅は 5 Hz にピークがあ

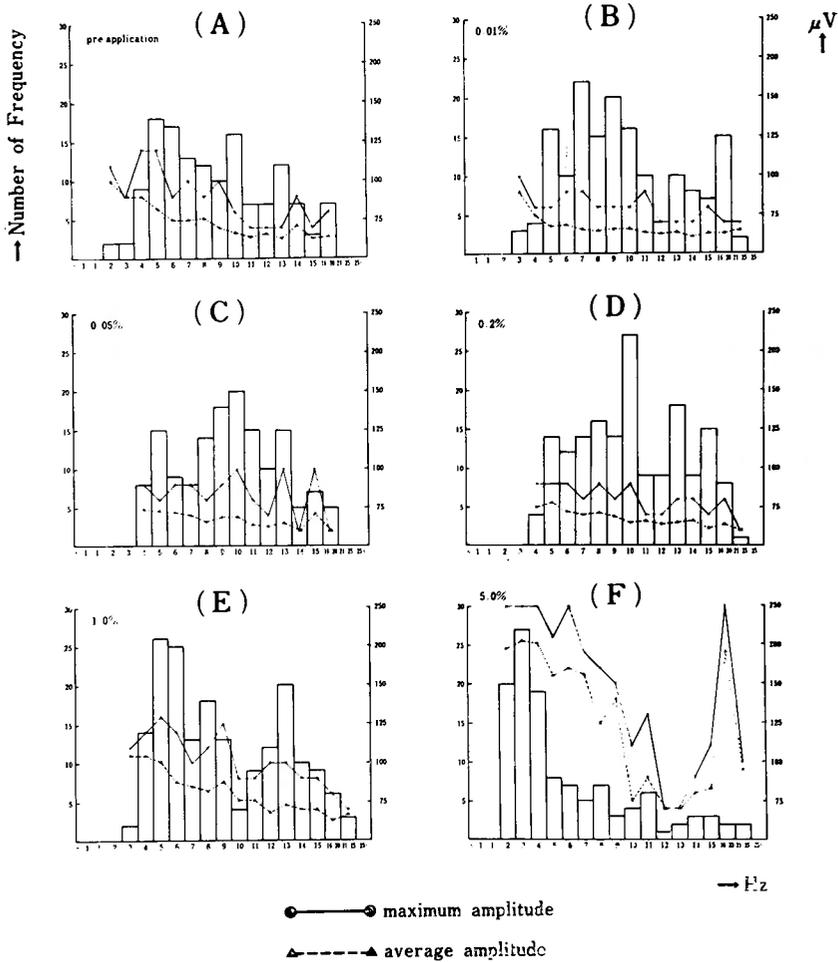


Fig. 2. PC-G Frequency Histogram.

る (Fig. 2-D). 1.0%では 5 Hz に最大周波数があり、一寸下って 6 Hz も高値を示している (Fig. 2-E). 5.0%となると、周波数では 3 Hz が著しいピークを示し、最大振幅は 2・3・4・6 と 16~20 周波数帯がそろって著しい高値を示している。平均振幅も 3 Hz がもっとも高く、ついで 4・16~20・2 Hz の順に高値である (Fig. 2-F).

これらの分析値中、周波数を delta・theta・alpha・beta の 4 帯域に分けて濃度の順に追跡すると、alpha 波の途中よりの漸減が目をはひくが、最も著明な変化は delta 波にみられ、5.0%で大量の delta 波の発生が示されている (Fig. 7-A).

2) Cephalothin (CET)

脳波所見 (Fig. 1-B)

CET 貼付前には alpha 波と beta 波が目立つが、theta 波は散在性または間歇性に出現している。高振幅の波は全く出現しない。0.2%では貼付前と全く変わらない所見である。1.0%となると、beta 波の出現が多くなり、beta 波に鋭さが加わるとともに、small spike が孤立性・散在性にみられる。2.0%では 1.0%とは同じで small spike も出現するが、theta 帯域波がときおり連続して 1 秒間位出現する。5.0%では振幅が全体的に増加するとともに、波の連続性もいよいよ不整となり、同時にはっきりとした散在性 spike をみとめる。10.0%となると著しく高振幅の棘波が頻回に出現する。

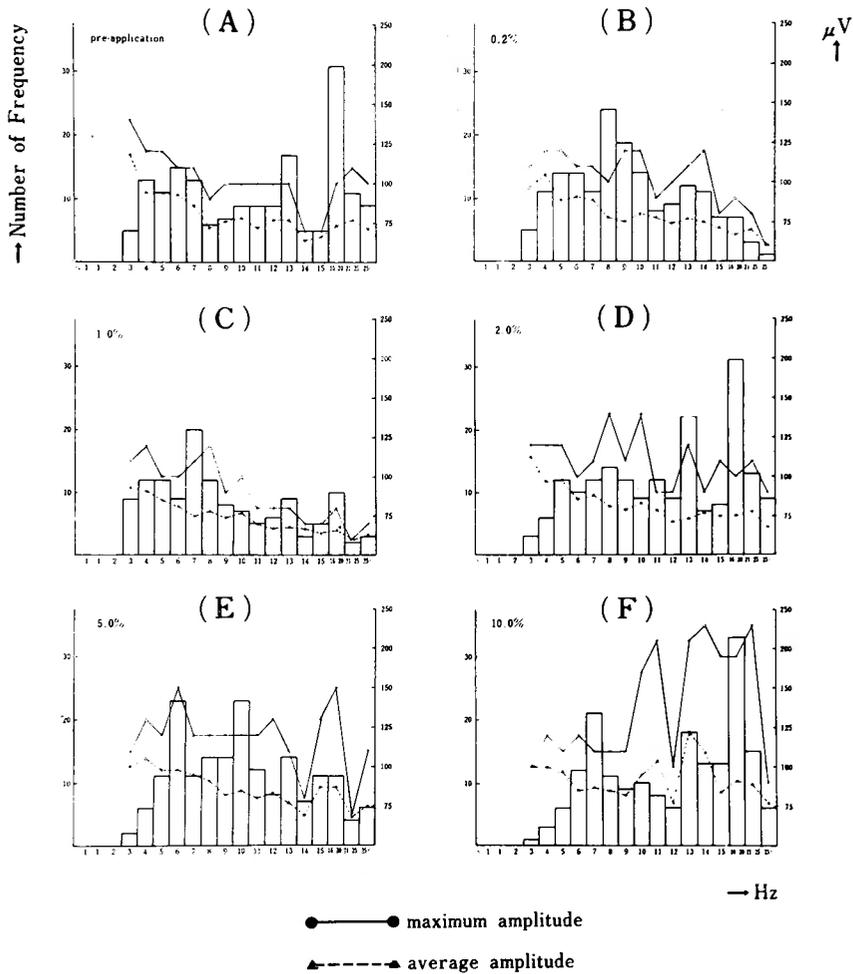


Fig. 3. CET : Frequency Histogram.

脳波分析 (Fig. 3)

貼付前の周波数ヒストグラムは、16~20Hz に最大ピークがある。最大振幅・平均振幅ともに 3 Hz が高値を示している (Fig. 3-A)。0.2%貼付で、周波数の最大値は 8 Hz にある。最大振幅は 4・5・9・10・14 Hz が同じピークである。平均振幅は 3 Hz がもっとも高値を示している (Fig. 3-B)。1.0%となると周波数は 7 Hz が最大ピークを示す。最大振幅は 4 と 8 Hz である。平均振幅は 3 Hz がもっとも高い (Fig. 3-C)。2.0%では周波数の最大ピークは 16~20Hz にあり、最大振幅のピークは 8 と 10 Hz が共に同じ高値を示す。平均振幅は 3 Hz がもっとも高い (Fig. 3-D)。5.0%では周波数は 6・10 Hz がともに最大ピークを示して

いる。最大振幅は 6・16~20Hz にピークがある。平均振幅は 4 Hz がもっとも高値である (Fig. 3-E)。10.0%となると 16~20Hz 周波数帯が最大ピークを示す。最大振幅は 21~25Hz 帯と 14 Hz にピークがある。平均振幅は 13 Hz である (Fig. 3-F)。

これらの分析値の中から周波数をとり上げ、4 帯域に分けて追跡すると、beta 帯域波が漸増し遂には急カーブを描いて増加する。これに対し、alpha 波は高濃度では減少をきたす (Fig. 7-B)。

3) Sulbenicillin (SB-PC)

脳波所見 (Fig. 1-C)

SB-PC 貼付前は alpha 波と theta 波が主体を成しており、これに beta 波が混入する形をとっており、

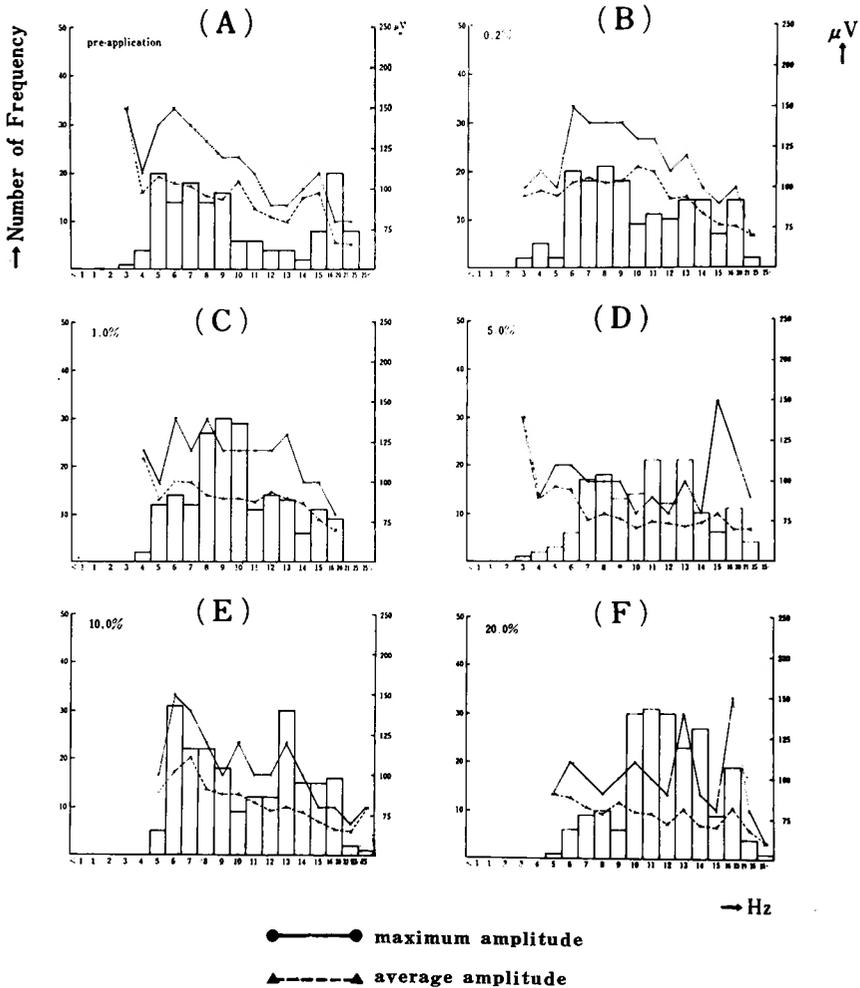


Fig. 4. SB-PC : Frequency Histogram.

振幅の連続性はやや良好である。0.2%では、振幅の連続性の不整化とともに、鋭波が孤立性にやゝ頻回に出現する様になる。基礎波は alpha 波が主である。1.0%では0.2%とほとんど変わらないが、全般性に振幅の増大がみられる。5.0%となると各周波数帯、とくに alpha, beta 波に鋭さを伴うものが増加してくる。孤立性の鋭波もしばしば出現する。10.0%では、波の連続性の不整化と theta 波の出現が目立つが、稀に spike の出現をみとめる。20.0%では、波の連続性はいいよ不整化するとともに spike がしばしば出現する様になる。

脳波分析 (Fig. 4)

SB-PC 貼付前には、周波数のピークは 5・16~20Hz 帯にある。最大振幅は、6 Hz と 3 Hz である (Fig. 4-A)。0.2%貼付では、8 Hz が最大ピークを示し、少しの差で 6 Hz がつづいている。最大振幅は 6 Hz がピークで、平均振幅は著明に高いものがなく、10 Hz にピークがある (Fig. 4-B)。1.0%では 9 Hz に周波数の最大値があり、続いてわずかの差で 10 Hz, 8 Hz の順となる。最大振幅は 6・8 Hz にピークがあり、平均振幅は 4 Hz が最大値を示している (Fig. 4-C)。5.0%では 11 Hz と 13 Hz に周波数のピークがあるが、他の周波数に比してそれ程高い値を示さない。最大振幅は 15 Hz にピークがあり、平均振幅は 3 Hz にある

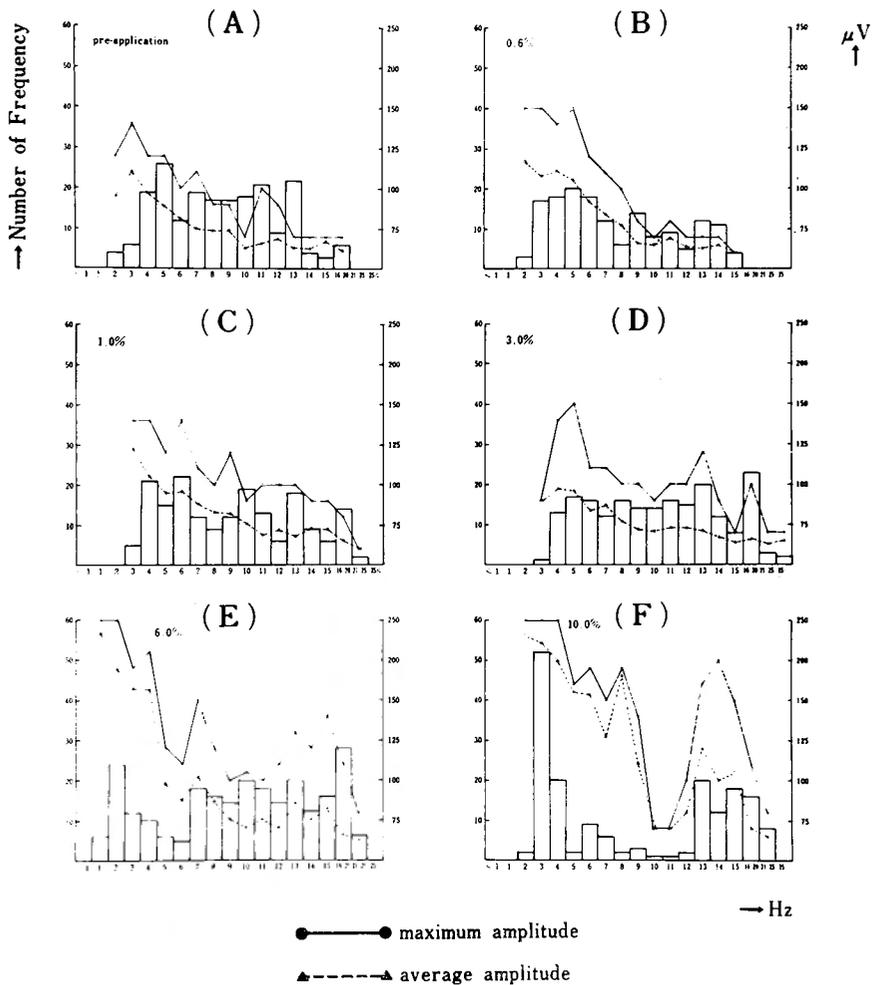


Fig. 5. LCM : Frequency Histogram.

(Fig. 4-D). 10.0%では6Hzに周波数のピークがあり、次いで13Hzとなる。最大振幅は6Hzが最も高値である。平均振幅は7Hzにそのピークがある (Fig. 4-E)。20.0%では、周波数で11Hzがもっとも高値を示すが、少しの差で10, 12Hzがこれに続く。最大振幅は16~20Hz帯に最大ピークがあり、平均振幅は5Hzがもっとも高い (Fig. 4-F)。

これらの分析値中から周波数をとり上げ、4帯域に分けて追跡すると、alpha波の1.0%よりの漸減と、beta波とtheta波の途中よりの増加がみられる (Fig. 7-C)。

4) Lincomycin (LCM)

脳波所見 (Fig. 1-D)

LCM貼付前よりtheta波が多く出現し、alpha、beta波を混じ連続性も不整である。0.6%貼付により、徐波の振幅の増大が生じた。鋭波は出現しない。1.0%も0.6%とほとんど同じ所見である。3.0%となると、徐波の出現が減少するとともに、beta波やalpha波に鋭さを伴うことが多くなり、しばしば孤立性鋭波をみとめる。6.0%ではdelta波の散在性出現と鋭波、spikeの出現がみられる。10.0%では、alpha帯域波は減少し、delta波に鋭波またはspikeが混在する様になる。

脳波分析 (Fig. 5)

LCM貼付前の周波数の最大ピークは5Hzにあり、ついで13Hzである。最大振幅と平均振幅のピークは

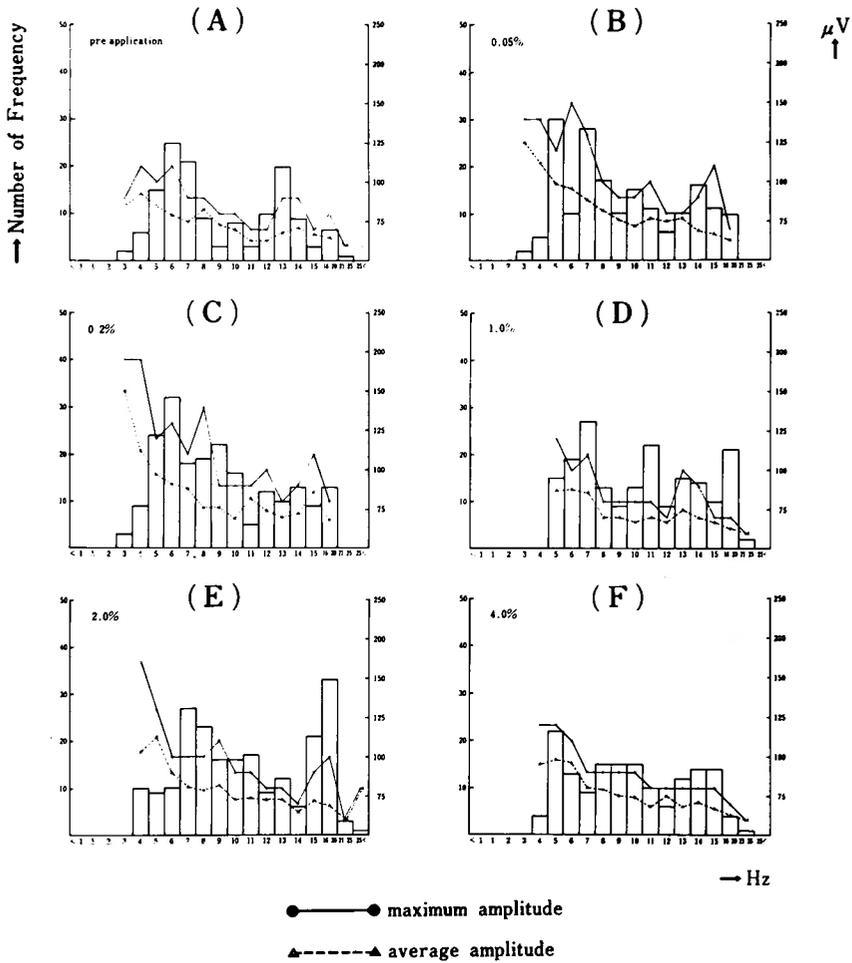


Fig. 6. GM : Frequency Histogram.

3Hz にある (Fig. 5-A). 0.6%貼付では、5Hz に周波数の最大ピークがあるが、少しの差で 4, 6, 3Hz も高値を示す。最大振幅のピークは 2, 3, 5Hz の3者が同じ高値である (Fig. 5-B)。1.0%では 6Hz が周波数の最大値を、次に 4Hz が高値を示す。最大振幅は、3, 4, 6Hz で、平均振幅は 3Hz がもっとも高い (Fig. 5-C)。3.0%では、周波数をみると 16~20Hz 周波数帯が最大ピークを示す。最大振幅は 5Hz が、平均振幅では 4Hz が最大ピークを示すが、平均振幅で 5Hz との差は僅かである (Fig. 5-D)。6.0%での、周波数の最大ピークは 16~20Hz 周波数帯にある。最大振幅は 1Hz と 2Hz とが最大ピークを示し、平均

振幅では 1Hz がもっとも高い (Fig. 5-E)。10.0%では、周波数で 3Hz が著しい高値を示し、最大振幅は 2, 3, 4Hz とともに最大ピークを形成している。平均振幅は 2Hz がもっとも高い値を示した (Fig. 5-F)。

これらの分析結果中、周波数を 4 帯域に分けて追跡してみると、beta 波、delta 波の増加と theta 波の減少が判るが、delta 波の途中からの急増と alpha 波の最高濃度での著しい減少が目立つ (Fig. 7-D)。

5) Gentamicin (GM)

脳波所見 (Fig. 1-E)

GM 貼付前の肉眼的所見では、alpha range で速い方の周波数の波が主になっており、これに theta range

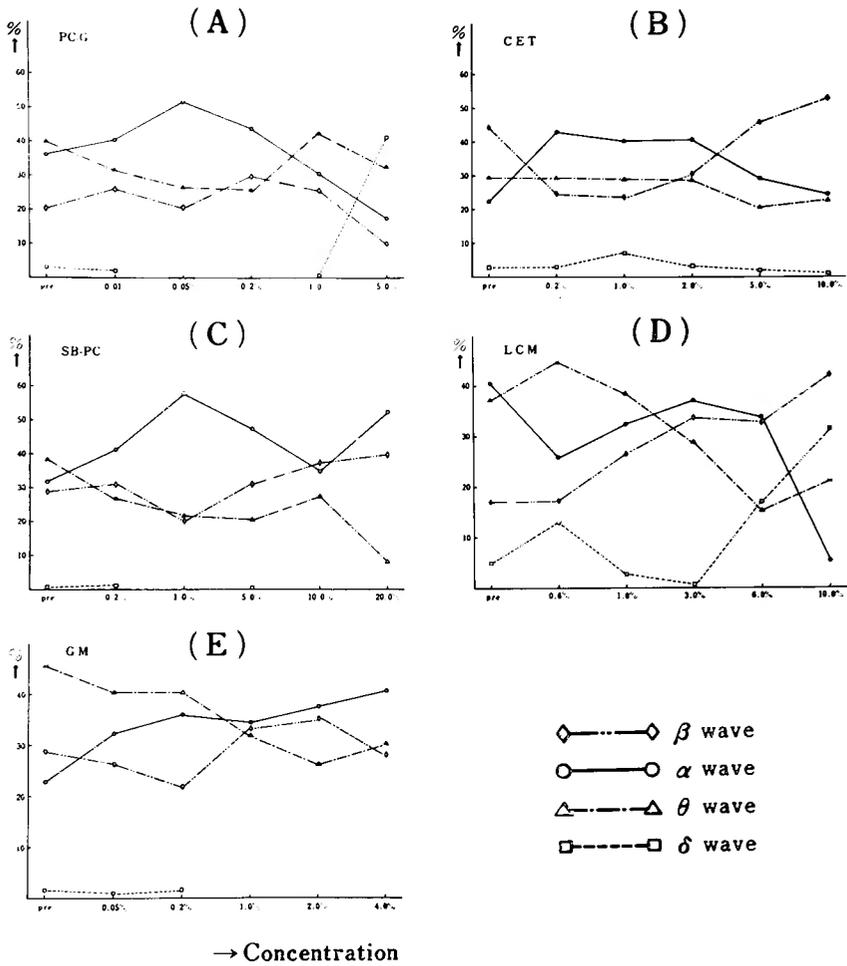


Fig. 7. Incidence of Frequency.

波が散在性に混入している。振幅の不整はときに出現するのみである。0.05%貼付後には、theta 波の増加と振幅の軽度増大が主となっている。0.2%となると、theta 波の出現率の増大とともに振幅も増大し、theta 波に速波が重畳することもある。1.0%となると beta 波や alpha 波は、theta range におきかえられ、ほとんど theta 波のみとなる部分が出現する様になるが、一方、ほとんど 0.2%と変りない様な部分も存在する。2.0%では、theta 波がしばしば遅い周波数を示す様になり、ときには短時間連続し群波様に出現する。その他の場合には、alpha 波、beta 波が混合している。4.0%では、ほとんどの alpha 波、beta 波に鋭さを伴う様になるが、spike は全く出現しない。

脳波分析 (Fig. 6)

周波数ヒストグラムをみると、貼付前では 6 Hz にピークがあり、7, 13, 5 Hz の順に出現率が高い。最大振幅は 4 Hz と 6 Hz に、平均振幅は 4 Hz にピークがある (Fig. 6-A)。0.05%では、6 Hz に周波数ヒストグラムの最大ピークがあり、次いで 5 Hz, 9 Hz の順となる。最大振幅は 3, 4 Hz に最大ピークがあるが、平均振幅では 3 Hz が最も高い (Fig. 6-B)。0.2%では、5 Hz に周波数の最大ピークがあるが、7 Hz がこれに続いている。最大振幅は 6 Hz が、平均振幅は 3 Hz がもっとも高値を示す (Fig. 6-C)。1.0%では、周波数は 7 Hz に最大ピークがあるが、平均振幅は 6・5・7 Hz がほぼ同じ高値を示す (Fig. 6-D)。2.0%と

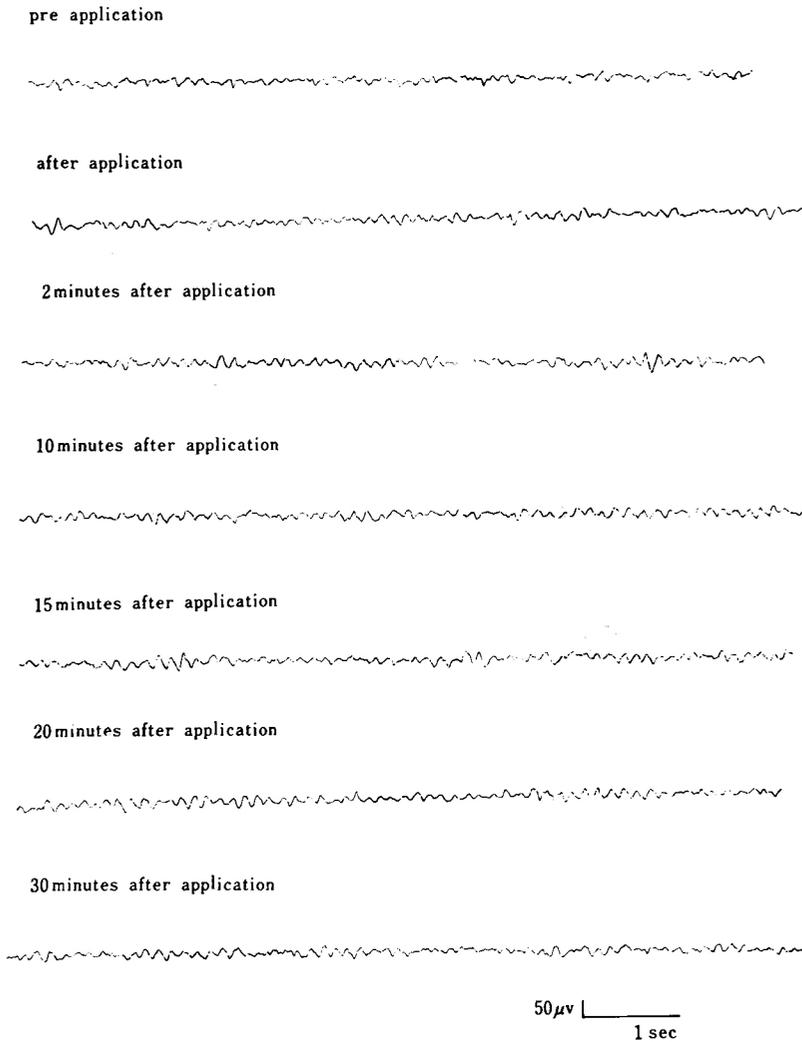


Fig. 8. Electroencephalogram : Cortical Application of Gentamicin 10mg for Human Brain.

なると周波数で 16~20Hz 帯域が最大ピークを示す。しかし、最高振幅は 4 Hz が、平均振幅は 5 Hz が最も高い値である (Fig. 6-E)。4.0%では周波数で 5Hz が最大値を示すが、他の周波数に比して著しい高値ではない。最大振幅は 4・5 Hz に、平均振幅は 5・4・6 Hz がほぼ等しい値で高値を示す (Fig. 6-F)。

これらの分析値のうち、周波数をとり上げて 4 帯域に分けて濃度順に追ってみると、alpha 波は漸増の傾向を示すのに対し、theta 波はほぼ漸減している。beta 波は増加しているが僅かである (Fig. 7-E)。

3. 臨床的研究

1. 対象および方法

脳挫傷をふくむ開放性頭部外傷で、手術適応となった症例のうち、感染の可能性の極めて強い症例 11 例で、23才より59才に至る男性 9 名、女性 2 名を対象とした。

各症例とも、手術終了直前に硬膜下に細いシリコンチューブを挿入留置し、手術終了後に、感染予防を目的として、これより Gentamicin 10mg を注入して、経時的に脳波記録を行った。記録時間は、8 症例が注

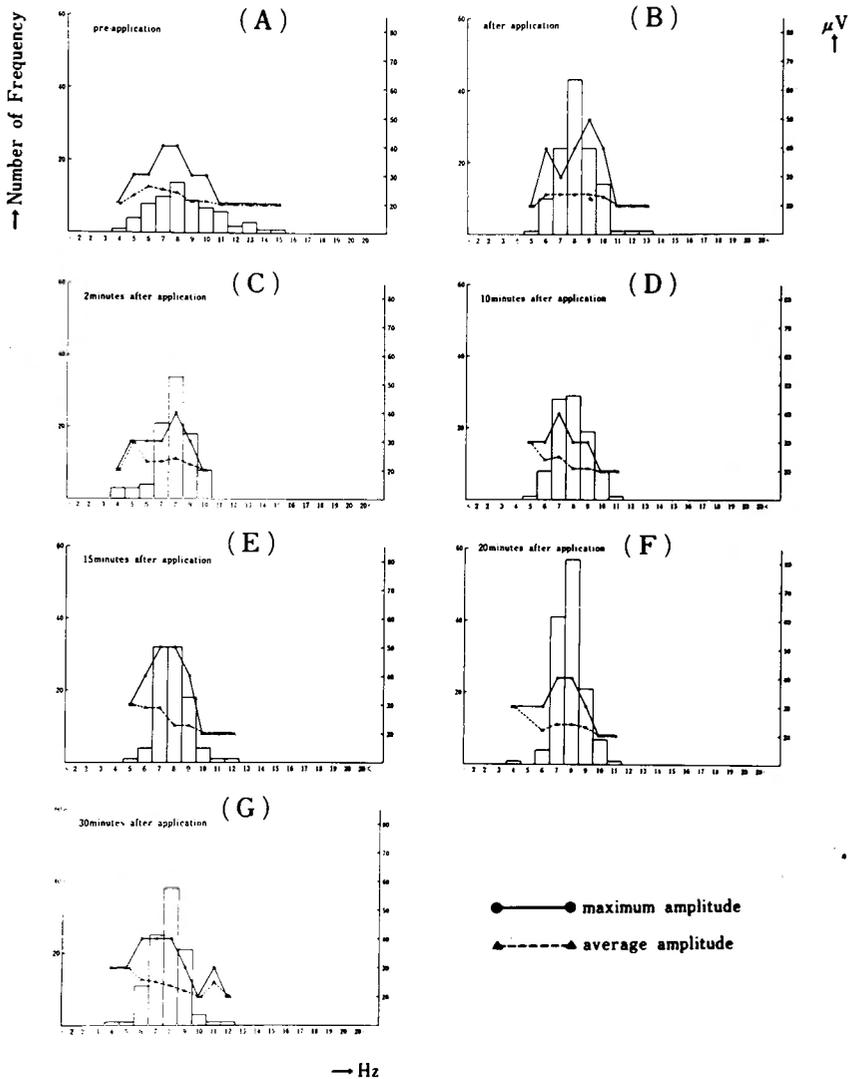


Fig. 9. Gentamicin 10mg : Frequency Histogram.

入後30分間, 2症例が60分間, 1症例が120分間である。脳波記録には, 日本光電製13チャンネル脳波計を用い, この場合の較正電圧を $50\mu\text{v}$ 5 mm とした。また, 記録された脳波の分析には, 実験的研究の場合と同様に, 藤森の用手的分析法 (ヒストグラム法)¹⁰⁾を1部変更したものをを用いた。

2. 臨床成績

Fig. 8の脳波は, 右頭頂部の汚染した開放性陥没骨折で, 硬膜損傷を伴った48才男子の症例のものであ

る。術後, 感染防止の目的で, 手術中に硬膜下に挿入留置しておいた細いシリコンチューブより, Gentamicin (GM) 10mg を注入し, 経時的に記録した脳波のうち, 注入直上の右頭頂部電極から導出されたものである。

脳波所見 (Fig. 8)

GM 注入前の脳波は, $8.0\sim 7.0\text{Hz}$ で $30\mu\text{v}$ の振幅を有する波が, しばしばやゝ不良な連続性を伴って大量に出現する。GM 注入直後には周波数の変化は出

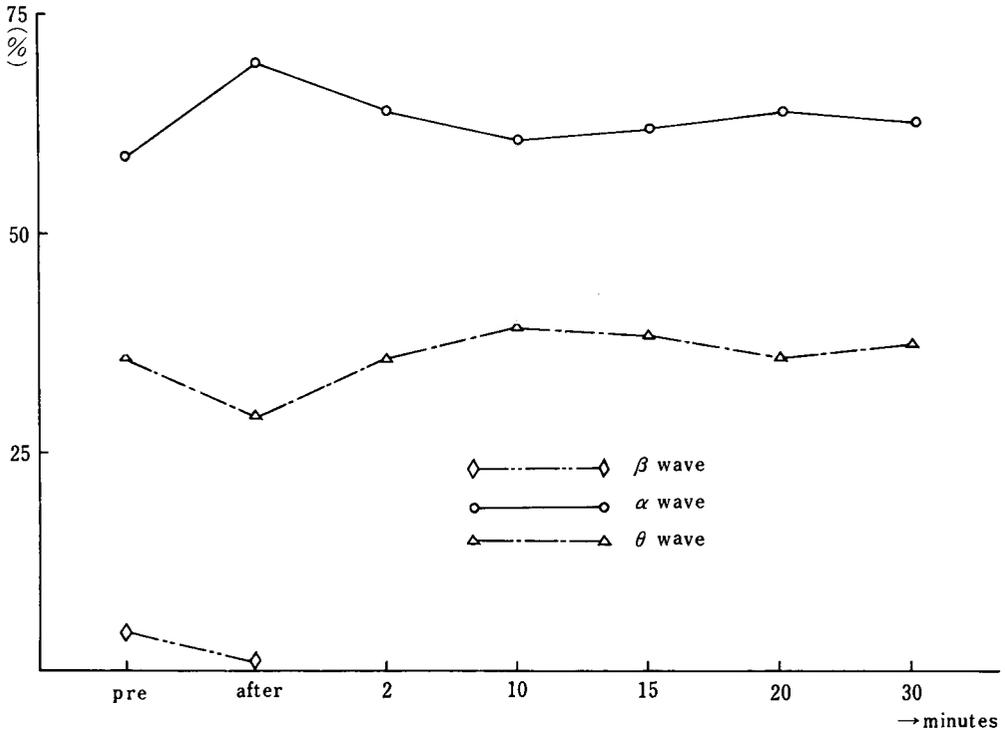


Fig. 10. Gentamicin 10 mg · Incidence of Frequency.

現しないが、7.0~8.0Hz 波の振幅が増大し、 $40\mu\text{v}$ となっている。

注入2分後には、7.0~8.0Hz 波の出現率もやゝ増加する。10分後、15分後の脳波は肉眼的に2分後と周波数、振幅・連続性その他ほとんど変りがない。20分後になると、7.0~8.0Hz 波の出現率の増加と全般性の振幅の増大が軽度に見られる。30分後には、7.0~8.0 Hz 波の出現率は減少している。

GM 投与による棘波や棘徐波の出現や、速波の増加などは全くみとめられない。また、群波も出現しない。

脳波分析 (Fig. 9)

GM 注入前の周波数は、8 Hz に最大ピークがある。最大振幅のピークは5・8・9 Hz の3ヶ所があり、平均振幅は5 Hz がもっとも高い (Fig. 9-A)。注入直後には、周波数ヒストグラムで8 Hz にピークがあり、最大振幅は9 Hz にあるが、平均振幅では著明なピークがみとめられず、6・7・8・9・10 Hz がほぼ同じピークで並んでいる (Fig. 9-B)。注入後2分となると、周波数では8 Hz に最大ピークがあり、最

大振幅は8 Hz、平均振幅では5 Hz にそれぞれピークがある (Fig. 9-C)。10分後では、周波数は8 Hz、これに少差で7 Hz が続いている。最大振幅は7 Hz に、平均振幅では5 Hz にピークがある (Fig. 9-D)。15分後の周波数では7・8 Hz が同じ値で最大ピークが並び、最大振幅も7・8 Hz である。平均振幅は5 Hz が最大であるが、次いで6・7 Hz となっている (Fig. 9-E)。20分後には、周波数では8 Hz が著しく高い値を示している。最大振幅は7・8 Hz が、平均振幅では4 Hz が最大値を示す (Fig. 9-F)。30分後では、周波数で8 Hz が最大ピークを示し、最大振幅では6・7・8 Hz が同じ値でピークを形成している。平均振幅は4・5 Hz が最大値を示している (Fig. 9-G)。

これらの分析値から、周波数を4つの帯域に分けてとり出し、経過を追ってみると、GM 注入直後には、alpha 波が軽度の増加をきたすが、theta 波はやゝ減少する。その後は、ほぼ注入前の値に戻って、注入後30分まで続いている。beta 波は、注入直後を過ぎるとほとんど出現しなくなる (Fig. 10)。

4. 考 察

頭蓋内感染症に対する化学療法には、抗生剤の(1)全身投与法(静脈内注射・筋肉注射・経口投与)。(2)髄腔内投与法(側脳室内・大槽内・腰部くも膜下腔内)。(3)脳局所への直接投与法 等が考えられ、前二者については既に多数の報告がある。

全身投与に関しては、Blood-Brain-Barrier を介しての抗生剤の脳組織への移行が極めて不良で、Christy & Fishman は、その抗生剤側の因子として、血清蛋白との結合率・脂溶性・分子の大きさ及び pH などをおいている³⁾。Sanford の報告²⁸⁾では、全身投与された抗生剤の血液中と髄液中の濃度比は、正常髄膜の場合、血液より髄液への移行が比較的良好といわれる CP でも 1.5 : 1 であり、KM や TC のごとく全く移行しないものもある。髄膜に炎症のある場合には、Blood-Brain-Barrier が破壊されるために、血液から髄液への移行が良くなるが、この場合でも、その濃度比は、CP や CET の 1.4 : 1 から PL-B のごとく全く移行しないものもある。また、Kramer は、CP を除く他の薬剤の全身投与による平均脳内濃度が、血清中濃度の 1/7 ~ 1/56 と報告している¹⁵⁾。従って、全身的に大量に抗生剤が投与されても、脳組織へ移行し、それが MIC を満足する濃度に達しているかどうか不確定要素が強く、MIC を満足しない場合には、不感受性菌の増殖と、症状の増悪を考慮せねばならない。

抗生剤の髄腔内投与法は、全身投与法に比べて抗生剤の高い髄腔内濃度が得られることから、Rammell Kamp & Keefer の報告²⁷⁾以来、頭蓋内感染症、殊に、髄膜炎や脳室炎の治療法としてほぼ確立され、多くの良好な治療成績が報告されている。しかし、一方では中枢神経系に対する抗生剤による副作用に関する報告も多く、抗生剤の髄腔内投与によって、発熱²⁾²⁴⁾、嘔吐²⁾³⁴⁾、眼振¹³⁾¹⁹⁾、痙攣⁵⁾²²⁾、頂部硬直²¹⁾、後弓反張¹³⁾、言語障害⁹⁾、運動麻痺⁹⁾、くも膜炎⁶⁾、意識障害¹⁾²⁰⁾²⁹⁾、呼吸障害²⁹⁾などをきたし、更には死に至った報告¹⁷⁾¹⁸⁾も認められる。

また、髄腔内投与の際に、注入部位・抗生剤の種類によって、髄液中への拡散濃度に極めて大きな差がある。PC-G を腰部くも膜下腔へ注入した場合の大槽での最高濃度は 0.4 % との報告がある³²⁾。また、抗生剤を腰部くも膜下腔へ投与した場合に、大槽での最高濃度は、投与量濃度の $1.14 \pm 0.83\%$ であり、脳室内での最高濃度は更に低く、投与量濃度の $0.05 \pm 0.02\%$ との

報告¹³⁾¹⁴⁾もある。従って、抗生剤の髄腔内投与に際しては、MIC と共に、副作用をも考慮して、投与量・投与部位を決定しなければならない。

感染症においては、感染巣に対して、抗生剤を、安全に、かつ MIC を越えて満足する濃度で直接作用させることが、最も理想的であることは論議の余地が無い。これは、頭蓋内感染症においても、他の全身臓器の場合と同様であると思われる。

頭蓋内感染症に対して、髄液系を介さずに、直接抗生剤を注入または灌流する治療が行われる疾患としては、脳膿瘍および硬膜下膿瘍¹²⁾²³⁾があるが、これらの疾患は、いずれも被膜を形成しており、従って、実際には抗生剤の被膜内への注入および被膜内灌流であって、脳組織そのものへの直接的作用ではない。脳組織へ直接抗生剤を作用させた研究としては、Penicillin を用いての focal epilepsy に関する多くの発表があるが、これは Penicillin が他の薬剤に比して epileptic focus を確立し易いためと云われる¹⁶⁾²⁶⁾。

脳皮質に直接抗生剤を作用させて、その副作用について報告しているものには、PC については、Walker & Jonson³⁰⁾³¹⁾が、人、猿、犬、猫の脳皮質に作用させて、痙攣、脳波異常をみると、Pilcher & Meacham²⁵⁾が、犬の脳皮質内に注入して PC 450 IU 以上で痙攣と髄液中の細胞増多を認めたものがある。SM については、Walker³³⁾が、猿・猫の脳皮質に作用させて、1.25mg で 30% 以上に痙攣が起り、脳波異常があったことを報告している。そして、Walker らは、痙攣を起す濃度と臨床上必要な濃度との間には、かなり広い安全域があるはずだと記している³³⁾。もちろん、動物各種族間で、各抗生剤の種類及び濃度により、生物学的反応に閾値差があることは当然である。

本研究では、抗生剤を直接脳に作用させることが可能かどうか、可能ならば、その種類及び濃度はどうか等この安全域を確めるべく、犬の脳表に直接 PC-G、CET、SB-PC、LCM、GM の 5 種類の抗生剤を各濃度毎に作用させ、反応する脳波変化を分析した。Penicillin による focal epilepsy に関する実験的研究では、皮質内に抗生剤を注入している例が多い。そして、記録されている脳波に、最も早く spike が出現した報告⁷⁾は、注入 75 秒後であり、平均 10 分前後⁴⁾⁷⁾¹¹⁾である。したがって、この実験では、各濃度の sample を脳表に作用させていた時間を最長 15 分と間した。

脳波分析においての、特徴的な変化は、1) spike 又は spike & wave の出現、2) 鋭波の頻回の出現、3)

徐波の増加及びその高振幅化, 4) 速波の増加とその高振幅化, 5) 波の連続性的の変動などである。これらのうち、てんかんの診断の際の脳波所見で重要なものを挙げると、1) の連続的の出現が最も重要な所見であり、次にそれらの散発的出現、ついで 2) となる。1) のみ、または 1) 2) をひっくるめて epileptic discharge と呼ぶ。また、3) のうち徐波の高振幅群波が問題であり、1) ~3) までを paroxysmal discharge とよんでいる。焦点性 delta 波、全般性 delta 波、delta 波の出現頻度の増加も重要な所見と考えられる。これに比して、速波の増加およびその高振幅化や、波の連続性的の不整化などは、より minor sing と考えられる。

この様な点に留意して、各抗生剤による脳波変化をみると、この実験では、Penicillin-G (PC-G) を 0.01% から 5.0% までの濃度に分けて脳皮質に貼付しているが、0.01% (100IU/ml) の場合には振幅の高低と theta wave の増加程度である (Fig. 1-A, Fig. 2-A) が、0.05% (500IU/ml) では早くも sharp wave が出現 (Fig. 1-A) し、これ以上の濃度では、濃度の増すごとに spike の出現及びその高振幅化、delta wave の増加及びその高振幅化が著明となった (Fig. 1-A, Fig. 2)。実験では、Amelizol の静注が行われているが、このクラレ剤の使用が無ければ痙攣発作が必発したと考えられる。

Cephalothin (CET) を、実験的に動物の脳皮質に作用させた文献は見当らない。わずかに Cephalosporin 系薬剤のうち Cephaloridine (CER) 2.0mg を mice の脳皮質に注入し、痙攣についての Penicillinase としての効果を PC-G と比較し、毒性としての痙攣効果が PC-G と比べて小さいとの報告¹¹⁾があるにすぎない。本実験では、CET を 0.2% (2mg/ml) から 10% (100mg/ml) の濃度まで脳皮質に貼付し、脳波分析を行ったが、1% (10mg/ml) で small spike が出現し (Fig. 1-B)、濃度の増加につれて theta wave が増加し、更に beta wave 帯域の増加と高振幅化が著明となり (Fig. 1-B, Fig. 3)、10% では高振幅の spike が多発した (Fig. 1-B)。

Sulbenicillin (SB-PC) を、直接脳皮質に作用させた報告も見当らない。ここでは SB-PC を、0.2% (2mg/ml) から 20% (200mg/ml) までの 5 段階の濃度に分けて脳皮質に貼付した。0.2% で sharp wave が出現し (Fig. 1-C)、濃度の増加につれて、波の連続性的の不整化はますます増強し (Fig. 1-C)、10% 以

上の濃度では spike の出現及び徐波・速波の増加が著明となった (Fig. 1-C, Fig. 4)。

Lincomycin (LCM) についても脳皮質に注入または貼付した文献はみられない。この実験では、0.6% (6mg/ml) で徐波の増加及び振幅の増大がみられた (Fig. 5, Fig. 7-D)。3.0% (30mg/ml) で sharp wave の出現があり (Fig. 1-D)、これ以上の濃度になると delta 帯域の急増と高振幅化、spike の混在が著しく、クラレ剤の影響がなければ痙攣が起きたと考えられる (Fig. 5)。Gentamicin (GM) についても、脳皮質に直接作用させた報告は無い。ここでは、GM を 0.05% (0.5mg/ml) から 4.0% (40mg/ml) まで 5 段階の濃度に分けて脳皮質に貼付し、脳波を記録検討したが、0.05% から濃度の増加につれて徐波の振幅がやや増大し (Fig. 6)。また部分的に徐波の増量が認められた。4.0% では alpha wave, beta wave にやや鋭さがみられたが、全濃度をつうじて GM には鋭波や棘波の出現は認められなかった (Fig. 1-E)。

Walker らの報告では、Penicillin を脳皮質、特に運動領野に作用させて痙攣の起る閾値を、intracerebral injection の場合に、猿では 250~1,000 units とし、人間では 10,000~20,000 units であるとしている³⁰⁾。

本実験の脳波所見とその分析からは、これら 5 種類の抗生剤の脳波所見は、PC-G がもっとも著明であり、次いで、SB-PC, LCM, CET の順に脳波が軽度となる。GM は、全く sharp wave, spike などが出現せず、もっとも安定した所見を示した。脳皮質に直接作用させた場合、PC-G, CET, SB-PC, LCM は濃度の増加につれて、痙攣を必発すると考えられるが、低濃度であってもかなりの脳波異常が認められた。

したがって、この動物実験から、各抗生剤を脳皮質に直接作用させる安全限界を求めるとすれば、実際に各抗生剤を濾紙に吸着させた量が 0.1ml であるので、PC-G では 10IU, CET は 2.0mg, SB-PC と LCM は 1.0mg と推定される。GM については、濃度が増加しても、他の抗生剤ほどの著明な脳波変化は認められないが、ここでは、徐波が部分的に増加し、速波が増量する 1.0mg に安全限界があると考えた。ただし、人間の脳は、他の動物に比して、痙攣の閾値が高いと云われているので、人間では、この動物実験にて見出した安全限界よりも高いところに限界があるものと考えられる。

これをもとに、5 種類の抗生剤のうちで最も脳波変

化が少なく、且つ安全度が高いと推定された Gentamicin を 10mg 実際に臨床的研究に応用し、脳波的に検討した。Gentamicin 10mg を注入直後より、7～8 Hz の周波数の波が増加し (Fig. 9), alpha 波, theta 波帯域の振幅も増加するが、どの時間帯にも鋭波や棘波等の出現は全くみられず (Fig. 8)。極めて安定した脳波であり、GM 注入による影響は少ないと思われる。

GM 注入を行った他の10症例でも、ほぼ同様に、注入影響の少ない脳波所見で、この中には、脳波記録を GM 注入後120分まで継続し分析したものもあるが、明らかな変化はみられなかった。また、本症例を含めて、GM 注入による前庭機能障害や、先に記したごとき髄腔内投与に起因する副作用を呈した症例は1例も無く、脳波記録中も、それ以後も、臨床所見に変化は認められなかった。従って、成人の脳皮質に直接 Gentamicin を作用させる場合は、10mg 以内ならば、ほぼ安全であると考えられ、これらの実験的・臨床的研究の結果は、GM が神経系に対する障害の少ない薬剤であるとの Weiss らの報告³⁵⁾をも裏付けている。

5. 結 語

1. PC-G・CET・SB-PC・LCM 及び GM の5種類の抗生剤を、実験的に雑種成犬の脳皮質に直接作用させ、脳波記録を行って、これらの抗生剤の脳皮質に対する影響を検討した。

2. PC-G・CET・SB-PC・LCM は、その濃度の上昇と共に多彩な脳波変化を示し、これらの抗生剤のすべては、濃度の上昇により、最終的には spike や spike & wave を認めた。

3. 実験動物 (雑種成犬) の脳皮質に、これらの抗生剤を直接作用させる場合の安全限界は、脳波を示標とした場合、PC-G 10IU, CET 2.0mg, SB-PC, LCM は 1.0mg と考えられる。

4. GM は、他の抗生剤に比して脳皮質に対する影響は少なく、脳波変化も軽微であったが、実験動物の脳皮質に直接作用させる場合は、その安全限界を 1.0 mg と考えた。

5. GM 10mg を、実際に成人の脳に直接作用させて、経時的に脳波記録を行ったが、脳波変化は少なく、また、これに起因すると思われる臨床的な副作用の所見も全く認められず、その後の経過も良好であった。従って、GM 10mg 以内の脳皮質への影響は少なく、臨床的にも十分に応用可能である。

本論文の要旨は、第5回脳研究会総会において発表した。稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜った恩師粟津三郎教授、ならびに、本研究に適切な御指導・御助言をいただいた吉井信夫助教授に深甚なる感謝の意を表します。

また、終始御協力・御鞭撻をいただいた東邦大学第2外科・脳神経外科教室員各位、ならびに中央検査部第3部村山利安殿に厚く感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Appelbaum E, Nelson J, et al : The treatment of pneumococcal meningitis with penicillin. A study of 125 consecutive cases, with 73% recovery. *Am J Med sci* 218 : 260-264, 1949.
- 2) Cairns H, Duthie ES, et al . Intrathecal streptomycin in meningitis. Clinical trial in tuberculous, coliform and other infections. *Lancet* 2 : 153-155, 1946.
- 3) Christy NP, Fishman RA : Studies of the blood-cerebro-spinal fluid barrier to cortisol in the dog. *J Clin Invest* 40 : 1997-2006, 1961.
- 4) Collins RC : Metabolic response to focal penicillin seizures in rat . Spike discharge vs. afterdischarge. *J neurochemi* 27 : 1473-1482, 1976.
- 5) Drysdale CF, McIntosh DG, et al : Meningitis due to a penicillin-sensitive, sulphonamide-sensitive Pittmann b strain of H. influenzae : Recovery. *Brit Med J* 2 : 223-225, 1946.
- 6) Dumoff-Stanley E, Dowling HF, et al . The absorption into and distribution of penicillin in the cerebrospinal fluid. *J Clin invest* 25 : 87-93, 1946.
- 7) Edmonds HL : The effect of experimentally induced focal epilepsy on operant responding in the rat. *Epilepsia* 17 : 129-135, 1976.
- 8) Fishman RA : Blood-Brain and CSF Barriers to Penicillin and related organic acid. *Arch Neurol* 15 : 113-124, 1966.
- 9) Forrest AR . Neurological complications in cerebrospinal meningitis treated with penicillin. *Brit Med J* 2 : 805-806, 1945.
- 10) 藤森聞一, 若林勲 : 脳波の分析とその応用. 東京. 医学書院 pp 101-119, 1957.
- 11) Gerald MC, Massey J, et al : Comparative convulsant activity of various penicillins after intracerebral injection in mice. *J Pharm Pharmacol* 25 : 104-108, 1973.
- 12) 半田 肇, 端 和夫, 他 : 脳膿瘍. 硬膜下膿瘍, 髄膜炎 ——抗生物質の特殊な使い方——, 外科治療. 20 : 165-174, 1969.
- 13) 神田龍一 : 抗生剤の髄腔内投与に関する臨床的研究. *Neural Med Chin* 18 : 738-741, 1978.
- 14) 神田龍一 : 抗生剤の髄腔内投与に関する実験的研

- 究. *Neural Med Chin* **19** : 439-447, 1979.
- 15) Kramer PW, Griffith RS, et al : Antibiotic penetration of the brain : a comparative study. *J neurosurg* **31** : 295-302, 1969.
 - 16) Matsumoto H : Intra-cellular events during the activation of cortical epileptiform discharges. *EEG J* **17** : 294-307, 1964.
 - 17) Mathies AW, Wehle PF : Management of bacterial meningitis in Children. *Pediat Clin N Amer* **185-195**, 1968.
 - 18) Mckay RJ, Davis JAV, et al : Reaction to intrathecal streptomycin. *JAMA* **147** : 818-821, 1951.
 - 19) Murdoch J Mac, Speirs CF, et al : Clinical trial of cephaloridin a new broadspectrum antibiotic derived from cephalosporin C. *Br Med J* **2** : 1238-1240, 1964.
 - 20) Nemir RL, Israel J : Pnemococcic meningitis in infants and children. Combined therapy using penicillin and sulfonamide. *JAMA* **143** : 213-218, 1951.
 - 21) Neymann CA, Heilbrunn G, et al : Experiments in the treatment of dementia paralytica with penicillin. *J AMA* **128** : 433-434, 1945.
 - 22) 大熊晟夫, 田中千凱, 他 : 治療に難渋した感染性水頭症の1治験例. *外科診療* **13** : 1292-1297, 1971.
 - 23) 太田富雄, 端和夫, 他 : 脳膿瘍及び髄膜炎に対する抗生物質の特殊な使用方法. *外科診療* **21** : 107-112, 1969.
 - 24) Paine TE, Murray R, et al : Streptomycin in the treatment of certain gram-negative bacillus infections of the central nervous system. *Am J Med Sci* **213** : 676-785, 1947.
 - 25) Pilcher C, Meacham WF, et al : Epileptogenic effects of penicillin. An experimental study. *Arch Int Med* **79** : 465-472, 1947.
 - 26) Prince DA : Electrophysiology of "epileptic" neurons : Spike Generation. *EEGJ* **26** : 476-487, 1969.
 - 27) Rammelkamp CH & Keefer CS : The absorption, excretion and toxicity of penicillin administration of intrathecal injection. *Am J Med Sci* **205** : 342-350, 1943.
 - 28) Sanford JP : Pharmacology and modes of Action in relation to clinical antimicrobial therapy. *Clin Neurosurg* **14** : 211-226, 1967.
 - 29) Valergakis FEG, Hays DS, et al : Reactions following intracisternal use of streptomycin. *JAMA* **142** : 720-721, 1950.
 - 30) Walker AE, Johnson HC, et al : Penicillin convulsions. The convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. *Surg Gynecol & obst* **81** : 692-701, 1945.
 - 31) Walker AE, Johnson HC : Convulsive factor in commercial Penicillin. *Arch Surg* **50** : 69-73, 1945.
 - 32) Walker AE, & Johnson HC : Principles and practice of penicillin therapy in disease of the nervous system. *Ann Surg* **122** : 1125-1135, 1945.
 - 33) Walker AE, Johnson HC, et al : Convulsive effects of antibiotic agents on the cerebral cortex. *Science* **103** : 116, 1946.
 - 34) Weinstein L, Goldfield M, et al : A study of intrathecal chemotherapy in bacterial meningitis. *Med Clin North Amer* **37** : 1363-1378, 1953.
 - 35) Weiss MH, Kurzo T, et al : Antibiotic neurotoxicity Laboratory and clinical study. *J Neurosurg* **41** : 486-489, 1974.