

# Cefoperazone の髄液内濃度

## —1g 単回静注と 2g 単回静注との比較—

京都大学医学部脳神経外科学教室

石川 正恒, 半田 肇

〔原稿受付：昭和60年4月4日〕

### Concentration of Cefoperazone in the Cerebrospinal Fluid: Comparison with 1g and 2g One-shot Intravenous Injection

MASATSUNE ISHIKAWA and HAJIME HANDA

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Concentration of cefoperazone, a new semisynthetic cephalosporin, in the cerebrospinal fluid (CSF) was investigated one to three hours after 1 g or 2 g one shot intravenous injection in 26 neurosurgical patients. Most of them were subacute or chronic hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage.

In a group of 1 g one shot injection (N=12), CSF concentration of cefoperazone was  $0.80 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$  (mean  $\pm$  SD) at one hour,  $1.12 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$  at two hours and  $0.84 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$  at three hours. In the group of 2 g one-shot injection (N=14),  $2.03 \pm 0.78 \mu\text{g/ml}$  at one hour,  $3.31 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$  at two hours and  $2.39 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$  at three hours. Although statistical significance was not obtained, there was a clear tendency of higher concentration in the group of 2 g one-shot injection.

In about 50% of this group, CSF concentration was above the level of 75% MIC for staphylococcus aureus one to three hours after injection. Further, in less than one third of this group, it was above the level of 75% MIC for pseudomonas aeruginosa.

Thus, present data suggest the usefulness of 2 g one-shot intravenous injection for obtaining high CSF concentration of cefoperazone, even in cases of relatively mild disruption of blood-brain barrier.

Key words: Antibiotics, Cefoperazone, CSF concentration, Blood-brain barrier, Therapy.

索引語：抗生物質，セフォペラゾン，髄液内濃度，脳血液関門，投与方法。

Address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606.

目 的

抗生物質の髄液内移行に関しては既に多くの報告があるが、近年第三世代のセフェム系として我が国で開発された Cefoperazone (略名 CPZ; 市販名 Cefobid) についての報告はまだまだ数少ない。今回我々はこの CPZ の全身投与による髄液内濃度を上昇させる事を目的として、本剤の 1g 単回静脈内投与と 2g 単回静脈内投与における髄液内濃度の比較検討を行なった。

方 法

対象は交通性水頭症をきたした26症例で、そのうち20例が破裂脳動脈瘤によるもので、残り6例の内訳はクモ膜嚢腫2例、脳出血1例、外傷性クモ膜下出血1例、術後髄液漏2例であった。髄液の採取は腰椎穿刺または腰部髄液腔留置カテーテルより約 1ml 採取し

た。CPZ は 1g または 2g を生食水 20 ml に溶解し、約 5分かけてゆっくりと静脈内に投与した。髄液を採取した時間は投与後 1時間、2時間、または 3時間とし、2回以上採取し得たのは13例であった。約2/3の例では血液も同時に採取した。

測定は E. Coli NIHJ を試験菌とする bioassay によった。検定は F 検定が等分散の場合には Student's T test を、また等分散でない場合には Welch's T test を用いた。

結 果

1g 投与群 (N=2) の 1時間値、2時間値はともに <0.5 μg/ml から 2.25 μg/ml、3時間では <0.5 μg/ml から 1.5 μg/ml であった。一方、2g 投与群 (N=14) では 1時間で <0.5 μg/ml から 4.55 μg/ml、2時間では <0.5 μg/ml から 8.5 μg/ml、3時間では 0.5

表 1 CPZ 静注例における髄液内濃度及び血中濃度

| 症例 | 診 断 名          | 投与量 | 髄液 1 | 髄液 2 | 髄液 3 | 血液 1 | 血液 2 | 血液 3 |
|----|----------------|-----|------|------|------|------|------|------|
| 1  | Aneurysm       | 1g  | 1.35 | 1.85 | 1.25 | 67.6 | 39.0 | 32.5 |
| 2  | Aneurysm       | 1g  | 1.20 | 2.25 | 1.10 |      |      |      |
| 3  | Aneurysm       | 1g  | 3    | 1.9  | 1.5  | 48.0 | 35.0 | 22.0 |
| 4  | Aneurysm       | 1g  | <0.5 |      | 0.64 |      |      |      |
| 5  | Hematoma       | 1g  | <0.5 | <0.5 | <0.5 | 46.7 | 28.1 | 25.3 |
| 6  | Arachnoid cyst | 1g  | <0.5 |      |      |      |      |      |
| 7  | Aneurysm       | 1g  | 0.81 |      |      |      |      |      |
| 8  | Aneurysm       | 1g  | <0.5 |      |      |      |      |      |
| 9  | Aneurysm       | 1g  |      | <0.5 |      |      |      |      |
| 10 | Aneurysm       | 1g  |      | 1.1  |      |      |      |      |
| 11 | Aneurysm       | 1g  |      |      | 0.57 |      |      |      |
| 12 | Liquorrhea     | 1g  |      | 0.73 |      |      | 61   |      |
| 13 | Aneurysm       | 2g  | 4.55 | 6.25 | 7.25 |      | 94   | 76   |
| 14 | Aneurysm       | 2g  |      | 8.5  | 5.75 |      |      |      |
| 15 | Aneurysm       | 2g  | 2.9  | 1.7  | 0.93 | 55.0 | 45.0 | 28.5 |
| 16 | Aneurysm       | 2g  | 0.5  | 0.5  | 0.5  | 84.7 | 72.7 | 40.5 |
| 17 | Aneurysm       | 2g  | 0.6  |      |      | 72.3 | 46.7 | 36.8 |
| 18 | Aneurysm       | 2g  |      | <0.5 | 1.2  |      |      |      |
| 19 | Traumatic SAH  | 2g  | 3.6  | 3.0  |      | 76   | 34.6 |      |
| 20 | Aneurysm       | 2g  | 0.5  | 0.6  | 1.1  | 69.9 | 29.8 | 0.8  |
| 21 | Liquorrhea     | 2g  |      |      | 2.3  |      |      | 68   |
| 22 | Aneurysm       | 2g  |      |      | 0.68 |      |      | 60   |
| 23 | Arachnoid cyst | 2g  |      | 5.75 |      |      |      |      |
| 24 | Aneurysm       | 2g  |      |      | 0.69 |      |      | 42   |
| 25 | Aneurysm       | 2g  |      | 3.5  |      |      | 67.0 |      |
| 26 | Aneurysm       | 2g  |      |      | 3.5  |      |      | 67.0 |

髄液 1, 2, 3: CPZ 投与 1時間, 2時間, 3時間後の髄液内濃度

血液 1, 2, 3: CPZ 投与 1時間, 2時間, 3時間後の血中濃度

Aneurysm: 脳動脈瘤; Hematoma: 脳内出血; Arachnoid cyst: クモ膜嚢腫; Traumatic SAH: 外傷性クモ膜下出血; Liquorrhea: 髄液漏

表2 CPZ 髄液内濃度(1g 投与と 2g 投与との比較)  
Cefobid 髄液内濃度  
(1g 投与と 2g 投与との比較)

| 投与量 | 時間  | 症例数 | 平均   | 標準誤差 | 有意差 |
|-----|-----|-----|------|------|-----|
| 1g  | 1時間 | 8   | 0.80 | 0.37 |     |
| 2g  | 1時間 | 6   | 2.03 | 0.78 | なし  |
| 1g  | 2時間 | 7   | 1.12 | 0.35 |     |
| 2g  | 2時間 | 9   | 3.31 | 0.99 | なし  |
| 1g  | 3時間 | 6   | 0.84 | 0.22 |     |
| 2g  | 3時間 | 10  | 2.39 | 0.75 | なし  |

μg/ml から 7.25 μg/ml であった (表1)。両群を比較すると (表2)、1時間では 1g 投与群 (N=8) は 0.80±0.37 μg/ml (平均±標準誤差)、2g 投与群 (N=6) は 2.03±0.78 μg/ml と 2g 投与群に高い傾向を認めしたが、Student's T test では 1.549 と有意差を得るには至らなかった。(0.5 μg/ml 以下の症例は便宜上 0 μg/ml として計算した。) 2時間でも 1g 投与群 (N=7) で 1.12±0.35 μg/ml、2g 投与群 (N=9) で 3.31±0.99/ml とやはり 2g 投与群に高い傾向を認めなかったものの Welch's T test では 2.091 と有意差を認めなかった。また、3時間では 1g 投与群 (N=6) は 0.84±0.22 μg/ml、2g 投与群 (N=12) は 2.39±0.75 μg/ml で、Welch's T test では 1.975 となり、同様に、有意差

を得るまでには至らなかった。

髄液濃度の 1 時間値、2 時間値、3 時間値のなかでは 2 時間値がもっとも高い傾向を認めたが、2g 投与群では 3 時間値の方が高い例もみられた。3 μg/ml 以上を示したのはくも膜下出血後の意識状態が不良な例が多かった。

2 時間値と 3 時間値より生物学的半減期を算出した症例は 5 例と僅かであるが、1g 投与群では 57 分と 180 分、2g 投与群では 66 分、105 分、198 分と症例によりかなりのばらつきを示した。

CPZ の主な髄膜炎起炎菌に対する MIC との関係を見てみると (図1)、Staphylococcus aureus の 75% MIC である 1.75 μg/ml を超えているものは 1g 投与群では 1 時間で 12.5%、2 時間で 57.1%、3 時間では 0% であったのに対して、2g 投与群では 1 時間で 50%、2 時間で 55.6%、3 時間では 40% と、2g 投与群に 75% MIC を超えている例が多かった。

また、緑膿菌の 75% MIC を超えていたのは 2g 投与群のみであり、2 時間で 9 例中 3 例、3 時間で 10 例中 2 例に 5.46 μg/ml 以上の髄液内濃度を示した。

血液から髄液への移行率をみてみると、1g 投与群は 3 症例しかないが、1 時間—3 時間でいずれも約 5%、2g 投与群 (12 症例) では 1 時間で平均 2.8%、2 時間で 4.2%、3 時間で 3.5% であった。

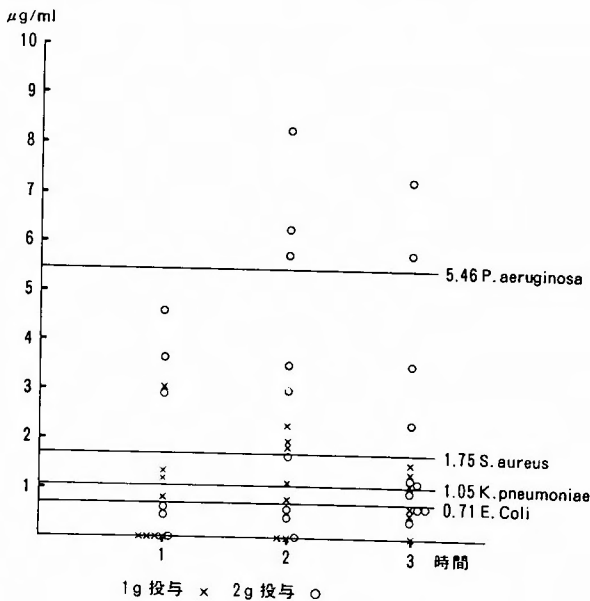


図1 CPZ 75% MIC レベルと髄液内濃度

## 考 察

抗生物質の髄液移行は1) 脂溶性, 2) 血清蛋白との結合度, 3) 分子量の大きさ, 4) pK (解離定数) などの要因によって著しく異なる<sup>9)</sup>が, 一般に抗生物質の髄液移行は脳血液関門のために他の臓器移行と比べて低く, 近年よく使用されるセフェム系抗生剤では脳血液関門が正常の場合髄液内濃度は 0.1 μg/ml 前後とされている<sup>9)</sup>. 近年好気性のグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌のみならず嫌気性菌にも有効なセフェム系抗生物質が開発され, 脳神経外科領域でもよく用いられるようになってきている. 今回用いた CPZ もその一つであるが, 本剤の髄液移行については高橋<sup>9)</sup>らは, くも膜下出血後の5症例における2g 単回静注後の髄液移行率を調べ, 移行率は症例によって1~10%と著しく異なり, くも膜下出血急性期例では高値を示すが, 慢性期例では低値であったと報告している. 一方, 豊永<sup>8)</sup>は小児髄膜炎において CPZ の髄液内濃度は 4.0~7.3 μg/ml で血中からの移行率は9~17%であったと報告している. 我々の26症例のほとんどがくも膜下出血慢性期例で高圧ないしは正常圧水頭症の症例で, 脳血液関門あるいは脳髄液関門の障害が比較的軽度と考えられた. このため髄液内濃度は2~3 g/ml 以下がほとんどであったが, 高値を示した症例は意識状態が不良であったり, CT にて脳梗塞を思わせる低吸収域を認める例が多く, 移行率も最高9.5%に達していた. 1g 投与群と2g 投与群との比較では統計的に有意差を得るまでには至らなかったが, 1時間値, 2時間値, 3時間値, のいずれも2g 投与群の方が高値を示していた. 清水<sup>4)</sup>は各種頭蓋内疾患で CPZ 2g 点滴静注を行ない, 髄液移行性について検討しているが, 投与後2時間についてみると, 脳髄液関門の破壊が極めて少ない例では平均 0.5 μg/ml, 脳髄液関門の破壊が局所的のみの例で平均 1.2 μg/ml としている. 我々のデータと比較してみると, 1g 投与群で平均 1.12 μg/ml, 2g 投与群で平均 3.31 μg/ml であり我々の症例の方が高値を示していた. 症例による差や投与法の差などがあり単純な比較はできないが, 我々の症例一特に2g 投与群一で高値が多いのは2g 単回静注による一過性の血中濃度上昇が髄液移行をより高めているのではないかと推論される. 狩野<sup>2)</sup>らは各種投与法を検討し, 髄液内濃度の最高値をえられたのは, 3分間静注, 1時間静注, 筋肉注の順であったと述べている.

このことは今回のデータともよく一致するが, 一方彼らは髄液内濃度の維持には1g 静注法がすぐれていたとしている. 髄膜炎の治療として用いる場合と予防的投薬とは投与法も当然異なり, また対象菌の MIC によっても異なるが, MIC が低い場合には点滴静注の方が好ましく, また MIC が高い場合には単回静注と点滴静注の併用がよいのではないかと考えられる. 脳血液関門の破壊の比較的少ないと考えられる症例を中心とした今回のデータで, 統計的には有意の差をみるには至らなかったものの, CPZ 2g 投与群で高い髄液内濃度を示す例が多くみられたことは臨床上有用な所見と考えられる.

## 結 論

- 1) 26症例において cefoperazone 単回静注を行ない, 投与後1~3時間での髄液内濃度および血中濃度の測定をおこなった.  
投与量による髄液内濃度の差をみるために1g 投与群 (N=12) と2g 投与群 (N=14) に分けた.
- 2) 1g 投与群では1時間 (N=8) で  $0.80 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$  (平均±標準誤差) 2時間 (N=7) で  $1.12 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$ , 3時間 (N=6) で  $0.84 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ , 2g 投与群では1時間 (N=6) で  $2.03 \pm 0.78 \mu\text{g/ml}$ , 2時間 (N=9) で  $3.31 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$ , 3時間 (N=10) で  $2.39 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$  であり, 統計的に有意差を得るには至らなかったが, 2g 投与群でより高い傾向を認めた. 2g 投与群では投与後1~3時間で約半数の例に黄色ブドウ球菌の75% MIC をこえる濃度を認め, また, 緑膿菌の75% MIC をこえる濃度を1/3以下の例で認めた.
- 3) 以上より, 脳血液関門障害の軽度な症例においても, cefoperazone の2g 単回静注で比較的高い髄液内濃度が得られ, 臨床上有用と考えられた.

## 謝 辞

cefoperazone 濃度測定を行なっていただいた台糖フアイザー株式会社, 品質管理部生物試験科に深謝いたします.

## References

- 1) Christy NP and Fishman RA: Studies of the blood cerebral fluid barriers to cortisol in the dog. J Clin Invest 40: 1977-2006, 1961.
- 2) 狩野光将, 大田治幸, 金城 孝, 伊藤 篤: Ce-

- phalodine および Cephalothin の髄液内移行に関する研究. 脳神経外科 **3** : 305-312, 1975.
- 3) Mitsuhashi S, Minami S, Matsubara N, Yotsuji A, Kurashige S: In vitro and in vivo antibacterial activity of cefoperazone. *Clinical Therapeutics* **3** special issue : 1-13, 1980.
  - 4) 清水 隆, 槽谷英俊, 喜多村孝一: Cefoperazone の髄液移行性について. *Today's Therapy* **1** : 5-10, 1984.
  - 5) 高橋慎一郎, 園部 真, 長嶺義秀, 久保田厚子, 池田秀敏: Cefoperazone (CPZ) の髄液中移行に関する検討. *基礎と臨床* **15** : 231-233, 1962.
  - 6) 豊永義清, 黒須義宇, 吉川博幸, 高橋孝行, 熊谷公明, 堀 誠: 小児科領域における Cefoperazone の基礎的, 臨床的研究. *The Japanese Journal of Antibiotics* **33** : 820-839, 1980.