（東女医大誌　第59巻　第6号
頁　551～555　平成元年6月）

原　著

髄液移行からみたlatamoxef sodiumの成人発症髄膜炎・髄膜脳炎における有用性の検討

大宮赤十字病院　神経内科
岡山（オカヤマ）　健次（ケンジ）・星野（ホシノ）　守利（モリトシ）・山本（ヤマモト）　健詞（ケンジ）
東京女子医科大学　脳神経センター神経内科
曽根（ソネ）　玲子（レイコ）・小林（コバヤシ）　逸郎（イツロウ）・丸山（マルヤマ）　勝一（ショウイチ）

（受付　平成元年2月10日）

Clinical Efficacy and Cerebrospinal Fluid Concentration of Latamoxef Sodium (LMOX) in Meningitis-Meningoencephalitis in Adults

Kenji OKAYAMA, Moritoshi HOSHINO and **Kenji YAMAMOTO**
Department of Neurology, Ohmiya Red Cross Hospital
Reiko SONE, Itsuro KOBAYASHI and **Shoichi MARUYAMA**
Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

We treated three cases of aseptic meningitis and one case each of herpes simplex encephalitis, influenza meningoencephalitis and acute purulent meningitis with latamoxef sodium (LMOX) and measured the concentrations of LMOX in the blood and in the cerebrospinal fluid. Our findings were as follows:

1. When the drip infusion of LMOX at 4 to 6 kg/day and taking 30 minutes to an hour was completed, the mean blood level of LMOX was 31.3 μg/dl.
2. The mean cerebrospinal fluid level of LMOX was 4.30 μg/dl.
3. The ratios of the cerebrospinal fluid levels to the serum levels varied from 15 to 62.5% with an average of 39%.
4. Examination of the relationships between the findings of cerebrospinal fluid and concentrations of LMOX therein indicated a statistically significant positive correlation with the quantity of protein, and a similar tendency with the cell counts but no paticular relationships with chloride or glucose.

These findings demonstratd that following systemic administraiton, LMOX was transferred to the cerebrospinal fluid at a relative high concentration and that an increase in the severity of the inflammation led to higher concentrations of LMOX in the cerebrospinal fluid, i.e. transfer suited to accomplishing the purpose of the drug.

緒　言

髄膜炎または髄膜脳炎の治療，予防において抗生剤の有効髄液濃度が必須であることが広く認められている．しかし抗生剤の髄液内移行に影響する因子は多様であり，また抗生剤の種類による問題もあり一定の評価が得られるまでに至っていない．小児と比較して，特に大人においては，それについて検討した報告は少ない．そこで我々は，髄膜炎または髄膜脳炎にlatamoxef sodium, Latamoxef（LMOX）を投与し，その血中，髄液中濃度を測定した．そして測定時の髄液所見との関連性についても検討した．

表1　症例

症例	Case	Year	Diagnosis	Prognosis	LMOX 投与量	CSF 採取時間(投与後)	検体採取日(投与後日数)	対血清比	併用薬
1	I.T.	39	Aseptic Meningitis	full recovery	4g/日	①30分 ②1時間	11日		
2	W.K.	63	Herpes Simplex Encephalitis	full recovery	4g/日	1時間	13日	30%	Ara-A Steroid
3	I.T.	54	Aseptic Meningitis	full recovery	4g/日	1.3時間	4日	18%	
4	T.S.	58	Influenza Meningoencephalitis	full recovery	4g/日	①4.5時間 ②1時間	3日 17日	20%	Steroid
5	S.M.	48	Acute Purulent Meningitis	full recovery	4g/日 6g/日 4g/日	①4時間 ②2時間 ③2時間	4日 6日 13日	③62.5%	ABPC
6	I.T.	36	Aseptic Meningitis	full recovery	3g/日	1時間	1日	15%	

対象ならびに方法

大宮赤十字病院神経内科において，昭和61年5月から，同年12月までの期間に入院した無菌性髄膜脳炎3例，herpes simplex encephalitis, influenza meningoencephalitis, 化膿性髄膜炎各々1例で計6例を対象とした(表1)．年齢は36歳より63歳まで（平均50歳）であった．方法としては，LMOX 3～6g/日を点滴静注し，その後30分より4.5時間（平均1.8時間）までに髄液を採取し測定した．なお検体採取日は投与後3日より13日までの間（平均8日）であり，血中濃度に関してはLMOX 静注終了時(30分から1時間後)に採血し，重層法により測定した．

結　果

1. LMOX(4～6g/日)を30分～1時間にかけて点滴静注し，その終了時(2～4g 注入後)の血中濃度は19.2～55.0μg/dl(平均31.3μg/dl)を示した．

2. 投与後平均1.8時間時の LMOX の髄液中濃度は0.32～9.96μg/dl(平均4.30μg/dl)を示した．

3. LMOX の血清濃度に対する髄液中濃度比（%）は15～62.5%で平均39%であった．

4. 疾患別にみると，血中濃度は，比較的一定の傾向を示したが髄液中移行濃度は個々の症例でかなりのばらつきが認められたが，acute purulent meningitis の移行が一番良かった．症状の重症度と髄液中移行濃度との関連性については，重症で，髄液所見の悪い例ほど移行率は良好な傾向であった．

表2　LMOX の髄液内濃度と髄液蛋白量と細胞数

No.	CSF conc (μg/ml)	CSF protein (mg/dl)	CSF leukocyte 個/3
1	① 1.46	15	63
	② 0.32	6	32
2	1.30	24	288
3	5.0	24	13
4	① 3.28	45	6
	② 1.66	35	9
5	① 9.40	116	14410
	② 9.96	190	802
	③ 12.0	98	304
6	3.0	27	16

①②③は3回測定したことを示す．

5. 髄液中の LMOX 濃度と髄液の蛋白量，細胞数値を症例ごとに表2に示した．LMOX 濃度と髄液蛋白との関連性については表3，上段に示した．髄液中蛋白量を3段階に分類すると蛋白量99mg/dl 以下では平均3.5μg/dl，蛋白量100～200mg/dl では9.7μg/dl を示した．蛋白量が多いほど髄液内濃度が高い傾向があった．髄液中 LMOX 濃度と髄液・細胞数との関連性については表3下段に示し，3段階に分類し表示した．99/3以下では2.5μg/dl，100/3～999/3では7.8μg/dl，1,000/3以上では9.4μg/dl であった．細胞数が多いほど髄液中 LMOX 濃度が高い傾向を示した．LMOX 濃度と髄液蛋白量との関連性については図1に示した．

表3　髄液蛋白とLMOX濃度(上段)と髄液細胞数とLMOX濃度(下段)

Correlation with CSF protein

CSF protein	N	CSF conc $\frac{\mu g/ml}{(mean \pm SD)}$
≦99	8	3.5±3.7
100～200	2	9.7
>200	0	—

Correlation with CSF leukocytes

CSF leukocytes	N	CSF conc $\frac{\mu g/ml}{(mean \pm SD)}$
≦99	6	2.5±1.7
100～999	3	7.8±5.7
>1,000	1	9.4

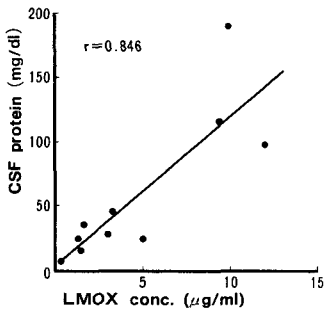


図1　髄液内LMOX濃度と髄液蛋白量
横軸：LMOX濃度，縦軸：髄液内蛋白量

症例ごとにその関連性についてみると，推計学的に有意の正の相関関係が認められた．

6．髄液中のLMOX濃度と髄液中のCl，糖との間には，特別の関連性はなかった．

考　察

中枢神経系の感染症は，神経内科領域において，特に重要であり，日常的に比較的多く遭遇する疾患の一つである．しかしこれらの起炎菌は種々雑多であり，その頻度も抗生物質等の出現により変化しつつある．実際上これらの疾患の治療に際して抗生剤のスペクトラムと抗菌力の上からのみ判断して，これらの疾患に選択的に使用しても期待どおりの治療効果が得られない場合があり不幸な転帰をとるときもある．それは周知のごとくblood brain barrier（血液脳関門）があるため，各種の抗生物質を使用しても，その薬剤が必ずしも髄液中に移行しないからである．それ故，臨床的に抗生剤の髄液内濃度を測定し，疾患，炎症の有無，投与量等による抗生剤の髄液移行を検討し，神経内科領域における薬剤の適切な使用法を検討することは意味のあることと思われる．

一方中枢神経系感染症の病因の主流は，かつては化膿性髄膜炎および結核性髄膜炎であったが，最近では種々の抗生物質，抗結核剤の出現により，その頻度は低下し，逆に真菌性髄膜炎，無菌性(大部分ウイルス性)髄膜炎が増加しつつある．また，化膿性髄液炎の中でも最近グラム陰性桿菌によるもの[1]が増加しつつあり，その動態が注目されている．これらの髄膜炎の増加の背景には，消耗性疾患の存在，副腎ステロイド剤や抗腫瘍剤の多用，あるいは手術等の影響などが指摘されている．とくにグラム陰性桿菌によるものに対する有効な抗生剤が少ないという現状とショックやDICを惹起する危険が高いことより，その病態に十分な注意を払うべきとの報告がある．一方無菌性髄膜炎は，ウイルスが直接または間接的な感染を原因とする脳の炎症性疾患でありその疾患の予防，治療も大切である．この疾患に対する抗生剤治療は主に二次感染に対する予防という意味で使用される．

それ故，実際の診療上，化膿性髄膜炎が疑われた場合，原因菌が判明する前には，第一次選択剤として何を使用するかが最重要課題となる．一般に，この髄膜炎の起炎菌としては，インフルエンザ（桿）菌，肺炎球菌を含むレンサ球菌属，髄膜炎菌が3大起炎菌として有名であるが，時代，地域，年齢によって異なるとされている．特に神経内科疾患患者は年齢も高く，小児とは，その起炎菌の種類もだいぶ異なると思われる．成人のそれは，発生機序によって千差万別であるとの報告[2]も認められるが，最近の本邦での報告[3]では，Pseudomonas, Serratia, Enterobacter, Klebsiella Proteusなどの弱毒性グラム陰性桿菌が多く，老年者では上昇してきているといわれている[4]．また最近特にB群溶連菌[5][6]によるものが問題となっている．一般的には，成人の起炎菌の場合，肺炎球菌，ブドウ球菌，髄膜炎菌が多く年齢も高くなると大腸菌も増加し経過中，時にvasculitis

を起こし脳卒中様の症状が出現することも知られている．一方治療的には，これらの菌種の動向を考慮して，原因菌判明前の第一次選択剤を決定しなければならない．従来は，penicillin系＋chloramphenicolやABPC＋gentamicin系が主流であったが，ABPC耐性菌の増加，毒性，髄液への移行等が問題点としてあげられておる．それで，最近第3世代のセフェム系薬剤はβ-lactamaseに対する安定性が増し，髄液への移行率がよく，比較的耐性が少ないとされることからABPCに第3世代のcephalosporinを併用することが多くなってきた．特に緑膿菌を除くグラム陰性桿菌による髄膜炎に対してcefotaxime（CTX）あるいはLMOXを使用することが多く，その有効性も報告[7]されている．またampicillin耐性*H. influenzae*と主要な有力起因菌（*Strept. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*, group B strept.）に対してLMOXとamipicillinとの併用は有効であり，以前の治療法にかわりうるものとなってきている[8]．更にLMOXには抗生物質への細菌数の影響（inoculum effect）―細菌数が多いと抗生物質の効果がおちる―ことはみられない[1]し，血中濃度の急速な減少と比較して，炎症時にその髄液内濃度は経時的にみてほとんど減少傾向を示さない[9]といわれているが，LMOXは，グラム陽性菌に対して無力であることから，ampicillinとの併用は臨床的には優れているとされている．これによってリステリアと腸球菌もカバーできるという利点があるが緑膿菌と耐性ブドウ球菌に対して力が弱くCTXの場合と同様の問題点がある．更にLMOXの注意点としては，acetaldehyde症候群，ビタミン欠乏性低プロトロンビン血症[10]がある．LMOXの投与方法については，点滴投与とone shot投与では，CTXとちがって髄液移行率に差がないと報告[11][12]されている．著者らの症例では，LMOXの血中濃度は平均31.3μg/dlを示し，髄液中濃度は平均4.30μg/dlを示した．この値は，起炎菌のMICの40～80倍以上であり，臨床的にも著者らの症例で特別な合併症をおこした患者はなく，acute purulent meningrtisの患者も寛治し退院できた．髄液内移行率についての検討は小児科領域では報告があるが，成人例ではほとんど認められない．著者らの検討より，LMOXの髄液内濃度は，Overturfら[13]が小児で報告したと同様に，髄液中の蛋白濃度が高くなればなるほどまた白血球数が増加するほど，高くなることが認められた．これは炎症の程度が強くなれば，より高い髄液内濃度が得られることにより，本剤の合目的移行性が証明されたと言える．また髄液内移行に関しては，CTに増強効果があると，移行がより促進されるとの報告も同様のことを示していると思われるが著者らの症例では，CTにおいて特別な増強効果は示さなかった．また髄液移行に関して，ステロイドの静注は，初期ショック症状には有効であるが，長期使用は抗生剤の髄液移行を抑制するので危険との報告がある[14]．著者らの症例では，短期使用例が2例であったがこれとの関連性は不明であった．更にLMOXとABPCとの併用は，髄液移行について，ABPCの髄液移行を抑制するとの報告[14]があるが，我々のacute purulent menigrtisでの併用療法ではABPCの濃度測定はしていないがLMOX濃度は9.40～12.0μg/dlと高い移行率を示した．併用療法における，ABPCの濃度が低下するという報告[14]があるが，これが臨床的意義をもつかどうか，今後の研究にまたなければならない．

結　語

髄膜炎または髄膜脳炎において，LMOXは全身投与によって比較的高濃度の髄液移行が認められた．また炎症の程度が強ければ，より高い髄液内濃度が得られ，本剤の合目的移行性が証明された．

文　献

1) **Corrado ML, Combert ME, Cherbin EC:** Designing appropriate therapy in treatment of gram-negative bacillary meningitis. JAMA 248：71-74, 1983

2) **小林　裕**：髄膜炎．「感染症―基礎と臨床」（上田泰，五島瑳智子，坂崎利一ほか編）pp551-568，メジカルビュー社，東京（1982）

3) **山之内博，東儀英夫，朝長正徳ほか**：高齢者の髄膜炎・脳炎．内科　40：790-796，1977

4) **Massanric RM:** Purulent meningitis in the elderly ; when to suspect an unusual pathogen. Geriatrics 32：55-59, 1977.

5) **川口里江子，小林淳晃，菅野憲一郎ほか**：Bormann IV型・胃癌に合併したB群 Streptococcus による髄膜炎の1剖検例．日内会誌 75：1173-1174，1986
6) **中山桂詞，川口里江子，山本健詞ほか**：悪性腫瘍に合併した成人発症B群溶連菌髄膜炎の2例．日内会誌 77：608，1988
7) **Landesman SH, Corrodo ML, Shan PM et al**: Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. Am J Med 71：693-703，1981
8) 島田 馨，稲松孝思：髄膜炎．治療 56：21-25，1977
9) **三宅新太郎，谷川雅洋，真鍋武聰ほか**：脳神経外科領域における Latamoxef の使用経験，特に術後髄膜炎時の髄液移行について．Jpn J Antibot 38：3464-3471，1985
10) **岩田 敏，佐藤吉壮，秋田博伸ほか**：Cephem 系抗生剤と出血傾向．Prog Med 8：1004-1010，1988
11) **小林 裕，春田恒和**：髄膜炎．治療学 8(Suppl 1)：33-39，1982
12) **春田恒和**：臓器内濃度および分泌物濃度の測定とその意義．髄液．化学の領域 3：820-824，1987
13) **Overturf GD**: CSF Kinetics of ceftizoxime. A review of the newer cephalosporins: The role of ceftizoxime, Symposium in Bermuda. pp15-17, 1981
14) **小林 裕**：髄膜炎．臨床と研究 63：2160-2167，1986