

## Cephalosporin C系抗生物質の試験管内抗菌力、 血中濃度および組織内移行に関する研究

岩 沢 武 彦\*

### 緒 言

Cephalosporin C系の抗生物質は、7-aminocephalosporanic acidを母核として化学的な転換により Cephalothin や Cephaloridine などのすぐれた合成剤の開発が進み、広く臨床応用され、たかい臨床治療効果をあげてきた。近年 Cephalosporin系の誘導合成の研究成果は、Cefazolin (CEZ), Cephapirin (CEP), Cephadrine (CED), Cephacetrile (CEC) や Ceftezol (CTZ) などの注射剤と Cephaloglycin (CEG), Cephalixin (CEX) や Cephadrine などの経口剤が相ついで登場し、感染症に対する重要な治療武器となりえた。

各標準菌株に対する CEX, CED, CTZ の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で *Staph. aureus*, *Strept. hemolyticus*, *Diplo. pneumoniae* などのグラム陽性球菌群には CEX, CED が 1.56～6.25 mcg/ml の MIC の範囲内で菌の発育阻止が可能であり、CTZ が 0.1～0.39 mcg/ml できわめて低い MIC を示したことは注目に値する。また *E. coli* に対しては、CEX, CED が 12.5～25 mcg/ml の範囲内であり、CTZ は 3.13～6.25 mcg/ml の MIC と大差なく、*Proteus vulgaris* には3剤とも 100 mcg/ml で菌の発育阻止は不可能であつたが、*Proteus mirabilis* に対しては CED が 50 mcg/ml, CTZ が 12.5 mcg/ml と比較的高い MIC であつた。*Klebsiella pneumoniae* には、CED が 12.5 mcg/ml, CTZ が 3.13～6.25 mcg/ml の MIC であつたが、*Pseudomonas aeruginosa* には3剤とも 100 mcg/ml で菌の発育を阻止しえなかつた。既述の Cephalosporin C系抗生物質は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌のいずれに対しても強い抗菌力を有する broad spectrum の抗生物質といえる。

化膿性中耳炎の耳漏から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対する抗菌力は、注射用の CEP, CET, CER が大部分の菌株を 0.39 mcg/ml 以内の

MIC で阻止しもつとも感受性がすぐれており、経口用の CEG, CEX, CED は 6.25 mcg/ml 前後に MIC の集中化がみられ、いずれも本系統の薬剤では 100 mcg/ml 以上の高度耐性株はほとんど認められず耐性ブドウ球菌に対してはきわめて強い抗菌治療効果が期待しえるものと思われる。

病巣分離の *E. coli* に対する抗菌力は、CEZ, CTZ が 3.13 mcg/ml, CEX, CED が 25 mcg/ml とそれぞれに MIC の Peak に差が認められた。病巣分離の *Proteus mirabilis* に対する抗菌力は、CEX, CED, CEP が 6.25～12.5 mcg/ml, CEZ, CTZ が 3.13～6.25 mcg/ml に MIC の Peak がみられた。病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は、CEX, CED が 12.5 mcg/ml, CEZ, CEP, CTZ が 1.56～6.25 mcg/ml に MIC が集中していた。しかし病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* に対しては、既存の Cephalosporin 系の薬剤では 100 mcg/ml で菌の発育阻止は不可能であり、今後該菌に対して強力な抗菌力を発揮しえる新しい Cephalosporin 系の薬剤の開発出現がのぞまれる。

Cephalosporin 系抗生物質の血中濃度は、健康成人に 500 mg 筋注をおこない薄層カップ法で測定した場合、CEZ が 30 分後に 11.9 mcg/ml, CTZ が 11 mcg/ml, CET が 10.7 mcg/ml と血中濃度の上昇がみられたが各薬剤間に大差がなく、さらに筋注1時間後に CEZ が 13.5 mcg/ml, CTZ が 8.2 mcg/ml, CTZ が 6.4 mcg/ml の高い血中活性値を測定したが、筋注1時間後に CTZ は 8.2 mcg/ml, CET が 6.4 mcg/ml, CEZ が 2時間後に 8.6 mcg/ml とそれぞれ血中から減少傾向がみられ始め、筋注6時間後には CEZ が 1.5 mcg/ml, CTZ が 0.7 mcg/ml と有効血中濃度を測定しえたが、しかし CET は 0.1 mcg/ml と血中に痕跡程度残存していた。また CEX, CED の経口投与後血中濃度に関しては、500 mg 投与1時間後に CED が 10.7 mcg/ml, CEX が 2時間後に 14.5

\* 札幌通信病院耳鼻咽喉科

mcg/ml とそれぞれ血中濃度は最高値に達したが、投与2時間後に CED は7.2 mcg/ml, CEX は4時間後に5 mcg/mlと血中より減少し始め、経口投与6時間後には CED が1.1 mcg/ml, CEX が1 mcg/ml と有効血中濃度を測定した。Cephalosporin 系抗生物質の注射剤は、筋注30～1時間後に血中濃度は Peak に達して吸収は速かである。本系統の経口剤は、比較的腸管からの吸収が良好であるが、注射剤にくらべ1～2時間程度 Peak に達する時間にずれが認められ、注射剤は2時間後から急速に血中から減少するが、経口剤の血中活性値は Peak に達した後も比較的緩徐に血中から消失し、比較的長時間にわたり有効血中濃度の維持が可能である。なお慢性副鼻腔炎症例の血中濃度は、注射剤、経口剤の両者とも健康成人の血中濃度とくらべ時間的推移にほとんど類似の傾向が認められ有意差はないように思われる。

Cephalosporin 系抗生物質の臓器組織内移行に関しては、一般に動物実験の成績では排泄臓器である腎にもつとも高濃度に分布し、ついで肝・肺・脾・脳などの順で活性型薬物の移行がみられる。ヒト抽出組織

の生物学的活性値は、500 mg 投与1時間後に手術時に摘出した口蓋扁桃に CEX は1.2 mcg/g (血清濃度9.3 mcg/ml), CED が1.1 mcg/g (12.8 mcg/ml) の組織内移行が認められ、CET が0.7 mcg/g (7.1 mcg/ml), CTZ は1.4 mcg/g (6.4 mcg/ml) の組織内における活性値をそれぞれ測定しえた。また上顎洞粘膜組織には、CEX が2.4 mcg/g (血清濃度8.3 mcg/ml), CED は0.9 mcg/g (10.2 mcg/ml) の活性値を測定し、また CET が0.4 mcg/g (6.8 mcg/ml), CTZ は1.6 mcg/g (7 mcg/ml) の組織内移行がみられた。すなわちヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織には Cephalosporin 系抗生物質は血清濃度より組織内移行濃度が投与1時間後ではやや低目であり、経口剤より注射剤が多少高い活性値を示す傾向にあり、また上顎洞粘膜より口蓋扁桃組織への活性型薬物の移行がより良好であるように思われる。Cephalosporin 系抗生物質の組織内移行の成績に関しては、各抽出組織抽出液の生物学的活性の測定結果を抽出組織片の Biophotography による菌発育の阻止状態の観察により裏づけしえた。

## 上顎洞炎の治療に対する検討

金子 豊 ・ 河本和友\*

前回の本研究会で慢性上顎洞炎の洗浄療法について報告し、貯溜液からは緑膿菌の培養陽性率が高い事、また洗浄療法の効果は、患側が両側性か片側性か、および培養菌が陽性か否かで左右されることを発表した。

今回は昨年秋より本年春まで、同様な洗浄療法を施行した29名について経過を観察し、前回の結果と合せ考察したので報告する。

対象とした患者は少なくとも2年以上の自覚症状を呈している慢性副鼻腔炎患者である。

洞内菌の培養成績は陰性が29例中22例であった。陽性は7例でその中6例は緑膿菌、2種培養されたのは1例のみであった(表1)。

塗沫標本で細菌が認められたものは10例あつたが、

表1 洞内菌の培養成績と耐性検査成績

		7例 29例					
患者No	培養された菌	CM	EM	CL	DOT	ABPC	DKB
2右	<i>Pseudomonas</i>	++		++	++		-
3	<i>Pseudomonas</i> <i>Alcaligenes faecalis</i>	++		++	++		-
26	<i>Pseudomonas</i>	++		++	++		-
27左	<i>Pseudomonas</i>	++		++	++		-
32右	<i>Pseudomonas</i>	-		++	-		-
32左	<i>Pseudomonas</i>	++	-	++	++		-
36	<i>Klebsiella</i>	++	-	++	++	++	++

この例すべて培養陽性にはならず、また塗沫で細菌が認められなかつたが、培養で陽性になる症例もあつた(表1, 2)。

\* 東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室