

Fosfomycin の血中濃度と組織内移行濃度に 関する基礎的研究

古田 茂・黒野 祐一・深水 浩三
矢野 博美・坂本 邦彦・清田 隆二*

新抗生物質 Fosfomycin に関して、その血中濃度および組織内移行濃度などについて検討した結果、次のような成績が得られた。

1) 血中濃度：健康成人における Fosfomycin Ca 2g (Capsule) 投与群では、30分後の血中濃度は 1.25 mcg/ml、そして1時間後には 4.05 mcg/ml と上昇し、2時間後に 7.05 mcg/ml と最高値に達し、4時間後には 6.73 mcg/ml と減少を示すが、6時間においても 4.79 mcg/ml とかなりの活性値を示した。一方、Fosfomycin Ca 2g (dry syrup) では2時間後に 8.31 と最高値を示し、6時間後には 2.42 mcg/ml と減少した。また、Fosfomycin Ca 1g (dry syrup) では最高値は1時間後に認められ、5.57 mcg/ml の活性値が得られ、6時間後においても 2.90 mcg/ml の活性値が得られている。また、本剤の食後投与による血中濃度の推移を併せて検討したが、dry syrup では、食前投与例のそれと大差なかった。しかし、capsule においては、食前投与例と幾分異なり4時間後にその最高値を示すことが明らかとなった。

2) 組織内移行濃度：Fosfomycin Ca 2g (dry syrup) を術前に投与し、2時間後の組織内移行を検討した。口蓋扁桃の組織内移行濃度は 4.51 mcg/g の

活性値を認めた。鼻茸においては 5.26 mcg/g と口蓋扁桃より高い活性値が得られた。慢性副鼻腔炎患者における上顎洞粘膜では、3.92 mcg/g の活性値が認められ、手術時上顎洞内に認められた濃汁では 3.18 mcg/g の活性値が得られた。しかし、嚢腫内の貯留内には活性値は認められなかった。また、下甲介粘膜では 2.72 mcg/g、鼻腔腫瘍では 1.94 mcg/g の活性値が認められた。

3) Fosfomycin Ca は吸収が良好で十分な血中濃度が認められ、また、耳鼻咽喉科領域の組織内移行に関しても、満足できる結果が得られた。これらの事実から、本剤は耳鼻咽喉科領域の感染症に対して非常に有用であると考えられる。

質 疑 応 答

村井 (名市大) 1) 上顎洞内膿汁と前頭洞内貯留液の採取量について。2) 測定時、検体をどのように処理されているのか、拡散成分はどれほどか御教示ください。

古田 (鹿児島大) 1) 採取量は約 5 ml である。

2) 測定は明治製菓 K. K. 中央研究所で行なった。検体の処理の詳細については答えられない。

Cephem 系抗生物質 Ceftezole の血中濃度 および臓器組織内移行に関する研究

岩 沢 武 彦**

研 究 目 的

Ceftezole は、Cefazolin の類縁化合物の1つとして本邦で合成開発された Cephem 系抗生物質である。

Ceftezole 筋注後の生体内動態に関して、その血中濃度および臓器組織内移行の時間的推移を健康成人およびヒトの手術例について検討した。

* 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

** 札幌通信病院耳鼻咽喉科

実験方法

血中濃度および臓器組織内濃度の測定方法は、B. subtilis ATCC 6633 株を標示菌とし、Mycin Assay Agar を double layer とした薄層カップ法による生物学的検法で Ceftezole の活性値を測定した。

実験成績

Ceftezole 500 mg 筋注後の血中濃度は、5 例平均値が筋注 30 分後に 10.7 $\mu\text{g/ml}$ と高く、1 時間後に 7.6 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、筋注 6 時間後には 0.8 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定した。また、Ceftezole 1000 mg 筋注後には、30 分後に 23.4 $\mu\text{g/ml}$ と高く、1 時間後には 16.4 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、筋注 6 時間後には 1.2 $\mu\text{g/ml}$ と 500 mg 筋注の場合と dose response がみられた。なお、Ceftezole 500 mg 筋注後の慢性副鼻腔例では、健康成人の場合の血中濃度の時間的消長とおおむね類似の傾向が認められた。Ceftezole 500 mg 筋注後の血中濃度は、筋注 30 分後に 11.9 $\mu\text{g/ml}$ となり、1 時間後に 13.5 $\mu\text{g/ml}$ と最高血中濃度に達し、2 時間後に 8.6 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、筋注 6 時間後に 1.5 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定し、Ceftezole よりやや高目の成績がえられた。

Ceftezole の臓器組織内移行に関しては、500 mg 筋注 30 分後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃（7 例平均値）に 1.7 $\mu\text{g/g}$ の組織内活性値がえられ、そのさいの血中濃度は 7.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。筋注 1 時間後（11 例平均値）には、扁桃組織内濃度が 1.4 $\mu\text{g/g}$ と幾分消失し始め、その時点における血中濃度は 6.4 $\mu\text{g/ml}$ となった。Ceftezole 筋注 2 時間後（7 例平均値）には、扁桃組織内に 0.9 $\mu\text{g/g}$ の活性値を測定し、その場合の血中濃度は 5.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。

手術時に摘出したヒト上顎洞粘膜（線維浮腫型）には、500 mg 筋注 30 分後（7 例平均値）に 1.8 $\mu\text{g/g}$ の活性値を測定し、そのさいの血中濃度は 9.0 $\mu\text{g/ml}$ となった。筋注 1 時間後（5 例平均値）には、上顎洞粘膜に 1.6 $\mu\text{g/g}$ の組織内活性値を測定し、その時点における血中濃度は 7.0 $\mu\text{g/ml}$ となった。Ceftezole 筋注 2 時間後（5 例平均値）の上顎洞粘膜には、1.0 $\mu\text{g/g}$ の組織内活性値を測定し、その場合の血中濃度は 4.3 $\mu\text{g/ml}$ とやや低目の成績がえられた。

考察

生体内に薬物が経皮的あるいは経口的にとり込まれた場合、その吸収分布、代謝、血清蛋白結合および排泄などを pharmacokinetics 薬動力学的に解析する必要がある。

Ceftezole 500 mg 筋注後の血中濃度は Cefazolin よりやや低目となったが、慢性副鼻腔炎例とはほとんど同様な成績であり、また 1000 mg 筋注の場合では dose response が認められ、本剤の吸収の良好さが証明された。また、Ceftezole 500 mg 筋注後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織には、筋注 30 分後にいずれも組織内活性値が最も高く移行し、筋注 1 時間後に減少し始め、さらに 2 時間後には活性値は低くなったが、その有効濃度は十分維持していた。Ceftezole 筋注の場合、その血中濃度は比較的高く吸収が良好で、組織内活性値はその血中濃度の 1/5 前後の良好な移行分布がみられ、その消長は血中濃度と平行する傾向が認められた。

質疑応答

馬場（名市大） Ceftezole の組織内移行は Cefazolin とほぼ同程度と考えてよいか。

岩沢（札幌通信） CEZ と CTZ との血中および臓器組織内移行濃度の比較は、500 mg 静注 1 時間後の両者の活性値はほぼ同様な成績がえられ、大きな差異はないようです。

藤巻（順天堂大） 組織内移行を測定する時、附着血液の除去法は如何にすべきか御教示下さい。

岩沢 ヒトの臓器組織内濃度測定時の摘出組織の血液成分が組織活性値に大きな影響を与えるが、私は生食で表面に血液附着がない程度に洗滌後に軽くガーゼで拭き測定している。なお、今後組織抽出法も考慮していくべきであると考えます。

松永（大阪大） 臓器組織内移行に関して、扁桃の手術方法の差異が問題になるように考えるか。

岩沢 扁桃摘の方法は、大伴先生と同様に行っていますが、ご指摘のとおり条件が関与するものとも思われますし、全麻か局麻でも多少組織活性値に差異が生ずるようです。