

# セフチゾキシム(CZX)の扁桃組織内移行について

大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任：中井義明教授)

武市直範・杉山正夫・岡田博文

愛場庸雅・大橋一博・佐々木隆晴・中井義明

日常、我々は抗生物質を使用するにあたり、その病巣から分離した菌に対する *in vitro* の薬剤感受性に基いて、その選択を行っているが、一方、その抗生物質が *in vivo* すなわち病巣内に存在する病原菌に対し、抗菌力を十分発揮し得る様な薬剤の濃度、分布、状態であるか否かが、抗生剤による感染症の治療効果を支配する重要な因子の1つであると考えられる。そこで著者らは日常よく使用されている Cephem 系、第3世代抗生剤であるセフチゾキシムの扁桃内の移行、分布について血中濃度との関連を考慮して検討した。更に血中濃度、組織内濃度の蛋白結合率についても検討し、若干の知見を得たので報告する。

## 実験方法と材料

### 1. 薬剤投与方法と測定試料の採取

全身麻酔下扁桃摘出患者に手術直前にセフチゾキシム(CZX) 1gの静注を行う。血中と組織内の抗生剤の濃度を薬剤投与後、同時点で測定する目的で扁桃摘出時に採血を行った。まず、右扁桃を絞断器を以て絞断する時に第1回目の採血を行い、続いて左扁桃を絞断する時に第2回目の採血を行った。

### 2. 抗生物質濃度測定試料の調整

採取した血液は血清を分離した。摘出扁桃はリン酸バッファーで数回洗浄し、扁桃を2分し、各々の重量を測定した。1片はホモジナイザーでリン酸バッファーを加えホモジナイズし、その上清を集め組織ホモジネートとした。他の1片はリン酸バッファー内で約3mm中のthin sliceを作り、このsliceを2枚のスライドガラスの間にはさみ、軽くこすり、

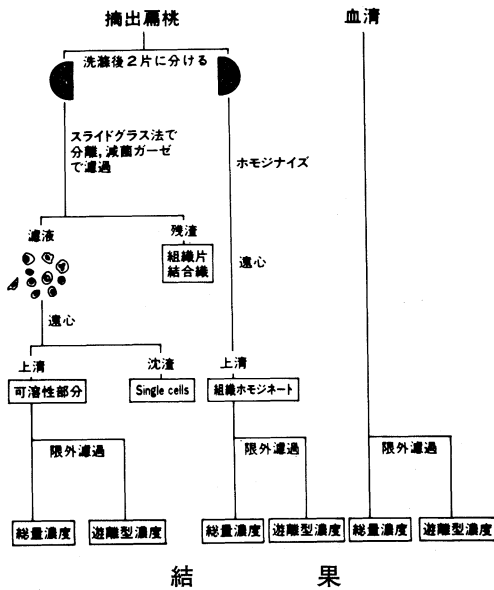
リンパ球を遊出させ、この液をガーゼ濾過し残渣をのぞき、更に、遠心にて沈渣の単離細胞を除き、上清を集めた。この上清は細胞間を充たしている無定型物質から成る可溶性の部分洗い出したと考えられ、この分画を可溶性部分とする。(図1)

この分画の調整法の詳細は別紙参照。<sup>2)</sup>こうして得られた血清、組織ホモジネート、可溶性部分の3つの試料を、それぞれ2分し、図1に示す様に一方の試料は、その中に含まれるCZX濃度を測定した。このCZX濃度は蛋白結合型薬剤と遊離型薬剤の和でCZXの総量濃度となる。一方、残りの試料を遠心限外濾過法<sup>2) 3)</sup>にて、蛋白結合型薬剤と遊離型薬剤を分離し、遊離型のCZX濃度を測定した。

### 3. 薬剤の安定量

生物学的定量法で行った。試験菌はE.coli-NIHJ, JC<sub>2</sub>, 試験培地0.8% Nutrient agar (Difco)を用いた。拡散法でpaper disc法で行った。培養条件は37°C, 18時間、標準曲線作製時の希釈液は血清濃度測定にはコンセーラ(ニッスイ)を用いた。組織ホモジネート、可溶性部分の薬剤濃度の測定は、これらの試料の体積の2倍量のEt-OHを加えて遠心を行い。その上清中の抗生物質量を測定した。この時、標準曲線はEt-OH=2, 水=1の体積比の溶液を用いた。限外濾過を行った血清、組織ホモジネート、可溶性部分の全て試料について、標準曲線の作成には $\frac{1}{5}$ M phosphate buffer (PH7.0)を用いた。抗生物質の濃度は藤沢製薬中央研究所にて測定された。

図1 測定試料の調整



1. 血清, 組織ホモジネート, 可溶性部分のCZX濃度の比較

これら3つの試料のCZXの総量濃度を比較すると、血清の濃度が一番高いのは当然であるが、組織ホモジネートの濃度より可溶性部分の濃度の方が高いことが判る。(図2)

次に、CZXの総量濃度に対する遊離型濃度を占める比は、組織ホモジネートが一番高く、続いて可溶性部分で、血清が一番低い。(図1)

2. 血中及び組織内CZX濃度の時間的推移

CZX投与後の血中及び扁桃内濃度の時間的な変動を見るため、20例の薬剤濃度を、体重30kgの人に投与した場合に補正して、(投与例に小児が多いので30kgとした)、薬剤投与後のsamplingした時間の順に並べた。(図3)。結果、血中濃度も組織内濃度も時の経過と共に低下している。しかし、個人差が強いため、かなりの凸凹が見られる。また、投与後、約1時間で血中にも組織にも、十分、薬剤が残っていることが判る。

3. CZXの血中濃度と組織内濃度の相関

表1の様な8つの組合せについて回帰直線と相関係数を求めた。結果は表の5と6、すなわち、遊離型の血中濃度と組織内の総量濃度の間が一番良く相関をしていた。相関係数

は5が0.748と一番高かった。回帰直線は6が一番傾斜がゆるやかで、移行率が良かった。

図2 Drug Concentration in Tonsillar Tissue Fraction

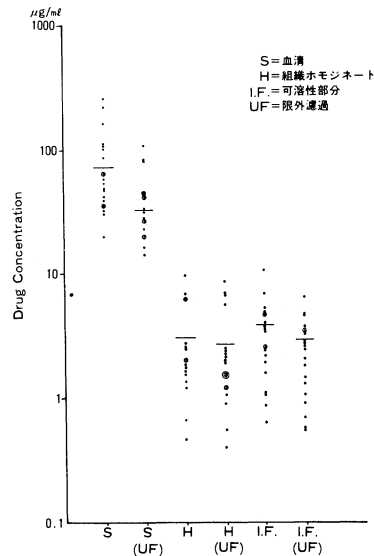


図3 Concentrations of CZX in Blood and Tonsil at Removal of Tonsil after Administration

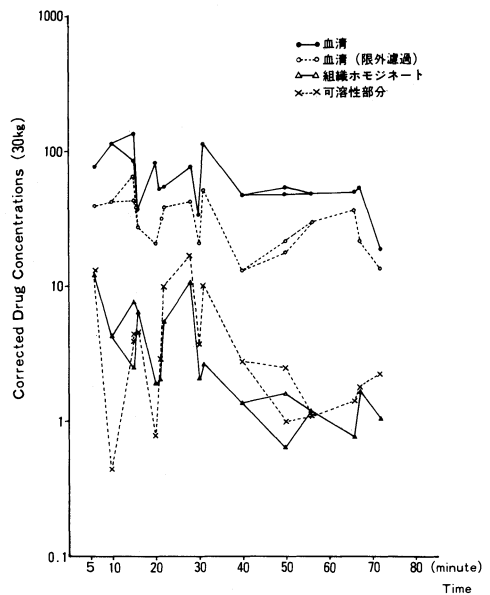


表1

血液濃度	1 組織ホモジネート
	2 可溶性部分
	3 (限外濾過)組織ホモジネート
	4 (限外濾過)可溶性部分

- (限外濾過) ⑤組織ホモジネート  
 血液濃度 ⑥可溶性部分  
 ⑦(限外濾過)組織ホモジネート  
 ⑧(限外濾過)可溶性部分

### 考 察

CZXの静注投与による組織薬剤濃度は組織ホモジネートより可溶性部分の方が高い。著者らはCET.CEXの投口投与による扁桃への薬剤移行について200個の扁桃を用いて検索した時も、同様に可溶性部分の方が、組織ホモジネートより薬剤濃度が高い結果を得た。感染組織では、ほとんどの細菌は細胞内には入らず、この可溶性部分である細胞間に存在していると考えられる。一般に組織薬剤濃度はこの組織ホモジネートについて測定したものであるが、この結果から考えると、実際には組織内の細菌の存在する部位には組織ホモジネートから得た平均的薬剤濃度より高い薬剤が達しているのではないかと考えられる。

次に、総量濃度に対する遊離型濃度の比は組織ホモジネート、可溶性部分、血清の順に低くなる。また、CZXの血中濃度と組織濃度との相関は、遊離型の血中濃度と組織の総量濃度の間で相関が高く、回帰直線も、この間で傾斜がゆるやかで、薬剤の移行率が高い。一般に炎症のない組織では血管内の薬剤の内、遊離型の薬剤のみが血管壁を通して組織へ移行し、移行した薬剤の内、何割かが組織内の親和性のある蛋白と結合する。また、pHと蛋白量、薬剤濃度が一定であれば、遊離型と結合型が一定の割合で存在することが知られている。これらのことから考えると、組織ホモジネートや可溶性部分は血清に比べて血清以外の蛋白が加わり、可溶性部分、組織ホモジネートの順に蛋白の種が多くなると考えられる。これら蛋白の内、抗生物質と親和性のある蛋白の占める比が減少するため、その結果、組織ホモジネートが一番、遊離型薬剤の比が

高く、続いて可溶性部分になるのでないかと考えられる。

この研究で用いている扁桃は度々か炎症をくり返した組織であるが、血液中の遊離型濃度と組織の総量濃度の間で相関が高いことは、組織に移行する薬剤は主に血中の遊離型薬剤であることを示している。しかし、一番相関の高い血中遊離型と組織ホモジネートの総量薬剤の相関係数は0.748で、比較的悪いのは次の様に考えられる。抗生物質の静注投与では薬剤投与直後に血中濃度はpeakに達するが、組織内濃度のpeakは血中濃度のpeakより遅く、ずれる。ところが、この研究では薬剤投与後30分以内で半数以上の扁桃を摘出しており、右扁桃では10分以内で摘出したのが、例がある。これらのことから、組織内濃度がpeakに達する前に摘出した扁桃がかなりあるため、相関が悪くなったのではないかと考えられる。以上のことより、一般に抗生物質の効果を推定するのに、血中総量濃度とホモジネートした組織内総量濃度を測定していることに、種種の問題点があることを示唆している。

### 参 考 文 献

- 1) 山崎太郎, 杉山正夫, 山本 馨: 抗生剤 (cephalexin, Cephalothin) の扁桃組織内移行について 日扁桃誌, 第13巻: 38~46, 1974
- 2) 西田 実, 村川武雄, 上村利明, 他: 新しいCephalosparin誘導体, Ceftezoleの基礎評価Chemotherapy, 第24巻4号: 600~618, 1976
- 3) Sakamoto, H., Murakawa, T., Hirose, T. and Nishida, M., : Effect of Ceftizoxime, a New Cephalosporin Antibiotics, on Binding of Bilirubin to Human Serum Albumin. Chemotherapy: 29: 244~248, 1983