

STUDIES ON THE SHIFTING OF CEPHEM SYSTEM ANTIBIOTICS INTO TONSILLAR TISSUES (ANALYSIS BASED ON THE TOTAL CONCENTRATION AND FREE TYPE CONCENTRATION OF THE DRUG IN THE TISSUES)

Hirofumi Okada, Masao Sugiyama, Naonori Takeichi,
Yasumasa Aiba and Yoshiaki Nakai

Department of Oto-Rhino-Laryngology, Osaka City University Medical School, Osaka

The concentration and the distribution of the antibiotics in the lesion are the important factors to determine the therapeutic effect to the infectious diseases.

In this connection, this investigation was conducted on the shift from the blood to the tonsillar tissue, using Ceftizoxime (CZX) which has a low binding rate of plasma protein and Cefoperazone (CPZ) having a high binding rate of plasma protein. Furthermore, examination was made on what difference is caused inside the lesion by the plasma protein affinity of the antibiotics.

1. The ratio of the free type concentration to the total concentration of the antibiotics (evaluation of free drug + evaluation of free drug + evaluation of bound drug) is larger in the tissue than in the blood.
2. Concerning the concentration of CZX or

CPZ in the tonsillar tissue, higher concentration was found in the soluble part (the fraction of interstitial fluid) than in the supernatant of tissue disrupted by mixer.

(the average antibiotics concentration of the tissue, where the whole tonsill was homogenized).

3. The drug (CZX) with lower binding rate of plasma protein showed better shifting from the blood to the tonsillar tissue, in contrast to the drug (CPZ) with higher binding rate. However, when the inflammation is found in the tissue like the tonsil, it is suggested from this study that a part of the bound drug also shift to the tissue. This study disclosed that the plasma protein affinity of the antibiotics plays an important role in the efficacy in the lesion, along with the antibacterial activity of the agent.

Cephem系抗生剤の扁桃組織移行について (組織内の総量濃度と遊離型濃度からの解析)

岡田博文・杉山正夫・武市直範
愛場庸雅・中井義明 (大阪市大)

はじめに

抗生物質を評価する場合、抗生物質の病巣内における濃度、分布、又その状態まで解析することが必要と考えられる。我々は昨年の当研究会において、セフチゾキシム (CZX) の扁桃組織移行について報告した。今回はセフェム系第3世代抗生剤中、蛋白結合率の低いセフチゾキシムと蛋白結合率の高いセフォペラゾン (CPZ) の両薬剤について、血中より扁桃組織への移行を調べ、蛋白親和性が病巣内でどのような差となって現われるかを検討した。

実験方法と材料

1. 薬剤投与方法と測定試料の採取

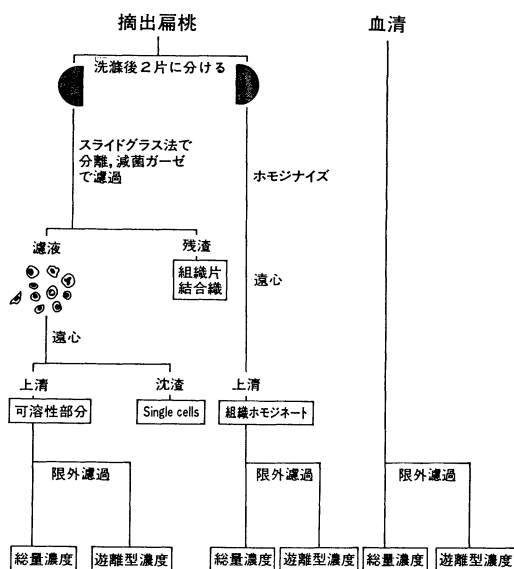
全身麻酔下扁桃摘出患者に手術直前にセフチゾキシム (以下 CZX と略称) 1g あるいはセフォペラゾン (以下 CPZ と略称) 1g を静注する。血中と組織内の抗生物質の濃度を薬剤投与後同時点で測定する目的で扁桃摘出時に採血を行った。まず、右扁桃を絞断器にて絞断する時点で第一回目の採血を行い、続いて左扁桃を絞断する時点で第二回目の採血を行った。

2. 抗生物質濃度測定試料の調整

採血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にて数回洗浄し、二分して、各々の重量を測定した。1片はホモジナイザーを用い、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巾の thinslice 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、残渣を除いた。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部分を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) こうして得られた血清、組織ホモジネート、可溶性部分の3試料を、

それぞれ二分し、図1に示す様に一方の試料は、その中に含まれる CZX 濃度あるいは CPZ 濃度を測定した。この CZX 濃度あるいは CPZ 濃度は、蛋白結合型薬剤と遊離型薬剤との和で、CZX あるいは CPZ の総量濃度となる。一方、残りの試料を遠心限外濾過法にて、蛋白結合型薬剤と遊離型薬剤を分離し、遊離型の CZX 濃度あるいは CPZ 濃度を測定した。

図1 測定試料の調整



3. 薬剤の定量

生物学的定量法で行った。試験菌は E. coli NIHJ, JC₂, 試験培地は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、可溶性部分のすべ

ての試料について、標準曲線の作成には1/15 Mリン酸バッファー (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。

結 果

1. CZX と CPZ の血中濃度と扁桃組織濃度の比較 (表1)

表1に示す様に、血清中の総量濃度は蛋白結合率の高いCPZが高く、CZXの約2倍となっている。しかし、遊離型の濃度は逆にCZXがCPZの2倍近く高い値となっている。次に組織内濃度を見ると組織ホモジネートも可溶性部分も、総量濃度については両薬剤共に同程度量が移行している。遊離型については、組織に移行した薬剤の内、蛋白結合型が再びできるため、蛋白親和性の低いCZXの方が遊離型濃度が若干高くなっている。これは移行した遊離型が再び一部、結合型になることに加え、次の移行率の項で述べる血清遊離型濃度から組織総量濃度への移行率から考えると、組織総量濃度には、扁桃が炎症組織であるために、ある程度の薬剤が、結合型のまま組織に移行しうる。その濃度がCPZではより高いこととあわせ、このような結果になると考えられる。また、両薬剤共に組織ホモジネートよりも、可溶性部分の方がより高い薬剤濃度を示した。このことは我々が従来から報告してきた様に、組織ホモジネートよりも、細菌の存在部位と考えられる可溶性部分に、高濃度の薬剤が達することが、どの薬剤についても結論される様である。

2. CZX と CPZ の血液から組織への移行率 (表2)

血清中の総量濃度から組織への移行については、蛋白結合率の低いCZXでは組織への移行が優れており、特に抗菌上有効な、組織での遊離型への移行については、蛋白結合率の高いCPZに比べ、CZXは2倍以上の値を示した。次に血清中の遊離型から組織への移行についてみると、蛋白結合率の高いCPZ

の方が、組織への移行が良く、特に組織内総量濃度への移行が高いという結果が得られた。このことは扁桃の様な炎症組織においては、蛋白結合型の薬剤が血管を透過して組織に移行しうるためと考えられる。

表1 CZX と CPZ の血清, 組織内濃度

	CZX (セフトキシム) 試料数 18	CPZ (セフォペラゾン) 14
血清		
総量濃度	67.3±34.6 μg/ml	127.4±67.2 μg/ml
遊離型濃度	30.8±14.7 μg/ml	17.9±13.1 μg/ml
遊離率	52.9 %	19.6 %
組織ホモジネート		
総量濃度	2.9±2.3 μg/ml	2.9±1.3 μg/ml
遊離型濃度	2.4±2.0 μg/ml	2.1±1.1 μg/ml
遊離率	87.3 %	69.0 %
可溶性部分		
総量濃度	3.8±2.3 μg/ml	3.6±1.4 μg/ml
遊離型濃度	2.6±1.4 μg/ml	2.4±1.3 μg/ml
遊離率	78.4 %	63.6 %
試料採取の平均時間	34.2分	24.7分

表2 血液からの組織への移行率

血液	組織ホモジネート	CZX (セフトキシム)	CPZ (セフォペラゾン)
血清 総量濃度	総量濃度	5.1 %	3.1 %
	遊離型濃度	CZX 4.5 %	CPZ 1.9 %
	可溶性部分 総量濃度	CZX 7.6	CPZ 3.8
	遊離型濃度	CZX 5.0	CPZ 2.0
血清 遊離型濃度	組織ホモジネート 総量濃度	CZX 9.6	CPZ 19.6
	遊離型濃度	CZX 8.0	CPZ 11.2
	可溶性部分 総量濃度	CZX 14.0	CPZ 21.1
	遊離濃度	CZX 9.6	CPZ 12.2

考 察

第3世代セフェム系抗生物質の内、血清蛋白結合率の低いCZXと高いCPZについて、血清濃度と扁桃組織濃度を検討した。血清濃度は総量濃度でCPZがCZXの約2倍高く、CZXは総量濃度では低いにもかかわらず、遊離型濃度ではCPZの2倍近く高い。CPZが血清中の総量濃度が高いのは、遊離率が低いために組織へ移行しにくく、その結果、血清中の総量濃度が高値を示したとも考えられる。

血清から組織への移行は、当然ながら、遊離型の多い、すなわち蛋白結合率の低いCZXの方が蛋白結合率の高いCPZより優れていた。この遊離型濃度が細菌に対して有効濃度となり、また、臨床的には、この遊離型濃度と共に薬剤自身の有する抗菌力がその薬剤の効果の重要な因子である。

これらのことより、抗生物質の血中濃度の高低のみで病巣内効果の有劣を論じられないことが良くわかる。また、組織ホモジネートの総量濃度が病巣内効果を正しく反映しているものでないことが示唆される。

血清中の遊離型薬剤からの移行については、結合率の高いCPZの方が組織への移行が良く、特に組織内総量濃度への移行が高いという事は、扁桃の様な炎症組織では、結合型薬剤が血管を透過して組織に移行しうるので、血清中の遊離型薬剤からの移行と、結合型薬剤が血管を透過したものとの和が組織内総量濃度となるためCPZの方が高移行率という結果になったと考えられる。これらのことから考えると、炎症のない部位への抗生物質の移行、臨床的には、炎症の波及への事前防止

などには、結合率の低い抗生物質の方が有効であることが、この実験の結果以上に、一層強い差となって現れるものと考えられる。

以上のことから、一般に抗生物質の有効性を知るに当り、血中総量濃度と組織ホモジネートの総量濃度を測定しているが、薬剤の病巣内効果を論じる上では、種々の問題を残しているものと考えられる。そして、抗生物質の蛋白親和性が薬剤抗菌力と共に、病巣内での有効性に重要な因子であることが良く示唆されている。

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 Cephalosporin 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 Cefprozime, a New Cephalosporin Antibiotic, on Binding of Bilirubin to Human Serum Albumin Chemotherapy : 29: 244~248, 1983.
- 4) 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: セフチゾキシム (CZX) の扁桃組織内移行について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌, 第1巻第1号: 65~67, 1983.