

TRANSFER OF CEFBUPERAZONE INTO THE OTORHINOLARNGOLOGICAL TISSUES.

— COMBINATION EFFECT OF PRONASE —

We investigated the transfer of Cefbuperazone (CBPZ) into the mucous membrane of the maxillary sinus and palatine tonsilla.

The transfer rates at one hour intravenous administration of 2g were as high as 48.4% and 29.5%, respectively.

The combination effect of pronase was

also examined in patients undergoing the same degree of bilateral surgery for sinusitis.

Pronase given orally for 3 days before surgery proved to increase the tissue transfer of CBPZ significantly.

It is thus suggested that CBPZ may be more useful in combination with pronase.

Cefbuperazoneの耳鼻科領域組織移行

— Pronaseの併用効果について —

大阪大学	荻野 仁・後藤 和彦・松永 亨
大阪府立病院	金 聖真・長谷川 哲・田中 昌子
	玉置 弘光
明和病院	前田 英雄・小田 隆造
関西労災病院	桃田 栄蔵・宮本 浩明
大阪府立成人病センター	鶴田 至宏・馬谷 克則・宮原 裕
大阪通信病院	吉田 淳一
大阪労災病院	杉本 和彦・土井 勝美・奥村 新一
泉大津市立病院	片岡 隆嗣
富田林病院	林 治博
西宮市立中央病院	堀 哲二

(所属は治験実施時)

はじめに

Cefbuperazone(以下CBPZと略)は、幅広い抗菌スペクトラムを有する第3世代セフェム系薬剤であり、in vitro効果に比しin vivo¹⁾²⁾効果が優れている大変興味深い薬剤であり、耳鼻科領域感染症に対しても、その有効性が期待出来る薬剤と考えられる。今回本剤の耳鼻科領域での組織移行、特にPronaseの併用効果について検討し、興味ある知見を得たので報告する。

対象及び方法

昭和60年10月より61年6月まで、標記の耳鼻科で手術を施行した患者23名(年齢15~63歳、男12名、女11名)を対象とした。疾患構成は、慢性副鼻腔炎18名、慢性習慣性扁桃炎5名である。

CBPZ 2gを20mlの生理食塩水で溶解し、2~3分以上をかけてゆっくりと静注後、原則として1時間後に手術組織を採取した。採取組織は直ちに生理食塩水で洗い、付着した血液を滅菌ガーゼで十分取り除いた後凍結保存した。又組織採取と同時に血液5mlを採血し、すぐに遠心分離し、血清2mlを凍結保存した。組織、血清のCBPZ濃度は、解凍後高速液体クロマトグラフィー法にて測定した。慢性副鼻腔炎手術例では、上顎洞前壁の粘膜、扁桃摘出術例では、一側摘出扁桃を用いた。

慢性副鼻腔炎手術例に対してはPronaseの併用による組織移行の検討も併わせ行った。両側同等の炎症所見を有する慢性副鼻腔炎を対象とし、(a)初回手術前3日間又は(b)2回目手術前3日間Pronase 6cap / 日内服させ、前述の方法に従い組織、血清濃度を測定した。(a)、(b)の選択はアットランダムに行ったが、(a)群4例、(b)群10例であった。両群ともに1回目、2回目の手術時間、出血量に差を認めなかった。症例数が少ない偽、順序効果、持ち越し効果の検討は行わず、Pronase 併用の有無について直接比較検討した。

結果

① 上顎洞粘膜組織移行(表1)

18例の平均は、血清濃度 $109.0 \pm 49.73 \mu\text{g/ml}$ 、組織内濃度 $45.2 \pm 22.31 \mu\text{g/g}$ となり、組織移行率は $48.4 \pm 30.74\%$ であった。なお、ここで得られた血清濃度は、CBPZ 2g静注後の健康人より得られたシュミレーションカーブの、1時間後の値に近以していた。

No.	採取時間(分)	血清濃度($\mu\text{g/ml}$)	組織濃度($\mu\text{g/g}$)	移行率
1	50	123.0	75.4	61.3
2	60	111.0	23.3	21.0
3	60	47.2	23.0	48.7
4	60	150.0	56.1	37.4
5	60	191.0	13.7	7.2
6	60	226.0	62.7	27.7
7	60	169.0	76.3	45.1
8	90	77.8	33.0	42.4
9	60	71.2	68.1	95.6
10	60	50.5	47.6	94.3
11	60	84.0	25.9	30.8
12	60	104.0	43.5	41.8
13	60	143.0	41.8	29.2
14	60	81.3	3.8	4.7
15	60	81.5	29.8	36.6
16	60	61.5	70.3	114.3
17	60	78.8	67.6	85.8
18	70	111.0	51.7	46.6
	M \pm SD	109.0 ± 49.73	45.2 ± 22.31	48.4 ± 30.74

表1. ケイペラゾンの血清濃度、組織濃度、組織移行率一覧表(上顎洞粘膜)

No.	採取時間	血清濃度($\mu\text{g/ml}$)	組織濃度($\mu\text{g/g}$)	移行率
1	60分	97.7	24.8	25.4
2	60	109.0	13.9	12.8
3	70	88.2	19.0	21.5
4	110	82.4	32.6	39.6
5	60	31.9	15.3	48.0
	M \pm SD	81.8 ± 29.68	21.1 ± 7.68	29.5 ± 14.18

表2. ケイペラゾンの血清濃度、組織濃度、組織移行率一覧表(扁桃)

② 扁桃組織移行 (表2)

扁桃の組織移行は、表2に示す如く平均29.5%の移行率を示した。

③ Pronase有無による組織移行 (3)

Pronaseの有無による組織移行を表3に示す。

No.	Pronase (-)			Pronase (+)				
	採取時間	血清濃度 (μg/ml)	組織濃度 (μg/g)	採取時間	血清濃度 (μg/ml)	組織濃度 (μg/g)	移行率	
1	50分	123.0	75.4	61.3	60分	35.6	30.5	85.7
2	60	111.0	23.3	21.0	60	62.3	41.3	66.3
3	60	47.2	23.0	48.7	90	62.7	62.7	100.0
4	60	150.0	56.1	37.4	50	88.1	41.8	47.4
5	60	191.0	13.7	7.2	60	150.0	47.6	31.7
6	60	226.0	62.7	27.7	60	144.0	65.4	45.4
7	60	169.0	76.3	45.1	60	97.5	70.3	72.0
8	90	77.8	33.0	42.4	60	86.8	42.7	49.2
9	60	71.2	68.1	95.6	60	97.7	87.9	90.0
10	60	50.5	47.6	94.3	60	65.2	60.9	93.4
11	60	84.0	25.9	30.8	60	72.4	39.4	54.4
12	60	104.0	43.5	41.8	60	188.0	68.2	36.3
13	60	143.0	41.8	29.2	60	53.4	62.1	116.3
14	60	81.3	3.8	4.7	60	107.0	32.4	30.3
M±SD		116.4 ±53.80	42.4 ±23.11	41.9 ±27.17	M±SD	93.6 ±42.15	53.8 ±16.75	65.6 ±27.67

表3. ケイペラゾンの血清濃度、組織濃度、組織移行率一覧表

Pronase(-)群では(+)群に比し血清濃度は高く、逆に組織濃度は低かったが、その差は有意ではなかった。しかし移行率ではPronase(-)群41.9±27.17%、Pronase(+)群65.6±27.67%となり、有意差を認めた (paired t検定, P<0.005) (図1)。

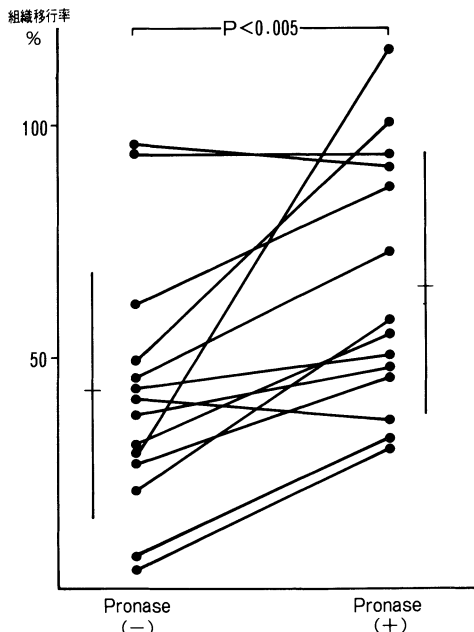


図1. プロナーゼの有無によるCBPZ組織移行率

考 察

今回我々は、CBPZの耳鼻科領域組織移行について検討したが、CBPZ 2g 静注1時間後の上顎洞粘膜48.4%、扁桃29.5%の移行率であり、従来のセフェム系と同等の高い組織移行を示した³⁾。耳鼻科領域感染症の起炎菌は、*S.aureus*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*などであるが、CBPZの抗菌スペクトラムや、高いin vivo効果を示すことにより、本剤は十分な有効性を発揮する事が期待出来る。我々は組織移行と同時に、耳鼻科領域感染症に対するCBPZの治療効果も検討したが、CBPZ 1日2~4gの点滴静注により、30例の感染症に対して83.3%の高い有効率を得る事が出来た(表4)。

病名	効果				計
	著効	有効	やや有効	無効	
急性陰窩性扁桃炎	4	10		1	15
急性扁桃周囲炎	1	1		1	3
扁桃周囲膿瘍	2	4			6
急性喉頭蓋炎				1	1
急性副鼻腔炎	1	2			3
蜂窩織炎				1	1
急性耳下腺炎			1		1
計	8 (26.7%)	17 (56.7%)	1 (3.3%)	4 (13.3%)	30

表4. ケイペラゾンの疾患別臨床効果

従来から酵素製剤は、抗生剤の組織移行を助長することが、臨床的にも基礎的にも言われている。今回我々は、CBPZとPronaseの併用効果について検討したが、図1に示す如くPronase併用によりCBPZの組織移行が有意に増強された。この事を基礎的にも確認する為に、我々はマウス肺炎モデルを用いた検討を行った。詳細は別紙報告予定の為省略するが、図2に示す如く *K.pneumoniae* によりひきおこされた肺炎マウスにおいて、感染42時間後より、CBPZ, Pronaseの薬剤投与を行い、肺内生菌数を寒天平板を用いたコロニーカウント法で測定した。無投与群, Pronase単独投与群では、実験開始4時間後(感染46時間後)では、肺内生菌数は10⁹CFU前

後となり、実験開始時の生菌数 8×10^7 CFU に比較し増加していた。CBPZ単独群では、この増加が抑制され 1.6×10^8 CFU となり、無投与群、Pronase群に比し有意差を認めた。さらにCBPZ+Pronase併用群では、 2.5×10^7 CFU となり、CBPZ単独群と比較しても有意の低値を示した。すなわちCBPZはPronaseと併用する事により、より高率に肺組織に移行し、菌の増殖を抑制したと考えられる。

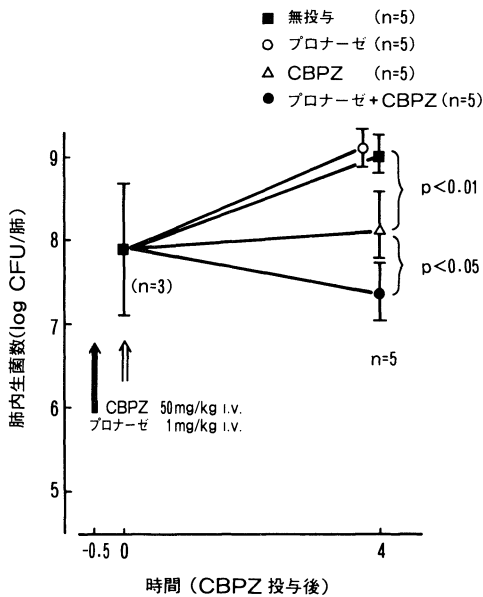


図2. 肺炎桿菌性マウス実験肺炎におけるCBPZとプロナーゼの併用効果

従来酵素製剤は、局所の炎症を再燃化、あるいは壊死組織の分解等の作用により、抗生剤の移行を助長すると言われているが、今回前記の基礎実験と同時に、Pronase存在下におけるCBPZの蛋白結合率の検討も行い、Pronase存在下では蛋白結合率が低下する事がわかった(図3)。この事も、組織移行助長作用のひとつの因子になっているものと考えられた。

CBPZ (μg/ml)	プロナーゼ (μg/ml)	蛋白結合率 (%)
25	0	74.6
	0.01	68.0
	0.1	67.8
	1	64.6
	10	64.2
	100	62.7

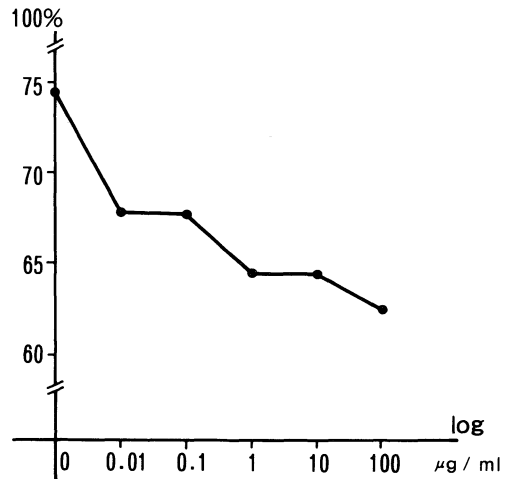


図3. CBPZのヒト血清蛋白への結合に及ぼすプロナーゼの影響

結 語

CBPZは耳鼻科領域組織に対し、良好な組織移行を示し、さらにPronaseと併用する事により、より一層組織移行が増強された。CBPZ単独投与でも耳鼻科領域感染症に対して高い有効性が認められたが、今後Pronaseと併用する事により、より有効性が高まるものと期待される。

文 献

- 1) 熊野克彦ほか: T-1982のin vitroおよびin vivo抗菌作用について. *Chemotherapy*, 30(S-3): 1~19, 1982.
- 2) 才川 勇ほか: T-1982の実験的感染症に対する有効性. *Chemotherapy*, 30(S-3): 131~138, 1982.
- 3) 藤本政明ほか: Cefmetazoleの耳鼻咽喉科領域組織(鼓室および乳突洞粘膜, 上顎

- 洞粘膜，口蓋扁桃組織）への移行とその臨床効果に関する検討．診療と新薬，21(10)：1965～1970，1984．
- 4) 西野武志ほか：新しく開発されたセファマイシン系抗生物質T-1982に関する細菌学的評価．*Chemotherapy*，30(S-3)：80～95，1982．
- 5) 大木稔文ほか：慢性副鼻腔炎に対する抗生物質と酵素製剤の併用療法について．*交通医学*，24：538～540，1970．
- 6) 月居典夫ほか：酵素剤による結核化学療法の強化．*日本胸部臨床*，25：506～514，1966．
- 7) 丹羽滋郎ほか：Pronase-Pの抗炎症作用について．*診療*，18：409～415，1965．
- 8) 山村雄一ほか：酵素の抗炎症作用．*総合臨床*，16：1772～1777，1967．
- 9) 藤崎茂巳ほか：副鼻腔炎と蛋白分解酵素蛋白分解酵素による炎症反応の増強について．*耳鼻咽喉科展望*，18：247～262，1975．