

A STUDY OF CEPHALOSPORIN CONCENTRATION IN THE MUCOSA OF MAXILLARY SINUS

The concentration of cephalosporins having different rate of protein binding (CBPZ, CPZ and CPM) in the mucosa and exudent of maxillary sinus, and in serum was examined. Before the operation to the patient suffering from chronic paranasal sinusitis, 2 grams of the antibiotic was given and later the concentration was found. This concentration was then compared with the rate of the protein binding.

The antibiotic with a low rate of protein binding had a low serum concentration but had higher active concentration that is the concentration of not binding to the albumin. As the result, the concentration in the tissue was high.

We have performed that the rate of protein binding is one of the important factors of the antibiotics transferring into the tissue.

セフェム系抗生剤の上顎洞組織移行について(第1報)

住友病院

有賀 秀治・天津 治子・津田 守

市立吹田市民病院

田 矢 直三・石田 稔

大阪通信病院

川 寄 良明・吉田 淳一

大阪大学

荻野 仁・松永 亨

はじめに

セフェム系抗生剤の組織移行については、種々の因子が影響していると考えられ、その一つに抗生剤の蛋白結合率がある。

血中に入った抗生剤は、血中のアルブミンと結合し、残った活性型 (free体) が、組織移行に大きな役割をはたしている。蛋白結合率は、各抗生剤により異なり、今回我々は、異なる蛋白結合率をもつ抗生剤3剤を用い、

上顎洞粘膜、上顎洞浸出液、血清中への移行を検討した。

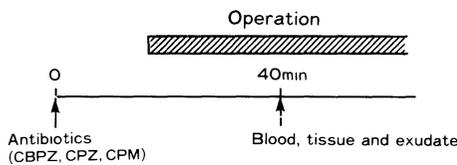
実施方法 (Table 1)

慢性副鼻腔炎患者を対象とし、副鼻腔根本術施行時に実施した。Cefbuperazone (CBP-Z), Cefoperazone (CPZ), Cefpiramide (CPH) の3剤を用い、これらのうちいずれか2gを生理食塩水20mlに溶解し、緩徐に静注を行ない、手術施行。投与後約40分を目標に、上顎

洞浸出液, 上顎洞粘膜組織採取, および採血を行なった。血液は血清分離を行ない, 血清, 浸出液, 粘膜組織中の抗生剤の濃度を高速液体クロマトグラフィ法によって測定した。

Table 1 方法

1. 使用薬剤: Cefbuperazone (CBPZ), Cefoperazone (CPZ), Cefpiramide (CPM)
2. 投与方法: CBPZ, CPZ, CPM いずれか 2g を生理食塩水 20ml に溶解し, 緩徐に静注
3. 検体採取方法: 薬剤投与後, 約40分で検体採取を目標に副鼻腔根本術を行ない, 上顎洞前壁開窓時に, 採血, 上顎洞浸出液, 上顎洞粘膜を採取
4. 測定法: 高速液体クロマトグラフィ法



結果

各抗生剤についての血清中total濃度, 血清中活性型 (free体) 濃度, 蛋白結合率, 組織中濃度, 浸出液中濃度が得られた。(Table 2, 3, 4) 各症例で, 薬剤投与後の検体採取までの時間に差異があるために, 投与後約40分±10分に採取できたものについて検討した。

Table 2

CBPZ									
No.	年齢	体重 (kg)	時間 (min)	血清中濃度 (total) (μg/ml)	血清中濃度 (free) (μg/ml)	結合率 (%)	組織中濃度 (μg/g)	浸出液中濃度 (μg/ml)	
1	37	64.5	25	360	210	41.7	70	1.0	
2	47	59.7	30	130	54.5	58.1	98	0.57	
3	55	63	30	168	65.0	61.3	102	28.2	
4	23	51.6	40	121	44.0	63.6	144	8.9	
5	36	61	40	243	109	55.1	165	11.3	
6	44	64	45	80	27.0	66.3	94.5	3.6	
7	50	55.6	50	102	34.0	66.7	136	2.5	
8	33	57	60	116	53.0	54.3	72.5	7.36	
9	52	61.5	75	132	65.0	50.8	44.0	5.25	
10	57	58	145	34.7	14.5	58.2	31.0	7.9	
Ave.	41.4±9.9	59.6±4.1	54.0±35.3	148.7±92.1	67.6±56.3	57.6±7.6	95.7±43.3	7.7±8.0	

Table 3

CPZ									
No.	年齢	体重 (kg)	時間 (min)	血清中濃度 (total) (μg/ml)	血清中濃度 (free) (μg/ml)	結合率 (%)	組織中濃度 (μg/g)	浸出液中濃度 (μg/ml)	
1	62	50	30	518	102	80.3	107	24.0	
2	22	54	30	374	112	70.1	135		
3	51	52	30	415	83.0	80.0	136	32.5	
4	33	56	30	212	35.0	83.5	100		
5	48	58	40	202	14.8	92.7	80	29	
6	34	59	40	355	47.0	86.8	117.5		
Ave.	41.7±14.6	54.8±3.5	33.3±5.2	346±121.5	65.6±39.1	82.2±7.6	112.6±21.6	28.5±4.3	

Table 4 CPM

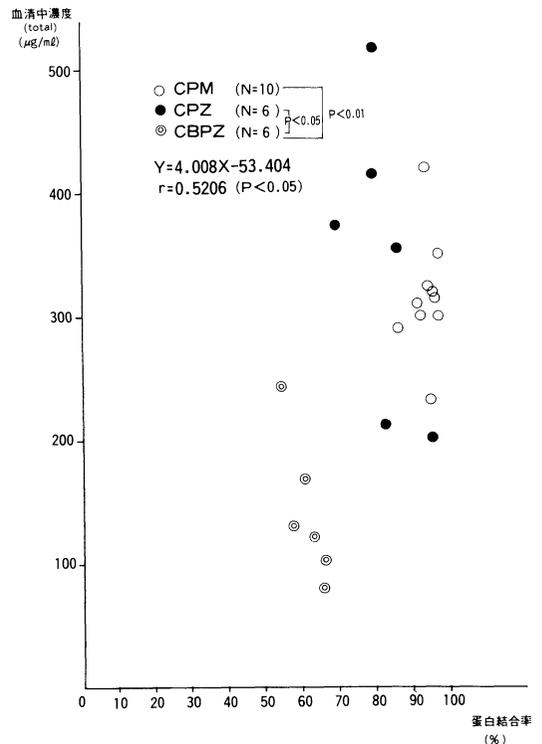
No.	年齢	体重 (kg)	時間 (min)	血清中濃度 (total) (μg/ml)	血清中濃度 (free) (μg/ml)	結合率 (%)	組織中濃度 (μg/g)	浸出液中濃度 (μg/ml)
1	42	63	20	318	26.0	91.8	90	65
2	54	52.2	25	395	54.0	86.3	63	15.7
3	37	65	35	319	12.2	96.2	12.9	10
4	26	72	35	310	23.5	92.4	59.0	7.8
5	36	61	40	324	18.3	94.4	84.0	7.8
6	46	58	40	315	10.4	96.8	61.0	
7	68	68	40	290	37.0	87.2	125	8.8
8	25	41.2	40	300	19.0	93.4	120	
9	48	58	40	350	8.1	97.7	104	
10	23	51.6	40	420	24.2	94.2	137.5	9.6
11	55	57	40	232	10.2	95.6	114	15.7
12	39	69	45	300	6.9	97.7	79.0	
13	52	60	90	271	11.0	95.9	250	7.8
Ave.	42.4±13.3	59.7±8.3	40.8±16.3	318.9±48.7	20.1±13.4	93.8±3.6	100.0±56.3	16.5±18.5

1) 蛋白結合率と血清中total濃度(Fig. 1)

結合率の低いCBPZは, 血清中濃度が低く, 結合率の高いCPM, CPZは血清中濃度が高い傾向にある。これらは有意の正の相関を認め, T検定により, CBPZとCPMおよび, CBPZとCPZは有意差を認めた。

Fig 1

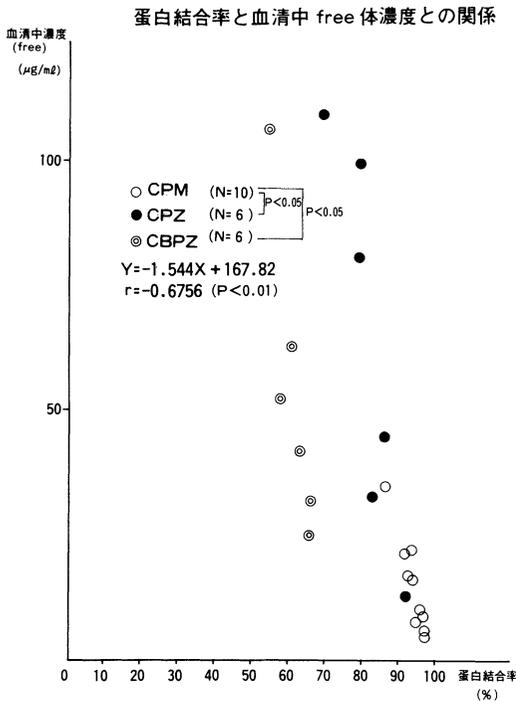
蛋白結合率と血清中 total 濃度との関係



2) 蛋白結合率と血清中free体濃度(Fig. 2)

結合率の高いもの程, free体濃度は低下する傾向にある。これらは有意の負の相関を示し, T検定ではCPMとCPZ, およびCPMとCBPZには有意差を認めた。

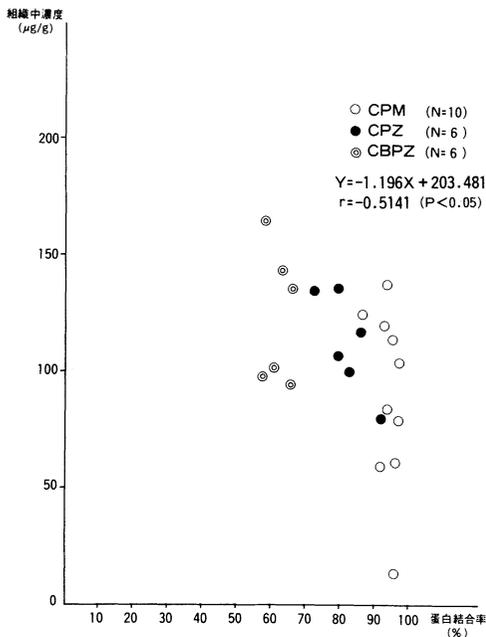
Fig 2



3) 蛋白結合率と組織中濃度(Fig. 3)

結合率の高いもの程、組織中濃度は低下する傾向にあり、これらは有意の負の相関を示した。

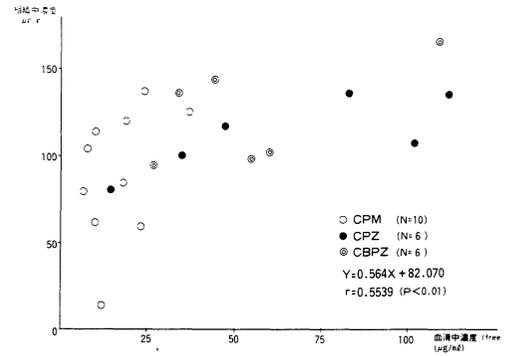
Fig 3 蛋白結合率と組織中濃度との関係



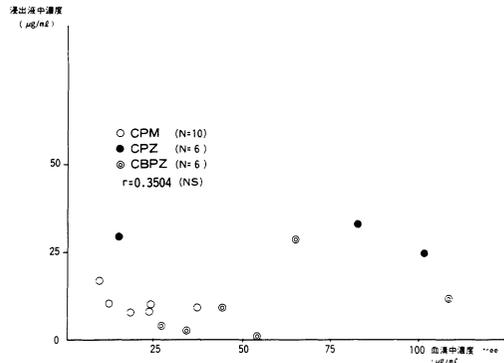
4) 血清中 free 体濃度と組織中濃度、および血清中 free 体濃度と浸出液中濃度(Fig. 4)

血清中 free 体濃度が高いもの程、組織中濃度は上昇する傾向にあり、有意の正の相関を示す。しかし、血清中 free 体濃度と浸出液中濃度では相関を認めなかった。

Fig 4 血清中 free 体濃度と組織中濃度との関係



血清中 free 体濃度と浸出液中濃度との関係



考 按

慢性副鼻腔炎は難治性の感染症であり、その治療に抗生剤の占める割合は比較的大きい。従来より、抗生剤の有用性について、移行性より論じたものは多いが、その移行性について、蛋白結合率より検討したものはない。

今回の検討では、蛋白結合率の低い抗生剤は、血清中 total 濃度が低くなるにもかかわらず、活性型 (free 体) 濃度が高くなり、更に、組織中の濃度が高くなる事が示された。このことは、血中濃度の高低よりも組織移行を考えるには、抗生剤のもつ蛋白結合率が重要な

factorの一つであることを示唆している。しかし、今回は抗生剤の単回投与についてのみ検討を行っており、日常診療における反復投与による移行性の問題についての検討を今後要するものとする。

ま と め

- 1) セフェム系抗生剤、CBPZ、CPZ、CPMの3剤を用いて、蛋白結合率と移行性の関連について検討した。
- 2) 蛋白結合率の高い抗生剤の方が、血清中total濃度は高い。しかし、血清中free体濃度は低い。
- 3) 血清中free体濃度が高い抗生剤の方が組織中濃度が高い。

- 4) 上顎洞浸出液への移行については、血清中free体濃度との関連を認めなかった。

文 献

- 1) 石田稔他：Cefmenoximeの耳鼻咽喉科組織への移行に関する検討，耳鼻臨床，77；1747～1752，1982
- 2) 藤巻豊他：上気道炎分離株に対するセフェム系抗生剤の抗菌力ならびに組織内濃度の検討，耳鼻臨床，75；2235～2247，1982
- 3) 杉田麟也：耳鼻咽喉科領域感染症における第2世代のセフェム系抗生剤Cefotiamの抗菌力ならびに組織内濃度と臨床効果について：耳鼻臨床，76；1693～1709，1983

質 疑 応 答

質問 (新潟大)

- 1) 組織内の遊離型抗生物質濃度について検討したか。
- 2) 局所の炎症の程度(臨床所見)により移行に差はなかったか。

応答 有賀秀治(住友病院)

- 1) 検討はしたが、濃度が非常に低くDataとしては得られなかった。
- 2) 組織像より検討してみたいと考えている。