

TISSUE TRANSFER OF CEPHEM ANTIBIOTICS WITH EXPERIMENTAL SINUSITIS

Hitoshi Ogino, Toru Matsunaga

Dept. of Otolaryngology, Osaka University Medical School

Hideharu Aruga

Dept. of Otolaryngology, Sumitomo Hospital

Katsuhiko Kumano, Yasuo Watanabe

Research Laboratory, Toyama Chemical Co.,Ltd.

The transfer of cephem antibiotics(CER, -CBPZ, CPZ, CPM) into maxillary mucosa and maxillary exsudate was studied after drip infusion of drugs in rabbits with experimental sinusitis induced by turpentine oil. Protein binding ratio to rabbit serum were 22%, 43%, 89%, 96%, respectively.

The results were as follows.

1) The tissue transfer ratio was highest in CER, followed by CBPZ, CPZ, CPM, and

inversed correlation was found between the protein binding ratio and tissue transfer ratio, with single dosage.

2) Tissue concentration was increased with continuous dosage, and CPZ with high serum protein binding ratio indicated greater transferability to tissue as compared to CER with low protein serum protein binding ratio.

実験的副鼻腔炎におけるセフェム系抗生剤の組織移行について

大阪大学耳鼻咽喉科

荻野 仁・松永 亨

住友病院耳鼻咽喉科

有賀 秀治

富山化学工業総合研究所

熊野 克彦・渡辺 泰雄

はじめに

抗生剤の評価としては、抗菌力や抗菌スペ

クトルは重要な因子であるが、実際に抗生剤がその効果を発揮するのは炎症局所であるた

め、組織移行性も極めて重要な因子であると言える。このような観点から、我々もいくつかの抗生剤について、組織移行の検討を行ってきた。^{1) 2) 3)}

組織移行の検討は、抗生剤投与後手術的に炎症局所の組織を採取し、抗生剤の組織濃度を測定する方法が一般的である。しかしこの方法では、継時的な測定が困難である点や、組織に付着した血液や組織内の血管に含まれる血液中の抗生剤の影響を完全に取り除くことは不可能であり、真の組織移行を表わすかどうか、以前から我々は危惧を抱いていた。

今回我々は家兎に副鼻腔炎を作製し、上記欠点をできるだけ除いた条件で各種セフェム系抗生剤の組織移行を検討し、興味深い結果が得られたので報告する。

方 法

①実験的副鼻腔炎の作製

体重2.7~3.3kgの雄の白色成熟家兎を用い実験的副鼻腔炎を作製した。テレピン油0.5mlを右上顎洞内に注入すると、上顎洞粘膜の浮腫、肥厚を生じ、上顎洞内に浸出物を認める(図1)。実験には注入7日後の家兎を用いた。

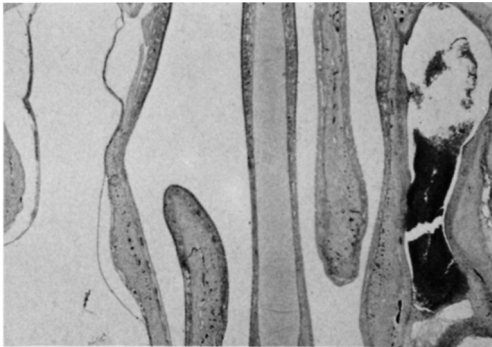


図1. 家兎実験的副鼻腔炎

テレピン油注入1週間後。右上顎洞粘膜の肥厚、浮腫が著明で、右上顎洞内に浸出物を認める。

②使用薬剤及び投与方法

使用薬剤としてCephaloridine(CER), Cefbuperazone(CBPZ), Cefoperazone(CPZ), Cef-

piramide(CPM)を用いた。これらの薬剤のマウス血清蛋白に対する結合率は、in vitro ではCER22%, CBPZ43%, CPZ89%, CPM96%であり、ヒト血清の場合と近似していた。

各薬剤100mg/kgを1時間かけて緩徐に点滴静注したが、CER, CPZ, CPMについては連続投与の効果をみるために、4時間毎に同様の点滴静注を3回くり返した。なおその際にはCERは腎毒性を考慮して50mg/kgとした。

③試料採取および濃度測定

点滴開始1時間後(点滴終了直前)、2時間後、3時間後、4時間後に採血を行い、血清分離後測定まで凍結保存した。また各時点で採血後直ちにペントバルビタールで薬殺し、両側上顎洞粘膜および右上顎洞内浸出物を採取し、生理食塩水で洗浄後凍結保存した。試料の濃度測定は高速液体クロマトグラフィー法を用いた。

結 果

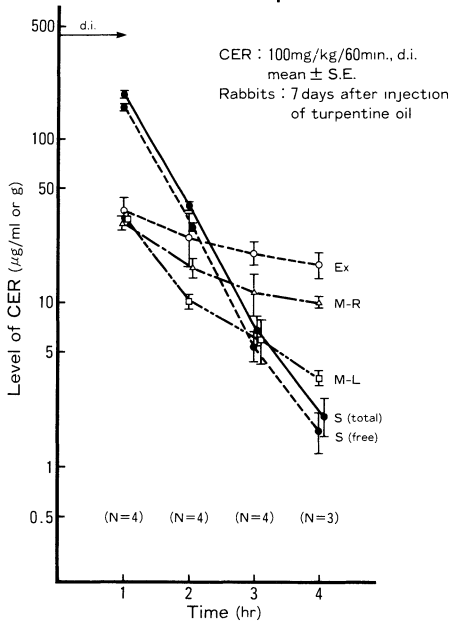
①血清、組織中濃度(単回投与)

CER, CPMの単回投与時の、血清、上顎洞粘膜、上顎洞内浸出物中の抗生剤濃度推移を図2、図3に示す。両薬剤とも抗生剤濃度は点滴終了時(投与開始1時間後)が最高で、その後継時的に減少する。その減少速度はCERの方がCPMに比較し速やかであり、血清濃度の半減期はCER27.1分、CPM53.6分であった。

totalの血清濃度はCERに比較しCPMが高い値であったが、CPMは蛋白結合率が極めて高いため血清中free体濃度はCERの方が高値を示した。また上顎洞粘膜内濃度、浸出物中濃度もCERの方が高値であった(投与2時間以後)。左右の上顎洞粘膜内濃度を比較すると、いずれの抗生剤でも炎症側の右側の方が高値を示し、投与3時間後、4時間後の値は有意差を示した(t検定, $P < 0.05$)。

図 2

Serum, exudate and mucosa levels in rabbits with experimental sinusitis



C E R 100mg/kg 静注時の血清，組織中濃度推移を示す。

S(total) = 血清中total 濃度

S(free) = 血清中free 体濃度

Ex = 浸出物中濃度

M-R = 右上顎洞粘膜中濃度

M-L = 左上顎洞粘膜中濃度

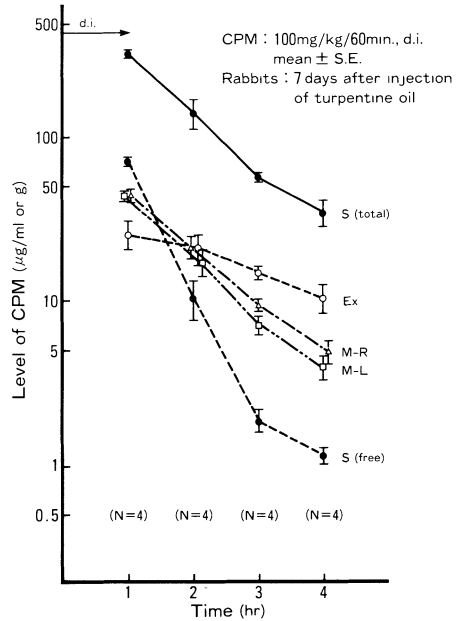
なお C B P Z, C P Z は, C E R と C P M の両者の中間の値を示した。

②組織移行率

各組織への抗生剤の移行性を，血清濃度との比で移行率として表わすと，図4に示す如き結果であった。横軸は各抗生剤の蛋白結合率で表示したが，各組織への移行率は蛋白結合率と有意の負の相関を示した。すなわち蛋白結合率の高い抗生剤ほど各組織への移行は不良であった。図4は抗生剤投与1時間後の結果であるが，2時間以後についても同様であった。

図 3

Serum, exudate and mucosa levels in rabbits with experimental sinusitis



C P M 100mg/kg 静注時の血清，組織中濃度推移を示す。

S(total) = 血清中total 濃度

S(free) = 血清中free 体濃度

Ex = 浸出物中濃度

M-R = 右上顎洞粘膜中濃度

M-L = 左上顎洞粘膜中濃度

③血清，組織中濃度（連続投与）

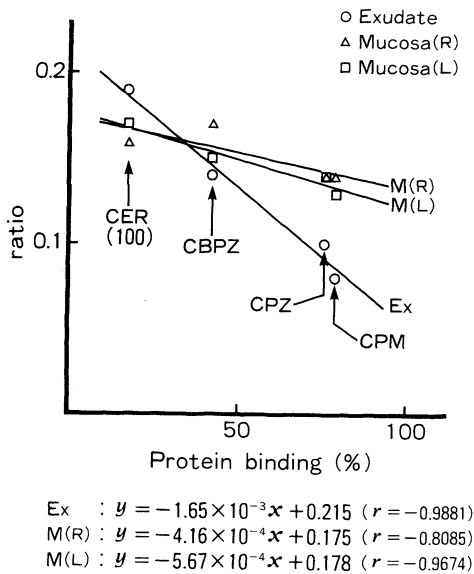
C E R, C P Z の連続投与時の血清，組織中濃度の推移を図5，図6に示す。両薬剤とも連続投与により血清濃度は若干増加するが，あまり変化を認めなかった。一方上顎洞粘膜や浸出物中濃度は連続投与により有意に上昇し，蛋白結合率の高いC P Z でより著明であった。

考 察

感染症の治療には，抗生剤の抗菌力，抗菌スペクトル以外に，抗生剤の体内動態，特に炎症局所への移行性の検討，評価が極めて重要である。従来から多数の抗生剤について耳鼻咽喉科領域組織への移行性の検討が行われているが，前述した如くヒトを対象とした場

合、継時的な測定が困難であり、組織内外の血液の影響を受ける可能性がある。したがって適切な動物モデルにより、抗生剤の組織移行の検討を行う必要があると考えられ、今回我々はテレピン油注入により副鼻腔炎モデルを作成し、各種セフェム系抗生剤の組織移行の検討を行った。

図4 血清比 vs 蛋白結合率 (単回: 1hr)



蛋白結合率と組織移行率との関係。

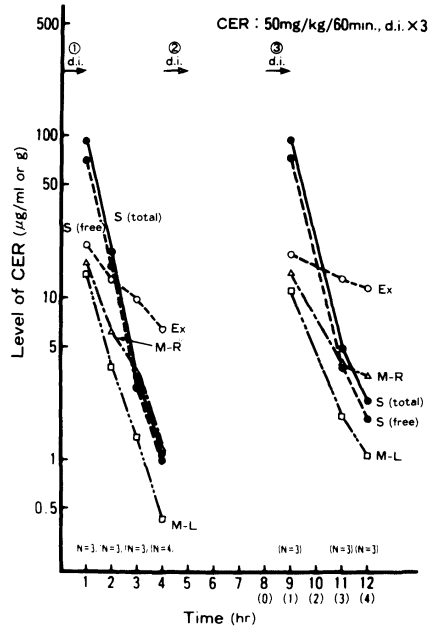
蛋白結合率は抗生剤濃度により異なるが、横軸は点滴1時間後における各抗生剤の蛋白結合率で表示してある。

薬剤の炎症巣への移行性は、薬剤の血清蛋白結合率や分子量、脂溶性などの物理化学的性質や炎症の種類、程度により異なるとされているが、今回は蛋白結合率との関係で移行性の検討を行った。検討した各セフェム剤のマウス血清に対する蛋白結合率は、CER 22%, CBPZ 43%, CPZ 89%, CPM 96%であったが、単回投与時の上顎洞粘膜、浸出物中への抗生剤の移行性はCER, CBPZ, CPZ, CPMの順に良好であった。蛋白結合率の高い薬剤(CPM, CPZなど)は血清中濃度は

高いが、結合率が高いためにその大部分は蛋白と結合した形で血清中に存在し、free体濃度が低いため組織移行性が不良になるといえる。一般にセフェム系抗生剤は蛋白結合率の低いもの程移行性が良好であると考えられており、今回そのことを裏付ける結果が得られた。

図5

Serum, exudate and mucosa levels in rabbits with experimental sinusitis



CER 50mg/kg 静注時の血清、組織中濃度推移を示す。(連続投与時)

S(total) = 血清中 total 濃度

S(free) = 血清中 free 体濃度

Ex = 浸出物中濃度

M-R = 右上顎洞粘膜内濃度

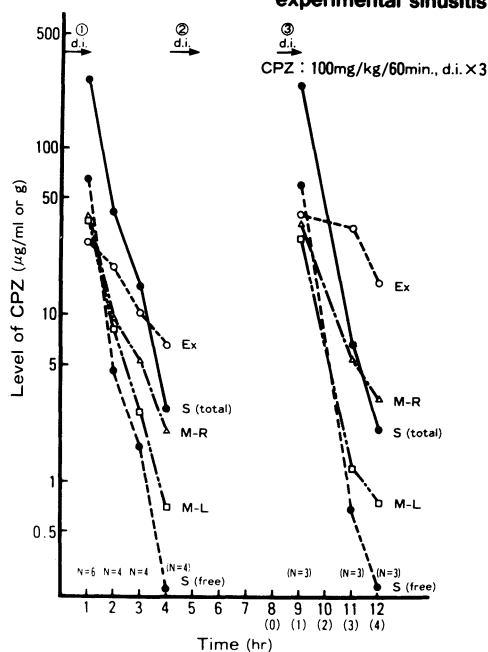
M-L = 左上顎洞粘膜内濃度

単回投与の結果は前述の如くであったが、連続投与の場合は若干結果を異にした。すなわち連続投与により抗生剤の組織内濃度は上昇するが、蛋白結合率の高い薬剤(CPZ)の方が、低い薬剤(CER)に比較してより著明な組織内濃度の上昇を示した。蛋白結合率の高い薬剤は組織内の蛋白と結合しやすいために、局所のクリアランスが低下し蓄積性

を示すためと考えられるが、今回の結果は抗生剤の臨床上の投与方法に、ある種の示唆を与えるものとする。すなわち組織移行性の良い抗生剤（蛋白結合率の低いもの）の方が単回投与では高い組織内濃度を得ることができ、臨床上有利と言えるが、蛋白結合率が高く単回投与では良好な組織移行が得られない抗生剤でも、連続投与することにより高い組織内濃度が維持でき、臨床にはむしろ有利なのではないかと考えられた。今後組織移行に影響を及ぼす他の因子の検討とともに、実際の臨床例についての検討を要すると思われる。

図6

Serum, exudate and mucosa levels in rabbits with experimental sinusitis



CPZ 100mg/kg 静注時の血清、組織中濃度推移を示す。（連続投与時）

S(total) = 血清中total濃度

S(free) = 血清中free体濃度

Ex = 浸出物中濃度

M-R = 右上顎洞粘膜内濃度

M-L = 左上顎洞粘膜内濃度

ま と め

家兔に実験的副鼻腔炎を作製し、CER,

CBPZ, CPZ, CPMの各セフェム剤の組織移行性を検討し、以下の結果を得た。なおこれらの抗生剤の蛋白結合率は、22%, 43%, 89%, 96%であった。

- (1) 単回投与時、血清中total濃度はCPM, CPZ, CBPZ, CERの順に高値であったが、蛋白結合率の高い薬剤は、血清中free体濃度が低く、組織移行性が不良であり、血清蛋白結合率と組織移行率は有意な負の相関を示した。
- (2) 連続投与時、抗生剤の組織濃度は増加するが、蛋白質結合率の高い薬剤（CPZ）の方が低い薬剤（CER）よりも組織濃度の増加が著明であった。

参 考 文 献

- 1) 石田 稔 他：副鼻腔炎の抗生物質療法——要因としての細菌感染——抗生物質の組織内移行と各種細菌のMICについて。耳鼻29：627～633, 1983.
- 2) 大矢良人 他：CTTの副鼻腔粘膜組織移行。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌4(1)：18～21, 1986.
- 3) 荻野 仁 他：Cefbuperazoneの耳鼻科領域組織移行——Pronaseの併用効果について——。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌5(1)：64～68, 1987.
- 4) Wise R : Protein binding of β -lactams : the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration. I. J. Antimicrob. Chemother. 12 : 1 ~ 18, 1983.