

## TISSUE TRANSFER OF SULBACTAM / CEFOPERAZONE

T. Ogoshi, T. Hoshino, M. Kato, K. Horii, Y. Takeyasu,  
N. Takishima, A. Sawizumi, Y. Samesima, Y. Anbe,  
Y. Takagi and N. Usui

Department of Oto-rhino-laryngology, Ohashi Hospital,  
Toho University School of Medicine, Tokyo

In the present study, a combination product of a 1 part of  $\beta$ -lactamase inhibitor, sulbactam, and 1 part of an antibiotic cefoperazone (SBT/CPZ) was administered to patients of chronic tonsillitis and chronic sinusitis and the transfers of the both components to tonsil and maxillary sinus were-

measured.

As the results, it was found that the mean transfer to tonsil of SBT was  $4.18 \mu\text{g/g}$  and that of CPZ was  $11.07 \mu\text{g/g}$  and those of maxillary sinus were  $4.16$  and  $10.39 \mu\text{g/g}$  of SBT and CPZ, respectively.

## Sulbactam / Cefoperazone の組織移行

大越 俊夫 星野 忠彦 加藤 明理  
堀井 恵子 武安 陽子 滝島 規子  
沢泉 敦子 鮫島 木綿子 安部 洋子  
高木 芳夫 臼井 信郎

東邦大学大橋病院耳鼻咽喉科学研究室

### I. はじめに

感染症に対して抗生物質を投与する場合、その薬剤が起炎菌に対し十分な抗菌力を有すると共に、薬剤が十分に目的とする組織に移行しなければならない。

今回、我々は $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤 Sulbactam とセフェム系抗生剤 Cefoperazone の 1:1 の合剤（商品名：スルペラゾン；以下 SBT/CPZ と略す）を慢性扁桃腺炎患者および慢性副鼻腔炎患者に投与し、組織内濃度を測定したので報告する。

### II. 対象および方法

#### (1) 対象

対象は昭和 62 年 7 月より 62 年 12 月の間に東邦大学大橋病院耳鼻咽喉科において手術を行なった慢性扁桃腺炎 9 例（男子 8 例、女子 1 例）と慢性副鼻腔炎 8 例（男子 6 例、女子 2 例）である。症例は全例とも術前の肝腎機能に異常のない症例である。尚、口蓋扁桃摘出術は全身麻酔下におこない、上顎洞根本手術は局所麻酔下におこなった。

#### (2) 組織内濃度の測定

SBT/CPZ2g を 5%ブドウ糖 20ml にとき、ゆっくりと静脈注射した。

静脈注射後出来るだけ1時間後に口蓋扁桃、上顎洞粘膜を採取するようにした。

組織は採取後生理食塩水ガーゼで不要な血液を除去した後に、凍結保存し、速やかに検査センターに輸送した。SBT および CPZ の濃度は HPLC 法にて測定した。

### (3) 臨床検査および臨床経過

全症例とも術後3日間 SBT / CPZ を 2g × 2回 / 投与し、術後感染、副作用の有無を観察した。また、本剤投与前後に血液生化学的検査を行なった。

## III. 結 果

### 1. 組織内濃度

表1

口蓋扁桃への SBT/CPZ の移行

(n=9)

	氏名	年齢	性	身長 (cm)	体重 (kg)	検体採取までの時間 (分)	組織内濃度 (μg/g)	
							SBT	CPZ
1	A.T.	37	男	162	56	68	4.44	15.6
2	W.Y.	29	男	170	65	65	3.48	6.40
3	T.K.	18	男	184	66	65	2.08	3.02
4	W.K.	28	男	168	58	80	4.00	10.9
5	N.K.	34	男	176	64	50	10.9	19.2
6	O.K.	29	男	173	59	75	4.27	11.0
7	N.N.	21	女	156	46	70	6.16	13.9
8	N.T.	31	男	170	74	60	0.53	9.04
9	K.T.	22	男	178	60	65	1.77	10.6
Mean		27.7		170.8	60.9	66.4	4.18	11.07
±S.D.		±6.24		±8.39	±7.77	±8.59	±3.03	±4.82

#### (1) 口蓋扁桃内濃度

慢性扁桃腺炎患者9例の平均年齢は27.7才であり、平均身長、体重はそれぞれ170.8 cm、60.9 kgであった。検体採取までの時間は50分から80分、平均時間は66.4分であった。

口蓋扁桃組織9例の濃度 SBT 0.53 ~ 10.0 9 μg / g、平均 4.18 μg / g、標準偏差 2.85 μg / g であり、CPZ 3.02 ~ 19.2 μg / g、平均 11.07、標準偏差 4.54 μg / g であった。

#### (2) 上顎洞粘膜内濃度

慢性副鼻腔炎患者8例の平均年齢は35.9才であり平均身長、体重はそれぞれ168.5 cm、62.8 kgであった。検体採取までの時間は50分から100分、平均時間は64.4分であった。

表2

上顎洞粘膜への SBT/CPZ の移行

n=8

	氏名	年齢	性	身長 (cm)	体重 (kg)	検体採取までの時間 (分)	組織内濃度 (μg/g)	
							SBT	CPZ
1	T.M.	49	女	153	48	60	4.48	12.4
2	T.T.	39	男	174	72	55	4.44	4.48
3	T.T.	39	男	174	72	50	4.96	5.31
4	E.J.	16	男	177	56	60	1.19	7.56
5	S.T.	26	男	175	56	100	8.00	21.2
6	W.T.	54	男	154	57	60	4.79	17.1
7	H.S.	36	男	183	83	60	0.58	7.54
8	M.M.	28	女	158	58	70	4.87	7.54
平均		35.9		168.5	62.8	64.4	4.16	10.39
±S.D.		±12.4		±11.6	±11.6	±15.5	±2.33	±5.99

上顎洞粘膜組織8例の濃度は SBT 0.58 ~ 8.00 μg / g、平均 4.16 μg / g、標準偏差 2.18 μg / g であり、CPZ 4.48 ~ 21.2 μg / g、平均 10.3 μg / g、標準偏差 5.60 μg / g であった。

### 2. 臨床検査結果および臨床経過

本剤投与前後に血液生化学的検査をおこなった慢性扁桃腺炎患者9例、慢性副鼻腔炎患者8例では本薬剤によるとおもわれる血液生化学的異常は認めなかった。また、本剤投与によると思われる副作用は1例もなかった。全例とも術後感染は認めなかった。

## IV. 考 察

近年、抗生物質の発達には著しいものがある。しかしながら、一方では耐性菌の増加が問題となっている。そしてβ-ラクタム剤にたいする耐性菌の主たる耐性機構として細菌のβ-ラクタマーゼ産生能があげられる。

SBT (Sodium sulbactam) は pfizer 社が開発したβ-ラクタム系化合物で、それ自身の抗菌力は弱い但各種の細菌が産生するβ-ラクタマーゼに強い阻害作用を有し、CPZなどのβラクタム系抗生物質と併用すると、β-ラクタマーゼ産生菌に対し協力的に作用し、抗菌力が増強すると報告されている<sup>1),2),3)</sup>。

今回、我々はスルペラゾン2g (SBT1g / CPZ1gの合剤)を投与し上顎洞粘膜および口蓋扁桃への薬剤移行を検討した。

杉盛<sup>4)</sup>の本剤2g投与後30分後に摘出された口蓋扁桃における10例の報告では、平均移行濃度はSBT 16.5  $\mu\text{g/g}$ 、CPZ 19.8  $\mu\text{g/g}$ でSBTとCPZの比は1:1.2であったとのべている。

我々の今回の研究では薬剤静脈注射後約60分後の検討であるが、口蓋扁桃においては、SBT 4.18  $\mu\text{g/g}$ 、CPZ 11.07  $\mu\text{g/g}$ で比は1:2.65であり、上顎洞粘膜ではSBT 4.16  $\mu\text{g/g}$ 、CPZ 10.39  $\mu\text{g/g}$ で比は1:2.50であった。今回の検討では薬剤の血中濃度の測定はおこなっていないが、SBTの血中濃度半減期は約1時間とされ、CPZの半減期は約2時間とされており、このための相違かもしれない。また、SBTの組織移行の高いものは、CPZの組織移行も高いようにおもわれた。なお、in vitroの成績ではCPZにSBTを2  $\mu\text{g/g}$ 以上添加すると著明なCPZの抗菌力の増強が認められる<sup>5)</sup>ため、今回の口蓋扁桃、上顎洞粘膜共にSBTの移行濃度は充分であるといえよう。

上顎洞粘膜、口蓋扁桃での薬剤の組織移行の研究で太田<sup>6)</sup>、三好<sup>7)</sup>、石田<sup>8)</sup>らは上顎洞の方が扁桃より組織移行がよいと報告している。

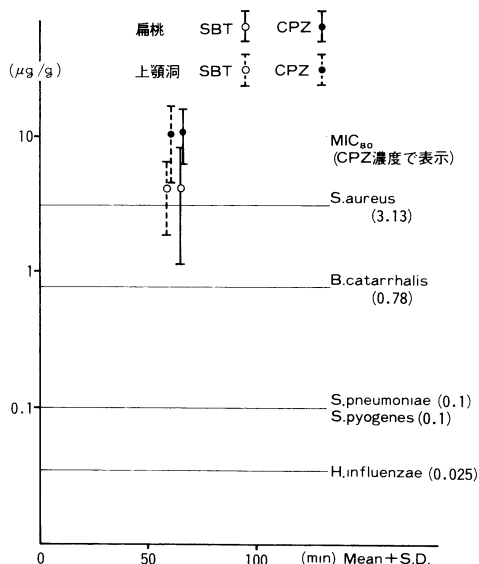
また、Latamoxefについて検討した由良ら<sup>9)</sup>は、上顎洞粘膜と扁桃組織への移行はほぼ同程度であったと報告している。今回の我々の研究では上顎洞と扁桃ともほぼ同じであった。検体の採取部位や病変の程度による差かもしれない。

馬場<sup>10)</sup>は近年の耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌とその薬剤耐性についてのべ、主要原因菌として*S. aureus*、*B. catarrhalis*、*H. influenzae*をあげており、これらの菌の耐性機構は $\beta$ -ラクタマーゼ産生によるとしており、また慢性副鼻腔炎などから分離される*Bacteroides*属にも $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌が多いとのべている。

主たる起炎菌にたいするSBT/CPZのMIC<sub>80</sub>(CPZ濃度で表示)とSBT/CPZ2g静脈注射時のCPZ組織内濃度をみたものが図1である。

図1

SBT/CPZ 2g静注時のSBT, CPZ平均組織内濃度と主な起炎菌に対するSBT/CPZのMIC



今回の17症例のいずれも十分な薬剤移行をしめしていた。

SBT/CPZ使用後にとくに血液生化学的な異常なく、なんらの副作用もみとめられなかった。術後感染もなく全例、満足すべき経過であった。

## V. ま と め

慢性扁桃腺炎9例、慢性副鼻腔炎8例にたいしSBT/CPZ2gを投与し組織移行を検討した。

1. 口蓋扁桃への移行はSBT 4.18  $\mu\text{g/g}$ 、CPZ 11.07  $\mu\text{g/g}$ であった。
2. 上顎洞粘膜への移行はSBT 4.16  $\mu\text{g/g}$ 、CPZ 10.39  $\mu\text{g/g}$ であった。
3. 組織内濃度、MICおよび臨床効果からみたSBT/CPZは耳鼻咽喉科領域の感染症対策に有用性の高い抗生剤であると考えられる。

## 文 献

1. 川崎賢二他 : Sulbactam / Cefoperazone の抗菌活性。Cemotherapy32 : 78-95, 1984.
2. 加納弘他 : Sulbactam および Sulbactam / Cefoperazone の吸収、分布、代謝および排泄。Cemotherapy32 : 121-129, 1984.
3. 斉藤玲他 : Sulbactam / Cefoperazone に関する研究。Cemotherapy32 : 142-154, 1984.
4. 杉盛恵 : スルペラゾンの扁桃腺組織移行の検討。Sulperazone Highlights of Symposia, 宇都宮、1987.
5. Jones R, N, et al : In Vitro Antimicrobial Activity of Cefoperazone-Sulbactam Combinations Against 554 clinical Isolates Including a Review and  $\beta$ -Lactamase Studies. DIAGN MICROBIAL INFECT DIS3 : 489-499, 1985.
6. 大田耕造他 : Latamoxef の口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織内移行について。基礎と臨床 18 (1) : 411-417, 1984.
7. 三好豊二他 : セファメジン点滴静注時の組織内濃度。耳鼻臨床 73 : 1719-1727 1980.
8. 石田稔他 : Cefmenozime の耳鼻咽喉科組織への移行に関する検討。耳鼻臨床 75 : 1747-1752, 1982.
9. 由良和代他 : Latamoxef の口蓋扁桃および上顎骨組織移行について。耳鼻臨床 80 : 851-854, 1987.
10. 馬場駿吉 : 耳鼻咽喉科領域感染症。Today's Therapy 86. 4th : 11-15, 1986.

## 質 疑 応 答

質問 山下裕司 (山口大)

Cefoperazone の組織移行が良好な症例で、Sulbactam の組織移行が  $1 \mu g$  以下の非常に低い症例があったが、Sulbactam の組織移行に何らかの問題があるのか。

応答 大越俊夫 (東邦大、大橋)

- ① SBT と CPZ の間に移行率の相関が、扁桃では認めたが上顎洞では認めなかった。
- ② SBT の低い症例の原因は不明である。病変程度によるものかもしれない。