

## CEFTIZOXIME CONCENTRATIONS IN SALIVA AND SERUM

Etsuji Nagano, Masaru Shirato, Tokuji Unno

Department of Otolaryngology, Asahikawa medical school

We studied the transfer of Ceftizoxime (CZX) into the parotid saliva in 10 healthy volunteers. Ceftizoxime (1.0g, dissolved by 20mls of physiological saltine) was intravenously administered. Its concentrations in the saliva and serum were measured after 30, 60, 90 and 120 minutes.

The parotid saliva was collected through a polyethylene canula applied to the Stenon's duct. 1 / 4M tartaric acid (0.1mls) was dropped on the tongue for secretory stimulation.

The following results were obtained.

- (1) The regression equation was  $C = 0.95e^{-1.16t}$  by pharmacodynamic analysis.  $T_{1/2}$  was 0.6 hrs.
- (2) The transfer rate from the serum into the saliva was about 0.8%.
- (3) There was a statistically significant correlation between the saliva and serum.

Key words : Ceftizoxime, concentration in saliva, parotid gland

## Ceftizoxime (CZX, エポセリン) の 唾液中移行について

長野 悦治 白戸 勝 海野 徳二

旭川医科大学耳鼻咽喉科教室

### 1. はじめに

第3世代のセフェム系抗生剤は、特にグラム陰性菌に対する抗菌スペクトルの拡大と抗菌力の増強、 $\beta$ -lactamase に対する安定性の向上などが特徴といわれている。

今回われわれは、第3世代のセフェム系抗生剤である Ceftizoxime (CZX, エポセリン) の唾液中への移行を検討するために、CZX 静注時の唾液中濃度と血清濃度の測定を行なった。

### 2. 方法

21歳から28歳までの健康成人10名(男性6名、女性4名)を対象とした。

CZX の投与は 1g を 20 cc の生理食塩水に溶解し、one shot で静注した。唾液は、採取が容易なことから耳下腺の刺激唾液を用いた。すなわち、ポリエチレンチューブをステノン管に約 1 cm 挿入し、1 / 4M 酒石酸 0.1ml を舌背に滴下し、得られた唾液は試験管で採取した。又、10名中6名には、安静時の自然流出唾液も採取した。唾液の採取は、CZX 投与 30分後、60分後、90分後、120分後に行った。

唾液採取と同時に静脈血 4ml を採取し、遠沈により血清を分離した。得られた唾液と血清は、凍結保存し、濃度測定のために材料とした。

濃度測定はディスク法による生物学的検定法を用いた。検定菌には、阻止円径の抗生剤濃度に対する勾配が適当なことから *E. coli*NIHJ JC-2を用いた。

唾液中および血清中 CZX の濃度推移を実際値より、two compartment open model を用いて薬動学的に解析した。このモデルより導かれる血清中および唾液中濃度の理論式は  $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$  ( $A, B, \alpha, \beta$  は定数、 $t$  は静注後の時間) で表されるが  $\alpha \gg \beta$  の時、充分大きい  $t$  に対して  $e^{-\alpha t} = 0$  とみなさせるので  $C = Be^{-\beta t}$  としてよいと考えられる<sup>2)</sup>

### 3. 結果および考察

血中濃度の時間的推移をみると、30分後では、 $51.2 (\pm 9.67) \mu\text{g/ml}$  であり、以下、60分後  $33.5 (\pm 6.13) \mu\text{g/ml}$ 、90分後  $24.6 (\pm 4.65) \mu\text{g/ml}$ 、120分後  $17.2 (\pm 3.52) \mu\text{g/ml}$  であった (fig.1)。

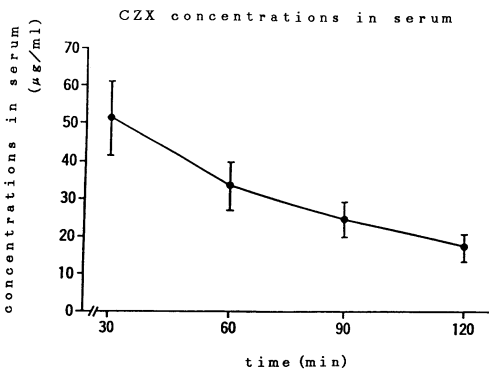


Fig. 1

唾液中濃度の時間的推移をみると、安静時の場合、30分後  $0.82 (\pm 0.30) \mu\text{g/ml}$  であり、以下、60分後  $0.49 (\pm 0.34) \mu\text{g/ml}$ 、90分後  $0.26 (\pm 0.057) \mu\text{g/ml}$ 、120分後  $0.18 (\pm 0.070) \mu\text{g/ml}$  であった。

刺激時の唾液中濃度は、30分後  $0.43 (\pm 0.24) \mu\text{g/ml}$  であり、以下、60分後  $0.22 (\pm 0.16) \mu\text{g/ml}$ 、90分後  $0.18 (\pm 0.12)$

$\mu\text{g/ml}$ 、120分後  $0.05 (\pm 0.039) \mu\text{g/ml}$  であった。両者について各時間毎に  $t$  検定を行うと、30分、60分値では1%の有意水準で有意差を認め、安静時の唾液中濃度は、刺激時の約2倍の濃度となった。一方、90分、120分値では、有意差を認めなかった。(fig. 2)。以下、刺激唾液について検討を加えた。

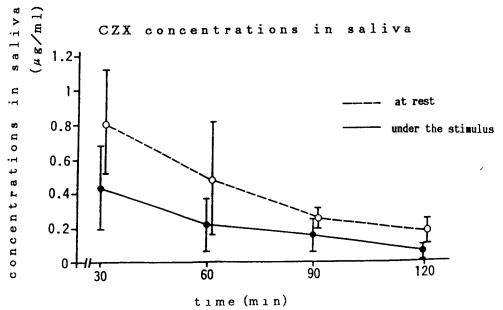


Fig. 2

唾液中濃度の自然対数を経時的にプロットし、回帰直線を示した (fig.3)。

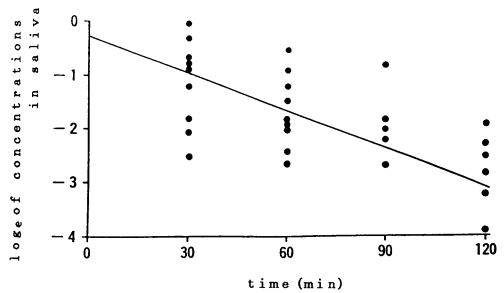


Fig 3

相関係数は、0.77であった。得られる半減期は36分、 $C_{max}$ は  $0.95 \mu\text{g/ml}$  であった。CZXの肺炎球菌、レンサ球菌、インフルエンザ菌、クレブシエラなどに対する  $MIC_{80}$  は<sup>1)</sup> 0.1以下であり、この濃度を維持する時間は、114分であった。一方、血中濃度の半減期は、57.6分、 $C_{max}$ は  $72.8 \mu\text{g/ml}$  であった。

血中から唾液中への移行をみると (fig. 4) 30分後では、 $0.84 (\pm 0.39) \%$ 、90分後  $0.72 (\pm 0.48) \%$ 、120分後  $0.37 (\pm 0.19) \%$  となり、投与後90分までは1%弱の移行

率を示した。

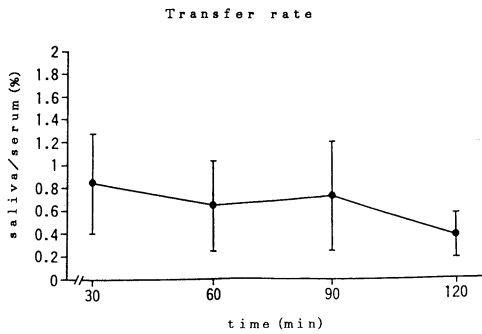


Fig 4

血中濃度を横軸に、唾液中濃度を縦軸にとり、散布図を描いた (fig.5)。直線は、回帰直線を示している。これより得られる相関係数は0.71であり、1%の有意水準で相関関係を認めた。

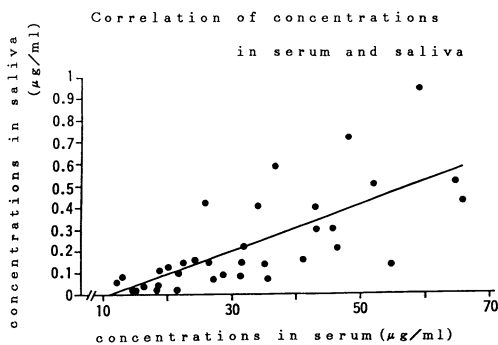


Fig 5

CZX の唾液中移行に会する報告はないが、CZX1g 静注時の耳下腺組織内移行について、樋渡<sup>3)</sup>らの成績をみると、組織中のCmaxは15.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ で血中の34.5%の移行率を示している。血中濃度式など若干異なることから、単純に比較はできないが、今回のわれわれの成績を合わせると耳下腺組織中のおよそ6%が唾液中に移行していると思われた。

#### 4. ま と め

CZX の唾液中移行について耳下腺の刺激唾液を用いて検討した。その結果、唾液中濃度の半減期は36分、Cmaxは0.95  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。唾液への移行率は、血中の1%弱であった。唾液中濃度と血中濃度との間に有意な相関をみとめた。

#### 参 考 文 献

- 1) フジサワ集計: Chemotherapy 28 (S-5), CEFTIZOXIME 論文特集号、1980
- 2) 佐々木二郎、他: 抗菌性物質のモニタリングと臨床応用 菌薬療法 5: 181、1986
- 3) 樋渡章二、他: 耳鼻咽喉科領域における Cefprozime (CZX) の組織移行性に関する研究耳鼻臨床 78: 1945、1985