

TISSUE CONCENTRATION OF SULBACTAM/CEFOPERZONE IN TONSIL

Toshikazu. Tokuda, Masaki. Sakai, Atsushi. Kishimoto, Tatsuhiko. Kishi
Tatsuya. Sawada, Mikio. Yagisawa, Tadao. Nishimura

Department of Otorhinolaryngology Banbuntane Hotokukai Hospital. Fugitagakuen
Health University

In this paper we studied, a combination product of a 1 part of β -lactamase inhibitor, sulbactam and 1 part of an antibiotic cefoperazone SBT/CPZ was administered to 20 patients of tonsillectomy.

One grams of SBT/CRZ in 20ml saline

had been administered by intravenous injection before the operation.

As the results, it was found that the mean tissue concentration to tonsil of SBT was $3.61 \pm 1.41 \mu\text{g/g}$ and that of CPZ was $8.35 \pm 5.33 \mu\text{g/g}$.

Sulbactam/Cefoperazone の 扁桃組織移行濃度について

徳田 寿一 酒井 正喜 岸本 厚
岸 龍彦 沢田 達哉 八木沢 幹夫
西村 忠郎

藤田保健衛生大学第2教育病院耳鼻咽喉科

はじめに

近年、臨床分離菌種として、 β -lactamase 産生菌が多く検出されてきている。

Sulbactam/Cefoperazoneは、 β -lactamase 阻害作用を有する Sulbactam (以下 SBT) と β -lactam 抗生物質である Cefoperazone (以下 CPZ) を 1 : 1 で配合した複合抗生物質である。

今回我々は、SBT/CPZ の扁桃組織移行につき検討を加え報告する。

対象および方法

対象

平成3年2月より平成3年8月の間に当院

耳鼻咽喉科において口蓋扁桃摘出術を施行した20例、男子10例、女子10例である。年齢は4才から55才、平均年齢19.8才であった。

適応疾患として、習慣性アンギーナ10例、病巣性扁桃炎5例、口蓋扁桃肥大3例、慢性扁桃炎2例であった。

方法

術前に、SBT/CPZ 1gを生食20mlに溶き、ゆっくりと静脈注射した。組織は、摂取後生理食塩水ガーゼで不要な血液を除去した後に、凍血保存した。

測定方法として、SBTは、HPLC-ECD法 CPZはHPLC-UV法にて行なった。

結 果

全症例については Fig. 1 に示した。身長は109cmから178.7cm, 平均150.9cm。体重は17.5kgから80.5kg, 平均48.1kg。検体採取までの期間は, 最短40分から最長70分で, 平均52分であった。

	name	age	sex	height (cm)	body weight (kg)	time after (min)	tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	
							SBT	CPZ
1	K.H	8	F	126.9	27.5	40	6.99	21.30
2	Y.T	15	F	156.0	51.5	45	4.52	5.24
3	N.N	55	F	151.4	48.0	55	1.60	5.98
4	T.Y	6	M	118.0	22.0	40	3.39	12.80
5	K.N	16	M	171.5	61.0	52	4.75	6.25
6	R.S	22	F	154.5	45.0	50	2.22	10.10
7	K.S	21	F	157.2	52.0	50	3.96	6.40
8	A.W	18	F	151.5	58.0	55	2.58	10.10
9	S.O	6	F	109.0	18.0	50	3.41	3.22
10	M.H	28	M	176.4	63.0	70	5.88	22.10
11	Y.U	27	F	153.5	51.5	55	3.55	6.67
12	T.S	20	M	178.7	74.0	48	3.79	3.35
13	Y.F	4	M	107.5	17.5	50	3.96	10.20
14	Y.H	34	M	168.9	63.0	45	4.67	9.28
15	T.T	30	M	168.9	80.5	70	3.72	3.80
16	M.T	24	F	152.0	55.0	50	2.85	4.66
17	Y.J	6	M	119.0	21.5	50	2.22	12.70
18	R.T	21	F	151.1	41.0	55	5.19	4.47
19	T.M	15	M	170.5	62.5	55	1.75	4.47
20	J.K	19	M	175.0	49.5	45	1.29	3.82
Mean		19.8		150.9	48.1	52	3.61	8.35
SD.		11.6		22.2	17.9	8	1.43	5.33

Fig. 1

SBT の口蓋扁桃組織内濃度は, $1.29 \mu\text{g/g}$ より $6.99 \mu\text{g/g}$ 検出され, 平均 $3.61 \pm 1.43 \mu\text{g/g}$ であった。(Fig. 2)

CPZ の口蓋扁桃組織内濃度は, $3.22 \mu\text{g/g}$ より $22.10 \mu\text{g/g}$, 平均 $8.35 \pm 5.33 \mu\text{g/g}$ であった。(Fig. 3)

おのおの, 各症例に対する SBT と CPZ の口蓋扁桃組織内濃度についてみると(Fig. 4) SBT に対して CPZ は同程度, 又は多く検出され, SBT と CPZ の移行濃度比は, 約 1 : 2.3 であった。

また, 性差, 年齢差, 体重差, 疾患別等についても検討を加えたが, いずれの場合においても有意差は認められなかった。

Concentration of SBT in tissues (n = 20)

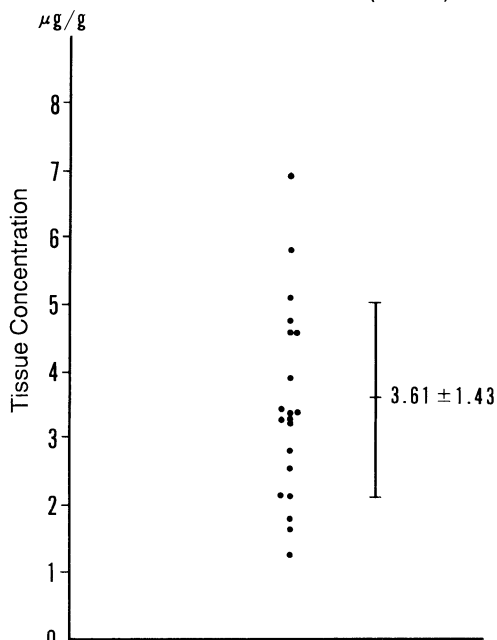


Fig. 2

Concentration of CPZ in tissues (n = 20)

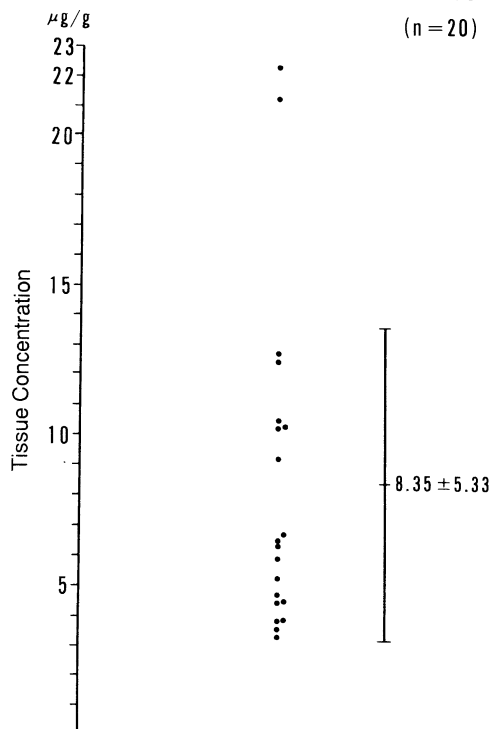


Fig. 3

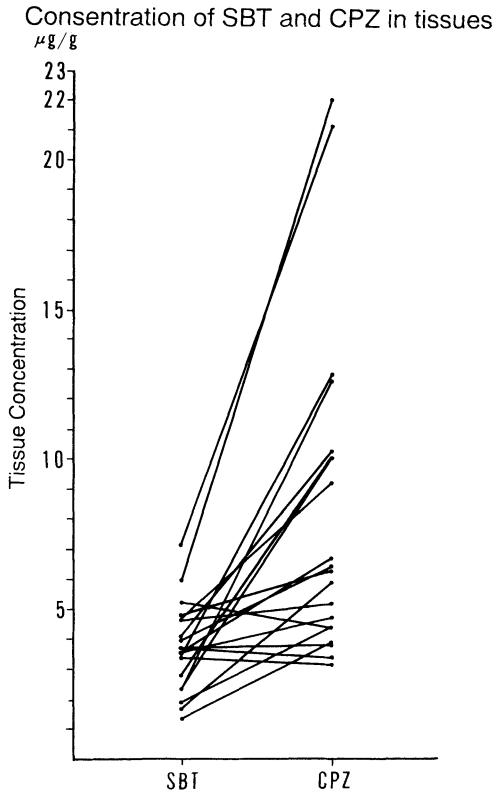


Fig. 4

考 察

STB は、単独では抗菌力は弱い、各種細菌が産生する Penicillinase 型 β -Lactamase (CEP.ase) を中等度に不可逆的に不活化する¹⁾。そして β -Lactamase 系剤との協力作用が期待され、CPZ と 1 : 1 の割合で配合された。そして SBT/CPZ の抗菌力の増強については種々報告されている^{2)~4)}。

口蓋扁桃における組織移行については、2 件報告されている。その一つ、杉盛⁵⁾は、本剤 2g を投与後 30 分後に摘出した 10 例について検討しており、SBT 16.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CPZ 19.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、SBT と CPZ の移行濃度比は 1 : 1.2 であったとのべている。もう一つは大越⁶⁾らは、本剤 2g を投与後 66.4 分後に摘出した 9 例について検討しており、SBT 4.18 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、CPZ 11.07 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、SBT と CPZ の移行濃度

比は、1 : 2.65 であったとのべている。我々の結果は、1g 投与後 52 分で、SBT 3.61 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、CPZ 8.35 $\mu\text{g}/\text{g}$ で移行濃度比は 1 : 2.3 であった。比較してみると、杉盛の SBT 16.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し 3.61 $\mu\text{g}/\text{g}$ と、4.5 : 1、CPZ 19.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し 8.35 $\mu\text{g}/\text{g}$ と、2.4 : 1 SBT、CPZ とも多く検出されている。大越らの SBT 4.18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し 3.61 $\mu\text{g}/\text{g}$ と 1.2 : 1、CPZ 11.07 $\mu\text{g}/\text{g}$ に対し 8.35 $\mu\text{g}/\text{g}$ 1.3 : 1 と SBT、CPZ とも軽度多く検出されている。これは、両者とも、2g 投与に対し、我々は 1g 投与である事が関係していると思われる。ただ杉盛との大きな相異は、SBT の血中半減期 1 時間、CPZ の半減期約 2 時間とされており、杉盛は投与後 30 分、大越ら投与後 66.4 分、我々は投与後 52 分であったことよりきていていると思われた。

SBT/CPZ 1g 静注の扁桃組織濃度と起炎菌に対する MIC₈₀ を示した。

起炎菌に対する MIC は、横田⁷⁾ら、大越⁶⁾らより引用した。(Fig. 5)

Concentration of SBT/CPZ in tissues and bacterial MIC₈₀

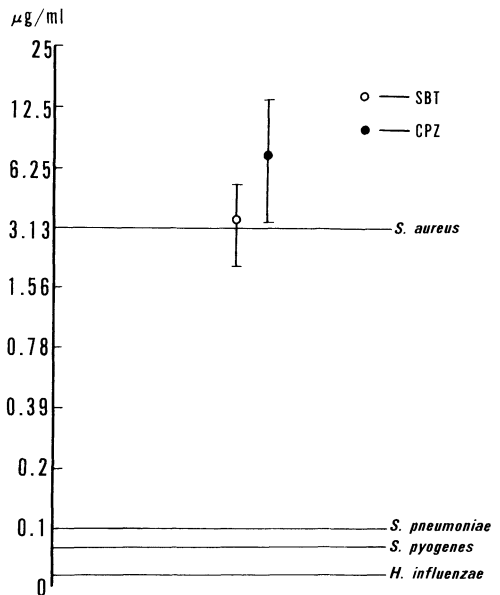


Fig. 5

S.pneumoniae, S.pyogenes, H.influenzae は0.1以下で十分に効果があると思われる。

S.aureus は, $3.13 \mu\text{g/g}$ であったが, SBT $3.14 \mu\text{g/g}$, CPZ $8.31 \mu\text{g/g}$ より十分に効果があると思われた。また出口⁸⁾らは, CPZ 単独の場合の S.aureus の MIC₉₀ は, $25 \mu\text{g/ml}$ 程度になるとのべている。これより SBT の β -Lactamase 阻害作用が有効であると思われた。

ま と め

1. 口蓋扁桃摘出術を施行した20例において SBT/CPZ 1 g を静注し扁桃組織移行濃度を検討した。
2. 平均投与52分の扁桃組織移行濃度は, SBT $3.61 \pm 1.43 \mu\text{g/g}$, CPZ $8.35 \pm 5.33 \mu\text{g/g}$ であった。
3. SBT と CPZ の組織移行濃度比は, 1 : 2 であった。
4. 組織移行濃度より, SBT/CPZ は主たる起炎菌に対して有効であると思われた。

文 献

- 1) ALDRIDGE. K. E, CV, SANDERS & R. L. MARIER ; Variation in the potentiation of β -Lactam antibiotic activity by clavulanic and Sulbactam. against multiply antibiotic resistant bacteria. J.Antimicrob. Chemother. 17 : 463-469, 1986.

- 2) 横田 健, 他 : Sulbactam と Cefoperazone 合剤の各種細菌臨床分離株に対する効菌力. Chemotherapy 32 (Supp. 4) : 51-510, 1984.
- 3) 西野常雄, 他 : Sulbactam と Cefoperazone の併用による in vitro 抗菌作用について : Chemotherapy 33 : 100-106, 1985.
- 4) 川崎賢二, 他 : Sulbactam/Cefoperazone の抗菌活性, Chemotherapy 32 : 78-95, 1984.
- 5) 杉盛 恵 : スルペラゾンの扁桃組織移行の検討. Sulperazone Highlight of Symposia, 1987.
- 6) 大越俊夫, 他 : Sulbactam/Cefoperazone の組織移行, 日耳鼻感染症研究会誌, 7.1 : 118-121, 1989.
- 7) 横田 健, 他 : Sulbactam と Cefoperazone 合剤の各種細菌分離株に対する抗菌力. Chemotherapy 32 (S4) 1-9, 1984.
- 8) 出口浩一, 他 : 新鮮臨床分離株に対する Sulbactam/Cefoperazone の抗菌力, THE JAPANESE JOURNAL ANTIBIOTICS 40 (10) 1752-1761, 1987.

質 疑 応 答

質問 馬場駿吉（名市大）

薬剤としての SBT : CPZ は 1 : 1 であるが、組織内では 1 : 3 となるとの報告である。その差異は臨床的にどう考えられるか。

質問 石丸幹夫（石川）

薬剤の扁桃組織内濃度にかなり差がありますが、その理由は如何、又、血中濃度との関係がわかっていたら教えて下さい。

応答 徳田寿一（保衛大第2）

SBT の血中濃度半減期は約 1 時間、CPZ の血中濃度半減期は、約 2 時間であり、濃度比に関係していると思われます。

先生のいわれる通り、合剤としては、配合 1 : 1 というよりは血中濃度 1 : 1 の方がより効果的と思われます。

応答 徳田寿一（保衛大第2）

CPZ の高値 2 例についての理由は、はっきりしません。ただ、この 2 例とも SBT においても高い濃度をましておりました。

血中濃度については、測定しておりません。