

## Ceftezole の扁桃組織内移行について

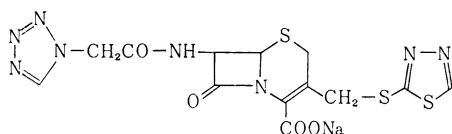
島田 早苗

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室

Ceftezole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) の類縁化合物の一つとして、本邦において合成されて研究開発が進められている新しい Cephalosporin 系抗生物質である。

本剤は Fig. 1 に示す構造式を有しており、CEZ と同

Fig. 1 Structure of CTZ



Sodium(6R, 7R)-3- [(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-8-oxo-7- [2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

様に広い抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。本剤は他の Cephalosporin 系抗生物質に比較し、投与後はすみやかに有効血中濃度に達し、尿中排泄濃度および回収率も高く、組織内移行にもすぐれた薬剤であるといわれている<sup>1),2)</sup>。

今回、我々は CTZ を用い、ヒト扁桃組織内移行について検討する機会を得たので報告する。

## 対象患者と方法

口蓋扁桃全摘除術の患者 42 例 (習慣性扁桃炎 27 例, 慢性扁桃炎 10 例, 病巣性扁桃炎 5 例), 年齢 6 ~ 35 才を対象とし, 局所麻酔下の扁桃摘除術実施 0.5 時間前 (6 例), 1 時間前 (10 例), 1.5 時間前 (10 例), 2 時間前 (10 例) および 8 時間前 (6 例) に CTZ 1 g を, それぞれ静脈内投与した。

以上の各時間帯に分けて, 局所麻酔下で扁桃摘出術を行ない, ただちに摘出扁桃組織内の CTZ 測定を実施した。

1. 扁桃腺処理: 各扁桃腺の 200 mg に, PBS (pH 7.2) 1 ml を加え, テフロンホモジナイザーで乳化し, 3,000 r. p. m., 30 min. 遠心分離し, その遠心上清を検液として disc に浸透させ測定を行なった。

2. 使用培地および試験菌: Brain Heart Infusion Agar (Difco), *B. subtilis* ATCC 6633 株。

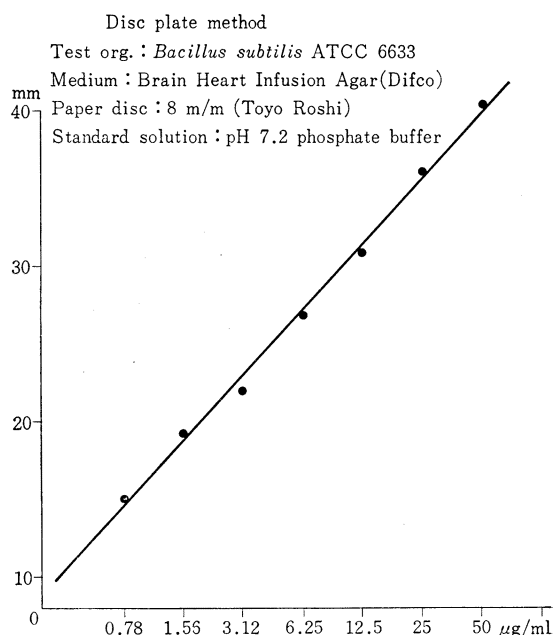
3. 使用 disc: 東洋沔紙, 直径 8 mm (Thick)

4. 測定法: 試験 disc を培地上にのせ 4°C, 18 時間, 放置し予備拡散を行なった後, 37°C, 5 時間, 培養後に発育阻止帯の直径を測定し, Fig. 2 に示す標準曲線から算出した。

## 実験結果および考察

扁桃炎による扁桃摘出組織内濃度の測定結果の成績を Table 1 および Fig. 3 に示した。CTZ 1.0 g を静脈内投与後, 0.5 時間に摘出測定した群は 6 例で扁桃組織内濃度は 2.0 ~ 5.0 μg/g を示し, 1 時間後は 10 例で 4.8 ~ 12.9 μg/g, 1.5 時間後は 10 例で 4.0 ~ 11.8 μg/g, 2 時間後は 10 例で 3.0 ~ 6.1 μg/g および 8 時間後は 6

Fig. 2 Standard curve of CTZ



例で 2.3~4.3  $\mu\text{g/g}$  の組織内濃度を示した。以上それぞれの各時間での平均値は投与後 0.5 時間で 3.9  $\mu\text{g/g}$  と組織内移行は良好で 1.0 時間および 1.5 時間ではすでに peak に達し、9.3 および 8.7  $\mu\text{g/g}$  の高い組織内移行性を示した。8 時間後においても 3.2  $\mu\text{g/g}$  の組織内濃度であり、本剤が血中からすみやかに消失することに比べ、組織内に比較的長時間存在するのは本剤の血清蛋白結合率が CEZ と比較して低く、遊離型の活性 CTZ が組織内移行を容易にしているものと考えられる。

日常、我々は抗生物質を使用するにあたりその病巣から分離した起炎菌に対する *in vitro* の薬剤感受性パターンに基づいてその選択を行なっている。しかし、その抗生物質が *in vivo* すなわち、病巣内に存在する病巣菌に対して抗菌力を十分發揮し得る薬剤濃度に達しているか否かについても考慮を払わなければならない。このため、使用する抗生物質の選択に際して、従来一般的にその薬剤の血中濃度の推移を一つの指標とする方法がとられてきていたが、最近では実際に菌の存在する病巣における組織内濃度の重要性が認識されてきている<sup>3)4)5)</sup>。

耳鼻咽喉科領域における疾患は急・慢性副鼻腔炎、急・慢性咽喉頭炎およびこれらにおける良性、悪性腫瘍など種々であるが、これらは全身的疾患というよりは、むしろ局所的な疾患として取りあつかわれていることは周知の事実である。その治療法、とくに化学療法剤による治療効果に関して問題となるのは、手術や悪性腫瘍などの全身におよぼす感染症に対する効果もさることながら、全身的に投与された薬剤の局所濃度ならびに局所への移行濃度が問題となる。このように生体における薬物の移行を問題とする場合にはその薬物の血漿蛋白あるいは組織蛋白との結合を無視することはできないといわれており、血漿蛋白と結合した薬物は細胞膜を透過しないこと等を KUNIN<sup>6)</sup> は報告している。また掛見ら<sup>7)</sup> も薬物移行の動力学的立場から同様な考え方について述べている。このことは血漿蛋白との結合は薬剤の組織移行あるいは体内貯留にも関係し、炎症巣への移行には大きな因子となり結合度の少ない薬剤ほど移行率は高くなるというこ

とになる<sup>8)</sup>。例えば血漿蛋白との結合率の低い Ampicillin と結合率の高い Cloxacillin の血中 total levels は Cloxacillin > Ampicillin を示すが synovial fluid への移行は逆に Ampicillin > Cloxacillin の関係を示し、血中の free active の濃度と組織内への移行とはよく相関している成績<sup>9)</sup> からみても理解されるところである。

これらのことから、血漿蛋白結合率の低い CTZ は、CEZ に比較して総血中濃度の peak 値が低いにもかかわらず、組織内移行については CEZ と同程度あるいはむしろすぐれた傾向を示すことは当然の結果であろうと考えられる。

以上のことから本剤は血中濃度の推移よりも、組織移行性、つまり病巣への移行性にすぐれていることが今後、耳鼻咽喉科領域において臨床上的のように反映されるかが興味あるところである。

### 結 語

耳鼻咽喉科領域における口蓋扁桃摘除術患者 42 名に CTZ を 1.0 g 静脈内投与し、各時間毎に局所麻酔下で扁桃

Fig. 3 Tonsilla tissue concentration of CTZ after a single dose injection (1,000 mg i. v.)

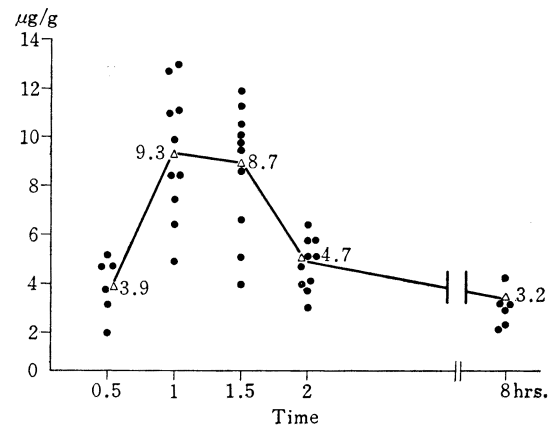


Table 1 Tonsilla tissue concentrations of CTZ after a single dose injection (1,000 mg i. v.)

Time after inj.	CTZ concentration ( $\mu\text{g/g}$ )										$\bar{x}$	$\sigma$	n	
0.5 hrs.	2.0	3.8	4.7	3.2	5.0	4.7						3.9	1.15	6
1.0	4.8	6.5	7.5	8.4	8.4	9.8	10.9	11.0	12.6	12.9		9.3	2.64	10
1.5	4.0	5.5	6.4	8.5	9.5	9.8	10.0	10.5	11.2	11.8		8.7	2.59	10
2.0	3.0	3.8	4.0	4.1	4.8	5.0	5.0	5.8	5.8	6.1		4.7	1.01	10
8.0	4.3	2.4	3.4	3.4	2.3	3.1						3.2	0.74	6

桃摘出を行ない、摘出扁桃内の CTZ を paper disc 法を用いて測定した結果は下記のとおりである。

1. 扁桃組織内への移行は CTZ 投与1時間から1.5時間後に peak を示し、その組織内濃度は、前者で平均  $9.3 \mu\text{g/g}$ 、後者で  $8.7 \mu\text{g/g}$  の高値を示した。

2. 8時間後の扁桃組織内でも平均  $3.2 \mu\text{g/g}$  と比較的高濃度に滞留がみられ、本剤の局所的病巣組織内移行は良好であるとの成績を得た。

#### 文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) 第23回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告(II) Ceftezole, 1975
- 3) CHISHOLM, G. D. *et al.*: Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid. *British Medical Journal* 10: 569~573, 1973
- 4) TAN, J. S. *et al.*: A method for measurement of antibiotics in human interstitial fluid. *J. Inf. Dis.* 126: 492~497, 1972
- 5) BARZA, M. *et al.*: Comparison of penetration of ampicillin into fibrin clots, abscesses and "Interstitial fluid". *J. Inf. Dis.* 129: 59~65, 1974
- 6) KUNIN, C. M.: Clinical significance of protein binding of the penicillins. *Ann. New York Acad. Sciences* 145: 282~289, 1967
- 7) 排見ら: 薬物の生体内移行。中垣正幸編, 333, 南江堂, 東京
- 8) 真下啓明: 化学療法必携改訂第2版。6~13金原出版, 東京
- 9) HOWELL, A. *et al.*: Effect of protein binding on levels of ampicillin and cloxacillin in synovial fluid. *Clinical Pharm. Ther.* 13: 724~732, 1972

## ON CEFTEZOLE TRANSFER TO TONSILLAR TISSUE

SANAE SHIMADA

Department of Otorhinolaryngology, Nihon Medical College

Ceftezole (CTZ) 1 g was administered intravenously to 42 patients of operative tonsil in the field of otorhinolaryngology, and tonsillectomy was performed hourly under local anesthesia to assay immediately CTZ in extirpated tonsil by bioassay method.

As a result, CTZ transfer in tonsillar tissue attained to peak 1 ~ 1.5 hours after the administration, level being high as  $9.1 \sim 9.2 \mu\text{g/g}$  on an average. Higher average level of  $3.2 \mu\text{g/g}$  remained in tonsillar tissue 8 hours after the administration. It may be concluded thus that CTZ transfers well in tonsillar tissue.