化学療法剤の胸腔内投与に関する研究 1

Cephalosporin および Penicillin 類について

清 水 辰 典
札幌医科大学第3内科（主任：立野誠吾教授）

（昭和 51 年 4 月 21 日受付）

化学療法剤（抗菌性物質，抗腫瘍性物質など）の胸腔内投与は，開胸手術，自然気胸および膿胸などの症例に対して感染予防のため，従来から慣習的に行なわれてきた。ただこの投与は局所的投与という概念のため，粉末散布，溶液による注入，洗滌など種々の方法により投与され，投与された化学療法剤の吸収についてはほとんど報告されていない[1,2]。化学療法剤の吸収排泄は，化学療法剤の種類および投与ルートによって異なる。筆者は化学療法剤のうち，まず cephalosporin および penicillin 類をウサギに胸腔内投与した際の Bioavailability を筋注時と比較した。またこの実験成績を参考にして，3名の自然気胸の患者に cefazolin, ceftezole および cephalothin を胸腔内投与した各1例について吸収排泄を検討した。

実 験 方 法

1. 使用抗生物質

Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), cephaloridine (CER, Glaxo 社), cephalothin (CET, Eli Lilly 社), cephapyrin (CEP, Bristol Lab.), ceftezole (CTZ, 藤沢薬品および中外製薬), ampicillin (ABPC, Beecham Lab.), carbenicillin (CBPC, Beecham Lab.)。

2. 実験動物および投与法

1群3羽の在来種の健康ウサギ（雄，1.8～2.8 kg）に抗生物質を 20 mg/kg 筋注し，一定間隔で血液および尿試料を採取した。実験終了1週間後，同一の抗生物質を同量，胸腔内に投与した。なお抗生物質は蒸留水で 10 mg/.nl の濃度に溶解して用いた。

3. 患者および投与法

札幌医大附属病院第三内科に入院した自然気胸をともなう3名の胸腔内に，感染の予防を目的として抗生物質の注入をおこなった。なお，CEZ(Y S., ♂, 44才, 47 kg), CTZ(T. H., ♂, 37才, 57 kg)および CET(Y. T., ♀, 27才, 41 kg) の各 500 mg を蒸留水 200 ml に溶解して用いた。

抗生物質の投与後，4時間まで採血をおこない血清中濃度を測定した。

また各患者につき，尿中濃度を測定し，排泄率を求めた。

4. 微生物学的定量法

検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 の胞子を約 10^5/ml 接種した寒天培地（クエン酸ナトリウム 1%，ポリペプトン 0.5%，肉エキス 0.3%，寒天 1%）を用いてディスク法でおこなった。

なお，標準液としてヒト血清中濃度の測定にはヒト標

Table 1 Mean serum levels of cephalosporins and penicillins in rabbits after intramuscular or intrathoracic injection

Serum ; μg/ml

Route	Antibiotic	Time(hr.)			
		0.5	1	2	3
I. M.	Cefazolin	72.3	33.7	8.4	2.7
	Cephalothin	8.1	3.6	<0.4	<0.4
	Cephaloridine	30.0	15.8	3.6	1.3
	Ceftezole	44.3	25.7	5.6	1.7
	Cephapirin	8.4	3.6	1.2	0.6
	Ampicillin	17.3	9.3	3.1	ND
	Carbenicillin	20.2	11.4	2.2	ND
I. T.	Cefazolin	12.0	19.4	16.5	10.2
	Cephalothin	6.5	6.0	3.7	2.8
	Cephaloridine	7.5	8.8	9.3	7.4
	Ceftezole	7.5	7.5	5.6	4.0
	Cephapirin	3.3	3.8	4.2	3.4
	Ampicillin	1.4	1.9	0.9	ND
	Carbenicillin	1.4	1.4	0.9	ND
Ratio I. T./I. M.	Cefazolin	0.16	0.57	1.96	3.77
	Cephalothin	0.80	1.66	>9	>9
	Cephaloridine	0.25	0.55	2.58	5.69
	Ceftezole	0.17	0.29	1.00	2.35
	Cephapirin	0.39	1.05	3.50	5.66
	Ampicillin	0.08	0.20	0.29	
	Carbenicillin	0.07	0.12	0.18	

Animal ; Rabbit, male, 3/group
Dose and Route ; 20 mg/kg, I. M. or I. T.
ND=not determined

準血清(コンセーラ)，ウサギ血清濃度の測定にはウサギ血清，尿中濃度の測定には両者とも M/15 phosphate buffer(pH 7.0) を用いた。

実験結果

1. ウサギに筋肉内および胸腔内投与時における血清中濃度

Table 1 および Fig. 1 は5種の cephalosporin 類および2種の penicillin 類を IM 投与時の血清中濃度を比較したものである。

Cephalosporin 類の平均血清中濃度のピーク値は，CEZ 72.3 μg/ml と最も高く，ついで CTZ 44.3 μg/ml, CER 30.0 μg/ml, CEP 8.4 μg/ml および CET 8.1 μg/ml となった。また cephalosporin 類の血清中濃度のピーク値は何れも投与後30分に得られた。また CBPC および ABPC などの penicillin 類のピーク値はそれぞれ 20.2 μg/ml および 17.3 μg/ml となり，CET および CEP よりも高い値が得られたが，CEZ, CTZ および CER よりも低い値を示した。

これに対し IT 投与時の平均血清中濃度は，Table 1 および Fig. 2 のとおりである。ピーク値は CEZ 19.4 μg/ml と最も高く，ついで CER 9.3 μg/ml, CTZ 7.5 μg/ml, CET 6.5 μg/ml, CEP 4.2 μg/ml の順となった。胸腔内投与後に血清中濃度がピークに達するに要する時間は IM 投与時ほど一定でなく，CET および CTZ は 30 分で IM 時と変らないが，他の cephalosporin 類は1時間またはそれ以上の時間を要した。

ABPC および CBPC の胸腔からの吸収は低く，ピーク値は前者で 1.9 μg/ml (1 時間値)，CBPC では 1.4 μg/ml(30 分～1 時間値) であった。

Fig. 1 Mean serum levels of cephalosporins and penicillins in rabbits after intramuscular injection (20 mg/kg)

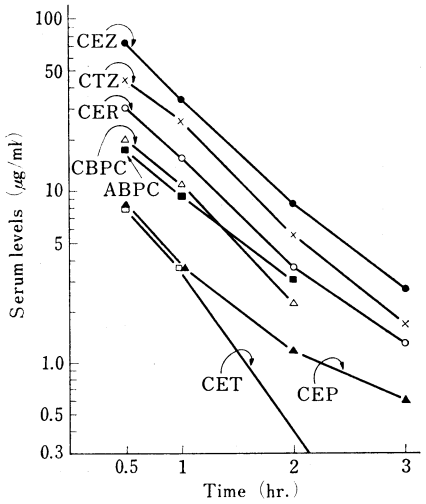


Fig. 2 Mean serum levels of cephalosporins and penicillins in rabbits after intrathoracic injection (20 mg/kg)

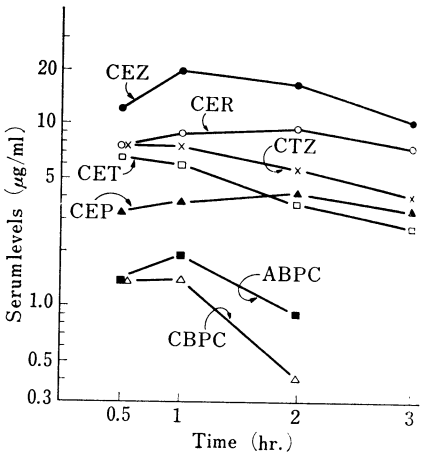
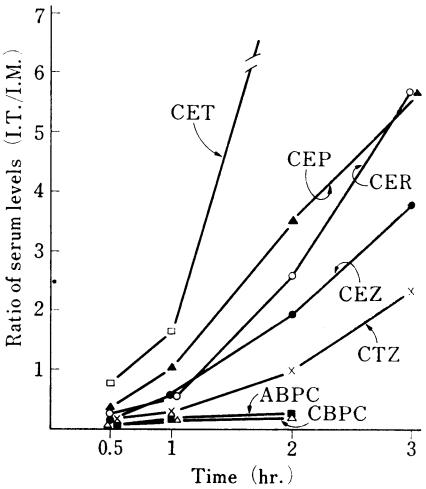


Fig. 3 Ratio of serum levels of cephalosporins and penicillins after intrathoracic (I.T.) injection to the levels after intramuscular (I.M.) injection



Cephalosporin および penicillin 類の筋肉内投与時と胸腔内投与時の血清中濃度の推移を比較するため，各時間の両測定値の比 (IT/IM) を Table 1 および Fig. 3 に示した。

Cephalosporin 類では一般に投与初期では小さい値となるが，時間の経過とともに，その値は大きくなる傾向が認められた。たとえば，CEZ では 30 分の IT/IM は 0.16, 1 時間 0.57, 2 時間 1.96, 3 時間では 3.77 となる。他の cephalosporin 類についてもほぼ同様の傾向が認められた。とくに CET の場合において，この傾向が顕著であった。この結果から cephalosporin 類は

Table 2 Urinary excretion of cephalosporins and penicillins in rabbits after intramuscular or intrathoracic injection

Route	Antibiotic	0～3 hr.		3～6 hr.		6～24 hr.		Total
		μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	%
I. M.	Cefazolin	2710	92.7	167	3.8	0.18	0.03	96.6
	Cephalothin	1503	31.6	57	1.2	—	—	32.8
	Cephaloridine	2450	41.4	109	3.9	0.30	0.03	45.3
	Ceftezole	1620	79.3	206	5.3	0.80	0.13	84.7
	Cephapirin	288	25.8	46	4.3	0.65	0.16	30.2
	Ampicillin	1070	59.0	114	4.2	0.18	0.06	63.3
	Carbenicillin	2680	61.6	200	15.3	8.5	0.20	77.0
I. T.	Cefazolin	217	17.9	237	19.6	17.0	7.5	44.9
	Cephalothin	98	7.6	94	7.8	2.7	1.2	16.6
	Cephaloridine	301	18.5	182	13.1	15.4	4.5	35.4
	Ceftezole	458	11.6	229	32.0	7.7	3.3	53.6
	Cephapirin	(0～6 hr.;		143	17.3)	9.0	3.0	20.3
	Ampicillin	108	12.0	131	10.5	3.7	0.8	23.3
	Carbenicillin	230	20.2	44	3.5	0.4	0.1	23.9

Animal ; Rabbit, male, 3/group
Dose and Route ; 20 mg/kg, I. M. or I. T.

IT 投与によってゆるやかに胸腔内から吸収され，血中濃度は持続性であることが判明した。

ABPC および CBPC などの penicillin 類では IT 投与により胸腔内からの吸収性が低く，この投与による血清中濃度がひじょうに低いため，IT/IM は小さく，2時間値でも ABPC 0.29, CBPC 0.18 にすぎなかった。

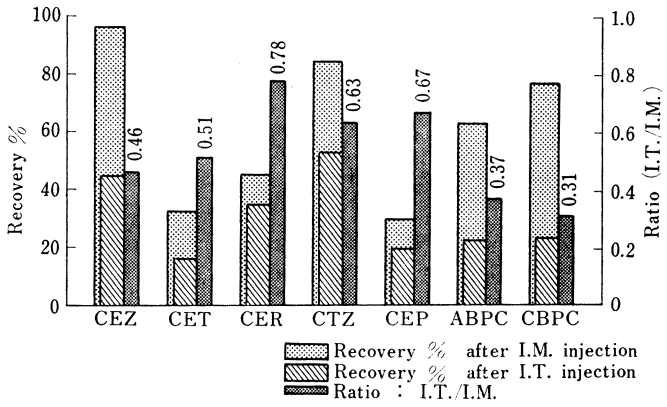
2. ウサギに筋注および胸腔内投与時における尿中排泄

Table 2 および Fig. 4 の結果はウサギに5種の cephalosporin 類および2種の penicillin 類を IM および IT 投与した場合の尿中排泄を示したものである。まず IM 投与時の 24 時間尿中回収率では CEZ および CTZ が約 90% で最も高く，他の cephalosporin 類は 30～45% の回収率であった。さらに ABPC で 63.3%, CBPC では 77.0 % と，CEZ および CTZ を除けば他の cephalosporin 類より高い回収率を示した。

つぎに IT 投与時の 24 時間尿中回収は CTZ が 53.6 % と最も高く，ついで CEZ 44.9%, CER 35.4% 以下 CEP 20.3%, CET 16 6% となり，最も尿中回収率の高い CTZ と最も低い CET との間には約3倍の差異が認められた。また ABPC および CBPC はともに約 23 %と IT 投与による尿中回収は低率であった。

血清中濃度の IT/IM 比と同様な方法で，24 時間尿中

Fig. 4 Urinary excretion of cephalosporins and penicillins in rabbits after intramuscular or intrathoracic injection



排泄率の比を求めると Fig. 4 のとおりである。すなわち，CER は 0.78 で IM 投与時の尿中排泄量の 78% が IT 投与によって回収された。つぎに CEP および CTZ はそれぞれ 0.67 および 0.63, CET は 0.51, CEZ は 0.46 であった。CER 以外の他の cephalosporin 類は IT 投与により IM 投与時の約 50～60% が回収された。ABPC および CBPC 類は IT 投与による尿中回収率が IM 投与よりひじょうに低い。IT/IM は ABPC で 0.37, CBPC で 0.31 にすぎなかった。

3. 自然気胸をともなった患者に CEZ, CET および

CTZ を胸腔内投与した各1例の血清中濃度および尿中排泄

ウサギを用いる実験によって得られた結果を参考にして，自然気胸をともなった3名の患者の抜管時に，CEZ，CET および CTZ をそれぞれ1例，500 mg 胸腔内に投与した。

Fig. 5 は血清中濃度の推移を示した。CEZ では投与後 15 分で 14 μg/ml，1～2 時間で 32～36 μg/ml とピークに達し，4時間でも 17.8 μg/ml と比較的高い濃度が長時間維持された。CET では 15 分で 21 μg/ml と急速にピーク濃度に達し，以後経時的に減少し，4時間では 0.4 μg/ml となった。CTZ では 30 分で 10.2 μg/ml，その後1時間および2時間値は CET に近く，4時間では 1.1 μg/ml の濃度が得られた。この結果から明らかなように，CEZ の胸腔からの吸収は，CET および CTZ より緩慢ではあるが比較的高い血清中濃度が長時間維持されることが特徴的であった。

Fig. 5 Serum levels of cephalosporins in each patient after intrathoracic injection (0.5 g)

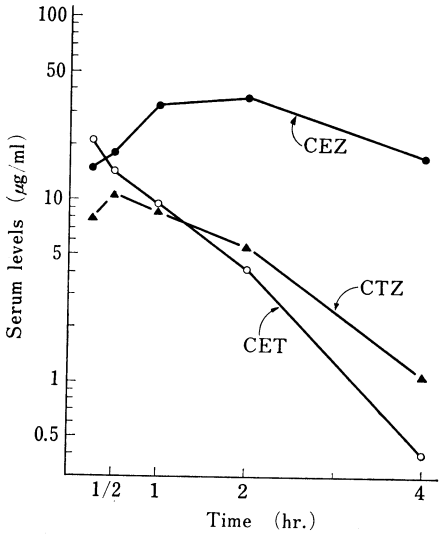


Fig. 6 は各投与例の尿中濃度および排泄率を比較したものである。CEZ, CET および CTZ の IT 投与後の採尿間隔が異なるが，共通して比較が可能な6時間までの尿中回収率は，CEZ 57.6%，CET 43.0% および CTZ 51.2% と投与6時間までに3者とも約 50% が尿中排泄された。ただ CET および CTZ では6時間までの尿中にほとんどが排泄されたが，CEZ では 6～12 時間尿にさらに 21.2% が排泄され，尿中排泄も血清中濃度の維持と同様に緩慢であることが判明した。

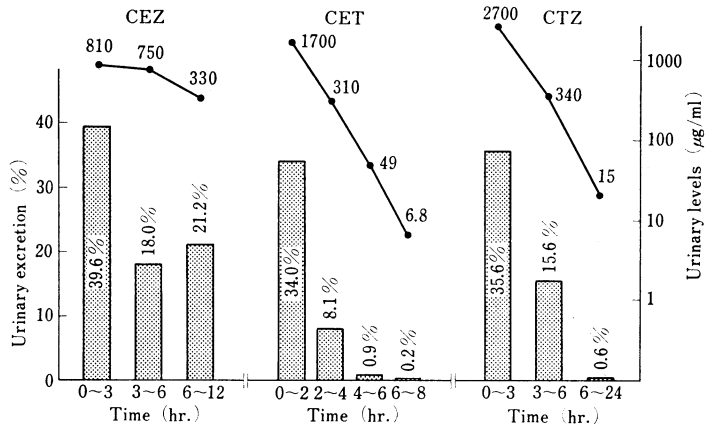
考　　察

一般に生体に投与された化学療法剤の Bioavailability および忍容性などは，化学療法剤の種類，動物種および投与部位などによって相当な相違があることはすでに一般に良く知られている。しかし実際の臨床応用において，このような事実が充分に考慮されない場合がある。とくに化学療法剤の胸腔内への投与は，開胸時，膿胸，自然気胸などに際して永年にわたっておこなわれてきたにもかかわらず，投与された薬剤のその後の運命については充分な検討がされていなかった。筆者はこの問題を解明する第1段階として，正常なウサギに5種の cephalosporin 誘導体および2種の penicillin 類を胸腔内に投与し，血清中濃度および尿中排泄を比較検討した。

両群の抗生物質はともに β-ラクタム環をもち類似した性状をもつにもかかわらず，胸腔内からの吸収性は極端に異なり，ABPC および CBPC の胸腔からの吸収は cephalosporin 類と比較してひじょうに低かった。この種の薬物の胸腔からの吸収機構が明らかでないので，この相違の原因を充分究明できないが，両薬剤の局所からの吸収そのものに相違があるのか，または胸腔内における安定性に差があるのか現在のところ不明である。仮に penicillin 類が胸腔内で安定で，かつ上述のとおり吸収性が低いのであれば，胸腔内に長く維持され，殺菌効果を示すはずである。このような場合，胸腔内で ABPC および CBPC は cephalosporin 類よりも優れた殺菌効果を発揮するかもしれない。

終りに臨み，御校閲を賜った立野教授に御礼申し上げます。

Fig. 6 Urinary levels and recovery of cephalosporins in each patient after intrathoracic injection (0.5 g)



本論文要旨は第 23 回日本化学療法学会総会(神戸市)および第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会(新潟市)において発表した。

文　　献

1. 柴田清人，由良二郎，吉栖正之，外科聖一：肺結核手術と抗生物質の胸腔内吸収機能について。Chemotherapy 3：77～79, 1955
2. 柴田清人，平山　実，由良二郎：抗生物質の胸腔内吸収機能に関する研究。Chemotherapy 5：211, 1957

STUDIES ON INTRATHORACIC ADMINISTRATION OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS. 1

Cephalosporins and Penicillins

TATSUNORI SHIMIZU
Department of Third Internal Medicine, Sapporo Medical College

Chemotherapeutic agents are customarily given intrathoracically to patients with pyothorax, spontaneous pneumothorax or thoractomy for the treatment and prophylaxis of infections. The fate of these drugs after intrathoracic administration, however, is not fully understood In this study, the serum levels and urinary excretion of cephalosporins and penicillins were compared in healthy rabbits after intrathoracic administration of 20 mg/kg. There were considerable differences in absorption from the thoracic cavity among the cephalosporins tested. However, differences in absorption between cephalosporins and penicillins were greater than those among cephalosporins.