

Cefmetazole (CS-1170) の組織移行性

—各種体液中への移行—

久岡正史

三共株式会社生産技術研究所

(昭和55年11月11日受付)

Cefmetazole の組織移行性を知る目的で、投与後の各種体液中濃度を経時的に測定した。また、2, 3 のセファロsporin系薬剤についても同様の検討を行ない、移行性について薬剤間の比較を行った。その結果、ラット胸管リンパ液中への Cefmetazole の移行は Cefazolin, Cephaloridine とほぼ同等であり、Cephalothin よりも優れた傾向を示した。また、イヌ胸管リンパ液中への Cefmetazole の移行は Cefazolin よりも優れていた。さらに、イヌ末梢リンパ液およびウサギ腹水中への移行は Cefmetazole と Cefazolin とではほぼ同等であった。これらの結果から、Cefmetazole は組織移行性の良い薬剤であることが示唆された。

抗生物質の組織移行、とくに細菌感染部位への移行性を知ることは、その薬剤の有効性を推察するうえで重要である。また、ほとんどの細菌感染は、血管外のしかも細胞実質外部位である組織間液中で起こることから、この体液中への薬物移行を知ることが望まれる¹⁾。しかし、組織間液の経時的採取は困難であることから、種々体液中の薬物濃度を測定することにより組織間液中への移行性を推察する試みがなされている。ところで、組織間液を起源とする体液中にリンパ液があり、J. M. YOFFEY ら²⁾は、リンパ液の組成が組織間液と良く似ていることから両者がほとんど同類のものであると述べている。この報告をもとに、W. F. VERWEY ら³⁾は、ペニシリン系薬物の組織間液への移行を知る目的で末梢リンパ液中への移行を検討しており、また、A. T. K. COCKETT ら⁴⁾は、ニトロフラントインの腎組織間液への移行を腎リンパ液中への移行により推察している。さらに、末梢リンパ液は末梢局所の組織間液を反映するものであり、胸管リンパ液は多くの組織間液を総合的に反映するものであるとの考えもいくつか報告されている^{5,6)}。

そこで、われわれは、新規セファマイシン系抗生物質である Cefmetazole の組織移行性を知る目的で、ラットおよびイヌの胸管リンパ液中への移行とイヌ脚部末梢リンパ液中への移行を血中およびリンパ液中薬剤濃度を測定して検討し、他剤との比較を行った。また、Cefmetazole の組織間液中への移行をより直接的に知るために、“Tissue cage”の中に貯留する体液中への移行性をウサギで検討した。さらに、腹腔内液中への Cefmetazole の移行についてもウサギで併せ検討した。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

Cefmetazole (CMZ) : セフメタゾン (三共) を使用。
Cefazolin (CEZ) : セファメジン (藤沢薬品) を使用。
Cephalothin (CET) : ケフリン (塩野義) を使用。
Cephaloridine (CER) : ケフロジン (塩野義) を使用。

2. ラット胸管リンパ液の採取方法

J. L. BOLLMAN ら⁷⁾の方法に準じた。すなわち、体重 300~350 g の Wister-Imamichi 系雄性ラットをペントバルビタール Na で麻酔、開腹し、胸管に外径 1 $\frac{1}{8}$ mm のポリエチレンチューブを挿入し結紮糸で腹壁に固定した。術後のラットは、自由摂食、摂水とし Bollman ケージ内で一夜飼育後、リンパ液流出の良好なラットを選んで実験に供した。なお、飲用水は生理食塩液とした。各薬剤は生理食塩液で 20 mg/ml に調製し、20 mg/kg を後肢大腿静脈内に静注するか、または大腿筋に筋注したのち、各測定時点の前後 5 分間、リンパ液を採取、ヘパリナイズして定量に供した。

3. イヌ胸管リンパ液の採取方法

A. W. NELSON ら⁸⁾の方法に準じた。すなわち、体重 8.3~12.6 kg の雑犬をペントバルビタール Na で麻酔後、左鎖骨下静脈への開口部付近の胸管を露出し、外径 2 $\frac{1}{3}$ mm のポリエチレンチューブを挿入してリンパ液を連続採取した。各薬剤は、全用量を 1 ml の生理食塩液に溶解したものを後肢大腿筋に筋注し、各測定時点の前後 3 分間リンパ液を採取、ヘパリナイズして定量に供した。

4. イヌ末梢リンパ液の採取方法

W.F. VERWEY ら⁹⁾の方法に準じた。すなわち、体重 8.5~12.0 kg の雑犬をペントバルビタール Na で麻酔後、脚部の末梢リンパ管 2 本を露出し、それぞれに外径 1 mm のポリエチレンチューブを挿入してリンパ液を連続採取、ヘパリナイズして定量に供した。なお、薬剤の投与は上記 3. の方法と同様に行なった。

5. ウサギ腹水の採取方法

イヌ腹水への CEZ の移行について D. N. GERDING ら⁹⁾の報告があり、ほぼ同様の方法で行なった。すなわち、体重 3.0~3.3 kg の雌性白色家兎をペントバルビタール Na で麻酔後、出血しないように腹部を電気メスで切開し開口部から外径 1 $\frac{1}{3}$ mm のポリエチレンチューブを腹腔内に挿入し、流出する腹水を各測定時点に約 0.1 ml 採取、定量に供した。薬剤は、全用量を 1 ml の生理食塩液に溶解して後肢大腿筋に筋注した。

6. ウサギ組織間液の採取方法

C. CARBON ら¹⁰⁾の方法に準じた。すなわち、シリコンチューブ(長さ 5 cm, 外径 1.4 mm, 内径 1.0 mm)に直径約 2.5 mm の穴を 40~50 個あけ、両端を閉じて作製した "Tissue cage"¹¹⁾ を、体重 2.4~2.9 kg の雌性白色家兎の左右横腹皮下にそれぞれ 1 個ずつ植込み、術後 4 週間で組織間液を採取できる家兎を選び供試した。各薬剤は、生理食塩液で 80 mg/ml に調製し、その 20 mg/kg を後肢大腿筋に筋注した。

7. 血液の採取

ラットは、尾の先端を切断して採血、イヌは、前腕静脈より採血、ウサギは、麻酔下では心臓採血し、無麻酔下では耳静脈より採血した。

8. 各種体液中の薬物濃度の測定

既報¹²⁾に準じ、薄層平板ディスクを用いて Bioassay 法により測定した。すなわち、CMZ は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、CEZ, CET, CER は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として用いた。また、標準液系列の作製は、検液と同じ希釈倍率となるようにそれぞれの体液を添加して調製した。なお、各種体液自体に抗菌活性は認められなかった。

II. 実験結果

1. ラット胸管リンパ液中への移行

CMZ, CET, CER および CEZ をそれぞれ 20 mg/kg 静注または筋注したときの血中および胸管リンパ液中濃度を、Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3 および Fig. 4 に示した。

CMZ (Fig. 1) 静注時の血中濃度は、投与 2 分後に 39.2 μ g/ml の値を示し、以後減衰して 3 時間後には定量感度以下となった。また、リンパ液中濃度は、投与 5 分後にピーク値 34.2 μ g/ml を示した後、血中濃度とほぼ

Fig. 1 Serum and lymph concentrations of CMZ after intravenous and intramuscular administration in rat

Dose: 20 mg/kg. Each value indicated the mean \pm S.E. of 3 or 6 rats

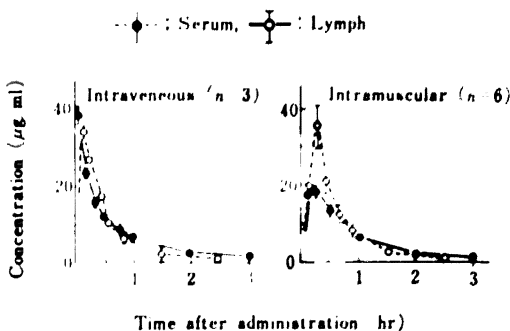


Fig. 2 Serum and lymph concentrations of CFT after intravenous and intramuscular administration in rat

Dose: 20 mg/kg. Each value indicated the mean \pm S.E. of 3 rats

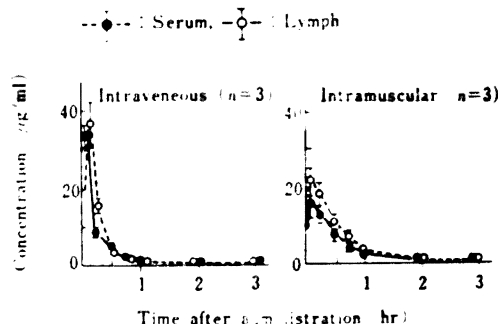


Fig. 3 Serum and lymph concentrations of CER after intravenous and intramuscular administration in rat

Dose: 20 mg/kg. Each value indicated the mean \pm S.E. of 3 rats

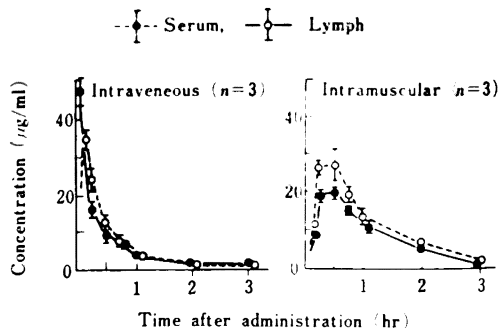
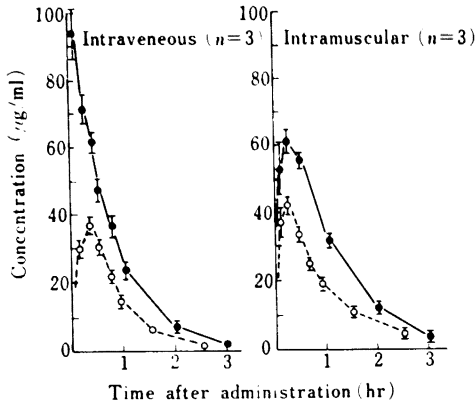


Fig. 4 Serum and lymph concentrations of CEZ after intravenous and intramuscular administration in rat

Dose : 20 mg/kg, Each value indicated the mean \pm S.E of 3 rats

--○-- : Serum, --□-- : Lymph



類似した消失パターンで減衰した。筋注時の血中濃度は、投与 15 分後にピーク値 $19.9 \mu\text{g/ml}$ を示した後減衰して 3 時間後には定量感度以下となった。また、リンパ液中濃度は、投与 5 分後に血中濃度よりも 1.8 倍高いピーク値 $35.6 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後血中濃度とほぼ類似したパターンで減衰した。

CET (Fig. 2) 静注時の血中濃度は、投与 2 分後に $34.0 \mu\text{g/ml}$ の値を示した後減衰して、2 時間後には定量感度以下となった。また、リンパ液中濃度は、投与 5 分後にピーク値 $37.5 \mu\text{g/ml}$ を示した後、血中濃度とほぼ類似した消失パターンで減衰した。筋注時の血中濃度は、投与 5 分後にピーク値 $16.1 \mu\text{g/ml}$ を示した後減衰して、2 時間後には定量感度以下となった。また、リンパ液中濃度は、投与 5 分後に血中濃度より 1.3 倍高いピーク値 $21.9 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後血中濃度とほぼ類似した消失パターンで減衰した。

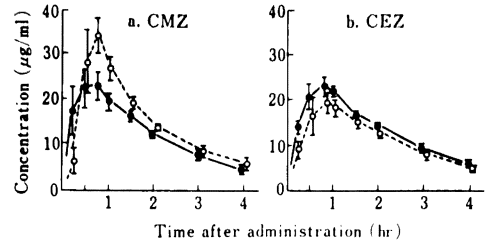
CER (Fig. 3) 静注時の血中濃度は、投与 2 分後に $47.2 \mu\text{g/ml}$ の値を示した後減衰して、3 時間後には定量感度以下となった。また、リンパ液中濃度は、投与 5 分後にピーク値 $35.0 \mu\text{g/ml}$ を示した後、血中濃度とほぼ類似した消失パターンで減衰した。筋注時の血中濃度は、投与 30 分後にピーク値 $19.9 \mu\text{g/ml}$ を示した後減衰して、3 時間後には $0.7 \mu\text{g/ml}$ となった。また、リンパ液中濃度は、投与 30 分後に血中濃度より 1.3 倍高いピーク値 $27.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後血中濃度とほぼ類似した消失パターンで減衰した。

CEZ (Fig. 4) 静注時の血中濃度は、投与 2 分後に

Fig. 5 Serum and thoracic duct lymph concentrations of CMZ and CEZ after intramuscular administration in dogs

Dose : 20 mg/kg, Each value indicated the mean \pm S.E of 3 dogs

--□-- : Serum, --○-- : Lymph



$94.2 \mu\text{g/ml}$ の値を示した後減衰して、3 時間後には $1.6 \mu\text{g/ml}$ となった。また、リンパ液中濃度は、投与 15 分後にピーク値 $37.2 \mu\text{g/ml}$ を示した後、血中濃度とほぼ類似した消失パターンで減衰し、2.5 時間後には $1.7 \mu\text{g/ml}$ となった。筋注時の血中濃度は、他の 3 剤に比較して約 3 倍高いピーク値 $60.4 \mu\text{g/ml}$ を投与後 15 分に示し、以後減衰して 3 時間後には $3.6 \mu\text{g/ml}$ となった。また、リンパ液中濃度は、投与 15 分後に血中濃度の 0.7 倍の高さのピーク値 $41.4 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後血中濃度とほぼ類似した消失パターンで減衰し、2.5 時間後には $5.5 \mu\text{g/ml}$ となった。

これら 4 種の薬剤のリンパ液中への移行性は、静注時と筋注時とではほぼ同様の傾向を示した。そこで、薬剤間の比較では筋注時の濃度推移をとりあげ、それぞれのピーク値および濃度曲線下面積値 (AUC) を Table 1 に示した。血中濃度では CEZ が他の 3 剤よりも有意 ($P < 0.05$) に高い値を示し、また、リンパ液中濃度でも CEZ が他剤より高い傾向を示した。しかし、リンパ液中濃度のピーク値は、CMZ と CEZ とでほぼ同等であった。

2. イヌ胸管リンパ液中への移行

麻酔下で胸管リンパ管にカニューレションしたイヌに、CMZ および CEZ 20 mg/kg を筋注した後の血中およびリンパ液中濃度を測定した。結果を Fig. 5 に示した。

CMZ の血中濃度は、投与後 45 分にピーク値 $22.4 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後生物学的半減期 ($t_{1/2}$) が 1.3 時間の速さで減衰し、4 時間後には $5.7 \mu\text{g/ml}$ となった。

CEZ の血中濃度は、投与後 45 分にピーク値 $23.3 \mu\text{g/ml}$ を示した後 $t_{1/2}$ が 1.6 時間の速さで減衰し、4 時間後には $6.2 \mu\text{g/ml}$ となった。また、リンパ液中濃度は、投与後 45 分にピーク値 $19.3 \mu\text{g/ml}$ を示した後 $t_{1/2}$ が 1.9 時間の速さで減衰し、4 時間後には $5.9 \mu\text{g/ml}$ と

Table 1 Peak concentration and AUC

Experiment	Drug	No. ¹⁾	Peak concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		AUC ²⁾ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	
			Blood	Fluid	Blood	Fluid
Rat Thoracic duct lymph	CMZ	6	19.9 \pm 1.8	35.6 \pm 6.2	17.6 \pm 1.7	21.2 \pm 2.2
	CEZ	3	16.1 \pm 1.2	23.7 \pm 1.8	10.4 \pm 1.2	12.4 \pm 1.5
	CEZ	3	20.1 \pm 1.0	29.7 \pm 2.8	26.0 \pm 0.8	27.7 \pm 3.5
	CEZ	3	60.4 \pm 4.0	41.4 \pm 2.6	80.0 \pm 8.6	43.8 \pm 2.9
Dog Thoracic duct lymph	CMZ	3	22.8 \pm 3.0	33.6 \pm 3.8	51.0 \pm 6.2	58.5 \pm 4.1
	CEZ	3	22.9 \pm 2.0	19.3 \pm 2.1	52.9 \pm 2.2	47.0 \pm 5.9
Dog Peripheral lymph	CMZ	3	20.8 \pm 1.7	21.8 \pm 2.5	21.0 \pm 1.7	22.1 \pm 2.3
	CEZ	3	19.0 \pm 2.8	18.7 \pm 1.2	20.3 \pm 2.0	19.6 \pm 0.7
Rabbit Ascitic fluid	CMZ	3	22.7 \pm 3.1	8.5 \pm 1.5	36.4 \pm 5.1	20.7 \pm 3.6
	CEZ	3	30.3 \pm 2.2	9.2 \pm 1.3	65.0 \pm 8.5	31.6 \pm 6.2

- 1) Area under the concentration-time curve
2) Animal number

Fig. 6 Lymph/plasma ratios of CMZ and CEZ in dogs

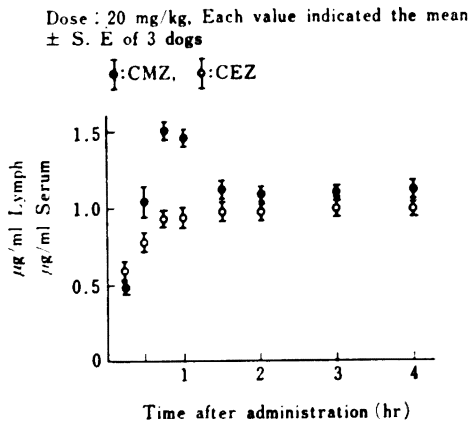
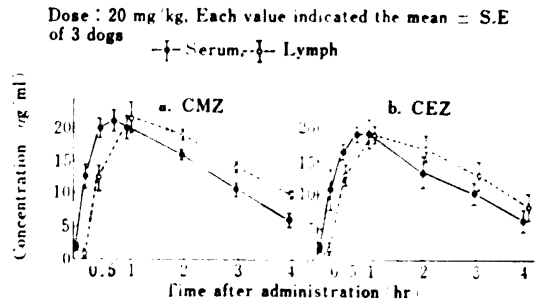


Fig. 7 Serum and peripheral lymph concentrations of CMZ and CEZ after intramuscular administration in dogs



に, CMZ および CEZ 20 mg/kg を筋注し, 投与後の血中および末梢リンパ液中濃度を測定した。結果を Fig. 7 に示した。

CMZ の血中濃度は, 投与後 45 分にピーク値 20.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した後減衰して 4 時間後には 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。また, リンパ液中濃度推移は, 血中濃度推移より遅れる傾向が認められ, 投与後 1 時間にピーク値 21.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した後減衰して, 4 時間後には 10.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。

CEZ の血中濃度は, 投与後 1 時間にピーク値 19.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した後減衰して, 4 時間後には 6.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。また, リンパ液中濃度推移は血中濃度推移より遅れる傾向を示し, 投与後 1 時間にピーク値 18.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した後減衰して, 4 時間後には 8.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。

これら CMZ と CEZ の血中および末梢リンパ液中濃

なった。

これら CMZ と CEZ の血中濃度およびリンパ液中濃度をそれぞれのピーク値と AUC で比較したところ (Table 1), 両薬剤の血中濃度については差が認められなかったが, リンパ液中濃度は CMZ の方が CEZ より高い傾向が認められ, 特にピーク値ではその傾向は顕著であった。また, 各測定時の血中濃度に対するリンパ液中濃度の比は, Fig. 6 に示したように CMZ の方が CEZ より大きい値を示した。

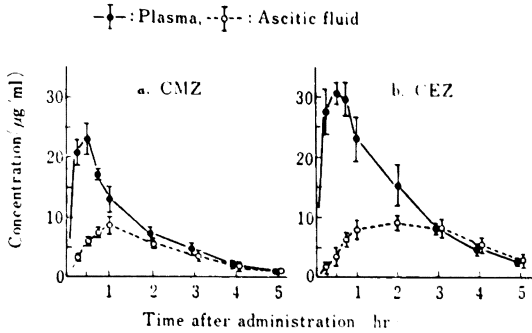
この結果は, 本実験系における CMZ の移行率が CEZ より優れていることを示唆するものであった。

3. イヌ末梢リンパ液中濃度

麻酔下で末梢リンパ管にカニューレションしたイヌ

Fig. 8 Plasma and ascitic fluid concentrations of CMZ and CEZ after intramuscular administration in rabbits

Dose: 20 mg/kg, Each value indicated the mean \pm S.E. of 3 rabbits



度のピーク値および AUC は Table 1 に示すように、両薬剤ではほぼ同等であった。

4. ウサギ腹水中への移行

麻酔下で腹腔内にチューブを挿入したウサギに、CMZ および CEZ 20 mg/kg を筋注し、投与後の血中および腹水中濃度を測定した。結果を Fig. 8 に示した。

CMZ の血中濃度は、投与後 45 分にピーク値 22.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した後減衰して、5 時間後には 0.6 $\mu\text{g/ml}$ となった。また、腹水中濃度は血中濃度より低く、投与後 1 時間にピーク値 8.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した後減衰して、5 時間後には 0.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。

CEZ の血中濃度は、投与後 45 分にピーク値 30.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した後減衰して、5 時間後には 2.0 $\mu\text{g/ml}$ となった。また、腹水中濃度は血中濃度より低く、投与後 2 時間にピーク値 9.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した後減衰して、5 時間後には 2.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。

これら CMZ と CEZ の血中および腹水中濃度のピーク値および AUC は、Table 1 に示したように両薬剤ではほぼ同等であった。

5. ウサギ組織間液中への CMZ の移行

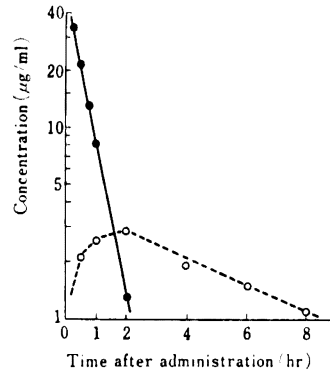
“Tissue cage” を植込んだ後、4 週間経過したウサギに CMZ 20 mg/kg を筋注し、投与後の血中および組織間液中濃度を測定した。結果を Fig. 9 に示した。

CMZ の血中濃度は、投与後 15 分にピーク値 33.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した後 $t_{1/2}$ が 0.4 時間の速さで減衰して、2 時間後には 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後には検出限界以下となった。また、組織間液中濃度は血中濃度より低く持続的で、投与 2 時間後にピーク値 2.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した後 $t_{1/2}$ が 4 時間とゆっくりした速さで減衰し、8 時間後には 1.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。

Fig. 9 Serum and interstitial fluid concentrations of CMZ after intramuscular administration in rabbits

Dose: 20 mg/kg, Each value indicated the mean \pm S.E. of 4 rabbits

●—: Serum, ○—: Interstitial fluid



III. 考 察

本検討結果から、CMZ のラット胸管リンパ液、イヌ末梢リンパ液およびウサギ腹水中への移行が CEZ とほぼ同等であり、イヌ胸管リンパ液中への移行は CEZ より良いことが認められた。また、“Tissue cage” を用いた CMZ の検討結果を C. CARBON ら¹⁰⁾の CEZ の結果と投与量を補正して比較してみると、両薬剤の組織間液中への移行性はほぼ等しいと考えられた。ところで、CEZ は、血清蛋白との結合率が高いにもかかわらず生体内での移行性が他の薬剤に比べて良いことを、村川ら¹¹⁾がすでに報告している。このことは、われわれの結果からも確認されたが、また、CMZ の各種体液中への移行が、生体内移行の良い CEZ とほぼ同等であることも認められた。さらに、薬物のリンパ液中への移行性は組織間液中への移行性を反映するとの報告もあり^{3,4,5,6)}、本検討結果と考え併せると、CMZ の組織移行性は CEZ とほぼ同等であり、他のセファロスポリン系薬剤に比較して劣るものではないことが示唆された。

文 献

- 1) WATERMAN, N. G. & L. B. KASTMAN: Interstitial fluid and serum antibiotic concentrations. Arch. Surg. 105: 192~196, 1972
- 2) YOFFEY, J. M. & F. C. COURTICE: Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1965
- 3) VERWEY, W. F. & H. R. WILLIAMS: Binding of various penicillins by plasma and peripheral lymph. Antimicrob. Agents Chemother.-1962, 476~483

- 4) COCKETT, A. T. K.; A. P. ROBERTS & R. MOORE: Significance of antibacterial levels in the renal lymph during treatment for pyelonephritis. *J. Urology* 95 : 164~168, 1966
- 5) ANDERSON, K.-E.; H. DENKER, P.-A. MÅRDH & M. ÅKERLUND: Relationship between the concentrations of doxycycline in serum and in thoracic duct lymph after oral and intravenous administration in man. *Chemotherapy* 22 : 277~285, 1976
- 6) LITHANDER, A.; B. O. A. WERNER & L. O. FORSGREN: Passage of benzylpenicillin and ampicillin into the thoracic duct lymph after intravenous injection in man. *Antimicrob. Agents Chemother.* -1968, 366~372
- 7) BOLLMAN, J. L.; J. C. CAIN & J. H. CRINDLAY: Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine or thoracic duct of the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 33 : 1349~1352, 1948
- 8) NELSON, A. W. & H. SWAN: Long-term catheterization of the thoracic duct in the dog. *Arch. Surg.* 98 : 83~85, 1969
- 9) GERDING, D. N.; J. P. KROMHOUT, J. J. SULLIVAN & W. H. HALL: Antibiotic penetrance of ascitic fluid in dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10 : 850~855, 1976
- 10) CARBON, C.; A. CONTREPOIS, N. BROIN & S. L. BARRILLON: Penetration of cefazolin, cephaloridine and cefamandole into interstitial fluid in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11 : 594~598, 1977
- 11) GUYTON, A. C. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circulation Research* 12 : 399~414, 1963
- 12) 佐橋住郎, 小島敏昌, 市川正人, 笹原邦宏: CS-1170(CMZ)の体液内濃度測定法に関する研究. *Chemotherapy* 26 S-5 : 127~137, 1978
- 13) 村川武雄, 岡野圭介, 岩井芳美, 西田 実: Cefazolinの無菌炎症浸出液およびリンパ液内移行について. *Japanese Journal of Antibiotics* 25 : 99~103, 1972

PENETRATION OF CEFMETAZOLE INTO TISSUES —CONCENTRATIONS IN VARIOUS BODY FLUIDS—

MASAFUMI HISAOKA

Product Development Laboratories, Sankyo Company, Ltd.

To study the penetration of cefmetazole into tissues, its concentrations in various body fluids after drug administration were obtained, and several cephalosporins were also studied to compare these antibiotics. The results showed that concentrations of cefmetazole in rat thoracic duct lymph were as high as those of cefazolin and cephaloridine, and higher than those of cephalothin. And cefmetazole was superior to cefazolin in penetrating into dog thoracic duct lymph, but equivalent to cefazolin in penetrating into dog peripheral lymph and rabbit ascitic fluid.