

## セフマイシン系抗生剤，セフメタゾールの抗感染症効果に 及ぼす非ステロイド系消炎剤の影響

安田 紘・曲淵 輝夫・矢島 努・谷井 孝光  
勝田 光大・竹之内 俊・安食 洋子・岩田 正之  
三共株式会社生物研究所

(昭和 60 年 7 月 31 日受付)

感染症に対する抗生剤の効果に及ぼす非ステロイド系消炎剤（非ス剤）の影響について検討する目的で、マウスを用いて実験を行ない、次の成績を得た。

1) 実験的腹腔内感染症系において、抗生剤 (ceftazidime, CMZ) の治療効果は、Phenylbutazone (PB) との併用により増強され、Indomethacin (IDM) との併用により抑制された。Mefenamic acid は増強傾向を示したが、その作用は弱かった。

2) *E. coli* 704 株腹腔内感染症系において、CMZ 投与による腹腔内、血中からの接種菌の減少は、PB 併用投与により促進されたが、IDM 併用投与により抑制され、CMZ 非投与対照群との間に差が認められなくなった。

3) PB もしくは IDM を単独投与した場合、*E. coli* 704 株の LD<sub>50</sub> 値は低下し、血中、腹腔内での菌の増殖は非投与群に比べて速かった。

4) 感染マウス腹腔内への好中球の滲出、およびマクロファージ、好中球による菌の貪食は、PB、および IDM 投与により抑制されなかった。

5) マウス好中球の luminol 依存性化学発光は、10 μg/ml の PB、または 1 μg/ml の IDM の存在下で有意に抑制された。

6) CMZ と PB を併用投与されたマウスでは、CMZ の尿中排泄が抑制され、血中濃度が上昇した。

7) マウス血清を用いた *in vitro* 試験において、PB の存在は CMZ の血清蛋白結合率の低下をもたらし、free 体濃度を上昇させた。

近年、医薬品の目覚ましい進歩に伴い、各種疾患の治療は、それらに対する原因療法と対象療法により行なわれるようになってきた。また、医療の発達は、抵抗性の減弱した宿主の増加をもたらす、随伴して生じるいくつかの疾患の治療のために多くの薬剤が使用される場合も多い。感染症においても、悪性腫瘍、血液疾患、糖尿病、高齢化などに付随して起こる、いわゆる日和見感染症のような疾患に対し、種々の併用療法が行なわれるばかりでなく、一般の感染症においても、それに付随する種々の炎症に対処するために消炎剤を併用することがある。このような場合、各薬剤が他の薬剤の効果にどのような影響を及ぼすかといった薬剤間の相互作用を知ることは臨床上極めて重要なことであろう。

今回我々は、最近その進歩が目覚ましい非ステロイド系消炎剤（以下、非ス剤と略す）と抗生剤との併用に焦点を当て、非ス剤が抗生剤の効果にどのような影響を与え

るかについて若干の検討を加えた。

抗生剤と消炎剤との併用治療の歴史は長く、ステロイド系消炎剤と抗生剤の併用が感染症に対して優れた効果をもたらしたとする報告は少なくない<sup>1-3)</sup>。また、非ス剤との併用治療例も多く<sup>4-7)</sup>、最近では、抗生剤との併用を含めた感染症に対する非ス剤の使用法などについて、いくつかの見解が示されている<sup>8,9)</sup>。安達ら<sup>9)</sup>はその中で、炎症反応は生体の感染に対する重要な防御機転の一つではあるが、時として発熱、疼痛、ショックなど、臨床上好ましくない症状の原因となり、抗炎症剤を用いてこれら臨床症状の緩和を図る必要が生じ、ここに抗炎症剤の適応がある、と述べている。しかし、非ス剤の投与は感染症を重症化させるという実験的報告があり<sup>10)</sup>、また、非ス剤の作用機序のひとつとして白血球の活性酸素産生の抑制があることも知られてきており<sup>11,12)</sup>、非ス剤が宿主防御機転を抑制し、易感染性を付与する可

能性も考えられる。一方、抗生剤単独投与時と比較し、併用時には抗生剤の血中濃度が高まり、かつ持続するという報告がある<sup>13-15)</sup>。

今回の報告は、以上のような諸事実をふまえた上で、抗生剤の効果に及ぼす非ステロイドの影響について、より詳細な検討を行なった実験結果に関するものである。

### I. 材料と方法

#### 1) 抗生物質

Cefmetazole (CMZ; セフメタゾン<sup>®</sup>, 三共) を用いた。薬剤は生食水に溶解し、0.1 ml をマウス皮下に投与した。

#### 2) 非ステロイド系消炎剤 (非ステロイド: NSAIA)

Phenylbutazone (PB), Indomethacin (IDM), および Mefenamic acid (ME) を使用した。PB および IDM は各々、ブタゾリジン<sup>®</sup> (藤沢薬品工業), インデバン<sup>®</sup> (住友化学) よりクロロホルムにて抽出した。ME は当社にて合成されたものを用いた。マウスへは 0.5% トラガント-滅菌蒸留水に懸濁したものを 0.2 ml 経口投与した。

#### 3) 動物

ddY 系マウス, 雄, 4~6 週齢のものを静岡県実験動物農業協同組合より購入し使用した。

#### 4) 細菌

*Staphylococcus aureus* Smith 株, 560 株, *Escherichia coli* 704 株, および *Klebsiella pneumoniae* 926 株を用いた。各菌株はトリプトソイブイオン培地で一夜培養したものを同培地で希釈し, マウス腹腔内へ接種した。接種量は各々,  $2 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^7$ ,  $2 \times 10^7$ ,  $3.4 \times 10^8$  colony forming units (CFU)/マウスとした。*E. coli* 704 株以外は, 0.5% ムチン加懸濁液として接種した。

#### 5) マウス実験的腹腔内細菌感染症に対する抗生剤の ED<sub>50</sub> 値の算出

PB (200 mg/kg), IDM (5 mg/kg), または ME (200 mg/kg) を投与し, 直後細菌を腹腔内に接種, 続いて CMZ を投与した。4 時間後, 再度 1 回目と同量の CMZ を投与し, 5 日後の生存数からプロビット法にて CMZ の ED<sub>50</sub> 値を算出した。なお, マウスは一用量 10 匹宛, 5~8 用量の群を使用した。PB または IDM の投与量と CMZ の ED<sub>50</sub> 値に与える影響との関係をみた実験では, PB の投与量を 25, 50, 100, 200 mg/kg, IDM のそれを 2, 5, 10 mg/kg とし, 投与時期は菌接種直前とした。PB または IDM の投与時期と CMZ の ED<sub>50</sub> 値に与える影響との関係をみた実験では, 両薬剤の投与時期を菌接種 0.5 時間前, 直前, 2 または 4 時間後とし, 投与量は各々 200 mg/kg, 5 mg/kg とした。

#### 6) 腹腔内, 血中生菌数の測定

*E. coli* 704 株を感染菌として用いた。PB または IDM を各々 200 mg/kg, 10 mg/kg 投与し, 30 分後,  $7.5 \times 10^7$  CFU/マウスの菌を腹腔内に接種した。CMZ を投与した群では, 菌接種直後 10 mg/kg を皮下に投与した。所定の時間後, 各群 3 匹を任意抽出し, 頸動脈を切断して血液 0.5 ml ずつを採取後, それぞれの腹腔内に Hanks 液 3 ml を注入, 腹腔内を洗浄後 2 ml を回収した。血液と腹腔内洗浄液とは各群ごとにプールし, ハートインフュージョン寒天培地混釈法にて生菌数を測定した。

#### 7) 非ステロイド投与マウスにおける *E. coli* 704 株の LD<sub>50</sub> 値の算出

マウスに 5 mg/kg の IDM または 100 mg/kg の PB を投与し, 30 分後, 2 倍段階希釈法にて希釈した *E. coli* 704 株を腹腔内に接種し, 5 日後の死亡率よりプロビット法にて LD<sub>50</sub> 値を算出した。マウスは 1 群 10 匹を使用した。

#### 8) 腹腔内食細胞数, および細菌貪食細胞率の算出

6) の項で得られた腹腔内洗浄液中の細胞の塗抹標本を作成し, 固定染色後, 顕微鏡下で好中球 (PMN) とマクロファージ (Mφ) の比率を算出した。各々の比率をあらかじめ計数した腹腔内洗浄液中の全白血球数に乘じ, マウス当りの各々の細胞数とした。細菌貪食細胞率は, PMN, Mφ 別に各々 100 個ずつの細胞を観察し, 食菌していた細胞の% で示した。

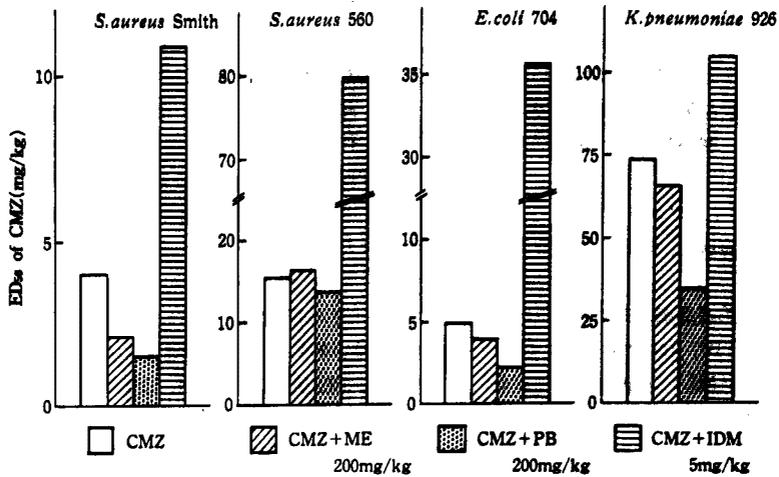
#### 9) 白血球の luminol 依存性化学発光の測定

5 匹のマウス腹腔内に 0.5% カゼインを含む生食水を各 2 ml ずつ投与した。17 時間後, 10 単位/ml のヘパリンを含む Hanks 液 3 ml を腹腔内に注入し, 腹腔内を洗浄後回収し, 5 匹分をプールした。得られた腹腔内細胞 (PEC) は, Eagle's minimum essential medium (MEM) で遠心洗浄した後,  $2.5 \times 10^6$  cells/ml となるよう MEM に浮遊させた (細胞の約 60% が PMN であった)。細胞浮遊液 0.4 ml に 0.05 ml の PB または IDM 溶液を加え, 37°C で 10 分間インキュベートした。その後, 化学発光測定機 (BIOLUMAT LB 9500 T, Berthold 社製) に装填し, 0.02 ml の luminol 液 (2 mg/ml) を添加, background の発光が安定した後, ホルマリン固定 *E. coli* 704 株浮遊液 0.05 ml を加え最大発光値を計測した。

#### 10) CMZ 血中濃度の測定

PB (200 mg/kg) または IDM (10 mg/kg) をマウスに投与し, 30 分後, 20 mg/kg の CMZ を皮下に投与した。CMZ 投与後, 15, 30, 60, 120, 240 分に各 1 群 10 匹の頸動脈より一定量の血液を採取し, プールし, 血清を分離した。得られた血清に当量の生食水と 2 倍量の

Fig.1 Effect of NSAIA on *in vivo* CMZ activity (Intraperitoneal infection in mice)



5% 三塩化酢酸を含むメタノールを添加し、氷水中に10分間放置した後遠心し、上清中のCMZ量を高速液体クロマトグラフ(HPLC, HITACHI 655型高速液体クロマトグラフ, カラム:ERC-ODS-1161, 移動相:12.5% アセトニトリル含有0.05M クエン酸 buffer, pH 5.4, 流速:1.0 ml/min, 検出器:UV 254 nm)で定量した。内部標準物質としてバルビツール酸を用いた。

#### 11) CMZ 尿中回収率の測定

PB (200 mg/kg) または IDM (10 mg/kg) を投与し、30分後20 mg/kgのCMZを皮下投与した。CMZ投与直後マウスを採尿用ケージに入れ、15, 30, 90, 120分後に採尿器にたまった尿と、開腹して膀胱より回収した尿を合し、CMZ濃度測定用サンプルとした。各群10匹を使用した。高速液体クロマトグラフを用いての尿中濃度測定法は血清中濃度の測定法に準じた。

#### 12) CMZ とマウス血清蛋白との結合率の測定

血清9容とCMZ溶液0.5容を混合し、37°Cに1時間放置後、PB溶液0.5容を加え、再び37°Cに1時間放置した後、その一部をとり高速液体クロマトグラフでCMZ濃度を測定し、その値をtotal体とした。一方、1.0 mlの血清を25°Cで×1,000g, 10分間限外濾過(model MPS-3, Amicon社)し、濾液を前記と同様に測定し、free体とした。蛋白結合率は次式から求めた。

$$\frac{\text{Total 体} - \text{Free 体}}{\text{Total 体}} \times 100$$

なお、PBは難溶のためエタノールであらかじめ溶解してから生食水で10倍に希釈し、その希釈液を血清に添加した。最終アルコール濃度は0.5%で、PB無添加対

照液にも同量のアルコールを添加した。

## II. 実験結果

### 1) マウス腹腔内実験的感染症に対するCMZのED<sub>50</sub>値に及ぼす非ステロイド剤の影響

結果をFig.1に示した。用いた3菌種4株いずれの感染症系においても、PBはCMZのED<sub>50</sub>値を低下させ、逆にIDMは増大させた。MEは*S. aureus* 560株の場合を除いてCMZのED<sub>50</sub>値を低下させる傾向にあったが、その影響はPBより小さかった。Fig.2には*S. aureus* Smith株感染に対するCMZの効果に及ぼすPBとIDMの投与量の影響を示した。PBは25~100 mg/kgの範囲で投与量に依存してCMZのED<sub>50</sub>値を低

Fig.2 Effect of dose of NSAIA on *in vivo* CMZ activity (*S. aureus* intraperitoneal infection in mice)

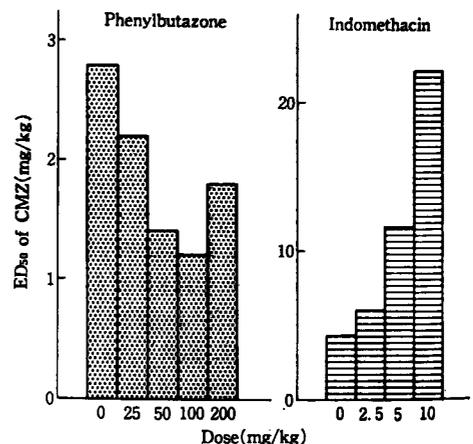
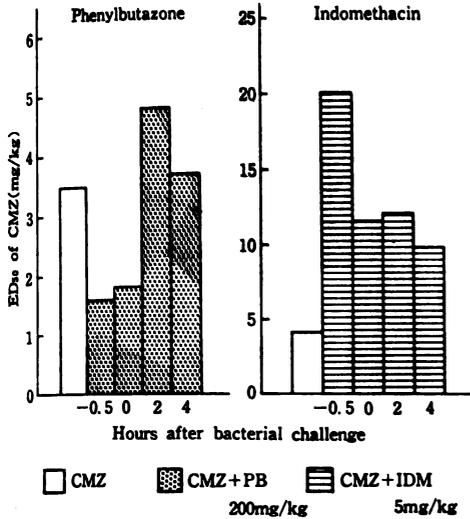


Fig. 3 Effect of administration timing of NSAIA on *in vivo* CMZ activity (*S. aureus* intra-peritoneal infection in mice)



下させたが、200 mg/kg 投与ではその影響が小さくなった。IDM は 2.5~10 mg/kg の範囲で投与量に依存して CMZ の ED<sub>50</sub> 値を増大させた。Fig. 3 は、*S. aureus* Smith 株感染に対する CMZ の効果に及ぼす PB と IDM の投与時期の影響を検討した結果である。PB は菌接種 30 分前に投与したとき最も強く CMZ の ED<sub>50</sub> 値を低下させたが、逆に 2 時間後投与では CMZ の ED<sub>50</sub> 値を増大させた。IDM は常に CMZ の ED<sub>50</sub> 値を増大させたが、その程度は菌接種 30 分前投与で最も大であった。

Fig. 4 Viable cell counts after combination therapy of NSAIA and CMZ (Intraperitoneal infection in mice)

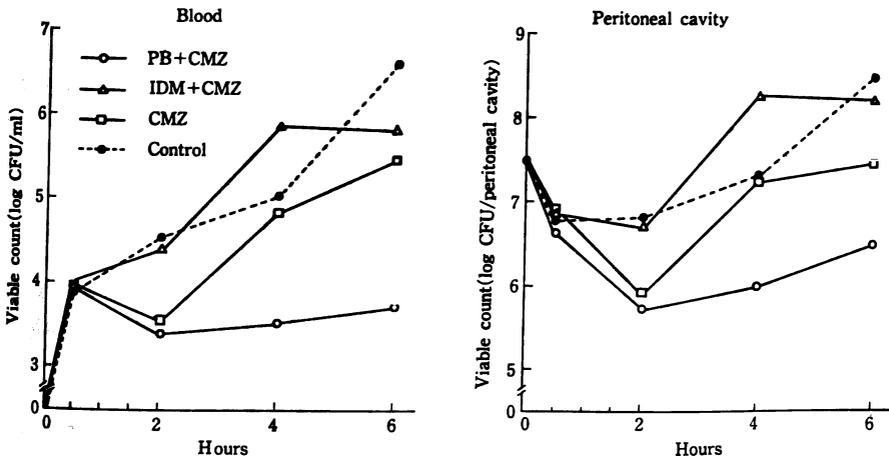


Table 1 LD<sub>50</sub> of *E. coli* 704 in mice administered with NSAIA

Drug	LD <sub>50</sub> *
None	4.2 (2.6~6.8)**
PB	1.2 (0.5~2.8)
IDM	0.3 (0.2~0.5)

\*:  $\times 10^6$  bacteria/mouse. \*\*: 95% confidence limit.

2) 非ス剤と CMZ 併用時のマウス腹腔内、血中での接種菌の消長

結果を Fig. 4 に示した。腹腔内、血中とも PB 併用群では CMZ 単独投与群に比べ、4 および 6 時間目の接種菌の減少が著しかった反面、IDM 併用群では CMZ による生菌数の減少が抑制され、CMZ 非投与対照群とはほぼ同程度の増殖を示した。

3) 非ス剤単独投与マウスにおける *E. coli* 704 株の LD<sub>50</sub> 値

結果を Table 1 に示した。正常マウスにおける *E. coli* 704 株の LD<sub>50</sub> 値が  $4.2 \times 10^6$  CFU/マウスであったのに対し、PB 投与マウスでは  $1.2 \times 10^6$  CFU/マウス、IDM 投与マウスでは  $2.8 \times 10^6$  CFU/マウスと、いずれの場合も正常マウスにおける LD<sub>50</sub> 値より低い値を示した。

4) 非ス剤単独投与マウスにおける腹腔内、血中での接種菌の消長

結果を Fig. 5 に示した。血中、腹腔内のいずれにおいても、非ス剤単独投与群では無処置感染群に比べ、接種菌の増殖が遅まる傾向が認められた。

5) 非ス剤単独投与マウスにおける腹腔内食細胞数と接種菌食食率

Fig. 6 は非ス剤単独投与マウスにおける菌接種後の腹

Fig. 5 Viable cell counts after independent administration of NSAIA (Intraperitoneal infection in mice)

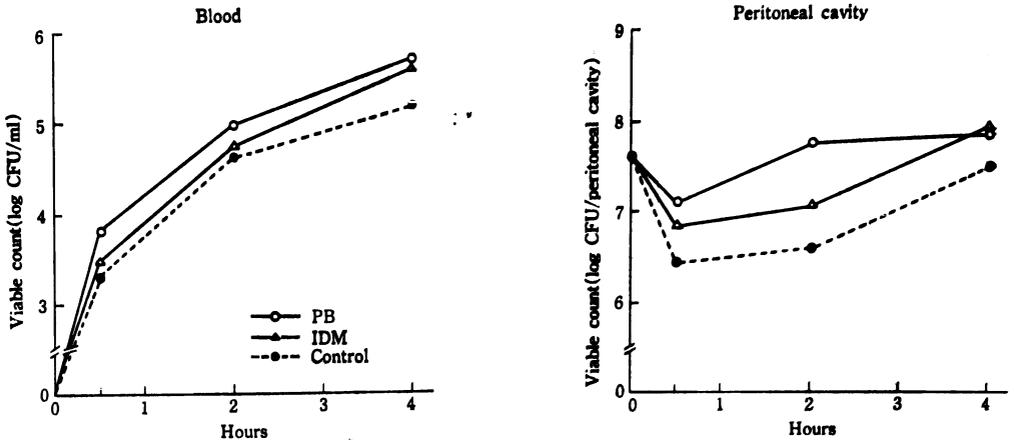


Fig. 6 Effect of independent administration of NSAIA on kinetics of WBC in the infected mice

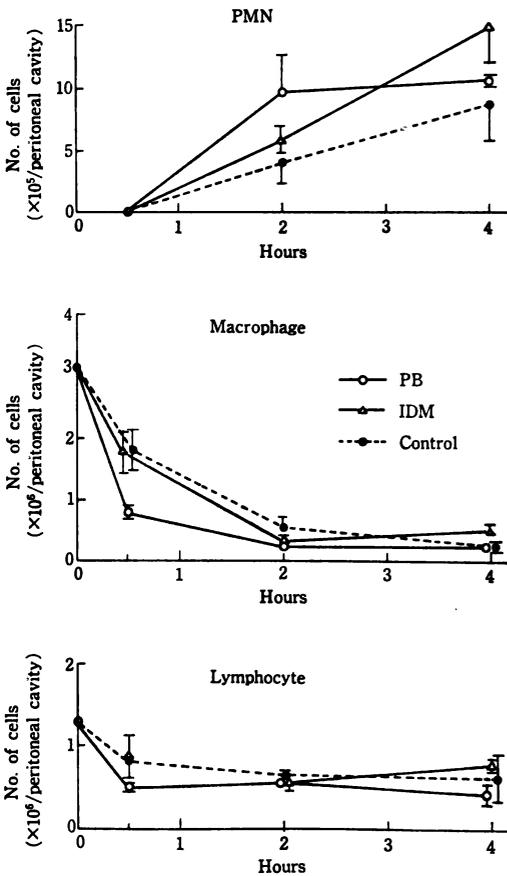


Table 2 Effects of NSAIA on phagocytizing activity of phagocytes

After bacteria challenge	Drug	% of phagocytizing cell	
		Mφ	PMN
30 min.	None	77.9	—
	PB	67.2	—
	IDM	80.6	—
120 min.	None	42.1	69.9
	PB	55.6	96.1
	IDM	56.1	84.2
240 min.	None	42.0	82.8
	PB	58.9	84.4
	IDM	56.4	93.5

腔内 PMN, Mφ および lymphocyte 数の推移を示したものである。PMN は菌接種 30 分後くらいより腹腔内に出現し始め、その後時間とともに増加した。腹腔内 PMN 数は非ス剤投与群で多い傾向を示した。Mφ は菌接種後時間とともに減少し続けたが、非ス剤投与群と非投与群との間に差を認めなかった。菌食食率 (Table 2) では、菌接種後 30 分で PB 投与群での Mφ の菌食食率が非投与群のそれに比べてやや低値を示した他は PMN, Mφ とも非ス剤投与群で高値を示した。

6) マウス白血球の luminol 依存性化学発光に及ぼす非ス剤の影響

結果を Fig. 7 に示したように、PB は 10 μg/ml 以上、IDM は 1 μg/ml 以上で有意に白血球の luminol 依存性化学発光を抑制した。

7) CMZ 血中濃度に及ぼす非ス剤の影響

PB (200 mg/kg) または IDM (10 mg/kg) を投与し、30 分後 20 mg/kg の CMZ を皮下に投与したマウスに

Fig. 7 Effect of NSAIA on luminol-dependent mouse leukocyte chemiluminescence

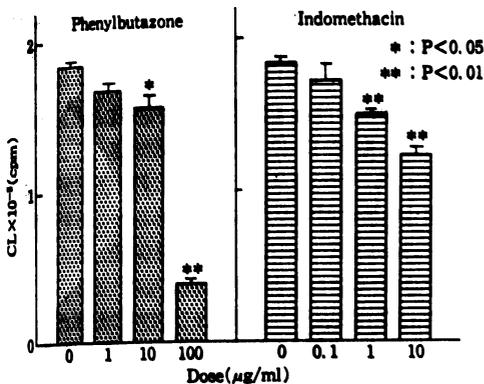
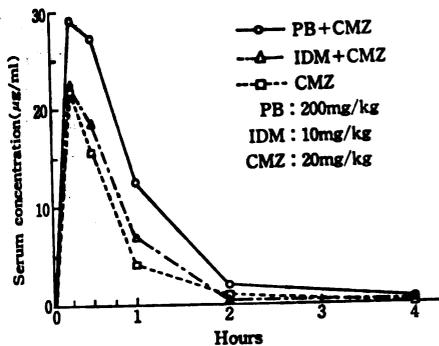


Fig. 8 Serum concentration of CMZ in mice administered with NSAIA



におけるCMZの血中濃度(Total体)推移をFig. 8に示した。CMZ単独投与群では、投与15分後に21.8 μg/mlに達し、後急速に減少し、120分後には1 μg/mlとなった。IDM投与群では、CMZ投与15分後に22.5 μg/ml、30分後に18.4 μg/mlを示した。これに対し、PB併用群では、CMZ投与15分後に最高値29.0 μg/mlに達し、以下測定した全時間において、CMZ単独投与群、IDM併用投与群よりも高値を示し、CMZ血中濃度の明らかな増加と持続が示された。

#### 8) CMZの尿中回収率に及ぼす非ステロイド剤の影響

結果をFig. 9に示した。CMZ単独投与群での尿中回収率は、15分後1%、30分後5%、90分後22%、120分後30%とはほぼ直線的に増加した。IDM併用投与群では、15分後1.5%、30分後6.5%、90分後28%、120分後32%で、CMZ単独投与群に比べてやや高い回収率を示した。これに対しPB併用群では、15分後0.2%、30分後1.5%、90分後14%と、尿中回収の遅延が認められたが、120分後の回収率(27%)には

Fig. 9 Urinary recovery of CMZ in mice administered with NSAIA

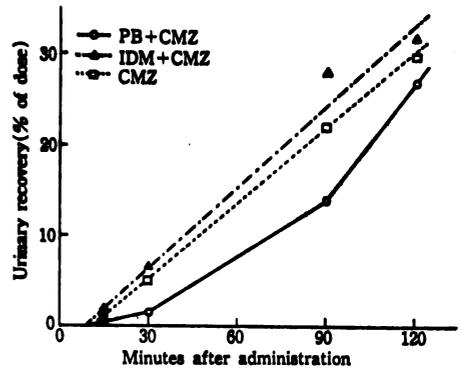


Table 3 Protein-binding ratio(%) of CMZ under the existence of PB

CMZ (μg/ml)	PB (μg/ml)		
	0	10	100
100	44	28	11
10	41	29	19

他の2群との間に大差を認めなかった。

#### 9) CMZとマウス血清蛋白との結合に対するPBの影響

結果をTable 3に示したように、CMZとマウス血清蛋白との結合率は、共存するPBの濃度に依存して減少し、PBとCMZの血清蛋白結合における競合現象が認められた。

### III. 考 察

感染症に対する抗生剤の効果に及ぼす非ステロイド系消炎剤(非ステロイド剤)の影響について検討した。まず消炎剤としてIndomethacin (IDM), Phenylbutazone (PB), およびMefenamic acid (ME)の3種類を選び、実験的ラット-カラゲニン浮腫において同程度の薬効を得る用量、すなわちPB, MEは200 mg/kg, IDMは5 mg/kgを用い、それらのマウス実験的腹腔内細菌感染症に対するセファマイシン系抗生剤セフメタゾール(CMZ)の*in vivo*抗菌効果への影響をみた(Fig. 1)。その結果、用いた3菌種4株による感染症のすべてにおいてIDMはCMZの効果を抑え、PBは増強した。MEは増強的ではあったが、その作用はPBに比べて弱かった。そこで以後の実験では、PBとIDMの2薬剤を用いて、その原因の解明を試みた。

用量反応性では(Fig. 2)、IDMは2.5~10 mg/kgの投与量範囲で用量依存的にCMZの効果を抑えた。一方、PBは25~100 mg/kgの投与量範囲で用量依存的に

CMZ の効果を増強したが、200 mg/kg 投与では、その増強作用が減弱した。非ス剤の投与時期と作用との関係では (Fig. 3), 両者とも、その作用は菌接種 (抗生剤初回投与) 30 分前投与で最も強く現われた。IDM では菌接種直前、2 時間後、および 4 時間後 (抗生剤 2 回目投与時) 投与で、その作用に顕著な差を認めなかったが、PB では 2 時間後、4 時間後投与で、むしろ CMZ の効果を抑制する傾向が認められた。

CMZ と非ス剤併用投与時の腹腔内、血中での感染菌の消長を検討したところ (Fig. 4), IDM 併用群では CMZ 単独投与群に比べ減少が抑制され、逆に PB 併用群では減少が促進された。この成績は CMZ の ED<sub>50</sub> 値に及ぼす両薬剤の影響を裏づけるものであった。

次に、非ス剤単独投与の感染症に与える影響をみた。まず、*E. coli* のマウスに対する LD<sub>50</sub> 値は、PB, IDM のいずれを投与した場合にも低下し (Table 1), また、感染菌の腹腔内、血中での増殖速度も非ス剤投与群で速かった (Fig. 5)。この原因を明らかにするため、非ス剤を投与し、腹腔内へ菌を感染させたマウス腹腔内への食細胞の滲出程度、食細胞による食菌状況を観察し、さらに、正常マウスより採取した白血球の化学発光に及ぼす非ス剤の影響をみた。その結果、非ス剤は食細胞の腹腔内への滲出 (Fig. 6), 食細胞による菌食 (Table 2) を抑制しなかったが、白血球の化学発光を有意に抑制した (Fig. 7)。

浅井<sup>10)</sup> は、家兔網内系機能が消炎剤により影響を受けないことを報告しており、今回の我々の成績とも一致し、非ス剤は食細胞の異物捕捉機能には特に影響を与えないものと考えられた。一方、好中球の活性酸素産生に及ぼす非ス剤の抑制的作用については多くの報告があり<sup>16,17)</sup>、最近では、これら薬剤の作用機序の一つとも考えられている<sup>11,12)</sup>。我々の実験成績をも考え合わせ、非ス剤単独投与時の感染増悪作用は、白血球の活性酸素産生抑制に起因する殺菌力の低下によるものと思われた。非ス剤単独投与時の腹腔内食細胞による菌食率が、非投与群に比べて一般に高い傾向を示した (Table 2) のは、殺菌力が抑制された反面、食菌機能が抑制されなかったことに起因する結果とも考えられたが、この点に関しては、より詳細な検討が必要であろう。

次に、CMZ のマウス血中濃度に与える非ス剤の影響をみた (Fig. 8)。非ス剤を投与後 30 分に抗生剤を投与し、その後の血中濃度の推移について検討したところ、CMZ 単独投与群と IDM 併用群との間には顕著な差が認められなかった。これに対し、PB 併用群では血中濃度の明らかな増加と持続が認められた。図中には示さなかったが、各群の血中濃度曲線下面積 (AUC) は CMZ

単独群で 15.7 hr × μg/ml, IDM 併用群で 18.5 hr × μg/ml であったのに対し、PB 併用群では 30.0 hr × μg/ml であった。また、血中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) は CMZ 単独群での 0.38 hr に対し、PB 併用群では 0.54 hr であった。

PB 併用時における CMZ の血中濃度の上昇と持続が、PB による CMZ 尿中排泄の抑制に基づくことが強く示唆された。すなわち、CMZ と PB 併用時には、CMZ 尿中排泄の明らかな遅延が認められた (Fig. 9)。PB 併用時の CMZ の血中濃度は、CMZ 投与後 1 時間目までは CMZ 単独投与群に比べ高値を示したが、2 時間後にはほぼ同程度にまで減少した。尿中回収率においても、CMZ 投与 2 時間後には、併用投与群と単独投与群との間に顕著な差が認められなくなり、血中濃度の推移とよく相関した。また、実験成績には示さなかったが、マウスでの排泄の多くが胆汁排泄によっているといわれるセフォペラゾン (CPZ)<sup>18)</sup> の場合、実験的感染症に対する効果は、PB との併用により減弱し、PB による抗生剤の尿中排泄抑制が抗生剤の効果増強の主要因であろうことを裏づけた。

PB による CMZ 尿中排泄抑制の機序の詳細は不明である。村川<sup>15)</sup> は、タンデリール (オキシフェンブタゾン) によるペニシリン系抗生剤の尿中排泄抑制について検討し、その機序がプロベネシッドによる排泄抑制と同様、尿管分泌の抑制であろうと考察しているが、PB による CMZ の尿中排泄抑制の機序を明らかにするためには、CMZ のマウスにおける排泄機序に関し、より詳細な検討を加える必要があるだろう。

さて、抗生剤と非ス剤との血清蛋白結合における競合現象に関して従来多くの報告がある<sup>19,20)</sup>。この競合現象は抗生剤の血清中 free 体濃度の上昇をもたらすと考えられる。CMZ とマウス血清蛋白との結合率は 40% であるが<sup>21)</sup>、PB 共存下では、PB の添加量に依存して CMZ の結合率の明らかな低下が認められた (Table 3)。このことから、*in vivo* においても、PB と CMZ 併用投与時は CMZ の血清中 free 体濃度が上昇することが示唆され、このことが、CMZ の *in vivo* 抗菌力の増強に寄与した可能性が考えられる。しかし、本実験的腹腔内細菌感染症に対する CMZ の効果に及ぼす CMZ の free 体濃度上昇の影響について一概に論ずるのは難しい。なぜなら、free 体濃度の上昇は“抗菌力を有する薬物濃度の上昇”に繋がる反面、薬物の体内分布容積を増加させ<sup>19)</sup>、血中濃度を低下させる要因となるとも考えられることや、薬物の体内分布容積は、free 体薬物の細胞膜透過性にも大きく左右されるであろうことなど、複雑な要素があるからである。

以上、今回得られた一連の実験成績は、感染症に対して抗生剤と非ス剤を併用投与したとき、非ス剤のあるものは抗生剤の効果抑制に帰結する作用のみを発現し、また、あるものは抗生剤の効果に対し、全く相反するいくつかの作用を同時に発現することを示した。すなわち、IDM は白血球の活性酸素産生を抑制し、それに起因すると思われる殺菌力の低下を招来し、結果的に抗生剤の効果を減弱させた。一方、PB は IDM と同様の作用を有する反面、抗生剤の尿中排泄を抑制することにより血中濃度を高め持続させる作用や、CMZ の血清中 free 体濃度を上昇させる作用をも有し、これら諸作用の総合的結果として抗生剤の効果を増強する方向に働いたと考えられる。

この PB 作用発現と抗生剤の効果への影響は、PB の投与 timing の実験成績からも説明される。すなわち、CMZ 初回投与前 30 分、あるいは同時に PB を投与した場合、PB の CMZ 血中濃度に対する影響が強く現われ、CMZ の *in vivo* 抗菌効果を高め、ED<sub>50</sub> 値を減少させる。一方、PB を CMZ の初回投与 2 時間後に投与した場合には、初回投与 CMZ の血中濃度に与える影響はなくなり、逆に PB による白血球の殺菌機能抑制効果が強く表現され、CMZ の ED<sub>50</sub> 値を増大させると推定される。さらに、PB を CMZ の 2 回目投与（初回投与 4 時間後）と同時に投与した場合には、2 時間後投与時に比べ、2 回目投与 CMZ の血中濃度により強い影響を与え、結果的には、PB の相反する諸作用が相殺されたかにみえる。PB の 0 時間投与時と 4 時間後投与時で CMZ の効果への影響が大きく異なるのは、この系における CMZ の感染治療効果が、2 回目投与より初回投与により大きく依存していることを示唆するものと考えられた。

以上、感染症に対し非ス剤と抗生剤が併用投与された場合、非ス剤が生体の防御機構や、抗生剤の体内動態に影響を与えたこと、その影響が抗生剤の生体内抗菌活性を左右したことは、両薬剤の併用に当っては、用法用量などに関し、十分な配慮が必要であることを示唆するものである。

## 文 献

- 1) 勝 正孝：感染症に対する副腎ステロイドと抗生剤の併用。Chemotherapy 6 : 265~273, 1958
- 2) 中川圭一：急性感染症治療上における ACTH および副腎皮質ホルモンの役割。日本臨床 17 : 1~16, 1959
- 3) 北本 治：感染症における化学療法と副腎皮質ホルモンの併用。診断と治療 52 : 1843~1846, 1964
- 4) 勝 正孝、榎本新一、中山昇二、武田 宏、大越新一、入交昭一郎：感染症に対する抗生剤とフェ

ニールブタゾン（ブタゾリジン）の併用療法。日伝染会誌 36 : 1~7, 1962

- 5) 鷗見 等、他：オキシフェンブタゾン（タンデリール）の感染症に対する抗生剤との併用療法。診断と治療 58 : 496~504, 1970
- 6) 菊地博通、岡部良哲、大谷 博、妹尾博文、土部幸和、宗盛敏雄、吉川昭三、田坂 勝：感染症に対する抗生物質とイルガピリンとの併用療法について。治療 43 : 104~107, 1961
- 7) 谷口 昇、萩間 勇、荒井奥弘、三上英夫、井内正彦：急性感染症に対する抗生剤とイルガピリンとの併用効果について。日伝染会誌 34 : 688~689, 1960
- 8) 松本慶蔵：非ステロイド抗炎症剤の使い方；抗生剤との併用。臨床と研究 61 : 2496~2499, 1984
- 9) 安達正則、藤森一平：“非ステロイド抗炎症剤”その適応と使い方のコツ；感染症と非ステロイド抗炎症剤。治療 66 : 2153~2156, 1984
- 10) 浅井俱和：急性感染症とその化学療法におよぼす非ステロイド性消炎剤の影響についての実験的研究。Chemotherapy 24 : 1407~1430, 1976
- 11) OYANAGI, Y.: Participation of superoxide anions at the prostaglandin phase of carrageenan foot-oedema. Biochem. Pharmacol. 25 : 1465~1472, 1976
- 12) PEKOE, G.; K. V. DYKE, D. PEDEN, H. MENGOLI & D. ENGLISH : Antioxydation therapy of non-steroidal anti-inflammatory drugs based upon the inhibition of luminol-enhanced chemiluminescence from the myeloperoxidase reaction. Agents and Actions 12 : 371~376, 1982
- 13) 三木文雄、東 朋嗣、岩崎 嶋、赤尾 満、尾崎達郎、杉山浩士、羽田 同、塩田憲三：非ステロイド性抗炎症剤の急性感染および抗生剤療法に及ぼす影響。Chemotherapy 17 : 1023~1024, 1969
- 14) 権田信之、藤井俊宥、伊藤周治、中川 浩、榎本新一、長田 信、藤森一平、勝 正孝：感染症に対する抗生剤と各種抗炎症剤の併用療法に関する研究。第 18 回日本化学療法学会総会講演要旨、p. 44, 1970
- 15) 村川武雄、若井芳美、横田好子、西田 実：抗生物質と消炎剤、とくにタンデリールとの併用に関する基礎的研究。Chemotherapy 19 : 1086~1093, 1971
- 16) DYKE, K. V.; D. PEDEN, C. V. DYKE, G. JONES, V. CASTRANOVA & J. MA : Inhibition by non-steroidal antiinflammatory drugs of luminol-dependent human-granulocyte chemiluminescence and [<sup>3</sup>H] FMLP binding. Inflammation 6 : 113~125, 1982
- 17) SOLBERG, C. O.; C. D. ALLRED & H. R. HILL : Influence of phenylbutazone on leukocyte chemiluminescence and function. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 86 : 165~171, 1978
- 18) 荒谷春恵、河野静子、建石英樹、弥直田純子：Cefoperazone (T-1551) に関する薬理学的研究、

- 第2報：生体内動態。Chemotherapy 28(S-6) : 92~98, 1980
- 19) CARBON, C.; A. CONTREPOIS, Y. NIVOCHÉ, M. GRANDJEAN, S. DECOURT & N. P. CHAU: Effects of phenylbutazone on extravascular diffusion, protein binding and urinary excretion of cefazolin in rabbits. J. Pharmacol. Exp. Ther. 218 : 537~543, 1981
- 20) KUNIN, C. M.: Effect of serum binding on the distribution of penicillin in the rabbit. J. Lab. Clin. Med. 65 : 406~431, 1965
- 21) 進藤英世, 河合賢司, 前田敏彦, 五十嵐 勇, 田島政三, 菅原真一: 新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排泄。Chemotherapy 26(S-5) : 99~114, 1978

## THE INFLUENCES OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS ON THE ANTI-INFECTIOUS ACTIVITY OF CEFMETAZOLE, A BETA-LACTAM ANTIBIOTIC

HIROSHI YASUDA, TERUO MAGARIBUCHI, TSUTOMU YAJIMA, TAKAMITSU TANII,  
MITSUO KATSUTA, TAKASHI TAKENOCHI, YOKO AJIKI and MASAYUKI IWATA

Biological Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

For the purpose of investigating the effects of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIA) on the chemotherapy for acute infections, we had some experiments with mice and got the results as follows :

- 1) The therapeutic activities of an antibiotic (cefmetazole ; CMZ) in experimental intraperitoneal infection systems caused by 4 strains of 3 bacteria was enhanced by phenylbutazone (PB) and was suppressed by indomethacin (IDM). Mefenamic acid was found to have weak enhanceive effects.
- 2) The elimination of intraperitoneally challenged *E. coli* No. 704 from peritoneal cavity or circulations by CMZ was quickened or suppressed by the co-administration of PB or IDM respectively.
- 3) The single-administration of PB or IDM resulted in the quickened growth of challenged *E. coli* in mice and also resulted in the decrease of LD<sub>50</sub> value.
- 4) Exudation of neutrophils into peritoneal cavity of infected mice and the phagocytosing activity of macrophages or neutrophils were not suppressed by PB or IDM.
- 5) Luminol-dependent mouse leukocyte chemiluminescence was significantly suppressed in the presence of 10 µg/ml of PB or 1 µg/ml of IDM.
- 6) Urinary excretion of CMZ was suppressed by the co-administration of PB to result in the rise of serum concentration of CMZ.
- 7) Protein-binding ratio of CMZ in mouse serum was decreased under the existence of PB.

When NSAIA was co-administered with CMZ for the therapy of infection, some NSAIA exhibited the activity which resulted in suppression of the effect of CMZ and some exhibited several activities at the same time. These activities resulted in entirely adverse influences each other against the effect of CMZ. Suppressive activity seemed to be caused by the suppression of bacteria-killing activity of leukocytes coming from the suppression of the production of leukocyte active-oxygen. The enhancing effect seemed to originate in the suppression of urinary excretion of CMZ resulting in the rise of serum concentration.