

## Cefbuperazone の気管支・肺胞腔への移行に関する研究

石合 健・尾仲章男・味澤 篤・加茂 隆

慶應義塾大学医学部内科

(昭和 60 年 12 月 3 日受付)

呼吸器感染症において抗生剤が効果を発揮するためには、その抗生剤が起炎菌に対して発育阻止効果があり、かつその抗生剤が気管支・肺胞腔へ充分に移行することが必要である。セフブペラゾン (CBPZ) の呼吸器感染症への効果を知るために、実験動物を用いて、同剤の気管支・肺胞への移行を検討した。

CBPZ を白色家兎に静注し、気管支・肺胞洗滌を経時的に試みた。CBPZ 100 mg/kg 体重を静注後、気管支・肺胞洗滌液中の同剤は、30 分から 6 時間まで検出され、その最高濃度は 1.7  $\mu\text{g/ml}$ 、平均で 1.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。これは静脈血の最高濃度が 216.5  $\mu\text{g/ml}$ 、その平均が 144.6  $\mu\text{g/ml}$  に比べ、それぞれ 127 分の 1 および 145 分の 1 で、CBPZ の気管支・肺胞洗滌液への移行は低い成績を得た。

CBPZ の静注投与量に比例して気管支・肺胞洗滌液濃度は上昇した。

CBPZ 静注 60 分後に、生食水で気管支・肺胞腔を充満して溺死させ、その気管・気管支・肺胞充満液の CBPZ 濃度を測定し、さらに死後 30 分のそれと比較すると、CBPZ 濃度は死後 30 分には 4.5 倍高くなっていた。このことから、気管・気管支・肺胞壁の CBPZ が、その 30 分間で腔内へ移行したことを示し、気管支・肺胞洗滌液の濃度は、組織濃度を反映するがそれよりはるかに低値をとることが推定された。

呼吸器感染症は、呼吸器が外界から直接体内で肺胞腔まで交通する器官であるという構造上の特性から、外来性病原体に終日曝露されており、その発症頻度は高い。下部呼吸器感染症は、一般に急性気管支炎、慢性気管支炎、肺炎、肺化膿症および化膿性胸膜炎などであるが、それらにおける病原微生物の多くは、気道を介して組織へ到達し、少数例では血行性に、まれには近接臓器から直接波及するものと考えられる。免疫学的に抵抗力の減弱した個体でみられる重症呼吸器感染は、しばしば生命をおびやかす、終末感染となり得る。このように臨床的に極めて重要な呼吸器感染症に対する第一の治療法は、適切な化学療法であることは論をまたない。ここで適切という意味は、起炎微生物に対してその抗生剤が発育阻止能を有し、かつ病巣組織において抗菌力を発揮する十分な濃度に達することである。この後者について、今回新しく開発された第 3 世代のセフェム系抗生剤 CBPZ を用いて、気管支・肺胞腔への同剤の移行を検討し、呼吸器感染症に対する治療効果を論じる。

## I. 方 法

抗生剤は、CBPZ を用いた。CBPZ は Fig. 1 のような構造式をもつ淡黄白色粉末で、蒸留水に極めて溶けや

すい物質で、広い抗菌力のあることが知られている。

実験動物には成熟白色家兎を用いた。CBPZ を体重 1 kg 当り 100~500 mg を耳静脈から注入して投与した。

白色家兎をネブタール静注麻酔下に気管を露出後切断した。気管支・肺胞洗滌は、注射筒に接続したポリエチレンチューブ (外径 2 mm) を気管支内にウェッジし、生食 1 ml を注入し、10 秒後に注射筒により吸引し、気管支・肺胞洗滌液を可能なかぎりの全量を回収した。さらにもう一度生食 1 ml を注入し、10 秒後に吸引し、前回のものと合わせて、気管支・肺胞洗滌液とした<sup>1)</sup>。

実験 1 では、CBPZ を 100 mg/kg 静注投与し、気管支・肺胞洗滌を、CBPZ 静注後 30 分、60 分、120 分、240 分、360 分と経時的に実施した。同時に心腔穿刺により採血し、血清を分離した。これらの気管支・肺胞洗

Fig. 1 Chemical structure of cefbuperazone

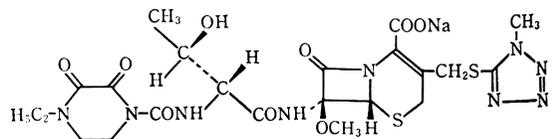


Fig. 2 Concentration of cefbuperazone in bronchoalveolar fluids

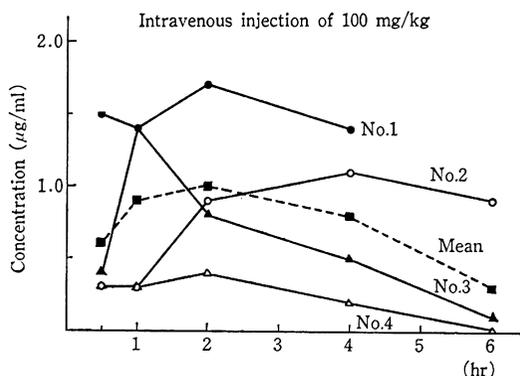
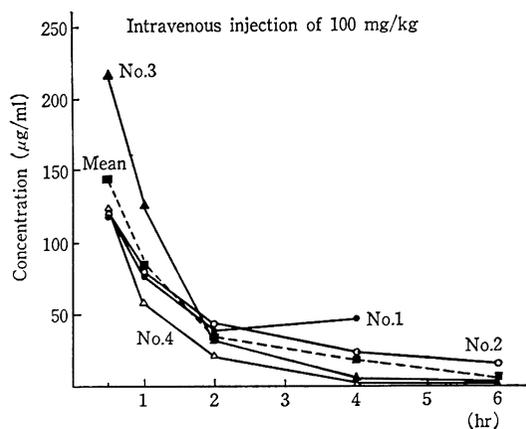


Fig. 3 Serum concentration of cefbuperazone



液および血清中 CBPZ 濃度を *K. pneumoniae* ATCC 10031 を用いて測定した。

実験 2 では、CBPZ を白色家兎に 100, 250, 500 mg/kg 静注投与し、60 分後にネブタール麻酔下で、気管支・肺胞洗滌を実験 1 と同様に行ない、また心腔穿刺採血を行なった。そのあと気管へ生理的食塩水を注入して気管・気管支・肺胞腔を充満し、その液の一部 (1~2 ml) を採取した。家兎はこの操作で死亡する。その 30 分後に肺を充満している気管・気管支・肺胞液の一部 (1~2 ml) を採取し、また心腔穿刺採血を行ない、それぞれの CBPZ 濃度を測定した。CBPZ 濃度は、実験 1 と同様に *K. pneumoniae* ATCC 10031 を用いて測定した。

## II. 成績

実験 1: 白色家兎 4 羽に CBPZ 100 mg/kg 静注後、経時的に気管支・肺胞洗滌を行なった。気管支・肺胞洗滌には、生食水 1 ml の注入のあと吸引して回収することを 2 回繰り返したが、得られた気管支・肺胞洗滌液は 0.20~1.40 ml, 平均  $0.69 \pm 0.28$  (1 S. D.) ml であった。すなわち回収率は平均で 34.5% であった。Fig. 2 にその成績を示すが、CBPZ は、静注 30 分後から 6 時間後まで測定した。気管支・肺胞洗滌液の CBPZ 濃度は、静注 30 分後には 0.3~1.5, 平均  $0.6 \mu\text{g/ml}$ , 60 分後には 0.3~1.4, 平均  $0.9 \mu\text{g/ml}$ , 120 分後には 0.4~1.7, 平均  $1.0 \mu\text{g/ml}$ , 240 分後には 0.2~1.4, 平均  $0.8 \mu\text{g/ml}$ , 360 分後には 0.1~0.9, 平均  $0.3 \mu\text{g/ml}$  であった。すなわち気管支・肺胞洗滌液の CBPZ は、静注 30 分後から 6 時間後まで検出され、最高濃度は 4 羽のうち 2 羽で 2 時間後、あとの 2 羽ではそれぞれ 1 時間後、4 時間後に得られ、最高濃度は  $1.7 \mu\text{g/ml}$  であった。

血清中の CBPZ 濃度は、静注 30 分後が最高で平均  $144.6 \mu\text{g/ml}$  で、60 分、120 分、240 分後の平均値はそれぞれ 84.9, 34.5,  $19.5 \mu\text{g/ml}$  であり、6 時間後には平均  $6.0 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 3)。

気管支・肺胞洗滌液濃度と血清濃度の比は、それぞれの平均値の最高値を比べると 1:144.6 であり、気管支・肺胞洗滌液中への移行濃度は著しく低率である。

実験 2: CBPZ を白色家兎に 100, 250, 500 mg/kg 静注し、60 分後に気管支・肺胞洗滌を実施するとともに採血を行ない、気管支・肺胞洗滌液および血清薬剤濃度を測定した (Table 1)。CBPZ の投与量に比例して、気管支・肺胞洗滌液濃度および血清濃度は高くなり、前者は CBPZ 100 mg/kg 投与では 0.2 および  $0.3 \mu\text{g/ml}$ , 250 mg/kg では 0.4,  $2.2 \mu\text{g/ml}$ , 500 mg/kg では 2.0,  $3.2 \mu\text{g/ml}$  であった。後者は 100 mg/kg 投与では  $79.5$  および  $147.0 \mu\text{g/ml}$ , 250 mg/kg では 366.0 および  $720.0 \mu\text{g/ml}$ , 500 mg/kg では 438.0 および  $927.0 \mu\text{g/ml}$  であった。上記検体採取後気管内へ生理的食塩水を注入し、気管・気管支・肺胞腔を充満させた。注入した生理的食塩水は 18.0 ないし 30.0 ml であった。その一部を採取し、CBPZ 濃度を測定した (気管・気管支・肺胞腔充満液と表示した)。気管・気管支・肺胞腔充満液

Table 1 Serum concentration of cefbuperazone

Rabbit	11	12	13	14	15	16
Amount of cefbuperazone, mg/kg	100	100	250	250	500	500
Concentration 60 min. after injection, $\mu\text{g/ml}$	79.5	132.0	289.5	718.5	382.5	643.5
Concentration 30 min. after death, $\mu\text{g/ml}$	79.5	438.0	366.0	720.0	438.0	927.0

Table 2 Concentrations of cefbuperazone of fluids filled in tracheo-broncho-alveolar space

Rabbit	11	12	13	14	15	16
Amount of cefbuperazone intravenously injected, mg/kg	100	100	250	250	500	500
Concentration of bronchoalveolar lavage fluid, 60 minutes, $\mu\text{g/ml}$	0.2	0.3	2.2	0.4	2.0	3.2
Volume of saline filled in tracheo-broncho-alveolar space, ml	18.5	30.0	25.0	21.0	18.0	20.0
Concentration of fluid filled in tracheo-broncho-alveolar space, $\mu\text{g/ml}$	1.0	1.6	9.0	2.2	13.9	6.2
Concentration of fluid filled in tracheo-broncho-alveolar space, 30 minutes after death, $\mu\text{g/ml}$	5.7	12.1	32.6	12.9	8.4	27.7

の CBPZ 濃度は、静注量に比例して、CBPZ 100 mg/kg 静注では 1.0, 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 250 mg/kg では 2.2, 9.0  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg/kg では 6.2, 13.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。さらに 30 分後に死後気管・気管支・肺胞腔充滿液の CBPZ 濃度を測定した。死後 30 分の気管・気管支・肺胞腔充滿液の CBPZ 濃度は、100 mg/kg 投与では 5.7, 12.1  $\mu\text{g/ml}$ , 250 mg/kg では 12.9, 32.6  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg/kg では 8.4, 27.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

CBPZ の移行量は、CBPZ 静注 60 分後とさらにその 30 分後のそれを比べると、後者は平均で約 4.5 倍高値を示した (Table 2)。

### III. 考 察

抗生剤が感染病巣で効果を発揮するためには、抗菌力があることに加えて、その抗生剤が組織における起炎菌の最小発育阻止濃度を上回る十分な濃度に達することが必要と考えられる。呼吸器における薬剤の組織内濃度を表わすものとして、従来喀痰内薬剤濃度が測定され、それによって推定がなされていた。喀痰中の薬剤濃度は、組織のそれを反映すると考えられるけれども組織濃度そのものではないし、また喀痰が得られない症例も多い。

実験動物において、呼吸器組織の薬剤濃度の経時的な測定の試みは、犬の気道分泌物を用いる方法が報告されている<sup>2,3)</sup>。著者らは、実験動物に、気管支・肺胞洗滌法を用いて薬剤の気管支・肺胞腔内への移行を測定する方法を試みた<sup>1)</sup>。

気管支炎の抗生剤療法が効果を発揮するには、喀痰中の抗生剤濃度が、起炎菌の発育阻止濃度に達していることが必要であることを、1955 年に MAY が報告した<sup>4)</sup>。呼吸器感染症の治療には、気道分泌物内の抗生剤濃度の測定が重要と考えられ<sup>5,6,7)</sup>、最近では臨床の場で経気管吸引採痰や気管支鏡下の局所的採痰、気管支・肺胞洗滌も行なわれ、これらの材料の抗生剤濃度を測定することも行なわれるようになった。

肺胞腔内あるいは気管支腔内に抗生剤が到達する経路

は、気管支末細血管内の血液から、肺あるいは気管支組織へ、さらに腔内へと受動的な拡散によるものとされている<sup>8)</sup>。抗生剤の血清濃度が高ければ血液から組織への濃度勾配が大となるので拡散は大きくなり、喀痰中の抗生剤は濃度は大となるし、炎症病巣では血液気管支閥門が破綻し、抗生剤の血液から組織さらに気管支分泌物への移行がよくなる<sup>9)</sup>。

喀痰は、生理学的には気管支粘液腺で産生され、気管支腔内の抗生剤濃度を反映するものであると考えられている。肺炎の際には、肺における炎症に基づく渗出物や浸潤した細胞や病原微生物がこれに加わるので、肺胞腔における抗生剤濃度をもある程度反映するものと考えられる。

気管支肺胞洗滌液は、気管支・肺胞腔を洗滌して回収される液であるが、本研究の方法では、注入した液と腔の壁との接触時間は僅か 10 秒で、壁面を洗った液といふことができる。したがってこの液に含まれる抗生剤は、気管支・肺胞壁表面の濃度を反映するものである。一方、気管・気管支・肺胞腔液は、本研究の方法では、注入後 30 分間放置したので、その間に抗生剤が気管・気管支・肺胞壁から拡散によって腔内を充滿する液へ移行するので、気管・気管支・肺胞壁の抗生剤濃度をより正確に反映するものと考えられる。気管・気管支・肺胞腔を液で充滿すると、家兎は数分後に窒息死して血流は途絶するので、血清中の抗生剤は組織へ拡散することにより組織内の抗生剤濃度はある時点まで上昇し、いずれ平衡に達するものと考えられる。つまり気管支・肺胞洗滌液は抗生剤の気管支・肺胞腔の濃度を、気管・気管支・肺胞腔充滿液は、その気管・気管支・肺胞組織濃度を反映するものと考えられる。

今回の成績は、気管支・肺胞洗滌によって、気管支および肺胞腔内に存在するか、気管支壁および肺胞壁に移行している薬剤を、気管支・肺胞洗滌液で洗い出して測定することが可能であることを裏づけるものである。ま

たこの方法では、実験動物では経時的に濃度を測定することが可能である。また気管・気管支・肺胞腔を生理的食塩水で充満し、その液の薬剤濃度を測定すれば、気管・気管支・肺胞腔に存在する薬剤量を知ることが可能であった。

今回の成績から CBPZ は、静注量に比例して気管支・肺胞腔へ移行するが、その濃度は血清濃度に比べて低く、145 分の 1 に過ぎなかった。また静注後 1～2 時間で最高となることが明らかとなった。

気管・気管支・肺胞腔を生理的食塩水で充満させると、実験動物は窒息死に至るが、腔内面の全部を洗ったこととなり、気管支・肺胞洗滌液よりも薬剤の濃度がより正確に反映されるものと考えられる。

実験 2 においては、CBPZ 静注後の濃度は、そのあと 30 分後の濃度に比べ約 1/4 であることが明らかとなった。これは、薬剤が血管から組織へ、さらに管壁ないし肺胞壁へ、さらに気管・気管支・肺胞充満液へ、拡散によってこの 30 分間に移行したことを示したものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 河合 健, 尾仲章男, 味澤 篤, 加茂 隆, 内田 博: 呼吸器感染症に対するカルバペネム系抗生剤 MK-0787/MK-0791 の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-4): 470~475, 1985
- 2) WIESER, O.; H. REGULA & W. WUNDT: Die Ausscheidung von Gentamicin über den Bronchialbaum. Dtsch. Med. Wschr. 96: 870~972, 1971
- 3) PENNINGTON, J. E. & H. Y. REYNOLDS: Concentrations of gentamicin and carbenicillin in bronchial secretions. J. Infect. Dis. 128: 63~68, 1973
- 4) MAY, J. R.: The laboratory background to the use of penicillin in chronic bronchitis and bronchiectasis. Br. J. Tuberc. 49: 166~173, 1955
- 5) HALPRIN, G. M. & S. M. MCMAHON: Cephalexin concentrations in sputum during acute respiratory infections. Antimicrobial Agents Chemother. 3: 703~707, 1973
- 6) STEWART, S. M.; I. M. E. ANDERSON, G. R. JONES & M. A. CALDER: Amoxycillin levels in sputum, serum, and saliva. Thorax. 29: 110~114, 1974
- 7) PENNINGTON, J. E.: Penetration of antibiotics into respiratory secretions. Rev. Infect. Dis. 3: 67~73, 1981
- 8) PENNINGTON, J. E.: Kinetics of penetration and clearance of antibiotics in respiratory secretions. Lung Biology in Health and Disease. Vol. 1. Immunologic and Infectious Reactions in the Lung. (Edited by KIRKPATRICK, C. H. and REYNOLDS, H. Y.; Marcel Dekker), pp. 355~374, 1977
- 9) HOGBEN, C. A. M.: Biological membranes and their passage by drugs. Handbuch der experimentalen Pharmakologie, Vol. 28. Concepts in Biochemical Pharmacology. Part 1., Edited by BRODIE, B. B. and GILLETTE, J. R., Springer-Verlag, pp. 1~8, 1971

## STUDIES ON DISTRIBUTION OF CEFBUPERAZONE TO BRONCHOALVEOLAR SPACE

TAKESHI KAWAI, AKIO ONAKA, ATSUSHI AJISAWA and TAKASHI KAMO

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Effectiveness of antibiotics against respiratory infection can be achieved when it is inhibitory for offending microorganism and its distribution is sufficient in the affected tissue. For evaluation of cefbuperazone, 100 mg per kg was intravenously injected to albino rabbits, and bronchoalveolar lavage was conducted repeatedly. Cefbuperazone was detected in the bronchoalveolar lavage fluid from 30 minutes to 6 hours, with maximum concentration of 1.7  $\mu\text{g/ml}$  from one rabbit and 1.0  $\mu\text{g/ml}$  in average of 4 rabbits. Comparing these value to venous blood maximum concentrations of cefbuperazone, namely 216.5  $\mu\text{g/ml}$  from one rabbit and 144.6  $\mu\text{g/ml}$  in average of 4 rabbits, ratio was one to 127 and one to 145 each, and the data indicated low distribution of cefbuperazone in bronchoalveolar tissue.

Concentration of cefbuperazone in the bronchoalveolar lavage fluid increased proportionally relating to the amount intravenously injected.

Bronchoalveolar lavage space was filled with saline to death, and cefbuperazone concentration of the saline was measured. Cefbuperazone concentration at the time filled and that of 30 minutes later showed the ratio of 1 to 4.5 which result indicate the drug diffused from the wall to fluid filling the lumen in 30 minutes. This data suggest that the concentrations of cefbuperazone in the bronchoalveolar lavage fluid reflect that of the tissue but express several times lower.