

## Cephem 系抗生剤の家兎胸水中移行について

熊野 克彦・林 敏雄・北山理恵子・堀井 妙子  
渡辺 泰雄・保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

(昭和61年9月22日受付)

血清蛋白結合率がヒトと家兎で類似している6種 cephem 系抗生剤の実験的胸膜炎家兎胸水中移行について検討し、以下の結果が得られた。

血清蛋白結合率の高い Cefpiramide (CPM, 99%), Ceftriaxone (CTRX, 99%), Cefoperazone (CPZ, 96%) は、結合率の低い Cefbuperazone (CBPZ, 43%), Ceftizoxime (CZX, 25%), Cephaloridine (CER, 22%) に比べ胸水中への移行に遅延が認められた。最高胸水中濃度の最高血清中濃度に対する比は血清蛋白結合率とほぼ逆の相関を示し、 $CZX > CER > CBPZ > CPZ > CTRX > CPM$  の順であった。しかし血清蛋白結合率の高い薬剤は胸水蛋白との結合も高いため、胸水中からの消失が遅く、胸水と血清の AUC 比を比較すると6剤間に大きな差は認められなかった。また CZX, CPZ の8時間点滴時、CZX では4時間、CPZ では6時間後に血清中と胸水中の遊離型薬剤 (free 体) 濃度がほぼ一致したことから、胸水中への移行には血清中 free 体が大きく関与していることが示唆された。CZX, CPZ の連投による胸水中への移行性を単回投与時と比較したところ最高血清中濃度の上昇、胸水の AUC の増加度は、血清蛋白結合率の高い CPZ の方が CZX に比べ大であった。

感染症の治療に際し、薬剤の起炎菌に対する抗菌活性だけでなく、感染部位への移行性を知ることはその薬剤の有効性を予測するうえで重要である。

一般に薬剤の炎症巣への移行性は、薬剤の血清蛋白結合率、分子量、脂溶性などの物理化学的性質、ならびに炎症の種類、程度により異なることが知られている<sup>1-4)</sup>。特に蛋白結合とのかかりについての報告は多く、一般に結合率の低いものは移行性が良く、高いものは劣るといわれている。しかし一方では結合率の高いものは、薬剤の血清中濃度も高くなる傾向があるため炎症巣内濃度も高まるという考え方もある。

今回、我々は薬剤の血清蛋白結合と炎症巣への移行をより詳細に理解するため、家兎およびヒト血清に対する結合率が類似した6種 cephem 系抗生剤につき、家兎胸水中への薬剤移行性を検討し若干の知見を得たので報告する。

#### I. 実験材料および方法

##### 1. 使用薬剤

Cefoperazone (CPZ, 富山化学工業), Cefbuperazone (CBPZ, 富山化学工業), Cefpiramide (CPM, 住友製

薬), Ceftriaxone (CTRX, 日本ロシュ), Ceftizoxime (CZX, 藤沢薬品工業), Cephaloridine (CER, 塩野義製薬) を用いた。

##### 2. 使用動物

体重 2.9~3.6 kg の雄性家兎 (日本白色在来種) を用いた。

##### 3. 実験的胸膜炎作製法

清水らの方法<sup>5)</sup>に準じ pentobarbital sodium salt (東京化成, 25 mg/kg, 静脈内投与) 麻酔下、家兎左胸腔内に turpentine oil (和光純薬) 0.5 ml/kg を注入し、実験的胸膜炎を惹起させ、48 時間後に実験に供した。

##### 4. 薬剤投与

薬剤を生理食塩水に溶解後、ATTO SJ-1220 型インフュージョンポンプを用い、家兎耳静脈に点滴静注 (0.6 ml/min) した。

##### 5. 血液および胸水の採取

血液は薬剤投与を行なった反対側の耳静脈から経時的に約 3 ml ずつ採取した。胸水は、turpentine oil を注入した左胸腔内からヘパリン処理した注射筒で経時的に 0.6~0.8 ml ずつ採取した。血液は室温に放置後、遠心

Fig. 1 Serum and pleural fluid concentrations of CPM after drip infusion administration in rabbits with experimental pleurisy (dose : 40 mg/kg/2 hr di)

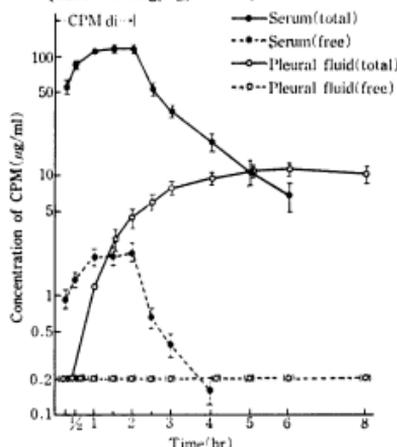
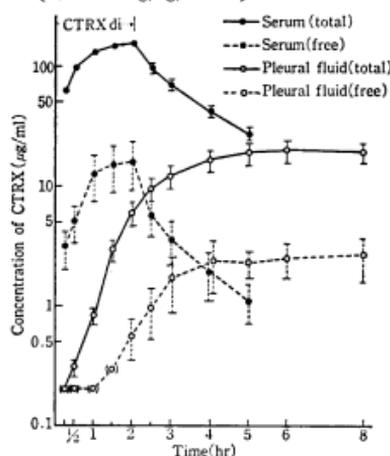


Fig. 2 Serum and pleural fluid concentrations of CTRX after drip infusion administration in rabbits with experimental pleurisy (dose : 40 mg/kg/2 hr di)



(1,000 g × 15 min) により血清を分離し測定まで -20°C で凍結保存した。胸水は採取後 -20°C に凍結し、測定時 1,000 g × 10 min の遠心を行ないその上清中濃度を測定した。

#### 6. 薬剤濃度測定

薬剤濃度測定は高速液体クロマトグラフィー法により、以下の条件で測定した。

Fig. 3 Serum and pleural fluid concentrations of CPZ after drip infusion administration in rabbits with experimental pleurisy (dose : 40 mg/kg/2 hr di)

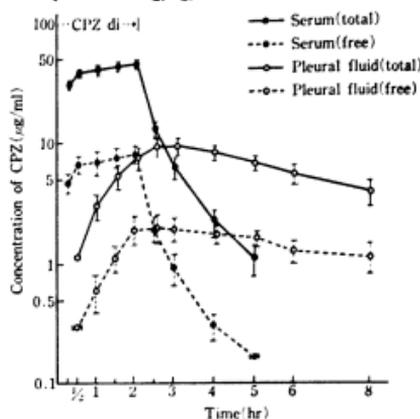
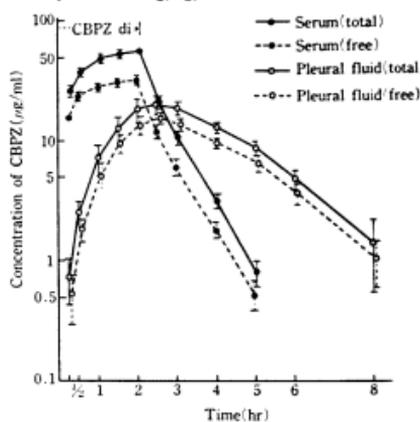


Fig. 4 Serum and pleural fluid concentrations of CBPZ after drip infusion administration in rabbits with experimental pleurisy (dose : 40 mg/kg/2 hr di)



装置：島津 LC-3A 型

固定相：Nucleosil 10 C<sub>18</sub> カラム (300 mm × 4 mmφ)

移動相：CPZ, CBPZ, CPM, CZX および CER ではアセトニトリル, 1M 酢酸, 1M 酢酸ナトリウムを以下の容量で混合し蒸留水で全量を 1l として作製した。

	アセト ニトリル	1M 酢酸	1M 酢酸 ナトリウム
CPZ :	180 ml	2 ml	20 ml
CBPZ :	130 ml	2 ml	20 ml

Table 1 Protein binding rates of CPM, CTRX, CPZ, CBPZ, CZX and CER

Drug	Protein binding rate (%)			
	Serum		Pleural fluid	
	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
CPM	99	99	99	99
CTRX	99	93	95	87
CPZ	96	84	83	77
CBPZ	43	41	26	26
CZX	25	22	25	25
CER	22	25	17	18

Method: Centrifugal ultrafiltration.

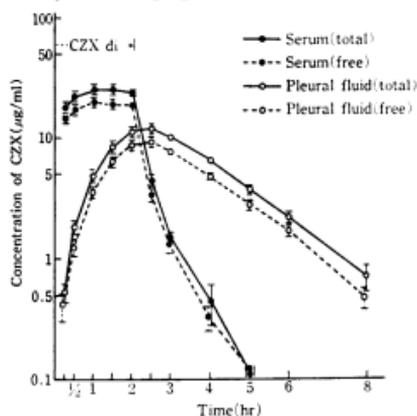
Drug concentration (*in vitro*): 25 µg/ml.

Total protein concentration: 5.7 g/dl (serum), 4.6 g/dl (pleural fluid).

Assay: HPLC.

Animal: Rabbit.

Fig. 5 Serum and pleural fluid concentrations of CZX after drip infusion administration in rabbits with experimental pleurisy (dose: 40 mg/kg/2 hr di)



CPM, CER: 160 ml 2 ml 20 ml

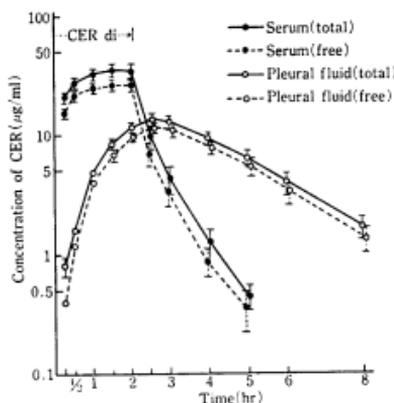
CZX: 70 ml 2 ml 20 ml

CTRX の移動相はアセトニトリル 250 ml, 1 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (pH 7.8) 10 ml の混合液に tetrabutylammonium bromide (TBA) 10 g を加え蒸留水で全量を 1 l として作製した。

流速: 2.0 ml/min

検出波長: UV 254 nm, ただし CTRX では 274 nm  
なお血清および胸水中総薬剤 (total) 濃度は試料 1 容に対し等量のメタノールを加え激しく攪拌後, 1,000 g × 10 min の遠心上清中濃度を測定し, 得られた値の 2 倍を total 濃度とした。また血清および胸水中の遊離型

Fig. 6 Serum and pleural fluid concentrations of CER after drip infusion administration in rabbits with experimental pleurisy (dose: 40 mg/kg/2 hr di)



薬剤 (free 体) 濃度測定には試料を micropartition system MPS-1 (Amicon corporation) で遠心 (1,200 g × 10 min) した濾液を用いた。

#### 7. 蛋白結合率測定

蛋白結合率は遠心限外濾過法を用いて測定した。すなわち 1/15 M phosphate buffer (P.B., pH 7.0) で各薬剤の 250 µg/ml 溶液を調製し, 薬液 1 容と血清あるいは胸水 9 容を混合し 37°C, 1 時間インキュベートした後, 反応液の各 1 ml をとり, micropartition system MPS-1 (Amicon corporation) で 1,200 g × 10 min の遠心を行った。得られた濾液中の薬剤濃度を X, 対照として血清または胸水の代わりに 1/15 M P.B. (pH 7.0) で同様の

Table 2 Maximum concentrations ( $C_{max}$ ), half-lives ( $T_{1/2}$ ) and AUC of cephem antibiotics after drip infusion administration of 40mg/kg/2hr in rabbits with experimental pleurisy

Drug	Serum protein binding %	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )		PF/Serum ( $C_{max}$ )	$T_{1/2}$ (hr)		PF/Serum ( $T_{1/2}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}\cdot\text{hr}$ )		PF/Serum (AUC)
		PF*(T**)	Serum		PF	Serum		PF	Serum	
CPM	99	11.1(6)	115.0	0.10	9.38	1.26	7.44	204.0	314.0	0.65
CTRX	99	19.7(6)	155.9	0.13	7.06	1.39	5.08	327.8	481.5	0.68
CPZ	96	9.4(3)	46.1	0.20	3.75	0.80	4.69	68.1	102.8	0.66
CBPZ	43	20.1(2.5)	56.1	0.36	1.12	0.53	2.11	76.2	123.2	0.62
CZX	25	11.8(2.5)	25.2	0.47	1.25	0.54	2.31	41.6	53.7	0.77
CER	22	13.6(2.5)	35.3	0.39	1.60	0.62	2.58	56.9	77.0	0.74

PF\*: Pleural fluid.

T\*\*: Time of maximum concentration.

処理をして得られた値を  $Y$  として下式により結合率を求めた。

$$\text{結合率 (\%)} = \frac{Y-X}{Y} \times 100$$

血清および胸水は個体差をなくすため、4~5羽の家兎から得られたものを混合して用いた。

*in vivo* の結合率は前述した方法によって求めた total 濃度を  $Y$ , free 体濃度を  $X$  として式に従って各測定点における結合率を求め、その平均値で示した。

## II. 実験結果

### 1. 血清および胸水蛋白との結合率

Table 1 に示すように CPM, CTRX, CPZ の家兎血清蛋白結合率は高く、それぞれ 99%, 99%, 96%, CBPZ では 43%, CZX, CER では低くそれぞれ 25%, 22% であった。また CPM, CTRX, CZX, CER の家兎胸水蛋白との結合率は血清蛋白結合率と類似していたが、CPZ, CBPZ では若干低値を示した。なお、*in vitro* と *in vivo* で得られた値を比較すると CTRX, CPZ では血清、胸水とも *in vivo* で若干低い結合率を示したが、他剤では *in vitro* と *in vivo* ではほぼ一致した成績であった。

### 2. 点滴静注時の血清中および胸水中濃度

各薬剤の 40mg/kg を 2 時間点滴静注した時の血清および胸水中濃度を測定した。その成績を Fig. 1~6 に示す。最高血清中 total 濃度は、CTRX>CPM>CBPZ>CPZ>CER>CZX の順であったが、最高血清中 free 体濃度は、CBPZ>CER>CZX>CTRX>CPZ>CPM の順であった。また胸水中濃度は血清蛋白結合率の低い CBPZ, CZX, CER ではいずれも点滴終了 30 分後に最高濃度が得られた。しかし結合率が高くなるに従って最高濃度への到達時間も遅れ CPZ では 1 時間、CTRX および CPM では 4 時間後であり、血清蛋白結合率が高い薬剤ほど胸水中への移行が遅くなる傾向が認められた。最高胸水中 total 濃度は、CBPZ, CTRX>CER>CZX,

CPM>CPZ の順であったが、最高胸水中 free 体濃度は CBPZ>CER>CZX>CPZ, CTRX>CPM の順であり、最高血清中 free 体濃度が高いほど最高胸水中 free 体濃度も高くなる傾向が認められた。なお CPM の胸水中 free 体濃度はいずれの測定点においても検出限界 (0.2  $\mu\text{g/ml}$ ) 以下であった。Table 2 に薬動学的解析データを示す。最高胸水中濃度の最高血清中濃度に対する比は CZX>CER>CBPZ>CPZ>CTRX>CPM の順であり、血清蛋白結合率とはほぼ逆の順であった。血清蛋白結合率が高い CPM, CTRX, CPZ では 0.10~0.20, 結合率の低い CBPZ, CZX, CER では 0.36~0.47 であった。血清中半減期は CTRX>CPM>CPZ>CER>CZX, CBPZ, 胸水中半減期は CPM>CTRX>CPZ>CER>CZX, CBPZ の順に長く、両者の順はよく類似していた。また胸水中半減期の血清中半減期に対する比は CPM>CTRX>CPZ>CER, CZX, CBPZ の順に高く、血清蛋白結合率の高い薬剤ほど血清中半減期に対する胸水中半減期の延長の程度が大きくなり、その値は CPM で 7.44, CTRX で 5.08, CPZ で 4.69 であったが、結合率の低い CBPZ, CZX, CER の 3 剤間では大きな差は認められず 2.11~2.58 であった。また胸水 (total) の血清 (total) に対する AUC 比は 0.62~0.77 であり血清蛋白結合率による大きな差は認められなかった。

次に蛋白結合率の高い CPZ と低い CZX を用い各 160mg/kg を 8 時間かけて点滴静注した時の血清および胸水中濃度の成績を Fig. 7 に示す。血清中濃度は CPZ, CZX とともに 1 時間後に平衡となったが、胸水中濃度は CZX では 4 時間、CPZ では 6 時間後にはほぼ平衡に達した。またその時の血清と胸水中の free 体濃度はほぼ一致していた。

### 3. 連続投与時の血清および胸水中濃度

血清蛋白結合率の高い CPZ と低い CZX の各 40mg/kg を 4 時間毎に 3 回、30 分点滴静注した時の血清および胸水中濃度を単回投与時と比較した。その成績を

Fig. 7 Serum and pleural fluid concentrations of CPZ and CZX after drip infusion administration in rabbits with experimental pleurisy (dose: 160 mg/kg/8 hr di)

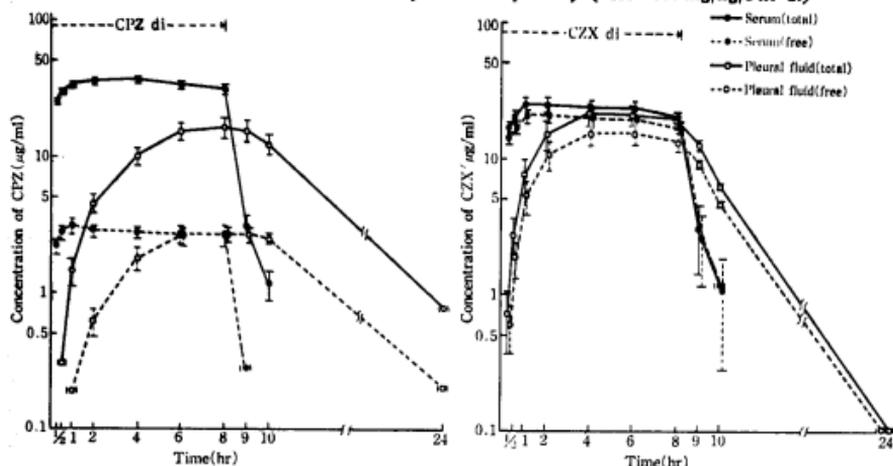


Fig. 8 Serum and pleural fluid concentrations of CPZ and CZX after drip infusion administration in rabbits with experimental pleurisy (dose: 40 mg/kg/0.5 hr di; first and third)

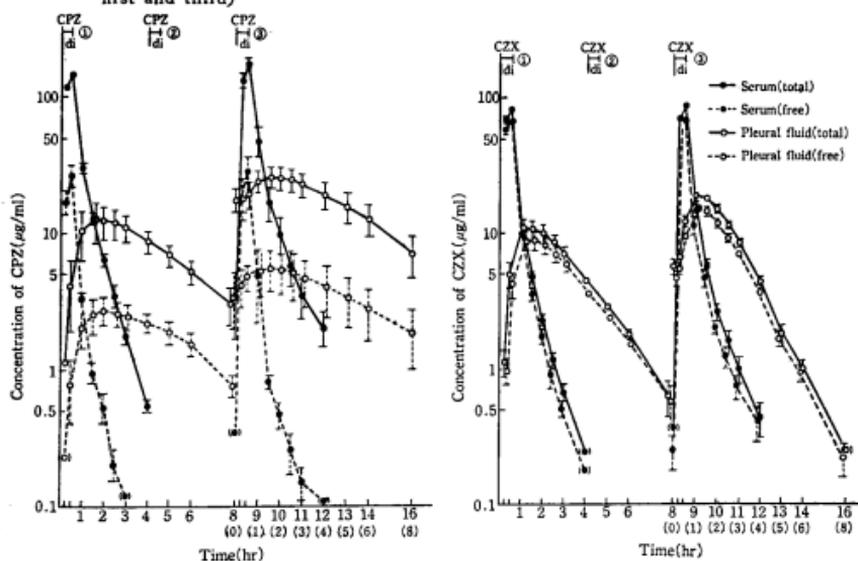


Fig. 8 に示す。CPZ, CZX とともに血清中濃度は単回投与時と3回投与時で類似した推移を示したが、胸水中濃度は両剤ともに単回投与時と比べ3回投与時に高濃度で推移した。CPZ, CZX の胸水中濃度を単回投与時と3回投与時と比較すると最高濃度比は CPZ が 2.1 倍, CZX が 1.7 倍であった。また胸水の AUC を同様に比較する

と CPZ が 2.4 倍, CZX が 1.4 倍であり、結合率の高い CPZ でその増加は大であった。

### III. 考 察

感染症の治療には抗生剤の体内動態、特にその病巣内における薬物動態を明らかにすることが重要である。これをヒトで行なうことは血液、尿を除いて経時的な検索

は困難であり、手術時採取された体液あるいは組織について濃度測定の実績が行なわれているにすぎない。しかしその場合、患者の背景、炎症の程度などの因子がからんでくるので薬剤間の移行性を比較することは一様に行えないものと思われる。そのため多くの動物モデルが考察され各種抗生剤の移行性の比較が検討されている<sup>9-12</sup>。

抗生剤の組織移行性に関しては多くの因子が考えられるが、ほとんどが血清蛋白結合の観点から議論されている。一般に結合率の高い薬剤は低い薬剤に比べ炎症巣への移行性が劣ると考えられているが、一方では結合率の高い薬剤は血清中濃度が高まるので炎症巣内濃度が高くなるという考えもある。例えば結合率の高い CEZ の移行性はヒトおよび家兎で検討され、一方では良好、他方で不十分であるというように相反する結果が報告されている<sup>11-13</sup>。

そこで、今回我々は家兎およびヒト血清蛋白結合率が類似している cephem 系抗生剤 (CPM, CTRX, CPZ, CBPZ, CZX, CER) を用い炎症巣への移行性をより詳細に理解するため、薬剤が平衡あるいはそれに近い状態になるよう実験的胸膜炎家兎に点滴静注を行ない胸水中への移行を調べた。

まず臨床投与に近い方法で 40 mg/kg の 2 時間点滴で胸水中移行を検討した結果、最高胸水中濃度の最高血清中濃度に対する比は CZX > CER > CBPZ > CPZ > CTRX > CPM の順に小さくなりほぼ血清蛋白結合率と逆の相関が認められ、従来の知見と一致した。血清蛋白結合率の低い CBPZ, CZX, CER では速やかにピークに達するが比較的類似した半減期で消失した。また最高胸水中濃度の最高血清中濃度に対する比は 0.36~0.47 で類似していることから 50% 以下の血清蛋白結合率を有する薬剤の移行性には、さほど蛋白結合は影響しないように思われる。一方、結合率の高い CPM, CTRX, CPZ ではピークに達する時間は遅く、その後緩やかに減少した。これは胸水蛋白との結合が高いためと考えられる。さらに Table 2 に示した結合率の高い薬剤の AUC 比 (胸水中 total 濃度/血清中 total 濃度) が結合率の低い薬剤と差が認められなかった理由も胸水蛋白との結合によるものと考えられる。しかしながら、これら結合率の高い薬剤の胸水中の total 濃度と free 体濃度には、胸水蛋白との結合率を反映して大きな差が認められ、特に CPM の胸水中 free 体濃度はいずれの測定点においても検出限界 (0.2 µg/ml) 以下であった。free 体が抗菌活性を発揮することを考えれば、このことが薬効にどのように反映するかは興味のあるところである。CPM のように結合率の高い薬剤は血清中濃度が高ければ、炎症巣

内 total 濃度も高くなるが、炎症巣内での結合率が高く、その結合が強いものならば炎症巣内に長く滞留するけれどもそれは不活性型であることを留意しなければならない。また CPM, CTRX は CPZ に比べピークに達する時間が遅れることから高い結合率を有する薬剤間においてもその移行には差があることが認められ、今後その結合の強さを明らかにする必要がある。Fig. 7 に示した結合率の低い CZX と高い CPZ を 8 時間点滴した時、CZX では 4 時間後、CPZ では 6 時間後に血清中 free 体濃度と胸水中 free 体濃度が一致した。これは血清中および胸水中で結合体と free 体がそれぞれ平衡に達していることを意味するものであり、胸水中への移行には血清中の free 体が大きく関与していることが示唆された。また、CZX と CPZ の平衡に達する時間の差は拡散に必要な free 体量の多少によるものであると考えられる。したがって血清蛋白結合の高いことは、薬剤の血管外液への移行を遅らせるだけのことであろう<sup>14</sup>。薬剤の胸水中への移行性はこの free 体濃度の他に胸水のボリュームおよび胸水中への移行に利用できる表面積も考慮に入れなくてはならないことが指摘されている<sup>15,16</sup>。今回我々は、体重 2.9~3.6 kg の家兎を用い検討したが、各群体重を均等にばらつかせたので上述したボリュームと表面積の問題は残るものの得られた結果は大きく変わるものではないと考えている。

ところで、今回用いた薬剤のうち CPZ, CBPZ の胸水蛋白との結合率が血清蛋白結合率より低値を示した原因については不明であるが、このような組織液の結合率の低下についてはラットの pouch 内浸出液<sup>17</sup>やヒトの blister fluid<sup>20</sup> においても認められている。また CTRX, CPZ のように *in vivo* の血清および胸水蛋白との結合率が *in vitro* の成績より低値を示した理由についても現在のところ明らかではない。

しかし、いずれにせよ *in vivo* の結合率を測定することは炎症巣内有効濃度を知るうえで重要であり、結合率の低い場合にはさほど問題とならないが、結合率が高い場合には注意を要するところである。

加治木ら<sup>21</sup>はヒトで CZX と CPZ の呼吸器感染症患者における胸水中移行を検討している。それによれば、血清、胸水中濃度も CPZ の方が CZX より高く持続的に推移しているが、その移行率は CZX の方が良好であり、今回の家兎の成績と比較的に良く一致している。

一般に血清蛋白結合率が高い薬剤の炎症巣への移行性は劣るといわれているが、炎症巣内蛋白との結合率が高いと炎症巣からの薬剤の排泄が緩やかになるため有効濃度の持続時間が長くなり必ずしも不利ではない<sup>4</sup>。また free 体濃度が低いと判断された場合、Fig. 8 に示した通

り、結合率が高く血清中 free 体濃度の低い CPZ を連投することにより胸水中濃度 (free 体も含む) を高めることが可能であり、結合率の低い CZX よりも有利になることが示唆された。

以上、血清蛋白結合率の高い薬剤はその体内動態を充分把握し、薬剤の投与方法を工夫することにより、より一層臨床効果が高めることが可能と思われる。

#### 文 献

- 1) BALZA, M.: Principles of tissue penetration of antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. C): 7~28, 1981
- 2) WISE, R.: Protein binding of  $\beta$ -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration. I. J. Antimicrob. Chemother. 12: 1~18, 1983
- 3) WISE, R.: Protein binding of  $\beta$ -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration. II. J. Antimicrob. Chemother. 12: 105~118, 1983
- 4) CRAIG, W. A. & B. VOGELMAN: Changing concepts and new applications of antibiotic pharmacokinetics. Am. J. Med. 77: 24~28, 1984
- 5) 清水辰典: 化学療法剤の胸水中移行に関する研究. 1. 実験的胸膜炎ウサギおよび臨床例における Penicillin および Cephalosporin 類の挙動について. Jap. J. Antibiotics 31: 108~114, 1978
- 6) 村川武雄, 岡野圭介, 若井芳美, 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. Jap. J. Antibiotics 25: 99~103, 1972
- 7) BARZA, M. & L. WEINSTEIN: Penetration of antibiotics into fibrin loci *in vivo*. 1. Comparison of penetration of ampicillin into fibrin clots, abscesses, and "interstitial fluid". J. Infect. Dis. 129: 59~65, 1974
- 8) GERDING, D. N.; J. P. KROMHOUT, J. J. SULLIVAN & W. H. HALL: Antibiotic penetration of ascitic fluid in dogs. Antimicrob. Agents Chemother. 10: 850~855, 1976
- 9) CHISHOLM, G. D.; P. M. WATERWORTH, J. S. CALNAN & L. P. GARROD: Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid. Brit. Med. J. 1: 569~573, 1973
- 10) WATERMAN, N. G.; M. J. RAFF, L. SCHARFENBERGER & P. A. BARNWELL: Protein binding and concentrations of cephaloridine and cefazolin in serum and interstitial fluid in dogs. J. Infect. Dis. 133: 642~647, 1976
- 11) GERDING, D. N.; W. H. HALL, E. A. SCHIERL & R. E. MANION: Cephalosporin and aminoglycoside concentrations in peritoneal capsular fluid in rabbits. Antimicrob. Agents Chemother. 10: 902~911, 1976
- 12) CARBON, C.; A. CONTREPOIS, N. BRION & S. LAMOTTEBARRILLON: Penetration of cefazolin, cephaloridine, and cefamandole into interstitial fluid in rabbits. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 594~598, 1977
- 13) PETERSON, L. R. & D. N. GERDING: Prediction of cefazolin penetration into high- and low-protein-containing extravascular fluid: new method for performing simultaneous studies. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 533~538, 1978
- 14) TAN, J. S. & S. J. SALSTROM: Levels of carbenicillin, ticarcillin, cephalothin, cefazolin, cefamandole, gentamicin, tobramycin and amikacin in human serum and interstitial fluid. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 698~700, 1977
- 15) COLE, D. R. & J. PUNG: Penetration of cefazolin into pleural fluid. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 1033~1035, 1977
- 16) GERDING, D. N.; L. L. VAN ETTA & L. R. PETERSON: Role of serum protein binding and multiple antibiotic doses in the extravascular distribution of ceftizoxime and cefotaxime. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 844~847, 1982
- 17) VAN ETTA, L. L.; L. R. PETERSON, C. E. FASCHING & D. N. GERDING: Effect of the ratio of surface area to volume on the penetration of antibiotics into extravascular spaces in an *in vitro* model. J. Infect. Dis. 146: 423~428, 1982
- 18) RYAN, D. M.: Influence of surface area/volume ratio on the kinetics of antibiotics in different tissues and tissue fluids. Scand. J. Infect. Dis. 44: 24~33, 1985
- 19) 渡辺泰雄, 西田亨子, 山本恵美子, 林 敏雄, 保田 隆, 才川 勇: ラット pouch 内実験的感染系における薬剤の効果—Piperacillin, Carbenicillin および Ampicillin について—. Chemotherapy 27: 865~869, 1979
- 20) WISE, R.; A. P. GILLET, B. CADGE, S. R. DURHAM & S. BAKER: The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six  $\beta$ -lactam antibiotics. J. Infect. Dis. 142: 77~82, 1980
- 21) 加治木 章, 山崎 裕, 長谷川 治, 中島康秀, 黒岩昭夫, 原田 進, 城戸優光, 飯田恭子: 呼吸器感染症に対する Cefoperazone の臨床使用経験及び胸水中移行に関する研究. Jap. J. Antibiotics 36: 3456~3462, 1983

## PENETRATION OF CEPHEM ANTIBIOTICS INTO PLEURAL FLUID IN RABBITS

KATSUHIKO KUMANO, TOSHIO HAYASHI, RIEKO KITAYAMA, TAEKO HORII

YASUO WATANABE, TAKASHI YASUDA and ISAMU SAIKAWA

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

The penetration of cephem antibiotics into pleural fluid was studied after drip infusion of drugs, whose protein binding rates to rabbit serum were similar to those to human serum, in rabbits with experimental pleurisy induced by turpentine oil.

The time to reach peak pleural fluid concentrations of cefpiramide (CPM), ceftriaxone (CTRX) and cefoperazone (CPZ) whose serum protein binding rates are 99%, 99% and 96%, respectively, were prolonged, as compared with cefbuperazone (CBPZ), ceftizoxime (CZX) and cephaloridine (CER) whose serum protein binding rates are 43%, 25% and 22%, respectively. An inverse correlation was found in six cepheims between the extent of binding and a ratio of peak pleural fluid concentration to serum concentration. The ratio was the highest in CZX, followed by CER, CBPZ, CPZ, CTRX, CPM. However, since the drugs with high serum protein binding were excreted slowly from pleural fluids due to their high binding to pleural fluid, the ratio of pleural AUC to serum AUC was not significantly different among six cepheims. When CZX and CPZ were administered by intravenous drip infusion over 8 hr, the free drug concentration in serum was consistent with that in pleural fluid after 4 hr in CZX and 6 hr in CPZ, respectively. This finding shows that the degree of penetration into pleural fluid is closely related to the free drug concentrations in the serum. Serum peak concentration and pleural AUC of CZX and CPZ after three consecutive dosing with the interval of 4 hr was compared with the single dosing. The elevation of peak serum concentration and the increase of pleural AUC in CPZ were superior to those in CZX.