

## セフトアジジムの肺炎および気管支組織内移行に関する検討

中井 勲<sup>1)</sup>・徳島 武<sup>1)</sup>・永松 昌子<sup>1)</sup>武田 弘<sup>1)</sup>・溝辺 雅一<sup>2)</sup>・高井 力<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 国立療養所松江病院\*<sup>2)</sup> 田辺製薬株式会社製品研究所

(平成4年9月28日受付・平成4年12月10日受理)

肺癌手術患者(43歳~79歳)37人を対象にセフトアジジム(CAZ)の肺および気管支組織内移行について検討した。術前CAZ 1gを1時間点滴静注し、肺組織・気管支組織を採取、CAZ濃度を測定し、薬物速度論的解析および年齢(70歳以上、70歳未満)・肺機能(%VC, 1秒量, 1秒率)と移行性の関係について検討した。

1. 肺および気管支組織内のCAZ濃度推移は類似し、最高濃度はそれぞれ点滴終了後15分前後に得られ、その平均濃度は30~35 μg/gと推算された。また、両組織内CAZ濃度のAUCは血清中濃度AUCの肺48.0%、気管支37.2%と計算された。

2. 70歳以上と70歳未満とは肺および気管支組織内への移行性には差のないことが示唆された。

3. 肺および気管支組織内濃度と肺機能パラメータに関し相関解析を行った結果、気管支組織内濃度と1秒量または1秒率の間に若干の対応傾向(0.10>P>0.05)があるものの、気管支組織内濃度、気管支組織内濃度/肺組織内濃度と%VC, 1秒量, 1秒率との相関性(P<0.05)は認められなかった。

以上のように、CAZは年齢、肺機能に関係なく肺および気管支組織内に良好な移行を示し、その広い抗菌スペクトルからもCompromised hostの感染症を含めた各種呼吸器感染症のEmpiric therapyなどにも効果が期待できると考えられる。

**Key words:** セフトアジジム, 肺・気管支組織内移行, 薬物速度論的解析, AUC, 点滴静注

セフトアジジム(CAZ)は英国グラクソ社で合成されたセファロsporin系抗生物質で、Fig. 1に示す構造式を有する。CAZは7位側鎖にaminothiazole基とcarboxypropoxyimino基を有し、2位のcarboxyl基と3位のpyridiniummethyl基によるベタイン構造により、β-lactamaseに対する安定性が向上し、緑膿菌などの*Pseudomonas* sp.にも抗菌力が増強され、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを有している点を特徴と

し、呼吸器感染症を含む各種感染症に効果が期待される。

術後の肺合併症は治療に難渋するが、特に呼吸器の術後の肺合併症はしばしば致命的となる。そのために術前より禁煙、腹式呼吸の練習、術後も早期の体位変換、ネフライザーなどが励行される。その中でも抗生剤の投与はきわめて重要な要素で、より効果的な、より副作用の少ない薬剤が必要となってくる。

我々はこの目的のために、今回肺癌手術患者を対象にCAZの肺および気管支組織内移行に関する検討を行ったので報告する。

## I. 対 象

肺癌手術患者(43歳~79歳)37人を対象にCAZの肺および気管支組織内移行について検討した。術前CAZ 1gを1時間点滴静注し、肺組織・気管支組織を採取、CAZ濃度を測定し、薬物速度論的解析および年齢(70歳以上、70歳未満)・肺機能(%VC, 1秒

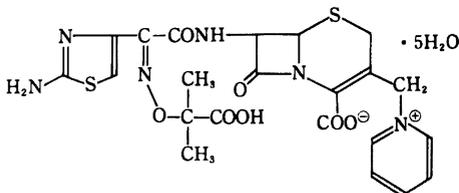


Fig. 1. Chemical structure of ceftazidime.

量, 1 秒率) と移行性の関係について検討した。

II. 方 法

(1) 対 象

肺癌手術患者で年齢 43~79 歳, 男 30 症例, 女 7 症例の計 37 症例を対象とした。

(2) 投与方法

CAZ 1g を 100 ml の生理食塩水に溶かし, 1 時間点滴静注した。

(3) 検体の採取

1) 肺組織および気管支組織

約 2~5g を採取し, 生理食塩液で洗浄後 -10°C に凍結した。

2) CAZ 濃度の測定

組織を秤量後その 3 倍量の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加え homogenate を作成して 3,000 rpm 15 分間遠心沈殿後その上清を測定に供した。

濃度測定は測定用培地に diagnostic sensitivity test agar (Oxoid pH 7.4) を使用し, *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法により施行した。標準液は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で作成した標準液系列を用いた。

3) 薬物速度論的解析

今回の解析に用いたモデルを Fig. 2 に示す。このモデルは肺および気管支を微小コンパートメント (Compartment 3) とおき, それぞれの組織における薬物量は全身に分布する薬物量に比べて無視できる程度に小さく, 両組織内の薬物量変化は Compartment 1 および Compartment 2 内の薬物量に影響を与えないと仮定するものである。

Fig. 2 のモデルにおける点滴静注時の肺および気管支組織内濃度 ( $C_3(t)$ ) は以下の 1), 2) 式で表すことができる。

点滴中

T: 点滴時間 (h)

$V_1$ : Compartment 1 の分布容積 (l)

$$\alpha + \beta: K_{12} + K_{21} + K_{10}$$

$$\alpha\beta: K_{10}K_{21}$$

$$C_3(t) = \frac{K_0 K_{13}}{V_1} \times \left\{ \frac{K_{21}}{\alpha\beta K_{31}} - \frac{(K_{21} - K_{31})}{K_{31}(\alpha - K_{31})(\beta - K_{31})} e^{-K_{31}t} - \frac{(K_{21} - \alpha)}{\alpha(K_{31} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} - \frac{(K_{21} - \beta)}{\beta(K_{31} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right\} \dots\dots\dots 1)$$

点滴終了後

$$C_3(t) = \frac{K_0 K_{13}}{V_1} \left\{ \frac{(K_{21} - K_{31})(e^{K_{31}T} - 1)}{K_{31}(\alpha - K_{31})(\beta - K_{31})} e^{-K_{31}t} + \frac{(K_{21} - \alpha)(e^{\alpha T} - 1)}{\alpha(K_{31} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{(K_{21} - \beta)(e^{\beta T} - 1)}{\beta(K_{31} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right\} \dots\dots\dots 2)$$

今回のデータは点滴終了後に測定されたもののみであるので, 2つをあてはめ式に用い, 肺および気管支組織内濃度データを非線形最小自乗法によりカーブフィッティングし, 組織内濃度推移の計算に必要なパラメータ ( $K_{13}$ ,  $K_{31}$ ) を推定した。カーブフィッティングには非線形最小自乗法プログラム「NONLIN」を使用した。また, 血清中濃度の動態を表すパラメータについては健康成人 6 名に CAZ 1g を one shot し, その際の血清中濃度から求められている値 ( $\alpha = 2.684 \text{ h}^{-1}$ ,  $\beta = 0.438 \text{ h}^{-1}$ ,  $K_{21} = 1.224 \text{ h}^{-1}$ ,  $V_1 = 5.14 \text{ l}$ ) を用いた<sup>1)</sup>。すなわち, これらのパラメータの値をカーブフィッティングにおける定数値とおいた。また, 本試験条件における点滴静注時の血清中濃度推移も本パラメータより計算した。

III. 結 果

(1) 肺および気管支組織内 CAZ 濃度の薬物速度論的解析

CAZ 1g を 1 時間点滴静注し, 投与開始 80 分後から 240 分後に採取された肺 (35 症例) および気管支

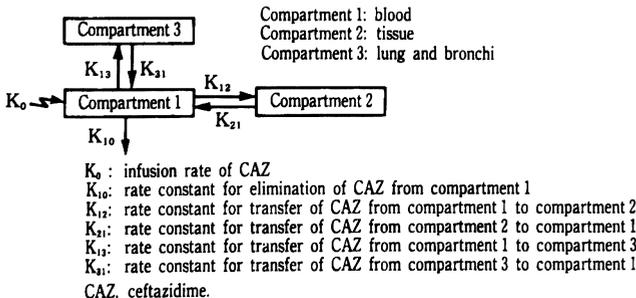


Fig. 2. Pharmacokinetic analysis model.

Table 1. Lung and bronchia levels of ceftazidime after intravenous drip infusion of 1 g for 1 hour

Case no.	Age	Sex	Time* (min)	Level of ceftazidime	
				Lung ( $\mu\text{g/g}$ )	Bronchi ( $\mu\text{g/g}$ )
1	73	M	80	41.0	32.7
2	75	M	85	60.2	46.0
3	52	M	90	70.3	28.7
4	65	F	90	27.8	24.0
5	76	F	90	28.7	20.4
6	77	M	90	55.6	24.4
7	57	M	90	20.3	15.4
8	79	M	95	21.6	28.6
9	67	M	95	5.9	4.3
10	77	M	95	18.9	18.5
11	63	M	100	25.0	19.3
12	64	M	100	24.6	20.7
13	43	F	110	28.5	21.1
14	54	M	110	11.2	14.3
15	65	F	115	32.3	41.4
16	57	M	120	26.8	23.6
17	62	M	120	33.4	20.2
18	69	F	125	38.7	24.5
19	60	M	125	13.9	9.2
20	60	M	135	28.7	15.3
21	71	M	140	26.3	26.4
22	53	M	140	—	6.2
23	59	M	140	22.7	13.7
24	62	M	145	29.0	12.0
25	77	F	145	37.2	14.8
26	70	M	210	32.2	11.0
27	67	F	210	6.5	6.4
28	57	M	240	9.9	8.5
29	64	M	100	62.3	42.3
30	73	M	95	20.8	27.2
31	71	M	125	23.9	18.4
32	78	M	140	14.9	44.4
33	71	M	95	34.7	19.8
34	59	M	115	23.9	27.9
35	63	M	105	40.2	33.0
36	58	M	100	26.9	29.8
37	44	M	200	—	15.7

\* Time after initiation of drip infusion.

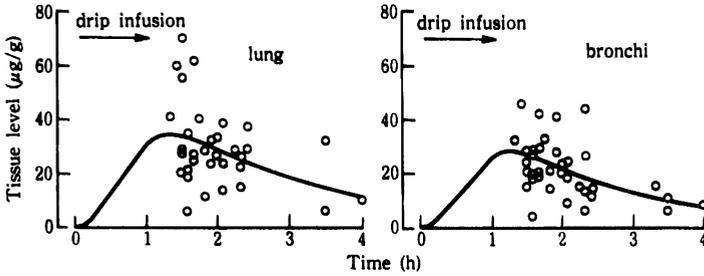


Fig. 3. Lung and bronchial levels of ceftazidime and simulated time curves after intravenous drip infusion of 1 g for 1 hour.

Table 2. Transfer rate between serum and lung or bronchi

	$K_{13}$ ( $h^{-1}$ )	$K_{31}$ ( $h^{-1}$ )
Lung	0.931	1.834
Bronchi	0.885	2.285

(37 症例) 組織内濃度を解析の対象とした。これらのデータを Table 1 にまとめて示す。

推算された CAZ の肺および気管支組織内への移行に関する速度定数を Table 2 に示し、これより計算される両組織内濃度の推移曲線を Fig. 3 に示した。

肺および気管支組織内濃度データはかなりの個体間バラツキがあったが、点滴中漸次増加し、点滴終了後約 15 分で最高組織内濃度 (肺: 約  $35 \mu\text{g/g}$ , 気管支: 約  $30 \mu\text{g/g}$ ) に到達すると推定された。

参考までに、血清中濃度推移と対比させると (Fig. 4), 肺および気管支組織内 CAZ 濃度は最高濃度に到達後、血清中濃度とほぼ平行して減少すると計算された。

(2) 肺および気管支組織内 CAZ 濃度の AUC (濃度-時間曲線下面積)

肺および気管支組織内への移行性をみるため、両組織における AUC を計算し血清中濃度の AUC と対比した (Table 3)。その結果、肺 48.0%, 気管支 37.2% と計算され、その移行が良好であることが示唆された。

(3) 肺および気管支組織への移行性と年齢との関係

肺および気管支組織内 CAZ 濃度データを 70 歳以上 (肺および気管支共に 13 症例) と 70 歳未満 (肺 22 症例, 気管支 24 症例) とに分け、これらのそれぞれにつきカーブフィッティングし、濃度推移と AUC

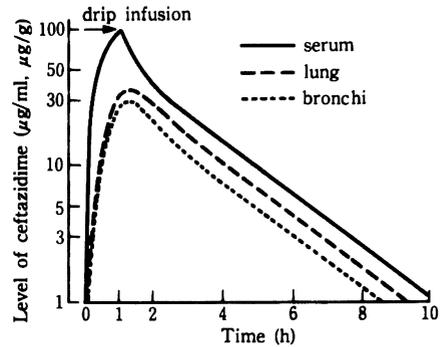


Fig. 4. Simulated time courses of ceftazidime level in serum, lung and bronchi after intravenous drip infusion of 1 g for 1 hour.

Table 3. AUC of serum, lung and bronchi

	AUC 4 ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ )	Ratio
Serum	172.8	1.00
Lung	82.9	0.48
Bronchi	64.3	0.37

を計算した。結果を Fig. 5 および Table 4 に示した。両群における濃度推移および AUC 値に差異は認められず、肺および気管支組織内への CAZ の移行性には差はないと考えられた。

(4) 肺および気管支組織内濃度と肺機能パラメータとの相関性

肺および気管支組織内濃度と肺機能パラメータに関する相関図と回帰直線式を Fig. 6 に示した。また、相関係数と有意差検定結果を Table 5 に示した。

気管支組織内濃度と 1 秒量または 1 秒率の間に若干

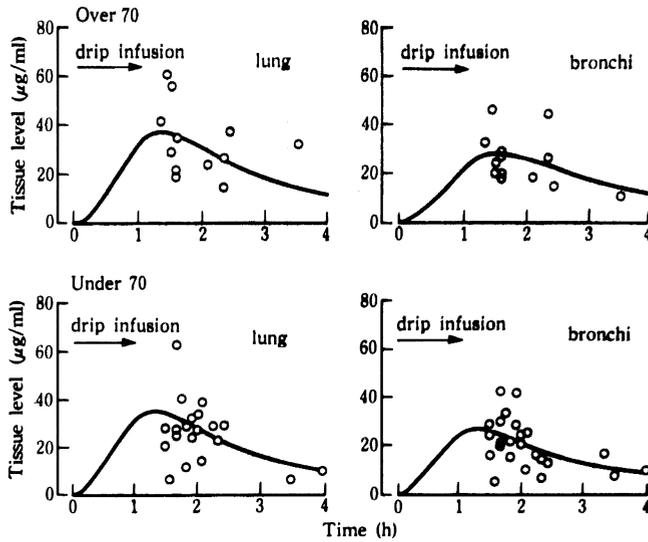


Fig. 5. Lung and bronchial levels of ceftazidime in patients aged  $>70$  and those aged  $\leq 70$ .

Table 4. Comparison of AUC in patients aged  $>70$  and those aged  $\leq 70$

Group		AUC 4 ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ )	Ratio to serum
70 >	Lung	80.1	0.46
	Bronchia	59.6	0.35
70 $\leq$	Lung	86.7	0.50
	Bronchia	72.5	0.42

の対応傾向 ( $0.10 > P > 0.05$ ) があるものの、気管支組織内濃度、気管支組織内濃度/肺組織内濃度と%VC、1秒量、1秒率との相関性 ( $P < 0.05$ ) は認められなかった。

#### IV. 考 察

免疫機能の低下した患者では緑膿菌などの弱毒菌が菌交代症や日和見感染を起こしやすく難治性感染症となる場合が多い。呼吸器感染症においても、特に院内感染ではこのような免疫機能の低下した患者が多く緑膿菌などの弱毒菌は高頻度で検出されその治療に難渉することも多い。

緑膿菌に抗菌力をもつセフェム系抗生物質として

Table 5. Correlation between bronchial level of ceftazidime and respiratory function

Level of ceftazidime	Function parameter	Coefficient of correlation	Significance
bronchi	%VC	-0.0266	$p > 0.10$
bronchi/lung	%VC	-0.1016	$p > 0.10$
bronchi	FEV <sub>1.0</sub>	-0.3106	$0.10 > p > 0.05$
bronchi	FEV <sub>1.0</sub> %	-0.3391	$0.10 > p > 0.05$
bronchi/lung	FEV <sub>1.0</sub> %	-0.0293	$p > 0.10$

%VC: percentage vital capacity.

FEV<sub>1.0</sub>: forced expiratory volume in 1.0 sec.

FEV<sub>1.0</sub>%: percentage forced expiratory volume in 1.0 sec.

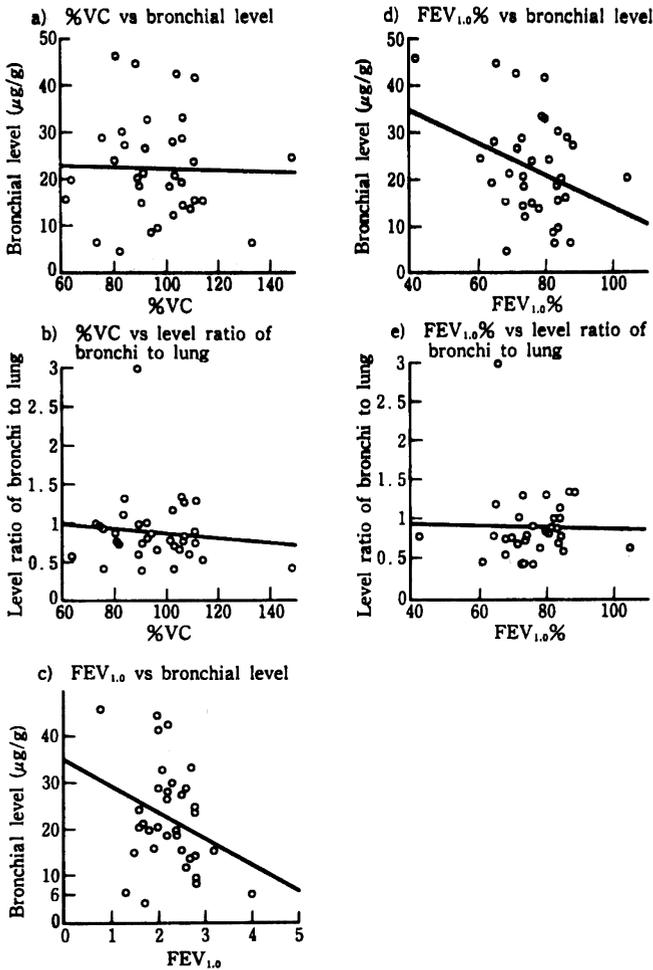


Fig. 6. Correlation between bronchial levels of ceftazidime and respiratory function.

は、セフスロジン (CFS), セフォペラゾン (CPZ), セフピミゾール (CPIZ), セフピラミド (CPM) があり、また、アズトレオナム (AZT), カルモナム (CRMN) などのモノバクタム系抗生物質も抗緑膿菌作用を持つ。

しかし、その中でも CAZ はイミベネム (IPM/CS) とともにもっとも強い抗緑膿菌作用を示し、さらに緑膿菌以外の *Pseudomonas* sp. にも抗菌力があり、その抗菌スペクトラムはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを有している。

特に、院内感染においては免疫機能の低下した患者が多く緑膿菌などの弱毒菌による菌交代症や日和見感染を考慮すると CAZ のような広い抗菌スペクトルを持ち強い抗緑膿菌作用を持つような抗生物質が適して

いると考えられる。

今回、この CAZ の肺および気管支組織内への移行を検討する機会を得、次のような成績が得られた。肺および気管支組織内の CAZ 濃度推移は類似し、最高濃度はそれぞれ点滴終了後 15 分後に得られ、その平均濃度は  $30\sim 35 \mu\text{g/g}$  と推算され、また、両組織における AUC は血清中濃度の AUC の肺 48.0%, 気管支 37.2% と計算され、肺および気管支組織への CAZ の移行は良好であると考えられた。年齢 (70 歳以上と 70 歳未満) および肺機能 (% VC, 1 秒量, 1 秒率) による肺および気管支組織内の移行性への影響の検討では、気管支組織内濃度と 1 秒量または 1 秒率の間に若干の対応傾向 ( $0.10 > P > 0.05$ ) があるものの、他の肺機能パラメータとの相関性 ( $P < 0.05$ ) は

認められず、CAZは年齢、肺機能に関係なく肺および気管支組織内に良好な移行を示した。

現在、MRSAが院内感染として問題となっているが、院内感染における緑膿菌などの弱毒菌の重要性は少しも変わっていない。CAZは単剤ではMRSAに対し抗菌力を有しないがホスホマイシン(FOM)との併用により相乗効果が期待できるとの報告もあり<sup>2,3)</sup>、その強い抗緑膿菌作用と広い抗菌スペクトルを有するという特徴を持つ本剤は院内感染における重要な薬剤の一つであると考えられる。また、今回の検討は、以前当施設でおこなったセフチゾキシム(CZX)の肺組織内移行の成績<sup>4)</sup>(1時間; 9.31  $\mu\text{g/g}$ , 6時間後; 2.32  $\mu\text{g/g}$ )と比較しても良好な成績でありCAZの肺および気管支組織内への良好な移行性が示

唆された。以上より、CAZは起炎菌不明の各種呼吸器感染症のEmpiric therapyやCompromised hostの感染症などに効果が期待できると考えられる。

#### 文 献

- 1) 高沢磨須美, 他: Ceftazidimeの基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 31 (S-3): 199~210, 1983
- 2) 田中恭子, 他: CeftazidimeのMRSAに対するin vivo効果とFosfomycinとの併用によるin vitro効果. *化学療法の領域* 5: 136~142, 1989
- 3) 林 泉, 他: 肺癌末期にMRSA, 緑膿菌の複数菌感染を来した症例にFOM・CAZ時間差攻撃治療を行い奏効した例. *化学療法の領域* 6: 169~174, 1990
- 4) 中井 勲, 他: Ceftizoxime (CZX)の肺組織内移行に関する研究. *Chemotherapy* 32: 316, 1984

### A study of ceftazidime uptake by lung and bronchial tissues

Kaoru Nakai, Takeshi Tokushima, Masako Nagamatsu  
and Koh Takeda

National Sanatorium Matsue Hospital, 5-8-31, Agenogi, Matsue-shi, Japan

Masakazu Mizobe and Tsutomu Takai

Pharmaceutics Research Laboratory, Tanabe Seiyaku

The uptake of ceftazidime (CAZ) by lung and bronchial tissues was studied in 37 patients who underwent operation for lung cancer (43-79 years old). CAZ (1 g) was administered by intravenous drip infusion for 1 hour before the operation, and the CAZ concentration was determined in lung and bronchial tissues sampled during the operation. Pharmacokinetic analysis was carried out, and the relationships between tissue uptake of the drug and age (70 years or above vs. less than 70 years) and pulmonary function (% VC, FFV<sub>1.0</sub>, FFV<sub>1.0</sub>%) were evaluated.

1. Changes in CAZ concentration were similar in lung and bronchial tissues. At both sites, the peak concentration was observed about 15 minutes after the end of drip infusion, and the mean concentration was estimated to be 30-35  $\mu\text{g/g}$ . The AUC of the CAZ concentration in the lung tissue was 48.0%, and that in the bronchial tissue was 37.2%, the AUC of the serum CAZ concentration.

2. There was no difference in lung and bronchial tissue uptake of the drug between those aged 70 years of above and those aged less than 70 years.

3. Correlations between tissue concentrations of the drug and parameters of pulmonary function were analyzed. A slight association was observed between bronchial tissue concentration and both FFV<sub>1.0</sub> and FFV<sub>1.0</sub>% ( $0.10 > P > 0.05$ ), but no correlations were noted between the bronchial tissue concentration or bronchial-lung tissue concentration ratio and % VC, FFV<sub>1.0</sub>, or FFV<sub>1.0</sub>%.

From these findings, CAZ is considered to be efficiently taken up by lung and bronchial tissues regardless of the age or the pulmonary function of the patient, and it should therefore be effective for various respiratory infections, including those in compromised hosts, because of its wide antibacterial spectrum.