



炎症巣における抗菌薬移行性に関する基礎的研究 : 血清と炎症組織内抗菌薬濃度の相関性および投与方法による差

山崎, 隆廣
吉位, 尚

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 58(4):175-190

(Issue Date)

1998-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00177394>



炎症巣における抗菌薬移行性に関する基礎的研究

—血清と炎症組織内抗菌薬濃度の相関性および投与方法による差—

神戸大学医学部口腔外科学講座（指導：島田桂吉教授）

山崎隆廣，吉位 尚

（平成9年12月2日受付）

要 約

ラット頬部カラゲニン炎症モデルを用いて、その急性期（1日目）および慢性期（5日目）に抗菌薬（PIPC, CTRX）を種々の量で、かつ静脈内一括投与あるいは持続点滴投与して頬部膿瘍内浸出液および周囲肉芽組織への移行性を検討し、以下の結果を得た。

1) PIPC の血清、浸出液および肉芽組織内濃度の Cmax と AUC は、用量反応性に上昇したが、T1/2 に変化はなかった。

2) 血清 PIPC 濃度の AUC 上昇は、投与量に正比例していたが、肉芽組織と浸出液の AUC の変化は、投与量が2倍になると肉芽組織では約1.5倍、浸出液では約1.3倍の増加率であった。

3) 炎症時期別に肉芽組織の抗菌薬 AUC をみると、1日目が5日目の約2倍良好な移行性を示したが、投与量を増加しても比率は一定であった。

4) 点滴静注においても one shot 静注と同様に、浸出液内抗菌薬濃度は長時間持続したが、肉芽組織ではピーク以後血清と類似した濃度推移をとった。

5) 投与方法別に肉芽組織の AUC をみると、PIPC では点滴静注の方が高値を示したが、CTRX では逆に one shot 静注の方が AUC は大きい結果であった。

以上の成績より、炎症組織内抗菌薬濃度は血清と同様の時間的推移をとるが、投与量の増加は必ずしもそのまま炎症組織内濃度に反映されず、また半減期にも変化がみられなかったことから、投与間隔に対する配慮も必要と考えられた。また、投与方法による比較では、半減期の短い薬剤ほど持続投与の有用性が高く、半減期の長い薬剤では one shot 静注でも十分な炎症組織内濃度が維持される可能性が示唆された。

I. 緒 言

これまで我々の教室では、口腔感染症に対する適切な化学療法の確立を目的に、いくつかの実験モデルを作製し、各種抗菌薬の炎症組織への移行性について検討してきた¹⁻⁴⁾。その結果、膿汁などの浸出液では抗菌薬のプーリング効果がみられ、炎症組織自体とは全く異なる移行性を示したが、口腔組織内濃度は組織によって若干の違いはあっても概ね血清内濃度と同様の時間的推移をとっていた¹⁾。そのため、血清内濃度の推移を指標に投与スケジュールを工夫すれば炎症組織での有効抗菌薬濃度を維持できるものと思われる。

しかし、血清内濃度の上昇がどの様に炎症組織内濃度に反映されるのかについて、口腔顎顔面領域で検討された報告は少なく、投与量に対する基準もあいまいな点が多い。また、投与方法の違いによる炎症組織移行性についてもあまり検討されていない^{5, 6)}。そこで著者らは、ラット頬部に作製したカラゲニン炎症モデル^{1, 7)}を用いて、投与量および投与方法が異なる場合の炎症組織移行性を検索し、これらの問題点を明らかにしたいと考えた。

投与抗菌薬には、歯科・口腔外科領域において繁用され基礎的臨床的にも十分に検討されているβラクタム系薬剤のうち、蛋白結合率および血清半減期の異なる Piperacillin（以下 PIPC）⁸⁻¹²⁾と Ceftriaxone（以下 CTRX）¹³⁻¹⁵⁾を選択し、投与量と投与方法（one shot 静注、点滴静注）を変化させた場合の血清内濃度と炎症組織内濃度の動態について炎症時期別に検討したので報告する。

II. 実験材料および方法

Key word: Experimental buccal abscess（実験的頬部膿瘍），Antibiotic concentration（抗菌薬濃度），Penetration to inflammatory tissue（炎症組織移行性），Administration method（投与方法），Pharmacokinetic analysis（薬動学的解析）

1. 頬部カラゲニン炎症モデルの作製

動物は体重約250gのWistar系雄性ラット（日本クレア）を用いた。恒温（ $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ）、恒湿（ $55 \pm 5\%$ ）の条件下で飼育し、自由摂餌（CE-2、日本クレア）、摂水下に実験した。吉位¹⁾らの方法に準じて2%のλカラゲニン（和光純薬工業KK）生理食塩水懸濁液0.5mlをラットの左側咬筋部中央皮下に注射して炎症を惹起した。

カラゲニン炎症局所の肉眼的所見は、カラゲニン注射後3時間では注射直後とほとんど変化は認められなかったが、腫脹は徐々に増大し、1日目には瀰漫性の浮腫を呈し、その外径は最大となった。以後、やや縮

小がみられたが、3日目から5日目の腫脹は比較的境界明瞭で、7日目までは大きな変化は認められなかった（Photo 1）。

病理組織学的所見は、1日目には膿瘍腔に沿って好中球を主体とした著明な炎症性細胞浸潤を伴う薄い肉芽組織の層が形成され、細胞浸潤は炎症の全経過を通じて最も著明であった。しかし、5日目以後になると、細胞浸潤の程度は軽度となり、線維性結合組織と肉芽組織の増生による厚い膿瘍壁が認められた（Photo 2-A, B）。

本炎症モデルの観察結果から、炎症惹起後1日目は浮腫性変化が最も著明な比較的初期の炎症であり、そ

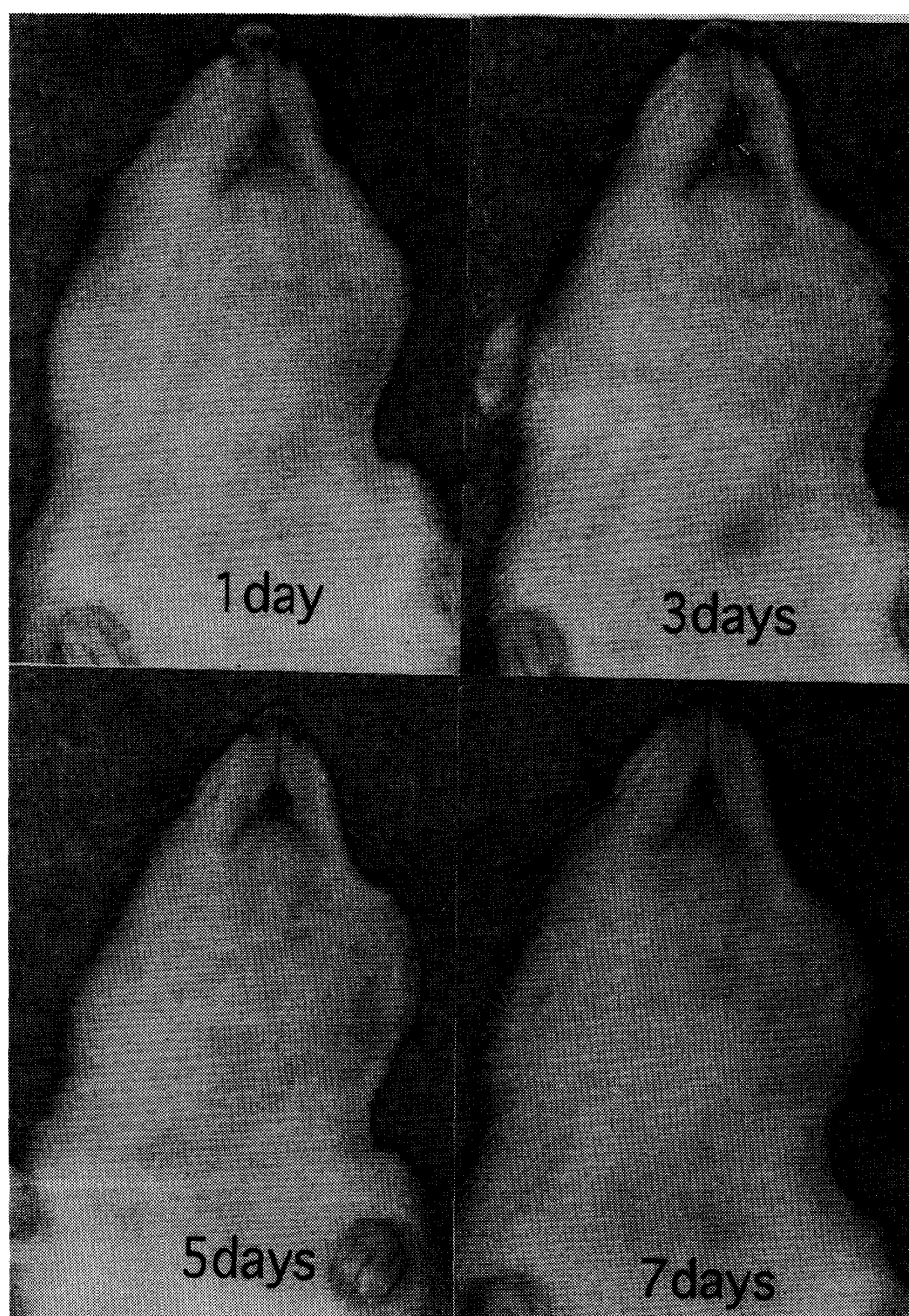


Photo 1 Buccal abscess in rats after carageenin injection



Photo 2 - A Inflammatory findings of buccal abscess in rats after carageenin injection on day 1 (HE, ×40)

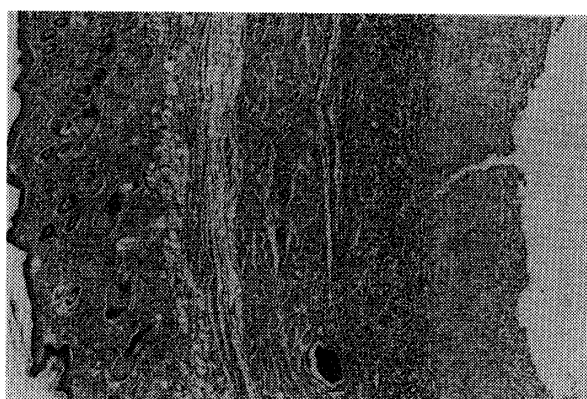


Photo 2 - B Inflammatory findings of buccal abscess in rats after carageenin injection on day 5 (HE, ×40)

れに対して5日目では腫脹は局限化し、1日目とは明らかに異なった病態を呈していたことから、炎症惹起後1日目を急性期、5日目を慢性期として以下の実験に供した。

2 頬部カラゲニン炎症巣における抗菌薬移行性

1) one shot 静注後の炎症組織内濃度について

使用抗菌薬は PIPC (富山化学 K K より分与) で、one shot 静注における投与量と炎症組織移行性の関係について検討した。投与量は 20mg/kg, 40mg/kg および 80mg/kg の 3 種類とし、炎症惹起後 1 日目および 5 日目のラット尾静脈より one shot 静注した。投与後 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, および 300 分 (n=5) で心臓穿刺により採血した後、脱血死させ浸出液と周囲の肉芽組織を摘出した。採取した血液と浸出液については 3000rpm で 15 分間遠心分離して得られた血清および上清を測定試料とした。また、肉芽組織は生理食塩水で軽く洗浄し余分な水分を除去して秤量後、pH7.4, 1/15M 磷酸緩衝液を加えてホモジナイズし、遠心分離後の上清

を同じく試料とした。

薬剤の濃度測定は、8 mm thick の Paper disc (東洋ろ紙 K K) を用いた薄層平板ディスク法により行い、検定菌には *Micrococcus luteus* ATCC9341 を使用した (Table 1)。血清内濃度測定の標準希釈液にはラットプール血清 (CHEMICON) を、また浸出液および肉芽組織内濃度については pH7.4, 1/15M 磷酸緩衝液を用いた。

得られた結果は、非線形最小自乗法プログラム MULTI を用いて薬動力学的解析を行い、1 日目と 5 日目の炎症組織における抗菌薬移行性について投与量と血清内濃度との関連性から比較検討した。

Table 1 Determination of antibiotics

Antibiotics	Method	Test organism	Culture
PIPC	Paper disc	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	Polypepton 10g
			Beef extract 5g
			Glucose 1.5g
			Agar powder 15g
			Water 1000ml
CTRX	Paper disc	<i>E.coli</i> NIHJ JC-2	Antibiotic medium 1,2 (Difco)

2) 投与方法の違いによる炎症組織内濃度について

使用抗菌薬は PIPC と CTRX (日本ロッシュ K K より分与) で、one shot 静注と点滴静注における血清および炎症巣内濃度について検討した。投与量はいずれも 20mg/kg とし、炎症惹起後 1 日目および 5 日目のラットの尾静脈より one shot 静注、あるいは 1 時間かけて点滴静注した。one shot 静注では、投与後 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 および 480 分 (n=5) で心臓穿刺により採血した後、脱血死させ浸出液と周囲の肉芽組織を摘出した。点滴静注では、投与開始後 10, 30, 60, 70, 90, 120, 180 および 300 分 (n=5) において、one shot 静注の場合と同様に試料を採取した。

採取した血液と浸出液については 3000rpm で 15 分間遠心分離して得られた血清および上清を測定試料とした。また、肉芽組織は生理食塩水で軽く洗浄し余分な水分を除去して秤量後、pH7.4, 1/15M 磷酸緩衝液を加えてホモジナイズし、遠心分離後の上清を同じく試料とした。

薬剤の濃度測定は PIPC と同様に、8 mm thick の Paper disc (東洋ろ紙 K K) を用いた薄層平板ディスク法により行い、CTRX の検定菌には *E. coli* NIHJ JC-2 を使用した (Table 1)。血清内濃度測定の標準希釈液にはラットプール血清 (CHEMICON) を、また浸出液および肉芽組織内濃度については pH7.4, 1/15M 磷酸緩衝液を用いた。

得られた結果は、非線形最小自乗法プログラム MULTI を用いて薬動学的解析を行い、1日目と5日目の炎症組織における抗菌薬移行性について、one shot 静注と点滴静注の投与方法の違いから比較検討した。

III. 結 果

1 PIPC における one shot 静注後の炎症組織内濃度

1) 投与量別の炎症組織内濃度

PIPC の20mg/kg 静注後の血清内濃度は、投与後1分が測定点中で最も高く、以後すみやかに低下し45分で測定限界以下となった。浸出液内濃度は1日目、5日目ともに投与後の上昇は緩やかであり、15分で血清内濃度を上回ったが、その後も持続性がみられ、180分まで移行濃度が確認された。一方、肉芽組織内濃度は、投与後1分が測定点中で最も高く、以後いずれも急激に低下した。特に5日目の肉芽組織ではピーク以降血清とほぼ同様の移行濃度で、45分には測定限界以下まで低下した。しかし、1日目の肉芽組織内濃度は投与5分以降の各濃度で血清よりも高く、しかも低下は緩やかで90分まで測定され、5日目に比べて持続性が認められた (Table 2, Fig. 1)。

PIPC40mg/kg 静注後の血清内濃度は投与後1分が測定点中で最も高く、その後の推移は20mg/kg に比べて持続性がみられ、60分で測定限界以下とな

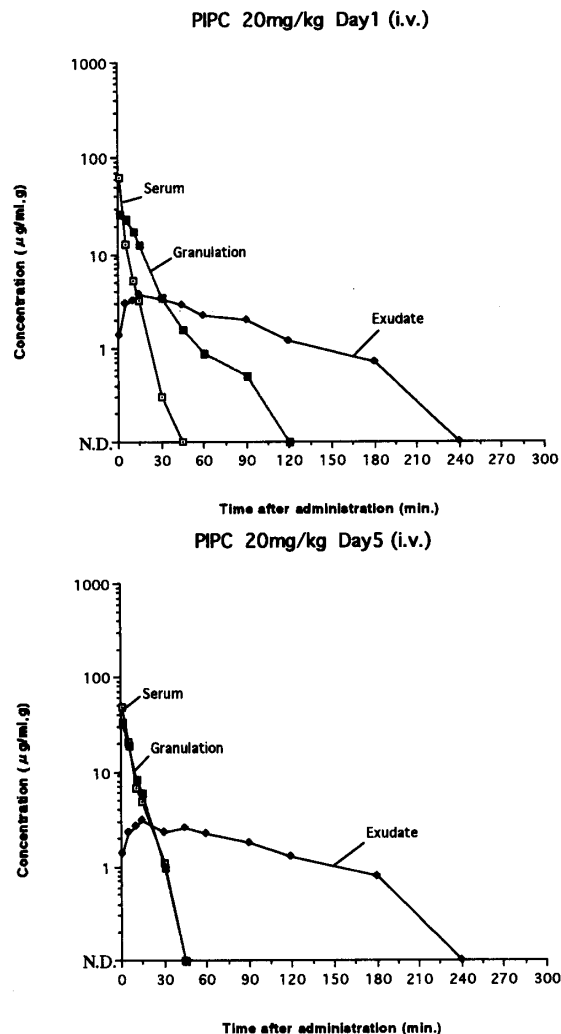


Fig. 1 Concentration of PIPC (20mg/kg, i.v.) in buccal abscess induced by carageenin

Table 2 Concentration of PIPC (20mg/kg, i.v.) in buccal abscess induced by carageenin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, g Mean $\pm$ S.D., n = 5)

Time (min.)		1	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240
Serum	day1	61.8 ± 10.8	12.7 ± 4.1	5.3 ± 0.7	3.2 ± 0.6	0.3 ± 0.4	N.D.*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	day5	47.6 ± 12.4	20.8 ± 4.4	6.8 ± 1.2	4.9 ± 2.2	1.1 ± 0.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Exudate	day1	1.4 ± 0.8	3.0 ± 0.4	3.2 ± 0.6	3.7 ± 0.7	3.3 ± 1.6	2.9 ± 0.6	2.2 ± 0.5	2.0 ± 0.1	1.2 ± 0.2	0.7 ± 0.4	N.D.
	(E/S)*	(0.02)	(0.24)	(0.61)	(1.16)	(1.96)						
Granulation	day1	26.6 ± 2.1	24.2 ± 2.4	17.8 ± 2.8	12.6 ± 1.4	3.5 ± 0.5	1.6 ± 1.1	0.9 ± 1.1	0.5 ± 1.0	N.D.	N.D.	N.D.
	(G/S)*	(0.43)	(1.91)	(3.36)	(3.91)	(12.7)						
	day5	33.0 ± 4.7	19.3 ± 5.9	8.5 ± 2.9	6.0 ± 2.1	1.0 ± 1.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	(G/S)	(0.69)	(0.93)	(1.26)	(1.23)	(0.89)						

N.D.* : Not detected, (E/S)* : Exudate/Serum, (G/S)* : Granulation/Serum

た。浸出液内濃度は、1日目、5日目ともに投与後10分値が測定点中で最も高く、その後180分まで持続した。肉芽組織内濃度は、投与後1分が測定点中で最も高く、以後すみやかに低下したが、20mg/kg 投与と同様に1日目は5日目に比べて持続性が認められた (Table 3, Fig. 2)。

PIPC80mg/kg 静注後の血清内濃度も投与後1分が測定点中で最も高く、その後は20mg, 40mg/kg 投与群に比べるとさらに持続性がみられ、投与後60分まで測定可能であった。浸出液内濃度は20mg, 40mg/kg 投与群よりもやや高くまた持続性もみられたが、1日目と5日目の移行濃度に差は認められなかった。肉芽組織内濃度は、20mg, 40mg/kg 投与群に比べてピークは高かったが、1日目と5日目の血清内濃度との関係は20mg, 40mg/kg 投与群と同様であった。即ち、5日目の肉芽組織内濃度は、ピーク以降は血清と同程度の移行濃度を示し、1日目ではさらに持続性がみられた (Table 4, Fig. 3)。

2) 薬動学的解析について

血清、浸出液および肉芽組織内濃度について薬動学的解析を行い、各パラメーターについて1日目と5日目、投与量の違いにおける炎症巣移行性について比較検討した (Table 5, 6, 7)。

血清については、1日目と5日目の各パラメーターに差はみられなかった。投与量の違いについて比較すると、 $T1/2\alpha$, $T1/2\beta$ は投与量を増加しても

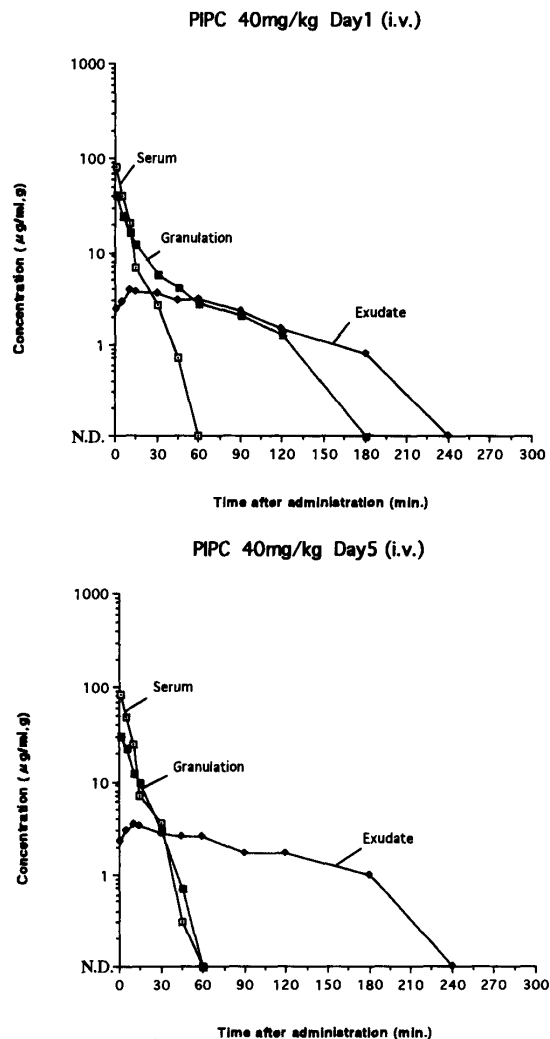


Fig. 2 Concentration of PIPC (40mg/kg, i.v.) in buccal abscess induced by carageenin

Table 3 Concentration of PIPC (40mg/kg, i.v.) in buccal abscess induced by carageenin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, g Mean $\pm$ S.D., $n=5$)

Time (min.)		1	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240
Serum	day1	81.6 ±11.1	40.1 ±7.9	20.5 ±1.9	6.8 ±1.0	2.7 ±0.3	0.7 ±0.1	N.D.*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	day5	83.3 ±12.7	47.8 ±13.6	24.5 ±1.4	7.0 ±0.6	3.6 ±0.9	0.3 ±0.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Exudate	day1	2.4 ±0.2	2.9 ±0.2	3.9 ±1.1	3.7 ±0.1	3.6 ±0.4	3.0 ±0.4	3.1 ±0.2	2.3 ±0.2	1.5 ±0.2	0.8 ±0.2	N.D.
	(E/S)*	(0.03)	(0.07)	(0.19)	(0.54)	(1.33)	(4.29)					
	day5	2.3 ±0.5	3.0 ±0.5	3.5 ±0.5	3.3 ±0.7	2.8 ±1.1	2.6 ±0.3	2.6 ±0.5	1.7 ±0.2	1.7 ±0.3	1.0 ±0.1	N.D.
	(E/S)	(0.03)	(0.06)	(0.14)	(0.47)	(0.78)	(8.67)					
Granulation	day1	42.1 ±5.2	25.1 ±2.1	16.7 ±1.3	12.2 ±3.1	5.8 ±0.2	4.2 ±0.7	2.8 ±0.8	2.1 ±0.1	1.3 ±0.6	N.D.	N.D.
	(G/S)*	(0.52)	(0.63)	(0.81)	(1.79)	(2.15)	(6.00)					
	day5	31.0 ±7.1	23.2 ±6.4	12.2 ±1.0	9.9 ±2.2	3.0 ±0.3	0.7 ±0.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	(G/S)	(0.37)	(0.49)	(0.50)	(1.41)	(0.83)	(2.33)					

N.D.* : Not detected, (E/S)* : Exudate/Serum, (G/S)* : Granulation/Serum

差はみられなかった。しかし、Cmax は投与量の増加に伴い高値を示した。また、AUC も投与量の増加に伴い上昇し、その増加率は投与量とほぼ正比例していた。

浸出液についても、各投与量における1日目と5日目の各パラメーターに差はみられなかった。投与量の違いについて比較すると、Cmax は投与量の増加に伴い高値を示した。Tmax については、投与量の増加に伴いピークは若干早くなる結果であった。T1/2 は、投与量による変化はほとんど認められなかった。AUC は、投与量の増加に伴い高値を示したが、その増加率は投与量の2倍に対し約1.3倍であった。

肉芽組織内濃度について1日目と5日目と比較すると、いずれの投与量においてもCmax に差はみられなかったが、T1/2 は1日目が5日目に比べて約2～3倍延長していた。投与量の違いについて比較すると、血清内濃度と同様で、Cmax は投与量の増加に伴い上昇したが、T1/2 に変化はみられなかった。AUC は、投与量の増加に伴いやはり高値を示したが、その増加率は投与量を2倍にしても約1.5倍程度であった。

3) 小 括

β ラクタム系抗菌薬である PIPC について、20mg/kg、40mg/kg および 80mg/kg を one shot 静注した際の頬部カラゲニン炎症巣への移行性を、浸出液と周囲肉芽組織に分けて測定した。

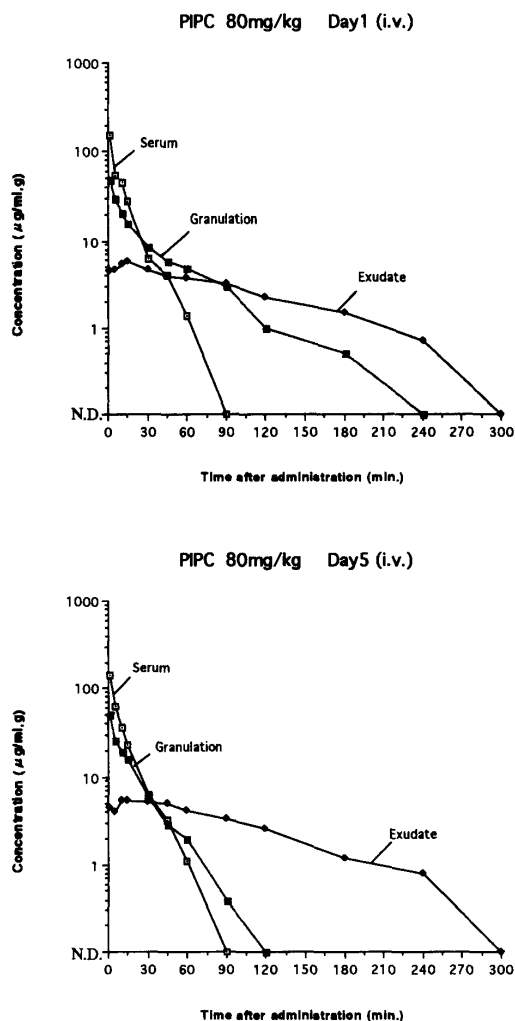


Fig. 3 Concentration of PIPC (80mg/kg, i.v.) in buccal abscess induced by carageenin

Table 4 Concentration of PIPC (80mg/kg, i.v.) in buccal abscess induced by carageenin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, g Mean $\pm$ S.D., n = 5)

Time (min.)		1	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300
Serum	day1	154.0 ±34.9	53.2 ±3.4	44.0 ±4.3	27.8 ±2.0	6.4 ±0.7	4.1 ±1.5	1.4. ±0.6	N.D.*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	day5	143.0 ±9.7	62.4 ±5.5	36.0 ±10.7	23.3 ±1.3	6.3 ±1.8	3.2 ±0.8	1.1 ±0.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Exudate	day1	4.5 ±0.6	4.7 ±0.6	5.4 ±0.7	5.8 ±0.2	4.7 ±0.3	3.9 ±0.6	3.7 ±0.3	3.2 ±0.3	2.2 ±0.3	1.5 ±0.2	0.7 ±0.2	N.D.
	(E/S)*	(0.03)	(0.09)	(0.12)	(0.21)	(0.73)	(0.95)	(2.64)					
	day5	4.5 ±0.8	4.9 ±1.0	5.4 ±0.6	5.5 ±0.4	5.2 ±0.3	5.0 ±0.3	4.2 ±0.7	3.4 ±0.2	2.6 ±0.2	1.2 ±0.3	0.8 ±0.1	N.D.
	(E/S)	(0.03)	(0.08)	(0.15)	(0.24)	(0.83)	(1.56)	(3.82)					
Granulation	day1	48.0 ±6.6	29.5 ±2.4	20.6 ±3.0	16.1 ±1.1	8.6 ±0.3	5.8 ±0.6	4.8 ±2.0	3.0 ±0.7	1.0 ±0.2	0.5 ±0.1	N.D.	N.D.
	(G/S)*	(0.31)	(0.55)	(0.47)	(0.58)	(1.34)	(1.41)	(3.43)					
	day5	49.5 ±9.9	25.8 ±3.3	19.0 ±3.4	15.6 ±2.6	5.9 ±0.8	2.9 ±1.1	2.0 ±0.1	0.4 ±0.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	(G/S)	(0.35)	(0.41)	(0.53)	(0.67)	(0.94)	(0.91)	(1.82)					

N.D.* : Not detected, (E/S)* : Exudate/Serum, (G/S)* : Granulation/Serum

Table 5 Pharmacokinetic parameter of PIPC (20mg/kg, i.v.) in buccal adscens of rats

Pharmacokinetic parameter		Cmax (μg/ml.g)	T1/2α (hr.)	T1/2β (hr.)	AUC (μg · hr/ml.g)
Serum	day1	64.9	0.02	0.10	4.82
	day5	60.0	0.04	0.12	5.57
Granulation	day1	28.8	0.14	0.58	7.29
	day5	38.3	0.07	0.18	4.93
		Cmax (μg/ml)	Tmax (hr.)	T1/2 (hr.)	AUC (μg · hr/ml.g)
Exudate	day1	3.6	0.19	1.27	7.28
	day5	2.9	0.16	1.76	7.75

Table 6 Pharmacokinetic parameter of PIPC (40mg/kg, i.v.) in buccal adscens of rats

Pharmacokinetic parameter		Cmax (μg/ml.g)	T1/2α (hr.)	T1/2β (hr.)	AUC (μg · hr/ml.g)	AUC ratio*
Serum	day1	100.7	0.03	0.12	11.06	2.3
	day5	96.4	0.06	0.15	12.55	2.3
Granulation	day1	47.8	0.07	0.47	12.30	1.7
	day5	48.8	0.01	0.17	6.50	1.3
		Cmax (μg/ml)	Tmax (hr.)	T1/2 (hr.)	AUC (μg · hr/ml.g)	AUC ratio*
Exudate	day1	3.8	0.10	1.71	9.74	1.3
	day5	3.4	0.08	1.77	8.84	1.1

AUC ratio*:AUC(40mg/kg)/AUC(20mg/kg)

Table 7 Pharmacokinetic parameter of PIPC (80mg/kg, i.v.) in buccal adscens of rats

Pharmacokinetic parameter		Cmax (μg/ml.g)	T1/2α (hr.)	T1/2β (hr.)	AUC (μg · hr/ml.g)	AUC ratio*
Serum	day1	185.9	0.04	0.14	23.69	4.9
	day5	182.6	0.03	0.15	20.54	3.7
Granulation	day1	54.7	0.06	0.46	16.15	2.2
	day5	91.4	0.01	0.22	11.13	2.3
		Cmax (μg/ml)	Tmax (hr.)	T1/2 (hr.)	AUC (μg · hr/ml.g)	AUC ratio*
Exudate	day1	5.5	0.06	1.56	12.77	1.8
	day5	5.8	0.06	1.69	14.43	1.9

AUC ratio*:AUC(80mg/kg)/AUC(20mg/kg)

その結果、血清内濃度は投与後すみやかに減少したが投与量の増加に伴い持続性がみられた。浸出液内濃度は、いずれの投与量においても1日目、5日目ともに徐々に上昇しピークに達した後も持続性が認められた。肉芽組織内濃度は、各投与量において5分以後の各測定点で1日目の方が5日目よりも高かったが、ピーク以後の濃度は血清と類似した推移を示し、相関関係がみられた。(Fig. 4, 5)

また、薬動学的解析の結果から、投与量と血清および炎症組織内濃度の関係を検討した。血清、浸出液および肉芽組織内濃度は、いずれも投与量の増加によってCmaxとAUCは上昇したが、T1/2に変化はみられなかった。投与量の増加とAUCの上昇を比較すると、血清におけるAUCの上昇は、投与量に正比例していたが、肉芽組織と浸出液AUCの変化は血清よりも小さく、投与量が2倍になると肉芽組織では約1.

Fig. 4 Correlation between serum and granulation levels of PIPC(day 1) in rats

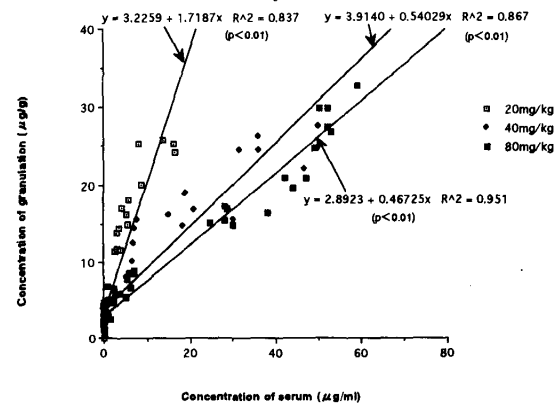
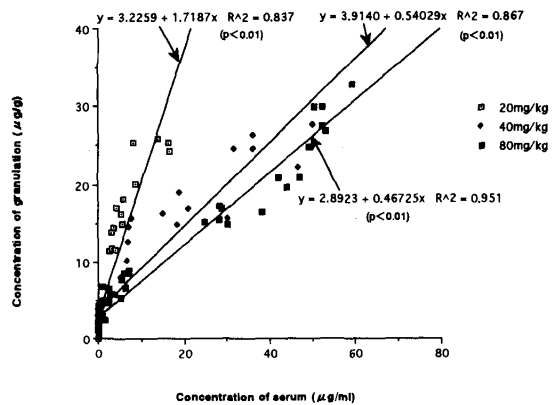


Fig. 5 Correlation between serum and granulation levels of PIPC(day 5) in rats



5倍、また浸出液では約1.3倍の増加率であった。血清と浸出液では炎症時期別に各パラメーターの差はみられなかったが、肉芽組織ではT1/2は1日目と5日目比べて約2～3倍長く、AUCも1日目と5日目の約2倍良好な移行性を示した。しかし、投与量の変化によるAUCの増加率は炎症時期に関係なく一定であった。

2 one shot 静注と点滴静注後の炎症組織内濃度

1) PIPCの点滴静注後の炎症組織内濃度

PIPC20mg/kg 点滴投与時の血清内濃度は、投与開始後すみやかに上昇し60分(点滴終了時)が測定点中で最も高く、以後すみやかに低下し120分で測定限界以下となった。浸出液内濃度は1日目、5日目ともに投与開始後の上昇は緩やかで、点滴の終了後10分が測定点中で最も高くその後も持続性がみられ、血清と肉芽組織内濃度とは異なる移行性を示した。肉芽組織内濃度は血清と同様に60分(点滴終了時)が測定点中で最も高く、移行濃度も1日目と5日目に差はみられなかった。また、肉芽組織内濃度のピーク以降の推移をみると、5日目では血清と同程度の移行濃度を示したのに対して、1日目では血清よりもさらに持続性がみられた (Table 8, Fig. 6)。

2) CTRX の one shot 静注および点滴静注後の炎症組織内濃度

CTRX20mg/kg 静注後の血清内濃度は、PIPC (Table 2, Fig.1) と同様に投与後1分が測定点中で最も高く以後急速に低下したが、PIPC に比べて長時間持続する傾向がみられた。浸出液内濃度のピークは PIPC に比べるとさらに遅く、測定点中では45~120分が高値であり長時間持続した。肉芽組織内濃度は1日目では30分、5日目では10分が測定点中で最も高く、ともに投与から5分以後は各測定点で血清よりもやや高い移行濃度を示したが、時間的には血清と比較的類似した濃度推移をとった。また、ピーク以降の肉芽組織内濃度は、PIPC と同様に1日目が5日目に比べて持続性が認められた (Table 9, Fig. 7)。

CTRX20mg/kg 点滴投与時の血清内濃度および肉芽組織内濃度は、PIPC (Table 8, Fig. 6) と同様の移行パターンを示し、投与開始後すみやかに上昇し60分 (点滴終了時) が測定点中で最も高かったが、移行濃度は1日目と5日目で差はみられなかった。しかし、ピーク以降1日目の肉芽組織内濃度は5日目よりも高く持続性がみられた。薬剤間の比較では、点滴が終了する時点までは PIPC, CTRX とともに移行濃度に差はみられなかったが、それ以降は CTRX が PIPC に比べてかなり持続性が認められた。また、CTRX の浸出液内濃度は PIPC に比べ移行が遅れたが、血清よりもさらに長時間持続する傾向がみられた (Table 10, Fig. 8)。

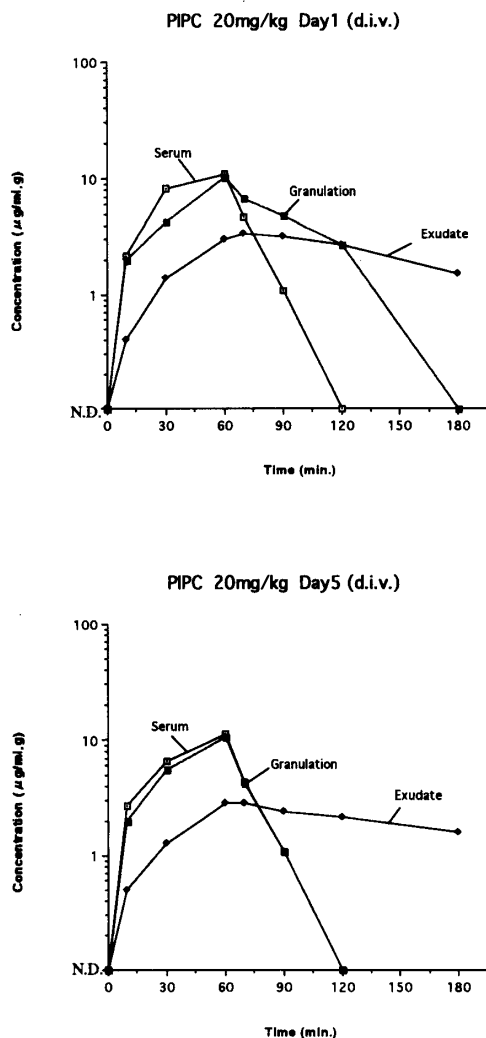


Fig. 6 Concentration of PIPC (20mg/kg, d.i.v.) in buccal abscess induced by carageenin

Table 8 Concentration of PIPC (20mg/kg, d.i.v.) in buccal abscess induced by carageenin ($\mu\text{g/ml}$, g Mean $\pm$ S.D., n = 5)

Time (min.)		10	30	60	70	90	120	180
Serum	day1	2.2 ± 10.8	8.3 ± 4.1	10.9 ± 0.7	4.7 ± 0.6	1.1 ± 0.4	N.D.*	N.D.
	day5	2.7 ± 12.4	6.6 ± 4.4	11.2 ± 1.2	4.3 ± 2.2	0.9 ± 0.9	N.D.	N.D.
Exudate	day1	0.4 ± 0.8	1.4 ± 0.4	3.0 ± 0.6	3.4 ± 0.7	3.2 ± 1.6	2.7 ± 0.6	1.5 ± 0.5
	(E/S)*	(0.18)	(0.17)	(0.28)	(0.72)	(2.91)		
Exudate	day5	0.5 ± 0.8	1.3 ± 1.7	2.9 ± 1.0	2.9 ± 1.2	2.4 ± 1.0	2.2 ± 0.8	1.6 ± 0.4
	(E/S)	(0.19)	(0.20)	(0.26)	(0.67)	(2.67)		
Granulation	day1	2.0 ± 2.1	4.3 ± 2.4	10.3 ± 2.8	6.7 ± 1.4	4.9 ± 0.5	2.7 ± 1.1	N.D.
	(G/S)*	(0.91)	(0.52)	(0.94)	(1.43)	(4.45)		
Granulation	day5	2.0 ± 4.7	5.6 ± 5.9	10.5 ± 2.9	4.2 ± 2.1	1.6 ± 1.0	N.D.	N.D.
	(G/S)	(0.74)	(0.85)	(0.94)	(0.98)	(1.78)		

N.D.* : Not detected, (E/S)* : Exudate/Serum, (G/S)* : Granulation/Serum

3) 薬動学的解析について

CTRX20mg/kg 静注時の各パラメータを PIPC (Table 5) と比較すると、浸出液内濃度ではピークは PIPC の方が早かったが、 $T_{1/2}$ は CTRX の方が長く持続性を示した。AUC についても CTRX の方が大きかったが、血清に対する AUC 比でみると逆に CTRX の方が低値であり、移行率は低かった。肉芽組織内濃度では、浸出液内濃度と同様に $T_{1/2}$ は CTRX の方が長く持続性を示し、AUC も CTRX の方が約10倍高値を示した。血清に対する AUC 比は CTRX の方が PIPC の約2倍程度高い移行率であった (Table11)。

点滴投与時の各パラメータについては、炎症時期別に比較すると PIPC、CTRX とともに血清および浸出液内濃度は、1日目と5日目に差はみられなかったが、肉芽組織内濃度では1日目の $T_{1/2}$ は5日目よりも長く、AUC も1日目が5日目の約1.5倍高値を示した。薬剤間の比較では血清、炎症組織内濃度のいずれもピークに差はみられなかったが、CTRX の $T_{1/2}$ は PIPC よりも長く持続する傾向がみられ、AUC も2~4倍高値を示した。浸出液および肉芽組織の血清に対する移行率を AUC でみると、浸出液では PIPC > CTRX で、肉芽組織では PIPC < CTRX となり逆の結果であった (Table12, 13)。

投与方法別の比較では、PIPC、CTRX いずれにおいても血清および炎症組織内濃度の $T_{1/2}$ は one shot 静注よりも長く、持続する傾向がみられた。肉

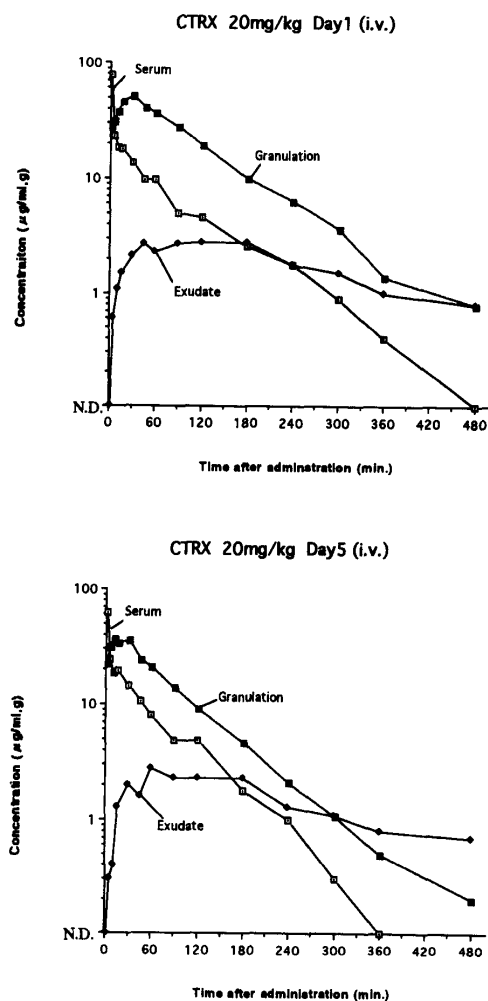


Fig. 7 Concentration of CTRX (20mg/kg, i.v.) in buccal abscess induced by carageenin

Table 9 Concentration of CTRX (20mg/kg, i.v.) in buccal abscess induced by carageenin ($\mu\text{g/ml}$, g Mean $\pm$ S.D., n = 5)

Time (min.)		1	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
Serum	day1	78.4	23.3	18.3	17.7	13.6	9.7	9.7	5.0	4.3	2.6	1.8	0.9	0.4
		±25.0	±7.5	±3.1	±6.5	±4.6	±1.1	±2.3	±0.5	±0.8	±0.6	±0.6	±0.1	±0.4
	day5	62.8	24.2	18.5	19.7	14.4	10.7	7.9	4.9	4.9	1.8	1.0	0.3	N.D.
		±17.1	±8.7	±6.7	±8.0	±5.8	±3.2	±2.3	±1.2	±1.2	±0.7	±0.3	±0.3	
Exudate	day1	0.1	0.6	1.1	1.5	2.1	2.7	2.3	2.7	2.8	2.8	1.8	1.5	1.0
		±0.1	±0.5	±0.5	±0.8	±0.6	±1.0	±0.5	±1.0	±0.8	±0.6	±0.8	±0.7	±0.0
	(E/S)*	(0.001)	(0.03)	(0.06)	(0.09)	(0.15)	(0.28)	(0.24)	(0.54)	(0.66)	(1.05)	(1.01)	(1.78)	(2.86)
	day5	0.1	0.3	0.4	1.3	2.0	1.6	2.8	2.3	2.3	2.3	1.3	1.1	0.8
±0.1		±0.1	±0.2	±0.9	±1.3	±0.8	±1.3	±1.7	±1.7	±1.1	±0.2	±0.1	±0.1	
	(E/S)	(0.002)	(0.01)	(0.02)	(0.07)	(0.14)	(0.15)	(0.36)	(0.47)	(0.47)	(1.25)	(1.29)	(3.56)	
Granulation	day1	27.7	31.6	37.5	45.9	51.7	40.8	36.9	27.7	19.7	9.9	6.4	3.7	1.4
		±6.2	±5.0	±3.7	±5.7	±1.8	±14.8	±5.6	±4.9	±3.7	±0.5	±2.4	±1.8	±0.3
	(G/S)*	(0.35)	(1.35)	(2.05)	(2.59)	(3.80)	(4.20)	(3.82)	(5.52)	(4.65)	(3.76)	(3.63)	(4.31)	(4.00)
	day5	22.4	31.2	37.3	34.3	35.4	24.1	21.4	14.0	9.2	4.7	2.1	1.1	0.5
±9.8		±9.4	±4.4	±1.7	±4.0	±5.3	±4.0	±2.8	±2.2	±1.3	±0.8	±0.4	±0.1	
	(G/S)	(0.36)	(1.29)	(2.02)	(1.74)	(2.46)	(2.25)	(2.72)	(2.83)	(1.87)	(2.56)	(2.10)	(3.50)	

N.D.* : Not detected, (E/S)* : Exudate/Serum, (G/S)* : Granulation/Serum

Table11 Pharmacokinetic parameter of CTRX (20mg/kg, i.v.) in buccal abscess of rats

Pharmacokinetic parameter		Cmax ($\mu\text{g/ml.g}$)	T1/2 α (hr.)	T1/2 β (hr.)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml.g}$)
Serum	day1	135.42	0.02	0.83	27.71
	day5	100.51	0.02	0.73	26.11
Granulation	day1	23.18	0.18	1.03	100.01
	day5	19.05	0.08	0.82	55.58
		Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (hr.)	T1/2 (hr.)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml.g}$)
Exudate	day1	2.9	1.39	2.87	18.04
	day5	2.5	1.46	2.52	13.48

芽組織内濃度の AUC は、PIPC では点滴静注の方が one shot 静注よりも 1.5~2 倍高値を示したが、CTRX では逆に点滴静注の方が低く、one shot 静注の約 1/2 程度であった。

4) 小 括

β ラクタム系抗菌薬のうち蛋白結合率の異なる PIPC, CTRX について、20mg/kg を one shot 静注または 1 時間かけて点滴静注し、投与方法の違いによる血清濃度と炎症組織内への移行性を比較検討した。

その結果、CTRX20mg/kg 静注後の血清、滲出液および肉芽組織内濃度は、PIPC に比べて長時間持続する傾向がみられた。また、肉芽組織内濃度は PIPC と同様に、ピーク以後は血清と類似した濃度推移をとり、1 日目の方が 5 日目よりも持続性が認められた。

PIPC および CTRX 点滴投与時の血清内濃度は、

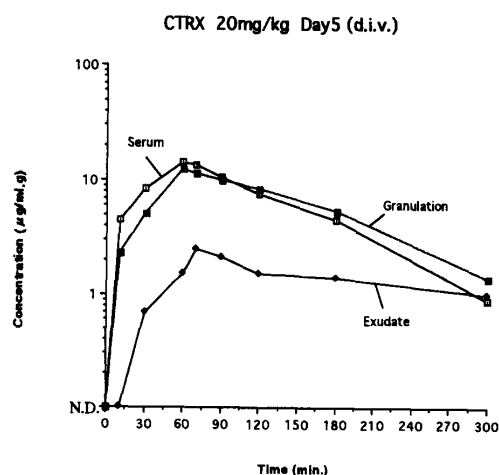
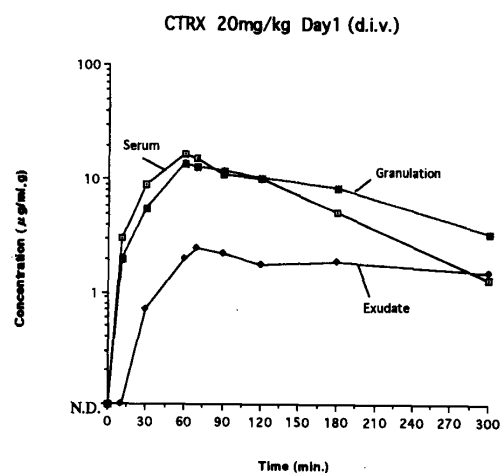


Fig. 8 Concentration of CTRX (20mg/kg, d.i.v.) in buccal abscess induced by carageenin

Table10 Concentration of CTRX (20mg/kg, d.i.v.) in buccal abscess induced by carageenin ($\mu\text{g/ml}$, g Mean $\pm$ S.D., n = 5)

Time (min.)		10	30	60	70	90	120	180	300
Serum	day1	3.0 ± 10.8	9.1 ± 4.1	16.8 ± 0.7	15.5 ± 0.6	11.0 ± 0.4	9.3 ± 0.4	5.2 ± 0.4	1.3 ± 0.4
	day5	4.5 ± 12.4	8.4 ± 4.4	14.2 ± 1.2	13.5 ± 2.2	10.7 ± 0.9	7.5 ± 0.4	4.5 ± 0.4	0.9 ± 0.4
Exudate	day1	0.4 ± 0.8	0.7 ± 0.4	2.0 ± 0.6	2.4 ± 0.7	2.2 ± 1.6	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.5	1.5 ± 0.4
	(E/S)*	(0.13)	(0.08)	(0.12)	(0.15)	(0.20)	(0.19)	(0.37)	(1.15)
Exudate	day5	0.5 ± 0.8	0.7 ± 1.7	1.6 ± 1.0	2.5 ± 1.2	2.1 ± 1.0	1.8 ± 0.8	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.4
	(E/S)	(0.11)	(0.08)	(0.11)	(0.19)	(0.20)	(0.24)	(0.33)	(1.56)
Granulation	day1	2.0 ± 2.1	5.6 ± 2.4	14.1 ± 2.8	13.1 ± 1.4	11.9 ± 0.5	10.3 ± 1.1	8.5 ± 1.1	3.4 ± 0.4
	(G/S)*	(0.67)	(0.62)	(0.84)	(0.85)	(1.08)	(1.11)	(1.63)	(2.62)
Granulation	day5	2.3 ± 4.7	5.2 ± 5.9	12.7 ± 2.9	11.5 ± 2.1	10.1 ± 1.0	8.4 ± 0.4	5.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4
	(G/S)	(0.51)	(0.62)	(0.89)	(0.85)	(0.94)	(1.12)	(1.20)	(1.56)

N.D.* : Not detected, (E/S)* : Exudate/Serum, (G/S)* : Granulation/Serum

Table12 Pharmacokinetic parameter of PIPC (20mg/kg, i.v.) in buccal abscess of rats

Pharmacokinetic parameter		T1/2 α (hr.)	T1/2 β (hr.)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml.g}$)	AUC ratio*
Serum	day1	0.01	0.21	9.97	
	day5	0.01	0.37	10.01	
Granulation	day1	0.34	0.44	12.40	1.24
	day5	0.01	0.24	8.78	0.88
		T1/2 (hr.)		AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml.g}$)	AUC ratio*
Exudate	day1	2.46		13.36	1.34
	day5	2.50		11.79	1.18

AUC ratio*:Granulation/Serum(AUC), Exudate/Serum(AUC)

Table13 Pharmacokinetic parameter of CTRX (20mg/kg, i.v.) in buccal abscess of rats

Pharmacokinetic parameter		T1/2 α (hr.)	T1/2 β (hr.)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml.g}$)	AUC ratio*
Serum	day1	1.16	1.59	36.35	
	day5	0.94	1.27	31.30	
Granulation	day1	0.69	1.62	48.07	1.32
	day5	0.28	1.47	33.86	1.08
		T1/2 (hr.)		AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml.g}$)	AUC ratio*
Exudate	day1	9.42		29.67	0.82
	day5	7.88		23.51	0.75

AUC ratio*:Granulation/Serum(AUC), Exudate/Serum(AUC)

点滴終了時が測定点中で最も高く以後低下したが、浸出液内濃度は PIPC, CTRX とともにブーリングする傾向がみられた。肉芽組織内濃度も点滴終了時が測定点中で最も高く、その後は one shot 静注のように血清内濃度と類似した移行濃度で推移したが、1 日目は 5 日目に比べて持続性が認められた。

薬動力学的解析の結果から肉芽組織への移行性をみると、one shot 静注と点滴静注のいずれの場合でも PIPC と CTRX の Cmax は差はみられなかったが、T1/2 は PIPC よりも CTRX の方が長かった。肉芽組織の AUC を投与方法別にみると、PIPC では点滴静注の方が one shot 静注に比べて 1.5～2 倍高値を示したが、CTRX では逆に点滴静注の方が one shot 静注の約 1/2 程度低い結果であった。

IV 考 察

感染症の治療に際しては、投与抗菌薬が炎症局所で起炎菌と有効濃度で接触しなければ、その効果を期待することは理論上不可能である。従って、抗菌薬が感染病巣へどのような濃度で到達するのかは極めて重要な問題である。しかし、実際にヒトの感染症では、経時的に組織を採取し濃度測定を行うことは非常に困難であり、いまだ投与の明確な指標となり得る資料は乏しい¹⁶⁾。

以前から我々の教室では、口腔感染症に対する適切な化学療法の確立を目的に、いくつかの実験モデルを作製し、各種抗菌薬の炎症組織移行性について検討してきた¹⁻⁴⁾。その結果、顎骨も含めて口腔領域の炎症巣では血清内濃度よりも低いながら、概ね血清と同様の時間的推移をとることが明らかとなった。そのため、各薬剤の血清内濃度を指標に投与方法を設定することで、炎症組織における有効抗菌薬濃度を維持出来るものと考えている。ただし、有効濃度と言っても実際には起炎菌の MIC を上回る移行性がなければ効果は得られない。従って、口腔感染症から分離された多くの検出菌に対する当該薬剤の MIC を参考にして投与量や投与方法を決定しなければならないが、実際には明確な基準もなく行われているのが現状のようである。また、one shot と点滴静注のように投与方法の違いが炎症組織への移行性にどの様に反映されるのかについてもあまり検討されていない。

そこで、著者らは口腔感染症治療において投与方法を決定するための基礎的資料を得ることを目的に、投与量の増加が血清や炎症組織内濃度にどのように反映されるのか、また投与方法の違いによる炎症組織への移行動態について実験動物を用いて検討した。

実験的炎症モデルは、初期から膿瘍性炎症がみられ、それが長期間持続し、急性期から慢性期まで再現性よく形成されることが必要である。特に、カラゲニンを投与した際に生じる無菌的炎症はこの条件を満たしており、細菌感染と同一の病態とは考えられないが、経時的にも測定可能な炎症組織を十分に採取できるという利点がある。顎口腔領域の重篤な感染症である蜂窩組織炎は頬部に最も多くみられる¹⁷⁾ことから、ラットの頬部にカラゲニン炎症を作製し、PIPC と CTRX を投与して血清および浸出液と周囲の肉芽組織への移行濃度を測定した。

炎症時期別の検討では、1 日目と 5 日目における血清と浸出液内濃度に差はみられなかったが、肉芽組織では 1 日目のほうが全般に移行濃度は高く、持続性が認められた。AUC も 1 日目は 5 日目の 1～2 倍の高値を示し、この傾向は投与量の増加、投与方法および薬剤に関係なく認められた。

一般的に組織移行は局所循環血液量により左右され¹⁸⁾、炎症周辺では毛細血管の拡張による充血、それに伴う透過性亢進のため炎症初期ほど移行が良くなると言われている¹⁹⁾。Simon ら²⁰⁾、葛西ら²¹⁾も、炎症組織では炎症の程度に比例して移行濃度は高く、しかも血中濃度が低下しても炎症組織内濃度は比較的長時間高濃度を保つ傾向があると述べており、今回もこれらの報告と同様の結果が得られたものと思われる。

PIPC の one shot 静注における血清、浸出液および肉芽組織内濃度は、いずれも投与量の増加によって Cmax と AUC は上昇したが、T1/2 に変化はみられなかった。また、ピーク以降の肉芽組織内濃度は血清と高い相関関係がみられた (Fig. 4, 5)。

投与量と T1/2 の関係について、中島ら²²⁾は成人男子に PIPC の 1 g および 2 g を静脈内投与した場合の血中濃度についての薬動学的解析から T1/2 はともに約 41 分であったと報告し、また上田ら¹²⁾も同様の解析を行い、血中濃度は投与量に比例して上昇したが、その T1/2 に変化はなかったと述べている。PIPC のヒトにおける排泄は主として腎からであるが、その排泄量は非結合型薬剤の量に相関すると言われている²³⁾。中川ら²⁴⁾は、成人男子に PIPC 4 g および 8 g を静脈内投与した場合の排泄機序について検討し、8 g 投与は 4 g 投与と比較して腎外排泄量はそれほど増加しないが、腎排泄量は明らかに増加したと報告している。今回の検討においても、投与量に関係なく T1/2 がほぼ一定の値を示したのは、投与量の増加に伴い非結合型薬剤量が増加し、それに比例して腎排泄量が増加したことによる可能性も考えられる。

AUC は、濃度時間曲線下面積を意味しており、薬物の利用効率に関係する指標として用いられる^{25, 26)}が、AUC の大きさを抗菌薬の移行性が比較されることが多く²⁷⁻³²⁾、臨床効果との関連性³³⁻³⁶⁾も指摘されている。そこで、投与量の上昇や投与方法の違いがいかに炎症組織内濃度に反映するかについて、血清と炎症組織内濃度の AUC を用いて比較を試みた。

PIPC を one shot 静注した際の血清内濃度については、投与量が 20 mg/kg における血清 AUC を 1 とすると、40 mg/kg では 2.3、また 80 mg/kg では 3.7~4.9 となり、投与量にほぼ正比例して AUC の増加が認められた。肉芽組織内濃度も血清内濃度の上昇に応じて高くなっているが、20 mg/kg 投与時の AUC を 1 とした場合、40 mg/kg の AUC は 1.3~1.7、また 80 mg/kg では 2.2~2.3 となり、投与量を 2 倍にしても肉芽組織では約 1.5 倍程度の上昇で、血清に比較すると低い増加率であった。一方、浸出液では 20 mg/kg 投与の AUC を 1 とすると、40 mg/kg の AUC は 1.1~1.3、また 80 mg/kg では 1.8~1.9 となり、AUC の増加率は肉芽組織よりもさらに低い結果であった。

投与方法別に肉芽組織の AUC を比較すると、PIPC では点滴静注の方が one shot 静注に比べて 1.5~2 倍高値であったが、CTRX では逆に点滴静注の方が低く、one shot 静注の約 1/2 程度であった。また、薬剤別に浸出液と肉芽組織の血清に対する移行

率を AUC でみると、浸出液では PIPC の方が CTRX よりも高値を示したが、肉芽組織では PIPC の方が低く逆の結果であった。

抗菌薬の移行性を左右する要因として蛋白結合率の問題がある^{23, 37)}。今回検討した PIPC, CTRX のラットにおける血清蛋白結合率はそれぞれ 24.8%³⁸⁾、90.0%³⁹⁾であるが、このように蛋白結合率の低い抗菌薬ほど血清に比べて良好な炎症組織移行を示したとする報告^{23, 40-43)}は比較的多い。これに対して、PIPC, CPZ, CTRX の蛋白結合率の異なる 3 薬剤の炎症組織移行性を AUC で比較し、蛋白結合率の高いものほど血清に比べて良好な組織移行性を示したとする報告もみられる¹⁾。ただし、抗菌剤の効果発現には遊離型薬物濃度すなわち非結合型分率が関与する^{44, 45)}ため、蛋白結合率の高い薬剤では、炎症組織および組織液中の蛋白と結合して、どの程度生物学的活性が低下するかは薬効上考慮しなければならない重要な点である。しかし、逆に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も長くなり、必ずしも不利ではないとする考え^{37, 43)}もあり、いまだ結論は出されていない。他に、抗菌薬の組織移行性や感染局所への分布に影響を与える要因として組織の pH、組織細胞成分との結合、脂質親和性およびイオン化などが考えられている^{46, 47)}が、使用抗菌薬のそれぞれの特徴を十分に考慮し投与方法を決定する必要があると思われる。

抗菌薬の効果には Sub-MIC における作用や、PAE⁴⁸⁾も関与すると考えられているが、βラクタム系抗菌薬の PAE はアミノ配糖体やキノロン系抗菌薬ほど期待できない⁴⁹⁾ことから、やはり有効濃度を保つことが重要である。Eagle⁵⁰⁾、渡辺ら⁵¹⁾はマウスの感染モデルを用いた実験から、βラクタム系抗菌薬の治療効果を大きく左右するのは MIC 以上の濃度が持続する時間であるとし、大量 1 回投与よりも頻回あるいは持続投与の有効性を指摘している。我々の検討でも、Cmax の上昇に応じて炎症組織内濃度もわずかに持続性がみられたが、各投与量で T1/2 に差がみられなかったことから、増量による持続時間の延長効果はあまり得られないものと思われる。また PIPC では、1 回投与に比べ持続投与により炎症組織内濃度の持続時間の延長に加えて AUC の増大もみられ、PIPC のように半減期の短い薬剤ほど持続投与の有用性が高いことが示唆された。Mitenko ら⁵²⁾は、成人男子にテオフィリンを one shot 静注して血清内濃度の推移を Two compartment model を用いて薬動学的に解析し、得られたパラメーターをもとにできる限り早く血清内濃度を平衡濃度に維持できる one shot 静注

と持続投与を組み合わせた投与方法を検討している。我々も、これまでに得られた血清内濃度と炎症組織内濃度に関する基礎的資料を基に、実際の臨床において感染局所で有効抗菌薬濃度をより長く維持出来る投与方法を検索していく必要があると考えている。

以上、ラット頬部カラゲニン炎症モデルを用いて投与量および投与方法の違いによる血清内濃度と炎症組織内濃度との関連性を検討したところ、いずれの投与量においてもピーク以後血清内濃度と肉芽組織内濃度の間には相関関係がみられ、化学療法を行う際の指標として血清内濃度の重要性が改めて確認された。しかし、血清内濃度の上昇は、そのまま炎症組織内濃度に反映されなかった。すなわち、投与量を増加すると血清内濃度は投与量にほぼ正比例した上昇がみられたが、炎症組織内濃度の上昇は血清よりも低く、半減期にも差はみられなかった。従って、投与量を増加する場合には、この点を考慮して決定する必要があると思われる。また、同じ投与量でも投与方法の違いによる移行性に差が認められたが、蛋白結合率が低く半減期の短い薬剤では持続投与の有用性が高く、一方半減期の長い薬剤では one shot 静注で十分な炎症組織内濃度の得られる可能性も示唆された。今後さらに基礎的資料が集積されていくことによって、口腔感染症の治療における適正な化学療法の基準が得られるものと考えている。

V. 結 語

ラット頬部に作製したカラゲニン炎症モデルを用いて、投与量別 (PIPC 20, 40, 80mg/kg, one shot 静注)、および投与方法別 (PIPC, CTRX 20mg/kg, one shot 静注または点滴静注) の炎症組織内濃度について検討し、以下の結果を得た。

- 1) PIPC one shot 静注における血清、浸出液および肉芽組織内濃度は、いずれも投与量の増加によって C_{max} と AUC は上昇したが、 $T_{1/2}$ に変化はみられなかった。
- 2) 血清における AUC の上昇は、投与量に正比例していたが、肉芽組織と浸出液 AUC の変化は血清よりも小さく、投与量が 2 倍になると肉芽組織では約 1.5 倍、また浸出液では約 1.3 倍の増加率であった。
- 3) 炎症時期別に肉芽組織への移行性を AUC でみると、1 日目 (急性期) が 5 日目 (慢性期) の約 2 倍高い移行性であったが、この傾向は投与量および薬剤に関係なく認められた。
- 4) one shot 静注および点滴静注ともに滲出液内濃度はプーリングする傾向がみられ、血清とは異なる推移を示したが、肉芽組織内濃度はピーク以降血清と同様に推移した。

5) 投与方法別に肉芽組織の AUC を比較すると、PIPC では点滴静注の方が one shot 静注に比べ 1.5 ～ 2 倍高値を示したが、CTRX では逆に点滴静注の方が低く one shot 静注の約 $1/2$ 程度であった。

今回の検討から、炎症組織内濃度は血清と同様の時間的推移をとるが、投与量を増加してもそのまま組織内濃度に反映せず、半減期にも変化がみられなかったことから、投与間隔に対する配慮も重要と考えられた。投与方法による比較では、半減期の短い薬剤ほど持続投与の有用性が高く、半減期の長い薬剤では one shot 静注でも十分な炎症組織内濃度が維持される可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った神戸大学医学部口腔外科学講座島田桂吉教授に深甚なる謝意を表すると共に、直接のご指導を頂いた中尾 薫博士に心から感謝申し上げます。また、実験の遂行にあたり、御協力頂きました感染症グループの諸先生方にもあわせて感謝致します。

本論文の一部は、第 28 回日本口腔外科学会近畿地方部会 (1997 年 6 月、大阪)、第 45 回日本化学療法学会西日本支部総会、(1997 年 12 月、京都) において発表した。

VI. 文 献

- 1) 吉位 尚, 赤松宗徳, 桑本聖子, 西尾元成, 藤原政信, 島崎孝士, 麻柄真也, 山崎隆廣, 市来浩司, 竹野々 巖, 大塚芳基, 元地茂樹, 中尾 薫, 島田桂吉: 抗菌薬投与の指標決定に関する実験的研究—頬部炎症巣における抗菌薬移行性—。口科誌, 42: 665～680, 1993.
- 2) 中尾 薫: 慢性下顎骨骨髓炎の基礎的臨床的研究。神大医紀, 44: 335～360, 1983.
- 3) 永田研一: 頬部膿瘍モデル作製ならびに抗菌物質 Cefoperazone の膿汁移行と、その効果に関する研究。歯薬療法, 7: 55～66, 1988.
- 4) 伝 春光: 慢性下顎骨骨髓炎モデルにおける実験的研究。神大医紀, 47: 141～167, 1988.
- 5) 花谷勇治, 下山 豊, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討。Chemotherapy, 33: 331～336, 1985.

- 6) 花谷勇治, 浅越辰男, 蓮見直彦, 大塚美幸, 根本明久, 高見 博, 四方淳一: Ceftriaxone の術後創内浸出液中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy, 40 : 498~503, 1992.
- 7) 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.
- 8) 島田桂吉, 中尾 薫, 矢富 正, 永田研一, 森鼻健史, 児玉睦雄, 三木逸郎: 新合成ペニシリン (T-1220) の血中濃度と口腔組織内濃度分布に関する基礎および臨床的研究。Chemotherapy, 25 : 1578~1586, 1977.
- 9) 島田桂吉, 中尾 薫, 永田研一, 森鼻健史, 児玉睦雄, 三木逸郎: 新合成ペニシリン (ピペラシリン) の下顎骨骨髓移行に関する基礎および臨床的研究。Chemotherapy, 27 : 283~287, 1979.
- 10) 伊藤秀夫, 榎本昭二, 岩佐俊明, 三嶋健次: T-1220の使用成績。Chemotherapy, 25 : 1549~1552, 1977.
- 11) 小松秀文, 井本 隆, 山田善雄, 宮地 繁, 武安一嘉, 椎木一雄, 後藤 潤, 佐々木次郎: 静脈内投与後の T-1220 の口腔組織内移行について。Chemotherapy, 25 : 1564~1568, 1977.
- 12) 上田 泰: 広域ペニシリン剤 T-1220 の基礎的・臨床的研究のまとめ。Chemotherapy, 25 : 683~699, 1977.
- 13) 山下敏康, 水野和生, 辻 雅明, 神谷祐二, 高井克憲, 深谷昌彦: Ceftriaxone (CTRX) のヒト口腔組織移行について。日口外誌, 34 : 2343~2350, 1988.
- 14) 森鼻健史, 金子明寛, 富田文貞, 小林寅吉: Ceftriaxone (CTRX) の口腔組織および唾液への移行と正常唾液細菌叢への影響。Chemotherapy, 37 : 591~598, 1989.
- 15) 小林宏行: Ceftriaxone. Jap. J. Antibiotics, 39 : 3129~3139, 1986.
- 16) 吉位 尚: 炎症巣における抗菌薬移行性に関する基礎的研究。神大医紀, 53 : 47~70, 1992.
- 17) 大塚芳基, 吉位 尚, 麻柄直也, 山崎隆廣, 竹野々巖, 中筋加名子, 元地茂樹, 佐野栄作, 小林総一郎, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔蜂科窩織炎の臨床的検討第1報: 治療効果に及ぼす全身のおよび局所的因子について。歯薬療法, 12 : 210~222, 1993.
- 18) 中村正利: 口腔領域における抗生物質の組織移行に関する研究。十全医会誌, 89 : 302~323, 1980.
- 19) 古賀賢三郎: 抗生物質の炎症巣への移行について。日口外誌, 28 : 61~74, 1982.
- 20) Simon, C., Malerczyk, V., Klaus, M.: Absorption of bacampicillin and ampicillin and penetration into body fluid (skin blister fluid, saliva, tear) in healthy volunteers. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 14 : 228~232, 1978.
- 21) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について—とくに炎症組織内濃度の経時的变化について。Chemotherapy, 27 : 275~282, 1979.
- 22) 中島良文, 保田 隆, 渡辺泰雄, 酒井広志, 清水悦郎, 松原信之, 才川 勇: T-1220の薬動力学的研究。Jap. J. Antibiotics, 30 : 582~586, 1977.
- 23) Barza, M.: Principles of tissue penetrations of antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 8 (S-C) : 7~28, 1981.
- 24) 中川圭一, 保田 隆, 中島良文, 渡辺泰雄, 野口雅志, 鈴木 貴: Piperacillin の4g および8g 投与における薬動力学的解析。Jap. J. Antibiotics, 35 : 2797~2804, 1982.
- 25) 栗津荘司, 渡辺 淳: 薬物速度論の基礎—体内動態の考え方—。6版, 廣川書店, 東京, P102~119, 1996.
- 26) 加藤隆一: 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—。3版, 南江堂, 東京, P9~30, 1996.
- 27) Tan, S. J., Trott, A., Phair, P. J., Watanakunakorn, C. : A method for measurement of antibiotics in human interstitial fluid. J. Infect. Dis. 126 : 492~497, 1972.
- 28) Wise, R., Gillet, A. P., Cadge, B., Durham, S. R., Baker, S. The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six β -lactam antibiotics. J. Infect. Dis. 142 : 77~82, 1980.
- 29) Bergan, T.: Pharmacokinetics of tissue penetration of antibiotics. Rev. Infect. Dis. 3 : 45~66, 1981.
- 30) 山口昌彦, 佐藤田鶴子: 新セフェム系経口抗菌剤 Cefcamate pivoxil および Cefpodoxime proxetil のウサギ口腔組織移行に関する研究。歯薬療法, 13 : 112~121, 1994.
- 31) 佐藤田鶴子, 吉田 誠, 阿部 葵, 石垣佳希, 宮坂孝弘, 足立雅利: 新キノロン系抗菌薬 fleroxacin のウサギ感染モデルにおける組織移行に関する研究。Chemotherapy, 43 : 903~906, 1995.

- 32) 室木俊美, 中川清昌: Levofloxacin (LVFX) の口腔外科領域感染症に対する抗菌力, および薬動力学的動態に関する検討。日口外誌, 42 : 1055~1063, 1996.
- 33) 西崎 昭, 奥田 潤: 熱傷患者に注射した tobramycin のTEID (tAUC, t₁~t₂, C_{max}) による薬理効果の比較。薬剤学, 49 : 16~22, 1989.
- 34) 加来浩平, 藤井新也, 安藤慎太郎, 矢賀 健, 井上昌光, 井上 康, 大久保正士, 藤井康彦, 松谷朗, 東野洋一, 松田昌文, 佐藤 穰, 森 研一, 田中雅久, 兼子俊男, 有効邦夫: 内科領域各種感染症に対する Cefoperazone の臨床効果と AUC 値との相関性について。Jap. J. Antibiotics, 40 : 77~85, 1987.
- 35) 宮尾益也, 阿部達也, 本山まり子, 大石正夫: 抗菌薬の薬動力学的パラメータと眼科感染症に対する臨床効果—カルバペネム薬—。あたらしい眼科, 13 : 423~426, 1996.
- 36) Schentag, J. J., Smith, L. I., Swanson, J. D., DeAngelis, C., Fracasso, E. J., Vari, A., Vance, W. J. : Role for dual individualization with cefmenoxime. Am. J. Med. 77 (Suppl. 6a) : 43~50, 1984.
- 37) Craig, A. W., Vogeiman, B.: Changing concept and new applications of antibiotic pharmacokinetics. Am. J. Med. 77 : 24~28, 1984.
- 38) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 山本恵美子: T-1220の血清蛋白結合に関する研究。Chemotherapy, 25 : 810~815, 1977.
- 39) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Ceftriaxone (Ro 13-9904), 宮城, 1982.
- 40) 清水喜八郎, 熊田徹平, 戸塚恭一, 片平潤一, 深田智子, 長谷川裕美, 菊地 賢, 春木宏介, 熊野克彦, 林 敏雄, 渡辺泰雄: 炎症巣への β -lactam の移行。Chemotherapy, 36 : 632~639, 1988.
- 41) 渡辺泰雄: β -lactam 系抗生剤の血清蛋白結合に関する研究。Chemotherapy, 31 : 448~455, 1983.
- 42) 渡辺泰雄, 西田亨子, 山本恵美子, 林 敏雄, 保田 隆, 才田 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.
- 43) 熊野克彦, 林 敏雄, 北川理恵子, 堀川妙子, 渡辺泰雄, 保田 隆, 才川 勇, 上田 泰: Cephem 系抗生剤の家兎胸水中移行について。Chemotherapy, 35 : 99~106, 1987.
- 44) Craig, A. W., Welling, P. G.: Protein binding of antimicrobials: clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. Clin Pharmacokinet 2 : 252~268, 1977.
- 45) Kunin, M. C., Craig, A. W., Kornguth, M., Monson, R.: Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. Am NY Acad Sci. 226 : 214~224, 1973.
- 46) Craig, A. W., Kunin, M. C.: Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. Annu. Rev. Med. 17 : 287~300, 1976.
- 47) Kunin, M. C.: Blood level measurements and antimicrobial agents. Clin. Pharmacol. Ther. 16 : 251~256, 1974.
- 48) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬の PAE と投与法。綜合臨床, 37 : 2187~2190, 1988.
- 49) Drusano, L. G.: Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. Antimicrob. Agents Chemother. 32 : 289~297, 1988.
- 50) Eagle, H., Fleichman, R. Musselman, D, A.: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of Penicillin Importance of the aggregate time Penicillin remains at effectively bactericidal levels. Am. J. Med. 9 : 280~299, 1950.
- 51) 渡辺泰雄, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析 4. 緑膿菌に対する T-1220 の効果。Chemotherapy, 25 : 747~754, 1977.
- 52) Mitenko, A. P., Ogilvie, I. R.: Rapidly achieved plasma concentration plateaus, with observation on theophylline kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 13 : 329~335, 1971.

An Experimental Study on Penetration of Antibiotics
to Inflammatory Lesion
—Correlation Between its Serum and Inflammatory Tissue Level,
and difference by its Administration Method—

Takahiro Yamasaki, Takashi Yoshii

Department of Maxillofacial Surgery, Kobe University School of Medicine
(Chief : Keikichi Shimada)

Abstract

The penetration of antibiotics to the exudate and granulation tissue of buccal abscess induced by carrageenin in rats was examined in the different inflammatory stages (day 1: acute, day 5: chronic) to clarify the correlation between inflammatory tissue levels and dosage of PIPC (20, 40, 80mg/kg, i.v.) as well as the difference of antibiotics concentration in tissues by either i.v. or d.i.v. of 20mg/kg PIPC and CTRX. The results were as follows.

1) After i.v. administration of PIPC, C_{max} and AUC of PIPC concentrations in the serum, exudate and granulation tissue dose-dependently increased, whereas their T_{1/2} was not different irrespective of the dosage.

2) AUC of antibiotics concentration in the serum was increased in the same proportion as the dosage increased, whereas its AUC increased 1.5 fold in the granulation tissue and 1.3 fold in the exudate when the dosage was twice as much.

3) AUC in the granulation tissue was bigger on day 1 than day 5, but increased with the same proportion of the dosage regardless of inflammatory stages.

4) Irrespective of i.v. and d.i.v. injection, antibiotics levels in the exudate sustained longer than those of the serum, and the concentrations in granulation tissue were decreased similarly to serum levels after its peak of concentration.

5) AUC of PIPC in the granulation tissue after d.i.v. injection was 1.5-2.0 fold higher than that after i.v., while AUC of CTRX showed the opposite to PIPC.

From the above results, the concentrations of granulation tissue correlates well with the serum levels, however, the increase of the dosage did not reflect AUC in the granulation tissue, and T_{1/2} was not changed. Therefore it was considered that the proper intervals of administration should be made. It was also suggested that in antibiotics with lower protein binding rate like PIPC a continuous administration would be useful and in antibiotics with higher protein binding rate like CTRX the levels of inflammatory tissue would be maintained well even on one shot i.v..