Cefbuperazone (CBPZ) の口腔領域およびその他の組織移行に関する検討

領 家 和 男・石 亀 裕 通・谷 尾 和 彦・浜 田 驍
 虎 谷 茂 昭*・阪 本 知 二*・吉 賀 浩 二*・高 田 和 彰*

Study of oral and other tissue distribution of Cefbuperazone (CBPZ)

Kazuo RYOKE・Hiromichi ISHIGAME・Kazuhiko TANIO・Takeshi HAMADA
 Shigeaki TORATANI*・Tomoji SAKAMOTO*・Koji YOSHIGA*・Kazuaki TAKADA*

Abstract: CBPZ was injected into rabbits at a dose of 40 mg/kg body weight intravenously. The degree of shift to extraoral and intraoral tissue and serum concentration were examined. Then it was investigated for the influence which the difference in week-aged of rabbits exerted upon them.

1. Cmax of intraoral tissues in adult rabbits were high in the order of the gingiva, parotid gland, buccal mucosa, tongue, submandibular salivary gland and alveolar part of the upper jaw. In infant rabbits the level was higher in the parotid gland than in the gingiva.

2. Cmax of extraoral tissue in adult rabbits were high in the order of the kidney, liver, skin, bone marrow of the femur, spleen, muscle and cortex of the femur. In infant rabbits the level was higher in the bone marrow of femur than in skin.

3. Cmax of the gingiva in both adult and infant rabbits were similar to those of skin. Cmax of alveolar part of upper jaw were about median values of bone marrow and cortex of femur bone. The values of Cmax of the tongue were several times higher than in the femoral muscle.

4. Tmax of intraoral tissues were 5-8 minutes in adult rabbits and 4-5 minutes in infant rabbits. T_{1/2} of intraoral tissue were 30-40 minutes in adult rabbits and 40 minutes in infant rabbits.

5. T_{1/2} in serum were 25.4 minutes in adult rabbits and 35.1 minutes in infant rabbits.

6. Serum concentrations in infant rabbits were low compared with adult rabbits. The concentrations of intra and extraoral tissues except in the bone marrow of the femur tended to the same results.

Key words: cefbuperazone, tissue concentration, pharmacokinetics

鳥取大学医学部歯科口腔外科学教室
 (主任: 浜田 驍教授)

* 広島大学歯学部口腔外科学第1教室
 (主任: 高田和彰教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
 Tottori University School of Medicine (Chief:
 Prof. Takeshi Hamada)

* The First Department of Oral and Maxillofacial
 Surgery Hiroshima University School of Dentistry (Chief: Prof. Kazuaki Takada)

受付日: 昭和63年3月25日

緒 言

Cefbuperazone (CBPZ, ケイペラゾン®) は、各種細菌の産生する β -lactamase に安定で、グラム陽性、グラム陰性の好気性菌および嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトラムを示す。特に *E. coli*, *Proteus*, *K. pneumoniae*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌に対して従来の Cephem 系抗生物質より抗菌力が優れた Cephamycin 系抗生物質であり、図1に示すような構造をもつ。

今回、われわれは本剤の口腔領域組織、口腔領域外組

図 1 セフprozil (CBPZ, ケイprozil) の化学構造式

表 1 CBPZ の血清および組織内濃度 (成家兎)

	濃 度 (μg/ml, μg/g)			
	15分	30分	60分	120分
血 清	163.4	103.2	32.1	9.0
歯 肉	43.3 (0.27)	20.9 (0.20)	10.7 (0.33)	3.9 (0.43)
舌	30.0 (0.18)	12.0 (0.12)	8.3 (0.26)	1.6 (0.18)
頬粘膜	30.0 (0.18)	16.7 (0.16)	7.2 (0.22)	2.1 (0.23)
上顎歯槽部	15.2 (0.09)	7.1 (0.07)	4.3 (0.13)	2.2 (0.24)
耳下腺	30.7 (0.19)	18.9 (0.18)	8.7 (0.27)	2.2 (0.24)
顎下腺	29.2 (0.18)	13.6 (0.13)	6.3 (0.20)	2.8 (0.31)
腎	301.9 (1.85)	322.8 (3.13)	81.0 (2.52)	14.7 (1.63)
肝	168.7 (1.03)	114.2 (1.11)	27.6 (0.86)	14.9 (1.66)
脾	12.7 (0.08)	10.4 (0.10)	2.7 (0.08)	2.0 (0.22)
皮 膚	36.0 (0.22)	24.6 (0.24)	12.5 (0.39)	6.1 (0.68)
筋 (大腿)	10.2 (0.06)	6.7 (0.07)	2.1 (0.07)	1.7 (0.19)
骨髓 (大腿骨)	20.0 (0.12)	9.9 (0.10)	4.9 (0.15)	2.5 (0.28)
骨皮質 (大腿骨)	5.6 (0.03)	2.4 (0.02)	1.0 (0.03)	0.5 (0.06)

n = 3 () : 各時間における対血清比.

織への移行性および血清中濃度について家兎を用いて検討した。同時に家兎の週齢の差が組織移行にどのように影響するかについても検討した。

材料および方法

1. 実験動物

実験動物は、雄性白色の6週齢、体重 1.5 kg の幼家兎と、6月齢、体重 3.0 kg に達した成家兎を各実験群に3羽ずつを使用した。

2. 薬剤投与量および投与方法

CBPZ は 40 mg/kg の割合で耳静脈より one shot で静注投与した。

3. 検体採取方法

CBPZ 投与後15分、30分、60分、120分に心臓より脱血、屠殺したのち速やかに口腔組織として歯肉、上顎歯槽部、舌、耳下腺、顎下腺、頬粘膜を、口腔領域外組織として腎、肝、筋肉（薄筋、半膜様筋）、脾、皮膚、大腿骨骨皮質、大腿骨骨髓を採取した。採取した組織に

付着した血液は軽く生理的食塩水で洗い、可及的速やかに -80℃ にて凍結し、濃度測定に供するまで保存した。

4. 濃度測定法

CBPZ の血清中濃度、組織内濃度は K. Pneumoniae ATCC10031 を検定菌としたペーパーディスク法により測定した。血清試料は 1/15 Mリン酸塩緩衝液(pH 6.0)で希釈し測定用試料とした。組織試料は秤量後、4倍量の 1/15M リン酸塩緩衝液を加えホモナイズした。その後遠心分離し、上清液を測定用試料とした。それぞれの測定用試料はマイクロピペットを用いて 0.05 ml を取り、ペーパーディスクに添加した。このディスクを菌液 1%が添加された測定用平板に静置し、37℃で18時間培養後、各阻止円の直径を測定し、標準曲線より力価を計算した。標準曲線は、100, 50, 25, 10, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39, 0.2 μg (力価)/ml の各濃度に 1/15M リン酸塩緩衝液で、希釈した標準溶液を用いて作製した。

表 2 CBPZ の血清および組織内濃度 (幼家兎)

	濃 度 (μg/ml, μg/g)			
	15分	30分	60分	120分
血 清	74.7	49.3	15.7	9.3
歯 肉	15.8 (0.21)	11.1 (0.23)	3.7 (0.24)	2.4 (0.26)
舌	12.2 (0.16)	10.5 (0.21)	2.5 (0.16)	2.3 (0.25)
頬粘膜	17.2 (0.23)	8.7 (0.18)	3.3 (0.21)	2.3 (0.25)
上顎歯槽部	9.9 (0.13)	9.0 (0.18)	1.2 (0.08)	1.6 (0.17)
耳下腺	20.5 (0.27)	18.0 (0.37)	4.5 (0.29)	3.2 (0.34)
顎下腺	11.2 (0.15)	7.3 (0.15)	3.5 (0.22)	1.7 (0.18)
腎	102.6 (1.37)	75.5 (1.53)	33.8 (2.15)	11.6 (1.25)
肝	62.7 (0.84)	40.2 (0.82)	12.0 (0.76)	6.1 (0.66)
脾	5.7 (0.08)	9.7 (0.20)	2.1 (0.13)	2.7 (0.29)
皮 膚	16.2 (0.22)	17.8 (0.36)	8.4 (0.54)	5.5 (0.59)
筋 (大腿)	4.5 (0.06)	3.4 (0.07)	1.6 (0.10)	0.6 (0.07)
骨髓 (大腿骨)	39.8 (0.53)	19.2 (0.39)	2.5 (0.16)	5.0 (0.54)
骨皮質 (大腿骨)	1.7 (0.02)	1.5 (0.03)	1.8 (0.12)	2.3 (0.25)

n = 3 () : 各時間における対血清比.

図 2 成家兎の血清および口腔領域組織内濃度 (CBPZ, 40 mg/kg, 静注)

5. 薬動学的解析

薬動学的解析は、測定された血清中濃度、各組織内濃度をもとに one compartment model を用いて行い、

図 3 幼家兎の血清および口腔領域組織内濃度 (CBPZ, 40 mg/kg, 静注)

血清は式 (1) に、各組織は式 (2) に示す薬物濃度速度式を推定して薬動学的パラメーターを算出した、

式 : (1) $C(s) = A(s)e^{-\alpha t}$

式: (2) $c(t) = A(t)(e^{-\alpha_1(t-\tau)} - e^{-\alpha_2(t-\tau)})$

また推定した薬物濃度速度式をもとに、シミュレーションカーブを描いた。

結 果

CBPZ 40 mg/kg を one shot 静注後、経時的にその血清中濃度および各組織内濃度を測定した結果については表 1, 2, 図 2, 3 に示した。

1. 口腔領域組織内濃度

a) 成家兎

15分後における組織内濃度では、歯肉 (43.3 $\mu\text{g/g}$) がもっとも高く、耳下腺 (30.7 $\mu\text{g/g}$)、舌 (30.0 $\mu\text{g/g}$)、頬粘膜 (30.0 $\mu\text{g/g}$)、顎下腺 (29.2 $\mu\text{g/g}$) はほぼ近似した値で続き、上顎骨歯槽部 (15.2 $\mu\text{g/g}$) はもっとも低値を示した。血清中濃度は 163.4 $\mu\text{g/ml}$ で上記組織内濃度の対血清比は歯肉が0.27、舌、頬粘膜、耳下腺、顎下腺は0.18~0.19、上顎骨歯槽部は0.09を示した。

30分後の15分値に対する各組織内濃度は舌、顎下腺、上顎骨歯槽部、歯肉では50%以下で、頬粘膜、耳下腺ではそれぞれ55.7%、61.6%を示した。

60分後においては、顎下腺は15分値の21.6%で最少の残存率を示し、上顎骨歯槽部や耳下腺はともに最高の28.3%を示した。

120分後における組織内濃度は歯肉の 3.9 $\mu\text{g/g}$ から舌の 1.6 $\mu\text{g/g}$ までの幅がみられ、舌の組織内濃度は15分値の5.3%に相当し残存率は最少であった。一方、上顎骨歯槽部の組織内濃度は 2.2 $\mu\text{g/g}$ であったが15分値の14.5%に相当し、口腔領域組織のなかでは最高の残存率を示した。

歯肉の組織内濃度を皮膚と比較した場合、歯肉では15分値 43.3 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 20.9 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 10.7 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 3.9 $\mu\text{g/g}$ で、皮膚では15分値 36.0 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 24.6 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 12.5 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 6.1 $\mu\text{g/g}$ で、歯肉は15分値を除き皮膚よりわずかに低値を示した。舌の組織内濃度を大腿筋と比較した場合、15分、30分、60分後の組織内濃度は皮膚のその2~4倍を示した。上顎骨歯槽部を大腿骨骨髓と比較した場合、上顎骨歯槽部では15分値 15.2 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 7.1 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 4.3 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 2.2 $\mu\text{g/g}$ で、大腿骨骨髓では15分値 20.0 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 9.9 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 4.9 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 2.5 $\mu\text{g/g}$ であり、全経過を通じて上顎骨歯槽部は大腿骨骨髓よりわずかに低値を示した。

b) 幼家兎

15分後における組織内濃度は、耳下腺 20.5 $\mu\text{g/g}$ 、頬粘膜 17.2 $\mu\text{g/g}$ 、歯肉 15.8 $\mu\text{g/g}$ 、舌 12.2 $\mu\text{g/g}$ 、顎下腺 11.2 $\mu\text{g/g}$ 、上顎骨歯槽部 9.9 $\mu\text{g/g}$ で、血清中濃度は 74.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し各組織中の対血清比は耳下腺の 0.27

から上顎骨歯槽部の0.13までであった。

30分後においては上顎骨歯槽部、耳下腺、舌の組織内濃度は15分値の80%以上の値を示したが、最も低い組織残存率を示した頬粘膜でも50.6%であった。

60分後においては、歯肉、舌、頬粘膜、耳下腺は15分値の約20%を示した。

120分後における組織内濃度は歯肉の 2.4 $\mu\text{g/g}$ から上顎骨歯槽部の 1.6 $\mu\text{g/g}$ までで、15分値に対する各組織内残存率は舌の最高18.9%から頬粘膜の最低13.4%までで各組織ともに10%台を示した。

歯肉の組織内濃度を皮膚と比較した場合、歯肉では15分値 15.8 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 11.1 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 3.7 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 2.4 $\mu\text{g/g}$ で、皮膚では15分値 16.2 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 17.8 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 8.4 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 5.5 $\mu\text{g/g}$ で歯肉は全経過を通じ皮膚より軽度低値を示した。舌の組織内濃度を大腿筋と比較した場合、舌では15分値 12.2 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 10.5 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 2.5 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 2.3 $\mu\text{g/g}$ で、大腿筋では15分値 4.5 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 3.4 $\mu\text{g/g}$ 、60分値、1.6 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 0.6 $\mu\text{g/g}$ で舌は大腿筋の2~3倍の組織内濃度を示した。上顎骨歯槽部を大腿骨骨髓と比較した場合、上顎骨歯槽部では15分値 9.9 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 9.0 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 1.2 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 1.6 $\mu\text{g/g}$ で、大腿骨骨髓では15分値 39.8 $\mu\text{g/g}$ 、30分値 19.2 $\mu\text{g/g}$ 、60分値 2.5 $\mu\text{g/g}$ 、120分値 5.0 $\mu\text{g/g}$ で上顎骨歯槽部は大腿骨骨髓の1/4から1/2の値を示した。

2. 口腔領域外組織内濃度

a) 成家兎

15分後における組織内濃度は腎 301.9 $\mu\text{g/g}$ 、肝 168.7 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚 36.0 $\mu\text{g/g}$ 、大腿骨骨髓 20.0 $\mu\text{g/g}$ 、脾 12.7 $\mu\text{g/g}$ 、大腿筋 10.2 $\mu\text{g/g}$ 、大腿骨骨皮質 5.6 $\mu\text{g/g}$ であった。30分後においても腎、肝、皮膚の順で組織内濃度は高く、それぞれ 322.8 $\mu\text{g/g}$ 、114.2 $\mu\text{g/g}$ 、24.6 $\mu\text{g/g}$ であったが肝、腎の組織内濃度の15分値と30分値は同時間における血清中濃度よりも高値を示した。また30分値において、腎は15分値の106.9%と増加しており肝や皮膚においても15分値の約70%を占めていた。60分値において組織内濃度は腎、肝、皮膚、大腿骨骨髓、脾、大腿筋、大腿骨骨皮質の順で15分値に対する組織内残存率は35%から16%までであった。120分値においては腎や肝は約 15 $\mu\text{g/g}$ で高値を示したが、脾、皮膚、大腿筋、大腿骨骨髓においても15分値に対する組織内残存率は16.9%から12.5%と比較的高値を示した。

b) 幼家兎

15分後の組織内濃度は腎 102.6 $\mu\text{g/g}$ 、肝 62.7 $\mu\text{g/g}$ 、大腿骨骨髓 39.8 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚 16.2 $\mu\text{g/g}$ 、脾 5.7 $\mu\text{g/g}$ 、大腿筋 4.5 $\mu\text{g/g}$ 、大腿骨骨皮質 1.7 $\mu\text{g/g}$ で、大腿骨骨髓を除き成家兎の1/2から1/3の値を示した。30分後においても組織内濃度は15分値と同様の組織内濃度順位を示したが、60分後と120分後においては大腿骨骨髓より

表 3 薬動学的パラメーター (成家兎)

組 織 名	T1/2 (分)	Tmax (分)	Cmax (μg/ml or g)	AUC(μg・hr/ml or g)
血 清	25.4			118.554
歯 肉	32.1	5.0	40.817	35.194
舌	26.8	4.6	30.701	22.206
頬粘膜	28.1	5.1	31.741	24.320
上顎歯槽部	41.5	5.9	12.934	13.618
耳下腺	28.0	7.9	33.411	23.978
顎下腺	33.2	8.3	24.322	21.261
腎	20.7	17.6	403.808	229.110
肝	29.6	3.5	178.265	137.744
脾	37.9	3.9	13.253	12.876
皮 膚	41.9	4.9	37.001	40.342
筋 (大腿)	41.1	3.7	9.463	9.936
骨髓 (大腿骨)	37.6	4.8	17.719	17.486
骨皮質 (大腿骨)	32.5	4.5	4.788	3.999

表 4 薬動学的パラメーター (幼家兎)

組 織 名	T1/2 (分)	Tmax (分)	Cmax (μg/ml or g)	AUC(μg・hr/ml or g)
血 清	35.1			67.899
歯 肉	38.5	4.0	15.828	15.693
舌	41.4	4.7	12.118	13.038
頬粘膜	38.4	4.7	14.375	14.474
上顎歯槽部	36.9	4.3	9.409	9.042
耳下腺	37.1	5.2	21.559	21.221
顎下腺	39.6	4.5	11.402	11.732
腎	33.2	4.2	121.201	105.204
肝	33.1	3.8	64.845	52.684
脾	59.8	18.1	6.849	10.425
皮 膚	56.8	17.6	17.478	25.503
筋 (大腿)	35.9	4.4	5.207	4.896
骨髓 (大腿骨)	36.3	3.9	26.394	24.729
骨皮質 (大腿骨)	-196.9	8.4	1.519	-7.123

も皮膚の組織内濃度が高かった。幼家兎の血清中濃度は成家兎の約 1/2 で各組織濃度も同様に低値を示したが、対血清比に関し肝、腎では成家兎の方が脾、皮膚、大腿筋、大腿骨骨髓、大腿骨骨皮質では幼家兎の方がわずかに高値を示した。大腿骨骨髓において幼家兎では15分値 39.8 μg/g、30分値 19.2 μg/g、60分値 2.5 μg/g、120分値 5.0 μg/g で、成家兎では15分値 20.0 μg/g、30分値 9.9 μg/g、60分値 4.9 μg/g、120分値 2.5 μg/g で60分値を除き幼家兎の方が成家兎の 2 倍の組織内濃度を示した。

3. 薬動学的解析
実測値をもとに薬動学的解析を行い、算出された薬

動学的パラメーターを表 3、4 に示した。また推定した薬物濃度速度式をもとに、歯肉、舌、上顎歯槽部、血清の simulation curve を図 4、5 に示した。
成家兎の口腔領域組織の Cmax は歯肉 40.8 μg/g、耳下腺 33.4 μg/g、頬粘膜 31.7 μg/g、舌 30.7 μg/g、顎下腺 24.3 μg/g、上顎歯槽部 12.9 μg/g であったが、幼家兎では耳下腺 21.6 μg/g、歯肉 15.8 μg/g、頬粘膜 14.4 μg/g、舌 12.1 μg/g、顎下腺 11.4 μg/g、上顎歯槽部 9.4 μg/g で、成家兎においては歯肉が、幼家兎においては耳下腺が最高値を示した。歯肉と耳下腺を除いた組織では成家兎、幼家兎の両者ともに頬粘膜、舌、顎下腺、上顎歯槽部の順であった。上顎歯槽部

図4 組織内濃度 (simulation curve)—成家兎

図5 組織内濃度 (simulation curve)—幼家兎

や耳下腺の C_{max} は幼家兎は成家兎の60%から70%, 歯肉, 舌, 頬粘膜, 顎下腺, 肝, 皮膚は40%前後を示し, 幼家兎では成家兎に比べ低値を示した。しかし口腔領域および口腔領域外組織の両群において, 大腿骨骨髓のみが幼家兎では成家兎の1.5倍の高値を示した。なお, 成家兎, 幼家兎ともに歯肉は皮膚とほぼ近似した値を, 上顎歯槽部は大腿骨骨髓と大腿骨皮質のほぼ中間値を, 舌は大腿筋よりも数倍高値を示した。

口腔領域組織の T_{max} に関しては, 幼家兎では歯肉の4.0分から耳下腺の5.2分, 成家兎では舌の4.6分から顎下腺の8.3分で, 幼家兎は成家兎に比べわずかに早期に最高の組織内濃度が得られた。また肝においては幼家兎, 成家兎ともに3.5分という早期に T_{max} がみられた。 $T_{1/2}$ に関してみると血清では成家兎が25.4分, 幼家兎は35.1分であったが, 口腔領域組織において幼家兎では上顎歯槽部の36.9分から舌の41.4分までで, 成家兎では舌の26.8分から上顎歯槽部の41.5分であった。成家兎では幼家兎に比べ舌, 耳下腺, 頬粘膜に比較的早い半減期が観察された。

成家兎における AUC は歯肉 $35.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 頬粘膜 $24.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 耳下腺 $24.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 舌 $22.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 顎下腺 $21.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 上顎歯槽部 $13.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ で, 幼家兎では耳下腺 $21.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 歯肉 $15.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 頬粘膜 $14.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 舌 $13.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 顎下腺 $11.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 上顎歯槽部 $9.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ で上顎歯槽部は成家兎, 幼家兎ともに最低値を示したが, 各組織ともに幼家兎よりも成家兎に高値を示した。しかし大腿骨骨髓では成家兎で $17.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$, 幼家兎で $24.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ と幼家兎に高値を示した。

考 察

成家兎における CBPZ の口腔領域の組織移行に関し, 15分後の実測値では歯肉が舌, 頬粘膜, 耳下腺, 顎下腺組織よりも良好であったのに対し, 上顎歯槽部はこれらの中ではもっとも低値を示した。山田の報告では¹⁾ 家兎に CBPZ 33 mg/kg を2時間かけての点滴静注ではあるが点滴終了時のピーク値において耳下腺, 歯肉, 顎下腺, 舌の順で耳下腺が比較的高値を示したものの, 歯肉と舌を比較した場合は, 歯肉の方が組織移行がよく, われわれの報告とも一致した。さらに CMZ, CPZ を家兎に投与した磯部ら²⁾, 中尾ら³⁾ も歯肉は舌より組織移行性のよいことを報告している。またわれわれの報告の成家兎血清中の CBPZ 濃度は15分値で $163.4 \mu\text{g/ml}$, 120分後においても $9.0 \mu\text{g/ml}$ と比較的高値を示し, 血清中濃度がピーク時の耳下腺, 歯肉, 顎下腺, 舌の対血清比についてみると, 山田の報告¹⁾ では0.18から0.34(2時間点滴静注の1時間値)で, 同組織におけるわれわれの報告でも0.18から0.27 (one shot 静注15分値) とほぼ類似した結果を示し, 血清中濃度の持続性もよく, 口腔軟組織への移行も良好であることが再確認された。さらに CBPZ の組織濃度のもっとも低かった上顎歯槽部においても120分値は $2.2 \mu\text{g/g}$, 対血清比0.24で, 他の口腔組織と比べても比較的良好な組織内濃度を保持し, 安定した持続時間を有していることが確認された。上顎歯槽部は骨髄質と緻密質よりなっているが, 緻密質は圧倒的に少なくほとんど骨髄質よりなっていることから, 大腿骨を骨髄質と緻密質に分けてそれらの組織移行性を比較した。その結果, 上顎歯槽部は大腿骨皮質と比べ数

倍も組織移行性は良かったが、大腿骨髄と比べると全経過を通じてわずかに組織移行性は劣っているにすぎないことが証明された。抗生物質の体内動態は動物の間に著しい種差があり⁴⁾一概にはいえないが、ヒトにおけるCBPZの顎骨内濃度の報告⁵⁾では、90分後においても対血清比で0.16で、家兎でもヒトと比較的類似した傾向が得られたものと思われた。歯肉の組織内濃度は口腔領域外では皮膚とをもって近似した値を示したが、両者を比較した場合30分から120分後においてわずかに皮膚が高値を示し、歯肉は皮膚よりも組織移行性が軽度ながら劣ることが示唆された。舌の組織内濃度は大腿筋と比べて2～4倍を示し、舌組織中の脈管系の豊富さを反映したものと考えられた。

幼家兎におけるCBPZの血清中濃度は15分値が74.7 $\mu\text{g/ml}$ 、30分値が49.3 $\mu\text{g/ml}$ 、60分値が15.7 $\mu\text{g/ml}$ 、120分値が9.3 $\mu\text{g/ml}$ でそれぞれ成家兎の45.7%、47.8%、48.9%、103.3%で、120分値を除き幼家兎においては全経過を通じ成家兎の約50%の血清中濃度であった。この週齢差による血清中濃度の違いは、一般に血清蛋白結合や組織間質液量の違いによるものなどがいわれており⁶⁾、本報告でも同様にこれらの因子が関係しているものと思われた。15分後の口腔内組織濃度に関しては、耳下腺、頬粘膜、歯肉、舌、顎下腺、上顎骨歯槽部の順で成家兎とはその順序が異なっているが、その濃度は9.9 $\mu\text{g/g}$ から20.5 $\mu\text{g/g}$ で、成家兎の15.2 $\mu\text{g/g}$ から43.3 $\mu\text{g/g}$ の約1/2を示した。しかしながら対血清比は0.13から0.27で成家兎の0.09から0.27とほぼ類似した値を示した。このように口腔組織内濃度は血清中濃度と強い関連がみられたが、血中から組織への移行は成家兎と同様に良好であったことを示したといえる。また幼家兎においても成家兎とまったく同様に、歯肉は舌よりもその組織移行性は良好であった。30分後の15分値に対する口腔領域組織内残存率は50.6%から87.8%で、成家兎の40.0%から61.6%に比べ高く、幼家兎では30分後においても成家兎に比べ良好な組織移行が持続してみられた。120分後においても組織内濃度は上顎骨歯槽部の1.6 $\mu\text{g/g}$ から耳下腺の3.2 $\mu\text{g/g}$ で成家兎とほぼ同等の値を示し、15分値に対する組織内残存率も13.4%から18.9%と成家兎よりも全般的に高値を示した。以上の結果から幼家兎においては、血清中濃度は明らかに成家兎に比べ低値を示し、それに伴い組織内濃度も低値を示したと考えられたが、血清中濃度および組織内濃度の持続性は成家兎と同等またはそれ以上に良好で、口腔軟組織への移行は硬組織に比し特に良好であることが認められた。歯肉と皮膚とを比較した場合、成家兎と同様に皮膚の方がわずかに組織移行は良好で、舌と大腿筋に関しても成家兎と同様に舌の方が数倍も組織移行性が良好であった。

成家兎の口腔領域外の組織内濃度に関し、腎、肝は15分、30分、120分値においては血清中濃度よりも高値を

示した。さらに腎においては30分値の方が15分値よりも高値を示し、15分、30分、60分値では肝の約2～3倍を示し、腎への移行性が良好であったが、山田¹⁾も同様の報告を行い、CBPZの排泄が主として腎であることを裏付けたものと思われた。また同じCephem系であるCPZ(中尾、山田)の家兎への投与においても同様に、腎は肝よりも組織移行が良好であったとの報告^{3,7)}がなされている。

幼家兎では成家兎と比べ血清中濃度が約1/2と低く、それに伴い口腔領域外の組織内濃度も低いが、腎、肝を除き幼家兎では対血清比は成家兎と同等もしくはそれ以上を示し、組織移行性が良好であることが示された。特に大腿骨髄ではその組織内濃度は成家兎に比べて約2倍で、発育増進の盛んな時期の造血器官や血管成分に富む臓器では組織への移行性が良好であることが示唆されたものと思われる。

CBPZを薬動力学的パラメーターの観点よりみた場合、血清中のT_{1/2}は成家兎では25.4分であったがLMOX、CEZの報告では⁸⁾それぞれ53分、45分で、成家兎血清中のCBPZのT_{1/2}はLMOXやCEZと比べ短いようであった。一方、幼家兎の血清中のT_{1/2}は35.1分で、成家兎と比べわずかに遷延の傾向がみられたが、藤井ら⁹⁾は新生児や未熟児にLMOXを投与した場合において、T_{1/2}は生後日数が経過するにつれて短縮したと報告しており、家兎においても同様の傾向があるものと思われた。

T_{max}に関し口腔領域組織では成家兎で5～8分、幼家兎で4～5分で、T_{1/2}はそれぞれ30～40分と40分前後であったが、肝のT_{max}は幼家兎、成家兎ともに4分以内で、口腔領域組織、口腔領域外組織のなかでも最も組織移行時間は短かった。

C_{max}とAUCに関し、大腿骨髄のみが成家兎よりも幼家兎に高値を示したことより、幼家兎の大腿骨髄は他の組織に比べ特にCBPZの組織移行が良好であることが示唆された。

結 語

CBPZ(40 mg/kg)を家兎にone shot 静注し、口腔領域組織、口腔領域外組織への移行性および血清中濃度について検討した。その際家兎の週齢の違いによる影響についても検討した。

1. 口腔領域組織のC_{max}は成家兎では歯肉、耳下腺、頬粘膜、舌、顎下腺、上顎骨歯槽部の順で、幼家兎では歯肉よりも耳下腺が高値を示した。

2. 口腔領域外組織のC_{max}は成家兎で腎、肝、皮膚、大腿骨髄、脾、大腿筋、大腿骨骨皮質の順で、幼家兎では皮膚よりも大腿骨髄が高値を示した。

3. 成家兎、幼家兎ともに歯肉のC_{max}は皮膚とほぼ

近似した値を，上顎骨齒槽部は大腿骨骨髓と大腿骨骨皮質のほぼ中間位を，舌は大腿筋よりも数倍高値を示した。

4. 口腔領域組織中の T_{max} は成家兎で5～8分，幼家兎で4～5分で， $T_{1/2}$ はそれぞれ30～40分と40分であった。

5. 血清中の $T_{1/2}$ は成家兎が25.4分，幼家兎が35.1分であった。

6. 幼家兎の血清中濃度は成家兎に比べ低値を示したが，大腿骨骨髓を除いた口腔領域外組織内濃度および口腔領域組織内濃度も同様の傾向を示した。

引用文献

- 1) 山田善雄，佐々木次郎，他：T-1982の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 30: 961-968 1982.
- 2) 磯部博行，豊浦友也，他：Cefmetazoleの口腔外科領域への応用。Jpn J Antibiot 36: 22-30 1983.
- 3) 中尾 薫，村岡真理子，他：口腔外科領域にお

ける Cefoperazone (T-1551) の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28: 935-946 1980.

- 4) 進藤英世，河合賢司，他：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: 99-114 1978.
- 5) 森鼻健史，田口雅史，他：口腔外科領域における T-1982 の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 30: 969-980 1982.
- 6) Terasaki, T., Imaeda, N., et al.: Age-related changes in distribution volume of β -lactam antibiotics. J Pharmacobiodyn 8: 148 1985.
- 7) 山田善雄，伊藤智博，他：Cefoperazone (T-1551) の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 28: 917-927 1980.
- 8) 吉田 正，木村靖雄，他：Oxacephem系抗生物質 6059-S の各種動物における体内動態。Chemotherapy 28: 194-206 1980.
- 9) 藤井良知，柱新太郎，他：新生児，未熟児における Latamoxef の薬動学的並びに臨床的検討。Jpn J Antibiot 37: 973-990 1984.