

【原著・基礎】

Cefazolinの感染性滲出液中移行に関する基礎的検討

—Bolus静注と点滴静注の比較—

戸 枝 弘 之

帝京大学医学部外科*

(平成15年5月15日受付・平成15年6月24日受理)

Escherichia coli ATCC 25922によるラット皮下感染モデルを用い、cefazolin (CEZ)を10 mg/kgあるいは20 mg/kg投与した後の滲出液中の細菌を定量培養し、bolus静注投与(IV)と点滴静注投与(DIV)における抗菌効果を比較検討した。また血中、滲出液中のCEZ濃度を経時的に測定し、薬物動態について検討した。10 mg/kg投与群と20 mg/kg投与群ともIV群は1時間および2時間DIV群に比べ有意に強い抗菌効果を示した。また10 mg/kgIV群は投与量が半分であるにもかかわらず、20 mg/kg DIV群よりも強い効果を示した。血中における最高薬剤濃度(C_{max})はIV群がDIV群に比べ1.3~3.8倍高値であった。しかし、DIV群の血中消失半減期($T_{1/2}$)はIV群より0.6~2.1時間長いため、試験菌の最小発育阻止濃度(MIC; $2 \mu\text{g}/\text{mL}$)以上の濃度を維持した時間(time above MIC)はDIV群の方がIV群より好成績であった(10 mg/kg投与ではIV群; 2.8時間, 1時間DIV群; 3.7時間, 2時間DIV群; 4.4時間, 20 mg/kg投与ではIV群; 2.9時間, 1時間DIV群; 5.9時間, 2時間DIV群; 4.6時間)。滲出液中におけるCEZの C_{max} は血中の1/10~1/20と低値であったが、 $T_{1/2}$ は血中より0.8~2.0時間長かった。滲出液中におけるCEZのtime above MICは血中に比べて短く、血中とは逆にIV群の方がDIV群より好成績であった(10 mg/kg投与ではIV群; 1.4時間, 1時間DIV群; 0.1時間, 2時間DIV群; 0時間, 20 mg/kg投与ではIV群; 2.7時間, 1時間DIV群; 1.8時間, 2時間DIV; 0時間)。CEZのように蛋白結合率の高い薬剤に関しては、高い血中濃度が得られるbolus静注投与が薬剤の組織移行を良好にし、強い抗菌効果につながると考えられた。

Key words: 皮下感染モデル, 組織移行, 抗菌薬, bolus静注, 点滴静注

β -ラクタム系薬は細菌の細胞壁の合成阻害を作用点とするため治療係数が高く、今日の抗菌化学療法の中心的役割を果たしている。

β -ラクタム系薬は殺菌的に作用するものの、グラム陰性桿菌に対してpostantibiotic effect (PAE)を示さず、グラム陽性球菌に対するPAEもわずかであり、その抗菌作用は薬剤濃度の高さではなく、細菌の最小発育阻止濃度(MIC)以上の薬剤濃度を維持した時間(time above MIC)に依存するとされている¹⁾。このため、 β -ラクタム系薬の投与方法としては、血中でMIC以上の薬剤濃度を長時間にわたって維持できる点滴静注法がこれまで奨用されてきた^{2~4)}。しかし、感染の場である組織や体液中における薬物動態が血中におけるそれと平行するとは限らない。花谷らはセフェム系薬の術後創内滲出液および胆汁中への移行を臨床的に検討し、bolus静注投与時の移行成績が点滴静注投与時のそれに比べ良好であったと報告している^{5~8)}。もしそれが事実であるとすれば、bolus静注投与方法の評価を見直す必要があると思われる。そこで、本研究では代表的なセフェム系薬であるcefazolin (CEZ)を被検薬とし、ラットの皮下感染モデルを

用い、薬剤の投与方法による抗菌効果と薬剤の移行成績を比較検討した。

I. 材料と方法

1. 動物

三協ラボサービス(株)より体重200 g前後のウイスター系雄性ラット6週齢を購入し、当大学の中央動物施設にて固形飼料(Co-60で滅菌)と滅菌水を用い、1週間予備飼育の後実験に供した。

2. 菌株

菌株は*Escherichia coli* ATCC 25922を用いた。トリプトソイ寒天平板上で予備培養した細菌を 3×10^8 colony forming units (CFU)/mLとなるように生食中に懸濁し、それをトリプトソイブイヨン培地で10倍希釈し実験に使用した(最終濃度: 3×10^7 CFU/mL)。

3. 薬剤

抗菌薬はcefazolin (CEZ, 藤沢薬品工業(株), 市販薬剤)を使用した。

4. Carboxymethyl cellulose (CMC)細菌懸濁液の作成

*東京都板橋区加賀2-11-1

第一化学薬品(株)より供与された CMC 1.5 g を生食 100 mL に溶解し、オートクレーブで滅菌した。こうして作成した 1.5% CMC 溶液を 37°C に保温して流動性を高めておき、このなかに 1/10 量の細菌懸濁液を添加し、よく混和した(CMC 細菌懸濁液: 3×10^6 CFU/mL)。

5. CMC 皮下感染ポーチの作成

CMC 皮下感染ポーチの作成は石川らの方法にしたがい行った^{9,10}。エーテル麻酔下にラット後頸部の皮毛を電気バリカンで剃毛した。この部位の皮下に 23 G の注射針で 5 mL の空気を注入し、半球状のポーチを作成した。翌日、エーテル麻酔下に上記の CMC 細菌懸濁液を皮下ポーチ内に 3 mL 注入した。

6. 治療実験

1 群を 10~15 匹ずつとし、皮下ポーチ内に CMC 細菌懸濁液を注入した 1 時間後より治療実験を開始した。フローセン吸入麻酔下に、尾静脈から CEZ を bolus 静注(以下 IV と略す)あるいは点滴静注(以下 DIV と略す)により投与した。DIV 群ではシリンジポンプ(テルモ(株))を用い、1 時間および 2 時間かけて CEZ を投与した。CEZ の投与量は 10 mg/kg および 20 mg/kg とし、ラットへの注射量が 1 mL/200 g となるように生食で溶解希釈した。

7. ポーチ内滲出液と血液の採取

CEZ 投与開始後、経時的にラットの心臓よりヘパリン加採血を行い、同時にポーチ内滲出液を採取した。検体採取後、ラットを麻酔死させた。

8. ポーチ内生菌数の測定

採取したポーチ内滲出液 0.5 mL をトリプトソイブイオンで適宜希釈し、トリプトソイ寒天平板に 0.1 mL 塗

布した。これを一晚培養して生じたコロニー数から滲出液中細菌数を算出した。

9. CEZ 濃度の測定

残りのポーチ内滲出液を 3,000 cpm で 10 分間遠沈して上清を採取し、血漿とともに測定時まで -80°C で凍結保存した。CEZ の濃度は bioassay 法(ペーパーディスク法)により測定した。Bioassay の検定菌としては *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた。検量線作成時の薬剤の希釈液としては、血漿中濃度測定時には健常ラット血漿を、滲出液中濃度測定時には 1/10 M リン酸緩衝液を使用した。

10. 最小発育阻止濃度(MIC)測定

トリプトソイブイオンで 1×10^6 CFU/mL となるように菌液を希釈調整した。このなかに、最終濃度が 0.25~16 μ g/mL となるように CEZ を添加して培養し、1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後の菌数を測定した。

11. 統計学的検定

統計学的検定には Steel-Dwass の多重比較法を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 結 果

1. ポーチ内滲出液中の細菌数の推移

対照群は注入後 2 時間で一時的に菌数の減少を認めしたが、その後は対数増殖を示し、24 時間後には 10^{10} CFU/mL 以上に達した(Fig. 1)。なお、対照群ラットの皮下感染ポーチは 3~7 日間で自潰し、内容物がドレナージされ自然治癒した。

CEZ 10 mg/kg 投与群のうち、IV 群は 4 時間後に 2.8×10^4 CFU/mL と菌数が減少し、その後も徐々に菌数の減少を認めた。これに対し、DIV 群は 4 時間後までは

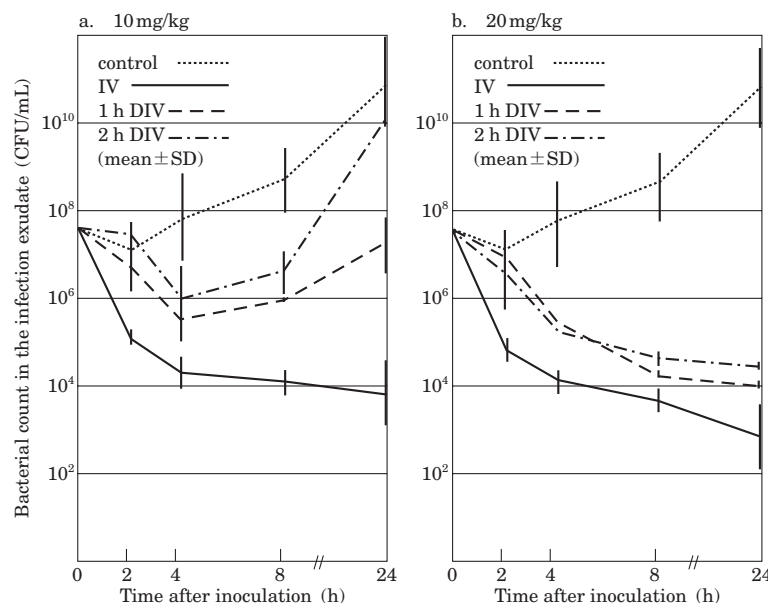


Fig. 1. Effect of cefazolin on bacterial count in infection exudate.

IV: bolus intravenous injection, 1 h DIV: drip infusion for 1 hour, 2 h DIV: drip infusion for 2 hours.

Table 1. Statistical difference in the bacterial counts for the treatment groups

a) 10 mg/kg				
	2 h	4 h	8 h	24 h
10 mg IV vs 10 mg 1 h DIV	p=0.002	p=0.041	p=0.002	N. S.
10 mg IV vs 10 mg 2 h DIV	p=0.019	p=0.019	p=0.018	p=0.019
10 mg 1 h DIV vs 10 mg 2 h DIV	p=0.032	N. S.	N. S.	p=0.013
b) 20 mg/kg				
	2 h	4 h	8 h	24 h
20 mg IV vs 20 mg 1 h DIV	p=0.001	p=0.001	p=0.004	p=0.009
20 mg IV vs 20 mg 2 h DIV	p=0.019	p=0.018	p=0.018	N. S.
20 mg 1 h DIV vs 20 mg 2 h DIV	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
c) 10 mg/kg vs 20 mg/kg				
	2 h	4 h	8 h	24 h
10 mg IV vs 20 mg 1 h DIV	p=0.001	p=0.001	N. S.	N. S.
10 mg IV vs 20 mg 2 h DIV	p=0.019	p=0.019	N. S.	N. S.

菌数の減少を認めたが、その後は増加に転じ、24時間後には1時間DIV群は 2.3×10^7 CFU/mL、2時間DIV群は 1.1×10^{10} CFU/mLに達した(Fig. 1 a)。CEZ 20mg/kg投与群では、IV群、DIV群ともに経時的に菌数が減少し、24時間後にはIV群は 8.4×10^2 CFU/mL、DIV群は $1 \sim 3 \times 10^4$ CFU/mLに達した(Fig. 1 b)。

10 mg/kg治療群間で細菌数を比較すると、IV群はDIV群に比べ、ほぼ全時点で有意に低値を示した。20 mg/kg治療群間の比較でも、IV群の菌数はDIV群に比べ有意に減少していたが、1時間DIV群と2時間DIV群の間には有意差を認めなかった(Table 1 a, b)。

10 mg/kg IV群の菌数は20 mg/kg 1時間DIV群や20 mg/kg 2時間DIV群のそれに比べ、2時間および4時間の時点で有意に低値を示した(Table 1 c)。

2. MIC測定

E. coli ATCC 25922に対するCEZの*in vitro*の抗菌活性をFig. 2に示した。これより試験菌株に対するCEZのMICは $2 \mu\text{g/mL}$ と判定された。CEZは1MICまでは濃度の増加により抗菌活性の増加を認めたが、それ以上濃度を高めても抗菌効果の増強は認められなかった。

3. CEZの血漿中濃度

CEZの血漿中濃度の推移をFig. 3に、薬動学的パラメーターをTable 2に示した。CEZの投与開始後、IV群は5分、1時間DIV群は30分、2時間DIV群は2時間でそれぞれ最高濃度(C_{\max})に達した。 C_{\max} はIV群、1時間DIV群、2時間DIV群の順に低くなり、3者の比は、10 mg/kgでは $1 : 0.8 : 0.6$ 、20 mg/kgでは $1 : 0.4 : 0.3$ であった。逆に、ピーク以降のCEZの血中半減期($T_{1/2}$)はIV群、1時間DIV群、2時間DIV群の順に長くなり、3者の比は、10 mg/kgでは $1 : 1.4 : 2.1$ 、20 mg/kgでは $1 : 1.9 : 2.6$ であった。投与開始後

8時間までの濃度曲線下面積(AUC)はIV群、1時間DIV群、2時間DIV群の順に大きくなり、3者の比は、10 mg/kgでは $1 : 1.5 : 1.9$ 、20 mg/kgでは $1 : 1.1 : 1.6$ であった。試験菌株のMIC以上の濃度を維持した時間(time above MIC)はIV群、1時間DIV群、2時間DIV群の順に長くなり、3者の比は10 mg/kgでは $1 : 1.3 : 1.6$ 、20 mg/kgでは $1 : 2.0 : 1.6$ であった。

4. CEZの滲出液中濃度

CEZの滲出液中濃度の推移をFig. 4に、薬動学的パラメーターをTable 3に示した。CEZの投与開始後 C_{\max} に達するまでの時間は血漿中のそれに比べ遅れ、IV群は30分、1時間DIV群は2時間、2時間DIV群は4時間を要した。滲出液中の C_{\max} は血漿中のそれに比べ1/

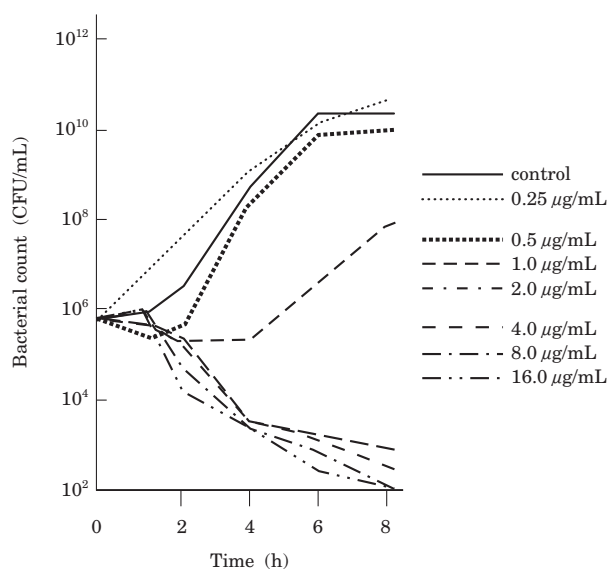


Fig. 2. Effect of cefazolin on *Escherichia coli* ATCC 25922 *in vitro*.

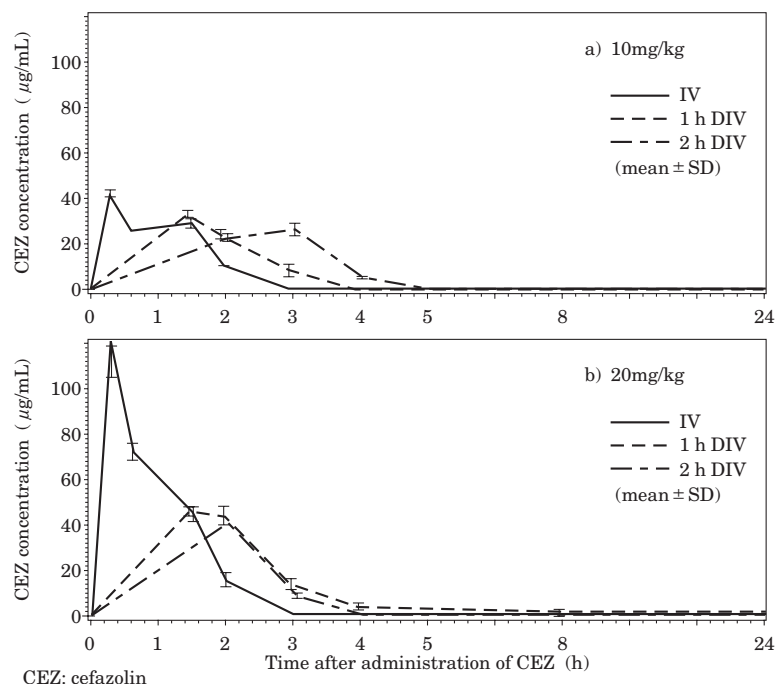


Fig. 3. Concentration of cefazolin in serum.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of cefazolin in serum

Dose	Method	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	Time above MIC (h)
10 mg/kg	IV	42.0	1.6	29.2	2.8
	DIV (1 h)	32.9	2.2	42.8	3.7
	DIV (2 h)	26.4	3.4	54.1	4.4
20 mg/kg	IV	115.9	1.3	61.4	2.9
	DIV (1 h)	45.4	2.5	72.1	5.9
	DIV (2 h)	36.1	3.4	85.0	4.6

C_{max}: maximum concentration, T_{1/2}: half-life, AUC: area under curve, MIC: minimum inhibitory concentration

10~1/20と低値にとどまった。IV群, 1時間DIV群, 2時間DIV群の滲出液中におけるC_{max}の比は, 10 mg/kgでは1:0.6:0.3, 20 mg/kgでは1:0.5:0.3であった。滲出液中におけるT_{1/2}は血漿中と同様, IV群, 1時間DIV群, 2時間DIV群の順に長くなり, 3者の比は10 mg/kgでは1:1.8:2.3, 20 mg/kgでは1:1.7:2.0であった。投与開始後8時間までのAUCは血漿中とは逆に, IV群, 1時間DIV群, 2時間DIV群の順に小さくなり, 3者の比は10 mg/kgでは1:0.6:0.4, 20 mg/kgでは1:0.8:0.5であった。IV群のうち, 10 mg/kg投与群では1.4時間, 20 mg/kg投与群では2.7時間にわたりMIC以上の濃度を維持していたが, 1時間DIV群ではそれが0.1時間, 1.8時間と短かった。2時間DIV群はMICに到達できなかったが, 20 mg/kg 2時間DIV群では1/2 MIC (1 µg/mL) 以上の濃度を2.8時間にわたり維持していた。

III. 考 察

抗菌薬が短時間細菌と接触した後に持続する増殖抑制効果を postantibiotic effect (PAE) という。ペニシリン研究の早期から観察されていた現象であり, PakerらはペニシリンGを短時間接触させた後, 一定時間再増殖が起こらないことを示し³⁰, Eagleらにより生体内外でのペニシリンに対するPAEが確認されている^{2,31}。PAEはほとんどの抗菌薬に存在する現象であるが, その有無や長さは抗菌薬と細菌の組み合わせにより異なる^{1,11,12,32}。グラム陽性菌に対してはすべての抗菌薬に, グラム陰性菌に対してはアミノグリコシド系薬, ニューキノロン系薬に認められているが, 通常β-ラクタム系薬にはグラム陰性桿菌に対するPAEは認められないが *Pseudomonas aeruginosa* には, カルバペネム系薬に認められている現象である^{13,14,33}。このようにβ-ラクタム系薬はグラム陰性菌に対しPAEがない。アミノグリコシド系薬は, 濃度の上昇に伴い, 用量依存性の抗菌活性の増加が認められるため, 濃度依存性の薬剤といえるが, β-ラクタム系薬は1 MICまでは濃度の増加により効果を増すが, これ以上の濃度では抗菌活性にあまり変化がなく, vancomycin, clindamycin, マクロライド系薬と同様に, 時間依存性の薬剤といえる³⁴⁻³⁷。それゆえMIC以上の血中濃度を長時間維持することが重要とされ, β-ラクタム系薬の至適投与法は, 持続投与または頻回投与が有効と考えられる¹⁻⁴。抗菌薬の投与間隔は有効血中濃度維持時間とPAEを加えた範囲内で行うことがもっとも効果的であるとしたEagleの理論は現在も有用である¹⁵。

われわれが臨床的に扱う感染症は, 菌血症などの全身

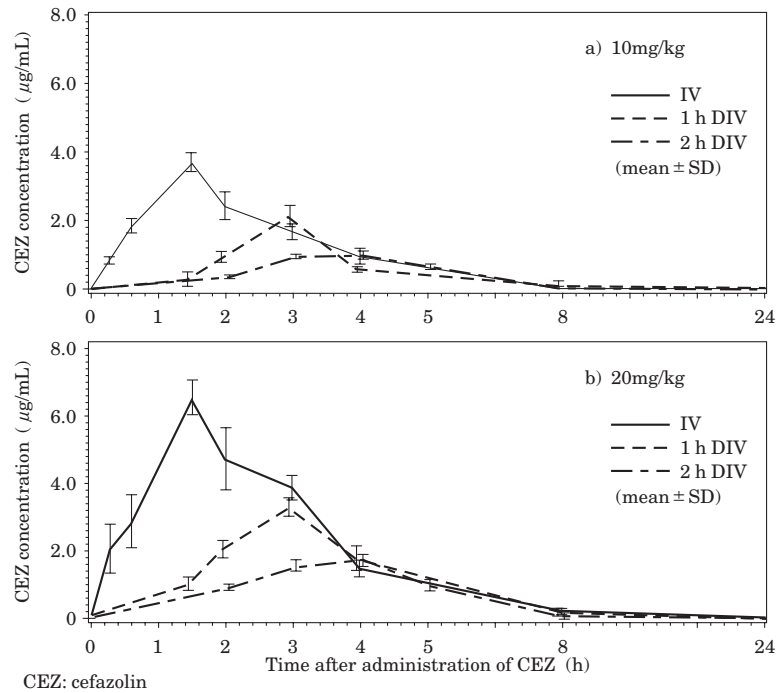


Fig. 4. Concentration of cefazolin in infection exudate.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefazolin in infection exudate

Dose	Method	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	Time above MIC (h)
10 mg/kg	IV	3.7	2.4	8.4	1.4
	DIV (1 h)	2.1	4.2	5.2	0.1
	DIV (2 h)	1.0	5.4	3.4	0
20 mg/kg	IV	6.4	2.5	14.7	2.7
	DIV (1 h)	3.2	4.2	11.4	1.8
	DIV (2 h)	1.7	4.9	6.8	0

C_{max}: maximum concentration, T_{1/2}: half-life, AUC: area under curve, MIC: minimum inhibitory concentration

感染に限らず、局所の蜂窩織炎や膿瘍などがある。これらの感染の治療に用いる抗菌薬の投与方法は、血中における薬物動態の検討や、現在広く利用されている Eagleらの理論からも起炎菌の MIC を考慮し、これより高い血中濃度を長い時間維持できる点滴静注法が推奨されている。しかし、菌血症のような全身感染においては血中が感染の主たる場であり、血中の薬剤濃度をより長時間にわたり MIC 以上に維持するかが重要であるが、感染の主たる場が局所の組織にある場合、いかに感染組織へ薬剤を移行させるかが重要となるはずである。

β -ラクタム系薬の組織への移行は、脂溶性が低いいため、主として毛細血管の内皮細胞間の間隙を通して組織へ拡散移行する。多くの組織は孔の開いた毛細血管を有しており、分子量が 1,000 以下の物質であれば脂溶性に関係なく容易に血管外に出ることができる。この際、血中タンパクと結合した部分は capillary pore を通過で

きず血管内にとどまることから、薬剤のタンパク結合率が組織移行に大きく関与すると考えられる^{20,21)}。薬剤のタンパク結合率が低く血中半減期が長ければ、組織や体液中への移行は良好であるとされており、逆にタンパク結合率の高い薬剤は、組織移行は遅いが移行した組織からは出にくいと考えられている。このため、組織移行も遊離薬剤濃度により規定されているとされているが²⁴⁻²⁷⁾、炎症の存在は、毛細血管の透過性を高め、より組織への薬剤の移行が促進するものと考えられている。Tawaraらは CEZ の組織移行率は重症肺炎モデルで高く、炎症により透過性の高まった毛細血管では蛋白と結合した薬剤も組織への移行が認められることを報告しており、蛋白結合率の高い薬剤では炎症の程度が組織への薬剤移行に影響していることが示唆された²³⁾。

抗菌薬の *in vivo* での治療効果は、主としてマウス感染実験における ED (Effective Dose)₅₀ 値により評価されてきた。しかし感染部位への薬剤の移行や感染菌の経時的変化は把握できない。このため感染の場での薬物動態を加味した投与方法による抗菌薬効果の比較を行うため、ラット皮下感染ポーチモデルとして carboxymethyl cellulose (CMC) ポーチ法を用い実験を行った。

本実験に用いたラット皮下感染ポーチモデルは臨床的には、皮膚、軟部組織の死腔感染と考えられる。たとえば、乳癌術後のリンパ液貯留部やマイルズ術後の小骨盤腔の滲出液貯留部への感染などがこれに相当するものと考えられた。

CEZ は体液、組織中への良好な移行性を示し、ブドウ球菌などのグラム陽性菌や大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性菌に比較的強い抗菌力を有する薬剤であり、

抗菌範囲が広域でなく使用後も高度耐性菌が出現させにくい¹⁸⁾。また腸内細菌叢への影響が少ないことや、副作用が少なく血中半減期が長いなどの特性から、第一世代セフェム系薬の代表薬として長年にわたり常用されている¹⁹⁾。消化器の術後抗菌薬として代表的な CEZ を実験薬として使用した。

ラット皮下感染モデルのコントロール群のポーチ内滲出液中細菌数は、2 時間でやや減少を認めたがその後は対数増殖を示し、24 時間後には 10^{10} CFU/mL 以上に達した。2 時間で細菌数がやや減少したのは、ポーチ内への菌の注入が 24 時間を経てから行われるため、ポーチ内に白血球、補体を含む滲出液が貯留しており、このポーチ内に注入された細菌は、白血球や補体にさらされるため一時的に増殖が抑えられるためと考えられた。

CEZ による治療実験では 10 mg/kg 投与群と 20 mg/kg 投与群とも IV 群が DIV (1 h, 2 h) 群に比べ、有意に強い抗菌効果を示した。この感染モデルの実験結果からは、IV 投与は DIV 投与よりも有効な投与方法であり、DIV 投与量の 1/2 量の IV 投与でも、IV 投与群は投与後 2 時間と 4 時間で有意に強い抗菌効果を示した。この治療効果の差は、投与方法による薬物動態、特にポーチ内滲出液への薬物移行に違いがあるのではないかと考えられた。

薬動力学的パラメーターから見ると、血漿中、滲出液中の C_{max} は IV 群で高く、1 時間 DIV 群、2 時間 DIV 群と静注時間が長くなるにつれ低くなり、また血漿中の C_{max} は滲出液中に比べ圧倒的に高く、11 から 26 倍の濃度であった。血漿中、滲出液中の $T_{1/2}$ は IV 群で短く、1 時間 DIV、2 時間 DIV と静注時間が長くなるにつれ長くなった。この結果からすると、bolus 静注投与は点滴静注投与に比べ、血漿中や滲出液中の CEZ 濃度を一時的には上昇させるが、濃度の低下も早く、長時間にわたり CEZ 濃度を維持するには点滴静注投与が有効であると考えられる。しかし、AUC や time above MIC は、血漿中では IV 群に比べ DIV 群が高く、IV 群がもっとも低値であったが、滲出液中では、IV 群が高く 1 時間 DIV、2 時間 DIV と静注時間が長くなるにつれ低値となった。つまり、血漿中で time above MIC を長時間にわたり維持するには点滴静注投与が有用であるが、滲出液中では bolus 静注投与が有用であると考えられた。実験に用いた *E. coli* の MIC は $2 \mu\text{g/mL}$ であり、10 mg/kg 2 h DIV 群や 20 mg/kg 2 h DIV 群などでは、滲出液中の C_{max} が MIC に達していなかったが、20 mg/kg 2 h DIV 群では抗菌効果が認められた。抗菌薬の濃度が MIC 以下の濃度によっても殺菌作用を受ける場合があり、これを subMIC 効果というが、time above 1/2 MIC は 10 mg/kg 2 h DIV 群では 0 時間であったが、20 mg/kg 2 h DIV 群は 2.8 時間であり、これが抗菌効果につながったものと考えられた。

蛋白結合率の高い抗菌薬でも、重症感染モデルでは組織移行率が高いことが報告されており、滲出液中の蛋白濃度が組織移行性に大きく影響している^{28,29)}。したがって、正常組織への組織移行率から感染組織への組織移行を推測することは難しい。CEZ のように蛋白結合率の高い薬剤に関しては、組織の炎症の程度が移行率に影響すると考えられ、炎症により透過性の亢進した状態と、高い血中濃度が得られる bolus 静注投与が薬剤の組織移行を良好にし、強い抗菌効果につながったと考えられた。抗菌薬の投与量が多い場合や細菌の MIC や抗菌薬の蛋白結合率が低い場合は、どのような投与方法でも治療成績の差は少ないと思われるが、抗菌薬の投与量が少ない場合や細菌の MIC や蛋白結合率が高くなるにつれ、投与方法による治療成績の差は大きくなるものと考えられた。CEZ のように蛋白結合率の高い薬剤では、bolus 静注投与は、感染組織への抗菌薬の組織移行を考慮すると点滴静注投与に比べ優れた投与方法であることが示唆された。副作用の問題や経済的観点から、必要最小限の投与量で最大限の効果を得るために、MIC の異なる細菌や、蛋白結合率の異なる抗菌薬、その投与方法について、今後も検討していく必要があると思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、直接ご指導いただいた帝京大学外科小平 進教授、前帝京大学第一外科花谷勇治講師に感謝します。また、原稿の御校閲をたまわった帝京大学外科沖永功太教授に深謝します。

文 献

- 1) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬の PAE。感染症 19: 283~288, 1989
- 2) Eagle H, Fleishman R, Musselman A D: The bacteriocidal action of penicillin in vivo: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann Intern Med.* 33: 544~571, 1950
- 3) 尾崎 守, 西村欣也, 小林功二, 他: 注射用 Cephalosporin C 系抗生物質の殺菌作用について, 第 1 報, *in vitro* における Cephalosporin 系抗生物質の *Escherichia coli* に対する殺菌効果。Chemotherapy 23: 3179~3191, 1975
- 4) 平井芳美, 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, 11. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefamandole の効果。Chemotherapy 27: 59~69, 1979
- 5) 花谷勇治, 下山 豊, 横山 勲, 他: 乳癌術後創内滲出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討 (2)。Chemotherapy 33: 331~336, 1985
- 6) 花谷勇治, 寺本秀樹, 横山 勲, 他: 外科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-3): 581~592, 1986
- 7) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 他: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31: 1042~1046, 1983
- 8) 花谷勇治, 横山 勲, 新井健之, 他: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討 (2)。Chemotherapy 31:

- 490~495, 1984
- 9) 石川 浩, 新延信吉, 鶴藤 丞: 抗炎症薬の作用形式の研究, Carboxymethyl cellulose 嚢法による抗炎症作用の定量的解析。薬学雑誌 88: 1472~1477, 1968
 - 10) 安食洋子, 川田晴美, 飯島政子, 他: ラット Carboxymethyl cellulose ポーチ法による新実験的感染症モデルの作成。Chemotherapy 38: 552~559, 1990
 - 11) Bigger J W: The bactericidal action of penicillin on *Staphylococcus pyogenes*. Ir. J. Med. Sci. 227: 533~568, 1944
 - 12) Craig W A, Gudmundsson S: The postantibiotic effect. In: Antibiotics in Laboratory Medicine. p.515~536, 2nd eds edited by V. Lorian, William and Wilkins, 1986
 - 13) Bundtzen R W, Gerber A U, Cohn D L, et al.: Postantibiotic suppression of bacterial growth. Rev. Infect. Dis. 3: 28~37, 1981
 - 14) Gudmundsson S, Vogelmann B, Craig W A: The in vivo postantibiotic effect of imipenem and other new antimicrobials. J. Antimicrob. Chem. 18: 67~73, 1986
 - 15) Eagle H: The recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J. Clin. Invest. 28: 832~836, 1949
 - 16) 入江 伸, 寺川雅人, 石橋光治, 他: 健常成人男子におけるセファメジン注射用1gキットによる cefazolin の体内動態。化学療法の領域 15: 766~774, 1999
 - 17) 戸塚恭一, 長谷川裕美, 菊池 賢, 他: ファルマコキネティック・パラメーターからの検討。化学療法の領域 5: 1056~1062, 1989
 - 18) 横山 隆, 檜山英三, 竹末芳生, 他: 薬剤耐性の出現とその対策 (MRSA を中心に)。Surg Fronti 14: 331~336, 1997
 - 19) 赤木真治, 竹末芳生, 横山 隆, 他: 消化器手術における cefazolin の腸内細菌叢への影響。日消外会誌 33: 255~259, 2000
 - 20) Barza M: Principles of tissue penetrations of antibiotics. J. Antimicrob Chemother 8: 7~28, 1981
 - 21) Wise R: Protein binding of β -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration II. J. Antimicrob Chemother 12: 105~118, 1983
 - 22) 花谷勇治, 浅越辰男, 蓮見直彦, 他: Ceftriaxone の術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 40: 498~503, 1992
 - 23) Tawara S, Matsumoto S, Kamimura T, et al.: Effect of protein binding in serum on therapeutic efficacy of cephem antibiotics. Antimicrob Chemother 36: 17~24, 1992
 - 24) 渡辺泰雄: β ラクタム系抗生剤の血清蛋白結合に関する研究。Chemotherapy 31: 448~455, 1983
 - 25) 清水喜八郎, 熊田徹平, 戸塚恭一, 他: 炎症巣への β ラクタム剤の移行。Chemotherapy 36: 632~639, 1988
 - 26) LeBel M, Gregoire S, Caron M, et al.: Difference in blister fluid penetration after single and multiple doses of ceftriaxone. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 123~127, 1985
 - 27) Gerding D N, Van Etta L L, Peterson L R: Role of serum protein binding and multiple antibiotic doses in the extravascular distribution of ceftizoxime and cefotaxime. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 844~847, 1982
 - 28) Peterson L R, Gerding D N: 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
 - 29) Peterson L R, Van Etta L L, Fasching C E, et al.: Effect of protein binding on simulated intravascular and extravascular kinetic of cefotaxime in an in vitro model. Antimicrob. Agents Chemother. 25: 58~61, 1984
 - 30) Paker R F, Luse S: The action of penicillin on staphylococcus: further observation on the effect of a short exposure. J. Bacteriol. 56: 75~81, 1948
 - 31) Eagle H, Musselman A D: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J. Bacteriol. 58: 475~490, 1949
 - 32) McDonald P J, Craig, W A, Kunin C M: Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time. J. Infect. Dis. 135: 217~223, 1977
 - 33) Bustamante C I, Drusano G L, Standiford H C: Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 26: 678~682, 1984
 - 34) Vogelmann B, Craig W A: Kinetics of antimicrobial activity. J. Pediatr. 108: 835~840, 1986
 - 35) Craig W A, Ebrert S C: Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. Scand J. Infect. Dis. Suppl 74: 63~70, 1991
 - 36) Craig W A: Postantibiotic effect and the dosing of macrolides, azalides, and streptogramins. In: Zinner, S H, Young L S, Acar, J F, Neu H C, eds. Expanding indications for the new macrolides, azalies, and streptogramins. New York: Marcel Dekker 27~31, 1997
 - 37) Craig W A, Leggett J, Totsuka K, et al.: Key Pharmacokinetic parameters of antibiotic efficacy in experimental animal model. J. Drug. Dev.1 (Suppl 3): 7~15, 1988

A basic study on the penetration of cefazolin into infection exudate: a comparison between bolus injection and drip infusion

Hiroyuki Toeda

Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

Rats with subcutaneous infected pouches were treated with cefazolin (CEZ; 10 mg/kg or 20 mg/kg) using an intravenous bolus injection (IV) or drip infusion (DIV) for 1 or 2 hours. Samples of serum and infection exudate in the pouch were obtained at regular intervals after the administration of CEZ. Bacterial counts in the infection exudate were assessed using quantitative cultures. The concentration of CEZ in serum and infection exudate was measured using a bioassay. When rats were treated with the same dose, the effects of CEZ in the IV group were significantly stronger than those in the DIV groups. Moreover, the effects of CEZ in the 10 mg/kg IV group were significantly stronger than those in the 20 mg/kg DIV groups, even though the dosage was half. The maximum concentrations (C_{max}) of CEZ in the serum of the IV group were 1.3~3.8 times higher than those of DIV groups. However, the half-life ($T_{1/2}$) of CEZ in the serum of the DIV groups was longer than that in the IV groups by 0.6~2.1 hours. In the serum, the drug level was maintained at a level over the minimum inhibitory concentration (time above MIC) longer in the DIV groups than in the IV group (at a dosage of 10 mg/kg: IV, 2.8 hours; 1 h DIV, 3.7 hours; 2 h DIV, 4.4 hours; at a dosage of 20 mg/kg: IV, 2.9 hours; 1 h DIV, 5.9 hours; 2 h DIV, 4.6 hours). The C_{max} values for CEZ in the infection exudate were 1/10~1/20 as high as those in the serum. The $T_{1/2}$ values for CEZ in the exudate were longer than those in the serum by 0.8~2.0 hours. The time above MIC values for CEZ in the infection exudate were much shorter than those in the serum. Contrary to the results in the serum, the time above the MIC of CEZ in the exudate of the IV group was longer than those in the DIV groups (at a dosage of 10 mg/kg: IV, 1.4 hours; 1 h DIV, 0.1 hours; 2 h DIV, 0 hour; at a dosage of 20 mg/kg: IV, 2.7 hours; 1 h DIV, 1.8 hour; 2 h DIV, 0 hour). The high serum level of CEZ achieved by the bolus IV should accelerate tissue penetration of the drug, producing stronger antibacterial effects. Thus drugs with protein binding rates as high as that of CEZ should probably be administered by bolus IV.