

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

葛西洋一・中西昌美・沢田康夫

北大第一外科

橋本伊久雄・中村孝・三上二郎

天使病院外科

佐橋佳郎

三共株式会社生産技術研究所

(昭和53年10月24日受付)

緒言

Cefmetazole (CS-1170, CMZ と略す) は三共株式会社の技術陣により開発された, Cephamycin 系に属する半合成抗生剤である。本剤の特長として β -Lactamase に強い抵抗性をもち, 且つグラム陰性桿菌に対して従来のもより強い抗菌力をしめすとされている¹⁾。従って本剤は上腹部疾患, とくに胆道系疾患, 腹膜炎等に極めて有効であろうと推測される。我々も本剤を入手し, 臨床的に応用して好成績を認めている。

一般に抗生剤の使用に当っては, 臨床上使用量, 投与方法, 投与間隔の決定が常に留意されるべき問題点である。従来これを決定する要因として, 起炎菌の MIC の測定, HARRY, EAGLE (1953) 等による菌と薬剤の動態, 薬剤の血中濃度, 尿中排泄濃度の動態測定値が参考にされて来た^{1,2,3,7)}。

しかしながら, 化学療法において最も必要であるのは血中濃度ではなく, 目的とする人体炎症組織内の抗生剤の動態であろうが, これを人体において測定することは殆んど不可能であって, 一般には動物実験によって各組織内動態を測定し, 人体組織内動態を推定しているのが現況である。

測定が非常に困難である薬剤の各種組織内濃度も, 最近多くの研究者によりいくつかの薬剤で測定されるようになって来た⁴⁻¹¹⁾。しかしこれらの成績も1人の患者について或る1時点での数値を求め得るだけであって, しかも各個人間のばらつきも大きく, 多数の症例を集めても動態を推定することは極めて困難である。経時的に測定した成績は, 今日のところ皆無に等しい。今回我々は Cefmetazole の1g 静注剤を入手し, 急性虫垂炎, 胆道系疾患等の術中に使用し, 手術中に採取した多種組織内の Cefmetazole 濃度を測定し, 小数例ではあるが経時的

に採取したものを加えて, 極めて興味ある所見を得たので報告する。

対象と検索方法ならびに予備実験

主として腹部の炎症性外科的疾患, すなわち, 虫垂炎, 胆石を伴う胆嚢炎等の摘出手術に際し術直前或いは術中に Cefmetazole 1g を静注し, 術中に採取した, 胆汁, 胆嚢組織, 虫垂等について検索した。なお本研究においては前述のとおり可能な限り, 経時的に検体を採取するように心掛けた。また一部の肥厚した壁を有する胆嚢, 虫垂では粘膜部およびその他の部を分割採取し, 両者間の差異も検索した。

胆石症の手術に際して, 我々は通常逆行性胆嚢摘出術を施行している。開腹後, 胆嚢動脈を結紮し, 胆嚢管から総胆管にチューブを挿入し, 総胆管内胆汁を採取後, 術中胆管造影を施行, さらに総胆管内胆汁を採取してチューブを抜去し, 胆嚢管を結紮, 断端処理後に胆嚢を剔出し, 直ちに摘出胆嚢からB胆汁を採取, 胆嚢壁の一部を採取して検索材料とした。一部の患者では胆嚢摘出前に穿刺によってB胆汁を採取した。

胆汁は出来るだけ速やかに等量の1% Phosphate buffer (pH 6.0) にて稀釈し -20°C の冷凍庫にて凍結保存した。胆嚢壁は表面の血液, 胆汁をぬぐい去った後, 生食にて軽く洗滌して凍結保存した。血液は遠沈して血清を分離, 血清を同じく凍結保存した。

虫垂炎等においては, とくに穿孔性腹膜炎を合併したものは, 経時的に膿性腹水を採取し, 虫垂組織は, 表面の血液をぬぐい去り, 生食にて軽く洗滌して凍結保存した。

これらの凍結保存検体は, ドライアイスをつめたアイスボックスにて三共株式会社, 生産技術研究所(東京都品川区)に送付し, 検定に供した。

各検体はおだやかに凍結を融解したのち、血清、胆汁、腹水はそのまま直ちに測定を行なった。組織は重量を測定後、10倍量の99%エタノールと共に低温下で破碎抽出したホモジネートを高速遠沈にて上澄液をとり濃縮乾固した後、アセトン、次いで1% Phosphate buffer (pH 6.0)を加えて再溶解させ、さらに遠心分離して得た溶液を測定に供した。

測定方法は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とする薄層平板(Heart infusion agar)を使用した¹²⁾。血中濃度の場合は健康人プール血清で作製した標準液系列を用いるカップ法を採用した。胆汁中濃度の場合、Cefmetazoleが1% Phosphate buffer (pH 6.0)で2倍希釈した胆汁溶液中で安定なこと¹²⁾、およびBuffer系列と50%胆汁溶液系列(抗生物質を含まない胆汁にBufferを加えて調製)の標準曲線にFig. 1のように殆んど差がみられないことから標準液系列はBufferで作製し、測定はカップ法を採用した。腹水中濃度の場合、基準液系列作製に充分な対照腹水が得られないため、1% Phosphate buffer (pH 6.0)で作製した標準液系列を用いるカップ法を採用した。また組織の場合には

同じBufferの標準液系列を用いるディスク法を採用し、各検体のCefmetazole濃度を算出した。本法による測定限界は大略、カップ法で0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、ディスク法で1.56 $\mu\text{g/ml}$ である。

成 績

Cefmetazoleの測定結果をTable 1, 2, 3にまとめて示した。以下、各項目について検討したい。

1. 血中濃度

Cefmetazole 静注時の血中濃度は、他剤と同様に静注直後にピークがあり、我々の測定値では320 $\mu\text{g/ml}$ に達していた。この値は急激な下降を経時に認め、約15~20分にて半減するが、その後はややゆるやかな下降線を描き、Cefamandole等に比して排泄はやや遅いようである。Table 1-case 1の例においては55分にて100 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。点滴静注では点滴終了時にピークがあるとされているが、CMZ 2gを2時間かけての点滴終了時の血中濃度はTable 2-case 6の例で92.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 総胆管内胆汁中のCefmetazole濃度

細胆管性肝炎の1例Table 1-case 12では極めて低値をしめし、総胆管内結石例でも比較的低値を認めた。(Table 1-case 2, 5, 10, 11)胆汁流出の良好な例では静注直後から上昇が認められ、症例によって差異はあるが30分ないし1時間にてピークに達するようである。30分以上の時間に採取したA胆汁では、同時刻に採取した血中濃度よりかなりの高値をしめすものもあった。(Table 1-case 4, 9, 10, 12)一般に総胆管結石等のない例ではピークは早い時間にあり、結石があったりALP値の高いものは、ピークになる時間が遅れるようである。症例Table 1-case 10では、40分値の数値が低いが、これは術中胆管造影のためのBiligradinにより薄められていることが原因と考えられる。また、この例では長時間採取を行ない得たが、1時間半ではCMZ, 8.8 $\mu\text{g/ml}$ 1時間45分値では4.4 $\mu\text{g/ml}$ と低下を認め、ピークは1時間値と推定できる。

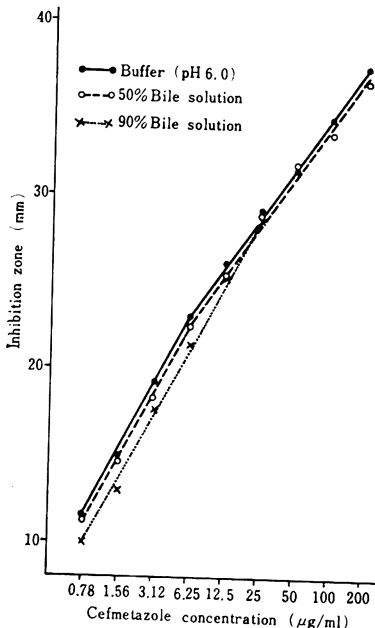
症例Table 1-case 12はCefmetazole 1g 静注5分前にUrokinase, 12,000単位を静注し、UrokinaseによるCefmetazole濃度の変化をみる予定であったが、A胆汁の数値が他の例に比較して極度高値をしめた。これは今後の課題の一つと考えている。

3. 胆嚢胆汁内のCefmetazole濃度

胆嚢管が閉塞し胆汁色素の吸収された、いわゆる白色胆汁は胆石症の手術において時折見られるが、今回の研究にその2例を使用し得た。

白色胆汁内のCMZ値を穿刺によって得た胆汁から測定したが、静注後短時間の値では測定限界以下であっ

Fig. 1 Effect of bile on standard curve of cefmetazole



Method; Cup plate method
 Test organism; *M. luteus* ATCC 9341
 Medium; Heart infusion agar
 Seeded agar; 8 ml/Petri dish ($\phi 90$ mm)
 Diluent; 1% Phosphate buffer (pH 6.0)
 Incubation; 37°, 18~20 hr

Table 1 Cefmetazole concentration in human tissues of the cholelithiasis with cholecystitis after 1g intravenous administration during operation

Case		1 MW	2 MK	3 FS	4 HS	5 SY	6 FV	7 ES	8 KI	9 RN	10 SN	11 EI	12 KS
Age, Sex		76 F	38 F	60 F	58 M	55 F	60 F	58 M	50 F	26 F	34 M	46 F	40 F
Body weight (kg)		45	60	47	53	50	76	60	52	92	84	51	47.5
Laboratory findings before operation	WBC	9300	5700	6900	9100	5100	5500	10900	6900	6700	6600	4500	6700
	S-GOT	21	11	31	10	10	13	35	13	12	33	13	10
	S-GPT	19	7	29	7	7	8	26	8	15	54	15	10
	AL-P	20.5	6.2	21.9	21.2	8.4	7.3	6.5	6.6	6.1	5.5	6.3	6.7
efmetazole concentrations in plasma, A-bile, B-bile and wall of gall bladder													
Plasma immediately time after injection minutes			320 159										
	10					136	98						
	12												
	14	165			74						71.0		
	15												155
	17			134					64.5				
	20									62.0			
	22												
	30	138			57		83				48.5	89	
	33					85							
	45	110									47.0		
	50							43.5					
	55	100											
A-bile immediately time after injection minutes			8.7	ND ND 4.72		6.1							
	5												
	10		15.6			19.6							
	13	52.2											
	14				29.2							14.8	84
	15											12.5	
	18												
	19												
	20							46.8		68.0			
	25						39.6	45.6	40.8		48.5		300
	30									107.0			
	35					18.4				100.0			
	40										27.0***		
	45				57.2						59.5		
	90										8.8		
	105										4.4		
B-bile immediately time after injection minutes							ND*	ND*	ND*				
	5												
	15				16.2								
	20					24.2							
	30		438										2.5
	35											14.6	
	40							1.91		2.14			
	45	17.1											
Wall of gall bladder time after injection minutes					11.3		5.68		45.78* (12.11)		20.22		
	15												
	20					19.38							
	30		8.13								13.71		9.86
	33											24.29	
	40							17.35		5.28			
	45	2.11									11.13		

Case 3, Cholangiolitic hepatitis, Case 7 Hepatic cirrhosis combined, * White bile, ** Mucous membrane only, the other part of gall bladder 12.11 $\mu\text{g/g}$. Case 1 MW, Omentum concentration at 45 min. 2.1 $\mu\text{g/g}$. Case 3 FS, Liver concentration at 23 min. 3.8 $\mu\text{g/g}$. ***Diluted by Biligrafin solution, Case 10 SN, Appendix at 2 hrs 2.62 $\mu\text{g/g}$.

Table 2 Cefmetazole concentration in human tissues of the appendicitis after 1g intravenous administration during operation

Case	Age, Sex	Body weight (kg)	WBC before oper.	Tissues	Times after CMZ intravenous administration, minutes								
					immedi-ately	5	10	15	20	25	30	35 and others	
perforate appendicitis					Cefmetazole concentration, $\mu\text{g/ml}$ or g								
1 KM	18 F	57	11600	plasma appendix ascites lymph node				11.6		39 7.17 8.14			
2 MM	10 M	25	14000	plasma appendix ascites			49.5		113 18.5				
3 MK	38 M	63	18100	plasma appendix ascites		12.27 20.2				55.0			
4 ON	55 M	47	18800	plasma appendix			24.87		92.0				
5 YH	31 M	62	13800	plasma appendix, mucous membrane the other part meso-appendix						92.5 29.67 28.26 25.00			
6 TS	58 N	57.5	12200	plasma appendix	92.5* 22.75*	terminal point of drip infusion at 2 hrs							
7 ES	58 M	52.5	7300	appendix, tip appendix, mucous membrane the other part meso-appendix		49.67		60.00 54.23 44.75					
8 EK	52 F	46	12600	plasma appendix			122 15.52						
Phlegmonous appendicitis													
9 TM	25 M	65	12000	plasma appendix					56.0 12.79				
10 SS	29 M	59	20200	plasma appendix	9.32		41.0						
11 TK	16 M	58	16000	plasma appendix		95 17.88							
12 TY	47 M	63.5	12900	plasma appendix					90 7.22				
13 MU	23 F	58	18500	plasma appendix					8.39	107			
Catarrhalic appendicitis													
14 HM	15 F	54	10100	appendix				17.38					
15 TM	7 M	24.6	24900	appendix			15.34						
16 MM	20 M	63	9800	plasma appendix ascites				80.0 9.78 9.1					
17 TY	30 M	59	11800	plasma appendix						36 12.40			

* Cefmetazole 2g, 2 hour intravenous drip infusion

Table 3 Cefmetazole concentration in human tissues of the patients with infectious diseases after intravenous administration during operation

Case No. Name	1 SK	2 KF	3 MT
Age, Sex	5 years old, male	30 years old, female	14 years old, male
Body weight (kg)	14.8	39	50
Diagnosis	panperitonitis with idiopathic caecal perforation, Shock	Anal fistula and Hemorrhoid	Rectal prolaps
CMZ dose, method	500 mg, intravenous	1g, intravenous	1g, intravenous
WBC before operation	3,900(shock syndrom)	6,400	6,600
Materials, Time after administration	Cefmetazole concentration		
Plasma 20 minutes			54 $\mu\text{g/ml}$
Purulent ascites immediately	9.0 $\mu\text{g/ml}$		
10 minutes	29.1		
20	42.5		
50	59.0		
Appendix 45 minutes	14.2 $\mu\text{g/g}$		
Rectal wall 60 min.			9.82 $\mu\text{g/g}$
90 minutes			4.77 $\mu\text{g/g}$
Hemorrhoid 6 minutes		17.00 $\mu\text{g/g}$	
Fistula 10 minutes		23.18	
Wall, skin			
Fistula 15 minutes		23.00	
with soft tissue			
18 minutes		16.50	
23		15.75	
29		13.13	

このうちの1例は40分後に胆嚢を摘出し、この際B胆汁から得たCMZ濃度は1.91 $\mu\text{g/ml}$ であった。この際の胆嚢壁内濃度は17.35 $\mu\text{g/g}$ であったが、ことから胆嚢内胆汁中には胆嚢壁から抗生剤の分泌が認められるものと推定できる。

症例 Table 1-case 2 では静注後30分値のB胆汁で8 $\mu\text{g/ml}$ の高値を認めた。この際の胆嚢壁内濃度は13 $\mu\text{g/g}$ であったが、本例では離注後間もなく胆嚢の結紮を行っており、A胆汁内濃度は直後、10分後測定しているが、それぞれ8.7 $\mu\text{g/ml}$, 15.6 $\mu\text{g/ml}$ あって、この高い値のCefmetazoleの量は胆嚢壁を介して分泌されたものと考えられる。これも今後の課題の一つであろう。

4. 胆嚢壁内 Cefmetazole 濃度

症例によってかなりのばらつきがあるが、胆嚢壁が充し厚く肥厚しているものは高い値をしめた。(Table

1-case 5, 7, 8, 10, 11) このことは、虫垂等においてと同様に抗生剤は炎症程度の強い組織ほど多く移行するとの理論を裏付けるものと考え、興味ある例はTable 1-case 8 であって、この例では胆嚢壁が厚く肥厚していたので、粘膜部とその他の部分を分離して測定したところ、粘膜部が45.78 $\mu\text{g/g}$ に対して、その他の部では12.11 $\mu\text{g/g}$ と明らかな差異を認めた。

このことからCefmetazoleは炎症の強い粘膜部分に移行が多いと言える。Table 1-case 10 例では、胆嚢壁の肥厚および周辺組織との癒着が強く、定型的な胆嚢摘出が不可能と考えられたので、部分的に切除を行なうこととした。静注後15分にて胆嚢底部を切除、次いで30分に胆嚢床部を含めた体部を、45分に残部および胆嚢頸部を切除した。この際ビリルビン結石1コを認めたが、B胆汁は殆んど存在していなかった。これらの分割切除した各胆嚢組織内のCefmetazole濃度は胆嚢底20.22

$\mu\text{g/g}$, 胆嚢体部 $13.71 \mu\text{g/g}$, 残りの頸部附近は $11.13 \mu\text{g/g}$ であった。本例では Cefmetazole 濃度は 15 分でピークに達し, それから次第に減少に向うが, 減少率はかなりゆるやかであると言える。このことは胆嚢壁内 Cefmetazole 濃度の動態をしめして非常に興味深い。

5. 腹膜炎時の腹水内 Cefmetazole 濃度

症例 Table 3-case 3 は特発性盲腸穿孔の 1 例で発症後 4 日たっており, 入院時ショック症状を呈していた。開腹すると大量のガスと膿汁性腹水が腹腔内全体に充満していた。この例に開腹直後に Cefmetazole 500 mg を静注し, 経時的に腹水を採取したが, 直後は $9.0 \mu\text{g/ml}$, 10 分後 $29.1 \mu\text{g/ml}$, 20 分後 $42.5 \mu\text{g/ml}$, 50 分後 $59.0 \mu\text{g/ml}$ の Cefmetazole 濃度を得た。45 分後に虫垂を摘出したがこの虫垂内濃度は, 充血および発赤腫脹が認められたが $14.2 \mu\text{g/g}$ であって, 腹水に比べかなりの低値を認めた。他の症例においても膿汁性腹水への CMZ の移行は良好のようである。(Table 2-case 2, 3) これらのことから, CMZ の腹水内移行は静注後 1 時間以上に亘って上昇すると言える。また, 虫垂炎以外の原因で起った腹膜炎時の虫垂内抗生剤濃度は, 虫垂の充血があっても, 虫垂炎時の濃度に比較して低いと言える。

6. 急性虫垂炎時の Cefmetazole 組織内濃度

全例の虫垂に相当量の CMZ 移行を認めた。炎症状態の強い壊疽性穿孔性虫垂炎の 2 例 Table 2-case 5, 7 にて, 摘出虫垂を虫垂粘膜, 粘膜外虫垂組織, 虫垂間膜に分割して測定したが, 症例 Table 2-5 では粘膜部 $29.67 \mu\text{g/g}$, 粘膜外部 $28.26 \mu\text{g/g}$, 虫垂間膜 $25.00 \mu\text{g/g}$ を得, 症例 Table 2-case 7 では粘膜部 $60.00 \mu\text{g/g}$, 粘膜外部 $54.23 \mu\text{g/g}$, 虫垂間膜 $44.75 \mu\text{g/g}$ を得た。すなわち粘膜部に最高値を認め, 粘膜外組織がこれに次ぎ, 腸間膜はやや低い値であった。さらに症例 Table 2-case 7 では, 虫垂自体が後, 腹膜に陥入し癒着して穿孔していたために, 静注後 5 分に虫垂先端だけを切除したが, この尖端部の組織内濃度を測定して $49.67 \mu\text{g/g}$ を得た。これにより炎症の強い組織へは極めて短時間に大量の CMZ 移行があると推定される。Doxycycline⁸⁾, Dibekacin⁹⁾, Bacampicillin¹⁰⁾ および Cefamandole¹¹⁾ 等の虫垂炎における数値では, 炎症程度の軽い虫垂への移行は極めて少ないものが多かったが, この差異は投与方法と投与量に関係があるものと推定される。

2g の CMZ を点滴静注した症例 Table 2-case 6 では点滴終了時が血中濃度のピークとなるわけであるが, 終了時点での虫垂内濃度は $22.75 \mu\text{g/g}$ であった。

7. 痔瘻患者における炎症組織内 CMZ 濃度

既に 2 回他院にて手術を行ったが再発をくりかえしている痔瘻兼外痔核の患者の摘出組織によって炎症組織内の経時的 CMZ 濃度の測定を行なった。症例 Table 3-case 2 において, 最初に摘出した静注後 6 分時の外痔核内 CMZ 濃度は $17.00 \mu\text{g/g}$ であった。次いで瘻孔開口部の皮膚を含めた炎症組織は静注後 10 分に摘出したがその CMZ 濃度は $23.18 \mu\text{g/g}$ であった。それからさらに深部に瘻孔摘出を進め 15 分, 18 分, 23 分, 29 分と, 小部分ずつの切除を進めて行き, それぞれを検体として CMZ 濃度を測定した。15 分時 $23.00 \mu\text{g/g}$, 18 分時 $16.50 \mu\text{g/g}$, 23 分時 $15.75 \mu\text{g/g}$, 29 分時 $13.13 \mu\text{g/g}$ との数値を得た。すなわち Cefmetazole は静注後 10 分にて炎症組織内濃度がピークに達し, その後暫減するが, その低下はかなりゆるやかで, 30 分にもかなりの量の CMZ が認められる。

直腸脱の症例 Table 3-case 3 では, 切除直腸内濃度は静注後 1 時間および 1.5 時間の値でそれぞれ 9.82 , $4.77 \mu\text{g/g}$ を得た。

考 按

今日化学療法施行時の人体内における吸収排泄の動態は, 血中濃度の推移, 尿中からの排泄動態について主として論じられている¹⁻³⁾。

臨床で, 化学療法剤の投与量, 投与間隔を決定するためには, 起炎菌の MIC と共に, 目的とする炎症組織内濃度の動態を知ることが, 最も有効であることは当然であろう。組織内における薬剤の動態は主として動物実験により行なわれているが, 臨床と同様の炎症状態は動物では殆んど作り得ず, また, 動物実験の結果をそのまま臨床に応用することにはかなりの無理がある。

今日まで, 多くの研究者によって各種の化学療法剤の組織内濃度の検索が行なわれて来ている。しかし臨床的研究からは投与後或る時点での数値を求め得るだけであって, 同一個体内の経時的な組織内動態を追究することは不可能に近い。もちろんこの研究のために被験者である患者自身にマイナスになることは人道上もゆるされるものではない。しかし症例によっては, 例えば, 腹膜炎時の膿性腹水の採取等或る程度は経時的に追究できるものもあろうし, 今回の CMZ の研究では可能な限り, 無理のない程度に経時変化を同一個体内で追うことを心掛けた。しかし実施し得たものはごく少数例に止まった。

一方, 虫垂, 胆嚢等の組織において, 粘膜または, 粘膜外組織のどちらに CMZ の濃度が多いかも興味ある問題であり, 今回少数例ではあるが, 粘膜および粘膜外組織の分割測定を試みた。炎症状態の強い粘膜部には量の

多認められ、臨床上意義あることと考えている。
以上の研究結果から仮説的であるが、抗生剤の組織内
態の傾向を考えてみたい。

1) 原則として組織内濃度の量は血中濃度の量とその
持続時間に比例する。ピークの濃度が高ければ組織内濃
度も増量する。従って内服、筋注、静注では同一量であ
ればこの順に組織内濃度は高くなる。

2) 炎症状態の程度に応じて組織内濃度は増加する。
って正常組織においては移行量も少なくしかも早く減
する傾向がある。炎症状態が強ければ早い時間より増
し、しかも比較的長時間高値を保つ。Cefmetazole の
静注時の炎症組織では、炎症の強いものは10~15分
ピークに達し、1時間以上に亘り5.0~10.0 $\mu\text{g/g}$ の
値を保っている。これは五島¹⁾等のデータによれば、
存菌株の *Escherichia coli* および *Klebsiella* 等のグ
ム陰性桿菌の70~80%のMICを上廻る量である。

3) 腹水および胆汁では、30分ないし1時間にてピー
クに達し、炎症状態の強いものほど量が多い。但し胆汁
は総胆管の胆汁流出の不良なものは移行が悪く、総胆
結石等が存在すればピークが遅れる傾向がある。しか
減少はゆるやかである。

要約すれば、炎症組織は、これを必要とする抗生剤を
較的早い時間から集め始め、比較的長時間高濃度を維
持する傾向があり、炎症のない組織は一時的に吸収して
すぐ排泄する傾向があると言える。かの脳脊髄液にお
る Brain-blood Barrier と同様に Tissue-blood
rrrier という現象が存在すると考えられる。

抗生剤の投与量、投与間隔の決定は臨床上極めて大き
問題であるが、今日では起炎菌のMIC 血中濃度の推
、さらには HARRY, EAGLE 等による細菌の発育動態
より決定されている。しかし本質的には目的とする炎
組織内の濃度の推移が要素となるべきで、これと、起
菌のMIC との組合せが決定因子となるべきである
。

今回の我々の研究は炎症組織内濃度の動態のほんの一
を検索し得たに過ぎないが、今後さらに検討を重ねる
共に、さらに加えて組織内濃度を増強すると考えられ
消炎剤、MDS, Urokinase 等との併用時の検索を重
て行きたいと考えている。

結 論

術直前または術中静注したCefmetazoleの各種組織内
度を検索して次の結果を得た。

- 1) 腹膜炎時の膿性腹水、およびA胆汁内濃度は1時
直まで次第に増量しそれからゆっくり下降する。
- 2) 白色B胆汁ではCMZの移行は極めて少いが30
10分後に胆嚢壁からの移行を認める。

3) 炎症の強い胆嚢壁および痔瘻等の炎症組織の
CMZ濃度は10~15分でピークに達してゆっくり下降す
る。

4) 胆嚢炎時の胆嚢壁、虫垂炎時の虫垂内のCMZ濃
度は炎症状態に比例して増量する。

5) 重症炎症組織にはCMZは極めて早く移行し、か
つ長時間高濃度を保つ。

文 献

- 1) CS-1170, 第25回日本化学療法学会西日本支部
総会, 新薬シンポジウムII, 1977
- 2) SCE-963, 第26回日本化学療法学会総会, 新薬
シンポジウムI, 1978
- 3) Cefamandole, 第26回日本化学療法学会総会,
新薬シンポジウムIV, 1978
- 4) KISS, J.: Untersuchung der Methicillinkon-
zentration in Serum, in der perikardialen
Flüssigkeit und in Myokard beim Menschen.
*Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hun-
garicae* 16: 351~357, 1975
- 5) KISS, I. J.; E. FRAGO, B. KISS & I. VÁRHELYI:
Pharmacokinetic study of rifampicin in bi-
liary surgery. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 16: 105
~109, 1978
- 6) KISS, J.: Gentamycin in cardiac surgery.
*Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hun-
garicae* 18: 133~139, 1977
- 7) 谷村弘, 竹中正文, 丸山啓介, 向原純雄, 瀬戸山
元一, 鎌田寿夫, 長瀬正夫, 日笠頼則, 岡本美穂
二, 安富徹, 間嶋正徳, 松本浩生, 松田晋, 丸山
泉, 木下研一, 倉橋道男: 胆道感染症の化学療法
(III) — とくに Cefoxitin の胆汁排泄, 胆嚢組織内
濃度とその臨床効果について。 *Chemotherapy* 26
(S-1): 412~428, 1978
- 8) 中村孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline の
組織内濃度について。 *Jap. J. Antibiotics* 28: 775
~777, 1975
- 9) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA,
J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration
in various tissues of patients. *Chemotherapy*
26: 377~378, 1978
- 10) NAKAMURA, T., et al.: Bacampicillin concentra-
tion in various tissue of patients. to be publi-
shed in *Chemotherapy*.
- 11) NAKAMURA, T., et al.: Cefamandole concentra-
tion in various tissue of patients. to be publi-
shed in *Chemotherapy*.
- 12) 佐橋佳郎, 小島敏昌, 市川正人, 笹原邦宏: CS-
1170の体液内濃度測定法に関する研究。 *Chemo-
therapy* 26 (S-5): 127~137, 1978

CLINICAL PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED CEFMETAZOLE IN THE INFECTED TISSUES

YOICHI KASAI*, MASAMI NAKANISHI*, YASUO SAWADA*,
IKIO HASHIMOTO**, TAKASHI NAKAMURA**, JIROH MIKAMI**
and YOSHIO SAHASHI***

* First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

** Surgical Department, Tenshi General Hospital (Franciscan Missionary of Mary), Sapporo, Japan

*** Analytical Laboratory Section II, Product Development Laboratories, Sankyo Company, Ltd., Tokyo, Japan

Cefmetazole (CS-1170) for parenteral use, a new antibiotic of cephalosporin series with marked resistance to β -lactamase, was used in 33 patients hospitalized due to acute or subacute infection of the abdominal organs; 17 patients with appendicitis, 12 with cholecystitis with cholelithiasis and others.

Cefmetazole in a dose of 1g was given intravenously during the operation. Tissue specimens were taken from various sites of the removed organs. Tissue specimens and bile or plasma samples were subsequently taken at intervals. Cefmetazole concentration was determined according to the bioassay method with ATCC 9341 strain of *Micrococcus luteus*.

Cefmetazole concentration in purulent ascites and A-bile increased gradually for 1 hour, followed by a slow decline. Cefmetazole was detected in the white B-bile, obtained through the gallbladder wall at 30~40 minutes after intravenous administration.

Cefmetazole concentration in infectious gallbladder wall and inflammatory soft tissues reached the peak at 10~15 minutes after the intravenous administration, followed by a slow decline. Cefmetazole concentration in the infected gallbladder wall and appendix was directly proportional to the degree of the pathological changes of inflammation. Cefmetazole was distributed quickly in the seriously infected organ or tissue, and stayed for a relatively long time.