

Cefoperazone の婦人性器内移行

青河 寛次***・杉山 陽子**・山路 邦彦**
 中島 良文***・野口 雅志***・松川 利行***

* 社会保険神戸中央病院産婦人科

** 近畿母子感染症センター

*** 富山化学工業株式会社総合研究所

(昭和 55 年 5 月 12 日受付)

Cefoperazone (CPZ) 1g および 2g を 1 時間で点滴静注し血清中濃度および婦人性器各組織内濃度を測定し、薬動学的解析を行い、次の知見を得た。

1. CPZ の婦人性器各組織への移行は速やかで、各組織内濃度の推移は血清中濃度と相関した。
2. CPZ 1g および 2g を 1 時間で点滴静注した際の血清中濃度および婦人性器各組織内濃度はそれぞれ two compartment model および three compartment model により解析され、それぞれの simulation curve の提示を行った。

序 文

才川¹⁾により合成された cefoperazone (CPZ) はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを示し、とくにグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を有することを特長とするセファロsporin系薬剤である²⁾。

多数のセファロsporin系抗生物質の血清中濃度の経時的推移は two compartment model により解析されることが知られており³⁾、このような薬動学的解析結果が臨床における薬剤投与計画の指標となっている。

今回著者らは、CPZ の点滴静注時における血清中濃度および婦人性器各組織内濃度の経時的測定の機会を得、産婦人科領域における臨床適用の一助としてこれらの測定値を用いて薬動学的解析を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 実験方法

1. 測定対象

子宮筋腫・エンドメトリオーシス・癒着性子宮肥大・慢性骨盤腹膜炎などのため子宮および子宮付属器の摘出手術を行った患者 27 例を対象とした。その年齢分布は 1g 投与群で 35~46 (平均 40.9, 標準誤差 1.4) 才, 2g 投与群で 32~52 (平均 41.3, 標準誤差 1.3) 才であり、また体重は 1g 投与群で 49~57 (平均 52.6, 標準誤差 0.9) kg, 2g 投与群で 43~58 (平均 51.6, 標準誤差 1.0) kg であった。これらの対象患者はいずれも術前の臨床検査で血液所見ならびに肝・腎機能に著変なく、また妊娠あるいは急性炎症のないことを確認した患者である。

2. 薬物投与方法

CPZ 1.0g あるいは 2.0g を 5% マルトース 500 ml に溶解後直ちに正確に 60 分で投与終了するように配慮し静脈内に点滴投与した。

3. 検体採取法

CPZ の点滴開始時から閉腹手術時、両側子宮動脈脈の結紮までに要した時間を各組織の摘出時間とした。結紮時に肘静脈血、子宮静脈血ならびに腹水をほぼ同時に採取した。また摘出標本から直ちに子宮底筋層、子宮底内膜、子宮腔部、卵管、卵巣のおのおのにつき、肉眼上健常とみられる組織約 1g を採取した。採取標本は付着した血液を生理食塩水で洗い流したのち、ガーゼに軽く拭き、それぞれの組織重量を正確に測定し、いったん、-20℃ にて凍結保存した。

4. 薬剤の抽出法

各組織の検体を解凍後秤量し、1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を加え、ポリトロンホモジナイザーでホモジナイズし、15,000 rpm 10 分間遠心分離したのちその上清を取り測定試料とした。

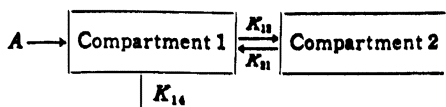
5. 血清中濃度および組織内濃度の測定法

Micrococcus luteus ATCC 9341 を検定菌とする薄層 cup 法による bioassay 法を用い各試料の CPZ 濃度を測定した。このさい標準液としては血清の場合はプールまたはヒト血清、組織の場合は 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

6. 薬動学的解析方法

血清中濃度および婦人性器各組織内濃度の測定値は経時的に各患者それぞれ 1 点である。そのため個人差の影響

Chart 1 Two compartment model



$$\begin{cases} \frac{\partial C_1}{\partial t} = -(K_{12} + K_{14}) \cdot C_1 + K_{21} \cdot C_2 + \frac{A \cdot R}{V_1} & (1) \\ \frac{\partial C_2}{\partial t} = -K_{21} \cdot C_2 + K_{12} \cdot C_1 & (2) \end{cases} \quad R = \begin{cases} 1 & t < T \\ 0 & t \geq T \end{cases}$$

The inverse LAPLACE transformation of eq. (1), (2) is given by

$t \leq T$ given by

$$C_1(t) = A \left\{ -\frac{K_{21} - \alpha}{\alpha(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} - \frac{(K_{21} - \beta)}{\beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} + \frac{K_{21}}{\alpha \cdot \beta} \right\}$$

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{14} + K_{21}$$

$$\alpha \cdot \beta = K_{12} \cdot K_{21}$$

$t > T$ given by

$$C_1(t') = \frac{(K_{21} - \alpha) \cdot C_{10} + K_{21} \cdot C_{20}}{(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t'} + \frac{(K_{21} - \beta) \cdot C_{10} + K_{21} \cdot C_{20}}{(\alpha - \beta)} e^{-\beta t'}$$

$$t' = t - T$$

$$C_{10} = A \left\{ -\frac{K_{21} - \alpha}{\alpha - (\beta - \alpha)} e^{-\alpha T} - \frac{K_{21} - \beta}{\beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta T} + \frac{K_{21}}{\alpha \cdot \beta} \right\}$$

$$C_{20} = A \cdot K_{12} \left\{ \frac{1}{\alpha(\beta - \alpha)} e^{-\alpha T} - \frac{1}{\beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta T} + \frac{1}{\alpha \cdot \beta} \right\}$$

t : time (hr.)

C : drug concentration ($\mu\text{g/ml}$)

K : transitional constant (hr.)

T : drip infusion period (hr.)

V_1 : (distribution volume of compartment 1(1))

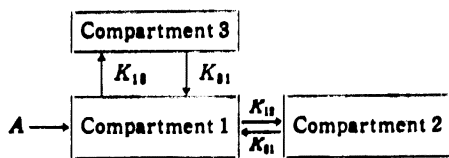
A : infusion rate (mg/hr.)

量はかなりあると予想されたが、今回は各患者の年齢および体重のバラツキが小さいことから個人差を無視して解析を行った。

CPZ 1g および 2g を 60 分で点滴静注した際の血清中濃度および婦人性器各組織内濃度の薬動学的解析を Chart 1 および Chart 2 に示す two compartment model および three compartment model を用いて行った。なお、three compartment model を用いて婦人性器各組織内濃度を解析する際、各組織内の薬物量は Chart 2 に示す compartment 1 内の薬物量に比較し無視し得る程度であり、各組織内の薬物濃度変化は血清中濃度に対してほとんど影響しないものとし、簡略化して解析した。

各定数は MONTE CARLO simulation⁴⁾ および simplex 法により算出した。評価関数は各濃度の測定誤差が対数正規すると予想されることから、対数重みを付けた実測値と計算値の残差 2 乗和を用い、これを最小とする定数の組み合わせを選んだ。なお、解析には FACOM 230 45S computer を使用した。

Chart 2 Three compartment model



$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = -(K_{12} + K_{14}) \cdot C_1 + K_{21} \cdot C_2 + \frac{A \cdot R}{V_1} \quad (3)$$

$$\frac{\partial C_2}{\partial t} = -K_{21} C_2 + K_{12} C_1 \quad (4) \quad R \begin{cases} 1 & t < T \\ 0 & t \geq T \end{cases}$$

$$\frac{\partial C_3}{\partial t} = -K_{31} C_3 + K_{13} C_1 \quad (5)$$

The inverse LAPLACE transformation of eq. (3), (4), (5) is given by

$t \leq T$ is given by

$$C_1(t) = AK_{12} \left\{ \frac{K_{21}}{K_{31}\alpha\beta} - \frac{(K_{21} - K_{31})}{K_{31}(\alpha - K_{31})(\beta - K_{31})} e^{-K_{31}t} - \frac{K_{21} - \alpha}{\alpha(K_{31} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} - \frac{K_{21} - \beta}{\beta(K_{31} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right\}$$

$t > T$ is given by

$$C_1(t') = K_{12} K_{13} C_{10} \left\{ \frac{(K_{21} - K_{31})}{(\alpha - K_{31})(\beta - K_{31})} e^{-K_{31}t'} + \frac{K_{21} - \alpha}{(K_{31} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t'} + \frac{K_{21} - \beta}{(K_{31} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t'} \right\}$$

$$+ K_{12} K_{21} C_{20} \left\{ \frac{1}{(\alpha - K_{31})(\beta - K_{31})} e^{-K_{31}t'} + \frac{1}{(K_{31} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t'} + \frac{1}{(K_{31} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t'} \right\}$$

$$+ C_{30} e^{-K_{31}t'} \quad t' = t - T$$

$$C_{10} = A \cdot K_{12} \left\{ \frac{K_{21}}{K_{31}\alpha\beta} - \frac{(K_{21} - K_{31})}{K_{31}(\alpha - K_{31})(\beta - K_{31})} e^{-K_{31}T} - \frac{(K_{21} - \alpha)}{\alpha(K_{31} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha T} - \frac{(K_{21} - \beta)}{\beta(K_{31} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta T} \right\}$$

Symbols as same as Chart 1

II. 実験結果

1. 薬動学的定数

CPZ 1g および 2g を 1 時間で点滴静注した場合の血清中濃度および婦人性器各組織内濃度の薬動学的定数は Table 1 に示すとおりである。

Two compartment model で解析した各定数のうち、 β 値、排泄速度定数 K_{14} および compartment 1 の分布容積 V_1 は 1g 投与群と 2g 投与群では類似した値を示した。血清中濃度の最高値は点滴終了時の 60 分で、1g 投与群は 118 $\mu\text{g/ml}$ 、2g 投与群は 211 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 1 Pharmacokinetic parameters for CPZ administered drip infusion for 1 hour

Parameters	V_1 (l)	α (hr ⁻¹ .)	β (hr ⁻¹ .)	K_{12} (hr ⁻¹ .)	K_{21} (hr ⁻¹ .)	K_{13} (hr ⁻¹ .)	T_{max} (min.)
Dose							
1g	4.84	8.61	0.555	2.19	6.20	0.771	60
2g	5.13	17.88	0.458	5.88	11.76	0.696	60

Parameters	Dose		1g				2g			
	K_{12} (hr ⁻¹ .)	K_{21} (hr ⁻¹ .)	K_{21}/K_{12}	T_{max} (min.)	K_{12} (hr ⁻¹ .)	K_{21} (hr ⁻¹ .)	K_{21}/K_{12}	T_{max} (min.)		
Tissue										
Uterine venous serum	32.60	33.05	1.01	62	9.49	9.74	1.03	64		
Myometrium	9.30	33.27	3.58	62	5.09	16.90	3.32	62		
Endometrium	7.77	33.28	4.28	62	1.96	8.65	4.41	66		
Portio vaginalis	8.35	33.27	3.98	62	3.56	12.78	3.59	64		
Oviduct	8.27	33.27	4.02	62	3.67	14.73	4.01	62		
Ovarium	7.39	33.28	4.50	62	5.28	22.37	4.24	62		
Abdominal ascites	21.21	31.84	1.50	62	2.57	3.86	1.50	74		

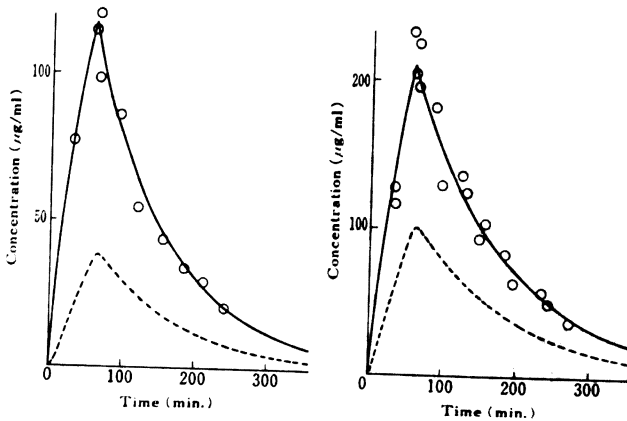
T_{max} : time of peak serum or tissue concentrations

Three-compartment model で解析した各組織の速度定数 K_{12} , K_{21} は 1g および 2g 投与群間ではやや差異が認められた。しかし、各組織における K_{12} と K_{21} の比は 1g 投与群と 2g 投与群はほぼ類似した値を示し、いずれも各組織内濃度は血清中濃度とよく相関した類似の推移を示すことが推定された。

これらの薬動学的定数を用いて血清中濃度および各組織内濃度を計算した結果と実測値を対比すると Table 2 および Table 3 のようになる。

すなわち、計算値と実測値はよく一致することが認められ、解析方法ならびに解析結果とも適当であると推定された。

Fig.1 Calculated venous serum concentrations of CPZ during and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour



Dose 1g

$t \leq T$ is given by

$$C_1(t) = -7.17 \exp(-8.606 \cdot t) - 260.79 \exp(-0.555 \cdot t) + 267.97$$

$t > T$ is given by

$$C_1(t') = 63.54 \exp(-8.606 \cdot t') + 111.16 \exp(-0.555 \cdot t')$$

t' $t' = t - T$

— serum

.....compartment 2

○ : found

Dose 2g

$t \leq T$ is given by

$$C_1(t) = -7.66 \exp(-17.878 \cdot t) - 552.27 \exp(-0.458 \cdot t) + 559.93$$

$t > T$ is given by

$$C_1(t') = 140.27 \exp(-17.878 \cdot t') + 202.94 \exp(-0.458 \cdot t')$$

t' $t' = t - T$

— serum

.....compartment 2

○ : found

Table 2 Serum and tissue concentrations of CPZ during and following 1g drip infusion for 1 hour

Subject No.	Age	B. W. (kg)	Time (min.)	Venous serum		Uterine venous serum		Myometrium		Endometrium		Portio vaginalis		Oviduct		Ovarium		Abdominal ascites	
				found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.
1	45	53	30	77.3	70.3	74.8	71.1	22.6	20.4	19.9	17.1	21.5	18.3	17.3	18.2	14.6	16.2	49.3	45.9
2	38	49	60	115.0	118.2	125.0	118.0	59.3	33.9	54.0	28.3	57.9	30.4	49.8	30.1	50.3	26.9	77.4	77.4
3	42	56	65	98.6	109.5	95.2	108.2	31.4	31.1	27.5	26.0	30.8	27.9	30.5	27.6	27.5	24.7	51.6	71.5
4	41	54	65	121.0		117.0		30.8		25.3		21.4		26.2					
5	35	51	95	86.5	80.4	85.7	78.5	22.0	22.5	18.6	18.8	20.7	20.2	19.4	20.0	18.2	17.9	53.4	53.4
6	37	49	120	54.8	63.7	52.3	62.2	17.6	17.8	14.3	14.9	16.0	16.0	15.8	15.8	14.1	14.1	42.8	42.8
7	46	55	155	43.7	46.1	45.1	45.0	10.9	12.8	10.5	10.7	8.6	11.5	9.6	11.4	8.8	10.2	31.1	31.1
8	35	50	185	34.1	34.9	32.9	34.1	8.7	9.7	6.2	8.1	8.1	8.7	7.8	8.6	7.4	7.7	30.5	23.6
9	44	52	210	29.4	27.7	27.8	27.0	5.8	7.6	5.1	6.4	5.4	6.9	5.6	6.8	4.5	6.1	18.8	18.8
10	46	57	240	21.6	21.0	21.0	20.5	5.3	5.8	3.7	4.8	4.9	5.2	5.1	5.1	3.9	4.6	14.2	14.2

Serum and tissue concentrations are expressed as $\mu\text{g/g}$ or ml .

2. 血清 (肘静脈) 中濃度

Table 1 に示した薬動学的定数から CPZ の肘静脈血清中濃度曲線は次式によりあらわされる。

(1) 1g 1時間点滴静注

点滴中:

$$C_1(t) = -7.17 \exp(-8.606t) - 260.79 \exp(-0.555t) + 267.97$$

t: 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後:

$$C_1(t') = 63.54 \exp(-8.606t') + 111.16 \exp(-0.555t')$$

t': 点滴終了時からの時間 (hr)

(2) 2g 1時間点滴静注

点滴中:

$$C_1(t) = -7.66 \exp(-17.878t) - 552.27 \exp(-0.458t) + 559.93$$

t: 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後:

$$C_1(t') = 140.27 \exp(-17.878t') + 202.94 \exp(-0.458t')$$

t': 点滴終了時からの時間 (hr)

1g および 2g 1時間点滴静注における simulation curve を Fig. 1 に示す。

いずれの場合も肘静脈血清中濃度は点滴終了時 (t=1 hr) に最高値を示し, 1g 投与では 118.2 $\mu\text{g/ml}$, 2g 投与では 210.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 婦人性器各組織内濃度

Table 1 に示した薬動学的定数 Chart 2 の式に代入し, 各組織内濃度曲線の推算式を得た。

(1) 子宮静脈血清中濃度

① 1g 1時間点滴静注

点滴中:

$$C_2(t) = 264.3 + 6.89 \exp(-33.05t) - 9.57 \exp(-8.61t) - 261.7 \exp(-0.555t)$$

t: 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後:

$$C_2(t') = -6.89 \exp(-33.05t') + 9.57 \exp(-8.61t') + 111.5 \exp(-0.555t')$$

t': 点滴終了時からの時間 (hr)

② 2g 1時間点滴静注

点滴中:

$$C_2(t) = 545.8 + 10.2 \exp(-9.74t) + 8.93 \exp(-17.88t) - 564.9 \exp(-0.458t)$$

t: 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後:

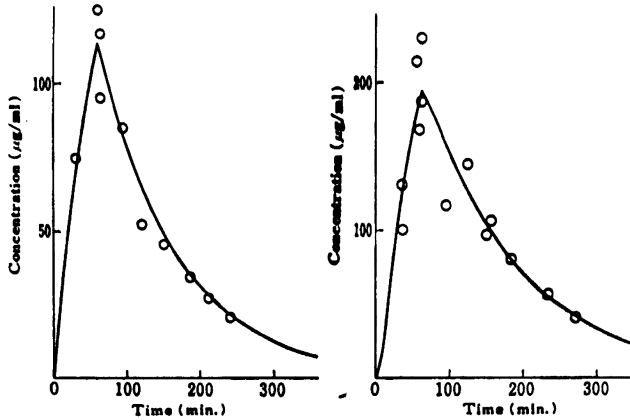
$$C_2(t') = -10.2 \exp(-9.74t') - 8.93$$

Table 3 Serum and tissue concentrations of CPZ during and following 2 g drip infusion for 1 hour

No.	Subject		Time (min.)	Venous serum		Uterine venous serum		Myometrium		Endometrium		Portio vaginalis		Oviduct		Ovary		Abdominal ascites	
	Age	B. W. (kg)		found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.
11	37	48	35	116	98.6	33.6	29.4	30.3	25.7	25.8	30.3	25.7	30.8	23.6	30.3	59.4	57.9		
12	46	55	35	128	131	35.1	30.8	27.6	28.3	33.8	33.8	28.3	30.8	23.6	30.3	59.4	57.9		
13	40	46	55	234	215	47.2	32.5	51.1	46.2	40.1	51.1	46.2	46.2	44.7	44.7	99.8	99.8		
14	48	51	60	206	164	92.5	71.3	76.0	72.5	43.4	76.0	72.5	49.7	80.1	48.0	107	109.7		
15	43	49	65	227	229	74.0	40.6	71.8	58.2	44.6	71.8	58.2	49.9	53.7	46.6	116.6	116.6		
16	32	56	65	196	187	66.2	38.1	62.5	38.1	38.1	62.5	38.1	42.2	39.5	39.5	116.7	116.7		
17	41	43	88	182	164.1	45.3	39.5	41.5	34.6	39.2	41.5	34.6	42.2	37.4	37.4	112.8	112.8		
18	40	52	95	129	117	41.6	24.7	48.2	37.1	37.2	44.9	37.1	40.0	35.8	37.4	92.6	92.6		
19	52	55	125	136	145	47.1	22.9	38.3	25.4	29.6	30.8	25.4	31.8	29.8	29.8	89.3	89.3		
20	46	58	130	125	119.1	29.4	30.5	36.9	30.5	28.5	34.4	30.5	30.6	68.2	68.2	76.9	76.9		
21	33	49	150	92.4	96.1	27.5	22.6	31.7	30.5	24.5	24.2	29.5	26.3	24.6	24.6	74.1	74.1		
22	37	53	155	104	107	31.5	25.0	30.5	23.6	23.6	28.4	28.4	25.3	23.7	23.7	59.0	59.0		
23	44	56	185	83.5	80.9	23.9	18.6	24.3	18.6	18.7	22.7	19.3	20.1	18.8	18.8	54.7	54.7		
24	38	49	195	65.1	72.5	18.0	16.3	22.5	16.3	17.4	17.5	20.9	18.7	17.5	17.5	40.3	40.3		
25	42	53	235	58.6	56.3	20.4	16.7	16.6	16.7	12.8	22.9	15.4	13.8	12.9	12.9	37.3	37.3		
26	47	54	245	51.4	49.5	14.8	14.0	15.3	14.0	11.9	14.5	14.3	12.7	11.9	11.9	30.9	30.9		
27	36	50	270	37.2	39.4	11.6	9.7	12.7	9.7	9.8	10.8	11.8	10.5	9.9	9.9				

Serum and tissue concentrations are expressed as $\mu\text{g/g}$ or ml.

Fig. 2 Calculated uterine venous serum concentrations of CPZ during and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour



Dose 1g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 264.3 + 6.89 \exp(-33.05 \cdot t) - 9.57 \exp(-8.61 \cdot t) - 261.7 \exp(-0.555 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -6.89 \exp(-33.05 \cdot t') + 9.57 \exp(-8.61 \cdot t') + 111.5 \exp(-0.555 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

$$\exp(-17.88 t') + 207.5 \exp(-0.458 t')$$

t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

1g および 2g 1時間点滴静注に於ける子宮静脈血清中濃度推移の simulation curve を Fig. 2 に示す。

1g 投与では点滴開始後 62 分で最高濃度 118.1 µg/ml を示し、2g 投与では同様に 62 分で 193 µg/ml であった。また、子宮静脈血清中濃度推移は 1g および 2g 投与の場合とも肘静脈血清中濃度とはほぼ同様な傾向を示した。

(2) 子宮底筋層内濃度

① 1g 1時間点滴静注

点滴中 :

$$C_3(t) = 74.9 + 1.94 \exp(-33.27 t) - 2.71 \exp(-8.61 t) - 74.1 \exp(-0.555 t)$$

t : 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後 :

$$C_3(t') = -1.94 \exp(-33.27 t') + 2.71 \exp(-8.61 t') + 31.6 \exp(-0.555 t')$$

t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

② 2g 1時間点滴静注

点滴中 :

$$C_3(t) = 168.7 - 37.5 \exp(-16.9 t) + 39.9 \exp(-17.88 t) - 171.0 \exp(-0.458 t)$$

Dose 2g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 545.8 + 10.2 \exp(-9.74 \cdot t) + 8.93 \exp(-17.88 \cdot t) - 564.9 \exp(-0.458 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -10.2 \exp(-9.74 \cdot t') - 8.93 \exp(-17.88 \cdot t') + 207.5 \exp(-0.458 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

t : 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後 :

$$C_3(t') = 37.5 \exp(-16.9 t') - 39.9 \exp(-17.88 t') + 62.8 \exp(-0.458 t')$$

t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

1g および 2g 1時間点滴時の子宮底筋層内濃度推移の simulation curve を Fig. 3 に示す。

1g 投与では点滴開始後 62 分で最高濃度 33.9 µg/g、2g 投与では同様に 62 分で 61.3 µg/g であり、いずれの場合でも肘静脈血清中濃度の約 30% の濃度で推移した。

(3) 子宮底内膜内濃度

① 1g 1時間点滴静注

点滴中 :

$$C_3(t) = 62.6 + 1.62 \exp(-33.28 t) - 2.26 \exp(-8.61 t) - 61.9 \exp(-0.555 t)$$

t : 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了時 :

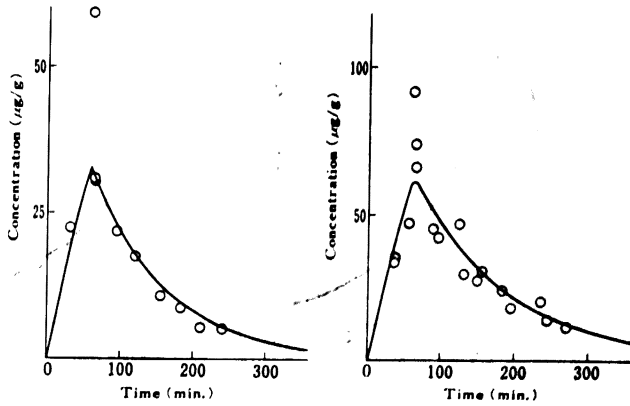
$$C_3(t') = -1.62 \exp(-33.28 t') + 2.26 \exp(-8.61 t') + 26.4 \exp(-0.555 t')$$

t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

② 2g 1時間点滴静注

点滴中 :

Fig. 3 Calculated myometrium concentrations of CPZ during and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour



Dose 1g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 74.9 + 1.94 \exp(-33.27 \cdot t) - 2.71 \exp(-8.61 \cdot t) - 74.1 \exp(-0.555 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -1.94 \exp(-33.27 \cdot t') + 2.71 \exp(-8.61 \cdot t') + 31.6 \exp(-0.555 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

Dose 2g

$t \leq T$ is given by

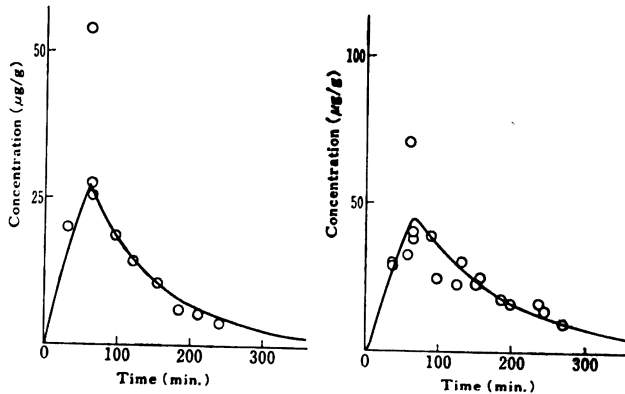
$$C_3(t) = 168.7 - 37.5 \exp(-16.9 \cdot t) + 39.9 \exp(-17.88 \cdot t) - 171.0 \exp(-0.458 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = 37.5 \exp(-16.9 \cdot t') - 39.9 \exp(-17.88 \cdot t') + 62.8 \exp(-0.458 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

Fig. 4 Calculated endometrium concentrations of CPZ during and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour



Dose 1g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 62.6 + 1.62 \exp(-33.28 \cdot t) - 2.26 \exp(-8.61 \cdot t) - 61.9 \exp(-0.555 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -1.62 \exp(-33.28 \cdot t') + 2.26 \exp(-8.61 \cdot t') + 26.4 \exp(-0.555 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

Dose 2g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 126.9 + 3.63 \exp(-8.65 \cdot t) + 1.63 \exp(-17.88 \cdot t) - 132.2 \exp(-0.458 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -3.63 \exp(-8.65 \cdot t') - 1.63 \exp(-17.88 \cdot t') + 48.6 \exp(-0.458 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

$$C_3(t) = 126.9 + 3.63 \exp(-8.65t) + 1.63 \exp(-17.88t) - 132.2 \exp(-0.458t)$$

t: 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了時:

$$C_3(t') = -3.63 \exp(-8.65t') - 1.63 \exp(-17.88t') + 48.6 \exp(-0.458t')$$

t': 点滴終了時からの時間 (hr)

1g および 2g 1時間点滴静注時の子宮底内膜内濃度推移の simulation curve を Fig. 4 に示す。

1g 投与では点滴開始後 62 分で最高濃度 28.3 μg/g, 2g 投与では同様に 66 分で 44.6 μg/g であり, いずれの場合も肘静脈血清中濃度の約 20% の濃度で推移した。

(4) 子宮腔部内濃度

① 1g 1時間点滴静注

点滴中:

$$C_3(t) = 67.3 + 1.74 \exp(-33.27t) - 2.43 \exp(-8.61t) - 66.6 \exp(-0.555t)$$

t: 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後:

$$C_3(t') = -1.74 \exp(-33.27t') + 2.43 \exp(-8.61t') - 28.4 \exp(-0.555t')$$

t': 点滴終了時からの時間 (hr)

② 2g 1時間点滴静注

点滴中:

$$C_3(t) = 156.0 - 1.76 \exp(-12.78t) + 5.35 \exp(-17.88t) - 159.6 \exp(-0.458t)$$

t: 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後:

$$C_3(t') = 1.76 \exp(-12.78t') - 5.35 \exp(-17.88t') + 58.6 \exp(-0.458t')$$

t': 点滴終了時からの時間 (hr)

1g および 2g 1時間点滴静注における子宮腔部内濃度推移の simulation curve を Fig. 5 に示す。

1g 投与では点滴開始後 62 分で最高濃度 30.4 μg/g, 2g 投与では同様に 64 分で 55.6 μg/g であり, 肘静脈血清中濃度の約 25% の濃度で推移した。

(5) 卵管内濃度

① 1g 1時間点滴静注

点滴中:

$$C_3(t) = 66.6 + 1.72 \exp(-33.27t) - 2.41 \exp(-8.61t) - 65.9 \exp(-0.555t)$$

t: 点滴開始からの時間 (hr)

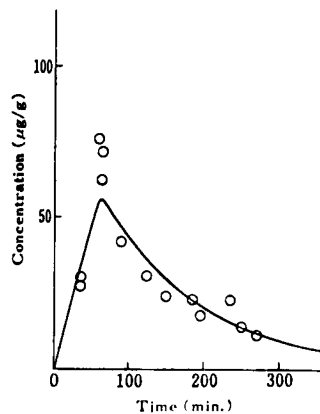
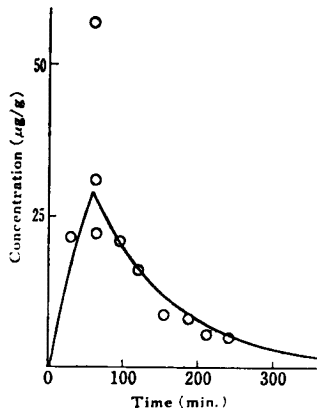
点滴終了後:

$$C_3(t') = 1.72 \exp(-33.27t') + 2.41 \exp(-8.61t') + 28.1 \exp(-0.555t')$$

t': 点滴終了時からの時間 (hr)

② 2g 1時間点滴静注

Fig. 5 Calculated portio vaginalis concentrations of CPZ during and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour



Dose 1g

t ≤ T is given by

$$C_3(t) = 67.3 + 1.74 \exp(-33.27 \cdot t) - 2.43 \exp(-8.61 \cdot t) - 66.6 \exp(-0.555 \cdot t)$$

t > T is given by

$$C_3(t') = -1.74 \exp(-33.27 \cdot t') + 2.43 \exp(-8.61 \cdot t') + 28.4 \exp(-0.555 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○: found

Dose 2g

t ≤ T is given by

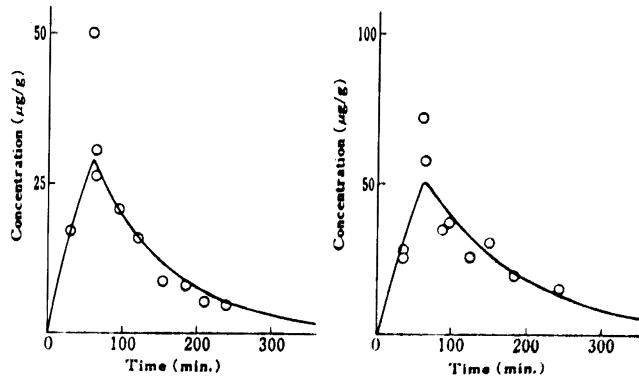
$$C_3(t) = 156.0 - 1.76 \exp(-12.78 \cdot t) + 5.35 \exp(-17.88 \cdot t) - 159.6 \exp(-0.458 \cdot t)$$

t > T is given by

$$C_3(t') = 1.76 \exp(-12.78 \cdot t') - 5.35 \exp(-17.88 \cdot t') + 58.6 \exp(-0.458 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○: found

Fig. 6 Calculated oviduct concentrations of CPZ during and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour



Dose 1g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 66.6 + 1.72 \exp(-33.27 \cdot t) - 2.41 \exp(-8.61 \cdot t) - 65.9 \exp(0.555 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -1.72 \exp(-33.27 \cdot t') + 2.41 \exp(-8.61 \cdot t') + 2.81 \exp(-0.555 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

点滴中 :

$$C_3(t) = 139.6 - 6.42 \exp(-14.73 t) + 8.93 \exp(-17.88 t) - 142.1 \exp(-0.458 t)$$

t : 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後 :

$$C_3(t') = 6.42 \exp(-14.73 t') - 8.93 \exp(-17.88 t') - 52.2 \exp(-0.458 t')$$

t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

1g および 2g 1時間点滴静注における卵管内濃度推移の simulation curve を Fig. 6 に示す。

1g 投与では点滴開始後 62 分で最高濃度 30.1 µg/g, 2g 投与では同様に 62 分で 50.2 µg/g であり, 肘静脈血清中濃度の約 25% の濃度で推移した。

(6) 卵巣内濃度

① 1g 1時間点滴静注

点滴中 :

$$C_3(t) = 59.5 + 1.54 \exp(-33.28 t) - 2.15 \exp(8.61 t) - 58.9 \exp(0.555 t)$$

t : 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後 :

$$C_3(t') = -1.54 \exp(-33.28 t') + 2.15 \exp(-8.61 t') + 25.1 \exp(-0.555 t')$$

t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

② 2g 1時間点滴静注

点滴中 :

Dose 2g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 139.6 - 6.42 \exp(-14.73 \cdot t) + 8.93 \exp(-17.88 \cdot t) - 142.1 \exp(-0.458 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = 6.42 \exp(-14.73 \cdot t') - 8.93 \exp(-17.88 \cdot t') + 52.2 \exp(-0.458 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

$$C_3(t) = 132.2 + 9.92 \exp(-22.37 t) - 9.00 \exp(-17.88 t) - 133.1 \exp(-0.458 t)$$

t : 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後 :

$$C_3(t') = -9.92 \exp(-22.37 t') + 9.00 \exp(-17.88 t') + 48.9 \exp(-0.458 t')$$

t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

1g および 2g 1時間点滴静注における卵巣内濃度推移の simulation curve を Fig. 7 に示す。

1g 投与では点滴開始後 62 分で最高濃度 27.0 µg/g, 2g 投与では同様に 62 分で 48.3 µg/g であり, 肘静脈血清中濃度の約 20% の濃度で推移した。

(7) 腹水中濃度

① 1g 1時間点滴静注

点滴中 :

$$C_3(t) = 178.5 + 4.85 \exp(-31.8 t) - 6.55 \exp(-8.61 t) - 176.8 \exp(-0.555 t)$$

t : 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後 :

$$C_3(t') = -4.85 \exp(-31.84 t') + 6.55 \exp(-8.61 t') + 75.4 \exp(-0.555 t')$$

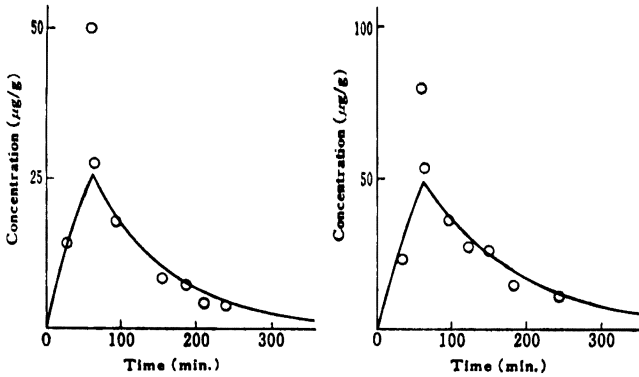
t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

② 2g 1時間点滴静注

点滴中 :

$$C_3(t) = 372.9 + 43.0 \exp(-3.86 t) + 1.40 \exp$$

Fig. 7 Calculated ovarium concentrations of CPZ during and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour



Dose 1g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 59.5 + 1.54 \exp(-33.28 \cdot t) - 2.15 \exp(-8.61 \cdot t) - 58.9 \exp(-0.555 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -1.54 \exp(-33.28 \cdot t') + 2.15 \exp(-8.61 \cdot t') + 25.1 \exp(-0.555 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

Dose 2g

$t \leq T$ is given by

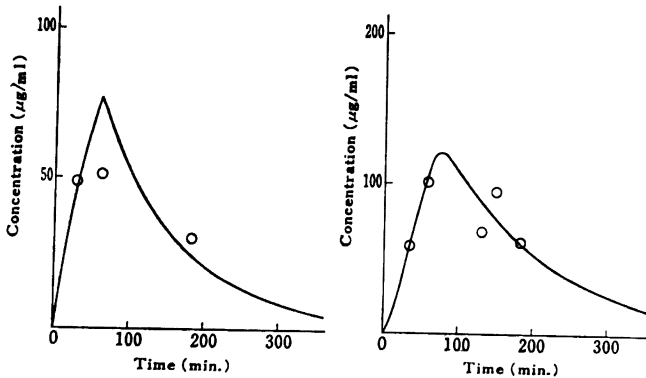
$$C_3(t) = 132.2 + 9.92 \exp(-22.37 \cdot t) - 9.00 \exp(-17.88 \cdot t) - 133.1 \exp(-0.458 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -9.92 \exp(-22.37 \cdot t') + 9.00 \exp(17.88 \cdot t') + 48.9 \exp(0.458 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

Fig. 8 Calculated abdominal ascites concentrations of CPZ and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour



Dose 1g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 178.5 + 4.85 \exp(-31.84 \cdot t) - 6.55 \exp(-8.61 \cdot t) - 176.8 \exp(-0.555 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -4.85 \exp(-31.84 \cdot t') + 6.55 \exp(-8.61 \cdot t') + 75.4 \exp(-0.555 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

Dose 2g

$t \leq T$ is given by

$$C_3(t) = 372.9 + 43.0 \exp(-3.86 \cdot t) + 1.40 \exp(-17.88 \cdot t) - 417.3 \exp(-0.458 \cdot t)$$

$t > T$ is given by

$$C_3(t') = -43.0 \exp(-3.86 \cdot t') + 1.40 \exp(17.88 \cdot t') + 153.3 \exp(-0.458 \cdot t') \quad t' = t - T$$

○ : found

$$(-17.88 t) - 417.3 \exp(-0.468 t)$$

t : 点滴開始からの時間 (hr)

点滴終了後 :

$$C_3(t') = -43.0 \exp(-3.86 t') + 1.40 \exp$$

$$(-17.88 t') + 153.3 \exp(-0.458 t')$$

t' : 点滴終了時からの時間 (hr)

1g および 2g 1時間点滴静注における腹水中濃度推移の simulation curve を Fig. 8 に示す。

1g 投与では点滴開始後 62 分で最高濃度 77.5 μg/ml, 2g 投与では同様に 74 分で 121 μg/ml であり、い

ずれも肝静脈血清中濃度の約 60% の濃度で推移した。

III. 考 察

近年各種薬剤の体内動態が薬動学的に解析され、臨床使用上重要な意義を占めるようになってきている。これらの薬動学的解析のほとんどは血中濃度推移に対するものであり、組織内濃度の経時的測定が非常に困難であることから、組織内濃度を含めた解析例はまれである。しかし、薬物が組織各部位においてどのような濃度推移を示すかは非常に興味を持たれる問題である。著者らは産婦人科領域における CPZ の著明な有効性⁹⁾に着目し、1g および 2g 点滴静注時における血清中濃度および婦人性器各組織内濃度を経時的に測定し、それらを two compartment model および three compartment model を用いて薬動学的解析を行った。

婦人性器各組織内濃度は各対象者 1 人について 1 点の時間における測定しかできないが、点滴開始から組織抽出時間が各人異なるのでそれぞれの測定値をつなぎ合わせて経時的推移として解析した。また、血清中濃度についても同様に行った。この場合、個々の測定値はそれぞれ何らかの個体差を有していることが考えられたが、今回は個体差を無視した。また、婦人性器各組織内濃度推移の simulation curve の作成に際し、これらの組織内に存在する薬物量は血清中濃度に影響しないものと仮定して解析を行った。このようにして得られた血清中濃度および婦人性器各組織内濃度の計算値は実測値と良好に一致することが認められ、今回の解析方法が適当であったものと推定される。

婦人性器各組織内濃度の薬動学的解析結果から、これらの各組織内濃度推移は血清中濃度と密接な相関を示し、血清からの CPZ の授受が速やかに行われることを示唆した。才川ら⁸⁾はラットおよびマウスに ¹⁴C-CPZ を静注し、卵巣および子宮へ比較的高濃度に分布することを認め報告しているが、今回ヒトにおいても同様なことが明らかになり、臨床における有効性との関連性が認められた。なお、今回の検討により得られた薬動学的解析結果ならびに simulation curve は CPZ の産婦人科領

域における臨床使用に際し、血清中濃度および婦人性器各組織内濃度を予測する上で有用なものと考えられる。

IV. 謝 辞

本研究に当り、御指導御鞭撻を賜った富山大学工学部 若林嘉一郎教授ならびに富山化学工業株式会社総合研究所 児玉寛所長、才川勇次長に感謝致します。

本論文の要旨は、第 28 回日本化学療法学会総会(1980 年 6 月、東京都)で発見した。

参 考 文 献

- 1) 才川 勇, 高野俊太郎, 桃井海秀, 高倉 勇, 工谷千枝, 落合裕一, 吉田長作, 保田 隆, 滝 秀雄: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究(第 8 報) 7-[D(-) α -(4-alkyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido) phenylacetamido] cephalosporanic acid 類の合成ならびに構造-抗菌活性。薬誌 99(9): 929~935, 1979
- 2) MITSUHASHI, S.; N. MATSUBARA, S. MINAMI, T. MURAOKA, T. YASUDA & I. SAIKAWA: Antimicrobial activity of a new semisynthetic cephalosporin, T-1551, 18th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth. (Atlanta) 1978
- 3) NIGHTINGALE, C. H.; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI: Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. J. Pharm. Sci. 64(12): 1877~1927, 1975
- 4) 沖野教郎, 佐々木泰生: モンテカルロ積分を利用した多峰性関数の各峰分離-多峰性極値探索問題の一解法。計測自動制御学会論文集 8(6): 676~683, 1972
- 5) 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979
- 6) 才川 勇, 高井 明, 中島良文, 池上輝久, 早川大善, 高木多美子, 山内博美: ¹⁴C 標識 Sodium 7-[D(-) α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazole-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate (¹⁴C-T-1551) のラットおよびマウスにおける吸収, 分布および排泄。Jap. J. Antibiotics 33 (10): 1084~1096, Oct. 1980

PHARMACOKINETIC STUDIES OF CEFOPERAZONE IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

KANJI SEIGA^{*,**}, YOKO SUGIYAMA^{**}, KUNIHICO YAMAJI^{**},
YOSHIFUMI NAKASHIMA^{***}, MASASHI NOGUCHI^{***} and TOSHIYUKI MATSUKAWA^{***}

* Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Social Insurance Central Hospital

** The Kinki Center for Infectious Diseases of Mothers and Children

*** Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

For the purpose to base on the clinical application of cefoperazone (CPZ) in the field of obstetrics and gynecology, pharmacokinetic analysis of CPZ during and following 1g or 2g drip infusion for 1 hour was studied on 27 cases of patients.

The serum, myometrium, endometrium, portio vaginalis, oviduct, ovarium and abdominal ascites concentrations of CPZ were measured and these data were analyzed by using two or three compartment model.

CPZ was rapidly distributed to these tissues, so, transitional velocity constants between the serum and these tissues were large, and then, these tissues concentrations were correlated with the serum concentration.

The serum and these tissues concentrations were calculated for the pharmacokinetic parameters, and these simulation curves were shown.