

## Cefotaxime の人組織内濃度について (特に炎症組織内動態について)

葛 西 洋 一・中 西 昌 美・沢 田 康 夫

北海道大学第一外科

中 村 孝・橋 本 伊久雄・三 上 二 郎

天使病院外科

戸 次 英 一・平 沢 貞 子・阿 部 弘

天使病院内科

笠 井 一 弘・重 栖 幹 夫・藤 本 和 巳

ヘキストジャパン株式会社 総合開発研究所

急性虫垂炎26例, 胆石症10例, 腹壁瘻孔および痔瘻3例, 急性乳腺炎2例, その他3例の計44例の患者に, Cefotaxime を静注し採取した各種臓器内の Cefotaxime の量を測定した。さらに, 採取時の末梢血を参考とした。

急性虫垂炎において, 虫垂内濃度はバラツキが多いが, カタール性にて低く, 炎症程度に比例して濃度が高くなる傾向を認めた。

胆石症においては, A胆汁は経時的に上昇し, 28分後に 55.7  $\mu\text{g/ml}$  を示すものもあり, 20分値 28.5  $\mu\text{g/ml}$  の例では, 48分後に 39.0  $\mu\text{g/ml}$  に上昇しており, ほぼ1時間までは上昇していくものと考えられる。一方 B胆汁はこれよりかなり遅れて上昇するが, 高値のものは 5.06~8.45  $\mu\text{g/ml}$  となっていた。さらに, 胆嚢壁の濃度は炎症状態に比例して高値を示し, 症例によっては, B胆汁よりもかなり高い値に達していた。

急性乳腺炎の膿汁内濃度は, 10分後で 1.1~8.45  $\mu\text{g/ml}$  を示した。これは正常乳汁の値に比して高値であった。

痔瘻手術時に経時的に抽出した炎症組織内濃度は, 5分後に 4.8  $\mu\text{g/g}$  であったが, 15分後には 0.9  $\mu\text{g/g}$  であった。腹壁瘻孔では, 3分後に 9.6  $\mu\text{g/g}$ , 15分後に 5.1  $\mu\text{g/g}$  を示した。従って Cefotaxime は, 炎症組織にきわめて早く移行する薬剤といえる。

今日の感染症において, 薬剤に対する耐性菌が多くなり, 治療上大きな問題となっている。起炎菌は, グラム陰性桿菌群のとくに *E. coli*, *Klebsiella* などである。これらの細菌に対して, 有効なる抗生剤の開発が望まれていたが, 1976年フランスの Roussel 研究所にて合成された cephalosporin 剤 Cefotaxime (HR 756, CTX) は従来のものに比して  $\beta$ -lactamase 抵抗性を有するとともに, とくに *E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に対して, きわめて MIC が低値である薬剤として提供されることとなった<sup>1)</sup>。

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, 尿中よりの排泄動態について主として論ぜられている。

臨床上, 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 とともに, 目的とする炎症組織内濃度の動態を知る事がもっとも有効であることは当然

である。しかし, 組織内濃度の動態は, 人体内において測定することはほぼ不可能に近く, しかも薬剤が変われば結果も異なってくるのは当然である。

今回, われわれは Cefotaxime の 1g 静注剤を使用し, 主として手術時に抽出せる臓器組織の本剤の濃度を測定して, 若干の興味ある所見を得たので報告する。

### I. 対象と検索方法

#### 1. 使用薬剤

Cefotaxime は, 1976年フランスの Roussel 研究所にて合成され, Hoechst AG., Roussel Uclaf により提供された微黄白色の粉末で, 500 mg, 1g, 2g の3種の vial 剤があり, 筋注および静注用として使用に供される。

化学名は, Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]cephalosporanate であり, 分子式,  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{S}_2$ , 分子量 477.44 の物質で

ある。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくい。

## 2. 使用症例

症例は、1978年8月より1979年1月までの6カ月間に治療せる感染症の患者中、外来2名、入院42名の計44例を使用した。男性21例、女性23例で、年齢別では8歳より76歳までであった。疾患別では、急性虫垂炎26例胆石症10例、その他の腹膜炎2例、十二指腸潰瘍1例、亜急性肺炎1例、痔瘻1例、急性乳腺炎2例、亜急性腎盂膀胱炎1例である。

## 3. 試料の採取ならびに保存

乳腺炎および腎盂膀胱炎の3例を除いた41例は、試料を手術時に採取した。

原則として、術中1gのCefotaximeを3分間かけて静注し、試料採取時の時間をチェックした。また、可能な限り試料採取時に末梢血を採血して対比せしめた。

急性虫垂炎では、開腹後まず腹水を採取し、抽出した虫垂は原則として内腔を開いて糞石などを取り除き、表面の血液などをぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して $-20^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。

胆石症の手術に際して、われわれは通常、逆行性胆嚢摘出術を施行している。従ってまず、総胆管に胆嚢管よりのカニューレーションを行い、A胆汁を採取後、胆管造影を行い、その後に胆嚢摘出術を施行する。従って、胆嚢管はA胆汁採取前に結紮され、A-B胆汁間の交通は遮断されることとなる。B胆汁は、一部の例では穿刺によって採取したが、大部分は胆嚢摘出後直ちに胆嚢より採取した。胆嚢壁は切開き、附着した血液、胆汁などをぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して、凍結保存した。

血液はできる限り血清としたが、一部は血液のまま凍結保存して試料としたものもある。

一部の試料は組織を含めて経時的に採取し、炎症組織内Cefotaxime動態の検索に供した。

## 4. 測定方法

濃度測定は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 または *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板カップ法にて行った。血中濃度測定には、Monitrol I (ミドリ十字) で作製した標準液系列、また、腹水、膿汁、組織については、1/10M-磷酸 buffer (pH 7.0) で作製した標準液系列を用いた。

試料は融解し、血清はそのまま、血液、腹水、膿汁は3,000 rpm で10分間遠心後の上清を測定に供した。なお組織については、秤量後その重量の2倍量の1/10M-磷酸 buffer (pH 7.0) を加え、Polytron ホモジナイザーでホモジネートを作製し、3,000 rpm で10分間遠心後

その上清を用いた。

これらの方法を用い、患者から得た虫垂大網膜でのCefotaximeの検出率を検討した結果、それぞれ72および78%であった。

## II. 成績

Cefotaxime の各種人体内組織における測定結果を、Table 1~3 に示す。

以下、各項目別に検討することとする。

### 1. 血中濃度

Cefotaxime 静注後の血中濃度は、他剤と同様に静注直後にピークがあり、Table 1—Case 4 で130.0、Table 2—Case 10 で216.7  $\mu\text{g/ml}$  に達していた。この値は急激に下降し、10~15分で半減し、その後はややゆるやかに下降するが、本剤は他剤に比して排泄がやや早く、8時間にて trace となるといわれている<sup>1)</sup>が、われわれの4時間後の1例、Table 3—Case 6 では1.5  $\mu\text{g/ml}$  の値を認め、Case によってかなりの差異のあるものと考えられる。

また、試料を血清とせず血液のまま凍結保存した例では、測定値が血清に比して低く、血清の場合の半量ぐらいであった。これは溶血およびCefotaximeの蛋白結合の影響によるものと考えられる。

### 2. 急性虫垂炎時のCefotaxime組織内濃度

Table 1 にこの結果を示す。

他の薬剤と同様に、炎症程度の強い虫垂組織には高濃度を示す傾向があるようである。興味のあるのはCase 4で、カタル性虫垂炎であるが、腹水の量が多く10分後、20分後に腹水の濃度を測定したが、18.3、8.8  $\mu\text{g/ml}$  の値を得た。このことは漿液性腹水へのCefotaximeの移行は短時間に濃度は上昇するが、減少もまた速やかであることを示しており、膿性腹水との間に差異があると考えられ、興味ある数値である。

Case 22では壊疽性の虫垂であったが、静注直後に採取したため0.2  $\mu\text{g/g}$  以下であった。炎症が強くとも、移行までにはある程度の時間を要するものと考えられる。

膿汁を虫垂腔内に貯留していた2例では、膿汁を含めたまま虫垂組織内濃度を測定したが、0.8 および0.2  $\mu\text{g/g}$  の値を得た。膿汁中に移行したCefotaximeの値が低値であることは、蛋白結合などとの関係も考えられるが、今後検討すべき問題であろう。

### 3. 総胆管内胆汁(A胆汁)のCefotaxime濃度

Table 2 にこの測定結果を示す。

症例9は、結石による胆嚢管閉塞が存在したが、他の症例は全例胆嚢管が開通しており、全例胆嚢内に結石を有するが、総胆管内結石はなかった。症例10では総胆管結

Table 1 Cefotaxime concentration in human tissues of patients with appendicitis, after 1g intravenous administration

Case Name Sex	Age Body weight	Diagnosis Remarks	Time after injection (minutes)	Cefotaxime concentration			WBC
				In plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	In appendix ( $\mu\text{g/g}$ )	In ascites ( $\mu\text{g/ml}$ )	
1 SK	17 M 70 kg	Catarrhal	10 15	34.8	0.3*		8,800
2 CK	17 F 46.5kg	Catarrhal	8	118.7	<0.3		11,600
3 KH	8 M 20kg	Catarrhal	7 17	22.43(Blood)	Trace		14,400
4 HN	24 M 66kg	Catarrhal with ascites	0 10 15 20	130 60.4	0.8*	18.3 8.8	12,900
5 MO	42 F 61kg	Catarrhal Left rupture cyst-ovary	25 60		2.7 2.4(Ovary) 1.2(Salpinx)		13,100
6 WK	26 F 43kg	Pyosalpinx with ascites	15 40	24.7	<0.2		12,500
7 AO	20 F 48.5kg	Phlegmous	19	68.7	1.6		10,400
8 SS	46 M 70kg	Phlegmous	20	49.5	7.1		11,000
9 TT	37 M 94kg	Phlegmous	13		2.2		8,100
10 MS	34 F 64kg	Phlegmous	17	12.8(Blood)	3.3		11,300
11 MA	16 M 57kg	Phlegmous	33		4.3		15,000
12 ES	10 F 30.5kg	Phlegmous	12 22	53.66	2.82		10,000
13 YI	8 F 26kg	Phlegmous	27 30	35.98	2.28		13,500
14 MT	42 M 71.5kg	Phlegmous	14	35.98	3.26		10,000
15 HF	76 M 75.5kg	Phlegmous	8 22	23.4	1.8		7,300
16 YS	19 M 60kg	Phlegmous	15 30	9.6(Blood)	3.3		11,000
17 NO	35 M 75kg	Empyemic with ascites	18	18.8(Blood)	0.8*	19.0	9,600
18 HA	25 M 53.5kg	Empyemic with ascites	15	25.6(Blood)	0.2*	9.0	10,100
19 YF	19 F 52kg	Perforate with ascites	10 15		12.5	14.9	13,800
20 HK	12 M 40kg	Perforate with ascites	10 30 34	15.6(Blood)	1.64	23.5	15,000

Table 1-2

Case Name Sex	Age Body weight	Diagnosis Remarks	Time after injection (minutes)	Cefotaxime concentration			WBC
				In plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	In appendix ( $\mu\text{g/g}$ )	In ascites ( $\mu\text{g/ml}$ )	
21	KK 8 F 22.5kg	Perforate with ascites	10 15	89.8	1.64		18,900
22	FA 14 M 45kg	Perforate with ascites	0		<0.2*		15,700
23	TO 70 M 69kg	Perforate with ascites	15 27 30	8.9(Blood)	1.6	1.3	11,300
24	SS 20 M 59.5kg	Perforate with ascites	18 20 23	40.3	6.2	19.7	22,300
25	KS 69 M 51.5kg	Perforate with ascites	17 30	51.9	5.1		18,000
26	MU 44 F 44kg	Perforate with ascites	15 30	20.7(Blood)	12.1		25,000

\*Determination with *Bacillus subtilis* ATCC 6633

石はないが、総胆管の拡張があり、また、症例7のみはヨードアレルギーのため胆管造影ができなかった。

静注後比較的早期より、A胆汁内 Cefotaxime 濃度は上昇し始め、静注後50分までは、ほぼ全例がゆるやかな上昇を示す。数値の高いものは、28分値で  $55.7 \mu\text{g/ml}$  を示した(Table 2—Case 1)。

しかし、A胆汁内 Cefotaxime 濃度は、Cefamandole、Cefmetazole などに比してやや低いようである<sup>5)7)</sup>。

また、一部の数値は、胆管造影のため Biligrafin により希釈されていることが考えられ、この点を含めて数値を検討する必要がある。

症例10は Cefotaxime の静注に先立ち5分前に Urokinase 12,000国際単位を静注している。Cefmetazole の場合に比して低値のようであるが、A胆汁への Cefotaxime 移行が高められたものと考えられる。

#### 4. 胆嚢胆汁 (B胆汁) 内 Cefotaxime 濃度

10例中9例について、B胆汁内濃度を測定し得た。このうち3例では、経時的に二度の採取を行い得た。Case 9では23分時の穿刺によるB胆汁内 Cefotaxime 濃度  $0.82 \mu\text{g/ml}$  が、35分後では抽出胆嚢より高値の  $5.06 \mu\text{g/ml}$  と急激な上昇を示しており、A胆汁に比して上昇はかなり遅れるが、B胆汁内にもかなりの量の移行が認められた。なお本例は、胆嚢管の閉塞していた症例である。このことはB胆汁内 Cefotaxime 濃度はA胆汁と関係なく、主として、胆嚢壁あるいは胆嚢動脈などを通じて移行することが示唆されるといえる。また、本例の胆嚢内 Cefotaxime 濃度は  $2.94 \mu\text{g/g}$  であった。

#### 5. 胆嚢壁内 Cefotaxime 濃度

Table 2 にこの測定値を示すが、Cefotaxime では他の cephalosporin 系抗生剤、Cefamandole、Cefmetazole などと異なり、胆嚢壁内濃度は、炎症状態の程度と必ずしも平行しているとは言えないようである。しかし、今回の検索では胆嚢抽出時の一時点のみの数値であり、前後の数値が不明のために、この点については検索できなかった。

症例6と10にて、胆嚢粘膜とその他の部分を分離測定したが、粘膜部が低値を示した。これは Cefmetazole とは異なった値であり、今後の検索に待たねばならないと考えている。

Cefotaxime の胆嚢壁内濃度は trace の例はなく、全例  $1.8 \sim 8.4 \mu\text{g/g}$  におよぶ高値を認めており、本剤は炎症組織への移行が良好な薬剤であるといえる。

#### 6. 炎症組織内 Cefotaxime の経時的変化

痔瘻1例および腹部瘻孔兼膿瘍の1例にて、手術時、Cefotaxime の経時的濃度変化を検索した。

痔瘻では、2分、5分、7分、15分時に、3.3、4.8、3.6 および  $0.9 \mu\text{g/g}$  の値を認め (Table 3—Case 4)、一方、腹壁の瘻孔では、3分、6分、10分、15分に、9.6、3.0、5.7、 $5.1 \mu\text{g/g}$  の値を得た。この差は炎症程度によるものと考えられ、炎症程度の強かった腹壁瘻孔では長時間高濃度を維持することが判明した。

7. 急性乳腺炎時の Cefotaxime 膿汁内濃度について  
急性乳腺炎の2例に Cefotaxime 1g を静注後10分に膿瘍を穿刺して、膿汁内の Cefotaxime 濃度を測定し

Table 2 Cefotaxime concentration in human tissues of patients with cholelithiasis after 1 g intravenous administration

Case No. Name Age Sex Body weight(kg)	1 K.S. 38 F 79.5	2 S.K. 60 F 72	3 Y.U. 60 F 52.5	4 M.K. 31 F 46	5 T.H. 45 F 48.5	6 A.I. 38 F 69.5	7 A.H. 61 F 55	8 K.T. 46 F 58	9 Y.N. 61 F 48	10 K.W. 42 F 57.5
Laboratory findings before operation	WBC 5,100 GOT 8 GPT 7 Al-P 5.7	5,800 13 8 6.4	5,900 14 9 5.8	4,200 8 7 4.8	4,200 8 7 13.5	6,900 8 8 6.7	4,100 11 7 10.4	7,400 9 7 6.1	4,500 14 9 12.5	8,300 8 7 5.5
Cefotaxime concentration in blood, plasma, A-bile, B-bile & gallbladder wall										
Blood, time after injection, minutes, µg/ml	20				36.6					
	40				16.5					
	75		8.8							
Plasma, time after injection, minutes, µg/ml	0									216.7
	7					124.5				
	10		58.6		86.1				69.21	
	15									
	20									46.0
	24							59.5		
	27					48.5		(60 minutes 24.1)		
	14		24.9		19.2	12.1			2.65	
	15									
A-bile, time after injection, minutes, µg/ml	17					24.9			5.47	
	18									
	19				12.1*					28.5
	20	22.0								
	22					24.2*		32.0		
	23		19.0*						6.81	
	25					29.3				
	28	55.7							11.62	
	30									
	33	18.3*								34.6
	35							27.8*		
	38									34.9
B-bile, time after injection, minutes, µg/ml	40							27.4*	12.89	
	48									39.0
	50			30.8						
	9					1.1				
	20					Trace				
	23								0.82	
	25				2.4					
	27					0.3				
	30		1.9				1.9			
	33							6.5		
	35								5.06	
	38	0.4								
	45							4.0		
	48									2.9
	48				7.7					
Wall of gall bladder, time after injection, minutes, µg/g	25									
	27									
	30		1.8					6.0(Mucous membrane, other part 7.0)		
	33							8.4		
	35								2.94	
	38	2.7								
	40				4.9					
	45							4.6		
	48								(Mucous membrane 4.2, the other part 6.3)	
75			3.7							
Inflammatory degree of gallbladder wall	(+++)	(+)	(+++)	(+)	(+++)	(+++)	(++)	(+++)	(++)	(+++)

\* Diluted by Biligradin solution for intra-operative cholangiography

Table 3 Cefotaxime concentration in human tissues of patients with infectious diseases, after 1g intravenous administration

Case Name Age Sex Body weight	Diagnosis Remarks	Time after injection (minutes)	Cefotaxime concentration			Laboratory findings
			In plasma ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Tissues	In tissue ( $\mu\text{g}/\text{g}$ or ml)	
1 O.M. 56 M 65 kg	Chronic pancreatitis, Laparotomy	4	141.0			WBC 6,400 GOT 11 GPT 9 LDH 270 Al-P 4.6
		10	60.4			
		20	54.9			
		30	37.5			
		40	30.8			
50	20.5					
2 K.M. 53 F 50 kg	Cecal fistula with abdominal abscess, ileo-colecotomy and abscess removed	2	111.7			WBC 8,800 GOT 8 GPT 7 LDH 347 Al-P 4.6
		28		Abscess pus	2.7*	
		30		Abscess pus	1.6*	
		75	Center of abscess	3.8		
			Small intest.	2.7		
			Lymph node	1.2		
Abscess wall	5.1					
Abscess wall (cecum)	7.7					
3 A.M. 20 M 42 kg	Duodenal ulcer with pyloric stenosis	20		Ulcer tissue	5.2	WBC 5,500 RBC 366
				Gastric wall	4.3	
		82	10.6(Blood)	Lymph node	4.6	
4 T.T. 37 M 93 kg	Anal fistula, fistectomy	2		Fistula with soft tissue	3.3	WBC 4,500
		5		"	4.8	
		7		"	3.6	
		15		"	0.9	
5 K.H. 12 M 45 kg	Abdominal fistula after peritonitis, fistectomy	3		Fistula with soft tissue	9.6	WBC 7,900
		6		"	3.0	
		10		"	5.7	
		15		"	5.1	
				"	5.1	
6 S.S. 28 M 67 kg	Subacute simple UTI	15	53.4			WBC 6,500
		30		35.3		
		60		20.1		
		120		4.2		
		180		3.4		
		240		1.5		
7 M.H. 22 F 55 kg	Acute left mastitis	10		Punctured pus	1.1	WBC 13,500
				Healthy milk	1.7	
8 T.K. 27 F 50 kg	Acute right mastitis	10	10.05	Punctured pus	8.45	WBC 13,000

た。1例では膿汁中1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、反対側の正常母乳中濃度1.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を得たが、他の1例では血清中10.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し、穿刺膿汁では8.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を得て両者間に大差を認めなかった。

### III. 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、尿中よりの排泄動態について検索されている。

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とともに、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論を待たない。しかし人体内において、動態を検索することは不可能に近く、組織内における薬剤の動態は、主として動物実験により検索されているが、臨床と同様の炎症状態を動物に作ることはきわめて困難であり、また、動物実験の結果をそのまま人体にあてはめることは、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われているが、臨床における組織内濃度では、投与後ある時点での数値を求め得るのみで

あり、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<sup>23-27</sup>。今回の Cefotaxime の研究においても、可及的に経時の変化を追究するように計画したが、実施し得たものはごく一部であった。

総胆管内胆汁の抗生剤の濃度は、通常、経皮肝内胆管造影時の胆汁、または総胆管ドレナージにおける T-tube よりの排泄胆汁によって測定されている。しかし、胆汁瘻時の胆汁排泄動態は、手術時の動態とは異なっており、手術時には麻酔の影響はあるにせよ、炎症の存在している人体の病態生理像をそのまま有していると言えよう。従って、A胆汁における抗生剤の動態は、手術時に経時的に採取することが望ましく、今回の Cefotaxime の7例の成績を得て、Cefotaxime に関するA胆汁内動態は、大略の傾向はつかめたものと考えている。すなわち、A胆汁内 Cefotaxime 濃度は静注後次第に上昇し、少なくとも30分～1時間以上上昇し続けることが判明した。Cefmetazole が1時間をピークとしてゆっくり下降していくことより考えて、同様のパターンをとるものと考えられる。

B胆汁内濃度は、われわれの術式では早期にA胆汁との交流が遮断されるために、主として胆嚢壁を通して移行するものと考えられるが、われわれの研究では、Cefotaxime は全例に移行を示し、経時の変化を追った3例では、いずれも後の数値が高い濃度を示していた。このことは、Cefotaxime は胆嚢壁より移行するが、10～20分の時間がかかるものと推定される。

胆嚢壁内 Cefotaxime 濃度は、経時的には検索できなかったが、少なくとも炎症程度の強い胆嚢では、比較的長時間 Cefotaxime を留めておくようである。

このことは、痔瘻および腹壁瘻孔の経時的検索よりも明らかであり、Cefotaxime は炎症の強い組織には早い時間より移行し、しかも長時間高濃度を保つといえよう。

Urokinase の抗生剤との併用が、いかなる影響を与え

るかは興味ある問題であるが、例数も少なく今後検討すべきものといえる。しかし Cefmetazole の例と合わせ考えると、少なくともA胆汁内濃度を増量するといえよう。

臨床的に感染症に使用した Cefotaxime の経験より、本剤はその起炎菌、とくにグラム陰性桿菌に対するMICの値より考えて、組織内濃度は必ずしも高値を示さなくとも、抗菌作用を発揮し得る十分な量が移行しているものと考えられ、一般临床上、とくに腹膜炎、胆嚢炎等に有効な薬剤と言えると考えられる。

#### 文 献

- 1) HEYMES, R.; A. LUTZ & E. SCHRINNER: Experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative. Current Chemotherapy, Proceedings of 10th International Congress of Chemotherapy: 893~894, 1978
- 2) KISS, J.; E. FARAGO, A. GOMORY, *et al*: Untersuchung der Methicillinkonzentration im Serum, in der perikardialen Flüssigkeit und im Myokard beim Menschen. Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae 16: 351~357, 1975
- 3) KISS, I. J.; E. FARAGO, *et al*: Pharmacokinetic study of rifampicin in biliary surgery. Int. J. Clin. Pharmacol. 16: 105~109, 1978
- 4) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26: 377~378, 1978
- 5) 中村孝; 戸次英一, 加藤博他: Cefamandole の組織内濃度について、(特に炎症との関係について)。Chemotherapy 27(S-5): 340-347, 1979
- 6) NAKAMURA, T.; *et al*: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4): 202~205, 1979
- 7) 葛西洋一; 橋本伊久雄, 佐橋佳郎他: Cefmetazole の組織内濃度について (特に炎症組織内濃度の経時変化について)。Chemotherapy 27: 275~282, 1979

## CLINICAL PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED CEFOTAXIME IN THE INFECTED TISSUES

YOICHI KASAI, MASAMI NAKANISHI and YASUO SAWADA

The First Department of Surgery, School of Medicine, Hokkaido University

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO and JIROH MIKAMI

Surgical Department, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI, SADAKO HIRASAWA and HIROMU ABE

Medical Department, Tenshi General Hospital

KAZUHIRO KASAI, MIKIO OMOSU and KAZUMI FUJIMOTO

Development Laboratories, Hoechst Japan Limited

Cefotaxime (HR 756, CTX) for parenteral use, a new antibiotic of cephalosporin series with marked resistance to beta-lactamase, was used in 44 patients hospitalized due to acute or subacute infection of the abdominal organs; 26 patients with appendicitis, 10 with cholelithiasis, 2 with mastitis and others.

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

Cefotaxime concentration in purulent ascites and A-bile increased gradually for 1 hour, followed by a slow decline. Cefotaxime was detected in the B-bile, obtained through the gallbladder wall at 10-20 minutes after intravenous administration.

Cefotaxime concentration in infectious gallbladder wall and inflammatory soft tissues reached the peak at 5-10 minutes after the intravenous administration, followed by a slow decline.

Cefotaxime concentration in the injected gallbladder wall and appendix was directly proportional to the degree of the pathological changes of inflammation. Cefotaxime was distributed quickly in the seriously infected organ or tissue, and stayed for a relatively long time. For the comparison to cefamandole and cefmetazole, cefotaxime reached quickly peak of tissue concentration than the other cephalosporins, but relatively early decline too.