Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)

橋本伊久雄・沢田康夫・中村 孝・三上二郎

天使病院外科

平沢貞子・阿部 弘・戸次英一

天使病院内科

渡 辺 泰 雄

富山化学工業株式会社総合研究所

(昭和 55 年 8 月 28 日受付)

急性虫垂炎 22 例, 胆石症および胆道系疾患 6 例, その他 6 例計 34 例に Cefoperazone(CPZ) 1g を静注し, 採取した各種臓器組織内の CPZ 濃度を測定した。さらに採取時の末梢血中濃度も対比のため測定した。測定法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする paper disk bioassay 法にて施行した。

急性虫垂炎における虫垂内 CPZ 濃度は 13.5 $\mu\text{g/g}$ より 89.5 $\mu\text{g/g}$ に及び, ばらつきが多いが静注後 5~7 分で 39.5~68.8 $\mu\text{g/g}$ に達しており本剤は炎症組織への移行が極めて良好な薬剤といえる。漿液性の腹水内濃度は低いが膿性腹水内濃度は 210.0 $\mu\text{g/ml}$ に及んでいた。

胆道系疾患においては, 特に胆管内胆汁内濃度は極めて高濃度を示し, 静注後 10 分にて 11.7~220.0 $\mu\text{g/ml}$ を認め, 11.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した 1 例では 15 分後 71.4 $\mu\text{g/ml}$, 20 分後 140.6 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 1,010.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。他の 1 例は 45 分後に 2,550.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し, この時点での血中濃度は 139.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。この例は 65 分後には 3,100.0 $\mu\text{g/ml}$ に達した。B 胆汁内濃度は胆嚢管非閉塞例では 680.0 $\mu\text{g/ml}$ に及び胆嚢壁内濃度も 16.8~52.0 $\mu\text{g/g}$ であった。胆嚢癌の腹腔内転移リンパ腺および大網膜濃度では, 静注 10 分後 118.8 $\mu\text{g/g}$ の濃度がその 5 分後には 50.0 $\mu\text{g/g}$ に低下した。これは炎症の軽いかもしくは炎症のない組織の濃度は急速に低下することを示すとともに, CPZ の組織移行性の良好なることを示しているといえる。

一般に抗生剤の使用に当たって, 使用量, 投与方法, 投与間隔の決定は常に留意せねばならぬ問題点である。従来これを決定する要素として, 起炎菌の MIC の測定, HARRY EAGLE(1953)ら¹⁾による菌と薬剤の動態, 薬剤の血中および尿中濃度の動態が参考とされてきた。

しかし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, 目的とする炎症組織内濃度であることは当然である。これを人体で測定することは非常に困難であり, 特にその動態についての検索はほとんど不可能であって, 一般には動物実験で各組織内動態を測定して, 人体組織内動態を推定しているのが現況である。しかし, 動物に人体内におけると同様の病態を作り出すことは非常に困難であるために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ろう。

臨床に, 特に外科系においては種々の組織を摘出する機会がある。この機会を利用して抗生剤の組織内濃度を

測定する試みはすでに各種の薬剤について行なわれている。しかしその数は必ずしも多くはなく, 特に経時的に追うことは不可能に近い。したがって数多くの種々の薬剤の数値の集積から組織内動態を類推するほかはなく, これらの研究の 1 つ 1 つが極めて貴重なものであるといえよう。

これらの研究には 1974 年大久保ら²⁾の Carbenicillin の臓器内濃度の研究もあり, ハンガリーの Kiss ら³⁻⁵⁾は肺, 心筋, 弁膜などの Methicillin, Rifampicin, Gentamicin などの組織内濃度を測定している。また, 最近では谷村らは Cefoxitin⁶⁾, Cefotiam⁷⁾ などにおいて胆嚢組織の組織内濃度を検討している。

われわれもすでに Doxycycline⁸⁾ の静注, Dibekacin⁹⁾ の筋注, Bacampicillin¹⁰⁾ の内服, Cefmetazole^{11,12)} の静注, Cefamandole¹³⁾ の筋注などの人体内組織内濃度の検索を行ってきた。今回さらに Cefoperazone(CPZ)¹⁴⁾

の静注により炎症組織内濃度の検索を行ない、若干の興味ある知見を得た。

I. 対象と検索方法

1. 使用薬剤

Cefoperazone (CPZ) は 1977 年富山化学工業株式会社総合研究所にて合成され、富山化学工業株式会社および台糖ファイザー株式会社により提供された新合成 Cephalosporin 剤で、0.5 g, 1 g, 2 g の 3 種の vial 剤があり、筋注および静注用として提供されている。本剤は β -lactamase に抵抗性を有し、今日耐性菌の増加が問題となっているグラム陰性桿菌に対して、低い MIC 濃度を有している。白色の粉末で、水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、アセトンにはほとんど溶けない。溶液の pH は 5.0~6.5 である。

2. 使用症例

症例は 1978 年 12 月より 1979 年 10 月までの 11 カ月間に治療せる急性虫垂炎 22 例、胆石症および胆道系疾患 6 例、その他 6 例の入院手術患者で、12 歳より 73 歳までの 34 例で、男 20 名、女 14 名である。

3. 試料の採取および測定方法

全例手術時に試料を採取したが、原則として術中 1 g の CPZ を 3 分間かけて静注し、試料採取時の時間または臓器の血行遮断時間をチェックした。またなるべくこの時間に末梢血を採血して血中濃度を対比せしめた。

急性虫垂炎では、開腹後先ず腹水を採取し、摘出した虫垂は原則として内腔を開いて糞石などを取除き、表面の血液、膿汁などをぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄して -20°C にて凍結保存した。2 例の穿孔例では炎症性変化が強かつ周辺組織との癒着のため定型的な切除ができず、結果的に経時的に採取する形となった。

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。従って先ず総胆管に胆嚢管よりのカニューレーションを行ない、A 胆汁を採取後、胆管造影を行ない、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 胆汁の一部は穿孔により採取したが、一部は胆嚢摘出後直ちに胆嚢より採取した。胆汁は採取後速やかに 1/15 M phosphate buffer solution (pH 6.0) を等量加えて力価の低下を防いだ。胆嚢壁は切開し、付着した血液、胆汁などをぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄して凍結保存した。

一部の試料は組織を含めて経時的に採取を心掛けて、炎症組織内 CPZ 動態の検索に供することとした。これらの凍結保存試料は、凍結状態のまま富山化学工業株式会社総合研究所(富山市)に送付して測定に供した。

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、腹水

などは 3,000 rpm 10 分の遠心沈澱後の上清を測定に供した。組織は秤量後その重量の 4~9 倍量の 1/15 M phosphate buffer solution (pH 7.0) を加え、polytron homogenizer で homogenate を作製し、3,000 rpm, 10 分間遠心沈澱後、その上清を測定に供した。

濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする paper disk bioassay 法にて行なった¹³⁾。標準液系列作製には、血中濃度測定ではヒト血清を、胆汁内濃度では 1/15 M phosphate buffer solution (pH 6.0) を、組織内濃度では 1/15 M phosphate buffer solution (pH 7.0) を用いた。この測定法の測定限界は 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また実験動物組織における recovery は 100% であった¹³⁾。

II. 成績

CPZ の各種人体内組織における測定結果を Table 1~3 に示す。以下各項目に従って検討することとする。

1. 血中濃度

CPZ 静注後の血中濃度は、他の抗生剤と同様に静注直後にピークがあり、Table 1 に示すように case 11 では静注 15 分後に 238.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、Table 3, case 29 の静注直後の値は 330.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達していた。この値は最初は急激に下降するが T-1551 シンポジウム¹⁴⁾の成績では 1 g 静注例は約 120 分で半減する。その後はややゆるやかに下降するが、8 時間値にても 6.5 $\pm$ 1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を維持しているとされており、他剤に比べて比較的排泄の遅い薬剤といえる。従って長時間高濃度の血中濃度の維持が本剤の 1 つの特徴といえる。

2. 急性虫垂炎時の CPZ 組織内濃度

Table 1 にこの結果を示す。

虫垂内濃度は 13.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ から 89.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ までばらつきが多いが、炎症程度の強いものに高値を示すものが多い。また静注後 5 分で 67.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、7 分で 68.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ に達している例もあり本剤は炎症組織に極めて早く大量に移行する薬剤であるといえる。炎症変化が強かつ周辺との癒着のために定型的虫垂切除ができず結果的に経時的組織採取となった 2 例中 case 17 では静注後 15 分の穿孔部を含む虫垂の大部分で 51.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、18 分後に摘出した虫垂根部では 30.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ の値を示した。また case 21 の例では、静注後 20 分の先端部で 50.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、30 分の穿孔壊死部で 11.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、その他の部で 54.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ を認め、38 分後の虫垂根部で 60.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ と経時的には上昇傾向を認めた。一方、腹水では膿汁の混在していない Table 1, case 7, 8 では 4 分後、5 分後に 8.8, 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低値であったが、膿性腹水の case 14 では 46.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高値を認めた。穿孔性虫垂炎による腹膜炎群では、30 分値までの短時間しか測定できなかったが、

Table 1 CPZ concentration in tissues from patients with acute appendicitis after 1 g intravenous injection

Case No., Age, Sex, Body weight (kg)	Diagnosis, Remarks	Time after injection	CPZ concentration		
			Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Appendix ($\mu\text{g/g}$)	Ascites ($\mu\text{g/ml}$)
1.HK 18 F 40	Catarrhal appendicitis WBC 22,000	7 minutes	131.0	68.8	
2.TK 38 M 57	Catarrhal appendicitis 10,500	14	130.0	43.5	
3.KT 12 F 46	Catarrhal appendicitis 8,900	15	120.0	51.0	
4.AH 19 F 46	Catarrhal appendicitis 16,600	14 24	130.0	17.75	
5.YW 18 F 41	Catarrhal appendicitis 7,000	15 23	180.0	13.5	
6.JS 21 F 50	Catarrhal appendicitis 10,500	15 25	156.7	26.5	
7.KN 36 M 72	Phlegmonous appendicitis WBC 16,200	4 minutes 10	185.0	18.0	8.8
8.KT 13 M 48	Phlegmonous appendicitis 10,800	5		67.0	1.5
9.KS 17 M 54	Phlegmonous appendicitis 9,200	7	158.0	39.5	
10.YH 15 F 44	Phlegmonous appendicitis 9,900	12 28	167.7	77.25-	
11.TW 15 M 56	Phlegmonous appendicitis 14,100	13 15	238.8	36.25	
12.SM 19 M 53	Phlegmonous appendicitis 15,000	15 25	72.7	41.3	
13.KO 30 F 53	Phlegmonous appendicitis 10,500	20		46.3	
14.YK 30 M 57	Phlegmonous appendicitis 13,600	22 27 41	140.0	71.5	46.5
15.YW 17 F 48	Gangrenous appendicitis WBC 15,100	9 minutes 10	160.0	42.5	
16.NT 21 M 40	Perforate appendicitis with purulent peritonitis WBC 18,500	8 minutes 10 11 15 20	107.0	66.5 85.0 (Omentum with pus)	21.0 23.0 28.9
17.HT 28 M 59	Perforate appendicitis with purulent peritonitis 11,600	10 15 18 20		51.3 30.0 (Radix part) 40.5 (Omentum with pus)	23.0 28.0
18.KT 57 M 47	Perforate appendicitis with purulent peritonitis 11,800	17 35	227.5	89.5	
19.TS 45 M 46	Perforate appendicitis with purulent peritonitis 11,100	17 25 38	92.0	44.5	31.0
20.CH 27 M 57	Perforate appendicitis with purulent peritonitis 20,500	20 30	110.0	31.5	
21.TS 38 M 53	Perforate appendicitis with purulent peritonitis 22,300	20 28 30 38	165.0	50.3 (Tip part) 11.3 (Necrotic part) 54.3 (Other part) 60.3 (Root part)	190.0 210.0
22.MK 50 M 66	Perforate appendicitis with purulent peritonitis 20,100	25 20	123.3	16.0	23.0 (Pus)

Table 2 CPZ concentration in human tissues from patients with cholelithiasis after 1 g intravenous injection¹

.Case No., Name, Age, Sex, Body weight		23 F.K. 32 female 76.5 kg	24 S.K. 69 female 50.5 kg	25 I.Y. 43 male 55.5 kg	26 T.Y. 41 male 65 kg	27 J.K. 54 male 69 kg	28 M.L. 73 female 43 kg
Laboratory findings before operation	WBC	7,700	2,900	4,500	13,800	10,500	13,000
	S - GOT	8	17	9	11	18	56
	S - GPT	8	11	7	11	15	22
	Al-P	9.0	15.6	6.5	6.7	28.0	29.7
	Tot - B	0.4	0.6	0.5	0.6	3.0	1.0

CPZ concentration in plasma, A-bile, B-bile and wall of gall bladder

Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	30 ^{***} sec	320.0					
	25 min		152.0				
	33			97.7			
	45				139.0		
A-bile ($\mu\text{g/ml}$)	10 min	220.0	11.7	51.0			
	15		71.4				
	20	670.0	140.6		28.0		
	24			69.0**			
	25		116.0**				
	30		1,010.0				
	33			373.4			
	35		737.6				
	45				2,550.0		
	47				2,450.0		
	60				1,880.0**		
65				3,100.0			
B-bile ($\mu\text{g/ml}$)	30 sec					6.2	
	10 min					6.6	
	16			1.92*			
	20	4.8*				6.8	
	25		0.4 under*				
	30		19.2*				
	33			7.0			
	34				646.6*		
	40	20.4					
	65				680.0		
Wall of gall bladder and other tissue ($\mu\text{g/g}$)	10 min						118.8 (Lymphnode)
	15						50.0 (Lymphnode)
	18						63.3 (Omentum)
	20						32.8 (Omentum)
	33			48.5			25.0 (Omentum)
	37		52.0				
	40	16.8					
	65				48.0		
Inflammatory degree of gall bladder wall	(++)	(+++)	(++)	(+++)	(++)	(+++)	
Cystic duct obstruction	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	

* Punctured B-bile, ** Diluted by biligradin solution for cholangiography,

Case 27: Head of pancreatic cancer with obstructive jaundice.

Case 28: Gall bladder cancer with liver hilus metastasis,

*** Time after injection

経時的に上昇傾向を認め、しかも 21.0 $\mu\text{g/ml}$ ~210.0 $\mu\text{g/ml}$ の高値であった。

3. 総胆管内胆汁 (A胆汁) の CPZ 濃度

Table 2 にこの測定結果を示す。胆道系疾患で CPZ の組織内濃度を測定し得たのは、胆石症 4 例、脾頭部痛

1 例、胆嚢癌および肝門部転移 1 例の計 6 例にすぎなかったが、A胆汁内濃度はこのうち胆石症の 4 例で測定できた。静注後 10 分にて 11.7~220.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CPZ の A胆汁内濃度は他剤に比べて極めて高値であった。比較的低濃度であった 11.7 $\mu\text{g/ml}$ の 1 例 (case

Table 3 CPZ concentration in human various tissues from patients with acute or subacute infections diseases after 1 g intravenous injection

Case No., Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Time after injection	CPZ concentration		Laboratory finding
			Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues ($\mu\text{g/g}$ or ml)	
29 M.Y. 26 male 48.5 kg	Duodenal ulcer with pyloric stenosis	immediately 28 minutes	330	Duodenal ulcer	WBC 6,800 GOT 7 GPT 8
	7 th Feb. '79 Gastroectomy Billroth II a			Healthy gast. wall Omentum Appendix	
30 S.M. 24 female 57 kg	Atheroma of Lumbal	20 minutes		Atheroma tissue	WBC 5,400
	22nd Feb. '79 Removed				
31 T.F. 47 male 62 kg	Bilateral lower extremitas thromboangitis obliterans	15 minutes	170	Toe bone tissue	WBC 9,600 GOT 28 GPT 37
	10th Mar. '79 amputured right foot in necrotic part	20 minutes		Subcutaneous fatty tissue	
32 S.N. 58 female 58 kg	Left ovarian cancer with myoma uteri	26 minutes		Perimetrium uteri	WBC 6,500 RBC 313×10^4 Hb 10.0g/dl Ht 25
	1st Sept. '79 Hysterectomy and left oochorectomy, tubular adenocarcinoma			Myometrium uteri Myoma uteri Left ovarian can. Mesovarium	
33 S.S. 72 male 35 kg	Abdominal abscess, abdominal wall hernia	40 minutes		Abcess wall with pus	WBC 22,500
	31st. Aug. '79 Herniotomy drainage				
34 F.T. 73 female 38 kg	Abdominal wall fistula.	97 minutes		Pus	0.78 under

24) は、15 分後に 71.4, 20 分後に 140.6, 30 分後には 1,010.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。他の高濃度の 1 例 (case 26) では 45 分後に 2,550.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、この時点での血中濃度は 139.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。また 65 分後の A 胆汁内濃度は 3,100 $\mu\text{g/ml}$ に達した。このように CPZ の A 胆汁内濃度は他剤の尿中濃度に匹敵し、本剤は胆汁排泄型薬剤といっても過言ではない。

4. 胆嚢内胆汁 (B 胆汁) 内の CPZ 濃度

Table 2 に示すように case 23 から 27 までの 5 例について B 胆汁内濃度を測定した。case 27 は膵頭癌による閉塞性黄疸例で胆管炎を併発していたが、胆嚢嚢を造設してすぐに CPZ 1g を静注し、B 胆汁を経時的に採取した。静注直後で 6.2, 10 分後 6.6, 20 分後 6.8 $\mu\text{g/ml}$ の数値であったが、閉塞性黄疸により約 2 カ月間胆汁流出が停止し、胆汁流出再開直後でしかも胆管炎を合併している症例の濃度としては、かなり高濃度であるといわざるを得ない。case 24, 25 は結石により胆嚢管の閉塞があり、胆嚢穿刺により B 胆汁を採取したが、この胆汁内濃度は胆嚢壁より移行したものと考えられる。case 23 は胆嚢管非閉塞例であるが、静注 10 分後にはカテーレーションのため胆嚢管を結紮しており、この数値は胆嚢壁よりの分泌と考えねばならない。case 26 も胆嚢管非閉塞例であるが、極めて高い 680.0 $\mu\text{g/ml}$ の B 胆汁内濃度を認めた。5 例とも経時的に B 胆汁内濃度を測定しているが、65 分までは測定最終回の数値が高値であり、CPZ は比較的長時間胆嚢壁から分泌されて B 胆汁に移行して行くといえよう。case 26 の胆嚢変化はかなり高度であり、B 胆汁の培養によって *E. coli* を得たがその CPZ の MIC は 10^8 cells/ml で 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 10^8 cells/ml で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5. 胆嚢壁内の CPZ 濃度

Table 2 に示すように 4 例について測定し 16.8~52.0 $\mu\text{g/g}$ の数値を得た。胆嚢壁への CPZ 濃度移行は炎症程度と相関があるものと考えられ、炎症の軽い case 23 では低い濃度であった。この胆嚢は術前胆嚢炎として化学療法が行なわれ、臨床症状の軽快時のものであるために、炎症の強い極期には、他の腹膜炎などの結果より類推すると、もっと高い濃度であったものと推定される。胆嚢管の閉塞していた case 24, 25 が他の例よりも高い傾向を示した。

6. 癌組織内の CPZ 濃度

左卵巣癌の 1 例および胆嚢癌、肝門部転移の 1 例にて CPZ の癌組織内濃度を測定し得た。卵巣癌は左下肢の浮腫にて来院、経腸骨々盤内静脈造影にて、骨盤内腫瘍を発見、開腹により小児頭大の左卵巣癌および子宮摘出を行なった。この際 CPZ 1g を静注し組織内濃度を測

定した。Table 3, case 32 にその数値を示す。病理組織学的には tubular adenocarcinoma であった。Table 2, case 28 の胆嚢癌の 1 例は急性胆嚢炎として入院し、炎症症状が強く CPZ の点滴静注によりやや軽快後開腹して、胆石胆嚢炎、胆嚢癌、肝門部転移と判明したもので、すでに腹腔内の各所に転移巣があり、全身状態も悪く試験開腹のみに終わった。手術中 CPZ 1g を静注して組織内濃度を検索したが、癌組織である大網膜転移リンパ腺内濃度は、静注 10 分後に 118.8 $\mu\text{g/g}$ を得たが、その 5 分後には 50.0 $\mu\text{g/g}$ に低下していた。また大網膜内濃度は静注 15 分後に 63.3 $\mu\text{g/g}$ を得たが、静注 18 分後 32.8 $\mu\text{g/g}$, 20 分後には 25.0 $\mu\text{g/g}$ となっており、5 分間に半分以下となる急激な低下を認めた。このことは本剤は炎症のない組織にも大量に移行するが、すぐ排泄される薬剤であるといえる興味深い結果を得た。病理組織学的には tubular adenocarcinoma であった。

7. その他の疾患における CPZ 組織内濃度

Table 3 にこの結果を示す。case 29 は十二指腸潰瘍による幽門狭窄例であるが、28 分後の組織内濃度 (十二指腸潰瘍、健常胃壁、大網膜) は 38.5~41.5 $\mu\text{g/g}$ と中等度の移行を示した。case 30 は腰部の粉瘤で炎症は軽度であるためか移行は低く、case 31 の TAO 例の壊死断端は炎症の強い皮膚で高く、炎症のない骨および皮下脂肪で低値であった。case 34 の静注後 1 時間 37 分後の膿汁内濃度は、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低値を示した。

III. 考 察

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。

临床上、化学療法剤の投与量、投与間隔の決定には、起炎菌の MIC 検索とともに、目的とする炎症組織内抗生剤濃度の動態を知ることが最も有効であることは論をまたない。しかし、人体内において組織内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動態は主として動物実験により検索されている。臨床と同様の炎症状態を動物に作ることは極めて困難であり、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なわれているが、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、同一個体内の経時の変化を組織内濃度において追究することは不可能に近い。今回の CPZ の研究においても、可及的に経時の変化を追究する如く計画はしたが、実施し得たものはごく少数例にとどまった。

総胆管内胆汁内の抗生剤の濃度は、通常経皮胆管造影

て行くことが認められた。しかしこのためには一定時間が必要で 30 分ないし 1 時間でピークに達すると考えられる。

胆嚢壁内濃度は、壁の炎症変化の軽いものは低く、強いものは高い傾向があった。

癌組織内濃度を測定した Table 2, case 28 では、静注後 10 分で 118.8 $\mu\text{g/g}$ に移行した CPZ はその 5 分後に半分以下の 50.0 $\mu\text{g/g}$ に低下することを認めた。このことは非炎症組織では極めて早い時期に CPZ は移行し、組織移行性は良好であるが、排泄もまた速やかであることを示している。同時に測定した大網膜でも同様の傾向を示めた。

急性虫垂炎における虫垂組織内濃度は極めてばらつきが大きい。著者らの以前の研究によると Dibekacin⁹⁾, Cefamandole¹⁰⁾ などの筋注では軽度の炎症程度である catarrhal appendicitis ではその組織内濃度は少量で trace のものが多く、重度炎症の gangrenous appendicitis や perforate appendicitis では高濃度を示す。この点より考えると、抗生剤を静注せる場合の炎症組織内濃度は、血中濃度のピークに比例して比較的早期に高濃度に達するが、排泄もまた速やかで、その途中の 1 時点で試料を採取するために、ばらつきが大きいといえる。しかし、この点は炎症程度が軽いか、または炎症のない組織での傾向で、Table 1, case 21 の例にみるとおり、炎症の強い例では、30 分またはそれ以上の時間におわり、上昇して行くものといえよう。つまり炎症組織内濃度は炎症程度によって動態に差異があり、炎症の軽い組織では、比較的早く、5~15 分でピークに達し、その低下も比較的早く低下して行くといえる。しかし炎症の程度の強い組織ではそこへの局所循環が確保されている限り、30 分またはそれ以上の時間におわって上昇して行き、下降もまたゆるやかで、血中濃度が低下しても比較的長時間高濃度を保っているといえる。この差異は炎症組織の血流動態によるものであろうが、今後の研究により解明すべき問題点の 1 つであろう。

一方、胆汁、腹水、膿汁等の臓器組織より分泌される型での体液内抗生剤濃度は、30 分ないし 1 時間以上におわって上昇して行くものと考えられる。しかし腹水では膿汁の混在していない漿液性の腹水においては Table 1, case 7, 8 のように抗生剤の移行は少なく、膿汁の混在している他例の腹水では高濃度を示した。膿瘍においては、血流の確保されている膿瘍壁は炎症程度に応じて高濃度の抗生剤組織内濃度を示すが、膿汁自体には膿瘍壁よりの血流がないため、拡散により移行が行なわれ、このために長時間かけても移行が少なく低濃度を示すものと考えられる。特に濃厚粘稠な膿汁内抗生剤濃度が低

いのはこのためと考えられ、穿刺、切開、ドレナージなどの外科的処置が膿瘍治療に必要な理由と考えられる。

要約すれば、炎症組織には投与後比較的早い時間より抗生剤は移行し始め、比較的長時間高濃度を保とうとする傾向があり、炎症のないか、あるいは軽い組織には一時的に移行してもすぐ排泄されてしまうといえよう。

今回の CPZ の組織内濃度の検索を加えて、炎症組織内抗生剤の動態の一部を解明し得たと考えるが、本剤はその胆汁内移行の良好なる点より考えて、胆道系疾患、腹部内臓疾患にその主な適応があると考えられる。

Table 4, 5 に示すように、起炎菌に対する CPZ の MIC を検索し得たものは、ごく一部であったが、*E. coli* では 10^8 cells/ml で 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 10^9 cells/ml で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を得、*Klebsiella pneumoniae* では 10^8 cells/ml で 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 10^9 cells/ml で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。Cefazolin, Carbenicillin では >200.0 $\mu\text{g/ml}$ を示しており、これらの値は CPZ の組織内濃度に比べて非常に低く、これらの点より考えて CPZ は腹部炎症性疾患に使用して極めて有用な薬剤といえる。

謝 辞

稿を終るにあたり、本実験に際し、ご協力いただいた富山化学工業株式会社総合研究所児玉 寛所長、才川 勇次長ならびに第 3 研究部各位に感謝いたします。

文 献

- 1) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & M. LEVY: "Continuous vs Discontinuous" therapy with penicillin, the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *New Engl. J. Med.* 248(12):481~488, 1953
- 2) 大久保 洸, 岡本 敏子, 呉 京修, 右馬文彦, 山本政勝, 山田武夫, 沢田公雄, 長島 明, 斉藤 永, 間島是武, 小山春海, 柏村宗広: 手術例における Carbenicillin の血中濃度と臓器内濃度について。 *Chemotherapy* 22(1): 140~141, 1974
- 3) KISS, J.; E. FRAGÓ, A. GOMORY, Z. CZAKÓ, E. FABIAN & S. BACSA: Untersuchung der Methicillin-konzentration im Serum, in der perikardialen Flüssigkeit und im Myokard beim Menschen. *Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae* 16(4):351~357, 1975
- 4) KISS, J.; E. FRAGÓ, B. KISS & I. VÁRHELYI: Pharmacokinetic study of rifampicin in biliary surgery. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 16: 105~109, 1978
- 5) KISS, J.; E. FARAGI, A. GOMORY, P. HOMOLAY & I. S. KISS: Gentamicin in cardiac surgery. *Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae* 18(2):133~139, 1977
- 6) 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, 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的效果について。Chemotherapy 26(S-1): 412~428, 1978
- 7) 谷村 弘, 丸山啓介, 竹中正文, 向原純雄, 日笠順則, 杉谷 章, 山谷英博, 鈴木 卓, 中村正則, 小山高宜, 小林真佐夫, 松川泰廣, 西野正弘, 長嶺慎一, 金子 巖, 花房徹児, 浜垣 仁, 堀 泰祐: 胆道感染症の化学療法(V)——とくに Cefotiam(SCE-963) の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的效果について。Chemotherapy 27(S-3): 434~451, 1979
- 8) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 28(6): 775~777, 1975
- 9) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26(3): 377~378, 1978
- 10) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27(S-4): 202~205, 1979
- 11) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: 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変化について。Chemotherapy 27(2): 275~282, 1979
- 12) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の臨床的研究, 特に胆道系疾患について。Jap. J. Antibiotics 32(5): 606~611, 1979
- 13) 戸次英一, 平沢貞子, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 加藤 博, 松田繁雄: 抗生剤の胆道系組織内濃度について(Cefamandole の筋注による検索および内科的治療との関連について)。Chemotherapy 27(S-5): 348~353, 1979
- 14) 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
- 15) 才川 勇, 保田 隆, 田井 賢, 渡辺泰雄, 清水喜八郎: Cefoperazone(T-1551) の体液内濃度測定法について。Chemotherapy 投稿中
- 16) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 林 敏雄, 高田理恵子: Cefoperazone(T-1551) の蛋白結合に関する研究。Chemotherapy 投稿中

CLINICAL PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED CEFOPERAZONE IN INFECTED TISSUES

IKUO HASHIMOTO*, YASUO SAWADA*, TAKASHI NAKAMURA*,
JIROH MIKAMI*, SADAKO HIRASAWA**, HIROMU ABE**,
EIICHI BEKKI** and YASUO WATANABE***

* Department of Surgery

** Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital, (Franciscan Missionaries of Mary), Sapporo, Japan

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

Cefoperazone (CPZ) for parenteral use, a new cephalosporin with marked resistance to β -lactamase, was used in 34 patients hospitalized due to infection of abdominal organs: 22 with appendicitis, 6 with cholecystitis and cholangitis and 6 others.

CPZ in a dose of 1g was given intravenously during the operation. Tissue specimens of different sites were taken from the removed organs. The materials of purulent ascites, A-bile and B-bile were subsequently taken at intervals. Determination of CPZ concentration was performed according to paper disk bioassay with *Micrococcus luteus* ATCC 9341 strain.

CPZ concentrations in the A-bile increased quickly soon after injection, and reached high level peak at 30 min to 1 hour, then they were very slow decline. CPZ was observed in the B-bile through the gall bladder wall, and reached high level concentration comparative quickly after intravenous injection. CPZ concentration in the gall bladder wall and appendix, was directly proportional to the degree of pathological changes of inflammation.

On the CPZ concentration in patients with peritonitis and cholecystitis, the concentration in purulent ascites or A-bile and B-bile or appendix and gall bladder wall were observed higher than the MIC of CPZ for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacilli.

CPZ therefore will be a useful drug when used for chemotherapy of abdominal infected diseases.