

Cefpiramide (SM-1652) の人組織内濃度について

西代 博之・中西 昌美・葛西 洋一

北海道大学第一外科

沢田 康夫・橋本 伊久雄・中 村 孝・三上 二郎

天使病院外科

奥田 隆夫

住友化学工業株式会社医薬事業部研究部

急性、亜急性胆囊炎、胆管炎7例、脾頭癌による閉塞性黄疸および胆管炎1例、急性虫垂炎7例、腸閉塞に合併した急性腹膜炎1例、合計16例の手術に際し、術前に Cefpiramide (CPM, SM-1652) 500 mg を静注し、術中採取した各種体液、臓器組織内の Cefpiramide 濃度を測定した。測定法は *E. coli* NIHJ または *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Agar well bioassay 法である。

胆汁への移行は極めて良好で、胆管内胆汁 (A胆汁) 内濃度は約1時間でピークに達し、436.0～3,250.0 µg/ml を示し、胆囊内胆汁 (B胆汁) は、胆囊管閉塞例では 4.86～12.6 µg/ml、胆囊管開存例では 1,570～1,770 µg/ml に達し、胆囊壁内濃度も 5.9～84.5 µg/g を示した。急性虫垂炎では、炎症程度の軽いものは低値であったが、炎症の強いものは静注後50分で 12.7 µg/g の高値を示した。経時に採取した急性腹膜炎における腹水内 Cefpiramide 濃度は、0.5 g 静注直後より急速な移行を認め、45分後にピーク値となり、その数値は 7.8 µg/ml を示した。

Cefpiramide は胆汁内移行は極めて良好で、胆汁排泄型抗生素ともいえ、また炎症組織への移行も良好であり、その広い抗菌スペクトルと *Pseudomonas* に対する有効性、ならびに血中濃度の持続性よりみて、腹部外科領域において、極めて有用な薬剤であるといえる。

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。しかし、化学療法においてもっとも必要であるのは血中濃度ではなく、病巣である炎症組織内の抗生素濃度であることは論を待たない。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る。一般には動物実験で各種組織内動態を検索して、人体組織内動態を推定しているのが現状である。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、非常に困難であり、したがって動物実験の結果をそのまま臨床に応用することはできない。

臨床上、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、抗生素の組織内濃度を測定する試みは、既に各種の薬剤においておこなわれている。しかしその例数は必ずしも多くはなく、特に経時に検索することは不可能に近い。したがって多数の種々の薬剤の測定値の集積から組織内動態を類推する他なく、これらの研究それぞれが極めて貴重なものといえよう。

今回、著者らは新しく開発された cephalosporin 系抗生素 Cefpiramide (CPM, SM-1652) を使用して、手術時に採取した各種体液、組織内の本剤の濃度を測定して、若干の興味ある結果を得たので報告する。

I. 症例および検索方法

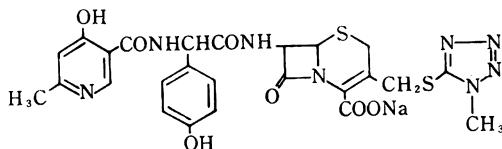
1. 使用薬剤

Cefpiramide は 1978 年、住友化学工業株式会社医薬研究所において合成された cephalosporin 系抗生素で、緑膿菌に対して Cefsulodin (CFS) と同程度の抗菌力を有し、他のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は Cefoperazone (CPZ) と同程度で、第3世代の cephalosporin のなかでは中等度であるが、グラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有している。また感染病巣への浸透性が高く、 β -lactamase 抵抗性をもち、しかも血中濃度の持続時間が極めて長い特徴を有している¹⁾。

Fig. 1 に示すような化学構造式を有する。

化学名は Sodium (6R, 7R)-7-[(R)-2-(4-hydroxy-6-methyl-3-pyridylcarboxamido)-2-(*p*-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-

Fig. 1 Chemical structure of CPM



2-ene-2-carboxylate, 分子式は $C_{25}H_{23}N_6NaO_7S_2$, 分子量 634.62 である。

白色ないし淡黄色の粉末で、N,N-ジメチル・ホルムアミドに極めて溶けやすく、水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、トルエンなどにはほとんど溶けない物質で、水溶液の pH は 6.0~8.0 [100 mg (力価)/ml] である。

強力かつ幅広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むブドウ糖非酵解性グラム陰性菌の多くに強い抗菌力を有し、殺菌力が強く、生体内における感染防禦効果が優れており、ヒトに静脈内投与した場合の血中濃度は既存のセフェム系抗生剤のどれよりも高く持続的であり、しかも連続投与による蓄積がみられない特徴を有する。

2. 対象症例および投与方法

症例は 1981 年 2 月より 10 月までの 9か月間に天使病院外科に入院し、手術を行った症例 16 例を対象とした。年齢は 8 歳より 75 歳まで、男性 10 例、女性 6 例であった。

疾患別では、急性および亜急性胆囊炎、胆管炎 8 例、うち 7 例は胆石症で、5 例は胆囊結石、1 例は胆囊および総胆管結石、2 例は十二指腸乳頭部結石嵌入および脾頭部癌による閉塞性黄疸を合併していた。急性虫垂炎は 7 例で、このうち 1 例は穿孔による限局性腹膜炎を合併していた。また 1 例は小腸中央部の腸管瘻着による腸閉塞症で、汎発性腹膜炎を合併していた。

胆道系感染症の 8 例は、全例術前に胆囊炎、胆管炎に対して CPM の点滴静注による治療を 5~14 日間施行している。これらの炎症が軽快後に手術を行った。

組織内濃度測定のための CPM 投与法は、術前 (イレウスの 1 例のみは術中に) 500 mg を 20 ml の生理食塩液に溶解して 3 分間かけて静注した。

細菌検査は、術中の胆囊内胆汁、腹水または虫垂内膿汁より採取した材料の培養により分離された菌のうち、菌数の少ない常在菌と目されるものを除いて起炎菌とし、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。

3. 試料の採取ならびに保存方法

CPM の組織および体液内濃度測定のための試料採取は、次のとおり行なった。なお手術前に抗生剤を投与されていた患者には、充分な排泄時間をおいたことを確かめてから施行した。手術前に CPM 500 mg を静注後、試料採取の時間または切除臓器の血行遮断の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との対比を検討した。

胆石症の手術に際して、著者らは通常、逆行性胆囊摘出手術を実施している。したがって開腹後、まず、総胆管に胆囊管よりのチューブ挿入を行ない、A 胆汁を採取後、術中胆管造影を行ない、その後に胆囊剥出術を実施する。したがって胆囊管は 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 胆汁の一部は穿刺による採取を行なったが、大部分は胆囊摘出手術直ちに胆囊より採取した。A, B 胆汁とも経時的採取を心掛け、CPM の胆汁内動態の解明の資料とした。胆囊は壁を開き、付着した血液、胆汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して -20°C にて凍結保存した。

急性虫垂炎では、開腹後まず腹水を採取し、摘出した虫垂は、内容の膿汁を採取し培養をおこない、一部はそのまま試料とし、虫垂壁は内腔を開いて糞石等を除去し、表面の血液、膿汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して -20°C にて凍結保存した。

血液は遠心沈殿して血漿を分離し、-20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま住友化学工業株式会社医薬事業部研究部（宝塚市高司）に送付して測定に供した。

4. 測定方法

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁等は 3,000 rpm 10 分間の遠心沈殿後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の 4 倍量の 1/15 M Phosphate buffer solution (pH 7.0) を加え、Polytron homogenizer にて Homogenate を作製、3,000 rpm 10 分間遠心沈殿後、その上清を測定に供した。

CPM の濃度測定は、培地に栄研 Sensitivity Test Agar (STA) 培地を用い、検定菌として、血清および組織には *E. coli* NIH を用い、胆汁には *B. subtilis* ATCC 6633 を用いる Agar well bioassay 法により測定を行った。標準液として人对照血漿で作製した標準液系列を、血中濃度に使用し、胆汁、組織内濃度に対しては 1/15 M Phosphate buffer solution (pH 7.0) にて作製した標準液系列を用いた。この測定法の測定限界は胆汁で $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、組織で $0.1 \mu\text{g}/\text{g}$ であり、回収率は大略 100% であった。

Table 1 CPM concentration in plasma, A, B-bile and wall of gall bladder from patients with biliary tract infection after 500 mg intravenous injection

Case, age, sex and body weight (kg)	1. 75 M	2. 60 F	3. 27 F	4. 71 M	5. 60 F	6. 58 M	7. 69 M	8. 44 M
	40 kg	42 kg	58 kg	45.7 kg	54 kg	51.5 kg	50 kg	67 kg
Plasma, Time after i.v., $\mu\text{g}/\text{ml}$,	1° 28' 1° 40' 1° 42' 4° 15'			78.4 130.0	128.0			
A-bile, Time after injection, $\mu\text{g}/\text{ml}$,	23' 26' 29' 32' 40' 55' 1° 15' 1° 18' 1° 20' 1° 35'	23.5 136.0 350.0 436.0			2.0 3.6			101.0
	2° 10' 2° 14' 2° 17' 3° 19' 3° 22' 3° 25' 3° 30' 3° 34' 3° 35' 3° 36' 3° 38' 3° 40'			3250.0 3070.0		2950.0 2030.0 1940.0	1040.0 807.0 645.0	980.0 1160.0 1080.0 932.0*
B-bile, Time after injection, $\mu\text{g}/\text{ml}$,	25' 30' 39' 40' 1° 40' 2° 13' 2° 30' 3° 32' 3° 38' 3° 55'	2.04** 3.57** 4.86	0.4	12.6	1770.0** 1650.0		5.48	1570.0** 770.0
Wall of gall bladder, Time after injection, $\mu\text{g}/\text{g}$,	30' 40' 1° 1° 40' 2° 30' 3° 38' 3° 55' 5°	14.6	14.6	21.6	6.0 84.5			65.0 5.9
Inflammatory degree of gall-bladder wall	(++)	(+)	(+++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(+)
Cystic duct obstructed	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

* Diluted Cholegrafin solution for cholangiography.

** Punctured B-bile. Cases 1-3 were diagnosed as having subacute cholecystitis with cholelithiasis.

Case 2 was having renal failure and spinal anesthesia was undergone in cholecystectomy.

Case 4 was diagnosed as having acute cholecyst-cholangitis with obstructive jaundice due to head of pancreatic cancer.

Case 5 was diagnosed as having acute cholecystitis with cholelithiasis.

Case 6 was subacute cholecyst-cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis.

Case 7 was subacute cholecystitis with gastric ulcer.

Case 8 was obstructive jaundice due to choledocholithiasis.

Table 2 CPM concentration in various body fluids and tissues from patients with acute appendicitis and peritonitis after 500 mg intravenous injection

Case No.	Name	Age Sex Body weight (kg)	Diagnosis, Organisms, MIC 10^8 and 10^6 cells/ml ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Time after injection	CPM concentration	
					Plasma ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tissues or body fluids ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)
9.	K.H.	30M 56kg	Catarrhal appendicitis, Organism no growth,	20min	68.3	Appendix wall 0.3
10.	Y.M.	8M 38kg	Catarrhal hemorrhagic appendicitis, Organism no growth,	1hr 38min		Appendix wall 0.9
11.	K.I.	18F 55kg	Phlegmous appendicitis, Localized peritonitis, Organism no growth,	10min 18min	400.0	Appendix wall 1.81
12.	M.K.	25M 60kg	Phlegmous appendicitis, Localized peritonitis, <i>E. coli</i> MIC 3.13, 1.56	10min 20min	86.6	Appendix wall 0.565
13.	N.A.	49M 68kg	Phlegmous appendicitis, Localized peritonitis, <i>E. coli</i> MIC 3.13, 0.78	27min 48min	155.0	Appendix wall 0.3
14.	T.Y.	64F 49kg	Phlegmous appendicitis, Localized peritonitis, <i>E. coli</i> MIC 6.25, 0.78	2hr 8min 2hr 20min	103.0	Appendix wall 5.5
15.	K.T.	32M 49kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> MIC 6.25, 0.78	50min	119.0	Appendix wall (Mucous membrane) 12.7 (Other part) 9.86 Omentum with pus 11.7 Ascites with pus 0.3
16.	M.M.	45F 60kg	Acute panperitonitis with intestinal obstruction, 1. <i>E. coli</i> MIC 3.13, 0.78 2. <i>P. mirabilis</i> MIC 12.5, 6.25	0min 10min 20min 40min 45min 50min		Ascites with pus 0.07 Ascites with pus 0.16 Ascites with pus 2.8 Oral intestine 4.0 Anal intestine 0.33 Ascites with pus 7.8 Ascites with pus 6.5

Table 3 Isolated organisms from patients in Table 1 and 2

Case No., age, sex,	Isolated organisms	MIC of CPM ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $10^8(\text{cells}/\text{ml}) \times 10^4$	Diagnosis, Remarks,
1. 75 M	<i>E. coli</i> (+)	6.25, 0.78	Subacute cholecystitis with cholelithiasis
3. 27 F	<i>E. coli</i> (+)	6.25, 1.56	Subacute cholecystitis with cholelithiasis
4. 71 M	<i>P. aeruginosa</i> (+)	12.5, 6.25	Post-operative cholangitis with T-tube drainage, Head of pancreatic cancer
8. 44 M	<i>E. coli</i> (+++)	3.13, 0.78	Acute cholecyst-cholangitis with obstructive jaundice choledocholithiasis
12. 25 M	<i>E. coli</i> (+++)	3.13, 1.56	Phlegmous appendicitis with localized peritonitis
13. 49 M	<i>E. coli</i> (++)	3.13, 0.78	Phlegmous appendicitis with localized peritonitis
14. 64 F	<i>E. coli</i> (++)	6.25, 0.78	Phlegmous appendicitis with localized peritonitis
15. 32 M	<i>E. coli</i> (+++)	6.25, 0.78	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis
16. 45 F	1. <i>E. coli</i> (+++) 2. <i>P. mirabilis</i> (+++)	3.13, 0.78 12.5, 6.25	Acute panperitonitis with intestinal obstruction

II. 検討成績

CPM 500 mg 静注後の胆道系感染症における、血清、胆汁、胆囊壁の測定濃度結果を Table 1 に、急性虫垂炎および急性腹膜炎における体液および組織内濃度の測定結果を Table 2 に示した。また起炎菌の判明した 9 例の菌種およびその MIC を Table 3 に示した。さらに Table 4 に試料採取時の臨床検査成績を示した。以下各項目について検討する。

1. 胆道感染症における胆汁、胆囊壁内濃度

1) 総胆管内胆汁内濃度

胆管内胆汁 (A 胆汁) 内 CPM 濃度は極めて高値を示し、胆汁排泄型といわれる本剤の特徴を認めた。症例 1において CPM 0.5 g 静注後 23 分で $23.5 \mu\text{g}/\text{ml}$, 26 分後 $136.0 \mu\text{g}/\text{ml}$, 29 分後 $350.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ と上昇し、40 分後には $436.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。この数値は他の例に比べてむしろ低値であるが、これは静注後の比較的短時間であり、この後さらに上昇するものと考えられる。また

本例は術前に CPM の治療を行なっているが、その治療前に肝機能のやや高度の低下があり (GOT 135, GPT 250), 投与直前には GOT 45, GPT 36 と回復しているが、この影響もあるものと考えられる。症例 4 は脾頭癌による閉塞性黄疸があり、肝機能も高度の低下があり、CPM 0.5 g 静注後 32 分より 1 時間 35 分にわたって、次第に上昇は認められるものの $2.0 \sim 4.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ の低値を示した。一般にいわれているように閉塞性黄疸時には抗生素の胆汁移行は不良であることを示した。また症例 2 は、心不全の既往があり、腎機能もやや不良であるために腰椎麻酔により手術を行なった。このため A 胆汁内濃度の測定はできなかった。症例 3, 5, 6, 7 の 4 例は肝機能、腎機能もほぼ正常であり、 $1,040.0 \sim 3,250.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の高値を示した。CPM の静注時の A 胆汁内濃度のピークは約 1 時間にあるといえるようであるが、症例 7 では投与後 3 時間 30~40 分にてなお上昇を示した。

2) 胆囊内胆汁 (B 胆汁) 内濃度

Table 4 Laboratory findings before the operation

Case No., age, sex.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g dl)	Ht (%)	WBC	S-GOT	S-GPT	Al-P	Total bilirubin	BUN
1. 75 M	376	12.3	37.0	7,500	36	18	8.2	0.6	18.3
2. 60 F	370	12.2	37.0	7,800	23	15	3.5	0.6	27.4
3. 27 F	378	12.5	38.5	5,600	18	10	9.6	0.6	15.0
4. 71 M	375	12.9	38.5	5,200	58	55	32.8	4.0	15.1
5. 60 F	420	11.1	38.5	5,000	25	20	6.7	0.6	18.1
6. 58 M	399	13.5	39.5	5,000	27	30	9.6	0.6	18.5
7. 69 M	365	12.1	38.5	6,000	20	15	6.1	0.5	18.1
8. 44 M	420	12.4	38.5	3,500	100	95	19.4	2.8	9.4
9. 30 M	425	13.1	39.5	9,800					10.1
10. 8 M	453	13.6	40.0	10,500					15.0
11. 18 F	385	12.7	39.5	10,800					18.0
12. 25 M	420	13.2	40.0	12,800	10	8	6.8	0.6	15.1
13. 49 M	425	13.1	41.0	11,100	15	10	7.1	0.5	18.0
14. 64 F	367	12.9	42.0	13,000					15.1
15. 32 M	425	13.1	42.5	13,600	20	25	9.6	0.5	18.0
16. 45 F	454	14.0	40.5	6,300	40	34	7.8	0.6	18.0

B胆汁への移行は、胆囊管の閉塞していた症例 1, 3, 6 では低値であったが、開存例のうち症例 5, 7 では極めて高い移行を示した。症例 1において CPM 静注後 25 分 $2.04 \mu\text{g}/\text{ml}$, 39 分 $3.57 \mu\text{g}/\text{ml}$, 40 分 $4.86 \mu\text{g}/\text{ml}$ の値を得た。この例では胆囊管の閉塞のため A, B 胆汁間の交通は遮断されているので、このB胆汁への移行は、胆囊動脈を介して、胆囊壁より移行したものと解される。

症例 5, 7 は胆囊管開存例であり、 $1,570.0 \sim 1,770.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の非常に高濃度の移行を認めた。B胆汁移行のピーク値は、A胆汁移行よりやや遅れて約 2 時間前後にあるものと考えられる。症例 2 では BUN 25.9, Ccr 45.5 と腎機能の低下があるが、胆囊管の開存にもかかわらず、静注後 30 分の B胆汁内濃度は $0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ の低値であった。本例の A胆汁内濃度は測定出来なかった。

B胆汁濃度の低値の理由は不明であるが、本例は心不全があり、腰椎麻酔にて手術をおこなっているが、術中血圧の低下があり、このための肝循環の不全も一因と考えられる。

3) 胆囊壁内 CPM 濃度

胆囊壁内濃度は症例によりばらつきがあるが、胆囊管閉塞例では B胆汁内濃度よりも高値を示した。このことは、胆汁への移行が胆囊壁より行なわれることの一つの

証拠であるともいえる。一方本剤の炎症組織への移行の良好性を裏付けるものともいえる。胆囊壁内濃度は炎症の強いものは高濃度である傾向を示した。また症例 7 は胆石症と胃潰瘍の合併例であるが、CPM 0.5 g 静注後 2 時間にわたる胃切除組織の CPM 濃度は、胃潰瘍部 $20.8 \mu\text{g}/\text{g}$ 、正常胃壁 $25.0 \mu\text{g}/\text{g}$ 、大網膜 $12.5 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。

2. 急性虫垂炎、腹膜炎における組織内濃度

Table 2 にこの結果を示した。

1) 虫垂壁内濃度、腸壁内濃度

症例 9, 10 は軽症例、症例 11~14 の 4 例は中等症、症例 15 は穿孔を起した重症例である。中等症以上の症例は限局性の腹膜炎を合併していた。症例 16 は小腸中央部の癒着による腸閉塞例で、汎発性腹膜炎を合併していた。

症例 9 では、CPM 0.5 g 静注後 20 分で、 $0.3 \mu\text{g}/\text{g}$ の虫垂内濃度を得た。症例 10 は同じく軽症例であるが、静注後 1 時間 38 分で $0.9 \mu\text{g}/\text{g}$ の値を得た。この差は採取時間による移行差と考えられる。中等症では静注後 10 分の症例 11, 12 はそれぞれ 1.81 および $0.565 \mu\text{g}/\text{g}$ であったが、48 分後の症例 13 は $0.3 \mu\text{g}/\text{g}$ を示した。症例 14 は静注後 2 時間 8 分で $5.5 \mu\text{g}/\text{g}$ の値を示した。重症穿孔例の症例 15 では、静注後 50 分で虫垂壁の粘膜

部は $12.7 \mu\text{g/g}$, その他の部 $9.86 \mu\text{g/g}$, 腹汁の付着した大網膜 $11.7 \mu\text{g/g}$, 粘液性の濃厚な腹汁を含んだ腹水が $0.3 \mu\text{g/ml}$ の数値を示した。炎症程度との関係を検討すると, 明らかに炎症程度の強い症例では, 高濃度の虫垂内抗生素移行を示すといえる。また粘稠濃厚な腹汁への移行は不良であるといえよう。また症例 16 は小腸の腸閉塞例で, 腸切除後, 端々吻合を行なったが, 静注後 40 分の切除小腸内濃度は, 内容の停滞により強く膨満し, 浮腫の強い炎症程度の高度な口側の小腸壁は $4.0 \mu\text{g/g}$, 肛門側の内容の空虚な炎症程度の軽い小腸壁では $0.33 \mu\text{g/g}$ の CPM 濃度を認めた。これは典型的な炎症程度による濃度差といえよう。

2) 腹汁性腹水内濃度

症例 16において CPM 0.5 g を術中に静注して腹水内移行の経時的検索をおこなった。3分間かけて静注した直後の CPM 腹水内濃度は $0.07 \mu\text{g/ml}$ を得たが, 10分後には $0.16 \mu\text{g/ml}$ と上昇し, 20分後には $2.8 \mu\text{g/ml}$ に上昇した。静注後 45 分には $7.8 \mu\text{g/ml}$ のピークに達し, 静注後 50 分には $6.5 \mu\text{g/ml}$ とやや下降した。このことより静注時の腹水内移行のピークは約 45 分にあると考えられる。

3. CPM 血中濃度

16 例中 10 例について術中の末梢血濃度を測定した。 0.5 g 静注後 18 分より 4 時間 15 分まで $68.3 \sim 400.0 \mu\text{g/ml}$ を示した。症例 11 は 18 分後で $400.0 \mu\text{g/ml}$ であり, 症例 7 は 4 時間 15 分後で $101.0 \mu\text{g/ml}$ であった。本剤の血中濃度半減期は 4~5 時間であるとされているので, この高濃度も当然であるといえる。

4. 起炎菌について

手術時に得た材料より判明した分離菌のうち, 起炎菌と思われるものを Table 3 に示した。胆道系疾患は B 胆汁の培養により, 腹膜炎は腹水および虫垂に付着した腹汁の培養により分離同定を行なった。MIC は日本化学会標準法により 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml について行なった。9 例中 1 例は 2 種の菌による混合感染で, 他の 8 例は 1 種の菌による単独感染であった。8 株の *E. coli* と各 1 株の *P. aeruginosa* および *P. mirabilis* を得た。その MIC は *E. coli* が 10^8 で $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, 10^6 で $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. aeruginosa* は 10^8 で $12.5 \mu\text{g/ml}$, 10^6 で $6.25 \mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* は 10^8 で $12.5 \mu\text{g/ml}$, 10^6 では $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

考 按

抗生素の投与にあたり, 投与量, 投与方法, 投与間隔は留意すべき基本問題である。これらを決定するためには, その抗生素の病巣内における動態を知ることが最も

必要であろう。しかしこれを人体内で検索することは殆んど不可能であって, 血中動態, 尿中排泄, ならびに動物実験における臓器親和性が主として論ぜられてきた。

測定が困難な人体における組織内濃度も, 最近各種の薬剤について行なわれるようにになってきた。これらの研究には 1974 年, 大久保らによる Carbenicillin (CBPC) の人臓器内濃度の研究をはじめ, ハンガリーの Kiss^{2,3,4)} らは肺, 心筋, 半膜などの Methicillin (DMDDC), Gentamicin (GM) などの組織内濃度を測定している。また最近, 谷村らは Cefoxitin(CFX), efotiam(CTM) などについて胆汁および胆囊組織内の薬剤濃度を測定している。さらに耳鼻科, 婦人科, 泌尿器科, 眼科などの分野でも各種薬剤の組織内濃度測定が行なわれるようになってきている。

著者らも既に静注用 Doxycycline (DOXY), 筋注用の Dibekacin (DKB), 経口剤の Bacampicillin (BAPC), Cefamandole (CMD) の筋注, Cefmetazole (CMZ) の静注, Cefotaxime (CTX) の静注, および CPZ の静注, さらに Latamoxef (LMOX) ならびに Cefmenoxime (CMX) の筋注および静注, Dibekacin (DBK), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), GM 筋注および点滴静注によって, 主として人体感染病巣内抗生素濃度の検索を行なってきた。今回さらに CPM の静注を加えて, 人体組織内抗生素濃度の動態について考察したいと考える。

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, 投与後のある時点での数値が求め得るのみであり, 同一個体の濃度の変化を経時的に追究することは不可能に近い。著者らも可及的に経時的变化を追究することを試みたが, 実施し得たものは, 胆汁, 腹水などの一部のものが大部分で, 病巣組織そのものはごく少数にとどまった。

血中濃度については, それぞれの抗生素について, 各種の投与法, 投与量により, 主として健康成人について行なわれており, 基礎的な検索値となっている。CPM の血中濃度は, 0.5 g , 1 g 1 回静注後 5 分で $145, 272 \mu\text{g/ml}$ であり, 24 時間後でも 2.8 および $8.2 \mu\text{g/ml}$ を示し, 血中半減期 (β 相) は 233 および 302 分という長時間を示すとされている。また 1 g , 2 g 1 時間点滴終了直後の血中濃度は 166 および $317 \mu\text{g/ml}$ であって, $0.5 \text{ g} \times 11$ 回および $1 \text{ g} \times 6$ 回静注での血中濃度曲線は, 初回投与以降は初回投与時の濃度曲線よりの予想曲線と実測値が一致し, したがって連続投与による蓄積がみられないとのことである。

尿中排泄については, 腎機能に大きく影響されること

は当然であるが、血中濃度持続時間との関連も検討すべき問題である。CPM の尿中排泄は約 24 時間でその大部分が終了し、その量は投与量の 22% であるとされている。したがって本剤の主な排泄系路は胆道系であって、胆汁移行は極めて良好であり、これは本剤の大きな特徴といえる。

総胆管内胆汁の抗生剤濃度は、通常経皮肝内胆管造影またはドレナージの際の胆汁、あるいは T-tube による総胆管ドレナージの際の排泄胆汁により測定されている。しかし、胆汁瘻時の胆汁排泄動態は、手術時の動態とは異っており、手術時には麻醉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いえる。したがって A 胆汁（総胆管内胆汁）における抗生剤の動態は、手術時に経時に採取したもののが望ましいといえる。CPM の A 胆汁内濃度は CPZ に匹敵し、むしろそれ以上であって 0.5g 静注後 1,040.0～3,250.0 µg/ml に達している。CPM 静注後の A 胆汁内濃度は約 1 時間でピーク値に達するが、本剤の主排泄経路は胆道系であって、投与量の 80% であるといわれている。

胆囊内胆汁（B 胆汁）内濃度は、胆囊管閉塞例でも移行を示した。このことは B 胆汁内移行は胆囊壁より行なわれることを示している。胆囊管閉存例では 1,570.0～1,770.0 µg/ml におよぶ高値を示した。

胆囊壁内濃度は、胆囊管閉塞例では B 胆汁内濃度よりも高値を示し、B 胆汁への移行が胆囊壁を介して行なわれることを示した。また胆囊壁および B 胆汁への移行のピークは約 2 時間にあるといえる。胆囊壁内濃度は、炎症の程度により差があるが、炎症の強いものでは高い傾向を示した。

急性虫垂炎における虫垂壁内濃度も、炎症程度に比例して高い移行を示した。外科系の各科領域で炎症組織を切除する機会は稀ではないが、炎症のないか、炎症程度の軽い組織より、炎症程度の重篤な組織まで摘出し得る機会は急性虫垂炎以外にはない。したがって炎症程度の異なる虫垂組織を検索することにより、抗生剤の炎症程度との関連が検討できることになる。著者らはこの点に着目して、各種抗生剤の虫垂組織内濃度を検索してきたが、一般に静注法においては、血中濃度のピークが静注直後にあり、急速に低下するために、急性虫垂炎の軽症例では 10～20 分の比較的早い時間に低いピーク値に達して減少に向い、重症例では濃度上昇は速やかであるが、ピーク値に達するまでに 1～2 時間を要し、静注後の一時点での試料採取では、上昇の途中か、下降中の一時点か判然とせず、個体間のばらつきが大きく、炎症との関係は判然としなかったといえる。本剤は血中濃度が

他剤に比べて高濃度を長時間維持するために、軽症例においても長時間（約 2 時間）かかるべくに達するといえるようである。このことは CPM の組織への移行が、他剤と比較して良好であるといわれる一つの要因であるといえよう。本剤の虫垂炎における虫垂壁内濃度を検討すると、明らかに炎症程度の強いものは移行が良好であるといえよう。

腹水への移行でも、炎症程度との関連があり、漿液性の腹水では移行は速やかであるが、濃度は比較的低く、排泄も速い。しかし、膿汁性の腹水では、膿汁の程度によって大差があり、粘稠、濃厚な膿汁での移行は悪く、しかも長時間かかるべくに達するといえる。このことは膿瘍壁と膿との関係でも明らかで、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移行を示すが、膿汁自体へは血流がないために、膿瘍壁からの拡散による移行が行なわれ、長時間経過しても移行が少なく低濃度を示すと考えられる。したがって膿瘍では抗生剤のみによる治療は困難で、穿刺、切開、ドレナージなどの外科的処置が必要な理由と考えられる。

副作用に関して CPM は胆汁移行が極めて良好なために、腸内細菌叢の変化が考えられ、下痢などの症状が起る可能性が高いと考えられるが、本研究と平行して行なった臨床治験例の検討では、特に下痢などの症状は認められず、アレルギー症状なども現われず、また肝機能の本剤によると思われる異常値も認めなかった。しかも、本剤の投与前に、高度の肝機能障害のある例でも安全に投与が可能であった。

血中濃度、各種の体液組織内濃度よりみて、本剤は 1 日 1 回 1g の静注にて、大部分の中等症までの感染症はカバーできるものと考えられ、胆道系への移行の良好さより、本剤は胆道系疾患、腹膜炎等に使用して、極めて有用な薬剤であるといえる。

本論文の要旨は第 30 回日本化学療法学会総会（昭和 57 年、東京都）において発表した。

文 献

- 1) 第 29 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。SM-1652, 広島 1981
- 2) KISS, J.; E. FARAGÓ, B. KISS & I. VÁRHELYI: Pharmacokinetic study of rifampicin in biliary surgery. Int. J. Clin. Pharmacol. 16: 105～109, 1978
- 3) KISS, J.; E. FARAGÓ, A. GÖMÖRY, P. HOMOLAY & I. S. KISS: Gentamicin in cardiac surgery. Acta Chirur. Academ. Scient. Hungariae, 18 : 133～139, 1977
- 4) KISS, J.; J. PINTÉR, E. FARAGÓ & F. MÓRICZ: Untersuchung der Meticillin konzentration im Serum und im Lungengewebe beim Mens-

- chen. Acta Chirur. Academ. Scient. Hungariae 15 : 375~382, 1975
- 5) RAM, M. D. & S. WATANATITSEN: Cephalothin levels in human bile. Aech. Srug. 108 : 187~189, 1974
- 6) RAM, M. D. & M. A. GHARAVI: Biliary infections and the choice of antibiotics. American J. Gastroenterology 62 : 134~138, 1974
- 7) RATZAN, K. R.; C. RUIZ & G. L. IRVIN III.: Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin and cephaloridine in the presence of biliary tract disease. Antimicr. Agents and Chemoth. 6 : 426~431, 1974
- 8) SCHOENFIELD, L. J.: Biliary excretion of antibiotics New Engl. J. Med. 284 : 1213~1214, 1971
- 9) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FU-KASAWA, K. YANO, M. KATO & S. MITSUHASHI: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: microbiological studies. In Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC, American Society for Microbiology, Washington, D. C. 275~278, 1980
- 10) MATSUI, H.; K. YANO, H. NAKATANI & K. MASHIMO: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: Pharmacological studies. In Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC, American Society for Microbiology, Washington, D. C., 278~279, 1980
- 11) 大久保 淳, 山本政勝, 他:人手術例における Carbenicillin の血中濃度と臓器内濃度について, Chemotherapy 22 : 140~141, 1974
- 12) 谷村 弘, 竹中正文, 日笠頼則, 他 16 名:胆道感染症の化学療法(Ⅲ)とくに Cefoxitin の胆汁排泄, 胆囊組織内濃度とその臨床効果について, Chemotherapy 26 (S-1) : 412~428, 1978
- 13) 谷村 弘, 日笠頼則, 他 17 名:胆道感染症の化学療法(Ⅴ)ーとくに Cefotiam (SCE-963) の胆汁排泄, 胆囊組織内濃度とその臨床的効果について, Chemotherapy 26 (Supp-3) : 434~451, 1979
- 14) 石川羊男, 宮井満久, 伊藤信義, 他 6 名: PTC-D による閉塞性黄疸解除時の抗生素質胆汁中移行—Sulbenicillin および Cefazolin について。Chemotherapy 25 : 2968~2977, 1977
- 15) 脇 慎治, 内村正幸, 他 5 名: Cefotiam (SCE-963) の胆汁中排泄。Chemotherapy 26 (Supp-3) : 133~137, 1979
- 16) 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. Antibiot. 28 : 775~777, 1975
- 17) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients, Chemotherapy 26 : 377~378, 1978
- 18) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients, Chemotherapy 27 (S-4) : 202~205, 1979
- 19) 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 の組織内濃度についてーとくに炎症組織内濃度の経時的变化について。Chemotherapy 27 : 275~282, 1979
- 20) 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。Jpn. J. Antibiot. 32 : 606~611, 1979
- 21) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. In Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC, American Society for Microbiology, Washington, D. C. 236~238, 1980
- 22) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: 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 (Supp-5) : 340~347, 1979
- 23) 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 (Supp-5) : 348~353, 1979
- 24) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重松幹夫, 藤本和己: 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), Chemotherapy 28 (Supp-1) : 81~88, 1980
- 25) 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 渡辺泰雄: 急性胆囊炎, 胆管炎における Cefoperazone の臨床的研究(治療効果と組織内濃度について)。Jpn. J. Antibiot. 33 : 1924~1300, 1980
- 26) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: 腹膜炎に対する Cefoperazone の臨床的検討—組織内濃度と臨床効果の関連。Jpn. J. Antibiot. 33 : 1301~1305, 1980
- 27) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. Antimicr. Agents and Che-

- moth. 18 : 980~982, 1980
- 28) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について(特に組織内動態について)。Chemotherapy 29 : 637~645, 1981
- 29) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について(特に筋注による組織内動態)。Chemotherapy 28 (Supp-7) : 263~273, 1980
- 30) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 腹膜炎に対する 6059-S の臨床的検討。Jpn. J. Antibiot. 34 : 623~630, 1981
- 31) 阿部 弘, 平沢貞子, 戸次英一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 加藤 博, 松田繁雄: 胆道系疾患における 6059-S の臨床的研究, 治療効果と組織内濃度の関連。Jpn. J. Antibiot. 34 : 631~640, 1981
- 32) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。Chemotherapy 29 (Supp-1) : 225~239, 1981
- 33) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. Proceedings of the 12 th International Congress of Chemotherapy. Florence, Italy, 19~24, July, 1981
- 34) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美: Dibekacin の臨床的研究, 人体各種組織内濃度および点滴静注による治療。Jpn. J. Antibiot. 34 : 890~903, 1981
- 35) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美, 加藤 博, 松田繁雄: Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究。Jpn. J. Antibiot. 34 : 1158~1172, 1981
- 36) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. Proceedings of the 12 th International Congress of Chemotherapy, Florence, Italy, 19~24, July, 1981
- 37) NISHINDAI, H.; Y. NAKANISHI, Y. KASAI, M. SAITO, K. HATTANDA, E. BEKKI, Y. SAWADA, I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI: Clinical studies on Cepipiramide (SM-1652) for biliary tract following intravenous administration (clinical effect and tissue concentration). In press.

CEFPIRAMIDE (SM-1652) CONCENTRATION IN INFECTED TISSUES FROM PATIENTS FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION

HIROYUKI NISHINDAI, YOSHIMI NAKANISHI and YOICHI KASAI

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

YASUO SAWADA, IKUO HASHIMOTO, TAKASHI NAKAMURA and JIROH MIKAMI

Surgical Department, St. Franciscan Tenshi Hospital, Sapporo, Japan

TAKAO OKUDA

Research Department, Pharmaceuticals Division, Sumitomo Chemical Co., Ltd., Osaka, Japan

Cefpiramide (CPM, SM-1652) for parenteral use is a new synthetic cephalosporin with marked resistance to β -lactamase, having high distribution to bile and yield high and prolonged blood levels. Cefpiramide concentrations in various body fluids and tissues from patients were measured in 16 patients with infectious diseases of biliary tract and appendicitis or peritonitis. Cefpiramide in a dose of 500 mg was given intravenously prior of the operation. Tissue specimens from different sites and body fluids samples were taken during the operation and from the removed organs: plasma from peripheral vein, common duct bile (A-bile), gall bladder bile (B-bile), ascites, gall bladder wall, appendix and other tissues. Some of samples of A-and B-bile and ascites were subsequently taken at intervals. Cefpiramide concentration was determined according to a plate agar well bioassay method with *E. coli* NIHJ as the test organism.

Cefpiramide concentrations in A-bile were 436.0~3,250.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after cefpiramide 500 mg intravenous administration. Those in B-bile were 4.86~12.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in cases of the obstructed cystic duct, and those of the opened cystic duct cases were 1,570.0~1,770.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$. And those of gall bladder wall were 5.9~84.5 $\mu\text{g}/\text{g}$. Cefpiramide concentrations in slight appendix were 0.3 and 0.9 $\mu\text{g}/\text{g}$, while those in moderate infected appendix were 0.3 to 5.5 $\mu\text{g}/\text{g}$, and in the serious infected case it was 12.7 $\mu\text{g}/\text{g}$. In a case of intestinal obstruction with acute panperitonitis, cefpiramide concentrations in ascites with pus were 0.07, 0.16, 2.8, 7.8 and 6.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 0, 10, 20, 45 and 50 minutes after injection, respectively. In this case, cefpiramide concentration in infected edematous anal intestine was 4.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ and that in non-infected anal intestine was 0.33 $\mu\text{g}/\text{g}$. Cefpiramide concentrations in infected tissues were directly proportional to the degree of pathological changes of inflammation.

Therefore, cefpiramide will be a very useful drug when used for chemotherapy of acute or subacute biliary tract infections and acute peritonitis.