

## Cefpiramide(SM-1652) の胆汁および肝胆道系組織への移行性について

品川長夫・柴田純孝・城 義政・石川 周・由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

(昭和 60 年 8 月 19 日受付)

新しいセフェム系抗生物質である Cefpiramide (CPM, SM-1652) について、胆汁および肝胆道系組織への移行性の検討を行ない以下の結果を得た。9 例の T-tube 挿入患者に CPM の 1g を one shot 静脈内投与し、経時的に血中および胆汁中濃度を測定した。

胆汁中への移行は投与後速やかにみられた。大部分は 2～4 時間あるいは 4～6 時間に最高濃度に達し、その濃度は  $15.2 \mu\text{g/ml}$  の 1 例を除いていずれも  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の高濃度で、最高  $1,175 \mu\text{g/ml}$  の濃度が得られた。また、胆石症手術の患者 26 例を対象に、術前 CPM を投与し、総胆管内胆汁、胆嚢内胆汁、胆嚢壁および肝臓への移行をみた。各胆汁および組織とも高濃度の移行が認められた。

以上のことから CPM は、胆汁および肝胆道系各組織への移行は良好で肝胆道系感染症に対し、有用な薬剤であることが示唆された。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は、住友化学工業(株)と山之内製薬(株)とで開発された新しいセフェム系抗生物質で Fig. 1 に示した構造式をもつ。本剤は、グラム陽性菌にもグラム陰性菌にも抗菌力を有し、特に *Pseudomonas* 属には優れた抗菌力をもっている。また、ヒトに静脈内投与した場合の血中濃度が高く、しかも長時間持続することが特徴とされている。

本剤はすでに 1,400 余例の臨床的検討がなされ、なかでも胆道感染症にたいしては 41 例で 85.4% の有効率が得られている。また胆汁および肝胆道系組織への移行も良好であるといわれている。今回我々は、本剤の胆汁および肝胆道系各組織への移行性を調べ、基礎的見地から本剤の肝胆道系感染症に対する有用性について検討した。

## I. 方 法

胆道疾患にて手術を受け T-tube の挿入された 9 例では、手術の影響が少なくなった術後 10～14 日目に CPM の 1g を one shot 静注し、投与後 30 分、1, 2, 4, 8, 12 および 24 時間の血液を、胆汁については 0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～12 および 12～24 時間の間を蓄積採取した。

一方、胆石症手術例に術前任意の時間に CPM の 1g

Fig. 1 Chemical structure of cefpiramide

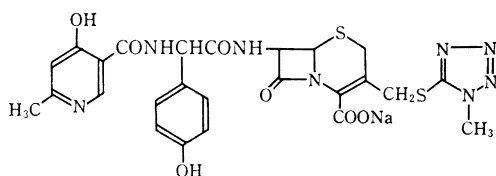


Table 1 Laboratory features of 9 patients with a T-tube

Case No.	Sex	Yr	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA)	TB (mg/dl)	DB (mg/dl)	ZTT (U)	$\gamma$ -GTP (U)	LDH (mg/dl)	CHE (mg/dl)	BUN (mg/dl)	TP (mg/dl)	
1	K.F.	M	56	171	310	219	2.2	1.2	6.9	38	186	295	16	—
2	H.Y.	M	74	33	23	217	1.1	0.5	6.6	85	141	322	11	—
3	H.M.	M	60	82	172	165	4.0	2.6	5.1	16	129	222	14	—
4	I.J.	F	41	126	167	104	0.6	—	3.0	49	193	348	13	—
5	M.K.	F	69	27	24	102	2.0	0.4	7.5	14	149	436	12	—
6	M.K.	F	75	76	35	192	1.4	—	—	148	—	228	12	6.4
7	H.R.	M	71	39	24	945	4.8	3.0	—	249	341	—	8	6.1
8	M.A.	F	70	27	22	73	0.7	—	4.5	41	173	362	12	7.2
9	T.H.	M	45	89	129	195	1.9	1.0	3.2	99	196	503	6	7.0

Table 2 Serum levels of cefpiramide

Case No.		Sex	Yr	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )						
				30min.	1	2	4	8	12	24hr.
1	K.F.	M	56	190	180	140	150	115	113	78
6	M.K.	F	75	250	218	200	165	125	90	66
7	H.R.	M	71	220	195	160	—	94	71	38
8	M.A.	F	70	220	205	170	130	115	86	44
9	T.H.	M	45	240	200	195	140	94	79	43
Mean				224.0	196.6	173.0	146.3	108.6	87.8	53.8

Table 3 Bile levels of cefpiramide

Case No.		Sex	Yr	Bile level ( $\mu\text{g/ml}$ )						Recovery (%)
				0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12~24hr.	
1	K.F.	M	56	ND	11.8	15.2	6.8	7.1	12.2	0.19
2	H.Y.	M	74	395	219	358	201	104	ND	8.38
3	H.M.	M	60	62	71	73	71	62	60	2.18
4	I. J.	F	41	620	973	600	440	430	273	14.79
5	M.K.	F	69	310	498	590	515	350	275	9.73
6	M.K.	F	75	63	188	58	2	22.9	90.3	3.69
7	H.R.	M	71	57.3	268	318	153	178	162	12.7
8	M.A.	F	70	153	1,175	820	840	553	450	19.27
9	T.H.	M	45	87	150	133	115	95	85	6.11
Mean				194.1	394.9	329.5	260.4	200.2	156.4	8.6

を one shot 静注し、手術中に可能なかぎり総胆管内胆汁、胆嚢内胆汁、胆嚢壁および肝臓を採取した。

CPM の測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする Agar well 法による bioassay にて行なった。検量線は血中濃度に対しブランク血漿を、胆汁中濃度に対しては 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を用い作製した。CPM の投与法は 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解し約 3 分かけて静注した。

## II. 結 果

T-tube の挿入された患者は 9 例であり、男 5 名、女 4 名、年齢は 45-75 歳であった。本剤の胆汁移行を測定した当日の臨床生化学検査値は Table 1 に示した。GOT, GPT のいずれかまたは両方に異常値を示したものは 5 例、Al-P に異常値を示したものは 6 例であったが、腎機能異常例はなかった。CPM の血中濃度は 5 例の平均で投与後 30 分で 224.0  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 196.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 170.3  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 146.3  $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間で 108.6  $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間で 87.8  $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間で 53.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。血中濃度の持続は長く 24 時間でも 38~78  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度を示した (Table 2)。

胆汁中への移行も高濃度であり 9 例の平均で、投与後 0~2 時間で 194.1  $\mu\text{g/ml}$ 、2~4 時間で 394.9  $\mu\text{g/ml}$ 、

4~6 時間で 329.5  $\mu\text{g/ml}$ 、6~8 時間で 260.4  $\mu\text{g/ml}$ 、8~12 時間で 200.2  $\mu\text{g/ml}$ 、12~24 時間で 156.4  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 3)。胆汁中濃度のピークは 0~2 時間に 1 例、2~4 時間に 4 例、4~6 時間に 4 例であった。症例 1 の 15.2  $\mu\text{g/ml}$  と症例 3 の 73  $\mu\text{g/ml}$  を除きいずれもそのピークは 150  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、最高値は 1,175  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度を示した。症例 1 および症例 3 はいずれも GOT, GPT, Al-P, TB に異常値を示した症例であった。投与後 24 時間までの累積胆汁中排泄率は 0.19~19.27% (平均 8.6%) であった。T-tube の使用例であり、すべての胆汁が採取されていないため回収率は実際より低い値を示している。

Fig. 2 に黄疸のない症例 (症例 8) と黄疸のある症例 (症例 7) の血中濃度、胆汁中濃度を示した。症例 7 では胆汁中濃度は低い値を示している。また TB 値が高値である症例 1, 3, 5, 7, 9 の 5 例の平均ピーク値は 229.2  $\mu\text{g/ml}$  であり TB 値の正常である残り 4 例では平均 682.8  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示した。

Fig. 3 に胆汁中細菌陰性例 (症例 8) と胆汁中細菌陽性例 (症例 9) の血中濃度、胆汁中濃度を示した。細菌の存在する症例では胆汁中濃度が低い値を示している。

胆石症にて手術を施行した 26 例については、手術前

Fig. 2 Serum and bile levels of cefpiramide in the patients with and without jaundice

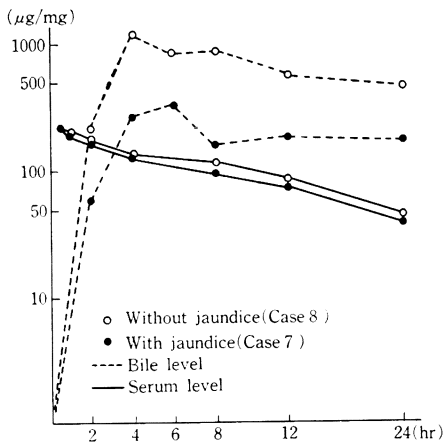


Fig. 3 Serum and bile levels of cefpiramide in the patients with positive and negative bile culture

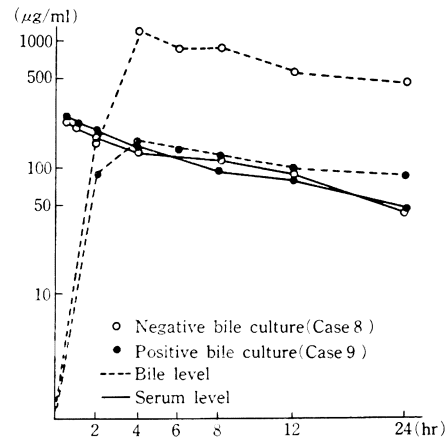


Table 4 Laboratory features of 26 patients undergoing surgery

Case No.	Sex	Yr	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA)	LDH (mg/dl)	CHE (mg/dl)	$\gamma$ -GTP (U)	ZTT (U)	BUN (mg/dl)	TB (mg/dl)	DB (mg/dl)
1	M	46	26	16	75	160	476	16	5.4	18	0.6	0.4
2	F	62	19	15	68	137	523	14	5.5	10	0.7	
3	F	69	27	24	102	149	436	14	7.5	12	2.0	
4	M	56	19	17	76	110	328	12	6.8	13	0.6	
5	F	71	33	30	89	192	402	19	7.8	15	0.7	
6	M	72	62	35	83	253	482	61	8.1	13	0.7	
7	F	61	47	36	95	177	422	22	6.9	11	0.7	
8	F	41	31	27	61	164	456	36	6.8	19	0.6	
9	F	24	50	28	105	157	415	22		7	0.5	
10	F	63	27	16	88	150	509	16	4.3	12	0.4	1.8
11	M	77	36	102	116	132	235	125	3.8	12	1.0	
12	M	74	148	99	665	159	210	268	7.2	6	2.5	
13	F	71	66	105	560	145	328	387	6.8	15	0.7	
14	F	52	18	139	93	164	469	154	4.3	18	0.4	
15	M	71	24	14	58	52	456	20	5.2	19	1.2	
16	M	52	23	10	124	143	476	100	3.3	17	0.7	
17	M	41	7	13	38	124	409	13	4.0	13	0.5	
18	F	68	40	15	73	180	456	10	10.1	24	0.8	
19	M	59	48		146					19	1.5	
20	F	76	390	440	740	172	429	1,220	4.9		1.1	
21	M	54	27	23	60	143	420	30	6.2	10	0.4	
22	F	69	22	17	73			14	4.5	20	0.3	
23	M	65	24	32	99	156	442	11	4.1	19	0.5	
24	M	64	90	147	121	168	355	135		18	1.1	
25	F	49	22	18	36	150	315	6		18	0.7	
26	F	59	15	11	98	159	543	15	3.3	12	0.9	

Fig. 4 Cefpiramide levels in common bile duct bile

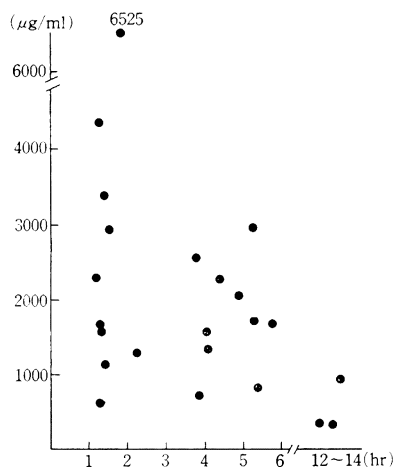
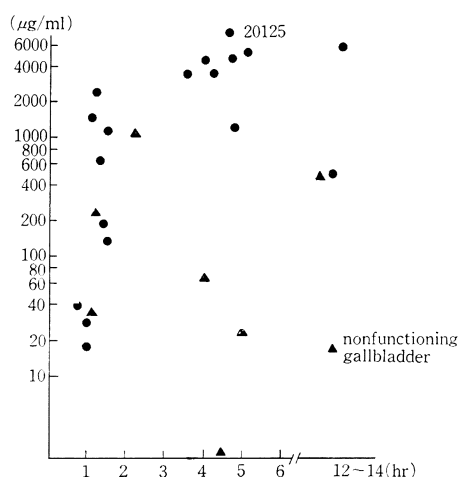


Fig. 5 Cefpiramide levels in gallbladder bile



に本剤を投与し手術中に総胆管胆汁, 胆嚢内胆汁, 胆嚢壁, 肝臓を採取し濃度を測定した。26 例の手術前の臨床生化学検査値は Table 4 に示した。26 例の性別は男 12 例, 女 14 例であり, 年齢は 24~77 歳であった。GOT, GPT のいずれかまたは両方に異常値を示したものは 10 例, Al-P に異常値を示したものは 7 例あったが, 腎機能異常例はなかった。Fig. 4 に総胆管胆汁中濃度を示した。23 例中 17 例は 1,000  $\mu\text{g/ml}$  以上の高濃度を示した。Al-P 値が高値であってもその移行は良好であった。

Fig. 5 に胆嚢内胆汁中濃度を示した。胆嚢内胆汁中への移行は良好であるが, 胆嚢管に結石の嵌頓している症

Fig. 6 Cefpiramide levels in gallbladder wall

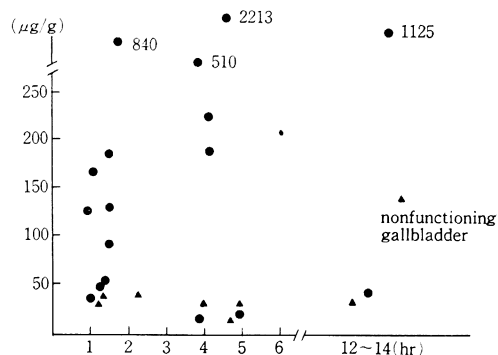
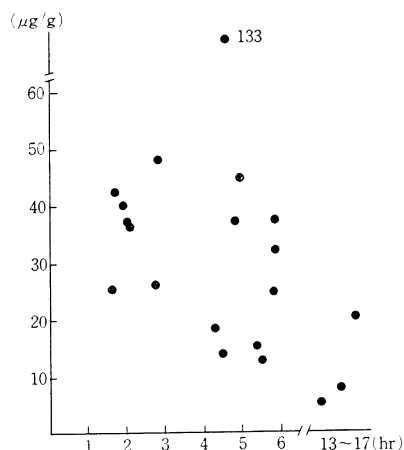


Fig. 7 Cefpiramide levels in liver tissue



例などの胆嚢造影陰性例ではその移行は胆嚢造影陽性例より低い。しかし GOT, GPT の異常と移行との間には強い関係はみられなかった。

Fig. 6 には胆嚢壁内濃度を示した。結石嵌頓例ではその移行は低かった。500  $\mu\text{g/ml}$  以上の高濃度を示した症例では胆嚢内胆汁がそれ以上の高濃度であった。これらは高濃度胆汁による影響がさけられなかったと考えられた。

Fig. 7 に肝臓内濃度を示した。その移行は低いと投与後 3 時間までであると全例 20  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示し, 治療上十分な濃度を示した。肝臓内濃度は血中濃度より低い値を示していた。

### III. 考 察

肝胆道系感染症の起炎菌の主なもの, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter* sp. などである。また術後の胆道感染ではこれに加え *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp. およびブドウ糖非発酵菌

などがあげられる。CPM はこれらに対し幅広い抗菌作用を示すことが報告されている。

本剤は総胆管内胆汁、胆嚢内胆汁への移行は極めて良好である。一般に結石の嵌頓などの器質的病変、肝機能異常の存在は薬剤の胆汁への移行を抑制するが、本剤についても同様な傾向が認められた。しかし移行が極めて良好であるため治療上に必要と考えられる十分な濃度が胆汁中に認められたことは本剤の特徴の一つとしてあげられる。また肝胆道系感染症において感染の場は肝臓、胆管壁あるいは胆嚢壁である。このため治療にあたっては十分な血中濃度とこれらの組織に十分な濃度の達成される必要がある。本剤はこの点よりみても肝胆道系感染症に対する有用性がうかがわれる。

近年、セフェム系抗生物質の開発は、著しい進展がみられ、胆道系感染症に対しても多数の症例検討がなされている。最近開発されたセフェム系抗生物質の胆道感染症に対する効果を各薬剤の新薬シンポジウムの発表で比較してみると、第2世代セフェム剤では70%の有効率であるが、第3世代セフェム系のうち Cefotaxime, Ceftazidime, Cefotetan, Latamoxef などでは80%台の高い有効率を示している。本剤では内科系と外科系の肝胆道系感染症 41 例中 35 例に有効であり、有効率 85.4% と最も良好な成績がおさめられている。

肝胆道系感染症の治療成績ではまだ症例数が充分ではないが、かなり高い有効率を示していることと、本剤の肝胆道系組織への良好な移行性とともその抗菌活性の特徴より、本剤は肝胆道系感染症に対し極めて有用な薬剤であると考えられる。

#### 文 献

- 1) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FUKASAWA, K. YANO, M. KATO & S. MITSUHASHI : SM-1652, a new parenterally active cephalosporin : microbiological studies. *Current Chemotherapy and Infectious Disease* (Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 1 : 275~278, 1980
- 2) MATSU, H.; K. YANO, H. NAKATANI & K. MASHIMO : SM-1652, a new parenterally active cephalosporin : pharmacological studies. *Current Chemotherapy and Infectious Disease* (Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 1 : 278~279, 1980
- 3) NAKAGAWA, H.; K. KOYAMA, N. NAKATSURU, K. YOSHINAGA, H. MATSUI, C. IKEDA, K. YANO & T. NOGUCHI : Human pharmacokinetics of SM-1652. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1980
- 4) KATO, M.; M. FUKASAWA, H. NOGUCHI, T. OKUDA, T. KOMATSU, K. YANO & S. MITSUHASHI : Comparative studies of SM-1652 with other recently developed cephalosporins. 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, 1981
- 5) 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 2。SM-1652, 広島, 1981
- 6) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他 : 外科領域における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 31 : 681~691, 1983
- 7) 品川長夫, 花井拓美, 石川 周, 由良二郎 : 胆道感染症。臨床医 7 : 137~139, 1981

PENETRATION CHARACTERISTICS OF CEFPIRAMIDE  
(CPM, SM-1652) IN HUMAN SERUM, BILE  
AND HEPATOBILIARY TRACT TISSUES

NAGAO SHINAGAWA, YOSHITAKA SHIBATA, YOSHIMASA TACHI,  
SHU ISHIKAWA and JIRO YURA

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

Cefpiramide (CPM, SM-1652) biliary tract penetration characteristics were studied in 9 patients with a bile drainage tube and in 26 patients undergoing cholecystectomy. Each patient had a 1 g IV bolus injection of CPM. The peak bile concentrations of CPM ranged from 15.2 to 1,175 (mean = 430.8)  $\mu\text{g/ml}$ . The peak bile concentrations of CPM were obtained 2 to 6 hr after dosing in 8 of 9 patients. In 26 patients, the mean CPM concentrations in common bile duct bile, gallbladder bile, gallbladder wall and liver were satisfactory. CPM is a new cephalosporin antibiotic with a excellent biliary excretion suggesting that this drug might be useful in the treatment of biliary tract infections.