

Cefoperazone の胆汁中移行に関する臨床的検討

—投与量，投与法による成績の比較—

花谷 勇治・浅越 辰男・高見 博・四方 淳一

帝京大学医学部第一外科*

横 山 勲・中 津 喬 義

川崎市立川崎病院外科

山 田 良 成・斎 藤 敏 明

川崎市立井田病院外科

(昭和 63 年 2 月 16 日受付)

胆石症術後 T チューブドレナージ施行中の 6 例を対象に，cefoperazone (CPZ) の胆汁中移行を経時的に測定した。

胆汁中ピーク濃度，ピーク時間および濃度曲線下面積は，1 g single-dose 静注 (1 g i. v.) 群；748 $\mu\text{g/ml}$ ，7.43 時間，5,613 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，2 g single-dose 静注 (2 g i. v.) 群；1,897 $\mu\text{g/ml}$ ，6.62 時間，13,536 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，2 g 60 分間点滴静注 (2 g d. i. v.) 群；1,855 $\mu\text{g/ml}$ ，6.15 時間，11,923 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

時間-濃度曲線は緩徐な変動を示し，投与後 10 時間の時点においても，1 g i. v. 群 380 $\mu\text{g/ml}$ ，2 g i. v. 群 614 $\mu\text{g/ml}$ ，2 g d. i. v. 群 642 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を維持していた。

すなわち，(1) CPZ の胆汁中移行成績は良好で，しかも，長時間にわたって高濃度を維持していた。(2) CPZ 投与量と胆汁中移行成績は，dose response の関係であった。(3) 2 g i. v. 群と 2 g d. i. v. 群の成績は同等であり，点滴静注投与によるピークの延長化は認められなかった。

Key words: 抗生物質，胆汁中移行，投与量，投与法，Cefoperazone

胆道感染症の治療に際し，抗生物質の胆道系への移行特性を知ることは，使用薬剤の選択および投与量，投与方法の設定にとって有用であろう。我々はこれまでに，セフェム系抗生物質 6 剤の胆汁中移行を臨床的に検討したが，胆汁中ピーク濃度および時間-濃度曲線は薬剤によって異なり，血中動態からこれを推定することは困難であると考えられた。今回は cefoperazone (CPZ) について同様の測定を行ない，CPZ の胆汁中移行特性および投与量，投与方法による成績を検討したので報告する。

I. 対象と方法

胆石症術後 T チューブドレナージ施行中の 6 例を対象とした。性別は男性 4 例，女性 2 例であった。年齢は 38~84 歳，平均 64.3 歳で，体重は 48.0~63.5 kg，平均 52.7 kg であった。術後 2 週間以上経過し，全身状態の安定した時期に検討を行なったが，6 例とも軽度の肝機能検査値異常を認めた。このうち，症例 5 では血清総

ビリルビン値が 1.4 mg/dl と異常値を示していた。腎機能検査値はいずれも正常範囲内であった (Table 1)。

抗生物質は cefoperazone (CPZ) を用いた。症例 1~5 に対しては，1 g single-dose 静注 (1 g i. v.)，2 g single-dose 静注 (2 g i. v.) および 2 g 60 分間点滴静注 (2 g d. i. v.) の 3 回の検討を，1 週間以内に順不同で行なった (cross-over method)。症例 6 に対しては，0.5 g single-dose 静注および 1 g i. v. の 2 回の検討を行なった。T チューブより自然流出する胆汁を小容器内に集め，投与後 10 時間まで 0.5 ないし 1 時間毎に分別採取した。ただし，症例 6 の 1 g i. v. では，投与後 12 時間より 24 時間まで，1 時間毎に分別採取した。採取胆汁を等量の M/15 リン酸緩衝液 (pH 7.0) と混和し，測定まで -20°C に凍結保存した。抗生物質濃度は，*M. luteus* 9841 を検定菌とする薄層ディスク法により測定した。標準曲線の作成には，M/15 リン酸緩衝液を用い

* 東京都板橋区加賀 2-11-1

Table 1. Age, sex, body weight and laboratory data of 6 patients in the study

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	TB (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	Al-P (IU)	CRTNN (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	71	M	52.0	0.88	43*	47*	288	218*	0.8	8.5
2	67	M	50.5	0.33	22	26*	216	178*	1.3	22.4
3	59	F	48.0	0.98	53*	48*	265	269*	0.8	9.0
4	84	M	50.0	0.70	65*	67*	268	220*	1.1	11.6
5	38	M	63.5	1.41*	31*	45*	196	188*	0.9	8.7
6	67	F	52.0	0.76	37*	55*	211	234*	0.8	14.1

* : abnormal value

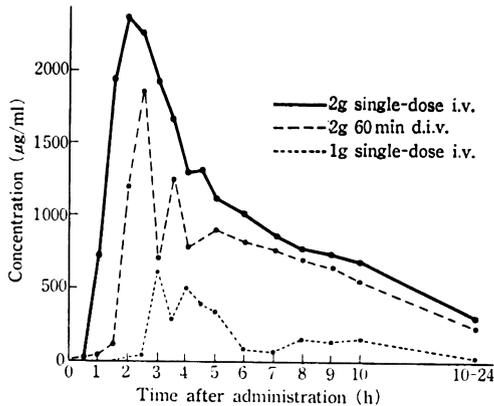


Fig. 1. Time-concentration curve of CPZ in bile (case 1, cross-over method)

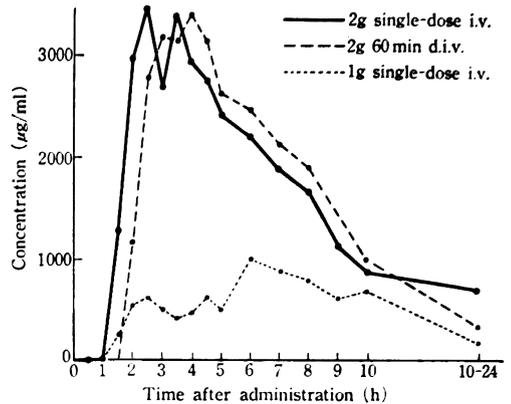


Fig. 3. Time-concentration curve of CPZ in bile (case 3, cross-over method)

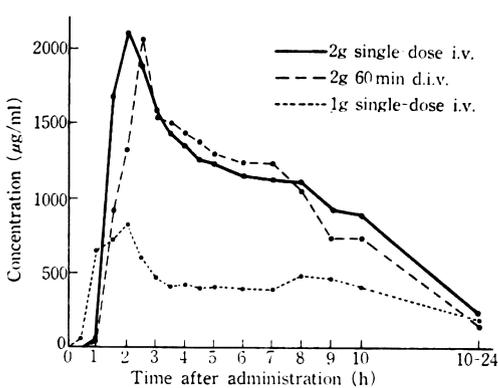


Fig. 2. Time-concentration curve of CPZ in bile (case 2, cross-over method)

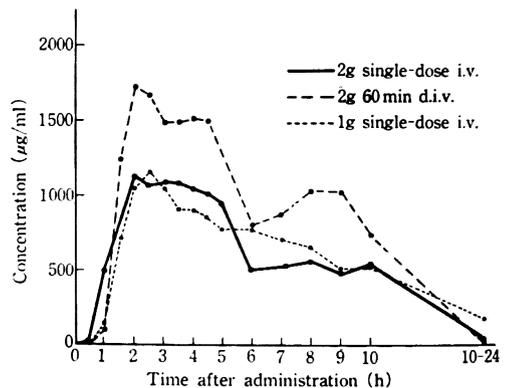


Fig. 4. Time-concentration curve of CPZ in bile (case 4, cross-over method)

た。

II. 成績

症例1～5の胆汁中へのCPZの経時的移行成績をFig.1～5に示した。また、これより求めた胆汁中におけるCPZのpharmacokinetic parametersをTable 2に示した。

CPZは投与後0.5～1時間より胆汁中に検出され、1g i.v. 群では投与後2.4時間、2g i.v. 群では2.1時間、2g d.i.v. 群では2.6時間でピークに達した。

CPZの胆汁中ピーク濃度は、1g i.v. 群では141～1,158µg/ml、平均748µg/ml、2g i.v. 群では371～3,481µg/ml、平均1,897µg/ml、2g d.i.v. 群では

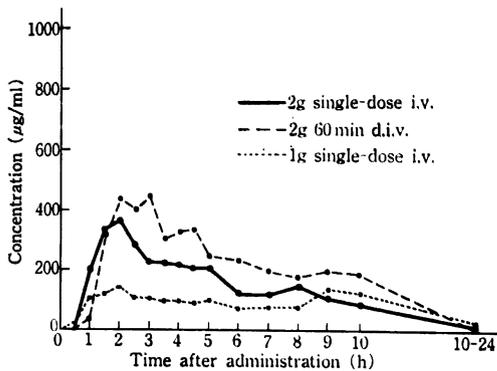


Fig. 5. Time-concentration curve of CPZ in bile (case 5, cross-over method)

447~3,185 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1,855 $\mu\text{g/ml}$ であった。

ピーク以後の濃度低下は緩徐であり、全体としては plateau 状のピークを呈した。投与後 10 時間の時点においても、1g i.v. 群では 122~678 $\mu\text{g/ml}$, 平均 380 $\mu\text{g/ml}$, 2g i.v. 群では 87.4~895 $\mu\text{g/ml}$, 平均 614 $\mu\text{g/ml}$, 2g d.i.v. 群では 189~981 $\mu\text{g/ml}$, 平均 642 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を維持していた。ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した時間をピーク時間と規定して、時間-濃度曲線から求めると、1g i.v. 群では 7.43 時間、2g i.v. 群では 6.62 時間、2g d.i.v. 群では 6.15 時間であった。

投与後 10 時間および 24 時間までの濃度曲線下面積は、1g i.v. 群では 4,029, 5,613 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g i.v. 群では 10,041, 13,536 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g d.i.v. 群では 9,849, 11,923 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

すなわち、2g i.v. 群は 1g i.v. 群に比べて、ピーク濃度で 2.54 倍、濃度曲線下面積で 2.49 (2.41) 倍であったが、1g i.v. 群の成績の 2 倍と 2g i.v. 群の成績の間には、有意差を認めなかった。

2g d.i.v. 群は 2g i.v. 群に比べて、ピークに達するまでの時間が 0.5 時間遅延したが、ピーク濃度、濃度曲線下面積では、両群間に差を認めなかった。また、2g d.i.v. 群のピーク時間は 2g i.v. 群よりも 0.5 時間短縮していた。

血清総ビリルビン値が 1.41 mg/dl と異常値を呈した症例 5 の成績をみると、他の 4 例に比べてピーク濃度が低く、このため濃度曲線下面積が小さな値を示した。しかし、ピークに達するまでの時間およびピーク時間は他の 4 例と差を認めなかった。

症例 6 では、CPZ 1g i.v. 後、12 時間から 24 時間まで、胆汁中濃度を経時的に測定した (Fig. 6)。CPZ は 12 時間以後も緩徐に濃度が低下し、投与後 24 時間でも

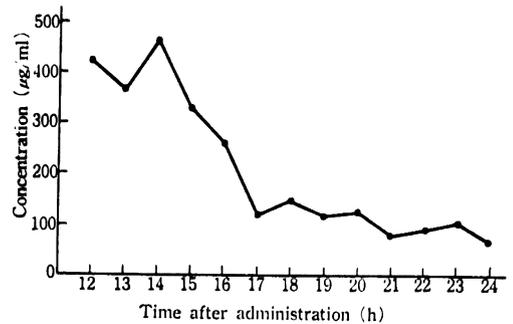


Fig. 6. Time-concentration curve of CPZ in bile (case 6, 1g i.v.)

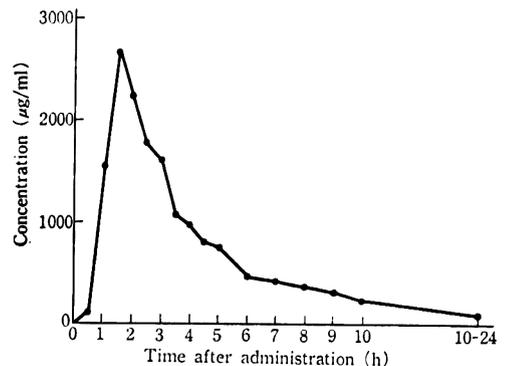


Fig. 7. Time-concentration curve of CPZ in bile (case 6, 0.5g i.v.)

61.8 $\mu\text{g/ml}$ と、高濃度を維持していた。また、0.5g i.v. では (Fig. 7)、ピーク濃度は投与後 1.5 時間で 2,679 $\mu\text{g/ml}$ を示し、投与後 10 時間でも 225 $\mu\text{g/ml}$ を維持していた。投与後 10 時間および 24 時間までの濃度曲線下面積は、それぞれ 8,520, 9,758 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

III. 考 案

胆道感染症に対する治療が成功するためには、投与した抗生物質が、起炎菌に対し、強い抗菌力を有するだけでなく、胆道系へ十分な濃度で移行することも要求される。一般的には、炎症が存在すると、血流量の増加、血管壁の透過性亢進、局所の循環障害のため、薬剤の組織移行は良好になると考えられている。しかし、胆道感染症においては、炎症と併存する胆道系の閉塞¹⁾ および肝機能障害^{2,3)} が、薬剤の胆汁中移行を不良にすることが知られている。著者らの検討方法は、胆石症術後、全身状態のおちついた時期における、総胆管胆汁中への薬剤移行を測定するものであり、炎症がなく、肝機能障害も軽度であった。したがって、この成績はそのまま臨床にあてはまるわけではないが、薬剤間の比較および投与量、投与方法による成績の比較には有用であると思われる。な

Table 2. Pharmacokinetic parameters of CPZ in choledochal bile

1. 1 g i.v.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{10} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Peak time (h)
1	3.0	612	1,670	1,958	3.20
2	2.0	834	4,671	7,233	8.67
3	2.5	993	5,921	8,273	8.33
4	2.5	1,158	6,931	9,353	8.08
5	2.0	141	954	1,250	8.87
M \pm SD	2.40 ± 0.42	748 ± 394	4,029 $\pm 2,619$	5,613 $\pm 3,744$	7.43 ± 2.38

2. 2 g i.v.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{10} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Peak time (h)
1	2.0	2,377	11,392	15,494	6.52
2	2.0	2,121	11,503	14,751	6.95
3	2.5	3,481	18,666	28,256	8.12
4	2.0	1,136	6,941	7,294	6.42
5	2.0	371	1,705	1,886	5.08
M \pm SD	2.10 ± 0.22	1,897 $\pm 1,193$	10,041 $\pm 6,274$	13,536 $\pm 9,958$	6.62 ± 1.09

3. 2 g d.i.v.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{10} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Peak time (h)
1	2.5	1,855	7,339	10,685	5.76
2	2.5	2,066	10,754	12,966	6.28
3	3.0	3,185	18,660	23,420	7.35
4	3.0	1,720	10,079	10,079	5.86
5	2.0	447	2,412	2,467	5.52
M \pm SD	2.60 ± 0.42	1,855 ± 976	9,849 $\pm 5,919$	11,923 $\pm 7,544$	6.15 ± 0.72

T_{max} : time require to reach the peak

C_{max} : maximum concentration

AUC_{10} : area under the curve for 10 hours

AUC_{24} : area under the curve for 24 hours

Peak time : time during which the concentration is higher than 1/2 of the peak level

お、Tチューブから自然流出する胆汁を採取するため、十二指腸への流出量は不明であり、回収率を知ることは不可能である。

著者らはこれまでに、CEZ, CAZ⁴⁾, CMZ⁵⁾, CZON⁶⁾, CTM, CMX⁷⁾ のセフェム系抗生物質 6 剤の胆汁中移行を検討してきた。

CPZ の胆汁中ピーク濃度は、これら 6 剤のいずれよりも高値で、CEZ の 49 倍、CAZ の 50 倍、CMZ の

6.8 倍、CZON の 1.4 倍、CTM の 3.2 倍、CMX の 3.1 倍の成績であった。

時間-濃度曲線を見ると、CPZ はピーク以後の濃度低下が緩徐であり、全体としては plateau 状を呈した。これまでに検討した 6 剤中では、CAZ が同様の濃度変化を示したが、他の 5 剤では、ピーク以後の濃度低下が速やかで、急峻なピークを呈していた。

CPZ の濃度曲線下面積は、高いピーク濃度と緩徐な

濃度変化を反映して大きく、CEZ の 179 倍、CAZ の 70 倍、CMZ の 27 倍、CZON の 5.0 倍、CTM の 14 倍、CMX の 12 倍に相当する成績であった。

薬剤の組織移行は、分子量が小さく、蛋白結合率が低く、脂溶性が大きいほど良好であると考えられている⁹⁾。一方、サルファ剤⁹⁾、セフェム剤¹⁰⁾に関する実験的検討では、分子量の大きな薬剤ほど、胆汁中移行(排泄)が良好であるとされている。CPZ の分子量は 644.66 であり、これまでに検討した 7 剤中では最も大きく、このために良好な胆汁中移行を示したと考えられた。

投与量に関しては、CEZ⁴⁾、CMZ⁵⁾、CMX⁷⁾では、2g i.v. 群の成績が、1g i.v. 群の成績の 2 倍よりも、有意に高値を示し、投与量による成績の差が著明であると報告した。CPZ についても、投与量による成績の差は、2.5 倍と大きかったが、2g i.v. 群の成績と 1g i.v. 群の成績の 2 倍との間に、有意差がなかったことから、dose response の範囲内であると考えられた。

投与方法に関しては、基礎的検討から、 β -ラクタム剤では、有効濃度維持時間が重要であり¹¹⁻¹⁴⁾、点滴静注法が賞用される傾向にある。しかし、薬剤の血中レベルと、組織、体液中における変動が平行するか否かは明らかではない。今回の検討では、2g d.i.v. 群の胆汁中ピーク濃度、濃度曲線下面積は、2g i.v. 群と差がなく、ピーク時間はむしろ、2g i.v. 群よりも短縮していた。これまでに検討した 6 剤中、CAZ⁴⁾ および CZON⁶⁾ は CPZ と同様に、両群間に差を認めなかったが、CEZ⁴⁾、CMZ⁵⁾、CTM、CMX⁷⁾では、2g i.v. 群の方が、有意に良好な成績を示していた。

血清総ビリルビン値が異常値を示した症例では、ピーク濃度、濃度曲線下面積が低下したが、ピークに達するまでの時間およびピーク時間は、他の 4 例と差がなかった。したがって、黄疸症例に対しては、投与回数を変化させず、1 回投与量を増加させるのが適当であろうと考えられた。

なお、1 例のみの検討ではあるが、CPZ の時間-濃度曲線は、12 時間以後も緩徐な変動を示し、投与後 24 時間でも、かなりの高濃度を維持していた。また、1 回 0.5g 投与の成績も良好であった。したがって、症例によっては、1 日 1 回投与、あるいは 1 回 0.5g 投与でも、臨床効果が期待できるのではないかとと思われる。平山らは胆道感染症 9 例に対し、CPZ 0.5g 1 日 2 回投与で治療したところ、8 例に有効以上の成績を得たと報告している。本剤の胆汁中移行は極めて良好であり、少量投与による治療成績は、さらに検討されるべきであると考えられた。

稿を終るにあたり、抗生物質濃度測定に御協力いただいた富山化学工業株式会社に感謝します。なお、本論文の一部は、第 32 回日本化学療法学会総会(札幌)において発表した。

文 献

- 1) 高田忠敬, 他: 閉塞性黄疸における抗生剤の胆汁内移行に関する検討。日消病会誌 73: 941~949, 1976
- 2) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症。外科 44: 1249~1257, 1982
- 3) 国井乙彦: 肝病態と抗生物質。Chemotherapy 31: 999~1000, 1983
- 4) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31: 1042~1046, 1983
- 5) 花谷勇治, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討(2)。Chemotherapy 33: 331~336, 1985
- 6) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 外科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-3): 581~592, 1986
- 7) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 中津喬義, 斎藤敏明: Cefotiam および Cefmenoxime の胆汁中移行-投与量, 投与方法による成績の比較。Chemotherapy 35: 91~98, 1987
- 8) BARZA, M: Principles of tissue penetration of antibiotics. J Antimicrob Chemother 8 (S-C): 7~28, 1981
- 9) HIROM, P C MILLBURN P SMITH R L and WILLIAMS R T: Molecular weight and chemical structure as factors in the biliary excretion of sulphonamides in rat. Xenobiotica 2: 205~214, 1972
- 10) WRIGHT, W E and LINE V D: Biliary excretion of cephalosporins in rats: influence of molecular weight. Antimicrob Agents Chemother 17: 842~846, 1980
- 11) EAGLE, H FLEISCHMAN R and MUSSELMAN A D: The bacteriocidal action of penicillin *in vivo*: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. Ann Intern Med 33: 544~571, 1950
- 12) 尾崎 守, 他: 注射用 cephalosporin C 系抗生剤の殺菌効果について, 第 1 報, *in vitro* における cephalosporin 系抗生剤の *Escherichia coli* に対する殺菌効果。Chemotherapy 23: 3179~3191, 1975
- 13) 島田 馨, 稲松孝思: 敗血症における抗生物質の投与理論とその臨床的検討-とくに cephalosporin 系抗生物質について-。最新医学 32: 1497~1504, 1977
- 14) 平井芳美, 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する

る実験的解析, 11. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する cefamandole の効果。Chemotherapy 27 (S-5) : 59~69, 1979

15) 平山 隆, 菊地金男: 胆道感染症における cefoperazone の臨床的検討。Jpn J Antibiot 34 : 934~937, 1981

A CLINICAL STUDY ON EXCRETION OF CEFOPERAZONE INTO CHOLEDOCHAL BILE

YUJI HANATANI, TATSUO ASAGOE, HIROSHI TAKAMI
and JUN-ICHI SHIKATA

First Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University,
Kaga 2-11-1, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

ISAO YOKOYAMA and TAKAYOSHI NAKATSU
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital

We studied the excretion of cefoperazone (CPZ) into choledochal bile to determine the appropriate dose and route of administration.

Choledochal bile was collected every 30 or 60 minutes from 6 patients with T-tube drainage. Each patient was examined 3 times in one week (cross-over method) after (1) bolus injection of 1g intravenously (1g i.v.), (2) bolus injection of 2g (2g i.v.) and (3) drip infusion of 2g for 60 minutes (2g d.i.v.). The concentration of CPZ was measured by thin layer disc method.

The peak concentration, the peak time (time during which the concentration of the drug is higher than a half of the peak level) and the area under the curve of CPZ in bile were as follows: (1) 1g i.v.: 748 $\mu\text{g/ml}$, 7.43 h, 5,613 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; (2) 2g i.v.: 1,897 $\mu\text{g/ml}$, 6.62 h, 13,536 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and (3) 2g d.i.v.: 1,855 $\mu\text{g/ml}$, 6.15 h, 11,923 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. The time-concentration curve of CPZ was gently-sloping, the concentration of CPZ at 10 h after administration being 380 $\mu\text{g/ml}$ (1g i.v.), 614 $\mu\text{g/ml}$ (2g i.v.) and 642 $\mu\text{g/ml}$ (2g d.i.v.).

In summary, excretion of CPZ into choledochal bile was excellent: the higher the dose, the higher the concentration of the drug in bile. The results of 2g i.v. and 2g d.i.v. were similar. No prolongation of the peak time was achieved in the drip-infusion group.

From the above results, we consider CPZ a useful drug for the treatment of biliary tract infection. However, therapy with 0.5g or one injection per day should be examined.