

Cefodizime (THR-221) の胆汁中移行

藤本 幹夫・大野 耕一

市立藤井寺市民病院外科*

酒井 克治

大阪市立大学医学部第二外科

(昭和63年7月22日受付)

新しいセフェム剤 Cefodizime (THR-221) の胆汁中移行をその投与方法を変えて検討した。対象は胃癌や結腸癌の再発、膵頭部癌、十二指腸乳頭部癌、胆管癌などでいずれも閉塞性黄疸があるため PTCD が施行されている患者および総胆管結石症術後に T-チューブが挿入された患者である。

投与方法として本剤 1g の one-shot 静注群と 30 分点滴静注群を設けた。1 群 9 例とし、このうち 7 例の胆汁中濃度は cross-over 法で比較検討した。なお、濃度は HPLC 法で測定した。

本剤を one-shot 静注した 9 例中 7 例の胆汁中濃度は 2~3 時間後にピーク値 7.4~213.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後にも 4.8~129.9 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。しかし、TB が 4 mg/dl 以上、胆汁の 1 日排泄量が 300 ml 以下の症例では胆汁中移行は不良であった。

点滴群 9 例中 7 例の胆汁中濃度は 2~3 時間後にピーク値 9.9~175.9 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。静注時に比較して移行が遅れ、ピーク値もやや低くなった。しかし、recovery では両群間に差を認めなかった。

以上より、本剤の胆汁中移行は比較的良好で持続性もあるといえるが、両群とも症例によるばらつきが大きく、しかも肝機能による影響を受けやすい。本剤は投与方法を変えても胆汁中移行に差が認められなかった。

Key words: Cefodizime, 体内動態, 投与方法別胆汁中移行

薬剤によっては、その投与方法を変えることによって、著しく体内動態が変化するものがある^{1,2)}。とくに胆道感染症の治療にあたっては、有効な胆汁中濃度がえられる至適投与方法を知ることは有用と考える。今回我々は、大鵬薬品工業(株)研究所で開発された新しい注射用セフェム剤 cefodizime (THR-221) についてその投与方法を変えて胆汁中移行を検討したので報告する。

I. 対象ならびに研究方法

対象は胃癌および結腸癌の再発、膵頭部癌、十二指腸乳頭部癌、胆管癌などで何れも閉塞性黄疸がみとめられるため PTCD が施行されている患者および総胆管結石症の術後に T-チューブが挿入された患者である。

本剤投与方法として one-shot 静注群と点滴静注群を設けた。one-shot 静注の場合は本剤 1g を生食水 20 ml に溶解して 2~3 分で注入した。点滴静注の場合は本剤 1g を生食水 100 ml に溶解し 30 分かけて注入した。1 群 9 例とし、このうち 7 例の胆汁中濃度は cross-over

法で比較検討した。なお、測定は大鵬薬品研究所において HPLC 法で行なった。その方法は Table 1 に示した。

胆汁は一定の容器にまず本剤投与前に約 3 ml 採取しておき、ついで本剤投与開始直後から 1 時間毎に 6 時間後まで計 6 回蓄積採取し、その都度胆汁量を測定したのち直ちに -20°C で氷冷保存した (Fig. 1)。

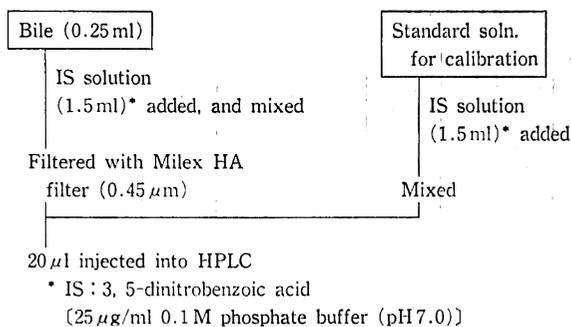
II. 成績

Table 2, Fig. 2 は全症例の胆汁中濃度推移を示している。本剤 1g one-shot 静注群ではピークは 2~3 時間後にあり、7.4~213.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。しかし、症例 2, 3, 5 では 2 峰性をえがいた。30 分点滴静注群でもピークは 2~3 時間後にあり、9.9~175.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。症例 2, 4 では 2 峰性をえがいた。しかも 6 時間後でも高濃度がえられた。本剤の胆汁中濃度は投与方法に関係無く長時間持続した。

しかし、症例によってばらつきがみられ、この結果から投与方法による胆汁中移行の良否を判断することはむづ

* 大阪府藤井寺市道明寺 2-7-3

Table 1. HPLC method for determination of cefodizime in bile



(HPLC condition)

Column	Radial Pak NOVA C ₁₈ (4 μm), 100 mm \times 8 mm i.d. (Waters)
Column temp.	room temp.
Mobile phase	CH ₃ COOH : CH ₃ CN : H ₂ O = 2 : 20 : 80 (containing 5 mM sodium 1-hexanesulfonate)
Flow rate	2.0 ml/min
Detector	UV-264 nm, 0.02 AUFS
Detection limit	0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$

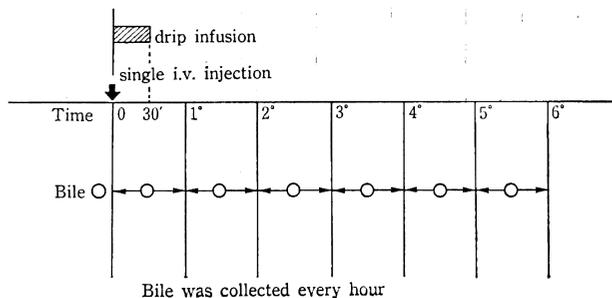


Fig. 1. Schedule of bile collection for measurement of cefodizime

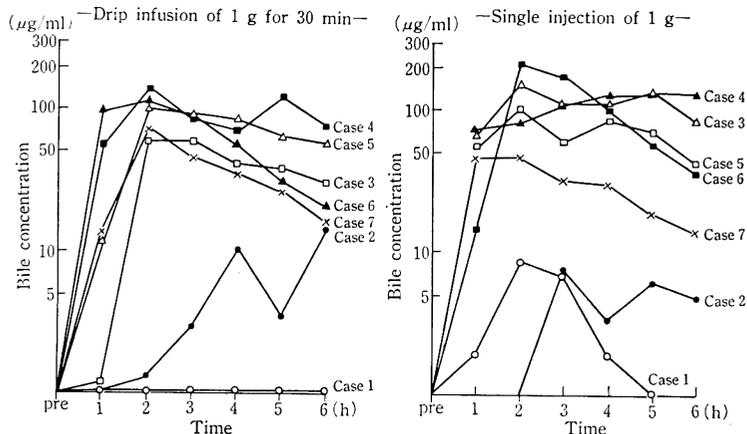


Fig. 2. Bile concentration of cefodizime

Table 2. Bile concentration of cefodizime

1) Drip infusion of 1g for 30min.

Case				Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
No.	Age	Sex	BW	pre	1	2	3	4	5	6h
1	33	F	39	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	72	F	45	ND	ND	1.3	3.0	9.9	3.6	14.0
3	60	M	60	ND	1.2	59.1	59.1	40.4	37.7	30.1
4	90	F	40	ND	55.2	134.5	81.5	70.5	119.1	75.1
5	75	F	56	ND	11.5	99.1	92.4	83.6	62.7	57.8
6	73	M	60	ND	98.8	116.7	82.9	56.0	31.2	20.5
7	55	F	58	—	13.5	71.1	45.7	34.0	25.7	16.1
8	69	F	38	ND	14.8	90.0	57.5	38.7	20.2	23.3
9	76	F	45	ND	2.5	113.1	175.9	158.8	129.2	103.4

2) Single i.v. injection

Case				Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
No.	Age	Sex	BW	pre	1	2	3	4	5	6h
1	33	F	40	ND	1.9	8.5	6.8	1.9	ND	ND
2	72	F	44	ND	ND	ND	7.4	3.4	6.1	4.8
3	60	M	55	—	67.6	154.1	111.8	111.3	132.0	84.1
4	90	F	40	—	70.3	82.1	107.0	126.0	128.2	129.9
5	75	F	56	—	56.0	99.7	59.5	83.5	68.7	43.9
6	73	M	60	ND	14.6	213.3	169.3	99.2	58.2	35.9
7	55	F	58	ND	46.3	47.0	31.5	29.5	18.8	13.8
8	73	M	55	ND	ND	11.6	8.9	12.5	12.1	11.0
9	59	M	54	ND	26.3	100.9	74.6	38.4	6.0	10.6

かしいので、cross-over 法が行なわれた7例について検討を加えた。

1. Cross-over 法が行なわれた症例

(症例1) 39歳、女。結腸癌術後肝門部付近の転移により閉塞性黄疸を発症した症例で PTCD が行なわれていた。まず本剤 1g を点滴静注して胆汁中移行を測定したところ、胆汁中へは全く移行がみとめられなかった。2週間後、本剤 1g を one-shot 静注すると、2時間後にピーク値 $8.5 \mu\text{g/ml}$ がえられたが、5時間後には測定限界以下となった (Fig. 3)。この症例では one-shot 静注によって、胆汁中移行がやや増強された。

(症例2) 72歳、女。肝門部胆管癌の患者であるが、糖尿病、喘息、狭心症など重篤な基礎疾患があり、高齢でもあるため PTCD のみにとどめた。Fig. 4 のようにいずれの投与方法でも2峰性を描いていた。One shot 投与方法では3時間後に $7.4 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $3.4 \mu\text{g/ml}$ 、

5時間後 $6.1 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後 $4.8 \mu\text{g/ml}$ と低濃度が持続していた。点滴法では4時間後に $9.9 \mu\text{g/ml}$ 、5時間後 $3.6 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後 $14.0 \mu\text{g/ml}$ と漸増傾向がみられたが、その後は測定されていないので不明である。

(症例3) 60歳、男。胃癌再発例で、総胆管に閉塞があり、PTCD チューブによる内瘻化が試みられた。しかし、腫瘍からの出血などによりしばしばチューブが閉塞して感染を生じた。本剤点滴静注後2、3時間目にピーク値 $59.1 \mu\text{g/ml}$ がえられ、6時間後にも $30.1 \mu\text{g/ml}$ を示した。ところが、one-shot 静注では2時間後ピーク値 $154.1 \mu\text{g/ml}$ 、その後5時間後に第2のピーク値 $132.0 \mu\text{g/ml}$ がえられ、6時間後にも $84.1 \mu\text{g/ml}$ を維持していた。本例では静注時の濃度が著しく高値となり、胆汁中 recovery もすぐれていた。また、1時間当りの胆汁排泄量も増加していた (Fig. 5)。

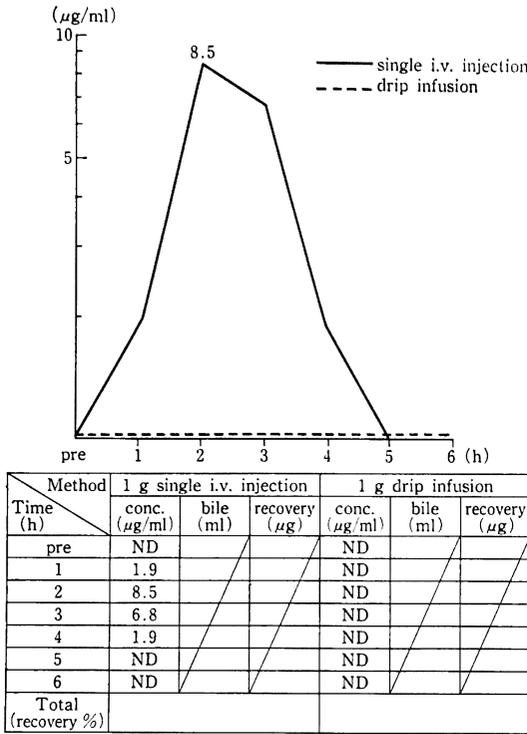
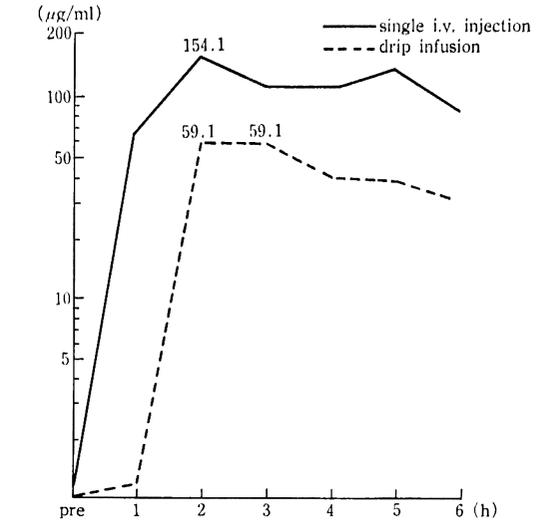


Fig. 3. Case 1, 39 y. o. F, relapse of colon cancer (PTC drainage)



Method Time (h)	1 g single i.v. injection			1 g drip infusion		
	conc. (μg/ml)	bile (ml)	recovery (μg)	conc. (μg/ml)	bile (ml)	recovery (μg)
pre	—	—	—	ND	3.0	—
1	67.6	25.0	1690.0	1.2	16.5	19.8
2	154.1	35.0	5393.5	59.1	19.0	1122.9
3	111.8	33.0	3689.4	59.1	19.0	1122.9
4	111.3	27.0	3005.1	40.4	16.0	646.4
5	132.0	16.0	2112.0	37.7	15.0	565.5
6	84.1	35.0	2943.5	30.1	16.5	496.7
Total (recovery %)	18.8 mg (1.9%)			4.0 mg (0.4%)		

Fig. 5. Case 3, 60 y. o. M, relapse of gastric cancer (PTC drainage)

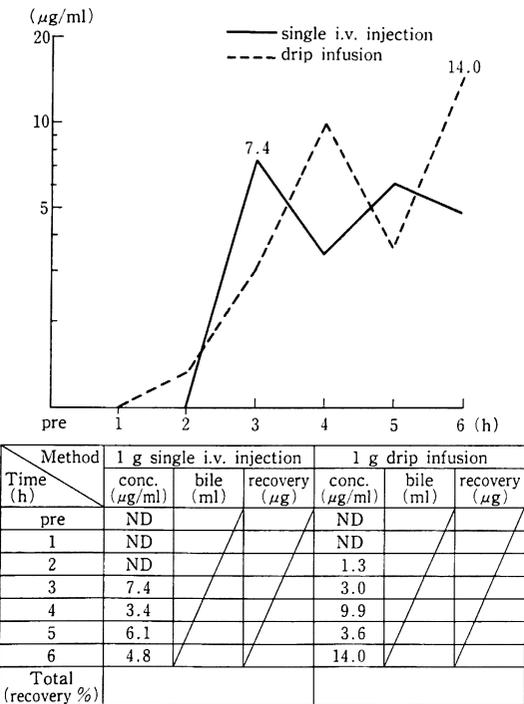


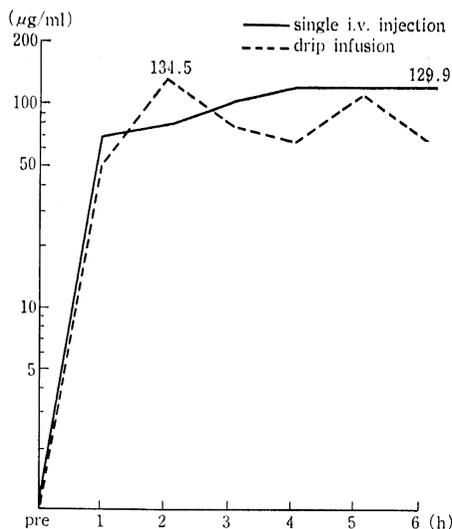
Fig. 4. Case 2, 72 y. o. F, common bile duct cancer (PTC drainage)

(症例 4) 90 歳，女。腭頭部癌の患者で，高齢のため手術を拒否され PTC のみにとどめた。Fig. 6 のように点滴後では 2 峰性を示し，静注後では漸増傾向がみられたが，両法とも 130 μg/ml 前後のピーク値をもち，胆汁中 recovery にも差を認めなかった。

(症例 5) 75 歳，女。総胆管結石症術後に T-チューブが留置されている。術後 10 日目点滴静注および 11 日目 one-shot 静注の濃度測定を行なった。静注では 1 時間後からすでに高い濃度がえられるが，ピーク値は両法ともほぼ同じで，胆汁中 recovery も同じ成績がえられた (Fig. 7)。

(症例 6) 73 歳，男。総胆管結石症術後の患者である。術後 10 日目および 12 日目に濃度測定をした。静注では胆汁移行がやや遅れるが，ピーク値は 213.3 μg/ml という極めて高い濃度がえられた。点滴では 1 時間毎の胆汁量が少ないため点滴後の胆汁中 recovery は不良であった。しかし，胆汁中移行は比較的良好でピーク値 116.7 μg/ml がえられた (Fig. 8)。

(症例 7) 55 歳，女。総胆管結石症術後の患者である。点滴時のピーク値が 71.1 μg/ml と静注時の 47.0



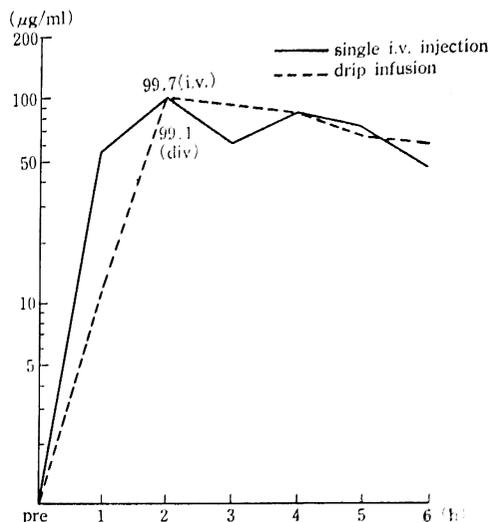
Time (h)	1 g single i.v. injection			1 g drip infusion		
	conc. (µg/ml)	bile (ml)	recovery (µg)	conc. (µg/ml)	bile (ml)	recovery (µg)
pre	—	—	—	ND	10.0	—
1	70.3	30.0	2109.0	52.2	20.0	1044.0
2	82.1	30.0	2463.0	134.5	35.0	4707.5
3	107.0	25.0	2675.0	81.5	38.0	3097.0
4	126.0	20.0	2520.0	70.5	30.0	2115.0
5	128.2	20.0	2564.0	119.1	20.0	2382.0
6	129.9	30.0	3897.0	75.1	35.0	2628.5
Total (recovery %)	16.2 mg (1.6%)			16.0 mg (1.6%)		

Fig. 6. Case 4, 90 y. o. F, pancreas head cancer (PTC drainage)

µg/ml より高値となったが、recovery には差をみとめなかった。両法とも 1 時間毎の胆汁量は多かったが、胆汁中移行は必ずしも良好とはいえない (Fig. 9)。

2. 濃度測定時の肝・腎機能および胆汁量

Table 3 は cross-over 法が行なわれた 7 例の肝機能値、1 日胆汁量などを示している。症例 1 の点滴後には胆汁移行がみとめられなかったが、この時の総ビリルビン 9.0 mg/dl, Al-P 30.1 KAU/ml, 1 日胆汁量 240 ml であった。ところが、静注時には GOT 68 IU/ml, GOP 80 IU/ml と上昇していたにもかかわらず、総ビリルビン 4.5 mg/dl, Al-P 27.9 KAU/ml とやや改善されていた。症例 2 では Al-P 値以外肝機能には異常をみとめないが、1 日胆汁量が 300 ml ないし 200 ml と少量であった。症例 3 の点滴時は GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビンすべてが高値であり、1 日胆汁量が 380 ml であったが、静注時の肝機能には異常をみとめず、1 日胆汁量も 520 ml がえられた。症例 4, 6 はほぼ正常で、胆汁量も多い。症例 5, 7 は肝機能に軽度障害がみられた。特に、症例 7 では総ビリルビン値が 5.6 mg/dl と高値であった。



Time (h)	1 g single i.v. injection			1 g drip infusion		
	conc. (µg/ml)	bile (ml)	recovery (µg)	conc. (µg/ml)	bile (ml)	recovery (µg)
pre	—	—	—	ND	8.0	—
1	56.0	18.0	1008.0	11.5	22.0	252.0
2	99.7	28.0	2791.6	99.1	20.0	1982.0
3	59.5	20.0	1190.0	92.4	20.0	1848.0
4	83.5	17.0	1419.5	83.6	18.0	1504.8
5	68.7	20.0	1374.0	62.7	18.0	1128.6
6	43.9	23.0	1009.7	57.8	20.0	1156.0
Total (recovery %)	8.8 mg (0.9%)			7.9 mg (0.8%)		

Fig. 7. Case 5, 75 y. o. F, choledochal stone (T-tube drainage)

III. 考 案

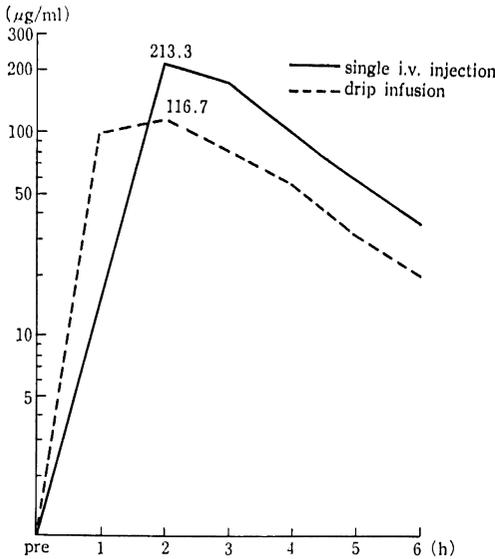
胆道感染症の化学療法を行なうにあたっては、まず薬剤の抗菌スペクトルが問題となる。胆道感染症の起炎菌としてあげられる *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などに抗菌力をもつ薬剤でなければならない³⁾。次に血中濃度、胆汁中移行が問題となる。勿論、血中濃度が高く、胆汁中移行の良好な薬剤が最適といえる。しかし、これは胆道に閉塞がない場合のことであって、閉塞があると胆汁中移行は不良となる⁴⁻⁷⁾。肝胆膵領域の癌では胆道閉塞を伴い易く、閉塞を完全に解除することは難しい。しかも、このような症例に感染症が多発し易いのも事実である。Cefodizime (THR-221) はすでに第 35 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム⁸⁾で報告されているように、cefotaxime と同等またはそれ以上の抗菌スペクトルをもっている。したがって、先に述べた胆道感染起炎菌には十分抗菌力をもっている。また血中濃度は cefotetan に似た濃度曲線 (half-life が約 2 時間) を描き、胆汁中移行も良好である。我々の検討でも胆汁中移行は良好で持続性もみとめられた。しかし、胆道閉塞があると他剤同様胆汁中移行が極端に悪くなることも判明した。

Table 3. Liver and renal function, and bile volume at the time of cefodizime measurement in bile

Case			Underlying disease	Maximum concentration of cefodizime		Liver function				Renal function		Daily bile volume secreted (ml)	Bile acid (μ mol)		
No.	Age	Sex		BW (kg)	DI	IV	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	Bilirubin (mg/dl)	LDH (wU)			BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
									direct	total					
1	33	F	39	Relapse of colon cancer	DI	ND	48	42	30.1	4.6	9.0	17		240	12
					IV	8.5	68	80	27.9	1.8	4.5	12		250	
2	72	F	45	Common bile duct cancer	DI	14.0	25	25	23.4	0.7	1.0	13	0.82	300	6
					IV	7.4	17	17	23.4	0.4	1.0	17	1.02	200	
3	60	M	60	Relapse of gastric cancer	DI	59.1	55	58	22.5	2.1	4.1	10	1.31	389	
					IV	154.1	50	30	10.1	0.5	1.2	14	1.64	520	
4	90	F	40	Pancreas head cancer	DI	134.5	20	17	10.2	0.7	1.8	12	0.74	600	3
					IV	129.9									
5	75	F	56	Choledochal stone	DI	99.1	85	123	12.2	0.6	1.3	13	1.15	450	6
					IV	99.7									
6	73	M	60	Choledochal stone	DI	116.7	15	12	7.1	0.4	0.7	15	1.08	500	
					IV	213.3									
7	55	F	58	Choledochal stone	DI	71.1	50	80	12.9	3.1	5.6	16	0.8	660	
					IV	47.0									

DI : drip infusion for 30 min

IV : single intravenous injection



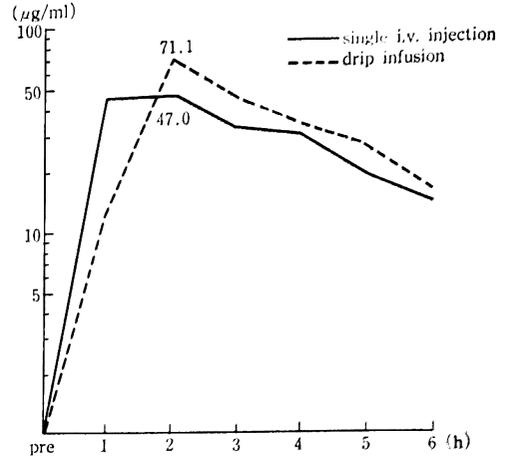
Time (h)	1 g single i.v. injection			1 g drip infusion		
	conc. (µg/ml)	bile (ml)	recovery (µg)	conc. (µg/ml)	bile (ml)	recovery (µg)
pre	ND	3.5	—	ND	6.0	—
1	14.6	16.0	233.6	98.8	25.0	2470.0
2	213.3	20.0	4266.0	116.7	12.0	1400.4
3	169.3	18.0	3047.4	82.9	12.0	994.8
4	99.2	20.0	1984.0	56.0	12.0	672.0
5	58.2	20.0	1164.0	31.2	18.0	561.6
6	35.9	30.0	1077.0	21.5	22.0	473.0
Total (recovery %)	11.8 mg (1.2%)			6.6 mg (0.7%)		

Fig. 8. Case 6, 73 y.o. M, choledochal stone (T-tube drainage)

実際、症例3のように胆道閉塞が改善された静注時の胆汁中移行は良好で、投与方法による差のみとはいえない。一般にセフェム剤の胆汁中移行を増強する因子として分子量が325以上で、蛋白結合率の高いことが挙げられている⁹⁾。本剤の分子量は628.64で、蛋白結合率が86.0%であることから、上記特性を十分備えており、もともと胆汁中移行は良好と考えられる。したがって、本剤は投与方法を変えてもそれほど胆汁中移行は変わらないものと推測される。同様の成績はCefoperazoneにおいても認められている¹⁰⁾。むしろ、いずれの投与方法でも総ビリルビン値、Al-P値や1日胆汁量などによって胆汁中移行に影響され易いので、このような肝機能障害のある症例には肝機能の改善を優先して考える必要がある。

IV. おわりに

Cefodizimeの投与方法を変えて胆汁中移行を検討した。その結果、本剤はone-shot静注しても点滴静注しても胆汁中移行は良好で、移行程度には差が認められず、むしろ肝機能、特に総ビリルビン値やAl-P値が高



Time (h)	1 g single i.v. injection			1 g drip infusion		
	conc. (µg/ml)	bile (ml)	recovery (µg)	conc. (µg/ml)	bile (ml)	recovery (µg)
pre	ND	3.0	—	0.9	1.3	(1.0)
1	46.3	50.0	2315.0	13.5	38.0	513.0
2	47.0	24.0	1128.0	71.1	40.0	2844.0
3	31.5	40.0	1260.0	45.7	42.0	1919.4
4	29.5	42.0	1229.0	34.0	42.0	1428.0
5	18.8	46.0	864.8	25.7	40.0	1028.0
6	13.8	50.0	690.0	16.1	45.0	724.5
Total (recovery %)	7.5 mg (0.8%)			8.5 mg (0.9%)		

Fig. 9. Case 7, 55 y.o. F, choledochal stone (T-tube drainage)

い症例とか1日胆汁量の少ない症例では本剤の胆汁中移行は著しく障害された。今後、このような症例に対しては胆汁鬱滞の解除を計り、胆汁排泄量を改善する必要がある。

文 献

- 1) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斉藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31: 1042~1046, 1983
- 2) 花谷勇治, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斉藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的研究(2)。Chemotherapy 32: 490~495, 1984
- 3) 酒井克治, 木下博明, 街保 敏: 胆道感染症。実地医家のための感染症治療指針。石神讓次, 松本文夫監修, p.56~65, スタンダード・マッキンタイヤ社, 東京, 1986
- 4) 大久保晃, 他: Cefazolinに関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 18: 623~629, 1970
- 5) 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。日本消化器病学会雑誌 73: 841~948, 1976
- 6) 玉熊正悦: CEZの術後T字管胆汁内濃度の検討—CETとの比較を中心に—。診療と新薬 16: 133~138, 1979
- 7) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法Ⅷ。Jap.

- J. Antibiotics 32 : 1049~1055, 1979
- 8) 新薬シンポジウム THR-221 (Cefodizime)。第 35 回日本化学療法学会総会, 盛岡, 1987. 5
- 9) 谷村 弘: 外科領域における抗生物質の体内動態。術後感染症, 石山俊次編, pp. 101~116, 医典社, 東京, 1984
- 10) 花谷勇治, 他: Cefoperazone の胆汁中移行に関する臨床的成績。Chemotherapy 36(7) : 489~492, 1988

BILE CONCENTRATION OF CEFODIZIME (THR-221) IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

MIKIO FUJIMOTO and KOUICHI OHNO

Department of Surgery, Fujiidera City Hospital, Osaka

KATSUJI SAKAI

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

We studied the bile concentration of cefodizime (THR-221), one of the new cepheims, by two administration routes.

Bile samples were collected from patients with obstructive jaundice due to gastric, colon, pancreas head, duodenal and common bile duct carcinoma under PTC drainage and from those with choledocholithiasis under T-tube drainage.

Patients were divided into two groups according to administration route: those receiving 1 g of cefodizime by single i. v. injection for 1~2 min, and by drip infusion for 30 min.

Each group consisted of 9 patients, of whom 7 were examined by cross-over method. Drug concentration was measured by HPLC.

Peak bile concentration at 2~3 h in the i. v. injection group ranged from 7.4~213.3 $\mu\text{g/ml}$ and in the drip infusion group from 9.9~175.7 $\mu\text{g/ml}$, the recovery rate of both groups being the same. But in cases of more than 4 mg/dl of T-Bil. or less than 300 ml of total daily bile, the penetration into bile was much lower in both groups.

We concluded that bile concentration of cefodizime was relatively high with a long half-life by both administration routes tested, but extremely dependent on liver function.