

Cefbuperazone の 胸 水 中 移 行

加治木 章・田尾 義昭・宮崎 信義・城戸 優光

産業医科大学呼吸器科*

黒 岩 昭 夫

産業医科大学第2内科

(昭和 63 年 11 月 12 日受付)

胸水を有する患者6例に cefbuperazone 1g (5例)または2g (5例)を点滴静注し、その血中濃度および胸水中濃度を測定し、次の結果を得た。

1) 血中濃度の peak は、1g 投与、2g 投与ともに点滴直後で、その平均値はそれぞれ 84.6 $\mu\text{g/ml}$, 165 $\mu\text{g/ml}$ であり、dose response が認められた。

2) 胸水中濃度の peak は、点滴終了後2時間から6時間の間にみられ、その値は1g 投与では 3.08~12.4 $\mu\text{g/ml}$, 2g 投与では 4.88~21.0 $\mu\text{g/ml}$ だった。点滴終了後 24 時間でも、1g 投与で 1.32~2.25 $\mu\text{g/ml}$, 2g 投与で 1.39~5.42 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い胸水中濃度が認められた。胸水中濃度も dose response が認められた。

3) 血中最高濃度に対する胸水中最高濃度の比は、1g 投与で 2.8~13.9% (平均 8.1%), 2g 投与で 3.4~19.6% (平均 9.2%) だった。

Key words : Cefbuperazone, Cephem, Pleural effusion

胸膜腔感染症は、初期治療を誤ると、胸膜肥厚や癒着を形成するなど、重篤な合併症や機能障害を招く可能性がある。適切な治療としては、その起炎菌に有効で、かつ胸腔内で十分な濃度が得られる抗生物質の選択が必須である。

Cefbuperazone (CBPZ) は、富山化学工業総合研究所で開発された cephamycin 系抗生物質であり、 β -lactamase に対して安定で、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有し、特に胸膜腔感染症の起炎菌として重要な嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有している¹⁻³⁾。したがって、CBPZ は、胸膜炎の治療、あるいは胸部手術後の感染予防に有用な抗生物質と考えられる。

このような観点から、CBPZ の胸水中移行について検討した。

I. 対象および方法

1. 症例の内訳 (Tables 1~3)

産業医科大学呼吸器科に入院中の胸水を有する患者6例について検討した。男性4例、女性2例、年齢は19歳から79歳であった。胸水の原因は、癌性胸膜炎4例、結核性胸膜炎1例、原因不明1例であり、原因不明

の1例を除き他はすべて渗出液であった。

症例1は CBPZ 1g, 症例6は 2g, 症例2から症例5までは 1g と 2g の 2 dose で検討した。肝機能、腎機能は全例正常だった。

2. 投与方法および濃度測定法

CBPZ 1g または 2g を電解質維持液 200 ml に溶解し、30分ないし45分間で点滴静注した。血液および胸水は、点滴終了時、終了後2時間、4時間、6時間、24時間に採取し、遠心分離の上、血清および胸水上清として、測定まで -20°C で凍結保存した。

CBPZ 1g および 2g の 2 dose を投与した患者では、最低2日間の間隔をおき、2回目投与の直前にも、血液、胸水を採取し、前回投与の影響がないことを確認した。

CBPZ の濃度測定は、東京クリニカルラボトリーズにて、*Klebsiella pneumoniae* を検定菌とした薄層ディスク法にて行なった。

試験は、患者の同意を得た上で、原疾患の治療前に行なった。

II. 成 績

CBPZ 1g 投与後の血中濃度は、点滴終了直後が最も

* 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

Table 1. Patients studied for antibiotic concentrations in serum and pleural fluid

No.	Age	Sex	Cause of effusion	Dose of CBPZ
1	19	F	tuberculosis	1g
2	77	F	lung cancer (adeno)	1g, 2g
3	72	M	lung cancer (adeno)	1g, 2g
4	76	M	lung cancer (epidermoid)	1g, 2g
5	62	M	lung cancer (adeno)	1g, 2g
6	79	M	unknown	2g

Table 2. Laboratory findings (blood chemistry)

No.	T.Prot	Alb	T.Bil	GOT	GPT	ALP	BUN	Creat	FBS
1	7.5	4.0	0.5	15	7	6.8	11	0.9	81
2	6.6	3.7	0.3	9	3	9.6	21	1.0	69
3	6.6	4.2	0.4	22	12	8.6	15	1.0	93
4	7.0	3.9	0.9	10	5	8.6	10	0.8	93
5	7.3	3.3	0.5	18	9	6.6	14	0.7	97
6	6.8	3.2	0.8	11	9	6.2	16	1.0	89

Table 3. Laboratory findings (pleural fluid)

No.	T.Prot	Alb	LDH	Amyl	Glucose
1	5.7		324	97	80
2	4.5	2.8	275	101	74
3	4.1	2.8	136	166	99
4	3.6	1.9	663	109	56
	3.4	2.0	819	108	39
5	4.5	2.2	261	45	77
	5.0	2.4	432		
6	3.2	1.5	87	40	121

高く、 $84.6 \pm 7.1 \mu\text{g/ml}$ ($63.3 \sim 105 \mu\text{g/ml}$) であり、24時間後は $1.06 \pm 0.88 \mu\text{g/ml}$ ($0 \sim 4.56 \mu\text{g/ml}$) だった。

CBPZ 2g 投与後の血中濃度は、点滴終了直後は $165 \pm 9 \mu\text{g/ml}$ ($147 \sim 196 \mu\text{g/ml}$)、24時間後は $0.57 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$

ml ($0 \sim 0.93 \mu\text{g/ml}$) であり、ほぼ dose response が認められた (Tables 4, 5, Fig. 1)。

CBPZ 1g 投与後の胸水中濃度の peak は、2時間から6時間後の間にみられ、その値は $3.08 \sim 12.4 \mu\text{g/ml}$ であり、5例の平均値の peak は、4時間後で $6.88 \pm 1.60 \mu\text{g/ml}$ だった。24時間後でも $1.72 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ ($1.32 \sim 2.25 \mu\text{g/ml}$) と比較的高い胸水中濃度を示した。胸水移行率を、胸水中最高濃度の血中最高濃度に対する比率としてあらわすと、 $9.2 \pm 2.8\%$ ($3.4 \sim 19.6\%$) だった。

CBPZ 2g 投与では、胸水中濃度の peak は、1g 投与と同様に2時間から6時間後の間にみられ、その値は $4.88 \sim 21.0 \mu\text{g/ml}$ であり、5例の平均値の peak は、4時間後で $12.6 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ だった。24時間後の胸水中濃度は、 $3.06 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ ($1.39 \sim 5.42 \mu\text{g/ml}$) だった。

Table 4. Cefbuperazone (CBPZ) concentration in serum and pleural fluid (PF) after 1g d.i.v.

	Serum concentration of CBPZ (hours)					PF concentration of CBPZ (hours)					Peak PF/ Peak serum (%)
	0	2	4	6	24	0	2	4	6	24	
1	75.9	22.0	11.6	4.91	0	1.97	6.87	6.98	5.97	1.32	9.2
2	63.3	49.4	24.4	8.99	0.39	4.55	10.0	12.4	9.95	1.68	19.6
3	105	49.7	13.4	9.66	0	3.46	7.68	7.02	5.41	2.25	7.3
4	91.8	38.2	24.3	16.5	0.34	0.39	2.03	2.59	3.08	1.64	3.4
5	87.0	75.4	24.4	9.16	4.56	1.90	4.53	5.39	5.51	1.71	6.3
Mean	84.6	46.9	19.6	9.84	1.06	2.45	6.22	6.88	5.98	1.72	9.2
SE	7.1	8.7	2.9	1.87	0.88	0.72	1.36	1.60	1.11	0.15	2.8

Table 5. Cefbuparazone (CBPZ) concentration in serum and pleural fluid (PF) after 2g d.i.v.

	Serum concentration of CBPZ (hours)					PF concentration of CBPZ (hours)					Peak PF/ Peak serum (%)
	0	2	4	6	24	0	2	4	6	24	
2	196	66.7	49.7	25.4	0.72	4.17	15.0	21.0	18.1	2.95	10.7
3	152	76.0	54.1	25.8	0.76	5.69	12.8	14.4	11.3	5.42	9.5
4	151	78.2	58.5	32.0	0.93	0.40	2.47	4.6	5.51	3.09	3.6
5	177	46.2	17.1	7.62	0	1.48	3.99	4.88	4.45	2.45	2.8
6	147	56.2	30.0	18.4	0.43	4.50	20.5	17.9	16.7	1.39	13.9
Mean	165	64.7	42.0	21.8	0.57	3.25	11.0	12.6	11.2	3.06	8.1
SE	9	6.0	7.8	4.2	0.16	0.99	3.4	3.4	2.8	0.66	2.1

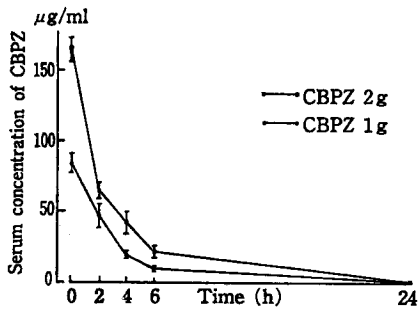


Fig. 1. Cefbuparazone (CBPZ) concentration in serum

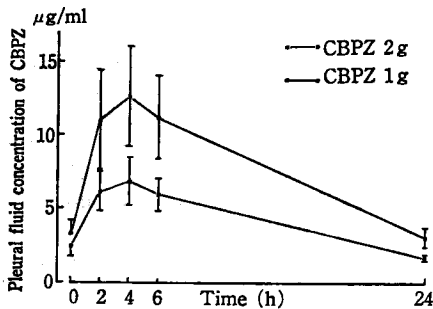


Fig. 2. Cefbuparazone (CBPZ) concentration in pleural fluid

胸水移行率は $8.1 \pm 2.1\%$ (2.8~13.9%) だった。胸水中濃度でもほぼ dose response がみられた (Tables 4, 5, Fig. 2)。

III. 考 察

parapneumonic pleural effusion や膿胸を来す一般細菌は、グラム陽性球菌としては、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, グラム陰性桿菌としては、*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp. 等が多いとされている^{8,9)}。また、膿胸の場合は、嫌気性菌の関与も大きく、*Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides melaninogeni-*

cus, *B. fragilis*, *microaerophilic streptococcus* 等が検出されることが多い⁶⁾。CBPZ 1g 投与後の胸水中濃度の peak は $3.08 \sim 12.4 \mu\text{g/ml}$ であり、*P. aeruginosa* には無効であるが、他の大部分の起炎菌の MIC を越えるか、あるいは、ほぼ同等の濃度である³⁻⁵⁾。しかも、24 時間後でも $1.32 \sim 2.25 \mu\text{g/ml}$ と高い濃度を維持しており、充分臨床効果を期待しうる。CBPZ 2g 投与では、胸水中濃度の peak は $4.88 \sim 21 \mu\text{g/ml}$ となり、比較的弱いとされる *S. aureus*, *B. fragilis* の MIC も越えている³⁻⁵⁾。

明らかな膿胸では、胸腔ドレナージおよび抗生物質の局所投与が治療の原則であるが、細菌性胸膜炎が疑われる症例に抗生物質の全身投与を行なう場合は、CBPZ を first choice として使用して大過はないと思われる。

薬剤の血管外腔への透過性を規定する因子としては、薬剤側の因子として、分子量、蛋白結合率、宿主側の因子として、血管外腔の volume、接触面積、透過膜の厚さ等が考えられる。

分子量については、佐川^{8,9)}は、bleomycin, mitomycin C, 5-fluorouracil の胸膜透過性について検討し、血中から胸腔内への移行は、分子量の大きな bleomycin の方が分子量の小さな mitomycin C や 5-fluorouracil より遅延し、胸腔内から血中への移行も、同様に分子量の大きさにより規定されると報告している。蛋白結合率の重要性については、WISE ら¹⁰⁾は、皮膚に作製した blister 内への cephem 剤の移行について検討し、blister 内での蛋白結合率と protein free fraction の AUC との間には逆相関があったとしている。また、高橋¹¹⁾は、比較的に蛋白結合率の高い cephem 剤間では蛋白結合率と胸水移行率は反比例するが、蛋白結合率の低い aminoglycoside ではそのような関係はなかったと報告している。さらに、テレピン油で作製した胸膜炎への抗生物質の移行率は、生理食塩水を注入して作製した対照群と比較し

Table 6. Penetration of four antibiotics into pleural fluid (PF)

Drug dose (n)	Peak PF	Peak serum	Peak PF/Peak serum (%)	Protein binding (%)
CBPZ 1g (5)	6.88±1.60	84.6±7.1	9.2±2.8 (3.4-19.6)	54.9
2g (5)	12.6±3.4	165±9	8.1±2.1 (2.8-13.9)	
CPZ 2g (8)	26.6±4.9	171.8±11.6	16.8±2.9 (4.4-26.9)	86.8
CZX 2g (3)	30.5±4.9	125.3±28.5	27.7±2.8 (22.2-31.5)	31
CMX 1g (5)	4.50±1.25	39.1±9.7	15.0±3.7 (1.3-23.8)	69

て高く、炎症の存在が移行に影響を及ぼすことも示している。

血管外腔の volume, 接触面積については, GERDING¹²⁾は、腹水への抗生物質の移行を検討し、腹水中の抗生物質濃度は腹水量に反比例することを認め、VAN ETTA¹³⁾は、*in vitro* の kinetic model を用いて、血管外腔の surface area と volume の比が重要であると報告している。胸膜の厚さについては、本間ら¹⁴⁾は、mitomycin C を胸腔内に投与し、その吸収と CT 所見を対比し、胸膜肥厚があると吸収が遅延することを報告している。レジャードら¹⁵⁾は、胸水糖値が胸膜肥厚の指標となることを報告し、胸膜透過性と胸膜肥厚度の間に逆相関を認めた。

我々は、現在まで、CPZ¹⁶⁾、CZX¹⁶⁾、CMX¹⁷⁾ の胸水中移行を検討してきた。その結果、CPZ、CZX、CMX の3者で比較すると、蛋白結合率と胸水移行率の間には逆の関係がみられたが、今回の CBPZ のみは例外だった。すなわち、CBPZ の胸水移行率は、蛋白結合率が CBPZ より高い CPZ や CMX の胸水移行率より低かった (Table 6)。熊野らの報告¹⁸⁾では、家兎の胸膜炎でみた胸水移行率は、CZX>CBPZ>CPZ の順となっており、蛋白結合率と逆の関係であり、やはり蛋白結合率が重要な因子となっている。今回の CBPZ の胸水移行率が CPZ や CMX より低かった原因としては、測定方法の差、胸水量の差、胸膜肥厚の程度の差、その他の宿主側の因子の差等が考えられる。このうち、胸水量に関しては、直接胸水量を測定して比較はしていないが、胸穿でみた範囲では、特に今回の症例のみが変わっているとは考えられなかった。胸膜肥厚に関しては、胸水糖値をその指標^{15,18)}としてみると、症例4、症例5は胸水糖値が空腹時血糖より低く (Tables 2, 3) 胸膜肥厚が疑われた。症例4、症例5の胸水移行率は、1g で 3.4%、6.3%、2g で 3.6%、2.8% と低い値を呈し (Tables 4, 5)、特に症例5では、1g 投与時より 2g 投与時の方が胸水移行率が低い、胸水中濃度そのものも低くなっていた (Tables 4, 5)。2g 投与時には胸水糖値を測定していないが、胸水 LDH 値が著明に増加しており

(Table 3)、短期間に胸膜肥厚が進行したものと考えられた。このように胸膜肥厚の症例が多かったことが胸水移行率の低かった1つの要因と考えられるが、胸水糖値の高い症例でもそれ程胸水移行率は高くなく、その他の要因の関与も考えられた。

前述のごとく、胸水糖値を胸膜肥厚の指標として用いると、CPZ¹⁶⁾、CMX¹⁷⁾ の場合にも、胸水移行率の低い症例では、胸水糖値も低値を示していた。いずれも癌性胸膜炎の症例ではあるが、胸水糖値を薬剤の胸水移行の指標としても用いると考えられ、胸水糖値の低い胸膜炎の治療の際には、投与量を増量するか、あるいは、直接胸腔内投与を考慮する必要がある。

(本論文の要旨は、第34回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。)

文 献

- 1) 小酒井望, 小栗豊子: 臨床材料分離菌に対する T-1982 の抗菌力の他 cephem 剤との比較。Chemotherapy 30(Suppl. 3): S29~S42, 1982
- 2) 五島達智子, 宮崎修一, 小川正俊, 金子康子, 辻明良, 武藤弓子, 桑原章吾: Cepharmycin 系新抗生物質 T-1982 の *in vitro* および *in vivo* における細菌学的評価。Chemotherapy 30(Suppl. 3): S44~S61, 1982
- 3) 渡辺邦友, 磯野美登利, 青木 誠, 小林とよ子, 上野一恵: T-1982 の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 30(Suppl. 3): S69~S79, 1982
- 4) 才川 勇, 保田 隆, 福岡義和, 高畑正裕, 松原信之, 四辻 彰, 岡本直子: T-1982 の細菌学的評価。Chemotherapy 30(Suppl. 3): S112~S126, 1982
- 5) 熊野克彦, 三上秀忠, 井上松久, 三橋 進: T-1982 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 30(Suppl. 3): S1~S18, 1982
- 6) BARTLETT J G, FINEGOLD S M: Anaerobic infections of the lung and pleural space. Am. Rev. Respir. Dis. 110: 56~77, 1974
- 7) GEORGE W L, FINEGOLD S M: Bacterial infections of the lung. Chest 81: 502~507, 1982
- 8) 佐川圭助: 胸腔内投与制癌剤の胸水中および血液

- 中濃度の経時的推移。第Ⅰ報：BLM についての成績。肺癌 15：41～51, 1975
- 9) 佐川圭助：胸腔内投与制癌剤の胸水中および血液中濃度の経時的推移。第Ⅱ報：制癌剤 MMC, 5-FU および色素剤 PSP についての成績。肺癌 16：141～151, 1976
 - 10) WISE R, GILLET A P, CADGE B, DURHAM S R, BAKER S : The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six β -lactam antibiotics. *J. Infect. Dis.* 142 : 77～82, 1980
 - 11) 高橋保博：抗生物質の胸水中への移行及び胸水中における抗菌活性に関する研究。蛋白結合との関連性について。札幌医誌 53 : 243～260, 1984
 - 12) GERDING D N, KROMHOUT J P, SULLIVAN J J, HALL W H : Antibiotic penetrance of ascitic fluid in dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10 : 850～855, 1976
 - 13) VAN ETTA L L, PETERSON L R, FASCHING C E, GERDING D N : Effect of the ratio of surface area to volume on the penetration of antibiotics into extravascular spaces in an in vitro model. *J. Infect. Dis.* 146 : 423～428, 1982
 - 14) 本間 威, 米田修一, 小室康男, 西島昭吾, 吉田精一：抗癌剤胸腔内投与時の生体内動態。Ⅱ. Mitomycin-C の成績。癌と化学療法 7 : 700～706, 1980
 - 15) カレッド・レシャード, 池 修, 北野可久, 市島國雄, 小橋陽一郎, 人見滋樹, 前里和夫, 高橋憲太郎：胸膜の抗生剤の透過性。最新医学 36 : 2201～2210, 1981
 - 16) 加治木章, 山崎 裕, 長谷川治, 中島康秀, 黒岩昭夫, 原田 進, 城戸優光, 飯田恭子：呼吸器感染症に対する Cefoperazone の臨床使用経験及び胸水中移行に関する研究。Jap. J. Antibiotics 36 : 3456～3462, 1983
 - 17) 宮崎信義, 加治木章, 山崎 裕, 原田 進, 城戸優光, 黒岩昭夫：Cefmenoxime の胸水中移行。Jap. J. Antibiotics 37 : 1763～1765, 1984
 - 18) GLENERT J : Sugar levels in pleural effusions of different etiologies. *Acta Tub. et Pneum. Scand.* 42 : 222～227, 1962
 - 19) 熊野克彦, 林 敏雄, 北山理恵子, 堀井妙子, 渡辺泰雄, 保田 隆, 才川 勇, 上田 泰 : Cephem 系抗生剤の家兎胸水中移行について。Chemo-therapy 35 : 99～106, 1987

PENETRATION OF CEFBUPERAZONE INTO PLEURAL EFFUSION

AKIRA KAJIKI, YOSHIKI TAO, NOBUYOSHI MIYAZAKI, MASAMITSU KIDO
and AKIO KUROIWA*

Pulmonary Division and *Second Department of Internal Medicine, University of
Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka,
Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807, Japan

Six cases with pleural effusion were given cefbuperazone 1 g (5 cases) or 2 g (5 cases) by drip infusion and were determined for its concentrations in serum and pleural effusion.

The results obtained were as follows :

- 1) The serum concentration peak occurred immediately after drip infusion at both doses of 1 g and 2 g and averaged 84.6 and 165 μ g/ml, respectively, indicating the dose-response.
- 2) The pleural effusion concentration peak occurred 2-6 hours after drip infusion, being 3.08～12.4 and 4.88～21.0 μ g/ml at doses of 1 g and 2 g, respectively. Even 24 hours after drip infusion, comparatively high pleural effusion concentrations (1.32～2.25 and 1.39～5.42 μ g/ml at doses of 1 g and 2 g, respectively) were noted, also indicating the dose-response.
- 3) The rate of the peak pleural effusion concentration/peak serum concentration was 2.8～13.9% (averaging 8.1%) and 3.4～19.6% (averaging 9.2%) at doses of 1 g and 2 g, respectively.