

Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の胸水中移行

加治木 章・田尾 義昭・津田 徹

山崎 裕・城戸 優光

産業医科大学呼吸器科*

黒 岩 昭 夫

産業医科大学第二内科

(平成2年6月14日受付・平成2年8月24日受理)

胸水を有する患者5例に Sulbactam/cefoperazone 2 g を点滴静注し、その血中濃度および胸水中濃度を測定し、以下の結果を得た。

1) Sulbactam (SBT), cefoperazone (CPZ) の血中濃度の peak は点滴終了直後で、その平均値はそれぞれ 52.1 $\mu\text{g/ml}$, 122 $\mu\text{g/ml}$ であった。以後漸減し、24 時間後には SBT は検出できず CPZ は 3 例に検出された。

2) SBT の胸水中濃度の peak は 2 時間後で 6.84 $\mu\text{g/ml}$ であり、24 時間後でも 0.58 $\mu\text{g/ml}$ 検出された。CPZ の胸水中濃度の peak は 6 時間後で 7.55 $\mu\text{g/ml}$ であった。24 時間後は 5.01 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度が維持されていた。

3) 血中最高濃度に対する胸水中最高濃度の比は、SBT 16.3%, CPZ 6.0% であった。AUC の胸水/血清比は、SBT 97.8%, CPZ 33.6% であった。

4) 胸水中における SBT と CPZ の濃度比は約 2:1 から 1:6 の間であった。

Key words : Sulbactam, Cefoperazone, 血中濃度, 胸水中濃度, 胸水中移行

Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) は β -ラクタマーゼ阻害剤であるスルバクタム (SBT) と第三世代セフェム剤であるセフォペラゾン (CPZ) を 1:1 で配合した合剤であり、その併用効果は *in vivo* および *in vitro* で多数報告されている¹⁻⁹⁾。臨床的にこのような合剤がその併用効果を発揮するためには、炎症局所において至適濃度比となる必要がある。

このような観点から SBT/CPZ 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した胸水を有する患者 5 例について検討した。男性 2 例、女性 3 例であった。胸水の原因は癌性胸膜炎 3 例、結核性胸膜炎 1 例、原因不明 1 例であった。原因不明の 1 例以外はすべて明らかな滲出液であった。

肝機能は全例ともほぼ正常であった。腎機能については BUN, クレアチニンは全例正常であったが、クレアチンクリアランスでみると症例 5 が 47.1 ml/min

と中等度の低下がみられた。胸水糖値は症例 2, 4 で同時採血血糖より明らかに低下していた。

2. 投与方法および濃度測定法

SBT/CPZ 2 g を電解質維持液 200 ml に溶解し 45 分間で点滴静注した。血液および胸水は点滴終了直後、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 $^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。

SBT/CPZ の濃度測定は HPLC 法により行った。SBT は下岡らの方法¹⁰⁾により、SBT をヒドロキシルアミンと反応させヒドロキサム酸誘導体にし、HPLC-ECD 法 (電気化学検出法) により測定した。CPZ はオ川らの方法¹¹⁾により、HPLC-UV 法により測定した。これらの方法による測定限界は SBT 0.05 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。治験は患者の同意を得た上で原疾患の治療前に行った。

II. 成 績

SBT の血中濃度は点滴終了直後が最も高く、52.1 \pm 8.0 $\mu\text{g/ml}$ (26.2~75.0 $\mu\text{g/ml}$) で、24 時間後は全例検

*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 (y)	Sex	Cause of effusion
1	47	F	Adenocarcinoma
2	67	F	Adenocarcinoma
3	75	M	Adenocarcinoma
4	53	F	Tuberculosis
5	79	M	Unknown

Table 2. Laboratory findings (blood chemistry)

No.	T. prot.	Alb	T. Bil	GOT	GPT	LDH	BUN	Creat	Ccr	Glucose
1	7.2	4.0	0.9	14	9	189	15	0.9	77.4	117
2	6.9	4.4	0.4	9	9	143	14	0.9	66.8	103
3	7.0	4.4	0.7	15	12	148	17	1.0	75.8	93
4	7.6	3.8	0.5	9	9	200	17	0.9	111.5	117
5	8.4	3.8	0.9	18	6	294	11	1.0	47.1	108

Table 3. Laboratory findings (pleural fluid)

No.	T. prot.	LDH	Glucose
1	5.0	377	126
2	5.6	335	84
3	5.5	213	87
4	5.7	319	85
5	3.7	94	119

出限界以下であった。血中濃度半減期は 1.78 ± 0.35 時間であり、血清 AUC は $84.28 \pm 6.74 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ であった。胸水中濃度は 2 時間後が最も高く、 $6.84 \pm 0.93 \mu\text{g/ml}$ ($3.97 \sim 9.57 \mu\text{g/ml}$) であり、24 時間後でも $0.58 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ ($0.11 \sim 1.21 \mu\text{g/ml}$) と全例検出可能であった。胸水 AUC は $79.55 \pm 5.93 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ であった。胸水移行率を胸水中最高濃度と血中最高濃度の比であらわすと $16.3 \pm 5.4\%$ ($5.3 \sim 36.5\%$) と比較的良好な移行を示した。AUC の胸水/血清比は $97.8 \pm 12.4\%$ であった。(Table 4, Figs 1, 2)。

CPZ の血中濃度も点滴終了直後が最も高く $122 \pm 5 \mu\text{g/ml}$ ($104 \sim 136 \mu\text{g/ml}$) で、24 時間後は 3 例で検出され $1.05 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ ($0 \sim 3.86 \mu\text{g/ml}$) であった。血中濃度半減期は 3.82 ± 0.84 時間であり、血中 AUC は

$441.09 \pm 80.95 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ であった。胸水中濃度の peak は SBT より遅く 6 時間であり、その値は $7.55 \pm 1.61 \mu\text{g/ml}$ ($2.74 \sim 12.4 \mu\text{g/ml}$) であった。24 時間後でも全例に検出され $5.01 \pm 1.06 \mu\text{g/ml}$ ($2.34 \sim 8.38 \mu\text{g/ml}$) と比較的に高い濃度が維持された。胸水 AUC は $148.39 \pm 30.72 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ であった。胸水移行率は $6.0 \pm 1.3\%$ ($2.6 \sim 10.2\%$) と SBT より悪かった。AUC の胸水/血清比は $33.6 \pm 4.6\%$ であった (Table 5, Figs 1, 2)。

SBT と CPZ の濃度比をみると、血清中では直後 0.44 ± 0.08 (1:2.3), 2 時間後 0.17 ± 0.02 (1:5.9), 4 時間後 0.11 ± 0.01 (1:9.1), 6 時間後 0.07 ± 0.01 (1:14.3) であった。胸水中の濃度比は直後 2.18 ± 0.25 ($2.18:1$), 2 時間後 1.41 ± 0.29 ($1.41:1$), 4 時間後 1.08 ± 0.26 ($1.08:1$), 6 時間後 0.72 ± 0.16 ($1:1.39$), 24 時間後 0.17 ± 0.09 (1:5.9) であった (Table 6)。

III. 考 察

胸膜腔感染症は肺炎の合併症として、あるいは胸部外科手術、胸膜腔ドレナージなどの合併症として、臨床的にしばしば遭遇する疾患である。その起炎菌としては、好気性菌では *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. など、嫌気性菌では *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides melaninogenicus*, *B. fragilis*, *microaero-*

Table 4. Sulbactam (SBT) concentrations in serum and pleural fluid (PF)

	Serum concentration of SBT						PF concentration of SBT						Peak PF / Peak serum (%)	PF AUC / Serum AUC (%)
	0	2	4	6	24 h	AUC	0	2	4	6	24 h	AUC		
1	52.6	6.77	1.97	0.72	0	77.73	4.84	6.08	6.06	4.05	0.11	70.61	11.6	90.8
2	75.0	9.62	2.82	1.04	0	110.73	2.49	3.97	3.88	3.67	1.21	65.78	5.3	59.4
3	46.7	8.09	2.59	1.02	0	78.71	4.37	7.82	6.91	4.64	0.63	85.90	16.3	109.1
4	60.1	6.23	1.56	0.50	0	81.13	3.91	6.75	6.00	4.27	0.47	76.34	11.2	94.1
5	26.2	8.92	4.86	1.89	0	73.11	5.50	9.57	6.33	5.76	0.47	99.13	36.5	135.6
Mean	52.1	7.93	2.76	1.03	0	84.28	4.22	6.84	5.84	4.48	0.58	79.55	16.3	97.8
SEM	8.0	0.64	0.57	0.24	0	6.74	0.51	0.93	0.51	0.36	0.18	5.93	5.4	12.4

Table 5. Cefoperazone (CPZ) concentrations in serum and pleural fluid

	Serum concentration of CPZ						PF concentration of CPZ						Peak PF / Peak serum (%)	PF AUC / Serum AUC (%)
	0	2	4	6	24 h	AUC	0	2	4	6	24 h	AUC		
1	136	38.1	19.1	10.0	0	351.30	2.78	7.92	8.43	9.04	4.52	166.56	6.6	47.4
2	104	41.4	17.1	8.63	0.46	311.44	0.84	1.62	1.89	2.74	2.34	58.32	2.6	18.7
3	127	52.8	30.6	20.5	0.94	507.26	2.29	5.70	7.20	7.71	6.25	161.44	6.1	31.8
4	124	35.8	15.8	7.84	0	305.50	1.51	4.71	5.53	5.84	3.57	112.52	4.7	36.8
5	121	68.1	49.5	33.9	3.86	729.94	3.26	9.51	10.7	12.4	8.38	243.10	10.2	33.3
Mean	122	47.1	26.4	16.2	1.05	441.09	2.14	5.89	6.75	7.55	5.01	148.39	6.0	33.6
SEM	5	6.0	6.3	5.0	0.72	80.95	0.43	1.36	1.48	1.61	1.06	30.72	1.3	4.6

Table 6. Ratio of sulbactam / cefoperazone (SBT / CPZ) in serum and pleural fluid

	Ratio SBT / CPZ in serum						Ratio SBT / CPZ in PF					
	0	2	4	6	24 h		0	2	4	6	24 h	
1	0.39	0.18	0.10	0.07	/		1.74	0.77	0.72	0.45	0.02	
2	0.72	0.23	0.16	0.12	/		2.96	2.45	2.05	1.34	0.52	
3	0.37	0.15	0.08	0.05	/		1.91	1.37	0.96	0.60	0.10	
4	0.48	0.18	0.10	0.06	/		2.59	1.43	1.08	0.73	0.13	
5	0.22	0.13	0.10	0.06	/		1.69	1.01	0.59	0.46	0.06	
Mean	0.44	0.17	0.11	0.07	/		2.18	1.41	1.08	0.72	0.17	
SEM	0.08	0.02	0.01	0.01	/		0.25	0.29	0.26	0.16	0.09	

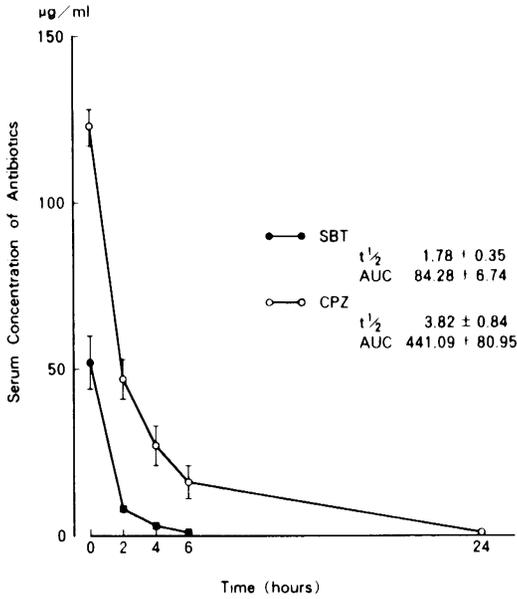


Fig. 1. Concentration of sulbactam (SBT) and cefoperazone (CPZ) in serum

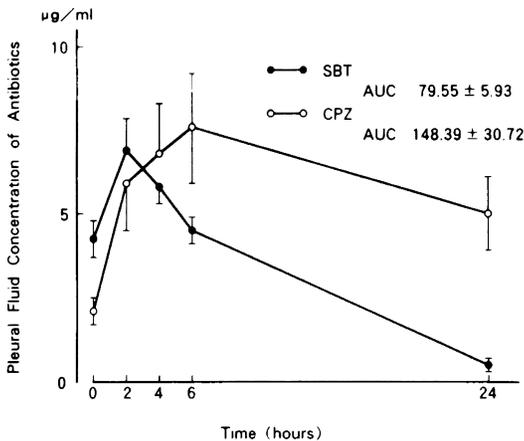


Fig. 2. Concentration of sulbactam (SBT) and cefoperazone (CPZ) in pleural fluid

*philic streptococcus*などが検出されることが多い^{12,13)}。出口からは *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Proteus* spp.などは CPZ 耐性菌が増加しているが, SBT/CPZ は良好な抗菌力を示したと報告している¹⁴⁾。また, 嫌気性菌に対しても SBT/CPZ は優れた抗菌力が示されており^{1,2,4,5,7,8)}、胸膜腔感染症に対して有用性が期待される。しかしながら, 臨床的にこのように良好な抗菌力が発揮されるためには, 炎症局所にお

いて SBT と CPZ が至適濃度比で存在し, また, 起炎菌に対する MIC 以上の濃度となる必要がある。本治療における胸水中の濃度比をみると点滴直後 2.18:1, 2 時間後 1.41:1, 4 時間後 1.08:1, 6 時間後 1:1.39, 24 時間後 1:5.9 であった (Table 6)。川崎ら⁵⁾によると至適濃度比は *in vitro* で 1:4 から 4:1 の範囲にあり, *in vivo* では 1:8 から 2:1 の範囲とされている。したがってほぼ全経過にわたって至適濃度比が得られた。CPZ の胸水移行率は約 6% と低く, 胸水中濃度も peak 値で 7.55 $\mu\text{g/ml}$ とそれほど高い値ではないが, 前述の胸膜腔感染症の大部分の起炎菌の MIC をこえている。しかも点滴終了直後から検出され, 24 時間後でも 5.01 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度が維持されており, 胸水中での薬剤と細菌の接触時間は長いため有効性が期待される。これらのことより, SBT/CPZ は胸膜腔感染症において有用な薬剤と考えられた。

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^{15,16)}, 蛋白結合率^{17,18)}, 宿主側の因子として, 血管外腔の volume および接触面積^{19,20)}, 透過膜の厚さ²¹⁻²³⁾などが報告されている。SBT の分子量は 255.22, 蛋白結合率は 21.1%, CPZ の分子量は 667.65, 蛋白結合率は 90.4% と報告されており²⁴⁾, SBT の胸水移行率が CPZ より良かったことは, 胸水中移行において分子量と蛋白結合率が重要であることを裏付ける結果と思われた。

症例 2 と 4 では特に CPZ の胸水移行率が低い。両症例とも胸部レントゲン写真上では胸膜肥厚ははっきりしなかったが, 胸水糖値が同時採血血糖より低値であり胸膜肥厚の存在が疑われる^{22,23)}。そのため薬剤の移行が悪かったものと推察される。

謝 辞

SBT および CPZ の濃度測定をして頂いたファイザー製薬株式会社新薬開発センター生化学研究室の各位に深謝いたします。

(本論文の要旨は第 36 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) 横田 健, 東 映子, 鈴木 映子: Sulbactam と Cefoperazone 合剤の各種細菌臨床分離株に対する抗菌力. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): S1-S9, 1984
- 2) 五島達智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 宮崎修一, 桑原章吾: β -Lactamase inhibitor である Sulbactam と Cefoperazone の併用による *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): S38-S50, 1984
- 3) 西野武志, 中沢季美, 大槻雅子, 谷野輝男: Sul-

- bactam と Cefoperazone の併用による *in vitro* 抗菌作用について。Chemotherapy 32 (Suppl. 4): S51~S65, 1984
- 4) 磯野美登利, 青木 誠, 小林とよ子, 沢 赫代, 渡辺邦友, 上野一恵: Sulbactam/Cefoperazone 合剤の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 32 (Suppl. 4): S66~S77, 1984
 - 5) 川崎賢二, 新美博仕, 沖 俊一, 小酒井望, 小栗豊子: Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の抗菌活性。Chemotherapy 32 (Suppl. 4): S78~S96, 1984
 - 6) Jones R N, Wilson H W, Thornsberry C, Barry A L: *In vitro* antimicrobial activity of cefoperazone-sulbactam combinations against 554 clinical isolates including a review and β -lactamase studies. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 3: 489~499, 1985
 - 7) Fu K P, Neu H C: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. J. Antimicrob. Chemother. 7: 287~292, 1980
 - 8) Crosby M A, Gump D W: Activity of cefoperazone and two β -lactamase inhibitors, sulbactam and clavulanic acid, against *Bacteroides* spp. correlated with β -lactamase production. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 398~405, 1982
 - 9) Yu P K W, Washington II J A: Bactericidal activity of cefoperazone with CP-45, 899 against large inocula of β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 20: 63~65, 1981
 - 10) 下岡新雄, 伊藤正実, 松本京子, 新美博仕, 松永敏幸, 川崎賢二: 高速液体クロマトグラフィー電気化学検出法及び Bioassay 法による血中 Sulbactam 濃度の高感度測定法。Chemotherapy 36 (Suppl. 8): S81~S89, 1988
 - 11) 才川 勇, 保田 隆, 田井 賢, 渡辺泰雄, 清水喜八郎: Cefoperazone (T-1551) の体液内濃度測定法について。Chemotherapy 28 (Suppl. 6): S 157~S 162, 1980
 - 12) Bartrett J G, Finegold S M: Anaerobic infections of the lung and pleural space. Am. Rev. Respir. Dis. 110: 56~77, 1974
 - 13) George W L, Finegold S M: Bacterial infections of the lung. Chest 81: 502~507, 1982
 - 14) 出口浩二, 横田のぞみ, 吉田昌美, 深山成美, 西村山紀子, 中根 豊, 小田清次, 田中節子, 加藤 枝子, 佐藤久美子, 福本寅雄: 新鮮臨床分離株に対する Sulbactam/Cefoperazone の抗菌力。Jap. J. Antibiotics 40: 1752~1761, 1987
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) Wise R, Gillett 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 本間 威, 米田修一, 小室康男, 西島昭吾, 吉田清一: 制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, 1981
 - 22) カレッド・レシャード, 池 修, 北野司久, 市島国雄, 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
 - 23) 加治本章, 田尾義昭, 宮崎信義, 城戸優光: Cefbuperazone の胸水中移行。Chemotherapy 37: 599~603, 1989

PENETRATION OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE
INTO PLEURAL EFFUSION

Akira Kajiki, Yoshiaki Tao, Tohru Tsuda, Hiroshi Yamazaki,
Masamitsu Kido and Akio Kuroiwa*

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

Five patients with pleural effusion were given 2 g of sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) by drip infusion and concentrations of the drug in serum and in pleural effusion were determined. The results obtained were as follows:

1) The serum concentration of SBT and CPZ peaked immediately after drip infusion and averaged 52.1 $\mu\text{g/ml}$ and 122 $\mu\text{g/ml}$. At 24 h after drip infusion SBT disappeared from serum, but CPZ was still detectable in three cases.

2) The pleural effusion concentration of SBT peaked at 6.84 $\mu\text{g/ml}$ 2 h after drip infusion, and of CPZ at 7.55 $\mu\text{g/ml}$ 6 h after drip infusion. Twenty-four hours after drip infusion, the pleural effusion concentration was 0.58 $\mu\text{g/ml}$ for SBT and 5.01 $\mu\text{g/ml}$ for CPZ.

3) The rates of the peak pleural effusion concentration/peak serum concentration of SBT and CPZ were 16.3 % and 6.0 % and the rates of the pleural effusion AUC/serum AUC of SBT and CPZ were 97.8 % and 33.6 %.