

Cefpiramide の術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討

花谷 勇治・浅越 辰男・高見 博・蓮見 直彦

根本 明久・大塚 美幸・四方 淳一

帝京大学第1外科*

(平成3年7月9日受付・平成3年8月21日受理)

術後創内滲出液中への cefpiramide (CPM) の移行を臨床的に検討した。根治的乳房切断術後の13例の女性を対象に、CPM を1g 静注 (n=5)、2g 静注 (n=4) および2g 60分間点滴静注 (n=4) 投与した。薬剤濃度はアガーウエル法による bioassay で測定した。滲出液中における CPM のピーク濃度および投与後24時間までの濃度曲線下面積は1g 静注群 13.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 184 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 2g 静注群 32.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 422 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 2g 点滴静注群 29.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 363 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。すなわち、薬剤投与量と滲出液中濃度との間には dose response の関係を認めた。また、2g 静注群の成績と2g 点滴静注群の成績には差を認めなかった。滲出液中における CPM の時間-濃度曲線はきわめて緩徐な変動を示した。すなわち、ピークに達するまでに5~6時間を要し、ピーク以後の消失半減期は約9時間であった。薬剤投与後24時間の時点においてもピークの30%の濃度を維持していた。2g 静注群および2g 点滴静注群では12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、1g 静注群では6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の CPM 濃度を18時間にわたって維持していた。

Key words: cefpiramide, 術後創内滲出液中移行, セフェム系抗生物質, 組織移行

抗菌薬の臨床効果には、起炎菌に対する抗菌力だけでなく、目標とする組織あるいは液体中への薬剤の移行性も関与すると思われる。

我々はこれまでにセフェム系抗生物質5剤 (cefazolin, ceftazidime, cefmetazole, cefzonam, cefotiam) の術後創内滲出液中移行を検討し、1) リンパ節郭清を伴い、ドレーンを留置し持続吸引する手術では、手術部位が異なっても滲出液中への薬剤移行には差がない^{1,2)}、2) 薬剤の蛋白結合率および血中半減期が滲出液中移行成績に関与する³⁻⁷⁾と報告してきた。

今回は蛋白結合率が96.3%⁸⁾と高く、血中半減期が4.5⁹⁾時間と長い cefpiramide (CPM) について検討し、これまでにみられなかった特異な滲出液中移行パターンを認めたので報告する。

I. 材料と方法

乳癌のため根治的乳房切断術を行った13例を対象とした。全例合併症のない女性で、年齢は36~65歳、平均55.0歳、体重は45.0~64.0kg、平均54.1kgであった。術後1~3日目の検討のため13例中6例に貧血を、9例に低アルブミン血症を、8例に肝機能検査値異常を、4例に腎機能検査値異常を認めたが、いずれ

も軽度の異常値であった (Table 1)。

手術終了時に腋窩および傍正中に留置したドレーン (外径3mm) をSBバック® (住友ベークライト社製) に接続し、持続吸引した。

術後1日目の早期、CPM を1g 静注 (1g i.v.)、2g 静注 (2g i.v.) および2g 60分間点滴静注 (2g d.i.) で1回のみ投与した。症例の割り付けは無作為に行い、静注は生理食塩水20mlに、点滴静注はKN補液3B® 200mlに溶解して投与した。薬剤投与前および投与後経時的に滲出液を分別採取し、CPM濃度を測定した。

CPM濃度は *Escherichia coli* NIHJ JC-1 を検定菌とするアガーウエル法による bioassay で測定し、標準曲線の作成には M/10 リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

推計学的検定には t 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 成績

CPM は投与後1時間前後より滲出液中に検出され、速やかに高濃度に達した (濃度倍加時間; 0.30 ± 0.07 時間)。それ以後の時間-濃度曲線はプラトー状を呈し、

* 東京都板橋区加賀2-11-1

Table 1. Age, body weight and laboratory data of 13 patients in the study

Case, Age (y) Body weight (kg)	HB (g/dl)	ALB (g/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1. 55, 51.0	12.3	3.0*	24*	25*	387*	0.6	7.3
2. 39, 56.0	9.5*	3.3*	9	6	257	0.6	6.3
3. 36, 44.0	11.9*	3.7	18	11	243	0.7	5.9
4. 65, 55.5	11.0*	3.5*	19	8	315	1.3*	19.9*
5. 62, 45.0	8.8*	3.9	25*	8	296	0.5	5.6
6. 58, 53.5	12.6	3.7	22*	16	446*	0.5	15.0
7. 65, 61.0	13.6	3.5*	23*	20*	355	0.6	9.4
8. 62, 62.5	11.6*	3.4*	20	15	262	1.3*	10.1
9. 64, 63.5	13.3	3.4*	20	12	390*	1.1*	13.1
10. 58, 50.0	12.7	3.8	31*	15	460*	1.1*	19.6*
11. 65, 59.0	12.2	2.6*	20	13	262	0.8	14.4
12. 47, 46.0	12.4	3.3*	26*	6	259	0.4	6.0
13. 39, 48.0	10.9*	3.5*	26*	14	257	0.6	7.5

*abnormal value.

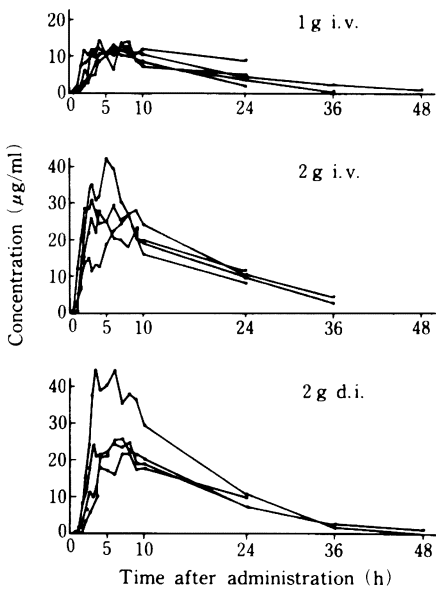


Fig. 1. Time-concentration curve of cefpiramide in postoperative wound exudate.

ピークに達するのに5～6時間を要した (Fig. 1)。

ピーク濃度は1g i.v. 群13.8 μg/ml, 2g i.v. 群32.0 μg/ml, 2g d.i. 群29.2 μg/mlであった。ピーク以後の濃度低下も緩徐で、投与後10時間の濃度は1g i.v. 群9.51 μg/ml, 2g i.v. 群19.9 μg/ml, 2g d.i. 群21.7 μg/mlで、ピーク濃度の約70%に相当し

た。さらに投与後24時間後においても1g i.v. 群5.01 μg/ml, 2g i.v. 群10.0 μg/ml, 2g d.i. 群7.66 μg/mlで、ピーク濃度の約30%の濃度を維持していた。10時間以後の滲出液中における消失半減期は 9.05 ± 2.14 時間と計算された。

投与後24時間までの濃度曲線下面積は1g i.v. 群184 μg·h/ml, 2g i.v. 群422 μg·h/ml, 2g d.i. 群363 μg·h/mlであった (Table 2)。

ピーク濃度の1/2以上の濃度を維持した時間 (ピーク期間) は1g i.v. 群16.0時間, 2g i.v. 群14.1時間, 2g d.i. 群14.5時間であった。

1g i.v. 群では12.5 μg/mlを1.3時間維持したに止まったが, 6.25 μg/mlを18.6時間, 3.13 μg/mlを32.1時間にわたって維持していた。2g i.v. 群および2g d.i. 群では12.5 μg/mlを18.7時間および16.0時間, 6.25 μg/mlを29.9時間および24.5時間にわたって維持していた (Table 3)。

投与量および投与方法による成績を比較するために各群の平均濃度曲線を求めた。

2g i.v. 群の成績と1g i.v. 群の成績の2倍および2g d.i. 群の成績との間には有意差を認めなかった (Fig. 2)。

III. 考 案

中枢神経系, 眼球, 前立腺などの特殊な部位では毛細血管に孔 (capillary pore) がなく, 薬剤の脂溶性がこれらの組織への薬剤移行を左右する因子とされている¹⁰⁾。

一方, 多くの組織は孔の開いた毛細血管を有してお

Table 2. Pharmacokinetic parameters of cefpiramide in postoperative wound exudate (1)

1. 1 g i.v.

Case	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	C_{10} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{24} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
1	14.2	8.0	7.29	5.31	178
2	12.9	7.0	12.2	8.99	243
3	14.5	4.0	8.60	3.91	163
4	14.5	4.0	8.65	2.23	166
5	13.0	8.0	10.8	4.59	170
Mean	13.8	6.20	9.51	5.01	184
$\pm\text{SD}$	± 0.80	± 2.05	± 1.96	± 2.50	± 33.7

2. 2 g i.v.

Case	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	C_{10} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{24} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
6	26.9	8.0	19.3	9.89	337
7	42.2	5.0	24.3	10.2	512
8	27.8	4.0	16.1	8.23	379
9	31.1	3.0	19.7	11.7	461
Mean	32.0	5.00	19.9	10.0	422
$\pm\text{SD}$	± 7.04	± 2.16	± 3.38	± 1.42	± 79.0

3. 2 g d.i.

Case	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	C_{10} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{24} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
10	21.9	7.0	17.9	5.05	243
11	44.3	3.5	29.5	10.9	525
12	24.8	8.0	19.1	7.35	350
13	25.7	7.0	20.4	7.32	335
Mean	29.2	6.38	21.7	7.66	363
$\pm\text{SD}$	± 10.2	± 1.97	± 5.28	± 2.42	± 118

C_{max} : maximum concentration.

T_{max} : time required to reach the peak.

C_{10} : concentration at 10 h after administration.

AUC_{24} : area under the curve for 24 h.

り、分子量が1,000以下の物質であれば脂溶性に関係なく容易に血管外に出るとされている。この際、血中蛋白と結合した部分はcapillary poreを通過できず血管内に留まることから、薬剤の蛋白結合率が組織移行に大きく関与すると考えられている¹¹⁾。

また、Aikawaら¹²⁾は21種の β -ラクタム系抗生物質の胃切除術後腹腔内滲出液中移行を検討し、薬剤の

血中半減期と滲出液中移行率との間に良好な相関を認めたと報告している。

これまでに滲出液中移行を検討したセフェム系抗生物質6剤の成績を比較すると、CPMの滲出液中ピーク濃度は最低値を示した。これはCPMの蛋白結合率が96.3%と6剤中最も高く、血中から滲出液への移行が不良となったためと考えられた。さらに、滲出液中

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefpiramide in postoperative wound exudate (2)

1. 1 g i.v.

Case	Peak time (h)	D _{12.5} (h)	D _{6.25} (h)	D _{3.13} (h)
1	7.40	1.5	13.2	37.0
2	32.2	0.6	33.4	48.5
3	12.5	2.8	15.4	24.0
4	11.6	0.7	13.9	20.9
5	16.5	1.1	17.1	30.2
Mean	16.0	1.34	18.6	32.1
±SD	±9.59	±0.89	±8.41	±11.0

2. 2 g i.v.

Case	Peak time (h)	D _{12.5} (h)	D _{6.25} (h)	D _{3.13} (h)
6	16.7	18.2	28.9	34.7
7	11.7	20.7	31.9	38.8
8	12.1	14.7	26.2	32.2
9	15.7	21.2	32.4	38.0
Mean	14.1	18.7	29.9	35.9
±SD	±2.52	±2.97	±2.88	±3.05

3. 2 g d.i.

Case	Peak time (h)	D _{12.5} (h)	D _{6.25} (h)	D _{3.13} (h)
10	14.7	12.4	20.7	24.7
11	13.1	20.9	28.4	32.7
12	15.9	15.7	24.8	31.8
13	14.4	14.8	24.1	32.7
Mean	14.5	16.0	24.5	30.5
±SD	±1.15	±3.58	±3.16	±3.87

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

D_{12.5}: duration which concentration is over 12.5 µg/ml.

へ移行した薬剤のかなりの部分が滲出液中のアルブミン（血中アルブミン値の60～70%^{1-3,5,6}）に相当する）および組織の蛋白と結合して生物学的活性を失い、bioassayでは検出されなかった可能性もあると推測された。

6剤の蛋白結合率と滲出液中におけるピーク濃度との間には推計学的に有意ではないが負の相関関係が認

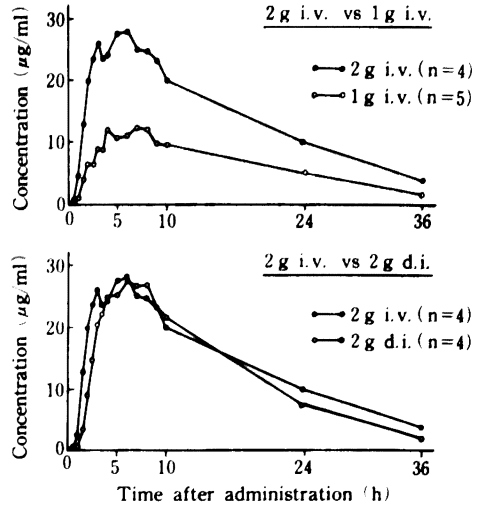


Fig. 2. Penetration of cefpiramide into postoperative wound exudate, comparison of dose and route.

められた (1 g i.v.; $r = -0.695$, 2 g i.v.; $r = -0.400$, 2 g d.i.; $r = -0.550$)。薬剤の蛋白との結合は可逆的であり、*in vitro*における結合の比率だけでなく、いったん結合した薬剤の解離様式も考慮に入れる必要があると思われる。

一方、滲出液中における CPM の濃度変化はきわめて緩徐で、投与後 10 時間までの検討では明らかな濃度低下は観察されず、これまでの検討ではみられなかった特異な変動パターンを示した。10 時間以後の滲出液中における消失半減期は 9 時間で、血中半減期の 2 倍に相当していた。このため滲出液中における CPM の濃度曲線下面積は 6 剤中最高値を示した。CPM の血中半減期は 4.5 時間ときわめて長く、長時間にわたって血中に滞留する薬剤が組織から血中への薬剤の逆拡散を阻害するために、組織における薬剤の濃度低下が緩徐になったと考えられた。

6 剤の血中半減期と滲出液中における濃度曲線下面積の間には推計学的に有意の正の相関が得られた (1 g i.v.; $r = 0.874$, $p < 0.05$, 2 g i.v.; $r = 0.937$, $p < 0.01$, 2 g d.i.; $r = 0.970$, $p < 0.01$)。

β -ラクタム系薬剤には一部の例外を除いて post-antibiotic effect (PAE) は認められず、薬剤の効果を規定するのはピーク濃度の高さよりむしろ最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の濃度を維持する時間 (time above MIC) であるとされている¹³⁾。したがって、CPM の滲出液中における緩やかな濃度変化は薬効上

有用な特性と考えられた。

投与量・投与方法による滲出液中移行成績を比較すると、CPM では投与量と滲出液中移行成績との間には dose response の関係を認めた。また、2 g i.v. 群と 2 g d.i. 群の成績はほぼ同等であった。これまでに検討した薬剤中 CEZ と CZON では 2 g i.v. 群の成績は 1 g i.v. 群の成績の 2 倍および 2 g d.i. 群の成績に比べ有意に高値を示しており^{4,5)}、投与量・投与方法による成績の差は薬剤によっても異なると考えられた。

稿を終わるにあたり、CPM 濃度の測定に御協力いただいた山之内製薬株式会社に感謝します。なお、本論文の一部は第 37 回日本化学療法学会総会（東京）において発表した。

文 献

- 1) 花谷勇治, 下山 豊, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 直腸癌術後創内浸出液中への Cefazidime の移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 33: 871 ~ 876, 1985
- 2) 花谷勇治, 浅越辰男, 高見 博, 堀江文俊, 根本明久, 城戸岡謙一, 蓮見直彦, 四方淳一, 横山 勲, 山田良成, 斎藤敏明: Cefmetazole (CMZ) の直腸癌術後創内浸出液中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 38: 226 ~ 231, 1990
- 3) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31: 952 ~ 956, 1983
- 4) 花谷勇治, 下山 豊, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討 (2)。Chemotherapy 33: 331 ~ 336, 1985
- 5) 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

- 6) 花谷勇治, 浅越辰男, 高見 博, 四方淳一, 横山勲, 中津喬義, 山田良成, 斎藤敏明: Cefmetazole (CMZ) の乳癌術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 37: 1357 ~ 1365, 1989
- 7) 花谷勇治, 浅越辰男, 高見 博, 蓮見直彦, 根本明久, 大塚美幸, 四方淳一, 横山 勲, 山田良成, 斎藤敏明: Cefotiam (CTM) の術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 39: 836 ~ 843, 1991
- 8) 松井秀文, 野城洋子, 矢野邦一郎, 奥田隆夫: Cefpiramide (SM-1652) の実験動物における体内動態。Chemotherapy 31 (S-1): 114 ~ 123, 1983
- 9) 中川圭一, 小山 優, 松井秀文, 池田智恵子, 矢野邦一郎, 中津留直樹, 吉長孝二, 野口隆志: Cefpiramide (SM-1652) を健康成人に静脈内投与した時の体内動態。Chemotherapy 31 (S-1): 144 ~ 157, 1983
- 10) Barza M: Principles of tissue penetrations of antibiotics. J Antimicrob Chemother 8 (S-C): 7 ~ 28, 1981
- 11) Wise R: Protein binding of β -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration II. J Antimicrob Chemother 12: 105 ~ 118, 1983
- 12) Aikawa N, Suzuki H, Ishibiki K: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. In Recent advances in chemotherapy (Ishigami J ed), p. 193 ~ 196, Univ Tokyo Press, Tokyo, 1986
- 13) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬の PAE。感染症 19: 283 ~ 288, 1989

PENETRATION OF CEFPIRAMIDE INTO POSTOPERATIVE WOUND EXUDATE

Yuji Hanatani, Tatsuo Asagoe, Hiroshi Takami, Tadahiko Hasumi,
Akihisa Nemoto, Miyuki Otsuka and Jun-ichi Shikata

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

We examined clinically the penetration of cefpiramide (CPM) into postoperative wound exudate. CPM was administered to 13 women after radical mastectomy on the first postoperative day, in three different ways: (a) bolus injection of 1 g intravenously (1 g i.v., n=5), (b) bolus injection of 2 g (2 g i.v., n=4) and (c) drip infusion of 2 g for 60 min (2 g d.i., n=4). The concentration of the drug was measured by bioassay with the agar-well method. The maximum concentration and area under the curve of CPM in wound exudate were 13.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 184 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (1 g i.v.); 32.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 422 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (2 g i.v.); and 29.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 363 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (2 g d.i.). That is, the higher the dose, the higher the concentration of CPM in wound exudate. And the results of 2 g i.v. and 2 g d.i. were similar to each other. The time-concentration curve of CPM in wound exudate showed a very gradual slope, namely, 5 ~ 6 h was required to reach the peak, and the half-life of CPM in wound exudate was about 9 h. The CPM concentration in wound exudate remained 30 % of the peak level at 24 h after administration. The CPM level remained higher than 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2 g i.v., 2 g d.i.) or 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1 g i.v.) for 18 h.