

Cefotiam (CTM) 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

帝京大学医学部第1外科*

横 山 勲

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

(平成3年5月9日受付・平成3年6月13日受理)

Cefotiam (CTM) の術後創内滲出液中移行を測定し、血中および尿中における動態と比較検討した。15例の乳癌術後患者を対象とし、術後1日目にCTMを1g静注、2g静注および2g 60分間点滴静注(各群5例)の3通りの方法で単回投与した。滲出液、血液および尿を経時的に採取し、CTM濃度をbioassayで測定した。血中ピーク濃度および投与後6時間までの濃度曲線下面積は、1g静注群73.2 $\mu\text{g/ml}$, 58.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g静注群178 $\mu\text{g/ml}$, 163 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g点滴群87.6 $\mu\text{g/ml}$, 138 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。血中半減期は1時間前後、投与後24時間までの尿中回収率は70%前後であり、3群間に差を認めなかった。滲出液中ピーク濃度および投与後10時間までの濃度曲線下面積は、1g静注群21.6 $\mu\text{g/ml}$, 63.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g静注群50.0 $\mu\text{g/ml}$, 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g点滴群34.8 $\mu\text{g/ml}$, 122 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。ピーク以後の滲出液中半減期は1.5時間前後で3群間に差を認めなかった。滲出液中ピーク濃度は血中ピーク濃度に比べ有意に低値であったが($p<0.01$)、滲出液中半減期は血中半減期に比べ有意に長く($P<0.05$)、このため、濃度曲線下面積は滲出液中と血中でほぼ同等の成績を示した。血中・尿中と滲出液中パラメーターの相関を検討したところ、2g静注群における血中濃度曲線下面積と滲出液中濃度曲線下面積の間に有意の相関を認めた($r=0.965$, $P<0.01$)。

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

外科領域においては、術後感染症の発生を予防する目的で抗生物質が投与されているが、このための基礎的、臨床的検討は充分とは言えない。

我々はこれまでにセフェム系抗生物質4剤cefazolin (CEZ), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), cefmetazole (CMZ))について、全身投与した薬剤の術後創内滲出液中への移行を検討し、1)滲出液中における薬剤濃度変化は血中に比べて緩徐である、2)滲出液中の薬剤濃度は同液中のヘモグロビン濃度とは相関しない、3)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術後滲出液中への薬剤移行には大差がない、4)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可能性があるとして報告してき

た¹⁻⁶⁾。

今回は蛋白結合率が8%と低いcefotiam (CTM)について検討し、これまでの4剤の成績と比較した。また、同時に血中濃度および尿中排泄量を測定し、滲出液中移行成績との相関を検討した。

I. 対象と方法

乳癌のため根治的乳房切断術を行った15例の女性を対象とした。年齢は36~74歳、平均53.3歳、体重は43.5~70.0kg、平均55.2kgであった。術後1日目の検討のため、15例中6例が軽度の低アルブミン血症を呈していた。また、3例に軽度の、1例に中等度の肝機能検査値異常を認めた。腎機能検査値異常を示した症例はなかった(Table 1)。

* 東京都板橋区加賀2-11-1

Table 1. Age, body weight and laboratory data of 15 patients in the study

Case no., Age, Body Weight	ALB (g/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1. 55 y, 44.5 kg	3.6*	19	32*	273	0.7	10.1
2. 42 y, 58.0 kg	3.8	16	25	207	0.9	10.2
3. 69 y, 52.0 kg	3.5*	29	13	226	0.6	12.2
4. 57 y, 57.0 kg	3.7	24	5	303	0.9	9.7
5. 48 y, 55.5 kg	3.9	11	10	252	0.8	12.5
6. 68 y, 59.0 kg	3.9	21	8	330	0.9	10.7
7. 45 y, 59.5 kg	4.1	11	8	234	0.8	13.2
8. 74 y, 43.5 kg	3.8	15	3	309	1.0	19.0
9. 36 y, 51.0 kg	4.6	15	7	223	0.8	14.2
10. 52 y, 52.5 kg	3.4*	33*	37*	230	0.9	19.7
11. 47 y, 62.0 kg	3.6*	27	34*	266	0.6	11.4
12. 36 y, 70.0 kg	4.2	21	15	269	0.9	21.3
13. 63 y, 51.0 kg	3.6*	24	8	270	0.6	11.1
14. 57 y, 65.0 kg	3.3*	17	17	264	0.7	14.7
15. 50 y, 47.0 kg	3.7	213*	207*	567*	0.6	7.5

*abnormal value

手術終了時、腋窩および傍正中に留置したドレーンを小容器を介してポータイナー®に接続し、持続吸引した。

術後1日目の早朝、CTM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.) で投与した。静注は生理食塩水20 mlに、点滴静注はソリタ T₃® 200 mlに溶解して投与した。薬剤投与前および投与後0.5ないし1時間毎に滲出液を分別採取し、CTM濃度を測定した。また、これと平行して血液および尿中濃度も測定した。

CTM濃度は*Proteus mirabilis* 21100を検定菌とするアガーウェル法により測定した。標準曲線の作成には、滲出液および尿ではリン酸緩衝液(pH 7.0)を、血漿では人血漿を用いた。

投与方法の異なる3群間の平均値の比較および血中・尿中と滲出液中パラメーターの相関係数の検定にはt testを、血中・尿中と滲出液中の対応のあるパラメーターの平均値の比較にはpaired t testを行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

II. 成績

1. 血中および尿中CTM濃度

血中および尿中におけるCTMの薬動学的パラメーターをTable 2に示した。

血中ピーク濃度($S \cdot C_{max}$)は、1g i.v. 群73.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2g i.v. 群178 $\mu\text{g/ml}$ 、2g d.i. 群87.6 $\mu\text{g/ml}$ で、2g i.v. 群は2g d.i. 群より有意に高値を示

した($p<0.01$)。

投与後6時間までの濃度曲線下面積($S \cdot \text{AUC}$)は1g i.v. 群58.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、2g i.v. 群163 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、2g d.i. 群138 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、2g i.v. 群は1g i.v. 群の2倍および2g d.i. 群よりやや高値を示したが、有意差は認めなかった。

血中半減期($S \cdot T_{1/2}$)は1g i.v. 群0.87時間、2g i.v. 群1.13時間、2g d.i. 群0.92時間と計算され、各群間に差を認めなかった。

25.0 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ および3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持した時間は、1g i.v. 群では0.76時間、1.24時間、1.92時間および2.76時間、2g i.v. 群では1.75時間、2.47時間、3.43時間および4.32時間、2g d.i. 群では1.58時間、2.34時間、3.17時間および4.06時間であった。

投与後24時間までの尿中回収率($U \cdot \text{Rec}$)は、1g i.v. 群71.9%、2g i.v. 群65.7%、2g d.i. 群68.4%であり、各群間に差を認めなかった。

2. 滲出液中CTM濃度

術後創内滲出液中におけるCTMの時間-濃度曲線をFig. 1に、これより求めた滲出液中におけるCTMの薬動学的パラメーターをTable 3に示した。

投与後、CTMが滲出液中に検出されるまでには1時間前後を、また、ピークに達するまで($E \cdot T_{max}$)には2~3時間を要した。

滲出液中CTMピーク濃度($E \cdot C_{max}$)は1g i.v. 群

Table 2. Pharmacokinetic parameters of cefotiam in serum and urine

1. 1 g i.v.

Case no.	S·C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	S·AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	S·T _{1/2} (h)	S·T _{28.0} (h)	S·T _{12.8} (h)	S·T _{6.25} (h)	S·T _{3.13} (h)	U·Rec (%)
1	70.8	61.3	0.91	0.81	1.36	2.14	3.02	67.3
2	57.1	49.4	0.83	0.65	1.19	1.96	2.80	72.2
3	92.8	68.7	0.75	0.89	1.31	1.87	2.61	81.3
4	88.6	60.4	1.04	0.70	1.07	1.75	2.75	68.4
5	56.5	52.4	0.81	0.78	1.28	1.87	2.58	70.4
Mean	73.2	58.5	0.87	0.76	1.24	1.92	2.76	71.9
±SD	±17.1	±7.67	±0.11	±0.09	±0.11	±0.15	±0.18	±5.57

2. 2 g i.v.

Case no.	S·C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	S·AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	S·T _{1/2} (h)	S·T _{28.0} (h)	S·T _{12.8} (h)	S·T _{6.25} (h)	S·T _{3.13} (h)	U·Rec (%)
6	216	166	1.29	1.49	2.34	3.50	4.71	43.8
7	157	129	1.20	1.36	1.94	2.77	3.97	75.6
8	216	238	1.24	2.94	3.94	4.94	5.94	76.1
9	169	157	0.98	1.53	2.00	3.00	3.12	57.4
10	134	124	0.95	1.43	2.11	2.93	3.87	75.5
Mean	178	163	1.13	1.75	2.47	3.43	4.32	65.7
±SD	±36.3	±45.6	±0.16	±0.67	±0.84	±0.89	±1.07	±14.6

3. 2 g d.i.

Case no.	S·C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	S·AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	S·T _{1/2} (h)	S·T _{28.0} (h)	S·T _{12.8} (h)	S·T _{6.25} (h)	S·T _{3.13} (h)	U·Rec (%)
11	88.9	139	0.93	1.46	2.28	3.19	4.09	55.8
12	106.0	166	0.93	1.91	2.60	3.43	4.49	89.5
13	70.0	114	1.03	1.46	2.30	3.11	3.91	78.9
14	104.0	159	0.83	1.60	2.41	3.26	4.10	68.3
15	69.1	110	0.86	1.48	2.11	2.83	3.72	49.6
Mean	87.6	138	0.92	1.58	2.34	3.17	4.06	68.4
±SD	±17.8	±25.2	±0.08	±0.19	±0.18	±0.22	±0.29	±16.3

21.6 $\mu\text{g/ml}$, 2 g i.v. 群 50.0 $\mu\text{g/ml}$, 2 g d.i. 群 34.8 $\mu\text{g/ml}$ で, 2 g i.v. 群は 2 g d.i. 群に比べ有意に高値を示した ($p < 0.05$).

投与後 10 時間までの濃度曲線下面積 (E·AUC) は, 1 g i.v. 群 63.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2 g i.v. 群 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2 g d.i. 群 122 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ で, 2 g i.v. 群は 1 g i.v. 群の 2 倍および 2 g d.i. 群よりもやや高値を示したが, 有意差は認めなかった。

ピーク以後の滲出液中半減期 (E·T_{1/2}) は, 1 g i.

v. 群 1.48 時間, 2 g i.v. 群 1.53 時間, 2 g d.i. 群 1.65 時間, ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した期間 (E·PT) は, 1 g i.v. 群 2.46 時間, 2 g i.v. 群 2.50 時間, 2 g d.i. 群 2.76 時間と, 各群間に差を認めなかった。

1 g i.v. 群では 25 $\mu\text{g/ml}$ に達したのは 1 例のみであったが, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を 1.7 時間, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 3.4 時間, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を 5 時間にわたって維持していた。2 g i.v. 群および 2 g d.i. 群では 25 $\mu\text{g/ml}$ を

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefotiam in wound exudate

1. 1 g i.v.

Case no.	E·T _{max} (h)	E·C _{max} (μg/ml)	E·AUC (μg·h/ml)	E·T _{1/2} (h)	E·PT (h)	E·T _{25.0} (h)	E·T _{12.5} (h)	E·T _{6.25} (h)	E·T _{3.13} (h)
1	2.0	25.5	69.6	1.44	1.8	0	1.8	3.5	4.9
2	1.5	15.3	43.1	1.63	1.8	0	1.1	2.1	4.2
3	3.0	15.3	56.6	1.39	4.3	0	1.3	4.5	5.5
4	2.0	20.4	65.5	1.67	2.5	0	2.2	4.0	5.4
5	1.0	31.4	81.9	1.26	1.9	0.9	2.2	3.1	5.0
Mean	1.90	21.6	63.3	1.48	2.46	0.18	1.72	3.44	5.00
±SD	±0.74	±6.93	±14.5	±0.17	±1.07	±0.40	±0.51	±0.92	±0.51

2. 2 g i.v.

Case no.	E·T _{max} (h)	E·C _{max} (μg/ml)	E·AUC (μg·h/ml)	E·T _{1/2} (h)	E·PT (h)	E·T _{25.0} (h)	E·T _{12.5} (h)	E·T _{6.25} (h)	E·T _{3.13} (h)
6	2.5	43.5	163	2.01	3.2	2.7	5.5	7.5	8.6
7	2.0	44.1	129	1.42	2.4	2.2	3.3	4.7	6.4
8	2.5	58.7	195	1.66	2.7	3.0	5.4	6.9	8.1
9	2.0	58.9	140	1.16	1.8	2.0	3.6	4.6	5.6
10	2.0	44.8	135	1.42	2.4	2.2	4.0	5.4	6.4
Mean	2.20	50.0	152	1.53	2.50	2.42	4.36	5.82	7.02
±SD	±0.27	±8.05	±26.8	±0.32	±0.51	±0.41	±1.03	±1.31	±1.27

3. 2 g d.i.

Case no.	E·T _{max} (h)	E·C _{max} (μg/ml)	E·AUC (μg·h/ml)	E·T _{1/2} (h)	E·PT (h)	E·T _{25.0} (h)	E·T _{12.5} (h)	E·T _{6.25} (h)	E·T _{3.13} (h)
11	3.0	23.3	87.4	1.50	3.3	0	3.1	4.7	6.2
12	2.5	50.4	182.0	1.71	2.9	2.9	5.3	6.9	8.1
13	2.0	33.5	89.6	1.37	2.2	1.0	2.8	3.9	5.5
14	3.0	35.6	150.0	2.25	3.1	2.8	4.4	6.7	8.2
15	3.0	31.4	98.8	1.44	2.3	1.3	2.6	4.8	6.1
Mean	2.70	34.8	122	1.65	2.76	1.60	3.64	5.40	6.82
±SD	±0.45	±9.87	±42.2	±0.36	±0.48	±1.24	±1.16	±1.33	±1.24

2.4時間および1.6時間、12.5 μg/ml を4.4時間および3.6時間、6.25 μg/ml を5.8時間および5.4時間、3.13 μg/ml を7時間および6.8時間にわたって維持していた。

3. 血中・尿中と滲出液中 CTM 濃度の比較

CTM の滲出液中ピーク濃度は血中に比べて有意に低値で (p<0.01), 滲出液/血漿比は1 g i.v. 群 0.32, 2 g i.v. 群 0.29, 2 g d.i. 群 0.40 であった。

一方, 滲出液中半減期は血中に比べて有意に長く (p<0.05), 滲出液/血漿比は1 g i.v. 群 1.71, 2 g i.

v. 群 1.35, 2 g d.i. 群 1.83 であった。

このため, 濃度曲線下面積は血中と滲出液中でほぼ同等の成績となった (滲出液/血漿比 0.87 ~ 1.10)。

また, 滲出液中における 3.13 μg/ml および 6.25 μg/ml (2 g 投与群では 12.5 μg/ml も) 維持時間は, 血中よりも有意に長時間であった (p<0.05)。

血中・尿中と滲出液中パラメーターの相関を検討した (Table 4)。有意の相関が得られたのは 2 g i.v. 群の血中 AUC と滲出液中 AUC の組合せのみであった

Table 4. Coefficients of correlation between pharmacokinetic parameters of cefotiam in wound exudate with those in serum and urine

1. 1 g i.v. (n=5)

Exudate S·U	E·C _{max}	E·AUC	E·T _{1/2}	E·PT
S·C _{max}	-0.451	-0.099	0.216	0.798
S·AUC	-0.277	0.049	0.132	0.805
S·T _{1/2}	0.120	0.173	-0.377	0.041
U·R	-0.580	-0.413	0.250	0.875 [#]

2. 2 g i.v. (n=5)

Exudate S·U	E·C _{max}	E·AUC	E·T _{1/2}	E·PT
S·C _{max}	0.303	0.856 [#]	0.720	0.630
S·AUC	0.669	0.965 ^{**}	0.367	0.307
S·T _{1/2}	-0.178	0.576	0.795	0.785
U·R	0.106	-0.056	-0.443	-0.316

3. 2 g d.i. (n=5)

Exudate S·U	E·C _{max}	E·AUC	E·T _{1/2}	E·PT
S·C _{max}	0.529	0.837 [#]	0.772	0.786
S·AUC	0.567	0.850 [#]	0.737	0.764
S·T _{1/2}	0.010	-0.340	-0.662	-0.383
U·R	0.813 [#]	0.649	0.176	-0.035

[#]P<0.10, ^{**}P<0.01

Table 5. Penetration of 5 cepheims into wound exudate (1 g i.v.)

Parameter Drug	E·C _{max} (μg/ml)	E·AUC (μg·h/ml)	E·PT (h)	E·T _{12.5} (h)	E·T _{6.25} (h)	E·T _{3.13} (h)
Cefazolin	18.7	82.7	4.40	2.30	5.50	7.85
Ceftazidime	33.5	132.4	3.30	4.08	6.58	8.58
Cefmetazole	17.9	72.9	3.95	2.70	4.75	6.80
Cefuzonam	18.0	53.9	2.70	1.55	3.10	5.20
Cefotiam	20.4	65.5	1.90	1.30	3.50	5.00

(r=0.965, p<0.01).

III. 考 案

1. CTM の血中動態および尿中回収率

抗生物質の体内動態は手術侵襲によって変化することが指摘されている。しかし、今回の検討ではCTMの血中半減期は1時間前後、尿中回収率は70%前後

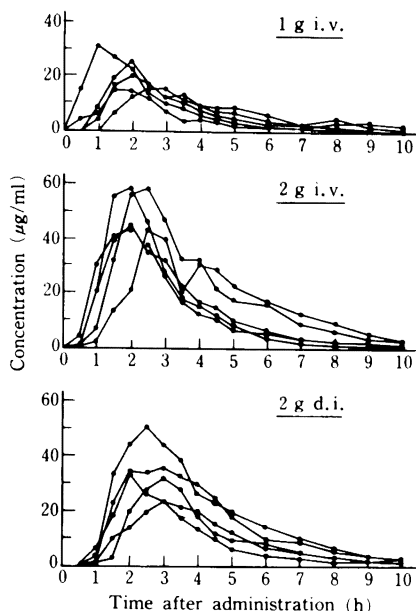


Fig. 1. Time-concentration curve of cefotiam in wound exudate after radical mastectomy.

であり、従来の報告⁷⁾と差を認めなかった。これは、手術侵襲が小さかったためとも考えられた。

β -ラクタム系抗生物質では、一部の例外を除き post antibiotic effect (P.A.E.) はほとんどないとされており、治療に際しては MIC 以上の濃度を維持する時間 (time above MIC, T.A.M.) が重要と考えられている⁸⁾。CTM は 2 g i.v. 群においても 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 3.4 時間、3.13 $\mu\text{g/ml}$ を 4.3 時間しか維持しておらず、理論的には 1 日 4 回投与が必要と考えられた。血中半減期の短い薬剤に共通したこの性質を克服する目的で 30～60 分点滴静注が広く行われている。しかし、今回の検討では 60 分間点滴静注群ではピーク時期が遅れ、ピーク濃度が低下した以外には静注群と差がなく、T.A.M. の延長のためにはさらに工夫が必要と考えられた。

なお、中等度の肝機能障害を認めた症例 15 の薬動学的パラメーターは血中、滲出液中ともに他の症例と差を認めなかったが、これは本剤が腎排泄型の薬剤であるためと考えられた。

2. CTM の滲出液中移行

滲出液中におけるピーク濃度は血中に比し有意に低値であったが、半減期が血中よりも有意に長かったため、濃度曲線下面積はほぼ同等となった。滲出液中で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ (2 g 投与群では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ も) 以上の濃度を維持した時間は血中に比べ有意

に長時間となった。前述したように、 β -ラクタム系薬剤の薬効を左右するのは有効濃度の維持時間であるとされているので、滲出液中における緩徐な濃度変化は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、CTM 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. 群は 2 g d.i. 群よりやや良好な成績を示した。

これまでに検討した 4 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た。一方、CAZ と CMZ では投与量・投与方法による成績の差は明らかでなかった。

血中と滲出液中における薬動学的パラメーターの間に相関が得られれば、血中動態の解析から滲出液中移行成績を推定することが可能と考えられたが、今回の検討では有意の相関が得られたのは、血中 AUC と滲出液中 AUC の組合せのみであった。しかし、有意差はないものの、高い相関を示す組合せもあり、今後症例数を増やして検討すべきと思われた。

β -ラクタム系薬は脂溶性が低いため、その組織移行は蛋白結合率によって左右されると考えられている^{9,10)}。すなわち、蛋白と結合していない薬剤は、分子量が 1,000 以下であれば、容易に capillary pore を通過して血管外液中に移行し得るが、蛋白と結合した部分は血管内に留まるとされている。さらに、蛋白結合率の高い薬剤では、血管外に出た薬剤が組織および組織液中の蛋白と結合して、生物学的活性が減少すると考えられている。

一方、相川ら¹¹⁾は 21 種の β -ラクタム系薬の胃癌術後腹腔内滲出液中移行を検討し、滲出液中移行率と薬剤の血中半減期との間には良い相関を認めたが、蛋白結合率との間には相関は得られなかったと報告している。

これまでに検討したセフェム系 4 剤中では CAZ が最も良好な滲出液中移行を示し、血中半減期が 1.6 時間と長く、蛋白結合率が 20% と低いことがその理由と考えられた。CTM の蛋白結合率は 8% と報告されており¹²⁾、CAZ をしのぐ良好な滲出液中移行が期待された。しかし、CTM の滲出液中移行成績は CAZ におよばず、CEZ、CMZ、CZON と同等であった。さらに、滲出液中ピーク時間は 5 剤中最も短く、各種濃度維持時間は低値にとどまった (Table 5)。

CTM の血中半減期は 1 時間と短く、血中濃度の低下に伴い、血管外に移行した薬剤が低い蛋白結合率のために容易に血管内に逆移行した結果と考えられた。

CTM の蛋白結合率は 38～42 %¹³⁾ とも 53 %¹⁴⁾ とも報告されている。日本グラクソ(株)東京研究所の測定(遠心限外濾過法)によれば, CAZ では使用血清による影響はわずかであったが, CTM では使用血清がモニ・トロール I® (米国デイド社) では 13.0～16.3 %であったが, コンセーラ® (日水製薬) では 84.5～88.1 %と大きく異なったという。薬剤の体内動態を左右する重要な因子である蛋白結合率が, 測定法や希釈に使用する血清によって異なることは大きな問題であると思われた。今後, 生体内における蛋白結合率を正確に反映する測定法への統一が望まれる。

稿を終るにあたり, 抗生物質濃度測定に御協力をいただいた武田薬品株式会社に感謝します。なお, 本論文の一部は第 34 回日本化学療法学会総会(倉敷)において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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抗生物質移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 33: 871～876, 1985
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 花谷勇治, 他: Cefmetazole (CMZ) の直腸癌術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 38: 226～231, 1990
- 7) 山本俊夫, 桑原一郎, 足立幸彦, 山口 登: Cefotiam (SCE-963) 臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-3): 172～180, 1979
- 8) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌剤の PAE。感染症 19: 283～288, 1989
- 9) Barza M: Principles of tissue penetrations of antibiotics. J Antimicrob Chemother. 8 (S-C): 7～28, 1981
- 10) Wise R: Protein binding of β -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration II. J Antimicrob Chemother 12: 105～118, 1983
- 11) 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
- 12) 土屋院司, 近藤正熙, 喜多八州男, 畚野 剛, 野路弓子, 武内真理子, 水田栄治: Cefotiam (SCE-963) のマウス, ラット, ウサギおよびイヌにおける吸収・体内分布および排泄について。Chemotherapy 27 (S-3): 121～132, 1979
- 13) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, SCE-963, 東京, 1978
- 14) 村川武雄, 坂本 博, 深田志計実, 中本昭治, 広瀬俊治, 伊藤位一, 西田 実: Ceftizoxime (CZX) の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 28 (S-5): 111～118, 1980

PENETRATION OF CEFOTIAM (CTM) INTO WOUND EXUDATE AFTER RADICAL MASTECTOMY

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

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

Isao Yokoyama

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

Yoshinari Yamada and Toshiaki Saito

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital

We examined clinically the penetration of cefotiam (CTM) into wound exudate after radical mastectomy, comparing it with the pharmacokinetic parameters of the drug in serum and urine. Cefotiam was administered to 15 patients 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=5) and (c) drip infusion of 2 g for 60 minutes (2 g d.i., n=5). The concentration of CTM in wound exudate, serum and urine was measured by the agar-well method. The maximum concentration and the area under the curve of CTM in serum were 73.2 $\mu\text{g/ml}$, 58.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (1 g i.v.); 178 $\mu\text{g/ml}$, 163 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (2 g i.v.); and 87.6 $\mu\text{g/ml}$, 138 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (2 g d.i.). No difference was observed among the three groups in the serum half-life (about 1 h) and urinary recovery for 24 h (about 70 %). The maximum concentration and the area under the curve of CTM in wound exudate were 21.6 $\mu\text{g/ml}$, 63.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (1 g i.v.); 50.0 $\mu\text{g/ml}$, 152 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (2 g i.v.); and 34.8 $\mu\text{g/ml}$, 122 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (2 g d.i.). The half-life of CTM in wound exudate was similar in the three groups (about 1.5 h). The maximum concentrations of CTM in wound exudate were significantly lower than those in serum ($P<0.01$), but its half-life in wound exudate was significantly longer than in serum ($P<0.05$). Hence the area under the curve of CTM in wound exudate and serum were similar. In the 2 g i.v. group, a significant correlation was observed between the area under the curve in wound exudate and in serum ($r=0.965$, $P<0.01$).