

外科領域におけるCefpiromeの胆汁、胆嚢壁、創部及び創腔滲出液への移行性

横山 勲・納賀克彦
川崎市立川崎病院外科*

新しい注射用セフェム系抗生物質、cefpirome(CPR)の外科領域における基礎的検討(胆汁、胆嚢壁への移行性及び、創部・創腔滲出液への移行性)を行い、以下の成績を得た。

胆汁中移行：軽度の肝機能障害を持つ総胆管結石症術後、Tチューブ挿入症例のCPR 1g静注後の血清中濃度は、5分後55.4 $\mu\text{g/ml}$ で6時間にわたり10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を得た。胆汁中濃度は2時間にて11.1 $\mu\text{g/ml}$ に達し、6時間にわたり10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を得た。

胆嚢壁移行：肝機能正常な胆嚢摘出患者5例の本剤の血清中濃度は、1時間後で 31.9 ± 11.7 (平均 \pm SD) $\mu\text{g/ml}$ で、胆嚢壁への移行は、1時間後15.8 \pm 2.51 $\mu\text{g/g}$ と良好な移行を示した。

創部滲出液移行：肝、腎機能正常な開腹患者1例及び根治的乳房切断患者4例の計5例におけるCPR 1gの静注後の血清中濃度は1時間で 39.1 ± 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、5時間では 5.1 ± 0.7 $\mu\text{g/ml}$ と、5時間まで5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を得た。CPR 1g静注後の創部滲出液濃度は4例で検討され、1時間では 20.7 ± 13.2 $\mu\text{g/ml}$ 、5時間では 7.3 ± 3.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、5時間まで5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を得た。

創腔滲出液移行：CPR 1g静注後の創腔内滲出液濃度は4例に検討され、1時間では 12.8 ± 9.8 $\mu\text{g/ml}$ 、5時間では 4.7 ± 0.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、創部滲出液中濃度が創腔滲出液中より若干高い傾向にあった。

以上より、本剤の胆汁、胆嚢壁及び創部・創腔滲出液への移行性は良好であり、本剤の抗菌力を考え合わせると、外科領域感染症における有用性は高いものと推測される。

Key words : Cefpirome, 胆汁, 胆嚢壁, 創部及び創腔滲出液

Cefpirome(CPR)は、ヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で共同開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である¹⁾。本剤はセファロsporin骨格の7位側鎖にcefotaximeと同様のsyn-methoxyimino-amino-thiazolyl基を、3位側鎖にcyclopentenopyridine基を導入した独特の構造を有する抗生物質である。従来のセフェム系抗生物質で余り効果の期待できなかった*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, 並びに*Serratia marcescens*を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対してCPRは優れた抗菌作用を示す¹⁻³⁾。又、その抗菌作用は殺菌的であり、各種細菌の産生する β -lactamaseに対して低結合親和性を有し、極めて安定である^{1,3,4)}。

CPRの胆汁、胆嚢壁への移行は1~5時間後にピークに達し、他のセフェム剤に比して中等度の移行を示すことが報告されている¹⁾。又、CPRの創部滲出液への移行性に関する報告は少なく、同一患者においての創部・創腔滲出液への移行性に関しては未だ検討されていない。

今回、我々はCPRの胆汁、胆嚢壁への移行性及び創部・創腔滲出液への移行性等の、外科領域における基礎的検討を行った。

I. 研究方法

1. 対象及び方法

1) 胆汁移行

軽度の肝機能障害を持つ59歳、女性の胆石症及び総胆管結石症術後2週間後のT-tube挿入症例を対象として、CPRの血清中の濃度推移及び胆汁移行を検討した。

CPR 1gを20mlの生理食塩液に溶解し、約3分間かけて静注した。投与1, 2, 4, 6時間後にT-tubeより胆汁を採取し、又、同時に採血した。採取した胆汁は直ちに-20℃以下に凍結保存し、血液は血清分離後同様に凍結保存し、各々濃度をbioassayにて測定した。

2) 胆嚢壁組織移行

CPRの胆嚢壁組織移行を検討する目的で、平成元年8月から10月にかけて、川崎市立川崎病院外科に入院した胆石症(胆嚢内結石症)5例(男性2例、女性3例)を対象とした(Table 1)。年齢は 44.2 ± 8.96 (平均 \pm SD)歳、体重は $61.6 \pm 6.19\text{kg}$ であった。CPR 1gを生理食塩液20mlに溶解し、3分間にて静注し、投与1時間後に胆嚢壁を約0.5g採取した。尚、胆嚢壁採取に当たり、胆嚢動脈結紮後可及的早く胆嚢を剔出し、滅菌生理食塩液にて軽く洗浄し、附着している血液や胆汁を除去後-20℃以下にて凍結保存した。同時に採血した血液を血清分離後、同様に凍結保存し、測定を試料とした。

3) 創部及び創腔滲出液移行

* 〒210 川崎市川崎区新川通り12-1

CPRの創部及び創腔滲出液移行を検討した。検討した症例は、当院外科にて平成2年3月から5月に入院した、62歳(54kg)男性のS状結腸癌による根治的S状結腸切除術施行症例1例と、乳癌による根治的乳房切断術後症例4例の計5例である。なお、創部滲出液は、血液が混入した1例を除く4例で、また創腔滲出液は乳癌手術患者4例で検討した。滲出液移行の測定に当たっては、安定した排泄を示す術後第1日目に行った。

CPR 1gを生理食塩液20mlに溶解し、3分間にて静注後、15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間毎に、経時的に創内に直経6mm(重量10.0mg \pm 10%)のpaper discをピンセットで挿入固定し、創内の滲出液をdiscに経時的にしみこませた。採取後は、可及的早く -20°C 以下に凍結した。又、創腔内滲出液は、術中に腋窩に挿入した吸引チューブを用い、SB-Bag(住友ベークライト製)内の滲出液を経時的に採取し、遠心分離後同様に凍結保存した。又、同時に採血し、血清中への濃度推移も検討した。

尚、CPRの抗生物質濃度は、胆汁及び胆嚢壁組織内濃度(血清中濃度を含む)は、三菱油化ビーシーエルKK、化学療法研究室にて、検定菌*Bacillus subtilis* ATCC 6633を用いてのbioassayで施行した。創部及び創腔内滲出液濃度と同検査時の血清中濃度は、東京総合臨床検査センターにて、bioassay paper disc methodを用い⁵⁾、同上検定菌を用い行った。

II. 成 績

1. 胆汁移行

軽度肝機能障害を持つ胆石症及び総胆管結石症術後症例にCPR 1gを静注し、T-tubeより経時的に胆汁を採取し、本剤の濃度を測定した結果をFig. 1に示す。静注1時間後には4.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的低い濃度しか移行していなかったが、その後増加し6時間後には19.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 迄移行した。同時に測定した血清中濃度は、投与5分後に

55.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とピーク値を示し、以後漸減したが、6時間後においても11.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を維持していた。

2. 胆嚢壁移行

肝機能正常な胆嚢別出患者5例におけるCPR 1g静注1時間後の血清中濃度は、 31.9 ± 11.7 (平均 \pm SD) $\mu\text{g}/\text{ml}$ と健常人¹⁾とはほぼ同等の移行を示した。胆嚢壁への移行は、1時間後 15.8 ± 2.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ と良好な移行を示した。又、胆嚢壁と血清中の移行比(胆嚢壁/血清)は 0.56 ± 0.23 であった(Table 1, Fig. 2)。

3. 創部及び創腔滲出液移行

肝・腎機能正常な開腹及び乳癌根治術患者計5例のCPR 1g静注後の血清中濃度は、1時間後では 39.1 ± 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、5時間後には 5.1 ± 0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、5時間にわたり5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の血清中濃度を得た(Table 2)。

創部滲出液濃度は、4例にて検討された。CPR投与後1時間にて 20.7 ± 13.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2時間にて 20.9 ± 3.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とピークを示した。その後5時間後も 7.3 ± 3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度が得られた。又、創腔滲出液濃度も4例で検討され、投与1時間後に、 12.8 ± 9.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2時間後に 19.0 ± 6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とピーク値を示し、5時間後には 4.7 ± 0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった(Fig. 3, 4)。

III. 考 察

CPRの胆汁、胆嚢壁への移行は1~5時間後にピークに達し、他のセフェム剤に比して中等度の移行を示すことが報告されている¹⁾。我々も1例について、胆汁移行を検討した。軽度の肝機能障害ながら6時間後に19.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と緩徐な増加傾向を認めたと、更に検討が必要と考える。抗生物質の胆道系への移行を検討するにあたり、総胆管結石症術後症例あるいは悪性腫瘍による総胆管閉塞解除後症例を対象にすることには問題があるとされている⁶⁾。これらの症例はたとえ検査時に肝機能障害を認めなくても、過去において胆道の閉塞機転のため、肝は様々な程度に修飾される可能性がある。我々の症例も、

Table 1. Concentration of cefpirome in serum and gallbladder tissue at 1 h after 1 g i.v. injection

Case	Age (y)	Weight (kg)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Tissue/Serum ratio	Laboratory findings
1 M	56	67	34.5	14.1	0.41	total bilirubin: 1.37 \pm 0.85 mg/dl S-GOT: 15.8 \pm 2.3 IU/l S-GPT: 17.8 \pm 9.7 IU/l Al-P: 152 \pm 21 IU/l LDH: 375 \pm 103 IU/l WBC: 9320 \pm 3741/mm ³ CRP: <0.25~1.82 mg/dl
2 F	42	60	45.6	18.2	0.40	
3 F	42	52	13.2	12.5	0.95	
4 M	49	62	31.9	18.2	0.57	
5 F	32	67	34.1	15.8	0.46	
Mean \pm SD	44.2 \pm 8.96	61.6 \pm 6.19	31.9 \pm 11.7	15.8 \pm 2.51	0.56 \pm 0.23	

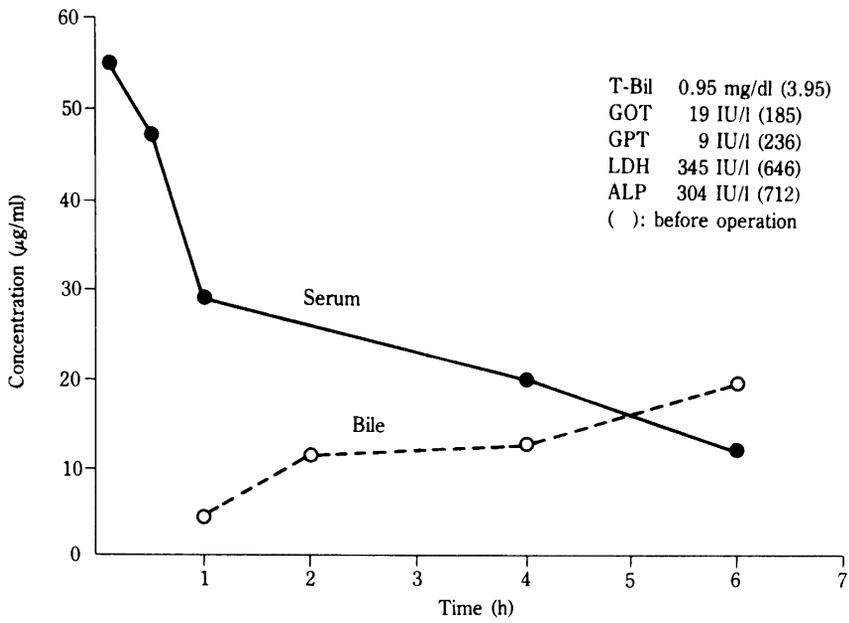


Fig. 1. Concentration of cefpirome in serum and bile after 1 g i.v. injection (n=1).

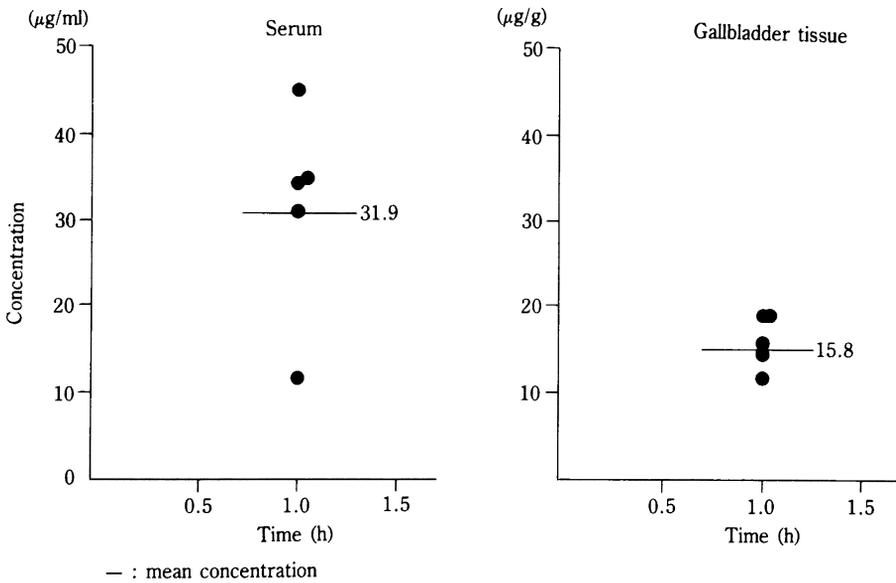


Fig. 2. Concentration of cefpirome in serum and gallbladder tissue after 1 g i.v. injection (n=6).

Table 2. Concentration of cefpirome in serum, wound exudate and wound space exudate after 1 g i.v. injection

No.	Sex	Age (y)	Weight (kg)	Specimen	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
					15 min.	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.	240 min.	300 min.	360 min.
1	F	50	55.0	serum	93.8	56.3	35.9	18.8	10.9	7.82	NT	4.30
				wound exd.	10.6	16.4	25.0	21.9	18.8	8.60	4.11	2.55
				WSE	NT	NT	2.93	NT	12.1	10.9	NT	NT
2	M	62	54.0	serum	NT	68.8	40.6	20.3	10.9	8.99	5.89	4.69
				wound exd.	23.4	31.3	37.5	24.2	20.3	10.2	4.30	2.74
3	F	41	50.5	serum	NT	62.5	37.5	21.9	8.99	5.48	4.30	2.45
				wound exd.	ND	1.76	10.9	15.6	17.2	12.5	8.60	4.89
				WSE	ND	3.13	18.8	24.2	20.3	10.9	4.11	1.76
4	F	68	57.0	serum	87.5	62.5	43.8	21.9	10.6	7.82	5.48	3.52
				WSE	ND	10.6	23.4	20.3	14.1	8.21	4.50	2.35
5	F	53	61.0	serum	87.5	62.5	37.5	20.3	8.99	6.25	4.69	3.52
				wound exd.	1.76	2.74	9.38	21.9	18.8	14.9	12.1	5.89
				WSE	ND	1.32	6.25	12.5	17.2	8.99	5.48	2.84
Mean \pm SD				serum (n = 5)	89.6 \pm 3.64	62.5 \pm 4.42	39.1 \pm 3.15	20.6 \pm 1.30	10.1 \pm 1.00	7.27 \pm 1.40	5.09 \pm 0.72	3.70 \pm 0.86
				wound exd. (n = 4)	11.9 \pm 10.9	13.1 \pm 13.9	20.7 \pm 13.2	20.9 \pm 3.70	18.8 \pm 1.27	11.6 \pm 2.75	7.28 \pm 3.83	4.02 \pm 1.64
				WSE (n = 4)	ND \pm 4.92	5.02 \pm 9.81	12.8 \pm 9.81	19.0 \pm 5.97	15.9 \pm 3.60	9.75 \pm 1.37	4.70 \pm 0.71	2.32 \pm 0.54

ND: not detected NT: not tested WSE: wound space exudate

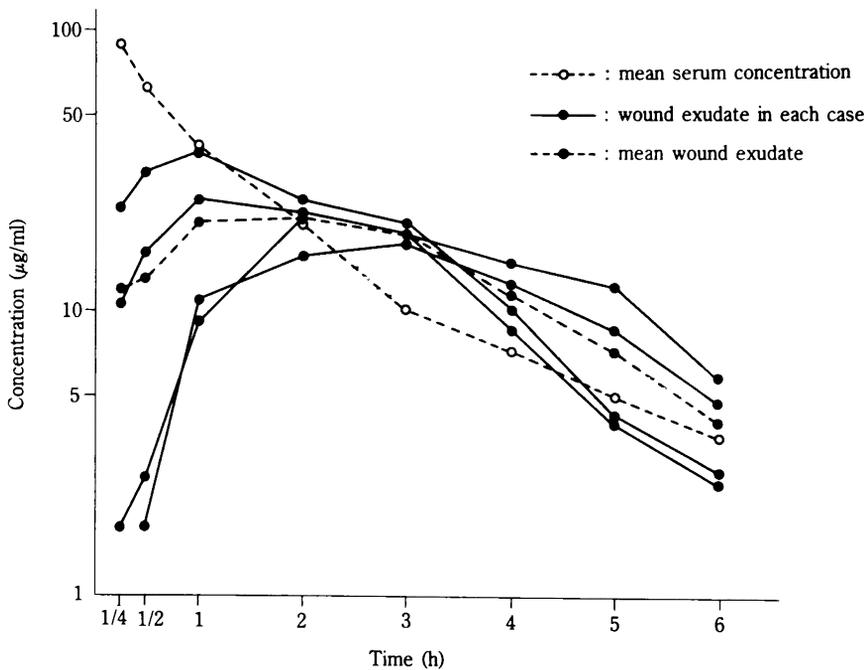


Fig. 3. Concentration of cefpirome in wound exudate after 1 g i.v. injection (n=4).

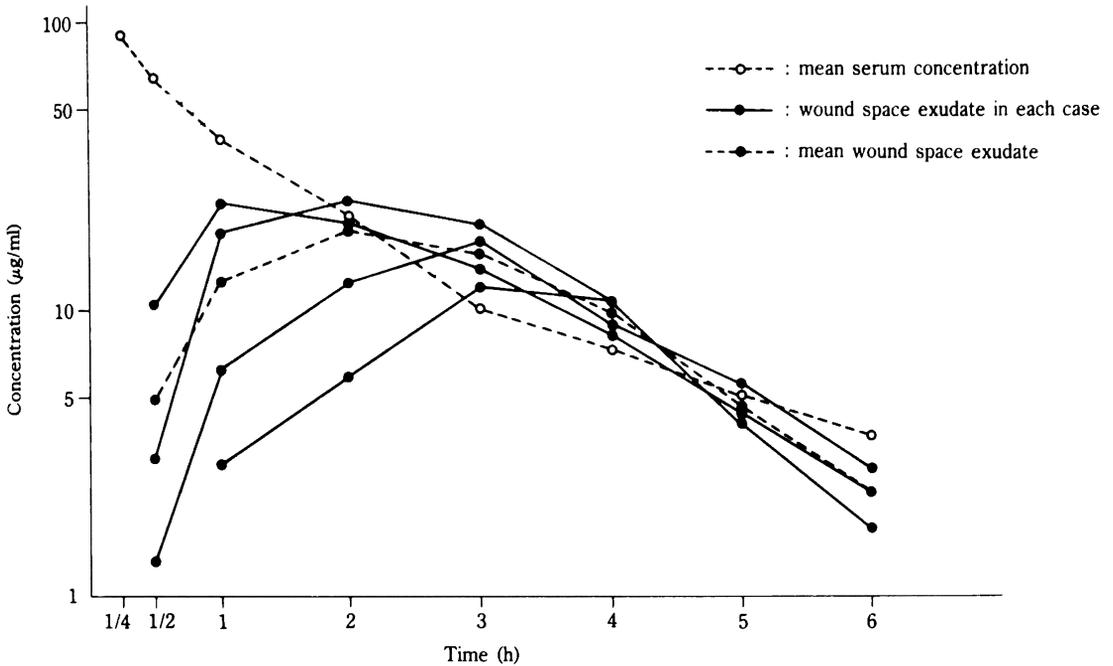


Fig. 4. Concentration of cefpirome in wound space exudate after 1 g i.v. injection (n=4).

このため抗生物質の胆汁移行に修飾が加わった可能性がある。

胆嚢壁移行に関して、山田等⁷⁾はCPR 1g静注法(n=5)の2時間で2.52~19.8 μg/g、谷村⁸⁾等はCPR 1g 60分点滴法(n=2)で最高44.6 μg/gとの組織内移行を報告している。我々も1g静注法で、1時間後で15.8±2.51(平均±SD) μg/gとほぼ同様の移行を示した。胆嚢壁と血清の移行比も0.56±0.23であり、CPRの比較的良好な胆嚢組織内移行性を示した。

創部及び創腔滲出液移行に関して、本剤の移行性は十分に検討されていない。特に創部の滲出液に関しては、濃度測定に供する滲出液の量が極めて微量であることが障害になっている。今回我々は出口⁹⁾の方法(bioassay paper disc method)で、根治的S状結腸切断術施行症例1例と根治的乳房切断術施行症例3例の計4例にて測定した。1g静注後1時間で20.7±13.2 μg/ml、ピークは2時間で20.9±3.7 μg/mlで、5時間にわたり5 μg/ml以上の滲出液中濃度が得られている点、本剤の臨床分離株に対する抗菌力¹⁾をMIC₉₀(μg/ml)で示すように、*S. aureus* (6.25), *Staphylococcus epidermidis* (1.56), *Escherichia coli* (≤0.025), *Proteus vulgaris* (0.2)等と、本剤の創感染に対する有用性を示唆する。又、CPRをcefodizime

(CDZM)の創部滲出液移行と比較すると、CDZM 1g静注法(n=5)で滲出液濃度は1時間でピーク濃度12.5±6.7 μg/ml、5時間で5 μg/ml以上を示すが⁹⁾、CPRの方がピーク濃度が高い傾向にあった。一方、創腔滲出液に関しては、乳癌根治術後4症例に対して検討した。創部滲出液に比して、2時間後にピーク濃度19.0±6.0 μg/mlとなり5時間後には5 μg/ml以下となった。従って、創部滲出液の方が創腔滲出液より移行性が若干良い傾向にあった。花谷等¹⁰⁾はceftazidime, cefazolinの各1g静注後の創腔滲出液移行を検討しているが、各々の平均ピーク濃度及び平均到達時間は、3.4時間で39.7 μg/ml、4.0時間で19.1 μg/mlであり、CPRはCEZに近い創腔滲出液移行を示した。

以上より、本剤の胆汁、胆嚢壁、創部及び創腔滲出液への移行性は良好であり、本剤の抗菌力を考え合わせると、外科領域の胆道系、感染創感染、及び死腔感染における有用性は高いものと推測される。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 小林宏行・第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅡ。HR810, 長崎, 1990
- 2) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K: *In vitro*

- antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Jap. J. Antibiotics, XL-5 : 969~982, 1987
- 3) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K : β -lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum, Antimicrob. Agents Chemother. 30 : 713~718, 1986
 - 4) NEU H C, CHIN N X, LABTHAVIKUL P The *in vitro* activity and beta-lactamase stability of cefpirome (HR810), a pyridine cephalosporin agent active against Staphylococci, *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*, Infection 13: 146~155, 1985
 - 5) 東京総合臨床検査センター研究部, 出口浩一私信より
 - 6) 田村 隆, 加藤 彰, 中島幹夫 : Cefazolinの胆汁中移行について。日臨外43 : 1325~1328, 1982
 - 7) 山田好則, 河村栄二, 稲垣 宏, 山本貴章, 石引久彌, 相川直樹 : 外科領域におけるCefpirome (HR810)の有用性の検討 : 感染症に対する効果, 副作用ならびに体液組織内移行の検討。Chemotherapy投稿中
 - 8) 行村 弘, 他(6施設) : 外科感染症におけるCefpiromeの組織内濃度と臨床効果。Chemotherapy投稿中
 - 9) 横山 勲, 露木 健, 新井健之, 中津喬義 : 外科領域におけるCefodizime (THR-221)。Chemotherapy 36(S-5) : 811~818, 1988
 - 10) 花谷勇治, 下山 豊, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斉藤敏明 : 乳癌術後創内滲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

PENETRATION OF CEFPIROME INTO BILE, GALLBLADDER TISSUE, WOUND EXUDATE AND WOUND SPACE EXUDATE

ISAO YOKOYAMA and KATSUHIKO NOGA

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital,

12-1 Shinkawadori, Kawasaki-ku, Kawasaki 210, Japan

We investigated the penetration of a new injectable cephem antibiotic, cefpirome (CPR), into bile, gallbladder tissue, wound exudate and wound space exudate.

Bile: the serum level of CPR 1 g after intravenous injection in a postoperative choledocholithiatic patient with indwelling T-tube whose hepatic function was slightly abnormal, was 55.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 5 min after administration and maintained at 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or higher for 6 h. The biliary level attained 11.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 2 h, and maintained at 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or higher for 6 h.

Gallbladder tissue: the serum level of CPR 1 g at 1 h after administration in a cholecystectomy patient with normal hepatic function was 31.9 ± 11.7 (mean \pm S D) $\mu\text{g}/\text{ml}$, and the CPR level in the gallbladder tissue was as high as 15.8 ± 2.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 1 h after administration.

Wound exudate and wound space exudate: the serum level of CPR 1 g after intravenous injection in one ventrotomy patient and four radical mastectomy patients with normal hepatic and renal function was 39.1 ± 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 h and 5.1 ± 0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 5 h after administration, thus a serum level of 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or higher was maintained. The wound exudate level of CPR 1 g after intravenous injection was 20.7 ± 13.2 at 1 h and 7.3 ± 3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 5 h after administration in four patients, thus an exudate level of 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or higher was maintained for 5 h. The wound space exudate level in 4 cases was 12.8 ± 9.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 h and 4.7 ± 0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 5 h after administration. Thus the wound exudate level tended to be somewhat higher than the wound space exudate level.

Given CPR's antibacterial activity and its good penetration into bile, gallbladder tissue, wound exudate and wound space exudate, the drug's utility in surgical infections is presumably high.