

外科領域における DQ-2556 の体液および組織内移行

角 田 卓 也・谷 村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科*

(平成 4 年 5 月 25 日受付・平成 4 年 7 月 8 日受理)

新しい注射用 cephem 系薬剤 DQ-2556 の体液・組織内移行を検討した。

1) DQ-2556 1 g 30 分点滴静注後の血中濃度は投与終了後は 53.5~66.1 $\mu\text{g/ml}$ であり, 60 分後でも 13.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。その際の胆嚢胆汁中濃度は 0.5~16.3 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢組織で 3.9~67.5 $\mu\text{g/g}$ であった。腹壁脂肪では 1~5 時間で 1.9~7.8 $\mu\text{g/g}$ であった。腹膜では 1 時間 4.1~24.3 $\mu\text{g/g}$, 2 時間 1.5~9.9 $\mu\text{g/g}$ であった。

2) T-tube 挿入例における DQ-2556 1 g と 2 g の胆汁中濃度を比較すると胆汁中ピーク値はそれぞれ 15.6, 29.8 $\mu\text{g/ml}$ であり, 8 時間 AUC は 57.0, 109.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と明白な用量依存性を認めた。Ceftazidime (CAZ) との crossover 比較では, 胆汁中最高濃度は 27.5, 30.3 $\mu\text{g/ml}$ と差がなく, 24 時間回収率も 0.20% と 0.16% であり, ほぼ同等の胆汁中移行を示した。

3) 1 g 投与における胆汁および腹水中濃度同時測定例ではピーク値がそれぞれ 17.2, 23.1 $\mu\text{g/ml}$, 24 時間 AUC は 104.5, 141.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。このように, DQ-2556 の胆道および腹腔内移行成績から胆道感染症および化膿性腹膜炎に対する DQ-2556 の臨床効果が期待できるといえる。

Key words: DQ-2556, 腹膜移行, 胆汁中移行, 胆嚢組織内移行

消化器外科領域における主な感染症は胆道感染症と化膿性腹膜炎である。これらの疾患に対する抗菌化学療法に際しては抗菌薬の有効濃度が感染病巣において当該原因菌に対する MIC を越える必要がある^{1,2)}。広い抗菌スペクトルを有する新しい注射用 cephem 系抗菌薬である DQ-2556 は 1984 年に第一製薬株式会社中央研究所において新規に合成された。Fig. 1 に示すような化学構造式をもつ。

今回, 我々はヒト体液 (血清・胆汁・腹水・尿) およびヒト組織内 (胆嚢壁・腹壁皮下脂肪・腹膜) 移行について基礎的検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1988 年 3 月より 1989 年 4 月までに和歌山県立医科大学消化器外科にて手術を施行した胆道疾患患者で,

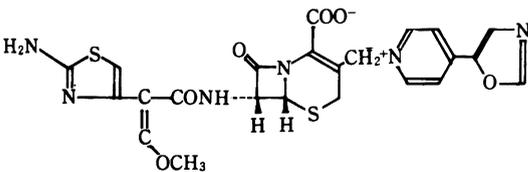


Fig. 1. Chemical structure of DQ-2556.

事前に本試験の内容などにつき説明を受け, 被験者になることを本人または家族が同意した 10 例を対象とした。

1) 胆管胆汁中移行は, T-tube を挿入した総胆管結石術後の 60 歳, 体重 47 kg の男性において DQ-2556 を 1 g および 2 g を 30 分点滴静注し比較検討した。投与終了後, 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間に T-tube より胆汁を収集, 胆汁量を計測し, そのうち 1 ml を試料とし保存後, HPLC により DQ-2556 濃度を測定した³⁾。

同一症例で DQ-2556 または ceftazidime (CAZ) 1 g を 30 分点滴静注し, 24 時間まで胆汁を回収した。薬剤濃度は *Escherichia coli* MK 3804 C 株を検定菌とする薄層平板ディスク法により実施した。各試料はヒト胆汁で希釈し, 測定培地には基層にハートインフュージョン寒天培地, 種層に Antibiotic medium 2 を用い, 試料を 8 mm 薄型ペーパーディスク (東洋濾紙) に浸透させ, 測定培地上で 37°C 一夜培養後その発育阻止円径から濃度を算出した。

2) 胆嚢摘出術を施行中の 8 例に DQ-2556 1 g を

* 和歌山市七番丁 27

30分点滴静注した。血清および胆汁は点滴終了直後、30分後、60分後、胆嚢組織は30分後、60分後、腹膜は60分後、120分後、腹壁脂肪は1, 3, 5時間後にそれぞれ採取し、HPLCにてDQ-2556の濃度を測定した。

血液は血清に分離後、胆嚢胆汁は開腹後ただちに胆嚢底を穿刺して採取したものをプラスチック試験管に1ml入れた。摘出した胆嚢壁、腹壁脂肪と腹壁腹膜は1×2cm片を採取し、粘膜に付着した胆汁や血液を生理食塩水にてよく洗浄して除去し、滅菌ガーゼにて水分を拭き取り、ただちに-20°Cに凍結保存し、薬剤濃度の測定に供した。

3) 臍癌にて臍頭十二指腸切除を施行した62歳、55kgの男性にDQ-2556 1gを30分点滴静注し、投与終了1, 2, 4, 8, 12時間および24時間後の腹水量と胆汁量をそれぞれ計測し、そのうち1mlを採取しHPLCにて薬剤濃度を測定した。

4) DQ-2556の尿中排泄を調べるため、胆道疾患5例にDQ-2556を1g(3例)、2g(2例)、30分点滴

静注した。投与終了2時間、4時間および8時間後の尿量を計測し、そのうち1mlを採取し、HPLCにて薬剤濃度を測定した。

II. 成績

1) 血中濃度

DQ-2556 1gを7例に30分点滴静注し、投与直後、30分、60分後の血中濃度を測定した結果、投与直後および30分後で最高66.1 μg/mlであった (Fig. 2)。

2) 胆嚢組織内濃度

DQ-2556 1g投与後、胆嚢組織は30分後ほぼ血清と同程度の移行があり、最高67.5 μg/gであり、60分後でも11.6~41.7 μg/gであった (Fig. 2)。

3) 胆汁中濃度

胆嚢胆汁では30分後で最高16.3 μg/mlを示し、60分後では5.0 μg/mlとなった。(Fig. 2)。

胆管胆汁中濃度については、最高濃度はDQ-2556 1g投与にて15.6 μg/ml、2g投与にて29.8 μg/mlで、AUC₀₋₈で57.0 μg·h/mlと109.8 μg·h/mlと明らか

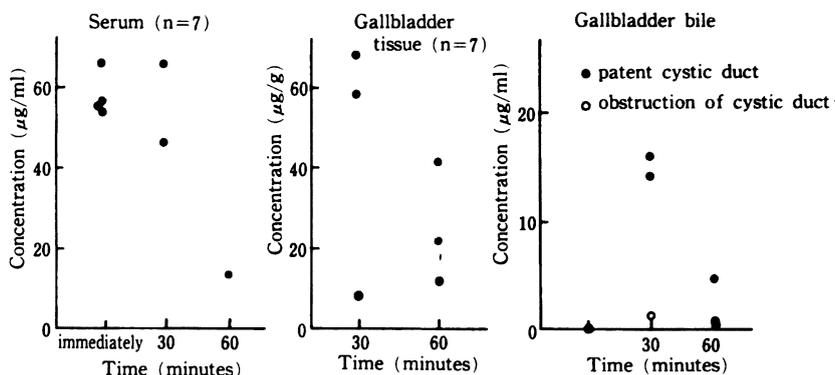


Fig. 2. Concentrations of DQ-2556 in serum, gallbladder tissue and gallbladder bile from cholecystectomy patients. Ig, drip infusion, 30 min (n=7)

Table 1. Biliary excretion of DQ-2556 in a patient with an indwelling T-tube

Case no. Age, Sex Body weight	Dose (g)	Bile level (μg/ml)						Biliary recovery (%)	AUC (μg·h/ml)	Urinary recovery (%)
		0~1 h	1~2	2~3	3~4	4~6	6~8			
		(HPLC)								
60, M, 47 kg	1	ND*	11.5	15.6	11.2	9.0	5.2	0.09	57.0	40.8
	2	ND*	1.7	29.8	26.4	16.3	6.3	0.05	109.8	42.0

* ND: not detected

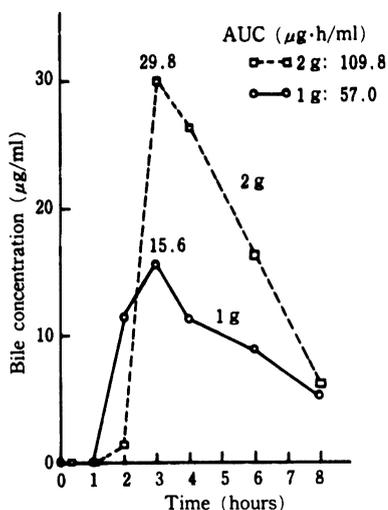


Fig. 3. Biliary excretion of DQ-2556. drip infusion, 30 min

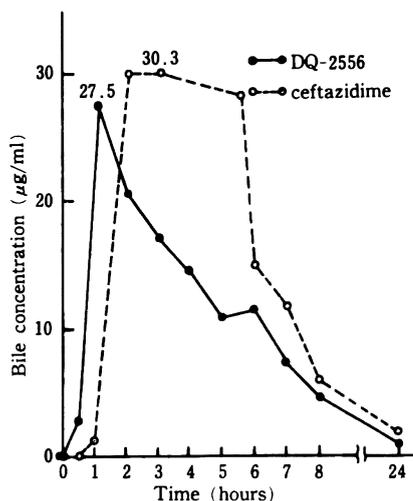


Fig. 4. Biliary excretion of DQ-2556 and ceftazidime in a patient with indwelling T-tube. 1 g, drip infusion, 30 min

な用量依存性を示した (Table 1, Fig. 3)。また、DQ-2556 と CAZ とを crossover にて胆汁中移行を比較した結果、両者の胆汁中最高濃度はそれぞれ 27.5 $\mu\text{g/ml}$, 30.3 $\mu\text{g/ml}$ と差がなく、24 時間回収率も DQ-2556 が 0.20%, CAZ が 0.16% とほぼ同等の胆汁中移行を示したが、胆汁中濃度の持続性は CAZ が長かった (Table 2, Fig. 4)。

4) 腹膜濃度

腹壁腹膜には 60 分後で最高 24.3 $\mu\text{g/g}$, 120 分後で最高 9.9 $\mu\text{g/g}$ の移行を認めた (Fig. 5)。

5) 腹壁脂肪濃度

腹壁脂肪には 1 時間後で最高 7.8 $\mu\text{g/g}$, 3 時間後で 3.2 $\mu\text{g/g}$ であり、5 時間後でも 1.9 $\mu\text{g/g}$ であった (Fig. 5)。

6) 腹水中濃度と胆汁中濃度の比較

同一症例で腹水と胆汁とを比較したところ、腹水に最高 23.1 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-24} では 141.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 胆汁に最高 17.2 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-24} では 104.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった (Fig. 6)。

7) 尿中濃度

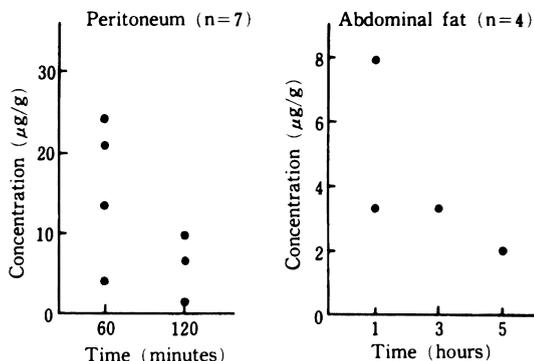


Fig. 5. Concentrations of DQ-2556 in the peritoneum and abdominal fat of cholecystectomy patients. 1 g, drip infusion, 30 min

Table 2. Biliary excretion of DQ-2556 and ceftazidime in a patient with an indwelling T-tube

Case no. Age, Sex Body weight	Drugs	Bile level ($\mu\text{g/ml}$)										Biliary recovery (%)
		(Bioassay)										
		0~0.5 h	0.5~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8	8~24	
61, F, 49 kg	DQ-2556 1g	3.1	27.5	20.6	17.2	14.5	11.1	11.6	7.4	4.6	1.1	0.20
	ceftazidime 1g	<0.19	1.4	30.1	30.3	28.6	15.5	11.8	6.1	1.9	0.16	

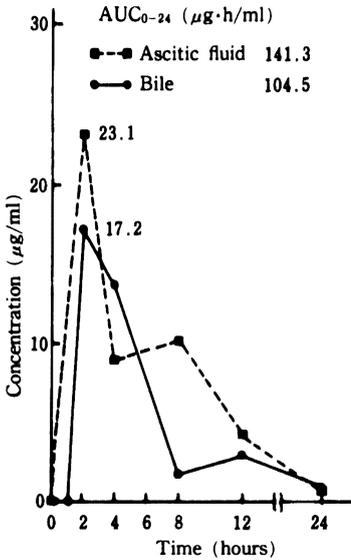


Fig. 6. Concentrations of DQ-2556 in ascitic fluid and bile from pancreaticoduodenectomy patients. 1 g, drip infusion, 30 min

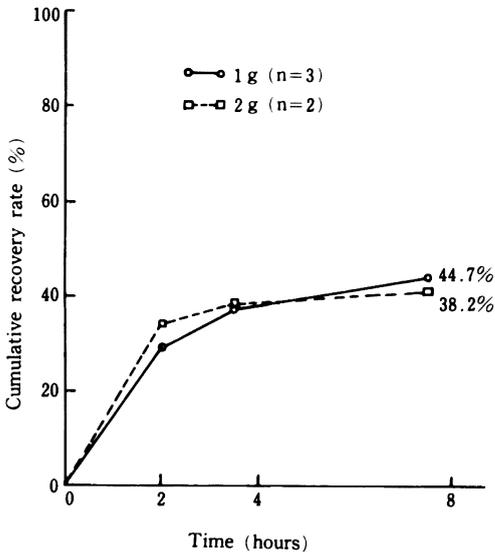


Fig. 7. Urinary excretion of DQ-2556. drip infusion, 30 min

外科疾患患者における DQ-2556 の尿中排泄率は 1 g 投与 8 時間後で 44.7%, 2 g 投与で 38.2% であった (Fig. 7)。

III. 考 察

胆道感染症であれ化膿性腹膜炎であれ, 抗菌化学療

法で重要なことは, 選択使用した抗菌剤が起炎菌に対して十分な抗菌力を有し, その薬剤が炎症局所に移行し, 起炎菌の MIC を十分上回ることである⁴⁾。DQ-2556 はいわゆる第 3 世代注射用抗生物質の欠点であった *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌のみならず, *Pseudomonas aeruginosa* に対しても強い抗菌活性を示し, 幅広い抗菌スペクトラムとバランスのとれた強い殺菌力を有する cephem 系抗菌薬である。

今回, 我々は DQ-2556 の胆嚢, 胆汁, 腹膜, 腹壁脂肪, 腹水移行を検討した。

胆道感染症の主たる起炎菌は, グラム陰性菌の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* であるが, これらの菌に対する DQ-2556 の MIC₅₀ は 0.013, 0.013, 0.05 µg/ml であり⁵⁾, 1 g 静脈内投与 60 分後の胆嚢組織にはこれらの菌の MIC を十分上回る薬剤濃度が移行し, しかも胆汁中に最高 15.6~27.5 µg/ml, 投与 8 時間後でも 4.6~5.2 µg/ml 移行することから胆道感染症の治療に有効である可能性が裏付けされた。すでに胆道感染症の適応を取っている CAZ との crossover でもほぼ同等の胆汁中ピーク値および胆汁中回収率を示した。さらに, 胆道感染症の起炎菌に対する MIC₅₀ 値による比較では, DQ-2556 は CAZ より 6~8 倍の抗菌力を有するとされ⁶⁾, CAZ 以上の臨床効果が期待できることが示唆された。

一方, 消化管穿孔による化膿性腹膜炎の原因菌は, 穿孔部位により *S. aureus* などグラム陽性球菌が主たる起炎菌の場合と *E. coli* などグラム陰性桿菌が主たる起炎菌となる 2 群に分かれるため, 穿孔部位が不明で緊急時の抗菌薬の first choice は抗菌スペクトルの違う抗生剤を併用することが多かった。しかし, 安易な抗菌薬の併用はかえって副作用の発現を促進することになりかねない。今回, DQ-2556 の臨床適応の決定と投与量の決定に必要な基礎的検討として腹膜と腹壁脂肪に対する移行を検討した。その結果術中汚染による術後創感染の病巣部位となる腹壁, 特に皮下脂肪に 5 時間後もなお十分な薬剤濃度を認めたことより, 術後創感染の防止効果も十分にあると期待された。もちろん, 腹水には DQ-2556 1 g 投与 2 時間後に最高 23.1 µg/ml, 8 時間後でも 10.2 µg/ml 移行し, グラム陰性桿菌に対する MIC を十分上回ることが明らかになった。特に化膿性腹膜炎の病巣部位である腹膜にも 60 分後平均 15.8 µg/ml, 120 分後平均 6.0 µg/ml 移行し, DQ-2556 は化膿性腹膜炎に対する臨床効果をあげることが示唆された。

文 献

- 1) 谷村 弘, 植阪和修, 青木洋三: 胆・膵疾患の最新治

- 療—薬物療法を中心として。胆道感染症，胆と睪 9: 395~401, 1988
- 2) 東 芳典, 谷村 弘, 青木洋三, 他: 化膿性腹膜炎における抗生剤の体内濃度と除菌効果に関する実験的研究 (I)。日本外科宝函 58: 445~451, 1989
- 3) Matsubayashi K, Yoshioka M, Tachizawa H: Simple method for determination of the cephalosporin DQ-2556 in biological fluids by high performance liquid chromatography. J. chromatography 515: 547~554, 1990
- 4) 谷村 弘, 日笠頼則: 腹膜炎の化学療法。外科治療 48: 29~36, 1983
- 5) Fujimoto T, Watanabe M, Inoue M, Mitsuhashi S: In-vitro antibacterial activity of DQ-2556 and its stability to various β -lactamase. J. Antimicrob. chemother. 26: 329~341, 1990

Excretion into fluids and tissue levels of DQ-2556 in surgical patients

Takuya Tsunoda and Hiroshi Tanimura

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College

27-Shichibancho, Wakayama 640, Japan

DQ-2556, a new cephem antibiotic, possesses a broad spectrum of activity against not only gram negative bacteria but also gram positive cocci. We studied the pharmacokinetics of DQ-2556 in serum, bile, gallbladder tissue, ascitic fluid and the peritoneum and the following results were obtained.

1) In 7 patients after DQ-2556 was injected at a dose of 1 g per hour, the serum level was 13.2 $\mu\text{g/ml}$, bile levels were 0.5~16.3 $\mu\text{g/ml}$ and tissue concentrations of DQ-2556 in the gallbladder were 3.9~67.5 $\mu\text{g/g}$. The concentrations of DQ-2556 in abdominal fat reached 3.2~7.8 $\mu\text{g/g}$ 1 hour, 3.2 $\mu\text{g/g}$ 3 hours and 1.9 $\mu\text{g/g}$ 5 hours after the last administration. The concentrations of DQ-2556 in the peritoneum reached 4.1~24.3 $\mu\text{g/g}$ after 1 hour and 1.5~9.9 $\mu\text{g/g}$ after 2 hours.

2) In patients with an indwelling T-tube, the mean peak levels of DQ-2556 in bile at doses of 1 g and 2 g were 15.6 $\mu\text{g/ml}$ and 29.8 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and AUCs were 57.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and 109.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectively.

3) Using the crossover method, the biliary levels of DQ-2556 were shown to have reached levels as high as those of ceftazidime.

4) The peak concentrations of DQ-2556 in bile and ascitic fluid were 17.2 $\mu\text{g/ml}$ and 23.1 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The AUCs of ascitic fluid and bile were 104.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and 141.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectively.

From these results, we can expect DQ-2556 to show clinical efficacy in treating biliary infections and suppurative peritonitis.