

Ceftriaxone 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・蓮見 直彦・大塚 美幸

根本 明久・高見 博・四方 淳一

帝京大学第1外科*

(平成3年11月27日受付・平成4年1月23日受理)

血中半減期が7.1時間と長い ceftriaxone (CTRX) の術後創内滲出液中への移行を臨床的に検討した。根治的乳房切断術後の15例の女性を対象に CTRX を1g 静注, 2g 静注, 2g 60分間点滴静注(各群5例)投与した。薬剤濃度はディスク法による bioassay で測定した。なお, 1例では高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による測定も併施した。滲出液中における CTRX のピーク濃度は1g 静注群 22.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2g 静注群 37.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2g 点滴静注群 39.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。長い血中半減期を反映して CTRX は滲出液中においてもきわめて緩徐な濃度変化を示した。なすわち, ピークに達するまでに3~5時間を要し, ピーク以後の消失半減期は9時間前後と長時間で, 薬剤投与後24時間の時点においてもなおピークの10~20%の濃度を維持していた。このため投与後24時間までの濃度曲線下面積は1g 静注群 264 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 2g 静注群 303 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 2g 点滴静注群 402 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ とこれまで検討したセフェム系7剤中最も高値を示した。1g 静注群では12.5, 6.25 および 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度を8.68, 18.5 および 27.5 時間にわたって維持していた。限外濾過検体の HPLC 測定値は原検体のその8.85%に過ぎず, CTRX は滲出液中でも90%以上が蛋白と結合して存在していると考えられた。なお, bioassay による測定値は限外濾過検体の HPLC 測定値の約4倍に相当し, 検体の希釈によりさらに高値を示した。

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

In vitro においてすぐれた抗菌力を有する薬剤であっても, 目標とする組織あるいは体液中への移行が不良であれば, 臨床効果を発揮することはできない。

我々はこれまでにセフェム系抗生物質6剤(cefazolin, ceftazidime, cefmetazole, cefzonam, cefotiam, cefpiramide)の術後創内滲出液中移行を検討し¹⁻⁹⁾, 薬剤の蛋白結合率および血中半減期が移行成績を左右すると報告してきた。

今回は蛋白結合率が95%⁹⁾と高く, 血中半減期が7.1時間¹⁰⁾と極めて長い ceftriaxone (CTRX) について検討したので報告する。

I. 材料と方法

乳癌のため根治的乳房切断術を行った15例を対象とした。全例合併症のない女性で, 年齢は31~71歳, 平均47.6歳, 体重は36.0~66.5 kg, 平均53.6 kg であった。術後1~3日目の検討のため15例中9例に低アルブミン血症を, 3例に肝機能検査値異常を, 1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日目の早朝 CTRX を1g 静注 (1g i.v. 群), 2g 静注 (2g i.v. 群) および 2g 60分間点滴静注 (2g d.i. 群) 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, CTRX 濃度を測定した。

CTRX 濃度は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を検定菌とするディスク法による bioassay で測定し, 標準曲線の作成には M/15 リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。なお, 症例1では原検体と限外濾過検体について高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による測定も併施した。

推計学的検定には t 検定を行い, $p < 0.05$ を有意差

* 東京都板橋区加賀 2-11-1

Table 1. Laboratory data of the 15 patients under study

Case	Age (y)	BW (kg)	ALB (g/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1.	39	59.5	4.0	17	7	200	0.7	5.0
2.	43	50.5	3.5*	25*	14	332	0.7	10.5
3.	53	52.0	3.2*	14	9	256	0.6	8.1
4.	57	66.5	3.5*	13	15	297	0.7	7.3
5.	31	48.5	4.1	16	7	220	0.5	5.5
6.	45	48.0	3.6*	8	7	190	0.6	4.9
7.	38	52.0	3.8	11	12	195	0.6	4.6
8.	44	38.5	3.6*	14	7	222	0.6	4.3
9.	40	58.0	3.9	20	21	263	0.6	7.7
10.	42	56.5	3.3*	17	6	230	0.5	6.1
11.	71	58.0	3.4*	20	12	288	1.2*	17.8*
12.	58	57.0	3.9	34*	33*	709*	0.5	10.2
13.	70	65.0	3.3*	16	6	327	0.7	12.8
14.	49	58.0	3.5*	14	1	261	0.8	7.4
15.	34	36.0	3.7	30*	21*	244	0.9	8.8

*abnormal value

ありとした。

II. 成績

CTRX は静注群では投与後 0.5 時間より、点滴静注群では 1 時間より滲出液中に検出され、すみやかに高濃度に達した (濃度倍加時間; 0.30 ± 0.07 時間)。しかし、それ以後の時間-濃度曲線はプラトー状を呈し、ピークに達するまでに 3~5 時間を要した (Fig. 1)。

ピーク濃度は 1g i.v. 群 $22.6 \mu\text{g/ml}$, 2g i.v. 群 $37.1 \mu\text{g/ml}$, 2g d.i. 群 $39.8 \mu\text{g/ml}$ 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 $12.4 \mu\text{g/ml}$, 2g i.v. 群 $14.0 \mu\text{g/ml}$, 2g d.i. 群 $22.3 \mu\text{g/ml}$ で、ピーク濃度の 40~60% に相当していた。さらに投与後 24 時間後においても 1g i.v. 群 $4.19 \mu\text{g/ml}$, 2g i.v. 群 $3.68 \mu\text{g/ml}$, 2g d.i. 群 $6.20 \mu\text{g/ml}$ で、ピーク濃度の 10~20% 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 1g i.v. 群 9.75 時間, 2g i.v. 群 8.34 時間, 2g d.i. 群 9.40 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 $264 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g i.v. 群 $303 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2g d.i. 群 $402 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

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 10.9 時間, 2g i.v. 群 6.5 時間, 2g d.i. 群 10.7 時間であった (Table 2)。

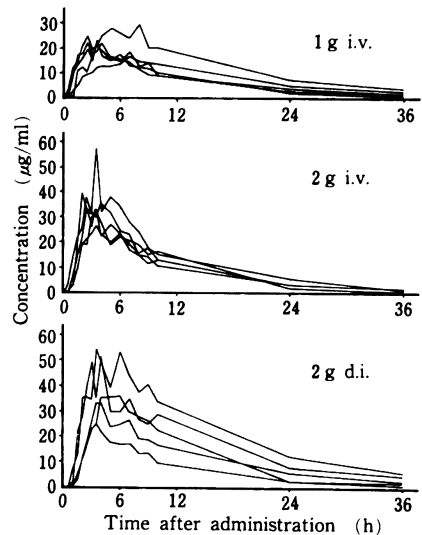


Fig. 1. Penetration of ceftriaxone into wound exudate.

1g 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 8.68 時間, $6.25 \mu\text{g/ml}$ を 18.5 時間, $3.13 \mu\text{g/ml}$ を 27.5 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 $25 \mu\text{g/ml}$ を 2.95 時間および 5.85 時間, $12.5 \mu\text{g/ml}$ を

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

1. 1 g i. v.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{10} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{24} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	PT (h)
1	4.0	22.5	9.00	2.76	213.7	9.72	7.13
2	3.5	23.3	10.1	2.03	198.3	7.66	7.90
3	3.5	21.3	8.74	3.69	227.9	10.2	8.16
4	7.0	16.9	13.9	4.94	261.0	10.8	16.6
5	8.0	29.1	20.3	7.52	421.1	10.3	14.9
Mean	5.20	22.6	12.4	4.19	264.4	9.75	10.9
\pm SD	± 2.14	± 4.39	± 4.87	± 2.18	± 90.6	± 1.21	± 4.45

2. 2 g i. v.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{10} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{24} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	PT (h)
6	3.5	30.7	13.2	3.31	288.0	9.23	7.74
7	3.5	57.3	15.5	6.74	373.1	7.89	4.13
8	3.5	26.4	11.1	3.59	267.1	10.3	7.61
9	2.5	37.4	13.6	2.92	317.2	7.88	6.28
10	2.5	33.6	16.5	1.83	267.4	6.37	6.90
Mean	3.10	37.1	14.0	3.68	302.6	8.34	6.53
\pm SD	± 0.55	± 12.0	± 2.10	± 1.84	± 44.4	± 1.48	± 1.47

3. 2 g d. i.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{10} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{24} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	PT (h)
11	4.0	51.2	28.9	7.68	485.2	10.4	11.7
12	3.5	33.2	16.5	5.77	327.8	9.71	7.60
13	3.5	54.3	34.1	12.3	644.4	11.2	16.4
14	6.0	36.0	22.5	2.63	347.0	7.03	10.5
15	3.5	24.3	9.65	2.62	203.5	8.70	7.16
Mean	4.10	39.8	22.3	6.20	401.6	9.40	10.7
\pm SD	± 1.08	± 12.6	± 9.70	± 4.04	± 168.5	± 1.63	± 3.73

T_{max} : time required to reach the peak

C_{max} : maximum concentration

C_{10} : concentration at 10 hours after administration

AUC_{24} : area under the curve for 24 hours

$T_{1/2}$: half life of ceftriaxone in wound exudate

PT: time during which concentration is higher than 1/2 of the peak level

10.8時間および14.8時間、6.25 $\mu\text{g/ml}$ を18.1時間および23.4時間にわたって維持していた (Table 3)。

以上の結果から投与量および投与方法による成績を比較すると、2 g i. v. 群の成績は1 g i. v. 群の2倍に

達しておらず、特に1 g i. v. 群の濃度曲線下面積の2倍は2 g i. v. 群に比べ有意に高値を示した。また、2 g d. i. 群は2 g i. v. 群よりも良好な成績を示す傾向を認めた。

症例1では原検体と限外濾過検体について HPLC

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

1. 1 g i. v.

Case	Time above various concentrations (h)			
	25.0 $\mu\text{g/ml}$	12.5 $\mu\text{g/ml}$	6.25 $\mu\text{g/ml}$	3.13 $\mu\text{g/ml}$
1	0	6.74	15.7	24.4
2	0	6.64	13.9	20.8
3	0	6.36	16.6	25.5
4	0	7.26	19.4	30.1
5	3.62	16.4	26.8	36.9
Mean		8.68	18.5	27.5
$\pm\text{SD}$		± 4.33	± 5.05	± 6.20

2. 2 g i. v.

Case	Time above various concentrations (h)			
	25.0 $\mu\text{g/ml}$	12.5 $\mu\text{g/ml}$	6.25 $\mu\text{g/ml}$	3.13 $\mu\text{g/ml}$
6	1.33	10.4	18.7	26.8
7	6.52	13.9	21.1	28.2
8	0.43	7.89	17.8	25.6
9	3.35	10.8	17.6	24.2
10	3.10	9.66	15.7	21.7
Mean	2.95	10.5	18.2	25.3
$\pm\text{SD}$	± 2.34	± 2.19	± 1.96	± 2.50

3. 2 g d. i.

Case	Time above various concentrations (h)			
	25.0 $\mu\text{g/ml}$	12.5 $\mu\text{g/ml}$	6.25 $\mu\text{g/ml}$	3.13 $\mu\text{g/ml}$
11	8.45	18.6	28.6	38.5
12	2.84	12.7	22.0	31.1
13	12.8	23.2	33.8	44.2
14	5.16	12.2	18.4	24.2
15	0	7.11	15.4	23.3
Mean	5.85	14.8	23.6	32.3
$\pm\text{SD}$	± 4.97	± 6.23	± 7.51	± 9.06

により CTRX 濃度を測定した (Fig. 2)。

限外濾過検体の測定値は原検体の成績の 7.44~9.98% (平均 8.85%) であった。Bioassay による測定値は両者の中間に位置し、限外濾過検体の HPLC 測定値の 2.8~5.0 倍 (平均 3.6 倍)、原検体の HPLC 測定値の 24.6~47.2% (平均 33.5%) に相当していた。

なお、bioassay に際して検体をリン酸緩衝液で 10

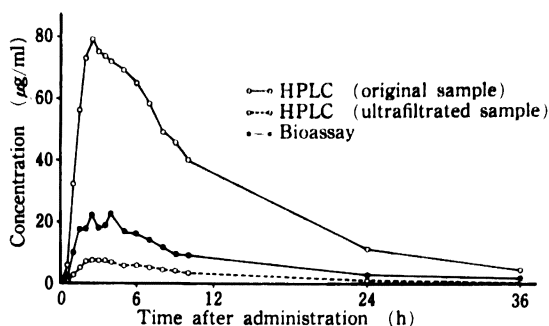


Fig. 2. Penetration of ceftriaxone into wound exudate, results by HPLC and bioassay (case 1).

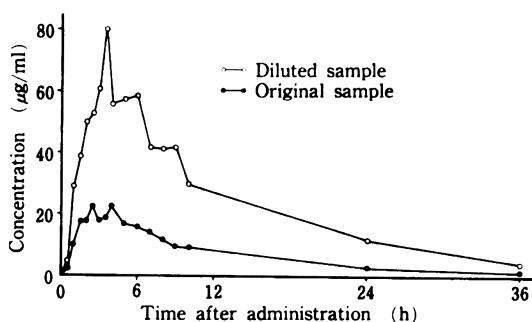


Fig. 3. Penetration of ceftriaxone into wound exudate, effect of dilution on bioassay (case 1).

倍希釈すると、測定値が 3~4 倍高値を示し、原検体の HPLC 測定値に近似した成績となった (Fig. 3)。

III. 考 察

我々はセフェム系抗生物質 6 剤の術後創内滲出液中移行を検討し、薬剤の蛋白結合率が低く、血中半減期が長いほど滲出液中移行成績が良好であると報告した⁸⁾。

β -ラクタム系抗生物質は脂溶性が低く、主として毛細血管の内皮細胞間の間隙 (capillary pore) を通って組織へ拡散移行する。血中蛋白と結合した薬剤はこの capillary pore を通過できないため、蛋白結合率の低い薬剤ほど組織移行が良好であるとされている^{11,12)}。また、血中半減期の長い薬剤では、長期間にわたって血中に滞在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、組織における薬剤の濃度低下が緩徐となる結果、濃度曲線下面積が高値を示すと考えられた。

CTRX の血中半減期は 7.1 時間と非常に長く、こ

れを反映して滲出液中における時間-濃度曲線はきわめて緩徐な変動を示した。すなわち、ピーク以後の消失半減期は約9時間と長く、投与後24時間を経過してもなおピークの10~20%の濃度を維持していた。このため投与後24時間までの濃度-曲線下面積は、これまで検討したセフェム系7剤中最高値を示した。

β -ラクタム系抗生物質の効果の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⁾ので、CTRX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。

1例のみの検討であるが、HPLCによる測定を行った。限外濾過検体の測定成績は原検体の成績の8.85%に過ぎず、CTRXは滲出液中でも90%以上が蛋白と結合して存在すると考えられた。

Bioassayは生物学的活性を示す部分のみを検出する測定方法であり、我々はこれまで臨床的意義を重視して本法を採用してきた。一般に蛋白と結合した薬剤は生物学的活性を示さないとされており、bioassayによる測定結果は限外濾過検体のHPLC測定値と同等であろうと予測された。しかし実際には前者は後者の3.6倍高値を示し、CTRXでは蛋白と結合した薬剤の一部もbioassayで測定されると考えられた。

なお、bioassayに際し、検体の希釈を行うと測定値が3~4倍高値を示したことから、CTRXの蛋白との結合は可逆的で弱く、容易に解離すると考えられた。

蛋白結合率は薬剤の体内動態を規定する重要な因子とされているが、*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、CTRXでは2g i.v. 群の成績は1g i.v. 群の成績の2倍に達し得なかった。また、2g d.i. 群は2g i.v. 群に比べやや良好な成績を示した。これまでに検討した薬剤中CEZとCZONでは本剤とは逆に2g i.v. 群の成績が1g i.v. 群の成績の2倍および2gd.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。

稿を終るにあたり、CTRX濃度の測定に御協力いただいた日本ロシュ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東日本支部総会(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: 直腸癌術後創内滲出液中へのCeftazidime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)の直腸癌術後創内滲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: 乳癌術後創内滲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
- 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, 浅越辰雄, 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) 花谷勇治, 浅越辰雄, 高見 博, 蓮見直彦, 根本明久, 大塚美幸, 四方淳一: Cefpiramideの術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討. *Chemotherapy* 39: 1065~1070, 1991
- 9) Shantz G D: Ceftriaxone, a long-acting cephalosporin antibiotic with unique pharmacokinetic properties. *Postgrad Doctor—Middle East, Special Issue*: 70~76, 1985
- 10) 中島光好, 西嶋憲治: Ceftriaxone (Ro 13-9904)の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 32 (S-7): 178~196, 1984
- 11) Barza M: Principles of tissue penetrations of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 8 (S-C): 7~28, 1981
- 12) Wise R: Protein binding of β -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration II. *J Antimicrob Chemother* 12: 105~118, 1983
- 13) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬のPAE. *感染症* 19: 283~288, 1989

PENETRATION OF CEFTRIAZONE INTO POSTOPERATIVE WOUND EXUDATE

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

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

We examined clinically the penetration of ceftriazone (CTRX), of which serum half life is long (7.1 h), into postoperative wound exudate. CTRX was administered to 15 women after radical mastectomy on the first post-operative day, in three different ways: (a) bolus injection of 1 g intravenously (1 g i.v.), (b) bolus injection of 2 g (2 g i.v.) and (c) drip infusion of 2 g for 60 min (2 g d.i.). The concentration of the drug was measured by bioassay with the disc method. Measurement by high performance liquid chromatography (HPLC) was also done in one case. The maximum concentrations of CTRX in wound exudate were 22.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1 g i.v.), 37.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2 g i.v.) and 39.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2 g d.i.). Owing to long serum half life, time-concentration curve of CTRX in exudate showed a very gradual slope. Namely, 3~5 h was required to reach the peak, and the half life of CTRX in exudate was about 9 h. The concentration of CTRX in exudate remained 10~20% of the peak level at 24 h after administration. Thereafter CTRX exhibited the highest area under the curve among 7 cepheims which we studied previously; 264 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (1 g i.v.), 303 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (2 g i.v.) and 402 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (2 g d.i.). After 1 g i.v., the level of CTRX was maintained higher than 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for 8.68 h, 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for 18.5 h and 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for 27.5 h. On measurement by HPLC, the results of ultrafiltrated samples were only 8.85% those of the original samples. So, it was suggested that more than 90% of CTRX was binding to protein in wound exudate. The measurement values of original samples by bioassay were 4 times as high as those of the ultrafiltrated samples by HPLC. Moreover, the results by bioassay were enhanced with sample dilution.