

## 抗生物質の心筋内濃度に関する研究 第1報

小林寛伊・水野 明・宮原 透・三枝正裕

東京大学医学部胸部外科教室

清水喜八郎・国井乙彦・島田 馨

同 第1内科教室

(昭和47年3月27日受付)

近年、心臓手術における予防的薬療法の有効性に関する種々の報告<sup>1-15)</sup>がみられるが、抗生物質の心筋内濃度を臨床的に問題とした報告はない。心臓手術に際し、心筋内に残存するいろいろな材質の縫合糸、心筋内に植え込まれたペース・メーカーの電極等の異物に対し、予防的薬療法をおこなった場合、どの程度の心筋内濃度が得られるかに関し、3種類の抗生物質を用いて比較検討したので報告する。

## I. 実験材料および方法

測定をおこなった臨床例は、表1のとおり、19例で、直視下心臓内手術17例、非直視下心臓内手術2例である。直視下心臓内手術においては、体外循環の静脈血吸引用カニューレを上下大静脈に挿入するが、上大静脈へのカニューレは、右心耳にタバコ縫合をかけた上で、心耳鉗子

ではさみ、先端を切除し、この部から挿入固定する(図1)。また、僧帽弁狭窄症の非直視下交連切開術の際にも、左心耳から指を挿入するため、同様な操作により左心耳先端を切除する。このようにして切除した右心耳(RA)と左心耳(LA)との組織内濃度と、切除と同時に採取した静脈血中の濃度とを測定した。

さらにこれらの臨床例と動物実験の成績との差をみるために、Wistar系ラット17匹を用いて、心筋内濃度と血中濃度との測定をおこなった。

使用した薬剤は、Methylphenylisoxazolympenicillin(MPI-PC)、Cefazolin(CEZ)、Lincomycin(LCM)で、臨床例においては、30 mg/kg前後を筋注し、ラットにおいては、100 mg/kg筋注後30分および2時間の2群について測定をおこなった。

切除した心筋は、ただちに-20°Cに保存してできるだけ速やかに測定に供した。心筋は1/15 M Phosphate Buffer(pH 7.0)により3~5倍希釈エマルジョンとし、その遠心清を測定した。なお、心筋切除と同時に採取した静脈血をも併せ測定した。測定方法は、*Streptococcus hemolyticus* S-8を用いての重層法により、標準曲線作成には、1/15 M Phosphate buffer(pH 7.0)を使用した<sup>16)</sup>。

## II. 結果

MPI-PC群の臨床例は、表2のとおり、6例で投与量は25.2~32.8 mg/kg、投与後65~135分に心筋を切除した。測定に供した心筋はいずれもRAであり、その心筋内濃度は、筋注後2時間では、3.45, 3.00, 1.74,

表 1

Patient No.	Age (y)	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Anti-biotic
71122	12	F	30.0	TF(after Blalock)	CEZ
71157	6	F	18.5	ASD	LCM
71159	11	F	30.0	VSD	CEZ
71168	8	M	27.5	VSD	LCM
71169	27	M	49.0	ECD	MPI-PC
71174	23	M	45.7	ASD	MPI-PC
71179	35	M	48.5	ASI+MSI	LCM
71184	29	F	50.0	ASD	LCM
71186	41	M	59.5	Ruptured Aneurysm of the Sinus of Valsalva +VSD	MPI-PC
71187	21	F	50.5	ASD	CEZ
71190	21	F	50.3	ASD	MPI-PC
71193	48	M	55.5	MS	CEZ
71195	4	F	11.0	VSD+PH	CEZ
71196	4	F	15.5	VSD	LCM
71212	5	F	18.5	VSD	CEZ
71224	11	F	20.0	ASD	MPI-PC
71225	39	M	48.0	ASD	MPI-PC
72009	25	M	50.0	ASI+MSI	CEZ
72032	21	M	58.5	ASD	CEZ

図 1

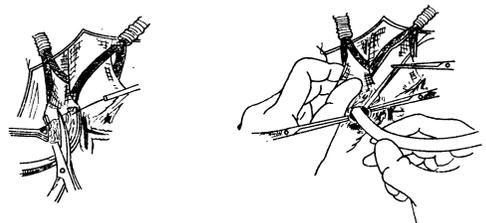


表 2 MPI-PC

Patient No.	Dosage (mg/kg)	Time after injection (min.)	Concentration		M/S*
			Myocardium (mcg/g)	Serum (mcg/ml)	
71169	30.6	120	3.45(RA)	5.2	0.66
71174	32.8	130	3.00(RA)	6.3	0.48
71186	25.2	120	1.74(RA)	3.20	0.54
71190	30.0	135	1.32(RA)	3.10	0.43
71224	30.0	120	4.05(RA)	6.9	0.59
71225	31.3	65	6.9 (RA)	4.00	1.73

\* M/S: Concentration in myocardium/Serum concentration

表 3 Rat 100 mg/kg i. m.

Antibiotic	Time after injection (min.)	Concentration		M/S
		Myocardium (mcg/g)	Serum (mcg/ml)	
MPI-PC	30	24.0	50.0	0.48
	30	5.2	81.0	0.06
	30	4.80	25.0	0.19
	120	0	4.10	0
	120	0.24	6.4	0.04
	120	0.18	4.10	0.04
CEZ	30	28.2	43.0	0.66
	30	26.7	33.0	0.81
	30	28.2	33.0	0.85
	120	10.2	7.6	1.34
	120	10.2	21.0	0.49
	120	2.55	10.3	0.25
LCM	30	48.0	53.0	0.91
	30	14.4	56.0	0.28
	120	12.9	10.2	1.26
	120	14.4	9.6	1.50
	120	6.9	10.2	0.68

1.32, 4.05 mcg/g と、同時に採取した血中濃度の約半量であるが、筋注後1時間の1例では1.7倍であった。

これに比して、動物実験の結果は、表3のとおり、心筋内濃度にばらつきが目立ち、心筋内濃度と血中濃度との比(M/S)は、0.48, 0.06, 0.19, 0, 0.04, 0.04 と、臨床例にくらべて低値が得られた。

CEZ 群の臨床例は、表4のとおり、8例であり、投与量は27.0~33.3 mg/kg、投与後心筋切除までの時間は40~255分とかなりの幅があり、切除した心筋は、RA 7例、LA 2例であり、心筋内濃度は、投与後3時間半未満の7例で、37.5, 27.0, 24.0, 14.3, 30.0, 22.8, 37.5

表 4 CEZ

Patient No.	Dosage (mg/kg)	Time after injection (min.)	Concentration		M/S
			Myocardium (mcg/g)	Serum (mcg/ml)	
71122	33.3	190	37.5(RA)	33.0	1.14
71159	33.3	115	27.0(RA)	28.0	0.96
71187	29.7	225	7.5(RA)	12.5	0.60
71193	27.0	155	24.0(LA)	29.0	0.83
71195	27.3	255	5.6(RA)	6.6	0.85
71212	32.0	135	14.3(RA)	11.5	1.24
72009	30.0	110	30.0(LA)	30.0	1.00
		120	22.8(RA)	26.5	0.86
72032	29.9	40	37.5(RA)	26.5	1.42

表 5 LCM

Patient No.	Dosage (mg/kg)	Time after injection (min)	Concentration		M/S
			Myocardium (mcg/g)	Serum (mcg/ml)	
71157	32.4	125	14.4(RA)	15.5	0.92
71168	32.7	180	15.9(RA)	18.5	0.86
71179	30.9	195	11.3(LA)	17.5	0.65
71184	30.0	165	18.6(RA)	22.5	0.83
71196	29.0	165	12.0(RA)	14.5	0.83

mcg/g, M/S は 1.14, 0.96, 0.83, 1.24, 1.00, 0.86, 1.42 と、ほぼ1前後の値を示し、筋注後3時間半以上の2例では、心筋内濃度 5.6, 7.5 mcg/g, M/S 0.85, 0.60 であった。

動物実験では、表3のとおり、投与後30分の3例の心筋内濃度は、28.2, 26.7, 28.2 mcg/g, M/S 0.66, 0.81, 0.85 と臨床例の筋注後2時間前後の症例と類似の傾向がみられた。

LCM 群の臨床例は、表5のとおり、5例で、投与量29.0~32.7 mg/kg、投与後切除までの時間は125~195分、切除心筋はRA 4例、LA 1例である。心筋内濃度は、14.4, 15.9, 18.6, 12.0 mcg/g であり、M/S は0.92, 0.86, 0.65, 0.83, 0.83 とたいたいCEZ群と同様な値を示した。

これに比して動物実験の結果は、表3のとおり、心筋内濃度は他の2剤にくらべて高い傾向がうかがえる。M/S も臨床例より高めであり、筋注後2時間の3例では、1.26, 1.50, 0.68 とその傾向が著明であった。

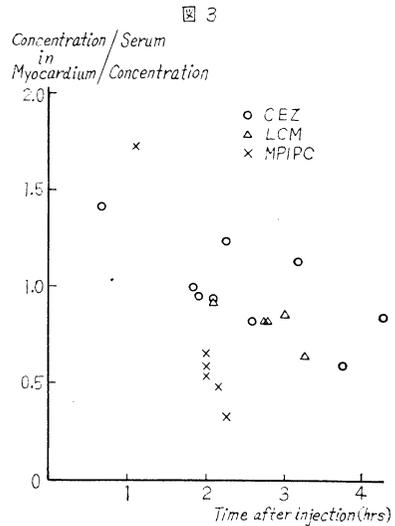
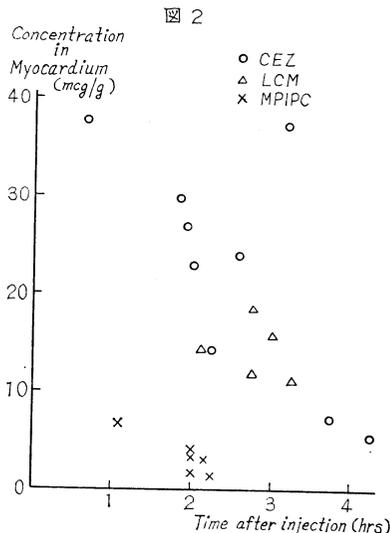
### III. 考 察

動物実験による臓器内濃度の報告をみると、MPI-PC に関しては、上田<sup>17,18)</sup>、加藤<sup>19)</sup>、森<sup>20)</sup>等のものがあり、それらの値は全体的に低めである。妊娠ラットの心筋内濃度に関する森<sup>20)</sup>の報告では、100 mg/kg 筋注後

の M/S は、1 時間で 0.42, 3 時間で 0 である。我々の動物実験の結果においても、100 mg/kg 筋注後 30 分および 2 時間ともに M/S は低値を示しているが、臨床例では、約 30 mg/kg 筋注後 2 時間で、M/S は 0.5 前後であり、筋注後 65 分の 1 例では、M/S 1.73 というれも実験結果より高い傾向がうかがえる。

CEZ の臓器内濃度に関する動物実験については、西田<sup>21)</sup>、真下<sup>22)</sup>、上田<sup>23)</sup>、北本<sup>24)</sup>、石山<sup>25)</sup>等の報告があるが、上田<sup>23)</sup>は臓器/血清比が他の Cephalosporin 系薬剤より高いと述べており、西田<sup>21)</sup>は 20 mg/kg、石山<sup>25)</sup>は 200 mg/kg を、それぞれラットに筋注して心筋内濃度を測定しているが、西田<sup>21)</sup>の結果では M/S はかなり低値を示しており、石山<sup>25)</sup>の結果では、筋注後 15 分、30 分で M/S は低く、2 時間では M/S 0.5, 3 時間では M/S > 1 となっている。我々の実験結果は、西田、石山等の結果より高値を示した。いつぼう、臨床例においては、約 30 mg/kg 筋注後 3 時間半未満の症例の M/S は、ほぼ 1 前後の値を示した。

動物実験による LCM の臓器内濃度に関しては、MEYER<sup>26)</sup>、加藤<sup>27)</sup>、清水<sup>28)</sup>、上田<sup>29)</sup>、石山<sup>30)</sup>等の報告があるが、清水<sup>28)</sup>、上田<sup>29)</sup>等は、臓器内濃度は比較的高いと述べている。MEYER<sup>26)</sup>は、ラットに 25 mg を静注後 2 時間の M/S は 1.5 であるとし、加藤<sup>27)</sup>は、ラットに 20 mg/kg 筋注後の M/S は、30 分で 0.4, 1 時間で 0.7, 3 時間で 1.1 であると述べており、石山<sup>30)</sup>は、マウスに 50 mg/kg 筋注後の心筋内濃度は、1 時間で 1.15 mcg/g, 3 時間、6 時間では共に 0 であつたと述べている。我々の動物実験の結果でも、MEYER<sup>26)</sup>、加藤<sup>27)</sup>等の結果、同様高値を示したが、臨床例ではこれよりやや



低目の傾向がうかがえる。

以上のように、臨床例における心筋内濃度は、動物実験における心筋内濃度と、必ずしも同様な傾向は示さないことがうかがえる。

次に、臨床例における MPI-PC, CEZ, LCM の 3 剤の心筋内濃度を比較するために、図 2 のとおり、心筋内濃度を縦軸に、筋注後心筋切除までの時間を横軸にとると、×印の MPI-PC 群は、筋注後 1~2 時間で他の 2 剤より低値を示しており、○印の CEZ 群と△印の LCM 群とを比較すると、筋注後 3 時間半未満では CEZ 群のほうがやや高めであることがうかがえる。

さらに、図 3 のとおり、縦軸に M/S を、横軸に筋注後心筋切除までの時間をとると、MPI-PC 群では、筋注後 1 時間の 1 例に高値がみられるが、2 時間では他の 2 剤より低値を示した。CEZ 群と LCM 群とでは、筋注後 2~3 時間で、ほぼ同等な値を示した。

#### IV. 結 論

臨床例の心筋内濃度に関する測定結果と、動物実験の結果とを、心筋内濃度/血中濃度比について比較すると、MPI-PC では動物実験の値のほうが低値を示し、LCM では動物実験のほうが高い傾向がある。CEZ においては、臨床例の結果と動物実験の結果とが、他の 2 剤にくらべ、比較的似た傾向を示すことがわかった。このように、動物実験における臓器内濃度は、必ずしも臨床例の臓器内濃度とは一致しないことが、うかがえる。

臨床例における MPI-PC, CEZ, LCM の 3 剤の比較では、筋注後 2~3 時間で心筋内濃度は、MPI-PC は低く、CEZ は LCM よりやや高めであるが、心筋内濃度/血中濃度比についてみると、MPI-PC はこの時間内ではやはり低値であるが、CEZ と LCM とはほぼ同様な値で

あつた。

本論文の要旨は、第18回日本化学療法学会東日本支部総会（昭 46. 11. 5. 於東京）において発表した。

### 文 献

- 1) LOEWE, L. & COHN, C. : The problem of staphylococcal infection in cardiovascular surgery. *Angiology* 12 : 85~90, 1961
- 2) KITTLE, C. F. & REED, W. A. : Antibiotics and extracorporeal circulation. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 41 : 34~48, 1961
- 3) GOODMAN, J. S., SCHAFFNER, W., COLLINS, H. A., BATTESBY, E. J. & KOENING, M. G. : Infection after cardiovascular surgery. *New Eng. J. Med.* 278 : 117~123, 1968
- 4) THOBURN, R., FEKETY, F. R., CLUFF, L. E. & MELVIN, V. B. : Infections acquired by hospitalized patients. *Arch. Int. Med.* 121 : 1~10, 1968
- 5) FEKETY, F. R. Jr., CLUFF, L. E., SABISTON, D. C. Jr., SEIDL, L. G., SMITH, J. W. & THOBURN, R. : A study of antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J. Thor. Cardiovasc. Surgery* 57 : 757~763, 1969
- 6) MANHAS, D. R., HESSEL, E. A., WINTERSCHIED, L. C., DILLARD, D. H. & MERENDINO, K. A. : Open heart surgery in infective endocarditis. *Circulation* 41 : 841~949, 1970
- 7) HOLSWADE, G. R., DINEER, P., REDO, S. F. & GOLDSMITH, E. I. : Antibiotic therapy in open-heart operations. *Arch. Surg.* 89 : 970~974, 1964
- 8) REED, W. A. : Antibiotics in cardiac surgery. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 50 : 888~892, 1965
- 9) NELSON, R. M., JENSEN, C. B., PETERSON, C. A. & SANDERS, B. C. : Effective use of prophylactic antibiotics in open-heart surgery. *Arch. Surg.* 90 : 731~735, 1965
- 10) AMOURY, R. A., BOWMAN, F. O. Jr. & MALM, J. R. : Endocarditis associated with intracardiac prosthesis. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 51 : 36~46, 1966
- 11) STEIN, P. D., HARKEN, D. E. & DEXTER, L. : The nature and prevention of prosthetic valve endocarditis. *Am. Heart J.* 71 : 393~407, 1966
- 12) FIROR, W. B. : Infection following open-heart surgery with special reference to the role of prophylactic antibiotics. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 53 : 371~378, 1967
- 13) CAREY, J. S. & HUGHES, R. K. : Control of infection after thoracic and cardiovascular surgery. *Ann. Surg.* 172 : 916~926, 1970
- 14) BLOCK, P. C., DE SANCTIS, R. W., WEINBERG, A. N. & AUSTEN, W. G. : Prosthetic valve endocarditis. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 60 : 540~548, 1970
- 15) 小林寛伊, 水野明, 吉竹毅, 三枝正裕, 清水喜八郎 : 直視下心臓内手術における予防的化学療法について。外科 34 : 262~268, 1972
- 16) 清水喜八郎, 紺野昌俊, 三木文雄, 加藤康道, 岩本英男, 松本文夫 : 抗生物質の体液濃度測定の問題点, ——とくに血中濃度について——。最新医学 27 : 265~297, 1972
- 17) 上田 泰, 長谷川 勢, 松本文夫, 中村 昇, 斎藤 篤, 野田一雄 : 新合成 Penicillin 製剤, P-12 について。Chemotherapy 10 : 185~186, 1962
- 18) 上田 泰, 長谷川 勢, 松本文夫, 中村 昇, 斎藤 篤, 野田一雄 : 新合成 Penicillin 製剤 Methylphenylisoxazolyl Penicillin に関する研究。Chemotherapy 10 : 383~384, 1962
- 19) 加藤康道, 島崎日出基, 買手哲美, 斎藤 玲, 中山一朗 : 新合成 PC 剤 Staphicillin V について。Chemotherapy 10 : 185, 1962
- 20) 森 操七郎 : 抗生物質の体内動態に関する研究, 特に臓器, 性器分布を中心として。日産婦会誌 23 : 547~555, 1971
- 21) 西田 実, 松原忠雄, 村川武雄, 峯 靖弘, 横田好子, 五島瑤智子 : 新しい Cephalosporin 誘導体, Cefazolin の評価。Chemotherapy 18 : 481~491, 1970
- 22) 真下啓明, 加藤康道, 斎藤 玲, 桜庭喬匠, 田中一志, 松井克彦, 出内秀人, 矢島 戢, 中山一朗, 富沢磨須美, 松本義孝 : Cefazolin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 18 : 544~551, 1970
- 23) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斎藤 篤, 野田一雄, 小林千鶴子, 大森雅久 : Cefazolin にかんする研究。Chemotherapy 18 : 564~570, 1970
- 24) 北本 治, 深谷一太, 友利玄一 : 抗微生物剤の生体内動態にかんする研究。Chemotherapy 18 : 571~576, 1970
- 25) 石山俊次, 長崎祥祐, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聰彦, 鷹取睦美 : 外科領域における Cefazolin。Chemotherapy 18 : 703~709, 1970
- 26) MEYER, C. E. & LEWIS, C. : Absorption and fate of lincomycin in the rat. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1962 : 169~145, 1964
- 27) 加藤康道, 富沢磨須美, 千葉 享, 千秋肇, 小島愛司, 松本義孝, 桜庭喬匠 : Lincomycin の基礎的, 臨床的研究。J. Antibiotics, Ser. B 18(2) : 74~79, 1965
- 28) 清水喜八郎, 島山正巳, 国井乙彦, 陣立恒夫, 島田 馨 : Lincomycin の基礎的, 臨床的研究。J. Antibiotics, Ser. B 18(2) : 82~84, 1965
- 29) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斎藤 篤, 野田一雄, 西田芳治 : Lincomycin にかんする研究。J. Antibiotics, Ser. B 18(2) : 85, 1965
- 30) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 岸岡万喜男, 古橋雅一, 城野鐘晃, 高橋右一, 長崎祥祐, 川上 郁, 西岡伸也, 中山一誠 : 新抗生物質 Lincomycin の体液内濃度および臨床効果。J. Antibiotics, Ser. B 18(2) : 120~125, 1965
- 15) 小林寛伊, 水野明, 吉竹毅, 三枝正裕, 清水喜八

THE STUDIES ON THE CONCENTRATION IN MYOCARDIUM  
OF METHYLPHENYLISOXAZOLYLPENICILLIN (MPI-PC),  
CEFAZOLIN (CEZ) AND LINCOMYCIN (LCM) IN MAN

HIROYOSHI KOBAYASHI, AKIRA MIZUNO, TORU MIYAHARA,  
MASAHIRO SAIGUSA

Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo

KIHACHIRO SHIMIZU, OTOHIKO KUNII and KAORU SHIMADA  
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
University of Tokyo

Examination of the concentration in myocardium was carried out at cardiac surgery. About 30 mg/kg of MPI-PC, CEZ or LCM were given intramuscularly and then right auricle resected at the time of cannulation in open-heart surgery or left auricle resected at the time of mitral commissurotomy was examined. The serum concentration of the same time was also examined. To compare with those clinical results, examination of rat (100 mg/kg, i. m.) was carried out.

1. MPI-PC

Concentration in myocardium (M.) was a half of serum concentration (S.) about 2 hrs. after injection but M. was higher than S. 1 hr. after injection. M. was lower than that of the other two antibiotics.

M. in rats was lower than M. in men.

2. CEZ

M. was equal to or a little lower than S. 1~4 hrs. after injection.

M./S. in rats was approximately equal to that in men.

3. LCM

M. was a little lower than that of CEZ 1~2 hrs. after injection, but M./S. was approximately equal to that of CEZ.

M. in rats was higher than M. in men.