

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

花谷 勇治・福富 隆志・横山 勲

新井 健之・山田 良成・斎藤 敏明

川崎市立川崎病院外科

(昭和 58 年 2 月 15 日受付)

乳癌のため根治的乳房切断術を施行した 30 例を対象とし、Ceftazidime(CAZ) および Cefazolin (CEZ) の術後創内浸出液中への移行を観察するとともに、術後予防的化学療法における意義を検討した。

手術終了時に創内に挿入留置したドレーンを持続吸引し、得られた浸出液を 24 時間ごとに分別採取した。CAZ および CEZ は 1g または 2g を 1日 2回、60 分間点滴静注あるいは one shot 静注した。

術後創内浸出液中抗生物質濃度の 3 日間の平均値は、CAZ では 2g 点滴静注群 16.9 $\mu\text{g/ml}$ 、1g 点滴静注群 9.92 $\mu\text{g/ml}$ 、2g one shot 静注群 18.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEZ では 2g 点滴静注群 9.87 $\mu\text{g/ml}$ 、1g 点滴静注群 5.93 $\mu\text{g/ml}$ 、2g one shot 静注群 11.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの成績から、術後創内浸出液中 CAZ、CEZ 濃度は、(1) それぞれの投与量との間に dose response が認められ、(2) CAZ、CEZ とともに one shot 静注群では点滴静注群よりやや高い濃度が得られた。(3) 投与量、投与方法が同一の場合、CAZ は CEZ より高値を示し、CAZ 1g 点滴静注群と CEZ 2g 点滴静注群の成績は同等であった。

なお、術後創内浸出液量および浸出液中ヘモグロビン濃度は、術後 2 日目より有意に減少したが、浸出液中 CAZ、CEZ 濃度は術後 1 日目より 3 ないし 5 日間にわたり大きな変動を認めず、CAZ、CEZ の浸出液中移行が、手術による微小血管の機械的破綻にのみ由来するものでないことが示唆された。

手術野に発生する術後感染症を予防する目的で抗生物質を投与する場合、手術操作により細菌汚染を受けた手術創を含む手術野に抗生物質が高濃度に移行することが望ましい条件の一つである。我々は乳癌術後、全身投与した抗生物質の創内浸出液中への移行を臨床的に観察し、術後予防的化学療法における意義を検討した。今回の研究では、抗生物質として Ceftazidime (CAZ) および Cefazolin (CEZ) をとりあげ、抗生物質、投与量および投与方法による成績についても比較検討した。

I. 対象および方法

昭和 56 年 9 月より、昭和 57 年 8 月までの 1 年間に川崎市立川崎病院外科において、乳癌のため根治的乳房切断術を施行した 30 例を対象とした。対象は全例女性で、年齢は 30~70 歳、平均 50.5 歳、体重は 42~71 kg、平均 54.8 kg であった。

手術終了時、手術創内に挿入留置したドレーンをポーター®(TERUMO) に接続し持続吸引した。ポーター内に貯留した浸出液を 24 時間ごとに分別採取

し、液量測定後、一部を試料として凍結保存した。各試料について、ヘモグロビン、アルブミンおよび抗生物質濃度を測定した。

抗生物質は CAZ および CEZ を用い、各薬剤につき、1回 2g を 1日 2回、60 分間かけて点滴静注する群 (2g \times 2, DIV 群)、1回 1g を 1日 2回、60 分間かけて点滴静注する群 (1g \times 2, DIV 群) および 1回 2g を 1日 2回、one shot 静注する群 (2g \times 2, IV 群)、計 6 群を設定し、無選択に症例を割りつけた。

抗生物質濃度は新日本実業株式会社東京研究所において薄層ディスク法により測定された。検定菌としては、CAZ には *P. mirabilis* ATCC 21100 を、CEZ には *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。標準液の調整には、CAZ では pH 7.0、CEZ では pH 6.0、M/10 リン酸緩衝液を用いた。

II. 成 績

1. 乳癌術後創内浸出液の液量および性状 (Fig. 1)
乳癌根治手術後創内浸出液量は、術後 1 日目 55~200

Fig. 1 Quantity and quality of wound exudate after radical mastectomy (n=30)

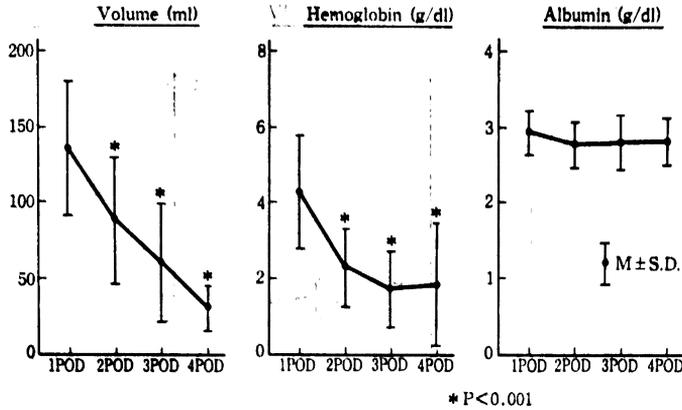
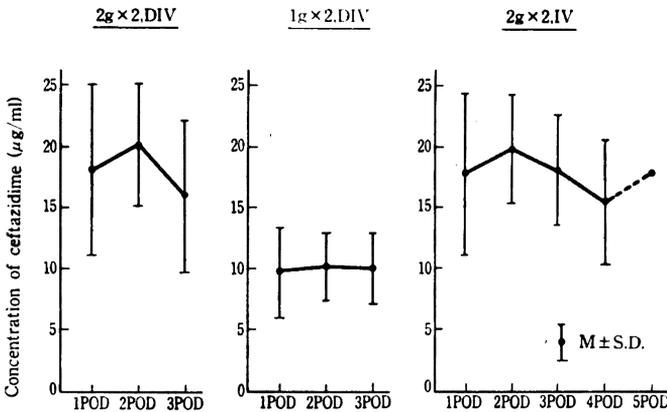


Fig. 2 Concentration of ceftazidime in wound exudate after radical mastectomy



ml, 平均 136.4 ml (n=30), 2日目 40~214 ml, 平均 88.9 ml (n=30), 3日目 12~200 ml, 平均 60.6 ml (n=29), 4日目 5~60 ml, 平均 30.2 ml (n=14) と次第に減少しており, 術後1日目と2日目以後の24時間浸出液量には推計学的有意差を認めた (P < 0.001)。

浸出液中ヘモグロビン濃度は, 術後1日目 1.7~6.8 g/dl, 平均 3.57 g/dl (n=29), 2日目 0.4~4.4 g/dl, 平均 1.89 g/dl (n=29), 3日目 0.4~3.8 g/dl, 平均 1.41 g/dl (n=28), 4日目 0.3~4.4 g/dl, 平均 1.52 g/dl (n=11) であり, 術後2日目より急激に低下した。術後1日目と2日目以後の浸出液中ヘモグロビン濃度には推計学的有意差を認めた (P < 0.001)。

浸出液中アルブミン濃度は, 術後1日目 2.2~3.6 g/dl, 平均 2.93 g/dl (n=30), 2日目 2.1~3.4 g/dl, 平均 2.77 g/dl (n=30), 3日目 2.0~3.5 g/dl, 平均 2.80 g/dl (n=29), 4日目 2.2~3.2 g/dl, 平均 2.80 g/dl (n=14) であり, 術後4日間で明らかな差はなかった。

なお, これらの平均値 2.83 g/dl は, 術前の血清アルブミン濃度 4.45 g/dl (n=30) の 63.6% に相当した。

2. 乳癌術後創内浸出液中抗生物質濃度

CAZ 濃度は 2g x 2, DIV 群では, 術後1日目 11.6~29.8 µg/ml, 平均 18.0 µg/ml (n=5), 2日目 15.3~26.4 µg/ml, 平均 20.1 µg/ml (n=5), 3日目 11.3~26.1 µg/ml, 平均 15.9 µg/ml (n=5) であった。1g x 2, DIV 群では, 術後1日目 5.16~14.7 µg/ml, 平均 9.69 µg/ml (n=5), 2日目 7.41~13.2 µg/ml, 平均 10.1 µg/ml (n=4), 3日目 6.81~13.3 µg/ml, 平均 10.0 µg/ml (n=5) であった。2g x 2, IV 群では, 術後1日目 11.6~25.7 µg/ml, 平均 17.8 µg/ml (n=5), 2日目 15.9~26.5 µg/ml, 平均 19.9 µg/ml (n=5), 3日目 12.9~23.7 µg/ml, 平均 18.1 µg/ml (n=4), 4日目 9.75~19.6 µg/ml, 平均 15.5 µg/ml (n=3), 5日目 15.5~20.2 µg/ml, 平均 17.9 µg/ml (n=2) であった。すなわち, 各群とも CAZ 濃度は, 術後3ないし5日間

Fig. 3 Concentration of cefazolin in wound exudate after radical mastectomy

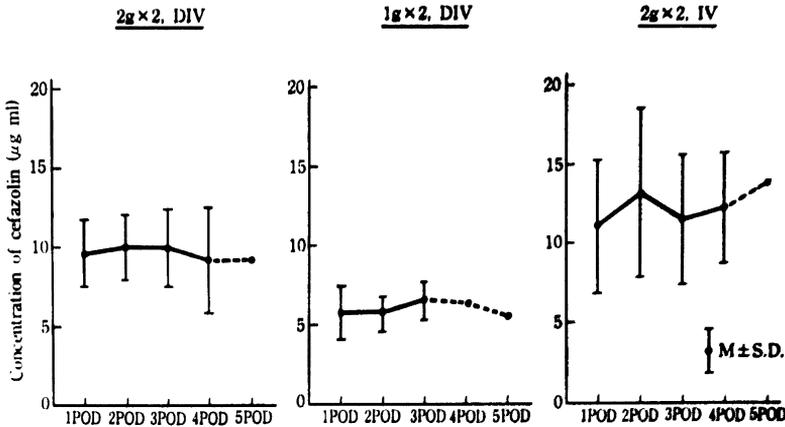


Table 1 Concentration of CAZ and CEZ in wound exudate after radical mastectomy (mean value during 3 days after operation)

Drug	2g x 2, DIV	1g x 2, DIV	2g x 2, IV
CAZ	16.9	9.92	18.8
CEZ	9.87	5.93	11.9

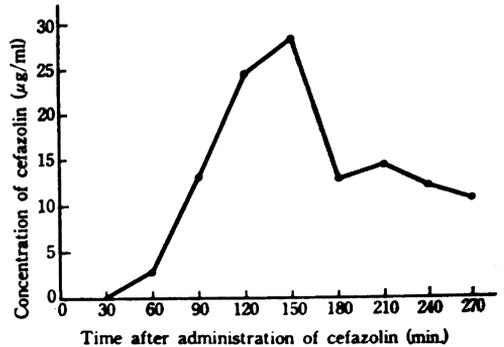
(µg/ml)

で大きな変動を認めなかった (Fig. 2)。

CEZ 濃度は 2g x 2, DIV 群では、術後 1 日目 7.73~13.1 µg/ml, 平均 9.64 µg/ml (n=5), 2 日目 6.92~12.2 µg/ml, 平均 10.0 µg/ml (n=5), 3 日目 7.31~13.0 µg/ml, 平均 9.98 µg/ml (n=4), 4 日目 5.91~12.6 µg/ml, 平均 9.13 µg/ml (n=3), 5 日目 5.74~12.5 µg/ml, 平均 9.12 µg/ml (n=2) であった。1g x 2, DIV 群では、術後 1 日目 3.06~7.75 µg/ml, 平均 5.70 µg/ml (n=5), 2 日目 4.38~6.86 µg/ml, 平均 5.67 µg/ml (n=5), 3 日目 4.78~7.40 µg/ml, 平均 6.53 µg/ml (n=4), 4 日目 5.62~7.05 µg/ml, 平均 6.34 µg/ml (n=2), 5 日目 5.41 µg/ml (n=1) であった。2g x 2, IV 群では、術後 1 日目 7.75~18.4 µg/ml, 平均 11.1 µg/ml (n=5), 2 日目 6.73~21.6 µg/ml, 平均 13.2 µg/ml (n=5), 3 日目 7.78~17.9 µg/ml, 平均 11.5 µg/ml (n=5), 4 日目 7.55~15.9 µg/ml, 平均 12.2 µg/ml (n=4), 5 日目 12.9~14.6 µg/ml, 平均 13.8 µg/ml (n=2) であった。すなわち、CEZ においても浸出液中濃度は、術後 5 日間で大きな変動を認めなかった (Fig. 3)。

抗生物質、投与量および投与方法による成績を比較するため、各群における術後 3 日間の浸出液中抗生物質濃度の平均値を算出した (Table 1)。2g x 2, DIV 群で

Fig. 4 Time course of concentration of cefazolin in wound exudate after radical mastectomy (1g of cefazolin was administered soon after operation)



は、CAZ 16.9 µg/ml, CEZ 9.87 µg/ml, 1g x 2, DIV 群では、CAZ 9.92 µg/ml, CEZ 5.93 µg/ml, 2g x 2, IV 群では、CAZ 18.8 µg/ml, CEZ 11.9 µg/ml であった。すなわち、(1) CAZ は CEZ に比べ、2g x 2, DIV 群では 1.71 倍、1g x 2, DIV 群では 1.67 倍、2g x 2, IV 群では 1.58 倍の成績を示し、CAZ 1g x 2, DIV 群と CEZ 2g x 2, DIV 群の成績は同等であった。(2) 2g x 2, DIV 群は 1g x 2, DIV 群に比べ、CAZ では 1.70 倍、CEZ では 1.66 倍の成績であった。(3) 2g x 2, IV 群は 2g x 2, DIV 群に比べ、CAZ では 1.11 倍、CEZ では 1.21 倍の成績であった。

CEZ 1g x 2, DIV 群 5 例中 1 例につき、手術終了直後 CEZ 1g を点滴静注し、30 分ごとに分別採取した浸出液中濃度を測定した (Fig. 4)。CEZ は投与開始後 60 分より浸出液中に検出され、120 分で 24.6 µg/ml, 150 分で 28.3 µg/ml とピークを示した。以後、次第に濃度は低下したが、投与開始後 270 分においても 10.8 µg/ml

mlを示しており、10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を3.5時間以上維持した。本症例における24時間浸出液中のCEZ濃度は7.75 $\mu\text{g/ml}$ であり、ピーク濃度は24時間平均濃度の3.65倍であった。

III. 考 案

外科臨床においては、抗生物質は発生した感染症に対し治療として用いられる他に、術後感染症を予防する目的で高頻度に投与されていると考えられる。術後予防的薬療法の意義は、多くの臨床家により認識されているものの¹⁻³⁾、これを裏付ける基礎的・臨床的検討は少ない。本論文では、術後予防的薬療法に対する理論的根拠を求めるとともに、抗生物質、投与量および投与方法による成績についても検討を加えた。

乳癌術後創内浸出液量および浸出液中ヘモグロビン濃度は、術後2日目より急激に減少したが、抗生物質濃度は術後3ないし5日間で大きな変動を示さず、抗生物質の浸出液中への移行が、単に手術操作による微小血管の機械的な損傷に起因するものでないことが示唆された。乳癌術後創内浸出液は、手術直後には主として手術のため損傷された微小血管からの血液成分よりなるが、時間の経過とともに血管の止血が進行すると、浸出液中のヘモグロビン濃度が低下し、浸出液量も減少すると考えられる。一方、手術損傷に対し、組織修復反応としての炎症が起り、血管の透過性が亢進するとともに、リンパおよび組織間液の循環が障害されるため、創内に浸出液が貯留してくると考えられる。同様に、抗生物質は手術により損傷された血管断端から血液成分とともに漏出するだけでなく、透過性の亢進した血管壁から浸出し、局所の循環障害のため創内に集積すると考えられる。したがって、この期間では創部およびその周辺の筋層、皮下組織などにおける抗生物質濃度は、生理的状态より高まっていることが予想される。

CAZの浸出液中移行は、いずれの投与方法においてもCEZよりも高値を示し、CAZ 1g \times 2, DIV群とCEZ 2g \times 2, DIV群の成績は同等であった。抗生物質の臓器移行に関する基礎的検討では、一般的に蛋白結合率の低い薬剤が、高い薬剤よりも移行が良好であるとする報告が多い⁴⁻⁶⁾。この点からすれば、CAZの蛋白結合率は20.7%で⁹⁾、CEZ(92.7%)の1/4以下であり、組織移行の面で有利であるかも知れない。一方、露木らはセファロスポリン13剤の検討から、胃癌術後腹腔内浸出液中薬剤濃度は、薬剤の蛋白結合率との関連は明らかでないが、薬剤の血中半減期との間に推計学的に有意の相関を認め($r=0.805$, $P<0.001$)、薬剤の血中滞留時間と組織移行の関係を強調している¹⁰⁾。CEZは、従来の検討では蛋白結合率が高いにもかかわらず、多くの組織への

移行が良好であるとされているが⁹⁾、これはCEZの血中半減期が1.8時間と長いためであると説明されよう。CAZの血中半減期は1.6時間であり⁹⁾、CEZよりもやや短く、この点ではCEZと同等あるいはやや不利であると考えられる。結局、CAZの手術創内への優れた移行性は、CEZとほぼ同等の長い血中半減期と、CEZの1/4以下の低い蛋白結合率に由来するのではないかと推測している。

投与量および投与方法別の検討では、CAZ, CEZともに薬剤投与量と浸出液中薬剤濃度との間にdose responseが認められた。また、点滴静注群とone shot静注群の比較では、後者の方がやや良好な成績を示し、one shot静注における高いピーク血中濃度が浸出液への薬剤移行を促進する可能性が示唆された。

CEZ 1g \times 2, DIV群の成績は、24時間の浸出液を一括収集すると、6群中最も低値であったが、経時的に浸出液中濃度を測定すると、最高28.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、10 $\mu\text{g/ml}$ 以上を3.5時間以上維持した。他の5群については、同様の検討を終わっていないが、乳癌術後創内浸出液が創内に貯留せず、体外に持続的に排出されたとすると、CEZの移行特性は術後予防的薬療法上意義あるものと考えられた。

今回の研究はCAZとCEZの乳癌術後の局所浸出液への移行のみから検討したものであり、術中汚染細菌の構成は考慮していないので、両剤の感染予防投与としての適応は、手術対象臓器、部位に充分配慮して決定する必要があろう。

稿を終るにあたり、御指導・御鞭撻をいただいた慶応義塾大学医学部外科学教室 石引久弥助教授に深謝します。また、抗生物質濃度測定に御協力をいただいた新日本実業株式会社東京研究所の各位に感謝します。なお、本論文の一部は第30回日本化学療法学会総会(東京)および第29回日本化学療法学会東日本支部総会(仙台)において発表した。

文 献

- 1) 石引久弥, 相川直樹, 高見 博, 三浦誠司, 酒詰文男: 術後感染予防と化学療法。外科 40: 371~376: 1978
- 2) 坂部 孝: 抗生剤の術後感染予防的投与方法について。外科治療 40: 37~42, 1979
- 3) 加藤繁次: 外科領域における感染予防と今日の化学療法。臨床外科 25: 621~625, 1970
- 4) 村川武雄, 岡野圭介, 岩井芳美, 西田 実: Cefazolinの無菌炎症浸出液およびリンパ液内移行について。Jap. J. Antibiotics 25: 99~103, 1972
- 5) 久岡正史, 小島敏昌: Cefmetazole(CS-1170)のラット炎症 Pouch 内浸出液への移行と実験的局所感染に対する効果。Chemotherapy 29: 738~

- 742, 1981
- 6) TAN, J. S.; A. TROTT, J. P. PHAIR & C. WATANAKUNAKORN: A Method for Measurement of Antibiotics in Human Interstitial Fluid. *J. Infect. Dis.* 126: 492~497, 1972
- 7) BAREA, M.; T. SAMELSON & L. WEINSTEIN: Penetration of Antibiotics into Fibrin Loci in Vivo. II. Comparison of Nine Antibiotics: Effect of Dose and Degree of Protein Binding. *J. Infect. Dis.* 129: 66~72, 1974
- 8) KUNIN, C. M.: Clinical Significance of Protein Binding of the Penicillins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 145: 282~289, 1967
- 9) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。SN 401(Ceftazidime), 東京, 1981
- 10) 露木 建, 花谷勇治, 山田好則, 奥沢星二郎, 相川直樹, 石引久弥, 阿部令彦: 術後腹腔浸出液中への抗生物質の移行に関する臨床的検討。第30回日本化学療法学会総会講演抄録, p.169, 1982

A CLINICAL STUDY ABOUT PENETRATION OF ANTIBIOTICS INTO WOUND EXUDATE AFTER RADICAL MASTECTOMY

YUJI HANATANI, TAKASHI FUKUTOMI, ISAO YOKOYAMA,
TAKEYUKI ARAI, YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

Wound exudate was gotten from 30 patients after radical mastectomy, for the purpose to know how antibiotics penetrate into surgical wound. Ceftazidime (CAZ) and cefazolin (CEZ) were administered intravenously to prevent the breakout of infections after surgical operations. The dose and rout of administration was as follows: (a) drip infusion of 2 g for 60 minutes, twice a day (2 g×2, DIV), (b) drip infusion of 1 g for 60 minutes, twice a day (1 g×2, DIV), (c) one shot injection of 2 g, twice a day (2 g×2, IV). The concentration of antibiotics was measured by the thin layer disc method.

The volume of wound exudate after radical mastectomy of the first postoperative day (136.4 ml) was significantly more than that of the second (88.9 ml), the third (60.6 ml) or the fourth (30.2 ml) postoperative day ($P < 0.001$). The concentration of hemoglobin in wound exudate of the first postoperative day (3.57 g/dl) was significantly higher than that of the second (1.89 g/dl), the third (1.41 g/dl) or the fourth (1.52 g/dl) postoperative day ($P < 0.001$). The concentration of albumin in wound exudate showed little change during 4 days after operation.

The concentration of antibiotics showed little change during 3 or 5 days after operation. The concentration of CAZ was 16.9 $\mu\text{g/ml}$ (2 g×2, DIV), 9.92 $\mu\text{g/ml}$ (1 g×2, DIV) and 18.8 $\mu\text{g/ml}$ (2 g×2, IV). The concentration of CEZ was 9.87 $\mu\text{g/ml}$ (2 g×2, DIV), 5.93 $\mu\text{g/ml}$ (1 g×2, DIV) and 11.9 $\mu\text{g/ml}$ (2 g×2, IV).

Conclusions of this paper were as follows: (1) Penetration of CAZ and CEZ into wound exudate after radical mastectomy was relatively good. (2) The more the dose of drugs was, the higher the concentration of drugs in wound exudate was. (3) The result of one shot injection was a little higher than that of drip infusion. (4) Penetration of CAZ into wound exudate was better than that of CEZ, which is thought to penetrate well into interstitial tissue.