

直腸癌術後創内浸出液中への Cefotaxime の移行に関する臨床的検討

花谷 勇治・下山 豊・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60年5月20日受付)

直腸癌術後9例を対象とし、Cefotaxime (CAZ) の術後創内浸出液中への移行を経時的ならびに経時的に検討した。

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1日目より有意に減少したが ($P < 0.01$)、アルブミン濃度および CAZ 濃度は術後5日間で変動を認めず、CAZ の浸出液中移行が手術による細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。

CAZ の浸出液中濃度は、経時的検討では 2g 1日2回静注群 20.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1g 1日2回静注群 9.97 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、経時的検討では CAZ の浸出液中最高濃度および濃度曲線下面積は、2g 静注群 52.4 $\mu\text{g/ml}$ 、388.6 hr· $\mu\text{g/ml}$ 、1g 静注群 22.7 $\mu\text{g/ml}$ 、162.9 hr· $\mu\text{g/ml}$ であり、CAZ 投与量と浸出液中 CAZ 濃度との間に dose response を認めた。

時間-濃度曲線の検討では、CAZ はピークに達するまでに 2.6~2.7 時間を要し、ピーク以後の半減期は 2.0~2.1 時間であり、緩徐な濃度変化を呈することが示された。このため、2g 静注群では 25 $\mu\text{g/ml}$ を 7 時間、12.5 $\mu\text{g/ml}$ を 10 時間、6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 12.6 時間にわたり維持した。1g 静注群では 25 $\mu\text{g/ml}$ に達する症例は認めなかったが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ を 6 時間、6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 9 時間にわたり維持した。

慢性腎不全症例を他の症例と比較すると、CAZ の浸出液中ピーク濃度は同等であったが、半減期が 3.00 時間と長いこと、濃度曲線下面積は 1.7 倍となった。

術後感染症の予防は外科領域における抗菌化学療法の中で大きな部分を占めているが、これに対する基礎的、臨床的検討はまだまだ充分とはいえない。われわれはこれまで乳癌術後症例を対象とし、全身投与した抗生物質の術後創内浸出液中への移行を検討し報告してきた。今回は対象を直腸癌術後症例とし、同様の検討を行なったので報告する。

I. 対象と方法

対象は直腸癌のため腹会陰式直腸切断術 (Miles operation) を施行した9例で、性別は男性7例、女性2例、年齢は 35~78 歳、平均 52.3 歳、体重は 39.0~80.0 kg、平均 58.0 kg であった。9例中基礎疾患として慢性腎不全を有する症例を1例認めたが、他は肝機能、腎機能ともに正常であった (Table 1)。9例とも術前には物理的な腸管前処置とともに Kanamycin (2g/日) および Clindamycin (1.2g/日) を3日間経口投与した。手術終了時、骨盤死腔内に挿入留置したドレーンを小容器を介して 15 cm 水柱圧で持続吸引した。小容器内に貯留する浸出液を 24 時間ごとに分別採取し、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

Cefotaxime (CAZ) を用い、1g または 2g を 1日2回、静注投与した。CAZ 濃度は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法により測定し、体重による測定値の補正を行なった。標準曲線は M/10 リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成した。なお、9例中8例では術後1日目に経時的検討を実施し、術後創内浸出液についての CAZ の薬動学的検討を行なった。シミュレーション値は非線形最小二乗法プログラムで求め、pharmacokinetic parameter の解析には一次吸収のある one compartment open model を想定した。

II. 成績

1. 直腸癌術後創内浸出液の量および性状 (Fig. 1)

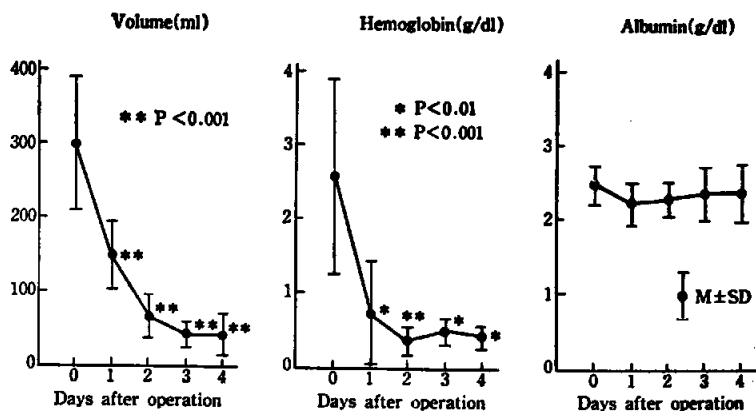
直腸癌術後創内浸出液量は、術当日 200~480 ml、平均 298.6 ml ($n=9$)、術後1日目 93~205 ml、平均 147.9 ml ($n=9$)、2日目 35~112 ml、平均 65.6 ml ($n=9$)、3日目 26~78 ml、平均 42.4 ml ($n=9$)、4日目 10~76 ml、平均 41.7 ml ($n=7$) であった。術当日と術後1日目以後 ($P < 0.001$) および術後1日目と2日目以後 ($P < 0.001$) の浸出液量には推計学的に有意の差を認めたが、2日目以後は大きな変動を認めなかった。

Table 1 Age, sex, body weight and laboratory data of 9 patients under the study

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Hb (g/dl)	ALB (g/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	LDH (I.U.)	CRTNN (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1. M. M.	64	M	80.0	15.9 (14.1)	4.9 (3.7)	17 (25)	22 (26)	280 (306)	1.2 (1.1)	16.3 (19.1)
2. M. H.	55	F	59.0	12.8 (13.8)	4.3 (3.0)	14 (60)	10 (40)	239 (305)	0.9 (0.9)	9.5 (14.0)
3. K. S.	54	M	58.5	13.0 (11.0)	4.1 (3.2)	14 (56)	5 (21)	179 (348)	1.0 (1.0)	14.5 (12.2)
4. M. A.	40	M	68.0	11.2 (13.6)	4.0 (3.6)	7 (27)	10 (28)	172 (347)	0.8 (0.9)	12.1 (10.7)
5. S. O.	78	M	60.0	13.5 (12.9)	4.5 (3.5)	15 (21)	5 (13)	239 (383)	1.2 (1.6)	26.8 (40.4)
6. T. Y.	58	M	49.5	15.8 (14.7)	4.4 (3.5)	19 (25)	14 (17)	199 (296)	0.9 (0.9)	12.3 (9.1)
7. M. K.	37	M	53.5	15.8 (15.2)	4.5 (3.6)	15 (31)	7 (15)	158 (296)	0.9 (0.9)	13.5 (17.0)
8. Y. N.	49	M	54.5	14.5 (12.7)	4.2 (3.9)	14 (45)	8 (23)	220 (338)	0.8 (0.9)	11.2 (6.9)
9. Y. H.	35	F	39.0	9.4 (12.4)	4.0 (3.3)	11 (24)	3 (14)	202 (408)	0.7 (0.9)	9.8 (11.1)

(): postoperative data

Fig. 1 Quantity and quality of wound exudate after MILES operation (n=9)



浸出液中ヘモグロビン濃度は、術当日 0.8~4.6 g/dl, 平均 2.58 g/dl (n=9), 術後1日目 0.2~2.3 g/dl, 平均 0.74 g/dl (n=9), 2日目 0.0~0.6 g/dl, 平均 0.37 g/dl (n=9), 3日目 0.3~0.8 g/dl, 平均 0.51 g/dl (n=7), 4日目 0.2~0.6 g/dl, 平均 0.42 g/dl (n=6) であった。術当日と術後1日目以後の浸出液中ヘモグロビン濃度には推計学的に有意の差を認めしたが (P<0.01), 1日目以後は大きな変動を認めなかった。

浸出液中アルブミン濃度は、術当日 2.2~2.9 g/dl, 平

均 2.47 g/dl (n=9), 術後1日目 1.8~2.7 g/dl, 平均 2.22 g/dl (n=9), 2日目 1.9~2.6 g/dl, 平均 2.29 g/dl (n=9), 3日目 1.9~2.8 g/dl, 平均 2.36 g/dl (n=8), 4日目 2.0~2.9 g/dl, 平均 2.37 g/dl (n=6) であり、術当日を含む術後5日間で明らかな差を認めなかった。なお、これらの平均値 2.34 g/dl は術前の血清アルブミン濃度 4.32 g/dl (n=9) の 54.1% に相当した。

2. 直腸癌術後浸出液中 CAZ 濃度

浸出液中 CAZ 濃度を経日的にみると、2g 1日2回

Fig. 2 Daily concentration of CAZ in wound exudate after MILES operation

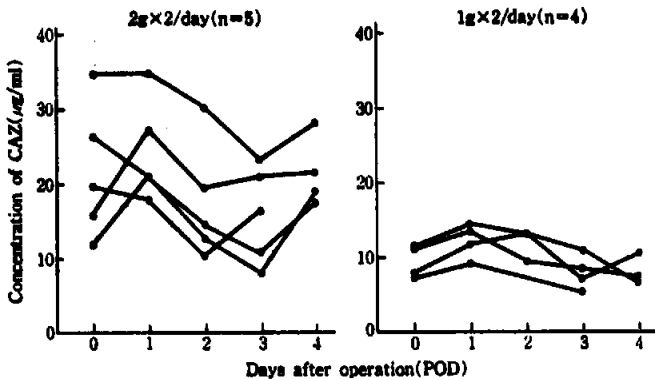


Fig. 3 Time-concentration curve of CAZ in wound exudate after MILES operation, 2g one shot iv (n=4)

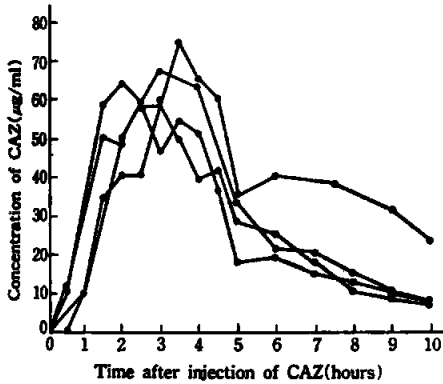
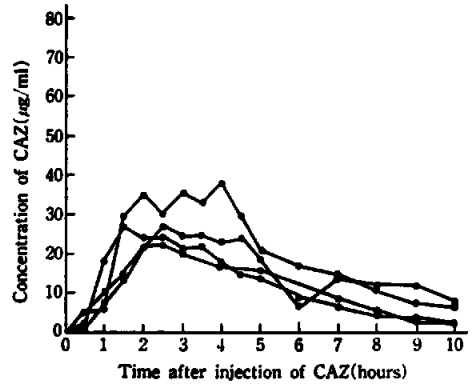


Fig. 4 Time-concentration curve of CAZ in wound exudate after MILES operation, 1g one shot iv (n=4)



静注群では術当日 11.7~34.9 $\mu\text{g/ml}$, 平均 21.7 $\mu\text{g/ml}$, 術後1日目 17.8~34.7 $\mu\text{g/ml}$, 平均 24.3 $\mu\text{g/ml}$, 2日目 10.1~30.1 $\mu\text{g/ml}$, 平均 17.3 $\mu\text{g/ml}$, 3日目 7.75~23.3 $\mu\text{g/ml}$, 平均 15.8 $\mu\text{g/ml}$, 4日目 17.4~28.2 $\mu\text{g/ml}$, 平均 21.4 $\mu\text{g/ml}$, 1g 1日2回静注群では術当日 7.28~11.4 $\mu\text{g/ml}$, 平均 9.38 $\mu\text{g/ml}$, 術後1日目 9.26~14.5 $\mu\text{g/ml}$, 平均 12.3 $\mu\text{g/ml}$, 2日目 9.57~13.2 $\mu\text{g/ml}$, 平均 12.0 $\mu\text{g/ml}$, 3日目 5.35~11.0 $\mu\text{g/ml}$, 平均 7.99 $\mu\text{g/ml}$, 4日目 6.60~10.6 $\mu\text{g/ml}$, 平均 8.16 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。すなわち, 両群とも術後1日目に小さなピークを認めるものの, 術当日を含む術後5日間で大きな変動を認めなかった。術後5日間の平均では2g 1日2回静注群 20.1 $\mu\text{g/ml}$, 1g 1日2回静注群 9.97 $\mu\text{g/ml}$ であり, CAZ投与量と浸出液中CAZ濃度との間に dose response を認めた。なお, 慢性腎不全を有する症例5 (2g 静注群) は他の4例に比べ1.7倍の高値を示した。

経時的検討結果を Fig. 3, 4 に, これより求めた浸出液中における薬動学的パラメーターを Table 2 に示した。

吸収速度定数 (K_a) は 0.42, 消失速度定数 (K_{el}) は 0.35 であり, 2g 静注群と 1g 静注群間に差を認めなかった。ピークに達するまでの時間 (T_{max}) は 2g 静注群 2.71 時間, 1g 静注群 2.59 時間, 浸出液中濃度半減期 ($T_{1/2K_{el}}$) は 2g 静注群 2.07 時間, 1g 静注群 2.02 時間であり, 両群とも緩徐な濃度変化を呈することが示された。浸出液中最高濃度 (C_{max}) および濃度曲線下面積 (AUC) は 2g 静注群 52.4 $\mu\text{g/ml}$, 388.6 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$, 1g 静注群 22.7 $\mu\text{g/ml}$, 162.9 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ と, CAZの浸出液中移行は良好であり, CAZ投与量と C_{max} , AUC との間には dose response を認めた。慢性腎不全の症例5では, C_{max} は他の3例とほぼ同等であったが, $T_{1/2K_{el}}$ は 3.00 時間と長く, このため AUC は 556.6 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ で, 他の3例に比べ1.7倍の成績を示

Table 2 Pharmacokinetic parameters of CAZ in wound exudate after MILES operation

1. 2g iv

Case	K_0 (hr ⁻¹)	K_{01} (hr ⁻¹)	$T_{1/2 K_{01}}$ (hr)	V(l)	T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/ml)	AUC(hr· μ g/ml)
2. M. H.	0.42	0.36	1.94	15.6	2.58	50.9	358.6
3. K. S.	0.46	0.40	1.74	15.5	2.32	51.1	323.4
4. M. A.	0.51	0.43	1.60	14.6	2.11	54.7	315.7
5. S. O.	0.29	0.23	3.00	15.5	3.84	53.0	556.6
Mean	0.42	0.36	2.07	15.3	2.71	52.4	388.6
\pm SD	± 0.10	± 0.09	± 0.64	± 0.48	± 0.77	± 1.80	± 113.5

2. 1g iv

Case	K_0 (hr ⁻¹)	K_{01} (hr ⁻¹)	$T_{1/2 K_{01}}$ (hr)	V(l)	T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/ml)	AUC(hr· μ g/ml)
6. T. Y.	0.37	0.27	2.56	19.9	3.15	21.4	185.3
7. M. K.	0.52	0.44	1.59	16.3	2.09	24.6	140.5
8. Y. N.	0.42	0.37	1.87	18.9	2.53	20.7	142.4
9. Y. H.	0.38	0.34	2.05	16.2	2.78	24.2	183.3
Mean	0.42	0.35	2.01	17.8	2.59	22.7	162.9
\pm SD	± 0.07	± 0.07	± 0.41	± 1.88	± 0.53	± 1.99	± 24.8

Table 3 Maintaining time of various concentration of CAZ in wound exudate after MILES operation

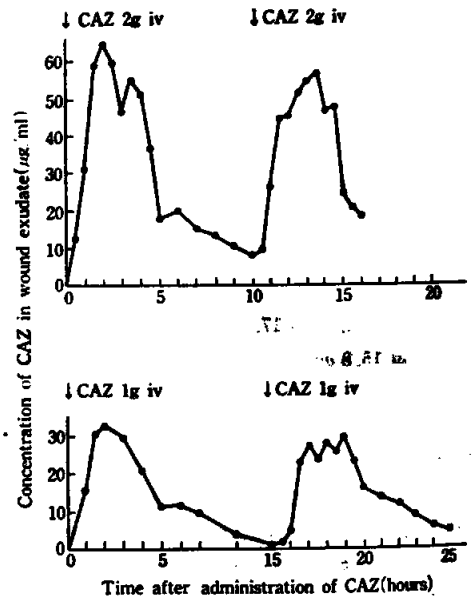
1. 2g iv

Case	Maintaining time(hr)		
	6.25 μ g/ml	12.5 μ g/ml	25.0 μ g/ml
2. M. H.	11.9	9.38	6.42
3. K. S.	10.7	8.43	5.79
4. M. A.	9.94	7.90	5.54
5. S. O.	17.9	14.2	9.85
Mean	12.6	9.98	6.90
\pm SD	± 3.64	± 2.88	± 2.00

2. 1g iv

Case	Maintaining time(hr)		
	6.25 μ g/ml	12.5 μ g/ml	25.0 μ g/ml
6. T. Y.	10.7	6.78	—
7. M. K.	7.50	5.07	—
8. Y. N.	8.37	5.22	—
9. Y. H.	9.86	6.64	—
Mean	9.10	5.93	—
\pm SD	± 1.43	± 0.91	—

Fig 5 Time-concentration curve of CAZ in wound exudate after MILES operation, comparison of time of administration



した。

次に、シミュレーションカーブより浸出液中におけるCAZの25, 12.5, 6.25 μ g/ml維持時間を求めた(Table 3)。2g 静注群では25 μ g/mlを6.9時間、12.5 μ g/mlを10.0時間、6.25 μ g/mlを12.6時間にわたり維持し

た。1g 静注群では25 μ g/ml以上の浸出液中濃度を示す症例は認められなかったが、12.5 μ g/mlを5.9時間、6.25 μ g/mlを9.1時間にわたり維持した。

経時的検討は術後1日目に行なったが、8例中2例では比較のため手術終了直後にも同様の検討を行なった

(Fig. 5)。手術直後の浸出液は術後1日目に比べ、量およびヘモグロビン含有量が多かったが、CAZ濃度はほぼ同様の変動を示した。ただし、手術直後はピークがやや鋭く、高い傾向を認めた。

III. 考 察

術後感染症を予防する目的で抗生物質を使用する場合、手術部位により汚染細菌の構成が異なるため¹⁾、これに適合する薬剤を選択することが要求されるが、さらに投与薬剤が手術創を含む手術野に良好に移行することが必要であろう。抗生物質の組織移行は基礎的検討から、脂溶性が高く、分子量が小さく、蛋白結合率が低いほど良好であるとされている。しかし、手術後の創部およびその周辺の筋層、皮下組織においては、組織修復反応としての炎症が生じ、血管壁透過性の亢進、リンパおよび組織液の循環不全が起こるため、生理的状态とは異なる薬物動態が予想される。われわれはこれまで、乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行を検討し報告してきた²⁾。今回は直腸癌症例を対象とし、同様の検討を行なったので報告する。

直腸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1日目より有意に減少したが、CAZ濃度は手術当日を含めた術後5日間で大きな変動を示さなかった。経時的変動においても、手術直後は浸出液量が多く、肉眼的にも血性を呈したが、CAZ濃度曲線はヘモグロビン濃度の低下した術後1日目にほぼ同様の変動を示した。したがって、CAZの浸出液中移行は手術による微細血管の機械的破壊にのみ由来するものでないことが示唆された。

浸出液中CAZ濃度は、経日的検討では2g 1日2回静注群 20.1 μg/ml, 1g 1日2回静注群 9.97 μg/mlであり、CAZ投与量と浸出液中CAZ濃度との間に dose response を認めた。経時的検討では、浸出液中CAZ最高濃度は、2g 静注群 52.4 μg/ml, 1g 静注群 22.7 μg/mlと良好な移行を示し、さらにCAZ投与量と浸出液中最高濃度および濃度曲線下面積との間に dose response を認めた。時間-濃度曲線を見ると、CAZはピークに達するまでに2.6~2.7時間を要し、ピーク以後の半減期は2.0~2.1時間であり、血中濃度変化³⁾に比べ緩徐な濃度変化を呈することが示された。このため、2g 静注群では25 μg/mlを7時間、12.5 μg/mlを10時間、1g 静注群では12.5 μg/mlを6時間、6.25 μg/mlを9時間にわたり維持しており、術後感染予防の目的で使用する場合には1回1g、1日2回の投与で効果を期待し得ると考えられた。

直腸癌術後浸出液に対する今回の検討結果を乳癌術後浸出液における成績²⁾と比較すると、浸出液量は直腸癌

症例が多く、手術当日は2.2倍、術後1日目は1.7倍であったが、ヘモグロビン濃度およびアルブミン濃度は直腸癌症例がむしろ低値を示した。一方、CAZ濃度は経日的にも、経時的にもほぼ同等の成績であった。われわれはこのほかに、肺癌再発症例の頸部リンパ節郭清術後(0 POD; 18.8 μg/ml, 1 POD; 20.4 μg/ml, 2 POD; 14.4 μg/ml, 3 POD; 10.0 μg/ml)、同患者の腋窩リンパ節郭清術後(0 POD; 18.8 μg/ml, 1 POD; 23.7 μg/ml, 2 POD; 20.1 μg/ml, 3 POD; 15.4 μg/ml)および直腸癌再発症例のソケイ部リンパ節郭清術後(0 POD; 24.6 μg/ml, 1 POD; 19.3 μg/ml, 2 POD; 16.7 μg/ml, 3 POD; 15.4 μg/ml, 4 POD; 16.9 μg/ml)にCAZを1回2g、1日2回静注投与し、術後創内浸出液中移行を検討したが、いずれの成績も乳癌術後の成績と同等であった。以上より、手術部位や手術侵襲程度が異なっても、術後創内浸出液中への抗生物質移行には大きな差がない可能性が示唆された。

慢性腎不全の症例は、経日的変動では他の4例に比べ1.7倍高い浸出液中CAZ濃度を示した。これを経時的にみると、ピーク濃度は他の3例とほぼ同等であったが、浸出液中半減期が3.00時間と長く、このため濃度曲線下面積が1.7倍となっていた。腎不全時におけるCAZの血中濃度は、投与直後にはあまり差がないが、β-phaseにおける血中半減期は、腎機能の低下に伴い延長すると報告されており⁴⁾、浸出液における成績と一致していた。すなわち、腎不全患者では、高い血中濃度が持続することにより、血中より組織へのCAZの拡散が促進され、あるいは、さらに、組織より血中への逆拡散が抑制されるため、浸出液中移行が良好となると考えられた。

稿を終るにあたり、CAZ濃度測定に御協力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32回日本化学療法学会総会(札幌)において発表した。

文 献

- 1) 石引久弥: 抗菌薬の臨床適用について一特に術後感染予防を中心に。医薬品研究 15(6): 973~984, 1984
- 2) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31(9): 952~956, 1983
- 3) 花谷勇治, 下山 豊, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討(2)。Chemotherapy 33(4): 331~336, 1985
- 4) 小山 優, 中川圭一, 武田憲三, 肥後喬一, 奥村和夫: Ceftazidime (SN 401) の臨床第一相試験。

Chemotherapy 31(S-3) : 146~155, 1983

5) 大川光央, 他: 腎不全時における Ceftazidime の

血漿中濃度および尿中排泄動態の変化について。

Chemotherapy 32(11) : 811~818, 1984

A CLINICAL STUDY ON PENETRATION OF CEFTAZIDIME INTO WOUND EXUDATE AFTER MILES OPERATION

YUJI HANATANI, YUTAKA SHIMOYAMA, ISAO YOKOYAMA, TAKEYUKI ARAI,
YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

Penetration of ceftazidime (CAZ) into wound exudate after MILES operation was studied clinically. One or 2 g of CAZ was administered to 9 patients, twice a day intravenously. Drainage tube, inserted into the dead space of the pelvic cavity, was suctioned continuously ($-15 \text{ cmH}_2\text{O}$). Wound exudate was collected daily, and on every 30 or 60 minutes on the first postoperative day. The concentration of CAZ was measured by thin layer disc method, and the results were corrected by the body weight of each patient.

The volume of wound exudate of the operative day (299 ml) was significantly more than that of the first (148 ml), the second (66 ml), the third (42 ml) and the fourth (42 ml) postoperative day ($P < 0.001$). The concentration of hemoglobin in wound exudate of the operative day (2.6 g/dl) was significantly higher than that of the first (0.7 g/dl), the second (0.4 g/dl), the third (0.5 g/dl) and the fourth (0.4 g/dl) postoperative day ($P < 0.01$). The concentration of albumin in wound exudate showed little change during 5 days after operation.

The daily concentration of CAZ in wound exudate was $20.1 \mu\text{g/ml}$ ($2 \text{ g} \times 2/\text{day}$) and $9.97 \mu\text{g/ml}$ ($1 \text{ g} \times 2/\text{day}$), and showed little change during 5 days after operation. The maximum concentration and the area under the curve of CAZ in wound exudate was $52.4 \mu\text{g/ml}$, $388.6 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ (2 g iv) and $22.7 \mu\text{g/ml}$, $162.9 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ (1 g iv). That is, the more the dose of administration of CAZ was, the higher the concentration of CAZ in wound exudate was. The time-concentration curve of CAZ in wound exudate was gently-sloping; 2.6~2.7 hours was needed to reach the peak, and the half life of CAZ was 2.0~2.1 hours. The level of CAZ was maintained higher than $25 \mu\text{g/ml}$ (2 g iv) or $12.5 \mu\text{g/ml}$ (1 g iv) for 6 hours. So, it was expected that CAZ might prevent the breakout of postoperative infections, at a dose of 1 g, twice a day. These results were equal to those of previous reports in which penetration of CAZ into wound exudate after radical mastectomy was studied.

In a case with chronic renal failure, the peak level of CAZ in wound exudate was equal to those of other cases. But, because of its long half life (3.00 hours), the area under the curve of CAZ in the patient with chronic renal failure was 1.7 times as high as those of other cases.