

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)

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 59 年 10 月 29 日受付)

乳癌術後 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経時的に検討した。

浸出液中ピーク濃度は CAZ では 1g 静注群 39.7 $\mu\text{g/ml}$, 2g 静注群 61.6 $\mu\text{g/ml}$, 2g 点滴静注群 51.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEZ では 1g 静注群 19.1 $\mu\text{g/ml}$, 2g 静注群 64.7 $\mu\text{g/ml}$, 2g 点滴静注群 44.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。すなわち, CAZ, CEZ ともに投与量と浸出液中濃度との間に dose response を認めたが, CEZ では投与量による成績の差が著しかった。投与方法に関しては, 点滴静注群は静注群に比べ, ピークの出現がおくれ, ピーク値が低下したが, ピーク時間の延長化は認められなかった。

時間-濃度曲線を見ると, 各群ともピークに達するまでに 2~3 時間を要し, ピーク以後の濃度低下も緩徐であり, 血中における変動との差異が認められた。このため 1g 投与群では 10 $\mu\text{g/ml}$, 2g 投与群では 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を 4~5 時間にわたり維持した。

以上より, CAZ, CEZ の術後創内浸出液中への移行は良好であり, 術後感染症発症予防の目的でこれらの薬剤を用いることは有用であると考えられた。なお, 手術直後は浸出液量が多く, 肉眼的に血性を呈したが, CAZ, CEZ 濃度曲線はヘモグロビン濃度の低下した術後第 1 病日と同様の変動を示し, CAZ, CEZ の浸出液中移行が手術による微小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。

全身投与した抗生物質が目標とする組織あるいは体液中で, どのような動態を示すかを知ることは, 抗菌化学療法に臨床上有用であろう。我々は乳癌術後創内浸出液中への ceftazidime (CAZ) および cefazolin (CEZ) の移行を経時的に検討し報告したり, 今回はこれを経時的に検討したので報告する。

I. 対象および方法

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, 肝, 腎機能障害を認めた症例はなかった。年齢は 34~82 歳, 平均 52.7 歳, 体重は 32.0~62.0 kg, 平均 53.0 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, 小容器を介してポータナー® (TERUMO) に接続し持続吸引した。小容器内に貯留する浸出液を 30 分ないし 60 分ごとに分別採取し, 測定まで -20°C に凍結保存した。今回の検討は術後第 1 病日に行なったが, 30 例中 3 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。

抗生物質は CAZ および CEZ を用い, 各薬剤につき 1g を one shot 静注する群 (1g IV 群), 2g を one shot 静注する群 (2g IV 群) および 2g を 60 分間かけて点

滴静注する群 (2g DIV 群) の 3 群, 計 6 群を設定し, 無作為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した。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。なお, 測定値は体重によるバラツキをさけるため, 標準体重 50 kg として補正した。

II. 成績

1. CAZ 移行成績

CAZ 1g IV 群 5 例では, CAZ は投与後 30 分より浸出液に検出され, 90~150 分でピークに達した。浸出液中ピーク濃度は 1 例が 62.5 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示したが, 他は 31.0~38.3 $\mu\text{g/ml}$ であり, 平均では 39.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。ピーク以後の濃度低下は緩徐であり, one compartment model で解析した結果, 半減期は 2.06 時間と計算された。ピーク濃度の 50% 以上の濃度を維持した時間 (ピーク時間) は 2.5~4.4 時間, 平均 3.4 時間であった。20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持した時間 (20 $\mu\text{g/}$

Fig. 1 Time-concentration curve of CAZ in wound exudate after radical mastectomy (1)

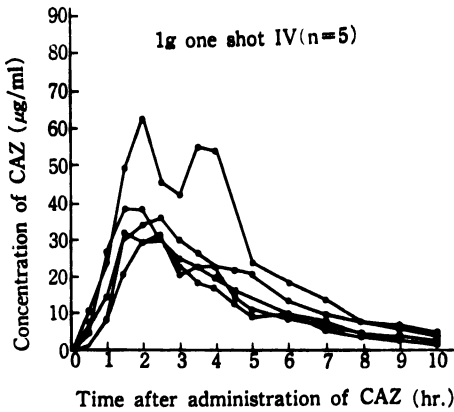
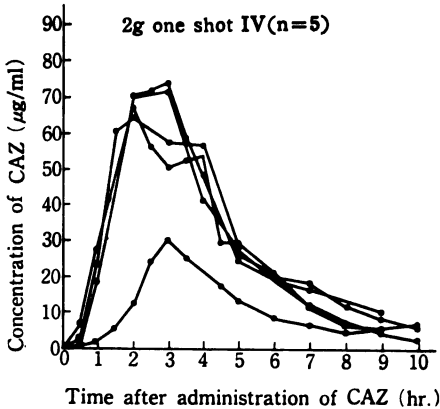


Fig. 2 Time-concentration curve of CAZ in wound exudate after radical mastectomy (2)



ml 維持時間) は 2.5~4.7 時間, 平均 3.3 時間, 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持した時間 (10 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間) は 4.2~7.2 時間, 平均 5.3 時間であった。投与後 10 時間までの浸出液中への回収率は 0.042~0.113%, 平均 0.068% であった (Fig. 1)。

CAZ 2g IV 群 5 例では, CAZ は投与後 120~180 分でピークに達した。浸出液中ピーク濃度は 1 例が 30.1 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示したが, 他は 64.8~74.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, 平均では 61.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。ピーク以後の半減期は 2.13 時間であり, ピーク時間は 2.7~3.7 時間, 平均 3.2 時間であった。20 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 1.9~5.6 時間, 平均 4.5 時間, 10 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 3.9~8.3 時間, 平均 6.8 時間であった。投与後 10 時間までの回収率は 0.010~0.096%, 平均 0.047% であった (Fig. 2)。

CAZ 2g DIV 群 5 例では, CAZ は投与後 150~270 分でピークに達した。浸出液中ピーク濃度は症例によりバラツキがあり, 24.8~67.7 $\mu\text{g/ml}$, 平均 51.8 $\mu\text{g/ml}$ を

Fig. 3 Time-concentration curve of CAZ in wound exudate after radical mastectomy (3)

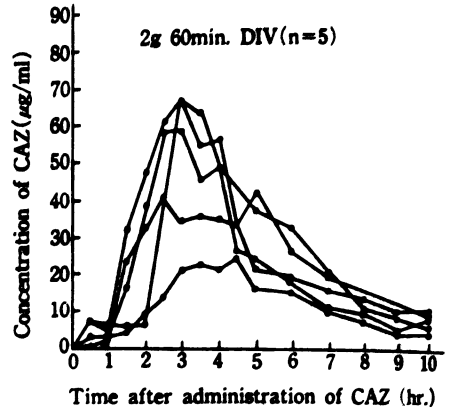
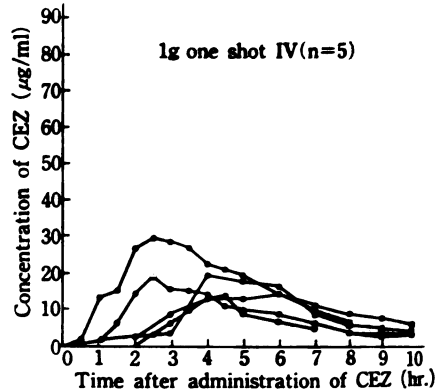


Fig. 4 Time-concentration curve of CEZ in wound exudate after radical mastectomy (1)



示した。ピーク以後の半減期は 2.39 時間であり, ピーク時間は 2.0~4.5 時間, 平均 3.6 時間であった。20 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 1.8~5.7 時間, 平均 4.1 時間, 10 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 4.9~8.9 時間, 平均 7.1 時間であった。投与後 10 時間までの回収率は 0.034~0.052%, 平均 0.042% であった (Fig. 3)。

2. CEZ 移行成績

CEZ 1g IV 群 5 例では, CEZ は投与後 30 分より浸出液中に検出され, 150~360 分でピークに達した。浸出液中ピーク濃度は 13.6~29.6 $\mu\text{g/ml}$, 平均 19.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ピーク以後の濃度低下は緩徐であり, 半減期は 2.78 時間と計算された。ピーク時間は 2.8~6.2 時間, 平均 4.0 時間であった。5 例中 1 例では 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上を 3 時間にわたり維持したが, 他は 20 $\mu\text{g/ml}$ に達し得なかった。10 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 1.3~6.0 時間, 平均 3.6 時間であった。投与後 10 時間までの回収率は 0.011~0.059%, 平均 0.023% であった (Fig. 4)。

Fig. 5 Time-concentration curve of CEZ in wound exudate after radical mastectomy(2)

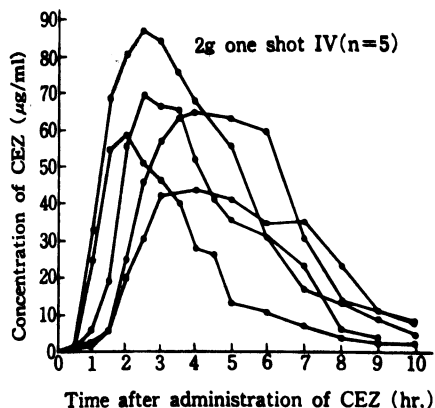
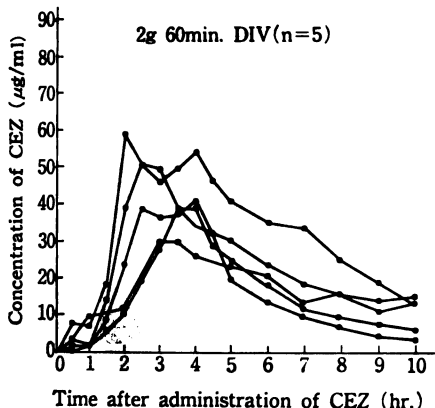


Fig. 6 Time-concentration curve of CEZ in wound exudate after radical mastectomy(3)

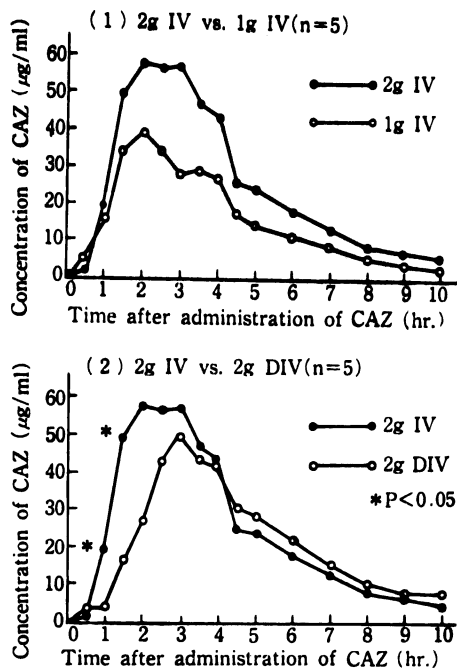


CEZ 2g IV 群 5 例では、CEZ は投与後 120~240 分でピークに達した。ピーク濃度は 43.8~86.9 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 64.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ピーク以後の半減期は 2.02 時間であり、ピーク時間は 2.9~6.1 時間、平均 4.3 時間であった。20 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 3.8~6.3 時間、平均 5.5 時間、10 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 5.6~8.1 時間、平均 7.2 時間であった。投与後 10 時間までの回収率は 0.022~0.089%、平均 0.056% であった (Fig. 5)。

CEZ 2g DIV 群 5 例では、CEZ は投与後 120~240 分でピークに達した。ピーク濃度は 29.4~59.7 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 44.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ピーク以後の半減期は 3.05 時間であり、ピーク時間は 3.0~5.8 時間、平均 4.3 時間であった。20 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 3.2~7.2 時間、平均 4.4 時間、10 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 5.7~8.9 時間、平均 7.8 時間であった。投与後 10 時間までの回収率は 0.028~0.143%、平均 0.061% であった (Fig. 6)。

3. 投与量、投与方法による成績の比較

Fig. 7 Time-concentration curve of CAZ in wound exudate after radical mastectomy (4), comparison of dose and route.

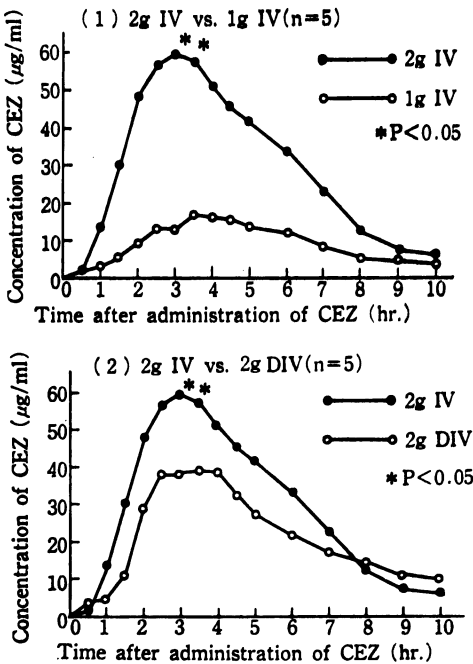


投与量および投与方法による成績を比較するため、各群における平均濃度曲線を求めた。

CAZ では 1g IV 群と 2g IV 群の濃度曲線は類似しており、ピークに達するまでの時間、ピーク時間は同様であった。各時点における濃度の比較では、1g IV 群の成績を 2 倍すると 2g IV 群より良好な印象を受けたが、有意差は認めなかった。2g DIV 群は 2g IV 群に比べ、ピークまでの時間が 1 時間おくれ、ピーク値がやや低下したが、ピーク以後の変化は両群間に差を認めなかった。結局、両群間の差は投与後 3 時間までにあり、2g IV 群が速やかに高濃度に達するのに対し、2g DIV 群では徐々に高濃度となる傾向が認められた。とくに、投与後 60 分および 90 分における両群間の浸出液中濃度には、推計学的に有意の差を認めた (Fig. 7)。

CEZ では 2g IV 群は 1g IV 群に比べ、ピーク濃度で 3.4 倍、回収率で 2.4 倍の成績を示した。各時点における濃度の比較では、投与量を考慮して 1g IV 群の成績を 2 倍しても、投与後 180 分および 210 分における両群間の浸出液中濃度には、推計学的に有意の差を認めた。2g IV 群は 2g DIV 群に比べ、投与後 1 時間より 7 時間まで高値を示し、とくにピークに相当する投与後 180 分および 210 分における両群間の浸出液中濃度には、推計学的に有意の差を認めた。一方、投与後 8~10 時間では

Fig. 8 Time-concentration curve of CEZ in wound exudate after radical mastectomy (4), comparison of dose and route.



2g DIV 群がわずかに高値を示した (Fig. 8)。

4. 手術直後移行成績

CAZ 2g IV 群の2例および CEZ 2g IV 群の1例では、手術直後にも検討を行ない、術後第1病日の成績と比較した。

手術直後の浸出液は術後第1病日に比べ、液量およびヘモグロビン含有量が多かったが¹⁾、CAZ、CEZの浸出液中ピーク濃度は同等あるいはやや高値を示すとどまった。時間-濃度曲線はほぼ同様の変動を示したが、手術直後は投与後速やかに高濃度に達し、ピーク時間が短縮する傾向を認めた (Fig. 9)。

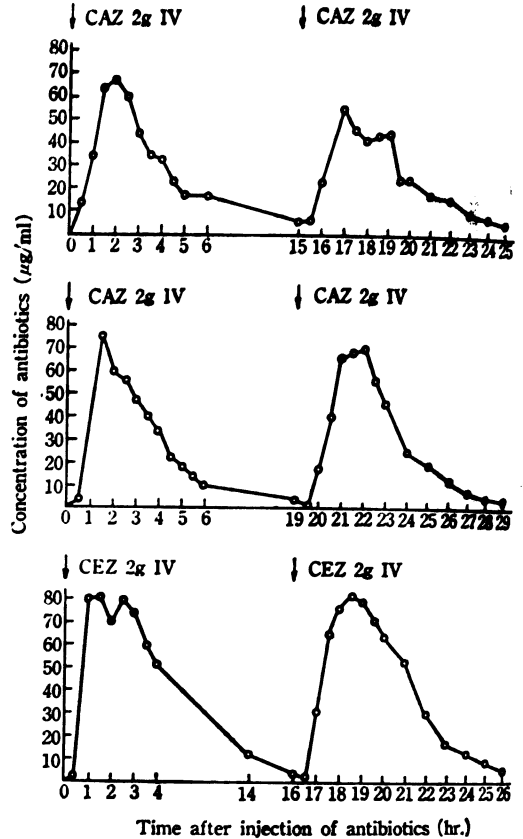
III. 考 案

乳癌術後創内に貯留する浸出液は創傷治癒に悪影響を及ぼし、また術後創感染の原因となると考えられるため、できるだけ確実に創外へ排除されるように工夫されている。したがって本研究系は創部への抗生物質移行を経時的に観察するのに有用なモデルであると思われる。

既報¹⁾のように、経日的に検討すると、CAZ、CEZともに浸出液中濃度は術後4~5日間で大きな変動を示さなかった。したがって、今回はヘモグロビン濃度が減少し、しかも浸出液量がまだ充分にある術後第1病日 (既報では術後2日目) を選び、経時的検討を行なった。

浸出液中ピーク濃度は CAZ では 1g IV 群 39.7 µg/

Fig. 9 Time-concentration curve of CAZ and CEZ in wound exudate after radical mastectomy, comparison of time of administration



ml, 2g IV 群 61.6 µg/ml, 2g DIV 群 51.8 µg/ml, CEZ では 1g IV 群 19.1 µg/ml, 2g IV 群 64.7 µg/ml, 2g DIV 群 44.0 µg/ml と良好な成績を示した。したがって、術後感染症予防の目的で CAZ、CEZ を投与する場合には、1回 1g 投与で効果を期待しようと考えられた。

時間-濃度曲線を見ると、各群ともピークに達するまでに2~3時間を要し、ピーク以後の濃度低下も顕著であり、血中における変動²⁾とは異なると思われた。このため、1g 投与群では 10 µg/ml, 2g 投与群では 20 µg/ml 以上の濃度を4~5時間におわたって維持しており、1日2回の投与で効果を期待しようと考えられた^{3,4)}。

2g IV 群と1g IV 群の比較をみると、CAZ、CEZともに投与量と浸出液中濃度との間に dose response を認められたが、CEZ では投与量による成績の差が著しかった。

2g IV 群と2g DIV 群の比較をみると、CAZ では投与後ピークに達するまでの間、CEZ ではピーク周辺において両群間に推計学的な有意差を認めた。すなわち、

点滴静注群は静注群に比べ、ピークの出現がおくれ、ピーク値が低下したといえよう。一方、ピーク以後の同群間の差は明らかでなく、点滴静注群におけるピークの延長は認められなかった。したがって、CAZ, CEZ の術後創内浸出液中移行に関しては、one shot 静注法が点滴静注法よりすぐれていると考えられた。

以上述べた投与量および投与方法による比較成績は、CAZ, CEZ の胆汁中移行を検討した際に得た成績³⁾とほぼ同様であった。

抗生物質の投与方法に関し、従来は主として血中における薬物動態の検討から、有効血中濃度を長時間にわたり維持しうる点滴静注法が推奨される傾向にあった。しかしながら、組織あるいは体液レベルにおける薬物動態が血中レベルと平行するか否かは明らかでなく、あらかじめ検討する必要がある。

30 例中 3 例では比較のため手術直後にも検討を行った。手術直後は浸出液量が多く、肉眼的に血性を呈したが、CAZ, CEZ 濃度曲線はヘモグロビン濃度の低下した術後第 1 病日とほぼ同様の変動を示した。さらに上述したように CAZ, CEZ の浸出液中濃度は血中レベルに比べ緩やかに変動し、投与後 4~5 時間以後は血中より高濃度となると思われた。以上より、CAZ, CEZ の術後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。

稿を終るにあたり、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 31 回日本化学療法学会総会（大阪）および第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会（横浜）において発表した。

文 献

- 1) 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: 952~956, 1983
- 2) 小山 優, 中川圭一, 武田憲三, 肥後喬一, 奥村和夫: Ceftasidime (SN401) の臨床第一相試験。Chemotherapy 31 (S-3): 146~155, 1983
- 3) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Bactericidal action of penicillin *in vivo*: The participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. Ann. Intern. Med. 33: 544~571, 1950
- 4) 島田 馨, 稲松孝思: 敗血症における抗生物質の投与理論とその臨床的検討—とくに Cephalosporin 系抗生物質について—。最新医学 32: 1497~1504, 1977
- 5) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31: 1042~1046, 1983

A CLINICAL STUDY ON PENETRATION OF ANTIBIOTICS INTO WOUND EXUDATE AFTER RADICAL MASTECTOMY (2)

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

Wound exudate was collected on every 30 or 60 minutes from 30 patients after radical mastectomy, to know how antibiotics penetrate into surgical wound. Ceftazidime (CAZ) and cefazolin (CEZ) were studied in this paper. The dose and route of administration were as follows; (a) bolus injection of 1 g intravenously (1 g IV), (b) bolus injection of 2 g intravenously (2 g IV), (c) drip infusion of 2 g for 60 minutes intravenously (2 g DIV).

The peak concentration of CAZ was 39.7 $\mu\text{g/ml}$ (1 g IV), 61.6 $\mu\text{g/ml}$ (2 g IV) and 51.8 $\mu\text{g/ml}$ (2 g DIV). And that of CEZ was 19.1 $\mu\text{g/ml}$ (1 g IV), 64.7 $\mu\text{g/ml}$ (2 g IV) and 44.0 $\mu\text{g/ml}$ (2 g DIV). On time-concentration curve, each group needed 2~3 hours to reach the peak, and the concentration decreased slowly after the peak. So, the concentration of CAZ and CEZ was higher than 10 $\mu\text{g/ml}$ (1 g IV) or 20 $\mu\text{g/ml}$ (2 g IV, 2 g DIV) for 4~5 hours. That is, the more the dose of administration was, the higher the concentration of CAZ and CEZ in wound exudate was. On the route of administration, the peak concentration of bolus injection group was higher than those of drip infusion group ($P < 0.05$). The concentration of drip infusion group reached the peak 30 or 60 minutes later than bolus injection group, but the decrease of concentration after the peak was similar in both group.

From above results, it was considered that CAZ and CEZ penetrated well into wound exudate enough to prevent the breakout of infections after surgical operations. And it was suggested that bolus injection might be superior to drip infusion, as to the penetration of CAZ and CEZ into wound exudate.