

子宮全摘手術後における Cefmetazole と Tobramycin の血中濃度および骨盤死腔液中濃度

—併用投与と単独投与との比較—

吉田 幸洋・久保田武美・高田 道夫
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院産婦人科

(昭和 61 年 11 月 15 日受付)

併用投与した抗生剤の血中濃度および骨盤死腔液出血液中濃度を測定し単独投与の場合の結果と比較した。併用投与した抗生剤は Cefmetazole (CMZ) と Tobramycin (TOB) である。CMZ は 2 g を 1 時間かけて点滴静注で投与し、TOB は 60 mg を CMZ 点滴開始と同時に筋注した。投与対象は子宮全摘手術患者で、子宮摘出直後より投与を開始した。濃度測定は CMZ は HPLC、TOB は SLFIA 法で行なった。併用投与群での CMZ および TOB の血中濃度のピークは両者とも投与開始後 1 時間であり CMZ と TOB はほぼ同時に血中濃度のピークに達し以後漸減した。単独投与の場合も同様の傾向であり、ピーク値ならびにその後の減衰曲線について併用投与による観測は認められなかった。併用投与群における CMZ の死腔液中濃度のピークは投与開始後 2 時間で、その値は血中濃度の約 60% であり CMZ 単独投与の場合と有意差はなかった。しかし、TOB の死腔液中濃度は単独投与の場合では投与 3 時間後にピークが認められたが、併用投与群では投与 1 時間後より 1.6~1.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が持続し明らかなピークは認められなかった。これは死腔液は循環血と異なり停滞・貯留するため、*in vitro* において CMZ と TOB を混合した状況に似た環境が形成され、TOB 濃度は CMZ 併用により影響を受けるためとも考えられ、個々の症例で体内動態を把握することが併用投与では特に必要である。

抗生剤治療の原則は原因菌に対し抗菌力が優れ、病巣部位への移行の良い抗生剤の単独使用である。しかし原因菌不明のまま治療を開始せざるを得ないような場合も多く、また、拒否個体のような compromised host では複数菌感染に遭遇する機会も多い¹⁾。そこで、実地臨床では抗生剤の併用投与が行なわれる機会が多い²⁾。このような抗生剤の併用療法のみならず、 β -lactam 系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤 (AGs) の併用は最もしばしば用いられ、その有効性に関する報告は多い^{3,4)}が、その際の体内動態に関しては、なお不明の点が多い。この原因のひとつとして、併用投与の場合には bioassay 法では、それぞれの抗生剤の血中濃度測定が困難であるため、充分な解析を行ない得ない点があげられる。近年、治療的薬物濃度モニタリング (TDM) の技術の進歩により、化学的・物理学的方法により、抗生剤をはじめとして、各種薬物の血中濃度を迅速簡単に測定する方法が開発されている。今回、 β -lactam 系抗生剤である Cefmetazole (CMZ) と AGs である Tobramycin (TOB) を併用投与し、それぞれの薬剤の血中濃度および骨盤死腔液出血液 (死腔液) 中濃度を測定し、それぞれの薬剤を

単独投与した際の結果と比較することにより、併用投与時の体内動態、特に骨盤死腔液への移行について興味ある結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

抗生剤の投与対象症例は子宮全摘手術後の感染予防投与例とした。内訳は、広範子宮全摘術 (広範全摘) 10 例と単純子宮全摘術 (単摘) 12 例の計 22 例である。単純子宮全摘術は子宮頸部筋腫手術のごとく術後大きな死腔が生じたものとした。子宮全摘後、骨盤腹膜の縫合直前に、腹膜外のいわゆる骨盤死腔にドレーンを設置した。ドレーンはシリコンゴム製 T 字型ドレーンで、経腔的に誘導し、ポータナー持続吸引装置 (テルモ製) に接続し死腔液を持続的に吸引した (Fig. 1)。

抗生剤は、子宮摘出直後より投与を開始した。CMZ は 2 g を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し、正確に 1 時間かけて点滴静注した。TOB は 60 mg を CMZ 投与開始と同時に筋注した。CMZ+TOB 併用投与は 12 例 (広範全摘 7、単摘 5 例) に対して行ない、CMZ 単独投与 6 例 (広範全摘 2、単摘 4 例) と、TOB 単独投与 4 例 (広範全摘 1、単摘 3 例) の結果と比較検討した。採血は

Fig. 1 Drainage of retroperitoneal space exudate

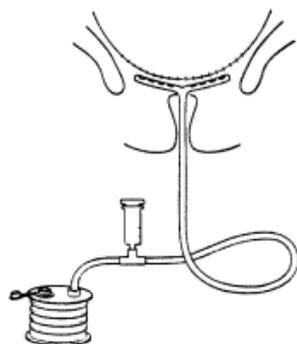
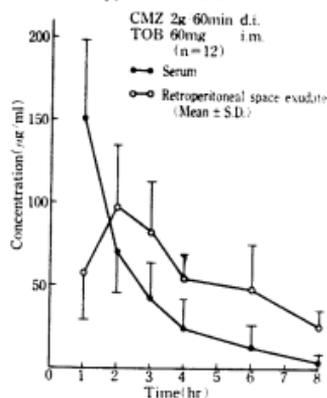


Fig. 2 Concentrations in serum and retroperitoneal space exudate of CMZ in combination therapy with TOB



投与開始前(手術入室時), 投与開始後1時間(点滴終了時)2時間, 3時間, 4時間, 6時間, 8時間後に行なった。また, 同時に死腔液も採取した。死腔液はその時刻までにドレーン内に貯留したものをすべて採取し, 必要に応じて三方活栓に接続した注射器を用いて追加吸引した。血液および死腔液は採取後直ちに遠沈, 血清分離し, 濃度測定まで -90°C で凍結保存した。抗生剤の濃度測定はCMZは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により, またTOBはSLFIA法によった。

II. 結 果

1. CMZの血中濃度

CMZ+TOB 併用投与群でのCMZの血中濃度のピークは点滴終了時すなわち投与開始後1時間であり, 以後漸減した。CMZ 単独投与の場合も同様の傾向でありピーク値(併用 151.0 ± 47.8 , 単独 $130.2 \pm 33.2 \mu\text{g/ml}$)に

Fig. 3 Concentrations in serum and retroperitoneal space exudate of CMZ

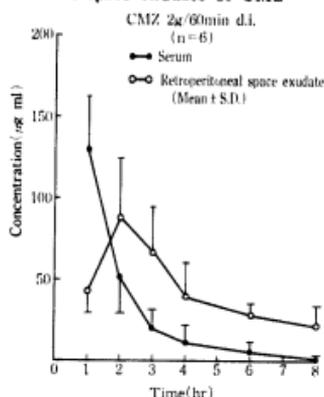
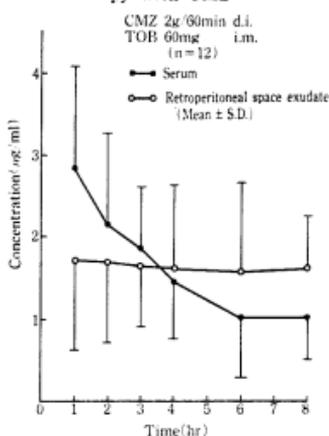


Fig. 4 Concentrations in serum and retroperitoneal space exudate of TOB in combination therapy with CMZ



有意差は無かった(Fig. 2, 3)。

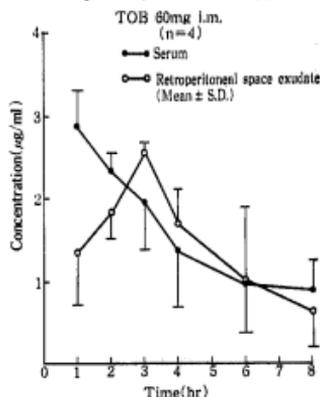
2. CMZの死腔液中濃度

CMZ+TOB 併用投与群におけるCMZの死腔液中濃度のピークは, 投与開始後2時間であり, 血中濃度のピークから1時間遅れた。ピーク値は $97.0 \pm 37.4 \mu\text{g/ml}$ であり, 血中濃度のピーク値の64%であった。CMZ 単独投与の場合もピーク値は2時間後, $88.0 \pm 37.5 \mu\text{g/ml}$ で血中濃度のピーク値の67%であり, 併用投与と単独投与との間に有意差は認められなかった(Fig. 2, 3)。

3. TOBの血中濃度

CMZ+TOB 併用投与群におけるTOBの血中濃度のピークは筋注後1時間であり, $2.87 \pm 1.24 \mu\text{g/ml}$ であった。TOB 単独投与の場合も血中濃度の推移は同様であ

Fig. 5 Concentrations in serum and retroperitoneal space exudate of TOB



った(ピーク値1時間, $2.87 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$) (Fig. 4, 5)。

4. TOBの死腔液中濃度

CMZ+TOB併用投与群におけるTOBの死腔液中濃度は投与後1時間目より $1.6 \sim 1.7 \mu\text{g/ml}$ で一定しており明らかなピークは認められなかった。TOB単独投与の場合では投与後3時間、すなわち血中濃度のピーク後2時間目にピーク($2.57 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$)が認められた(Fig. 4, 5)。

III. 考 察

抗生剤の併用療法は重症な難治性感染症に対し、日常臨床でしばしば行なわれている。その目的とするところは、抗菌スペクトルの拡大と相乗効果の発現であり、複数菌感染への対応である¹⁾。

子宮頸癌に対する広範子宮全摘術や単純子宮全摘術でも頸部筋腫、重症骨盤子宮内膿症では尿管の損傷をさけるべく骨盤腔が広く開放されることが多く、術後の骨盤腹膜外に広い死腔が生じる。その骨盤死腔には、血液、浸出液、リンパ液などが貯留する。近年の術後感染症では、腔内細菌を感染源とする内性感染の形式をとることが多く、上述した術後死腔における局所環境は術後骨盤死腔炎、腔断端炎の発症を助長する大きな要因である。したがって、これら術後感染の発症を予防しあるいは一旦発症した場合の重症化を防ぐためには、投与された抗生剤が骨盤死腔への移行するかどうか、そのpharmacokineticsはどうかを迅速に把握して臨床上の要求に対応することは重要な意味をもつ。

骨盤死腔への抗生剤の移行については、久保田⁹⁾、春田ら⁸⁾の報告があるが、CMZ単剤投与の場合か、CETとTOBの併用投与であってもTOBのみについての検

討成績であり、併用投与時のそれぞれの薬剤の血中濃度と骨盤死腔への移行を同時に検索した報告はない。

抗生剤の併用投与時には、それぞれの薬剤の相互作用が問題となる。すなわち β -lactam系抗生剤とAGsを*in vitro*で混合した場合、AGsが失活するという報告がある⁷⁾。特にCBPCやTIPCと混合あるいは併用投与した場合にその影響が大きいことが*in vivo*で証明されている⁸⁾。一方、セフェム系抗生剤(CEPs)ではAGsの失活は*in vitro*ではほとんどみられないとする報告¹⁰⁾や、失活はCEPsとAGsの組み合わせ、それぞれの濃度、pH、時間経過などにより影響を受けるとする報告もある¹¹⁾。いずれにせよ併用投与の場合には、それぞれの薬剤の投与ルートを変えること、つまり点滴静注と筋注とするか、両者ともに点滴静注で投与する場合には時間をずらして投与するという配慮が必要である。

今回の併用投与に関する検索では、CMZは点滴静注(1時間)、TOBは筋注で同時に投与した。その結果両薬剤の血中濃度のピークはほぼ同時であり、それぞれの薬剤のピーク値は単独投与の場合と有意差がなく、併用投与による血中濃度での相互抑制作用はないか、あってもほとんど無視しうることが明らかにされた。一方、骨盤死腔液中のCMZ濃度は、久保田⁹⁾の結果とはほぼ同様に血中濃度のピークから1時間遅れてピークがあり、またピーク値は最高血中濃度の $1/3 \sim 2/3$ であり単独投与の場合と有意差がなかった。しかしTOBの死腔液中濃度は、明らかなピークが形成されずに持続的に $1 \mu\text{g/ml}$ 以上を示したが低値であった。その原因としては、死腔液の貯留停滞、さらにリンパ液・血液の混入などが考えられるが、併用投与の場合には排泄過程における競合により血中濃度が高くなったり、血中濃度の減少速度が低下する場合があるという報告¹²⁾があり、死腔液の成分が手術直後はほとんどが血液であることを考えれば、今回の成績では死腔内での競合により死腔液中濃度が持続的に $1 \mu\text{g/ml}$ 以上となったとも考えられる。他方、死腔液はドレーンが挿入されている死腔内の流れはきわめて緩徐であり、プールされているに等しいとみなされるから*in vitro*に似た環境下ともいえるのでTOBの失活が起りうる可能性も否定できないであろう。

術後感染症の起因菌となる代表的な菌種である*E. coli*に対するCMZ、TOBのMICは、いずれも $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、両剤ともに併用投与の場合でも死腔液中においては、投与後8時間以上にわたって平均値でMICを上回る値が維持されることが判明した。また併用投与の場合の相乗効果を考えれば、それぞれのMICを上回る効果も期待できると考える。しかし、併用投与を必要

とする機会が多い compromised host では、しばしば腎機能低下例があり、その結果として併用薬剤の体内動態、特に死腔内濃度の変動することが考えられるので、それぞれの症例ごとに血中濃度のモニタリングを投与期間中に迅速に行なう必要がある。

文 献

- 久保田武美, 高田道夫: 産婦人科領域における複数菌検出例の臨床的考察。感染症学雑誌 56: 476~485, 1982
- 国井乙彦, 熊田徹平, 清水喜八郎: 抗菌薬相互の併用, 現状と2,3の考察。臨床医 12: 190~199, 1986
- 田中真由美, 河端繁勝, 西野武志, 谷野輝雄: セファマイシン系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の併用に関する研究。Jap. J. Antibiot. 36: 2869~2880, 1983
- LAETHEM, Y. V.; H. LAGAST & J. KLASTERSKY: Serum bactericidal activity of ceftazidime and cefoperazone alone or in combination with amikacin against *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 23: 435~439, 1983
- 久保田武美: 子宮全摘術後組織への抗生剤の移行に関する研究, 特に Cefmetazole の骨盤死腔浸出液中濃度。Jap. J. Antibiot. 36: 2058~2064, 1983
- 春田道夫, 船渡孝郎, 新海敏雄: 子宮頸癌術後の抗生物質投与, 特に骨盤死腔排液中の Tobramycin 濃度について。産と婦 49: 1249~1254, 1982
- SPRUILL, W. J.; C. Y. MCCALL & G. E. FRANCISCO: *In vitro* inactivation of tobramycin by cephalosporins. Am. J. Hosp. Pharm. 42: 2506~2509, 1985
- ERVIN, F. R.; W. E. BULLOCK & C. E. NUTTALL: Inactivation of gentamicin by penicillins in patients with renal failure. Antimicrob. Agents Chemother. 9: 1004~1011, 1976
- MURILLO, J.; H. C. STANDIFORD, S. C. SCHIMPF & B. A. TATEM: Gentamicin and ticarcillin serum levels. JAMA 241: 2401~2403, 1979
- EARP, C. M. & S. L. BARRIERE: The lack of inactivation of tobramycin by cefazolin, cefamandole and moxalactam *in vitro*. Drug Intell. Clin. Pharm. 19: 677~679, 1985
- GIAMARELLOU, H.; K. MAVROUDIS, G. PETRIKKOS & N. ZISSIS: *In vitro* and *in vivo* interactions of recent cephalosporins with gentamicin and amikacin. Chemotherapia. 3: 183~187, 1984
- 戸塚恭一, 大井聖至, 熊田徹平, 清水喜八郎, 渡辺泰雄, 林 敏雄: 抗菌薬の併用に関する研究(第1報)。Chemotherapy 34: 286~293, 1986

CONCENTRATION IN SERUM AND RETROPERITONEAL SPACE EXUDATE OF CMZ AND TOB IN PATIENTS UNDERGOING ABDOMINAL HYSTERECTOMY

—COMPARISON BETWEEN COMBINATION THERAPY AND SINGLE THERAPIES—

KOUYOU YOSHIDA, TAKEYOSHI KUBOTA and MICHIO TAKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo Urayasu
Hospital, Juntendo University School of Medicine

CMZ as a β -lactam agent and TOB as an aminoglycoside agent were administered in combination for the prophylactic use after abdominal hysterectomy and the serum levels and retroperitoneal space exudate levels of each antibiotic were determined. The serum and exudate levels were compared to those in single therapies.

2 g of CMZ was given via drip infusion for one hour immediately after hysterectomy. 60 mg of TOB was given intramuscularly at the start of CMZ infusion.

The CMZ and TOB levels were determined through HPLC and SLFIA respectively.

The results are as follows:

1. In combination therapy both CMZ and TOB reached their peak serum levels one hour after the start of administration. Regarding both peak levels and in the time intervals necessary to reach the peaks, no significant differences were noted between the combination therapy and the single therapies.

2. The peak exudate CMZ level in the combination therapy occurred one hour after its peak serum level (60% of the serum level) with no significant difference from that in the single CMZ therapy.

3. In the TOB single therapy, the peak retroperitoneal space exudate level was reached two hours after the peak serum level was reached. On the other hand, the TOB exudate level in the combination therapy remained 1.6~1.7 $\mu\text{g/ml}$ from one hour to 8 hours after the initiation of the therapy.