

## Cefmetazole (CMZ) の乳癌術後創内滲出液中移行に関する臨床的検討

花谷 勇治・浅越 辰男・高見 博・四方 淳一

帝京大学医学部第1外科\*

横 山 勲・中 津 喬 義

川崎市立川崎病院外科

山 田 良 成・斎 藤 敏 明

川崎市立井田病院外科

(平成元年3月18日受付)

乳癌術後の22例を対象とし、cefmetazole (CMZ) の術後創内滲出液中への移行を経時的ならびに経時的に検討した。

術後創内滲出液量および滲出液中ヘモグロビン濃度は、術後1日目より急激に減少したが、アルブミン濃度およびCMZ濃度は術当日を含む術後5日間で大きな変動を認めなかった。

術後創内滲出液量と滲出液中CMZ濃度との間に、推計学的に有意の正の相関関係を認めた。滲出液中ヘモグロビン濃度とCMZ濃度との間には相関を認めなかった。

24時間貯留滲出液中CMZ濃度は、2g静注群13.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1g静注群7.11 $\mu\text{g/ml}$ 、2g点滴静注群14.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。経時的検討では、CMZの滲出液中ピーク濃度および濃度曲線下面積は、2g静注群33.5 $\mu\text{g/ml}$ 、130 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、1g静注群17.7 $\mu\text{g/ml}$ 、76.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、2g点滴静注群32.8 $\mu\text{g/ml}$ 、143 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

すなわち、CMZ投与量と滲出液中CMZ濃度との間にはdose responseの関係を認めた。また、静注と点滴静注の成績はほぼ同等であった。

時間-濃度曲線の検討では、CMZはピークに達するまでに3時間前後を要し、ピーク以後の濃度低下も緩徐であった。ピーク時間は2g静注群3.26時間、1g静注群4.18時間、2g点滴静注群4.29時間であった。2g投与群では12.5 $\mu\text{g/ml}$ を、1g静注群では6.25 $\mu\text{g/ml}$ を5時間前後にわたって維持していた。

**Key words** : セフェム系抗生物質, 組織移行, 術後創内滲出液, Cefmetazole

全身投与した抗生物質の術後創部への移行特性を知ることは、術後予防的化学療法における薬剤投与量および投与間隔の設定にとって有用であると思われる。

抗生物質の組織移行は蛋白結合率が低く、脂溶性が高く、分子量が小さいほど良好であるとされている<sup>1-3)</sup>。しかし、病態組織への移行がこれと平行するか否かは、改めて検討する必要があると考えられる。

我々はこれまでに、ceftazidime (CAZ), cefazolin (CEZ), および cefuzonam (CZON) の乳癌術後創内滲出液中への移行を検討し報告してきた<sup>4-6)</sup>。今回は cefmetazole (CMZ) について同様の測定を行ない、これまでの成績と比較するとともに、投与量および投与方法による成績についても検討したので報告する。

## I. 対象と方法

乳癌のため、根治的乳房切断術を行なった22例を対象とした。対象は全例女性で、年齢は25~71歳、平均48.2歳、体重は37.0~70.0kg、平均52.5kgであった。術後早期のため、22例中11例に貧血を、17例に低アルブミン血症を認めた。また、3例に軽度の肝機能検査値異常を認めた。腎機能検査値異常を示した症例はなかった (Table 1)。

CMZは1日2回、2g静注 (2g i.v., n=8), 1g静注 (1g i.v., n=7) および2g 60分間点滴静注 (2g d.i., n=7) で投与した。静注は生理食塩水[20ml]に、点滴静注はソリタ T<sub>3</sub><sup>®</sup> 200ml に溶解して投与した。

手術終了時、腋窩および傍正中に留置したドレーンをポーティナー<sup>®</sup>により持続吸引した。リザーバー内に貯

\* 東京都板橋区加賀 2-11-1

Table 1. Age, body weight and laboratory data of 22 patients in the study

| Case<br>Age<br>(y) | Body<br>weight<br>(kg) | Hb<br>(g/dl) | Alb<br>(g/dl) | GOT<br>(IU) | GPT<br>(IU) | LDH<br>(IU) | Cr<br>(mg/dl) | BUN<br>(mg/dl) |
|--------------------|------------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------|----------------|
| 1. 38              | 54.5                   | 10.2*        | 4.3*          | 13          | 10          | 239         | 0.6           | 8.9            |
| 2. 37              | 41.0                   | 11.5         | 4.1*          | 19          | 6           | 241         | 0.9           | 8.4            |
| 3. 35              | 41.5                   | 10.7*        | 3.9*          | 14          | 8           | 212         | 0.8           | 14.9           |
| 4. 49              | 57.0                   | 10.5*        | 3.7*          | 17          | 14          | 211         | 0.8           | 8.9            |
| 5. 52              | 69.0                   | 11.1*        | 4.4           | 15          | 23          | 236         | 1.1           | 11.1           |
| 6. 33              | 64.0                   | 10.7*        | 4.4           | 12          | 4           | 231         | 0.8           | 10.8           |
| 7. 64              | 55.0                   | 10.9*        | 3.5*          | 13          | 9           | 268         | 0.7           | 11.7           |
| 8. 27              | 49.5                   | 10.0*        | 4.1*          | 17          | 10          | 286         | 0.8           | 10.9           |
| 9. 50              | 55.5                   | 10.2*        | 3.9*          | 34*         | 21          | 269         | 0.8           | 12.7           |
| 10. 67             | 52.5                   | 11.7         | 4.1*          | 16          | 10          | 249         | 0.8           | 21.4           |
| 11. 32             | 49.0                   | 11.7         | 3.9*          | 17          | 7           | 207         | 0.6           | 9.8            |
| 12. 62             | 55.0                   | 12.4         | 3.5*          | 23          | 13          | 277         | 1.0           | 16.0           |
| 13. 43             | 48.5                   | 10.3*        | 4.5           | 16          | 7           | 304         | 0.8           | 15.4           |
| 14. 57             | 55.0                   | 11.5         | 4.1*          | 16          | 13          | 293         | 0.8           | 13.4           |
| 15. 25             | 46.0                   | 11.3         | 4.4           | 9           | 6           | 197         | 0.9           | 14.2           |
| 16. 55             | 56.0                   | 12.8         | 3.6*          | 14          | 9           | 261         | 0.7           | 12.3           |
| 17. 61             | 49.0                   | 12.2         | 4.0*          | 18          | 13          | 274         | 0.7           | 12.6           |
| 18. 42             | 55.0                   | 11.6         | 3.8*          | 5           | 7           | 223         | 1.1           | 6.3            |
| 19. 71             | 49.0                   | 10.8*        | 3.3*          | 17          | 3           | 334         | 0.8           | 7.9            |
| 20. 55             | 37.0                   | 13.1         | 4.4           | 24          | 11          | 424*        | 0.8           | 7.5            |
| 21. 51             | 70.0                   | 12.9         | 3.7*          | 39*         | 56*         | 284         | 0.9           | 9.5            |
| 22. 54             | 46.5                   | 9.8*         | 3.6*          | 16          | 5           | 256         | 0.8           | 9.9            |

\* abnormal value

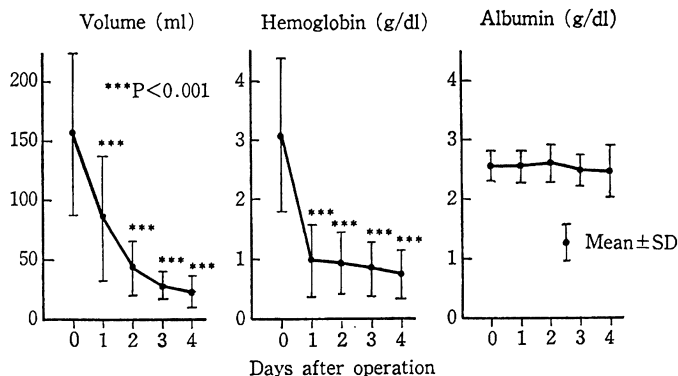


Fig. 1. Quantity and quality of wound exudate after radical mastectomy

留する滲出液を24時間毎に分別採取し、ヘモグロビン(Hb)、アルブミン(Alb)およびCMZ濃度を測定した。22例中14例(2g i.v. 5例, 1g i.v. 5例, 2g d.i. 4例)では、術後1日目に、CMZ投与後10時間まで、0.5時間ないし1時間毎に滲出液を分別採取

し、CMZの滲出液中への経時的移行を検討した。なお、このうち1例では、術直後にも経時的検討を行なった。

CMZ濃度は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とする薄層カップ法により測定した。標準曲線の作成にはM/10リン酸緩衝液(pH 6.0)を用いた。

Table 2. Concentration of cefmetazole in wound exudate after radical mastectomy

| Group   | 0 POD         | 1 POD         | 2 POD         | 3 POD         | 4 POD         |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 2g i.v. | 13.7<br>±7.12 | 14.6<br>±5.09 | 12.4<br>±3.86 | 12.3<br>±3.07 | 12.0<br>±1.68 |
| 1g i.v. | 8.37<br>±3.66 | 6.05<br>±1.60 | 7.16<br>±2.53 | 6.28<br>±1.91 | 8.43<br>±3.95 |
| 2g d.i. | 15.9<br>±4.87 | 14.8<br>±2.95 | 16.9<br>±3.94 | 13.5<br>±3.07 | 11.9<br>±2.61 |

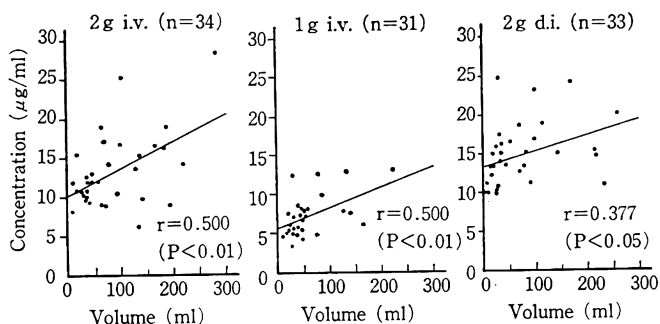
(Mean±SD,  $\mu\text{g/ml}$ )

Fig. 2. Correlation between volume of exudate and concentration of cefmetazole in exudate

## II. 成 績

### 1. 滲出液の量および性状 (Fig. 1)

術後創内滲出液量は、術当日  $156 \pm 68.1 \text{ ml}$  ( $n=22$ )、術後1日目  $84.7 \pm 52.1 \text{ ml}$  ( $n=22$ )、2日目  $42.8 \pm 22.3 \text{ ml}$  ( $n=22$ )、3日目  $27.9 \pm 10.9 \text{ ml}$  ( $n=18$ )、4日目  $22.7 \pm 13.2 \text{ ml}$  ( $n=12$ )であった。術当日と術後1日目以後 ( $P<0.001$ )、術後1日目と2日目以後 ( $P<0.01$ )および術後2日目と3日目以後 ( $P<0.05$ )の滲出液量には、推計学的に有意の差を認めしたが、3日目と4日目の差は明らかでなかった。

滲出液中 Hb 濃度は、術当日  $3.08 \pm 1.29 \text{ g/dl}$  ( $n=21$ )、術後1日目  $0.97 \pm 0.59 \text{ g/dl}$  ( $n=18$ )、2日目  $0.93 \pm 0.51 \text{ g/dl}$  ( $n=18$ )、3日目  $0.84 \pm 0.44 \text{ g/dl}$  ( $n=16$ )、4日目  $0.74 \pm 0.41 \text{ g/dl}$  ( $n=9$ )であった。術当日と術後1日目の Hb 濃度には、推計学的に有意の差を認めしたが ( $P<0.001$ )、術後1日目以後は差を認めなかった。

血中 Hb 濃度 ( $11.3 \text{ g/dl}$ ,  $n=22$ ) に対する滲出液中 Hb 濃度の比率は、術当日 27.3%、術後1日目 8.6%、2日目 8.3%、3日目 7.5%、4日目 6.6%であった。

滲出液中 Alb 濃度は、術当日  $2.55 \pm 0.25 \text{ g/dl}$  ( $n=$

20)、術後1日目  $2.54 \pm 0.26 \text{ g/dl}$  ( $n=19$ )、2日目  $2.59 \pm 0.31 \text{ g/dl}$  ( $n=19$ )、3日目  $2.48 \pm 0.26 \text{ g/dl}$  ( $n=16$ )、4日目  $2.46 \pm 0.45 \text{ g/dl}$  ( $n=9$ )であり、術当日を含む術後5日間で大きな変動を認めなかった。なお、これらの平均値  $2.53 \text{ g/dl}$ は、血中 Alb 濃度 ( $3.76 \text{ g/dl}$ ,  $n=22$ )の 63.9%に相当していた。

### 2. 滲出液中 CMZ 濃度、経日的検討 (Table 2)

術後創内滲出液中 CMZ 濃度は、術当日を含めた術後5日間で大きな変動を認めず、2g i.v. 群では  $12.0 \sim 14.6 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $13.1 \mu\text{g/ml}$ 、1g i.v. 群では  $6.05 \sim 8.43 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $7.11 \mu\text{g/ml}$ 、2g d.i. 群では  $11.9 \sim 16.9 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $14.8 \mu\text{g/ml}$ を示した。

1g i.v. 群の成績を2倍して、2g i.v. 群の成績と比較すると、術後1日目を除き、2g i.v. 群の方がやや低値であったが、両群間に有意差は認めなかった。

また、2g i.v. 群と2g d.i. 群の成績はほぼ同等であった。

### 3. 滲出液の量および性状と滲出液中 CMZ 濃度との関係

術後創内滲出液量を横軸に、滲出液中 CMZ 濃度を縦軸にとり、両者の関係を検討した (Fig. 2)。いずれの投

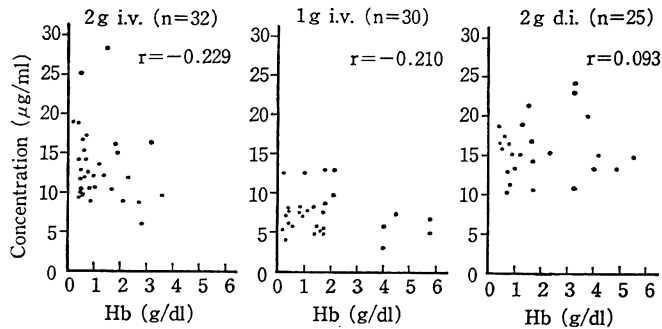


Fig. 3. Correlation between concentration of hemoglobin and cefmetazole in wound exudate

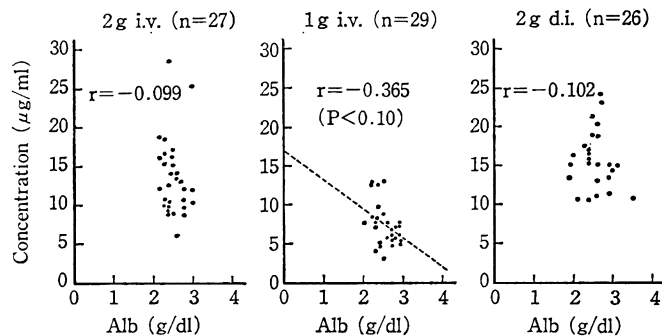


Fig. 4. Correlation between concentration of albumin and cefmetazole in wound exudate

与方法でも、滲出液量と滲出液中 CMZ 濃度との間には、推計学的に有意の正の相関関係を認めた。

同様に、滲出液中 Hb 濃度と滲出液中 CMZ 濃度との関係を検討したが、有意の相関は得られなかった (Fig. 3)。

滲出液中 Alb 濃度と滲出液中 CMZ 濃度との間には、1g i.v. 群において、推計学的に有意ではないが、負の相関関係を認めた (Fig. 4)。

#### 4. 滲出液中 CMZ 濃度、経時的検討

術後創内滲出液中における CMZ の時間-濃度曲線を Fig. 5 に、これより求めた滲出液中における CMZ の薬動学的パラメーターを Table 3 に示した。

滲出液中における CMZ の時間-濃度曲線は緩やかな変動を示し、ピークに達するまでに各群とも 3 時間前後を要した。ピーク以後の濃度低下も緩徐で、ピーク時間 (ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した時間) は、2g i.v. 群 3.26 時間、1g i.v. 群 4.18 時間、2g d.i. 群 4.29 時間であった。

滲出液中における CMZ のピーク濃度および投与後 10 時間までの濃度曲線下面積は、2g i.v. 群 33.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、130  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、1g i.v. 群 17.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、76.6  $\mu\text{g} \cdot$

h/ml、2g d.i. 群 32.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、143  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$  であった。

時間-濃度曲線から 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  および 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度を維持した時間を求めた (Table 4)。

2g i.v. 群および 2g d.i. 群では、25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を 1.24 時間および 1.84 時間、12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を 4.47 時間および 5.09 時間、6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を 7.40 時間および 7.50 時間、3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を 9.09 時間および 8.99 時間にわたって維持していた。1g i.v. 群では 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  には達し得なかったが、12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を 2.67 時間、6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を 4.93 時間、3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を 7.01 時間にわたって維持していた。

#### 5. 手術直後の滲出液中への移行成績

1 例のみであるが、手術直後にも経時的検討を行ない、術後 1 日目の移行成績と比較した (Fig. 6)。

術直後の滲出液中にピーク濃度は 26.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、濃度曲線下面積は 104  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$  で、術後 1 日目 (23.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、118  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) とほぼ同等の成績を示した。

時間-濃度曲線の比較では、術直後は術後 1 日目に比べ、速やかに高濃度に達し、ピーク以後の濃度低下もや

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefmetazole in wound exudate after radical mastectomy

## 1. 2 g i.v.

| Case             | $T_{max}$<br>(h)   | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) | Peak time<br>(h)   |
|------------------|--------------------|-----------------------------------|--|--------------------|
| 1                | 2.5                | 27.3                              | 108                                      | 3.1                |
| 2                | 3.5                | 41.4                              | 131                                      | 2.6                |
| 3                | 3.0                | 25.3                              | 109                                      | 3.8                |
| 4                | 3.0                | 30.8                              | 127                                      | 3.7                |
| 5                | 1.5                | 42.8                              | 173                                      | 3.2                |
| Mean<br>$\pm$ SD | 2.70<br>$\pm$ 0.76 | 33.5<br>$\pm$ 8.09                | 130<br>$\pm$ 26.6                        | 3.26<br>$\pm$ 0.48 |

## 2. 1 g i.v.

| Case             | $T_{max}$<br>(h)   | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) | Peak time<br>(h)   |
|------------------|--------------------|-----------------------------------|--|--------------------|
| 9                | 2.5                | 23.3                              | 118                                      | 5.4                |
| 10               | 3.5                | 17.9                              | 72.9                                     | 3.7                |
| 11               | 4.5                | 14.0                              | 52.6                                     | 3.4                |
| 12               | 2.0                | 13.8                              | 60.2                                     | 4.5                |
| 13               | 4.0                | 19.7                              | 79.3                                     | 3.9                |
| Mean<br>$\pm$ SD | 3.30<br>$\pm$ 1.04 | 17.7<br>$\pm$ 4.01                | 76.6<br>$\pm$ 25.4                       | 4.18<br>$\pm$ 0.79 |

## 3. 2 g d.i.

| Case             | $T_{max}$<br>(h)   | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) | Peak time<br>(h)   |
|------------------|--------------------|-----------------------------------|--|--------------------|
| 16               | 2.0                | 42.6                              | 201                                      | 5.1                |
| 17               | 3.0                | 37.3                              | 135                                      | 2.7                |
| 18               | 3.0                | 28.6                              | 110                                      | 3.5                |
| 19               | 4.5                | 22.7                              | 128                                      | 5.9                |
| Mean<br>$\pm$ SD | 3.13<br>$\pm$ 1.03 | 32.8<br>$\pm$ 8.87                | 143<br>$\pm$ 39.8                        | 4.29<br>$\pm$ 1.45 |

や急峻であった。ピーク時間は術直後 3.55 時間、術後 1 日目 5.40 時間であった。

## III. 考 案

## 1. 経日的検討

これまでの報告<sup>4,6)</sup>と同様に、術後創内滲出液量および Hb 濃度は術後 1 日目より急激に減少したが ( $P < 0.01$ )、滲出液中 Alb 濃度および CMZ 濃度は術当日を含めた術後 5 日間で大きな変動を認めなかった。

滲出液の量が多いと、希釈の結果、滲出液中の薬剤濃度は低下すると考えられがちである。今回の検討では、滲出液量と滲出液中 CMZ 濃度との間には、推計学的に有意の正の相関関係を認め ( $P < 0.05$ )、滲出液量が多いほど滲出液中 CMZ 濃度は高値を示すと考えられた。

術後創内に貯留する滲出液の量は、手術による損傷程度のほかに、創部における炎症の程度を反映すると思われる。術後創部の炎症が強いと、毛細血管壁の透過性が

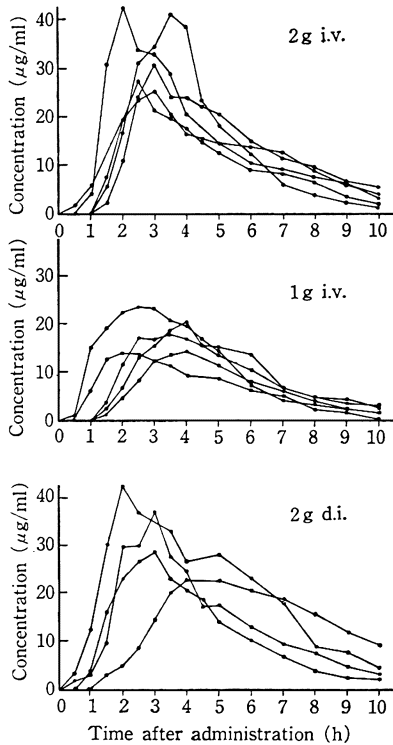


Fig. 5. Time-concentration curve of cefmetazole in wound exudate after radical mastectomy

亢進し、リンパや組織液の循環が障害されるため、滲出液量が増大するとともに、抗生物質もより多く局所に集積すると考えられた。

しかし、両者の間の直線回帰式は  $y=10.2+0.034x$  (2 g i.v.),  $y=5.68+0.026x$  (1 g i.v.),  $y=13.3+0.020x$  (2 g d.i.) であり、いずれも直線の傾きは小さく、CMZ 濃度はわずかに滲出液量に影響されると言った方が正しいかも知れない。

これまでに検討した3剤では、滲出液量と滲出液中薬剤濃度との相関は認められなかった。

滲出液中 Hb 濃度は滲出液中への血液の混入度を示

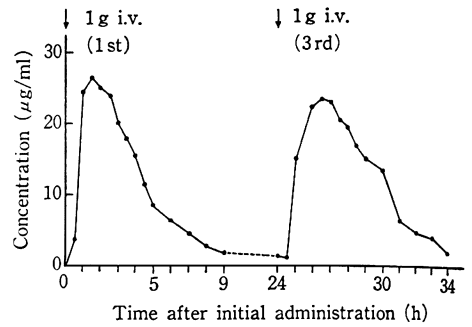


Fig. 6 Time-concentration curve of cefmetazole in wound exudate, comparison between first and third dosage

す良いパラメーターであると思われる。血中 Hb 濃度との比較から、滲出液中には、術当日は 27%、術後1日目以後は 7~9% の血液が含まれると考えられた。

この血液の混入を避けるため、術後相当期間経過してから検討を行なったり、Hb 濃度によって測定値を補正することを勧める報告もみられる<sup>7)</sup>。しかし、長期間にわたってドレーンを留置することは、逆行性感染の発生が危惧される。また、術後感染予防の目的で抗生物質が投与される術後数日間では、滲出液中に Hb が含まれるのは通常であり、補正しない測定値の方がむしろ臨床的意義を有するのではないかとと思われる。

今回の検討では、滲出液中 Hb 濃度と CMZ 濃度との間に相関はなく、血液の混入により滲出液中 CMZ 濃度は影響されないと考えられた。

これまでに検討した3剤でも、滲出液中 Hb 濃度と薬剤濃度との間に相関は認められなかった。

滲出液中 Alb 濃度と CMZ 濃度との間には、1g i.v. 群において、推計学的に有意ではないが、負の相関関係を認めた ( $P<0.10$ )。これまでに検討した3剤中、CEZ では 2g i.v. 群 ( $n=19$ ) で、また、CAZ では 2g d.i. 群 ( $n=19$ ) で、滲出液中 Alb 濃度と薬剤濃度との間に、有意の負の相関関係を認めた ( $r=-0.635$  お

Table 4. Duration of various concentrations of cefmetazole in wound exudate after radical mastectomy

| Group    | Duration of various concentration (h) |            |            |            |
|----------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
|          | 25 µg/ml                              | 12.5 µg/ml | 6.25 µg/ml | 3.13 µg/ml |
| 2 g i.v. | 1.24±1.18                             | 4.47±1.12  | 7.40±0.75  | 9.09±0.62  |
| 1 g i.v. | —                                     | 2.67±1.60  | 4.93±0.90  | 7.01±1.13  |
| 2 g d.i. | 1.84±1.79                             | 5.09±1.10  | 7.50±1.26  | 8.99±1.33  |

よび  $r = -0.616$ ,  $P < 0.01$ 。

本研究では臨的に抗菌活性を示す薬剤濃度を知ることが有用であると考え、濃度測定法として bioassay を採用し、標準曲線の作成にはリン酸緩衝液を用いた。CMZ の蛋白結合率<sup>9)</sup>は 83.6% と高く、久岡ら<sup>9)</sup>が指摘しているように、滲出液中の Alb と結合して生物学的活性を示さない部分が存在すると思われる。このため、滲出液中 Alb 濃度が高いほど CMZ 濃度が低値を示す可能性があると考えられた。しかし、滲出液中 Alb 濃度は術後 5 日間で大きな変動を示さず、症例間でも差が小さかったことから、Alb による成績への影響は大きくないと考えられた。

ただし、これまでに検討した薬剤中、蛋白結合率が 20% と最も低い CAZ が、滲出液中で最も高い濃度を示したことから、薬剤間で比較する場合には、滲出液中 Alb 濃度は意味を持つ可能性があると思われる。

滲出液中 CMZ 濃度の 5 日間の平均は、2 g i.v. 群 13.1  $\mu\text{g/ml}$ , 1 g i.v. 群 7.11  $\mu\text{g/ml}$ , 2 g d.i. 群 14.8  $\mu\text{g/ml}$  であり、CMZ 投与量と滲出液中 CMZ 濃度との間には dose response の関係を認めた。また、2 g i.v. 群と 2 g d.i. 群の成績はほぼ同等と考えられた。

経時的移行成績のうち、投与後 10 時間までの CMZ の濃度曲線下面積は 2 g i.v. 群 130  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 1 g i.v. 群 76.6  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 2 g d.i. 群 143  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  であり、経時的検討結果のほぼ 10 倍に相当していた。したがって、24 時間貯留滲出液中 CMZ 濃度は濃度曲線下面積を示すパラメーターとなりうると思われた。

## 2. 経時的検討

術後創内滲出液量は術当日 156 ml, 術後 1 日目 85 ml, 2 日目 43 ml, 3 日目 28 ml, 4 日目 23 ml であった。これを 1 時間当たり換算すると、術当日 6.5 ml, 術後 1 日目 3.5 ml, 2 日目 1.8 ml, 3 日目 1.2 ml, 4 日目 0.9 ml となる。乳癌術後創内に貯留する滲出液は、ほぼ完全に創外に排除されるように工夫されている。しかし、剝離面積が広いため(約 400  $\text{cm}^2$ )、総量として 3~4 ml の滲出液が常に創内に残存していると推測される。さらに、ドレーン自体の内腔が約 2 ml あるため、dead space は全体で 5~6 ml になると思われる。したがって、術当日では約 1 時間、術後 1 日目では約 1.5 時間、2 日目では約 3 時間、3 日目では約 4.5 時間、4 日目では約 6 時間の time lag が生ずる可能性があると思われる。そこで、経時的検討は滲出液中 Hb が減少し、しかも滲出液量がまだ充分にある術後 1 日目に行なった。

術直後の滲出液中ピーク濃度および濃度曲線下面積は、術後 1 日目とほぼ同等の成績であった。しかし、時

間一濃度曲線を比較すると、術直後では速やかに高濃度に達し、ピーク以後の濃度低下もやや急峻で、ピーク時間は術後 1 日目の約 2/3 に短縮していた。この時間一濃度曲線の違いは両者の滲出液量の差によって生ずると考えられた。また、同様の理由から、術後 2 日目以後の時間一濃度曲線は、さらに緩やかな濃度変化を示すことが予想された。

滲出液中における CMZ のピーク濃度および濃度曲線下面積は 2 g i.v. 群 33.5  $\mu\text{g/ml}$ , 130  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 1 g i.v. 群 17.7  $\mu\text{g/ml}$ , 76.6  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 2 g d.i. 群 32.8  $\mu\text{g/ml}$ , 143  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  であった。すなわち、経時的検討においても、CMZ 投与量と滲出液中 CMZ 移行成績との間に dose response の関係を認めた。また、2 g i.v. 群と 2 g d.i. 群の成績は同等であると考えられた。

これまでに検討した 3 剤中 CEZ と CZON では 2 g i.v. 群の成績は 1 g i.v. 群の成績の 2 倍より有意に高値を示していた。また、2 g i.v. 群の成績は 2 g d.i. 群に比べ、有意に高値であった。したがって、投与量および投与方法による成績の差は、薬剤によっても異なると考えられた。

滲出液中における CMZ の時間一濃度曲線は、これまでに検討した 3 剤と同様に、緩徐な濃度変化を示した。2 g 投与群では、12.5  $\mu\text{g/ml}$  を 5 時間前後、6.25  $\mu\text{g/ml}$  を 7.5 時間、3.13  $\mu\text{g/ml}$  を 9 時間にわたって維持していた。また、1 g i.v. 群では、12.5  $\mu\text{g/ml}$  を 2.7 時間、6.25  $\mu\text{g/ml}$  を 4.9 時間、3.13  $\mu\text{g/ml}$  を 7.0 時間にわたって維持していた。

$\beta$ -ラクタム系抗生物質の治療効果を左右するのは、有効濃度の維持時間であると考えられている<sup>10-13)</sup>。したがって、滲出液中における緩徐な濃度変化は、薬効上有用な特性ではないかと考えられた。

稿を終えるにあたり、CMZ 濃度測定に御協力いただいた三共株式会社に感謝します。なお、本論文の一部は第 32 回化学療法学会総会(札幌)において発表した。

## 文 献

- 1) BARZA M: Principles of tissue penetration of antibiotics. J Antimicrob Chemother. 8 (S-C): 7~28, 1981
- 2) WISE R: Protein binding of  $\beta$ -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration. II J Antimicrob Chemotherapy 12: 105~118, 1983
- 3) CRAIG W A, VOGELMAN B: Changing Concepts and new application of antibiotic pharmacokinetics. Amer J Med. 77 (1B): 24~28, 1984
- 4) 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
- 5) 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 : 331~336, 1985
- 6) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 中津喬義, 斎藤敏明 : 外科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-3) : 581~592, 1986
- 7) 上田隆美, 藤本幹夫, 酒井克治 : Cefmenoxime の乳癌術後浸出液中移行について。Chemotherapy 31 : 1139, 1983
- 8) 新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排泄。Chemotherapy 26 (S-5) : 99~114, 1978
- 9) 久岡正史, 小島敏昌 : Cefmetazole (CS-1170) のラット炎症 Pouch 内浸出液中への移行と実験的局所感染に対する効果。Chemotherapy 29 : 738~742, 1981
- 10) EAGLE H, FLEISHMAN R, MUSSELMAN A D : The bacteriocidal 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
- 11) 尾崎 守, 他 : 注射用 Cephalosporin C 系抗生物質の殺菌作用について, 第1報, *in vitro* における Cephalosporin 系抗生剤の *Escherichia coli* に対する殺菌効果。Chemotherapy 23 : 3179~3191, 1975
- 12) 平井芳美, 西野武志 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, 11. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefamandole の効果。Chemotherapy 27 (S-5) : 59~69, 1979
- 13) 戸塚恭一, 清水喜八郎 : 抗菌剤の PAE。感染症 19 : 283~288, 1989



PENETRATION OF CEFMETAZOLE (CMZ)  
INTO WOUND EXUDATE AFTER  
RADICAL MASTECTOMY

YUJI HANATANI, TATSUO ASAGOE, HIROSHI TAKAMI  
and JUN-ICHI SHIKATA

First Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University,  
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

ISAO YOKOYAMA and TAKAYOSHI NAKATSU

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital

We examined clinically the penetration of cefmetazole (CMZ) into wound exudate after radical mastectomy. CMZ was administered to 22 patients, twice a day, in three different ways: (a) bolus injection of 2 g intravenously (2 g i. v., n=8), (b) bolus injection of 1 g (1 g i. v., n=7) and (c) drip infusion of 2 g for 60 minutes (2 g d. i., n=7). Wound exudate was collected daily, and every 30 or 60 minutes on the first post-operative day. The concentration of the drug was measured by thin layer cup method.

The volume of wound exudate and the concentration of hemoglobin in wound exudate on the day of operation were 156 ml and 3.03 g/dl, and decreased significantly after the first post-operative day. On the other hand, the concentration of albumin and CMZ in wound exudate showed little change in the five days after operation.

A statistically significant correlation was observed between the volume of exudate and the concentration of CMZ in exudate, but no correlation between the concentration of hemoglobin and CMZ.

The daily concentration of CMZ in wound exudate was 13.1  $\mu\text{g/ml}$  (2 g i. v.), 7.11  $\mu\text{g/ml}$  (1 g i. v.) and 14.8  $\mu\text{g/ml}$  (2 g d. i.). The maximum concentration and the area under the curve of CMZ in wound exudate were 33.5  $\mu\text{g/ml}$ , 130  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (2 g i. v.), 17.7  $\mu\text{g/ml}$ , 76.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (1 g i. v.) and 32.8  $\mu\text{g/ml}$ , 143  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (2 g d. i.). That is, the higher the dose, the higher the concentration of the drug in wound exudate. The results of 2 g i. v. and 2 g d. i. were similar to each other.

The time-concentration curve of CMZ in wound exudate was gently-sloping. So about 3 hours was needed to reach the peak. The peak time (during which the concentration of the drug is higher than half the peak level) of CMZ in wound exudate was 3.26 h (2 g i. v.), 4.18 h (1 g i. v.) and 4.29 h (2 g d. i.). The level of CMZ in wound exudate remained higher than 12.5  $\mu\text{g/ml}$  (2 g i. v. and 2 g d. i.) or 6.25  $\mu\text{g/ml}$  (1 g i. v.) for about 5 hours.