

## 開心術中における latamoxef の血中および心筋内動態に関する検討

高本 眞一\*<sup>1</sup>・田口 泰・許 俊鋭

上田 恵介・横手 祐二・尾本 良三

埼玉医科大学第一外科\*

尾熊 隆嘉・山田 秀雄・井本 裕康

塩野義製薬株式会社研究所

\*<sup>1</sup>現：公立昭和病院心臓血管外科

(昭和 62 年 2 月 12 日受付)

開心術中、人工心肺施行時における oxacephem 系抗生剤 latamoxef 1g 静注時の血中および右心耳組織内濃度を測定し、薬動学的解析を行ない以下の結論を得た。

1. 人工心肺作動中の latamoxef の血中動態は  $C=47.67 e^{-3.66t} / +44.15 e^{-0.15t}$  で表わされ、 $t=0$  での latamoxef の血中濃度（ピーク値）は  $91.82 \mu\text{g/ml}$ 、消失相の半減期  $T_{1/2}(\beta)$  は 4.65 時間と算出された。本データを健康成人の動態と比較すると、血中ピーク値は約 1/2 に低下し、逆に消失速度は約 3 倍に延長していた。

2. 人工心肺終了後は作動中に比較し latamoxef の血中消失速度が速くなり、latamoxef の尿中排泄量も増加することが示唆された。

3. Latamoxef の右心耳組織内移行は血中動態とはほぼ平行であった。

**Key words:** 人工心肺, latamoxef, 血中動態, 心筋内動態, 薬動学的解析

開心術後早期の感染性心内膜炎等の感染症は、潜在的術中汚染がその原因と考えられている。術中の抗生剤投与は術後感染症の発症を減少せしめる役割を果たしているが、人工心肺施行時における抗生剤動態<sup>1-3)</sup>に関しては十分な検討がなされているとは言い難い。今回、我々は人工心肺施行時における oxacephem 系抗生剤 latamoxef (以下 LMOX と略記) の血中および右心耳組織内濃度を測定し、薬動学的解析を試みたので報告する。

## I. 対象および方法

## 1. 検討対象

心房中隔欠損症、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁狭窄症などの冠動脈疾患を除いた成人心疾患で開心術を施行した 57 症例を対象とした。年齢は 21~68 歳、体重は 35.5~87.0 kg、性別は男性 28 例、女性 29 例であった。なお、肝機能および腎機能は全例正常であった。

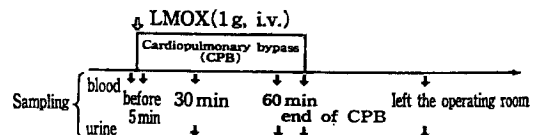
## 2. 試験方法 (Fig. 1)

開心術を施行した 57 症例に対して、人工肺 BOS-10 を使用、心肺回路の priming volume は 1.81 であった。

対象症例のうち 26 例に対しては、人工心肺開始時に LMOX 1g を静注し、原則として投与前、投与後 5 分、30 分、60 分、人工心肺終了時、手術室退室時に肘静脈から 2ml 採血した。また、尿は投与後 30 分、60 分、人工心肺終了時、手術室退室時に分けて蓄尿した (Study 1)。

他の 31 例は術前に LMOX 1g を静注し、人工心肺カニューレション時と抜去時に、タバコ縫合にてカニ

## (i) Study 1: 26 cases



## (ii) Study 2: 31 cases

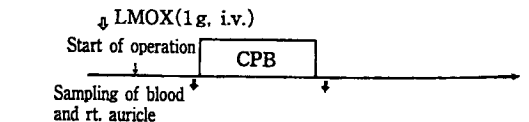


Fig. 1. Sampling protocol for blood, urine and right auricle

ーレを固定し、組織灌流が十分に保証された右心耳断端から組織片約 1g を採取すると共に肘静脈から 2 ml 採血した (Study 2)。

採取した右心耳は、生理食塩液で軽く洗滌後ガーゼで水分を十分にぬぐいおいた後、重量を測定した。採取した血液は遠心分離 (3,000 rpm, 10 分) 後血清として、また尿は尿量を測定後、それぞれ測定に供するまで、 $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

3. 濃度測定法

LMOX の濃度は、*Escherichia coli* 7437 を検定菌とする agar well 法により測定した。

(1) 試料液の調製

心耳は重量の 4 倍量の 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を加えて氷水冷却下でホモゲナイズ後、遠心分離 (4,500 rpm, 5 分) し、その上清を試料液とした。

(2) 標準液

血清の場合、原液はヒト血清を用い、10 倍希釈以上は 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

心耳の場合は、0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

(3) 希釈液

血清および心耳組織ホモジネート上清を希釈する場合は、0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

(4) 培地

Trypto soy agar (栄研) pH 7.3 を用いた。

(5) 培養条件

$37^{\circ}\text{C}$  で 18~20 時間培養を行なった。

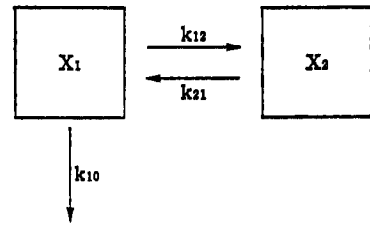
4. 薬動学的解析

Study 1 の LMOX の人工心肺作動中の血中濃度推移に関しては、Fig. 2 に示すように two-compartment open model を用いて解析を行なった。central および peripheral 各 compartment での薬物量 ( $X_1$ ,  $X_2$ ) の推移は式 (1), (2) の微分式で示される。したがって、人工心肺作動中の血中濃度は two exponential 式 (3) で表わされる。人工心肺終了後の血中濃度推移に関しては、LMOX の分布相が人工心肺作動中に終了し血中濃度推移は消失相にあるとみなせることから、one exponential 式 (4) で表わされるとした。ただし、この時の消失速度定数 ( $\gamma$ ) は、人工心肺作動中の消失速度定数 ( $\beta$ ) とは異なるものとした。

Study 2 の血中および右心耳組織内濃度推移に関しては、分布相における試料の sampling が実施不能であり、消失相のみの sampling となったことから、消失相のみの解析を行なうこととし one exponential 式で解析した。

なお、血中および心耳組織内濃度の計算には、

Central compartment      Peripheral compartment



$$\frac{dX_1}{dt} = -(k_{12} + k_{10})X_1 + k_{21}X_2 \dots\dots\dots (1)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 \dots\dots\dots (2)$$

During cardiopulmonary bypass

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \dots\dots\dots (3)$$

After cardiopulmonary bypass

$$C = C_T e^{-\gamma(t-T)} \dots\dots\dots (4)$$

T : Time up to the end of cardiopulmonary bypass

$$C_T = Ae^{-\alpha T} + Be^{-\beta T}$$

Fig. 2. Two-compartment model

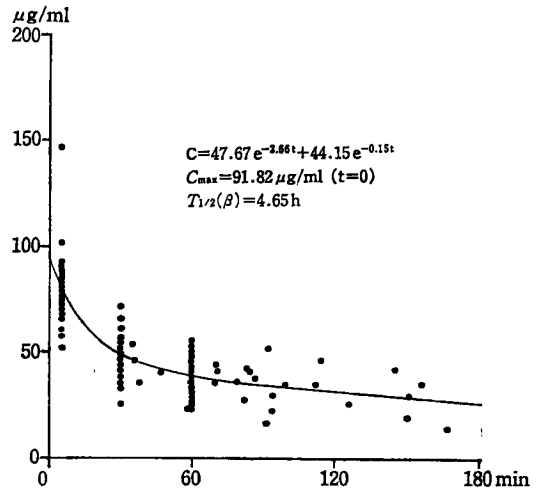


Fig. 3. Serum concentrations and fitted curve of LMOX during cardiopulmonary bypass

$$C = 47.67 e^{-3.66t} + 44.15 e^{-0.15t}$$

$$C_{max} = 91.82 \mu\text{g/ml} (t=0)$$

$$T_{1/2}(\beta) = 4.65 \text{ h}$$

NONLIN<sup>4)</sup> プログラムを用いた。

II. 結 果

1. Study 1 について

人工心肺作動中の LMOX の血中動態について、測定した全データを用いて解析した結果と得られたパラメータを Fig. 3 および Table 1 の All の欄に示した。LMOX の血中動態は  $C = 47.67 e^{-3.66t} + 44.15 e^{-0.15t}$

Table 1. Pharmacokinetic parameters of LMOX in patients during and after cardiopulmonary bypass following i.v. administration of 1g

Case no.	$k_{12}$ h <sup>-1</sup>	$k_{21}$ h <sup>-1</sup>	$k_{10}$ h <sup>-1</sup>	$\alpha$ h <sup>-1</sup>	$\beta$ h <sup>-1</sup>	$\gamma$ h <sup>-1</sup>	$V_1$ l
1	7.230	2.508	0.474	10.092	0.118	0.295	3.84
2	1.032	0.552	0.001	1.586	0.0003	0.134	10.70
3	1.458	1.470	0.168	3.013	0.081	0.409	8.71
4	1.812	3.972	0.360	5.898	0.242	0.193	11.53
5	0.780	0.648	0.228	1.563	0.094	0.227	11.72
6	1.494	0.504	0.036	2.023	0.009	0.258	10.92
7	0.564	2.466	0.318	3.095	0.254	0.314	13.41
8	0.828	0.936	0.240	1.885	0.119	0.543	15.46
9	1.686	1.230	0.090	2.969	0.038	0.314	10.17
10	3.512	2.256	0.288	5.943	0.109	0.421	8.24
11	1.356	1.248	0.048	2.631	0.022	0.163	10.49
12	0.294	4.782	0.906	5.140	0.842	0.189	13.12
13	0.204	0.570	0.726	1.133	0.365	1.042	14.50
14	1.638	1.410	0.030	3.063	0.013	0.246	10.56
15	2.148	1.050	0.198	3.334	0.062	0.314	9.94
16	5.862	3.822	0.228	9.820	0.089	0.329	9.93
Mean	1.994	1.839	0.271	3.949	0.154	0.337	10.83
S.D.	1.963	1.344	0.252	2.757	0.209	0.215	2.71
All	1.674	1.836	0.294	3.657	0.149		10.89

All: 26 cases

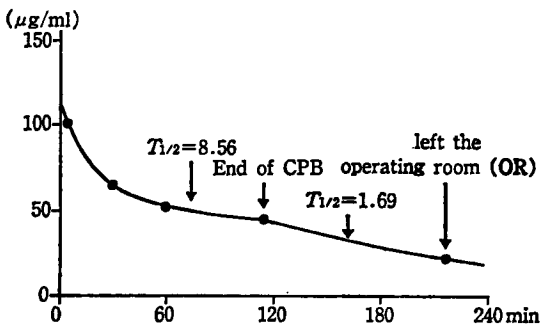


Fig. 4. LMOX concentration in serum (1 g, i.v.) during and after cardiopulmonary bypass (case no. 3)

(C: LMOX 濃度  $\mu\text{g/ml}$ , t: 時間) で表わされた。この式から  $t=0$  での LMOX の血中濃度は  $91.82 \mu\text{g/ml}$ , 消失相の半減期  $T_{1/2} (\beta)$  は 4.65 時間と算出された。

人工心肺終了後の LMOX の血中動態に関しては、個々の症例毎に計算を試みた。その解析結果を Table 1 に、その代表例を Fig. 4 に示した。なお、測定ポイン

トが 4 点しかない 10 症例については解析不能であり除外した。個々の症例の平均値から算出された人工心肺終了後の LMOX の血中半減期  $T_{1/2} (\gamma)$  は 2.06 時間であり、人工心肺作動中の 4.65 時間に比し半減期は短くなっていた。ちなみに、手術室退室時の LMOX の平均血中濃度は  $21.6 \mu\text{g/ml}$  であった。

術中に採取した尿 sample について、LMOX の濃度を測定しそれを累積尿中排泄率として Fig. 5 に示した。人工心肺停止時までの LMOX の累積尿中排泄率は  $9.5 \pm 7.8\%$  (平均値  $\pm$  標準偏差) であり、手術室退室時までのそれは  $33.2 \pm 18.3\%$  であった。人工心肺終了後から手術室退室時までの間に、LMOX の尿中排泄は急激な増加を示した。

## 2. Study 2 について

測定した症例の血中および右心耳の LMOX 濃度を one exponential 式で解析した結果を Fig. 6 に示した。血中動態は  $C=33.76 e^{-0.225t}$  で表わされ、半減期は 3.08 時間と算出された。一方、右心耳の LMOX 動態は  $C=35.85 e^{-0.300t}$  で表わされ、半減期は 2.25 時間と

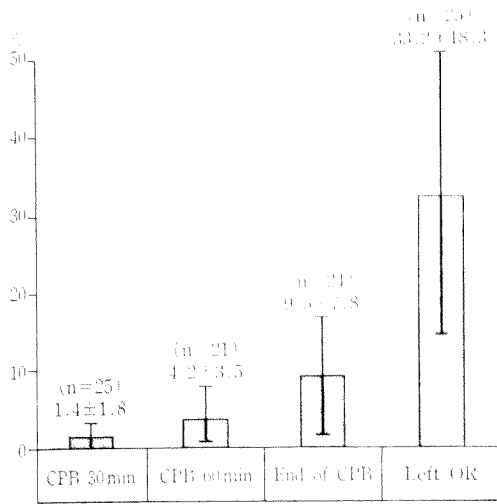


Fig. 5. Cumulative excretion of LMOX in urine during open heart surgery

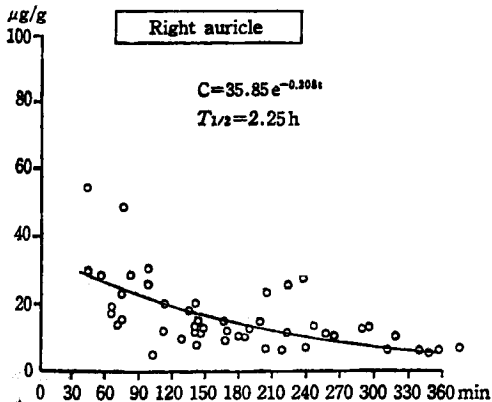
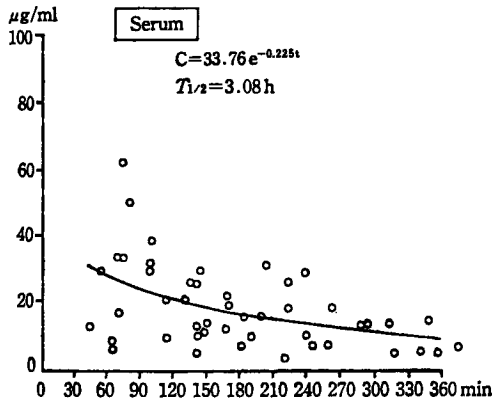


Fig. 6. Comparison of LMOX concentration in serum and right auricle (Study 2)

算出された。LMOX の右心耳組織内濃度は血中濃度とほぼパラレルであり、また濃度的にも同程度であった。

III. 考 案

近年、人工心肺等の装置面、手術技法や術後管理などの著しい発展により、より複雑な心臓手術が可能となってきているが、反面、本来無菌の手術であるにもかかわらず、開心術後早期の感染性心内膜炎等の感染症も皆無ではなく、一旦、感染症が発症するとその治療に難渋することも少なくない。したがって、開心術においては術後感染発症の予防は必須であり、そのため、術中からの抗生剤の投与が行なわれている。ただ、開心術の場合、特殊条件下、すなわち人工心肺を動作させての手術となるため、その作動中における抗生剤動態の把握が重要と考え、今回の検討となった。

人工心肺作動中の LMOX の血中濃度ピーク値 ( $t=0$ ) は  $91.86 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}(\beta)$  は 4.65 時間と算出され、健康成人の既報告データ<sup>5-13)</sup>の集計 (血中ピーク値:  $227.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}(\beta)$ : 1.44 時間) に比し、血中ピーク濃度は約 1/2 に低下し、消失相の半減期は約 3 倍に延長していた (Fig. 7)。人工心肺作動中の LMOX 血中ピーク濃度が約 1/2 に低下する理由は、充填液の影響によるものと考えられる。また、半減期が延長する理由としては、Fig. 5 に示されるごとく、人工心肺作動中の LMOX の尿中排泄率の低下によるものと考えられる。尿中排泄率の低下は人工心肺作動中の低灌流圧のためと、尿量が少なくなること起因すると考えられる。

一方、人工心肺終了後の LMOX の血中動態に関しては、人工心肺終了時間が個々の症例により最短 35 分から最長 167 分と極めて大きな幅があり、したがって全データを一括して解析するのは妥当ではないと判断したことより、個々の症例毎の計算を試みた。対象となった

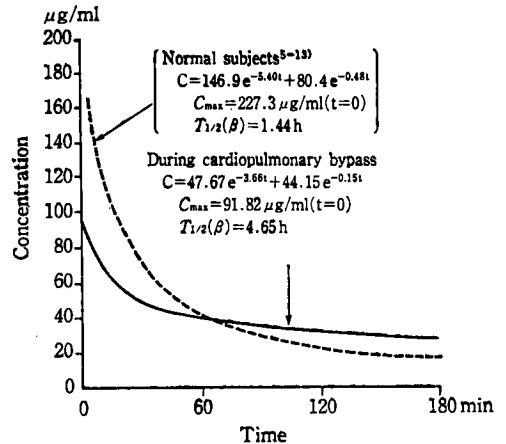


Fig. 7. LMOX concentration in serum (1g, i.v.)

16 例の中に、分布相 ( $\alpha$  相) と消失相 ( $\beta$  相) との差が明瞭でない場合があり、それが  $\beta$  値の症例間のバラツキの原因となっている。また、2 例 (Case No. 4, 12) を除いた 14 例で  $\alpha$  値が  $\beta$  値より大きくなっており、このことは人工心肺作動中より終了後の方が LMOX の消失が早いことを示唆している。ちなみに、個々の症例の解析結果の平均値から算出された人工心肺終了後の LMOX の血中半減期は 2.06 時間であり、作動中の 4.65 時間に比し約 1/2 になっていた。このことは、人工心肺終了後は多量の尿が排泄されるため、LMOX の尿中排泄率が急激に増加したことによると考えられる (Fig. 5)。人工心肺施行時のこのような血中動態は、LMOX と同様な腎排泄型の抗生剤に共通なパターンであると推察される。

次に、LMOX の右心耳組織内動態に関してであるが、LMOX 投与後 30~60 分以降、人工心肺作動期間を主体とした時間において、右心耳組織内動態は血中動態に比例して推移することが示唆された。これらのことにより、投与初期を除き血中濃度から右心耳組織内濃度を推測することが可能と判断された。

さて、心臓外科の発展に伴い、より複雑な心臓手術が可能となってきた反面、開心術後の感染性心内膜炎も少なからず報告されている。弁置換術後の感染性心内膜炎の発生率は 4~10% といわれていたが、術中術後の抗生剤予防投与の効果により最近ではその発生率は 4% 以下であると言われている<sup>14,15)</sup>。我々が遭遇する開心術後早期の人工弁性の感染性心内膜炎 (early-prosthetic valve endocarditis, 以下 E-PVE と略記) の原因菌としてグラム陰性桿菌が比較的多い点は、一般の感染性心内膜炎と異なっているが、人工弁は損傷を受けたヒトの自然弁よりグラム陰性桿菌が明らかに集落を作りやすいためと言われている<sup>14)</sup>。今回の検討で得られた LMOX の血中および右心耳心筋内動態と種々の感染症より分離されたグラム陰性桿菌に対する LMOX の最小発育阻止濃度 (MIC 分布<sup>16,17)</sup>) とを考えあわせると、LMOX 1g 静注投与で得られる手術室退室時点の血中濃度 (21.6  $\mu\text{g/ml}$ ) およびほぼその濃度に等しい値を示す心筋内濃度は、緑膿菌を除くグラム陰性桿菌に対して 90% 以上の菌株の発育を阻止できる値である (Fig. 8)。

開心術後、緑膿菌を除くグラム陰性桿菌による E-PVE の発生が危惧される症例においては LMOX などグラム陰性桿菌に抗菌性を示す抗生物質の予防投与の適応が考えられるが、人工心肺解除後の急激な尿中排泄増加と血中濃度の低下を充分配慮し投与計画をたてる必要がある。なお、いわゆる第三世代セフェムでは菌交代的にグラム陽性球菌が感染原因菌となりうるし、メチシリ

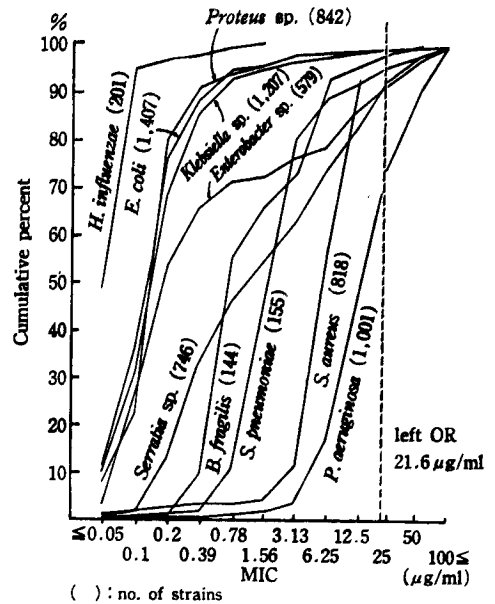


Fig. 8. *In vitro* antibacterial activity of LMOX against clinical isolates

ン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 誘導をもたらす可能性もあり<sup>18)</sup>, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* などのグラム陽性球菌による E-PVE の可能性に注意すべきであると考えられる。

本論文の要旨は第 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) 松本英世, 小林芳夫, 中田 健, 森 護, 妙中信之, 佐伯美津子, 吉井幸誠, 美馬 昂: 体外循環時における抗生物質 (セファロsporin系) の投与方法について。胸部外科 31(6): 466~471, 1978
- 2) 松下 功, 白 染淑, 板岡俊成, 河村剛史, 和田寿郎: 体外循環における抗生物質の濃度推移。Jap. J. Antibiotics 33(7): 705~710, 1980
- 3) 佐藤良智, 金沢 宏, 岡崎裕史, 小管敏夫, 今泉恵次, 江口昭治: 開心術における予防的抗生物質投与, Latamoxef と Cephalothin の体内動態及び組織移行からの検討。Jap. J. Antibiotics 37(4): 671~679, 1984
- 4) METZLER C M, ELFRING G L, MCEWEN A J: A users manual for NONLIN and associated programs. The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich. 1974
- 5) 山田秀雄, 吉田 正, 尾熊隆嘉, 木村靖雄, 初野義博, 栗原二郎, 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅: 6059-S の健康成人における吸収, 排泄。Chemotherapy 28(S-7): 251~262, 1980

- 6) 上田 泰, 嶋田基五郎, 松本文夫, 斎藤 篤, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 宮原 正: 6059-S にかんする臨床的研究。Chemotherapy 28(S-7): 370~387, 1980
- 7) 国井乙彦, 深谷一太, 中村昭司, 小松 喬, 岩田亮一郎: 6059-S に関する研究。Chemotherapy 28(S-7): 388~397, 1980
- 8) 中川圭一, 渡辺健太郎, 福井 洸, 川口義明, 中沢浩亮, 木原令夫, 鈴木達夫, 小山 優, 星原芳雄, 横沢光博: 6059-S の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 420~434, 1980
- 9) 中山一誠, 秋枝洋三, 田島華陽, 岩井重富, 川村弘志, 川口 広, 神野大乗, 坂部 孝, 石山俊次: 新 Oxacephem 系抗生物質 6059-S の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(S-7): 606~620, 1980
- 10) 富永登志, 岸 洋一, 新島端夫, 西村洋司, 養和田滋, 浅野美智雄, 宮下 厚, 塚田 修: 泌尿器科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 717~727, 1980
- 11) 村中幸二, 加藤直樹, 酒井俊助, 坂 義人, 西浦常雄: 抗菌剤の抗菌活性・体内動態と臨床効果—6059-S を用いた検討—。Chemotherapy 28(S-7): 799~807, 1980
- 12) 彦坂幸治, 羽間 稔, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 808~819, 1980
- 13) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における 6059-S の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 871~882, 1980
- 14) 勝 正孝: 感染性心内膜炎—最近のトピックスを中心に—。日本臨床 43 (春季臨時増刊号): 334~342, 1985
- 15) KLOSTER F E: Infective prosthetic valve endocarditis. In: Infective endocarditis (ed. by RAHIMTOOLA S H). 291~305, Grune & Stratton, New York, 1978
- 16) 6059-S 特集号。Chemotherapy 28(S-7), 1980
- 17) 6059-S 小児科特集号。Jap. J. Antibiotics 34 (4)~(5), 1981
- 18) 横田 健: MRSA の耐性機構と対策。日本臨床 46 特別号: 189~200, 1988

## PHARMACOKINETICS OF LATAMOXEF IN SERUM AND RIGHT APPENDAGE DURING OPEN HEART SURGERY

SHINICHI TAKAMOTO, YASUSHI TAGUCHI, SYUNEI KYO, KEISUKE UEDA,  
YUJI YOKOTE and RYOZO OMOTO

First Department of Surgery, Saitama Medical School, 38 Morohongou,  
Moroyamacho, Iruma-gun, Saitama, Japan

TAKAYOSHI OGUMA, HIDEO YAMADA and HIROMICHI IMOTO  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

The purpose of this study was to investigate drug concentration profiles of an oxacephem antibiotic, latamoxef (LMOX), in serum and right appendage during open heart surgery. LMOX concentrations in serum and right appendage were determined during and after cardiopulmonary bypass following an intravenous 1g bolus injection of LMOX. The following results were obtained by pharmacokinetic analysis of LMOX concentrations in serum and right appendage.

1. LMOX concentration in serum during cardiopulmonary bypass was described by two exponential equations as follows:  $C = 47.67 e^{-3.66 t} + 44.15 e^{-0.15 t}$  ( $C$ : concentration  $\mu\text{g/ml}$ ,  $t$ : h).

The concentration extrapolated to time zero was calculated as  $91.82 \mu\text{g/ml}$ , which was about half that in healthy volunteers. Half-life ( $T_{1/2}(\beta)$ ) was 4.65 h, which was about 3 times longer than in volunteers.

2. The elimination rate of LMOX after cardiopulmonary bypass was higher than that during cardiopulmonary bypass, which was caused by increase of urinary excretion.

3. The distribution equilibrium of LMOX between the blood and the right appendage was achieved rapidly and the concentration in the right appendage was almost parallel with that in the serum.