

Aztreonam の胸水移行に関する臨床的検討

堀本 仁士・森本 大成・柿本祥太郎

南大阪病院胸部外科*

(平成4年12月14日受付・平成5年1月27日受理)

Aztreonam (AZT) の胸水中への組織移行動態を知るために開胸手術後 (2例) または胸腔ドレナージ後 (5例) の患者において AZT 2g 点滴静注後の血清中および胸水中濃度を経時的に測定した。その結果、以下の成績を得た。

1. 血清中濃度は点滴開始 30 分後に $154.4 \pm 25.09 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。
2. 胸水中濃度は点滴開始 3 時間後に $44.9 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。
3. 胸水中濃度は点滴開始 1 時間後から 4 時間後まで安定して比較的高濃度を維持した。

Key words: aztreonam, penetration, pleural effusion

近年、抗生剤の多用により MRSA 等の難治性菌が出現し、術後重篤な感染症を引き起こす危険性が以前に比べ高まっている¹⁾。したがって術後感染予防のために抗生剤のより適切な選択が要求される。抗生剤の組織移行動態を知ることが適切な抗生剤の選択の指標として有用であると思われる。今回我々は aztreonam (AZT) の組織移行動態を検索したので報告する。

I. 対象および検索方法

対象は Table 1 に示すように開胸手術後または胸腔ドレナージ施行後の 7 例の患者である。男性 5 例、女性 2 例で年齢は 45 歳から 68 歳、平均 62.1 歳である。基礎疾患は肺癌術後 2 例 (同一患者に 2 回施行)、癌性胸膜炎 4 例、結核性胸膜炎 1 例である。

胸水の性状は血性 6 例、漿液性 1 例であった。

肺癌術後症例には術後約 12 時間後および 30 日後に、また胸膜炎症例には胸腔ドレナージ後 30 分以内に AZT の点滴を開始した。

検索方法は上記 7 例の患者に生食 100 ml に溶解した AZT 2g を 30 分間で点滴静注し、点滴開始 30 分後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後の血清中および胸水中の AZT の濃度を測定した。

AZT の濃度測定は *Escherichia coli* (ATCC 27166) を検定菌とするカップ法 (bioassay) にて行った。

また、AZT 濃度の時間ごとの比較には t 検定を用い、危険率 5% 以下を有意とした。

II. 結果

各症例ごとに測定した AZT の経時的血清中および胸水中の濃度は Table 2 および Table 3 に示した。

症例 1 は癌性胸膜炎の 45 歳の男性で血性胸水であった。血清中濃度は 30 分後が $234.2 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以後漸減していった。胸水中濃度は 3 時間後が $26.7 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示したが 2 時間後から 4 時間後までは $20 \mu\text{g/ml}$ 以上を維持していた。

症例 2 は肺癌術後の 63 歳の男性で術後 12 時間後に AZT 点滴を行った。術式は胸壁合併左肺全摘術であった。血清中濃度は 30 分後が $141.8 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。胸水中濃度は 1 時間後が $44.5 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示したが、3 時間後まで $40 \mu\text{g/ml}$ 以上を維持し、4 時間後で $27.0 \mu\text{g/ml}$ であった。

症例 3 は結核性胸膜炎の 61 歳の女性で漿液性胸水であった。血清中濃度は 30 分後が $180.4 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。胸水中濃度は最高値が 2 時間後で $86.0 \mu\text{g/ml}$ であったが、2 時間後から 4 時間後まで $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持していた。

症例 4 は癌性胸膜炎の 68 歳の男性で血性胸水であった。血清中濃度は 30 分後が $211.9 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。胸水中濃度は 3 時間後が最高値で $63.0 \mu\text{g/ml}$ であったが 2 時間後から 4 時間後までは $60 \mu\text{g/ml}$ 前後を維持していた。

症例 5 は癌性胸膜炎の 67 歳の女性で血性胸水であった。血清中濃度は 2 時間後が $95.5 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。胸水中濃度は 3 時間後および 4 時間後が $44.1 \mu\text{g/ml}$ と最高値であった。

症例 6 は症例 1 と同一患者であるが術後 30 日目に再度 AZT 点滴を行った。胸水は血性であったが悪性細胞は認めなかった。血清中濃度は 1 時間後が 141.8

* 大阪市住之江区東加賀屋 1-18-18

Table 1. Subjects

Case	Age	Sex	Disease	Fluid
1	45	M	pleurisy (cancer)	bloody
2	63	M	postoperative (Lung cancer)	serous
3	61	F	pleurisy (Tuberculosis)	bloody
4	68	M	pleurisy (cancer)	bloody
5	67	F	pleurisy (cancer)	bloody
6	63	M	postoperative (Lung cancer)	bloody
7	68	M	pleurisy (cancer)	bloody

Table 2. Penetration of aztreonam into serum

case	Hr				
	0.5	1	2	3	4
1	234.2	148.6	72.3	44.3	28.2
2	141.8	79.8	69.8	57.5	48.0
3	180.4	102.1	71.1	49.5	31.3
4	211.9	108.3	76.9	53.6	37.3
5	64.0	37.3	95.5	60.6	23.3
6	69.8	141.8	79.8	57.5	48.0
7	178.8	75.7	50.4	32.5	21.5
mean	154.4	99.1	73.7	50.8	33.9
±SE	25.1	14.7	5.1	3.7	4.1

(μg/ml)

Table 3. Penetration of aztreonam into pleural effusion

case	Hr				
	0.5	1	2	3	4
1	2.5	9.0	20.7	26.7	23.9
2	17.6	44.5	42.9	44.2	27.0
3	8.2	86.0	52.0	71.7	58.6
4	17.6	23.6	59.9	63.0	61.4
5	0.1	31.5	34.7	44.1	44.1
6	17.6	44.5	42.9	44.2	27.0
7	1.5	13.4	16.7	20.1	21.2
mean	9.3	36.1	38.5	44.9	37.6
±SE	3.1	9.8	6.0	6.9	6.4

(μg/ml)

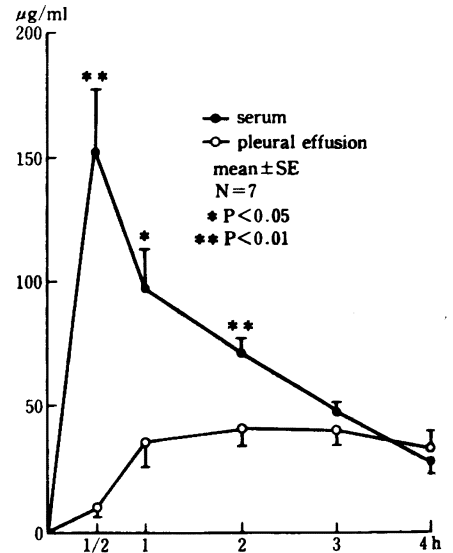


Fig. 1. Penetration of aztreonam (2 g, i.v.) into serum and pleural effusion.

μg/mlと最高値を示した。胸水中濃度は1時間後が44.5 μg/mlと最高値を示したが、3時間後まで40 μg/ml以上を維持し、4時間後で27.0 μg/mlであった。

症例7は癌性胸膜炎の68歳の男性で、血性胸水であった。血清中濃度は1時間後が最高値で178.8 μg/mlであった。胸水中濃度は30分後より漸増し4時間後が21.2 μg/mlであった。

以上7症例の血清中および胸水中のAZT平均濃度

の推移はFig. 1に示した。

平均血清中濃度は点滴開始30分後に154.4 ± 25.09 μg/mlと最高値を示し、以後漸減し、4時間後が33.9 ± 4.12 μg/mlであった。

平均胸水中濃度は点滴開始1時間後が36.07 ± 9.83 μg/mlでその後も比較的安定して高濃度で推移した。

III. 考 察

近年、高齢者や糖尿病等の易感染性の合併症をもつ患者にも積極的に外科手術が行われるようになった。一方、抗生剤の多用によりMRSAが出現するなど術後感染症は複雑化、難治性となりつつある¹⁾。したがって術後感染予防に使用する抗生剤はその抗菌力とともに組織移行性をも考慮して適切に使用することが重要である²⁾。今回、我々は胸部外科領域の術後感染予防に使用する抗生剤としてAZTを選択し、その組織移行動態を知る手がかりとして、血清中および胸水中濃度を前述の方法で経時的に測定した。

平均血清中濃度はAZT点滴開始30分後、すなわち点滴終了時に $154.4 \pm 25.09 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し以後、漸減していった。これは他の抗生剤についての報告と同様の傾向であった。

平均胸水中濃度は点滴開始1時間後に $36.07 \pm 9.83 \mu\text{g/ml}$ となり4時間後でも $37.60 \pm 6.42 \mu\text{g/ml}$ と安定して高い胸水中濃度が維持されていることが確認された。

また結核性胸膜炎と癌性胸膜炎との間でAZTの胸水移行に差は認めなかった。

他剤との比較ではcefbuperazone (CBPZ) 2g点滴静注後の胸水中最高濃度は4時間後で $12.6 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ であり³⁾、fosfomycin sodium (FOM) 2g点滴静注では1時間後で $20.6 \pm 11.6 \mu\text{g/ml}$ ⁴⁾といずれもAZTの胸水中最高濃度の方が高かった。

またcefuzonam sodium (CZON) 2g静注後の胸水中最高濃度は $31.31 \pm 11.26 \mu\text{g/ml}$ でありAZTと大差ない数値であったが2時間後以降は漸減していき、AZTのように4時間後まで最高濃度に近い数値を維持することはなかった⁵⁾。

このように開胸術後の膿胸の起炎菌となり易い*Klebsiella*, *Neisseria*, *Pseudomonas*等⁶⁾のMICよりも高い胸水中濃度が維持されていることは、胸部外科領域での術後感染予防においてより効果的な抗菌作用が期待できるものと思われる。

AZTは主としてグラム陰性菌に対して抗菌力を示す⁷⁾ため、起炎菌によりAZT1剤のみでは十分な感染対策とはならないものの、その組織移行動態より考えて胸部外科領域での術後感染予防のみならず感染性肺疾患に対してもその治療に満足すべき効果を期待できる薬剤の1つであると推察された。

IV. 結 語

1) AZT 2g点滴静注後の血清中および胸水中濃度を7例の患者について経時的に測定した。

2) 血清中濃度は点滴静注開始30分後に $154.4 \pm 25.09 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。

3) 胸水中濃度は点滴静注開始3時間後に $44.9 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示したが、1時間後から4時間後まで安定して高濃度を維持した。

4) AZTは胸部外科領域の術後感染予防および感染性肺疾患の治療に対して満足すべき効果を期待できる薬剤であると推察された。

文 献

- 1) 富田正雄, 下山孝俊, 平野達雄, 清水輝久, 川原克信, 他: Ceftazidime (CAZ: モダシン®) の外科領域における使用経験と組織移行に関する検討. *Antibiotics and Chemotherapy* 5: 107~114, 1989
- 2) 野田栄次郎, 桜井正則, 田中尊臣: Cefbuperazone (CBPZ) の肺組織への移行性について. *医学と薬学* 21: 757~759, 1989
- 3) 加治木章, 田尾義昭, 宮崎信義, 城戸優光, 黒岩昭夫: Cefbuperazone の胸水中移行. *Chemotherapy* 37: 599~603, 1989
- 4) 立花秀一, 春成英之, 川上万平, 折野達彦, 時津浩輔, 他: 肺切除後におけるホロサイルS静注用 (Fosfomycin Sodium) の肺組織移行性について. *基礎と臨床* 24: 315~320, 1990
- 5) 藤永 裕, 船越真人: Cefuzonam Sodium (CZON) の臨床的検討. *基礎と臨床* 24: 321~325, 1990
- 6) 佐久間勉, 久保裕司, 芦野有悟, 千田雅之, 鈴木聰, 他: 肺切除後における Flomoxef Sodium の胸腔内移行. *基礎と臨床* 23: 329~332, 1989
- 7) 原 耕平, 小林宏行: Aztreonam. *Jap. J. Antibiotics* 41: 347~360, 1988

Clinical study of penetration of aztreonam into serum and pleural effusion

Hitoshi Horimoto, Tomoshige Morimoto
and Shotaro Kakimoto

Department of Thoracic Surgery, Minami-Osaka General Hospital, 1-18-18
Higashikagaya Suminoe-Ku, Osaka, Japan

We investigated the concentration of aztreonam (AZT) in the serum and pleural effusion of 7 patients after drip infusion of 2 g AZT to evaluate its organ penetration. The results obtained were as follows:

1. The peak concentration of AZT in serum was 154.4 ± 25.09 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes after administration of AZT.
2. The peak concentration of AZT in pleural effusion was 44.9 ± 6.9 $\mu\text{g/ml}$ 3 hours after administration of AZT.
3. High concentrations in the pleural effusion were observed even 4 hours after administration.