

体外循環を用いた開心術における Ceftazidime (CAZ) の血中・尿中及び心筋内濃度に関する研究

三菱京都病院心臓血管外科

村田 眞司, 小林 彰

〔原稿受付：平成元年1月20日〕

Study on CAZ Levels in Serum, Urine and Myocardial Tissue during and after Open-heart Surgery with Cardioplummonary Bypass

SHINJI MURATA and AKIRA KOBAYASHI

Department of Cardiovascular Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital

Abstract

Ceftazidime (CAZ) was administered to 10 patients who underwent open heart surgery using an artificial heart and lung (AHL), and the concentrations of the drug in the blood, urine, filtrate and cardiac muscle were measured.

Following anesthesia induction, patients were injected intravenously with 2 g CAZ, and then 2 g CAZ was injected initially into the filling solution of the AHL followed by 1 g every 1 hr. After the surgery, patients received 1 g CAZ intravenously followed by the same dose every 12 hr till Day 5 of the surgery.

Results obtained were as follows:

- 1) The concentration of CAZ in the cardiac muscle averaged $41.2 \pm 12.3 \mu\text{g/g}$, and the ratio to the concentration in the plasma averaged 0.61 ± 0.12 , being considered to be reasonable.
- 2) The change in the mean plasma concentration of CAZ during extracorporeal circulation was maintained within the range of 109.7 to 337.0 $\mu\text{g/ml}$, and the concentration increased slightly with the repeated injection. In 2 cases, the plasma concentration was transiently more than 400 $\mu\text{g/ml}$, however, no side effect was observed.
- 3) The mean plasma concentration of CAZ after surgery attained $214.4 \pm 38.9 \mu\text{g/ml}$, and half-time averaged 2.8 hr.

Key words: CAZ, Plasma and cardiac muscle levels, Excretion in urine and filtrate, Hemoconcentrator, Extracorporeal circulation.

索引語: CAZ, 血漿中・心筋中濃度, 尿中・濾液中排泄, 限外濾過装置, 体外循環.

Present address: Department of Cardiovascular Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital, 1, Katsura Goshomachi, Nishikyo-ku, Kyoto 615, Japan.

- 4) The excretion rates of CAZ in urine and filtrate by the termination of the extracorporeal circulation were 30.6 and 5.2%, respectively, thus the excretion of the drug in filtrate was lower than that in urine. The total excretion rate in both urine and filtrate for 6 hr after surgery was 55.3%.
- 5) Neither postoperative infection nor side effect were observed in all cases. CAZ is considered to be a useful antibiotics in the cardiac surgery management.

はじめに

心臓外科手術，特に開心術は病変部位修復のために人工弁，パッチ材料，人工血管，同種または異種生体組織などを生体内に移植する機会が多く，細菌感染が致命的な結果をもたらすことが少なくない。又，一般手術とは異なり，開心術では体外循環が使用され，その回路内で血液・大気・酸素・麻酔ガス等が直接接触するため細菌感染の機会が多くなる。

その上，近年の外科手術の進歩により，年々複雑かつ重症心疾患患者の手術が行われ，新生児・高齢者にも手術適応が拡大されており，感染に対する留意がそれだけ必要とされる。

そのため，従来では術中の嚴重な無菌操作に加えて抗生物質の大量投与が行われてきたが¹⁾，副作用の面では問題がある^{2,3)}。即ち，抗生物質の種類・投与量・投与方法・投与期間等についての適切な基準となるべき研究や検討報告が少なかったためと考えられるが，はたして適切な使用が行われてきたか疑問である。

特に体外循環中では，体液の水分及び電解質バランスの崩壊，急激な低体温や復温・血漿蛋白の変動など，非生理的で特殊な条件下にあり，生体自身の免疫能と抗生物質の生体内挙動は，一般外科手術のそれとは大いに異なることは容易に想像でき，一般外科手術のデータ⁴⁻⁶⁾をそのまま心臓外科手術に当てはめて抗生物質を投与することは問題がある。それに加えて，術後

表1 対 象

症例 No.	年齢・性別 (才)	体重 (Kg)	C cr (ml/min)	診 断 名	術 式	手術時間 (時) (分)	体外循環時間 (時) (分)
1	39・女	50.5	57	僧帽弁狭窄症	MVR	5・39'	2・59'
2	64・男	68	49	虚血性心疾患	A-C bypass	9・08'	3・57'
3	53・男	68	63	連合弁膜症	AVR+MVR	5・44'	3・46'
4	57・男	66.5	57	虚血性心疾患	A-C bypass	6・17'	2・34'
5	37・女	60	85	心房中隔欠損症	Patch Closure	4・42'	1・30'
6	68・男	55	47	虚血性心疾患	A-C bypass	7・43'	3・21'
7	38・女	62	82	大動脈弁閉鎖不全 + 僧帽弁閉鎖不全	AVR+MVR	6・53'	3・38'
8	26・男	67	78	三尖弁閉鎖不全	TVR	5・56'	2・32'
9	75・男	46	49	虚血性心疾患	A-C bypass	5・36'	2・46'
10	58・男	67	41	虚血性心疾患	A-C bypass	8・55'	4・04'
平均	51.5	61.0	60.8			6・39'	3・07'

MVR . Mitral valve replacement
 AVR . Aortic valve replacement
 TVR . Tricuspid valve replacement
 A-C bypass . Aorto-Coronary bypass
 C cr : Creatinine clearance

血清肝炎防止のため極力輸血量を減らす努力がされており、体外循環用血液を濃縮して、体内に戻すことが行われるようになってきている。この時、濾過された濾液中にどの程度抗生物質が流出し、血液中の濃度にどんな影響を与えているのか、いまだこの点についての報告はない。

そこで我々はこの目的のために、広範囲スペクトルを有し、かつ緑膿菌に対して優れた抗菌力を有する⁷⁻⁹⁾といわれている Ceftazidime (CAZ) を使用し、開心術においてその臨床例における血中・尿中・濾液中及び心筋(右心耳)内濃度を測定し、経時的推移の検討を行ったので報告する。

I. 対象

1987年5月～7月までに三菱京都病院心臓血管外科にて人工心肺使用下に開心術を行った成人心疾患患者10例である。年齢は26才から75才(平均51.5才)で男性7人、女性3人であった。但し、クレアチニンクリ

アランス (Ccr) 40 ml/min 以上を対象とし、比較的腎機能の悪い症例は対象外とした。疾患の内訳は虚血性心疾患5例、弁膜疾患4例(そのうち連合弁膜症2例)、及び心房中隔欠損症1例であった。平均手術時間は6時間39分、平均体外循環時間は3時間7分であった<表1>。

II. 投薬方法・試料採取方法及び測定方法

CAZ の投与は麻酔導入後、体外循環中及び術後ICU 内にて行った。即ち、CAZ を麻酔導入後2g 静注した。また、人工心肺充填液中に初回2g 投与し、その後1時間毎に1g 追加した。また、術後ICU入室時に1g 静注し、以後CAZ 1g を12時間毎に第5病日迄静注した(1g を5%TZ20ml に溶解し30分かけて静注)。

血液・尿・濾液及び心筋組織は<図1>に示したスケジュールにより、夫々1回の採血量を3ml ずつ、濾液・尿を各10ml 採取した。

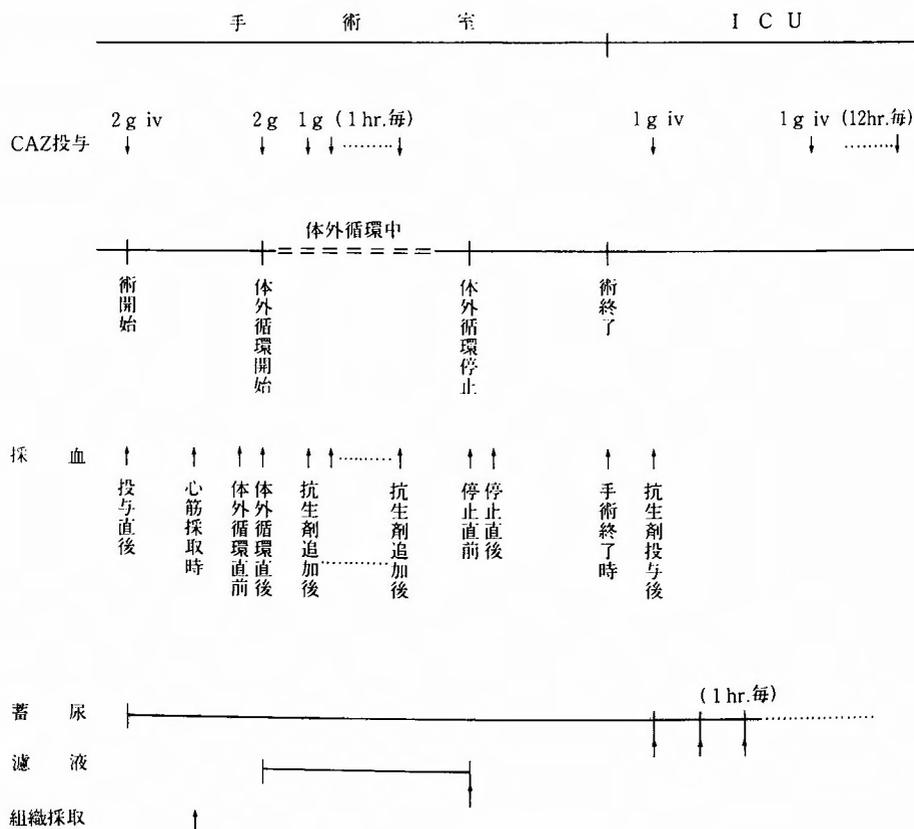


図1 試料採取スケジュール

尚、ここでいう濾液とは以下の操作で得られた濾過排液である。即ち、人工心肺用血液を濃縮させる方法として、hemoconcentrator (JMS 社製 Hemocon) を用い、cardioplegia 液や topical cooling 用 ice slush 等の使用により Ht が20%以下になった時、あるいは復温時に人工心肺血を平均 250 ml/min の流量で限外濾過させ、濃縮した。この時生じた排液のことである。

心筋組織として、体外循環開始直前に脱血カニューレを右心房内に挿入する際に、通常切除する右心耳の一部を試料とした。

尚、CAZ の濃度測定は高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法) により定量した。測定に用いた機器は島津製作社製 LC-6A を使用した。

III. 結 果

1. CAZ の心筋内濃度及び血漿中濃度

体外循環開始前に CAZ 2g 静注し、投与5分後の血漿中濃度は平均 217.6±75.4 µg/ml、右心耳採取時 (CAZ 投与後平均64.8分後) には平均 69.4±22.6 µg/ml を示した。

CAZ の心筋内への移行性を検討した結果、CAZ の心筋内濃度 (M) は平均41.2±12.3 µg/g、血漿中濃度 (S) に対する割合 (M/S 比) は平均0.61±0.12であった<表2>。

2. 体外循環中の血漿中濃度推移

体外循環開始直前の CAZ 血漿中濃度は平均 59.7±18.7 µg/ml まで下降し、充填液内に CAZ 2g 投与によって、投与直後の平均血漿中濃度は 199.7±59.0 µg/ml まで上昇し、その後60分後には平均 109.7±31.5 µg/ml に下降した。

CAZ 1g 追加後の平均血漿中濃度は、投与直後 261.1±86.4 µg/ml から60分後 153.7±55.4 µg/ml に下降し、第2回目の追加により、投与直後 337.0±64.7 µg/ml から60分後 150.5±14.9 µg/ml、さらに第3回目の追加により投与直後 241.7±32.7 µg/ml を示した。また体外循環終了時の平均血漿中濃度は 155.5±45.9 µg/ml を示した<表3>、<図2>。

3. CAZ 術後投与の血漿中濃度

体外循環を終了し、ICU 室にて CAZ の術後投与を行った結果、CAZ 投与直前の平均血漿中濃度は 69.4±26.2 µg/ml まで下降していたが、CAZ 1g 投与5分後には 214.4±38.9 µg/ml に上昇し、血中半減期は平均2.8時間を示した<表4>。

4. CAZ の排泄について

体外循環終了までの CAZ 排泄について検討した8例の結果を<表5>に示す。尿中及び濾液中への排泄率は夫々平均30.6%、5.2%、合計排泄率は平均35.8%であり、尿中に比べ濾液中への排泄は少なかった。

CAZ 術後投与から6時間迄の尿中排泄率は平均

表2 CAZ の心筋中及び血漿中濃度

NO.	心筋採取時間 (分)	心筋中濃度 M (µg/g)	血漿中濃度 S (µg/ml)	M/S 比
1	68	29.8	62.9	0.47
2	85	34.5	44.1	0.78
3	12	31.8	50.0	0.64
4	80	31.3	63.9	0.49
5	43	58.1	93.0	0.62
6	61	55.2	108.3	0.51
7	81	42.7	49.9	0.86
8	61	43.9	73.6	0.60
9	60	60.5	101.4	0.60
10	97	24.2	46.8	0.52
平均	64.8±22.9	41.2±12.3	69.4±22.6	0.61±0.12

表3 体外循環中の CAZ 血漿中濃度 (μg/ml)

NO.	CAZ 2g 投与 (0分)		CAZ 1g 追加 (60分)		CAZ 1g 追加 (120分)		CAZ 1g 追加 (180分)		体外循環終了時
	直前	直後	直前	直後	直前	直後	直前	直後	
1	57.0	275.4	125.6	372.7	218.9	401.9			195.7
2	44.1	110.1	68.9	114.2	76.4	330.3	167.5	219.1	140.8
3	41.9	113.0	67.5	186.7	115.4	233.2			93.1
4	58.1	155.7	89.1	283.6	108.9	322.3			193.4
5	72.6	253.9	111.4	278.8					145.0
6	70.3	218.6	137.7	334.1	214.1	439.5			186.6
7	43.5	176.9	78.8	249.4	117.9	262.2	131.3	218.1	105.5
8	58.4	202.9	133.0	127.8					117.5
9	106.3	287.7	168.5	355.3	230.2	381.8			246.6
10	44.6	202.9	116.3	308.3	148.1	324.9	152.7	287.9	130.7
平均	59.7 ± 18.7	199.7 ± 59.0	109.7 ± 31.5	261.1 ± 86.4	153.7 ± 55.4	337.0 ± 64.7	150.5 ± 14.9	241.7 ± 32.7	155.5 ± 45.9

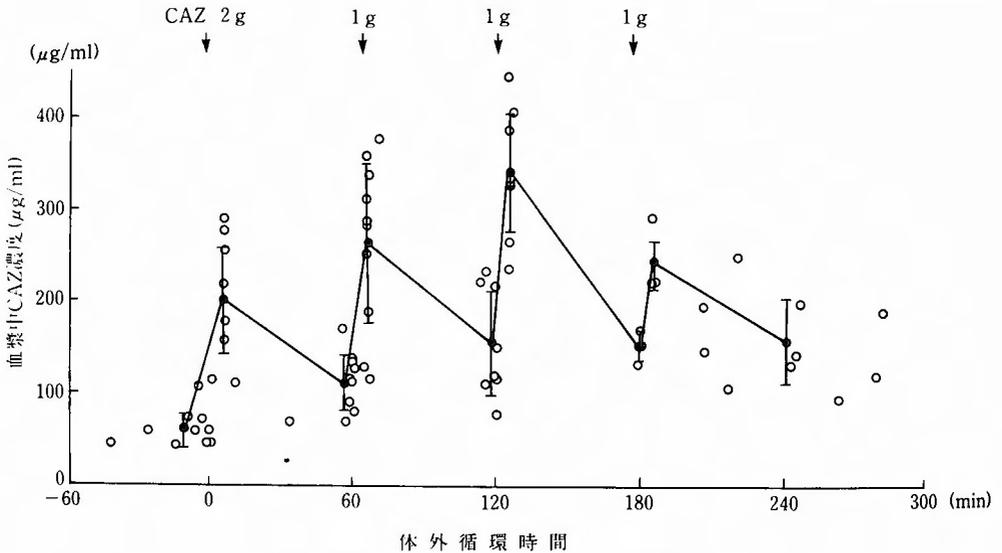


図2 体外循環中の CAZ 血漿中濃度推移

24.2%であり、また CAZ 総投与量に対する濾液中及び尿中への総排泄率は、平均55.3%であった<表6>。

IV. 考 察

最近の報告¹⁰⁾では、弁置換術後の人工弁性心内膜炎 (PVE) の頻度は4.0%以下であり、その致命率が早期 PVE で64~83%、晚期 PVE で25~40%であるという。原因菌として *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans*, *E. faecalis*, グラム陰性桿菌などが検出され、

このため抗菌スペクトルの広い抗生物質の使用が望まれる。

CAZ は<表7>に示す通り広範囲スペクトルを有し⁷⁾、特に *Pseudomonas* 属に対する抗菌力に優れている⁷⁻⁹⁾。そこで、CAZ の細菌に対する MIC を5~10倍以上上回る血中濃度を安全域と考え¹⁰⁾、健康人から得た薬物速度論的パラメータ¹¹⁾を用いて、体外循環中の血中濃度が平均 250 μg/ml 前後を保つように投与条件を設定し、実測値と比較した<図3>。

表4 術後投与による CAZ 血漿中濃度 (μg/ml)

NO.	術後 CAZ 1 g 投与		1 時間後	2 時間後	4 時間後	6 時間後	半減期 (hr.)
	直 前	直 後					
1	76.2	160.2	79.4	53.0	28.9	14.0	2.2
2	—	—	—	—	—	—	—
3	76.3	217.6	106.4	78.3	44.4	26.6	2.6
4	72.7	223.5	103.7	74.0	43.4	30.7	3.6
5	34.4	199.6	64.7	36.4	12.5	6.5	1.7
6	111.2	284.9	140.8	110.7	84.4	66.8	4.8
7	80.3	242.0	104.5	72.6	—	20.9	2.3
8	34.1	182.4	54.4	33.4	14.9	7.6	2.0
9	99.4	252.0	120.2	87.9	51.2	34.6	3.5
10	40.4	167.8	65.7	42.3	21.1	12.8	2.5
平均	69.4 ± 26.2	214.4 ± 38.9	93.3 ± 27.2	65.4 ± 24.5	37.6 ± 22.2	24.5 ± 17.7	2.8 ± 1.0

表5 体外循環終了までの尿中及び濾液中への CAZ 排泄

NO.	尿中CAZ量 (g)	排泄率 (%)	濾液中CAZ量 (g)	排泄率 (%)	体外循環終了 までの投与量 (g)	合計排泄率 (%)
1	3.04	50.7	0.44	7.3	6	58.0
2	1.80	25.7	0.33	4.7	7	30.4
3	0.94	15.7	0.16	2.7	6	18.4
4	0.88	14.7	0.32	5.3	6	20.0
5	0.93	18.6	0.49	9.8	5	28.4
6	0.93	15.5	0.22	3.7	6	19.2
7	4.90	70.0	0.39	5.6	7	75.6
8	1.68	33.6	0.11	2.2	5	35.8
平均	1.89 ± 1.33	30.6	0.31 ± 0.13	5.2	6.0	35.8

即ち、体外循環中の平均血中濃度は、109.7~337.0 μg/ml の範囲を推移し、投与回数を増す毎に血中濃度が高くなる傾向を示した。

体外循環中では、体液水分及び電解質バランスの崩壊、低温下、血漿蛋白の変動など極めて特殊な状態にあり、体外循環中の CAZ 血漿中濃度推移は、健康人から予想されたシミュレーションカーブより低値を示

した症例が半数以上みられた。これは、人工心肺液中への CAZ 投与により薬剤濃度が希釈されたことや人工心肺使用により分布容積が増大したことなどがその原因だと考えられる。

術前に CAZ 2g 投与し、投与後64.8分後の心筋内濃度は 41.2 μg/g、移行率は61%と高かった。他の抗生物質の報告では、CZ¹²⁾ 53%、CFS¹³⁾ 37%、CPZ¹⁴⁾

表6 CAZ 術後投与から6時間までの尿中排泄と術後投与までの総排泄 (尿中+濾液中)

NO.	尿中排泄量 (g)	排泄率 (%)	総排泄量 (g)	総排泄率 (%)	CAZの総量 (g)
1	1.89	27.0	5.37	76.7	7
2	0.84	12.0	2.97	42.4	7
3	1.83	26.1	2.93	41.9	7
4	1.83	26.1	3.03	43.3	7
5	1.62	27.0	3.04	50.7	6
6	1.22	17.4	2.37	33.9	7
7	2.30	28.8	7.59	94.9	8
8	1.74	29.0	3.53	58.8	6
平均	1.66 ± 0.42	24.2	3.85 ± 1.64	55.3	6.9

表7 各種細菌に対する CAZ の MIC₈₀

MIC ₈₀	細菌
≤ 0.10	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> ,
0.10	<i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i>
0.20	<i>P. inconstans</i>
0.39	<i>S. agalactiae</i> , <i>Ps. putrefaciens</i>
1.56	<i>Serratia</i> , <i>P. rettgeri</i>
3.13	<i>M. morgani</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>Ps. cepacia</i>
6.25	<i>Ps. fluorescens</i> , <i>A. anitratus</i> ,
12.5	<i>Ps. putida</i> , <i>A. lwoffii</i> ,
25	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>
50	<i>E. cloacae</i>
100	<i>C. freundii</i>
≥ 100	<i>Ps. maltophilia</i> , <i>E. faecalis</i>

文献7)より抜粋
(一部改変)

36%, CMZ¹⁵⁾ 27%, CTX¹⁶⁾ 17% であり, CAZ は他剤に比べ心筋内への移行は良好であるといえる。

抗生物質の大量投与は, 肝・腎機能障害, 顆粒球減少症など重篤な副作用が危惧されるが, これまで CAZ を腎機能低下例に投与し, 最高血中濃度が 200 μg/ml 以上にまで達したが, 副作用は見られていない^{17,18)}。

今回検討した症例の中には, 一過性に血漿中濃度が 400 μg/ml 以上に達した症例が 2 例見られたが, 副作用は認めなかった。

抗生物質の排泄についてこれまで濾液中への排泄に関する報告がないため, 今回 CAZ を用いて検討を行ったが, 体外循環終了までの濾液中への排泄率は 5.2

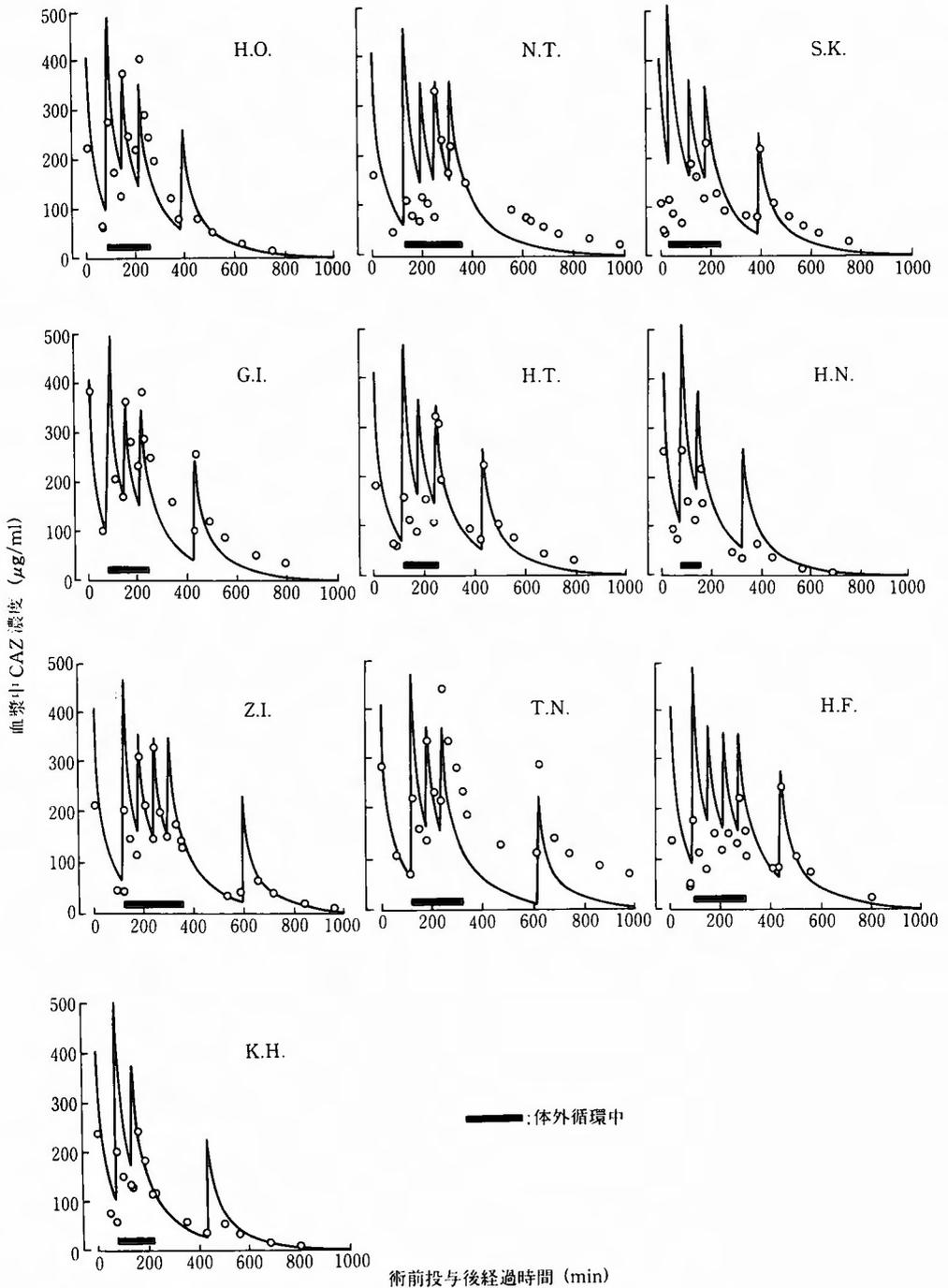


図3 CAZ の血漿中濃度予測曲線

%と低く、抗生物質の濾液中への排泄はほとんど影響ないものと考えられる。

健常人の尿中への排泄は、CAZ 投与後6時間までに約82%が排泄されるといわれ¹⁹⁾。今回の結果と比較すると、CAZ の濾液中及び尿中への総排泄率は平均55.3% (尿中へは平均24.2%) と低かった。また、体外循環終了後に CAZ の術後投与を行い、血中濃度半減期を測定したが、平均2.8時間と健常人の場合と比べ血中濃度半減期の延長がみられた。

このような血中濃度半減期の延長や排泄の遅延は、患者個々の基礎疾患、人工心肺ポンプによる脈圧の低下、低温化などによる腎機能の低下が原因であると考えられる。

現在迄、術後肝炎防止のため人工心肺血の濃縮の一手段として用いられる hemoconcentrator の濾液中に、術中投与された抗生物質の流出量についての報告は未だされていない。

そのため今回の CAZ の投与量は、少し多めに設定せざるを得なかった。また、腎機能が Ccr 40 ml/min 以上のものを対象とした。しかし、濾液中への抗生物質の流出量はわずかであることが判明した現在、投与量・投与回数をもっと少なく出来るかも知れない。

今回 CAZ を投与した10例に、術後感染症及び副作用を起こした症例はなく、CAZ の投与方法としての目安は、これで充分と考える。今後最小限の薬用量を検討したいと考えている。

おわりに

CAZ は hemoconcentrator 使用下では、殆ど濾液中に流出せず、心筋移行も良好であった。我々の CAZ の投与法は、副作用を惹起することはなく、感染症を防止することが出来た。

CAZ は心臓外科領域において、有用な抗生物質と考える。

文 献

- Currie TT, Hayward NJ, Westlake G, et al: Epilepsy in cardiopulmonary bypass patients receiving large intravenous doses of penicillin. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 62(1): 1-6, 1971.
- 井野隆史, 志田晴彦, 小山 勇, 他: 開心術における感染症と予防的抗生剤の投与. *胸部外科* 33(2): 97-102, 1980.
- 井野隆史, 青木啓一, 鰐淵康彦, 他: 開心術後の感染症と予防的抗生剤の投与—ABPC と CET の比較—. *胸部外科* 35(5): 337-341, 1982.
- 谷村 弘, 斉藤 徹, 吉田圭介, 他: 胆道感染症の化学療法 (XVIII)—特に Ceftazidime の胆嚢組織内濃度, 胆汁移行, 腹水中移行と臨床効果について. *Chemother.* 31(S-3): 717-738, 1983.
- Daschner FD, Petersen EE, Just HM, et al.: Penetration of ceftazidime into serum, myometrium, endometrium, salpings and subcutaneous tissue. *J. Antimicrob. Chemother.* 12, Suppl. A.: 247-249, 1983.
- 片山泰弘: Ceftazidime (CAZ) の前立腺組織内および膀胱壁内移行に関する検討. *西日泌尿* 45(4): 743-749, 1983.
- 小酒井 望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離された各種細菌類に対する Ceftazidime の抗菌力その他セフェム剤との比較. *Chemother.* 31(S-3): 31-45, 1983.
- 西野武志, 尾花芳樹, 平田収正, 他: Ceftazidime (SN401) に関する細菌学的評価. *Chemother.* 31(S-3): 80-101, 1983.
- 武田憲三, 大橋康宏, 田口邦夫, 他: Ceftazidime (SN401) の抗菌作用について. *Chemother.* 31(S-3): 136-145, 1983.
- 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(524): 334-342, 1985.
- 斉藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 他: Ceftazidime の基礎的臨床的研究. *Chemother.* 31(S-3): 199-210, 1983.
- 岩谷文夫, 星野俊一, 猪狩次雄, 他: 体外循環を用いた開心術における Ceftizoxime (CZX) の心筋内濃度および血清中濃度の推移. *臨床と研究* 62(9): 323-327, 1985.
- 日比道昭, 阿部稔雄, 村瀬充也, 他: Cefsulodin の心筋内移行に関する臨床的検討. *新薬と臨床* 32(6): 43-47, 1983.
- 阿部稔雄, 伊佐治文郎: セフォペラゾンナトリウムの血清中濃度及び心筋組織内移行の検討. *Jap. J. Antibiotics* 39(10): 2803-2809, 1986.
- 笹原邦宏, 井野隆史, 古川昭一: 開心術後の感染症と予防的抗生剤の投与—開心術時の Cefmetazole の体内動態の検討—. *胸部外科* 37(3): 184-195, 1984.
- 司尾和紀, 松田昌三, 楠本長正, 他: セフォタキシムナトリウムの血清中濃度及び心筋組織内移行の検討. *Jap. J. Antibiotics* 37(6): 1035-1039, 1984.
- Ackerman BH, Ross J, Tofte RW, et al: Effect of decreased renal function on the pharmacokinetics of ceftazidime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25(6): 785-786, 1984.
- Leroy A, Leguy F, Borsa F, et al: Pharmacokinetics of ceftazidime in normal and uremic subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25(5): 638-642, 1984.
- 斉藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 他: Ceftazidime にかんする臨床的研究. *Chemother.* 31(S-3): 306-321, 1983.