

体外循環中における抗生物質の投与法に関する検討

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

山田公弥，龍田憲和，松田光彦，大頭信義，青嶋 実

（原稿受付：昭和51年5月14日）

Studies on Administration of Cephalosporin in Extracorporeal Circulation

by

KINYA YAMADA, NORIKAZU TATSUTA, MITSUHIKO MATSUDA,
NOBUYOSHI DAITO, and MINORU AOSHIMA

The 2nd Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

In open heart surgery with extracorporeal circulation, antibiotics must be administered prophylactically with consideration for the effects of direct contact of circulating blood with various artificial materials, atmosphere, oxygen and anesthetic gases.

Prophylactic administration of wide spectrum Cephalosporin, namely Cefazolin and Cephalothin, was studied for their safe and adequate dosage. The results obtained were as follows.

1) With the body weight of 20 kg or less, administration of 0.5 to 1.0 g Cefazolin for every 60 minutes' extracorporeal circulation maintained adequate serum level. For the body weight exceeding 20 kg, initial dose was 2 g and for every additional 60 minutes' extracorporeal circulation, 1 g was required.

2) With the body weight of 20 kg or less, prophylactic administration of 1.0 g of Cephalothin for every 40 minutes' extracorporeal circulation was adequate. For the body weight exceeding 20 kg, initial dose was 3 g, and additional dose of 2 g for every exceeding 40 minutes' extracorporeal circulation was necessary.

緒 言

最近の心臓外科の目ざましい進歩は、手術手技、体

外循環（以下 ECC と略）技術、術後管理法などの改良によるところが大であるが、広範囲抗菌スペクトラムを有する抗生物質の開発もまた、その一因をなすも

Key words : Prophylactic administration of antibiotics, Extracorporeal circulation, Cephalosporin.
Present address : The 2nd Surgical Department Kyoto University, School of Medicine. Sakyo-ku, Kyoto, Japan. 〒 606

のと思われる。その理由は、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の異物を生体内に移植留置する機会が多い開心術において、術後感染症は最も危険な合併症で、一旦発症すれば保存的療法は困難であり致命的な結果を招くことになるからである。これに加えて一般手術と異なって、開心術では ECC 回路内で血液と、大気、酸素、麻酔ガスなどが直接接触するため細菌感染の機会がさらに大きい。従って心臓手術とくに開心術における抗生物質の使用法は、ECC 中における感染の予防に重点をおくべきである。しかしながら ECC 中における抗生物質の血清中濃度は、血液希釈度、腎機能などに支配されるため、一般手術における術中術後の抗生物質の血清中濃度推移とは当然異なる経過をとるが、この点に関するデータは現在尚十分なものとは思われない。

我々はこの点を解明して ECC 中の抗生物質投与についての指標を求めるために、臨床例における ECC

中の血清中濃度を測定し、抗生物質の投与量、投与方法について若干の検討を行なったので、その結果を報告する。抗生物質としては、今回は広範囲スペクトラムを有する殺菌性のセファロsporin 剤セファゾリン（以下 CEZ と略）およびセファロシン（以下 CET₁ と略）を使用した。（図 1）

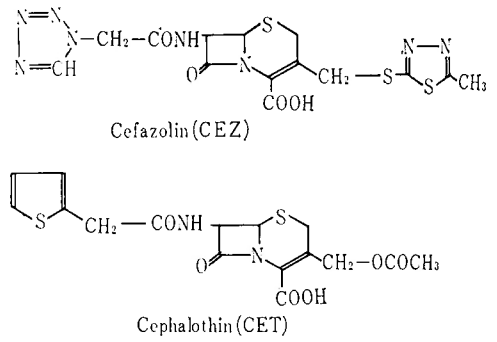


図 1 CEZ と CET の化学構造式

表 1 対 象

CEZ 群						
氏 名	年齢(才)	性	体重(kg)	病 名	人 工 肺 (Temptrol)	体外循環時間(分)
N. O.	3	♂	11.9	VSD+MI	Q 110	62
T. K.	3	♀	14.8	ASD+MI	Q 110	75
S. T.	2	♀	12	VSD+PH	Q 110	60
K. U.	13	♂	42	ASD (Ⅱ)	Q 100	30
S. H.	3	♀	10.5	TOF	Q 110	138
K. H.	7	♂	20	VSD	Q 110	70
F. M.	41	♀	48	MSI+TI+AF	Q 100	90
J. T.	39	♂	67	MS	Q 100	118
K. K.	3	♀	9.8	VSD+MI	Q 110	118
Y. K.	16	♂	66	ASD (Ⅱ)	Q 100	50
Y. H.	7/12	♂	4.3	VSD+PH	Q 110	64
M. O.	45	♀	55.4	MSI+TI+AI	Q 100	440
S. N.	6	♂	20.4	VSD	Q 110	55
S. I.	43	♂	51	AS	Q 100	430

CET 群						
氏 名	年齢(才)	性	体重(kg)	病 名	人 工 肺 (Temptrol)	体外循環時間(分)
N. G.	19	♀	53	ASD	Q 100	54
M. M.	4	♀	13.5	TOF	Q 110	88
R. A.	30	♂	52	VSD	Q 100	39
T. S.	44	♀	41	ASD(Ⅱ)+PH	Q 100	57
H. Y.	44	♂	51.6	MSI+TI+ASI	Q 100	88
K. K.	2	♀	10	TOF	Q 110	170
E. S.	31	♀	43	MI	Q 100	63
Y. U.	49	♀	41.5	MS	Q 100	47

対象および方法

京都大学医学部第2外科学教室において行なわれた開心術症例中から無作為的に22例を選びこれを2群に別け、14例にはCEZのみを投与し、8例にはCETのみを投与し、ECC中の血清中濃度を測定した(表1)。

CEZおよびCETの血清中濃度測定は微生物学的定量法(ディスク法)により行ない、検定菌としては *Bacillus subtilis* ATCC-6633 を使用し、血清稀釈法によった。

ECC回路内の血液量は、使用する人工肺、回路の長さ、大きさ、患者の体重、尿量、輸液量、循環時間等によって異なるが、我々は複雑な計算は避けてCEZとCETをECC開始前に人工心肺充填液中に0.5g, 1g, 2g, 3gの単位で投与し、ECC開始後5~10分後から15~30分間隔で血清中濃度の測定を行なった。またECC時間の長い症例では途中で同種の抗生物質の追加投与を行なった。この検査中はCEZ群にはCEZのみを、CET群にはCETのみを使用し他の如何なる抗生物質も投与しなかった。

以上の方法により得たデータを投与抗生物質、投与量、投与方法の差異により次のように分類した。

CEZ-I群

CEZ 0.5g を ECC 回路内に初回のみ投与した群 (5例)

CEZ-II群

CEZ 1g を ECC 回路内に初回のみ投与した群 (3例)

なお、以後体外循環中に1g追加投与した例がその他にあるが、僅か1例に過ぎないので便宜上この群に含めた。

CEZ-III群

CEZ-2g を ECC 回路内に初回のみ投与した群 (3例)

CEZ-IV群

CEZ 2g を ECC 回路内に初回投与し、以後体外循環中に1g追加投与した群 (3例)

CET-I群

CET 1g を ECC 回路内に初回のみ投与した群 (2例)

CET-II群

CET 3g を ECC 回路内に初回のみ投与した群 (2例)

CET-III群

CET 1g を ECC 回路内に初回投与し、以後体外循環中に1g追加投与した群 (3例)

CET-IV群

CET 3g を ECC 回路内に初回投与し、以後体外循環中に1g追加投与した群 (1例)

成績および考察

ECC回路内への投与量は、回路内の抗生物質濃度の下限値を如何に設定するかによって決定され得る。すでに述べたようにECC中一旦感染症が発症すると、術後、抗生物質による治療が極めて困難であるという事実を考慮すれば、感染源が定着し増殖する前に完全な予防手段を構ずるのが最も効果的な手段であろう。

CEZおよびCETの最小発育阻止濃度は表2¹⁾の如

表2 抗菌スペクトラム

分類	試 験 菌	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)	
		CEZ	CET
グラム陽性菌	球菌		
	Staph. aureus 209p	0.39	0.39
	Staph. aureus Newman	0.39	0.78
	Staph. aureus Terashima	0.78	0.78
	Staph. aureus Smith	0.39	0.39
	Strept. hemolyticus S-23	0.2	0.1
	Strept. faecalis 6733	50	25
	Dipl. pneumoniae I	0.2	0.39
	Dipl. pneumoniae II	0.2	0.2
	Dipl. pneumoniae III	0.2	0.39
桿菌	Coryn. diphtheriae P. W. 8	0.39	0.39
	Clost. perfringens PB6K	1.56	3.13
	Mycob. tuberculosis H ₃₇ RV	12.5	25
	B. subtilis ATCC-6633	0.39	0.05
	Sarcina lutea PCI-1001	0.78	0.2
球菌	N. gonorrhoeae Nakanishi	1.56	3.13
グラム陰性菌	Salm. typhosa T-287	1.56	1.56
	Salm. typhosa 0-901	1.56	1.56
	Salm. enteritidis	6.25	12.5
	Kl. pneumoniae ST-101	1.56	12.5
	E. coli NIHJ	1.56	3.13
	Sh. flexneri 2a	1.56	6.25
	Sh. sonnei	0.78	6.25
	Pr. vulgaris IAM-1025	>100	100
	Ps. aeruginosa IAM-1095	>100	>100

きものであるという。又他の報告によると図2²⁾、図3³⁾の如きものとされており、従って我々は今回ECC回路内の抗生物質濃度をCEZ, CETともに100mcg/ml以上に保つことに一応の目安をおいて検討を行なった。また細菌ごとにみたCEZとCETの感受性累積分布は図4³⁾の如きものとされているが、有効血清中濃度としての目安はこれで一応妥当なものと考えられる⁴⁾。

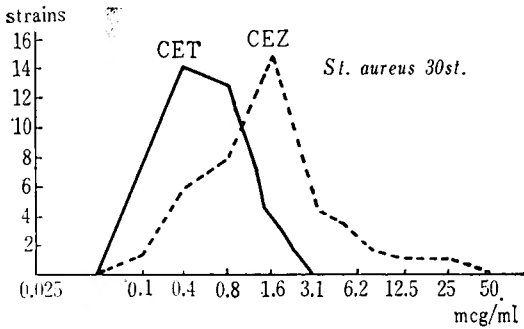


図2 Distribution of MIC (*Staph. aur.*)

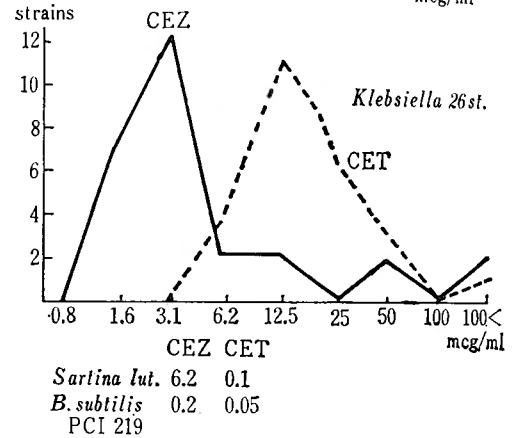
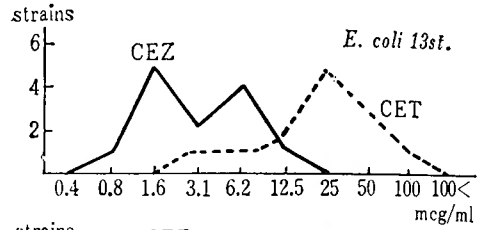


図3 Distribution of MIC (*E. coli*, *Klebsiella*)

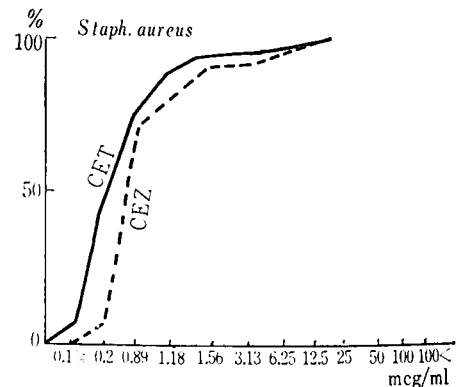
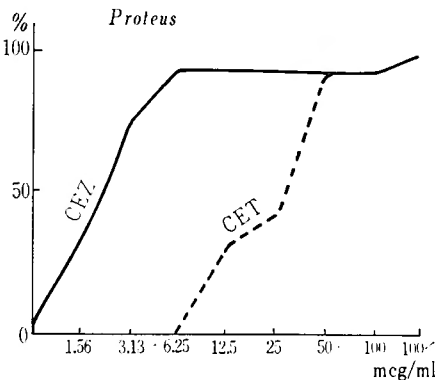
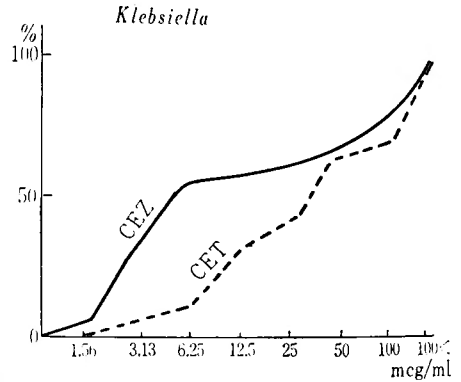
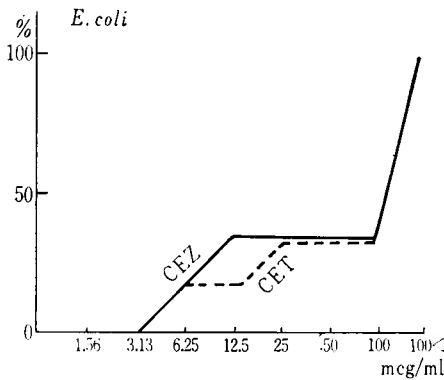


図4 各種臨床分離菌に対するCEZ, CETの感受性累積分布

体外循環中における抗生物質の投与法に関する検討

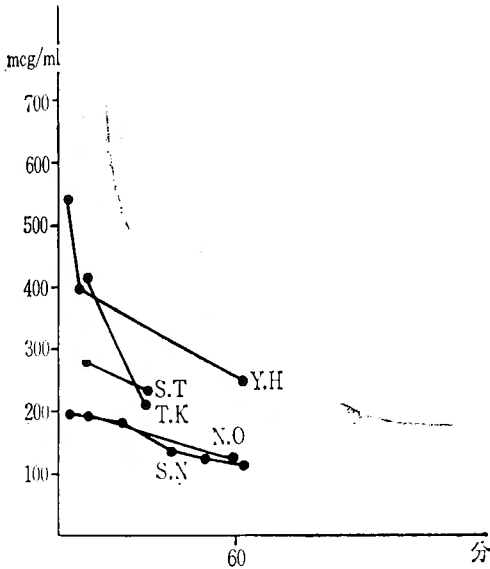


図5 CEZ-I群(初回0.5gのみ)

CEZ-I群: 体重4.3~20.4kgの症例であり, 30~60分間の ECC 時間内では各症例とも CEZ の血清中濃度は 100mcg/ml 以上の値を示した(図5)。

CEZ-II群: 体重9.8~42kgの症例であり, ECC 開始直後の血清中濃度は, CEZ-I群と有意の差を認めないが, ECC 開始後97分においても血清中濃度は 170 mcg/ml を示していた(図6)。

CEZ-III群: 体重20~66kgの症例であり, 症例 K. H では ECC 開始後55分においても尚 305mcg/ml の高い血清中濃度を示した。このことより ECC 1時間以内で, 体重20kgまでの症例では CEZ 1g の初回投与で充分であると考えられる(図7)。

CEZ-IV群: 体重51~67kgの症例であり, ECC 時間が2時間におよぶような場合, ECC 開始後50~60分後に1g追加投与するのは適当であると考えられる(図8)。

CET-I群: 体重53kgの症例では初回より血清中濃度が低く, また体重13.5kgの症例では ECC 初期には高血清中濃度を示したが, その低下ははげしく, ECC 開始後60分で 100mcg/ml を下まわった(図9)。

CET-II群: いずれも体重41~52kgの大人の症例で, ECC 30分以内であれば最低血清中濃度 100mcg/ml を維持したが, それ以上 ECC が長く続くと追加投与が必要となる(図10)。

CET-III群: 体重それぞれ51.6kg, 43kgの症例では,

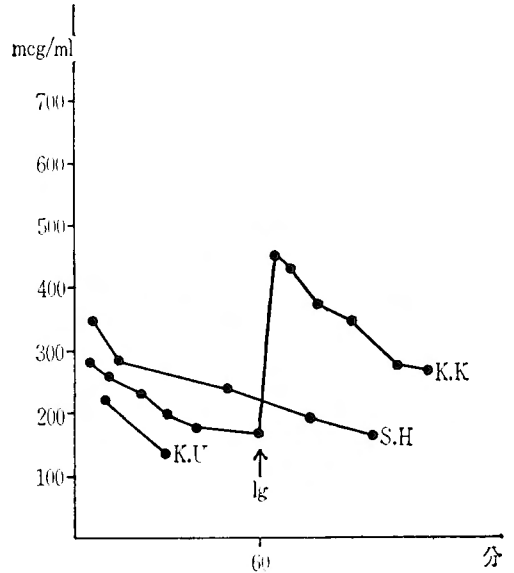


図6 CEZ-II群(初回1g, 追加1gを含む)

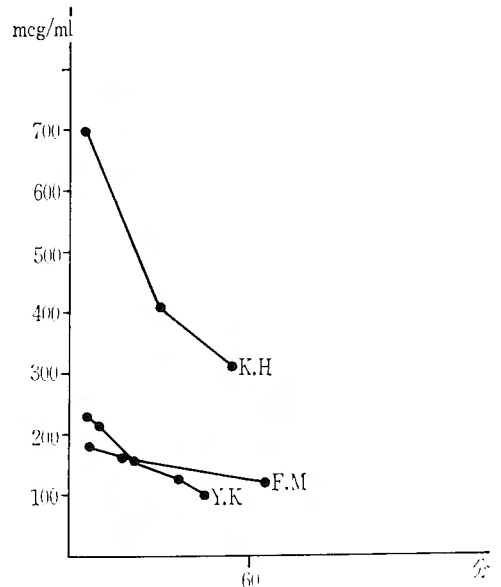


図7 CEZ-III群(初回2gのみ)

共に初回投与量が少なく, ために低血清中濃度を示したことは, CET-I群の場合と同様である。この場合, 初回投与量を3gとし, 血清中濃度をあげ, 更に追加投与1gを行なうべきであった。また体重10kgの症例では ECC 初期の血清中濃度は充分であり, ECC 開

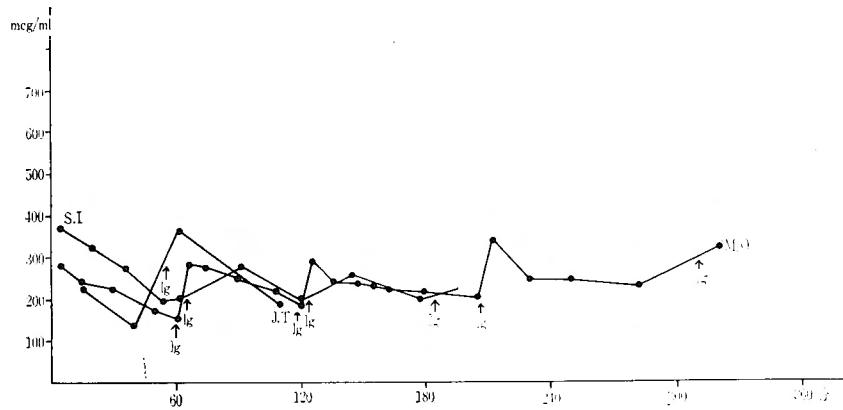


図8 CEZ-Ⅳ群 (初回2g, 追加1g)

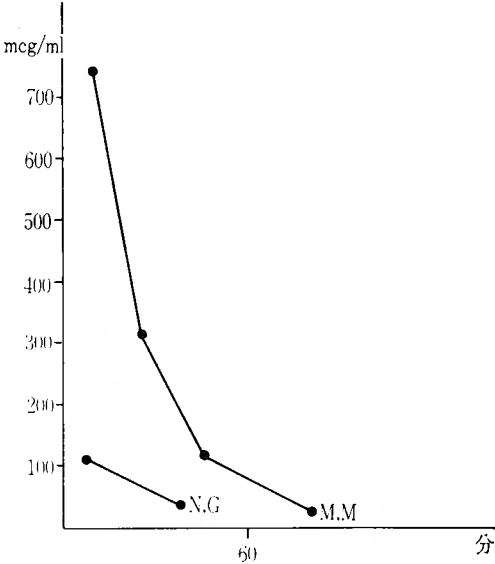


図9 CET-Ⅰ群 (初回1gのみ)

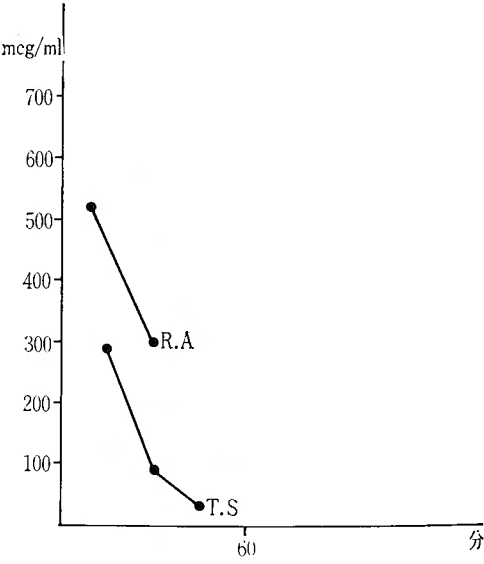


図10 CET-Ⅱ群 (初回3gのみ)

始後40分における追加投与もまた適切であった(図11)。

CET-Ⅳ群：体重41.5kgの症例で、ECC初期には充分な高血漿中濃度を示したが、もし追加投与がなければECC開始後50分では100mcg/mlの血漿中濃度を維持せしめ得たかどうか疑わしい。また追加投与量も1gではCET-Ⅲ群と同様に血漿中濃度上昇が少く、2gとすべきであった。

以上の成績より次の如き結論を得た。まずCEZについては、体重20kgまでの症例ではECC時間60分以

内の時、0.5g～1gの初回投与のみで充分な血漿中濃度を維持せしめることができる。そして、60分を超える際には60分毎に0.5g～1gの追加投与が行なわれるべきである。体重20kg以上の症例では初回投与を2gとし、ECC時間が60分を超える時は、60分毎に1gの追加投与を行うのが安全である。

CETについては、体重20kgまでの症例ではECC時間40分以内の時は、1gの初回投与を行い、40分を超える時は、40分毎に1gの追加投与が必要である。体重20kg以上の症例では、初回投与量を3gとし、ECC

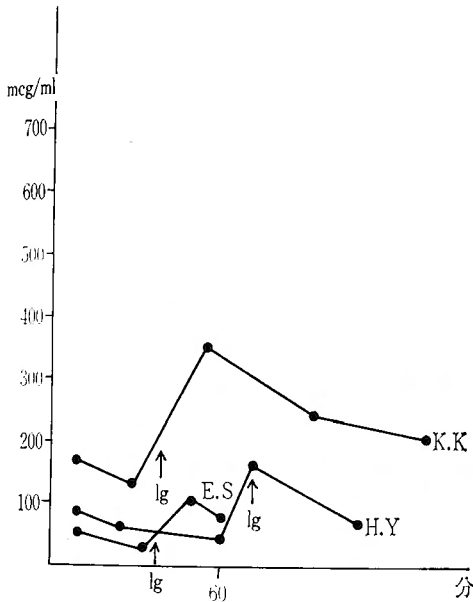


図11 CET-Ⅲ群 (初回1g, 追加1g)

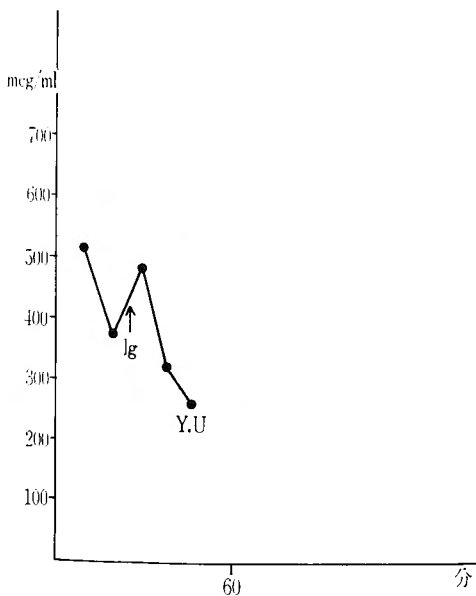


図12 CET-Ⅳ群 (初回3g, 追加1g)

時間が40分を超える時には40分毎に2gを追加投与すべきである。以上をまとめると表3の如くなる。

なお、これら症例のうち一部のものではECC中尿量測定および尿中抗生物質の濃度測定を行なったが、ECC中の尿量コントロールの困難さからデータに

表 3

抗生物質	体 重	初回投与量	追加投与
CEZ	20kg以上	2 g	60分毎 1 g
	20kg以下	500mg～1 g	60分毎 500mg～1 g
CET	20kg以上	3 g	40分毎 2 g
	20kg以下	1 g	40分毎 1 g

ばらつきが多く、今回の発表から省略せざるを得なかった。また一部の症例にはECC終了後も同じ抗生物質の点滴乃至one shot投与を行ないその際の血清中濃度の推移を観察したが、これは一般外科手術における症例の場合と大差なく、今回の目的とも異なるので省略した。

総 括

体外循環中、特に開心術中における抗生物質の使用法は、一般手術と異なり、循環血液と様々な人工材料、大気、酸素、麻酔ガスなどとの直接接触を考慮して、感染の予防に重点を置くべきであると考えられる。我々は今回抗生物質として、広範囲スペクトラムを有する殺菌性のセファロsporin剤、セファゾリン、及びセファロシンを使用し、文献的考察から、その血清中濃度を、100mcg/ml以上に保って、感染予防の目的を達しようとい図し、そのための投与法、投与量について検討し、一応の目安を得た。

1) まずセファゾリンについては、体重20kgまでの症例で体外循環時間60分以内の時には、0.5g～1gの初回投与のみで十分な血清中濃度が得られ、60分を超える際には60分毎に0.5g～1gの追加投与が必要である。

体重20kg以上の症例では初回投与量を2gとし、体外循環時間が60分を超える時は60分毎に1gの追加投与をすべきである。

2) セファロシンについては、体重20kgまでの症例で、体外循環時間が40分以内の時には、1gの初回投与を行い、40分を超える時は、40分毎に1gの追加投与を行うのが適切である。

体重20kg以上の症例では初回投与量を3gとし、体外循環時間が40分を超える時は、40分毎に2g追加投与するのが安全である。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った日笠頼則教授、並びに御協力を戴いた横田通夫先生、試料採取等に御協

力を戴いた本教室技官山本順子、山本尚江両氏に感謝の意を表する。

参 考 文 献

- 1) 西田 実：セファメジンについて。医報フジ，**12**：38～46，1974.
- 2) 大久保滉：Cefazolin に関する基礎的，臨床的研究。Chemotherapy, **18** (5)：623-630, 1970.
- 3) 柴田清人，他：外科領域における Cefazolin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy, **18** (5)：714-723, 1970.
- 4) Sabath, L. D. et al. : In Vitro Activity of Cefazolin against Recent Clinical Bacterial Isolates. J. Infect. Dis., **128** (Suppl.) : 9-15, 1973.