

CONCENTRATION OF CEFOPERAZONE IN THE SOFT TISSUES AND WOUND FLUID IN PATIENTS UNDERGOING HEAD AND NECK SURGERY.

Jun-ichi Yoshida, Ryoji Sasaki, Toru Matsunaga

Osaka University Medical School

Masami Murata

Osaka Kaisei Hospital

Yoshie Furukawa

Osaka Teishin Hospital

Shinichi Okumura

Osaka Rosai Hospital

Hirofumi Oguro

Nishinomiya Chuo Hospital

Hiroshi Miyahara

Center for Adult Disease, Osaka

Ryuzo Oda

Meiwa Hospital

Hiroshi Hayashi

Tondabayashi Hospital

Concentration of Cefoperazone (CPZ) in the soft tissues (mucous membrane of pharynx and trachea and lymph node) and wound fluid in patients undergoing major head and neck surgery was measured by high-pressure liquid chromatography.

CPZ (4g) was infused over 4 hours. Simultaneous samples of sermand soft tissues were collected in 14 patients at 2 to 4 hours during infusion. CPZ (2g) was administered intravenously twice a day on the following day.

Mean levels of CPZ in mucous membrane of pharynx and trachea and lymph node were 67.2 $\mu\text{g/g}$, 36.0 $\mu\text{g/g}$, 35.8 $\mu\text{g/g}$, respectively. Excretion of CPZ into wound fluid through the catheter was observed in 12 patients. Mean levels of CPZ in the wound fluid were 80.7 $\mu\text{g/ml}$ (day 1), 35.5 $\mu\text{g/ml}$ (day 2), 42.5 $\mu\text{g/ml}$ (day 3).

Concentration of CPZ in the soft tissues and wound fluid exceeded the antibacterial levels of CPZ and was thought to be sufficient for prophylactic use for head and neck surgery.

Cefoperazoneの耳鼻咽喉科領域組織

(咽頭粘膜・気管粘膜・頸部リンパ節)

および、手術創浸出液への移行に関する検討

大阪大学	吉田 淳一・佐々木 良二・松 永 亨
大阪回生病院	村田 雅美
大阪通信病院	古川 喜英
大阪労災病院	奥村 新一
西宮中央病院	大黒 広文
大阪府立成人病センター	宮原 裕
明和病院	小田 隆造
富田林病院	林 博

論文要旨

Cefoperazone(CPZ)の術後感染予防効果を検討するため、術創における組織(咽頭粘膜・気管粘膜・リンパ節)内および、創部浸出液内へのCPZの移行を検討した。

CPZ(4g)を4時間かけて点滴静注し、2時間目より4時間目の間に組織および血液を採取した。翌日よりCPZ(2g)を朝夕2回投与し、1日1回創部の浸出液をカテーテルより採取した。

咽頭粘膜、気管粘膜、リンパ節のCPZ濃度は $67.2\mu\text{g/g}$ 、 $36.0\mu\text{g/g}$ 、 $35.8\mu\text{g/g}$ で、いずれも良好な移行がみられたが、咽頭粘膜の濃度は他の部に比し有意に高かった。

創部浸出液への移行は1日目 $80.7\mu\text{g/ml}$ 、2日目 $35.5\mu\text{g/ml}$ 、3日目 $42.5\mu\text{g/ml}$ でドレーンを抜去するまで高濃度のCPZが観察された。

以上の結果より、CPZは頭頸部手術の感染予防に有用な薬剤と考えた。

はじめに

耳鼻咽喉科領域の手術は術野が咽頭・口腔と連続した場合が多く、一般に汚染度が高い手術である。したがって常に術後の感染症に

対する配慮がなされるべきである。

感染症治療に際しては、細菌に対する薬剤の感受性が重要であると同時に、薬剤の対象臓器への移行性も検討する必要がある。しかしながら臓器移行に関しては十分な検討はなされておらず、ことに頭頸部の術創への移行に関してはほとんど行われていないのが現状である。

今回我々はCephem系の抗生剤であるCefoperazone(CPZ)について、術創への移行を検討し、術後感染予防に対する基礎的資料とした。

組織内濃度の検討

1) 実験方法

対象は頭頸部腫瘍患者で手術を施行した14例で内訳は喉頭癌7例、上顎癌2例、その他5例であった。

CPZは4g(力価)を手術開始1時間前から4時間かけて持続点滴した。組織の採取は点滴開始2～4時間後の血中濃度が一定となったと思われる時期に、リンパ節、気管粘膜、咽頭粘膜など約1g採取し、同時に末梢血を採取した。組織および血清中のCPZ濃度測定

は、富山化学総合研究所で高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。

2) 実験成績

点滴開始2時間目より4時間目までの間に血清中CPZ濃度はのべ31例で測定し得た。採取時間を15分間隔各に整理し、プロットすると図1の如くなった。この時間と濃度の関係より血中濃度 $=192.9 \times (1 - e^{-0.7344t})$ なるシミュレーションカーブが得られた。組織の採取は2時間より4時間目までの間に行ったが、この間の血中濃度は、ほぼ一定となった。

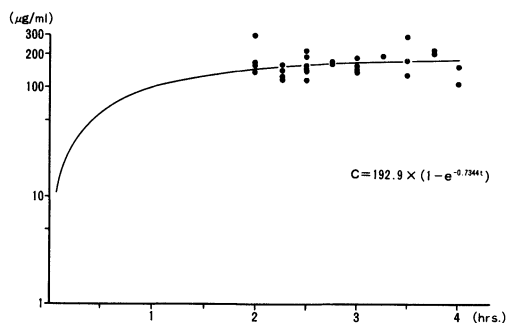


Fig 1. Serum concentration of Cefoperazone

つぎに組織内濃度の一覧を表1に示した。組織内CPZ濃度を測定し得たうち、比較的症例数の多かったのは、リンパ節12例、気管粘膜6例、咽頭粘膜6例であり、以下この3種類の組織についてまとめると、リンパ節の組織内濃度は $15.5 \mu\text{g/g}$ より $70.1 \mu\text{g/g}$ に分布しており、平均土標準偏差(SD)は $35.8 \pm 16.9 \mu\text{g}$

Table 1. Concentration of CPZ in tissues

Removed tissues	No. of cases	conc. of CPZ $\mu\text{g/g}$ (mean \pm SD)	tissue / serum level ratio %
lymph node	u = 12	35.8 ± 16.9	20.9 ± 11.1
mucons membrane of trachea	u = 6	36.0 ± 13.1	24.4 ± 9.4
mucous membrane of pharynx	u = 6	67.2 ± 12.6	45.8 ± 11.0

/gであった。気管粘膜では $21.6 \mu\text{g/g}$ より $51.6 \mu\text{g/g}$ に分布し、平均土SDは $36.0 \pm 13.1 \mu\text{g/g}$ であった。また咽頭粘膜では $52.0 \mu\text{g/g}$ より、 $78.4 \mu\text{g/g}$ に分布し、平均土SDは $67.2 \pm 12.6 \mu\text{g/g}$ であった。各組織間で比較すると、咽頭粘膜のCPZ濃度は、気管粘膜、リンパ節に比べて有意($P < 0.01$)に高い値を示した。

つぎに各組織における移行性を対血清比すなわち組織内濃度を血中濃度で除した値で見ると、リンパ節は $20.9 \pm 11.1\%$ 、気管粘膜は $24.4 \pm 9.4\%$ 、咽頭粘膜は $45.8 \pm 11.0\%$ であり咽頭粘膜は他の組織に比べて有意に(リンパ節, $P < 0.001$, 気管粘膜 $P < 0.01$)良かった。(表1)

頸部浸出液中濃度の検討

1) 対象および方法

前記対象症例のうち、術後創部排液のため、頸部に持続吸引器を留置し、継時的に術創より浸出液を採取し得た12症例を対象とした。CPZの投与方法は、手術当日はCPZ 4 gを投与し、翌日より1回2 g, 1日2回点滴静注を行った。浸出液の採取は、朝CPZを投与する前に行い、以後24時間毎に、ドレーンを抜去するまで行った。

2) 実験成績

図2, 図3に浸出液量, 浸出液中のCPZ濃度を示した。大部分の症例では術後3日目にドレーン抜去した。一例に多量の浸出液がみられたが、大部分の症例では浸出液量は術後

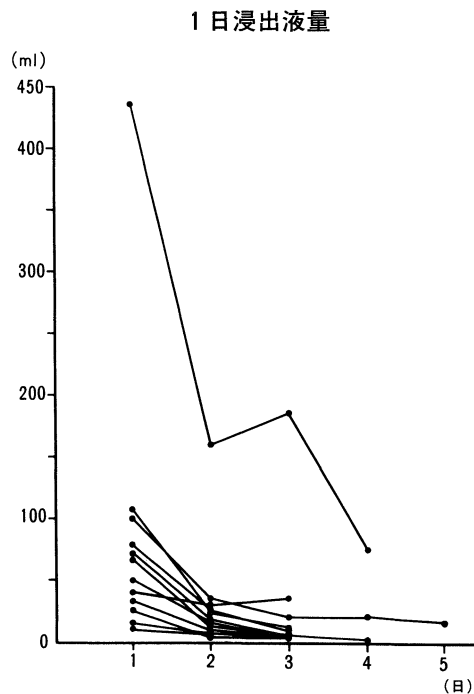


Fig. 2 Daily volume of wound fluid

1日目で100ml以内、2日目で50ml以内、3日目では30ml以内となった。

浸出液中のCPZ濃度は術後1日目では、 $40.8\mu\text{g/ml}$ より $168.7\mu\text{g/ml}$ に分布し、平均 $80.7\mu\text{g/ml}$ であった。2日目では $15.6\mu\text{g/ml}$ より $89.2\mu\text{g/ml}$ 、平均 $35.5\mu\text{g/ml}$ 、3日目では $23.1\mu\text{g/ml}$ より $79.0\mu\text{g/ml}$ 、平均 $42.5\mu\text{g/ml}$ であった。4日目以降は症例が少ないが、4日目では平均 $31.5\mu\text{g/ml}$ であった。

考 按

Cefoperazone (CPZ)は富山化学総合研究所で開発された第3世代のCephem系の抗生剤である。本剤の特徴は β -lactamaseに対して安定性を示し、緑膿菌を含む好気性グラム陰・陽性菌から嫌気性菌まで広い抗菌スペクトルを有している。また血中濃度も同類のものに比べて高く、血中半減期は2時間と比較的長く、胆汁中への移行が著しくすぐれているといった特徴をもっている。¹⁾²⁾

しかしながら、CPZのみならず他の抗生剤

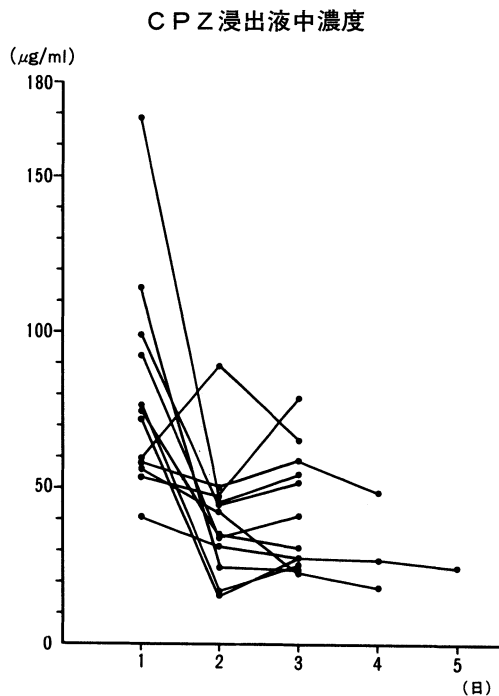


Fig. 3 Concentration of CPZ in wound fluid

においても、頭頸部領域での組織移行に関する報告は、わずかに散見されるのみで、この分野における感染症治療、術後の感染予防での抗生剤の使用に関しては不明の点が多い。

今回頭頸部領域における術創より得られた組織内CPZ濃度、浸出液中CPZ濃度を測定すると同時に、各部位におけるCPZの移行性の差についても検討した。

CPZの抗与方法は4gを4時間かけて行った。一般にはone shot静注後、一定時間後に組織を採取する方法で行われているが、限らずしも一定時間後に採取するのが困難な場合もあり、したがって血中濃度、組織内濃度共にばらつきが見られる場合もあり、一定の傾向がつかみ難い。特に頭頸部の手術では手術時間も長くなり、採取時間に巾が出来る。この点を考慮し、CPZの投与は4時間で4g投与する方法で行った。血中の濃度は図1の如く、2時間より4時間の間ではほぼ一定の値となった。また血中濃度が一定になった事により

各組織間におけるCPZの移行度の差も検討出来た。

リンパ節・気管粘膜・咽頭粘膜のうち最も高濃度を示したのは、咽頭粘膜で $67.2\mu\text{g/g}$ であった。リンパ節・気管粘膜へはほぼ同程度の移行を示し、それぞれ $35.8\mu\text{g/g}$ 、 $36.0\mu\text{g/g}$ であった。咽頭粘膜は他の組織に比し有意に高い移行を示したが、対血清比でも同じ傾向で、血中より組織内への移行が良いためであることがわかった。

今回の成績を耳鼻咽喉科領域の他の部位と比較すると³⁾⁴⁾⁵⁾、投与方法、投与量、組織採取時間などの違いがあるが、我々の組織内濃度は、他の報告と比べて5~15倍の高濃度となっている。この差はおそらく投与方法の差によると思われる。すなわち現在までの方法は、one shotで投与するのに対し、我々の方法では持続投与とした。抗生剤を1~2時間で点滴静注する方法は臨床の場では一般的である。上田¹⁾はCPZの投与方法の違いによる血中濃度を報告している。それによるとCPZ 2gを2時間で点滴静注すると、0.5, 1, 2時間では $165.0\mu\text{g/ml}$ 、 $173.1\mu\text{g/ml}$ 、 $223.4\mu\text{g/ml}$ となり我々の4g・4時間の値とほぼ似通った値となっている。また組織採取時間で組織内濃度には差がなかった事より、今回の成績は実際に近い組織内濃度を反映しているものと思われる。この点は今後組織内濃度を測定する上で充分検討すべきと考える。

いっぽう創部の浸出液への移行では1日目 $80.7\mu\text{g/ml}$ 、2日目 $35.5\mu\text{g/ml}$ 、3日目 $42.5\mu\text{g/ml}$ と高い値が得られた。

以上の結果は術中・術後にかけて汚染度の高い術創に充分の量のCPZが移行していたと言える。ことに咽頭粘膜において $67.2\mu\text{g/g}$ もの高いCPZの移行がみられたが、咽頭縫合後の最も感染にさらされ易い部位において高濃度のCPZが移行しており、術後感染予防の面よりきわめて合理的と考えられる。

Johnsonら⁶⁾、袴田ら⁷⁾⁸⁾によると、頭頸部の術後感染症には、Staphylococcus, Streptococcus等のグラム陽性菌以外にPseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacterなどのグラム陰性菌、さらには嫌気性菌など、広範囲の細菌が関係している。

今回検討したCPZは頭頸部の術後感染症予防において抗菌力、組織移行の面々より有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 上田 泰：Cefoperazone. Jap. J. Antibiotics 35:1104-1126, 1982
- 2) 深谷一太：セフォペラジン 臨床と細菌 8:414-418, 1981
- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域におけるCefopereazone (T-1551)に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 28(S-6):859-868, 1980
- 4) 三辺武右衛門, 上田良穂, 村上温子他：耳鼻咽喉感染症に対するCefoperazone(T-1551)の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 28(S-6)870-877, 1980
- 5) 和田健二, 馬場駿吉, 加藤滋郎他：耳鼻咽喉科領域におけるCefoperagone(T-1551)の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 28(S-6)883-889, 1980
- 6) Johnson JT, Tu VL, Myers EN et al : Efficacy of two third-generation cephalosporins in prophylaxis for head and neck surgery. Arch. Otolaryngol. 110:224-227, 1954
- 7) 袴田 勝, 朴沢二郎, 齊藤久樹他：上顎悪性腫瘍術後患者に対するSulbenicillinの有用性の検討。Sulbenicillinの上顎手術創出液中移行とその臨床的効果。Jap. J. Antibiotics 35:1254-1259, 1982

- 8) 袴田 勝・朴沢二郎・鎌田重輝 他：頭頸部悪性腫瘍術後創感染症に対するCefotiam (CTM)・Cefsulodin (CFS)併用療法の有用性の検討・耳展28(補1)：6-14, 1985

質 疑 応 答

質問 内藤雅夫（保健衛生大）
局所組織片および浸出液の細菌学的検討はなされたでしょうか。

応答 吉田淳一（大阪大）
感染予防を目的としたので細菌学的検討は行わなかった。