

肝切除術後の cefuzonam の腹腔内移行

名古屋市立大学第1外科

花井 拓美 由良 二郎 田中 守嗣 橋本 俊
保里 恵一 荻野 憲二 水野 章

腹腔内感染症の合併頻度が高い肝切除例について、術後感染の予防目的で Cefuzonam (CZON) を投与し、その体内動態について検討した。対象は肝硬変例5例、非肝硬変例6例とした。CZON 1g 静注後の1PODの血中、1、2、3PODの尿中および腹水中 CZON 濃度を検討した。濃度測定は bioassay 法によった。成績：1PODの血中 CZON 濃度は肝硬変群、非肝硬変群、それぞれ1時間で平均37.1、30.2 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。尿中濃度は肝硬変群の3PODを除き両群とも各病日、2時間で平均最高濃度1,980から3,825 $\mu\text{g/ml}$ を示し排泄遅延を示した。腹水中濃度は肝硬変群1POD 2時間値においてのみ21.9 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示したが、その他の時間帯では大きい変動はみられなかった。両群1、2、3PODの8時間値は平均6.3から12.5 $\mu\text{g/ml}$ の高い値を示した。肝切除術後本剤1日3gの予防的投与は腹水中へ高濃度に移行し腹腔内感染予防として評価できるものと考えられる。

Key words: hepatectomy, prophylactic administration of antibiotics, cefuzonam, intraabdominal penetration

緒言

肝切除症例は肝硬変を合併する肝癌症例が多く、そのため術前より網内系機能 (reticuloendothelial system: RES) が障害されているものが多い。さらに肝は生体において RES 機能を有する最大の臓器であるが、手術によってこれが切除されることによりますます易感染性^{1)~3)} となることが推測される。また、手術操作や術中の出血量増量に伴う肝の血流障害、微小循環不全⁴⁾ などの手術侵襲の負荷により、さらに易感染性が助長され、compromised host の状態となると考えられる。そのため肝切除後の腹腔内感染症は術後の肝不全とともに、重大な合併症とされている⁵⁾。

肝切除後腹腔内感染症の起炎菌として *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* などの *Staphylococcus* 属が多く分離されており、同感染症の予防として *Staphylococcus* などの球菌に感受性のある予防的抗生物質投与が期待される。Cefuzonam (CZON) はセファロsporin母核の3位の1, 2, 3-thiadiazol-5-yl-thiomethyl 基により好気性、嫌気性グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを示す⁶⁾ とされており、術後感染症に対する臨

床の有効性⁷⁾ も確認されている。したがって肝切除術時、予防的抗生剤投与として CZON の使用は適当と考えられる。同剤投与時、特に術後、感染の場となりうる腹腔内への同剤の移行を検討する目的で以下の研究を行った。

対象と方法

当教室に入院した肝切除症例11例、(肝細胞癌5例、転移性肝癌4例、肝血管腫1例、その他の肝腫瘍1例) を対象とした。その内訳は肝硬変例5例、非肝硬変例6例で、年齢は42歳から74歳、体重は36から68kg で両群間に差は見られなかった。

術中 CZON 2g を点滴静注し術後第1病日 (1POD) 初回投与時9時間前に同剤1gを追加投与した。術後1POD から3日間、8時間ごと(ただし3回目の投与は2回目から7時間後) に CZON 1g を初回は静注、2回目および3回目は点滴静注した。それにより同剤の血液、尿、腹水への移行を検討した。検体採取は1POD から3日間、初回投与直前、投与後1、2、4、6、8時間に腹水、尿を採取し、血液採取は1PODのみとした。腹水は右横隔膜下に留置した閉鎖回路ドレーンより採取した。濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とし bioassay 法により行った。また、術前及び1PODの血液生化学データとの関係についても検討した。

成 績

肝硬変例ではserum-glutamic pyruvic transaminase (S-GPT), Indocyanine green test (ICG)_K, ICG_{R15}において有意に肝機能障害を認めた。Blood urea nitrogen (BUN), creatinine およびその他のパラメータについては群間に差を認めなかった。肝硬変例は1区域切除3例, 2区域切除2例であり, 非肝硬変例では1例を除き2区域以上の広範切除例であった (Table 1)。

Table 1 Background of patients

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC ($\times 10^3$)	T.B (mg/dl)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-p (U/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	HPT (%)	ICGk (%)	ICGms (%)	Op (%)
Liver cirrhosis (+)													
1. S.I.	3.52	12.5	2.8	1.0	93	96	325	13	1.0	49	0.11	18.12	1
2. H.K.	4.03	13.3	4.5	0.4	39	49	134	15	1.0	93	0.15	10.62	1
3. T.T.	3.78	12.0	3.8	0.2	29	57	172	17	1.3	68	0.16	9.47	2
4. C.O.	4.14	12.4	3.3	0.6	98	41	282	11	0.7	82	0.15	10.11	1
5. M.I.	3.85	11.3	5.3	0.3	56	51	162	13	0.7	84	0.13	15.34	2
Liver cirrhosis (-)													
6. S.W.	5.00	14.8	5.4	0.2	19	25	131	17	1.2	141	0.19	6.09	S
7. C.M.	3.97	12.2	3.0	0.4	19	10	145	17	0.9	72	0.16	9.36	2
8. T.Y.	3.97	12.4	5.4	0.3	28	20	141	13	0.9	118	0.22	3.91	ext.2
9. S.M.	3.63	10.8	3.8	0.4	24	12	223	13	0.8	106	0.16	8.47	2
10. K.I.	3.96	11.9	6.1	1.0	38	19	410	17	1.0	61	0.17	8.04	2
11. S.K.	4.21	12.5	7.1	0.3	20	11	149	12	0.9	106	0.19	5.53	2

H: hepatic resection

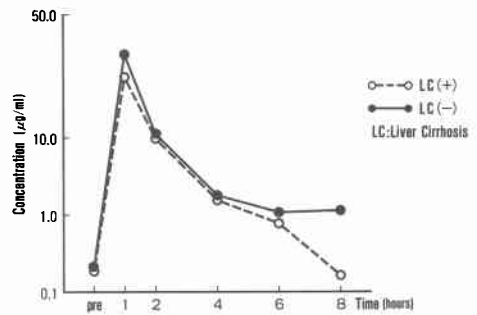
S: subsegmentectomy, 1:1 segmentectomy

2:2 segmentectomy (lobectomy), ext. 2: extended 2 segmentectomy

1. CZON 1g 静注後の血中濃度の推移

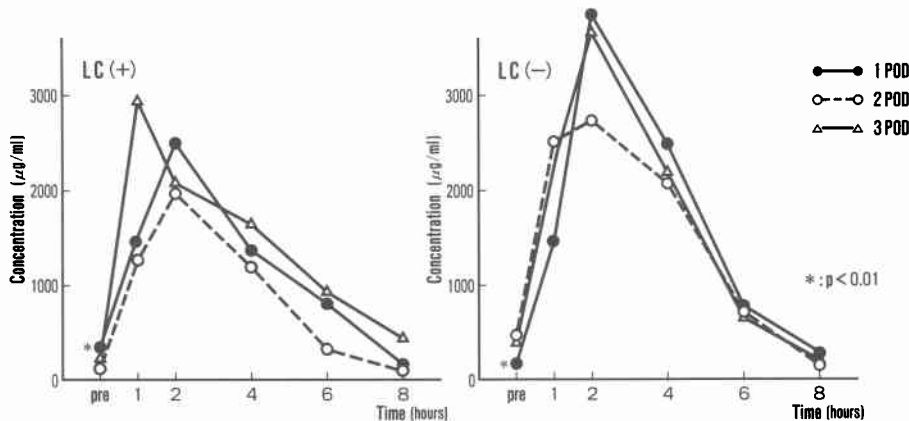
肝硬変群, 非肝硬変群ともに平均濃度は1時間において最高濃度に達し, その値はそれぞれ37.1, 30.2 μ g/mlであった。その後, 2, 4, 6時間と漸減し8時間においてもそれぞれ平均値1.4, 0.29 μ g/mlと良好な血中濃度を示した。いずれの時間においても肝硬変群, 非肝硬変群の間に有意差は認められなかった (Fig. 1)

Fig. 1 Serum concentration of CZON after 1g intravenous injection



Time (hr)	mean \pm SD (μ g/ml)					
	pre	1	2	4	6	8
LC (+)	0.43 \pm 0.26	37.1 \pm 17.5	11.5 \pm 2.7	3.2 \pm 1.3	1.2 \pm 0.5	1.4 \pm 1.6
LC (-)	0.37 \pm 0.34	30.2 \pm 10.0	10.1 \pm 4.0	3.0 \pm 1.7	0.88 \pm 0.56	0.29 \pm 0.21

Fig. 2 Urine concentration of CZON after 1g intravenous injection



Time (hr)	mean \pm SD (μ g/ml)					
	pre	1	2	4	6	8
1	346.8 \pm 220.6	1462.5 \pm 339.0	2533.8 \pm 1840.2	1383.5 \pm 704.8	801.3 \pm 359.4	193.6 \pm 101.3
2	153.8 \pm 113.0	1283.8 \pm 410.4	1980 \pm 647.5	1200 \pm 646.3	341.2 \pm 217.1	152.9 \pm 43.0
3	247.3 \pm 275.1	2941.3 \pm 2559.3	2152 \pm 1827.9	1659.2 \pm 623.4	371.8 \pm 609.9	440.6 \pm 375.1

Time (hr)	mean \pm SD (μ g/ml)					
	pre	1	2	4	6	8
1	191.2 \pm 114.9	1453.5 \pm 852.0	3825.4 \pm 3580.4	2512.5 \pm 3073.5	789.8 \pm 993.5	294.3 \pm 221.9
2	472.5 \pm 570.2	2523 \pm 2281.5	2778 \pm 1781.3	2084 \pm 1128.9	767.3 \pm 405.3	174.9 \pm 97.7
3	406.7 \pm 564.3	2418 \pm 2261.7	3690 \pm 1584.6	2211.7 \pm 1863	745 \pm 628.6	190.6 \pm 93.1

1).

2. CZON 1g 静注後の尿中濃度の推移

肝硬変群では平均濃度は1POD, 2POD では2時間
に2,533, 1,980 μ g/ml と最高濃度に達し、以後漸減した。3POD においてはその値は1時間に移動した。非肝
硬変群では平均濃度は1, 2, 3POD ともに2時間後に
最高濃度に達し、それぞれ、3,825, 2,778, 3,690 μ g/
ml を示し、以後漸減した。また、初回投与と前値におい
て肝硬変群が非肝硬変群に比べ高値を示した (Fig.

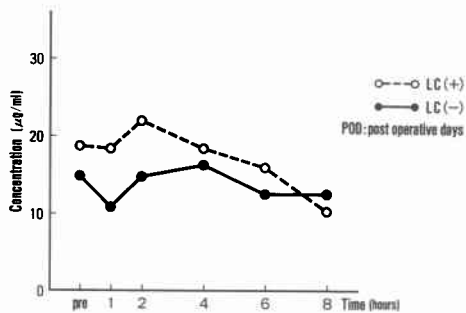
2).

3. CZON 1g 静注後の腹水中濃度の推移

a : 1POD の腹水中濃度

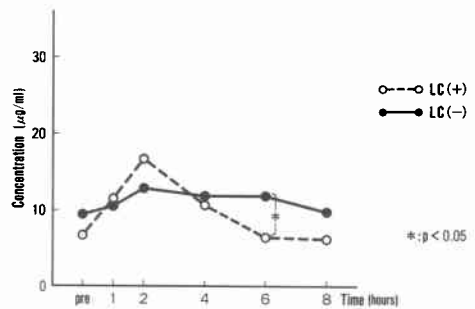
肝硬変群では2時間後に21.9 μ g/ml と最高濃度に
達し非肝硬変群に比べ高値となる傾向を示した。しか
しながら、肝硬変群と非肝硬変群との間に各時間にお
いて有意差はみられなかった。非肝硬変群では4時間
後に16.5 μ g/ml と最高濃度を示した。8時間において
も平均値10.3 μ g/ml, 12.5 μ g/ml と良好な腹水濃度を

Fig. 3 Ascites concentration of CZON after 1g intravenous injection (1POD)



		mean \pm SD (μ g/ml)					
Time (hr)	Group	pre	1	2	4	6	8
	LC (+)	18.8 \pm 17.2	18.4 \pm 12.9	21.9 \pm 14.5	18.2 \pm 13.8	15.8 \pm 12.9	10.3 \pm 7.2
	LC (-)	15.1 \pm 8.9	11.0 \pm 3.9	15.0 \pm 6.7	16.5 \pm 8.1	12.6 \pm 4.8	12.5 \pm 1.4

Fig. 4 Ascites concentration of CZON after 1g intravenous injection (3POD)

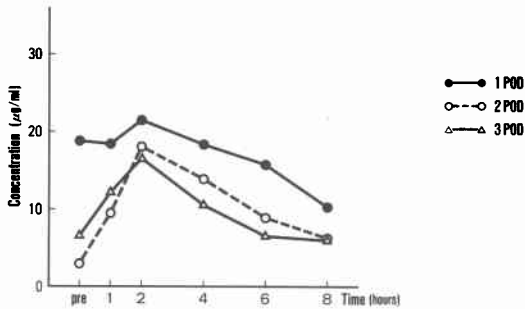


		mean \pm SD (μ g/ml)					
Time (hr)	Group	pre	1	2	4	6	8
	LC (+)	7.1 \pm 3.0	11.4 \pm 3.9	16.7 \pm 6.5	10.8 \pm 4.8	6.7 \pm 2.7	6.3 \pm 5.1
	LC (-)	9.9 \pm 4.6	10.7 \pm 5.8	13.2 \pm 3.1	12.1 \pm 3.4	12.1 \pm 2.4	10.0 \pm 4.8

Fig. 5 Ascites concentration of CZON after 1g intravenous injection LC (+)

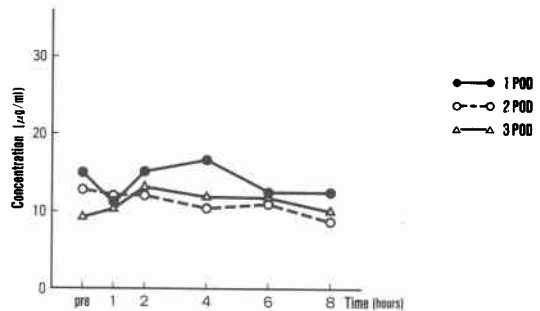
Ascites concentration of CZON after 1g intravenous injection LC (-)

Ascites concentration of CZON after 1g intravenous injection LC(+)



		mean \pm SD (μ g/ml)						
POD	Time (hr)	pre	1	2	4	6	8	relative concentration
1		18.8 \pm 17.2	18.4 \pm 12.9	21.9 \pm 14.5	18.2 \pm 13.8	15.8 \pm 12.9	10.3 \pm 7.2	5.3 \pm 4.3
2		3.4 \pm 3.0	9.5 \pm 4.7	18.0 \pm 7.9	13.9 \pm 6.7	8.9 \pm 3.9	6.5 \pm 4.0	4.9 \pm 2.3
3		7.1 \pm 3.0	11.4 \pm 3.9	16.7 \pm 6.5	10.8 \pm 4.8	6.7 \pm 2.7	5.3 \pm 5.1	4.4 \pm 2.9

Ascites concentration of CZON after 1g intravenous injection LC(-)



		mean \pm SD (μ g/ml)						
POD	Time (hr)	pre	1	2	4	6	8	relative concentration
1		15.1 \pm 8.9	11.0 \pm 3.9	15.0 \pm 6.7	16.5 \pm 8.1	12.6 \pm 4.8	12.5 \pm 1.4	4.5 \pm 1.9
2		12.4 \pm 13.1	12.1 \pm 4.6	12.2 \pm 3.7	10.6 \pm 2.2	10.9 \pm 2.5	8.7 \pm 2.5	3.4 \pm 1.0
3		9.9 \pm 4.6	10.7 \pm 5.8	13.2 \pm 3.1	12.1 \pm 3.4	12.1 \pm 2.4	10.0 \pm 4.8	4.4 \pm 3.5

示した (Fig. 3).

b: 3PODの腹水中濃度

肝硬変群では2時間後に平均値11.4 $\mu\text{g/ml}$ と最高濃度に達し、その後漸減したが、8時間においても平均値6.3 $\mu\text{g/ml}$ と良好な濃度を保った。非肝硬変群では2時間後で平均値13.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、その後同程度の濃度で推移し、6時間で肝硬変群に比べ高値となり、8時間においても平均値10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Fig. 4)

c: 腹水中濃度の経日的変化

肝硬変群では2時間で最高濃度となり、各時間において1PODの濃度が2, 3PODのそれより高い傾向がみられた。非肝硬変群においては各時間、明瞭なピーク値を示さず、各病日間の差も認められなかった (Fig. 5).

抗生物質の平均腹水濃度を1日投与量で除した値 (relative concentration)¹⁰⁾は肝硬変群では1, 2, 3PODそれぞれ平均値5.3 $\mu\text{g/ml}$, 4.9 $\mu\text{g/ml}$, 4.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、非肝硬変群のそれらは4.5 $\mu\text{g/ml}$, 3.4 $\mu\text{g/ml}$, 4.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 肝切除後の腹水量

腹水量は横隔膜下および肝下部の closed drain により採取した1日量について検討したが、肝硬変群において非肝硬変群に比べ多い傾向が見られたが、有意差はなかった。また、各病日間にしても差は見られなかった (Table 2).

5. 1POD時、CZON 静注後2時間の血清濃度に対する腹水中濃度の値 (Ac/Bc) と1PODの生化学データとの関係

Ac/Bcと血中 total bilirubin (TB), glutamic oxalacetic transaminase (GOT), GPT, alkaline phosphatase (ALP), hepaplastin test (HPT), BUN, Creatinin との間には有意な相関は認められなかった。

6. 1POD時、CZONの血中濃度と腹水濃度との関係

2, 4, 8時間値において両濃度間の相関は見られなかった (Fig. 6).

考 察

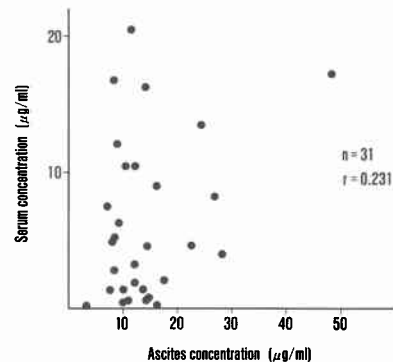
一般に肝切除症例のうち原発性肝癌症例は肝硬変合併症例が80%と多い。今回の検討でも肝硬変合併肝癌症例とその他の肝硬変非合併症例にわけ肝切除症例の肝機能を検討すると、前者において優位に ICG_K, ICG_{R15}, の障害, GPT 高値, HPT の低下があり、肝

Table 2 Ascites amount after hepatectomy

	1 POD	2 POD	3 POD
Cirrhosis	481	378	415
n=5	±443	±385	±508
No Cirrhosis	212	125	59
n=6	±164	±136	±81

Values (ml) are expressed as mean \pm SD
POD: postoperative days

Fig. 6 Correlation between ascites concentration and serum concentration of CZON (1POD)



機能予備能の低下が認められた。

肝切除術後の病態は術前の肝機能に加え、主要な代謝臓器である肝の減量、術中出血の増量、肝の阻血操作などの手術侵襲が付加された状態と考えられる。肝硬変群では肝1区域以下と切除範囲が限られることが多く、非肝硬変群では2区地域以上の広範肝切除が多くなっている。術後の肝機能は前述のすべての状態が反映されていると考えられるが、1PODにおいて肝硬変と非肝硬変群の間に TB, GOT, GPT, Alp, HPT 上, 差は見られなかった。1PODの1g CZON I.V.後の血中 CZON 濃度は正常人の1g I.V.後1時間値12.1 $\mu\text{g/ml}$, 2時間値3.45+0.58 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹⁾にくらべ、高い血中濃度を示し消失が遅延したと考えられたが、8時間における濃度は肝硬変群, 非肝硬変群それぞれ平均値1.4, 0.29 $\mu\text{g/ml}$ で同剤の血中排泄遅延は少ないと考えられた。

肝障害患者においてはセフェム系抗生物質 Ceftazidime¹²⁾, Cefotaxime¹³⁾の血中濃度の半減期が長くなることが報告されている。Ceftriaxoneの血中半減期は正常人と肝障害患者との間に差がなかったが、腹水合併肝障害患者においては投薬量の体内動態の変化が起こり、それは蛋白結合能と関係があるらしい¹⁴⁾。

また、肝障害時には低アルブミン血症を伴うことが

多く、高ビリルビン血症時には抗生物質がビリルビンとアルブミン結合を競合し蛋白結合率が低下する¹⁵⁾と指摘されている。しかしながら、肝障害患者における血中濃度を見る限り高度の腎障害の併存がなければ、抗生物質投薬量の変更の必要はない¹²⁾¹³⁾とされている。高度肝障害時は肝腎症候群に伴う腎障害も心配されるが、検討の肝切除術後は血中 creatinin 値でみる限り腎障害はほとんどないと判定された。したがって今回検討の肝切除症例の1PODにおいても同様に血中濃度からは投薬量の変更の必要性はないと考えられた。

尿中 CZON 濃度は1PODにおいて肝硬変群、非肝硬変群の前値の平均値はそれぞれ347, 191 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。これは、前日の最終投与は9時間前に1g点滴静注されているが、正常人のCZON 2g 1時間点滴静注した6~8時間の尿中濃度が63.7 \pm 17.1 $\mu\text{g/ml}$ である¹¹⁾ことから考えると、肝切除後1PODに同剤の排泄遅延があったと考えられる。同日の肝硬変群の値は非肝硬変群のそれより有意に高く1PODにおいては肝硬変肝切除群の方が同傾向が強いと考えられた。

腹水中の抗生物質濃度は腹水への抗生物質の移行と腹腔外への排泄のバランスによって決定されるものと考えられる。本研究の肝切除術後の腹水は淡血性であり血中 CZON 濃度の腹水中濃度への影響が心配されるが、両濃度間に相関はなくその影響は少ないものと考えられた。胃癌に対する胃切除後の抗生物質の腹水中への移行に関する検討では、腹水はリンパ液の漏出によるものが主体で抗生物質の腹水中移行はその半減期とよく相関する¹⁰⁾といわれている。それによると、抗生物質の平均腹水濃度を1日投与量で除した値すなわち relative concentration を比較すると3群に分けられ、高濃度移行群の平均値は6.77とされている¹⁰⁾が、本剤は1PODの肝硬変群、非肝硬変群のそれはそれぞれ5.3, 4.5であり高濃度移行群と考えられた。

腹水中 CZON 濃度は尿中濃度と同様に肝硬変群においては1PODで前値において平均値18.2 $\mu\text{g/ml}$ と2POD, 3PODのそれと比べ、高い傾向があり、術日から第1病日にかけての細胞外液のサード・スペースへの貯留¹⁶⁾は2POD, 3PODよりも著明と推察され、同病態は抗生物質の腹水中への貯留を長くした一因と考えられた。

肝切除術後は凝固、線溶異常の状態¹⁷⁾にあり、セフェム剤の中には凝固系への影響が心配されるものもあるが、本剤投与による出血傾向の増強などの凝固系の異

常は認めなかった。また、本剤投与による考えられる肝機能、腎機能の悪化は認められなかった。

肝切除術後、本剤1日3gの予防的投与は肝障害による血中濃度の影響は少なく尿中排泄はやや遅延するものの腹水中へは高濃度に移行し、術後腹腔内感染予防に関する選択薬剤として評価できるものと考えられた。

文 献

- 1) 平沢博之, 大竹喜雄, 小林 進ほか: 肝切除後の免疫不全と感染, 特に細網内皮系の変化とその対策. 臨外 39: 331-336, 1984
- 2) 川原田嘉文: 肝硬変合併例における術後の病態と対策. 日消外会誌 20: 688-695, 1987
- 3) 嶋田 紘, 新本修一, 木下 元ほか: 肝切除後の病態—網内系の貧食能の低下とDIC発生について. 日臨外医会誌 45: 96-97, 1984
- 4) 有井滋樹, 高三秀成, 戸部隆吉: 術後肝不全. 手術 26: 1169-1179, 1982
- 5) Nakagawa K, Matsubara S, Ouchi K et al: Endotoxemia after abdominal surgery. Tohoku J Exp Med 150: 273-280, 1986
- 6) 花井拓美, 由良二郎, 荻野憲二ほか: ショックに対するトロンボキサン産生抑制による肝組織血流の改善. 日外会誌 90: 70-72, 1989
- 7) Yanaga K, Kanematsu T, Sugimachi K et al: Intraperitoneal septic complication after hepatectomy. Ann Surg 203: 148-152, 1986
- 8) 小倉和宣: Cefuzonam (L-105). β -lactam antibiotics. Edited by Ueda Y, Shimizu K. Nankodo, Tokyo, 1987, p422-435
- 9) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周ほか: 術後感染症に対するL-105(Cefuzonam)とCefotiamとの薬効比較臨床試験. Chemotherapy 34: 739-772, 1986
- 10) Aikawa N, Suzuki H, Ishibiki K: Penetration of antibiotics into intaperitoneal exudate after gastrectomy. Edited by Isshigami J. Recent Advance in Chemotherapy. University Tokyo Press, Tokyo, 1986, p193-196
- 11) 中島光好, 橋本久邦, 滝口祥令ほか: L-105の臨床第1相試験. Chemotherapy 34: 133-148, 1986
- 12) Pasko MT, Beam TR, Spooner JA et al: Safty and pharmacokinetics of ceftazidime in patiets with chonic hepatic dysfunction. J Antimicrob Chemother 15: 365-374, 1985
- 13) Wise R, Wright N: The pharmacokinetics of cefotaxime and ceftriaxone. Infection (13/Suppl) 1: 145-150, 1985
- 14) Stoeckel K, Tuerk M, Trueb V et al: Single does ceftriaxane kinetics in liver insufficiency. Clin Pharmacol Ther 36: 500-509, 1984

- 15) 谷村 弘：肝障害、腎障害、高齢者における術後感染症の化学療法。消外 8：594—601, 1985
- 16) Stone HH, Long WD, Smith RB III et al: Physiologic consideration in major hepatic resection. Am J Surg 117 : 78—84, 1969
- 17) Zucker MB, Siegel M, Clifton EE et al: The effect of hepatic lobectomy on some blood clotting factors and fibrinolysis. Ann Surg 146 : 772—781, 1957

Cefuzonam Penetration into Abdominal Cavity after Hepatectomy

Takumi Hanai, Jiro Yura, Moritsugu Tanaka, Takashi Hashimoto, Keiichi Hori,
Kenji Ogino and Akira Mizuno

The First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

Cefuzonam (CZON) was administered to 11 patients with hepatectomy who had a high risk of complication by abdominal infection, and its intracorporeal kinetics was investigated. Five of the patients had hepatic cirrhosis and six cases did not. After intravenous injection of 1 g of CZON the concentrations of CZON in the blood on urine and ascites on 1., 2, and 3. POD were investigated. The concentrations were measured by bioassay. CZON concentrations in the blood on 1. POD in the hepatic cirrhosis group and the non-hepatic cirrhosis group showed peak values at 1 hour of mean 37.1 and 30.2 $\mu\text{g/ml}$ respectively. The concentrations in urine at 2 hours on each postoperative day, excluding 3. POD of the hepatic cirrhosis group, gave the highest mean concentrations from 1,980 to 3,825 $\mu\text{g/ml}$ in both groups, indicating delayed excretion. The concentration in ascitic fluid showed a peak value of 21.9 $\mu\text{g/ml}$ only in the 2 hour-value on 1. POD in the hepatic cirrhosis group, without much change in the other time periods. Eight-hour values on 1., 2. and 3. POD in both groups gave higher mean values, from 6.3 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$. In the prophylactic administration of CZON at 3 g/day this drug migrates in a higher concentration into the ascitic fluid and seems to be valuable as a prophylactic against abdominal infection.

Reprint requests: Takumi Hanai First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, 467 JAPAN
