

【原著・臨床】

抗菌薬 (levofloxacin) の皮膚組織内移行からみた day surgery における
創感染阻止効果の検討中谷 佳弘¹⁾・内山 和久¹⁾・谷村 弘²⁾¹⁾和歌山県立医科大学第2外科*²⁾和歌山労災病院

(平成14年1月15日受付・平成14年2月28日受理)

近年、米国はもちろんわが国においても日帰り手術 (day surgery) が、積極的に行われるようになったが、これには組織移行性に優れた経口抗菌薬が不可欠である。Levofloxacin (LVFX) を術前に経口投与し、手術時に採取した皮膚組織への組織内濃度を検討した。皮膚組織内濃度および血清中濃度はそれぞれ 0.13~3.36 $\mu\text{g/g}$, 0.05~3.46 $\mu\text{g/mL}$ であった。LVFX は皮膚移行性が良好で、日帰り手術に適した経口抗菌薬であるといえる。

Key words: 日帰り手術, levofloxacin, 術後感染発症阻止

米国に次いで、わが国でも日帰り手術の発展にはめざましいものがある。低侵襲手術の技術的進歩と、医療財政の変化も日帰り手術の発達に拍車をかけており、今後ますます日帰り手術の需要は増加すると予想される。その日帰り手術には点滴静注の抗菌薬に変わりうる経口抗菌薬が必須である。

今回、われわれは、levofloxacin (LVFX) の術前1回投与で術後創感染発症阻止効果が得られる濃度に達するか否かについて、皮膚組織内移行からみた day surgery の創部感染発症阻止の可能性について検討した。

I. 材料と方法

1. 対象症例

対象は、2000年3月から2001年3月までの13か月間に、和歌山県立医科大学第2外科を受診した患者のうち、手術既往のある患者で、今回の手術切開予定線が前回の手術瘢痕と重なり、かつ研究の趣旨に文書で同意を得られた15例について臨床的検討を行った。

これらの症例は男11例、女4例で、年齢は42歳から88歳であった (Table 1)。そのうち、男性の1例は、研究期間中に2回手術を行い、2回とも同意が得られたため、重複症例となった (症例5と15)。

15症例のうち、上部消化管手術既往のない症例は8例であったが、上部消化管手術既往のある症例が7例あり、全例LVFXの吸収に影響があると考えられる胃の切除術を受けていた。ただし、症例1の癒着性腸閉塞症例に対する腹腔鏡下癒着剥離例を含め、術前に減圧を要するような消化管通過障害を伴った症例はなかった。

今回検討した15例は、無菌手術 clean (refined) operation が5例、準汚染手術 clean-contaminated operation が10例であった。

II. 方法

手術予定者15例に、手術開始の1時間30分から2時間前の麻酔前投薬服用時に、100 mLの水でLVFX 200 mgを経口投与した。

手術開始時に前回の手術瘢痕部の皮膚を切除し、表面に付着している血液をガーゼで拭き取った後に、薬物濃度測定に供するまで遮光容器にて -20°C にて凍結保存した。

また、皮膚採取と同時に、末梢血をヘパリン採血し、遠心分離 (3,000 rpm, 15分間) にて血清を分離し、同様に -20°C にて冷凍保存した。

手術後は、LVFX以外の抗菌薬 (セフェム系抗菌薬) を点滴静注し、術後創部感染発症の有無に関し臨床的に検討した。

1. 血清および組織ホモジネート上清中薬物濃度の測定

1) 皮膚組織ホモジネート上清の作成

組織重量を測定し、重量の5倍量の0.1 Mリン酸緩衝液 pH 7.0 を加え、ポリトロン型ホモジナイザーにてホモジナイズした。調整したホモジネートを1,500 \times gにて10分間遠心分離し、得られた上清を試料とした。

2) Bond Elut による抽出

Bond Elut を Vac Elut にセットし、メタノール 2 mL、精製水 4 mL (2 mL \times 2回) および 50 mM KH_2PO_4 6 mL (3 mL \times 2回) にて洗浄し、Bond Elut に測定試料を入れ、カラム内へ導入した後、50 mM KH_2PO_4 4 mL (2 mL \times 2回) にて Bond Elut を洗浄した。

精製水 1 mL にて1回、ついで 20% THF/ H_2O 3 mL にて1回洗浄後、Vac Elut から Bond Elut をはずし、ディスプレイブルガラスチューブへ移し、Bond Elut に

Table 1. Patients profiles

Case	Age	Gender	Surgical history (Underlying disease)	New surgery (Underlying disease)
1	63	M	distal gastrectomy (gastric cancer)	laparoscopic enterolysis (adhesional ileus)
2	42	M	rectal anterior resection (colon cancer)	colectomy (colon cancer)
3	68	M	cholecystectomy (cholecystolithiasis)	extensive gastrectomy (gastric cancer)
4	59	F	cholecystectomy (cholecystolithiasis)	incisional hernia repair (incisional hernia)
5	63	M	distal gastrectomy (gastric cancer) rectal anterior resection (colon cancer)	right liver lobectomy (metastatic liver tumor)
6	63	F	abdominoperineal rectal excision (rectal cancer)	incisional hernia repair (incisional hernia)
7	58	M	distal gastrectomy (gastric cancer)	anterior rectal resection (colon cancer)
8	88	M	inguinal hernia repair (inguinal hernia)	inguinal hernia repair (recurrent inguinal hernia)
9	66	M	total gastrectomy (gastric cancer)	incisional hernia repair (incisional hernia)
10	67	M	distal gastrectomy (gastric cancer)	total gastrectomy (remnant stomach cancer)
11	80	F	anterior rectal resection (colon cancer)	colectomy (recurrent colon cancer)
12	84	F	proximal gastrectomy (gastric cancer)	colectomy (colon cancer)
13	50	M	colostomy (ileus due to rectal cancer)	low anterior resection (rectal cancer)
14	51	M	anterior rectal resection (colon cancer)	abdominoperineal rectal excision (rectal cancer)
15	63	M	distal gastrectomy (gastric cancer), anterior rectal resection (colon cancer), right liver lobectomy (metastatic liver tumor)	liver tumor enucleation (metastatic liver tumor)

20% THF/50 mM KH_2PO_4 2 mL を入れ、リザーバーの上部よりシリンジにて加圧して溶出した。

溶出液の溶媒を 37°C の水浴中、窒素気流下にて乾固した後、チューブに 8% THF/ H_2O 80 μL を加え、ミキサーにて 10 秒間混和し、調整した試料 20 μL を高速液体クロマトグラフ (HPLC) に注入した。

HPLC の分析条件としては、分離カラムは TOSOH ODS-80 T_M CTR (4.6 mm×100 mm) でカラム温は 40°C に設定した。移動相は THF: 50 mM KH_2PO_4 (pH 2.00): 1 M $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (8: 92: 1, v/v) で、流速は 0.8 mL/min とした。

III. 結 果

1. LVFX の血清中濃度

LVFX の血清中濃度は 0.05~3.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 2, Fig. 1)。上部消化管切除例における血清中濃度は、0.05~2.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で平均 1.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、上部消化管非切除例の血清中濃度 0.68~3.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、平均 1.98 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より低値であった。

2. LVFX の皮膚組織内濃度

LVFX の皮膚組織内濃度は 0.13~3.36 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった (Table 2, Fig. 2)。上部消化管切除例における皮膚組織内濃度は 0.13~3.36 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、平均 1.40 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、上部消化管非切除例の皮膚組織内濃度 0.36~3.09 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、平均 1.83 $\mu\text{g}/\text{g}$ と差はなかった。

3. 術後創部感染

症例 15 (症例 5 の第 2 回目) においてのみ、腓液漏に関連した創部開および創感染を発生した。

Table 2. Serum and skin concentration

Case	Time after administration (min)	Serum concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tissue concentration ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	187	0.58	0.54
2	157	0.93	0.78
3	148	1.90	1.38
4	145	3.46	2.34
5	140	0.24	0.16
6	155	2.61	2.94
7	203	1.50	1.50
8	130	2.33	0.36
9	165	1.76	3.36
10	155	2.02	1.02
11	165	2.62	2.46
12	227	2.02	3.11
13	160	1.27	3.09
14	770	0.68	1.30
15	260	0.05	0.13

IV. 考 察

LVFX は ofloxacin (OFLX) の S (-) 配位をもつ光学異性体のみとした抗菌薬で、OFLX の 2 倍の抗菌活性を有するニューキノロン系抗菌薬である。したがって、LVFX は OFLX と比較して皮膚移行率は約 1.3 倍

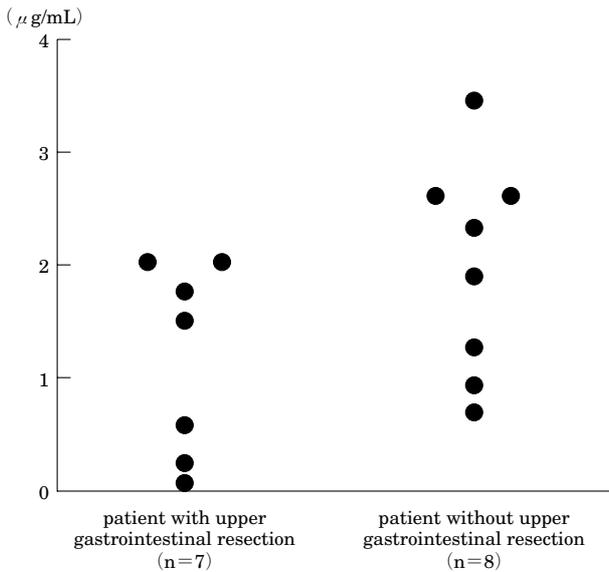


Fig. 1. Levofloxacin serum concentration.

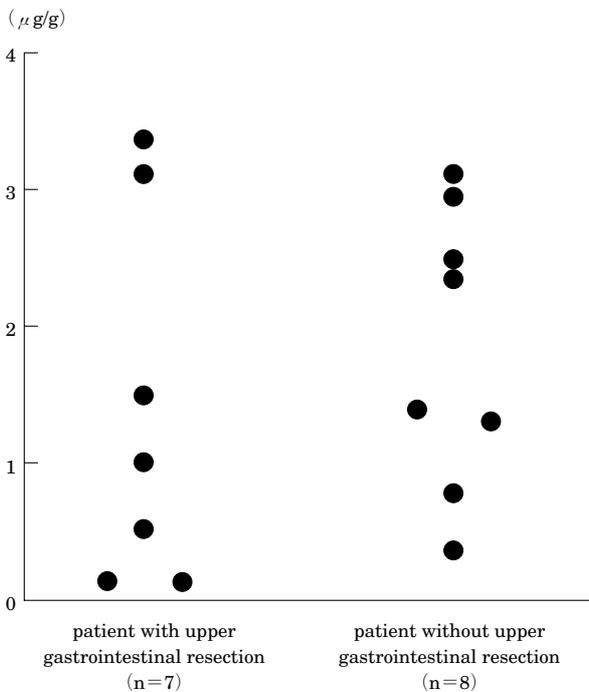


Fig. 2. Levofloxacin skin concentration.

と良好であることが示されている¹⁾。

ニューキノロン系抗菌薬は共通して軟骨組織あるいは皮膚に対し親和性が高く、これらの組織からの薬物減衰は他の組織に比較して緩慢である。したがって、皮膚内濃度対血清中濃度比は時間の経過にしたがって高くなる²⁻⁴⁾。LVFXは血球への顕著な親和性がなく、*in vivo*における血清蛋白との結合率が低く、投与3時間後に最高血中濃度に達し、24時間後にはその4%になるが、皮膚などのメラニン含有組織に親和性を有することが明らかにされている。

今回検討した症例のなかで、LVFXの皮膚組織内移行

については、200 mg単回投与で3.36 µg/gにも達した症例があり、良好な組織移行性を示すことが判明した。LVFXの皮膚組織内濃度は0.13~3.36 µg/gであったが、頻度的に多い臨床分離株に対するMIC₉₀で考察すると、*Staphylococcus aureus*で0.39 µg/mLで、15例中12例でこれを超える抗菌薬濃度が得られていた。また*Escherichia coli*に対するMIC₉₀は0.05 µg/mLであり、15例全例でこれを超える抗菌薬濃度が得られていた。*Enterococcus faecalis*に対するMIC₉₀は、1.56 µg/mLで15例中6例がこれを超えていた⁴⁾。

今回検討した15症例のうち、症例5および15(同一症例)においては、血清・皮膚組織中いずれも抗菌薬濃度が低かったが、この症例のみが肝臓に病変を有していたことなども関与している可能性がある。しかし、今回の結果で、血清抗菌薬濃度と皮膚組織中抗菌薬濃度を比較することで、LVFXの組織移行性が良好であることがわかった。

LVFXの吸収部位は小腸上部である⁵⁾。上部消化管非切除例においてLVFX皮膚組織内濃度が上部消化管手術例より高い傾向が認められたが、いずれも組織移行からみて創感染発症阻止には有効と思われる良好な結果であった(Fig. 1)。

一方、創感染の発生頻度は無菌手術 clean (refined) operationの術後では1.2~2.9%、消化器手術のような準汚染手術 clean contaminated operationでは4.8~9.8%、腹膜炎などの汚染手術 contaminated operationでは12.1~23.2%とされている⁵⁾。無菌手術の5例はもちろん、準汚染手術でも腭液漏に関連し術後創部感染と創哆開をきたした多次手術の1例を除いて創感染は発生しなかった。しかし、術後創部感染を起こした症例15は、腭液漏に起因する腹腔内膿瘍が創部に自潰したもので、手術創から感染を起こしたものではなかった。

Day surgeryを行うにあたって術後感染発生阻効果有する経口抗菌薬を選択する場合は、血中濃度、組織移行にすぐれた抗菌薬を選択すべきである。今回、検討したのべ15症例に関して、症例15において腭液漏に関連し術後創部感染および創哆開をおこしたが、LVFXは術後感染発症阻止効果の点からほぼ満足の得られる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, et al.: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163~164, 1986
- 2) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉: ¹⁴C標識AM-715による体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 29(S-4): 105~119, 1981
- 3) 藤井敏彦, 古川日出夫, 吉田耕治, 他: ¹⁴C標識AT-2666のラットにおける体内動態(第1報)1回投与試験. *Chemotherapy* 32(S-3): 117~134, 1984

- 4) 五島瑛智子: ニューキノロン系抗菌薬 levofloxacin (DR-3355) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 40 (S-3): 14, 1992
- 5) 永田 治, 山田健久, 山口俊明, 他: NY-198 の体内動態Ⅳ—¹⁴C-NY-198 によるラット, イヌにおける吸収, 分布, 排泄。Chemotherapy 36 (S-2): 151~173, 1988
- 6) 石田秀行, 出月康夫: 手術術式からみた周術期管理のすべて。術後合併症とその対策。創感染・創傷開。外科治療 80: 1090~1092, 1999

A clinical study on levofloxacin concentration in the skin on antibiotic prophylaxis for outpatient surgery

Yoshihiro Nakatani¹⁾, Kazuhisa Uchiyama¹⁾ and Hiroshi Tanimura²⁾

¹⁾Second Department of Surgery, Wakayama Medical University, 811-1 Kimidera, Wakayama, Japan

²⁾Wakayama Rosai Hoapital

The growing use of outpatient surgery has necessitated antibiotic agents having good tissue penetration after oral administration. We studied the skin penetration of levofloxacin, an oral fluoroquinolones, in surgical patients and conducted a clinical trial on antibiotic prophylaxis for wound infection. Levofloxacin concentrations in serum and skin were measured after single oral administration of 200 mg in 15 surgical patients. Serum concentrations ranged from 0.05 to 3.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and tissue concentrations ranged from 0.13 to 3.36 $\mu\text{g}/\text{g}$ between 2 h and 3 h after administration, confirming that levofloxacin is an effective antibiotic prophylactic for wound infection in outpatient surgery due to its sustained high skin concentration.