CAPD 腹膜炎時の抗生剤投与法に関する検討

井上 徹 阪口 勝彦 吉田 寛二
今井 哲也 梶本 好輝 白井 大祿

大阪厚生年金病院内科

(昭和 60 年 11 月 5 日受付)

key words : CAPD, 腹膜炎, latamoxef, cefoperazone, 腹腔内投与

〈要旨〉

CAPD 治療中に発生した腹膜炎は、通常抗生剤を腹腔内投与して治療されるが、投与された抗生剤の血中動態を考慮した至適投与法は確立していない。われわれは、latamoxef (LMOX) または cefoperazone (CPZ) の腹腔投与により腹膜炎を治療して血中動態を検討し、以下の結果を得た。1) 投与量は 0.25 g/2l とし、透析液交換ごとに反復して腹腔内投与したが、初回投与で、血中濃度は LMOX で平均 10.4 $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ は 7.5 $\mu\text{g/ml}$ と上昇し、早期に菌血症予防に十分なレベルに達した。2) 連続投与中は、LMOX は平均 43~46 $\mu\text{g/ml}$ という高い濃度に維持されたが、CPZ では肝疾患を有しない例では平均 8~16 $\mu\text{g/ml}$ と LMOX に比し低く、肝疾患合併例では 25~47 $\mu\text{g/ml}$ と高かった。投与中止後の血中濃度の低下も CPZ は LMOX に比し迅速であった。3) 以上の結果より、CPZ はその排泄過程において肝の関与が大きく、そのため腎よりの排泄が期待できない CAPD 患者では、LMOX と CPZ の体内動態に差が出たものと考えられた。4) 治療効果については、両群とも有意差はなく、5~6 日で排液中白血球が 10 個/mm³ 以下となったが、やや CPZ 投与群ではこの期間が長い傾向にあった。

CAPD における腹膜炎治療時には、抗生剤がくりかえし投与されるため、その肝代謝率および腎排泄を考慮にいれて、薬剤の選択および投与量の調節を行う必要があると考えられた。

Treatment of CAPD peritonitis with intraperitoneal latamoxef or cefoperazone

Toru Inoue, M. D., Katsuhiko Sakaguchi, M. D., Kanji Yoshida, M. D., Tetsuya Imai, M. D., Yoshiteru Kajimoto, M. D. and Dairoku Shirai, M. D.

Department of Medicine, Osaka Kouseinenkin Hospital

To determine the adequate treatment for peritonitis complicating CAPD, we examined serum levels and clinical effects of the intraperitoneal administration of antibiotics, either latamoxef (LMOX) or cefoperazone (CPZ).

We added the antibiotics, 2.5 g/2-liter of dialysis solution, to all exchanges. With the first administration, the serum concentration of the antibiotics increased to adequate levels (mean of 10.4 $\mu\text{g/ml}$ for LMOX and 7.5 $\mu\text{g/ml}$ for CPZ) to prevent bacteremia.

During subsequent administrations, we maintained a high serum level of LMOX, 43~46 $\mu\text{g/ml}$, and a lower level of CPZ, 8~16 $\mu\text{g/ml}$, with the exception of two cases of liver dysfunction receiving CPZ, in whom the range was 25~47 $\mu\text{g/ml}$. After cessation of the drugs, the serum concentration of CPZ decreased more quickly than that of LMOX.

These results suggest that CPZ is mainly eliminated by the bile or metabolized by the liver, and serum LMOX levels are higher than CPZ during use in CAPD patients who can hardly eliminate drugs by urinary excretion.

Whether we used LMOX or CPZ, white blood cell counts in dialysate decreased to less than 10/mm³ in five or six days. The LMOX treatment group seemed to respond more quickly than the CPZ group, but the difference achieved no statistical significance.

In the treatment of CAPD peritonitis, careful selection of antibiotics and adjustment of dosage should be undertaken in due consideration of their elimination site, the liver or kidney.

緒言

CAPD 療法がわが国に導入されて 6 年が経過、簡便な家庭透析法としての地位を確立しつつあるが、腹膜炎は今なお最も頻度の高い合併症であり、時には CAPD の継続をも危くする最大の合併症といえる¹⁾。CAPD に伴う腹膜炎は、一般に抗生剤を透析液に加えて腹腔内投与として治療され、抗生剤としては、原因菌が皮膚常在菌などのグラム陽性球菌がほとんどであるため、セフェム系またはアミノグリコシド系の薬剤が用いられることが多い²⁾。しかし、腹膜より吸収された抗生剤の体内動態は、反復する腹腔内注入という他の領域ではみられない投与方法であるため、十分解明されているとはいえず、腎を主な排泄経路とする薬剤を、腎機能の廃絶した CAPD 患者に投与することにより、予期せぬ副作用の出現する可能性を残している。今回われわれは、CAPD 治療中に発生した腹膜炎を、比較的代謝経路の明らかな抗生剤 2 種を用いて治療し、主としてその血中動態を比較検討し若干の知見を得たので報告する。

対象・方法

対象は、安定した CAPD 治療を行っている患者男性 5 名、女性 5 名の 10 名に、昭和 59 年 12 月から昭和 60 年 7 月までに発生した延べ 12 例の腹膜炎で、患者の詳細は

表 1 に示した。

診断は、排液の混濁、白血球数 100 個/mm^3 以上をもって確診とし、細菌学的検査用の検体を採取したのち、表 2 に示すように治療を行った。抗生剤としては、腎を主な排泄経路とする³⁾ latamoxef (以下 LMOX) と比較的胆汁排泄が多いとされる⁴⁾ cefoperazone (以下 CPZ) の 2 種のセフェム系抗生剤を使用症例ごとに無作為に選んで投与し、各々 6 例の 2 群に分けた。投与量は、2 剤とも透析液 2 l 中に 0.25 g として透析液交換ごとに腹腔内投与し、第 1 病日は腹腔洗浄の意味もかねて 3 時間ごとの 8 回交換すなわち 1 日投与量 2 g、第 2 病日以降は 4 時間ごとの 6 回交換 (1 日投与量 1.5 g)、排液中の白血球数が 33 個/mm^3 以下となれば、本来の 4 回交換として 1 日 1 g の投与を白血球数 10 個/mm^3 以下となるまで続けた。

採血は初回投与時は経時的に翌日以降は毎朝 1 回透析液交換時に行い、抗生剤の濃度は LMOX は E. Coli 7437 株を用いた agar well 法、CPZ は HPLC 法にて行った。

すべての症例は、フィブリン等によるカテーテルの閉塞や腹膜の癒着を防止する目的で透析液 2 l 中に 2,000 単位のヘパリンを混入している以外は、他の抗生剤や血管拡張剤の投与はうけていない。

Patient	Sex	Age	Duration of CAPD	Renal diagnosis	Other diagnosis	Treatment
	M	49	3 months	CGN	liver cirrhosis	CPZ
	M	50	22	CGN	dilatated cardiomyopathy	CPZ
	M	28	24	CGN		CPZ
	F	65	4	SLE		CPZ
*	F	34	8	CGN		both
*	F	72	19	PCK		both
	F	41	16	DM		LMOX
	M	53	20	CGN		LMOX
	F	45	3	CGN	hyperthyroidism	LMOX
	M	55	14	DM		LMOX

*は腹膜炎に 2 回罹患した症例

表 1 対象症例

Antibiotics :	Latamoxef (LMOX)	} 0.25 g/2l
	Cefoperazone (CPZ)	
Bag exchange :	1st. day	8 exchanges (2.0 g/day of antibiotics)
	2nd. day~	6 (1.5 g/day)
Dialysate WBC count,		
	<33/mm ³	4 (1.0 g/day)

表 2 治療方法

	LMOX	CPZ
Staphylococcus epidermidis	1	2
Staphylococcus aureus	2	1
Streptococci sp.	1	1
Micrococci sp.	1	1
No growth on cultures	1	1

表 3 原因菌

図 1 初回投与時の血中濃度 (mean±SD)

結果

表 3 は今回検討した 12 例の腹膜炎の原因菌を示している。諸家の報告⁵⁻⁷⁾どおり、皮膚常在菌などのグラム陽性球菌が大半を占めており、特に LMOX 投与群、CPZ 投与群で差はなかった。また菌を同定できたものでは CPZ、LMOX ともに良好な感受性を示していた。

図 1 は初回投与時の血中濃度の時間経過である。両群とも腹腔内注入後早期に血中濃度は上昇し、3 時間後の次回透析液交換時には LMOX 投与群で平均 $10.4 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ 、CPZ 投与群で $7.5 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ であり、その後の追加投与により早期に菌血症予防に十分な血中濃度となると考えられた。両群における血中濃度に有意差はなかったが、LMOX は CPZ より高値となる傾向にあった。一方、3 時間後の排液中抗生剤濃度は LMOX $84.6 \pm 6.5 \mu\text{g/ml}$ 、CPZ $51.5 \pm 10.7 \mu\text{g/ml}$ と前者で有意に高値であり、腹膜よりの吸収は CPZ のほうが迅速であった。

図 2 は連続投与中の血中濃度の推移である。図左に示すように、LMOX 投与群では、1 日投与量に関係なく $40 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の高濃度に維持されていたが、CPZ 投与群では症例によって大きくばらつき、なかでも肝硬変を持つ症例 S.M.、拡大型心筋症によるうっ血肝を有する症例 Y.F. で高値となったため、この 2 症例を肝疾患群として肝機能正常の他の 4 例と別にまとめたところ、図右のような結果となった。すなわち肝疾患群は肝機能正常

図 2 連続投与中の血中濃度 (mean±SD)
* $p < 0.01$ (LMOX vs CPZ)

図 3 抗生剤中止後の血中濃度 (mean±SD)

群に比し明らかに高値を示し、また肝機能正常群を LMOX 投与群と比較すると有意に低値であった。また CPZ 群では 2 g/日 投与時に 1.5 g/日 、 1 g/日 投与時より血中濃度が高くなる傾向にあった。

図 3 は抗生剤中止後の血中濃度の低下で、両群とも中止後 4～5 日で血中より証明されなくなっている。症例によるばらつきのため半減期などの定量的な評価は困難であるが、LMOX 群で中止時 $42.6 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ が翌日 $22.7 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$ と約 $1/2$ 、CPZ 肝疾患群で中止時 $28.4 \pm 8.5 \mu\text{g/ml}$ が翌日 $6.6 \pm 6.3 \mu\text{g/ml}$ 、肝機能正常群で中止時 $8.0 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ が翌日 $3.1 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ と約 $1/3$ に減衰していることから、血中よりの消失も CPZ がより速やかであることが推測された。

表 4 は治療効果である。両群とも 5～6 日で排液中白血球が 10 個/mm^3 以下となり十分な臨床効果が得られたが、CPZ 群においてこの期間がやや長い傾向にあった。

	dialysate WBC<10/mm ³	recurrence
LMOX	5.4±1.8 days after	2/6
CPZ	6.3±1.7	2/6

Mean±SD

表 4 治療効果

た。また、両群とも 6 例中 2 例に再発を認め、トンネル感染合併など腹膜炎治療の困難さを表わしている。全例において、抗生剤によると思われる副作用の出現はなかった。

考察

一般に、CAPD に伴う腹膜炎に対し抗生剤を腹腔内投与した場合、血中へ速やかに吸収されるため、静脈内や筋肉内投与は不要とされている⁸⁾。今回われわれの得た結果においても、抗生剤の血中濃度の上昇は速やかで、1～2 回の投与で菌血症阻止に十分なレベルとなっている。したがってわれわれの行っている初期治療に大きな問題はないと考えられる。

一方、連続投与中は、腎を主な排泄経路とする³⁾ LMOX においてかなりの高濃度となっており、一日投与量が増加しても血中濃度にほぼ差を認めないことよりも、この投与法において LMOX が長い半減期を持っていることが示唆される。一般に CAPD 患者に腎排泄性の薬剤が静脈内投与された場合、腹腔内すなわち排液中への薬剤排泄が、血中濃度の減衰に大きく関与することが予想され⁹⁾、排泄経路でもある腹腔内よりの薬剤投与は、薬剤の蓄積が起りやすい可能性があると考えられる。いくつかのセフェム系抗生剤は、ビタミン K の欠乏を介して出血傾向の原因となることが知られており⁹⁾、さらにわれわれは LMOX 投与により血小板凝集能が抑制を受けることを確認している¹⁰⁾。今回の検討では、出血傾向を含めた副作用の出現はなかったが、抗生剤より大量に投与された場合、これらが顕在化し、予期せぬ副作用の出現を招く可能性がある。

CPZ は LMOX に比し低い血中濃度であったが、これは初回投与時の排液中濃度が CPZ で低く、より多く腹膜より吸収されていると考えられるにもかかわらず、血中濃度の上昇は LMOX より悪いことから、吸収の問題ではなく、代謝が CPZ においてより迅速であることが関与していると考えられる。CPZ は、胆汁排泄の多い抗生剤であり⁴⁾、肝機能障害例において高い血中濃度が維持されたことから、肝代謝率の差がこれら血中濃度の差の原因であると考えられる。腹腔より吸収された抗生剤は、大部分門脈血流より肝に至り、肝代謝率の大きな薬剤ほどより迅速に代謝されると思われる。

CPZ において、治癒に要した期間がやや長い傾向にあったのが、低い血中濃度と関係するものか、あるいは薬剤の抗菌力そのものによるのかは不明であるが、今後腹膜炎を治療するには、抗菌力だけではなく腹膜よりの吸収・腎排泄・肝代謝率を考慮にいれて薬剤を選択し、また投与量の調節が必須であると考えられた。

結論

CAPD 治療中に発生した腹膜炎に対し、LMOX または CPZ を腹腔投与して治療し、以下の成績を得た。

1) 投与量は透析液 2 l 中 0.25 g としたが、両者とも早期に菌血症予防に十分なレベルに達し、十分な臨床効果が得られた。

2) 連続投与中は、LMOX で CPZ より血中濃度が高値となり、中止後の低下も後者で速く、これは肝機能障害例における検討より両薬剤の肝代謝率の差によるものと考えられた。

3) 以上の結果より、CAPD における腹膜炎治療の際には、抗生剤の肝代謝および腎排泄を考慮に入れ、薬剤の選択・投与量の調節を行う必要があると考えられた。

本論文の要旨は第 30 回人工透析研究会総会（1985 年、東京）において発表した。

文献

- 1) Vas, S. I. : Etiology and diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis patients. in *Peritoneal Dialysis*. edited by La Greca, G., Biasioli, S. and Ronco, C., 359-368, Wichting Editore. Milano. 1982.
- 2) Oreopoulos, D. G., Vas, S. I. and Khanna, R. : Treatment of peritonitis (in patient on CAPD). in *CAPD Update*. edited by Moncrief, J. W. and Popovich, R. P., p. 259-264, Masson Publishing USA, Inc. 1981.
- 3) 上田 泰, 嶋田甚五郎, 松本文夫, 斎藤 篤, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 宮原 正 : 6059-S にかんする臨床的研究. *Chemotherapy*, 28 (S-7) : 370-387, 1980.
- 4) 岸川英樹, 中山文夫 : Cefoperazone (T-1551) の胆汁中排泄濃度ならびに胆道感染症における臨床的研究. *Chemotherapy*, 28 (S-6) : 635-639, 1980.
- 5) Vas, S. I., Low, D. E. and Oreopoulos, D. G. : Peritonitis. in *Peritoneal Dialysis*. edited by Nolph, K. D., p. 344-365, Martinus Nijhoff Publ., Hague, 1981.
- 6) Nolph, K. D., Sorkin, M. I. : Diagnosis and treatment of peritonitis. in *CAPD Update*. edited by

- Moncrief, J. W. and Popovich, R. P., p. 265-272, Masson Publishing USA, Inc., 1981.
- 7) Fenton, S., Wu, G., Cattran, D., Wadgymar, A. and Allen, A. F. : Clinical aspects of peritonitis in patient on CAPD. Perit. Dial. Bull. 1 : S4-7, 1981.
- 8) Oreopoulos, D. G., Williams, P., Khanna, R. and Vas, S. I. : Treatment of peritonitis. Perit. Dial. Bull. 1 : S17-19, 1981.
- 9) Neu, H. C. : Adverse effects of new cephalosporins. Ann. Intern. Med., 98 : 415-416, 1983.
- 10) 井上 徹, 阪口勝彦, 吉田寛二, 今井哲也, 梶本好輝, 白井大祿 : 透析患者における Latamoxef の血小板凝集能に対する影響. 日腎誌, 28 : 177-183, 1986.

世界初の合成カルシトニン誘導体製剤

高カルシウム血症・
骨ページェット病に!!

薬価基準収載

劇指 **エルシトニン®注**

(一般名：エルカトニン)

■効能・効果

- 高カルシウム血症
- 骨ページェット病

■用法・用量

1. 高カルシウム血症の場合
エルカトニンとして、通常成人には1回量40エルカトニン単位を1日2回朝晩に筋肉内注射する。なお、年齢および血中カルシウムの変動により適宜増減する。
2. 骨ページェット病の場合
エルカトニンとして、通常成人には1回量40エルカトニン単位を原則として1日1回筋肉内注射する。

■使用上の注意は、添付文書を御参照下さい。

東洋醸造株式会社