

胆道感染症の化学療法(Ⅲ)——とくに Cefoxitin の胆汁排泄,
胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について

谷村 弘・竹中正文・丸山啓介・向原純雄
瀬戸山元一・鎌田寿夫・長瀬正夫・日笠頼則

京都大学医学部外科学教室第2講座

岡本 美穂二・安 富 徹

国立京都病院外科

間 嶋 正 徳

市立京都病院外科

松 本 浩 生

大阪赤十字病院外科

松 田 晋

北野病院外科

丸 山 泉

関西電力病院外科

木 下 研 一

市立宇和島病院外科

倉 橋 道 男

済生会吹田病院外科

胆道内の胆汁は細菌に対して絶好の培地であり、胆石などにより胆汁の流出障害が起ると、細菌は繁殖しやすくなり炎症が生じる。このように、胆道感染症に際しては胆汁うっ滞がより一次的な意義を有するとはいえ、胆嚢炎の急性期などに対する治療としては最初から外科的療法にとりかかるよりも、まず内科的に治療し、急性期が過ぎ、全身状態の回復を待って手術を考慮するのが一般的である。

そのためには胆汁中排泄のよい抗生物質が選ばれることになるが、肝障害時、胆管閉塞時、胆嚢管閉塞時には、薬剤の胆汁中への移行は当然悪くなるから、高い血中濃度をもって胆嚢壁、さらにはそれを介して胆嚢内胆汁に移行する薬剤が期待されるわけである。

従来、この目的のためには cephalosporin C 系抗生物質として Cefazolin (CEZ, Cefamezin®) が主として用いられてきたが、今回、われわれは類型ではあるが cephamycin 系抗生物質として新しく開発された Cefoxitin (CFX) (ナトリウム塩: Fig. 1) を使用する

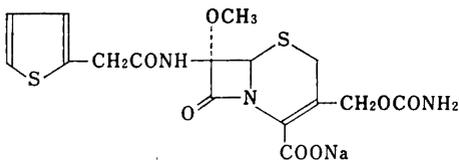
機会を得たので、胆道感染症の化学療法の基礎となる胆汁、胆嚢組織への移行性を検討するとともに、Cefoxitin による胆道感染症の治療を試みたので、ここに報告する。

I. 対象と方法

昭和52年6月から8月までの3カ月間に京大病院第2外科および関連施設において、入院加療を受けた胆石症および胆道感染症を伴う胆道疾患患者59名を対象とした。男29名、女30名であり、年齢は男39~85歳(平均58.2歳)、女31~75歳(平均53.4歳)であった。まず、投与前に Cefoxitin および Cefazolin の皮内試験を行ない、アレルギーのないことを確認した。

投与量は手術時投与24例では全例2gとし、生理食塩水20mlに溶解後、5分間で静注した。血清は投与直後に反対側肘静脈より採血し、これを最高血清中濃度(S-1)とした。開腹後ただちに胆嚢をその底部で穿刺し、その胆嚢内胆汁をもって胆嚢胆汁内薬剤濃度を測定(B-1)し、その際同時に行なった採血により胆嚢内胆汁採取時の血中濃度(S-2)とした。ついで順行性に胆嚢を肝床より剝離し、胆嚢動脈は胆嚢管切断による胆嚢剔出直前にはじめて結紮し、その時間をもって胆嚢組織内濃度(G-1)を測定した。切除した胆嚢粘膜に附着した胆汁は生理食塩水で軽く洗浄し、滅菌ガーゼで水分をふきとった。閉腹時にもう一度採血して、血中濃度を測定(S-3)し、S-1、S-2、S-3より血中濃度の推移を検

Fig. 1 Chemical structure of cefoxitin



討した。

T字管設置10例については、術後10日以上経過し、かつ手術の影響や肝機能障害、胆汁うっ滞が十分に改善された後、Cefoxitin 2g を静注し、その直後から経時的に6時間胆汁採取を行ない、同様に2時間毎に採血および採尿を行ない、胆汁排泄量と、血中濃度や尿中排泄との相関性について検討した。また、このCefoxitinの経時的胆汁排出量の検討を行なった10症例のうち、6例にCefazolin 2g を用いて crossover 試験を行なった。

これらの基礎的検討とともに、25名の胆道感染症入院患者にCefoxitinを原則として2g朝、夕、症例に応じて1日投与量を2~6gとし、最低3日間、最長12日間使用し、その静脈内投与による臨床的効果の検討を行なった。

薬剤濃度測定方法は、Cefoxitinの測定では *Staphylo-*

coccus aureus, MB 2786 を tripto-soy bouillon で37°C、18時間培養し、その培地に1%の割合で混合希釈したものを、Cefazolinの測定には、*Bacillus subtilis*, ATCC 6633の凍結乾燥芽胞を使用し、滅菌蒸留水10mlで、 10^8 CFU/mlの割合に浮遊させたものを培地に1.5%の割合に混合希釈して行なった。培地は栄研のheart infusion agarを使用し、胆汁、尿および血清の希釈はすべてリン酸緩衝液(CefoxitinはpH6.0, CefazolinはpH7.0)で行ない、disc法で測定した。胆嚢組織は200 μ g/mlの割合でリン酸緩衝液を加えてホモジネートとした後、3,000 r.p.m.で遠沈し、その上清を濃度測定に供した。

Cefoxitinの胆汁および胆嚢組織の標準曲線はFig. 2, 3, Cefazolinの胆汁中濃度測定用標準曲線はFig. 4のとおりであった。

II. 成績

1. 胆嚢摘出時におけるCefoxitinの体内分布 (Table 1)

1) Cefoxitin 2g 静注時の血中濃度 (Fig. 5)

手術当日、早朝空腹時におけるCefoxitin 2g 静注直後の血中濃度は137.5~519.2 μ g/ml (平均315.6 μ g/ml)であり、5分後には54.0~366.5 μ g/ml (平均167.5 μ g/ml)であった。胆嚢胆汁を得た時点では(投与約2時間に相当する)、5.3~147.5 μ g/ml (平均30.1 μ g/ml)とかなりの濃度を維持していた。しかし、胆嚢別出術に附加手術が行なわれ、手術が2時間30分以上要した症例では、17例中4例23.5%が手術終了時には血中濃度がすでに3.2 μ g/ml以下に低下していた。

2) Cefoxitin 2g 静注後の胆嚢内胆汁中濃度 (Fig. 6)

22例の胆嚢内胆汁を測定した。1時間後までは35.8~98.0 μ g/mlに上昇し、1時間半後では最高403.3 μ g/mlに達するものがあり、2時間目には、12.0~333.3 μ g/ml

Fig. 2 Standard calibration lines for CFX in bile

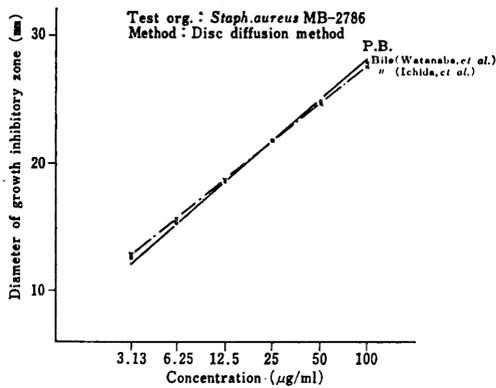


Fig. 3 Standard calibration lines for CFX in gallbladder tissue

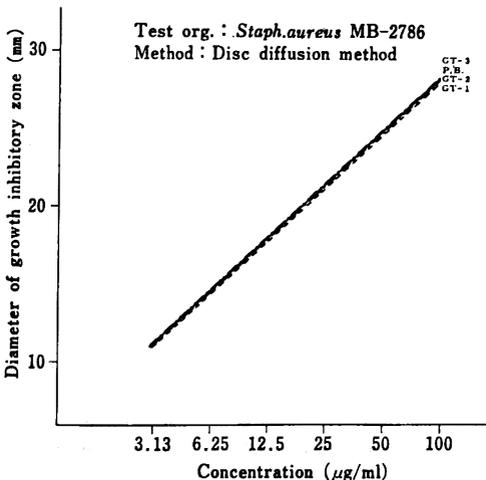
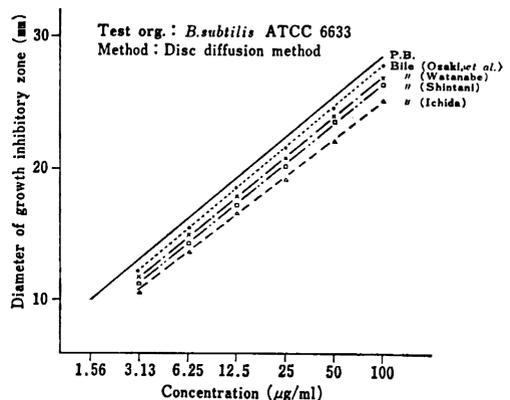


Fig. 4 Standard calibration lines for CEZ in bile



ml (平均 150.6 $\mu\text{g/ml}$), 3時間目になっても 34.2~141.3 $\mu\text{g/ml}$ (平均 76.38 $\mu\text{g/ml}$) といちじるしく高値を示した。3.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったのは殆んど胆嚢管閉塞例である (Fig. 7)。

症例21は総胆管切開を行なった症例であるが、胆管胆汁中には 281.7 $\mu\text{g/ml}$ に達しているのに反して胆嚢内胆汁中には 35.8 $\mu\text{g/ml}$ と未だ十分に濃縮されていないことを示すものもあった。

3) Cefoxitin 2g 静注後の胆嚢組織中濃度 (Fig. 6)

23個の摘出胆嚢の組織内濃度は12例で17.5~58.5 $\mu\text{g/g}$ (平均 34.3 $\mu\text{g/g}$) と高値を示した。他の11例は16.0

$\mu\text{g/g}$ 以下であった。

2. T字管よりの胆汁内排泄の特性 (Table 2, 3)

1) Cefoxitin 2g 静注後の血中濃度 (Fig. 8)

Cefoxitin 2g 静注後は 167.8~520.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均 297.5 $\mu\text{g/ml}$), 2時間後 10.4~46.5 $\mu\text{g/ml}$ (平均 22.6 $\mu\text{g/ml}$), 4時間後には最高 19.6 $\mu\text{g/ml}$, 6時間では4.8 $\mu\text{g/ml}$ を維持し、手術時使用例と同様の傾向にある。これに対して対照群の Cefazolin 2g 投与例では、投与直後は 80.0~310.0 $\mu\text{g/ml}$ と Cefoxitin よりも低値であるが、2時間後 33.7~97.7 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 23.4~74.3 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後でも 15.2~33.3 $\mu\text{g/ml}$ と Cefo-

Table 1 Concentration of CFX in serum, bile, and gallbladder tissue following 2g I.V. one shot

No.	Cases	Age	Sex	Serum ($\mu\text{g/ml}$)			Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Common duct bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
				S-1	S-2	S-3			
1	T. Y.	52	F	366.5(5)*	22.6(108)	10.1(152)	160.2 (108)	NT	<16.0(140)
2	T. H.	44	F	519.2(0)	23.6(120)	18.8(140)	333.3 (120)	NT	<16.0(120)
3	I. E.	59	F	169.1(5)	60.6(110)	23.5(140)	272.5 (115)	NT	22.4(130)
4	K. T.	36	F	280.0(0)	9.6(105)	4.0(200)	403.3 (105)	NT	26.0(125)
5	O. Y.	40	F	242.3(0)	6.9(125)	3.5(210)	78.0 (125)	NT	<16.0(140)
6	U. I.	57	F	410.8(0)	34.0(125)	16.4(190)	<3.2* (125)	NT	<16.0(155)
7	S. K.	57	M	283.5(0)	16.6(120)	5.6(180)	47.8* (120)	NT	<16.0(180)
8	O. T.	74	M	241.7(0)	147.5(135)	91.8(270)	12.0* (130)	NT	42.0(170)
9	N. T.	59	M	60.0(5)	<3.2(125)	<3.2(156)	<3.2* (126)	NT	<16.0(136)
10	N. T.	40	M	366.5(5)	18.4(180)	15.4(275)	<3.2* (180)	NT	<16.0(200)
11	K. T.	52	M	264.2(0)	24.4(110)	5.5(260)	<3.2* (110)	NT	<16.0(180)
12	Y. M.	47	M	506.7(0)	28.2(115)	5.5(260)	<3.2* (110)	NT	18.0(225)
13	Y. I.	60	F	437.0(0)	NT	NT	NT	NT	58.5(145)
14	T. H.	44	F	207.7(0)	NT	NT	98.0 (60)	NT	48.0(131)
15	T. T.	69	F	NT	NT	NT	22.5 (105)	NT	26.5(112)
16	K. A.	52	F	NT	NT	8.3(170)	<3.2 (20)	NT	17.5(110)
17	T. Y.	48	F	156.3(5)	<3.2(163)	<3.2(293)	34.2 (163)	NT	<16.0(198)
18	K. M.	49	F	215.0(5)	13.7(130)	<3.2(245)	<3.2 (125)	NT	<16.0(160)
19	K. K.	36	F	190.5(0)	5.3(135)	3.7(190)	100.2* (135)	NT	45.5(135)
20	T. H.	65	F	482.0(10)	NT	NT	NT	NT	NT
21	M. T.	65	M	513.5(0)	NT	NT	35.8 (72)	281.7(75)	39.6(140)
22	W. T.	39	M	137.5(0)	6.9(145)	<3.2(265)	63.0 (145)	NT	<16.0(265)
23	I. Y.	65	M	183.7(0)	70.2(130)	40.2(510)	43.2* (190)	NT	37.5(190)
24	N. K.	64	M	54.0(5)	46.6(135)	12.3(195)	141.3 (135)	NT	29.5(175)

NT: Not tested

○: Obstruction of cystic duct

S-1: Immediate collection after administration

*: Time after the end of injection (minutes)

S-2: Collection when gallbladder bile was withdrawn

S-3: Immediate collection after operation

xitin よりも高い値を示した。

2) Cefoxitin 2g 静注後の経時的胆汁排泄 (Fig. 9)

Cefoxitin 2g 静注 8 例の検討結果では胆汁中に 1 時間から 2 時間目にかけて最高 388.3 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られた例があった。しかし、全例ともかなり急激に減少し 3~4 時間目には 3.2~59.4 $\mu\text{g/ml}$ 、5~6 時間後には 4 例が 5.1~18.1 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

これに反して Cefazolin 2g 静注群 (5 例) では、1~2 時間では最高値は 39.0~107.6 $\mu\text{g/ml}$ であったが、血中濃度の持続的高値と比例して胆汁中濃度も 5~6 時間でも 25.8 $\mu\text{g/ml}$ を示すものがあった。これを平均値で図示すると Fig. 10 のとおりである。

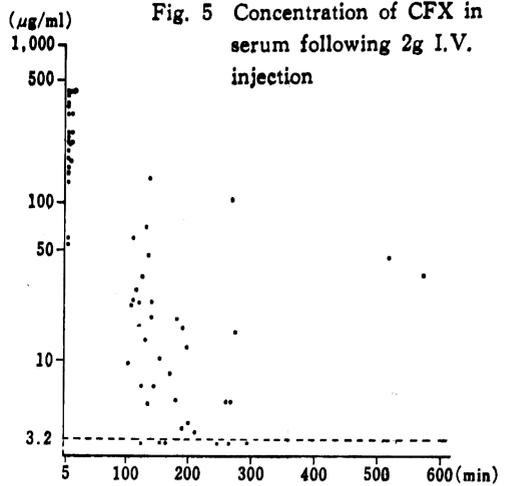


Fig. 6 Concentration of CFX in bile and gallbladder tissue following 2g I.V. injection

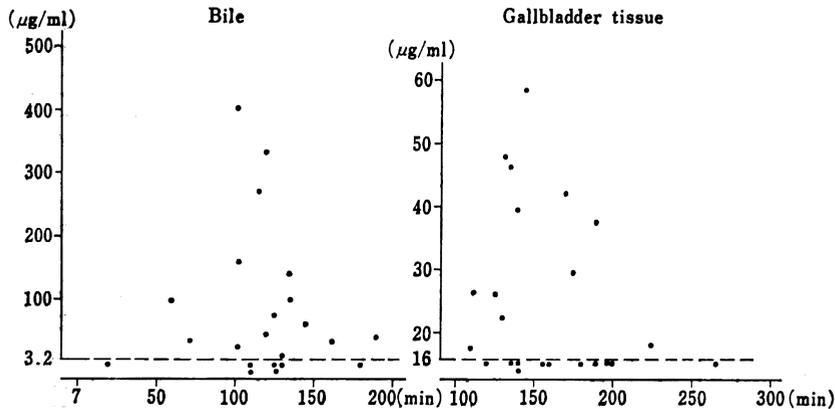
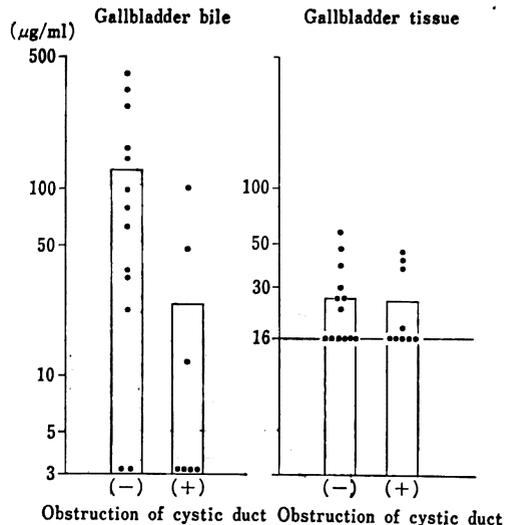


Fig. 7 Influence of obstruction of cystic duct on bile and tissue levels of CFX in the gallbladder



3) Cefoxitin 2g 静注後の胆汁中回収率 (Table 4)

Cefoxitin 2g 投与後 6 時間における T 字管より得られた胆汁からの回収率は 6 例において測定し、0.09% から 0.41% までであり、crossover 試験として行なった Cefazolin 2g 投与後 6 時間の胆汁中回収率が測定し得た例で 0.07% から 0.24% であること (症例数 4 例) と比較して、かなり良好であるといえる。症例 9 では Cefoxitin が 0.20% の回収率を示したにもかかわらず、Cefazolin では全経過中ほとんど測定不能という低値であったのは興味深い。

Table 2 Excretion of CFX in bile, urine, and concentration in serum following 2g I. V. injection

No.	Cases	Age	Sex	Conc. in serum ($\mu\text{g/ml}$)						Biliary conc. ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$) and recovery rate			
				0	2	4	6	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	0-2	2-4	4-6			
1	S. T.	62	F	232.9	11.5	<3.2	<3.2	47.9	388.3	164.0	59.4	17.1	7.3	6133.3 (52.1*)	933.3 (55.4)	364.3 (56.7)			
2	S. H.	73	F	520.0	11.4	3.6	<3.2	6.5	103.3	NT	11.6	NT	9.6	11600.0 (63.9)	6600.0 (87.0)	528.5 (88.5)			
3	M. T.	38	F	NT*	NT	NT	NT	13.3	NT	40.0	9.8	<3.2	<3.2	9188.4 (73.5)	1966.7 (85.8)	255.0 (87.3)			
4	O. H.	49	F	388.3	10.4	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	6.2	5.8	5.1	19400.0 (87.3)	1916.7 (88.2)	148.0 (88.4)			
5	I. Y.	65	F	285.8	26.5	19.6	4.8	7.8	123.0	23.9	18.9	17.5	18.1	0-6 hr 1416.7 (74.4)					
6	K. A.	52	F	NT	NT	NT	NT	17.2	131.7	14.7	<3.2	<3.2	<3.2	10133.0 (70.9)	1546.7 (73.1)	86.3 (73.5)			
7	T. T.	75	M	190.1	29.3	5.9	4.3	10.5	68.5	31.9	5.2	3.4	<3.2	16233.3 (52.8)	NT	910.0			
8	S. R.	68	M	NT	NT	NT	NT	16.7	88.9	29.9	8.9	<3.2	<3.2	23900.0 (53.8)	3200.0 (56.8)	1140.0 (63.9)			
9	M. T.	65	M	NT	NT	NT	NT	4.7	103.0	44.7	12.0	4.3	<3.2	17966.7 (62.9)	8153.3 (75.1)	86.7 (79.6)			
10	W. T.	65	M	167.8	46.5	10.8	4.7	32.5	38.0	5.1	4.9	4.9	<3.2	7100.0 (53.3)	3356.7 (68.4)	1706.7 (76.2)			

*: NT : Not tested, **: Cumulative percent (%)

Table 3 Excretion of CEZ in bile, urine, and concentration in serum following 2g I.V. injection

No.	Cases	Age	Sex	Conc. in serum (µg/ml)						Biliary conc. (µg/ml)						Urinary conc. (µg/ml) and recovery rate			
				0	2	4	6	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	0-2	2-4	4-6			
3	M. T.	38	F	NT*	NT	NT	NT	53.2	101.1	93.7	14.8	11.5	8.1	8416.7 (67.3)**	1196.7 (79.9)	750.0 (82.5)			
4	O. H.	49	F	310.0	33.7	23.4	15.2	19.9	64.0	36.0	25.0	12.7	10.2	7500.0 (45.0)	4266.7 (55.7)	1120.0 (61.3)			
5	I. Y.	65	F	251.7	97.7	74.3	33.3	21.0	88.7	28.7	<3.2	<3.2	<3.2	6567.0 (82.1)	646.7 (87.9)	620.0 (88.2)			
8	S. R.	68	M	NT	NT	NT	NT	11.4	107.6	81.3	58.0	34.2	25.8	NT	NT	NT			
9	M. T.	65	M	NT	NT	NT	NT	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	10200.0 (53.6)	2-6hr 6716.7 (85.5)				
10	W. T.	65	M	80.0	<3.2	<3.2	<3.2	30.3	39.0	7.3	<3.2	<3.2	<3.2	8400.0 (35.7)	696.7 (38.3)	71.0 (38.4)			

*: NT : Not tested **: Cumulative percent (%)

Table 4 Biliary and urinary recovery of CFX and CEZ following 2g I.V. injection (crossover) n=5

No.	Case	Antibiotics	Recovery within 6 hrs.		
			Bile	Urjne	Total
1	S. T.	CFX	0.41%	56.7%	57.1%
		CEZ	—	—	—
3	M. T.	CFX	0.17%	87.3%	87.5%
		CEZ	0.24%	82.5%	82.8%
5	I. Y.	CFX	0.34%	74.4%	74.7%
		CEZ	0.07%	88.2%	88.3%
8	S. R.	CFX	0.09%	63.9%	64.0%
		CEZ	0.18%	—	—
9	M. T.	CFX	0.20%	79.6%	79.8%
		CEZ	<0.01%	85.5%	85.5%
10	W. T.	CFX	0.15%	76.2%	76.4%
		CEZ	0.11%	38.4%	38.5%

Fig. 8 Mean concentration in serum following 2g I.V. injection

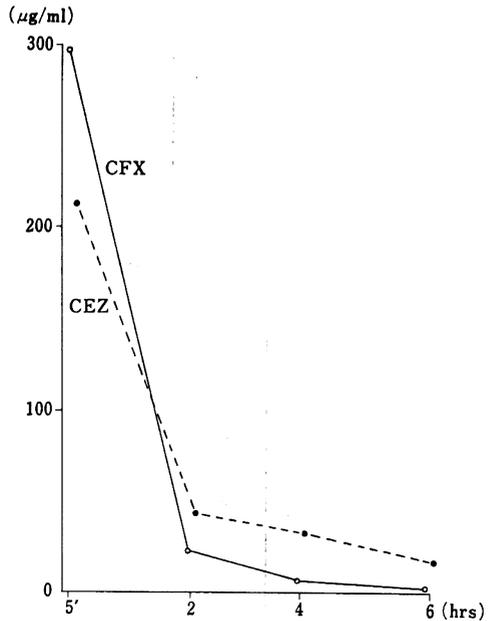


Fig. 9 Biliary excretion of antibiotics following 2g I.V. injection

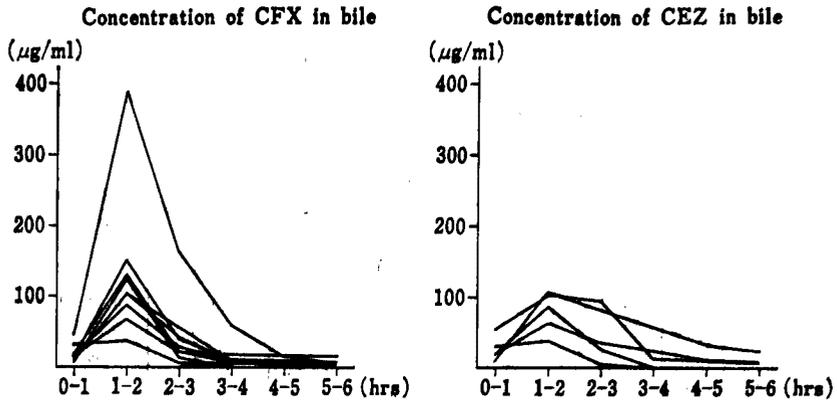


Fig. 10 Mean concentration in bile following 2g I.V. injection

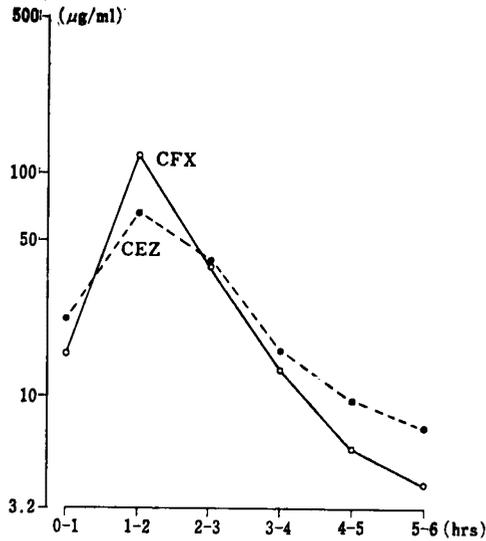
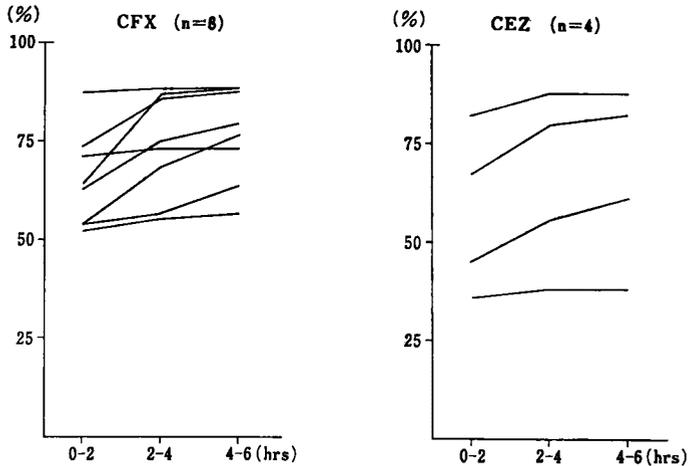


Fig. 11 Urinary recovery of CFX and CEZ following 2g I.V. injection



4) Cefoxitin 2g 静注後の尿中回収率 (Fig. 11)

Cefoxitin 2g 投与2時間後までは13.3~87.3%であり、6時間までに56.7~88.5%が尿中から回収された。一方 Cefazolinは同様に2g 静注により、2時間目まで35.7~82.1%、6時間でも38.4~88.2%と症例によるバラつきが目立った。

3. Cefoxitin の臨床応用 (Table 5)

胆嚢炎12例、胆嚢胆石6例、肝内総胆管結石による胆管炎7例、合計25例に対して、1回1gまたは2gを1日2~3回、静注し、1日2~6g、3~12日間投与した。総投与量は6~60gであった。

臨床的効果を Table 5 に一括して示す。著効4例、有効18例であり、有効率は88.0%であった。膵頭癌、胆管癌の2例は原疾患のため、抗生物質のみでの治療効果は期待できないものであった。

しかし、細菌検索例12例中菌陽性は6例で、Gram 陰性桿菌2株のほか、同定できたものは *E. coli* 3株、*Klebsiella* 2株、にすぎず残念ながら細菌消失の面からは十分に検討し得なかった。

Cefoxitin による治療開始以前に、他の薬剤による治療が試みられた症例が8例あり(そのうち5例が Cefazolin 投与例)、Cefoxitin に変更後、その臨床成績は1例を除いて、他はすべて有効であった(有効率87.5%)。すなわち、CFX 投与前の抗生物質使用群も未使用群も有効率においてほとんど差は認められなかった。

症例1は肝内結石症に対して他院にて総胆管十二指腸側に吻合術を受けたが、食物の十二指腸から総胆管への逆流と、胆管に巨大な結石の嵌頓があるため入院3日前より、40°Cの発熱と黄疸をきたして転医してきた。PTC から得られた胆汁から *E. coli* と *Klebsiella* が検出されたが、Cefoxitin 1回2g、1日2回投与により、通常なら必発と思われた創感染などが肝内結石摘石術後も起らずきわめて良好な経過をたどった。著効と判定した。

症例2は85歳の老人で、心窩部痛、軽度の発熱にて来院した。上腹部には顕著な筋性防禦が認められ、GOT、GPT も異常高値を示し、急性胆嚢炎と診断した。急性腹症として緊急手術をも考慮したが、高齢のためまず Cefoxitin 1回2g、1日2回投与を開始したところ、翌日から筋性防禦と圧痛の範囲が縮小しはじめ、手術を施行することなく、全治退院できた。本例も著効と判定した。

症例3は両側水腎症を合併するため、老年科から手術を危惧されていた総胆管結石の症例である。手術時に得た総胆管胆汁中には *E. coli* を認め、Cefoxitin 1回2gを1日2回投与した。その後 *E. coli* は消失し、

Citrobacter となったが、4日間の治療により、T字管抜去に際しても、とくに感染は伴わずに経過し得た。有効例である。

症例4は神経質な肺炎を伴う肝内結石症で Cefazolin 2gを点滴静注したところ、胸内苦悶などの副作用のため中止せざるを得なかったが、Cefoxitin は何ら副作用なく投与でき、患者にとっては全く幸いな機会にめぐまれたといえよう。手術時の胆汁中から証明された *E. coli* はその後T字管からの胆汁には認められなくなり、有効と判定した。

症例7は腎不全を伴う重症胆嚢炎であるが、Fig. 12 のとおり上腹部痛、悪寒、38°Cを超える発熱、嘔吐をきたし、筋性防禦と手拳大の胆嚢を触知した。Cefoxitin 1回2g、1日2回投与を行ない、2日目より腹痛軽減し、胆嚢の大きさも縮小し、圧痛も軽減した。投与3日目より胆嚢は触知できなくなり、食欲もいちじるしく回復するとともに発熱も消退し、全身状態は極めて良好となり、著効を示した症例であった。蛋白尿(+)、BUN 57~54mg/dl と腎障害が認められたにもかかわらず、何ら副作用なく経過し得た。

症例10は胆嚢胆石とともに総胆管内結石による閉塞性黄疸を呈した症例で、血清総ビリルビン値が22.6mg/dl もあったが、手術2日前より Cefoxitin 1回2gを1日2回投与し、3日目に胆嚢摘出術・総胆管摘石術を施行し、T字管を設置し得た。胆汁中細菌は Cefazolin に感受性を示さないグラム陰性桿菌であったが、Cefoxitin による治療で、術後発熱、白血球増多もほとんどなく経過した有効例である。

症例11は胆嚢に結石を有する急性胆嚢炎の症例で、Fig. 13 のように入院10日前に突然上腹部・右季肋部痛があり、発熱を伴い、入院時も38°Cを越えていた。Cefoxitin 1回2g、1日2回投与により、それまで激しい疼痛のために必要であった鎮痛剤も、投与3日目から不要となった。白血球数が23,400から4日目には11,500となり、つづいて下熱をみ、9日目には8,400となった。開腹手術することなく、全治退院せしめ得た。有効例である。

症例12にもまた胆嚢内結石による急性胆嚢炎にて疝痛発作とともに筋性防禦、BLUMBERG 症候も出現し、緊急入院した。Cefoxitin 1回2g朝夕2回6日間の投与で完全に炎症所見は消失したので、中止したところ、その4日後に再び発熱をきたしたことから、逆に Cefoxitin 投与が有効であったと考えられる症例であった。

症例13は総胆管拡張症として総胆管十二指腸吻合術を受けて、4年後に発生した胆道閉鎖例で、白血球は13,200と増加していた。Cefoxitin を1回2g、1日2回投与

Table 5 Clinical results of cefoxitin

No.	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease & complications	Isolated organisms	Pretreatment		CFX dosage schedule			Clinical effect	Side effect
							Drugs	Effect	Daily dosage (g/route)	During dosage (days)	Total dosage (g)		
1	32	M	49	Cholangitis	Postcholecho- junostomy Hepatolithiasis	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	CEZ	Good	4/D.I.	7	28	Excellent	None
2	85	M	44	Cholecystitis	External inguinal hernia	—	—	—	4/D.I.	7	28	Excellent	None
3	65	M	58	Cholangitis	Cholecholithi- asis Bilateral sponge kidney	<i>E. coli</i>	—	—	4/D.I.	4	16	Good	None
4	52	F	44	Cholangitis	Hepatolithiasis Pancreatitis	<i>E. coli</i>	CEZ	Side effect	4-6-4 /D.I.	4	18	Good	None
5	60	F	48	Cholecystoli- thiasis	—	Negative	CEZ	Un- known	4/D.I.	4	16	Good	None
6	59	F	64	Cholecystoli- thiasis	Hypertension Anemia	—	—	—	4/D.I.	4	16	Good	None
7	74	M	44	Cholecystitis	Renal insufficiency	—	—	—	4/D.I.	5	18	Excellent	None
8	58	M	47	Cholecysto- lithiasis	—	—	—	—	4/D.I.	4	16	Good	None
9	57	M		Cholecysto- lithiasis	Prostatomegaly	—	—	—	4/D.I.	3	12	Good	None
10	36	M	49	Cholangitis	Cholecysto- lithiasis Obstructive jaundice	Gram (-) not sensitive to CEZ	—	—	4/D.I.	7	24	Good	None

11	55	F	45	Cholecystitis	Cholecysto- lithiasis	—	—	—	4/D.I.	11	44	Good	None
12	56	F	47	Cholecystitis	Cholecysto- lithiasis	—	—	—	4/D.I.	6	24	Good	None
13	56	F	54	Cholangitis	Cancer of pancreas	—	CEZ CET ABPC KND	Poor	4/D.I.	7	28	Poor	None
14	51	F	60	Cholecystitis	Cholecysto- lithiasis	Negative	CEZ	Poor	2/D.I.	8	16	Excellent	None
15	52	M	74	Cholecystitis	Cholelithiasis	Negative	—	—	6/I.V.	10	58	Good	None
16	57	F	47	Cholecystitis	Cholelithiasis	—	—	—	4/I.V.	8	30	Good	None
17	32	M	63	Cholecysto- lithiasis	—	Negative	—	—	3/D.I.	7	21	Good	None
18	56	M	45	Cholangitis	Choledocholith- iasis Hypertension	Negative	CER	Poor	2/I.V.→ D.I.	12	24	Good	None
19	57	M	60	Cholecysto- lithiasis	Gastric cancer	Negative	—	—	3/I.V.	4	12	Poor	None
20	75	F	45	Cholecystitis	Cholecysto- lithiasis Hypertension	—	CER + DKB	Poor	6/I.V.	10	60	Good	None
21	74	M	47	Cholecystitis	Obstructive jaundice due to cancer of bile duct Clonorchis sinensis disease	Gram (—)	—	—	4/I.V.	12	48	Unknown	None

(To be continued)

Table 5 (continued)

	22	23	24	25
62	56	55	64	65
M	M	M	F	
Cholecystitis	Pancreatitis	Cholecysto-lithiasis	Cholecysto-lithiasis	Cholecysto-lithiasis
	—	<i>Klebsiella</i>	—	Negative
CEX	—	—	—	—
Poor	—	—	—	—
2/D.I.	2/D.I.	4/D.I.	4/I.V.	6→4/I.V.
3	10	11	10	
6	40	44	44	
Good	Good	Good	Good	Good
None	None	None	None	None

し、インドメタシン坐薬 50 mg 1日1個ずつ併用したが下熱せず、Cefazolin に変更した。起炎菌は胆汁の採取不能のため不明である。このような胆道閉塞例は抗生物質投与と同時にドレナージを必要とするが、本例には施行できなかった。無効例である。

症例14は Fig. 14 のように Cefazolin 2 g を5日間投与したが無効であった重症壊死性胆嚢炎で、胆嚢頸部の結石嵌頓による胆嚢蓄膿症となったものである。Cefoxitin 1日2 g に変更してから、ただちに下熱し、全身状態の改善が得られ、引続いて施行した手術後の経過も順調であった著効例である。Cefoxitin 投与9日目の手術であるので、胆嚢内胆汁には細菌を認めなかった。

症例15は入院3日前、夜間就寝中に、右季肋部に疝痛発作をきたし、発熱、白血球増多12,600を伴う有石胆嚢炎である。Fig. 15 のように Cefoxitin を1回2 g、1日3回投与し、下熱をみてから胆嚢切除術を施行したが、胆汁中には菌は認めなかった。有効例である。

症例16は発熱を伴う有石急性胆嚢炎で、Fig. 16 のように Cefoxitin 投与により下熱するとともに、白血球数も10,900から6,100と減少し、右季肋部の腹膜炎症状も消失した有効例である。

症例18は高血圧を伴う総胆管結石症で Cephaloridine 2 g が2日間投与されたが、細胆管炎は消失せず、術前に Cefoxitin 1 g を1日2回投与し、胆嚢切除術、T字管設置後も2 g 1回投与を行ない、発熱なく順調に経過した。白血球数21,100から10,500になり、投与中止後に8,000となった。有効と判定した。

症例19は胃痛に伴う胆石症で、胆嚢胆汁中には菌は検出できなかったが、術後の発熱をきたしたので、途中で Cefazolin に変更された。無効とした。

症例20は高血圧を伴う胆石胆嚢炎で、入院までに4日間抗生物質（内容不詳）の投与があり、入院後 Cephaloridine 1日3 g と DKB 300 mg の5日間併用も無効であったので、Cefoxitin 1回2 g、1日3回投与に変更したところ、術後の経過も良好であり、15日目全治退院した。有効と判定した。

症例21は急性胆嚢炎の症状で緊急入院し、ただちに Cefoxitin 1回2 g、1日2回を投与し、12日間継続したが、重篤な全身症状のため、術後腎不全を併発して死亡した。剖検により本剤とは関係のないことが立証されている。

症例22は急性脾炎を伴う重症急性胆嚢炎で Cephalixin 1 g を3日間経口投与したが、疝痛、眩暈は消失せず、Cefoxitin 投与に変更後、全身状態は改善し、とくに血清アミラーゼが1,080より185 u/dl と急激に下降し、黄疸も消失し、白血球数も16,000より7,000に改

Fig. 12 Case 7, 74 M, Acute cholecystitis

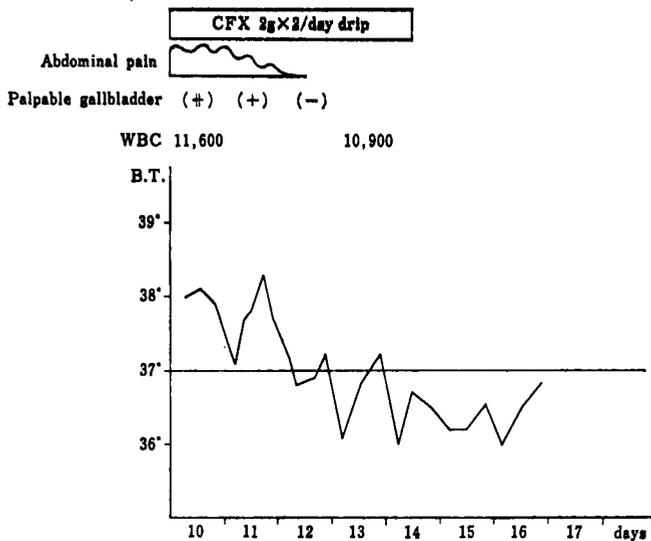


Fig. 13 Case 11, 55 F. Acute cholecystitis with gallstones

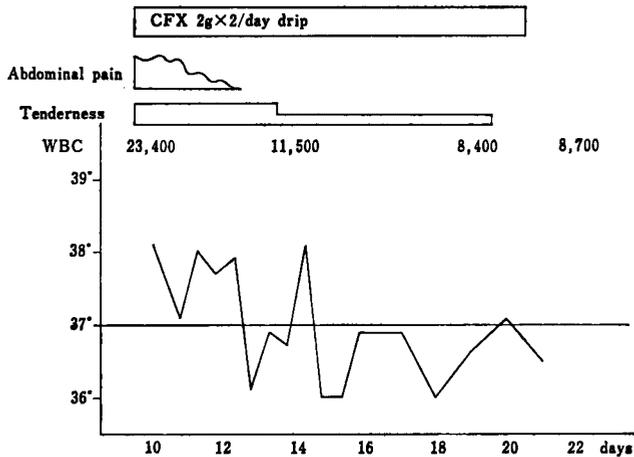


Fig. 14. Case 14, 51 F, Empyema vesicae felleae with gallstones

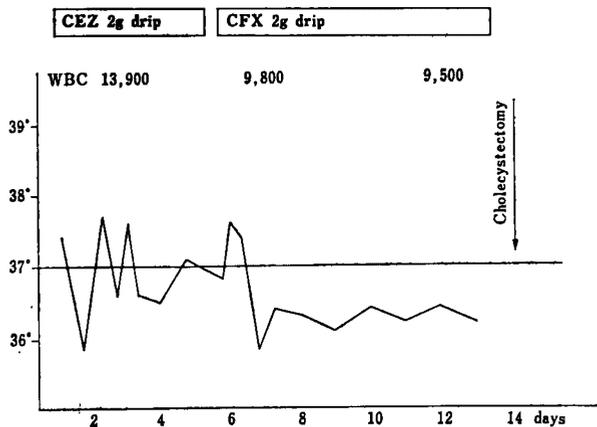


Fig. 15 Case 15, 52 M, Acute cholecystitis with gallstones

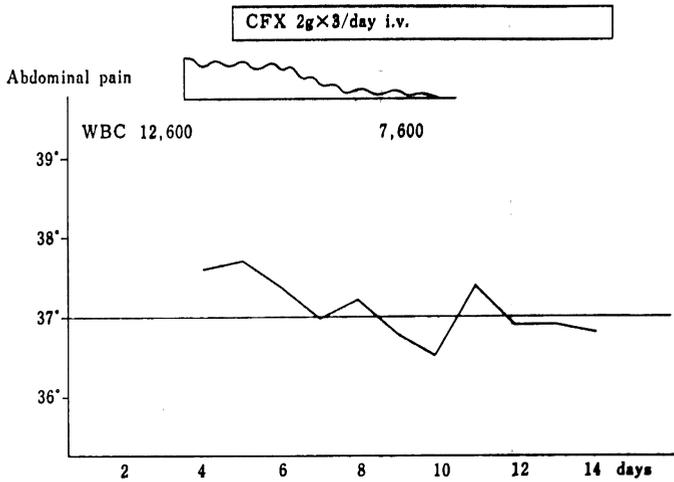
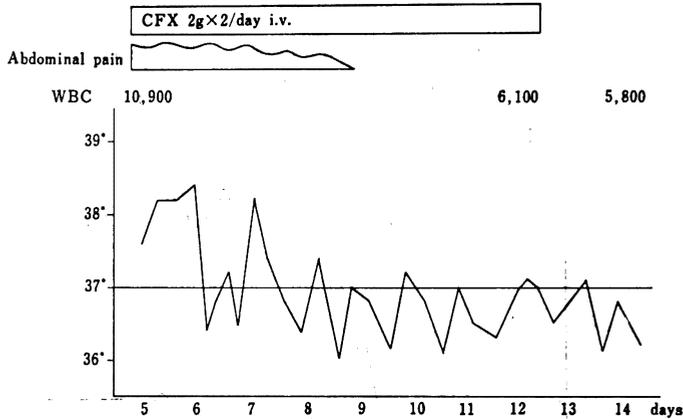


Fig. 16 Case 16, 57 F, Acute cholecystitis with gallstones



善され、経過は良好であった。有効例である。

症例23は胆嚢癌による閉塞性黄疸のため、胆管空腸吻合術を施行し、これにPTCドレナージと経腸的胆管ドレナージを行なって6カ月を経過した症例である。胆汁内に *Klebsiella* が認められ、このチューブの長期挿入に起因した胆管炎が Cefoxitin 1回2g、朝夕投与10日間で下熱、疼痛の消失を得たものである。有効と判定した。

症例24は発熱を伴う有石胆嚢炎である。心窩部の激痛とともに38°Cの発熱をきたしたが10日間で軽快したものの、ふたたび腹痛、発熱、悪感をきたした。Cefoxitin 1回2g、1日2回投与を行なったところ、投与3日後には腹膜炎症状は消失、自発痛、右季肋部抵抗、発熱などの症状も徐々に軽快消失した。本症例はペニシリンアレルギーの既往をもっていたが、CFXの皮内反応試験も陰性で、なんらの副作用もなく投与できた有効例である。

症例25も発熱を伴う有石胆嚢炎で、CFX 1回2g、1日3回投与により3日目で平熱化したため、1日2回投与に減量したが、その後も発熱せず疼痛も軽快し無症状となった。有効と判定した。

III. 副作用

胆汁排泄試験のための1回投与群34例については、Cefoxitin 2g 静脈内投与により何らの副作用も認めなかった。T字管設置の症例3は Cefuroxime の静注で嘔吐を伴ったが、Cefoxitin では何らの異常も惹起しなかった。

一方、Cefoxitin による胆道感染症の治験例のうち、症例4は Cefazolin 2g 点滴投与により胸内苦悶を訴えた例であるが、Cefoxitin 投与による治療4日間（総投与量18g）では、何らの異常を示さなかった。

全投与症例59例は、すべて皮内テストが陰性であり、薬疹などのアレルギー反応は全例に認めなかった。

腎機能におよぼす影響として BUN を検討してみる

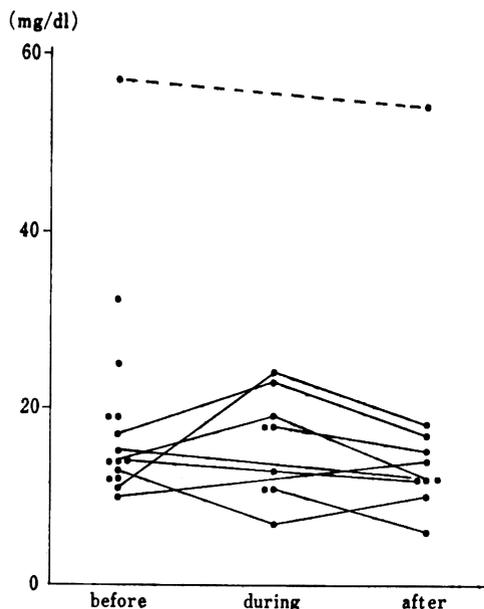
Table 6 Hematological and laboratory findings

No.	*	Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT	GPT	A1-P	Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	b	11.8	33.9	376	15600	29.2	142	NT	>366	2.1	24
	a	14.3	43.6	508	9900	32.5	91	NT	311	1.7	18
2	b*	12.3	37.1	395	6200	22.8	202	63	367	2.1	18
	a	11.3	33.6	372	5000	21.3	46	NT	154	0.4	15
3	b	14.0	40.0	441	5000	21.9	58	34	143	1.0	19
	a	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4	b	12.9	36.4	412	18600	31.6	45	32	355	0.7	17
	a	12.6	37.9	422	7900	30.2	39	NT	139	0.5	17
5	b*	10.5	31.0	319	4400	23.5	91	NT	65	1.0	11
	a	10.7	32.7	343	4600	30.0	19	13	36	0.4	6
6	b	9.7	30.0	294	6600	30.5	19	14	4	0.5	12
	a	9.4	30.0	343	4400	NT	20	16	4	NT	NT
7	b	10.0	33.0	324	11600	9.1	27	23	15	0.4	57
	a	9.2	30.0	294	10900	31.5	NT	NT	NT	NT	54
8	b	13.3	42.0	446	8900	NT	12	10	4	0.5	25
	a	12.3	38.0	379	3900	NT	23	20	4	0.4	NT
9	b	14.0	48.0	497	5600	NT	38	41	6	0.6	14
	a	14.7	46.0	463	6100	NT	36	46	5	0.9	12
10	b	14.6	51.0	490	12300	17.0	63	131	28	22.6	14
	a	11.2	36.0	394	6900	NT	27	53	11	5.1	12
11	b	10.7*	41.0	376*	23400	NT	39	139	18	1.4	13
	a	11.4	37.1	404	8700	NT	175	242	69	0.5	10
12	b	11.9	36.3	407	6600	20.7	137	191	69	0.9	NT
	a	NT	NT	NT	5100	NT	36	121	49	0.9	11*
13	b	10.9	35.0	390	13200	33.0	32	12	NT	0.5	13.7
	a	13.8	45.0	470	12200	26.0	47*	43*	NT	1.7*	NT
14	b	14.4	43	470	9800	28	77	85	4.2	3.2	15.2
	a	12.3	36	432	9500	39	32	46	12.7	0.4	11.8
15	b	13.8	44	460	12600	16.4	18	11	8.0	1.3	32.4
	a*	13.3	42	420	7600	19.6	23	28	10.0	NT	NT
16	b	12.7	37	410	10900	NT	17*	10*	8.0*	NT	NT
	a	11.4	33	380	6100	36.4	16	11	8.0	0.4	13*
17	b	14.8	46	NT	5900	NT	24	18	4.1	NT	NT
	a	13.9*	41*	NT	NT	NT	23	20	3.5	NT	NT
18	b	NT	NT	NT	21100	NT	40	43	20.0	11.0	NT
	a	NT	NT	NT	8000	NT	61	46	16.1	9.7	NT
19	b*	14.8	45	NT	27900	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	a*	14.2	42	451	7800	NT	15	35	65	NT	NT
20	b	13.2	37	NT	5800	NT	56	32	4.8	NT	NT
	a	10.8	32	NT	5700	NT	34	44	7.5	NT	NT
21	b	13.7	40	425	20500*	11.1	135	103	28	24.1	19
	a	12.0	37	397	13100	12.6	49	31	16	21.0	NT
22	b	11.0	40	407	16000	18.0	32	41	31	8.3	12
	a	11.6	36	373	7000	NT	15	16	9	0.5	NT
23	b	14.3	41.5	398	6600	14.4	94	NT	138	2.7	10
	a	12.8	37.9	357	4200	26.1	130	NT	360	1.0	14
24	b	13.0	39.0	401	8600	25.2	15	10	9	0.6	14
	a	13.4	36.0	406	8900	NT	16	13	9	NT	NT
25	b	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	a*	NT	37.0	419	7500	23.2	34	30	3.8	NT	18.1

* : Value during CFX treatment ** : b : before a : after

NT : Not tested

Fig. 17 Effect of cefoxitin on BUN



と、Fig. 17のごとく効果判定の可能な症例のうち、21例の測定結果では、全体として Cefoxitin 投与により、原疾患の治癒傾向とともに正常化して行くことを示し、症例7のように、腎不全を合併する症例でも何らの副作用もなく投与が可能であった。

その他の臨床検査については Table 6 に示すとおりである。GOT・GPT・Al-P の上昇、GOT・GPT の上昇が各1例認められたが、今回の対象疾患が胆道感染症であるということを考慮する必要がある。両症例とも Cefoxitin 投与終了後、約10日後に正常値に復した。その他の検査値にはとくに異常と思われる変動は認められなかった。

IV. 考 按

胆道感染症の化学療法に際しては、原因菌の正しい把握とともに、薬剤の胆汁中への移行の良好なものを選択することが原則である。京都大学医学部附属病院における過去10年間の胆汁から分離された菌の検出率は、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* が46~56%を占めていることから²⁾、また胆汁内排泄の良好な点²⁾、さらには胆嚢壁への移行のよいこと²⁾などから、一般に Cefazolin か Sulbenicillin²⁾ が用いられてきた。このことは1977年9月現在、全国163の胆道外科専門の施設における抗生物質使用状況 (Table 7)²⁾をみても Cephalothin, Cefazolin, Sulbenicillin, Carbenicillin の順に使用頻度の高いことから理解されよう。

Table 7 Clinical choice of antibiotics for biliary infection at 163 surgical departments of main hospitals in Japan

Antibiotics	No. of hospitals	Percent
CET	110	67.5
CEZ	100	61.3
SBPC	66	} 69.9
CBPC	48	
ABPC	78	47.9
GM・DKB	61	37.4
CM・TP	35	21.5
Oral	14	8.6
Other	3	—

(1977 Sept.)

したがって、今回取りあげた Cefoxitin がこれらの薬剤より優れていることが新薬としての臨床応用の必要条件となってくる。

Cefoxitin は1972年、米国 Merck Sharp & Dohme 研究所で、1) cephem 環 7 α 位にメトキシ基をもつため、他に例をみない強い β -lactamase 抵抗性が得られ、2) 抗菌スペクトラムが、*Serratia*, インドール陽性 *Proteus*, *Bacteroides fragilis* などにも広がりをもち、3) 化学構造上、従来の cephalosporin C 系と異なり、新規の cephamycin 系抗生剤として分類されるものとして、最初に開発されたものである²⁾。また Cephalothin に類似して、きわめて低毒性であるのも特徴の一つである。1977年9月の第10回国際化学療法学会時にも15カ国から40人の研究者を集めてシンポジウムが開催されたが、海外では広く臨床研究が行なわれており、その有効性と安全性に評価が得られつつある現状である。

本邦においても、1977年6月第25回日本化学療法学会総会において、398例の臨床治験例の集計が発表された。そのうち、胆道感染症 (胆嚢炎、胆管炎) はまだ33例であるが、著効7例、有効16例、やや有効4例で、有効率81.8%ときわめて良好な成績が報告されている²⁾。

しかし、本論文のようにその基礎となるヒトにおける Cefoxitin の胆汁中濃度を、とくに Cefazolin との比較において検討したものはまだ報告されていない。

われわれが行なったヒトにおける crossover の胆汁中の回収率は Table 4 のとおり Cefoxitin 0.09~0.41% であり、Cefazolin 0.07~0.24% よりやや優る成績が得られ、従来の Cephalothin とは比較にならないほどきわめて良好である。

また、われわれの症例9 (Table 3) において Cefazolin

がどの時間帯も測定不能であったが、 β -lactamaseに抵抗性をもつ Cefoxitin は bioassay により測定できた。Cefazolin が測定不能となったのは、 β -lactamase によって不活性化されたものと思われる。このことは、換言すれば、本剤の有用性を証明する一つの論拠となろう。

Cefoxitin 投与後の経時的な胆汁中排泄態度をみると、Fig. 9, 10 に示したように、Cefoxitin は1~2時間にきわめて高い胆汁中濃度、平均 127 μ g/ml を示し、血中濃度の推移と相関して、胆汁中でも3時間以降は Cefazolin よりは速やかに減少する傾向を示した。

このことは、Cefoxitin 投与後2時間後に行なった胆嚢内胆汁中濃度と胆嚢組織内濃度を併せて考えても、Fig. 7 に示すように、胆嚢管の閉鎖のない症例では、胆嚢胆汁に Cefoxitin は高濃度に移行するようになり、胆嚢管がまだ交通している症例ではきわめて効果的に働くことを示唆している。また、胆嚢管が完全に閉鎖していてもいなくても、その胆嚢壁組織中には平均 25, 26 μ g/g ときわめてよく移行しうることが立証された。

これらの理論的根拠にたつて Cefoxitin の胆道感染症への臨床応用を試みたところ、Table 5 のように、著効4例、有効18例を得、有効率は88.0%であった。なかでも、症例3は Cefazolin に副作用が認められて投与を中止した例であるが、Cefoxitin 投与では何ら副作用もなく経過し、また症例11は、Cefazolin 2g、5日間投与で治癒しなかった胆嚢炎が、Cefoxitin 投与によりきわめて順調に快方に向ったことなど、その安全性と有効性に優れていることを示唆する症例を得た。

従来、われわれは、十二指腸ゾンデを用いる胆汁培養試験は 1)無菌的条件下で採取できない、2)胃酸が低酸、無酸の場合には外来性の細菌が含まれ得る、3)胆嚢炎の強度の場合には、B胆汁が得られない、などの理由から行っていないので、本症例群における起炎菌は穿刺、または胆道内に挿入されたチューブより得た胆汁を細菌検索の材料としたため、投与中または投与後の検索とならざるを得なかったものも少なくなく、また菌検出の得られないまま手術を施行せずに治癒した症例も少なくなかった。しかし、これらの症例は従来の経験では少なくとも3~4日以内に緊急開腹手術を要していたと想定される重症、または中等度の炎症を伴った胆道疾患患者であり、それらの症例の多くで Cefoxitin 投与により手術を避け得たことは、その経過がきわめて良好なことを意味しているといつてさしつかえない。

とくに、近年高齢者の手術が次第に増加してきており、諸家の指摘しているように胆道疾患患者における胆汁内有菌率が年齢とともに増加すること⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾と合わせ考えると、より安全な抗生物質が望まれるわけである。

この点、副作用の少ない本剤は極めて有望なものの一つであるといえよう。

結 語

新しい cephamycin 系抗生物質 Cefoxitin の胆道感染症に対する評価を行なうため、つぎのような検討を行なった。

1) 胆嚢別出術患者に Cefoxitin 2g 静注後2時間目の胆嚢胆汁、胆嚢組織内濃度を測定した。胆嚢管閉塞のない症例13例では胆嚢胆汁内濃度平均 127 μ g/ml、胆嚢組織内濃度平均 26 μ g/g であったが、胆嚢管閉塞例11例ではそれぞれ、24 μ g/ml、25 μ g/g であった。

2) Cefoxitin 2g 静注後の経時的胆汁内濃度の推移は、10例について検討したところ1~2時間目に最高濃度平均136 μ g/mlとなり、その後急速に低下している。Cross-over した Cefazolin 6例と比較して3~5時間目の胆汁中濃度はやや低値であった。

3) 投与後6時間までの胆汁中回収率は Cefoxitin が0.09~0.41%で、Cefazolin 0.07~0.24%よりもやや高い傾向を示した。Cefazolin 投与例の1例で6時間にわたり測定不能値を示し、 β -lactamase の影響が考えられた。

4) 臨床応用例25例中悪性腫瘍による閉塞性黄疸例を除いて、臨床効果は著効4例、有効18例で、有効率88.0%であった。本症例中 Cefazolin 副作用例および無効例に対しても Cefoxitin が有効であった症例が各1例含まれている。

5) Cefoxitin を投与した全症例59例はいずれも皮内テスト陰性で、薬疹などアレルギー反応は呈さなかった。また BUN 高値例にも使用したが、増悪の傾向を示さなかった。

文 献

- 1) 谷村 弘, 竹中正文, 瀬戸山元一, 長瀬正夫, 安富徹, 橋本欣也, 大隅喜代志: 胆道感染症の化学療法一とくに Ceftezole の胆汁および胆嚢組織内濃度を中心として。Chemotherapy 24: 730~736, 1976
- 2) 長瀬正夫, 谷村 弘, 竹中正文, 瀬戸山元一, 鎌田寿夫, 向原純雄: 急性胆嚢炎の手術適応と化学療法について。日本外科宝函 46: 462~456, 1977
- 3) 谷村 弘: 胆嚢炎に対する化学療法の問題点、特に抗生物質の胆嚢壁内濃度について。第18回日本消化器病学会秋季大会予報集: 103, 1976
- 4) 谷村 弘: 外科領域におけるリラシリン (SBPC) の臨床使用経験。新薬と臨床 23: 1991, 1974
- 5) 第2回日本胆道外科研究会アンケート集計。1977
- 6) CFX 説明会用資料。1976
- 7) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム Cefoxitin。岐阜, 1977
- 8) MASON, G.R.: Bacteriology and antibiotic

- selection in biliary tract surgery. Arch. Surg. 97: 533~537, 1968
- 9) FUKUNAGA, F.H.: Gallbladder bacteriology, histology, and gallstones. Arch. Surg. 106: 169 ~171, 1973
- 10) RAM, M.D. & M.A. GHARAVI: Biliary infections and the choice of antibiotics. Am. J. Gastroent. 62: 134~138, 1974

CHEMOTHERAPY OF BILIARY INFECTIONS (REPORT III)
 BILIARY EXCRETION AND TISSUE CONCENTRATION
 IN THE GALLBLADDER
 IN PATIENTS TREATED WITH CEFOXITIN

HIROSHI TANIMURA, MASAFUMI TAKENAKA, KEISUKE MARUYAMA,
 SUMIO MUKAIHARA, MOTOICHI SETOYAMA, TOSHIO KAMATA,
 MASAO NAGASE and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

MIHOJI OKAMOTO and TOORU YASUTOMI

Department of Surgery, Kyoto National Hospital

MASANORI MAJIMA

Department of Surgery, Kyoto City Hospital

HIROMI MATSUMOTO

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

SUSUMU MATSUDA

Department of Surgery, Kitano Hospital

IZUMI MARUYAMA

Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

KEN-ICHI KINOSHITA

Department of Surgery, Uwajima City Hospital

MICHIO KURAHASHI

Department of Surgery, Saiseikai Suita Hospital

The clinical effects of cefoxitin (CFX), a new semisynthetic cephamycin antibiotic, were studied in patients with biliary tract infections, and the results obtained were as follows:

1) Concentrations of CFX in gallbladder bile and tissue were measured 2 hours after the intravenous injection of cefoxitin (2 g) in patients operated for cholecystectomy. Concentrations of CFX in the gallbladder bile and tissue averaged 127 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 26 $\mu\text{g}/\text{g}$, respectively, in 13 cases without cystic duct obstruction. In 11 cases with cystic duct obstruction, the concentration in bile and tissue averaged 24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 25 $\mu\text{g}/\text{g}$, respectively.

2) The concentrations of CFX in the gallbladder bile were observed in 10 cases. Maximum biliary concentrations appeared within 1 or 2 hours after administration, thereafter decreasing rapidly. Cross-over treatment was performed to compare the concentrations of CFX in gallbladder bile with those of CEZ (cefazolin). The results revealed that the concentration of CFX was slightly lower than that of CEZ 3 to 5 hours after administration.

3) Biliary recovery rates of CFX and CEZ, within 6 hours after treatment, were 0.09~0.41% and 0.07~0.24%, respectively. One case given CEZ had no measurable concentrations within 6 hours. The reason was considered to be inactivation by beta-lactamase.

4) The clinical effects were excellent in 4 and good in 18 out of 25 cases; the clinical efficacy rate being 88.0% except for patients with malignant jaundice. CFX was effective in 2 cases in the treatment of patients who showed adverse reactions to CEZ.

5) All 59 cases given CFX showed neither positive cutaneous nor allergic reactions. A case of elevated BUN was not aggravated by CFX treatment.