

胆道感染症の化学療法 (V) —とくに新抗生物質 Cefotiam (SCE-963)

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・丸山啓介・竹中正文・向原純雄・日笠頼則

京都大学医学部外科学教室第2講座

内藤行雄・上山康弘

和歌山赤十字病院外科

杉谷 章・山崎英博・鈴木 卓

静岡労災病院外科

中村正則・小山高宣

新潟県立中央病院外科

小林真佐夫・松川泰廣

島根県立中央病院外科

西 野 正 弘

神戸市立中央市民病院外科

長 嶺 慎 一

国立姫路病院外科

金子 巖・花房徹児

高山赤十字病院外科

浜垣 仁・堀 泰祐

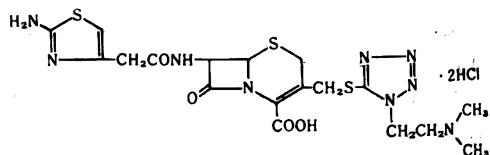
高知市民病院外科

緒 言

胆道感染症の化学療法は他の部位の感染症と同様に、原則としてまずその起炎菌を検出し、それに対して感受性を有する抗生物質のなかから適当なものを選ぶべきである。しかし抗生物質の種類および数は現在では極めて多数にのぼり、その選択に途惑うほどである。そのなかでも、cephalosporin 系抗生物質としては1962年はじめて cephalothin の合成に成功し、その後1968年本邦において cefazolin (CEZ, Cefamezin®) が開発され、本年でちょうど10年を経過した今日、一般の外科的感染症に対してはもちろん¹⁾、胆道感染症の治療においても圧倒的に cephalosporin 系抗生物質が first choice として使用されている現状である²⁾。その後、本邦で現在市販されている4種の cephalosporin 系抗生物質よりも、さらに安全性の高い、 β -lactamase 抵抗性の強い、より広範囲スペクトルの新しい抗生物質が次々と開発され^{3)~6)}、その臨床試験が施行されて来たが、まだ特に卓越したものはいない。

それ故、武田薬品研究所において合成された β -lactamase に抵抗性を有する半合成 cephalosporin 系の抗生物質 cefotiam (CTM, SCE-963) (Fig. 1) は胆汁排泄が極めて良好であるとされ⁷⁾、胆道感染症の治療効果が大きいと期待されている。

Fig. 1 Chemical structure of cefotiam



しかし、胆道感染症においては、細菌の増殖そのものよりは胆汁うっ滞の方が、より一次的な意義を有すると考えられるが、急性期の胆嚢炎に対する治療方針としては、最初から胆汁うっ滞に対する外科的療法にとりかか

るよりも、まず抗生物質などによる内科的治療を試み、急性期が過ぎ全身状態の回復するのを待って、手術を考慮するのが一般的である⁴⁾。そのためには、まず胆汁中排泄のよい抗生物質が選ばれることになるが、肝機能障害時、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低下するから、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⁵⁾。

従来、この目的のためには市販4種の cephalosporin 系抗生物質のうち、主として cefazolin が用いられて来たが、今回、われわれは、新しく開発された cefotiam を使用する機会を得たので、胆道感染症の化学療法に際して、その基礎となる胆汁および胆嚢組織への移行性を検討するとともに、cefotiam による胆道感染症の治療を試みたので、ここに報告する。

対象と方法

昭和52年8月より53年1月までの6カ月間に京都大学医学部附属病院第2外科およびその関連施設において、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86例を対象とした。男37例、女49例であり、年齢は男42~72歳、女27~76歳であった。まず、投与前に cefotiam, cefazolin, cefoxitin (CFX) および cefuroxime (CXM) の皮内試験を行い、薬剤アレルギーのないことを確認したもののみを対象とした。皮内反応は60歳、35歳、62歳の女性3例で cefotiam に陽性を呈したため、対象より除外した。

投与量は手術時投与26例では全例 cefotiam 1g とし、生理的食塩水20ml に溶解後、5分間に静注した。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中薬剤濃度を測定した。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、胆嚢剔出後の胆嚢組織内濃度を測定した。切除した胆嚢粘膜に附着した胆汁や血液は、生理的食塩水にて軽く洗浄して除去し、滅菌ガーゼにて水分を拭き取った。採取した血液は血清分離後ただちに、また胆汁および胆嚢組織も採取直後に凍結し、測定開始まで-20℃にて保存した。

T字管設置6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、cefotiam 1g または 2g を、one shot 静注または点滴静注し、その直後より経時的に6時間胆汁採取を行い、同時に2時間毎に採尿を行い、胆汁中排泄量と、尿中排泄量との相関性について検討した。また、同

系統の抗生物質である cefazolin, cefoxitin, cefuroxime について同一患者における cross over 試験を行って、比較検討した。

薬剤体液内濃度測定は、cefotiam と cefuroxime は *P. mirabilis* ATCC 21100 を、cefazolin は *B. subtilis* PCI 219を、cefoxitin には *S. aureus* 9PSHS-9 を検定菌としてカップ法で測定した。

血清はモニターールI血清にて稀釈し、胆汁、尿の稀釈はすべて0.1M 磷酸緩衝液 pH 7.0を用い、胆嚢組織は1.0g に0.1M 磷酸緩衝液 pH 7.0を4.0ml 加えて、氷冷下に Ultra-Turrax でホモジネートした後、3,000 rpm で15~20分間遠沈し、その上清を濃度測定に供した。

かかる基礎的検討とともに、cefotiam を原則として500mg または 1g 朝・夕、症例に応じて1g 1日3~4回まで、筋注または静注(主として点滴静注)により、その臨床的效果をも検討した。

臨床的效果の判定には、嘔吐、食欲不振、疼痛の寛解、解熱、白血球数、肝機能の正常化、触診による圧痛および腹壁筋性防禦などの著しい改善が3日以内に得られたものを著効例、これらの炎症症状の全部または一部の改善が5日以内に認められたものを有効例とし、7日以上使用しても何ら症状の改善のみられなかったものを無効とした。しかし、一部の症例においては、効果判定後も引続いて感染症の再燃防止のため cefotiam の投与が継続された。

また、細菌学的判定のためには、手術時またはT字管あるいはPTCドレーンから得られた胆汁中の菌の推移、すなわち、菌の陰性化+減少/陰性化+減少+不変例の百分率を除菌効果の指標とし、その効果を判定した。

基礎的研究の成績

A. 胆嚢剔出時における cefotiam の体内分布 (Table 1)

1) Cefotiam 1g 静注直後の血中濃度

胆嚢剔出術施行26例において手術当日、早朝空腹時における cefotiam 1g 静注直後の血中濃度は最高283.8 $\mu\text{g/ml}$ 、平均177.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。術前の点滴胆道造影にて胆嚢像陽性例を胆嚢機能保存すなわち胆嚢管開存例とし、胆嚢像陰性例を胆嚢機能喪失すなわち胆嚢管閉塞例として、以後2群に分けて検討するが、両群の血中濃度はそれぞれ平均 $188.7 \pm 14.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $159.2 \pm 16.3 \mu\text{g/ml}$ と殆ど差を認めなかった。

2) Cefotiam 1g 静注2時間後の胆嚢胆汁中濃度

胆嚢管の開存していた症例14例では、最高 $1,442.7 \mu\text{g/}$

Table 1 Level of cefotiam in human bile

(1) Functioning gallbladder 1g i.v. injection

Case	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Common duct bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
1 43 m	233.2	1,442.7		31.1
2 46 m	227.6	1,283.4		9.8
3 56 m	148.3	1,131.5		7.6
4 50 f	158.6	953.9		66.3
5 60 f	283.8	532.5		9.0
6 55 m	198.0	523.4		2.4
7 61 f	114.4	436.3	121.2	6.9
8 65 m	195.9	268.6		29.3
9 45 m	206.2	242.3		27.5
10 76 m	250.4	239.8		19.4
11 56 f	184.0	257.1		2.6
12 42 f		151.9		2.4
13 62 f	157.3			99.1
14 75 m	95.2			29.6
Mean $\pm$ SE	188.7 $\pm$ 14.9 $\mu\text{g/ml}$	622.0 $\pm$ 142.1 $\mu\text{g/ml}$		24.5 $\pm$ 7.4 $\mu\text{g/g}$

(2) Nonfunctioning gallbladder 1g i.v. injection

Case	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Common duct bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
1 59 m		2.2	788.9	16.0
2 50 f	106.7		750.7	0.7
3 46 f	206.2	33.6	417.2	6.5
4 62 f	217.5	2.2	156.9	14.6
5 56 m	90.6	2.8	60.7	51.5
6 69 m	158.9	77.7		0.7
7 52 f	142.5	0.1		3.2
8 57 f	202.1			0.5
9 40 m	205.8			
10 50 f				7.2
11 44 f	181.1			
12 72 m	80.5			
Mean $\pm$ SE	159.2 $\pm$ 16.3 $\mu\text{g/ml}$	23.7 $\pm$ 14.8 $\mu\text{g/ml}$	434.9 $\pm$ 148.7 $\mu\text{g/ml}$	11.2 $\pm$ 5.4 $\mu\text{g/g}$

ml, 平均 622.0 $\pm$ 142.1 $\mu\text{g/ml}$ と著しく高濃度の活性が得られた。これに対して、当然のことながら、胆嚢管閉塞例では、平均 23.7 $\pm$ 14.8 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった。

3) Cefotiam 1g 静注 2 時間後の総胆管胆汁中濃度

6 例に総胆管胆汁を採取し、胆嚢管閉塞例では 60.7 ~ 788.9 $\mu\text{g/ml}$, 平均 434.9 $\pm$ 148.7 $\mu\text{g/ml}$ と著しい高濃度であった。胆嚢機能正常例の胆嚢胆汁中の胆汁は 1 例であるが 121.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4) Cefotiam 1g 静注 2 時間後の胆嚢組織中濃度

(Fig. 2)

23 個の胆嚢における cefotiam の組織内濃度は、経時的な変化は殆どなく最高 99.1 $\mu\text{g/ml}$ に達した。胆嚢管閉塞 9 例では、平均 11.2 $\mu\text{g/g}$ と、胆嚢管開存 14 例の 24.5 $\mu\text{g/g}$ よりかなり低い傾向を示した。しかし、50 $\mu\text{g/g}$ 以上と高濃度の移行を示したものが 3 例 (13%) もあった。

B. Cefotiam, cefazolin, cefoxitin, cefuroxime の cross over 試験 (Table 2, Fig. 3~7)

1) Cefotiam 2g 静注時の胆汁中濃度

Cefotiam 2g one shot 静注後の胆汁中への排泄を

Fig. 2 Tissue level of cefotiam
Human gallbladder wall
(n=23)

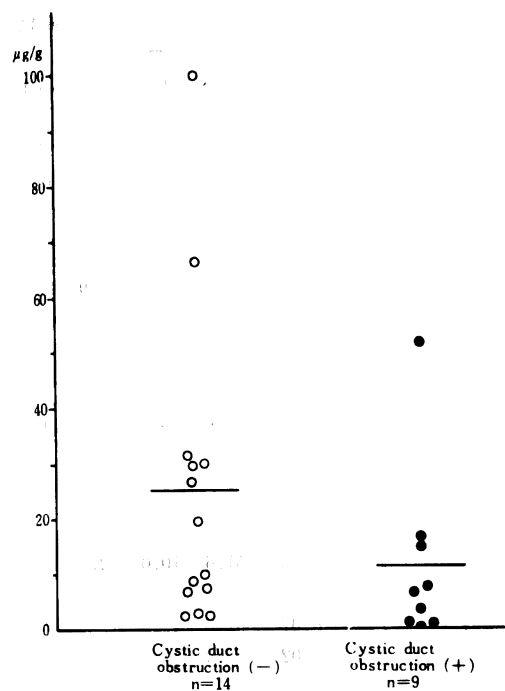


Fig. 3 Biliary excretion of antibiotics
Cholelithiasis, 68 y. m. 60 kg
2 g i.v. 3 min.

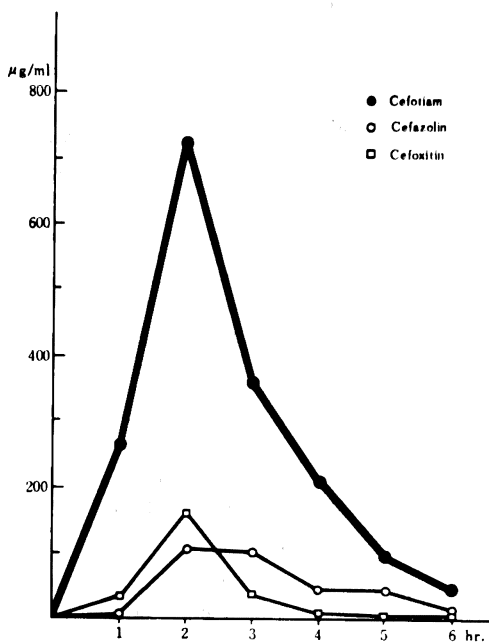


Fig. 4 Biliary excretion of antibiotics
Cholelithiasis, 58 y. f. 59 kg
2 g drip inf. 15 min.

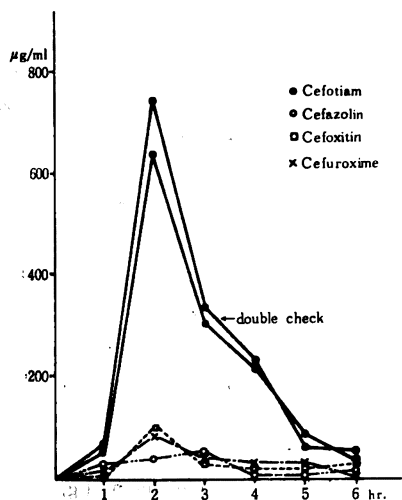


Fig. 5 Biliary excretion of antibiotics
Cholelithiasis, 55 y. m. 62 kg

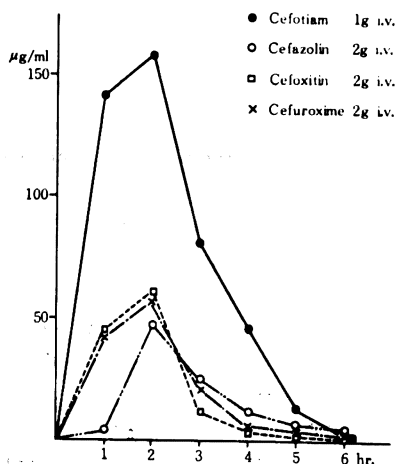


Table 2 Biliary and urinary excretion of cephalosporins in patients with biliary diseases

Case Age Sex	Antibiotics Dose	Biliary level ($\mu\text{g/ml}$)						Biliary recovery 0~6	Urinary recovery				
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6		0~2	2~4	4~6	0~6	
S. R. 68 m	CTM 2g	264.0	720.5	356.7	205.7	91.8	43.7	1.31%	43.6%	10.2%	2.6%	56.4%	
	CEZ 2	3.6	103.8	99.1	41.8	41.8	15.3	0.18	—	—	—	—	
	CFX 2	33.9	161.9	39.1	9.5	5.2	5.1	0.16	43.8	6.5	5.1	55.4	
M. T. 58 f	CTM 2	42.3 (23.0)	745.1 (639.9)	335.0 (304.6)	227.2 (217.9)	59.8 (75.9)	36.6 (32.0)	1.06	46.3	10.1	2.5	58.9	
	CEZ 2	12.8	38.2	46.5	2.9	4.0	2.8	0.09	48.6	6.5	7.5	62.6	
	CFX 2	8.4	98.0	33.7	8.1	6.0	5.1	0.12	50.9	10.0	15.2	62.4	
	CXM 2	10.1	88.9	42.7	15.1	6.0	2.8	0.14	31.3	8.5	7.3	47.0	
N. T. 55 m	CTM 1	140.9	157.6	80.2	2.6	13.5	1.4	0.70	33.1	12.6	2.9	48.6	
	CEZ 2	4.8	47.3	22.9	11.6	6.9	3.7	0.08	34.5	18.9	7.8	61.1	
	CFX 2	42.2	60.2	12.7	4.6	2.7	1.0	0.11	4.6	6.4	1.1	12.1	
	CXM 2	41.8	57.2	22.2	6.2	3.5	2.3	0.14	11.0	2.0	1.6	14.5	
I. K. 62 f	CTM 1	<0.1	57.4	52.2	40.8	15.8	9.0	0.27	25.6	19.2	6.3	51.2	
	CEZ 2	1.5	8.2	4.1	1.9	0.4	0.2	0.01					
	CFX 2	2.8	108.1	95.7	72.7	13.9	<2.8	0.19					
	CXM 2	0.2	11.9	13.7	6.5	5.7	3.6	0.03					
R. T. 46 m	CTM 1	—	3.2	23.8	16.3	3.5	1.2	0.13	51.6	10.0	2.1	63.7	
	CEZ 2	<0.4	<1.0	14.6	10.0	3.5	2.6						
	CFX 2	1.9	39.6	3.9	12.8	1.8	0.7	0.07	61.8	15.3	2.2	79.2	
	CXM 2	—	10.7	6.7	3.1	0.9	0.6	0.02	22.9	4.3	—	27.2	
F. T. 57 f	CTM 1	2.6 (6.5)	69.2 (99.5)	19.4 (29.5)	0.9 (0.9)	— (0.6)	— (0.5)	0.50 (0.73)					
	CEZ 2	5.5 (12.7)	11.4 (12.1)	3.0 (7.3)	2.5 (4.7)	1.9 (2.6)	1.6 (2.9)	0.05 (0.07)				65.6 (68.0)	
	CFX 2	36.4	45.7	7.1	2.5	0.9	0.4	0.14 (0.24)	31.0	24.4	17.1	72.4	
	CXM 2	10.6 (13.0)	5.8 (6.3)	2.0 (2.6)	0.8 (1.8)	— (1.1)	— (1.1)						

cefazolin 2 g, cefoxitin 2 g 投与時と同一患者で比較検討したところ、Fig. 3 のごとくいずれも2時間目にピークを示したが、cefazolin 103.8 $\mu\text{g/ml}$, cefoxitin も 161.9 $\mu\text{g/ml}$ に過ぎなかったのに反して、cefotiam は 720.5 $\mu\text{g/ml}$ と、それぞれ6.9倍、4.5倍も高濃度の排泄が得られた。

同様に、cefotiam 2 g を15分間の点滴静注にて投与した際にも、cefoxitin 2 g では 98.0 $\mu\text{g/ml}$, cefuroxime 2 g では 88.9 $\mu\text{g/ml}$ というピーク値が2時間目に得られたのに反して、cefotiam 2 g は、この症例においても、15分間点滴静注により 745.1 $\mu\text{g/ml}$ と、先の one shot 静注時と大差なく、それぞれ7.6倍、8.4倍と高値を示した。これに対して cefazolin 2 g 投与では3時間目にやっと 46.5 $\mu\text{g/ml}$ に到達したに過ぎず、cefotiam

はその16倍も高値が得られることが判明した。この cefotiam の測定値を確認するため、採取した胆汁を2本ずつに分け、blind にて double check を施行したが、殆ど測定誤差がないことが立証された (Fig. 4)。

2) Cefotiam 1 g 静注時の胆汁中濃度

Cefotiam 1 g を one shot 静注し、他の3種の cephalosporin 剤を 2 g 静注投与した際と比較検討してみると、Fig. 5 のごとく、cefazolin 2 g では 47.3 $\mu\text{g/ml}$, cefoxitin 2 g では 60.2 $\mu\text{g/ml}$, cefuroxime 2 g では 57.2 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が、投与2時間後に得られたが、cefotiam は半量の 1 g 投与にもかかわらず、ピーク値 157.6 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。

しかし、他の症例では cefotiam が 1 g, 2 g 投与群ともに予測値より低いものが少なからず認められたの

Fig. 6 Biliary excretion of cefotiam
Cholecystitis & Jaundice 57 y. f.

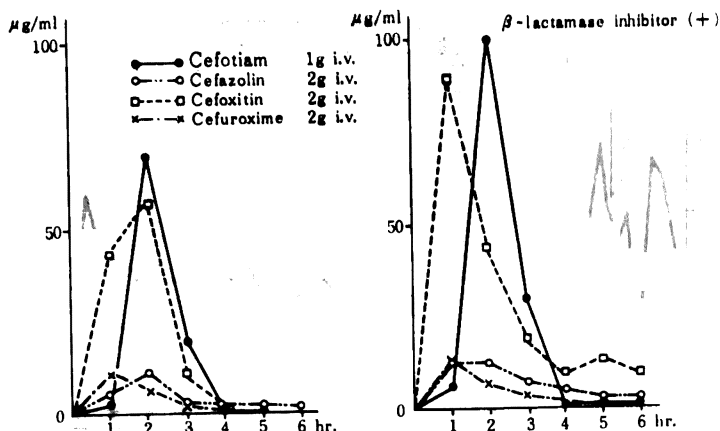


Fig. 7 Recovery from bile in patients of
biliary tract diseases
(6 hrs collection)

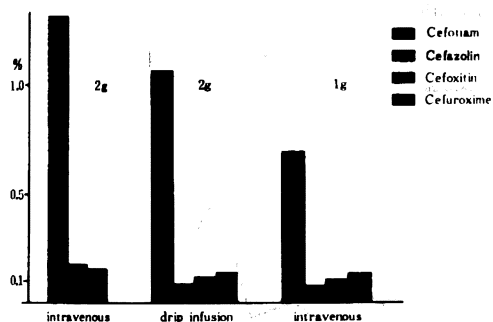
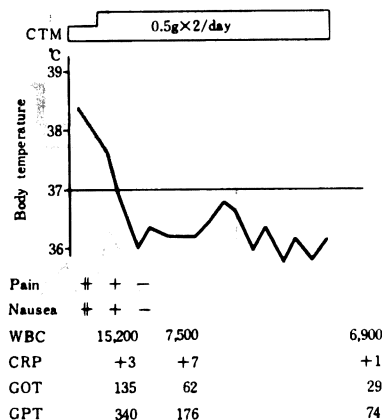


Fig. 8 Case Y.K. 50 y. m. 54 kg
Cholecystitis & Cholelithiasis



で、 β -lactamase による胆汁採取後の試験管中での cefotiam 分解の可能性を考慮して、 β -lactamase inhibitor であるクラブラン酸を各試験管毎に 2 mg 宛添加して保存後、測定して、無添加のものと比較検討した。

Fig. 6 に示すごとく、4 種の cephalosporin 剤の胆汁中濃度パターンには顕著な影響を与えてはいなかったことが判明した。

3) Cefotiam の 6 時間までの胆汁中回収率

Cefotiam 2 g one shot 静注後、15 分間点滴静注後、1 g one shot 静注後における T 字管からの 6 時間までの胆汁中回収率を cefazolin 2 g, cefoxitin 2 g, cefuroxime 2 g 投与後の回収率と比較検討してみると Fig. 7 のごとく、cefotiam は他の 3 種の cephalosporin 剤

の約 6 倍であることが判明した。

4) Cefotiam の 6 時間までの尿中回収率

Cefotiam 1 g または 2 g 静注 6 例では 48.6~63.7% (平均 55.6%) であり、また投与量による差も認められなかった。cefazolin 2 g 投与 3 例では 61.1~65.6% (平均 63.1%)、cefoxitin 2 g 投与 5 例では 12.1~79.2% (平均 56.3%)、cefuroxime 2 g 投与 3 例では 14.5~47.0% (平均 29.6%) であった。平均値として比較検討すると cefazolin > cefoxitin > cefotiam > cefuroxime の順に尿中排泄率が高いことが判明した。

臨床治療成績

Cefotiam の臨床応用は 65 例の胆道疾患症例に施行し

Fig. 9 Case T. T. 60 y. m.
Cholangitis due to choledochal cancer

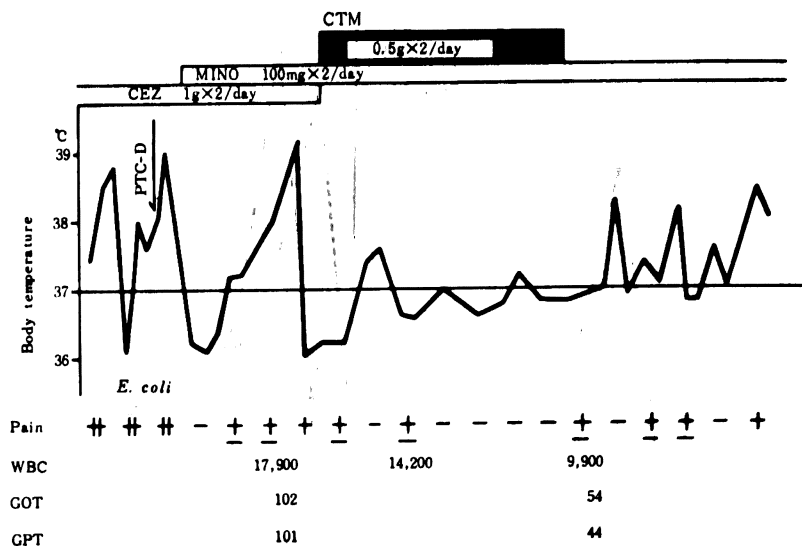
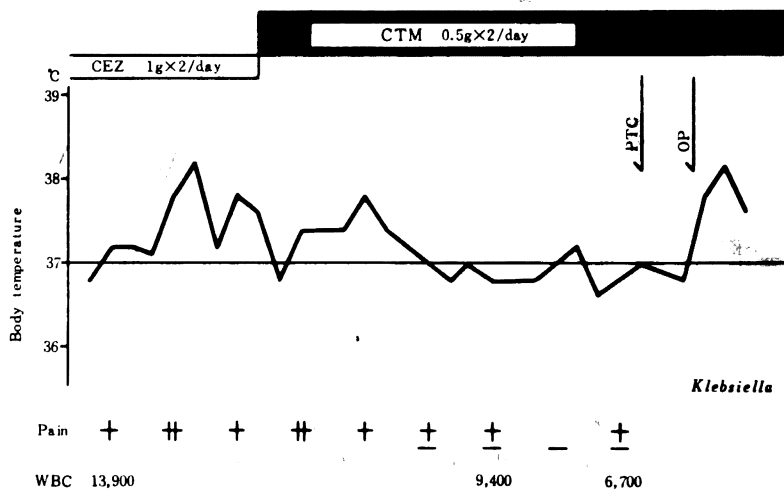


Fig. 10 Case M. H. 58 y. f. 40 kg
Cholecystitis & Cholelithiasis



たが、手術または PTC-D を施行した胆囊炎、胆管炎など胆道感染症を確認出来たもの48例についてその臨床効果を検討した。

その成績は Table 3 に一括して示す。なお、術後胆嚢穿刺により得られた胆汁の細菌学的検索から菌を全く検出出来なかったもので、術後より cefotiam が使用され、胆道感染症が主病変とは認められないものや、他剤併用のため効果判定を本剤の効果と決定出来ないもの17例（症例 49～65, Table 4）は副作用の検討としてのみ

採用した。そのうち代表的な症例を紹介する。

1) 筋注群 4 例

いずれも cefotiam 500 mg 朝夕、1日1～2回筋注を3～9日投与し、右季肋部痛、脊部痛、肝機能改善、黄疸の減少あるいは消失、解熱、白血球減少、CRPの陰性化を認め、全例有効であった。とくに、症例2においては心筋硬塞後の心不全を伴っていたが、Fig. 8に示すように、cefotiam 投与のみにより手術を施行せずに、全治退院させることが出来た。

Table 3 Clinical effect of cefotiam on biliary tract infections

Case No.	Body weight (kg)	Diagnosis	Complication	Pretreatment	Daily dosis	Route	Day	Total dosis (g)	Combination therapy	Bacteriology	Clinical effect	Side effect
1 58 f	39	Cholecystitis	Cholelithiasis	(-)	0.5×1	i.m.	3	1.5	(-)		Good	(-)
2 50 m	54	Cholecystitis	Cholelithiasis	(-)	0.5×2	i.m.	9	8.5	(-)		Excellent	(-)
3 38 f	46	Cholangitis	(-)	(-)	0.5×2	i.m.	6	5.5	(-)		Good	(-)
4 64 f	50	Cholangitis	Cholelithiasis Cardia failure	(-)	0.5×2	i.m.	8	8	(-)		Good	(-)
5 45 m	64	Cholangitis	Cholangitis	TP, CET SBPC, TOB	1.0×1	d.i.	4	4	(-)	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	Good	(-)
6 60 m	50	Cholangitis	Cholangitis	MINO, CEZ	0.5×2	d.i.	7	7	MINO	<i>E. coli</i>	Excellent	(-)
7 72 f	34	Cholecystitis	Cholelithiasis	SBPC	0.5×1~2	d.i.	6(31)	2.8	(TOB)	<i>Klebsiella</i> → <i>Pseudomonas</i>	Good	(-)
8 50 f	40	Cholecystitis	Cholelithiasis	CEZ	0.5×2	d.i.	8	8	(-)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	Good	(-)
9 54 m	54	Cholangitis	Pancreatic ca.	(-)	0.5×2	d.i.	10	10	(-)	<i>Enterococcus</i> <i>Pseudomonas</i> →(-)	Good	(-)
10 52 m	50	Cholangitis	Intrahepatic stones	(-)	0.5×2	d.i.	10	10	(-)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i>	Good	(-)
11 40 f	44	Cholecystitis	(-)	SBPC	0.5×2	d.i.	10	10	(DKB)	<i>Salmonella</i>	Poor	(-)
12 64 f	53	Biliary peritonitis	Cholelithiasis	CEZ	0.5×2	d.i.	13	13	(-)	(-)	Good	(-)
13 55 f	50	Cholecystitis	Cholelithiasis	(-)	0.5×1~2	d.i.	9	6.5	DKB	unknown org.	Good	(-)
14 58 f	40	Cholecystitis	Cholelithiasis	CEZ	0.5×2	d.i.	14	14	(SBPC)	<i>Klebsiella</i>	Good	GOT↑ GPT↑
15 57 m	53	Cholangitis	Cholelithiasis	(-)	0.5×2	d.i.(i.v.)	15	14.5	(-)	<i>Klebsiella</i> → <i>Pseudomonas</i>	Good	(-)
16 67 f	43	Cholangitis	Cholelithiasis Aplastic anemia	CEZ, CBPC	0.5×2	d.i.	15	15	(-)	<i>Klebsiella</i> → <i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> → <i>Pseudomonas</i>	Poor	(-)
17 56 m	69	Cholecystitis	Cholelithiasis Diabetes mellitus	CEZ	0.5~1.0×2	d.i.	7	9	(-)	(-)	Good	GOT↑ GPT↑ ALP↑
18 64 m	66	Cholangitis	Liver cirrhosis	CBPC	0.5~1.0×2	d.i.	12	17	(-)	<i>E. coli</i>	Good	(-)
19 69 m	50	Cholecystitis	Intrahepatic stones	CEZ, KM	1.0×2	d.i.	6(22)	38	(-)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i>	Good	(-)
20 61 m	50	Cholangitis	Pancreatic ca.	SBPC	1.0×2	d.i.	1	2	-	<i>Enterobacter</i>	Poor	Chill, fever
21 60 f	58	Cholecystitis	Cholelithiasis	(-)	1.0×2	d.i.	2	4	CEZ	<i>Enterobacter</i>	Poor	(-)
22 56 m	57	Cholangitis	Cholelithiasis	(-)	1.0×2	d.i.	3	6	(-)		Poor	Rash
23 57 f	56	Cholangitis	chr. Pancreatitis	(-)	1.0×2	d.i.	3	6	(-)	(-)	Poor	(-)
24 49 m	53	Cholecystitis	Cholelithiasis	(-)	1.0×2	d.i.	3	6	(-)		Good	(-)

(2)	Case		Diagnosis		Complication		Pretreatment		Daily dosage		Route		Total dosage (g)		Combination therapy		Bacteriology		Clinical effect		Side effect
	Age	Sex	Body weight (kg)																		
25	62	f	56	Cholecystitis	Cholelithiasis		(-)		0.5~1.0×2		d.i.		6		(-)		<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>		Good		(-)
26	56	f	49	Empyema vaesicae	Cholelithiasis		(-)		1.0×2		d.i.		6		(-)		<i>E. coli</i>		Poor		(-)
27	57	f	56	Cholecystitis	Cholelithiasis		TC		1.0×2		d.i.		8		(-)		<i>E. coli</i> → <i>Pseudomonas</i>		Good		(-)
28	46	m	71	Liver abscess	Diabetes mellitus Hypertension		CER, GM CET, SBPC		1.0×2		d.i.		10		(-)		(-)		Poor		(-)
29	60	m	52	Cholecystitis	Cholelithiasis		CET, CEZ DKB, TOB CBPC		0.5~1.0×2		d.i.		7		(-)		<i>Enterobacter</i>		Good		(-)
30	74	f	50	Cholecystitis	Cholelithiasis		CEZ		1.0×2		d.i.		10.5		(-)		<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>		Good		(-)
31	76	f	43	Cholecystitis	Cholelithiasis		TP		1.0×2		d.i.		9		(-)		<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>		Good		(-)
32	72	m	50	Cholangitis	Intrahepatic stones		(-)		1.0×2		d.i.		16		(-)		<i>E. coli</i>		Good		(-)
33	56	f	50	Biliary peritonitis	Cholelithiasis		(-)		1.0×2		d.i.		14		DKB		<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i>		Good		(-)
34	42	f	49	Cholecystitis	Cholelithiasis		(-)		1.0×2		d.i.		12		($\frac{1}{2}$)		<i>S. hemolyticus</i>		Good		(-)
35	48	m	67	Biliary peritonitis	Cholangioma		CET		1.0×2		d.i.		12		(-)		<i>P. aeruginosa</i>		Good		(-)
36	52	m	59	Cholangitis	Pancreatic ca.		CEZ		1.0×2		d.i.		14		(-)		<i>Pseudomonas</i> <i>Bacterococcus</i>		Good		(-)
37	48	f	47	Cholangitis	Choledocholithiasis		(-)		1.0×2		d.i.		13		(-)		GNB		Good		(-)
38	45	f	46	Empyema vaesicae	Gallbladder ca.		(-)		1.0×2		d.i.		14		(-)				Excellent		(-)
39	59	m	47	Cholecystitis	Cholelithiasis		(-)		1.0×2		d.i.		20		(AKM)		(-)		Good		(-)
40	53	f	42	Cholecystitis	Cholelithiasis		TP		0.5×4		d.i.		17		(-)		<i>E. coli</i>		Good		(-)
41	64	f	40	Cholangitis	Rectal ca.		TP, SBPC		1.0×2		d.i.		28		(-)		<i>E. coli</i>		Poor		(-)
42	65	f	49	Cholecystitis	Cholelithiasis		CEZ		1.0×2		d.i.		23		(-)		<i>Klebsiella</i>		Poor		(-)
43	66	f	49	Cholecystitis	Cholelithiasis		(-)		1.0×2		d.i.		32		(-)		GNB		Good		(-)
44	72	m	49	Cholecystitis	Cholelithiasis		(-)		1.0×3		d.i.		12		(-)		<i>Enterobacter</i>		Good		(-)
45	59	f	45	Cholecystitis	Diabetes mellitus		(-)		1.0×3		d.i.		15		(-)		<i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>		Good		(-)
46	65	f	50	Cholangitis	Pancreatic ca.		KM, CER		1.5×2		d.i.		18		(-)		<i>E. coli</i>		Poor		(-)
47	57	f	48	Cholangitis	Choledocholithiasis		(-)		1.0×3		d.i.		28		(-)		<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>		Excellent		(-)
48	56	f	51	Cholecystitis	Diabetes mellitus Hypertension		(-)		1.0×3~4		d.i.		25		(-)		<i>Klebsiella</i>		Excellent		(-)

Table 4 Prophylactic effect of cefotiam on biliary surgery

Case Age Sex	Body weight (kg)	Disease	Daily dosis	Route	Day	Total dosis (g)	Combi- nation therapy	Bacteriology	Clinical effect	Side effect
49 57 f	48	Cholelithiasis	0.5×2	d.i.	5	5	(-)	(-)	Good	(-)
50 52 m	50	Choledocholithiasis	0.5×2	d.i.	6	6	(-)		Good	(-)
51 27 f	60	Cholecystitis	0.5×2	d.i.	6	6	(-)	(-)	Good	(-)
52 59 f	50	Cholelithiasis	0.5×2	d.i.	6	5.5	(-)	(-)	Good	(-)
53 50 m	50	Cholelithiasis	0.5×2	d.i.	7	7	(-)	(-)	Good	(-)
54 32 f	52	Choledocholithiasis	0.5×2	d.i.	8	8	DKB	(-)→ <i>E. coli</i>	Poor	GOT ↑ GPT ↑
55 51 m	45	Cholelithiasis	0.5×2	d.i.	12	12	(-)	(-)	Good	(-)
56 70 m	48	Cholelithiasis	0.5~1.0×2	d.i.	6	7	(-)	(-)	Good	(-)
57 51 m	59	Cholelithiasis	0.5×2	d.i.	12	12	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	(-)
58 56 m	73	Cholelithiasis	1.0×2	d.i.	4	9	(-)	(-)	Good	(-)
59 36 f	47	Cholelithiasis	1.0×2	d.i.	8	16	(-)	(-)	Good	(-)
60 28 f	39	Cholelithiasis	1.0×2	d.i.	8	16	(-)	(-)	Good	(-)
61 67 m	59	Cholelithiasis	2.0×3	d.i.	2	12	(-)	(-)	Good	(-)
62 62 f	57	Cholelithiasis	1.0×2	d.i.	5	8	AKM	(-)	Good	(-)
63 68 f	52	Intrahepatic stones	1.0×2	d.i.	23	46	SBPC DKB	(-)	Good	(-)
64 62 m	54	Cholangioma	1.0×2	d.i.	10	20	DKB	<i>Klebsiella</i> → <i>Enterobacter</i>	Good	(-)
65 42 m	64	Cholelithiasis	0.5×2~4	d.i.	13	18	TOB	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	(-)

2) 1日1g 静注群 (15例)

症例5から症例19までは cefotiam 500 mg 朝夕点滴静注したもので、著効1例、有効12例であった。

症例5は sulbenicillin, tobramycin, cephalothin, thiamphenicol にて効果が得られなかった肝内胆管癌に伴う胆管炎であり、肝管空腸吻合術後に入った splint tube から *Klebsiella*, *E. coli* が検出され、cefotiam 1日1g にて解熱した。

症例6も PTC-D が施行されている総胆管癌の症例で、Fig. 9 のごとく cefazolin で解熱せず、胆汁中には *E. coli* を認め、cefotiam 投与により、白血球も17,900から9,900と減少し、疼痛が消失したので中止したところ、再び発熱を来した。薬剤中止が早かったと思われる。

症例13は急性胆管炎が激症型のため、外胆嚢嚢造設のみ施行したが、その際、好気性菌、嫌気性菌を検出するも同定不能であった。cefotiam の使用後、外胆嚢嚢より得た胆汁を2回培養するも菌はもはや検出されなく

なり、白血球数も12,050から8,050と減少、解熱し、治癒した。

症例14は *Klebsiella* を検出した胆管炎であり、cefazolin では無効であったので、Fig. 10 のごとく、cefotiam 500 mg 1日2回点滴静注により解熱した。

症例17は糖尿病を伴う急性胆管炎であったが、cefazolin では無効であり、cefotiam を1回500 mg にて効果が出現しはじめたので、1回1g にして解熱した。手術所見としては、Mirizzi 症候群を呈しており、かなりの炎症が存在していたことを示唆していた。

症例19は左肝管と総胆管に存在する結石により、上腹部痛不快感、発熱、悪心を訴え、Fig. 11 のごとく、kanamycin, cefazolin には効果を示さず、白血球数はかえって17,200から22,600と増加し、cefotiam 500 mg 1日2回投与により解熱して来たので、早い目に手術を施行した。しかし、手術の際に得られた胆汁には cephalosporin に感受性を示さない *Enterobacter* がなお検出された。

Fig. 11 Case S. S. 69 y. m. 50 kg
Cholangitis due to intrahepatic stones

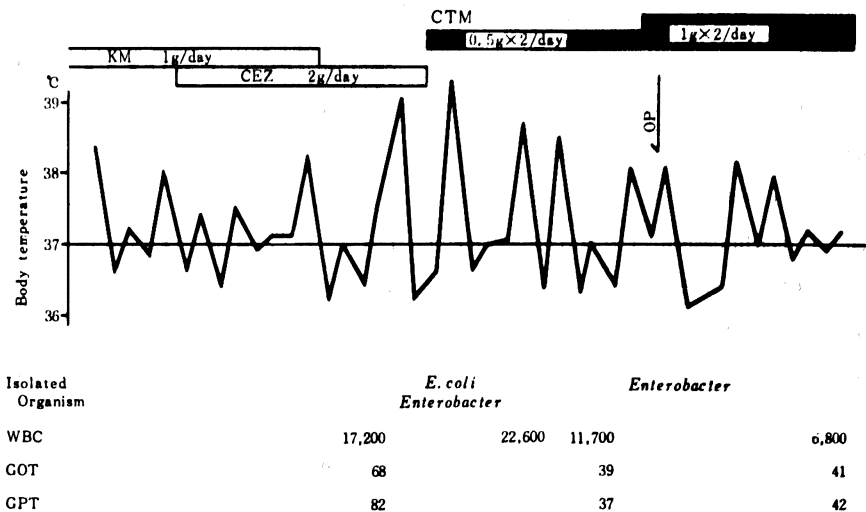
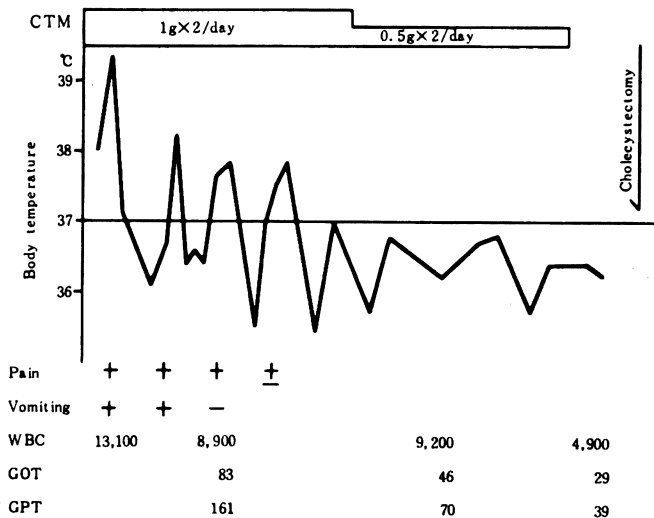


Fig. 12 Case Y. Y. 45 y. f. 46 kg
Empyema vaesicae felleae c Gallbladder cancer



しかし、cephalosporin 感受性を示しながら投与量が相対的に少なかったと考えられる *Salmonella* B群が起炎菌の急性胆嚢炎（症例11）および、再生不良性貧血の既応のため、*Klebsiella*, *Streptococcus* が PTC-D より消失しなかった総胆管結石による胆管炎（症例16）では cefotiam は有効とはいえなかった。

3) 1日2g 静注群（24例）

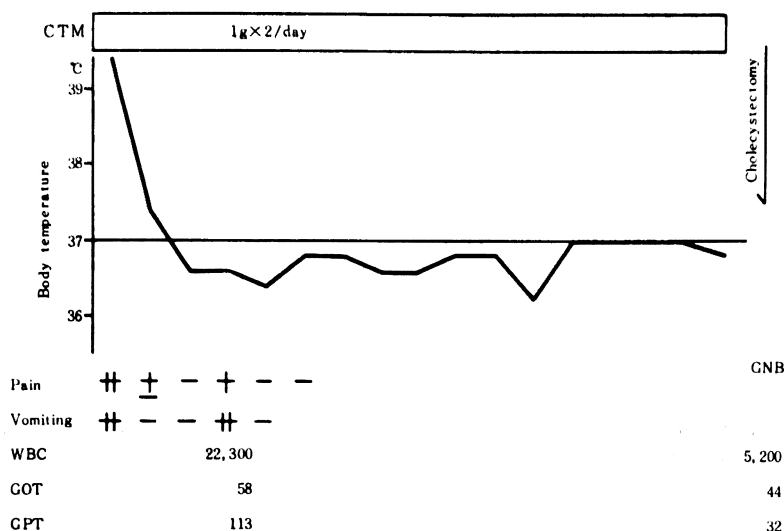
症例23は慢性膵炎による閉塞性黄疸を来した症例

で、cefotiam の使用により CRP+10から+6と臨床症状の改善は予想より早く、症例24でも cefotiam 1日2g、3日間の投与で、右季肋部疼痛、嘔吐の消失、白血球数12,500から5,900となり解熱した。

症例25は総胆管縫合部より漏出した感染胆汁が腹腔内に貯溜し、*E. coli*, *Streptococcus* が検出されたが、cefotiam 2g 3日間で治癒した。

症例27は、*E. coli* による胆嚢炎であったが、thiam-

Fig. 13 Case H. E. 66 y. f. 31.8 kg
Cholecystitis & Cholelithiasis



phenicol では白血球数が10,700から9,300と殆ど改善しなかったのに対して, cefotiam 1日2gにて白血球数4,800と正常化した。

症例30も *E. coli*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus* の混合感染による胆囊炎であったが, 白血球数10,200から6,600と効果が明白であった。

症例37は激しい疼痛と頻回の嘔吐のため, 緊急入院した患者で, cefotiam にて GOT, GPT の正常化, 白血球数の改善, 解熱を示し, 症状消失後, 手術を施行して, その原因が総胆管結石であることが判明したものである。

症例38は Fig. 12 に示すように, cefotiam 1g 1日2回投与にて6日目に臨床的には治癒したので, 1回量を500mg に減量して, 胆嚢摘出術を施行したところ, 手術時肉眼所見と病理組織検査にて, 胆嚢蓄膿症を伴う胆嚢癌と判明した。Cefotiam で白血球数13,100が4,900に, GOT, GPT の正常化, 解熱, 腹痛, 嘔吐の消失と著効を示した症例である。

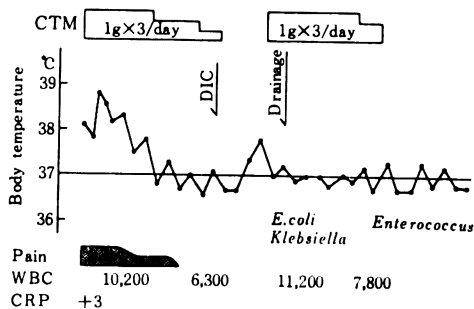
症例43は Fig. 13 に示すように, cefotiam 投与により白血球数は22,300から5,200と, また肝機能も正常化し, 腹痛, 嘔吐も4日目には消失した。

4) 1日3g 以上静注群 (5例)

症例45は糖尿病を伴う無石胆嚢炎により, 激しい右季肋部仙痛発作, 発熱, 黄疸という典型的な症例であるが, cefotiam 3g, 6日間の投与を要した。

症例47は総胆管結石の乳頭部嵌頓による化膿性胆管

Fig. 14 Case M. S. 57 y. f. 48 kg
Acute suppurative cholangitis
Duodenal diverticulum (+)



炎, 胆嚢炎で, しかも十二指腸憩室もあり, Fig. 14 に示すように, cefotiam 1g 1日3回にて白血球数の正常化, 右季肋部痛消失, 解熱を得た。

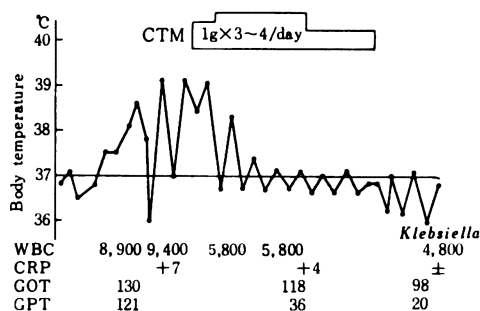
しかし, DIC にて再び症状が再燃しかかったので, 手術を施行し, 化膿性胆管炎であることが判明したものである。

症例48は高血圧症と糖尿病を伴う急性壊死性胆嚢炎にて, CRP +7 にて毎日敗血症性ショックを来とし, 酸素吸入を必要とするようになって緊急転科した。ただちに cefotiam 1g 1日3~4回を投与し, 全身状態や発熱, 肝機能障害は速やかに改善され, CRP も+4, ±と著しく正常化した (Fig. 15)。

Table 5 Clinical effect of cefotiam on biliary tract infections

No. of cases	CTM			Clinical effect			Side effect
	Route	Dosis	Duration	Excellent	Good	Percent	
4	i.m.	0.5 $\times$ 2 ^g	days 3~9	1	3	100%	0%
15	drip.	0.5 $\times$ 2	2~15	1	12	86.7	13.3
24	drip.	1.0 $\times$ 2	3~16	3	13	66.7	8.3
5	drip.	1.0 $\times$ 3	4~10	2	2	80.0	0
Total cases				%	%	%	
48				14.6	62.5	77.1	

Fig. 15 Case U. T. 56 y. f. 51 kg
Acute cholecystitis
Hypertension (+)
Diabetes mellitus (+)



以上の48症例における cefotiam の臨床的効果を投与量別に総括すると、Table 5 のようになる。著効と有効とを併せて、その群に対する有効率とすると、各群66.7~100%, 48例全体としては、著効14.6%, 有効62.5%, 有効率 77.1%であった。しかし、cefotiam の著効例に注目すると、やはり1回 1g 1日 2g 以上のものに多くみられた。

これらの症例における胆汁の細菌学的検索により分離された菌は、Table 6 に示すように、グラム陽性菌9株、*E. coli* 19株、*Klebsiella* 17株、*Enterobacter* 13株、*Pseudomonas* 11株、その他11株、計80株であった。そのうち71株において市販の cephalosporin 系薬剤のディスクを用いて、その感受性試験が施行されたが、グラム陽性菌は全株感受性を有したが、グラム陰性菌では、*E. coli* で82.3%, *Klebsiella* で93.3%であったが、*Enterobacter* には30.7%しか感受性を示さなかった。

そのうち、起炎菌と判断される胆汁中よりの検出菌別に cefotiam の臨床効果を考慮すると、38症例中グラム

Table 6 Susceptibility of organisms isolated from infected bile in this series

Organism	No.	Tested strains	Susceptibility of CEZ or CER
<i>Staphylococcus</i>	4	4	100%
<i>Streptococcus</i>	2	1	100
<i>Enterococcus</i>	3	2	100
<i>E. coli</i>	19	17	82.3
<i>Klebsiella</i>	17	15	93.3
<i>Enterobacter</i>	13	13	30.7
<i>Proteus</i>	3	3	66.7
<i>Salmonella B</i>	4	4	100
<i>Pseudomonas</i>	11	9	0
<i>Serratia</i>	1	1	0
GNB	3	2	50
Total		80 strains (71)	

陽性菌はすべて有効であったが、グラム陰性桿菌では、*E. coli* が75.0%, *Klebsiella* が87.5%有効と判定され、これらのうちには著効例が各々2例宛含まれている。

Proteus の2例 (*P. mirabilis* と *P. inconstans*) にも有効であった。しかも、*Enterobacter* の5例中3例にも臨床的効果が得られている (Table 7)。

さらに、細菌学的効果を検討してみると、グラム陰性桿菌では *E. coli* が76.9%, *Klebsiella* が81.8%に菌の陰性化ないし菌数の減少を認め、44株全体として70.5%に細菌学的効果を認めた (Table 8)。

しかし、cefotiam の投与により胆汁中から *E. coli* (症例10, 19, 27), *Klebsiella* (症例 7, 15) が消失した後、それに感受性を有しない *Pseudomonas* が菌交代として出現したり、そのまま *Enterobacter* のみが残存したりしたものが時に認められた。

Cefotiam による治療開始以前に、他の薬剤による化

Table 7 Isolated organisms and clinical effects of cefotiam on biliary tract diseases

Isolated organisms		Clinical effect			Clinical effectiveness (%)	
		Excellent	Good	Poor		
Gram (+) cc.	<i>Staphylococcus</i>		1		1/ 1	100
	<i>Streptococcus</i>		2		2/ 2	100
	<i>Enterococcus</i>		2		2/ 2	100
			5		5/ 5	100
Gram (-) rod.	<i>E. coli</i>	2	7	3	9/12	75.0
	<i>Klebsiella</i>	2	5	1	7/ 8	87.5
	<i>Enterobacter</i>		3	2	3/ 5	60.0
	<i>Proteus</i>		2		2/ 2	100
	<i>P. aeruginosa</i>			2	0/ 2	0
	Other GNB		3	1	3/ 4	75.0
		4	20	9	24/33	72.7
Total		4	25	9	29/38	76.3

Table 8 Bacteriological effects of cefotiam on biliary tract diseases

Isolated organisms		Bacteriological results				Bacteriological effectiveness (%)	
		Eradicated	Diminished	Persisted	Replaced		
Gram (+) cc.	<i>Staphylococcus</i>	1				1/ 1	100
	<i>Streptococcus</i>	2		1		2/ 3	66.7
	<i>Enterococcus</i>	1				1/ 1	100
		4		1		4/ 5	80.0
Gram (-) rod.	<i>E. coli</i>	9	1	3	4	10/13	76.9
	<i>Klebsiella</i>	8	1	2	3	9/11	81.8
	<i>Enterobacter</i>	2	1	3		3/ 6	50.0
	<i>Proteus</i>	2				2/ 2	100
	<i>P. aeruginosa</i>			3		0/ 3	0
	Other GNB	1	2	1		3/ 4	75.0
		22	5	12	7	27/39	69.2
Total		26	5	13	7	31/44	70.5

学療法がすでに試みられていた症例は48例中22例と約半数を占めており、このうち、cephalosporin系薬剤は14例63.6%に使用されていた。これに対して、cefotiamに変更後の臨床治療成績は、4例を除き他はすべて有効であった（有効率71.4%）。また、carbenicillin先行使用例は4例中3例においてcefotiamが有効であったが、sulbenicillinの先行使用例では6例中2例しか

cefotiamに変更しても効果がなかった（有効率33.3%）。このように他剤無効例に対しても、68.2%に優れた効果を呈することが示された。

しかし、cefotiamの無効例に対して、minocyclineやdibekacinに変更して効果のあったものもある。とはいえ、無効例の多くは悪性腫瘍による閉塞性黄疸症例や肝膿瘍、胆嚢軸捻転症による急性胆嚢炎などの症例で多

くは外科的処置が優先するものであった。

副 作 用

胆汁排泄試験のための1回投与群21例については、特に副作用を認めなかったが、cefotiamによる胆道感染症の治験65例（予防投与17例を含む）においては、脾頭癌による閉塞性黄疸を伴う胆管炎で、PTC-Dより *E. cloacae* が検出された症例20に、cefotiam 投与1時間後に悪寒、戦慄から発熱を来し、下熱剤を要したもので、2回目の投与でも同様に発熱を惹起した。この症例20では、cefazolin 投与でこのような副作用もなく感受性もあったので、これを投与し、2日間で解熱をみた。さらに、すでに胆嚢摘出術、総胆管切開術を2回受けている総胆管結石再発による胆管炎の症例22は、cefotiam 1g 1日2回投与の3日目に、全身、とくに四肢に拇指頭大の結節性紅斑を生じ、その皮下に硬結を伴った。この症例は cefotiam の皮内テストでは全く陰性であった。Cefotiam 投与中止後、sulbenicillin にて発疹もなく、胆管炎も治癒し、発疹も徐々に消退し、2週間後には硬結も認め難くなった。

肝機能検査として、GOT, GPT, Al-P, 黄疸指数を cefotiam の投与前、中、後に61例について検査したが、本試験の対象が胆道疾患であるので、投与前の GOT, GPT, 黄疸指数の高値を示すものが殆どであり、手術操作が加わったものが多いので、その判定には慎重を要する。

症例14は1日1gの投与量にて GOT が48から73, GPT が40から103と一過性に軽度上昇し、症例17は GOT が90から184, GPT が47から105, Al-P が3.0 KA から7.0 KA と上昇したが、1週間以内に GOT 26, GPT 30, Al-P 2.5 KA と正常化している。症例54は総胆管摘出術後であったので、GOT が41から259, GPT が65から322になり、cefotiam 使用中に新たに *E. coli* が検出されたので、dibekacinに変更された。その際には GOT 140, GPT 350であったが、その後正常化している。

腎機能検査としては、BUN, 血清クレアチニン、尿蛋白、尿比重の経過を34例について追跡した。腎石を伴う症例47にて一過性の円柱出現をみたが、これは原疾患によるものであり、その他の症例は腎障害を思わせるものは1例もなかった。

一般血液検査として、赤血球数、白血球数、血小板数、血色素量、Ht 値の変動の有無を61例について観察したが、特に異常を認めなかった。

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のが原則である。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平均検出率は *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* が46~56%を占めていることから⁸⁾、また胆汁内排泄の良好な点、さらには胆嚢壁への移行のよいことなどから、一般に cefazolin か sulbenicillin⁹⁾ が用いられて来た。このことは1977年9月現在、全国173の胆道外科専門の施設における抗生物質使用状況が、cephalothin, cefazolin, sulbenicillin, carbenicillin の順に使用頻度の高いこと²⁾からも理解されよう。

従って、今回取りあげた新薬 cefotiam が、これらの薬剤より優れていることが臨床応用の必要条件となってくる。

すなわち、新しい cephalosporin 系薬剤としては、グラム陰性菌に対して、より強い抗菌力を示すとともに、従来の cephalosporin 系薬剤の耐性菌にも抗菌力を示すという性質を持つことが要求される。その結果、7-ACA の3位と7位を Fig. 1 のように置換基を導入した cefotiam が開発されたが、その特徴は、

(1) グラム陽性菌およびインドール陽性 *Proteus* を含むグラム陰性菌に抗菌力を有し、広域抗菌スペクトラムを示すが、とくにグラム陰性菌に対する抗菌力は cefazolin, cephaloridine, cephalothin より著しく強い。

(2) β -lactamase に強い抵抗性を示す。

(3) 肝・腎への移行がよく、高い尿中・胆汁中濃度が得られるといわれている⁷⁾。

本邦において1977年10月、第1回 cefotiam 臨床研究会が開催され、449例の臨床成績が発表された。そのうち胆道感染症（胆嚢炎、胆管炎）はまだ36例であったが、それに対する cefotiam の有効率は72.2%と極めて良好な成績が報告され、今後、胆道感染症の新しい治療薬の1つとなり得ることを示唆していた。

しかし、本論文のように、その基礎となるヒトにおける cefotiam の胆汁中濃度を、とくに市販または市販が予定されている他の cephalosporin 系薬剤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。

動物実験として、ラットでは cefotiam 20 mg/kg（ヒト体重50 kg として1g）を筋肉内に投与した際には、6時間以内に約30%と極めて良好な胆汁中からの回収率が得られ、また同様に cefotiam 20 mg/kg をウサギおよびイヌに筋注した場合も、それぞれ約1.2%, 約3%と優れた胆汁中排泄が得られ、さらにイヌにおける他の cephalosporin 系薬剤との比較では、cefazolin の約2倍の胆汁排泄率を示し、cephalothin, cephaloridine のそれより著しく高いことが立証されている⁷⁾。

われわれが行ったヒトにおける4種のcephalosporin系薬剤のcross over試験による胆汁中の回収率の比較は、Fig. 7に例示するように、投与後6時間以内にcefotiamは0.13~1.31% (平均0.662%) 胆汁中排泄を認め、他のcefazolin 0.01~0.18% (平均0.082%)、cefoxitin 0.07~0.19% (平均0.132%)、cefuroxime 0.02~0.14% (平均0.083%)と比較して、著しく良好であることが判明した。

T字管挿入症例におけるcefotiam投与後の経時的な胆汁中排泄状態をみると、Fig. 3~5に示したように、cefotiamは2時間後に極めて高い胆汁中濃度のピーク値(最高1g投与時157.6 $\mu\text{g/ml}$, 2g投与時720.5 $\mu\text{g/ml}$)を示し、6時間まで高値を持続することが判明した。このことは、絶食16~18時間後にcefotiamを投与した際にも、総胆管胆汁中濃度は2g投与により約2時間後には750~789 $\mu\text{g/ml}$ にも達することからも裏付けされている。しかも、胆嚢管の閉塞していない場合には、これらの抗生物質を大量に含んだ胆汁が胆嚢内にて、さらに濃縮され、胆嚢胆汁中にcefotiamが最高1,300~1,400 $\mu\text{g/ml}$ にも達することが判明(Table 1)、胆嚢管がまだ開通している症例では、極めて効果的に働くことを示唆している。また、胆嚢管が完全に閉塞していても、その胆嚢壁の組織内濃度は、Fig. 2に示すように、その半数は6.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に達することは(平均 $11.2 \pm 5.4 \mu\text{g/g}$)、血行性にも十分に多くの起炎菌のMIC以上に達することを立証出来たのである。

これらの理論的根拠に立って、cefotiamの胆道感染症への臨床応用を試みた。その結果はTable 6に示すごとく、48例中著効7例、有効30例で有効率77.1%であった。なかでも、他剤無効例22例中、他のcephalosporin系薬剤から同じ系統のcefotiamに変更した14例では、10例(71.4%)にみるべき効果を得、carbenicillin無効4例中3例にも有効であった。このことは臨床分離のcefazolin耐性菌の*E. coli*および*Klebsiella*に対しても強い抗菌力を示すことが*in vitro*でも証明されていることから裏付けられよう。しかし、sulbenicillin無効6例に対しては、そのうち2例のみに新たに効果が得られたに過ぎない。しかも、cefotiam無効例中minocycline, dibekacinにより効果が得られたものが各々1例ずつあった。

残念ながら、本試験中cefotiamの感受性試験用3濃度ディスクが入手出来なかったため、市販のcefazolinまたはcephalolidineのディスクを参考とした。その結果、cefotiamの一つの特徴である*E. coli*, *Klebsiella*は殆どの症例で菌の消失をみたが、市販ディスクにて感受性を示さなかった*Enterobacter*が起炎菌の場合には、

cefotiam 1日2g投与では残存するものが時に認められた。

とくに、cefotiamによる治療中または治療後に菌交代現象として*Pseudomonas*の出現をみたものが、3例も認められたことはcephalosporin系薬剤使用上の一つの注意点であろう。

しかし、従来から指摘されている*Serratia*の出現はcefotiamの本試験の投与期間中には、全例とも認められなかった。

Cefotiamの副作用についても、本邦455症例中薬疹1.5%、悪寒・戦慄0.2%、GOT・GPT上昇2.4%と極めて少なく、われわれの症例65症例中薬疹1例、発熱1例、GOT・GPT上昇2例と従来のcephalosporin系薬剤と比較して少なかった。

結 語

新しい β -lactamase抵抗性cephalosporin系抗生物質cefotiam(SCE-963)の胆道感染症に対する評価を行うため、現在市販または市販されようとしているcefazolin, cefoxitin, cefuroximeとの比較を中心に検討を行い、以下の結論を得た。

1) 胆嚢切除術症例にcefotiam 2g静注後、2時間目に胆嚢胆汁、胆嚢組織内濃度を測定した。胆嚢管閉塞のない症例14例では、胆嚢胆汁中濃度平均 $622 \pm 132 \mu\text{g/ml}$ (最高1,442.7 $\mu\text{g/ml}$)、胆嚢組織内濃度平均 $24.5 \pm 7.4 \mu\text{g/g}$ であったが、胆嚢管閉塞例12例では、各々 $23.7 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$, $11.2 \pm 5.4 \mu\text{g/g}$ であった。後者における総胆管胆汁中濃度は、平均 $434.9 \pm 148.7 \mu\text{g/ml}$ (最高788.9 $\mu\text{g/ml}$)であった。

2) Cefotiam 2g静注後の経時的胆汁中濃度の推移は、6例において検討したところ、2時間後に最高濃度745.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間にわたって高濃度が持続した。cross over試験を施行し、胆汁濃度測定に問題のなかった典型的な症例では、cefazolin, cefoxitin, cefuroximeと比較して、いずれの時間帯でも高値を示した。

3) 投与後6時間以内の胆汁中平均回収率は、cefotiamは0.662%, cefazolinは0.082%, cefoxitinは0.132%, cefuroxime 0.083%であり、cefotiamは他のcephalosporin系薬剤とは比較にならないほど高率に胆汁中に排出されることが立証された。

4) 臨床効果を検討した48症例中、著効7例、有効30例で有効率77.1%であった。なかでも、他のcephalosporin系薬剤無効14例に対しても、そのうちの10例71.4%に有効であった。

5) Cefotiamの皮内試験を行った89例中、3例に陽性反応が出現し、投与を断念した。Cefotiamによる治療

が行われた65症例（術後感染防止のために使用したものを含む）中、薬疹1例、発熱1例を併発したが、いずれも投薬中止により消失した。その他、GOT、GPTの上昇を来したものが2例認められたが、これも投薬終了後正常化した。

文 献

- 1) 谷村 弘, 日笠順則: 外科領域における術後創感染と抗生物質. Jap. J. Antibiotics 30: 958~960, 1977
- 2) 谷村 弘: 総胆管結石の取り扱い方. アンケート集計より, 第2回日本胆道外科研究会, 1977 (京都)
- 3) 谷村 弘: 胆道感染症の化学療法—とくに Cef-tezole の胆汁および胆嚢組織内濃度を中心として. Chemotherapy 24: 730~736, 1976
- 4) 長瀬正夫, 谷村 弘: 急性胆嚢炎の手術適応と化学療法について. Arch. Jap. Chir. 46: 462~465, 1977
- 5) 谷村 弘: 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. Chemotherapy 26: 412~428, 1978
- 6) 谷村 弘: 胆道感染症の化学療法 (Ⅳ)—とくに Cefuroxime の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について. Chemotherapy 投稿中.
- 7) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム SCE-963, 1978
- 8) 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. 日消会誌 76: 981, 1977
- 9) 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: 1991~1996, 1974

CHEMOTHERAPY IN BILIARY TRACT INFECTION (V), WITH SPECIAL REFERENCE TO EXCRETION IN BILE, CONCENTRATION IN GALL BLADDER TISSUE AND ITS CLINICAL EFFECT USING A NEW ANTIBIOTIC, CEFOTIAM (SCE-963)

HIROSHI TANIMURA, KEISUKE MARUYAMA, MASAFUMI TAKENAKA,
SUMIO MUKAIHARA and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine

YUKIO NAITO and HIROYASU KAMIYAMA

Department of Surgery, Wakayama Red Cross Hospital

AKIRA SUGITANI, HIDEHIRO YAMAZAKI and TAKASHI SUZUKI

Department of Surgery, Shizuoka Rosai Hospital

MASANORI NAKAMURA and TAKANOBU KOYAMA

Department of Surgery, Niigata Central Hospital

MASAO KOBAYASHI and YASUHIRO MATSUKAWA

Department of Surgery, Shimane Central Hospital

MASAHIRO NISHINO

Department of Surgery, Kobe Municipal Central Hospital

SHINICHI NAGAMINE

Department of Surgery, National Himeji Hospital

IWAO KANEKO and TETSUJI HANAFUSA

Department of Surgery, Takayama Red Cross Hospital

HITOSHI HAMAGAKI and YASUHIRO HORI

Department of Surgery, Kochi City Hospital

Biliary excretion and clinical efficacy of cefotiam (SCE-963), a new cephalosporin antibiotic, were studied and the following results were obtained

1) In 26 cholecystectomized patients, 2 grams of cefotiam was injected intravenously, followed by determination of concentration in bile and gallbladder tissue two hours after administration. In 14 cases without obstructive cystic duct, the mean concentration in gallbladder bile was $622 \pm 132 \mu\text{g/ml}$, and the mean concentration in the gallbladder tissue was $24.5 \pm 7.4 \mu\text{g/g}$. In 12 obstructive cases, the values were $23.7 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$ and $11.2 \pm 5.4 \mu\text{g/g}$, respectively. The mean concentration in common duct bile was $434.9 \pm 148.7 \mu\text{g/ml}$.

2) Bile concentration of cefotiam was compared with those of other cephalosporins by cross-over method in 6 cases. The peak bile concentration of cefotiam was $745.1 \mu\text{g/ml}$ 2 hours after 2 g intravenous administration. Cefotiam showed extremely higher concentration in bile than cefazolin, cefoxitin and cefuroxime in any time.

3) The mean recovery in bile for six hours after administration was 0.662% in cefotiam, 0.082% in cefazolin, 0.132% in cefoxitin, and 0.083% in cefuroxime. It was evidently shown that cefotiam revealed an incomparably higher excretion in bile than other cephalosporins.

4) The clinical effect was studied in 48 cases. Seven cases showed markedly effective and 30 cases showed effective with efficacy rate of 77.1%. Even among 14 cases which were non-responsive to other cephalosporins, cefotiam was effective in 10 cases (71.4%).

5) Cefotiam was given to 65 cases including prophylactic use for postoperative infection. Drug eruption and fever were observed in each one case. These adverse reactions were subsided when medication was discontinued. GOT and GPT elevated in 2 cases, but they returned to normal limits by discontinuation of the administration.