

胆道感染症の化学療法 (IV) ——特に 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

谷村 弘・丸山 啓介・向原 純雄
瀬戸山 元一・竹中 正文・日笠 頼則
京都大学医学部外科学教室第2講座

端野 博康
神綱病院外科

原 慶文・重城 博一
長浜赤十字病院外科

西嶋 義信・木戸 晋
大和高田市立病院外科

伊豆 蔵健・藤井 一寿
高島病院外科

安本 裕・関谷 司
豊郷病院外科

片岡 三郎
神戸海星病院外科

高岡 水東
富田病院外科

塩田 隆三
日本パプテスト病院外科

新しい β -lactamase 抵抗性 Cephalosporin 系抗生物質 Cefuroxime の胆道感染症に対する評価を行なうため、現在、市販されている Cefazolin との比較を中心に検討を行ない、以下の結論を得た。

1) 胆嚢摘出術症例に Cefuroxime 1.5g 静注後、約6時間までに胆嚢胆汁、総胆管胆汁、胆嚢組織内濃度を測定した。胆嚢管閉塞のない症例24例では胆嚢胆汁中濃度は投与後0.5~1.5時間で平均38.7 $\mu\text{g/ml}$ (2時間後では最高255 $\mu\text{g/ml}$ のものがあつた)。また、投与後40分から6時間までの胆嚢組織内濃度の平均は41.8 $\mu\text{g/g}$ であつた。胆嚢管閉塞の4例では各2.4 $\mu\text{g/ml}$, 51.5 $\mu\text{g/g}$ であつた。総胆管胆汁内濃度を17例で測定した結果30分後すでに7.6~32.5 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度の胆汁移行を認め、その後1.5時間までに最高145.0 $\mu\text{g/ml}$, 2.5時間までに最高211.0 $\mu\text{g/ml}$, 3.5時間までに126.5 $\mu\text{g/ml}$ と著しく高濃度に達したものがあつた。

2) Cefuroxime 2g 静注後の経時的胆汁中濃度の推移は、12例において検討したところ、そのピークは投与1~2時間後にあり、平均64.0 $\mu\text{g/ml}$ で、3~4時間でも24.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。Cefazolin 2g と cross over 試験を施行した11例で比較した場合、ピーク値はほぼ同等であるが投与後3~6時間では Cefazolin の方がやや高値を示した。

3) 投与後6時間までに行なわれた胆汁中回収率は Cefuroxime 0.154% で、Cefazolin 0.137% よりもやや高い傾向を示した。特に2時間後までの胆汁中回収率は Cefuroxime の方がすぐれていた。

4) 臨床応用 32 例中、著効 7 例、有効 20 例で有効率 84.4% であった。なかでも、Cephalothin 無効 2 例に対しては全例有効、Cefazolin 投与 6 例および Cefazolin と SBPC または DKB 併用 2 例の無効例計 8 例中 5 例に有効であった。特に急性胆嚢炎で従来なら緊急手術を要したと推測される症例において手術を受けることなく治癒させることができたものが 8 例も含まれている。

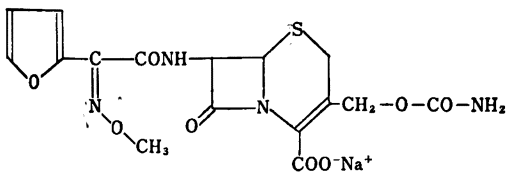
5) 66 例の胆道疾患患者における Cefuroxime の皮内試験は全例陰性であった。Cefuroxime による副作用として薬疹、発熱・下痢、嘔吐各 1 例、GOT, GPT の上昇 2 例が認められたが、いずれも投薬中止によって消失した。その他、生化学的検査および一般血液検査では異常は認められなかった。

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中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きわめて多数にのぼり、その選択に途惑うほどである。その中でも、Cephalosporin C 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 C 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 C 系抗生物質より、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つぎつぎと開発され、その臨床試験が施行されてきたが、まだ特に卓越したものは出現していない。

そのため、1975 年英国 Glaxo 社で開発された β -lactamase に抵抗性を有する半合成 Cephalosporin C 系の抗生物質 Cefuroxime (CXM) Fig. 1 は胆汁排泄が極めて良好であるとされ、胆道感染症に対する治療効果が大いに期待されている。

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、まず内科的治療を試み、急性期がす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。

Fig. 1 Structural formula of cefuroxime sodium salt



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。

従来、この目的のためには市販 4 種の Cephalosporin C 系抗生物質のうち、主として Cefazolin が用いられてきたが、今回、われわれは、新しく開発された Cefuroxime 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、Cefuroxime 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 月より 10 月までの 5 か月間に京大病院第 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症例 66 例を対象とした。男 25 例、女 41 例であり、年齢は男 30~72 歳 (平均 53.8 歳)、女 19~79 歳 (平均 52.5 歳) であった。基礎的検討を 50 例の患者 (重複を含む) で実施した。手術時投与した 33 例の患者で、胆汁および胆嚢組織への移行性を観察し、さらに 17 例の T 字管設置患者そのうち 13 例で Cefazolin との cross over 試験により胆嚢胆汁への移行を血中濃度、尿中濃度とともに測定した。また胆道感染症に対する Cefuroxime の臨床的效果については基礎的検討の対象患者 22 例を含む 44 例を対象として検討した。まず、投与前に Cefuroxime および Cefazolin の皮内試験を行ない、薬剤アレルギーのないことを確認した。

投与量は手術時投与 33 例では全例 Cefuroxime 1.5g とし、生理食塩水 20 ml 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、その際同時に行なった採血により胆嚢胆汁採取時の血中濃度とした。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除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を測定

Table 1 Study on stability of cefuroxime in human bile (*in vitro*)Keep below -20°C

Biliary level	Initial conc.	Remainder of activity							
		0	1	2	3	4	5	6	7 (days)
Non-dilute bile (pH 7.4)	10.0 ($\mu\text{g/ml}$)	100 (%)	91	96	102	96	91	94	92
Dilute bile* (pH 6.2)	9.8	100	102	108	104	94	100	99	100

* Diluted to 50% solution with M/15 phosphate buffer pH 6.0

し、同時にその際の血中濃度を測定した。切除した胆嚢粘膜に付着した胆汁や血液は生理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。閉腹時にもう一度採血して、血中濃度を測定し、これらより血中濃度の推移を検討した。採取した血液は血清分離後直ちに、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°C を保持した。Table 1 に示すように7日間この状態で安定であることを確認した。

T字管設置 17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、Cefuroxime 2g を静注し、その直後より経時的に6時間まで、胆汁、血清、尿を採取し、胆汁排泄量と血中濃度、尿中排泄との相関性について検討した。

薬剤体内濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC6633 株を検定菌として paper disc 法で測定した。

胆汁、尿および血清の希釈はすべて磷酸緩衝液にて行ない、胆嚢組織は 200 mg/ml の割合で磷酸緩衝液を加えてホモジネートした後、3,000 rpm で遠沈し、その上清を濃度測定に供した。なお、血清希釈の場合には Cefazolin は阻止円径の減少を認めたが、胆汁および尿の場合、両薬剤とも磷酸緩衝液で作成した標準曲線とはほぼ一致した。

かかる基礎的検討とともに、Cefuroxime を原則として 750 mg または 1,500 mg 朝・夕、症例によっては1回 2,000 mg 1~3回それぞれ静脈注射または点滴静注により投与し、その臨床的効果を検討した。

II. 基礎的研究の成績

1. 胆嚢摘出時における Cefuroxime の体内分布 (Table 2)

1) Cefuroxime 1.5g 静注時の血中濃度 (Fig. 2)

胆嚢摘出術施行 33 例のうち 32 例において手術当日、早朝空腹時における Cefuroxime 1.5g 静注直後の血中濃度は最高 388 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $164.3 \pm 15.7 \mu\text{g/ml}$ であった。1時間後 $76.4 \pm 12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、4時間後でも $21.8 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$ とかなりの濃度を維持していた。

2) Cefuroxime 1.5g 静注後の胆嚢胆汁中濃度 (Fig. 3)

28 例の胆嚢胆汁中濃度を測定した。胆嚢管の開存していた症例 24 例では 0.5~1.5 時間で、 $14.9 \sim 62.0 \mu\text{g/ml}$ (平均 $38.7 \mu\text{g/ml}$) と高値を示し、1.5~2.5 時間には最高 255.0 $\mu\text{g/ml}$ に達するものがあり、2.5~3.5 時間に採取したのも $21.0 \sim 79.5 \mu\text{g/ml}$ (平均 $48.1 \mu\text{g/ml}$) と高値を維持していた。しかし、胆嚢管閉塞例や胆嚢萎縮例 4 例ではほとんど検出できなかった。

3) Cefuroxime 1.5g 静注後の総胆管胆汁中濃度 (Fig. 4)

17 例に総胆管切開を行ない、その際得られた総胆管胆汁中 Cefuroxime 濃度を測定したところ、30 分後すでに $7.6 \sim 32.5 \mu\text{g/ml}$ と高濃度の胆汁中移行を認め、その後 1.5 時間までに最高 145.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2.5 時間までに最高 211.0 $\mu\text{g/ml}$ 、3.5 時間までに 126.5 $\mu\text{g/ml}$ と著しく高濃度に達したものがあつた。

4) Cefuroxime 1.5g 静注後の胆嚢組織中濃度 (Fig. 5)

29 例の投与後 40 分~6 時間で採取した胆嚢組織中濃度は、 $9.3 \sim 98.0 \mu\text{g/g}$ とほとんどの例において十分にグラム陰性桿菌の MIC を凌駕できるほどの高濃度が得

Fig. 2 Serum level of cefuroxime after 1.5g i.v. injection (32 cases)

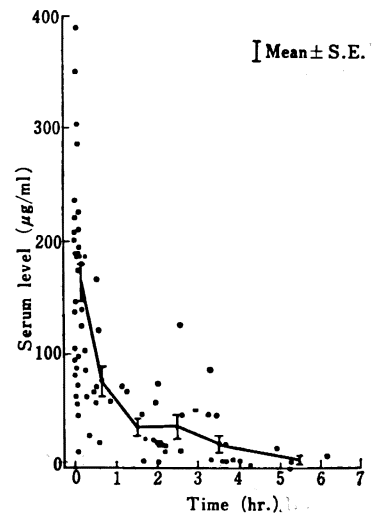


Fig. 3 Gallbladder bile level of cefuroxime after 1.5g i.v. injection

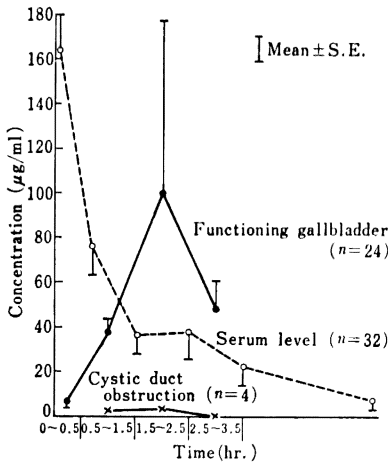
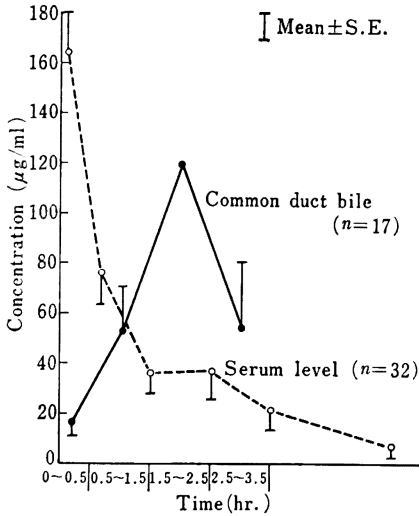


Fig. 4 Common duct bile level of cefuroxime after 1.5g i.v. injection



られることが立証された。しかも、胆嚢管閉塞例では $51.5 \pm 17.8 \mu\text{g/g}$ と閉塞のない症例 $41.8 \pm 4.7 \mu\text{g/g}$ よりむしろ組織内濃度の高いことが示された。

2. T字管より得られた胆汁中排泄の特性 (Table 3, 4)

1) Cefuroxime と Cefazolin との各 2g 静注後の血中濃度の比較 (Fig. 6)

Cefuroxime 2g 静注後は $104 \sim 420 \mu\text{g/ml}$ (平均 $213.7 \pm 41.6 \mu\text{g/ml}$), 2 時間後 $40.6 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$, 4 時

Fig. 5 Mean gallbladder tissue level of cefuroxime after 1.5g i.v. injection within 6 hours

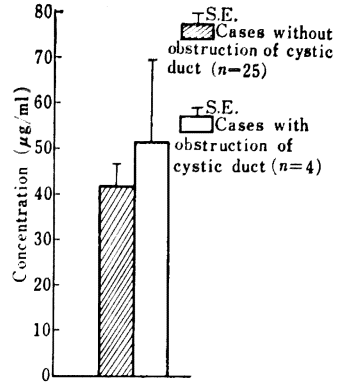
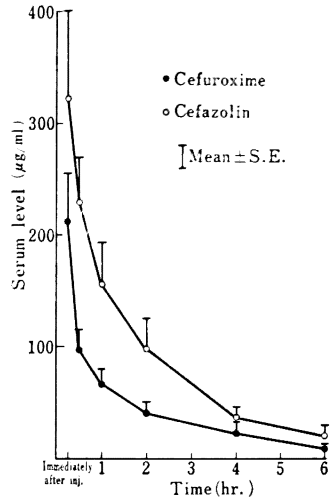


Fig. 6 Mean serum level of cefuroxime and cefazolin i.v. 2g cross over (n=10)



間後でも最高 $71 \mu\text{g/ml}$, 6 時間後でも $9.1 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ を維持し、手術時投与症例 (Fig. 2) とまったく同様の傾向を示した。これに対して対照群の Cefazolin 2g 静注時には、投与直後 $126 \sim 840 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後 $99.0 \mu\text{g/ml}$ というように、いずれの時間でも Cefuroxime よりもかなり高い血中濃度を示した。

2) 2g 静注後における経時的胆汁中排泄の比較 (Fig. 7)

Cefuroxime, Cefazolin の胆汁中の最高平均濃度は、投与後 1~2 時間で各々 $64.0 \pm 12.2 \mu\text{g/ml}$, $68.8 \pm 26.9 \mu\text{g/ml}$ であり、2~3 時間では $45.1 \pm 6.8 \mu\text{g/ml}$, $63.2 \pm 25.8 \mu\text{g/ml}$ と Cefazolin の方が高かったが、その後はほぼ同様の推移を示した。

Table 3 Serum, biliary and urinary levels of cefuroxime after 2g intravenous injection (Cases with T tube)

Case No.	Name	Sex	Age	Serum level (µg/ml)					Biliary level (µg/ml)					Urinary level (mg/ml)						
				Immediately after inj.	30'	1°	2°	4°	6°	0~1°	1~2°	2~3°	3~4°	4~5°	5~6°	0~2°	2~4°	4~6°		
1	T. M.	F	58									50.0	75.0	40.0	10.6	5.0	2.5	5.0	3.2	2.7
8	R. S.	M	68									20.0	102.0	74.0	40.5	12.3	6.3	2.8	5.0	1.6
34	A. I.	M	47									76.5	82.0	40.0	12.5	5.3	2.1	42.0	3.7	3.8
35	T. M.	M	65									36.0	48.0	22.0	9.6	5.7	3.3	10.0	5.4	2.7
36	I. W.	M	72	360.0	148.0	108.0	58.0	26.0	9.0			54.0	150.0	67.0	45.0	8.8	4.7	10.5	24.0	1.7
37	M. B.	F	37	104.0	90.0	52.5	38.4	8.0	1.5				60.0	24.0	9.8	1.3	0.9	28.0	12.0	3.2
38	M. N.	M	52	104.0	72.0	44.0	23.5	11.0	2.8			62.5	110.0	78.0	62.0	34.0	20.3	28.0	9.0	2.5
39	T. M.	F	65	112.0	74.0	53.0	25.4	8.0	3.1									14.2	4.9	2.8
40	Z. S.	M	72	125.0			36.0	14.0	8.5			36.0	42.0	28.0	16.5	6.0	2.5	11.0	16.0	6.0
17	Y. S.	M	49									25.0	50.0	20.2	6.8		1.1	9.5	1.8	0.7
41	G. K.	M	64	340.0			112.0		22.0									4.2	5.3	3.8
*18	S. Y.	F	68	104.0	80.0	35.0	17.0	7.0	4.0			2.7	18.5	32.5	25.0	20.0	18.5	13.4	11.2	10.4
42	S. S.	M	44	190.0			16.0		2.0											
43	T. S.	F	63	168.0			19.4		2.0			56.0	31.0				13.5	9.6		6.8
29	N. N.	F	79				36.5		12.3									9.5	2.1	4.3
33	Y. S.	F	68	420.0				71.0	28.0			<0.2	<0.2	70.0	27.5	7.8	10.0	6.2	3.8	3.2
*44	H. A.	F	35									22.5	50.0	36.0	11.0	9.0	3.5	14.0	4.7	1.8
No. of cases				9	4	4	9	6	10	10	11	12	11	11	10	12	12	14	13	14
Mean				213.7	96.0	64.4	40.6	23.0	9.1	64.0	45.1	24.2	10.6	7.1	13.6	7.4	3.3			
S. E.				41.6	17.8	14.7	9.9	10.0	2.9	12.2	6.8	5.4	3.1	2.0	3.0	1.8	0.4			

* Case No. 18 was treated with D. I. administration.
 Case No. 44 was administered 1.5g.
 These two cases were excluded from calculation of means.

Table 4 Serum, biliary and urinary levels of cefazolin after 2g intravenous injection (Cases with T tube)

Case No.	Name	Sex	Age	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)					Biliary level ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary level (mg/ml)								
				Immediately after inj.	30'	1°	2°	4°	6°	0~1°	1~2°	2~3°	3~4°	4~5°	5~6°	0~2°	2~4°	4~6°					
1	T. M.	F	58									17.0	12.5	56.0	6.4	3.8	2.3	7.3			4.0		
8	R. S.	M	68									6.5	240.0	255.0	80.0	46.0	24.5						
34	A. I.	M	47									80.0	248.0	98.0	60.0	30.0	14.5					2.4	
35	T. M.	M	65									<0.5	12.0	8.6	5.2	3.8	2.7	8.6			5.7		
36	I. W.	M	72	300.0	196.0	122.0	65.0	32.5	4.2			36.0	42.5	36.2	20.5	12.5	6.0	22.0			7.9		
37	M. B.	F	37	290.0	260.0	124.0	62.0	16.8	2.4			36.5	22.0	12.5	4.0	2.0	0.5	17.0			4.8		
38	M. N.	M	52	180.0	140.0	104.0	60.0	23.5	10.0			67.5	76.0	58.5	27.6	15.5	8.0	34.0			4.8		
39	T. M.	F	65	840.0	320.0	270.0	180.0	75.0	28.5									48.0			5.0		
40	Z. S.	M	72	146.0			63.0	28.0	12.0			13.0	18.0	20.0	10.5	6.0	<0.5	12.5			10.0		
41	G. K.	M	64	430.0			278.0		105.0			2.0	13.8	24.0	21.0	18.0	16.0	6.4			5.9		
*18	S. Y.	F	68	126.0	86.0	60.0	36.2	10.0	4.8			3.6	28.5	26.2	18.4	10.6	3.4	14.0			3.8		
42	S. S.	M	44	184.0			24.0		4.0			59.0	15.0				5.4	10.0			1.1		
43	T. S.	F	63	204.0			22.0		2.8			110.0	57.0				10.0	20.0			9.8		
29	N. N.	F	79				84.0		13.0									13.5			1.6		
33	Y. S.	F	68				152.0		19.0			<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	28.5			2.8		
*44	H. A.	F	35									12.5	26.0	22.0	12.5	7.5	4.2	23.4			1.0		
No. of cases				8	4	4	10	5	10	10	11	11	9	9	9	9	11	12	8	8	13		
Mean				321.8	229.0	155.0	99.0	35.2	20.1	68.8	63.2	26.1	15.3	8.2	19.0	11.0	5.1						
S. E.				80.8	39.0	38.6	25.5	10.3	9.8	26.9	25.8	8.9	4.9	2.3	3.6	2.3	0.8						

* Case No. 18 was treated with D. I. administration.

Case No. 44 was administered 1.5g.

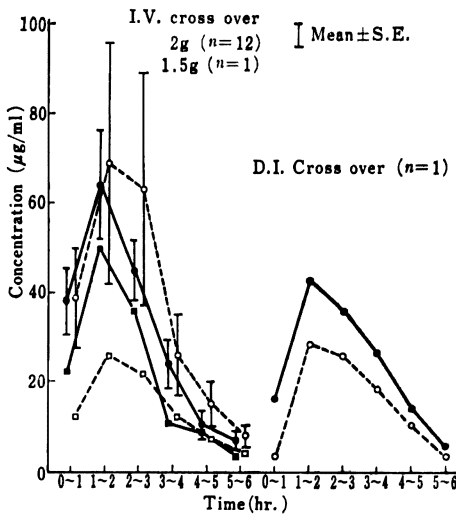
These two cases were excluded from calculation of means

Table 5. Recovery of cefuroxime and cefazolin in bile and urine within 6 hours

Antibiotics	Case No.	Name	Sex	Age	Biliary excretion (μg)				Total recovery		Urinary excretion (mg)			Total recovery			
					0~1°	1~2°	2~3°	3~4°	4~6°	0~6° (mg)	%	0~2°	2~4°	4~6°	0~6° (mg)	%	
Cefuroxime	1	T. M.	F	58	700.0	1,275.0	720.0	201.4	115.0	3,0114	0.151	750.0	173.3	351.0	1,274.3	63.7	
	8	R. S.	M	68	310.0	1,275.0	888.0	648.0	196.4	3,3174	0.166	98.0	285.0	73.6	456.5	22.8	
	34	A. I.	M	47	1,224.0	1,394.0	480.0	150.0	105.7	3,3537	0.168						
	35	T. M.	M	65	936.0	1,200.0	616.0	230.4	225.9	3,2083	0.160	870.0	421.2	99.9	1,391.1	69.6	
	39	T. M.	F	65								710.0	98.0	95.2	903.2	45.2	
	17	Y. S.	M	49	750.0	1,550.0	444.4	170.0	41.8	2,9562	0.148	760.0	180.0	127.8	1,067.8	53.4	
	41	G. K.	M	64	67.5	462.5	812.5	625.0	962.5	2,9300	0.147	420.0	530.0	380.0	1,330.0	66.5	
	18	S. Y.	F	68	328.0	637.5	778.3	670.0	361.8	2,7756	0.139	549.4	358.4	332.8	1,240.6	62.0	
	29	N. N.	F	79								1,235.0	168.0	193.5	1,596.5	79.8	
	33	Y. S.	F	68								359.6	437.0	313.6	1,110.2	55.5	
	No. of cases					7	7	7	7	7	7		9	9	9	9	
	Mean					616.5	1,113.4	677.0	385.0	287.0	3,0789	0.154	639.1	294.5	218.6	1,152.2	57.6
	S. E.					152.3	152.7	255.9	145.5	108.5	0.0821	0.004	213.0	98.2	72.9	109.5	5.5
Cefazolin	1	T. M.	F	58	272.0	200.0	1,008.0	108.8	98.3	1,687	0.084	1,168.0	134.4	280.0	1,582.4	79.1	
	8	R. S.	M	68	94.3	2,640.0	2,932.5	880.0	892.0	7,439	0.372						
	34	A. I.	M	47	480.0	992.0	980.0	360.0	236.0	3,048	0.152	125.8	1,508.0	240.0	1,873.8	93.7	
	35	T. M.	M	65	0	204.0	146.2	93.6	68.3	0,512	0.026	903.0	0	541.5	1,444.5	72.2	
	39	T. M.	F	65								1,200.0	480.0	175.0	1,855.0	92.8	
	41	G. K.	M	64	50.0	345.0	600.0	525.0	850.0	2,370	0.118	640.0	750.0	590.0	1,980.0	99.0	
	18	S. Y.	F	68	72.0	570.0	524.0	202.0	46.7	1,415	0.071	1,820.0	12.0	38.0	1,870.0	93.5	
	29	N. N.	F	79								1,215.0	328.0	272.0	1,815.0	90.8	
	No. of cases					6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	
	Mean					161.4	825.2	1,031.8	361.6	365.2	2,7452	0.1372	1,010.3	458.9	305.2	1,774.4	88.7
	S. E.					74.1	382.6	421.1	147.6	149.1	1,1205	0.0660	381.8	173.5	115.4	71.6	3.6

(I. V. administration of 2g of both CXM and CEZ)

Fig. 7 Biliary level of cefuroxime and cefazolin (●—● CXM 2g, ■—■ CXM 1.5g, ○····○ CEZ 2g, □····□ CEZ 1.5g)



症例 33 ではおそらく β -lactamase による分解により Cefazolin がほとんど検出不能であったのに反して、Cefuroxime は 2 時間後で 70 $\mu\text{g/ml}$ と満足すべき濃度を示した。

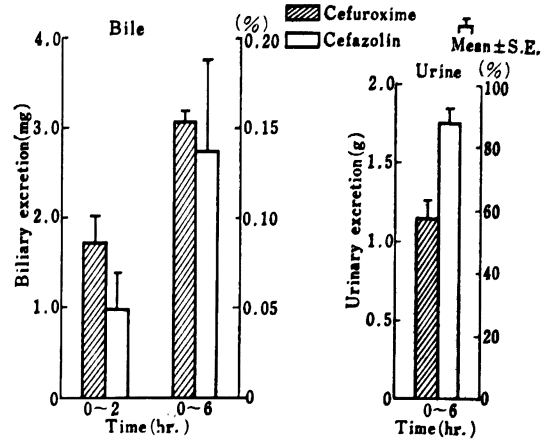
興味あることは Fig. 7 に示すように、前回 one shot 静注時に嘔吐を惹起したため、cross over 試験は 2g 点滴投与方法で施行した症例 18 と、最初の症例であったため 1.5g 静注法にて cross over 試験を行なった症例 44 において Cefuroxime が Cefazolin を凌駕していること、さらに 1.5g one shot 静注例と 2g 点滴投与方法がほとんど同様のパターンを示したことは Cefuroxime の有効な胆汁中濃度を得る投与方法を示唆しているといえよう。

3) 2g 静注後における胆汁中回収率の比較 (Table 5)

Cefazolin 2g 静注時には 1 時間目までの胆汁中排泄量がわずか 161.4 \pm 74.1 μg であるのに反して、Cefuroxime 2g 静注時には 616.5 \pm 152.3 μg と極めて早期の胆汁中排泄が得られることが判明した。同様に次の 1 時間でも Cefazolin の 825.2 \pm 382.6 μg に対して、Cefuroxime はなお 1113.4 \pm 152.7 μg と胆汁中排泄がよかった。しかし、それ以後は一般的に Cefazolin の方が高濃度を示した。

6 時間までに T 字管より得られた胆汁からの Cefuroxime 回収率は 7 例において測定し、平均 0.154% であった。Cefazolin は平均 0.137% であり、やや Cefuroxime がすぐれていた。各症例別にみても症例 8 を除い

Fig. 8 Mean biliary and urinary recovery of cefuroxime and cefazolin



て、すべて Cefuroxime の方が、Cefazolin の胆汁中回収率よりもすぐれていた (Fig. 8)。しかも、特に 2 時間目までの回収率の差が著しかった。

4) 2g 静注後における尿中回収率の比較 (Table 5)

Cefuroxime 2g 静脈内投与後 6 時間までの尿中回収率は症例によってバラツキがみられ、その平均は 57.6 \pm 5.5% と Cefazolin 88.7 \pm 3.6% よりかなりの低値を示した (Fig. 8)。これは健康人における Cefuroxime 1.5g 静脈内注射時の 6 時間目までの尿中回収率約 81.0%⁷⁾ よりも著しく低い値であった。

III. 臨床治療成績

手術を施行した胆嚢炎 18 例、手術または、PTCD を施行した胆管炎 6 例、計 24 例について、胆汁採取により胆道感染症を確認したものおよび手術により胆道感染症を確認したもの (症例 1~24, Table 6)、あるいは急性胆嚢炎で来院し、Cefuroxime による治療により手術を受けることなく経過したもの 8 例 (症例 25~32, Table 7) のほか、術中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証明できなかった 8 例を含め、胆道感染症が主病変とは認められなかったものに対して術後感染予防のため使用した 12 例 (症例 33~44, Table 8) を併せ、計 44 例に Cefuroxime の臨床応用を行なった。ただし、その臨床効果判定には、症例 1~症例 32 までの 32 症例において検討し、副作用については全症例 44 例において検討した。

Table 6 の症例のうち、細菌学的検索が可能であった 21 例中菌陽性例は 19 例であり、*E. coli* 15 株、*Enterobacter* 9 株、*Klebsiella* 6 株が主なものであり、その他 *Proteus*, *Serratia*, *Yersinia*, *Pseudomonas* などグラム陰性桿菌が 5 株、*Staphylococcus*, *Streptococcus*

Table 6-1 Clinical effect of cefuroxime on infection after operation

Case No.	Name	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Type of disease Severity	Underlying disease	Complication	Operation	Pre-treatment (effect)	Daily dose (mg)
1	R.O.	67 F	52	Cholecystitis	Acute Moderate	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	750 × 2
2	M.T.	64 F	60	Cholecystitis	Acute Moderate	Cholelithiasis	Hypertension	Cholecystectomy	CEZ (poor)	750 - 1500 × 1 - 4
3	T.N.	45 M	67	Cholecystitis	Acute Moderate	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	750 × 1 - 2
4	S.T.	36 F	53	Cholecystitis	Acute Moderate	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	SBPC (poor)	750 - 1500 × 1 - 2
5	K.T.	39 F	58	Cholecystitis	Acute Mild	Cholelithiasis	Pancreatitis	Cholecystectomy	—	750 - 1500 × 1 - 3
6	H.S.	34 F	73	Cholecystitis	Acute Moderate	Duodenal ulcer	Pancreatitis	Cholecystectomy T tube	—	750 - 1500 × 2 - 3
7	M.N.	42 F	70	Cholecystitis	Acute Severe	—	Peritonitis	Cholecystectomy	CET (poor)	1500 × 2 - 3
8	R.N.	57 M	45	Cholangitis	Acute Severe	Gastric cancer	Obstructive jaundice	PTC-D	SBPC (poor)	1500 × 2
9	T.O.	48 M	52	Necrotizing cholecystitis	Acute Moderate	—	—	Cholecystectomy	CEZ (poor)	1500 × 1 - 2
10	M.M.	44 M	50	Cholangitis Cholecystitis	Chronic Moderate	Choledocholithiasis	—	Cholecystectomy T tube	—	1500 × 2
11	Y.S.	68 F	52	Cholecystitis	Chronic Moderate	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy T tube	—	1500 × 1 - 3
12	K.T.	63 F	55	Cholangitis	Chronic Moderate	Choledocholithiasis	Obstructive jaundice	Choledocholithotomy	CEZ (poor)	1500 × 2 - 3
13	T.I.	61 F	48	Cholangitis Pericholangial abscess	Acute Severe	Choledocholithiasis	Jaundice D.M.	Choledocholithotomy T tube	DKB ABPC (poor)	1500 × 2
14	F.N.	65 F	70	Cholecystitis	Acute Moderate	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	1500 × 2
15	N.O.	69 M	59	Cholecystitis	Acute Moderate	Cholelithiasis Choledocholithiasis	—	Cholecystectomy T tube	—	1500 × 1 - 3
16	N.N.	79 F	36	Cholangitis	Chronic Moderate	Intrahepatic gallstone	Obstructive jaundice	Cholecystectomy Choledocholithotomy T tube	CEZ (poor)	1500 × 1 - 3
17	T.M.	65 F	53	Cholecystitis Cholangitis	Acute Severe	Papillitis Choledocholithiasis	Obstructive jaundice D.M. Hypertension	Cholecystectomy Papilloplasty T tube	CEZ SBPC (poor)	1500 × 1 - 2
18	Y.K.	59 F	58	Cholecystitis	Chronic Mild	Cholelithiasis	Hypertension	Cholecystectomy	—	1500 × 1 - 2
19	S.A.	71 F	43	Cholecystitis	Acute Moderate	Cholelithiasis	Pancreatitis	Cholecystectomy	—	1500 × 1 - 2
20	K.M.	69 F	45	Cholecystitis	— Moderate	—	—	Cholecysectomy	CEZ (poor)	750 - 1500 × 1 - 2
21	N.Y.	58 F	42	Suppurative cholecystitis	Acute Severe	Cholelithiasis	Liver abscess	PTC-D Cholecystectomy Choledochojejunostomy T tube	ABPC (poor)	1500 × 1
22	Y.S.	49 M	50	Cholecystitis	Acute Moderate	Choledocholithiasis	—	Cholecystectomy T tube	ABPC (unknown)	1500 - 2000 × 1
23	Y.O.	67 M	62	Cholangitis	Acute Severe	Obstructive jaundice	—	—	CEZ DKB (poor)	750 × 3
24	J.M.	61 F	60	Cholecystitis	Acute Moderate	Cancer of gallbladder	—	Cholecystectomy	CEZ (poor)	1500 × 2 - 3

ND = Not detected

Table 6-2 Clinical effect of cefuroxime on infection after operation

Case No.	Name	Age Sex	Body weight (kg)	Route	Duration (day)	Total dose (g)	Concurrent drug	Isolated organism (Sensitivity of CXM)			Clinical effect	Side effect
								before	during	after		
1	R.O.	67 F	52	D.I.	4	6.0	—		<i>Enterobacter</i> (-) <i>Klebsiella</i> (+)		Good	—
2	M.T.	64 F	60	D.I.	6	15.0	—		<i>Streptococcus</i> (#)		Good	—
3	T.N.	45 M	67	D.I.	6	7.5	—		<i>E. coli</i> (+)		Good	GOT↑ GPT↑
4	S.T.	36 F	53	D.I.	11	18.0	—		ND		Good	—
5	K.T.	39 F	58	I.V.	10	18.0	—		ND		Good	—
6	H.S.	34 F	73	I.V.	10	36.0	—		<i>Enterobacter</i> (-)		Good	GOT↑ GPT↑
7	M.N.	42 F	70	I.V.	7	30.0	SBPC				Good	—
8	R.N.	57 M	45	I.V.	7	21.0	—	<i>S. albus</i> (#)	<i>Diplococcus</i> (#) G.P.B. <i>P. aeruginosa</i> (#)	<i>Klebsiella</i> (*)	Good	—
9	T.O.	48 M	52	D.I.	6	15.0	—		<i>E. coli</i> (#)		Excellent	—
10	M.M.	44 M	50	D.I.	9	27.0	—	<i>E. coli</i> (#)	<i>E. coli</i> (#) <i>Klebsiella</i> (#)		Good	—
11	Y.S.	68 F	52	D.I.	10	39.0	—		<i>E. coli</i> (#) <i>Enterobacter</i> (#)		Good	—
12	K.T.	63 F	55	D.I.	14	52.5	—		<i>E. coli</i> (#) <i>Klebsiella</i> (#) <i>Candida</i> (-)		Good	—
13	T.I.	61 F	48	D.I.	4	12.0	—	<i>S. aureus</i> (#)	<i>Klebsiella</i> (#)	ND	Good	—
14	F.N.	65 F	70	D.I.	15	45.0	—	GNB (+) G.P. Cocci (#) <i>Enterobacter</i> (+) <i>Candida</i> (-)	ND		Good	—
15	N.O.	69 M	59	D.I.	6	22.5	—		<i>E. coli</i> (#)	ND	Good	—
16	N.N.	79 F	36	D.I.	13	45.0	CEZ		<i>Enterobacter</i> (#) <i>Klebsiella</i> (#) <i>E. coli</i> (#)		Good	—
17	T.M.	65 F	53	D.I.	10	25.5	—		<i>Yersinia</i> (#)		Good	—
18	Y.K.	59 F	58	D.I.	5	13.5	—		<i>E. coli</i> (#)		Good	—
19	S.A.	71 F	43	D.I.	9	19.5	—				Good	—
20	K.M.	69 F	45	D.I.	7	13.5	—		<i>E. coli</i> (-)		Poor	—
21	N.Y.	58 F	42	I.V. D.I.	23	34.5	—	<i>E. coli</i> (#) <i>Serratia</i> (+)	<i>E. coli</i> (#) <i>Enterobacter</i> (-) <i>Proteus</i> (+)	<i>E. coli</i> (#) <i>Enterobacter</i> (-)	Poor	—
22	Y.S.	49 M	50	D.I.	12	20.0	—		ND	<i>Enterobacter</i> (+)	Poor	Fever Chill
23	Y.O.	67 M	62	I.V.	5	11.25	—				Poor	Drug eruption
24	J.M.	61 F	60	D.I.	15	58.5	—	<i>Enterobacter</i> (#) <i>E. coli</i> (#)	<i>E. coli</i> (#)		Poor	—

ND = Not detected

Table 7 Clinical effect of cefuroxime on acute cholecystitis

Case No.	Name	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Type of disease Severity	Underlying disease	Pre-treatment	Daily dose (mg)	Route	Duration (day)	Total dose (g)	Clinical effect	Side effect
25	F. T.	54 F	47	Cholecystitis	Acute Severe	Cholelithiasis Cholechoholithiasis		750×3	I. V.	5	11.25	Excellent	—
26	S. O.	52 F	55	Cholecystitis	Acute Moderate	Hepatitis Cholelithiasis		750×3	I. V.	5	11.25	Excellent	—
27	J. T.	30 M	59	Cholecystitis	Acute Moderate	Cholelithiasis	—	750×3	I. V.	5	11.25	Good	—
28	K. O.	55 F	54	Cholecystitis	Acute Moderate	—	—	750×3 1,500×1	D. I.	1 9	15.75	Excellent	—
29	U. T.	68 F	48	Cholecystitis	Acute Moderate	—	—	1,500×2	D. I.	7	21.0	Excellent	—
30	J. I.	42 M	62	Cholecystitis	Acute Mild	Gastric ulcer	CET (poor) D. I. 2g/day×7days	2,000×1	D. I.	7	14.0	Excellent	—
31	F. I.	37 F	50	Cholecystitis	Acute Mild	—	—	2,000×2 2,000×1	D. I.	5 3	26.0	Excellent	—
32	K. I.	41 F	48	Cholecystitis	Subacute Mild	—	—	2,000×1	D. I.	5	10.0	Good	—

() : Antibiotics used during the previous admission

Table 8 Protecting effect of cefuroxime on post-operative infection

Case No.	Name	Age Sex	Body Weight (kg)	Diagnosis	Complication	Operation	Pre-treatment	Daily dose (mg)	Route	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organism	Clinical effect	Side effect
33	N. M.	38 F	38	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	750~1,500 × 2~3	I. V.	7	18.0	N D	Good	—
34	H. Y.	43 F	45	Cholelithiasis Obstructive jaundice	—	PTC-D Cholecystectomy Cholecholeduo- denostomy	CEZ CER	1,500 × 1~3	D. I.	5	19.5	N D	Good	—
35	H. T.	43 F	52	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	1,500 × 1~2	D. I.	3	7.5	N D	Good	—
36	K. S.	19 F	42	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	1,500 × 2~4	D. I.	5	22.5	N D	Good	—
37	K. S.	47 F	50	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	1,500 × 2	D. I.	7	21.0	N D	Good	—
38	F. U.	38 F	61	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	750~1,500 × 1~2	D. I.	8	15.0	N D	Good	—
39	K. I.	45 M	68	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	1,500 × 1~3	D. I.	6	22.5	N D	Good	—
40	S. S.	69 M	48	Cholelithiasis	Lung T. B. Bronchial asthma	Cholecystectomy	—	1,500 × 1~3	D. I.	18	66.0	N D	Good	Fever Diarrhea
41	K. K.	48 M	57	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	750~1,500 × 2	D. I.	6	13.5		Good	—
42	K. N.	49 F	48	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy	—	1,500 × 1~2	D. I.	5	10.5		Good	—
43	H. N.	35 F	55	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy Cholecholelithotomy	CEZ	1,500 × 2~3	D. I.	8	36.5		Good	—
44	S. A.	72 M	50	Cholelithiasis	—	Cholecystectomy Cholecholelithotomy	—	1,500 × 2~4	D. I.	16	63.0		Good	—

ND=Not detected

などグラム陽性菌も6株検出された。Cefuroximeの術前使用により、もはや術中の胆嚢胆汁から細菌を検出できなかったものが3例あった。それらはいずれも1回1.5g使用例であった。

Cefuroximeに対する感受性試験ではグラム陽性菌は全例感受性を有し、グラム陰性桿菌では、*E. coli* 86.7%、*Klebsiella* 100%であったが、*Enterobacter* は50%の感受性しか示さなかった。

ここで、代表的な症例を紹介する。

症例4はSBPC 4g/日、3日間で解熱せず、嘔気、右季肋部痛は激しく、4日目よりCefuroxime 750mg 1日2回点滴静注。3日後には右季肋部痛は消失、解熱し、白血球数8,600となり、胆嚢副出術を施行したが、もはや胆嚢胆汁内には細菌を認めず、術後も念のためCefuroximeを継続使用し全治させ得た。

症例5も同様に術前Cefuroxime 750mg、1日3回投与3日間で上腹部圧痛が消失し、術中の胆嚢胆汁中細菌は培養されなくなった。

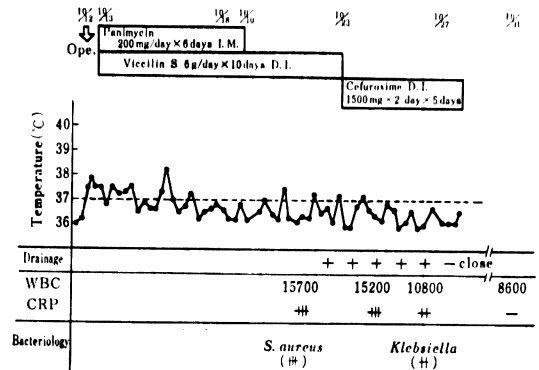
症例6は15年前に十二指腸潰瘍に罹患したことがあるもので、右上腹部激痛をきたし、嘔気、嘔吐を伴い、発熱39.2°C、白血球数12,400となり、急性胆嚢炎と診断。Cefuroxime 750mg 1日3回で解熱せず、1.5gに増量したところ2日間で解熱したので手術を施行。その際胆汁にはCefuroxime感受性の低い*Enterobacter agglomerans*が少数残存していたのみであり、術後T字管からは消失した。

症例7は2日前に突然心窩部激痛が起こり、嘔気、嘔吐、38~39°Cの発熱を伴い、Cephalothin 4g/日、3日間で改善されず、激痛は増強するばかりであったので外科へ転科した。腹部全体の圧痛、上腹部Blumberg徴候、筋性防御などが認められ、Cefuroxime 1.5g 1日2回投与開始後、翌日にはこれらの諸症状が劇的に改善された。翌日手術を施行し、4日目に解熱をみた。臨床的には著効例であるが、残念ながら細菌検出ができなかったもので有効と判定した。

症例8は胃癌再発による閉塞性黄疸の症例で39°Cの発熱を伴う胆管炎のためPTCドレナージが施行され、SBPC 2g/日、10日間投与したが効果はなく、Cefuroxime 1.5g 1日2回で4日目に解熱した。Cefuroxime中止後、8日後に再び*Klebsiella*を認めたが、その後は発熱をみていない。

症例9は39.4°Cの発熱、右季肋部痛、嘔気・嘔吐を伴う急性壊死性胆嚢炎であった。Cefuroxime 1.5g 1日2回4日間、さらに1日1回2日間投与によって解熱し、WBC 9,300から5,700に改善されるとともに、臨床症状も消失した。術前に使用したCefazolinには起炎菌

Fig. 9 Case 13. T. I., 61 y. o., F. 48 kg. Cholelithiasis, cholangitis, pericholangitis, diabetes mellitus



である*E. coli*は感受性を示さず、Cefuroximeには感受性(++)を示した。

症例13は悪寒戦慄を伴う閉塞性黄疸をきたした総胆管結石の61歳の女性で、総胆管截石術後T字管を留置し、ABPC 6g/日、10日間そのうち6日間はDKB 200mg/日を併用したがドレージより大量の排膿があり、術後12日目からCefuroxime 1.5g/日に変更したところ、*S. aureus*は消失し、5日後*Klebsiella*が検出されたが翌日排膿が停止し、瘻孔は自然閉鎖した。白血球数も15,700から8,600、CRPも+3→-となり、有効と判定した(Fig. 9)。

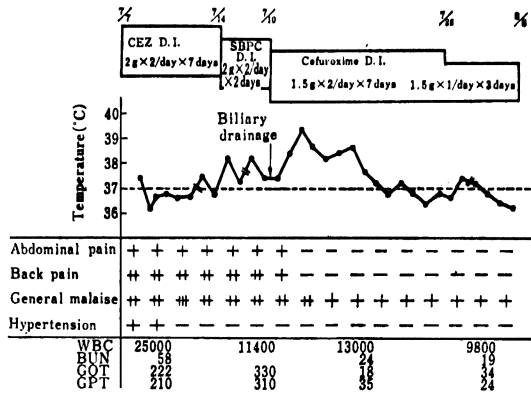
症例14ではCefuroxime投与前の十二指腸ソノデ採取法による胆汁の中には多種の細菌を認めたが、Cefuroxime 7日間投与後の胆嚢胆汁中には細菌はもはや検出されなかった。

症例17は総胆管結石乳頭部嵌頓のため閉塞性黄疸と乳頭炎をきたした65歳の女性で、3年前より高血圧と重症糖尿病が指摘されていた。悪寒・発熱のためCefazolin 4g/日7日間、SBPC 4g/日4日間の投与を行なったところ、白血球数は25,000から11,400とかなり減少したが発熱はかえって上昇傾向にあり、総胆管截石術とT字管留置術を行ない、その際得た胆汁中の起炎菌と思われる*Yersinia pseudotuberculosis*はCefuroximeに感受性があり、その使用により、重症糖尿病があるにもかかわらず、T字管から排泄される胆汁は次第に清澄となり、解熱し、創感染を併発することなく治癒した(Fig. 10)。

症例20は*E. coli*による急性胆嚢炎であったが、Cefazolin、Cefuroximeともに感受性がなく、GMに切り換えたところ排膿も消え、臨床症状も改善された。

症例21は肝膿瘍にまでいたってしまった激しい急性

Fig. 10 Caes 17. T.M., 65 y. o., F. 53 kg. cholecystitis with choledocholithiasis, diabetes, mellitus hypertension



化膿性胆嚢・胆管炎であり、まず PTC ドレナージを行ないながら Cefuroxim 1.5g 1日2回を行ない、ほとんど解熱したかに見えたが、再び発熱をきたし、Cefuroxime に感受性のない *Enterobacter cloacae* が混合感染し、効果が得られなかった。しかし、本例に検出された *Serratia*, *Proteus* はともに CET, CER, CEZ のいずれにも感受性を示さなかったが、Cefuroxime に対しては(+)の感受性を示した。

症例 22 では無菌であった T 字管からの胆汁に Cefuroxime 投与中にもかかわらず、*Enterobacter* が出現し、発熱・悪寒を伴ったので無効として中止した。

症例 23 は閉塞性黄疸に対して Cefuroxime を使用中、次第に高熱を伴うようになり、4 日目に薬疹が出現し、無効として中止した。

症例 24 は胆嚢癌の症例で、術前の発熱は癌腫によるものと考えられ、抗生物質のみの治療効果とは判断できなかった。しかし、この症例でも *Enterobacter aerogenes* の感受性が CER(-), CET(+), CEZ(+)であったのに対して Cefuroxime への感受性は(卍)であった。

Cefuroxime による治療開始以前に、他の薬剤による化学療法がすでに試みられていた症例は 32 例中約半数の 15 例であり、そのうち 6 例は Cefazolin 使用および 2 例は Cefazolin と SBPC または DKB との併用例であった。この 8 例に対して Cefuroxime に変更後の臨床治療成績は 3 例を除いて他はすべて有効であった(有効率 62.5%)。また Cephalothin 無効例 2 例はすべて Cefuroxime による効果は著効または有効であった。その他 SBPC 2 例, ABPC 3 例中 1 例 (DKB 併用 1 例)

において Cefuroxime 投与によりあらためて臨床効果を認めることができたなど他剤無効例に対してもすぐれた効果を呈することが示された(全体として有効率 66.7%)。

症例 25 から症例 32 までの 8 例は急性胆嚢炎にて来院し、1 例を除いて初回から Cefuroxime による治療を受けたもので、Cefuroxime 750 mg 1日3回静注によるもの 3 例、1.5g 1日1~2回によるもの 2 例、2g を Piggyback 100 ml に溶解して使用したもの 3 例であった (Table 7)。投与期間は 5~10 日(平均 6.5 日)、総投与量 10~26g (平均 15g) にて全例右季肋部痛の消失、白血球増多の改善、嘔気・嘔吐の消失など臨床症状の改善が認められ、従来なら緊急手術を施行すべき状態にいたると予想された症例ばかりであったのが、Cefuroxime 投与の結果として全治退院せしめ得たのは本剤の有用性を示すものといえよう。

症例 25 は突然に右季肋部激痛、背部痛を惹起し、頻回の嘔吐、黄疸、発熱 38°C を伴い入院した。Cefuroxime 750 mg 1日3回、2 日間投与後、嘔気・嘔吐、右季肋部痛が顕著に消失した。GOT, GPT など臨床検査成績も著しく改善された。本症例は前回入院時の同様の発作に際しては CER が使用されたがその効果が得られなかったという。

症例 26 は 7 年前より胆嚢胆石症が指摘されていたが放置していた。最近右季肋部痛と嘔吐があり、内科入院にて ABPC, CER などの化学療法を受けたが症状がやや改善される程度であった。今回は Cefuroxime 750 mg 1日3回静注にて 5 日間で治癒した。

症例 28 は右季肋部から背部にかけての疼痛と嘔気・嘔吐、発熱が Cefuroxime 750 mg 3回1日間、1,500 mg 1日1回3日間投与により臨床症状ならびに WBC の改善が急速に認められた (Fig. 11)。

症例 29 は 40°C に及ぶ発熱、25,800 という白血球増

Fig. 11 Case 28 K.O., 55 y. o., F. 54 kg. Acute cholecystitis

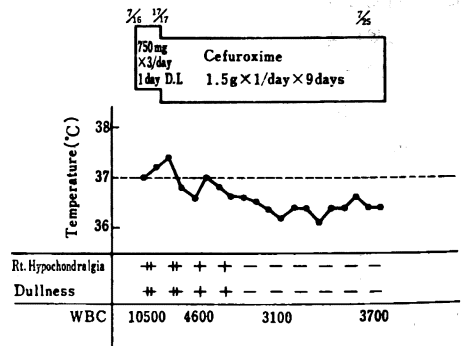
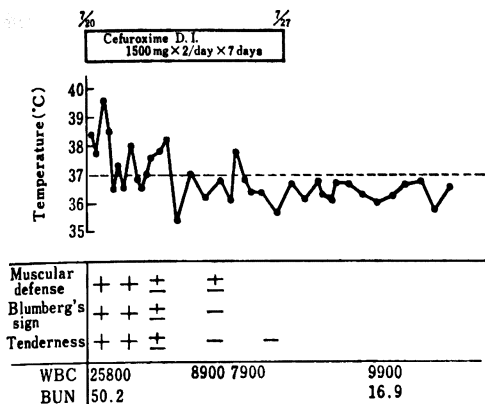


Fig. 12 Case 29 U. K., 68 y. o., F. 48 kg.
Acute cholecystitis



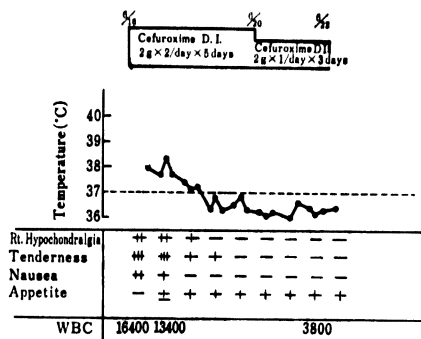
多, 右季肋部の Blumberg 徴候, 筋性防禦, 圧痛が, Cefuroxime 1.5g 1日2回, 7日間で全治した (Fig. 12)。

症例 31 も Fig. 13 に示すように, Cefuroxime 2g 1日2回, 5日間, その後 2g 1日1回3日間点滴投与にて急性胆嚢炎症状を治療させることができた。

IV. 副作用

胆汁排泄試験のための1回投与群 44 例については, 1例のみ 1.5g one shot 静注時に嘔吐を伴ったものが

Fig. 13 Case 31 T. I., 37 y. o., F. 50 kg.
Acute cholecystitis



あったが, 特別な処置を必要としたものはなかった。その症例も T 字管を用いる Cefuroxime, Cefazolin の cross over 試験では 60 分間の点滴によって行なうことができた。

一方, Cefuroxime による胆道感染症の治験 44 症例のうち, 症例 23 において薬疹が 750 mg 1日3回静注 4 日目に出現した (Table 9)。本症例は高度黄疸 (黄疸指数 175→170), 全身掻痒感, 発熱を伴っており, GOT 94→100, BUN 26.2→45.5 と著しい閉塞性黄疸症例であったことがその理由の一つと考えられる。

Table 9 Side effect of cefuroxime

Total cases	Side effect manifested cases (incidence ratio)	Number of side effect occurrences (incidence ratio)	Classification	Remarks
66	6 (9.1%)	7 (10.6%)	Vomiting 1	
			Drug eruption 1	The patient had itching on the whole body before treatment. (test values prior to dosing) Icterus index 175 S-GOT 94 S-GPT 44
			Fever·chill 1	One of the patients rapidly developed high fever on 8th day after dosing, but no abnormality was shown by redosing after discontinuation of cefuroxime and subsequent change to other drug.
			Fever 1	
			Diarrhea 1	This was assessed as attributable to concurrent use of 6 tablets of chologogue "Gallogen". After discontinuation of Gallogen, the patient became to have soft stools twice daily.
			Elevation of GOT·GPT 2	

Fig. 14 Clinical laboratory findings before, during and after administration of cefuroxime (I)

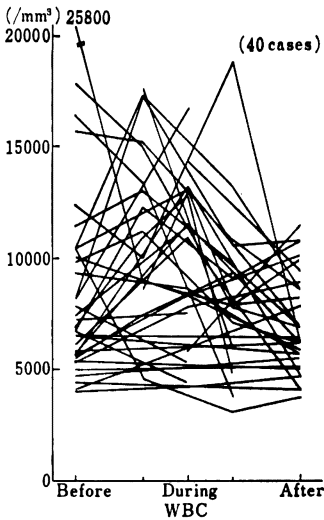
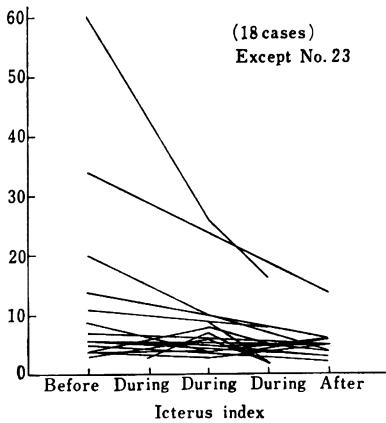


Fig. 15 Clinical laboratory findings before, during and after administration of cefuroxime (II)



また、症例 22 は発熱と悪寒、症例 40 は発熱と下痢を併発していた。しかし、症例 22 は 1.5g 1日1回投与8日目に高熱を発したもので、その10日後再びCefuroxime 2g を点滴注射として投与したところ、なんら発熱などをきたさなかった。また症例 40 の下痢は 1.5g 1日3回投与開始2日目にすでに出現しており、8日目に1日8行の下痢となったが、利胆剤(ガロゲン6錠)を併用していたためと判断された。それを中止した後は1日2行の軟便になった。

肝機能検査として、GOT、GPT、Al-P、黄疸指数をCefuroxime の投与前、中、後に検査したが、本試験の

Fig. 16 Clinical laboratory findings before, during and after administration of cefuroxime (III)

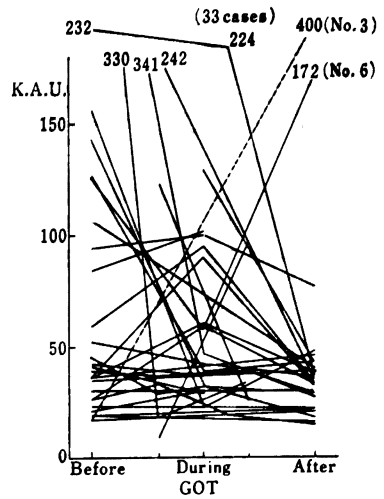
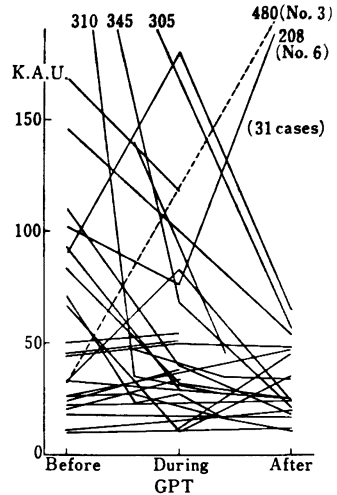


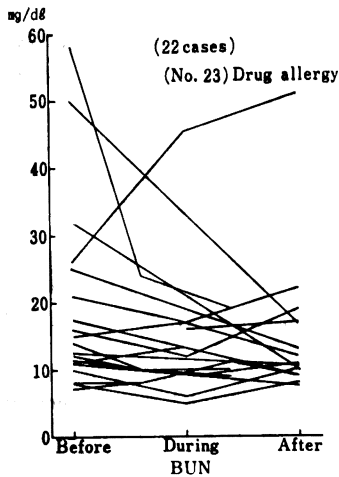
Fig. 17 Clinical laboratory findings before, during and after administration of cefuroxime (IV)



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ほとんどであり、手術操作も加ったものが75%も含まれているので Cefuroxime 投与中止後なお高値であるものも少くない (Fig. 16, 17)。

ただ投与前 GOT 16, GPT 32 と正常であった症例において、Cefuroxime 投与中および終了直後(ただし、この間 GOT, GPT の測定は行なわなかった)に、黄疸指数、Al-P は正常であったが、その後1週間後に GOT 400, GPT 480 となり、なんら治療することなく1週間

Fig.18 Clinical laboratory findings before, during and after administration of cefuroxime (V)



後に再び正常値に回復したものが1例認められた。さらに症例6においても GOT 126-58-172, GPT 102-76-208 と Cefuroxime 投与終了後11日目に上昇した。前記の薬疹の例もあり、比較的安全な抗生物質とはいえ、高度黄疸例では、胆道ドレナージ術の施行以前には十分慎重に投与すべきであろう。

腎機能検査としては BUN, 血清クレアチニン, 尿蛋白, 尿比重を観察した。Cephalosporin C系抗生物質には時として併発するとされている腎障害を思わせるものは薬疹の症例23を除いて1例もなかった (Fig. 18)。

Cefuroxime の腎クリアランスは迅速で投与量に相関して増加し、クレアチンクリアランスよりも速いといわれており、健康人では6時間以内に尿中へ80~90%排泄される⁷⁾。しかし、胆道疾患症例では時としてかなり遅れるものが認められた (Table 5)。

一般血液検査として、赤血球, 白血球, 血小板数, 血色素量, Ht 値の変動の有無を観察したが、特に異常を認めなかった。白血球数は Fig. 14 に示すように Cefuroxime の効果の出現とともに正常化していることが認められる。

V. 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。京都大学医学部付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46~50%を占めていることから⁸⁾、また胆汁内排泄の良好な点⁴⁾、さらには胆嚢壁への移行のよいこと⁵⁾などから、一般には Cefazolin か Sulbencillin⁶⁾ が用いられてきた。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 (Table 6)⁹⁾ が Cephalothin, Cefazolin, Sulbencillin, Carbenicillin の順に使用頻度の高いことから理解されよう。したがって、今回とりあげた新薬 Cefuroxime がこれらの薬剤よりすぐれていることが臨床応用の必要条件となってくる。

Cefuroxime は sodium (6R, 7R)-3-carbamoyloxy-methyl-7-[(2Z)-2-methoxyimino (fur-2-yl) acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylate というように methoxy 基を有するため、1) いずれの型の β -lactamase にも強い抵抗性が得られ、2) 抗菌スペクトルが、*H. influenzae*, *S. pyogenes*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* などにも広がり、3) *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* などに対する抗菌力が Cefazolin より強い、4) Cephalothin に類似して、極めて低毒性であるなどの特徴があるとされている。英国 Glaxo 社によって西欧諸国でも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。

しかし、本論文のように、その基礎となるヒトにおける Cefuroxime 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。

動物実験として、ラットでは 25 mg/kg (ヒト 60 kg として 1.5 g) を筋肉内に投与した際には、6時間では Cefuroxime は 19.2% と良好な胆汁中からの回収率が得られ、Cefazolin 9.1% の2倍以上と極めてすぐれた胆汁中排泄が得られることが立証されている。また、ビーグル犬でも、25 mg/kg 筋肉内注射後24時間の胆汁からの回収率は 4.13% であり、Cefazolin の胆汁中回収率 1.56% の2.6倍であった。

われわれが行なったヒトにおける cross over 試験の胆汁中の回収率は Table 5 に示すように Cefuroxime 0.154% であり、Cefazolin 0.137% よりややまさる成績が得られ、従来の Cephalothin などとは比較にならないほど、著しく良好であるが、動物におけるほどの差異は認められていない。

Cefuroxime 投与後の経時的な胆汁中排泄態度をみると、Fig. 7, 8 に示したように、Cefuroxime は1~2時間後に極めて高い胆汁中濃度、平均 63.1 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、Cefuroxime 投与後2時間後に行なった胆嚢胆汁中濃度と胆嚢組織内濃度を併せ考えても、Fig. 5 に示すように、胆嚢管閉鎖のない症例では、胆嚢胆汁に Cefuroxime は高濃度に含まれるようになり、胆嚢管がまだ交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、胆嚢管が完全に閉鎖していても、

いなくても、その胆嚢(壁)組織中には各々平均 41.8, 51.5 $\mu\text{g/g}$ と極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 Cefuroxime の胆道感染症への臨床応用を試みたところ、Table 6, 7 に示すように、著効 7 例、有効 20 例で有効率 84.4% であった。なかでも、Cephalothin 無効例や一部の Cefazolin 無効例に対しても Cefuroxime 投与により極めて順調に経過し、治癒したことは、*in vitro* における *E. coli* や *Klebsiella* の Cefazolin 耐性株に対しても Cefuroxime が効果を示す例があることから裏付けられる。

従来より、われわれは十二指腸ゾンデを用いる胆汁培養試験は、1) 無菌の条件で採取できない、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、などの理由からほとんど行っていないので、本症例群における起炎菌は主として PTC または術中胆嚢穿刺、または胆道内に挿入されたチューブ(PTCD または T 字管)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 25% と少なくなかった。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、Cefuroxime 投与により手術を避け得たことは、その経過が極めて良好なことを意味しているといつて差支えない。

Cefuroxime の副作用についても本邦 635 例中発疹・薬疹 7 例 (1.1%)、搔痒感 3 例 (0.5%)、しびれ感 2 例 (0.3%)、発熱、その他 3 例 (0.5%) 臨床検査異常例として GOT・GPT 上昇 8 例 (1.3%) と少なく、われわれの胆道感染症に関する基礎的検討を加えた症例および臨床的使用例、合計 66 例中、薬疹、発熱・悪寒、発熱・下痢、嘔吐が各 1 例、GOT・GPT 上昇 2 例と従来の Cephalosporin 系抗生物質と比較して少なかった。

特に、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症例における胆汁内有菌率が年齢とともに増加すること⁸⁻¹⁰⁾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¹¹⁾。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。

文 献

- 1) 谷村弘, 日笠頼則: 外科領域における術後感染と抗生物質。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 回日本胆道外科学会。1977, 京都
- 3) 谷村弘, 竹中正文, 瀬戸山元一, 長瀬正夫, 安富徹, 橋本欣也および大隅喜代志: 胆道感染症の化学療法——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
- 4) 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: 456~462, 1977
- 5) 谷村弘, ほか: 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
- 6) 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
- 7) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムⅢ, Cefuroxime, 東京, 1978
- 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
- 11) 谷村弘, ほか: 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

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTIONS (IV)
WITH SPECIAL REFERENCE ON BILIARY EXCRETION
TISSUE CONCENTRATION IN GALLBLADDER IN PATIENTS
TREATED WITH CEFUROXIME

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

Second Department of Surgery
Faculty of Medicine, Kyoto University

HIROYASU HASHINO

Department of Surgery, Shinkou Hospital

YOSHINOBU HARA and HIROKAZU JYUJOU
Department of Surgery, Nagahama Red Cross Hospital

YOSHINOBU NISHIJIMA and SUSUMU KIDO
Department of Surgery, Yamato-Takada City Hospital

TAKESHI IZUKURA and KAZUHISA FUJII
Department of Surgery, Takashima Hospital

HIROSHI YASUMOTO and TSUKASA SEKIYA
Department of Surgery, Toyosato Hospital

SABURO KATAOKA
Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

MIZUKA TAKAOKA
Department of Surgery, Tomita Hospital

Ryuzo SHIODA
Department of Surgery, Japan Baptist Hospital

Cefuroxime, a new β -lactamase resistant cephalosporin antibiotic, was studied for assessment of clinical efficacy in biliary tract infections, with special reference on comparative study between cefuroxime and cefazolin. The following conclusions were obtained.

1) Cefuroxime 1.5g was injected intravenously in patients operated for cholecystectomy, and their gallbladder bile levels, common duct bile levels and gallbladder tissue levels were determined within 6 hours. In 24 patients without cystic duct obstruction, the mean value of gallbladder bile levels was 38.7 $\mu\text{g/ml}$ at 0.5~1.5 hour, some of them showing maximum 255 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours. As for their gallbladder tissue levels at 40 minutes to 6 hours, the mean value was 41.8 $\mu\text{g/g}$. In 4 cases with cystic duct obstruction, the mean values were 2.4 $\mu\text{g/ml}$ and 51.5 $\mu\text{g/g}$ respectively. In 17 patients established T-tube drainage, some of the cases showed the rapid transfer into bile at high concentration; common duct bile levels of 7.6~32.5 $\mu\text{g/ml}$ in 30 minutes after injection, maximum 145.5 $\mu\text{g/ml}$ by 1.5 hour, maximum 211.0 $\mu\text{g/ml}$ by 2.5 hours and 126.5 $\mu\text{g/ml}$ by 3.5 hours.

2) The time-course transition of bile levels was studied in 12 cases given cefuroxime 2g intravenously. The peaks were reached in 1~2 hours after injection with the mean value of 64.0 $\mu\text{g/ml}$, and the level remained high as 24.2 $\mu\text{g/ml}$ in 3~4 hours. Eleven of the 12 cases were subjected to

the cross over test between cefuroxime 2g and cefazolin 2g.

In this cross over test the two drugs were almost equal in peak value, while cefazolin showed slightly higher levels than cefuroxime at 3~6 hours.

3) Cefuroxime showed slightly higher tendency in biliary recovery within 6 hours after injection; 0.154% with cefuroxime and 0.137% with cefazolin. Cefuroxime was higher especially in biliary recovery within 2 hours.

4) Cefuroxime efficacy of 84.4% was obtained in 32 cases subjected to cefuroxime therapy. Cefuroxime was assessed excellent in 7 and good in 20. Especially cefuroxime was assessed good in both 2 cases of which cephalothin had failed, and also good in 5 of total 8 cases which had failed to respond to other previous drugs- i.e. 6 given cefazolin and 2 given cefazolin in combination with SBPC or DKB. It was noteworthy particularly that all 8 cases with acute cholecystitis, of which the immediate operation had been considered to be necessary, were successfully treated with cefuroxime alone.

5) Cefuroxime skin reaction test proved to be negative in all 66 cases with biliary tract infections. As the side effect of cefuroxime, drug eruption, fever and diarrhea, and vomiting was observed each in 1 case and elevation of GOT and GPT in 2, though all side effects disappeared after discontinuation of the drug. In addition, no abnormality was seen in both biochemical and general hematological findings.