

## 胆道感染症の化学療法 (VII)

## —特に Cefotaxime の胆汁中移行とその臨床的効果について—

谷村 弘・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

端野 博康・頼 文夫

神鋼病院外科

松本 浩生・大谷 博・三宅 廣隆

大阪赤十字病院外科

倉橋 道男

済生会吹田病院外科

丸山 泉

関西電力病院外科

西嶋 義信・木戸 晋

大和高田市立病院外科

小西 克彦・藤田 龍五郎

済生会野江病院外科

本田 和男・大垣 和久

舞鶴市民病院外科

矢後 修・中島 芳郎

健保滋賀病院外科

広範囲抗菌スペクトルをもち、かつ優れた抗菌力を有し、 $\beta$ -lactamase に対しても安定と言われている新しい半合成 cephalosporin 系薬剤である Cefotaxime の胆汁中移行と、胆道感染症に対する臨床応用の有用性およびその臨床使用量について検討した。

1) 総胆管にT字管を設置された19例における胆汁中移行の成績から Cefotaxime 1gを60分かけて点滴静注することで平均 10  $\mu$ g/ml の最高濃度を得ることができ、これにより 5~9  $\mu$ g/ml の濃度を2時間以上維持することができた。

2) 胆嚢炎・胆管炎など胆道感染症35例における Cefotaxime の臨床的効果は1g点滴静注を1~2時間持続投与した症例に著効例がみられ、全体として著効4例、有効25例、有効率82.9%と優れた成績が得られた。

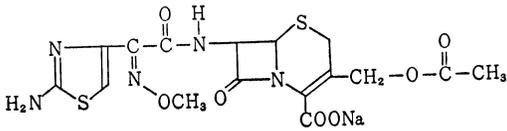
3) 起炎菌別臨床効果では *E. coli*, *Klebsiella* および *Proteus* では優れているが、*Enterobacter* の一部、*S. faecalis* および *Pseudomonas* には効果が認め難く、それらは検出菌の MIC とよく一致していた。

4) 副作用として重篤なものはなく、臨床的には使いやすい抗生物質といえる。

現在、抗菌活性を示す物質は3,000以上も知られており、そのうち約10%が医薬品として開発、検討されている。それら天然の抗生物質に対して化学的修飾を加える研究から、現在まで次々と新しい半合成抗生物質が得

られてきた。cephalosporin 系薬剤においても、いろいろな部位にメトキシ基を導入することで、グラム陰性桿菌に対する抗菌力を高めようとの試みが続けられている<sup>1)2)3)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



その一つである Cefotaxime (HR 756, CTX) はフランスのルセル社で RU 24756 として開発がはじられ、1976 年よりドイツのヘキスト社との共同開発になり HR 756 と改名され、1978 年より本邦でも臨床的検討に入った。Cefotaxime の化学名は Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido] cephalosporanate であり、Fig. 1 に示すような化学構造を有する新しい半合成 cephalosporin 剤である。その特徴は、インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* などに対して強い抗菌力を有するとともに、メトキシミノ基導入により、 $\beta$ -lactamase に対する安定性がきわめて高くなったことである。

従来、胆道感染症に対する化学療法としては、胆汁中移行の良好な薬剤を選ぶべきであると主張されてきたが<sup>4)5)6)</sup>、もし胆汁中移行が同程度の薬剤の場合には、従来の cephalosporin 系薬剤に比較して、MIC が 10~100 倍の抗菌力を有している Cefotaxime は、胆道感染症に対してもまた優れた臨床的効果が期待できるわけでもある。

今回われわれは、Cefotaxime のヒトにおける胆汁中移行を検討するとともに、胆道感染症例に臨床応用した際の効果についても検討したので報告する。

### I. 対象と方法

昭和 53 年 9 月から昭和 54 年 1 月までの 5 カ月間に京都大学医学部第二外科および関連施設において、入院治療を受けた胆道感染症をともなう胆道疾患患者 54 名を対象とした。男 20 名、女 34 名であり、年齢は男 36~82 歳 (平均 56.7 歳)、女 30~80 歳 (平均 60.0 歳) であった。胆道系の手術を受けた症例のうち、総胆管截石術後 T 字管を設置された 19 症例においては術後 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、Cefotaxime 0.5 または 1.0 g を静注または点滴静注した際の胆汁中移行を 6 時間にわたって測定し、そのうち、4 例については尿中排泄もあわせて測定した。薬剤濃度測定方法は、*Micrococcus luteus*, ATCC 9341 を 1% ペプトン水 (Difco Bacto Peptone) に植え、37°C で 20 時間培養し、滅菌蒸留水 10ml で  $10^8$  cells/ml の割合に浮遊させたものを、培地に 1% の割合で混合希釈して行った。培地は Difco 製 Antibiotic medium No. 11 を使用し、胆汁の希釈は pH 7.0

Fig. 2 Biliary excretion of cefotaxime

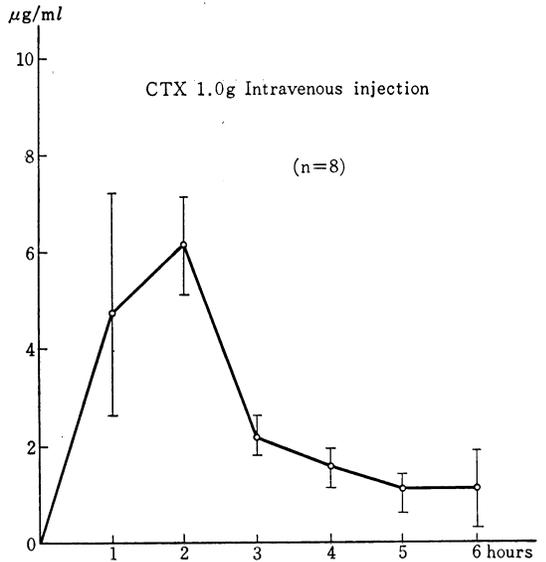
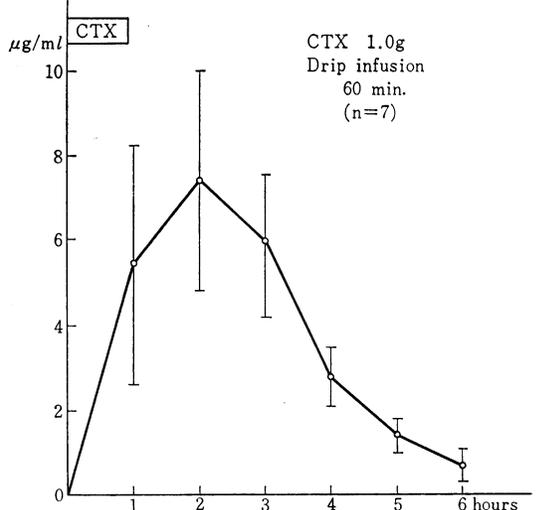


Fig. 3 Biliary excretion of cefotaxime



PBS 1/15 M で行い、disc 法で測定した。これらの基礎的検討とともに 35 名の胆道感染症入院患者に、Cefotaxime を症例に応じて、1 日投与量を 1~4 g 最低 3 日間、最高 15 日間使用し、その臨床的効果ならびに、細菌学的効果を判定するとともに、各種血清生化学的検査についても検討を加えた。

### II. 成績

#### 1. Cefotaxime 静注後および点滴静注後の経時的胆汁中排泄

Cefotaxime one shot 静注時の胆汁中濃度は 0.5 g、2 例では 3.1~8.8  $\mu$ g/ml、1.0 g、8 例では 2.2~20.0  $\mu$ g/ml (Fig. 2) のピーク値を示し、Cefotaxime 点滴静

Table 1 Biliary excretion of cefotaxime in patients with T-tube drainage

Dose Route	No.	Case	Age	Sex	Biliary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )							Liver function			
					0~1hr	1~2hr	2~3hr	3~4hr	4~5hr	5~6hr	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	AI-P (KAU)	T. Bili (mg/dl)	
0.5g I. V.	1	I. T.	62	M	3.1	1.8	1.1	—	—	—	—	59	59	13	0.2
	2	H. T.	73	F	0.6	8.8	4.1	1.3	0.66	0.25	—	45	31	32	2.2
			Mean $\pm$ S. E.		1.85 $\pm$ 0.9	5.3 $\pm$ 2.5	2.6 $\pm$ 1.1	0.65 $\pm$ 0.5	0.33 $\pm$ 0.2	0.13 $\pm$ 0.1					
1.0g I. V.	3	T. S.	72	F	3.9	8.2	2.0	1.5	1.0	0.4	38	19	10	0.8	
	4	H. S.	41	M	20.0	7.8	4.4	3.0	1.7	1.18	24	49	17	0.8	
	5	H. Y.	39	F	6.4	10.3	2.75	3.35	4.0	6.4	37	50	15	1.8	
	6	A. K.	58	F	3.35	2.75	1.2	0.22	0.31	0.5	50	31	4	0.8	
	7	S. R.	72	M	1.6	2.2	1.0	1.2	—	—	41	34	30	1.8	
	8	H. S.	52	M	1.2	4.9	2.6	0.6	0.4	—	77	47	8.3	16.6	
	9	K. S.	57	F	—	6.1	0.94	0.36	—	—	68	76	44	—	
	10	Y. T.	65	F	1.8	6.5	2.45	2.0	0.92	—	47	30	30	—	
				Mean $\pm$ S. E.	4.78 $\pm$ 2.0	6.09 $\pm$ 0.9	2.17 $\pm$ 0.4	1.53 $\pm$ 0.4	1.04 $\pm$ 0.4	1.12 $\pm$ 0.7					
	1.0g D. I. (30 min)	11	M. S.	73	F	2.0	7.0	6.4	2.5	0.9	—	29	33	6	0.4
12		M. H.	56	F	0.19	10.3	11.5	1.6	0.66	0.56	48	87	17	0.8	
			Mean $\pm$ S. E.	1.09 $\pm$ 0.6	8.65 $\pm$ 1.2	8.95 $\pm$ 1.8	2.05 $\pm$ 0.3	0.78 $\pm$ 0.1	0.28 $\pm$ 0.1						
1.0g D. I. (60 min)	13	K. R.	65	F	23.4	20.1	11.4	4.0	3.1	0.5	19	6	9	0.4	
	14	M. H.	55	M	2.6	14.7	7.9	5.0	1.0	0.4	39	85	16.7	1.5	
	15	M. J.	70	M	4.6	6.4	11.0	5.6	0.7	(10.0)	33	49	17	0.8	
	16	T. A.	56	F	1.5	7.0	9.0	3.0	1.4	0.39	56	62	13	1.0	
	17	K. T.	36	M	6.0	1.7	0.8	0.3	—	—	37	18	7	0.4	
	18	K. S.	58	F	—	2.0	0.53	—	—	—	29	26	14	0.4	
	19	E. M.	56	F	—	—	1.25	1.8	3.4	2.9	22	21	11	1.9	
			Mean $\pm$ S. E.	5.44 $\pm$ 2.7	7.41 $\pm$ 2.4	5.98 $\pm$ 1.7	2.81 $\pm$ 0.7	1.37 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.4						

Table 2 Biliary excretion of cefotaxime in biliary tract infections

Dose (g)	Route	Recovery for 6 hours (%)	Bile flow rate (ml/hour)
0.5	I. V.	0.026	20 ~ 24
		0.048	10 ~ 30
1.0	I. V.	0.029	15 ~ 24
		0.014	16 ~ 25
	D. I. 30'	0.088	17 ~ 68
	D. I. 60'	0.032	11 ~ 22
		0.087	80 ~ 180
		0.009	21 ~ 65
		0.008	6 ~ 11

Total n=9, mean=0.038%

注時の胆汁中濃度は、0.5g、30分点滴静注2例では7.0~11.5 µg/ml、1.0g、60分点滴静注7例では2.0~23.4 µg/ml (Fig. 3) のピーク値を示した。胆汁中濃度のピーク値は、平均としては各投与法、投与量別に見て1~2時間目に現われ、5~9 µg/ml であったが、胆汁中移行のきわめて良好であった症例(1g静注の症例4、1g60分点滴静注の症例13)においては、胆汁中濃度のピーク値は1時間値にあり、それぞれ20.0 µg/ml、23.4 µg/ml と高濃度が得られた(Table 1)。

#### 2. Cefotaxime 静注・点滴静注後の胆汁中回収率

Cefotaxime 0.5~1.0g 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、9例において測定した結果、投与量の0.008~0.088% (平均0.038%) に過ぎず、Cefazolin (CEZ) よりとくに良好ということではなかった(Table 2)。

#### 3. Cefotaxime 1g 静注後の経時的尿中排泄

Cefotaxime 1g 静注後、6時間における尿中排泄は4例において測定し、4例中3例において1~2時間目にピーク値(平均5,090 µg/ml)を示し、以後漸減、5~6時間後でもなお平均605 µg/mlの高濃度を示した。4例ともPSP値は正常で腎機能に問題はなかつ

た(Table 3)。

#### 4. Cefotaxime の臨床的効果

胆嚢炎23例、胆管炎12例、合計35例における臨床的効果はTable 4に一括して示した。Cefotaxime 1日使用量をみると、1日1g3例、1日1g21例、1日3~4g11例であり、これを1日1~4回、静注、筋注または点滴静注にて、3~15日間投与した。総投与量は3~48g、平均20.5gであった。

その臨床的効果は、静注、筋注群には著効例がなく、点滴静注群においても、1回投与量が1g以下の場合には、有効率68.8%にとどまったが、1回投与量2g10例では、全例に有効であった。全体として、35例中、著効4例、有効25例で、有効率82.9%と胆道感染症の治療としては優れた成績が得られた(Table 5)。

起炎菌としては、グラム陽性菌5株、*E. coli* 4株、*Klebsiella* 7株、*Enterobacter* 6株、*Citrobacter* 2株、*Proteus* 3株、*Acinetobacter* 1株、*Pseudomonas* 3株、*Flavobacterium* 1株など32株が検出され、その起炎菌別臨床的効果は、*E. coli* 100%、*Klebsiella* 85.7%、*Enterobacter* および *Proteus* は66.7%と良好であったが、*S. faecalis* は60%、*Citrobacter*、*Flavobacterium*、*Pseudomonas* の認められた症例での効果は50%以下であった。このうち、投与後に残存した *E. cloacae* および *E. aerogenes* はいずれも  $10^6$  cells/ml におけるMICが100 µg/mlを越えるものであった。また *S. faecalis*、*P. aeruginosa* および *C. freundii* のいずれのMICでも12.5~100 µg/mlを示し、その臨床的効果は認められなかった。これに反して、臨床的効果の優れていた *E. coli* のMICは0.10~0.78 µg/ml、*K. oxytoca* のMICは0.05 µg/ml、*K. pneumoniae* では0.05~1.56 µg/ml および *P. morganii* では0.025 µg/ml できわめて低いMICを示した。

しかし、Cefotaxime 1日2g使用の3例において、投与8~11日目に *Pseudomonas* や *Candida* が菌交代現象として出現した。

Cefotaxime 投与前に使用されていた抗生物質として

Table 3 Urinary concentration of cefotaxime (1g I. V.)

No.	Case	Urinary concentration (µg/ml)					
		0~1 hr	1~2 hr	2~3 hr	3~4 hr	4~5 hr	5~6 hr
1	72 F	2,289.5	1,213.4	801.3	1,121.9	461.6	381.0
2	41 M	560.0	3,350.0	1,900.0	208.0	208.0	40.0
3	39 F	1,000.0	6,400.0	6,400.0	2,650.0	2,000.0	1,800.0
4	58 F	1,000.0	9,400.0	4,400.0	1,650.0	860.0	200.0
	Mean	1,212.4	5,090.9	3,375.3	1,407.5	882.4	605
	± S. E.	± 324	± 1,548	± 1,090	± 442	± 343	± 350

Table 4-1 Clinical effects of cefotaxime on biliary tract infections

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Complications	Previous treatments	Cefotaxime			Organism	Clinical effect	Adverse effect	
							Rout	Dose	Days Total				
1	Y. K.	38	F	Cholecystitis	GB-stone	CET	D. I.	0.5x2	10	10	10	Good	
2	Y. H.	55	F	Cholecystitis	Pancreatitis	CEZ	(1) D. I.	1x1	4	4	4	Good	
3	K. K.	58	F	Cholangitis	CBD-stone	CEZ, CBP	(1) D. I.	1x1	3	3	3	Good	
4	N. K.	71	F	Cholecystitis Cholangitis	GB, CBD-stone	ABPC, CET	I. M.	1x2	11	22	22	Fair	
5	S. S.	38	F	Cholangitis	CBD-stone	ABPC	I. M. I. V.	1x2	6	12	12	Good	
6	E. N.	69	F	Cholecystitis	GB-stone, D. M.		I. M. I. V.	1x2	13	25	25	Good	
7	S. K.	57	F	Cholecystitis	GB-stone		I. V.	1x2	8	16	16	Good	
8	H. S.	52	M	Cholecystitis	GBD-stone		I. V.	1x2	9	18	18	Good	GOT ↑ GPT ↑
9	Y. T.	65	F	Cholecystitis	GB-stone		I. V.	1x2	15	30	30	Good	
10	Y. K.	63	F	Cholecystitis	CBD-stone	TP (p. o.)	(1) D. I.	1x2	11	22	22	Good	
11	T. I.	70	F	Cholecystitis	GB-stone		(1) D. I.	1x2	8	16	16	Excellent	
12	S. S.	30	F	Cholangitis	CBD-stone	TP	(1) D. I.	1x2	5	10	10	Good	
13	R. S.	72	M	Cholecystitis	CBD-stone	CET	(1) D. I.	1x2	5	10	10	Poor	
14	M. H.	72	F	Cholecystitis	GB-stone	CEZ	(1) D. I.	1x2	8	16	16	Good	
15	T. A.	36	M	Cholecystitis	GB-stone		(1) D. I.	1x2	5	10	10	Excellent	

GB=Gallbladder, CBD=Common bile duct, IH=Intrahepatic, D.M.=Diabetes Mellitus  
 GB=DN fistel=Gallbladder duodenal fistel Ca=Carcinoma, ( ) : Infusion time (hr)

Table 4-2

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Complications	Previous treatments	Cefotaxime			Organism	Clinical effect	Adverse effect
							Rout	Dose	Days Total			
16	T. T.	80	F	Cholecystitis			(1) D. I.	1×2	5	10	Good	
17	K. T.	56	F	Cholecystitis Cholangitis	GB, CBD-stone		(1) D. I.	1×2	9	18	Good	GOT ↑ GPT ↑
18	M. T.	51	M	Cholecystitis	GB, CBD-stone		(1) D. I.	1×2	9	18	Good	GOT ↑ GPT ↑
19	Y. K.	46	F	Cholangitis	GB-DN fistel	CEZ	(1) D. I.	1×2	8	16	Good	
20	F. T.	58	F	Cholecystitis	GB-stone		(1) D. I.	1×2	10	20	Good	
21	U. M.	54	M	Cholangitis	Gastric Ca.	SBPC, GM	(1) D. I.	1×2	9	18	Fair	
22	S. Y.	76	F	Cholangitis	GB, CBD-stone	SBPC, DKB	(1) D. I.	1×2	9	18	Poor	
23	A. M.	62	F	Cholangitis	IH-stone	CET, SBPC	(1) D. I.	1×3 1×2	14	36	Good	
24	F. T.	57	F	Cholangitis	Pancreatic Ca.	SBPC	(1) D. I.	1×3 1×2	14	40	Fair	
25	N. T.	43	M	Cholangitis	IH-stone	SBPC	(1) D. I.	1×4	12	48	Poor	
26	R. B.	82	M	Cholecystitis	CBD-stone	CEZ, CBPC	(2) D. I.	2×1	5	10	Good	
27	S. T.	57	M	Cholangitis	GB-Ca.		(2) D. I.	2×1	10	20	Good	
28	T. F.	50	M	Cholecystitis	GB-stone		(1) D. I.	1×2 2×2	11	29	Good	
29	T. K.	67	F	Cholecystitis Cholangitis	D. M. GB-stone	SBPC	(1) D. I.	2×2	12	48	Good	

Table 4-3

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Complications	Previous treatments	Cefotaxime				Organism	Clinical effect	Adverse effect
							Rout	Dose	Days	Total			
30	T. K.	65	M	Cholangitis	IH-stone		(1) D. I.	2×2	8	32		Good	
31	N. H.	75	F	Cholangitis	Pancreatic Ca.	SBPC, CEC, IPABPC	(1) D. I.	2×2	11	44		Good	
32	K. S.	58	F	Cholecystitis	GB-DN fistel		(1) D. I.	2×2	5	20		Excellent	
33	I. E.	70	M	Cholecystitis	CBD-stone	CEZ	(2) D. I.	2×2	7	28		Excellent	
34	Y. K.	65	F	Cholecystitis	GB-stone		(2) D. I.	2×2	4	14	→negative	Good	
35	K. T.	41	M	Cholecystitis	GB-stone		(2) D. I.	2×2	7	28	→negative	Good	

は Cephalothin (CET), CEZ, Cephacetrile (CEC), Ampicillin (ABPC), Sulbencillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC) Thiamphenicol (TP) およびアミノ配糖体などが 35 例中 17 例に使用されていた。これら 17 例中、現在市販の cephalosporin 系薬剤に対して、無効であった 10 例において、そのうち 8 例 (80%) に臨床的効果を認めた。しかし、SBPC または CBPC が無効であった 8 例では Cefotaxime を投与してもわずかに 4 例に臨床的改善を認めたにすぎなかった。

以下、代表的な症例について検討する。

**症例 11:** 体重 40 kg の老女で 2 ヶ月前より時々食後に軽度の右季肋部痛があったが、入院当日午前 3 時突然右季肋部痛があり、背部痛、嘔吐をともない、腹部単純撮影にて結石陰影があり有石胆嚢炎と診断、ただちに Cefotaxime 1g を 1 日 2 回点滴静注した結果、筋性防禦、Blumberg 徴候、圧痛、38°C 以上の発熱はすべて 3 日以内に消失した。本例は 9 日目に、胆嚢摘出術を施行した際に、細菌は消失していた著効例である。

**症例 15:** 胆嚢炎の 36 歳、男性で、2 日前に疝痛発作があり、白血球数 14,700、Blumberg 徴候、筋性防禦、圧痛、悪心をともない、Cefotaxime 1g 1 日 2 回点滴静注により、3 日目にわずかな自発痛を残すのみとなり、6 日目には腹部所見は全く消失した。本例は CRP も (6+) から 7 日目には陰性となり、白血球数も 4,600 になった著効例である。しかし、投与を 5 日間で中止したところ、16 日目の胆嚢胆汁中に少数の *E. cloacae* と *S. faecalis* が残存しており、これらが起炎菌であったと推測される (Fig. 4)。

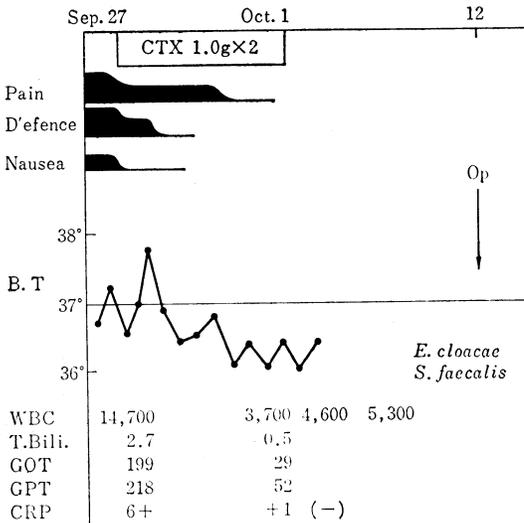
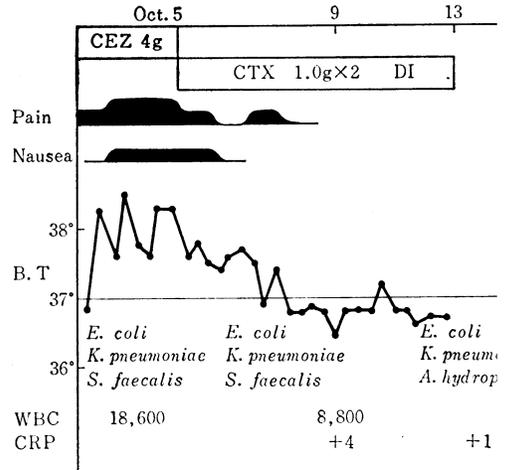
**症例 19:** 胆嚢管十二指腸瘻形成による胆嚢炎の症例で、胆嚢摘出術兼総胆管截石術後 4 日目になるが、CEZ 2g 1 日 2 回点滴静注投与では効果なく、T 字管からの胆汁中には *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis* が認められた。そこで Cefotaxime 1g 1 日 2 回点滴静注投与に変更したところ、白血球は 18,600 から 8,800 に、CRP は (4+) から (1+) となり、腹痛、悪心も消失し、全身状態は著明に改善したが、Cefotaxime 投与を 8 日間で中止したところ、その 1 週間後に再び *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. hydrophilia* が検出された (Fig. 5)。

**症例 20:** 5 年前から胆石症の診断を受けていたが放置していた。7 日前より右季肋部疝痛発作、発熱、悪寒があり、入院時には筋性防禦と軽度の Blumberg 徴候を認めた。入院 3 日目より Cefotaxime 1g を 1 日 2 回点滴静注投与し、その 3 日後には自覚症状は全く消失したので入院 6 日目に胆嚢摘出術を施行したところ、*E. cloacae* が少数残存していたのみであった。その MIC は  $10^6$  cells/ml で 12.5 μg/ml であったが、Cefotaxime 10

Table 5 Clinical effects of cefotaxime on biliary tract infections (II)

Dose	Cases	Route	Clinical effect				Effective ness*
			Excellent	Good	Fair	Poor	
0.5g × 2 1.0 × 1	3	D. I. (1)	0	3	0	0	100 %
1.0 × 2	1	I. M.	0	0	1	0	83.3%
	2	I. M. + I. V.	0	2	0	0	
	3	I. V.	0	3	0	0	
1.0 × 2	13	D. I. (1)	2	8	1	2	68.8%
1.0 × 2~3	1	D. I. (1)	0	1	0	0	
1.0 × 3~4	2	D. I. (1)	0	0	1	1	
1.0 × 2) 2.0 × 2) 2.0 × 1 2.0 × 2	1	D. I. (1)	0	1	0	0	100 %
	2	D. I. (2)	0	2	0	0	
	4	D. I. (1)	1	3	0	0	
	3	D. I. (2)	1	2	0	0	
Total	35		4	25	3	3	82.9%

\* Effectiveness : Excellent+good

Fig. 4 Case 15 T. A. 36 y. M 55 kg  
CholecystitisFig. 5 Case 19 Y. K. 46 y. F 60 kg  
Bilio-duodenal fistel c̄ stone

*ganii* は消失したが *Candida* が検出された。CRP 機能の改善が認められ、次第に解熱したので、総胆石に対して根治手術を施行し得た (Fig. 7)。

症例 27; 切除不能の胆嚢癌による閉塞性黄疸に対 総肝管外瘻造術を施行したところ, *K. pneumo* と *Pseudomonas* が検出され悪寒発熱を来し Cefotaxime 2g を 2 時間かけて点滴 (1 日 1 回) し

日間の投与で全治した (Fig. 6)。

症例 26; PTC-D 後の胆管炎にて CEZ 1 日 4g と CBPC 1 日 5g とを 6 日間併用投与したが消失しなかった *P. morgani* に対して, Cefotaxime 2g を 2 時間かけて 1 日 1 回点滴静注にて投与した。5 日間で *P. mor-*

Fig. 6 Case 20 F. T. 58 y. F 60 kg  
Empyema vesicae fellae & stone

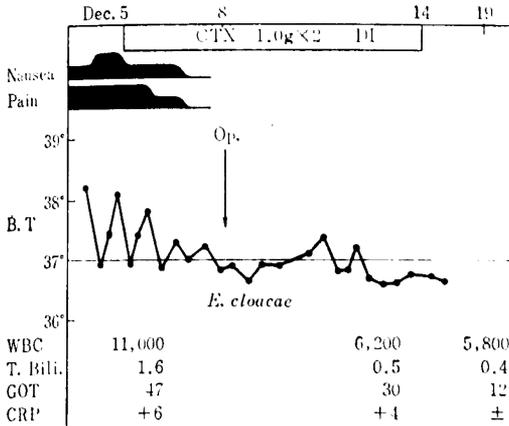
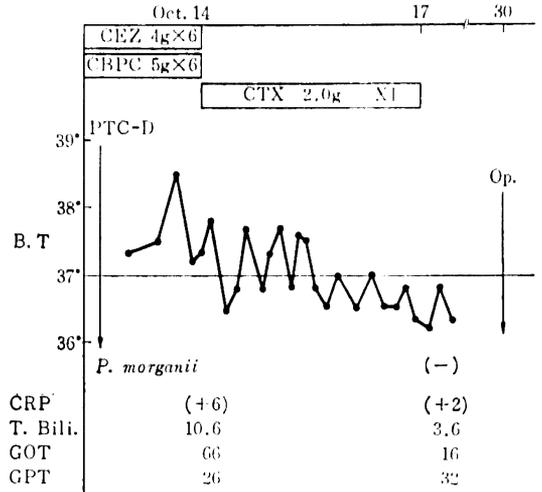


Fig. 7 Case 26 R. B. 82y M 50kg Acute  
cholecystitis & choledocholithiasis

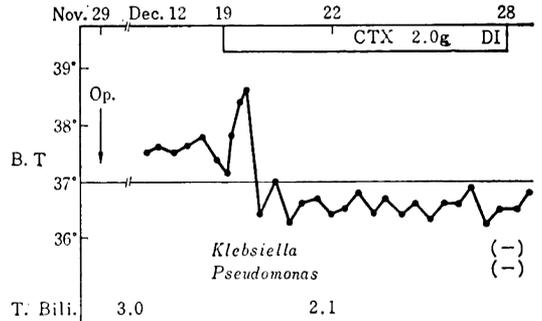


ころ、2日目には解熱し、腹痛も9日目には消失、菌も消失した (Fig. 8)。

これら臨床的效果を検討した 35 症例の Cefotaxime 投与前後における一般検血および主な血清化学的検査成績は Table 6 に示した。そのうち、3 例に GOT, GPT の上昇を認めた。症例 8 では、T 字管挿入例であり、Cefotaxime 1 日 2g 投与中、GOT 47→77→66、GPT 49→69 と上昇したが、その後 GOT 42、GPT 52 と正常化した。症例 17 も T 字管挿入例であり、術後 2 週間目に GOT 37→280→228、GPT 18→410→339 と上昇したが、Cefotaxime は 1 日 2g 10 日間のみ使用であり、その後 GOT 26、GPT 26 と正常化した。しかし、その間 2 ヶ月を要し、本剤との関係は不明である。症例 18 も T 字管挿入例であり、Cefotaxime 1 日 2g、6 日目では GOT、GPT は正常であるものが、9 日目投与中止後 2 日目の成績で GOT 21→18→77、GPT 11→26→120 となり、その後 1 週間で正常値に復帰した。この際 BUN も一過性に 14.5→18→23 と上昇したが、血清クレアチニンは 1.11 と不変であった。以上 3 例はいずれも T 字管が総胆管に挿入されており、GOT、GPT の上昇はしばしばかかる際にみられるので、Cefotaxime が原因とは判定しがたい。

その他、好酸球増多症、発熱、発疹、薬剤によるショックなどの重篤な副作用は全く認められなかった。

Fig. 8 Case 27y S. T. 57y . M Cholangitis  
due to gallbladder carcinoma



### III. 考 察

胆道感染症の治療にあたって、どのような抗生物質を選択すべきかという問題には、いろいろな因子が複雑に絡まり合っている<sup>7)</sup>。そのうち、1) 抗生物質の肝・腎毒性 2) その代謝と胆汁中移行率、3) 患者側の腎機能と肝機能、4) 患者の年齢と身体状況が重要であって 5) 起炎菌の感受性ばかりに気を取られてはいけない。すなわち肝・腎症候群などを伴っていることが多い胆道感染症ではとくに、薬剤と細菌と、宿主側という主な 3 条件のうち、最も大切なのは第 3 の宿主側の因子であるといっても過言ではない。したがって、患者の年齢 (胆道感染症では高齢者に重症例が多い) も十分考慮して、低毒性のものを選択すべきである。その意味で、PC 剤や cephalosporin 系薬剤が第 1 選択となる<sup>8)9)10)</sup>。

しかし、胆汁から分離される細菌は教室における検出率でみても、Table 7のようにその大部分はグラム陰性桿菌、なかでも *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* が主なものである。しかも最近では、*Citrobacter*, *Serratia* の増加も注目されねばならない<sup>7)</sup>。これらの細菌に対して、Cefotaxime は優れた抗菌力を有している点が胆道感染症に対して、その臨床的効果を期待される理由のひとつである。

さて、動物における Cefotaxime の胆汁中移行は、ウサギで 20 mg/kg 筋注で胆汁中に 3 µg/ml, <sup>14</sup>C 標識 Cefotaxime による胆汁経路の糞便中排泄は、ラットで 11~17%, イヌで 5~7% であり、現在市販中の CEZ に比較して、決して多くはない。ヒトにおける胆汁中移行はフランスにおける臨床成績として 0.5 g 筋注にて T 字管からの胆汁中に、投与 2 時間後に、4.8~13.5 µg/ml のピーク値を示したと報告されている。本邦人にお

けるわれわれの成績では、0.5 g 静注例では 3.1~8.8 µg/ml とほぼ同程度の胆汁中移行を認めた。

臨床使用標準量として、Cefotaxime 1g を one shot 静注、30 分点滴静注、60 分点滴静注群で胆汁中移行を比較してみると、各症例ごとのピーク値の平均が、それぞれ 7.7 µg/ml, 9.3 µg/ml および 9.9 µg/ml と、60 分点滴静注投与がやや高値を示した。このことは、本剤の血中濃度の推移が CET に類似している点からも領けることである。

事実、臨床的効果判定においても、静注、筋注投与群には著効例がなく、換言すれば著効例はすべて点滴投与例であったこととも一致する。とはいえ、1 回 1g 60 分点滴投与群では有効率はなお 68.8% にとどまったが 1 回 2g 120 分点滴投与群では、有効率は 100% であった。このことは Fig. 2 にみるように、血中濃度の推移を反映して、Cefotaxime の胆汁中濃度の低下がかなり

Table 6-1 Laboratory findings before and after treatment with cefotaxime

No.		Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC ( $\times 10^4/mm^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Pt ( $\times 10^4/mm^3$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	Bilirubin (mg dl)	BUN (mg/dl)
1	b	12.9	38	405	5,800	20	65	59	9.4	1.2	7.3
	a	11.5	34	372	3,200	22	39	35	10.6	0.3	12.8
2	b	10.8	31.2	337	10,800	22.7	164	131	42	10.3	12
	a	14.1	40.3	447	7,800		35	20	14	2.0	20
3	b	13.5	38.8	406	18,400	13.8	113	75	12	6.9	17
	a	10.0	28.8	307	4,300	30.4	23	14	4	0.8	
4	b	10.6	33	365	17,800	18	46	28	16.0	0.5	15.4
	a	12.2	39	410	12,800		26	36	16.9	0.6	10.8
5	b	13.3	31	424	5,200	29	41	44	9.4	0.5	12.2
	a	11.5	34	370	6,200	30	24	17		0.7	
6	b	11.4	36	362	7,600	14	49	89	13.3		16.3
	a	13.9	39	446	4,000		16	9			16.7
7	b	12.6	41	466	10,700	19.4	354	522	41.6		
	a	10.6	32.5	380	10,900	24.0	80	131	43.4		
8	b	13.2	39	439	6,800	22.7	47	49	9.6	5.9	10.6
	a	11.7	35.5	396	5,400	14.2	66	69	6.0		10.9
9	b	11.4	35	401	8,500	22.8	91	56	42.9		10.2
	a	10.4	32	367	4,200	21.2	28	18	17.1		15.4
10	b	11.9	31	398	11,300	24	109	72	94.7	2.9	20
	a	12.7	38	423	5,400	13	31	20	19.4	0.6	15.9
11	b	10.8	30	285	10,700		121	47	8.7	2.4	19.5
	a	11.4	34	316	4,100		20	15	8.8	0.6	
12	b	12.3	40	338	10,000	16.4	406	179	31.4	3.9	6.6
	a	12.0	37	359	3,300		126	83	18.7	1.2	9.7
13	b	13.1	45	441	8,900	8.4	112	114	34.8	7.9	67.5
	a	17.4	37	365	19,800		52	37	58.8	3.7	11.6

Table 6-2

No.		Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Pt ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)
14	b	13.1	39	396	4,400	26.9	16	8	5.8	0.8	11.7
	a	11.1	33	355	7,600		17	11	6.1	0.6	11.9
15	b	15.5	46	486	14,700	12.3	199	218	21.0	2.7	8.7
	a	12.8	40	394	4,600	35.9	52	43	8.3	1.2	16.8
16	b	13.3	39	406	13,600	33.1	12	4	7.8	1.8	40.1
	a	11.7	35	361	5,200	35.8	23	8	7.1	0.2	11.7
17	b	13.3	38	405	4,800	20	37	18	7.2	0.4	11.4
	a	12.1	35	366	4,400	37	228	339	12.2	0.4	7.9
18	b	16.9	50	517	6,400	26	21	11	10.0	0.6	14.5
	a	16.3	48	512	5,700	26	77	120	17.6	0.7	23.1
19	b	12.7	37	406	5,000	24	22	12	9.5	0.6	16.0
	a	12.7	37	396	8,800	23	29	37	11.0	0.4	16.9
20	b	11.3	35	352	11,000	25	47	10	6.4	1.6	18.7
	a	10.7	30	316	5,800	25	12	13	3.0	0.4	20.2
21	b	11.4	36	334	17,000	26	74	37	15.3	18.1	9.6
	a	10.9	30	315	12,000	20	75	37	12.3	15.3	11.1
22	b	9.3	29	336	9,900		25	5	6.6		9
	a	10.3	33.5	355.5	10,300		28	19	6.7		5
23	b	9.4		304	5,500		34	24	15.3	0.5	24.3
	a	13.7		448	5,100		12	9	8.6	1.3	5.7
24	b	11.7	33.8	354	6,400	22.6	94	13	(500)*	10.9	6
	a	11.7	34.1	362	7,500	42.5	75	27	(367)	5.6	8
25	b	10.1	31	336	8,700	44	49	42	12.0		
	a	9.6	29	306	13,000	18	33	45	7.4	4.6	7
26	b	12.7	38	390	13,200	12.7	66	26	12.2	10.6	22.5
	a	11.2	35	323	13,000	11.2	16	32	17.1	3.6	22.7
27	b	11.7		359	7,000		28	30	20.5	3.0	13.7
	a	11.7	35	354	8,900		16	11	71.7	0.3	33.3
28	b	15.5	43.2	463	15,100	15.5	17	14	4.2	0.8	19.2
	a	14.7	42.5	466	8,500	30.7	22	32	4.2	0.6	9.7
29	b	10.3	32	332	6,100	24	134	148	48.2	0.3	11.2
	a	10.4		353	6,600		48	36	21.1	0.2	
30	b	14.9	44.1	469	13,500	18.8	155	65	(54)	5.4	
	a	13.9	41.7	448	8,400	31.8	41	17	(30)		
31	b	8.3	26.0	240	4,400	22.7	68	29	(96)	10.6	22.7
	a	9.3	29.9	279	3,500	14.9	24	10	(37)	4.8	
32	b	10.9	31.6	358	4,500	36	10	8	19	0.5	17
	a	10.7	33.0	353	4,000		20	8	8	0.4	15
33	b	12.1	35.1	377	10,100	26	24	28	32	4.4	17
	a	11.0	34.7	346	8,100		18	21	26	1.5	10
34	b	12.5	36.9	396	21,800	40	26	28	10	0.5	10
	a	10.4	30.6	317	17,400						
35	b	16.5	41.4	507	10,200	30	22	21	7	0.8	12
	a	15.7	40.7	468	5,100		18	17	8	0.4	14

b : before a : after \* Al-P ( ) : Somogy unit

Table 7 Organisms isolated from infected bile during recent 10 years (Kyoto University)

Organism	Direct collection		Indirect collection
	Puncture of gallbladder, T-tube, PTC-(D)		Duodenal tube
	1969 ~ 1975	1976 ~ 1978	1969 ~ 1978
<i>Staphylococcus</i>	2)	9)	16)
<i>Streptococcus</i>	7)	4)	20)
<i>S. faecalis</i>	9)	12)	4)
	18 (13%)	25 (11%)	40 (24%)
<i>E. coli</i>	25)	48)	29)
<i>Klebsiella</i>	38)	66)	24)
<i>Enterobacter</i>	11)	19)	10)
<i>Citrobacter</i>	5)	16)	7)
<i>Alcaligenes</i>	1)	3)	1)
<i>Acinetobacter</i>	0)	13)	0)
<i>Serratia</i>	0)	5)	1)
<i>Proteus</i>	12)	6)	5)
<i>Pseudomonas</i>	17)	19)	7)
<i>Salmonella</i>	2)	1)	3)
	29 (21%)	25 (11%)	12 (7%)
<i>Candida</i>	2)	0)	24)
Others	6)	8)	17)
			(14%)
Total strains	137	229	168

速いため、この胆汁中濃度を高く維持するためにはやはりこのような投与方法の工夫も必要であろう。

われわれはこれら胆汁中 Cefotaxime 濃度の測定を bioassay 法で行ったが、Cefotaxime は血中および組織中に多量の desacetyl 体が検出されることが知られているので、胆汁中においても高速液体クロマトグラフィーなどにより desacetyl 体の有無について検討すべき問題を残している。

今回の臨床例において胆汁から検出された起炎菌と思われる菌株は 32 株中 17 株 (53.1%) が *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* であった。その起炎菌別臨床的効果は MIC が 0.10~0.78 µg/ml であった *E. coli* では 100%, MIC が 0.05~1.56 µg/ml であった *Klebsiella* では 85.7% と良好であったが、*Enterobacter* では Cefotaxime 投与後にも残存したものがあつた、その臨床的効果は 66.7% にとどまった。その理由は細菌学的検討で示された *Enterobacter* の MIC とは異なり、われわれの臨床例における菌株は、MIC が 12.5~100 µg/ml であった。同じ理由で MIC 0.025 µg/ml であった *P. morganii* では消失しても、MIC が 12.5 µg/ml であった *S. faecalis*, *P. aeruginosa* および *C. freundii* ではいずれも効果が得られなかった。

これらのことは、CET や CEZ によって治療されて

も臨床的効果の得られなかった胆道感染症 10 例に対して、新たに Cefotaxime を投与することによって、その 80% に臨床的効果が得られたことから裏付けされよう。

先述のように胆道感染症の治療方針を決定する際に、ともすれば患者よりも起炎菌と薬剤のほうに注目しがちであるが、詳細な抗生物質の薬理について何も知らなくとも、その副作用については必ず十分な知識が必要であることを強調したい。今回のわれわれの 35 例の臨床使用例では、T 字管挿入例で一過性の GOT, GPT が上昇した以外、発疹、喘息、ショックなどのアレルギー反応や、嘔吐、下痢などの消化器症状はいずれも経験しなかった。この系統の薬剤としては、副作用の少ないものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 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 (S-1) : 412, 1978
- 2) 谷村 弘ほか：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 27 (S-6) : 496~516, 1979
- 3) 谷村 弘ほか：胆道感染症の化学療法(Ⅴ)、とくに Cefotiam 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 27 (S-3) : 434~451, 1979
- 4) 谷村 弘ほか：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
  - 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。日本消化器病学会雑誌，74 : 981, 1977
  - 6) 長瀬正夫，谷村 弘ほか：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, 1977
  - 7) 日笠頼則，谷村 弘：胆道感染症「図でみる診断と治療」No. 29, 1~14, 武田薬品工業(大阪), 1979
  - 8) 谷村 弘，日笠頼則：胆道感染症に対する化学療法の問題点。日本消化器病学会雑誌 76 : 1901~1903, 1979
  - 9) 日笠頼則，谷村 弘：胆道感染症，実験治療，No. 550 : 10, 1978
  - 10) 谷村 弘，ほか：胆道感染症の化学療法(VI) Pivmecillinam の胆汁中移行とその臨床的効果。Jap. J. Antibiotics, 32 : 819, 1979

CHEMOTHERAPY IN BILIARY TRACT INFECTION (VII).  
WITH SPECIAL REFERENCE TO EXCRETION IN BILE AND  
ITS CLINICAL EFFECT USING A NEW ANTIBIOTIC  
CEFOTAXIME

HIROSHI TANIMURA and YORINORI HIKASA

The Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

MIHOJI OKAMOTO and TOHRU YASUTOMI

Department of Surgery, Kyoto National Hospital

HIROYASU HASHINO and FUMIO RAI

Department of Surgery, Shinkou Hospital

HIROMI MATSUMOTO, HIROSHI OHTANI and TAKAHIRO MIYAKE

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

MICHIO KURAHASHI

Department of Surgery, Saiseikai Suita Hospital

IZUMI MARUYAMA

Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

YOSHINOBU NISHIJIMA and SUSUMU KIDO

Department of Surgery, Yamato-Takada City Hospital

KATSUHIKO KONISHI and TATSUGORO FUJITA

Department of Surgery, Saiseikai Noe Hospital

KAZUO HONDA and KAZUHISA OHGAKI

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

OSAMU YAGO and YOSHIRO NAKAJIMA

Department of Surgery, Shiga Health Insurance Hospital

Cefotaxime (HR 756, CTX), a new semi-synthetic cephalosporin that has a broad spectrum of antimicrobial activity especially strong against gram-negative bacteria, was studied with special reference on excretion into bile and clinical usefulness and dosage in biliary tract infections.

1) In 19 cases who had T-tube in the common bile duct, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  maximum biliary concentration in average was obtained after an 1 hour drip infusion of 1 g CTX, then 5 to 9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  concentration in bile was maintained over 2 hours.

2) Clinical effectiveness rate in 35 cases of biliary tract infections was 82.9%, that was 4 excellent, and 25 good. Excellent efficacy was dominantly seen in cases having received 1g CTX by drip infusion over 1 to 2 hours.

3) Among causal pathogens, *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus* were successively eradicated while some *Enterobacter*, *S. faecalis* and *Pseudomonas* were not satisfactorily sensitive to the drug. The bacteriological results were in accordance with MICs revealed in clinical isolates.

4) No grave adverse reactions were seen. Accordingly CTX is evaluated as a clinically useful new antibiotics.