

胆道感染症の化学療法 (IX)  
 Ceftizoxime (FK 749) の胆汁中移行,  
 胆嚢組織内濃度およびその臨床的効果について

谷村 弘・関谷 司・菅 典道  
 瀬戸山元一・小林展章・日笠頼則  
 京都大学医学部外科学教室第二講座

伊豆蔵 健・宮浦靖郎・藤井一寿・安芸敏彦  
 高島病院外科

辺見公雄・中元光一・仁尾義則・菊地俊二  
 赤穂市民病院外科

片岡三朗・佐藤友信・福井 清  
 神戸海星病院外科

中村政則・小山高宜・峯松壮平・森田清文  
 新潟県立中央病院外科

小林真佐夫・松川泰広  
 島根県立中央病院外科

安本 裕・薄井裕治  
 豊郷病院外科

牧 安孝・中島建二  
 牧病院外科

新しく開発されたセファロsporin系抗生物質の1つである Ceftizoxime の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度およびその臨床的効果について, 胆道感染症を含む胆道疾患 63例において検討し, 以下の結論を得た。

1) 胆嚢摘出術時投与 21例において, Ceftizoxime 1g 静注 5分後の血中濃度は  $125.9 \pm 13.4 \mu\text{g/ml}$ , 1~2 時間後の胆嚢胆汁中濃度 (胆嚢管開存例だけ)  $71.3 \pm 22.5 \mu\text{g/ml}$ , 総胆管胆汁中濃度  $44.0 \pm 13.7 \mu\text{g/ml}$ , 胆嚢組織内濃度は  $68.4 \pm 26.0 \mu\text{g/g}$  であった。

2) Tチューブ挿入 5例に対して行なった Ceftizoxime 1g 静注の cross over では CEZ のほうが最高血中濃度および持続時間ともに高値を示したが, 胆汁中濃度は本剤と CEZ はほとんど同じ動きを示した。その平均胆汁中最高濃度は, 1g 静注 2時間後で, 本剤  $39.0 \mu\text{g/ml}$ , CEZ  $28.3 \mu\text{g/ml}$  であった。

3) その臨床的効果は, 細菌検出陰性例など 10例を除外し, 胆嚢炎 18例および胆管炎 9例, 計 27例について検討した。本剤 1g 1日 2回静注または点滴静注し, 5~31日 (平均 10.9日) 間投与し, 著効 4例, 有効 18例, やや有効 4例, 無効 1例で, 有効率は 81.5% であった。胆嚢炎だけでは 94.4% であった。

4) *E. coli*, *Klebsiella*, *E. cloacae* 単独感染例で著効を認め, 菌の消失もその MIC とよく一致した。

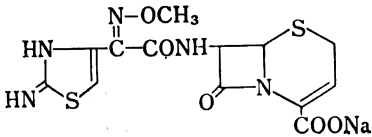
5) GOT, GPT の上昇例が 37例中 7例認められたが, このうち原疾患によるものが 6例で, 他の 1例も本剤との関連性は断言できなかった。

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。しかし胆汁中から検出される菌種はほとんどがグラム陰性桿菌であり、かつ肝機能障害や腎機能障害を伴っている老人が多いことから、まず毒性の低い合成ペニシリン剤やセファロsporin剤が選ばることが多い。それゆえ、本邦において Cefazolin (CEZ, Cefamezin®) が開発されて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<sup>1)</sup>、胆道感染症の治療においても圧倒的にセファロsporin系抗生物質が first choice として使用されている現状である<sup>2)</sup>。

その後、本邦で現在市販されている7種のセファロsporin系抗生物質より、さらに安全性の高い、 $\beta$ -lactamase 安定性の強い、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、その臨床試験が施行されてきたが、いまだとくに卓越したものは出現していない<sup>3-10)</sup>。

藤沢薬品中央研究所にて開発された  $\beta$ -lactamase にきわめて安定な新しい半合成セファロsporin系薬剤の1つである Ceftizoxime (FK749, CZX, Fig. 1)<sup>11)</sup> は、従来のセファロsporin系薬剤に比較して、それらに感受性のある菌種では、より強い抗菌力を示すのはもちろん、それら薬剤では充分抗菌力を発揮できなかったインドール陽性 *Proteus* や *Serratia* に対しても強い抗菌力を有するといわれ<sup>12)</sup>、最近、それら *Serratia*, *Citrobacter* や *Acinetobacter* などの菌が増加の傾向にある胆道感染症に対する化学療法剤として、大いに期待されるものである。

Fig. 1 Chemical formula of Ceftizoxime



Chemical name: Sodium (6R, 7R)-7-[(z)-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4, 2, 0] oct-2-ene-2-carboxylate

今回、われわれは、この Ceftizoxime を胆道感染症の化学療法剤として、その胆汁中移行や胆嚢組織内移行など基礎的検討を加えるとともに、胆道感染症の実際に臨床応用して、その臨床的効果を検討したので、ここに報告する。

### 対象と方法

昭和53年9月から54年5月までの9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63例を対象とした。男31例、女32例であり、年齢は男28~77才(平均59.2才)、女31~74才(平均53.2才)であった。まず投与前に Ceftizoxime の皮内反応

試験を行ない、全例薬剤アレルギーのないことを確認した。

まず基礎的検討を胆道疾患26症例において実施した。手術時 Ceftizoxime を投与した21例では、胆汁および胆嚢組織への移行性を観察し、さらに5例のTチューブ設置症例では Cefazolin との cross over 比較試験として、総胆管胆汁への移行を、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 Ceftizoxime の臨床的効果については、37例を対象として検討した。

薬剤投与量は手術時投与21例では全例 Ceftizoxime 1gとし、生理食塩液20mlに溶解後、5分間に静注した。血清は投与終了5分後に反対側肘静脈から採血し、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た。ついで順行性に胆嚢を肝床から剝離し、胆嚢動脈は胆嚢管切断による胆嚢別出直前にはじめて結紮し、その時間をもって胆嚢組織内濃度を測定した。切除した胆嚢は、その粘膜に付着した胆汁や血液を生理食塩液にて軽く洗浄して除去し、滅菌ガーゼにて水分を拭き取り、滅菌プラスチックスピッツに移した。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 $-20^{\circ}\text{C}$ を保持した。

Tチューブ設置5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、Ceftizoxime 1gをone shot 静注し、その直後から経時的に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。また、これら症例全例について同様の方法で Cefazolin 1gを用いて cross over 試験を行なった。

薬剤体液内濃度は、Ceftizoxime および Cefazolin ともに *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌として、クエン酸ナトリウム培地を用いて薄層ディスク法で測定した。

血清は保存血清コンセーラにて希釈し、胆汁、尿は $\frac{1}{15}$ Mリン酸緩衝液(pH 7.0)で希釈、胆嚢組織は $\frac{1}{15}$ Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加えてホモジネートした後、3,000 rpm で5分間遠心し、その上清を濃度測定に供した。

こういう基礎的検討とともに、Ceftizoxime を原則として0.5gまたは1gを朝・夕、症例によっては1回2~3gを1~3回それぞれ生理食塩液20mlに溶解して静脈注射または電解質および生理食塩液100~500mlに溶解して1~2時間の点滴静注により投与し、その臨床的効果を検討した。

その際、術前十二指腸ゾンデによるB胆汁採取、あるいはPTCにより得た胆汁、手術中に胆嚢または総胆管穿刺により得た胆汁または術後Tチューブから得た胆汁から検出された菌のうち、採取時の汚染とは考えられないものを起炎菌とした。今回はとくに嫌気性菌の検出率を向上させるため、SPB培地を入れたvacutainer culture tube (米国Becton & Deckinson社、藤沢メディカルサブライ発売) に採取した胆汁2mlを注射器にて正確に入れ、1カ所に集めて、嫌気性培養を施行するとともに、胆汁中から検出された細菌について、一般好気性菌ではCeftizoxime, CEZ, CTM, CMZおよびCMDの5剤、*P. aeruginosa*についてはCeftizoxime, SBPC, TIPCおよびGMの4剤、それぞれについて日本化学療法学会標準法によりheart infusion agarを用い、接種菌量 $10^8$ と $10^8$  cells/mlの最小発育阻止濃

度(MIC)を測定し、比較検討した。

臨床効果の判定は白血球数, CRP, 発熱, 腹痛, 圧痛, 嘔気, 嘔吐, BLUMBERG徴候, 筋性防禦, 食欲不振, その他自・他覚所見に細菌の消長を加味し、これらの改善の著しいものを著効, 改善はみられたが効果の発現が速やかでないものを有効, 改善の度合いが少ないものをやや有効, その他を無効とした。

#### 基礎的研究の成績

##### A. 胆嚢摘出時におけるCeftizoximeの体内分布 (Table 1, Fig. 2)

1) 胆嚢摘出術施行12例の手術当日、早朝空腹時におけるCeftizoxime 1g静注5分後の血中濃度は最高236  $\mu\text{g/ml}$ , 平均 $125.9 \pm 13.4 \mu\text{g/ml}$  (mean  $\pm$  S.E.)であった。

Table 1 Serum, bile of gallbladder and common duct, and gallbladder tissue concentration of Ceftizoxime (1g intravenous bolus injection)

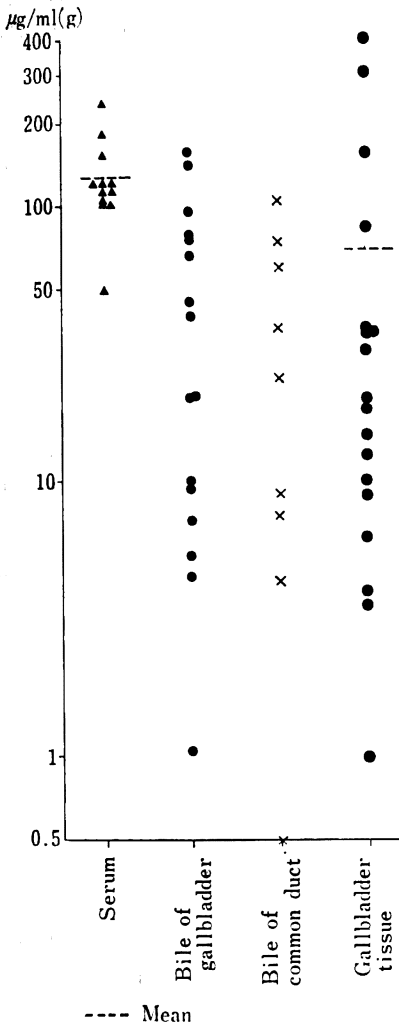
No.	Case	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) (5 min)	Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )		Gallbladder tissue ( $\mu\text{g/g}$ )
			Gallbladder	Common duct	
1	N. T. ♂	N. D.	N. D.	7.41 (20')	6.48 (45')
2	S. M. ♀	N. D.	5.40 (20')	N. D.	19.8 (1°15')
3	O. H. ♂	N. D.	74.8 (1°10')	0.15 (30')	29.9 (1°23')
4	Y. Y. ♀	180	10 (2°)	N. D.	34.2 (2°30')
5	K. T. ♀	105	140 (1°50')	59.0 (2°8')	3.99 (2°28')
6	S. M. ♀	151	155 (1°40')	N. D.	14.7 (2°30')
7	A. S. ♀	121	20 (2°22')	N. D.	<0.97 (2°35')**
8	M. M. ♂	113	94.8 (1°)	N. D.	18.2 (1°50')
9	K. Y. ♂	N. D.	34.6 (1°30')	N. D.	398 (1°30')
10	A. T. ♂	113	65.6 (1°30')	N. D.	83.5 (1°30')
11	U. T. ♂	N. D.	39.7 (1°30')	N. D.	301 (1°30')
12	M. H. * ♂	N. D.	9.37 (1°30')	103 (1°40')	8.83 (2°35')
13	O. M. * ♂	120	N. D.	N. D.	9.98 (2°)
14	Y. K. * ♀	120	4.48 (2°30')	N. D.	156 (2°40')
15	Y. K. * ♂	N. D.	1.06 (1°30')	36.0 (1°40')	36.6 (2°)
16	S. H. * ♂	101	7.19 (2°)	4.38 (2°10')	3.48 (2°50')
17	H. S. ♂	N. D.	77.7 (1°30')	N. D.	34.7 (1°50')
18	H. K. ♂	N. D.	N. D.	N. D.	12.4 (1°30')
19	A. M. ♀	49.1	20.6 (1°46')	8.99 (1°40')	N. D.
20	H. K. ♂	236	—	23.3 (2°30')	—
21	K. M. ♀	102	—	73.6 (1°53')	—
Mean $\pm$ S. E.		125.9 $\pm$ 13.4 n = 12			68.9 $\pm$ 27.5 n = 18

N. D.: Not determined ( ): Time

\* Cystic duct obstruction

\*\* Early ligation of cystic artery

Fig. 2 Serum, bile of gallbladder and common duct, and gallbladder tissue concentration of CZX (1g intravenous bolus injection)

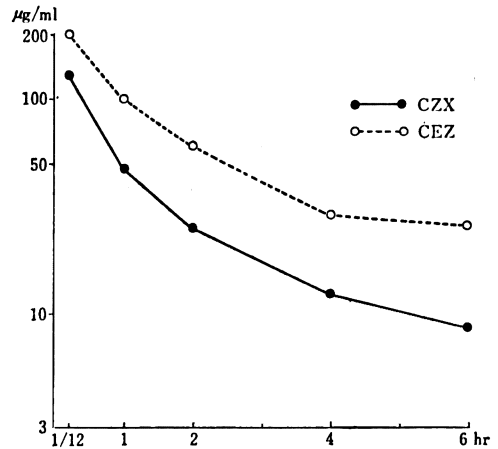


45分～2時間50分で採取した胆嚢組織中濃度は、3.48～398 µg/g (先に胆嚢動脈を結紮した症例7を除く) 平均68.9±27.5 µg/gとほとんどの例において十分にグラム陰性桿菌のMICを凌駕できるほどの高濃度が得られることが立証された。しかも静注5分後の平均血中濃度より高い胆嚢組織内濃度(156～398 µg/g)のものが3例あった。

#### B. Tチューブから得られた胆汁中排泄の特性 (Table 2)

1) Ceftizoxime と Cefazolin の各々 1g 静注後の血中濃度の比較 (Fig. 3)

Fig. 3 Serum concentration of Ceftizoxime and Cefazolin after 1g intravenous bolus injection —Cross over—



対照群の Cefazolin 1g 静注時 (5例) では投与5分後 201.8±15.5 µg/ml, 1時間後 98.4±17.4 µg/ml, 2時間値 60.5±14.1 µg/ml とかなり高濃度に推移する。Ceftizoxime 1g 静注5分後は 88.5～170 µg/ml (平均127.9±13.7 µg/ml), 1時間後 47.6±7.4 µg/ml, 2時間後 25.0±3.9 µg/ml, 4時間後でも最高 21.8 µg/ml, 6時間後でも 12.1 µg/ml を維持した。いずれの時間でも Cefazolin と平行するように比較的高い血中濃度を示した。

2) Ceftizoxime と Cefazolin との各々 1g 静注後の胆汁中濃度の比較 (Fig. 4)

Ceftizoxime 1g 静注 (5例) により, 胆汁中には0～1時間で平均 20.3±10.2 µg/ml, 1～2時間で 39.0±22.4 µg/ml を示し, 最高 87.6 µg/ml に達したものがあつた。これら症例における6時間までの Cefazolin 1g 静注時との比較では, Fig. 4 のように, 平均値ではほとんどの時間帯で Ceftizoxime がやや高濃度を示した。

2) Ceftizoxime 1g 静注16例での胆嚢胆汁中濃度は, 術前 DIC にて胆嚢が造影され, 胆嚢管の開存が明らかな症例10例では1～2時間後で, 10～155 µg/ml (平均71.3±22.5 µg/ml) と高値を示した。しかし, 胆嚢管閉塞例や胆嚢萎縮例4例では1.06～9.37 µg/mlにとどまった。

3) 9例に総胆管切開を行ない, その際得られた総胆管胆汁中 Ceftizoxime 濃度を測定したところ, 20分後すでに 7.41 µg/ml の胆汁中移行を認め, その後1時間40分後最高 103 µg/ml に達した。2時間前後30分間の7例の平均は 44.0±13.7 µg/ml であつた。

4) 18例の Ceftizoxime 1g one shot 静注投与後

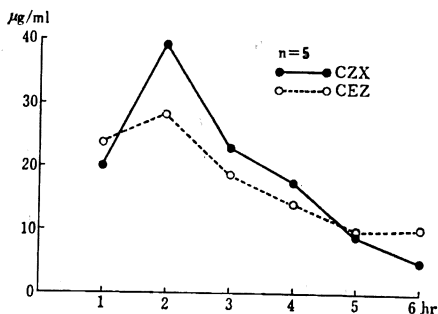
Table 2 Biliary excretion of Ceftizoxime and Cefazolin after 1 g intravenous bolus injection  
Ceftizoxime 1 g

No.	Case	Sex	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					Biliary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) 0~6 hr
			5 min	1	2	4	6 hr	1	2	3	4	5	6 hr	
1	Y. Y.	♀	170	20.1	14.0	6.04		54	—	11.8	8.1	1.55	1.0	175
2	M. Y.	♀	121	47.2	33.5	21.8	12.1	<1.1	1.56	1.59	1.71	2.19	1.84	588
3	N. R.	♂	144	57.2	30.5	18.0	5.25	14.4	87.6	60.4	36.8	15.7	6.62	8,240
4	K. M.	♀	88.5	50.3	17.4	7.07		31.8	66.5	37.0	27.6	23.9	15.4	
5	H. H.	♀	116	63.2	29.7	10.0		<0.35	<0.35	3.67	12.9	0.53	<0.35	
Mean			127.9	47.6	25.0	12.6	8.7	20.3	39.0	22.9	17.4	8.8	5.0	
±S.E.			±13.7	±7.4	±3.9	±3.1	±3.4	±10.2	±22.4	±11.3	±6.5	±4.7	±2.8	

## Cefazolin 1 g

No.	Case	Sex	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					Biliary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) 0~6 hr
			5 min	1	2	4	6 hr	1	2	3	4	5	6 hr	
1	Y. Y.	♀	181	63.8	44.5	20.4		68.0	40.0	24.0	8.8	3.2	4.5	407
2	M. Y.	♀	228	129	94.9	48.0	29.4	7.12	21.9	21.7	26.9	19.1	9.89	2,110
3	N. R.	♂	231	151	93.8	45.5	22.1	14.0	47.5	31.3	16.8	6.44	6.76	11,700
4	K. M.	♀	218	72.4	26.7	14.7		27.7	31.7	15.4	17.9	19.5	28.5	
5	H. H.	♀	151	75.9	42.4	15.5		<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	<0.35	0.72	
Mean			201.8	98.4	60.5	28.8	25.8	23.4	28.3	18.6	14.2	9.7	10.1	
±S.E.			±15.5	±17.4	±14.1	±7.4	±3.6	±12.0	±8.2	±5.2	±4.5	±4.0	±4.8	

Fig. 4 Biliary excretion of Ceftizoxime and Cefazolin after 1 g intravenous bolus injection —Cross over—



しかし、個々の症例で比較すると、症例1, 2ではCefazolinのほうが胆汁中移行がよく、症例3~5ではCeftizoximeのほうがよく胆汁中へ移行していたことを表わし、胆汁中移行はCefazolinとほとんど同程度であるといえる。

### 3) Ceftizoxime と Cefazolin とを各1g 静注後の尿中濃度の比較

胆汁採取期間中の0~6時間におけるCeftizoximeとCefazolinとの尿中濃度は、1.4倍、2.3倍、3.6倍といずれもCefazolinのほうが高濃度であった。

### 臨床治療成績

手術またはPTCDを施行し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胆嚢炎18例、胆管炎9例、計27例(症例1~27, Table 3)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まったく証明できなかったもので、術後からCeftizoximeが使用され、胆道感染症が主な病変とは認められないもの、本剤投与前に投与した抗生剤によりすでに症状の改善がみられたもの、他剤併用のため効果判定を本剤の効果と決定できないもの10例(症例28~37, Table 4)をあわせ、計37例にCeftizoximeの臨床応用を行なった。ただし、その臨床

効果判定は症例 1~27 までの 27 症例において検討し、副作用については全症例 37 例において検討した。

そのうち代表的な症例を紹介する。

症例 1 は 4 年前に十二指腸潰瘍の手術を受けており、腹部単純 X 線写真上 airocholangiogram を呈していた胆管炎で、Ceftizoxime 0.5g 1 日 2 回にて腹痛、圧痛、BLUMBERG 徴候の消退など臨床症状の著しい改善とともに白血球数 10,200→4,300, CRP (+3)→(-), GOT, GPT の改善もみられ、起炎菌の *E. coli* も消失した著効例である。

症例 2 は脾腫瘍(?)からの分泌されたゼリー状物質により胆管が閉塞され、胆嚢炎、胆管炎、多発性肝膿瘍をきたし、CEZ 4g, 14 日では無効であった。Ceftizoxime 0.5g 1 日 2 回にて 39.5°C の発熱から完全に解熱、GOT, GPT, Al-P は正常化したが、*Citrobacter* は術後 9 日目にもなお検出された。

症例 4 は以前に受けた右肺上葉切除術後血清肝炎に罹患した既往があり、GOT 1184, GPT 696 と顕著に上昇していたが、Ceftizoxime 1g 1 日 2 回 4 日間で、腹痛、圧痛、筋性防禦、食欲不振など胆嚢炎の自覚症状は消退し、肝機能改善を待って行なった手術時の胆嚢胆汁からはもはや菌は発育しなかった。

症例 7 は胆嚢・総胆管結石による胆管炎により 37.6°C の発熱、CRP (+3)、腹部膨満感があったが、Ceftizoxime にて GOT, GPT, Al-P も正常化し、心窩部疼痛の軽減、嘔吐の消失、総胆管胆汁からは *Clostridium* だけが残存していた。

症例 8 は総胆管截石術後、T チューブドレナージ中にもかかわらず、総ビリルビン値が 6.8→8.1→11.6 mg/dl と上昇し、胆汁から *Serratia* が検出された。Ceftizoxime 1g 1 日 2 回 5 日間投与にて、CRP (+)→(-)、総ビリルビン値も 2.3 mg/dl と急激に改善した。しかし、胆汁中の *Serratia* は消失したが、代わって *S. faecalis* が検出された。

症例 9 は CRP (+6) で激しい急性胆嚢炎として、開腹、右肝内胆管に結石が充満し胆嚢摘出術と総胆管十二指腸吻合術を施行した。Ceftizoxime 2g/日にて白血球数 22,600 が 3,700 になり、CRP (+3) まで改善した有効例である。

症例 11 は胆嚢蓄膿症となっていて、CEZ 2g, 3 日間では無効であった。胆汁中から、*P. aeruginosa*, *P. morgani*, *S. faecalis* が検出されたが、他剤を併用することなく全治した。

症例 13 は肝内結石症にて経 T チューブ的截石術後、外胆汁瘻を生じ、難治性胆管炎となったものである。Hostacycline 1g 16 日間使用したが効果なく、Ceftizo-

xime 1g 1 日 2 回にて、CRP (+)→(-)、圧痛、筋性防禦も消失した。しかし、細菌学的には、*K. pneumoniae* は消失したが、*P. mirabilis* は不変であった。

症例 16 は激しい右季肋部痛を訴えて来院。Ceftizoxime 1g 1 日 2 回にて 2 日目に筋性防禦の消失と白血球数正常化、7 日目に CRP 陰性化が得られ、手術を受けることなく、退院した著効例である。

症例 17 は胆嚢周囲膿瘍にまで進行していた胆嚢炎症例で、術後 T チューブから得られた胆汁に *Klebsiella* が検出され、Ceftizoxime 1g 1 日 2 回にて菌の消失、CRP (+3)→(-)、解熱をみた有効例である。

症例 18 は無石の急性胆嚢炎で、脾周囲にも膿瘍を形成していた症例である。術前 CEZ 4g 5 日間投与したにもかかわらず、体温は 38.7°C まで上昇し、腹痛、嘔気が消失せず、Ceftizoxime 1g 1 日 2 回に変更、3 日目には解熱傾向 (37.4°C)、腹痛の軽減を認め、手術時の胆嚢胆汁中にはもはや菌を検出しなくなっていた。術後にも同量の追加投与により、CRP (+6)→(+2)、腹痛、嘔気の消退を認め全治した。

症例 20 は、右季肋部痛と黄疸にて来院。入院直後から Ceftizoxime 1g 1 日 2 回、15 日間投与により、CRP (+2)→(-)、肝機能 GOT 54→25, GPT 111→38 と改善した時点で、胆嚢摘出術と総胆管ドレナージ術を施行したが、術中、術後はすべて菌はまったく検出されず、経過良好であった。

症例 21 は解熱、白血球数 14,800→8,400, CRP (+3)→(+2) となり、右季肋部激痛、筋性防禦の消失、嘔吐の消退など臨床的には有効であった。しかし、16 日後の胆嚢胆汁中に *E. coli* 多数を認め、細菌学的効果は不変と考えられた。

症例 22 は胆石症のため手術待機中に胆嚢穿孔をきたし、CEZ 4g にては毎日 38.4°C の発熱を抑えられなかった。

Ceftizoxime 投与に変更後 1g 1 日 2 回ではあまり臨床的効果が認められないので、1 日 3 回投与にしたところ、解熱をみた。術中には *A. hydrophila* 10<sup>7</sup> cells/ml を、術後は *E. coli* 10<sup>7</sup> cells/ml を認め、感受性テストでいずれも CET (-), CEZ (-) であった。

症例 23 は 39°C の発熱、嘔気・嘔吐、黄疸、右季肋部痛、背部痛、腹部膨満感と激しい急性胆嚢炎症状を呈し、Ceftizoxime 1g 2 回静注 2 日間では効果なく、1 回 2g ついで 3g 点滴静注 1 日 2 回を 11 日間追加したところ、解熱、疼痛、肝機能 GOT 119→25, GPT 130→18, Al-P 44→26 KA 単位、総ビリルビン値 4.4→0.5 mg/dl と著明に改善し、手術を受けることなく退院した。しかし、4 週間後、症状再燃し、その際 *S. faecalis*

Table 3 Clinical effect of Cefprozime

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Caused disease	Pretreatment
1	Y. Y.*	64	M	55	Cholangitis	Pancreatitis	—
2	F. E.	72	M	51	Cholangitis	Pancreas Ca. ?	CEZ
3	O. K.	77	M	50	Cholecystitis	GB-stone	—
4	O. S.	73	M	66	Cholecystitis	GB-stone	—
5	R. H.	70	M	67	Cholecystitis	GB-stone	—
6	S. K.	36	F	37	Cholecystitis	GB-stone Stomach Ca.	—
7	N. M.	74	F	34	Cholangitis	GB, CBD-stone	—
8	T. Y.	51	M	74	Cholangitis	GB, CBD-stone	—
9	K. H.	69	F	46	Cholecystitis	IH-stone, RBBB	—
10	H. S.	52	F	47	Cholecystitis	GB-stone Hepatitis	—
11	U. T.	31	F	54	Cholecystitis	GB-stone	CEZ
12	I. S.	69	F	50	Cholangitis	GB, CBD-stone	—
13	N. N.	29	M	43	Cholangitis	GB, CBD-stone	TC
14	O. M.	55	F	50	Cholangitis	CBD-stone	—
15	O. M.	41	F	54	Cholecystitis	GB, CBD-stone	CEZ
16	T. H.*	28	M	63	Cholecystitis	—	—
17	T. T.	54	F	72	Cholecystitis	GB, CBD-stone	CEZ SBPC
18	H. Y.	65	F	38	Cholecystitis	—	CEZ
19	H. N.	68	M	56	Cholangitis	CBD-stone	—
20	M. T.	61	F	78	Cholecystitis	GB, CBD-stone	—
21	K. S.	74	M	35	Cholecystitis	GB-stone	—
22	H. K.	50	M	58	Cholangitis	IH-stone	CEZ
23	I. H.*	54	M	59	Cholecystitis	Postgastroctomy	—
24	J. Y.	49	F	73	Cholecystitis	GB-stone	TOB
25	U. T.*	63	F	55	Cholecystitis	GB, CBD-stone Hypertension	—
26	S. T.*	67	M	55	Cholecystitis	GB, CBD-stone	—
27	H. M.	54	F	66	Cholecystitis	GB-stone	—

\* Non-operative cases

on biliary tract infection

Ceftizoxime				Organisms	Clinical effect	Adverse effect
Route	Doses (g)	Duration (day)	Total dose (g)			
DI	0.5×2	10	10	<i>E. coli</i> →Negative	Excellent	—
DI	0.5×2	13	13	<i>Citrobacter</i> <i>S. pyogenes</i> }→ <i>Citrobacter</i>	Good	—
DI	1×2 0.5×2	5 2	12	<i>E. coli</i>	Good	—
DI	1×2 1×1	4 4	12	→Negative	Good	—
DI	1×2 1×1	6 2	14	<i>E. coli</i>	Good	—
DI	1×1 1×2 0.5×2	1 6 1	14	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> }	Good	—
IV	1×2	9	18	<i>Clostridium</i>	Good	—
DI	1×2	5	10	<i>Serratia</i> → <i>S. faecalis</i>	Good	—
DI	1×2	6	12	Unknown	Good	—
DI	1×2	6	12	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i>	Good	—
DI	1×2	7	14	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. morgani</i> <i>S. faecalis</i>	Good	—
DI	1×2	7	14	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>	Fair	—
DI	1×2	7	14	<i>Klebsiella</i> <i>P. mirabilis</i> }→ <i>P. mirabilis</i>	Fair	—
DI	1×2	7	14	<i>Enterobacter</i> <i>S. faecalis</i>	Fair	—
DI	1×2	8	16	GNB	Good	—
DI	1×2	11	21	Unknown	Excellent	—
DI	1×2	12	24	<i>Klebsiella</i> →Negative	Good	GOT ↑ GPT ↑
DI	1×2	13	25	→Negative	Good	—
DI	1×2	15	30	<i>S. faecalis</i> }→ <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> }→ <i>C. freundii</i>	Poor	—
DI	1×2	15	30	→Negative	Good	—
DI	1×2	16	32	<i>E. coli</i>	Fair	—
DI	1×2 1×3 1×2	2 2 1	12	<i>Aeromonas hydrophila</i> → <i>E. coli</i>	Good	—
IV/DI	1×2 2×2 3×2	2 5 6	60	Unknown	Good	—
IV	2×2 2×3	3 1	18	<i>Citrobacter</i>	Good	—
DI	1×1 1×2 1×1	12 10 5	37	<i>E. cloacae</i>	Excellent	—
DI	1×2 1×2 1×1	13 14 4	58	<i>Klebsiella</i> →Negative	Excellent	—
DI	1×1 1×2	8 7	22	→Negative	Good	—



Table 4 Prophylactic effect of Ceftizoxime

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Complications	Pretreatment
28	I. M.	71	F	46	Cholelithiasis	—	—
29	N. N.	62	M	77	Cholelithiasis	—	—
30	M. N.	34	F	55	Cholelithiasis	—	—
31	I. K.	60	M	54	Cholelithiasis	—	—
32	K. F.	41	F	74	Cholelithiasis	—	CEZ
33	K. K.	49	M	62	Cholecystitis	—	CEZ
34	F. Y.	54	F	58	Cholelithiasis	—	—
35	T. J.	58	M	74	Cholelithiasis	Asthma	—
36	M. E.	40	F	64	Cholangitis	LEMMEL's Synd.	MINO
37	F. T.	57	F	45	Cholangitis	Pancreas Ca.	SBPC, CEZ ST

Table 5 Clinical effect of Ceftizoxime and isolated organisms

Organisms	Clinical effect				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>E. coli</i>	1	2	1		4
<i>Klebsiella</i>	1	1			2
<i>E. cloacae</i>	1				1
<i>Citrobacter</i>		1			1
<i>Aeromonas</i>		1			1
<i>Serratia</i>		1			1
<i>Clostridium</i>		1			1
Mixed infection		4	3	1	8
Unknown	1	7			8
Total	4	18	4	1	27

が検出された。

症例25は発熱、腹背部痛、上腹部圧痛があり、黄疸増強のため入院、Ceftizoxime 1g 2時間点滴 1日1回、12日間投与で、CRP (+2)→(-)、白血球数10,400→7,600、肝機能 GOT 102→40、GPT 108→26、Al-P 37.1→23.5KA 単位と改善し、黄疸も消退し、退院した。

2週間後再び、壊疽性胆嚢炎にて緊急手術を施行し、*E. cloacae* を認めたが、その際再び Ceftizoxime 1g 1日2回の投与により、術後経過は良好であった。

症例26は、嘔気・嘔吐、黄疸、疝痛発作、圧痛、筋性防禦、灰白色便に39.1℃の高熱を伴う急性胆嚢炎の症例である。Ceftizoxime 1日2g投与5日目に解熱、疼

痛の消退、黄色便回復をみ、その後追加投与8日間を加え、13日間にて臨床症状はまったく消失し、退院した。CRP (+3)→(-)、白血球数11,200→6,900、GOT 80→23と正常化した著効例である。しかし、この症例も3週間後、急性壊疽性胆嚢炎を発症し、手術時の胆汁から *K. pneumoniae* を認めたが、Ceftizoxime 1日2g再投与により消失し、術後経過良好であった。

以上の27症例における Ceftizoxime の臨床的効果を総括すると、Table 3 のようになる。1日1g投与群(症例1, 2)2例では、著効1例、有効1例と2例とも有効であった。1日2g投与群(症例3~21, 25~27)22例では、著効3例、有効14例、やや有効4例、無効1例であったが、1日3g以上の3例(症例22~24)ではすべて有効であった。27例全体としての臨床的効果は、著効4例(14.8%)、有効18例(66.7%)、有効率81.5%と優れていた。そのうち、胆嚢炎18例では有効率94.4%とほとんど全例に有効であったが、胆管炎6例では、有効率は55.6%にとどまった。

#### 細菌学的検討

胆道感染症27例の臨床的効果を胆汁から分離された菌種別に検討すると、Table 5 のとおりである。なんらかの起炎菌が同定されたものは19例で、そのうち単独感染11例では、*E. coli* の1例を除き、10例(90.9%)が有効であり、また著効例は *E. coli*, *Klebsiella* および *E. cloacae* 感染例に認められた。しかし、混合感染8例では有効4例(50%)に過ぎなかった。

on postoperative biliary tract disease

Ceftizoxime				Organisms	Combined therapy	Adverse effect
Route	Dose (g)	Duration (Day)	Total dose (g)			
DI	0.5×2	8	8	Negative	—	—
DI	0.5×2	9	9	Negative	—	—
DI	1×1~2	6	10	Negative	—	—
DI	1×1~2	9	15	Negative	—	—
DI	1×1~2	8	14	Negative	—	—
DI	1×2	6	12	Negative	—	—
DI	1×2	5	10	Negative	—	—
IV	1×2	8	16	Negative	—	—
DI	1×1	16	16	Unknown	—	—
DI	1~2×2	12	35	Unknown	TOB	—

Table 6 Bacteriological effect of Ceftizoxime

Organisms	Eradicated	Unchanged	Replaced	Total
<i>E. coli</i>	5		1	6
<i>Klebsiella</i>	4			4
<i>Enterobacter</i>	2			2
<i>Citrobacter</i>	2	1		3
<i>Aeromonas</i>			1	1
<i>Serratia</i>			1	1
<i>P. mirabilis</i>		1		1
<i>P. morgani</i>	1			1
<i>P. aeruginosa</i>	1			1
<i>S. aureus</i>	1			1
<i>S. epidermidis</i>	1			1
<i>S. pyogenes</i>	1			1
<i>S. faecalis</i>	2	1	1	4
<i>Streptococcus</i>	1			1
<i>Clostridium</i>		1		1
Total	21 (69.0%)	4	4	29

Ceftizoxime による治験後の各菌株の変遷をみると、Table 6 のとおり、29 株中 19 株 (69.0%) に菌の消失をみた。しかし、*E. coli* 感染例では 6 例中 1 例で *E. coli* そのものは消失したにもかかわらず、*Citrobacter* が出現しており、また *Serratia* が起炎菌であった場合にも *S. faecalis* に菌交代したものがあつた。

これを Ceftizoxime, CEZ, CTM, CMZ および

CMD の各菌に対する MIC により比較検討してみると、Table 7 のとおり、*E. coli*, *Klebsiella* では他のいずれの薬剤と比較しても Ceftizoxime の MIC は著しく低く、薬剤投与による菌の消失結果とよく合致していた。しかし、*Citrobacter* の MIC は  $10^8$  cells/ml でなお高値であり、とくに Ceftizoxime が無効であった症例 19 から検出された菌交代としての *Citrobacter* の

Table 7 MIC of antibiotics on isolated organisms

Case No.	Isolated organisms	10 <sup>6</sup> cells/ml					10 <sup>8</sup> cells/ml				
		CZX	CEZ	CTM	CMZ	CMD	CZX	CEZ	CTM	CMZ	CMD
1	<i>E. coli</i>	≤0.025	1.56	≤0.025	0.39	0.2	≤0.025	3.13	0.05	0.39	0.2
3	<i>E. coli</i>	0.05	0.39	0.39	1.56	0.39	0.1	>100	>100	>100	>100
5	<i>E. coli</i>	0.05	1.56	0.2	0.78	0.78	3.13	50	6.25	6.25	25
19	<i>E. coli</i>	≤0.025	0.78	0.1	0.1	0.39	≤0.025	3.13	0.39	0.39	0.78
12	<i>K. pneumoniae</i>	≤0.025	1.56	0.2	0.78	1.56	3.13	3.13	12.5	25	50
13	<i>K. pneumoniae</i>	≤0.025	3.13	0.1	0.78	0.39	≤0.025	50	0.2	3.13	0.78
17	<i>K. pneumoniae</i>	≤0.025	3.13	0.2	0.78	1.56	1.56	50	6.25	6.25	>100
26	<i>K. pneumoniae</i>	≤0.025	3.13	0.2	0.39	1.56	0.025	50	0.78	0.39	12.5
2	<i>C. freundii</i>	6.25	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	<i>C. freundii</i>	12.5	>100	100	100	100	100	>100	>100	>100	>100
12	<i>C. freundii</i>	3.13	>100	100	>100	>100	50	>100	>100	>100	>100
19	<i>C. freundii</i>	100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
24	<i>Citrobacter</i> sp.	3.13	>100	100	>100	50	25	>100	>100	>100	>100
13	<i>P. mirabilis</i>	≤0.025	3.13	0.39	0.78	3.13	≤0.025	6.25	0.39	1.56	3.13
13	<i>P. mirabilis</i>	≤0.025	3.13	0.78	3.13	3.13	≤0.025	6.25	0.78	3.13	3.13
11	<i>P. morgani</i>	0.1	>100	3.13	6.25	3.13	6.25	>100	>100	25	100
25	<i>E. cloacae</i>	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.2	0.39	1.56	0.2	0.39	0.39	0.39	1.56	0.2
2	<i>S. pyogenes</i>	>100	12.5	50	50	12.5	>100	12.5	100	100	12.5
11	<i>S. faecalis</i>	25	25	100	>100	50	50	25	>100	>100	50
19	<i>S. faecalis</i>	>100	25	100	>100	50	>100	25	100	>100	50
19	<i>S. faecalis</i>	>100	25	100	>100	50	>100	25	100	>100	50
23	<i>S. faecalis</i>	100	12.5	50	25	12.5	>100	25	50	25	12.5
11	<i>P. aeruginosa</i>	CZX	SBPC	TIPC	GM	CZX	SBPC	TIPC	GM		
		25	50	25	1.56	100	100	25	3.13		

MIC は10<sup>6</sup> cells/ml でも 100 µg/ml であった。また、*S. faecalis* は Ceftizoxime が有効であった症例11でだけ 10<sup>6</sup> cells/ml の MIC が 25 µg/ml と低いが、他の症例の *S. faecalis* はすべて 100 µg/ml 以上で、明らかな臨床的効果が得られなかったことと一致する。

CEZ, TC, SBPC (CEZ と併用), TOB など他剤無効例は 8 例であり、そのうち 7 例 (87.5%) に Ceftizoxime は有効であった。これは症例17での *Klebsiella*, 症例2での *Citrobacter*, 症例11での *P. morgani* の MIC がいずれも CEZ のほうがきわめて高く、いっばう Ceftizoxime の MIC はきわめて低かったことから推測される成績である。

### 副 作 用

胆汁中移行試験のための 1 回投与で群26例については、とくに副作用を認めなかった。

Ceftizoxime による胆道感染症の治験37例 (予防投与10例を含む) においては、GPT だけ上昇2例、GOT と GPT 上昇5例、計7例に一過性の肝機能検査値の上昇をみた。しかし、本試験の対象が胆道疾患であることから、投与前すでに GOT, GPT, 黄疸指数の高値を示すものがほとんどであり、これに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。

すなわち、症例5, 6, 12, 13, 28, 34はいずれも原疾患による軽度の一過性の上昇であるとみてよい。しか

し、症例17では、GOT 54→49→88、GPT 77→69→190と上昇したが、同時に測定した Al-P は 20.3→13.3→6.8 KA 単位とむしろ低下しつつあり、胆管炎の悪化とはいえず本剤による GOT、GPT の上昇も否定できない。ただし本剤投与終了後7日目に GOT は 22 単位に、GPT は 52 単位に下降し、以後全治退院した。なお、これら GOT や GPT の上昇7例の Ceftizoxime 投与量は平均 36.3±6.4 mg/kg であり、GOT、GPT 正常範囲の30例の平均投与量 41.1±9.1 mg/kg と比較して決して大量投与例ではない。

薬剤アレルギー症状や胃腸障害と思われるものはまったくなく、腎機能検査としては、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白、尿比重の経過を追跡したが、腎障害を思わせるものは1例もなかった。

## 考 察

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%をしめていることから<sup>3)</sup>、また市販のセファロスポリン剤の中では胆汁中移行の比較的良好な点、さらには胆管壁への移行のよいこと<sup>4)</sup>、などから、一般に Cefazolin 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が Cephalothin、Cefazolin と圧倒的にセファロスポリン系薬剤の使用頻度が高いこと<sup>2)</sup>からも理解されよう。

Ceftizoxime は Cefoxitin<sup>5)</sup>、Cefuroxime<sup>6)</sup> などと同様に methoxy 基を有するため

- 1) いずれの型の  $\beta$ -lactamase にも強い抵抗性が得られ、
- 2) Ceftizoxime はグラム陰性桿菌、とくに *E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* などに対する抗菌力が非常に強く、またその抗菌スペクトルも広くて、従来のセファロスポリン剤では無効であったインドール陽性 *Proteus*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Serratia*、*H. influenzae* や嫌気性菌などにも抗菌力が高いことが明らかにされている。

したがって、グラム陰性桿菌がほとんどをしめる最近の胆道感染症においても、その効果が大いに期待されるわけである。

しかし、本論文のように、その基礎となるヒトにおける Ceftizoxime 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いまだ報告されていない。わずかに動物実験として、ラットにセファロスポリ

ン6剤各20 mg/kg (ヒト体重50 kg として1 g) 1回筋注後の24時間胆汁中排泄率の比較が行なわれた成績があり、それでは Cefazolin の9.9%に比較し、Ceftizoxime は3.7%にとどまり<sup>11)</sup>、40 mg/kg を筋注した際には、最初の1時間に300  $\mu$ g/ml の濃度に達し、投与後4時間までに、その3.8%が胆汁中に移行することが判明している<sup>12)</sup>。

われわれが行なったヒトにおける cross over の経時的な胆汁中濃度の比較では、Fig. 4 のとおり、Cefazolin よりもむしろやや高値であった。Ceftizoxime 1 g 静注後の胆汁中の最高濃度は、それぞれ手術時胆管胆汁で155  $\mu$ g/ml、総胆管胆汁で103  $\mu$ g/ml、T チューブ胆汁で87.6  $\mu$ g/ml が投与後約2時間目に得られた。

Ceftizoxime 1 g 静脈内1回投与で、6時間後まで5.0±2.8  $\mu$ g/ml 以上の胆汁中濃度が維持されることは、本剤が *E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* に対してきわめて低い MIC を示すことをあわせ考えると、胆道感染症の治療剤の1つとして十分に臨床応用の成果が期待できるものといえよう。

また血中濃度の半減期が、1 g 静注にて1.29時間と比較的長いことは<sup>12)</sup>、従来の経験から胆嚢組織内移行が良好であることを示唆し、事実、われわれが測定し得た胆嚢18個のうち、3個に血中濃度以上の胆嚢組織内移行を認めた。このことは、Ceftizoxime による胆嚢炎の臨床成績が有効率94.4%であったことの裏付けとなる。

さらに、今回感染胆汁から検出された細菌に対する Ceftizoxime の MIC を他剤のそれと比較しても、*E. coli*、*Klebsiella* ではきわめて低い MIC を示し、その菌の消失率もきわめて良好であることと合致した。それゆえ、CEZ、TC、SBPC、TOB などに無効であった8症例においても Ceftizoxime の使用により87.5%の有効率が得られた。

とはいえ、投与前分離菌の消失後、Ceftizoxime に比較的耐性の *C. freundii*、*S. faecalis* などの菌交代現象も数例認められたことは今後注意すべき点であろう。しかし、従来のセファロスポリン剤によく観察された *Candida* や *P. aeruginosa* の出現は本試験ではまったく認められなかった。

また、27例全体の臨床的効果として、著効4例、有効18例、有効率81.5%の好成績をあげ得たが、とくに、Ceftizoxime により急性胆嚢炎症状が急速に消退し、いったん全治退院できた症例が5例あり、そのうち4例が著効であったことは注目に値する。また胆嚢炎では有効率94.4%ときわめて優れた成績が得られ、かつ従来の薬剤では30%前後の有効率しか得られなかった胆管炎

でも55.6%の成績が得られたことも特記すべきである。

しかし、それら症例のうち、2例では胆石はそのままであったため、1カ月以内に胆石症の手術を要していることから、胆道感染症の化学療法に際しては、胆汁うっ滞の原因の除去こそ、根本的な治療法であることを教示しているといえる。

Ceftizoxime の副作用については、本邦1,127例中薬疹0.8%、発熱1.0%、胃腸症状0.5%ときわめて少なく<sup>12)</sup>、われわれの症例63例でもまったく認めなかった。しかし、肝機能検査値異常例は、本邦約900例中4.3%認められたに過ぎないが、われわれ胆道疾患症例37例中では7例(18.9%)に認められた。しかし、それら症例を詳細に検討してみると、ほとんどの症例は原疾患によるものと考えてよいが、1例では本剤との関係も否定できない。

とくに、近年、高齢者の手術がしだいに増加してきており、たとえ、期待的な手術例でも、総胆管胆汁はもちろんで、胆嚢胆汁の有菌率が年齢とともに増加すること<sup>13)</sup>と合わせ考えると、より安全な抗生物質が望まれるわけである。この点、副作用の少ない本剤はきわめて有望なもの1つであるといえよう。

## 文 献

- 1) 日笠頼則, 長瀬正夫, 谷村 弘: 全国171施設における総胆管結石の取り扱い方。日本消化器外科学会雑誌 11: 583~587, 1978
- 2) 谷村 弘, 日笠頼則: 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
- 3) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法—とくにCeftazole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, 鎌田春夫, 向原純雄: 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, 他: 胆道感染症の化学療法(Ⅱ)—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 (Suppl. 1): 412~428, 1978
- 6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(Ⅲ)—とくにCefuroximeの胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床効果について。Chemotherapy 26 (Suppl. 6): 496~516, 1979
- 7) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(Ⅳ)—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。Chemotherapy 27 (Suppl. 3): 434~451, 1979
- 8) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(Ⅴ)—Pivmecillinamの胆汁中移行とその臨床的効果。Jap. J. Antibiotics 32: 819~829, 1979
- 9) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(Ⅵ)—とくにCefotaxime (HR 756)の胆汁中排泄とその臨床的効果について。Chemotherapy: 28 (Suppl. 1): 641~654, 1980
- 10) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(Ⅶ)—Cefamandoleの胆汁中移行について。Jap. J. Antibiotics 32: 1049~1055, 1979
- 11) 村川武雄, 坂本 博, 深田志計実, 中本昭治, 広瀬俊治, 伊藤位一, 西田 実: Ceftizoxime (FK 749)の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 28 (Suppl. 5): 111~118, 1980
- 12) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 13) 谷村 弘: 第26回日本化学療法学会西日本支部総会シンポジウム「手術に併用される抗生物質」, 1979

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTION (IX)  
WITH SPECIAL REFERENCE TO EXCRETION IN BILE, CONCENTRATION  
IN GALLBLADDER TISSUE OF A NEW ANTIBIOTIC  
CEFTIZOXIME AND ITS CLINICAL EFFECT

HIROSHI TANIMURA, TSUKASA SEKIYA, NORIMICHI KAN,  
MOTOICHI SETOYAMA, NOBUAKI KOBAYASHI and YORINORI HIKASA  
Second Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine

TAKESHI IZUKURA, HARUROH MIYAURA, KAZUHISA FUJII and TOSHIHIKO AKI  
Department of Surgery, Takashima Hospital

KIMIO HENMI, KHOICHI NAKAMOTO, YOSHINORI NIO and SHUNJI KIKUCHI  
Department of Surgery, Ako City Hospital

SABURO KATAOKA, TOMONOBU SATO and KIYOSHI HUKUI  
Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital  
(Franciscan Missionaries of Mary)

MASANORI NAKAMURA, TAKANOBU KOYAMA, SOHEI MINEMATSU and KIYOFUMI MORITA  
Department of Surgery, Niigata Central Hospital

MASAO KOBAYASHI and YASUHIRO MATSUKAWA  
Department of Surgery, Shimane Central Hospital

HIROSHI YASUMOTO and YUJI USUI  
Department of Surgery, Toyosato Hospital

YASUTAKA MAKI and KENJI NAKAJIMA  
Department of Surgery, Maki Hospital

A clinical study of ceftizoxime, a new cephalosporin antibiotic, was carried out in the treatment of 63 patients with biliary tract disorders including infections, to assess drug concentrations in bile and the gallbladder tissue and the therapeutic response. The following conclusions were reached:

1) In 21 cases received ceftizoxime at cholecystectomy, an intravenous injection of 1 g yielded a mean serum antibiotic level of  $125.9 \pm 13.4$   $\mu\text{g/ml}$  5 minutes after the injection, with average concentrations of  $44.0 \pm 13.7$   $\mu\text{g/ml}$  in common duct bile,  $71.3 \pm 22.5$   $\mu\text{g/ml}$  in gallbladder (GB) bile (nonobstructive) and  $68.4 \pm 26.0$   $\mu\text{g/g}$  in the GB tissue 1 to 2 hours after the injection.

2) Cross-over medication tests conducted in 5 patients with a T-tube drainage revealed longer sustained serum levels with higher peak values following i. v. injection of CEZ 1 g than those after i. v. injection of ceftizoxime 1 g. Essentially the same patterns of changes in biliary antibiotic level were observed with these drugs, the mean peak biliary concentration being 39.0  $\mu\text{g/ml}$  with ceftizoxime or 28.3  $\mu\text{g/ml}$  with CEZ at 2 hours after the i. v. injection.

3) Clinically, a total of 27 patients, 18 with cholecystitis and 9 with cholangitis, excluding 10 cases from which pathogens could not be detected, were assessed as to therapeutic response. They received 1 g of ceftizoxime twice daily by i. v. drip infusion for 5 to 31 days (mean: 10.9 days), and the treatment produced clinical improvement in 81.5% of the patients studied (excellent: 4 cases, good: 18, fair: 4 and poor: 1). The effectiveness rate was 94.4% in the treatment of patients with cholecystitis.

4) The treatment was excellently effective in cases of simple infection due to *E. coli*, *Klebsiella* or *E. cloacae* and the clinical bacterial eradication correlated well with the MIC of ceftizoxime against these clinical isolates.

5) Of the 37 patients studied, 7 showed elevation of serum GOT and/or GPT during the treatment, though in 6 out of 7 cases the elevation was due to underlying diseases and in another case it could not be definitely associated with the administration of ceftizoxime.