

胆石症に随伴する胆道感染の治療

—特に Cefoperazone (T-1551) の体内動態ならびに臨床試用成績について—

中島泰廣・寿山博武・児玉好文

大山 崇・秋田八年

鹿児島大学医学部外科学第二講座

1. 胆石症術後患者 6 例に cefoperazone (CPZ, T-1551) 2g を点滴あるいは単回静注して薬剤の体内動態を検索した結果、本剤は従来の ABPC あるいは CEZ に比し胆汁内移行が遙かに良好であった。
2. 本剤投与後の胆汁中細菌の検索を 3 例について行なったところ、2 例では投与開始後 3 時間で、すでに細菌の培地内発育がみられなくなった。
3. 臨床試用成績を使用症例 12 例について検討すると、大量、長期にわたる薬剤の投与にもかかわらず、副作用として発疹を 1 例にみたのみで、有効率 83.3% の好成績が得られた。

胆道の炎症の起炎因子としては、胆汁中細菌、酵素、胆汁酸、大腸菌菌体成分を抗原とする胆嚢のアレルギー反応ないしは SCHWARZMAN 反応、Welch 菌菌体外毒素によるアレルギーなどがあげられており、胆嚢炎、胆道炎の大部分は胆汁中の細菌により惹起されるものと考えられている。これら胆道の炎症は、胆石生成機転とも関連していることから、その早期発見、早期治療は胆石症の予防につながるといっても過言ではない。さらにまた、胆石症手術症例の約半数において胆汁中から細菌が検出される事実から胆道感染の治療は、胆石症の予防ならびに手術成績の向上に必須不可欠であることは否めない。

最近開発された cephalosporin 系抗生物質 cefoperazone (CPZ, T-1551) はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、胆汁中への移行も良好なことから、胆道感染の治療に有用であるとされている¹⁾。

著者らも、胆石症術後患者に本剤を投与し臨床治験を行ない、興味ある結果を得たので以下報告する。

I. 対象と方法

1. 体内動態に関する検索

総胆管胆石症で総胆管切石術施行後 T-tube ドレナージを施行した 2 例について、CPZ を 2g 単回静注し、静注後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間目の血中、尿中、胆汁中濃度を測定した。また 2g 120 分点滴、180 分点滴を各 1 例に施行し、同様に血中、尿中、胆汁中濃度を測定した。

体内動態の検索と併施して CPZ 投与前、投与後 1 時間、2 時間、3 時間の胆汁中細菌数の変動についても検

索した。

他剤との cross over test では cefazolin (CEZ) を対照薬として用い、おのおのの薬剤をそれぞれ 2g 30 分点滴、あるいは単回静注し、投与前後の血中、尿中、胆汁中濃度の推移を観察した。

体液中の CPZ 濃度は、検定菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341 (CEZ の測定には *Bacillus subtilis* ATCC 6633) を用い、血清では薄層カップ法、胆汁、尿についてはペーパーディスク法で測定した。

標準曲線については、血清ではヒト血清を、尿と胆汁では 1/15 M P. B. S. (pH 7.0) を用いた。

なお、胆汁については酸による分解を防ぐため、採取直後 1/15 M P. B. S. (pH 6.0) で 10 倍に希釈し凍結し、その後の測定に供した。

胆汁中細菌数の変動については、胆汁採取後直ちに滅菌水で 10 倍希釈系列の液を作成し、brain heart infusion 培地 (栄研) に塗抹、37°C、24 時間培養し、その菌数を測定した。

2. 臨床効果の検討

昭和 53 年 6 月から 12 月までの 7 カ月間に当教室および関連病院に入院し、根治手術を施行した胆石症患者で、その内訳は、胆道感染を随伴したか、あるいは随伴を疑われた胆嚢胆石症 6 例、総胆管胆石症 3 例、肝内胆石症 2 例、慢性胆嚢炎 1 例の計 12 例で、40 歳から 77 歳までの男 2 例、女 10 例である。

本剤 1 回 1~2g を 1 日 1~3 回、4~23 日間、総量 18~68g を単回静注あるいは点滴静注し、臨床効果、副作用、臨床検査値の異常について検討した。

なお、効果については、自・他覚症状の改善、胆汁中

Table 1 Serum concentration of CPZ after 2 g intravenous infusion

(μg/ml)

Time (hr.)		0	0.5	1	2	3	4	5	6
Route									
di	30 min.	N D		205	212.5				78.8
	120 min.	N D	110	165	99	90			
	180 min.	N D		130	200	175	170	168.3	
iv	A	N D	445	220	170	95.3			
	B	N D		191.7					
	C	N D	286.7	190	170				46.5

Table 2 Urinary concentration of CPZ after 2 g intravenous infusion

(μg/ml)

Time (hr.)		0	0.5	1	2	3	4	5	6
Route									
di	30 min.	N D		1,725	4,413				2,783
	120 min.	N D	5,200	3,850	3,300	3,750			
	180 min.	N D		1,231.3	3,475	4,887.5	4,125	3,112.5	
iv	A	N D	3,462.5	1,962.5	920	1,256.3			
	B	N D	1,512.5	533.8	452.5	167.5			
	C	10.5		9,375	4,725				4,313

細菌の消失などにより、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

II. 結 果

1. 体内動態

CPZ 2g を30分で点滴すると注射開始後2時間で血中 peak concentration 212.5 μg/ml に達し、6時間でも 78.8 μg/ml となお高い血中濃度を示した。120分点滴では、注射開始後1時間で peak concentration 165 μg/ml、3時間値 90 μg/ml とかなり高濃度を維持した。

180分点滴では、注射開始後2時間で peak concentration 200 μg/ml となり、次第に下降したものの、5時間でもなお 168.3 μg/ml となっており、比較的長時間高い血中濃度が持続した。

次に CPZ 2g を単回静注した3例についてみると、注射後30分値を測定し得た2例でそれぞれ最高値 445 μg/ml、286.7 μg/ml を示し、以後下降して注射後2時間値 170 μg/ml、3時間値 95.3 μg/ml、6時間値は 46.5 μg/ml となっている (Table 1)。

尿中濃度をみると、30分点滴例では注射開始後2時間で peak concentration 4,413 μg/ml に達し、6時間経過した時点では 2,783 μg/ml となった。120分点滴では、注射開始後30分で peak concentration 5,200 μg/ml に達し、以後次第に減少し、3時間で 3,750 μg/ml

の高濃度が得られたのに対し、180分点滴では注射開始後3時間で peak concentration 4,887.5 μg/ml に達し、5時間でも 3,112.5 μg/ml を示している。

また、単回静注群では、2例で注射後30分でそれぞれ最高尿中濃度 3,462.5 μg/ml、1,512.5 μg/ml を示し、次第に減少して3時間でそれぞれ 1,256.3 μg/ml、167.5 μg/ml となっている。注射後30分値を測定しなかった症例では peak concentration が1時間にみられ、その値は 9,375 μg/ml と他の2例に比し異常高値を示し、注射後6時間でも 4,313 μg/ml の CPZ が尿中に検出された (Table 2)。

胆汁中濃度を検討すると、30分点滴では、点滴後1時間で最高値 1,938 μg/ml で、次第に減少して6時間後 954 μg/ml となった。120分点滴では、注射開始後2時間で peak concentration 1,237.5 μg/ml となり、3時間目では 910 μg/ml と減少の傾向を示した。180分点滴例では、注射開始後胆汁中濃度は緩徐な上昇を示し、4時間後に peak concentration 675 μg/ml に達し、5時間では 565 μg/ml と減少した。

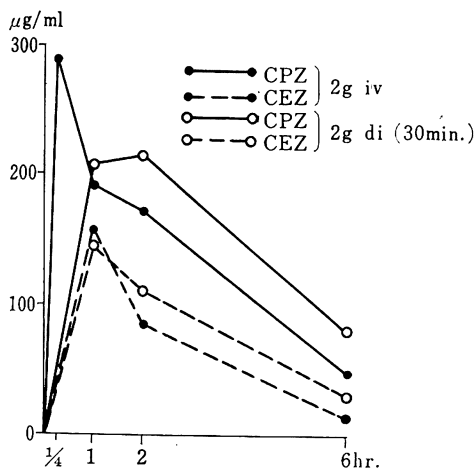
単回静注群では、最高濃度到達時間がまちまちでそれぞれ1時間、3時間、2時間となっており、その濃度もそれぞれ 4,775 μg/ml、6,112.5 μg/ml、1,713 μg/ml であった。また1例では注射後6時間の濃度が 853.8 μg/ml と非常に高値が検出された (Table 3)。

Table 3 Biliary concentration of CPZ after 2 g intravenous infusion

($\mu\text{g/ml}$)

Time (hr.)		0	0.5	1	2	3	4	5	6
Route									
di	30 min.	ND		1,938	1,738				954
	120 min.	ND	66.2	677.5	1,237.5	910			
	180 min.	ND		57.3	129.1	480	675	565	
iv	A	ND	1,550	4,775	3,533.3	3,250			
	B	ND	1,650	5,825	4,416.7	6,112.5			
	C	ND		1,638	1,713				853.8

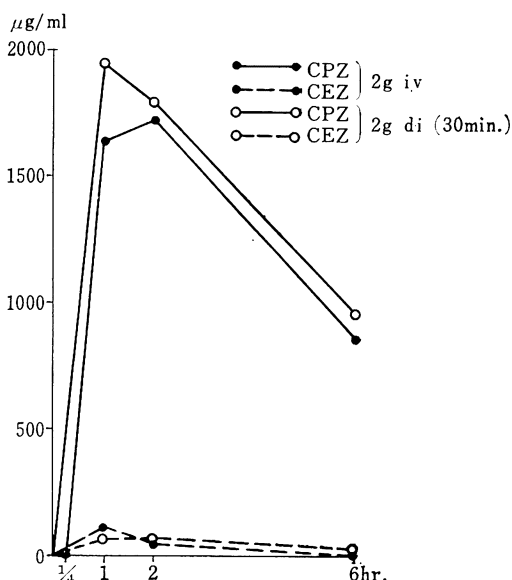
Fig. 1 Concentration of CPZ and CEZ in serum following cross over method



CEZ との cross over test では 2g 単回静注後の血中濃度を比較すると、2 時間後で CPZ が CEZ の約 2 倍、6 時間後では 4 倍となっている (Fig. 1)。胆汁中濃度では、1 時間後の CPZ 濃度は CEZ の 15.5 倍、2 時間後では約 34 倍で、6 時間後には CEZ は測定限界以下であるのに対し、CPZ は 853.8 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度が検出された (Fig. 2)。尿中排泄をみると、注射後 0～1 時間の濃度は両者はほぼ同等であるが、1～2 時間では CEZ が CPZ の約 4 倍、2～6 時間では逆に CPZ が CEZ の約 4 倍であった。

2g 点滴 (30 分) では、血中濃度の推移をみると、注射開始後 2 時間で CPZ が CEZ の 2 倍強、6 時間でも同様な値を示した (Fig. 1)。胆汁中排泄では、注射開始後 1 時間で CPZ が CEZ の約 28 倍、2 時間で 31 倍、6 時間で 37 倍の高濃度の CPZ が検出されている (Fig. 2)。尿中排泄では、注射開始後 1 時間では CEZ が CPZ の約 1.2 倍、2 時間では CPZ が CEZ の約 2.6 倍、6 時間ではほぼ同値であった。

Fig. 2 Concentration of CPZ and CEZ in bile following cross over method



また、2g 単回静注例における投与後 6 時間までの尿中回収率は CPZ が約 40%、CEZ は 90% となっている (Table 4)。

胆汁中の細菌の変動については、*E. coli* の検出された例では 2g 単回静注後、胆汁中濃度の上昇とともにその菌数は徐々に減少し、3 時間目には培地上での発育は認められず、また *Klebsiella pneumoniae* の検出された例でも同様であった。

E. coli と *Klebsiella pneumoniae* の混合感染例では、2g 3 時間点滴により菌数は減少し、投与開始 2 時間目には *E. coli* は認められなくなったが、*Klebsiella pneumoniae* は存続し、投与開始後 5 時間目でも 4×10^4 cells/ml が培地上に発育した (Table 5)。

2. 臨床効果

Table 6 に示すように、12 例中著効および有効は 10

Table 4 Concentration of CPZ and CEZ in serum, bile and urine following cross over method

2 g iv		(μg/ml)					
		0	1/4	1	2	6 hr.	
Serum	CPZ	ND	286.7	190	170	46.5	
	CEZ	ND		157.5	84.5	11.5	
Bile	CPZ	ND	ND	1,638	1,713	853.8	
	CEZ	ND		105.8	50	ND	Recovery (%)
		0	0 — 1		1 — 2	2 — 6	0 — 6 hr.
Urine	CPZ	10.5	9,375		4,725	4,313	41.6
	CEZ	ND	9,938		17,500	953.3	91.9

2 g di (30 min.)		(μg/ml)			
		0	1	2	6 hr.
Serum	CPZ	ND	205	212.5	78.8
	CEZ	ND	145	110	30
Bile	CPZ	ND	1,938	1,738	954
	CEZ	ND	69	56	26
Urine	CPZ	ND	1,725	4,413	2,783
	CEZ	ND	2,150	1,719	2,500

Table 5 Influence on cell counts in bile after administration of CPZ

		Isolated bacteria in bile (MIC of CPZ)		0	0.5	1	2	3	4	5 hr.
2 g iv	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.1 μg/ml)	Counts (cells/ml)		6×10^4	1.4×10^4	4×10^3	2×10^2	ND		
		Biliary concentration (μg/ml)		ND	1,550	4,775	3,533.3	3,250		
	<i>E. coli</i> (0.1 μg/ml)	Counts (cells/ml)		9.3×10^5		9×10^4	1×10^3	ND		
		Biliary concentration (μg/ml)		ND	1,650	5,825	4,416.7	6,112.5		
2 g di (180 min.)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.1 μg/ml)	Counts (cells/ml)		3.4×10^5		4.8×10^5	2.8×10^5	1.7×10^5	4×10^4	4×10^4
	<i>E. coli</i> (0.1 μg/ml)			7×10^4		5×10^4	ND			
		Biliary concentration (μg/ml)		ND		57.3	129.1	480	675	565

Table 6 Result of clinical trial

Case		Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms	Dosage			Side effect	Effect
						g × time × day	Total dose	Route		
1	T. Y.	60	F	Cholecystolithiasis	<i>S. faecalis</i>	$2 \times 2 \times 4$ $2 \times 1 \times 1$	18 g	iv	—	Excellent
2	E. H.	58	F	Choledocholithiasis	<i>E. coli</i>	$2 \times 3 \times 4$	24 g	iv	—	Excellent
3	T. M.	57	F	Hepatholithiasis	<i>E. coli</i>	$2 \times 2 \times 5$	20 g	di	—	Excellent
4	T. N.	40	M	Choledocholithiasis		$1 \times 3 \times 5$ $2 \times 2 \times 3$	27 g	iv	Exan- them	Good
5	S. T.	50	F	Hepatholithiasis	<i>K. pneumoniae</i>	$2 \times 2 \times 6$ $2 \times 1 \times 13$	50 g	iv	—	Fair
6	S. I.	46	M	Chronic cholecystitis	<i>Enterobacter</i>	$2 \times 2 \times 11$ $2 \times 2 \times 6$	68 g	iv di	—	Fair
7	S. T.	58	F	Choledocholithiasis	GNR	$1 \times 2 \times 16$ $1 \times 1 \times 7$	39 g	di	—	Excellent
8	K. K.	77	F	Cholecystolithiasis	<i>E. coli</i>	$2 \times 2 \times 12$ $1 \times 2 \times 3$ $1 \times 1 \times 2$	56 g	di	—	Good
9	T. Y.	63	F	Cholecystolithiasis	Negative	$2 \times 2 \times 6$ $1 \times 2 \times 3$	30 g	di iv	—	Good
10	F. I.	59	F	Cholecystolithiasis	Negative	$2 \times 2 \times 14$	56 g	di	—	Good
11	H. O.	72	F	Cholecystolithiasis	Negative	$2 \times 1 \times 13$	26 g	di	—	Good
12	M. M.	55	F	Cholecystolithiasis	<i>K. pneumoniae</i> <i>Aeromonas</i>	$2 \times 2 \times 15$	60 g	di	—	Excellent

例で、有効率は 83.3% となり、無効例は皆無であった。

胆汁中より検出された細菌は *E. coli* 3 株, *Klebsiella* 2 株, *Aeromonas*, *Streptococcus faecalis*, *Enterobacter*, GNR 各 1 株であり, *Klebsiella* と *Enterobacter* の検出された各 1 例はやや有効の判定であった。

副作用としては、発疹を 1 例にみている以外、臨床検査値にも本剤投与によると思われる異常はみられなかった (Table 7)。

なお、この発疹は投与 7 日目に発現したので 8 日目に投与を中止し、グリチルリチン製剤を投与したところ、7 日目には消退した。

III. 考 按

胆道の炎症、ことに胆道感染はビリルビン系石の生成機転に大きく関与していることは多くの機会に報告されてきているが²⁰、コレステロール系石の生成に際しても胆囊炎の存在が主要な前提要因と考えられている。これら胆囊炎ないし胆道炎の起炎因子としては、胆汁中細菌

が最多要因であり最も重要である。

1976 年から 1978 年までの 3 年間に教室で根治手術を施行した胆石症 76 例中、有菌例は 41 例 (53.9%) であり、菌種別頻度では、延例数 78 例中 *E. coli* 25.6%, *Klebsiella* 25.6%, *Enterobacter* 10.3%, *Streptococcus faecalis* 7.7%, *Morganella* 5.1% などが主なもので、前三者で胆汁中細菌のはば 60% を占めている (Table 8)。これら有菌例のうち、単独感染は 25 例にすぎず、他は 2 種以上の菌の混合感染例である。単独感染例の胆石所在部位別頻度は、総胆管胆石症 13 例 (52%)、胆嚢胆石症 7 例 (28%)、肝内胆石 4 例 (16%)、内胆汁瘻 1 例 (4%) となっており、単独感染は胆嚢総胆管胆石症に多く、肝内胆石症は少ない (Table 9)。これに対し混合感染 16 例では、肝内胆石症が 10 例で圧倒的に多く、次いで総胆管胆石症 5 例となっており、胆嚢胆石症は 1 例であった。また、これら混合感染を菌種別に分類すると、*E. coli* を中心とする群 (Table 10)、*Klebsiella* を中心とする群

Table 7 Laboratory findings before and after CPZ administration

		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (KA)	GPT (KA)	AI-P (KA)	T-Bil. (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	Before	444	13.2	38.6	7,300	23	17	12	8.7	0.7	0.8	16.9	141	3.6	107
	After	427	12.2	36.9	6,800	27	22	19	9.2	0.7	0.6	20.4	143	4.0	106
2	Before	412	11.5	35.0	6,700	29	23	13			0.7	13.7	142	4.3	103
	After	474	13.8	40.2	9,700		41	25		0.4	1.3	38.4	133	5.1	102
3	Before	446	12.4	37.9	5,700	22	25	12	11.2	1.0	0.7	16.5	144	3.9	108
	After	418	11.2	34.9	4,600		36	15		1.9	0.7	11.4	143	4.1	106
4	Before	446	14.0	40.9	6,100	18	31	41	22.7		1.0	11.6	141	4.6	102
	After	413	12.8	39.7	10,100		40	52		0.8	0.8	12.5	142	4.3	103
5	Before	336	9.8	31.1	4,800		21	12	6.2	0.5	0.7	14.6	142	4.1	105
	After	408	11.9	38.2	6,900		43	20	23.9	0.6		14.9			
6	Before	451	14.6	44.1	4,800		67	92	16.3	0.5	1.0	12.3	140	4.1	106
	After	481	13.4	44.0	2,600		119	207	11.6	0.6	0.8	12.5	141	3.8	105
7	Before	394	11.5	37.5	6,400	50	23	21	22.6	0.71	0.78	12.0	142	4.5	102
	After						15	16	6.2	0.51	1.0	13.5	141	4.5	106
8	Before	331	9.9	30.5	8,200	21	23	5	15.2	0.50	1.1	14.1	140	3.9	104
	After	409	11.9	38.0	5,700	13	32	23	15.0	0.51	0.55	14.8	148	5.1	106
9	Before	464	11.1	37.0	5,900	15.5	19	8	7.8	0.50	0.85	10.5	144	4.2	107
	After	434	10.6	34.0	7,200		15	14	5.4	0.43					
10	Before	406	12.1	37.0	4,700	16	17	15	5.6	0.54		19.8	140	4.3	105
	After														
11	Before	412	11.3	36.0	4,500	12.4	26	17	4.8	0.61		15.5	144	4.5	105
	After	402	11.3	37.0	4,300	17.5	42	31	4.6	0.51			140	3.9	103
12	Before	423	14.5	39.4	14,500	16.0	61	69	12.5	1.30	1.10	7.5	139	3.7	99
	After	387	12.0	36.0	7,800	34.0	44	57	9.5	0.70	0.50	9.9			

Table 8 Bacterial flora in the bile

Bacterial flora	No. of case	Per cent
<i>E. coli</i>	20	25.6
<i>Klebsiella</i>	20	25.6
<i>Enterobacter</i>	8	10.3
<i>Streptococcus faecalis</i>	6	7.7
<i>Morganella</i>	4	5.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3.8
<i>Citrobacter</i>	2	2.6
<i>Aeromonas</i>	2	2.6
<i>Serratia</i>	1	1.3
<i>Micrococcus</i>	1	1.3
<i>Proteus</i>	1	1.3
Gram positive bacteria	1	1.3

*Total cases having bacterial flora in the bile=78

Table 9 Location of stones and bacterial flora in case of single infection

Bacterial flora	Gallbladder	Common bile duct	Intrahepatic	Fistula
<i>E. coli</i>	0	8	0	1
<i>Klebsiella</i>	0	1	3	0
<i>Enterobacter</i>	2	3	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	0
<i>S. faecalis</i>	2	1	0	0
<i>Citrobacter</i>	1	0	0	0
<i>Morganella</i>	0	0	1	0
Gram positive coccus	1	0	0	0
Total	7	13	4	1

(Table 11), その他の combination (Table 12), の三群に大別される。肝内胆石症では、全例前二者に包括されている。

このような胆道感染の現況に鑑み、胆石症に随伴する胆道感染症の治療薬として、胆汁中移行の良好な抗菌域の広い抗生物質の出現が期待される。従来、胆汁中移行の良好な抗生物質として、ペニシリン系諸剤⁹⁾、マクロライド系諸剤、リンコマイシン、リファマイシン、ノボピオン、ナリジクス酸、CEZ など⁴⁾があげられ、近年は ABPC あるいは CEZ が繁用されている。ちなみに ABPC (HI-63) 1g 筋注後の胆汁中最高濃度は、投与後3時間で 6.82, 7.6, 5.8 $\mu\text{g/ml}$, ABPC 2g 点滴静注では、3.2, 16.3 $\mu\text{g/ml}$ となっており⁹⁾、CEZ の胆汁内移行についても、2g 点滴静注 (2時間) 4例でいずれも 11 $\mu\text{g/ml}$ 以上、中3例では6時間後でもなお 4.3 ~10.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が検出されており⁷⁾、血中濃度の peak は投与後2時間目にみられ、血中濃度の高い症例

ほど、胆汁中濃度も高かったと報告されている⁷⁾。

著者らの検索における CPZ 静脈内投与後の本薬剤の胆汁中移行をみると点滴静注では投与開始後1~4時間目に peak concentration 675~1,938 $\mu\text{g/ml}$ と、ABPC, CEZ のそれを遙かに凌駕しており、投与開始後6時間でも 954 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示した症例もみられた。また、胆汁中濃度の peak も点滴に要した時間の長いものほど遅延している。単回静注では、最高濃度 6,112.5 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて高値で、最高濃度到達時間は投与開始後1~3時間であり、投与開始後6時間でも非常に高濃度を維持した。このように CPZ の胆汁中移行率は、従来の薬剤に比し遙かに良好であり、われわれの検索における CEZ との cross over test によっても立証された。

血中濃度の推移をみると、点滴静注群では最高濃度 165~212.5 $\mu\text{g/ml}$, 最高濃度到達時間は投与開始後1~2時間であったのに比し、単回静注群では測定し得た最高濃度は 191.7~445 $\mu\text{g/ml}$, 最高濃度到達時間も 30~

Table 10 *E. coli* associated with other bacteria

Bacterial flora	No. of cases	Location of stone
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i>	2	Intrahepatic
<i>E. coli</i> + <i>Citrobacter</i>	1	Common bile duct
<i>E. coli</i> + <i>Enterobacter</i>	1	Intrahepatic
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>Morganella</i>	1	Intrahepatic
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>S. faecalis</i>	2	Intrahepatic
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	Intrahepatic

Table 11 *Klebsiella* associated with other bacteria

Bacterial flora	No. of cases	Location of stone
<i>Klebsiella</i> + <i>Micrococcus</i>	1	Intrahepatic
<i>Klebsiella</i> + <i>Serratia</i>	1	Intrahepatic
<i>Klebsiella</i> + <i>Morganella</i>	2	Intrahepatic & Gallbladder
<i>Klebsiella</i> + <i>Aeromonas</i>	1	Intrahepatic
<i>Klebsiella</i> + <i>Proteus</i> + <i>Enterobacter</i>	1	Common bile duct
<i>Klebsiella</i> + <i>S. faecalis</i> + <i>Aeromonas</i>	1	Intrahepatic

Table 12 Other combination among bacterial floras

Bacterial flora	No. of cases	Location of stone
<i>Streptococcus</i> + <i>Serratia</i>	1	Common bile duct
<i>Staphylococcus</i> + <i>S. faecalis</i>	1	Common bile duct

60分であり、急いで高い血中濃度を得るためには当然のことながら単回静注の方が好ましい。また、本剤の投与開始後6時間における血中濃度は点滴静注例で78.8 µg/ml, 単回静注例で46.5 µg/mlとなっており、この時期でも充分な殺菌効果を期待できる濃度を維持している。

CEZ との cross over test でも CPZ の血中濃度は常に CEZ のそれを凌駕しており、投与開始後6時間においては CEZ の約4倍の濃度を示している。

尿中移行では、CEZ との cross over test でみると、単回静注では投与後1時間ではほぼ同等であるが、2時間では CEZ が優っているものの、6時間では CPZ が4,313 µg/ml であったのに比し、CEZ は953.3 µg/ml を示したにすぎない。次に点滴例でみると、投与開始後1時間目では CEZ が高く、2時間目で CPZ が優位となり、6時間ではほぼ同等となっており、一定の傾向を見出し得なかった。2g 静注例における投与開始後6時間目までの尿中回収率をみると、CPZ が約40%, CEZ が90%となっており、CPZ の良好な胆汁中移行が間接的に立証されたものと考えられる。

CPZ 投与後の胆汁中細菌の検索では *E. coli*, *Klebsiella*

la pneumoniae の単独感染例で、いずれも3時間で培地内での細菌の発育が阻止された。すなわち、投与開始後2~3時間で殺菌効果を期待できる胆汁中濃度が得られたことになる。また、*Klebsiella pneumoniae* と *E. coli* の混合感染例では、投与開始後2時間で *E. coli* の培地内発育はみられなくなったが、*Klebsiella pneumoniae* では投与開始後5時間の胆汁中細菌培養でもなお 4×10^4 cells/ml の細菌が検出されたことから、前二者は単回静注により急速に高濃度の CPZ が胆汁中に移行したが (peak concentration はそれぞれ4,775 µg/ml, 6,112.5 µg/ml), 混合感染例では3時間点滴により *Klebsiella pneumoniae* の MIC (0.1 µg/ml) よりは遙かに高濃度ではあるが、peak concentration が675 µg/ml と前二者に比し低濃度であったことに起因する可能性も推定される。

臨床試用成績を胆石症術後症例12例についてみると、有効率は12例中10例(83.3%)で副作用としては軽度の発疹1例のみであった。

以上より、新しく開発された cephalosporin 系薬剤 CPZ は、胆道感染症の治療薬として好個の抗生物質であると考えられる。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979
- 2) 榎 哲夫: ビリルビン石灰石の成因をめぐって。日本消化器病学会雑誌 67: 671, 1970
- 3) 脇 慎治, 内村正幸, 武藤良弘, 石垣実弘, 林 輝義, 飯島恭彦: Pivmecillinam および Amoxicillin の胆汁中排泄について。Chemotherapy 25 (1): 205~208, 1977
- 4) RAM, M. D. & S. WATANATITTAN: Cephalothin levels in human bile. Arch. Surg. 108: 187~189, 1974
- 5) 谷村 弘, 竹中正文, 瀬戸山元一, 長瀬正夫: 胆道感染症の化学療法——とくに Cefazolin の胆汁および胆嚢組織内濃度を中心として。Chemotherapy 24 (4): 730~735, 1976
- 6) 古沢悌二, 久次武晴, 山本裕士: HI-63 の胆汁中濃度と胆道系領域における使用経験。Chemotherapy 23 (4): 1561~1564, 1975
- 7) 堤敬一郎, 斉藤英樹, 菅野鑑一郎, 高橋 浩, 山下芳朗, 吉田奎介: 胆道疾患に於ける Cefazolin の胆汁内移行。Chemotherapy 23 (4): 1555~1560, 1975

TREATMENT OF BILIARY TRACT INFECTION WITH SPECIAL
REFERENCE TO KINETICS IN THE BODY AND CLINICAL
APPLICATION OF CEFOPERAZONE (T-1551)

YASUHIRO NAKASHIMA, M.D., HIROTAKE HISAYAMA, M.D.,

YOSHIFUMI KODAMA, M.D., TAKASHI OOYAMA, M.D.

and HACHINEN AKITA, M.D.

From The Second Department of Surgery, Kagoshima University
School of Medicine, Kagoshima, Japan

The concentration of cefoperazone (CPZ, T-1551) in serum, urine and bile was estimated after single intravenous injection or drip infusion of 2 grams of the drug into 6 patients received choledochotomy and T-tube drainage for gallstone diseases and biliary excretion of CPZ was extremely higher than that of ampicillin or cefazolin.

Bacterial investigation in bile following administration of CPZ in 3 subjects demonstrated no bacterial flora grown in culture bottles in 2 cases 3 hours after injection of the drug.

Variable dose of CPZ administered to 12 subjects received biliary tract surgery for gallstone diseases and the efficacy of this substance were excellent or good in 83.8 per cent, 10 out of 12 subjects. There is no side effects except a case of exanthem in spite of long-term or great amount of CPZ administration.

Newly developed cephalosporin, CPZ, can therefore be a suitable and favourable chemotherapeutics for biliary tract infection.