

## 外科領域における Cefprozime の基礎的・臨床的検討

—特に胆汁移行を中心に—

及川 幹夫・吉田 典行・円谷 博  
杉本 光郎・渡辺 岩雄・遠藤辰一郎

福島県立医科大学第二外科学教室

(主任：遠藤辰一郎教授)

梅 津 昌 光  
山形・川西病院外科池 田 公 彦  
山形・高島病院外科舟 山 尚  
米沢・舟山病院外科渡 辺 英 夫  
二本松・福島二本松社会保険病院外科

(昭和 56 年 2 月 19 日受付)

新しく開発された  $\beta$ -lactamase 抵抗性 cephalosporin 系抗生物質 Cefprozime (CZX) の外科的感染症に対する評価を行なうため、Cefazolin (CEZ) との比較を中心に検討を行ない、以下の結論を得た。

1) 当科において採取した胆汁より分離した 8 菌種 21 株について、CZX に対する感受性試験を行なった。CZX の *E. coli* および *Klebsiella pneumoniae* に対する MIC は、それぞれ  $10^6$ /ml 接種で 0.05~0.39, 0.025~0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、CEZ, Cefotiam (CTM) と比較してかなり低値を示した。また、CEZ, CTM に対してほとんど耐性である *Proteus morganii*, *Serratia marcescens* および *Enterobacter aerogenes* に対しても、CZX の MIC は  $10^6$ /ml 接種で 0.1~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と、強い抗菌力を示した。

2) 胆嚢摘出術症例に Cefprozime 2.0g 静注後約 2 時間の時点で、胆嚢胆汁、総胆管胆汁および胆嚢組織内濃度を測定した。胆嚢胆汁および総胆管胆汁濃度は、平均値でそれぞれ 159.4, 154.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、最高 398.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と著しく高濃度に達したものがあつた。胆嚢組織内濃度はそれぞれ平均 31.9, 52.1  $\mu\text{g}/\text{g}$  であつた。

3) CZX 2.0g 静注後の経時的胆汁中濃度は 1~2 時間で平均 131.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と最高値を示し、以後漸減するが 5~6 時間でも 18.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と高値を示した。CEZ と cross over した 4 例では、1~2 時間で 81.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とやや低いピークを示したが、4~5 時間までは CEZ より高値を維持した。

4) 外科的感染症 13 例に臨床応用したが、著効 4 例、有効 5 例で、有効率 69.2% であつた。術後髄膜炎、虫垂炎などが原因の穿孔性腹膜炎、骨髄炎、乳腺炎、リンパ管炎および蜂窩織炎では全例有効であつた。

5) CZX 投与例全例、皮内テストは陰性であり、アレルギー症状を呈したものは 1 例もなかつた。臨床応用 3 例で GOT, GPT の上昇を認めたが、いずれも中止後 2 週間以内に改善した。これら 3 例はいずれも術後 1 か月以内のため、本剤との関係は不明であつた。その他腎機能および一般血液検査では異常は認められなかつた。

新しく合成された cephalosporin 剤 Ceftizoxime (CZX) は広域抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性桿菌に対しては、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* などはもちろん、従来の cephalosporin 剤では抗菌力が弱かった *H. influenzae*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* や *B. fragilis* をはじめとする嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すとされている<sup>1)</sup>。

教室では従来より外科的感染症、特に胆道感染症に対し細菌学および薬剤の組織移行の面から検討を加えてきた。これらのうち、過去5年間の当科にて検出された胆汁中細菌について述べると、*E. coli* および *Klebsiella* が最も多く、双方で約60%を占め、その他 *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter* がこれに次ぎ、グラム陰性桿菌が90%以上を占めていた<sup>2)</sup>。また、最近の術後感染症の起炎菌もグラム陰性桿菌の出現する機会が多く、特に *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia* な

どの増加傾向が著しい。

このような状況において、グラム陰性桿菌に対して、従来の cephalosporin 剤よりも広域スペクトラムを有し、かつ強い抗菌力を示す CZX が開発されたことは、その臨床効果が期待されるところである。

今回、われわれは、CZX に関して若干の基礎的検討を行なうとともに、臨床的に応用したので以下報告する。

### I. 胆汁中細菌に対する CZX の抗菌力

#### 1. 被検菌および測定方法

昭和54年1月から昭和55年7月まで当科において T-tube により採取した胆汁より分離した8菌種21株について、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従い、本剤および対照薬剤の最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration: MIC) を測定した。

#### 2. 成績 (Table 1)

検出菌の内訳は、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*

Table 1 Antibacterial activity of ceftizoxime and related cephalosporins against strains isolated from bile (21 strains)

Organism	Ceftizoxime		Cefazolin		Cefotiam	
	10 <sup>8</sup> /ml	10 <sup>5</sup> /ml	10 <sup>8</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> ml	10 <sup>6</sup> /ml
<i>Escherichia coli</i>	0.1	0.05	25	12.5	1.56	0.2
	0.1	0.05	1.56	1.56	0.2	0.2
	6.25	0.39	>100	25	100	0.78
	>100	>100	>100	100	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤0.025	≤0.025	3.13	1.56	0.39	0.2
	≤0.025	≤0.025	50	3.13	0.39	0.1
	≤0.025	≤0.025	25	3.13	0.2	0.1
	0.2	0.2	50	25	12.5	12.5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤0.025	≤0.025	50	12.5	0.39	0.1
	0.1	0.1	>100	>100	>100	6.25
<i>Proteus morgani</i>	3.13	0.39	>100	>100	>100	25
	3.13	0.2	>100	>100	>100	12.5
	25	3.13	100	100	100	50
<i>Serratia marcescens</i>	3.13	0.2	>100	>100	>100	0.78
	>100	0.1	>100	>100	>100	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>100	6.25	>100	>100	>100	100
<i>Alcaligenes faecalis</i>	0.78	0.39	—	—	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	50	50	25	>100	100
	>100	>100	25	25	100	100
	>100	>100	50	50	>100	>100
	>100	>100	>100	>100	>100	>100

各4株, *Proteus morganii* 3株, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens* 各2株, *Enterobacter aerogenes*, *Alcaligenes faecalis* 各1株とグラム陰性桿菌が17株, グラム陽性球菌の *Streptococcus faecalis* が4株であった。

*E. coli* についてみると, 各薬剤に耐性の1株を除き, CZXのMICは $10^6$ /ml接種で0.05~0.39  $\mu\text{g/ml}$ で, CEZの1.56~25  $\mu\text{g/ml}$ より5~6濃度段階, CTMの0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$ より1~2濃度段階低い値を示した。*Klebsiella pneumoniae* に対しては,  $10^6$ /ml接種でCZXのMICは0.025~0.2  $\mu\text{g/ml}$ , CEZは1.56~25  $\mu\text{g/ml}$ , CTMは0.1~12.5  $\mu\text{g/ml}$ であり, CZXはCEZ, CTMに比べて, それぞれ6~7濃度段階, 2~6濃度段階優れており, 強い抗菌力を示した。*Proteus morganii* に対しては, CZXは $10^6$ /mlでは0.2~3.13, CEZは $\geq 100$ , CTMは12.5~50  $\mu\text{g/ml}$ であり, CZXはCTMより4~6濃度段階低値を示した。*Serratia marcescens* および *Enterobacter aerogenes* は, CEZおよびCTMに対して耐性株であるが, CZXのMICは $10^6$ /mlで0.1~6.25  $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力が認められた。一方, グラム陽性球菌である *S. faecalis* はCZX, CTMに対して耐性であり, CEZでもMIC 25~>100  $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。

これら胆汁内検出菌のうち *Alcaligenes faecalis* 1株を除く20株に対するCZX, CTM, CEZの抗菌力を累積百分率で比較してみると (Fig. 1), CZXおよびCTMは0.39  $\mu\text{g/ml}$ の濃度で全株の65%および30%を発育阻止し, また6.25  $\mu\text{g/ml}$ で75%および45%をそれぞれ発育阻止した。CEZは0.39  $\mu\text{g/ml}$ で全株に

抗菌力を示さず, 6.25  $\mu\text{g/ml}$ で20%を発育阻止した。CZXの抗菌力はCEZに比べて強く, CTMは両者のほぼ中間に位置した。

## II. 胆汁および胆嚢組織内移行

### 1. 対象および方法

昭和54年1月より昭和55年7月までに, 当科および関連施設において入院加療を受けた胆道疾患を主とする28症例を対象とした。

胆嚢摘出時に, 胆汁および胆嚢組織を採取した症例は, CZX投与11例 (症例1~11), CEZ投与8例 (症例12~19)であった。一方, 外胆汁嚢を設置し経時的に胆管胆汁を採取し得た症例は, CZX投与9例 (症例20~28)であり, そのうち4例 (症例20~23)にCEZとのcross over試験を施行した。

Table 2は, それらの肝機能検査値であるが, 胆嚢摘出例では, 大部分がほぼ正常例であった。また, 外胆汁嚢設置例では, その疾患の性質上Al-PおよびBilirubinを主とした異常値を示すものがほとんどであった。

術前にCZXまたはCEZ 2gを生理的食塩水20mlに溶解し3分間で静注し, 投与開始5分後より経時的に採血した。開腹後ただちに胆嚢底部で胆嚢胆汁を穿刺し, 胆嚢壁全層 (約2g)を採取した。次に総胆管を穿刺し胆管胆汁を採取した。これら一連の操作は, 薬剤投与後70分~150分の間に完了した。

また, 外胆汁嚢症例では, 外嚢設置後10日以上経過し, 胆汁うっ滞が十分に改善され, 流出量の安定した時期に, CZXまたはCEZ 2.0gを生理的食塩水20mlに溶解し, 3分間で静注し経時的に採血した。胆汁は投与直後より1時間ごとに全量採取した。

薬剤の体液および組織内濃度は, CZXおよびCEZともに *Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とし, クエン酸ナトリウム培地を測定培地とする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, 胆汁は1/15M phosphate buffer (pH 7.0)で希釈, また胆嚢および肝組織は1/15M phosphate buffer (pH 7.0)を加えホモジネート後, 3,000rpmで5分間遠心分離し, その上清を濃度測定に供した。標準曲線は各々の希釈液を用いて使用した。

### 2. 成績

(1) 胆嚢摘出例におけるCZXの胆汁, 胆嚢および肝組織内濃度 (Table 3, Fig. 2)

a) 血清中濃度: 投与5分値は, 190.0~332.0  $\mu\text{g/ml}$ , 平均269.1 $\pm$ 15.2  $\mu\text{g/ml}$ と最高血清中濃度を示し, 以後急速に低下し, 30分値で63.0~125.0  $\mu\text{g/ml}$ , 平均89.0 $\pm$ 18.6  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間値では25.2~86.0  $\mu\text{g/ml}$ , 平均48.8 $\pm$ 5.6  $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 1 Cumulative MICs of ceftizoxime and related cephalosporins against strains isolated from bile

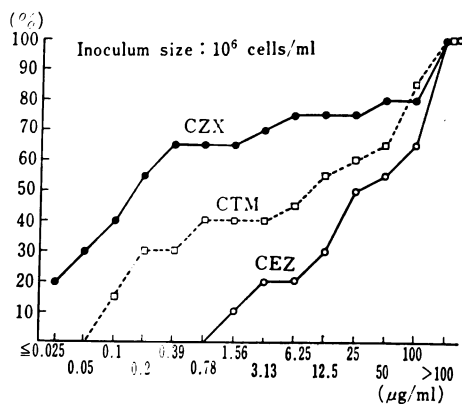


Table 2 Hepatic functions before administration of ceftizoxime and cefazolin

Case No.	Diagnosis before operation or T-tube drainage*	S-GOT (8~40) KU	S-GPT (5~32) KU	Al-P (2.6~10.0) KA	Total bilirubin (0.2~1.0mg/dl)
1	B	23	8	6.0	0.4
2	B	15	7	5.0	0.4
3	B	17	5	9.6	0.6
4	B	33	15	7.6	0.8
5	C	15	13	10.9	0.5
6	A+B	17	11	6.6	0.4
7	B	31	28	5.4	0.8
8	A	33	36	12.5	0.7
9	B	32	7	5.1	1.4
10	B	26	22	5.9	1.0
11	B	20	7	8.0	1.2
12	B	8	8	6.2	0.7
13	E	19	6	5.4	0.6
14	B	28	15	8.5	1.3
15	B	55	20	10.7	0.3
16	A	52	20	9.3	1.7
17	B	22	3	7.3	0.9
18	E	10	7	5.5	0.8
19	E	15	8	5.6	0.7
20	A	16	16	15.1	1.0
21	C	70	20	16.7	33.9
22	A+B	28	52	7.0	0.9
23	C	8	8	9.7	2.45
24	C	48	25	12.5	1.18
25	D	99	29	25.0	0.8
26	C	26	23	34.8	0.6
27	A+B	16	2	8.9	1.8
28	A+B	20	28	8.2	0.7

\* A: Cholelithiasis, B: Cholecystolithiasis, C: Carcinoma of the common bile duct, D: Intrahepatic gallstones, E: Gastric cancer

Fig.2 Bile and tissue levels of ceftizoxime and cefazolin following intravenous bolus injection of 2g

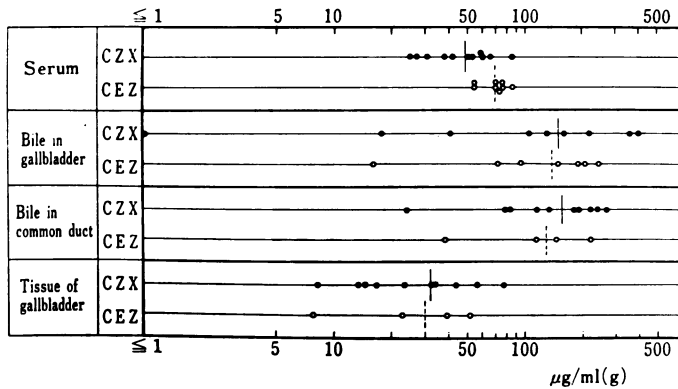


Table 3 Serum, bile and tissue levels of ceftizoxime following 2 g intravenous bolus injection in patients with cholecystectomy

Case		Diagnosis before operation	Cholecysto- graphy	Serum levels of CZX ( $\mu\text{g/ml}$ )						Bile levels of CZX			Tissue levels of CZX
No.	Name			Age, Sex	5 min	30	60	90	120	150	180	Gallbladder	
1	K.K.	67, F	(+)	298.0	63.0	40.0	35.0	31.0	14.0	358.0(120')	270.0 120'	13.5 120'	
2	Y.H.	58, M	(+)		79.0	52.0	42.0	27.0	15.0	1.0 120'	190.0 120'	16.7 120'	
3	Y.F.	66, F	(+)		190.0			38.0		105.0 120'	-----	55.4 120'	
4	K.H.	55, M	(-)					42.0		162.0(120')	132.0 120'	8.3 120'	
5	T.S.	66, F	(+)		125.0	100.0	78.0	66.0	39.0	17.7 120'	116.0 90'	32.5(90')	
6	Y.T.	73, F	(+)	240.0		140.0		86.0		41.0 90'	24.0 120'	33.7 120'	
7	H.Y.	38, F	(+)	276.0		76.0		60.0		220.0 150'	220.0 120'	43.5 150'	
8	K.K.	47, F	-----	295.0		105.0		59.0		-----	181.0 120'	-----	
9	M.K.	69, F	(+)	252.0				25.2		132.0 120'	84.1 120'	77.5 130'	
10	E.N.	51, M	(-)	270.0				50.0		(0.6)(120')	79.3 120'	14.6(140')	
11	S.S.	55, F	(+)	332.0				53.0		398.0(120')	240.0(120)	23.5(120)	
			1	8	3	6	3	11	3	3	9	10	10
			Mean value	269.1	89.0	85.5	51.7	48.8	22.7	159.4 120'	154.0 117.0'	31.9 123.0'	
			S.E.	15.2	18.6	15.1	13.3	5.6	8.7	47.6, 5.0'	25.0 4.5'	6.9(5.0')	

\*1) A: Cholecholelithiasis, B: Cholecystolithiasis, C: Carcinoma of the common bile duct

b) 胆嚢胆汁中濃度：胆嚢胆汁中濃度を 10 例で測定したが、症例 10 は胆嚢管閉塞例で、白色胆汁であった。これを除く 9 例の胆嚢胆汁中濃度は、1.0~398.0 μg/ml, 平均 159.4±47.6 μg/ml を示した。

このように胆嚢胆汁中濃度の変動が大きいことについては、胆嚢胆汁がその性質上、胆嚢管の炎症性、機械的閉塞、胆嚢粘膜の水分吸収能など種々の要因が関係することによるものと解釈される。なお、白色胆汁症例の胆嚢胆汁中濃度は 0.6 μg/ml であった。このことは本剤の胆嚢粘膜からの分泌によるものと考えられる。

c) 総胆管胆汁中濃度：総胆管胆汁中濃度を 10 例で測定した。その成績は、24.0~270.0 μg/ml, 平均 154.0 ±25.0 μg/ml を示した。胆汁採取時間は平均 117 分であり、この時点の血清中濃度との比をとる胆汁移行率は 3.16 (154.0/48.8) を示した。

d) 胆嚢組織内濃度：胆嚢組織内濃度を 10 例で測定した。その成績は 8.3~77.5 μg/g, 平均 31.9±6.9 μg/g を示した。また白色胆汁を呈した胆嚢管閉塞例（症例 10）においても、14.6 μg/g と移行が認められた。

(2) 胆嚢摘出例における CEZ の胆汁中、胆嚢組織内濃度 (Table 4, Fig. 2)

a) 血清中濃度：投与後 5 分の血清中濃度は 1 例のみ測定したが 280 μg/ml であった。30 分後の濃度は 110~215 μg/ml, 平均 148.6±14.4 μg/ml であり、120 分後では 54.0~85.0 μg/ml, 平均 69.5±3.8 μg/ml であった。CZX と比較すると、30 分値、120 分値ともに CEZ の方が高い値を示した。

b) 胆嚢胆汁中濃度：8 例で測定したが、症例 14 は胆嚢管閉塞例で、白色胆汁であり除外した。7 例の胆嚢胆汁中濃度は 16.0~245.0 μg/ml, 平均 138.7±30.8 μg/ml であり、CZX の平均値 159.4 μg/ml に比べてやや低値を示した。

c) 総胆管胆汁中濃度：4 例の総胆管胆汁を測定したが、38.0~220.0 μg/ml, 平均 128.8±37.7 μg/ml であり、CZX の平均値 154.0 μg/ml に比べてやや低値を示した。採取時間の平均値は 92.5 分であった。投与後 90 分の血清中濃度は平均 85.5 μg/ml であり、胆汁移行率は 1.51 (128.8/85.5) で、CZX と比べてかなり低値を示した。

d) 胆嚢組織内濃度：4 例で胆嚢組織内濃度を測定したが、7.74~50.5 μg/g, 平均 29.9±9.4 μg/g であり、CZX の胆嚢組織内濃度 31.9 μg/g とほぼ同程度であった。

(3) 外胆汁瘻設置例における CZX の胆汁移行 (Table 5, Fig. 3)

a) 血清中濃度：投与 5 分値は 190.0~517.0 μg/ml,

Table 4 Serum, bile and tissue levels of cefazolin following 2 g intravenous bolus injection in patients with cholecystectomy

Case No.	Name	Age, Sex	Diagnosis before operation	Cholecystography	Serum levels of CEZ (μg/ml)					Bile levels of CEZ			Tissue levels of CEZ	
					5 min	30	60	90	120	150	180	Gallbladder	Common duct	Gallbladder
12	K.S.	35, M	B	(+)	215.0	108.0	85.0	69.0	55.0	41.0	16.0(120)	144.0 120)	38.9(120)	.....
13	F.J.	53, F	E	(+)	125.0	85.0	80.0	75.0	64.0	44.0	190.0(120)	.....	.....	.....
14	M.K.	48, M	B	(-)	185.0	145.0	112.0	85.0	80.0	67.0	0.52 80)	113.0 80)	7.74(120)	.....
15	E.H.	45, M	B	(-)	125.0	86.5	70.0	54.0	41.5	38.0	205.0(110)	.....	.....	.....
16	M.M.	38, M	A	(+)	130.0	110.0	86.5	74.0	62.0	50.0	72.0 70)	38.0 70)	50.5, 100)	.....
17	K.N.	56, F	B	(+)	130.0	130.0	98.0	70.0	62.0	54.0	95.0 (90)	220.0, 100)	22.6(105)	.....
18	M.T.	65, F	E	(+)	110.0	86.5	67.0	54.0	38.0	34.0	245.0(105)	.....	.....	.....
19	Y.A.	44, F	E	(+)	110.0	86.5	67.0	54.0	38.0	34.0	148.0 105)	.....	.....	.....
				n	7	7	7	7	7	7	7	4	4	4
				Mean value	148.6	107.3	85.5	69.5	57.9	46.9	138.7(102.9)	128.8 (92.5)	29.9 111.3	.....
				SE	11.1	8.9	5.9	3.8	5.2	4.2	30.8(6.7)	37.7 11.1)	9.4 5.2)	.....

\*1) A: Choledocholithiasis, B: Cholecystolithiasis, E: Gastric cancer

Table 5 Biliary excretion of ceftriaxime and cefazolin following each 2 g intravenous bolus injection in patients with T-tube drainage

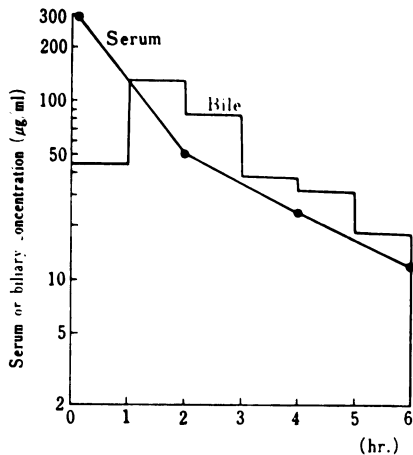
Case		Diagnosis before operation <sup>*)</sup>	Biliary obstruction	Duration from operation	Serum levels of CZX ( $\mu\text{g/ml}$ )			Biliary levels of CZX ( $\mu\text{g/ml}$ )						
No.	Name				Age	Sex	5 min	2 (hr.)	4 (hr.)	6 (hr.)	0-1 (hr.)	1-2 (hr.)	2-3 (hr.)	3-4 (hr.)
20	N.S.	75	F	A	364.0	32.0	13.5	4.8	19.0	220.0	122.0	51.0	41.0	12.5
21	S.U.	45	M	C	235.0	44.0	24.0	11.5	48.0	12.8	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
22	K.A.	36	M	A+B	262.0	35.0	14.0	4.2	33.0	14.2	6.9	6.2	4.6	2.5
23	K.K.	65	M	C	296.0	47.0	23.0	12.9	87.0	80.0	38.0	33.0	21.5	8.0
24	U.S.	79	F	C	—	62.0	—	—	21.0	197.0	128.0	—	—	—
25	M.A.	38	F	D	517.0	27.5	7.8	3.4	4.85	11.5	10.1	<0.3	0.31	0.41
26	A.T.	76	F	C	220.0	72.0	37.0	22.0	3.10	25.0	31.0	13.5	7.7	5.6
27	H.S.	84	F	A+B	190.0	54.0	19.0	10.5	90.0	166.0	54.0	19.5	17.2	6.3
28	K.U.	60	F	A+B	240.0	84.0	54.0	29.0	94.0	460.0	360.0	180.0	166.0	116.0
				n	8	9	8	8	9	9	9	8	8	8
				Mean value	290.5	50.8	24.0	12.3	44.4	131.8	84.1	37.9	32.3	18.9
				S.E.	37.4	6.3	5.3	3.2	12.3	49.7	38.1	21.2	19.7	14.0

Case		Diagnosis before operation <sup>*)</sup>	Biliary obstruction	Duration from operation	Serum levels of CEZ ( $\mu\text{g/ml}$ )			Biliary levels of CEZ ( $\mu\text{g/ml}$ )						
No.	Name				Age	Sex	5 min	2 (hr.)	4 (hr.)	6 (hr.)	0-1 (hr.)	1-2 (hr.)	2-3 (hr.)	3-4 (hr.)
20	N.S.	75	F	A	340.0	76.0	28.6	17.0	56.0	16.0	12.5	9.5	7.6	5.4
21	S.U.	45	M	C	154.0	117.0	48.0	27.5	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
22	K.A.	36	M	A+B	202.0	55.0	24.7	12.5	99.0	25.8	34.5	26.5	18.6	10.9
23	K.K.	65	M	C	200.0	138.0	67.0	43.0	50.0	48.0	33.0	20.5	17.5	15.0

\*1) A: Cholelithiasis, B: Cholecystolithiasis, C: Carcinoma of the common bile duct, D: Intrahepatic gallstones

Fig. 3 Biliary excretion of ceftizoxime following intravenous bolus injection of 2g (n=9, case No. 20~28)



平均  $290.5 \pm 37.4 \mu\text{g/ml}$  と最高値を示し、以降急速に低下して、2時間値および4時間値はそれぞれ平均値で  $50.8 \pm 6.3$ ,  $24.0 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$  となり、6時間値では  $12.3 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$  であった。

b) 胆汁中濃度：投与直後より1時間までの胆汁中濃度は、 $3.1 \sim 94.0 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $44.4 \pm 12.3 \mu\text{g/ml}$  であり、1~2時間では  $11.5 \sim 460 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $131.8 \pm 49.7 \mu\text{g/ml}$  と最高値を示し、以降漸減するが5~6時間でも  $< 0.2 \sim 116.0 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $18.9 \pm 14.0 \mu\text{g/ml}$  を示した。

(4) 外胆汁瘻設置例における CZX および CEZ cross over 試験 (Table 5, Fig. 4)

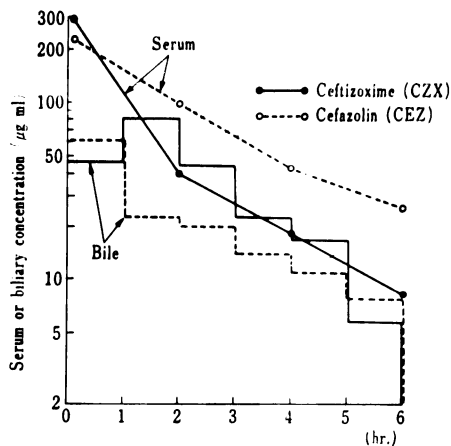
a) 血清中濃度：CZX および CEZ の投与5分値はそれぞれ平均濃度  $289.3 \pm 27.9$ ,  $224.0 \pm 40.2 \mu\text{g/ml}$  と CZX が高値を示すが、2時間値では CZX  $39.5 \pm 3.6 \mu\text{g/ml}$ 、CEZ  $96.5 \pm 18.9 \mu\text{g/ml}$  と逆転し、その後も CEZ の方が高濃度を維持し、6時間でも  $25.0 \pm 6.8 \mu\text{g/ml}$  であった。

b) 総胆管胆汁中濃度：投与直後~1時間の CZX および CEZ の胆汁中濃度はそれぞれ平均値で  $46.8 \pm 14.7$ ,  $61.3 \pm 22.4 \mu\text{g/ml}$  と CEZ の方が高値を示した。しかし CZX は1~2時間で最高平均濃度  $81.8 \pm 48.7 \mu\text{g/ml}$  となり、5時間までは CEZ より高値を示した。薬剤投与後2時間における胆汁中移行率は、CZX では 2.07 (81.8/39.5)、CEZ では 0.23 (22.5/96.5) であり、移行率の差が顕著であった。

III. 臨床応用

1. 対象および投与方法

Fig. 4 Cross-over comparison of biliary excretion with ceftizoxime and cefazolin (n=4, case No. 20~23)



Test antibiotic	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )				Biliary level ( $\mu\text{g/ml}$ )						
	5min	120	240	360	0~1hr	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	
CZX	Mean	269.3	39.5	18.6	8.4	46.8	11.7	43.5	22.6	16.8	5.8
	S.E.	27.9	3.6	2.8	2.2	14.7	4.7	29.7	11.9	9.3	2.8
CEZ	Mean	224.0	96.5	42.1	25.0	61.3	22.5	20.0	14.1	10.9	7.8
	S.E.	40.2	18.9	9.8	6.8	22.4	10.0	8.3	5.9	4.4	3.3

対象とした外科的感染症 13 例は、昭和 54 年 1 月より昭和 55 年 7 月までの期間、当大学および関連病院に入院、あるいは外来通院 (症例 11, 12) した、術後髄膜炎 2 例、総胆管癌による胆管炎 1 例、虫垂炎および子宮膿腫破裂による腹膜炎 3 例、胃下垂全摘術後、イレウス術後の限局性腹膜炎各 1 例、その他 5 例であった。これらの症例では CZX 投与前の皮内反応は陰性、また過去の薬剤、その他のアレルギー既往歴は認められなかったことを確認した。

投与方法は CZX 単独投与とし、1回 1g または 2g、1日 2回静注または点滴静注法で行なった。静注は 20~40 ml の注射用生理的食塩水に溶解し、3~5分間かけて注入し、点滴静注を行なった症例 6 では 2g を 5% キンシトール 500 ml に溶解し、約 2時間にて注入した。

投与期間は 3~17 日間におよび、平均 10 日間であった。

CZX 投与前抗菌剤として 13 例中 7 例に投与されていた。症例 1 では CBPC その後 PIPC 各 8g/日 (いずれも無効)、症例 2 では SBPC 12g/日 (無効)、症例 3 では CBPC 6g/日 (再発)、症例 4 では CEPR 4g/日 (無効)、症例 7 では SBPC 6g/日、その後 CEC 4g/日 (いずれも無効)、症例 8 では LCM 点滴 3g/日 (不明)、および症例 9 では CEZ 6g/日と AMK 400mg/日の併用 (無効) が投与されていたが、いずれも無効あるいは



Table 6 Clinical results with ceftizoxime (1)

Case No.	Age (yr)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Complications)	Surgical treatment	Severity of infection	Dosage of CZX		Organisms isolated (B A *1)	Clinical findings				Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	
							Route	Daily dose		WBC ( $\times 10^3$ )	CRP	B.T. ( $^{\circ}$ C)	Drainaged fluid				
1	21	M	60	Postoperative meningitis (Wound infection of head)	Drainage	Severe	I.V.	2g $\times$ 2	B	K. pneumoniae (CSF)	11,300		39.0	++	Eradicated	Excellent	(-)
											A	(-)	7,100				
2	40	F	60	Postoperative meningitis (Wound infection of head)	Drainage	Severe	I.V.	2g $\times$ 2	B	S. aureus (CSF)	9,800	3+	37.8	++	Altered	Good	(-)
											A	Serratia (CSF)	14,000	3+			
3	45	M	48	Cholangitis (Carcinoma of common bile duct)	T-tube drainage	Moderate	I.V.	2g $\times$ 2	B	K. oxytoca (Bile)	16,700	4+	37.8	180	Altered	Fair	(-)
											A	E. agglomerans (Bile)	15,000				
4	21	M	65	Peritonitis due to perforation of the appendix	Abdominal drainage	Moderate	I.V.	1g $\times$ 2	B	P. aeruginosa (Ascites)	19,200		38.0	++	Eradicated	Excellent	(-)
											A	E. coli (Ascites)	3,900				
5	63	F	52	Diffuse peritonitis due to pyometra (Diabetes mellitus)	Abdominal drainage	Severe	I.V.	2g $\times$ 2	B	S. epidermidis (Ascites)	13,500	3+	36.3	++	Appeared	Good	(-)
											A	(-)	3,500	-			
6	74	M	44	Diffuse peritonitis due to perforation of the appendix	Abdominal drainage	Severe	D.I.	2g $\times$ 2	B	E. coli (Pus)	13,300	5+	37.8	++	Altered	Good	(-)
											A	P. aeruginosa (Pus)	7,000	4+			
7	52	F	50	Postoperative peritonitis (Adhesion ileus)	Abdominal drainage	Severe	I.V.	1g $\times$ 2	B	E. coli (Pus)	12,000		39.0	++	No change	Altered	(-)
											A	Klebsiella (Pus)	11,000				
8	39	M	60	Extrapertoneal abscess (Duodenal ulcer)	Incision, Drainage	Severe	I.V.	1g $\times$ 2	B	Staphylococcus (Pus)	8,700	2+	36.9	-	Altered	Poor	(-)
											A	Salmonella (Pus)	8,600	2+			
9	61	M	58	Necrotic pancreatitis, Postoperative peritonitis (Bleeding of the gastric ulcer)	Abdominal drainage	Severe	I.V.	1g $\times$ 2	B	E. aerogenes (Pus)	14,500	5+	38.0	100	Eradicated	Fair	(-)
											A	Staphylococcus (Pus)	14,000	4+			

\*1 B: Before, M: Mid, A: After

Table 6 Clinical results with ceftizoxime (2)

Case No.	Age (yr)	B.W. (kg)	Sex	Diagnosis (Complications)	Surgical treatment	Severity of infection	Dosage of CZX		Organisms isolated (B.A.I. Material)	B.T. (°C)	Clinical findings			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
							Route	Daily dose			WBC (mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	Drainaged fluid			
10	49	65	M	Purulent osteomyelitis (Wound of the finger)	Debridement	Moderate	I.V.	1g: 2 12	B E. coli F. aeruginosa (Pus)	37.2	5,700		++	Eradicated	Excellent	(-)
11	47	50	F	Purulent mastitis	Incision	Mild	I.V.	1g: 2 11	A ( ) (Pus)	36.4	4,500		-	Eradicated	Good	(-)
12	29	54	M	Acute lymphangitis	Wet pack	Moderate	I.V.	1g: 2 3	B Not determined	38.0	3,800			Unknown	Excellent	(-)
13	45	65	M	Phlegmon of the cheek	None	Moderate	I.V.	1g: 2 10	B G.N.B. (Pus)	37.7	10,200	2+		Eradicated	Good	(-)
									A (-)	36.2	6,200					

\*1 B: Before, M: Mild, A: After

再発のため本剤に切り替えたものである。

## 2. 効果判定基準

教室の効果判定基準 ①臨床症状の改善, ②他覚所見の改善(発熱, 白血球数など), ③起炎菌の陰性化の3項目によって以下のように判定した。

著効: 治療開始後3日以内に著明な臨床症状の改善をみたもの, または5日以内に3項目すべてを満足したものの。

有効: 5日以内に2項目を満たしたものの。

無効: 3項目いずれの改善もないものの。

## 3. 臨床成績

臨床効果を Table 6 に一括して示した。著効4例, 有効5例, やや有効2例, 無効2例であり, 有効率 69.2%であった。

### (1) 症例報告

症例1は, parasagittal meningioma の再発で腫瘍摘出後, 創感染および髄液瘻となり, 39°C の発熱および髄膜炎症状が出現し, 髄液検査にて, 細胞数増加 (128/3), 蛋白増加 2,060 mg/dl の所見とともに, *Klebsiella pneumoniae* が検出された。本剤投与3日目頃より発熱は37°C 台となり, 創部の膿汁は減少し, 髄液は清澄化する傾向にあり, 投与5日目の髄液で細菌は陰性となり, 細胞数も 30/3 と減少し, 著効を示した症例であった。

症例3は, 約2年前に総胆管瘻にて外胆瘻造設術を受け, しばしば胆道炎をくり返しており, 肝機能障害もあり, 胆汁排泄量は, 100~200 ml/日であった。また慢性腸狭窄の状態にあり経口摂取不能で, 著明な貧血, 低蛋白症, 腹水などが認められた。今回も 38°C 台の熱発と右季肋部の鈍痛があり, 胆汁中より *Klebsiella oxytoca* および *Enterobacter agglomerans* が検出された。本剤投与後も臨床症状は改善されず, 白血球数の低下も認められなかった。投与5日目の胆汁中細菌は, *P. morganii*, *Acinetobacter* であり, 菌交代が認められた。やや有効と判定した。

症例4は, 38°C 台の熱発, 腹膜炎症状で発症した壞疽性虫垂穿孔による腹膜炎であり, 腹腔内膿汁より, *P. aeruginosa* が検出された。本剤投与5日目より平熱となり, 膿汁排泄は消失し, 白血球数も 3,900/mm<sup>3</sup> と著明に改善した。投与中の膿汁より *E. coli* が検出されたが, 投与後では細菌は陰性化していた。著効と判定した症例であった。

症例9は, 急性膵炎で治療中, 吐血が出現したため緊急手術となった症例であり, 開腹により出血性胃潰瘍および壊死性膵炎が確認され, 胃亜全摘および腹腔ドレーナージ術が施行された。術後縫合不全を併発したが, 高カロリー輸液, Cefazolin 6g/日, Amikacin 400 mg/日に

Table 7 Bacteriological effect and minimum inhibitory concentrations with isolated organisms from patients treated with cefizoxime (1)

Case No.	Diagnosis	Sampling		Organism isolated	CZX		CEZ		CTM		Clinical effect
		Time	Material		10 <sup>7</sup> /ml	10 <sup>8</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	
1	Postoperative meningitis	Before	C.S.F.	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.05	>100	>100	>100	3.13	Excellent
		After	C.S.F.								
2	Postoperative meningitis	Before	C.S.F.	<i>S. aureus</i>	1.56	1.56	3.13	3.13	1.56	0.78	Good
		After	C.S.F.								
3	Cholangitis	Before	Bile	<i>K. oxytoca</i>	0.025	0.025	6.25	0.78	0.20	≤0.025	Fair
		Before	Bile		25	>100	>100	>100	12.5		
		After	Bile	<i>P. morganii</i>							
		After	Bile		<i>Acinetobacter</i>						
4	Peritonitis due to perforation of the appendix	Before	Ascites	<i>Paenigmosa</i>	100	25	SBPC:100	50, TIPC:25	12.5	G.M.:3.13	Excellent
		Mid.	Ascites		0.2	0.1	1.56	1.56	0.2	0.1	
		After	Ascites								
5	Diffuse peritonitis due to pyometra	Before	Ascites	No growth							Good
		After	Ascites		>100	25	6.25	6.25	1.56	1.56	
6	Diffuse peritonitis due to perforation of the appendix	Before	Ascites	<i>E. coli</i>	0.2	0.05	6.25	1.56	0.78	0.2	Good
		After	Ascites								
7	Postoperative peritonitis	Before	Pus	<i>E. coli</i>							Poor
		After	Pus								
		After	Pus		<i>Klebsiella</i> sp.						
8	Extraperitoneal abscess	Before	Pus	<i>S. faecalis</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	Poor
		Before	Pus		50	12.5	SBPC: >400	400, TIPC: >400	>400		
		After	Pus		<i>S. faecalis</i>						
		After	Pus	<i>Paenigmosa</i>							

Table 7 Bacteriological effect and minimum inhibitory concentrations with isolated organisms from patients treated with ceftizoxime (2)

Case No.	Diagnosis	Sampling		Organism isolated	CZX		CEZ		CTM		Clinical effect
		Time	Material		10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	10 <sup>6</sup> /ml	
9	Necrotic pancreatitis, Postoperative peritonitis	Before	Ascites	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	Fair
		Before	Ascites	> 100	> 100	25	25	> 100	> 100	> 100	
		Before	Ascites	0.2	0.05	> 100	> 100	> 100	> 100	6.25	
		After	Ascites								
10	Purulent osteomyelitis	Before	Pus	0.05	0.05	6.25	1.56	0.39	0.20	0.20	Excellent
		Before	Pus	0.39	0.05	> 100	50	> 100	> 100	0.78	
		After	Pus								
11	Purulent mastitis	Before	Pus								Good
		After	Pus								
12	Acute lymphangitis	Not done									Excellent
13	Phlegmon of the cheek	Before	Pus								Good
		After	Pus								

より膿汁排泄も減少し、血中アミラーゼも正常化した。発熱、白血球増多など炎症症状が遷延化していた。本剤投与後も 37°C 台の発熱が存続し明らかな症状の改善は認められなかった。しかし本剤投与前の浸出液より *E. aerogenes*, *S. faecalis*, *K. pneumoniae* が検出されたが、投与後には *S. faecalis* および *K. pneumoniae* は消失しており、この意味においてやや有効と判定した。

#### (2) 細菌学的検討

細菌学的に起炎菌として同定されたものは 11 例 26 株であり、*E. coli* 5 株、*Klebsiella* 3 株、*Enterobacter* 4 株、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株、*Proteus*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium* が各 1 株などグラム陰性桿菌 21 株、*Staphylococcus*, *Streptococcus* などのグラム陽性菌が 6 株検出された。それらの菌株に対する CZX および対照薬剤の MIC を Table 7 に示した。臨床効果が著効および有効とされた 9 症例中、起炎菌に対する MIC が測定されたのは 7 株であり、それら *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *S. aureus* に対する MIC はいずれも接種菌数 10<sup>6</sup>/ml で 0.05~1.56 μg/ml であり、本剤の臨床効果を裏付けるものであった。

#### 4. 副作用 (Table 8)

CZX 投与例全例、皮内テストは陰性であり、アレルギー症状などの副作用は全例に認められなかった。

肝機能検査として、GOT, GPT, Al-P, Bilirubin を投与前後に検査した。本剤投与後、3 例に GOT, GPT の上昇が認められた。症例 1 は、投与前正常であった GOT, GPT, Al-P が投与後それぞれ、148, 119, 14.2 と異常値を示したが、約 2 週間後に 26, 11, 8.0 と正常化した。症例 2 は、術直後より軽度の肝機能障害があり、本剤投与前 GOT 40, GPT 41, Al-P 14.0 であった。投与後にそれぞれ 55, 53, 11.5 とやや増悪する傾向にあったが、10 日後には 41, 42, 14.1 と投与前値と同程度に改善した。症例 1 および症例 2 は脳腫瘍術後 1 か月以内であり、長時間麻酔、大量輸血など手術の影響による肝機能障害とも考えられ本剤との関係は不明であった。症例 7 は、イレウス術後であり、本剤投与前より GOT, GPT それぞれ 49, 51 と軽度の肝機能障害が認められた。投与後 GOT 113, GPT 98 と上昇を示したが、1 週間後には、GOT 43, GPT 28 とほぼ正常に復した。また本症例も術後 3 週間の時期であり、本剤投与により肝機能障害が増悪したものは断定できなかった。

腎機能検査として全例に BUN および血清クレアチンを測定したが、特に異常は認められなかった。

Table 8 Laboratory findings before and after treatment with ceftizoxime

Item (Normal range)	Case No. Age, Sex	1 21, M	2 40, F	3 45, M	4 21, M	5 63, F	6 74, M	7 52, F	8 39, M	9 61, M	10 49, M	11 47, F	12 29, M	13 45, M
RBC ( $\times 10^4$ )	(M: 410-530) (F: 380-480)	416 461	391 413	321 280	528 455	348 317	402 365	423 408	372 360	250 429	414 413	— 447	507 506	446 445
Hb (g/dl)	(M: 14-18) (F: 12-16)	13.2 14.8	11.7 12.4	11.7 10.9	16.6 13.8	10.8 10.0	13.0 11.4	13.0 12.8	11.4 11.0	7.6 13.4	14.3 14.5	— 14.5	15.6 15.4	15.3 14.9
Ht (%)	(M: 39-52) (F: 35-48)	38.7 43.3	34.5 36.8	32.9 30.3	46.5 41.0	32.5 28.0	41.5 36.0	38.6 37.8	36.0 35.0	24.0 39.0	42.0 42.0	— 43.0	47.0 48.0	44.0 43.5
WBC (/mm <sup>3</sup> )	(5,000-8,000)	11,300 7,100	9,800 14,000	16,700 15,000	19,200 3,900	13,500 3,500	13,300 7,000	12,000 11,000	8,700 8,600	14,500 14,000	5,700 4,500	— 3,800	13,300 6,400	10,200 6,200
S-GOT (U/ml)	(8-40)	39 148	40 55	85 86	25 21	36 10	14 17	49 113	29 17	65 22	— 25	— 12	21 27.5	23 28
S-GPT (U/ml)	(5-32)	27 119	41 53	18 22	8 24	33 11	4 4	51 98	23 25	78 38	— 27	— 6	14 27.5	13 23
Al-P (U/ml)	(2.6-10.0)	5.0 14.2	14.0 11.5	21.9 21.6	6.0 5.9	— 5.6	5.9 7.1	18.7 8.8	10.7 8.6	18.9 15.4	— 7.8	— 1.4	— 1.4	6.6 5.0
Bilirubin (mg/dl)	Direct (0-0.2)	0.4 0.3	0.3 0.3	20.9 19.1	0.7 0.1	0.2 0.3	— —	— 0.4	— 0.4	0.6 0.6	— 0.15	— 0.23	1.05 0.6	0.7 0.3
	Indirect (0.2-0.8)	0.4 0.2	0.3 0.2	7.0 7.4	0.3 0.1	0.2 0.3	— —	— 0.2	— 0.2	— 0.2	— 0.15	— 0.17	— 0.4	0.35 0.2
Total (0.2-1.0)		0.8 0.5	0.6 0.5	27.9 26.5	1.0 0.2	0.4 0.6	— —	— 0.6	— 0.6	0.8 0.8	— 0.3	— 0.4	2.8 1.0	1.05 0.5
	BUN (mg/dl)	25 19	6 5	13 4	15.0 9.7	22.8 5.3	20.0	20.0	26.0 12.0	21.0 8.9	31 13	— 8.7	— 7.9	11.2 10.2
S-Cr (mg/dl)	(M: 0.8-1.2) (F: 0.6-0.9)	0.4 0.1	0.6 0.7	0.4 0.7	0.8 1.0	1.7 0.6	— 1.0	1.0 0.7	0.8 0.8	1.6 0.8	— 0.8	— 0.8	1.4 1.0	— 1.0

一般血液検査として、赤血球、血色素量、Ht 値および白血球数を観察した。症例3では著明な貧血が認められるが、本症例は胆道癌の末期であり、さらに慢性腸炎による経口摂取の不能の状態にあるためと解した。

#### IV. 考 案

新しく合成された cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime (CZX) は  $\beta$ -lactamase に非常に安定であり広域スペクトラムを有し、グラム陰性桿菌に対しては、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などはもちろん、従来のセファロスポリン剤では抗菌力が弱かった *H. influenzae*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* や *B. fragilis* をはじめとする嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すとされている。

今回のわれわれの胆汁中細菌の検討では、*E. coli* に対する CZX の抗菌力は、CEZ より強くとされている CTM を上回るものであり、*Klebsiella pneumoniae* に対しても、CEZ, CTM に比べて著しく強い抗菌力を示した。また、CEZ, CTM に対してほとんど耐性の *Serratia marcescens* および *Enterobacter aerogenes* に対しても CZX は優れた抗菌力をもつことが明らかにされた。過去5年間の当科にて検出された胆汁中細菌についてみると、*E. coli* および *Klebsiella* が最も多く、両者で約60%を占め、その他 *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter* がこれに次いで、グラム陰性桿菌が90%以上を占めている<sup>8)</sup>ことを考えると、これら諸菌種に強い抗菌力を有し、 $\beta$ -lactamase に安定性の高い CZX は胆道感染症に対し、有力な新しい薬剤であると思われる。

CZX 2.0g 静注後約2時間の胆嚢胆汁および総胆管胆汁中濃度は159.4, 154.0  $\mu\text{g/ml}$  と極めて高い胆汁移行を示した。次に外胆汁瘻設置例における経時的な胆汁移行をみると、1~2時間後に極めて高い胆汁中濃度のピーク値131.9  $\mu\text{g/ml}$  を示し、6時間まで高値を維持した。また cross over 試験施行例では、肝機能障害<sup>9)</sup>、および胆汁流出障害例<sup>7)</sup>を含むためか、やや低目の胆汁移行を示したが、それでも CZX は、1~2時間後には81.8  $\mu\text{g/ml}$  と CEZ よりかなり高い濃度を示し、5時間に至るも CEZ より高値を持続した。一方、投与後2時間の血清中濃度との比をとる胆汁移行率でみると、CZX のそれは3.16, 2.07 と CEZ に比べ著しく高値を示し、他の cephalosporin 系薬剤の移行率<sup>4, 6)</sup>に比べ劣ってはいなかった。

これらの成績より、従来 cephalosporin 系薬剤の中で胆汁移行が良好とされている CEZ に比べて、CZX が優れた胆汁移行を示すことが明らかにされた。

一般に胆道感染症に対しては高い胆汁中濃度が得られ

る抗生物質を投与すべきであらう。一方、胆嚢炎においては、炎症の場はあくまでも胆嚢壁であることを考えれば、胆汁中濃度よりも、胆嚢組織内濃度の臨床的意義は大きいものと思理解される。

さて、抗生物質が胆嚢壁へ到達する経路としては、胆嚢胆汁を介するもの、胆嚢動脈を介するもの、肝の胆嚢床を介するものが考えられる。われわれの検討した2例の胆嚢管閉塞例でも、胆嚢組織内濃度は、11.6, 7.71  $\mu\text{g/g}$  と平均値より明らかに低値ではあるが移行が認められている。この点について、上田ら<sup>10)</sup>は数種の抗生物質の胆嚢組織内濃度を測定し、胆嚢管閉塞例でも非閉塞例でもその差値に大きくなく、むしろ閉塞例が高値を示した薬剤もあったと報告している。これらのことより、胆嚢組織内濃度は、胆汁中濃度ばかりでなく、血清中濃度も問題であるといえる。いずれにせよ CZX の胆嚢組織内濃度が13.5~77.5  $\mu\text{g/ml}$  であることは、グラム陰性桿菌の MIC を充分に上回るものであり、その臨床効果が期待される。

CZX はグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を持ち、胆汁中への移行も良好である。これらの基礎的検討成績をもとに、外科的感染症13例に臨牀的に応用し、著効4例、有効5例、有効率69.2%の成績を得た。これを疾患別についてみると、術後髄膜炎の2例、虫垂炎および子宮膿腫破裂による腹膜炎の3例、末節骨髄炎、化膿性乳腺炎、急性リンパ管炎、頬部蜂窩織炎の各1例は、著効および有効であった。副作用についてみると、肝機能障害が本剤に由来すると思われるものはなく、他の血液、腎障害、アレルギー症状を示した症例も認められなかった。

また胆道感染症の治療に際しては、胆汁中の細菌に強い抗菌力を有し、胆汁中ないし病変胆嚢壁への移行が良好なる薬剤が選択されるが、今回の成績より、今後の胆道感染症の治療における CZX の臨床効果が期待されるところである。

#### 文 献

- 1) 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 FK 749 (Ceftizoxime)。1979 (東京)
- 2) 及川幹夫、吉田典行、円谷 博、杉本光郎、渡辺岩雄、遠藤辰一郎：外科的胆道疾患における細菌学的検討。第207回福島医学会にて発表、1980
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 4) 酒語文雄、相川直樹、石引久弥：外科領域における Cefuroxime の基礎的・臨牀的検討。Chemotherapy 27(S-6): 482~488, 1979
- 5) 吉富錠二：Cefazolin (CEZ) の肝および胆汁移行、

- 肝障害および胆道通過障害との関係。外科診療 20: 123~130, 1978
- 6) 寺尾征史: Sodium Cephalothin(CET) のヒト胆汁内移行に関する検討。Jap. J. Antibiotics 28: 179~187, 1975
- 7) 高田忠敬, 他: 閉塞性黄疸における抗生剤の胆汁内移行に関する検討。日消誌 73: 941~949, 1976
- 8) 酒粕文雄, 相川直樹, 石引久弥: 外科領域における CS-1170 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26(S-5), 394~402, 1978
- 9) 長瀬正夫, 谷村 弘, 竹中正文, 瀬戸山元一, 鏡田寿夫, 向原純雄: 急性胆嚢炎の手術適応と化学療法について。日外誌 46: 462~465, 1977

## STUDIES ON CEFTIZOXIME IN SURGERY—WITH SPECIAL REFERENCE TO EXCRETION INTO BILE AND TISSUE CONCENTRATIONS OF GALLBLADDER AND LIVER

MIKIO OIKAWA, NORIYUKI YOSHIDA, HIROSHI TSUBURAYA,  
MITSUO SUGIMOTO, IWAO WATANABE and SHIN-ICHIRO ENDO  
Second Department of Surgery, Fukushima Medical College

MASAMITSU UMETSU

Department of Surgery, Kawanishi Public Hospital

KIMIHIKO IKEDA

Department of Surgery, Takahata Hospital

TAKASHI FUNAYAMA

Department of Surgery, Funayama Hospital

HIDEO WATANABE

Department of Surgery, Nihonmatsu Shakaihoken Hospital

Ceftizoxime (FK 749, CZX), a new parenteral cephalosporin antibiotic resistant to  $\beta$ -lactamase, was studied with special reference to excretion into bile and tissue concentrations of gallbladder and liver. The following results were obtained:

### 1) Antibacterial activity

Antibacterial activities of CZX against 21 strains isolated from bile of patients with cholecystectomy were superior to that of CEZ or CTM. CZX was more active against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* which were frequently isolated from bile than that of CEZ or CTM, and was highly active against strains of *Proteus morganii*, *Serratia marcescens* and *Enterobacter aerogenes* which were almost resistant to CEZ and CTM.

### 2) Bile and tissue levels

Bile and tissue levels of CZX and CEZ were determined at about 2 hours following intravenous bolus injection of 2 grams in 11 cases and 8 cases with cholecystectomy. Mean bile levels in gallbladder and common duct were 159.4 and 154.0  $\mu\text{g/ml}$  in CZX group, on the other hand were 138.7 and 128.8  $\mu\text{g/ml}$  in CEZ group. Mean tissue levels in wall of gallbladder was 31.9  $\mu\text{g/g}$  in CZX group, on the other hand was 29.9  $\mu\text{g/g}$  in CEZ group.

Biliary level of CZX was higher than that of CEZ.

### 3) Biliary levels in patients with external biliary fistula

Peak level in bile was obtained with 131.9  $\mu\text{g/ml}$  in average from 1 to 2 hour following intravenous bolus injection of 2 g CZX, and thereafter was decreased but high level in bile was also obtained with 18.9  $\mu\text{g/ml}$  in average from 5 to 6 hour.

In 4 cases, biliary levels of CZX were compared with that of CEZ by cross-over method. As a result, biliary level of CZX was higher than that of CEZ during 1 to 5 hour following injection.

### 4) Clinical results

Out of 13 cases treated with CZX for surgical infections including postoperative meningitis and diffuse peritonitis, the results were excellent in 4 cases, good in 5 cases, and the overall efficacy was 69.2%. Especially, in 2 cases of postoperative meningitis, 3 cases of peritonitis due to perforation of appendix or pyometra, each one case of lymphangitis, mastitis, osteomyelitis and phlegmon, satisfactory effects were obtained in all cases.

No adverse reaction was observed in any of the cases, nor was there any marker changes due to administration of CZX in laboratory findings including peripheral blood examinations, hepatic and renal functions.

From above mentioned results with antibacterial activity, excretion into bile, tissue concentrations of common duct and clinical applications, ceftizoxime seemed to be a useful cephalosporin antibiotic in surgical infections such as a biliary tract infection in particular.