

外科感染症における Ceftazidime (SN401) の臨床効果と胆汁中移行の検討

石井誠一郎・稲垣 宏・影山隆久

斎藤英夫・中島史雄・遠山隆夫

国立観ヶ浦病院 外科

外科感染症 14 例および直腸癌根治術後の感染予防目的 1 例に対し Ceftazidime (CAZ, SN401) を使用し、臨床効果の検討を行なった。投与方法は、1 日量 2~4g を 2~3 回に分けて、one shot 静注あるいは 500ml 点滴静注した。14 例の感染症の内訳は、急性腹膜炎 7 例、胆道感染症 6 例および肛門膿瘍 1 例で、臨床効果は、有効 13 例 (93%)、やや有効 1 例 (7%) であった。本剤使用中、本剤と関連があると思われる副作用を生じたものが 4 例あり、その内訳は下痢 2 例、発疹、発熱が各々 1 例であり、本剤投与中止後、速やかに症状は軽快している。また、T-tube を挿入した 1 例について、術後 9 日目に本剤 1g を one shot 静注し、経時的に胆汁中濃度を測定した。投与後 3 時間で 35.5 μ g/ml と最高値を示し、6 時間後でも 12 μ g/ml と高濃度を維持した。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は、英国グラクソ社で開発された新しい cephalosporin 系の注射用抗生物質である。7-aminocephalosporanic acid の 7 位側鎖に aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基と 3 位側鎖に pyridine を導入し、 β -lactamase に対し極めて安定であり、従来の cephem 系抗生物質の中でも広範囲な抗菌スペクトラムを有している¹⁾。

われわれは、外科感染症 14 例、術後感染予防 1 例について、本剤を使用し、臨床効果および副作用について検討を行なったので報告する。

I. 対象および方法

1. 臨床的検討

本剤を使用した 14 例の外科感染症の内訳は、急性腹膜炎 6 例 (急性虫垂炎穿孔によるもの 3 例、直腸穿孔、十二指腸潰瘍穿孔、肝嚢胞の破裂によるものが各々 1 例) 原発性腹膜炎 1 例、胆嚢炎 4 例、胆管炎 2 例、肛門膿瘍 1 例で、他に直腸癌術後感染予防目的投与 1 例であった。

投与方法は、1 回量 1.0~2.0g を生食 20ml に溶いて one shot 静注、あるいは 500ml 点滴静注とし、1 日 2~3 回投与とした。効果の判定として、本剤投与後 3 日以内に自覚症状の改善、あるいは炎症所見の改善傾向がみられたものを有効、それ以上の期間を有したものをやや有効、自覚所見が不変または増悪したものを無効とした。副作用の検討としては、自覚所見のほか、末梢血の赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、肝機能、腎機能、血液電解質などを、原則として、投与前・中・後にわたり測定した。

2. 胆汁中移行濃度の測定

T-tube を挿入した Case 7 については、術後 9 日目に、Ceftazidime 1.0g+生食 20ml を 2~3 分かけて one shot 静注し、T-tube より流出する胆汁を経時的に採取し、胆汁中濃度を測定した。採取した胆汁は 0.1M phosphate buffer を用いて調整し、*P. mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とする薄層ディスク法にて濃度測定を行なった。

II. 結 果

14 例の外科感染症および 1 例の感染予防例の要約を Table 1 に示した。14 例に対する Ceftazidime の臨床効果は Case 7 を除く全例において投与開始後 3 日以内に、解熱傾向、自覚症状の改善など、有効性が認められ

Fig. 1 Clinical course of Case 14 treated with CAZ

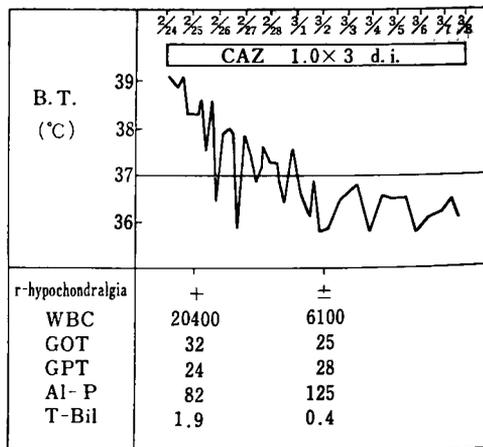


Table 1 Clinical summary treated with ceftazidime

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Previous treatment		Ceftazidime				Organism	Clinical effect	Side effect
					Drug	Effect	Dose (g X time/day)	Days	Route	Total (g)			
1	70	F	Acute pancreatitis	Colitis	—	—	1 X 3	12	d.i.	36	Unknown	Good	—
2	31	F	Acute pancreatitis	Acute appendicitis	CEZ	Unknown	1 X 3	5	d.i.	15	<i>E. coli</i>	Good	Diarrhea
3	76	F	Acute pancreatitis	Acute appendicitis	—	—	1 X 3	8	i.v.	24	Negative	Good	—
4	29	F	Primary peritonitis	—	—	—	1 X 2	12	d.i.	24	Negative	Good	—
5	71	F	Biliary peritonitis	Liver cyst, Bile duct stone	—	—	2 X 2	11	i.v.	44	<i>E. coli</i>	Good	—
6	67	M	Cholangitis	Gall bladder cancer	—	—	1 X 2	7	i.v.	14	Unknown	Good	Diarrhea
7	74	M	Cholangitis	Bile duct stone	CEZ CEX	Poor	1 X 3	12	d.i.	36	Unknown	Fair	—
8	49	M	Cholecystitis	Gall bladder stone	CET	Poor	1 X 2 1 X 3	10 6	i.v.	38	Unknown	Good	—
9	50	F	Cholecystitis	Gall bladder stone	—	—	2 X 2	4	i.v.	16	Unknown	Good	Eruption
10	71	F	Cholecystitis	Gall bladder stone	—	—	1 X 2	7	i.v.	14	Unknown	Good	—
11	34	F	Periproctal abscess	Anal fistula	—	—	1 X 2	9	i.v.	18	<i>Klebsiella sp., Bacteroides sp.</i> <i>E. coli</i> <i>Fusobacterium Sp.</i>	Good	—
12	24	M	Acute pancreatitis	Duodenal ulcer	—	—	1 X 2	12	i.v.	24	Negative	Good	—
13	7	M	Acute pancreatitis	Acute appendicitis	—	—	1 X 2	7	i.v.	14	<i>E. coli</i>	Good	—
14	57	F	Cholecystitis	Gall bladder stone	—	—	1 X 3	12	d.i.	36	Unknown	Good	—
15	48	M	—	Rectal cancer	—	—	1 X 3	11	d.i.	33	Unknown	Unknown	Fever

Fig. 2 Clinical course of Case 15 treated with CAZ

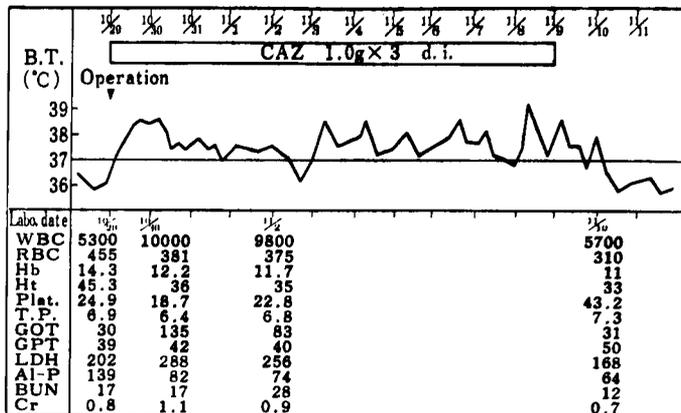
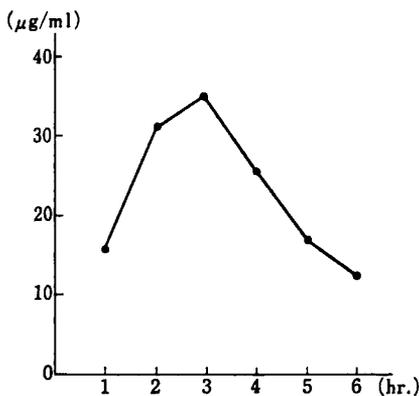


Fig. 3 Concentration of CAZ in T-tube bile after an intravenous bolus injections of 1.0g CAZ (Case 7, 9 POD)



Time	1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	5 hr.	6 hr.
CAZ concentration (µg/ml)	16.3	31.2	35.5	25.7	17.6	12.0

た。特に、Case 14 は入院時、熱感、頭痛、右季肋部痛を有し、39°C の発熱、WBC 20,400 の重症胆嚢炎であったが、本剤投与開始5日目に平熱に復し、1週間後にWBCも6,100となった。本剤投与により、重篤な急性化膿性胆管炎に移行することを阻止し得たものと思われる (Fig. 1)。

本剤に関係ありと思われる副作用では、末梢血、肝機能、腎機能、電解質などに異常を認めたものはなかったが、Case 2, Case 6 は、それぞれ投与開始後4日目および6日目に、1日6回以上の下痢症状を生じた。Case 2 については、便の培養を施行したが菌陰性であった。それぞれ本剤の投与中止により漸次改善し、正常の便通へ復した。また Case 9 では、投与後3日目より全身に

痒疹感を伴う発疹が生じ、局所療法などによる改善を認めず、4日目に本剤の投与を中止したところ、軽快・消失した。術後感染予防投与の Case 15 では、術後5日目より38~39°C 台の弛張熱が生じ、呼吸器、尿路、腹部などの感染源の検索を行なったが、異常を認めず、術後11日目に本剤の投与を中止し、経過をみたところ13日目より解熱し平熱に戻った (Fig. 2)。

Fig. 3 に経時的胆汁移行濃度を示すが、本例は、Table 1 の Case 7 における総胆管結石術後、T-tube 挿入症例である。術後9日目に Ceftazidime 1g+生食 20ml を one shot 静注し、T-tube より流出する胆汁中の移行濃度を測定した。投与後3時間で最高値 35.5 µg/ml を示し、6時間後も 12.0 µg/ml の高濃度を保っていた。

III. 考 察

Ceftazidime は cephem 系抗生物質のなかでも抗菌スペクトラムが広く、特に *Serratia* および *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌作用を示す。また各種細菌の産生する β -lactamase に対して極めて安定である。さらに、静脈内投与によって投与量に比例した血中濃度が得られ、体内動態の面からも臨床上的有用性が示唆されている²⁾。

今回、われわれは 14 例の外科的感染症に本剤を使用し、全症例において有用性が認められた。なかでも、重症の胆嚢炎の1例では、本剤投与により解熱、臨床症状の寛解が得られた。

また、胆汁中への移行を手術後9日目の T-tube 挿入患者で検討したが、Ceftazidime 1.0g one shot 静注後3時間で最高濃度 35.5 µg/ml に達し、投与後6時間でも 12.0 µg/ml の濃度を保っていた。1例のみの検討ではあるが、本剤の胆汁移行の良好さを示すものと考えられ、上記の臨床的検討結果と併せて、本剤の胆道感染症に対する広範囲の抗菌性を期待できよう²⁾。

副作用は、感染予防に使用した1例を含む15例で検討したが、4例、27%と比較的高率に認められた。しかし、いずれも軽微であり、全例、本剤の投与中止により速やかに改善をみた。近年、抗生物質による下痢が問題になっており、われわれも下痢症状を2例にみたが、本剤投与中止により正常に復した。なお、そのうち1例については便培養を試みたが、*C. difficile* は陰性であった。なお、本剤に起因する臨床検査値の異常は認められなかった。

文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: Comparison of *in vitro* activity of GR 20263, a novel cephalosporin derivative, with activities of other betalactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 884~889, 1980
- 2) WITTMANN, D. H.; H-H. SCHASSAN, F. KOHLER & W. SEIBERT: Pharmacokinetic studies of Ceftazidime in serum, bone, bile, tissue fluid and peritoneal fluid. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. B): 293~297, 1981

CLINICAL EFFICACY OF CEFTAZIDIME IN SURGICAL INFECTIONS AND THE DRUG PENETRATION INTO BILE

SEIICHIRO ISHII, HIROSHI INAGAKI, TAKAHISA KAGEYAMA
HIDEO SAITO, FUMIO NAKAJIMA and TAKAO TOHYAMA
Department of Surgery, Kasumigaura National Hospital

Ceftazidime (CAZ, SN401) was administered to 14 patients with surgical infections and to one patient for prophylaxis of postoperative infections after the total surgery of rectal cancer, and its clinical efficacy was studied.

The drug was given either by intravenous bolus injection or by 500 ml drip infusion at a daily dose of 2~4 g divided into twice or 3 times. The 14 infections comprised acute peritonitis in 7 cases, biliary tract infections in 6 cases and periproctal abscess in 1 case. The clinical response was found to be good in 13 cases (efficacy rate: 93%) and fair in 1 (7%). During therapy with CAZ, side effects which were presumed to be attributable to CAZ were observed in 4 cases, i. e. diarrhea in 2 cases, eruption and drug fever each in 1 case. All of these symptoms, however, were improved immediately after the withdrawal of the drug.

On the 9th day after the surgery, 1 g of CAZ was given by bolus injection intravenously to one patient with T-tube intubated and the bile concentrations were hourly determined. The peak level of 35.5 $\mu\text{g/ml}$ was achieved 3 hours after the injection and even after 6 hours, as high as 12 $\mu\text{g/ml}$ of bile concentration was sustained.