

## 外科的感染症に対する Ceftazidime の臨床効果ならびに 胆汁および腓液内濃度の検討

山田 好則・池端 幸彦・松田 宏一  
岩本 實・深見 博也・住山 正男  
浜松赤十字病院外科

新しい注射用 cephalosporin 剤である Ceftazidime (CAZ, SN401) の外科領域における有用性を、臨床効果ならびに体液内移行の面から検討した。

15 例の外科的感染症に対し、本剤を 1 回 0.5~1g, 1 日 2~3 回 (1 例の 3 歳女児にあっては 1 回 0.25g, 1 日 2 回) 静脈内に投与したところ、急性汎発性腹膜炎、急性虫垂炎、術後創感染等の 12 例 (80%) に有効であった。やや有効または無効の 3 例は、いずれも横隔膜下膿瘍例であった。細菌学的には、緑膿菌、嫌気性菌などによる単独菌種による感染に対しては全例有効で、やや有効または無効の 3 例はいずれもグラム陰性桿菌、*S. faecalis*、嫌気性菌のうちのいずれか 2 菌種による混合感染であった。

15 例のいずれについても、本剤に起因すると思われる自他覚的症狀ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

本剤の体液内移行の検討では、2 例の総胆管結石症術後の患者について、T-tube からの胆汁内濃度を測定したところ、1g 静注後 30 分から 4 時間の比較的長時間にわたり、10~30  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られた。また、腓頭部癌術後の腓液膿からの腓液では、1g 静注 2 時間後より 4 時間後までの排液中の 6.22  $\mu\text{g/ml}$  をピークとして、6~8 時間後の 2.01  $\mu\text{g/ml}$  に及ぶ比較的緩やかな減衰を示した。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は、新しい cephalosporin 系抗生物質で、7 位に aminothiazol 基を配し、*Serratia* や *Pseudomonas aeruginosa* にまで及ぶ広域スペクトルの抗菌性薬剤である。

われわれは 15 例の外科的感染症に対して本剤を使用し、その有効性と安全性の検討を行なった。同時に、3 名の手術後の患者について、胆汁ないし腓液中への本剤の移行を検討した。

### I. 方 法

#### 1. 臨床効果の検討

1981 年 9 月より、1982 年 1 月までの間に浜松赤十字病院外科に入院した、外科的感染症をもつ患者 15 名を対象とした。男女別では男 11 名、女 4 名で、年齢は 3 歳から 74 歳、平均 36.4 歳であった。

対象症例は、直腸癌に対する Miles 術後の尿路感染症 1 例、十二指腸潰瘍あるいは急性虫垂炎に起因する急性汎発性腹膜炎 3 例、胃癌、腓癌などによる横隔膜下膿瘍 3 例、胆石症を基礎にもつ急性胆嚢炎 1 例、汎発性腹膜炎や横隔膜下膿瘍を合併しない急性虫垂炎 5 例、虫垂炎術後の創感染 1 例および肛門周囲膿瘍 1 例であった。

15 例の感染症のうち、13 例に対しては、本剤投与開

始と同時に手術、ドレナージなどの外科的処置が行なわれた。外科的処置の行なわれなかった症例は、直腸癌に対する Miles 術後の尿路感染症および、胃癌に対する胃全摘術後の横隔膜下膿瘍例であった。

本剤の投与方法は、1 回 250mg、ないし 1g を、生理的食塩水またはブドウ糖溶液に溶解して、1 日 2~3 回、静脈内に one shot または点滴注射した。溶解液の量は one shot 静注においては 20ml、点滴静注では 500ml とした。投与期間は 4 日から 10 日間で、総投与量は 5~24g であった。

患者から得られた検体の運搬は、原則としてトランスワブ (イギリス MWE 社製) を用いた。薬剤感受性の判定は、1 濃度ディスク法によった。

臨床効果の判定は、本剤投与開始後 3 日以内に自他覚的所見の改善をみたものを有効 (good)、4 日以上を要したものをやや有効 (fair)、他を無効 (poor) とした。

本剤の副作用に関する検討として、自他覚的所見の他、本剤投与前後において、採血により肝機能、腎機能等の変動を求めた。

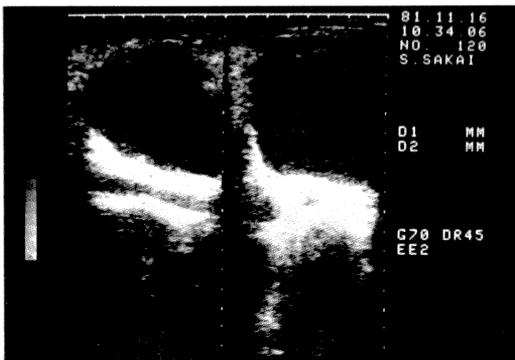
#### 2. 体液内移行の検討

胆汁内への移行を 2 名の患者については、また腓液内

Table 1 Excretion of CAZ in bile and pancreatic juice

No.	Case	Age Sex	B.W. (kg)	Specimen	Source	Disorder (Operation)
1	T. K.	27 ♂	52	Bile	T-tube	Cholelithiasis (Cholecystectomy, Choledochotomy) (T-tube drainage)
2	S. M.	59 ♀	45	Bile	T-tube	Cholelithiasis (Cholecystectomy, Choledochotomy) (T-tube drainage)
3	S. S.	59 ♀	39	Pancreatic juice	Drainage tube	Pancreatic cyst (Post pancreato-duodenectomy) (Drainage)

Fig. 1



への移行を1名の患者について検討した (Table 1)。

胆汁内移行は、27歳男性と59歳女性の総胆管結石症例について、いずれも胆摘、総胆管切開、T-tube挿入手術後14日目に、T-tube内胆汁への移行を測定した。

膵液内移行は、59歳女性の膵頭部癌術後に発生した膵嚢胞症例について検討した。患者は膵頭十二指腸切除手術後、2か月後に腹部腫瘤を認め、超音波断層撮影により膵嚢胞症と診断された (Fig. 1)。初回手術が姑息手術であったため、嚢胞を経皮的にドレナージし、ドレナージ後21日目に本検査を施行した。

検査の方法は、本剤1gを生理的食塩水20mlに溶解して静注し、投与前および投与後4～8時間、経時的に胆汁または膵液を採取し、液量ならびに液中の本剤の濃度の測定を行なった。同時に、静脈血採取により、血清中の本剤の濃度の測定を行なった。本検査前後において、胆汁は1日300～500ml、膵液は1日30～50mlのいずれも安定した排液が得られていた。また、3症例は検査の前1週間以上にわたり、抗生剤ないし抗癌剤の投与を受けていなかった。胆汁内濃度測定2例は検査時点でいずれも肝機能検査値は正常範囲内にあった。

本剤の液中および血清中濃度の測定には、pH 7.0の0.1Mリン酸塩緩衝液を標準液とし、*Proteus mirabilis*

ATCC 21100を検定菌とした薄層ディスクによるBiosay法を用いた。

## II. 結果

### 1. 臨床効果の検討

本剤投与による臨床効果検討の対象となった15症例について、感染症、本剤投与量、起炎菌、臨床効果などをTable 2に示した。

有効は15例中12例で有効率は80%であった。またやや有効までを含めた有効率は93.3% (14例)であった。

感染症別の効果は、急性汎発性腹膜炎の3例、急性虫垂炎の5例および急性胆嚢炎、創感染、肛門周囲膿瘍、尿路感染症の各1例に対しては全例有効であった。一方、横隔膜下膿瘍例では、やや有効2例、無効1例で、有効例は認められなかった (Table 3)。

12症例について分離菌の検討が行なわれたが分離菌種が1種のみであったものは、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌感染症の4例、および*Bacteroides*を含む嫌気性菌感染症の2例であり、これらはすべて有効と判定された。一方、他の6例は、グラム陰性桿菌、*S. faecalis*、嫌気性菌のうちのいずれか2菌種によるものであり、各2例中1例ずつが有効で、他はやや有効または無効であった (Table 4)。

### 2. 副作用の検討

本剤投与中および投与後に、副作用と考えられる所見は、自覚とともに認められなかった。臨床検査成績では、GOT、GPT、Al-P、BUN、クレアチニン値に関して1例 (症例8, S. S.)を除き、正常範囲内の変動を示した (Fig. 2)。症例8は膵癌に横隔膜下膿瘍を合併した症例で、本剤投与前よりGOT、Al-P値の上昇が認められていた。

### 3. 症例

興味ある経過をとった1例を示す (Fig. 3)。患者は3歳の女兒 (症例9)で、1982年1月1日急性虫垂炎に

Table 2 Clinical effects of CAZ in surgical infections

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Operation	Administration				Causative organism	Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g)	Route	Duration (day)	Total dose (g)			
1	T. U.	52	♂	UTI Rectal cancer	Mile's op.	1 × 3	i.v.	4	11	<i>P. aeruginosa</i> → (-)	Good	None
2	S. H.	23	♂	Acute purulent appendicitis	Appendectomy	0.5 × 3	i.v.	8	11	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Klebsiella</i>	Good	None
3	T. E.	20	♀	Acute purulent appendicitis	Appendectomy	0.5 × 3	i.v.	7	9.5	<i>Klebsiella</i>	Good	None
4	M. K.	28	♂	Acute panperitonitis Duodenal ulcer	Gastrectomy 3/4 BI	1 × 3	i.v.	8	24	(-)	Good	None
5	X. I.	62	♂	Acute cholecystitis Cholelithiasis	Cholecystectomy	1 × 3	d.i.	8	23	(-)	Good	None
6	D. S.	38	♂	Acute purulent appendicitis	Appendectomy	0.5 × 3	i.v.	8	12	<i>E. coli</i>	Good	None
7	K. H.	36	♀	lt-Subphrenic abscess Gastric cancer	Total gastrectomy	1 × 2	i.v. + d.i.	7	14	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	Poor	None
8	S. S.	74	♀	rt-Subphrenic abscess Pancreatic cancer	Drainage	1 × 2	d.i.	8	16	<i>S. faecalis</i> <i>Bacteroides</i>	Fair	None
9	T. M.	3	♀	rt-Subphrenic abscess Acute appendicitis	Appendectomy, Drainage	0.25 × 2	i.v.	10	5	Anaerobic GNR <i>E. coli</i>	Fair	None
10	I. M.	32	♂	Acute panperitonitis (Duodenal ulcer)	Gastrectomy 3/4 BI	1 × 2	i.v.	8	16	(-)	Good	None
11	I. Y.	53	♂	Acute panperitonitis (Acute appendicitis)	Appendectomy	1 × 2	i.v.	7	14	<i>E. coli</i>	Good	None
12	K. S.	26	♂	Wound infection (Acute appendicitis)	Appendectomy Incision and Drainage	1 × 2	i.v.	5	10	<i>Bacteroides</i>	Good	None
13	T. H.	11	♂	Acute purulent appendicitis	Appendectomy	1 × 2	i.v.	6	12	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	Good	None
14	H. U.	62	♂	Acute gangrenous appendicitis	Appendectomy	1 × 2	i.v.	8	16	<i>Bacteroides</i> <i>S. faecalis</i> ) → (-)	Good	None
15	S. Y.	26	♂	Periproctal abscess	Incision and Drainage	1 × 2	i.v.	6	12	Anaerobic GNR	Good	None

Table 3 Effect of CAZ and surgical infections

	Good	Fair	Poor	Total
Panperitonitis	3	0	0	3
Subphrenic abscess	0	2	1	3
Acute cholecystitis	1	0	0	1
Acute appendicitis	5	0	0	5
Wound infection	1	0	0	1
Periproctal abscess	1	0	0	1
UTI	1	0	0	1
Total	12	2	1	15

Table 4 Effect of CAZ and causative organisms

	Good	Fair	Poor	Total
G N R	4	0	0	4
Anaerobe	2	0	0	2
G N R + G P C	1	0	1	2
G N R + Anaerobe	1	1	0	2
G P C + Anaerobe	1	1	0	2
Total	9	2	1	12

Fig. 2 Laboratory findings in patients before and after administration of CAZ

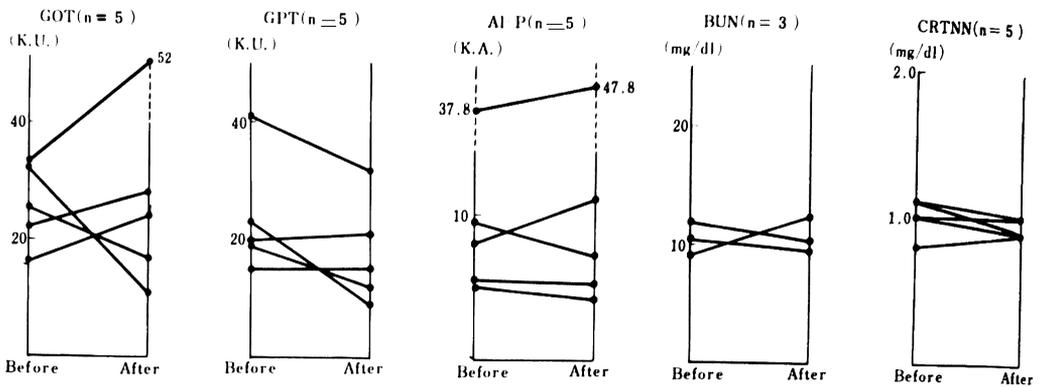
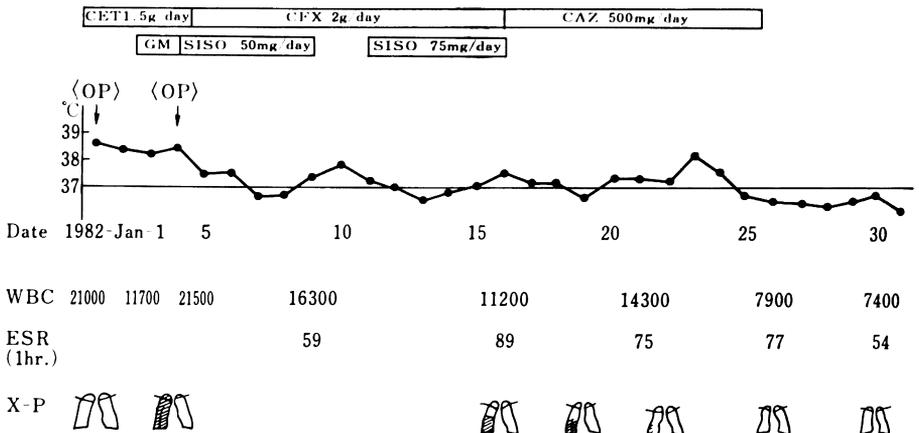
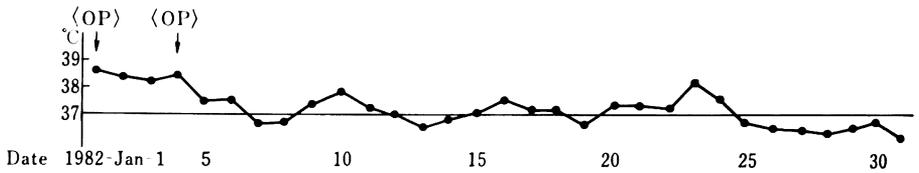


Fig. 3 T. M., 3y. o., 13kg, ♀, Panperitonitis due to acute appendicitis, rt-subphrenic abscess



CET 1.5g/day      CFX 2g/day      CAZ 500mg/day  
 GM SISO 50mg/day      SISO 75mg/day



WBC	21000	11700	21500	16300	11200	14300	7900	7400
ESR (1hr.)				59	89	75	77	54



(Operation) ①1982-Jan-1 Appendectomy  
 ② Jan-4 Drainage for rt-subphrenic abscess  
 (Isolated organisms) CAZ CEZ CMZ ABPC GM  
 E. coli      #      #      #      -      #  
 Anaerobe    +      #      #      -

伴う腹膜炎により手術を施行したが、術後4日目に右横隔膜下膿瘍のためドレナージ手術を行なった (Fig. 4)。手術後 CET, GM, CFX, SISO などを投与したが、胸部レ線所見 (Fig. 5), 白血球数, 血沈値, 熱型等が改善しないため1月16日より本剤を, 1日量 500mg (38mg/kg) 分2で静脈注射した。10日間の投与により, レ線所見 (Fig. 6), 白血球数などの改善が認められた。本症例では, 所見の改善にやや日時を要したため, 臨床効果はやや有効と判定された。膿汁よりの分離菌は, E. coli および嫌気性グラム陰性桿菌であった。

4. 体内移行の検討

3症例における本剤投与後の血中濃度および胆汁, 尿液内濃度を示した (Table 5)。1g 静注投与後1時間の

血中濃度は, 各々 38.4, 50.8, 60.5 μg/ml であった。胆汁内濃度の最高値は, 1例が 29.4 μg/ml, 他が 24.5 μg/ml であり, その投与後各々 0.5~1 時間および2~4 時間に採取したものであった。尿液内濃度は, 投与2~4 後時間の採液中の 6.22 μg/ml が最高値であった (Fig. 7)。

III. 考 案

Caftazidime は現在, 臨床実用段階にある CPZ, CZ X, CTX, LMOX などの広域スペクトル抗生剤の, グラム陰性桿菌に対する抗菌力を更に広げ, Serratia や P. aeruginosa を含むブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌をその抗菌スペクトル内に収めた新しい cephalosporin 製剤である<sup>1-3)</sup>。β-lactamase にも安定で<sup>4)</sup>, 体内動態の

Fig. 4

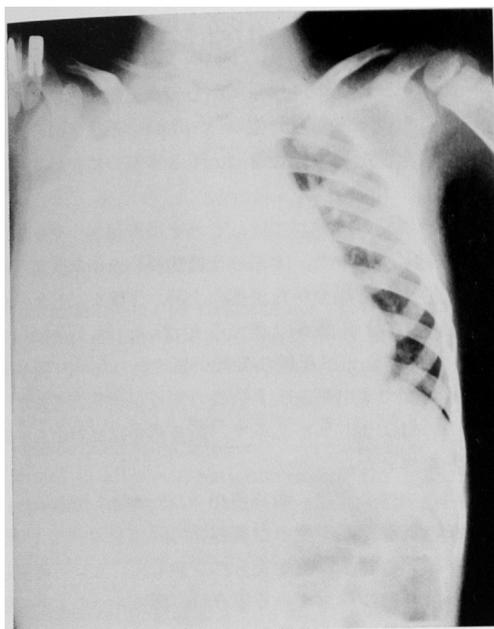


Fig. 5

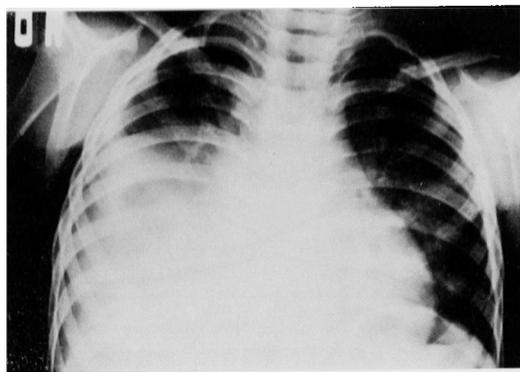


Fig. 6

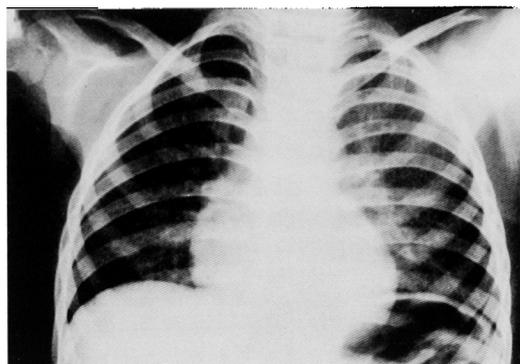


Table 5 Excretion of CAZ in bile and pancreatic juice (1 g i.v.)

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

Case \ Time	30 min.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
T.K.	58.5	38.4	15.7	10.7			
S.M.		50.8	32.7		11.9	5.23	
S.S.		60.5	43.6		14.0	10.1	5.85

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

Case \ Time	0~30min.	30min.~1 hr.	1~1.5hr.	1.5~2hr.	2~2.5hr.	2.5~3hr.	3~3.5hr.	3.5~4hr.	4~6 hr.
T.K.	7.62 (8.0)	29.4 (7.4)	21.1 (8.4)	15.6 (4.9)	12.7 (7.6)	10.5 (7.4)	8.08 (9.3)	7.29 (9.1)	
S.M.	9.92 (18.0)		22.3 (19.0)		24.5 (27.0)			14.1 (42.0)	

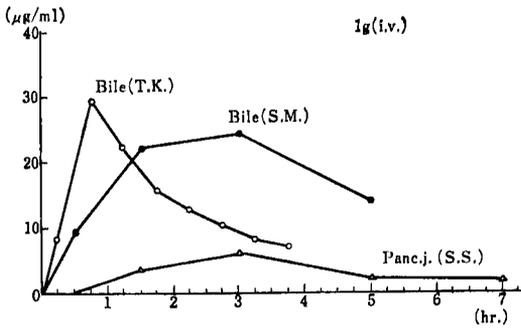
(3) Pancreatic juice ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case \ Time	0~1 hr.	1~2 hr.	2~4 hr.	4~6 hr.	6~8 hr.
S.S.	N.D. (0.75)	3.92 (3.0)	6.22 (5.0)	2.42 (4.0)	2.01 (1.4)

( ) : volume (ml)

( ) : volume (ml)

Fig. 7 CAZ in bile and pancreatic juice



面からも臨床上的効果が期待され、敗血症を含む臨床症例に対する有用性の報告もみられる<sup>3,5)</sup>。

今回の検討では、15例の外科的感染症に対して本剤を投与し、12例、80%が有効と認められた。疾患別では、横隔膜下膿瘍の3例がいずれもやや有効または無効であったが、他の疾患に対しては全例有効であった。

外科的処置との関係を見ると、本剤投与と同時に手術、切開等の外科的処置の行なわれなかった症例は2例で、1例は有効と判定された術後尿路感染症、他は無効とされた横隔膜下膿瘍症例であった。横隔膜下膿瘍の他の2例は、外科的処置が行なわれたにも拘らず、効果はやや有効にとどまった。

分離菌別の効果では、グラム陰性桿菌による単独感染症は4例全例が有効と認められた。これは *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌感染症に対する本剤の効果の現われであると考えられる<sup>1,3)</sup>。一方、*Bacteroides* などによる2例の嫌気性菌単独感染症もともに有効と判定された。本剤の *in vitro* での嫌気性菌に対する抗菌性が、比較的劣るという成績<sup>1,3)</sup>があるが、臨床効果の上では、予想されるよりも、より良好な結果をもたらす可能性が示唆された。

腸球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌のうち、いずれか2菌種による混合感染は、各2例中1例のみが有効と認められた。これは *S. faecalis* や嫌気性菌等、*in vitro* では本剤に対し感受性の低い菌種が含まれていることや、これらの症例の多くが、腹腔内の多種の菌による重篤な感染症であるためであると考えられ、他の cephem 系抗生剤でも難治のものと思われた。やや有効にとどまった2例も、1例は一時的に症状の寛解、他の1例では最終的に本剤による治癒が得られており、これらの事実を考慮すれば、重症感染症に対する本剤の有用性も期待

出来るものと思われる。

副作用の検討では、自覚所見上の異常は認められなかった。検査成績でも、1例に GOT, Al-P 値の上昇が認められたが、投与前からの異常値であり、原疾患によるものと考えられ他の cephem 系抗生剤と同等以上の安全性を有するといわれる本剤の特徴が確認された<sup>8)</sup>。

体液内移行の検討では、これまでの報告<sup>3)</sup>や今回の検討で認められた、本剤の比較的長い血中半減期に対応し、いずれも緩やかな濃度の上昇、下降を示した。胆汁中濃度は最高値が2例で各々 29.4, 24.5 μg/ml であり、CPZ などに比較して低い値であったが、投与後3~6時間でも 10 μg/ml 前後の濃度が得られており、本剤の MIC 値<sup>1-3)</sup>からみて、胆道感染症に対する有用性が示唆された。

脾液中の分布は、最高値が 6.22 μg/ml であった。本症例は切除脾に発生した嚢胞内の脾液を用いていたため、本剤の脾液移行を十分に反映していない可能性もあるが、今回の検討でみる限りは、脾液中への本剤の移行は充分でないと考えられた。

#### 文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 876~883, 1980
- 2) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR 20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 807~812, 1980
- 3) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I. SN401 (Ceftazidime), 東京, 1982
- 4) LIVERMORE, D. M.; R. J. WILLIAMS & J. D. WILLIAMS: Comparison of the  $\beta$ -lactamase stability and the *in vitro* activity of cefoperazone, cefotaxime, cefsulodin, ceftazidime, moxalactam and ceftriaxone against *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 8: 323~331, 1981
- 5) GOZZARD, D. I.; A. M. GEDDES, I. D. FARRELL, S. J. EYKYN, I. PHILLIPS, R. WISE & R. M. BROWN: Ceftazidime—a new extended-spectrum cephalosporin. *Lancet* 1: 1152~1156, 1982

## EVALUATION OF CEFTAZIDIME : ITS CLINICAL EFFECTS ON SURGICAL INFECTIONS AND ITS CONCENTRATION IN BILE AND PANCREATIC JUICE

YOSHINORI YAMADA, YUKIHIKO IKEHATA, KOHICHI MATSUDA,  
MINORU IWAMOTO, HIROYA FUKAMI and MASAO SUMIYAMA  
Department of Surgery, Hamamatsu Red Cross Hospital

Clinical effects of Ceftazidime (CAZ, SN401) were studied in surgical infections as well as for its penetration into bile and pancreatic juice.

Ceftazidime was administered intravenously to 15 patients with various surgical infections including acute panperitonitis, acute appendicitis, subphrenic abscess, postoperative wound infection, etc. The daily dose of CAZ was 1.5 to 3 g in 14 adults and 500 mg in one 3-year-old child.

Favourable clinical effects were obtained in 12 patients (80%). Surgical treatments were also performed in all these patients except for 1 with urinary tract infections after Miles' abdominoperineal resection. Clinical effects in three patients with subphrenic abscess were all assessed to be fair or poor. Bacteriologically, the organisms isolated from these 3 cases consisted of 2 different species.

Neither adverse effect nor abnormal laboratory finding related to the drug was observed during the study period.

Concentrations of CAZ in bile were determined in 2 patients who had undergone cholecystectomy and choledochotomy. During the first 4 hours after intravenous injection of 1 g of CAZ, the bile levels were 10  $\mu\text{g/ml}$  or higher, with the maximum levels of 29.4 and 24.5  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. In the pancreatic juice samples collected hourly from a patient with postoperative pancreatic cyst, the peak level of 6.22  $\mu\text{g/ml}$  was attained in the samples collected between 2 and 4 hours after the injection.

Through this study, CAZ was thought to be useful in surgical field, especially in postoperative infections.