

胆道感染症の化学療法 (XVIII)—特に Ceftazidime の胆嚢組織内
濃度, 胆汁中移行, 腹水中移行と臨床効果について

谷村 弘・斎藤 徹・吉田圭介・佐藤友信・黄 文芳
小林展章・加藤仁司・関谷 司・日笠頼則
京都大学医学部第二外科

村 山 保 雄
シミズ病院外科

岡 本 美穂二・安 富 徹
国立京都病院外科

丸 山 啓 介
守山市民病院外科

安 芸 敏 彦・伊豆蔵 健
高島郡立高島病院外科

安 本 裕
豊郷病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・本田和男・中島久公
舞鶴市民病院外科

石井恵三・木下誠一・堀部 登
新香里病院外科

松本浩生・大谷 博・福地浩三
大阪赤十字病院外科

邊 見 公 雄・市 川 利 洋
赤穂市民病院外科

片岡三朗・福井 潔・加納 繁
神戸海星病院外科

端 野 博 康・頼 文 夫
神鋼病院外科

丸 山 泉・磯 辺 善 哉
関西電力病院外科

浜 垣 仁
高知市民病院外科

竹 中 正 文・羽 白 洸
島田市民病院外科

新しいセファロスポリン系抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN401) は, β -lactamase に対して極めて安定で, グラム陰性桿菌, 特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力が優れ, 血中濃度がかなり長く持続し, 組織移行性にも優れている。今回, われわれは, 胆道感染症と腹膜炎を主とした腹部疾患

60例において、胆嚢組織および胆汁・腹水中移行と臨床効果について検討し、以下の成績を得た。

1) ヒト胆汁中および腹水中における CAZ の安定性は、 -20°C 以下の凍結保存で、7 日後でもそれぞれ 91% および 90% 以上であった。

2) CAZ を 0.5g または 1g 静注 5 分後の血中濃度は、それぞれ $78.5 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$ (5 例)、 $141.4 \pm 10.0 \mu\text{g/ml}$ (8 例) と比較的高値で、1g を 20 分間点滴静注した 2 例では、2 時間後 $44.6 \pm 6.5 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 $8.7 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) CAZ の胆嚢組織内濃度は、0.5g 静注 5 例では最高 $53.9 \mu\text{g/g}$ 、平均 $23.2 \pm 8.5 \mu\text{g/g}$ 、1g 静注 14 例では最高 $49.3 \mu\text{g/g}$ 、平均 $27.7 \pm 3.6 \mu\text{g/g}$ と比較的高値であった。その際の胆嚢胆汁中濃度は各々 $14.3 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $20.9 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

4) 通常の T-tube 挿入 4 例で、CAZ 静注後の胆汁中濃度を経時的に測定した結果、1g 静注 3 例の最高濃度は各々 $52.9 \mu\text{g/ml}$ (5 時間後)、 $41.4 \mu\text{g/ml}$ (5 時間後)、 $35.4 \mu\text{g/ml}$ (1 時間後) であり、0.5g 静注の 1 例では、6 時間後に最高濃度 $15.2 \mu\text{g/ml}$ に達した。

また、他の通常の T-tube 挿入 4 例および balloon occludable T-tube 挿入 2 例において、CAZ と CEZ、CMZ あるいは CZX とを各々 1g 静注し、胆汁中移行を crossover 法で比較検討した結果、CAZ は最高濃度 $46.7 \mu\text{g/ml}$ で、6 時間後でも最高時の 63~95%、8 時間後でも 34~76% の濃度を維持しており、CAZ の胆汁中最高濃度は CEZ より高かったが、CMZ および CZX より低かった。すべての症例において投与 4 時間以後では CAZ が最も胆汁中濃度が高かった。また 6 時間の CAZ 胆汁中回収率は 0.07~0.46% で CMZ の 0.32%、CZX の 0.45% と同程度であった。

5) 腹膜炎の 3 症例において、CAZ 1g、60 分間点滴静注後の経時的腹水中濃度を Bioassay 法および HPLC 法にて測定した結果、腹水中最高濃度は投与 2~4 時間後で $1.5 \sim 50.6 \mu\text{g/ml}$ となり、10 時間後でも $5.7 \mu\text{g/ml}$ の腹水中濃度を維持していた。

6) 胆嚢炎 32 例、胆管炎 9 例計 41 例に対する臨床効果 (判定不能 2 例を除く) は、著効 8 例、有効 22 例で有効率は 76.9% であった。腹腔内膿瘍を含む腹膜炎 7 例 (術後創感染の 1 例を除く) では、著効 1 例、有効 5 例で有効率 85.7% であった。また、胆道手術後の 11 症例に CAZ を使用し、全例に満足な結果を得た。

7) 細菌学的効果は、*S. faecalis* の単独または混合感染例では無効であったが、その他の菌種では、感染形態にかかわらず良好な成績であった。

8) 副作用は投与総症例 60 例中 2 例に認められ、1 例は悪心・嘔吐、他の 1 例は発疹と搔痒感であった。いずれも CAZ の投与を中止することにより、症状は消失した。

腹腔内感染症には種々のものが含まれるが、その中で頻度が高く、化学療法に抵抗性を示し、予後が悪いのは胆道感染症と腹膜炎である。これらの疾患は他の臓器障害¹⁾、特に多臓器障害 MOF (multiple organ failure) を伴うことが多く²⁾、できるだけ毒性の低い薬剤を選択することが好ましく、しかもその際 β -lactamase に対し安定で、広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、かつ、胆嚢組織、胆汁・腹水中移行に優れた薬剤を選ぶ必要がある³⁾。しかし、これらの諸条件を具備した現在市販の第 3 世代のセファロスポリン系抗生物質でも、胆道感染症や腹膜炎の約 10% に検出される *P. aeruginosa* に対しては無効であることが少なくない⁴⁾。

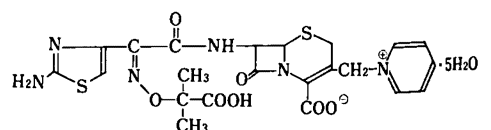
Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国 Glaxo 社によって開発された新規のセファロスポリン系抗生物質であり、Fig. 1 に示すように、7 位の側鎖に aminothiazolyl

carboxypropyl oxyimino 基を、また 3 位の側鎖に pyridine を導入したもので、 β -lactamase に極めて安定であり、一部のグラム陽性菌と嫌気性菌を除くほとんどすべての病原菌に優れた抗菌力を有し、かなり長い血中半減期と優れた組織移行性を特徴としている⁵⁾。

したがって、*P. aeruginosa* がかなり検出される胆道感染症および腹膜炎に対して、その臨床効果が大きい期待されているものの一つである。

今回、われわれは、この CAZ についてヒトにおける

Fig. 1 Structural formula of CAZ



胆嚢組織、胆汁・腹水中移行などの基礎的研究とその臨床効果について検討を加えた。

I. 対象と方法

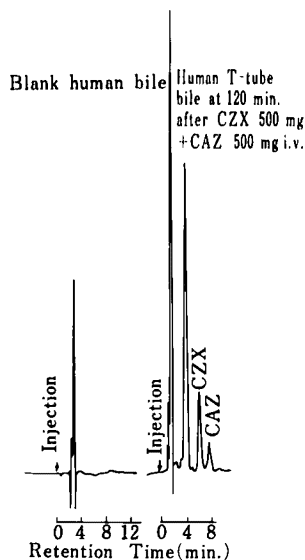
昭和56年8月より昭和57年4月までの9か月間に、京都大学医学部第二外科およびその関連施設に入院し、加療を行なった症例のうち、胆嚢炎32例、胆管炎9例計41例の胆道感染症、さらに、胆石症11例と8例の腹膜炎などを含む腹部疾患60例を対象とした。男27例、女33例で、年齢は23~80歳であり、かなりの高齢者を含んでいた。

1. 胆嚢摘出術を受けるべき症例19例に対して、原則としてその術前1時間にCAZ 0.5gまたは1gを生理食塩液20mlに溶解して静脈内に投与し、5分後に反対側の肘静脈より採血し血中濃度を測定した。また、投与後30分~3時間30分(平均2時間)後に胆嚢胆汁または総胆管胆汁および胆嚢組織を採取した。胆嚢組織片1×2cmは直ちに生理食塩液で付着した胆汁や血液を軽く洗浄し、ガーゼで余分の水分を拭き取った。採取した血清、胆汁、胆嚢組織片は滅菌プラスチック試験管に入れ、直ちに-20°Cに凍結し、測定時まで保存した。

2. 総胆管に通常のT-tubeまたはballoon occludable (reinfusion) T-tube⁶⁾を挿入した10例において、術後10日以上経過し、手術の影響が薄れ、胆道ドレナージ効果が十分に認められた時点から、3~5日間T-tubeの外脚部を閉鎖し、胆汁酸などの各種胆汁成分の腸肝循環を正常化せしめた後、薬剤の胆汁中濃度を測定した。そのうち6例では、CEZ, CMZあるいはCZXを対照薬として、CAZとcrossover法でそれぞれ1g(CEZの1例は0.5g)を静注後、また残り4例には、CAZ単独で1gを3例に、0.5gを1例に静注し、胆汁は、通常のT-tube挿入例では1時間ごとに、balloon occludable T-tube挿入例では30分ごとに、6~8時間にわたって分割採取した。

CAZの薬剤濃度は*P. mirabilis* ATCC 21100を検定菌とした薄層discによるBioassay法で測定した。血清はMonitrol Iにて、胆汁はpH7.0の1/10Mリン酸緩衝液にて希釈し、標準曲線よりその濃度を求めた。CEZ, CMZ, CZXの胆汁中薬剤濃度は*B. subtilis* ATCC 6633を検定菌とした薄層disc法で測定した⁷⁾。これに加えてCZXとCAZは高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)による濃度測定法を確立した。すなわち、胆汁試料中の両薬剤は島津製作所LC-4A型高速液体クロマトグラフ装置に、Nucleosil C₁₈(5μm)を充填した150mm×4mm i.d.のカラムを装着し、CH₃CN:1/15M NaH₂PO₄(pH 4.5)(6.3:93.7v/v%)の移動相

Fig. 2 HPLC of CAZ and CZX in human bile



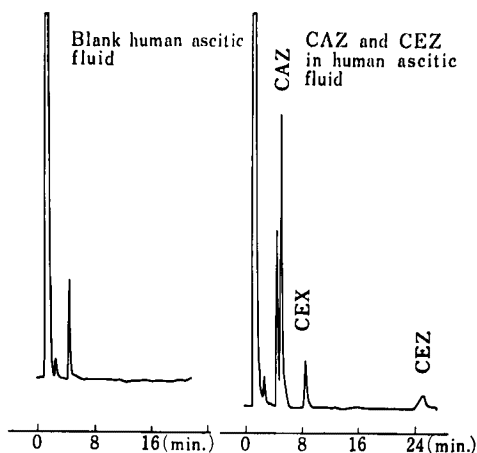
を1ml/min., 40°Cで流し、紫外部検出器島津製作所SPD 2SにてUV 280nmで測定した。保持時間はCZXが6.3分、CAZは7.9分であり(Fig. 2)、定量はデータ処理器島津製作所C-RIAによるピーク面積積算法を採用し、標準物質によって作成した標準曲線から算出した⁸⁾。このHPLC法によるヒト胆汁中濃度に関する詳細な成績は別稿にゆずる。

3. 腹膜炎症例のうち、術後、腹腔ドレインより膿性腹水が排泄されている3例において、CAZ 1gを生理食塩液100mlに溶解し、60分間点滴静注後、2時間ごとに10時間後まで排泄される膿性腹水を排液袋に集め、腹水中の薬剤濃度を測定した。滅菌プラスチック試験管に入れた腹水は直ちに-20°Cに凍結し、測定時まで保存した。

CAZの腹水中濃度の測定はBioassay法とHPLC法とで行ない、Bioassay法は血清や胆汁と同様に*P. mirabilis* ATCC 21100を検定菌とした薄層disc法にて測定し、pH7.0の1/10Mリン酸緩衝液にて希釈し、標準曲線よりその濃度を求めた。腹水中のCAZとCEZの濃度測定のためのHPLC法は、日立635-A型高速液体クロマトグラフ装置で、Lichrosorb RP-18カラムを用い、CH₃CN:1/20M NH₄H₂PO₄:HCOOH(7:93:0.01v/v%)の移動相を1.2ml/min., 室温で流し、UV 260nmで検出した。定量は内部標準として用いたCEXとのpeak height ratioより算出した(Fig. 3)。腹水中蛋白質はLOWRYらの改良法で定量した。

4. 臨床効果はCAZを0.5gまたは1gを1日2~3回、4~18日間(平均7日)、静注または点滴静注

Fig. 3 HPLC of CAZ and CEZ in human ascitic fluid



し、胆道感染症 41 例では、発熱、腹部の疼痛、嘔気、嘔吐または筋性防禦などの自・他覚的所見、白血球数、CRP、赤沈値などの正常化を指標とした。腹膜炎症例 7 例では、さらに腹腔ドレーンからの排泄の性状と量および菌の有無をも判断基準に加え、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて判定した。

なお、術中胆嚢穿刺により採取した胆汁の細菌学的検索において菌が全く検出できず、かつ、胆道感染症が主病変とは認められない症例で、CAZ が術後から使用された胆道手術症例 (11 例) は、CAZ の術後感染予防効果について、従来の第 1 世代セファロスポリン系抗生物質製剤の使用時より、術後経過が順調であった症例を著効、同程度であった症例を有効、また、合併症、その他があった症例を無効として判定した。

5. 各施設における起炎菌の分離・同定とは別途に、CAZ 投与前、投与中、投与後の胆汁および腹水試料を嫌気性菌輸送用容器“ケンキポーター”(クリニカルサブライ)に注射器で 2 ml 注入後輸送し、一括して社団法人京都微生物研究所において試料中の菌量測定と分離菌の同定を行ない、分離菌の 10^8 cells/ml および 10^9 cells/ml における CAZ の MIC を測定し、CTX, CZX, CMX, LMOX のそれと比較検討した。

II. 基礎的研究成績

1. CAZ のヒト胆汁中および腹水中における安定性
リン酸緩衝液を添加しないときには、ヒト胆汁中における CAZ の安定性は、 5°C 保存では 2 日後に 66% と抗菌活性が著明に低下した。 $\text{pH} 7.0$ の $1/10\text{M}$ リン酸緩衝液を等量添加しても、 5°C では 2 日後に 64% と活性の低下は防止できなかった。しかし、 -20°C 、さらに -80°C で保存すれば 7 日後でも 91% および 104% と

Fig. 4 Stability of CAZ in human bile by $1/10\text{M}$ phosphate buffer solution ($\text{pH} 7.0$)

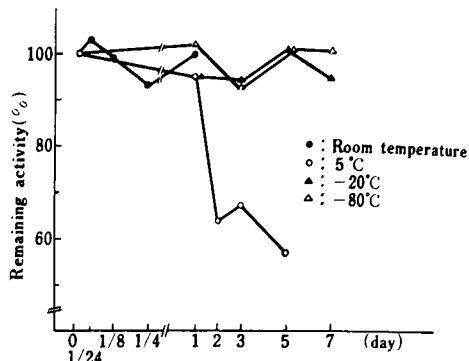
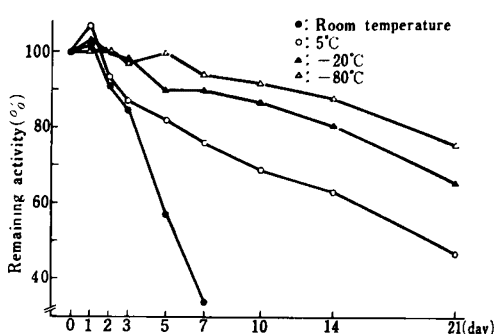


Fig. 5 Stability of CAZ in ascitic fluid



安定であり、胆汁中における CAZ の安定性は -20°C 以下の保存で 1 週間以内であれば、薬剤濃度測定には影響を与えないことが判明した (Fig. 4)。

ヒト腹水中における CAZ の安定性は、室温では 2 日後の活性は 91% であったが、7 日後には 34% とほとんど抗菌力を失った。 5°C でも 3 日後に 85% と低下した。胆汁中と同様、腹水中における CAZ は -20°C 以下に保存すれば 7 日後でも 90% 以上と安定であることが判明した (Fig. 5)。

2. CAZ 0.5g または 1g 静注後の血中濃度

胆嚢摘出術施行 52 例のうち 19 例において、手術前に CAZ 0.5g または 1g を静注し、CAZ の体内分布を調べた (Table 1)。

早朝空腹時における CAZ 1g 静注 5 分後の血中濃度は最高 $189.9\mu\text{g/ml}$ 、8 例平均 $141.4 \pm 10.0\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.E.) であり、0.5g 静注 5 分後の血中濃度は最高 $105.0\mu\text{g/ml}$ 、5 例平均 $78.5 \pm 7.3\mu\text{g/ml}$ であった。

通常の T-tube 挿入 2 例で行なった CMZ との cross-over 比較試験における CAZ 1g 20 分間点滴静注後の血中濃度は 1 時間後 $59.7 \pm 8.4\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $44.6 \pm 6.5\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 $21.9 \pm 0.2\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 $12.2 \pm 0.3\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 $8.7 \pm 0.2\mu\text{g/ml}$ であり、投与 5

Table 1 Concentration of CAZ in serum, bile and gallbladder tissue after intravenous bolus injection

(1) 1.0g

No.	Case	Sex	Serum (5 min.) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Bile(30min. ~ 3 hr.)($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Gallbladder tissue (50min. ~ 3 hr.30min.) ($\mu\text{g}/\text{g}$)
				Gallbladder	Common bile duct	
1	S. I.	F		2.86*	16.10	47.90
2	J. Y.	M	139.50	10.20		27.80
3	T. O.	F				11.40
4	O. O.	M	110.10			9.08
5	T. T.	M	154.20	<0.20*		30.50
6	Z. K.	M		20.60		19.50
7	M. S.	F		<0.20*		11.90
8	S. K.	F		15.18		14.94
9	S. U.	F	149.70	29.70	29.80	24.20
10	A. S.	F	189.90	22.98		49.25
11	M. N.	M	118.70	20.80		44.20
12	Y. A.	F	161.30	24.30		32.80
13	T. W.	F	107.50	11.30	18.20	30.90
14	K. Y.	F		32.80		33.20
Mean**			141.36	20.87	21.37	27.68
± S.E.			±10.03	±2.57	±4.26	±3.57

(2) 0.5g

No.	Case	Sex	Serum (5 min.) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Bile(30min. ~ 1 hr.30min.) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Gallbladder tissue (50min. ~ 2 hr.30min.) ($\mu\text{g}/\text{g}$)
				Gallbladder	Common bile duct	
15	Y. A.	M	81.01	3.87*	17.74	29.50
16	S. O.	F	105.00	11.60		53.90
17	H. F.	F	75.70	17.00		9.44
18	K. U.	M	67.50	0.50*		10.10
19	H. N.	F	63.30	1.09*		12.90
Mean			78.50	14.30**	17.74	23.17
± S.E.			±7.31	± 2.70		±8.51

* Obstruction of the cystic duct

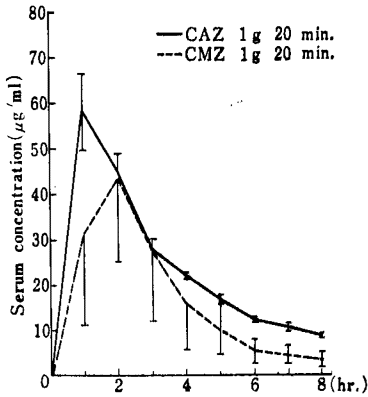
** Except for the cases of obstructed the cystic duct

Table 2 Serum and bile concentrations of CAZ and CMZ

Case		Drug	1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	5 hr.	6 hr.	7 hr.	8 hr.
T.S. 77 F	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CAZ	68.0	51.0	25.0	22.0	17.6	11.9	11.3	8.43
		CMZ	51.5	24.7	11.6	6.60	4.64	3.42	2.26	1.25
	Bile ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CAZ	<0.2	1.60	2.67	23.8	25.2	21.6	19.3	19.1
		CMZ	N.D.	92.7	127.6	64.1	22.9	5.55	3.49	1.60
T.S. 65 M	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CAZ	51.3	38.1	30.1	21.7	16.1	12.5	9.92	8.92
		CMZ	10.7	61.8	43.2	24.7	15.3	8.80	6.61	5.16
	Bile ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CAZ	N.D.	N.D.	0.67	0.57	0.57	0.57	0.56	0.37
		CMZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. . Not determined

Fig. 6 Serum concentration of CAZ and CMZ



時間以後では CAZ の血中濃度は CMZ のそれより高値であった (Table 2, Fig. 6)。

3. CAZ 0.5g または 1g 静注後の胆嚢および総胆管胆汁中濃度

CAZ 1g 静注後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 11 例では、30 分～3 時間後で 10.2～32.8 µg/ml (平均 20.9±2.6 µg/ml) であったが、胆嚢管閉塞の 3 例では 2.9 µg/ml 以下であった。CAZ 0.5g 静注では、胆嚢管開存の 2 例で、30 分～1 時間 30 分後の胆嚢胆汁中濃度が平均 14.3±2.7 µg/ml であった。1g 静注後の総胆管胆汁中濃度は 2 時間前後で 3 例平均 21.4±4.3 µg/ml であり、0.5g 静注の 1 例では 17.7 µg/ml であった (Table 1)。

4. CAZ 0.5g または 1g 静注後の胆嚢組織内濃度

14 例の CAZ 1g 静注後 50 分～3 時間 30 分 (平均 2 時間後) で採取した胆嚢組織内濃度は、9.1～49.3 µg/g、平均 27.7±3.6 µg/g と高値を示した。0.5g 静注 5 例においても、静注後 50 分～2 時間 30 分の胆嚢組織内濃度は 9.4～53.9 µg/g、平均 23.2±8.5 µg/g と CAZ の強い抗菌力からすれば、ほとんどのグラム陰性桿菌に対する MIC を凌駕する濃度であった (Table 1, Fig. 7)。

5. CAZ 0.5g または 1g 静注後の経時的胆汁中移行

通常の T-tube 挿入例 4 例において、CAZ 0.5g または 1g を静注し、1 時間ごとに 6 時間後まで胆汁中濃度を測定した成績は、1g 静注 2 例では、投与 5 時間後に胆汁中最高濃度 52.9 µg/ml と 41.4 µg/ml に達する排泄パターンを示し、6 時間胆汁中回収率は 0.24% と 0.11% であった。しかし、他の 1g 静注 1 例では、投与 1 時間後に最高濃度 35.4 µg/ml に達し、以後漸減し、前の 2 例とは全く異なる排泄パターンを示した。0.5g 静注の 1 例では、4 時間後 9.2 µg/ml、6 時間後 15.2 µg/ml と緩徐な胆汁中濃度の上昇を認めた (Fig. 8)。

Fig. 7 Gallbladder tissue concentration of CAZ after intravenous bolus injection

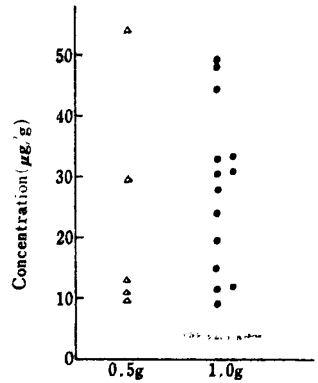


Fig. 8 Biliary excretion of CAZ following 0.5g or 1g intravenous injection

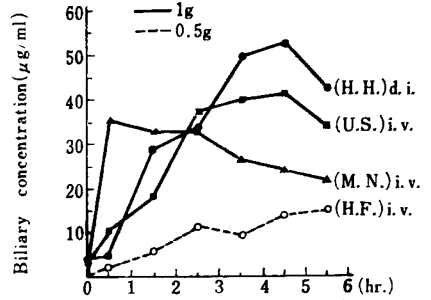
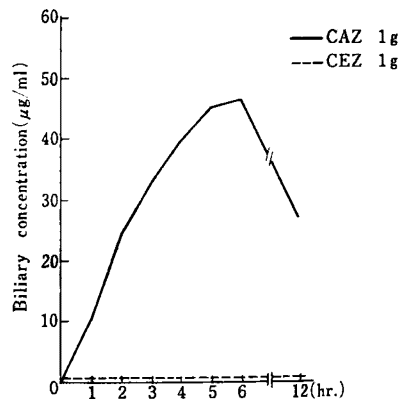


Fig. 9 Biliary concentrations of CAZ and CEZ -Crossover-



6. CAZ 0.5g または 1g 静注時の CEZ との胆汁中移行の crossover 比較試験

通常の T-tube 挿入 2 例において、CAZ および CEZ をそれぞれ 0.5g または 1g 静注後、1 時間ごとに 6 または 8 時間後まで胆汁中濃度を測定した成績では、CAZ

Table 3 Biliary concentrations of CAZ, CEZ, and CZX

Case	Drug	~ 1 hr.	~ 2 hr.	~ 3 hr.	~ 4 hr.	~ 5 hr.	~ 6 hr.	~ 7 hr.	~ 8 hr.	Recovery (0--6 hr.)
I.K. 62 M	CAZ 0.5g	2.22*	8.22	5.24	11.7	1.51	0.77	0.54	0.39	0.07%
	CEZ 0.5g	1.82	5.12	2.22	0.72	<0.6	<0.6	N.D.	N.D.	0.02%
M.K. 83 F	CAZ 1g	10.5	24.3	32.9	39.9	45.4	46.7		26.9 (12hr.)	
	CEZ 1g	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	
O.K. 71 M	CAZ 1g	7.12	14.6	19.5	26.4	26.8	25.6		11.1 (12hr.)	0.23%
	CZX 1g	62.4	38.4	30.4	16.4	9.48	8.42		5.38 (12hr.)	0.45%
T.O. 55 F	CAZ 1g	20.5	25.4	37.6	46.4	35.1	29.2		5.41 (12hr.)	0.46%
	CZX 1g	52.7	15.6	13.1	6.64	4.51	2.07		<1.0 (12hr.)	0.24%

*: $\mu\text{g/ml}$

N.D.: Not determined

1g 静注例の胆汁中濃度は漸増し、6時間後に至ってもなお上昇傾向を示し、最高胆汁中濃度 46.7 $\mu\text{g/ml}$ に達し、12 時間後にも 26.9 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を維持していた (Table 3)。その際の CEZ 1g 静注後の胆汁中濃度は測定限界以下であった (Fig. 9)。

CAZ 0.5g 静注後の胆汁中濃度は、8 時間後までのすべての時間帯において CEZ の濃度に勝り、4 時間後に最高濃度 11.7 $\mu\text{g/ml}$ に達した。6 時間の胆汁中回収率は、CAZ 0.07%、CEZ 0.02% であった。

7. CAZ 1g 静注時の CZX との胆汁中移行の crossover 比較試験

Balloon occludable T-tube 挿入 2 例において、CAZ および CZX をそれぞれ 1g 静注後、30 分ごとに 6 時間後までと 12 時間後における胆汁中濃度を測定した成績では、CAZ の胆汁中濃度は 4~5 時間後に最高となり、各々 26.8 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 10)、46.4 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 11) に達した。CZX 1g 静注時の胆汁中最高濃度は投与後 1 時間にあり、各々 62.4 $\mu\text{g/ml}$ 、52.7 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。胆汁中濃度の推移では、CAZ が 1.5~3.5 時間後に CZX の濃度を超え、6 時間後でも 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上、12 時間後でもなお 5.4 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持し、1 回 1g の静注で 12 時間にわたり菌の発育を抑えるに充分な胆汁中濃度を維持することが示唆された。しかし、6 時間の胆汁中回収率は CAZ 0.23~0.46% (平均 0.35%)、CZX 0.24~0.45% (平均 0.35%) とこの 2 例ではほとんど差を認めなかった。

8. CAZ 1g 20 分間点滴静注時の CMZ との胆汁中移行の crossover 比較試験

通常の T-tube 挿入 2 例において、CAZ および CMZ をそれぞれ点滴静注後、1 時間ごとに 8 時間後まで胆汁中濃度を測定した成績では、肝機能高度障害例である 1 例は、薬剤の胆汁中移行が不良で、CAZ の最高値は 8

Fig. 10 Biliary excretion of CAZ and CZX after 1g intravenous bolus injection —Crossover—

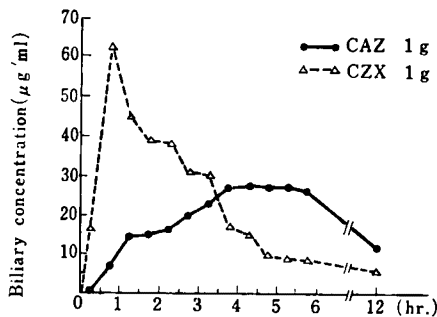
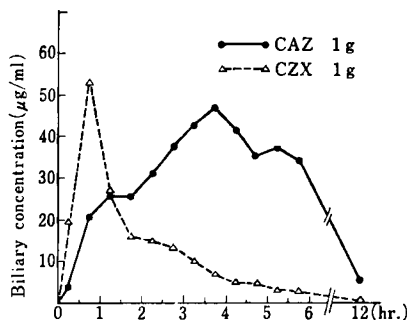


Fig. 11 Biliary excretion of CAZ and CZX after 1g intravenous bolus injection —Crossover—



時間後でも 0.67 $\mu\text{g/ml}$ と低く、CMZ も投与後 8 時間まで測定限界以下の濃度であった (Table 2)。他の 1 例では、CAZ の胆汁中濃度は 2 時間後より急速に上昇し、5 時間後に最高値 25.2 $\mu\text{g/ml}$ に達した。一方、CMZ の胆汁中濃度は 3 時間後、最高値 127.6 $\mu\text{g/ml}$ に達した後、時間の経過とともに急激に減少した。

9. CAZ 1g 60 分間点滴静注後の腹水中移行

Table 4 Concentration of CAZ in ascitic fluid

1) Peritonitis due to perforated appendicitis					
Case	0~2hr.	2~4hr.	4 6hr.	6~10hr.	
S. T. 30 y. o. Male	<0.2 μg/ml	1.47 μg/ml	<0.2 μg/ml	<0.2 μg/ml	
G. T. 72 y. o. Male	1.75	1.11	3.81	5.10	

2) Peritonitis due to perforated duodenal ulcer (Case F. O. 64 y. o., female)					
	0~2hr.	2~4hr.	4~6hr.	6~8hr.	8~10hr.
Protein in ascitic fluid	48.91 mg/ml	53.70 mg/ml	43.06 mg/ml	54.13 mg/ml	51.89 mg/ml
Bio-assay	CAZ 30.90 μg/ml	18.20 μg/ml	10.90 μg/ml	5.28 μg/ml	7.65 μg/ml
HPLC	CAZ 50.63 μg/ml	25.79 μg/ml	11.63 μg/ml	6.05 μg/ml	5.68 μg/ml
	CEZ 25.75 μg/ml	6.68 μg/ml	2.82 μg/ml	1.48 μg/ml	97.74*

* After 2nd injection

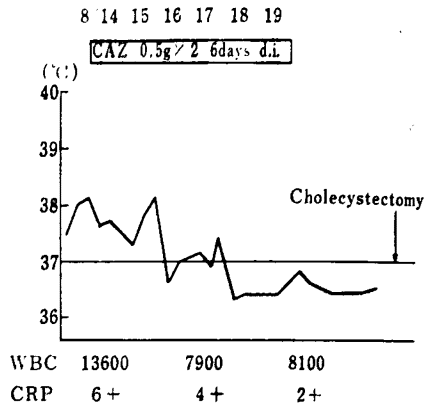
虫垂炎穿孔性腹膜炎2例におけるCAZの腹水中移行は、2~4時間後に1.3±0.2μg/mlに達し、そのうち1例では6~10時間後に最高濃度5.1μg/mlに達した。

十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎の1例で、Bioassay法とHPLC法とでCAZの腹水中濃度を測定したが(Table 4), CAZの濃度は、HPLC法で0~2時間後50.6μg/mlと急速に腹水中に移行し、2~4時間後25.8μg/ml、4~6時間後11.6μg/ml、8~10時間後でも5.7μg/mlと長時間にわたり高濃度を維持した。Bioassay法による測定値をその時間帯のHPLC法による測定値に対する百分率で表示すれば、0~2時間後30.9μg/ml(61.0%), 2~4時間後18.2μg/ml(70.6%), 4~6時間後10.9μg/ml(93.7%), 6~8時間後5.3μg/ml(87.3%)であり、*P. mirabilis* ATCC 21100を用いるBioassay法の定量限界25μg/mlを超える高濃度領域では測定法による測定値の開きが認められた。CAZの腹水中濃度をCEZの濃度と比較すると、8時間までのすべての時間帯においてCEZを凌駕し、2倍良好であった。なお、CEZの腹水中濃度が8~10時間後に急速に上昇しているのは、その時間内にCEZの再投与が行なわれたためである。腹水中の蛋白量は直接薬剤の移行率とは相関を示さなかった。

III. 臨床効果

胆嚢炎32例(Table 5-1, 2)および胆管炎9例(Table 6)計41例の胆道感染症において、CAZを0.5g1日2回(8例)または1g1日2回(30例)あるいは1g

Fig. 12 Case 5, H. M., 68 y. o., female 47kg, Cholecystitis, Cholelithiasis, Chole-docholithiasis



1日3回(3例)を静注または点滴静注にて投与した臨床成績は、著効8例、有効22例、やや有効7例、無効2例であり、判定不能の2例を除き、有効率は76.9%であった。胆嚢炎の有効率は0.5g投与例で85.7%, 1g投与例で87.0%, 全体では86.7%と良好であったのに対し、胆管炎症例では44.4%とやや不満足な成績であった。

症例5:胆嚢結石・総胆管結石が原因の胆嚢炎の68歳の女性。8月11日右季肋部痛と発熱をきたし8月13日入院。CAZを0.5g1日2回点滴静注。白血球数が13,600→7,900に減少,5日後に解熱した有効例である。後に施行した胆嚢穿刺胆汁から2×10⁸cells/mlの*Streptococcus*(β-hemolyticus G群)を認め、これが起炎菌と判明した(Fig. 12)。

症例15:72歳の高血圧を伴う胆嚢炎の女性。8月6

Fig. 13 Case 15, T. K., 72 y. o., female 60kg, Cholecystitis, Hypertension

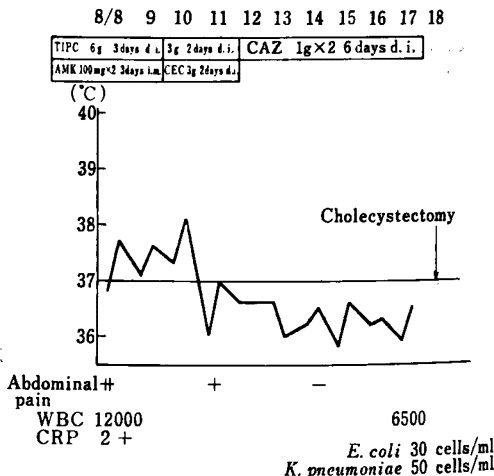


Table 5-1 Clinical effects of CAZ on biliary tract infections-cholecystitis

No.	Case	Age	Sex	Complications	Pretreatment	Route	Doses (g. x time)	Duration (day)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
1	S.K.	43	M	GB-stone, DM	CEZ	d.i.	0.5 x 2	5	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> 8 x 10 ³ <i>C. freundii</i> → (<i>S. faecalis</i> > 10 ⁴ <i>F. fungus</i> 2.5 x 10 ³)	Good	(-)
2	K.O.	57	F	GB-stone, DM, HT	CET, DKB	d.i.	0.5 x 2	6	<i>S. sanguis</i> 550	Good	(-)
3	H.F.	58	F	GB-stone, DM		d.i.	0.5 x 2	6	<i>E. cloacae</i> 5 x 10 ³	Good	(-)
4	I.O.	66	F	IH-stone, DM, HT	MINO, TOB TIPC, CEZ	d.i.	0.5 x 2	6	<i>C. freundii</i> 2 x 10 ³ <i>E. aerogenes</i> 2 x 10 ³	Fair	(-)
5	N.M.	68	F	GB, CBD-stone		d.i.	0.5 x 2	6	→ <i>S. hemolyticus</i>	Good	(-)
6	K.I.	62	M	GB-stone	GEN	d.i.	0.5 x 2	7	<i>K. pneumoniae</i> > 10 ⁴	Good	(-)
7	K.I.	60	F	GB-stone		d.i.	0.5 x 2	8	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)
8	A.S.	53	F	GB-stone, DM Liver cirrhosis		d.i.	1.0 x 2	4	<i>Staphylococcus</i> sp.	Good	(-)
9	T.T.	36	M	GB-stone	CEZ	d.i.	1.0 x 2	5	N. D.	Excellent	(-)
10	S.T.	34	F	GB-stone		d.i.	1.0 x 2	5	→ Negative	Good	(-)
11	Y.A.	77	F	GB-stone, DM		d.i.	1.0 x 2	5	<i>E. coli</i> 2 x 10 ³ <i>K. pneumoniae</i> 2 x 10 ³	Good	(-)
12	M.M.	34	M	GB-stone	CEX	d.i.	1.0 x 2	5	<i>S. salivarius</i> 2 x 10 ³	Good	(-)
13	S.N.	41	M	Acute pancreatitis Chronic hepatitis		d.i.	1.0 x 2	5	N. D.	Good	(-)
14	K.T.	47	M	GB-stone, pneumonia	CEX	d.i.	1.0 x 2	5	Negative	Fair	(-)
15	T.K. Z ^b	72	F	HT	TIPC, AMK, CEC	d.i.	1.0 x 2	6	→ (<i>K. pneumoniae</i> 5 x 10 <i>E. coli</i> 3 x 10)	Excellent	(-)
16	T.M.	75	F	GB-stone	CET	d.i.	1.0 x 2	6	<i>K. pneumoniae</i> 2 x 10 ³	Good	(-)
17	T.N.	47	M	GB-stone		d.i.	1.0 x 2	6	Negative	Good	(-)
18	A.I.	50	M	GB-stone		d.i.	1.0 x 2	6	<i>A. xylosoxidans</i> 2 x 10	Good	(-)

GB: Gallbladder, CBD: Common bile duct, IH: intrahepatic, DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, Ca: Cancer, Ga: Gastric, N. D.: Not determined

Table 5-2 Clinical effects of CAZ on biliary tract infections-cholecystitis

No.	Case	Age	Sex	Complications	Pretreatment	Route	Doses (g×time)	Duration (day)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
19	T.W.	41	F	GB-stone		d.i.	1.0×2	6	→ Negative	Fair	(-)
20	Y.Y.	64	F	GB-stone		d.i.	1.0×2	7	<i>E. cloacae</i> 1×10 ³	Excellent	(-)
21	U.S.	74	F	GB, CBD-stone	ABPC	d.i.	1.0×2	7	N.D.	Good	(-)
22	T.A.	75	F	GB-stone		d.i.	1.0×2	8	<i>E. coli</i> 1×10 ³ → Fungus 1×10 ³	Excellent	(-)
23	S.O.	56	M	Hepatitis		d.i.	1.0×2	8	N.D.	Excellent	(-)
24	S.F.	66	M	GB-stone		d.i.	1.0×2	8	Negative	Excellent	(-)
25	M.K.	54	F	GB-stone		d.i.	1.0×2	8	Negative	Good	(-)
26	Y.C.	56	M	CBD-stone		d.i.	1.0×2	8	Negative → <i>S. aureus</i> Fungus	Fair	(-)
27	M.H.	48	F	GB-stone		d.i.	1.0×2	9	<i>K. pneumoniae</i> 4.1×10 ² <i>C. diversus</i> 2.4×10 ² <i>B. fragilis</i> 8×10	Good	(-)
28	A.Y.	42	M	GB-stone		d.i.	1.0×2	10	Negative	Good	(-)
29	S.F.	49	F	GB-stone		d.i.	1.0×2	11	→ Negative	Good	(-)
30	T.S.	77	F	GB-stone, DM		d.i.	1.0×2	14	<i>E. cloacae</i> 1×10 ³ <i>P. morganii</i> 3×10 ²	Good	(-)
31	N.M.	66	F	GB-stone		d.i.	1.0×2	2	N.D.	Unknown	Nausea Vomiting
32	A.M.	39	M	GB-stone		d.i.	2.0×1	2	Negative	Unknown	Eruption Itching

GB Gallbladder, CBD Common bile duct, IH intrahepatic, DM Diabetes mellitus, HT Hypertension, Ca : Cancer, Ga : Gastric, N.D. Not determined.

Table 6 Clinical effects of CAZ on biliary tract infections-cholangitis

No.	Case	Age	Sex	Complications	Pretreatment	Route	Doses (g×time)	Duration (day)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
33	T.K.	70	M	GB, CBD-stone	CEZ, CFS	d.i.	0.5×2	5	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁴ <i>E. coli</i> 5×10 ³ <i>S. faecalis</i> 3×10 ³ <i>S. marcescens</i> 3×10 ³ → <i>S. faecalis</i> >10 ⁴ <i>S. marcescens</i> >10 ⁴	Fair	(-)
34	K.H.	73	M	CBD-stone	CFX	d.i.	1.0×2	6	<i>P. mirabilis</i> >10 ⁴ <i>P.morganii</i> 5×10 ³ <i>K. pneumoniae</i> 5×10 ³ → <i>C. freundii</i> 4×10 ² <i>S. faecalis</i> 1×10 ⁴	Good	(-)
35	Y.A.	33	M	CBD-stone	CMZ	d.i.	1.0×2	7	→ Negative	Good	(-)
36	S.U.	74	M	CBD-stone		d.i.	1.0×2	7	<i>C. freundii</i> 5×10 ³ <i>K. pneumoniae</i> 3×10 ³ → <i>A. anitratus</i> 5×10 ³ <i>S. faecalis</i> 3×10 ³	Good	(-)
37	S.T.	75	M	CBD-stone		d.i.	1.0×2	7	→ <i>P. aeruginosa</i> >10 ⁴ <i>E. coli</i> >10 ⁴ <i>C. freundii</i> 5×10 ³ <i>K. pneumoniae</i> 5×10 ³	Poor	(-)
38	T.S.	77	M	CBD-stone		d.i.	1.0×2	7	<i>P. aeruginosa</i> → Negative	Excellent	(-)
39	T.A.	71	F	Ca-Ca, Liver metastasis	FOM	d.i.	1.0×3	7	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	Fair	(-)
40	Y.S.	55	M	GB-Ca	CTM, GM, FOM	d.i.	1.0×3	18	<i>P.morganii</i>	Fair	(-)
41	M.T.	60	M	CBD-Ca	FOM	d.i.	1.0×3	12	<i>S. epidermidis</i> <i>E. aerogenes</i>	Poor	(-)

日夕方より、腹痛、嘔吐を訴えて来院。TIPC 6g 点滴静注、AMK 100mg×2 筋注を3日間、続いてTIPC 3g と CEC 2g 2日間投与するも無効のため、8月12日よりCAZ 1g 1日2回、6日間点滴静注し、臨床的に腹部症状は極めて早期に消退し、解熱をみた著効例であり、開腹時の胆嚢胆汁中にわずか30コロニーの *E. coli* と50コロニーの *K. pneumoniae* を認めたにすぎない。その後は、引き続いてCAZ 1g 1日2回を4日間投与して術後経過も極めて良好であった (Fig. 13)。

胆管炎9例のうち、やや有効、無効であった症例33, 37および39~41について検討すると、症例33では胆嚢結石、胆管結石に膀胱腫瘍を伴い、胆嚢摘出術、胆石截石術、T-tube ドレナージ、膀胱全摘術と両側尿管皮膚瘻造設術後に肝障害と微熱が続き、CEZ と CFS の投与にもかかわらず、3週間も胆汁中に *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. faecalis*, *S. marcescens* が存続した。CAZ の投与後 *E. coli* のみが消失し、MIC が 100 μ g/ml 以上の *S. faecalis* と 6.25 μ g/ml の *S. marcescens* を含めた複数菌感染が難治性の原因と考えられた。

症例37は胆管炎の術前投与例であり、投与後解熱および白血球数、赤沈の改善を認めたが、CRP は3(+) から7(+) に上昇し、投与7日目に39.7 $^{\circ}$ Cの発熱を認めた。投与中止11日後に行なった菌の検索では *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. freundii* と *K. pneumoniae* の複数菌種が検出され、この複数菌感染を除菌できなかったためと推定された。

症例39~41はいずれもPTCD tube 挿入例で悪性腫瘍が基礎疾患として存在し、2例(症例39, 41)では持続する黄疸と肝機能障害のために、胆汁中移行が不十分と考えられ、症例40では黄疸が消退したにもかかわらず肝機能障害が存続するとともに次第に腎不全が進行したために臨床効果が不十分であったと考えられる。特に、症例40で検出された *P. morganii* に対するCAZのMICは50 μ g/mlと大きく、CAZが肝機能障害患者の胆汁中で50 μ g/ml以上の薬剤濃度を維持できないこともその原因の一つであったといえよう。

腹膜炎と腹腔内膿瘍の7例 (Table 7) に対し、CAZを1g 1日2回静注(3例)または1日1~3gを点滴静注にて投与した際の臨床成績は著効1例、有効5例、やや有効1例であり、有効率は85.7%であった。なお症例49は腹膜炎の術後に創感染を起こした1例で、CAZの投与により、起炎菌である *E. coli* は消失したが、発赤、膿汁分泌が存続し、*S. faecalis* と *B. fragilis* が菌交代として検出され、CAZ投与中止10日後には *P. aeruginosa* が検出され、炎症が消退するまでには多くの時間を要した。

Fig. 14. Case 44, M. H., 53 y. o., male 65.5 kg, Bile peritonitis, Pancreatic cancer

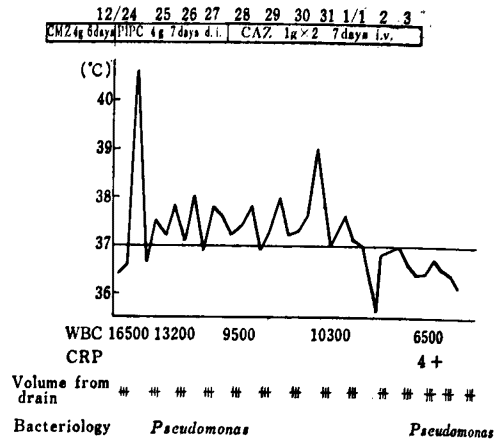
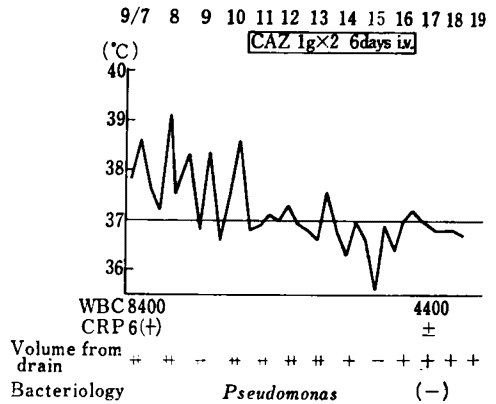


Fig. 15 Case 48, M. S., 23 y. o., female 37 kg, Postoperative Douglas abscess



症例44: 肝転移を伴う膵頭部癌により、PTCDを試みるも不成功に終わり、胆汁性腹膜炎となった53歳の男性。緊急手術により外胆嚢瘻造設術を施行後、CMZ 4g 6日間、PIP 4g 7日間投与するも *Pseudomonas* は消失しなかった。12月28日よりCAZ 1g 1日2回静注7日間投与により、白血球数の正常化、解熱をみ、臨床的には有効であったが、ドレインよりの排泄量は減少することなく、また *Pseudomonas* も消失しなかった (Fig. 14)。

症例48: 8月16日より心窩部痛をきたしていたが、8月25日に虫垂切除術を施行した際には、既に盲腸周囲膿瘍を形成し、限局性腹膜炎状態にあった。CER 2g 筋注3日間、AMK 200mg 筋注4日間投与するも術後回盲部ドレインよりの排膿が持続し、9月10日にDouglas窩膿瘍排膿術(右卵巣囊腫切除術も併せ行なった)を施行すると同時にCAZ 1g 1日2回静注6日間にて、

Table 7 Clinical effects of CAZ on intra-abdominal infections

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Pre-treatment	Route	Doses (g × time)	Duration (day)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
42	F.K.	67	F	Peritonitis Perforation of Ga ulcer		d.i.	0.5 × 3 0.5 × 2	8 5	Negative	Excellent	(-)
43	T.W.	80	M	Peritonitis Perforation of Ga ulcer		d.i.	1.0 × 2	6	<i>P. morganii</i> 5 × 10 ² Fungus > 10 ³ → Negative	Good	(-)
44	K.H.	53	M	Peritonitis Pancreatic Ca	CMZ, PIPC	i.v.	1.0 × 2	7	<i>Pseudomonas sp.</i> → <i>Pseudomonas sp.</i>	Good	(-)
45	M.T.	53	F	Peritonitis Perforation of Ga-Ca		d.i.	1.0 × 2	9	Fungus → Negative	Fair	(-)
46	H.K.	54	M	Peritonitis Perforation of duodenal ulcer		d.i.	1.0 × 3	7	Fungus → Negative	Good	(-)
47	E.S.	71	M	Subphrenic abscess Ga-Ca	SDPC, CMZ	i.v.	1.0 × 2	5	<i>Pseudomonas sp.</i> → <i>Pseudomonas sp.</i>	Good	(-)
48	M.S.	23	F	Douglas abscess Acute appendicitis	CER, AMK	i.v.	1.0 × 2	6	<i>Pseudomonas sp.</i> → Negative	Good	(-)
49	S.I.	79	F	Wound infection Peritonitis Perforation of Ga ulcer	CET, CEC	i.v.	1.0 × 3	13	<i>E. coli</i> → <i>S. faecalis</i> > 10 ⁶ <i>B. fragilis</i> 3 × 10 ³ Fungus 1 × 10 ³	Fair	(-)

Table 8 Prophylactic CAZ treatment of postoperative infection in biliary tract surgery

No.	Case	Age	Sex	Operation	CAZ				Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
					Doses (g × time)	Duration (day)	Route	Total (g)			
50	K.U.	30	M	Cholecystectomy	0.5 × 2	5	d.i.	5	(-)	Good	(-)
51	S.O.	33	F	Cholecystectomy	0.5 × 2	6	d.i.	6	(-)	Good	(-)
52	N.Y.	38	M	Cholecystectomy	0.5 × 2	6	d.i.	6	(-)	Good	(-)
53	S.H.	56	F	Cholecystectomy	0.5 × 2	8	d.i.	8	(-)	Good	(-)
54	I.M.	40	F	Cholecystectomy	1.0 × 2	4	d.i.	8	(-)	Excellent	(-)
55	K.Y.	63	F	Cholecystectomy	1.0 × 2	5	d.i.	10	N.D.	Excellent	(-)
56	F.F.	50	F	Cholecystectomy	1.0 × 2	5	i.v.	10	(-)	Good	(-)
57	M.H.	52	F	Cholecystectomy	1.0 × 2	7	d.i.	14	(-)	Good	(-)
58	S.K.	72	F	Cholecystectomy	1.0 × 1 1.0 × 2	3 4	d.i.	11	(-)	Good	(-)
59	T.I.	53	F	Cholecystectomy	1.0 × 2	11	d.i.	22	(-)	Good	(-)
60	N.Y.	61	F	Cholecystectomy	1.0 × 2	14	d.i.	28	N.D.	Excellent	(-)

N.D. : Not determined

CRP 陰性化, ドレーンよりの排膿が減少し, *Pseudomonas* も消失した (Fig. 15)。

胆道手術後の感染予防投与 11 例は, すべて有効以上であった (Table 8)。

なお, 胆嚢炎の症例 31 と 32 は副作用のために投与を中止したので効果判定不能とした。

IV. 細菌学的効果

CAZ の投与前, 投与中, 投与後に細菌検査を施行した腹腔内感染症 44 例から CAZ の投与前に 45 株, 投与中または投与後に 23 株の菌を検出した (Table 9)。投与開始時に細菌陰性であったのは 8 例あった。45 株のうち除菌できなかったのは, *Pseudomonas* 2 株と *S. marcescens*, *S. faecalis* 各 1 株で, 41 株は消失または菌交代を生じた。全体の除菌率は 91.1% (41/45) であった。

検出された各菌種に対する CAZ の MIC は, *E. coli*

では 0.39 μ g/ml 以下, *K. pneumoniae* では 0.78 μ g/ml 以下, *E. aerogenes* では 0.2 μ g/ml, *E. cloacae* では 0.2 μ g/ml 2 株と 50 μ g/ml 1 株であり, 全体として 50~200 μ g/ml の *S. faecalis* 6 株, 50 μ g/ml の *P.morganii* および *E. cloacae* の各々 1 株, 100 μ g/ml の *C. freundii* 1 株以外の菌は, CAZ 6.25 μ g/ml の濃度以下ですべて発育を阻止し得る菌であった (Table 10)。これらの菌に対する CTX, CZX, CMX, LMOX の MIC と CAZ のそれと比較すると, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* に対しては, CAZ の MIC は CTX, CZX, CMX より 1~2 管劣るが, LMOX と同程度であり, *C. freundii*, *P.morganii*, *P. mirabilis* では 5 剤間にほとんど差を認めなかった (Table 10)。

しかし, *S. marcescens* 2 株に対しては, CAZ の MIC は他の 4 剤より 2 管以上優れ, *P. aeruginosa* に対しては 4 管以上, *A. anitratus* に対しても 2 管以上他剤より優れていた。グラム陽性菌に対しては, CAZ は CTX, CZX, CMX に 2 管以上劣るが, LMOX と同等もしくはより良好で, *S. faecalis* に対しては 5 剤とも MIC が 50 μ g/ml 以上の成績であった。10⁸ cells/ml でも同様の成績であった (表省略)。ただし, *B. fragilis* に対しては, 他剤との抗菌力の比較を行わなかった。

次に起炎菌別の臨床効果をみると (Table 11), *E. coli* では有効率 60% (3/5) であり, *K. pneumoniae* では 77.8% (7/9), *Citrobacter*, *P.morganii* では 75.0% (3/4) であったが, *Pseudomonas* では 100% (4/4) であった。単独菌感染 18 例に対する有効率は 83.3%, 2 種以上の複数菌感染 11 例に対する有効率は 63.6% と, 除菌率では差を認めなかったにもかかわらず, 臨床効果における有効率では複数菌感染例における成績がやや劣っていた。

V. 副作用

CAZ 投与総症例 60 例中, 自覚的副作用として, 悪心・嘔吐の 1 例と頸部発疹と搔痒感の 1 例を認めたが, 臨床検査値に異常を認めた例はなく, 副作用の発現率は 3.3% であった。

VI. 考 察

主な腹腔内感染症である胆道感染症と腹膜炎は, その発症の病態と抗生物質の移行性および外科的治療の相違はあっても, 治療の原則は汚染した胆汁や腹水の除去, さらに胆道および腹腔内圧を下げることに併せて, 適切な抗生物質の選択を行なうことであるといえる^{9,10)}。

その際, 抗生物質の選択としては, その感染症における検出頻度の高い菌に対し優れた抗菌力を持ち, β -lactamase に分解されず, 胆道感染症では胆嚢組織, 胆汁

Table 9 Isolated organisms before and after treatment with CAZ

Source	Organisms	Before	Eradicated	Persisted	After
Bile	<i>Staphylococcus</i>	3	3	0	1
	<i>Streptococcus</i>	2	2	0	1
	<i>S. faecalis</i>	2	1	1	4
	<i>E. coli</i>	4	4	0	2
	<i>Klebsiella</i>	9	9	0	2
	<i>E. cloacae</i>	3	3	0	0
	<i>E. aerogenes</i>	2	2	0	0
	<i>C. freundii</i>	3	3	0	2
	<i>C. diversus</i>	1	1	0	0
	<i>S. marcescens</i>	1	0	1	1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	0	0
	<i>P.morganii</i>	3	3	0	0
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	1
	<i>A. xylosoxidans</i>	1	1	0	0
	<i>A. anitratus</i>	0	0	0	1
	<i>B. fragilis</i>	1	1	0	0
	Fungi	0	0	0	3
	Subtotal	37	35	2	18
Ascitic fluid	<i>S. faecalis</i>	0	0	0	1
	<i>E. coli</i>	1	1	0	0
	<i>P.morganii</i>	1	1	0	0
	<i>Pseudomonas</i>	3	1	2	2
	<i>B. fragilis</i>	0	0	0	1
	Fungi	3	3	0	1
	Subtotal	8	6	2	5
Total		45	41	4	23

Table 10 MIC of antibiotics on isolated organisms

Organism	10 ⁶ cells/ml				
	CAZ	CTX	CZX	CMX	LMOX
<i>Streptococcus β-hemolyticus</i>	1.56	≤0.1	0.78	≤0.1	12.5
<i>Streptococcus salivarius</i>	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.78
<i>Streptococcus sanguis</i>	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
<i>Streptococcus faecalis</i>	50	6.25	3.13	6.25	>200
	200	100	>200	50	>200
	200	100	>200	50	>200
	200	100	>200	50	>200
	50	50	50	6.25	>200
	>200	200	>200	200	>200
<i>Escherichia coli</i>	0.2	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.2
	0.39	≤0.1	≤0.1	0.2	0.2
	0.2	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.39
	0.2	≤0.1	≤0.1	0.2	0.2
	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.39	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.2
	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
	0.78	0.39	0.2	0.39	0.78
	0.2	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.2
	0.2	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.2
	0.2	6.25	12.5	6.25	0.2
	0.78	≤0.1	≤0.1	0.2	0.39
	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.2
	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
	0.2	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2
	50	12.5	12.5	6.25	6.25
	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.2	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.2
<i>Citrobacter freundii</i>	0.39	0.2	≤0.1	0.2	0.2
	100	100	>200	50	25
	0.2	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
<i>Citrobacter diversus</i>	≤0.1	≤0.1	0.2	≤0.1	0.2
	6.25	1.56	3.13	0.78	12.5
<i>Serratia marcescens</i>	1.56	12.5	6.25	6.25	12.5
	1.56	12.5	6.25	6.25	12.5
<i>Proteus mirabilis</i>	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
<i>Proteus morgani</i>	50	25	50	6.25	3.13
	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.2
	6.25	6.25	12.5	1.56	≤0.1
	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.56	25	25	25	25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1.56	25	100	25	0.78
<i>Acinetobacter anitratus</i>	3.13	6.25	6.25	25	25
<i>Bacteroides fragilis</i>	25				
	12.5				

Table 11 Clinical efficacy from view point of isolated organisms

Organism	Infection	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>Staphylococcus</i>	Single	1	1		
	Mixed				1
<i>Streptococcus</i>	Single		2		
	Mixed			2	
<i>Escherichia coli</i>	Single	1		1	
	Mixed		2	1	
<i>Klebsiella</i>	Single		2		
	Mixed		5	2	
<i>Enterobacter cloacae</i>	Single	1	1		
	Mixed		1		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Mixed			1	1
<i>Citrobacter</i>	Mixed		3	1	
<i>Serratia marcescens</i>	Mixed			1	
<i>Proteus mirabilis</i>	Mixed		1		
<i>Proteus morgani</i>	Single			1	
	Mixed		3		
<i>Pseudomonas</i>	Single	1	3		
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Single		1		
<i>Bacteroides fragilis</i>	Mixed		1		
Fungi	Single		1	1	
	Mixed		1		

中移行の良好な薬剤¹¹⁾を、また、腹膜炎でも腹水中移行の良好な薬剤を選ぶべきであり¹²⁾、できるだけ毒性の少ない薬剤が好ましい。

1980年代におけるセフェム系抗生物質の開発には目覚ましいものがあるが、臨床家としては多数の製剤の中から明白な基準もなく選択を迫られている現状である¹³⁾。それらの薬剤は、抗菌力の強化、抗菌スペクトルの拡大を志向し、最も厄介な存在とされている *P. aeruginosa* に対しても抗菌力が発揮されるに至ったが、その問題に最初に成功した薬剤 Cefsulodin¹⁴⁾ は、緑膿菌のみに強い抗菌力を発揮する狭域のセファロスポリン剤であったので、同じセファロスポリン系薬剤で、第3世代といわれる広範囲抗菌スペクトルを有し、かつ *P. aeruginosa* にも抗菌力を有する製剤の開発が望まれていたのであり、CAZ はこれに答えるものとして開発された。

われわれは以前から全国的な規模での治験において、その数施設で実施された T-tube での胆汁中濃度を単純平均して論ずることより、種々の背景因子による影響をほとんど排除して2種以上の薬剤の胆汁中濃度を比較で

きる crossover 法の有用性を主張してきた¹⁵⁾。しかし、crossover 法にても薬剤投与日が異なると投与日による条件の違いを除去することは不可能である。すなわち、crossover 比較試験の施行前に T-tube 外脚路を遮断して腸肝循環を正常化せしめても、2日目には1日目に失われた胆汁酸および胆汁中の諸成分による影響が若干認められることがあり、1日目に濃度測定を行なった薬剤の方が条件が良いためにやや有利となる可能性を否定できない。そこで全く同一条件下で薬剤の胆汁中移行を比較するためには、比較する薬剤を同時投与し HPLC 法などの特異性の高い測定方法で同時に2剤の薬剤濃度を測定することが最も良い方法であり、CAZ と CZX の同時投与、同時定量測定法を黄⁹⁾ は可能ならしめた。今回、CZX を対照として選択したのは、CAZ の胆汁中移行と蛋白結合率が CZX のそれらと類似していると思われたからである。しかし、CAZ と CZX を同時投与した際に肝内の carrier protein との結合の競合によって胆汁中濃度および総排泄量の減少が危惧されたが、各々 1g の単独投与による crossover 比較試験時の両薬

剤の胆汁中濃度および総排泄量は、類似した成績であった¹⁶⁾。

ただし、正常ラットでは 20 mg/kg 静注後 6 時間までの胆汁中回収率は CAZ 0.22%, CEZ 9.2% であったのに対し、イヌではいずれも 7.9% であり⁵⁾、胆汁中移行に対する種差が指摘されている。われわれの測定したヒト胆汁中回収率の成績では CAZ は CZX とほぼ同程度であった。同一症例に黄疸が認められるときと黄疸が消退したときに同時投与を行なった結果、一般には黄疸時には非黄疸時よりも胆汁中濃度および総排泄量の減少をみることが多いのであるが¹⁷⁾、CZX は黄疸の有無にかかわらず同じ排泄型を示したのに対し、CAZ は非黄疸時には投与後 4~5 時間に最高胆汁中濃度を示す排泄型であったのが、黄疸時にはピーク時が 1~2 時間後に存在する CZX と同じ排泄型を示した¹⁸⁾。このことから CAZ の胆汁中排泄は胆汁酸量により支配されている可能性が示唆され、また、CAZ 単独で胆汁中移行を検討した 4 例のうち、異なる排泄型を示した 1 例も同一の機序によると思われる、今後の詳細な研究が俟たれる。われわれはこれまで種々の薬剤の胆汁中移行を検索してきたが、APPC¹⁹⁾、PIPC¹⁹⁾、CTT²⁰⁾、CPZ²¹⁾、Cefpiramide²²⁾、Ceftriaxone²³⁾、Cefbuperazone²⁴⁾ などの高濃度移行群、CMX²⁵⁾、CTM²⁶⁾、TIPC¹⁹⁾、CZX⁷⁾、LMOX⁴⁾ などの中等度移行群に分けられ、投与後 12 時間までのヒト尿中回収率が 90% とされる CAZ は胆汁中移行では後者に属する。クレアチニン・クリアランスが 0~8.3 ml/min. と腎機能が極めて低下している際には、CAZ の胆汁中濃度はかえって上昇し 8 時間後 88.4~133.2 μg/ml に達するとの報告²⁷⁾ もあり、CAZ の排泄は肝機能と腎機能のバランスにあるとよい。しかし、胆汁中移行が不良である他の薬剤と異なるところは、CAZ は 4~8 時間にわたり、MIC を充分カバーできる濃度を持続していることであり、また、CAZ の胆嚢組織内移行は 0.5 g 静注でも 53.9 μg/g とかなり高く、CAZ が胆道感染症に対して有用な薬剤の一つである根拠は充分にある。さらに、CAZ はその腹水中移行においても 50 μg/ml 以上の高濃度移行を示す症例が存在することや、10 時間後でも 5 μg/ml 以上の濃度を認める例があることから、腹膜炎に対しても有用であるといえよう。

われわれの成績では胆嚢炎 30 例、胆管炎 9 例計 39 例の胆道感染症に対する CAZ の臨床効果は、著効 8 例、有効 22 例で有効率 76.9% であった。そのうち、胆嚢炎では 86.7% と良好であったが、悪性腫瘍を伴う胆管炎では 1g 1日 3 回でも臨床効果はなかなか得難く、胆管炎の成績は有効率 44% にとどまった。今後、CAZ の投与量および投与方法の工夫がさらに必要であろう。

腹腔内膿瘍を含む腹膜炎 7 例では、なるべく *P. aeruginosa* を認めた症例に CAZ を用い、著効 1 例、有効 5 例で有効率 85.7% であった。

CAZ の抗菌力はグラム陽性菌に対しては CEZ などと比較して弱く、MIC が *S. aureus* では 6.25 μg/ml 以上、*S. faecalis* では 50 μg/ml 以上の株が多い^{28,29)}。しかし、グラム陽性菌であっても *S. pyogenes* など他の *Streptococcus* sp. と *E. coli* や *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に対しては MIC₁₀₀ が 8 μg/ml 以下のものが多く^{27,30)}、*S. marcescens* に対しては最も良いといわれる CZX より 1 管以上優り、*P. aeruginosa* に対しては CFS より 1 管以上、GM より 2 管以上、PIPC や CPZ より 5 管以上抗菌力が強く、すべての *P. aeruginosa* を *in vitro* では 8 μg/ml の濃度で発育を阻止している³¹⁾。CPZ が菌量の増加により著しい活性低下をみるのに対し、CAZ は *P. vulgaris* の一部の株以外では全く菌量の影響を受けない³²⁾。CTX, CZX, CMX, LMOX, CPZ と CAZ の β-lactamase に対する安定性を比較検討した報告^{33,34)}によると、CPZ が最も分解され易く、CAZ はこれらのうちでは LMOX とともに最も安定な薬剤であった。最近 *in vitro* 効果に比べて *in vivo* 活性を高めるために、Monolactam 環やアミノ酸を抗生物質の末端に結合させる工夫が行なわれているが、CAZ は感染症モデルにおける *in vivo* 効果についても、その強い抗菌力を充分に発揮するとされている。

さらに、現在市販中のセフェム系薬剤の中で、3 位側鎖に tetrazol aminothiazolyl 基を有する抗生物質は antabuse 様作用を呈することが指摘され、また、なかには諸種の代謝体ないし異性体を生ずる欠点を有し、LMOX では R-epimer, S-epimer を、CTT では tautomer を、CPZ では T-1551 A 体、T-1551 B 体を生じ、排泄遅延や活性低下を生じるものもある^{20,35,36)}。

特に、CTX は投与後 3~4 時間で代謝体である desacetyl CTX を約 30% も生じ、活性低下が著しく、1日 3 回以上投与する必要性が指摘されているが³⁷⁾、幸いにも CAZ には代謝体は存在しないとされており、長時間にわたって充分活性を発揮し得る特徴がある。また、CAZ は *B. fragilis* に対する MIC が大きい、好気下、嫌気下、CO₂ が過剰に存在する条件下でも失活することなく³⁴⁾、挫滅創や膿瘍などに対しても期待が寄せられている。

副作用は、われわれの成績でも悪心・嘔吐が 1 例と発疹・掻痒感 1 例を認めたにすぎず、発現率は 3.3% と低く、第 3 世代のセフェム剤で危惧されている下痢の症例はなかった。

以上のように、CAZ は *P. aeruginosa* をはじめほと

などのグラム陰性桿菌に対し、優れた MIC および ED₅₀ を示し、 β -lactamase に対しても極めて安定であり、嫌気性下や高 CO₂ 下の条件でも失活することなく、血中半減期は比較的長く、また蛋白結合率が低く、迅速かつ優れた組織移行性を示し、さらに、代謝されて失活することもなく、長時間にわたり細菌に対して殺菌的に作用し、副作用も少ないことから胆道感染症や腹膜炎を主とする腹腔内感染症に対して有用な薬剤の一つといえよう。

文 献

- 1) 谷村 弘, 高橋 裕, 日笠頼則: 胆道感染症と臓器障害。臨床と細菌 9: 281~287, 1982
- 2) 平沢博之, 玉熊正悦, 相川直樹, 谷村 弘: 多臓器障害をめぐって。外科 44: 909~925, 1982
- 3) 谷村 弘: 肝, 胆道感染症。清水喜八郎, 西村忠史編, 症例による化学療法の実例, p.229~239, 中外医学社, 東京, 1982
- 4) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (X)—6059-S の胆汁中および胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 28 (S-7): 661~680, 1980
- 5) 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,
- 6) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症。外科 44: 1249~1257, 1982
- 7) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (K)—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。Chemotherapy 28 (S-5): 518~532, 1980
- 8) 黄 文芳, 谷村 弘, 斎藤 徹, 他: 高速液体クロマトグラフィーによる血清および胆汁中抗生物質の二剤同時測定法。第 30 回日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録: 131, 1982
- 9) 日笠頼則, 谷村 弘: 胆道感染症「図でみる診断と治療」No. 29: 1-14, 武田薬品工業 (大阪), 1979
- 10) 谷村 弘, 他: 腹膜炎の化学療法 (II)—とくに Ceftizoxime による臨床的効果について。Chemotherapy 28 (S-5): 533~542, 1980
- 11) 日笠頼則, 谷村 弘: 胆道感染症, p.1~26, 日本メルク万有 (東京), 1981
- 12) 谷村 弘, 日笠頼則: 腹膜炎の化学療法。外科治療 48: 29~36, 1983
- 13) 谷村 弘: 注目される抗生物質と使い方, 胆道感染症。臨床と研究 59: 3238~3244, 1982
- 14) 谷村 弘, 他: 外科領域における緑膿菌感染症に対する Cefsulodin の臨床応用。Jpn. J. Antibiot. 34: 459~465, 1981
- 15) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症の化学療法。医学と薬学 5(1): 35~40, 1981
- 16) 黄 文芳, 谷村 弘, 斎藤 徹, 小林展章, 日笠頼則: 二剤同時投与方法による抗生物質胆汁中移行の比較に関する実験的研究。第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会講演抄録集: 55, 1982
- 17) 谷村 弘: 難治性疾患のパラメーター (2), 胆道感染症。感染症 10: 233~240, 1980
- 18) Huang, W. F.: A new comparative method of the pharmacokinetics of the two antibiotics by HPLC analysis after simultaneous administration. Arch Jpn Chir 52 (3): 273~298, 1983
- 19) 谷村 弘, 斎藤 徹, 関谷 司, 他: 胆道感染症の化学療法 (XIV)—Piperacillin の胆汁中移行と胆嚢組織内濃度。Jpn. J. Antibiot. 34(10): 1401~1409, 1981
- 20) 谷村 弘, 斎藤 徹, 佐藤友信, 他: 胆道感染症の化学療法 (XII)—Cefotetan の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について。Chemotherapy 30 (S-1): 796~816, 1982
- 21) 谷村 弘, 小林展章, 日笠頼則: 感染を起こしたらどうするか。胆嚢炎, 胆管炎。臨床外科 37: 1515~1520, 1982
- 22) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XV)—Cefpiramide (SM-1652) の胆汁中移行と胆嚢組織内濃度。Chemotherapy 31 (S-1): 180~186, 1983
- 23) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XX)—とくに Ceftriaxone の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行とその臨床効果について。第 29 回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集: 114~115, 1982
- 24) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XVI)—T-1982 の胆汁中移行と胆汁中における安定性について。Chemotherapy 30 (S-3): 175~189, 1982
- 25) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XI)—とくに Cefmenoxime の胆汁中移行とその臨床的効果について。Chemotherapy 29 (S-1): 641~653, 1981
- 26) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (V)—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効果について。Chemotherapy 27 (S-3): 434~451, 1979
- 27) 清水武昭, 他: 外科領域における SN401 の基礎的・臨床的検討。第 30 回日本化学療法学会総会講演抄録集: 194~195, 1982
- 28) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR 20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *pseudomonas* and *enterobacteraceae*. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 807~812, 1980
- 29) KNOTHE, H. & G. A. DETTE: The *in vitro* activity of ceftazidime against clinically important pathogens. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B): 33~41, 1981
- 30) WILKINSON, I. D. & L. O. GENTRY: *In vitro* comparison of ceftazidime and nine other antimicrobial agents against hospital strains of Gram-negative bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B): 53~56, 1981
- 31) HARPER, P. B. & S. M. KIRBY: The *in vitro*

- propertes of GR 20263—A highly active broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Drugs Expt Clin. Res.* 7: 179~187, 1981
- 32) HAMILTON-MILLER, J. M. T. & W. BRUMFITT : Activity of Ceftazidime (GR 20263) against nosocomially important pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 565~575, 1981
- 33) HARRIS, A. M.; S. J. PLESTED & P. B. HARPER : A comparison of the *in vitro* properties of ceftazidime with those of new broad-spectrum cephalosporins and gentamicin. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. B) : 43~45, 1981
- 34) LIVEMORE, 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
- 35) LUTHY, R., J. BLASER, A. BONETTI, et al : Comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefotaxime, moxalactam and ceftazidime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 565~575, 1981
- 36) LUTHY, R.; J. BLASER & A. BONETTI, et al : Human pharmacokinetics of ceftazidime in comparison to moxalactam and cefotaxime. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. B) : 273~276, 1981
- 37) 谷村 弘 : 胆道感染症の化学療法。 *Informations Roussel* No. 23 : 1~5, 1982

CHEMOTHERAPY IN BILIARY TRACT INFECTIONS (XVIII) WITH
SPECIAL REFERENCE TO THE CONCENTRATION OF
CEFTAZIDIME IN GALLBLADDER TISSUE, THE
SECRETION IN BILE AND ASCITIC FLUID,
AND ITS CLINICAL EFFICACY

HIROSHI TANIMURA, TOHRU SAITO, KEISUKE YOSHIDA, TOMONOBU SATO
WU-FANG HUANG, NOBUAKI KOBAYASHI, HITOSHI KATO
TSUKASA SEKIYA and YORINORI HIKASA
Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

YASUO MURAYAMA

Department of Surgery, Shimizu Hospital

MIHOJI OKAMOTO and TOHRU YASUTOMI

Department of Surgery, National Kyoto Hospital

KEISUKE MARUYAMA

Department of Surgery, Moriyama City Hospital

TOSHIHIKO AKI and TAKESHI IZUKURA

Department of Surgery, Takashima Hospital

HIROSHI YASUMOTO

Department of Surgery, Toyosato Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, KAZUO HONDA
and HISAHIRO NAKAJIMA

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

KEIZO ISHII, SEIICHI KINOSHITA and NOBORU HORIBE

Department of Surgery, Shinkohri Hospital

HIROMI MATSUMOTO, HIROSHI OHTANI and KOZO FUKUCHI

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

KIMIO HENMI and TOSHIHIRO ICHIKAWA

Department of Surgery, Akoh City Hospital

SABURO KATAOKA, KIYOSHI FUKUI and SHIGERU KANO

Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

HIROYASU HASHINO and FUMIO RAI

Department of Surgery, Shinko Hospital

IZUMI MARUYAMA and YOSHINARI ISOBE

Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

HITOSHI HAMAGAKI

Department of Surgery, Kochi City Hospital

MASAFUMI TAKENAKA and AKIRA HAJIRO
Department of Surgery, Shimada City Hospital

Ceftazidime (CAZ, SN401), a novel cephalosporin antibiotic, is highly stable to almost all β -lactamases, and exhibits a striking antibacterial activity against Gram-negative bacilli, particularly *P. aeruginosa*. Ceftazidime gives prolonged high concentrations in the serum, and its distribution in tissues is satisfactory. In the present study, we have studied the concentrations of ceftazidime in the gallbladder tissues, bile and ascitic fluid and its clinical efficacy, in 60 patients with abdominal diseases, mainly biliary tract infections and peritonitis, and have obtained the following results.

1) The levels of CAZ in human bile and ascitic fluid remained at no lower than 91% and 90% respectively even after 7 days of freezestoring of CAZ at -20°C or lower.

2) The serum levels of CAZ at 5 minutes after the intravenous injection at doses of 0.5 g and 1 g were relatively high: $78.5 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$ (5 cases) and $141.4 \pm 10.0 \mu\text{g/ml}$ (8 cases), respectively. In 2 patients given intravenous drip infusion of 1 g of CAZ over 20 minutes, the serum levels were $44.6 \pm 6.5 \mu\text{g/ml}$ at 2 hours and $8.7 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ at 8 hours.

3) In 5 patients given 0.5 g of CAZ by i.v. injection, the peak level was $53.9 \mu\text{g/g}$ and the mean level was $23.2 \pm 8.5 \mu\text{g/g}$ in the gallbladder tissues. In 14 patients given 1 g by i.v. injection, the peak level in the gallbladder tissues was $49.2 \mu\text{g/g}$ and the mean level was $27.7 \pm 3.6 \mu\text{g/g}$. In these cases, the levels of CAZ in the gallbladder bile determined at the same time were $14.3 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ and $20.9 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$, respectively.

4) In 4 patients indwelt with T-tube for drainage, the concentrations of CAZ in bile after the i.v. injection were determined with the passage of time. In 3 patients given 1 g of CAZ by i.v. injection, the peak levels were $52.9 \mu\text{g/ml}$ (5 hrs), $41.4 \mu\text{g/ml}$ (5 hrs) and $35.4 \mu\text{g/ml}$ (1 hr), respectively. In 1 patient given 0.5 g of CAZ by i.v. injection, the peak level of $15.2 \mu\text{g/ml}$ was reached at 6 hours after the administration.

Four other patients indwelt with T-tube and 2 with balloon occludable T-tube were subjected to the crossover comparison of intravenous CAZ vs CEZ, CMZ or CZX at dose of 1 g each, for the evaluation of excretion of the drugs into bile. The peak biliary level of CAZ was $46.7 \mu\text{g/ml}$, 63~95% of which still remained at 6 hours and 34~76% even at 8 hours after the administration. The peak level of CAZ in bile was higher than that of CEZ, but lower than those of CMZ and CZX. At 4 hours and afterward, however, the levels of CAZ in bile were the highest in all the antibiotics examined. At 6 hours following the administration, biliary recovery of CAZ was 0.07~0.46%. This was in the similar order to those of CMZ (0.32%) and CZX (0.35%).

5) Three patients with peritonitis received 1 g of CAZ by intravenous drip infusion over 60 minutes, and the levels of CAZ in ascitic fluid were determined by bioassay and HPLC with the passage of time. The peak levels of CAZ were $1.5 \sim 50.6 \mu\text{g/ml}$ at 2~4 hours after the administration and it was still $5.7 \mu\text{g/ml}$ even after 10 hours.

6) Clinical efficacy of CAZ in the treatment of biliary tract infections was evaluated in 41 patients (32 with cholecystitis and 9 with cholangitis) (2 unassessable cases excluded). The results were: excellent in 8, good in 22, with the clinical efficacy rate 76.9%. As to 7 patients with peritonitis (including intraperitoneal abscess, excluding 1 case of postoperative wound infection), the clinical results were: excellent in 1, good in 5, the efficacy rate being 85.7%.

CAZ was administered to 11 patients after biliary tract surgery and satisfactory results were obtained in all the cases.

7) Bacteriologically, the results were satisfactory against all bacterial strains irrespective of type of infection, except for single or mixed infections with *S. faecalis* for which it was not effective.

8) Side effects were found in 2 out of the total 60 patients treated: nausea and vomiting in 1 case, and eruption and itching in the other. But all of these symptoms were improved rapidly on withdrawal of CAZ.