

胆道感染症の化学療法(XX)

——Ceftriaxone (Ro 13-9904) 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——

谷村 弘・斎藤 徹・小林展章・高橋 裕・吉田圭介
加藤仁司・黄 文芳・関谷 司・佐藤友信・日笠頼則

京都大学医学部第2外科

村山保雄

シミズ病院外科

岡本美穂三・安富 徹

国立京都病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・北角泰人・中島久公

舞鶴市民病院外科

松本浩生・大谷 博・福地浩三・辰見義男・猪股裕紀洋

大阪赤十字病院外科

丸山 泉・磯部善成・佐藤剛平

関西電力病院外科

片岡三朗

神戸海星病院外科

端野博康

神鋼病院外科

邊見公雄・市川利洋・坂井義治

赤穂市民病院外科

小山高宣・坂井茂行

新潟中央病院外科

野口雅滋・長嶺慎一

和歌山赤十字病院外科

竹中正文・羽白 洸

島田市民病院外科

要 旨

新しい cephem 系抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について、われわれは、胆道感染症を含む胆道疾患116例(皮内テスト陽性例を除く)において、その胆汁中移行と臨床効果について検討し、以下の結論を得た。

1) CTRX 1g 静注5分後の血中濃度は、平均233.6 μ g/ml (n=54)であった。また、血中濃度の経時的測定(0.5g 静注4例、1g 静注7例)では、2時間後0.5g 静注69.6 μ g/ml、1g 静注80.6 μ g/mlであり、6時間後でもそれぞれ50.7 μ g/ml、53.3 μ g/ml、さらに1g投与24時間後でも14.9 μ g/mlの濃度を維持し、cefoperazone (CPZ) や ceftizoxime (CZX) の血中濃度と比較して持続時間はかなり長かった。

2) CTRX 1g 静注4症例における24時間の尿中回収率は平均63.7%であった。

3) CTRX 1g 静注後の胆嚢組織内濃度は、 $121.3 \pm 87.8 \mu\text{g/g}$ と極めて良好であった。その際胆嚢管開存例の胆嚢内胆汁には平均 $1,061.4 \mu\text{g/ml}$ と高濃度の移行を認めた。

4) 通常の T-tube 挿入例、balloon occludable T-tube 挿入の21例において、CTRX、CPZ、および CZX の6時間までの胆汁中移行を cross over 法にて比較した結果、CTRX の胆汁中最高濃度は0.5g で平均 $255.1 \mu\text{g/ml}$ 、1g で平均 $574.5 \mu\text{g/ml}$ と高く、6時間後もなお高値を持続した。6時間の胆汁中回収率は0.4~13.2%であった。同時に測定した胆汁中 Ca 濃度は薬剤間に差異を認めなかった。

5) 胆嚢炎24例、胆管炎15例、肝膿瘍1例、計40例に対して、CTRX 0.5g または 1g 1日2回静注または点滴静注にて4~15日(平均7日)間投与した際の臨床効果は、著効6例、有効29例、やや有効2例、無効2例、不明1例で、有効率89.7%と極めて良好であった。

6) 細菌学的効果はいずれの菌に対しても良好で、また複数菌感染例でも81.8%の有効率であった。

7) 副作用は83例中発疹1例と GOT、GPT の軽度上昇2例の計3例(3.5%)に認められた。

はじめに

近年の外科手術成績の著しい向上は、手術手段の進歩によるというよりも、次々と開発された新しい補助手段によるところが大きいといっても差支えない。最近の胆道感染症の治療に関しても胆嚢炎における超音波断層検査やCT検査、胆管炎や肝膿瘍におけるPTCやERCによる診断能の向上とともに、より有効な新しい抗生物質の開発が大きな役割を果たしてきたといえる¹⁾。とくに胆道疾患においては、いわゆる肝腎症候群として怖れられているように肝機能障害はもちろん腎機能障害も伴っていることも少なくなく、胆道感染症に対する化学療法に際しては、肝にも腎にも低毒性である合成ペニシリン系薬剤やcephem系薬剤が選択されている²⁾。かかる理由から、最近の第三世代といわれる新合成cephem系薬剤の胆道感染症への臨床応用は大いに注目されることとなってきた³⁾。それら第三世代に属する新合成注射用cephem系薬剤ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) がスイスのF. Hoffmann-La Roche社で開発され(Fig. 1)、すでにスイスでは市販されている。CTRXは、*E. coli*、*Klebsiella*のほか、Indole(+) *Proteus*、*Serratia*、*Haemophilus* をも含めた広い抗菌スペクトラムと強い抗菌性を有し、 β -lactamase に対して安定であり、さらに *in vitro* より *in vivo* の感染防禦効果が強いなどの細菌学的特徴のほか、ヒ

トでの血中濃度半減期が約8時間と既存のcephem系抗生物質中最も長い血中半減期を有するという臨床薬理学的特徴をも有していることから⁴⁾、今回われわれは、その胆道感染症に対する有用性を胆汁中移行に関する基礎的検討および臨床効果から検討した。

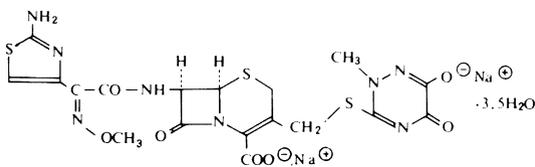
1. 対象と方法

昭和56年11月より昭和57年6月までの8カ月間に、京都大学医学部第二外科および関連施設に入院し、加療を行った症例のうち、胆嚢炎24例、胆管炎15例、肝膿瘍1例計40例の胆道感染症を含む胆道疾患83例、腹膜炎、腹壁膿瘍の各1例を含めて85例を中心とし、他に1回投与で移行のみを検討した例が31例あった。本試験施行前に、口頭で患者の了解を得、また、penicillin系、cephem系抗生物質にアレルギーの既往がある症例は除外した。前記85例の年齢は17~38歳で、60歳以上の高齢者が34例含まれていた。

1) 胆嚢摘出術を受けるべき症例60例で、胆嚢管の開閉はX-rayで確認しX-ray所見より開存例と閉鎖例に分けて、その手術1時間前にCTRX 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、投与後2時間目に胆嚢胆汁および胆嚢組織を採取し、胆嚢組織は生理食塩液で附着せる胆汁や血液を軽く洗浄し、ガーゼで余分の水分をふきとった。これら分離した血清、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 -80°C で凍結し、測定時まで保存した。菌の分離同定とMIC測定のため、胆汁2mlを輸送用培地である嫌気ポーターに入れ、一カ所に集め、日本化学療法学会標準法に基き、CTRX、CPZ、CTX、CMZのMICを集中的に測定した。

2) 総胆管に通常のT-tube、またはわれわれが本邦人に改良したballoon occludable (reinfusion) T-tube⁵⁾

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



を挿入した21例の術後症例に対して、術後1週間以上経過し、胆道ドレナージュ効果が十分に認められ、胆汁排泄に対する手術の影響がとれた時点から、3～5日間T-tubeの外挿脚を閉鎖し、胆汁酸をはじめとする各種胆汁成分の腸肝循環を正常化せしめた後、CTRX 1g単独、またはCPZあるいはCZX 0.5gまたは1gいずれかを対照薬としたcross over法にて、それぞれの静注直後から1、2、3、4、5、6、12、24時間まで経時的に胆管胆汁各5mlを分割採取し、その時間帯の胆汁量と薬剤濃度を測定し、胆汁中回収率を算出した。

各薬剤の血中、胆汁中および尿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC法）にて測定した。

HPLC法は、Waters 6000A型高速液体クロマトグラフ装置に、Lichrosorb RP-18、5 μ m、150mm \times 4mm i. d. カラムを装着して行った。血清検体は、内部標準としてP-ニトロ安息香酸50 μ gを含むアセトニトリル50 μ lを加えて、アセトニトリルにて1.0mlとした後、2,000rpm 10分間遠心分離し、その上清10 μ lをWaters U6K injectorでHPLCに注入した。テトラベンチルアンモニウムプロミド(3.8g/L)含有アセトニトリル260/1Mリン酸緩衝液(pH 7.8: 19/水721を移動相とし、流速1.0ml/分、島津製作所SPD-2Aにて、波長UV 274nmで検出した。尿および胆汁検体は、0.06Mリン酸緩衝液(pH 7.0)にて20倍まで適当に希釈したものを分析用とした。

定量は血清、尿、胆汁とも内部標準として添加したP-ニトロ安息香酸とのピーク面積比と島津製作所データ処理器C-RIAを用いて算出し、濃度をプリントアウトさせた。

胆嚢組織は、秤量の上、ウルトララックスを用いてホモジネートし、遠心分離後の上清を、*E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とした薄層ディスクを用いるBioassay法にて濃度を測定した。

なお、胆汁検体では、薬剤濃度を測定する際に、原子吸光法にて胆汁中総Ca濃度の測定も併せ、行った。

3) 臨床効果については、胆嚢炎24例、胆管炎15例、肝膿瘍1例計40例に対してCTRXを0.5gまたは1g、原則として1日2回、4～15日間(平均7日)、静注または点滴静注(Ca含有の輸液以外のもに溶解)にて投与し、臨床効果は、嘔吐、食欲不振、疼痛の寛解、解熱、白血球数、肝機能改善、CRPの正常化、触診による圧痛ならびに腹壁筋性防禦などの著しい改善が3日以内に得られたものを著効、これらの炎症症状の全部または一部改善が5日以内に認められたものを有効、7日以内に一部の改善が認められたものをやや有効、7日以上使用しても症状の改善がみられなかったものを無効とする従来の方法に準じて、(1)著効、(2)有効、(3)やや有効、(4)無効の4

段階にて評価し、他剤併用時など臨床効果判定不能症例は、(5)不明として除外した。

また、細菌学的効果は、起炎菌の消失の有無および菌量の度合により、(1)陰性化、(2)減少、(3)不変、(4)菌交代、(5)不明の5段階判定とした。

その際、副作用としての自・他覚的症候の詳細な観察を行うとともに、投与中、投与後に一般血液検査、肝機能、腎機能検査についても併せ、検討した。

II. 基礎的検討成績

1. CTRXの血中濃度

1) CTRX 5分後の血中濃度

胆嚢摘出術施行60例において、手術当日、CTRX 1g静注5分後の血中濃度(n=54)は最高482.7 μ g/ml、平均233.4 \pm 92.4 μ g/ml (Mean \pm SD)であった(Table 1, 2)。

2) CTRX 1g静注時の血中濃度の推移

CTRX 1gを単独投与した6例、および同薬剤1gと2gのcross over試験した1例、計7例におけるCTRX 1g静注後24時間におたる血中濃度の推移は、2時間後57.7～119.2 μ g/ml(平均80.6 μ g/ml)、6時間後35.4～71.2 μ g/ml(平均53.3 μ g/ml)、24時間後11.1～18.1 μ g/ml(平均14.9 μ g/ml)であった。

また、他の4例にCTRX 1gを1時間かけて点滴静注した際の24時間におたる血中濃度の経時的推移は、2時間後59.9～107.3 μ g/ml(平均85.5 μ g/ml)、6時間後29.1～76.3 μ g/ml(平均52.5 μ g/ml)、12時間後21.2～45.9 μ g/ml(平均33.6 μ g/ml)とone shot静注時と類似の推移を示し、24時間後でも27.4 μ g/mlの高濃度を示す例が存在した(Fig. 2)。

3) CPZおよびCZXとの比較

通常のT-tube挿入症例のうち、4例にCTRX 0.5g静注、2例にCTRX 1g静注し、CPZまたはCZX同量静注時の血中濃度をcross over法にて比較した結果、CTRX 0.5g静注5分後の血中濃度は58.2～167.7 μ g/ml(平均135.4 μ g/ml)であり、2時間後は34.9～105.2 μ g/ml(平均69.6 μ g/ml)、6時間後でも23.2～74.6 μ g/ml(平均50.7 μ g/ml)と高濃度を維持していたが、CPZ 0.5gでは5分後の血中濃度は159.9～210 μ g/mlと高かったにもかかわらず、その後速やかに下降し、2時間後40.5～43.5 μ g/ml、6時間後17.3～32.2 μ g/mlとCTRXの約1/2の濃度推移を示した(Fig. 3)。

また、CZX 0.5g静注時では5分後72.6～99.2 μ g/ml、2時間後8.9～9.9 μ g/mlとなり、6時間後にはもう3.3 μ g/ml以下となった。

1gにおけるCZXとのcross over比較試験でも、CTRXは常にCZXよりも高濃度を示し、6時間後でも平均

Table 1 Serum, bile and tissue concentration of CTRX in cases of the intact cystic duct

(1 g IV)

Case No.	Sex	Serum ($\mu\text{g/ml}$) (5 min)	Gallbladder		Total Ca conc. in gallbladder bile (mg/dl)
			Bile ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	
1	F	482.7	4,641.4	125.0	15.1
2	F	279.6	3,163.8	350.0	14.3
3	M	271.4	2,482.0	43.8	25.6
4	M		2,363.5	162.5	4.7
5	F		2,173.6	287.5	26.3
6	M	162.6	2,013.8	312.5	15.1
7	F	303.0	1,997.4	181.3	14.8
8	F	288.7	1,983.0	106.3	20.1
9	F	291.9	1,428.2	175.0	14.0
10	M	106.2	1,384.5	193.8	18.2
11	F	105.7	1,310.3	112.5	14.7
12	M	164.1	1,176.6	81.3	21.5
13	M	125.2	1,176.5		14.5
14	F		861.1	90.6	6.6
15	F	192.9	854.1	325.0	21.3
16	F	278.2	834.0	162.5	28.4
17	M	388.9	828.6	300.0	20.9
18	M	339.9	806.3	200.0	25.6
19	F	158.2	790.7	75.0	16.3
20	F	294.5	790.2	175.0	14.7
21	F	(16.2)	767.9	118.8	20.9
22	F	264.1	739.1	275.0	9.7
23	M	102.0	729.2	53.2	16.8
24	M	63.9	697.4	62.5	5.2
25	F	246.3	648.2	143.8	5.6
26	M	149.8	515.1	287.5	10.3
27	F	(29.1)	501.7	46.9	6.6
28	M	174.4	411.0	118.8	4.6
29	F	191.5	378.5	275.0	3.8
30	F	252.4	324.1	93.8	6.0
31	F	369.2	314.0	137.5	4.6
32	F	240.9	258.1	112.5	7.7
33	M	156.7	239.7	71.9	9.4
34	F	158.0	224.6	48.4	5.8
35	F	342.6	158.1	181.3	6.7
36	M	156.9	151.8	156.3	10.5
37	M	230.9	122.0	168.8	16.5
38	F	292.5	92.9	39.1	5.8

(): 1 or 2 hr after administration

Table 2 Serum, bile and tissue concentration of CTRX in cases of the obstructions of the cystic duct

(1 g IV)

Case No.	Sex	Serum ($\mu\text{g/ml}$) (5 min)	Gallbladder		Total Ca conc. in gallbladder bile (mg/dl)
			Bile ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	
39	M	227.5	76.5	96.9	5.3
40	F	316.5	72.7	87.5	16.5
41	F	321.1	58.5	65.6	24.9
42	M	198.5	42.4	37.5	2.7
43	M	107.1	38.6	20.4	36.2
44	M	203.6	34.1	12.5	12.7
45	F	266.6	32.6	131.3	7.6
46	M	357.6	22.8	68.8	1.9
47	F	237.1	16.5	46.9	8.1
48	M	330.2	14.4	5.3	8.2
49	F	138.3	13.5	112.5	6.4
50	F	245.2	9.6	37.5	4.5
51	F	91.8	7.5	36.0	5.7
52	M	418.9	≤ 5.0	42.2	4.9
53	F	203.3	≤ 5.0	28.2	8.7
54	F	194.0	≤ 5.0	45.3	11.2
55	F	290.0	≤ 3.0	106.3	5.4
56	M	260.3	≤ 3.0	78.1	5.4
57	M	201.0	≤ 3.0	100.0	120.8
58	M	309.2	≤ 3.0	46.9	4.3
59	F	71.8	≤ 3.0	23.6	46.4
60	F		≤ 3.0	78.1	15.2

79.9 $\mu\text{g/ml}$ の高値を維持していたが、同一時間後のCZXはわずか3.9 $\mu\text{g/ml}$ にすぎなかった (Fig. 4)。

4) CTRXの用量別血中濃度

胆嚢、総胆管結石の截石術後に T-tube を挿入してある症例における CTRX の 1g と 2g 静注時の血中濃度は、明白な dose dependence を認めた (Fig. 5)。

2. CTRXの胆嚢胆汁中濃度

CTRX 1g 静注60例での胆嚢胆汁中濃度は、胆嚢管の開存が明らかな38例では、1～2時間後で、92.9～4,641.4 $\mu\text{g/ml}$ (平均1,061.4 \pm 962.0 $\mu\text{g/ml}$) と高値を示した (Table 1)。

胆嚢管閉塞例でも、 $\leq 5.0\mu\text{g/ml}$ の9例を除く13例では、7.5～76.5 $\mu\text{g/ml}$ (平均33.8 \pm 23.3 $\mu\text{g/ml}$) の濃度を示した (Table 2)。

3. CTRXの胆嚢組織内濃度

59例に対して CTRX 1g 静注約2時間後の胆嚢組織内濃度は121.3 \pm 87.8 $\mu\text{g/g}$ であった (Fig. 6)。胆嚢管開存例37例では、158.1 \pm 89.2 $\mu\text{g/g}$ と極めて高い組織内濃度

が得られた。とくに、胆嚢管が閉塞している22例においても、59.4 \pm 35.2 $\mu\text{g/ml}$ と開存例より低いものが多かったが、それでも十分抗菌力を発揮できる濃度が得られることか特徴的であった。

4. Cross over法による胆管胆汁中濃度の比較

通常の T-tube 挿入17例、balloon occludable T-tube 挿入4例において CTRX 1g 単独静注後の胆管胆汁中濃度の経時的变化を8例で、CTRX 1g 単独点滴静注後の胆管胆汁中濃度の経時的变化を2例で検討した。Dose response をみるため、CTRX 1g と 2g 投与を同一症例において行った。また、0.5g 投与の cross over 試験を CPZ 6例および、CZX 2例とて比較検討し、1g 投与の cross over 試験を CZX と 2例で行った。

1) CTRXの胆管胆汁中濃度

0.5g 静注後の CTRX の胆管胆汁中濃度の経時的な推移は、全体としてみれば1～2時間 120.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2～3時間 105.4 $\mu\text{g/ml}$ 、3～4時間 144.6 $\mu\text{g/ml}$ 、4～5時間 121.4 $\mu\text{g/ml}$ 、5～6時間では134.7 $\mu\text{g/ml}$ となるが、個々

の症例における胆汁中濃度推移が重要かつ有用であるので、これを図示した (Fig. 7)。

CTR_X 1g 静注後の経時的な胆汁中濃度は、点滴静注 (2例)では、0～2時間 150.8 μ g/ml、2～4時間 158.8 μ g/ml、4～6時間 193.7 μ g/mlであり、one shot 静注 8

例では1～2時間 444.1 μ g/mlであり、2時間後に1,200 mg/mlのものが2例あった。2～3時間 437.3 μ g/ml、3～4時間 337.5 μ g/ml、4～5時間 278.0 μ g/ml、5～6時間 285.7 μ g/ml、12時間後 204.0 μ g/ml、24時間後 131.3 μ g/mlであった (Table 3, Fig. 8)。なかには、12時間後 674.8 μ g/ml、24時間後 326.8 μ g/mlと高いものもあっ

Fig. 2 Serum concentration of CTR_X

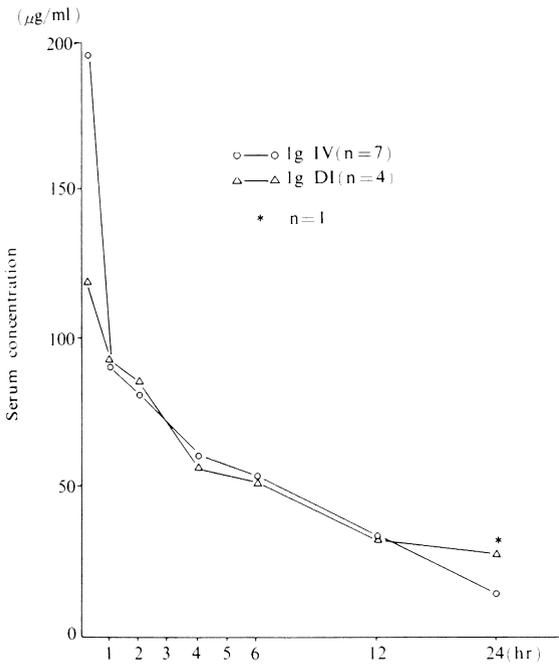


Fig. 3 Serum concentration of CTR_X and CPZ

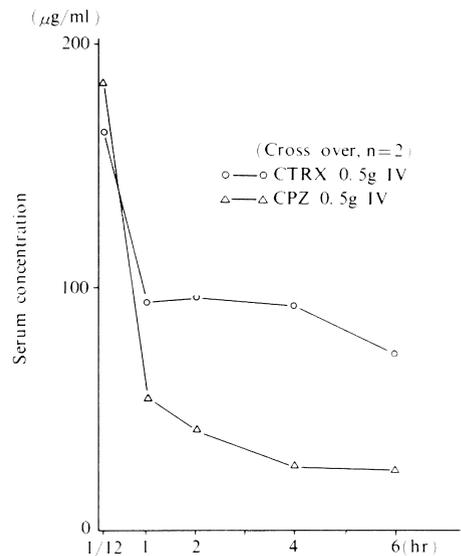
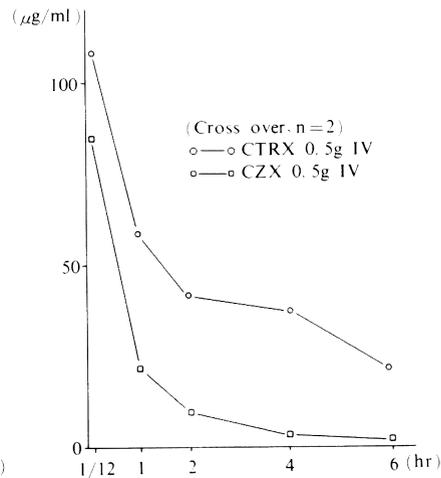
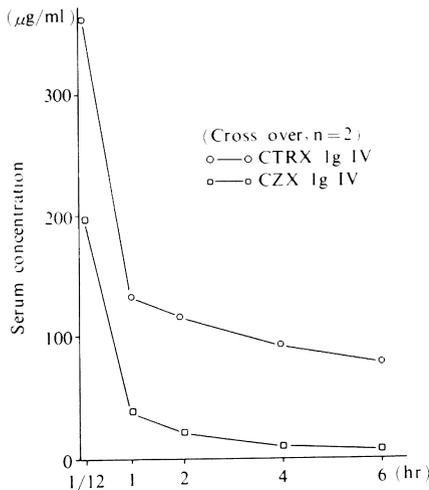


Fig. 4 Serum concentration of CTR_X and CZX



た。

2) Dose dependence の証明

CTX 1g と 2g を41歳女性の胆石症例に投与した際には、ピーク値は1g 静注時で1~2時間にあり62.6μg/ml、2g 静注時で2~3時間に378.9μg/mlであったが、1時間あたりの胆汁中排泄量でもって比較すると、投与量に比例していることが明らかである。しかし、試験日の肝機能状態の差により、6時間回収率は1g 0.3%に対し、2g では0.8%と約2倍であった (Fig. 9)。

3) CZX との比較

CZX との cross over 試験では、CTX は0.5g 投与 (2例) で、4~5時間にピーク値484.6μg/ml、1g 投与 (2例) で、1~2時間にピーク値395.3μg/ml を呈し、

CZX は0.5g 投与で3~4時間にピーク値31.3μg/ml、1g 投与で1~2時間にピーク値19.3μg/ml を呈した (Fig. 10, 11)。CTX は0.5g 投与例で、ピーク値はCZX の15.5倍、各時間帯においてはCZX の7.9~26.0倍

Fig. 5 Serum concentration of CTX

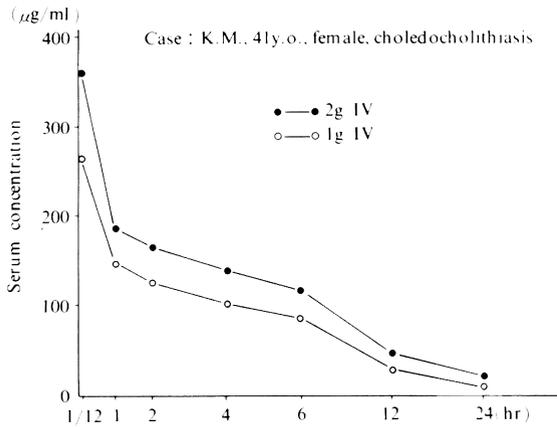


Fig. 6 Tissue concentration of CTX in the human gallbladder (IV, 120 min, Bioassay)

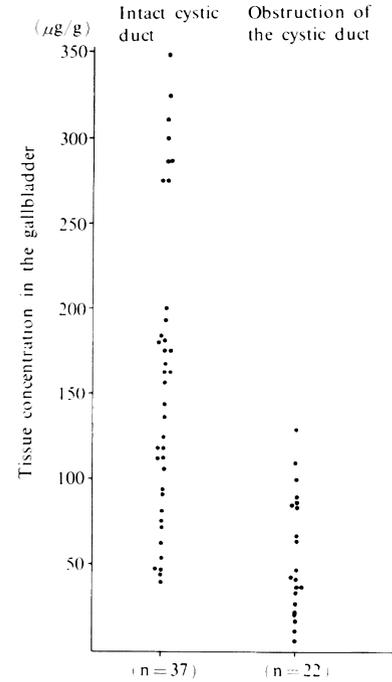


Fig. 7 Biliary concentration of CTX (0.5g, IV)

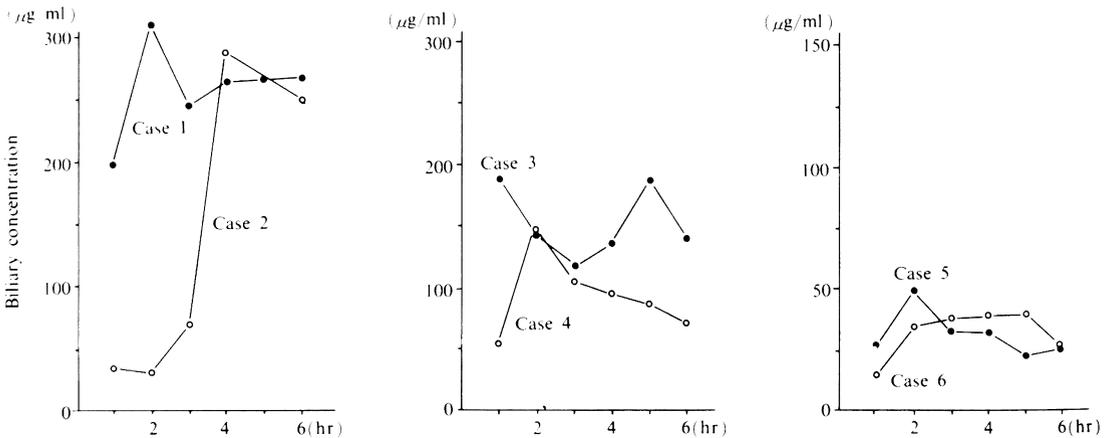
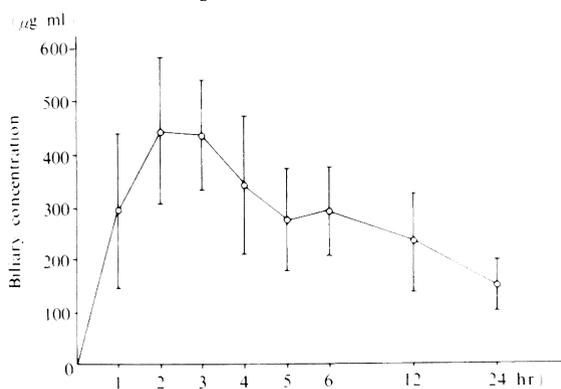


Table 3 Biliary concentration of CTRX

Case No.	Sex	Route Dose	Biliary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
			0-1 hr	1-2 hr	2-3 hr	3-4 hr	4-5 hr	5-6 hr	12 hr	24 hr
1	M	1 g IV	7.8	558.2	842.5	962.7	850.7	788.0	674.8	326.8
2	M	1 g IV	155.3	502.2	198.4	22.2	116.3	17.9	41.7	≤ 2.4
3	M	1 g IV	584.8	1,205.9	938.6	512.4	473.5	432.9	266.8	205.4
4	M	1 g IV	1,252.4		392.9	21.9	24.7	259.9	≤ 0.9	106.1
5	F	1 g IV	52.0	209.3	211.3	159.2	112.9	102.3	57.9	26.1
6	M	1 g IV	21.3	224.6	175.2	116.0	93.6	83.0	47.2	22.0
7	M	1 g IV	244.8	319.9	303.5	118.7	82.8	165.3		
8	F	1 g IV	≤ 5.0	88.4	435.9	787.1	469.7	436.1	338.5	230.6
Mean			290.4	444.1	437.3	337.5	278.0	285.7	204.0	131.3
9	M	1 g DI/1 hr	155.4		175.6		247.8		134.8	74.0
10	F	1 g DI/1 hr	146.3		141.9		139.6		≤ 5.0	33.0
Mean			150.8		158.8		193.7		69.9	53.5

Fig. 8 Biliary concentration of CTRX

(1 g IV, n=8)

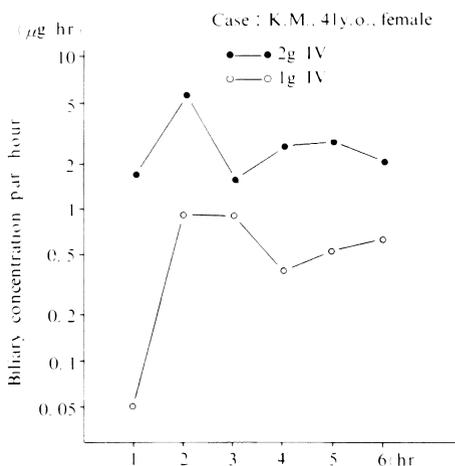


の高値を維持し、1 g 投与例でピーク値は CZX の 20.5 倍、各時間帯においては 1 時間以降で 16.2~21.9 倍の高値を維持していた。0.5g 投与 2 例のピーク値が 1 g 投与 2 例のピーク値より高いのは、1 g 投与症例に胆汁中移行不良の原因が潜在していたからであり、各時間帯の胆汁中濃度の差が 6 時間に近づくにつれて大きくなるのは、胆汁中半減期が CTRX で極めて長いためといえる。

5. CTRX の胆汁中回収率

通常の T-tube 挿入例では、胆汁の一部が Vater 乳頭部を介して十二指腸内へも流出するので、完全回収とはいえないが、同一例における 2 薬剤間の比較には多くの場合差し支えない。もちろん、バルーンを膨満させて胆

Fig. 9 Biliary concentration of CTRX



汁を採取する balloon occludable T-tube 症例では問題はない。Cross over 例のみの回収率の比較では、肝・胆道系を主たる排泄路とする CPZ は平均 19.6% (17.4~35.7%) に及ばないものの、CTR は 4.5% (0.5~13.2%) であり、CZX のそれが 0.48% (0.1~0.7%) と 3.8 倍から 18.9 倍、平均 8.8 倍の胆汁中移行があることが判明した (Table 4)。

6. 胆汁中 Ca 濃度との関連性

胆汁中の総 Ca 濃度 (以下 Ca 濃度) を胆表胆汁と胆管

胆汁にて検索した (Table 1, 2)。胆嚢摘出例60例において手術時に得た胆嚢胆汁中 Ca 濃度は1.9~120mg/dl であり, CTRX の胆嚢胆汁中濃度との相関性を検討してみると, CTRX の胆汁中濃度が76.5 μ g/ml 以下の胆嚢管閉

塞例においてのみ, Ca 濃度が30mg/dl 以上であった (Fig. 12)。

CTRX, CZX, CPZ 投与時の胆汁中 Ca 濃度を経時的

Fig. 10 Biliary excretion of CTRX and CZX (0.5g, IV, cross over, n=2)

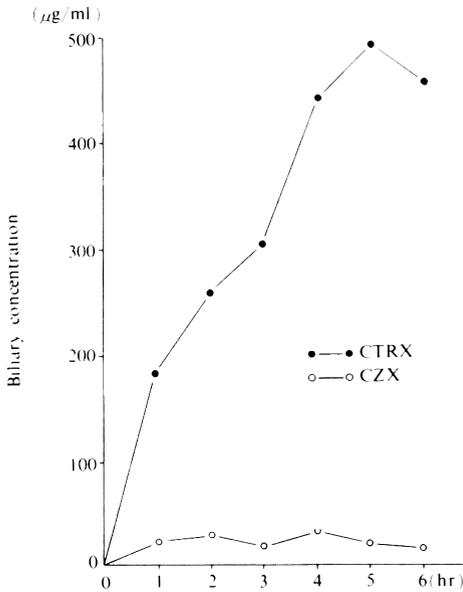


Table 4 Biliary recovery of CTRX, CZX and CPZ (IV, 0-6 hr, % of dose)

Case No.	Sex	Dose (g)	CTRX	CZX	CPZ
1	F	0.5	13.2	0.7	
2	F	0.5	0.7	0.1	
3	M	0.5	9.1		35.7
4	M	0.5	1.6		11.9
5	F	0.5	0.5		7.8
6	F	0.5	7.3		35.2
7	F	0.5	2.9		7.4
8	F	1	1.5	0.4	
9	M	1	3.8	0.7	
10	M	1	1.6		
11	M	1	1.5		
12	M	1	3.7		
13	M	1	1.0		
14	F	1	0.4		
15	F	2	0.8		

Fig. 11 Biliary concentration of CTRX and CZX

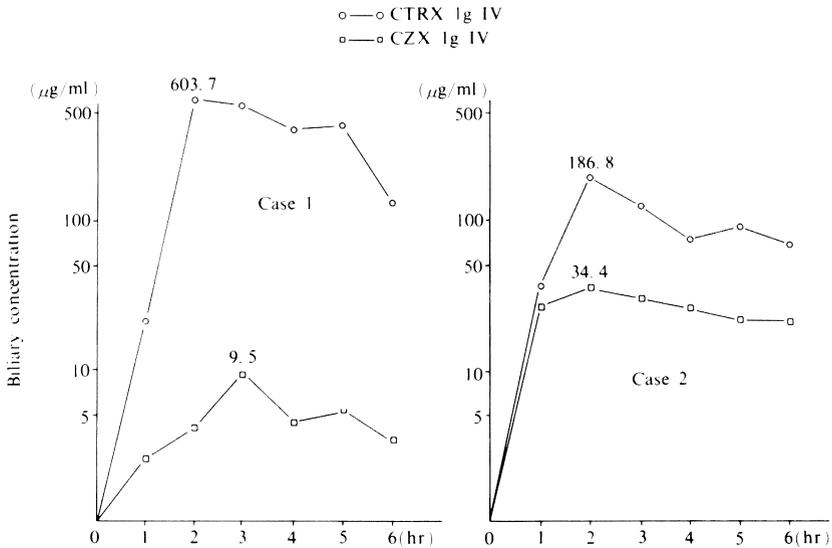
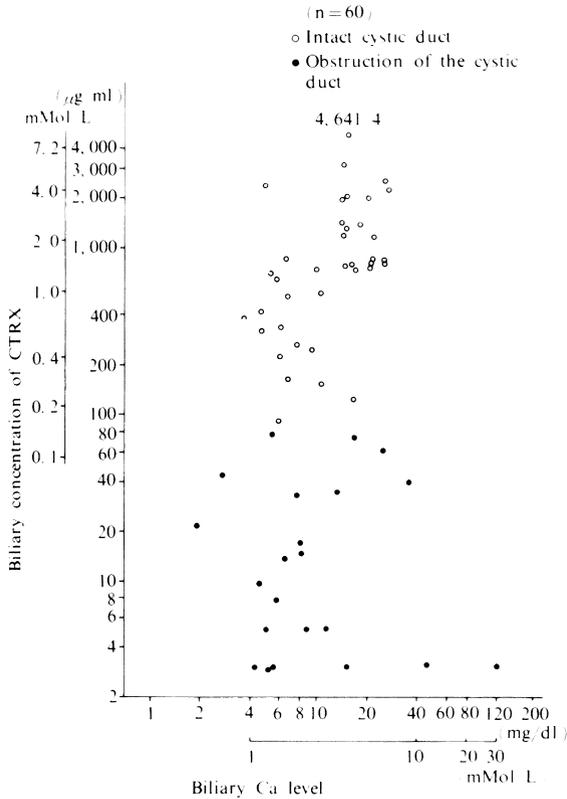


Fig. 12 Correlation between CTRX and Ca in the human gallbladder bile

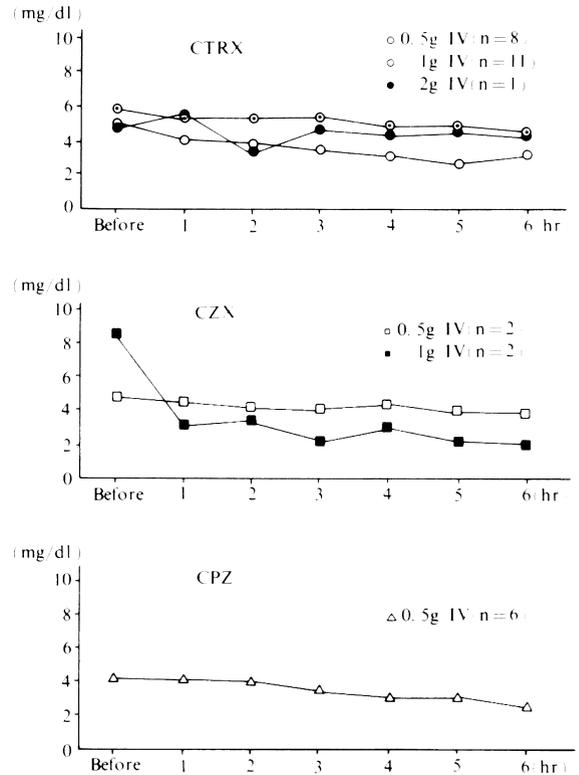


に検索しても、CTRX 0.5g および 1g 投与による急激な Ca 濃度の変化なく、緩やかに下降し、6 時間後には投与前値のそれぞれ 65.3%、77.6% であり、CTRX 2g 投与でも、2 時間後に 3.3mg/dl と一旦下降したものの、3 時間後には 4.6mg/dl に戻り、6 時間後には投与前値の 93.3% であった。CZX 投与例では、6 時間後投与前値の 0.5g 投与は 77.1%、1g 投与は 21.4% に低下し、CPZ 0.5g 投与例での 6 時間後には投与前値の 57.1% であったことと比較して、CTRX が胆汁中 Ca 濃度に与える影響は他の薬剤と同様、ほとんどないといえる (Fig. 13)。

7. CTRX の尿中排泄

6 例において CTRX の尿中排泄を検討した (静注 5 例、点滴 1 例)。CTRX 1g 投与後の尿中濃度は 1～2 時間で平均 2,081.6 μ g/ml、2～3 時間で平均 2,861.7 μ g/ml、3～4 時間で平均 1,888.0 μ g/ml、6～12 時間で平均 610.7 μ g/ml、12～24 時間でも平均 300.3 μ g/ml であった。尿中濃度のピークは 2～4 時間に認められ、1,208～4,700

Fig. 13 Ca level in bile from the common bile duct



μ g/ml であった。Fig. 14 に、静注 2 例、点滴静注 1 例の尿中濃度を示す。

また静注例 4 例の 1g 投与後 24 時間までの尿中回収率は 56.5～72.9% (平均 63.7%) であった (Table 5)。

III. 臨床効果

手術または十二指腸ゾンテからの胆汁採取により胆道感染症を確認したもの、手術または手術非施行例でも超音波診断法にて胆嚢壁の肥厚および胆嚢腔内に胆泥を認め、白血球数の増加と右季肋部の圧痛を認めた例を胆道感染症とした。かかる症例は胆嚢炎 24 例、胆管炎 15 例、肝膿瘍 1 例、計 40 例 (症例 1～40、Table 6) であった。そのほか胆道疾患ではあるが、1) 術中胆嚢穿刺により得られた胆汁の細菌学的検索から菌を全く証明できなかった症例で、かつ手術後から CTRX が投与開始されたもののうち、術中所見からも胆石症の外科的治療がその手術目的であり、胆道感染症が主な病変とは認め難いもの、2) CTRX 投与前に投与されていた抗生剤により、すて

Fig. 14 Urinary concentration of CTRX

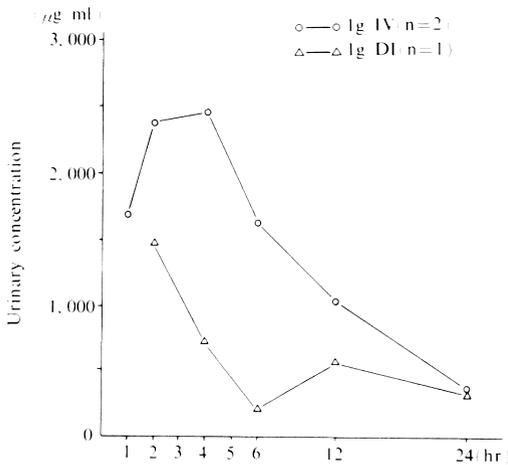


Table 5 Urinary recovery of CTRX in patients with biliary tract diseases

(0 - 24 hr, 1 g IV)			
Case No.	Sex	Urinary volume (ml/day)	Urinary recovery (%)
1	M	2,700	72.9
2	M	1,350	61.5
3	F	861	63.7
4	M	930	56.5
Mean		1,460	63.7

に炎症症状の改善がみられたものなど計43例 (Table 7) を合せ、計83例の外科的胆道疾患症例に CTRX の臨床応用を行った。

その臨床効果判定は、症例 1 ~ 40 までの 40 症例のうち、他剤併用のため効果判定を本剤の効果とは決定できないもの (症例 39) を除いた 39 例において検討し、副作用については、さらに腹壁膿瘍 1 例と汎発性腹膜炎 1 例 (Table 8) をも合せた 85 例において検討した。

以下、代表的な症例を呈示する。

症例 3 は、38°C の発熱と激しい右季肋部痛の発作を数回繰返し、CFX 4g を 8 日間、FOM 4g を 3 日間投与するも効果なく、黄疸も出現した急性胆嚢炎であった。超音波検査にて胆嚢壁の肥厚と胆嚢腔内に debris を認め、白血球数 17,700、CRP+3 を示したが、CTR X 0.5g 1 日 2 回、1 時間の点滴静注 (5%ブドウ糖液) にて、3 日目には腹壁筋性防禦の消失、解熱が認められ、8 日間の投与で、手術を受けることなく全治退院した著効例である (Fig. 15)。

症例 4 は、10 日前より突然右季肋部の痛痛、嘔吐、発熱を伴い、内科に入院した。CP 2g を 5 日間投与されたが、症状は軽快せず、CTR X 0.5g を 1 日 2 回、1 時間点滴静注 (生理食塩液) にて投与したところ、3 日目から解熱し、白血球数 16,100 → 6,000 となり、腹壁筋性防禦、疼痛の寛解、食欲改善、嘔吐の消失をみたので、7 日後に開腹術を施行したところ、胆嚢壁は壊死を起し、穿孔しており、大網で被われ、膿汁の貯溜を認めたが、細菌はすでに消失していた有効例である。その原因は総胆管結石であった (Fig. 16)。

症例 7 は、旅先で右季肋部の痛痛発作をきたし、ERC で胆嚢管結石嵌頓と診断された 62 歳の男である。胆嚢は蓄膿症状態であり、濃厚な黄色膿汁が充満し、嫌気性菌である *Peptostreptococcus* を認めた。CTR X 1g 1 日 2 回にて殆ど発熱もなく、白血球数、CRP が急速に正常化した。

症例 12 は、73 歳の女性の胆石胆嚢炎で、CTR X 1g 1 日 2 回、点滴静注により、解熱、白血球数 9,800 → 4,500、CRP + 3 → + 1、筋性防禦、疼痛、嘔気の消失、食欲の回復がみられた有効例である。

症例 22 は、他医で CEZ による加療を受けていた胆嚢炎の 57 歳の女性、CTR X 1g 1 日 2 回点滴静注にて、急激な解熱、白血球数 14,000 → 7,100、CRP + 8 → + 1 となり、14 日間使用後に施行した胆嚢摘出術時には少量の *B. fragilis* を残すのみとなっていた著効例である (Fig. 17)。

症例 24 は、糖尿病を合併する 69 歳の胆嚢蓄膿症であったが、CTR X 1g 1 日 3 回を 9 日間投与し、解熱、白血球数 15,200 → 7,700、CRP + 2 → + 1、疼痛の寛解、筋性防禦の消失をみたもので、手術時の胆嚢胆汁にはもはや菌は認められなくなっていた。

症例 25 は、糖尿病を合併した 68 歳の女性である。9 年前より右季肋部痛、背部痛をきたしていたが、黄疸が出現し、悪寒を伴うようになった。胆汁からは *K. oxytoca* が検出されたが、CTR X 1g を 1 日 2 回 2 時間点滴静注にて、*E. cloacae* に菌交代した。

症例 27 は、レンテインスリンが連日 12 ~ 16 単位必要という糖尿病を合併した総胆管結石により発生した胆管炎の症例である。CTR X 1g 1 日 2 回、100ml 生理食塩液で溶解して 30 分で点滴静注して、投与開始前 *S. faecalis*、*C. freundii*、*Acromonas hydrophilia*、*K. oxytoca* という複数菌感染例であったのが、5 日間の投与ですべて菌は陰性化した。白血球数も 11,700 → 7,100 となった (Fig. 18)。

Table 6 Clinical effect of CTRX on biliary tract infections

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pretreatment	CTRX				Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
							Route	Dose (g)	Duration (days)	Total (g)			
1	65	M	54	Cholecystitis	CBD-stone		DI	0.5 × 2	4	4	<i>Staphylococcus Streptococcus B. fragilis</i>	Good	(-)
2	73	M	64	Cholecystitis	GB-stone		DI	0.5 × 2	7	7	<i>S. faecalis</i>	Good	(-)
3	44	M	67	Cholecystitis	GB-stone	CFX, FOM	DI	0.5 × 2 0.5 × 1	7 1	7.5	Unknown	Excellent	(-)
4	48	F	47	Cholecystitis	GB-stone	CP	DI	0.5 × 2	14	14	Negative	Good	(-)
5	70	M	65	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 1	4	4	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> α - <i>Streptococcus</i>	Good	(-)
6	60	M	46	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2	4	8	<i>P. cepacia</i> → <i>P. cepacia</i>	Good	(-)
7	62	M	73	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2	5	10	<i>Peptostreptococcus</i> → (-)	Good	GOT, GPT ALP ↑
8	64	F	50	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2	4	8	<i>E. coli</i> → (-)	Good	(-)
9	40	M	61	Cholecystitis	GB-stone	CEX	DI IV	1 × 2 1 × 1	4 1	9	GNB	Good	(-)
10	46	F	62	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2 1 × 1	5 1	11	<i>S. aureus</i>	Good	(-)
11	65	M	64	Cholecystitis	GB-stone, DM		DI	1 × 2 1 × 1	5 1	11	Unknown	Good	(-)
12	73	F	43	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2	6	12	Negative	Good	(-)
13	50	F	53	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2	6	12	<i>Yeast</i>	Good	(-)
14	83	F	49	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2 1 × 1	6 1	13	α - <i>Streptococcus</i>	Good	(-)
15	54	F	52	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2	7	14	<i>K. pneumoniae</i>	Good	(-)
16	62	F	58	Cholecystitis	GB-stone	CEZ	DI	1 × 2	8	16	<i>E. cloacae</i> → (-)	Good	(-)
17	50	M	45	Cholecystitis	GB-stone	CEC	DI	1 × 2 1 × 1	7 1	15	<i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i>	Good	(-)

GB : Gallbladder, CBD : Common bile duct, DM : Diabetes mellitus

Table 6 (Continued)

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pretreatment	CTRX				Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
							Route	Dose (g)	Duration (days)	Total (g)			
18	40	M	54	Cholecystitis	GB-stone Nephritis		DI	1 × 2	8	16	<i>S. aureus</i> → (-)	Good	(-)
19	57	M	62	Cholecystitis	GB-stone		DI (IV)	1 × 2 1 × 1	7 1	15	<i>A. calcoaceticus</i>	Good	(-)
20	71	F	60	Cholecystitis	GB-Ca, GB-stone	CMZ, DKB	DI	1 × 2	8	16	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Poor	(-)
21	76	M	45	Cholecystitis	GB-stone		DI	1 × 2	9	18	<i>E. aerogenes</i> <i>B. fragilis</i> <i>H. alvei</i> } → (-)	Good	(-)
22	57	F	50	Cholecystitis	GB-stone Bronchitis	CEZ	DI	1 × 2	14	28	Unknown → <i>B. fragilis</i>	Excellent	(-)
23	58	M	61	Cholecystitis	CBD-stone		DI	1 × 2	15	30	Unknown → <i>C. albicans</i>	Good	(-)
24	69	M	57	Cholecystitis	GB-stone, DM		DI	1 × 3 1 × 2	8 1	26	Unknown → (-)	Good	(-)
25	68	F	50	Cholangitis	CBD-stone, DM		DI	1 × 2 1 × 1	4 1	9	<i>K. oxytoca</i> → <i>E. cloacae</i>	Good	(-)
26	60	M	51	Cholangitis	GB-stone	CEZ	IV	1 × 2	5	10	<i>Pseudomonas</i> → <i>Pseudomonas</i>	Fair	(-)
27	57	M	52	Cholangitis	CBD-stone, DM		DI	1 × 2	6	11	<i>S. faecalis</i> <i>A. hydrophilia</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. freundii</i> } → (-)	Good	(-)
28	45	F	54	Cholangitis	GB-stone	CET	DI	1 × 2	5	10	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> → { <i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i> }	Good	(-)

GB : Gallbladder, CBD : Common bile duct, DM : Diabetes mellitus

Table 6 (Continued)

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pretreatment	CTX				Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
							Route	Dose (g)	Duration (days)	Total (g)			
29	57	F	46	Cholangitis	CBD-stone		DI	1 x 2	5	10	<i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>B. fragilis</i> → <i>S. faecalis</i>	Good	(-)
30	68	M	58	Cholangitis	CBD-stone, DM	CPZ	DI	1 x 2	5	10	<i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> → <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i>	Good	(-)
31	57	M	53	Cholangitis	GB-Ca	CEZ	IV	1 x 2	5	10	<i>E. cloacae</i> → (-)	Excellent	(-)
32	59	F	72	Cholangitis	GB-stone	CEX	DI	1 x 2	7	14	GNB → (-)	Excellent	(-)
33	56	F	45	Cholangitis	Meta Ca		DI	1 x 2	7	14	<i>E. aerogenes</i> <i>Flavobacterium</i> <i>P. maltophilia</i> → <i>Flavobacterium</i>	Poor	(-)
34	51	F	59	Cholangitis	GB-stone		DI	1 x 2	8	16	<i>α-Streptococcus</i>	Good	(-)
35	72	M	42	Cholangitis	GB, CBD-stone	CEX	DI	1 x 2	6	12	<i>E. aerogenes</i> <i>S. faecalis</i> → (-)	Excellent	(-)
36	70	M	46	Cholangitis	GB-Ca	CMZ	DI	1 x 2	9	18	<i>P. aeruginosa</i> → (-)	Excellent	(-)
37	57	M	39	Cholangitis	GB-stone	CTM	IV	1 x 2	10	20	<i>Klebsiella</i> → (-)	Good	(-)
38	57	F	50	Cholangitis	GB-stone	CEZ	DI	1 x 2	10	20	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	Fair	(-)
39	77	F	45	Cholangitis	CBD-stone		DI	1 x 2	14	28	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i>	Unknown*	(-)
40	60	M	48	Liver abscess	Meta Ca		DI	1 x 2	9	18	Unknown	Good	(-)

GB : Gallbladder, CBD : Common bile duct, DM : Diabetes mellitus
 Meta : Metastasis
 * : Concomitant other antibiotics

Table 7 Postoperative prophylactic effect of CTRX on biliary tract surgery

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Operation	CTRX				Clinical effect	Adverse effect
						Route	Dose (g)	Duration (days)	Total (g)		
41	69	F	40	GB-stone	Cholecystectomy	IV	1 × 2	10	19	Good	(-)
42	73	F	56	GB-stone, DM	Cholecystectomy	DI	1 × 2	9	17	Good	(-)
43	36	F	64	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	7	15	Good	(-)
44	53	F	54	GB-stone	Cholecystectomy, T-tube	DI	1 × 2	7	14	Good	(-)
45	29	F	60	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	7	14	Good	(-)
46	64	F	49	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	10	20	Good	(-)
47	63	F	45	GB-stone	Cholecystectomy	IV DI	1 × 2 1 × 2	2 3	10	Good	(-)
48	49	F	51	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	4	10	Good	(-)
49	32	M	45	GB-stone	Cholecystectomy	IV DI	1 × 2	5	10	Good	(-)
50	61	M	53	GB-stone	Cholecystectomy, T-tube	IV DI	1 × 2	10	20	Good	(-)
51	54	M	57	GB-stone	Cholecystectomy	IV DI	1 × 2	7	14	Good	(-)
52	24	M	59	CBD-stone	Cholecystectomy, T-tube	DI	1 × 2	8	15	Good	(-)
53	49	F	55	GB-stone	Cholecystectomy, T-tube	IV DI	0.5 × 2	7	7	Good	(-)
54	33	F	54	GB-stone	Cholecystectomy	IV DI	0.5 × 2	7	7	Good	(-)
55	62	F	56	GB-stone	Cholecystectomy	DI	0.5 × 2	5	5	Good	(-)
56	58	F	51	GB-stone, DM	Cholecystectomy	IV DI	0.5 × 2	6	6	Good	(-)
57	51	F	34	GB-stone	Cholecystectomy	DI	0.5 × 2	5	5	Good	(-)
58	40	M	71	GB-stone	Cholecystectomy	DI	0.5 × 2	5	5	Good	(-)
59	33	F	45	GB-stone	Cholecystectomy	IV	1 × 2	7	15	Good	(-)
60	57	M	59	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	6	14	Good	(-)
61	57	F	44	CBD-stone, DM	Cholecystectomy, T-tube	DI	1 × 2	7	14	Good	(-)
62	41	F	57	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	4	8	Good	(-)
63	53	F	54	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	4	9	Good	(-)
64	56	M	75	GB-stone	Cholecystectomy	IV DI	1 × 2	7	14	Good	(-)
65	21	F	49	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	4	8	Good	(-)
66	48	F	68	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	4	10	Good	(-)
67	50	F	61	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	4	8	Good	(-)
68	54	F	64	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	5	10	Good	(-)
69	47	M	68	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	7	13	Good	(-)

Table 7 (Continued)

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Operation	CTR X				Clinical effect	Adverse effect
						Route	Dose (g)	Duration (days)	Total (g)		
70	66	F	51	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	6	11	Good	(-)
71	66	F	58	GB-stone	Cholecystectomy, T-tube	DI	1 × 2	6	11	Good	(-)
72	65	M	70	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	6	11	Good	(-)
73	67	M	43	GB-stone	Cholecystectomy, T-tube	DI	1 × 2	7	13	Good	(-)
74	46	M	70	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	6	11	Good	(-)
75	72	M	60	Hepatitis	Cholecystectomy, T-tube	DI	1 × 2	7	13	Good	(-)
76	34	F	48	GB-stone, DM	Cholecystectomy, T-tube	DI	1 × 2	6	11	Good	(-)
77	49	F	64	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	6	11	Good	(-)
78	61	F	55	GB-stone	Cholecystectomy	DI	0.5 × 2	8	7.5	Good	(-)
79	57	F	54	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	4	8	Good	(-)
80	56	M	66	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	3	6	Good	GOT } GPT } † Al-P }
81	38	M	58	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	3	6	Good	(-)
82	55	M	80	GB-stone	Cholecystectomy	DI	1 × 2	5	10	Good	(-)
83	65	M	80	GB-stone	Cholecystectomy	IV	1 × 2	5	10	Good	(-)

Table 8 Clinical effect of CTRX on surgical intra-abdominal infections

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	CTR X				Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
						Route	Dose (g)	Duration (days)	Total (g)			
84	17	F	55	Wound abscess	Appendicitis	IV	1 × 2	5	10	Bacteroides	Good	(-)
85	79	F	49	Panperitonitis	Appendicitis	IV	1 × 2	5	10	<i>S. hemolyticus</i> } <i>E. coli</i> } → (-)	Good	Eruption

症例28は、CET 4gを7日間投与されていた術後胆管炎症例であり、*E. coli*, *K. oxytoca*, *S. faecalis*, *S. epidermidis*から*Flavobacterium*, *Alcaligenes*が出現し、CTR X 1gの1日2回投与開始により、解熱、CRP + 3の正常化とともに、*Flavobacterium*を除いてすべての菌は消失した。しかし、6日目に*P. aeruginosa*が出現した。

症例29は総胆管に結石が充満した胆石再発例である。*C. freundii*, *S. faecalis*, *B. fragilis*, α -*streptococcus*が認められたので、CTR X 1gを1日2回点滴静注し、4

日目には菌はすべて消失し白血球数15,700 → 8,300、CRP + 6 → + 2と早期に正常化した。その後CPZ 2gに変更したところ、再び*Flavobacterium*と*Candida* sp.が出現した。

症例31は、切除不能の胆嚢癌に対してPTCDを施行後、20日目に*E. cloacae*が検出され、白血球数14,200、39.4℃の高熱を伴うため用いられたCEZ 1日2gでは無効であった胆嚢炎に対し、CTR X 1gを生理食塩液20mlに溶解して、3分かけて1日2回静注したところ、*E. cloacae*は翌日には菌量が減少し、4日目には菌陰性を

Fig. 15 Case 3, N.E., 44y.o., male, 67kg, acute cholecystitis

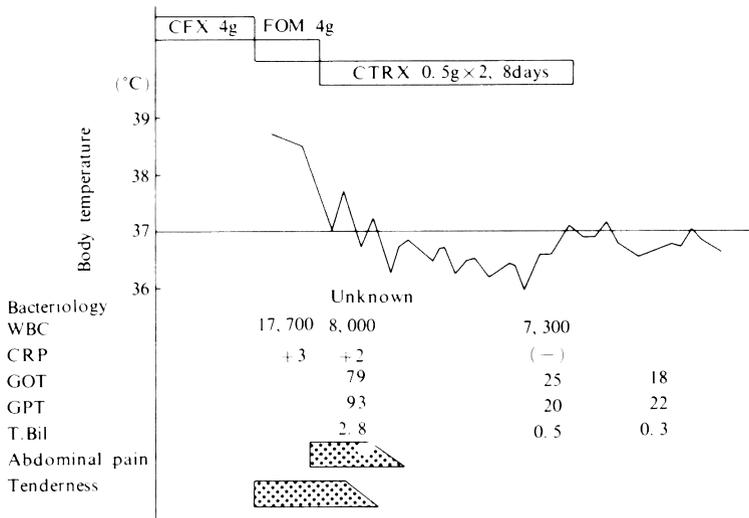
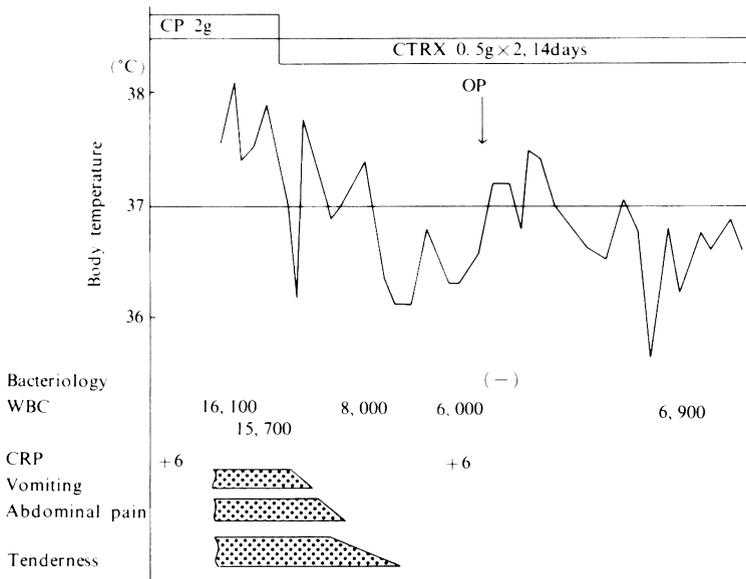


Fig. 16 Case 4, M.M., 48y.o., female, 47kg, cholecystitis c stones



みた著効例である (Fig. 19)。

症例32は、CEX 1,000mg が7日間術前投与されていた胆嚢炎、胆管炎症例に対し、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(同定不能、ただし CEX 耐性菌)に対して、CTRX

1g の1日2回点滴静注にて6日目に除菌できた。

症例35も、長期にわたり CEX 1,000mg を服用していた胃全摘後の胆嚢・胆管結石症例である。PTCより得られた胆汁中から *E. aerogenes* と *S. faecalis* を認めたの

Fig. 17 Case 22, N.N., 57y.o., female, 50kg, cholecystitis c stones, bronchitis

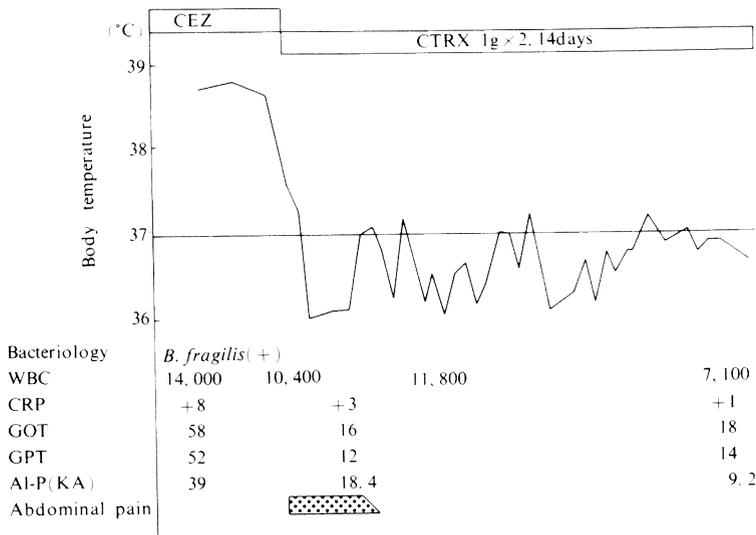
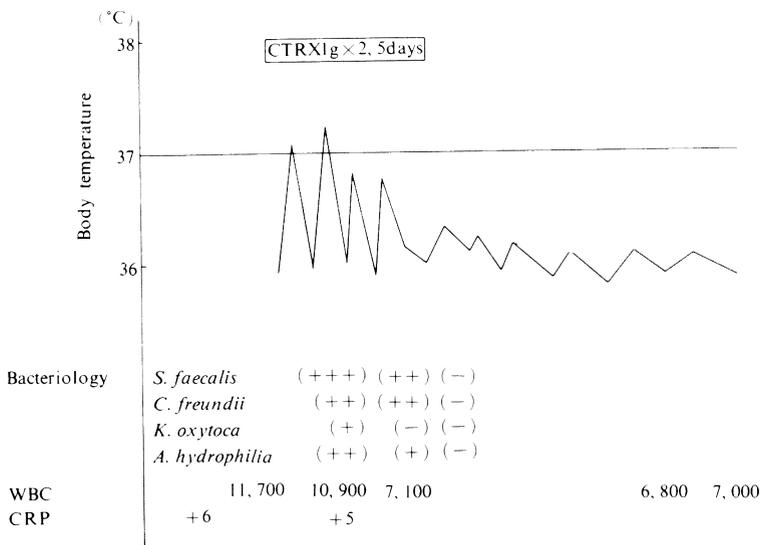


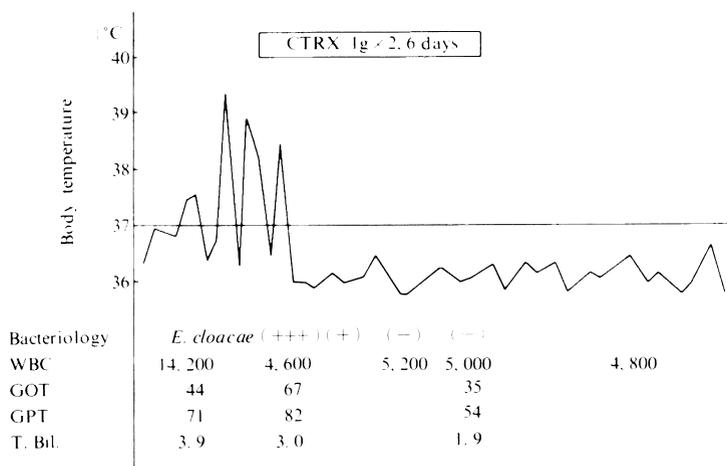
Fig. 18 Case 27, T.K., 57y.o., male, 52kg, cholangitis, diabetes mellitus, choledocholithiasis



で、CTRX 1g 1日2回の点滴静注を行い、5日目に菌は消失し、白血球数も13,400→8,600となった。しかし、手術創の縫合糸感染巣からはまた *E. aerogenes* を少量認めた。

症例36は、胆嚢癌術後の胆管炎に対して、CMZ 4gを17日間投与され、*P. aeruginosa* が検出されたが、CTRX 1g 1日2回点滴静注にて、解熱、CRP +5 → +1となった。*P. aeruginosa* は CTRX の 10^8 /ml の MIC が $50\mu\text{g}$ /

Fig. 19 Case 31, I.K., 57y.o., male, 53kg, cholangitis, gallbladder cancer



mlであったにもかかわらず、5日後には除菌された著効例である。

以上の成績をまとめると、胆嚢炎24例では、著効2例、有効21例、無効1例で有効率95.8%、肝膿瘍と胆管炎を併せた16例では著効4例、有効8例、やや有効2例、無効1例、不明1例で有効率80.0%であり、40例の胆道感染症例全体としては、著効6例、有効29例、やや有効2例、無効2例、不明1例で、総合的な有効率は89.7%と極めて良い成績であった。

CTRX 投与前にcephem 剤が使用されていた症例は16例あったが、そのうち13例81%が有効以上であり、とくにその半数が著効例であったことが特徴的であった。

IV. 細菌学的検討

胆道感染症40例の臨床効果を胆汁から分離された起炎菌別に検討すると、Table 9のとおりである。単独感染症例20例では *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* 検出の各1例がやや有効であった以外全例が有効以上で、有効率90.0%。複数菌感染症例12例においても、81.8%の有効率を示した。

また、投与前、投与中、投与後に菌検査を実施した19例において、投与前に34株、投与中または投与後に9株の菌を検出した (Table 10)。34株の除菌率は82.4% (28/34) であり、除菌できなかったのは *S. faecalis* 2/5株, *C. freundii* 1/3株, *P. cepacia* 1/1株, *Pseudomonas* 1/1株, *Flavobacterium* 1/1株であった。

胆汁中より検出された51株のCTRX, CTX, CPZ,

CMZに対するMICをTable 11に示した。CTRXの感受性はCTXとほぼ同等であり、*S. aureus* 3.13 μ g/ml, *E. coli* 0.05 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.05~0.1 μ g/ml等、概ね強い抗菌力を示した。

V. 副作用

CTRXによる皮内反応(300 μ g/ml液)に陽性を示したものは117例中1例(61歳、48kgの急性胆嚢炎症例)であった。

胆汁中移行試験のために行った1回だけの投与群については、とくに自・他覚的な副作用を認めなかった。

CTRXによる胆道感染症の治験83例(予防投与43例を含む)と腹壁膿瘍1例、腹膜炎1例、計85例においては、GOT, GPTとALPの一過性上昇の2例と、発疹を1例に認めた。しかし、いずれの症例においても、投与終了または中止後に、速やかに消失あるいは正常化した。なお、他の肝機能検査値の異常は原疾患および手術の影響と考えた。胃腸障害や腎障害、あるいは出血傾向などの副作用は1例も認めなかった。

VI. 考察

いわゆる胆道感染症には、急性胆嚢炎、急性化膿性(閉塞性)胆管炎、肝膿瘍、穿孔性胆汁性腹膜炎などが含まれる。その主たる原因は、胆汁うっ滞とそれに加わる細菌感染である。したがって、その治療に際しては、まず胆汁うっ滞の原因を除去するのを原則とするか、それと同時に化学療法を直ちに開始せねばならない⁹⁾。

Table 9 Clinical efficacy of CTRX on biliary tract infections by isolated organisms

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Effectiveness rate (%)
Single infection							
<i>S. aureus</i>	2		2				100
<i>S. faecalis</i>	1		1				100
α - <i>Streptococcus</i>	2		2				100
<i>E. coli</i>	1		1				100
<i>K. pneumoniae</i>	2		1	1			50
<i>K. oxytoca</i>	1		1				100
<i>Klebsiella</i>	1		1				100
<i>E. cloacae</i>	2	1	1				100
<i>A. calcoaceticus</i>	1		1				100
<i>P. aeruginosa</i>	1	1					100
<i>P. cepacia</i>	1		1				100
<i>Pseudomonas</i>	1			1			0
Other GNB	2	1	1				100
<i>Peptostreptococcus</i>	1		1				100
Fungi	1		1				100
Sub total	20	3	15	2	0	0	90.0
Mixed infection							
<i>S. faecalis</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	1					100
<i>S. faecalis</i> + <i>C. freundii</i>	1		1				100
<i>E. coli</i> + <i>K. oxytoca</i>	1					1	-
<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1				1		0
<i>S. faecalis</i> + α - <i>Streptococcus</i> + <i>E. coli</i>	1		1				100
<i>E. aerogenes</i> + <i>Flavobacterium</i> + <i>P. maltophilia</i>	1				1		0
<i>Staphylococcus</i> + <i>Streptococcus</i> + <i>B. fragilis</i>	1		1				100
<i>E. aerogenes</i> + <i>H. alvei</i> + <i>B. fragilis</i>	1		1				100
<i>E. cloacae</i> + <i>K. oxytoca</i> + <i>B. fragilis</i>	1		1				100
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>K. oxytoca</i>	1		1				100
<i>S. faecalis</i> + <i>K. oxytoca</i> + <i>A. hydrophilia</i> + <i>C. freundii</i>	1		1				100
<i>S. faecalis</i> + α - <i>Streptococcus</i> + <i>C. freundii</i> + <i>B. fragilis</i>	1		1				100
Sub total	12	1	8	0	2	1	81.8
Negative	2		2				100
Unknown	6	2	4				100
Total	40	6	29	2	2	1	89.7

その際、薬剤の選択にあたっては、起炎菌に対して抗菌力を十分に発揮できる抗生物質のうちから、胆汁中移行のよいものを選ぶことが原則であるが、1)胆汁中から検出される菌種は近年ほとんどグラム陰性桿菌であるこ

と⁷⁾、2)黄疸を伴う胆道感染症においては、いわゆる肝腎症候群に象徴されるように、肝障害ばかりでなく腎障害も伴っていることが多く⁸⁾、また、3)胆道感染症にはそのような潜在的な肝機能障害や腎機能障害を伴ってい

Table 10 Isolated organisms before and after treatment with CTRX

Organisms	Before	Eradicated	Persisted	After
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	1	1		
<i>S. faecalis</i>	5	3	2	2
<i>α-Streptococcus</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	2	2		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>K. oxytoca</i>	3	3		
<i>Klebsiella</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	2	2		1
<i>E. aerogenes</i>	3	3		
<i>C. freundii</i>	3	2	1	1
<i>H. alvei</i>	1	1		
<i>A. hydrophilia</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1
<i>P. cepacia</i>	1		1	1
<i>P. maltophilia</i>	1	1		
<i>Pseudomonas</i>	1		1	1
<i>Flavobacterium</i>	1		1	2
Other GNB	1	1		
<i>Peptostreptococcus</i>	1	1		
<i>B. fragilis</i>	2	2		
Total	34	28	6	9

る老人が多いことから⁹⁾、極めて低毒性である合成 penicillin 剤や cephem 系薬剤など β -lactam 系薬剤が第一選択とされている¹⁰⁾。

新合成 cephem 系薬剤である CTRX は抗菌力の強さ、抗菌スペクトルの広さ、 β -lactamase に対する安定性に加えて、今回われわれの成績が示すように、胆汁中移行の良好な点より、胆道感染症に対する臨床応用が大きい期待される薬剤の1つである。

胆道感染症、とくに胆嚢炎に対しては胆嚢胆汁中移行とともに胆嚢組織内移行が重要である¹¹⁾。胆嚢組織内濃度は、CEZ や CTZ は 2g 静注にて、平均 20.3~40 μ g/g¹²⁾、CFX 2g では 26.0 μ g/g¹³⁾、CTM 1g にて 24 μ g/g¹⁴⁾、CZX 1g で 68.4 μ g/g¹⁵⁾、LMOX 1g で 16.9 μ g/g であり¹⁶⁾、血中濃度の半減期がやや長い CBPZ 1g 23.5 μ g/g¹⁷⁾、CAZ 1g 27.7 μ g/g¹⁸⁾、さらに長い CPM 1g で 43.8 μ g/g¹⁹⁾、CTT 1g で 87.6 μ g/g であるが²⁰⁾、血清蛋白との結合率が極めて高く、血中濃度の半減期が約 8 時間と長い CTRX は 1g 静注で 121.3 μ g/g (5.3~350 μ g/g) と、これら薬剤のすべてに勝る成績であり、胆嚢炎症例に対

する効果が 95.8% と極めて優れていたことがうなずけよう。

CTRX の胆汁中濃度は 1g 静注後、手術時採取の胆嚢胆汁では胆嚢管開存例で最高 4,641.4 μ g/ml、平均でも 1,061.4 μ g/ml の高値を示した。

国内での健常人 5 例における CTRX 1g 1日 2回、5 日間投与後の胆嚢胆汁中濃度は 170~4,354 μ g/ml²¹⁾、また海外での胆嚢摘出例 7 例における CTRX 2g 3~5 回投与後の胆嚢胆汁中濃度は 2,970~5,884 μ g/ml であり、われわれの CTRX 1g 1回投与後 92.9~4,614.4 μ g/ml という成績とよく一致した²²⁾。

CTRX の胆管胆汁中濃度は CZX との 0.5g あるいは 1g の cross over 試験から CZX の 7.9~26.0 倍の濃度を示し、1g 静注 8 例の 1~6 時間における各時間帯の平均濃度は 278.0~444.1 μ g/ml と高い値であった。

ラットでは ¹⁴C-CTRX 20mg/kg 静注後、胆汁中回収率 50% (4 時間)、イスでは CTRX 15mg/kg 静注後 8 時間で胆汁中に 20%、ヒトでも ¹⁴C-CTRX 150mg 静注後糞便中に 20% (24 時間) の移行を認めている。ヒトでは尿中排泄は 60% とされているが、¹⁴C-CTRX の糞便中回収率をさらに追跡すると、48 時間で 40%、96 時間で 45% であったことからかなりの胆汁中移行があることがわかる²³⁾。

われわれの CTRX 0.5~2g 静注後 6 時間までの胆汁中回収率は 0.4~13.2% であったが、ARVIDSSON によると、胆汁中回収率は 14~17% (ただし、黄疸の残存する胆道閉鎖例では 0.3~2.9% と 1/4~1/50 になる) であったというが²³⁾、これとも一致しよう。

われわれは胆汁中 CTRX 濃度を HPLC 法で測定したが、その測定限界は 5 μ g/ml であった。尿のバイオオートグラムによる検索では抗菌活性を有する代謝物が認められなかったため、今回、胆汁中での代謝物の検索は行わなかった。

現在までに治験を終了しているか、市販されている第三世代の cephem 系薬剤では、われわれの測定成績から、その胆汁中移行は CPZ > CTRX > CBPZ > CPM > CTT > CMX²⁴⁾ > LMOX > CZX > CAZ > CTX²⁵⁾ の順に良好であり、CTRX は分子量 661.6g とかなり大きいことから CPZ に次ぐ成績が得られ、胆汁中移行の良好な薬剤の 1 つといえる。しかも、胆汁中移行の良好な CPZ、CBPZ、CPM、CTT、CMX、LMOX などは 3 の位に tetrazol thiomethyl 基を有しており、副作用として ant-abuse 様作用が知られているが、CTRX は 3 位に特徴を出すことに努力され、新規のトリアジン環を有している構造上、この作用は知られていない。

本剤のように MIC の小さい、胆汁中移行の極めて優

Table 11 MIC of clinically isolated organisms

Organisms	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$) : 10^6 cells/ml			
		CTRX	CTX	CPZ	CMZ
<i>S. aureus</i>	1	3.13	1.56	6.25	0.78
<i>S. epidermidis</i>	2	6.25	3.13, 6.25	3.13	0.78, 1.56
<i>S. faecalis</i>	8	25 ~ >100	100 ~ >100	6.25 ~ 50	100 ~ >100
<i>E. coli</i>	2	0.05	0.025	0.1, 0.2	0.39, 0.78
<i>C. freundii</i>	6	0.1 ~ 100	0.05 ~ 50	0.39 ~ 100	25 ~ >100
<i>C. diversus</i>	1	0.2	0.05	0.2	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	6	0.05 ~ 0.1	0.025 ~ 0.1	0.2 ~ 12.5	0.78 ~ 3.13
<i>E. cloacae</i>	3	0.39 ~ 6.25	0.2 ~ 6.25	1.56 ~ 25	100 ~ >100
<i>E. aerogenes</i>	3	0.1 ~ 25	0.05 ~ 25	0.39 ~ 25	>100
<i>H. alvei</i>	1	6.25	3.13	50	>100
<i>S. marcescens</i>	1	25	25	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	4	6.25 ~ >100	12.5 ~ >100	3.13 ~ 50	>100
<i>P. cepacia</i>	1	>100	>100	12.5	>100
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i>	2	0.1, 25	0.1, 50	0.78, >100	12.5, >100
<i>Flavobacterium</i> IIb	1	12.5	12.5	6.25	100
<i>B. fragilis</i>	7	3.13 ~ 12.5	1.56 ~ 12.5	6.25 ~ 25	3.13 ~ 6.25
<i>P. anaerobius</i>	1	6.25	6.25	0.78	1.56

れた薬剤は、肝機能低下時にも健常時の1/5~1/20以下の胆汁濃度になるとはいえ、胆汁中濃度は0とならず、その抗菌力をなお十分期待できる胆汁中濃度が得られることは、過去の測定成績²⁶⁾により実証されており、また投与直後より6時間までのT-tubeからの胆汁中回収率を比較する方法でも、肝機能の影響は同じ比率で受けると考えられ、CTRXは胆道感染症例に肝機能障害を伴っていても、治療に際して抗菌力がほとんど同じであるCZ X, LMOX, CTXと比較しても十分に、効果的に抗菌力を発揮し得ると考えられる。

CTRXはその化学的構造上、2個のNa⁺が結合して2Na塩となっているが、もし、これがCa²⁺と結合すると白色のCTRX-Ca塩となり、沈殿することが知られている⁹⁾。

たとえば、*in vitro*では、Caを含むリンゲル液500mlにCTRX 2gを溶解した場合、室温(22~27℃)では変化を認めないが、5℃では24時間後に白色沈殿を生ずる⁹⁾。これは、CTRX 4,000 $\mu\text{g/ml}$ でCa 10mg/dlと反応することを意味し、ヒト胆嚢内のCTRXおよびCa濃度で十分起り得る可能性を示唆している(ただし、体温37℃ではない)。

*In vivo*では、ビーグル犬にCTRXを150mg/kg 1カ

月継続投与し、400mg/kg投与時と同様に胆嚢内に砂様沈殿物を剖検時に認め、その分析では70~80%がCTRX-Ca塩であり、他にタウロコール酸、レシチンおよび極少量のCa, K, Cuを含んだものであった。また、TetracyclineはCaとキレート結合を作ることが知られているが、CTRX-Ca塩は1:1の結合ではあるか、キレートではない結合形式であるとされている²¹⁾。

イヌやヒヒでは肉眼的にも顕微鏡的にも肝障害が存在しないにもかかわらず、その胆嚢内で高濃度のCTRXの長期投与時(ヒヒでは400mg/kg以上の6ヵ月投与)にCTRX-Ca塩の沈殿が認められており²¹⁾、ヒトでも大量のCTRXが長期にわたり投与され、胆嚢内で濃縮が起った際に生ずるのではないかと懸念されていた。そこで、胆嚢胆汁におけるCTRXとCa添加実験を行った結果、CTRX-Ca塩は、イヌやヒヒの胆嚢胆汁中よりヒト胆嚢胆汁中の方が溶け易いため、ヒト胆汁中では生成し難く、ヒト胆汁中でCTRX-Ca塩の沈殿を生ずるためには、多量のCTRXとCa²⁺が必要であり、ヒト胆汁中のCa²⁺が種々の要因により120mg/dlなどと著しく増加しても、それに見合うCTRXの濃度は生理的に胆汁中に排泄されるCTRXの濃度の約30倍(30,000 $\mu\text{g/ml}$)という高値である。

Table 12 Clinical efficacy of CTRX on biliary tract infections in Europe

Diagnosis	No. of cases	Cure	Improvement	Failure
Liver abscess ²⁷⁾	13	5	4	4
Cholecystitis ^{28, 29)}	5	2	3	0
Cholangitis ³⁰⁾	2	2	0	0
Total	20	9	7	4

胆汁中の蛋白に関しては現在なお不明な点が多く、血漿蛋白結合に関して、ヒトとイヌとで大きく異なる。イヌの場合血漿中のCTRXの濃度が190 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までの時に蛋白結合率が26%であるのに対し、ヒトの場合にはCTRXの血漿中濃度が188 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までの時には、その蛋白結合率は91.8~95.9%と高い⁹⁾。したがって、イヌでは蛋白結合率が低いため、早期に大量に肝組織に移行するのに対して、ヒトでは緩徐に肝組織に移行するのではないかという考え方もあるが、イヌとヒトにおけるCTRXの胆汁中回収率からはそのような差は認め難く、もう一つの関門である肝蛋白との結合率について、さらに詳細に検討しなければならない。

一方、胆汁生成は、胆汁酸などの陰イオン、あるいは Na^+ を主体とした陽イオンの能動輸送に伴って生じる浸透圧の差をdriving forceとした水生成と考えられ、 Ca^{2+} などの胆汁中無機イオンの濃度は、動物種により多少の差はあっても、血漿の電解質イオン濃度に類似しており²⁸⁾、 Na^+ が大部分を占め、胆汁中 Ca^{2+} の変動幅は極めて小さく、 Ca^{2+} 濃度上昇がCTRX-Ca塩形成の要因となる可能性は少ない。

このように、ヒト胆汁中ではCTRXのCa塩形成は生じない様に思えるが、胆汁中 Ca^{2+} の動態と胆石生成との関係³⁰⁾、あるいは抗生物質の胆汁排泄経路やその機構を検討するためにも、胆汁中蛋白、 Ca^{2+} 、胆汁酸濃度をパラメーターとした今後の研究が望まれる。

このように、CTRXの優れた細菌学および臨床薬理学的特徴から、胆道感染症における臨床効果は大いに期待され、事実、われわれの成績でも胆嚢炎で95.8%、胆管炎で80.0%と優秀な結果であった。欧米では、胆道感染症を独立したカテゴリーとは認めておらず、intraabdominal infectionの一部としてのみ取扱われているが、それらのうち、胆道感染症に属するものをまとめると、Table 12のごとく、有効率80%であり、とくに肝膿瘍症例の38.5%に著効が得られているのは特記すべきことであろう。

しかし、CTRXのように胆嚢組織内、胆嚢胆汁、胆管

胆汁中移行に優れ、しかもほとんどのグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を有するにもかかわらず、われわれの40例中臨床効果にてやや有効または無効の評価を受けた症例が4例(10%)存在した。これらに対して効果が不十分であった理由を検索することは、抗生物質の投与量、投与方法の設定、難治例に対する治療法の糧となりうるので有意義であろう。

症例20は胆嚢癌合併例で、38~39 $^{\circ}\text{C}$ の発熱に対して術前にCTRX 1回1g 1日2回点滴静注2日間投与されたが、解熱傾向なく、緊急にて外胆嚢瘻を造設した。この例では胆嚢頸部から胆嚢管に癌が浸潤し、胆嚢胆汁、胆嚢組織内ともにCTRXの濃度は0であり、抗生物質が目的臓器に到達できなかったためと考えられる。

症例26は投与2日後には37.2 $^{\circ}\text{C}$ に解熱したが、食欲不振が持続し、また*Pseudomonas*が投与終了後にも続いて検出されており、*Pseudomonas*に対してCTRXの抗菌力が及ばなかったためと考えられる。

症例33は結腸癌の肝門部転移により黄疸をきたした例で、*E. aerogenes*、*Flavobacterium*、*P. maltophilia*の混合感染であったことが効果不十分の原因と考えられた。

症例38は胆汁中の*K. pneumoniae*は消失したが、腎周囲膿瘍からの*K. pneumoniae*は除菌されなかった。

すなわち、効果不十分であった症例はすべて合併症の存在と対象菌外の症例であった。

しかしながら、CTRXの血中濃度の半減期が約8時間であり、1g静注24時間後でもなおかなりの血中濃度を維持していることは、逆に高齢者では問題となる点であり、2日に1回投与を推奨するものもある。そのためには、抗生物質の血中濃度のモニタリングが必要であるが、頻回の採血を行わなくても、CTRXの涙液中濃度が試みられているので、将来はHPLC法による唾液や涙液による簡単なモニタリングが期待できよう。

また、胆汁中濃度が4,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という高濃度でCTRXが腸管内へ流入することは、副作用として下痢が危惧されるが、実際は全国1,154例中でも1.4%に過ぎず、われわれの85例中には発疹はあったが、下痢は1例もなかった。また、検査値異常として、肝機能異常がとくに危惧されたが、85例中2例が疑われたのみであった。

以上、胆道感染症の治療例40例と、胆道系手術後の感染防止効果検討の43例、さらには腹膜炎、腹壁膿瘍も含めて、われわれの成績は、基礎的検討も加えて、CTRXが胆道感染症さらには腹腔内感染症全般にも有用な薬剤の1つといえよう。

文 献

- 1) 谷村 弘:胆道感染症。臨床と研究 57:3238~

- 3244, 1982
- 2) 日笠頼則, 谷村 弘: 胆道感染症。日本メルク万有(東京), 1981, pp. 1~14
 - 3) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症。外科 44: 1249~1257, 1982
 - 4) 谷村 弘, 小林展章, 日笠頼則: 感染をおこしたらどうなるか——胆管炎・胆管炎。臨床外科 37: 1515~1520, 1982
 - 5) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Ceftriaxone, 仙台, 1982
 - 6) 谷村 弘: 胆道感染症。PTM 15(3): 1982
 - 7) 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: 35~40, 1981
 - 8) 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
 - 9) 谷村 弘: 難治性疾患のハラメーター(2), 胆道感染症。感染症 10: 233~240, 1979
 - 10) 谷村 弘, 小林展章: 胆道感染症。Jpn. Intern. Med. Tribune, 15 (32): 41~44, 1982
 - 11) 谷村 弘: 胆管炎——外科例, 清水喜八郎, 西村忠史編, 症例による化学療法の実際。中外医学社, 東京, 1982, pp. 229~239
 - 12) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法, とくに Ceftozole の胆汁および胆嚢組織内濃度を中心として。Chemotherapy 24: 730~736, 1976
 - 13) 谷村 弘, 他(7施設): 胆道感染症の化学療法(III)——特に Cefoxitin の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床効果について。Chemotherapy 26(S-1): 412~428, 1978
 - 14) 谷村 弘, 他(8施設): 胆道感染症の化学療法(IV)——とくに新抗生物質 Cefatiam(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
 - 15) 谷村 弘, 他(8施設): 胆道感染症の化学療法(IX)——Ceftizoxime の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度およびその臨床効果について。Chemotherapy 28(S-5): 518~532, 1980
 - 16) 谷村 弘, 他(8施設): 胆道感染症の化学療法(X)——6059-S 胆汁中および胆嚢組織内濃度とその臨床効果について。Chemotherapy 28(S-7): 661~680, 1980
 - 17) 谷村 弘, 他(8施設): 胆道感染症の化学療法(XVII)——T-1982の胆嚢組織内移行と臨床効果。Chemotherapy 30(S-3): 679~693, 1982
 - 18) 谷村 弘, 他(14施設): 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。Chemotherapy 31(S-3): 717~738, 1983
 - 19) 谷村 弘, 小林展章, 斎藤 徹, 向原純雄, 日笠頼則: 胆道感染症の化学療法(XV)——Cefpiramide の胆汁中移行と胆嚢組織内濃度。Chemotherapy 31(S-1): 180~186, 1983
 - 20) 谷村 弘, 他(7施設): 胆道感染症の化学療法(XII)——Cefotetan(YM09330)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) F. Hoffmann-La Roche 社 社内資料
 - 22) 日本ロシュ社 社内資料
 - 23) ARVIDSSON, A. et al.: Renal and biliary excretion of the active ingredient of <Rocephin> Roche and effect on the normal colon flora. Int. Congr. Chemother. 12 (Abst): 994, 1981
 - 24) 谷村 弘, 他(10施設): 胆道感染症の化学療法(XI)——とくに Cefmenoxime(SCE-1365)の胆汁中移行とその臨床効果について。Chemotherapy 29(S-1): 641~653, 1981
 - 25) 谷村 弘, 他(9施設): 胆道感染症の化学療法(VII)——特に Cefotaxime の胆汁移行とその臨床効果について。Chemotherapy 28(S-1): 641~653, 1980
 - 26) 谷村 弘: 抗生物質の胆汁中移行における2, 3の問題点。腹部外科感染症セミナー 3: 54~65, 1983
 - 27) FERNEX, M. & L. HAVAS: Introduction and Review. Chemotherapy 27(S-1): 1~8, 1981
 - 28) 木谷健一: 胆汁の排泄機構——生理的な立場から——。肝胆臓 2(5): 559~567, 1981
 - 29) GRANINGER, W. et al.: Treatment of hepatic and other intra abdominal abscesses and septicemia with <Rocephin> Roche. Int. Congr. Chemother. 12 (Abst): 628, 1981
 - 30) EPSTEIN, J. S.; S. M. HASSELQUIST & G. L. SIMON: Efficacy of Ceftriaxone in serious bacterial infections. Antimicrob. Agents Chemother. 21: 402~406, 1981
 - 31) MASLOW, M. J. et al.: Efficacy of a twelve hourly ceftriaxone regimen in the treatment of serious bacterial infections. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 103~107, 1982
 - 32) NAGLER, D. & A. MERTENS: <Rocephin> Roche, a new third-generation cephalosporin for parenteral use in hospitalized patients with sepsis. Int. Congr. Chemother. 12 (Abst): 991, 1981
 - 33) 谷村 弘: 胆汁酸と胆汁中カルシウム。Medico 15(6): 28~31, 1984

CHEMOTHERAPY FOR BILIARY TRACT INFECTIONS (XX)

— GALLBLADDER TISSUE CONCENTRATION, EXCRETION INTO THE BILE
AND CLINICAL EFFICACY OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) —

HIROSHI TANIMURA, TOHRU SAITOH, NOBUAKI KOBAYASHI, HIROSHI TAKAHASHI,
KEISUKE YOSHIDA, HITOSHI KATOH, WU-FANG HUANG, TSUKASA SEKIYA,
TOMONOBU SATOH and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

YASUO MURAYAMA

Department of Surgery, Shimizu Hospital

MIHOJI OKAMOTO and TOHRU YASUTOMI

Department of Surgery, National Kyoto Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, YASUHIITO KITAKADO and HISAYOSHI NAKAJIMA

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

HIROMI MATSUMOTO, HIROSHI OHTANI, KOHZOH FUKUCHI,

YOSHIO TATSUMI and YUKIHIRO INOMATA

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

IZUMI MARUYAMA, YOSHINARI ISOBE and GOHHEI SATOH

Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

SABURO KATAOKA

Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

HIROYASU HASHINO

Department of Surgery, Shinko Hospital

KIMIO HENMI, TOSHIHIRO ICHIKAWA and YOSHIHARU SAKAI

Department of Surgery, Ako City Hospital

TAKANOBU KOYAMA and SHIGEYUKI SAKAI

Department of Surgery, Niigata Central Hospital

MASASHIGE NOGUCHI and SHINICHI NAGAMINE

Department of Surgery, Wakayama Red Cross Hospital

MASAFUMI TAKENAKA and AKIRA HAJIRO

Department of Surgery, Shimada City Hospital

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephem antibiotic, was studied about its excretion into the bile and clinical efficacy in 116 cases with biliary tract diseases including infections. Patients having shown a positive response in the intradermal test were excluded.

Following results were obtained.

1) The mean blood concentration 5 min. after intravenous injection with 1.0 g CTRX was 233.6 $\mu\text{g/ml}$ ($n = 54$). The blood level was also measured 2 h, 6 h and 24 h after intravenous dosage of 0.5 g CTRX in 4 cases and 1.0 g in 7 cases. The level was 69.6 $\mu\text{g/ml}$ and 80.6 $\mu\text{g/ml}$ at 2 h and 50.7 $\mu\text{g/ml}$ and 53.3 $\mu\text{g/ml}$ at 6 h, with 0.5 g and 1.0 g CTRX, respectively, while it was still 14.9 $\mu\text{g/ml}$ 24 h after injection with 1.0 g. The fact shows its much longer presence in the blood compared with cefoperazone (CPZ) and ceftizoxime (CZX).

- 2) The mean urinary recovery rate at 24 h in 4 cases administered with 1.0 g was 63.7%.
- 3) The gallbladder tissue concentration after intravenous administration with 1.0 g was very favorable: $121.3 \pm 87.8 \mu\text{g/ml}$. The mean concentration in gallbladder of the one with the intact cystic duct was as high as $1,061.4 \mu\text{g/ml}$.
- 4) CTRX was compared in biliary excretion at 6 h with CPZ and CZX by a crossover method in 21 cases with an ordinary T-tube or a balloon-occludable T-tube inserted. The mean maximum bile concentration after administration with 0.5 g and 1.0 g was $255.1 \mu\text{g/ml}$ and $574.5 \mu\text{g/ml}$, respectively. A high level was maintained still after 6 h. The bile recovery rate at 6 h ranged from 0.4% to 13.2%. There was no significant difference among drugs in Ca concentration in the bile measured simultaneously.
- 5) The clinical efficacy of CTRX was observed in a total of 40 cases; 24 cases with cholecystitis, 15 with cholangitis and 1 with hepatic abscess, administered by intravenous injection or drip infusion with 0.5 g or 1.0 g twice a day for 4 to 15 days, 7 days on average. Results were very favorable with an excellent response in 6 cases, good in 29, fair in 2, poor in 2 and unknown in 1. The efficacy rate was 89.7%.
- 6) The bacteriological efficacy of CTRX was favorable against all bacterial strains tried and the efficacy rate was 81.8% even in cases with multiple infections.
- 7) Side effects appeared in 3 cases; eruption in one case and elevation of GOT and GPT in 2 out of 83 cases (3.5%).