

## 胆道手術における Cefoperazone (CPZ) の術中術後投与の検討

国友 一史・石川 正志・三浦 連人

日野 昌雄・宇高 英憲・古味 信彦

徳島大学医学部外科学第一講座

(昭和60年6月15日受付)

術後の胆道感染を予防する目的で Cefoperazone (CPZ) の術中術後投与を胆道疾患手術症例 37 例に施行し、その効果および胆汁、肝、胆嚢組織内移行について検討した。全身麻酔導入直後の CPZ 2g 静注による総胆管胆汁への本剤の移行は極めて良好でその濃度は平均 1,538  $\mu\text{g/ml}$  であった。胆嚢内胆汁への移行はやや不良であったが、平均 238.3  $\mu\text{g/ml}$  であり、時間とともに増加した。肝組織内には平均 209.1  $\mu\text{g/g}$  の濃度で移行しそのピークは静注後約 90 分であった。術後 GOT, GPT 異常を高率に認めたが、その他に重篤な副作用を認めず、また術後胆道感染症例もなかったことより、本剤の術中術後投与は有用であると考えられた。

胆道手術後の合併症のうち、胆道感染は重篤なその他の合併症の誘因になることもあり、外科医にとって重大な問題である。胆道手術後にみられる感染の大部分は胆道内細菌によって引き起こされると考えられているが、それゆえに手術時の無菌的な操作とともに胆道内細菌に有効な抗生物質の予防的投与の必要性が考えられてきた。従来胆汁内移行の良好な抗生物質としては、ペニシリン系薬剤、マクロライド系薬剤、リンコマイシン、リファマイシン、セファゾリン (CEZ) などが知られているが、最近開発されたセファロsporin系抗生物質、Cefoperazone (CPZ) は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、かつ胆汁への移行も良好とされ、胆道感染の治療薬剤として有用であるとされている<sup>1)</sup>。今回、著者らは胆道手術症例について術後感染を予防する目的で本剤の術中および術後投与を行ない、また胆汁内および肝、胆嚢組織内への本剤の移行についても検討し若干の知見を得たので報告する。

## I. 対象と方法

対象は昭和 58 年 12 月より昭和 59 年 8 月までに当科および当科の関連施設にて胆道手術を施行した症例 37 例である。その内訳は胆嚢結石症 22 例、胆嚢総胆管結石症 9 例、肝内結石症 1 例、胆嚢癌 2 例、胆道ジスキネジー 2 例および脾頭部膿瘍 1 例である。男性 17 例、女性 20 例、年齢は 23 歳～81 歳 (平均 54.7 歳) であった。全例に CPZ 皮膚反応を施行し陰性であることを確認したのち本剤の投与を行なった。

投与方法は、まず術中投与として CPZ 2g を生理的食塩水 20ml に溶解し、全身麻酔導入後、一般状態の安定を待って静脈内に投与した。その後開腹し通常の手術

操作を行ない総胆管内胆汁、胆嚢内胆汁、および末梢静脈血を採取しそれぞれについて CPZ 濃度を定量した。また摘出した胆嚢の一部および肝生検によって得られた肝組織の一部について組織内 CPZ 濃度を測定した。すべての検体は採取時刻を記録したのち測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。検体中の CPZ 濃度は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈し、*E. coli* NIHJ を検定菌とする標準曲線法の薄層カップ法により測定した。なお、胆汁は採取後直ちに等量のリン酸緩衝液 (pH 6.0) と混和し力価の低下を防いだ。術後投与は原則として CPZ 1日 4g を 2 回に分けて、静脈注射または点滴静注した。術後投与期間は症状に応じて適宜決定したが、最低 3 日間投与した。また、原則として他の抗生剤は使用しなかった。CPZ 投与前、投与中、および投与後には一般血液検査および生化学検査を施行した。また術中に採取した胆汁の一部は細菌検査に供した。

これらの症例のうち 1 例は術直後より著明な GOT, GPT の上昇がみられたため、本剤の投与を中止した。このため、以下の検討は本例を除いた 36 例について行なった。

## II. 結 果

## 1. 末梢静脈血中 CPZ 濃度 (Fig. 1)

CPZ 2g 静脈内注射後の末梢静脈血中濃度を Fig. 1 に示した。採血は静注後 15 分から 210 分の間に行なわれた。CPZ 濃度は 6.8～1,046.4  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 (±標準偏差) 54.3 (±14.5)  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 例のみ静注後 50 分で 1,046.4  $\mu\text{g/ml}$  の高値を示したが、ほとんどの症例では 100～200  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度を示し、時間とともに漸減したが、3 時間以上でも 35.8  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃

Fig. 1 CPZ concentration in the peripheral blood after intravenous injection

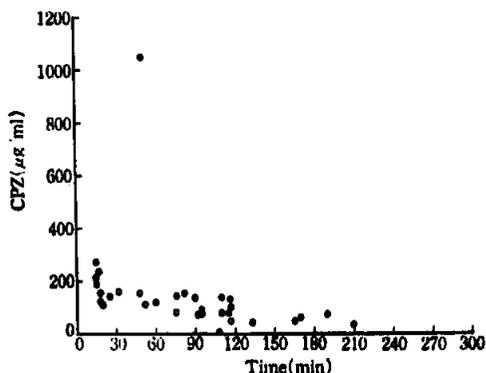
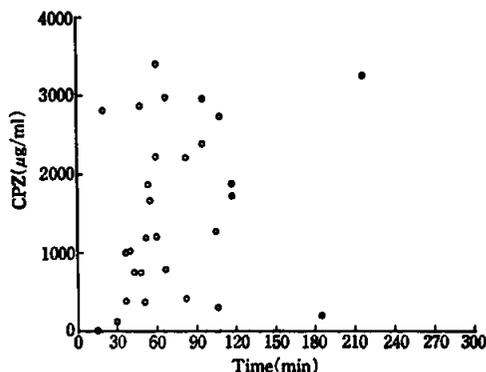


Fig. 2 CPZ concentration in the bile of the common bile duct



度を保っていた。

## 2. 総胆管内胆汁への CPZ の移行 (Fig. 2)

術中の総胆管内胆汁採取は 29 例で可能であった。これら 29 例の総胆管内胆汁 CPZ 濃度と CPZ 静注後時間との関係を Fig. 2 に示した。CPZ 濃度は最低 9.5 µg/ml から最高 3,399.5 µg/ml, 平均 (±標準偏差) は 1,538.6 (±1,041.4) µg/ml であった。胆汁は静注後 15 分から 217 分の間に採取されたが、採取時間と CPZ 濃度とは明らかな相関関係は認められず、また静注後 3 時間以上経過して採取した胆汁でも 200~3,251 µg/ml の濃度を示した。なお、CPZ 濃度が 9.5 µg/ml と最低を示した症例は総胆管胆嚢結石症症例で、術前総ビリルビン値 12.0 mg/dl, 直接ビリルビン値 9.4 mg/dl, GOT 80 IU/L, GPT 36 IU/L を示した閉塞性黄疸症例であった。

## 3. 胆嚢内胆汁への CPZ の移行 (Fig. 3)

術中あるいは胆嚢摘出直後の胆嚢内胆汁の採取は 29 例で可能であった。Fig. 3 に採取時間と濃度との関係を

Fig. 3 CPZ concentration in the bile of the gall bladder. Significant correlation between the concentration of CPZ and time after intravenous injection was seen ( $r=0.63$ ,  $y=8.23x-369.7$ ,  $N=29$ ,  $P<0.01$ )

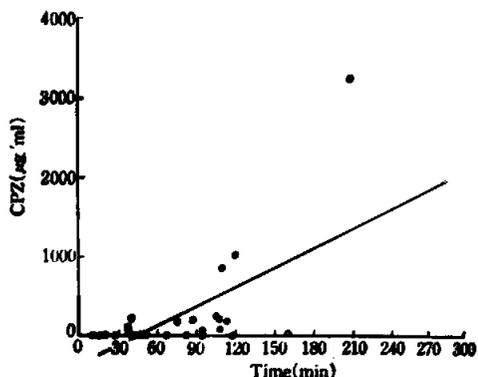
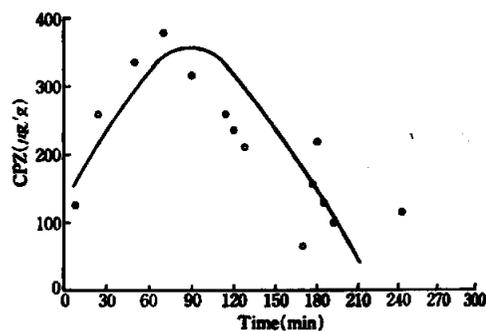


Fig. 4 CPZ concentration in the liver tissue

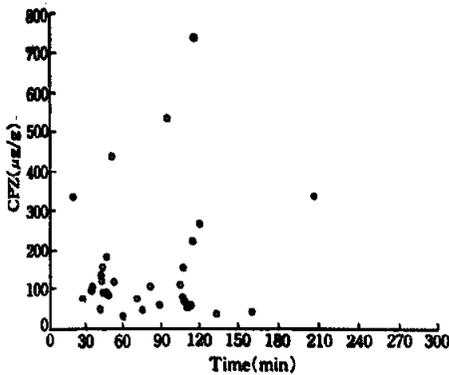


示した。CPZ 濃度は 0.5 µg/ml 以下から、最高 3,251.0 µg/ml (平均±標準偏差: 238.3±616.4 µg/ml) とかなり広い幅を有するが、静注後の時間と胆嚢内胆汁中濃度との間には  $r=0.63$  の有意な ( $P<0.01$ ) 正の相関を認めた。

## 4. 肝組織内 CPZ 濃度 (Fig. 4)

術中肝生検を施行した 14 例について肝組織の一部を用いて組織内 CPZ 濃度の測定を行なった。肝組織内 CPZ 濃度は、68.2~378.0 µg/g, 平均 (±標準偏差) 209.1 (±91.1) µg/g であった。CPZ 静注後肝生検施行までの時間と濃度の関係を Fig. 4 に示した。肝組織内濃度は、静注後約 60 分で最高値をとり、以後次第に減少するパターンを示した。なお、肝の組織学的所見では、3 例を除いてなんらかの組織学的な変化 (fatty liver 4, chronic hepatitis 3, acute hepatitis 1, others 2) を認めたがそれらと肝組織内 CPZ 濃度との間には特別な関連は明らかではなかった。また、血清中濃度、総胆管内濃度と肝組織内濃度との比較検討も行なってみたが有意

Fig. 5 CPZ concentration in the gall bladder wall



な相関関係は認められなかった。

5. 胆嚢壁内 CPZ 濃度 (Fig. 5)

33 症例について摘出した胆嚢の一部を用いて組織内 CPZ 濃度を測定した。胆嚢組織内 CPZ 濃度は、33.4~732.0 µg/g, 平均 (±標準偏差) 158.1 (±154.4) µg/g であった。CPZ 静注後の時間と胆嚢壁内濃度との関係を Fig. 5 に示したが、有意な相関関係はなかった。また、胆嚢内胆汁と胆嚢壁内 CPZ 濃度を比較検討したが、両者間に有意な相関関係は認められなかった。

6. 細菌学的検索

33 例について、術中採取した総胆管あるいは胆嚢内胆汁について細菌学的検索を行なった。このうち 13 例 21 検体が培養陽性であったが、検出された細菌は、*Staphylococcus faecalis* が 7 検体と最も多かった。次いで *E. coli* が 4 検体、*Klebsiella*, *Enterococcus* が各 3 検体、*Pseudomonas aeruginosa* 2 検体、*Citrobacter*, *Serratia* 各 1 検体であった。これらの細菌の CPZ 感受性試験の結果を Table 1 に示した。13 例中 4 例については術後 T-tube より採取した胆汁の細菌培養を施行したが、全例細菌の消失あるいは減少をみた。

7. 術後投与と臨床経過および検査成績

手術後には原則として CPZ 1 日 4 g を 2 回に分けて

Fig. 6 Pre- and postoperative fluctuation of serum GOT

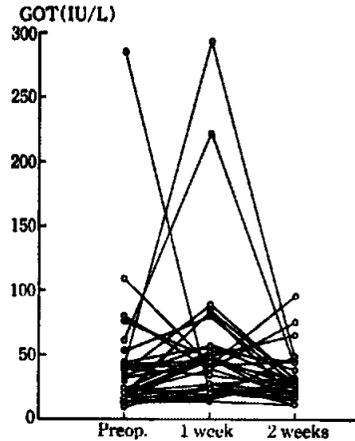
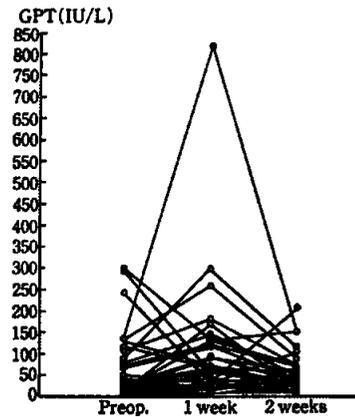


Fig. 7 Pre- and postoperative fluctuation of serum GPT



点滴静注あるいは静注した。投与期間は 3 日から 15 日、平均 7.5 日、CPZ 総投与量は 12 g から 60 g、平均 28.3 g であった。72 歳女性の 1 例に術後 8 日目に腹壁創哆開をみたが、その他の症例には特に術後合併症はみられず、良好な術後経過をたどった。創感染、胆道感

Table 1 Organisms and results of sensitivity test

Organism	No.	Sensitivity against CPZ				
		-	+	++	+++	Unknown
<i>Streptococcus faecalis</i>	7		1	1	1	4
<i>Escherichia coli</i>	4				4	
<i>Klebsiella</i>	3				3	
<i>Enterococcus</i>	3	3				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1			
<i>Citrobacter freundii</i>	1					1
<i>Serratia</i>	1			1		

染などの合併症は1例もみられなかった。

臨床検査成績では、トランスアミナーゼの異常高値が高率にみられた。手術前後の GOT, GPT の変動を Fig. 6, Fig. 7 に示した。いずれも術後、CPZ 投与中に上昇し、投与終了後に低下する傾向を示した。CPZ 投与中に 40 IU/L 以上の高値を示した症例は GOT で 36 例中 17 例 (47.2%), GPT で 36 例中 20 例 (55.6%) と高率であったが、肝生検を施行しなかった 22 例では GOT では 15 例, GPT でも 16 例が正常値を保っているのに対して、肝生検を施行した 14 例では GOT では 11 例, GPT では 14 例全例で異常高値を示した。その他、ALP, LDH, 腎機能、一般血値などの検査所見には本剤と関係していると考えられる異常所見はみられなかった。69 歳男性の1例を副作用のため本研究から除外したが、本症例は手術翌日より GOT 646 IU/L, GPT 712 IU/L の異常高値に加え、総ビリルビン値も 5.6 mg/dl と上昇し、また胆嚢内結石症に胃癌を合併しており、手術侵襲も大であったので術後2日で本剤の投与は中止した。肝庇護療法にて GOT は術後 14 日, GPT は術後 41 日、総ビリルビン値は術後 40 日で正常化し、その後良好な経過をたどった。

### III. 考 察

消化管手術後の感染を予防するためには、抗生剤の投与は手術終了時まで使用開始しなければ効果が期待できないといわれている<sup>3)</sup>。術後感染を予防するためには術中の無菌的な操作が重要なことはもちろんであるが、抗生剤の術中投与も有効性を期待できると思われる。胆道手術症例においては胆道内常在菌に対する抗菌スペクトラムはもちろん、胆汁内移行の優れた抗生剤を選択するのもその効果を上げるために重要なことと思われる。従来胆道感染症に対しては ABPC, CEZ が比較的によく使用されていたが、その胆汁内移行は ABPC 2g 静注後の胆汁内最高濃度で 3.2~16.3  $\mu\text{g/ml}$ <sup>4)</sup>、CEZ 2g 点滴静注後では 11  $\mu\text{g/ml}$  と報告されている<sup>5)</sup>。今回著者らが使用した CPZ についてはこれらに比べはるかに良好な胆汁内移行が報告されており<sup>2)</sup>、著者らの検討でも CPZ 2g 静注後の総胆管内胆汁中濃度は、平均 1,538.6  $\mu\text{g/ml}$  と非常に高く、本剤の胆汁内移行が非常に良好であることが確認された。しかし胆嚢内胆汁への CPZ の移行は総胆管胆汁への移行と比べると不良で、測定限界以下の CPZ 濃度を示した症例が 29 例中 6 例みられた。しかし、その他の症例では平均 238.3  $\mu\text{g/ml}$  とやはり高い濃度を示した。また CPZ 静注後経過時間と胆嚢内胆汁濃度との間には正の相関関係が認められたが胆嚢抽出とほぼ同時刻に採取された末梢静脈血中 CPZ 濃度との間には有意な相関関係は認められず、胆嚢におけるなんらか

の濃縮機転の関与も考えられた。肝障害時の CPZ の胆汁内移行については正常時と比べ不良であることが動物実験などで報告されているが<sup>6)</sup>、今回の検討でも総ビリルビン値が 12.0 mg/dl を示した閉塞性黄疸症例で総胆管胆汁で 9.6  $\mu\text{g/ml}$  という今回検討した症例の中では最低の値を示した。しかし本例における胆嚢抽出時の胆嚢壁内および末梢静脈血中濃度はそれぞれ 77.6, 142.1  $\mu\text{g/g, ml}$  であり、胆道感染症の起炎菌として検出頻度の高い *Klebsiella* および *E. coli* に対する本剤の MIC 0.05~0.4  $\mu\text{g/ml}$ <sup>7)</sup> と比較して、このような病態下でも術中投与の有効性は充分期待できると考えられた。

術中に肝になんらかの異常が認められ肝生検を施行した症例は 14 例あり、これらの症例については採取した肝組織の一部を用いて肝組織内 CPZ 濃度の検討が行ない得た。それによると、肝組織内濃度のピークは血中濃度のそれより遅く、静注後約 90 分でみられることが判明した。また、14 例中 11 例になんらかの組織学的異常所見がみられたが、これらと CPZ 濃度との間には明らかな相関関係は認められなかった。また胆嚢の組織内濃度の検討にても特に有意な因子は明らかでなく、今回の研究にては本剤の胆汁内移行に関係すると考えられるのはビリルビン値および胆嚢内胆汁に対しては静注後時間であると考えられた。

胆汁より検出される細菌では、*E. coli*, *Klebsiella* が大半を占め、次いで *Enterobacter*, *Streptococcus faecalis*, その他がみられると報告されている<sup>8)</sup>。今回の著者らの検索では *Streptococcus faecalis* が 21 検体中 7 検体と最も多く検出された。本菌株は一般に CPZ には感受性がないとされているが実際には 7 株中 2 株が卍の感受性を示していた。しかし逆に本剤に感受性ありとされる *Pseudomonas* 2 株については、1 株が感受性なしと判定されるなど、実際に細菌培養、感受性試験を施行する必要性を痛感した。

本剤による副作用の報告は比較的少ないが、今回の検討では 1 例をトランスアミナーゼの上昇のため投与中止、除外したのをはじめとして GOT, GPT 異常が高率にみられた。これは肝生検による肝の組織学的所見や、術前の肝機能検査にて異常を認めた症例が多かったことに起因すると思われたが、手術、麻酔による侵襲によって本剤の副作用が増幅された可能性も否定できず、今後注意して観察する必要があると考えられた。しかし、その他には重篤な副作用はみられず、また全例で良好な術後経過をとり、1 例の創あるいは胆道感染症例もみられなかったことは、本剤の優れた胆汁内移行とあわせて、本剤の術中術後投与が創感染、胆道感染を含めた術後感染症の予防に有用であることを示したと考えられた。

貴重な症例の御提供を頂いた下記の各病院の先生方ならびに CPZ 定量に御協力頂いた台糖ファイザー株式会社に感謝いたします。

徳島市民病院外科 森本重利, 喜多良孝, 斎藤恒雄, 田中直臣, 原田雅光; 徳島県厚生連阿南共栄病院外科 佐木川光, 三宅秀則; 徳島県厚生連麻植協同病院外科 中田昭愷, 是松秀樹; 徳島県立三好病院外科 藤峰正昭, 安藤道夫(敬称略)。

なお, 本論文の要旨の一部は第 190 回徳島医学会にて発表した。

#### 文 献

- 1) 中島泰広, 寿山博武, 児玉好文, 大山 崇, 秋田 八年: 胆石症に随伴する胆道感染の治療。Chemotherapy 28 (suppl. 6): 641~649, 1980
- 2) 石井哲也, 横山 隆, 市川 徹, 土方 正: 外科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (suppl. 6):

631~634, 1980

- 3) 坂部 孝: 抗生剤の術後感染予防的投与について。外科治療 40(1): 37~42, 1979
- 4) 古沢悌二, 久次武晴, 山本裕士: HI-63 の胆汁中濃度と胆道系領域における使用経験。Chemotherapy 23(4): 1561~1564, 1975
- 5) 堤 敬一郎, 斎藤英樹, 菅野隆一郎, 高橋 浩, 山下芳朗, 吉田壺介: 胆道疾患における Cefazolin の胆汁内移行。Chemotherapy 23(4): 1555~1560, 1975
- 6) 真下啓明, 園井乙彦, 深谷一太, 福原徳光, 渡部 進男: Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (suppl. 6): 385~389, 1980
- 7) 小酒井 望, 小栗豊子: 臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Cefoperazone(T-1551) の抗菌力の他セファロスポリン剤との比較。Chemotherapy 28 (suppl. 6): 14~27, 1980

## INTRA- AND POSTOPERATIVE CEFOPERAZONE (CPZ) ADMINISTRATION IN BILIARY SURGERY

KAZUFUMI KUNITOMO, MASASHI ISHIKAWA, MURATO MIURA,  
MASAO HINO, HIDENORI UDAKA and NOBUHIKO KOMI  
The First Department of Surgery, School of Medicine,  
The University of Tokushima

Cefoperazone(CPZ) was administrated to 37 patients undergone biliary surgery to prevent postoperative biliary infection. CPZ moved over to the bile, the liver and the gall bladder wall in high concentration after 2g administration intravenously. Mean concentration of CPZ in the bile in the common bile duct, bile in the gall bladder, in the liver and in the gall bladder wall were 1,538  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 238.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 209.1  $\mu\text{g}/\text{g}$  and 158.1  $\mu\text{g}/\text{g}$  respectively. Peak concentration of CPZ in the liver was demonstrated at 90 minutes after injection. Elevation of serum GOT and GPT was observed in high incidence in this study but there was no serious postoperative complication or biliary infection. High concentration of CPZ in the bile and other results suggested usefulness of CPZ for biliary surgery patients.