

胆道系感染症における Cefixime (CFIX) の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

戸次 英一

天使病院内科

抗 β -lactamase 性とグラム陰性桿菌に対する低い MIC を有する新開発の cephem 系内服剤である Cefixime (CFIX) を用い、胆道系疾患に対する有用性を検討した。胆石を有する胆嚢炎 7 例、胆嚢、胆管炎 4 例、および総胆管十二指腸吻合後の胆管炎 1 例の計 12 例に対して、CFIX, 100~200mg, 1 日 2~3 回投与した。投与期間は 1 例は 27 日間であったが、他は 6~10 日間である。分離された起炎菌は 6 例より 8 株を得たが、*E. coli* 5 株、*K. pneumoniae* 2 株、*S. epidermidis* 1 株のうち *E. coli* 1 株は *A. calcoaceticus* に菌交代を認め、他は消失した。臨床効果は、著効 4 例、有効 7 例、やや有効 1 例で有効以上 91.7% をしめた。副作用とくに内服による胃腸障害、下痢等の消化器症状は認められず、本剤によると思われる臨床検査値の異常も認められなかった。

症例のうち 8 例の手術に際して、術前に 2 例は 500mg, 6 例は 200mg の CFIX を頓用せしめ術中採取した胆汁、胆嚢壁内濃度を *E. coli* ATCC 39188 による bioassay 法にて測定した。500mg 投与後総胆管胆汁 55.3~238.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁 77.1~207.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁 2.0~21.3 $\mu\text{g/g}$ をしめし、200mg 投与後総胆管胆汁 0.3~98.8 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁 0.1~69.7 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁 <0.15~8.9 $\mu\text{g/g}$ を認めた。

これらの結果により CFIX の胆道系感染症における有用性が認められた。

結 言

生活様式とくに食生活の変化に伴って、増加している疾患の一つに胆道系感染症がある。急性胆嚢炎患者が、夜間救急患者として受診する頻度が多くなり、超音波診断装置の発達、普及により、胆石の発見が比較的容易となり、胆石症にて手術をおこなわれる症例も増加している。胆嚢炎の原因は胆石症あるいは細菌感染のみではなく、胆汁組成の変化等による化学的原因もあるとされているが、細菌の存在は胆道系の炎症を悪化せしめ、したがって胆嚢炎として受診する患者の多くは、胆石を有し、細菌感染を伴っていることが大部分である¹⁾。

胆嚢炎あるいは胆道系感染症における起炎菌は以前に多くみられたグラム陽性球菌群は減少し、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae* などを主とするグラム陰性桿菌群が主なものとなっている。しかも一種の菌のみでなく、多種の菌が起炎菌として検出される複数菌感染症が多くなって来ている¹⁻⁴⁾。一方、今日広く使用されている penicillin 系、cephalosporin 系の多くに耐性を有する起炎菌が指摘され、これらの耐性菌による感染が多く認められ、治療上の大きな問題となって来ている¹⁻⁴⁾。これらに対する抗生剤と

して、cephem 系抗生剤の発達は目ざましく、抗 β -lactamase 性とグラム陰性桿菌群に対する低い MIC を兼ねそなえた第三世代 cephem 剤が多く開発されている。しかし、これらのすべては注射剤であり、内服剤としては第三世代に属するといえる薬剤はまだ存在していない。患者の症状によっては、内服剤が望ましいものもあり、安全性の高い有効な抗生剤の開発が望まれていた。

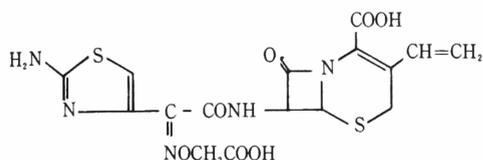
Cefixime (CFIX) は抗 β -lactamase 性とグラム陰性菌に対する低い MIC を有する新開発の cephem 系内服抗生剤であるが、胆汁への移行が良好な薬剤であり、胆道系感染症に対する有用性が期待される薬剤である^{5,6)}。今回本剤を用いて若干の胆道系感染症の治療を施行し、さらに一部の症例の手術時に採取した材料によって、本剤の胆汁、胆嚢等への移行を検索して、若干の興味ある成績を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 使用薬剤

CFIX は Fig. 1 にしめす構造式を有する、藤沢薬品工業株式会社、中央研究所で開発された経口用の cephalosporin 誘導体であり、 β -lactamase に対して安定

Fig.1 Chemical structure of Cefixime



である。

化学名は (6R, 7R) 7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(carboxymethoxyimino)acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ene-2-carboxylic acid であり、分子式は $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ 、分子量453.44の物質である。性状は白色ないし淡黄色の結晶または結晶性粉末で、無臭または僅かに特異臭を有し、味はない。メタノールにやや溶けやすく、0.1 M phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0) およびエタノールにやや溶けにくく、1%PBS (pH 6.0) およびアセトンに溶けにくく、水、酢酸エチルおよびエーテルにはほとんど溶けない。

飽和水溶液 (0.4~0.6mg/ml) の pH は約 3 である。室温で保存可能な50mg および100mg を含有するカプセル剤として提供された。

CFIX の抗菌力は、他の経口 cephalosporin 剤に比して、*S. aureus*, *S. epidermidis* では弱い、*N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* などは、明らかに優れた抗菌力をしめし、さらに他剤では無効である *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などに抗菌力をしめす。また、*B. fragilis* 産生 β -lactamase にやや不安定であるが他の β -lactamase には極めて安定であり、CEX および CCL のように特定菌由来の β -lactamase に分解されることはない。グラム陰性菌に対する最小殺菌作用濃度 (MBC) は CEX, CCL, AMPC より明らかに低く、*E. coli* に対する CFIX の MBC/MIC は 1.7 で、CCL 11.2, CEX 8.5 および AMPC 2.5 より小さく、強い殺菌作用をしめている⁹⁾。ヒトの血清蛋白結合率は63%で、200mg 投与時の血中濃度は、ピーク値が5時間で $2.08\mu\text{g/ml}$ 、半減期は2.29時間であり、尿中排泄率は24時間で $21.19 \pm 2.13\%$ である。

CFIX は含有量100mg のカプセル剤の提供を受け使用した。

2. 対象症例

症例は1983年9月より1984年11月までの1年3ヵ月間に天使病院内科および外科にて入院治療をおこなった患者のうち、試験の同意の得られた胆道系感染症の12例を

対象とした。

年齢は32歳より75歳、男性5例、女性7例であった。症例3を除く全例入院例で、胆石を合併しており、急性胆嚢炎4例、急性胆嚢、胆管炎2例、亜急性胆嚢、胆管炎2例、亜急性胆嚢炎3例、胆石および腹腔内リンパ節結核による胆嚢、胆管炎、総胆管狭窄のため、胆嚢摘出、総胆管十二指腸吻合後に急性胆管炎を合併した症例1例であるが、急性胆嚢炎のうち1例は慢性肝炎を合併し、亜急性胆嚢炎のうち1例は早期胃癌、1例は十二指腸潰瘍を合併し、亜急性胆嚢、胆管炎のうち1例は、総胆管膨大部の癌を合併していた。術後の急性胆管炎の1例を除く11例は、全例術前のCFIX投与症例で、症状軽快後に手術を施行している。

CFIX の投与方法は100mg、1日2回が3例、200mg、1日2回が1例、他の8例は200mg、1日3回投与であるが、投与の期間は、11例は6~10日間、他の1例は27日間投与であった。なお、効果に影響をおよぼす他の抗生剤の併用は行わなかった。

症例のうち8例において、手術に際して術前にCFIXを200mgまたは500mgを投与し、術中に採取した総胆管胆汁、胆嚢内胆汁、胆嚢壁内のCFIXの濃度を測定した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自・他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の4区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent) : 投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good) : 4~5日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少著明のもの。

やや有効 (Fair) : 6~7日以内に症状の一部が消退または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor) : 7日以上経過しても症状が改善しないものか、悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

CFIX 投与前の菌の検索は、十二指腸ゾンデによる十二指腸液、または経十二指腸の総胆管造影に際して採取した胆汁の培養によりおこなった。得られた菌のうち、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とした。CFIX 投与後の菌の検索は、手術時得た胆嚢胆汁の培養により検索し、一部の試料は、嫌気ポーターに採取し、バイオス研究所に送付して、菌の分離同定、日本化学療法学会標準法によるMICの測定、若干の抗生剤とのMICの比較検討を施行した。

4. 体液、組織内濃度試料の採取、測定法

CFIX の胆汁、胆嚢組織等の濃度測定のための試料採取は次のようにおこなった。

症例 8 例のうち、2 例は 500mg、6 例はそれぞれ 200 mg を手術前に頓用せしめ、術中に試料を採取した。術前に抗生剤を投与されていた症例では、十分な排泄時間を置いたことを確かめて実施した。CFIX 投与後より試料採取時までの時間、または胆嚢の血行遮断時間をチェックし、総胆管胆汁はなるべく経時的に採取することを心掛けた。胆嚢は内腔を切開き、表面に付着した血液、胆汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄し、なるべく速かに -20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま、藤沢薬品中央研究所に送付して測定に供した。

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁は 3,000rpm、15 分間遠心沈澱後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の 2 倍量以上の 1/15 MPBS (pH 7.0) を加え、polytron homogenizer で homogenate を作製、10,000rpm、20 分間遠心沈澱後の上清を測定に供した。

CFIX 濃度測定は *Escherichia coli* ATCC 39188 を検定菌とする寒天平板拡散法 (薄層ディスク法) にて施行した。定量用培地は Trypticase soy broth (BBL) を用い、 37°C 一夜培養した培養液を測定培地に 1.0% 接種、測定用培地に Nutrient agar (Difco) を用いた。標準液は、血清には新鮮ヒト血清を使用、その他の濃度は 1/15M PBS (pH 7.0) を用いた標準液曲線により求めた。この方法による測定限界は血清で $0.07\mu\text{g/ml}$ 、その他にて $0.05\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 検討成績

CFIX の検討成績を Table 1 から Table 4 にしめした。CFIX の胆道系感染症における臨床成績を Table 1 にしめし、Table 2 には Table 1 の症例 2 例の術前 500mg 投与後の胆汁、胆嚢およびその他の組織の測定濃度を、Table 3 には Table 1 のうち 6 例の 200mg 投与後の血清、胆汁および胆嚢濃度の検索結果をしめした。また Table 4 は CFIX 投与前後の臨床検査値の検索結果をしめした。

以下各症例について略記する。

症例 1 59 才、女性、体重 57kg

昭和 58 年 8 月 8 日、上腹部痛が現れ、8 月 11 日より黄疸が現れる。内科医院に入院治療にて黄疸は軽快したが、9 月 8 日経十二指腸胆管造影 (ERCP) にて総胆管結石が発見され、手術の目的にて 9 月 26 日入院、軽度の自発痛、圧痛、筋性防禦あり、9 月 27 日より CFIX 200 mg 1 日 3 回投与、4 日にて症状消失し有効と判定す

る。投与期間は 6 日間で総投与量は 3.6g であった。ERCP 時の胆汁の培養で *E. coli* の中等量が起炎菌として得られたが、10 月 6 日、手術時の胆汁培養は陰性で起炎菌は消失したものと認められた。手術法は、胆嚢摘出、T-tube による総胆管ドレナージであるが、胆嚢の炎症変化は中等度、胆嚢および総胆管に各 1 個の小指頭大ビリルビン結石を認めた。手術前 CFIX 500mg を頓用せしめ、術中採取した胆汁および胆嚢壁の CFIX 濃度を測定したが、内服後 175 分の胆嚢胆汁濃度は $77.1\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は $21.3\mu\text{g/g}$ 、183 分および 200 分後の総胆管胆汁内濃度は 55.3 および $71.1\mu\text{g/ml}$ であった。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 2 75 才、男性、体重 64kg

昭和 58 年 6 月 8 日、右上腹部痛にて内科医院受診し、胆石と胃体部に腫瘤を発見され、内視鏡にて早期胃癌と診断されて、10 月 6 日入院、右上腹部軽度圧痛、筋性防禦あり、10 月 7 日より CFIX 200mg 1 日 3 回 6 日間投与を受け 3 日にて症状消失したが、症状軽度のため有効と判定される。10 月 18 日、手術施行、胃癌は胃角下部粘膜内癌で (well differentiated adenocarcinoma) 胃切除後胆嚢摘出施行、胆嚢壁肥厚軽度、炎症軽度で、直径 8 mm の胆石 1 個を認めた。術前に CFIX 500mg を頓用せしめ、術中採取した胆汁、胆嚢その他の組織内濃度を測定した。内服後 200 分の胃壁内濃度、十二指腸壁濃度、大網膜内濃度はそれぞれ 2.8、2.3、 $0.9\mu\text{g/g}$ をしめし、内服後 219 分の総胆管内胆汁では $229.0\mu\text{g/ml}$ 、その 4 分後には $238.0\mu\text{g/ml}$ と上昇を認めた。内服後 291 分の胆嚢胆汁内濃度 $207.0\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度 $2.0\mu\text{g/g}$ を認めた。CFIX 投与前の起炎菌検索は出来なかったが、手術時の胆嚢胆汁培養で菌は陰性であった。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 3 (米国人) 42 才、男、104kg

5 年前より慢性肝炎として治療を受けていた。58 年 9 月 8 日より上腹部痛あり、9 月 10 日、超音波診断にて胆石を発見され、10 月 31 日外来を受診、圧痛、筋性防禦あるために、CFIX 200mg 1 日 3 回 10 日間投与した。3 日後に症状は軽快し、有効と判定した。11 月 14 日入院、11 月 18 日手術を施行、胆嚢の肥厚は軽度であったが、胆嚢摘出術をおこなった。術前 CFIX 200mg を頓用せしめ濃度測定を施行、内服後 80、81、84、85 分後の総胆管胆汁濃度は、36.3、41.0、53.5、 $37.8\mu\text{g/ml}$ を認め、内服後 104 分の胆嚢内胆汁で $0.1\mu\text{g/ml}$ 、120 分後胆嚢壁で $<0.15\mu\text{g/g}$ をしめした。CFIX 投与前の起炎菌検索は出来なかったが、手術時の胆嚢内胆汁に白血球を中等量認めた。菌培養は陰性であった。副作用はなく、肝機能は投与前に中等度の低下を認めたが、本剤による悪化

Table 1 Clinical effect of CFIX after oral administration on biliary tract infection

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	CFIX	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁹ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical and adverse effect
		Daily dose, Duration Total doses		
1. 59 F, 57 kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholecyst-choleodocho- lithiasis, preoperative use	200mg \times 3, 6days 3.6g	<i>E. coli</i> (+) \rightarrow (-)	Good None
2. 75 M, 64 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and early gastric cancer, preoperative use	200mg \times 3, 6days 3.6g	Not tested before treatment, No growth in gall bladder bile, Unknown	Good None
3. 42 M, 104kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis and chronic hepatitis, preoperative use	200mg \times 3, 10days 6g	Not tested, No growth in gall bladder bile, Unknown	Good None
4. 70 M, 55 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, preoperative use	200mg \times 3, 7days 4.2g	Not tested, No growth in gall bladder bile, Unknown	Good None
5. 32 F, 73 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, preoperative use	200mg \times 3, 6days 3.6g	Not tested, No growth in gall bladder bile, Unknown	Good None
6. 40 M, 70 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and duodenal ulcer, effect of before CFIX treatment, ABPC 1.5 g p.o. for 8 days was recurred, preoperative use	200mg \times 3, 6days 3.6g	Not tested, No growth in gall bladder bile, Unknown	Excellent None
7. 44 F, 52 kg	Acute cholecystitis with chole- lithiasis, effect of before CFIX treatment, ABPC 1.5 g p.o. for 5 days was recurred, preoperative use	200mg \times 3, 6days 3.6g	Not tested, No growth in gall bladder bile, Unknown	Good None
8. 67 M, 64 kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholecyst-cholechololithiasis, effects of before CFIX treatment, CEZ 2 g i.v.d. for 23 days, ABPC 1.5g p.o. for 7 days were recurred and poor, preoperative use	200mg \times 3, 7days 4.2g	<i>E. coli</i> (#) \rightarrow (-) (before treatment) <i>A. calcoaceticus</i> 6.25, 6.25 (-) \rightarrow (+) (after CFIX treatment)	Excellent None
9. 57 F, 58 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, preoperative use	200mg \times 2, 27days 10.6g	<i>S. epidermidis</i> 50.0, 25.0 (+) \rightarrow (-)	Fair None
10. 63 F, 33.5 kg	Acute cholangitis after chole- dochoduodenostomy due to subacute cholecystitis, cholangitis with cholelithiasis and lymphadenitis abdominis tuberculosa, effects of before CFIX treatment, CTM 4g for 20 days, CMX 4 g for 9 days i.v.d. were recurred, postoperative use	100mg \times 2, 8days 1.6g	<i>E. coli</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (#) (in operation, common duct bile) Not tested after CFIX treatment Unknown	Excellent None

Table 1 (Continued)

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	CFIX	Isolated organisms, MIC 10 ⁶ , 10 ⁸ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical and adverse effect
		Daily dose, Duration Total doses		
11. 74F, 53 kg	Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecystolithiasis and choledochus cancer, effect of before CFIX treatment, CPZ 2 g i.v.d. for 3 days was suspended to diarrhoea, preoperative use	100mg \times 2, 6days 1.2g	<i>E. coli</i> (+) \rightarrow (-) <i>K. pneumoniae</i> (+) \rightarrow (-)	Excellent None
12. 75 F, 51 kg	Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecystolithiasis and choledochus stenosis, effect of before CFIX treatment, CTX 4 g i.v.d. for 28 days was recurred, preoperative use	100mg \times 2, 8days 1.6g	<i>E. coli</i> (+) \rightarrow (-)	Good None

Table 2 CFIX concentration in bile, gall bladder wall and other tissues from patients with biliary tract infection after oral administration of 500 mg

Case no. of Table 1, age(yr), sex and body weight	CFIX concentration at indicated time after oral administration		
	Bile in common duct (μ g/ml)	Bile in gall bladder (μ g/ml)	Wall of gall bladder and other tissues (μ g/g)
1. 59 F, 57 kg	55.3 at 183 min 71.1 at 200 min	77.1 at 175 min	21.3 at 175 min (gall bladder wall)
2. 75 M, 64 kg	229.0 at 219 min 238.0 at 223 min	207.0 at 291 min	2.8 at 200 min (gastric wall) 2.3 at 200 min (duodenal wall) 0.9 at 200 min (omentum) 2.0 at 291 min (gall bladder wall)

Determination method was bioassay using *Escherichia coli* ATCC 39188.

は認めなかった。

症例 4 70才, 男性, 体重55kg

昭和58年10月26日, 老人検診にて, 超音波により胆石を発見される。11月17日, 右上腹部痛のため来院, 12月6日入院した。軽度の圧痛と筋性防禦があり, CFIX 200mg 1日3回7日間の内服を受け, 3日にて症状軽快し, 有効と判定する。12月15日, 手術を施行, 胆嚢変

化は軽度でビリルビン石8個を有していた。術前CFIX 200mgを頓用後95および97分の総胆管胆汁内濃度は70.1, 67.7 μ g/mlを得た。内服後104分の胆嚢内胆汁は69.7 μ g/ml, 胆嚢壁は8.9 μ g/gをしめた。CFIX投与前の起炎菌検索は出来なかったが, 手術時の胆嚢胆汁に少量の白血球を認め, 且つ菌培養は陰性であった。副作用およびCFIXによると思われる臨床検査値の異常は

認めなかった。

症例 5 32才，女性，体重73kg

昭和58年11月3日，右上腹部痛現れ，超音波にて胆石を認められ，11月16日入院，圧痛および筋性防禦軽度にあり，CFIX 200mg 1日3回，6日間内服する。4日にて症状消失し，有効と判定する。11月22日手術施行，胆嚢壁肥厚中等度，胆嚢内ビリルビン小結石多数あり，術前CFIX 200mg 投与後109，110，112，113分の総胆管胆汁内濃度は4.0，4.3，4.3，4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，123分後の胆嚢内胆汁0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，胆嚢壁0.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ を得た。投与前

の起炎菌検索は出来なかったが，手術時の胆嚢胆汁内白血球は中等量，胆汁培養は菌陰性であった。副作用はなく，手術翌日の検査にてGOT 99u，GPT 156uと上昇を認めたが，手術および麻酔によるものと考えられ，CFIXとは無関係と考えられる。この数値は2週後にはほぼ正常値に復した。

症例 6 40才，男性，体重70kg

2ヵ月前より右上腹部痛があり，内科医院にて軽度の十二指腸潰瘍および胆石を発見されている。ABPC 1.5gを8日間内服し一時軽快せるも再発し，昭和58年12月

Table 3 CFIX concentration in serum, bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection after oral administration of 200 mg

Case no. of Table 1, age(yr), sex and body weight	CFIX concentration at indicated time after oral administration			
	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Bile in common duct ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Bile in gall bladder ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Wall of gall bladder ($\mu\text{g}/\text{g}$)
3. 42 M, 104 kg		36.3 at 80 min 41.0 at 81 min 53.5 at 84 min 37.8 at 85 min	0.1 at 104 min	<0.15 at 120 min
4. 70 M, 55 kg		70.1 at 95 min 67.7 at 97 min	69.7 at 104 min	8.9 at 104 min
5. 32 F, 73 kg	0.3 at 123 min	4.0 at 109 min 4.3 at 110 min 4.3 at 112 min 4.2 at 113 min	0.2 at 123 min	0.2 at 123 min
6. 40 M, 70 kg		0.3 at 102 min 0.3 at 104 min	0.2 at 120 min	<0.18 at 120 min
7. 44 F, 52 kg	0.7 at 120 min	15.2 at 105 min 15.8 at 108 min 15.0 at 110 min	2.1 at 120 min	1.5 at 120 min
8. 67 M, 64 kg		14.0 at 237 min 60.9 at 240 min 91.2 at 260 min 98.8 at 263 min	0.7 at 246 min	1.0 at 250 min

In cases 3, 5, 7 and 8, the cystic duct was obstructed. Determination method was bioassay using *Escherichia coli* ATCC 39188.

7日入院，右上腹部痛，筋性防禦，圧痛著明にてCFIX 200mg，1日3回6日間投与する。3日にて症状著明に軽快し，著効と判定する。12月13日，胆嚢摘出術を施行したが，胆嚢壁の肥厚は高度であった。十二指腸潰瘍は軽度のため胃切除を施行せず，内科的治療をおこなうこととした。術前CFIX 200mg 頓用後102，104分後の総胆管胆汁内濃度は0.3 μ g/ml，内服後120分の胆嚢胆汁内濃度は0.2 μ g/ml，胆嚢壁<0.18 μ g/gを認めた。CFIX投与前の起炎菌は検索出来なかったが，手術時の胆嚢胆汁内白血球数は多量であった。胆汁培養は陰性にて菌は不明である。CFIXの副作用はなく，手術翌日の臨床検査にてGOT 59u，GPT 32uと上昇をみとめたが，手術および麻酔の影響を考えられ，1週後にはほぼ正常値に復した。

症例7 44才，女性，体重52kg

昭和58年11月20日，右上腹部痛があり，超音波にて胆石を発見されABPC1.5gの内服投与を受け一時軽快するも再発する。11月22日，初診，11月25日入院，軽度の圧痛および筋性防禦あり，CFIX 200mg，1日3回，6日間内服する。3日にて症状軽快し有効と判定する。12月1日手術を施行，胆嚢の変化中等度にて胆嚢摘出をおこなった。術前CFIX 200mg 投与後105，108および110分の総胆管胆汁内濃度は15.2，15.8，15.0 μ g/mlで，内服後120分の胆嚢胆汁内濃度2.1 μ g/ml，胆嚢壁内濃度1.5 μ g/gを得た。投与前の菌検索は出来なかったが，手術時の胆嚢内胆汁には多数の白血球を認めた。菌の培養は陰性であった。副作用はなく，手術翌日の肝機能検査

にてGOT 57u，GPT 51uと上昇を認めたが，これは手術および麻酔のためと考えられ，1週後には正常値に復した。

症例8 67才，男性，体重64kg

昭和58年10月6日，上腹部痛があり，胆石を発見される。10月15日より上腹部痛，黄疸が現れ，入院治療を受け，10月27日より23日間CEZ 2g，1日1回の点滴静注により治療，黄疸は軽快し，ABPC 1.5g内服7日間に変更したが，再発しABPCは無効であった。11月28日手術の予定にて外科に転科，筋性防禦，圧痛著明にて7日間，CFIX 200mg，1日3回の内服をおこなった。3日にて症状は軽快し著効と判定する。11月24日のERCPにて総胆管結石を認め，この際の胆汁培養にて多数の*E. coli*を認めた。12月8日手術を施行したが，胆嚢壁の変化は高度で，胆嚢および総胆管内に結石および膿性の胆汁を認め，胆嚢摘出T-tubeによる総胆管ドレナージを施行した。胆嚢胆汁の培養により少量の*A. calcoaceticus*をみとめ，*E. coli*は陰性にて消失していた。*A. calcoaceticus*のCFIXに対するMICは10⁸，10⁶cells/mlとも6.25 μ g/mlであった。CFIX 200mg 頓用後237，240，260，263分の総胆管胆汁内濃度は，14.0，60.9，91.2および98.8 μ g/mlを認め，内服後246分の胆嚢胆汁内濃度は0.7 μ g/ml，胆嚢壁内濃度は1.0 μ g/gであった。CFIXの副作用はなく，投与後の臨床検査ではGOT 45u，GPT 35u，BUN 23.5mg/dlと上昇を認めたが，検査前日の手術の影響によるものであり，約2週後には正常値に復した。

Table 4 Laboratory findings before and after treatment of CFIX to biliary tract

Case	age, sex	RBC $\times 10^4$		Hb g/dl		Ht%		WBC		S-GOT		S-GPT	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	59 F	499	458	15.4	13.8	44.5	40.5	6,200	4,500	15	26	9	27
2.	75 M	493	430	14.9	13.9	47.0	42.0	6,400	7,500	19	13	19	7
3.	42 M	528	512	16.7	15.8	47.5	47.0	7,100	5,700	35	28	56	48
4.	70 M	487	437	15.7	14.4	47.0	43.5	6,700	5,500	16	15	12	14
5.	32 F	485	502	14.4	15.1	44.0	45.5	6,500	9,500	17	99	27	156
6.	40 M	479	436	15.5	14.2	45.5	41.5	5,500	8,700	30	59	24	32
7.	44 F	448	379	14.4	12.7	42.0	35.5	6,100	11,900	21	57	28	51
8.	67 M	376	455	13.2	14.8	38.5	42.5	4,000	10,000	19	45	17	35
9.	57 F	434	420	13.4	13.2	39.0	38.0	5,400	4,900	15	23	36	55
10.	63 F	480	402	15.3	13.3	44.0	39.5	12,100	5,200	43	41	20	32
11.	74 F	291	340	9.5	11.1	28.5	35.0	13,100	16,900	83	45	89	35
12.	75 F	410	385	13.7	13.1	40.5	38.0	8,900	11,100	17	29	10	17

B: before, A: after

症例9 57才，女性，体重58kg

昭和59年3月24日，上腹部痛発熱にて受診し，胆石を発見された。4月3日，十二指腸ゾンデによる胆汁培養で中等量の *S. epidermidis* が認められ，CFIX に対するMICは 10^8 cells/mlで $50.0\mu\text{g/ml}$ ， 10^6 cells/mlにて $25.0\mu\text{g/ml}$ であった。4月5日よりCFIX 200mg，1日2回の内服にて治療せるも，軽度の発熱が持続し，症状もやや軽快したので，やや有効と判定した。CFIX 投与期間は27日間，総投与量は10.6gであった。副作用はなく，投与後のGOT 23u，GPT 55u 軽度上昇をみたが，これは原疾患のためと考えられる。この患者は5月15日に胆嚢摘出を施行したが，胆嚢胆汁内の白血球は少量，菌培養は陰性で起炎菌は消失したものと考えられる。

症例10 63才，女，体重33.5kg

2年前，右肺結核にて治療をうける。心室性期外収縮にて治療中，右上腹部痛があり，胆石を発見された。昭和59年9月18日入院，9月25日手術を施行した。胆嚢内に梅指頭大の胆石があり，胆嚢管，総胆管周辺，臍上部に多数のリンパ腺腫脹があり，総胆管は拡張し，臍頭部に腫瘤を触知し，臍癌の転移と考えて，胆嚢摘出，総胆管十二指腸吻合を施行した。摘出したリンパ腺の病理組織検査にて結核性リンパ腺炎と判明した。術後20日間，CTM 4g点滴静注を施行したが再発し発熱が持続するためCMX 4gに変更し，有効であったが，血管痛および静脈注射が困難となったために急性胆管炎の治療として，CFIX 100mg，1日2回投与8日間内服に変更した。3日にて症状は消失し，著効と判定する。手術時の

総胆管胆汁の培養により多量の *E. coli* と中等量 *K. pneumoniae* を得たが，治療後の菌の検索は施行できなかった。10月22日より抗結核療法に変更した。CFIX による副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例11 74才，女性，体重53kg

10年前より胆嚢造影にて胆石を指摘されていたが放置していた。昭和59年9月22日より上腹部痛が持続し，9月26日内科に入院，肝機能の低下があるため肝臓治療法を施行，肝機能の軽快後10月24日 ERCP を施行し，胆嚢結石と総胆管の狭窄を認め，胆汁の培養により中等量の *E. coli* と少量の *K. pneumoniae* を得た。10月24日よりCPZ 2gの点滴静注を3日間施行したが，臨床症状改善せず下痢も現れたため中止し，CFIX 100mg，1日2回6日間の内服に変更した。3日にて症状は軽快し著効と判定した。11月1日手術を施行したが，胆嚢摘出後，総胆管の狭窄があり，総胆管十二指腸吻合を施行した。この際の胆嚢胆汁の白血球数は中等量で，菌培養は陰性であった。狭窄部の細胞診にて腺癌と診断された。CFIX の副作用はなく，投与後のBUN 50.4mg/dl は手術の影響であり，また，投与前の肝機能はGOT83u，GPT89uであったがCFIX 投与後軽快を認めた。

症例12 75才，女性，体重51kg

昭和59年8月10日より上腹部痛があり，8月17日入院した。入院時GOT 373u，GPT 217u，LDH 447u， γ -GTP 937mu/ml，Al-phos 49.1u，総ビリルビン 6.5mg/dl を認めた。肝臓治療法により次第に軽快し，10月25日 ERCP により，胆嚢胆石と総胆管下部の狭窄を認めた。この際の胆汁の培養により中等量の *E. coli* を認めた。10月1日よりCTX 2g，1日2回の点滴静注を28日間施行し，一時軽快していたが，発熱，圧痛，筋性防禦が現れ，10月29日，外科に転科した。転科後CFIX 100mg，1日2回の内服を8日間施行した。4日後に症状は軽快し，有効と判定した。11月6日手術を施行したが，胆嚢壁の肥厚は少なく，胆嚢内結石を認め胆嚢摘出を施行した。胆嚢胆汁には少量の白血球を認めたが菌の培養は陰性であった。総胆管の拡張があるため総胆管十二指腸吻合を施行した。CFIX の副作用はなく，臨床検査値の異常も認められなかった。

症例のまとめ

新しく開発された cephem 系経口抗生剤であるCFIXを用いて，胆道系感染症12例の治療を行った。男5例，女7例で，年齢は32才より75才（平均 58.2 ± 15.2 才），体重は33.5から104kg（平均 61.2 ± 16.9 kg）であった。胆嚢炎7例，胆嚢，胆管炎4例，総胆管十二指腸吻合後の胆管炎1例である。全例胆石を有しており，1例

infection

Al-phos.		BUN	
B	A	B	A
6.4	13.8	15.8	11.7
9.4	8.0	14.0	18.5
7.7	5.5	12.2	12.4
9.0	7.5	15.7	18.6
5.7	7.4	12.5	15.5
9.3	7.8	21.1	23.7
4.5	3.8	21.2	16.5
8.1	10.5	12.6	23.5
5.9	5.2	14.4	11.9
10.4	13.8	24.2	13.6
5.0	12.3	29.9	50.4
8.2	10.8	9.8	19.5

は外来通院にて使用したが、他の11例は全例入院時に使用した。

CFIXの投与は100mg, 1日2回が3例, 200mg, 1日2回が1例, 他は200mg, 1日3回で8例である。投与期間は1例は27日間であるが他は6~10日間の投与であった。

胆汁の培養より起炎菌として判明した菌は、6例より8株を得たが、*E. coli* 5株, *K. pneumoniae* 2株, *S. epidermidis* 1株である。*E. coli*のうち1株は*A. calcoaceticus*に菌交代を認め、*E. coli*, *K. pneumoniae*複数菌の1例は不明であるが、他は全株消失を認めた。

臨床効果は著効4例, 有効7例, やや有効1例で、無効例はなかった。有効率は91.7%である。

副作用とくに内服による胃腸障害, 下痢等の症状は認められず、臨床検査値においてもCFIXによると思われる異常は認めなかった。肝機能低下例においても、悪化は認められず、GOT, GPT値の上昇例でも投与中に軽快を認めた。これらの症例のうち、1例は手術後の投与例であったが他の11例はいずれも術前の投与例である。

本剤治療後に手術を施行した症例のうち、8例において、手術前に2例は500mg, 他は200mgのCFIXを頓用せしめ、術中採取した胆汁、胆嚢壁のCFIX濃度を*E. coli* ATCC 39188を検定菌とするbioassay法にて測定した。500mg頓用例は、内服後183~223分で、総胆管胆汁55.3~238.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 胆嚢内胆汁77.1~207.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 胆嚢壁2.0~21.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ をしめし、200mg内服後の6例では、80~263分後の総胆管胆汁で0.3~98.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均33.41 \pm 31.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 胆嚢内胆汁0.1~69.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 胆嚢壁<0.15~8.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ を認めた。

Table 2およびTable 3にこれらの成績をしめした。またTable 4にCFIX投与前後の臨床検査値をしめした。

考 察

現在広く使用されている内服抗生剤は、マクロライド系のErythromycin (EM), Josamycin (JM)など、テトラサイクリン系のDoxycycline (DOXY), Minocycline (MINO), ペニシリン系のAmpicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC), Bacampicillin (BAPC)などに加え、セファロスポリン系のCephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefradine (CED), Cefatrizine (CFT), Cefroxadine (CXD), Cefadroxil (CDX)などがあるが、一部の

薬剤を除いて、主としてグラム陽性菌を対象として使用されている。グラム陰性桿菌群に対する薬剤としては、最近開発されたcephem系内服剤および合成抗菌剤があるが⁷⁾、近年、これらの薬剤に対する耐性菌が多く指摘され、また常在菌あるいは弱毒菌と称せられる起炎菌による所謂、日和見感染症が問題となり、とくに高齢人口の増加によって感染症起炎菌の様相も大きく変化して来ており、さらに一種の細菌ではなく、複数菌の感染による感染症の増加が指摘され、内服抗生剤では効果が期待されぬ感染症が多くなって来ている²⁻⁴⁾。

胆道系感染症とくに胆嚢炎は、現在、内科および外科領域において、日常多く取扱われる疾患の一つであるが、起炎菌として分離される細菌の様相も、近年大きく変化して来ている。Table 5にしめした細菌の表は、昭和58年6月より59年9月までに、北大第一外科のグループにより集計された、胆石症手術における胆嚢内胆汁の培養により得られた菌の表である。胆嚢摘出総数は241例で、うち67例(27.8%)に菌が陽性であり、50例は単独菌感染であった。分離株は総数93株をみると、そのうち*E. coli*は19株, *K. pneumoniae*は17株をしめた。グラム陰性桿菌群は59株で63.4%を認め、グラム陽性球菌群は25株で26.9%であり、*B. fragilis*などの嫌気性菌を含むその他の菌が9株9.7%であった。したがって胆道系感染症における化学療法においては、グラム陰性桿菌群を主たる起炎菌として考えねばならないこととなる。

近年における抗生剤、とくにcephem系抗生剤の進歩、発達は目ざましく、グラム陽性球菌に対する強い抗菌力を*E. coli*などのグラム陰性桿菌にまで上げた第一世代のcephem剤に続き、グラム陰性桿菌に対する抗菌力を飛躍的に高めるか、またはcephamycinとして、耐性菌の形成する β -lactamaseに対する抵抗性を高めた第二世代のcephem剤、さらに第二世代の抗菌力と抗 β -lactamase性の両者を一剤にて兼ね備えた第三世代のcephem剤が開発されて来ている。しかし、これらは第一世代を除いてすべて注射剤であって、内服用製剤は第一世代にとどまっているのが現状であった⁹⁾。

内服用抗生剤は、注射剤とくに静注剤に比べて、体内吸収の面で不利であるのは当然であるが、一部の重症例を除いてとくに外来症例では、比較的容易に投与が可能であり、また数回に亘り内服せしめることにより、高濃度には至らなくとも、持続的に血中濃度を維持することが可能であって、重篤なアレルギー反応を呈することが少ない反面、食欲不振、嘔吐、下痢等の胃腸障害を起こす欠点がある。

Cefixime (CFIX)は、各種の β -lactamaseに強い

抵抗性を有し、グラム陰性桿菌に対する強い抗菌力を有する第三世代の cephem 系内服抗生剤である。

本剤は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などのグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力をしめし、とくに従来の内服用 cephalosporin 剤で抗菌力の弱い *N. gonorrhoeae*, *Serratia*, Indole (+) *Proteus*, *H. influenzae* で優れているほか、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に対して、他の経口 cephalosporin 剤と同程度の抗菌力を有する。また、 β -lactamase に対して非常に安定で、他の経口 cephalosporin 剤に対して耐性をしめす菌株に対しても、感受性株と同等の強い抗菌力をしめす。ヒトの血清中濃度は約4時間でピークに達し、半減期は約2.5時間と持続的であり、投与12時間後でも血清中濃度が認められ、尿中排泄も持続的で、投与後12時間までの回収率は約25%である。また胆汁への移行が良好で、胆汁中濃度は血中濃度の約100倍に達し、

胆汁中回収率は4~10%である^{5,6)}。

これらの特長より CFIX は、胆道系感染症が、その大きな適応症の一つになると考えられる。CFIX の投与量および投与間隔は、その血中濃度持続時間、グラム陰性菌に対する低い MIC および良好な胆汁への移行よりみて、1回100~200mg、1日2回の投与が適当と考えられるが、今回の治療においては大部分を200mg、1日3回投与で試みた。その理由は他の β -lactam 系内服抗生剤の多くが一部を除いて1日3回投与となっており、それと比較するためと、食後投与を中心としたからである。また、術中の胆汁および組織内濃度の検索において2例は500mg 投与としたが、これは他の内服 β -lactam 剤の多くが1回投与量500mg が多いために比較検討の資料を得る目的であった。他の6例は200mg 投与後に検索を施行した。

臨床効果は Table 1 にしめすごとくであって、著効

Table 5 Isolated organisms in gall bladder bile of cholecystectomy from patients with cholelithiasis on group of first surgical department, school of medicine, Hokkaido university, Sapporo, Japan.

Isolated organisms	No. of strains (single infection)	
<i>Escherichia coli</i>	19	(9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	(8)
<i>Streptococcus faecium</i>	7	(1)*
<i>Streptococcus faecalis</i>	7	(5)*
<i>Bacteroides fragilis</i>	7	
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	(5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	(2)*
<i>Streptococcus species</i>	4	(3)*
<i>Serratia marcescens</i>	4	(3)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	(3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	(3)
<i>Streptococcus group D</i>	2	(1)*
<i>Citrobacter species</i>	2	(1)
<i>Citrobacter freundii</i>	2	(1)
<i>Proteus morgani</i>	2	(2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	*
Anaerobe hydrophilia	1	(1)
<i>Pseudomonas species</i>	1	
<i>Acinetobacter</i>	1	(1)
<i>Candida albicans</i>	1	(1)

Total number of cases were 241 cases of cholecystectomy. The cases of isolated organisms were 67 cases (27.8%). Total strains were 89 strains, in 50 cases were single infection, and 25 strains were gram-positive bacteria (*)

4例、有効7例、やや有効1例で有効率91.7%の成績を認めた。この成績は、難治性である胆管炎も含んでおり、第三世代 cephem 系抗生剤の静注または点滴静注における成績と遜色ないものと考えられる。起炎菌が分離された症例は6例にすぎず、細菌学的効果の検索も不十分であったが、CFIX 治療後に施行した手術時の胆嚢胆汁の大部分では白血球が少量ないし中等量に検出されており、胆管炎の存在が認められ、しかも菌の陰性化が認められることより、臨床効果が裏付けられたものと考ええる。

副作用に関しては、アレルギー、循環呼吸器系、泌尿器系、神経系等の何等の副作用も認めなかったが、消化器系に関しては、内服剤であり、また抗 β -lactamase 性と強い抗菌力ならびに胆汁排泄の良好なことより考えて、下痢、軟便等の副作用の起きる可能性が大きいのではないかと考えられたが、1日3回各200mg、1日量600mgの大量投与でも何等の副作用を認めず、また2例において術前絶食時の投与であるが500mg、1回の頓用においても、吐気、嘔吐等の胃腸症状を認めなかった。一方、投与前より肝機能の低下していた症例も認められたが本剤によると思われる悪化例はなく、他の臨床検査値の異常も特に認められなかった。したがって本剤は、かなりの大量でも安全性の高い薬剤の一つであるといえよう。

手術時に検索した CFIX の胆汁および胆嚢壁内濃度は Table 2, 3 にしめす如く、総胆管胆汁においては500mg 投与後55.3~238.0 μ g/mlに達し、200mg 投与後でも一部の症例を除いて14.0~98.8 μ g/mlに達していた。この数値は、他の cephem 系抗生剤の1g 静注後における数値と比較して、CTX⁸⁾、CMNX^{9,10)}、CAZ^{11,12)}、Cefpimizole¹³⁾ などよりも高値であり、内服にて静注に匹敵する効果が期待される薬剤であるといえよう。胆嚢内胆汁への移行は胆嚢管の閉塞の有無によって大差があり、胆嚢管閉塞例では低値をしめしたが、胆嚢管開存例では、200mg 投与後でも69.7 μ g/mlの高値をしめした。胆嚢壁への移行は高いものでも8.90~21.3 μ g/gとあまり高値をしめさなかったが、本剤の血中濃度のピーク値は、内服後約4時間であり、この数値は上昇することが期待出来ると考えられる。

これらの数値は、他の β -lactam 系内服抗生剤例えばBAPC¹⁴⁾などに比べてはるかに高濃度であり、むしろ注射剤の1g 静注時に匹敵するといえる⁷⁻³²⁾。したがって、CFIX は胆汁移行の極めて良好な内服抗生剤であるといえよう。

今回の検索において起炎菌の CFIX に対する MIC を測定し得たものは、ごく少数であったが、CFIX 新薬

シンボジウムの成績⁹⁾によれば *E. coli*, *K. pneumoniae* などの本剤に対する臨床分離株の MIC は0.05~0.39 μ g/mlに大部分が分布しており、胆汁および組織内濃度よりみて、十分な臨床効果が期待できると考えられる。また内服剤であるために、悪心、嘔吐、食欲不振、軟便、下痢等の消化器系副作用が起こる可能性があるが、今回の検索では1日量600mgの大量投与でも、また500mgの頓用においても、特記すべき消化器症状を認めず、その他アレルギー等の副作用もなく、また、肝機能その他の本剤によると思われる臨床検査値の異常も認めず CFIX は安全性の高い薬剤であるといえよう。

以上の点より CFIX は胆道系感染症に対して、極めて有用な内服抗生剤であるといえる。

(本論文の要旨は第33回日本化学療法学会総会(昭和60年5月、東京)において発表した。)

文 献

- 1) 上田 泰, 清水喜八郎: 化学療法ハンドブック, 胆道感染症(大久保 効) 289~298, 永井書店, 1985
- 2) 上田 泰, 眞下啓明: 今日の化学療法, 感染症起炎菌の動向(清水喜八郎), 3~13, ライフサイエンス社, 1980
- 3) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎: これからの抗生物質の使い方(日常診療における抗生物質療法), 抗生物質の使用に際して必要な基礎知識-適切な化学療法を行なうための基礎的背景-(五島瑛智子), 17~30, メディカル・ジャーナル社, 1982
- 4) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎: β -ラクタム系抗生物質の化学療法, β -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討(横田 健), 3~22, メディカル・ジャーナル社, 1981
- 5) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR 17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 174~180, 1984
- 6) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンボジウム FK027, 1984 (横浜)
- 7) 上田 泰, 眞下啓明: 今日の化学療法, 合成抗菌剤(塩田憲三), 352~361, ライフサイエンス社, 1980
- 8) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。 *Chemotherapy* 28 (S-1): 81~88, 1980
- 9) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH & M. TSUJISAKI: Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. *Proc. 13th*

- ICC. part 58, SE 4.2/5~6, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)
- 10) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 斉藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: MT-141のヒト組織内濃度について。Chemotherapy 32 (S-5): 87~98, 1984
 - 11) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 八反田 薫, 戸次英一, 奥村和夫, 武田憲三: Ceftazidime (SN-401) の人組織内濃度について。Chemotherapy 31 (S-3): 156~164, 1983
 - 12) BEKKI, E.; M. SAITOH, M. TSUJISAKI, Y. SAWADA, I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA & J. MIKAMI: Ceftazidime concentration in infected tissues and body fluids from patients following intravenous administration. Proceedings of the 13th ICC, part 101, PS 4.2/4~9, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)
 - 13) 沢田康夫, 橋本伊久夫, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 斉藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: AC-1370の基礎的・臨床的研究。臨床効果と組織内濃度について。Chemotherapy 32 (S-9): 478~492, 1984
 - 14) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4): 202~205, 1979
 - 15) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemoth. Inf. Dis., Proc. 11th ICC and 19th ICAAC, Amer. Soc. Microb., Vol. I: 236~238, Oct. 1~5, 1979 (Boston)
 - 16) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazoleの組織内濃度について-とくに炎症組織内濃度の経時的变化について。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
 - 17) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefamandoleの臨床的研究。特に胆道系疾患について。Jap. J. Antibiotics 32: 606~611, 1979
 - 18) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandoleの組織内濃度について。特に炎症との関係について。Chemotherapy 27 (S-5): 340~347, 1979
 - 19) 戸次英一, 平沢貞子, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 加藤 博, 松田繁雄: 抗生剤の胆道系組織内濃度について。Cefamandoleの筋注による検索および内科的治療との関連について。Chemotherapy 27 (S-5): 348~353, 1979
 - 20) 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 渡辺泰雄: 急性胆嚢炎, 胆管炎における Cefoperazone の臨床的研究。治療効果と組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 33: 1294~1300, 1980
 - 21) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentrations in bile and gallbladder wall after intravenous administration. Antimicrob. Agents & Chemoth. 18: 980~982, 1980
 - 22) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-Sの人組織内濃度について。特に筋注による組織内動態。Chemotherapy 28 (S-7): 263~273, 1980
 - 23) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazoneの人組織内濃度について(特に組織内動態について) Chemotherapy 29: 637~645, 1981
 - 24) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365)の炎症組織内濃度について。Chemotherapy 28 (S-1) 225~239, 1981
 - 25) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. In P. Periti & G. G. Grassi (ed.) Current Chemother. & Immunother., Proc. of the 12th ICC, Amer. Soc. Microbiol., Washington, D. C. Vol. I: 358~360, 1982
 - 26) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫: Cefpiramide (SM-1652)の人組織内濃度について。Chemotherapy 31 (S-1): 169~179, 1983
 - 27) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of subactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. Proc. 13th ICC, part 55, PS 4.1/6~14, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)
 - 28) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA: Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Proc. 13th ICC, part 98, PS 4.2/10~22, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)
 - 29) 葛西洋一, 中西昌美, 西代博之, 吉本正典, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 斉藤美知子, 戸次英一, 山口東太郎: TA-058の人組織内濃度につ

- いて。Chemotherapy 32 (S-2) : 440~451, 1984
- 30) 中西昌美, 吉本正典, 西代博之, 葛西洋一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 齊藤美知子, 戸次英一 : Sulbactam/Cefoperazone 合剤の人組織内濃度について。Chemotherapy 32 (S-4) : 379~391, 1984
- 31) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 齊藤美知子, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一 : AT-2266の基礎的・臨床的研究 (臨床効果と組織内濃度) Chemotherapy 32 (S-3) : 936~948, 1984
- 32) 戸次英一, 阿部 弘, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 葛西洋一, 中西昌美 : 胆嚢炎に対する Cefmenoxime の臨床的研究—臨床効果と組織内濃度の検討—。Jap. J. Antibiotics 36 : 1604~1614, 1983

TISSUE CONCENTRATION AND CLINICAL EFFICACY OF CEFIXIME ON BILIARY TRACT INFECTIONS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO,
YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI
Department of Surgery, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI
Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

Cefixime (CFIX) is a new oral semisynthesized antibiotic of the third generation cephalosporin group, having resistance to β -lactamase and broad spectrum.

CFIX was administered orally to 2 cases in a single dose of 500mg and to 6 in 200mg before the operation. Tissue specimens and bile samples were taken during the operation. CFIX concentrations were determined by bioassay using *E. coli* ATCC 39188 as the assay organism.

CFIX concentrations in the common duct bile ranged from 55.3 to 238.0 μ g/ml 183 to 223 minutes after oral administration of 500mg. The concentrations were 77.1 to 207.0 μ g/ml in the gallbladder bile and 2.0 to 21.3 μ g/g in the gallbladder wall. CFIX concentrations in the common duct bile ranged from 0.3 to 98.8 μ g/ml (mean 33.4 \pm 31.9 μ g/ml) 80 to 263 minutes after oral administration of 200mg. In bile and wall of the gallbladder, the concentrations were 0.1 to 69.7 μ g/ml and <0.15 to 8.9 μ g/g, respectively. These values were higher than the MICs of CFIX against the organisms isolated from subjects in clinical study.

For clinical efficacy, CFIX was administered orally to 12 cases with biliary tract infections accompanied by cholelithiasis in a dose of 100 to 200mg 2 or 3 times a day for 6 to 27 days. The subjects were consisted of 7 cases with cholecystitis, 4 with cholecystitis & cholangitis and 1 with cholangitis after choledochoduodenostomy. The clinical response was excellent in 4 cases, good in 7, fair in 1 and poor in none. No adverse effects were observed. The isolated organisms before CFIX treatment were 8 strains from 6 cases; 5 strains of *E. coli*, 2 of *K. pneumoniae* and 1 of *S. epidermidis*. Except 1 strain each of *E. coli* and *K. pneumoniae*, the organisms were eradicated after CFIX treatment.

Therefore, CFIX appears to be a very useful drug when used for chemotherapy on biliary tract infection.