

## 胆道感染症における Cefixime (CFIX) の基礎的、臨床的検討

平山 隆・小島誠一・高橋直典・菊地金男

国立仙台病院外科

新しい経口用セファロスポリン剤 Cefixime (CFIX) について、胆嚢組織内濃度および胆道感染症における臨床的検討を行った。

胆嚢管の閉塞した胆石症患者 4 例につき、本剤を早朝空腹時に 100mg 投与し、胆嚢壁の組織内濃度を測定し、同時に血中および胆嚢内胆汁を採取測定した。投与後 285~490 分 (平均 414 分) で血中濃度は 0.92~1.80  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (平均 1.36  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、胆嚢内胆汁濃度は 1.01~13.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (平均 7.12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、胆嚢壁内濃度は 0.7~3.48  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (平均 1.58  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) であった。

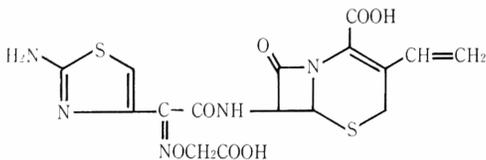
臨床的には胆道感染症 13 例に、1 回 100~200mg, 1 日 2 回, 4~10 日間投与した。その結果は、不明の 1 例を除き、著効 1 例, 有効 7 例, 無効 4 例で、有効率は 66.7% であった。

主な起炎菌は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* など 9 株検出されたが、これらのうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* のそれぞれ 1 株に菌の消失をみている。

副作用は自覚的なものはみられず、臨床検査値異常は 1 例に GOT, GPT, AI-P の軽度上昇を認めたのみであった。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で開発された新しい経口用セファロスポリン系抗生物質である。本剤の特徴は化学構造上 7-アミノセファロスポラン酸の 3 位にビニル基を、7 位にカルボキシメトキシミノ基を有し (Fig. 1), *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示し、とくに従来の経口セファロスポリン剤で抗菌力の弱い *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、他の経口セファロスポリン剤と同程度の抗菌力を有することである。また、 $\beta$ -ラクタマーゼに非常に安定で、他の経口セファロスポリン剤に耐性を示す菌株に対しても、感受性株と同様の強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



本剤のヒト血清中濃度は投与後約 4 時間でピークに達し、半減期は約 2.5 時間と持続的で、投与 12 時間後にもなお血清中に残存している。尿中回収率は投与後 12 時間までに約 25% であり、また胆汁中には血清中濃度の約 100 倍の濃度が認められ、胆汁中回収率は 4~10% である<sup>1)</sup>。

今回著者らは本剤を胆道感染症に使用し、その臨床効果と副作用の検討を行うとともに、若干の基礎的検索を加えたので報告する。

## CFIX の胆嚢内胆汁および胆嚢組織内濃度

胆嚢管の閉塞した胆石症患者 4 例について CFIX の血清中濃度、胆嚢内胆汁中濃度および胆嚢組織濃度を平板ディスク法を用いて測定した。検定菌としては、*E. coli* ATCC 39188 を用い、CFIX は早朝空腹時に 100mg 投与し、胆嚢摘出時に胆嚢内胆汁、胆嚢組織および血液を採取し測定した (Table 1)。

CFIX 投与 285~490 分 (平均 414 分) 後の血清中濃度は 0.92~1.80  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (平均 1.36  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) であったが、胆嚢内胆汁中濃度は 1.01~13.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (平均 7.12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) および胆嚢組織内濃度は 0.70~3.48  $\mu\text{g}/\text{g}$  (平均 1.58  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) であった。なお本剤投与時の肝機能検査は、1 例で軽度障害を示すほかは、ほぼ正常値を示していた。

## 臨床成績

## 1. 対象および方法

昭和 59 年 2 月より昭和 59 年 11 月までの 10 ヶ月間に当科に入院し、本試験参加の同意の得られた肝、胆道疾患 13 例について検討した。症例は年令 33~84 才、性別は、男子 7 例、女子 6 例である。疾患別の内訳は胆管炎 10 例、肝膿瘍 2 例、急性胆嚢炎 1 例である。

CFIX は 100mg カプセルを 1 回 100~200mg, 1 日 2

回投与し、投与期間は4～10日で、総投与量は0.6～2.8 gである。

## 2. 効果判定基準

原則として以下の基準に従った。起炎菌の消長、胆汁中白血球数の消長を含めた自・他覚的所見について、著効とは主要所見の殆んどが3日以内に軽快ないし消失したものの、有効とは主要所見の過半数が5日以内に軽快ないし消失したものの、やや有効とは何らかの所見の改善を認めたもの、自・他覚的所見が不変または増悪したものを無効として判定した。

なお、胆汁中白血球数の測定は、PTCDまたはT-tubeから氷冷しつつ採取した胆汁を直ちに遠心分離したのち、沈渣を固定、標本を作成し、検鏡にて行った。また、細菌検査は採取した胆汁の一部を用いて行った。

## 3. 治療成績

13例の治療成績をTable 2に示した。CFIX投与中にCTMを一時併用投与したため、効果判定不能とした1例を除いた12例の成績は、著効1例、有効7例、無効4例で、有効率は66.7%であった。基礎疾患別にみた有効率では基礎に悪性腫瘍を有する群の有効率は71%、悪性腫瘍を有さない群が60%で、有意差は認められなかった。

## 4. 細菌学的検査

細菌学的検討が行われた8例について、胆汁からの分離菌種とCFIX, CCL, CEX, ABPC, AMPC, PMPCのMICおよび細菌学的効果との関連性を検討してみた(Table 3)。

Table 1 Concentration of CFIX in serum, gallbladder bile tissue after 100mg p.o. administration

| Name | Sex | Age (y) | T-Bil | GOT | GPT | ALP | BUN | Time after administration | Serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Gallbladder bile( $\mu\text{g/ml}$ ) | Gallbladder tissue ( $\mu\text{g/g}$ ) |
|------|-----|---------|-------|-----|-----|-----|-----|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--|
| S.H. | ♂   | 36      | 0.5   | 52  | 61  | 131 | 16  | 390 (min.)                | 0.92                       | 13.0                                 | 1.17                                   |
| E.K. | ♂   | 47      | 0.7   | 42  | 49  | 82  | 25  | 490 (min.)                | 1.09                       | 7.35                                 | 3.48                                   |
| T.K. | ♀   | 65      | 0     | 97  | 70  | 59  | 12  | 490 (min.)                | 1.62                       | 1.01                                 | 0.70                                   |
| E.N. | ♂   | 47      | 0     | 33  | 57  | 72  | 12  | 285 (min.)                | 1.80                       | N.T.                                 | 0.95                                   |

N.T.: not tested

Table 3 MICs of CFIX and other antibiotics against isolated organism

| Case No. | Isolated organism     | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |      |      |      | Bacteriological effect |
|----------|-----------------------|--------------------------|------|------|------|------|------|------------------------|
|          |                       | CFIX                     | CCL  | CEX  | ABPC | AMPC | PMPC |                        |
| 1        | <i>E. coli</i>        | 0.2                      | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 1.56 | 6.25 | Eradicated             |
| 3        | <i>K. pneumoniae</i>  | $\leq 0.025$             | 0.78 | 6.25 | 12.5 | 25   | 6.25 | Eradicated             |
| 4        | <i>S. aureus</i>      | 400                      | 50   | 25   | 1.56 | 1.56 | 6.25 | Unknown                |
| 5        | <i>E. coli</i>        | 0.2                      | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 6.25 | 0.39 | Decreased              |
| 6        | <i>S. epidermidis</i> | 50                       | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 12.5 | 6.25 | Unknown                |
| 9        | <i>E. coli</i>        | 0.1                      | 3.13 | 3.13 | 200  | 400  | 1.56 | Unchanged              |
| 10       | <i>E. coli</i>        | 0.05                     | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 0.2  | Unchanged              |
| 13       | <i>S. marcescens</i>  | 25                       | >400 | >400 | 400  | 400  | >400 | Unchanged              |

No. 5 *Enterobacter* : Eradicated (MICs were not measured)

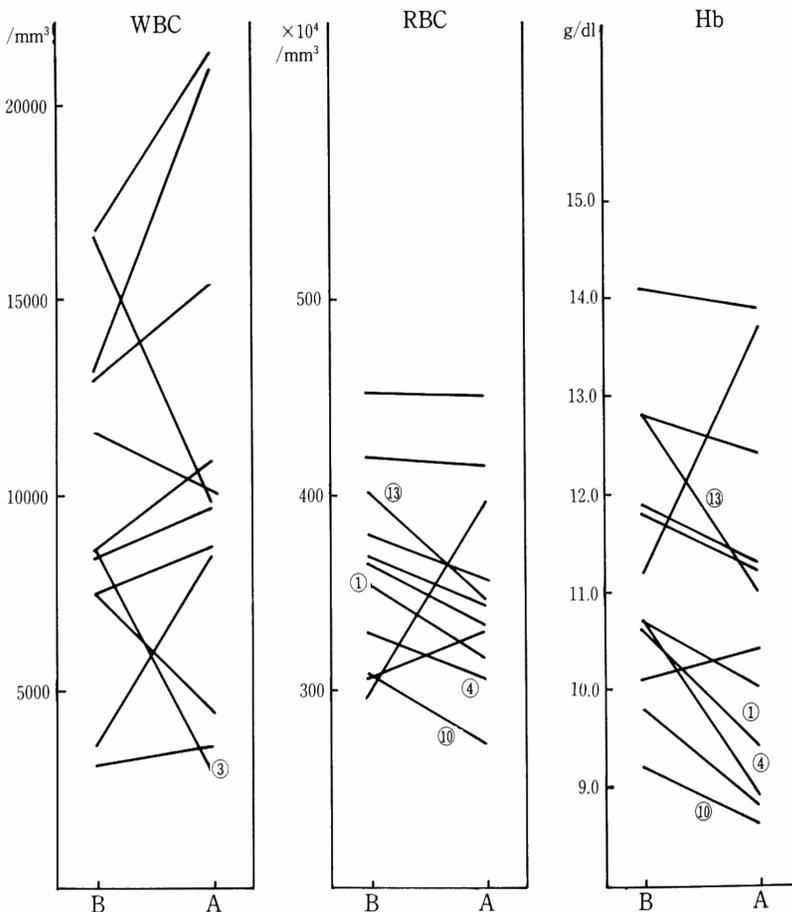
検出菌は *E. coli* 4 株, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *S. aureus*, *S. epidermidis* がそれぞれ 1 株ずつである。これらのうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* の 1 株に菌の消失をみている。検出菌の MIC を測定したところ CFIX は, グラム陰性菌では比較的良好な感受性を示したが, グラム陽性菌では抗菌力が他剤より劣るようであった。

### 副作用

CFIX は 1 日 200~400mg, 4~10 日間, 総投与量 0.6~2.8g で, 少量であったが, 発熱, 発疹などのアレルギー症状, 嘔気, 嘔吐, 下痢などの消化器症状も出現しなかった。また, 本剤投与前後の臨床検査値の主な項目の変動を Fig. 2 に示した。臨床検査値の異常は, 症例 1 に S-Cr, BUN の上昇がみられたが, 恐らく原疾患

によるものと思われた。症例 2 には GOT, GPT, Al-P の上昇がみられたが, 何ら処置することなく投与中止後 2 週間で正常値へ低下した。この所見は, 本剤の影響も否定できないが, 原疾患の関与も考えられる。症例 3 では白血球数が減少 (8,600→2,900) したが, これは併用投与していた制癌剤ネオカルチノスタチンの影響によるものであろう。本症例では GOT, GPT, Al-P の上昇もみられたが, 投与前より高値を示しており, 原疾患による変動と思われた。症例 4 の BUN の上昇, 症例 6 の GOT, GPT, Al-P, BUN, 症例 7, 8, 10 の Al-P, 症例 9 の Al-P, BUN, 症例 11 の GPT, Al-P, 症例 12 の GOT, GPT, Al-P および症例 13 の GOT, Al-P, BUN のそれぞれの上昇は, 本剤の影響よりも, むしろ原疾患, あるいは輸血によるものと考えられた。また, 症例 1, 4, 10 および 13 の赤血球数, ヘモグロビ

Fig. 2 Laboratory findings of CFIX (1)



ンの減少も原疾患によるものと考えられた。

**考案ならびに結論**

胆道感染症に対しては、胆汁うっ滞の改善を図るとともに、胆汁中の細菌に対する適切な抗生剤の投与がもつとも重要な治療法である。胆道感染症の化学療法に際しては、原因菌を正しく把握し、胆汁中への移行の良好な薬剤を選択することが原則である。しかしながら胆道感染症は、原因菌の検出が困難な疾患群に属し、検出方法としては、十二指腸ゾンデによる十二指腸液、あるいは術中の穿刺胆汁、胆道ドレナージよりの採取胆汁を検索するのであるが、炎症所見がなくとも、胃の無酸、低酸の状態では、十二指腸ゾンデから採取した胆嚢胆汁中に菌が検出されるように、検出された菌が原因菌であると断定し得ないことはしばしば経験され、また、胆汁につ

いては定量培養も確立されていないのが現状である。そこで清水<sup>2)</sup>は、胆汁検査中における白血球、上皮細胞の存在の検討を強調している。すなわち、正常状態では白血球はほとんど存在しないといわれ、炎症の存在時には、胆汁中に集団をなして白血球、上皮細胞が存在することはよく知られている。今回の検索においても、効果判定基準の1つとして胆汁中白血球数の消長について、細菌の消長と合わせて検討した。Fig. 3 に Cefixime (CFIX) 投与前の胆管炎患者(症例2)から採取した代表的な胆汁沈渣の鏡検写真を提示した。投与前に胆汁中白血球数を測定し得た症例は5例(症例1, 2, 3, 9, 13)であったが、いずれも1視野5~30個の白血球を認め、うち細菌検査を施行しえた4例では、いずれも起炎菌と考えられる細菌を分離し得た。このことは清水が指摘するように胆汁中白血球数の証明が胆道感染症の

Fig. 2 Laboratory findings of CFIX (2)

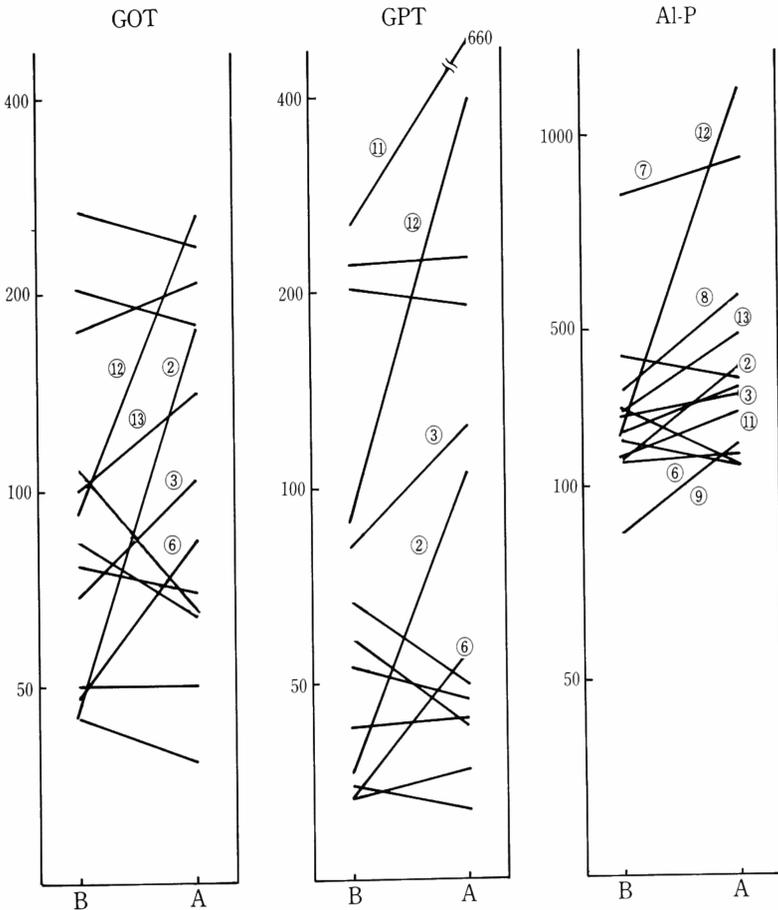
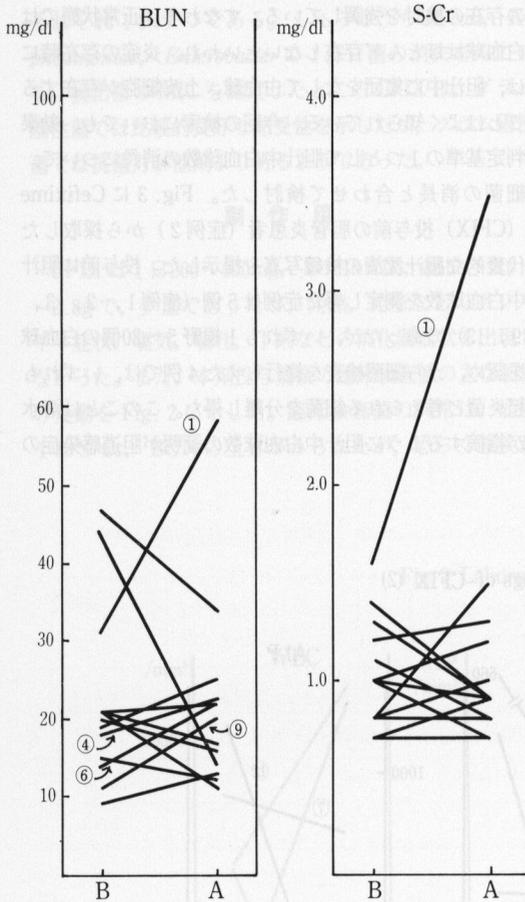
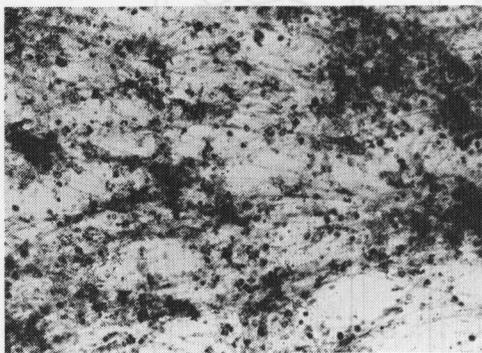


Fig. 2 Laboratory findings of CFIX (3)



| Case No. | Age (y) | Sex | Diagnosis     | Severity |
|----------|---------|-----|---------------|----------|
| 1        | 49      | ♂   | Cholangitis   | Moderate |
| 2        | 50      | ♀   | Cholangitis   | Severe   |
| 3        | 74      | ♀   | Cholangitis   | Moderate |
| 4        | 77      | ♂   | Cholangitis   | Severe   |
| 5        | 80      | ♂   | Cholangitis   | Moderate |
| 6        | 60      | ♀   | Cholangitis   | Severe   |
| 7        | 57      | ♀   | Cholangitis   | Severe   |
| 8        | 38      | ♂   | Cholecystitis | Moderate |
| 9        | 74      | ♀   | Liver abscess | Severe   |
| 10       | 50      | ♀   | Liver abscess | Severe   |
| 11       | 33      | ♂   | Cholangitis   | Moderate |
| 12       | 47      | ♂   | Cholangitis   | Severe   |
| 13       | 84      | ♂   | Cholangitis   | Severe   |

Fig. 3 Microscopic photograph of sediment in bile obtained from patient with cholangitis before treatment of CFIX (Case 2)



診断および効果判定の一つの指標となり得ることを示唆するものと考えられた。

CFIX の *in vitro* での抗菌力は *E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性菌で極めて強い抗菌活性を示し、胆汁中移行も良好と報告<sup>1)</sup>されている。自験例においては、今回中等症あるいは重症の感染症を対象としたが、13例中、不明の1例を除く8例に有効以上の成績が得られ、検出菌に対する抗菌力も、グラム陰性菌には比較的良好であり、基礎の成績を反映したすぐれた成績と考えられる。

また、今回100mg 投与後の胆嚢内胆汁中濃度、組織内濃度を検討したが、CFIX の移行濃度は対象がいずれも胆嚢管閉塞例であったため0.70~13.0µg/ml と低値であったが、一応本剤適応菌に対する MIC<sub>50</sub><sup>1)</sup>を上回っていた。しかし、今回、胆嚢組織濃度を測定した症例のように胆嚢管閉塞例においては、抗生剤をいかに多く含んだ胆汁でも胆嚢内へ移行し難く、谷村ら<sup>3)</sup>の指摘

Table 2 Clinical effect of CFIX

| Underlying disease                        | Pre-treatment | Dosage of CFIX<br>(mg×times×days) | Isolated organisms                    | Clinical effect | Side effect & Remarks |
|---|---------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Gastric ca.<br>Choledochal obstruction    | CMZ           | 200 × 2 × 5                       | <i>E. coli</i>                        | Good            | —                     |
| Chr. papillitis                           | CPZ           | 200 × 2 × 5                       | Unknown                               | Good            | —                     |
| Pancreatic ca.<br>Choledochal obstruction | —             | 100 × 2 × 5                       | <i>K. pneumoniae</i>                  | Excellent       | —                     |
| Choledochal ca.                           | CPZ           | 100 × 2 × 10                      | <i>S. aureus</i>                      | Not decided     | Combined with CTM     |
| Cholelithiasis                            | —             | 100 × 2 × 6                       | <i>E. coli</i><br><i>Enterobacter</i> | Good            | —                     |
| Choledochal ca.                           | CEPR          | 200 × 2 × 5                       | <i>S. epidermidis</i>                 | Good            | —                     |
| Ca. of gallbladder                        | —             | 200 × 2 × 5                       | Unknown                               | Good            | —                     |
| Liver cirrhosis                           | —             | 200 × 2 × 5                       | Unknown                               | Good            | —                     |
| Multiple liver cysts                      | —             | 100 × 2 × 4                       | <i>E. coli</i>                        | Poor            | —                     |
| Choledochal ca.                           | PIPC          | 200 × 2 × 5                       | <i>E. coli</i>                        | Poor            | —                     |
| Acute pancreatitis                        | —             | 200 × 2 × 5                       | Unknown                               | Poor            | —                     |
| Pancreatic ca.<br>Choledochal obstruction | —             | 200 × 2 × 7                       | Unknown                               | Good            | —                     |
| Choledochal ca.                           | CMZ           | 200 × 2 × 5                       | <i>S. marcescens</i>                  | Poor            | —                     |

するごとく、胆嚢組織内への抗生剤の直接的な移行が重要であると思われるので、高い血中濃度を有する薬剤との併用も考慮すべきであろう。

副作用については、自覚的なものはなく、臨床検査値の異常も、特に重要なものは認められなかった。

以上の結果から CFIX は胆汁移行の良好な内服抗生剤と考えられ、グラム陰性桿菌に対し、すぐれた抗菌力を有していることから、これらの菌種が主体をなす胆道感染症に有用な薬剤の1つと考えられる。

## 文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK027. 1984 (横浜)
- 2) 清水喜八郎：高ビリルビン血症の病態検査。臨床病理 17：293～295, 1969
- 3) 谷村 弘, 小林展章, 日笠頼則：感染をおこしたらどうするか—胆嚢炎, 胆管炎—。臨床外科 37：1515～1520, 1982

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME

TAKASHI HIRAYAMA, SEIICHI KOJIMA,  
NAONORI TAKAHASHI and KANEO KIKUCHI  
Department of Surgery, Sendai National Hospital

Basic and clinical studies on cefixime (CFIX) were carried out in surgical field, and following results were obtained.

1) Concentrations of CFIX in gallbladder bile were 1.01~13.0 $\mu$ g/ml and concentrations in the gallbladder wall were 0.7~3.48 $\mu$ g/g at 285~490 min. after single oral administration of 100mg on fasting state in 4 patients with obstruction of cystic duct.

2) Clinical evaluation was studied on 13 patients with biliary tract infection. The daily dose of the drug was 200~400mg, and the duration of administration was from 4 to 10 days. The effect was "excellent" in 1 case, "good" in 7 cases, "poor" in 4 cases and "not decided" in 1 case. The overall clinical efficacy rate was 66.7%.

3) No side effects were observed in all patients. As abnormal laboratory test findings, the slight elevation of GOT, GPT and Al-P ascribable to CFIX could be found in one case.