

Cefminox の膵液移行に関する臨床的検討

藤井 秀樹・松本 由朗

山梨医科大学第一外科*

(平成6年1月10日受付・平成6年3月16日受理)

第3世代の抗生物質である cefminox (以下 CMNX と略) の様々な膵疾患に合併する感染症に対する有効性を検討した。41 症例の膵頭十二指腸切除術症例で膵管内に挿入されたドレナージチューブより採取された膵液内の細菌叢は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, そして *Pseudomonas aeruginosa* が主であった。これらの細菌に対する CMNX の MIC 値は, *Pseudomonas aeruginosa* 以外はすべて $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。15 例の膵頭十二指腸切除症例に対し CMNX を $2 \text{g}/50 \text{kg B.W.}$ 経静脈的に 2 分間で投与し, 経時的に採血ならびに膵液採取を行った。各検体の CMNX 濃度を高速液体クロマトグラフィー法にて測定したが, 血中 CMNX 濃度は投与後 10 分で最高濃度 $137.3 \pm 35.8 \mu\text{g/ml}$ を示し, 180 分後にも $51.2 \pm 28.4 \mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度を示した。一方, 膵液内 CMNX 濃度は CMNX 投与後 20 分には最高濃度 $4.9 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ で, 180 分後でも $1.9 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ を示し, 膵液内に比較的高頻度に検出される細菌叢に対する MIC 値を上回っており臨床的に有効であることが明らかになった。以上より CMNX は膵疾患に合併する感染症発生の予防に有効であるとの結論を得た。

Key words: cefminox sodium, penetration, pancreatic juice

内視鏡的逆行性膵胆管造影 (ERCP) が膵炎や膵管閉塞の症例において感染症を引き起こす誘引となり得ることは Bilbao らによって報告されており¹⁾, ことに, 膵仮性嚢胞を生ずるとき症例では汚染した造影剤の嚢胞内での停滞により容易に膿瘍を形成する可能性がある。ERCP に際しての, 全身的ならびに造影剤中への抗生物質の予防的投与が勧められる所以である²⁾。また, 急性膵炎症例においては, しばしば続発する 2 次感染の結果としての敗血症の発生がその予後を不良ならしめるが, その予防としての抗生物質の投与は, 重要でありかつ意義あることと考えられる。また, 膵頭十二指腸切除術後に膵空腸吻合部に生じた, 最初は臨床的にまったく問題とならない縫合不全が, 膵管内に存在する細菌による, 膵管内への逆行性感染が加わることにより重篤化することが経験され, 縫合不全発生早期に, 適切な抗生物質を投与することの重要性が痛感される。ちなみに, 軟部組織の感染症の治療には, 的確な外科的排膿とともに適切な抗生物質の投与が必要であることは言うまでもないが, さらに重要なことは選択する薬剤の, 目的とする細菌に対する感受性や抗菌スペクトルのみならず, 目的臓器への移行性を考慮することである。すな

わち, 膵に関連した感染症の場合, 全身的に投与される抗生物質の効果は, 理論的にはその薬剤の膵組織ならびに膵管内への移行性により規定される。したがって, 目的とする抗生物質の膵液への移行性を検索することはきわめて意義あることと考える。この観点から, 今回, 著者らは beta-lactamase 抵抗性を有する cephamycin 系抗生物質である cefminox (CMNX) の膵液中への移行性を検討した。

I. 対象と方法

当科で経験した膵頭十二指腸切除術施行症例 141 例のうち, 残存膵よりの膵液排出量が比較的多い 15 例を対象とした。15 例の疾患の内訳は, 膵頭部癌 4 例, 下部胆管癌 4 例, 胆嚢癌 3 例, 十二指腸原発癌 2 例, 十二指腸乳頭部癌 1 例, 膵頭部の膵腺腫 1 例であった。年齢は 42 歳から 76 歳までで平均 58.6 歳であった。男女比は男 13 例, 女 2 例であった (Table 1)。これら 15 例ではすべて, 十二指腸膵頭部切除が施行されており約 40% の膵切除量である。また領域リンパ節の郭清が施行されているため残存膵の血流支配は主に脾動脈からである。全例, 残存膵の主膵管内にシ

* 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110

Table 1. Subjects

Pancreas head carcinoma	4
Bile duct carcinoma	4
Gallbladder carcinoma	3
Duodenal carcinoma	2
Ampullary carcinoma	1
Pancreas adenoma	1
	15

¹⁾ 42~76yo.

²⁾ Male 13, Female 2.

リコン製のドレーナージュチューブが挿入され、空腸を経由して体外に誘導されている。また、切除標本の病理組織学的検索では、15例のうちの膵頭部癌4例、十二指腸乳頭部癌1例、膵頭部膵腺腫の1例に中等度から高度の繊維化が認められた。なお、膵頭十二指腸切除後の再建方法は全例 Child 変法で行った。これらの症例の検索直前の肝機能ならびに腎機能は、ほぼ正常に復していた。また、1日の膵液の排出量はほぼ一定(100~400 ml)で、膵液の分泌、流出に障害は認められなかった。術後膵液の排出量がほぼ一定となった10~14日目の早朝空腹時に、2g/50 kg body weightのCMNXを20 mlの生理食塩水に溶解し、2分間で静脈内投与した。採血はCMNX投与30分前、投与後10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180分で施行し、ただちに遠沈後その血清を-20°Cに凍結保存した。一方、膵液の採取は著者らが工夫した陰圧採液管を氷冷した状態で使用し体外誘導されたドレーナージュチューブと接続した後、CMNX投与前30分から30分間、投与後10分間毎に30分間、さらに30分間毎に180分まで施行した。各検体は採取後ただちに-20°Cに凍結

保存した。各検体のCMNX濃度は、high performance liquid chromatography (HPLC: 高速液体クロマトグラフィー) 法にて測定した (Fig. 1)。膵液中へのCMNXの移行率は、[膵液中のCMNXの最高濃度/血中のCMNXの最高濃度]で計算した。さらに、残存膵の繊維化の有無により、膵液中のCMNX濃度と移行率に差が認められるかどうかとも検討した。また、41例について採取膵液の細菌学的検索も同時に行った。

II. 結 果

1) CMNXの血中濃度: 時間的推移でみると、CMNX投与後10分目で血中濃度はすでに $137.3 \pm 35.8 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以後漸減したが、投与180分後でもその血中濃度は $51.2 \pm 28.4 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した。しかし、各症例で各時間での絶対値にバラツキが認められた (Fig. 2)。なお、15例中3例で、CMNX投与後10分目の採血はなされていない。

2) CMNXの膵液内濃度: 血中濃度がCMNX投与後に最高値を示したさらにその10分後 (CMNX投与20分後) に、CMNXの膵液内濃度は $4.9 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以後漸減したが、投与180分後もその膵液内濃度は $1.9 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ と高値を維持した (Fig. 3)。なお、15例中6例で、CMNX投与後20分目の膵液採取量が不十分で、CMNXの膵液内濃度を測定することができなかった。

3) CMNXの膵液内移行率: CMNXの血中最高濃度は、ほとんどの症例で、CMNX投与後10分目に最高値を示したが、10分目の採血がなされなかった3例で20分目、1例で30分目に最高値を示した。各症例の濃度は、最低 $34.9 \mu\text{g/ml}$ から最高 $186.9 \mu\text{g/ml}$ で平均 $121 \pm 41 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、CMNXの膵

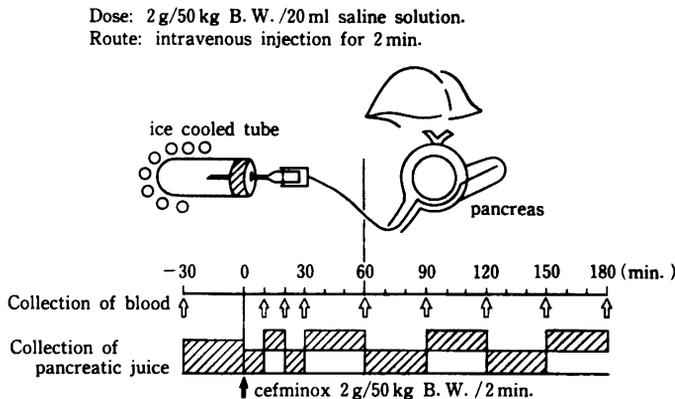


Fig. 1. Methods.

液中最高濃度は、その最高濃度を示した時間に、多少の相違は認められたが、最低 $0.61 \mu\text{g/ml}$ から最高 $12.53 \mu\text{g/ml}$ を示し平均 $4.8 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ であった。したがって、CMNX の膵液内移行率は最低値 0.46% から最高値 8.37% で平均 $3.8 \pm 2.3\%$ であった (Table 2)。

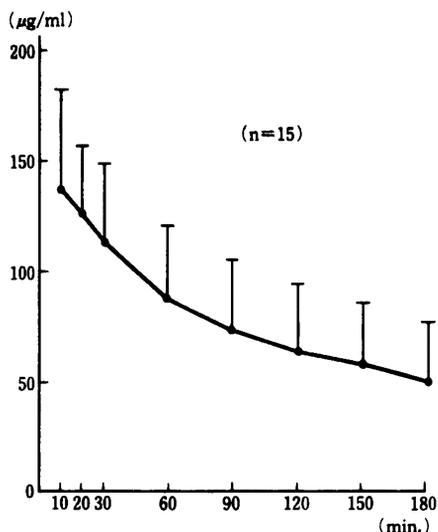


Fig. 2. Penetration of cefminox (2 g, i.v.) into serum.

4) 膵の繊維化の有無による CMNX の膵液内濃度と移行率の検討: 中等度から高度の繊維化を伴った 6 症例の CMNX の膵液内濃度は $0.61 \mu\text{g/ml}$ から $2.75 \mu\text{g/ml}$ で平均 $1.62 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$, また、膵液内移行率は 0.46% から 2.61% で平均 $1.62 \pm 0.71\%$ であった。これは、繊維化を伴わない症例のそれぞれ $6.94 \pm 3.36 \mu\text{g/ml}$, $5.26 \pm 1.81\%$ に比較し有意に低値で

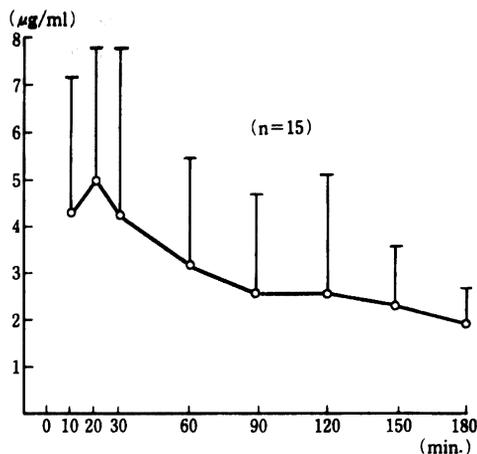


Fig. 3. Penetration of cefminox (2 g, i.v.) into pancreatic juice.

Table 2. Peak concentration of cefminox (CMNX) in serum and pancreatic juice. Rate of penetration was calculated as [peak concentration of CMNX in pancreatic juice]/[peak concentration of CMNX in serum].

Patients	Peak concentration ($\mu\text{g/ml}$)		Penetration (%)
	serum	pancreas	
1	64.6	1.14	1.76
2	158.0	8.92	5.65
3	90.8	2.60	2.87
4	82.3	1.25	1.52
5	34.9	2.92	8.37
6	144.0	9.57	6.65
7	168.1	7.56	4.50
8	116.4	4.55	3.91
9	132.8	0.61	0.46
10	164.3	9.96	6.07
11	129.5	2.54	1.96
12	93.2	1.41	1.51
13	186.9	12.53	6.70
14	105.2	2.75	2.61
15	146.1	3.85	2.64
Mean \pm SD	121 ± 41	4.8 ± 3.7	3.8 ± 2.3

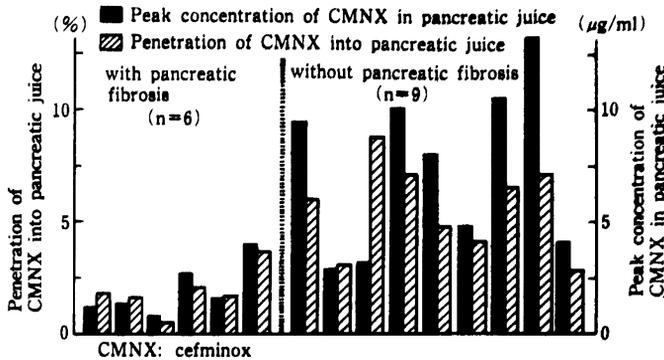


Fig. 4. Peak concentration of cefminox in pancreatic juice and rate of penetration into pancreatic juice in patients with and without pancreatic fibrosis.

Table 3. Types of isolated bacteria in drained pancreatic juice

Bacteria isolated	No. of patients	MIC of CMNX ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Escherichia coli</i>	16	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	0.78
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	100
<i>Citrobacter freundii</i>	1	25
<hr/>		
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	100
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	0.78
MRSA	4	—
Negative	20	—

(n=41) *almost all cases had mixed flora
CMNX: cefminox

あった (Fig. 4)。

5) 採取膵液の細菌学的検索: 41 症例中、採取膵液内に細菌が検出されたのは 21 例であった。その検出細菌叢は、*Escherichia coli* が 16 例、*Pseudomonas aeruginosa* が 14 例、*Klebsiella pneumoniae* が 7 例と大半を占めた。methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は 4 例にみられた。また、細菌が検出されたほとんどの症例は混合感染であった (Table 3)。

III. 考 察

急性膵炎の約 10% に細菌感染を合併し、それに引き続き膵膿瘍は膵炎重症化の規定因子の 1 つであることはよく知られている³⁾。諸家の報告では膿瘍合併率は 3~20% であり、その死亡率は 14~64% と高率であ

る^{4,5)}。その膿瘍より *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌が検出されることが多い⁶⁾。また今回、著者が対象とした膵頭十二指腸切除症例では、臨床的に問題とならないきわめて軽度の膵腸吻合部の縫合不全が、腸内細菌の膵管内逆行性感染により、重篤化することがしばしば経験される。したがって投与する抗生物質はこれらの細菌を被うスペクトルを有し、さらに膵液内へ十分量移行するものが望ましい。しかし、Finch⁷⁾ や Howes⁸⁾ らは、その prospective study において、急性膵炎に対する抗生物質の使用は、膵組織や膵液中への移行率が低く十分な効果を示す濃度に達し得ないと報告している。実際、penicillin, streptomycin, chloramphenicol, erythromycin, kanamycin は少量しか膵液中に移行せず、tetracycline, gentamicin などはほとんど移行しないことが確認されている^{9,10)}。さらに最近では第 3 世代 cephem 系薬剤についても検討が行われ、cefazolin, ceftizoxime に関しては膵液移行を少量ながら認めるが、cefoperazone, cephalothin はほとんど膵液内移行が認められないとの報告がある¹¹⁻¹³⁾。そこで比較的新しく開発された第 3 世代の cephem 系抗生物質である CMNX の、膵液内への移行を検討することは意義あることと考えられた。今回著者が検討した対象は、膵頭十二指腸切除術が施行された症例の残存膵への移行を検討したもので、流入動脈ならびに流出静脈の多くが切離されており、正常膵のそれと比較することは困難であるし、また、膵の繊維化を認める症例では CMNX の膵液内濃度ならびに膵液への移行率が極端に低値を示すという著者らの成績から、正常の膵に対するのとはその薬

物動態は異なると考えられる。しかし、正常膵に比較して明らかに抗生物質の膵液移行が不良と考えられる今回の対象症例でも、膵液内の CMNX 濃度は、膵液内に比較的高頻度に検出される *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などの MIC 値を十分に上回っており、しかもその値は長時間維持されていた。また従来の cephem 系抗生物質に耐性の嫌気性菌 (特に *Bacteroides fragilis*) の MIC 値も上回っていた。今回、膵組織内濃度は検討しておらず、膵液内濃度のみから臨床効果を輕輕には論じ難いが、著者らの結果により CMNX の膵疾患における有用性を肯定的に評価してよいと考えられる。

IV. 結 語

著者らは CMNX の膵液移行について膵頭十二指腸切除症例 15 例について検討した。その膵液濃度は、膵液内に高頻度に検出されるグラム陰性菌のほとんどの菌種の MIC 値を上回っており膵炎合併感染症に対する CMNX の投与は有用であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、協力いただいた 15 人の患者の方々と、正確に採血と膵液採取を施行して頂いた角田 元、山元康義両博士に深謝いたします。また、本論文の要旨は第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会にて発表した。

文 献

- 1) Bilbao M D, Dotter C T, Lee T G, Katon R M: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); study of 10000 cases. *Gastroenterology* 70: 314~320, 1976
- 2) Davis J L, Millgan F D, Cameron J L: Septic complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140: 365~367, 1975
- 3) 鈴木寿彦, 武田和憲, 砂村真琴, 他: 急性膵炎に合併した腹腔内感染症。腹部救急診療の進歩 4: 117, 1985
- 4) Altemeier W A, Alexander J W: Pancreatic abscess. *Arch Surg*, 87: 80~89, 1963
- 5) Ranson J H C, Spencer F C: Prevention, diagnosis, and treatment of pancreatic abscess. *Surgery*, 82: 99~106, 1977
- 6) Frey C F, Lindenauer S M, Miller T A: Pancreatic abscess. *Surg. Gynecol. Obstet.* 149: 722~726, 1979
- 7) Finch W T, Sawyers J L, Schenker S: A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 183: 667~671, 1976
- 8) Howers R, Zuidema G D, Cameron J L: Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Research* 18: 197~200, 1975
- 9) Rumore P C, Olander G A, Puestow C B: Excretion of antibiotics, dyes and radio active substances throughout external pancreatic fistula. *Surgery* 34: 735~741, 1953
- 10) Howard J M, Pulaski E J, Fusillo M H: The pancreatic secretion of antibiotics and sulfadiazine in man. *Surgical Forum* 3: 236~240, 1952
- 11) 鈴木寿彦, 伊藤 契, 宮下英士, 他: CPZ (Cefoperazone) の膵液および膵組織への移行。胆と膵 8: 199~203, 1987
- 12) 松野正紀, 本田毅彦, 宮川菊雄, 他: セファロsporin系抗生物質の膵液中への移行ならびに膵外分泌に及ぼす影響。外科 40: 160~165, 1978
- 13) 江里健輔, 毛利 平, 徳永正晴, 他: 外科領域における Ceftizoxime (CZX) の体液・組織内移行に関する検討。臨床と研究 65: 1629~1632, 1988

Clinical study of penetration of cefminox into the serum and pancreatic juice

Hideki Fujii and Yoshiro Matsumoto

First Department of Surgery, Yamanashi Medical University, 1110, Shimokato,
Tamaho, Nakakoma, Yamanashi, Japan

We investigated the concentration of cefminox (CMNX) in the serum and pancreatic juice of 15 patients after intravenous injection of 2 g CMNX to evaluate its organ penetration. The results obtained were as follows:

1. The peak concentration of CMNX in serum was $137.3 \pm 35.8 \mu\text{g/ml}$ 10 minutes after administration.
2. The peak concentration of CMNX in pancreatic juice was $4.9 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ 20 minutes after administration.
3. High concentrations of CMNX in pancreatic juice were observed even 3 hours after administration.
4. Isolated bacteria in drained pancreatic juice were mainly *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, for which the MIC of CMNX were less than $1 \mu\text{g/ml}$. Thus CMNX worked well for these bacteria in pancreatic juice.
5. Rates of penetration of CMNX into pancreas with fibrosis were lower than into that without fibrosis.