

## Flomoxef の膵液移行に関する臨床的検討

藤井 秀樹・小林 正史・松本 由朗

山梨医科大学医学部第一外科\*

(平成 9 年 5 月 16 日受付・平成 9 年 7 月 17 日受理)

外科領域において好気性菌から嫌気性菌まで主要な起炎菌に抗菌力を示す oxacephem 系の抗生物質である flomoxef (FMOX) のさまざまな膵疾患に合併する感染症に対する有効性を検討した。膵頭十二指腸切除術が施行された 55 症例の残存主膵管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*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* が主であった。これらの細菌に対する FMOX の MIC 値は, *Pseudomonas aeruginosa* 以外はすべて 1.0  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。14 例の膵頭十二指腸切除術施行症例に対し FMOX を 2 g/body, 経静脈的に 30 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 FMOX 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 FMOX 濃度は投与開始後 30 分すなわち投与終了直後に最高濃度 134.3  $\pm$  32.1  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 180 分後にも 33.0  $\pm$  24.7  $\mu\text{g/ml}$  と比較的高濃度を示した。一方, 膵液内 FMOX 濃度は投与後 30 分には最高濃度 4.69  $\pm$  4.12  $\mu\text{g/ml}$  で, 120 分後でも 1.25  $\pm$  0.38  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 膵液内に比較的高頻度で検出される細菌に対する 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 FMOX は膵疾患に合併する感染症の発症阻止ならびに治療に有用であるとの結論を得た。

**Key words:** flomoxef, pancreatic juice, penetration

内視鏡的逆行性胆膵管造影 (ERCP) が膵炎や膵管閉塞症例において, 重篤な感染症を誘発することは Bilbao<sup>1)</sup> によって報告されており, 特に膵仮性嚢胞を併存する症例では, ERCP 時の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 施行に際し, 全身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<sup>2)</sup>。また急性膵炎症例のなかでも重症急性膵炎と診断される症例では 3~20 % の頻度で膵膿瘍を発症し<sup>3)</sup>, さらに敗血症の発生へと進展し, その死亡率は 14~64 % と高率である。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いうまでもないが, 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ラムのみならず, 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, 全身投与された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液中への移行性により決定される。したがって, 使用する抗生物質の膵液への移行性を検索することは臨床的にきわめて有意義であると考ええる。この観点から, 今回著者らはグラム陽性菌からグラム陰性菌までの好気性菌, 嫌気性菌に広く抗菌力を示す oxacephem 系の抗生物質である flomoxef (FMOX) の膵液中への移行性を検討した。

### I. 対象と方法

当科で施行した膵頭十二指腸切除術施行症例 14 例を

対象とした。対象患者には各々本研究の意義を説明し, 自主的に協力するとの了解を得た。14 例の原疾患は膵頭部癌 4 例, 下部胆管癌 3 例, 十二指腸乳頭部癌 3 例, 大腸癌 2 例, 胆嚢癌 1 例, 十二指腸原発癌 1 例で, 年齢は 54 歳から 81 歳までで平均 62.3 歳, 男女比は男 9 例, 女 5 例であった (Table 1)。これら 14 例の膵切除量は約 40 % である。また全例に領域リンパ節の郭清が施行されており, 残存膵は脾動脈から血流を供給されている。全例, 残存膵の主膵管内にシリコン製のドレナージ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, 14 例のうち 6 例の残存膵に中等度から高度の繊維化が認められた。これらの症例の本研究施行直前の肝機能ならびに腎機能は正常で, ドレナージチューブからの

Table 1. Subjects

|                         |    |
|-------------------------|----|
| Pancreas head carcinoma | 4  |
| Bile duct carcinoma     | 3  |
| Ampullary carcinoma     | 3  |
| Colon carcinoma         | 2  |
| Gallbladder carcinoma   | 1  |
| Duodenal carcinoma      | 1  |
|                         | 14 |

1) 54-81 years old

2) Males 9, Females 5

膵液の1日排出量も各症例でほぼ一定であった(180~710 ml/日)。

術後膵液の排出量がほぼ一定となった術後3週目以降の早朝空腹時に、2 g/bodyのFMOXを100 mlの生理食塩水に溶解し30分で点滴静注した。投与対象症例の体重は42 kgから67 kgであった。採血はFMOX投与30分前、投与開始後10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180分で施行し、ただちに遠沈後、 $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結保存した。また、膵液の採取は著者らが考案した陰圧採液管に氷冷した状態でドレーンチューブと接続した後、FMOX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。陰圧採液管を考案採用した理由は、膵頭十二指腸切除術後に残存膵の主膵管からドレーンされる1日膵液量は、残存膵の繊維化の程度にもよるが100 mlから500 ml程度であり、自然流出では10分間毎に膵液を採取し薬剤濃度を測定することは困難であるからである。各検体は採取後ただちに、 $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結保存した(Fig. 1)。各検体のFMOX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。膵液中へのFMOXの移行率は、[膵液中のFMOXの最高濃度/血中のFMOX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FMOX濃度と移行率に差が認められるかどうかを検討した。残存膵の繊維化の判定は病理組織学的に行ったが、膵ランゲルハンス島の周囲に正常膵腺房細胞が殆ど認められない程度の繊維化がある場合を膵繊維化があるものとした。また、今回の対象14例を含めた55例について採取膵液の細菌学的検索を行った。

結果の有意差検定はMann-Whitney検定による。

## II. 結 果

### 1) FMOXの血中濃度

FMOXの血中濃度の時間的推移をみると、投与開始後10分ですでに $100.6 \pm 33.1 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し、投与終了直後には $134.3 \pm 32.1 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。それ以後漸減したが、投与開始後180分でもその血中

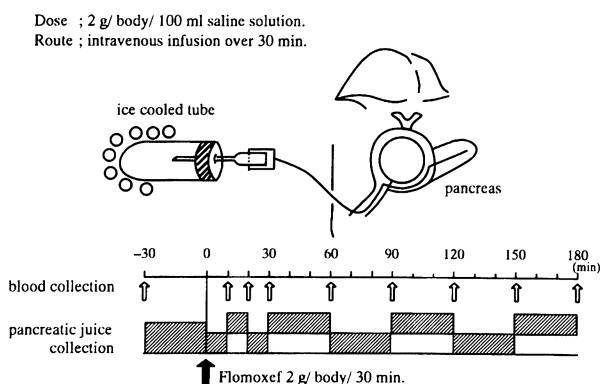


Fig. 1. Methods.

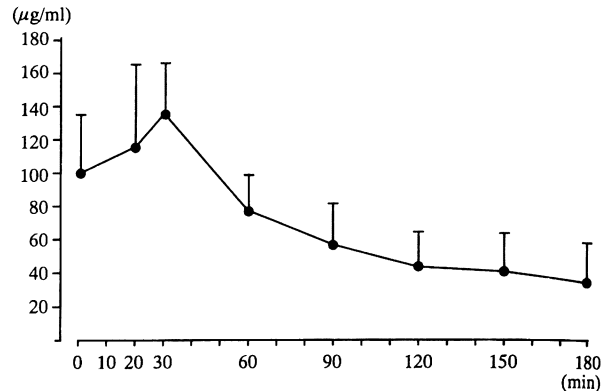


Fig. 2. Changes in serum level of flomoxef after drip infusion of 2 g of flomoxef.

濃度は $33.0 \pm 24.7 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した(Fig. 2)。この値はすでに報告されている血中濃度より高値で、しかもその半減期も遷延しているが、血液生化学的検査では腎ならびに肝機能が正常と考えられるこれら対象症例でも、術後であるために潜在的に肝・腎機能が低下し、これが影響しているものと考えられた。

### 2) FMOXの膵液中濃度

FMOXの採取膵液濃度の時間的推移をみると、投与開始後 $2.5 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ と上昇し30分後に $4.7 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示したが、180分後には $0.03 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ と低下していた。その時間的推移は血中のそれと時間的な差は認められなかった(Fig. 3)。

### 3) FMOXの膵液中移行率

各症例のFMOXの血中最高濃度は最低 $63.3 \mu\text{g/ml}$ から最高 $201.3 \mu\text{g/ml}$ で平均 $140.3 \pm 41.4 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、FMOXの膵液中の最高濃度は、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 $0.76 \mu\text{g/ml}$ から最高 $11.80 \mu\text{g/ml}$ で平均 $4.67 \pm 4.12 \mu\text{g/ml}$ であった。したがって、FMOXの膵液中移行率は最低0.51%から最高9.15%で平均 $3.07 \pm 2.46\%$ であった(Table 2)。

### 4) 膵の繊維化の有無によるFMOXの膵液中濃度と

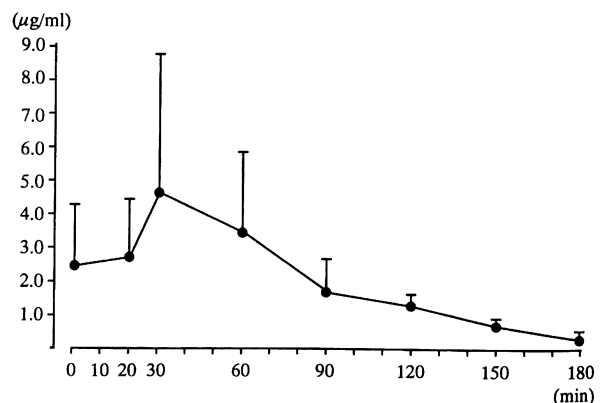


Fig. 3. Penetration of flomoxef into pancreatic juice after drip infusion of 2 g of flomoxef.

## 移行率の検討

中等度以上の膵繊維化を伴った症例の膵液中の FMOX の濃度は、 $0.51 \mu\text{g/ml}$  から  $1.42 \mu\text{g/ml}$  で平均  $1.08 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ 、また、膵液中への移行率は  $0.51\%$  から  $1.57\%$  で平均  $0.93 \pm 0.38\%$  であった。これは、繊維化を伴わない症例のそれぞれ  $7.39 \pm 3.45 \mu\text{g/ml}$ 、 $4.67 \pm 2.07\%$  に比較して有意に ( $p < 0.05$ ) 低値であった (Fig. 4)。

## 5) 膵の繊維化と膵液量ならびに FMOX の膵液中濃度

Table 2. Peak concentration of flomoxef in serum and pancreatic juice

Rate of penetration of flomoxef was calculated as: peak concentration of flomoxef in pancreatic juice/peak concentration of flomoxef in serum

| Patients      | Peak concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) |                 | Penetration (%) |
|---------------|---|-----------------|-----------------|
|               | serum                                   | panreas         |                 |
| 1             | 63.3                                    | 1.89            | 2.98            |
| 2             | 129.0                                   | 11.80           | 9.15            |
| 3             | 148.8                                   | 0.76            | 0.51            |
| 4             | 201.3                                   | 11.76           | 5.84            |
| 5             | 168.1                                   | 7.72            | 4.59            |
| 6             | 128.3                                   | 1.36            | 1.06            |
| 7             | 192.5                                   | 9.03            | 4.69            |
| 8             | 97.4                                    | 1.53            | 1.57            |
| 9             | 102.5                                   | 0.88            | 0.86            |
| 10            | 164.1                                   | 5.17            | 3.15            |
| 11            | 174.0                                   | 7.00            | 4.02            |
| 12            | 83.2                                    | 0.51            | 0.61            |
| 13            | 150.2                                   | 1.42            | 0.95            |
| 14            | 161.4                                   | 4.78            | 2.96            |
| Mean $\pm$ SD | $140.3 \pm 41.4$                        | $4.69 \pm 4.12$ | $3.07 \pm 2.46$ |

各症例の 180 分間の総採取膵液量は  $23.5 \text{ ml}$  から  $62.0 \text{ ml}$  で平均  $35.4 \pm 9.2 \text{ ml}$  であった。さらに同時間内の FMOX の膵液中への総排泄量は  $6.8 \mu\text{g}$  から  $129.2 \mu\text{g}$  で平均すると  $65.2 \pm 32.7 \mu\text{g}$  であった。したがって、膵液  $1 \text{ ml}$  中の FMOX の濃度は  $0.23 \mu\text{g/ml}$  から  $4.20 \mu\text{g/ml}$  で平均すると  $1.98 \pm 1.33 \mu\text{g/ml}$  であった。これを膵の繊維化の有無でみると、膵液量に両群間で差は認められないが、FMOX の総排泄量ならびに膵液  $1 \text{ ml}$  中の FMOX 濃度は、膵の繊維化が認められる群で有意に ( $p < 0.05$ ) 低値であった (Table 3)。

## 6) 採取膵液中の細菌学的検索

採取膵液の細菌学的検索を施行した 55 例のうち、細菌が検出されたのは 29 例であった。その検出細菌叢は *Escherichia coli* が 23 例と最も多く、ついで *Pseudomonas aeruginosa* が 18 例、*Klebsiella pneumoniae* 10 例と大半を占めた。また、methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が 9 例に検

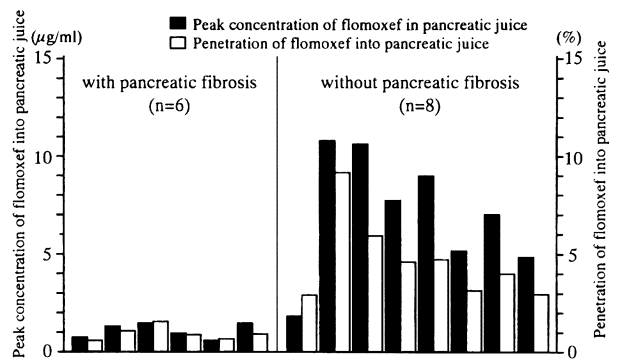


Fig. 4. Peak concentration of flomoxef in pancreatic juice and rate of penetration of flomoxef into pancreatic juice in patients with and without pancreatic fibrosis.

Table 3. Total volume of collected pancreatic juice and concentration of flomoxef in pancreatic juice in patients with and without pancreatic fibrosis

| Patients      | Volume of pancreatic juice (ml) | Amount of flomoxef in pancreatic juice ( $\mu\text{g}$ ) | Concentration of flomoxef ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Pancreatic fibrosis |
|---------------|---------------------------------|--|--|---------------------|
| 1             | 37.4                            | 75.3   | 2.01   | (-)                 |
| 2             | 24.1                            | 101.3  | 4.20   | (-)                 |
| 3             | 29.8                            | 6.8  | 0.23   | (+)                 |
| 4             | 24.5                            | 91.3   | 3.72   | (-)                 |
| 5             | 37.7                            | 129.2  | 3.43   | (-)                 |
| 6             | 35.4                            | 19.8   | 0.62   | (+)                 |
| 7             | 32.8                            | 87.5   | 2.67   | (-)                 |
| 8             | 32.0                            | 28.6   | 0.89   | (+)                 |
| 9             | 62.0                            | 53.2   | 0.86   | (+)                 |
| 10            | 41.7                            | 108.9  | 2.61   | (-)                 |
| 11            | 23.5                            | 85.2   | 3.63   | (-)                 |
| 12            | 39.4                            | 21.4   | 0.54   | (+)                 |
| 13            | 28.1                            | 14.2   | 0.51   | (+)                 |
| 14            | 47.4                            | 90.0   | 1.90   | (-)                 |
| Mean $\pm$ SD | $35.4 \pm 9.2$                  | $65.2 \pm 32.7$  | $1.98 \pm 1.33$                                |                     |

(+) pancreatic fibrosis was seen

(-) pancreatic fibrosis was not seen

Table 4. Types of bacteria isolated from drained pancreatic juice

| Bacteria isolated             | No. of patients | MIC <sub>80</sub> of flomoxef (μg/ml) |
|-------------------------------|-----------------|---------------------------------------|
| <i>Escherichia coli</i>       | 23              | 0.1                                   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 18              | >100                                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 10              | 0.05                                  |
| <i>Proteus mirabilis</i>      | 4               | 0.2                                   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>   | 1               | >100                                  |
| <i>Citrobacter freundii</i>   | 1               | 50                                    |
| -----                         |                 |                                       |
| <i>Enterococcus faecalis</i>  | 7               | 100                                   |
| <i>Bacteroides fragilis</i>   | 3               | 1.56                                  |
| MRSA                          | 9               | 100                                   |
| Negative                      | 26              | —                                     |

(n = 55) \*Mixed flora were isolated from almost all of the patients

出された。細菌が検出された症例のほとんどが混合感染であった (Table 4)。

### 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ひとつであることはよく知られている<sup>4)</sup>。諸家の報告では膵炎の膿瘍合併率は 3~20% であり、その死亡率は 14~64% と高率である<sup>3,5)</sup>。そして、膿瘍の細菌学的検索では、著者らの検討と同様 *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性菌が検出されることが多い<sup>6)</sup>。したがって、これらの症例に対し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、さらに膵液中の濃度が十分であることが必要である。しかし、急性膵炎を発症した膵臓では、一般に抗生物質の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の報告があり<sup>7,8)</sup>、実際、penicillin, streptomycin, chloramphenicol, erythromycin, kanamycin は少量しか膵液中に移行せず、tetracycline, gentamicin などはほとんど膵液中に移行しないことが確認されている<sup>9,10)</sup>。さらに最近では cephem 系抗生物質についても検討され、cefazolin, ceftizoxime に関しては少量ながら膵液中への移行が認められるが、cefoperazone, cephalothin はほとんど膵液中への移行が認められなかったとの報告がある<sup>11-13)</sup>。そこで cephem 系抗生物質のなかでも抗菌スペクトラムの広い flomoxef (FMOX) の膵液中への移行を検索することはきわめて意義深いことと考える。

今回の検討の対象は膵頭十二指腸切除術が施行された症例で、膵臓への流入動脈ならびに流出静脈の多くが外科手術時に切離されており、血中での薬物濃度がそのまま膵組織ならびに膵液内の薬物濃度に反映されていない可能性がある。また、膵の繊維化があると FMOX の膵液中への移行率が極端に低下するという著者らの成績は、繊維化の強い膵では膵実質内の血管分布が粗であること、さらに膵液を産生する膵腺房細胞

が多く脱落していることを反映しているものと考えられるが、膵の繊維化の有無にかかわらず膵液量に差が認められなかったことから、血管分布の程度がより強く関与しているものと考えられる。いずれにしても、今回の成績は、正常の膵を対象とした場合の薬物動態とは異なると考えられる。すなわち、血流が豊富であり、また膵液の産生も十分である正常膵の場合にはより血液中の薬物の膵液中への移行率は高いものと推測される。したがって今回、著者らが得た膵液中の FMOX 濃度が、膵液中に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、また従来の cephem 系抗生物質の耐性の嫌気生菌で膵液中にも検出される *Bacteroides fragilis* の MIC 値も上回っていたという結果は、正常膵ではさらに FMOX がこれらの菌に対して有効であることを示唆するものである。今回、膵組織中の濃度は検討しておらず、膵液中の濃度のみから臨床効果を論じることは危険であるが、著者らの結果により FMOX 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た。

### IV. 結 語

Oxacephem 系抗生物質である flomoxef の膵液中への移行を膵頭十二指腸切除術施行症例 14 例について検討した。その膵液中の濃度は、膵液中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、膵炎に合併する感染症に対して flomoxef 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 14 人の患者の方々に深謝致します。

### 文 献

- 1) Bilbao M D, Dotter C T, Lee T G, et al.: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); study of 1,000 cases. *Gastroenterology* 70: 314~320, 1976
- 2) Davis J L, Milgan F D, Cameron J L: Septic complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Gynecol Obstet* 140: 365~367, 1975
- 3) Frey C F, Lindenauer S M, Miller T A: Pancreatic abscess. *Surg Gynecol Obstet* 149: 722~726, 1979
- 4) 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
- 5) Ranson J H C, Spencer F C: Prevention, diagnosis, and treatment of pancreatic abscess. *Surgery* 82: 99~106, 1977
- 6) Altmeire W A, Alexander J W: Pancreatic abscess. *Arch Surg* 87: 80~89, 1963
- 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: セファロスポリン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・膵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 flomoxef into serum and pancreatic juice

Hideki Fujii, Masashi Kobayashi and Yoshiro Matsumoto

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

To evaluate the organ penetration of flomoxef (FMOX), we investigated its concentration in serum and pancreatic juice of 14 patients after intravenous injection of a 2 g FMOX. The results obtained were as follows:

1. The peak concentration of FMOX in serum was  $134.3 \pm 32.1 \mu\text{g/ml}$  and occurred 30 minutes after administration.
2. The peak concentration of FMOX in pancreatic juice was  $4.69 \pm 4.12 \mu\text{g/ml}$  and occurred 30 minutes after administration.
3. High concentrations of FMOX in pancreatic juice were observed even at 2 hours after administration.
4. Bacteria isolated from drained pancreatic juice were mainly *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* for which the MIC of FMOX was less than  $0.1 \mu\text{g/ml}$ . Thus FMOX was effective against these bacteria in pancreatic juice.
5. Rates of penetration of FMOX into pancreata affected by fibrosis were lower than into pancreata without fibrosis.