

## 胆汁中細菌数の推移からみた胆道感染症の Ceftriaxone 1日1回投与療法

和歌山県立医科大学消化器外科<sup>1)</sup>, 国立京都病院外科<sup>2)</sup>, 舞鶴市民病院外科<sup>3)</sup>  
田附興風会北野病院外科<sup>4)</sup>, 赤穂市民病院外科<sup>5)</sup>

谷村 弘<sup>1)</sup>, 馬庭 芳朗<sup>1)</sup>, 岡本美穂二<sup>2)</sup>, 向原 純雄<sup>3)</sup>, 高林 有道<sup>4)</sup>  
佐藤 友信<sup>4)</sup>, 邊見 公雄<sup>5)</sup>, 吉田 圭介<sup>5)</sup>, 澤田 尚<sup>5)</sup>

〔原稿受付：平成元年2月3日〕

## Single-Daily-Dose Treatment of Ceftriaxone for Biliary Tract Infections and Bacterial Counts in Bile

HIROSHI TANIMURA<sup>1)</sup>, YOSHIO MANIWA<sup>1)</sup>, MIHOJI OKAMOTO<sup>2)</sup>  
SUMIO MUKAIHARA<sup>3)</sup>, ARIMICHI TAKABAYASHI<sup>4)</sup>, TOMONOBU SATO<sup>4)</sup>  
KIMIO HENMI<sup>5)</sup>, KEISUKE YOSHIDA<sup>5)</sup>, and HISASHI SAWADA<sup>5)</sup>

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College<sup>1)</sup>, Department  
of Surgery, National Kyoto Hospital<sup>2)</sup>, Department of Surgery, Maizuru Municipal  
Hospital<sup>3)</sup>, Department of Surgery, Kitano Hospital<sup>4)</sup>, Department of Surgery,  
Ako Municipal Hospital<sup>5)</sup>

To evaluate the effects of ceftriaxone (CTRX) administered once daily, the biliary concentration of CTRX and daily changes in the bacterial count in bile from an indwelling T-tube were measured concomitantly. The effects on prophylaxis of postoperative infections after biliary tract surgery were also examined mainly due to clinical symptoms.

The biliary CTRX levels increased rapidly and were sustained as high as 92.5–219  $\mu\text{g/ml}$  in all patients even 24 hours after 2 g of CTRX was infused intravenously once daily. Five of 7 patients whose bile samples were positive for bacteria showed high CTRX levels in bile and almost no bacteria present after treatment. CTRX-sensitive bacteria eliminated 1 or 2 hours after the administration in response to the increase of biliary CTRX levels. The changes in bacteria count of bile may be closely related to CTRX antibiotic activity.

As an antibiotic prophylaxis, other 18 patients with biliary diseases received intravenous infusion of 2 g of CTRX once daily for 5–7 days (mean 5.9 days). Thus, once-daily dose treatment of CTRX 2 g may have antibiotic effects on biliary infection and postoperative prophylaxis

Key words: Ceftriaxone, Biliary Ceftriaxone level, Bacterial counts in bile, Once-daily dose treatment.

索引語：セフトリアキソン, 胆汁中 CTRX 濃度, 胆汁細菌数, 1日1回投与.

Present address: Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College, 27-Shichibancho, Wakayama, 640, Japan

of biliary infections and it is indicated that the prolonged biliary levels of CTRX are essential for its efficacy.

## はじめに

胆道感染症の治療の原則は胆汁うっ滞の原因を除去すると同時に化学療法を開始することであり、得られた起炎菌に対して抗菌力を十分に発揮できる抗生剤のうちから、胆汁中移行の最も良い薬剤を選ぶ<sup>25)</sup>。その化学療法に際して、最近は特に第3世代に属するセフェム系薬剤の選択理由が問われている<sup>24)</sup>。

Ceftriaxone (CTRX) はスイスの F. Hoffmann-La Roche 社で開発された第3世代セフェム系薬剤であり、*E. coli*, *Klebsiella* のほか、Indol 陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Haemophilus* を含めた広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、 $\beta$ -lactamase に対して安定であり、in vitro より in vivo の感染防御効果が強いなどの細菌学的特徴がすでに明らかにされている<sup>5,17,18)</sup>。

また臨床例における血中濃度の半減期が8時間と既存のセフェム系薬剤のなかで最も長く、尿中および胆汁中にそれぞれ55%、45%と両経路に1/2ずつ排泄されるため、いずれかの排泄能に障害があっても体内動態が大きく変化しないという安定した臨床薬理学的特徴も有している<sup>15)</sup>。

CTRX は胆汁中ではもとより、胆嚢組織内への移行も良好であり<sup>23)</sup>、複数菌感染を含めた胆道感染症に対する高い有用性についてはすでに多数の報告があるが<sup>3,6,7,8,11,13,14,26,28)</sup>、CTRX を含有している胆汁における細菌数の推移についてはいまだ検討されていない。

今回、われわれは CTRX 1日1回投与法の妥当性について、CTRX 投与直後から胆汁中薬剤濃度と細菌数の推移を同時に測定することにより評価を行うとともに、この投与方法について臨床症状を中心とした術後感染阻止効果も検討した。

## 対象と方法

### 1. 輸送・保存条件の基礎的検討

まず、輸送中の CTRX 含有胆汁における細菌数の変動ないし減少、消失の有無についてチェックするため、胆汁輸送条件と類似の環境 (4°C, 遮光) にて、CTRX 感受性 *K. pneumoniae* (MIC 0.025  $\mu$ g/ml) および *B. fragilis* (MIC 3.13  $\mu$ g/ml) を  $10^6$  CFU/ml 接種し、新たに CTRX を 100  $\mu$ g/ml または 1,000  $\mu$ g/ml

ml 添加した胆汁について、保存開始直後、1, 6, 12, 24時間後の生菌数と薬剤残存濃度を測定した。

### 2. 1日1回投与法における胆汁中細菌数の変動の検討

昭和62年8月より昭和63年1月までの6ヶ月間に、われわれの施設において、胆嚢炎・胆管炎または総胆管結石症にて手術を施行し T-tube を挿入している症例を対象とした。CTRX は初回 T-tube 胆汁採取直後 2 g, 第2日目より毎日午前中に CTRX 2 g を 30~60 分間にて1回のみ点滴静注した。投与期間は原則として、5日間とした。

胆汁中細菌数の検討には、7例 (男4, 女3) において投与開始日は T-tube 挿入直後 (30分以内) および薬剤投与1, 2, 4, 6時間後、第2日目は薬剤投与直前および投与4時間後、第3, 第4日目は薬剤投与直前にそれぞれ胆汁 4 ml を採取し、2 ml 各2本に分けた。

1) CTRX 濃度測定用胆汁 2 ml は滅菌プラスチックスピッツに入れ、測定まで -20°C で凍結保存した。薬剤濃度は *E. coli* NIH/JC-2 を検定菌とした薄層ディスク (東洋製作所, 直径 8 mm) を用いる Bioassay 法にて測定した。1種の検液につき3枚のディスクを用い、それぞれ3枚のシャーレを用いて3個の阻止円径の平均値より濃度を求めた。検出限界は 0.10  $\mu$ g/ml であった。

2) 菌数測定用胆汁 2 ml は嫌気ポーター (クリニカルサプライ) に入れ、冷蔵庫で 4°C にて保存し、1日分をまとめて迅速に転送した。

好気性菌検索用培地としては、血液寒天培地 (OXOID), CLED 培地 (OXOID), MGYM 培地 (極東) および EF 培地 (極東) の4種類を、嫌気性菌検索用培地としては、EG 培地 (日水), BBE 培地 (極東) および KM-CW 培地 (日水) の3種類を用いた。

胆汁試料を正確に 1 ml 採り、9 ml の使用2日前に嫌気条件に保存して還元処理した希釈液 GAM Broth (日水) に加え、十分に混和後、10倍希釈系列を作製して検液とした。これを各培地上にそれぞれ正確に 0.1 ml 滴下し、コンラージ棒で万遍なく塗抹した。好気性菌は 35°C にて24時間ないし48時間培養し、嫌気性菌は嫌気性菌培養装置 Anaerobic System Model

1024 (Forma Scientific 社) 内で、35°C にて48時間から1時間培養を行った。

培養後、菌数測定は平板上の集落数をマニュアルコロニーカウンター MC-707 (メディコ) にて測定し、胆汁 1 ml 中の菌数に換算した。同時に平板培地上の集落形態、グラム染色標本の鏡検および各種生化学的性状試験により同定を行い、CTRX 投与前後の胆汁中検出菌について、日本化学療法学会標準法に基づき CTRX の MIC を測定した。

### 3. CTRX 1日1回投与による胆道系手術の術後感染発症阻止効果の検討

抗菌剤としては CTRX 1日 2 g 1回のみを20例に5日間以上投与し、効果判定に必要と考えられる臨床症状を観察するとともに、投与前・中・後にできる限り肝機能検査を実施した。もちろん胆汁が得られる症例では、起炎菌の同定と感受性試験を実施した。

総合効果判定はこの共同研究班の薬剤臨床試験委員会により、主として臨床経過を中心として、細菌学的効果をも勘案して、(1)全身合併症があるにもかかわらず3日以内に平熱になったものを著効、(2)7日以内に平熱になったものを有効、(3)7日目に創感染など感染を残したものを無効として3段階に評価することにして、菌不明例で3日以内に平熱になったものも有効例とし、さらに投与期間が最短の5日間であったため平熱になるのに7日以上かかったものをやや有効とし、4段階に評価することにした。

## 成 績

### 1. 胆汁中細菌数の推移

検体輸送中の菌数変化について検討するために行った試験の結果、CTRX 濃度が 100 µg/ml の場合には *B. fragilis* の菌数はほとんど変化しなかったが、感受性の非常に高い *K. pneumoniae* でも24時間で  $1.8 \times 10^6$  から  $6.2 \times 10^4$  に減少するとどまった。CTRX 濃

度を 1,000 µg/ml と高濃度になると、*B. fragilis* は24時間後に再増殖して  $9.8 \times 10^4$  と初期値に近づいたが、*K. pneumoniae* は  $1.2 \times 10^6$  から12時間後  $4.0 \times 10^3$  まで減少し、その後はその状態を持続した。以上より、本試験における検体輸送による菌数の変化は CTRX の低濃度領域ではまず問題とならず、高濃度領域でも輸送により菌が著しく減少、死滅してしまって試験結果を判定不能にすることはないことを確認した (Table 1, Fig. 1, Fig. 2)。

そこで、胆道系手術の際に T-tube を挿入した7例において、T-tube 挿入直後より CTRX 2 g を1日1回点滴静注し、胆汁中薬剤濃度ならびに胆汁中細菌数の推移を検討した結果、投与前に胆汁中より細菌が検出された5例では、CTRX 投与中の胆汁中 CTRX 濃度ならびに胆汁中生菌数の推移は Table 2 に示す通りであった。

症例1は、昭和62年5月27日胆嚢摘出術と総胆管結石截石後、T-tube を挿入した。手術当日の体温は 38.1°C であり、手術翌日の白血球数は10,600であったが、手術当日より CTRX 2 g を1日1回点滴静注にて4日間投与した。4日目に解熱し、白血球数も5,900と正常に復した。第1回の CTRX 2 g 投与で2時間目に 1,277 µg/ml の最高濃度に達し、6時間まで 1,000 µg/ml 前後を持続したことと、胆嚢胆汁および胆管胆汁から検出した *E. amnigenus* と *H. aphrophilus* はいずれも CTRX の MIC が 0.10 µg/ml,  $\leq 0.025$  µg/ml と極めて低かったことから、投与1時間目ですでに消失していた (Fig. 3)。

症例2は、昭和63年1月7日右季肋部に激痛、悪寒戦慄、悪心・嘔吐を訴え来院し、総胆管結石症に急性閉塞性化膿性胆管炎を併発していたため T-tube の挿入を行った。症例1よりさらに高い最高胆汁中濃度の 2,190 µg/ml に達し、 $6.9 \times 10^4$  あった *E. faecalis* といえども1時間で消失した (Fig. 4)。

Table 1. 抗生物質含有胆汁における細菌数の変動

|                                             | CTRX<br>(µg/ml) | 接種菌量              | 保 存 時 間 4 ° 遮 光   |                   |                              |                                         | 24時間後CTRX<br>残存力価<br>(%) |
|---------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
|                                             |                 |                   | 1 hr              | 6 hrs             | 12hrs                        | 24hrs                                   |                          |
| <i>B. fragilis</i><br>(MIC 3.13)            | 100             | $3.7 \times 10^4$ | $6.0 \times 10^5$ | $4.0 \times 10^4$ | $4.3 \times 10^4$            | $1.1 \times 10^4 \uparrow$              | 75.0                     |
|                                             | 1,000           | $1.6 \times 10^4$ | $9.5 \times 10^4$ | $6.6 \times 10^4$ | $1.0 \times 10^3 \downarrow$ | $9.8 \times 10^4 \downarrow$            | 75.0                     |
| <i>K. pneumoniae</i><br>(MIC $\leq 0.025$ ) | 100             | $1.8 \times 10^4$ | $6.0 \times 10^4$ | $2.3 \times 10^4$ | $8.2 \times 10^4$            | $6.2 \times 10^4 \downarrow$            | 108.0                    |
|                                             | 1,000           | $1.2 \times 10^4$ | $2.0 \times 10^3$ | $1.7 \times 10^4$ | $4.0 \times 10^4$            | $6.0 \times 10^3 \downarrow \downarrow$ | 97.6                     |

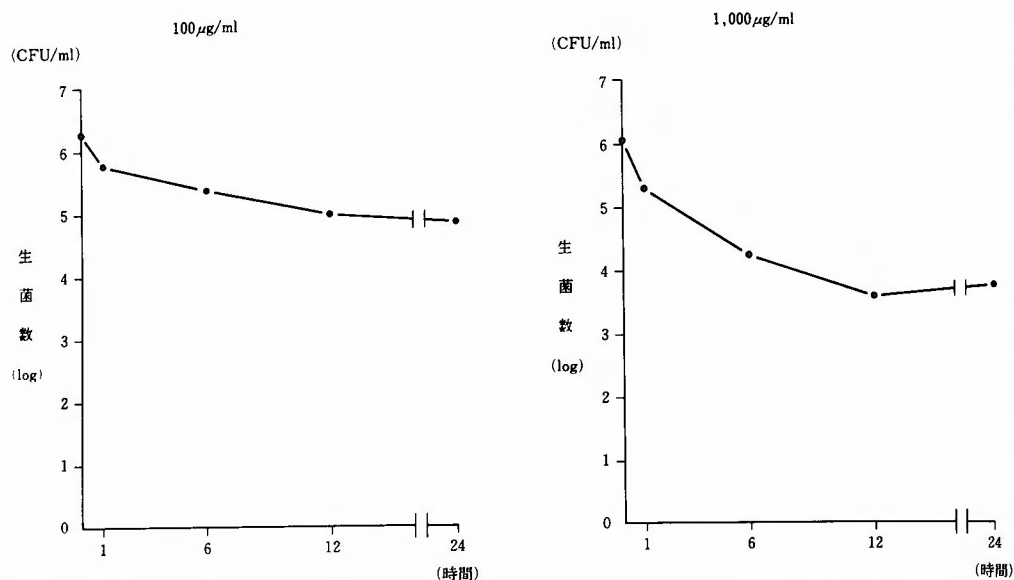


Fig. 1 CTRX 含有胆汁中における *K. pneumoniae* の経時的生菌数 (4°C, 遮光)

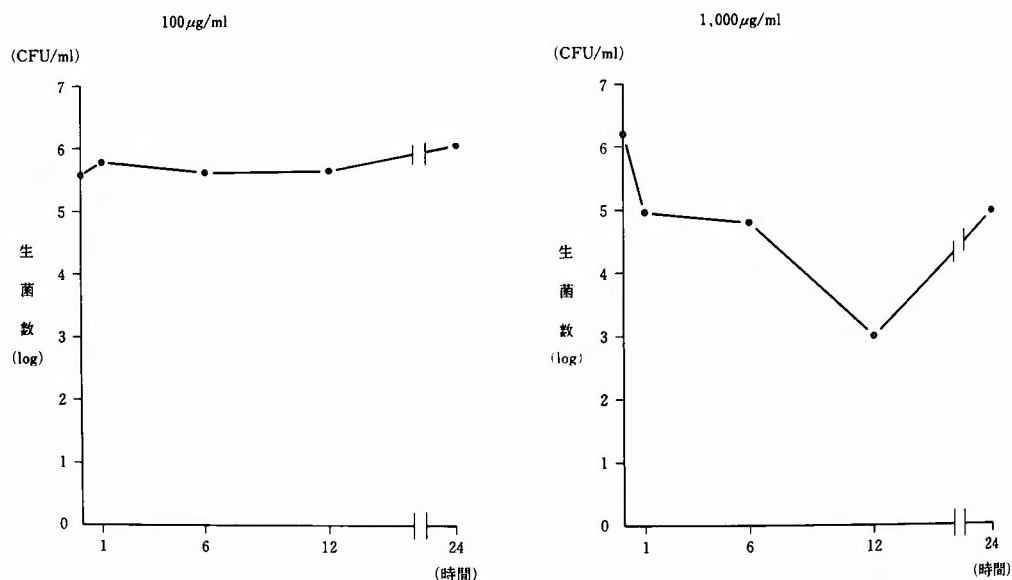


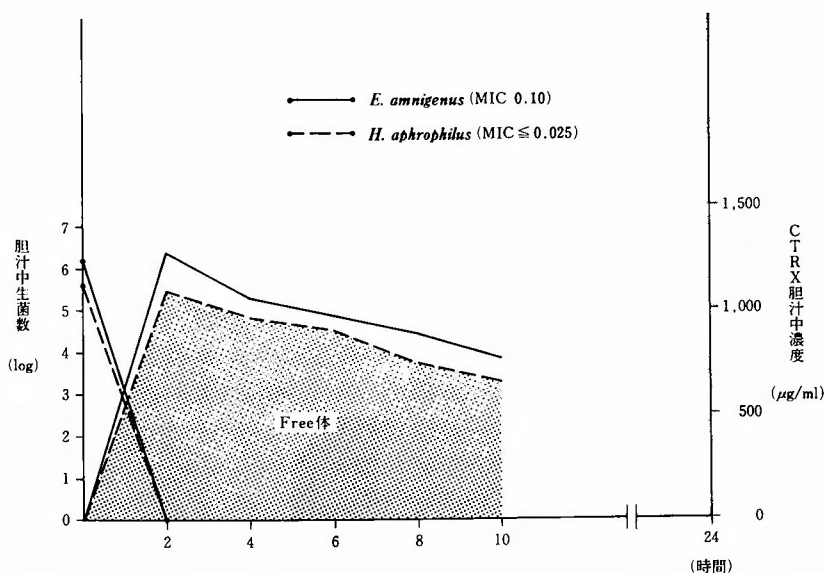
Fig. 2 CTRX 含有胆汁中における *B. fragilis* の経時的生菌数 (4°C, 遮光, 嫌気状態)

症例 3 は, 昭和62年10月末, 総胆管結石症の手術の際, GOT, GPT とともに 300 IU/ml 以上. ビルルビン値も 6.5 mg/dl であったため, 閉塞性黄疸の解除の目的で T-tube の挿入を行った. 胆汁中検出菌は *K. pneumoniae* と *B. fragilis* の複数菌感染という典型的

な胆道感染症であったが, CTRX の感受性が極めて良好な *K. pneumoniae* (MIC  $\leq 0.025$  µg/ml) はもちろん, *B. fragilis* も MIC が 3.13 µg/ml と低く, 菌量が  $10^2$  程度であったことより, 1 時間後にいずれも消失した. CTRX の胆汁中濃度は 2 時間から 4 時間後ま

Table 2. CTRX2g 投与による胆汁中細菌数の減少効果

| 症 例                 | 菌 種                         | 胆 汁 中 細 菌 の 菌 種 と 菌 量 (CFU/ml) |                   |                   |       |                                   |                         |                   |                   |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
|                     |                             | 投 与 前                          | 初 日               |                   |       |                                   | 2 日 目                   |                   | 3 日 目             |
|                     |                             |                                | 1 hr              | 2 hrs             | 4 hrs | 6 hrs                             | 投 与 前                   | 4 hrs             |                   |
| 1<br>N. N.<br>51歳、男 | <i>E. amnigenus</i>         | $1.4 \times 10^4$              | <10               | <10               | <10   | <10                               |                         | <10               | <10               |
|                     | <i>H. aphrophilus</i>       | $4.0 \times 10^4$              | <10               | <10               | <10   | <10                               |                         | <10               | <10               |
|                     | (CTRX濃度, $\mu\text{g/ml}$ ) |                                |                   | 1,277             | 1,060 | 978                               |                         |                   | 375               |
|                     | Free体濃度                     |                                |                   | 1,091             | 969   | 909                               |                         |                   | 344               |
| 2<br>H. U.<br>50歳、男 | <i>E. faecalis</i>          | $6.9 \times 10^4$              | <10               | <10               | <10   | <10                               | (<10/15hrs)             |                   | <10               |
|                     | (CTRX濃度, $\mu\text{g/ml}$ ) |                                | 2,190             | 1,510             | 1,400 | 763                               | (320/15hrs)             |                   | 82.3              |
| 3<br>K. S.<br>78歳、女 | <i>K. pneumoniae</i>        | $1.2 \times 10^3$              | <10               | <10               | <10   | <10                               | <10                     | <10               | <10               |
|                     | <i>B. fragilis</i>          | $3.1 \times 10^3$              | <10               | <10               | <10   | <10                               | <10                     | <10               | <10               |
|                     | (CTRX濃度, $\mu\text{g/ml}$ ) |                                | 664               | 1,030             | 1,080 | 463                               | 219                     | 1,550             | 234               |
|                     |                             |                                |                   |                   |       |                                   |                         |                   | 918               |
| 4<br>Y. T.<br>70歳、男 | <i>E. coli</i>              | $9.0 \times 10^3$              | <10               | <10               |       |                                   |                         |                   |                   |
|                     | <i>K. pneumoniae</i>        | $3.2 \times 10^3$              | <10               | <10               |       |                                   |                         |                   |                   |
|                     | <i>C. perfringens</i>       | $3.3 \times 10^3$              | $2.0 \times 10^4$ | $1.0 \times 10^4$ |       |                                   |                         |                   |                   |
|                     | <i>E. cloacae</i>           | <10                            | $5.2 \times 10^3$ | $3.5 \times 10^3$ |       |                                   | $3.1 \times 10^3$       | $8.0 \times 10^3$ | $3.0 \times 10^3$ |
|                     | <i>E. faecium</i>           | $4.0 \times 10^3$              | $2.0 \times 10^3$ | $6.1 \times 10^3$ |       |                                   | $9.0 \times 10^3$       | $3.0 \times 10^3$ | $7.0 \times 10^3$ |
|                     | <i>E. avium</i>             | <10                            | <10               | $1.0 \times 10^3$ |       |                                   | <10                     | <10               | $3.9 \times 10^3$ |
|                     | (CTRX濃度, $\mu\text{g/ml}$ ) |                                | 576               | 442               | 275   | 232                               | 201                     | 586               | 173               |
|                     |                             |                                |                   |                   |       |                                   |                         |                   | 120               |
| 5<br>R. Y.<br>75歳、女 | <i>C. tropicalis</i>        | <10                            | <10               | <10               | <10   | ( $1.5 \times 10^3/8\text{hrs}$ ) | $1.1 \times 10^3$       | $2.0 \times 10^3$ | $8.0 \times 10^3$ |
|                     | (CTRX濃度, $\mu\text{g/ml}$ ) |                                | 388               | 544               | 494   | 337                               | 119                     | 775               | $9.8 \times 10^3$ |
| 6<br>U. Y.<br>80歳、女 | <i>E. coli</i>              | $10^4$                         | <10               | <10               | <10   |                                   | <10                     |                   |                   |
|                     | <i>S. epidermidis</i>       | < $10^3$ (30分後)                | <10               | <10               |       |                                   |                         |                   |                   |
|                     | Fungus                      | < $10^3$                       | <10               | < $10^3$          |       |                                   |                         |                   |                   |
|                     | (CTRX濃度, $\mu\text{g/ml}$ ) |                                | 83.0              | 238               | 176   |                                   | (76.3/15hrs, 479/19hrs) |                   | 52.6              |
| 7<br>S. H.<br>36歳、女 | 菌 不 明                       |                                |                   |                   |       |                                   |                         |                   |                   |
|                     | (CTRX濃度, $\mu\text{g/ml}$ ) |                                |                   | 41.0              | 48.3  | (131/8hrs)                        | 92.5                    | 619               | 80.9              |

Fig. 3 胆汁中 CTRX 濃度と胆汁中細菌数  
(症例 1, N.N. 51歳, 男)

で 1,000  $\mu\text{g/ml}$  を維持していた (Fig. 5).

症例 4 は, CEA が 119  $\text{ng/ml}$  と高値であったため  
 肺癌を疑ったが, CT 像にて総胆管結石症と判明し,

昭和62年11月4日 T-tube を挿入した。胆汁は4種  
 の複数菌感染であったが, CTRX に感受性の良い  
*E. coli* ( $\text{MIC} \leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ ) および *K. pneumoniae*

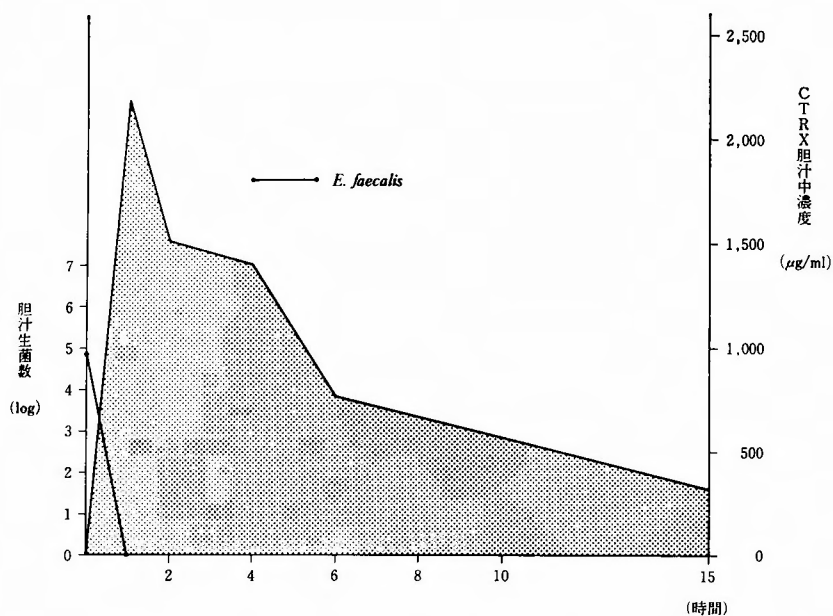


Fig. 4 胆汁中 CTRX 濃度と胆汁中生菌数  
(症例 2, H.U. 50歳, 男)

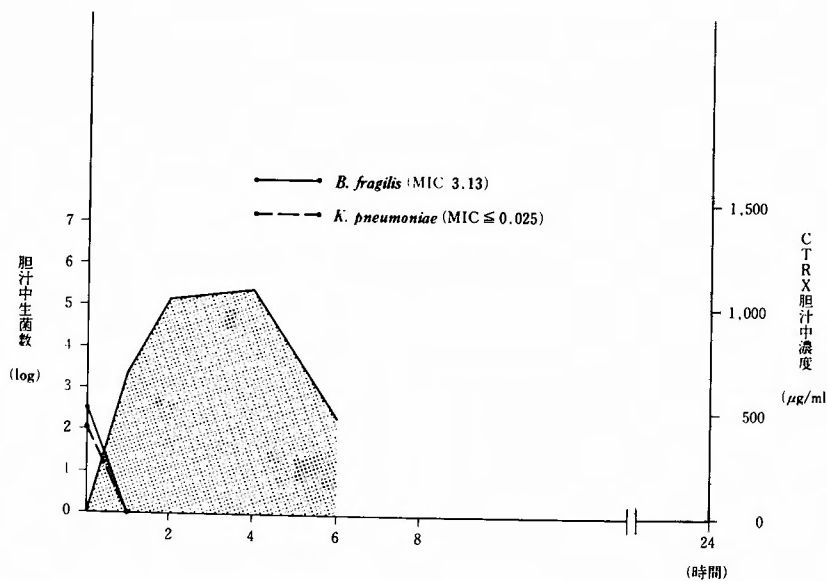


Fig. 5 胆汁中 CTRX 濃度と胆汁中生菌数  
(症例 3, K.S. 78歳, 女)

( $\text{MIC} \leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ ) は 1 時間で完全に消失し、嫌気性菌である *C. perfringens* も  $3.3 \times 10^7$  から 1 時間後に  $2.0 \times 10^4$  となり、翌朝には完全に消失した。この

症例における CTRX の胆汁中濃度は 2 g 投与 1 時間後  $576 \mu\text{g/ml}$  であったが、6 時間後には  $232 \mu\text{g/ml}$  となり、以後 24 時間後  $201 \mu\text{g/ml}$ , 48 時間後は  $173 \mu\text{g/ml}$

ml, 72時間後は  $120 \mu\text{g/ml}$  と 1 日 2 g 1 回投与しているにもかかわらず, 次第に胆汁中への移行が低下してきたこともあり,  $5.2 \times 10^3$  あった *E. cloacae* は消失するまで 3 日間を要している. また, CTRX の抗菌力の

及ばない *E. faecium* および *E. avium* は 72 時間後も残存していた (Fig. 6).

症例 5 は, 昭和 62 年 10 月末, 右季肋部痛, 悪心・嘔吐を認め, 胆石胆嚢炎を指摘されたが, 総胆管切開術

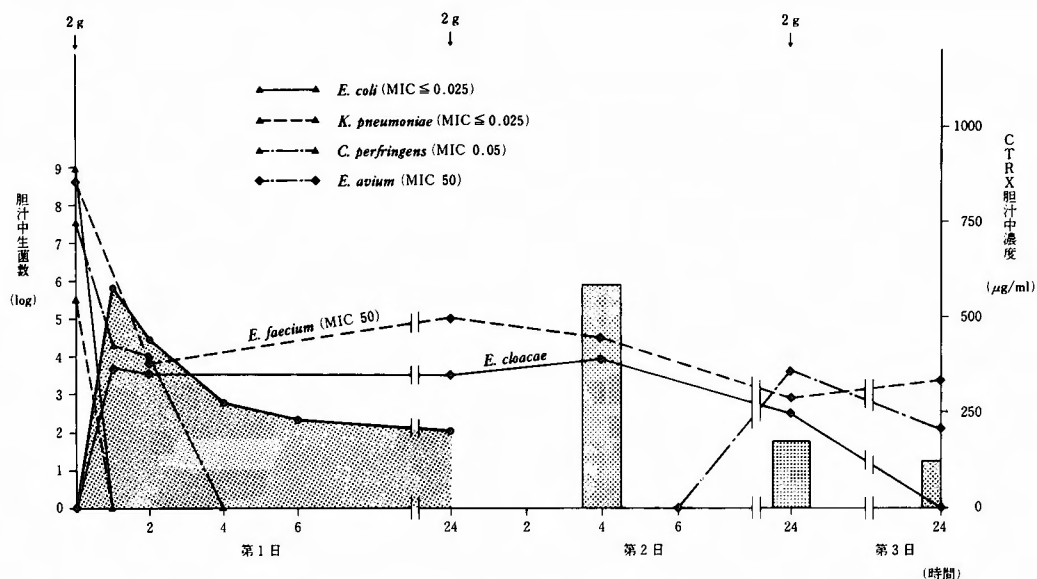


Fig. 6 胆汁中 CTRX 濃度と胆汁中生菌数  
(症例 4, Y.T. 70 歳, 男)

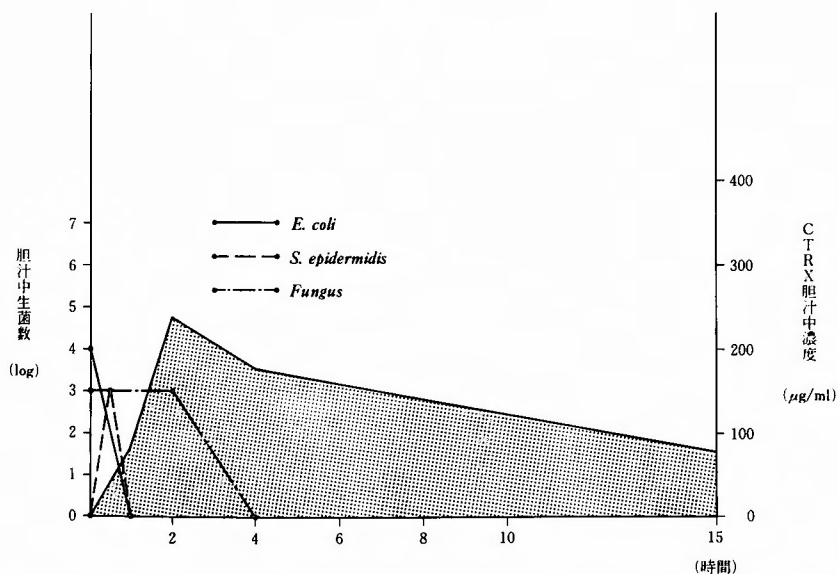


Fig. 7 胆汁中 CTRX 濃度と胆汁中生菌数  
(症例 6, U.Y. 80 歳, 女)

は11月26日に行った。胆汁は最初無菌であったが、真菌である *C. tropicalis* が投与8時間後より出現し、5日目も消失しなかった。

症例6は、昭和62年8月14日総胆管結石症のため T-tube 挿入を行ったが、CTR<sub>X</sub> の胆汁中濃度が 83 μg/ml でも *E. coli* と *S. epidermidis* は直ちに消失した。Fungus が2時間目に1度 10<sup>3</sup> 検出されたが、それ以後は胆汁が清浄化するにつれて出現しなくなった (Fig. 7)。

症例7は、昭和62年7月夕食後に心窩部痛を認め、胆石症と診断され、鎮痛剤無効のため、8月4日胆嚢摘出術と総胆管切開術、T-tube 挿入を行ったが、菌は検出されず、本試験の評価はできなかった。

CTR<sub>X</sub> 2g 投与時の胆汁中薬剤濃度については、まず症例1において、胆汁中の CTR<sub>X</sub> の蛋白結合体から Free 体を分離して再測定したが、胆汁中ではほとんどが Free 体として存在していることが確認できたので、それ以後の症例では総量として測定した。すなわち、投与前に CTR<sub>X</sub> 感性菌が検出された症例 (症例1, 3, 4, 6) では、例外なく投与開始2時間以内という極めて早い時期に速やかに起炎菌が消失することを証明できた。また CTR<sub>X</sub> 耐性菌でも、症例2

では本剤に対する感受性の低い *E. faecalis* も速やかに消失し、症例6のように真菌も胆汁が清浄化するにつれて消失することも明らかになった。ただし、症例4のように、CTR<sub>X</sub> 感性菌が速やかに消失する一方で、MIC の高い *E. faecium* や *E. avium* だけは残存することもわかった。しかも、一旦菌の消失をみたこれらの症例では、CTR<sub>X</sub> 投与中は菌の再増殖を全く認めなかった。

2. CTR<sub>X</sub> 1日1回投与による術後感染発症阻止効果の検討

胆嚢結石症18例、総胆管結石症6例、胆嚢ポリープ1例の計25例 (症例5, 7は重複) に対して、胆嚢摘出術および総胆管切開 T-tube 挿入後に CTR<sub>X</sub> 2g 1日1回5~9日間 (平均5.9日) 使用した。性別は男10例、女15例で、年齢は36~80歳、平均54.3歳であった (Table 3)。糖尿病合併が3例、高血圧症合併2例、肝障害2例であった。

ただし、症例8は 39°C の発熱が2日間持続し、右季肋部痛を認めたため受診し、胆管結石を指摘され、発病後6日目になお CRP+6 であり、上腹部に圧痛を認め、胆管炎の併発が考えられたので、術後7日より CTR<sub>X</sub> 2g 1日1回の投与を開始した。その翌

Table 3. CTR<sub>X</sub> 2g 1日1回点滴静注症例一覧表

| No | 氏 名   | 年齢<br>性別 | 術 式                     | 前投薬  | CTR <sub>X</sub> 投与日数<br>(総投与量) | 解 熱 日 | 胆汁中検出細菌                                | 総合判定 | 副作用 | 基礎疾患および合併症  |
|----|-------|----------|-------------------------|------|---------------------------------|-------|----------------------------------------|------|-----|-------------|
| 5  | R. Y. | 75<br>女  | 総胆管切開術                  | —    | 7日間 (14g)                       | 4日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 7  | Y. H. | 36<br>女  | 胆嚢摘出術<br>総胆管切開 T-tube挿入 | —    | 5日間 (10g)                       | 4日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石、黄疸、肝障害 |
| 8  | M. H. | 67<br>男  | 胆嚢摘出術                   | —    | 8日間 (16g)                       | 3日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 総胆管結石       |
| 9  | M. Y. | 75<br>女  | 胆嚢摘出術<br>総胆管切開 T-tube挿入 | —    | 5日間 (10g)                       | 4日目   | <i>A. pneumoniae</i><br><i>E. coli</i> | 有効   | —   | 胆嚢結石、糖尿病    |
| 10 | Y. Y. | 51<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 5日間 (10g)                       | 5日目   | <i>A. pneumoniae</i><br><i>E. coli</i> | 有効   | —   | 胆嚢結石、糖尿病    |
| 11 | K. H. | 60<br>男  | 胆嚢摘出術                   | —    | 8日間 (16g)                       | 4日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 12 | H. N. | 57<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 5日間 (10g)                       | 2日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 13 | T. K. | 38<br>男  | 胆嚢摘出術                   | —    | 7日間 (14g)                       | 4日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 14 | H. H. | 79<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 7日間 (14g)                       | 5日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 15 | M. K. | 60<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 5日間 (10g)                       | 8日目   | 菌 不 明                                  | やや有効 | —   | 胆嚢結石        |
| 16 | S. H. | 40<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 5日間 (10g)                       | 4日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 17 | T. N. | 56<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 7日間 (14g)                       | 6日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 18 | E. S. | 59<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 9日間 (18g)                       | 6日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石、高血圧症   |
| 19 | A. H. | 58<br>男  | 胆嚢摘出術                   | CCL  | 5日間 (10g)                       | 7日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石、高血圧症   |
| 20 | S. O. | 38<br>男  | 胆嚢摘出術                   | OFLX | 5日間 (10g)                       | 5日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 21 | A. Y. | 42<br>男  | 胆嚢摘出術                   | —    | 5日間 (10g)                       | 7日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢ポリープ、慢性肝炎 |
| 22 | S. N. | 43<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 5日間 (10g)                       | 6日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 23 | K. H. | 59<br>女  | 胆嚢摘出術<br>総胆管切開 T-tube挿入 | —    | 5日間 (10g)                       | 6日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |
| 24 | S. N. | 46<br>女  | 胆嚢摘出術                   | —    | 5日間 (10g)                       | 4日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石、糖尿病    |
| 25 | K. K. | 48<br>男  | 胆嚢摘出術                   | —    | 5日間 (10g)                       | 3日目   | 菌 不 明                                  | 有効   | —   | 胆嚢結石        |

※ 最初の下熱日が37℃以下になった時点



日には臨床症状は消失し、8 日間の投与終了後には CRP+1 となった。

CTRX 投与開始前に胆汁より細菌が検出された症例は症例 1, 2, 3, 4, 6 および症例 9, 10 の 7 例であった。症例 9, 10 の 2 例は、いずれも胆嚢胆汁に *E. coli* と *K. pneumoniae* が検出された。他の症例では術中採取の胆汁からは細菌は検出されなかった。

なお、本剤投与によると考えられる副作用ならびに臨床検査値異常は認めなかった。

## 考 察

胆道感染症の起炎菌に関しては種々の問題がある。すなわち、胆管炎という診断は、臨床的には発熱、疼痛、黄疸によって下されている。すなわち、尿や喀痰と異なり、病的状態では胆汁を得ることは極めて困難であり、しかも、起炎菌が胆汁中から常に検出されるとは限らないが<sup>21)</sup>、胆汁中細菌は胆管炎の治療の指標として重要なものであり、抗生物質の薬効判定の上でも、投与時の胆汁中細菌の消長を検討することは有意義である<sup>22,23)</sup>。

現在までに抗生物質投与時の胆汁中細菌の変化に関する研究は極めて少ない。Wacha<sup>27)</sup> および Helm<sup>10)</sup> は、T-tube 挿入例において Mezlocillin (MZPC) 2~5 g, 1 日 2 回投与により胆汁中細菌数の減少は 30 分ないし 2 日以上を要することを報告している。またその際、Al-P 値が MZPC による胆汁中細菌数の減少速度と逆比例することも指摘している。

われわれは先に血中濃度半減期が 4 時間と比較的長く、胆汁中移行に優れている Cefpiramide (CPM) について検討した結果<sup>22)</sup>、胆汁中濃度のピーク値から 2 時間後に菌数の減少または消失が認められたものの、胆汁中細菌の測定法および測定条件などに問題が残っていた。

今回、われわれは CPM よりさらに血中濃度の半減期が 8 時間と長く、胆汁中移行にも優れる第 3 世代セフェム系薬剤である CTRX について胆汁中細菌からみた 1 日 1 回投与法を検討した。

Brogard らは<sup>1)</sup>、CTRX 2 g 1 回を胆嚢摘出術後 8 日目の患者 10 例に投与し、9 例において 381  $\mu\text{g/ml}$ ~1,467  $\mu\text{g/ml}$  という最高胆汁中濃度を CTRX 投与後 3 時間以内に得、また 1 例においては投与後 8 から 10 時間後に 2,224  $\mu\text{g/ml}$  という最高胆汁中濃度を得ている。さらに同一患者において投与 24 時間後でも 27~678  $\mu\text{g/ml}$  の胆汁中濃度があったことを報告しており、

Hayton らは<sup>9)</sup>、胆嚢摘出術前日より CTRX 2 g 1 日 1 回静注を 6 日間行い、投与 3 日目から 5 日目において CTRX の胆汁中濃度は血清中濃度を上回ることを報告していることから、CTRX は投与 24 時間後にも各種感受性菌に対する MIC をはるかに上回る濃度が胆汁中に移行すると考えられた。

また、CTRX による胆道感染症の治療については、本邦でも 1 日 1 回で十分な効果があることがすでに報告されており<sup>16,29)</sup>、CTRX 1 日 1 回投与が、従来使用されている抗生剤反復投与と同等の術後感染予防効果があるとの報告も少なくない<sup>4,12,20)</sup>。したがって、今回の CTRX 2 g 1 日 1 回投与による術後感染予防を含めた臨床効果も十分期待できると考えられる<sup>2,19)</sup>。

今回の検討の結果から、CTRX 2 g 点滴静注後は、胆汁中濃度の上昇は極めて速やかであり、投与 1~2 時間でピークに達した後、高濃度を長時間持続して投与 24 時間後になっても、いずれの症例でも 92.5~219  $\mu\text{g/ml}$  と高い胆汁中濃度が持続していることが確認された。もちろん、最高胆汁中濃度そのものは症例によりかなり異なり、症例 2 のように CTRX 2 g 投与で初回の最高胆汁中濃度が 2,190  $\mu\text{g/ml}$  と極めて高値を示すものがある反面、症例 7 のように 8 時間後に 131  $\mu\text{g/ml}$  を示す症例もあった。

また、今回の CTRX 2 g という比較的大量静注療法であることを考慮して、4 日間連続投与による胆汁中濃度からみた体内蓄積の有無を検討した結果、連続投与後の投与直前の胆汁中濃度は Table 4 にみるとおり、有意な上昇を認めず、蓄積効果はないものといえる。

この胆汁中濃度の最高値の十二分な高さと 24 時間持続性の結果、CTRX 感受性菌は胆汁中 CTRX 濃度の上昇とよく一致して投与 1~2 時間でほとんど消失しており、CPM の胆汁中細菌の推移において認められたピーク値とのずれはなかった。一方、CTRX の MIC の高い菌株では減少はするものの消失に至らず、また真菌が 3 日間のうち一過性の増殖をみた症例もあった。すなわち、胆汁中の細菌数の推移が、CTRX 本来の抗菌力と密接に関連していることが判明し、改めて抗生物質の抗菌スペクトラムによる選択基準が極めて重要であることが示された。

さらに今回の検討から、CTRX 2 g 1 日 1 回投与は、胆道感染症の除菌効果はもとより、胆道術後感染の発症阻止効果としても胆汁が清浄化されると真菌も消失して行くことがはじめて明らかにされ、胆汁中濃度の

Table 4. CTRX2g 投与24時間後の胆汁中濃度と1日胆汁流出量

|       | 1 日 目          | 2 日 目          | 3 日 目        | 5 日 目 | 平 均             |
|-------|----------------|----------------|--------------|-------|-----------------|
| 症 例 1 | (220)          | 375<br>(250)   | (310)        |       | 375<br>(260)    |
| 症 例 2 | 320            | 82.3           | 124          |       |                 |
| 症 例 3 |                | 234            | 918*         |       | —               |
| 症 例 4 | 201            | 173            | 120          |       | 146.7           |
| 症 例 5 | 119            |                |              | 125   | 122             |
| 症 例 6 | 76.3<br>( 50)  | 52.6<br>(300)  | (150)        |       | 64.5<br>(166.7) |
| 症 例 7 | 92.5           | 80.9           |              |       | 86.7            |
| 平 均   | 161.8<br>(135) | 166.3<br>(275) | 122<br>(230) | 125   |                 |

918\* : 胆汁蓄積バックから採取  
( ) : T-tubeからの1日の胆汁流出量 (ml/day)

持続性がその有用性と大いに関連があることが示された。

術後感染予防効果の臨床評価については、発熱、白血球数、CRP 値、赤沈値および細菌学的成績などが指標とされるが、今回検討した19例では術後感染の徴候は全く認められなかった。

今回は、十二分な胆汁中濃度を全例に得る目的にて1日投与量を2gとして検討したが、最高2,190 μg/ml、最も低いものでも131 μg/ml のピーク値が得られることが分かり、症例によっては500 mg ないし1gでも十分であると考えられる。

以上より、CTRX は胆汁中への移行と持続性に優れ、胆汁中細菌に対し殺菌的に作用し、1日1回投与でも、胆道感染症ならびに術後感染予防に対処しうる有用性が極めて高い薬剤であることが判明した。

(本論文の要旨は昭和63年3月に行われた第62回日本感染症学会総会(名古屋)のシンポジウムにて発表した。)

文 献

1) Brogard JM, Blickle JF, Jehl F, et al: High biliary elimination of ceftriaxone in man. *Inter J Clin Pharm Therapy Toxicol* 26: 167-172, 1988.  
2) Brogard JM, Jehl F, Paris-Bockle D, et al: La ceftriaxone, céphalosporine à forte élimination hépatique. *Schweiz Med W schr* 177: 1549-1559, 1987.  
3) De la Hunt M, O'Malley V, Reddy P, et al: Effective prophylaxis in biliary surgery using

single dose Ceftriaxone. 4th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Abstr. p. 56, 1984.  
4) Estefan A, Praderi R, Kissling M, et al: Comparative study of Ceftriaxone once daily vs Cefotaxime twice daily for preoperative prophylaxis of infection in gastrointestinal and biliary surgery. *International Congress for Infectious Diseases*, Abstr. p. 148, 1988.  
5) 五島嵯智子, 小川正俊, 金子康子, 他: 新 Cephem 系抗生物質 Ceftriaxone (Ro13-9904) の細菌学的評価. *Chemotherapy* 32 (S-7): 39-61, 1984.  
6) Graber H, Magyar T, Irr M, et al: Ceftriaxon (CTR) versus Cefamandole (CEM) in the treatment of biliary tract infections; a prospective randomized study. *IXth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases*, Abstr. p. 1, 1986.  
7) Harnoss BM, Hirner A, Dibbelt H, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis in bile duct interventions; result of two prospective randomized studies. *Chemotherapy* 33: 297-301, 1987.  
8) Harnoss BM, Hirner A, Krüselmann A, et al: Antibiotic infection prophylaxis in gallbladder surgery; a prospective study. *Chemotherapy* 31: 76-82, 1985.  
9) Hayton WL, Schandlik R, Stoeckel K: Biliary excretion and pharmacokinetics of Ceftriaxone after cholecystectomy. *Eur J Clin Pharm* 30: 445-451, 1986.  
10) Helm EB, Wurbs D, Gundlach H, et al: Klei-melimination und Konzentrationsbestimmungen unter Mezlocillin in der Galle bei Gallenwein-

- fektion. Dtsch Med Wschr 106: 1087-1090, 1981.
- 11) Karran SJ, Papachristodoulou AJ, De la Hunt M, et al: Nine year experience of single-dose antibiotic prophylaxis in elective biliary surgery. 4th. Mediterranean Congress of Chemotherapy. Abstr. p. 55-56, 1984.
  - 12) Kellum JM, Gargano S, Talcof C, et al: Multi center trial of single dose Ceftriaxone versus multidose Cefazolin for prophylaxis in high-risk biliary operations. A long-acting cephalosporin agent for serious infections. 13th International Congress of Chemotherapy, Abstr. p. 23-24, 1983.
  - 13) Kujath P, Arbogast R, Trenkel D: Perioperative antibiotische Prophylaxe in der Gallenchirurgie mit Ceftriaxon. Kliniker 13: 774-776, 1984.
  - 14) Kujath P, Hügeischäffer CH, Broii R, et al: Short-term prophylaxis in biliary surgery; a randomised trial using Ciprofloxacin vs Ceftriaxon. 15th International Congress of Chemotherapy, Abstr. p. 345, 1987.
  - 15) 中村曉美, 熊谷功一, 伊藤 明, 他: 新cephem剤 ceftriaxone の pharmacokinetics. 抗生物質から化学療法の領域, 2: 110-1107, 1986.
  - 16) 中山一誠, 川村弘志, 川口 広, 他: 外科領域における新セファロsporin系抗生物質 Ceftriaxone (Ro13-9904) の臨床応用について. Chemotherapy. 32(S-7): 481-499, 1984.
  - 17) 西野武志, 大槻雅子, 千田尚人, 他: 新しいセフェム系抗生物質 Ceftriaxone (Ro13-9904) に関する細菌学的評価. Chemotherapy 32 (S-7): 62-76, 1984.
  - 18) 関根 譲, 三橋 進, 井上松久: Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する細菌学的評価. Chemotherapy 32(S-7): 1-15, 1984.
  - 19) Stoeckel K, Hayton WL: Ceftriaxone biliary excretion and pharmacokinetics after cholecystectomy. Acta Pharm et Toxicol 59 (S-5): 193, 1986.
  - 20) Tan JS, Kelly T, File Jr TM: Perioperative use of Ceftriaxone in biliary surgery. 13th International Congress of Chemotherapy, Abstr. p. 3-5, 1983.
  - 21) 谷村 弘: 胆道感染症. 上田 泰, 清水喜八郎編. 難治性感染症とその対策. メディカルジャーナル社., 東京, p. 79-94, 1987.
  - 22) 谷村 弘, 小林展章, 吉田圭介, 他: 胆汁中細菌数測定の薬効判定基準としての意義. Jap J Antibiotics 36: 2275-2282, 1983.
  - 23) 谷村 弘, 斎藤 徹, 小林展章, 他: 胆道感染の化学療法 (XX)-Ceftriaxone (Ro13-9904) の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について. Chemotherapy, 32(S-7): 518-543, 1984.
  - 24) 谷村 弘, 辻 毅, 青木洋三, 他: 新しい抗菌薬. 胆道感染. 内科, 62: 59-65, 1988.
  - 25) 谷村 弘, 植阪和修, 青木洋三, 他: 胆・膵疾患の最新治療—薬物療法を中心として—胆道感染症. 胆と膵, 9: 395-401, 1988.
  - 26) Tsipras H, Giamarellou H: Single dose antibiotic prophylaxis in elective biliary surgery; the role of Ceftriaxone. Chemioterapia 4 (S-2): 730-731, 1984.
  - 27) Wacha H, Helm EB: Efficacy of antibiotics in bacteriobilia. J Antimicrob Chemother 9 (S-A): S131-S137, 1982.
  - 28) Weaver M, Burdon DW, Youngs DJ, et al: Oral Neomycin and Erythromycin compared with single-dose systemic Metronidazole and Ceftriaxone prophylaxis elective colorectal surgery. Am J Surg 151: 437-442, 1986.
  - 29) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科領域における Ceftriaxone (Ro13-9904) の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy. 32 (S-7): 511-517, 1984.
  - 30) Zierler S: Maternal drugs and congenital heart disease. J Am Coll Obstet Gyn 65: 155-165, 1985.