

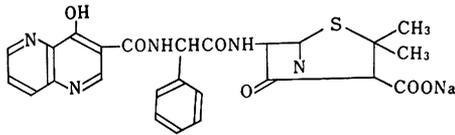
胆道感染症に対する Apalcillin の基礎的・臨床的研究

岡本美穂二・安 富 徹

国立京都病院外科

(昭和 53 年 7 月 27 日受付)

Apalcillin, Sodium (2S, 5R, 6R)-6[(R)-2-(4-droxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-anabicyclo[3, 2, 0]-heptane-2-carboxylate (以下 APPC と略す) は、住友化学工業株式会社で新しく合成された注射ベニシリンで、下記に示す化学構造を持つものである。



APPC は、グラム陽性菌に対しては CBPC と同程度、あるいはそれ以上の抗菌力を持つとともに、緑膿菌をはらとする多くのグラム陰性菌に対しても GM に匹敵する強い抗菌力を示し、一方、胆汁中に高濃度に排泄されることが、他のベニシリン系薬剤に比し、特徴的であるとされている¹⁾²⁾³⁾。

今回、われわれは、胆道系疾患の手術例を対象とし本剤の吸収・排泄、細菌学的効果および臨床効果について検討したので報告する。

I. 対象ならびに投与方法

昭和 52 年 10 月から 11 月の間に、国立京都病院外科に入院し、胆嚢別出手術を施行した 10 例(有石性胆嚢炎:胆嚢別出術後)を対象とし、投与前に APPC の皮内反応を行ない、アレルギーのないことを確認した。

これらの症例のうち 9 例について、手術直前に APPC の 1g または 2g を生理食塩液の 20ml に溶かし、5 分間で静脈注射し、ただちに反対側の肘静脈から採血した血清中濃度、胆嚢別出時に胆嚢底部から穿刺した胆嚢内胆汁中濃度を測定し、その際同時に採血し、血清中濃度を測定した。その後、型のように胆嚢別出術を行ない、胆嚢組織中の濃度を測定し、閉腹時にもう 1 度採血し、血清中濃度を測定した。また、T-tube を設置した 2 例については、手術の影響や、肝機能障害が改善された後に、APPC 1~2g を one shot 静注し、経時的な血中濃度、胆汁中濃度および尿中濃度を測定した。これら APPC の液体内濃度測定は、培地 pH 7.2 の HIA (ニッスイ) を用いた Disk 法で行ない、検定菌として *M. luteus* ATCC 9341 を用いた。なお、血清中濃度の測定にあたっては、被検血清を希釈せずにそのまま測定に供し、Moni-Trol にて希釈した APPC による標準曲線を基として濃度を算出した⁴⁾。

これらの 10 症例については、手術時採取した胆汁の

Table 1 Concentration of APPC in serum, gallbladder bile and tissue following one shot intravenous injection

No. of cases	Age	Sex	Body w. (kg)	Dosage of APPC (g)	Concentration of serum ($\mu\text{g/ml}$)			Conc. of gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Conc. of gallbladder tissue ($\mu\text{g/mg}$)
					Just after injection	Just after incision	Just after operation	Just after incision	Just after resection
D. A.	67	M	52	1	188.0(0)	80.3(2)	94.4(3)	543.0(2)	21.9(2)
H. M.	28	F	55	1	208.0(0)	41.1(2)	87.3(3)	2640.0(2)	114.0(3)
Y. S.	40	F	58	1	—	38.3(2)	77.5(3)	1640.0(2)	26.3(3)
T. Y.	49	F	49	1	304.0(0)	222.0(1)	114.0(3)	3.0(1)	10.3(2)
K. U.	23	F	50	2	380.7(0)	65.3(1.5)	54.1(2)	7930.9(1.5)	121.0(1.5)
T. S.	35	M	54	2	443.0(0)	119.0(1.5)	121.0(4)	640.0(1.5)	53.3(2)
Y. O.	44	F	47	2	338.0(0)	118.0(1.5)	100.0(2.5)	382.0(1.5)	40.3(1.5)
K. I.	37	M	55	2	390.0(0)	132.0(1.5)	112.0(2.5)	6.0(1.5)	45.2(1.5)
S. H.	38	F	66	2	460.0(0)	135.0(2)	120.0(3)	11.6(2)	107.0(2)

() : Time after injection (hr.)

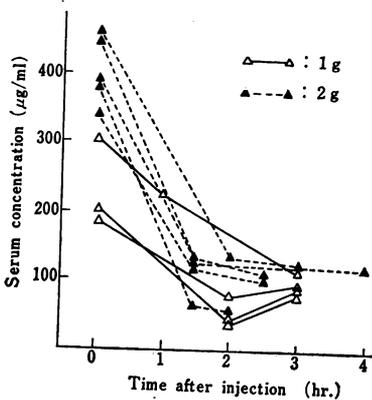
培養を行ない、起炎菌の検出につとめ、一方、手術後には APCC を 1 回 1~2g, 1日 2回, 5% 糖液 500 ml に溶かし、100 分間で点滴静注し、3~18 日間投与した。APCC の場合は、日本化学療法学会標準法⁵⁾に則り MIC を、他剤の場合は、市販の Disk により感受性を測定し、細菌学的効果を検討し、感染症状の推移ならびに各種臨床検査の推移を観察し、臨床効果ならびに副作用の有無等、安全性について検討した。効果の判定は、APCC 投与前後の菌の消失により、細菌学的効果を消失、減少(部分消失)、菌交代、不変および不明と判定し、発熱など臨床症状の経過を主として、3 日以内に解熱および臨床症状の消失を認めたもの、5 日以内に解熱および臨床症状の改善を認めたもの、7 日以内に解熱および臨床症状の改善傾向を認めたもの、7 日以上解熱および臨床症状の改善傾向を認めないものと、4 段階の判定基準を設定し、細菌学的効果を加味して、臨床効果をそれぞれ著効、有効、やや有効および無効の 4 段階に分け、同時に自他覚的副作用症状の有無および臨床検査値異常の有無を観察し、副作用の有無について判定した。

II. 成績

1. 吸収・排泄

APCC の 1g または 2g を手術直前に 5 分間で one shot 静注し、静注終了直後、開腹直後胆嚢内胆汁採取時ならびに閉腹時に採血した血液、胆嚢剔除後胆嚢の組織内に含まれる APCC の濃度測定を行なった。結果は、Table 1 に示すとおりであった。血清中濃度は、Fig. 1 に示すとおり、one shot 静注終了直後において、1g 投与例で平均 233.3 $\mu\text{g/ml}$, 2g 投与例で平均 402.3 $\mu\text{g/ml}$ を認め、以後 2~4 時間後において、いずれの場合も血清中に 100 $\mu\text{g/ml}$ 前後の APCC を認めた。一方、Fig. 2 に示すとおり、胆嚢剔除直後の胆嚢内胆汁中の

Fig. 1 Concentration of APCC in serum following one shot intravenous injection



APCC 濃度は、one shot 静注 1~2 時間後に採取した胆嚢内胆汁により測定したが、1g 投与例の 1 例において 3.9 $\mu\text{g/ml}$, 2g 投与例の 2 例において 11.6 $\mu\text{g/ml}$, 6.0 $\mu\text{g/ml}$ と低い値を示した他は、1g 投与例において 543.0 $\mu\text{g/ml}$, 1640.0 $\mu\text{g/ml}$, 2640.0 $\mu\text{g/ml}$ と、2g 投与例において 382.0 $\mu\text{g/ml}$, 640.0 $\mu\text{g/ml}$, 7930.0 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を認めた。また、胆嚢組織内濃度は、one shot 静注後 1.5 時間~3 時間後に採取した胆嚢の組織により測定したが、1g 投与例において 10.3~114.0 $\mu\text{g/mg}$, 2g 投与例において 40.3~121.0 $\mu\text{g/mg}$ の濃度の APCC を認めた。これらの各体液内および組織中

Fig. 2 Concentration of APCC in gallbladder bile and tissue following one shot intravenous injection

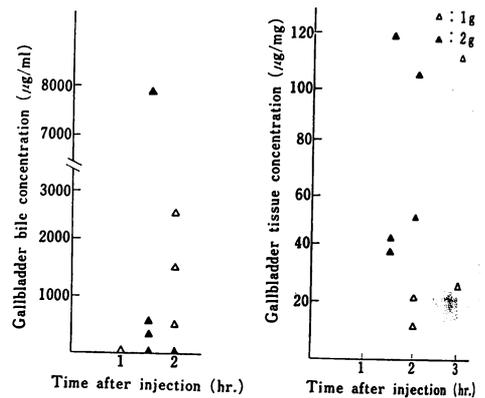
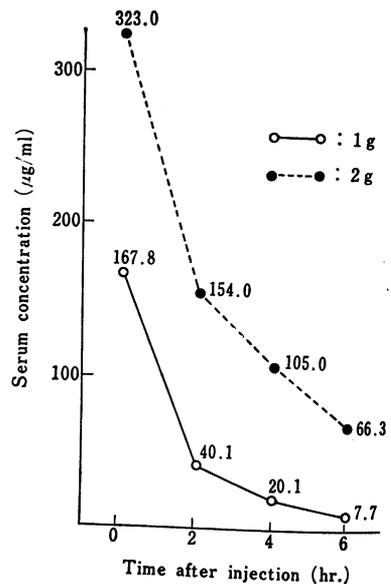


Fig. 3 Serum levels of APCC in patients with T-tube



度において、one shot 静注直後の血清中濃度を除き、いずれの場合も 1g 投与群と 2g 投与群の間に、とく dose response は認められなかった。

一方、T-tube 設置の 2 例において、APPC の 1g まは 2g を one shot 静注し、投与直後、2 時間後、4 時間後、6 時間後まで経時的に採取した血液、投与後 0、1、1~2、2~3、3~4、4~5、5~6 時間まで経時的に取した胆汁および投与後 0~2、2~4、4~6 時間に蓄した尿について、それぞれ APPC の濃度測定を行なった結果、Fig. 3 に示すとおり、血清中濃度は、1g 投与例において、投与直後 167.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 40.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 20.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 7.7 $\mu\text{g/ml}$ で、2g 投与例においては、それぞれ 323.0 $\mu\text{g/ml}$ 、154.0 $\mu\text{g/ml}$ 、105.0 $\mu\text{g/ml}$ 、66.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。Fig. 4 に

示すとおり、胆汁中濃度は、1g 投与例において、0~1 時間後 107.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1~2 時間後 1510.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2~3 時間後 1560.0 $\mu\text{g/ml}$ 、3~4 時間後 1140.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4~5 時間後 677.0 $\mu\text{g/ml}$ 、5~6 時間後 979.0 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を維持し、2g 投与例においても、それぞれ 92.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2650.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2220.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1700.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1260.0 $\mu\text{g/ml}$ 、693.0 $\mu\text{g/ml}$ と同様の傾向を示した。また、尿中排泄は、Fig. 5 に示すとおり、1g 投与例において、0~2 時間後 1020.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2~4 時間後 329.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4~6 時間後 154.0 $\mu\text{g/ml}$ と 2 時間後までに peak を認め、2g 投与例においても、それぞれ 1460.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1210.0 $\mu\text{g/ml}$ 、750.0 $\mu\text{g/ml}$ と同様の傾向を認めた。

2. 細菌学的効果

対象とした 10 例の胆嚢内胆汁および胆嚢組織または T-tube により採取した胆汁について、細菌学的検討を

Fig. 4 Biliary levels of APPC in patients with T-tube

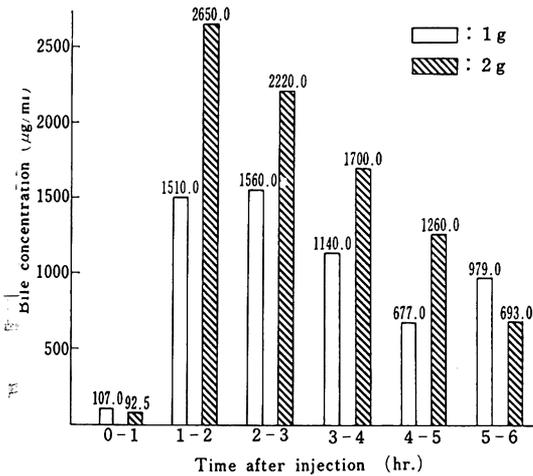


Fig. 5 Urinary excretion of APPC in patients with T-tube

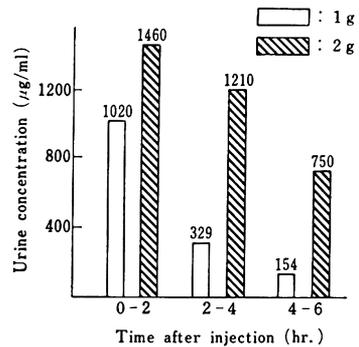


Table 2 Bacteriological effects of APPC

No. of cases	Isolated organisms	MIC of APPC ($\mu\text{g/ml}$)	Disk sensitivities					Bacteriological effects
			ABPC	CBPC	SBPC	GM	CER	
1 D. A.	<i>K. aerogenes</i>	3.13	++	-	-	++	+++	Eradicated
2 H. M.	No growth							Unknown
3 Y. S.	<i>E. coli</i>	3.13	+	+	+	+++	++	Eradicated
4 T. Y.	<i>A. anitratus</i>	1.56	+	++	++	+++	-	Eradicated
5 K. U.	No growth							Unknown
6 T. S.	<i>K. aerogenes</i>	3.13	-	-	-	+++	+++	Eradicated
7 Y. O.	<i>E. coli</i>	1.56	+++	-	+++	+++	+++	Eradicated
	<i>K. aerogenes</i>	>100	-	-	-	+++	-	
	<i>P. putida</i>	50	-	-	-	++	-	
8 K. I.	No growth							Unknown
9 S. H.	No growth							Unknown
10 K. K.	<i>E. cloacae</i>	25	-	-	-	+++	-	Eradicated
	<i>A. lwoffii</i>	50	-	-	-	+++	-	

Table 3 Clinical effects of APPC

No. of cases	Age	Sex	Diagnosis (Combined surgery)	Dosage of APPC g× time×days (Total dose)	Isolated organisms in bile		Clinical effects	Side effects
					Before	After		
1 D. A.	67	M	Cholecystitis (Cholecystectomy)	1×2×5(10)	<i>K. aerogenes</i>	No growth	Excellent	None
2 H. M.	28	F	Cholecystitis (Cholecystectomy)	1×2×5(10)	No growth	No growth	Good	None
3 Y. S.	40	F	Cholecystitis (Cholecystectomy)	1×2×4 (8)	<i>E. coli</i>	No growth	Good	Eruption*
4 T. Y.	49	F	Cholecystitis (Cholecystectomy)	1×2×5(10)	<i>A. anitratus</i>	No growth	Good	None
5 K. U.	23	F	Cholecystitis (Cholecystectomy)	2×2×3(12)	No growth	No growth	Good	None
6 T. S.	35	M	Cholecystitis (Cholecystectomy)	2×1×4 (32) 2×2×6 (32) 2×2×8(32)	<i>K. aerogenes</i>	No growth	Good	None
7 Y. O.	44	F	Cholecystitis (Cholecystectomy)	2×2×4(16)	<i>E. coli</i> <i>K. aerogenes</i> <i>P. putida</i>	No growth	Good	None
8 K. I.	37	M	Cholecystitis (Cholecystectomy)	2×2×4(16)	No growth	No growth	Good	None
9 S. H.	38	F	Cholecystitis (Cholecystectomy)	2×2×3(12)	No growth	No growth	Good	Eruption*
10 K. K.	41	M	Cholecystitis and pancreatitis (Cholecystectomy)	2×2×8(32)	<i>E. coloaecae</i> <i>A. lwoffii</i>	No growth	Excellent	None

*: Eruption appeared after one shot intravenous injection.

行なった結果は、Table 2 に示すとおりで、6例に起炎菌を検出したが、4例は菌を検出し得なかった。これらの検出された起炎菌は、*Klebsiella aerogenes* 単独感染2例、*E. coli* 単独感染および *Acinetobacter anitratus* 単独感染各1例、*E. coli*+*Klebsiella aerogenes*+*Pseudomonas putida* 混合感染1例、*Enterobacter cloacae*+*Acinetobacter lwoffii* 混合感染1例で、症例 No. 10を除き、胆汁と同時に採取した胆嚢組織を培養した結果も、全て起炎菌ならびにそれぞれの起炎菌に対する APPC の MIC および他剤の Disk 感受性は同様であった。これら合計9株の菌はいずれも APPC 投与後の胆汁培養においては検出されず、全例消失とした。また、APPC 投与前に菌を検出し得なかった4例についても、投与後菌は検出されなかった。

3. 臨床効果

対象とした男4例、女6例の計10例に対し、APPC の1g または2g を1日2回、3日~18日間、総量8~64g を投与した結果は、Table 3 に示すとおりで、3日以内に解熱し、臨床症状の消失を認め著効とした2例、5日以内に解熱、臨床症状の消失または改善を認め、有効とした8例と全例に有効以上の成績を得た。以下、2, 3の症例について述べる。

症例 No. 1 D. A., 67才, 男

昭和52年9月5日、心窩部仙痛を認め、以後痛みは次第に右季肋部に限局する。10月1日、当院外科入院。胆嚢造影にて結石を認め、有石性胆嚢炎の診断のもとに10月11日、胆嚢別出術を施行した。手術時の胆嚢胆汁および胆嚢組織の菌検査で、*Klebsiella aerogenes* を検出した。APPC を1回1g、1日2回、点滴静注し、3日目目に解熱し、臨床症状の消失を認め、著効と判定した。5日間の投与で打ち切ったが以後著変を認めず、術前から腎機能に障害を認めていたが、本剤の使用による異常は認められず。術後経過も良好で、臨床検査値の異常も認められなかった。

症例 No. 6 T. S., 35才, 男

約2年前に右季肋部から心窩部の仙痛、背部肩胛部放散痛あり、昭和52年10月12日夜から心窩部、右季肋部痛強く、10月14日、仙痛発作、上腹部に強度の圧痛、黄疸を認め、救急入院した。直ちに APPC を1回2g、1日1回、4日間投与し、その後6日間1回2g、1日2回投与し、投与5日目から解熱、明らかな臨床症状の軽減を認めた。11月1日、胆嚢別出術を行ない、胆嚢底の十二指腸への穿通を認めた。手術時の胆嚢胆汁および胆嚢組織内の菌検査で、*Klebsiella aerogenes* を検出し、手術後 APPC を1回2g、1日2回、8日間投与した。手術前から手術後にかけての発熱は、術後3日目で解熱

術前の10日間の使用の効果と併せ有効と判定した。手術後も軽度の肝機能検査値の異常が残っていた。これらは手術およびT-tube挿入の影響と考えられ

Iloffii を検出したが、APPC投与後はいずれも消失した。

4. 副作用

APPCの投与に先立ち、全例APPCの皮内反応を実施し、いずれも陰性と判定したが、APPCを投与した10例中2例において、one shot 静注2g後、全身に一過性の発疹を認めた以外、自他覚的副作用は認めなかった。この発疹例は、発生後も何ら処置することなく消失し、術後においてもさらにAPPCを1回2g、1日2回、3日間点滴静注したが、この際には異常を認めなかった。

臨床検査については、血液検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血小板数)、肝機能検査(GOT、GPT、Al-P、総ビリルビン)、血清アミラーゼ、BUN、血清電解質(Na、K、Cl)および尿所見等について、APPC投与前、中、後に出来るかぎり測定したが、Fig. 6, 7, 8, 9に示すとおり、本剤に因ると考えられる異常値の出現は認められなかった。なお、2例のGOT、GPTの異常値出現例は、前述のとおり手術およびT-tube設置の影響と考えられる。

III. 考 察

胆道感染症における起炎菌としては、グラム陰性菌、とくに腸内細菌が大部分を占め、グラム陽性菌の頻度は低いといわれており⁷⁾、これらに対する感受性が高く、胆道系の臓器内または胆汁中への移行が良好で、胆汁中に排泄がよく、しかも副作用の少ない薬剤がその治療および術後感染予防のために必要である。従来ペニシリン系薬剤は、抗菌力からみると優れているものが多いが、今回われわれの使用したAPPCのように胆道系への移行が良好なものが少なく、こういう薬剤の開発が望まれ

例 No. 7 Y.O., 44才, 女

昭和52年7月から心窩部痛、左背部痛を認め、8月1日、26日も同様疼痛を来したが自然に鎮痛した。9月1日心窩部痛発作、膨満感を訴え入院。10月14日胆嚢切除術、総胆管切開、T-tube挿入術を施行した。PCを1回2g、1日2回、4日間投与し、4日目に解熱臨床症状の改善を認め有効と判定し投与を打ち切った。術後経過は良好である。この症例では、APPC投与前の胆汁および胆嚢から *E. coli*, *Klebsiella aerogenes* および *Pseudomonas putida* を検出したが、投与後の胆汁培養では菌は全く検出されなかった。なお、PC投与終了1週間後の検査でGOT、GPTの上昇を見たが、これらはT-tube挿入および全身麻酔の影響と考えられ、1カ月後にはそれぞれ正常に回復してい

例 No. 10 K.K., 41才, 男

3年前から食後1~2時間して右季肋部痛があり昭和48年8月5日から腹痛の程度が増強し、9月15日黄疸出現し入院した。9月30日胆嚢切除術、総胆管切開T-tube挿入術を行なった。術後、CET、1回2g、1日1回、6日間点滴静注したが、3日目から腹痛増強し、腹痛減退、発熱がみられたため、CETは、無効と判定した。術後7日目からAPPCを1回2g、1日2回、8日間点滴静注した。投与2日目から解熱、腹痛は軽減し、黄疸退を認め、著効と判定した。この症例では、CET中止後、*Enterobacter cloacae* と *Acinetobacter*

Fig. 6 Laboratory findings in patients administered with APPC (1)

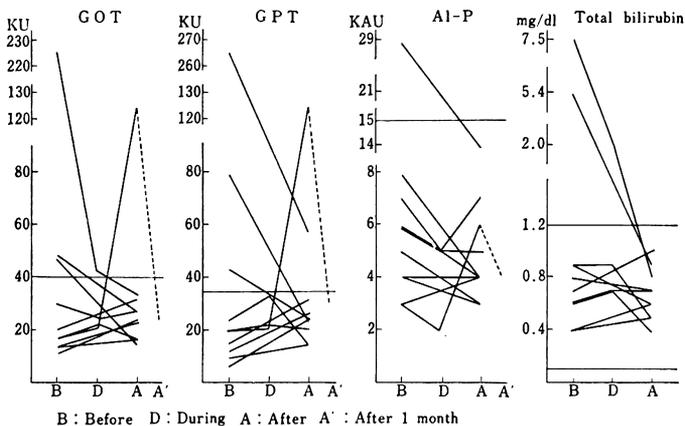


Fig. 7 Laboratory findings in patients administered with APPC (2)

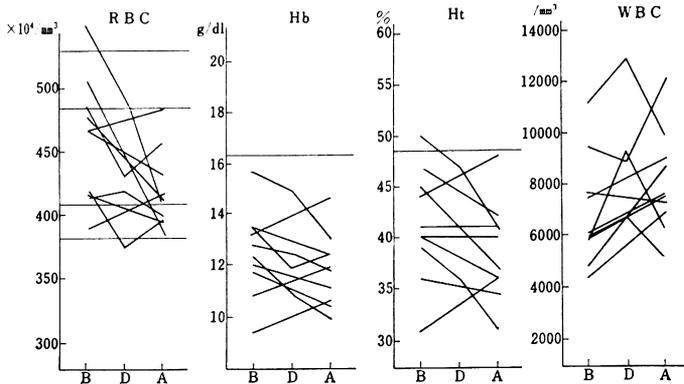


Fig. 8 Laboratory findings in patients administered with APPC (3)

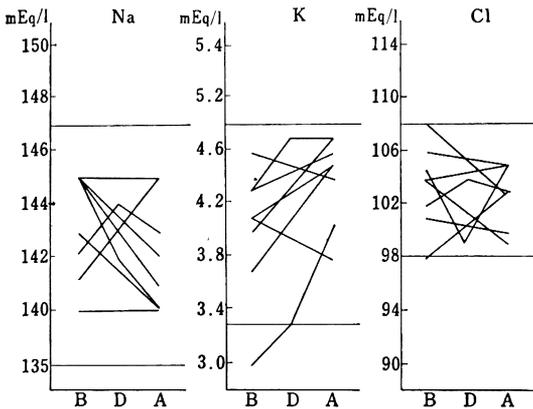
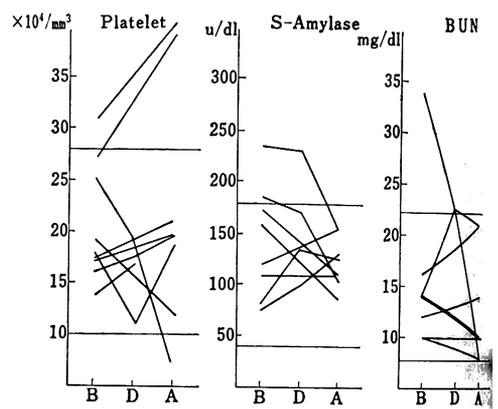


Fig. 9 Laboratory findings in patients administered with APPC (4)



ている。APPCの抗菌力等については、すでに多くの研究者により確立されて来ている⁹⁾が、胆汁中移行については、動物または一部ヒトにおいて確認はされているものの、胆道系に障害がある場合の検討は未だ少なく、投与量や投与方法、また肝機能や胆汁流通状態などによっても左右されること⁹⁾などから、諸家の報告⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾の間で、かなりの差異がみられる。そこでわれわれは、有石性胆嚢炎等の胆道感染症の10例を対象に、APPCの吸収・排泄、細菌学的効果および臨床効果を検討する目的で、胆嚢剔除術を施行した9例において、手術前にAPPCの1gまたは2gをone shot 静注し、胆嚢剔除時の胆嚢内胆汁中濃度および胆嚢組織中濃度ならびに血清中濃度を、T-tube 挿入の2例において、APPCの1gまたは2gをone shot 静注し、直後から経時的なT-tube 内胆汁中濃度、血清中濃度および尿中濃度を測定するとともに、対象とした10例について、APPCを

1回1gまたは2g、1日2回、3~18日間点滴静注して連続投与し、投与前後における細菌学的検索を行い、起炎菌の消長を観察するとともに、臨床症状の経過を観察し、細菌学的効果ならびに臨床効果を判定した。血清中APPC濃度については、いずれもone shot 静注直後にpeakを示し、以後2時間後までに半分以下に減じ、3~4時間後または6時間後まで認められたが投与量の差による一定の傾向は示さなかった。

胆嚢内胆汁中APPC濃度については、one shot 静注後、1.5時間~2時間後において、6例に高濃度のAPPCを認め、3例は $3.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $6.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $11.6 \mu\text{g/ml}$ と比較的低い濃度であったが、これら3例は、いずれも胆嚢管に結石が嵌頓した例で、胆嚢内への胆汁移行そのものが低いためと考えられる。また、これらの胆汁中濃度には、投与量の差による一定の傾向は認められなかった。一方、T-tubeにより採取した胆汁中APPC濃

いては、2例とも1~2時間後に peak を示し、以5~6時間後まで高濃度を維持した。この場合は、投による差が明らかであった。

胆嚢組織中 APPC 濃度については、1.5時間~3時間において、全例に高濃度を認めたが、投与量による差定の傾向を示さなかった。

尿中 APPC 濃度については、2例とも0~2時間後に peak を示し、以後4~6時間後まで漸次低下するが、尿中濃度を認めた。尿中濃度については、投与量による差は明らかであった。

以上のことから、APPC の胆汁中および胆嚢組織内へ移行は、従来の薬剤にみられない¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾高い濃度を示すと認められ、APPC の *in vitro* における強い抗力と併せ胆道感染症に対して使用し得る薬剤であることが示唆された。

細菌学的効果については、10例中起炎菌を検出し得るのは6例、9株にとどまったが、*Klebsiella aerogenes* の1株が APPC の MIC > 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。いずれも APPC に感受性を有し、一方、これら起炎菌のうち、*Klebsiella aerogenes* の3株はいずれも CBPC および SBPC に耐性であり、*Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter lwoffii* および *Pseudomonas* の各1株もまた、CBPC および SBPC に耐性であったことは、興味ある事実であり、これらの菌をふくむ9株の全てが APPC の投与により消失した事実を併せ、同じペニシリン系薬剤でも、APPC の存在の意義が認められた。なお、起炎菌を検出し得なかった4例において、APPC 投与後の検索でも菌は検出されなかった。これらのことから、感染症例の治療の目的だけでなく術後感染予防にも APPC を使用し得るものといえ

る。臨床効果は、発熱を主とした臨床症状の経過と細菌学検査結果を加味して判定したが、3日以内に解熱、臨床症状の消失を認め著効と判定した2例と、5日以内に解熱、臨床症状の消失または改善を認め有効と判定した8例を併せ、全例有効以上の成績であった。

一方、副作用としては、2例に発疹を認めたが、これ手術前の体液内濃度測定のために one shot 静注した後全身に発疹を認めたもので、APPC 点滴静注の副作用は、何らその徴候を認めなかったこと等から、one shot 投与の影響と考えられ、いちおう副作用とした。

2例以外には自覚的副作用症状を認めたものはなかつた。また臨床検査値異常も胆嚢別出術による GOT, GPT 上昇以外に APPC の使用により異常値を示した例はなかつた。安全に使用し得る薬剤と考えられる。

IV. ま と め

1. 吸収・排泄：APPC の 1g または 2g を one shot 静注し、血清中濃度、胆嚢胆汁中濃度、胆嚢組織内濃度、T-tube から採取した胆汁中濃度および尿中濃度を測定し、各体液中および組織中に高濃度に吸収、排泄されることを認め、胆汁および尿中に良好な移行を示す薬剤といえる。

2. 細菌学的効果：10例中6例に起炎菌を検出し、APPC の 1g または 2g 点滴静注により、いずれも消失した。これら起炎菌の感受性は、APPC では比較的低い MIC を示したが、CBPC および SBPC に耐性のものが認められた。

3. 臨床効果：10例中著効2例、有効8例と全例に有効以上の成績を得た。

4. 副作用：2例に一過性の全身性発疹を認めた以外、自覚的副作用および APPC 使用のためと考えられる臨床検査値異常は何ら認められなかった。

以上のことから、APPC は胆道感染症に対して有用な薬剤といえる。

文 献

- 1) NOGUCHI, H.; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity: Microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 262~273, 1976
- 2) KOMATSU, T.: PC-904, a new semisynthetic penicillin—*in vitro* and *in vivo* activities. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, U. S. A., Sept. 1975
- 3) NOGUCHI, H.: PC-904, a new semisynthetic penicillin—absorption, tissue distribution and excretion. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, U. S. A., Sept. 1975
- 4) 小松敏昭, 木崎容子, 入江健三, 井沢昭雄, 三木文雄: PC-904 の体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 26(S-2): 159~167, 1978
- 5) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 6) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の改訂について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 7) 志村秀彦: 作用機序からみた抗生物質の選択と使い方。 *臨床と研究* 50: 1004~1014, 1973
- 8) 塩田憲三: 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, PC-904, 1977
- 9) 国井乙彦: 肝障害時の化学療法。 *最新医学* 32: 1510~1515, 1977
- 10) 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一太, 岩田晃一郎, 里見信子: PC-904 に関する研究。 *Chemotherapy* 26 (S-2): 230~234, 1978

- 11) 中川圭一, 小出 優, 鈴木達夫, 川口義明, 本島新司, 横沢忠博: PC-904 の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-2) : 247~256, 1978
- 12) 石井哲也, 横山 隆, 竹田真圓, 市川 徹, 岸明宏, 中井志郎: 外科領域における PC-904 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-2) : 413~416, 1978
- 13) OKAMOTO, M. ; M. NISHIDA, T. MURAKAWA, T. MATSUBARA, Y. KOHNO, Y. YOKOTA & T. YASUTOMI : Characteristic of biliary excretion of cefazolin and other cephalosporins with reference of the relationship between serum levels and administration conditions. Chemotherapy 22 : 30~36, 1976
- 14) 安富 徹, 岡本美穂二, 村川武雄, 松原忠雄, 田好子, 西田 実: Cefazolin および 2, 3 の Cephalosporin 類の胆汁排泄の特性について。Chemotherapy 22 : 1080~1087, 1974
- 15) 谷村 弘, 竹中正文, 丸山啓介, 向原純雄, 山元一, 鎌田寿夫, 長瀬正夫, 白笠頼則, 岡本美穂二, 安富 徹, 間嶋正徳, 松本浩生, 松田 晋, 丸山 泉, 木下研一, 倉橋道男: 胆道感染症の化学療法(Ⅲ)とくに Cefoxitin の胆汁排泄, 胆管組織内濃度とその臨床効果について。Chemotherapy 26 (S-1) : 412~428, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BILIARY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS TREATED WITH APALCILLIN

MIHOJI OKAMOTO and TOORU YASUTOMI

Department of Surgery, Kyoto National Hospital

The characteristics of biliary excretion and clinical effects of apalcillin (APPC), a new semisynthetic penicillin, were studied in patients with biliary tract infections, and the results were as follows:

1) Concentrations of APPC in gallbladder bile and tissue were measured after the one shot intravenous injection of 1g or 2g of APPC in patients operated for cholecystectomy.

The concentrations of APPC in gallbladder bile and tissue after one shot intravenous injection of 1g of APPC were averaged 1206.7 $\mu\text{g/ml}$ and 43.1 $\mu\text{g/ml}$, respectively and after 2g of APPC averaged 1793.9 $\mu\text{g/ml}$ and 73.4 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2) Bacteriological effects were obtained in 6 cases out of 10 cases detected causative organisms. MIC of APPC against these organisms were comparatively lower, and most of them were resistant to CBPC or SBPC.

3) The clinical effects were obtained in all 10 cases treated with drip infusion of 1g or 2g of APPC, and the responses were excellent in 2 cases and good in 8 cases.

4) Transient eruptions were observed in 2 cases after one shot intravenous injection, but no side effects and no abnormalities of laboratory findings were shown at treatment with drip infusion.