

6059-S のヒト胆汁および胆嚢組織への移行に関する 検討および臨床使用成績

野々下 頼之・吉田 篤・毛 受 松 寿

東京医科歯科大学第一外科

6059-S の胆汁および胆嚢組織への移行を検討し、8 例の感染症例に対して臨床効果を見た。胆管胆汁への移行は、閉塞機転のない場合や異常胆汁分泌のない場合には peak 値が 163.7 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度に移行した。Al-P 値が高い例では peak 値が低くなる傾向が見られた。胆嚢胆汁中濃度は、胆嚢管閉塞のない例では最高 156.0 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示したが、結石嵌頓例では移行が悪かった。しかし、6059-S の *E. coli*, *Klebsiella* に対する抗菌力は強いので嵌頓例でも 6 例中 3 例で、これらの菌に対して有効濃度が得られた。胆嚢組織内濃度は 6.4 $\mu\text{g/g}$ から 42.0 $\mu\text{g/g}$ までの値が得られ、病理所見により差が見られた。軽度炎症例に比べて、慢性変化の強い例では低く、2 例の急性胆嚢炎でも低い値を示した。前日からの投与による、胆嚢胆汁、組織内濃度の蓄積効果は認められなかった。

8 例の臨床例中 7 例は 6059-S の投与により、解熱と全身状態の改善が見られ有効と判定したが、急性壊死から敗血症をおこし死亡した 1 例は、全身状態が全く悪く効果判定ができなかった。明らかに副作用を認めた例はなかった。また、臨床検査値の変動は、肝機能値の上昇が 3 例にみられたが、その内 2 例は明らかに本剤とは関係なく、残りの 1 例のその因果関係は不明であった。

I. 緒 言

胆道系感染症の原因菌として、*E. coli* や *Klebsiella* が最も検出率の高い菌であることはよく知られているが、近年、*Bacteroides* などの嫌気性菌の混合感染がみられ、その病原性が注目されている¹⁾。塩野義製薬研究所で新しく開発された 6059-S は、グラム陰性桿菌に対して従来の Cephalosporin 系抗生剤に比べて強い抗菌力を示すと同時に、嫌気性グラム陰性桿菌に対しても有効で、胆道感染症に対する効果が期待される。6059-S の胆道系への移行性を知るために、胆道系疾患で手術を受けた患者に投与して、胆嚢内胆汁、胆嚢組織、胆管胆汁中の濃度を測定した。また 8 例の感染症例に 6059-S を治療目的で投与して、臨床効果を検討した。

II. 対 象

昭和 54 年 3 月から 10 月までの 8 カ月間に、当教室で手術した胆石症例 18 例と胆管炎例 1 例について、次に述べる諸項について調べた。男性 10 例、女性 9 例、年齢は 27 才から 72 才 (平均年齢 48.6 才) であった。胆嚢胆汁採取例は 16 例、胆嚢組織採取例は 17 例、胆管胆汁中濃度を調べた T チューブ誘導例は 4 例であった。

8 例の臨床例は Table 4 に示した。

III. 方 法

A. 血中および胆管胆汁中濃度の経時的变化

総胆管に T チューブを留置した 4 例 (嚢内結石 2 例、

胆管結石 1 例、胆管炎 1 例) に対して、術後 1 週間以上経過してから、6059-S 1.0 g を約 4 ml の注射用蒸留水に溶解し、1 回静注法で投与後の血中および胆汁中の濃度の変化を調べた。血中濃度は 23 G のエラストマーを肘静脈に留置し、投与前と投与後 30 分間隔で 4 時間まで、1 回約 5 cc を採血し血清分離して測定した。胆汁は投与前と投与後 15 分間隔で 4 時間まで連続的に T チューブより採取した。分離した血清と胆汁は、 -20°C で凍結保存した。

B. 胆嚢内胆汁中濃度

6059-S の胆嚢内胆汁中への移行と蓄積効果を見るために、投与方法により 2 群に分けて検討した。

I 群: 手術当日、胆汁採取 60 分前を目標にして、6059-S 1.0 g を 1 回静注した群。

II 群: 手術前日、6059-S 1.0 g を朝、夕 2 回静注し、当日、胆汁採取 60 分前を目標に、1.0 g を 1 回静注した群。

胆汁採取は、閉服時、胆膵開始前に胆嚢穿刺により行ない、速やかに -20°C で凍結保存した。薬剤の最終投与時から胆汁採取までの時間は、手術の進行状態や、緊急手術などのために、かなりの差を生じた。

C. 胆嚢組織内濃度

手術より剔出された胆嚢の一部、1 g~2 g を切り取り、滅菌された生理食塩液中で洗浄後、汚紙で水分を除いてから重さを計り、 -20°C で凍結保存した。

D. 濃度検定方法

凍結した血清、胆汁、胆嚢組織を塩野義製薬株式会社に依頼し、検体中の 6059-S 濃度を測定した。測定は agar well 法で行なった。培地はトリプトソーヤ寒天培地 (SCD-Agar) [栄研] を、検定菌には *E. coli* 7437 を使用した。血清中濃度の測定には、被験血清が原液のままの場合は、Moni-Trol I に対する標準曲線を、被験血清を M/20 phosphate buffer (pH 7.0) で 11 倍に希釈した場合は、同 buffer による標準曲線を用いた。

胆汁中濃度測定にあたっては、被験胆汁を原液で用いた場合は、胆汁に対する標準曲線を、被験胆汁を M/20 phosphate buffer (pH 7.0) で 11 倍に希釈して用いた場合は、同 buffer に対する標準曲線を使用した。

胆嚢組織内濃度測定にあたっては、組織重量の 4 倍

量の M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を加えて、ウルトララックスを用いて冷却しながらホモジナイズし、5 分間遠沈してその上清液を試料液とし、M/20 phosphate buffer (pH 7.0) による標準曲線を用いて測定した。胆嚢内胆汁中濃度、胆嚢組織中濃度の I, II 群間の比較検定は MANN-WHITNEY の U 検定により行なった。

IV. 結 果

A. 血中および胆管胆汁中濃度の経時的变化

血中濃度を Fig. 1 に示した。30 分値が 2 例で、

Fig. 2 Common duct bile level of 6059-S after 1.0 g I. V.

Fig. 1 Serum level of 6059-S after 1.0 g I. V.

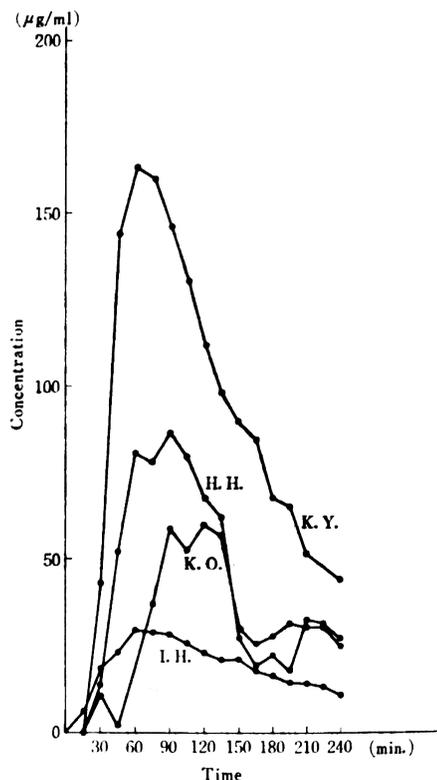
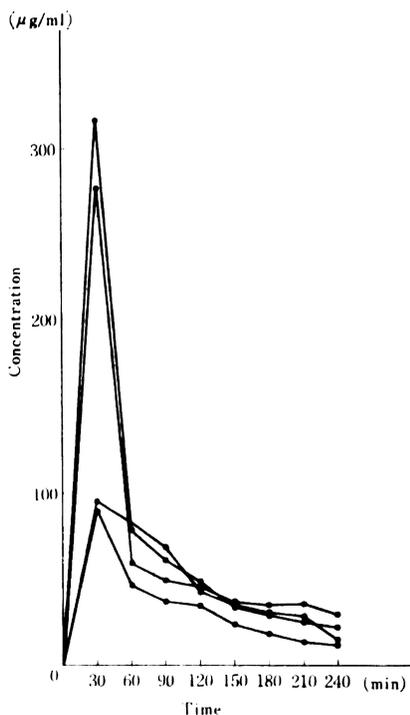


Table 1 Laboratory findings

Case	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (IU)	Total bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1. K.Y.	38	49	91	0.6	9	0.6
2. H.H.	128	256	306	2.1	8	0.6
3. K.O.	48	83	214	0.9	19	1.2
4. I.H.	47	66	181	1.3	32	1.5

Table 2 6059-S concentration in gallbladder bile and tissue group I (1 g. I.V.)

No.	Name	Age	Sex	Disease	6059-S concentration			Time after injection (min)		Laboratory findings			Cystic duct obstruction	Pathologic findings
					Bile ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Plasma ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Bile	Tissue	Total bil. (mg/dl)	A-P (IU)			
1	K.K.	38	M	Gallbladder stone	11.9	33.0	46.8	30	60	1.2	61	(-)	Not remarkable	
2	A.N.	38	F	Gallbladder stone	22.0	13.5	51.1	48	80	4 (I.I.)	2.9 (K.A.)	(-)	Atrophy	
3	M.F.	27	M	Gallbladder stone	2.7	8.0	17.4	80	175	3.4	60	(+)	Acute cholecystitis	
4	G.T.	45	M	Gallbladder stone	0.6	10.3	31.5	30	90	N.T.	N.T.	(+)	Acute cholecystitis	
5	M.N.	64	M	Gallbladder stone	79.8	9.8	13.6	80	245	1.1	244	(-)	Adenomyosis	
6	Z.M.	69	M	Gallbladder stone	N.T.	10.3	17.9		210	1.3	711	(+)	Hypertrophy	
7	T.O.	54	F	Gallbladder stone	156.0	17.1	20.6	58	130	1.0	74	(-)	Not remarkable	
8	M.K.	72	F	Bile duct stone	0	27.1	34.5	20	110	0.4	73	(-)	Not remarkable	

I. I. : Icterus index

K.A. : KING-ARMSTRONG unit

N.T. : Not tested

Table 3 6059-S concentration in gallbladder bile and tissue group II (1 g x 3, I.V.)

No.	Name	Age	Sex	Disease	6059-S concentration			Time after injection (min)		Laboratory findings		Cystic duct obstruction	Pathologic findings
					Bile ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Plasma ($\mu\text{g/g}$)	Bile	Tissue	Total bil. (mg/dl)	A/P (IU)		
1	K.Y.	58	F	Gallbladder stone	96.0	42.0	N.T.	35	95	0.7	62	(-)	Not remarkable
2	K.O.	64	M	Gallbladder stone	133.0	23.3	20.4	35	185	1.3	432	(-)	Not remarkable
3	M.A.	36	M	Gallbladder stone	0.5	16.2	16.1	60	135	0.5	62	(+)	Hypertrophy
4	H.H.	42	M	Bile duct stone	18.5	13.4	31.9	45	105	8.6	1,500†	(-)	Hypertrophy
5	T.H.	43	F	Gallbladder stone	<0.32	6.4	26.4	60	155	0.8	75	(+)	Atrophy
6	Y.T.	55	M	Gallbladder stone	<0.32	12.6	34.4	60	60	4 (I.I.)	3.2 (K.A.)	(+)	Hypertrophy
7	M.U.	36	F	Gallbladder stone	69.1	19.1	33.0	30	110	0.5	69	(-)	Not remarkable
8	A.K.	43	F	Gallbladder stone	35.4	38.4	36.1	60	115	0.4	81	(-)	Not remarkable
9	H.S.	36	F	Gallbladder stone	72.8	30.2	42.0	35	95	0.7	77	(-)	Not remarkable

I.I. : Icterus index

K.A. : KING-ARMSTRONG unit

N.T. : Not tested

317.0 $\mu\text{g/ml}$, 279.1 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示しているが、1時間後にはそれぞれ 79.1 $\mu\text{g/ml}$, 58.9 $\mu\text{g/ml}$ と急速に減少している。他の 2 例は 30 分後にすでに 95.2 $\mu\text{g/ml}$, 90.2 $\mu\text{g/ml}$ と低く、その後は漸減している。4 例の投与 1 時間後の平均値 \pm 標準偏差値は $66.5 \pm 17.5 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後は $19.5 \pm 8.0 \mu\text{g/ml}$ であった。

胆管胆汁中濃度を、Fig. 2 に示した。薬剤投与後 60 分から 90 分にかけて最高値に達し、その値は 163.7 $\mu\text{g/ml}$, 86.6 $\mu\text{g/ml}$, 59.9 $\mu\text{g/ml}$, 29.5 $\mu\text{g/ml}$ と症例によりかなりの差が見られた。初めの 3 例は最高値に達したあと 150 分までに急速に減少して類似した pattern を示した。他の 1 例 (I. H.) は胆管炎例で、胆汁分泌量が多く全経過を通じて前の 3 例に比べると低値を示し、異なった排泄 pattern が見られた。Table 1 に 4 例の血清生化学検査値を示した。最も移行のよかった 1 例 (K. Y.) を除いて、他の 3 例は、肝機能で異常値を認め、特に ALP 値が高いのが目立った。

B. 胆嚢内胆汁中濃度

各群における胆嚢内胆汁中濃度、胆嚢組織中濃度を Table 2, 3 に示した。I 群, 7 例の胆嚢内胆汁中濃度は、胆嚢管に結石嵌頓のなかった 4 例では 11.9 $\mu\text{g/ml}$ から 156.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均値 \pm 標準偏差値 $67.4 \pm 66.2 \mu\text{g/ml}$) で症例により差が見られたが、これは採取時間の違いによるものと思われる、結石嵌頓の 2 例は、2.7 $\mu\text{g/ml}$, 0.6 $\mu\text{g/ml}$ と低い値を示した。全く移行を認めなかった 1 例は、薬剤投与から胆汁採取までの時間が 20 分と短かかったためであろう。II 群, 9 例のうち肝機能異常のない非嵌頓例 5 例の胆汁中濃度は 35.4 $\mu\text{g/ml}$ から 133.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均値 \pm 標準偏差値 $81.3 \pm 36.1 \mu\text{g/ml}$) で I 群と有意差はなかった。結石嵌頓例, 3 例中 2 例は 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 以下で測定できなかった。1 例は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ とわずかに移行を認めた。総胆管結石で黄疸を認めた 1 例は 18.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

C. 胆嚢組織内濃度

I 群, 8 例の胆嚢組織内濃度は 8.0 $\mu\text{g/g}$ から 33.0 $\mu\text{g/g}$ (平均値 \pm 標準偏差値 $16.1 \pm 9.2 \mu\text{g/g}$) であった。II 群, 9 例の組織内濃度は 6.4 $\mu\text{g/g}$ から 42.0 $\mu\text{g/g}$ (平均値 \pm 標準偏差値 $22.4 \pm 12.2 \mu\text{g/g}$) で I 群との間に有意の差はなかった。

薬剤投与から胆嚢抽出までの時間は 60 分から 245 分までであったが、時間による差は見られなかった。組織内濃度は病理所見と相関し、炎症の軽い例に比べて、慢性炎症の高度な例や、2 例の急性胆嚢炎例では低い値を示した。

D. 臨床成績

8 例の 6059-S 臨床使用例を Table 4 に示した。

胆道感染 3 例、開腹術後腹腔内膿瘍形成 4 例、急性膵壊死に伴う敗血症 1 例である。年齢は 27 才から 76 才、男性 7 例、女性 1 例であった。

6059-S は 1.0 g を 5% ブドウ糖液 100 ml に溶解し、30 分間の点滴静注で 1 日 2 g~3 g を投与した。2 例で一部他剤と併用した。

効果判定は解熱と全身状態の改善をもって有効とし、白血球数の増減、血沈も考慮に入れた。

症例 1, 7 は急性胆嚢炎、急性化膿性胆管炎で、緊急手術として、胆刷 T チューブ誘導術が行なわれた。術直後より 6059-S 1 g \times 3/日が投与され、術後 3 日目、4 日目にそれぞれ解熱した。症例 7 の胆汁中からは *Klebsiella* が検出された。

症例 2, 5, 6 は、胃全摘術、膵尾側切除術、胃空腸再吻合術後に上腹部に膿瘍形成して術後発熱が続いた。CBPC, SBPC, TP, LCM などが投与されたが解熱せず、6059-S 1 g \times 3/日 を投与したところ、いずれも投与 7 日目頃から解熱傾向を示し、白血球の減少を見た。症例 2 からは *E. coli* が検出され、症例 5 からは、*E. coli*, *Klebsiella*, 嫌気性菌とともに *P. aeruginosa* が検出されたので、TOB 60 mg \times 2/日が併用された。症例 6 からは *Neisseria*, *P. aeruginosa* が検出されたが、6059-S 単独で治療効果が得られた。

症例 3 は胆石症で胆刷、T チューブ誘導術をうけた。術後感染予防の目的で最初 CET 2 g \times 3/日 が 6 日間投与されたが発熱が続いたため、胆管炎が疑われ、SBPC 5 g \times 3/日に替えた。SBPC を 6 日間投与したがなお解熱せず、胆管胆汁の培養で、*E. coli* と嫌気性菌が検出されたので、6059-S 1 g \times 2/日を使ったところ、投与 4 日目より解熱し、以後順調に経過した。

症例 4 は癒着性イレウスを解除したあと、発熱が続く SBPC 5 g \times 3/日 と DKB 100 mg \times 2/日 を 6 日間投与したが効果なく、開腹したところダグラス窩膿瘍を形成していた。ドレナージ手術を行なうとともに 6059-S 1 g \times 3/日 を 11 日間投与して、解熱と白血球の減少をみた。腹水から *Klebsiella* が検出された。

症例 8 は急性膵壊死でショックを呈した重症例で、ドレナージ手術後、発熱が続いたため、CTZ, TP, 6059-S などを投与したが反応せず死亡した。6059-S 投与時すでに全身状態の低下が著しく、明確な効果判定ができなかった。

6059-S 投与によって、アレルギー反応などの副作用は認めなかった。血清生化学検査 (Table 5) で投与前に比べて投与後 S-GOT, S-GPT が上昇した例が、症例 2, 4, 7 で見られたが、症例 2, 7 は投与前にすでに異常値を示しており、6059-S が直接原因しているとは考

Table 4 Clinical summary treated with 6059-S

No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Organism		Antibiotics before 6059-S treatment	Treatment				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect	
				Species	MIC		Dose (g x /day)	Route	Duration (day)	Total dose (g)				
1	27 M	69	Acute cholecystitis	(-)		(-)		1 x 3 1 x 2	I.V.D.	6 8	34	Good	Unknown	(-)
2	63 M	59	Intra-peritoneal abscess (Gastric ca.)	<i>E. coli</i>	0.39	CBPC TP		1 x 3	I.V.D.	18	54	Good	Good	(-)
3	69 M	45	Acute suppurative cholangitis	<i>E. coli</i> Anaerobes	0.78	SBPC		1 x 2 1 x 3	I.V.D.	4 7	29	Good	Good	(-)
4	76 M	42	Intra-peritoneal abscess (Ileus)	<i>Klebsiella</i>	0.78	SBPC DKB		1 x 3	I.V.D.	11	33	Good	Good	(-)
5	43 M	33	Intra-peritoneal abscess (Chronic pancreatitis)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>P. aeruginosa</i> Anaerobes	NT	CBPC LCM		1 x 2 1 x 3 (TOB 60 mg x 2)	I.V.D.	2 6 (8)	22 (960 mg)	Good	Good	(-)
6	58 M	34	Intra-peritoneal abscess Pneumonia (Total gastrectomy)	<i>Misseria</i> <i>P. aeruginosa</i>	NT	SBPC LCM		1 x 3	I.V.D.	9	27	Good	Good	(-)
7	65 F	48	Acute suppurative cholangitis (Vater ca.)	<i>Klebsiella</i>	NT	Unknown		1 x 3 1 x 2	I.V.D.	7 2	25	Good	Good	(-)
8	42 M	48	Sepsis (Acute necrotic pancreatitis)	Unknown	NT	CTZ TP		1 x 3 (TP 1 x 2)	I.V.D.	14 (4)	42 (8)	(Poor)	Unknown	(-)

NT : Not tested

Table 5 Laboratory findings before and after 6059-S administration

No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (IU)		Total bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	27	M	462	438	14.0	13.3	42.1	39.6	10,500	7,900	102	38	92	82	60	157	3.4	0.7	14	12	1.0	1.1
2	63	M	389	414	10.8	11.4	33.1	34.5	12,300	8,600	72	180	130	180	3501	966	0.8	2.7	15	15	0.9	0.9
3	69	M	419	421	13.0	13.0	38.8	37.8	16,400	8,300	43	38	75	22	454	324	1.6	1.5	16	6	NT	NT
4	76	M	355	374	10.6	11.3	32.4	34.0	9,100	6,800	13	1,500†	16	1,500†	108	807	0.6	2.1	22	23	NT	NT
5	43	M	459	449	13.7	13.3	40.6	40.7	12,400	7,500	43	38	53	54	135	111	0.6	0.3	19	14	0.8	0.7
6	58	M	328	444	10.6	13.5	30.4	40.8	11,600	5,800	37	32	44	47	188	152	1.0	0.7	15	15	0.6	0.5
7	65	F	353	465	10.0	13.6	30.2	40.1	7,700	8,900	33	124	59	160	473	399	1.6	1.8	13	30	0.6	1.1
8	42	M	277	308	8.9	9.3	25.9	28.4	14,400	15,600	126	106	2	8	146	81	1.9	0.8	97	162	5.5	3.7

NT: Not tested

え難い。異常に高値を示した症例 4 は、3 カ月間に 5 回もの手術を受けた例で多量の輸血も行なわれており、6059-S のためとは考え難いが断定はできない。

V. 考 案

1 回静注法で投与された 6059-S の血中濃度は、個体により若干の時間的な差はあるが、投与後 60 分までに急速に減じ大部分が血中から失われる。その多くは腎から排泄され、一部が肝を経て胆汁中に移行し、一部が全身の臓器組織中に分布するものと考えられる。その後、ゆるやかに減少するが、4 時間後も $19.5 \pm 8.0 \mu\text{g/ml}$ と *E. coli*, *Klebsiella* に対する MIC^{2,3)} を十分に上まわる濃度を保っている。

血中濃度が薬剤の有効性を論ずる上で一つの指標として用いられているが、薬剤が効力を発揮するためには、感染巣における有効濃度が必要なのは言うまでもない。胆道感染症に対しては、胆汁および胆嚢組織中への移行性が問題となる。6059-S の胆管胆汁中への移行は、同一排泄 pattern を示した 3 例の最高値の平均が $103.4 \mu\text{g/ml}$ で胆汁移行が良いとされる CMD, CEZ^{4,5)} よりさらに高い値が得られた (Table 6)。一般に閉塞性黄疸時には抗生剤の胆汁移行は悪くなる^{5,6)}。今回は強い黄疸を呈した例はなかったが、Al-P 値がやや高い 3 例で低くなる傾向が見られた。また、異なった排泄 pattern で低濃度を示した 1 例は術前胆管炎を示した例で、胆汁分泌量が他の 3 例に比べて 2 倍から 3 倍多く、教室の齊藤⁷⁾ も述べているが、胆管炎例では抗生剤排泄に関与しない胆管分泌が多くなるためと思われる。胆管の閉塞機転の働いている場合や、胆汁分泌量の異常に多い場合には、胆汁中の濃度は低くなることを考慮しなければならない。

胆嚢内胆汁中濃度は、胆嚢管閉塞のない例では、1 g 投与で最高 $156.0 \mu\text{g/ml}$ と高濃度に移行を認め、濃度

Table 6
Mean levels of cephalosporins
in the common bile duct at
the maximum point

Drug	Level ($\mu\text{g/ml}$)
6059-S	103.4 (I.V.)
CMD	49.8 (I.V.)
CEZ	51 (I.V.)
CET	6 (I.V.)
CER	16 (I.M.)

(By K.R. RATZAN, 1974)

の低かった例でも、胆汁採取時間をずらすことで高濃度を得られるであろうことは推測される。しかし、胆嚢管に結石が嵌頓して閉塞が生じたような場合には、当然胆嚢内胆汁中への薬剤の移行は悪くなる。そして、実際に抗生剤を必要とするのは、このような場合であることが多く、化学療法の弱点と言えよう。ただ、嵌頓例でもわずかに移行が認められる場合もあり、6059-S は、*E. coli*, *Klebsiella* に対する抗菌力が強いので、このような例でも治療効果が期待できる。

胆嚢組織内の濃度は当然時間的な変化はあると思われるが、今回の採取時間では明らかな差は認めなかった。組織内濃度と病理所見との相関はよく論じられており⁸⁾、一般に炎症が高度な程高濃度を得られるとされている。6059-S では、軽度炎症例に比べて慢性肥厚性あるいは萎縮性炎で濃度が低く、2例の急性胆嚢炎例でも低い値を示した。慢性変化の強い例では線維化のために単位容積あたりの血流量が小さくなるためと考えられる。急性炎症の場合には血流量が増加して高濃度に移行すると思われるが、今回は低い値しか得られなかった。2例のみでははっきりとは言えないが、急性炎症が進展して局所の小血管に破綻をきたせば、移行は悪くなるかもしれない。しかし、いずれも *E. coli*, *Klebsiella* に対する MIC よりもかなり高い濃度が測定された。

前日からの反復投与による蓄積効果は、胆嚢内胆汁中にも組織中にも得られなかった。

6059-S の胆道系への移行性は従来の Cephalosporin 系抗生剤よりも秀れており、グラム陰性桿菌に対する抗菌力も極めて強いことから、胆道系感染症に対して強力な治療効果が期待できる薬剤であることが証明された。

6059-S を治療に用いた 8 例中 7 例は解熱して全身状態が改善され有効であった。死亡した 1 例は全身状

態が極度に悪く抗生剤の効果を検討するには不適当な症例であったかもしれない。手術療法や他の抗生剤と併用した例もあるが、総じて非常に強い抗菌作用をもった薬剤であるという印象を得た。

引用文献

- 1) 由良二郎, 土井孝司, 水野 彰, 鈴木一世, 品川長夫, 柴田清人: 肝, 胆道外科とその感染症. 日本医事新報 2782 : 8~14, 1977
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : LY-127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 : 341~345, 1979
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE : Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 : 141~149, 1979
- 4) RATZAN, K. R.; C. RWZ, G. L. IRVIN III : Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin and cephaloridine in the presence of biliary tract disease. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6 (4) : 426~431, 1974
- 5) 野々下頼之, 吉田 嵩, 毛受松寿, 村上忠重: Cefamandole のヒト胆汁および胆嚢組織内移行に関する検討. *Chemotherapy* 27 (S-5) : 394~403, 1979
- 6) 高田忠敬, ほか: 閉塞性黄疸における抗生剤の胆汁内移行に関する検討. 日消誌 73 (8) : 941~949, 1971
- 7) 斎藤信義, 吉田 嵩: 術後胆汁分泌の検討—Tibbling 法による mannitol clearance の測定. 医学のあゆみ 110 (4) : 225~228, 1979
- 8) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の組織内濃度について (特に炎症との関係について). *Chemotherapy* 27 (S-5) : 340~347, 1979

CONCENTRATION IN SERUM, BILE AND GALLBLADDER TISSUE, AND CLINICAL EFFECT OF 6059-S

YORIYUKI NONOSHITA, MASARU YOSHIDA and MATSUTOSHI MENJO

First Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University

In order to study the excretion of 6059-S in bile, 1 g of 6059-S was administered intravenously to 4 patients with T-tube in the common bile duct, and serum and bile duct samples were collected to determine the drug level at regular time intervals after injection. The peak biliary levels of the antibiotic ranged from 29.5 to 163.7 $\mu\text{g/ml}$. The values were low in the bile of the patient with abnormal serum Al-P level.

In 16 patients undergoing biliary operation, 6059-S levels in gallbladder bile were examined. In the patients with patent cystic ducts, the levels were from 11.9 to 156 $\mu\text{g/ml}$, while in those with blocked cystic ducts antibiotic level were very low. But the minimal inhibitory concentrations of 6059-S against *E. coli* and *Klebsiella*, the common isolates in biliary tract infections, are so lower than those of other cephalosporins that in half of 6 cases with cystic duct obstruction effective concentrations were obtained in the gallbladder bile.

In 17 cholecystomised patients 6059-S concentration in the gallbladder tissue was examined. The mean tissue levels of 6059-S were $16.1 \pm 9.2 \mu\text{g/g}$ in Group I which included the patients to whom 1 g of 6059-S was injected intravenously before surgery, and $22.4 \pm 12.2 \mu\text{g/g}$ in Group II which included the patients to whom 1 g \times 2 were given on the day before operation and 1 g was injected before surgery intravenously. There was no statistically significant difference between the antibiotic levels in Group I and Group II. The tissue concentration of 6059-S was low in the patients with inflammatory gallbladder.

6059-S was administered to 8 cases (gallbladder infection 3, intraperitoneal abscess 4, sepsis of acute necrotic pancreatitis 1) and good response was observed in 7 cases except the extremely serious case.

No adverse effect was found in all cases.