

胆道感染症の化学療法 (XII)
 ——Cefotetan (YM09330) 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——

谷村 弘・斎藤 徹・佐藤友信・関谷 司・小林展章
 日笠頼則

京都大学医学部外科学教室第二講座

西嶋義信・田中泰三

大和高田市民病院外科

松本浩生・大谷 博・三宅広隆・福地浩三・猪股裕紀洋

粟根弘治・高橋純一

大阪赤十字病院外科

端野博康・頼 文夫

神鋼病院外科

片岡三朗・福井 潔

海星病院外科

邊見公雄・田中 明・仁尾義則

赤穂市民病院外科

伊豆蔵 健・安芸敏彦・宮浦靖郎・藤井一寿

高島病院外科

瀬戸山元一・本田和男・中島久公

舞鶴市民病院外科

要 旨

新しいセファマイシン系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) は、 β -lactamase にきわめて安定で、グラム陰性桿菌および嫌気性菌に対する抗菌力が優れ、血中濃度の持続が長く、胆汁中移行も良好であるといわれ、胆道感染症に対する臨床的效果が大いに期待されている。今回我々は、胆道感染症を含む胆道疾患66例において、その胆汁中移行と臨床効果について検討した。

1) Cefotetan 1g 静注 5 分後の血中濃度 (n=12) は、 $248.9 \pm 61.2 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $98.7 \pm 27.6 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後も $41.4 \pm 18.8 \mu\text{g/ml}$ であり、Cefmetazole や Cefoxitin の血中濃度よりも持続時間が長かった。

2) Cefotetan 静注後の胆嚢組織内濃度は、0.5g 投与では $16.8 \pm 4.2 \mu\text{g/g}$ 、1g 投与では $87.6 \pm 23.9 \mu\text{g/g}$ ときわめて良好であった。その際の胆嚢内胆汁には $1,414.9 \pm 232.2 \mu\text{g/ml}$ と高濃度の移行を認めた。

3) 通常の T-tube 挿入13例、balloon occludable T-tube 挿入5例において、Cefmetazole, Cefoxitin または Cefazolin, および Cefotetan 各 1 g を one shot 静注し、6 時間までの胆汁中移行を cross-over 法にて比較した結果、balloon occludable T-tube 挿入例で、Cefotetan は胆汁中最高濃度が $718 \sim 1,040 \mu\text{g/ml}$ と高く、6 時間後もなお高値を持続した。6 時間までの回収率は $3.1 \sim 9.7\%$ で、Cefmetazole, Cefoxitin, Cefazolin よりはるかに高かった。

4) Cefotetan 投与後の胆汁中には、投与量の 0.7% (総 Cefotetan 排泄量の 7.5%) が、tautomer として排泄されることが高速液体クロマトグラフィーによる測定で判明した。胆汁に Cefotetan を添加

する *in vitro* の検討から、 -20°C では保存条件として不十分であり、 0.1M リン酸緩衝液で希釈するか、 -80°C での凍結保存をしないと保存中に Cefotetan の 29~55% が tautomer に変化することを明らかにした。

5) 胆嚢炎14例、胆管炎22例計36例に対して、Cefotetan 1g 1日2回静注または点滴静注にて3~16日(平均8日)間投与した際の臨床効果は、著効3例、有効26例、やや有効4例、無効3例で有効率80.6%であった。

6) 細菌学的効果は、MIC がきわめて低い *E. coli*, *K. pneumoniae* で良好であり、また混合感染例でも77.8%の有効率であった。

7) 静注投与時に嘔吐と低血圧をきたした症例があったが、同じ症例への点滴静注ではなんら副作用は発生しなかった。

はじめに

胆道感染症には、その化学療法に際して、胆嚢炎のように抗生物質の胆嚢組織内移行が最も重要なものと、胆管炎のように胆汁中に存在する細菌に対して十分な抗菌力を期待できるような抗生物質の胆汁中移行が重要なものがある。一方、臨床家による抗生物質の選択基準の一つは、その薬剤の毒性が比較的少ないことにあるので、毒性の低いセファロsporin系抗生物質が近年数多く開発され、しかも β -lactamase に安定なもの、かつ抗菌スペクトルの拡大、抗菌力の強化を兼ね備えたものなど、著しい進歩がみられ、一部のものはすでに市販され、臨床の実際に早くも繁用されつつある。

そのなかでも、Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ) に始まるセファマイシン系抗生物質は、とくに β -lactamase に対する安定性が著しく優れている点で全く新しい領域を開いたものといえる。Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬中央研究所において開発された新規のセファマイシン系抗生物質であり、Fig. 1のごとき構造式を有し、各種細菌が産生する β -lactamase にきわめて安定であることのほか、従来のセファマイシン系抗生物質 (CFX, CMZ) に比べ、インドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* などのグラム

陰性菌にとくに優れた抗菌力を有するとともに、その血中濃度の半減期がかなり長いという特徴がある。したがって、胆嚢炎・胆管炎のいずれに対しても、その臨床効果が大きい期待されている。

今回、我々は、このCTTのヒトにおける胆嚢組織内移行、胆汁中移行など基礎的検討を行うとともに、その臨床効果についても検討を加えたので、ここに報告する。

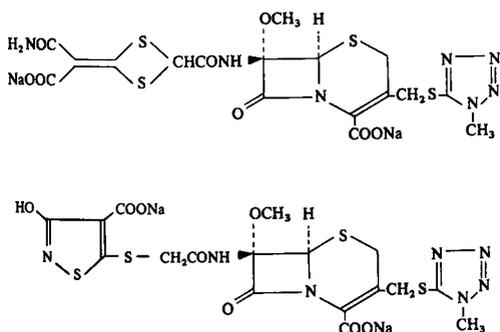
対象と方法

昭和55年4月より9月までの6ヵ月間に、京都大学医学部第二外科および関連施設に入院し、加療を行った症例のうち、胆嚢炎14例、胆管炎22例計36例の胆道感染症を含む胆道疾患66例を対象とした。年齢は35~88才である。

1) 胆嚢摘出術を受けるべき症例に対して、その術前1時間にCTT 0.5gまたは1gを生理食塩水20mlに溶解して静脈内に投与し、5分後に反対側の肘静脈より採血し血中濃度を、投与後2時間目に胆嚢胆汁または総胆管胆汁、および胆嚢組織を採取し、胆嚢組織は生理食塩水で附着せる胆汁や血液を軽く洗浄し、ガーゼで余分の水分をふきとった。これら分離した血清、胆汁、胆嚢組織片はプラスチック試験管に入れ直ちに -20°C で冷凍、測定まで保存した。その時点での採血もできるだけ行った。それぞれの濃度を *E. coli* NIHJ を検定菌とした薄層ペーパーディスク法にて測定した。血清濃度測定にはヒト対照血清を、胆汁は pH7.0 の 0.1M リン酸緩衝液にて希釈し、標準曲線よりその濃度を求めた。

2) 総胆管に通常の T-tube、または我々が本邦人用に改良した balloon occludable (reinfusion) T-tube を挿入した18名の術後症例に対して、術後1週間以上経過し、手術の影響と胆道ドレナージ効果が十分に認められた時点から、3~5日間 T-tube の外瘻脚を閉鎖し、胆汁酸をはじめとする各種胆汁成分の腸肝循環を正常化せしめた

Fig. 1 Chemical structure of cefotetan (CTT, YM09330) and its tautomer



後、CFX, CMZ, CEZのうち、1~2剤を対照薬として、cross over法にてそれぞれ1g 静注後、通常のT-tubeの症例では1時間毎に、balloon occludable T-tube 挿入例では20分毎に、6時間にわたって胆汁を分割採取し、前述のbioassay法または高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)にて、胆汁中の各薬剤濃度を測定した。CEZ, CFX および CMZは *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、CTTと同様bioassay法にて測定したが、CTTについてはHPLC法にて、CTT本体とその互変異性体であるtautomerを分離測定した。HPLC法は、日立製作所635型高速液体クロマトグラフ装置に、Lichrosorb RP-18, 50mm×2mm i. d. のプレカラムと5 μ mのNucleosil C18を充填した150mm×4mm i. d. のカラムを装着し、8%アセトニトリル・92% NaH₂PO₄ (pH3.0)の移動相、流速1.2ml/min, UV280nmにて検出した。

とくに別の1例において、balloon occludable T-tubeにより20分毎に採取した胆汁試料を、①採取直後、直ちにミリポアフィルター(0.45 μ)を通過させるだけで直接HPLC装置に注入②一部は0.1Mリン酸緩衝液で10倍に希釈して③または、そのまま原胆汁を-20℃および-80℃に凍結保存してからHPLC装置に注入した。その際、各検体毎に、pHと胆汁中Mg⁺⁺濃度も測定した。

3) 臨床効果については、胆嚢炎14例、胆管炎22例に対してCTTを0.5または1g、1日2回、3~16日間(平均8日間)、静注または点滴静注にて投与した。その際、副作用としての自・他覚的症状の詳細な観察を行うとともに、一般血液検査、肝機能・腎機能検査についてもあわせて検討した。

基礎的検討成績

1) CTTの血中濃度(Table 1, 2, Fig. 2)

通常のT-tubeを挿入した症例のうち、12例にCTT 1gをone shot 静注した5分後の血中濃度は166~380 μ g/ml(平均248.9 μ g/ml)であり、2時間後は58~151 μ g/ml(平均98.7 μ g/ml)、6時間後でも13.6~88 μ g/ml(平均41.4 μ g/ml)と高濃度を維持していた。同一症例におけるcross over試験では、CMZが、1g 静注5分後198~260 μ g/ml、2時間後24~53 μ g/ml、6時間後ではわずかに1.1~7.1 μ g/mlに過ぎず、CFXでは、1g 静注5分後は350 μ g/mlであったが、2時間後にはすでに5.5 μ g/mlとなり、6時間後には検出できなくなっていた。

一方、胆嚢摘出症例(Table 2)においては、CTT 0.5g one shot 静注では、5分後118~228 μ g/ml、2時間後41~41.3 μ g/ml、1g one shot 静注では、5分後210~465 μ g/ml(平均343.9 μ g/ml)、2時間後には66~118 μ g/mlであった。

2) CTTの胆嚢胆汁中濃度(Table 2)

胆嚢管が閉塞していない場合には、CTT 1g one shot 静注30分後に225 μ g/mlとなり、約2時間後には胆嚢胆汁中濃度が515~2,155 μ g/mlにも達することが判明し、その時点での血中濃度に対する胆嚢胆汁中濃度比は5.0倍から25倍と高かった。

3) CTTの胆嚢組織内濃度(Table 2)

CTT 0.5g one shot 静注約2時間後の胆嚢組織内濃度は13.8~19.8 μ g/gであり、1g one shot 静注約2時間後の胆嚢組織内濃度は87.6±23.9 μ g/gであった。とくに、胆嚢管がすでに閉塞してしまっている2症例でも10.6~39.1 μ g/gであり、胆嚢管開存例の39.1~228 μ g/gと比較して、それほど低い値ではなかった。

4) CEZ, CFXあるいはCMZとCTTとのcross over法による胆管胆汁中濃度の比較試験(Table 1)

通常のT-tube挿入13症例において、CFXと2例、CMZと7例、計9例でCTTとの比較を行った。CFXとの最高濃度の比較では、7.4倍、19.8倍CTTのほうが高かった。CMZとの最高濃度の比較では、CTTはそれぞれのピーク値が40.5~660 μ g/ml、CMZのそれは1.7~340 μ g/mlであり、CTTはそれぞれの症例におけるCMZの2倍から40倍(平均14.5倍)高かった。CTTのピーク値は1g one shot 静注1~2時間後に認められ、

Fig. 2 Serum concentrations of CTT in patients with biliary tract infections

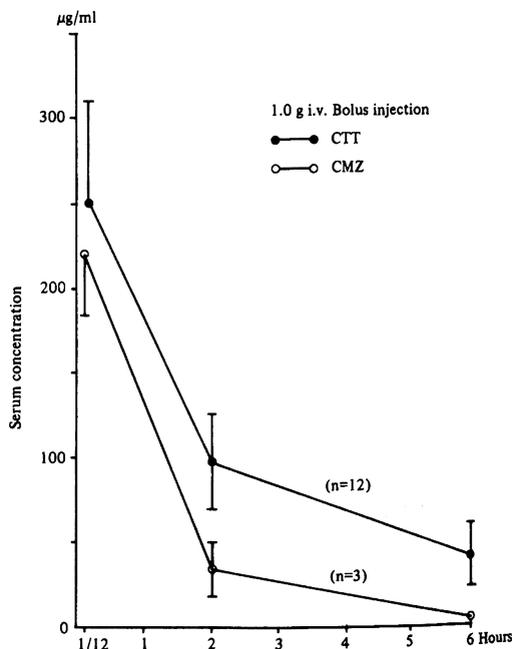


Table 1 Biliary excretion of cephamycins

Case No.	Drug	Concentration of cephamycin (1.0 g i.v. Bioassay)								
		Serum			Bile					
		5 min	2 h	6 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
1) Y.Y.	CTT	380	85	29.5		290				116
	CFX	350	5.5	ND		39.3				6.3
2) Y.K.	CTT					54.9	232	198	128	91
	CFX				0.37	11.7	6.6	1.53	0.48	0.42
3) K.M.	CTT	222	82	42.5	194	460	230	187	176	160
	CMZ	200	24	1.6	4.3	24	21		5.4	4.9
4) O.K.	CTT	345	79	32.5	54	468	365	380	190	154
	CMZ	198	26	1.1	36	23.5	6.6	3.8	2.4	1.3
5) H.R.	CTT	280	151	56	73.3	623	660	505	380	400
	CMZ	260	53	7.1	82	340	151	67	34	17.8
6) Y.T.	CTT	206	96	38	72	116	75	48	37	27.6
	CMZ				5.0	22.5	4.8	0.67	0.28	ND
7) S.S.	CTT	206	102	47	14.1	40.5	37.2	15	16.5	24.3
	CMZ				3.7	8.1	5.4	5.1	4.4	5.0
8) I.T.	CTT	240	98	43	23.3	55	30	27	19	18.2
	CMZ				5.3	8.1	3.6	1.3	0.72	ND
9) O.M.	CTT	166	58	13.6	72	75	31.7	20.1	13.8	13.8
	CMZ				1.7	0.33	ND	ND	0.23	ND
10) Y.Y.	CTT	232	102	51	60.3	57	48.5	47.3	27.3	36.3
11) M.H.	CTT	226	118	31			260	246	170	140
12) H.T.	CTT	268	143	88	27	35.6	22	11.6	9.1	10.2
13) O.T.	CTT	215	71	25	4.5	13.6	13.6	5.6	5.5	4.2
CTT (n = 12)		248.9	98.7	41.4						
		±61.2	±27.6	±18.8						
CMZ (n = 3)		219.3	34.3	3.3						
		±35.2	±16.2	± 3.3						

著しい遅延例は認められなかった。

- 5) Balloon occludable T-tube 挿入例における CMZ, CEZ あるいは CFX との cross over 法による胆管胆汁中濃度の比較試験 (Table 3)

Balloon occludable T-tube の balloon を生理食塩水 2.0~2.5ml によって緊満させ、下部胆道を閉鎖し、完全外胆汁瘻とした 4~5 症例 (CFX 1 例) において、CEZ, CMZ, CTT をそれぞれ 1 g one shot 静注した後、20 分間隔にて 6 時間にわたり、18 検体を採取して、各薬剤濃度を bioassay で測定した結果は Table 3 のごとくである。各症例の背景因子がそれぞれ異っているので、各症例の単位時間帯の胆汁中濃度を図示すると、Fig. 3~6 のごとく、いずれの症例においても CTT は CMZ よりも胆汁中濃度は高かった。

- 6) CTT の胆汁中回収率 (Table 4)

通常の T-tube では、胆汁の一部が Vater 乳頭部を介して十二指腸内へも流出するので、完全回収とはいえないが、同一例における 2 薬剤間の比較には差し支えない。CTT は CMZ のそれより 2.7 倍から 35.7 倍、平均 9.45 倍の胆汁中排出があることが判明した。

- 7) 胆道疾患症例における CTT の尿中回収率 (Table 5)

CTT 1 g 静注後 6 時間までの尿中回収率を測定した 10 症例では、平均 $59.4 \pm 22.0\%$ であり、CMZ の $64.3 \pm 30.2\%$ とそれほど差はなかった。しかし、CFX の $93.9 \pm 4.1\%$ よりはかなり低かった。

- 8) CTT の互変異性体 (tautomer) の胆汁中排泄量

Balloon occludable T-tube を挿入した 1 症例において、第 1 日目と第 3 日目に CTT 1 g を one shot 静注して、20 分毎に胆汁を採取し、直ちに HPLC 法にて CTT

Table 2 Concentrations of CTT in bile and tissue of the gallbladder

Case	Serum		Gallbladder bile (ca. 2 h)	Bile/Serum	Gallbladder tissue (ca. 2 h)
	S-1 (5 min)	S-2 (2 h)			
(0.5 g i.v.)	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$		$\mu\text{g/g}$
1) Y.S.	118	41.3	258		19.8
2) T.T.	228	41.0	ND		13.8
(1.0 g i.v.)					
1) M.M.	440	87	2,155	24.8	88
2) O.E.	375	112	515	5.0	39.1
3) H.S.	336	101	658	6.5	146
4) H.T.	325	118	1,845	15.6	(1,500)
5) K.K.	286	66	1,520	23.0	41.3
6) N.T.	262	77	1,426	18.5	228
7) K.M.	210	70	1,785	25.5	149
8) O.K.	440		225*		47.3*
9) H.H.	300	95	67**		39.1
10) Y.M.	465		0.62***		10.6
Mean ± SE	343.9 ±26.8 $\mu\text{g/ml}$		1,414.9 ± 232.2 $\mu\text{g/ml}$ ****		87.6 ± 23.9 $\mu\text{g/g}$

* : 30 min

** : Cystic duct obstruction

*** : Obstructive jaundice

**** : Mean ± SE among 7 cases (Case 1 ~ 7)

Table 3 Biliary levels of cephem antibiotics in cases with balloon occludable T-tube (Bioassay)

Case No.	Time	CTT 1 g					CMZ 1 g					CEZ 1 g				CFX 1 g	
		14	15	16	17	18	14	15	16	17	18	15	16	17	18	14	
1	20 min	ND		286	16.3	6.8	48	0.36	-	3.1	-	0.64	-	0.21	-	0.77	
	40	203	-	713	778	69.0	88	81	200	21.4	-	0.3	11.1	1.5	-	15.1	
	1 h	650	-	634	1,040	60.4	98	365	285	112	10.6	0.21	94	11.6	7.5	100	
		20	735	271	638	743	46.2	98	656	288	95	11.2	0.18	97	13.0	6.1	81
	2	40	600	998	-	636	41.2	86	603	241	40.3	8.0	0.26	105	12.0	3.8	30
		2	-	768	629	589	36.4	75	570	234	27.0	6.3	1.46	96	0.25	2.5	15.1
	3	20	-	639	718	848	29.8	79	276	183	18.6	5.0	0.17	97	0.11	2.4	7.2
		40	680	612	680	745	38.3	61	266	161	1.9	3.9	0.13	106	0.10	2.1	4.0
	4	625	671	638	788	35.5	48	113	182	1.22	3.4	0.12	99	ND	1.7	3.1	
		20	540	613	645	451	31.2	30	62	166	1.32	2.6	ND	90	-	1.4	2.32
	5	40	360	551	555	339	25.6	23	36	166	0.97	2.3	-	68	0.17	1.2	1.52
		4	420	646	562	320	22.7	18.7	25	119	1.01	1.92	ND	65	1.2	1.1	0.98
	6	20	315	730	510	309	22.7	14.8	14.1	118	1.0	1.6	ND	67	1.5	0.77	0.76
		40	310	796	550	235	22.0	11.4	8.4	118	0.79	1.2	-	53	1.0	0.73	0.60
	7	5	-	694	475	-	19.2	9.4	6.0	115	0.75	0.4	ND	50.2	ND	0.61	ND
		20	-	-	510	194	19.2	7.3	4.6	94	0.72	0.81	-	43	0.14	0.56	ND
	8	40	-	-	418	163	16.3	5.0	4.1	78	0.75	0.78	-	34	0.14	0.49	ND
		6	-	703	460	155	15.6	3.5	2.7	60	-	0.55	ND	31		0.48	ND

Fig. 3 Biliary levels of cephem antibiotics (1.0 g i.v.)

Case 15 I.K. 47 y.o. 44 kg Female Choledocholithiasis

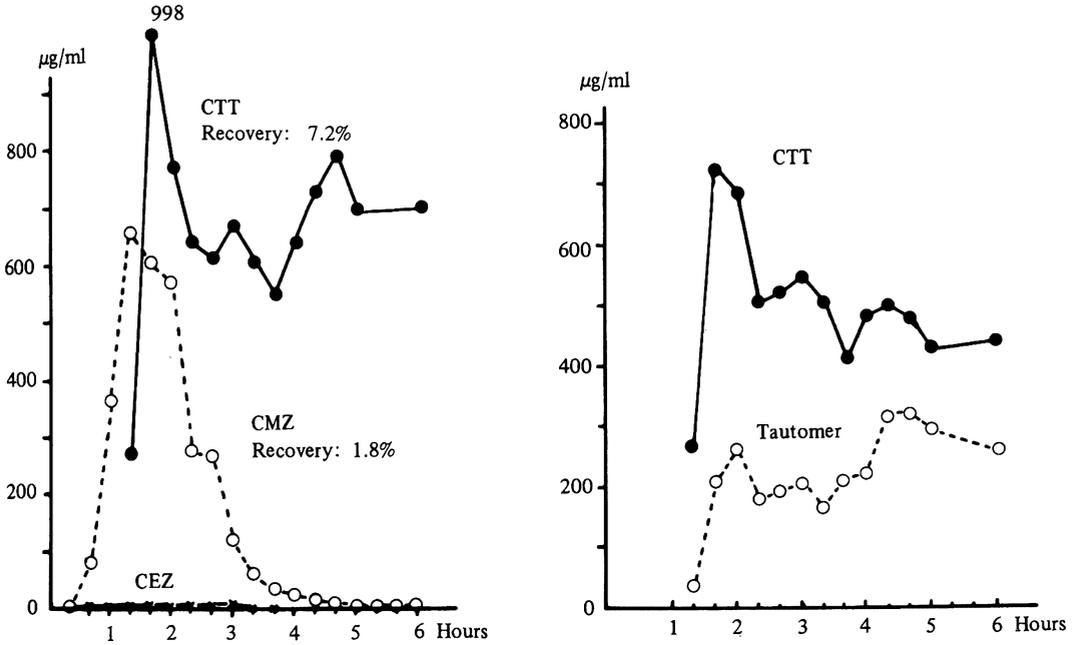


Fig. 4 Biliary levels of cephem antibiotics (1.0 g i.v.)

Case 16 T.A. 67 y.o. 57 kg Male Choledocholithiasis

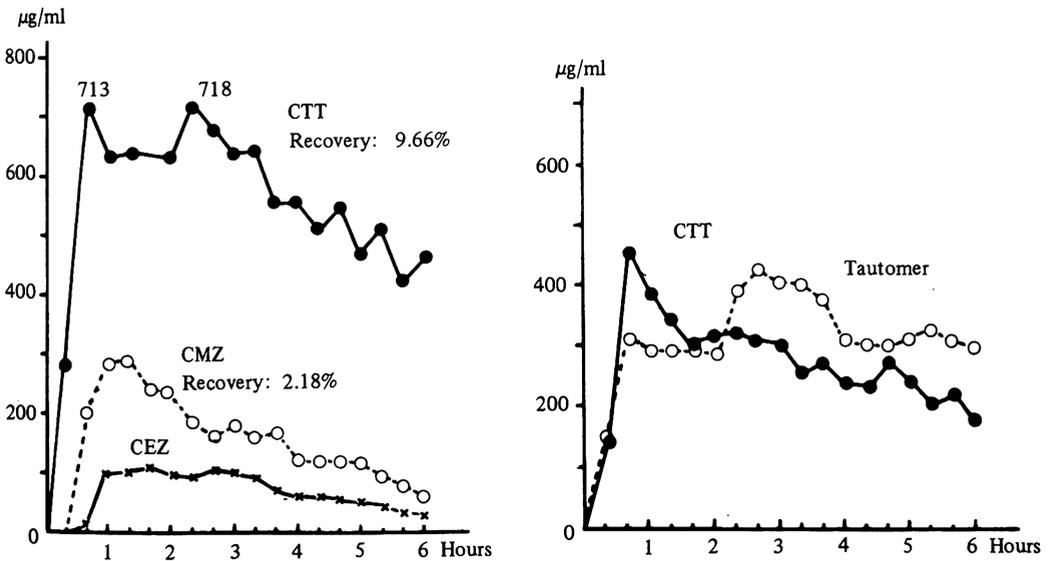


Fig. 5 Biliary levels of cephem antibiotics (1.0 g i.v.)

Case 17 H.H. 44 y.o. 48 kg Female Choledocholithiasis

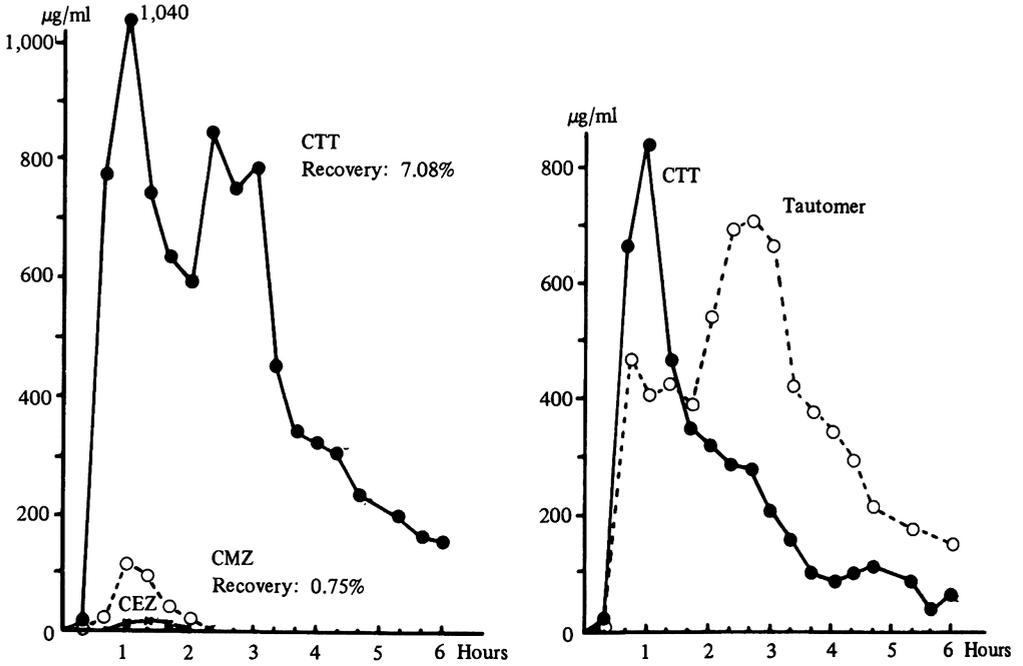


Fig. 6 Biliary levels of cephem antibiotics (1.0 g i.v.)

Case 18 K.I. 53 y.o. 50 kg Male Choledocholithiasis + Jaundice

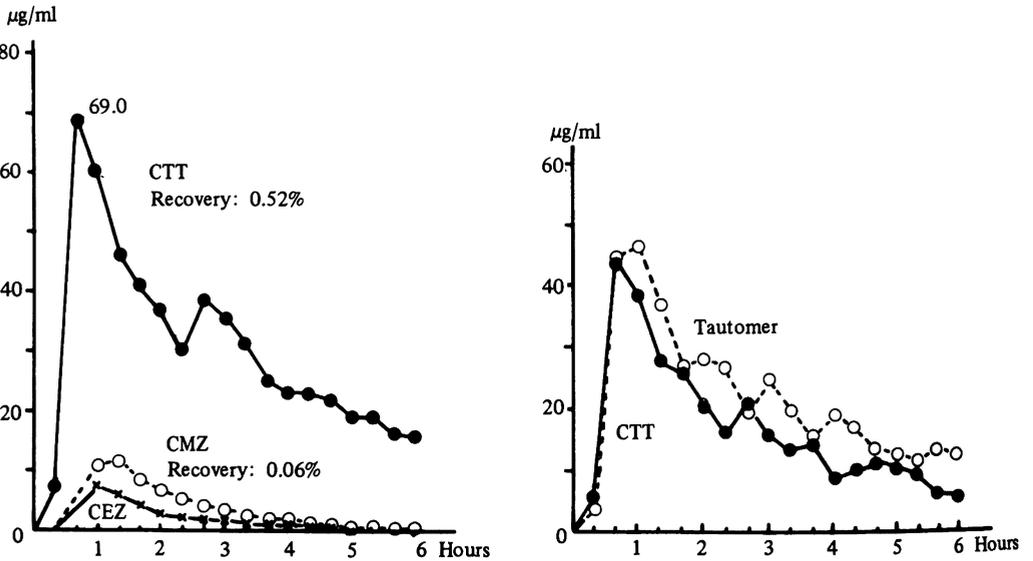


Table 4 Biliary recoveries of cephem antibiotics

Case No.	CTT	CMZ	CFX	
Regular T-tube	2)	0.93%	0.032%	
	3)	3.36	0.094%	
	4)	1.96	0.19	
	5)	4.31	1.34	
	6)	0.55	0.043	
	7)	0.203	0.06	
	8)	0.28	0.029	
	9)	0.38	0.003	
	11)	0.63		
	13)	0.112		
Balloon T-tube	14)	3.07	1.12	0.257
	15)	7.2	1.82	(0.003)
	16)	9.66	2.18	(1.41)
	17)	7.08	0.75	(0.045)
	18)	0.52	0.062	(0.035)

(): CEZ

Table 5 Urinary recoveries of cephem antibiotics

(Crossover, n = 10, 0 ~ 6 hrs)

Case No.	CTT	CMZ	CFX
1)	53.6%		91.0%
2)	49.5		96.8
3)	21.2	14.4%	
4)	95.5	102.5	
5)	47.0	78.8	
6)	40.5	48.4	
7)	60.7	65.7	
8)	66.7		
9)	85.5	76.1	
10)	74.0		

本体と tautomer とを分離測定したところ、本体の排泄とはほとんど関係なく、50~100 μ g/mlの排泄を認めた (Fig. 7, 8)。

しかし、7日間以上保存してから測定した症例では、胆汁中総 CTT 排泄量の 29.4~55.5%を占めるようになっていた (Fig. 9)。

とはいえ、bioassay 法による CTT の胆汁中濃度と HPLC 法による CTT+tautomer の濃度との相関係数は、n=200で、r=0.86とよく一致していた。

Fig. 7 Biliary levels of CTT and its tautomer after CTT injection

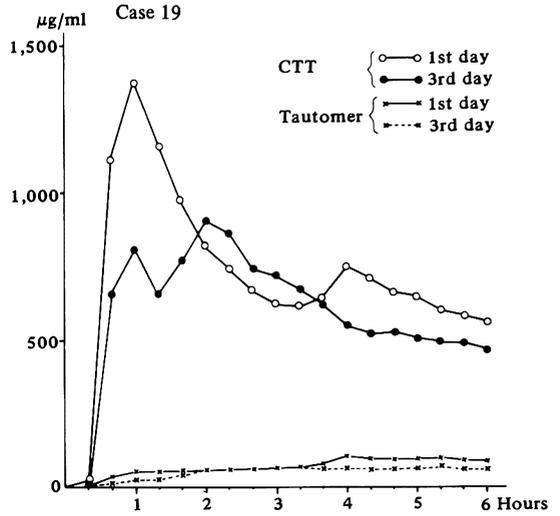


Fig. 8 Chromatogram of CTT

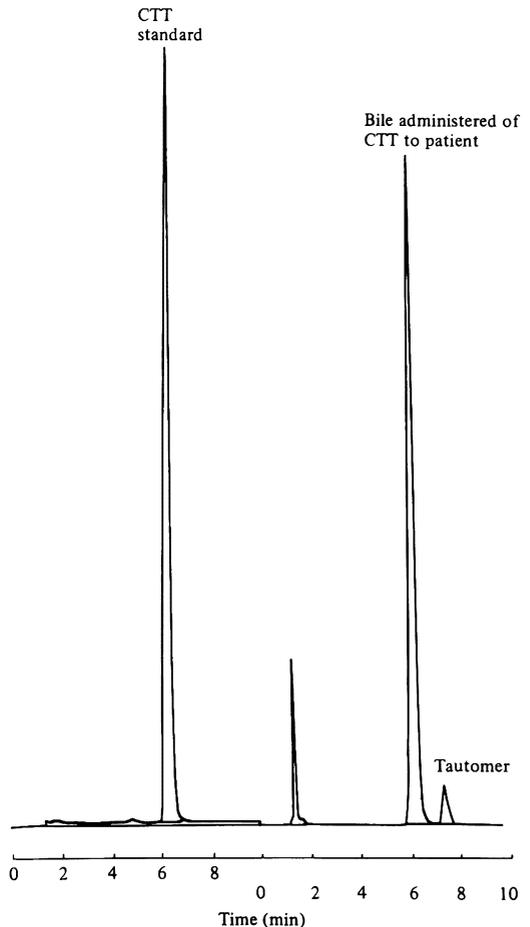
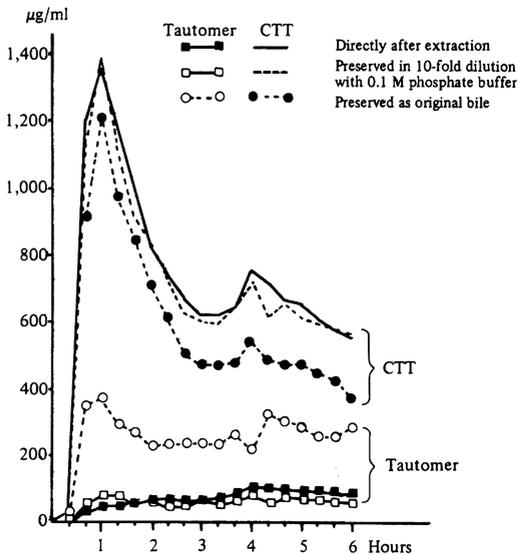


Fig. 9 Preserving conditions of bile and changes in the concentration of the antibiotic



臨床効果

胆嚢炎14例 (Table 6) および胆管炎22例 (Table 7), 計36例の胆道感染症について, 症例1を除いて, CTTを1日2g静注(2例)または点滴静注(34例)にて投与した際の臨床成績は, 著効3例, 有効26例, やや有効4例, 無効3例であり, 全体の有効率は80.6%であった。胆嚢炎症例での有効率は92.9%ときわめて良好であり, 胆管炎でも72.7%と優れていた。

前治療薬としては, セファロsporin系薬剤が14例中13例と圧倒的に多かったが, それら現在市販のセファロsporin剤無効13例中9例, 69%に本剤が有効であったことは特記すべきことであろう。

以下, 代表的な症例を紹介する。

症例1は, 心窩部痛, 発熱, 嘔吐を主訴とする急性胆嚢炎の58才, 男性である。CEZ 2gを3日間投与されたが効果がなく, 胆嚢胆汁から *P. aeruginosa* と *S. marcescens* が検出され, CEZに感受性を示さなかったため, CTT 0.5gを1日2回点滴静注したところ, 2日目には解熱と腹痛の消失を得た著効例である (Fig. 10)。

症例6は, 糖尿病を合併する胆嚢炎の58才, 女性。入院時, 圧痛, 筋性防禦, 右季肋部痛, 嘔吐もあり, 胆嚢造影は陰性, CRP+3, *K. pneumoniae* による胆嚢炎であったが, CTT 1日2g, 7日間にて, 発熱を伴うことなく経過した。

症例7は, 16年前に胃潰瘍のため胃切除術を受けてい

る64才の女性。3日前の夜間, 突然, 右季肋部痛, 嘔吐, 黄疸をきたし, CTT 1gを20mlに溶解, 5分間にて静注, 1日2回, 8日間投与し, 白血球数10,600→4,500, CRP+6から陰性化, 右季肋部痛, 嘔吐, 圧痛, 筋性防禦も2~4日目に消失し, 10日後の胆嚢摘出時には, 菌は陰性となった有効例である。

症例8は, 体重45kg, 88才という高齢の女性で, 7ヵ月前に胆石の診断を受けていた急性胆嚢炎の症例である。CMZ 2gを8日間投与されたが解熱せず, CTT 1gを朝, 夕, 1日2回点滴静注したところ, Fig. 11のごとく, 右季肋部痛の軽減, 解熱, 白血球数12,100の正常化, CRP+3の陰性化が得られた。胆嚢胆汁より検出された *E. coli* はCMZに感受性を示さなかった (CEZには+1)。

症例11は, 1ヵ月前に胆石症を指摘されていた37才の女性で, 深夜, 腹痛強度となり, 救急来院し, 直ちにCTT 1日2g, 14日間投与したところ, 白血球数の正常化, 右季肋部痛, 圧痛が2日間にて消失し, 臨床症状の寛解を得てから胆嚢摘出術を行ったところ, 菌は陰性となっていた。

症例12は, CTT 1日2g, 8日間にて解熱, CRP+9の正常化が得られたが, 胆嚢胆汁中には, *S. faecalis* が残存した。

症例14は, 白血球数16,000, CRP+6, 著明な筋性防禦, 圧痛を伴う急性胆嚢炎の症例であったが, CTT 1日2g, 6日間にて症状は著明に改善し, 治療開始10日目に開腹手術を施行した際は, 胆嚢の発赤, 腫脹がなお著明で, 胆嚢胆汁は混濁し, 一見膿状であったが, 菌はもはや検出できなかった。

症例15は, CEZ 6gを6日間およびTOB 120mgを11日間投与を受けていたが解熱しなかった胆管炎の症例で, 胆汁から検出された *P.morganii* と *K. pneumoniae* はいずれもCEZに感受性を示さず, CTTを1日2g, 点滴静注にて3日間投与したところ解熱をみた (Fig. 12)。

症例19は, 胆管癌を基礎とした胆管炎症例で, 胆汁中に *S. marcescens* が検出され, 1日6g使用されていたCEZには感受性がないため, 内瘻術後4日目にCTT 1日2gに変更, 6日間の投与にて白血球数13,300から5,400と正常化がみられた。

症例26は, 総胆管截石術時の胆汁(一見清澄であったが)より, *E. coli* 2種, *E. cloacae*, *S. faecalis* など4種の菌が多数検出され, CTT 1日2g投与8日間にてすべて消失した。

症例32は, 2年前にすでに総胆管十二指腸吻合術を受けている肝内結石症の64才, 女性で, 入院3日前より,

Table 6 Clinical effectiveness of CTT in the treatment of biliary tract infections (1) Cholecystitis

Case	Diagnosis	Complications	Previous treatment	CTT			Isolated bacteria	Clinical effectiveness	Side effects
				Route	Daily dosage	Duration			
1) 58 M	Cholecystitis	GB, Gastric ulcer	CEZ	DI	0.5 g x 2	11 days	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	Excellent	-
2) 59 M	Cholecystitis	GB, CBD		DI	1 x 2	4	<i>K. pneumoniae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Poor	-
3) 50 F	Cholecystitis			DI	1 x 2	6	<i>Streptococcus</i>	Good	-
4) 71 F	Cholecystitis	GB		DI	1 x 2	7	<i>E. coli</i>	Good	-
5) 52 M	Cholecystitis	CBD, IH	CEZ	DI	1 x 2	7	<i>E. coli</i>	Good	-
6) 58 F	Cholecystitis	Diabetes		IV	1 x 2	7	<i>K. pneumoniae</i>	Good	-
7) 64 F	Cholecystitis	GB		IV	1 x 2	8	→ Negative	Good	-
8) 88 F	Cholecystitis	GB, CBD	CMZ	DI	1 x 2	8	<i>E. coli</i>	Good	-
9) 70 F	Cholecystitis	GB	CEZ	DI	1 x 2	8	<i>E. coli</i>	Good	-
10) 75 M	Cholecystitis	GB, CBD Pancreatitis	CEC, GM CBPC	DI	1 x 2	11	<i>Proteus</i> → (<i>S. faecalis</i> <i>Acinetobacter</i>)	Good	-
11) 37 F	Cholecystitis	GB		DI	1 x 2	14	→ Negative	Good	-
12) 72 F	Cholecystitis	GB		DI	1 x 2	8	<i>S. faecalis</i>	Good	-
13) 62 M	Cholecystitis	GB, Diabetes		DI	1 x 2	6	<i>B. fragilis</i>	Good	-
14) 46 F	Cholecystitis	GB		DI	1 x 2	6	→ Negative	Excellent	-

GB : Gallbladder stones, CBD : Common bile duct stones, IH : Intrahepatic stones

Table 7 Clinical effectiveness of CTT in the treatment of biliary tract infections (2) Cholangitis (Part 1)

Case	Diagnosis	Complications	Previous treatment	CTT			Isolated bacteria	Clinical effectiveness	Side effects
				Route	Daily dosage	Duration			
15) 78 F	Cholangitis	Heart failure, Hepatic hemosiderosis	CEZ TOB	DI	1 g × 2	3 days	<i>P. morganii</i> (<i>K. pneumoniae</i>)	Fair	-
16) 53 M	Cholangitis	CBD		DI	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i>	Good	-
17) 68 M	Cholangitis	CBD	CEZ	DI	1 × 2	5	<i>Citrobacter</i> <i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>S. faecalis</i>	Good	GOT ↑ (GPT ↑)
18) 51 F	Cholangitis	Pancreatic cancer	CEZ CBPC	DI	1 × 2	5	(<i>Enterobacter</i> <i>S. faecalis</i>)	Poor	-
19) 72 F	Cholangitis	Bile duct cancer	CEZ	DI	1 × 2	6	<i>S. marcescens</i>	Fair	-
20) 35 M	Cholangitis	CBD		DI	1 × 2	6	(→ <i>Propionibacterium</i>)	Fair	-
21) 57 F	Cholangitis	GB, CBD		DI	1 × 2	7	<i>Streptococcus</i>	Good	Vomiting* Hypotension
22) 44 F	Cholangitis	CBD		DI	1 × 2	7	<i>Flavobacterium</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Good	Vomiting* Hypotension
23) 79 F	Cholangitis	GB, CBD Heart failure		DI	1 × 2	7	<i>Staphylococcus</i>	Good	-
24) 64 F	Cholangitis	GB, CBD	CET	DI	1 × 2	7	<i>K. pneumoniae</i>	Good	-
25) 67 M	Cholangitis	GB, CBD		DI	1 × 2	8	<i>S. faecalis</i>	Good	-
26) 63 F	Cholangitis	CBD Arrhythmia		DI	1 × 2	8	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	Good	-
27) 59 F	Cholangitis	GB, CBD		DI	1 × 2	8	(<i>K. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i>)	Good	-
28) 60 F	Cholangitis	CBD, IH		DI	1 × 2	8	<i>E. coli</i>	Fair	-

* These symptoms appeared during intravenous bolus injection and were not seen during drip infusion

Table 7 Clinical effectiveness of CTT in the treatment of biliary tract infections (3) Cholangitis (Part 2)

Case	Diagnosis	Complications	Previous treatment	CTT			Isolated bacteria	Clinical effectiveness	Side effects
				Route	Daily dosage	Duration			
29) 46 F	Cholangitis	CBD	TIPC	DI	1 g × 2	10 days	<i>P. morganii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	Good	-
30) 76 F	Cholangitis	CBD	(CEZ (DKB	DI	1 × 2	10	(<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i>	Good	-
31) 79 M	Cholangitis	CBD Myocardial infarction	CEZ	DI	1 × 2	10	<i>E. coli</i>	Good	-
32) 64 F	Cholangitis	IH		DI	1 × 2	14		Excellent	-
33) 94 M	Cholangitis	Pancreatic cancer		DI	1 × 2	16	<i>Enterobacter</i>	Good	-
34) 73 M	Cholangitis	GB, CBD, Pancreatitis		DI	1 × 2	8	(<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> → (<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	Good	-
35) 46 F	Cholangitis	GB, CBD		DI	1 × 2	9	→ <i>Klebsiella</i>	Good	-
36) 70 M	Cholangitis	Obstructive jaundice	CEZ	DI	1 × 2	11	<i>E. coli</i>	Poor	-

Fig. 10 Case 1. N.S. 58 y.o. Male Acute cholecystitis, Cholelithiasis, Gastric ulcer

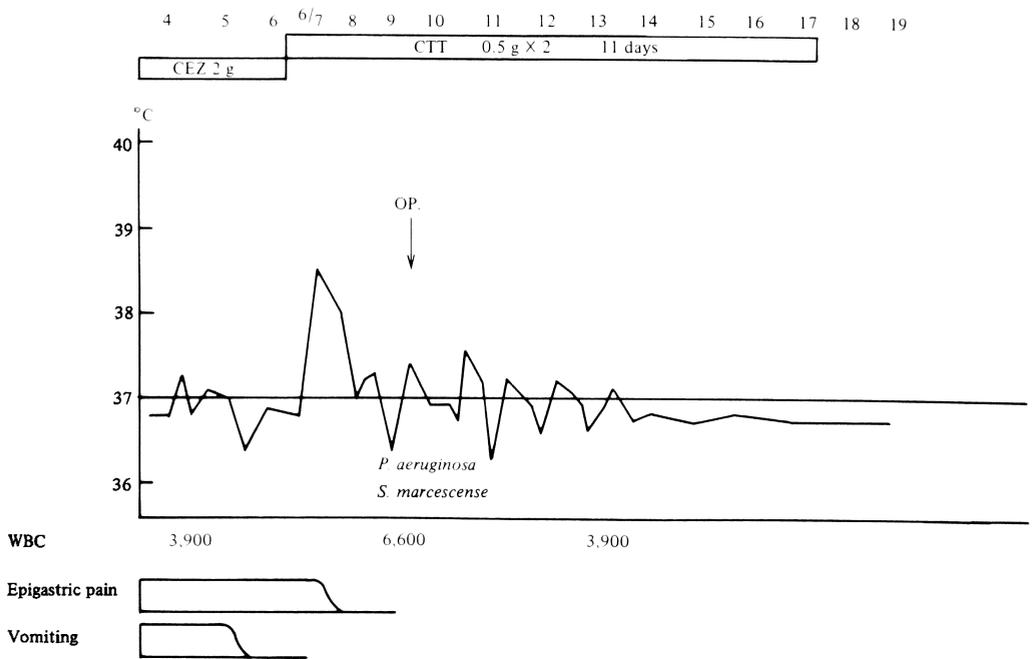


Fig. 11 Case 8. A.I. 88 y.o. Female, Acute cholecystitis, Gallbladder and common bile duct stones

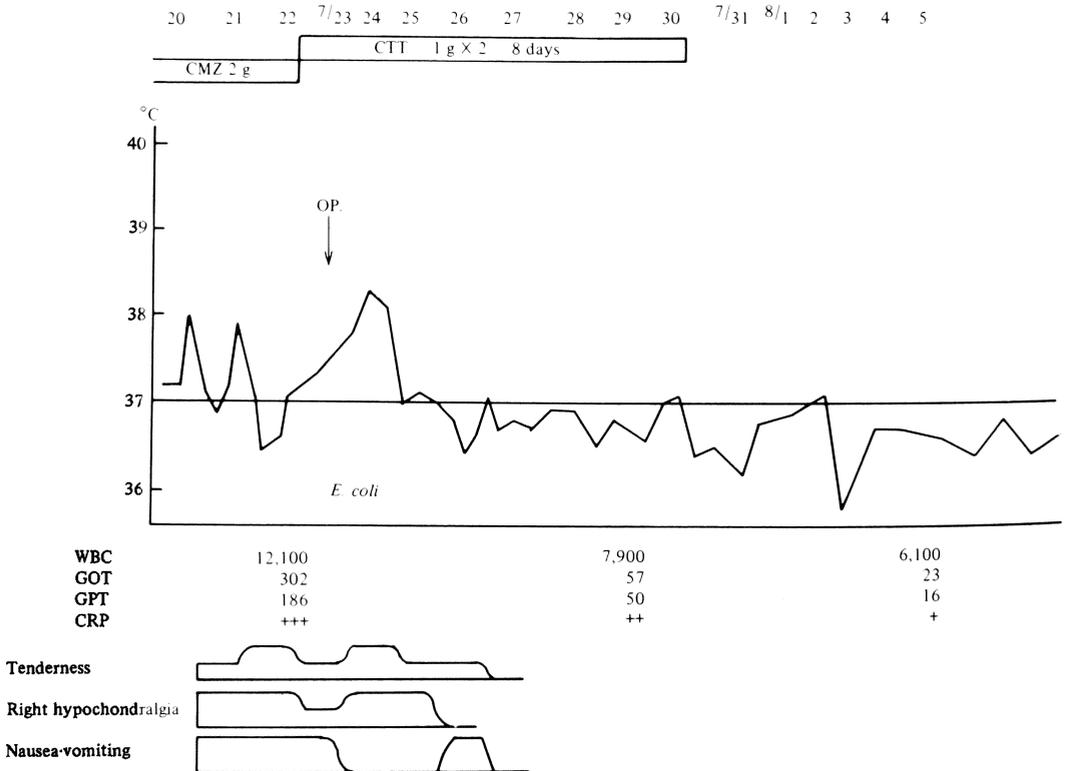


Fig. 12 Case 15. N.F. 78 y.o. Female, Cholangitis, Heart failure, Hepatic hemosiderosis

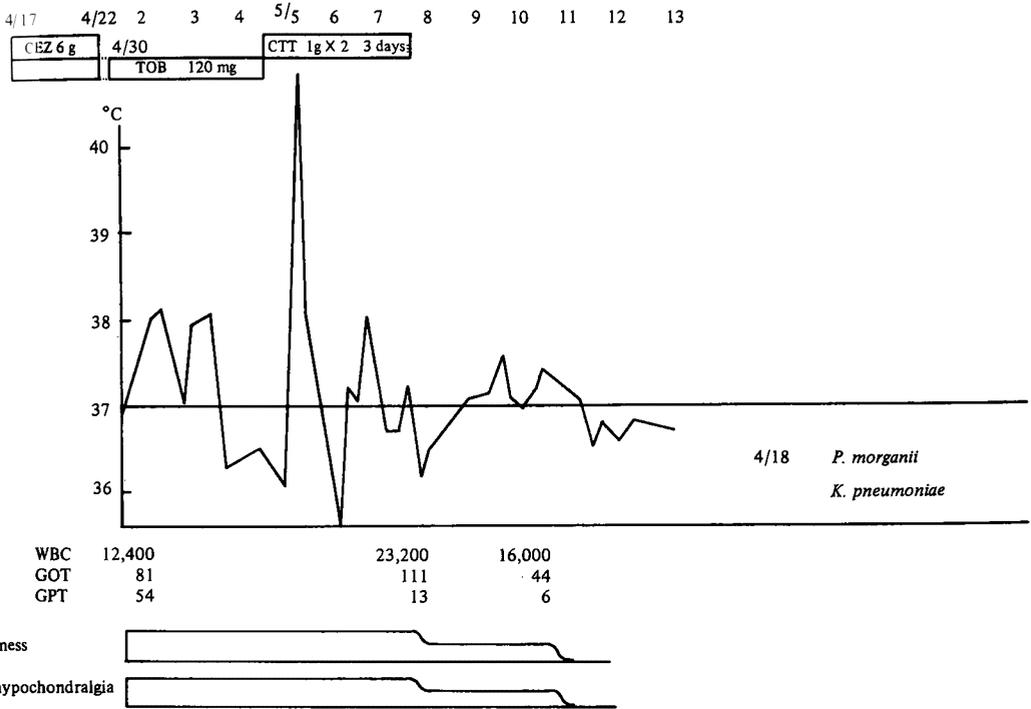
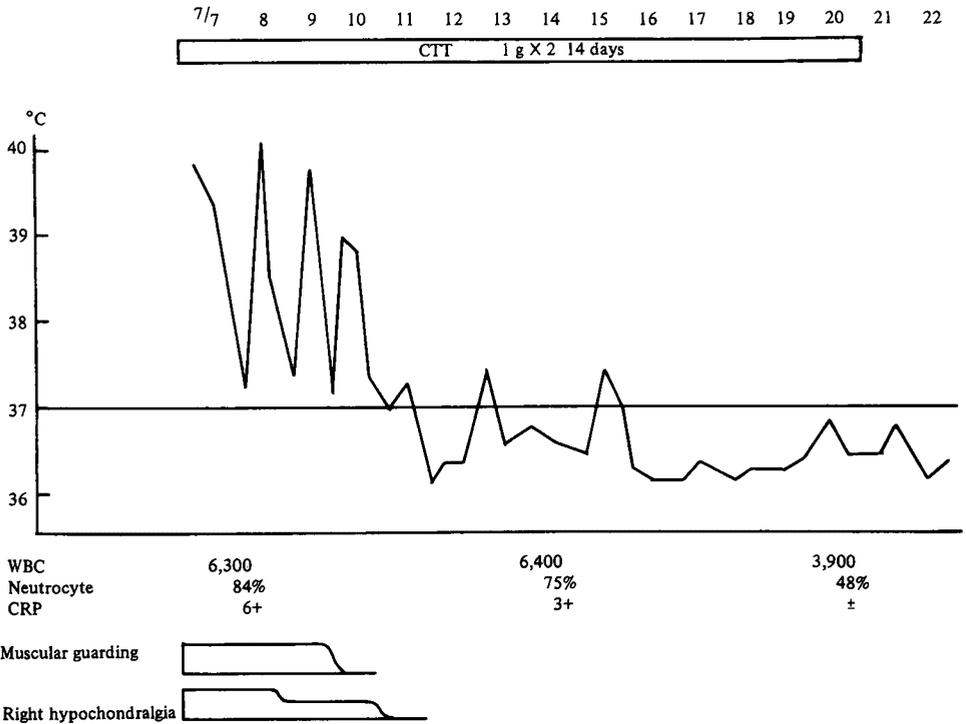


Fig. 13 Case 32. M.A. 64 y.o. Female, Cholangitis, Intrahepatic stones



心窩部痛、右季肋部痛、悪寒戦慄を生じ、肝臓瘍を併発してきた。CTT 1 g を1時間点滴静注、1日2回、14日間の投与を行った。CRP + 6より陰性化、筋性防禦、右季肋部痛は3~4日で消退し、9日目には、完全解熱、圧痛の消失をみた著効例である (Fig. 13)。

症例34は、胆嚢・総胆管結石に急性肺炎を併発していた73才、男性の胆管炎症例である。CTT 1日2 g 投与により、3日目には *E. coli*, *K. pneumoniae* が消失した。しかし、8日間の投与後、*P. aeruginosa* と *E. coli* が出現した。

細菌学的効果

起炎菌別にみた臨床効果は、単独感染21例中、17例80.9%に効果があった。その抗菌力から最も効果の期待された *E. coli* は7例中5例、71.4%にとどまり、*Klebsiella*, *Serratia* にも有効でないものが各1例認められた。しかし、混合感染9例では、7例77.8%と、単独感染と同等の臨床効果が得られた。

今回、胆汁中より検出された菌120株について、接種菌量 10^8 , 10^6 cells/ml にて CTT に対する MIC を測定し、CMZ, CEZ との比較を行った。最も多く検出された菌種についての MIC を Table 8 に示した。*E. coli*, *K. pneu-*

moniae では、接種菌量に関係なくほとんどすべて $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、CMZ, CEZ では約半数のものが 10^6 cells/ml の方が MIC が低かった。

CTT 投与後に新たに出現した菌種は、*E. cloacae* 5株、*P. aeruginosa* 4株、*Acinetobacter*, *S. faecalis* 各3株など22株認められた。しかし、MIC が $0.39 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 残菌例もあり、胆道癌の存在など胆道感染症における背景因子の複雑性を示唆している。

菌検索のための胆汁は、採取後直ちにケンキポーター (エーザイ・クリニカルサプライ社) に注入し、とくに嫌気性菌に注目して検索した結果、13株が得られ、*Bacteroides* 6株、*Clostridium* 5株が主なものであった。それらの菌に対する CTT の MIC は *Bacteroides* で $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、*Clostridium* ではすべて $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

しかし、好気性菌である *Enterobacter*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa* は、CTT に対してほとんど耐性であった。

副作用

薬剤アレルギー症状としての発疹は1例も認めなかったが、CTT の胆汁中移行を検討した症例のうち、CTT 1 g を生理食塩液20ml に溶解して5分以上かけて静注

Table 8 MICs of CTT against clinical isolates from human bile

Strain	CTT		CMZ		CEZ	
	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
<i>E. coli</i>	0.39	0.39	3.13	3.13	3.13	3.13
	≤ 0.2	≤ 0.2	1.56	0.78	6.25	1.56
	≤ 0.2	≤ 0.2	0.78	0.78	3.13	1.56
	≤ 0.2	≤ 0.2	0.78	0.39	3.13	0.78
	≤ 0.2	≤ 0.2	0.39	≤ 0.2	1.56	0.78
	≤ 0.2	≤ 0.2	0.78	0.78	1.56	1.56
	≤ 0.2	≤ 0.2	1.56	0.78	3.13	1.56
	≤ 0.2	≤ 0.2	0.78	0.78	3.13	1.56
	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.2	3.13	≤ 0.2
	≤ 0.2	≤ 0.2	0.78	0.78	1.56	1.56
	≤ 0.2	≤ 0.2	0.78	0.78	50	6.25
	≤ 0.2	≤ 0.2	0.78	0.78	100	6.25
	0.39	≤ 0.2	3.13	1.56	6.25	1.56
	0.39	≤ 0.2	3.13	1.56	6.25	1.56
6.25	6.25	50	50	>100	50	
<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0.2	≤ 0.2	1.56	1.56	12.5	3.13
	≤ 0.2	≤ 0.2	1.56	0.78	3.13	1.56
	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.2	3.13	≤ 0.2
	≤ 0.2	≤ 0.2	1.56	0.78	1.56	1.56
	≤ 0.2	≤ 0.2	6.25	3.13	>100	>100
<i>S. marcescens</i>	0.78	0.39	12.5	3.13	>100	>100
	0.78	≤ 0.2	25	6.25	>100	>100
<i>P. mirabilis</i>	≤ 0.2	≤ 0.2	3.13	3.13	>100	100
	200	200	>100	>100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i>	6.25	3.13	12.5	6.25	>100	>100

したにもかかわらず、嘔吐と低血圧症状を呈した症例があった。しかし、この2例は臨床使用として1gを100mlに溶解し、1時間かけて点滴静注した際にはなんら問題なく投与を継続できている。

臨床効果を検討したもののうちにも2例、one shot 静注した症例があったが、いずれも副作用を認めなかった。また、胆道造影剤に対して過敏性アレルギーを呈した既往を有する症例でも問題なく経過した。

なお、下痢を伴うものがあったが、とくに投薬を中止するほどではなかった。

血液検査で、好酸球増多症などは認めなかったが、肝機能検査では1例にGOT, GPTの上昇をみた。一般に、胆道疾患では肝機能障害を伴っていることが多く、ドレナージ用のチューブを挿入した際、急激に悪化することがあり、このGOT, GPT上昇例も、これが原因と考えられ、CTTの副作用とは断言できなかった。

考 察

胆道感染症の化学療法に際しては、胆汁から検出された起炎菌に十分な感受性を有すること、胆汁中移行の良好なこと、肝・腎毒性がほとんどないことのほか、最近では胆嚢組織内移行も良好なことが薬剤選択の条件とされるようになってきた²⁾。かかる観点から、近年Cephem系抗生物質の開発ラッシュとなり、その多くが、胆道感染症も適応症として認められてきた²⁾。

なかでも、胆汁中移行の比較的良好なものとして、Cefamandole³⁾やCefotiam⁴⁾などがあるが、 β -lactamaseに比較的弱く、それらに対して、 β -lactamase 抵抗性と抗菌力増強を特徴とするCefuroxime⁵⁾, Cefotaxime⁶⁾, Ceftizoxime⁷⁾などの胆汁中移行はそれほど良好でなく、Cefmenoxime⁸⁾がCefotiamと同等に胆汁中移行が比較的良好であるに過ぎない。

一方、methoxy基を7位に導入したCephamycinとよばれる系統のCFX, CMZの抗菌スペクトルは、*E. coli*, *Klebsiella*, *Bacteroides*とかなり狭く、その抗菌スペクトルの拡大と胆汁中移行のよいものが渴望されていた。類似のOxacephem系のLatamoxef⁹⁾も開発されたが、胆汁中移行はまだ十二分とはいえない。

したがって、CTTは、抗菌力の強さ、抗菌スペクトルの広さ、 β -lactamaseに対する安定性のほか、今回われわれの成績が示すように、胆汁中移行のきわめて良好な点より、胆道感染症には大いに期待される薬剤の1つといえよう。

しかし、これら薬剤のヒト胆汁中移行については、通常、全国各施設における総胆管にT-tubeを挿入された数症例から得られた胆汁中濃度の平均値をもって論じられ

てきたが、このような方法では、症例毎に異なる患者の背景因子(年齢、肝機能状態、胆汁感染菌の質と量など)に大きく影響され、真の薬剤間の比較ができず、胆道感染症に対する化学療法剤の選択基準とはなり得ない^{10,11)}。

そこで、1例1例、個別でよいから、同一症例において、2~4剤のcross over比較試験成績で論じるべきであることを強調してきた。CTTの胆汁中移行を、CFX, CMZと、通常のT-tubeから得られた胆汁で1時間毎に比較してみるとTable 1のごとく、CFXの7.4~19.8倍またはCMZの2~40倍(平均14.5倍)といずれの症例においてもCTTの胆汁中濃度が高かった。このことは、投与後6時間までの胆汁中回収率でみても、Table 4のごとく、CTTはCMZ, CFXよりも数倍高いことから裏付けられた。

とはいえ、従来用いられてきたこれら通常のT-tubeでは、胆汁の一部がVATER乳頭部を介して、十二指腸内へも流出し、全量回収ができないことから、なお正確とはいいがたいため、我々は、balloon occludable T-tubeを本邦人用に改良したものをを用いて、CMZ, CFXまたはCEZと胆汁中移行を比較してみた。Table 3, 4に示すように、CTT 1g静注によって得られる最高胆汁中濃度は、718, 735, 998, 1,040 μ g/mlと、CMZ, CFX, CEZよりも著しく高値であったし、また、6時間までの回収率でもCTTは、胆汁が十分排出されている際には、7.1~9.7%と高率であることも確認された。

それでも、胆汁採取に20分間を要していることから、胆汁採取方法になお問題を残している懸念から、開腹手術時に直接、胆嚢または総胆管を穿刺して採取した胆汁における薬剤濃度を測定した。Table 2に示すごとく、CTTは、胆嚢管開存例では515~2,155 μ g/ml(平均1,415 μ g/ml)であり、ほぼballoon occludable T-tubeによる胆汁中濃度と比較しうることが裏付けられた。

このことは、動物における胆汁中濃度測定において、イヌにCTT20mg/kg静注後0~3時間目に3,989 μ g/ml、6~9時間後においても283 μ g/mlと高い胆汁中濃度が得られ¹²⁾、これがイヌの肝内薬剤濃度が比較的高かったことによって裏付けられている実験成績と一致する。

しかし、CTTは溶液中で、互変異性体 tautomer と平衡関係にあり、その平衡は、中性および酸性の条件下ではCTTとして存在し、塩基性の条件下では tautomer の比率が増加し、pH9.0では37 $^{\circ}$ C、60分にて約20%の tautomer が生じることが *in vitro* で明らかにされている。

CTTと tautomer の抗菌活性はほぼ同等であり、かつ各種動物の尿中代謝物の検討では、tautomer 以外の抗菌活性を有する代謝物は認められなかったとはいえ、尿の

pHが8.5-9.0であるウサギやサルで、tautomerが58.7%, 24.0%認められた¹³⁾ことから、*in vivo*におけるtautomer生成率が問題となる。

各種動物における胆汁中tautomerは、CTT20mg/kg静注後、ラットで3.1%, ウサギで1.0%, イヌで3.3%であったが¹³⁾、ヒトにおける胆汁中tautomerの検討は我々の成績のみであり、初期の測定成績はその保存条件の不十分さ(-20℃凍結保存でも)からその比率がきわめて高い。

ラットにおけるtautomerの検出は、CTT20mg/kg静注5分後に血中でCTT総濃度56.3 μ g/mlに対して1.38 μ g/ml, 2.5%, 肝内濃度では、CTT総濃度42.8 μ g/gのうち1.53 μ g/g, 3.6%(その際0-3時間の胆汁中濃度では、CTT総濃度44.3 μ g/mlに対し、tautomer3.01 μ g/ml, 6.8%)と投与初期に血中、肝さらに腎でごく微量検出されるに過ぎないとされ¹³⁾、さらに本邦健康人では、血漿中にほとんどtautomerを検出せず、尿中tautomerも4.49%に過ぎなかったとされている。

しかし、我々がCTTを投与した対象は、胆道疾患症例で、かつ感染胆汁中におけるtautomer排泄に関する検討であり、前述の正常肝におけるtautomerの生成比率とは、単純には比較して論じられない。そこで、まず胆汁採取後のtautomer生成条件の検討からはじめた。通常のT-tubeから1時間間隔で採取した胆汁を-20℃凍結保存して7日以内にHPLC法で測定した場合には、tautomerはCTT本体の29.4-55.5%を占めるようになり、またballoon occludable T-tubeのごとく20分毎に採取して、直ちに-20℃に凍結して保存した場合も同様であった。このHPLC法にて測定したCTT本体とtautomerの胆汁中濃度の経時変化をみると、時間とともに漸減するもの(Fig. 5, 6)、ほとんど濃度の一定のもの(Fig. 3, 4)とが認められた。なかでも、Fig. 5の症例ではbioassay法でも明らかに二峰性曲線を示し、その第2のピークがCTT本体ではなくtautomerである点はきわめて興味深い。この胆汁中濃度の二峰性は、Fig. 3, 4の症例でも認められる。この事実は、CTT本体の胆汁中移行は、血中濃度の推移と平行しているが、tautomerの胆汁中排泄は、CTT本体より2-3時間遅れてくる例もあることを示唆しており、肝においてCTTがtautomerに変換される過程にやや時間を要する症例の存在する可能性が考えられる。

しかしながら、これらの図で示したtautomerの量がすべて肝から排泄されたものではなく、その大部分がCTTとして排泄された後、胆汁中でtautomerに変換された可能性も否定できない。そこで、まず検体となった胆汁についてCTTとtautomerの互変異性平衡に影響

を及ぼすといわれているpHとMg⁺⁺濃度について検討した。CTTを投与した6症例から得られた胆汁149検体における胆汁pHとtautomer量との間の相関性は、 $r=0.120$ 、また148検体における胆汁中Mg⁺⁺濃度とtautomer量との相関性は、 $r=-0.624$ といずれも相関関係は認められなかった。

また、ラット胆汁を用いた*in vitro*の実験において、室温放置では1時間で13%、2時間で22%、3時間で43%もtautomerが形成され、4℃および-20℃保存でも、胆汁中ですでに1日目にそれぞれ23%および19%のtautomerが出現することが確認されている。しかし、-80℃保存では、tautomerは3日目でも3%に過ぎず、胆汁検体の保存は-80℃でなければならないと考えられた。そこで、ある症例の胆汁(pH8.3)に、*in vitro*で、CTTを100 μ g/mlになるよう添加し、CTTとtautomerの変換率を検討してみた。その結果、Table 9に示すように、37℃では3時間目をピークとする58.2%のtautomer生成を認めるのに対して、4℃または-20℃保存ではtautomer生成は遅くなっているとはいえ、なお保存条件としては不十分で、-80℃では保存中のtautomerの生成はほとんどなく、検体としての胆汁の保存温度は-80℃であるべきことが判明した。その際、0.1Mリン酸緩衝液を用いて希釈保存した場合はtautomerの生成は少なく、pH7.0とpH8.5の間でもtautomerの生成率にそれほど差のないことも明らかになった。一方、我々は2症例について、CTT 1g静注後の胆汁中tautomer含有比率と胆汁pHおよびMg⁺⁺濃度との関係を投与後6時間まで追跡した。Mg⁺⁺の胆汁中濃度は時間とともに減少し、pHは8.0-8.5近傍でほぼ一定していた。また、tautomerはCTT本体の胆汁中濃度の低下とは関係なく一定量の排泄であり(Fig. 14)したがって、CTT全体量に占めるtautomerの相対的比率が漸増していることがわかった。

これらの問題を解決するため、我々はballoon occludable T-tubeを挿入した症例に、CTT 1gを静注し、20分毎に採取した胆汁を直ちにHPLC装置のカラムに注入することで、体外胆汁中でのtautomer生成を極力防止して胆汁排泄直後のCTTとtautomerの含有比率を測定した。Fig. 9に示すごとく、採取直後にHPLC法で分離定量を行うと、tautomerはごく少量にすぎないことが判明した。また、同一胆汁を0.1Mリン酸緩衝液で10倍に希釈して保存することにより、排泄直後のままのtautomerの比率が保たれていることも判明した。しかし、原胆汁のまま-20℃に保存した場合にはtautomerはかなり生成されることも確認された。すなわち、排泄直後の胆汁中ではtautomerは少ないことから、肝で

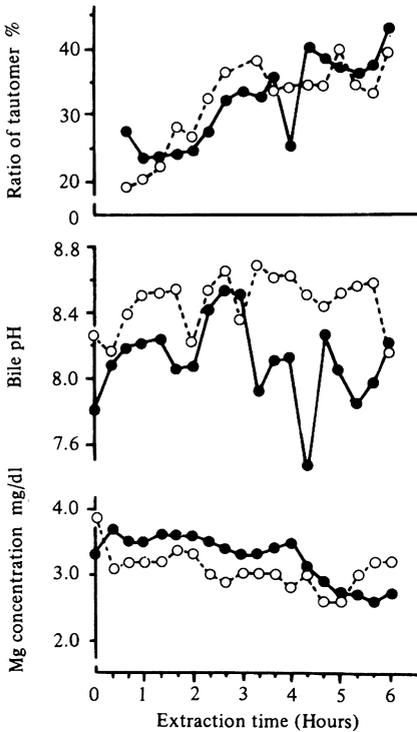
Table 9 Tautomer formation in human bile and phosphate buffer solutions

Preservation time (h)	Initial concentration of CTT : 100 µg/ml																							
	Human bile (pH 8.3)						pH 7.0						pH 8.0						pH 8.5					
	37°C			4°C			37°C		4°C		37°C		4°C		37°C		4°C		37°C		4°C			
	CTT	Taut	Taut	CTT	Taut	Taut	CTT	Taut	CTT	Taut	CTT	Taut	CTT	Taut	CTT	Taut	CTT	Taut	CTT	Taut	CTT	Taut		
0	96.5	3.5	3.5	96.5	3.5	3.5				99.5	0.50													
1/2	68.6	31.4	7.7	92.3	7.7	7.7	99.0	1.0	98.8	1.2	97.0	3.0	98.5	1.5	92.1	7.9	96.7	3.3						
1	54.4	45.6	8.3	91.7	8.3	8.3	98.3	1.7	98.3	1.7	96.0	4.0	98.8	1.2	93.4	6.6	98.0	2.0						
2	43.1	56.9	9.0	91.0	9.0	9.0																		
3	41.8	58.2	11.1	88.9	11.1	11.1	97.4	2.6	99.0	1.0	94.2	5.8	98.8	1.2										
6	51.7	48.3	9.5	90.5	9.5	9.5	95.4	4.6	98.7	1.3	92.4	7.6	98.8	1.2	94.3	5.7	96.9	3.1						
8	47.4	52.6	12.7	87.3	12.7	12.7																		

Preservation time (h)	Human bile (pH 8.3)			
	-20°C		-80°C	
	CTT	Taut	CTT	Taut
24	57.1	42.9	98.6	1.4

Taut : Tautomer of CTT

Fig. 14 Stability of the antibiotic and bile component



CTT から変換した tautomer は少量であることが推測される。

この少量の tautomer が CTT 本体の排泄とは関係なく胆汁中へ排泄され、その排泄時間の遅延する際には、bioassay 法で二峰性曲線を示すようになることもある。抗生物質の肝からの排泄機序については、まだ十分に解明されていないが¹⁴⁾、CTT の排泄パターンは、その本体が胆汁酸と同様のパターンであり、tautomer は Cu やビリルビンの排泄パターンと類似しているようである。たとえば、APPC などのように、胆汁中 Mn および Zn 濃度を著しく高めるなど、胆汁中への分泌に肝の酵素蛋白に影響を与えるものもあることから¹⁵⁾、この tautomer の排出機序の解明は、ヒトにおいてさらに検討されるべきであろう。

一般に、肝機能障害時の抗生物質の胆汁中移行の低下が論じられるが、我々の cross over 比較試験を行った症例では、肝機能の良好な例の1/10~1/20以下になっても、CTT はなお十二分に MIC を cover できるだけの胆汁中濃度が得られている (Table 1)。

一方、胆嚢炎に対しては、高い血中濃度による胆嚢組織内濃度を得ることが望まれる。CTT も 1 g 静注後 $87.6 \pm 23.9 \mu\text{g/g}$ と、その MIC からみて十二分の胆嚢組

織内濃度が確認され、胆嚢炎14例中13例、92.9%の優れた臨床効果が得られている。

胆汁中移行の良好な点から、胆嚢炎22例で72.7%に有効であったが、一方では CTT が β -lactamase に対してきわめて安定であり、腸内細菌によって分解され難く、抗菌活性を持ったまま胆汁経路で腸管内へ高濃度に排泄されることから、偽膜性腸炎などがかえって危惧されている。副作用報告のなかに若干の下痢症例が含まれているが CTT に関しては現在まで偽膜性大腸炎の報告はない。我々の症例では、one shot 静注で嘔吐・低血圧症状を呈したものがあり、これら症例が 1 g 1 時間点滴静注時にはなんら問題なく投与を継続できている点から、なるべく 1 時間点滴などやや緩徐に静脈内投与するのがよいといえよう。

CTT は、*E. coli* や *K. pneumoniae* に対しては CMZ より MIC が低く、*P. mirabilis* に対する抗菌力もよいとされている。我々の測定した胆汁中検出菌に対する CTT の MIC も、Table 8 に示すごとく、この事実を追認した成績であったが、*S. faecalis*、*P. aeruginosa*、*Enterobacter* はいずれもほとんど耐性であった。*Clostridium* および *B. fragilis* に対する MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で、その臨床効果も良好であった。

文 献

- 1) 谷村 弘, 竹中正文, 瀬戸山元一, 長瀬正夫, 安富 徹, 橋本欣也, 大隅喜代志: 胆道感染症の化学療法—とくに Ceftezole の胆汁および胆嚢組織内濃度を中心として。Chemotherapy 24: 730~736, 1976
- 2) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (III)—とくに Cefoxitin の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的效果について。Chemotherapy 26(S-1): 412~428, 1978
- 3) 谷村 弘, 竹中正文, 日笠頼則, 端野博康, 頼 文夫, 片岡三朗, 佐藤友信: 胆道感染症の化学療法 (VII)—Cefamandole の胆汁中移行に関する研究。Jpn. J. Antibiot. 32: 1049~1055, 1979
- 4) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (V)—とくに新抗生物質 Cefotiam (SCE-963) の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的效果について。Chemotherapy 27(S-3): 434~451, 1979
- 5) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (IV)—とくに Cefuroxime の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的效果について。Chemotherapy 26(S-6): 496~516, 1979
- 6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (VII)—とくに Cefotaxime (HR-756) の胆汁中排泄とその臨床的效果について。Chemotherapy 28(S-1): 641~653, 1980
- 7) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (IX)—Ceftizoxime の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度およびその臨床的效果について。Chemotherapy 28(S-5): 518~532, 1980
- 8) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XI)—とくに Cefmenoxime (SCE-1365) の胆汁中移行とその臨床的效果について。Chemotherapy 29(S-1): 641~653, 1981
- 9) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (X)—6059-S の胆汁中および胆嚢組織内濃度とその臨床的效果について。

- Chemotherapy 28(S-7) : 661~680, 1980
- 10) 谷村 弘, 齋藤 徹, 日笠頼則 : 胆道感染症の化学療法。医学と薬学 5 : 35~40, 1981
- 11) 谷村 弘 : 難病のパラメーター, 胆道感染症。感染症 10 : 233~240, 1980
- 12) 小宮正行, 菊地康博, 立花章男, 矢野邦一郎 : Cefotetan (YM09330)の実験動物における吸収, 分布, 代謝, 排泄。Chemotherapy 30(S-1) : 106~118, 1982
- 13) 菊地康博, 小宮正行, 立花章男, 矢野邦一郎 : Cefotetan (YM09330)を実験動物に投与した時のCefotetanおよびその互変異性体について。Chemotherapy 30(S-1) : 137~143, 1982
- 14) 日笠頼則, 谷村 弘 : 胆道感染症, 日本メルク万有, 1981
- 15) 谷村 弘, 齋藤 徹, 関谷 司, 小林展章, 日笠頼則 : 胆道感染症の化学療法(XIV) Piperacillinの胆汁中移行と胆嚢組織内濃度。Jpn. J. Antibiot. 34 : 1401~1409, 1981

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTION (XII) WITH SPECIAL REFERENCE ON BILIARY EXCRETION, TISSUE CONCENTRATION IN GALLBLADDER AND CLINICAL EFFECTS IN PATIENTS TREATED WITH CEFOTETAN (YM09330)

HIROSHI TANIMURA, TOHRU SAITO, TOMONOBU SATO,
TSUKASA SEKIYA, NOBUAKI KOBAYASHI and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine

YOSHINOBU NISHIJIMA and TAIZO TANAKA

Department of Surgery, Yamato-Takada City Hospital

HIROMI MATSUMOTO, HIROSHI OHTANI, HIROTAKA MIYAKE,

KOHZO FUKUCHI, HIROKIYO INOMATA, HIROHARU AWANE and JUNICHI TAKAHASHI

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

HIROYASU HASHINO and FUMIO RAI

Department of Surgery, Shinkou Hospital

SABURO KATAOKA and KIYOSHI FUKUI

Department of Surgery, Kaisei Hospital

KIMIO HENMI, AKIRA TANAKA and YOSHINORI NIO

Department of Surgery, Akoh City Hospital

TAKESHI IZUKURA, TOSHIHIKO AKI, YASURO MIYAURA and KAZUHISA FUJII

Department of Surgery, Takashima Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, KAZUO HONDA and HISAHIRO NAKAJIMA

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

The new cephamycin-type antibiotic cefotetan (CTT, YM09330) is very stable in respect to β -lactamase, it possesses a superlative antibacterial activity on gram-negative bacilli and anaerobic bacteria. It maintains serum concentrations over a long period, and is said to exhibit good excretion into bile. Therefore, it is anticipated that it may show great clinical effectiveness in the treatment of biliary tract infections. In this report we examined the excretion into bile and the clinical effectiveness of cefotetan in 66 cases of biliary diseases including biliary tract infections.

1) After 1 g i.v. injection of cefotetan, the serum concentration after 5 minutes ($n = 12$) was $248.9 \pm 61.2 \mu\text{g/ml}$, after two hours it was $98.7 \pm 27.6 \mu\text{g/ml}$ and after 6 hours it was $41.4 \pm 18.8 \mu\text{g/ml}$. The maintenance period of serum concentration was longer in cefotetan than in cefmetazole or cefoxitin.

2) After i.v. injection of cefotetan, the concentration in the gallbladder tissue was as follows: After administration of 0.5 g it was $16.8 \pm 4.2 \mu\text{g/g}$, after administration of 1 g it was $87.6 \pm 23.9 \mu\text{g/g}$. At this time a high concentration of $1,414.9 \pm 232.2 \mu\text{g/ml}$ in gallbladder bile was observed.

3) In 13 cases inserted a regular T-tube and in 5 cases inserted a balloon occludable T-tube, a bolus i.v. injection of cefmetazole, ceftioxin, cefazolin and cefotetan was administered and the excretion into bile within 6 hours was compared by the crossover method. In the cases with balloon occludable T-tube, the highest concentration of cefotetan in bile reached 718 ~ 1,040 $\mu\text{g/ml}$ and it maintained high level even after 6 hours. The recovery rate of cefotetan up to 6 hours was 3.07 ~ 9.66%, which was much higher than those of cefmetazole, ceftioxin, or cefazolin.

4) By high performance liquid chromatography, 0.7% of the dosage of cefotetan (7.5% of the total excreted cefotetan) was excreted into bile as its tautomer. When cefotetan was added to bile *in vitro*, the preservation of bile samples at -20°C conditions was shown insufficient, because that 55% of cefotetan had converted to its tautomer and it had been prevented by diluting in 0.1 M phosphate buffer or keeping under frozen conditions at -80°C .

5) Cefotetan was administered intravenously at a dose of 1 g twice a day over 3 ~ 16 days (average 8 days) in total of 36 cases including 14 cases of cholecystitis and 22 cases of cholangitis. The clinical results showed excellent in 3, good in 26, fair in 4 and poor in 3 cases.

6) Bacteriological results showed that cefotetan proved effective against *E. coli* and *K. pneumoniae* even at a very low level. An effective rate of 77.8% was also exhibited against superinfections.

7) Vomiting and hypotension were observed in two cases during intravenous bolus injection, but these symptoms were not observed when the same cases received daily one hour drip infusion of cefotetan.