

胆道感染症の化学療法 (XXV) —胆汁中薬剤濃度と  
細菌数との相関性からみた crossover 比較試験について

谷村 弘・小林展章・黄 文芳・斎藤 徹  
佐藤友信・高橋 裕・吉田圭介・日笠頼則  
京都大学医学部第2外科学教室

岡本美穂二・安 富 徹  
国立京都病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・北角壽人・尹 光俊  
舞鶴市民病院外科

丸 山 啓 介  
守山市民病院外科

邊見公雄・坂井義治・佐藤 功  
赤穂市民病院外科

松本浩生・大谷 博  
大阪赤十字病院外科

安芸敏彦・田村尚史  
郡立高島病院外科

端野博康・頼 文 夫  
神鋼病院外科

片岡三朗  
神戸海星病院外科

(昭和 59 年 2 月 9 日受付)

胆道感染症における比較試験は、従来、薬剤の胆汁中濃度でその優劣を比較してきたが、我々は胆汁中細菌の菌数を指標とする crossover 比較試験を PMPC と Ofloxacin との間で施行した。

1) 有菌胆汁を排泄する T tube 挿入 15 例を封筒法にて無作為割付けし、8 例には Ofloxacin 50 mg 錠 4 錠を 1 日 3 回 4 日間投与し、5 日目はプラセボを投与し、6 日目より PMPC 50 mg 錠 3 錠とプラセボ 1 錠を 1 日 3 回、4 日間投与した。PMPC 先行 7 例はこの逆の方式で投与した。細菌数測定用胆汁試料は生理食塩水にて 100 倍希釈とした後、4°C に保存し、また、ケンキポーターにて菌の同定と MIC も測定した。

2) Ofloxacin 先行例で、*E. coli* 1 株、*Acinetobacter* 2 株は Ofloxacin 600 mg/日 投与により 3~4 日間にて消失した。PMPC 先行例に検出された *E. coli* 2 株、*K. oxytoca* 2 株、*E. cloacae* 2 株は、いずれも PMPC 450 mg/日、4 日間投与中には菌数の減少がなく、Ofloxacin 投与 1~4 日にて完全に消失した。

3) その裏付けとして全症例の各日時における両薬剤の胆汁中濃度を測定し、いずれの場合も、Ofloxacin が投与 48 時間後から PMPC より 10 倍高いピークに達していた。

以上の結果より、胆汁中細菌の菌数を指標とする crossover 比較試験は明らかに 2 つの薬剤の細菌学的効果の差を明白に示すことができ、Ofloxacin は胆道感染症に対する薬剤として、少なくとも

もグラム陰性桿菌感染症例には、4日間投与にて菌は減少または消失することを証明し得たものといえよう。

胆道感染症の患者は、食欲不振、嘔吐など消化器症状を既に伴っていることが殆どであり、治療を目的とした薬剤といえども、患者は経口摂取を避ける傾向にある。したがって、胆道感染症に対する抗生物質は勢い注射剤にて投与されることになり、肝・腎毒性の比較的少ない注射用 PC 系および cephem 系薬剤がその中心となってきた<sup>1)</sup>。

しかしながら、胆石症に伴う中等度の胆嚢炎や胆管炎が胆道疾患症例の大部分を占める一般病院においては、手軽に、かつ安心して投与し得る経口抗生物質や経口抗菌剤を投与しながら、胆道系の検査や、鑑別診断を行なうための経過観察を行なうのが常である<sup>2)</sup>。

胆道感染症における比較試験は、その起炎菌を得るための胆汁採取が、繰り返し同じ方法で容易に行なえるとは限らず、呼吸器感染症や尿路感染症のごとき細菌学的効果判定基準を作り得ない。一方、胆管炎という病名は、疼痛、発熱、黄疸といった臨床症状からのみ診断され、有菌胆汁の存在とは全く関係なくつけられている。

Ofloxacin(DL-8280)は、1980年第一製薬研究所において、新規に開発合成されたオキサジン系の合成抗菌剤であり、経口投与により高い血中濃度および優れた持続性を示し、グラム陰性のみならず陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有し、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが報告されており、我々も、胆道感染症の初期治療としての意義を検討し、既に発表した<sup>3)</sup>、今回、経口抗菌剤の胆道感染症における有用性を評価するための方法として、Ofloxacin と PMPC<sup>4)</sup> とを crossover 法にて投与し、胆汁中の菌数変化と、MIC および薬剤濃度を比較検討した。

### I. 対象と方法

#### A. 基礎的検討

胆汁中より分離した *E. coli* を  $5 \times 10^8$  cell/ml 含む滅菌生理食塩水および 10 倍希釈胆汁の菌液を調整し、4°C および -20°C にて 14 日間保存した後、菌数を測定し、保存条件による変化を検討した。

#### B. 臨床的検討

昭和 58 年 1 月より 7 月までの 7 か月間に、京都大学医学部附属病院第 2 外科および関連施設において、入院加療を受けた症例のうち、総胆管載石術後、総胆管内に T tube を挿入し、かつ、試験開始時 T tube より採取した胆汁中に何らかの菌が検出された症例を対象とした。投与前の胆汁中に菌が陽性か否かが不明の際には、菌陰性との結果が判明した時点より中止することとし

た。また、原疾患あるいは基礎疾患や合併症が極めて重篤である症例、ピリドンカルボン酸系あるいは PC 系薬剤にアレルギー既往歴のある症例や Ampicillin (AB PC) の皮内反応試験が陽性に出た症例は除外することにした。その結果、本試験の対象症例は、男 6 例、女 9 例、計 15 例となった。なお、本試験の実施に際しては、施設の実情に応じて患者の同意を得た。さらに、他の抗菌剤の併用がないよう指示を徹底し、また、利胆剤など胆汁排泄に影響を及ぼす可能性のある薬剤については試験期間中投与量を変えず継続投与したが、その他の薬剤については併用しても差支えないものとした。

#### 1. 投与方法と投与期間

Ofloxacin は 1 日 600 mg (1 錠中 Ofloxacin 50 mg 含有) 分 3 にて、対照薬としての Pivmecillinam (PM PC) は 1 日 450 mg (1 錠中 PMPC 50 mg 力価含有) 分 3 にて投与した。各薬剤とも PTP 包装し、さらにその上をヒートシールで包装した。先に投与した薬剤の影響を少なくする目的で抗菌剤を休薬するため、および PMPC 投与日に 1 回の投与錠数を合わせるために、1 錠中にビタミン B<sub>1</sub> (チアミン硝酸塩として 1 mg) を含有するものを作製し、プラセボ錠とした。

薬剤の投与順により、次の 2 群に封筒法により無作為に割付け、患者の受け順に番号の若いものから投与した。さらに、強力な抗菌剤の前投与による影響を避けるため、注射用 cephem 剤など最終抗菌剤投与時より、少なくとも 24 時間以上経過した日の朝から投与を開始することとした。

すなわち、Ofloxacin-PMPC 群は、投与開始日から 4 日目までは Ofloxacin を投与し、投与 5 日目はプラセボ投与とし、引き続いて投与 6 日目から 9 日目までは PMPC (一部プラセボを含む) を投与した。一方、PM

Fig. 1 Comparative crossover study of ofloxacin and PMPC

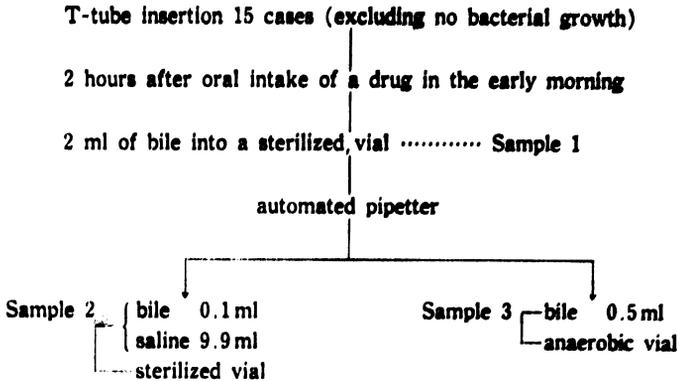
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ofloxacin-PMPC (8 cases)	Ofloxacin (200mg×3/day)			Placebo		PMPC (500mg×3/day)			
PMPC-Ofloxacin (7 cases)	PMPC			Placebo		Ofloxacin			

Ofloxacin  
50mg  
○○○○

Placebo  
(VB<sub>1</sub> 1mg)  
●●●●

PMPC  
50mg  
●●●●

Table 1 Sample collection



Sample	Assay	Storage
1	Original bile	Drug concentration -20°C
2	Diluted bile	Bacterial count 4°C
3	Anaerobic vial	MIC Mailed immediately

PC-Ofloxacin 群は、投与開始日から4日目までは PM PC (一部プラセボを含む) を投与し、投与5日目はプラセボ投与とし、投与6日目から9日目までは Ofloxacin を投与した (Fig. 1)。投与期間は、指定された薬剤を9日間連続全量投与とし、副作用など医師が不適当と判断した場合を除いては、原則として投与を継続することとした。

## 2. 臨床検査および観察項目

胆汁採取時刻は朝の薬剤服用2時間後とし、以下の方法で、1回の胆汁採取につき、原胆汁、希釈胆汁、嫌気性菌輸送用容器ケンキポーター (クリニカルサブライ) の3つの検体を得た (Table 1)。

1) 投与前日または投与直前、投与中の毎日および投与終了翌日の計11回 T tube より胆汁2mlを滅菌スピッツに直接採取し、そのうち、0.1mlは滅菌袋に入った滅菌チップを用いてオートマティカルピペッターにて正確に、滅菌した生理食塩水 (9.9ml) のに入った滅菌スピッツに加え、100倍希釈胆汁を調整し、菌の同定および菌数測定まで4°Cに保存した (希釈法)。

2) また、同一チップを用いて胆汁0.5mlをケンキポーターに採取し、これを菌の同定および日本化学療法学会感受性試験法に基づき、接種菌量  $10^8$  cell/ml および  $10^9$  cell/ml にて各種薬剤に対する MIC 測定用とした (ケンキポーター法)。

3) 滅菌スピッツに残った胆汁は -20°C にて凍結保

存し、後日一括して Ofloxacin および MPC (PMPC の体内抗菌力を示す形態) の胆汁中薬剤濃度測定に供した。Ofloxacin の濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6019 または *E. coli* Kp を検定菌とし、MPC の濃度測定は、*E. coli* NIHJ を検定菌とし、それぞれ paper disc による bioassay 法により行なった。

本試験期間中、可能な限り体温および自覚症状の経過を観察するとともに、臨床検査を実施し、自・他覚的な副作用症状、または臨床検査値の異常が発現した場合は、発現日を明記するとともに、経過を詳細に観察し、試験薬剤との関係を考察した。

## II. 成績

### A. 基礎的検討結果

抗菌剤含有胆汁中では細菌が滅滅する恐れがあるため、胆汁中細菌数の測定に関しては、MIC 以下の薬剤濃度にするため生理食塩水で100倍希釈する方法を採用したが、その基礎的根拠として、*E. coli* を用いて保存温度条件を検討した。すなわち、 $5 \times 10^8$  cell/ml の *E. coli* を含む10倍希釈胆汁を4°Cで14日間保存した結果、 $3 \times 10^8$  cell/ml に相当するコロニーの発育を認めたが、-20°Cで14日間保存した場合は、コロニーの再増殖は認められなかった。一方、 $5 \times 10^8$  cell/ml の *E. coli* 浮遊生理食塩水を4°Cおよび-20°Cで14日間保存した結果、それぞれ  $4 \times 10^8$  cell/ml、 $3 \times 10^8$  cell/ml に相当するコロニーの発育を認め、4°C 14日間の保存ではそ

Table 2 Change in bacterial count in bile under stored conditions (cell/ml)

Condition	Before*	4°C 14 days	-20°C 14 days
Saline	$5 \times 10^6$	$4 \times 10^6$	$3 \times 10^3$
Bile (10 times diluted)	$5 \times 10^6$	$3 \times 10^6$	0

\* *E. coli* suspension

Table 3 Comparative crossover study of effectiveness by bacterial count method in bile

Sequence of administration		Ofloxacin-PMPC	PMPC-Ofloxacin
Patients		8 (M2·F6)	7 (M4·F3)
Age		$56.6 \pm 17.9$	$64.3 \pm 13.8$
Body weight		$52.1 \pm 11.8$	$54.9 \pm 7.1$
Single infection		4	1
Mixed infection		4	6
Strain	GPC	6	7
	GNR	12	10
Count (cell/ml)	$10^4$		1
	$10^5$	2	3
	$10^6$	1	2
	$10^7$	5	2
	$10^8$	2	5
	$10^9$	1	

の菌数は胆汁および生食中いずれも殆ど不変であり、100倍希釈法で菌数測定してよいことを確認した (Table 2)。

## B. 臨床的検討結果

### 1. 菌数測定法の検討

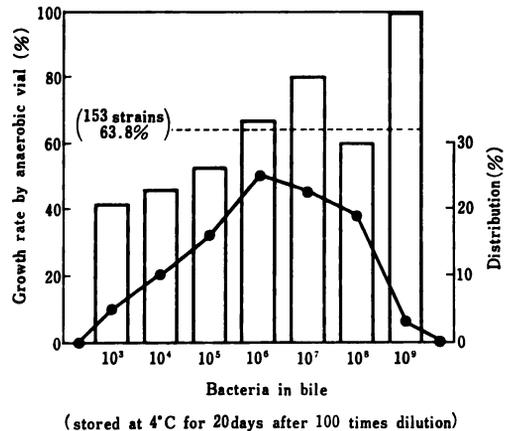
T tube 挿入例より採取した胆汁を希釈法にて4°C、20日間保存後、菌の同定と菌数の測定をした結果とケンキポーター法で同定された菌種を調べた結果とを比較検討したところ、希釈法で同定された240株中、ケンキポーター法では153株(63.8%)が同定された。菌数が少ない時にはケンキポーター法では無視されがちであるが、胆汁中の各菌の菌数は多くは $10^5 \sim 10^8$ /mlであり、 $10^9$ /ml以上菌数があればケンキポーターに生え、 $10^7$ /ml以上ではその72.6%がケンキポーターに確実に検出されることが示された (Fig. 2)。

### 2. 患者背景因子

Ofloxacin-PMPC 群は8例であり、PMPC-Ofloxacin 群は7例であったが、複数菌感染が後者に6例とやや多かっただけで、開始前に得られた菌種や菌数および、その他の背景因子にも両群間に有意の差を認めなかった (Table 3, 4-a, b)。

### 3. 検出菌の感受性分布

Fig. 2 Comparison of positive culture rates between dilution and anaerobic vial methods



(stored at 4°C for 20 days after 100 times dilution)

胆汁中より検出されたグラム陰性桿菌の Ofloxacin, MPC, ABPC, CEX, NA, PPA に対する MIC 分布を Fig. 3 に示した。検出された 104 株の内訳は、*E. coli* 6 株、*Enterobacter* 23 株、*Klebsiella* 17 株、*Pseudomonas* 40 株、*Acinetobacter* 12 株、*Citrobacter* 4 株、*Flavobacterium* 2 株であり、Ofloxacin は他の抗菌剤

Table 4 a. Back grounds of patients — Ofloxacin-PMPC —

Case No.	Name	Sex	Age	B.W. (kg)	Days after operation	Diagnosis	Underlying disease Complication	Organisms	Bacterial count	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6$		Adverse reaction
										Ofloxacin	MPCC	
1	A.H.	F	72	64	22	Cholangitis	GB cancer GB-stone	<i>S. faecalis</i>	$3.2 \times 10^5$	3.13	100	None
2	H.I.	M	70	42	21	Cholangitis	CBD-stone Hepatitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	$3.0 \times 10^7$ $1.0 \times 10^6$	0.10 3.13	0.39 100	None
3	S.T.	F	42	57	40	Cholangitis	CBD-stone	<i>S. saprophiticus</i>	$8.0 \times 10^5$	0.78	100	None
4	T.K.	F	57	55	20	Cholangitis	CBD-stone	<i>E. cloacae</i>	$3.0 \times 10^7$	0.39	100	None
5	T.K.	F	77	32	25	Cholangitis	GB-stone	<i>Acinetobacter</i> <i>P. maltophilia</i> <i>S. faecalis</i>	$3.2 \times 10^8$ $3.2 \times 10^7$ $8.0 \times 10^7$	0.39 1.56	25 100	None
6	F.N.	F	34	53	69	Cholangitis	IH-stone	<i>E. coli</i>	$1.0 \times 10^8$	0.05	0.20	None
7	S.H.	F	33	46	16	Cholangitis	IH, CBD-stone	<i>P. aeruginosa</i>	$1.6 \times 10^7$	0.78	100	None
8	Y.A.	M	68	68	18	Cholangitis	GB-stone	<i>P. aeruginosa</i>	$1.7 \times 10^5$			None

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

Table 4 b. Back grounds of patients PMPC-Ofloxacin —

Case No.	Name	Sex	Age	R.W. (kg)	Days after operation	Diagnosis	Underlying disease Complication	Organisms	Bacterial count	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6$		Adverse reaction
										Ofloxacin	MPCC	
9	K.T.	F	65	48	21	Cholecystitis	GB stone Acute pancreatitis Hypertension a v block	<i>S. faecalis</i>	$1.0 \times 10^5$	3.13	100	None
10	H.S.	M	61	65	22	Cholangitis	CBD, GB-stone	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	$4.0 \times 10^5$ $1.0 \times 10^5$	0.10 1.56	0.39 100	None
11	S.H.	M	75	45	20	Cholecystitis	GB-stone Hypertension, DM	<i>P. fluorescens</i> <i>S. epidermidis</i>	$6.4 \times 10^4$ $4.0 \times 10^5$	0.39	100	None
12	Y.M.	M	36	59	83	Cholangitis	CBD, GB-stone	<i>E. coli</i> <i>A. oxyfera</i>	$7.0 \times 10^6$ $8.0 \times 10^7$	0.05	0.39	None
13	K.M.	F	78	52	71	Cholangitis	GB-cancer Jaundice	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	$2.0 \times 10^4$ $1.0 \times 10^4$	0.10 0.78	0.78 100	None
14	H.T.	F	66	60	11	Cholangitis	CBD-stone	<i>K. oxyfera</i> <i>C. freundii</i>	$5.0 \times 10^8$ $5.0 \times 10^6$	0.39 0.39	0.20 0.20	None
15	S.N.	M	69	55	14	Cholangitis	CBD, GB-stone	<i>E. coli</i> <i>P. putrefaciens</i>	$3.8 \times 10^4$ $2.0 \times 10^6$	0.05	0.05	None

GB: Gallbladder, CBD: Common bile duct, DM: Diabetes mellitus

に比べて非常に優れた抗菌力を示した。

4. 薬剤の胆汁中移行

Ofloxacin および MPC の胆汁中平均薬剤濃度を Fig. 4 に示した。胆汁は朝の薬剤服用 2 時間後に採取した。薬剤投与順にかかわらず、Ofloxacin は MPC より高濃度を示し、また経日的に上昇したが、投与 3 日目以後はその濃度を維持し、平均 8.69~9.75  $\mu\text{g/ml}$  を示した (Table 5)。

Fig. 3 MICs of antibacterial agents against GNR in bile

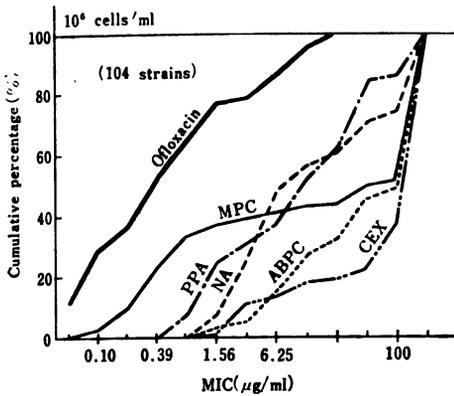


Fig. 4 Bile concentration of ofloxacin and MPC

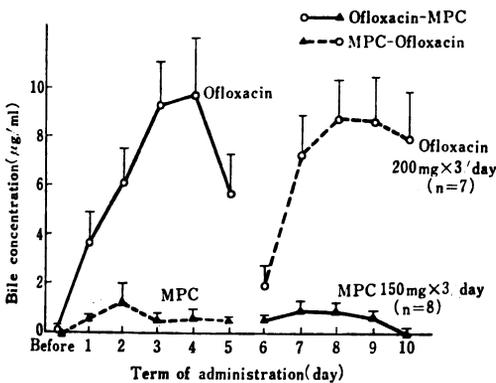


Table 5 Concentration in bile of ofloxacin and MPC

Days	before	1	2	3	4	5	6	7	8	9	after
Group	Ofloxacin ( $\mu\text{g/ml}$ )						MPC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
Mean	0.13	3.63	6.14	9.27	9.75	5.69	0.64	0.96	0.89	0.61	0.09
$\pm$ S.E.	$\pm 0.13$	$\pm 1.34$	$\pm 1.48$	$\pm 1.85$	$\pm 2.40$	$\pm 1.70$	$\pm 0.20$	$\pm 0.35$	$\pm 0.40$	$\pm 0.26$	$\pm 0.08$
Group	MPC ( $\mu\text{g/ml}$ )						Ofloxacin ( $\mu\text{g/ml}$ )				
Mean	0.00	0.61	1.29	0.52	0.59	0.53	1.87	7.23	8.76	8.69	7.99
$\pm$ S.E.		$\pm 0.19$	$\pm 0.77$	$\pm 0.15$	$\pm 0.19$	$\pm 0.03$	$\pm 0.94$	$\pm 1.69$	$\pm 1.72$	$\pm 1.88$	$\pm 1.98$

5. 胆汁中細菌数の経日的変化

Ofloxacin-PMPC 群で検出された *E. coli* 1 株および *Acinetobacter* 2 株の菌数の経日変化を示した (Fig. 5, 6)。*E. coli* は投与前  $10^8$  cell/ml 存在したが、Ofloxacin 200 mg 1 日 3 回投与 3 日目には消失し、その後は検出されなかった。*Acinetobacter* の 1 株は投与前  $10^8$  cell/ml 以上存在したが、Ofloxacin 投与 2 日目より菌数は減少し、投与 3 日目に消失した。また、*Acinetobacter*

Fig. 5 Change in bacterial count during antibiotic treatment

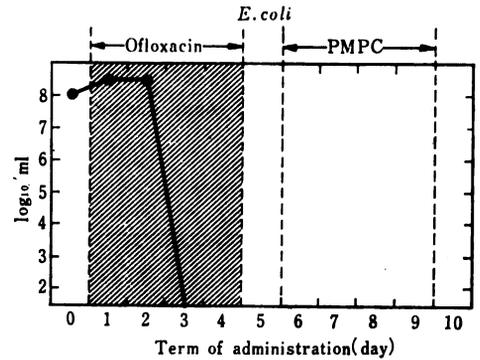


Fig. 6 Change in bacterial count during antibiotic treatment

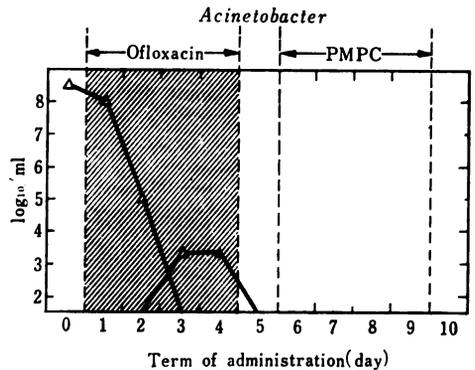


Fig. 7 Change in bacterial count during antibiotic treatment

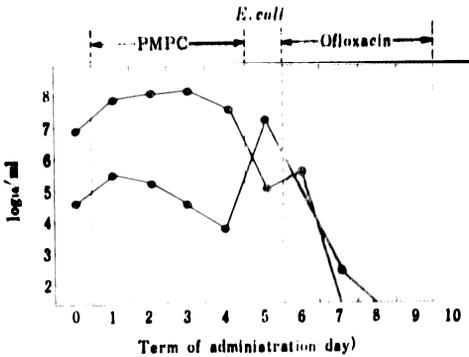


Fig. 8 Change in bacterial count during antibiotic treatment

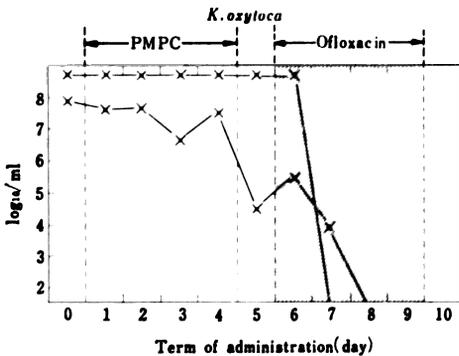
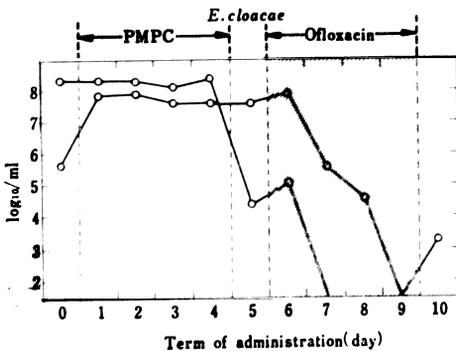


Fig. 9 Change in bacterial count during antibiotic treatment



のもう1株は Ofloxacin の投与中に出現したが、同剤投与により消失した。

PMPC-Ofloxacin 群で検出された *E. coli*, *K. oxytoca*, *E. cloacae* 各2株の菌数の経日変化を示した (Fig. 7~9)。 *E. coli* の1株は PMPC 450mg 4日間

投与中は殆ど不変であったが、Ofloxacin 投与開始2日目に消失した。 *E. coli* の他の1株は PMPC 投与中に減少傾向を示したが、投与5日目 (プラセボ投与日) に再増殖を示した。しかし、Ofloxacin 投与3日目には完全に消失、その後検出されなかった。 *K. oxytoca* 2株は PMPC 投与中は  $10^8$ ,  $10^8$  cell/ml と殆ど不変であったが、Ofloxacin 投与開始後、2日目および3日目に消失した。 *E. cloacae* の1株は PMPC 投与中は不変であったが、Ofloxacin 投与2日目に消失した。他の1株は、PMPC 投与中は不変であり、Ofloxacin 投与4日目に一度消失したが、Ofloxacin の投与を中止した翌日に再増殖が観察された。

このように我々の考案した胆汁中細菌の菌数を指標とする crossover 比較試験法は2つの薬剤の細菌学的効果を明白に区別することができる。

#### 6. 胆汁中細菌数と薬剤濃度と MIC との相関関係

症例5は77歳の高齢者であり、T tube 挿入25日後より薬剤投与を開始した Ofloxacin-PMPC 群である (Fig. 10)。投与前に *Acinetobacter*  $3.2 \times 10^8$ , *P. maltophilia*  $3.2 \times 10^7$  が検出されたが、Ofloxacin 投与2日目に *P. maltophilia* は消失し、*Acinetobacter* は Ofloxacin 投与3日目に消失した。しかし、PMPC 投与2日目に *P. maltophilia* が再度検出され、その後不変であった。Ofloxacin の胆汁中濃度は初回投与2時間後に  $7.91 \mu\text{g/ml}$  に達し、その後も高濃度で推移した。本症例より検出された *Acinetobacter*, *P. maltophilia* に対する MIC はそれぞれ  $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  であり、充分これを凌駕していた。一方、PMPC の胆汁中濃度は、Ofloxacin に比べ低値であり、*Acinetobacter*, *P. maltophilia* に対する MIC も、 $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ ,  $>100 \mu\text{g/ml}$  と低感受性であった。

症例15はT tube 挿入14日後より投与を開始した PMPC-Ofloxacin 群である (Fig. 11)。投与前に *E. coli*, *Pseudomonas* が検出され、PMPC 投与中 *Pseudomonas* は不変であったが、*E. coli* は減少傾向を示した。しかし、プラセボ投与中に両菌種とも増加した。Ofloxacin 投与開始により *Pseudomonas* はもとのレベルまで下がり、*E. coli* は3日目に消失した。PMPC は投与3日目に胆汁中に  $0.97 \mu\text{g/ml}$  検出されたが、その日は全く検出されなかった。また検出された *Pseudomonas* はすべて MIC が  $>100 \mu\text{g/ml}$  であり、*E. coli* は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下の感受性菌と、 $>100 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性菌とが存在した。Ofloxacin は初回投与後  $4.81 \mu\text{g/ml}$  の胆汁中濃度を示し、2日目以後は  $10 \mu\text{g/ml}$  以上の高濃度を示した。 *E. coli* に対する MIC はすべて  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下を示したが、*Pseudomonas* の MIC  $25 \mu\text{g/ml}$

Fig. 10 Case 5, T. K., 77 y. o., female, 32 kg (Postoperative 25 th day)

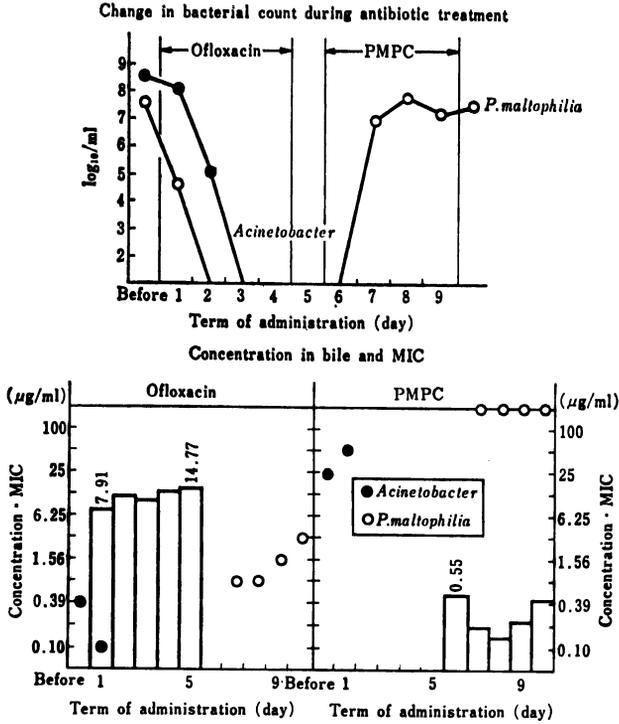
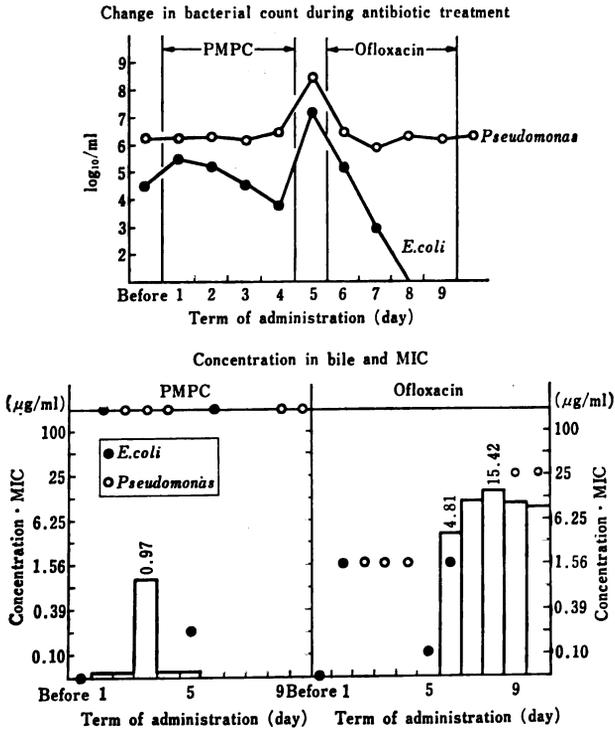


Fig. 11 Case 15, S. N., 69 y. o., male, 55 kg (Postoperative 14 th day)



ml をカバーできなかった。

### 7. 副作用および臨床検査値異常

本試験期間の9日間では、自・他覚的副作用および薬剤との関連を疑わせる臨床検査値異常を示した症例は1例も認められなかった。なお、胆管炎の増悪により7日目に中止した症例が Ofloxacin-PMPC 群に1例(症例8)あった。

## III. 考 察

中等度の胆嚢炎や胆管炎の症例が胆道疾患の大部分を占める一般病院においては、胆道感染症の初期治療として外来通院での治療や、経口抗菌剤を投与しながら検査や鑑別診断を行なうのが常であり、また、重症胆道感染症治療後の維持療法として、注射用抗生物質の点滴静注をするほどでなくなった時期になっても引き続き有菌胆汁を排出する症例に対しては、患者の消化管が薬剤の吸収能を充分回復していることを見定めた上で、経口抗菌剤を内服させることは、患者の負担を少なくする有用な治療法である<sup>9)</sup>。

現在わが国において、胆道感染症(胆嚢炎、胆管炎)に適応が認められている経口抗菌剤は、ABPC、AMPC、BAPC、PMPC、CEX、MINO、DOXY、DMPPC、EM、CP、TPのほか、合成抗菌剤としてNAとPAがあるが、いずれも多くの欠点がある。経口抗菌剤では、いわゆるプロドラッグの開発と吸収率の改善という解決法もあるが、それ以上に、薬剤そのものを改良し、副作用が少なく、抗菌力が強くかつ抗菌スペクトルの広い、胆汁中移行も比較的よい、新しい合成抗菌剤を開発することが課題であった。

Ofloxacin は、9位のF、3位のCH<sub>3</sub>の導入により抗菌力を高め、*S. aureus*、*S. epidermidis*などのほか、cephem 剤の繁用により勢いを得てきた *S. faecalis* も含めたグラム陽性球菌に対しても、また、グラム陰性桿菌では *E. coli*、*Klebsiella*、*E. cloacae* はもちろん、*P. aeruginosa* に対してもその MIC は 0.78~1.56 μg/ml と低く、さらに、嫌気性菌では *B. fragilis* のほか *C. difficile* にも MIC が 12.5 μg/ml と、広い抗菌スペクトルと同時にその抗菌力が極めて優れているという特徴から、我々の経験でも、Ofloxacin 1日 300~600 mg を 2~14 日間服用した際の臨床効果は、胆嚢炎で、著効2例、有効17例、有効率は25例中19例 76% と経口抗菌剤としては極めて優れた成績であり、また胆管炎10例においても、著効1例、有効7例、有効率80% と、その胆汁中移行の良好なことを裏付けるよい成績が得られている<sup>9)</sup>。最近胆汁中から検出されたグラム陰性桿菌 104 株に対する薬剤感受性においても、Ofloxacin は、現在市販されている経口抗菌剤と比較して、かなり

優れているが、この差がどのような比較試験を行えば裏付けられるかを検討する必要がある。

しかし、病的状態では胆汁を得ることは極めて困難であり、臨床の実験では、胆管炎という診断は、発熱、疼痛、黄疸といった臨床症状によってなされ、胆道感染症に対する薬効判定も臨床的改善度の観察でなされており、胆汁中細菌の消長とは必ずしも一致しない。このように、胆管炎の臨床診断と胆汁中細菌との discrepancy が大きいことから、胆道感染症に対する薬剤の有用性に関する比較試験は、従来、薬剤の胆汁中濃度で、その優劣を比較してきたが、抗生物質の効果はあくまでも細菌学的効果によって判定されねばならない。そのためには、薬剤を静注後、胆汁中の細菌数の変化を測定するのがよいと考えられる。しかし、胆汁中細菌の定量培養法は、操作が繁雑で、完備した設備と専門的な技術を必要とする難点があったため、殆ど実施されずにきた<sup>9)</sup>。

それ故、我々は、胆汁中細菌の菌数を指標とする方法を試みた。すなわち、胆嚢炎・胆管炎の適応が承認されている経口抗菌剤で、現在市販されているもののうち、その評価が既に確定している PMPC を対照薬として、胆汁を経日的に得られる T tube 挿入症例のうち、試験開始前に有菌胆汁であった 15 例を対象として選び、先に Ofloxacin を投与するものと、逆に、先に PMPC を投与するものとを封筒法にて無作為割付けを行ない、胆道感染症における胆汁中細菌の菌数を指標とした Ofloxacin との crossover 比較試験を施行した。

Ofloxacin の胆汁中濃度は、200 mg 単回経口投与2時間後に 7.30 ± 3.44 μg/ml、200 mg 5回連続投与後の胆嚢胆汁では 2.65~36.58 μg/ml、胆管胆汁では 21.68 μg/ml と良好な胆汁中移行が認められることは、既に指摘したところであるが<sup>9)</sup>、胆道系に障害や感染症がある場合、胆汁中移行が悪くなるのは当然であり、正確には crossover 法にて比較する必要があり、今回は、全症例の毎朝服用2時間後における両薬剤の胆汁中濃度を測定した。Ofloxacin は投与48時間後に MPC より10倍高いピークに達し、服薬を中止した16時間後でもまだ50%も残存し、両薬剤間に明らかな差を認めた。

その結果、*P. maltophilia* と *Acinetobacter* に対して、その MIC を10倍以上超える Ofloxacin の胆汁中濃度が得られ、いずれもその投与中に消失したのに反し、MPC の胆汁中濃度は 0.5 μg/ml 以下であり、その MIC が 100 μg/ml 以上の耐性を示した *P. maltophilia* が再増殖した症例や、*Pseudomonas* 10<sup>4</sup>、*E. coli* 10<sup>4</sup> が検出され、両菌とも、その MIC は 100 μg/ml 以上であったのに対して、MPC の胆汁中濃度は 0.97 μg/ml 以下であり、当然菌数は不変であったが、Ofloxacin に変

更後は、その胆汁中濃度が MIC を十分にカバーできた *E. coli* は消失したが、MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  であった *Pseudomonas* が消失しなかったのは、Ofloxacin の胆汁中濃度が 15  $\mu\text{g/ml}$  にとどまったからであると解釈できる症例などから、胆汁中細菌数と薬剤濃度との関係を明解に説明できた。したがって、胆道感染症では、少なくともグラム陰性桿菌感染症例においては、Ofloxacin を4日以上投与すれば、胆汁中細菌は菌数減少、または、消失することを証明し得たものといえよう。

しかし、抗生物質の存在する胆汁における細菌数測定には、未解決の問題が少なくない。例えば、短時間接触によっても溶菌作用が認められる MT-141 を用いた胆汁中細菌添加実験では、胆汁を 100 倍以上に希釈しないと正確な菌数測定はできないことを知ったが、今回、その対策として、ベッドサイドで胆汁採取後、その場で 100 倍に生理食塩水で希釈することにより、殆ど菌数は変化しないことを証明した。

現在まで、抗生物質投与時の胆汁中細菌数の変化に関する研究は、我々以外には、西ドイツの WACHA らが胆汁中に  $10^8$  cell/ml 以上の菌を認めた T tube 挿入例を対象に、Mezlocillin による胆汁中細菌数の減少速度と AIP 値とが相関関係にあると指摘した報告しかない<sup>7)~9)</sup>。その際、彼らは胆汁中細菌数の測定を membrane filter 方式で行なっている。

わが国でも、membrane microfilter や培地を塗布したディスポーザブルの細菌数測定用容器 Uricult などが市販され、容易に利用できるようになったので、我々は、Cefpiramide (CPM) を用いて、Heart Infusion Agar の平板培養法と Uricult 法にて生菌数の測定を行ない、胆汁中細菌の菌数と CPM 濃度の推移など胆汁中細菌の測定の諸問題を検討し、CPM の胆汁中濃度は 1~2 時間後にピーク値を示し、平板培養法による生菌数は、それに遅れて 1~2 時間後に菌数の減少さらに消失が認められることを明らかにした<sup>9)</sup>。しかし、その際、検討症例が 4 例と少なかったとはいえ、胆汁中に *E. coli* や *K. pneumoniae* などが全く検出されなかった。その理由を検討するため、胆汁中に新たに *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* を  $10^4$  cell/ml になるように加えて、 $-20^\circ\text{C}$  に保存してみたところ、翌日には検出できなくなることを突き止め、測定までの保存条件に問題があったことを指摘したが、今回は、 $4^\circ\text{C}$  で保存する方法を採用し、この問題を解決した。

一方、胆汁そのものが抗菌剤の活性を変えてしまい、ヒト胆汁中で活性が著しく高まるか、その殺菌力が低下するか、あるいは、殆ど変わらないか 3 種の反応を示す。したがって、胆汁酸の種類や量、さらには pH など

が異なった状態で得られた胆汁では、同じ症例から得られた同じ種類の細菌でも、その薬剤感受性が日によって違ってくることになり、MIC も日差変動するのは当然である。

さらに、オキサジン系薬剤である Ofloxacin が *S. faecalis* 感染症にどのような効果を示すかが大いに期待されている。我々の方法で、グラム陰性桿菌すなわち *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* などは、確かに、Ofloxacin 投与時のみ減少し、PMPC 投与期間中には不変または再増殖を示すことを立証したが、残念ながら、GPC 群とくに *S. faecalis* では、Ofloxacin の胆汁中濃度が MIC をかなり超えたにもかかわらず、その菌数は不変であった。CPM の際にも、その薬剤の胆汁中濃度の漸減的減少とともに、*S. haemolyticus* が再増殖した例を経験しており、GPC 群の除菌には、かなり高い胆汁中薬剤濃度が要求されるものと考えられる。

一方、腸内で胆汁酸と接触していた腸管由来の臨床分離菌のうち、胆汁から分離された *Streptococcus* や *Staphylococcus* のある種の菌株は、皮膚ならびに皮下組織の炎症巣の膿汁から分離された同種の菌株よりも、高濃度の胆汁酸に対する耐性が認められ、また、濃縮したウシの胆汁に馴化した *P. mirabilis* が、原菌株より 16 倍も胆汁成分に強い耐性を示したとする報告もあり、胆管炎が慢性化した場合、胆汁酸に対して耐性をもっている細菌の菌株が残存することになる。新たに分離された菌でも菌株が異なると、全く同じ抗菌剤と胆汁の組合せであっても、同一の感受性を示さないこともあり得るので、胆汁から分離された菌の薬剤感受性を調べる方法として、被験者の胆汁を 60~95% 含む培地を用いて、胆汁培養に対する抗菌剤の MIC を決定する方法を採用すべきであろう。この方法は、患者の治療に個別の対応処置をとれるようにするばかりでなく、胆道感染症の病原菌と推定される細菌から、胆汁存在下では発育しない菌を除外できる利点がある。

他方、UTI 薬効判定基準では、細菌尿の消失とともに膿尿の消失も指標の一つにされており、その理由として“菌の存在すなわち原因菌でない場合もあるのだ”と注釈されている。確かに、試験紙 (Cytur-Test) を 1 秒間浸すだけで、 $10^6/\mu\text{l}$  ( $10^4/\text{ml}$ ) 以上の尿中白血球が簡単に証明できるようになり、便利になった。しかし、胆汁は極めて粘性が高く、かつ、ビリルビンにより濃黄色に着色しているため希釈する必要があるのだ、むしろ、血球自動計算機を用いるべきであろう。しかも、有菌胆汁の殆どは、膿性胆汁というよりは僅かに混濁している程度であり、その測定の意義についてなお疑問が残ってお

り、今後の検討が待たれるところである。

抗菌剤の臨床評価として、呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚化膿症、急性中耳炎、扁桃炎、猩紅熱について二重盲検比較試験が行なわれ、我々も腹膜炎について二重盲検比較試験法を案出している<sup>10)~11)</sup>。その評価に際して、効果判定を客観的に行ない、しかも抗菌剤相互間における有効性の微妙な差をも実現し得ることが重要であり、その意味で、無作為割付けによって心理的な偏りを除くため、医師も患者も、いずれが対照薬か試験薬かを知らないまま評価を行なう二重盲検法による比較試験が、これに代る科学的評価法が提唱されない限り、現状では最も正確な方法であると信じられている。

胆道感染症に対する抗菌剤の有効性を判定する場合、とくに起炎菌消長の把握のより困難な急性胆道感染症においては、臨床症状の改善を礎にしての判定、いわゆる臨床効果の判定が重要な因子となる。抗菌剤投与後の症状改善に関して、我々は、①抗菌剤を投与し始めてから症状が改善し始めるまでの時間が著しく短縮されたこと、②感染症に伴う個々の症状が自覚的にも他覚的にも急速に改善したこと、さらに、③感染症自体あるいは背景因子が複雑な感染症に対しても治療効果を発揮したなどの事実を総合して、抗菌剤の薬効の微妙な差異を、いわゆる「切れ味の良さ」という表現で、自然治癒による症状改善と薬効とを無意識のうちに区別しているが、抗菌剤投与開始前に確定診断を下すだけの時間的余裕のない場合など、実際に菌の同定を待たずに臨床症状のみで治療を開始すれば起炎菌が同定されないのと同一条件となり、多くの実地医家では培養まで行なわないなど、その抗菌剤が実際に使用される状況をも考慮して、抗菌剤の比較試験を行なう必要がある。例えば、尿路感染症における比較試験の問題点は治療判定時期が短か過ぎることであり、実地診療上、複雑性尿路感染症の治療を5日間で終了することはあり得ず、このUTIの治験成績は絵に画いた餅に過ぎない<sup>12)</sup>。したがって、二重盲検法による比較試験の結果があるからといって、実際、薬剤市販後、その薬が、従来の治療法と比較して、どのように優れているかを論じているわけではない。したがって、他の比較方法、例えば、我々が採用したように、患者背景因子の影響を完全に除外できる同一症例で行なうcrossover比較試験にて他剤との比較を行なう方法も再考されるべきではなからうか。

その際、薬効評価の基準として、慢性尿路感染症では、自覚症状が少ないことから、自覚症状を効果判定項目に加え、細菌尿と膿尿とで判定しているように、その感染症の治癒過程の妥当性を判断し得る基準であれば、菌数の推移でよいはずであり、治癒判定は、その延

長線上にあると考えてよい<sup>13)</sup>。すなわち、胆道感染症では胆汁うっ滞を必ず伴っているので、胆道ドレナージを行なうなど外科的操作、つまり、手術もしくはそれに準ずる処置を必要とし、その操作の効果の優劣が胆道感染症の予後を決定する。従来は薬剤の胆汁中濃度でその優劣を比較してきたが、抗菌剤の有効性を評価する最も重要な指標は、あくまで薬剤投与に伴う起炎菌の陰性化、すなわち細菌学的効果の有無である。その意味で、今回の比較試験では、新しい経口抗菌剤である Ofloxacin について、その胆汁中濃度と胆汁中細菌数の関連性を検討し、胆汁中細菌の菌数の測定は比較試験の指標として、最もよいことを明らかにしたが、他の抗生物質についても、この方面の詳細な検討が必要であろう。とはいえ、抗生物質含有胆汁中の細菌数測定はまだまだ問題点が残されており、今後、胆汁中細菌の測定法および測定条件をさらに厳格にして、抗生物質の薬効判定基準を確立したいと考えている。

#### 文 献

- 1) 谷村 弘：胆道感染症。臨床と研究 59：3238~3244, 1982
- 2) 谷村 弘：胆道感染症の化学療法、とくに経口用抗生物質療法について。実験治療 585：178~180, 1982
- 3) 谷村 弘, 他 (16 施設)：胆道感染症の化学療法 (XXI)—DL-8280 の胆汁中移行、胆管組織内濃度および臨床効果—。Chemotherapy 32 (S-1)：865~884, 1984
- 4) 谷村 弘, 他 (12 施設)：胆道感染症の化学療法, V. Pivmecillinam の胆汁中移行とその臨床的効果。Jap. J. Antibiotics 32：819~829, 1979
- 5) 谷村 弘, 他 (13 施設)：胆道感染症の化学療法, XIII. Miloxacin の胆汁中移行とその臨床効果。Jap. J. Antibiotics 34：1335~1352, 1981
- 6) 谷村 弘, 他 (4 施設)：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
- 7) WACHA, H. & W. RIEBER: Indication for mezlocillin treatment after bile-duct operation for choledocholithiasis. Intern. Symp. Acylureido-Penicillins. Vienna 1979. 172~177 Excerpta Medica 1980
- 8) HELM, E. B., H. WURBS, B. GUNDLACH, F. HAGNMULLER & W. STILLEW: Kleimelimination und Konzentrationsbestimmung unter Mezlocillin in der Galle bei Gallenweginfektion. Dtsch Med Wschr 106：1087~1090, 1981
- 9) WACHA, H. & E. B. HELM: Efficacy of antibiotics in bacteriobilia. J. Antimicrob. Chemother 9(Suppl-A)：S 131~S 137, 1982
- 10) 谷村 弘, 他 (4 施設)：化膿性腹膜炎に対する Cefprozime と Cefazolin の二重盲検薬効比較試験。Chemotherapy 29：698~714, 1981

11) 谷村 弘, 他 (4施設): 化膿性腹膜炎に対する  
Cefotetan と Cefmetazole の二重盲検法による  
比較試験。Jap. J. Antibiotics 36: 369~390,

1983

12) 桑原章吾, 清水喜八郎監修: 抗菌薬の評価, 診療  
新社, 大阪, 1983

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTIONS (XXV),  
COMPARATIVE CROSSOVER STUDY OF THE  
RELATION BETWEEN DRUG EXCRETION  
IN BILE AND BACTERIAL COUNT

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI, WU-FANG HUANG,  
TOHRU SAITO, TOMONOBU SATO, HIROSHI TAKAHASHI,  
KEISUKE YOSHIDA and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

MIHOJI OKAMOTO and TOHRU YASUTOMI  
Department of Surgery, National Kyoto Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, YASUTO KITAKADO  
and MITSUTOSHI YUN  
Department of Surgery, Maizuru City Hospital

KEISUKE MARUYAMA  
Department of Surgery, Moriyama City Hospital

KIMIO HENMI, YOSHIHARU SAKAI and ISAO SATO  
Department of Surgery, Akoh City Hospital

HIROMI MATSUMOTO and HIROSHI OTANI  
Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

TOSHIHIKO AKI and HISASHI TAMURA  
Department of Surgery, Takashima Hospital

HIROYASU HASHINO and FUMIO RAI  
Department of Surgery, Shinko Hospital

SABURO KATAOKA  
Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

Efficacy of drugs in the field of biliary tract infections has been compared by the drug concentration in bile since 1975. We performed comparative crossover study of ofloxacin and PMPC by determination of bacterial count in bile and the following results were obtained.

1) Fifteen patients with T-tube were randomly divided into two groups. Bacteria were isolated in bile from these patients. In group A, four tablets (200 mg) of ofloxacin were administered three times daily for 4 days. Placebo tablets was administered on Day 5, and from Day 6 three tablets (150 mg) of PMPC and one placebo tablet were administered three times daily for 4 days. In group B, seven patients were given ofloxacin and PMPC in the reversed order. Bile samples for determination of bacterial count were diluted 100 times by saline and stored at 4°C in an anaerobic vial and identification of bacteria and MIC were determined after storage.

2) In group A, one strain of *E. coli* and two strains of *Acinetobacter* were eradicated during 4 days treatment with ofloxacin. Although two strains of *E. coli*, two strains of *K. oxytoca* and two strains

of *E. cloacas* which were isolated in group B were not eradicated by PMPC treatment, all of them were eradicated during 4 days treatment with ofloxacin.

3) Bile concentrations of these two drugs were determined in every patients at various intervals, and 10 times higher peak level of ofloxacin was noted at 48 hours after administration than that of PMPC.

From these results, it was concluded that ofloxacin is superior to PMPC in bacteriological effect eradicating gram-negative rods in patients with biliary tract infections.