

胆道感染症の化学療法 (XIX)

—TA-058 の胆汁中移行とその臨床効果について

谷村 弘・斎藤 徹・小林 展章・佐藤 友信・関谷 司
 黄 文芳・加藤 仁司・高橋 裕・日笠 頼則
 京都大学外科学教室第二講座

安芸 敏彦・田村 尚史・伊豆蔵 健
 高島病院外科
 丸山 啓介
 守山病院外科

羽白 洸・竹中 正文
 島田市民病院外科

丸山 泉・岡上 豊猛
 関西電力病院外科

端野 博康・頼 文夫
 神鋼病院外科

長嶺 慎一・野口 雅滋
 和歌山赤十字病院外科

In vivo における薬効が優れているといわれる新しい合成ペニシリン剤 TA-058 の胆道感染症について基礎的・臨床的研究を行った。

1) T-tube 挿入例において, TA-058 1g 静注後の胆汁中濃度を TIPC 1g との crossover 法にて比較検討した。TA-058, TIPC ともに 2 時間後に 最高胆汁中濃度に達し, それぞれ 246.5 $\mu\text{g/ml}$, 66.6 $\mu\text{g/ml}$ であり, TIPC の 3.7 倍高値を示した。

2) TA-058 1g 静注後の胆嚢胆汁中濃度は, 胆嚢管閉塞 (3 例) と感染胆汁による分解例を除いた 5 例では平均 218.9 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度が得られた。2 時間後の胆嚢組織内濃度 (9 例) は平均 18.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) TA-058 およびその代謝体である penicilloic acid, 5-epi-penicilloic acid を HPLC 法を用いて分離同定した。この TA-058 の Chemical assay 法と Bioassay 法との相関係数は $r=0.998$ であった。胆汁中には代謝体が 12.9~31.4% (平均 24.6%) 存在したが, 3 週間 -20°C 冷凍保存後では約 30% に増加した。

4) 胆嚢炎 12 例, 胆管炎 11 例, 計 23 例に対して TA-058 1g 1 日 2 回静注または点滴静注にて 5~9 日 (平均 7 日) 間投与した際の臨床的効果は, 著効 3 例, 有効 16 例, やや有効 2 例, 無効 1 例, 不明 1 例で, 有効率 86.4% であった。細菌学的効果は, *E. coli*, *Klebsiella*, *C. freundii*, *S. faecalis* は消失したが, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *Enterobacter* が残存または出現した。副作用は, 基礎的検討予防投与例を含めて, 39 例中 1 例も認められなかった。

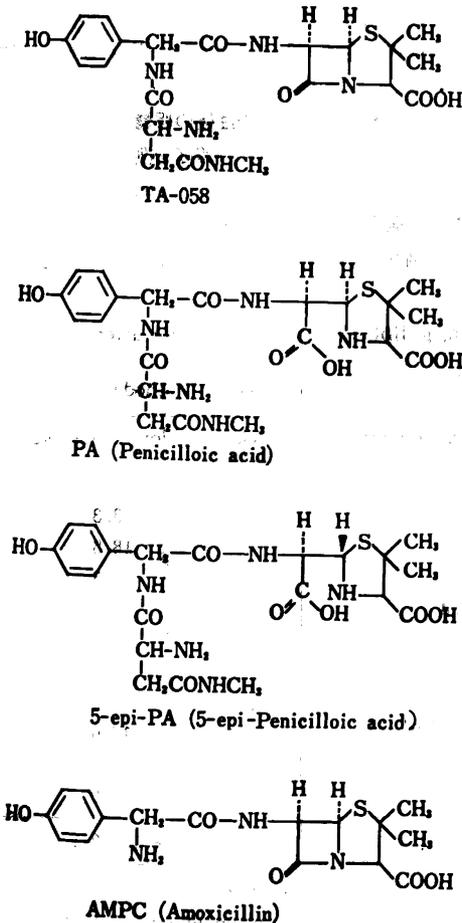
以上, TA-058 は胆汁中へ高濃度に移行し, 胆道感染症に対して有用な薬剤の 1 つといえる。

はじめに

細菌の細胞壁合成を阻害する β -lactam 系抗生物質は、ほとんどの細胞に作用点を有さず、アミノ配糖体などと比較して毒性が低く、かつその側鎖を変換することにより、抗菌スペクトルや抗菌力を高めることができ、とくに3位と7位の2側鎖の変換が出来る cephalosporin 系薬剤が中心となり、第3世代とも呼ばれる優れた薬剤の開発が相次ぎ、昨年より多数市販され、臨床に供されている¹⁾。しかし、その開発が主としてグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトルの拡大と抗菌力の増強に向けられてきたため、グラム陽性菌に対する抗菌力はかえって弱くなっているものが多い²⁾。

胆道感染症の起炎菌はその過半数をグラム陰性桿菌が占めているが、最近では本邦でもグラム陽性球菌である *S. faecalis* がとくに菌交代として増加しつつあ

Fig. 1 Chemical structure of TA-058 and its metabolites



る³⁾。

TA-058 は、Fig. 1 のごとき化学構造式を有し、これらグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示す合成 PC 剤である。

もちろん、グラム陰性菌にも幅広い抗菌スペクトルを有し、さらに *in vitro* の抗菌力が *in vivo* においても十分に発揮されることから、外科的感染症に対しても期待が寄せられている⁴⁾。今回、われわれは TA-058 の胆道感染症に対する臨床効果と有用性および基礎的研究として胆汁中移行をも検討した。

対象と方法

昭和56年10月から昭和57年7月までの10カ月間に京都大学医学部第二外科およびその関連施設において入院加療を受けた39例を対象とした。そのうち、臨床効果は胆道感染症を含む胆道疾患28例を対象とした。男12例、女16例であり、年齢は男34~81歳(平均62.5歳)、女23~82歳(平均62.8歳)であった。5例は予防的使用と判断し、臨床効果の判定には加えなかった。この28例とは別に胆道感染症を含む胆道疾患9例において TA-058 の胆嚢組織内および胆嚢胆汁中移行を検討した。さらに、balloon occludable T-tube⁵⁾を設置した2例において Ticarcillin (TIPC) との crossover 法による胆汁濃度の比較および TA-058 体内代謝物の検討を行った。

1) まず、胆嚢摘除術を行うべき症例に対して、術前に TA-058 1g を生理食塩液 20 ml に溶解後、5分間かけて静脈内投与した。静脈内投与直後に反対側の肘静脈から採血し、これを最高血清中濃度とした。開腹後ただちに(投与2時間後)胆嚢をその底部で穿刺して胆嚢胆汁を採取し、その薬剤濃度を測定した。ついで、胆嚢動脈を結紮後、逆行性に胆嚢を肝床から剝離し、胆嚢摘除を行い、1×2 cm の胆嚢組織片を採取し、胆嚢組織内濃度を測定した。すなわち、採取した胆嚢組織片の粘膜に付着する胆汁および血液を、生理食塩水にて軽く洗浄し、滅菌ガーゼにて水分をふき取り、プラスチック試験管に入れて、血清、胆汁と同様に測定時まで -20 °C で凍結保存した。胆汁の保存条件については別に検討した。

2) 総胆管に balloon occludable T-tube を挿入した総胆管結石症の2例において術後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期から3日間 T-tube の外瘻脚を開鎖し、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後、TIPC を対照薬とする crossover 法にて TA-058 および TIPC それぞれ 1g 静注後1時間毎に胆汁を分割採

取し、その胆汁中薬剤濃度の変化を投与後6時間まで比較検討した。

両薬剤の測定方法は、TIPCは *P. aeruginosa* NCTC 10490 を用いるペーパーディスク法による Bioassay 法 TA-058 は検定菌として *E. coli* ATCC 27166 を用いる Bioassay 法および下記の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を併用し、TA-058 の代謝分解物である penicilloic acid, 5-epi-penicilloic acid, Amoxicillin (AMPC) を分離定量した。標準曲線は、血清中濃度は保存血清にて、胆汁中および胆嚢組織内濃度は $1/15$ M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成し、希釈もそれによった。

TA-058 の HPLC 法は、TSK-GEL, LS-410 (5 μ , 東洋曹達) を充填した 150 mm \times 4 mm id のカラムを装着した日立製作所 635 型高速度液体クロマトグラフ装置を用い、限外ろ過 (ウルトラフリー, ミリポア社) した胆汁を直接カラムに注入した。0.1 M KH_2PO_4 と 0.1 M Na_2HPO_4 とで作製した 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 5.0) を移動相として流速 1 ml/min. にて分離後、0.2 M K_2HPO_4 と 0.2 M Na_2PO_4 とで作製した 0.2 M リン酸緩衝液 0.3 ml/min. (pH 11.4) と fluorescamine-acetone 溶液 0.4 ml/min. とを試薬とし、反応 coil 内で約 8 秒間反応後、excitation 380 nm, emission 480 nm において日立蛍光光度計 240-S にて蛍光検出を行った。

3) 臨床的検討は、TA-058 を 1 回 1 g, 1 日 2 回, 1 時間の点滴静注 (3 例のみ静注) にて、5 日間以上投与

し、その臨床効果の判定は、原則として悪心、嘔吐、食欲不振、疼痛など自覚的症状の寛解、解熱、白血球数、肝機能の改善、CRP の正常化、および触診による圧痛、腹壁筋性防壁、Blumberg 徴候など他覚的所見の著しい改善が 3 日以内に得られたものを著効例、これらの炎症症状の全部、または一部の改善が 5 日以内に認められたものを有効例とし、7 日以内に一部の改善が認められたものをやや有効例とし、7 日以上使用しても症状の改善が認められなかったものを無効例と判定した。

4) また、細菌学的検討のために、十二指腸ゾンデヤ手術時または T-tube から得られた胆汁を嫌気性菌培養用容器ケンキポーター® (クリニカルサプライ) に採取し、菌の分離、同定を行い、日本化学療法学会感受性試験法に基づき、接種菌量 10^8 cells/ml にて、TA-058 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

基礎的検討成績

1. 胆嚢摘除時における TA-058 の体内分布

(1) TA-058 1 g 静注時の血清中濃度

血清中濃度を 6 例で測定した。TA-058 1 g 投与直後の血清中濃度は 72~198 $\mu\text{g/ml}$, 平均 146.2 $\mu\text{g/ml}$ と PC 剤としては比較的高値を示した (Table 1)。

(2) TA-058 1 g 静注後の胆嚢胆汁中濃度

9 例において胆嚢胆汁中濃度を測定した。その最高胆嚢胆汁中濃度は 589 $\mu\text{g/ml}$ であり、6.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった胆嚢管閉塞の 3 症例と、HPLC 法で測定した 1 例 (症例 6) を除くと、その平均値は 218.9 $\mu\text{g/ml}$ と良

Table 1 Concentration of TA-058 in serum, gallbladder bile and tissue after intravenous bolus injection of 1g

(Bioassay method)

Case No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
1	176.5	589	55.5
2	194.1	217.5	3.3
3		213.3	18.8
4		52.2	9.3
5	197.8	22.4	18.5
		(218.9 \pm 201.8)	
6	121.6	96.9*	13.8
7		6.5***	18.6
8	72.0	2.5***	12.5
9	115.0	0.2***	8.0
Mean \pm S. E.	146.2 \pm 46.4		18.1 \pm 13.7

* HPLC method

*** Obstruction of cystic duct

Table 2 Biliary concentration of TA-058 and TIPC after intravenous bolus injection of 1 g by crossover method

Antibiotics	Biliary concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
	0~1 hr.	1~2 hr.	2~3 hr.	3~4 hr.	4~5 hr.	5~6 hr.
TA-058	61.7	246.5	134.2	117.1	57.2	35.1
TIPC	28.6	66.6	23.6	7.8	5.0	<3.0
TA-058	53.4	141.6	104.5	49.4	34.4	23.8
TIPC	19.9	48.4	33.2	13.2	6.3	4.8

Fig. 2 Biliary concentration of TA-058 and TIPC

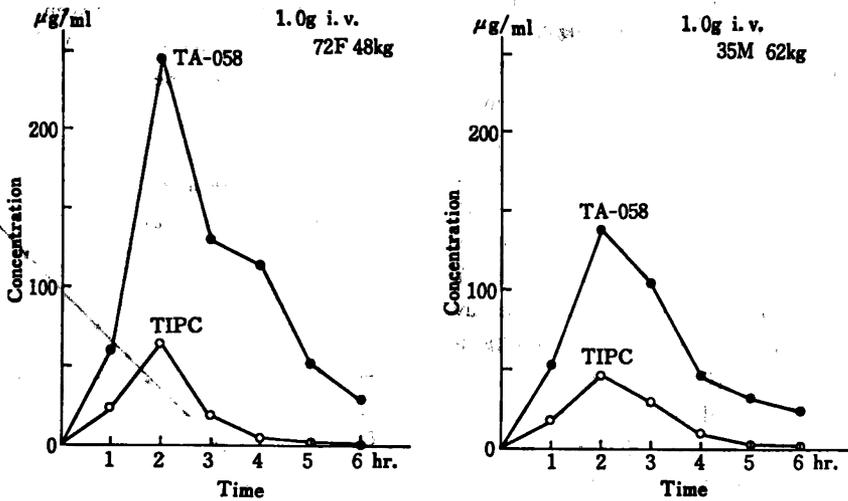
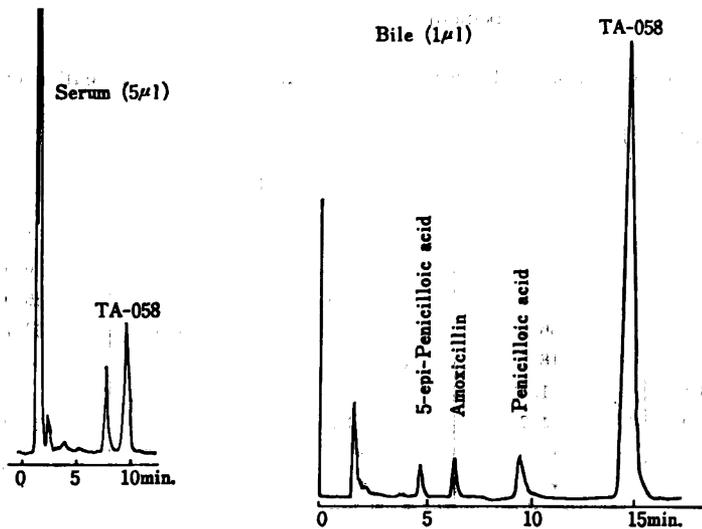


Fig. 3 Chromatogram of TA-058 in serum and bile



好な移行を認めた (Table 1)。

(3) TA-058 1g 静注後の胆嚢組織内濃度

TA-058 1g 静注2時間後の9個の摘除胆嚢組織内濃度は3.3~55.5 μg/g, 平均18.1 μg/gと高値を示した。胆嚢管が閉塞している症例でも、開存例とその濃度に差異を認めなかった (Table 1)。

2. TA-058 と TIPC との crossover 法による胆管胆汁中濃度の比較

TA-058 1g 静注後の胆汁中移行を TIPC 1g 投与時と比較検討した。TA-058 の胆汁中濃度は、1g 静注にて投与後2時間にてピークに達し、141.6 μg/mlあるいは246.5 μg/ml と TIPC のそれと比較して2.9倍ないし3.7倍よく移行することが判明した (Table 2, Fig. 2)。

3. TA-058 とその代謝分解物の胆汁中移行

TA-058 の胆汁中濃度を Bioassay 定量法で測定し検出し得た9検体について、さらに Chemical assay 法 (HPLC 法) で TA-058 およびその代謝分解物 penicilloic acid, 5-epi-penicilloic acid および AMPC を測定した。典型的な HPLC クロマトグラムを Fig. 3 に示す。TA-058 濃度の Bioassay 法と Chemical assay 法との相関については、相関係数 $r=0.998$ と非常に高い相関が認められた (Fig. 4)。したがって、Bioassay 法の測定成績は胆汁中でも TA-058 そのものの濃度を示し、他の代謝分解物の抗菌力は殆んど無視できるといえる。Table 3 に胆嚢胆汁中の TA-058, penicilloic acid, 5-epi-penicilloic acid の濃度を示す。代謝分解物は12.9~31.4%を占めるが、胆汁中 TA-058 濃度の変化と必ずしも平行しない。しかし、胆汁中 TA-058 濃度が減少するにつれて $\frac{\text{penicilloic acid}}{\text{5-epi-penicilloic acid}}$ の比は次第に大きくなる傾向を示した。TA-058 1g 静注後、6時間にわたり経時的に胆汁中の TA-058, penicilloic

acid, 5-epi-penicilloic acid それぞれの濃度をみると、Table 4に示すように時間を経るにつれて TA-058 や penicilloic acid の濃度とは関係なしに 5-epi-penicilloic acid の濃度が上昇する。しかし、尿中に認められる AMPC は胆汁中でも検出されるとはいえ、Fig. 2の症例においても0.7~0.8%と極微量と考えられる (Table 5)。そこで、胆汁 (pH 8.8) に TA-058 を180 μg/ml になるように添加し、37 °C で incubate した際の経時的变化をみると、Fig. 5 に示すように胆汁中では5時間で penicilloic acid に15%分解されることが判明した。しかし、Table 6は採取した胆汁をすぐに測定した時と、-20 °C 凍結3週間保存後に測定した時

Fig. 4 Correlation between chemical and bioassay method of TA-058 concentration in human bile

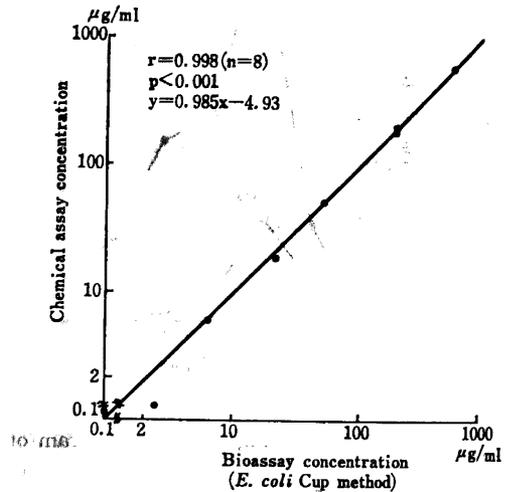


Table 3 Concentration of TA-058 and its metabolites in human gallbadder bile

Total (a)	TA-058 (b)	Penicilloic acid (c)	5-epi-Penicilloic acid (d)	$\frac{c+d}{a}$	$\frac{c}{b}$	$\frac{d}{b}$
(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)	(%)	(%)	(%)
673	586	66.7	20.3	12.9	11.4	3.5
243.5	200.8	33.1	9.6	17.5	16.5	4.8
266.1	183.1	67.6	15.4	31.2	36.9	8.4
141.2	96.9	36.5	7.8	31.4	37.7	8.0
72.9	51.1	18.5	3.3	29.9	36.2	6.5
	19.2	1.4	*			
8.1	6.1	1.7	0.3	24.7	27.9	4.9
	1.3	*	*			
	0.1	*	*			
Mean ± S. E.			0	24.6 ± 7.1	27.8 ± 10.4	6.0 ± 1.8

Table 4 Biliary concentration of TA-058, penicilloic acid and 5-epi-penicilloic acid for 6 hours after intravenous bolus injection of 1g

Case		Biliary concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		0~1 hr.	1~2 hr.	2~3 hr.	2~4 hr.	4~5 hr.	5~6 hr.
72 F 48 kg	TA-058	69.0	252.9	129.2	97.0	52.8	28.5
	Penicilloic acid	32.6	53.4	20.4	24.1	19.2	16.7
	5-epi-Penicilloic acid	5.1	14.4	22.0	47.3	54.0	52.5
35 M 61 kg	TA-058	63.4	168.2	133.3	53.2	30.4	25.7
	Penicilloic acid	23.1	27.9	28.8	17.4	17.0	16.6
	5-epi-Penicilloic acid	3.3	15.7	37.5	39.8	46.2	53.8

Fig. 5 Stability of TA-058 in human bile at 37°C

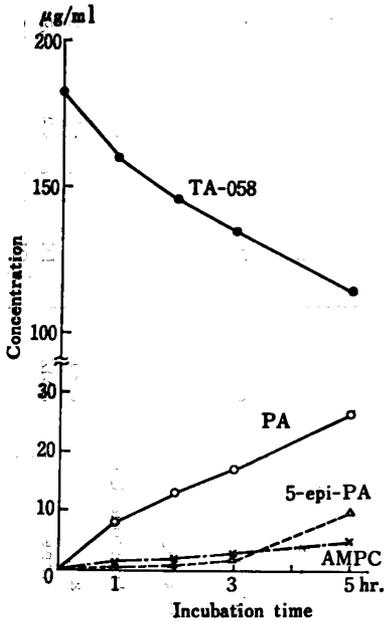
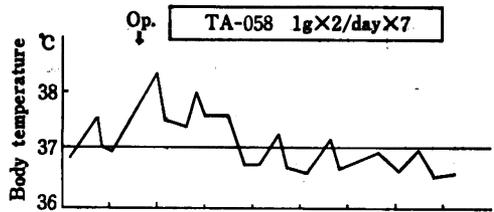


Fig. 6 Case 16 67 F Cholangitis



WBC 5,200 10,400 5,800
 Tenderness (##) (##) (##) (##) (##) (+)
 Defense (##) (±) (+) (+) (+) (-)

Table 5 Concentration of AMPC in bile after 1g intravenous bolus injection of TA-058

Time	AMPC ($\mu\text{g/ml}$)	Ratio to TA-058(%)
before	n. d.	
1°	0.5	0.8
2°	1.1	0.7
3°	0.9	0.7
4°	0.4	0.8
5°	<0.5	
6°	<0.5	

Table 6 Extracorporeal change of TA-058 (-20°C frozen for 3 weeks)

	before	after	after/ before(%)
TA-058	6.1 $\mu\text{g/ml}$ (75.3%)	5.8 $\mu\text{g/ml}$ (68.2%)	95.1
Penicilloic acid	1.7 $\mu\text{g/ml}$ (21.0%)	2.3 $\mu\text{g/ml}$ (27.1%)	135.3
5-epi-Penicilloic acid	0.3 $\mu\text{g/ml}$ (3.7%)	0.4 $\mu\text{g/ml}$ (4.7%)	133.3
Total	8.1 $\mu\text{g/ml}$	8.5 $\mu\text{g/ml}$	

Table 7 Clinical effects of TA-058 on biliary tract infections

No.	Case	Diagnosis	Complications	Pretreatment	TA-058				Isolated organisms	Clinical effects
					Route	Dosis	Day	Total		
1	K. H. 81M	Cholecystitis	GB, CBD-stone	CTX	IV	1 g x 2	5	10 g	Unknown	Good
2	K. E. 70M	Cholecystitis	GB-stone	CMZ, TOB	IV	1 x 2	6	12	→(-)	Good
3	T. S. 78M	Cholecystitis	GB, CBD-stone	(-)	DI	1 x 2	6	12	<i>E. coli</i>	Excellent
4	S. H. 33F	Cholecystitis	GB-stone, UD	(-)	DI	1 x 2	6	12	(-)	Excellent
5	S. I. 60F	Cholecystitis	CBD-stone	CET	DI	1 x 2	7	14	{ <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i>	Good
6	S. Y. 82F	Cholecystitis	CBD-stone	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>K. oxytoca</i>	Good
7	Y. O. 74F	Cholecystitis	GB-stone	(-)	DI	1 x 2	8	16	<i>E. coli</i>	Good
8	K. H. 74F	Cholecystitis	GB-stone	(-)	DI	1 x 2	6	12	<i>E. coli</i>	Good
9	K. Y. 23F	Cholecystitis	GB-stone, Cyst	(-)	DI	1 x 2	8	16	<i>E. coli</i>	Good
10	E. M. 45F	Cholecystitis	GB-stone	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>K. pneumoniae</i>	Good
11	K. F. 49F	Cholecystitis	GB-stone, UD	(-)	DI	1 x 1~2	9	16	<i>E. coli</i>	Good
12	Z. F. 66M	Cholecystitis	GB, CBD-stone	(-)	DI	1 x 2	9	18	{ <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	Good
13	Y. M. 41M	Cholangitis	GB-stone	PIPC, TOB	IV	1 x 2	5	10	→(-)	Unknown
14	K. I. 73M	Cholangitis	GB-Ca	CEZ	DI	1 x 2	5	10	(-)	Poor
15	J. M. 56M	Cholangitis	GB-Ca	(-)	DI	1 x 2	6	12	<i>P. aeruginosa</i>	Fair
16	H. N. 67F	Cholangitis	Ascariasis	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>E. coli</i>	Excellent
17	M. F. 54M	Cholangitis	Gastric Ca	(-)	DI	1 x 2	7	14	{ <i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Good
18	T. Y. 76F	Cholangitis	CBD-stone	(-)	DI	1 x 2	7	14	{ <i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	Good
19	T. J. 59M	Cholangitis	CBD, IH-stone, UV	(-)	DI	1 x 2	5	10	{ <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	Good
20	T. I. 81F	Cholangitis	GB-Ca	(-)	DI	1 x 2	9	18	Unknown	Good
21	S. Y. 65M	Cholangitis	CBD-stone	CMZ	DI	1 x 2	9	18	<i>E. cloacae</i>	Good
22	S. S. 67F	Cholangitis	GB, CBD-stone	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>K. pneumoniae</i>	Good
23	Y. T. 76F	Cholangitis	CB-Ca	(-)	DI	1 x 2	8	16	<i>K. pneumoniae</i>	Fair

GB : Gallbladder, CBD : Common bile duct, IH : Intrahepatic, Ca : Cancer, UD : Ulcus duodeni, UV : Ulcus ventriculi

のTA-058および代謝分解物の濃度変化を調べたものである。-20°Cの冷凍保存でも、僅かではあるがTA-058の濃度が減少するが、測定には殆ど影響はなかったといえよう。

臨床治療成績

TA-058臨床的検討を28例で行った。そのうち、菌陰性で、しかも炎症を裏付ける検査所見と自・他覚的所見

のない5例は予防的使用と判断し、臨床効果判定の23例から除外した。臨床的検討の結果をTable 7に示した。

胆道感染症23例のうち、1例は他の化学療法剤が併用されていたため判定不能とし、判定できた22例では、著効3例、有効16例、やや有効2例、無効1例であり、その有効率は86.4%と優れた成績が得られた。その1例を紹介する。

症例18: 体重42kg, 67歳の女性で、10年前に胆石

Table 8 Prophylactic effect of TA-058 on Biliary Tract Surgery

No.	Case	Diagnosis	Complication	Operation	TA-058				Isolated organisms	Clinical effect
					Route	Dosis	Day	Total		
1	M. Y. 34M	Cholelithiasis	(-)	Cholecystectomy	DI	1g × 2	7	14g	Unknown	Good
2	T. Y. 73M	Cholelithiasis	(-)	Cholecystectomy	DI	1 × 2	7	14	Negative	Good
3	T. T. 79F	Cholelithiasis	(-)	Cholecystectomy	DI	1 × 2	8	16	Unknown	Good
4	M. T. 59F	Cholelithiasis	DM	Cholecystectomy	DI	1 × 2	8	16	Negative	Good
5	T. Y. 59F	Cholelithiasis	(-)	Cholecystectomy	DI	1 × 2	8	16	Negative	Good

DM: Diabetes mellitus

Table 9 Bacteriological effects of TA-058

Isolated organisms	No. of strains	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradicated(%)
<i>S. faecalis</i>	3	2			1	2/2
Sub-total	3	2			1	2/2
<i>E. coli</i>	9	2		1	6	2/3
<i>K. pneumoniae</i>	7	1		2	4	1/3
<i>K. oxytoca</i>	1				1	
<i>E. cloacae</i>	2			2		0/2
<i>C. freundii</i>	2	2				2/2
<i>P. aeruginosa</i>	1			1		0/1
Sub-total	22	5		6	11	5/11(45.5)
Total	25	7		6	12	7/13(53.8)

Table 10 MICs of isolated organisms from human infected bile

Isolated organisms	No. of strains	MIC (μg/ml)													
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	≥800	Unknown
<i>S. faecalis</i>	3				1	2									
<i>E. coli</i>	9	1		1	2									1	4
<i>K. pneumoniae</i>	7							5			1			1	
<i>K. oxytoca</i>	1									1					
<i>E. cloacae</i>	2				1										1
<i>C. freundii</i>	2				1										1
<i>P. aeruginosa</i>	1								1						
Total	25	1		1	5	2		5	1	2				2	6

症にて胆嚢摘除術を受けている。1カ月前から全身倦怠感、悪心、嘔吐を生じ、さらに38°Cを上回る発熱をきたし、入院した急性胆管炎症例である。総胆管内異物除去（胆道内回虫迷入）、総胆管十二指腸吻合術施行とTA-058 1g、1日2回の点滴静注にて3日目に解熱、悪心、嘔吐、腹部膨満、全身倦怠感の消失が得られ、著効と判定した（Fig. 6）。

予防的投与5例をTable 8に示す。

細菌学的効果

臨床的效果を判定し得た23例のうち、菌陰性または不明の6例を除く17例から25株の菌を検出した。その種類はTable 9に示すように*E. coli* 9株、*Klebsiella* 8株、*Enterobacter* 2株、*Citrobacter* 2株、*P. aeruginosa* 1株、*S. faecalis* 3株などであった。また、そのMICをTable 10に示した。TA-058による治療以前に他の化学療法剤が使用されていたものが6例あった。CETが無効であった症例5から検出された菌に対するTA-058のMICは、*E. coli* (<0.2)、*C. freundii* (1.56)、*K. pneumoniae* (12.5)、*S. faecalis* (3.13)で、MICが12.5と高い*K. pneumoniae*を含めてすべて除菌できた。

TA-058の細菌学的効果は、*E. coli* 90.9%、*Klebsiella* 85.7%、*S. faecalis* 100%であった。菌交代現象は症例17で、*C. freundii*は消失したが、*P. aeruginosa*が出現した。

副作用

TA-058の臨床効果を検討した28例（除外例5例を含めて）、基礎的検討を行った11例、計39症例において、薬剤アレルギー、消化器症状、血液一般検査および主な血清化学的検査成績の異常値は全く認められなかった。

考 察

最近では、胆道感染症においても、もっぱら低毒性であるという点から合成PC系やcephalosporin系薬剤などβ-lactam剤の使用が抗生物質の主流をなしている⁹⁾。しかし、現在市販あるいは開発中のcephalosporin系薬剤では、3位および7位の基を変換、導入することにより、抗菌スペクトルの拡大、抗菌力の増強、半減期の延長、β-lactamaseに対する安定化などを増強されたのに対し、合成PC系薬剤では、ABPCと6位ベンゼン核の4位に水酸基をもつAMPCを基本型として、2位のCOOH基をエステル化する方法と、6位側鎖のNH₂基のHを他の基に置換する方法の2通りしか

なく、ABPCの6位側鎖置換体が殆どであり¹⁰⁾最近、新しく登場したTIPCやPiperacillin (PIPC)もABPCの6位側鎖置換体である¹¹⁾。したがって、TA-058はAMPCの6位側鎖の置換体として、N-メチル-D-アミノパラギンを結合した最初のものである。これら6位側鎖置換体には共通して*in vitro*効果は優れていても*in vivo*すなわち、各種実験感染症におけるED₅₀値がCBPCやSBPCと大差なく¹²⁾、菌量の増加により抗菌力の低下が認められたのに対し、TA-058は接種菌量の影響が少なく、抗菌力が十分に*in vivo*でも発揮できるところに特徴があるとされている¹³⁾。われわれの成績でも、MICが12.5 μg/mlである*Klebsiella*が除菌された例があった。

一方、外科領域における感染症の起炎菌は、外科的表層感染症では常にグラム陽性菌が殆どであることを述べれば¹⁰⁾、グラム陽性菌は年々減少し、グラム陰性桿菌および嫌気性菌の増加が指摘され、しかも、同じグラム陰性桿菌でも、*E. coli*が次第に減少し、第1世代cephalosporin剤や合成PC剤の多くが無効であった*Enterobacter*、*Serratia*、*Citrobacter*および嫌気性菌の*B. fragilis*などが増加していることが強調されているので⁹⁾、これらの菌に対する抗菌力の強い第3世代のcephem系薬剤が今後常用されれば、これらの薬剤がグラム陽性菌に対してはかえって抗菌力が弱くなっていることから再びグラム陽性菌とくに*S. faecalis*の増加が目立ちはじめている¹⁵⁾。その徴しは外国でもみられ、*S. faecalis*が胆道感染症において検出される頻度が*E. coli*、*Klebsiella*に次いで第3位であり^{16,17)}、これらグラム陽性菌とグラム陰性菌とくに*E. coli*、*P. mirabilis*のほか*P. cepacia*に対しても強い抗菌力を有し、MICとMBCが近いTA-058はその抗菌スペクトルからも期待できる薬剤であろう。

さて、外科領域における感染症の臨床の実態については、化学療法剤固有の抗菌力そのものよりも肝・腎毒性の有無はもちろん目的とする臓器部位への薬剤の移行率、半減期と代謝に加えて、個体の諸因子をも考慮し、その化学療法剤の特性を生かした適切な投与方法を行うことが最も大切である。例えば、T-tubeより得られた胆汁中に*P. aeruginosa*を認める症例に対しては、アミノ配糖体を筋注しても効果がないが、胆管内に直接T-tubeからアミノ配糖体を注入すれば、3日間で除菌できる¹⁸⁾といった具合である。

TA-058の体内動態からの特徴について、胆汁中移行は、動物において常にCBPCよりも高濃度であり、胆汁中回収率はラット18.8%、ウサギ13.6%であった¹⁹⁾。われわれの臨床におけるcrossover法によるTIPCと

の比較試験でも、常に TIPC の 2.9~3.7 倍高濃度に移行する成績が得られた (Table 2)。また、胆嚢・胆汁中には、TA-058 1g 投与にて最高 580 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均 218.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的良好な移行を示し (Table 1)、胆道感染症に対する有用性の根拠を得た。胆嚢動脈を介しての胆嚢粘膜組織内濃度でも TA-058 1g 静注 2 時間後に平均 18.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 移行し (Table 1)、胆嚢管閉塞症例においても、胆嚢管閉塞例の組織内濃度と差を認めないことから、胆嚢管の閉塞していることが多い急性胆嚢炎等にも有用であろう。

しかしながら、*P. aeruginosa* に対する治療法として一般に現在市販 β -lactam 系薬剤では 1 回投与量よりも投与回数が大切であることが指摘されており²⁰⁾、4 時間で殆ど体外へ排泄されてしまう TA-058 は、その投与回数が臨床効果を左右することも否定できない。われわれが評価した TA-058 の臨床効果がやや有効あるいは無効のものはいずれもあり、そのうち 2 例は閉塞性黄疸にその原因を求めらる。次に TA-058 の β -lactamase に対する抵抗力が問題である。すなわち、第 3 世代の cephalosporin 類とは異なり、TA-058 は penicillinase I, II により分解される。TA-058 も限外汚濁にて β -lactamase 活性物を除外して、比較してみると、ヒト感染胆汁中での分解により 21.6% に減少する例もあることが判明した。

このことは感染胆汁に TA-058 を添加し、37°C で incubate した場合に β -lactamase により TA-058 の β -lactam 環が開環された penicilloic acid が添加直後より直線的に増量してくることからもわかる。その際、5-epi-penicilloic acid は 2 次関数的に増加し、3~5 時間後に急増し、側鎖の切れた AMPC はごく微量生成されるに過ぎない (Fig. 5)。

体液中薬剤濃度の測定は、抗生物質の場合には大量処理能力と経済性から、従来、Bioassay 法が用いられてきたが、最近、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法による測定も次第に普及してきた。われわれも 1980 年より HPLC 法による抗生物質の測定を行っているが²⁾、その臨床的意義は単なる目的の 1 薬剤を測定することばかりでなく、その代謝物や体液中分解物を分離同定できるほか、同系薬剤 2~3 混合使用時の定量もできる利点がある^{21,22)}。Bioassay 法では一般に -20°C 凍結保存しておいた生体試料を一括して測定されてきたが、種々の成分の混合物である生体試料とくに胆汁では -20°C 保存でもなお十分ではない²⁾。TA-058 もこの保存方法では採取直後に比較して TA-058 から約 30% の penicilloic acid と 5-epi-penicilloic acid が保存胆汁中で生成されている (Table 6)。

しかし、これら penicilloic acid などはずべてが分解物とはいえないことは、TA-058 投与 2 時間後に開腹時無菌操作にて得られた胆嚢胆汁中にすでに penicilloic acid と 5-epi-penicilloic acid が約 25% 認められたことから明らかであり、体内代謝物でもあるといえる (Table 3)。それら体内代謝物の胆汁中排泄を経時的に測定してみると、penicilloic acid は TA-058 よりやや遅れてピークに達し、漸次 TA-058 本体の排泄より緩やかに胆汁中に排泄されてくること、5-epi-penicilloic acid にさらに遅れて 4~6 時間後にピークになるように漸増するパターンを示すこと、側鎖切断による AMPC は 0.7% 程度胆汁中にも出現することなどが判明した (Table 4, 5) とはいえ、HPLC 法の TA-058 と Bioassay 法での測定値が $r=0.998$ と極めてよく一致していることは胆汁中での抗菌活性は TA-058 であり、化学療法剤としての問題点とならないであろう。

副作用として、PC 系薬剤である ABPC や AMPC では発疹の発生率が 5~8% とかなり高い¹¹⁾といわれるが、TA-058 の全国集計 1,209 例中発疹は、わずか 3 例 0.2% と極めて少なく、外科領域の感染症 152 例中には 1 例もなかった⁷⁾。われわれの基礎的検討例を含めた 39 例においても副作用は 1 例もなかった。このように TA-058 は PC 系薬剤ではあるが、アレルギー系の副作用発生率も低く、安全性が高いものと思われる。

以上の事実から、TA-058 はペニシリン分解酵素に破壊され易い欠点を有するとはいえ、広い抗菌スペクトル、優れた *in vivo* 効果、高い血清中濃度、臓器移行性の優秀性などから胆道感染症に対して有用な注射用アモキシシリン製剤といえよう。

文 献

- 1) 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効果について。Chemotherapy 28 (S-1): 641~653, 1980
- 2) 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効果について。Chemotherapy 28(S-5): 518~532, 1980
- 3) 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効果について。Chemotherapy 28 (S-7): 661~680, 1980
- 4) 谷村 弘, 佐藤友信, 向原純雄, 他: 胆道感染症の化学療法(XI)-とくに Cefmenoxime の胆汁中移行とその臨床的効果について。Chemotherapy

- 29 (S-1) : 641~653, 1981
- 5) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XII)—Cefotetan の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について. *Chemotherapy* 30 (S-1) : 796~816, 1982
- 6) 日笠頼則, 谷村 弘: 胆道感染症, 日本メルク万有 p. 1~14, 1981
- 7) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III, TA-058, 1982 (東京)
- 8) 谷村 弘: 抗生物質の胆汁中移行に関する 2, 3 の問題点. 第 28 回日本化学療法学会西日本支部総会講演予報集, 1980
- 9) 谷村 弘: 胆道感染症. *PTM3* (15), 1982
- 10) 谷村 弘: 外科領域におけるリラシリン (SBPC) の臨床使用経験. *新薬と臨床* 23 : 1991~1996, 1974
- 11) 谷村 弘, 竹中正文, 丸山啓介, 他: 胆道感染症の化学療法 (VI), Pivmecillinam の胆汁中移行とその臨床的効果. *Jpn. J. Antibiotics* 32 : 819~829, 1979
- 12) 谷村 弘, 斎藤 徹, 関谷 司, 他: 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. Antibiotics* 34 : 1401~1409, 1981
- 13) 桑原章吾: β -ラクタム抗生物質の現況と将来. 感染症 9 : 41~48, 1979
- 14) 谷村 弘: 胆病のパラメーター. 胆道感染症. 感染症 10 : 232~240, 1980
- 15) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症. 外科 44 : 1249~1257, 1982
- 16) Wilson, S. E., Fimzool, S. M., & A. Williams : Intraabdominal infection. p. 118, McGraw-Hill Book Co., New York, 1982
- 17) 谷村 弘, 小林展章, 日笠頼則: 感染をおこしたらどうするか—胆嚢炎, 胆管炎. 臨床外科 37 : 1515~1520, 1982
- 18) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症の化学療法. *医学と薬学* 5 : 35~40, 1981
- 19) 日笠頼則, 谷村 弘: 図でみる診断と治療. 胆道感染症, 武田薬品工業 (大阪) : 1~14, 1979
- 20) 尾花芳樹, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析. *Chemotherapy* 26 (S-4) : 41~47, 1978
- 21) 谷村 弘, 他: 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. *Jpn. J. Antibiotics* 34 : 1335~1352, 1981
- 22) 黄 文芳, 谷村 弘, 他: 高速液体クロマトグラフィーによる血清および胆汁中抗生物質の二剤同時定量法. 第 30 回日本化学療法学会講演抄録, p. 131, 1982

CHMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTIONS (XIX)
WITH EXCRETION IN BILE AND ITS CLINICAL EFFECT
USING A NEW ANTIBIOTIC, TA-058

HIROSHI TANIMURA, TOHRU SAITO, NOBUAKI KOBAYASHI,
TOMONOBU SATO, TSUKASA SEKIYA, WU-FANG HUANG,
HITOSHI KATOH, HIROSHI TAKAHASHI and YORINORI HIKASA
Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

TOSHIHIKO AKI, NAOFUMI TAMURA and TAKESHI IZUKURA
Department of Surgery, Takashima Hospital

KEISUKE MARUYAMA
Department of Surgery, Moriyama City Hospital

AKIRA HAJIRO and MASAFUMI TAKENAKA
Department of Surgery, Shimada City Hospital

IZUMI MARUYAMA and TOYOTAKE OKAUE
Department of Surgery, Kansaidenryoku Hospital

HIROYASU HASHINO and HUMIO RAI
Department of Surgery, Shinko Hospital

SHINICHI NAGAMINE and MASAJI NOGUCHI
Department of Surgery, Wakayama Red Cross Hospital

Biliary excretion and clinical efficacy in biliary tract infections of TA-058, a new penicillin antibiotic was reported that the antibacterial activity *in vivo* was more effective than *in vitro*, were studied and the following results were obtained.

1) Biliary concentration of TA-058 was compared with TIPC by crossover method. 1 g of each antibiotic was given intravenously to 2 patients who had indwelling T-tubes. Both TA-058 and TIPC reached the peak biliary concentrations at 2 hours after their administrations. The peak biliary concentration of TA-058 and that of TIPC was 246.5 $\mu\text{g/ml}$, 66.6 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2) After i. v. administration of 1 g of TA-058, the mean concentration in gallbladder bile of 5 cases was 218.9 $\mu\text{g/ml}$, and the mean concentration in the gallbladder tissues of 9 cases was 18.1 $\mu\text{g/g}$.

3) TA-058, penicilloic acid and 5-epi-penicilloic acid were isolated and identified with high-performance liquid chromatographic (HPLC) method. Penicilloic acid and 5-epi-penicilloic acid were the metabolites of TA-058. The relationship between chemical assay and bioassay results of the concentration of TA-058 in each bile was $r=0.998$.

The rates of the metabolites after i. v. administration of 1 g of TA-058 were 12.9~31.4% (average 24.6%), but after 3 weeks at -20°C conditions it showed an increase of about 30%.

4) TA-058 was administered intravenously at a dose of 1 g 2 times a day over 5~9 days in total of 22 cases including 11 cases of cholecystitis, 11 cases of cholangitis. The clinical results showed excellent in 3, good in 15, fair in 2, poor in 1 and unknown in 1 and the efficacy rate was 85.7%.

5) TA-058 was given to 38 cases including prophylactic use for postoperative infection, no side effects were observed.