

## MT-141 のヒト組織内濃度について

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

戸次英一・斎藤美知子

天使病院内科

辻崎正幸

札幌医科大学第一内科

吉本正典・西代博之・中西昌美・葛西洋一

北海道大学第一外科

新しく開発された cephiamycin 系抗生剤 MT-141 を用いて、人体内各種体液、組織内の濃度を検索した。症例は、胆石症を合併せる急性、亜急性胆囊炎、胆管炎 5 例、急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎 15 例、腸閉塞症に合併した急性汎発性腹膜炎 2 例、痔瘻および肛門周囲膿瘍各 1 例、S 字結腸穿孔による横行結腸人工肛門切除症例 1 例、胃ポリープおよび胃癌各 1 例の計 27 例である。MT-141 の投与は、術前または術中に 1g 静注により行なった。測定試料は術中に採取し、*Escherichia coli* NIHJ または *Vibrio percolans* ATCC 8461 を検定菌とする薄層 cup bioassay 法により測定した。起炎菌は 19 例より 26 株を得たが、6 例は複数菌であった。起炎菌の大部分を占める *E. coli* の MT-141 に対する MIC は  $10^6$  cells/ml で  $0.78 \sim 0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、*K. pneumoniae* は  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。胆道系疾患において、総胆管胆汁（A 胆汁）内濃度は  $6.6 \sim 67.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、胆囊内胆汁（B 胆汁）は胆管閉塞例で  $2.8 \sim 11.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、開存例で  $42.5 \sim 76.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、胆囊壁内濃度は  $29.8 \sim 55.5 \mu\text{g}/\text{g}$  の高濃度を認めた。急性虫垂炎の虫垂壁内濃度は  $6.8 \sim 69.7 \mu\text{g}/\text{g}$  と高濃度を示したが、膿瘍形成の虫垂の一部で虫垂壁よりも虫垂内膿汁が高濃度の 3 例を認めた。膿性腹水への移行も  $8.5 \sim 139.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  に達し、本剤は炎症性病巣組織への移行が良好なののみならず、膿汁中への移行も極めて良好な薬剤であるといえる。

抗生素を投与する際には、使用量、投与方法、投与間隔を決定する必要がある。従来、これらを決定する要素として、起炎菌のその薬剤に対する最小発育阻止濃度（MIC）の測定、薬剤の血中濃度および尿中排泄の動態が参考とされてきた。しかし、抗菌化学療法において最も必要であるのは血中濃度ではなく、目的とする感染病巣内濃度であることは当然である。これを人体で測定することは非常に困難であり、特にその動態についての検索はほとんど不可能であって、一般には動物実験で各組織内濃度を検索して、人体組織内動態を推定しているのが現況である。しかるに動物に人体内と同様の病態を作り出すことは非常に困難であり、しかも動物の種類による差異も当然考えられ、動物実験の結果をそのまま臨床に応用することはかなりの無理があるといえる。

臨牀上、特に外科系の各科においては、手術により種々の組織を切除する機会がある。これを利用して抗生素の組織内濃度を測定する試みは各種の抗生素について行

なわれている。しかしその数は必ずしも多くはなく、特に経時的に検索することは不可能に近い。したがって多くの種々の薬剤の数値の集積から組織内動態を類推する以外に方法がなく、これらの研究各個が貴重なものといえよう。

今回、新しく開発された cephiamycin 系抗生剤 MT-141 について検索を行なったので若干の検討を加えて報告する。

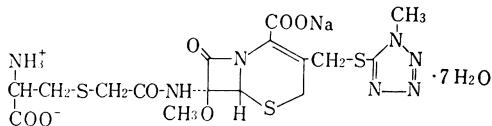
## I. 対象と検索方法

## 1. 使用薬剤

MT-141 は明治製薬株式会社中央研究所において開発された cephiamycin 系新抗生物質で、構造式は Fig. 1 のとおりであり、化学名は、sodium(6R, 7S)-7-[S]-2-(2-amino-2-carboxyethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate heptahydrate である。分子式は  $C_{16}H_{20}N_7NaO_7S_3$ 。

$7\text{H}_2\text{O}$ , 分子量 667.67 の物質である。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



性状は白色の結晶または結晶性の粉末で、水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、クロロホルムにほとんど溶けない。7% 水溶液の pH は 4.5~6.0 である<sup>3)</sup>。

## 2. 使用症例

症例は 1982 年 5 月より 1983 年 3 月までの 11か月間に天使病院外科において手術を施行した入院患者 27 例を対象とした。年齢は 10 歳より 80 歳、男性 16 例、女性 11 例である。疾患別では胆石症を合併せる急性、亜急性胆囊炎および胆管炎 5 例、種々の炎症程度の急性虫垂炎 15 例、腸閉塞症に合併した急性汎発性腹膜炎 2 例、痔瘡および肛門周囲膿瘍各 1 例、特発性 S 字結腸穿孔による横行結腸人工肛門切除症例、胃ポリープおよび胃癌各 1 例、総計 27 例である。

## 3. 濃度測定試料の採取および保存法

MT-141 の血液および各種体液、組織などの濃度測定試料の採取は次のように施行した。急性虫垂炎のうち 10 歳の 1 例は MT-141 0.5 g を使用したが、他は MT-141 1 g を 20 ml の生理食塩液に溶解し、手術前または術中に 3 分間かけて静注した。術前に抗生素を投与されていた患者では、充分な排泄時間をおいたことを確かめて施行した。測定のための試料は全例、手術中に採取し、MT-141 投与より試料採取までの時間をチェックし、またなるべくこの時間に末梢血を採血して血中濃度と対比するようにした。一部の臓器では血行遮断時の時間をチェックした。腹膜炎における腹水、総胆管内胆汁、胆囊内胆汁はなるべく経時に採取することを心掛けた。胆囊、虫垂などは内腔を開き、表面に付着した血液、胆汁、膿汁などをぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄し、なるべく速やかに -20°C にて凍結保存した。血液は同様になるべく速やかに遠心沈殿して血清を分離し、-20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま明治製薬株式会社薬品開発研究所（神奈川県、川崎市）に送付して測定に供した。また膿汁、胆汁などの検体の一部を嫌気ポーターに採取し、同研究所に送付し分離菌の同定および MT-141 ならびに他の薬剤に対する MIC の測定を行なった。

## 4. MT-141 濃度測定法

試料は凍結状態よりゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁などは 3,000 rpm 10 分間の遠心沈殿後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の 4 倍量の 0.05 M phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0) を加え、Polytron homogenizer で homogenate を作製、3,000 rpm 20 分間遠心沈殿後、その上清を測定に供した。

検定菌は *Escherichia coli* NIHJ あるいは *Vibrio percolans* ATCC 8461 を使用した。検定菌液の調整法は、*E. coli* は 37°C で 24 時間、*V. percolans* は 27~28°C で 48 時間培養し、この菌を無菌生理食塩液にて懸濁し、580 nm における透過率が 25% (*E. coli*) あるいは 35% (*V. percolans*) になるように調整した。この菌液を培地に 1% 加えると約 10<sup>5</sup> cells/ml となる。

測定培地および測定方法は Nutrient agar (Difco) を用いた薄層 Cup bioassay で検定菌が *E. coli* の場合は直径 9 cm のペトリ皿に約 10<sup>5</sup> cells/ml の菌を含む種層のみ 10 ml を添加し、37°C で 16~18 時間培養した。*V. percolans* の場合には直径 9 cm のペトリ皿に基層 10 ml および約 10<sup>6</sup> cells/ml の菌を含む種層 4 ml を添加し、27~28°C にて 20~24 時間培養した。培養後、それぞれの阻止円直径を計測し、あらかじめ算出した検量線、または回帰式により相当力値を求めた。

標準溶液はモニトロール I を血清に用い、0.05 M phosphate buffer solution (pH 7.0) により作製した標準液系列を胆汁、腹水、組織に使用した。

本測定法の測定限界は検定菌 *E. coli* にて 1 μg/ml、*V. percolans* にて 0.25 μg/ml であった。

## II. 検討成績

MT-141 の各種体液および組織内の濃度測定結果を Table 1 より Table 3 に示した。また病巣より得た起炎菌およびその MT-141 に対する MIC、さらに手術直前の臨床検査値の成績を同時に示した。以下疾患別に各項目について検討する。

### 1. 胆道感染症における胆汁、胆囊壁濃度

#### 1) 総胆管内濃度

MT-141 の総胆管内胆汁 (A 胆汁) 内濃度は MT-141 1 g 静注後 18 分より 149 分 (2 時間 29 分) にわたり測定し、0.8 μg/ml より 67.8 μg/ml の数値を得た。この数値は他の cephem 系抗生素と比較すると Cefoperazone (CPZ)、Cefpiramide (CPM) などの胆汁排泄型といわれる cephem 剤はもちろん、胆汁移行の良好な Cefotiam (CTM)、Cefmenoxime (CMX)、さらには Latamoxef (LMOX)、Cefmetazole (CMZ) よりも低濃度で Ceftizoxime (CZX)、Cefotaxime (CTX) と同程

Table 1 MT-141 concentration in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection during operation after intravenous bolus administration of 1 g

Case No. age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC 10 <sup>8</sup> , 10 <sup>6</sup> cells/ml, ( $\mu$ g/ml)	MT-141 concentration at indicated time after i.v.				Laboratory findings before operation
		Serum ( $\mu$ g/ml)	Bile in common duct ( $\mu$ g/ml)	Bile in gall bladder ( $\mu$ g/ml)	Wall of gall bladder ( $\mu$ g/g)	
1. MO, 27 F, 44.5 kg	Subacute cholecystitis, cholangitis with obstructive jaundice due to cholecyt- choledocholithiasis, T-tube drainage, <i>Serratia marcescens</i> 12.5, 12.5		0.8 at 22' 1.0 at 24' 1.0 at 27' 6.6 at 29'	20.5 at 18' (Punctured)** 42.5 at 28'	55.5 at 28' (#)*** 13.8 at 43' (Appendix wall)*	RBC 324 Hb 11.6 Ht 38.5 WBC 5,500 S-GOT 24 S-GPT 20 Al-P 22.3 Tot-B 8.0 BUN 9.3
2. YH, 70 M, 57 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis and diabetes mellitus, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39	45.9 at 60'	2.5 at 18' 6.6 at 19' 12.0 at 23'	2.4 at 31' (Punctured)** 4.0 at 45'	34.8 at 45' (+)***	RBC 437 Hb 13.7 Ht 43.0 WBC 6,800 S-GOT 20 S-GPT 14 Al-P 5.8 BUN 11.3
3. HO, 55 M, 65 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, organism no growth,	82.0 at 74'	6.3 at 27' 7.6 at 28' 20.0 at 33'	2.8 at 44'	41.1 at 44' (#)***	RBC 426 Hb 13.3 Ht 38.5 WBC 5,100 S-GOT 27 S-GPT 87 Al-P 16.3 BUN 13.6
4. YA, 39 F, 43 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, organism no growth.		14.1 at 128' 10.4 at 132' 13.0 at 134' 11.3 at 149'	trace at 118' (Punctured)** 11.8 at 141'	29.8 at 141' (+)*** 22.5 at 158' (Appendix wall)*	RBC 405 Hb 13.8 Ht 40.5 WBC 7,400 S-GOT 31 S-GPT 38 Al-P 10.9 BUN 14.8
5. TH, 67 M, 59 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, organism no growth.		67.8 at 136' 61.2 at 138' 39.8 at 148'	76.8 at 148'	39.5 at 148' (+)***	RBC 447 Hb 14.7 Ht 45.5 WBC 5,700 S-GOT 27 S-GPT 36 Al-P 7.3 BUN 10.1

\* Non infected appendix wall.

\*\* Punctured gall bladder bile.

\*\*\* Inflammatory degree of gall bladder wall. In cases 2, 3 and 4, the cystic duct was obstructed.

Table 2-1 MT-141 concentration in various body fluids and tissues from patients with acute peritonitis during operation after intravenous bolus injection of 1 g

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC $10^8$ , $10^6$ cells/ml, ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	MT-141 concentration at indicated time after i.v.				Laboratory findings before operation
		Serum ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Ascites with pus ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Pus in appendix ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Wall of appendix ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	
6. TN, 24 M, 75 kg	Catarrhal appendicitis, localized peritonitis, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39	40.3 at 31'			9.3 at 16'	WBC 15,300 GOT 30 GPT 25 Al-P 5.8 BUN 8.7
7. YY, 24 F, 52 kg	Catarrhal appendicitis, right ovarian bleeding, localized peritonitis, organism no growth.				29.1 at 19'	WBC 10,500 GOT 25 GPT 20 Al-P 6.7 BUN 15.0
8. KS, 10 M, 29.5 kg	Catarrhal appendicitis, localized peritonitis, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39 (MT-141 0.5 g i.v.)				39.5 at 22'	WBC 13,100 BUN 9.6
9. TO, 21 M, 65 kg	Catarrhal appendicitis, localized peritonitis, <i>Proteus vulgaris</i> 0.39, 0.39 <i>Streptococcus faecalis</i> 50.0, 50.0				52.8 at 30'	WBC 12,700 GOT 25 GPT 20 Al-P 7.6 BUN 7.6
10. YS, 73 F, 48 kg	Catarrhal appendicitis, localized peritonitis, organism no growth.				trace at 35'	WBC 9,500 GOT 18 GPT 15 Al-P 6.8 BUN 11.5
11. YT, 29 F, 50 kg	Phlegmonous appendicitis, localized peritonitis, <i>Escherichia coli</i> 0.39, 0.39 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 100.0, 100.0			21.0 at 10'	33.7 at 10'	WBC 12,500 GOT 20 GPT 15 Al-P 6.3 BUN 8.9
12. YS, 17 F, 54.5 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>Klebsiella pneumoniae</i> 0.78, 0.78			trace at 12'	36.9 at 12'	WBC 12,100 GOT 18 GPT 15 Al-P 7.1 BUN 9.8
13. SS, 47 M, 68 kg	Phlegmonous appendicitis localized peritonitis, appendectomy with drainage, <i>Escherichia coli</i> 0.39, 0.39	34.2 at 45'	104.5 at 47'	3.3 at 15'	25.3 at 15'	WBC 17,000 GOT 25 GPT 20 Al-P 7.1 BUN 9.6

Table 2-2 MT-141 concentration in various body fluids and tissues from patients with acute peritonitis during operation after intravenous bolus injection of 1 g

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC 10 <sup>8</sup> , 10 <sup>6</sup> cells/ml, ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	MT-141 concentration at indicated time after i.v.				Laboratory findings before operation
		Serum ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Ascites with pus ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Pus in appendix ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Wall of appendix ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	
14. KS, 15 F, 57 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39			74.2 at 15'	46.1 at 15'	WBC 17,000 GOT 25 GPT 20 Al-P 7.6 BUN 10.5
15. MK, 15 M, 72 kg	Phlegmonous appendicitis localized peritonitis, <i>Klebsiella pneumoniae</i> 0.78, 0.78 <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39	58.0 at 30'			65.7 at 18'	WBC 15,600 GOT 25 GPT 20 Al-P 7.3 BUN 10.5
16. TS, 12 M, 53 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, appendectomy with drainage, <i>Escherichia coli</i> 0.39, 0.39	54.8 at 35'	55.0 at 10'	1.7 at 25'	38.1 at 25'	WBC 18,000 GOT 25 GPT 20 Al-P 8.1 BUN 8.6
17. AH, 13 F, 46 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39 <i>Streptococcus faecalis</i> 100.0, 100.0			33.6 at 30'	18.7 at 30'	WBC 17,600 GOT 25 GPT 20 Al-P 7.6 BUN 9.6
18. KI, 15 F, 50 kg	Phlegmonous appendicitis localized peritonitis, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 12.5, 12.5 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 0.78, 0.78	59.2 at 46'			18.8 at 35'	WBC 15,600 GOT 25 GPT 18 Al-P 7.6 BUN 8.9
19. YT, 31 M, 58 kg,	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis, appendectomy with drainage, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39 <i>Streptococcus faecalis</i> 100.0, 100.0	54.9 at 29'	8.5 at 2' 7.3 at 7' 7.2 at 10'	18.7 at 15'	6.8 at 15'	WBC 16,500 GOT 25 GPT 20 Al-P 7.6 BUN 18.0
20. RS, 11 F, 40 kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis, appendectomy with drainage, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39		30.5 at 37' 32.6 at 38' 26.2 at 40' 28.9 at 50' 41.8 at 55'		14.3 at 30'	WBC 17,800 BUN 10.3

度かまたは低い移行を示す薬剤といえる。

症例について検討すると、症例1は総胆管結石による閉塞性黄疸持続例で、手術時、黄疸はやや軽快したが、総ビリルビン値はなお8.0mg/dlでAlkali-phosphatase値は22.3の高値を示していた。また症例3、4は、MT-141による治療前のGOT、GPT値は中等度以上に上昇しており、肝機能の低下が認められた症例であった。これらの症例では、胆汁排出不良および肝機能の低下の影響もあって低濃度を示したといえる。

症例1~3は、静注後約30分までの検索値であり、症例4、5は静注後2時間以上の検索値であるが、前者の数値は上昇する傾向を示し、後者は下降する傾向を認めた。この点より検討すると、MT-141のA胆汁内濃度は静注後約1~2時間でピーク値に達し、ゆっくり下降するものといえよう。

症例5は、肝機能、腎機能も正常であり、A胆汁内濃度は67.8μg/mlと比較的高い濃度を示した(Table 1)。

## 2) 胆囊胆汁(B胆汁)内濃度

B胆汁への移行は、結石により胆囊管の閉塞していた症例2、3および4では2.8~11.8μg/mlの濃度で比較的低濃度を示したが、胆囊管開存例の症例1、5では、42.5と76.8μg/mlの高濃度を示した。症例1は閉塞性黄疸を有する患者であり、胆汁の排出が不良であってMT-141の総胆管胆汁への移行が低濃度であるのは当然

であるが、胆囊胆汁への移行は静注後18分の胆囊穿刺により得たB胆汁では、20.5μg/ml、胆囊摘出時の静注後28分では42.5μg/mlの高い濃度を示した。また症例2、4ではいずれも胆囊摘出時が高濃度を示した。これらの数値は胆囊管閉塞例および閉塞性黄疸にて肝より胆汁移行が不良な症例では、胆囊壁を介してB胆汁への移行が行なわれることを示唆しているといえる(Table 1)。

## 3) 胆囊壁内 MT-141 濃度

胆囊壁内濃度は比較的高濃度を示し、症例1の閉塞性黄疸症例および胆囊管閉塞例では、B胆汁内濃度よりも高濃度を示した。このことは、かかる症例ではB胆汁への移行が胆囊壁を介して行なわれることの一つの証拠であるともいえる。また同一症例より得た炎症のない虫垂への移行と比較すると、いずれも炎症組織である胆囊壁内MT-141濃度が高濃度を示した。また胆囊壁の炎症程度を比較すると、炎症程度の高度のものは高濃度の移行を示した。これらの結果は、MT-141の炎症組織への移行の良好性を裏付けるものともいえる(Table 1)。

## 2) 急性虫垂炎、腹膜炎の組織内濃度

Table 2-1~2-3にこの結果を示した。

## 1) 虫垂壁内濃度

虫垂の炎症性変化が、症例6から10は軽症のCatarhalの例、症例11から18はPhlegmonousな中等症の症例、症例19および20はGangrenousで穿孔を合

Table 2-3 MT-141 concentration in various body fluids and tissues from patients with acute peritonitis during operation after intravenous bolus injection of 1 g

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC 10 <sup>a</sup> , 10 <sup>b</sup> cells/ml, (μg/ml)	MT-141 concentration at indicated time after i.v.			Laboratory findings before operation
		Serum (μg/ml)	Ascites with pus (μg/ml)	Appendix wall or other tissues (μg/g or ml)	
21. TS, 65 M, 45 kg	Acute panperitonitis with intestinal obstruction due to sigmoid cancer, transverse colostomy with drainage, <i>Escherichia coli</i> 0.39, 0.39		139.5 at 20' 133.4 at 24' 104.6 at 30'		RBC 360 Hb 11.3 Ht 36.5 WBC 7,600 GOT 35 GPT 25 Al-P 8.6 BUN 25.5
22. MN, 80 F, 38 kg	Panperitonitis with intestinal obstruction due to adhesion of ileum, removed obstruction of ileum with drainage, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.39		13.4 at 23' 21.2 at 31' 64.0 at 45' 45.2 at 54'	69.7 at 30' (Appendix wall)	RBC 356 Hb 12.3 Ht 39.5 WBC 10,500 GOT 40 GPT 35 Al-P 7.4 BUN 25.5

Table 3 MT-141 concentration in various body fluids and tissues from patients during operation after intravenous bolus administration of 1 g

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC $10^8$ , $10^6$ cells/ml, ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	MT-141 concentration at indicated time after i.v.		Laboratory findings before operation
		Serum ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Tissues or body fluids ( $\mu\text{g}/\text{g}$ or ml)	
23. HS, 32 M, 69 kg	Periproctal abscess, <i>Escherichia coli</i> 0.78, 0.78		trace at 10 min(Pus in abscess)	RBC 495 Hb 15.3 Ht 40.0 WBC 8,700 GOT 20 GPT 18 Al-P 6.4 BUN 10.4
24. HS, 31 M, 63 kg	Fistula ani with abscess, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 12.5, 12.5	34.9 at 35 min	6.3 at 15 min(Pus in abscess) trace at 35 min(Fistula wall)	RBC 485 Hb 15.3 Ht 40.0 WBC 9,000 GOT 18 GPT 15 Al-P 7.3 BUN 10.1
25. HS, 74 M, 49.5 kg	Transverse colon fistula due to idiopathic sigmoid colon rupture, organism no growth.		37.7 at 15 min(Oral colon wall) 62.8 at 15 min(Anal colon wall)	RBC 411 Hb 11.5 Ht 37.5 WBC 7,500 GOT 35 GPT 25 Al-P 9.7 BUN 19.5
26. HO, 59 M, 54.5 kg	Gastric polyp, gastrectomy, organism no growth.		32.9 at 47 min(Gastric wall) 38.7 at 47 min(Duodenal wall) 15.8 at 47 min(Omentum)	RBC 483 Hb 12.7 Ht 38.5 WBC 5,000 GOT 18 GPT 15 Al-P 5.7 BUN 9.8
27. MS, 37 M, 68 kg	Gastric cancer, gastrectomy, organism no growth.	35.8 at 86 min	24.5 at 86 min(Gastric wall)	RBC 425 Hb 12.3 Ht 39.0 WBC 4,500 GOT 20 GPT 15 Al-P 6.4 BUN 15.0

併した重症例である。いずれも程度の差はあるが、限局性の急性腹膜炎を合併していた。Catarrhal 虫垂炎の虫垂内 MT-141 濃度は、静注後 16 分より 35 分までで trace~52.8 $\mu\text{g}/\text{g}$  の数値を示した。Phlegmonous 虫垂

炎では、静注後 10 分~35 分で 18.7~65.7 $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。最も重症の穿孔例は 2 例であるが、15 分および 30 分で 6.8 および 14.3 $\mu\text{g}/\text{g}$  と低濃度であった。

2) 虫垂内膿汁内 MT-141 濃度

Phlegmonous および Gangrenous 虫垂炎の 7 例において、虫垂内膿汁濃度と虫垂壁内濃度の検索を行なった。虫垂内膿汁濃度は trace より  $74.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、興味あることは 3 例において虫垂内膿汁が  $18.7$ ,  $33.6$  および  $74.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度であったが、その症例の虫垂壁内濃度は  $6.8$ ,  $18.7$  および  $46.1 \mu\text{g}/\text{g}$  と虫垂内膿汁よりも低濃度を示した。このことは抗生素にとって極めて有用なことと考えられるが、他の抗生素では殆ど認められず、本剤の大きな特徴であるといえよう。

### 3) 膿性腹水内濃度

6 例において測定を行なったが、Table 2-1 および Table 2-2 に急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎における膿性腹水内濃度を示し、Table 2-3 に腸閉塞症に合併した汎発性腹膜炎における膿性腹水内濃度を示した。うち 4 例において経時に試料を採取し検索を行なった。

Phlegmonous 虫垂炎では 2 例で検索したが、症例 13 では静注後 47 分で  $104.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、症例 16 では 10 分で  $55.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。穿孔性虫垂炎の 2 例では経時の検索を行なったが、症例 19 では静注後 2 分から 10 分まで  $7.2 \sim 8.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  の数値を得た。本例の数値は他の例に比べて低値であったが、この膿性腹水は比較的量が少なく、粘稠な膿汁であり、静注後短時間の検索のためと考えられる。症例 20 では、静注後 37 分より 55 分までに検索を行なったが、37 分では  $30.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、その後多少の増減があるが 55 分では  $41.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  に達した。汎発性腹膜炎の症例 21 では、静注後 20 分から 30 分まで  $104.6 \sim 139.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  の高濃度を示した。また症例 22 では 23 分より 54 分まで  $13.4 \sim 64.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度を示した。汎発性腹膜炎の症例はともに腸閉塞症に合併した例で、いずれも腸閉塞症発症後 4~5 日を経過し、筋性防禦も著明となってから手術した症例であった。

### 3. その他の疾患の組織内濃度

Table 3 に肛門周囲膿瘍および痔瘡各 1 例、人工肛門閉鎖時の結腸切除 1 例、胃ポリープおよび胃癌の胃切除 2 例の成績を示した。

症例 23 の肛門周囲膿瘍の膿汁内濃度は、静注後 10 分で trace であった。症例 24 の痔瘡例では、痔瘡壁は静注後 35 分で trace であったが、合併した膿瘍内膿汁への移行は  $6.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  を静注後 15 分で示した。

症例 25 は、1か月前に S 字結腸の特発性穿孔による汎発性腹膜炎にて開腹し、横行結腸による人工肛門を作製し、穿孔部を切除閉鎖した症例で、全身状態改善後、人工肛門閉鎖の目的で横行結腸切除を施行、端々吻合を行なった。この際の結腸内 MT-141 濃度は、静注後 15 分で、結腸口側が  $37.7 \mu\text{g}/\text{g}$ 、肛門側は  $62.8 \mu\text{g}/\text{g}$  を示した。

症例 26 の胃ポリープ症例の胃切除時の濃度は、静注後 47 分で胃壁  $32.9 \mu\text{g}/\text{g}$ 、十二指腸壁  $38.7 \mu\text{g}/\text{g}$ 、大網膜  $15.8 \mu\text{g}/\text{g}$  をそれぞれ示した。また症例 27 の胃癌例の胃壁内濃度は 1 時間 26 分後で  $24.5 \mu\text{g}/\text{g}$  であった。

### 4. MT-141 血中濃度

10 例において、術中の血中濃度を静注後 29 分より 1 時間 26 分までに測定した。MT-141 血中濃度は  $34.2 \sim 59.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。MT-141 1g 静注 5 分後の血中濃度は  $153.7 \pm 10.50 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、その ( $\beta$ ) 相の半減期は 2.16 時間とされているので、この高濃度も当然といえる。

### 5. 起炎菌について

Table 1 から Table 3 に示した手術時に得た材料より判明した分離菌のうち、起炎菌と推定される菌は 19 例より 29 株を得た。このうち単独感染は 13 例で、6 例が 2 種の菌による複数菌感染であった。菌種別には単独菌種群は *E. coli* 10 例、*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *S. epidermidis* 各 1 例で計 13 例、複数菌群は *E. coli* と *S. faecalis* 2 例、*E. coli* と *K. pneumoniae*, *K. pneumoniae* と *S. epidermidis*, *E. coli* と *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* と *S. faecalis* 各 1 例の 6 例、総計 19 例であった。これらの菌の日本化学療法学会標準法による MT-141 における MIC は、それぞれ Table に示したが、最も多数を占める *E. coli* では  $10^8$  および  $10^6 \text{ cells}/\text{ml}$  にて  $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。*K. pneumoniae* は  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ , *P. vulgaris* は  $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ , *S. epidermidis*, *S. marcescens* は  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、*S. faecalis* は  $50.0 \sim 100.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。

### III. 考 按

MT-141 は明治製薬株式会社中央研究所で開発された cephamycin 系新抗生素で、各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対して安定であり、グラム陽性菌および陰性菌に対して、幅広い抗菌スペクトラムを有する。また *B. fragilis* および *C. difficile* などの嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有する。本剤 1g 静注後 5 分の血中濃度は  $153.7 \pm 10.50 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、 $T_{1/2(\beta)}$  は 2.16 時間であり、24 時間までの尿中回収率は 97.6% である<sup>3)</sup>。

MT-141 のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は、*in vitro* における MIC では CTX, CZX, LMOX などに比べやや劣るが、*in vivo* における感染治療実験では、MIC より推定される以上の効果を示しており、本剤は *in vitro* よりも *in vivo* において優れた抗菌力を示す抗生素であるとされている。また *E. coli* に対する本剤の抗菌作用の菌形態変化の検索では、多くの cephem 剤にみられるようにフィラメント状の変化を示さず、菌体表面にパルジの形成を認める特異な作用を示している。また

MT-141 は、MIC と MBC の差が少なく、菌に対する作用は接触後比較的短時間に菌の増殖が抑制され、他の cephem 剤に比べて、長時間再増殖を抑制する殺菌力の優れた特徴を有する薬剤である<sup>3,4,5)</sup>。

抗生素の有用性を検討するに当って、吸収、分布、排泄などの人体内における薬動力学的検索は極めて重要な基礎的问题である。測定が困難な人体における組織内濃度も、近年各種の薬剤について行なわれるようにになってきた。外科のみならず、耳鼻科、婦人科、泌尿器科、眼科などの分野でも各種薬剤の組織内濃度測定が行なわれている。

著者らも既に Doxycycline (DOXY) の静注、Dibekacin (DKB) の筋注、Bacampicillin の内服、Cefamandole (CMD) の筋注、Cefmetazole (CMZ)、Cofotaxime (CTX)、Cefoperazone (CPZ) の静注、Lata-moxef (LMOX)、Cefmenoxime (CMX) の筋注および静注、Cefpiramide (CPM) の静注、DKB、Tobramycin (TOB)、Amikacin (AMK)、Gentamicin (GM) の筋注および点滴静注などによって、主として人体感染病巣内抗生素濃度の検索を行なってきたが、今回さらに MT-141 の静注を加えて、人体組織内抗生素濃度の動態について考察したいと考える。

今まで多くの研究者によって、各種の化学療法剤の組織内濃度の検索が行なわれているが、臨床における組織内濃度では、投与後のある時点での数値が求め得るのみであり、同一個体内の濃度の変化を経時的に追究することは不可能に近い。著者らも可及的に経時的变化を追究することを試みたが、実施し得たものは、胆汁、腹水などの一部のものが大部分で、病巣組織そのものはごく少数に過ぎなかつた。

総胆管胆汁（A胆汁）への抗生素移行は、通常経皮肝内肝管造影またはドレナージ（PTCD）の際の胆汁、あるいは T-tube による総胆管ドレナージの際の排泄胆汁により測定されている。しかし、これらの胆汁瘻時の胆汁排泄動態は、手術時の動態とは異なっており、手術時には麻酔の影響はあるにせよ、炎症状態の存在している人体の病態生理像をそのまま有しているといえる。したがって A胆汁における抗生素の動態は、手術時に経時に採取したものが望ましいといえる。MT-141 の A胆汁内濃度は胆汁排泄型と呼ばれる CPZ、CPM などに比較するとはるかに低濃度であるが、閉塞性黄疸のない肝機能正常例では  $67.8\mu\text{g}/\text{ml}$  と中等度の移行を示した。しかし閉塞性黄疸を有する症例での移行は低濃度であった。

胆囊内胆汁（B胆汁）内濃度は、胆囊管閉塞例でも  $2.8 \sim 11.8\mu\text{g}/\text{ml}$  の移行を示し、B胆汁への移行は血行

を介して胆囊壁より行なわれることを示した。閉塞性黄疸を有する症例 1 では、A胆汁への移行は不良であるが、B胆汁へは  $20.5 \sim 42.5\mu\text{g}/\text{ml}$  の高濃度の移行を認めた。この事実は、閉塞性黄疸では、胆汁の流出が不良のために、胆囊を介して胆汁への移行が行なわれることを示唆しているといえる。

胆囊壁内濃度は  $29.8 \sim 55.5\mu\text{g}/\text{g}$  の高濃度の移行を認めた。症例 1～4 において、B胆汁内濃度よりも胆囊壁が高濃度であることは、B胆汁への移行が胆囊壁を介して行なわれることの証明であるともいえる。また同一症例で検索した炎症のない虫垂壁内濃度が炎症の存在する胆囊壁内濃度よりも低濃度であることは、MT-141 が炎症組織への移行の良好な薬剤であることを示唆している。また胆囊壁内濃度は炎症程度の強いものは高濃度を示した。

MT-141 の虫垂壁内濃度は、かなりのばらつきがあり、軽い炎症程度の症例よりは中等症の症例が高濃度を示したが、重症例ではむしろ低濃度であった。外科系の各科領域で、炎症組織を切除する機会は稀ではないが、炎症のないか、炎症程度の軽い組織より、炎症程度の重篤な組織まで摘出し得る機会は急性虫垂炎以外にはない。著者らはこの点に着目して、抗生素の移行と炎症程度との関連を検索するために、各種抗生素の虫垂組織内濃度を検索してきた。DKB、CMD、LMOX、CMX などの筋注投与群では炎症虫垂組織と抗生素移行は正の相関を明らかに認めたが、静注投与群では個体によるばらつきが大きく、判然とした相関を示さないものが多い。筋注では血中濃度のピーク値に達するまでにある程度（30 分～1, 2 時間）の時間を要し、静注では高い血中濃度に達するが、そのピーク値は静注直後にあり、急速に下降し、ある程度の時間を経て漸減することになる。一方、炎症病巣の血行を考えると、軽症では血行が良好となり充血が起こるが、炎症の増強に伴って充血のまま血行は不全となり、遂には殆ど停止する状態となる。したがって軽症例では、抗生素の移行は良好であっても排泄も早く、重症例ではピーク値に達するまでに相当数の時間（1～2 時間）を要し、静注後の一時点に採取した試料では上昇の途中か、下降の一時点か判然とせず、個体間のばらつきが大きく判然としないと考えられる。

MT-141 の虫垂炎における組織内濃度で極めて興味あることは、一部の症例ではあるが、膿腫状の虫垂で虫垂壁よりも内容の膿汁内濃度が高濃度を示した例のあることである。虫垂内膿汁への移行は虫垂壁を介して以外にあり得ず、移行した抗生素の排泄が遅延されたためと考えられるが、理由は判然としない。このような現象は他の抗生素では殆ど認められず、TA-058 の研究において

一部に認められたのみである。今後さらに研究を要するものと考えられるが、抗生素としては有意義なものといえよう。

膿性腹水への MT-141 の移行は極めて良好で、汎発性腹膜炎では  $139.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  に達した。しかし粘稠、濃厚な膿汁の症例 19 では低濃度であった。この例の採取時間は静注後短時間であり、粘稠な膿汁への移行は、かなりの長時間を要するものと考えられる。全般的にみて、本剤の膿性腹水への移行は他剤よりも極めて良好で、本剤は腹膜炎の治療には第一選択に使用すべき薬剤の一つといえよう。

全般的に MT-141 の感染病巣組織への移行は良好で、抗生素として有用な薬剤であるといえる。本剤の *in vitro* における MIC は必ずしも低濃度ではないが、*in vivo* 効果の良好な特徴を考えれば、充分な病巣移行を有するといえよう。また、本研究と平行して行なった臨床治験例の検討では、アレルギー等の副作用、本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。また本剤の投与前に、腎および肝機能の障害のある症例でも安全に投与が可能であり、投与中に障害機能の改善を認めた。

以上のことより MT-141 は胆道系感染症、急性腹膜炎などに使用して、極めて有用な薬剤であるといえる。

本論文の要旨は、第 13 回国際化学療法学会（1983 年 Aug. 28 to Sept. 2, Vienna, Austria）および第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会（1983 年 11 月、東京都）において発表した。

＜謝辞＞ 稿を終えるに当り、MT-141 の各種体液、組織内濃度および一部の起炎菌の分離同定。ならびに MIC の測定に当られた明治製薬株式会社薬品開発研究所の諸氏に深謝する。

## 文 献

- 1) 清水喜八郎、嶋田甚五郎編： $\beta$ -ラクタム系抗生物質の化学療法。メディカル・ジャーナル社、東京、1982
- 2) 上田 泰、眞下啓明編：老年者感染症の化学療法。ライフ・サイエンス社、東京、1978
- 3) 第 31 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム I。MT-141, 大阪、1983
- 4) NISHINO, T.; Y. ORIKASA, T. TANINO, K. MIYADUCHI & S. INOUYE: MT-141, a new bactericidal cephamycin II. Rapid bactericidal properties. In Abstracts of 20th ICAAC, 22-24 September 1980, New Orleans, No. 162
- 5) WATANABE, T.; K. KAWAHARAJO, T. TSURUOKA, T. KAZUNO, & T. NIIDA: MT-141, a new bactericidal cephamycin I. Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities. In Abstracts of the 20th ICAAC, 22-24 September 1980, New Orleans, No. 161
- 6) RATZAN, K. R.; H. B. BAKER & I. LAUREDO: Excretion of cefamandole, cefazolin and cephalothin into T-tube bile. Antimicrob. Agents & Chemother. 13: 985~987, 1978
- 7) KISS, J.; E. FARAGÓ, A. GÖMÖRY, P. HOMOLAY & I. S. KISS: Gentamicin in cardiac surgery. Acta Chirur. Academ. Scient Hungariae, 18: 133~139, 1977
- 8) RAM, M. D. & S. WATANATITTEEN: Cephalothin levels in human bile. Arch. Surg. 108: 187~189, 1974
- 9) 中村 孝、橋本伊久雄、沢田康夫：Doxycycline の組織内濃度について。Jap. J. Antibiot. 28: 775~777, 1975
- 10) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26: 377~378, 1978
- 11) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4): 202~205, 1979
- 12) 萩西洋一、中西昌美、沢田康夫、中村 孝、橋本伊久雄、三上二郎、佐橋佳郎：Cefmetazole の組織内濃度について—とくに炎症組織内濃度の経時的变化について。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
- 13) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. In Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC, American Society for Microbiology, Washington, D. C., Vol. I: 236~238, 1980
- 14) 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
- 15) 萩西洋一、中西昌美、沢田康夫、中村 孝、橋本伊久雄、三上二郎、戸次英一、平沢貞子、阿部 弘、笠井一弘、重松幹夫、藤本和巳：Cefotaxime の人組織内濃度について（特に炎症組織内動態について）。Chemotherapy 28(S-1): 81~88, 1980
- 16) 中村 孝、橋本伊久雄、沢田康夫、三上二郎、戸次英一、平沢貞子、阿部 弘、加藤 博、松田繁雄：6059-S の人組織内濃度について（特に筋注による組織内動態）。Chemotherapy 28 (S-7): 263~273, 1980
- 17) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y.

- WATANABE : Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicr. Agents & Chemoth.* 18 : 980~982, 1980
- 18) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄 : Cefoperazone の人組織内濃度について(特に組織内動態について)。*Chemotherapy* 29 : 637~645, 1981
- 19) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘 : Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。*Chemotherapy* 29 (S-1) : 225~239, 1981
- 20) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美 : Dibekacinの臨床的研究。人体各種組織内濃度および点滴静注による治療。*Jap. J. Antibiot.* 34 : 890~903, 1981
- 21) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美, 加藤 博, 松田繁雄 : Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究。*Jap. J. Antibiot.* 34 : 1158~1172, 1981
- 22) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斎藤美知子, 八反田 薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一 : Amikacin 点滴静注の臨床的研究。*Jap. J. Antibiot.* 35 : 897~908, 1982
- 23) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 八反田 薫, 斎藤美知子, 加藤 博, 松田繁雄 : 外科重症感染症に対する Latamoxef の検討。最新医学, 37 : 1991~2001, 1982
- 24) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. In *Current Chemotherapy and Immunotherapy*, Proc. of the 12 th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. I : 358~360, 1982
- 25) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. In *Current Chemotherapy and Immunotherapy*, Proc. of the 12 th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. II : 815~817, 1982
- 26) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斎藤美知子, 八反田 薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一 : Gentamicin点滴静注の臨床的研究。*Jap. J. Antibiot.* 36 : 55~70, 1983
- 27) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫 : Cefpiramide (SM-1652) の人組織内濃度について。*Chemotherapy* 31 (S-1) : 169~179, 1983
- 28) SAWADA, K.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, Y. NAKANISHI, H. NISHINDAI & Y. KASAI : Tissue concentration and clinical effect of TA-058 in acute peritonitis. In *Abstracts of the 22 nd ICAAC*, 4-6 October 1982, Miami Beach, No. 630
- 29) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. SAITO, E. BEKKI & M. TSUJISAKI : Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection. In *Abstracts of the 13 th ICC*, 28 th August to 2 nd September, 1983, Vienna

## MT-141 CONCENTRATION IN INFECTED TISSUES FROM PATIENTS WITH BILIARY TRACT INFECTION, ACUTE PERITONITIS AND OTHER DISEASES AFTER INTRAVENOUS BOLUS INJECTION

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI  
Department of Surgery, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI and MICHIKO SAITO  
Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital  
(St. Franciscan Missionaries of Mary)

MASAYUKI TSUJISAKI  
Department of First Internal Medicine, Sapporo Medical College

MASANORI YOSHIMOTO, HIROYUKI NISHINDAI, YOSHIKI NAKANISHI and YOICHI KASAI  
First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

In the treatment of infectious diseases, it is very important to know the MIC of the antibiotics against the pathogenic bacteria and the distribution of the drug to the infected target tissues. This study investigated the serum, various body fluids and tissue concentrations of MT-141, a new semisynthetic cephamycin, which is resistant to  $\beta$ -lactamase, and has a broad bactericidal spectrum against various bacterial species. One gram was administered intravenously before or during operations to 27 patients with infectious diseases. They were 5 cases of biliary tract infection, 15 cases of acute localized peritonitis due to appendicitis and 7 cases of other diseases. Tissue specimens and various body fluid samples were taken during the operations and from the removed organs. The MT-141 concentrations were determined by means of bioassay using *Vibrio percolans* ATCC 8461 as the test organism.

The MT-141 concentration in the common duct bile ranged from 6.6 to 67.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 22 to 149 minutes after intravenous bolus injection of 1 g of MT-141. These levels in the gall bladder bile ranged from 2.8 to 76.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and that in the gall bladder wall showed 29.8 to 55.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ . In a case of cholecystitis, cholangitis with mechanical jaundice due to choledocholithiasis and liver dysfunction (S-GOT 85, S-GPT 105, Al-P 22.8 and total bilirubin 13.5 mg/dl), the MT-141 levels in the common duct bile were lower than in the other cases, and that were also lower than those in the gall bladder bile. The levels were at highest in the gall bladder wall. These results show that the MT-141 enters in gall bladder bile through the gall bladder wall in the cases of obstructive jaundice. In the other 3 cases, the cystic duct was obstructed, the MT-141 levels in the gall bladder bile were lower than those in gall bladder wall. These results show that MT-141 enters the gall bladder bile through the gall bladder wall in the cases of obstructive cystic ducts.

The MT-141 concentration in the infected appendix wall ranged from a trace to a range of 69.7  $\mu\text{g}/\text{g}$  at 10 to 35 minutes after injection. In 3 cases of empyemic appendicitis, the MT-141 concentrations were 6.8, 18.7 and 46.1  $\mu\text{g}/\text{g}$  in the appendix wall, and 18.7, 33.6 and 74.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in pus from the appendix, respectively. The MT-141 concentrations in the pus were higher than that those in the appendix wall itself. The MT-141 concentration in purulent ascites ranged from 8.5 to 139.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 2 to 55 minutes after administration.

The MT-141 concentrations in common duct bile, gall bladder bile, gall bladder wall, infected appendix wall, pus in the appendix, purulent ascites and other tissues were superior to the MICs of almost all of the organisms which were isolated from these cases. Therefore, MT-141 appears to be very useful drug when used for chemotherapy of acute peritonitis, biliary tract infection and other infectious diseases of surgical field.