

胆道感染症の化学療法 (XXVI) ——
Cefixime の胆汁中濃度, 胆嚢組織内濃度および臨床効果

谷村 弘・小林展章・斎藤 徹・黄 文芳
吉田圭介・高橋 裕・小澤和恵
京都大学医学部外科学教室第二講座

加藤仁司・井上一正
武田病院外科

端野博康・富永純男・頼 文夫・薄井裕治
神鋼病院外科

片岡三朗
神戸海星病院外科

松本浩生・大谷 博
大阪赤十字病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・尹 光俊
舞鶴市民病院外科

田村尚史・藤田真一・伊豆蔵 健
高島病院外科

西嶋義信・鎌田寿夫・木元道雄
大和高田市立病院外科

新しい経口用 cephalosporin 剤 Cefixime (CFIX) は β -lactamase に安定で, グラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し, また胆汁中移行が良好かつ持続性であることから, 胆道感染症に有用な経口用抗生物質として期待されている。今回, 我々は, CFIX の基礎的・臨床的検討を行い, 以下の結果を得た。

1) CFIX 100mg, 200mg および400mg 単回投与後の胆嚢胆汁中濃度はそれぞれ 135.6 ± 48.7 , 133.5 ± 69.9 および $190.0 \pm 35.4 \mu\text{g/ml}$ であり, 胆嚢組織内濃度は 13.9 ± 6.1 , 7.8 ± 4.6 および $18.6 \pm 7.3 \mu\text{g/g}$ であった。100mg 4回連続投与, 6回連続投与の各1例の胆嚢胆汁中濃度は各々 97.1 , $102 \mu\text{g/ml}$, 胆嚢組織内濃度は各々 3.87 , $4.59 \mu\text{g/g}$ であった。CFIX 100mg と CEX 500mg の同時投与の1例では CFIX の胆嚢胆汁および胆嚢組織内濃度は $80.2 \mu\text{g/ml}$, $8.15 \mu\text{g/g}$ であり, CEX のそれは, $29.8 \mu\text{g/ml}$, $2.75 \mu\text{g/g}$ であった。

2) CFIX と PMPC の二剤同時投与後の胆汁中移行を比較検討した結果, CFIX と PMPC の投与量 100mg 対100mg, 100mg 対200mg および200mg 対200mg での最高胆汁中濃度は CFIX は $20.9 \sim 74.2 \mu\text{g/ml}$ と PMPC の $1.9 \sim 8.9 \mu\text{g/ml}$ に比較し約10倍高く, CFIX は投与10~12時間後でも $13.3 \sim 56.1 \mu\text{g/ml}$ と持続性を示した。24時間後までの胆汁中回収率は, CFIX ではそれぞれ3.71%, 10.0% および4.34% と PMPC の26~56倍優れていた。

さらに, T-tube 挿入4例に対して, CFIX と PMPC の crossover 比較試験を行い, 胆汁中濃度と細菌数を測定した。CFIX が抗菌力を発揮できる菌が検出された症例では, PMPC が無効であっても, CFIX で細菌数の減少がみられた。

3) 胆嚢炎6例, 胆管炎15例計21例の胆道感染症に対して CFIX 100mg カプセルを1日2回, 2~

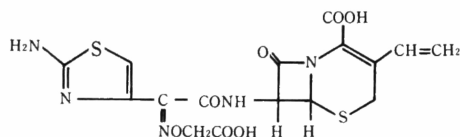
12日間(平均5.2日)投与した。臨床成績は、著効1例、有効10例、やや有効7例および不明3例で、無効例はなかった。胆汁中検出菌34株中、*E. coli* 1株、*Klebsiella* 3株、*Enterobacter* 3株、*Serratia* 1株など計18株が消失した。

なお、CFIX 投与全症例において、本剤の影響と思われる副作用や臨床検査値の異常は認められなかった。

はじめに

胆道感染症に対する抗生物質は、肝・腎毒性の比較的小さい注射用 cephem 系または PC 系薬剤がその中心となっている¹⁾。しかし、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では、手軽に投与できる経口用抗生物質を投与しながら、胆道系の画像診断を行うことが多い²⁾。そのため第一線臨床医が外来で安心して使用できる有用な経口用 cephem 剤が渴望されていたが、cephem 系第2、第3世代の経口用抗生物質の開発は注射剤に比べて遅れていた。今回、藤沢薬品工業中央研究所で開発された Cefixime (CFIX) は Fig. 1 に示すような化学構造式をもつ経口用の cephalosporin 誘導体であり、従来の経口用 PC 系や cephem 剤と異なり、 β -lactamase に安定で³⁾、特にグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す^{4,5)}。また、ヒト血中濃度のピーク値は従来の経口用 cephem 剤より低いが、胆汁中移行が極めて良好で有効濃度の持続時間も長い³⁾ため、胆道感染症の治療においても従来の経口用 cephem 剤よりも優れた効果が期待される。我々は CFIX の有効性、安全性について臨床評価を行うとともに、ヒト胆汁および胆嚢組織への移行を種々の方法で検討した。

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



対象と方法

昭和58年9月より昭和59年12月までの1年3ヵ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治療を受けた症例のうち本試験参加の同意を得た胆道感染症を伴った胆道疾患47例を対象とした。胆汁中移行は26例に、臨床的検討は21例について行った。年齢は男37~77歳、女34~79歳であった。

1) 胆汁中における薬剤の安定性

ヒト胆汁および0.45 μ m ミリポアフィルターで除菌した胆汁に CFIX (10 μ g/ml) を加えて、37°C、25°C、-20°C に放置し、経時的に CFIX 残存量を *E. coli* ATCC 39188 を検定菌とした bioassay 法により測定した。

また、CFIX を10 μ g/ml から、胆汁または1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で2倍系列希釈し、それぞれの阻止円径を比較して、希釈による標準曲線に及ぼす胆汁の影響を検討した。

2) CFIX 含有胆汁の保存中における細菌数の変化

0.45 μ m ミリポアフィルターで除菌濾過した胆汁に CFIX を100 μ g/ml、10 μ g/ml および1 μ g/ml となるように加え、さらに菌数が10⁵/ml あるいは10⁷/ml レベルとなるように *E. coli* NIHJ JC-2 および *E. aerogenes* 20 を接種し、4°C で保存した。接種後経日的に胆汁中の生菌数を測定した。他方、*E. coli* NIHJ JC-2、*E. aerogenes* 20、*S. aureus* 209 P JC-1 および *M. luteus* PCI 1001 を胆汁中で37°C、20時間保存した時の生菌数を測定した。

3) CFIX の胆嚢胆汁、胆嚢組織および血清中濃度

胆嚢摘出術を受けるべき15例において、CFIX を手術前2~14時間に単回経口投与し、胆嚢胆汁中濃度、胆嚢組織内濃度、血清中濃度を100mg、200mg、400mg 投与と各5例において検討した。血液は血清分離し、胆嚢胆汁は開腹後直ちに胆嚢底で穿刺して採取したものの4ml をプラスチック試験管に入れ、また摘出した胆嚢壁は1 $\times$ 2 cm 片を採取し、粘膜に付着した胆汁や血液を生理食塩水にて軽く洗滌して除去した後、滅菌ガーゼにて水分を拭き取った。それぞれの検体は直ちに-20°C で凍結保存した。

さらに、3例において CFIX 100mg を1日2回計6回連続投与することとし、同様の方法で胆嚢胆汁、胆嚢組織、血清中濃度を測定した。

4) CFIX の経時的胆汁中移行

総胆管に T-tube を挿入した3例において、CFIX と PMPC の2剤同時投与後の胆汁中移行を CFIX と PMPC の投与量100mg 対100mg、100mg 対200mg および200mg 対200mg で比較検討した。CFIX と PMPC を空腹時に同時経口投与(午前8時)後、胆汁は投与前、2、4、6、8、10、12、24時間毎に胆汁量を測定し、その3ml を、また尿は投与前、0~6、6~12、12~24時間毎に蓄尿し、尿量測定後10ml を各々-20°C に凍結保存した。胆汁中濃度および尿中濃度を測定し、それぞれの回収率を求めた。併せて血清中濃度についても検討した。

5) CFIX と PMPC の胆汁中濃度と細菌数の相関性に関する比較試験

本試験開始前2日間は他の抗菌性薬剤の使用を避け、外観上識別不能としたカプセル剤1カプセルと錠剤4錠を組み合わせ、Fig.10に示す様な3連ヒートシール(1日分)に封入し、それぞれのヒートシールに投与日を記入しておき、1回1ヒートシール分ずつ1日3回服用させた。投与量は、CFIX カプセル(1カプセル中に200mg)1日2回、1日量400mg、PMPC 錠(1錠中に50mg)1回4錠1日3回、1日量600mgとした。7日間の投与期間中および8日目まで、連日早朝薬剤服用3時間後の胆汁2mlを滅菌スピッツに採取し、その1mlを嫌気性菌輸送用容器「ケンキポーター」にとり、4°Cで保管した。これを生菌数測定、細菌の同定用試料とした。残りの胆汁は薬剤濃度測定用試料として-20°Cで保管し、胆汁中薬剤濃度の経日的追跡を行った。MICの測定は1日目、4日目、8日目の分離菌株について日本化学療法学会感受性試験法に基づいて行った。一部の試料では胆汁中胆汁酸をも測定した。

6) 薬剤濃度測定法

以上3)~5)の試料中の薬剤濃度測定は *E. coli* ATCC 39188 を検定菌とする寒天平板拡散ディスクによる bioassay 法ないしは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により行った。

HPLC による定量は、まず検体の前処理として、血清は6%トリクロル酢酸を等量加え遠沈して除蛋白した上清を、胆汁および尿は1/15Mリン酸緩衝液(pH 7.0)で10~100倍に希釈し、各々の検体を0.45μmミリポアフィルターで濾過した濾液を試料とし、その10μlをHPLC装置に注入した。HPLC装置はALC/GPC 204型(Waters社)を使用した。CFIX単独およびCFIXとPMPC同時投与後の血清、尿、胆汁、胆嚢組織中のCFIXはShima-pack FLC-ODS, 3μm, 50×4.6mm I.D.カラム(島津製作所)を用い、移動相として0.01M Na₂HPO₄ (pH 7.0)/CH₃CN (85:15)に、カウンターイオンとしてtetra-n-butylammonium hydrogensulfateを5mMとなるように添加したものをういて定量した。PMPCの脱エステル体であるMPC定量は上述のカラムで、移動相として0.01M Na₂HPO₄・KH₂PO₄ (pH 7.0)/CH₃CN (90:10)を用いた。流速はいずれも0.8ml/分、溶出液はCFIXではUV=254nm、MPCはUV=220nmで検出した。CFIX・CEX同時投与後の検体は、TSK-gel ODS 120 T, 5μm, 150×4.6mm I.D.カラム(東洋ソーダ)を用い、移動相として0.3%KH₂PO₄ (H₃PO₄でpH 2.5に調製)/CH₃CN (87:13)を用い、流速1ml/分、

UV=254nmで検出し、両剤を分離、定量した。

7) 臨床的検討

CFIXに感受性のある菌による胆管炎、胆嚢炎を対象とすることとしたが、実際には *E. faecalis* や *P. aeruginosa* などCFIXに耐性な菌種による感染症で本剤の効果が期待し難い症例も21例中10例含まれていた。

臨床効果の判定は、原則として、右季肋部痛や心窩部痛など自覚的症状の寛解、解熱、および触診による圧痛、腹壁筋性防禦、Blumberg徴候など他覚的所見の著しい改善が認められたものを著効、これらの炎症症状の改善が認められたものを有効とし、細菌学的効果は、消失、菌交代、不変の3段階で判定することとした。しかし、CFIXの有効性・安全性の判定が自他覚的症状からのみでは困難なものが多かったため、これら臨床症状の改善と細菌学的効果のほかに、白血球数、肝機能、CRPなど検査値の正常化をも含めて「総合効果判定」を行い、著効、有効、やや有効、無効とした。なお胆嚢炎、胆管炎としての診断根拠に乏しい症例19、20とCeftizoxime、γ-グロブリンなどを併用した症例21は判定不能として除外した。

十二指腸ゾンデ、手術時あるいはT-tubeから得られた胆汁をケンキポーターに採り、菌の分離、同定を行うとともに、日本化学療法学会感受性試験法に基づき、接種菌量10⁶/mlおよび10⁸/mlにてCFIXのMICを測定し、CCL、CEX、PMPCのMICとの比較検討を行った。また、できるかぎり胆汁中の白血球数を検鏡にて測定することとした。

さらに、自他覚的症状から副作用の有無を観察し、またCFIXの投与前後に、血液一般(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数)、肝機能としてGOT、GPT、Al-Pase、総ビリルビン、LAP、γ-GTP、腎機能としてBUNと血清クレアチニンなど血液生化学検査を行い、臨床検査値異常をチェックした。

成 績

基礎的検討結果

1) CFIXのヒト胆汁中安定性と胆汁の標準曲線に及ぼす影響

a. 胆汁中の安定性

ヒト胆汁2試料について保存状態におけるCFIXの安定性を検討した(Table 1)。胆汁中CFIXは25°C、6時間の放置で92~96%が残存し、1日後では77~88%の残存率となった。-20°Cに保存した場合には、12日後でも95%以上であったが、30日後ともなると、90~94%と残存率がやや低下する傾向がみられるため、CFIX

Table 1 Stability of CFIX in human bile (%)

Bile		Temp. (°C)	Time						
			0	1 h	6 h	1D	5D	12D	30D
M.T. * (pH 7.6)	Neat	37	100	111	93	72	49	—	—
		25	100	111	92	77	72	—	—
		−20	100	—	—	97	102	96	91
	After 0.45μm filtration	37	100	97	88	80	48	—	—
		25	100	105	92	88	67	—	—
		−20	100	—	—	98	102	95	91
T.N. ** (pH 8.1)	Neat	37	100	100	100	74	68	—	—
		25	100	92	94	86	78	—	—
		−20	100	—	—	97	108	96	94
	After 0.45μm filtration	37	100	94	96	73	76	—	—
		25	100	98	96	86	85	—	—
		−20	100	—	—	104	92	95	90

* Bile culture: *S. aureus* 6×10²/ml ** Bile culture: *E. faecalis* 2×10⁴/ml
Initial concentration of CFIX :10μg/ml

の胆汁中濃度測定は、胆汁採取後−20℃保存で12日以内に濃度測定を実施すべきであることが分かった。0.45 μm ミリポアフィルターで除菌した胆汁についても検討した結果、菌（グラム陽性菌）の有無は本剤の安定性に影響を及ぼさなかった。

b. 胆汁の標準曲線に及ぼす影響

標準曲線に及ぼす胆汁の影響を検討した (Fig. 2)。胆汁希釈による標準曲線はリン酸緩衝液希釈の場合と同様であった。またCFIXの10μg/ml胆汁溶液をリン酸緩衝液による標準液でbioassayした時の濃度は10.3~10.4μg/mlとなり、精度よく測定できることから、胆汁中濃度は緩衝液にて希釈測定して差し支えないことを確認した。

2) 抗生物質を含む胆汁中における細菌数の測定法の検討

CFIX含有胆汁の保存および送付に際し、保存期間や保存状態によっては細菌数の変動が起こる可能性が考えられるので、CFIXが高濃度に存在した状態の胆汁を4℃で保存した際の胆汁中細菌数を測定した。また夏期の検体の郵送を想定して37℃における細菌叢の変化を検討した。

a. CFIXを含む胆汁中での細菌数変化

CFIXの種々の濃度が胆汁中へ移行した場合を想定して、100μg/ml、10μg/mlおよび1 μg/mlの胆汁中で、*E. coli* NIHJ JC-2 (MH-medium中のMICは0.2μg/

ml)を4℃で保存し、経日変化を検討した。

CFIXが100μg/mlの高濃度含有された胆汁中に*E. coli*が3.2×10⁵/ml存在した場合、1日後に6.0×10⁴/mlまで減少するが、その後14日までその菌数レベルが維持された。しかし、10μg/ml以下の溶液中では殆ど影響がなかった (Fig. 3)。一方、10⁷/mlレベルの菌数の存在下では100μg/mlの高濃度においても殆ど影響は認められなかった。

すなわち、CFIXが低濃度に含有された検体中では4℃で保存する限り14日間は菌数の変動は殆どないといえる。また、100μg/mlの高濃度の検体中でも1日後では1/2~1/5に減少するが、その後の変化は非常に緩やかで7日後、約1オーダー減少したに過ぎない。CFIXに対する感受性が*E. coli*に比べて低い*E. aerogenes*では10⁷/mlおよび10⁵/mlレベルからの菌数減少は14日間非常に緩慢であった。

b. 郵送中における細菌叢の変化

E. coli, *E. aerogenes*, *S. aureus*および*M. luteus*をそれぞれ37℃で20時間保存すると菌種により菌数は著しく異なった。すなわち、*E. coli*, *E. aerogenes*および*S. aureus*は胆汁中で著しく増殖したが、*M. luteus*は緩慢であった。このことは数種の菌が存在すると予想される胆汁中では保存温度によって菌叢が著しく変動することを示唆するものである。したがって、臨床試験の検体は低温のまま検査室へ持ち帰ることとした。

3) 胆汁中濃度測定法の開発

CFIX 100, 200および400mg 単回投与後の胆汁中および胆嚢組織内濃度を bioassay 法と HPLC 法で測定した結果, Fig. 4 に示すように回帰式: $y=1.04x+3.09$ ($\gamma=0.991$, $n=18$, x : HPLC, y : bioassay) と高い相関性が認められた。

CFIX, PMPC同時投与後の血清, 尿, 胆汁中のCFIX および MPC は HPLC における同一条件での分離が困難であったため, それぞれ異なった方法で定量した。そのときの HPLC クロマトグラムを Fig. 5 に示す。CFIX の保持時間3.5分, MPC のそれは5分であり, 両剤ともに0.25~0.5 μ g/ml まで測定できた。CFIX, CEX 同時投与例では, 同一条件で HPLC による両剤の分離定量が可能であり, CEX の保持時間は10.7分, CFIX のそれは12.4分であった (Fig. 6)。

4) CFIX の血清中濃度

100mg 単回投与時の血清中濃度ピーク値は4時間目に2.38 μ g/ml, 200mg 投与時のそれは6時間目に2.90 μ g/ml, 400mg 投与時のそれは4時間目に4.05 μ g/ml であった (Table 2)。

5) CFIX の胆嚢組織内濃度

100mg 単回投与時の胆嚢組織内濃度は8時間目に11.8~29.7 μ g/g, 200mg 投与時のそれは8時間目に5.78~25.7 μ g/g, 400mg 投与時のそれは8~10時間目に16.3~43.3 μ g/g であった (Table 2, Fig. 7)。従来, 多くの報告では単回投与時の胆嚢組織内濃度が測定されてきたが, より臨床の実際に合致した基礎資料として, CFIX 100mg (1日200mg, 2~3日間) 連続4回または6回経口投与し, 最終投与7時間後に採取したヒト胆嚢組織内濃度を測定した結果では, 3.54~4.59 μ g/g であった (Table 3)。

6) CFIX の胆嚢胆汁中濃度

100mg 単回投与時の胆汁中濃度は7~8時間目に70~310 μ g/ml, 200mg 投与時のそれは7時間目に154 μ g/ml, 400mg 投与時のそれは8時間目に160~264 μ g/ml であった (Table 2, Fig. 8)。前記の4回または6回連続投与後の胆嚢胆汁中のCFIX の濃度は7時間目にそれぞれ97.1 μ g/ml, 102 μ g/ml であった (Table 3)。

CFIX と CEX の同時投与の1例では, CFIX の胆嚢胆汁および胆嚢組織内濃度は80.2 μ g/ml, 8.15 μ g/g であり, CEX のそれは29.8 μ g/ml, 2.75 μ g/g であった (Table 4)。

7) CFIX の胆管胆汁中濃度の経時的推移

PMPC と同時投与した3例の成績によると, 全症例でCFIX はPMPC よりも優れた胆汁中濃度の推移を示し, 24時間までの胆汁中からの回収率もCFIX は3.71

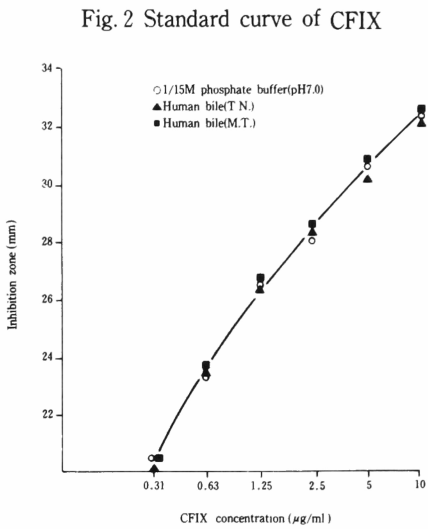


Fig. 3 Changes in cell count of *E.coli* NIHJ JC-2 kept at 4°C in bile.

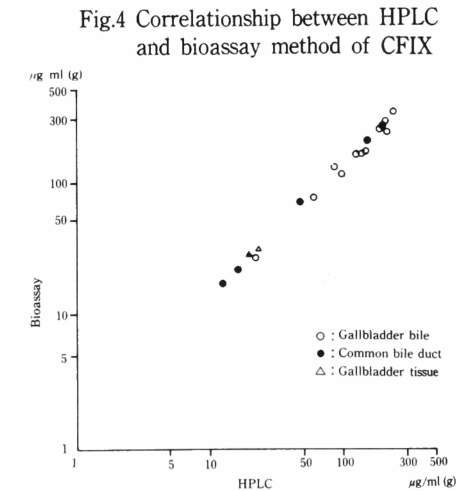
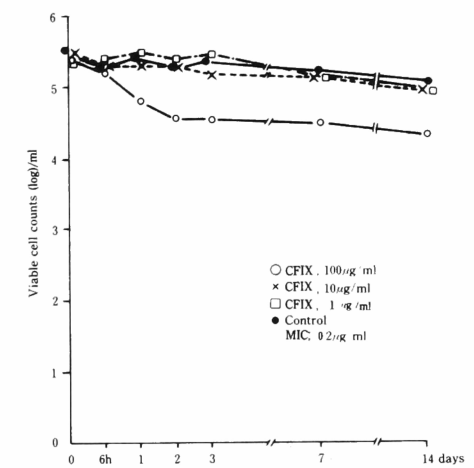


Table 2 Concentrations of CFIX in serum, bile and gallbladder tissue

a) 100mg p.o.

Case No.	Name Age Sex (yrs.)	Serum (μ g/ml)	Time	Gallbladder				Common bile duct	
				Tissue(μ g/g)	Time	Bile(μ g/ml)	Time	Bile(μ g/ml)	Time
1	T.I. 54 M	2.38	4° 00'	26.3 (21.5)	8° 00'	70.0 (66.8)	7° 00'	251 (232)	7° 00'
2	H.N. 49 F	1.93	7° 30'	29.7 (25.9)	8° 00'	151 (143)	7° 30'		
3	E.U. 52 F	0.52	2° 30'	11.8	8° 00'	320 (280)	8° 00'		
4	Y.U. 52 F	0.82	12° 30'	1.62	13° 00'	122 (90.7)	12° 30'		
5	E.H. 75 M	0.70	11° 30'	0.12	14° 00'	25.0 (23.8)	13° 00'	20.4 (18.0)	13° 00'

b) 200mg p.o.

Case No.	Name Age Sex (yrs.)	Serum (μ g/ml)	Time	Gallbladder				Common bile duct	
				Tissue(μ g/g)	Time	Bile(μ g/ml)	Time	Bile(μ g/ml)	Time
6	S.N. 52 M	0.37	2° 00'	0.39	2° 30'	— *		16.4 (13.6)	2° 30'
7	U.K. 52 M	1.16	4° 15'	1.31	4° 15'	3.62 *	3° 45'		
8	K.H. 37 M	0.93	7° 30'	5.78	8° 00'	154 (160)	7° 30'		
9	N.T. 54 F	2.90	6° 00'	25.7	8° 00'			188 (174)	8° 00'
10	B.S. 66 M	0.85	12° 00'	5.59	13° 00'	243 (218)	12° 00'		

* obstruction of cystic duct

c) 400mg p.o.

Case No.	Name Age Sex (yrs.)	Serum (μ g/ml)	Time	Gallbladder				Common bile duct	
				Tissue(μ g/g)	Time	Bile(μ g/ml)	Time	Bile(μ g/ml)	Time
11	Y.F. 34 F	4.05	3° 40'	4.40	3° 40'	106 (110)	3° 30'		
12	T.N. 72 M	3.88	7° 30'	43.3	8° 00'	160 (168)	8° 00'		
13	M.B. 60 M	3.93	8° 00'	24.9	9° 00'	264 (245)	8° 30'		
14	S.N. 56 M			16.3	10° 00'	230 (249)	10° 00'		
15	Y.T. 54 M	1.59	12° 00'	4.08	13° 00'			64.3 (52.5)	13° 00'

() :measured by HPLC

Fig. 5 HPLC of CFIX and PMPC in human bile after simultaneous administration

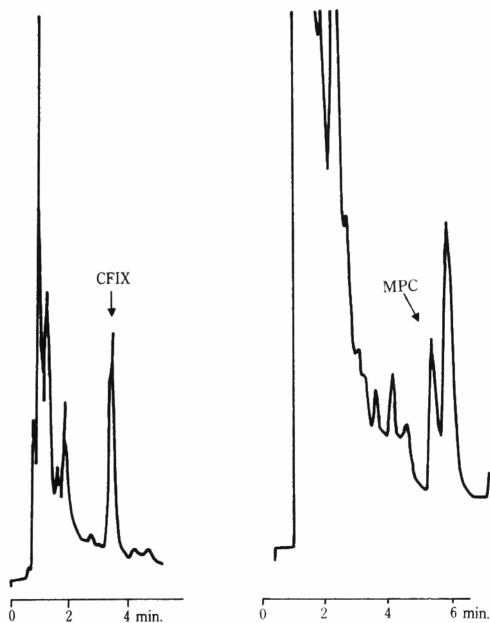


Fig. 7 Concentration of CFIX in gallbladder tissue (Bioassay) (After 8~10hrs.)

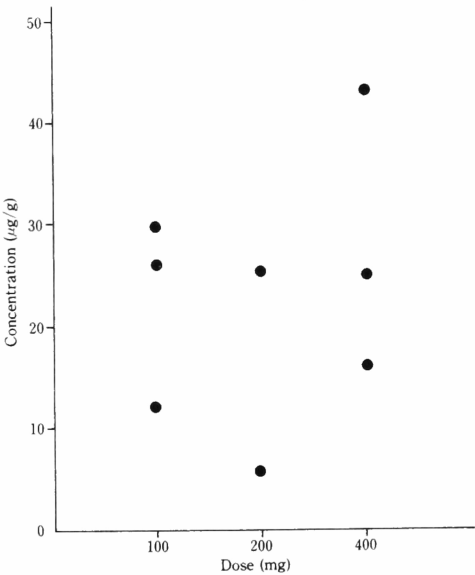


Fig. 6 HPLC of CFIX and CEX in human bile after simultaneous administration

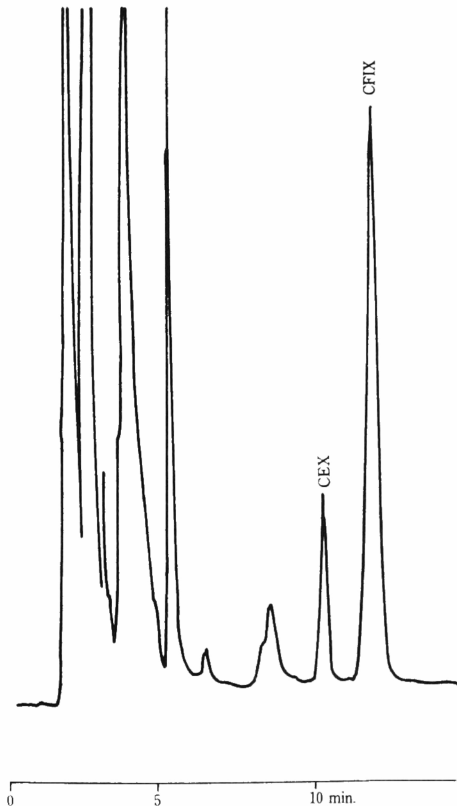


Fig. 8 Concentration of CFIX in gallbladder bile (Bioassay)

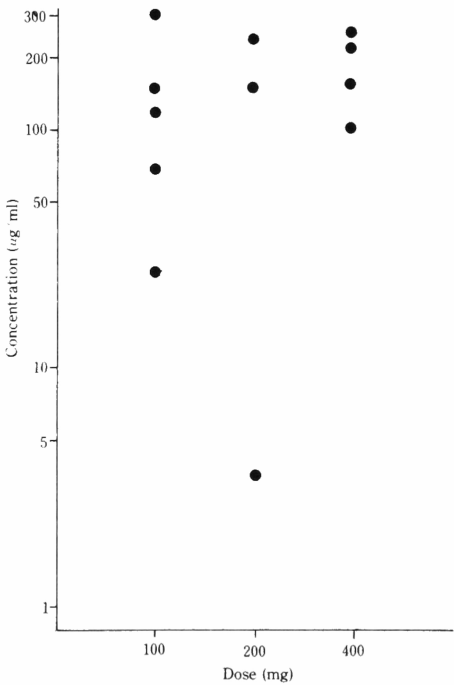


Table 3 Concentrations of CFIX in serum, gallbladder bile and tissue
(100mg b.i.d. 6 consecutive times)

Case No.	Name Age Sex (yrs.)	Serum (μg/ml)	Time	Gallbladder			
				Tissue(μg/g)	Time	Bile(μg/ml)	Time
16	H.U.	3.67	7° 00'	3.54	7° 40'	0.48**	7° 00'
	69 F						
17	T.A.*	0.87	6° 40'	3.87	7° 15'	97.1	6° 45'
	42 M						
18	S.H.	5.10 (4.80)	8° 00'	4.59	7° 00'	102	6° 40'
	73 F						

() : measured by HPLC
* : 4 consecutive times
** : obstruction of cystic duct

Table 4 Concentrations of CFIX and CEX in serum, gallbladder
tissue and bile after simultaneous administration

Case No.	Name Age Sex (yrs.)	Drug	Dose	Serum (μg/ml)	Time	Gallbladder			
						Tissue (μg/g)	Time	Bile (μg/ml)	Time
19	S.N. 40 M	CFIX	100mg	1.08	4° 20'	8.15	6° 20'	80.2	5° 45'
		CEX	500mg	7.59		2.75		29.8	

Table 5 Concentrations of CFIX and PMPC in bile after simultaneous administration

Case No.	Name Age Sex (yrs.)	Drug Dose	Biliary concentration (μg/ml)							Biliary recovery (%)	Urinary recovery (%)	Serum (μg/ml) (time)
			0~2hr	2~4hr	4~6hr	6~8hr	8~10hr	10~12hr	12~24hr			
20	S.H. 61 M	CFIX 100mg	10.1	18.9	20.7 ^{a)} 20.9 ^{b)}	19.2	14.7	13.3	3.93	3.71	13.7	0.57 (5° 00')
		PMPC100mg	1.86	0.45	0.45 ^{a)} 0.45 ^{b)}	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25	0.08	24.8	< 0.5 (5° 00')
21	T.I. 54 M	CFIX 100mg	55.5	59.2	74.2	73.4	52.6	38.0	14.6	10.0	43.6	0.95 (5° 30')
		PMPC200mg	1.83	8.87	3.15	1.24	< 0.25	< 0.25	< 0.25	0.18	26.3	< 0.5 (5° 30')
22	S.H. 61 M	CFIX 200mg	0.39	6.93	24.7	38.8	50.3	56.1	16.6	4.34	12.7	2.03 (6° 00')
		PMPC200mg	2.62	6.36	0.75	0.5	< 0.25	< 0.25	< 0.25	0.17	24.7	< 0.5 (6° 00')

a) 4~5hr, b) 5~6hr

Fig. 9 Biliary excretion of CFIX and PMPC after simultaneous oral administration

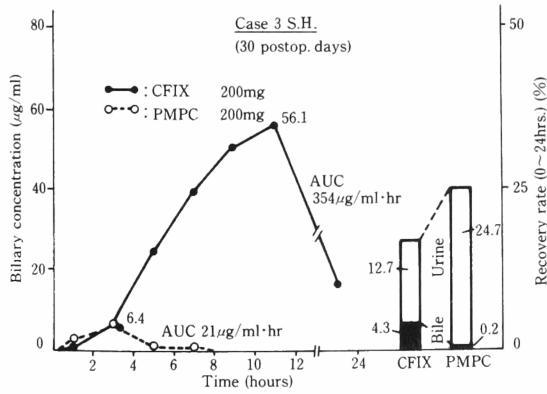
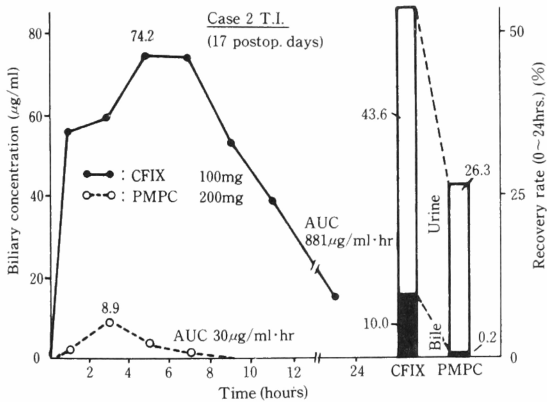
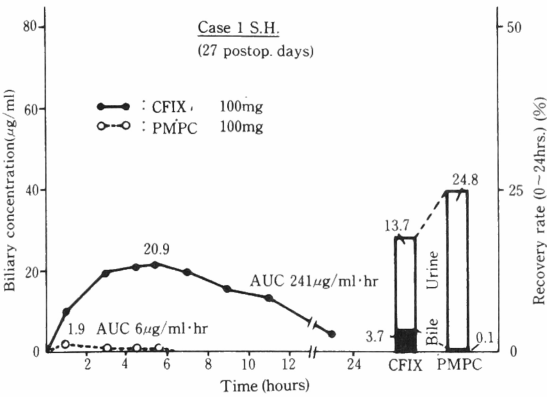


Fig. 10 Dosage schedule of comparative crossover study of CFIX and PMPC

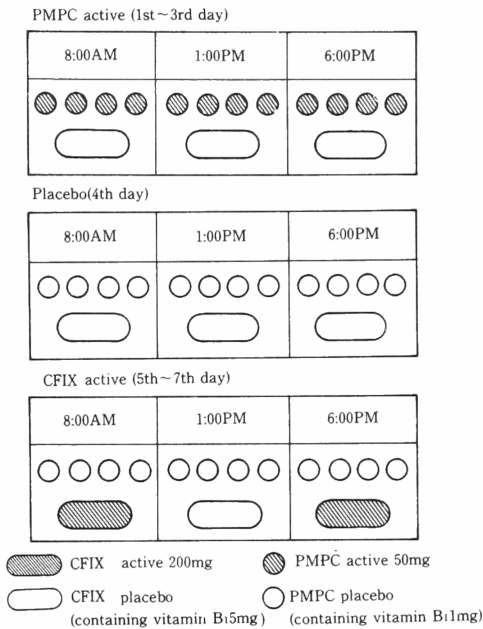


Fig. 11 Change in bacterial count during antibiotic treatment

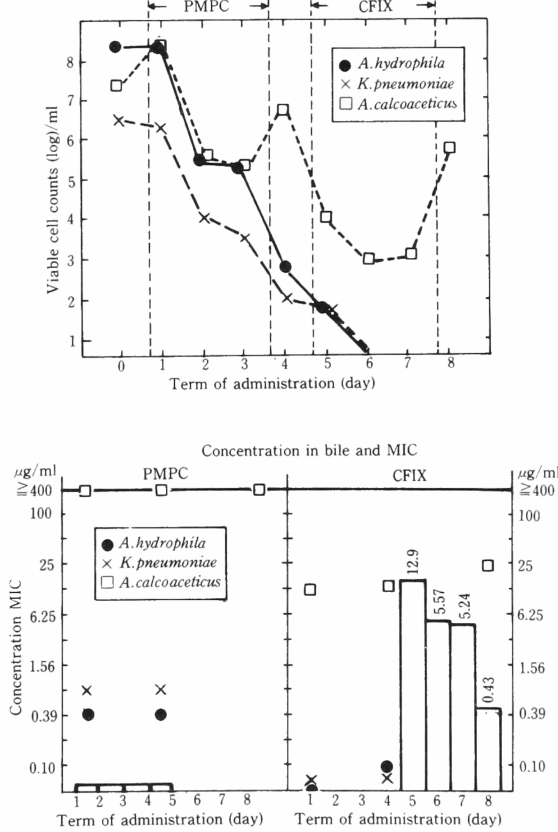


Table 6 Concentrations in bile of CFIX and PMPC

Case No.	Name	Age	Sex	Post-operative days	PMPC (μg/ml)			Placebo	CFIX (μg/ml)			After
					1	2	3	4	5	6	7	8
23	T.K.	43	F	31	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	12.9	5.57	5.24 (79.2)	0.43
24	Y.K.	72	M	12	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	1.93 (71.5)	2.02	<0.5 (67.3)	<0.5
25	F.R.	79	F	8	<0.25			<0.25	10.1 (17.7)	<0.5	0.78	1.28
26	M.K.	52	F	9	0.91	0.80	0.28			0.28 (1.8)	<0.25 (1.6)	<0.25

() : total bile acids (μmol/ml)

Table 7 Change in bacterial counts during antibiotic treatment

Case No.	Organisms	1st day			4th day			8th day		
		Bacterial counts (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶		Bacterial counts (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶		Bacterial counts (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶	
			CFIX	PMPC		CFIX	PMPC		CFIX	PMPC
23	<i>A. hydrophila</i>	2.2×10 ⁸	0.025	0.39	6.0×10 ²	0.1	0.39	<10		
	<i>K. pneumoniae</i>	2.0×10 ⁶	0.05	0.78	1.0×10 ²	0.05	0.78	<10		
	<i>A. calcoaceticus</i>	3.5×10 ⁸	12.5	400	7.0×10 ⁶	12.5	400	5.1×10 ⁵	25	400
24	<i>P. aeruginosa</i>	2.5×10 ⁶	50	>400	5.0×10 ⁶	50	400	3.0×10 ⁴	25	400
	<i>S. faecium</i>	7.0×10 ⁵	>400	>400	3.0×10 ⁶	>400	>400	1.3×10 ⁶	>400	>400
	<i>E. aerogenes</i>	2.0×10 ⁴	>400	0.78	4.0×10 ⁴	400	0.78	1.0×10 ³	400	0.78
	<i>P. maltophilia</i>	5.0×10 ⁵	50	400	1.0×10 ⁶	200	>400	<10		
	<i>S. avium</i>	2.0×10 ³	25	50	3.5×10 ³	25	25	5.0×10 ²	400	>400
	<i>Candida</i>	<10			4.8×10 ⁵			4.2×10 ⁵		
	<i>F. varium</i>	4.8×10 ⁵	12.5	>400	1.0×10 ⁴	12.5	>400	1.0×10 ³	25	>400
	<i>B. vulgatus</i>	>10 ⁸	6.25	>400	2.0×10 ⁶	50	>400	8.0×10 ²	50	>400
25	<i>S. lactis</i>	6.0×10 ⁸	>400	>400	4.7×10 ⁸	>400	400	1.1×10 ⁸	>400	>400
	<i>P. aeruginosa</i>	5.5×10 ⁷	>400	>400	1.3×10 ⁸	>400	>400	2.5×10 ⁸	>400	>400
	<i>Candida</i>	8.0×10 ⁷			2.0×10 ⁸			1.5×10 ⁸		
26	<i>C. freundii</i>	5.0×10 ⁶	>400	6.25	1.6×10 ⁵ *			1.4×10 ⁶	>400	0.39
	<i>S. mitis</i>	1.1×10 ⁶	0.39	1.56	6.0×10 ⁴ *			1.6×10 ⁶	0.39	3.13

*3rd day

~10.0%と、PMPCのそれに比べて著しく高かった。さらに、臨床効果の裏付けとなる胆汁中濃度曲線下面積 (Area Under the Curve : AUC) で比較しても、すべての症例でCFIXが優れていた (Table 5, Fig. 9)。

8) CFIX と PMPC の胆汁中濃度と細菌数の相関性に関する比較試験

CFIX と PMPC 投与時の胆汁中細菌の同定、MIC 測定、胆汁中生菌数および胆汁中薬剤濃度の経日の追跡を行った。この試験を T-tube を挿入してある術後菌胆汁排出 4 症例に施行したが、開始前の胆汁中細菌が CFIX の抗菌効果を期待できる菌種であったのは症例 23 のみであった (Table 6, 7)。この症例は 43 歳、女性で、臍石症を伴う急性胆嚢炎・胆管炎で、T-tube を挿入 1 ヶ月後より本試験を開始した。胆汁中に *A. hydrophila* と *A. calcoaceticus* が 10^8 /ml、*K. pneumoniae* 10^6 /ml が検出されたが、Fig. 11 のごとく、PMPC の胆汁中濃度はそれらの MIC をカバーできず、CFIX に変更後、*A. hydrophila* および *K. pneumoniae* が完全に消失した。しかし、*A. calcoaceticus* は残存した。すなわち、CFIX の胆汁中濃度は *A. hydrophila* および *K. pneumoniae* の MIC より遙かに高いレベルであったが、*A. calcoaceticus* に対しては十分な濃度ではなかったと思われる。また、CFIX の胆汁中濃度が初日と比較して 2, 3 日目の濃度が低かったため、この症例における 3 日目の胆汁中胆汁酸の濃度を測定したが、79.2 μ mol/ml (Table 6) と決して低濃度ではなかったことから、その原因は不明である。

臨床効果

CFIX 1 日 200mg を 2~12 日間服用した際の臨床効果は、胆嚢炎 6 例では、著効 1 例、有効 4 例、判定不能 1 例であり、有効率は 100.0% と経口抗菌剤としては極めて優れた成績であった。しかし、胆管炎 15 例においては、有効 6 例、やや有効 7 例、判定不能 2 例であり、全体としての有効率は 61.1% であったが、全く効果がないという「無効例」はなかった。しかも、CFIX に耐性な菌種によるものを除く 8 例に限ると著効 1 例、有効 6 例、やや有効 1 例で有効率 87.5% となる。個々の症例における臨床症状の経過と胆汁中検出菌を Table 8 にまとめた。そのうち、代表的な症例を紹介する。

症例 1 は、63 歳、男、55kg、右季肋部痛と発熱あり、胆嚢炎にて内科で 12 日間入院していた。CFIX 100mg 1 日 2 回、2 日間投与し、疼痛と圧痛が消失し、CRP が (2+) から (-) となった。

症例 2 は、67 歳、男、62kg、前年 7 月、右季肋部痛をきたし、胆石症と診断されていた。1 月、再び疼痛発作をきたし、早期胃癌と心房細動も併発していたため、

CFIX 100mg 1 日 2 回、3 日間投与後に開腹術を施行した。腹腔内には胆嚢周囲を中心として膿性混濁した腹水を認めた。細菌検査にて、腹水中には残存していた *P. vulgaris* と *K. oxytoca* は胆嚢および胆管胆汁では消失していた。

症例 3 は、73 歳、女、64kg、1 年前から右背部痛、3 月前から嘔気・嘔吐があり、胆石症と診断されていた。CFIX 100mg 1 日 2 回、4 日間投与し、疼痛と圧痛など臨床症状が消失し、CRP が (2+) から (-) となった。十二指腸ゾンデにより採取した胆汁中に *Corynebacterium* と *C. albicans* を認めていたが、手術時の胆嚢胆汁にはもはや細菌を認めなかった。

症例 4 は、49 歳、女、56kg、前年 12 月に脂肪に富んだ食事摂取後に右季肋部痛をきたし、嘔吐が頻回にあった。今回某医により CEX 1,500mg 4 日間投与されるも無効として 2 月に来院した。CFIX 100mg 1 日 2 回、5 日間投与し疼痛と圧痛が消失し、十二指腸ゾンデにより採取した胆汁中に *S. marcescens* 10^4 /ml、*S. epidermidis*、*S. haemolyticus* 10^3 /ml を認めていたが、手術時の胆嚢胆汁にはもはや細菌を認めなかった。 10^6 /ml における MIC はいずれも 0.2~1.56 μ g/ml であった。

症例 5 は、37 歳、女、47kg、10 月初旬より食事摂取後に右季肋部痛をきたし、10 月 17 日胆嚢・胆管結石を伴う急性胆嚢炎にて入院した。入院当日から、鎮痙剤とともに CFIX 100mg 1 日 2 回、7 日間投与した。嘔気・嘔吐および疼痛が消失し、白血球数は 11,100 から 5,900 と正常化した。

症例 6 は、56 歳、男、71kg、5 月 15 日胆嚢・胆管結石にて手術を施行し、T-tube を挿入してある胆管炎で、6 月 3 日より CFIX 100mg 1 日 2 回、3 日間投与した。CRP は (1+) より (±) となり、GPT が 71 から 22、GOT が 28 から 12、Al-Pase が 16 から 11 と改善したが、CFIX の MIC がそれぞれ 50, 200 μ g/ml であった *A. calcoaceticus* と *P. maltophilia* が残存した。

症例 7 は、71 歳、女、40kg、胆管癌による閉塞性黄疸にて PTCD ついで肝門部空腸吻合術を施行した。CPZ 2 g を 11 日間使用するも、胆汁中に *K. pneumoniae* と *P. aeruginosa* が検出されていたので、CFIX 100mg 1 日 2 回、3 日間投与したところ、CRP は陰性化し、*K. pneumoniae* と *P. aeruginosa* は消失した。

症例 11 は、46 歳、女、57kg、急性化膿性閉塞性胆管炎にて 8 月 6 日手術を施行した。LMOX 2 g を 8 月 22 日まで投与したが、CRP は (4+)、疼痛および圧痛がなお認められたので、CFIX 100mg 1 日 2 回、3 日間投与したところ、白血球数は 8,300 より 6,500 となり、

Table 8 Clinical effect of CFIX

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Complications	Pretreatment
1	S.M.	63	M	55	Cholecystitis	—	—
2	S.N.	67	M	62	Cholecystitis Cholangitis	Diffuse peritonitis Stomach Ca. Auricular fibrillation	—
3	S.B.	73	F	64	Cholecystitis	GB-stone	—
4	F.U.	49	F	56	Cholecystitis	GB-stone	CEX (1.5g/day)
5	M.M.	37	F	47	Cholecystitis Cholangitis	GB, CBD-stone Duodenal ulcer	—
6	M.H.	56	M	71	Cholangitis	GB, CBD-stone	—
7	K.K.	71	F	40	Cholangitis	CBD-Ca. Obstructive jaundice	CPZ (2g/day)
8	S.H.	77	M	36	Cholangitis	CBD-stone, DIC	PIPC (8g/day)
9	S.S.	51	M	68	Cholangitis	—	—
10	T.Y.	57	M	60	Cholangitis	—	—
11	K.T.	46	F	57	Cholangitis	CBD-stone Liver dysfunction	LMOX (2g/day)
12	T.N.	42	F	40	Cholangitis	IH-stone Liver abscess	—
13	S.M.	72	F	48	Cholangitis	Hyperthyroidism	—

on biliary tract infection

CFIX			Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
Dose (mg)	Duration (day)	Total dose(g)				
100×2	2	0.4	N.D.	Unknown	Good	—
100×2	3	0.6	N.D. → <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	Unknown	Good	—
100×2	4	0.8	<i>Corynebacterium</i> sp. → <i>C. albicans</i> Negative	Eradicated	Good	—
100×2	5	1.0	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> → <i>S. haemolyticus</i> Negative	Eradicated	Good	—
100×2	7	1.2	N.D.	Unknown	Excellent	—
100×2	3	0.6	<i>A. calcoaceticus</i> → <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. maltophilia</i> <i>P. maltophilia</i>	Unchanged	Good	—
100×2	3	0.6	<i>K. pneumoniae</i> → <i>P. aeruginosa</i> Negative	Eradicated	Good	—
100×2	3	0.6	<i>K. oxytoca</i> → <i>K. oxytoca</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	Unchanged	Fair	—
100×2	3	0.6	<i>E. faecalis</i> → <i>E. faecalis</i>	Unchanged	Fair	—
100×2	3	0.6	<i>E. cloacae</i> → <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	Unchanged	Fair	—
100×2	3	0.6	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i> <i>Lactobacillus</i> sp.	Partially eradicated	Good	—
100×2	5	1.0	<i>E. coli</i> → <i>S. aureus</i> <i>C. freundii</i> <i>B. vulgatus</i>	Replaced	Good	—
100×2	5	1.0	<i>S. marcescens</i> → <i>S. marcescens</i> <i>E. aerogenes</i> <i>S. faecium</i> <i>S. avium</i>	Replaced	Fair	—

Table 8

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Complications	Pretreatment
14	S.H.	59	M	48	Cholangitis	Diabetes mellitus	GM (40mg/day)
15	S.M.	67	F	67	Cholangitis	GB, CBD-stone	CXM (3g/day)
16	K.I.	56	F	60	Cholangitis	—	CZX (4g/day)
17	Y.K.	72	M	58	Cholangitis	Localized peritonitis Hypertension	—
18	T.M.	59	M	43	Cholangitis	GB Ca. Diabetes mellitus Obstructive jaundice	—
19	T.H.	55	F	55	Cholecystitis	GB-stone Stomach Ca.	—
20	M.M.	74	F	58	Cholangitis	GB, CBD-stone Obstructive jaundice Hypertension	CPZ (2g/day)
21	K.H.	41	F	58	Cholangitis	IH-stone Hepatic fibrosis Postosplenectomy	—

GB:gallbladder, CBD:Common bile duct, IH:Intrahepatic, DIC:Disseminated intravascular coagulation

CRP も陰性化した。

症例12は、42歳、女、40kg、1年前に肝内結石症にて肝管空腸吻合術を受けており、38℃の発熱をきたし、肝膿瘍を伴う胆管炎と診断された。皮下に固定した空腸瘻から *E.coli* を検出したので、CFIX 100mg 1日2回、5日間投与したところ解熱し、CFIXのMICが6.25μg/mlであった *E.coli* は消失したが、それが100～400μg/ml以上の *C.freundii*, *S.aureus*, *B.vul-gatus* に菌交代した。

症例17は、72歳、男、58kg、肝膿瘍に対して超音波

誘導下PTCDを行い、一旦軽快していた胆管炎の症例である。その原因と考えられる胆嚢・胆管結石に対して胆嚢摘出術とT-tube挿入術を施行した。7月31日、術後胆道造影にて胆嚢床部より胆汁漏出を認めた。8月2日よりCFIX 100mg 1日2回、11日間投与し、39.2℃の発熱も解熱し、疼痛も圧痛も消失した。これら全身状態の改善とともに、白血球数は投与前20,000であったのが4日目には8,100となり、CRPも(6+)から(3+),(1+)と減少し、*K.pneumoniae* と *E.cloacae* が胆汁中から消失した。しかし、MICが400μg/ml以上

(Continued)

CFIX			Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
Dose (mg)	Duration (day)	Total dose(g)				
100×2	7	1.4	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> → <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	Replaced	Fair	—
100×2	7	1.4	<i>E. aerogenes</i> → <i>E. cloacae</i> <i>P. maltophilia</i>	Replaced	Fair	—
100×2	9	1.7	Negative → Negative	Unknown	Good	—
100×2	11	2.2	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. coli</i> → <i>E. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i> <i>P. maltophilia</i> <i>E. coli</i> <i>Candida</i> sp.	Replaced	Good	—
100×2	12	2.4	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> → <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	Unchanged	Fair	—
100×2	3	0.6	N.D. → Negative	Unknown	Unknown	—
100×2	3	0.6	N.D. → Negative	Unknown	Unknown	—
100×2	8	1.6	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. hydrophila</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecium</i> → <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Unknown	—

の *E. aerogenes* など 5 菌種が残存した。

細菌学的効果

分離された菌のCFIX，CCL，CEX，PMPCのMICをTable 9にまとめた。

CFIX投与前後における菌の消長を検索できた15症例では，*E. coli*（症例12），*K. pneumoniae*（症例7，14，17），*Enterobacter*（症例13，15，17），*Citrobacter*（症例21），*Serratia*（症例4）などが，CFIXのMICを反映して消失した。また症例7では *P. aeruginosa* も消失している。しかし *E. faecalis*，あるいは

Candida の出現など菌交代現象が起こった症例もみられた。

胆汁中白血球の測定

症例2～4，6，9，10，12，16～18，21の11例において胆汁中白血球を測定した。そのうち，症例2～12，21は胆汁10μlをプレパラートに塗布したものを，症例16，17，18は胆汁を1,000rpmで3分間遠沈した沈渣を染色後，検鏡した。その結果，白血球が認められた症例は症例3，18，21の3例であった（Photo. 1～4）。

症例21では，投与前に好中球を21～102/10μl認め

	Case No.	Isolated organisms	CFIX		CCL		CEX		PMPC	
			10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸
Before administration of CFIX	4	<i>S. marcescens</i>	0.2	6.25	25	100	50	100	50	>400
		<i>S. epidermidis</i>	1.56	3.13	1.56	1.56	3.13	3.13	12.5	50
		<i>S. haemolyticus</i>	1.56	3.13	0.78	0.78	0.78	1.56	0.39	3.13
	6	<i>A. calcoaceticus</i>	50	100	200	>400	400	>400	100	200
		<i>P. maltophilia</i>	200	400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
	7	<i>K. pneumoniae</i>	50	200	>400	>400	>400	>400	1.56	6.25
		<i>P. aeruginosa</i>	50	100	>400	>400	>400	>400	>400	>400
	8	<i>K. oxytoca</i>	0.39	1.56	1.56	3.13	6.25	100	25	>400
		<i>E. faecalis</i>	>400	>400	100	200	200	400	400	>400
	9	<i>E. faecalis</i>	>400	>400	12.5	25	12.5	25	200	400
	10	<i>E. cloacae</i>	3.13	12.5	100	>400	400	>400	0.78	>400
		<i>E. faecalis</i>	400	>400	50	50	50	100	100	200
	11	<i>P. aeruginosa</i>	50	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
		<i>Lactobacillus</i> sp.	25	200	0.39	100	50	200	1.56	100
	12	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	50	>400	100	400	0.1	0.1
	13	<i>S. marcescens</i>	0.2	0.78	>400	>400	400	>400	400	>400
		<i>E. aerogenes</i>	0.78	3.13	25	>400	100	>400	200	>400
		<i>S. avium</i>	25	25	3.13	3.13	6.25	6.25	12.5	25
	14	<i>K. pneumoniae</i>	0.1	6.25	3.13	>400	6.25	>400	1.56	>400
		<i>P. aeruginosa</i>	200	>400	>400	>400	>400	>400	400	>400
	17	<i>E. coli</i>	0.2	0.39	3.13	12.5	6.25	100	0.78	100
		<i>E. cloacae</i>	0.39	50	50	>400	200	>400	0.78	400
	18	<i>P. aeruginosa</i>	400	400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
		<i>S. marcescens</i>	100	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
	21	<i>E. faecalis</i>	>400	>400	100	200	200	400	400	>400
		<i>S. faecium</i>	>400	>400	100	200	400	>400	>400	>400
		<i>C. freundii</i>	400	>400	>400	>400	>400	>400	3.13	400
		<i>A. hydrophila</i>	0.05	1.56	6.25	200	12.5	200	1.56	200
		<i>P. aeruginosa</i>	50	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
After administration of CFIX	2	<i>E. cloacae</i>	>400	>400	>400	>400	>400	>400	0.39	400
		<i>E. faecalis</i>	>400	>400	200	400	>400	>400	400	400
	6	<i>A. calcoaceticus</i>	50	100	100	>400	200	>400	50	200
		<i>P. maltophilia</i>	12.5	25	100	400	200	400	100	400
	8	<i>K. oxytoca</i>	0.39	0.78	1.56	6.25	6.25	100	50	>400
		<i>E. faecalis</i>	>400	>400	100	200	200	400	200	>400
	9	<i>E. faecalis</i>	400	>400	6.25	6.25	12.5	25	100	100
	10	<i>E. cloacae</i>	400	>400	>400	>400	>400	>400	0.1	200
		<i>E. faecalis</i>	>400	>400	100	100	200	400	200	200
	11	<i>P. aeruginosa</i>	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
	12	<i>S. aureus</i>	>400	>400	100	200	200	200	200	400
		<i>C. freundii</i>	400	>400	>400	>400	>400	>400	0.2	100
		<i>B. vulgatus</i>	100	>400	>400	>400	400	>400	400	>400
	13	<i>S. marcescens</i>	0.2	0.78	>400	>400	400	>400	400	>400
		<i>S. faecium</i>	>400	>400	25	25	50	50	100	100
	14	<i>P. aeruginosa</i>	200	>400	>400	>400	>400	>400	400	>400
		<i>C. freundii</i>	>400	>400	>400	>400	>400	>400	0.39	50
		<i>E. faecalis</i>	>400	>400	100	200	400	400	200	200
	15	<i>E. cloacae</i>	6.25	100	25	>400	50	>400	1.56	200
		<i>P. maltophilia</i>	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
	17	<i>E. aerogenes</i>	400	>400	>400	>400	>400	>400	3.13	>400

Photo. 1 : Case No.3 S.B. 73y F
(Before treatment)

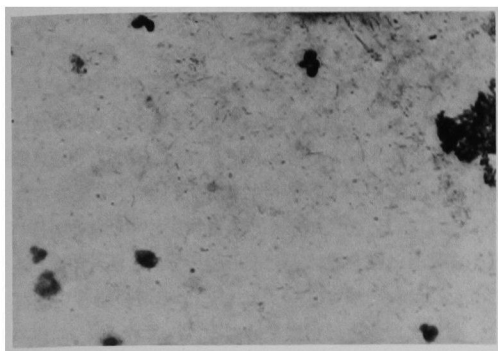


Photo. 4 : Case No.21 K.H. 41y F
(Before treatment)

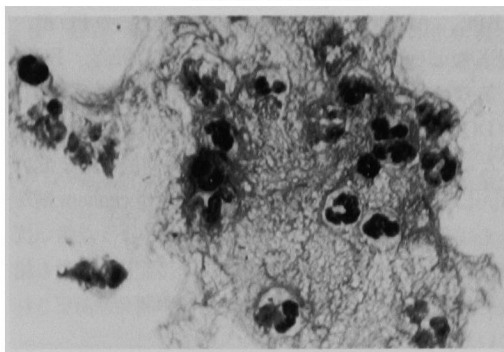


Photo. 2 : Case No.18 T.M. 59y M
(Before treatment)

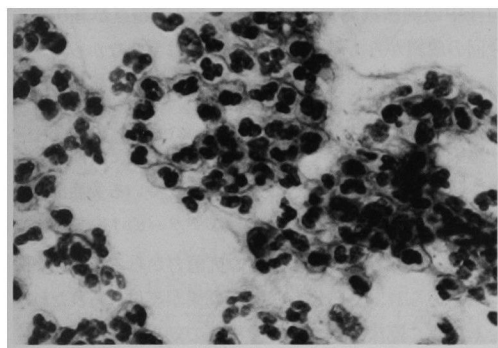


Photo. 5 : Case No.2 S.N. 67y M
(After treatment)

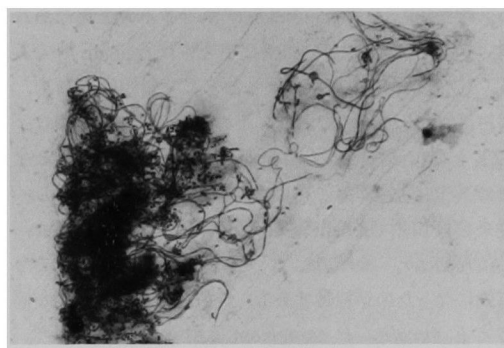
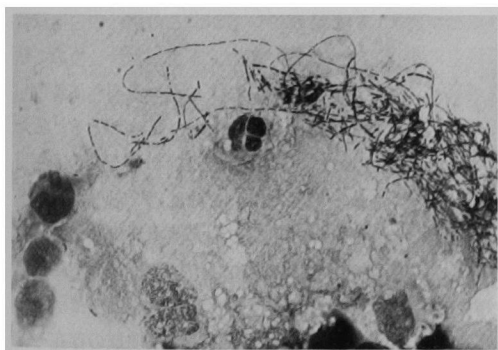


Photo. 3 : Case No.18
(After treatment)



副作用

副作用は全例認められなかった。症例5はピリン系薬剤にアレルギーの既往があったが、CFIXによる副作用はなかった。また、GOT、GPT、Al-Paseなどの上昇例はT-tube挿入中などすべて原疾患によるものと考えられる。

考察

胆道感染症においては、緊急入院手術を要する胆汁性腹膜炎を除いて、外来診察で、手軽に投与できる経口用抗生物質を内服させながら、超音波検査による肝・胆道系の精査により、診断と治療方針を決定していくのが常であろう。また、胆道系手術を施行した際にも、術後早期に行う抗生物質の注射に引き続いて、点滴静注をする程でなくなった時期になってもなお有菌胆汁を排出する症例では、患者の消化管が薬剤の吸収能を十分回復していることを見定めた上で、経口用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ろう⁹⁾。

た。症例3では投与前に好中球は6~7/10 μ lであったが、CFIX投与後陰性となった。1,000rpm 3分間遠沈した症例18では好中球3,500~4,000/全視野あったのが、CFIX投与中に900~4,000/全視野となり、投与後にはさらに55~108/全視野と改善していた。なお、症例2および症例18では、細菌のフィラメント化がみられた(Photo 3, 5)。

一方、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用抗菌剤としては、ABPC、AMPC、BAPC、PMPC⁷⁾などのPC剤、CEXなどcephem剤のほか、MINO、DOXY、FOMもあるが、FOMは抗菌力にまだ難点があり、MINOやDOXYは胆道感染症では禁忌となる胃腸障害が少なくないなど、いずれの薬剤もそれぞれ問題を抱えている。したがって、副作用が少なく、注射用cephem剤たとえばCeftizoxime (CZX)⁸⁾に匹敵するような強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを持ち、かつ胆汁中移行も比較的良好な、新しい経口用cephem剤の開発が渴望されていた。

これまで市販されているCEX、CCLといった経口用cephem剤はすべて第1世代に属している。現在、臨床試験が進行している経口用cephem剤は、CFIXのほか、T-2588、セフロキシム・アクセールの3薬であるが、CFIXはT-2588と同様に第3世代cephem剤であり、CZXにvinyl基をつけるなどして脂溶性を高め、経口可能にしたものである。その抗菌スペクトラムは、CZXとほぼ同様で*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*などのグラム陰性桿菌に対して非常に強い抗菌力を示し、従来の経口用cephem剤が無効であった*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, インドール陽性*Proteus*にも有効になったのが特徴である。他の経口cephem剤と同じく*E. faecalis*, *P. aeruginosa*は耐性菌種である⁹⁾。また、*B. fragilis*産生の β -lactamaseに対してやや不安定であるか、その他の β -lactamaseには極めて安定である⁹⁾。

実験動物における胆汁中濃度については、ラットに100mg/kg経口投与後、総胆管カニューレーションにより採取した24時間胆汁中移行率は21.9%とCCL、CEXおよびAMPCより高い。また、ラットに100mg/kg静脈内投与後24時間の胆汁中移行は30%であった。イヌに40mg/kg経口投与後の24時間胆汁中排泄率はCEXと同様0.2%とごく僅かであった¹⁰⁾。

また、ラットを用いたバイオオートグラフィーによる代謝物の検討では、CFIXは経口投与後、血清、尿および胆汁中に唯一の抗菌活性物質として検出され、他の活性代謝物はみられていない¹⁰⁾。

CFIXのヒト胆道系への移行は成績の項で述べたごとく極めて優れており、たとえばCFIX 100mg単回投与後の胆嚢組織内濃度は7～8時間目に11.8～29.7 μ g/g、胆嚢胆汁中濃度は70～310 μ g/mlであった。また、胆管胆汁中移行をPMPCと同時投与と比較した成績でも、20.9～74.2 μ g/mlとPMPCの約10倍の濃度が得られた。この事実から、CFIXによる治療で、第一世代

cephem剤では治療しにくい*Klebsiella*等の菌に起因する症例は外来治療で済んでしまうことも予想され、しかもその際、持続時間が比較的最長いので、1回100mg 1日2回でも有効な可能性が証明された。

さて、胆管炎という診断は臨床的に発熱と疼痛と黄疸とによってなされており、必ずしも胆汁中に細菌を検出してから診断されているわけではない。また、胆道感染症に対する抗菌剤の薬効判定も臨床的改善度の観察のみでなされている場合が多く、これは胆汁中細菌の消長とは必ずしも一致せず、胆管炎の臨床診断と胆汁中細菌とのdiscrepancyが大きい¹¹⁾。したがって、胆汁中細菌は、胆管炎の治療の指標ではあるけれども、尿や喀痰と異なり、病的状態では胆汁を採取し、その菌量を頻回に測定することは極めて困難である¹²⁾。OFLXなど経口抗菌剤について検討した経験からも¹³⁾、抗生物質含有胆汁中の細菌数測定にはまだ多くの問題点があり¹⁴⁾、今回の成績からも結論を導き出すには至らなかった。今後、胆汁中細菌の測定法をさらに工夫して、抗生剤の薬効判定基準を確立したい。

感染症の治療においては、起炎菌が増殖して白血球など生体防御因子との闘争が繰り広げられている炎症巣における抗菌剤の濃度が重要なパラメーターの1つである。CFIXの胆嚢組織内濃度もその抗菌力からみて充分な移行が認められ、その優れた臨床効果が裏付けられたわけであるが、臨床症例での化学療法効果を正確かつ鋭敏に表現するためには、臨床症状や、先に述べた胆汁中細菌数の他にも新しいパラメーターが要求されている。その一つとして、可能な限り胆汁中白血球の検討を併せ行うことが望ましいとされているが、この胆汁中白血球数の測定に関しては、議論が多い。まず、胆汁は極めて粘性が高く、かつ、ビリルビンにより濃い黄褐色に着色しているため希釈する必要があるという難点がある。したがって、Cytur-testなどの尿中白血球用試験紙は使用できず、自動血球計数器を用いなければならないが、臨床の実際には適わない。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は、沈渣などの半定量法は別として、一定胆汁量中の白血球数の測定は白血球の存在そのものが疑問視されているなど¹⁶⁾、なお問題点が残っている。事実、今回の検討でも定量的な白血球計測を試みた8例中、白血球を検出できたのは2例のみに過ぎなかった。

また、特に経口用抗生物質の場合、消化管内濃度が高く広域抗菌スペクトラムを持つため腸内細菌叢への影響は避けられないと考えられ、胃腸障害も気になるところである。CFIXは、CEXと同様十二指腸および空腸で

吸収されるが、そこで吸収されずに残存した薬剤も、基礎実験で盲腸および直腸内容物と37°Cで接触すると嫌気性菌等により失活化されることが確認されている¹⁰⁾ので、細菌叢の乱れも小さいのではないかと推測される。事実、我々のCFIX投与例では47例中、下痢などの消化管症状の出現は全く認められず、全国的にも、下痢は1,369例中6例と極めて少ない。また、cephem系抗生物質使用時に多いといわれている偽膜性大腸炎の例はこれまでのところ報告されていない⁹⁾。このほか、cephem系特有の副作用としてantabuse様作用は、その原因とされるmethyl tetrazol-thiomethyl基をもたないため、その恐れはなく、安全であるといえる。

以上、胆石症に伴う中等度の胆嚢炎や胆管炎など胆道感染症の初期治療として、経口用cephem剤CFIXを投与する適応症例はかなりあり、かつ、その有効性が裏付けられたといえよう。

文 献

- 1) 谷村 弘：胆道感染症。真下啓明編「抗生物質の使い方」, p.127~145, 薬事日報社, 1984
- 2) 谷村 弘：胆道感染症の化学療法, とくに経口用抗生剤療法について。実験治療 585 : 178~180, 1982
- 3) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. J. Antibiotics 37 : 790~796, 1984
- 4) NEU, H. C.; N. X. CHIN & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemother. 26 : 174~180, 1984
- 5) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 25 : 98~104, 1984
- 6) 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, 胆嚢組織内濃度および臨床効果。Chemotherapy 32 (S-1) : 865~884, 1984
- 7) 谷村 弘, 他 (12施設) : 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。Jap. J. Antibiotics 32 : 819~829, 1979
- 8) 谷村 弘, 他 (8施設) : 胆道感染症の化学療法 (IX) -Ceftizoxime (FK749)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
- 9) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK027, 1984 (横浜)
- 10) 坂本 博, 広瀬俊治, 峯 靖弘, 五島瑳智子, 西田実, 桑原章吾 : 新しい経口セファロスポリン, Cefixime (CFIX)の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 33 (S-6) : 157~168, 1985
- 11) 谷村 弘, 高橋 裕, 日笠頼則 : 胆道感染症と臓器障害。臨床と細菌 9 : 281~287, 1982
- 12) 谷村 弘, 他 : 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
- 13) 谷村 弘, 他 (9施設) : 胆道感染症の化学療法 (XXV) -胆汁中薬剤濃度と細菌数の相関性からみたcrossover比較試験について。Chemotherapy 32 : 458~470, 1984
- 14) 谷村 弘, 他 (12施設) : 胆道感染症の化学療法 (XXII) -MT-141の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。Chemotherapy 32 (S-5) : 349~369, 1984
- 15) 谷村 弘 : 急性胆嚢炎の治療。消化器外科 7 : 299~305, 1984
- 16) 浅川昌平, 山本 博, 志村秀彦, 前田義章 : 膿性胆汁に関する基礎的研究 -胆汁中白血球に及ぼす胆汁酸の影響。臨床と研究 61 : 2215~2218, 1984

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTIONS (XXVI) CONCENTRATIONS OF CEFIXIME IN BILE AND GALLBLADDER TISSUE AND CLINICAL EVALUATION ON BILIARY TRACT INFECTIONS

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI, TOHRU SAITO,

WU-FANG HUANG, KEISUKE YOSHIDA,

HIROSHI TAKAHASHI and KAZUE OZAWA

Second Department of Surgery, Kyoto University

School of Medicine

HITOSHI KATO and KAZUMASA INOUE

Department of Surgery, Takeda Hospital

HIROYASU HASHINO, SUMIO TOMINAGA, FUMIO RAI and YUJI USUI

Department of Surgery, Shinko Hospital

SABURO KATAOKA

Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

HIROMI MATSUMOTO and HIROSHI OHTANI

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA and MITSUTOSHI YUNG

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

HISASHI TAMURA, SHINICHI FUJITA and TAKESHI IZUKURA

Department of Surgery, Takashima Hospital

YOSHINOBU NISHIJIMA, TOSHIO KAMADA and MICHIO KIMOTO

Department of Surgery, Yamatotakada City Hospital

Basic and clinical efficacy of CEFIXIME(CFIX), a new oral cephalosporin was investigated in 47 patients with biliary tract infections with the following results.

1) The mean concentrations of CFIX in 5 cholecystectomized patients given orally a single dose of 100 mg, 200 mg or 400 mg were $135.6 \pm 48.7 \mu\text{g/ml}$, $133.5 \pm 69.9 \mu\text{g/ml}$ and $190.0 \pm 35.4 \mu\text{g/ml}$ in the gallbladder bile, and $13.9 \pm 6.1 \mu\text{g/g}$, $7.8 \pm 4.6 \mu\text{g/g}$ and $18.6 \pm 7.3 \mu\text{g/g}$ in the gallbladder tissue. The concentrations of CFIX in 2 patients given 4 or 6 consecutive doses of 100 mg, were $97.1 \mu\text{g/ml}$ and $102 \mu\text{g/ml}$ in the gallbladder bile, respectively. In a patient, given simultaneously 100 mg of CFIX and 500 mg of cephalexin (CEX), the concentrations of CFIX and CEX were, $80.2 \mu\text{g/ml}$ and $29.8 \mu\text{g/ml}$ in the gallbladder bile, and $8.15 \mu\text{g/g}$ and $2.75 \mu\text{g/g}$ in the gallbladder tissue, respectively.

2) The biliary recoveries of CFIX and pivmecillinam (PMPC) were compared in 3 patients with T-tube drain in the common bile duct, given simultaneously 100 mg each of CFIX and PMPC, 100 mg of CFIX and 200 mg of PMPC or 200 mg of each agent. The maximum concentrations of CFIX were $20.9 \sim 74.2 \mu\text{g/ml}$, about 10 times higher than the $1.9 \sim 8.9 \mu\text{g/ml}$ of PMPC, and even 10 ~12 hours after administration, CFIX concentrations were as high as $13.3 \sim 56.1 \mu\text{g/ml}$. Total 24-hr biliary recovery rates of CFIX were as high as 3.71%, 10.0% and 4.34% in the three dose groups, that is, 26 to 56 times higher than those of PMPC.

A comparative crossover study of CFIX and PMPC was performed in 4 patients to determine bacterial counts in the bile and the drug concentrations. CFIX was more effective than PMPC in decreasing the counts of *A. hydrophila* and *K. pneumoniae* in a patient.

3) To 21 patients with biliary tract infections comprising 6 with cholecystitis and 15 with cholangitis, CFIX was given 100 mg twice a day for 2~12 days (average : 5.2 days). The overall effect of CFIX was "excellent" in 1 patient, "good" in 10, "fair" in 7 and "not assessable" in 3, with an effectiveness rate of 61.1%.

Bacteriologically, 34 strains were isolated from the bile and 18 strains, *E. coli* 1 strain, *Klebsiella* 3 strains, *Enterobacter* 3 strains, *Serratia* 1 strain and others, were eradicated.

There were no adverse reactions or abnormal findings in laboratory test values ascribable to CFIX in any of the patients.