

胆道感染症の化学療法 (XXVII) — BAY o 9867 (Ciprofloxacin)
の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について

谷村 弘・小林展章・斎藤 徹
三木毅一郎・吉田圭介・小澤和恵
京都大学医学部外科学教室第二講座

岡本美穂二
国立京都病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・四元文明・尹 光俊
舞鶴市民病院外科

丸山啓介
守山市民病院外科

金 盛彦・中元光一・山内清明・間嶋正徳
京都市立病院外科

邊見公雄・新田直樹
赤穂市民病院外科

端野博康・富永純男
神鋼病院外科

片岡三朗
神戸海星病院外科

松本浩生
大阪赤十字病院外科

木戸 晋
石野病院外科

大隅喜代志・関谷 司
三菱京都病院外科

斎藤信雄・竹本 寛・亥埜恵一
京都南通信病院外科

加藤仁司
武田病院外科

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は、ピリドンカルボン酸系の経口用新合成抗菌剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に優れた抗菌力を示すという広い抗菌スペクトルを有し、血中濃度より遙かに高い胆汁中濃度が得られるといわれ、胆道感染症への臨床応用が期待されている。今回、我々は胆道感染症に対する治療薬として、その基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. BAY o 9867 200 mg 単回投与 4 例, 200 mg 1 日 3 回 3~4 日間連続投与 5 例で測定した 4~7 時間後の胆嚢組織内濃度は、血清中濃度より高値を示し、200 mg 単回投与では平均 $2.01 \mu\text{g/g}$ 、また 200 mg 3~4 日間連続投与では平均 $2.43 \mu\text{g/g}$ であり、胆嚢胆汁中濃度は、200 mg 単回投与で $0.71\sim 9.45 \mu\text{g/ml}$ 、200 mg 連続投与では $5.84\sim 23.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. BAY o 9867 と OFLX それぞれ 400 mg の crossover 比較試験を 5 例に行い、BAY o 9867、OFLX の胆汁中移行を 6~12 時間まで比較した結果、BAY o 9867 の胆汁中濃度のピーク値は最高が $39.3 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $14.98 \pm 6.32 \mu\text{g/ml}$ と OFLX のそれより 1.6 倍高い値を示し、良好な胆汁中移行を認めた。

3. 胆嚢炎 11 例、胆管炎 13 例計 24 例の胆道感染症に対して、BAY o 9867 1 日 3 回 600 mg 4~13 日間投与した際の臨床成績は、胆嚢炎 11 例中著効 2 例、有効 6 例、有効率 72.7% であり、臨床症状の変化、胆汁中細菌の変遷および胆汁中パラメーター (CRP, ガス分析) により総合効果としてみた胆管炎に対する BAY o 9867 の有効率は 13 例 (1 例判定不能) 中 9 例有効で、有効率 75.0% と良好な成績が得られた。

胆道感染症の患者は、既に食欲不振、嘔吐など消化器症状を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が、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ている一般病院では、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進めるのが常である¹⁾。そのような合成経口抗菌剤には、既に市販されている Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA), Cinoxacin (CINX), Norfloxacin (NFLX)、あるいは開発中止の Miloxacin (MLX)²⁾や開発中の Ofloxacin (OFLX) などがあるが、それらのうちで、胆嚢炎や胆管炎をその適応症としているものは、NA と PA だけである。

我々はオキサジン系の合成抗菌剤である OFLX についてはすでに胆道感染症の初期治療として基礎的・臨床的検討を行ったが³⁾、BAY o 9867 も西ドイツ・バイエル社中央研究所において新規に開発合成されたピリドンカルボン酸系の Fig. 1 に示すような化学構造式をもった経口用新合成抗菌剤であり、好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に優れた抗菌力を示すという極めて広い抗菌スペクトルを有している^{4,5)}。さらに、BAY o 9867 は、血中濃度より遙かに高い胆汁中濃度が得られるといわれ⁶⁾、胆道感染症への臨床応用が期待されている。

今回、我々は、胆道感染症に対する治療薬としての BAY o 9867 の意義を検討する目的で、その基礎的・臨

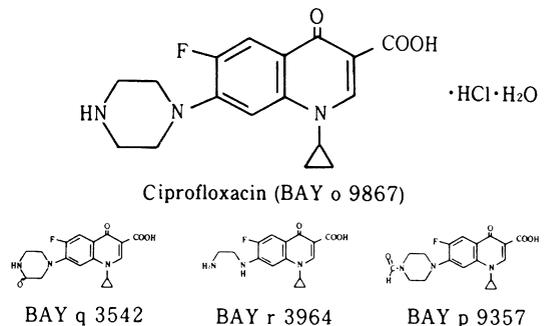
床的検討を行った。

I. 対象と方法

昭和 59 年 1 月より 10 月までの 10 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、ピリドンカルボン酸系薬剤に重篤なアレルギー既往のあるものを除外し、胆石症および胆道感染症を伴った胆道疾患 51 例を対象とした。男 23 例、女 28 例であり、年齢は 33 歳から 83 歳であった。胆汁中移行は 26 例において、また胆嚢組織内濃度は 19 例において測定した。

1. 胆嚢摘出術を受けるべき症例 19 例において、BAY o 9867 200 mg 単回 (4 例)、400 mg 単回経口投与 (7 例) および 200 mg \times 3 回/日、3~4 日間連続投与 (8 例) 後、手術施行前の種々の時間に採血し、血中濃度測定用として血清を分離した。開腹後直ちに胆嚢底よ

Fig. 1 Chemical structures of BAY o 9867 and its metabolites



り穿刺して胆嚢胆汁を採取した。胆嚢胆汁が得られなかった症例のうち、3例では胆嚢管より挿入した造影用 tube より胆管胆汁を採取した。ついでに胆嚢動脈を結紮後、できるだけ早期に胆嚢を摘出し、胆嚢壁の1×2 cm 片を採取し、滅菌生理食塩液中で軽く洗滌し、附着している胆汁や血液を除去し、乾燥ガーゼで余分の水分を拭き取った。これらの試料は滅菌プラスチック試験管に入れ、直ちに凍結、分析に供するまで-40℃以下で凍結保存した。

2. 経時的胆汁中移行は、総胆管に T-tube を挿入した8例において、BAY o 9867 200 mg 単回 (1例)、400 mg 単回 (2例)、または別日に行う crossover 法にて OFLX 400 mg を対照 (5例) として最高12時間にわたって毎時胆汁を採取し、胆汁中濃度を bioassay 法にて測定、比較した。その際、6時間まで血中濃度も併せて測定した。

BAY o 9867 の検体については、血清はモニターロール I (DADE) にて、OFLX 検体はコンセーラ (日水) にて希釈し、胆汁はそれぞれ1/15Mリン酸緩衝液 pH 7.0にて適宜希釈したものを測定用試料とし、胆嚢組織内濃度は解凍後 homogenize し、1/15Mリン酸緩衝液 pH 7.0にて希釈したものを遠心分離し、その上清を *E. coli* Kp を検定菌とし、agar well による bioassay 法にて測定した。OFLX は *B. subtilis* ATCC 6051 を検定菌とした。また cross over 比較試験 (5例) での BAY o 9867 の胆汁検体についての濃度測定は、bioassay 法と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とにより行った。

HPLC 装置は島津 LC-3A 型高速液体クロマトグラフに μ Bondapak C₁₈ を充填したステンレススチールカラム 300×3.9 mm I.D. (Waters 社) を装着したものを使用し、Solvent A (25mM リン酸水溶液を水酸化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム水溶液で pH 3.0 に調整したもの)、Solvent B (アセトニトリル) を A/B (9/1, v/v) とした移動相を用いた。胆汁0.5 ml を採り、HPLC 移動相の Solvent A 5.0 ml を加え希釈し、その10 μ l を HPLC に注入した。カラム温度50℃、流速1 ml/min、島津分光蛍光スペクトロモニター (RF-530型) にて検出波長: 励起波長278 nm、蛍光波長445 nm で検出し、得られたクロマトグラムから BAY o 9867 のピーク面積を島津クロマトパック C-RIA にて算出し、標準溶液の絶対検量線との比較から、BAY o 9867 濃度を求めた。BAY o 9867 の保持時間は約5分であった。

胆汁中の未変化体の BAY o 9867 の濃度を測定した後、 β -glucuronidase 処理後の胆汁中 BAY o 9867 の濃度をもう一度 HPLC にて再測定する方法で、グルクロン酸抱合体を測定した。すなわち、胆汁0.5 ml に0.1Mリ

ン酸緩衝液 (pH 7.0) 1.0 ml および β -glucuronidase 酵素溶液 (大腸菌性 β -glucuronidase, Type IX, Sigma 社、至適 pH 6.8, 5000単位/ml) 0.5 ml を加え、37℃で2時間 incubate⁹⁾した。これに HPLC の移動相の Solvent A 3.0 ml を加えて希釈し酵素水解後の測定用試料とした。得られたクロマトグラムから BAY o 9867 のピーク面積を算出し、絶対検量線から得た注入量を希釈倍率で補正して BAY o 9867 の濃度を求めた。胆汁中 BAY o 9867 のグルクロン酸抱合体の濃度は、酵素水解前後の濃度の差をとって求めた。胆汁の酵素水解前後のいずれにも BAY o 9867 と重なる妨害ピークは認められず、酵素水解操作も含めた再現性は、CV 値7.3%であった。

さらにヒト胆汁中代謝物の詳細な検索のため、T-tube 挿入3例において BAY o 9867 400 mg 経口投与し、各症例とも投与後8~12時間にわたり約500 ml の胆汁をプラスチックボトルに採取し、プール胆汁として凍結乾燥した。その凍結乾燥粉末から一定量 (10~20 mg) の検体を取り0.1Nリン酸10 ml に懸濁し5分間の超音波処理後、0.2 μ ミリポアフィルターで濾過し、その濾液を HPLC に供した。BAY o 9867 のヒト尿中代謝物として同定されている3種の代謝物 (BAY q 3542, BAY r 3964, BAY p 9357, Fig. 1 参照) の標品を用い、各標品の保持時間における絶対検量線との比較から、各検体中の代謝物量を求めた。

3. 臨床的検討は、BAY o 9867 を200 mg (1錠中 BAY o 9867 200 mg)、1日3回 (1例のみ用量変更) 経口投与した。投与期間は14日を限度とした。

臨床効果の判定は、原則として、右季肋部・心窩部痛など自覚症状の寛解、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、腹壁筋性防禦、Blumberg 徴候など他覚所見の著しい改善が得られたものを著効、これらの炎症症状の大部分の改善が認められたものを有効、何らかの改善が認められたものをやや有効とし、全く症状の改善が得られなかったものを無効とした。可能な限り胆汁試料はフィルターで濾過後、血清と同じ方法で CRP を測定し、同時に pCO₂ と pO₂ を自動ガス分析器で測定し、これらのパラメーターも判定に加えた。

また、菌検索のため、手術時または T-tube から得られた胆汁2 ml を嫌気性菌輸送用容器ケンキポーターに採り、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10⁶/mlにて BAY o 9867 の MIC を測定し、OFLX, PPA の MIC との比較検討を行った。

さらに、自覚症状・他覚所見を観察し、また血液生化学的検査を行い、副作用や検査値異常をチェックした。

II. 成 績

1. 基礎的検討

1) 胆汁中濃度測定法の開発

前述のHPLC法により得られたBAY o 9867の標準溶液および胆汁試料のクロマトグラムをFig. 2に示した。BAY o 9867保持時間は約5分であり、クロマトグラムから明らかなように、胆汁成分による妨害ピークは認められず、検量線はBAY o 9867の注入量としては、BAY o 9867 0.5~25.1 ngの範囲内で良好な直線を示した。その際の定量限界は胆汁では0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、bioassay法の定量限界は、血清、胆汁ともBAY o 9867では0.02 $\mu\text{g/ml}$ 、OFLXでは0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

crossover比較試験の際に得られた胆汁24試料について、bioassay法とHPLC法により得られた胆汁中濃度の相関性を検討した結果、回帰直線は $y = 1.44x - 0.73$ ($r = 0.981$)となり、極めて良好な相関が得られた(Fig. 3)。

2) BAY o 9867の血清中濃度

胆嚢摘出例18例におけるBAY o 9867の血清中濃度は、200 mg単回経口投与4~6時間後では $0.50 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ 、400 mg単回投与2時間後は1.32、4~7時間後は $0.51 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ 、12時間後は $0.22 \sim 0.32 \mu\text{g/ml}$ であった。また200 mg連続投与2時間後 0.97 ± 0.04 、7時間後では $0.32 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ であった(Table 1)。

このように胆嚢摘出例における血中濃度のピーク値は投与後2時間前後に得られたが、OFLX 400 mgとのcrossover比較試験施行例におけるBAY o 9867の血中

Fig. 2 HPLC chromatograms of BAY o 9867 in human bile

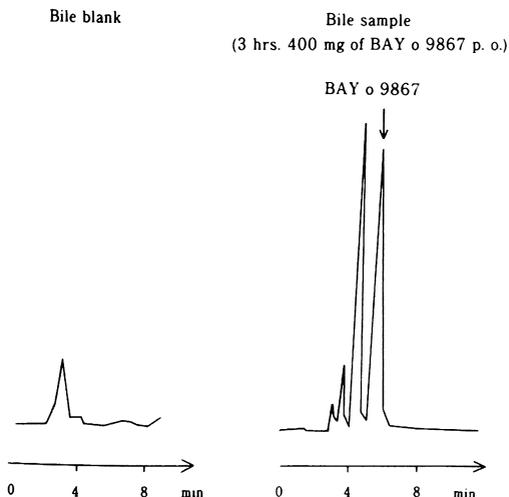
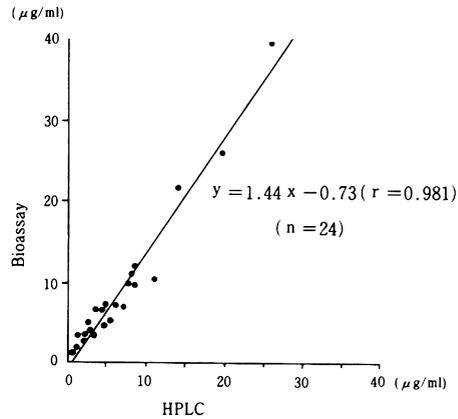


Fig. 3 Correlationship between HPLC assay and bioassay of BAY o 9867 in human bile



濃度はTable 2に示したように、OFLXがBAY o 9867より高値であった。

3) BAY o 9867胆嚢組織内濃度

BAY o 9867投与後各時間に採取したヒト胆嚢組織内濃度を測定した結果では、各投与方法とも投与後4~7時間にピーク値が得られ、200 mg単回投与4例では $2.01 \pm 0.54 \mu\text{g/g}$ であり、200 mg連続投与5例では $2.43 \pm 0.75 \mu\text{g/g}$ で、400 mg単回投与4例の $1.32 \pm 0.25 \mu\text{g/g}$ より高かった(Table 1)。従来、多くの報告では単回投与後の胆嚢組織内濃度のみが測定されてきたが、BAY o 9867を3~4日間連続投与した際のヒト胆嚢組織内濃度が、単回投与よりも高い値に達していたことは、より臨床の実際に合致した基礎資料であるといえる。

4) BAY o 9867の胆嚢胆汁および胆管胆汁中濃度

BAY o 9867投与後各時間に採取したヒト胆嚢胆汁、胆管胆汁中濃度を測定した結果でも、各投与方法とも投与後4~7時間にピーク値が得られ、その胆嚢胆汁中濃度は、200 mg単回投与4例では、 $5.69 \pm 1.82 \mu\text{g/ml}$ であり、200 mg連続投与4例の $11.65 \pm 3.91 \mu\text{g/ml}$ は、400 mg単回投与の1例の $14.2 \mu\text{g/ml}$ に近かった。胆嚢摘出例3例におけるBAY o 9867 400 mg単回投与後の胆管胆汁中濃度の測定では、 $3.47 \sim 9.08 \mu\text{g/ml}$ であった(Table 1)。

これら連続投与の効果を図示するとFig. 4のように明らかに連続投与例において上昇がみられた。

5) T-tube挿入例における経時的胆汁中濃度の推移

BAY o 9867 200 mg単回投与1例、400 mg単回投与2例における最高胆汁中濃度は、前者では $5.50 \mu\text{g/ml}$ 、後者では 15.1 および $28.1 \mu\text{g/ml}$ であり、良好な胆汁中移行性を示すとともに用量相関性も認められた(Fig. 5)。

Table 1 Concentration of BAY o 9867 in serum, gallbladder tissue and bile after single and multiple doses

Case No.	Age, Sex	Dose	Time after administration (hrs)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)	Bile	
						Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Common duct bile ($\mu\text{g/ml}$)
1	F, 59	200 mg Single	4	0.80	1.01	0.71	
2	M, 48		5	0.56	1.38	6.27	
3	M, 46		5	0.35	3.44	6.34	
4	M, 53		6	0.29	2.19	9.45	
5	F, 36	400 mg Single	2	1.32	1.04	3.17	
6	F, 39		4.5	0.25	0.73	14.2	
7	F, 60		5	0.48	1.85		3.47
8	F, 58		6	0.58	1.08		9.08
9	M, 54		7	0.72	1.60		5.96
10	M, 60		12	0.22	0.61	9.68	
11	F, 63		12.5	0.32	2.08	0.53	
12	F, 68	200 mg t. i. d. 3 ~ 4 days	1	0.21			
			1.5		0.38	1.49	1.65
13	M, 67		2	0.93			
			4		4.92		
14	F, 53		2	1.0			
			4		1.20	23.2	
15	F, 68		5		1.38	5.84	
16	M, 72		7	0.57	1.22	8.94	
17	F, 53		7	0.27	3.45	8.60	
18	M, 61		7	0.13			
		8		0.34	0.11		
19	F, 72		18	0.20	1.66	13.3	

Table 2 Serum concentration of BAY o 9867 and OFLX

(Crossover method, 400 mg p.o., bioassay)

Case No.	Sex	Age	Drugs	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
				1hr	2hr	3hr	4hr	6hr
4	M	67	BAY o 9867	0.07		0.50		
			OFLX	<0.3		4.23		
5	M	67	BAY o 9867	2.93	1.27		0.99	0.75
			OFLX	6.83	5.53		4.52	3.79
6	M	63	BAY o 9867	<0.02	0.20		0.64	0.44
			OFLX	<0.3	0.88		1.72	0.80
7	F	66	BAY o 9867	0.04	0.73		0.60	0.44
			OFLX	7.10	9.50		7.64	6.55
8	M	71	BAY o 9867	0.71	1.07	1.48		
			OFLX	3.24				
Mean \pm S. E.			BAY o 9867	0.75 ± 0.56	0.82 ± 0.23	0.99 ± 0.49	0.74 ± 0.12	0.54 ± 0.10
			OFLX	3.55 ± 1.49	5.30 ± 2.49	4.23	4.63 ± 1.71	3.71 ± 1.66

Fig. 4 Concentration of BAY o 9867 in gallbladder tissue and bile at 4~7 hours after single and multiple doses

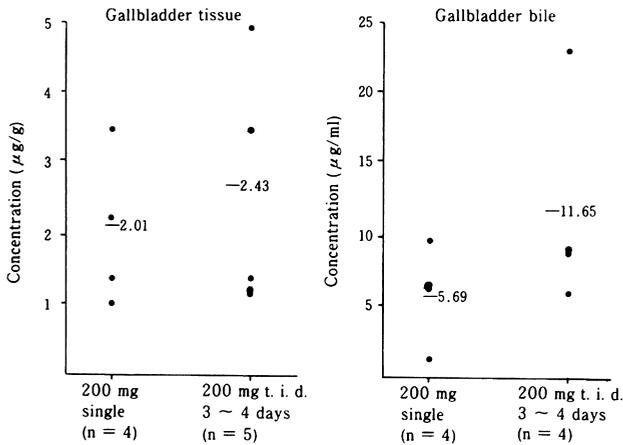
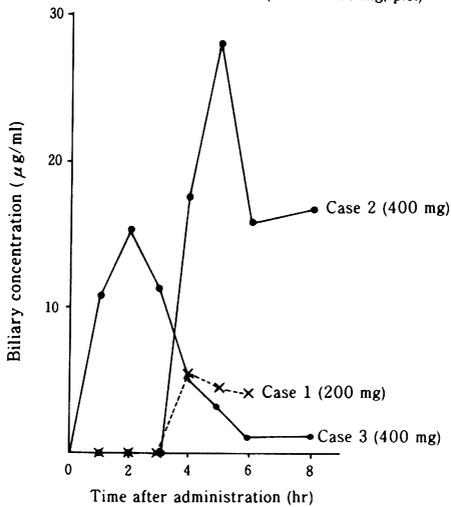


Fig. 5 Biliary concentration of BAY o 9867 (200 & 400 mg, p.o.)



OFLX との crossover 比較試験は 5 例に施行し, BAY o 9867 最高胆汁中濃度は 2.22~39.3 $\mu\text{g/ml}$, 平均 $14.98 \pm 6.32 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。3 例において BAY o 9867 の濃度が明らかに高値を示し, 0~12 時間胆汁中回収率を測定した 3 例では BAY o 9867 は $0.29 \pm 0.09\%$, OFLX は $0.27 \pm 0.07\%$ と殆んど同じ移行を認めた。代表的な症例における両薬剤の胆汁中濃度を Fig. 6 に示した。

6) 代謝体の検出

合成抗菌剤の胆汁中移行を論ずる際には, 未変化体とともにグルクロン酸抱合体などの代謝体についても検出する必要がある。このような観点から, crossover 比較試験での BAY o 9867 胆汁検体について, 胆汁中の未

変化体の BAY o 9867 濃度を測定した後, β -glucuronidase 処理後の胆汁中 BAY o 9867 の濃度をもう一度 HPLC にて再測定する方法で, グルクロン酸抱合体を測定した。

胆汁中 BAY o 9867 のグルクロン酸抱合体の濃度は, β -glucuronidase 酵素水解前後の濃度の差から, グルクロン酸抱合体を算出した。その結果は未変化体換算値として示した (Table 4)。HPLC 法で測定した BAY o 9867 の Glucuronide と Free + Glucuronide 量の相関性は, 回帰直線は $y = 0.15x + 0.84$ ($r = 0.732$) であり, グルクロン酸抱合体の比率は 15% 程度であるとも考えられるが, グルクロン酸抱合体の比率の極端に低い 2 検体を除けば, グルクロン酸抱合体の比率は約 30% となり, 相関係数も $r = 0.929$ と上昇した (Fig. 7)。また BAY o 9867 のグルクロン酸抱合体の比率は投与後 4 時間で 25.9% ($n = 4$), 6 時間で 27.7% ($n = 5$), 8 時間で 25.9% ($n = 3$), 12 時間で 28.9% ($n = 2$) であり, 投与後の経過時間による影響はみられなかった。以上のことから, BAY o 9867 のグルクロン酸抱合体は約 30% の割合で, 胆汁中に存在すると考えられる (Fig. 8)。

さらに, BAY o 9867 400 mg を投与後 12 時間にわたってプールのした 3 例の凍結乾燥「プール胆汁」を試料とし, ヒト胆汁中代謝物の種類について, BAY o 9867 のヒト尿中代謝物として同定されている 3 種の代謝物 (BAY q 3542, BAY r 3964, BAY p 9357) の標品と比較する方法で, HPLC 検索を行った結果では, 胆汁中には BAY o 9867 のほか, エチレンジアミノ体の代謝物 BAY r 3964 が 10% 前後検出された。しかし, 定量限界が高いためかあるいは胆汁中には排泄されないのか, その他の代謝物 BAY q 3542 や BAY p 9357 は検出され

Table 3 Biliary excretion of BAY o 9867 and OFLX

(Crossover method, 400 mg p.o., bioassay)

Case No.	Sex Age	Drugs	Biliary concentration $\mu\text{g/ml}$ (bile volume ml)								Biliary recovery (%)	
			1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	8hr	12hr	0~6hr	0~12hr
4	M 67	BAY o 9867	< 0.02 (8)	< 0.02 (7)	0.21 (8)	0.38 (8)	0.51 (8)	2.22 (6)			0.0056	
		OFLX	< 0.3 (20)	< 0.3 (12)	0.37 (23)	1.53 (15)	6.44 (25)	9.43 (19)			0.095	
5	M 67	BAY o 9867	0.04 (23)	6.52 (18)	25.9 (7)	39.3 (13)	21.6 (22)	6.40 (23)	4.56 (33)	3.10 (96)	0.36	0.47
		OFLX	0.50 (22)	5.71 (15)	13.7 (15)	14.4 (14)	11.1 (20)	8.02 (16)	6.66 (29)	6.74 (36)	0.21	0.32
6	M 63	BAY o 9867	0.02 (3)	0.04 (7)	3.11 (8)	9.87 (17)	11.0 (10)	7.06 (36)	6.82 (8)	3.31 (48)	0.14	0.19
		OFLX	< 0.3 (22)	< 0.3 (19)	1.31 (31)	2.21 (28)	2.59 (22)	3.39 (21)	4.54 (26)	4.01 (28)	0.061	0.12
7	F 66	BAY o 9867	0.02 (43)	0.46 (33)	1.43 (17)	3.63 (15)	4.42 (23)	10.5 (9)	6.66 (59)	2.64 (69)	0.073	0.22
		OFLX	< 0.3 (15)	< 0.3 (4)	9.87 (28)	8.50 (4)	11.8 (20)	10.2 (24)	9.1 (34)	7.13 (48)	0.20	0.36
8	M 71	BAY o 9867	0.03	0.23	2.02	9.93	11.9	5.19				
		OFLX	< 0.3	0.54	3.77	5.84	6.27	5.97				
								Mean \pm S. E.		BAY o 9867	0.14 \pm 0.08	0.29 \pm 0.09
										OFLX	0.14 \pm 0.04	0.27 \pm 0.07

Fig. 6 Biliary concentration of BAY o 9867 and OFLX
(Crossover method, 400 mg p.o.)

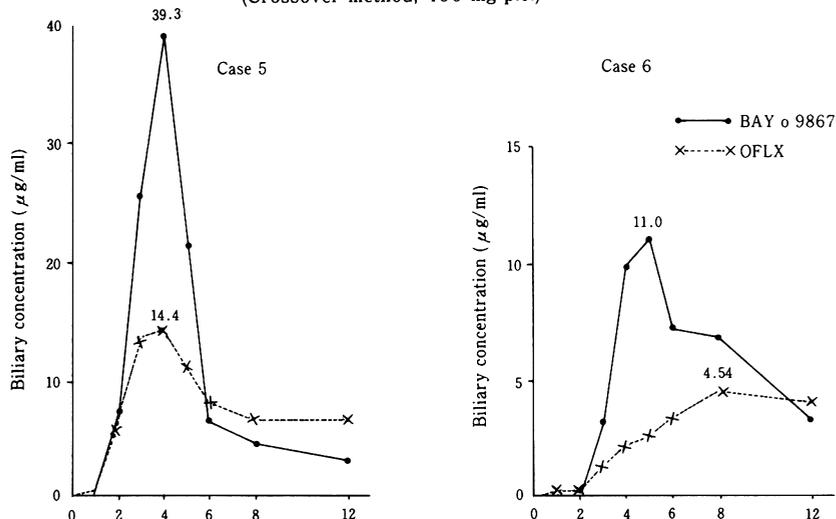


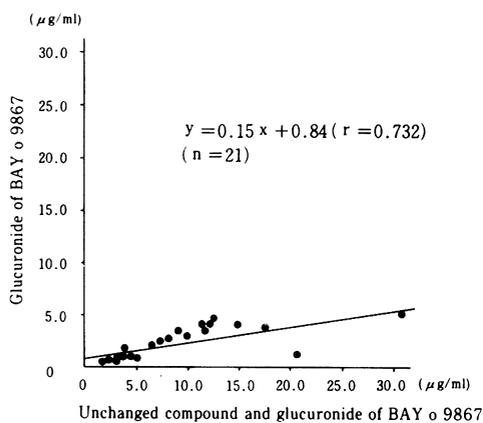
Table 4 Biliary excretion of BAY o 9867 and its glucuronide

(400 mg p.o., HPLC)

Case No.	Sex Age	Drugs	Biliary concentration (µg/ml)							
			1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	8hr	12hr
4	M 67	BAY o 9867	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	1.8		
		Glucuronide*	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.7		
5	M 67	BAY o 9867	<0.5	4.3	19.5	25.8	13.9	3.5	2.6	1.3
		Glucuronide	<0.5	<0.5	1.1	4.9	3.5	0.8	0.5	<0.5
6	M 63	BAY o 9867	<0.5	<0.5	3.3	8.2	8.1	6.0	4.7	2.4
		Glucuronide	<0.5	<0.5	0.9	3.9	4.2	3.3	2.3	0.6
7	F 66	BAY o 9867	<0.5	<0.5	0.9	2.8	4.6	11.0	7.0	2.3
		Glucuronide	<0.5	<0.5	<0.5	0.8	1.7	3.7	2.8	1.4
8	M 71	BAY o 9867	<0.5	<0.5	1.8	7.6	8.3	5.5		
		Glucuronide	<0.5	<0.5	0.5	3.8	3.3	2.5		
Mean ± S. E.		BAY o 9867	0.5	1.3 ±0.8	5.2 ±3.6	9.0 ±4.4	7.1 ±2.2	5.6 ±1.6	4.8 ±1.3	2.0 ±0.4
		Glucuronide	0.5	0.5	0.7 ±0.1	2.8 ±0.9	2.6 ±0.7	2.2 ±0.6	1.9 ±0.7	0.8 ±0.3

*Glucuronide values of BAY o 9867 were represented in terms of unchanged compound.

Fig. 7 Correlation between glucuronide and unchanged compound plus glucuronide of BAY o 9867 in human bile



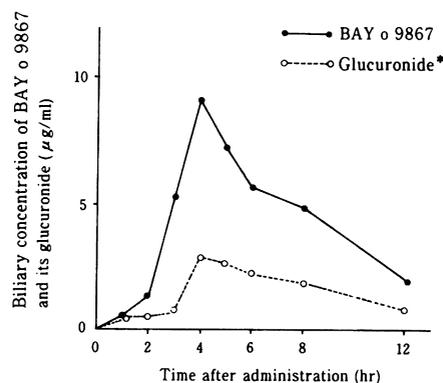
なかった (Table 5)。

一方, bioassay 法と HPLC 法により得られた BAY o 9867 の胆汁中濃度の回帰直線は $y = 1.44x - 0.73$ ($r = 0.981$) であり, その相関結果から抗菌活性を有する代謝物が40%程度胆汁中に存在すると考えられるが, それが何かは今回決定できなかった。

2. 臨床効果

BAY o 9867 200mg, 1日3回, 4~13日間経口投与した24例の臨床効果は, 胆嚢炎11例では, 著効2例, 有効6例, やや有効3例で, 有効率72.7%であり, 胆管炎13例では, 判定不能1例 (LMOX, DKBが直前まで投与されており感染症状不明確の症例17)を除き, 12例中有効9例, その有効率75.0%であった。胆管炎の有効判定は臨床症状と胆汁中有菌率との不一致により大変難しいので, 今回「総合判定」を用い, その判定に新しいバ

Fig. 8 Mean biliary concentration of BAY o 9867 and its glucuronide (400 mg p.o. HPLC)



* Glucuronide values of BAY o 9867 were represented in terms of unchanged compound

ラメーターとして胆汁中 CRP と胆汁ガス分析結果を追加して判定した。胆汁中 CRP は 6 段階評価で最高+5まで認められた症例があり, 例えば胆汁中 CRP が+1以上である症例は菌が見つからなくても胆管炎の範疇に入れた。また, 採取した胆汁は直ちに空気に晒されるので, pCO_2 と pO_2 はパラメーターとして今後解決すべき問題が多いが, 2例においてこれらを根拠として有効と判定した。すなわち, 症例 12では胆汁 pCO_2 を, 症例 21は胆汁 CRP を根拠に判定した。胆道感染症全体の有効率は73.9%で, 経口用抗菌剤としては, 良好な成績であり, OFLX と大差がない臨床成績が得られた。

個々の症例に対する臨床症状の経過, 胆汁中検出菌については Table 6 にまとめた。そのうち, 代表的な症例

Table 5 Concentration of BAY o 9867 and its metabolites in human bile (ng/mg freeze-dried sample of bile)

	BAY o 9867	BAY r 3964	BAY q 3542	BAY p 9357
Case 1	121.7 ± 0.6 *	9.17 ± 0.01	—	—
Case 2	206.9 ± 5.9	22.4 ± 0.12	—	—
Case 3	163.8 ± 1.6	25.4 ± 0.06	—	—
Control bile	—	—	—	—
Limit of detection	5	0.3	80	200

* Mean ± S. E. from 3 independent samples each

Table 6 - 1 Clinical evaluation of BAY o 9867 on biliary tract infections

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Complication)	Pre-treatment	BAY o 9867		Total (g)	Isolated* organisms	Clinical course	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
					Daily dose (mg/BW)	Days						
1	67 M	48	Cholecystitis (Cancer of colon)	AMPC	200×3 (12.5)	5	2.6	Negative	Pain ↓ Tenderness ↓	Good	Unknown	—
2	48 M	67	Cholecystitis (GB-, Renal stone)	—	200×3 (9.0)	5	3.0	Negative	CRP 3+ WBC 9,500	Fair	Unknown	—
3	31 M	67	Cholecystitis (GB-stone)	—	200×3 (9.0)	5	3.0	—	Pain ↓, Tenderness ↓ Muscular rigidity ↓ Blumberg's sign ↓, Nausea ↓ CRP 2+ → — WBC 10,900 → 4,600	Excellent	Unknown	—
4	52 M	59	Cholecystitis (GB-stone)	CCL	200×3 (10.2)	6	3.6	Negative	Pain ↓, Tenderness ↓ Muscular rigidity ↓ Blumberg's sign ↓, Nausea ↓	Good	Unknown	—
5	47 F	59	Cholecystitis (GB-stone)	—	200×3 (10.2)	7	4.2	Negative	Pain ↓, Tenderness ↓ Muscular rigidity ↓ Blumberg's sign ↓, Nausea ↓	Good	Unknown	—
6	33 F	51	Cholecystitis (GB-stone)	CEZ	200×3 (11.8)	7	4.2	Negative	Pain ↓, Tenderness ↓ Muscular rigidity ↓ Blumberg's sign ↓	Good	Unknown	—
7	75 M	48	Cholecystitis (GB-, CBD-stone)	AMPC	200×3 (12.5)	7	4.2	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	Pain ↓, Tenderness ↓ WBC 8,800 → 4,900 GOT ↓, GPT ↓, A.L.P ↓	Good	Replaced	—
8	40 M	59	Cholecystitis (DM, Cancer of Pancreas)	—	200×3 (10.2)	7	4.2	<i>S. warneri</i> <i>Micrococcus</i> sp. Negative	(Cholecystostomy)	Fair	Eliminated	—
9	83 F	36	Cholecystitis (Cancer of GB)	—	200×3 (16.5)	7	4.2	Negative Negative	CRP 2+ → +	Fair	Unknown	—
10	56 F	56	Cholecystitis	CEZ	200×3 (10.7)	8	4.8	<i>E. faecalis</i>	Tenderness ↓, CRP 6+ → — WBC 10,000 → 5,700	Good	Unknown	—
11	53 M	75	Cholecystitis (GB-stone)	—	400×1 (5.3) 200×3 (8.0) 200×2 (5.3)	1 5 7	6.2	Negative	Fever ↓, Pain ↓ Tenderness ↓ Blumberg's sign ↓, Nausea ↓ Muscular rigidity ↓ WBC 20,400 → 9,400	Excellent	Unknown	—

GB : Gallbladder GBD : Common bile duct

DM : Diabetes mellitus

* Before
After

Table 6 - 2 Clinical evaluation of BAY o 9867 on biliary tract infections

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Complication)	Operation (drainage)	Pre-treatment	BAY o 9867		Total (g)	Isolated* organisms	Clinical course	Bacteriological effect	Overall effectiveness	Side effect
						Daily dose (mg × times)	Days						
12	54 F	64	Cholangitis (GB-, CBD-stone)	T-tube	—	200 × 3 (9.4)	4	2.4	<i>A. lwoffii</i> <i>A. anitratus</i>	bile pCO ₂ 60.0 → 22.0 mmHg CRP + → —	Replaced	Good	—
13	43 F	42	Cholangitis (Pancreatic stone, Chronic pancreatitis)	T-tube	—	200 × 3 (14.3)	4	2.4	<i>A. anitratus</i> <i>A. anitratus</i>	bile pCO ₂ 55.1 → 54.8 mmHg	Unchanged	Poor	—
14	83 F	38	Cholangitis (GB-, CBD-stone)	T-tube	—	200 × 3 (15.8)	4	2.4	— (<i>S. viridans</i>)	Fever ↓	Appeared	Good	—
15	83 M	49	Cholangitis (CBD-stone)	T-tube	LMOX ↓ CMZ	200 × 3 (12.2)	5	3.0	<i>Citrobacter</i> <i>E. faecalis</i> <i>Candida</i> <i>P. cepacia</i> <i>E. faecalis</i> <i>Candida</i>	Fever ↓, GOT ↓, Al-P ↓	Replaced	Good	—
16	79 F	44	Cholangitis	T-tube	CMZ	200 × 3 (13.5)	5	3.0	<i>E. faecalis</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> YLO		Replaced	Poor	—
17	50 F	69	Cholangitis (GB-, CBD-stone)	T-tube	LMOX DKB	200 × 3 (8.7)	7	4.2	—	GOT ↓, bile CRP 3+	Unknown	Unknown	—
18	73 M	47	Cholangitis (CBD-stone)	T-tube	CMZ FOM	200 × 3 (12.8)	7	4.2	<i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>B. fragilis</i> —	bile CRP 2+	Eliminated	Good	—
19	71 F	51	Cholangitis (CBD-stone)	T-tube	CMZ FOM	200 × 3 (11.8)	7	4.2	<i>S. intermedius</i> <i>E. faecalis</i> <i>Bacillus</i> sp. <i>L. fermentum</i> <i>E. tortuosum</i> <i>S. capitis</i> <i>Candida</i>	CRP 4+ → — bile CRP +	Replaced	Good	—

* Before After
GB : Gallbladder GBD : Common bile duct

Table 6 - 3 Clinical evaluation of BAY o 9867 on biliary tract infections

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Complication)	Operation (drainage)	Pre-treatment	BAY o 9867		Total (g)	Isolated* organisms	Clinical course	Bacteriological effect	Overall effectiveness	Side effect
						Daily dose mg × times (mg/BW)	Days						
20	63 F	47	Cholangitis (Cancer of biliary tract)	None	CPZ	200 × 3 (12.8)	7	4.2	<i>E. faecalis</i> <i>S. xylosum</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. anitratus</i>	Pain →, Tenderness → CRP + → +	Replaced	Poor	—
21	50 M	50	Cholangitis (Cancer of biliary tract)	T-tube PTCD	—	200 × 3 (12.0)	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	CRP 3 + → + WBC 8,900 → 5,000 bile CRP 5 + → 2 +	Unchanged	Good	—
22	70 F	57	Cholangitis (GB-stone, HT)	T-tube	AMPC LCM	200 × 3 (10.5)	7	4.2	<i>Streptococcus</i> GFC —	bile CRP ±	Eliminated	Good	—
23	81 F	30	Cholangitis (DM, GB-stone, Cancer of pancreas)	T-tube	—	200 × 3 (20.0)	7	4.2	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. fluorescens</i> <i>Candida</i>	Tenderness → CRP 6 + → 3 +	Replaced	Good	—
24	64 M	55	Cholangitis (Cancer of biliary tract)	PTCD	—	200 × 3 (10.9)	11	6.6	<i>E. agglomerans</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>P. stuartii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	Fever ↓, Pain →	Replaced	Good	—

GB : Gallbladder HT : Hypertension

DM : Diabetes mellitus

* Before
After

を紹介する。

症例3は、31歳、67kgの男性で、既往歴として18歳の時、十二指腸潰瘍の診断を受けており、数年来猛烈な心窩部痛を繰返して、その都度胃炎として治療されてきた。6月28日深夜、突然に強度の心窩部痛および背部痛をきたし、一度嘔吐した。船員であったので船中にあるだけの鎮痛剤を全部服用したけれども、症状は殆んど軽減せず、神戸に入港と同時に病院に担ぎ込まれた。来院時は心窩部痛が非常に強くて、直ちにBAY o 9867を6月30日から投与したところ、2日後には自覚症状など臨床症状が殆んど消失し、計5日間使用した。使用前血中CRPが+2から5日目に+1となり、著効と判定した。手術時、胆嚢内から胆嚢管まで結石が充満し、胆嚢壁の肥厚と胆嚢萎縮のため、胆嚢胆汁の採取は不可能であった。

症例4も、2年前から右季肋部痛をきたし内科医で肝炎の診断を受け加療を続けていたが、その後も右季肋部痛を繰返し、胆道系検査にて胆石症の診断を受けた。深夜に突然激しい嘔吐を伴う強度の右季肋部痛を起して来院。BAY o 9867使用により3日目には臨床症状が著明に改善され、7日目に手術を施行した。胆嚢壁が非常に肥厚し、十二指腸との間に強度の癒着を認めた。胆嚢胆汁のCRPはまだ+2であったが、細菌検査はすでに陰性となっていた。

症例5は、3年前から右季肋部痛を繰返し、某医大に入院し検査では異常所見なしとして、単に胃炎か十二指腸炎ということで退院した。再度発作を起して同じ医大に入院して二度目の検査にて胆石の存在を指摘されたが、放置していた。8月5日突然に右季肋部痛をきたした。仙痛発作で嘔吐が頻回にあり、外科に転科入院してきた。BAY o 9867を7日間投与し、臨床症状が改善されたので、8月14日に手術を施行した。胆嚢壁は肥厚し、肝臓床に埋没したような状態を呈し、大きい胆石を2個認め、周囲の結合組織に以前に壊死を起していたと思わせる状態が認められた。

症例6は、圧痛や腹壁筋性防禦が著明で胆嚢管も閉塞していた胆嚢炎症例である。術前にBAY o 9867を7日間投与し、次第に改善して有効と判定した。手術時の胆汁は膿性胆汁であったが、菌検査ではすでに陰性であった。

症例7は、3週間前、38℃の発熱と食後の上腹部痛があり、近医で治療を受けていたが、前日までに5回の腹痛発作があったため、来院した75歳、48kgの女性である。BAY o 9867を7日間投与し、疼痛は2日目に消失し、GOT、GPTも87→17、82→13、総ビリルビンも2.0→0.4mg/mlと正常化した。十二指腸ゾンデによる4回

の胆汁中菌の検索にて *E. coli*、*K. pneumoniae* が消失したが、*E. cloacae* が出現した。

症例8は、痔瘻で外胆嚢嚢を造設している時点でBAY o 9867を7日間投与した。検出菌は、*S. warneri* と *Micrococcus* で投与終了後に陰性化した。

症例11は、53歳、男、75kg。2日前から発熱と右季肋部痛をきたし、他医で麻薬を注射されても痛みは軽快せず、来院時には38.8℃の悪寒戦慄を伴う発熱と右季肋部を中心に上腹部にBlumberg徴候と筋性防禦、さらに七転八倒するような腹痛があった。超音波検査で胆嚢壁の肥厚、拡張した胆嚢腔と頸部の嵌頓結石を認めたので、急性胆石胆嚢炎と診断して手術を薦めたが、本人が拒否したため、絶食にしてBAY o 9867を初回は400mg 1回投与し、翌日より200mg 1日3回を5日間、次いで症状軽快後、200mg 1日2回7日間、計6.2gの投与を行った。Blumberg徴候と筋性防禦は3日後にとれ、4日後には解熱し、白血球数も20400から13800、9400となり、圧痛のみが1週間目に僅かに残ったが、7日目に退院した。手術は3週間後に施行したが、その時点での超音波再検査では、胆嚢壁の肥厚は残存していたが、内腔は狭小化し、手術時の胆嚢内胆汁は菌陰性となっていた。臨床所見と白血球数から著効と判断した。

症例12は、胆汁中パラメーターとしてpCO₂が60から22と改善し、しかも血中CRPが+1から(一)になったので、総合判定として有効とした。ただし、症例13は同じ施設の同じpCO₂が不変で菌も消失せず、臨床症状も変わらないことから無効とした。

症例15と症例16は83歳と79歳とどちらも老人のT-tube挿入症例で、有菌胆汁であった。症例15は微熱の消失、GOTとGPT、ALPなど肝機能も正常化し、*Citrobacter* が消失した。しかし症例16は *K. oxytoca* は消失したが、他の菌が存続したので、無効とした。特に高齢であったが、副作用等はなかった。

症例17では、菌は検出できなかったが、胆汁中CRPが投与前に+3あったので、胆管炎が持続しているものと考えたが、LMOXとDKBが直前まで投与されていたので、判定不能とした。

症例18もCMZとFOMが無効で、BAY o 9867使用前になお胆汁中CRPが+2も出ていた。*C. freundii*、*E. faecalis*、*B. fragilis* が消失した。

症例19は、BAY o 9867投与時に胆汁中CRPが+1であり、胆汁中には多数菌が検出されたが、血中CRPが+4から(一)になった。

症例21は、切除不能の総胆管癌でPTCDとT-tubeを挿入してある症例である。*P. aeruginosa* は不変であったが、胆汁中CRPは+5から+2に、血中CRPも+3から

+1と改善し、白血球数も8900から5000と正常化した。

症例22は、胆管結石手術後に挿入したT-tube 症例である。LCM や AMPC が無効であった *Streptococcus* が消失した。

症例23は、隣頭痛による黄疸のためT-tube 挿入1ヶ月後になっても頻回に胆管炎症状を繰り返していたので、BAY o 9867 を投与した。発熱とCRP が改善され、*C. freundii*, *S. marcescens* と *P. fluorescens* が消失した。

症例24は、12月から黄疸が出現、翌1月にPTCD を施行したが、時々発熱と心窩部痛が続いていた。BAY o 9867 投与により、熱は大体治まり、疼痛も軽快し、*C. freundii*, *E. agglomerans* と *P. stuartii* が消失した。

Ⅲ. 細菌学的効果

胆汁からの検出菌は28株あり、グラム陽性菌11株では72.7%、グラム陰性菌17株では76.5%の除菌率と良好であった (Table 7)。しかし、投与後 *Candida* を除き11株の菌交代を認めた。これらの菌のBAY o 9867, OFLX, PPA のMIC の累積百分率を Fig. 9 に示した。胆汁中から検出された39株に対するBAY o 9867 のMIC₈₀ は、1.56 μg/ml であった。

Ⅳ. 副作用

全例に自・他覚的な副作用を全く認めなかった。また、血液検査異常も、好酸球増多やGOT, GPT 上昇も認めなかった。

Ⅴ. 考察

胆道感染症の診断の第一歩はまず、超音波検査による肝・胆道系の精査であろう。その外来診察においては、手軽に投与できる経口用抗生物質や抗菌剤を内服させながら診断と治療方針を決定していくのが常であろう⁷⁾。また、胆道系手術を施行した際にも、術後早期に行う抗

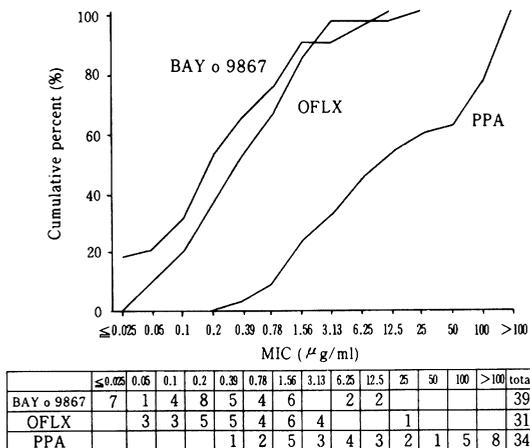
Table 7 Bacteriological effect of BAY o 9867

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. warneri</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	5	2	3
<i>S. intermedius</i>	1	1	
<i>Streptococcus</i>	1	1	
<i>Micrococcus</i>	1	1	
GPC	1	1	
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>C. freundii</i>	4	3	1
<i>Citrobacter</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2		2
<i>P. fluorescens</i>	1	1	
<i>P. stuartii</i>	1	1	
<i>A. anitratus</i>	1		1
<i>A. lwoffii</i>	1	1	
<i>E. agglomerans</i>	1	1	
<i>B. fragilis</i>	1	1	
<i>Bacillus</i>	1	1	
Total	28	21 (75%)	7

Strains appearing after treatment:

- S. xyloso* (1) *E. cloacae* (1) *L. fermentum* (1)
- S. capitis* (1) *P. cepacia* (1) *Candida* (2)
- E. faecalis* (2) *A. anitratus* (2)
- S. viridans* (1) *E. tortuosum* (1)

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates from patients with biliary tract infections



生物質の注射に引続いて、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⁾。

一方、現在我が国において、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合成抗菌剤としては、NAとPAがあるが、いずれの薬剤も抗菌力にまだ難点があり、胆道感染症では禁忌となる胃腸障害も少なくない。したがって、副作用が少なく、抗菌力が強く抗菌スペクトルの広い、胆汁中移行も比較的良好、新しい合成抗菌剤の開発が渴望されていた。開発中のOFLXと同様に、BAY o 9867は、1位のCyclopropyl基、6位のFの導入により抗菌力を高め、*S. aureus*, *S. epidermidis*などのグラム陽性菌、Cephem剤の繁用により勢いを得てきた*E. 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、NAが無効な*P. aeruginosa*に対してもそのMIC₈₀は0.78 µg/mlと低く、さらに、特に他のCephem剤と比較して嫌気性菌では*B. fragilis*のほか*C. difficile*にもMIC₈₀が6.25~12.5 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のが特徴であるとされている⁹⁾。

胆道感染症から得られる分離菌は、現在では、*E. faecalis*も決して少なくない⁹⁾。従来、この*E. faecalis*に対してABPCが強い抗菌力を持つとして使用されてきたが、その胆汁中移行は不十分であり、あまり期待できない。これに対し、BAY o 9867はその胆汁中移行の良さとそのMIC₈₀が1.56 µg/mlであることは大いに期待される点である。また、経口PCs剤は*K. pneumoniae*に効かない。胆汁中から検出される菌種として、好気性グラム陰性桿菌の代表である*E. coli*と嫌気性菌である*Bacteroides*との組合せが最も多く、その化学療法に際しては、これら各種腸内細菌に対して十分抗菌力を発揮し得る、BAY o 9867のようななるべく広範囲の抗菌スペクトルの抗菌剤を選ぶのが適切であろう。

実験動物におけるBAY o 9867の胆汁中移行は、ラットでは48時間までに17.0%が胆汁中へ移行するといわれているが、我々のヒトにおけるBAY o 9867とOFLX 400 mg投与時の比較試験では、BAY o 9867の最高胆汁中濃度は2.22~39.3 µg/ml、平均14.98±6.32 µg/mlと胆汁中移行は良好であった。0~12時間胆汁中回収率はBAY o 9867は0.29±0.09%、OFLXは0.27±0.07%と殆んど同じ移行を認めた。

経口抗菌剤の胆道感染症への臨床使用は、通常、3日間以上連用することになるので連続投与の効果を検討し

ておく必要がある。OFLX使用時の胆汁中細菌数の除菌速度を測定した経験から、4日間の服薬にて十分であることが判明しており⁹⁾、同じ合成抗菌剤であるBAY o 9867においても、3~4日間連続投与を行ってから胆嚢組織内濃度を測定した。BAY o 9867投与後4~7時間の胆嚢組織内濃度は、200 mg単回では平均2.01 µg/gであるが、3~4日間連続投与時では平均2.43 µg/gとなり、胆嚢胆汁中濃度も、200 mg単回投与時は0.71~9.45 µg/mlであるが、連続投与時には5.84~23.2 µg/mlと前日夜における胆汁の濃縮効果が現われ、胆嚢壁組織内濃度と同様に、200 mg 3~4日間連続投与例で、400 mg単回投与例のそれにより近い胆汁中濃度に達していることが判明し、200 mgでも十分効果が期待できるといえる。

経時的な胆汁中濃度の推移でも、OFLXを凌駕する胆汁中移行を示すものがあり、OFLXと同じか少し切れ味が良いと期待される。

しかし、MICからみて、胆汁中検出菌に対してBAY o 9867のこの投与量は量的に果して適切であろうか。グラム陰性桿菌、陽性球菌とも8割を越える菌株に対してMICを十分に超える胆汁中濃度が認められたにも拘わらず、胆管炎では消失しなかった菌が認められ、今後の問題として残された。

合成抗菌剤の胆汁中移行を論ずる際には、その未変化体（または本体）の抗菌力をbioassay法にて測定するのみならず、HPLC法を応用して、未変化体とともにグルクロン酸抱合体などの代謝体を同時に測定し、排泄経路の検討を行う必要がある¹⁰⁾。我々が以前に測定したOFLXの成績では、各時間帯における代謝物としての胆汁中グルクロン酸抱合体は15~26%であったが、OFLXと同じく合成抗菌剤であるBAY o 9867のグルクロン酸抱合体の存在比率もほぼOFLXと類似していることが証明された。

また今回、bioassay法とHPLC法により得られたBAY o 9867の胆汁中濃度の相関では、bioassay値がHPLC値より40%程度高値を示した。BROGARDらもフランス人12例のT-tube挿入例にBAY o 9867 500 mgを単回投与し、経時的にBAY o 9867の胆汁中濃度をbioassay法およびHPLC法で測定した結果、bioassay法による胆汁中濃度のピーク値は10.0±3.4 µg/ml、HPLC法によるそれは7.5±2.8 µg/mlであり、bioassay値が有意に高値を示したと報告している¹¹⁾。

とくに、プール胆汁の凍結乾燥検体について代謝物を測定した結果では、尿中の主要代謝物BAY q 3542が検出されず、胆汁中ではBAY r 3964が10%前後の割合で検出されたが、その*E. coli*に対する抗菌力はそ

れ程強くなく、bioassay と HPLC の測定値の差40%から考えると矛盾しているとも考えられる。このことは、尿中の主要代謝物 BAY q 3542 は定量限界が高いため測定できなかった可能性のあること、ならびに尿中代謝物として同定されている物質以外の代謝物が胆汁中に排泄されている可能性も考えられるなど、これも今後の問題として残された。

従来、胆道感染症に対する薬効判定は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せず、経口抗菌剤の対象となるような中等度ないし軽症例では、最初から臨床症状がないか、殆んどそれらの臨床症状や局所所見が他剤の使用によりすでに消失してしまっており、それらを指標として抗菌剤を臨床評価することは不可能である。すなわち、長期に tube が挿入されている症例が多い胆管系の悪性腫瘍などでは、発熱、疼痛（上腹部痛）、軽度黄疸の臨床症状もなく、臨床検査値としても、白血球数の増加、血清 CRP の陽性などを指標にしても、胆汁中細菌との discrepancy が大きい。臨床的に症状がなければ胆汁中に複数の菌種を認めても、単なる有菌胆汁排泄症例ということになり、「胆管炎」とは臨床判定され難い。それ故、胆管炎については、その臨床経過の観察項目中に何か新しい胆汁中パラメーターを加えて、細菌学的効果と臨床効果とも併せて「総合効果」という基準を作成する必要がある。

胆管炎の診断に必要な検査として、十二指腸ゾンデで採取した胆汁の細菌学的検索法しかなかった1960年代には、得られた胆汁の沈渣（定量性に欠ける！）の検鏡による白血球の多少が胆道感染症の指標の一つとして使用されてきたが、それらの根拠となった論文の成績を χ^2 検定してみると有意差は認められず、さらに最近我々が検討した方法では、胆嚢穿刺や T-tube から得られた胆汁 1 mm³中に白血球数が何個あると定量的に測定することは困難であることが判明したので¹²⁾、今回は胆汁中白血球数を指標として採用しなかった。浅川らは胆汁中白血球の測定が困難な理由は胆汁酸が大量に存在するためであると指摘している¹³⁾。また、国井らによれば、尿路感染症の指標とされている Antibody coated bacteria (ACB) が胆汁中でも証明されるといふ¹⁴⁾、その証明方法の困難性や、検出例と有症状例との不一致など、残念ながら臨床応用の域に達していない。

一方、栗若によれば化膿性膝関節炎をリウマチ性ものから鑑別する方法として、閉鎖腔である膝関節液の CRP とガス分析による pCO₂、pO₂を測定した結果、有菌症例では好気性菌の増加によって酸素消費量が増加することにより閉鎖腔内では pO₂の低下、pCO₂の増加、pH の変化が招来されるとし、臨床経過の改善度とガス分析

値の正常化が比例するという¹⁵⁾。今回、我々は新しいパラメーターとしてどの施設でも実施可能な方法として胆汁中 CRP の測定が有用ではないかと考え、胆汁中 CRP と pCO₂を取り上げ、実施してみた。

胆汁中 CRP は 6 段階評価で最高+5まで認められた。CRP 陽性例は 5 例あり、CRP が+と出て菌が見つからなかった症例も胆管炎の中に入れることで、胆管炎の指標数を増やした。このパラメーターはまだこれから解決すべき問題ではあるが、陽性 5 例のうち 2 例、これらを根拠に有効と判定した。

胆汁のガス分析については、T-tube 胆汁や PTCO 胆汁など、その胆汁採取までに空気との接触がある症例では殆んど意味をなさず、将来、超音波誘導下に行われる胆嚢穿刺により閉塞腔である胆嚢胆汁の採取が頻回に、かつ安全に施行できるようになれば、画像診断的パラメーターを加えることができ、極めて有用となろう。しかし、栗若の化膿性膝関節炎では、pCO₂が100近く80 mmHg 以上に上昇しているの、60 mmHg 台ではまだ有菌性といって良いかどうか決定できない部分があり、まだこれを胆管炎のパラメーターとして使うわけには、いかない。

したがって、手術室やベッドサイドで染色して酵素反応で直ちに診断できる何か新しい簡易法が一番良いと思われるが、それが無い現状では、胆汁中 CRP は比較的簡単に測定できることから、胆汁中 CRP と胆汁中細菌の変遷とを併せ判定すれば、臨床症状の乏しい症例でも有用な指標となることを立証し、今後が期待されるが、詳細については別稿にゆずる。

結局、胆嚢炎11例、胆管炎13例の胆道感染症24例に対して、BAY o 9867 を 1 日 600 mg を 4 ~ 13 日間投与した結果は有効率73.9%であり、経口剤としては良好な成績であり、OFLX と差がない臨床成績であった。

最近、経口用抗生物質として、CXM をエステル型にして吸収を図ったものや Cefixime など経口用 Cephem 剤も開発中であるが、それらによって菌が殺菌されるには菌との接触時間がある程度必要となるが、BAY o 9867 のような合成抗菌剤は、菌はある濃度に接触すると殺菌されるので、むしろ合成抗菌剤の方が胆汁中では除菌され易いのではないと思われる。

また、今回我々の経験した胆道感染症24例では BAY o 9867 による副作用は全くなく、大変使い易い薬剤といえる。しかし、胆汁中移行の良好な薬剤では、活性のある薬剤（未変化体）として高濃度に腸管内へ流入して下痢を起すことが懸念されるが、臨床的实际ではそれほど多くなく、BAY o 9867 は全国的にも下痢および軟便は2575例中11例と極めて少ないのが特徴的である。

以上、BAY o 9867 の胆嚢組織内および胆汁中移行は良好で、殆んど起炎菌の MIC を上回る濃度が得られ、OFLX との crossover 比較試験でも OFLX と同程度あるいは少し上回る成績が得られ、胆道感染症24例における臨床試験でも73.9%という有効率が得られ、また安全性でも殆んど問題がないことが確認され、胆石症に併う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、また手術後とか注射剤使用後もう注射をするほどではない場合など、外来治療を必要とする際に、経口用抗菌剤 BAY o 9867 は、胆道感染症にも有用な薬剤の一つといえる。

VI. 謝 辞

ヒト凍結乾燥プール胆汁中における BAY o 9867 の代謝物の HPLC 分析をして戴いたドイツ・バイエル社中央研究所 Dr. SCHOLL に感謝いたします。

文 献

- 1) 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。Jpn. J. Antibiot. 32 : 819~829, 1979
- 2) 谷村 弘, 他 (13施設) : 胆道感染症の化学療法 X III。Miloxacin の胆汁中移行とその臨床効果。Jpn. J. Antibiot. 34 : 1335~1352, 1981
- 3) 谷村 弘, 他 (16施設) : 胆道感染症の化学療法 (XXI)。DL-8280 の胆汁中移行と胆嚢組織内濃度および臨床効果。Chemotherapy 32 (S-1) : 865~884, 1984
- 4) CHIN, N. X. & H. C. NEU : Ciprofloxacin, a quinolonecarboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 319~326, 1984
- 5) PRABHALA, R. H. ; B. RAO, R. MARSHALL, M. B. BANSAL & H. THADEPALLI . *In vitro* susceptibility of anaerobic bacteria to Ciprofloxacin (BAY o 9867). Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 785 ~ 786, 1984
- 6) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 7) 谷村 弘 : 胆道感染症の化学療法, とくに経口用抗菌剤療法について。実験治療 585 : 178~180, 1982
- 8) 谷村 弘 : 臨床細菌検査-肝・胆道。臨床検査 27 : 1268~1276, 1983
- 9) 谷村 弘, 他 (8施設) : 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。Chemotherapy 32 : 458~470, 1984
- 10) 谷村 弘 : 胆道感染症の化学療法 (XXVI) - FK-027 の胆嚢組織内移行, 胆汁中移行および臨床効果について。第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 講演抄録 p. 65, 1984
- 11) BROGARD, J. M. & R. MINCK : Rapport d'expertise pharmacocinetique et clinique concernat la Ciprofloxacin. バイエル社社内資料, 1984
- 12) 高橋 裕, 谷村 弘, 他 : 合成抗菌剤の抱合体の胆汁中移行について。Chemotherapy 31 : 998~999, 1983
- 13) 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
- 14) IWATA, K; T. KOMATSU, M. WATANABE, H. NISHIYA & O. KUNII : Significance of test for antibody-coated bacteria in biliary tract infection. Jpn. J. Exp. Med. 53 : 59~63, 1983
- 15) 栗若良臣, 山地善紀, 島川建明 : 膝関節液検査におけるガス分析法の応用について。膝 9 : 84~88, 1983

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTION (XXVII)
—EXCRETION INTO BILE, TISSUE LEVEL OF GALLBLADDER AND CLINICAL
EFFECTS OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN) FOR BILIARY TRACT INFECTIONS—

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI, TOHRU SAITO, KIICHIRO MIKI, KEISUKE YOSHIDA and KAZUE OZAWA
Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

MIHOJI OKAMOTO

Department of Surgery, National Kyoto Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, FUMIAKI YOTSUMOTO and MITSUTOSHI YUNG

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

KEISUKE MARUYAMA

Department of Surgery, Moriyama City Hospital

SEONG-EON KIN, KOICHI NAKAMOTO, KIYOAKI YAMAUCHI and MASANORI MAJIMA

Department of Surgery, Kyoto City Hospital

HIROMI MATSUMOTO

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

KIMIO HENMI and NAOKI NITTA

Department of Surgery, Akoh City Hospital

HIROYASU HASHINO and SUMIO TOMINAGA

Department of Surgery, Shinko Hospital

SABURO KATAOKA

Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

SUSUMU KIDO

Department of Surgery, Ishino Hospital

KIYOSHI OSUMI and TSUKASA SEKIYA

Department of Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital

NOBUO SAITO, HIROSHI TAKEMOTO and KEIICHI INO

Department of Surgery, Kyoto South Teishin Hospital

HITOSHI KATO

Department of Surgery, Takeda Hospital

BAY o 9867 (Ciprofloxacin), a new synthesized pyridone carboxylic acid derivative, has a broad spectrum, showing strong antibacterial activities against both gram positive and gram negative bacteria including anaerobes. In addition, it is reported to show good biliary excretion after oral administration. Thus, this drug is expected an oral therapeutic drug in the treatment of biliary tract infections (BTI).

Pharmacokinetic and clinical studies of BAY o 9867 on BTI were performed, and the results were as follows:

1. The mean concentrations of BAY o 9867 in gallbladder tissue at 4~7 hours were 2.01 $\mu\text{g/g}$ after a single oral dose of 200mg and 2.43 $\mu\text{g/g}$ after multiple oral doses of 200mg t. i. d. for 3~4 days. The biliary concentration of BAY o 9867 at the same time were 0.71~9.45 $\mu\text{g/ml}$ and 5.84~23.2 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2. The biliary excretions of BAY o 9867 and Ofloxacin were compared by the crossover method in 5 patients at the same dose of 400mg. The peak biliary concentrations of BAY o 9867 ranged from 2.22 to 39.3 $\mu\text{g/ml}$ (mean 14.98 ± 6.32 $\mu\text{g/ml}$), showing 1.6 fold higher than those of Ofloxacin.

3. BAY o 9867 was given at 200mg t. i. d. for 4~13 days to total 24 cases with BTI ; 11 with cholecystitis and 13 with cholangitis. Clinical efficacy was excellent in 2 cases and good in 6 cases, the effective rate being 72.7% in cholecystitis. In cholangitis, overall clinical efficacy, which was based on improvements in clinical sings and symptoms, bacteriological effects and changes in bile CRP and bile pCO₂, was good in 9 cases of 12 cases, the effective rate being 75.0% except 1 unknown case.

Adverse reaction was not observed in any case.