

胆道感染症の化学療法 (XXVIII)—L-105 の胆汁中移行,
胆嚢組織内濃度および臨床効果について

谷村 弘・小林展章・斎藤 徹・吉田圭介

高橋 裕・小澤和恵

京都大学医学部第二外科学教室

間嶋正徳・金 盛彦・山内清明・中山 昇

京都市立病院外科

大隅喜代志・関谷 司

三菱京都病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・尹 光俊

大野暢宏・四元文明

舞鶴市民病院外科

八尾英一郎・樋口章夫・上本伸二・高橋修一

兵庫県立塚口病院外科

浜垣 仁・岡村隆仁

高知市民病院外科

松本浩生・大谷 博

大阪赤十字病院外科

牧 安孝・三宅廣隆

牧病院外科

安本 裕・足立幸人

豊郷病院外科

加藤仁司

武田病院外科

グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌にも強い抗菌力を有し、胆汁中移行もきわめて良好とされている新しい cephem 系抗生物質 L-105 について、胆道疾患56例を対象とし、基礎的・臨床的検討を行った。

1) L-105 1g 静注 5 分後の血中濃度は $131.8 \pm 12.0 \mu\text{g/ml}$ ($n=10$), 2 時間後 $10.2 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ ($n=8$) と速やかに下降したが、15 例の胆嚢組織内濃度は $192.7 \pm 79.8 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した。また胆嚢管開存例の胆嚢胆汁中濃度は $2,173.4 \pm 812 \mu\text{g/g}$, 胆管胆汁濃度は $1,614 \pm 463 \mu\text{g/ml}$ といずれも高値を示した。L-105 と cefmenoxime (CMX) を各 1g 同時投与し HPLC 法で比較検討した結果、L-105 は CMX に比して胆嚢組織で 3~5 倍、胆嚢胆汁で 5~7 倍の高値を示した。

2) T-tube 挿入例を対象に L-105 と CMX 各 1g の胆汁中移行を crossover 法にて比較した結果、L-105 は最高胆汁中濃度 $2,550 \mu\text{g/ml}$ に達し、CMX の $1,280 \mu\text{g/ml}$ の 2 倍であった。胆汁中移行の良好、中等、不良の各症例では、L-105 の最高胆汁中濃度は常に CMX のそのの 1.4~5.7 倍高い胆汁中濃度を示し、6 時間までの胆汁中回収率は 10.3% で CMX よりはるかに高い結果を得た。

Cefotetan (CTT) と L-105 それぞれ 1g を 2 例に静注し、胆汁中移行を比較した結果、胆汁中移行の良好な例では L-105 の最高濃度は $960 \mu\text{g/ml}$ であり、CTT $329 \mu\text{g/ml}$ の 3 倍に達したが、胆汁中移行の不良例ではそれぞれ $98.0 \mu\text{g/ml}$, $77.5 \mu\text{g/ml}$ とその値は近似していた。さらに、L-105 投与例に UDCA (200 mg × 3 回/日) を連日投与すると、L-105 の胆汁中濃度が上昇

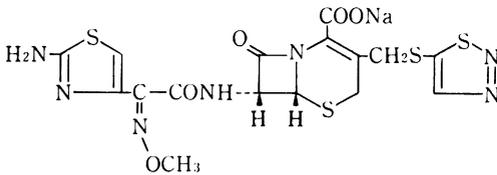
し、4日目には初日の約4倍の高濃度に達した。

3) 胆嚢炎11例、胆嚢・胆管炎4例、胆管炎6例、胆汁性腹膜炎1例、計22例に対して L-105 1回1~2g、1日1~3回静注または点滴静注したさいの臨床効果は、著効3例、有効12例、やや有効3例、無効2例、効果判定不能2例であり、有効率は75%であった。副作用として発疹が1例に認められたが、本剤の投与中止後4日目に自然消失した。

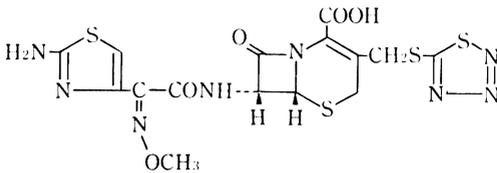
L-105は、日本レダリーの研究所において開発され、7位側鎖は cefmenoxime (CMX)¹⁾ と同じ aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基であるが、3位側鎖に 1,2,3-thiadiazolthiomethyl 基を導入した Fig. 1 に示すような化学構造式をもった新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質である。好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し強い殺菌力と広い抗菌スペクトルを有し、とくに第三世代 cephem 剤の抗菌力が及ばない *S. aureus* にも有効性が期待される^{2,3)}。また、各種細菌産生の β -lactamase に対してきわめて安定であり、さらに、肝への移行がよく高い胆汁中濃度が得られるのが特徴とされ、難治性感染症となりやすい胆道感染症への応用が期待される。

今回、われわれは、胆道感染症に対する治療薬としての L-105 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。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



cf. cefmenoxime (CMX)



I. 対象と方法

昭和59年7月より昭和60年2月までの8カ月間に、京都大学医学部附属病院第二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、cephem 系薬剤にアレルギー既往のあるものを除外し、主として胆石症および胆道感染症を伴った胆道疾患56例を対象とした。男24例、女32例であり、年齢は17歳から84歳であった。胆汁中移行については12例に、胆嚢組織内濃度は15例において測

定した。原則として本試験の意義、目的、内容の説明を行い、本試験の被験者になることについての患者の同意を各施設の実情に合わせた形式で得た。

1. 胆嚢摘出術を受けるべき症例15例において、手術2時間前に L-105 1g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解して静注し、投与5分後反対側腕より採血し、胆汁採取時にも採血し、血中濃度測定用として血清を分離し、直ちに -20°C で凍結、保存した。開腹後直ちに、胆嚢底より穿刺して胆嚢胆汁を採取した。6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。次いで胆嚢動脈を結紮後、逆行性にてできるだけ早期に胆嚢を摘出し、胆嚢壁の $1 \times 2 \text{ cm}$ 片を採取し、滅菌生理食塩液中で軽く洗浄し、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 -20°C に凍結、保存し、bioassay および高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) で測定した。

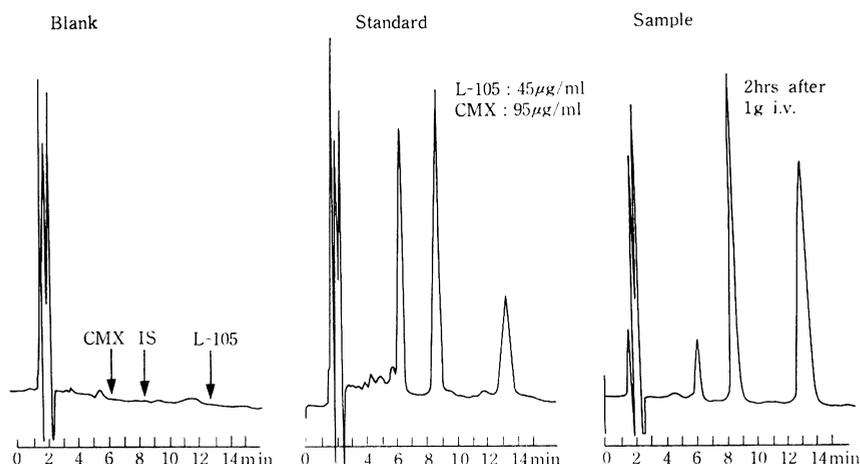
さらに、2例において L-105 と CMX の同時投与を行って、単独投与時と同様に HPLC 法により測定、比較した。

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、胆道ドレナージ効果が十分認められた時点から3~5日間 T-tube の外脚部を閉鎖し、胆汁酸をはじめとする各種胆汁成分の腸肝循環を正常化せしめたのち、CMX を対照(6例)とする crossover 法にて L-105 と CMX それぞれ 1g を 20 ml に溶解して静注後、6時間にわたって毎時胆汁を採取し、胆汁中濃度を bioassay および HPLC 法により測定して比較検討した。別の2例では、L-105 と CTT⁴⁾ それぞれ 1g を静注し、胆汁中濃度を bioassay 法にて測定した。

3. 肝機能障害の認められる T-tube 挿入2例に対して、ursodeoxycholic acid (UDCA) 200 mg \times 3回/日を連日経口投与し、L-105 を 1g 静注後6時間まで毎時胆汁中濃度を4日間測定した。

4. 各薬剤の血清、胆汁、尿中および組織内濃度の測定は、原則として bioassay 法にて行った。すなわち、L-105 投与後の血清、胆汁、尿は 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 にて100倍以上に希釈し、胆嚢組織は解凍後、

Fig. 2 Chromatogram of L-105 and CMX

Table 1 Stability of L-105 in human bile at -20°C

	Initial	1 W	4 W	8 W
-20°C	11.1 (100)	11.1 (100)	10.1 (91.0)	10.9 (98.2)
	977 (100)	983 (101)	881 (90.2)	972 (99.5)

unit: $\mu\text{g/ml}$, (%)

重量の10倍以上の 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 を加え homogenize したものを遠心分離し、その上清を 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 でさらに 10 倍以上に希釈し、*E. coli* NIHJ を検定菌として heart infusion 寒天培地を用いる薄層円筒平板法にて測定した。

CMX の濃度は、血清はコンセーラにて希釈し、胆汁と尿は 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 を用いて 10 倍以上希釈し、いずれも *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とし、DST 寒天培地 (oxid) を用い、薄層ペーパーディスク法にて測定した。

CTT の濃度測定も、血清はコンセーラにて希釈し、胆汁は 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 にて 10 倍以上に希釈し、いずれも *E. coli* NIHJ を検定菌とし、感受性ディスク用培地を用い、薄層ペーパーディスク法にて測定した。

なお、保存条件に関しては、あらかじめヒトの血清および胆汁における検討にて、 -20°C 保存であれば、いずれも 2 カ月以内は安定であることを確認した (Table 1)。

5. L-105 と CMX については、HPLC による濃度

測定も併せ、実施した。

a) L-105 単独投与時の胆汁中濃度の測定は、HPLC 装置として、Nucleosil C_{18} ($5\ \mu$) を充填したステンレススチール・カラム $150 \times 4.6\ \text{mm I.D.}$ と $10 \times 4\ \text{mm}$ のプレカラムを装着した Waters ALC/GPC 208 型を使用し、胆汁試料を 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 にて適当な濃度に希釈し、その一定量の 2 倍の内部標準液 (p-aminoantipyrine・メタノール溶液 $50\ \mu\text{g/ml}$) を加えて除蛋白した後、3,000 rpm、10 分間遠心分離した胆汁 $20\ \mu\text{l}$ を HPLC に注入した。

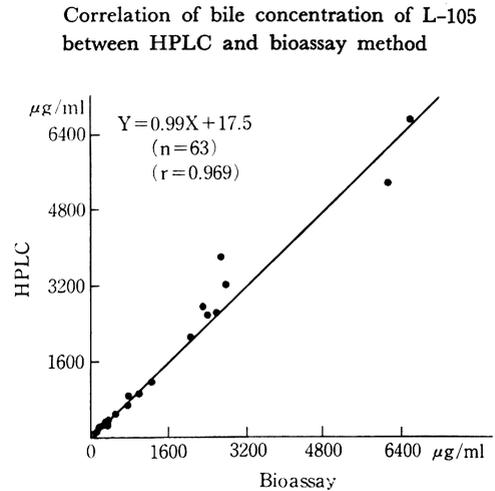
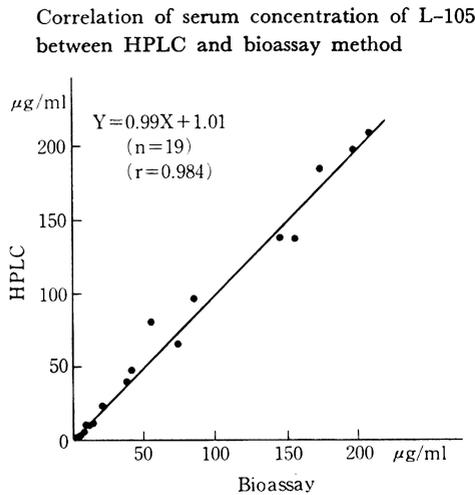
移動相として 0.14 M 酢酸緩衝液 (pH 5.0)/アセトニトリル (82:18) を、流速 $1.0\ \text{ml/min}$ にて分離させ、UV 検出器 (Waters 481 型) を用いて UV 254 nm で検出し、得られたクロマトグラムから、L-105 と内部標準物質のピーク面積の比を求め、試料中の L-105 の濃度を算出した。そのさいの L-105 の保持時間は 7 分であった。

b) CMX 単独投与時および L-105・CMX 同時投与時の血清・胆嚢組織・胆汁中の両薬剤の濃度測定は、HPLC 装置として Waters 510 型に Nucleosil C_{18} 充填のステンレススチール・カラム $150 \times 4.6\ \text{mm I.D.}$ と $10 \times 4\ \text{mm}$ のプレカラムを装着したものを使用した。

移動相は 0.14 M 酢酸緩衝液 (pH 5.0)/アセトニトリル (86:14) を使用し、流速 $1.1\ \text{ml/min}$ 、同じ UV 検出器を用いて UV 300 nm で検出し、同様に内部標準物質とのピーク面積の比率から算出した。そのさいの L-105 および CMX の保持時間はそれぞれ 13 分、6 分であった (Fig. 2)。

6. 臨床的検討は、L-105 を 1 日 2~6 g、1~3 回

Fig. 3



に分割し、静注または点滴静注して行った。

臨床効果の判定は、原則として、悪心、嘔吐、食欲不振、疼痛（右季肋部痛、心窩部痛）など自覚的症狀の緩解、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、腹壁筋性防御、Blumberg徴候など他覚的所見の著しい改善が5日以内に得られたものを著効、これらの炎症症狀の大部分が7日以内に改善したものを有効、一部の改善が認められたものをやや有効とし、全く症狀の改善が得られなかったものを無効とした。

また、菌検索のため、手術時またはT-tubeから得られた胆汁2ml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 10^6 cells/mlにてL-105のMICを測定し、CMX, latamoxef (LMOX), cefoperazone (CPZ), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), cefazolin (CEZ)のMICと比較検討した。

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。

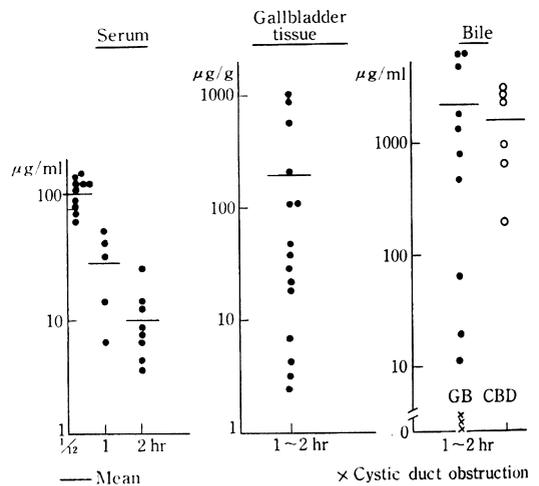
II. 成績

1. 基礎的検討結果

1) HPLC法による胆汁中濃度測定法の開発

先述のHPLC法によるL-105の検出限界は $1 \mu\text{g/ml}$ で、 $1\sim 200 \mu\text{g/ml}$ の範囲内での検量線のRSD値は、3.0%であり、CMXのそれも同程度であった。このHPLCの分析条件ではL-105の代謝体は検出されず、HPLC法とbioassay法との測定結果の間には、 $r=0.969$ ($n=63$)と高い相関性が認められた。もちろん、血清についても $r=0.984$ ($n=19$)と高い相関性が認め

Fig. 4 Serum, tissue, and bile of gallbladder and common duct bile concentrations of L-105 (1 g intravenous bolus injection) (Bioassay)



られた (Fig. 3)。

2) L-105の血清中濃度

胆嚢摘出例15例におけるL-105 1g静注後の血清中濃度は、5分後 $131.8 \pm 12.0 \mu\text{g/ml}$ ($n=10$)、2時間後 $10.2 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ ($n=8$)であった (Table 2, Fig. 4)。

3) L-105の胆嚢組織内濃度

L-105 1g投与後1~2時間に採取したヒトの胆嚢組織内濃度は、最高濃度が $925 \mu\text{g/g}$ ときわめて高く、平均でも $192.7 \pm 79.8 \mu\text{g/g}$ ($n=15$)であった (Table 2, Fig. 4)。

4) L-105の胆嚢胆汁中濃度

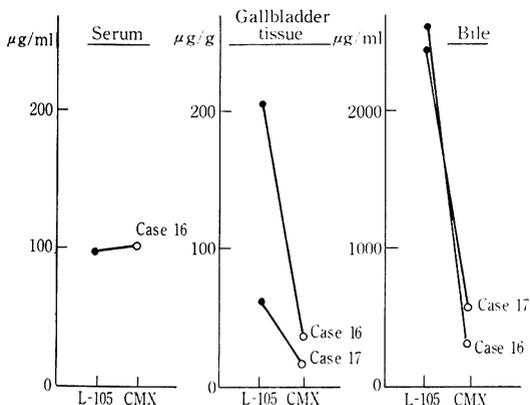
Table 2 Serum, tissue, and bile of gallbladder, and common duct bile concentrations of L-105 (1 g intravenous bolus injection) (Bioassay)

Case	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$) (1~2 hr)	Bile ($\mu\text{g/ml}$)	
	(5 min)	(2 hr)		Gallbladder (1~2 hr)	Common bile duct (1~2 hr)
1. S. N.	165	27.0	925	1,800	
2. K. Y.	165		17.5	1,300	
3. S. T.	158		37.0	4,900	
4. H. S.	155	8.0	530	6,200	2,350
5. Y. K.	90.9		19.7		709
6. T. S.	83.6	12.6	3.0	11.3	
7. T. H.	75	12.4	105	20	2,700
8. M. I.			200	470	
9. Y. M.			145	6,200	
10. K. F.		3.3	7.2	64	
11. P. C.			3.9	769	
12. Y. Y.	175		28	0.03*	2,800
13. K. K.	140	7.2	42	0.3*	200
14. T. K.	110	6.9	825	0.3*	
15. M. Y.		4.2	2.4	0.3*	925
Mean	131.8	10.2	192.7	2,173**	1,614
\pm SE	\pm 12.0	\pm 2.7	\pm 79.8	\pm 812	\pm 463

*: Cystic duct obstruction

** : Mean \pm SE among 10 cases (Case 1~4, 6~11)

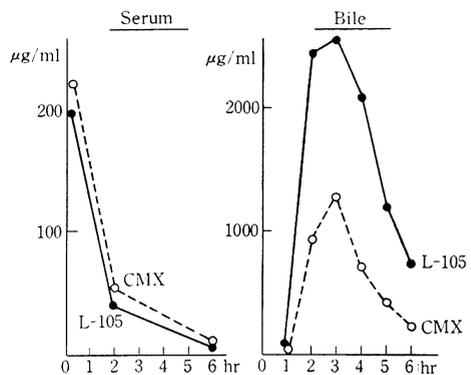
Fig. 5 Concentration of L-105 and CMX in gallbladder tissue and bile after a simultaneously intravenous injection of each 1 g (HPLC)



L-105 1 g 投与後 1~2 時間に採取したヒトの胆嚢胆汁中濃度は、最高濃度が 6,200 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて高く、平均でも 2,173 \pm 812 $\mu\text{g/ml}$ (n=10) と著しく良好な移行を認めた (Table 2, Fig. 4)。しかも、L-105 と CMX をそれぞれ 1 g 同時に投与したさいの胆嚢組織と胆嚢胆汁

Fig. 6 Serum and biliary concentration of L-105 and CMX

T. I. 72 F (Crossover) 1 g, i.v.



中濃度を測定した 2 例では、L-105 の胆嚢組織内濃度が 205.9 $\mu\text{g/g}$ と 60.1 $\mu\text{g/g}$ 、L-105 の胆嚢胆汁中濃度が 2,637 $\mu\text{g/ml}$ と 2,453 $\mu\text{g/ml}$ であり、CMX のそれが 37.9 $\mu\text{g/g}$ と 18.8 $\mu\text{g/g}$ 、および 348 $\mu\text{g/ml}$ と 506 $\mu\text{g/ml}$ であったのと比較し、いずれも L-105 が高値であった (Table 3, Fig. 5)。

Table 3 Concentrations of L-105 and CMX in gallbladder tissue and bile after a simultaneously intravenous injection of each 1 g (HPLC)

Case (Age, Sex)	Drug	Serum ($\mu\text{g/ml}$) (5 min)	Gallbladder tissue($\mu\text{g/g}$) (1.5 hr)	Bile ($\mu\text{g/ml}$)	
				Gallbladder (2 hr)	Common bile duct (2 hr)
16. T. O. 65, F	L-105	98.5	205.9	2,637*	
	CMX	124	37.9	348*	
17. K. A. 36, F	L-105		60.1	2,453	2,846
	CMX		18.8	506	563

* 1.5 hr

Table 4 Serum, biliary and urinary excretion of L-105 and CMX (Crossover, 1 g i.v.) (Bioassay)

Case (Age, Sex)	Drug	Serum ($\mu\text{g/ml}$)			Bile ($\mu\text{g/ml}$)						Urine ($\mu\text{g/ml}$)			Recovery rate(%)
		5 min	2 hr	6 hr	$\sim 1^\circ$	$\sim 2^\circ$	$\sim 3^\circ$	$\sim 4^\circ$	$\sim 5^\circ$	$\sim 6^\circ$	$\sim 2^\circ$	$\sim 4^\circ$	$\sim 6^\circ$	
18. O. M. 70, F	L-105	290	32.0	4.2	620	135	87.5	70.0	45.0	20.5	1,450	2,300	1,050	
	CMX	350	22.5	3.1	150	140	29.0	6.8	3.5	2.3	1,250	1,600	1,350	
19. T. I. 72, F	L-105	198	39.5	5.6	123	2,450	2,550	2,100	1,220	740	2,300	2,050	780	
	CMX	220	53.0	8.6	5.9	925	1,280	700	415	215	4,850	3,250	900	
20. T. S. 55, M	L-105	115	10.0	0.6	490	790	340	76.0	54.0	35.0	1,140	1,500	540	
	CMX	210	14.0	0.8	260	550	180	19.5	6.8	3.2	3,300	1,850	550	
21. K. O. 80, M	L-105		43.4*	2.5	137	291	307	98.9	61.6	37.6	6,010	4,090	3,370	
	CMX		4.9*	0.9	106	207	50.3	18.9	10.6	2.1	6,550	3,290	583	
22. C. K. 65, M	L-105		21.6*	0.7	152	484	251	93.9	38.3	9.5	7,285	1,830		
	CMX		17.1*	1.1	8.2	85.4	43.9	13.3	4.1	2.2	2,400	1,355	422	
23. H. S. 61, F	L-105		16.0	0.9	110	1,800	1,650	1,050	680	300	3,100	1,800	660	B (10.3) U (68.5)
	CMX		22.0	1.5	0.2	150	800	530	330	16.0	7,600	2,500	800	B (3.3) U (93.7)

* 1 hr

5) L-105 の胆管胆汁中濃度

胆嚢摘出例における L-105 1 g 静注後の術中の胆管胆汁は、最高濃度が 2,800 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、平均で 1,614 \pm 463 $\mu\text{g/ml}$ (n=6) であった (Table 2, Fig. 4)。

6) T-tube 挿入例における胆汁中濃度の crossover 比較試験

T-tube 挿入 6 例において CMX, L-105 それぞれ 1 g を静注し、6 時間まで胆汁中移行を crossover 法で比較した結果、L-105 の胆汁中最高濃度は 307~2,550 $\mu\text{g/ml}$ と高く、6 時間後もなお高い濃度を持続した。これに反し、CMX のそれは 85.4~1,280 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの回収率を測定した 1 例では L-105 のそれ

は 10.3% で、CMX の 3.3% よりもはるかに高い結果を得た。そのさい L-105 の尿中回収率は 68.5%、CMX のそれは 93.7% であった (Table 4)。

L-105 と CMX それぞれ 1 g 静注後の血中濃度の推移と胆汁中濃度の比較を Fig. 6 に示したが、L-105 の血中濃度の推移は CMX のそれとほとんど同じであるのに反して、胆汁中濃度は明らかに L-105 が CMX の 2 倍の濃度で推移している。また、胆汁排泄の良好、中等、不良各症例について検討しても、いずれも L-105 が CMX よりも高い胆汁中濃度を示した (Fig. 7)。

また、T-tube を挿入した他の 2 例において、CTT と L-105 それぞれ 1 g を静注し、6 時間まで胆汁中移行を

Fig. 7 Biliary concentration of L-105 and CMX after 1g intravenous bolus injection (Crossover)

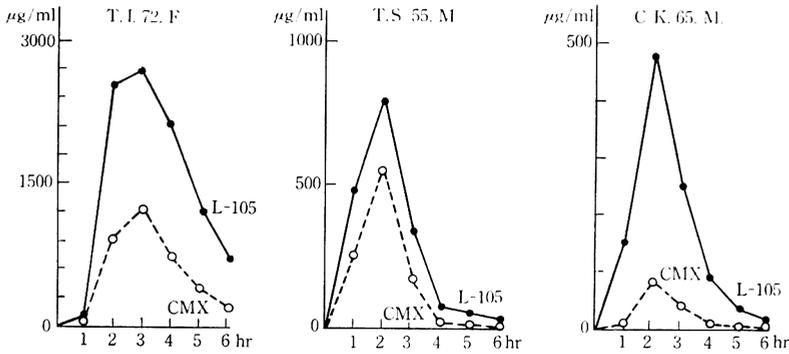


Table 5 Serum, biliary and urinary excretion of L-105 and CTT (Crossover, 1g i.v.)

(Bioassay)

Case (Age, Sex)	Drug	Serum (µg/ml)			Bile (µg/ml)						Urine (µg/ml)		
		5 min	2 hr	6 hr	~1°	~2°	~3°	~4°	~5°	~6°	~2°	~4°	~6°
24. Y. K. 43, F	L-105				960	820	340	125	58	23	5,300	950	86
	CTT				329	273	110	78.3	37.2	29.3	4,320	2,980	1,190
25. K. N. 76, F	L-105	86	6.6	0.7	74.0	98.0	62.0	27.5	15.5	9.4	6,400	4,100	
	CTT	118	64.0	34.0	30.0	75.2	77.5	61.0	58.7	49.9	1,630	1,660	

Fig. 8 Biliary concentration of L-105 and CTT after 1g intravenous bolus injection (Crossover) (Bioassay)

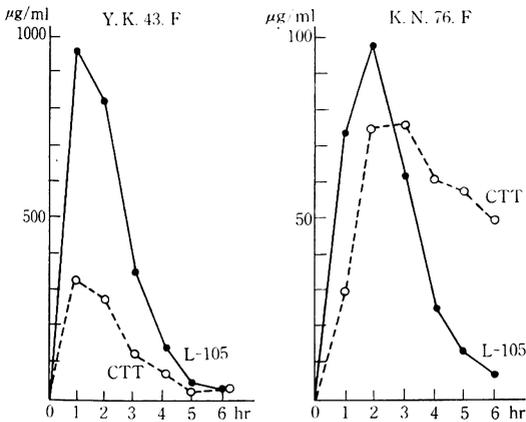


Table 6 The effect of UDCA on biliary excretion of L-105 (Bioassay)

Case (Age, Sex)	Day	Bile (µg/ml)			
		0	1 hr	3 hr	6 hr
26. S. K. 65, M	0	—	37.5	31.5	3.0
	1	0.11	39.0	34.0	6.4
	2	0.06	13.5	37.5	6.4
	3	1.85	26.5	22.5	7.4
27. K. O. 80, M	0	—	5.7	16.0	2.6
	1	0.03	18.8	20.0	1.8
	2	0.06	29.5	16.3	2.3
	3	0.08	67.0	19.0	3.4

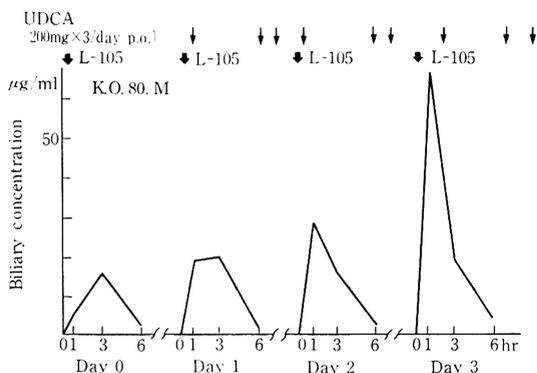
L-105 : 1 g, intravenous bolus injection
UDCA : 200 mg × 3/day, per os

crossover 法で同様に比較した結果、胆汁中移行の良好な例では L-105 の最高濃度は 960 µg/ml であり、CTT の 329 µg/ml の 3 倍に達したが、胆汁中移行の不良例ではそれぞれ 98.0 µg/ml, 77.5 µg/ml とその値は近似していた。6 時間後の胆汁中濃度は CTT がその tautomer の排出のため高値を示した (Table 5, Fig. 8)。

7) 胆汁酸 UDCA の経口投与

高度肝機能障害の 2 例において、UDCA 600 mg/日を連日 4 日間投与し、その間の胆管胆汁を L-105 1g 静注後、6 時間まで経時的に毎日測定した結果、そのうち 1 例において L-105 の胆汁中濃度の上昇を認めた (Table 6, Fig. 9)。

Fig. 9 The effect of UDCA on biliary excretion of L-105



2. 臨床効果

L-105 1~2g, 1日1~3回, 4~12日間, 静注または点滴静注したさいの臨床効果は, 胆嚢炎11例中, 著効3例, 有効7例, やや有効1例, 胆嚢胆管炎4例では, 有効2例, やや有効2例, 胆管炎6例では, 有効2例, 無効2例, 効果判定不能2例, 胆汁性腹膜炎の1例は有効であり, 全体として, その有効率は75% (15/20)であった。

ただし, 症例6はMOFを併発し, レスピレーター使用中で症状の経過を判定に加えることができず, 症例7は外傷性肝破裂の手術後に胆汁中からグラム陰性桿菌を検出し, 弛張熱から胆管炎を疑って L-105 による治療を開始したが, 前に投与した抗生物質による drug feverの可能性も否定できず, 効果判定不能とした。また, 炎症を思わせる所見に乏しく, 手術時に胆汁から細菌が検出されず, かつ手術の目的が胆石症の治療であった7例に対しては, 感染予防効果として判定し, 安全性評価にのみ加えた。

個々の症例の一覧を Table 7, 8, 9 にまとめた。そのうち, 代表的な症例を紹介する。

〔症例1〕 63歳 女性

前月下旬から右季肋部から背部に放散する疼痛を訴えていたが, 3月6日激しい痙痛発作をきたし, 救急入院し, 腹部超音波検査により急性胆嚢炎の診断を受けた。L-105 1日 2g, 4日間の投与にて解熱し, さらに, 嘔気, 疼痛, 筋性防御, 圧痛の緩解を得た。13日後, 安全に手術を施行しえたさいには胆汁中に菌を全く認めず, CRP も 10.9→0.6 となった著効例である (Fig. 10)。

〔症例13〕 62歳 女性

2日前, 悪寒, 発熱を伴った右季肋部痛をきたし, 急性胆嚢炎の疑いと診断されていたが, 右季肋部の激しい痙痛発作をきたし, 入院となった。L-105 1日 2gの投

Fig. 10 Case 1. F.D. 63 y.o. Female 49 kg, Cholecystitis

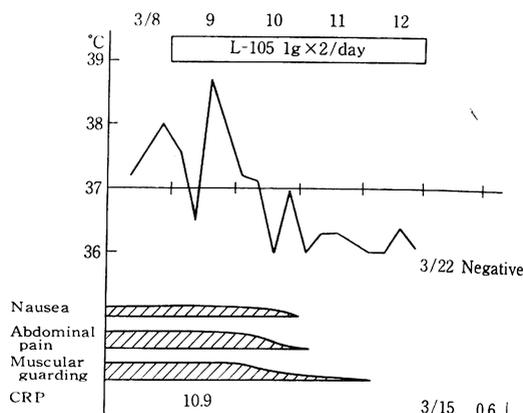
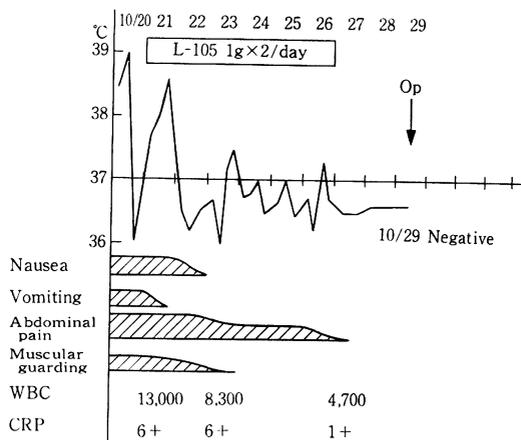


Fig. 11 Case 13. Y.Y. 62 y.o. Female 64 kg, Cholecystitis



与を開始したところ, 嘔気, 嘔吐, 筋性防御は1~3日で消失し, 疼痛は6日目に消失した著効例である。この間, 白血球数は13,000から4,700となり, CRPも6+から1+と改善した。9日後, 手術を施行時には胆嚢は肥大し, 漿膜面の充血, 浮腫など炎症性変化が著明であり, 膿性胆汁を多量に穿刺吸引したが, 胆汁中の菌は陰性化していた (Fig. 11)。

〔症例15〕 55歳 男性

前月26日から黄疸と食欲不振があり, アルコール性肝炎として治療を受けていたが, 13日前より右季肋部痛, 背部痛, 発熱が出現し, 7月16日発作が激烈となり, 急性胆嚢炎として緊急入院した。CMX を投与したが無効であり, 次いで LMOX に変更してやや症状の改善を認めたとはいえ, 炎症所見が残存していたので, 7月25日から L-105 の投与を開始した。壊疽性胆嚢炎で, 肝床部

Table 7 Clinical effects of L-105 (1)

Case		Diagnosis	Complications of underlying diseases	Pretreatment	L-105				Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
No.	Name				Route	Dose	Duration (days)	Total dose (g)			
1	F. D.	Cholecystitis	GB-stone	CTM	d. i.	1 g × 2	4	6	→ Negative	Excellent	—
2	K. K.	Cholecystitis	—	—	d. i.	1 g × 2	4	7	<i>S. epidermidis</i> <i>A. calcoaceticus</i> YLO	Good	—
3	S. H.	Cholecystitis	—	—	d. i.	1 g × 2	4	8	<i>E. coli</i>	Good	—
4	K. M.	Cholecystitis + Cholangitis	Ischemic heart disease	—	d. i.	1 g × 2	4	8	<i>S. marcescens</i> → <i>P. putida</i> <i>F. meningocepitum</i>	Fair	—
5	S. N.	Cholecystitis + Cholangitis	IH-stone	—	d. i.	1 g × 2	4	8	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	Fair	—
6	T. K.	Cholangitis	Bile duct obstruction MOF	LMOX	d. i.	1 g × 2	4	8	—	Unknown	—
7	M. S.	Cholangitis	Traumatic hepatic injury	CMX	d. i.	1 g × 2	4	8	GNR	Unknown	—
8	T. N.	Cholangitis	Pancreas cancer	—	d. i.	1 g × 2	5	9	(—)	Good	—
9	T. F.	Cholecystitis	GB-stone	—	d. i.	1 g × 2	5	10	<i>E. cloacae</i> <i>S. lactis</i>	Good	—
10	M. T.	Cholecystitis	GB-stone	CPZ	d. i.	1 g × 2	5	10	(—)	Good	—
11	F. K.	Cholangitis	CBD-stone	CMZ LMOX AMK	d. i.	1 g × 2	5	10	<i>K. pneumoniae</i> <i>Acinetobacter</i> → Negative	Good	—
12	Y. M.	Cholangitis	—	—	d. i.	1 g × 2	5	10	<i>M. varians</i> → <i>M. varians</i>	Poor	—

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

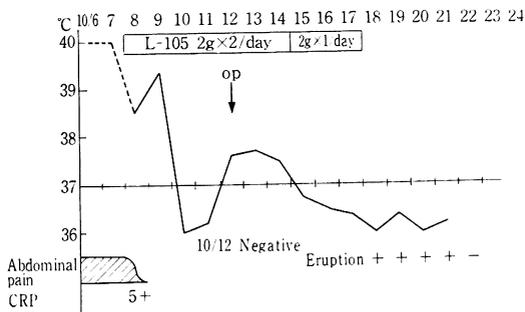
Table 8 Clinical effects of L-105 (2)

No.	Case		Diagnosis	Complications of underlying diseases	Pretreatment	L-105				Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
	Name	Age Sex				Route	Dose	Duration (days)	Total dose (g)			
13	Y. Y.	62 F	Cholecystitis	GB-stone	—	d. i.	1 g × 2	6	12	→ Negative	Excellent	—
14	S. H.	84 F	Cholecystitis + Cholangitis	CBD-stone	—	d. i.	1 g × 2	7	13	<i>K. oxytoca</i>	Good	—
15	K. K.	55 M	Cholecystitis	Hepatitis GB-stone	LMOX CMX	i. v.	1 g × 2	7	14	<i>E. cloacae</i>	Excellent	—
16	M. N.	72 F	Cholangitis	Bile duct cancer	DOXY CMX	d. i.	1 g × 2	7	14	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Poor	—
17	H. O.	72 F	Cholecystitis	Pancreas cancer	—	d. i.	1 g × 2	8	15	→ Negative	Fair	—
18	T. S.	55 M	Cholecystitis + Cholangitis	GB-stone	CTM	i. v.	1 g × 2	8	16	(—)	Good	—
19	C. M.	69 F	Cholecystitis	GB-stone CBD-stone	—	d. i.	1 g × 2	8	16	(—)	Good	Al-P↑ LAP↑ γ-GTP↑ LDH↑
20	S. Y.	66 M	Cholecystitis		—	d. i.	1 g × 2	9	18	<i>P. maltophilia</i> <i>B. fragilis</i>	Good	—
21	M. O.	55 M	Cholecystitis	GB-stone	—	d. i.	2 g × 2 2 g × 1	7 3	34	→ Negative	Good	Eruption Hb↓ Ht↓
22	T. T.	65 F	Bile peritonitis	Cancer of duodenal papilla	CTM CMX	d. i.	1 g × 2	12	24	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i>	Good	—

Table 9 Prophylactic effects of L-105 on postoperative infection in biliary surgery (3)

Case			Diagnosis	Operation	L-105				Adverse effect
No.	Name	Age Sex			Route	Dose	Duration (days)	Total dose (g)	
23	T. K.	34 F	Cholelithiasis	Cholecystectomy	i. v.	1 g × 3	4	11	—
24	S. N.	51 F	Cholelithiasis	Cholecystectomy	i. v.	1 g × 3	4	11	—
25	T. K.	66 M	Cholelithiasis	Cholecystectomy	d. i.	2 g × 2	4	16	—
26	H. Y.	69 M	Cholelithiasis	Cholecystectomy	d. i.	2 g × 2	5	18	RBC ↓ Hb ↓ Ht ↓
27	T. Y.	63 F	Cholelithiasis	Cholecystectomy	d. i.	1 g × 2	7	14	—
28	T. O.	49 M	Cholelithiasis	Cholecystectomy	d. i.	1 g × 2 1 g × 1	5 2	12	—
29	M. K.	56 M	Cholelithiasis	Cholecystectomy	d. i.	2 g × 2	7	26	—

Fig. 12 Case 21. M.O. 55 y.o. Male 57 kg, Cholecystitis

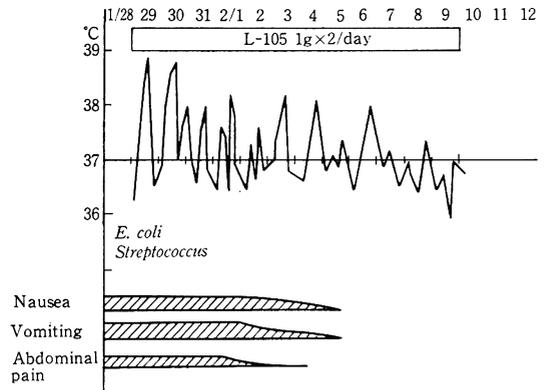


に肝膿瘍形成を認め、切開、排膿ドレナージ術を施行した。臨床症状の著明な改善と、CRP と白血球数の正常化を認め、著効と判定した。胆嚢胆汁から検出した *E. cloacae* に対する L-105 の MIC は 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

〔症例21〕 55歳 男性

2年前から月に1回の頻度で上腹部痛と発熱があり、超音波検査にて胆石症と診断されていた。2日前に上腹部痛、悪寒戦慄と40°Cの高熱があり、緊急入院した。L-105 1回 2g, 1日2回の投与を即日開始したところ、上腹部痛は1日目、悪寒戦慄、高熱は2日で消失し、6日後に胆嚢摘出術を施行しえた。胆嚢胆汁はやや混濁していたが、もはや菌は消失していた (Fig. 12)。

Fig. 13 Case 22. T.T. 65 y.o. Female 47 kg, Bile peritonitis



〔症例22〕 65歳 女性

十二指腸乳頭部癌のため膵頭十二指腸切除術を施行したが、術後2日目より弛張熱を認め、7日目より腹腔ドレインから胆汁排出を認め、脾・空腸吻合部の縫合不全による胆汁性腹膜炎と判明した。CTM 2g/日, CMX 2g/日の投与を行ったがいずれも無効のため、術後20日目より L-105 1日 2g に変更した。L-105 の投与開始後、4日目から腹腔ドレインからの胆汁排出が減少し、6日目から弛張熱も低下した。L-105 変更前日の胆汁から検出した起炎菌と考えられる *E. coli* に対する L-105 の MIC は 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった (Fig. 13)。

Table 10 MICs of antibiotics on isolated organisms

No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 cells/ml						
		L-105	CMX	LMOX	CPZ	CMZ	CTM	CEZ
2	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	6.25	1.56	0.78	0.39	0.39
9	<i>S. lactis</i>	0.2	0.39	50	6.25	50	6.25	6.25
22	<i>Streptococcus</i>	25	25	12.5	25	>100	>100	>100
5	<i>E. faecalis</i>	>100	>100	>100	50	>100	>100	50
12	<i>M. varians</i>	>100	>100	>100	12.5	100	25	100
3	<i>E. coli</i>	0.1	0.1	0.1	0.78	0.78	0.2	0.78
5	<i>E. coli</i>	0.2	0.2	0.2	0.2	3.13	0.2	1.56
22	<i>E. coli</i>	0.1	0.1	0.2	0.1	0.78	0.1	1.56
16	<i>E. coli</i>	0.1	0.1	0.1	0.78	1.56	0.2	1.56
11	<i>K. pneumoniae</i>	0.1	0.05	0.1	0.2	0.78	0.2	0.78
14	<i>K. oxytoca</i>	0.1	0.1	0.2	1.56	0.78	0.2	3.13
9	<i>E. cloacae</i>	0.2	0.2	0.2	0.39	1.56	0.78	3.13
15	<i>E. cloacae</i>	0.39	0.2	0.2	0.2	12.5	0.78	12.5
16	<i>E. cloacae</i>	100	100	50	100	>100	>100	>100
16	<i>P. aeruginosa</i>	50	100	50	50	>100	>100	>100
20	<i>P. maltophilia</i>	50	100	50	50	>100	>100	>100
4	<i>P. putida*</i>	100	100	>100	100	>100	>100	>100
2	<i>A. calcoaceticus</i>	50	50	100	50	>100	100	>100
11	<i>Acinetobacter</i>	50	50	100	100	>100	>100	>100
4	<i>F. meningosepticum*</i>	12.5	25	25	50	25	>100	>100
4	<i>S. marcescens</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
20	<i>B. fragilis</i>	12.5	50		12.5		25	

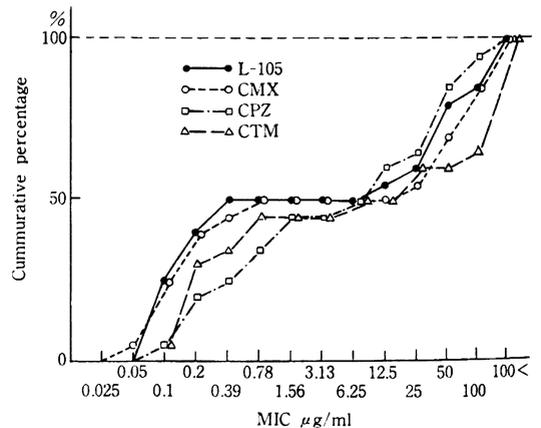
* Appeared

3. 細菌学的効果

胆汁中から菌を検出した症例は12例であり、単独感染5例、複数感染7例であったが、複数菌感染における起炎菌別臨床効果は71% (5/7) であった。

胆汁中細菌に対する L-105 と主要な cephem 系抗生物質 CMX, LMOX, CPZ, CMZ, CTM, CEZ の MIC を Table 10 に、MIC の累積百分率を Fig. 14 にまとめた。7 位側鎖の類似性からグラム陰性桿菌について、CMX と MIC に差がないのは当然とはいえ、*E. coli*, *K. oxytoca*, *E. cloacae* にはよい臨床効果が得られたが、抗菌力の及ばない *P. aeruginosa* や *E. faecalis* を含む複数菌感染例では、臨床効果は不良であった。すなわち、0.1 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* (症例 3, 22), 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の *K. oxytoca* (症例 11, 14) および 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (症例 9) と 0.39 $\mu\text{g/ml}$ (症例 15) の *E. cloacae* の症例はいずれ

Fig. 14 MICs of antibiotics on isolated organisms (20 strains)



も臨床効果が有効以上であった。しかし、*S. marcescens* (>100) の症例 4, *E. faecalis* (>100) と *E. coli* の症例 5, および *E. cloacae* (100) と *P. aeruginosa* (50) と *E. coli* の症例 16 では、いずれも明白な臨床効果が得られなかった。最近では胆汁中にグラム陽性球菌が増加しているが、今回は *S. aureus* については残念ながら検討できなかった。

4. 副作用

基礎的検討を行った症例を含めて56例中、発疹を1例に認めた。すなわち、症例 21 は、L-105 を10日間投与し、11日目に顔面・体幹・両上腕・両大腿に半米粒大～帽針大の赤色発疹を生じた。痒痒感はなく、投与中止後4日間で自然消失したが、本剤によるものと考えられる。

血液検査値異常として、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値の軽度減少が1例、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値の軽度減少が1例、また、血清生化学検査値異常として、Al-P, LAP, γ -GTP, LDH 上昇を1例に認めた。しかし、血清クレアチニン値やBUNの上昇例はなかった。

Ⅲ. 考 察

胆道感染症に対する薬剤の選択にあたっては、その起炎菌に対して抗菌力を十分に発揮できる抗生物質のうちから、胆汁中移行のよいものを選ぶことが原則であるが³⁾、最近、第三世代とよばれるものを含めて多数のcephem系薬剤が市販され、同系のものなかからいずれを選択するか、その基準としては何があるかはいまだ明確なものがなく、実地医家は困惑している現状である⁶⁾。

L-105 は3位側鎖に1,2,3-thiadiazolthiomethyl基を導入した半合成cephem注射剤である。本剤は、①好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、第三世代cephem剤の抗菌力の及ばない*S. aureus*にも有効性が期待されること、②各種 β -lactamaseに対してきわめて安定で、③肝への移行がよく、高い胆汁中濃度が得られるなどの特徴が挙げられる²⁾。すなわち、グラム陽性菌である*S. aureus*に対する抗菌力はCEZに匹敵し、MRSA, CEZ耐性*S. aureus*に対する抵抗力もMIC₅₀で、それぞれ3.13 μ g/ml および1.56 μ g/ml と優れ、グラム陰性菌に対してもCMXとほぼ同等の抗菌力を有し、CPZよりはるかに優れており、*B. fragilis*に対するL-105の抗菌力はCMXおよびCPZと同程度である^{2,7)}。さらに、グラム陽性・陰性菌に対するL-105のMICはMBCにきわめて近似しているといわれる^{2,3)}。

今回のわれわれのヒトにおける検討によれば、L-105 1g 静注後の血清中濃度は、5分後131.8 \pm 12.0 μ g/ml (n=10)、2時間後10.2 \pm 2.7 μ g/ml (n=8)であったが、L-105の血中濃度の推移はCMXのそれとほとんど同じであるのに反して、胆汁中濃度は明らかにL-105がCMXの2倍の濃度で推移し、T-tube挿入例においてL-105の胆汁中最高濃度は307~2,550 μ g/mlと高く、6時間後もなお高い濃度を持続した。これに反し、CMXのそれは85.4~1,280 μ g/mlであった。6時間までの回収率はL-105が10.3%で、CMXの3.3%よりもはるかに高い結果を得た。また、CTTとL-105それぞれ1gの胆汁中移行を比較した結果、胆汁中移行の良好な例ではL-105の最高濃度は960 μ g/mlであり、CTTの329 μ g/mlの3倍に達したが、胆汁中移行の不良例ではそれぞれ98.0 μ g/ml, 77.5 μ g/mlとその値は近似していた。

しかし、感染症の治療において重要なのは、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、この場合、胆嚢組織における抗生物質の濃度である。すなわち、胆嚢炎の90%以上が胆石の胆嚢頸部嵌頓による胆嚢管閉塞に起因していることから⁸⁾、抗生物質をいかに含んだ胆汁でも胆嚢内へ移行しにくい。われわれはこれまで各種のcephem系薬剤について、胆汁中濃度とともに胆嚢組織への直接移行についても検討してきたが、主な薬剤の胆嚢組織内濃度はCZXが68.4 \pm 26 μ g/g⁹⁾、CTTが87.6 \pm 23.9 μ g/g⁴⁾、CPMが43.8 \pm 15.6 μ g/g¹⁰⁾、CTR^Xでは121.3 \pm 87.8 μ g/g¹¹⁾であった。今回のL-105は最高925 μ g/gときわめて高く、平均でも192.7 \pm 79.8 μ g/gと、検討したcephem系薬剤のなかでもっとも高い組織内移行が得られることが明らかとなった。

動物における胆汁中移行に関する検討では、L-105を20 mg/kg 静注したさいには、ウサギは投与量の3%、イヌは30%、ラットでは60%もが6時間以内に胆汁中に排泄され、¹⁴C標識L-105によっても主として糞中に排泄されることが確認されている³⁾。しかし、ヒトでは投与量の70%が尿中に排泄されている。

われわれは現在までcephem系薬剤の胆汁中移行について、CMX¹⁾、CTT⁴⁾、CPM¹⁰⁾、CTR^X¹¹⁾、CBPZ¹²⁾などで検討してきたが、これらの胆汁中移行はきわめて高い。一方、L-105のヒト血清アルブミンとの結合率は約80%で、CPZ>L-105>CEZの順に高く³⁾、それを反映して、L-105の胆嚢胆汁中濃度もまた、1g静注後の最高胆汁中濃度が6,200 μ g/mlときわめて良好で、平均でも2,173 \pm 812 μ g/ml (n=10)と高濃度の移行を

認め、経時的な胆汁中濃度の推移も、50分後に2,800 $\mu\text{g/ml}$ となり、6時間後も10~740 $\mu\text{g/ml}$ となお高い濃度を持続し、胆汁中回収率は10.3%で、CMXよりはるかに高い結果を得た。さらに、CTTとL-105 1gの比較では、L-105の最高濃度は960 $\mu\text{g/ml}$ であり、CTTの329 $\mu\text{g/ml}$ の3倍に達するなどの成績から、CTTやCBPZと同等またはそれらを越える良好な胆汁中排泄が認められた。

胆道系に流出障害や感染がある場合、胆汁中移行が悪くなるのは当然であり、長期にわたる胆管閉塞状態では胆汁酸が枯渇しており、それらの症例に対する対策として経口的に胆汁酸を投与すれば、L-105の胆汁中移行をかなり改善できることも証明した。このような現象は他の抗生物質についても認められている¹³⁻¹⁶⁾。

また、一部のcephem系薬剤では、CTTのtautomer⁴⁾、CBPZのT-1982 A体、B体¹²⁾など代謝物が知られているが、¹⁴C標識L-105の静脈内投与後、TLCにより検索した結果、ラット胆汁からは代謝物によると思われるスポットは全く検出されず、全放射能がL-105に相当するRf位に検出されたことから、胆汁にはL-105の代謝物はないと考えられ、今回のヒト胆汁におけるHPLCによる検討でも、L-105には代謝物は認められなかった。

同一人でもその日の肝機能によって胆汁中移行は異なり、正確にはcrossover法にて比較した成績が必要である^{17,18)}。しかし、crossover法にても薬剤投与日が異なると投与日による条件の違いを除去することは不可能である。すなわち、crossover比較試験の施行前にT-tube外脚を遮断して腸肝循環を正常化せしめても、2日目には1日目に失われた胆汁酸および胆汁中の諸成分による影響が若干認められることがあり、1日目に濃度測定を行った薬剤のほうが条件がよいために、やや有利となる可能性を否定できない。そこで全く同一条件下で薬剤の胆汁中移行を比較するためには、比較する薬剤を同時投与し、HPLCなどの特異性の高い測定方法で同時に2剤の薬剤濃度を測定することが必要である¹⁹⁾。今回、CMXを対照として選択したのは、CMXが7位側鎖にL-105と同じ基をもっているが、その蛋白結合率が異なると思われたからである。類似の抗生物質の胆嚢組織や胆汁中濃度測定には、HPLCの分析条件の自在な変更により、2種以上の薬剤を同時投与・同時測定するという方法による分析方法は妥当と思われ、毎回薬剤間の競合については検討する必要があるとはいえ、少なくとも患者の背景因子は完全に除外した薬剤同士の比較が可能となった。

しかし、L-105のごとき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こすことが懸念される。しかし、L-105の副作用の全国集計によれば、1,057例中35例(3.3%)のうち、発疹は14例あったが、消化器系副作用は下痢5例、軟便2例と、臨床の実際ではそれほど多くない²⁾。下痢が少ない理由の1つとして、L-105は各種 β -lactamaseに対し安定であるとされているが、健康人における臨床第I相にてL-105の糞便中濃度は0のものがあり、*P. vulgaris*の産生するcephalosporinaseでCMXと同様に加水分解されるほかに、量的に多い*B. fragilis*などによっても分解される可能性が考えられる。

胆汁中移行の良好なcephem系薬剤は3位にtetrazolthiomethyl基を有しており、新たな副作用としてantabuse様作用が知られている。本剤の3位の特徴は、CEZに類似した1,2,3-thiadiazolthiomethylであり、その構造と安定性からantabuse様作用はない。

以上の成績から、胆道感染症では、胆汁排泄がよく、かつ β -lactamaseに安定または抵抗性を有し、しかも毒性の低いcephem系薬剤を第一選択とすべきであり、L-105はその目的に十分に合致しているものの1つといえよう。

文 献

- 1) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XI)とくにCefmenoxime (SCE-1365)の胆汁中移行とその臨床的効果について。Chemotherapy 29(S-1): 641~653, 1981
- 2) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, 東京, 1985
- 3) L-105の概要, 日本レダリー(社内資料), 1984
- 4) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XII)—Cefotetan (YM 09330)の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について。Chemotherapy 30(S-1): 796~816, 1982
- 5) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法。カレントセラピー 1: 1683~1692, 1983
- 6) 谷村 弘: 胆道感染症, 真下啓明監修「抗生物質の使い方—臨床編」。薬事日報社, 127~145頁, 1984, 東京
- 7) 疋田宗生, 他: L-105の細菌学的評価。Chemotherapy, 34(S-3): 1~16, 1986
- 8) 谷村 弘: 急性胆嚢炎の治療。消化器外科 7: 229~305, 1984
- 9) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(IX)—Ceftizoximeの胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度およびその臨床的効果について。Chemotherapy 28(S-5): 518~532, 1980
- 10) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(IV)—Cefpiramide (SM 1652)の胆汁中移行と胆嚢組織

- 濃度。Chemotherapy 31(S-1) : 180~186, 1983
- 11) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XX) — Ceftriaxone の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について。Chemotherapy 32 (S-7): 518~543, 1984
 - 12) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XVI) — T-1982 の胆汁中移行と胆汁中における安定性。Chemotherapy 30(S-3) : 175~189, 1982
 - 13) 早川富博, 他: PTCD症例におけるウルソ (UDC) 投与とセフォチアム (CTM) の胆汁中移行について。日消病誌 80(臨): 2052, 1983
 - 14) 早川富博, 鈴木幹三, 岸本明比右, 山本俊幸, 加藤政仁, 片桐健二, 武内俊彦: セフォチアム (CTM) の胆汁中移行に対するウルソデオキシコール酸 (UDC) の影響。Chemotherapy 32 : 1040, 1984
 - 15) 宮野 武, 新井健男, 下村 洋, 駿河啓次郎, 入戸野 博: 抗生物質の胆汁中移行 (胆汁酸代謝と利胆剤投与からの検討)。Chemotherapy 32 : 1045, 1984
 - 16) 東 克謙, 新井 茂, 伊藤和幸, 高島正之, 早川富博, 鈴木幹三, 岸本明比右, 山本俊幸: 抗生剤胆汁中移行に対するウルソデオキシコール酸緩衝液 (UDC) の影響—PTBD 症例における検討。Chemotherapy 32 : 1045, 1984
 - 17) 蓮池康徳, 村沢 明, 杉野達也, 植田俊夫, 大島進, 中山英男: PTCD 中における抗生剤の胆汁内移行に関する検討。第133回近畿外科学会, 京都, 1983
 - 18) 谷村 弘, 他: 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
 - 19) 谷村 弘: 肝障害, 腎障害, 高齢者における術後感染症の化学療法。消化器外科 8 : 594~601, 1985

CHEMOTHERAPY IN BILIARY TRACT INFECTION (XXVIII)
—BILIARY EXCRETION, TISSUE CONCENTRATION
IN GALLBLADDER AND CLINICAL EFFECTS IN
PATIENTS TREATED WITH L-105—

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI, TOHRU SAITO, KEISUKE YOSHIDA,
HIROSHI TAKAHASHI and KAZUE OZAWA

Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

MASANORI MAJIMA, SEONG-EON KIM, AKIRA YAMAUCHI and NOBORU NAKAYAMA
Department of Surgery, Kyoto City Hospital

KIYOSHI OHSUMI and TSUKASA SEKIYA
Department of Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, MITSUTOSHI YUN,
AKIHIRO OHNO and FUMIAKI YOTSUMOTO
Department of Surgery, Maizuru City Hospital

EIICHIRO YAO, AKIO HIGUCHI, SHINJI KAMIMOTO and SYUICHI TAKAHASHI
Department of Surgery, Tsukaguchi Hospital

MASASHI HAMAGAKI and RYUJI OKAMURA
Department of Surgery, Kochi City Hospital

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

YASUTAKA MAKI and HIROTAKA MIYAKE
Department of Surgery, Maki Hospital

HIROSHI YASUMOTO and YUKITO ADACHI
Department of Surgery, Toyosato Hospital

HITOSHI KATO
Department of Surgery, Takeda Hospital

L-105, a new cephem-type antibiotic, is very stable against β -lactamase and has a potent antibacterial activity on Gram-negative and Gram-positive bacteria. We performed fundamental and clinical investigations with L-105 on biliary diseases including biliary tract infections. The concentration of L-105 in body fluids was measured by bioassay and HPLC. The correlation ship between bioassay and HPLC methods was observed in serum and bile concentrations (L-105 in bile $r=0.969$).

1. The concentrations of L-105 in serum, gallbladder tissue and bile were determined in 15 patients at cholecystectomy. After i.v. injection of L-105, serum level at 5 min. was $131.8 \pm 12.0 \mu\text{g/ml}$ ($n=10$), and $10.2 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ at 2 hrs ($n=8$) showing a rapid decrease, but the concentration in the gallbladder tissue was $192.7 \pm 79.8 \mu\text{g/g}$ ($n=15$). Also, the mean concentration

in B bile of patients with the patent cystic duct and that in A bile were 2173.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 1614 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively.

2. When L-105 and CMX, each 1 g, were simultaneously administered to two patients, the concentration of L-105 in the gallbladder tissue was 3~5 times higher than that of CMX and in B bile 5~7 times higher than that of CMX.

3. In patients with an indwelling T-tube, the concentrations of L-105 and CMX in bile 6 hrs after administration were compared by crossover method. The maximum concentration of L-105 in the bile was 2550 $\mu\text{g}/\text{ml}$ which was 2 times that of CMX, 1280 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Especially, in a crossover comparison in patients showing remarkable, good or fair excretion into bile, the concentration of L-105 in bile was always 1.4~5.7 times higher than that of CMX. Even 6 hrs after administration, L-105 concentration was kept high, and the biliary recovery rate up to 6 hrs was 10.3%. The concentrations of L-105 and CTT in bile were also compared by the same method. The concentration of L-105 in bile was 1.3~2.9 times higher than that of CTT.

4. When the patients on L-105 treatment were given UDCA 200 mg, t.i.d. for consecutive days, L-105 concentration in bile was increased and on day 3 reached about 4 times that of the initial day.

5. To 22 patients with cholecystitis, cholangitis and bile peritonitis, L-105 1~2 g, b.i.d., was injected intravenously at bolus or drip infusion. The clinical results showed 3 cases of "excellent" improvement, 12 of "good", 3 of "fair", 2 of "poor", and 2 of "unknown", and the effective rate was 75%. One adverse effect, eruption, was noted, which disappeared 4 days after the discontinuation of L-105, without any treatment. MIC_{50} of 20 isolated organisms from bile was 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$.