

Cefotiam および Cefmenoxime の胆汁中移行

—投与量，投与方法による成績の比較—

花谷勇治*・寺本英樹・横山 勲
新井健之・中津喬義・斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

(*現，帝京大学医学部第一外科学教室)

(昭和 61 年 9 月 11 日受付)

胆石症術後 T チューブドレナージ施行中の 10 例を対象に，Cefotiam (CTM) および Cefmenoxime (CMX) の胆汁中移行を経時的に測定した。

胆汁中ピーク濃度，濃度曲線下面積，胆汁中回収率は，CTM では 1g one shot 静注 (1g IV) 群 259 $\mu\text{g/ml}$ ，429 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ，0.77%，2g one shot 静注 (2g IV) 群 592 $\mu\text{g/ml}$ ，1,001 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ，1.18%，2g 60 分間点滴静注 (2g DIV) 群 398 $\mu\text{g/ml}$ ，649 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ，0.61%，CMX では 1g IV 群 190 $\mu\text{g/ml}$ ，291 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ，0.56%，2g IV 群 612 $\mu\text{g/ml}$ ，1,104 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ，1.37%，2g DIV 群 423 $\mu\text{g/ml}$ ，840 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ，1.03% であった。すなわち，(1) CTM と CMX はほぼ同等で，ともに良好な胆汁中移行を示した。(2) CTM では投与量と胆汁中濃度との間に dose response を認めたが，CMX では投与量による成績の差が著明であった。(3) CTM，CMX とともに one shot 静注群は点滴静注群より良好な成績を示した。

時間-濃度曲線は，CTM，CMX とともに sharp なピークを呈し，ピーク時間は 1.4~1.9 時間と短く，6.25 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 1g 投与群では 3~4 時間，2g 投与群でも 5 時間前後であった。また，点滴静注群におけるピーク時間の延長化は認められなかった。

以上より，CTM，CMX の胆汁中移行に関しては，one shot 静注が点滴静注より優れていると考えられた。また，1 回投与量を増加して高いピークを求めるよりは，投与間隔を短縮する方が好ましいと思われた。

β -ラクタム系抗生物質は副作用が少ないことから，ある程度の大量投与が可能である。一方，必要以上の薬剤を投与することは，経済的に問題となるばかりでなく，菌交代現象の発現や耐性菌の出現を助長する可能性がある。我々は薬剤の *in vitro* における抗菌力と，目的とする部位における体内動態を組み合わせることであり，適正な投与量，投与方法の設定が可能であろうと考え，胆汁および術後創内浸出液につき検討を加えてきた¹⁻⁴⁾。今回は Cefotiam (CTM)，Cefmenoxime (CMX) の 2 剤を対象に，胆汁中への移行を検討した。

I. 対象と方法

胆石症術後 T チューブドレナージ施行中の 10 例を対象とした。性別は男性 1 例，女性 9 例，年齢は 52~86 歳，平均 65.7 歳，体重は 33~60 kg，平均 45.4 kg であった。いずれも術後 2 週間以上経過し，全身状態の安定した時期に検討したが，T チューブ挿入の影響か，10 例中 8 例に軽度の，2 例に中等度の肝機能検査値異常を

認めた。腎機能検査値は 10 例とも正常範囲内であった (Table 1)。

抗生物質は CTM および CMX を使い，各薬剤に対し 5 例ずつを割り付けた。各症例につき，1 日ないし 2 日の間隔をおいて 1g one shot 静注 (1g IV)，2g one shot 静注 (2g IV) および 2g 60 分間点滴静注 (2g DIV) の 3 回の検討を順不同に行なった (crossover method)。IV 群は生理食塩水 20 ml に，DIV 群はソリタ T₂[®] 200 ml に溶解して投与した。T チューブより自然流出する胆汁を小容器内に集め，30 分ないし 60 分毎に分別採取した。採取胆汁を等量の M/10 リン酸緩衝液 (pH 7.0) と混和し，測定まで -20°C に凍結保存した。

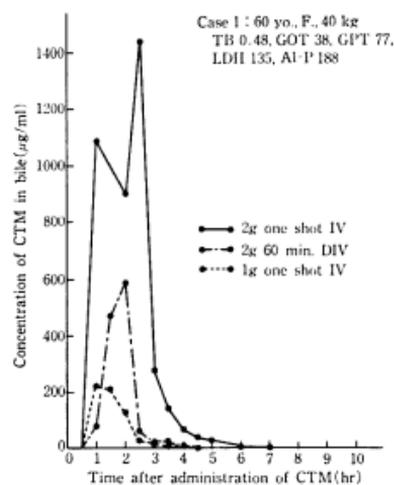
抗生物質濃度は，CTM では *P. mirabilis* ATCC 21100 を，CMX では *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とするアガーウェル法により測定した。標準曲線の作成には M/10 リン酸緩衝液を用いた。なお，今回の検討では，体重により投与量を調節しなかったため，低体重症例では高値

Table 1 Age, sex, body weight and laboratory data of 10 patients under the study

Case	Age (y.o.)	Sex	Body weight (kg)	TB (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	Al-P (IU)	Creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1. S.K.	60	F	40	0.48	38*	77*	135	188*	0.8	13.7
2. Y.S.	67	F	60	0.85	82*	94*	270	258*	0.7	13.3
3. H.M.	54	M	55	0.74	51*	71*	227	166*	1.0	12.6
4. M.S.	77	F	56	0.90	33*	28*	310	135	0.8	13.2
5. A.S.	60	F	33	0.77	118*	103*	383*	453*	1.1	13.5
6. M.O.	72	F	49	0.69	44*	47*	244	341*	0.8	8.6
7. C.S.	52	F	42	1.66	31*	35*	226	329*	0.8	7.0
8. A.F.	73	F	38.5	0.82	25	33*	264	198*	0.9	15.8
9. U.T.	86	F	35	0.78	39*	46*	362	252*	0.6	13.3
10. S.H.	56	F	45	0.58	128*	190*	406*	296*	0.6	9.6

* Abnormal value.

Fig. 1 Time-concentration curve of CTM in choledochal bile, crossover method (1)



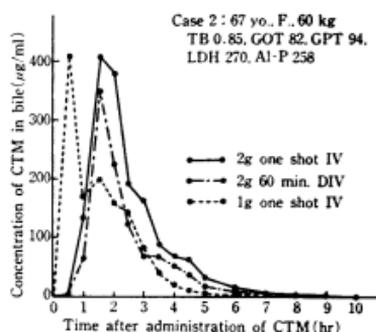
を、高体重症例では低値を示すと考えられた。そこで、体重が 50 kg であったと仮定した場合の補正値を算出して使用した (補正値 = 実測値 × 体重/50)。

II. 成績

1) CTM 胆汁中移行成績

CTM 胆汁中移行成績を Fig. 1~5 に示した。症例 1~3 は軽度の肝機能検査値異常を認めたが、CTM の胆汁中移行は良好であった。症例 5 は GOT 118, GPT 103 と中等度の肝機能検査値異常のため、また、症例 4 は

Fig. 2 Time-concentration curve of CTM in choledochal bile, crossover method (2)



77 歳と高齢のためか、他の 3 例に比べて低値にとどまったが、それでも 100 µg/ml 以上の濃度を 0.5~2 時間にわたり維持していた。

投与量、投与方法による成績を比較するため、5 例の平均濃度曲線を描いた (Fig. 6)。2g IV 群は 1g IV 群に比べほぼ 2 倍の成績であった。また、2g IV 群は 2g DIV 群に比べて速やかに高濃度に達し、投与後 1 時間より 3 時間まで高値を示した。一方、投与後 3.5 時間以後は両群間に明らかな差を認めなかった。

各群における薬動学的パラメーターを Table 2 に示した。

胆汁中ピーク濃度は、1g IV 群では 125~425 µg/ml, 平均 259 µg/ml, 2g IV 群では 109~1,443 µg/ml, 平均 592 µg/ml, 2g DIV 群では 143~734 µg/ml, 平均 398

Fig. 3 Time-concentration curve of CTM in choledochal bile, crossover method (3)

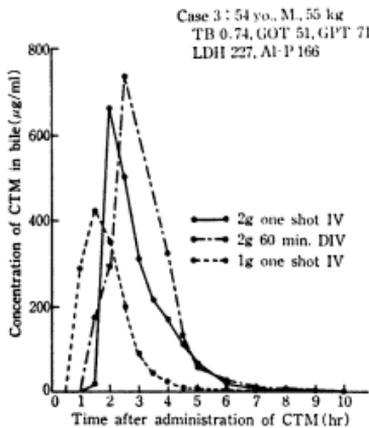


Fig. 4 Time-concentration curve of CTM in choledochal bile, crossover method (4)

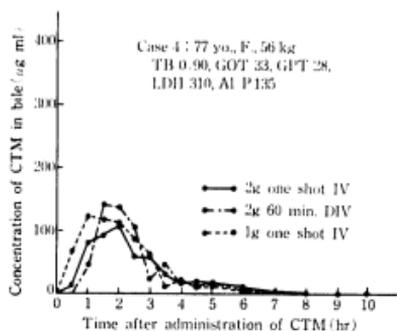
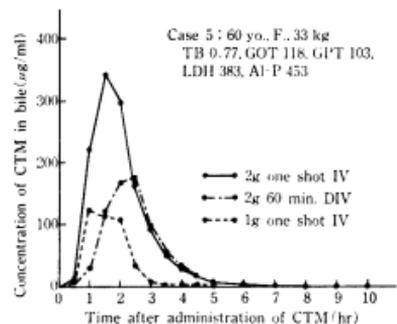


Fig. 5 Time-concentration curve of CTM in choledochal bile, crossover method (5)



$\mu\text{g/ml}$ で、2g IV 群は 1g IV 群の 2.3 倍、2g DIV 群の 1.5 倍の成績であった。

投与後 10 時間までの濃度曲線下面積 (AUC) は、1g IV 群では 203~730 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、平均 429 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、2g IV 群では 276~1,455 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、平均 1,001 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、2g DIV 群では 273~1,455 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、平均 649 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で、2g IV 群は 1g IV 群の 2.3 倍、2g DIV 群の 1.5 倍に相当していた。

投与後 10 時間までの胆汁中回収率は、1g IV 群では 0.26~1.31%、平均 0.77%、2g IV 群では 0.17~3.48%、平均 1.18%、2g DIV 群では 0.19~0.94%、平均 0.61% で、2g IV 群は 1g IV 群の 1.5 倍、2g

Fig. 6 Time-concentration curve of CTM in choledochal bile, comparison of dose and route (crossover method, $n=5$)

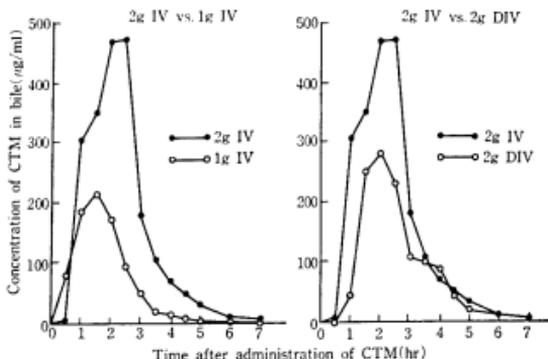


Table 2 Pharmacokinetic parameters of CTM in choledochal bile

Group	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Recovery rate (%)	T_{max} (hr)	Peak time (hr)
1g IV	259 \pm 148	429 \pm 235	0.77 \pm 0.48	1.0 \pm 0.4	1.5 \pm 0.6
2g IV	592 \pm 515	1,001 \pm 739	1.18 \pm 1.31	1.9 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4
2g DIV	398 \pm 258	649 \pm 470	0.61 \pm 0.28	2.0 \pm 0.5	1.4 \pm 0.4

M \pm S.D.

Table 3 Maintaining time of various concentration of CTM in choledochal bile

Group	Maintaining time (hr)				
	100 $\mu\text{g/ml}$	50 $\mu\text{g/ml}$	25 $\mu\text{g/ml}$	12.5 $\mu\text{g/ml}$	6.25 $\mu\text{g/ml}$
1g IV	1.8 \pm 0.7	2.4 \pm 0.7	2.8 \pm 0.8	3.5 \pm 1.0	4.1 \pm 1.3
2g IV	2.3 \pm 1.1	3.4 \pm 0.7	4.1 \pm 0.7	5.1 \pm 0.6	6.2 \pm 0.6
2g DIV	1.8 \pm 0.9	2.6 \pm 1.0	3.6 \pm 1.1	4.5 \pm 1.0	5.6 \pm 1.5

M \pm S.D.

Fig. 7 Time-concentration curve of CMX in choledochal bile, crossover method (1)

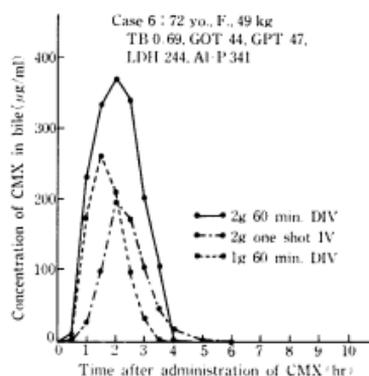
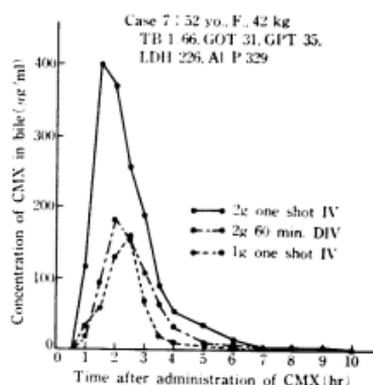


Fig. 8 Time-concentration curve of CMX in choledochal bile, crossover method (2)



DIV 群の 1.9 倍に相当する成績を示した。

時間-濃度曲線を見ると、CTM は 1g および 2g IV 群では投与後 0.5~1 時間より、2g DIV 群では 1 時間より胆汁中に検出され、1g IV 群では 1 時間で、2g IV 群および 2g DIV 群では 2 時間でピークに達した。ピーク以後の濃度低下はいずれの群でも速やかで、ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した時間(ピーク時間)は、1g IV 群および 2g DIV 群では 1.5 時間、2g IV 群では 1.7 時間であった。

100 $\mu\text{g/ml}$ 、50 $\mu\text{g/ml}$ 、25 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ の各濃度を維持した時間を濃度曲線より求めると (Table 3)、1g IV 群では各々 1.8 時間、2.4 時間、

2.8 時間、3.5 時間、4.1 時間、2g IV 群では 2.3 時間、3.4 時間、4.1 時間、5.1 時間、6.2 時間、2g DIV 群では、1.8 時間、2.6 時間、3.6 時間、4.5 時間、5.6 時間であった。2g IV 群と 1g IV 群は、投与量を考慮して比較すると、100 $\mu\text{g/ml}$ (1g IV 群では 50 $\mu\text{g/ml}$) 維持時間は同等であったが、他の濃度域では 2g IV 群の方が 1.2 倍良好な成績を示した。2g IV 群と 2g DIV 群の比較では、高濃度域だけでなく、6.25 $\mu\text{g/ml}$ までのいずれの濃度域においても、2g IV 群の方が 1.1~1.3 倍長時間維持の成績であった。

2) CMX 胆汁中移行成績

CMX 胆汁中移行成績を Fig. 7~11 に示した。症例

Fig. 9 Time-concentration curve of CMX in choledochal bile, crossover method (3)

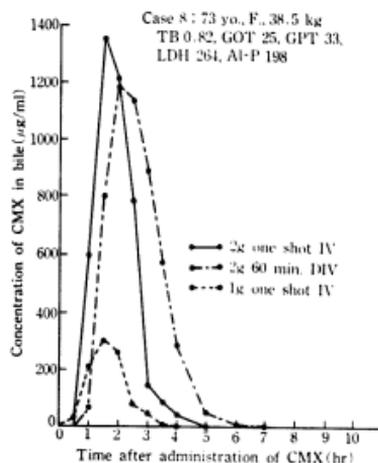
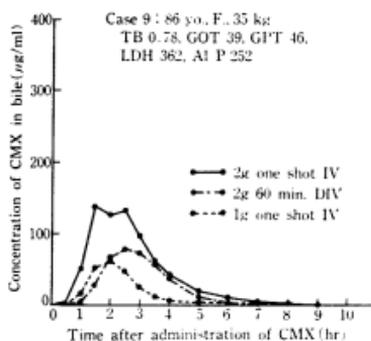


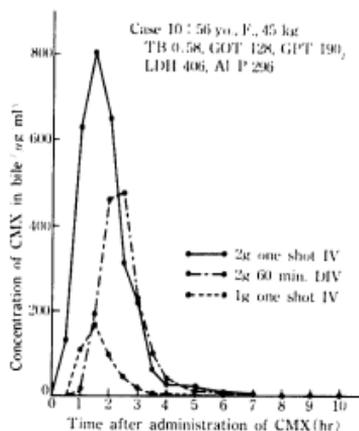
Fig. 10 Time-concentration curve of CMX in choledochal bile, crossover method (4)



6~8は軽度の肝機能検査値異常を認めたが、CTMと同様に良好な胆汁中移行を示した。症例10はGOT 128, GPT 190と、中等度の肝機能検査値異常を認めたが、比較的良好な成績を示した。症例9は86歳と高齢のためか、他の4例に比べて低値にとどまったが、それでも100 µg/ml以上の濃度を1g IVで1時間、2g IVおよび2g DIVでは2.5時間にわたり維持していた。

投与量、投与方法による成績を比較するため、5例の平均濃度曲線を描いた (Fig. 12)。2g IV群は1g IV群に比べ、投与量を考慮しても、なお高値を示した。2g DIV群は2g IV群に比べ、0.5時間の遅れを認めた

Fig. 11 Time-concentration curve of CMX in choledochal bile, crossover method (5)



が、濃度上昇および下降部分は両群ではほぼ同様であり、ピーク前後の1時間にのみ差が認められた。

各群における薬動学的パラメーターをTable 4に示した。

胆汁中ピーク濃度は、1g IV群では62~300 µg/ml, 平均190 µg/ml, 2g IV群では138~1,349 µg/ml, 平均612 µg/ml, 2g DIV群では78~1,184 µg/ml, 平均423 µg/mlで、2g IV群は1g IV群の3.2倍, 2g DIV群の1.4倍の成績を示した。なお、2g IV群と2g DIV群の胆汁中ピーク濃度には、推計学的な有意差を認めた ($P < 0.01$, paired t test)。

投与後10時間までのAUCは、1g IV群では123~461 µg·hr/ml, 平均291 µg·hr/ml, 2g IV群では364~2,111 µg·hr/ml, 平均1,104 µg·hr/ml, 2g DIV群では190~2,504 µg·hr/ml, 平均840 µg·hr/mlで、2g IV群は1g IV群の3.8倍, 2g DIV群の1.3倍に相当していた。なお、2g IV群と1g IV群の2倍および2g IV群と2g DIV群のAUCには、推計学的な有意差を認めた ($P < 0.05$, paired t test)。

投与後10時間までの胆汁中回収率は、1g IV群では0.21~1.11%, 平均0.56%, 2g IV群では0.37~2.51%, 平均1.37%, 2g DIV群では0.17~3.33%, 平均1.03%で、2g IV群は1g IV群の2.4倍, 2g DIV群の1.3倍の成績であった。

時間-濃度曲線を見ると、1gおよび2g IV群では投与後0.5~1時間より、2g DIV群では1時間より胆汁中に検出され、1g IV群は1.8時間, 2g IV群は1.6時間, 2g DIV群は2.2時間でピークに達した。ピー

Fig. 12 Time-concentration curve of CMX in choledochal bile, comparison of dose and route (crossover method, n=5)

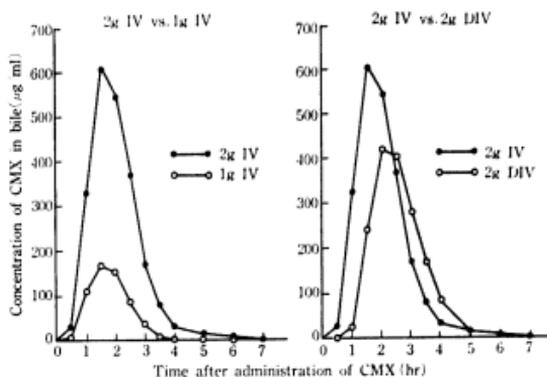


Table 4 Pharmacokinetic parameters of CMX in choledochal bile

Group	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Recovery rate (%)	T_{max} (hr)	Peak time (hr)
1g IV	190 \pm 93.7	291 \pm 134	0.56 \pm 0.37	1.8 \pm 0.4	1.4 \pm 0.2
2g IV	612 \pm 477	1,104 \pm 686	1.37 \pm 0.98	1.6 \pm 0.2	1.9 \pm 0.4
2g DIV	423 \pm 450	840 \pm 955	1.03 \pm 1.30	2.2 \pm 0.3	1.8 \pm 0.3

M \pm S.D.

Table 5 Maintaining time of various concentration of CMX in choledochal bile

Group	Maintaining time (hr)				
	100 $\mu\text{g/ml}$	50 $\mu\text{g/ml}$	25 $\mu\text{g/ml}$	12.5 $\mu\text{g/ml}$	6.25 $\mu\text{g/ml}$
1g IV	1.1 \pm 0.7	1.8 \pm 0.6	2.4 \pm 0.4	2.9 \pm 0.3	3.4 \pm 0.6
2g IV	2.6 \pm 0.5	3.3 \pm 0.3	4.1 \pm 0.6	4.9 \pm 1.0	5.5 \pm 1.4
2g DIV	1.8 \pm 1.4	2.7 \pm 0.9	3.5 \pm 0.8	4.1 \pm 0.6	5.0 \pm 0.3

M \pm S.D.

ク以後の濃度低下は、CTMと同様に速やかで、ピーク時間は1g IV群1.4時間、2g IV群1.9時間、2g DIV群1.8時間であった。

100 $\mu\text{g/ml}$ 、50 $\mu\text{g/ml}$ 、25 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ の各濃度を維持した時間を濃度曲線より求めると (Table 5)、1g IV群では各々1.1時間、1.8時間、2.4時間、2.9時間、3.4時間、2g IV群では2.6時間、3.3時間、4.1時間、4.9時間、5.5時間、2g DIV群では1.8時間、2.7時間、3.5時間、4.1時間、5.0時間であった。2g IV群は、1g IV群と投与量を考慮して比較しても、各濃度ともに1.4倍の長時間にわたり維持していた。また、2g IV群は2g DIV群に比べ、100

$\mu\text{g/ml}$ で1.4倍、50 $\mu\text{g/ml}$ 、25 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ で1.2倍、6.25 $\mu\text{g/ml}$ で1.1倍良好な成績であった。

III. 考 案

抗生物質の胆汁中移行を検討するにあたり、成績の個体差が大きいたことが問題となり、同一症例における複数回の投与による比較検討が望ましいとされている (crossover method)⁹⁾。しかし、今回検討した10例中、症例2では1g IVと2g IVが同一の胆汁中ピーク濃度を、症例4では1g IVが2g IVよりも高いピーク濃度および回収量を示した。同様の現象はL-105の胆汁中移行を検討した際にも観察されており⁹⁾、同一症例であっても、胆汁中移行成績には変動のあることが示唆

された。このため、2剤を同時に投与して、HPLCにより各薬剤濃度を分別定量するのを勧める報告もある⁹⁾。しかし、この方法は同一薬剤について、投与量、投与方法による成績を比較するためには応用できない。結局、成績の変動を避けるためには、全身状態、肝・腎機能などが安定した時期に、しかも、なるべく短期間内に検討すべきであろう。また、crossover法による比較であっても、ある程度多数例での検討が必要であろうと思われる。

肝機能と抗生物質の胆汁中移行との関係については、国井⁸⁾、谷村⁹⁾が報告しているが、我々もCMZについて、GOT、GPTが100を超えた症例での成績が、他の症例に比べて約1/10にとどまったと報告した¹⁾。今回の検討でも、CTMとCMXの胆汁中移行は肝機能障害の影響を受けると思われたが、その程度はCMZの場合ほど著明ではなかった。一方、高齢の症例4および症例9では、肝機能検査値異常が軽度であったにもかかわらず、胆汁中移行成績は低値にとどまった。このことから、抗生物質の胆汁中移行を不良とする因子が、肝細胞障害、胆道閉塞機転の他にも存在する可能性が示唆された。

CTM、CMXの胆汁中移行はいずれも良好であり、1g IV群においても、CTMでは259 $\mu\text{g/ml}$ 、CMXでは190 $\mu\text{g/ml}$ と高いピーク濃度を示し、それぞれ1.1時間、1.8時間にわたり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持していた。一方、時間-濃度曲線は両剤ともにsharpなピークを呈し、ピーク時間は1.4~1.9時間と短く、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は、1g IV群では3~4時間、2g IVおよび2g DIV群でも5時間前後であった。したがって、この2剤に関しては、投与量を増量して高いピークを求めると、投与間隔を短くする方が臨床効果を高める可能性があると思われた。

投与量と胆汁中濃度の間には、CTMではほぼdose responseの関係を確認したが、CMXでは2g IV群は1g IV群に比べ、ピーク濃度で3.2倍、AUCで3.8倍、回収量で4.8倍と、投与量による成績の差が著明であった。

投与方法に関しては、2g IV群は2g DIV群に比べ、CTMではピーク濃度およびAUCで1.5倍、回収率で1.9倍、CMXではピーク濃度で1.4倍、AUCおよび回収率で1.3倍の成績を示した。時間-濃度曲線では、2g DIV群はピークの出現が遅れたのみで、ピーク時間の延長化は認められず、6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ のいずれの濃度域においても、2g IV群の方が長い濃度維持時間を

示した。したがって、胆汁中移行に関しては、CTM、CMXはone shot静注で投与するのが望ましいと考えられた。

我々がこれまでに報告した4剤のうち、CAZ、L-105ではone shot静注群と点滴静注群の成績はほぼ同等であったが、CEZ、CMZでは今回の結果と同様、one shot静注群が点滴静注群より良好な成績を示した。投与量や投与方法による成績の差が何に起因するかにつき、基礎的な検討は行っていないが、高投与量やone shot静注投与における高い血中ピーク濃度が、血中より肝細胞への薬剤移行を促進することが要因の一つと考えられる。

稿を終るにあたり、抗生物質濃度測定に御協力いただいた武田薬品工業株式会社に感謝します。なお、本論文の一部は第32回日本化学療法学会総会（札幌）および第33回日本化学療法学会総会（東京）において発表した。

文 献

- 1) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31: 952~956, 1983
- 2) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31: 1042~1046, 1983
- 3) 花谷勇治, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討(2)。Chemotherapy 32: 490~495, 1984
- 4) 花谷勇治, 下山 豊, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討(2)。Chemotherapy 33: 331~336, 1985
- 5) 花谷勇治, 下山 豊, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 直腸癌術後創内浸出液中へのCeftazidimeの移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 33: 871~876, 1985
- 6) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 外科領域におけるL-105の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy (S-3): 581~592, 1986
- 7) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症。外科 44: 1249~1257, 1982
- 8) HUANG, W. F.: A new comparative method of the pharmacokinetics of the two antibiotics by HPLC analysis after simultaneous administration. Arch. Jpn. Chir. 52: 273~298, 1983
- 9) 国井乙彦: 肝病態と抗生物質。Chemotherapy 31: 999~1000, 1983

A CLINICAL STUDY ON PENETRATION OF CTM AND CMX INTO CHOLEDOCHAL BILE

YUJI HANATANI, HIDEKI TERAMOTO, ISAO YOKOYAMA,
TAKEYUKI ARAI, TAKAYOSHI NAKATSU and TOSHIAKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

The excretion of cefotiam(CTM) and cefmenoxime(CMX) into choledochal bile was studied in order to know the proper dose and route of administration of the drugs. Choledochal bile was collected on every 30 or 60 minutes from 10 patients (5 patients for each drug) under T-tube drainage. Each patient was examined for 3 times within a week (crossover method); (1) bolus injection of 1 g intravenously (1 g IV). (2) bolus injection of 2 g intravenously (2 g IV) and (3) drip infusion of 2 g for 60 minutes intravenously (2 g DIV). The concentration of the drugs was measured by the agar well method.

The peak concentration, the area under the curve (AUC) and the recovery rate of CTM in bile were as follows: (1) 1 g IV; 259 $\mu\text{g/ml}$, 429 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 0.77%. (2) 2 g IV; 592 $\mu\text{g/ml}$, 1,001 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 1.18%. (3) 2 g DIV; 398 $\mu\text{g/ml}$, 649 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 0.61%. And those of CMX were as follows: (1) 1 g IV; 190 $\mu\text{g/ml}$, 291 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 0.56%. (2) 2 g IV; 612 $\mu\text{g/ml}$, 1,104 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 1.37%. (3) 2 g DIV; 423 $\mu\text{g/ml}$, 840 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 1.03%. That is, the results of CTM were considered to be nearly equal with those of CMX. The more the dose of administration of the drugs was, the higher the concentration of the drugs in bile was. The results of 2 g IV were better than those of 2 g DIV.

The time-concentration curve of CTM and CMX showed sharp peaks and were similar to each other. The peak time, while the concentration of the drugs was maintained above half of the peak level, was not long; 1.4 hours (1 g IV), 1.8 hours (2 g IV) and 1.6 hours (2 g DIV). And prolongation of the peak time was not achieved in the drip infusion group.

From above results, it was considered that the bolus injection should be recommended rather than the drip infusion for 60 minutes, as to the penetration of CTM and CMX into choledochal bile. And it was suggested that the frequent administration was superior to the large dosage for CTM and CMX to attain the better clinical effect.