

胆道感染症の化学療法 (X X I X) 6315-S (Flomoxef) 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・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

岡本美穂二
国立京都病院外科

丸山啓介
守山市民病院外科

邊見公雄・鷺田晶信
赤穂市民病院外科

端野博康・富永純男・頼 文夫・薄井裕治
神綱病院外科

片岡三朗
神戸海星病院外科

吉松 修・松本浩生・大谷 博・栗根弘治
大阪赤十字病院外科

関谷 司
三菱京都病院外科

加藤仁司
武田病院外科

石川稔晃・橋本 隆・小西 豊・三井敏文
神戸中央市民病院外科

植木稠雄・金子 巖・財間正純
一ノ瀬 庸・嶋 廣一
公立豊岡病院外科

丸山 泉
関西電力病院外科

LMOX の持つグラム陰性桿菌と嫌気性菌に対する強い抗菌力を保持しながら, グラム陽性菌に対する抗菌力を増強した新しい注射用 oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) について, 胆道疾患症例 64 例を対象とし, その基礎的・臨床的検討を行なった。

1. 胆嚢摘出例 (20 例) における 6315-S 1 g 静注後の血中濃度は, 1 時間後 $24.3 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$, 2 g 静注では $48.9 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$, 2 g 点滴静注では $25.2 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢組織内濃度は, 1 g 静注 9 例では $4.7 \sim 56.8 \mu\text{g/g}$, 2 g 静注 5 例は $44.8 \sim 399 \mu\text{g/g}$, 2 g 点滴静注 6 例は $5.9 \sim 47.0 \mu\text{g/g}$ と高かった。胆嚢胆汁中濃度は, 1 g 静注 9 例では $54.0 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$, 2 g 静注 4 例は $690 \pm 44.6 \mu\text{g/ml}$, 2 g 点滴静注 3 例は $31.2 \sim 1,010 \mu\text{g/ml}$ と高く, 胆嚢摘出例にお

ける胆管胆汁中濃度は、1 gで128~201 $\mu\text{g/ml}$ 、2 gで137~364 $\mu\text{g/ml}$ であった。

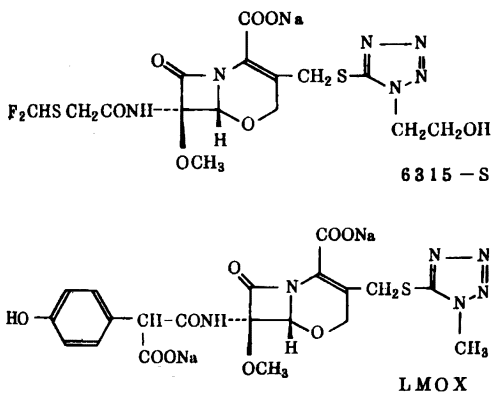
2. T-tube 挿入例 (9例)における経時的胆汁中移行は、6315-S 1 g単独 (3例) 静注後の最高胆汁中濃度は、48.8~116 $\mu\text{g/ml}$ であった (bioassay 法)。6315-S と LMOX または CZX それぞれ1 gの同時投与と比較試験 (HPLC 法)では、6315-Sの最高胆汁中濃度は71.3~101 $\mu\text{g/ml}$ 、LMOXのそれは82.2~232 $\mu\text{g/ml}$ であり、CZXとの同時投与と比較試験では、6315-Sの最高胆汁中濃度は39.6~136 $\mu\text{g/ml}$ 、CZXのそれは74.3~164 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 6315-Sを1回1~2 g、1日2~4 g、4~10日間、静注または点滴静注して行なった臨床的検討では、胆管炎17例を含めた27例全体の有効率は77.8%であったが、胆嚢炎10例では、著効3例、有効6例、有効率は90.0%と優れた成績であった。

4. さらに、胆管炎7例から得られた胆汁中細菌について、グラム染色菌群別にACB (antibody-coated bacteria) 試験とそれぞれのIgG、IgA、IgMの構成成分を検討した結果、残存した*E. faecalis*などはACB陰性菌であり、臨床症状とは関係のないことが示唆された。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は、塩野義製薬研究所で合成された新しい注射用 oxacephem 系抗生物質で、すでに市販されている Latamoxef (LMOX)¹⁾ と同一の1-oxacephem 骨格を有し、Fig. 1 に示す化学構造式を持った抗生物質である。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S & LMOX



LMOXの持つグラム陰性桿菌と嫌気性菌に対する強い抗菌力を保持しながら、多くの第三世代 cephem 剤の欠点であったグラム陽性菌に対する抗菌力の弱さとアルコール併用時の disulfiram 作用を改良した抗生物質として開発されたものである²⁾。すなわち、6315-Sは、好気性菌ではグラム陽性菌に対しては Cefazolin (CEZ) 耐性の *Staphylococcus aureus* にも強い抗菌力を示し、グラム陰性菌では *Pseudomonas aeruginosa* を除き LMOX と同等の強い抗菌力を、また、嫌気性菌ではグラム陽性および陰性菌ともに強い抗菌力を示し、特に *Bacteroides fragilis* に強く、*Clostridium difficile* にも抗菌力を示すなど、広い抗菌スペクトルを

有していること³⁾、cephalosporinaseの一部を除き、ほとんどの型の β -lactamaseに極めて安定であるという特徴がある⁴⁾。

今回、われわれは、胆道感染症に対する治療薬として6315-Sの意義を検討する目的で、その基礎的・臨床的検討を行なった。

I. 対象と方法

昭和59年8月より昭和60年7月までの12ヵ月間に、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治療を受けた症例のうち、cephem系薬剤にアレルギーの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64例を対象とした。胆汁中移行については9例に、また胆嚢組織内濃度は20例において測定した。男31例、女33例であり、年齢は27歳から77歳であった。

1. 胆嚢摘出術を受けるべき症例20例において、手術1時間前に6315-S 1 gを静注あるいは2 gを静注または点滴静注し、静注例では60分後、点滴静注例では投与終了時に反対側腕より採血し、血中濃度測定用とした。開腹後直ちに胆嚢底より穿刺して胆嚢胆汁を採取した。また5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。

ついで胆嚢動脈を結紮後、逆行性に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、付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℃に凍結、保存した。

血清はヒト凍結血漿にて、胆汁は0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0にて希釈し、胆嚢組織は解凍後 homogenize し、0.1 M 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 *Escherichia coli* 7437 を検定菌とする帯培養 Band culture による bioassay 法にて測定した。

2. 経時的胆汁中移行については、総胆管に T-tube を挿入し、術後 10 日以上経過し、胆汁うっ滞が十分に改善されている 9 例において、3~5 日間 T-tube の外脚部を閉鎖し、胆汁酸を始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、6315-S 1 g 単独 (3 例) 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 法にて測定し、他の 6 例では、6315-S と LMOX または Ceftizoxime (CZX)⁹⁾ それぞれ 1 g を同時投与し、同様の方法で胆汁を採取し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) にて両薬剤を分離定量し、胆汁中濃度を比較した。

1) 胆汁中での HPLC による 6315-S および LMOX の同時定量法としての分析条件は、胆汁を 4°C、3,000 rpm、5 分間遠心分離し、その上清を 0.05 M リン酸緩衝液 pH 7.0 にて適当に希釈したものを 0.2 μm ミリポアフィルターにて濾過した後、その 10 μl を HPLC に注入した。HPLC 装置は島津 LC-4A 型に Nucleosil C-18 を充填したステンレススチール・カラム 150×4.0 mm I. D. を装着したものを使用した。プレカラムとして ODS 30×4.0 mm I. D. を用いた。リン酸緩衝液 (pH 7.5) / アセトニトリル (95:5) を移動相として、カラム温度 40°C、流速 1.0 ml/min、UV 280 nm にて検出し、クロマトパック (島津 CR II AX) にて得られたクロマトグラムから標準曲線に対する 6315-S のピーク高比を算出した。

6315-S と CZX との分離定量も、Nucleosil C-18 (5 μm) を充填したステンレススチール・カラム 150×4 mm I. D. を装着したものを使用した。プレカラムとして Guard Pak C18 を用い、移動相として 5 mM tetra-n-butylammonium hydroxide (TBA-OH) を含む 0.06 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) / メタノール (75:25) を用い、流速 1.0 ml/min にて分離し、UV 254 nm で検出し、クロマトパックにて同様に標準曲線に対するピーク面積比を算出した。

なお、胆嚢組織における 6315-S の HPLC 分析法は、今回確立できなかった。

2) 尿中での 6315-S と LMOX の HPLC による測定としては、前処理として尿 0.5 ml に、移動相に溶解させた 0-benzoylbenzoic acid (1 mg/ml) 0.1 ml を添加し、よく混合攪拌した後、3,500 rpm にて 5 分間遠心分離し、注入時まで水冷し、しかも 1 時間以内にその上清 1 μl を HPLC に注入した。

HPLC 装置は、島津 LC-3A 型に Cosmosils PH を充填したステンレススチール・カラム 150×4 mm I. D. とプレカラムとして Lichrosorb RP-8 を装着したものを使用した。NaH₂PO₄・2H₂O 9.9 g、NaHPO₄・12H₂O 1.0 g、TBA-OH 26 g を水で 1L とした A 液を用い、アセトニトリル/A 液 (80:20) を移動相として、カラム温度 40°C、流速 1.5 ml/min、UV 254 nm にて検出し、クロマトパックにて得られたクロマトグラムから標準曲線に対する 6315-S のピーク高比を算出した。

3. 臨床的検討は、6315-S を 1 回 1~2 g、1 日 2~4 g を静注または点滴静注して行なった。

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、心窩部痛) など自覚的症状の寛解、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、これらの炎症症状の改善が 7 日以内に認められたものを有効、7 日以内に一部の改善が認められたものをやや有効とし、症状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、手術時または経皮経肝胆管ドレナージ (PTCD)、超音波誘導下胆嚢穿刺チューブ外瘻術 PTGBD、内視鏡的経鼻胆道ドレナージ ENBD あるいは術後 T-tube などの胆道ドレナージ・チューブから得られた胆汁 2 ml を嫌気性菌輸送用容器ケンキポーター (クリニカルサブライ) に採り、菌の分離、同定を行ない、日本化学療法学会感受性試験法に基づき、接種菌量 10⁶ cells/ml にて 6315-S の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、CEZ、Cefotiam (CTM)、Cefamandole (CMD)、Cefmenoxime (CMX) および LMOX の MIC と比較検討をした。

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ない、副作用や検査値異常もチェックした。

4. さらに、7 例の胆管炎症例から得られた胆汁中細菌について、菌の分離、同定を行なうと同時に、グラム染色菌群別に IWATA、田吹らの方法に準じて^{6~8)}、ケンキポーターに採取した胆汁を 1,700 G で 10 分間遠沈し、その沈渣をリン酸塩緩衝液 [Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS:-); 日本、pH 7.4] にて 3 回洗滌した後、沈渣を無蛍光スライドガラス上に薄く塗抹して室温で乾燥後、アセトン/エタノールの 1:1 混合液で固定した。Fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識ヒト γ グロブリン/ヤギ血清 (MBL 製; 医学生物学研究所) のリン酸塩緩衝液による 30 倍希釈液を滴下し、乾燥しないように湿室内で 1 時間反応させた後、標本を

Fig. 2 HPLC of 6315-S and LMOX

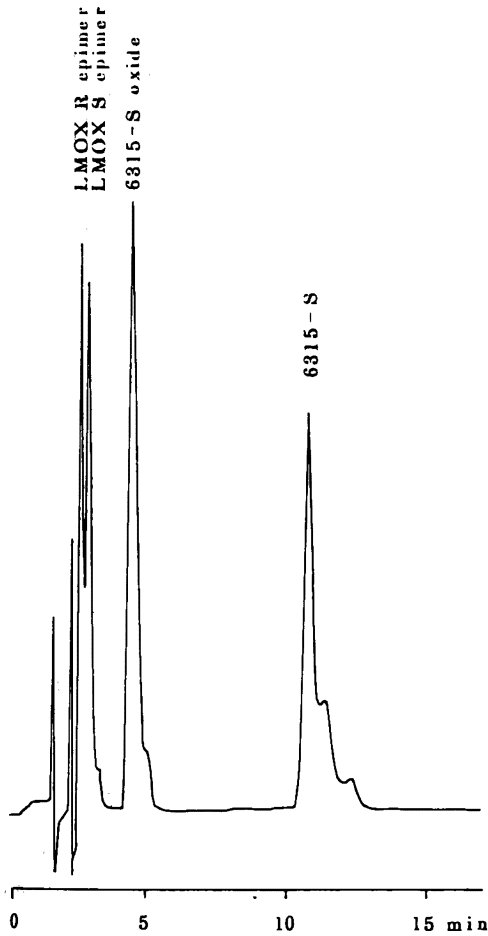


Fig. 3 HPLC of 6315-S and CZX



リン酸塩緩衝液で1時間洗滌し、無蛍光グリセリンで封入後、Nikon製蛍光顕微鏡を使用して観察した。それによって、antibody-coated bacteria 有無かを判定した。

また、IgG、IgA、IgMなど関与する抗体の分析は、monospecific antiserumとして、FITC標識の抗IgG/ γ 鎖血清、抗IgA/ α 鎖血清、抗IgM/ μ 鎖血清（それぞれMBL製）をリン酸塩緩衝液で30倍に希釈して染色を行ない、その構成成分を検討した。

II. 成績

1. 基礎的検討結果

1) 胆汁中安定性と代謝体の検討

先述のHPLC法にて、6315-SとLMOX、6315-SとCZXのそれぞれのピークの見分け度は良好であった

(Fig. 2, 3)。

6315-Sは生体試料中で安定であるとされているが、保存条件に関して、前もって施行したヒトの胆汁3検体における添加回収率の検討結果では、一般的には -20°C の保存で7日間安定であることを確認した。しかし、一部の胆汁において、 -80°C の保存でなければ安定性が保持できない例も認められたので、以後検体の保存条件には厳しく注意した (Table 1)。

S-oxideも6315-Sの半分以下ではあるが抗菌力があるので、胆汁中のS-oxideの有無をHPLCにて検討したが、今回のHPLCの分析条件では胆汁中にS-oxideを認めなかった。

2) 6315-Sの血中濃度

胆嚢摘出例20例における6315-S 1g静注後の血中濃度は1時間後 $24.3 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ 、2g静注1時間後

Table 1 Stability of 6315-S in human bile

Bile sample No	pH	Room temperature						Freezing condition						
		0	0.5h	1h	2h	4h	6h	day	0	1day	2day	3day	4day	7day
1	7.51	99.8	98.4	96.5	95.4	95.1	94.5	-20°C	100.4	101.6	100.5	99.2	100.3	100.3
2	7.51	99.7	100.2	96.8	101.5	98.8	97.3	-20°C	100.0	100.2	100.6	105.9	98.8	102.7
8	7.50	97.0	69.4	41.7	14.7	0	0	-20°C	100.0	69.5	50.5	44.2	38.0	13.5
								-80°C	100.0	99.2		98.1		88.8
								-20°C 2 fold diluent	100.0			47.5		15.0

では $48.9 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$, 2 g 点滴静注終了1時間後では $25.2 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ であった。(Table 2)。

3) 6315-Sの胆嚢組織内濃度

6315-S投与後140±45分に採取したヒト胆嚢組織内濃度は、1 g 静注9例では $4.7 \sim 56.8 \mu\text{g/g}$ であり、2 g 静注5例では $44.8 \sim 399 \mu\text{g/g}$, 2 g 点滴静注6例では $5.9 \sim 47.0 \mu\text{g/g}$ と高かった (Table 2, Fig. 4)。

4) 6315-Sの胆嚢胆汁中濃度

6315-S投与後110±42分のヒト胆嚢胆汁中濃度は、1 g 静注9例では $54.0 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$ であり、2 g 静注4例では $690 \pm 44.6 \mu\text{g/ml}$, 2 g 点滴静注3例では $31.2 \sim 1010 \mu\text{g/ml}$ と高かった (Table 2, Fig. 5)。

胆嚢摘出例5例における6315-S投与後の胆嚢胆汁中濃度は、1 g 静注例で $128 \sim 201 \mu\text{g/ml}$, 2 g 点滴静注例で $137 \sim 364 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 2, Fig. 5)。

5) T-tube挿入例における胆汁中濃度

6315-S 1 g 単独静注後の最高胆汁中濃度は $48.8 \sim 116 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。

HPLC法で測定したLMOX 1 gとの同時投与と比較試験では、6315-Sの最高胆汁中濃度は $71.3 \sim 101 \mu\text{g/ml}$, LMOXのそれは $82.2 \sim 232 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 3, Fig. 6)。

また、同様の方法で測定したCZX 1 gとの同時投与と比較試験では、6315-Sの最高胆汁中濃度は $39.6 \sim 136 \mu\text{g/ml}$, CZXのそれは $74.3 \sim 164 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 3, Fig. 7)。

9例全体の平均では6315-Sの最高胆汁中濃度は $88.8 \pm 11.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

6) 6315-Sの尿中濃度

T-tube挿入例6例における0～2時間の尿中濃度は $869 \sim 15,700 \mu\text{g/ml}$ と極めて高値であった (Table 3)。

2. 臨床効果

6315-Sを1～2g, 1日2～3回, 4～10日間, 静注または点滴静注した際の臨床効果は、胆嚢炎10例で

は、著効3例, 有効6例であり, 有効率は90.0%と優れた成績であった。しかし, 胆嚢炎17例では有効率は70.6%にとどまり, 27例全体としての有効率は77.8%であった。これとは別に, 術前に炎症を思わせる所見に乏しく, 手術時に細菌が検出されず, 手術の目的が胆石症の治療であった7例に対して投与された6315-Sは感染予防投与例として副作用についてののみ検討した。

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 4, 5にまとめた。

そのうち, 代表的な症例を紹介する。

症例2 43歳, 男, 76 kg。6日前に突然右季肋部痛を来し, 排泄性胆道造影にて胆嚢が描出されないことから, 胆石を伴う胆嚢炎として, 6315-S 1 gを1日2回, 5日間投与したところ, 白血球数は11,600から6,700となり, 赤沈は25 mm/hrから4.5 mm/hrと改善し, CRPも+1が陰性化し, 筋性防禦および圧痛も消失した。8日目に手術した際には胆嚢はまだ緊満肥厚し, 周囲の臓器と癒着を認めたが, 胆嚢胆汁にはもはや菌を認めなかった。

症例3 60歳, 女, 50 kg。4年前より年2回, 心窩部痛と背部痛があり, 近医から胃炎として投薬を受けていた。2日前, 夜間に背部に放散する上腹部痛があり, 39.1°C の発熱, 血圧低下, 意識状態もやや混濁し, 緊急手術となった。胆嚢壁は肥厚し, 胆嚢周囲に黄色の滲出液を認め, 胆嚢・胆管截石後にT-tubeを挿入した。6315-S 1 g 1日2回, 5日間の投与により, 2日で解熱し, 白血球数は18,200から6日目に5,700となり, CRPも12.5から1.9となった。胆汁から検出された*E. coli* (6315-SのMIC $0.05 \mu\text{g/ml}$, 血液中からも*E. coli*を検出)のほか, *Klebsiella oxytoca* (0.05), *Enterobacter*と $10^2/\text{ml}$ の*Clostridium perfringens*は翌日にすべて消失した。

症例6 65歳, 男, 65 kg。1週間前より腹痛があり, 壊死性胆嚢炎と限局性肝臓瘍を伴っていたが, 超音波

Table 2 Concentration of 6315-S in serum, bile and tissue

a) 1g intravenous bolus injection

Case Name	Age	Sex	Serum($\mu\text{g/ml}$) (60min)	Bile ($\mu\text{g/ml}$)		Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
				Gallbladder	Common duct	
1) Y.K.	64	F	31.0	16.6		6.52
2) T.Y.	65	M	27.8	25.2		6.08
3) K.O.	50	F	27.0	33.4		5.68
4) F.K.	55	F	26.8	42.8		13.9
5) S.A.	35	M	21.2	128.0	128	4.68
6) K.T.	43	F	16.4	48.4	201	16.7
7) M.Y.	50	M	16.0	84.0		37.0
8) N.K.	44	M	(16.6)*	(31.6)*		7.08
9) S.Y.	73	M	27.8	(1.36)†		(12.4)**
Mean \pm S E			24.3 \pm 2.0	54.0 \pm 14.8		18.6 \pm 6.6

† : Obstruction of the cystic duct * : 30 minutes ** : 280 minutes

b) 2g drip infusion for 60 minutes

Case Name	Age	Sex	Serum($\mu\text{g/ml}$) (60min)*	Bile ($\mu\text{g/ml}$)		Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
				Gallbladder	Common duct	
10) K.Y.	70	M	30.6	106		20.9
11) G.O.	46	M	20.0		364	14.1
12) Y.N.	53	M	11.8	31.2	137	5.88
13) E.N.	45	M	23.0	1010		47.0
14) S.K.	50	M	22.4		346	6.80
15) F.N.	59	F	43.6			18.8
Mean \pm S E			25.2 \pm 4.4	382 \pm 256	282 \pm 59.5	18.9 \pm 6.2

* : After the end of drip infusion

c) 2g intravenous bolus injection

Case Name	Age	Sex	Serum($\mu\text{g/ml}$) (60min)	Bile ($\mu\text{g/ml}$)		Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
				Gallbladder	Common duct	
16) H.O.	65	F	59.2	568		44.8
17) K.K.	36	F	42.8	720		127
18) Y.K.	53	F	40.8	780		399
19) C.W.	72	F	37.8	692		140
20) S.Y.	70	M	63.8	(1.20)†		48.6
Mean \pm S E			48.9 \pm 5.3	690 \pm 44.6		151.9 \pm 64.8

† : Obstruction of the cystic duct

Fig. 4 Concentration of 6315-S in gallbladder tissue (bioassay)

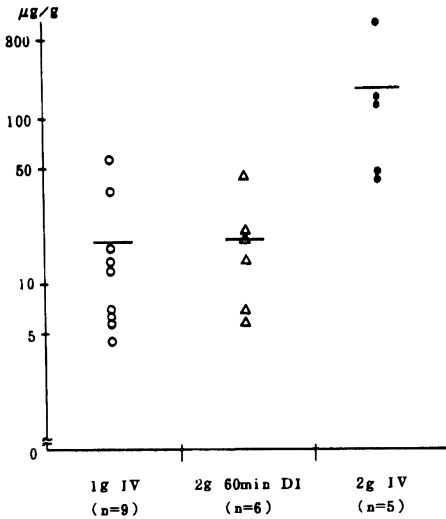


Fig. 5 Concentration of 6315-S in gallbladder bile (bioassay)

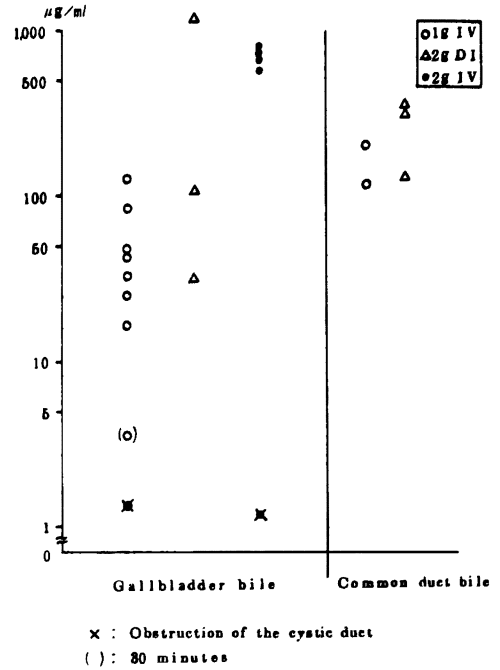


Table 3 Biliary and urinary concentration of 6315-S, LMOX and CZX each 1g

Case No.	Name	Age	Sex	Administration	Drugs	Bile (µg/ml)						Urine (µg/ml)		
						0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6 hrs.	0~2	2~4	4~6 hrs.
21)	I. K.	67	F	Single intravenous administration	6315-S	4.8	7.08	22.4	7.6	1.7	1.5	15700	2540	748
22)	S. K.	61	M			48.8	30.4	11.0	1.5	0.4	0.3	9750	1710	535
23)	S. K.	76	F			18.6	11.6	72.3	59.8	43.6	21.7	1370	1630	1960
24)	T. O.	60	M	Simultaneous intravenous administration	6315-S	0	54.8	101	25.5	5.33	3.3	6890	2710	744
					LMOX	0.9	99.5	232	87.2	44.0	56.8	7130	6150	3570
25)	Y. K.	68	M		6315-S	0	91.3	82.9	27.4	16.3	11.5	869	1770	1210
					LMOX	1.3	72.8	82.2	49.0	48.0	44.0	879	1500	1100
26)	H. I.	65	F		6315-S	10.6	44.4	71.3	54.1	27.3	14.3	1240	768	169
					LMOX	18.5	52.6	91.0	73.8	53.1	49.1	1620	1930	765
27)	F. M.	61	F	6315-S	17.8	13.6	10.2	35.2	12.0	N.D.				
				CZX	86.0	164	84.7	33.0	12.5	2.7				
28)	O. M.	55	M	6315-S	7.3	124	33.2	16.6	14.3	3.4				
				CZX	8.7	74.3	28.9	30.1	17.7	10.5				
29)	F. S.	61	F	6315-S	2.6	14.3	39.6	13.6	8.9	4.7				
				CZX	7.1	46.9	76.7	45.8	24.0	15.2				

Fig. 6 Biliary excretion of 6315-S and LMOX (Simultaneous IV administration, HPLC)

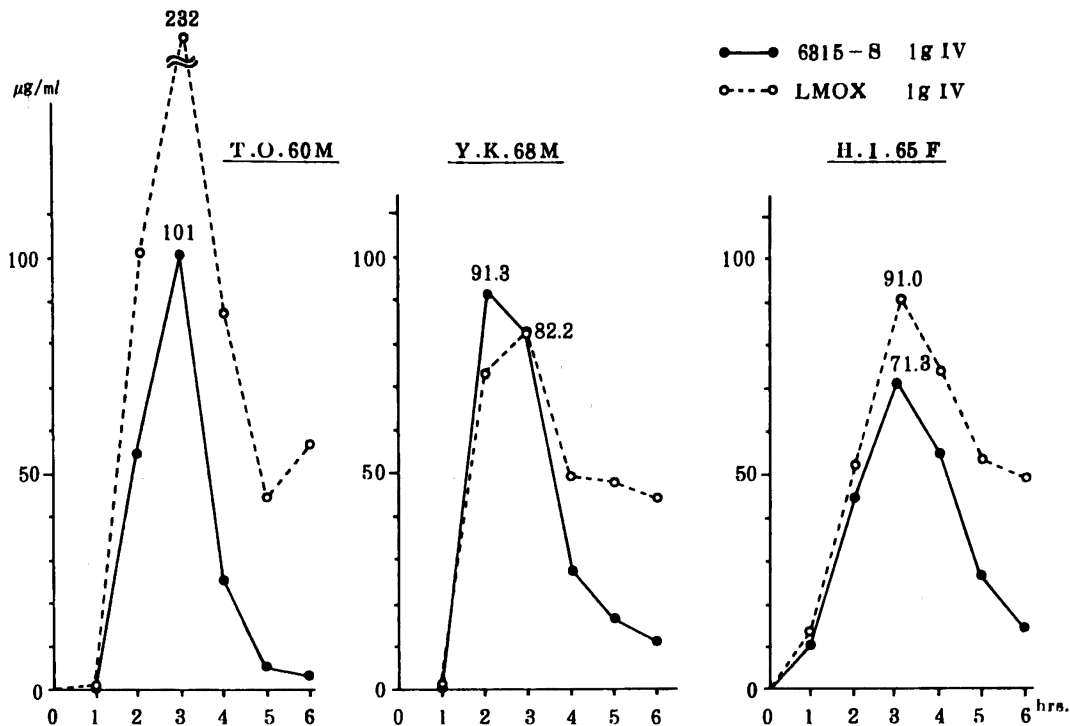


Fig. 7 Biliary excretion of 6315-S and CZX (Simultaneous IV administration, HPLC)

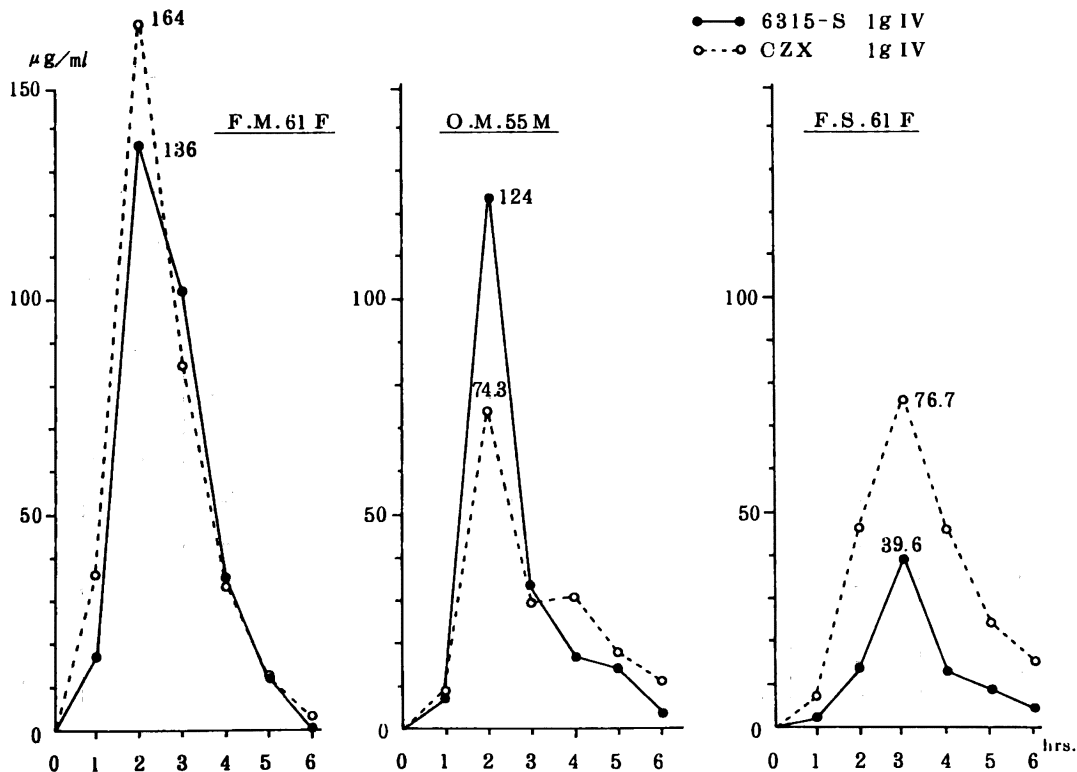


Table 4-1 Clinical effects of 6315-S on biliary tract infections

Case Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis / Complications	Pre-treatment	6315-S			Organisms	Clinical effect	Adverse effect	
						Route (g×times)	Dose	Duration Total dose (days) (g)				
1) K.Y.	71	F	43	Cholecystitis /GB-stone Duod.Diverticle Hypertension	—	DI	1.0×2	5	10	<i>E. coli</i> <i>α-Strept.</i>	Good	—
2) O.N.	43	M	76	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1.0×2	5	10	→ Negative	Good	—
3) K.K.	60	F	50	Cholecystitis (Cholangitis) /GB, CBD-stone	CEZ 4g DKB 200mg	DI	1.0×2	5	10	<i>E. coli</i> <i>K. oxyloca</i> <i>Enterobacter</i> <i>C. perfringens</i> } → (-)	Good	—
4) F.K.	61	F	64	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1.0×2	5	10	<i>Acinetobacter</i>	Fair	—
5) M.N.	59	F	47	Cholecystitis /GB-stone	—	IV	1.0×2	6	12	→ Negative	Good	—
6) K.O.	65	M	65	Gangrenous cholecystitis / (PTGBD)	—	DI	1.0×2	8	16	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> } → (-)	Good	—
7) H.A.	59	F	56	Cholecystitis /GB, CBD-stone	CEZ 6g	DI	1.0×2	9	17	Unknown	Excellent	—
8) Y.M.	52	M	45	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1.0×2	10	20	→ <i>K. oxyloca</i>	Excellent	—
9) T.O.	42	M	65	Gangrenous cholecystitis /GB-stone (PTGBD)	—	DI	1.0×2	8	16	<i>α-Strept.</i> → (-)	Excellent	GPT, AI-P ↑

Table 4 - 2 Clinical effects of 6315-S on biliary tract infections

Case Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis / Complications	Pre-treatment	6315-S			Organisms	Clinical effect	Adverse effect	
						Route	Dose (g x times)	Duration (days)				Total dose (g)
10) S.S.	37	M	63	Cholecystitis /GB-stone	CFT 4g	DI	2.0x2	6	22	→ Negative	Good	—
11) T.O.	53	F	45	Cholangitis (PTCD) /BD-ca, Liver cirrhosis Leucocytopenia	CZX 1g	DI	1.0x2	5	10	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> → (-)	Fair	—
12) T.M.	69	F	41	Cholangitis /GB, CBD-stone Angina pectoris	—	DI	1.0x2	5	10	<i>S. epidermidis</i> → <i>S. epidermidis</i>	Poor	—
13) K.K.	68	F	42	Cholangitis /GB-stone	LMOX 4g	DI	1.0x2	5	10	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i>	Good	—
14) T.Y.	68	F	54	Cholangitis /GB, CBD-stone Aortic insufficiency	—	DI	1.0x2	5	10	<i>A. anitratus</i> <i>E. faecalis</i> <i>Candida</i> → <i>K. pneumoniae</i> → <i>E. faecalis</i>	Poor	—
15) S.H.	47	M	40	Cholangitis /Ca. of papilla DM Obstructive jaundice	—	DI	1.0x2	5	10	<i>E. coli, M. morganii</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. diversus</i> <i>C. perfringens</i> → <i>M. morganii</i>	Good	—
16) Y.M.	58	M	53	Cholangitis /Pulmonary emphysema	—	DI	1.0x2	6	10	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> <i>Bacteroides</i> → (-)	Good	—

Table 4 - 3 Clinical effects of 6315-S on biliary tract infections

Case Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis / Complications	Pre-treatment	6315-S			Organisms	Clinical effect	Adverse effect	
						Route	Dose (g×times)	Duration (days)				Total dose (g)
17)	M.I.	60	M	55	Cholangitis / CBD, Intrahepatic stone	CFX 4g	DI	1.0×2	6	1.0	Good	—
<p style="text-align: center;"> <i>E. coli</i>, <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i> } → <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> </p>												
18)	Y.H.	50	M	47	Cholangitis (PTCD) / BD-ca	—	DI	1.0×2	7	1.4	Good	—
<p style="text-align: center;"> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> → <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> </p>												
19)	S.T.	62	M	49	Cholangitis (PTCD) / BD-ca	GEZ 2g	DI	1.0×2	7	1.4	Excellent	—
<p style="text-align: center;"> <i>C. freundii</i> <i>M. morgani</i> </p>												
20)	C.D.	60	F	54	Cholangitis / GB, CHD-stone DM	—	DI	1.0×2	8	1.6	Good	—
<p style="text-align: center;"> <i>Klebsiella</i> <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> <i>a-Strept.</i> <i>C. parvifrons</i> } → <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> <i>A. unitatus</i> </p>												
21)	M.I.	77	M	50	Acute suppurative cholangitis / CBD-stone (ENBD)	CMD 2g	DI	1.0×2 1.0×3 1.0×2	1 1 4	1.8	Good	—
<p style="text-align: center;"> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>Bacteroides</i> } → (-) </p>												
22)	H.Y.	49	F	62	Cholangitis (PTCD) / Intrahepatic stone	CYM 1g	DI	1.0×3	5	1.5	Good	—
<p style="text-align: center;"> <i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> } → (-) </p>												

Table 4-4 Clinical effects of 6315-S on biliary tract infections

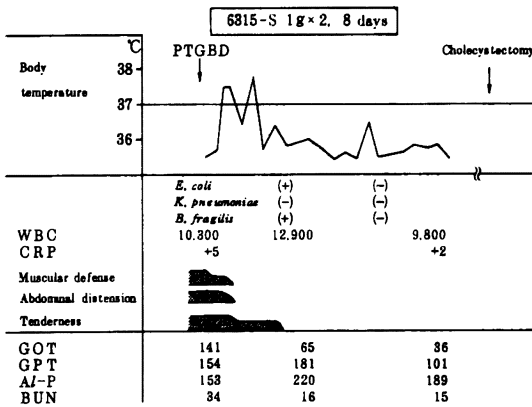
Case	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis /Complications	Pre- treatment	6315-S			Organisms	Clinical effect	Adverse effect	
							Route	Dose (g×times)	Duration (days)				Total dose (g)
23)	M.N.	65	M	51	Cholangitis (PTCD) /Pancreatic Ca. Obstructive jaundice	AMK 400mg	DI	1.0×3 1.0×2	4 5	22	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. vulgatus</i>	Fair	—
24)	C.N.	57	F	41	Cholangitis /CBD-stone DM	CZX 3g	DI	1.0×3	8	24	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>a-Strept.</i> → <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>a-Strept.</i>	Fair	—
25)	H.S.	60	M	56	Cholangitis /Pancreatitis	—	DI	2.0×2 1.0×2	4 5	23	Unknown	Good	—
26)	N.Y.	50	M	72	Cholangitis /Intrahepatic stone Hypertension	CEX 4g AMK 400mg	DI	2.0×2	9	36	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> → <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>a-Strept.</i>	Good	—
27)	K.T.	63	M	70	Cholangitis /GB, CBD-stone	—	DI	2.0×2 1.0×2	8 3	38	→ <i>Corynebacterium</i>	Good	—

GB: Gallbladder, CBD: Common bile duct, BD-Ca: Carcinoma of bile duct, DM: Diabetes mellitus,
 PTCD: Percutaneous transhepatic cholangio-drainage,
 PTGBD: Percutaneous (transhepatic) gallbladder drainage, ENBD: Endoscopic nasobiliary drainage

Table 5 Prophylactic effects of 6315-S on biliary tract surgery

Case No	Name	Age	Sex	B.W.(kg)	Diagnosis / Complications	Operation	6315-S				Organisms	Adverse effect
							Route	Dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)		
28)	C. Y.	56	F	68	GB-stone / DM	Cholecystectomy	D I	1.0×2	4	8	Negative	-
29)	A. N.	41	M	74	GB-stone	Cholecystectomy	D I	1.0×2	5	10	Negative	-
80)	Y. N.	58	F	55	GB-stone	Cholecystectomy	D I	1.0×2	5	10	Negative	-
81)	T. I.	50	M	80	GB-stone	Cholecystectomy	D I	1.0×2	5	10	Negative	-
82)	C. K.	54	F	51	GB-stone	Cholecystectomy	D I	1.0×2	5	10	Negative	-
88)	F. K.	58	F	50	GB-stone	Cholecystectomy	D I	1.0×2	6	12	Negative	-
84)	Y. K.	58	M	58	GB-stone	Cholecystectomy	D I	1.0×2	9	17	Negative	-

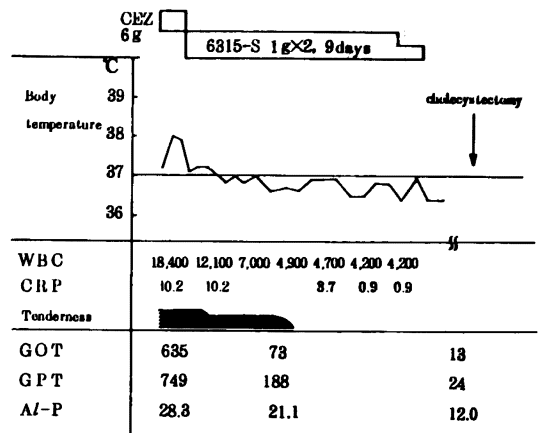
Fig. 8 Case 6 K. O. 65 y. o. Male, 65 kg Gangrenous cholecystitis, pericholecystic liver abscess



誘導下に胆嚢を穿刺し PTGBD を施行し, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *B. fragilis* が検出されたので, 6315-S 1g を 1日 2回, 8日間投与した。4日後に *K. pneumoniae* (0.39)が, 8日後に *E. coli*(0.05)と最初 10^5 /ml あった *B. fragilis* (3.13) も消失した。筋性防禦や腹部膨満は 2日目で, 解熱は 3日目に, 圧痛は 4日目に消失し, CRP も +5 から +2 となり, 11日後に安全に胆嚢摘出術を施行した (Fig. 8)。

症例 7 59 歳, 女, 56 kg。4 日前に右季肋部不快感を, 2 日前から右上腹部から背部に疼痛を生じ, 嘔吐を伴ったので, 緊急入院した。超音波検査にて胆石を伴う胆嚢炎と診断し, 6315-S 1g を 1日 2回, 9日間投与した。2日目に解熱するとともに白血球数も 18,400 から 7,000 (その後 4,200) となり, CRP は 10.2 から 4

Fig. 9 Case 7 H. A. 59 y. o. Female, 56 kg Acute cholecystitis, cholecystolithiasis and choledocholithiasis



日目に 3.7 (その後 0.9) と改善し, 圧痛は 5日目に消失した。17日後に手術した際には胆嚢壁に炎症所見も消失していた (Fig. 9)。

症例 8 52 歳, 男, 45 kg。2 年前に右季肋部痛と嘔吐があり, 胆石症と診断されていた。10 日前突然, 悪寒戦慄を伴う 39.5°C の発熱を来し, 3 日間持続した。3 日前より疝痛発作と嘔吐を来し胆嚢炎と診断されて外科へ紹介された。6315-S 1g を 1日 2回, 10日間投与し, 発熱は 39.7°C から 4日目に解熱し, 筋性防禦は 5日目, 圧痛は 8日目に消失し, 白血球数は 13,700 から 5日目に 4,300 となり, 赤沈は 111 mm/hr が 9日目に 62 mm/hr となり, CRP も +5 から (±) となったので, 13 日後に手術を施行した。胆嚢は大綱で取り囲まれ, 胆嚢壁は炎症性に肥厚し, 病理組織学的

Fig.10 Case 8 Y. M. 52 y. o. Male, 45 kg
Acute hemorrhagic cholecystitis,
cholelithiasis

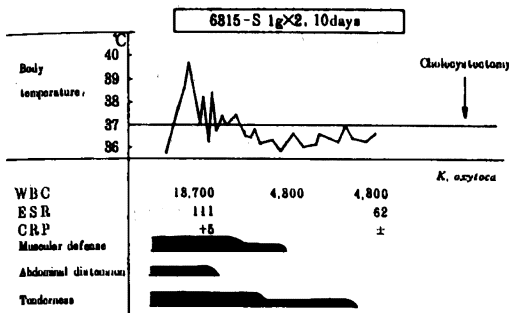
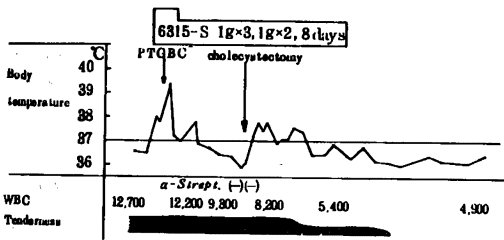


Fig.11 Case 9 T. O. 42 y. o. Male, 65 kg
Gangrenous cholecystitis, cholelithiasis

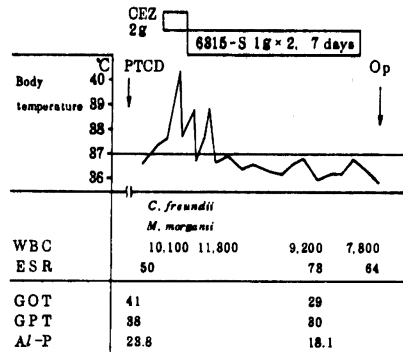


にも急性出血性胆嚢炎であったが、胆嚢胆汁には *K. oxytoca* がわずかに残存していたのみであった (Fig. 10)。

症例 9 42 歳, 男, 65 kg。2 カ月前より時々腹痛があり、胆石の存在を指摘されていた。前日早朝に腹痛を来し、入院した。症例 5 と同様に PTGBD を施行して胆嚢から血性膿汁を排除し、その中に α -Streptococcus を認めた。直ちに 6315-S 1 g を 1 日 3 回投与したところ翌々日に菌は消失した。39.4°C の発熱も 2 日目に解熱し、白血球数は 12,700 から 9,300 となったが、圧痛が存続したので 4 日目に手術に踏切った。胆嚢は周囲との癒着が著しく、壁は肥厚し、病理組織学的に急性壊疽性胆嚢炎であった。なお術後も 6315-S を 5 日間投与し、経過良好であった (Fig. 11)。

症例 16 58 歳, 男, 54 kg。微熱と右季肋部痛のため受けた超音波検査で胆管拡張を指摘され、endoscopic retrograde cholangiography (ERC) を 2 回試みたが不成功であった。T-tube より得られた胆汁は *E. coli*

Fig.12 Case 19 S. T. 62 y. o. Male, 49 kg
Cholangitis due to bile duct carcinoma



(0.05), *K. pneumoniae*, *B. fragilis* (3.13) と 10^5 /ml の *Bacteroides capillosus* (0.78) および *Bacteroides distasonis* (25) はいずれも 6315-S 投与 3 日後に消失した。

症例 19 62 歳, 男, 49 kg。上部胆管癌による完全胆道閉塞のため、PTCD を施行していたところ、16 日目より発熱を来し、胆汁は混濁し、一部膿性となった。発熱 3 日目より 6315-S 1 g を 1 日 2 回投与した。胆汁には *Citrobacter freundii* と *Morganella morganii* が検出されていたが、6315-S 投与により 40.4°C の発熱は翌日に解熱し、白血球数も 10,100 から 7 日目に 7,800 となった (Fig. 12)。

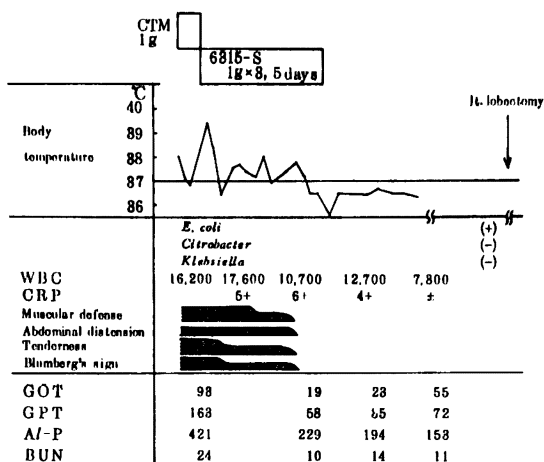
症例 22 49 歳, 女, 62 kg。15 年前に胆嚢摘除術、4 年前に総胆管空腸吻合術を受けている肝内結石症例である。その後、時々腹痛と発熱を来し、1 年前に ERC にて左肝内胆管狭窄を指摘されていた。肝内結石による胆管炎として PTCD を施行した。6315-S 1 g, 1 日 3 回投与により、39.4°C の発熱は 5 日目に解熱し、筋性防禦、Blumberg 徴候も消失した。白血球数も 17,600 から 7,300, CRP は 15 日目に (±) となり、3 週間後に左肝葉切除術を施行した。胆汁中の細菌は *E. coli*, *Klebsiella* と *Citrobacter* であったが、*E. coli* のみ残存した (Fig. 13)。

3. 細菌学的効果

胆汁中から得られた細菌の 6315-S, LMOX, CEZ, CTM, CMD および CMX の MIC を Table 6 にまとめた。

菌種別臨床効果と 6315-S の MIC との関係のみをみる

Fig.13 Case 22 H. Y. 49 y. o. Female, 62 kg
Cholangitis, intrahepatic gallstones



と、6315-S 感受性株の検出された 13 症例では有効率が 76.9%であったが、MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の *Bacteroides vulgatus* の検出された症例 21 は有効であったが、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ の症例 23 ではやや有効であったように、MIC を充分カバーできない菌株の検出症例では、当然のことながら成績不良であった。すなわち、*Enterobacter cloacae* の検出された症例 11 と 23 では 6315-S の MIC が >200 および 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、*Enterococcus faecalis* が検出された症例 11, 14, 23, 24 も不良であった。

4. 副作用

皮内反応陽性例が 65 例中 1 例 (72 歳, 男性) 認められ、6315-S の投与を断念した。

6315-S の臨床使用例における血液検査異常についてとくに慎重に観察した。血液凝固系としてのプロトロンビン時間の延長例も全く認めなかった (Fig. 14)。

また、血清生化学検査値異常として、GPT, Al-P 上昇を 1 例に認めたが、胆道系手術の影響とも考えられ、本剤との関連の可能性は少ない。

Ⅲ. 考 察

胆道感染症には、大きく分けて、急性胆管炎、急性胆管炎、肝膿瘍、胆汁性腹膜炎があるが、その主たる原因は、胆汁うっ滞とそれに加わる細菌感染である。したがって、その治療に際しては、まず経皮的に超音波誘導下に PTCD や、今回行ったような胆嚢を穿刺して PTGBD

を施行するか、あるいは手術による T-tube 挿入などにより、胆汁うっ滞の原因を除去するのを原則とするが、同時に化学療法を直ちに開始せねばならない⁹⁾。その際、薬剤の選択にあたっては、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¹⁰⁾。

胆道感染症における起炎菌は、ほとんどが腸内細菌由来であり、事実、京都大学医学部附属病院における胆汁中検出菌の 51.8% は 2 種類以上の複数菌検出例である¹¹⁾。今回も 2 種以上の菌検出例が 22 例中 17 例 77.3% と多く、胆汁中に 1 種類の細菌しか検出されない時には、感染の経過中に何らかの理由で 1 種だけ残ったか、菌数の上で優勢の菌だけが検出されたか、あるいは薬剤によって選択された結果を観察しているのかも知れない。

臨床医はこのように常に複数菌に対する治療法を考慮していなければならないので、実際の診察にあたっては、胆汁中の細菌検索の結果が判明する前に、どうしても広範囲の抗菌スペクトルを有する抗生物質を用いることになる。しかし最近、第三世代と呼ばれるものを含めて多数の cephem 系薬剤が市販されているが、その選択基準はまだ確立していない¹²⁾。

6315-S は、すでに市販されている LMOX と同一の 1-oxacephem 骨格を有する新しい oxacephem 系抗生物質で、*P. aeruginosa* を除き、LMOX のもつグラム陰性桿菌と嫌気性菌に対する強い抗菌力を保持し、かつ多くの第三世代 cephem 系抗生物質がグラム陽性菌に対して抗菌力が弱いという欠点を改良したものとして開発された。

Table 6 に示した MIC からわかるように、6315-S は胆汁中の細菌に対しても各種グラム陰性桿菌に広く抗菌力を示すことが立証されたが、グラム陽性菌では *E. faecalis*, グラム陰性桿菌では *Enterobacter* に弱く、*P. aeruginosa* にも無効であることは変りなく、それが胆汁中から検出された症例では臨床効果が得られていない。

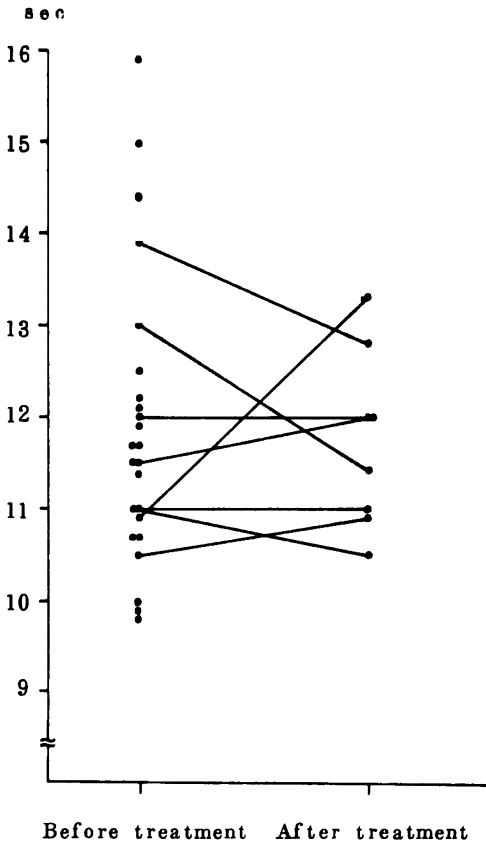
また、6315-S は cephalosporinase の一部を除き、ほとんどの型の β -lactamase に安定であり、生体試料中でも比較的安定であるとされているが、一部のヒト胆汁においては -80°C の保存でなければ安定性が保持できない例も認められ、その測定までの保存状態には嚴重な注意を払うべきであろう。

一部の実験動物の胆汁では薄層クロマトグラフィー (TLC) によるバイオオートグラフィーの結果から微量 (2% 以下) の活性代謝物が検出されているが²⁾、

Table 6 MIC of antibiotics against organisms isolated from bile

Case No.	Organism	(10 ⁶ cells/ml)					
		6315-S	LMOX	CEZ	CTM	CMD	CMX
1)	<i>E. coli</i>	0.05	0.05	1.56	0.1	3.13	<0.025
3)	<i>E. coli</i>	0.05	0.1	1.56	0.39	1.56	0.1
6)	<i>E. coli</i>	0.05	0.1	1.56	0.1	1.56	0.1
15)	<i>E. coli</i>	0.05	0.1	0.78	0.1	0.39	0.05
16)	<i>E. coli</i>	0.05	0.2	0.78	0.1	0.78	0.05
17)	<i>E. coli</i>	0.05	0.1	1.56	0.1	1.56	0.1
24)	<i>E. coli</i>	0.05	0.05	0.78	0.1	0.39	0.05
6)	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.78	6.25	1.56	1.25	0.78
11)	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.1	0.78	0.1	0.2	<0.025
13)	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.1	1.56	0.2	0.78	0.05
21)	<i>K. pneumoniae</i>	0.1	0.1	1.56	0.2	0.78	0.05
24)	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.1	1.56	0.1	0.78	0.05
3)	<i>K. oxytoca</i>	0.05	0.1	1.25	0.2	3.13	0.05
8)	<i>K. oxytoca</i>	0.05	0.1	1.56	0.1	0.2	<0.025
11)	<i>E. cloacae</i>	>200	1.56	>200	>200	>200	6.25
17)	<i>E. cloacae</i>	0.39	0.05	200	0.2	0.78	0.05
21)	<i>E. cloacae</i>	1.25	0.1	200	0.78	1.56	0.1
23)	<i>E. cloacae</i>	100	200	>200	>200	6.25	2.5
18)	<i>C. freundii</i>	0.1	0.05	3.13	0.2	1.56	0.1
19)	<i>C. freundii</i>	2.5	3.13	>200	100	100	6.25
15)	<i>C. diversus</i>	0.05	0.1	1.56	0.1	0.39	0.05
15)	<i>M. morgani</i>	0.78	0.2	200	0.39	1.56	<0.025
19)	<i>M. morgani</i>	1.25	0.2	>200	2.5	50	0.78
1)	α -strept.	50	>200	>200	>200	200	>200
9)	α -strept.	0.39	3.13	0.39	0.1	0.1	\leq 0.025
12)	<i>S. epidermidis</i>	1.56	6.25	0.78	0.78	0.78	1.56
6)	<i>B. fragilis</i>	3.13	3.13	>100	>100	—	2.5
16)	<i>B. fragilis</i>	3.13	3.13	100	100	—	50
17)	<i>B. fragilis</i>	3.13	1.56	100	100	—	2.5
16)	<i>B. capillosas</i>	0.78	1.25	1.56	3.13	—	1.56
16)	<i>B. distasonis</i>	2.5	50	100	100	—	100
21)	<i>B. vulgatus</i>	6.25	6.25	100	>100	—	50
21)	<i>B. ovatus</i>	2.5	>100	>100	>100	—	>100
23)	<i>B. vulgatus</i>	2.5	50	>100	>100	—	>100
3)	<i>C. perfringens</i>	0.05	0.1	0.78	6.25	—	1.56
15)	<i>C. perfringens</i>	0.39	1.56	1.56	6.25	—	3.13

Fig.14 Effect of 6315-S treatment on prothrombin time



6315-S の 7 位側鎖の硫黄原子が酸化された S-oxide などの活性代謝物は、今回の HPLC によるヒト胆汁の分析条件では認められず、胆汁中の抗菌力は HPLC で測定した 6315-S そのものと考えてよい。血中濃度に関しては bioassay と HPLC との相関係数は $r=0.964$ であったといわれている。

もちろん、臨床医は抗生物質の体内動態を知って、その薬剤を選択することが必要である。まず、6315-S 1 g 静注後の血中濃度は 1 時間後 $24.3 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ であり、2 g 点滴静注終了 1 時間も $25.2 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ と、臨床第 1 相における健康人の 6315-S 1 g 静注 1 時間後および 2 g 点滴静注終了後 1 時間の血中濃度の成績である 22.8 および $24.2 \mu\text{g/ml}$ とよく一致した成績が得られた。

さらに胆嚢炎の化学療法に際しては胆嚢組織内への抗生物質の直接的な移行が重要である。6315-S の胆嚢組

織内濃度が 1 g 静注で $4.7 \sim 56.8 \mu\text{g/g}$ 、2 g 静注で $44.8 \sim 399 \mu\text{g/g}$ 、2 g 点滴静注では $5.9 \sim 47.0 \mu\text{g/g}$ と、6315-S の抗菌力からみて十分な移行が確認された。

ついで、6315-S の胆汁中濃度は、今回の臨床例における胆嚢胆汁中濃度が 1 g 静注で $54.0 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$ 、2 g 静注で $690 \pm 44.6 \mu\text{g/ml}$ 、2 g 点滴静注では最高 $1.010 \mu\text{g/ml}$ と高く、胆嚢摘出例における術中胆管胆汁中濃度でも、1 g 静注で $128 \sim 201 \mu\text{g/ml}$ 、2 g 静注で $137 \sim 364 \mu\text{g/ml}$ であった。

われわれは今日まで種々の抗生物質の胆汁中移行を検討してきたが、oxacephem を含む cephamycin 系薬剤の胆汁中移行については、CTT¹²⁾、CBPZ¹⁴⁾ などの高濃度移行群、CMZ、CFX、LMOX などの中等度移行群に分けられ、6315-S は胆汁中移行では後者に属するといえる。

しかし、その日の肝機能の良否により胆汁中移行は左右されるので、われわれは患者背景因子を排除して薬剤の胆汁中移行を比較するためには、比較すべき薬剤を同時投与し、HPLC 法などの特異性の高い測定方法で 2 剤の薬剤濃度を同時に測定することが最も良い方法であると考え¹⁵⁾、現在まで CAZ と CZX、LMOX と CMNX¹⁶⁾、PIPC と MZPC¹⁷⁾、CMX または CTT と L-105¹⁸⁾、CMZ と AZT¹⁹⁾ など PC および cephem 系薬剤に関する HPLC による 2 種以上の薬剤を同時投与・同時測定するという比較試験法を開発した。今回行った LMOX 1 g との同時投与比較試験では 6315-S の最高胆汁中濃度は $71.3 \sim 101 \mu\text{g/ml}$ であり、LMOX のそれは $82.2 \sim 232 \mu\text{g/ml}$ であったことや、CZX 1 g との同時投与比較試験では 6315-S の最高胆汁中濃度は $39.6 \sim 136 \mu\text{g/ml}$ であり、CZX のそれは $74.3 \sim 164 \mu\text{g/ml}$ であったことから、6315-S の胆汁中移行は LMOX や CZX よりやや低いといえよう。

動物における 6315-S の胆汁中移行は、マウスやラットでは 30~50% が胆汁に移行したが、ウサギ、イヌやサルでは尿中に 88% 以上回収されるという腎排泄型を示し、サルでの胆汁中回収率はわずか 2% であったといわれる²⁾。6315-S の血清蛋白結合率はヒトとサルでは 32~37% であり、ヒトにおける LMOX のそれが 60% であることと比較してかなり低いことが、6315-S の胆汁中濃度が LMOX よりやや低い例のあることの理由の 1 つと考えられる。逆に、蛋白結合率が低いことは血清中で active な形のものが多いという特徴になっており、その分、胆嚢炎における優れた臨床成績に反映されたといえる。

従来、胆道感染症に対する薬効判定は臨床症状の観察

所見の改善度でなされており、とくに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、必ずしも胆汁から細菌を検出してから診断されているわけではなく、逆に T-tube や PTCO から菌が検出されても、臨床的に疼痛・発熱などの炎症症状が認められず、有菌胆汁が完全除菌しないままドレーンを抜去しても胆汁の流れが良好であるならば胆管炎は再燃しないなど、胆汁中細菌の消長と必ずしも一致せず、胆管炎の臨床診断と胆汁中細菌との discrepancy が大きい。

そこで、われわれは、新しい胆汁中パラメータとして、胆汁中白血球数の定量化²⁰⁾、胆汁中 CRP および胆汁 pCO₂ の測定²¹⁾を試みてきたが、今回は胆汁中検出菌が antibody-coated bacteria (ACB) であることと感染症の治癒過程との関連性を検討した。

ACB の検出については、1974 年すでに THOMAS らが 35 例の上部尿路感染症の 97.1% に、JONES らが同疾患 18 例の 94.4% に ACB 陽性菌が認められたと報告して以来^{22, 23)}、わが国でも、上田らによって成人尿路感染症 13 例中 92.3% に陽性であると追認され²⁴⁾、さらに田吹らは小児尿路感染症における尿中細菌の ACB の有無を検討し、腎盂腎炎では感染巣にて産生される抗体に coat され、ACB となり、膀胱炎では ACB 陰性となると強調している²⁵⁾。

一方、胆道感染症においても、IWATA らは *E. coli* で惹起したウサギの実験的胆嚢炎で胆汁の沈渣として得られた胆汁中 *E. coli* はすべて ACB 陽性であり⁶⁾、胆道感染症 28 例では 25 例 89.3% が ACB 陽性であり、感染症でない胆道疾患 31 例で ACB 陽性を示したいわゆる false positive はわずか 6 例 19.4% に過ぎず、しかも、ACB 陽性菌の 77% はグラム陰性桿菌であり、それらが検出された症例では発熱と白血球増多と関連していたと追加している⁶⁾。

今回、われわれが胆管炎 7 例において測定した胆汁中検出菌の ACB 陽性率は、症例数では 71.4% であったが、グラム陰性桿菌では 76.9% が ACB 陽性率であった (Table 7)。

とくに、臨床効果が得られなかった症例 23 で、6315-S 投与前に検出された *E. cloacae* と *B. vulgatus* は ACB 陰性であったのが経過中に ACB 陽性となり、IgG, IgA, IgM も陽性になったことから、炎症の悪化を意味するといえる。

一方、臨床効果が得られた症例 20 では 6315-S 投与後に出現した *E. cloacae* と *C. freundii* または *Acinetobacter anitratus* は ACB 陰性のままであったし、症例 14 では ACB 陰性の *A. anitratus* が交代し、ACB

陽性の *K. pneumoniae* に変化した。さらに、6315-S 投与後に残存したグラム陽性桿菌 *Corynebacterium* (症例 27) やグラム陽性球菌である *E. faecalis* (症例 14) は、ともに経過中常に ACB 陰性であり、IgG, IgA, IgM も証明されず、臨床症状を呈さないことと一致するようである。*P. aeruginosa* (症例 35) は共存する *Bacteroides ovatus* かもしれないが、ACB 陽性と IgG, IgA, IgM 陽性は経過中不変であり、その病原性を示唆しているといえよう。

他方、臨床使用例における胆管炎に対する薬剤投与量の検討も重要である。今回の 6315-S については、① 1 g 点滴静注時における血中濃度の半減期が 56 分と短いため、1 回 1 g の投与量では 1 日 3~4 回が必要になる場合も考えられ、1 回 2 g, 1 日 2 回の 3 症例では全例有効であったこと、② 癌などの悪性基礎疾患を持つ時は 60.0% (3/5) と良性疾患例での 75.0% (9/12) より臨床効果が低下すること、③ 6315-S の MIC からみて起炎菌が適応外の菌であった *E. faecalis* (3 例)、*E. cloacae* (2 例)、*B. vulgatus* (1 例) などの症例では臨床効果が不良であったことは、今後の検討を要する問題を提起しているといえよう。また、6315-S はその構造式からも *E. faecalis* を除くグラム陽性菌にも抗菌力が拡大されているが、今回 *S. aureus* などグラム陽性の適応菌は胆汁中から検出されなかったため、残念ながらその効果を本試験では評価できなかった。

しかし、多くの胆汁中移行の良好な cephem 系薬剤は 3 位に tetrazol thiomethyl 基を有しており、副作用として disulfiram 作用が知られているが、6315-S では disulfiram 作用を避けるため、3 位側鎖の tetrazole 部分で methyl 側鎖が追加され、その可能性は理論的になくなった。また、6315-S は *C. difficile* にも抗菌力があるとされ²⁾、他の cephem 剤で懸念される大量の薬剤の腸管内流入による *C. difficile* 性下痢を起こす心配も少ないと思われる。

健常人における 6315-S 投与後の糞便中濃度が 1 日 2 g 投与で 16 μg/g, 1 日 4 g 投与では 8 日目に 88 μg/g といわれ、むしろ腸内細菌叢の変化による潜存性ビタミン K 欠乏症が懸念される。しかし、少なくとも、健常人における臨床第 1 相では、1 日 4 g でも血中、糞便中ともにビタミン K₁, K₁+K₂ 濃度の有意な変動は認められなかったとされ²⁾。われわれの臨床使用例に関する限り、プロトロンビン時間の延長を認めなかったことから裏付けられよう。

以上、胆道感染症の際に使用する化学療法剤の選択は、平素から胆汁中細菌の検出頻度を熟知しておき、①副作

Table 7 Antibody-coated bacteria test in bacteria from bile

Case No. Name Age Sex	Time of therapy	Causative organisms	Gram stain	ACB test	Monospecific antiserum		
					IgG	IgA	IgM
18) K.K. 68 F	Before	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	GNR* ¹	+	-	-	+
	After		GPC* ²	-	-	-	-
		<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	GNR	+	+	+	+
14) T.Y. 68 F	Before	<i>E. faecalis</i> <i>Candida</i> sp. <i>A. anitratus</i>	GPC Fungi	- +	- +	- +	- +
	During	<i>E. faecalis</i> <i>A. anitratus</i>	GPC GNR	- -	- -	- -	- -
	After	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	GPC GNR	- +	- +	- +	- +
17) M.I. 60 M	Before	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i>	GNR	+	+	+	-
	After	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i>	GNR	+	+	+	-
20) C.D. 60 F			GPC	-	-	-	-
	After	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>A. anitratus</i>	GNR	-	-	-	-
23) M.N. 65 M	Before	<i>E. cloacae</i> <i>B. vulgatus</i> <i>E. faecalis</i>	GNB	-	-	-	-
	During	<i>E. cloacae</i> <i>B. vulgatus</i> <i>E. faecalis</i>	GNR	+	+	+	+
	After	<i>E. cloacae</i> <i>B. vulgatus</i> <i>E. faecalis</i>	GNR	+	+	+	+
27) K.I. 63 M	After	<i>Corynebacterium</i>	GPR* ³	-	-	-	-
35) K.H. 27 F	Before	<i>P. aeruginosa</i> <i>B. ovatus</i>	GNR	+	+	+	+
	During	<i>P. aeruginosa</i> <i>B. ovatus</i>	GNR	+	+	+	+
	After	<i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i> <i>B. ovatus</i> <i>Fusobacterium</i>	GNR	+	+	+	+

*1 GNR : Gram-negative rods

*2 GPC : Gram-positive cocci

*3 GPR : Gram-positive rods

用が少ないこと、②肝臓や胆嚢組織および胆汁中移行が優れていること、③検出菌に対して強い抗菌力を有し、④ β -lactamaseに安定であることなどに基づいて行なっているが、いずれの観点からも6315-Sは、適切な投与量を選べば、胆道感染症に用いる抗生物質として優れているといえよう。

文 献

- 1) 谷村 弘, 他 (9施設) : 胆道感染症の化学療法 (X) 6315-Sの胆汁中および胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について. *Chemotherapy* 28 (S-7) : 661~680, 1980
- 2) 第34回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム 6315-S. 1986 (倉敷)
- 3) 五島達智子, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 辻 明良, 桑原章吾 : 新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の細菌学的評価. *Chemotherapy* 35 (S-1) : 1~21, 1987
- 4) 村上和久, 土肥正善, 野村和秀, 中本省三, 吉田 正 : Oxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の β -Lactamaseに対する安定性とペニシリン結合蛋白質への親和性. *Chemotherapy* 35 (S-1) : 115~120, 1987
- 5) 谷村 弘, 他 (8施設) : 胆道感染症の化学療法 (IX) Ceftizoxime (FK 749) 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
- 6) IWATA, K. ; T. KOMATSU, & O. KUNII : Detection of antibody-coated bacteria in bile in experimental cholecystitis. *Jpn. J. Exp. Med.* 50 : 359~363, 1980
- 7) 田吹和雄, 西村忠史, 広松憲二, 高島俊夫, 高木道生 : 小児尿路感染症における Antibody-coated bacteria (ACB) 法の検討. *感染症学雑誌* 55 : 469~478, 1981
- 8) 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
- 9) 谷村 弘 : 急性胆嚢炎の治療. *消化器外科* 7 : 229~305, 1984
- 10) 谷村 弘 : 胆道感染症の化学療法. *カラントラピー* 1 : 1683~1692, 1983
- 11) 谷村 弘 : 臨床細菌検査. *肝・胆道・臨床検査* 27 : 1268~1276, 1983
- 12) 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* p.127~145, 1984
- 13) 谷村 弘, 他 (8施設) : 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
- 14) 谷村 弘, 小林展章, 三木毅一郎, 吉田圭介, 斎藤 徹, 黄 文芳, 関谷 司, 日笠頼則, 大谷淑郎, 鈴木和義 : 胆道感染症の化学療法 (XVII) 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
- 15) 谷村 弘, 他 : 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
- 16) 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
- 17) TANIMURA, H. et al : Biliary excretion and gallbladder tissue levels of Mezlocillin. *Digestive Surgery* 1 (2-3) : 139, 1984
- 18) KOBAYASHI, N. ; H. TANIMURA, T. SAITO, K. YOSHIDA & H. KATO : Biliary excretion, tissue concentration in gallbladder, and clinical effects in patients treated with L-105. Ed. ISHIGAMI, J. *Recent Advances in Chemotherapy. Antimicrobial Section* 2. 903~904, 1985
- 19) YOSHIDA, K. ; H. TANIMURA, N. KOBAYASHI & T. SAITO : A comparative method of tissue concentration by simultaneous administration of two antibiotics. Ed. ISHIGAMI, J. *Recent Advances in Chemotherapy. Antimicrobial Section* 1. 433~434, Univ. of Tokyo Press 1985
- 20) 谷村 弘, 他 (9施設) : 胆道感染症の化学療法 (XXVI) FK 027の胆汁中濃度, 胆嚢組織内濃度および臨床効果. *Chemotherapy* 33 (S-6) : 499~518, 1985
- 21) 谷村 弘, 他 (12施設) : 胆道感染症の化学療法

- (XXVII) Bayo 9867 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 33 (S-7): 892~910, 1986
- 22) THOMAS, V. ; A. SHELOKOV & M. FORLAND : Antibody-coated bacteria in the urine and site of urinary tract infection. *New Engl. J. Med.* 290 : 588~590, 1974
- 23) JONES, S. ; J. SMITH & J. SANFORD : Localization of urinary tract infections by detection of antibody-coated bacteria in urine sediment. *New Engl. J. Med.* 290 : 591~593, 1974
- 24) 上田 泰, 大森雅久, 井原裕直: 腎疾患の免疫組織学的アプローチ, 腎盂腎炎と免疫。日腎誌 19 : 835~839, 1977

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTION (XXIV) :
TISSUE CONCENTRATION IN GALLBLADDER,
BILIARY EXCRETION AND CLINICAL EFFECTS
UNDER 6315-S (FLOMOXEF)

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI, TOHIRU SAITO,
WU-FANG HUANG, KEISUKE YOSHIDA, HIROSHI TAKAHASHI
and KAZUE OZAWA
Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

MIIHOJI OKAMOTO
Department of Surgery, Kyoto National Hospital

KEISUKE MARUYAMA
Department of Surgery, Moriama City Hospital

KIMIO HENMI and MASANOBU WASHIDA
Department of Surgery, Ako City Hospital

HIROYASU HASHINO, SUMIO TOMINAGA, FUMIO RAI
and HIROHARU USUI
Department of Surgery, Shinko Hospital

SABURO KATAOKA
Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

OSAMU YOSHIMATSU, HIROMI MATSUMOTO, HIROSHI OTANI
and HIROHARU AWANE
Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

TSUKASA SEKIYA
Department of Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital

HITOSHI KATO
Takeda Hospital

HIROAKI ISHIKAWA, TAKASHI HASHIMOTO, YUTAKA KONISHI
and TOSHIFUMI MITSUI

Department of Surgery, Kobe Central City Hospital

KANEO UEKI, IWAO KANEKO, MASAZUMI ZAIMA, YO ICHINOSE
and KOICHI SHIMA

Department of Surgery, Municipal Toyooka Hospital

IZUMI MARUYAMA

Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

In 64 patients with biliary tract disease, clinical studies were performed on the new oxacephem antibiotic 6315-S (flomoxef), which has strong antibacterial activity, comparable to that of LMOX, against Gram-negative bacilli and anaerobic bacteria and also potent activity against Gram-positive bacteria.

1) In 20 patients with cholecystectomy, 6315-S serum concentration 1 h after i. v. single-dose injection was $24.3 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ at a dose of 1 g, $48.9 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ at 2 g, and, $25.2 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ after an i. v. infusion of 2 g. Gallbladder tissue concentration was high at $4.7 \sim 56.8 \mu\text{g/g}$ in 9 patients given 1 g i. v. ; $44.8 \sim 399 \mu\text{g/g}$ in 5 given 2 g i. v., and $5.9 \sim 47.0 \mu\text{g/g}$ in 6 given 2 g, d. i. Gallbladder bile concentration was also high at $54.0 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$, $690 \pm 44.6 \mu\text{g/ml}$, and $31.2 \sim 1010 \mu\text{g/ml}$, respectively. Common duct bile concentration at cholecystectomy was $128 \sim 201 \mu\text{g/ml}$ at a dose of 1 g and $137 \sim 364 \mu\text{g/ml}$ at 2 g.

2) The time-course of bile concentration in 9 patients with indwelling T-tube showed that the peak after a single dose of 1 g 6315-S was $48.8 \sim 116 \mu\text{g/ml}$ (3 cases). A controlled study involving simultaneous administration of 1 g each of 6315-S and LMOX showed that peak bile concentration was $71.3 \sim 101 \mu\text{g/ml}$ for 6315-S, and $82.2 \sim 232 \mu\text{g/ml}$ for LMOX (3 patients). In a similar simultaneous study using CZX as a reference, peak bile concentration of 6315-S was $39.6 \sim 136 \mu\text{g/ml}$, while that of CZX was $74.3 \sim 164 \mu\text{g/ml}$ (3 patients).

3) In a clinical evaluation in which 6315-S was administered i. v. at a daily dose of 2~4 g for 4~10 days, the overall efficacy rate in 27 patients (including 17 cases of cholangitis) was 77.8%. Out of 10 cases of cholecystitis, however, treatment with 6315-S was markedly effective in 3 cases, the efficacy rate being as high as 90.0%.

4) MIC's of 6315-S against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* isolated from bile were 0.05, 0.05~0.39 and $0.05 \mu\text{g/ml}$, respectively. In the 13 patients infected by 6315-S-sensitive bacteria, the efficacy rate was 76.9%.

5) Using the bacteria in bile samples taken from 7 patients with cholangitis, the ACB (antibody-coated bacteria) test was conducted for each Gram-stain group and the corresponding IgG, IgA and IgM constituents were investigated. The *E. faecalis* and other strains which remained uneliminated after 6315-S treatment were ACB-negative, suggesting that they were not related to the clinical symptoms.

6) No adverse symptoms were observed, except for a positive skin test reaction in one patient. Prothrombin time was not prolonged during treatment, and serum levels of GPT and Al-P increased in only one of 34 patients treated with 6315-S.