

胆道感染症の化学療法 (XXXIV)

—T-3262 の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果—

谷 村 弘・内 山 和 久
和歌山県立医科大学消化器外科*

北 村 次 男
大阪府立成人病センター

小 澤 和 恵
京都大学医学部第2外科

松 本 浩 生・大 谷 博
大阪赤十字病院外科

邊見公雄・吉田圭介・澤田 尚
赤穂市民病院外科

田村尚史・藤田眞一・伊豆蔵 健
郡立高島病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・本田和男・田村耕一郎・加藤大典
舞鶴市民病院外科

大 隅 喜 代 志
三菱京都病院外科

丸 山 泉・高 橋 裕・斎 藤 徹
関西電力病院外科

富 永 純 男
神鋼病院外科

斎 藤 信 雄
京都南通信病院外科

間 嶋 正 徳・金 盛 彦
京都市立病院外科

加 藤 仁 司
武田病院外科

新しい合成抗菌剤 T-3262 の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果を検討した。

1) T-3262 150 mg 3日間(1日3回)服用後の胆嚢組織内濃度は最終投与後3~6時間に0.3~4.85 $\mu\text{g/g}$ であり, その際の血中濃度 0.23~1.55 $\mu\text{g/ml}$ より高いものがあった。

2) T-tube 挿入例にて用量依存性, 食事の影響, 胆汁酸併用の影響を検討した結果, 胆汁中ピーク値の平均は T-3262 150 mg 空腹時投与で 2.01 $\mu\text{g/ml}$ (7例), 食後投与で 1.90 $\mu\text{g/ml}$ (5例)であったが, 300 mg 空腹時投与では 3.45 $\mu\text{g/ml}$ (8例)であり, 食後では 5.70 $\mu\text{g/ml}$ (12例)となった。とくに UDCA 300 mg 併用では 14.25 $\mu\text{g/ml}$ (3例)となり, UDCA 併用による

胆汁中移行の促進効果を認めた。

3) 胆嚢炎 14 例, 胆管炎 13 例, 計 27 例に T-3262 1 回 150~300 mg を 1 日 3 回, 1~10 日間投与した臨床的検討では, 臨床症状の変化と胆汁中細菌の変遷に, 超音波の画像診断を加味した総合効果として判定すると, 胆嚢炎・胆管炎に対する T-3262 の有効率は, 判定可能な 22 例で 90.9% と良好であった。

以上の成績から, T-3262 の胆嚢組織内および胆汁中移行は良好で, ほとんどの起炎菌の MIC を上回る濃度が得られ, 総合臨床効果も高く, 胆道感染症にも有用な薬剤の一つといえる。

Key words: T-3262, Cholecystitis, Cholangitis

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菌剤を投与しながら, 胆道系の検査や鑑別診断を進めている。そのような合成経口抗菌剤としては, Nalidixic acid (NA) を初め多数のものが市販されているが, そのうちニューキノロンとよばれ, 胆嚢炎や胆管炎を適応症としているものは, 現在, Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Norfloxacin (NFLX) と Ciprofloxacin (CPFX) である¹⁾。

我々はすでに OFLX, CPFX や NFLX について胆道感染症の治療薬としての基礎的・臨床的検討を行ってきた^{2~5)}。T-3262 も, ニューキノロンの一つとして, 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するといわれている⁶⁾。我々の今までの研究から, ニューキノロンの胆汁中への移行は, いずれも十分臨床応用可能な成績を示し, また臨床効果も満足すべき結果であったので, T-3262 についても, その抗菌スペクトルと抗菌力からみて, 胆道感染症への臨床応用が期待される。今回我々は胆道感染症に対する治療薬としての T-3262 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

1986 年 8 月より 1987 年 5 月までの 10 か月間に京都大学医学部付属病院第二外科の関連施設にて入院加療を受けた症例のうち, 胆石症および胆道感染を伴った胆道疾患 42 例を対象とした。男 15 例, 女 27 例であり, 年齢は 46 歳から 75 歳であった。胆汁中移行は 19 例において, また胆嚢組織内濃度は 23 例において測定した。なお, 患者には文書または口頭で同意を得た。

1) 胆嚢摘出術を受けるべき 23 例に, T-3262 150 mg, 1 日 3 回, 3 日間 (手術日を含む) 連続投与した。最終投与後 3~6 時間に採血し, 血清 1 ml を分離した。開腹後直ちに胆嚢底より穿刺して胆嚢胆汁 5 ml を採取した。ついで胆嚢動脈を結紮後, 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, 滅菌生理食塩液中で軽く洗滌して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し, 分析に供するまで -20 °C 以下で凍結保存した。

2) 経時的胆汁中移行の検討を T-tube など胆汁ドレナージ施行 19 例にて行った。症例 1~7 は初日空腹時に T-3262 150 mg を投与し, 翌日同様に 300 mg を投与した。症例 12 は空腹時 T-3262 300 mg の投与のみを行った。

症例 5 と症例 8~10 は初日食後に T-3262 150 mg を投与し, 翌日同様に 300 mg の投与を行った。症例 11 は食後に T-3262 150 mg の投与のみを行った。また症例 13, 17~19 は食後に T-3262 300 mg の投与のみを

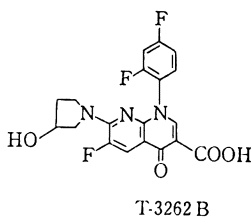
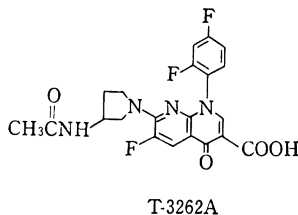
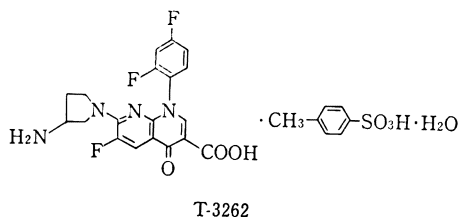


Fig. 1. Chemical structure of T-3262, T-3262 A and T-3262 B.

行った。

症例 14~16 は初回食後に T-3262 300 mg を単独投与し、翌日 T-3262 300 mg と Ursodeoxycholic acid (UDCA) 300 mg を併用投与した。

これらの症例において、経口投与後 4 時間までは 1 時間毎に、その後は 24 時間まで可能な限り胆汁を採取し、胆汁排泄量を測定した後、4~5 ml をプラスチック試験管に入れて -20°C で凍結保存し、胆汁中 T-3262 未変化体、T-3262 代謝体である T-3262 A と T-3262 B (Fig. 1) の濃度およびこれらのグルクロン酸抱合体の濃度を測定した。

また、上記各症例について 2 時間毎に可能な限り尿を採取し、尿量の測定を行い、尿中未変化体濃度、抱合体および代謝体濃度を測定した。

検体中の濃度測定は、Bioassay 法と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法とにより行った。Bioassay の場合、血清は試料 pH に調整した各種血清または抗菌活性の有無をチェックしたコンセーラで、尿および胆汁中濃度の測定には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) にて適宜希釈したものを測定用試料とした。胆嚢は組織片を解凍後、homogenize し、1/15 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) にて希釈したものを遠心分離し、その上清を測定用試料とした。上記試料を *E. coli* kp 株を検定菌としたペーハーディスク法にて測定した⁷⁾。

HPLC 装置は日立高速液体クロマトグラフ 655 型を使用した。カラムは Nucleosil $10C_{18}$ (ナーゲル社製) を充填した 4.0 mm I. D. \times 250 mm (分析カラム) および 4.0 mm I. D. \times 50 mm (プレカラム) のステンレススチールカラムを使用した。流速は 1.5 ml/min とし、波長可変 UV モニター (日立 638-41 型) にて 345 nm で検出した。なお、内部標準として、富山化学工業総合研究所で合成した 7-amino-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid (以下、7-アミノ体) を用いた⁸⁾。

a) 血中の T-3262, T-3262 代謝体 (T-3262 A, T-3262 B) およびそれらのグルクロン酸抱合体の定量

T-3262 A および T-3262 B の測定は、血清 0.3 ml に内部標準 (7-アミノ体) 100 ng を加え、水 0.7 ml を加えた後クロロホルム 2 ml で 2 回抽出し、減圧乾固後、溶出液 (CH_3CN 330 ml, 0.2 M disodium citrate 300 ml, 10% $CH_3SO_3H \cdot N(CH_2CH_3)_3$ 100 ml, H_2O 270 ml を混和したもの) 0.1 ml で溶解し、その 80 μ l を HPLC に注入し、上記溶出液を移動相として HPLC 分析を行った。

T-3262 A および T-3262 B グルクロン酸抱合体の測定は、血清 0.3 ml に β -glucuronidase (pharmacia

社, Bovine Liver, 200 units) を含む 1 M 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.5) 0.15 ml を加え、37°C で 4 時間 incubate した後、上記と同様に抽出操作を行い、グルクロン酸抱合体の T-3262 A および T-3262 B 部分として測定した。

b) 胆汁および尿中の T-3262, T-3262 A, B およびそれらグルクロン酸抱合体の定量

尿または胆汁 0.5 ml にアンモニア水 (28%) 0.5 ml を加え、室温で 1 時間放置した後、酢酸 0.5 ml を加え、その 20 μ l を HPLC に注入した。このアンモニア処理 (アミド化) によりグルクロン酸抱合体は定量的にアミド体となり、抱合されていない T-3262, T-3262 A, T-3262 B はその影響を受けないことが確認されている⁹⁾。したがって、T-3262 未変化体と T-3262 グルクロン酸抱合体 (アミド体)、あるいは T-3262 代謝体とそれらのグルクロン酸抱合体 (アミド体) とは、移動相の選択によりそれぞれ同時測定が可能であった。

すなわち、T-3262 とそのグルクロン酸抱合体 (アミド体) の溶出には、 CH_3CN 200 ml, 0.2 M disodium citrate 310 ml, 10% $CH_3SO_3H \cdot N(CH_2CH_3)_3$ 100 ml, H_2O 390 ml を混和したものをを用い、T-3262 A, T-3262 B およびそれらのグルクロン酸抱合体 (アミド体) の溶出には、血中 T-3262 A, T-3262 B の測定に使用したものをを用いた。

c) 胆嚢組織内の T-3262 および代謝体の定量

胆嚢組織は解凍後、秤量し、その重量の 4 倍量の 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) を加え、homogenize した後、その遠心上清 (1,000 g, 10 分, 4°C) を測定用試料とした。この溶液から、血清と同様な抽出操作を行い、血清 T-3262 A および T-3262 B の測定条件で、T-3262 の代謝体を測定した。

3) 臨床的検討は、胆嚢炎または胆管炎で内服可能な症例を対象として、T-3262 150 mg (1 錠中 T-3262 free 体 100 mg を含む) または 300 mg (2 錠), 1 日 3 回経口投与し、投与期間は 7 日間以内を原則とした。

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などの他覚所見の著しい改善が得られたものを著効、炎症症状の大部分の改善したものを有効、何らかの改善が認められたものをやや有効とし、無効、判定不能を含めて 5 段階で判定した。

さらに、胆嚢炎の症例には、腹部超音波検査を T-3262 投与前後に少なくとも各 1 回は施行し、胆嚢の大きさ、形、内容、胆嚢壁および周囲所見の推移に基づき、統一見解で、著明改善、改善、軽度改善、不変および判定不

能の5段階で判定した。

細菌学的効果は、起炎菌の消失、新たな起炎菌の出現の有無に基づき、菌消失、菌減少、菌交代、菌不変、不明の5段階で判定した。

胆汁の採取可能な症例では、T-3262 投与前および投与終了翌日に、胆汁 2 ml を嫌気性菌輸送用容器ケンキポーター® (クリニカルサプライ) に採取して、三菱油化メディカルサイエンスに集積し、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 10^8 CFU/ml にて T-3262, NFLX, OFLX, ENX について MIC を測定した。

さらに、総合的臨床効果として、自覚症状、細菌学的効果、超音波検査を総合して、著効、有効、やや有効、

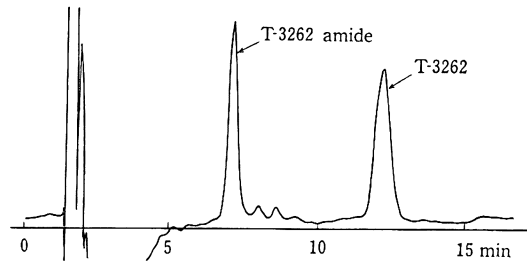


Fig. 2. HPLC of human bile (T-3262 300 mg, 3-4 hr after oral administration).

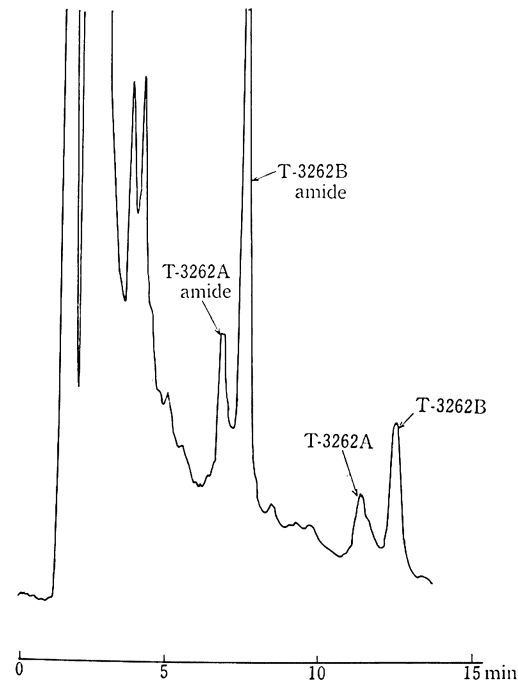


Fig. 3. HPLC of human bile (T-3262 300 mg, 8-12 hr after oral administration).

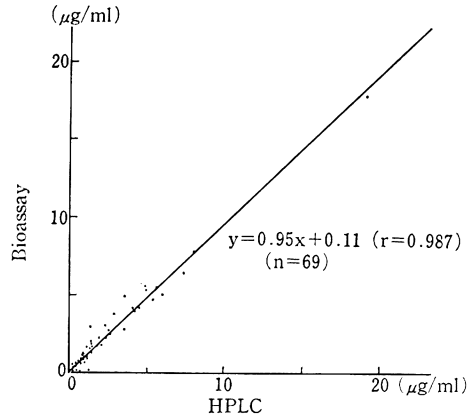


Fig. 4. Correlation between HPLC assay and bioassay of T-3262 in human bile.

無効、判定不能の5段階で判定した。

また、考えられる副作用に関して、自覚症状・他覚所見を観察し、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. 基礎的検討成績

1) 薬剤濃度測定法の検討

胆汁試料の T-3262 および T-3262 代謝体の HPLC クロマトグラムを Fig. 2, 3 に示した。T-3262 の保持時間は 12.5 分で、胆汁成分による妨害は認めず、胆汁中の定量限界は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、T-3262 の bioassay 法による定量限界は、血清、尿、胆汁では、それぞれ $0.039 \mu\text{g/ml}$, $0.02 \mu\text{g/ml}$ および $0.02 \mu\text{g/ml}$ であった。

本検討に用いた胆汁試料 69 検体について、bioassay 法と HPLC 法により T-3262 を測定し、胆汁中濃度の相関性を検討した結果、回帰直線は $y = 0.95x + 0.11$ ($r = 0.987$) となり、極めて良好な相関が得られた (Fig. 4)。

2) T-3262 の胆嚢組織内濃度と血中濃度

各症例における血清、胆嚢組織、胆嚢胆汁、胆管胆汁中の測定時間と T-3262、代謝体の濃度と、これらのグルクロン酸抱合体の濃度を Table 1 に示し、7 時間までの胆嚢組織における T-3262 濃度の時間的推移を Fig. 5 に示した。すなわち、T-3262 150 mg 1 日 3 回 3 日間連投後の胆嚢組織内濃度は、最終投与 3 時間後 $1.24 \pm 0.34 \mu\text{g/g}$ (mean \pm S. E.), 4 時間後 $1.38 \pm 0.41 \mu\text{g/g}$, 5 時間後 $1.08 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$, 6 時間後 $0.49 \pm 0.02 \mu\text{g/g}$ であった。ただし、症例 21 の T-3262 濃度 $4.85 \mu\text{g/g}$ は他の症例の値から大きく離れているため、計算上除外した (SMIRNOV の棄却検定: $p < 0.05$)。

また、T-3262 の血中濃度と胆嚢組織内濃度との比較では、T-3262 は血中濃度より胆嚢組織内濃度が高い例

Table 1-1. Concentration of T-3262 in serum, gallbladder tissue and bile after 3 days administration

Case No.	Time after administrations (hrs)	Sample	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)					
			T-3262	A*	B*	T-3262 G*	A-G*	B-G*
1	3	Serum	0.76	0.08	0.07		0.02	0.04
	4	Common duct bile	2.62					
	3	Gallbladder bile	4.68	0.58	—	1.92	1.97	1.77
	3	Tissue	0.85	—	—	—	—	—
2	4	Serum	1.05	0.08	0.35	—	—	—
	4	Gallbladder bile	1.13	—	—	—	—	—
	5	Tissue	1.5	0.10	0.30	—	—	—
3	6	Serum	0.23	—	0.30	—	—	—
	5	Gallbladder bile	5.63	6.20	4.01	4.78	2.42	5.08
	6	Tissue	0.48	—	—	—	—	—
4	4	Serum	0.8	0.03	0.19	—	0.02	0.13
	4	Gallbladder bile	29.2	8.67	17.8	17.4	2.31	6.67
	4	Tissue	2.8	0.21	0.16	—	—	—
5	4	Serum	0.8	—	0.14	—	0.04	—
	4	Gallbladder bile	22.0	2.58	13.8	4.21	2.01	6.91
	5	Tissue	1.1	0.10	0.15	—	—	—
6	3	Serum	1.2	—	0.22	—	0.05	0.06
	2	Gallbladder bile	4.98	0.74	3.21	2.59	—	3.57
	3	Tissue	1.1	0.20	0.20	—	—	—
7	4	Serum	0.51	0.06	0.15	—	—	—
	5	Gallbladder bile	10.0	5.09	12.3	8.39	2.30	12.1
	4	Tissue	1.8	0.05	0.70	—	—	—
8	4	Serum	0.82	0.09	0.17	—	0.04	0.17
	4	Gallbladder bile	13.3	3.14	12.2	9.44	1.09	14.3
	5	Tissue	1.2	0.20	0.40	—	—	—
9	4	Serum	0.96	0.03	0.03	—	0.04	0.25
	4	Gallbladder bile	15.7	3.28	2.17	4.91	2.38	1.13
	5	Tissue	1.33	0.25	0.15	—	—	—
10	3	Serum	0.41	0.02	0.07	—	—	0.09
	3	Gallbladder bile	6.5	—	1.2	—	—	3.2
	3	Tissue	0.3	—	—	—	—	—
11	4	Common duct bile	5.44	2.2	3.8	20.5	4.1	20.0
	4	Gallbladder bile	16.7	10.0	23.2	14.2	5.5	18.3
	4	Tissue	0.88	0.20	0.10	—	—	—
12	5	Serum	5.6	0.06	0.21	—	—	0.09
	3	Common duct bile	8.33	10.9	11.2	13.4	15.3	23.8
	2	Gallbladder bile	4.78	39.2	49.9	13.8	10.5	18.6
	3	Tissue	1.0	0.25	0.10	—	—	—

* A : T-3262 A B : T-3262 B T-3262 G : T-3262 Glucuronide

A-G : T-3262 A Glucuronide B-G : T-3262 B Glucuronide

Table 1-2. Concentration of T-3262 in serum, gallbladder tissue and bile after 3 days administration

Case No.	Time after administration (hrs)	Sample	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)					
			T-3262	A*	B*	T-3262 G*	A-G*	B-G*
13	5	Serum	1.0	0.05	0.32	—	0.02	0.26
	5	Gallbladder bile	5.88	2.4	8.2	2.5	1.2	11.4
	5	Tissue	0.9	0.05	0.15	—	—	—
14	4	Serum	0.65	—	0.07	—	—	0.07
	4	Gallbladder bile	5.76	2.9	2.8	5.1	2.8	6.2
	4	Tissue	2.1	0.65	0.40	—	—	—
15	4	Serum	0.41	0.02	0.05	—	—	—
	4	Common duct bile	0.18	—	—	0.1	—	0.3
	4	Gallbladder bile	0.15	—	0.6	0.7	—	0.5
	4	Tissue	0.32	0.36	0.24	—	—	—
16	3	Serum	1.55	0.02	0.12	—	—	—
	3	Common duct bile	17.8	—	—	15.5	—	—
	3	Gallbladder bile	0.79	0.2	2.8	—	0.4	5.4
	3	Tissue	2.25	0.02	0.03	—	—	—
17	4	Serum	0.31	0.06	0.06	—	—	—
	4	Gallbladder bile	8.75	—	0.8	11.8	2.0	12.9
	4	Tissue	0.35	0.20	0.25	—	—	—
18	6	Serum	0.43	—	0.07	—	—	0.05
	6	Common duct bile	3.40	1.2	8.9	2.5	0.1	5.2
	6	Tissue	0.46	—	—	—	—	—
19	3	Serum	0.11	—	0.05	—	—	0.03
	3	Common duct bile	2.0	0.9	3.8	0.7	0.2	3.2
	3	Tissue	0.5	—	0.15	—	—	—
20	7	Serum	0.32	0.02	0.06	—	—	0.06
	7	Gallbladder bile	2.63	0.6	2.2	1.1	—	2.1
	7	Tissue	0.53	0.10	0.03	—	—	—
21	6	Serum	0.295	—	0.09	—	—	—
	6	Common duct bile	23.2	2.6	22.8	16.0	2.3	19.8
	6	Gallbladder bile	13.0	2.6	7.4	14.4	0.9	20.2
	6	Tissue	4.85	0.10	0.90	—	—	—
22	3	Serum	0.67	—	0.17	—	—	0.04
	3	Gallbladder bile	20.2	9.9	19.1	19.2	4.9	42.4
	3	Tissue	2.7	0.20	0.40	—	—	—
23	5	Serum	0.46	—	0.24	—	—	—
	5	Gallbladder bile	1.68	—	3.1	0.6	—	2.4
	5	Tissue	0.44	—	0.15	—	—	—

* A : T-3262 A B : T-3262 B T-3262 G : T-3262 Glucuronide
 A-G : T-3262 A Glucuronide B-G : T-3262 B Glucuronide

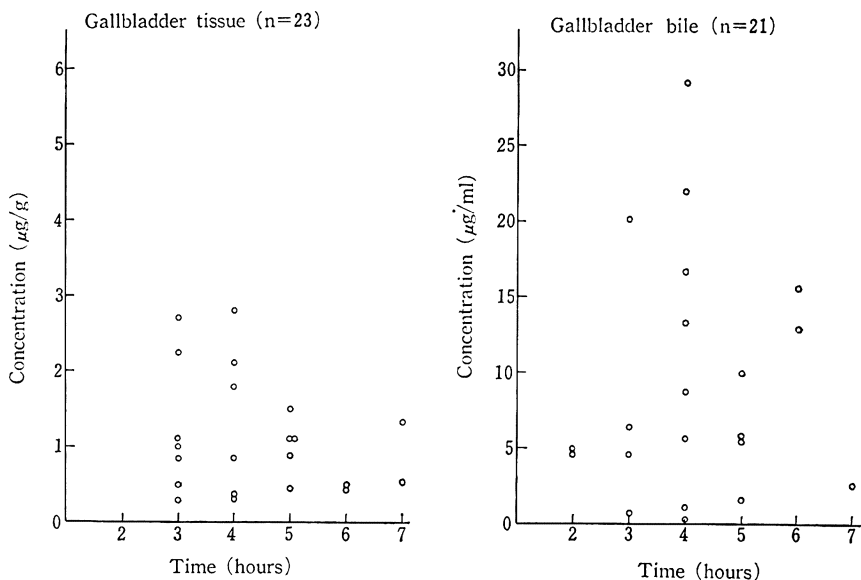


Fig. 5. Gallbladder tissue and bile concentration of T-3262 (150 mg t. i. d., 3 consecutive days).

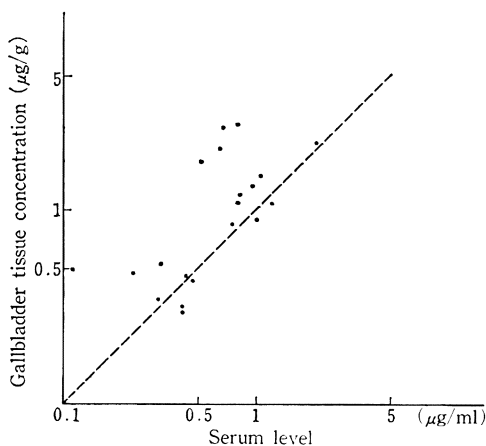


Fig. 6. Gallbladder tissue concentration and serum level of T-3262 (150 mg t. i. d., 3 consecutive days).

がかなり認められた (Fig. 6)。ただし症例 12 と 21 はその値が他と大きく離れていたため計算から除外した (SMIRNOV の棄却検定: $p < 0.05$)。

3) T-3262 の胆嚢胆汁, 胆管胆汁中濃度

T-3262 1 回 150 mg 1 日 3 回 3 日間連投後に採取した胆嚢胆汁における T-3262 の濃度は, T-3262 投与終了後 3 時間 $8.04 \pm 4.22 \mu\text{g/ml}$, 4 時間では $12.52 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$ となり, 5 時間でも $5.80 \pm 1.70 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。約 4 時間でピークに達すると考えられるが, 胆嚢組織内濃度よりもきわめて高いのが特徴的であ

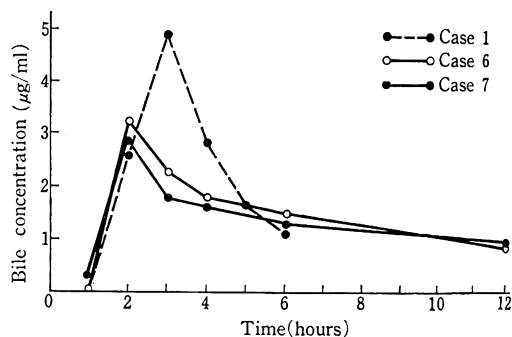


Fig. 7. Bile concentration of T-3262 (150 mg, fasting).

った。

4) 胆汁ドレナージ例における胆汁中濃度

胆汁ドレナージ施行 19 例において, T-3262 の投与量 150 mg と 300 mg で, 用量依存性を, 胆管胆汁中に及ぼす食事の影響と併せて検討した。ただし, 同一患者で投与量の検討を行っているため, 検討に用いた延べ例数は全体で 35 例であった。

空腹時 T-3262 150 mg 単独投与 7 例における成績を Table 2 に示した。胆汁中濃度のピーク値は $0.46 \sim 4.88 \mu\text{g/ml}$, 平均 $2.01 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ であり, ピークに達する時間は経口摂取後 1 ~ 2 時間と早いものが 3 例と最も多かった。代表的な胆汁中濃度の推移を Fig. 7 に示す。

食後 T-3262 150 mg 単独投与 5 例の結果でも, 胆汁中濃度のピーク値は $0.72 \sim 4.47 \mu\text{g/ml}$, 平均 $1.90 \pm$

Table 2-1. Bile concentration of T-3262 and its metabolites
(150mg, fasting)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile volume (ml)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
1	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1		<0.02	—	—	—	—	—
	1-2		2.59	—	—	1.40	—	0.82
	2-3		4.88	—	—	1.78	—	1.18
	3-4		2.84	—	0.33	3.26	0.11	1.67
	4-5		1.63	—	0.41	1.96	0.16	1.76
	5-6		1.16	—	0.52	1.04	0.14	1.48
	2	Before	140	<0.02	—	—	0.45	—
0-1		13	<0.02	—	—	0.80	—	—
1-2		19	<0.02	—	—	0.90	—	—
2-3		20	<0.02	—	—	0.67	—	—
3-4		20	<0.02	—	—	0.73	—	—
4-5		20	<0.02	—	—	0.65	—	—
5-6		20	0.46	—	—	1.16	—	—
3		Before		<0.02	—	—	—	—
	0-1		<0.02	—	—	—	—	—
	1-2		0.105	—	—	0.19	—	—
	2-3		0.35	—	—	0.33	—	—
	3-4		0.58	—	—	0.69	—	—
	4-5		0.59	—	—	0.82	—	—
	5-6		0.85	—	—	1.10	—	—
	4	Before	40	0.05	—	—	—	—
0-1		50	0.34	—	—	—	—	—
1-2		40	0.96	—	—	0.10	—	—
2-3		40	0.47	—	—	0.08	—	0.25
3-4		20	0.45	—	—	0.10	—	1.09
4-5		24	0.33	—	—	0.06	—	1.51
5-6		27	0.27	—	—	—	—	1.08
6-8		66	0.17	—	—	—	—	0.73
8-10		55	0.15	—	—	—	—	0.55
10-12		75	0.11	—	—	—	—	0.46
5	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1	30	<0.02	—	—	—	—	—
	1-2	45	0.15	—	—	—	—	—
	2-3	65	0.62	—	—	0.3	—	—
	3-4	70	0.84	—	—	0.3	—	—
	4-5	75	0.31	—	—	0.3	—	—
	5-6	85	0.25	—	—	0.3	—	—
	6-8	150	0.13	—	—	0.2	—	—
	8-10	150	0.09	—	—	—	—	—
	10-12	185	0.09	—	—	0.2	—	—

Table 2-2. Bile concentration of T-3262 and its metabolites (150mg, fasting)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile volume (ml)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
6	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1		0.03	—	—	—	—	—
	1-2		3.25	—	—	0.6	—	—
	2-3		2.28	—	—	0.3	—	—
	3-4		1.82	0.2	—	0.2	—	—
	4-6		1.51	0.2	—	0.3	—	0.1
	6-12		0.89	0.2	—	0.1	—	0.2
7	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1		0.32	—	—	—	0.1	—
	1-2		2.86	—	—	0.6	—	0.1
	2-3		1.82	—	—	0.9	0.1	0.1
	3-4		1.63	—	—	0.4	—	0.2
	4-6		1.31	—	—	0.2	0.1	0.1
	6-12		0.97	—	—	—	0.1	0.2

0.67 $\mu\text{g/ml}$ と、空腹時とはほぼ同等であった (Table 3)。しかし、ピークの出現時間は 4~6 時間後の症例が 5 例中 4 例とほとんどを占め、空腹時に比べてピークに達する時間が遅れていた。

T-3262 を 300 mg に増量した 8 例では、空腹時単独投与時の胆汁中濃度のピーク値は 0.73~7.13 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $3.45 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ であり、150 mg の 1.7 倍を示した (Table 4)。ピークに達する時間は 2~3 時間が 4 例と多く、150 mg 投与時とはほぼ同じ時間であった。150 mg 投与の翌日に T-3262 300 mg 投与を行った症例 1 における用量別の胆汁中濃度の推移を Fig. 8 に示す。

食後に T-3262 300 mg を投与した 12 例では、胆汁中濃度のピーク値は 1.24~10.12 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $5.70 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ であり、150 mg の 3 倍に達し、300 mg 投与では明らかに空腹時投与に比べて食後の方が高い値を示した (Table 5)。

しかし、ピークの出現時間は 4~6 時間が 4 例と最も多く、150 mg と同様に、やはり全体としてピーク時間が遅くなる傾向にあった。食後 300 mg 投与後の胆汁中濃度の推移を Fig. 9 に示す。

日を改めて、T-3262 300 mg と UDCA 300 mg を食後に併用投与した 3 例では、T-3262 のピーク値は 12.53~15.90 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $14.25 \pm 0.97 \mu\text{g/ml}$) と最も高い濃度が得られた (Table 6)。ピークの出現時間は 2~3 時間が 3 例中 2 例と、早くなる傾向を認めた。300 mg 投与の翌日に UDCA 300 mg を併用して再投与した症

例 15 における胆汁中濃度の推移を Fig. 10 に示す。

以上より、T-3262 150 mg と 300 mg の用量依存性の検討では、空腹時投与の場合、症例 6 を除き、7 例中 6 例でピーク値はそれぞれ 4.88→7.13, 0.46→0.73, 0.85→2.99, 0.96→1.93, 0.84→3.77, 2.86→5.17 $\mu\text{g/ml}$ となり、2.5 倍になった。しかし、食後投与の場合には、症例 5, 8, 9, 10 でのピーク値がそれぞれ 1.92→2.72, 1.63→3.10, 0.75→1.24, 4.47→5.50 $\mu\text{g/ml}$ と投与量に依存した濃度が得られたが、その倍率は 1.6 倍にとどまった。

同じ投与量で食事の影響をみると、150 mg という比較的少量では明白でないが、300 mg という臨床使用量では、T-3262 は食後投与の方が明らかに胆汁中濃度は高濃度になることが判明した。とくに、UDCA 300 mg を併用すると、胆汁中濃度のピーク値はそれぞれ 9.60→12.53, 10.12→15.90, 7.08→14.33 $\mu\text{g/ml}$ と、さらに 1.3~2 倍も胆汁中濃度を高めることができることを確認し、胆汁酸プールの枯渇した症例への応用が期待できる。

5) グルクロン酸抱合体の胆汁中濃度

胆汁ドレナージ例から得られた胆汁試料について、T-3262 未変化体と T-3262 グルクロン酸抱合体の関係をみてみると、T-3262 空腹時 150 mg 投与の場合の T-3262 とグルクロン酸抱合体は、回帰直線 $y=0.78X+0.12$ ($r=0.84$) であり、T-3262 食後 300 mg 投与の場合でも、その相関性は回帰直線 $y=0.88X-0.03$ ($r=$

Table 3. Bile concentration of T-3262 and its metabolites
(150mg, after breakfast)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile volume (ml)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
5	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1	50	<0.02	—	—	—	—	—
	1-2	100	0.35	—	—	—	—	—
	2-3	80	0.82	—	—	0.2	—	—
	3-4	55	1.45	—	—	0.8	—	0.2
	4-5	85	1.92	—	—	1.4	—	0.4
	5-6	65	1.58	—	—	1.4	—	0.4
	6-8	150	1.02	—	—	0.9	0.1	0.7
	8-10	170	0.64	—	—	0.7	0.2	0.7
	10-12	95	0.95	0.3	—	1.2	0.4	1.7
8	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1	26	<0.02	—	—	—	—	—
	1-2	19	0.25	—	—	0.3	—	—
	2-3	14	1.05	—	—	1.4	—	0.2
	3-4	15	1.43	—	—	1.8	0.1	0.7
	4-6	39	1.63	—	—	2.4	—	1.3
	6-8	33	1.09	—	—	1.6	—	1.3
	8-10	40	0.73	—	—	1.2	—	1.3
9	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1	40	<0.02	—	—	—	—	—
	1-2	27	0.05	—	—	—	—	—
	2-3	24	0.19	—	—	—	—	—
	3-4	25	0.25	—	—	0.1	—	0.2
	4-6	53	0.75	0.1	—	0.2	—	0.2
	6-8	100	0.39	0.1	—	0.1	—	0.1
	8-10	60	0.62	0.1	—	0.2	—	0.2
10	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1	22	0.03	—	—	—	—	—
	1-2	17	<0.02	—	—	—	0.4	0.1
	2-3	13	0.06	0.3	—	—	0.5	—
	3-4	14	0.17	0.4	—	0.3	—	0.2
	4-6	32	2.95	0.4	—	2.8	0.6	1.5
	6-8	26	4.47	0.3	—	5.7	1.2	3.6
	8-10	30	3.07	0.2	—	5.4	0.8	5.5
11	Before		0.22	—	—	—	—	—
	0-1		0.16	—	—	—	—	—
	1-2		0.17	—	—	—	—	—
	2-3		0.16	—	—	—	—	—
	3-4		0.26	—	—	—	—	—
	4-5		0.72	—	—	—	—	—
	5-6		0.68	—	—	—	—	—
	6-8		0.63	—	—	1.4	—	—
	8-10		0.55	—	—	0.9	—	—
	10-12		0.45	—	—	2.2	—	—

Table 4-1. Bile concentration of T-3262 and its metabolites
(300mg, fasting)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile volume (ml)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
1	Before		0.125	—	—	—	—	—
	0-1		0.12	—	—	—	—	—
	1-2		0.39	—	—	—	—	—
	2-3		3.09	—	—	0.92	—	0.22
	3-4		7.13	0.19	—	2.61	0.19	0.67
	4-5		4.69	—	—	2.64	0.27	0.84
	5-6		2.77	—	0.68	2.71	0.33	1.15
2	Before		0.92	—	—	—	—	—
	0-1	11	0.73	—	—	—	—	—
	1-2	10	0.63	—	—	—	—	—
	2-3	13	0.56	—	—	—	—	—
	3-4	15	0.43	—	—	0.69	—	—
	4-5	14	0.47	—	—	0.59	—	—
	5-6	8	0.47	—	—	0.64	—	—
3	Before		2.25	0.44	0.86	2.03	0.42	1.15
	0-1		0.16	0.11	0.37	—	0.14	0.49
	1-2		1.29	0.33	—	0.70	—	0.82
	2-3		2.99	0.44	0.37	1.07	—	0.49
	3-4		2.46	0.65	0.37	2.53	0.28	0.98
	4-5		2.03	0.33	0.49	1.79	0.46	0.98
	5-6		1.79	—	—	1.58	0.35	0.82
4	Before	19	0.09	—	—	—	—	0.41
	0-1	20	0.2	—	—	—	—	0.34
	1-2	16	1.93	—	—	0.42	—	0.59
	2-3	20	1.65	—	—	1.94	—	1.63
	3-4	17	1.01	—	—	0.78	—	1.48
	4-6	15	1.05	—	—	0.99	—	1.20
	6-8	77	0.44	—	—	0.25	—	1.14
	8-10	39	0.4	—	—	0.22	—	1.12
	10-12	45	0.32	—	—	—	—	0.84
5	Before	5	0.07	—	—	—	—	—
	0-1	90	0.61	—	—	—	—	—
	1-2	50	2.25	—	—	0.5	—	—
	2-3	90	3.77	0.4	—	2.4	0.2	0.5
	3-4	100	1.33	0.2	—	1.2	0.3	0.5
	4-5	75	0.98	—	—	0.9	0.2	0.4
	5-6	20	1.92	0.2	—	1.4	0.5	1.0
	6-8	155	1.24	0.2	—	1.1	0.5	1.0
	8-10	135	0.77	0.2	—	0.7	0.6	0.8
	10-12	150	0.62	0.2	—	0.9	0.5	1.0

Table 4-2. Bile concentration of T-3262 and its metabolites (300 mg, fasting)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile volume (ml)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
6	Before		0.26	—	—	—	—	0.1
	0-1		0.27	—	—	—	—	0.3
	1-2		3.85	0.2	—	0.4	—	0.3
	2-3		3.43	0.4	—	0.7	—	1.0
	3-4		2.48	0.3	—	0.3	—	0.3
	4-6		2.78	—	—	0.3	—	0.4
	6-12		2.40	—	—	0.1	—	0.6
	7	Before		0.23	—	—	—	0.2
0-1			0.13	—	—	—	0.1	0.2
1-2			2.99	—	—	0.3	0.2	0.2
2-3			5.17	0.1	—	1.8	0.2	0.4
3-4			2.32	0.2	—	2.5	0.2	0.3
4-6			3.08	—	—	1.7	0.2	0.4
6-12			3.08	0.1	—	1.0	—	0.5
12		Before		0.25	—	—	—	—
	0-1		1.02	—	—	0.7	—	—
	1-2		1.65	—	—	1.0	—	1.2
	2-3		2.02	—	—	1.4	—	0.5
	3-4		1.23	—	—	0.8	—	0.6
	4-6		0.99	—	—	0.2	—	0.6
	6-12		0.51	—	—	—	—	0.9
	12-24		0.25	—	—	—	—	0.7

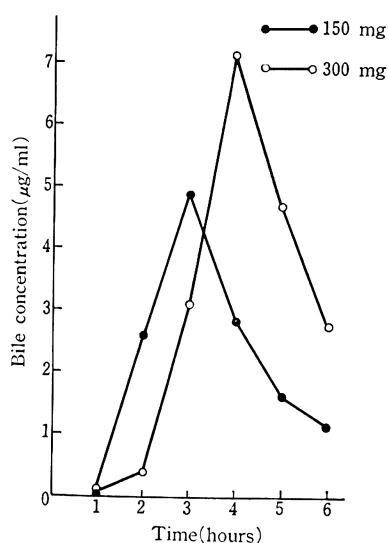


Fig. 8. Biliary concentration of T-3262 (T. A. 63 y. o. Male, fasting).

0.87) とほとんどよく一致していた (Fig. 11)。すなわち、T-3262 は 150 mg でも、300 mg でも、食事の影響を受けることなく、速やかにグルクロン酸抱合され、T-3262 と同程度 (78~88% 相当) のものが抱合型として胆汁中へ排泄されることを意味している。

6) 胆汁中における代謝体の検出

空腹時 150 mg 投与では、T-3262 A は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、T-3262 B は $0.52 \mu\text{g/ml}$ と、7 例中 2 例で T-3262 A、B をほわずかに認めただけである。また、食後 150 mg 投与では、T-3262 代謝体は 5 例中 3 例で T-3262 A のみ $0.1\sim 0.4 \mu\text{g/ml}$ を認めた。しかし、T-3262 A あるいは T-3262 B のグルクロン酸抱合体は 150 mg 空腹時で 7 例中 4 例、食後投与で 5 例中 4 例に認めた (Table 2, 3)。

一方、300 mg 空腹時投与でも、T-3262 A はわずかに $0.65 \mu\text{g/ml}$ であり、T-3262 B も $0.68 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし、300 mg 食後投与では、12 例全例に T-3262 代謝体を認めた。すなわち、T-3262 A の最高値は 2.9

Table 5-1. Bile concentration of T-3262 and its metabolites
(300mg, after breakfast)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile volume (ml)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
5	Before		0.27	—	—	0.1	0.1	0.6
	0-1	50	0.54	—	—	0.1	0.1	0.6
	1-2	50	2.72	—	—	0.5	—	0.4
	2-3	50	2.03	0.2	—	1.0	0.2	0.6
	3-4	90	1.81	0.2	—	1.4	0.3	0.7
	4-5	30	1.12	0.1	—	0.7	0.2	0.5
	5-6	50	2.03	0.3	—	1.7	0.4	1.3
	6-8	140	1.25	0.1	—	1.2	0.4	0.8
	8-10	150	1.05	0.2	—	1.1	0.6	0.9
	10-12	150	1.03	0.1	—	1.1	0.6	1.0
8	Before	15	0.24	—	0.3	0.6	0.1	0.6
	0-1	20	0.19	—	—	0.6	0.1	0.7
	1-2	16	0.79	—	0.1	0.4	—	0.6
	2-3	17	1.08	—	0.2	1.0	—	1.0
	3-4	17	2.26	—	0.3	1.8	0.1	1.4
	4-6	35	3.10	0.2	0.3	4.0	0.2	2.7
	6-8	34	2.29	0.2	0.6	2.7	0.2	2.5
	8-10	44	2.16	0.2	0.6	2.6	0.3	2.4
	9	Before	20	0.41	—	—	0.3	—
0-1		35	0.34	—	—	0.1	0.1	0.3
1-2		26	0.32	—	0.1	0.1	0.1	0.4
2-3		28	0.33	—	—	0.3	0.1	0.5
3-4		42	0.37	—	—	0.3	0.1	0.4
4-6		135	0.36	—	—	0.3	0.1	0.3
6-8		67	0.79	0.1	—	0.5	0.2	0.6
8-10		80	1.24	—	—	0.8	0.1	0.6
10		Before	19	0.32	0.2	1.0	0.5	—
	0-1	16	0.25	0.1	0.7	0.5	—	2.0
	1-2	16	0.74	0.3	0.5	0.4	—	1.4
	2-3	14	2.69	0.3	0.5	2.0	—	2.2
	3-4	17	5.21	0.4	1.5	5.1	0.1	3.9
	4-6	30	5.50	0.3	0.7	6.0	0.1	6.5
	6-8	27	4.19	0.4	2.1	4.0	0.4	6.8
	8-10	31	2.78	0.3	1.1	3.4	0.1	6.5
	13	Before		0.23	—	—	—	—
0-1			0.3	0.3	—	—	—	—
1-2			0.24	0.1	0.1	—	—	—
2-3			0.27	1.0	—	—	—	—
3-4			1.48	2.9	1.1	—	—	—
4-6			0.61	1.5	—	0.4	—	—
6-8			3.73	0.7	1.3	4.6	0.9	2.3
8-12			4.09	0.9	1.6	3.0	0.8	2.4

Table 5-2. Bile concentration of T-3262 and its metabolites
(300mg, after breakfast)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile volume (ml)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
14	Before		<0.02	-	-	-	-	-
	0-1		0.063	-	-	-	-	-
	1-2		5.33	-	-	0.4	-	-
	2-3		8.38	-	0.4	1.1	-	0.3
	3-4		9.60	-	0.4	2.0	-	0.9
	4-5		6.77	-	0.4	1.6	-	1.3
	5-6		5.58	-	0.4	1.0	-	1.0
	6-8		3.52	-	0.5	0.6	-	1.6
	8-10		2.22	-	0.5	1.0	-	1.2
	10-12		1.60	-	0.5	-	-	3.6
15*	Before		<0.02	-	-	-	-	-
	0-1	33	0.33	-	-	-	-	-
	1-2	45	0.65	-	-	-	-	-
	2-3	32	4.10	-	0.4	1.1	-	1.0
	3-4	20	6.21	-	0.9	2.6	0.3	2.7
	4-6	38	4.77	0.6	1.1	2.3	0.8	3.4
	6-8	40	1.69	-	0.6	1.1	0.5	4.6
	8-12	102	0.89	-	0.6	0.6	0.3	2.8
15*	Before		<0.02	-	-	-	-	-
	0-1		0.26	-	-	-	-	-
	1-2		6.18	-	-	1.2	-	0.6
	2-3		10.1	0.2	0.3	3.3	0.2	1.3
	3-4		9.25	0.8	0.3	3.9	0.4	2.9
	4-6		6.34	0.5	1.0	4.4	1.2	4.5
	6-8		4.37	1.2	2.1	3.4	1.6	5.9
	8-12		2.43	0.9	1.8	2.0	1.1	4.8
16	Before		<0.02	-	-	-	2.0	-
	0-1		<0.02	-	-	-	-	-
	1-2		0.75	-	-	0.4	1.5	-
	2-3		2.48	-	-	1.4	1.7	-
	3-4		4.62	-	-	3.5	2.2	-
	4-5		7.08	1.1	0.5	5.8	2.0	2.0
	5-6		6.60	1.6	0.6	6.2	3.3	2.2
	6-8		4.83	1.6	0.7	5.3	4.4	2.6
	8-10		3.25	1.7	1.0	3.4	5.3	3.4
	10-12		2.10	1.4	0.7	3.1	4.7	3.5
17	Before		<0.02	-	-	-	-	-
	0-1		0.65	-	-	0.3	-	-
	1-2		0.92	-	-	0.6	-	0.6
	2-3		0.95	-	0.2	1.0	-	1.2
	3-4		2.4	0.3	0.7	3.5	0.2	2.7
	4-6		6.3	0.3	1.3	9.8	0.8	6.9
	6-8		6.26	0.5	0.9	17.7	1.7	11.6
	8-12		5.1	1.0	1.9	9.6	2.2	9.8

* Examination date was different.

Table 5-3. Bile concentration of T-3262 and its metabolites.
(300 mg, after breakfast)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile volume (ml)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
18	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1		6.0	0.2	0.4	6.5	—	2.2
	1-2		9.1	1.0	2.3	10.1	2.0	10.1
	2-3		8.4	1.1	2.0	11.5	0.6	9.1
	3-4		7.0	1.1	2.0	11.5	1.0	10.6
	4-6		4.8	1.2	3.0	8.3	1.7	15.2
	6-8		2.7	1.1	2.7	5.1	2.0	16.7
	8-12		3.6	1.9	4.3	2	0.3	4.8
19	Before		<0.02	—	—	—	—	—
	0-1		<0.02	—	0.4	0.3	—	0.4
	1-2		1.79	—	0.4	0.2	—	0.4
	2-3		3.28	—	0.4	0.2	—	0.4
	3-4		3.06	*	*	*	*	*
	4-6		3.19	0.1	0.4	2.3	—	0.4
	6-8		2.93	0.1	0.2	1.4	—	0.2
	8-12		2.8	0.1	0.2	2.1	—	0.2

* Examination was impossible for the missing.

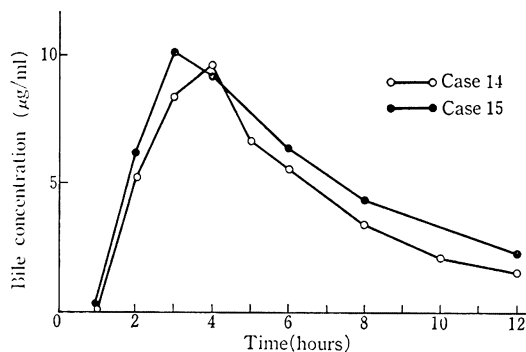


Fig. 9. Bile concentration of T-3262 (300 mg, after breakfast).

$\mu\text{g/ml}$ であり、T-3262 B の最高値は $4.3 \mu\text{g/ml}$ であった。また、T-3262 A はあるいは T-3262 B のグルクロン酸抱合体も空腹時では 8 例中 7 例、UDCA 併用を含む食後投与では全例に認めた (Table 4, 5, 6)。

UDCA 300 mg 併用例では、食後投与であるから、全例に T-3262 の代謝体を認めた (T-3262 A $4.1 \mu\text{g/ml}$, T-3262 B $1.9 \mu\text{g/ml}$)。すなわち、T-3262 は食後に投与すると、十二指腸内の代謝はもちろん胆汁の pH の変化も影響し、T-3262 A, B 体が胆汁中へかなりの量が出現するといえる。

7) 胆汁および尿中 T-3262 の回収率

胆汁ドレナージ施行中で胆汁量と尿量を測定し得た症例における T-3262 の 6~12 時間にわたる累積回収率を Table 7 に示した。また T-3262 A と T-3262 B は、T-3262 よりやや劣るものの、抗菌力を有すると報告されているので⁹⁾、T-3262 にこれら T-3262 A, B 体を加えた場合の尿中回収率を併せ示した。

投与後 10~12 時間まで測定した例でみても、空腹時投与時の胆汁中 T-3262 未変化体の回収率は 0.12~0.56% (6 例) であり、食後投与では 0.12~0.78% (9 例) であった。同様に、空腹投与時の尿中 T-3262 未変化体の回収率は 4.65~30.6% (6 例) であり、食後では 4.52~34.0% (10 例) であった。とくに、T-3262 と UDCA を併用した症例 15 における尿中回収率は代謝体も含めて 46.5% と検討症例中で最高値を示し、胆汁酸併用による T-3262 の吸収促進効果を裏付けた。

以上から、T-3262 の胆汁中移行については、臨床応用量 300 mg 投与では、食後投与の方が望ましく、胆道閉塞例では、吸収をさらに良好にするために UDCA と併用するのも一法であることが示唆された。

III. 臨床効果

T-3262 1 回 150 mg また 300 mg をすべて食後に 1 日 2~3 回、1~10 日間経口投与した 27 例の総合臨床効果は、胆嚢炎 14 例 (評価可能 9 例) では著効 5 例、

Table 6. Bile concentration of T-3262 and its metabolites (T-3262 300 mg+UDCA 300 mg, after breakfast)

Case No.	Time after administration (hrs)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		T-3262	A	B	T-3262 G	A-G	B-G
14	Before	0.54	—	0.2	—	—	0.5
	0-1	0.98	—	0.2	—	—	0.8
	1-2	5.48	—	0.3	0.8	—	2.2
	2-3	12.5	—	0.6	1.5	—	3.1
	3-4	12.4	—	0.8	1.8	—	3.7
	4-5	10.0	—	0.7	1.3	—	2.8
	5-6	6.92	—	0.2	1.3	—	1.9
	6-8	4.47	—	1.3	0.9	—	2.5
	8-10	3.01	—	0.8	1.0	—	6.8
	10-12	2.11	—	0.8	0.6	—	4.8
15	Before	0.53	—	0.6	—	0.3	2.1
	0-1	0.41	—	0.4	—	1.2	2.1
	1-2	12.4	0.4	0.3	4.2	0.4	2.7
	2-3	15.9	0.9	0.5	6.4	0.8	3.2
	3-4	8.38	1.0	0.4	5.7	0.9	2.9
	4-6	9.02	2.0	1.6	6.3	1.5	5.8
	6-8	6.29	1.3	0.9	6.3	2.0	7.4
	8-12	4.12	1.6	1.7	3.9	1.5	7.2
16	Before	0.96	1.7	1.0	—	0.9	—
	0-1	0.85	1.5	1.1	—	0.7	—
	1-2	0.81	2.0	0.4	—	0.8	1.2
	2-3	1.41	1.4	0.3	1.1	0.7	1.8
	3-4	2.55	1.8	1.0	1.2	0.5	1.4
	4-5	8.07	2.0	0.8	4.1	0.8	2.4
	5-6	14.3	3.8	1.5	7.8	1.6	3.9
	6-7	12.1	4.1	1.4	8.3	1.7	4.8
	7-8	7.43	2.7	0.9	7.3	2.2	5.2
	8-10	6.28	2.5	1.2	5.5	2.4	3.9
10-12	5.90	3.4	1.9	6.3	2.1	6.0	

有効2例, やや有効2例で, 無効はなく, その有効率は77.8%であった。胆管炎13例では著効1例, 有効6例, やや有効4例, 無効2例で, その有効率は53.8%であった。

個々の症例における臨床症状の経過, 胆汁中検出菌についてはTable 8にまとめた。

症例2は, 4日前に発症した腹痛と腹部膨満感を主訴として来院した。T-3262 150 mg, 1日3回, 7日間投与にて, 疼痛消失, 食欲改善し, 超音波検査上も胆嚢の大きさと胆嚢壁の厚さ(4 mm→2 mm), 周囲のガス集積像に改善を認めた。投与終了4日後の胆嚢摘出術時の胆汁には *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* (MIC は 0.78と0.2 $\mu\text{g/ml}$) が残存していた。

症例6は, 肝硬変に胆石症を合併する57歳の男性で,

2日前より右季肋部痛を来たしたので, T-3262 1回150 mg, 1日3回, 10日間投与したところ, 投与3日後に悪心・嘔吐, 心窩部痛が, 右季肋部圧痛も4日後に消失した。CRPも3.6から0.1となり, 肝機能検査値もGOT 104→51, LDH 417→329と改善し, 超音波検査上も, 胆嚢頸部に胆石を認め, 胆嚢の大きさ(65×50 mm→50×30 mm), 胆嚢壁は15 mmと著明に肥厚し, 層構造を呈していたが, 10 mmまで改善した著効例である。

症例7は, 脂肪肝を伴う有石急性胆嚢炎である。7日前に心窩部痛を来たしたが, すぐ消失した。その6日後に心窩部から右季肋部にかけて激痛を来たし, 入院となった。その日よりT-3262 1回150 mg, 1日3回, 6日間投与した。投与翌日にはほとんどの症状が消失し,

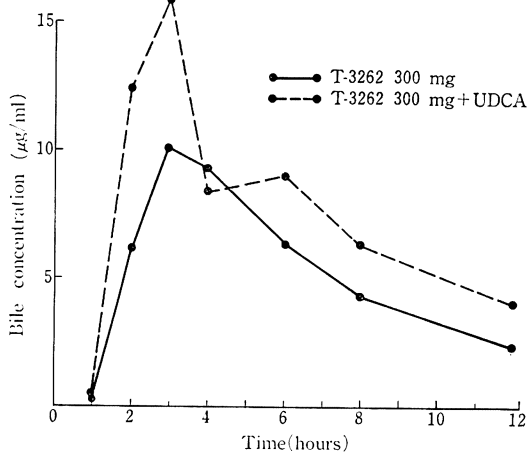


Fig. 10. Effect of UDCA on biliary excretion of T-3262 (M. Y. Female, after meal).

投与終了日には、超音波検査上も、胆嚢の大きさ (70×23 mm→50×13 mm) が改善し、胆泥の推積も消失していた。

症例 9 は、高血圧症のため降圧剤服用中の男性で、突然、右季肋部痛を来し、鎮痛剤を投与されるも憎悪し、さらに高熱も伴ってきたので、緊急入院した。入院時の超音波検査にて、有石胆嚢炎と診断し、T-3262 1 回 150 mg を 1 日 3 回、3 日間投与したところ、40.2°C の高熱・戦慄から解熱し、白血球数も 15,900 から 8,400

と正常化し、悪心・嘔吐および Blumberg 徴候は消失した。ただし、右季肋部痛や筋性防御は軽度残存した。本例は投与終了日に再び 39°C の高熱を来したので、緊急手術を施行したところ、黄白色膿状の胆嚢胆汁から *Salmonella paratyphi* A が分離された。

症例 16 は、3 週間前に右季肋部痛が発現し、胆石症の疑いで救急外来に入室し、1 週間前に、胆嚢摘出術と T-tube ドレナージが行われている。術後 5 日間は CZX 4 g/日の点滴静注を受けるも、なお、*Enterobacter aerogenes* が検出され、しかも発熱、悪心・嘔吐も伴ったため、T-3262 1 回 150 mg、1 日 3 回の投与を 5 日間追加した。その結果、T-3262 の MIC が 0.025 µg/ml である *E. aerogenes* は、投与 5 日目に完全に消失し、臨床症状も改善した。

症例 17 は、1 年前に肝門部胆管癌にて肝拡大左葉切除術を行ったが、その後断端再発による閉塞性黄疸が出現し、PTCD を施行し、それ以後、胆管炎を繰り返している。今回、右季肋部痛、発熱、肝機能異常を認めたので、T-3262 1 回 150 mg、1 日 3 回、7 日間、UFT 300 mg と併用投与した。T-3262 投与により、発熱の改善および右季肋部痛が消失した。投与前の胆汁中には *K. pneumoniae* (MIC 0.025 µg/mg), *X. maltophilia* (0.39 µg/ml), *Achromobacter* sp. (0.2 µg/ml) を検出していたが、投与後には *Flavobacterium odoratum* (MIC 12.5 µg/ml) に菌交代した。また、*X. maltophilia* に対する T-3262 の MIC が 12.5 µg/ml と上昇した。

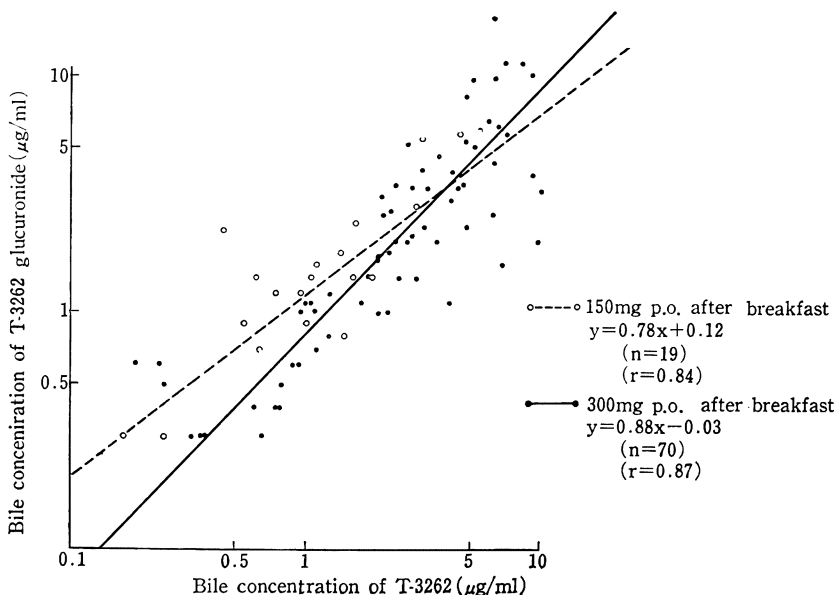


Fig. 11. Correlation between T-3262 and its glucuronide in human bile.

Table 7. Biliary and urinary recovery of T-3262

Dose	Case No.	Biliary recovery			Urinary recovery			
		Time (hr)	Volume (ml)	Recovery (%)	Time (hr)	Volume (ml)	Recovery* (%)	Recovery** (%)
150mg fasting	2	6	114	0.01	6	341	5.05	5.57
	4	12	397	0.12	12	1,230	5.58	6.01
	5	12	855	0.20	12	370	13.3	15.1
150 mg	5	12	850	0.78	12	570	34.8	39.4
	8	10	186	0.17	10	351	9.47	11.7
	9	10	329	0.13	10	252	4.52	5.30
	10	10	154	0.30	10	247	34.0	38.1
300 mg fasting	2	6	71	0.02	6	455	5.54	7.09
	4	12	249	0.08	12	636	4.65	5.29
	5	12	865	0.56	12	305	30.6	36.1
300 mg	5	12	760	0.51	12	475	32.7	36.7
	8	10	183	0.17	10	354	13.1	16.0
	9	10	413	0.12	10	180	4.38	5.68
	10	10	151	0.25	10	553	24.0	27.8
	15	12	310	0.31	12	720	26.7	32.8
	15				8	1,020	32.2	36.0
300 mg+UDCA 300 mg	15				8	875	41.2	46.5

* : Recovery of T-3262 alone

** : Recovery of T-3262 and its metabolites

症例 18 は、3 年前に胆石症にて胆嚢摘出術を受け、外来にて follow up していたが、3 か月前から悪寒、発熱を繰り返すようになり、PTC にて乳頭部嵌頓結石が発見された。PTCD による減黄後、十二指腸乳頭形成術と T-tube ドレナージ術を施行した。術前から胆汁中に *K. pneumoniae* を多数検出していたが、術後 11 日の胆汁より *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Streptococcus* sp., *K. oxytoca*, *X. maltophilia*, *E. faecalis* など多数の菌を検出したため、T-3262 1 回 150 mg, 1 日 3 回, 8 日間投与した。その結果、上腹部痛の消失、CRP の顕著な改善、AL-P 値の低下を認め、胆汁中細菌は殆んど消失したが、*P. cepacia*, *S. epidermidis*, *Candida* に菌交代した。

症例 20 は、28 歳の女性で、1 歳 9 か月の時に胆管十二指腸吻合を受け、12 歳の時に先天性胆管拡張症にて胆管空腸 Roux-en-Y 吻合術を受けた。18 歳頃から胆管炎症状が頻発するようになり、5 年前に肝内結石症 (IRL 型) と診断され、PTCS により 3 か月にわたって載石を受けている。その後、肝硬変に伴う食道静脈瘤による吐血のため硬化療法中、超音波検査にて肝内胆管の拡張と右肝内結石を認め、減黄のため PTCD を施行した。胆汁中より *P. aeruginosa* と *B. fragilis* を検出、T-3262

1 回 150 mg, 1 日 3 回, 5 日間の投与を行った結果、胆汁中より *B. fragilis* は消失したが、*P. aeruginosa* は存続した。

症例 22 は、多発性筋炎のためプレドニンを使用中、2 か月前に心窩部から右季肋部にかけての疼痛と 38.9°C の発熱があり、総胆管結石による閉塞性黄疸と診断され、胆嚢摘出術と T-tube ドレナージ術を行った。術後 24 日目になっても胆汁中より *K. pneumoniae*, *P. putida*, *E. faecalis* を検出したため、T-3262 を 1 回 150 mg, 1 日 3 回, 6 日間投与した。その結果、*K. pneumoniae* (0.025 μ g/ml) は消失したが、*E. faecalis* (0.1~0.2 μ g/ml), *P. putida* (0.1 μ g/ml) は残存し、新たに *Flavobacterium* (12.5 μ g/ml) が出現した。

症例 27 は、5 日前から上腹部痛が増強し、救急外来を受診し、同日入院となった。総胆管結石による胆管炎と診断し、T-3262 1 回 300 mg, 1 日 3 回の投与を行った。食事ほとんど摂取できず、緊急手術も考慮したが、本剤投与により症状が改善し、4 日間の投与後、待機手術として胆嚢摘出術と T-tube ドレナージ術を施行したが、すでに術中の胆汁中の菌は消失していた。

IV. 超音波検査成績

T-3262 投与前後に超音波検査を施行した胆嚢炎 9 例

Table 8-1. Clinical evaluation of T-3262 in biliary tract infections

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complication	Pretreatment	T-3262		Clinical course	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Ultrasonic findings	Overall clinical efficacy	Side effects
						mg × Times × Days	Total (g) (mg/kg/day)							
1	61 F	56	Cholecystitis	GB polyp	—	150 × 3 × 7	3.15 (8.0)	Abdominal pain (+→-) Epigastric & Hypochondrial pain (+→-) Muscular rigidity (+→-)	Negative	Good	Unknown	Improved	Excellent	—
2	71 F	57	Cholecystitis	GB stone	—	150 × 3 × 7	3.15 (7.9)	Anorexia & Nausea (+→-) Epigastric pain (+→-) Muscular rigidity (#→+) Blumberg's sign (#→+)	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	Good	Unknown	Improved	Excellent	—
3	53 F	51	Cholecystitis	GB stone	—	150 × 3 × 7	3.15 (8.8)	Hypochondrial pain (+→-)	Negative	Good	Unknown	Improved	Excellent	—
4	46 F	62	Cholecystitis	GB stone	—	150 × 3 × 7	3.15 (7.3)	Epigastric pain (+→-) Flatulence (+→-) Hypochondrial pain (+→-)	<i>Acrococcus</i> sp.	Good	Unknown	Slightly improved	Good	—
5	39 F	73	Cholecystitis	GB stone	—	150 × 3 × 4	1.80 (6.2)	γ-GTP (42→33) LAP (211→186)	Negative	Good	Unknown	Unchanged	Fair	—
6	57 M	56	Cholecystitis	GB stone Liver cirrhosis	—	150 × 3 × 10	4.5 (8.0)	Nausea Epigastric & Hypochondrial pain (+→-) CRP (3.6→0.1), GOT (104→51) GPT (41→20), LDH (417→329)	—	Good	Unknown	Improved	Excellent	—
7	42 F	49	Cholecystitis	GB stone	—	150 × 3 × 6	2.55 (9.2)	Anorexia (#→-), Nausea (+→-) Epigastric & Hypochondrial pain (#→-) Muscular rigidity (+→-) Blumberg's sign (#→-)	Negative	Good	Unknown	Improved	Excellent	—
8	66 F	50	Cholecystitis	GB stone Hypertension	—	150 × 3 × 4	1.80 (9.0)	LDH (404→372) T-bil (1.2→0.5)	Negative	Fair	Unknown	Slightly improved	Good	—

GB: Gallbladder.

Table 8-2. Clinical evaluation of T-3262 in biliary tract infections

Case No.	Age Sex (kg)	Diagnosis	Complication	Pretreatment	T-3262		Clinical course	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Ultrasonic findings	Overall clinical efficacy	Side effects
					mg X Times X Days	Total (g) (mg/kg /day)							
9	49 M 65	Cholecystitis	GB stone Hypertension DM	—	150 X 3 X 3	1.35 (6.9)	Nausea (+→-), Fever (40.2→36.1) WBC (15,900→8,400) Abdominal & Hypochondrial pain, Muscular rigidity (+→+) Blumberg's sign (+→→)	<i>S. paratyphi</i> A	Good	Unknown	Unchanged	Fair	—
10	51 F 47	Cholecystitis	GB stone	—	300 X 3 X 2	1.80 (19.1)	Fever (37.3→36.7)	Negative	Fair	Unknown	Unknown	Unknown	—
11	49 F 56	Cholecystitis	GB stone	—	300 X 3 X 1	0.90 (16.1)	Anorexia (+→+) Hypochondrial pain (+→+) Fever (38.5→37.0) WBC (13,800→12,900)	<i>C. freundii</i>	Good	Unknown	Unknown	Unknown	—
12	61 M 62	Cholecysto- cholangitis	GB, CBD stone Chr. hepatitis	—	150 X 3 X 3	1.20 (7.3)		Negative Negative	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	—
13	40 M 68	Cholecystitis	GB stone	—	150 X 3 X 3	1.35 (6.6)		Negative	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	—
14	47 F 43	Cholecystitis	GB stone	ABPC	300 X 3 X 2	1.80 (20.9)	Anorexia (+→-) WBC (9,200→5,800)	Negative	Fair	Unknown	Slightly improved	Unknown	—
15	72 F 40	Cholangitis (PTCD)	GB Ca Carcinomatous peritonitis	—	150 X 3 X 7	3.15 (11.3)	CRP (11.63→8.36) T-bil (5.1→4.1)	<i>A. anitratis</i> <i>E. faecalis</i>	Good	Unknown	—	Good	Diarrhea
16	61 M 65	Cholangitis (T-tube)	GB stone	CZX	150 X 3 X 5	2.25 (6.9)	Nausea (+→-) Fever (37.3→36.0)	<i>E. aerogenes</i> Negative	Good	Eradicated	—	Excellent	—

GB : Gallbladder CBD : Common bile duct DM : Diabetes mellitus Ca : Cancer ABPC : ampicillin CZX : ceftizoxime

Table 8-3. Clinical evaluation of T-3262 in biliary tract infections

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complication	Pretreatment	T-3262		Clinical course	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Ultrasonic findings	Overall clinical efficacy	Side effects
						mg × Times × Days	Total (g) (mg/kg/day)							
17	47 M	51	Cholangitis	Cholangio-carcinoma Liver cirrhosis	—	150 × 3 × 7	3.15 (8.8)	Hypochondrial pain (+ → -) Fever (38.5 → 37.6) CRP (12.94 → 4.4) T-bil (11.9 → 9.1)	<i>K. pneumoniae</i> <i>X. maltophilia</i> <i>Achromobacter</i> <i>X. maltophilia</i> <i>Achromobacter</i> <i>F. odoratum</i>	Excellent	Partially eradicated	—	Good	—
18	74 M	54	Cholangitis (T-tube)	CBD stone Hypertension Post. ope. pancreatitis	—	150 × 3 × 8	3.60 (8.3)	Abdominal pain (+ → -) WBC (9,100 → 6,700) CRP (5.0 → 0.4) Al-P (436 → 337)	<i>S. equinus</i> <i>K. oxyloca</i> <i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>B. distasonis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>C. albicans</i>	Good	Replaced	—	Good	—
19	84 M	46	Cholangitis (PTCD)	Stomach Ca	—	150 × 3 × 5	2.25 (9.8)	Al-P (396 → 300) LAP (231 → 213)	<i>E. cloacae</i> <i>P. putida</i> Negative	Unknown	Eradicated	—	Good	—
20	28 F	54	Cholangitis (PTCD)	IH stone Liver cirrhosis	—	150 × 3 × 5	2.25 (8.3)	Al-P (457 → 262) γ-GTP (48 → 22) LAP (242 → 214) T-bil (16.3 → 10.5)	<i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	Unknown	Partially eradicated	—	Fair	—
21	52 M	62	Cholangitis (T-tube)	GB, CBD stone Post. ope. pancreatitis	—	150 × 3 × 7	3.15 (7.3)	GOT (87 → 22) GPT (209 → 65) LDH (638 → 376)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> NF-GNR	Fair	Replaced	—	Fair	—

GB: Gallbladder IH: Intrahepatic CBD: Common bile duct Ca: Cancer

Table 8-4. Clinical evaluation of T-3262 in biliary tract infections

Case No.	Age Sex (kg)	Diagnosis (T-tube)	Complication	Pretreatment	T-3262		Clinical course	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Ultrasonic findings	Overall clinical efficacy	Side effects
					mg × Times × Days	Total (g) (mg/kg/day)							
22	52 F 36	Cholangitis (T-tube)	CBD stone Multiple myositis (Leukopenia)	-	150 × 3 × 6	2.70 (12.5)	Unchanged	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. putida</i> <i>E. faecalis</i> <i>F. odoratum</i> <i>P. putida</i>	Unknown	Partially eradicated	-	Fair	-
23	51 M 56	Cholangitis (T-tube)	CBD stone	-	300 × 3 × 4	3.60 (16.1)	Epigastric pain (+ → -) WBC (17,700 → 7,800) CRP (+ → -)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. capitis</i> <i>P. acnes</i>	Good	Replaced	-	Good	-
24	81 F 50	Cholecysto-cholangitis (T-tube)	GB, CBD stone GB Ca Hypertension Heart failure	CAZ CZX	300 × 3 × 4	3.60	Fever (37.1 → 36.8) ESR (51 → 19)	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i> <i>C. albicans</i>	Fair	Unchanged	-	Poor	-
25	81 F 38	AOSC (T-tube)	CBD stone DIC	CAZ PIPC	300 × 3 × 4	3.60 (23.7)	CRP (4 → 2+) T-bil (3.1 → 2.4)	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	Fair	Unchanged	-	Poor	-
26	65 F 49	Cholangitis (T-tube)	CBD, IH stone	-	300 × 3 × 4	3.60 (18.4)	Fever (37.0 → 36.7) GPT (44 → 23) Al-P (18.6 → 12.9) γ-GTP (193 → 114) LAP (419 → 316)	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>M. morgani</i>	Fair	Unknown	-	Fair	-
27	63 M 60	Cholangitis	CB, CBD stone	-	300 × 3 × 4	3.60 (15.0)	Fever (38.2 → 36.3) Anorexia (## → +) Nausea (## → -) Hypochondrial pain (## → +) Epigastric pain (## → -) Muscular rigidity (## → -) Blumberg's sign (+ → -)	Negative	Good	Unknown	-	Good	-

GB : Gallbladder CBD : Common bile duct IH : Intrahepatic Ca : Cancer AOSC : Acute obstructive suppurative cholangitis

CAZ : ceftazidime CZX : ceftizoxime PIPC : piperacillin

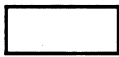
Table 9. Evaluation by ultrasonic findings of cholecystitis

Improved	Slightly improved	Unchanged	Total
5 (55.6%)	2 (22.2%)	2	9
7 (77.8%)			

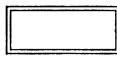
Ultrasonic examination was not done before or after treatment in 4 cases and 1 case was administered T-3262 and ampicillin.

Table 10. Overall clinical efficacy of cholecystitis

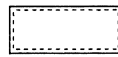
Clinical effect	Ultrasonic findings				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Remarkably improved					
Improved		5			
Slightly improved		1	1		1
Unchanged		2			
Unknown		1	1		2



Excellent



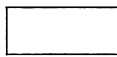
Good



Fair



Poor



Not evaluated

について、胆嚢の大きさ、形、胆嚢壁の厚さ、層構造、胆嚢内容の変化、胆嚢周囲病変について、統一判定基準にて委員会判定を行った結果、症例 1, 2, 3, 6, 7 の 5 例は改善、症例 4, 8 はやや改善を認め、画像上の改善率も 77.8% と良好であった (Table 9)。ただし、症例 14 は超音波所見上やや改善であったが、ABPC 点滴静注との併用になっていたため、判定から除外した。

臨床症状の改善度と超音波上の改善度とを組み合わせ、Table 10 に示すような判定基準を作成し^{4,9)}、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階に総合効果をまとめてみると、著効 5 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効はなく、判定不能 5 例となり、有効率 77.8% と良好であった。

V. 細菌学的効果

T-3262 投与前後の菌検査を実施できた胆管炎 10 例 (症例 16~25) における細菌学的効果を Table 11 に示した。グラム陽性菌 6 株、グラム陰性菌 11 株、嫌気性菌 2 株の計 19 株に対し、T-3262 投与により消失した

もの 12 株、存続 7 株であり、除菌率は 63.2% と経口抗菌剤としては比較的良好であった。また、投与後出現菌として 11 株を認めた。

ABPC との併用を行った症例 14 を除いた胆嚢炎 13 例中、8 例で投与後の胆嚢胆汁の菌検査では培養陰性であった (61.5%)。

VI. 副作用

症例 15 の 1 例に、本剤によると思われる下痢を投与 5 日目に認めた。ロペラミド投与により、発現後 2 日目に消失した。また、臨床検査値から薬剤に起因すると思われる異常は特に認めなかった。

VII. 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・胆道系の精査であり、その外来診察においては、手軽に投与できる経口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。また、胆道系の術後に有菌胆汁を排出する症例に経口抗菌剤を内服することも患者の負担を少なくする有用な胆道感染症の治療法である。その意

Table 11. Bacteriological effect of T-3262

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	2	2	
<i>S. equinus</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	1		1
<i>E. faecium</i>	2		2
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	2	2	
<i>E. aerogenes</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
<i>P. putida</i>	2	1	1
<i>X. maltophilia</i>	1		1
<i>Achromobacter</i>	1		1
<i>B. fragilis</i>	2	2	
Total	19	12 (63.2%)	7

Strains appearing after treatment : *S. capitis* (1), *S. epidermidis* (1), *S. marcescens* (1), *P. acnes* (1), *F. odoratum* (2), NF-GNR (1), *B. distasonis* (1), *B. thetaiotaomicron* (1), *C. albicans* (2)

味で胆汁中移行のよい経口合成抗菌剤の開発が望まれていたが、最近、副作用が少なく、抗菌力が強く、抗菌スペクトルが広く、胆汁中移行も比較的よい新しい経口合成抗菌剤が出現したことは喜ばしいことである¹⁰⁾。しかし、現在我が国において胆嚢炎、胆管炎に適応が認められている経口合成抗菌剤は、旧くは NA と Piromidic acid (PA)、最近では OFLX、ENX^{11,12)}、NFLX、CPFX のみである。

T-3262 は 1,8-ナフチリジン環の 1, 7 位にそれぞれ 2,4-ジフルオロフェニル基および 3-アミノピロリジニル基を導入することにより抗菌力を高め、Cephem 剤の繁用により勢いを得てきた *E. faecalis* (新しい経口用 Cephem 剤である Cefixime (CFIX)¹³⁾ や Cefuroxime axetil (CXM-AX) は無効である¹⁴⁾) も含めたグラム陽性菌に対しても、またグラム陰性桿菌では NA が無効な *P. aeruginosa* に対しても抗菌力を有するという広い抗菌スペクトルが特徴である。特に胆汁中から検出される菌種は複数菌のことが多く、これら各種腸内細菌に対して十分抗菌力を発揮し得る T-3262 のような広範囲の抗菌スペクトルを持つ抗菌剤を選ぶのが適切であろう¹⁵⁾。

また、好中球機能の低下した免疫不全症例では、抗菌剤に協力する *P. aeruginosa* 排除機構が期待できないため *P. aeruginosa* 感染がしばしば見られるが、T-3262 は MIC と MBC がほぼ等しいので、*P. aeruginosa* 感

染症の治療薬となり得る。

実験動物における T-3262 の胆汁中移行はラットで 24 時間までに 0.13% が胆汁中へ移行するといわれ⁶⁾、今回我々が T-tube 施行例で T-3262 の胆汁中移行を検討した結果では、12 時間までの回収率は 0.08~0.78% であった。

胆嚢組織内濃度については、多くの報告では単回投与後の組織内濃度が論じられてきたが、通常、経口抗菌剤の胆道感染症への臨床使用は 3 日以上連用するので、われわれは、より臨床の実際に合致した基礎資料として連続投与例における薬剤移行を検討してきた。

T-3262 についても、3 日間連続投与後の濃度を検討した結果、150 mg 1 日 3 回投与にて約 4 時間後の胆嚢組織内濃度は $1.38 \pm 0.41 \mu\text{g/g}$ と、本剤の強い抗菌力から考え、臨床使用に際して十分な移行を示していると考えられる。

その際の胆嚢胆汁中濃度は、0.15~29.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、NFLX の 0.2~32.2 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁾ と、同等の成績が得られている。

胆道系では、長期に亘る閉塞性黄疸など胆汁酸の腸肝循環が遮断されている例においては胆汁酸プールの枯渇状態にあり、抗菌剤の胆汁中移行がかなり制限されている¹⁶⁾。それらの症例に対して、空腹時に T-3262 300 mg に胆汁酸製剤の一つである UDCA を 300 mg 併用した

結果、最高胆汁中濃度が 0.84→3.77, 2.86→5.17, 4.88→7.13 などと 2 倍以上になる例もあり、UDCA 併用による胆汁中移行の促進効果を認め、効果を高める対策法の一つであることを明らかにした。

一方、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物を同時に測定し、体内代謝やその代謝物の排泄経路を検討しておく必要がある¹⁷⁾。

たとえば、CPFX は代謝体が 6 種¹⁸⁾、NFLX には 4 種が指摘されている⁴⁾。

T-3262 についてはピロリジン環のアミノ基がアセチル化された T-3262 A とピロリジン環のアミノ基が -OH になった T-3262 B が認められたが、その量は極めて少ない。また、T-3262 A および B の抗菌力は、T-3262 より劣ってはいるが、十分な抗菌活性を示すので⁶⁾、尿中濃度では加算して考えるべきであるが、胆汁中濃度は極めて低いので HPLC と bioassay はよく一致した。

グルクロン酸抱合体の測定は β -glucuronidase 処理前後の胆汁中濃度を HPLC にて測定する方法で行ってきたが、胆汁中 OFLX や CPFX のグルクロン酸抱合体は抗菌活性体の 26~29% と少ない。しかし、今回我々が検討した T-3262 については、速やかにグルクロン酸抱合され、活性体と同程度 (78~88%) のものが胆汁中へ排泄されることが示唆された。

市販されているニューキノロン 3 剤の胆道感染症 144 例に対する細菌学的効果は、OFLX 66.3%, ENX 73.0%, CPFX 75.0% であり、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* などグラム陰性桿菌に対していずれもその MIC を反映して消失し、広範囲に高い成績が得られている¹⁰⁾。また最近再検討を行った NFLX では、胆管炎 41 例中 17 例 41.5% にて菌が消失し、一部消失・菌交代を含めると、82.9% に細菌学的効果が得られている⁴⁾。

T-3262 を投与した胆嚢炎・胆管炎 15 例では、著効 2 例、有効 11 例、やや有効 2 例で、有効率 86.7% と全国集計では報告されている⁹⁾。しかし、検討例数が 15 例と少ないことから、今回胆嚢炎 14 例、胆管炎 13 例の計 27 例を対象として T-3262 1 日 300~900 mg, 1~10 日間の投与を行った。投与後の全般改善度 (自発痛、圧痛、体温、肝機能検査値、胆汁所見、細菌検査など) と、胆嚢炎に対して超音波所見も加味して総合評価した結果、胆嚢炎 14 例のうち、超音波検査を投与前後に実施できなかった 3 例と感染症状が不明瞭なため薬効判定が不能であった 1 例、および ABPC 点滴静注を併用したため判定不能とした 1 例の計 5 例を総合判定から除外し、評価可能であった 9 例中、著効 5 例、有効 2 例、や

や有効 2 例であり、無効はなく、有効率は 77.8% であった。また、14 例の主治医判定は、有効 9 例、やや有効 3 例、判定不能 2 例で、有効率 75.0% であった。従来の臨床症状からは把握できなかった胆嚢炎の状態を的確に観察しうる方法として、超音波検査を取り入れた結果、画像上の改善所見が明瞭であり、胆嚢炎については著効例が多く認められた。

一方、胆管炎 13 例では、著効 1 例、有効 6 例、やや有効 4 例、無効 2 例であり、有効率は 53.8% であり、やや有効以上は 84.6% であったが、主治医判定でやや有効以上をとると 100% であった。細菌学的にも、胆嚢炎での T-3262 投与後菌陰性率が 61.5%、また胆管炎での除菌率も 63.2% と、比較的良好であった。このことはまだ胆管炎の診断基準に問題があることを意味している¹⁹⁾。

胆嚢炎・胆管炎 27 例全体の総合効果は、著効 6 例、有効 8 例、やや有効 6 例、無効 2 例、判定不能 5 例であり、有効以上 63.6%、やや有効以上 90.9% であった。この成績は、これまで我々の行ってきた OFLX, CPFX, NFLX と大差ない臨床成績であった。

経口剤による感染症の治療は、注射剤と比べて“安全性”を重視して薬剤を選択していることでもあるので、副作用も加味した“総合的な有用性”も重要である。合成抗菌剤の副作用として、胆道感染症の治療に際して望ましくない食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢などが指摘されているが、T-3262 は 3010 例の使用例の調査で、消化器症状の発現件数 70 件 (2.3%) と少ない⁶⁾。

以上より、T-3262 の胆嚢組織内および胆汁中移行は良好で、ほとんどの起炎菌の MIC を上回る濃度を得られること、今回の胆道感染症 27 例における臨床試験でも 90.9% に改善が認められ、また安全性でも特に問題がないことが確認されたことから、胆道感染症の初期治療として、また、手術後を含めて注射剤使用後もなお菌を認める胆汁をドレナージ中の症例、あるいは一旦胆汁ドレナージチューブを除去したあとに胆管炎を再燃してきた症例などで外来治療を必要とする際に、経口合成抗菌剤 T-3262 は投与量を十分考慮すれば有用な薬剤の一つといえる。

文 献

- 1) 谷村 弘: 胆道感染症, 経口抗菌剤の評価と問題点, 特にニューキノロンについて. *Prog Med* 7: 2251~2258, 1987
- 2) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXI) DL-8280 の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および臨床効果. *Chemotherapy* 32 (S-1): 865~884, 1984

- 3) 谷村 弘:胆道感染症とタリビット, 合成抗菌剤の新しい使い方(Ⅱ)。Medical Digest 34(6): 23~28, 1985
- 4) 谷村 弘, 他:胆道感染症の化学療法(XXXII) Norfloxacinの胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。感染症学雑誌 61: 681~703, 1987
- 5) 谷村 弘, 他:胆道感染症の化学療法(XXVII) BAYo 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。Chemotherapy 33 (S-7): 892~910, 1985
- 6) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会:新薬シンポジウム T-3262, 東京, 1987
- 7) 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 熊野克彦, 恒田礼子, 金山淳子:新ピロドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262の体液内濃度測定法。Chemotherapy 36 (S-9): 137~142, 1988
- 8) 田井 賢, 杉本由美子, 片山祐子, 前田豊男:T-3262の臨床第I相試験における血中, 尿中および糞中代謝物について。Chemotherapy 36 (S-9): 208~215, 1988
- 9) 谷村 弘, 他:胆道感染症の化学療法(XXXIII)—NY-198の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果。日本外科宝函 57: 381~399, 1988
- 10) 谷村 弘, 日笠頼則:胆道感染症における経口合成抗菌剤の意義。診断と治療 74: 1353~1358, 1986
- 11) 土屋涼一, 他:胆道感染症に対する AT-2266の有効性の検討。Chemotherapy 32 (S-3): 990~995, 1984
- 12) 寿山博武, 丸古臣苗, 平 明:AT-2266の胆汁中移行と臨床効果。Chemotherapy 32 (S-3): 996~1000, 1984
- 13) 谷村 弘, 他:胆道感染症の化学療法(XXVI)—Cefiximeの胆汁中濃度, 胆嚢組織内濃度および臨床効果。Chemotherapy 33 (S-6): 499~518, 1985
- 14) 谷村 弘, 他:Cefuroxime axetil (SN-407)の胆嚢組織内および胆汁中移行に関する臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-5): 386~391, 1986
- 15) 谷村 弘:胆道感染症の化学療法, 薬物療法の実際, 第3版, 第1編, (山村雄一, 他編)。p.471~476, アサヒメディカル, 1986
- 16) 谷村 弘:胆道感染症, 抗生物質の使い方。(真下啓明監修)薬事日報, 東京, p.127~146, 1984
- 17) 谷村 弘, 他:胆道感染症の化学療法, XIII. Miloxacinの胆汁中移行とその臨床効果。Jpn J Antibiot 34: 1335~1352, 1981
- 18) TANIMURA H, TOMINAGA S, RAI F, MATSUMOTO H: Transfer of ciprofloxacin to bile and determination of biliary metabolites in humans, Arzneimittel Forsch/Drug Res 36: 1417~1420, 1986
- 19) 谷村 弘:新しいセフェム剤の使いわけ—その理論と実際, 胆道感染症。感染症学雑誌 62 (臨): 39, 1988

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTIONS (XXXIV) :

EXCRETION INTO BILE, GALLBLADDER TISSUE
LEVEL AND CLINICAL EFFECT OF T-3262
IN BILIARY TRACT INFECTIONS

HIROSHI TANIMURA and KAZUHISA UCHIYAMA

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
7-bancho 27, Wakayama-shi 640, Japan

TSUGUO KITAMURA

Center of Adult Diseases, Osaka

KAZUE OZAWA

Second Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine

HIROMI MATSUMOTO and HIROSHI OTANI,

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

KIMIO HENMI, KEISUKE YOSHIDA and HISASHI SAWADA

Department of Surgery, Ako Municipal Hospital

HISASHI TAMURA, SHINICHI FUJITA and KEN IZUKURA

Department of Surgery, Takashima Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA,

KAZUO HONDA, KOICHIRO TAMURA and DAISUKE KATO

Department of Surgery, Maizuru Municipal Hospital

KIYOSHI OSUMI

Department of Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital

IZUMI MARUYAMA, HIROSHI TAKAHASHI and TOHRU SAITO

Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

SUMIO TOMINAGA

Department of Surgery, Shinko Hospital

NOBUO SAITO

Department of Surgery, Kyoto South Teishin Hospital

MASANORI MAJIMA and SEONG-EON KIN

Department of Surgery, Kyoto Municipal Hospital

HITOSHI KATO

Department of Surgery, Takeda Hospital

T-3262, a new synthetic antibacterial agent pyridone-carboxylic acid derivation, was studied for biliary excretion, gallbladder tissue concentration and clinical efficacy, and the following results were obtained.

1) When T-3262 was administered to the patients for 3 days at a dose of 150 mg t.i.d. tissue concentrations of T-3262 in the gallbladder were 0.3-4.85 $\mu\text{g/g}$ and serum levels were 0.23-1.55 $\mu\text{g/g}$

3-6 hours after the last administration.

2) In patients with an indwelling T-tube, the mean peak levels of T-3262 in bile at a dose of 150 mg were 2.01 $\mu\text{g/ml}$ (7 patients fasting) and 1.90 $\mu\text{g/ml}$ (5 patients after a meal), while at 300 mg the mean peak levels were 3.45 $\mu\text{g/ml}$ (8 patients fasting) and 5.70 $\mu\text{g/ml}$ (12 patients after a meal). When 300 mg of T-3262 was administered concomitantly with 300 mg of ursodeoxycholic acid (UDCA) to 3 patients, the mean peak level of T-3262 in bile was 14.25 $\mu\text{g/ml}$, and showed an accelerating effect on excretion of T-3262 into bile under concomitant administration with UDCA. T-3262 showed good biliary excretion and high concentration in gallbladder tissue, and achieved higher concentrations than MICs for almost all pathogenic bacteria.

3) A total of 27 patients with biliary tract infections, 14 with cholecystitis and 13 with cholangitis, were treated with T-3262 at 150-300 mg t.i.d. for 2-10 days. The clinical efficacy rate in 22 evaluable patients based on ultrasonic observation as well as clinical course and bacteriological improvement was 90.9%. In our opinion T-3262 is a useful drug for treatment of biliary tract infections.