

Latamoxef の胆汁中移行に関する臨床的検討

—投与量、投与方法による成績の比較—

花谷 勇治・浅越 辰男・高見 博・四方 淳一

帝京大学医学部第1外科*

横 山 勲・中津 喬 義

川崎市立川崎病院外科

山 田 良 成・斎 藤 敏 明

川崎市立井田病院外科

(昭和63年8月18日受付)

胆石症術後Tチューブドレナージ施行中の5例を対象に、latamoxef (LMOX) の胆汁中移行を経時的に測定した。各症例について、1g single-shot 静注 (1g i.v.), 2g single-shot 静注 (2g i.v.), 2g 60分間点滴静注 (2g d.i.v.) の3回の検討を順不同に行ない、投与量、投与方法による成績を比較した。

LMOX の胆汁中ピーク濃度、ピーク時間および濃度曲線下面積は、1g i.v. 群: 87.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3.46 時間, 313 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 2g i.v. 群: 140 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 4.07 時間, 542 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 2g d.i.v. 群: 111 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 4.27 時間, 472 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。すなわち、(1) LMOX 投与量と胆汁中移行成績は dose response の関係であった。(2) 2g i.v. 群は 2g d.i.v. 群よりも有意に高い胆汁中ピーク濃度を示したが、濃度曲線下面積およびピーク時間では、両群間に差を認めなかった。

胆汁中における LMOX の時間-濃度曲線は緩徐な変動を示し、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度を 1g i.v. 群では 6.4 時間、2g i.v. 群では 8.0 時間、2g d.i.v. 群では 7.5 時間にわたって維持していた。血清クレアチニン値と胆汁中におけるピーク時間および濃度曲線下面積との間に、正の相関関係を認めた。

0.5g i.v. 時 (n=2) の胆汁中ピーク濃度は 51.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ピーク時間は 2.1 時間、濃度曲線下面積は 166 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 5.5 時間、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 8.7 時間にわたって維持していた。

Key words: セフェム系抗生物質, 胆汁中移行, 投与量, 投与方法, LMOX

抗生物質の胆汁中移行に関しては、すでに多くの報告がみられるが、そのほとんどは複数の薬剤間の成績の比較であり、薬剤の投与量や投与方法による成績に言及したものは少ない。

われわれはこれまでに、セフェム系抗生物質7剤の胆汁中移行を経時的に測定し、投与量、投与方法による成績について報告してきた¹⁻⁵⁾。今回は latamoxef (LMOX) について同様の測定を行ない、これまでの成績と比較検討したので報告する。

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7例を対象

とした。性別は男性2例、女性5例であった。年齢は47~84歳、平均58.4歳で、体重は48.0~60.0kg、平均50.4kgであった。術後2~3週間経過し、全身状態の安定した時期に検討を行なった。血液生化学的検査成績では、7例とも軽度の肝機能検査値異常を示したが、黄疸は認めなかった。腎機能検査値では、症例3の血清クレアチニン値が1.4mg/dlと軽度異常値を示した (Table 1)。

抗生物質は latamoxef (LMOX) を用いた。症例1~5に対しては、1g single-shot 静注 (1g i.v.), 2g single-shot 静注 (2g i.v.) および 2g 60分間点滴静注

* 東京都板橋区加賀 2-11-1

Table 1. Age, sex, body weight and laboratory data of 7 patients in the study

Case, Age, Sex, Body weight	TB (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	ALP (IU)	CRTN (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1. 59y, m, 48.0kg	0.60	37*	53*	238	242*	1.1	15.7
2. 54y, f, 58.5kg	0.84	37*	55*	154	191*	0.7	13.6
3. 84y, m, 49.0kg	0.68	37*	38*	369	164*	1.4*	13.4
4. 49y, f, 35.5kg	0.74	60*	53*	221	226*	0.6	8.6
5. 47y, f, 50.0kg	0.56	43*	75*	182	338*	0.6	7.4
6. 49y, f, 60.0kg	0.56	65*	93*	246	160*	0.8	8.5
7. 67y, f, 52.0kg	0.62	64*	78*	255	316*	0.7	13.6

* abnormal value

(2g d.i.v.) の3回の検討を、順不同で1週間以内に行なった (cross-over method)。症例6, 7に対しては0.5g single-shot 静注 (0.5g i.v.) を行なった。

Tチューブより自然流出する胆汁を小容器内に集め、薬剤投与後10時間まで、30分ないし60分毎に分別採取した。10時間以後24時間までの貯留胆汁は、良く混和してその一部を採取した。採取胆汁はただちに等量のM/15リン酸緩衝液 (pH7.0) と混和し、測定まで -20°C に凍結保存した。

抗生物質濃度は *E. coli* 7437 を検定菌とする agar well 法で測定した。標準曲線の作成には M/15 リン酸緩衝液を用いた。

投与量、投与方法による成績の比較には paired t-test を行ない、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 成績

症例1～5におけるLMOXの胆汁中への経時的移行

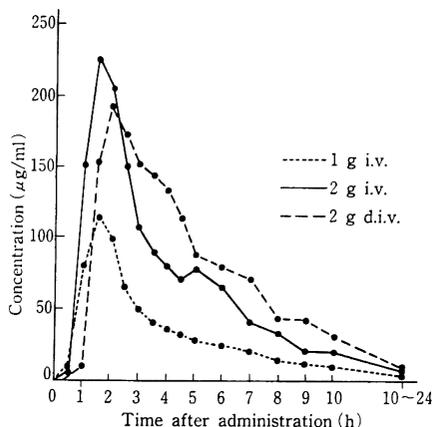


Fig. 1. Time-concentration curve of LMOX in choledochal bile (case 1, cross-over method)

成績を Figs. 1～5 に示した。また、これらより求めたLMOXの胆汁中における pharmacokinetic parameters を Table 2 に示した。

LMOX は投与後 0.5～1.5 時間より胆汁中に検出され、1g i.v. 群では 1.8 時間、2g i.v. 群および 2g d.i.v. 群では 1.9 時間でピークに達した。

LMOX の胆汁中ピーク濃度は、1g i.v. 群では 87.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2g i.v. 群では 140 $\mu\text{g/ml}$ 、2g d.i.v. 群では 111 $\mu\text{g/ml}$ であった。

ピーク以後の濃度低下は緩徐であり、投与後10時間の時点においても、1g i.v. 群では 9.22 $\mu\text{g/ml}$ 、2g i.v.

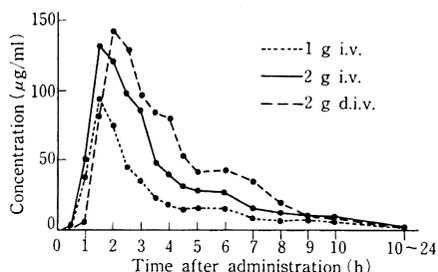


Fig. 2. Time-concentration curve of LMOX in choledochal bile (case 2, cross-over method)

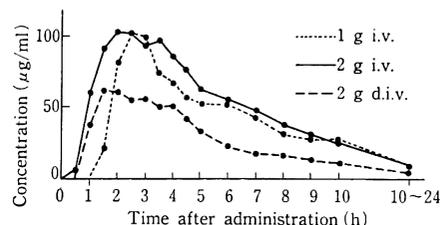


Fig. 3. Time-concentration curve of LMOX in choledochal bile (case 3, cross-over method)

Table 2. Pharmacokinetic parameters of LMOX in choledochal bile

1. 1g i.v.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{10} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Peak time (h)
1	1.5	114	350	376	3.29
2	1.5	95.0	219	234	2.46
3	2.5	102	457	578	5.67
4	2.0	70.3	252	252	3.59
5	1.5	54.4	124	124	2.27
$M\pm SD$	1.80 ± 0.45	87.2 ± 24.4	280 ± 128	313 ± 173	3.46 ± 1.35

2. 2g i.v.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{10} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Peak time (h)
1	1.5	227	764	840	3.71
2	1.5	133	392	415	3.12
3	2.0	103	583	706	6.86
4	3.0	95.1	387	387	4.07
5	1.5	140	352	360	2.57
$M\pm SD$	1.90 ± 0.65	140 ± 52.3	495 ± 175	542 ± 291	4.07 ± 1.66

3. 2g d.i.v.

Case	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{10} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Peak time (h)
1	2.0	194	855	964	4.97
2	2.0	143	473	505	3.53
3	1.5	61.3	294	348	5.69
4	2.0	62.6	265	265	4.24
5	2.0	94.4	270	278	2.95
$M\pm SD$	1.90 ± 0.22	111 ± 57.0	431 ± 252	472 ± 291	4.27 ± 1.10

 T_{max} : time required to reach peak C_{max} : maximum concentration AUC_{10} : area under the curve for 10 hours AUC_{24} : area under the curve for 24 hours

Peak time : time during which the concentration is higher than 1/2 of the peak level

Table 3. Duration of various concentrations of LMOX in choledochal bile
($M\pm SD$)

Group	Duration of various concentrations (h)				
	100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$	12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$
1g i.v.	0.20 \pm 0.28	2.00 \pm 1.50	4.24 \pm 2.72	6.44 \pm 1.83	8.10 \pm 1.64
2g i.v.	1.10 \pm 0.88	4.00 \pm 1.70	6.22 \pm 2.38	8.00 \pm 1.56	9.14 \pm 0.75
2g d.i.v.	0.94 \pm 1.49	3.12 \pm 2.10	5.81 \pm 1.92	7.50 \pm 1.41	8.68 \pm 1.06

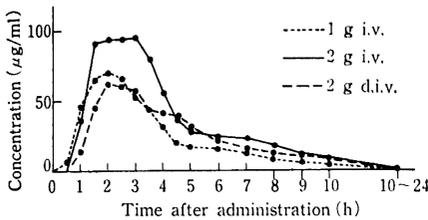


Fig. 4. Time-concentration curve of LMOX in choledochal bile (case 4, cross-over method)

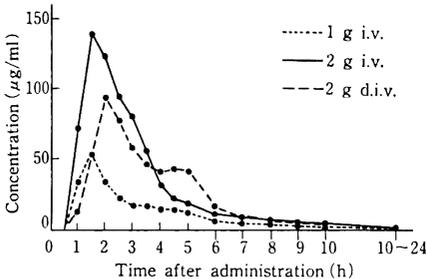


Fig. 5. Time-concentration curve of LMOX in choledochal bile (case 5, cross-over method)

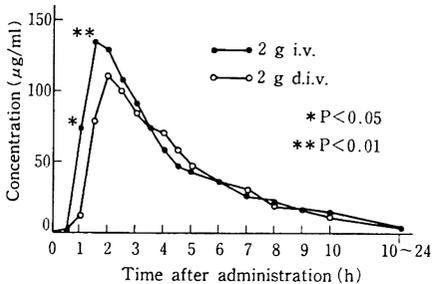


Fig. 6. Time-concentration curve of LMOX in choledochal bile, comparison between 2 g i.v. and 2 g d.i.v. (cross-over method, n=5)

群では 13.7 $\mu\text{g/ml}$, 2 g d.i.v. 群では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を維持していた。ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した時間をピーク時間と規定し、時間-濃度曲線より求めると、1 g i.v. 群では 3.46 時間、2 g i.v. 群では 4.07 時間、2 g d.i.v. 群では 4.27 時間であった。

投与後 10 時間および 24 時間までの濃度曲線下面積は、1 g i.v. 群では 280, 313 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2 g i.v. 群では 495, 542 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 2 g d.i.v. 群では 431, 472 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

時間-濃度曲線より、各種濃度維持時間を求めた

(Table 3)。1 g i.v. 群では 50 $\mu\text{g/ml}$ を 2.00 時間、25 $\mu\text{g/ml}$ を 4.24 時間、12.5 $\mu\text{g/ml}$ を 6.44 時間、6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 8.10 時間にわたって維持していた。2 g i.v. 群では 100 $\mu\text{g/ml}$ を 1.10 時間、50 $\mu\text{g/ml}$ を 4.00 時間、25 $\mu\text{g/ml}$ を 6.22 時間、12.5 $\mu\text{g/ml}$ を 8.00 時間、6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 9.14 時間にわたって維持していた。2 g d.i.v. 群では 100 $\mu\text{g/ml}$ を 0.94 時間、50 $\mu\text{g/ml}$ を 3.12 時間、25 $\mu\text{g/ml}$ を 5.81 時間、12.5 $\mu\text{g/ml}$ を 7.50 時間、6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 8.68 時間にわたって維持していた。

投与量による成績を検討すると、2 g i.v. 群は 1 g i.v. 群に比べ、ピーク濃度で 1.61 倍、濃度曲線下面積で 1.77 倍であり、2 倍に達し得なかった。しかし、1 g i.v. 群の成績の 2 倍と 2 g i.v. 群の成績との間には有意差を認めなかった。各種濃度維持時間でも、投与量を考慮して 1 列ずらして比較すると、1 g i.v. 群の方が長時間維持の成績を示した。

投与方法による成績を比較すると、2 g i.v. 群のピーク濃度は 2 g d.i.v. 群に比べて有意に高値を示した ($P < 0.05$) が、濃度曲線下面積およびピーク時間では、両群間に有意差を認めなかった。両群の平均濃度曲線を比較すると (Fig. 6), 2 g i.v. 群の投与後 1 時間および 1.5 時間の胆汁中濃度は、2 g d.i.v. 群よりも有意に高値を示したが ($P < 0.05$ および $P < 0.01$), 投与後 2 時間以後は両群間に差を認めなかった。各種濃度維持時間を比較すると、いずれの濃度域においても、2 g i.v. 群の方が長時間維持の成績を示した。

個々の症例の成績をみると血清クレアチニン値が 1.4 mg/dl と軽度異常を示した症例 3 では、他の 4 例に比べてピーク時間が長く、濃度曲線下面積が大きな値を示した。しかし、ピークに達するまでの時間およびピーク濃度では、他の 4 例と差を認めなかった。血清クレアチニン値と胆汁中移行成績の関係を検討すると、1 g i.v. 群

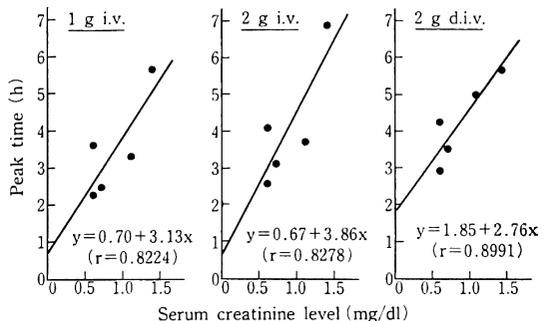


Fig. 7. Correlation between serum creatinine level and peak time of LMOX in choledochal bile

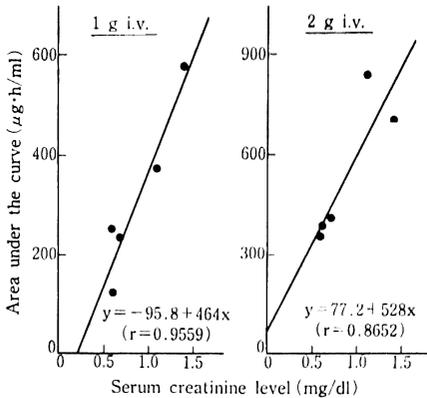


Fig. 8. Correlation between serum creatinine level and area under the curve of LMOX in choledochal bile

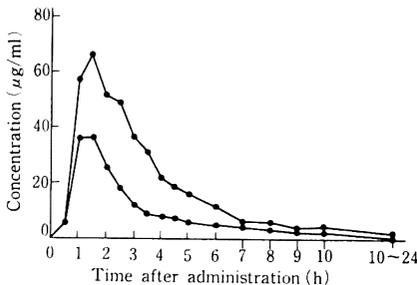


Fig. 9. Time-concentration curve of LMOX in choledochal bile (cases 6 and 7, 0.5 g i.v.)

($r=0.822$), 2 g i.v. 群 ($r=0.828$), 2 g d.i.v. 群 ($r=0.899$, $P<0.05$) とともに, 正の相関関係を認めた (Fig. 7)。また, 1 g i.v. 群 ($r=0.956$, $P<0.05$) と 2 g i.v. 群 ($r=0.865$) においては, 濃度曲線下面積と血清クレアチニン値との間に, 正の相関関係を認めた (Fig. 8)。ピーク濃度およびピークに達するまでの時間と血清クレアチニン値との間には相関を認めなかった。

0.5 g 投与の成績を Fig. 9 に示した。胆汁中ピーク濃度は 36.5, 66.8 $\mu\text{g/ml}$, 投与後 24 時間までの濃度曲線下面積は 99.4, 232 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, ピーク時間は 1.7, 2.5 時間であった。25 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 1.2, 3.1 時間, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 4.0, 5.4 時間, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 4.3, 6.6 時間, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 維持時間は 7.7, 9.7 時間であった。

III. 考 案

我々はこれまでに, セフェム系抗生物質 7 剤 (CEZ, CAZ, CMZ, CZON, CTM, CMX, CPZ) の胆汁中移行特性を検討し報告してきた¹⁻⁵⁾。この結果, 薬剤によ

て, 胆汁中ピーク濃度だけでなく, 時間-濃度曲線の形状も異なっており, 血中動態からこれらを推定することは困難であると考えられた。動物実験の成績⁶⁻⁸⁾ では, 分子量の大きな薬剤ほど, 胆汁中排泄が良好であるとされているが, 臨床的には証明されていない。したがって, 現在までのところは, 薬剤毎に胆汁中移行特性を検討する必要があると思われる。

LMOX の胆汁中ピーク濃度は 1 g i.v. 群で 87.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは CPZ, CZON にははるかに及ばないが, CEZ, CAZ よりは良好で, CTM, CMX, CMZ に次ぐ成績であった。

LMOX の時間-濃度曲線は緩徐な変動を示し, ピーク時間は 3.5 時間で, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を 6.4 時間, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を 8.1 時間にわたって維持していた。これまでに検討した 7 剤中, CPZ および CAZ はピーク時間が 6~8 時間と長く, plateau 状のピークを呈したのに対し, 他の 5 剤はピーク時間が 2 時間前後と短く, sharp なピークを示していた。LMOX はこの 2 群の中間に位置する薬剤であると考えられた。

LMOX の胆汁中における濃度曲線下面積は, 濃度変化が緩徐なため, CMX, CMZ よりも高値を示し, CPZ, CZON, CTM に次ぐ成績となった。 β -ラクタム系抗生物質の治療効果を左右する因子は, 有効濃度の高さよりむしろ有効濃度の維持時間であると考えられている⁹⁻¹¹⁾。したがって, 胆汁中における LMOX の緩徐な濃度変化は, 胆道感染症の治療上有用な特性であると考えられた。

投与量による成績を比較すると, 1 g i.v. 群の成績の 2 倍と 2 g i.v. 群の成績の間に有意差はなく, LMOX 投与量と胆汁中移行成績との関係は dose response の範囲内であると考えられた。これまでに検討した 7 剤中, CEZ, CMZ, CMX では 2 g i.v. 群の成績は 1 g i.v. 群の成績の 2 倍よりも有意に高値を示し, 投与量による成績の差が著明であった。このような薬剤については, 投与量の設定にあたって注意を要すると考えられた。

投与方法による LMOX の胆汁中移行成績を検討すると, 2 g i.v. 群は胆汁中ピーク濃度, 平均濃度曲線の 1 時間値および 1.5 時間値で, 2 g d.i.v. 群より有意に高値を示した。しかし, 濃度曲線下面積, ピーク時間では両群間に差を認めなかった。これまでに検討した 7 剤中, CAZ, CZON, CPZ では両群の成績に差を認めなかったが, CEZ, CMZ, CTM, CMX では single-shot 静注群の成績は 60 分間点滴静注群の成績よりも有意に高値を示していた。すなわち, single-shot 静注群と 60 分間点滴静注群の成績の差は, 薬剤によって異なると思われる。

薬剤の排泄に関して、肝と腎は相補的な関係にあり、腎機能障害時には肝からの排泄が増加すると報告されている¹²⁾。

今回対象とした5例はいずれも臨床的には腎機能障害は認めていないが、血清クレアチニン値と胆汁中ピーク時間および濃度曲線下面積との間には、正の相関関係を認め、血清クレアチニン値が0.1高くなるにしたがって、ピーク時間は0.3~0.4時間延長し、濃度曲線下面積は46~53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 増加すると推定された。腎機能障害時の薬剤の胆汁中移行についての臨床的検討は少なく、今後さらに検討する必要がある。

0.5g投与の成績は2例のみの検討であるが、ピーク濃度、濃度曲線下面積ともに良好であり、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を4.7時間、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を5.5時間、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を8.7時間にわたって維持していた。谷村ら¹³⁾は胆管炎7例に対し、本剤0.5gを1日2回静注投与し、有効5例、やや有効1例、無効1例(有効率5/7)であったと報告している。また、沢田ら¹⁴⁾は胆嚢炎5例に対し、本剤0.5gを1日2回筋注投与し、著効1例、有効4例(有効率5/5)であったと報告している。したがって、LMOXは1回0.5g投与でも、症例によっては臨床効果を期待しうのではないかと考えられた。

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塩野義製薬株式会社に感謝します。なお、本論文の一部は、第34回日本化学療法学会総会(倉敷)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, 齋藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31: 1042~1046, 1983
- 2) 花谷勇治, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 齋藤敏明: 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
- 3) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 齋藤敏明: 外科領域におけるL-105の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-3): 581~592, 1986
- 4) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 中津

喬義, 齋藤敏明: 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。Chemotherapy 35: 91~98, 1987

- 5) 花谷勇治, 浅越辰男, 高見 博, 四方淳一, 横山勲, 中津喬義, 山田良成, 齋藤敏明: Cefoperazone の胆汁中移行に関する臨床的検討—投与量, 投与方法による成績の比較—。Chemotherapy 36: 487~492, 1988
- 6) HIROM P C, MILLBURN P, SMITH R L, WILLIAMS R T: Molecular weight and chemical structure as factors in the biliary excretion of sulfonamides in the rat. Xenobiotica 2: 205~214, 1972
- 7) WRIGHT W E, LINE V D: Biliary excretion of cephalosporins in rats: influence of molecular weight. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 842~846, 1980
- 8) CRAIG W A, VOGELMAN B: Changing concepts and new applications of antibiotic pharmacokinetics. Amer. J. Med. 77(1B): 24~28, 1984
- 9) EAGLE H, FLEISCHMAN R, MUSSELMAN A D: The bacteriocidal action of penicillin *in vivo*: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. Ann. Intern. Med. 33: 544~571, 1950
- 10) 尾崎 守, 他: 注射用 Cephalosporin C 系抗生物質の殺菌効果について, 第1報, *In vitro* における Cephalosporin 系抗生物質の *Escherichia coli* に対する殺菌効果。Chemotherapy 23: 3179~3191, 1975
- 11) 平井芳美, 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, 11. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefamandole の効果。Chemotherapy 27 (S-5): 59~69, 1979
- 12) HIROM P C, MILLBURN P, SMITH R L: Bile and urine as complementary pathways for the excretion of foreign organic compounds. Xenobiotica 6: 55~64, 1976
- 13) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(X)—6059-S の胆汁中および胆嚢組織内濃度とその臨床効果について。Chemotherapy 28 (S-7): 661~680, 1980
- 14) 沢田康夫, 他: 6059-S の臨床効果について。Chemotherapy 28(S-7): 595~605, 1980

A CLINICAL STUDY ON EXCRETION OF LATAMOXEF INTO CHOLEDOCHAL BILE

YUJI HANATANI, TATSUO ASAGOE, HIROSHI TAKAMI
and JUN-ICHI SHIKATA

First Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University,
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

ISAO YOKOYAMA and TAKAYOSHI NAKATSU
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital

We studied the excretion of latamoxef (LMOX) into choledochal bile to determine the appropriate dose and route of administration.

Choledochal bile was collected every 30 or 60 minutes from 5 patients with T-tube drainage. Each patient was examined 3 times in one week (cross-over method) after (1) bolus injection of 1 g intravenously (1 g i.v.), (2) bolus injection of 2 g (2 g i.v.) and (3) drip infusion of 2 g for 60 minutes (2 g d.i.v.). The concentration of LMOX was measured by agar well method.

The peak concentration and the area under the curve of LMOX in bile were as follows: (1) 1 g i.v.: 87.2 $\mu\text{g/ml}$, 313 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, (2) 2 g i.v.: 140 $\mu\text{g/ml}$, 542 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and (3) 2 g d.i.v.: 111 $\mu\text{g/ml}$, 472 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

The time-concentration curve of LMOX in bile was gently sloping. The peak time (during which the concentration of the drug is higher than half the peak level) of LMOX in bile was 3.46 h (1 g i.v.), 4.07 h (2 g i.v.) and 4.27 h (2 g d.i.v.). The concentration of LMOX in bile 10 h after administration was 9.22 $\mu\text{g/ml}$ (1 g i.v.), 13.7 $\mu\text{g/ml}$ (2 g i.v.) and 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (2 g d.i.v.). The concentration of LMOX in bile remained higher than 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for 6.4 h (1 g i.v.), 8.0 h (2 g i.v.) and 7.5 h (2 g d.i.v.).

That is, the higher the dose, the higher the concentration of the drug in bile. The peak concentration of LMOX in bile of 2 g i.v. was significantly higher than that of 2 g d.i.v. ($P < 0.05$). But the area under the curve and the peak time of both groups were similar.

In one case of renal dysfunction, the peak time of LMOX in bile was prolonged, thereby enlarging the area under the curve.

From the above results, we consider LMOX effective in biliary tract infections at a dose of 1 g, twice a day. We suggest that a single-shot injection is superior to a 60-min drip infusion for excretion of LMOX into bile.