

抗生物質の胆汁中移行-とくに経口用 cephem 剤 7432-Sの胆汁中濃度について

谷村 弘・内山和久
和歌山県立医科大学消化器外科*

吉田圭介
赤穂市民病院手術部

小林展章・小澤和恵
京都大学医学部外科学教室第二講座

丸山啓介
日本バプテスト病院外科

岡本美穂二
国立京都病院外科

加藤仁司
医仁会武田病院外科

新しい経口用 cephem 剤 7432-S は β -lactamase に安定で、グラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し、各種感染症における治療効果が期待されているが、その胆汁中移行については系統的に検討されていない。今回、我々は 7432-S の胆道疾患における基礎的検討を行った。

1) 7432-S 100 mg (3例) 投与後の血中濃度は 3~4 時間目に $2.8 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ であり、その際の胆嚢胆汁中濃度は $0.4 \sim 2.4 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢組織内濃度は 1 例では $33.6 \mu\text{g/g}$ であったが、他の 2 例は 0.3 および $1.1 \mu\text{g/g}$ であった。また 200 mg の 1 例における血中濃度は 4 時間目に $5.7 \mu\text{g/ml}$ であり、胆嚢胆汁中濃度は $2.3 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢組織内濃度は $2.7 \mu\text{g/g}$ であった。

2) T-tube 挿入例における 7432-S 100 mg と 300 mg の胆汁中濃度の比較では胆汁中ピーク値がそれぞれ 8.2 、 $18.9 \mu\text{g/ml}$ 、AUC は 29.9 、 $103.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ と明瞭な用量依存性を認めた。

3) 7432-S 200 mg 単独とそれに UDCA 300 mg 併用時の比較では、第 1 例での胆汁中ピーク値はそれぞれ 36.2 、 $142 \mu\text{g/ml}$ 、AUC も 0~12 時間累計で 194.0 、 $577.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ と 3 倍であった。第 2 例では、胆汁中ピーク値はそれぞれ 3.2 、 $5.5 \mu\text{g/ml}$ 、0~6 時間累計での AUC も 6.1 、 $13.3 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ と 2 倍であった。

なお、7432-S 投与の全例において、本剤の影響と思われる副作用や臨床検査値の異常は認めなかった。

Key words : 7432-S, 胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度

胆道感染症に対する抗生物質は、肝・腎毒性の比較的小さい注射用 cephem 系薬剤がその中心となっているが¹⁾、胆石症に伴う中等度の胆嚢炎や胆管炎が胆道疾患の大部分を占める一般病院では、手軽に投与できる経口用抗生物質を投与しながら、胆道系の画像診断を行うこ

とが多い²⁾。そのため外来で使用できる経口用 cephem 剤が渴望されていた。

塩野義製薬研究所で合成された 7432-S は Fig. 1 に示すような化学構造式をもつ経口用 cephalosporin 誘導体であり、従来の経口用 cephem 剤と異なって β -

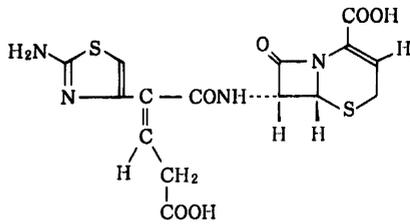


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

lactamase に安定であり、とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示し³⁾、臨床効果が期待されている。今回、我々は胆道感染症の治療の指針とするため、7432-S のヒト胆汁および胆嚢組織への移行を検討した。

I. 対象と方法

昭和 61 年 4 月より 9 月までの 6 ヶ月間に我々の関連施設にて入院加療を受けた胆道疾患 9 例を対象とした。

1) まず基礎的検討として、抗生物質非投与例の胆汁 2 試料に 7432-S (10 μ g/ml) を添加して、24°C (室温)、-20°C、-70°C に保存し、経時的に 7432-S の残存量を *Escherichia coli* 7437 を検定菌とした H:L = 4:1 (SH 濃度 0.5 μ g/ml) バンドカルチャー法⁴⁾により測定し、胆汁中における 7432-S の安定性を検討した。

2) 胆嚢摘出術を受けるべき 4 例において、7432-S の 100 mg (3 例) または 200 mg (1 例) を手術前 3~4 時間に経口投与し、血清中濃度、胆嚢胆汁中濃度、胆嚢組織内濃度を測定した。血液は血清分離後、胆嚢胆汁は開腹後直ちに胆嚢底を穿刺して採取したものの 4 ml をプラスチック試験管に入れ、さらに摘出した胆嚢壁の 1 × 2 cm 片を採取し、粘膜に付着した胆汁や血液を生理食塩液にて軽く洗滌して除去し、滅菌ガーゼにて水分を拭き取り、直ちに -20°C に凍結、保存した。

3) 7432-S の胆汁中移行は、まず総胆管に T-tube を挿入した 36 歳、体重 42 kg の女性において投与量 100 mg と 300 mg で比較検討した。7432-S は空腹時 (午前 6 時) に経口投与し、胆汁は投与前、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 時間後に胆汁量を測定し、その 3 ml を濃度測定に供するため、-20°C に凍結、保存した。

4) さらに 7432-S の胆汁中移行に及ぼす胆汁酸の影響を検討するため、T-tube 挿入 4 例において 7432-S 200 mg 単独およびそれに UDCA (Ursodesoxycholic acid) 200~300 mg または CDCA (Chenodeoxycholic acid) 200 mg を併用したものを比較した。2 例は早朝

空腹時に他の 2 例は食後投与とし、胆汁は投与前と 1~6 時間までが 1 例、1~10 時間までが 2 例、1~12 時間 (1 例) の各時間帯に胆汁量と薬剤濃度を測定した。

これら試料中の薬剤濃度は *E. coli* 7437 を検定菌とするバンドカルチャーによる bioassay 法により測定した。

II. 成績

1) 7432-S のヒト胆汁中安定性

ヒト胆汁 2 試料について胆汁 9 容に 7432-S (100 μ g/ml) 1 容を加えて 10 μ g/ml 液とし保存した。それぞれの胆汁試料の pH は 7.65 と 7.70 であった。24°C (室温) では 6 時間放置後でも 97.6~101% と安定であった。次いで、-20°C と -70°C に 28 日間保存し、経時的に 7432-S の残存量を測定した結果、胆汁中 7432-S は -20°C 保存では 7 日では 4~7% が失活するにとどまったが、14 日以降は 10% 以上が失活した。しかし、-70°C 保存の場合には 28 日後でも 4~6% の減少にとどまった。したがって、臨床例における 7432-S 投与後の薬剤濃度測定は、胆汁採取後 -20°C 保存で 7 日以内に搬送し、それ以後は薬剤濃度測定まで -70°C を維持すべきであることが判明した (Table 1)。

2) 7432-S の血中濃度

7432-S 100 mg 投与時の血中濃度は 3~4 時間目に 2.8 ± 1.0 μ g/ml であった。200 mg 投与例では 4 時間後 5.7 μ g/ml であった (Table 2)。

3) 7432-S の胆嚢組織内濃度

7432-S 100 mg 投与時の胆嚢組織内濃度は 4 時間目に 33.6 μ g/g を呈した症例があったが、その他の症例では 0.3~1.1 μ g/g であり、200 mg 投与時の 4 時間目は 2.7 μ g/g であった (Table 2)。

4) 7432-S の胆嚢胆汁中濃度

7432-S 100 mg 投与時の胆嚢胆汁中濃度は胆嚢管開存例では 3~4 時間目に 0.4~2.4 μ g/ml であり、200 mg 投与例では、2.3 μ g/ml を示した (Table 2)。

5) 7432-S の胆管胆汁中濃度

用量依存性を検討した症例では、7432-S 濃度の胆汁中ピーク値は 100 mg 投与時には 8.2、300 mg では 18.9 μ g/ml と、7432-S 胆汁中濃度の推移の用量依存性は 100 mg と 300 mg で明白に認められた。しかも、臨床効果の裏付けとなる胆汁中濃度曲線下面積 (AUC) でも 100 mg 10 時間で 29.9、300 mg では 103.7 μ g · hr/ml であり、100 mg と 300 mg の間に明らかな比例関係を示した。その際、6 時間までの尿中回収率も 100 mg で 41.4%、300 mg で 44.7% と一致していた。各薬

Table 1. Stability of 7432-S in human bile

I. Stability of 7432-S at room temperature (%)					
	Bile sample	1 h	2 h	4 h	6 h
24°C	No.1	105.4	98.4	98.4	101.0
	No.2	98.4	99.0	95.8	97.6

II. Stability of 7432-S when frozen (%)								
	Bile Sample	Day 1	Day 2	Day 4	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28
-20°C	No.1	99.5	97.9	95.1	92.3	90.6	88.5	85.5
	No.2	103.0	99.6	97.9	95.5	90.3	90.9	84.1
-70°C	No.1	99.6	100.0	98.7	97.2	99.4	96.2	94.1
	No.2	100.0	99.8	98.7	98.0	99.4	98.5	95.8

Table 2. Concentrations of 7432-S in human serum, gallbladder bile and tissue after cholecystectomy

Case No. Age, Sex	Dose (mg)	Sampling time (hr)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder	
				Bile($\mu\text{g/ml}$)	Tissue($\mu\text{g/g}$)
1) 77, M		3	4.4	0.4	1.1
2) 62, F	100	3	0.9	-*	0.3
3) 63, F		4	3.1	2.4	33.6
4) 67, M	200	4	5.7	2.3	2.7

* Contracted gallbladder

Table 3. Biliary excretion of 7432-S in a patient with indwelling T-tube

Case No. Age, Sex, Body weight	Dose (mg)	Bile level ($\mu\text{g/ml}$)								Biliary recovery (%)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	Urinary recovery (%)
		0~1hr	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~8	8~10			
5) T. S. 36, F, 42kg	100	<0.03	0.2	5.5	8.2	6.2	3.8	1.7	0.7	0.64	29.9	41.4
	300	0.1	1.2	10.2	18.9	16.6	13.4	16.3	4.0	0.43	103.7	44.7

剤量の胆汁中濃度を Table 3, Fig. 2 に示した。

6) 胆汁酸の併用効果

7432-S の胆汁中濃度を上昇させるために行った UDCA 併用時の胆汁中ピーク値は、早朝空腹時、食後投与例とも、それぞれ 7432-S の単独投与時より 36.2→142 $\mu\text{g/ml}$ および 3.5→5.5 $\mu\text{g/ml}$ と 1.6~3.9 倍高くなり明らかに UDCA 併用効果が認められた。その胆汁中濃度を Fig. 3, 4 に示した。

また 6 時間までの胆汁中回収率でみると、それぞれ

0.55 から 2.20%, 0.08 から 0.21% と 2.6~4 倍多くなっており、前者の 12 時間までの胆汁中回収率は 1.37 から 4.06 と 3 倍になった。さらに AUC でみると、前者では AUC₀₋₁₂ で 3 倍、後者で AUC₀₋₆ で 2.2 倍になった (Table 4)。

さらに、T-tube 挿入 2 例において胆汁酸の種類の変えて、CDCA と UDCA の相違が 7432-S の胆汁中移行に及ぼす影響について検討した。この 2 例では、7432-S の胆汁中濃度のみを測定した。第 1 例では、

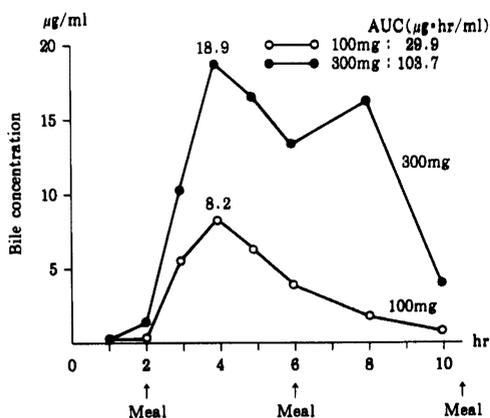


Fig. 2. Biliary excretion of 7432-S.

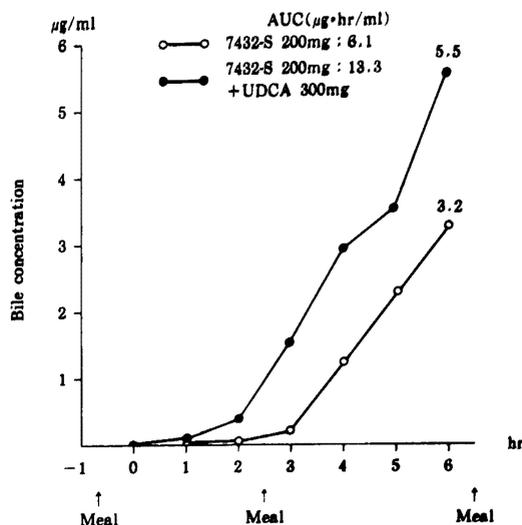


Fig. 4. Biliary excretion of 7432-S.

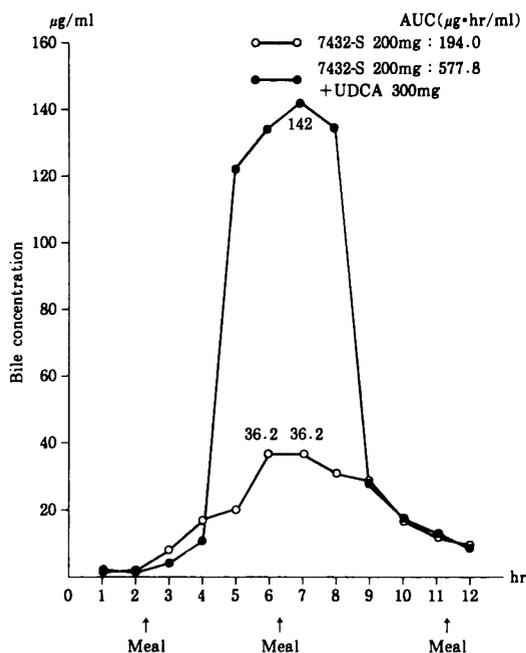


Fig. 3. Biliary excretion of 7432-S.

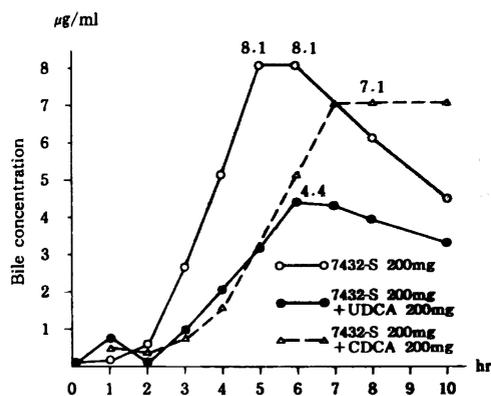


Fig. 5. Biliary excretion of 7432-S.

7432-S 200 mg の空腹時投与におけるピーク値は 8.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、その翌日に施行した UDCA 200 mg 併用時には、前日の胆汁試験採取の影響が残こり 4.4 $\mu\text{g/ml}$ とかえって低下したが、1 日間隔を開けて施行した CDCA 200 mg 併用投与時には、7.1 $\mu\text{g/ml}$ と回復した (Table 4, Fig. 5)。第 2 例では、術後 T-tube の解放期間が長かったこともあり、7432-S 200

mg ピーク値は 8 時間で 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と移行が不良であったが、その翌日に施行した UDCA 200 mg 併用により 3.6 $\mu\text{g/ml}$ と 7 倍に上昇し、明らかに胆汁酸による移行促進効果を認めた。しかし、それによってある程度胆汁酸が補充された故、CDCA 200 mg 投与時には、1.1 $\mu\text{g/ml}$ と 2 倍にとどまった (Table 4, Fig. 6)。

とくに、7432-S 200 mg 2 日間投与後の T-tube 外脚クランプ 14 時間後に採取した胆汁中濃度の検査前値が第 1 例で 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、第 2 例で 13.1 $\mu\text{g/ml}$ と高値であったことから、7432-S の胆汁中排泄はかなり遅いと考えられ、24 時間に亘る検討がさらに必要であろう。副作用

Table 4. Effect of UDCA, CDCA on the biliary excretion of 7432-S

Case No., Age, Sex, Body weight	Drugs	Bile level (μg/ml)											Biliary recovery(%)		
		0~1hr	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8	8~9	9~10	10~11	11~12	0~8hr	0~12hr
6) Y. N. 58, F, 47kg	7432-S 200mg	0.03	1.3	7.2	16.2	19.4	36.2	36.2	30.2	28.1	16.1	12.1	9.2	0.55 (70.3)	1.87 (194.0)
	7432-S 200mg +UDCA 300mg	0.7	0.3	4.0	10.2	122	134	142	134	27.3	17.2	12.8	8.67	2.20 (287.1)	4.08 (577.8)
7) F. T. 34, F, 45kg	7432-S 200mg	0.03	0.03	0.2	1.2	2.2	3.2							0.08 (8.1)	
	7432-S 200mg +UDCA 300mg	0.1	0.4	1.5	2.9	3.5	5.5							0.21 (13.3)	
8) S. N. 72, M, 56kg	7432-S 200mg	0.1	0.5	2.6	5.1	8.1	8.1	7.1	8.1	4.5					
	7432-S 200mg +UDCA 200mg	0.7	<0.03	0.9	2.0	3.1	4.4	4.3	3.9	3.3					
	7432-S 200mg +CDCA 200mg	0.4	0.3	0.7	1.5	-	5.1	7.1	7.1	7.1					
9) Y. T. 56, F, 50kg	7432-S 200mg	-	-	-	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	-					
	7432-S 200mg +UDCA 200mg	0.04	0.07	0.1	0.3	0.6	1.0	1.4	3.6	1.0					
	7432-S 200mg +CDCA 200mg	0.03	<0.03	0.03	0.1	0.3	0.9	1.1	1.0	0.9					

() : AUC μg·hr/ml

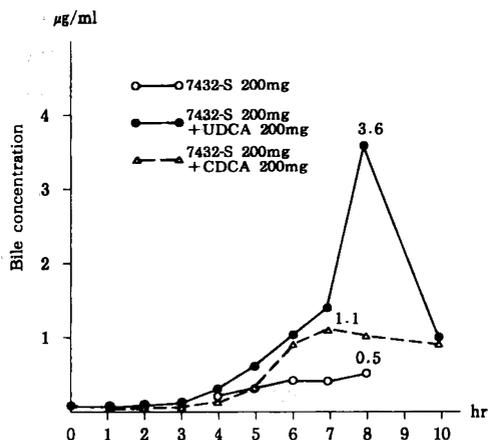


Fig. 6. Biliary excretion of 7432-S.

副作用は全例認められなかった。血清生化学検査値異常として、GOT, GPT, AIP の上昇は胆嚢摘出術など手術の施行あるいは T-tube 挿入中などすべて原疾患によるものと考えられた。

III. 考 察

胆道感染症においては、緊急入院手術を要する胆汁性腹膜炎を除いて、外来診療においては手軽に投与できる経口用抗生物質を内服させながら、超音波検査による肝・胆道系の精査により診断と治療方針を決定していくのが

常である³⁾。また、胆道系手術を施行した際にも、術後早期に行う抗生物質の注射に引続いて、点滴静注をする程でなくなった時期になってもなお有菌胆汁を排出する症例では、経口用抗生物質を内服させることは、患者の負担を少なくする有用な治療法である⁵⁾。

しかし、現在わが国において胆道感染症(胆嚢炎、胆管炎)に適応が認められている経口用抗生剤としては、ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), bacampicillin (BAPC), pivmecillin (PMPC)⁶⁾などの PC 剤, cephalexin (CEX) など cephem 剤のほか、minocycline (MINO), doxycycline (DOXY), fosfomycin (FOM) もあるが、FOM は抗菌力に難点があり、MINO や DOXY は胆道感染症では禁忌となる胃腸障害が少なくないなど、いずれの薬剤も問題がある。したがって、副作用が少なく、注射用第 3 世代 cephem 剤に匹敵するような抗菌力が強く抗菌スペクトルの広い新しい経口用 cephem 剤の開発が望まれていた。

最近の新しい経口用 cephem 剤は 7432-S のほか、cefixime (CFIX)⁷⁾, cefuroxime axetil (CKM-AX)⁸⁾, ceftaram pivoxil⁹⁾, cefprodoxime proxetil の 5 種であるが、7432-S の特性は、広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対して抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* にきわめて強く、2 MIC 濃度では 24 時間殺菌作用を持続し、その殺菌濃度は cefaclor (CCL) の 1/64, CEX の 1/128 である。また *Enterobacter*, *Citrobacter*,

Serratia にも強く、特に *E. coli* と *Serratia* は CFIX より優れているといわれている¹⁰⁾。

臨床第1相試験にて高い血中濃度と尿中回収率(70~80%)が得られること、吸収がCCLなみに良好で腸内残存活性が少ないので腸内細菌叢の変動が少ないこと、1回100mg、1日2回、14日間連続経口投与で安全性の高いことが確認され、各種感染症における優れた臨床効果が期待されている。

さて、7432-Sの体液内濃度については、健常人における7432-S 100mgないし200mgを空腹時経口投与した時の血中濃度は投与3時間目にピーク値に達し、それぞれ $4.6 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $10.5 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ であり⁹⁾、今回の我々の100mg投与2例における $3.1 \sim 4.4 \mu\text{g/ml}$ 、200mgでは $5.7 \mu\text{g/ml}$ とほぼ一致し、吸収に関して問題はなかったが、100mgの1例では著しく低値であり、これが胆嚢組織内濃度に影響した可能性がある。

実験動物における7432-Sの胆汁中濃度はラットに20mg/kg経口投与時の24時間胆汁中移行は10.3%とCCLと同程度であったが、¹⁴C標識7432-S 20mg/kgでは7.3%にとどまり、また7432-Sの肝組織内濃度はCCLの1/4程度と低かった¹⁰⁾。

しかし、ヒトにおける7432-Sの血清蛋白結合率はラットの30%に比較して65.2%もあり、7432-S 100mg投与時の胆嚢組織内濃度が1例で $33.6 \mu\text{g/g}$ を示したが、他の100mg 2例では $0.3 \sim 1.1 \mu\text{g/g}$ 、200mgでも $2.7 \mu\text{g/g}$ にとどまった。

T-tube挿入例におけるUDCA併用時の胆汁中ピーク値が $142 \mu\text{g/ml}$ を示した例があったが、その他のT-tube挿入例での7432-S 200mg投与で胆汁中濃度のピーク値が1例を除き $3.2 \sim 8.3 \mu\text{g/ml}$ にとどまった。主な胆汁検出菌である*E. coli*や*Klebsiella*は7432-SのMIC₉₀が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の菌種であり、*Enterobacter*や*Citrobacter*も7432-SのMIC₇₀は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、この胆汁中濃度でも十分に臨床効果が期待できるはずである。

ただし、7432-SはFig. 2, 3, 5と4, 6を比較しても分かるように、食後に経口投与すると最高血中濃度に達する時間が遅れ、それに従って胆汁中ピーク値もかなり遅れて出現する。しかも外胆汁嚢(T-tubeやPTCD)の解放期間の長かった症例では、胆汁成分の腸肝循環の破綻により胆汁酸プールが減少しているため、UDCAやCDCAのような胆汁酸を改めて補充、併用することは臨床的にも大いに有意義と考えられる¹¹⁾。今回の検

討でも、7432-S 200mg単独投与と比較して、UDCA 200mgの併用で胆汁中最高濃度が $0.5 \mu\text{g/ml}$ から $3.6 \mu\text{g/ml}$ と7倍に改善し、UDCA 300mg併用投与では1.6~3.9倍となり、また7432-S 200mg単独投与で $8.1 \mu\text{g/ml}$ のピークを示す症例でも、胆汁の体外喪失により $4.4 \mu\text{g/ml}$ に低下した際にも、CDCA 200mgを併用投与すると、直ちに $7.1 \mu\text{g/ml}$ まで回復することを確認した。すなわち、胆汁酸の併用による抗生物質の胆汁中移行の促進効果は、胆汁酸プールが極端に減少している時には胆汁酸の種類に関係なく顕著に現れるが、前日に連続して胆汁を採取するなど胆汁の体外への喪失がある場合には、その効果が期待できない。したがって、臨床使用時には、胆汁酸製剤を毎日連続投与するのがよいといえる。

各種動物およびヒトにおいて7432-S投与時の血中および尿中に7432-S異性体である7432-S trans体が認められている(HPLC法にて尿中に8.5%)¹⁰⁾。今回、7432-Sの胆汁および胆嚢組織内濃度は*E. coli* 7437を検定菌とするbioassay法にて測定したが、たとえ胆汁中に異性体である7432-S trans体が数%存在したとしても、7432-S trans体の抗菌力は7432-S未変化体よりも活性が1/8低く、胆汁試料中の7432-S trans体がbioassay法による濃度測定値に影響する可能性は少なく、抗菌活性濃度は未変化体そのものを表わしているとして差し支えないと考え、今回はHPLCによる分別測定は行わなかった。

一方、強力な抗菌力を持つ抗菌剤の経口投与時には腸内細菌叢に及ぼす影響により下痢などの副作用が懸念される。しかし、健常人における糞便中7432-S濃度は6例中1例で最高 $53.4 \mu\text{g/g}$ が検出されたが、他の5例ではいずれも検出限界以下($<0.21 \mu\text{g/g}$)であり、その際の腸内細菌叢の変動は、好気性菌では7432-Sに感性の*E. coli*、*Klebsiella*、*E. cloacae*、*C. freundii*などのEnterobacteriaceaeが減少したが、嫌気性菌では殆ど影響を認めなかったとされ⁹⁾、腸管内でβ-lactamase産生の*Bacteroides fragilis*などにより、ある種の分解が起っている可能性がある。我々の200mg 2日間ないし100~300mg 3日間投与した症例を含めて9例全例下痢などの副作用を認めなかった。

以上、胆石症に伴う中等度の胆嚢炎や胆管炎など胆道感染症の初期治療として、経口用cephem剤7432-Sを投与する適応の基礎的根拠を明らかにしたが、その投与量については十分配慮する必要がある。

文 献

- 1) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXIX)-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. *Chemotherapy* 35 (S-1): 852~873, 1987
- 2) 谷村 弘, 植阪和修, 青木洋三: 胆・膵疾患の最新治療-薬物療法を中心として. 胆道感染症, 胆と膵 9: 395~401, 1988
- 3) 第 35 回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 7432-S. 鹿児島, 1987
- 4) 木村増雄, 中野雅夫, 中本省三, 吉田 正: 微生物学的定量法による 7432-S の体液内濃度測定法に関する検討. *Chemotherapy* 37 (S-1): 738~747, 1989
- 5) 谷村 弘: 胆道感染症. 島田 馨編, 臨床薬物治療大系 10 巻 感染症. 情報開発研究所 p.195~203, 1987
- 6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (VI)-Pivmecillinam の胆汁中移行とその臨床効果. *Jpn. J. Antibiotics* 32: 819~829, 1979
- 7) 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): 449~518, 1985
- 8) 谷村 弘, 他: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の胆嚢組織内濃度および胆汁中移行に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 34 (S-5): 386~391, 1986
- 9) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (35 報)-Cefteram pivoxil (CFTM-PI) の胆汁中移行について. *日本外科宝函* 57: 400~412, 1988
- 10) 7432-S 概要, 塩野義製薬株式会社, 1986
- 11) 谷村 弘: 胆道感染症, 真下啓明編「抗生物質の使い方」, p.127~145, 薬事日報社, 1984

TRANSFER OF ANTIBIOTICS INTO THE BILE—PARTICULARLY
BILE CONCENTRATION OF A NEW ORAL CEPHEM
ANTIBIOTIC 7432-S

HIROSHI TANIMURA and KAZUHISA UCHIYAMA
Department of Gastroentological Surgery, Wakayama Medical College
7-27, Wakayama 640, Japan

KEISUKE YOSHIDA
Department of Central Operating Room, Akoh Municipal Hospital

NOBUAKI KOBAYASHI and KAZUE OZAWA
Second Department of Surgery, School of Medicine, Kyoto University

KEISUKE MARUYAMA
Department of Surgery, Japan Baptist Hospital

MIHOZI OKAMOTO
Department of Surgery, National Kyoto Hospital

HITOSHI KATO
Department of Surgery, Ijinkai Takeda Hospital

The new oral cephem antibiotic, 7432-S, which is highly active against Gram-negative bacilli and resistant to β -lactamase, has great therapeutic promise in the treatment of various infections.

We clarified the kinetic profile of 7432-S in biliary tract diseases.

1) When 100 mg of 7432-S was given orally to three patients, the mean blood concentration reached $2.8 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ at 3 to 4 h after administration. The concentration in gallbladder bile was 0.4–2.4 $\mu\text{g/ml}$, and in gallbladder tissue 33.6 $\mu\text{g/g}$ in one case but as low as 0.3 and 1.1 $\mu\text{g/g}$ in the 2 other cases. In one patient given 200 mg, the concentration in blood was 5.7 $\mu\text{g/ml}$ at 4 h after administration, while that in gallbladder bile was 2.3 $\mu\text{g/ml}$ and in the gallbladder tissue 2.7 $\mu\text{g/ml}$.

2) Comparison of bile concentrations at doses of 100 mg and 300 mg in patients with T-tube showed that the peak bile levels were 8.2 and 18.9 $\mu\text{g/ml}$, and AUCs were 29.9 and 103.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, clearly indicating dose dependency.

3) Comparing 7432-S 200 mg with 7432-S 200 mg plus UDCA 300 mg, the peak bile concentration was 36.2 $\mu\text{g/ml}$ vs. 142 $\mu\text{g/ml}$ and AUC_{0-12} was 194.0 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ vs. 577.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ in a first case. Thus the values for the combination treatment were about 3 times higher. In a second case, the peak bile concentration was 3.2 $\mu\text{g/ml}$ vs. 5.5 $\mu\text{g/ml}$ and AUC_{0-10} was 6.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ vs. 13.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, the values for the combination treatment being twice as high.

None of the patients given 7432-S showed side effects or abnormal laboratory values attributable to the antibiotic.