

Piromidic acid の胆汁内排泄と胆道感染症に対する効果

志村秀彦・久次武晴・古沢悌二・今泉暢登志
九州大学第一外科教室

はし が き

Piromidic acid (PA) は Nalidixic acid (NA) に近い構造式をもっているが、基本骨格として pyridopyrimidine 環を有するのが特有である。抗菌スクリーニングにより、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも感受性を示し、かなり広域の抗菌スペクトルを示している。また本剤は、NAと同様、胆汁内に活性型として高濃度に排泄されるので、胆道感染症に対する効果が期待されるものである。われわれは外科的胆道感染症、胆石症の術前、術後に使用して胆汁内細菌に対する治療効果を検討するとともに胆汁外瘻術を施行した2、3症例について胆汁内濃度を測定したので報告したい。

PAの胆汁内濃度について

胆石症患者で胆管切開、胆管ドレナージを施行した患者について、手術の影響がだいたいなくなつたと思われる時期(10日以後)にPAを1.0~1.5g(4~6カプセル)経口投与し、胆汁内に排泄されるPAの濃度を bioassay (*E. coli* Kp 株を用いた薄層カップ法)で測定した。

第1例は53才の男性で胆嚢、胆管結石症として、胆嚢摘出術および総胆管切開、結石除去術、総胆管ドレナージが施行された症例である。術後12日目一応手術の影響がなくなつたと思われる時期にPAを1.5g1回経口投与し、投与後1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、22時間目に血清および胆汁を分割採取し、それぞれに含まれるPA濃度曲線を画がくときわめて明瞭な排泄曲線が得られる。すなわち、血清中には投与後1時間目より血中に増加し始め、4時間目に5.6 mcg/mlのピークを示す。胆汁内濃度もだいたい同様であり、2時間後より急激に増加し始め、4時間目には156 mcg/mlの高い鋭利なピークを示す。最大排泄期における血清中と胆汁中とのPA濃度比は1:30に及んでいる。すなわち、胆汁内には血清濃度の約30倍の高濃度に排泄されることが明らかとなつた。この例は肝機能検査成績でも比較的肝障害の少ない症例であるが、肝障害があれば当然排泄曲線は変わつてくると思われる(図1)。

第2例は胆汁のうづ滞と肝障害を伴う術後症例である。すなわち、胆管結石症で、総胆管切開術と結

石除去術、総胆管ドレナージが行なわれたが、術後肝内胆管の拡張が減少しないので総胆管ドレナージの抜去の時期が遅れた例である。術後20日を経過したが、なお黄疸指数25を示し、肝内胆管の拡張がみられている。本例に対し、PA1.0g1回投与後、経時的に血清および胆汁を分割採取してPA濃度を測定したところ、前者とは著しく異なつた排泄曲線が得られた。

すなわち、血清中には投与2時間後増量し始め、8時間後も8.0 mcg/mlの高い濃度を示した。胆汁内濃度も同様で、2時間後より増量し始め8時間後には93.0 mcg/mlの最高の濃度を示した(図2)。すなわち、前例と比較すると本例では胆汁内への排泄遅延がみら

図1 PAの血清および胆汁内排泄

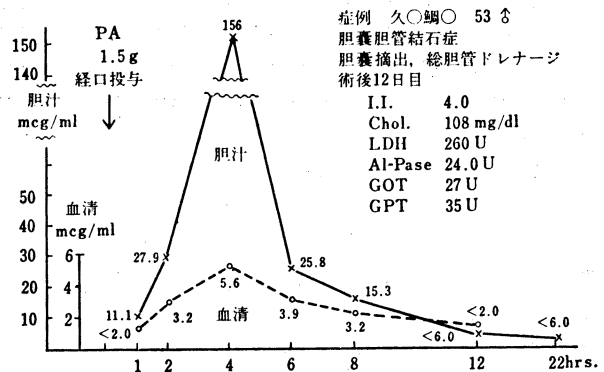
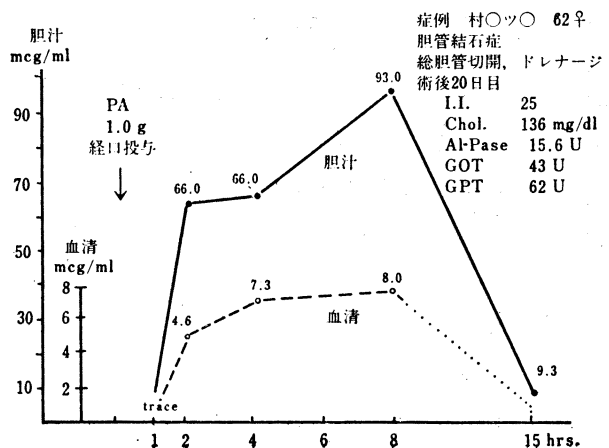


図2 PAの胆汁内排泄



れ、しかも血中濃度が比較的長時間にわたり高い濃度を示すことが明らかとなった。すなわち、肝障害、特に黄疸を伴う例では、PAの排泄障害が起こるものと思われる。

胆道感染症に対する臨床試験

前記のように本剤はかなり高い濃度で胆汁内へ排泄されるので、胆道感染症の治療または胆道手術後の胆道合併症予防のうえに有用なものと思われる。試用の対象となつた症例は30例である。すなわち、急性胆嚢炎の発作期に使用したものの5例、慢性有石胆嚢炎の術後合併症の治療および予防に使用されたものの10例、急性胆管炎の発作期5例、術後胆管炎7例、術後肺炎3例である(表1, 2, 3)。なおPAの用法用量は症状に応じて1日6ないし8カプセル(1.5ないし2.0g)を3ないし4回に分服投与した。

1. 急性胆道感染症

急性胆嚢炎5例および急性胆管炎5例に本剤を使用した。効果は著効1例、有効6例、無効1例、不明2例である。効果不明例はいずれも発熱および黄疸を伴う胆管炎の症例である。種々の抗生剤(CER, KM, CP)が使用されているが解熱せず、次第に衰弱してくるので肝および胆道の腫瘍が疑われたものである。本例に1日1.5gを2日間使用したが内服後悪心が強く、嘔吐をきたしたので中止している。無効の1例は胆嚢結石症で、えそ性胆嚢炎を起こしたものである。急性発作で発熱、白血球増加、右上腹部腹筋緊張などの所見がみられたので局所の冷罨法と化学療法が行なわれた。PA 2.0gを6日間投与したが、自覚症はやや改善をみたが解熱せず、CERの投与ではじめて解熱したものであり、無効と判定された。起炎菌は投与時は不明であつたが、引続いて

行なわれた開腹手術時に胆嚢胆汁にコリネ菌を証明している。有効例のうち1例は67才の肝内結石症の症例で、重症の肝内胆管炎を併発し、黄疸とともに38~39°Cの弛張熱が長期間続き、CERの投与にもかかわらず解熱せず、PA 2.0gの内服を併用したところ、投与後3日目に解熱をみたものである。一応著効例に入るとも思われるが、解熱後3日目にCERの投与を中止しPAのみに切りかえたところ再び発熱をきたしたのでPA単独の効果よりもCERとの併用効果があつたものと思われる(図3)。有効例の他の例は胆石症胆嚢炎および肝胆道系悪性腫瘍に胆管炎を合併し、発熱、白血球増加、黄疸などを示したものであり、PAの5~10日間の投与により一応症状が軽快している。著効例の1例は胆嚢胆管結石症で右季肋痛、発熱とともに黄疸をきたし、皮膚掻痒感、白血球増加などが見られた。本例にはPA 2.0gを8日間投与したが2日後には解熱し、黄疸も減少し、自覚症が著明に改善された。

2. 術後胆管炎

胆管結石症や胆道瘻の悪性腫瘍の手術後に胆管炎を併発することがある。多くは一過性で腸管運動の回復、胆汁排出の正常化に伴つて軽快するのが普通であるが、中には胆汁うづ滞が残り難治のこともある。胆管外瘻術や胆管腸吻合術を施行した症例で胆管炎と思われる発熱をきたした症例にPAを使用した効果は次のとおりである。7例のうち、6例は5日以内に解熱し、黄疸の減少、および瘻孔胆汁の細菌の消失あるいは減少をみている。他の1例も外胆汁瘻中の細菌の消失をみており、一応効果があつたものと思われる。瘻孔胆汁中に発見された細菌は大腸菌6例、クレブシエラ1例、モルガネラ1例、緑膿菌1例であり、3例に混合感染がみられた。

3. 術後肺炎

胆道手術後、ときに急性肺炎を続発することがある。特に結石症の術後、胆汁の一過性うづ滞あるいは胆管末端部の浮腫、スパスムスなどにより胆汁の膵管内逆流の結果、肺炎を併発し、血清あるいは尿中アミラーゼの著明な増加を起こすことがある。この際細菌感染がその症状を悪化せしめるので強力な化学療法が必要となる。われわれは3例の症例にPAを使用してその効果を検討している。2例は胆嚢結石症、1例は肝内結石症の術後起こつた急性肺炎である。いずれも発熱とともに尿中アミラーゼの急増がみられている。1例は急性有石胆嚢炎で入院時発熱、右季肋部腹壁緊張、白血球増加

図3 症例 K.H. 67 ♂ 肝内石、肝硬変、化膿性胆管炎

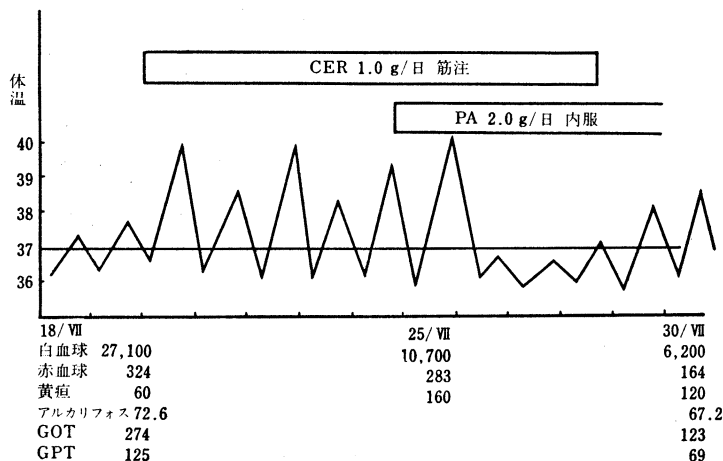


表1 胆嚢炎に対するPA使用例

* 感受性検査は簡易法によつた。

症例	病名	使用量 (g)	使用 期間 (日)	主症状	経過	効果	副作用	検出細菌	PA感受性*	
1	40♂	胆嚢結石症 亜急性胆嚢炎	1.5	5	発熱	3日後解熱 症状改善	有効	—		
2	56♀	急性胆嚢炎(有石) 胆嚢蓄膿	2.0	7	右季肋痛 発熱	自覚症改善 白血球減少	有効	—		
3	50♀	胆嚢結石症 えそ性胆嚢炎	2.0	6	発熱 白血球増加	解熱せず 自覚症改善	無効	—	大腸菌	++
4	45♂	胆嚢結石症 急性発作	1.5	5	発熱, 疼痛	症状軽快	有効	—		
5	42♀	胆嚢胆管結石 急性発作	2.0	7	発熱, 疼痛	症状軽快	有効	—		
6	43♀	胆嚢結石症	1.5	4	発熱 右季肋痛	解熱(4日後)	有効	—	大腸菌 プロテウス	+++ ++
7	53♀	胆嚢結石症	1.5	4		白血球減少 自覚症改善	有効	下痢	—	
8	44♂	胆嚢結石症	1.5	6		症状なし	著効	—	—	
9	42♂	胆嚢結石症	1.5	6	発熱	解熱(4日後)	有効	—	—	
10	48♀	胆嚢結石症	1.5	6		症状なし	有効	—	—	
11	38♀	胆嚢結石症 術後3日より	1.5	5	発熱	経過良好	有効	—	—	
12	32♀	胆嚢結石症 術後4日より	1.5	5	発熱	経過良好	有効	—	—	
13	54♂	胆嚢結石症 術後4日より	1.5	5	発熱	解熱(2日後)	有効	—	α-連鎖菌	
14	52♂	胆嚢結石 術後3日	1.5	7		経過良好	有効	—	—	
15	40♀	胆嚢結石 術後6日	1.5	5		経過良好	有効	—	—	

表2 胆管炎に対するPAの使用例

* 感受性検査は簡易法によつた。

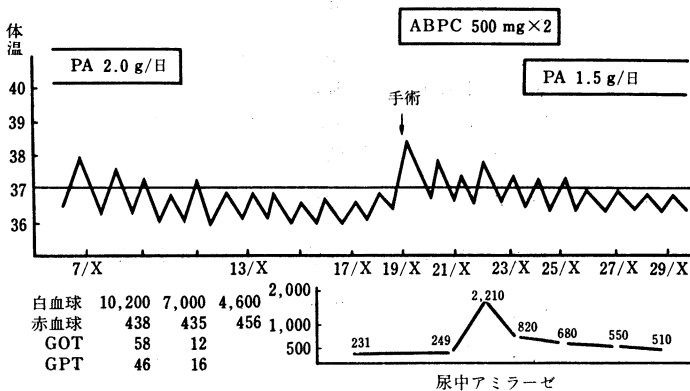
症例	病名	使用量 (g)	使用 期間 (日)	主症状	経過	効果	副作用	検出細菌	PA感受性*	
1	67♂	肝内結石症 肝内胆管炎	2.0	6	黄疸, 発熱	3日後解熱	有効	—	不明	
2	53♂	胆管炎 胆道腫瘍(疑)	1.5	2	黄疸, 発熱	副作用のため中止	不明	悪心 嘔吐	不明	
3	61♂	肝癌, 胆管炎	2.0	10	発熱	自覚症改善	有効	—	不明	
4	75♀	肝癌, 胆管炎	1.5	2	黄疸, 発熱	副作用のため中止	不明	食思不振 悪心	不明	
5	58♂	胆管胆嚢結石 急性発作	2.0	8	黄疸, 発熱	症状消失	著効	—	—	
6	53♂	胆道狭窄症 術後胆管炎	2.0	6	黄疸, 発熱	解熱, 黄疸軽減	有効	—	大腸菌	++
7	61♀	肝内結石症 外胆汁瘻	2.0	10	黄疸 右季肋痛	黄疸軽減 解熱, 排菌減少	有効	—	クレブシエラ 大腸菌	++ ++
8	62♀	胆管結石症 術後胆管炎	2.0	10	発熱	解熱 胆汁内細菌消失	有効	—	大腸菌 緑膿菌	++ —
9	53♂	胆管結石症 術後胆管炎	1.5	6		瘻孔胆汁内細菌消 失	有効	—	大腸菌	++
10	39♂	膵十二指腸切除後 胆管炎, 膵炎	1.5	6	発熱	解熱, 排菌消失	有効	—	大腸菌	++
11	52♀	胆管結石症 術後胆管炎	1.5	10	発熱 術創化膿	胆汁内細菌減少, 解熱	有効	—	大腸菌 モルガネラ	++ ++
12	45♂	膵癌 総胆管十二指腸吻 合術後胆管炎	1.5	5	発熱	経過良好	有効	—	—	

表3 術後肺炎に対するPA使用例

* 感受性検査は簡易法によつた。

症例	病名	使用量 (g)	使用期間 (日)	主症状	経過	効果	副作用	検出細菌	PA感受性*	
1	50♀	胆嚢結石症 術後肺炎	1.5	4	発熱, アミラーゼ上昇	3日後アミラーゼ減少 1055→324	有効	-	コリネ菌 (胆汁)	++
2	56♀	胆嚢結石症 術後肺炎	1.5	5	尿中アミラーゼ上昇	4日後アミラーゼ減少 2210→590	有効	-	大腸菌	++
3	52♀	肝内結石症	1.5	8	尿中アミラーゼ上昇 膀胱炎	アミラーゼ減少 1205→520 排尿改善	有効	-	大腸菌 クレブシエラ (胆汁)	- ++

図4 症例 N.K. 56 ♀ 急性有石胆嚢炎, 術後肺炎



など急性発作症状を呈したのでPA 2.0gを7日間使用し、白血球減少とともに自覚症の改善がみられている。その後炎症症状の軽快をまつて胆嚢摘出術を行なつた。術後 ABPC 1.0g の注射を行なつたが術後4日目、尿中アミラーゼ値が2,210単位を示し、明らかに肺炎の病状を呈し、左側腹痛と発熱が続いた。この時 PA 1.5g の内服を併用したところ、尿中アミラーゼの減少とともに自覚症の改善がみられた(図4)。

他の2例も同様で尿中アミラーゼ値が1,000単位を超えたが、PAの投与により軽快している。検出細菌は大腸菌2例、クレブシエラ1例、コリネ菌1例である。

4. 胆道手術後感染予防

胆道の手術時は胆汁による術創の汚染や、胆汁のうづ滞などから術後の感染を起こしやすいので、通常、術後は強力な化学療法が必要とされている。われわれは胆嚢結石症10例に対し、手術後3~4日目よりPAを経口的に与えて、その感染予防効果をみた。従来かかる症例に対しては主としてABPC, CP, TC, CERなどの非経口的投与を5~6日間行なつていたが、本例に対しては非経口的投与を2~3日で打ち切り、その後はPAの内服のみで効果を検討している。2例は手術後発熱はもち

ろんなんらの症状も訴えず、きわめて良好なる術後経過を示した。他の8例も術後経過良好であり、一期治療を営んでいる。

副作用

副作用をきたしたものは3例であり、悪心嘔吐1例、食思不振、悪心1例、下痢1例である。悪心嘔吐をきたした2例は副作用のため投薬を2日間で中止せねばならなくなつたものである。この2例はいずれも黄疸指数120単位、90単位で著明な肝機能障害を伴つていた。黄疸高度な例に対する本剤の投与は副作用のみならず胆汁内排泄遅延という面からも一

考を要する。他の1例は下痢をきたしたが投薬を中止するまでに至つていない。したがつて副作用の発現率は30例中3例10%ということになる(表4)。

表4 PAの副作用発生頻度

症状	例数	使用量 g×日	肝機能障害	黄疸指数	発生頻度
悪心・嘔吐	1	1.5×2	++	120	3/30
食思不振・悪心	1	1.5×2	++	90	
下痢	1	1.5×4	+	9	

外科的胆道疾患に対するPAの効果

以上の症例を総括すると急性胆嚢炎では有効率80%、急性胆管炎では60%、術後胆管炎、術後肺炎および胆嚢手術後の感染予防効果では100%となる。全症例について効果は著効6.6%、有効83.4%、無効および不明10%である(表5)。

むすび

われわれは胆道感染症に対するPiromidic acidの効果を検討するため胆汁内濃度の測定および30症例に使用して次の結論を得た。

- 1) PAの胆汁内排泄はきわめて良好であり、肝機能

表5 外科的胆道疾患に対するPAの効果

	著効	有効	無効	不明	計
急性(亜急性)胆嚢炎		4	1		5
有石慢性胆嚢炎	1	9			10
急性胆管炎	1	2		2	5
術後胆管炎		7			7
術後膵炎		3			3
計	2	25	1	2	30
	6.6%	83.4%	3.3	6.7	
	90%		10.0		

が比較的正常であれば投与後4時間で最高のピークを示し、血清濃度の約30倍に達する。しかし黄疸のある症例では著しい排泄遅延があり、投与8時間後にピークを示し、血中の濃度もかなり高いレベルで維持される。

2) 急性胆嚢炎5例、急性胆管炎5例、術後胆管炎7例、術後膵炎3例、胆嚢摘出術後感染予防10例、計30例の症例に本剤を使用し著効2例(6.6%)、有効25例(83.4%)、無効および不明3例(10%)の成績を得た。

3) 副作用は3例(10%)にみられ、悪心、嘔吐、食思不振、下痢など、主として胃腸障害であるが、うち2例はこのため投薬の中止の止むなきに至つた。

BILIARY EXCRETION AND CLINICAL THERAPEUTIC EFFECT OF PIROMIDIC ACID IN BILIARY INFLAMMATORY DISEASE

HIDEHIKO SHIMURA, TAKEHARU HISATSUGU,
TEIJI FURUSAWA and NOBUTOSHI IMAIZUMI
Department of First Surgery, Kyushu University

The biliary excretion and the clinical therapeutic effect of piromidic acid on biliary inflammatory disease were studied. The biliary excretion after a single oral dose of 1,000~1,500 mg was measured. In a case with relatively normal hepatic function, biliary excretion of piromidic acid was good, biliary concentration reached the peak, as much as 30 times of serum level, at 4 hours after 1,500 mg oral administration. However, biliary excretion delayed in a case with impaired hepatic function, especially in jaundiced patient. Clinical applications were performed to 10 cases with acute inflammatory disease, 7 cases with post-operative cholangitis, 3 cases with post-operative pancreatitis and 10 cases with gallbladder stone, 30 cases in total.

The results were excellent in 2, good in 25, ineffective in 1 and undecided in 2. The total effective rate was about 90%. Three patients experienced side effects on gastro-intestinal disorders as nausea, vomiting or diarrhoea.