

胆道疾患における胆汁内抗生物質移行

—Cephalexin を中心にして—

西川 泰 右
弘前大学医学部第2外科
横山 紘 一
山形県立中央病院内科
松本 慶 蔵
東北大学医学部第1内科

(昭和48年7月10日受付)

はじめに

胆道炎症の成因については、chemical cholecystitis, すなわち胆汁うづ滞による化学的刺戟により誘発されるという説¹⁾, 膵液の胆管内逆流説²⁾, アレルギー説³⁻⁶⁾, 等が唱えられている。いずれにせよ2次的に胆道壁が障害されると、細菌感染を伴ないやすく、症状はしばしば重篤となり、早期に内科的ないしは外科的治療を必要とし、良性疾患でありながら、時には死亡例すら経験することがある。一般に胆石を有するものが多いが、無石胆嚢炎患者の胆汁中にも、グラム陰性桿菌を主とする細菌が証明されることがある。細菌感染は一般に上行性で⁷⁾, 胃液の酸度, oddi 筋の機能不全等が、感染に関与するという。その他に血行感染⁸⁾, リンパ行性感染⁹⁾を主張

するものもある。

疾病の早期には、細菌感染の予防ないしは治療のために、化学療法が行なわれるが、胆道感染症に対する化学療法も、他の感染症における化学療法と同様に、起因菌を正確に決定し、その細菌に対して、感受性の高い薬剤を充分量使用することが必要なことはいうまでもない。事実、胆石症手術の際、胆嚢、胆管から採取した胆汁中に、高率に細菌が分離されていること等¹⁰⁻¹²⁾から、胆石の存在下では、急性症状が出現しない時期でも、細菌感染、症状増悪の危険を絶えずはらんでいることが、充分考えられる。また、胆石の中でもコレステリン系石の成因は生体内代謝が主役であるが、ビリルビン石灰石の成因上、細菌感染、とくに大腸菌が関与していることが有力視されている¹³⁾。胆石症の種類は生活環境により地域分布が特徴的で (Fig. 1), 都市部にはコレステリン系石が多く、農村漁村部にはビリルビン系石が多い^{14,15)}。肝内結石はビリルビン石灰石が多く¹⁶⁾, 胆道感染症の基盤として重視されるべきことと考えられる。

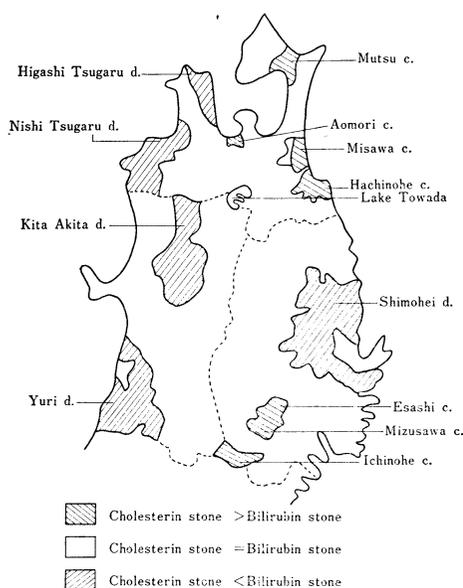
胆道感染症における起因菌としては、*E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌が主であり、化学療法剤の選択にあたっては、胆汁中に高濃度に排出される抗生剤を用いる必要がある。そのため、各種抗生物質が、日常臨床的に用いられているが、我々は、グラム陰性菌および陽性菌に、広い抗菌スペクトラムを有する経口セファロスポリン系薬剤、セファレキシンを用い、外胆汁瘻を造設した患者の胆汁中への移行、および、同薬剤の胆汁中における安定性について実験考察を加え、いくつかの新知見を得たので報告する。

方法および資料

1. 胆汁中濃度測定法

外胆汁瘻すなわち外胆嚢瘻、またはT字管を総胆管内に留置した24症例につき、手術侵襲の影響および既に使用した抗生物質の影響を、できるだけ排除するために、

Fig. 1. Distribution of cholelithiasis (1964~1971)



術後 20 日以上たつた者の胆汁への CEX 移行を, *S. lutea* ATCC 9341 および, *B. subtilis* ATCC 6633 を被検菌として, 感受性ディスク培地 (栄研) 上で, 直径 9 cm のシャーレを用い, カップ法により, 経時的に力価検定を行なつた。*S. lutea* に対する抗菌阻止円は直径は大であるが, 境界不鮮明なため, 判定困難であり, 境界鮮明な *B. subtilis* を被検菌として, 以後の実験に用いた。なお, 採取した胆汁は凍結保存し, すべて東北大学医学部第 1 内科研究室で力価検定を行なつた (検定法は *B. subtilis* ATCC 6633 を用いたカップ法である)。標準曲線用希釈液は弘前大学では無菌胆汁を, 東北大学では磷酸緩衝液 pH 7.2 を用いた。

2. 薬剤および投与方法

外胆汁瘻を造設した 24 名の患者から標準曲線用に胆汁を無菌的に採取した後, CEX 1g を経口投与し, 2 時間後, および 4 時間後の胆汁を採取し, CEX の胆汁中移行濃度を時間的に検討した。

また, 2 名の患者について, CEX 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 投与時の胆汁内移行の dose response を cross

over で検討した。なお, 各量投与の間隔は, 5 日以上とした。

3. 胆汁中における CEX の安定性

胆汁採取後の保存状態が力価に及ぼす影響をみるために, CEX 1 mg を, 最終濃度 10 mcg/ml になるように 100 ml の胆汁にし希釈し, 室温放置, 40 °C 保存, -20.0 °C 保存の 3 群に分注し, 連続 4 日間にわたつて, *Staph. aur.* 209-P を被検菌として普通寒天培地 (栄研) 上でカップ法を用い, 安定性を検討した。同時に対照として, CEX 水溶液も同様の操作を加え比較した。

成 績

1. CEX の胆汁中移行性

Table 1 は, 各症例における CEX の胆汁中移行の濃度を示したものであるが, 症例により排泄濃度に差があり, 4 時間値で 0.5~17.5 mcg/ml とかなりの幅がみられた。しかし一般に, 2 時間値に比して 4 時間値が高い傾向を示した。排泄濃度が極端に低い, すなわち 4 時間値 0.5 mcg/ml のものは, 24 例中 7 例もあり, 患者の臨床検査成績との関連, とくに胆汁遅滞を示すアルカ

Table 1 Biliary excretion of CEX given 1,000 mg orally

Age	Sex	Drainage	Excretion in bile (mcg/ml)			Alk. P
			before	2°	4°	
50	♀	Gall bladder	0	1.9	2.0	5.6
71	♂	Gall bladder	0	1.6	1.6	13.4
70	♀	Choledochus	0	9.8	17.5	5.7
70	♂	Choledochus	0	6.4	10.2	8.0
51	♀	Gall bladder	0	1.9	2.3	17.8
42	♀	Choledochus	0	1.0	10.0	14.2
64	♀	Gall bladder	0	0.6	0.6	13.0
50	♂	Gall bladder	0	0.9	1.1	7.0
57	♂	Gall bladder	0	0.5	0.5	20.0
42	♀	Gall bladder	0	0.5	0.5	7.0
60	♂	Gall bladder	0	0.5	0.5	44.0
44	♀	Gall bladder	0	0.5	1.0	4.5
56	♂	Gall bladder	0	2.8	3.0	18.0
43	♀	Choledochus	0	5.2	7.8	4.5
62	♀	Gall bladder	0	2.4	1.0	21.5
51	♀	Gall bladder	0	1.2	1.0	40.0
68	♀	Gall bladder	0	1.0	1.0	12.0
60	♂	Choledochus	0	1.6	2.5	58.5
60	♂	Choledochus	0	2.7	4.7	103.0
65	♂	Gall bladder	0	2.2	5.0	47.0
73	♂	Choledochus	0	1.3	1.6	29.0
42	♀	Gall bladder	0	2.3	2.3	25.2
73	♂	Choledochus	0	3.8	7.8	6.6
53	♂	Gall bladder	0	2.6	2.7	5.4

リフォスファターゼとの相関も認められなかつた。また、胆汁の pH との関連、および胆汁排泄量との関連を認めることはできなかつた。しかし、排泄濃度を胆汁を採取した部位、すなわち、胆嚢胆汁と、総胆管胆汁との両者において眺めてみると、Fig. 2 のとおり、胆嚢胆汁における排泄濃度は、総胆管胆汁中の濃度よりはるかに低い値を示していることが認められた。時間的な排泄

Fig. 2 Biliary excretion of CEX given 1,000 mg orally

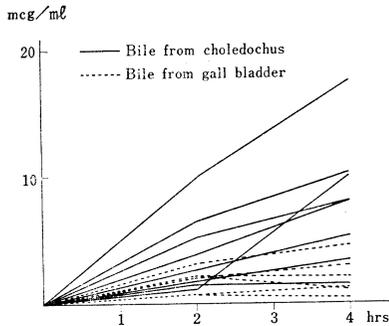


Fig. 3 Biliary excretion of CEX (NARITA)

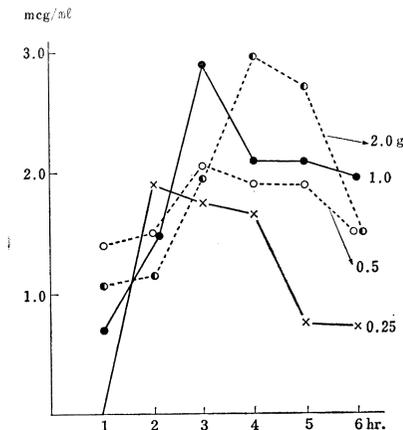
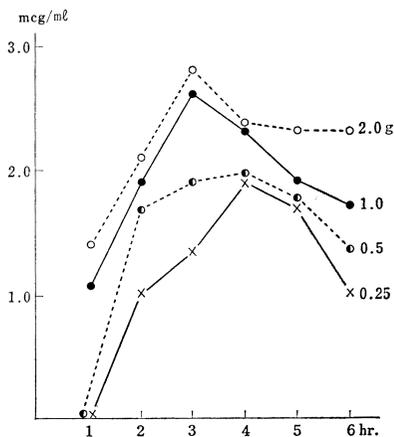


Fig. 4 Biliary excretion of CEX (KIMURA)



遅延も考えられるが、他方、凍結保存中に、胆汁成分によつて CEX が、失活化されたのではないか、という可能性も推察された。

2. Dose Response

同一患者 2 名について、CEX の胆汁移行を dose response でみた結果は Fig. 3, 4 のとおり、全般的に排泄は低濃度ではあつたが、わずかながら、dose response が認められた。しかし、2 g 投与しても、4 時間値 2.8 mcg/ml および 3.0 mcg/ml と低値であつた。なお、両患者とも、外胆嚢瘻を造設された患者である。

3. 胆汁の CEX 活性に及ぼす影響

CEX 1 mg を、無菌的に採取した胆嚢胆汁および総胆管胆汁それぞれ 100 ml 中に溶解して 10 mcg/ml 溶液を作製し、*Staph. aureus* 209-P 株を被検菌として、安定性を調べた結果は Fig. 5 のとおり、外胆嚢瘻から採取した胆汁中では、CEX の活性は、室温放置 1 日目で早くも 2 mcg/ml と急激に減じ、2 日目で力価判定不能となつた。4.0°C 保存でも 1 日目 5 mcg/ml、2 日目 3 mcg/ml、3 日目で力価測定不能となり、-20.0°C 保存においても、3 日目から失活化される傾向を示した。これに反し、総胆管胆汁中では、胆嚢胆汁中におけるよりも失活化傾向は弱く、室温保存 4 日目 6 mcg/ml、4.0°C 保存 4 日目 7.8 mcg/ml であり、-20.0°C 保存では、失活化は認められなかつた。同時に対照として作製した CEX 水溶液は、-20.0°C 保存による失活化は認められなかつたが、室温で 3 日後から、4.0°C 保存では 4 日後から、わずかながら失活化傾向が認められた。

考 察

経口 Cephalosporin 系薬である Cephalixin (CEX) は、Fig. 6 のような構造式を有し、Penicillinase の作用を受けないで細菌の細胞壁グリコペプチド合成の最終過程である glycopeptide transpeptidase および D-alanine carboxypeptidase 反応を阻害¹⁷⁾し、殺菌的に作用する、広域抗菌スペクトラムを有する抗生物質であり、分子量は 347.39 である。

本剤は、注射用製剤と異なり、経口投与剤であるので、副作用としての shock 誘発の危険性は極めて少なく、各種病原菌への抗菌力は CER, CET に比較しやや劣るが、血中移行はことに良く、臨床的に有用な抗生物質と考えられる。

化学療法を行なう際、薬剤を選択する上で、基準とすべき点については、起因菌の決定、感受性試験、血中および臓器内濃度の検討、排泄臓器に関する考慮、毒性と副作用、投与方法と投与量の検討等を考えあわせて決定すべきである¹⁸⁾。

胆石を有している胆嚢胆汁中には、*E. coli*, *Klebsiella*

Fig. 5 Stability of CEX in bile

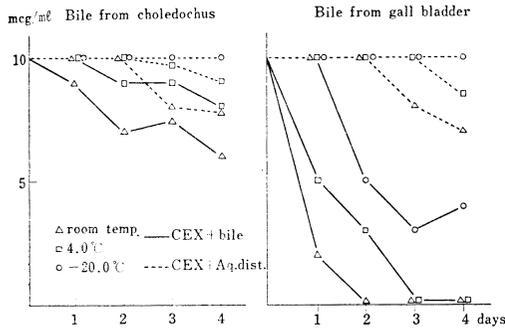


Fig. 6 Structure of CEX

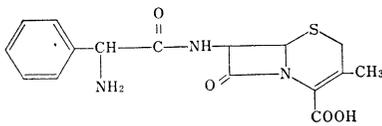


Table 2 Biliary excretion of antibiotics

- 1) High excretion
PC, AB PC, EM, OM, NB,
SPM, RFP, LCM, NA.
- 2) Medium excretion
CP, Cephalosporins, Tetracyclines,
Sulfonamide
- 3) Low excretion
SM, KM, CL, PL, GM, PRM

をはじめとするグラム陰性桿菌が圧倒的に多く、細菌の検出率は 60~90% といわれる¹⁹⁻²²⁾。結石の種類では、ビリルビン系石に菌検出率が高い²³⁾。胆管結石ならコレステリン系石も高率に感染率が高くなるといわれている²¹⁾。In vitro では、CP, TC, SM 等に大病院で分離される菌の多くが耐性であり、KM, CL, AB-PC, NA, CER, CET, GM 等、グラム陰性桿菌に有効な薬剤もあるが²⁴⁾、胆道感染症の場合は、胆汁中移行が重要であり、胆汁中濃度の高く、かつ安全性の高いものを選択すべきことはいうまでもない。抗生物質の胆汁移行性については、Table 2 のように、抗生物質の種類により異なる¹⁰⁾が、CEX の経口および静脈内投与による胆汁内排泄濃度について、真下は、犬を用いて実験し、経口、静脈いずれの場合でも、胆汁中濃度は血清中濃度よりも高く、とくに経口投与では、血清の 100 倍の高力価を認めている²⁴⁾。

臨床的に、薬剤の胆汁移行を調べる方法としては、a. 十二指腸ゾンデを用いる採取法、b. 胆道系の外科的手術を行なっている最中に採取する方法、c. 総胆管または胆嚢にゴム管または字管を留置して採取する方法等があるが、それぞれ一長一短あり、十二指腸ゾンデ法は C および B 胆汁を採取するのであるが、十二指腸液による

希釈のため成績に変動をきたすと考えられる点、術中採取法は、手術そのものの侵襲の影響を十分に除外し得ない点、および連続的かつ時間毎に胆汁採取ができない点等が欠点であるが、胆道に留置した誘導管から採取する方法は、術後の回復を充分待つて行なえば、最も自然な状態で胆汁を連続採取することができる²⁵⁾。薬剤の胆汁中の排泄状態を、濃度、到達時間、持続濃度の点から検討するためには、総胆管に T 字管を留置して採取することが、最も良い方法であると考えられるが、著者等が、総胆管胆汁と、外胆嚢胆汁との間に、排泄状況に差があるかを検討した結果、明らかに、胆嚢を通過した胆汁が、総胆管胆汁にくらべて、CEX 濃度が低いという結果を得た。坂口等は、外胆汁瘻造設患者について CEX 投与時に胆汁内排泄良好群と排泄不良群のあることを認めているが、胆汁瘻の部位別の検討は行なっていない²⁶⁾。同一患者で、総胆管と胆嚢に胆汁瘻を造設した症例がないので断言できないが、総胆管胆汁より、胆嚢胆汁が低値を示す原因として考えられることは、胆嚢壁による CEX の再吸収である。病的な胆嚢壁は、正常な状態では通過できない造影剤、色素剤等も通過を許すということより²⁷⁾、CEX が、比較的的低分子であるので、胆嚢壁による再吸収が行なわれた結果とも解釈される。事実、胆嚢組織中に CEX を認めた研究もある¹²⁾。他方、CEX の生物化学的性質に関しては、pH 6~8 で安定、37.0°C 以下では、水溶液の状態では安定であると言われていた²⁸⁾。抗生物質の中には、生体内成分により不活性化されるものもあり²⁹⁾、逆に、活性度を増強するものもある。貝沼の研究によると³⁰⁾、血清により殺菌作用を増強する物質として、SM, KM, Paromomycin, CP, EM および LCM で、減弱するものとしては PC, TC, NB, CS および Mitomycin C をあげている。Cephalosporin 系薬剤である CER は血清によりやや作用が減弱されるという。胆汁によるこのような実験は松本により検討され³¹⁾、胆汁酸の主として大腸菌に対する作用、抗生物質の抗菌力に対する作用が吟味されているが、胆汁酸そのものにも抗菌力があるという。しかしこの実験では胆汁と抗生物質の長期間接触実験は行なわれていない。著者等の行なつた CEX の胆汁内安定性の結果で、前述のとおり、明らかに作用温度、時間によつて失活化を招来することが判明した。今回の実験には、グラム陽性球菌、すなわち、Staph. aur. 209-P を用いたが、CEX は PC 同様に、細菌の細胞膜合成に直接作用する殺菌性抗生物質であり、他方、胆汁酸も、細胞膜に作用する性質を有している点から、細胞膜の性質の異なるグラム陰性菌に対する作用機作を調べることにより、CEX と胆汁酸の相互関係が明らかになるものと考えられる。胆汁採取後、仮り

に凍結保存しておいても力価が下るといふ事実は、薬剤の胆汁中濃度を検定する際に、胆汁採取後から検定までの日数、保存法を考慮に入れないと、実験結果判定に大きな誤りを生ずる恐れがあることを示している。

結 論

1) 経口 Cephalosporin 系抗生物質 CEX 1g 内服後の胆汁中移行を、外胆管瘻を造設した患者 24 名につき検討した結果、外胆管瘻から採取した胆汁中の CEX 濃度は、総胆管瘻から採取した胆汁中の濃度よりも低値を示した。

2) CEX 250 mg~2g の dose response では、弱いながらも 2g 内服時の濃度が最高値を示した。

3) 凍結保存中、CEX の胆汁による失活化の状態を知るために、胆汁に CEX を溶解させて、各種保存法における安定性を調べた結果、CEX は胆汁成分により失活化されることを認めた。この失活化は、胆管胆汁よりも胆嚢胆汁において強い。

4) 薬剤の排泄、臓器内濃度を検定する際、生体内成分による失活化という現象も考えあわせて評価すべきである。

本論文の要旨は第 20 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) ANDREWS, E. & L. D. HENRY : Bacteriology of normal and diseased gallbladders. Arch. Int. Med. 56 : 1171~1188, 1935
- 2) BISGARD, J. D. & C. P. BAKER : Studies relating to the pathogenesis of cholecystitis, cholelithiasis and acute pancreatitis. Ann. Surg. 112 : 1006~1034, 1940
- 3) 三宅 博, 鍛塚登喜郎, 中村義彦, 松尾博之, 為末紀元, 小玉益生, 小笹剛一, 村越敏男, 吉牟田直 : 胆石生成機序に関して——特に Welch 菌を中心として——。最新医学 14 : 3088~3102, 昭 34
- 4) 松尾博之 : ウェルシュ菌毒素に依るアレルギー性胆嚢炎の発生機序に就て。医学研究 28 : 1038~1055, 昭 33
- 5) 川島東策 : 胆石症の研究, 胆嚢炎発生機序に関する臨床的並びに実験的研究, 日本外科学会誌 64 : 653~673, 昭 38
- 6) 松倉三郎 : 胆嚢炎の臨床的並びに実験的研究。日本外科学会誌 57 : 703~705, 昭 31
- 7) 真下啓明 : 胆嚢炎及び胆管炎, (1) 内科から, 医学シンポジウム 13 輯第 2 版, 280~295, 診断と治療社, 東京, 昭 33
- 8) SCHATTEN, W. E., J. D. DESPREZ & W. D. HOLDEN : A Bacteriologic study of portal-vein blood in man. Arch. Surg. 71 : 404~409, 1955
- 9) 三宅 博 : 胆石症, 235~246, 金原出版, 東京, 1970

- 10) 浦城二郎, 柚木 宏 : 胆道感染症, 臨牀と研究 44 : 2513~2517, 昭 42
- 11) 吉川 澄, 中原数也, 竹谷 弘, 村上栄一郎, 伊藤 学 : 胆石症の胆嚢内胆汁細菌について。臨牀外科 27 : 397~399, 1972
- 12) 相原美昭, 宇賀辰郎, 角田 司, 蒔本恭, 平井三郎, 古川正人, 押淵英展, 赤司光弘, 内村正幸, 古瀬 光, 正義之, 土屋涼一, 斉藤 原, 糸賀 敬 : 胆道感染症の化学療法——特に Cephalosporin 系抗生物質 Cephalexin の胆汁内科行性について——。最新医学 26 : 1966~2001, 昭 46
- 13) 榎 哲夫 : ビリルビン石灰石の成因をめぐって。日本消化器病会誌 67 : 671~685, 1970
- 14) 阿部広介, 小田桐孝孝, 面川利皓, 西川泰右, 西沢諒一 : 青森県における胆石症の統計的観察。日本消化器病学会誌 67 : 1101~1114, 1970
- 15) 阿部広介, 西沢諒一, 張間行直, 西川泰右, 山下敏 : 青森地方における胆石症の動向——特にビリルビン石灰石の頻度について——。治療 51 : 1383~1389, 1969
- 16) 阿部広介, 西沢諒一, 張間行直, 西川泰右 : 青森地方における胆石症の動向——胆管結石および肝内結石の頻度について——。治療 52 : 1033~1039, 1970
- 17) 田中信男 : 抗生物質。総合臨牀 18 : 1037~1043, 1969
- 18) 松本慶蔵, 横山紘一 : 細菌感染症の化学療法の基本——抗生物質療法を中心に——。治療 52 : 843~847, 1970
- 19) 坂本馬城, 石井好明, 松島松翠, 朴 潤植, 保刈伸雄, 鈴野克彦, 奥平雅彦 : 外科的胆道疾患の細菌学的並に組織学的検査成績について——特に対照上腹部疾患との比較——。臨牀外科 11 : 31~35, 1956
- 20) 田坂定孝 : 胆嚢症の内科的治療の限界。臨牀外科 13 : 603~608, 1958
- 21) 永光慎吾 : 肝・膵・胆道系の感染症。臨牀外科 25 : 663~666, 1970
- 22) 吉田 実 : 胆石症の臨床的研究(第 1 報), 第 1 篇 臨床的観察。日本外科学会誌 60 : 493~511, 1959
- 23) 吉川 澄, 中原数也, 竹谷 弘, 村上栄一郎, 伊藤 学 : 胆石症の胆嚢内胆汁細菌について。臨牀外科 27 : 397~399, 1972
- 24) 真下啓明, 斉藤 玲 : 胆道感染症。医薬の門 10 : 256~259, 1970
- 25) 石田喜一 : 利胆剤併用が各種抗生剤の人胆汁排泄におよぼす影響, 第 2 報, ガロゲン, フェリクフル, ゼンコール投与による影響。弘前医学 13 : 750~763, 1962
- 26) 坂口信昭, 下村藤平 : Cephalexin (CEX) の胆汁内排泄について。Chemotherapy 20 : 595~597, 1972
- 27) BOCKUS, H. L. : Gastroenterology Vol. III. Second Ed. 576~578, 1966, W. B. Saunders Co. Philadelphia & London
- 28) 中沢昭三 : 細菌学領域よりみた経口合成セファロsporin C 系抗生物質 Cephalexin について。医

- 薬の門 10: 205~212, 1970
- 29) 真下啓明: 胆道感染症。綜合臨牀 19: 2408~2412, 1970
- 30) 貝沼敏夫: 抗生物質の殺菌作用に関する研究, 第3報, 各種抗生物質 (Penicillin G, Cephaloridine, Streptomycin, Paromomycin, Chloramphenicol, Tetracycline, Erythromycin, Novobiocin, Lincomycin, Cycloserine および Mitomycin C) の殺菌作用に及ぼす血清の影響について。新潟医学会誌 84: 42~51, 昭 45
- 31) 松本義孝: 胆汁酸の細菌に対する影響, 特に抗生物質存在下の胆汁酸適応大腸菌の態度について。Chemotherapy 18: 157~166, 1970

STUDIES ON THE BILIARY EXCRETION OF ANTIBIOTICS —MAINLY ON CEX—

TAISUKE NISHIKAWA

The Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

KOICHI YOKOYAMA

Clinic of Internal Medicine, Yamagata Central Hospital

KEIZO MATSUMOTO

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

The biliary excretion and the stability of CEX in bile were investigated.

1) Twenty-four patients with external biliary drainage were administered orally 1 g of CEX, and the excretion of the drug into bile was examined by cup method using *B. subtilis* ATCC 6633 strain.

2) Compared with external cholecystostomy, higher concentration was obtained in bile among the patients with external choledochostomy.

3) Dose response was recognized slightly.

4) Inactivation of CEX by bile was studied. CEX solution in bile (10 mcg/ml final concentration) was stored at room temperature, 4.0°C and -20.0°C respectively. The antimicrobial activity was measured every 24 hours for 4 days. CEX was inactivated rapidly at room temperature and 4.0°C. Even at -20.0°C, the activity tended to decrease. These results suggest that the estimation of the drug concentration should be carried out as soon as possible, because some drug might be destroyed by body fluid during storage.