

Cefazolin および 2, 3 の Cephalosporin 類の胆汁排泄の特性について

投与条件および血清中濃度との関連性について

安 富 徹・岡本美穂二

国立京都病院外科

村川武雄・松原忠雄・横田好子・西田 実

藤沢薬品中央研究所

(昭和 49 年 2 月 4 日受付)

Cefazolin の胆汁中排泄に関する研究については、我が国の内外で基礎¹⁻⁵⁾、臨床^{2, 6-8)}の両面にわたってかなりの報告がみられるようになった。それらの研究によれば、Cefazolin が他の Cephalosporin 類に比較して高い胆汁移行性を示すことが報告されている。

しかし、一般に抗生物質の胆汁中への移行は、多くの要因の影響をうける。実験動物の種類、週令、薬剤の種類と投与条件、さらに臨床的には生体側の要因で大きく変動する²⁾。

筆者らは、Cefazolin その他の抗生物質の胆道感染症への適用に際して、臨床的に胆汁中への移行を最大にするような条件を検索することを目的として本研究をおこなった。

実験方法

1) 使用抗生物質

Cefazolin (CEZ, 914 mcg/mg, 藤沢薬品), Cephalothin (CET, 920 mcg/mg, Lilly), Cephaloridine (CER, 925 mcg/mg, Lilly)。

2) 実験動物および胆汁採取、薬剤投与方法

実験動物としては、SD 系 Rat, ♂ (体重 180~220g) を用い、1 群 10 匹 (点滴静注だけ 1 群 5 匹) で検討した。

胆汁の採取は、Rat にペントバルビタールを 20 mg/kg, I. M. 投与して麻酔後、胆管にポリエチレンチューブを挿入して薬剤投与後、1, 2, 3, 4, 5, 6 時間目に胆汁を採取し、抗生物質濃度を測定した。

点滴静注は、Rat の尾静脈から夏目 KN 式自動注入装置を用い、2 ml を 100 分間で注入した。

3) 臨床例の場合

総胆管結石を有する胆石症患者について、型のとおり胆嚢摘除後、総胆管ドレナージ用の T 字管を留置する際、同時に FOLEY のバルン付尿道カテーテルを総胆管切開孔から尾側方へ挿入留置し、両管を別々に皮膚から引き出して固定しておいた。術後 2 週間以上経過し、T 字管から流出する胆汁が清澄化し、肝機能が正常に近くなつ

た患者について (GOT 60 以下, GPT 40 以下)、上述の留置バルン付カテーテルのバルンをふくらませ、乳頭部からの胆汁の全量が T 字管から流出するようにした後、薬剤を投与し、経時的に T 字管から胆汁を採取した。薬剤間の比較においては、個体差を少なくするため、はじめの薬剤投与から 5~7 日間の期間において、次の薬剤を投与し、cross over で比較した。

4) 抗生物質の濃度測定方法

CEZ, CET, CER の胆汁中、血清中濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC-6633 を検定菌とし、クエン酸ナトリウム培地 (クエン酸ナトリウム 1%, ポリペプトン 0.5%, 肉エキス 0.3%, 寒天 1%) を用い、Disc 法で Bioassay を行なつた。Paper Disc は東洋濾紙抗生物質測定用 Disc, 8 mm (thin) または 6 mm (thin) を用いた。

標準液は血清中濃度の測定には血清希釈の標準液を、胆汁中濃度については胆汁希釈の標準液と Buffer 希釈の標準液間に、有意の差を認めなかつたので Buffer 希釈の標準液を用いた。

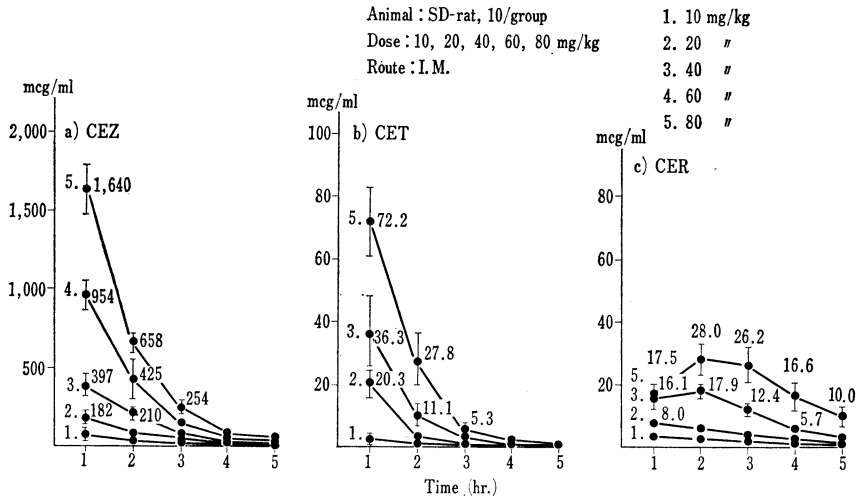
実験成績

1. Rat 筋注時の投与量と胆汁中濃度

CEZ, CET および CER を 10, 20, 40, 60, 80 mg/kg, 1 回筋注し、経時的に胆汁中濃度を測定した。結果は Fig. 1 の a), b), c) のとおりである。CEZ の場合、胆汁中濃度の peak 値はいずれの投与量においても投与後 1 時間目にみられ、投与量の増加に対応して濃度も増大する。すなわち 10 mg/kg の筋注での peak 値は 75 mcg/ml, 以下 20 mg/kg で 182 mcg/ml, 40 mg/kg で 397 mcg/ml, 60 mg/kg で 954 mcg/ml, 80 mg/kg で 1,640 mcg/ml となつた。10 mg/kg の peak 値 (1 時間値) に対してそれぞれ、20 mg/kg で 2.4 倍, 40 mg/kg で 5.3 倍で、ほぼ投与量の増加と対応した peak 値をとるが、投与量を 80 mg/kg と 8 倍にした場合に、peak 値は 22 倍と急に増大する傾向がある。

つぎに Fig. 1-b) に明らかとなつた通り、CET では全般に peak 値は、CEZ の場合に比較して低値である。CEZ

Fig. 1 Biliary levels after I.M. administration of cephalosporins in rats
(1) Dose response



投与の場合と同様、peak 値は投与 1 時間後にあり、10 mg/kg で 2.1 mcg/ml から 80 mg/kg の 72 mcg/ml まで投与量の増加に応じて胆汁中濃度は上昇する。すなわち 10mg/kg に対し、20mg/kg では約 10 倍、40mg/kg では 18 倍、60mg/kg で 28 倍、80mg/kg では 36 倍となる。

CER では Fig. 1-c) に明らかとなっており、CEZ および CET とは全く異なる胆汁中濃度推移を示す。10mg/kg および 20 mg/kg の比較的少量投与では、peak 値は 1 時間でそれぞれ 3.7 および 8.0 mcg/ml となる。しかし 40mg/kg および 80mg/kg と比較的大量の筋注では、

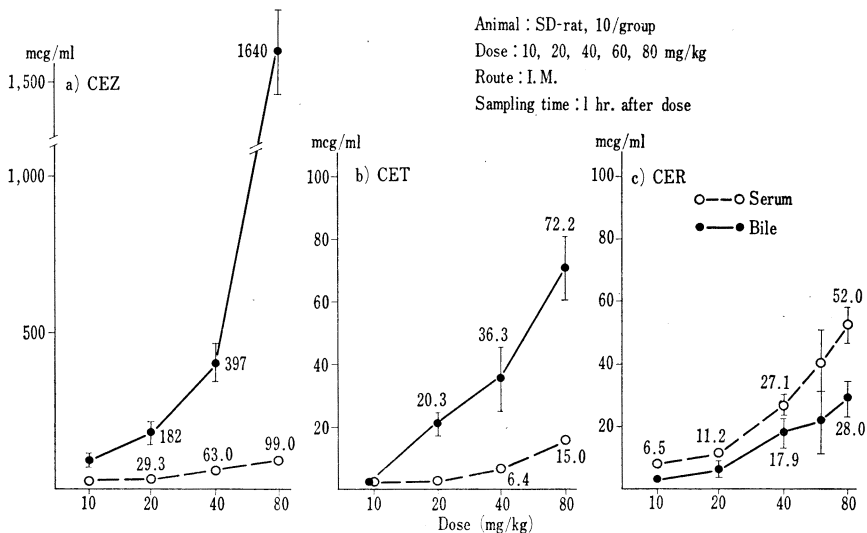
peak 値は 2 時間でそれぞれ 18 mcg/ml および 28 mcg/ml となる。またいずれの投与量においても CEZ および CET に比較して胆汁中濃度は低い。

2. Rat 筋注時の血清中濃度と胆汁中濃度の関係

前項の実験と同様の投与条件で、3 種の Cephalosporins を Rat に筋注して 1 群 10 匹の Rat の血清中濃度を測定した。血清中濃度の 1 時間値と胆汁中濃度の peak 値とを対比した。

Fig. 2-a) は、CEZ の場合、前述のとおり胆汁中濃度は、投与量に応じて増大するが、とくに 40mg/kg を越えると飛躍的にこの傾向を強める。10~80 mg/kg のす

Fig. 2 Biliary levels after I.M. administration of cephalosporins in rats
(2) Relation to serum levels



すべての投与量において胆汁中濃度は血清中濃度を上回る。

Fig. 2-b) の CET も胆汁中および血清中濃度の絶対値は CEZ より低い、10 mg/kg の投与時を除いて血清中濃度より胆汁中濃度が高い傾向にある。

Fig. 2-c) に示した CER では、CEZ および CET とは異なり胆汁中濃度は血清中濃度より常に低値であった。

これらの関係を比としてあらわすと、Fig. 3 のとおりである。CER の胆汁中濃度がその血清中濃度の約 1/2 であること、CET のそれが、20~80 mg/kg の投与量ではほぼ 5 倍と安定していること、CEZ の血清中濃度に対する胆汁中濃度の比が投与量によりかなり変動することが明らかである。

3. Rat における投与方法と胆汁中濃度

至適の臨床投与方法を検討するため、1 群 5 または 10 匹の Rat に 20 mg/kg 静注、筋注および点滴静注時の胆汁中濃度を CEZ, CET および CER について比較した。

Fig. 4 は CEZ の結果である。胆汁中濃度の peak 値は I. V. が 257 mcg/ml と最も高く、I. M. (182 mcg/ml) と点滴 (175 mcg/ml) はほぼ同程度の濃度が得られた。またこの投与量で CEZ は I. V. 5 時間値が 15 mcg/ml、I. M. で 10.2 mcg/ml、点滴で 20 mcg/ml と、約 5 時間

まで感受性菌に対する有効濃度を維持した。

CET については Fig. 5 のとおりである。すなわち I. V. と I. M. は約 20 mcg/ml とほぼ等しい最高値を投与 1 時間後に示すが、3 時間では 1 mcg/ml と比較的急速に胆汁から消失する。この量における点滴では、最高

Fig. 4 Biliary levels of CEZ in rats
(4) Comparison among I. M., I. V. and drip infusion

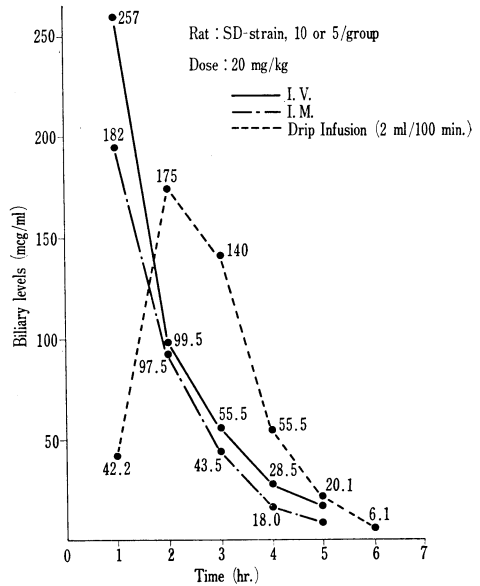


Fig. 3 Biliary levels after I. M. administration of cephalosporins in rats
(3) Ratio of bile/serum level

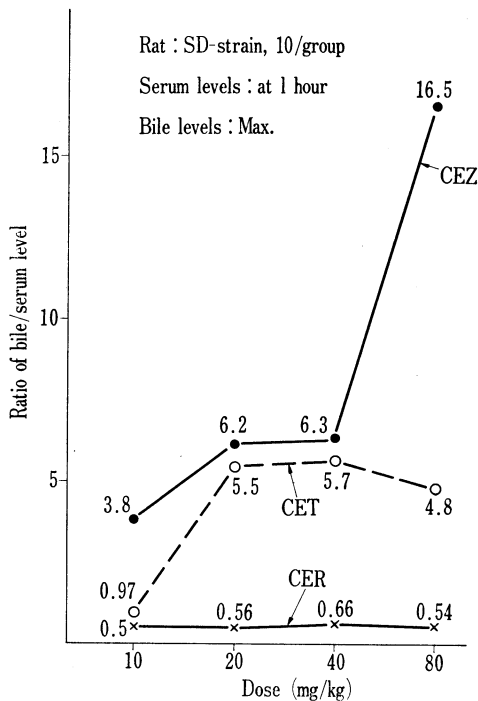


Fig. 5 Biliary levels of CET in rats
(4) Comparison among I. M., I. V. and drip infusion

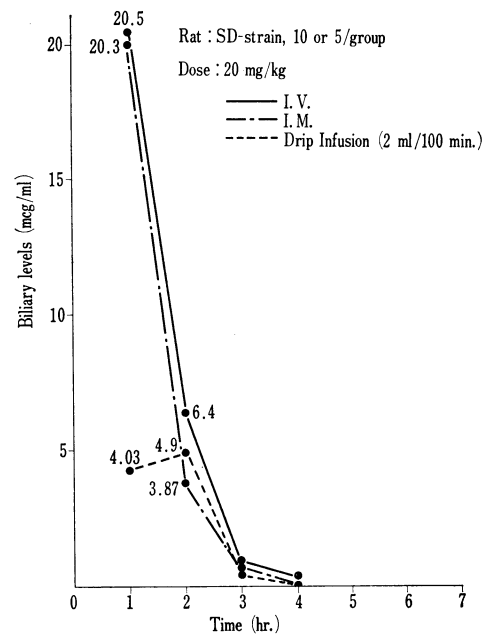


Table 1. Biliary and serum levels of CEZ and CER in 5 human subjects after T-tube drainage (1 g, I. V.)

a) Biliary levels (mcg/ml)

Antibiotic	Patient	1	2	4	6	8 hr.
CEZ	A	21.0	6.5	0.8	0.8	—
	B	0.85	0.76	0.5	0.48	0.4
	C	1.4	3.6	1.0	—	—
	D	4.6	2.4	0.38	—	—
	E	10.2	1.8	0.2	—	—
CER	A	1.3	0.8	—	—	—
	B	0.1	0.1	2.8	1.2	0.1
	C	—	1.1	—	0.7	0.4
	D	0.55	—	—	—	—
	E	1.2	3.9	1.6	0.15	—

b). Serum levels (mcg/ml)

Antibiotic	Patient	0.25	0.5	1	3	6	8 hr.
CEZ	A	130	90	64	29	6.9	3.6
	B	120	102	56	15.5	3.4	2.7
	C	140	84	65	23	4.8	1.6
	D	105	82	51	23	6.6	2.6
	E	110	92	64	32	11.0	4.4
	Average ± S. E.	121 6.4	90 3.5	60 2.8	24.5 2.8	6.5 1.3	2.98 0.5
CER	A	76	64	31	16	5.0	3.2
	B	80	38	28	8.5	2.1	1.2
	C	64	50	28	13.0	3.7	1.6
	D	60	50	24	6.7	1.9	0.7
	E	61	38	24	9.2	2.6	1.4
	Average ± S. E.	68.2 4.1	48 4.8	27 1.3	10.7 1.7	3.1 0.6	1.6 0.4

Table 2 Biliary and serum levels of CEZ and CET in 5 human subjects after T-tube drainage (3 g, I. V.)

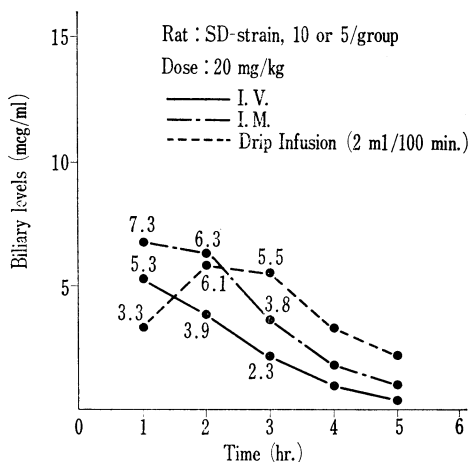
a) Biliary levels (mcg/ml)

Antibiotic	Patient	0.5	1	2	4	6	8 hr.
CEZ	A	—	—	66.0	2.7	2.8	—
	B	—	35.5	16.9	1.16	0.68	—
	C	—	6.8	145	42.5	11.0	4.0
	D	7.9	25.5	47.0	32.5	5.7	1.0
	E	84.0	140	270	56.0	23.0	17.0
CET	A	0.04	4.7	7.2	0.06	—	—
	B	0.12	14.7	2.85	0.17	0.08	—
	C	—	0.13	0.3	0.25	—	—
	D	—	6.1	3.9	0.62	0.3	—
	E	—	64.0	13.5	1.6	0.8	0.6

b) Serum levels (mcg/ml)

Antibiotic	Patient	0.25	0.5	1	3	6	8 hr.
CEZ	A	290	230	152	76	26	12.5
	B	310	235	195	117	42	27.8
	C	360	268	205	91	36	19.0
	D	285	225	168	108	34	14.8
	E	330	290	170	100	34	16.0
	Average ± S. E.		315 13.8	249 12.6	178 9.6	98.4 7.1	34.4 2.6
CET	A	126	84	37	3.6	0.74	0.62
	B	295	150	64	10.8	0.63	—
	C	203	125	61	17.0	3.3	0.7
	D	226	153	58	3.15	0.78	—
	E	160	90	44.5	5.6	0.77	—
	Average ± S. E.		202 29	120 14.4	52.9 5.2	8.03 2.62	1.24 0.51

Fig. 6 Biliary levels of CER in rats
(4) Comparison among I. M.,
I. V. and drip infusion



濃度および持続性の点で明らかに I. V. および I. M. より劣る。

Fig. 6 では CER について同様の比較をおこなった結果を示した。CER の場合、I. M. で peak 値 7.3 mcg/ml (1時間)、I. V. で 5.3 mcg/ml (1時間)、投与後3時間でそれぞれ 3.8 mcg/ml および 2.3 mcg/ml の値を示した。点滴では2時間値が peak で 6.1 mcg/ml、5時間値で 2.3 mcg/ml となった。点滴時にやや持続性がみられたが、peak 値を獲得するまでのずれを考慮すると、3種の投与方法間で胆汁中移行性に大差がないものと考えられる。

4. 臨床例における胆汁排泄

実験動物において、各種の Cephalosporins の投与条件と胆汁中濃度との関係を観察したので、これらの結果を参考にして、胆石症患者における胆汁中濃度を比較した。

(1) 1g 静注時における CEZ と CER の比較

Table 1-a) および b) は、胆石症患者5例について、1g 静注時の CEZ と CER を crossover した成績である。この条件で CEZ の血清中濃度 (Table 1-b) は、投与後 15 分で平均 121 mcg/ml と peak に達し、6時間で 6.5 mcg/ml と漸減する。これに対し、CER では投与後 15 分で 68 mcg/ml と peak 値を示し、以降 6時間値では 3.1 mcg/ml となる。いつぼう胆汁中濃度は、Table 1-a) のとおりである。CEZ および CER と被検個体によつて、胆汁中濃度は大きく動揺するが、CEZ の場合、peak 値が 0.85~21 mcg/ml であるのに対し、CER では、0.55~3.9 mcg/ml となり、この傾向は動物において得られたものと同様の結果であった。た

だ CEZ の場合も症例 A を除くと全般に、感染治療の面からは、胆汁中濃度はこの投与量で充分なものとは考えられない。

(2) 3g 静注時における CEZ と CET の比較

次に患者5例に CEZ と CET を 3g, 1回静注して crossover で比較した成績を Table 2 に示した。結果から明らかなおと、まず血清中濃度 (Table 2-b) は両薬剤ともに患者間に大きな変動が認められず、CEZ では 15 分値で 5 例平均 315 mcg/ml, 3 時間値は 98.4 mcg/ml, さらに 8 時間値では 18.0 mcg/ml であるのに対し、CET は 15 分値が 202 mcg/ml, 3 時間値で 8.03 mcg/ml となり、8 時間では 1 mcg/ml 以下となり、15 分値は CEZ の 2/3 でしかも消失が速い。

いつぼう、胆汁中濃度は各患者間によつて大きな変動が認められるが、最高濃度値は CEZ では 35.5~270 mcg/ml であり、CET は 0.3~64.0 mcg/ml となり CEZ のほうが明らかに高値となつた。患者相互の比較においては、CET が CEZ より高い値となつている例もあるが、同一患者での CEZ と CET の比較では、5 例ともに CEZ は CET より明らかに高値となつている。

CEZ の場合、この投与量で 5 例いずれにおいても感染治療の面から、いちおう充分な胆汁中濃度であると考えられる。

考 察

われわれは、実験動物を用いた検討で、CEZ が CER, CET および AB-PC より高い胆汁中移行を示すことを報告した。同様の事実は、北本ら³⁾、真下ら⁴⁾はイヌで、大久保ら⁵⁾はウサギで報告している。

T-tube drainage を施した患者における胆汁中排泄性について、柴田ら²⁾は CER と AB-PC との crossover 実験で、筋注時 CEZ は他の 2 者よりも高い胆汁排泄を認め、上村ら⁶⁾は 2 名に静注および点滴で 500 mg を投与したとき、最高値が 50 mcg/ml 以上となること、佐藤ら⁷⁾は T-tube drainage を施した 5 名に CEZ を筋注し、高度黄疸、肝機能障害の 1 名を除き、500 mg で 2.7~12.5 mcg/ml, 1g で 3.6~25 mcg/ml の peak 値が得られたことを報告し、比較的高い濃度を認めている。また M. D. RAM ら⁸⁾も胆道に感染のない患者 2 例および胆道感染患者 14 例に CEZ を筋注し、閉塞黄疸のある 1 例を除き、CEZ の有効濃度が胆汁中に排泄されることを報告している。

CEZ に関し、上記の検討成績があるが、CEZ の投与量および投与方法と胆汁排泄との関係は、なお検討の余地があり、それらの関係を明確にすることが至適臨床投与量の決定に必要であると考えられる。

本報に記載したとおり、CEZ の場合、Dose response

があり、動物実験では 40 mg/kg を越えた量における筋注で胆汁中移行が急増する傾向がみられた。また 20 mg/kg 量で静注、筋注、点滴の 3 投与法を比較すると、静注時に胆汁中濃度が高く、至適の投与方法であると考えられた。5 例の T-tube drainage を施した患者に CEZ と CET を crossover で 3g 静注をおこなった場合、CEZ では peak 値 35.5~270 mcg/ml、CET では 0.3~64 mcg/ml となり、肝機能が正常に近いこれらの症例において、投与後 3~6 時間まで、感受性菌に対して CEZ の有効濃度が保たれることが明らかになった。これに対し CEZ 1g 静注では、5 例中 1 例は peak 値が 1 mcg/ml 以下で、また他の 4 例の少なくとも 2 例は治療的に有効な濃度は 2 時間維持されたにすぎない。われわれの成績からは、1g 静注では常に十分な濃度を獲得し得ないと推論する。

実験成績から明らかなように、患者の場合、特定の Cephalosporin の血清中濃度は患者間に大きな変動を認めないが、胆汁中濃度は大きく変動する。このことは肝機能が酵素活性の面から正常に近い状態にあつても、その胆汁中移行に影響を及ぼす要因があることを示唆している。

CEZ の場合、1g の静注では、いちおう肝機能が正常に近い場合でも、5 例中 4 例において胆汁中濃度は臨床治療的に不十分と思われる。3g ではすべてにおいて、いちおう十分な胆汁中濃度であると推論される。点滴静注においては未検討であるが、同一量を点滴静注する場合は、長時間で点滴注入するより比較的短かい時間で注入する条件、換言すると、より高い血清中濃度が得られるような条件のほうが適当ではないかと考えている。

要 約

Cefazolin および他の市販 Cephalosporin 類 (CET, CER) の胆汁中排泄の特性をラットを用いて調べ、その結果にもとづいて胆道感染症に対する Cefazolin の合理的投与方法を検討した。

CEZ, CET および CER をラットに筋注し、投与量と胆汁中濃度との関係を求めた。CEZ および CET は投与量の増加とともに胆汁中濃度も増大するが、CER ではこのような dose response を示さなかつた。

CEZ および CET をラットに 10~80 mg/kg 筋注すると、両者の胆汁中濃度は血清中濃度より一般に高値を

とる。ただ CER では逆に血清中濃度のほうが高い傾向にあつた。

これらの Cephalosporins をそれぞれラットに筋注、静注、点滴投与した際の胆汁中濃度の推移を比較し、投与法の優劣を比較した。

以上の動物実験の結果を参考とし、総胆管結石の患者の術後、T-字管ドレナージ中に、CER と CEZ をそれぞれ 1g 静注し、crossover して胆汁中濃度を比較した。この条件で CEZ のピーク値は 0.85~21 mcg/ml、CER では 0.55~3.9 mcg/ml となつた。

CEZ と CET の 3g 静注を同様に比較した。ピーク値は CEZ では 35.5~270 mcg/ml、CET は 0.3~64 mcg/ml の値が得られた。CEZ の場合、この投与量で感染治療に対し、十分な胆汁中濃度が得られた。

稿を終るに当たり、本研究に御援助をいただいた藤沢薬品中央研究所・中野所長および熊田副所長ならびに実験に協力された同社医学調査部・大保 同および樋口貞夫の両君に感謝します。

文 献

- 1) 西田 実, 松原忠雄, 村川武雄, 横田好子: 新しい Cephalosporin 誘導体, Cefazolin の評価。Chemotherapy 18: 481~490, 1970
- 2) SHIBATA, K. & M. FUJII: Clinical studies of cefazolin in the surgical field. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1970: 467~472, 1971
- 3) 北本 治, 深谷一太, 友利玄一: 抗微生物剤の生体内動態にかんする研究, Cefazolin にかんする研究。Chemotherapy 18: 571~576, 1970
- 4) 真下啓明, 加藤康道, 齊藤 玲, 桜庭喬匠, 田中一志, 松井克彦, 出内秀人, 矢島 戢: Cefazolin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 18: 544~551, 1970
- 5) 大久保晃, 藤本安男, 岡本緩子, 呉京修, 牧野純子: Cefazolin に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 18: 623~629, 1970
- 6) 上村良一, 石井哲也, 横山 隆, 岸 明宏, 横山吉広, 林出宇生: Cefazolin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 18: 724~731, 1970
- 7) 佐藤泰雄, 重本弘定, 西崎太計志, 島村幸夫, 間野正之, 江尻好彦, 大空健之: Cefazolin (CEZ) 筋注時の胆汁排泄について。第 21 回日本化学療法学会総会, 1973
- 8) RAM, M. D. & SUKAWAT WATANATITTAN: Levels of cefazolin in human bile. J. of Infectious Diseases. 128: 361~363, 1973

CHARACTERISTICS OF BILIARY EXCRETION OF CEFAZOLIN
AND OTHER CEPHALOSPORINS
RELATIONSHIP BETWEEN
BILE AND SERUM LEVELS AND COMPARISON OF
ROUTES OF ADMINISTRATION

TOORU YASUTOMI and MIHOJI OKAMOTO

Department of Surgery, Kyoto National Hospital

TAKEO MURAKAWA, TADA0 MATSUBARA, YOKO KONO,

YOSHIKO YOKOTA and MINORU NISHIDA

Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

The characteristics of biliary excretion of cefazolin (CEZ), cephalothin (CET) and cephaloridine (CER) were studied preliminarily in rats. Based on these results, a suitable method of CEZ administration was evaluated for the treatment of bile tract infection in humans.

The relationship between dose and biliary levels of these cephalosporins was investigated in rats following an intramuscular injection. The bile levels of CEZ and CET increased as the dose increased, while CER did not show such response. Bile levels of CEZ and CET were higher than serum levels at the dose of 10~80 mg/kg, whereas in CER administration serum levels were higher than bile levels.

Comparison was made, to obtain the highest bile level, among various administration routes of cephalosporins at the same dose.

Based on the results obtained from the studies in rats, a crossover study was carried out to compare the bile levels of CEZ and CER in 5 patients of cholethiasis with T-tube drainage of common bile duct after intravenous injection of 1 g single dose. The peak concentration of CEZ was 0.85~21 mcg/ml and that of CER was 0.55~3.9 mcg/ml.

In another crossover study of CEZ and CET in 5 patients after intravenous injection of 3 g single dose, the peak concentration of CEZ in bile was 35.5~270 mcg/ml and that of CET was 0.3~64 mcg/ml. The sufficient bile levels of CEZ for the therapy of bile tract infection were obtained with the intravenous dose of 3 g.