

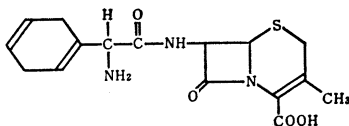
## Cephadrine のイヌにおける胆汁中排泄について

林 了三・田 中 頼 久・中 沢 忠 正  
五十嵐 勇・菅 原 眞 一・北 野 訓 敏

三共株式会社中央研究所

Cephadrine (7-[D(-)-2-amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-ene-carboxylic acid) は、米国 Squibb 社で開発された Cephalosporin 系の新規抗生物質であり、Fig. 1 のような化学構造を有する。

Fig. 1 Chemical structure of cephradrine



特異な 1,4 cyclohexadiene 構造を有しているが、体内では安定であり、投与量の多くは尿中に Cephadrine 自身として検出される<sup>1-2)</sup>。

今回、我々は、胆嚢管作成犬を用いて、経口投与または十二指腸投与時における胆汁、血清および尿中濃度を測定したので、その結果を報告する。

#### 実験材料ならびに実験方法

##### 1) 使用物質

Cephadrine は米国 Squibb 社から提供された試料を使用した。分析の結果、3.26% (UV 法) ~ 3.6% (NMR 法) の Cephalixin を含有していた。

##### 2) 胆嚢管作成法

1 夜絶食した雄性ビーグル犬、体重 7 ~ 13 kg を Halothane (Dog 1 および 2) または Pentobarbital (Dog 3) 麻酔下に開腹し、胆嚢管を結紮し (Dog 2 および 3)、ついで総胆管部にポリエチレンチューブ (外径 1.5 mm, 平沢製作所) を挿入、保定した。

肝胆汁が流出することを確かめてから、カニユーレの他端を十二指腸側に挿入した。

その先端は乳頭部を経て管腔内に導いた。カニユーレの中央部を U 字型に曲げて、腹側部を通して体外に導き、ゆるやかに固定した。

縫合後、Dog 1 と Dog 2 では、それぞれ 18 時間また

は 24 時間経過してから、投与実験を開始した。

##### 3) 血清、胆汁および尿中濃度測定

薬物投与前に採血、採尿し、また体側に導いたカニユーレの中央部を切断して胆汁を集め、それぞれをブランク・サンプルとした。Cephadrine は 0.5% トラガント液を用いて 5% 懸濁液とし、50 mg/kg の割合で、Dog 1 と Dog 2 では口腔内に、Dog 3 (麻酔下実験) では十二指腸内に投与した。

Dog 2 と Dog 3 では Cephadrine 投与後 10 分ならびに 30 分経過してから、それぞれ胆汁 8 ml をカニユーレを通して十二指腸内にゆっくり注入した。

なお、Dog 2 では胆嚢管作成前の正常時における血清中濃度も測定した。

薬物投与後、一定時間毎に採血し、ただちに冷蔵庫に保存した。胆汁は 1 時間毎に (投与後 6 ~ 8 時間まで) その全量を集め、胆汁量を測った。

尿は 3 ないし 6 時間毎に導尿し、尿量を測った。各試料はすべて採取後、ただちに、または 1 夜冷蔵庫に保存後、その薬物濃度を測定した。

##### 4) 微生物学的定量法

検体の力価測定は薄層 Disc-Plate 法 (普通寒天 pH 6.0, 5 ml ずつ径 9 cm のシャーレに分注、被験菌、*B. subtilis* ATCC 6633) により行なった。

検体は M/15 PBS pH 6.0 で適量希釈した。

#### 実験結果

胆嚢管作成犬に Cephadrine 50 mg/kg を経口投与 (Dog 1 と 2) または十二指腸内投与 (Dog 3) したときの血清、胆汁および尿中濃度を測定した。

えられた成績を Table 1, 2, 3 または Fig. 2, 3, 4 に示した。

Dog 1 では (Table 1, Fig. 2) 経口投与後 15 時間までの血清値が 5.7 ~ 10.0  $\mu\text{g/ml}$  であるのに対して、胆汁中濃度は 27 ~ 74  $\mu\text{g/ml}$  の高値を示し、その比は 4.2 ~ 7.5 であった。

Table 1 Cephradine concentrations in serum, bile and urine of dog 1 after oral administration of a 50 mg/kg dose

| Serum |                  | Bile                   |      |                  | Urine                   |       |                  |
|-------|------------------|------------------------|------|------------------|-------------------------|-------|------------------|
| hr.   | $\mu\text{g/ml}$ | hr.                    | ml   | $\mu\text{g/ml}$ | hr.                     | ml    | $\mu\text{g/ml}$ |
| 1     | 7.1              | 0 ~ 1                  | 3.8  | 4.1              | 0 ~ 3                   | 11.25 | 3,795            |
| 1.5   | 6.2              | 1 ~ 2                  | 4.6  | 30.0             | 3 ~ 6                   | 5.2   | 10,350           |
| 2     | 7.6              | 2 ~ 3                  | 3.4  | 32.0             | 6 ~ 12                  | 54.0  | 3,510            |
| 3     | 7.8              | 3 ~ 4                  | 3.1  | 34.0             | 12 ~ 18                 | 15.2  | 3,990            |
| 4     | 10.0             | 4 ~ 5                  | 2.6  | 40.0             | bladder                 | 17.0  | 2,235            |
| 5     | 9.8              | 5 ~ 6                  | 2.6  | 74.0             | 0 ~ 18 : 85.42% of dose |       |                  |
| 6     | 7.4              | 6 ~ 7                  | 2.5  | 40.0             |                         |       |                  |
| 9     | 8.8              | 7 ~ 8                  | 2.5  | 38.0             |                         |       |                  |
| 12    | 6.6              | 8 ~ 10                 | 8.2  | 36.0             |                         |       |                  |
| 15    | 5.7              | 10 ~ 12                | 5.5  | 40.0             |                         |       |                  |
| 24    | 3.5              | 13 ~ 15                | 5.2  | 27.0             |                         |       |                  |
|       |                  | bladder                | 15.0 | 52.0             |                         |       |                  |
|       |                  | 0 ~ 15 : 0.66% of dose |      |                  |                         |       |                  |

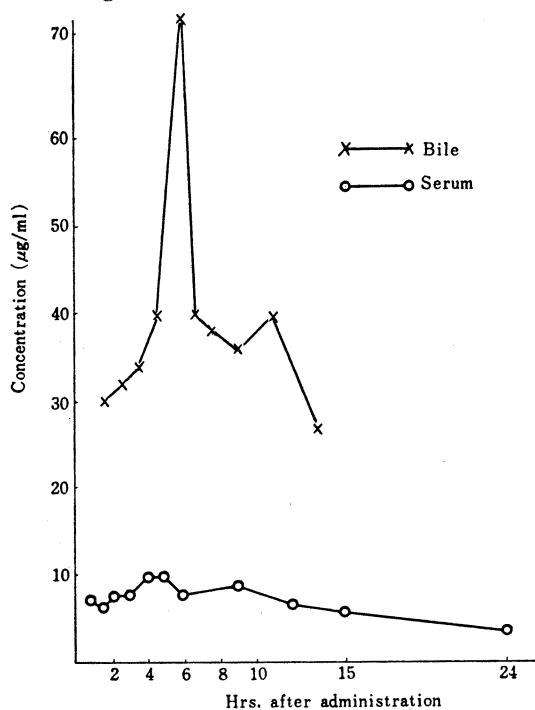
Table 2 Cephradine concentrations in serum, bile and urine of dog 2 after oral administration of a 50 mg/kg dose

| Serum |                  |            | Bile                  |      |                  | Urine                   |       |                  |
|-------|------------------|------------|-----------------------|------|------------------|-------------------------|-------|------------------|
| hr.   | $\mu\text{g/ml}$ |            | hr.                   | ml   | $\mu\text{g/ml}$ | hr.                     | ml    | $\mu\text{g/ml}$ |
|       | Normal           | Cannulated |                       |      |                  |                         |       |                  |
| 0.5   | 12.0             | —          | 0 ~ 1                 | 13.6 | 16.0             | 0 ~ 3                   | 91.0  | 490              |
| 1.0   | 19.0             | 8.4        | 1 ~ 2                 | 18.8 | 44.0             | 3 ~ 6                   | 52.0  | 2,355            |
| 1.5   | 20.0             | —          | 2 ~ 3                 | 18.4 | 49.0             | 6 ~ 24                  | 125.0 | 1,065            |
| 2     | 22.5             | 8.4        | 3 ~ 4                 | 7.0  | 100.0            | bladder                 | 13.5  | 91               |
| 3     | 17.5             | 8.8        | 4 ~ 5                 | 5.2  | 130.0            | 0 ~ 24 : 60.28% of dose |       |                  |
| 4     | 15.5             | 13.0       | 5 ~ 6                 | 5.0  | 84.0             |                         |       |                  |
| 5     | 8.4              | 9.3        | 6 ~ 7                 | 5.4  | 74.0             |                         |       |                  |
| 6     | 7.5              | 8.0        | 7 ~ 8                 | 4.8  | 53.0             |                         |       |                  |
| 7     | —                | 8.0        | 8 ~ 23.5              | 72.0 | 15.0             |                         |       |                  |
| 8.5   | —                | 7.5        | 23.5 ~ 24.0           | 3.7  | 2.0              |                         |       |                  |
| 24    | 1.4              | <0.4       | 0 ~ 24 : 1.1% of dose |      |                  |                         |       |                  |

Table 3 Cephradine concentrations in serum, bile and urine of dog 3 after intraduodenal administration of a 50 mg/kg dose

| Serum |                  | Bile                  |     |                  | Urine                  |      |                  |
|-------|------------------|-----------------------|-----|------------------|------------------------|------|------------------|
| hr.   | $\mu\text{g/ml}$ | hr.                   | ml  | $\mu\text{g/ml}$ | hr.                    | ml   | $\mu\text{g/ml}$ |
| 1     | 12.0             | 0 ~ 1                 | 7.0 | 16.0             | 0 ~ 3                  | 32.5 | 4,665            |
| 2     | 20.0             | 1 ~ 2                 | 9.5 | 58.0             | 3 ~ 6                  | 29.2 | 6,450            |
| 3     | 20.2             | 2 ~ 3                 | 9.9 | 68.0             | 0 ~ 6 : 55.17% of dose |      |                  |
| 4     | 17.5             | 3 ~ 4                 | 9.5 | 64.0             |                        |      |                  |
| 5     | 11.5             | 4 ~ 5                 | 8.0 | 64.0             |                        |      |                  |
| 6     | 9.3              | 5 ~ 6                 | 6.8 | 52.0             |                        |      |                  |
|       |                  | 0 ~ 6 : 0.43% of dose |     |                  |                        |      |                  |

Fig. 2 Cephradine concentrations in serum and bile of dog 1 after oral administration of a 50 mg/kg dose



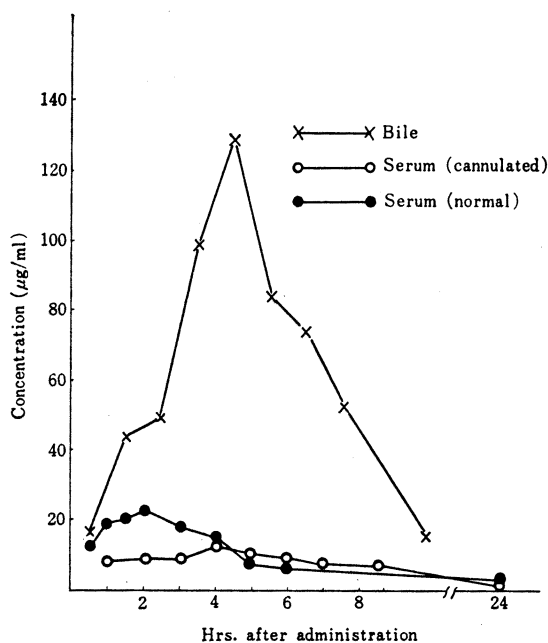
また、24時間後の胆嚢胆汁には 52  $\mu\text{g/ml}$  の Cephradine が検出された。尿中濃度は投与後 3 ~ 6 時間で最大値、10,350  $\mu\text{g/ml}$  を有した。

回収率は 85.42% (0 ~ 18 時間) であった。

また、胆汁流出量は投与後 10 時間まで 2.5 ~ 4.6 ml/hr. を示し、投与前の値とほぼ同程度であった。

Dog 2 では (Table 2, Fig. 3), 経口投与後の血清値

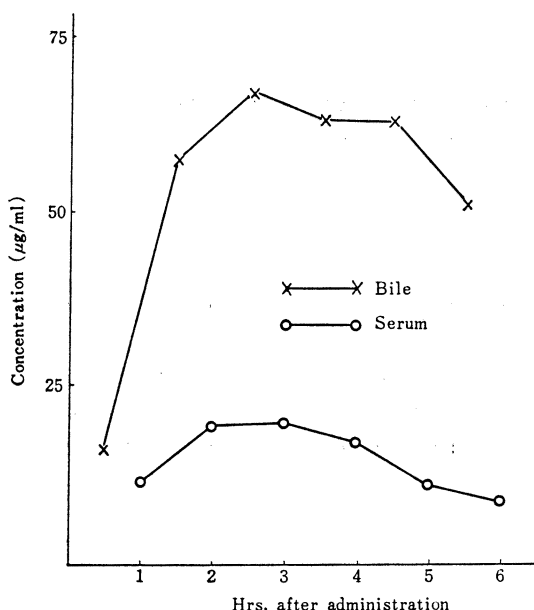
Fig. 3 Cephradine concentrations in serum and bile of dog 2 after oral administration of a 50 mg/kg dose



は、正常時では 2 時間で最大値、22.5  $\mu\text{g/ml}$  を示したが、瘻管作成時では、4 時間経過後に最大値、13.0  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

胆汁中濃度は投与後、2 ~ 8 時間まで 44.0 ~ 130  $\mu\text{g/ml}$  を示し、対応する血清値の 5.2 ~ 14 倍高かった。胆汁流出量が投与後 3 時間までに 13.6 ~ 18.8 ml/hr. と高いのは薬物投与後、胆汁を十二指腸内に与えたためであろう。5 時間以降は約 5 ml/hr. でほぼ正常値に近い。尿中濃度

Fig. 4 Cephadrine concentrations in serum and bile of dog 3 after intraduodenal administration of a 50mg/kg dose



は投与後3～6時間に最大値, 2,355  $\mu\text{g/ml}$  を有し, 回収率(24時間)は60.28%であった。

Dog 3 (Table 3, Fig. 4) の成績は, Pentobarbital 麻酔下に胆嚢管を作成し, 縫合後1時間経過してから十二指腸内に薬物を投与した場合である。胆汁中濃度は投与後2時間以降で52～68  $\mu\text{g/ml}$  で, 相当する血清値の2.9～5.8倍高かった。

#### 考 察

胆汁中濃度曲線は血清値とほぼ同一パターンを示し, その値は経口投与の場合, 対応する血清値の4.2～14倍高かった。すなわち, 吸収された Cephadrine は, その血清中濃度に応じて, 速やかに胆汁中に濃縮されてくることがわかった。Dog 1 では投与後24時間経過した胆

嚢胆汁中濃度は52  $\mu\text{g/ml}$ あり, そのときの血清値の15倍を示した。したがって, Cephadrine は胆嚢中では, さらに濃縮を受けるものと考えられる。

北本氏らの報告によれば<sup>3)</sup>, 胆嚢管作成犬を用いて, 麻酔下に Cephalexin を 100 mg/kg 経口投与した実験で, 胆汁中濃度は対応する血清値のほぼ5倍を示している。今回, えられた Cephadrine の成績は, これと類似しており, 両薬物の胆汁移行性は同程度と考えられる。

Dog 1 および Dog 2 では胆嚢管作成後それぞれ18時間または24時間経過してから経口投与したが, 血清値は明らかなピークを示さず, 投与初期の値は, 正常時のそれに比して低い。したがって, 嚢管作成犬では Cephadrine の消化管吸収が正常時に比しておくれたことがわかる。尿中総回収率はわるくはなかった。

#### 要 約

1. 胆嚢管作成犬に無麻酔下で Cephadrine 懸濁液を経口投与し, 経時的に血清, 胆汁および尿を採取し, その Cephadrine 濃度を Bioassay 法で測定した。

2. Dog 1 では投与後15時間までの血清値は5.7～10.0  $\mu\text{g/ml}$ , 胆汁中濃度は27～74  $\mu\text{g/ml}$  を, また Dog 2 では投与後2～8時間までの血清値は8.3～13.0  $\mu\text{g/ml}$ , 胆汁中濃度は44～130  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

3. 消化管から吸収された Cephadrine は血清値に対応して速やかに肝胆汁中に出現し, その濃度は対応する血清値の4.2～14倍に達した。

#### 文 献

- 1) 米国 Squibb 社資料
- 2) 林 了三・田中頼久・菅野修治・桑野晴光: Cephadrine のラット尿中排泄について。Chemotherapy 前報
- 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—Cephalexin にかんする研究—。Chemotherapy 18(2), 145～152, 1970

## BILIARY EXCRETION OF CEPHRADINE IN DOGS

RYOZO HAYASHI, YORIHISA TANAKA, TADAMASA NAKAZAWA, ISAMU IGARASHI,  
SHINICHI SUGAWARA and KUNITOSHI KITANO

Central Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd., Tokyo

Cephadrine concentrations in serum, bile and urine of dogs with bile-fistula were determined by bioassay after oral or intraduodenal administration.

Cephadrine absorbed from gastro-intestinal tract was rapidly concentrated into liver bile corresponding to the serum level, the concentration ratios of bile to serum being 4.2 to 14 during 2 to 24 hours after oral administration. This feature in biliary excretion of cephradine appears to be the same as in cephalixin concerning about the values in literature.