

胆道疾患における Cefazolin の胆汁内移行

堤 敬一郎・斉藤英樹・菅野鑑一郎

高橋 浩・山下芳朗・吉田奎介

新潟大学外科

長谷川 詮

白根健生病院外科

(昭和 49 年 10 月 14 日受付)

I. はじめに

胆道感染症の起原因菌として、従来から、*E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌が多いといわれており、これに対する抗生物質による治療としては、胆汁中に良好に移行し、かつ菌に対して強い感受性を有する薬剤の使用が望まれる。セファゾリン (Cefazolin, CEZ) は、rat などの動物においては胆汁中に高濃度に排泄される薬剤で¹⁾、胆道感染の治療効果が期待されている。しかし、臨床例の胆汁移行に関する報告は少なく、今回、臨床的に胆道疾患手術症例の手術後に CEZ の胆汁内濃度を測定、投与量、投与方法の違いによる胆汁内排泄動態について検討を加える。また、手術中に、胆嚢胆汁、胆管胆汁、胆嚢壁の CEZ 濃度について測定した結果についても報告する。

II. 検査対象および測定方法

1. 胆道疾患手術後における胆管胆汁内濃度、胆道疾患患者の術後、胆管ドレナージ施行症例 (主として総胆管内に T チューブ挿入例) に、術後 2 週間前後の手術による直接的影響がとれた時点で CEZ を投与した。全例胆嚢切除術をうけている症例であった。投与量および投与方法は、1g, 2g 筋注それぞれ 4 例, 1g 静注 3 例, 2g 静注 4 例, 2g 点滴静注 (500 ml 輸液中 CEZ 2g 添加, 2 時間で点滴静注) 4 例, 計 19 例であり、経時的にドレージから排出される胆汁内の濃度および血中濃度を測定した。濃度の測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を用いた disc 法で行ない、検量線の作成は、胆汁内濃度については、1/15 M pH 7.0 燐酸バッファーで、血中濃度については、人血清希釈によって行なった。

2. 胆道疾患手術時の胆嚢胆汁、胆管胆汁、胆嚢壁内濃度

手術開始前に、CEZ 2g を筋注、術中、胆嚢胆汁は胆嚢穿刺により、胆管胆汁は胆嚢管から総胆管に挿入したチューブから採取した。また、剔出胆嚢底部から組織片を切除、生食で洗浄、燐酸バッファーでホモジェネート、冷却遠心後その上澄について濃度を測定、 $\mu\text{g/g}$ として表わした。胆汁の採取時間は、手術を進める関係上、症

例により若干異なるが、CEZ 投与後おおむね 1 時間 30 分から 2 時間 30 分までに行なった。胆嚢壁は、これより若干遅れて採取した。

III. 成績

1. 手術後の胆汁内濃度 (Fig. 1, Table 1)

1g 筋注群 4 例は、筋注後 1~4 時間に最高胆汁濃度に達した。2 例は比較的高濃度の排泄がみられたが、他の 2 例は $1 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。血中濃度は、投与後 1~2 時間に最高濃度に達し、胆汁に比して個人差は少なかった。胆汁移行が肝障害の存在により影響をうけるかどうかをみるため、血清総ビリルビン (TB), GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ (ALP), 尿素窒素 (UN) をしらべ、それとの関係をみると、胆汁内移行の不良の症例では、GOT, GPT, ALP が異常値を示していた (症例 1, 3)。

2g 筋注群 4 例は、1, 3, 4 時間後に 1 例ずつ最高胆汁濃度に達し、 $38.2 \mu\text{g/ml}$ の高い胆汁内濃度を示した症例 1 では、血中濃度も他の症例に比していちばん高かったが、血中濃度の個人差は著明なものではなかった。肝機能検査では、症例 1 は異常はみとめなかったが、他の 3 例は ALP が軽度上昇しており、また、GOT, GPT も 2 例に異常がみとめられた。

以上、筋注法では、比較的胆汁内に良好な移行を示した症例では、肝機能検査で異常はなく、肝機能により CEZ の排泄が左右されるという傾向がみられた。

1g 静注群 3 例では、症例 2 において、30 分値 $3.5 \mu\text{g/ml}$ が得られたのが最高であり、高濃度の胆汁内排泄のみられた症例はなかった。血中濃度をみると、全例 30 分で最高濃度となり、それ以後は濃度の急速な下降がみられた。肝機能検査では、GOT, GPT が 2 例、ALP が 1 例に異常を示し、全例なんらかの肝機能検査異常を伴った症例であった。

2g 静注群 4 例では、30 分~1 時間に最高胆汁内濃度に達した。しかし、血中濃度が急速に下降するのに伴ない、胆汁内濃度も急速に低下した。胆汁内濃度 $52 \mu\text{g/ml}$ を示した症例 1 は、TB, GOT, GPT, ALP ともに異常で

あったが、血中濃度が 240 $\mu\text{g/ml}$ で著しく高く、他の 3 例は、TB 1 例、GOT 1 例、GPT 2 例、ALP 2 例が異常値であった。

以上、静注法では、肝機能検査で異常のみられた症例が多いが、高い胆汁内移行がみられても長時間この濃度を維持することができず、この原因として、尿中への大量の排泄が関与しているものと考えられた。また、2g 静注による胆汁内濃度の経時的推移のパターンは、筋注法に比し比較的スムーズであり、1g 投与例と比較すると dose response があるものと考えられた。

2g 点滴静注群 4 例では、いずれも 11 $\mu\text{g/ml}$ 以上の胆汁内移行がみられた。3 例は 6 時間後にも 4.3~10.5 $\mu\text{g/ml}$ を維持できた。血中濃度は、2 時間で最高となったが、血中濃度の高い症例は胆汁内濃度もより高いという傾向を示した（症例 1, 2 と 3, 4）。肝機能では、GOT 2 例、GPT 2 例、ALP 2 例に軽度異常が存在したが、これと胆汁内排泄との間に関連はなかった。点滴静注法は、比較的高濃度の level を長時間持続させるうる投与方法と考えられた。

従来から胆汁内移行が良好な抗生物質として、ABPC²⁾ が知られているが、ABPC 投与例 4 例について同様の測定を行なった (Fig. 2, Table 2)。ABPC 1g 筋注 2 例は、それぞれ 7.6, 5.8 $\mu\text{g/ml}$ の胆汁内濃度を示し、これらは肝機能障害を伴わない症例であった。この成績は、CEZ 1g 筋注群で肝機能異常のない症例とはほぼ同様の排泄態度を示した。ABPC 2g 点滴静注法 2 例では、3.2, 16.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。症例 4 は、CEZ 2g 点滴静注症例の症例 1 と同一症例であるが、測定時期が異なっており、肝機能は CEZ 投与時のほうが ABPC 投与時よりもむしろ悪かったにも拘わらず、CEZ のほうが胆汁内濃度は高く、この成績から、CEZ は ABPC と同程度以上に胆汁内に排泄されるものと考えられた。いっぽう、CET について点滴静注法で 1 例に施行したが良好な胆汁内排泄は得られなかった。

なお、胆汁量に関して述べると、CEZ 投与後 6 時間までに排泄された胆汁量は 150 ml 前後の症例が多く、胆汁量と CEZ の胆汁内移行との関連はみい出せなかった。

2. 術中における胆嚢胆汁、胆管胆汁、胆嚢壁内濃度 (Table 3)

全例肝機能の異常のない胆石症の症例であり、胆嚢胆汁内濃度は、胆嚢の炎症のほとんどみられ

なかった症例 5 を除いてあまり高くなく、また、胆嚢管の閉塞の有無ともほとんど関係はなかった。症例 1, 2, 4, 6 は慢性胆嚢炎症例で、胆嚢胆汁への移行は、むしろ、胆嚢の炎症の程度に左右されるものと考えられた。胆管胆汁は胆嚢胆汁よりも全例高い濃度を示し、この投与方法では CEZ が胆嚢内で濃縮されることはなかった。

Fig. 1 Levels of cefazolin in bile and serum

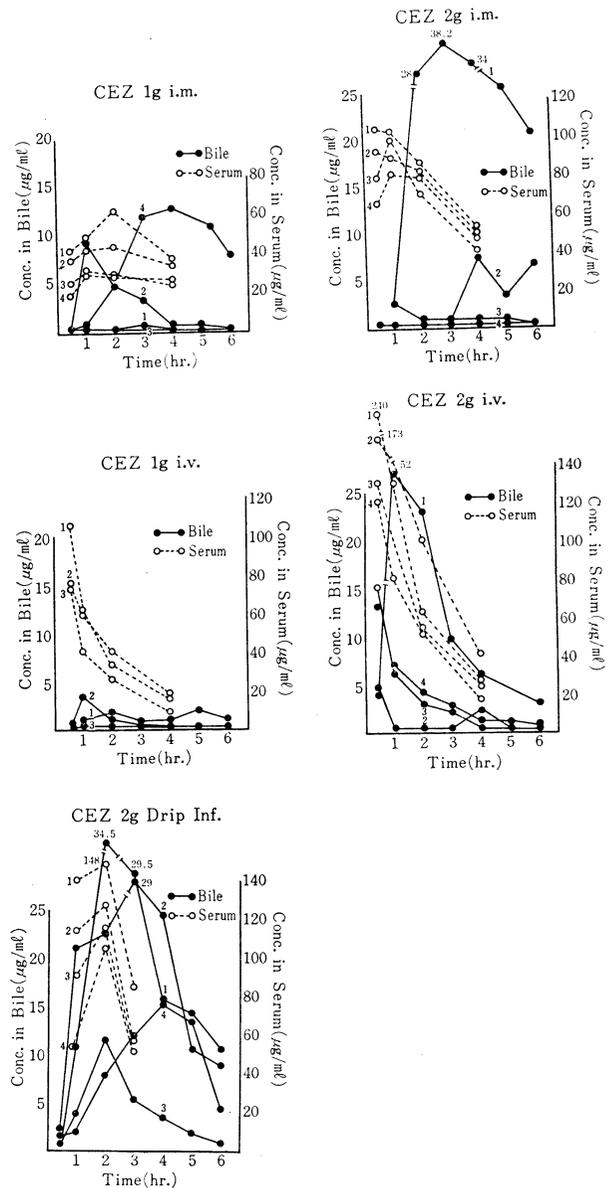


Table 1 Excretion of cefazolin in bile related to liver function

Case	Age	Sex	Disease	Dose & Route	Max. conc. in bile $\mu\text{g/ml}$	Max. conc. in serum $\mu\text{g/ml}$	Bile / Serum	TB	GOT	GPT	ALP	UN
1 S.W.	62	M	Choledocholithiasis	1g i.m.	0.7	62	0.01	0.4	40	69	18.5	—
2 T.I.	68	F	Cholecystolithiasis	1g i.m.	9.3	44	0.21	0.5	38	13	7.9	11
3 T.N.	60	F	Choledocholithiasis	1g i.m.	<0.25	31	<0.01	0.7	76	81	23.9	11
4 S.K.	58	M	Choledocholithiasis	1g i.m.	12.7	30	0.42	0.3	12	18	5.0	—
1 I. I.	67	M	Choledocholithiasis	2g i.m.	38.2	106	0.36	0.3	19	18	9.2	9
2 S.S.	70	F	Cancer of gallbladder	2g i.m.	7.4	94	0.08	1.0	55	46	14.3	9
3 K.T.	37	M	Stenosis of bile duct	2g i.m.	2.6	100	0.03	1.2	80	87	15.1	13
4 J.Y.	60	M	Choledocholithiasis	2g i.m.	<0.25	82	0.003	2.4	32	22	16.0	13
1 S.G.	49	F	Choledocholithiasis	1g i.v.	2.0	105	0.02	1.0	37	35	28.9	9
2 F.T.	73	M	Cancer of bile duct	1g i.v.	3.5	75	0.05	1.0	55	50	7.5	13
3 T.N.	22	F	Postcholecyst. synd.	1g i.v.	<0.25	74	<0.003	0.4	52	72	6.4	8
1 F.S.	36	F	Choledocholithiasis	2g i.v.	52	240	0.22	1.2	203	331	15.0	15
2 T.I.	66	M	Choledocholithiasis	2g i.v.	4.8	173	0.03	0.5	7	5	13.3	—
3 M.H.	42	F	Cancer of gallbladder	2g i.v.	15	130	0.12	0.2	80	108	9.1	—
4 H.I.	63	M	Choledocholithiasis	2g i.v.	13.1	120	0.11	1.6	36	46	14.9	18
1 T.T.	48	F	Choledocholithiasis	2g D.I.	34.5	148	0.23	0.8	52	127	12.0	7
2 Y.S.	38	F	Choledocholithiasis	2g D.I.	29.0	128	0.23	0.4	43	54	5.0	6
3 T.Y.	36	M	Choledocholithiasis	2g D.I.	11.5	115	0.1	0.6	29	34	16.0	—
4 A.S.	39	F	Choledocholithiasis	2g D.I.	15.2	105	0.14	0.6	33	29	7.7	5

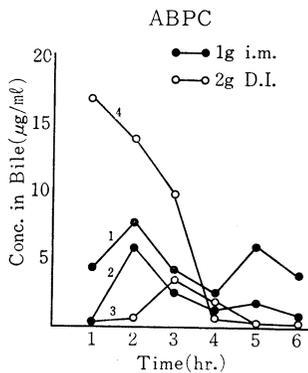
胆嚢壁内濃度は、血中濃度と平行せず、症例 2, 3 のような萎縮胆嚢を伴った高度胆嚢炎例でも、それぞれ 12.0, 4.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を検出できた。

IV 考 按

一般に、胆汁中の抗生物質の移行を検索する方法として、Tチューブからの胆汁採取法が用いられることが多い。Tチューブドレナージは、全胆汁を体外へ誘導する完全な胆汁瘻でないため、抗生物質の正確な胆汁中回収

量の測定ができず、また、体外への胆汁喪失のために肝腸循環の分だけ低く出る⁸⁾など不利な点があるが、ACOCCELLA^らによれば、これらは問題にならないほど少ないとしている。そのほかに、Tチューブを用いた場合、症例によっては、十二指腸内容の逆流による胆汁稀釈や抗生物質の不活性化、胆汁がTチューブの中に長時間停滞し、細菌の産生する不活性酵素による力価の低下などの可能性が想像されるが、Tチューブ胆汁採取法は、

Fig. 2 Levels of ampicillin in bile



直接胆汁を採取できるのは大きな利点である。Tチューブ胆汁中の CEZ の力価の変動に関しては、人胆汁中で CEZ の安定性について著者らの検索した結果では、胆

汁中に CEZ を加え、37°C 6時間 incubate したあとでも濃度の変化はほとんどなく、分解酵素産生株である *E. coli* No. 386 を加えた場合、6 時間後に約 10% の力価減少をみたにすぎない。

臨床例においては、症例により胆汁濃度値に大きなばらつきがあることが多く⁴⁾、この原因として肝障害や胆管閉塞が問題となっている。ZASLOW ら⁴⁾は、閉塞性黄疸時において胆汁内のペニシリン排泄の障害をみとめ、AYLIFFE ら⁵⁾、MORTIMER ら⁶⁾も ABPC で閉塞性黄疸時の胆汁移行は悪いと報告している。また、胆汁濃度測定時において黄疸がなくとも過去に胆管閉塞が存在した場合には、その回復途上にあるものは胆汁内移行が阻害されるといわれる^{4,5)}。CEZ に関しても、肝障害時、胆汁内移行は強くその影響をうけるといわれ⁷⁾、著者らの症例では半数以上に黄疸の既往があり、いわゆる正常肝

Table 2 Excretion of ampicillin and cephalothin in bile related to liver function

Case	Age	Sex	Disease	Dose & Route	Max. conc. in bile (µg/ml)	Max. conc. in serum (µg/ml)	Bile / Serum	TB	GOT	GPT	ALP	UN
1S.A.	54	M	Choledocholithiasis	1g i.m.	7.6	15.0	0.51	0.5	22	23	8.4	9
2I.K.	60	F	Choledocholithiasis	1g i.m.	5.8	39.0	0.15	0.7	23	21	10	5
3K.U.	55	F	Hepato-lithiasis	2g D.I.	3.2	98.0	0.03	0.2	37	26	25	7
4T.T.	48	F	Choledocholithiasis	2g D.I.	16.3	42.0	0.39	0.8	47	39	10.4	7
ABPC												
1M.S.	61	F	Choledocholithiasis	2g D.I.	2.6	79.0	0.03	0.8	44	67	14.7	7
CET												

Table 3 Concentration of cefazolin in gallbladder bile, common bile, duct bile and gallbladder tissue

Case	Age	Sex	Disease	Gallbladder bile (µg/ml)	Common duct bile (µg/ml)	Gallbladder tissue (µg/g)	Serum (µg/ml)	Obstruction of cystic duct
1K.T.	65	F	Cholecystolithiasis	<0.6	31.0	45.9	85.0	-
2I.K.	60	F	Choledocholithiasis	7.3	37.5	12.0	35.0	+
3S.O.	60	F	Cholecystolithiasis	no estimation	no estimation	4.3	68.0	+
4S.S.	65	F	Cholecystolithiasis	3.7	28.6	22.2	139	-
5Y.S.	44	M	Cholecystolithiasis	143	173	52.8	150	-
6K.W.	40	F	Cholecystolithiasis	3.9	26.8	no estimation	84.0	+

とはいいいくく、胆汁内移行の障害になっている例が多いと思われる。術中における胆管胆汁の濃度は、術後Tチューブによるものよりも一般に高濃度となっている。これは胆汁採取条件の差違によることもあろうが、術中の症例は肝機能正常例であることから、やはり、胆汁内移行は肝の状態にかなり左右されるものと考えたい。しかし、肝障害例は、胆道感染を伴っている例が多く、むしろこれらの症例に薬剤の効果を期待することが多いので、胆汁内移行を高める投与量、投与方法を検討すべきであろう。投与量としては、1gよりも2g静注のほうが血中濃度、胆汁内濃度の上昇が期待できるが、投与方法としては、おそらくは尿中へのCEZの急速の排泄のため、胆汁内濃度は急激に下降し、有効な胆汁内濃度を維持する方法としては不適と考えられる。筋注法は有効な方法であろうが、今回の検索では、2g点滴静注は比較的高い胆汁内濃度が長時間にわたり持続するので、投与方法として適していると思われる。

CEZとABPCの比較は、筋注法により両者は同程度の胆汁内排泄をみとめること、また、同一症例における両薬剤投与の比較から、CEZはABPCと同程度かそれ以上の排泄があるものと考えられる。CETに関しては、文献上、高濃度胆汁排泄が得られるとするもの⁸⁾や、動物においてほとんど胆汁内移行がないという報告⁹⁾があるが、投与量など条件の差の問題もあろう。今回、2g点滴静注を行なった1例では有効な胆汁内濃度は得られていない。

術中における胆汁内濃度については、胆管胆汁はすべて良好な濃度に達し、胆嚢胆汁、胆嚢壁濃度は症例によりかなりの個人差がみられる。胆嚢胆汁内濃度は、比較的低い症例が多いが、これは1回筋注法でCEZを投与したので時間的に充分胆嚢内まで胆汁の移行が行なわれない可能性もあり、MORTIMERら⁶⁾もABPCで同様な成績を示している。AYLIFFEら⁵⁾は、胆道疾患患者の胆嚢は、正常胆嚢に比してABPCの胆汁内移行の低いことをみとめているが、数回にわけて分割投与すれば、胆管胆汁よりも濃縮されて高い濃度に達する可能性もあると考えられる。この点でRAMら¹⁰⁾はCEZ 2g 4回分割投与により、胆嚢胆汁内濃度は著しく高くなることを観察している。いっぽう、胆嚢壁内濃度に関しては、ABPCでは2g経口投与で有効濃度には達せず⁹⁾、CET 8g 4回分割投与で高い濃度が得られている⁸⁾。著者らの成績では、そうとう高度な胆嚢炎症例でもある程度の濃度に達しているので、胆嚢炎に対する治療の効果は期待できるものと考えられる。

V. まとめ

胆道疾患患者の手術後、主としてTチューブから胆汁

を採取し、CEZ投与後の胆汁内濃度を測定した。また、術中の胆嚢胆汁、胆管胆汁、胆嚢壁内濃度についても測定し、次の結論を得た。

1. 術後症例について。1g、2g筋注投与では、肝機能検査では正常例は異常例よりも高い胆管胆汁内濃度が得られた。
2. 1g静注投与では胆汁内排泄は低く、2g静注投与では30分～1時間ですみやかに最高胆汁濃度に達するが、筋注法や点滴静注法に比較して長時間その濃度を維持することはできなかった。
3. 2g点滴静注法では、有効な胆汁内濃度が長時間持続した。本投与法は臨床的に有用な投与方法と考えられた。
4. CEZとABPCの比較では、CEZはABPCと同程度かあるいはそれ以上の胆汁内移行を示すものと思われる。
5. 術中の胆嚢胆汁および胆嚢壁内濃度は、個人差が大きく、胆嚢炎の程度が大きく影響しているものと考えられた。しかし、高度炎症性胆嚢壁にも移行し、臨床的にCEZは胆嚢炎に対して治療効果が期待できると思われた。

(本論文の要旨は第22回日本化学療法学会において発表した。)

文 献

- 1) NISHIDA, M.; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE & Y. YOKOTA: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. III. Absorption, excretion and tissue distribution. *J. Antibiotics* 23: 184~194, 1970
- 2) HARRISON, P. M. & G. T. STEWART: Excretion of antibiotics in bile. *Brit. J. Pharmacol.* 17: 420~423, 1961
- 3) ACOCELLA, G.; R. MATTIUSI, F. B. NICOLIS, R. PALLANZA & L. T. TENCONI: Biliary excretion of antibiotics in man. *Gut* 9: 536~545, 1968
- 4) ZASLOW, J.; V. S. COUNSELLER & F. R. HEILMAN: The excretion and concentration of penicillin and streptomycin in the abnormal human biliary tract. II. Hepatic bile. *S. G. O.* 84: 140~152, 1947
- 5) AYLIFFE, G. A. J. & A. DAVIS: Ampicillin levels in human bile. *Brit. J. Pharmacol.* 24: 189~193, 1965
- 6) MORTIMER, P. R.; D. B. MACKIE & S. HAYNES: Ampicillin levels in human bile in the presence of biliary tract disease. *Brit. Med. J.* 3: 88~89, 1969
- 7) 柴田清人, 由良二郎, 児玉幸昌, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 村松 泰: 外科領域における抗生物質療

- 法の実際。外科診療 16 : 389~397, 1974
- 8) RAM, M. D. & S. WATANATITTAN : Cephalothin levels in human bile. Arch. Surg. 108 : 187~189, 1974
- 9) LEE, C. & R. C. ANDERSON : Blood and tissue distribution of cephalothin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1962 : 695~701, 1963
- 10) RAM, M. D. & S. WATANATITTAN : Levels of cephalothin in human bile. J. Inf. Dis. 128 : 361~363, 1973

EXCRETION OF CEFAZOLIN IN BILE IN BILIARY TRACT DISEASES

KEIICHIRO TSUTSUMI, HIDEKI SAITO, KANICHIRO KANNO,
HIROSHI TAKAHASHI, YOSHIRO YAMASHITA and KEISUKE YOSHIDA

Department of Surgery, Niigata University, School of Medicine
(Director : Prof. TERUKAZU MUTO)

AKIRA HASEGAWA

Department of Surgery, Shirane-Kensei Hospital

Excretion of cefazolin in bile was determined in patients with biliary tract diseases. In the first experiment bile was collected mainly through T tube postoperatively. Second, the concentration of the drug in gallbladder bile, common bile duct bile and gallbladder tissue were measured intraoperatively and the following results were obtained.

Postoperative Study.

1. The levels of CEZ in the T tube bile after 1 and 2 g intramuscular administration in patients with normal liver function were higher than in those with hepatic dysfunction.
2. Biliary excretion of CEZ after 1 g intravenous administration was unsatisfactory. In the cases of 2 g intravenous administration, the highest concentration occurred immediately after 30~60 minutes after injection, but the levels were not maintained as long as those of intramuscular administration.
3. Drip infusion of 2 g of CEZ over a period of 2 hours, showed relatively high concentration which persisted for 6 hours. Drip infusion was considered to be useful to maintain effective therapeutic levels.
4. In one patient, biliary excretion of CEZ was compared with that of ABPC. CEZ was excreted in slightly higher level than ABPC.

Intraoperative Study.

5. CEZ levels in gallbladder bile and gallbladder tissue varied in different individuals and were considered to be dependent on the degree of inflammation of gallbladder. But even in patients with strongly inflamed gallbladder the levels of 4.3~12.0 $\mu\text{g/g}$ were observed in the gallbladder wall, suggesting the effectiveness of CEZ for cholecystitis.