

## HI-63 の胆汁中濃度と胆道系領域における使用経験

古沢 悌二・久次 武晴・山本 裕士

九州大学医学部第一外科学教室

(昭和 49 年 4 月 12 日受付)

## はじめに

Aminobenzyl-penicillin (ABPC) はグラム陽性菌だけでなくグラム陰性桿菌にも有効な広範囲抗菌スペクトルを有し、現在各科領域で汎用されている。HI-63 (東洋醸造) は ABPC の遊離酸を懸濁させた新しい筋注用製剤であるが、従来の ABPC の水溶性 Na-塩注射剤に比較して、本剤の特徴は有効血中濃度の長時間持続性、ならびに懸濁後の安定性の点で勝れていることにあるという<sup>1)</sup>。私共は今回、胆石症を主とする胆道疾患(胆嚢結石症 11 例, 胆管結石症 3 例, 肝内結石症 5 例, 胆嚢炎 1 例, 計 20 例)において、主として術後感染防止の目的と、またさらに併発した急性胆道炎に対して、本剤を使用し、その治療効果を検討するとともに、若干例において本剤筋注後の胆汁中濃度を測定する機会を得たので報告する。

## 方法および対象

## 1. 胆汁中濃度の測定

対象はいずれも教室において胆石症により手術を行ない、総胆管ドレーンを設置した 3 例である。手術の影響を避けるため、術後 1 週間以上経過した時期で胆汁採取を行なったが、ドレーンからの胆汁排泄量が 200~300 ml/日程度の症例を選んだ。第 1 例は 51 歳、男、胆嚢結石症で胆嚢摘出、総胆管切開同ドレナージを行なう。第 2 例は 54 歳、男、胆嚢胆管結石症で胆嚢摘出・総胆管切開同ドレナージ・経十二指腸乳頭形成術を施行した。第 3 例は 41 歳、女で胆嚢胆管結石症、手術は第 2 例と同様である。

HI-63 の 1 vial (ABPC 1,000 mg 力価) を筋注し、経時的に胆汁を採取する。胆汁中濃度は *B. subtilis* を検定菌とする paper disc 法 (普通寒天培地, pH 8.0) により測定した。

## 2. 臨床治験

対象はいずれも教室症例 20 例で、全例胆石症であるが、うち 1 例 (症例 B 群 4) だけ胆管癌の合併がある。内訳は胆嚢結石症 11 例, 胆管結石症 3 例, 肝内結石症 5 例, 胆嚢炎 1 例である。これを術後感染防止の目的で使用した 13 例と、急性胆管(道)炎の併発に対して使用した 7 例に大別し、前者を A 群

(Table 2)、後者を B 群 (Table 3) とした。

注射は通常 1 g を朝、夕各 1 回筋注を行なった。

効果の判定は A 群では何ら感染の徴候なく、経過良好である場合を有効、そうでない場合を無効とした。B 群では解熱、白血球増多の減少、胆汁清浄化、分泌物減少、細菌消失、その他、自覚症の改善等を指標とし、これらが 5 日以内に見られるとき有効としたが、ことに 3 日以内に著しい改善をきたしたものを著効と判定した。5 日以上何ら改善を認めぬものは無効とする。

## 成績および考察

## 1. 胆汁中濃度について

HI-63 1 g 筋注後の胆汁中濃度を経時的に 8 時間まで追究した成績を Table 1 に示す。この平均値ならびに

Fig. 1 Biliary level after i. m. injection of HI-63 1 g

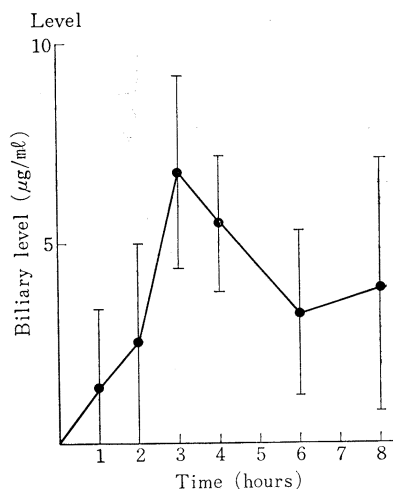


Table 1 Biliary level after i. m. injection of HI-63 1g

Case	Time (hours)	(µg/ml)					
		1	2	3	4	6	8
No. 1		4.20	1.14	9.50	7.50	6.10	8.80
No. 2		0.24	0.51	3.75	3.70	1.90	0.85
No. 3		0	6.00	7.20	5.30	1.70	2.10
Mean		1.48	2.55	6.82	5.50	3.23	3.92
S. D.		±1.93	±2.45	±2.36	±1.65	±2.03	±3.11

Table 2 Group A: Cases to whom HI-63 administered for the prevention of postoperative infections

Case	Disease	Opera- <sup>*</sup> tion	Dosage (g/day)	Period (day)	Course	Bacteria isolated	AB-PC sensitivity	Effective- ness	Side- effect
1	cholecysto- lithiasis	①	1.0×2	5	good	—		good	—
2	hepato- lithiasis	①+②+③	1.0×2	6	"	—		"	—
3	cholecysto- lithiasis	①+②	1.0×2	8	"	—		"	—
4	"	①	1.0×2	8	"	—		"	—
5	choledo- lithiasis	①+②	1.0×2	8	"	<i>E. coli</i>	#	"	—
6	cholecysto- lithiasis	①	1.0×2	5	"	—		"	—
7	"	①	1.0×2	5	"	—		"	—
8	"	①	1.0×2	6	worse	—		poor	—
9	"	①	1.0×2	8	good	—		good	—
10	"	①	1.0×2	5	"	—		"	—
11	choledo- lithiasis	①+②+③	1.0×2	6	not changed	( <i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i> ) <sup>**</sup>	( — — )	poor	—
12	cholecysto- lithiasis	①	1.0×2	8	good	—		good	—
13	"	①	1.0×2	7	"	<i>E. coli</i>	#	"	—

\* Operation: ① cholecystectomy  
② choledochotomy and common duct drainage  
③ transduodenal papiloplasty

\*\* These bacteria were isolated from drained bile, although no bacterium was found in gallbladder bile obtained during operation.

標準偏差の経時変化を図示すると Fig. 1 のようになる。胆汁中濃度は症例によってかなり差異があることがわかるが、全例とも最高値は注射後 3 時間値で最高 9.50  $\mu\text{g/ml}$ 、最低 3.75  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 6.82 $\pm$ 2.36  $\mu\text{g/ml}$  であった。3 時間以降は漸次下降しているが、第 1 例および第 3 例では 6 時間値よりも 8 時間値が高値を示し、平均値でも、すなわち 6 時間値 3.23 $\pm$ 2.03  $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間値 3.92 $\pm$ 3.11  $\mu\text{g/ml}$  と同様の傾向をとっている。これはおそらく、注射部位から血中への移行が、こういう変化をもたらすように変動したことが主な理由であろう。本剤筋注後の血中濃度は ABPC Na 塩に比して、イヌ、ウサギ、ラットでの cross-over 試験において、いずれも初期濃度は若干低いが、1~2 時間後から高くなり長時間持続性が良好であったという<sup>1)</sup>。イヌ<sup>2)</sup>、ウサギ<sup>3)</sup>における胆汁中濃度でも同様の傾向が認められる。ヒトにおいては ABPC·Na 塩の筋注後の胆汁中濃度は約 4 時間で著明な低下を来たす<sup>4)</sup>が、HI-63 では 6

時間後<sup>4)</sup>、また私共の成績では 8 時間後においてもかなりの濃度を維持していた。このことは注射の時間間隔を延長しても、有効濃度の持続をより長く保つことが可能となることを意味する。なお胆汁中濃度と肝機能等の関係は本症例群では有意の相関性を求めることは困難であった。

## 2. 臨床使用成績について

上述のとおり、本剤はその抗菌スペクトルと併せて、胆汁中濃度の維持が比較的良好なことから、胆道感染症の予防、治療に有用なものと思われる。Table 2 に A 群、すなわち胆道手術後感染防止の目的で使用した症例群の結果を掲げる。症例は 13 例で、胆嚢結石 10 例、胆管結石 2 例、肝内結石 1 例である。手術は全例に胆嚢摘出が行なわれ、4 例にはさらに総胆管切開・同ドレナージ、2 例では経十二指腸乳頭形成が併施されている。使用量は 1 日 1g×2(朝、夕)筋注を 5~8 日間継続投与している。効果は有効 11 例、無効 2 例であった。術中胆嚢穿

Table 3 Group B: Cases to whom HI-63 was administered for acute cholangitis

Case	Diseases	Dosage (g)	Period (day)	Course			Bacteria Isolated	AB-PC sensitivity	Effectiveness	Side-effect
				Fever	Leucocytosis	Bile appearance				
1 S. Y. 36 ♀	Hepatolithiasis Stenosis of common duct	1.0×2	6	decreased				good	—	
2 I. K. 31 ♂	Hepatolithiasis Perforation of common duct (post operative)	1.0×2	7	gradually decreased	decreased		bacteria disappeared	good	—	
3 S. K. 26 ♂	Choleolithiasis (post operative)	1.0×2	3	decreased	decreased	clarified		good	—	
4 K. K. 80 ♂	Hepatolithiasis Carcinoma of common duct	0.5×2	7	not decreased		not clarified		poor	—	
5 M. N. ♂	Cholecystitis	1.0×2	5	decreased	decreased		?	excellent	—	
6 T. J. 54 ♂	Hepatolithiasis (post operative)	1.0×2	5	decreased		clarified	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	good	—	
7 M. E. 75 ♀	Cholecystolithiasis (post operative)	1.0×2	5	decreased	decreased	clarified	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	good	—	

刺または胆管から得た胆汁の検出細菌は症例5および13においては大腸菌で、その ABPC 感受性はいずれも(++)であった。両者とも経過良好で有効例である。また症例11は術中採取胆汁からは細菌が検出されなかったが、術後本剤の投与によっても発熱持続し、胆道感染症の症候を呈した。本剤投与中のドレーン胆汁の培養で緑膿菌ならびに肺炎桿菌が分離され、これらは両者とも ABPC 耐性を示した。そこで効果はなしと判定し、他剤に変更の止むなきに至ったものである。症例8は本剤の投与によっても術後発熱が下降せず、その他自覚的他覚的にも改善がみられず、無効例である。副作用は全例において何ら認められていない。ただし、皮内テストの際、発赤強く反応陽性と判定されたため、使用を差控えた1例があったことを付記しておく。

ついでB群、すなわち急性胆道炎の併発に対して使用した7症例の成績を Table 3 にまとめた。胆嚢結石1例、胆嚢炎1例、胆管結石1例、肝内結石4例である。使用量は症例4だけ1日量 0.5g×2、他はA群と同様1g×2で、使用期間は3~7日間である。効果は著効1例、有効5例、無効1例であった。胆汁からの検出菌は大腸菌が5例に、また肺炎桿菌が3例に証明された。症例1は肝内結石症は術後胆管狭窄が合併し、しばしば胆管炎が併発した。本例に再手術前の発作に対して、本剤を使用し、解熱ならびに自他覚症改善が著明であった。胆汁からの分離菌は大腸菌で、ABPC 感受性は(++)と良好であった。有効の1例である。症例5は急性胆嚢炎の発作期に使用したものであるが、HI-63の投与後翌日には劇的に下熱し、白血球も著明に減少した。胆汁が採取できなかったため菌種は不明であるが著効例である。また、症例6は肝内結石症に対する手術後64日目に胆管炎を発症したため HI-63 を使用したが、解熱とともに胆汁も清浄化した。検出菌は大腸菌と肺炎桿菌が分離され、ABPC 感受性は前者に不明、後者に(-)であった。しかし本剤使用后、症状の好転、大腸菌の消失をみたので、いちおう有効と判定した。症例4は肝内結石と胆管癌の合併例で無効の1例である。急性胆管炎の併発時、本剤を使用したが発熱その他症候の改善をみず、何ら効果が認められなかった。大腸菌が検出され、ABPC 耐性を示した。副作用はB群においても1例にも認められていない。

以上、有効率はA群においては11/13(84.6%)、B群では6/7(85.6%)、全体で17/20(85%)であった。

最近の胆道感染症の傾向は一般感染症と同様、グラム陰性桿菌の増加である。Table 4 に教室の最近3年間における胆石症例での胆汁からの分離菌の種類と頻度を示

Table 4 Bacteria isolated from bile samples  
in patient with cholelithiasis

(First Department of Surgery, Faculty of  
Medicine, Kyushu University, Fukuoka,  
Japan : 1971~1973)

Organisms (Total No. of species)	Gallbladder bile (88)	Common duct bile (60)	Drained bile (64)	Duodenal bile (200)
<i>E. coli</i>	38.6%	45.0%	28.1%	25.5%
<i>Klebsiella</i>	22.7	23.3	21.9	20.0
<i>Enterobacter</i>	11.4	10.0	10.9	10.5
<i>Proteus</i> group	5.6	8.4	17.2	6.0
<i>Pseudomonas aer.</i>	2.3	1.7	4.7	15.0
Gram positive cocci	6.8	6.6	4.7	6.0
Others	12.6	5.3	12.5	17.0

す<sup>5)</sup>。グラム陰性桿菌の頻度が高く、かつ各種胆汁でい  
ずれも大腸菌の感染が最も高率である。ABPCはこれら  
に対して比較的よい感受性を有し、かつ胆汁への移行も  
良好とされる<sup>6,7)</sup>が、HI-63はさらに胆汁中濃度の維持  
という利点も考慮すれば有用なものといえよう。

#### む す び

胆石症手術に際し総胆管ドレーンを施行した3症例に  
おいて、HI-63 1g 筋注後の胆汁中濃度を経時的に測定  
した。最高値はいずれも3時間値で平均 $6.82 \pm 2.36 \mu\text{g}/\text{ml}$   
であり、その後漸減するが、8時間値でも平均 $3.92 \pm 3.11 \mu\text{g}/\text{ml}$   
と比較的長時間かなりの濃度を維持した。

また、胆石症20例(うち1例は胆管癌合併)に本剤  
の通常1日1g×2を3~8日間使用した。術後感染防  
止の目的で用いた13例中11例に有効、また急性胆管  
炎の併発に対して使用した7例中6例に有効、総計で有

効率は85%であった。以上により、本剤は胆道感染の  
予防ならびに治療に有用な抗生剤と考える。

#### 文 献

- 1) 石川浩明・他：HI-63に関する基礎的検討——吸  
収・排泄試験および感染治療効果について——。  
基礎と臨床 7 : 630~639, 1973
- 2) 右馬文彦・他：懸濁 Ampicillin(HI-63 I)の基礎  
的実験的研究。Jap. J. Antibiotics 26 : 294~296,  
1973
- 3) 古沢悌二・他：胆石症における胆道感染の問題点。  
第8回日本成人病学会(東京)1974
- 4) MORTIMER, P. R. *et al.* : Ampicillin levels in  
human bile in the presence of biliary tract  
disease. Brit. Med. J. 1969, 3 : 88~89
- 5) 藤本安男・他：Aminobenzyl-penicillinの基礎  
的臨床的研究。Chemotherapy 16 : 702~706,  
1968

## BILIARY LEVEL AND CLINICAL USE OF HI-63 IN BILIARY INFLAMMATORY DISEASES

TEIJI FURUSAWA, TAKEHARU HISATSUGU and

HIROSHI YAMAMOTO

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University,

Fukuoka, Japan

The concentration of HI-63 in human bile was measured in 3 patients with common bile duct drainage for cholelithiasis. After a single intramuscular injection of 1g of the drug, average biliary levels were  $1.48 \pm 1.93$ ,  $2.55 \pm 2.45$ ,  $6.82 \pm 2.36$ ,  $5.50 \pm 1.65$ ,  $3.23 \pm 2.03$  and  $3.92 \pm 3.11 \mu\text{g}/\text{ml}$  at 1, 2, 3, 4, 6 and 8 hours, respectively. The highest individual peak was  $9.50 \mu\text{g}/\text{ml}$  and the lowest was  $3.75 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Thus a rather slower rate of decrease in the biliary level was observed.

Clinical applications of HI-63 were performed to 20 cases with cholelithiasis. The results on 13 patients were good in 11 and poor in 2. Those on 7 patients with associated acute cholangitis were excellent in 1, good in 5 and poor in 1. An over-all proportion of the effectiveness was 85%. Any side effects were observed in none of the cases.