

## 胆道感染症の化学療法

— とくに Ceftezole の胆汁および胆嚢組織内濃度を中心として —

谷村 弘・竹中 正文・瀬戸山 元一・長瀬 正夫

京都大学医学部第2外科

(主任: 日笠頼則教授)

安 富 徹

国立京都病院外科

橋本 欣也・大隅 喜代志

三菱京都病院外科

一般に胆道感染症の成立には、細菌感染自体が一次的な意義を有することは少ないから、単純な感染症と必ずしも同一視できない。

しかし、胆汁から細菌が検出されたならばこれが少なくとも炎症機転を助長する因子であるとみなして、これに適應する化学療法を行なうことには異論はないと思われる。

従来、炎症性胆汁から分離される菌としては *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などのグラム陰性桿菌が圧倒的に多く、50~70%に達している。

これらグラム陰性桿菌に感受性があると同時に、血中濃度よりも高い胆汁内濃度の得られる抗生物質を選ぶことが必要であるが、肝障害時、胆管閉塞時、胆嚢管閉塞時には、薬剤の胆汁中への移行は当然悪くなるから、高

い血中濃度をもって胆嚢壁さらにそれを介して胆嚢内胆汁に移行する薬剤が期待されるわけである。

今回、われわれは Cephalosporin 系抗生物質として新しく開発された Ceftezole (CTZ)<sup>1)</sup>の胆道感染症への臨床的応用について検討するため、その基礎となる胆汁、胆嚢組織への移行性を検討したのでここに報告する。

## 対象と方法

昭和50年9月~12月に当教室に胆石症のため胆嚢摘出術を受けるべく入院した患者9名を対象とした。男1名、女8名であり、年齢は男49才、女28~64才(平均41.8才)であった。これらの症例は胆嚢炎などのためにあらかじめ抗生物質投与を受けたことのない患者であることを確認した。また投与前に皮内反応試験を行ない、本剤にアレルギーのないことを確認した。投与量は

Table 1 Serum levels of CTZ after 2g intravenous injection

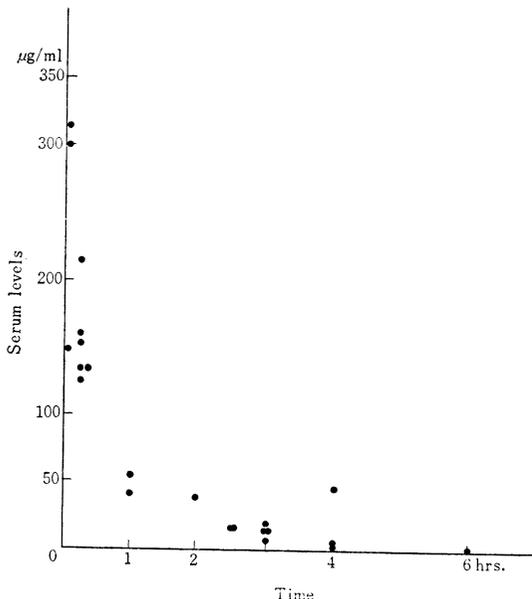
No.	Name	Sex	Age	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )						
				15 min.	1 hr.	2 hr.	2.5 hr.	3 hr.	4 hr.	6 hr.
1	K.K.	F	46	300			16.0			
2	K.E.	F	28	147					46.5	
3	K.H.	F	49	215				17.0		
4a	C.T.	F	36	320			15.0			
5	E.S.	F	35	132				6.6		
6	M.N.	F	64	133				14.2		
7	Y.K.	F	30	153	41.0					
8	T.S.	F	46	125					5.8	
9	S.K.	M	49	160	54.0	38.0		13.2	4.4	1.6
Mean				187.2	47.5	38.0	15.5	12.8	18.9	1.6

全例 2 g とし、生理食塩水 30 ml に溶解して 3 分間かけて静注した。血清は投与 15 分後に反対側肘静脈より採血し、これを最高血清中濃度とし、さらに胆汁採取時にも採血した。投与終了後、アトロピン 0.5 mg、ジアゼパム 10 mg を麻酔前投薬として皮下注射し、9 時より麻酔導入開始し、主として笑気、筋弛緩剤および Neurolepto analgesia にて麻酔を維持し、9 時 30 分開腹後ただちに胆嚢をその底部で穿刺し、この胆嚢内胆汁をもって胆嚢胆汁内薬剤濃度を測定し、ついで順行性に胆嚢を肝床より剝離し、胆嚢動脈は胆嚢管切断による胆嚢剔出直前にはじめて結紮し、その時間をもって胆嚢組織内濃度を測定した。

切除した胆嚢粘膜に附着する胆汁は生理食塩水にて軽く洗浄し、殺菌ガーゼにて水分をふき取った。胆嚢摘出後、術中胆道造影を行なった後、閉腹し、ただちに肘静脈より静脈血を採血して、血中薬剤残存率の測定とした。また T 字管設置例については経時的に胆汁を採取した。

薬剤測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法を用い、微生物学的定量法で行なった。標準曲線は血清中濃度は血清、胆汁中濃度、胆嚢組織中濃度はリン酸緩衝液 (pH 6.0) を用いて作成した。なお、胆嚢組織は 0.8 g をリン酸緩衝液 (pH 6.0) 8 ml にて均質化して測定した。

Fig. 1 Serum levels of CTZ after 2g intravenous injection



## 成 績

### 1. 血清中濃度

血清中濃度は 9 例で測定した。その成績は Table 1, Fig. 1 に示すとおりである。経時的に測定できたのは 1 例 (症例 9) のみで、他は投与 15 分後と胆汁採取の前後の 2 回であるが、採血時間が症例によって異なっているので、各時間ごとに平均すると投与 15 分後の値は 125~320 µg/ml, 平均 187.2 µg/ml で peak 値を示し、1 時間後には平均 47.5 µg/ml と急速に下降し、4 時間後には 4.4~46.5 µg/ml 残存していたが 6 時間後には血清中からはほとんど消失していた。

### 2. 胆汁中濃度

胆汁中濃度は 9 例で測定したが 1 例で 3 回、他の 8 例は各 1 回測定したので、9 名で計 11 回測定した。その成績は Table 2 に示すとおりである。同一患者 (症例 4) で 2 回 T チューブを介して経時的に測定した他は胆嚢胆汁 1 回の測定で、測定時間は全例とも投与 1.5~2.5 時間後であった。経時的に測定した症例 4 (4b, 4c の 2 回測定) の総胆管胆汁中濃度の推移をみると 2 回の試験で peak 値は投与後 1.5, 2.0 時間にあり、それぞれ 24.4, 15.5 µg/ml を示した。このうち 1 回は 6 時間後にも 12.5 µg/ml の濃度を示した。胆嚢胆汁中濃度の peak 値は 1.7~1.8 時間後にあり、37.5 µg/ml であった。

### 3. 胆嚢組織中濃度

胆嚢組織中濃度は 9 例で測定した。その成績は、Table 3, Fig. 2 に示すとおりである。測定時間は投与 1 時間~3 時間後であるが例数が少なく、時間ごとの平均値を出すことはできない。また個々の症例の測定値は変動が大きく < 0.2 µg/ml~110 µg/ml に分布していた。

## 副 作 用

症例 2 と症例 8 において静脈内投与中、約半量 (1 g) 注入後より胸内苦悶を訴え、症例 2 は静脈内注入速度をきわめて緩めることにより 2 g 全量を投与できたが、胸内苦悶感は約 10 分間持続した。症例 8 では同様に発生した胸内苦悶につづき、脈拍微弱、悪心を訴え、そのため 1 g にて投与を中止した。しかし、皮内テストは陰性であり、薬疹などのアレルギー反応は認めなかった。動物実験ではイヌにおいて CTZ 64 mg/kg 静脈内投与時に心拍出量が軽度減少することが観察されており、250 mg/kg 静脈内投与ではさらに軽度の呼吸促進も伴うといわれ<sup>1)</sup>、CTZ 静注時はかなり注射速度に配慮する必要がある。しかし、腎障害を思わせるような所見はその後 2 週間の入院期間中、まったく認められなかった。

## 考 按

胆道感染症の治療には、原因菌の正しい把握とともに薬剤の胆汁中への移行の良好なものを選択するのが原則とされている。原因菌決定のためには、一般に内科系では十二指腸B胆汁の菌検索、外科系では胆嚢穿刺または胆道ドレーンからの細菌を証明することにある。もちろん胆道に炎症所見の認められない例の胆汁中から細菌が検出されることもあり、胆嚢壁内の細菌が、原因菌の役

割をするとの説もあるが、胆道感染症に対して化学療法を行なうには、まずかなりの確かさで原因菌と思われるものを検出せねばならない。

京都大学医学部附属病院中央検査室における胆汁から分離された菌は Table 4 に示すとおり、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* が46~56%をしめ、Table 5 にみられるように十二指腸ゾンデでは4~9%程度にしめ認められない *Pseudomonas* と *Proteus* が胆嚢穿

Table 2 Biliary levels of CTZ after 2g intravenous injection

No.	Name	Sex	Age	Gallbladder bile levels ( $\mu\text{g/ml}$ )			
				1.5 hr.	1.7~1.8 hr.	2 hr.	2.5 hr.
1	K.K.	F	46		15.4		
2	K.E.	F	28		85.0		
3	K.H.	F	49			1.3	
4a	C.T.	F	36	25.5	34.0		
5	E.S.	F	35		37.2		
6	M.N.	F	64		20.5		8.4
7	Y.K.	F	30		32.7		
8	T.S.	F	46			3.2	
9	S.K.	M	49			8.0	
Mean				25.5	37.5	4.2	8.4

No.	Name	Sex	Age	Common duct bile levels ( $\mu\text{g/ml}$ )						
				1 hr.	1.5 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	5 hr.	6 hr.
4b	C.T.	F	36	0.2		15.5	15.0	15.0	14.5	12.5
4c	C.T.	F	36	5.0	24.4	18.8	2.3	1.6	0.7	0.6

Table 3 Gallbladder tissue levels of CTZ after 2g intravenous injection

No.	Name	Sex	Age	Gallbladder tissue levels ( $\mu\text{g/ml}$ )						
				1 hr.	1.5 hr.	1.7~1.8 hr.	2 hr.	2.5 hr.	3 hr.	
1	K.K.	F	46			15.4				
2	K.E.	F	28							< 0.2
3	K.H.	F	49							51.7
4a	C.T.	F	36		110					
5	E.S.	F	35					17.8		
6	M.N.	F	64					9.2		
7	Y.K.	F	30	17.2						
8	T.S.	F	46					32.8		
9	S.K.	M	49				90.2			
Mean except No. 2				41.8						

刺または胆道ドレーンでは 21 %とかなり検出されている。

これらグラム陰性桿菌に感受性を有する薬剤であっても血中濃度を基準として胆汁中濃度の低い SM, KM, GM などの Aminoglycoside 系薬剤や CL, PLB などは使用すべきでない。

血中濃度とほぼ同じか若干高いものとして CP, TP, CER, CET などがあるが、このうち CP, TP には耐性

菌があり、それらよりは胆汁中濃度が血中濃度より高いといわれる CEX, CEZ, SBPC, CBPC などを選ぶべきである。というのは、グラム陰性桿菌の感受性 disc の (卅) は数  $\mu\text{g/ml}$  のオーダーのもので、PC G が溶連菌に作用する量が 0.001  $\mu\text{g/ml}$  の濃度と比較して 1000 倍もの高濃度が要求されていることを銘記すべきである。

抗生物質の健常人と患者における胆汁排泄については Acocella<sup>2)</sup> は 9 種類の抗生物質について検討し、RFP と TC 系薬剤が通常胆汁からの検出頻度の高い病原菌に対する最小有効濃度よりも高い胆汁内濃度に達することを明らかにした。しかし、RFP はビリルビン排泄と競合するため黄疸をきたすので、胆道疾患の治療薬としては適さない。

また、ABPC はラットやイヌでは胆汁中によく排泄されることから、これを胆道疾患の化学療剤として頻用されたが、ヒトではたとえ胆道閉塞が認められなくても胆汁中へは移行し難いことがその後判明し<sup>3)</sup>、ABPC の胆汁中濃度は胆嚢管閉塞患者の CEZ 投与時の胆嚢胆汁中濃度と同等かそれよりも低いとさえもいわれている<sup>4)</sup>。しかも、ABPC の感受性は *E. coli* と *Klebsiella* ではかなり異なり、*Klebsiella* はほとんど効果を期待できないと考えられる。

また最近、外科領域においては難治性の *Pseudomonas* による胆道感染症 (主として術後に多くみられる)

Fig. 2 Gallbladder tissue levels of CTZ after 2g intravenous injection

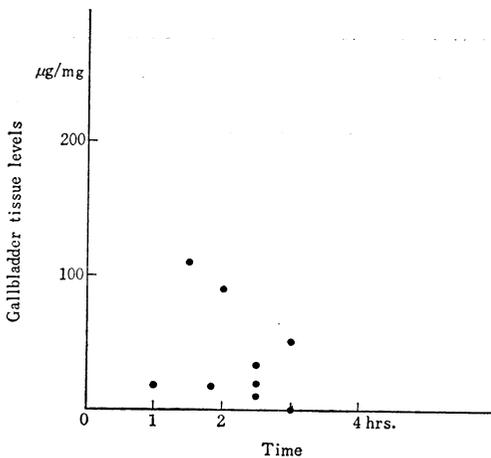


Table 4 Biliary isolated organisms for the late 10 years at Kyoto University Hospital

Organisms	1968		1972		1975		Total	
	No. of organisms	(%)						
<i>E. coli</i>	13	(13%)	19	(20%)	26	(18%)	58	(17%)
<i>Klebsiella</i>	30	(29%)	20	(22%)	41	(28%)	91	(26%)
<i>Enterobacter</i>	11	(11%)	4	(4%)	15	(10%)	30	(9%)
<i>Citrobacter</i>	0		4		6		10	
<i>Alkaligenes</i>	3		1		1		5	
<i>Salmonella</i>	0		1		1		2	
<i>Proteus</i>	3		8		10		21	
<i>Pseudomonas</i>	12	(12%)	10	(11%)	11	(8%)	33	(10%)
<i>Staphylococcus</i>	4		8		2		14	
<i>Streptococcus</i>	5		3		10		18	
<i>Enterococcus</i>	1		2		10		13	
Others	0		3		10		13	
<i>Candida</i>	22	(21%)	11	(12%)	5	(3%)	38	(11%)
Total	104		94		148		346	

に対して低毒性の SBPC を 1 日 10~30 g の大量点滴静注を行なうことにより、高い血中および胆汁中濃度が得られ、やや感受性の低い菌にも効果が期待できるとして注目されている。

さて、すでに市販されている Cephalosporin 製剤のラット、イヌ、ウサギ、サルおよびヒトでの胆汁排泄成績については、数多くの報告があるが、胆嚢管閉塞時に

は血中濃度の方が重要であるとされてきた。しかし、CET, CER は尿中排泄は非常に高いが、胆汁中排泄は低く、総排泄量は投与量の 1% 以下にすぎない。

われわれの胆汁から分離したグラム陰性桿菌における薬剤感受性試験 (Table 6) からわかるように、*E. coli* および *Klebsiella* において CEZ は CET よりかなりすぐれているといえ、胆道感染症の化学療法

Table 5 Organisms isolated from bile of patients with cholangia

Organisms	Kyoto University (1969~1975)		Tokyo University (1969)
	Department of Surgery	Department of Internal Medicine	
	Puncture of gallbladder Biliary drainage	Duodenal tube (B-bile)	Duodenal tube (B-bile)
<i>E. coli</i>	25	20	54
<i>Klebsiella</i>	38	13	37
<i>Enterobacter</i>	11	7	10
<i>Citrobacter</i>	5	6	1
<i>Alkaligenes</i>	1	1	0
<i>Salmonella</i>	2	0	0
<i>Proteus</i>	12	5	4
<i>Pseudomonas</i>	17	4	2
<i>Staphylococcus</i>	2	8	9
<i>Streptococcus</i>	7	6	9
<i>Enterococcus</i>	9	3	0
Others	6	8	20
<i>Candida</i>	2	14	0
Total	137	95	146

Table 6 Sensibility rate of biliary isolated gram negative bacilli against several antibiotics

(Kyoto University 1975)

Organisms	No. of organisms	Sensibility rate (%)			
		CEZ	CET	SBPC	CBPC
<i>E. coli</i>	21	100.0	37.5	61.9	55.0
<i>Klebsiella</i>	32	84.6	50.0	9.4	3.6
<i>Enterobacter</i>	6	50.0	0.0	83.3	83.3
<i>Proteus</i>	4	0.0	0.0	50.0	25.0
<i>Pseudomonas</i>	11	0.0	0.0	81.8	20.0

(Tri DISC)

\* Sensibility rate: No. of Sensibility to (+), (#)/Total No. of organisms × 100

としては SBPC とこの CEZ を使い分けるのがもっともよいと考えられる。しかし、胆汁中濃度と胆嚢組織中濃度から論じたものはほとんどない。

本試験では CEZ 類緑化合物の1つとして合成された、CEZ と同等の抗菌スペクトラム、抗菌力を有する新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質である CTZ について胆汁中濃度、胆嚢組織中濃度を検討した。この CTZ は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌に対して CEZ と同等もしくはそれ以上の強い抗菌力を示し、その静脈内投与後は速やかに有効血中濃度に達すると同時に比較的良好に各組織に移行するといわれる<sup>1)</sup>。とくにその投与量のほとんど全部が代謝を受けずにそのまま尿中 (86.6%)、胆汁中 (4.5%) に排泄される<sup>1)</sup>。

とくに CER, CET 使用中に残存してくる *Enterobacter* に対して、CEZ と同様かなりの効果が期待できる。しかも CEZ はヒト血清蛋白結合率が 92% ときわめて高く、CET の値を越しているのに反して、この CTZ 86% と CET と同程度であり、いったん生じた抗生物質・ヒト血清蛋白結合体をリン酸緩衝液で希釈して遊離してくる抗生物質の力価回復率を測定してみると CEZ や CET より著しくすぐれている。このことは胆嚢組織内の感染部位において遊離してくる活性型抗生物質濃度が高いことを意味しており、胆汁中排泄率は CEZ より劣るとはいえ、この点ですぐれていることで CEZ と同様、胆道感染症の化学療法剤の一つとして臨床応用し得ると思われる。ただ、前述のように抗菌スペクトラムが CEZ 類似であるため *Pr. vulgaris* や *Ps. aeruginosa* に対して効果を期待できない。

われわれの成績では CTZ 2 g を1回、静脈内に投与15分後血清中に平均 187.2  $\mu\text{g/ml}$  の peak 濃度が得られ、1時間後 47.5  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 38.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2.5時間後 15.5  $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後 12.8  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 18.9  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後 1.6  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。4時間後の値が3時間後の値より高くなっているのは、1例で4時間後 46.5  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度がみられたため、他の2例の平均値は 5.1  $\mu\text{g/ml}$  である。胆嚢胆汁中濃度は投与1.5時間後に平均 25.5  $\mu\text{g/ml}$  みられ、1.7~1.8時間後、37.5  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 4.2  $\mu\text{g/ml}$ 、2.5時間後 8.4  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。peak 値の出現は1.7~1.8時間後で血清中濃度より遅く出現した。2例で総胆管胆汁中濃度を経時的に測定したときの値は

1.5, 2時間後にそれぞれの peak 値 24.4, 15.5  $\mu\text{g/ml}$  を示した。胆嚢組織中濃度は測定例数が少ないが胆嚢炎のための血行障害により極端に低値を示した症例を除いて、最高 110  $\mu\text{g/g}$ 、平均 41.8  $\mu\text{g/g}$  とグラム陰性菌に対しても十分に効果を期待しうる組織中濃度を得ることができた。

これらの成績は CTZ の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などに対する最小発育阻止濃度と比べると胆汁中濃度はそれを十分越えており、胆嚢組織中濃度もほとんどの症例において越えている。このことから CTZ も胆道感染症の化学療法剤の一つとして利用しうると考えられる。

### 結 語

- 胆石症により胆嚢切除術を受けるべき症例9名(男1名、女8名)に CTZ 2 g を単独静注し、投与後の血清中濃度と手術終了後の血清中濃度から、血清中濃度の推移を検討し、また開腹時の胆嚢胆汁、および胆嚢組織中の各薬剤の濃度を測定した。
  - CTZ 2 g 静注では胆嚢胆汁中濃度は投与1.7~1.8時間後に平均 37.5  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値を示した。
  - 本学における外科的胆道疾患の胆汁中細菌は、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* にて 54% を占め、その他 *Proteus* と *Pseudomonas* が 21% に認められた。
  - これら検出された胆汁中グラム陰性桿菌の各抗生物質の感受性試験の成績では CEZ は *E. coli* と *Klebsiella* に、SBPC は *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* とに感受性が高いことが判明した。
- 以上の成績を総括して CTZ は *E. coli*, *Klebsiella* などによる胆道感染症の治療に有用な薬剤であると思われる。

### 文 献

- Ceftazole 資料, 1975
- ACOCCELLA, G., et al.: Biliary excretion of antibiotics in man. *Gut* 9:536, 1968
- KNOTHE, H., B. W. LAUER, & W. HARTEL: Die Gallenausscheidung von Cefazolin. *Infection* 2 Suppl.: 54, 1974
- 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, 1969

## CHEMOTHERAPY OF BILIARY INFECTIONS – A STUDY ON LEVELS OF ANTIBIOTICS IN HUMAN BILE AND GALLBLADDER TISSUE

HIROSHI TANIMURA, MASAFUMI TAKENAKA, NOTOICHI SETOYAMA and MASAO NAGASE

The Second Surgical Department, Kyoto University, School of Medicine

(Director: Prof. Dr. YORINORI HIGASA)

TORU YASUTOMI

The Surgical Department, Kyoto National Hospital

KINYA HASHIMOTO and KIYOSHI OSUMI

The Surgical Department, Mitsubishi Kyoto Hospital

Infections of the biliary tract require wide spectrum antibiotics providing high antibacterial concentrations in bile and gallbladder wall. The levels of ceftazole (CTZ) in serum, gallbladder bile, gallbladder tissue and common duct bile were studied in 9 (1 male and 8 female) Japanese patients with cholelithiasis. Following a single injection of CTZ 2 g, the peak level in gallbladder bile was 37.5  $\mu\text{g/ml}$  on an average and the level in gallbladder tissues was 41.8  $\mu\text{g/ml}$  on an average. The maximal concentration in bile from patients with biliary drainage in common bile duct was 24.4  $\mu\text{g/ml}$  in 90 minutes after a single injection of CTZ 2 g

The organisms most frequently isolated from bile of patients with surgical diseases of biliary tract in our clinic were *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* and *Pseudomonas*. The results of sensitivity tests of antibiotics to these Gram negative organisms show that cefazolin (CEZ) is effective on *E. coli* and *Klebsiella* and that sulbenicillin is effective on *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus* and *Pseudomonas*. CTZ has an antimicrobial spectrum and activity similar to those of CEZ.

From these results, CTZ might be of value in the treatment of biliary infections, especially in cases caused by *E. coli* or *Klebsiella*.