

## PTC-D による閉塞性黄疸解除時の抗生物質胆汁中移行

Sulbenicillin および Cefazolin について

石川 羊男・岸本 孝博・宮井 満久  
 宮村 忍・嵯峨山 徹・琴浦 義尚  
 辰巳 葵・森垣 驍・伊藤 信義  
 兵庫医科大学第二外科

(昭和 51 年 8 月 18 日受付)

胆道感染症の治療を目的として、抗生物質の胆汁中移行に関する多くの研究が報告されてきた。これらの研究結果から、現在では、各種の抗生物質の胆汁中への移行性は、一定の投与条件における血清中濃度に対する胆汁中濃度の比から評価されることが多い。このような観点から、胆汁中移行性の高い抗生物質として、penicillin, cephalosporin および macrolide 系の抗生物質があげられている(すべての薬剤についてはいえないが…)。

動物実験によれば、各種抗生物質の胆汁中移行は、動物種、周令、投与量および投与方法などによって影響をうけることが知られており、他方、臨床例においては上記の要因以外に、生体側の極めて複雑な因子の影響を受け、特定の抗生物質の胆汁中移行が必ずしも常に一定の傾向を示さない。例えば同一患者における特定の抗生物質の胆汁中濃度は極めて大きく変動することもしばしば観察される<sup>1)</sup>。

この原因として、胆汁の採取方法とその時期、さらに肝の質的、量的な障害度の差が考えられる。

胆汁採取方法については、従来、多くなされてきた方法として

- 1) 手術中の胆嚢から穿刺によって採取する方法。
- 2) 胆嚢を利用し、外瘻として採取する方法。
- 3) 胆摘後、胆道を利用した T-tube drainage から採取する方法。

がほとんどであり<sup>2-10)</sup>、いずれの場合も手術、麻酔による侵襲、摂食水状態などが、抗生物質の胆汁中移行値になんらかの影響を与えたと考えられる。

また、対象としては、肝機能正常例、異常例の両面から正常胆道例、胆石症、胆嚢炎、胆管炎症例が取り上げられてきたが、閉塞性黄疸症例についての検討はごく少ない。いずれも手術操作をともなった研究がほとんどであるため、胆汁は十二指腸への流出、また、腸液、細菌の十二指腸からの逆流、腹腔内の炎性反応などが胆汁中移行成績の解析を困難にする問題の1つといえる。

著者らはこれらの諸問題をできるかぎり単純化し、臨

床医として実際に問題となる肝障害時、とくに閉塞性黄疸の際に抗生物質の胆汁中移行がどの程度にみられるかを知るため、治療効果を高め、生体侵襲の少ない PTC-D (percutaneous transhepatic cholangiodrainage) を施行し<sup>11)</sup>、減黄を計りながら閉塞解除後、長期にわたり抗生物質の胆汁中移行を観察した結果、興味ある知見をえたので報告する。

## 1) 対象症例

1974 年 12 月から 1976 年 5 月までの 1 年 6 カ月間に教室へ入院し、閉塞性黄疸のため PTC-D を施行された患者のうち、Table 1 に示す 15 例に対し減黄策を講じた直後から約 40 日間、Sulbenicillin (SBPC), Cefazolin (CEZ) の 2 種類の抗生物質の胆汁中移行について観察検討の対象とした。

## 2) 研究方法

患者はすべて入院直後、X線 TV 透視下において、教室の方法により PTC-D を施行し<sup>11)</sup>、完全に肝管内に挿入した polyethylene tube を drainage 用 catheter に接続、siphon 効果を利用して bed side に採取瓶をとりつけ、胆汁を蓄積した。検査当日はいずれの投薬もさけたが、水分摂取だけは患者の自由とした。

抗生物質の投与量はいずれも成人治療量、すなわち、SBPC 10g, CEZ 4g または 2g で 5% glucose 500 ml に溶解し、drip infusion 法で 1 時間にて投与した。

測定日は患者の容態を配慮し、at random に決め、PTC-D 施行直後 (0 日) から経日的に計測用処置を行った。

血清および PTC-D catheter 根部から流出する血液の混入を認めない新鮮な胆汁 2 ml を採取し、血清は採血後分離、両試料ともなるべく速やかに  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。

Drip infusion 開始直前から 8 時間まで、血清、胆汁を一定時間ごとに滅菌スピッツに連続採取した。

抗生物質濃度測定は藤沢薬品中央研究所、化療部門に依頼した。

Table 1 Liver function of all cases before percutaneous transhepatic cholangio-drainage

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	Duration of jaundice (days)	Total bil.	Direct bil.	GOT	GPT	Al-P
1	M	60	Stricture of common bile duct after O.P.	10	3.7	3.0	235	137	44.4
2	M	42	Carcinoma of common bile duct	unknown	2.7	1.3	84	53	8.8
3	M	65	Choledocholithiasis, biliary infection	16	8.1	4.5	57	80	20.2
4	M	41	Stricture of common bile duct after O.P.	66	27.1	14.5	41	16	4.7
5	M	64	Choledocholithiasis	32	5.2	2.0	53	37	18.4
6	M	56	Carcinoma of common bile duct	88	34.6	20.4	161	86	37.5
7	M	68	Carcinoma of pancreas head	7	6.2	2.9	138	257	20.7
8	M	54	Metastasis of esophagus cancer	13	12.2	6.3	94	55	16.0
9	F	63	Metastasis of gastric cancer	12	13.3	10.3	218	115	56.9
10	M	47	Carcinoma of pancreas head	14	37.4	21.0	126	235	10.7
11	M	72	Acute obstructive cholangitis	46	15.4	8.1	126	138	33.9
12	F	57	Recurrence of gall bladder cancer	45	13.2	11.4	39	47	—
13	F	39	Stricture of common bile duct after O.P.	27	19.0	9.8	65	36	5.3
14	F	71	Carcinoma of gall bladder	20	21.8	11.1	41	20	7.5
15*	F	58	Stricture of common bile duct after O.P.	48	8.3	3.2	30	16	18.9
normal range					0.2~1.2 mg/dl	0~0.2 mg/dl	8~40 KAU	5~35 KAU	0.8~2.9 BLU

\* bilio-bronchial fistula

Table 2 Mean serum levels of antibiotics tested in patients after 1 hour I.V. infusion

Antibiotics Dose	No.	Serum levels $\mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ S.E.)				Serum half life
		1 hr*	3 hr.	5 hr.	7 hr.	
Sulbenicillin 10g	8	481 $\pm$ 66.0	151 $\pm$ 27.3	52.9 $\pm$ 12.0	17.2 $\pm$ 5.3	1.2 hr.
Cefazolin 2g	32	176 $\pm$ 8.4	62.6 $\pm$ 3.6	33.6 $\pm$ 2.6	18.4 $\pm$ 2.2	1.4 hr.
Cefazolin 4g	13	268 $\pm$ 18.4	114 $\pm$ 13.3	65.2 $\pm$ 15.1	32.0 $\pm$ 8.8	1.8 hr.

\* Time : from initiation of drip infusion

Fig. 1 Distribution of peak time of bile concentration and biliary excretion rate

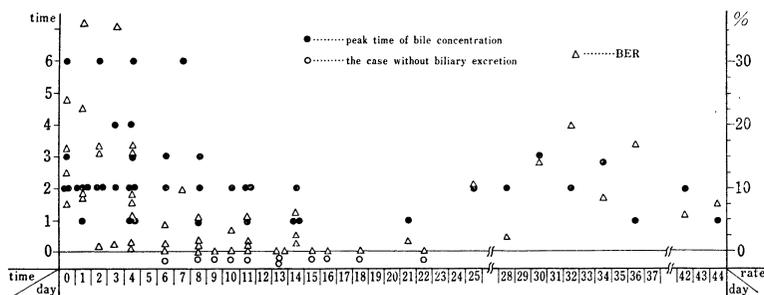




Table 4 Peak levels of serum and bile concentration of antibiotics after I. V. infusion  
(bile level/serum level)  $\mu\text{g/ml}$

Antibiotics	CEZ													SBPC 10g			
	2g						4g							9	13	14	15
case day after PTC-D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	9	13	14	15
0					16.5 220	29.7 240		76.0 320									80.0 500
1		8.7 106	14.2 157				79.0 220			52.0 230							
2					0.76 150	28.0 182				26.5 160							
3			1.8 176				82.0 231										
4		10.6 127			19.0 115	1.28 180		36.0 240		1.9 140	20.0 185						33.5 500
5																	
6	9.7 240				1.25 220	0.14 149											
7							18.7 196										
8					10.0 195	1.12 167				5.5 330		0.3 185					
9							0.14 167										
10					8.4 270	0.14 177											
11							0.14 220	3.2 380		5.5 334							40.0 730*
12																	
13							0.14 119								0 384		
14	10.3 160	1.6 140											6.8 260				
15							0.11 196										
16								0.3 340									
17																	
18														0 680			
19																	
20																	
21		1.8 125															
22	0.1 217																
23																	
24																	
25																	46.0 450
28		4.7 227															
29																	
30																	13.0 92
31																	
32										50.0 256							
33																	
34																	32.5 420
35																	
36		22.4 134															
42				8.9 165													
43																	
44				3.4 47													

SBPC は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を, CEZ は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を test organism とし, クエン酸ナトリウム寒天培地 (1% クエン酸ナトリウム, 0.5% ポリペプトン, 0.3% 肉エキス, 1% 寒天末) を検定培地として使用し, disk 法で bioassay しその阻止円の直径の平均値をもって濃度測定した。なお血清中濃度は人血清で, 胆汁中濃度は M/15

phosphate buffer pH 7.0 を用いて検量線を作製した。

各症例の経日的, 経時的測定値は統計的処理されるとともに, 血中へ投与された抗生物質が胆汁中へ移行する場合, その移行の程度を表現する手段として, 最高胆汁中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )/最高血清中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\times 100(\%)$  を算出し, 各症例についての薬剤の胆汁中移行率 BER; biliary excretion rate とし, 経日的推移の検討を行な

った。

### 3) 成績

#### a) 血清中濃度

SBPC, CEZ 投与後の平均血清中濃度の時間的推移は Table 2 に示した。これらはいずれも投与直前の抗菌活性をみとめていない。

SBPC 10g, CEZ 4g および 2g 群でいずれも drip infusion の終了直後、すなわち、1時間値が最高濃度を示し、これらの値は体重当りの投与量を無視して比較すれば、SBPC (10g) の  $481 \pm 66.0 \mu\text{g/ml}$  (mean  $\pm$  S. E.) が最も高く、続いて CEZ (4g)  $268 \pm 18.4 \mu\text{g/ml}$ , CEZ (2g)  $176 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$  の順になった。SBPC の血清中濃度は CEZ より急速に低下をみた。Drip infusion 開始後7時間経過時の血清中濃度は CEZ (4g)  $32.0 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$ , CEZ (2g)  $18.4 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ , SBPC (10g)  $17.2 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$  の順となった。

#### b) 最高血清中および胆汁中濃度の経日的、経時的観察ならびに胆汁中移行率について (Fig. 1, Table 3, 4)

使用抗生物質の血清中濃度は drip infusion 開始後1時間、すなわち、終了直後で最高値となるのは、各症例すべての時点で一定した傾向として観察しえた。

これに反し、胆汁中濃度は、drip infusion 開始後8時間までの観察で経日的に大きく変動をみた。

すなわち、PTC-D 後、約1週間は最高胆汁中濃度が6時間後におよぶ症例もみられた。

本実験の全体を通じて、最高胆汁中濃度の peak 出現時間帯は、53回の計測で drip infusion 開始後1時間 9/53回 (17.0%)、2時間 20/53回 (37.7%)、3時間 6/53回 (11.3%) となり、最も遅延した6時間では 4/53回 (7.5%) であった。

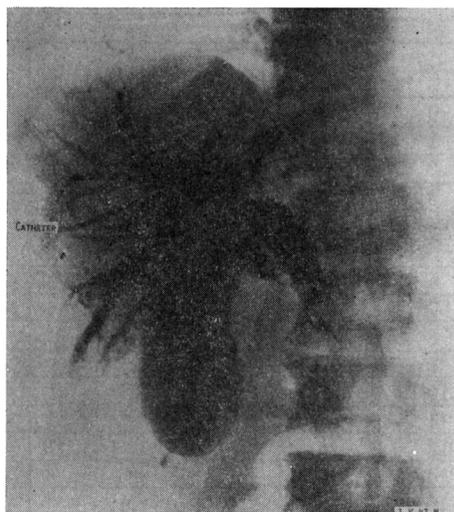
また、使用薬剤と peak 出現時間帯との相関は認めなかった。

PTC-D 後6日から22日の間に11回 (20.8%) の測定で胆汁中移行率が1%以下の例が出現した。しかし、PTC-D 後24日以降では胆汁中濃度の peak 時間値は drip infusion 開始後3時間以内に認めうるようになり、ほとんどの移行率は5%以上を示した。

SBPC および CEZ の胆汁中移行率の症例別経日的変化は Table 3, 4 のとおりで使用抗生物質および投与量の間に関係はみられなかったが、同一薬剤における各症例の移行率は、測定日によって差を有し、最も高い移行率を呈したものは case 7 で、PTC-D 後1日目の CEZ 2g 投与例の 35.9% (最高胆汁中濃度  $79.0 \mu\text{g/ml}$ , 最高血清中濃度  $220 \mu\text{g/ml}$ ) であった。

一般に PTC-D 直後の移行率は比較的よく、PTC-D

Fig. 2 Cholangiographic abnormalities observed in case 10 (complete obstruction of chole-docus due to carcinoma of the pancreas)



6日後から移行率の低下する症例が目立ち、22日後までその傾向を継続したが、その後は少数例ながら、漸次移行率の改善がうかがわれる結果をみた。

この傾向と肝機能、胆汁量との相関性は、必ずしも明らかではないが、肝機能の改善が顕著な case 7, 10 では明確な移行率減衰 curve を示した。

### 4) 症例

#### a) 症例 10 47才男 (Fig. 2, 3)

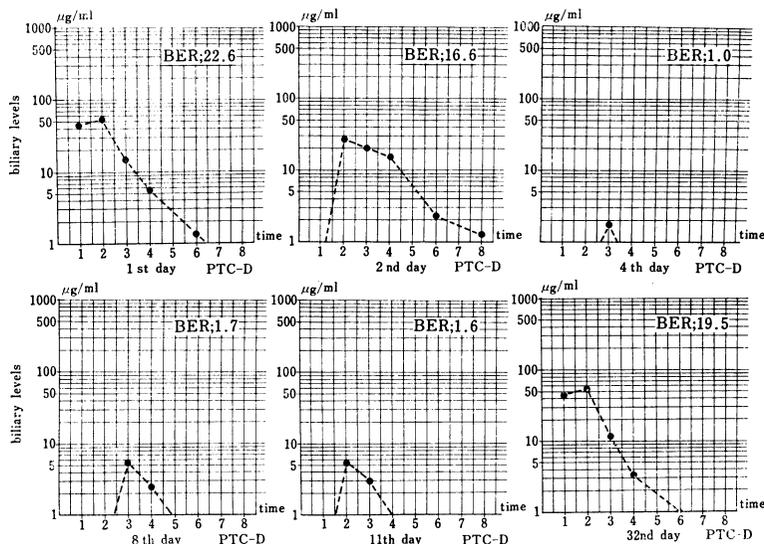
入院、PTC-D までの2週間前から何らの誘因もなく発黄、全身倦怠感が著明となった。

来院後、直ちに PTC-D を施行、精査の結果、Fig. 2 のとおり、総胆管末梢部で完全な横断像と硬化を認め、肺癌と診断した。

PTC-D の効果は顕著で、1日 300 ml~1,300 ml, 平均 681 ml の胆汁排出による減黄に伴い、5日後から全身状態、とくに食欲、肝機能の改善を認めた。

本症例に対し、PTC-D 後、1, 2, 4, 8, 11, 32日に CEZ 4g をそれぞれ drip infusion で投与し、胆汁中濃度を測定した。その結果は Fig. 4 のとおりである。PTC-D 後、当初は移行率、22.6% と良好な胆汁中移行を示し、胆汁中濃度が最高値に達する時間 (peak 時間値) も drip infusion 開始後2時間であったが、その後、肝機能の改善にもかかわらず、CEZ の胆汁中移行率は PTC-D 後2日目で 16.6% (peak 時間値; 2時間)、4日目で 1.0% (peak 時間値; 3時間)、8日目で 1.7% (peak 時間値; 3時間) と低下し、胆汁中濃度が peak に達する時間も遅延した。しかし、32日後には移行率は 19.5% (peak 時間値; 2時間) とほぼ PTC-D 直後に近い値

Fig. 3 Daily pattern of bile concentration of cefazolin (4g) after I.V. infusion and liver function in case 10



Days after PTC-D	Bile volume (ml/day)	Total bil. (mg/ml)	Direct bil. (mg/ml)	GOT (KAU)	GPT (KAU)	Al-P (BLU)
before	—	37.4	21.0	126	235	10.7
4	450	10.5	8.3	—	—	—
7	780	14.1	6.6	113	131	7.9
11	660	10.4	4.8	65	92	6.1
16	1,120	6.8	1.4	86	77	3.1
42	550	1.2	0.6	55	81	3.8

をみた。

#### b) 症例 7 68 才 男 (Fig. 4)

約 1 週間の黄疸のち入院、直ちに PTC-D 施行、総胆管は三管合流部以下で内側に牽引され、V 字型の完全閉塞をみとめ、肝癌と診断した。

PTC-D 施行後 1 日 120~900 ml、平均 473 ml の胆汁排出をみた。肝機能も約 2 週間で正常値に近く改善した。

胆汁中移行を CEZ 2g、drip infusion で検討した結果、PTC-D 直後 35.9% の移行率、胆汁中濃度が peak 時間値に達するのも drip infusion 開始後 2 時間に認めた。その後、PTC-D 後 3 日では 35.5% (peak 時間値; 4 時間) となり PTC-D 後 7 日には 9.5% と移行率の減少をみるとともに、胆汁中濃度が最高値に達するのは 6 時間後となった。

さらに PTC-D 後 9 日以降は、血中濃度の推移には著変なく、肝機能改善が顕著であったにもかかわらず、胆汁中の CEZ 濃度は検出限界以下か、微量となった。

第 17 病日、手術のためそれ以降の検討は実施しな

った。

なお、本患者の PSP test は 1 時間値 74.8%、2 時間値 93.3% と正常域であった。

#### 5) 考 按

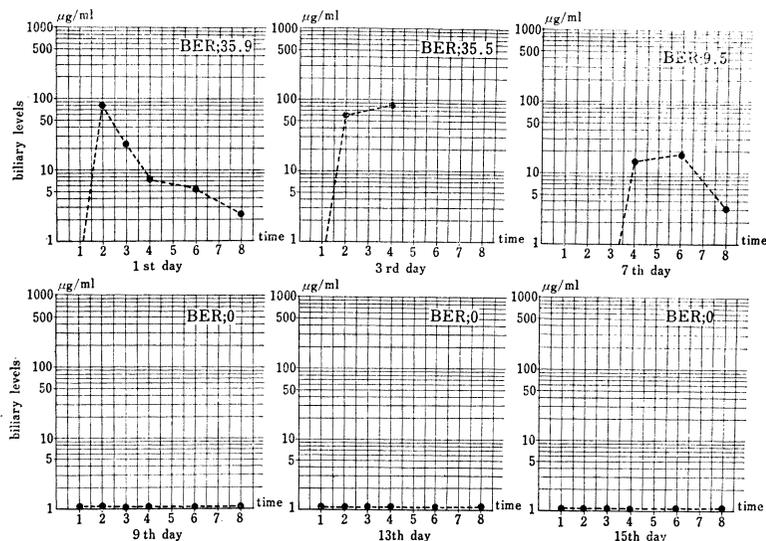
外科的黄疸、とくに胆道感染症を合併した場合、その緊急性のため、姑息的にしる根治的にしる、開腹処置を行なうことは、重篤な合併症に繋るとの考え方は、現在の一般的通念である。しかし、これら症例に PTC-D が導入、普及し、その効果は著明で、全身状態の改善をうるようになり、手術的処置が容易かつ根治性のない症例の延命効果の向上をみている。

また一方、各種抗生物質の投与による胆道感染症の治療効果および胆汁中移行についての検討成績が報告され、この領域の治療に適した抗生物質の選択が現在まで行なわれてきた<sup>1~10,12)</sup>。

従来報告されてきた臨床的な胆汁中移行に関する報告中、問題視されるのは方法論的に 3 点が指摘できる。

その 1 点は胆汁採取方法で、ほとんどのものは手術的操作により、麻酔、手術侵襲、絶食などの諸点が直接成

Fig. 4 Daily different pattern of bile concentration of cefazolin (2g) after I. V. infusion and liver function in case 7



Days after PTC-D	Bile volume (ml/day)	Total bil. (mg/ml)	Direct bil. (mg/ml)	GOT (KAU)	GPT (KAU)	Al-P (BLU)
before	—	6.2	2.9	138	257	20.7
7	420	2.5	1.2	57	65	11.0
14	480	1.5	0.7	28	35	6.4

績に影響を与えると考えられ、その他、T-tube を利用した場合、胆汁の十二指腸流出、十二指腸液の逆流がすでに問題視されており、濃縮能のある胆嚢を利用した胆嚢外瘻や、術中胆嚢穿刺法などにも同様の問題点を含んでいる<sup>1,10)</sup>。

次いで肝機能障害の重篤な場合、とくに閉塞のある症例についての報告は少ない。これは当然、重症患者を対象とする上、手術操作を加えることで十分な検討ができず、問題となることが多いためと考えられる。

第3点として、胆汁採取時間が不十分で、経時的、経日的推移を反覆して観察した報告は殆んどみられない<sup>12)</sup>。

以上の問題点をふまえ、臨床的に安全かつ迅速、有効で侵襲度の全く少ない PTC-D を利用して実験条件を規定した。その結果、抗生物質の胆汁中移行に関し、計 15 例に 53 回の経日的観察を行なうことができた。このように、PTC-D を利用することにより、同一患者について長期にわたり、SBPC および CEZ の胆汁中移行の動的な一面が明らかとなった。また、対象症例はすべて閉塞性黄疸患者で、原因的には良性、悪性症例が混在し、肝障害、黄疸期間の程度差はあるが、このような症例について抗生物質の胆汁中移行の検討を行なった報告は従来から極めて少ない<sup>13)</sup>。

本報で用いた SBPC および CEZ はすべて 1 時間の drip infusion で投与された。この条件下における最高血清中濃度は、すべての例で drip infusion 開始後 1 時間値に認められた。これに対して胆汁中の最高濃度は、drip infusion 開始後 2 時間で 37.7% に認めたが、他の例では peak 時間の変動が 1 時間から 6 時間のあいだに分散し、一定ではなかった。

しかし、peak 時間値に達する時間の変動は PTC-D 後約 1 週間でみられ、この時期を過ぎると SBPC および CEZ の多くは胆汁中から検出されなかった。

すなわち、胆汁中への移行は極端に低下し、濃度 peak を形成しない時期のあることが判明した。

この傾向は、該当時期に当る症例の多数例にみられ、程度の差はあれ、一定した現象と考えられる。しかし PTC-D 後、少数例ではあるが、約 3 週間以上経過観察できた症例は、いずれも再度胆汁中移行は回復の傾向をみた。

また、一方、著者らは血中から胆汁中へ移行する抗生物質の量的関係を比較する 1 方法として、抗生物質の移行率 (BER ; biliary excretion rate) を算定した。この移行率の面からも、現象的には PTC-D 直後は比較的胆汁中へ良く移行する SBPC, CEZ の移行率が極めて低下

する時期が明らかに存在した。この時期は現在までの検索では約3週間までで、これを境に再び移行率の上昇が認められ、ほぼ PTC-D 直後の level まで回復することが分った。

このように閉塞性黄疸解除時の抗生物質の胆汁中移行は、従来報告されているように単純な現象ではなく、解析困難な病態下では複雑な推移をすることが明らかになった。

一般に正常な実験動物や、肝障害のごく軽微または全くない症例を対象に、各種の抗生物質の肝組織 level や胆汁中移行性の難易を比較し<sup>1)</sup>、重篤な肝障害症例や、重症胆道感染症例にも同様の抗生物質移行がみられるかのように思われる面があったが、本報におけるわれわれの実験成績から、この点について再検討の必要を示唆するものと考えらる。

閉塞性黄疸下における抗生物質の胆汁中移行は、いずれの薬剤、投与方法に関係なく認めないのが一般的な考え方で、PTC-D により減黄した場合、その直後から良好な移行が高田ら<sup>13)</sup>によって観察されてきた。この事実は一方では閉塞性黄疸下の凝固因子障害下における PTC-D の手技上の問題として、術後胆汁中への血液混入を危惧する場合があります、その可能性は完全には否定できない。しかし著者らはとくにこの点に留意し、対象症例として、hemobilia 症例は事前に除外し、通常の PTC-D 直後にみられるごくわずかの血液混入の場合は、数時間で止血しうる事が分っているので本実験は各症例の現状に則して行なつた。

著者らは SBPC, CEZ の2種, 3群の抗生物質の胆汁中移行性について経日的に検討したが、いずれにしる、PTC-D 施行下の閉塞解除例は、時間的因子の介在が大きく存在する結果をえた。

本現象の解明に関する検討は、今後待つ必要があるが、現在、血中から胆道への物質移行に関する知見として、色素や抗生物質の多くは血清中の蛋白(アルブミン、 $\beta$ -リポ蛋白)との結合のうえ、sinusoid から Dissecting 腔を経て肝細胞膜を介して取り込まれ、bile canaliculus への輸送、排出を受けているとされ、これが閉塞性黄疸時には末梢の閉塞で胆道内圧の亢進のため、正常の route が障害され、胆汁成分の血中逆流がみられる。これは、肝細胞間隙が密に接している terminal bar や desmosome の離開<sup>14-17)</sup>か、肝細胞膜の機械的または変性崩壊による bile canaliculus と sinusoid 間の異常 shunt 形成によるものとの報告がある<sup>17,18)</sup>。しかし、血液成分のような高分子物質の直接の漏出が認められるほどの間隙ではないと考えている。

PTC-D による胆道減圧で、血清中抗生物質の胆汁中

への移行は、本来の transport だけでなく、sinusoid ~ bile canaliculus 間の異常 shunt への漏出が加味された可能性があり、これが PTC-D 直後の移行率が高値をとることと関連するのではないかと推論している。

その後、PTC-D の減圧効果により、肝細胞の胆汁鬱滞、変性に対する修復がみられ、その時期には肝機能の改善と平行に肝細胞間の状態改善により、物質の移行も本来の route による transport をとるものと推定され、肝細胞の不完全な修復下では、物質移行、とくに SBPC および CEZ の胆汁中移行は一時低下するよう思われる。

肝細胞修復が確立した場合は SBPC および CEZ の胆汁中移行も再び増量してくると推論した。

この他、高 bilirubin 血症下において、bilirubin と血清蛋白の競合の問題や、病的胆汁そのものによる抗生物質の胆汁中移行への影響が、この移行現象に関する可能性は否定できない。

以上のとおり、詳細な mechanism は不明であるが、SBPC および CEZ の胆汁中移行性は、閉塞性黄疸の閉塞解除後、その経過中大きく変化し、これらの成績は肝機能の改善傾向には関連なく、経過の過程で一時期移行しにくい現象の存在することが判明した。

## 6) 結 論

閉塞性黄疸症例、15例に PTC-D を施行し、その直後から SBPC, CEZ の一定量を drip infusion 法(1時間)で投与、経時的、経日的に血清中濃度および胆汁中濃度を測定した結果、これらの抗生物質の胆汁中移行に關し下記の結論をえた。

1) 一般的に胆道減圧に伴い、全身状態、肝機能の改善は顕著で、その経過中、SBPC および CEZ の胆汁中移行は大きな変動を示した。

2) 被検例のすべてにおいて、これら抗生物質の血清中濃度は drip infusion 開始後1時間、すなわち終了時に最高値を示した。また各抗生物質とも血中から一定の消失傾向をみた。これらは各症例の病期、病型に関係なかった。

3) 胆汁中への SBPC および CEZ の移行率を求め、経日的推移をみると、PTC-D 施行後、4日から3週間にわたり、検討した SBPC, CEZ の移行率が著しく低下する時期が認められた。

4) PTC-D 後、約1週間までの症例について、胆汁中濃度の peak 値は、drip infusion 開始後1時間から6時間に分布したが、3週以降の計測例では安定し、全体的には drip infusion 開始後2時間間に最高濃度をみたものが多かった。

本論旨は第12回胆道疾患研究会(昭和51年8月、広

島)で発表した。

本研究に際し、終始御援助を戴いた、藤沢薬品中央研究所主席研究員 西田 実博士、および村川武雄博士に深謝します。

#### 文 献

- 1) ACOCELLA, G. ; R. MATTIUSI, F. B. NICOLIS, R. PALLANZA & L. T. JENCONI : Biliary excretion of antibiotics in man. *Gut* 9 : 536~545, 1968
- 2) 堤 敬一郎, 齊藤英樹, 菅野鑑一郎, 高橋 浩, 山下芳朗, 吉田奎介, 長谷川 詮 : 胆道疾患における Cefazolin の胆汁内移行。 *Chemotherapy* 23 : 1555~1560, 1975
- 3) RAM, M. D. & S. WATANATITTAN : Levels of cefazolin in human bile. *JIDIAQ* 128 suppl. : 361~363, 1973
- 4) 渡辺健太郎, 中川圭一, 横沢光博 : CBPC, SBPC の吸収排泄臓器内濃度について。 *最新医学* 29 : 830~837, 1974
- 5) 安富 徹, 岡本美穂二, 村川武雄, 松原忠雄, 松原忠雄, 横田好子, 西田 実 : 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。 *Chemotherapy* 22 : 1080~1087, 1974
- 6) 上村良一, 石井哲也, 島本 学, 横山 隆 : 外科領域における Carbenicillin (Gripenin) の基礎および臨床成績。 *Chemotherapy* 17 : 1218~1223, 1969
- 7) SCHOENFIELD, L. J. : Biliary excretion of antibiotics. *New Engl. J. Med.* 284 : 1213~1214, 1971
- 8) AYLIFFE, G. A. J. & A. DAVIS : Ampicillin levels in human bile. *Brit. J. Pharmacol.* 24 : 189~193, 1965
- 9) 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
- 10) 西川泰右, 横山敏一, 松本慶蔵 : 胆道疾患における胆汁内抗生物質移行—Cephalexin を中心にして—。 *Chemotherapy* 22 : 180~185, 1974
- 11) 石川羊男, 嵯峨山徹, 岸本孝博, 宮井満久, 宮村忍, 琴浦義尚, 辰巳 葵, 森垣 駿, 山下忠義, 伊藤信義, 稲本一夫, 中尾宣夫 : 経皮経肝的胆道 drainage 法の実際。 *日臨外* 37 : 458~467, 1976
- 12) 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. D.* 84 : 140~152, 1947
- 13) 高田忠敬, 羽生富士夫, 福島靖彦, 内田泰彦, 今泉俊秀, 安田秀喜, 金山成保, 磯辺孝司, 中村光司, 木下裕宏, 小林誠一郎, 竹本忠良 : 閉塞性黄疸における抗生剤の胆汁内移行に関する検討。 *日消誌* 73 : 941~949, 1976
- 14) POPPER, H. & F. SCHAFFNER : *Liver structure and function.* McGraw Hill Book Co., Inc., New York, 1957
- 15) HAMPTON, J. C. : An electron microscope study of the hepatic uptake and excretion of sub-microscopic particles injected into the blood stream and into the bile duct. *Acta Anat. (Basel)* 32 : 262~291, 1958
- 16) SCHATZKI, P. F. : The passage of radioactive from the biliary to the vascular system, an electron microscopic and radioactive tracer study. *Z. Zellforsch.* 119 : 451~459, 1971
- 17) BOCKMAN, D. E. : Route of flow and micropathology resulting from retrograde intrabiliary injection of india ink and ferritin in experimental animals, a combined light-and electron-microscopic study. *Gastroenterology* 67 : 324~332, 1974
- 18) DEPALMA, R. G. ; C. J. VOGT, Jr., J. WILBURN & W. D. HOLDEN : An electron microscopic study of extrahepatic biliary obstruction ; route to entry of bile into blood stream. *JAMA* 204 : 534, 1968

## THE BILIARY EXCRETION OF SULBENICILLIN AND CEFAZOLIN IN CASES OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE WITH PTC-DRAINAGE

YOSHIO ISHIKAWA, TAKAHIRO KISHIMOTO, MITSUHIISA MIYAI,  
SHINOBU MIYAMURA, TORU SAGAYAMA, YOSHINAO KOTOURA,  
MAMORU TATSUMI, TAKESHI MORIGAKI and NOBUYOSHI ITO

Hyogo College of Medicine, Second Department of Surgery

In this paper, the biliary excretion of SBPC and CEZ was clinically studied in 15 patients with obstructive jaundice after Percutaneous Transhepatic Cholangio-Drainage (PTC-D).

The serum and bile levels were determined at daily intervals after one-hour intravenous infusion of the antibiotics.

The excretion rate was expressed as percent of the rate of peak levels of serum and those of bile.

The biliary excretion of the antibiotics showed a certain change at time intervals which was not correlated to kinds and dose of the antibiotics administered. Starting at day 4 after PTC-D, there was a period of about 3 weeks during which biliary excretion rate was decreased remarkably.

These results would be valuable for the chemotherapy of patients with the biliary tract obstruction.