

Cefotiam (SCE-963) の胆汁中排泄

脇 慎治・内村正幸・武藤良弘・門野 寛

林 輝義・鮫島恭彦・立花 正

県西部浜松医療センター外科

はじめに

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で合成された新しい cephalosporin 系抗生物質で、その特徴はグラム陰性桿菌に対して従来の cephalosporin 系薬剤に比べ数倍の抗菌力を有する点にある。特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対して優れた抗菌活性を示すといわれる¹⁾。

胆道感染症における起炎菌はグラム陰性桿菌ことに *E. coli*, *K. pneumoniae* がその主体となっていることは多くの報告にみられ^{2,3)}、これら症例の治療に対しては、このようなグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、かつ胆汁中へ高濃度に排泄される薬剤が望まれる。

今回われわれは CTM を使用する機会を得たので、この薬剤の胆汁中排泄状態を観察し、胆道感染症に対する治療効果の可能性について検討したので報告する。

実験方法

対象

胆石症で手術を行い総胆管に T 字管を留置し、術後 2～3 週間を経過した全身状態の良好な患者 10 例を対象とした。これらの患者の肝機能検査成績は Table 1 に示した。なお BUN およびクレアチニン値は全例正常範囲であった。

薬剤投与法

7 例では CTM を 500 mg 静注し、他の 3 例では 1 g を 1 時間で点滴静注し、経時的に採血および胆汁採取を行った。

CTM 500 mg を静注した 7 例中 4 例については Cefazolin (CEZ) 500 mg 静注との cross-over 法で比較検討した。cross-over の際には 2～3 日間の間隔をおいた。

検体および濃度測定

薬剤投与前および投与後、経時的に採血し、すみやかに血清分離した。また同時に T 字管より胆汁 2～3 ml を採取し、尿は投与開始後一定時間蓄尿し、計量後その一部を検体とした。

各検体の濃度測定には、CTM では *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を、CEZ では *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として薄層カップ法で行った。

血清はモニター I 血清希釈標準曲線により、また胆汁および尿は pH 7.0 リン酸緩衝液希釈曲線により濃度を算出した。

実験結果

CTM 500 mg を静注した 7 例の血中濃度、胆汁中濃度および尿中排泄率を Table 2, Fig. 1 に示した。

500 mg 静注後 30 分で血中濃度は 17.3～39.7 $\mu\text{g/ml}$

Table 1 Laboratory findings

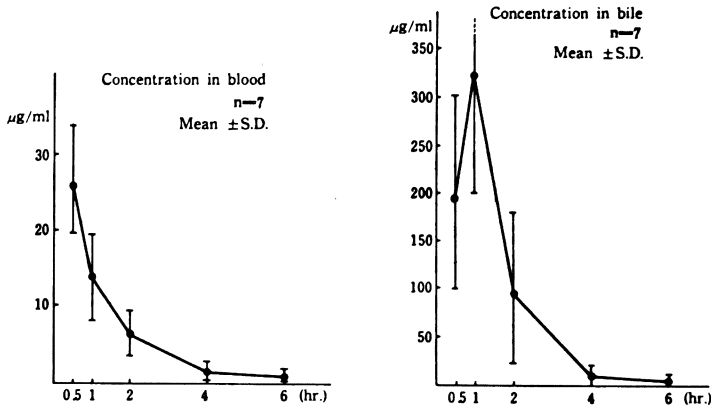
Case			Liver function				
No.	Age	Sex	GOT	GPT	LDH	ALP*	Total bilirubin
1	72	f	26	16	76	72	0.50
2	59	m	30	35	63	102	0.46
3	54	m	146	169	102	68	0.90
4	54	f	127	161	93	114	0.35
5	65	f	62	63	72	60	0.42
6	53	f	138	148	93	192	0.56
7	59	m	115	150	111	96	0.78
8	67	f	45	31	67	93	0.35
9	70	f	30	38	72	51	0.46
10	85	m	37	22	76	128	0.77

* Normal limits : 25-80 I.U.

Table 2 Concentration in blood, concentration in bile and excretion in urine after administration of CTM 500 mg intravenous injection

Cases			Concentration in blood/Concentration in bile							Excretion in urine (0~8 hrs)		
No.	Age	Sex	Specimen	0	0.5	1	2	4	6 hr.	Urine amt.	Conc.	Excretion amt.
1	72	f	Concentration in blood	0 $\mu\text{g/ml}$	30.7	22.1	11.1	2.6	0.7	170 ml	1618.8 $\mu\text{g/ml}$	275.2 mg (55.4%)
			Concentration in bile	0 $\mu\text{g/ml}$	159.5	447.6	138.4	28.8	3.8			
2	59	m	"	0	17.3	9.6	3.1	0.4	0.1	500	603.0	301.5 (60.3)
			"	0	192.6	313.2	99.3	3.6	0.8			
3	54	m	"	0	22.4	14.2	5.3	1.0	0.3	460	626.7	288.3 (57.7)
			"	0	439.6	488.0	201.9	27.5	3.5			
4	54	f	"	0	23.1	13.5	3.5	0.8	0.2	350	1072.7	375.5 (75.1)
			"	0	96.4	94.1	17.7	1.6	0.4			
5	65	f	"	0	39.7	21.1	7.7	1.3	0.3	—	—	—
			"	0	96.4	307.6	0	1.7	0			
6	53	f	"	0	27.7	14.6	5.1	0.7	0.1	320	889.3	284.6 (56.9)
			"	0	185.0	356.3	113.8	2.0	0.2			
7	59	m	"	0	32.9	13.8	5.1	1.3	0.5	880	284.6	250.5 (50.1)
			"	0	224.5	275.0	125.5	13.9	3.0			
Mean \pm S.D.			"	0	27.69 \pm 7.50	15.56 \pm 4.46	5.84 \pm 2.75	1.16 \pm 0.71	0.31 \pm 0.22			295.93 \pm 42.53 (59.25 \pm 8.47)
				0	199.14 \pm 116.47	325.97 \pm 128.34	99.51 \pm 70.08	11.30 \pm 12.30	1.67 \pm 1.68			

Fig. 1 Concentration in blood, concentration in bile after administration of CTM 500 mg intravenous injection



で、4時間後では0.4~2.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度では投与後30分で96.4~439.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1時間後で94.1~488.0 $\mu\text{g/ml}$ となり4時間後では1.6~28.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

各症例の尿排泄率は注射後8時間で50.1~75.1%であった。

CEZとのcross-over法で比較した4例の成績はTable 3, Fig. 2に示したが、血中濃度において注射後30分でCTMは4例平均 $38.85 \pm 7.13 \mu\text{g/ml}$ で、CEZでは $51.80 \pm 6.23 \mu\text{g/ml}$ を示し、4時間後でそれぞれ $1.03 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$, $11.28 \pm 4.59 \mu\text{g/ml}$ であった。一方

胆汁中濃度においては、注射後30分でCTMでは $150.58 \pm 64.60 \mu\text{g/ml}$, CEZでは $13.65 \pm 7.40 \mu\text{g/ml}$ と著明な濃度差を示し、2時間後でも著しい差がみられた。しかし4時間後ではそれぞれ $4.80 \pm 6.07 \mu\text{g/ml}$, $3.80 \pm 2.51 \mu\text{g/ml}$ であった。

次にCTM 1gを点滴静注した場合の結果はTable 4に示した。

血中濃度では点滴終了時 $63.6 \sim 100.7 \mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度ではNo. 8およびNo. 10の症例で点滴終了時 $281.7 \mu\text{g/ml}$, $87.3 \mu\text{g/ml}$ を示し、さらに1時間後で $490.7 \mu\text{g/ml}$, $436.4 \mu\text{g/ml}$ を示した。

Table 3 Concentration in blood, concentration in bile after administration of CTM and CEZ
500 mg intravenous injection

Cases			CTM							CEZ					
No.	Age	Sex	Specimen	0	0.5	1	2	4	6 hr.	0	0.5	1	2	4	6 hr.
4	54	f	Concentration in blood	0	23.1	13.5	3.5	0.8	0.2	0	59.6	38.5	26.5	16.5	7.5
			Concentration in bile	0	96.4	94.1	17.7	1.6	0.4	0	4.2	0	4.6	1.4	0
5	65	f	"	0	39.7	21.1	7.7	1.3	0.3	0	44.4	29.8	19.3	8.5	2.9
			"	0	96.4	307.6	0	1.7	0	0	11.4	12.6	7.7	2.3	0
6	53	f	"	0	27.7	14.6	5.1	0.7	0.1	0	51.0	31.6	17.5	6.5	2.4
			"	0	185.0	356.3	113.8	2.0	0.2	0	18.7	14.3	4.6	1.8	0.7
7	59	m	"	0	32.9	13.8	5.1	1.3	0.5	0	52.2	27.9	25.6	13.6	7.0
			"	0	224.5	275.0	125.5	13.9	3.0	0	20.3	23.8	17.3	6.8	2.8
Mean ± S.D.			"	0	30.85 ± 7.13	15.75 ± 3.60	5.35 ± 1.74	1.03 ± 0.32	0.28 ± 0.17	0	51.80 ± 6.23	31.95 ± 4.62	22.23 ± 4.49	11.28 ± 4.59	4.95 ± 2.67
				0	150.58 ± 64.60	258.25 ± 114.42	64.25 ± 64.55	4.80 ± 6.07	0.90 ± 1.41	0	13.65 ± 7.40	12.68 ± 9.78	8.55 ± 6.01	3.08 ± 2.51	0.88 ± 1.33

Fig. 2 Concentration in blood, concentration in bile after administration of CTM and CEZ
500 mg intravenous injection

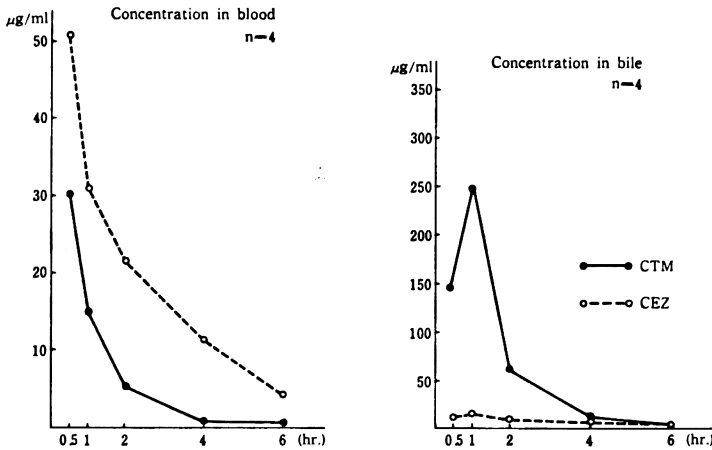


Table 4 Concentration in blood, concentration in bile and excretion in urine after administration of CTM
One gram intravenous drip infusion

No.	Age	Sex	Sample	Concentration in blood/Concentration in bile µg/ml									Excretion in urine within 9 hrs.	
				0	1	1.5	2	3	4	5	6	7		9 hrs.
8	67	f	Serum	0	100.7		38.6	20.9	12.9		5.8			
			Bile	0	281.7		490.7	248.5	77.1		14.1			
9	70	f	Serum	0	63.6	26.7	17.8	6.0		1.9		0.5	0.3	53.8%
			Bile	0	1.1	1.6	1.9	<0.2		<0.2		<0.2	<0.2	
10	85	m	Serum	0	67.0	44.2	32.7	30.8		15.5		7.3	5.5	85.4%
			Bile	0	87.3	179.7	436.4	193.3		<0.2		<0.2	<0.2	

一方 No. 9 の症例では胆汁中濃度は著しく低値を示し最高濃度で1.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考案および結論

胆石症で手術を行い総胆管にT字管を留置した症例において、術後2～3週間後にCTMを投与し経時的に血中濃度、胆汁中濃度を観察し、また尿中排泄について検討を行った。

CTM 500 mg を静注した場合、その血中濃度は注射後30分で7例平均27.69 \pm 7.50 $\mu\text{g/ml}$ で比較的小さやかに減少し、4時間後で1.16 \pm 0.71 $\mu\text{g/ml}$ となった。一方胆汁中濃度では症例によるばらつきが大きい、ほぼ一定の傾向を示し、注射後30分ですでに199.14 \pm 116.47 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度がみられ、1時間後で最高濃度に達し325.97 \pm 128.34 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし4時間後では11.30 \pm 12.30 $\mu\text{g/ml}$ となり急速な濃度の減少が認められた。

CTM 1 g を点滴静注した3例中2例でも血中濃度、胆汁中濃度の時間的変化は500 mg 静注時と同様な傾向を示した。

以上のような成績は、各症例における尿中排泄も良好であることから、CTM は静脈内投与後その大部分がすみやかに胆汁中および尿中へ排泄され、胆汁中濃度は投与後1時間前後で最高値となり、4時間以降は急速にその濃度が低下すると考えられる。

CEZ との cross-over 法による比較において、血中濃度ではCTM が比較的急速に低下するのに対してCEZ は各症例、各時間で常にCTM よりも高い濃度を示し、濃度の低下も緩徐であることはCEZ の特徴として認められるが、他方胆汁中移行に関して、CTM が投与後2時間目まで平均値でCEZ の8～20倍の濃度を示したことは注目すべき成績であり、この薬剤の特徴を示していると考えられる。

次に胆汁移行において他の症例と著しく異なった結果を示した症例9について検討してみると、患者は総胆管結石で入院以前に少なくとも2週間以上は黄疸とともにGOT, GPT の異常値(300 U 以上)を持続しており、手術時には黄疸も消失し肝機能検査上ほぼ正常であった。今回の胆汁移行を検討した時期の肝機能は Table 1 に示した通りであった。

ヒトにおける抗生物質の胆汁移行は、生体側の極めて複雑な因子の影響を受け、特に肝における質的、量的な

障害の差による影響は胆汁中移行の検討上重要であると考えられる。

石川ら⁴⁾ は閉塞性黄疸解除時のSBPC, CEZ の胆汁移行に関して、同一症例においてもその臨床経過中に大きく変化することを報告し、胆道閉塞による肝細胞の胆汁うつ滞、変性に対する閉塞解除後の肝細胞の不完全修復下では、肝機能の改善とは関連なく物質移行、とくにSBPC, CEZ の胆汁移行は一時期著しく不良となると推論しているように、本症例もこのような条件下にあると考えられる。

このような現象の解明には今後の研究に待つ必要があり、当然ではあるが、抗生物質の胆汁中移行を検討する際には各症例の臨床経過も十分に検討する必要がある。

特殊な条件下にある症例は別として、今回得られた成績をみると、CTM の胆汁移行は従来のcephalosporin系薬剤にみられない結果を示しており、特徴的な性質を有しているといえる。

初めに述べたように胆道感染症における胆汁中からの検出菌はグラム陰性桿菌、ことに*E. coli*, *K. pneumoniae* が主体といわれているが、当外科においても胆汁中検出菌の約90%はグラム陰性桿菌であり、なかでも*E. coli* と*K. pneumoniae* で約70%を占め、さらに*Enterobacter* を加えると80%を占めていることを確認している。

一般的に胆道感染症の治療に際しては、胆汁中の細菌に強い抗菌力を有し、胆汁中移行の良好な薬剤が選択されるのであるが、今回の成績とCTM が特に*E. coli*, *K. pneumoniae* に強い抗菌活性を有し、さらに*Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter* などにも抗菌力を有していることから、今後の胆道感染症の治療におけるCTM の臨床効果が期待される。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム SCE-963. 1978
- 2) 真下啓明: 胆道感染症. 総合臨床 19: 2408~2412, 1970
- 3) 大久保 澁: 抗生物質治療のガイドライン, 胆道感染症. 総合臨床 21: 2893~2899, 1972
- 4) 石川羊男, 岸本孝博, 宮井満久: 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. Chemotherapy 25: 2968~2977, 1977

BILIARY EXCRETION OF CEFOTIAM (SCE-963)

SHINJI WAKI, MASAYUKI UCHIMURA, YOSHIHIRO MUTO,
HIROSHI KADONO, TERUYOSHI RIN, YASUHIKO SAMESHIMA
and TADASHI TACHIBANA

Department of Surgery, Hamamatsu Medical Center

Cefotiam (SCE-963) was administered to ten patients suffered from cholelithiasis with T-tube placed in common bile duct. Concentration in blood and excretion in bile and urine were studied.

In 7 cases to whom 500 mg of cefotiam was given intravenously, the concentration in blood showed 27.69 ± 7.50 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes, and 1.16 ± 0.71 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours. The concentration in bile was 199.14 ± 116.47 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes after injection, with peak concentration of 325.97 ± 128.34 after one hour.

In 3 cases to whom 1 gram of cefotiam was given by intravenous drip infusion within an hour, the concentration in blood was 67.0~100.7 $\mu\text{g/ml}$ at the end of administration.

The concentration in bile was studied too. Two out of these 3 cases revealed 281.7 $\mu\text{g/ml}$ and 87.3 $\mu\text{g/ml}$ at the end of administration and reached to peak one hour later and the values were 490.7 $\mu\text{g/ml}$ and 436.4 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

However, in another case who had been suffered from obstructive jaundice for more than 2 weeks with persistent elevated S-GOT and S-GPT (more than 300 u), the peak concentration was 1.9 $\mu\text{g/ml}$ at the end of intravenous drip infusion.

The recovery rate in urine was 50.1~85.4% after 8 hours.