

Cefamandole のヒト胆汁および胆嚢組織内移行に関する検討

野々下 頼之・吉田 簡・毛受松寿・村上忠重

東京医科歯科大学第一外科

Cefamandole の胆道系への移行を検討した。胆管胆汁への移行は、閉塞機転のない症例では十分な濃度が得られた。胆嚢胆汁へは、胆嚢機能が働いていれば高濃度に移行を認め、投与回数増加による蓄積効果も期待できる。しかし、胆嚢胆管に結石が嵌頓した例、胆嚢が高度に萎縮した症例では余り移行を期待できない。胆嚢組織内には、筋注法が静注法よりもよく移行した。また、投与回数を増すことにより高濃度に移行を認めた。臨床例 5 例に対して Cefamandole を使用したが、いずれも良好な経過をとり特に副作用も認められなかった。

結 言

胆石症や閉塞性黄疸では、しばしば胆道感染を伴い、急性胆嚢炎や胆管炎は手術の risk を高め、術後の経過に重大な影響を及ぼし、今日の秀れた抗生剤をもってしても時に致命的となる。化学療法を行なうにあたっては、起炎菌を検索し感受性のある薬剤を投与することが、まず第一に考慮されなければならないが、投与された薬剤が十分な効果を発揮するためには、感染創への薬剤の移行性の問題も不可欠の条件である。近年、各種抗生剤の胆汁中への移行が検討され¹⁻³⁾、種々の病態下での有効性が調べられ、胆道感染症に対するより適切な化学療法を行なうべく努力されているが、いまだ十分とはいえない。今回、われわれは、Cephalosporin 系抗生物質として新しく開発された Cefamandole sodium (以下、CMD) を用いて、血清中濃度、胆嚢および胆管胆汁中への移行と胆嚢組織内濃度を、投与方法を変えながら検討し、若干の知見を得たので報告する。

対 象

昭和 52 年 9 月から昭和 53 年 7 月までの 11 カ月間に当科に入院した胆石症 28 例と、悪性閉塞性黄疸 7 例(胆管癌 4 例、胆嚢癌 1 例、十二指腸癌 1 例、胃癌リンパ節転移 1 例)を対象とした。胆嚢胆汁採取例は 24 例、胆嚢組織採取例は 23 例、経時的に胆汁および血清中濃度を測定した胆管ドレナージ例は 8 例であった。

方 法

A) 血清および胆管胆汁中濃度の経時的推移

胆管ドレナージ例に対し、経時的に胆汁中濃度と、これと並行して、血清中濃度を測定した。PTCD および開腹的胆管ドレナージを行なった 8 例に、CMD 1.0 g を生食 3 ml に溶解し、1 回静注法で投与した。採血は約 5 ml を正中静脈から、投与前、投与後 30 分、1 時間、2 時間に行ない、速やかに血清分離した。胆汁採取

は、投与前と投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間にドレナージ・チューブから約 5 ml を採取した。採取した検体はできるだけ速やかに -40°C の deep freezer 中に凍結保存した。

B) 胆嚢内胆汁中濃度

CMD の投与方法によって 4 群に分けた

I 群: 胆汁採取 30 分前に CMD 1.0 g を 1 回静注法で投与した群

II 群: 胆汁採取 30 分前に CMD 1.0 g を 1 回筋注した群

III 群: 手術の前日に CMD 1.0 g を 3 回筋注し、術当日、胆汁採取 30 分前に 1.0 g を 1 回静注した群

IV 群: 前日 CMD 1.0 g を 3 回筋注し、当日、胆汁採取 30 分前に 1 回筋注した群

である。各群とも胆汁採取は、術中の胆嚢穿刺によって行なった。コントロールとして、術当日、CMD 投与前と胆汁採取時の血清中濃度も合わせて測定した。

C) 胆嚢組織内濃度

CMD 投与方法によって、上記と同様 4 群に分けて検討した。組織の採取時間は、手術により若干の違いはあるが、多くは CMD 投与 1 時間から 2 時間の間に採取した。胆嚢剔出後できるだけ速やかに組織の一部を切り取り、重さを計測し、細かく切って、M/20 phosphate buffer (pH 7.0) 10 ml 中でホモジナイズし上清液を試験管に取り、 -40°C deep freezer 中に凍結保存した。

D) 濃度検定方法

凍結保存した血清、胆汁、組織液は 1 週間以内に塩野義製薬株式会社に依頼し、各検体中の CMD 濃度を測定した。

測定は寒天平板せん孔法で行なった。検定菌は、*B. subtilis* ATCC 6633 を、培地は Difco の antibiotic medium 2 を使用した。血清中濃度測定にあたっては、標

Table 1 Cefamandole concentration in gallbladder bile and tissue

Group	No.	Name	Age	Sex	Disease	Laboratory findings			Time after injection (min.)	CMD concentration			Pathologic findings	Cholecystography
						Total bil. (mg/dl)	Al-P (IU)	Creat. (mg/dl)		Plasma (μ g/ml)	Bile (μ g/ml)	Tissue (μ g/g)		
I (i.v.)	1.	S.M.	51	M	Bile duct stone	0.7	217	1.5	90	53.6	1.6	< 0.3	Limy bile Green bile	Faint
	2.	K.Y.	63	M	Bile duct cancer	10.2	444	0.9	30	32.6	5.1	NT*	Carcinoma	Negative (PTC)
	3.	Y.T.	50	M	Gallbladder stone	1.2	108	1.2	30	32.6	1.3	< 0.3	Not remarkable	Good
	4.	T.A.	60	F	Gallbladder stone	0.4	57	0.8	30	36.2	6.9	NT	Green bile	Good
	5.	M.N.	33	M	Gallbladder stone	0.6	126	1.0	30	82.3	166.2	16.3	Hyperemia	Good
	6.	A.T.	51	F	Gallbladder stone	0.6	83	0.8	40	46.4	13.5	< 0.3	Empyema	Negative
	7.	K.M.	41	M	Gallbladder stone	0.6	69	0.8	30	NT	11.3	< 0.3	Not remarkable	Good
	8.	T.M.	28	M	Gallbladder stone	0.8	61	0.9	45	10.7	< 0.3	< 0.3	Cystic duct obstruction	Negative
	9.	T.Y.	58	M	Gallbladder stone	0.6	65	1.2	30	38.9	24.4	6.4	Hyperemia	Good
	10.	T.A.	62	F	Gallbladder stone	0.4	57	0.8		14.3	NT	< 0.3	Atrophy	Negative

* NT = not tested

Table 2 Cefamandole concentration in gallbladder bile and tissue

Group	No.	Name	Age	Sex	Disease	Laboratory findings			Time after injection (min.)	CMD concentration			Pathologic findings	Cholecystography
						Total bil. (mg/dl)	A-I-P (IU)	Creat. (mg/dl)		Plasma (μ g/ml)	Bile (μ g/ml)	Tissue (μ g/g)		
II (i.m.)	1.	M.A.	44	F	Gallbladder stone	0.7	6.1 (K.A.)		60	23.4	27.8	7.9	Cholesterosis	Good
	2.	I.C.	52	F	Gallbladder stone	4 (M.G.)	5 (K.A.)		35	28.9	2.4	5.8	Not remarkable	Good
	3.	C.S.	72	F	Gastric cancer Gallbladder stone	0.7	58	0.9	25	NT*	1.6	< 0.3	Not remarkable	Good
	4.	F.S.	53	F	Gallbladder stone	0.7	143	0.7	35	20.9	1.3	2.6	Edematous Cholesterosis	Good
	5.	T.T.	64	M	Bile duct stone	0.8	124	0.9	25	23.1	< 0.3	3.1	Not remarkable	Faint
	6.	M.T.	38	M	Gallbladder stone	5 (M.G.)	11.5 (K.A.)		30	NT	< 0.3	2.5	Cystic duct obstruction	Negative
	7.	S.K.	69	F	Bile duct stone	0.4	125	0.8	15	NT	1.0	< 0.3	Not remarkable	NT
	8.	M.M.	64	F	Bile duct stone	0.8	322	0.6	16	NT	NT	9.5	Cystic duct obstruction	Negative

* NT = not tested

Table 3 Cefamandole concentration in gallbladder bile and tissue

Group	No.	Name	Age	Sex	Disease	Laboratory findings			Time after injection (min.)	CMD concentration			Pathologic findings	Cholecystography
						Total bil. (mg/dl)	A.P.P. (IU)	Creat. (mg/dl)		Plasma (μ g/ml)	Bile (μ g/ml)	Tissue (μ g/g)		
III (i.m. x 3) +	1.	C.I.	55	F	Gallbladder stone	0.5	196	0.8	35	35.5	43.3	52.3	Empyema	Faint
	2.	H.S.	56	M	Gallbladder stone	0.9	102	1.2	24	34.1	< 0.3	< 0.3	Empyema	Negative
	3.	Y.O.	62	F	Gallbladder stone	0.7	89	0.6	45	25.2	47.1	328.2	Cholesterosis	Good
	4.	S.I.	43	M	Gallbladder stone	0.7	64		40	74.7	0.7	< 0.3	Cystic duct obstruction	Negative
	5.	H.M.	38	F	Gallbladder stone	0.7	61	0.7	20	35.2	40.7	4.5	Cholesterosis	Good
IV (i.m. x 3) +	1.	I.D.	53	F	Gallbladder stone	1.1	77	0.9	60	20.9	115	8.8	Hyperemia	Good
	2.	S.S.	63	M	Gallbladder stone	0.4	107	0.9	60	15.4	0.4	NT*	Cystic duct obstruction Atrophy	Negative
	3.	M.N.	48	F	Duodenal cancer	0.5	61	0.8		18.9	72.3	11.3	Not remarkable	Good

* NT = not tested

かなり高い値が得られたが、黄疸例、緑色胆汁を有した症例 1, 2, 4 では低く、胆嚢管に結石嵌頓を認めた症例 8 では全く移行を認めなかった。II群では症例 1 で高値を示したのみで、他の 6 例は胆嚢造影で良く胆嚢が造影された例でも低値を示した。結石嵌頓の症例 6 ではやはり移行を認めなかった。III群では胆嚢造影のあまり良くない症例 1 を含め、3 例に高濃度の移行を認めたが、造影陰性で empyema を呈した症例 2 では移行を認めず、結石嵌頓の症例 4 ではわずかに移行を認めた。IV群では、胆嚢萎縮を示した症例 2 で低値を示したが、他の 2 例は高濃度に移行を認めた。

C) 胆嚢組織内濃度

I群 8 例、II群 8 例、III群 5 例、IV群 2 例について測定した (Table 1, 2, 3)。

I群では症例 5 と症例 9 でそれぞれ 16.3 $\mu\text{g/g}$ 、6.4 $\mu\text{g/g}$ と移行を認めたのみで、他の 6 例は全く移行を認めなかった。II群では、6 例に 2.5 $\mu\text{g/g}$ から 9.5 $\mu\text{g/g}$ までの濃度を認めたが、炎症所見の乏しい、症例 3, 7 では移行を認めなかった。III群では症例 1, 3 で高濃度に移行を認めたが、慢性炎症の著明な症例 2, 4 ではまったく移行を認めなかった。IV群では 2 例しか検討できなかったが、いずれも中等度の値を示した。

考 案

胆石症は腹部外科においては非常に popular な疾患であり、良性疾患として予後も良く、安易に考えがちであるが、黄疸を合併したり、さらに感染を伴うとその治療成績も急激に悪くなるのは周知のことである。胆道感染の原因菌としては、*E. coli*、*Klebsiella* が大部分を占めており^{3,4}、これらの菌に *in vitro* で有効とされる薬剤は多いにもかかわらず、そのような重篤な病態へと進行するのは薬剤の局所への移行性が大きく関与していると思われる。局所の濃度を規定する因子として、使用薬剤の種類はもちろん、投与量、投与方法、個体の状態等が考えられる。今回、われわれは CMD を用いて、投与量、投与方法を変えて、胆道疾患患者の胆道系への薬剤の移行を調べてみたが、上述したように、症例によってかなりの差を認めた。1 回静注法による胆管胆汁への経時的な移行を見ると、胆石症の 3 例は良く移行し、その peak 値の平均は 49.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。これに対し 1 例の肝内結石例と 4 例の胆道癌例では、前 3 者に比べて移行が悪く、特に中等度の黄疸を認めた 2 例では peak 値が 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1.6 $\mu\text{g/ml}$ と非常に低かった。高田ら²⁾ は閉塞性黄疸時の胆汁への薬剤の移行を各種抗生剤を使って検討し、閉塞時には移行が悪く、閉塞解除により急激に改善すると述べている。今回のわれわ

れの例でも、ドレナージ後もまだ黄疸があり、胆汁の流れの悪い症例では低い値を得、黄疸の軽減した例ではやや高い値が得られた (Fig. 3)。CMD の胆汁への移行は、RATZAN ら⁹⁾ の Cephalosporin 系抗生剤の胆汁内の移行を調べた結果と比べてみると、CER, CET よりもすぐれ、CEZ とほぼ匹敵する結果であった (Table 4)。

Fig. 3 Cefamandole level in common duct bile of the patients with jaundice

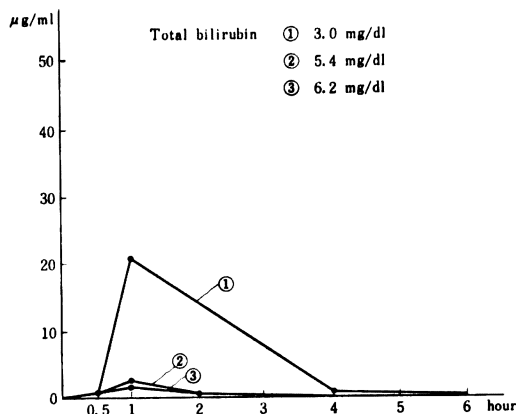


Table 4 Mean levels of cephalosporins in the common bile duct at the maximum point

Drug	Level ($\mu\text{g/ml}$)
CMD	49.8 (i.v.)
CEZ	51 (i.v.)
CET	6 (i.v.)
CER	16 (i.m.)

(By K.R. RATZAN, 1974)

胆嚢内胆汁中濃度は、0.3 $\mu\text{g/ml}$ から 166.2 $\mu\text{g/ml}$ まで極めて広範囲に及んだが、これは胆嚢の蓄積および濃縮機能が関与したものであろう。投与方法別に見ると、前日 3 g 投与した III, IV群では明らかに高濃度に移行を認め、胆嚢内胆汁中への薬剤の蓄積が考えられた。筋注、静注の別では、I群の方がII群に比べてやや高い傾向が認められた。筋注では薬剤の胆汁中への排泄が静注に比べて遅れるのであろう。いずれの群でも、胆汁内濃度の非常に低い例、移行を認めない例があったが、これらの症例を検討してみると、胆嚢管あるいは頸部に結石が嵌頓した例や、慢性炎症のため壁が肥厚し萎縮した例など、胆嚢機能が十分に果たされていない症例であった。これらの多くが術前の DIC で胆嚢造影陰性例であ

Fig. 4 Case 1 T. A., 60 y, F, Gallbladder stone

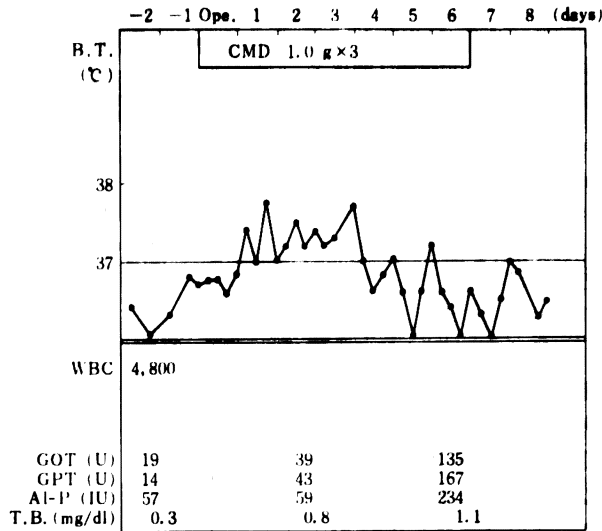
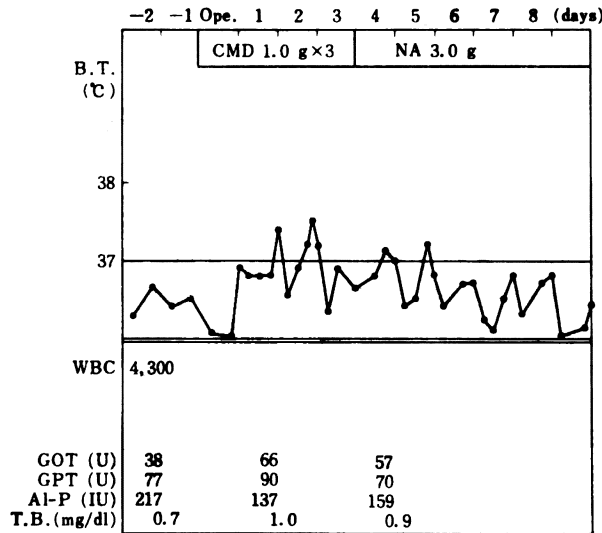


Fig. 5 Case 2 S. M., 51 y, M, Gallbladder stone



った。

急性胆嚢炎における炎症の場は胆嚢壁にあり、胆汁中よりも、壁内に多くの菌を見出したという報告⁷⁾もある。したがって、胆嚢壁内の抗生剤の濃度も知りたいところである。各投与方法における組織内濃度を見ると、I群では、16.3 μg/gと6.4 μg/gの移行を認めた2例の他は、8例中6例まで移行を認めなかった。これに対し、1回筋注法を行なったII群では8例中6例に低いながらも移行を認めており、組織内への移行はCMDに

関しては静注法よりも筋注法の方が良い結果を得た。その理由についてはさらに検討の必要があり、今後点滴静注法とともに検討したいと考えている。前日投与を行なったIII群、IV群ではI、II群に比べてさらに高い濃度が得られ、組織内への抗生剤の蓄積効果がうかがえる。一方、II、III群中にも移行を認めなかった例が4例あり、これらを胆嚢病理的所見よりみると、慢性炎症のために線維化の強くおこった例、或は逆に、炎症所見の極めて軽い例であり、I群で移行を認めた例などを見ても、急

Fig. 6 Case 3 G. K., 58 y, F, Gallbladder stone

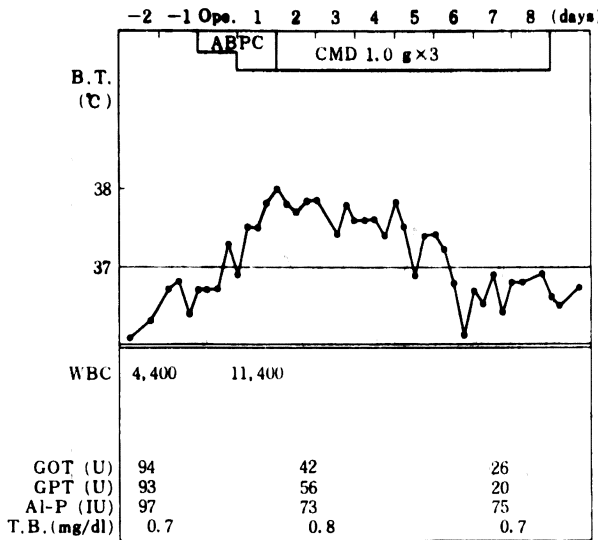
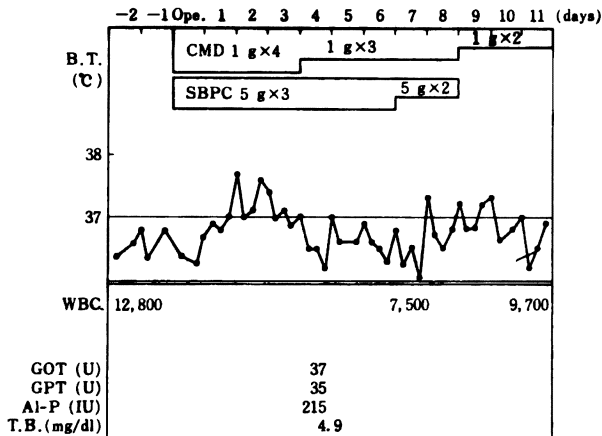


Fig. 7 Case 4 S. S., 60 y, M, Bile duct carcinoma



性期炎症像を呈するものの方が、移行がよいのではないかとと思われる。

増本³⁾ は胆汁中の細菌培養により、*E. coli* 30%, *Klebsiella* 18.8% を検出し、また加部⁴⁾ も *E. coli*, *Klebsiella* が胆汁内細菌の 71% を占めると報告しており、胆道感染の主たる原因菌が *E. coli* と *Klebsiella* であることは誰もが認めるところである。NEU⁵⁾ によると、*E. coli*, *Klebsiella* に対する CMD の抗菌力は、1.6 μg/ml でそれぞれ 70%, 86% を阻止できるとしており、今回の CMD の胆道系への移行を見ると胆道感染症に対して十分に治療効果を期待できるとと思われる。しかしながら、まったく移行を示さなかった例もみられ、投

与方法の工夫に加えて、外科的療法も常に考慮する必要があると考えられる。

以上の結果をふまえて、5 例の胆嚢内結石症、肝内結石症、胆管癌例に対して臨床効果を検討したので、以下に述べる (Fig. 4~8)。

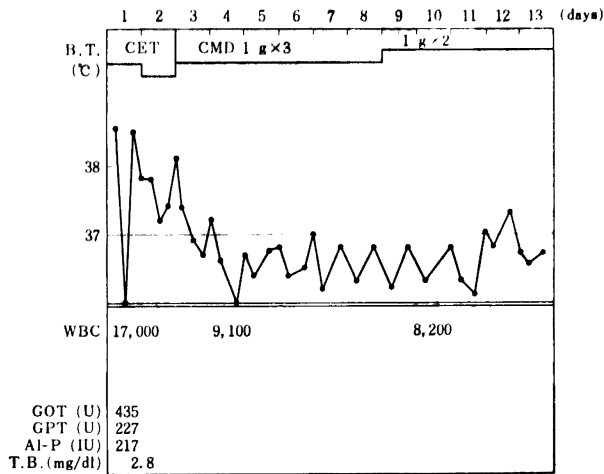
〈臨床成績〉

症例 1 T. A. 60 才 女 胆石症

胆嚢内結石症の診断で、胆嚢術を行なった。術当日から CMD 1.0 g x 3 / 日を筋注法で投与した、術後 4 日目から解熱し、第 6 日で投与を中止したが以後順調に経過した。

症例 2 S. M. 51 才 男 胆石症

Fig. 8 Case 5 M. O., 32y, M, Intrahepatic gall stone



術前、一過性の黄疸を認め総胆管結石が疑われ、胆膵、総胆管切開、T チューブ・ドレナージを行なった。術後、感染予防の目的で CMD 1.0 g×3 /日 筋注で第 3 日まで投与し、発熱が認められないので抗生物質を NA の経口投与に変えた。以後順調に経過した。副作用も認めなかった。

症例 3 G.K. 58 才 女 胆石症

昭和 52 年 9 月急性胆嚢炎で胆嚢内結石除去と胆管ドレナージを行なった。炎症のおさまるのを待って、昭和 53 年 1 月、胆膵術施行、術前の胆汁培養で菌は検出されなかった。術後感染予防の目的で、術当日と術後第 1 日は、ABPC 総量 5 g 投与した。第 2 日から CMD に変え、1.0 g×3/日 を筋注で第 8 日まで投与した。第 6 日から解熱し、以後順調に経過した。副作用は認めなかった。

症例 4 S.S. 60 才 男 胆管癌

昭和 52 年 11 月から黄疸が出現し、ERCP によって胆管癌と診断され、胆管ドレナージ術を行なった。術前白血球増多を認め、全身状態不良のため、術当日から、CMD と SBPC を併用投与した。術後それ程発熱も認めず、白血球も減少し、感染予防の目的は達せられた。副作用も認めなかった。

症例 5 M.O. 32 才 男 肝内結石症

小児期から右季肋部痛、黄疸等を繰り返した。昭和 49 年 12 月、某医にて肝内結石症と診断され、昭和 50 年に 1 度手術を受け、今回 2 度目の手術のために入院した。入院時、発熱と白血球増多を認め、CET を 2 日間計 14 g 投与後、CMD に変え、1.0 g×3 /日を 5 日間と、1.0 g×2 /日を 5 日間投与し、解熱と白血球減少をみた。

以上、臨床例 5 例中 4 例が術後感染予防を目的に CMD を使った例であり、また 4 例が他剤との併用例で、積極的な評価は下し得ないけれども、いずれの症例も解熱と白血球の減少を認めており、一応の目的は達せられた。そして、特に副作用も認められなかった。

稿を終るに臨み、検体の濃度測定に多大な御協力を賜りました塩野義製薬株式会社製造部醸酵部門の加藤 博氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 寺尾征史: Sodium cephalothin (CET) のヒト胆汁内移行に関する検討 第 1 報. *Jap. J. Antibiot.* 28(2): 179~187, 1975
- 2) 高田忠敬, ほか: 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(8): 941~949, 1971
- 3) 増本鉄郎, ほか: 胆道疾患の化学療法——特に sodium cephalothin の胆汁中移行について——. *Jap. J. Antibiot.* 30(9): 657~661, 1977
- 4) 加部吉男, ほか: 胆道感染症例の検討——とくに胆汁中抗生剤濃度の面より. *日臨外誌* 第 37 回: 876~884, 1976
- 5) RATZAN, K. R.; *et al.*: Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin, and cephaloridine in the presence of biliary tract disease. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 6(4): 426~431, 1974
- 6) FONG, I. W.; E. D. RALPH, E. R. ENGELKING & W. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9(1): 65~69, 1976
- 7) EBLUND, Y. A.; *et al.*: Bacteriological investigation of the biliary system and liver in biliary tract disease correlated to clinical data and microstructure of the

gallbladder and liver. Acta Chin. Scand. 116: 461~476,
1958/1959

with an unusually wide spectrum of activity. Antimicrob.
Agents & Chemoth. 6(2): 177~182, 1974

8) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic

CONCENTRATION OF CEFAMANDOLE IN SERUM, BILE AND GALLBLADDER TISSUE

YORIYUKI NONOSHITA, MASARU YOSHIDA, MATSUTOSHI MENJO
and TADASHIGE MURAKAMI

First Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University.

In order to study the excretion of cefamandole (CMD) in bile, 1 g of CMD was administered intravenously to 8 patients with T-tube in the common bile duct or percutaneous transhepatic drainage tube in the intrahepatic duct, and serum and bile duct samples were collected to determine the drug level at regular time intervals after injection. The biliary CMD levels peaked at one hour after injection in five of eight patients. In the three patients with cholecystolithiasis, the peak levels were higher than the other five patients with biliary obstruction (four) and intrahepatic gallstones (one).

In twenty-four patients undergoing biliary operation, CMD levels in gallbladder bile were examined. They were divided into four groups according to the method of administration of the drug. Group I consisted of the patients to whom 1 g of CMD was injected intravenously before surgery; Group II comprised the patients to whom 1 g was given intramuscularly before surgery; Group III included the patients to whom 1 g was given intramuscularly at eight-hourly intervals over the 24 hours before operation and 1 g intravenously after the induction of anesthesia; Group IV included the patients in whom three doses were injected as in Group III and 1 g intramuscularly after the induction. CMD levels to gallbladder bile were higher in Group I than in Group II, presumably for the delayed excretion of the drug injected intramuscularly. CMD levels in Group III and IV were higher than those in the other groups. This result suggests that the drug given on the preoperative day had been accumulated and concentrated in the gallbladder. Throughout the four groups, CMD levels were very low in the patients with non-functioning gallbladder.

In the twenty-three cholecystectomized patients, CMD concentration in the gallbladder tissue was examined. The methods of the drug administration were the same as those described above. CMD levels were higher by intramuscular route than by intravenous injection and these levels were slightly increased after multiple doses. The mechanisms whereby they occur remain to be elucidated.

In the present study, it is concluded that CMD was readily excreted in bile in high concentration when there was no biliary tract obstruction and CMD levels attained with the appropriate method of administration were enough to inhibit *Escherichia coli* and *Klebsiella*, the common isolates in biliary infection.