

Cefadroxil のイヌにおける胆汁排泄について

斎藤 玲

北海道大学医学部第二内科学教室

加藤 紘之

北海道大学医学部第二外科学教室

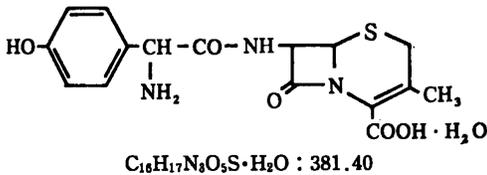
Cefadroxilの胆汁排泄についてイヌを用いて実験を行なった。麻酔下、イヌに本剤を経口および静脈内投与を行ない、経時的に血中、胆汁中および尿中濃度を測定し、特に胆汁中への移行を見た。胆汁中濃度は血清中濃度に較べて低く、その比は0~3.18であったが、大部分が1以下で血清中濃度を上回することは少なかった。胆汁中排泄率も静脈内投与で0.0008~0.0009%と極めて少なかった。

本剤は胆汁排泄の少ない薬剤と結論した。

Cefadroxil (BL-S 578) は、米国プリストル社で開発された Cephalosporin 系抗生物質で、Fig. 1 の如き化学構造を有する (分子量 381.40)。

今回、イヌを用いて経口投与または静脈内投与時における胆汁、血清および尿中濃度を測定し、特に胆汁への移行を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



実験方法

1) 胆汁、血清および尿の採取方法

雑種成犬 (体重 12~15 kg) を 2.5% イソゾール約 5 ml 使用の静脈麻酔下に開腹、場合によってはレスピレーターを使用した。開腹後直ちに総胆管十二指腸側を結紮のうえ、cut down の要領で、アトム 5 号のビニールチューブを総胆管に挿入した。なお、胆嚢管開口部を 2 号絹糸にて結紮し、同部を離断、胆嚢胆汁の混入を防止した。次に、膀胱内に導尿カテーテルを挿入、また右鼠径部より下大静脈に 14G カットダウンチューブを挿入し、下大静脈へ進めた。これによって胆管胆汁、尿および静脈採血の準備を終了し、実験に入った。

2) 薬剤投与量および投与方法

経口投与群は胃ゾンデを挿入して、ゾンデ先端が胃幽門部にあることを確認し、100 mg/kg および 25 mg/kg を蒸留水 100 ml に懸濁して投与した。静脈投与群は静脈カットダウンチューブより、50 mg/kg および 25 mg/kg を炭酸水素ナトリウム溶液に溶解し、投与した。

3) 薬剤濃度定量法

Micrococcus luteus ATCC 9341 株を検定菌とする薄層平板ディスク法およびカップ法で行なった。検定培地は、1.5% 寒天加トリプトソヤブイオン培地を用いた。

標準曲線は、血清および胆汁については被験動物の血清および胆汁を用い、尿については pH 6.0 リン酸緩衝液を用いて作成した。

実験成績

1) 経口投与

雑種成犬 2 頭 (No. 1 および No. 2) に 100 mg/kg および他の 1 頭 (No. 3) に 25 mg/kg を経口投与した時の血清、胆汁および尿中濃度を Table 1, 2, 3 および Fig. 2, 3 に示した。

100 mg/kg 投与の Dog No. 1 において、投与後 6 時間までの血清中濃度は 13.31~23.48 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、胆汁中濃度は 0.84~4.64 $\mu\text{g/ml}$ であり、胆汁中濃度/血清中濃度は 0.05~0.23 であった。また、Dog No. 2 では、8 時間後までの血清中濃度は 0.11~1.59 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、胆汁中濃度は 0.37~0.96 $\mu\text{g/ml}$ であり、胆汁中濃度/血清中濃度は 0.28~1.41 であった。Dog No. 2 において、実験終了後胃内および腸内濃度を測定したところ、それぞれ 116 $\mu\text{g/ml}$ および 130 $\mu\text{g/ml}$ であった。

25 mg/kg 投与の Dog No. 3 においては、血清中濃度は 0.22~0.30 $\mu\text{g/ml}$ であったが、胆汁中濃度は測定限度以下であった。なお、尿中排泄は極めて少なかったが、尿中濃度はいずれも高い濃度であった。

2) 静脈内投与

雑種成犬 1 頭 (No. 4) に 50 mg/kg および他の 1 頭 (No. 5) に 25 mg/kg を静脈内投与した時の結果を Table 4, 5 および Fig. 4, 5 に示した。

Table 1 Cefadroxil concentration in serum, bile and urine after oral administration of 100 mg/kg (Dog No. 1)

Time (min.)	Serum	Bile			Urine		
	µg/ml	µg/ml	ml	µg	µg/ml	ml	mg
20	13.31	—	0.42	—			
40	20.41	—	0.71	—			
60	18.26	0.84	0.45	0.38	193.22	4.2	0.81
80	17.92	1.02	0.57	0.58			
100	19.67	1.67	0.21	0.35			
120	20.80	1.63	0.72	1.18	1,166.05	2.7	3.15
150	19.31	1.97	1.45	2.86			
180	23.48	2.12	1.34	2.84	990.78	8.4	8.32
210	19.67	1.75	1.09	1.91			
240	21.59	2.44	0.96	2.35	69.41	110.0	7.63
300	20.04	3.03	1.73	5.24	91.23	40.5	3.69
360	20.04	4.64	2.30	10.68	91.23	59.5	5.43

Table 2 Cefadroxil concentration in serum, bile and urine after oral administration of 100 mg/kg (Dog No. 2)

Time (min.)	Serum	Bile			Urine		
	µg/ml	µg/ml	ml	µg	µg/ml	ml	mg
10	0.11	—	1.70	—			
20	0.50	—	1.10	—			
30	0.58	—	1.55	—			
40	0.41	—	0.46	—			
50	0.57	0.57	0.90	0.51			
60	0.61	0.66	0.90	0.59	13.91	20	0.28
70	0.84	0.75	1.10	0.82			
80	0.66	0.93	0.70	0.66			
90	0.82	0.96	0.75	0.72			
100	1.31	0.37	0.80	0.29			
110	0.69	0.38	0.75	0.28			
120	0.74	0.39	0.80	0.31	0.38	35	0.01
150	1.02	0.37	2.90	1.07			
180	0.97	0.38	2.60	0.98	97.25	160	15.56
210	0.90	0.63	1.85	1.16			
240	1.16	0.84	1.65	1.38	18.69	443	8.28
300	1.59	0.74	4.00	2.94	86.93	84	7.30
360	1.48	0.57	4.80	2.73	98.08	37	3.63
420	1.28	0.74	4.90	3.61	108.52	13	1.41
480	1.52	0.52	5.10	2.66	136.97	94	12.88

Table 3 Cefadroxil concentration in serum, bile and urine after oral administration of 25 mg/kg (Dog No. 3)

Time (min.)	Serum	Bile			Urine		
	μg/ml	μg/ml	ml	μg	μg/ml	ml	mg
20	—	—	0.42	—			
40	—	—	0.51	—			
60	—	—	0.26	—	—	6.6	—
80	—	—	0.20	—			
100	0.23	—	0.20	—			
120	0.24	—	0.20	—	15.07	3.1	0.05
150	0.30	—	0.39	—			
180	0.29	—	0.29	—	12.70	20.5	0.26
210	0.23	—	0.31	—			
240	0.26	—	0.32	—	9.01	59.5	0.54
300	0.26	—	0.73	—	26.63	48.5	1.29
360	0.22	—	1.31	—	11.90	64.5	0.77

Table 4 Cefadroxil concentration in serum, bile and urine after intravenous administration of 50 mg/kg (Dog No. 4)

Time (min.)	Serum	Bile			Urine		
	μg/ml	μg/ml	ml	μg	μg/ml	ml	mg
10	238.96	7.40	0.76	5.63			
20	143.88	38.22	0.70	26.76			
30	104.01	83.25	0.75	62.44			
40	82.88	*	*	*			
50	63.56	99.75	0.66	65.84			
60	61.57	80.90	0.65	52.58	3,921.07	49	192.13
70	32.22	71.70	0.63	45.17			
80	25.70	71.93	0.65	46.76			
90	23.84	67.19	0.65	43.67			
100	19.57	59.49	0.67	39.86			
110	18.48	51.56	0.64	33.00			
120	17.14	54.56	0.63	34.37	1,337.41	69	92.28
150	14.94	23.96	2.01	48.16			
180	11.79	13.80	2.07	28.57	973.84	50	48.69
210	10.12	10.41	2.04	21.24			
240	7.72	7.81	1.88	14.69	800.19	39	31.21
270	5.86	6.03	2.02	12.18			
300	4.27	5.09	2.08	10.59	522.49	32	16.72
330	3.53	5.22	2.23	11.65			
360	2.55	4.89	2.13	10.42	96.74	89	8.61

* Sample loss

Fig. 2 Cefadroxil concentration in serum and bile after oral administration of 100 mg/kg (Dog No. 1)

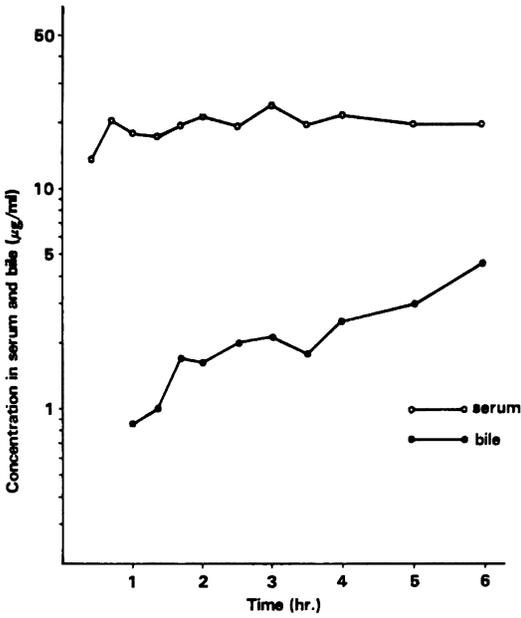


Fig. 3 Cefadroxil concentration in serum and bile after oral administration of 100 mg/kg (Dog No. 2)

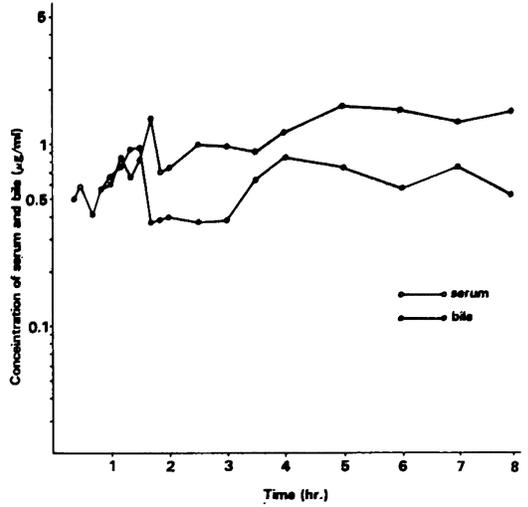


Fig. 4 Cefadroxil concentration in serum and bile after intravenous administration of 50 mg/kg (Dog No. 4)

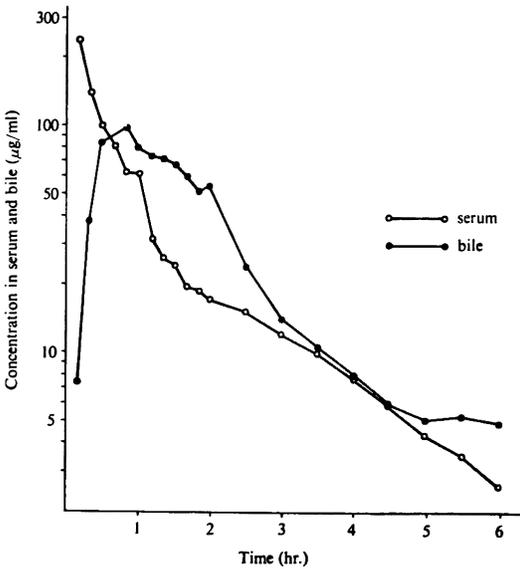


Fig. 5 Cefadroxil concentration in serum and bile after intravenous administration of 25 mg/kg (Dog No. 5)

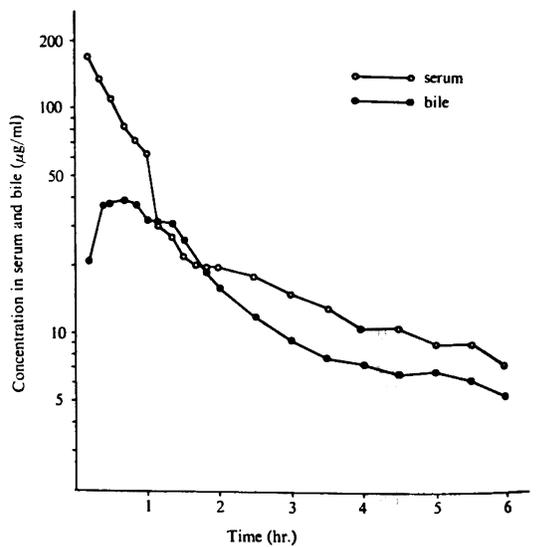


Table 5 Cefadroxil concentration in serum, bile and urine after intravenous administration of 25 mg/kg (Dog No. 5)

Time (min.)	Surum	Bile			Urine		
	μg/ml	μg/ml	ml	μg	μg/ml	ml	mg
10	170.62	20.88	1.14	23.80			
20	135.40	36.62	1.07	39.19			
30	109.04	37.37	1.13	42.23			
40	83.40	39.37	0.93	36.61			
50	72.79	37.96	0.78	29.61			
60	63.18	31.82	0.67	21.32	7,462.77	16.5	123.14
70	29.65	31.12	0.68	21.16			
80	26.93	31.10	0.42	13.06			
90	21.77	25.62	0.43	11.02			
100	20.28	*	*	*			
110	20.28	19.31	0.73	14.10			
120	20.19	16.25	0.73	11.86	5,401.27	11.5	62.11
150	18.24	11.99	1.78	21.33			
180	15.09	9.37	1.83	17.15	218.91	118	25.83
210	13.28	8.01	0.97	15.78			
240	10.66	7.44	2.13	15.86	364.78	27	9.85
270	10.66	6.72	1.17	7.86			
300	8.99	6.84	1.71	11.69	452.75	5	2.26
330	8.96	7.32	1.12	8.20			
360	7.27	6.30	0.93	5.86	184.26	143	26.35

* Sample loss

50 mg/kg 投与の Dog No. 4 において、胆汁中濃度は投与後50分で最高となり、濃度は 99.75 μg/ml であった。その時点での血清中濃度は 63.56 μg/ml であり、胆汁中濃度は血清中濃度の約 1.6 倍であった。胆汁中濃度/血清中濃度は 0.03~3.18 であった。25 mg/kg 投与の Dog No. 5 における胆汁中濃度は、投与後40分で最高となり、濃度は 39.37 μg/ml であった。その時点での血清中濃度は 83.40 μg/ml であった。胆汁中濃度/血清中濃度は 0.12~1.18 であった。胆汁中排泄は 360 分までで Dog No. 4 は 0.0009%、Dog No. 5 は 0.0008% と極めて少なかった。尿中排泄は 360 分までで Dog No. 4 は 66.5%、Dog No. 5 は 51.9% であった。

以上の成績から、胆汁へのクリアランス値 (Cb) を求めると、Dog No. 4 では 0.11 ml/min であり、Dog No. 5 は 0.04 ml/min であった。また胆汁よりの減少率 (Kb) は Dog No. 4 で 0.0007、Dog No. 5 で 0.0003 であった。

考 察

雑種成犬に Cefadroxil を経口および静脈内投与した

時の胆汁中への移行について検討した。

経口投与における実験では、血清中濃度が上がらず、また、尿中排泄率は悪く、胆汁中濃度も低かった。特に 1 頭においては胆汁中濃度は測定し得なかった。実験終了時の胃内の残留が極めて多かったことから、麻酔犬のため腸への移行が悪く、吸収不良だったことが考えられる。しかし、この結果からみて胆汁中濃度/血清中濃度は 2 頭で 0.05~1.59 であるが、1 より大は数点のみで、大部分は 1 以下の値のため、本剤の胆汁中濃度は血清中濃度を上まわることが少ないと考えられる。

実験が麻酔下で行なわれるので経口投与の場合、胃内へ直接入れるが、腸への移行が悪く、無麻酔と異なる成績となるので、本剤は経口剤であるが、あえて静脈内投与で行なった検討を加えた。

静脈内投与では、胆汁中濃度/血清中濃度は 2 頭で 0.03~3.18 となり、胆汁中濃度が血清中濃度を上回る点も多かった。しかし、Cb および Kb の成績はいずれも低く、Cephalexin の成績¹⁾に較べると Cb は 1/2~1/5 Kb は約 1/10 であった。胆汁中移行性からみると、

Cefadroxil は Cephalexin の中等度排泄¹⁾に較べると、低濃度移行性の群に含まれる薬剤に分類される。

文 献

- 1) 真下啓明, 加藤康道, 斎藤 玲, 富沢磨須美, 中山一朝, 古川 博, 桜庭喬匠, 松本義孝, 田中一
- 志, 松井克彦, 出内秀人, 矢島 毅, 堀内淑彦, 瀧美 剛: Cephalexin の基礎的臨床的研究。診断と治療 57 (9): 1719~1724, 1969
- 2) 真下啓明, 斎藤 玲: 胆道感染症。医薬の門 10: 26 (1970)

BILIARY EXCRETION OF CEFADROXIL IN DOG

AKIRA SAITO

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University
School of Medicine

HIROYUKI KATO

The Second Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Excretion of cefadroxil in bile was investigated in dogs. The agent was administered orally or intravenously in anesthetized animals, and the levels in serum, bile and urine were measured with lapse of time, in special reference to transfer in bile.

Cefadroxil levels in bile were lower than those in serum, and they exceeded rarely the latter, a ratio being 0~3.18 (lower than 1 in majority). Excretion ratio in bile was quite low as 0.0008~0.0009% after an intravenous injection.

It was concluded thus that biliary excretion was low with cefadroxil.