

6059-S の胆嚢組織内濃度、胆汁中移行の検討

高橋 渉・小野地章一・植松郁之進・木村晴茂

高沢欣熙・伊勢秀雄・鈴木範美・佐藤芳雄

東北大学第一外科

β -lactam 系の新しい注射用抗生物質 6059-S の血中濃度、胆汁および胆嚢組織への移行性を検討し、以下の成績を得た。

- 1) 6059-S 1 g 静注後、血中濃度は 2 時間までは急速に、それ以後はゆるやかに減少し、投与 6 時間後の平均血中濃度は $7.7 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) 胆嚢胆汁中濃度は胆嚢管の開存している症例では $50.4 \sim 309 \mu\text{g/ml}$ と高値を示したが、胆嚢管が閉塞している症例では $0.47 \mu\text{g/ml}$, $11.7 \mu\text{g/ml}$ と低値であった。
- 3) 胆嚢組織内濃度は、開存群では胆嚢摘出時血中濃度と相関した ($P < 0.05$) が、閉塞群では相関はみられず、しかも開存群より有意に低値 ($P < 0.02$) を示した。

結 言

6059-S は塩野義製薬研究所で開発され、Cephalosporin 系抗生物質の母核である Aminocephalosporic acid の S が O に変わり、さらに 7 α 位に methoxy 基を有する β -lactam 系の新しい注射用抗生物質である¹⁾。その特徴としては、 β -lactamase に極めて安定であり、*E. coli*, *Klebsiella* はもとより Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性の低いインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を有する^{2,3)}。

また、静注により高い血中濃度が得られ、かつ血中半減期が長く、生体内で代謝されない⁴⁾。今回、著者らは本剤を使用する機会を得たので、血中濃度の推移、胆汁中および胆嚢組織への移行、尿中排泄を検討した。

I. 対象および方法

昭和 54 年 1 月から昭和 54 年 12 月までに、東北大学第 1 外科で手術を受けた胆石症のうち、胆嚢結石症で胆嚢摘出術を施行した 14 例と胆嚢総胆管結石症で胆嚢摘出術、総胆管截石 (切開) 術に T チューブが設置された 3 例を対象とした。胆嚢結石症で胆嚢摘出術を受けた 14 例はいずれも間歇期例で、性別は男 4 例、女 10 例で、平均年齢はそれぞれ 64.5 才と 49.7 才であった。14 例の肝機能をはじめとする臨床検査成績には異常を認めず、摘出した結石はコレステロール系であった。これら 14 例を胆嚢管の閉塞の有無で 2 群に分けて、胆嚢摘出時の血中および胆嚢胆汁中濃度と胆嚢組織内濃度を検討した。胆嚢管が開存していた群 (以下、開存群とする) は 9 例、胆嚢管が閉塞していた群 (以下、閉塞群とする) は 5 例である。開存群はいずれも functioning gallbladder で、結石数は 2~23 個で

あった。閉塞群は当然のことながら超音波陰性で、胆嚢管閉塞の原因は胆嚢管の結石嵌頓であった。平均年齢は開存群で 53.2 才、閉塞群で 55.2 才であった。

手術開始 1 時間前に、5% ブドウ糖液 20 ml に溶解した 6059-S 1 g を 2~3 分間で静注した。静注 5 分後に反対側肘静脈より採血 (S-1) した。開腹後胆嚢底部を穿刺し胆嚢内胆汁を採取し、その際同時に採血 (S-2) した。また、胆嚢組織 2~3 g を採取し、生理食塩水で軽く洗浄し、余分な水を滅菌ガーゼでぬぐいさった後、重量測定し直ちに凍結保存した。手術終了時もう一度採血 (S-3) した。

T チューブ設置の 3 例は、男 1 例、女 2 例で平均年齢 58.3 才であった。術後、経口摂取を開始し、手術による影響も少なくなってきたと考えられる 1~2 週間目に、注射後 6 時間目までの血中、胆汁中、尿中濃度の推移および胆汁中、尿中回収率を検討した。すなわち、6059-S 1 g を胆嚢結石例と同様に静注した後、5 分 (S-1)、30 分 (S-2)、1 時間 (S-3)、2 時間 (S-4)、4 時間 (S-5)、6 時間後 (S-6) に採血した。胆汁は 1 時間毎 (B₁₋₆)、尿は 2 時間毎 (U₁₋₆) に、注射後 6 時間まで採取した。6059-S の濃度測定は、*E. coli* 7437 を試験菌とし、培地は Trypto soy agar (SCD-Agar (榮研) を用い、agar well 法で行なった。標準液の調製は、血中濃度測定ではモニターール I、胆汁および尿中濃度測定では 1/20 M リン酸緩衝液 (pH 7) を用いた。

II. 結 果

1. 胆嚢摘出例

1) 血中濃度

まず胆嚢管開存例についてみると、静注 5 分後 (S-

Table 1 Concentration of 6059-S in serum, bile and gallbladder tissue after 1g I.V. injection
(Cases without cystic duct obstruction)

Case			Serum ($\mu\text{g/ml}$)			Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
No.	Age	Sex	S-1	S-2	S-3		
1)	32	F	111.0	35.4 (96)	23.9 (116)	309	19.2
2)	64	F	144.0	37.1 (100)	33.1 (130)	227	16.1
3)	55	F	184.0	53.6 (102)	45.1 (140)	—	32.8
4)	56	F	161.0	24.9 (108)	19.2 (158)	81.0	11.9
5)	53	F	141.0	35.6 (135)	25.5 (173)	50.4	30.0
6)	58	F	187.0	38.7 (91)	26.7 (121)	153	30.7
7)	63	F	135.0	45.2 (120)	31.6 (145)	74.5	27.9
8)	42	F	93.4	36.7 (71)	34.7 (99)	107	18.8
9)	56	M	104.0	23.9 (120)	23.4 (150)	103	16.2
Mean \pm S.D.			140.0 \pm 31.5 (5)	36.8 \pm 8.6 (105)	29.2 \pm 7.3 (139)	138.1 \pm 82.5	22.6 \pm 7.2

(): Time after the end of injection (minutes)

Table 2 Concentration of 6059-S in serum, bile and gallbladder tissue after 1g I.V. injection
(Cases with cystic duct obstruction)

Case			Serum ($\mu\text{g/ml}$)			Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)
No.	Age	Sex	S-1	S-2	S-3		
10)	47	F	107.0	32.3 (105)	27.3 (135)	—	13.3
11)	27	F	135.0	41.6 (110)	35.9 (140)	—	14.4
12)	67	M	97.8	37.9 (81)	24.3 (209)	—	10.5
13)	72	M	112.0	28.7 (129)	23.2 (170)	11.7	16.4
14)	63	M	92.2	26.2 (123)	20.3 (185)	0.47	10.9
Mean \pm S.D.			108.8 \pm 14.5 (5)	33.3 \pm 5.7 (110)	26.2 \pm 5.3 (168)	—	13.1 \pm 2.2

(): Time after the end of injection (minutes)

1) の血中濃度は $140.0 \pm 31.5 \mu\text{g/ml}$ ($93.4 \sim 187.0 \mu\text{g/ml}$)、胆嚢摘出時 (平均 105 分後) は $36.8 \pm 8.6 \mu\text{g/ml}$ ($23.9 \sim 53.6 \mu\text{g/ml}$)、手術終了時 (平均 139 分後) は $29.2 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$ ($19.2 \sim 45.1 \mu\text{g/ml}$) である (Table 1)。胆嚢管閉塞例でも同様な傾向であった (Table 2)。手術が 2 時間以上 (静注後 3 時間) を要した 2 例の手術終了時血中濃度は 20.3, 24.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 胆嚢胆汁中濃度

胆嚢胆汁が採取できた症例は、胆嚢管開存群 8 例、胆嚢管閉塞群 2 例である。胆嚢管開存群では本剤投与後平均 105 分で $138.1 \pm 82.5 \mu\text{g/ml}$ ($50.4 \sim 309 \mu\text{g/ml}$) であり、全例胆嚢摘出時血中濃度を越える高値を示した (Table 1)。これに対して胆嚢管閉塞群では本剤投

与後 129 分, 123 分でそれぞれ 0.47, 11.7 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった (Table 2)。

3) 胆嚢組織内濃度

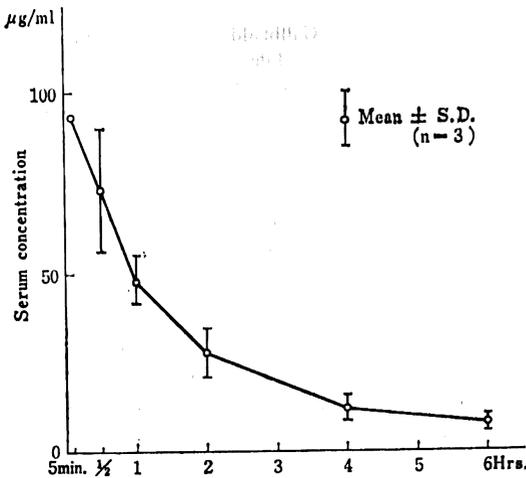
胆嚢管開存群 9 例の胆嚢組織内濃度は本剤投与後平均 105 分で $22.6 \pm 7.2 \mu\text{g/g}$ ($11.9 \sim 32.8 \mu\text{g/g}$) であり、胆嚢摘出時血中濃度 (S-2) の半量を越える値であった (Table 1)。胆嚢管閉塞群では本剤投与後平均 110 分で $13.1 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$ ($10.5 \sim 16.4 \mu\text{g/g}$) と胆嚢管開存群より推計学的に有意に低値 ($P < 0.02$) を示した (Table 2)。

2. T チューブ設置例

1) 血中濃度の推移

T チューブを設置した 3 例に本剤 1 g を静注した時の血中濃度の推移は、静注 5 分後 93.2 $\mu\text{g/ml}$, 30 分

Fig 1 Concentration of 6059-S in serum after 1 g I. V. injection



後 72.9 ± 16.7 μg/ml, 1 時間後 48.0 ± 7.2 μg/ml, 2 時間後 28.0 ± 6.9 μg/ml であった。胆嚢摘出例と同様に静注後 2 時間までは急速に減少したが、それ以降の減少はゆるやかになり、4 時間後、6 時間後においても 12.0 ± 3.0 μg/ml, 7.7 ± 2.0 μg/ml と高値を維持した (Fig. 1)。

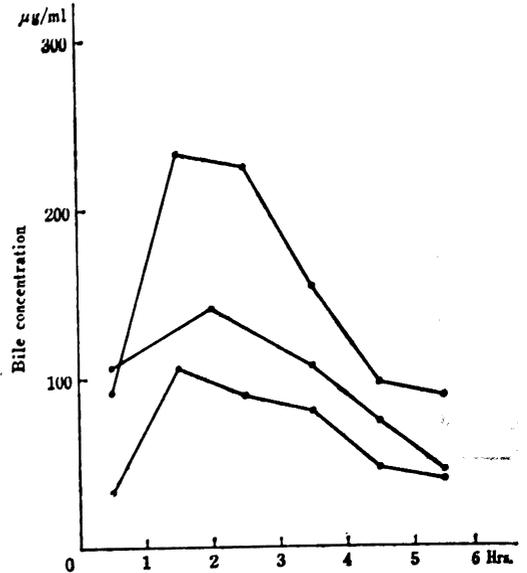
2) 胆汁中濃度および回収率

胆汁中濃度は静注後 1~2 時間で最高値を示し、その後減少したが 6 時間後でも 40.4~89.5 μg/ml と高値を維持した (Fig. 2)。投与後 6 時間における胆汁からの累積回収率は 1.17~2.20% であった (Table 3)。

3) 尿中濃度および回収率

経時的に尿中濃度を測定した 2 例では、2 時間まで

Fig. 2 Concentration of 6059-S in bile after 1 g I. V. injection



に最高濃度 (538 μg/ml, 1,500 μg/ml) を示し、以後減少した。投与後 6 時間までに 31.2~50.9% が尿中より回収された (Table 3)。

3. 胆嚢組織内濃度と血中濃度の相関

胆嚢管開存例において、胆嚢組織内濃度と胆嚢摘出時血中濃度とは $y = 0.65x - 1.36$, $r = 0.772$ ($P < 0.05$) の相関がみられた (Fig. 3)。

重 考 按

胆道感染症は胆汁うっ滞に細菌感染が加わったもので

Table 3 Recovery rate of 6059-S in bile and urine after 1g I.V. injection

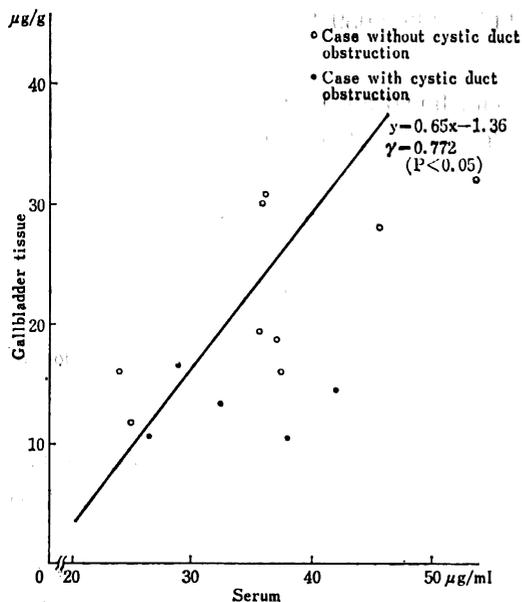
Case			Time (Hrs.)	Bile						Urine		
No.	Age	Sex		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	0~2	2~4	4~6
15)	53	F	C (μg/ml)	92.8	233.1	224.9	156.4	97.7	89.5	1,500	342	262
			V (ml)	14	10	18	15	11	10	320	350	345
			R (%)	0.13	0.36	0.77	1.00	1.11	1.20	30.0	41.9	50.9
16)	45	F	C (μg/ml)	106.1	143	106	74.5	46.6	538	315	314	
			V (ml)	58	72	26	22	25	270	280	250	
			R (%)	0.61	1.64	1.92	2.08	2.20	14.5	23.3	31.2	
17)	77	M	C (μg/ml)	32.8	108	90.8	79.1	46.4	40.4	4,337		
			V (ml)	6	28	45	25	40	13	117		
			R (%)	0.02	0.32	0.73	0.93	1.11	1.17	50.7		

C : Concentration

V : Volume

R : Cumulative recovery rate

Fig. 3 Correlation of 6059-S concentration between serum and gallbladder tissue



あるため、胆汁うっ帯の除去と、適切な抗生物質の投与が治療の両輪をなすものである。

教室における最近 7 年間の胆汁中検出細菌⁵⁾をみると、*E. coli* が最も多く、次いで *Klebsiella*, *Enterobacter* となっている。また *Proteus*, *Citrobacter* なども増加しており、これらグラム陰性桿菌が検出細菌の大部分 (83%) を占めている。

したがって、胆道感染症において使用される抗生物質は、グラム陰性桿菌に強い抗菌力を持ち、胆汁中に高濃度に排泄されるという条件を満足するものでなければならない。この点 6059-S のグラム陰性菌に対する最小発育阻止濃度は、大部分の菌種に対して 1 µg/ml 以下で、従来の Cephalosporin 系薬剤より強力である^{2,3)}。また、今回われわれが行なった T チューブ設置例における胆汁中濃度や回収率からみて、胆汁中への排泄は他の抗生剤に比べて優れていることが確認された。しかし、胆汁中への分泌、排泄は肝内外の病態に大きく左右されるので、胆汁うっ帯を基盤とする胆道感染症での胆汁中移

行の実態を正常例から類推することはできない。胆嚢内胆汁濃度を胆嚢管の閉塞の有無で大別して検討してみると、胆嚢管閉塞例では 0.47 µg/ml, 11.7 µg/ml と胆嚢管開存群の平均 138.1 µg/ml に比べ、著しく低値であった。教室における急性胆嚢炎症例⁶⁾をみると、胆嚢管の閉塞が 46 例中 26 例 (57%) にみられており、とくに胆嚢管の閉塞した症例では高い胆汁中濃度は期待できないため、血中から組織への移行を期待する以外にない。

胆摘時の胆嚢組織内濃度と血中濃度の相関関係をみると、胆嚢管開存群では有意の相関を示したが、閉塞群では相関はみられなかった。また、閉塞群の胆嚢組織内濃度は、開存群より有意に低値 ($P < 0.02$) を示したが、グラム陰性菌に対する本剤の最小発育阻止濃度をはるかに越える値であった。

今回のわれわれの検討から、6059-S の胆汁中および胆嚢組織への移行は極めて良好であることが確認され、グラム陰性菌に強い抗菌力を有することを併せ考えると、6059-S は胆道感染症に有望な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) NARISADA, M.; *et al*: Synthetic studies on β -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 β -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY 127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 341~345, 1979
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKE, K. P. FU & P. ASWAPOKKE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 141~149, 1979
- 4) 第 27 回 日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム; 6059-S. 1979 (大阪)
- 5) 佐藤寿雄, 高橋 涉, 鈴木範美, 小野地章一: 胆石症と腸内細菌-胆道感染症. *最新医学* 33: 2034~2037, 1978
- 6) 小野地章一, 鈴木範美, 高橋 涉, 植松郁之進, 木村晴茂, 高沢欣照, 伊勢秀雄, 佐藤寿雄: 急性胆嚢炎の治療方針. 第 6 回日本胆道外科研究会プロシーディングス: 78, 1979

STUDIES ON BILIARY EXCRETION AND GALLBLADDER TISSUE CONCENTRATION OF 6059-S

WATARU TAKAHASHI, SHOICHI ONOCHI, IKUNOSHIN UEMATSU,
HARUSHIGE KIMURA, YOSHIHIRO TAKAZAWA, HIDEO ISE,
NORIYOSHI SUZUKI and TOSHIO SATO

The First Department of Surgery, Tohoku University, School of Medicine

The concentrations of 6059-S, a new β -lactam antibiotics, in serum, bile and gallbladder tissue were determined, and the results obtained were as follows :

- 1) Serum concentrations of 6059-S decreased rapidly within 2 hours after a single intravenous dose of 1 g, thereafter decreasing slowly. The mean concentration at 6 hours after administration was $7.7 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$.
- 2) The concentrations of 6059-S in gallbladder bile after a single intravenous dose of 1 g showed high levels of $50.4 \mu\text{g/ml} \sim 309 \mu\text{g/ml}$ in 8 cases without cystic duct obstruction, but low levels of $0.47 \mu\text{g/ml}$ and $11.7 \mu\text{g/ml}$ in 2 cases with cystic duct obstruction.
- 3) The mean concentration of 6059-S in gallbladder tissue after a single intravenous dose of 1 g was $22.6 \mu\text{g/g}$ in 9 cases without cystic duct obstruction and $13.1 \mu\text{g/g}$ in 5 cases with cystic duct obstruction.