

家兎実験的胆道感染症における抗生剤の体内動態と治療効果

高畑 正裕・笹倉かの子・滝 秀雄・保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

(昭和 56 年 5 月 27 日受付)

家兎の総胆管を 24 時間結紮した後解除して直ちに菌液を胆管内へ接種する非閉塞性胆道感染症群と、結紮解除を行わず菌接種する閉塞性胆道感染症群を作成した。感染後両群についてそれぞれ白血球数の測定、肝機能検査さらに *Limulus lysate test* を行なった。また、非閉塞群では感染 3 日後、閉塞群では感染 2 日後に CPZ, CMZ, CEZ, CET を各 20 mg/kg 筋肉内投与し、血清・胆汁中濃度、尿中回収率、胆嚢および胆管の組織内を Bioassay 法で測定するとともに、胆汁中細菌数変動より治療効果を検討した。

非閉塞群と閉塞群では病態が明らかに異なり、前者は急性胆管炎、後者は REYNOLDS らがヒトで提唱した急性閉塞性胆管炎に類似する症状を認めた。胆道系への抗生剤の移行も両群で異なっており、閉塞群ではどの抗生剤も非閉塞群に比べ胆汁中濃度は低値でかつ経時的に高くなる傾向を示したが、CPZ は移行パターンの異なる両群について 4 剤中最も高い濃度を保ち、またこの結果を反映して優れた治療効果をあげた。

序 文

胆道感染は一次的には胆汁の排泄障害を契機として起こる場合が多く、胆石や胆嚢癌などによる胆道狭窄、閉塞に伴う胆汁うっ滞が上行性、血行性またはリンパ行性の細菌感染を引き起こすと考えられている¹⁾。例えば、胆石症における総胆管胆汁の有菌率は高く 50% 程度あり、他の無石胆道炎の場合でも 30% ほどに達する¹⁾。

一方、胆道感染症の現況についてはいくつかの報告があり、近年本症の起因菌は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* の 2 菌種がそのほとんどを占め、多くは混合感染でその一部に *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌もみられるとしている²⁻⁴⁾。また特に上記の胆石、胆嚢癌の合併症としての GNR による胆管炎、胆嚢炎はいわゆる septic shock を引き起こし、臨床的に極めて重篤な場合が多い。胆道の閉塞、狭窄などに合併した胆道感染症の治療においては速やかな外科的処置と同時に適切な化学療法を行なわねばならないが、抗生剤の選択にあたっては本来胆汁移行性が優れており、高い血中濃度をもって胆嚢・胆管壁に移行し、かつ起因菌に対し強い抗菌力を持つ薬剤が望まれている。しかしながら、臨床応用の基礎検討として実験動物を用いた胆道感染症モデルを作製し、抗生剤の評価を行なった報告は少ない。

そこで、著者らは家兎を用いて非閉塞性および閉塞性胆道感染症モデルを作製し、両モデルにおける抗生剤の胆道への移行ならびに治療効果を検討したので報告す

る。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

cefoperazone (CPZ: 933 μ g (力価)/mg, 富山化学工業)。cefazolin (CEZ: 藤沢薬品工業)。ceftazidime (CMZ: 三共)。cephalothin (CET: 塩野義製薬) を使用した。

2. 使用菌株および抗菌力測定

当研究所保存の臨床分離株である *Escherichia coli* TK-16 および *Klebsiella pneumoniae* Y-41 を用いた。また、使用菌株の最小発育阻止濃度の測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾に準じて行ない、測定用培地には Heart Infusion Agar (HIA: 栄研) を用いた。

3. 使用動物

在来白色家兎、雌性、体重 2.0~2.5 kg を 1 群 4 羽または 10 羽として用いた。

4. 実験的胆道感染症家兎の作製

家兎を背位に固定し、エーテル麻酔下で正中線に沿って開腹し、総胆管の十二指腸開口部近くを縫合糸で結紮した。非閉塞性胆道感染症家兎についてはその 24 時間後に結紮を解き、*E. coli* TK-16 は 10^6 cells/ml, *K. pneumoniae* Y-41 は 10^5 cells/ml に滅菌生理食塩液で調整した菌液をそれぞれ 0.1 ml 胆管内に注射針で注入して作成した。

閉塞性胆道感染症家兎の場合は結紮 24 時間後に *E. coli* TK-16, *K. pneumoniae* Y-41 とともに 10^3 cells/ml

に滅菌生理食塩液で調製した菌液をそれぞれ 0.1 ml 胆管内へ注入した。その際、胆管内圧が高いので接種を完全に行なうため、接種部位の直上部を注入と同時に再結紮した。

5. 感染に伴う諸検査

総胆管結紮直前、*E. coli* TK-16 接種直前および同菌接種後、経時的に家兎耳静脈より採血し、血液培養、白血球数、またトランスアミナーゼ (GOT, GPT) (Wrightman-Frunkel 法)、アルカリホスファターゼ (Al-P) (King-King 法)、血清総ビリルビン量 (TB) (Evelen-Malloy 法) などの肝機能検査を行なった。

6. 血中エンドトキシンの検出

Limulus lysate test で行なった。*E. coli* TK-16 接種後経時的に採取したヘパリン加多血小板血漿 (PRP) に 1:0.25 の割にクロロホルムを加えて 1 時間振盪後 1,100×g 12 分遠心分離を行ない、生成した中間層をプレゲル (帝国臓器社製) と混和した。37°C, 120 分インキュベーションし、ゲル化反応を (3+)~(-) の 5 段階にわけて判定した。なお (±) は陽性とした。

7. 胆汁中生菌数の測定

菌感染時より経時的に家兎を開腹し、注射針で胆汁を 0.2 ml 採取し、生菌数を測定した。測定用培地には HIA を用いた。

8. 病理組織学的検査

非閉塞性胆道感染症家兎については *E. coli* TK-16 感染 3 日後、閉塞性胆道感染症家兎においては同菌感染 2 日後に胆嚢および胆管を摘出し、10% ホルマリンで固定した後パラフィン包埋、Hematoxylin-Eosin 染色を行ない、光学顕微鏡下で組織を観察した。

9. 薬剤の血清中、胆汁中濃度、尿中回収率、および胆管・胆嚢組織内濃度の測定

非閉塞性胆道感染症家兎では *E. coli* TK-16 感染 3 日後、閉塞性胆道感染症家兎においては同菌感染 2 日後に各薬剤 20 mg/kg を筋肉内投与して経時的に採血し、同時に 0~6 時間までの尿、および総胆管胆汁をカニューレで採取した。

なお、尿カニューレーションにおいては家兎膀胱への進入部位直前の左右尿管より尿を採取した。また総胆管胆汁については十二指腸開口部より上部 1 cm 位のところを切開し、上行性に、先端が開口部と胆嚢の中間位置になるようにカニューレを総胆管にそう入、縫合糸で結紮固定し、胆汁を流出させた。

また胆嚢および胆管は投与 6 時間後に摘出し、1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0): エタノール 1:1 でホモジナイズ 3,000×g, 10 分遠心分離を行なって、その上澄を検体とした。

これらの血清、胆汁、尿、組織内濃度を CPZ, CMZ は *Micrococcus luteus* ATCC 9431, CEZ, CET は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法の Bioassay により測定した。検量線の希釈系列の作製には、血清は家兎の血清、胆汁は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.0): エタノール 1:1、尿は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0)、胆嚢および胆管は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0): エタノール 1:1 を用いた。なおエタノールを含有する試料においては浸したディスクを風乾した後用いた。

10. 薬剤の治療効果

非閉塞性胆道感染症家兎においては感染 3 日後、閉塞性の場合には菌感染 2 日後に薬剤投与後 1 時間ごとの胆汁を胆管カニューレより 0.2 ml づつ採取して生菌数を測定し、その変動により治療効果を比較した。菌数測定用培地には HIA を使用した。

II. 実験結果

1. 家兎実験的胆道感染症の作製

1) 非閉塞性胆道感染症

家兎総胆管の結紮を解除し、*E. coli* TK-16 または *K. pneumoniae* Y-41 を直ちに胆管に接種した後の経時的な胆汁中生菌数は Fig. 1 に示すとおりである。菌感染後徐々に増加して 3 日目以降は $10^7 \sim 10^8$ cells/ml の菌が存在していることが認められ、胆管内腔の一部に軽い膿瘍がみられた。また *E. coli* TK-16 感染時における白血球数の変動、Limulus lysate test および GOT, GPT, Al-P, TB 値を Table 1, Table 2 に示した。すなわち白血球数の平均値は感染 1 日後に約 20,000 cells/mm³ に達し、以後減少したが感染 3 日目まで結紮直前値 (8,000~9,000 cells/ml) より高く推移した。

肝機能は総胆管結紮後急激に悪化し、菌接種直前にお

Fig. 1 Growth of bacteria in common duct bile

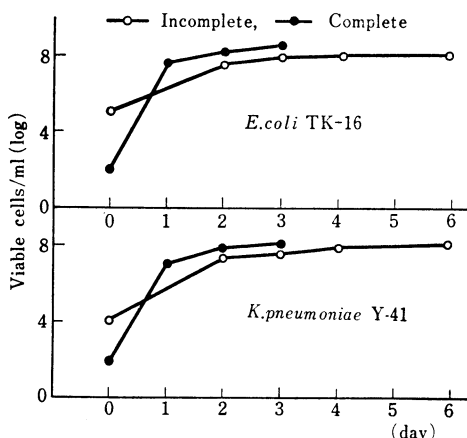


Table 1 Laboratory findings of rabbits infected with *E. coli* TK-16 (n=10)

Obstruction		Days after infection			
		-1	1	2	3
WBC ¹⁾	Incomplete	8,600~9,800	15,800~18,400	11,300~14,300	10,900~14,900
	Complete	—	16,600~24,000	21,100~29,700	22,000~27,600
Limulus lysate test(+) ²⁾	Incomplete		0	3.7	10.5
	Complete		5.0	40.0	51.0
Mortality ³⁾	Incomplete		0	0	20.0
	Complete		16.7	33.3	91.6

1) cells/mm³, 2) %, 3) %Table 2 Liver function of rabbits infected and not infected with *E. coli* TK-16 (n=4)

Obstruction (Infection)		Days after infection				
		-1	0	1	2	3
GOT ¹⁾	Incomplete (+)	26.5±8.2	316.0±68.5	80.2±40.6		35.4±12.1
	Complete (+)			710.0±156.0	873.0±246.0	1025.0±378.0
	Complete (-)			380.0±75.0	310.0±54.4	578.0±120.0
GPT ²⁾	Incomplete (+)	24.5±5.2	176.5±50.5	241.0±65.5		82.2±37.6
	Complete (+)			144.0±45.0	165.5±78.0	
	Complete (-)			156.0±37.0	108.5±21.7	217.4±57.5
Al-P ³⁾	Incomplete (+)	8.1±3.2	95.4±24.3	28.7±2.0		7.2±11.7
	Complete (+)			41.8±19.8	41.3±13.4	47.5±11.7
	Incomplete (-)			52.2±13.5	45.5±8.5	40.0±8.8
TB ⁴⁾	Incomplete (+)	0.54±0.12	3.9±0.7	0.89±0.21		0.85±0.18
	Complete (+)			3.8±0.2	4.5±0.4	5.3±0.6
	Complete (-)			2.2±0.1	3.2±0.4	2.8±0.3

1) Karmen unit/ml, 2) Karmen unit/ml, 3) K-A unit/dl, 4) mg/dl

Photo.1 Gallbladder tissue of normal rabbit (HE stain×100)

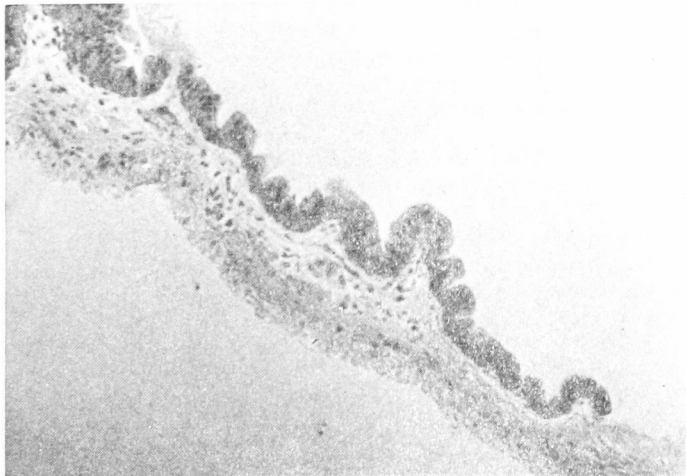


Photo.2 Common duct tissue of normal rabbit (HE stain $\times$ 100)

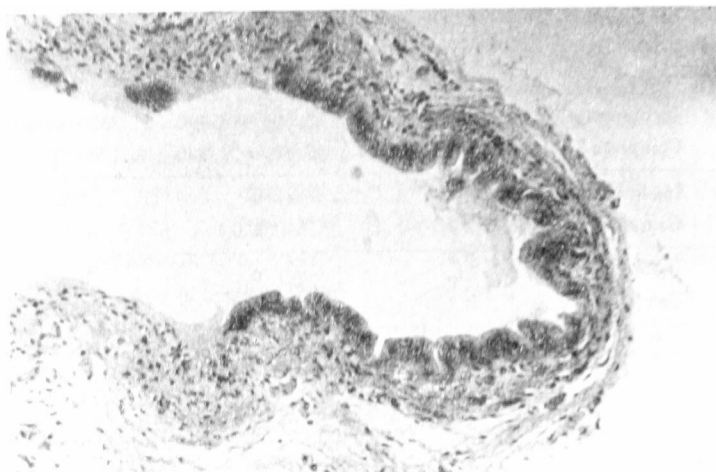
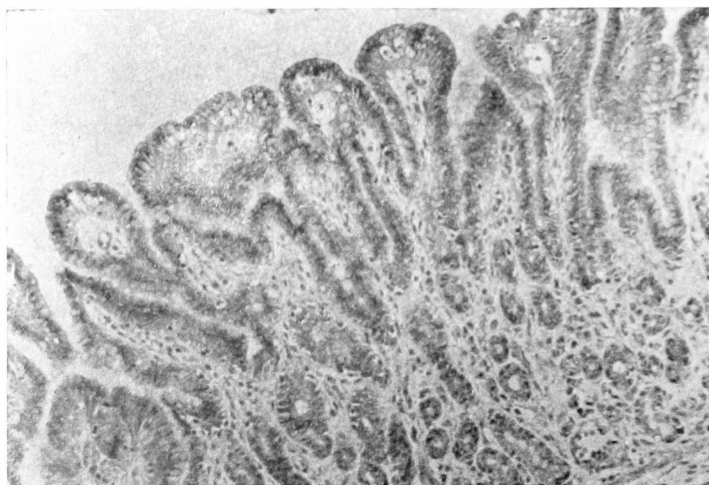


Photo.3 Gallbladder tissue of biliary tract infection model for rabbit (HE stain $\times$ 100)



Photo.4 Common duct tissue of biliary tract infection model for rabbit (HE stain $\times$ 100)



いて GOT が 316.1 ± 68.5 Karmen unit/ml, GPT が 176.5 ± 50.5 Karmen unit/ml, Al-P 95.4 ± 23.4 K-A unit/dl, TB が 3.9 ± 0.7 mg/dl であった。しかし結紮解除後 3 日目にはいずれもほぼ正常値に回復した。また経時的に Limulus lysate test を行なったところ、菌感染 3 日後では陽性例 10.5% を示したが血液培養はすべて陰性であった。また感染 3 日目における非閉塞性胆道感染症家兎の胆管、胆嚢と正常組織の所見は Photo. 1~4 に示すとおりで感染群の胆嚢および胆管の粘膜は肥大し、好中球の浸潤が確認され典型的な炎症像を呈していた。以上より非閉塞性胆道感染症は菌感染後 3 日目には成立していることが認められ、薬剤の体内動態および治療効果の検討は同日に行なうこととした。

2) 閉塞性胆道感染症家兎

閉塞性胆道感染症家兎における経時的な胆汁生菌数は Fig. 1 に示すとおりである。菌接種後 1 日で *E. coli* TK-16, *K. pneumoniae* Y-41 とともに $10^7 \sim 10^8$ cells/ml と急激な増加が認められた。菌感染後の死亡率も高く、*E. coli* TK-16 接種後 1 日目に 16.7%, 2 日目 33.3%, 3 日目 91.6% であり、*K. pneumoniae* Y-41 の場合もほぼ同様であった。*E. coli* TK-16 感染時における白血球数の変動, GOT, GPT, Al-P, および TB 値は Table 1, Table 2 に示した。白血球数の平均値は感染 2 日後でも、 $20,000$ cells/mm³ 以上で非閉塞性の場合のように減少することはなかった。肝機能は菌感染後著しい悪化がみられ、非感染群と比較すると GOT, TB 値の増大が目立った。すなわち菌感染後 2 日では GOT 873.0 ± 246.0 Karmen unit/ml, GPT 165.5 ± 78.0 Karmen unit/ml, Al-P 41.3 ± 13.4 K-A unit/dl, TB 4.5 ± 0.4 mg/dl の値を示した。また経時的に Limulus lysate test を行なったところ、Table 1 に示すように非閉塞群より高い検出率を示し、感染 2 日目の家兎で 40.0% であった。一方、血液培養の結果は陰性例がほとんどを占め、菌感染 3 日目まで生存した家兎にのみ接種菌 *E. coli* TK-16 を認めた。以上より閉塞性胆道感染症は菌感染 2 日目には成立しており、家兎の死亡率も考慮して

薬剤の体内動態および治療効果の検討は同日に行なうこととした。

2. 薬剤の血清中・胆汁中濃度、尿中回収率、胆嚢および胆管の組織内濃度

1) 非閉塞性胆道感染症家兎

菌感染 3 日後に CPZ, CMZ, CEZ, CET を 20 mg/kg 筋肉内投与し、各薬剤の体内動態を測定した結果を Fig. 2~4, Table 3 に示した。血中濃度においてはピーク値で CEZ が投与 30 分後に 91.3 ± 16.0 μ g/ml と最も高く、次いで CPZ が 71.6 ± 13.8 μ g/ml (15 分値), CMZ が 47.7 ± 9.1 μ g/ml (30 分値), CET は 15.5 ± 8.9 μ g/ml (30 分値) と最も低かった。胆汁中濃度の高い薬剤は CPZ で、投与 2 時間後に 191.3 ± 30.4 μ g/ml の最高値に達し、以後徐々に低下したが 6 時間値でも 50 μ g/ml 以上の濃度であった。また 0~6 時間までの CPZ 胆汁中回収率は $14.5 \pm 2.1\%$ であった。これに反し CMZ, CEZ, CET は最高値がそれぞれ 8.0 ± 3.6 μ g/ml, 5.3 ± 0.5 μ g/ml, 7.3 ± 1.1 μ g/ml であり、0~6 時間までの回収率はそれぞれ 0.90%, 0.46%, 0.14% と胆汁中への薬剤の移行率は極めて低かった。

また、投与 6 時間後胆管および胆嚢の組織内で薬剤が検出されたのは Table 3 に示すように CPZ のみであったが、その濃度は胆管より胆嚢の方が若干高かった。0~6 時間までの総尿中排泄率は Fig. 4 に示すように CEZ, CMZ がそれぞれ 95.5%, 90.0% と高く、次いで CPZ は 45.9%, CET は 32.8% と 4 薬剤中最も低かった。

2) 閉塞性胆道感染症家兎

菌感染 2 日後に CPZ, CMZ, CEZ, CET を 20 mg/kg 筋肉内投与し、各薬剤の体内動態を測定した結果を Fig. 2~4, Table 3 に示した。血清中濃度は Fig. 2 に示すとおり CEZ が投与 30 分後に 93.5 ± 12.0 μ g/ml と最も高く、次いで CPZ が 85.5 ± 13.2 μ g/ml (1 時間値), CMZ が 31.3 ± 10.9 μ g/ml (15 分値), CET は 14.1 ± 6.5 μ g/ml (30 分値) と最も低かった。胆汁中濃度は非閉塞群の排泄パターンと異なり、各薬剤とも経時的に高

Table 3 Tissue level of CPZ, CEZ, CET and CMZ after intramuscular administration of 20 mg/kg in biliary tract infection rabbits (n=4)

Antibiotics	Gallbladder tissue		Common duct tissue	
	Incomplete	Complete	Incomplete	Complete
CPZ	$7.7 \pm 2.1^{1)}$	8.2 ± 3.7	2.3 ± 0.4	7.8 ± 2.1
CEZ	T ²⁾	3.1 ± 1.1	T	3.1 ± 0.9
CET	T	T	T	T
CMZ	T	4.8 ± 1.9	T	4.7 ± 1.2

1) μ g/ml, 2) Trace

Fig. 2 Serum level of CPZ,CEZ,CET and CMZ after intramuscular administration of 20 mg/kg in biliary tract infection rabbits(n=10)

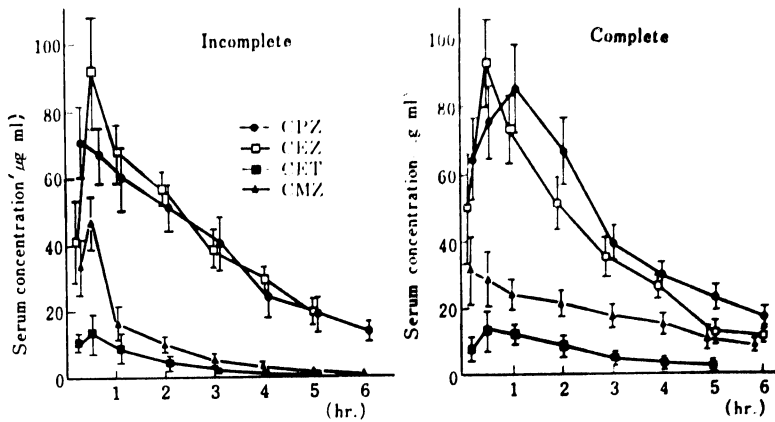


Fig. 3 Bile level of CPZ,CEZ,CET and CMZ after intramuscular administration of 20 mg/kg in biliary tract infection rabbits(n=10)

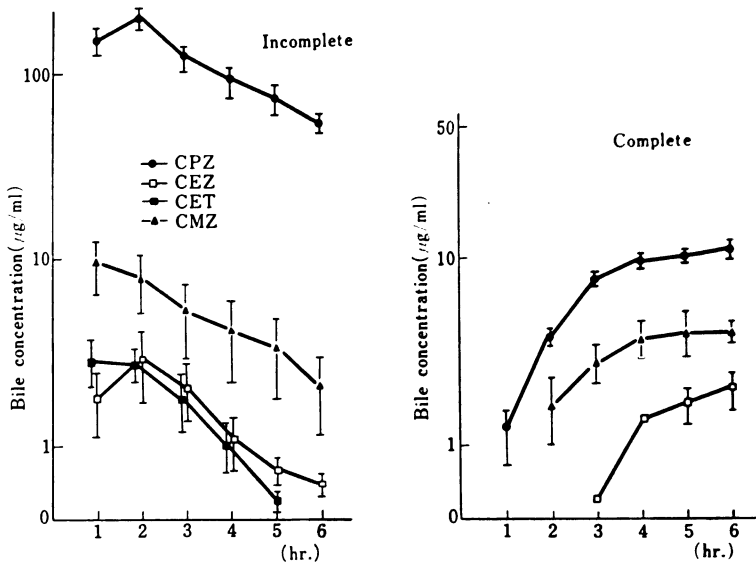


Fig. 4 Biliary and urinary excretion of CPZ,CEZ,CET and CMZ after intramuscular administration of 20 mg/kg in biliary tract infection rabbits(n=10)

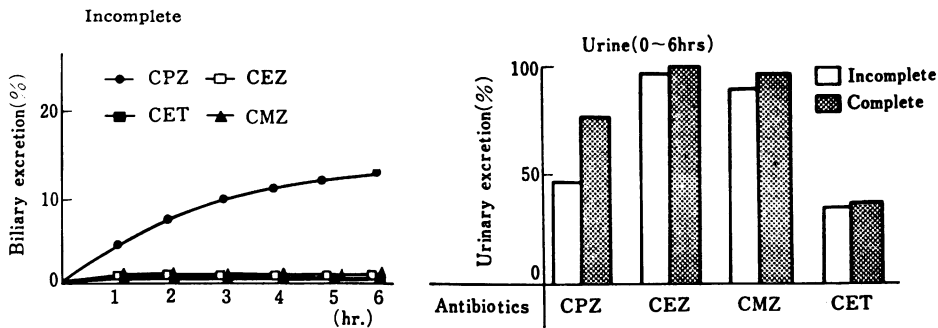
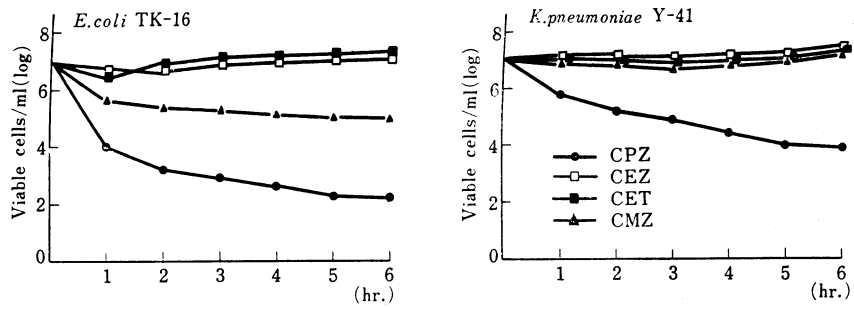


Fig.5 Effect of CPZ,CEZ,CET and CMZ on viability of bacteria in common duct bile (Incomplete obstruction) : n=4



くなる傾向を示した。しかしその値は極めて低く Fig. 3 に示すように投与6時間後 CPZ $10.9 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$, CMZ $5.7 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$, CEZ $1.9 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ であり CET はまったく認められなかった。他方, 投与6時間後の胆嚢組織, 胆管組織中には CPZ, CMZ, CEZ が検出されたが, Table 3 に示すようにいずれも CPZ が CMZ, CEZ より高く, また非閉塞時より若干高い濃度を認めた。0~6時間までの総尿中排泄率は Fig. 4 に示すように CEZ, CMZ がそれぞれ 98.0%, 96.2% と高く, 次いで CPZ 78.6%, CET 35.4% であった。

3. 実験的胆道感染症家兎に対する薬剤の治療効果

1) 非閉塞性胆道感染症家兎

E. coli TK-16, あるいは *K. pneumoniae* Y-41 感染3日目の家兎に各薬剤 20 mg/kg 筋肉内投与を行ない, 以後経時的に胆管胆汁中の生菌数を測定した結果を Fig. 5 に示した。なお各薬剤の感染菌に対する最小発育阻止濃度は Table 4 に示すとおりである。

E. coli TK-16 感染家兎において薬剤投与前の生菌数は 1.2×10^7 cells/ml であったが, CPZ 投与により6時間後 2.5×10^5 cells/ml であり, 菌数の減少が CPZ より小さかった。

一方, CEZ, CET は投与1時間後に僅かに菌数の減少がみられたが, その後再増殖が認められ6時間後は 10^7

Table 4 MICs of cephem antibiotics

Strain	Antibiotics	Inoculum size	
		10 ⁸	10 ⁶
<i>E. coli</i> TK-16	CPZ	≤0.1 ¹⁾	≤0.1
	CEZ	3.13	1.56
	CET	6.25	3.13
	CMZ	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> Y-41	CPZ	3.13	0.39
	CEZ	3.13	1.56
	CET	6.25	3.13
	CMZ	1.56	0.78

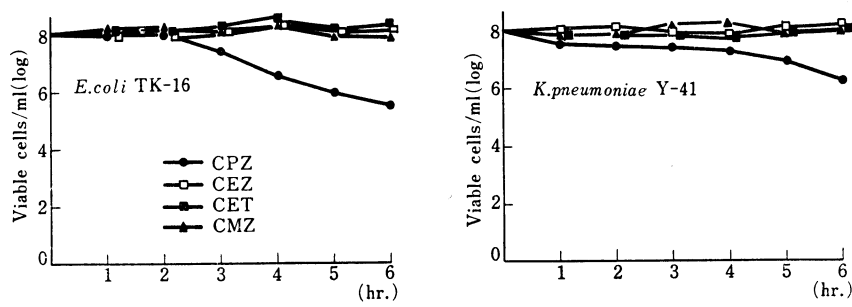
1) $\mu\text{g/ml}$

cells/ml 以上に達した。*K. pneumoniae* Y-41 感染家兎において Fig. 5 に示すように薬剤投与前の生菌数は 1.1×10^7 cells/ml であったが CPZ の投与で6時間後 1.7×10^4 cells/ml に減少した。CMZ, CEZ, CET 投与時はほとんど菌数の変化が認められなかった。

2) 閉塞性胆道感染症家兎

E. coli TK-16, あるいは *K. pneumoniae* Y-41 感染2日目の家兎に各薬剤 20 mg/kg 筋肉内投与を行ない, 以後経時的に胆管胆汁中の生菌数を測定した結果をFig.

Fig.6 Effect of CPZ,CEZ,CET and CMZ on viability of bacteria in common duct bile (Complete obstruction) : n=4



6に示した。

E. coli TK-16 感染家兎において、薬剤投与前の生菌数は 1.0×10^8 cells/ml であったが、CPZ の投与で6時間後 4.9×10^5 cells/ml に減少した。一方 CMZ, CEZ, CET 投与時はほとんど菌数の減少が認められなかった。

K. pneumoniae 感染家兎において 薬剤投与前の生菌数は 1.0×10^8 cells/ml であったが CPZ の投与で6時間後 7.9×10^6 cells/ml に減少した。他剤は菌数にほとんど変化を与えず無効であった。

III. 考 察

胆道感染症の化学療法に際しては原因菌の把握とともに薬剤の胆道系組織への移行率の良いものを選択することが望ましい。近年、胆汁から分離される菌の45~50%は *E. coli*, *K. pneumoniae* で占められており、これらに抗菌力を示す penicillin 系, cephem 系, aminoglycoside 系抗生剤がその治療に使用されている⁴⁾。しかし、急性の化膿性胆管炎の場合、多くは胆汁排泄障害を伴っているので、早急な外科的処置と同時に進められる化学療法には十分な考慮が必要と思われる。すなわち薬剤の移行率の低下が考えられる閉塞性胆管炎の場合と比較的高濃度に胆汁移行が期待される胆管炎とではおのずと化学療法が異なってくると考えられる。

ところで実験的に胆道感染症を作成した報告には由良らの家兎実験的胆管炎¹¹⁾、小島が行なった成犬での胆嚢炎¹²⁾がある。しかし、CEZ はもとより最近開発された cephem 系抗生物質については、実験的な胆道感染症における胆道系組織への薬剤の移行や治療効果に関し検討した報告は現在のところない。そこで、今回著者らは家兎を用い実験的に急性胆管炎および急性閉塞性胆管炎を作製し、新しく開発された cephem 系抗生剤の CPZ の胆道系組織への移行性および治療効果を CMZ, CEZ, CET と比較検討した。

まず、胆汁排泄障害の少ない非閉塞性胆道感染症と、完全な排泄障害のある閉塞性胆道感染症とでは著しく異なった病態を示した。すなわち非閉塞性胆道感染症の場合、胆汁中生菌数が多いにもかかわらず、病理組織的所見、肝機能、Limulus lysate test の結果から胆嚢、胆管組織内の粘膜炎にとどまっていた。これに反し、閉塞性胆道感染症の場合は、菌接種後の家兎死亡率、GOT, TB の著増にみられる肝機能の低下、白血球数の増加と、REYNOLDS¹³⁾ らがヒトで提唱した急性閉塞性化膿性胆管炎 (AOSC) に類似すると思われる症状を呈した。

次に胆道系組織への抗生物質の移行を検討したところ、非閉塞性と閉塞性胆道感染症家兎とは異なっており、前者では濃度差はあるにせよ、どの薬剤も血清中濃度と同様に経時的に減衰するパターンを示した。それに

対し、後者では胆汁中薬剤濃度は極めて低値であるが経時的に徐々に高くなる傾向が認められ、古川らが肝外胆管閉塞の成犬で行なった CTM の報告¹⁴⁾と一致した。また正常家兎と比較してみると、血中濃度では CPZ が比較的高い濃度を示し⁹⁾¹⁰⁾、その傾向は非閉塞の場合より閉塞時の方が高かった。また0~6時間までの尿中回収率はCEZ, CMZ, CET が非閉塞時、閉塞時ともに正常家兎より若干高くなったのに対し、CPZ では正常家兎38.7%¹⁰⁾、非閉塞時 45.9%、閉塞時 78.6% と閉塞時では顕著に上昇した。

以上のように病態の異なる非閉塞性および閉塞性胆道感染症家兎に対し、4つの cephem 系薬剤 CPZ, CMZ, CEZ, CET を筋肉内投与した時の治療効果を検討した結果、CPZ が最も優れていた。その理由としては、CPZ の胆汁中濃度は他剤より非閉塞の場合で約20~30倍、薬剤の移行率の低下が認められた閉塞性の場合でも約2~5倍高かったこと、感染菌の *E. coli* あるいは *K. pneumoniae* を CPZ は速やかに胆汁中から減少させたことが挙げられる。CEZ, CMZ は血清中濃度は比較的高いが胆汁中への移行は良好でなく起因菌を抑える有効濃度に達しないか、達してもその維持時間が非常に短いと推察できた。

CPZ は抗菌スペクトルが胆道感染症の主な原因菌である *E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより *P. aeruginosa*, *S. marcescens* などの好気性、通性嫌気性 GNR すべてと嫌気性菌に広がっており、その抗菌力は CEZ, CET より強く¹⁵⁾、また CPZ のヒトの体内動態をみると、尿中排泄率は27~32% (1g, 静注)¹⁶⁾ で多くが胆汁中に排泄されることから、ヒトにおいても胆道感染の化学療法に際し、上記の実験的感染症で得たような良好な効果が期待できるものと思われる。

本論文の要旨は第28回日本化学療法学会西日本支部総会(1980年12月、長崎市)で発表した。

文 献

- 1) 常岡健二編：胆石症のすべて。内科シリーズ No. 17, 53~56, 1974
- 2) 谷村 弘, 竹中正文, 丸山啓介, 他：胆道感染症の化学療法(Ⅲ)。Chemotherapy 26 (S-1) : 412~428, 1978
- 3) RAM, M. D. & M. A. GHRAVI : Biliary infections and the choice of antibiotics. Am. J. Gastroent. 62 : 134~148, 1974
- 4) 志村秀彦：手術と抗生物質の処方—胆道手術—。臨床外科 34 (9) : 1363~1367, 1979
- 5) 菅原克彦, 柏井昭彦, 河野信博：急性化膿性閉塞性胆管炎。医学のあゆみ 86 (9) : 523~527, 1976
- 6) 枝川篤永, 松本正美, 大森国雄, 津田勇平, 木下博明, 白羽弥右衛門：急性化膿性胆管炎のエンド

- トキセミア。Proceedings of the Kasaoka Symposium on Horseshoe Crab's Contribution to Medical Sciences : 88~92, 1976
- 7) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8) : 1~2, 1975
 - 8) 進藤英世, 河合賢司, 前田敏彦, 五十嵐勇, 田島政三, 菅原真一：新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排泄。Chemotherapy 26 (S-5) : 99~114, 1978
 - 9) 西田 実, 松原忠雄, 村川武雄, 峯 靖弘, 横田好子, 五島達智子, 桑原章吾：新しいセファロsporin Cefazolin に関する研究・Ⅲ。THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS Vol. XXIII No. 4 : 184, 1970
 - 10) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 滝 秀雄, 松原信之, 林 敏夫, 松永清美, 高田理恵子：CPZ の吸収, 分布, 排泄について。Chemotherapy 28 (S-8) : 163~171, 1980
 - 11) 松垣啓司, 花井拓美, 石川 周, 高岡哲郎, 土井 幸司, 品川長夫, 由良二郎：家兎における実験的胆嚢炎の研究 (第3報)。第27回日本化学療法学会総会, 1979
 - 12) 小島愛司：実験的胆嚢炎に関する研究。Chemotherapy 15 (5) : 549~559, 1967
 - 13) REYNOLDS, B. M. & E. L. DARGAN : Acute obstructive cholangitis ; A distinct clinical Syndrome. Ann. Surg. 150 : 299, 1959
 - 14) 古川紀雄, 辻 寧重, 佐藤雄民, 池田雄祐, 品田佳秀, 河西紀大, 玉置 明, 葛西洋一：肝外胆管閉塞時の抗生物質 (Cefotiam) の胆汁内移行に関する実験的研究。THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS XXXII-11 : 1101~1106, 1976
 - 15) 才川 勇, 保田 隆, 滝 秀雄, 田井 賢, 福岡義和, 高畑正裕, 松原信之：CPZ の細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-6) : 131~144, 1980
 - 16) 東京共済病院内科：新薬シンポジウム I, T-1551。第27回日本化学療法学会総会, 1979

PHARMACOKINETICS AND THERAPEUTIC EFFECT OF ANTIBIOTICS IN EXPERIMENTAL BILIARY TRACT INFECTION MODEL FOR RABBIT

MASAHIRO TAKAHATA, KANOKO SASAKURA, HIDEO TAKI

TAKASHI YASUDA and ISAMU SAIKAWA

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd

For the purpose to base on the clinical application in the field of biliary tract infection, pharmacokinetics and therapeutic effect of antibiotic was studied on experimental biliary tract infection model for rabbit, and the result was follows.

1) Biliary tract infection for rabbits were studied in two cases, i. e. the incomplete obstruction group and the complete obstruction group.

2) The complete obstruction group was different from the incomplete obstruction group on liver functions, limulus lysate test, mortality and those were similar to acute obstructive suppurative cholangitis (AOSC) in human that Reynolds reported in 1958.

3) Transfer to the biliary system of cefoperazone was by far superior to that of cefazolin, cephalothin and cefmetazole, and antibacterial activity of cefoperazone on biliary tract infection was most excellent in comparison with their such antibiotics against both the incomplete and the complete obstruction group.