

先天性胆道閉鎖症：肝門部肝空腸吻合術後におけるオキサセフェム系

新抗生物質 Latamoxef の胆汁中移行に関する研究

宮野 武・駿河敬次郎・新井健男・下村 洋・入戸野博

順天堂大学医学部小児外科，小児科

(昭和 57 年 11 月 19 日受付)

胆道閉鎖症根治手術後の患児 14 例において LMOX 50 mg/kg を駿河Ⅱ法により造設された外胆汁嚢から流出する胆汁を用いて LMOX の胆汁中移行濃度，累積総量および血中濃度を測定，さらに血清ならびに胆汁中胆汁酸値の測定を行ない以下の結論を得た。なお，症例は術後経過の臨床像から 3 群に分類した（Ⅰ群：吻合可能型，Ⅱa, b 群：吻合不能型，Ⅲ群：根治術後早期例（吻合不能型））。

- 1) Ⅰ群およびⅡa 群では成人における報告と同様の極めて良好な LMOX の胆汁移行が認められた。
- 2) Ⅱb 群ではⅠ群およびⅡa 群に比べ，極めて低い胆汁中移行しか認められなかったが，それでも peak 値は全例で 10 μ g/ml を越していた。
- 3) Ⅲ群では 4 例中 2 例においてⅠ，Ⅱa 群に近い高濃度を認めたが，胆汁中排泄量が充分でない 3 例は，他の 1 例に比べて累積総量は低かった。
- 4) 血中濃度はⅠ，Ⅱa, Ⅱb, Ⅲ群間で peak 値半減期とも有意差は認められなかった。
- 5) 血清中と胆汁中の総胆汁酸値は負の相関を示した。いっぽう胆汁中胆汁酸値と胆汁中 LMOX 移行量は正の相関を示した。
- 6) 本研究により得られた胆汁中抗生物質濃度の試験は，単に胆汁中の抗生物質の排泄を直接検索することのみでなく，本検査を通じての患児の肝機能障害および胆汁流出障害の改善状況を知る一指標となり得ると考えている。

先天性胆道閉鎖症（以下 C. B. A. と略す）の根治術後の成績を左右する最も大きな問題の一つに術後上行性あるいは逆行性胆管炎（いわゆる ascending cholangitis）がある。本症の治療には，当然抗生物質の使用が極めて重要である。すなわち，術後上行性胆管炎の発生あるいは発生が予測された場合に，いかなる抗生物質をいかなる方法で使用するかが，われわれ臨床医の最も知りたいところである。しかし，現在まで幼若乳児をはじめ小児における胆汁中抗生物質の排泄に関する正確な報告は皆無に等しい。特に C. B. A. 患児の胆汁中抗生物質の排泄に関して千葉¹⁾，由良²⁾の報告はあるが，極めて少なく，実際の臨床では胆汁の細菌培養，分離菌の感受性試験は当然行なうとしても，われわれの実地臨床における経験により用いられていたにすぎないといっても過言ではない。

さて，われわれの C. B. A. 根治術（肝門部肝空腸 R-Y 吻合術）時に腸内容の逆流防止目的で造設する外胆汁嚢（駿河Ⅱ法）は Fig. 1 に示すように，肝門部肝空腸吻合

部より流出する胆汁の全量が外嚢から採取可能である。そこで今回，成人での胆汁中移行が非常に良好との評価³⁾がなされているオキサセフェム系新抗生物質 Latamoxef sodium（以下 LMOX と略す）を経静脈的に投与し，外嚢より流出した胆汁中の抗生物質濃度を測定することにより，抗生物質の胆汁中への排泄状態の実態に関する若

Fig. 1 Suruga II enterostomy

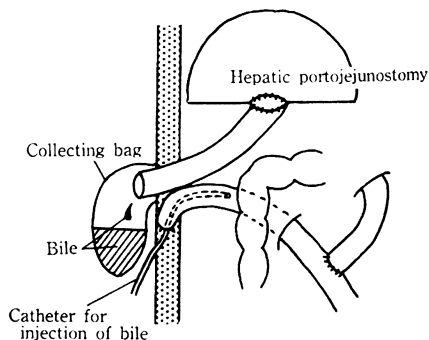


Table 1 Cases

	Type	Bile flow	Jaundice	Cases
Group I	Correctable	Good	No	2
II a	Uncorrectable	Good	No	4
II b	Uncorrectable	Poor	Yes	4
III	Uncorrectable (early postoperative infants)	Good	No	4

干の知見を得たので報告する。また、同時に抗生物質投与前の血清中ならびに胆汁中の胆汁酸値の分析を試みた。

I. 材料と方法

検索対象とした症例は教室における C. B. A. 根治術後症例 14 例である。これらを術後経過の臨床像から、Table 1 のように 3 群に分類した。I 群は吻合可能型の 2 例で、術後充分な胆汁排泄、黄疸の消失、肝機能の改善を認めているものである。II 群は吻合不能型の 8 例でありこのうち 4 例は、I 群の可能型同様、術後に充分な胆汁排泄、黄疸の消失、肝機能の改善を認めるもので今回われわれはこれらを II a 群とした。また、II b 群とした 4 例は術後に胆汁排泄を認めるものの、充分な量ではなく、黄疸の持続と肝機能障害の改善が認められないものである。III 群は 4 例で、前述の 2 つの群とは分類基準が若干異なるが、吻合不能型 C. B. A. 例の中で特に根治術後きわめて早期の乳児例で、しかも術後早期から胆汁排泄を認め、速やかな黄疸の消失を認めるものである。

検索方法は、Fig. 2 のように LMOX 50 mg/kg を正確に 1 時間かけて点滴静注し、血中濃度は投与前、注入終了時、終了後、1, 2, 4, 7 時間と経時的に測定した。いっぽう、胆汁中濃度については、0～1 時間、1～2 時間、2～3 時間、3～5 時間、5～8 時間に外胆汁瘻よりの胆汁を採取し測定した。採取した胆汁および血清は速やかに凍結保存し、測定に供した。

測定方法は *E. coli* 7473 を検定菌とする大型平板 Agar well 法により行なった。標準液としてモニター I で作製した標準液系列を血中濃度に用い、胆汁中濃度に対しては 1/20 M phosphate buffer (pH 7.0) で作成した標準液系列を用いた。さらに 11 例について、抗生物質投与前に同時に採取した血清ならびに胆汁中の胆汁酸値を奥山氏法による高速液体クロマトグラフィーにより分析した。

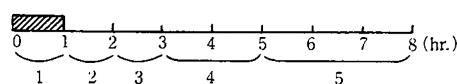
II. 成績

1. 血中濃度

症例の血中濃度は Fig. 3 に示すとおりである。血中濃度の peak 値および血中半減期は、各群間に有意差はな

Fig. 2 Method

LMOX 50 mg/kg i.v.d.



Bile concentration
Cumulative excretion

LMOX: Agar well method (*E. coli* 7437)

Fig. 3 Serum level of LMOX

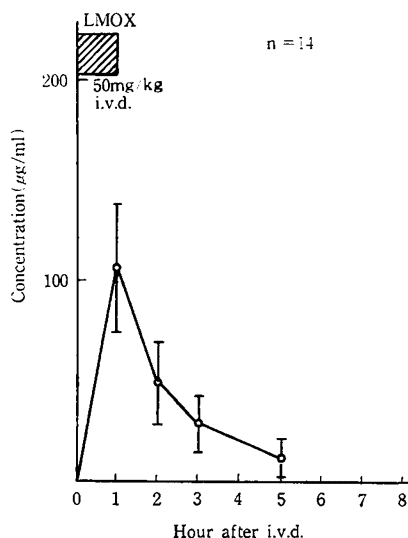


Fig. 4 Biliary excretion of LMOX

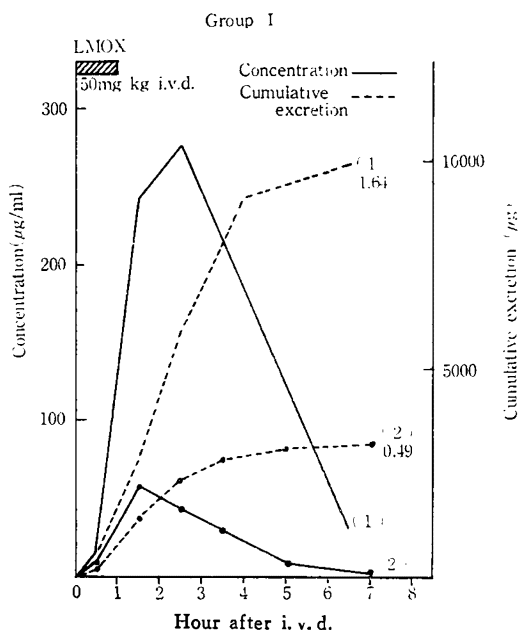


Fig. 5 Biliary excretion of LMOX

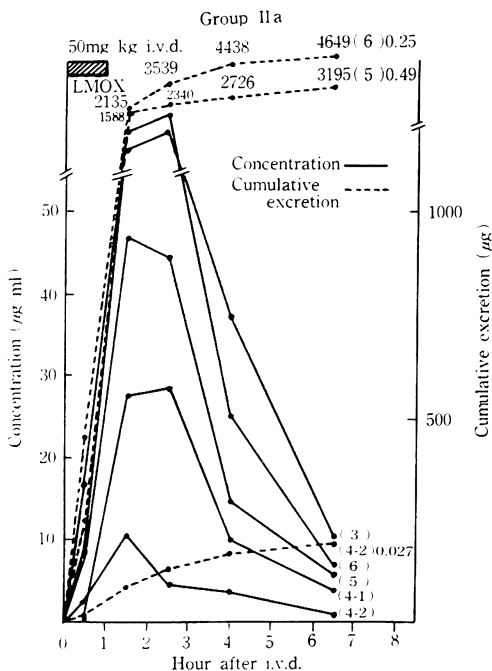


Fig. 6 Biliary excretion of LMOX

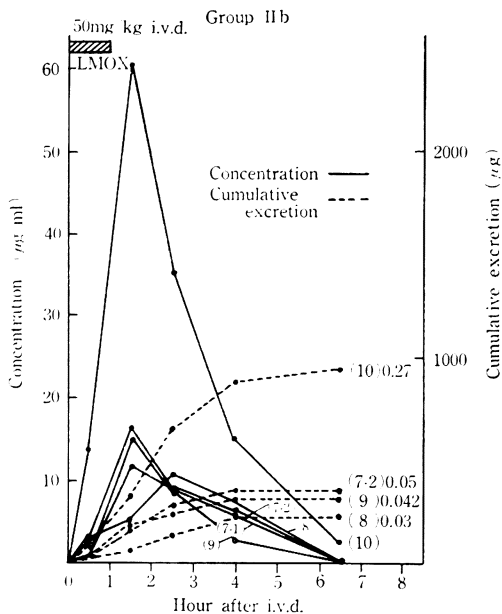
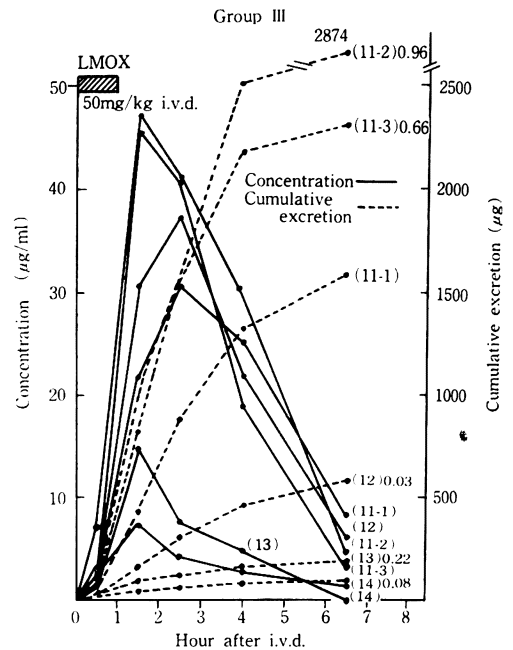


Fig. 7 Biliary excretion of LMOX



3時間後に 279 $\mu\text{g/ml}$ となり極めて高い peak 値を認め、その後急速に低下したが、累積総量は 9.838 μg と極めて高かった。また症例 2 では静注後 1~2 時間後に 57.5 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値を認め、その後漸次低下した。累積総量は 3.165 μg であった。

2) IIa 群の 4 例は Fig. 5 に示すとおりである。3 例では I 群の症例 2 に匹敵するほぼ 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の良好な胆汁中移行を認め、移行率のみならず胆汁流量も多いため累積総量を計測し得た症例 5, 6 の 2 例では極めて高い累積総量を認めた。症例 4 の 1 例のみ低い移行を認めたが、本例では 2 度検査を施行したが、第 2 回の移行は初回に比べ、はるかに低かった。

3) IIb 群の 4 例は Fig. 6 に示すとおりで、1 例では 2 度検索した。一般に I 群および IIa 群に比べて極めて低い移行を示した。しかし症例 10 は I 群の症例 2 に匹敵するほどの高い移行率を認めたが、胆汁流出量が充分でなため累積総量は低かった。本例は I 群および IIa 群はもとより IIb 群中の他いずれの例より黄疸、肝硬変、門亢症を合併するという臨床所見が悪い症例であった。他の 2 例は移行率および累積総量ともに極めて低く、2 回検査した症例 7 ではほぼ同様の結果であった。

4) III 群の 4 例は Fig. 7 に示すとおりである。症例 11 は 3 度検索を施行したが、いずれも I 群の症例 2 と同様の極めて高い胆汁中移行を認め胆汁流出量も多いことから累積移行量も極めて高かった。また、第 2, 第 3

く、peak 値の平均値は $114.5 \pm 25 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 胆汁中濃度

1) I 群の 2 例は Fig. 4 に示すとおりである。いずれも極めて高い胆汁移行を認めた。症例 1 では静注後 2~

Table 2 Cases and bile acid level

Group	Case		Age at 1st exam.	Serum bilirubin (total/ direct)	Bile acid in serum			Bile acid in bile		
	No.	Name			Total level (nmol/ml)	C/CDC ratio	G/T ratio	Total level (nmol/ml)	C/CDC ratio	G/T ratio
I	1	I. Y.	2y	0.4/0.2	2.83	0.72	16.06	10,220.69	1.07	21.71
	2	W. Y.	2y3m	0.2/0.1						
II a	3	S. M.	2y9m	0.7/0.4	13.98	0.30	8.00	11,461.77	1.43	14.94
	4	O. H.	2y11m	0.7/0.4	25.46	0.77	6.25			
	5	H. Y.	2.5y	0.8/0.4						
	6	G. C.	2.5y	0.6/0.3	20.36	1.29	14.40	11,106.39	1.11	15.54
II b	7	S. M.	2y4m	5.9/1.8				2,215.73	1.96	2.44
	8	K. I.	3.5y	7.9/4.8	97.07	1.51	5.89	6,341.44	1.70	4.86
	9	S. M.	2.5y	4.6/2.8						
	10	O. N.	1y4m	13.3/1.5	256.49	0.39	3.43	153.51	0.39	3.76
III	11	U. E.	5mo	0.5/0.3	7.38	0.83	18.89	4,955.00	1.67	1.42
	12	M. S.	3mo	1.0/0.5	10.59	0.99	3.24			
	13	O. N.	4mo	3.5/1.7	117.72	1.07	7.79	320.16	4.42	5.17
	14	N. A.	3mo	1.4/0.5				2,766.92	1.04	10.16

C : Cholic acid
CDC : Chenodeoxycholic acid
T : Taurine conjugated bile acids
G : Glycine conjugated bile acids

回目の方が初回検査時よりも高い移行を認めた。また症例 12 は比較的高い移行率を認めたが、胆汁流出量が充分でないため累積移行量はまだ低かった。他の 2 例は IIa あるいは IIb 群と同様の低い移行しか認めなかったが、これらの症例では黄疸は消失しているものの胆汁流出量はまだ充分でない。

3. 胆汁酸値

血清ならびに胆汁中の胆汁酸値は Table 2 に示す。まず総胆汁酸値についてみると血清中総胆汁酸値は胆汁中総胆汁酸値に反比例を示した。さらに胆汁中総胆汁酸値が高いほど、LMOX の胆汁中排泄量が高値を示した。また、C/CDC 比は血清中よりも胆汁中値の方が高く、G/T 比は胆汁流出量の多い例に、より高値であった。

III. 考 察

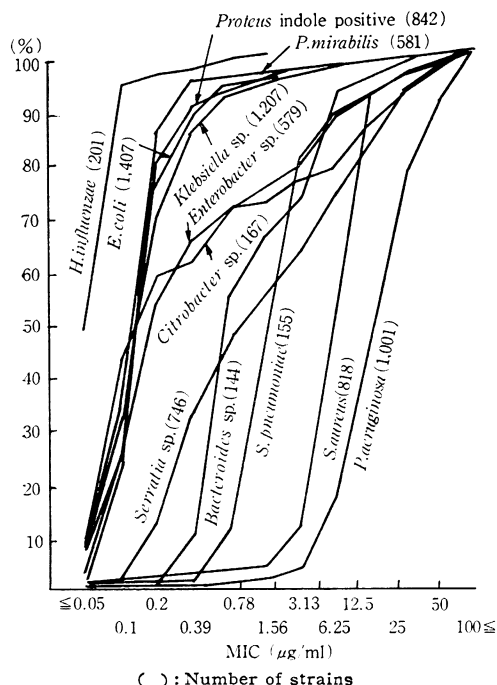
従来より成人例における胆汁中への抗生物質の移行に関する報告は多いものの、小児における同様の報告は極めて少ない¹⁾。1981 年千葉らは C. B. A. 術後の症例の胆汁中の SBPC の移行率について報告した。次いで同年、由良ら²⁾は C. B. A. 術後早期の乳児 2 例で胆汁中への CMZ の移行率について検索し、充分な有効阻止濃度が期待できると述べた。しかしいずれも流出胆汁総量の測定が不可能なため、抗生物質の単位時間の胆汁中移行総量および累積総量ならびに回収率については記載されていない。

さて、教室で C. B. A. 根治術：肝門部肝空腸吻合に際し、造設する腸内容の逆流による上行性胆管炎防止を目的として、造設する外胆汁瘻としての腸瘻（駿河Ⅱ法）は肝門部より流出する胆汁の全量が外瘻から流出するため、抗生物質の胆汁中への移行を知る目的からすると、腸液やリンパ液の混入があり、純粹の胆汁そのものではないという問題があるものの極めて好都合な術式といえることができよう。すなわち本法により胆汁中へ排出される抗生物質の移行総量および累積総量ならびに回収率の測定が可能になったわけである。

今回われわれの検索で比較的胆汁量が多く、ビリルビン値が高くない症例（I 群、IIa 群）では成人での諸報告と同様^{3~7)}、極めて良好な LMOX の胆汁中移行が認められることがわかった。なお、比較的胆汁移行が悪かった IIb 群においても、その peak 値は 10 μg/ml を超えており、胆道感染症の主たる起炎菌といわれている *E. coli*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に対する LMOX の最小発育阻止濃度（MIC）より、はるかに高い値を示した。ちなみに LMOX の臨床分離株に対する MIC は Fig. 8 に示すとおり *E. coli*, *K. pneumoniae* のいずれの菌に対しても 0.39 μg/ml 以下で 80% 以上の株が cover されている⁸⁾。

小児における LMOX の血中濃度の報告は、既に諸家により報告されているが、1 回投与量が 20mg/kg の報

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates



告⁹⁾が多く、1時間点滴静注時の平均 peak 値は 71.4 ± 22.1 μg/ml とされているが、今回われわれの行なった 50mg/kg 投与の成績は明らかに dose response が認められた。なお、各群間に血中濃度の peak 値、血中半減期に有意差は認められていないことから、血中から胆汁中への排泄の多少が何に起因するかは興味のあるところである。

抗生物質の胆汁中への移行に障害を及ぼすものとして、何が最も大きいかは不明であるが、われわれの今回の検索から、やはり一般には肝機能障害で、特にビリルビン値の上昇の程度と LMOX 胆汁中移行は良く相関するように思われた。すなわち胆汁中 LMOX の移行は、本症患児の根治術後にビリルビン値の改善がみられたもののほど、良く排泄される傾向があることが明らかであった。

さて、2回以上検索を施行した症例中 IIa 群の症例 4 は 2回目の移行が初回目と比べ、はるかに低かったが、これは当然患児の肝機能の低下を示すものと考えられた。また III 群の症例 11 は、第 2、第 3 回目の方が初回時に比べ良好な移行を認めているが、これは肝機能の改善を示すものであろう。いっぽう IIb 群の症例 10 は、検索後約 2 か月で死亡し、検索時既に黄疸著明で肝硬変、門亢症など、検索した全症例の中で肝の最も悪い状態にあると思われた症例であるが、しかしそれでもな

お、かなりの胆汁中移行が認められたことと、さらに黄疸消失例でも IIa 群の症例 4 などのように胆汁中移行の悪化する例も見られたことから、抗生物質の胆汁中への移行動態の解明につき今後の課題は多い。

以上抗生物質の胆汁中排泄試験は、見方を変えれば肝機能障害および胆汁流出障害の程度を知る指標となる極めて有用な検査ともいうことができる。

さて、われわれが上行性胆管炎の治療と予防という日常の実地臨床において、今回の研究中最も問題となるのは、IIb 群の症例であろう。すなわち I、IIa および III 群では抗生物質は胆汁内へ充分な高濃度に排泄される。これに対して IIb 群では既述のとおり極めて不良であり、かかる患児に対する抗生物質の使用方法が最も大きな問題である。したがって、このような患児に対しての投与量はもとより投与方法、投与間隔などについて、今後さらに検討する必要がある。

なお、胆汁中胆汁酸値と LMOX の胆汁中移行との間には密接な関係があり、両者は正の相関を示した。今後、胆汁酸代謝と LMOX の胆汁中排泄機構の相関関係の解明は興味ある問題である。

<謝辞> 本論文の要旨は第 30 回日本化学療法学会総会において発表した。なお、投稿にあたり、御協力頂いた塩野義製薬株式会社製造部門、加藤博士および同企画部、吉備雅男氏に謝意を表します。

文 献

- 1) 千葉庸夫、葛西森夫：先天性胆道閉鎖症における抗生物質の胆汁内移行よりみた肝臓機能について。日小外誌 17: 31, 1981
- 2) 由良二郎、鶴賀信篤、林 周作：Cefmetazole の新生児における吸収排泄および胆道閉鎖症における胆汁中排泄の検討。Jap. J. Antibiotics 34 (6): 903~906, 1981
- 3) 谷村 弘、他 (9 施設)：胆道感染症の化学療法 (X) 6059-S の胆汁中および胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 28 (S-7): 661, 1980
- 4) 酒井克治、他 (5 施設)：外科領域における 6059-S の試用経験。Chemotherapy 28 (S-7): 681, 1980
- 5) 由良二郎、品川長夫、恵美奈実、土井孝司、石川周、花井拓美、松垣啓司、柴田清人、伊藤忠夫：外科領域における 6059-S の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 650, 1980
- 6) 野々下頼之、吉田 雋、毛受松寿：6059-S のヒト胆汁および胆嚢組織への移行に関する検討および臨床使用成績。Chemotherapy 28 (S-7): 627, 1980
- 7) MARTINEZ, O. V.; J. U. LEVI, A. LIVINGSTONE, T. I. MALININ, R. ZEPPA, D. HUTSON & N. EINHORN: Biliary Excretion of Moxalactam.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 20
(2) : 231, 1981

- 8) 井口利明, 他 : Latamoxef (LMOX) の各種臨床
分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の累積

分布。Chemotherapy 28 (S-7) : 1980, 6059-S
論文特集号より集積 personal communication

- 9) 藤井良知 : 第 28 回日本化学療法学会西日本支部
総会発表, 1980

LMOX EXCRETION INTO THE BILE AFTER HEPATIC- PORTOJEJUNOSTOMY IN BILIARY ATRESIA

TAKESHI MIYANO, KEIJIRO SURUGA, TAKEO ARAI,

HIROSHI SHIMOMURA and HIROSHI NITTONO

Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

Antibiotic excretion into the bile was studied using latamoxef (LMOX) in 14 postoperative cases of biliary atresia patients (infants and children) who had had hepatic porto-enterostomy with Suruga II type enterostomy with the following results :

Group I Excellent excretion which was almost the same as that seen with adult patients

Group IIa Good or poor excretion, depending on the amount of bile flow and liver function

Group IIb Very poor excretion

Group III Good excretion but depending on the amount of bile flow and liver function

Cases showing high total bile acid level in the bile also showed large biliary excretion of antibiotics.

Our study indicates that antibiotics excretion into the bile in infants and children is closely related to the condition of the liver function and biliary passage.