

## 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討 (2)

花谷勇治・横山 勲・新井健之・山田良成・斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

(昭和 59 年 2 月 28 日受付)

胆石症術後 T-チューブドレナージ施行中の 7 例を対象に、Cefmetazole (CMZ) の胆汁中移行を経時的に測定し、薬剤投与量および投与方法による成績を比較検討した。

胆汁中ピーク濃度および胆汁中回収率は、肝機能非障害群 (n=4) では 1g 静注群 96.0  $\mu\text{g/ml}$ , 0.52%, 2g 静注群 429.5  $\mu\text{g/ml}$ , 0.90%, 2g 点滴静注群 201.3  $\mu\text{g/ml}$ , 0.44% であったが、肝機能障害群 (n=3) では 1g 静注群 15.6  $\mu\text{g/ml}$ , 0.037%, 2g 静注群 35.7  $\mu\text{g/ml}$ , 0.058%, 2g 点滴静注群 38.5  $\mu\text{g/ml}$ , 0.104% であった。

時間-濃度曲線では CMZ のピークはシャープであり、ピーク時間は 1g 静注群 120 分間、2g 静注群 120 分間、2g 点滴静注群 90 分間であった。1g 投与群では 10  $\mu\text{g/ml}$  以上、2g 投与群では 20  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度を維持した時間は、肝機能非障害群では 1g 静注群 300 分間、2g 静注群 270 分間、2g 点滴静注群 240 分間であったが、肝機能障害群では 1g 静注群 90 分間、2g 静注群 90 分間、2g 点滴静注群 60 分間であった。

以上の結果より、CMZ は肝機能非障害例では 1 回 1g を 1 日 2 回投与すれば充分であるが、肝機能障害例では 1 回 2g 以上を 1 日 3 回投与する必要があると考えられた。また、投与方法に関しては、CMZ は one shot 静注で投与するのが望ましいと考えられた。

全身投与した抗生物質の胆汁中移行を知ることは、抗生物質の投与量、投与間隔および投与方法を決定するために有用であると考えられる。我々は Cefmetazole (CMZ) の胆汁中移行を経時的に測定し、投与量、投与方法による成績を比較検討したので報告する。

## I. 対象と方法

胆石症術後 T-チューブドレナージ施行中の 7 例を対象とした。性別は男性 1 例、女性 6 例、年齢は 34~77 歳、平均 63.9 歳、体重は 37.0~76.5 kg、平均 53.6 kg であった。7 例とも術後 2 週間以上経過した時点で検討を行なった。黄疸を呈した症例はなかったが、7 例中 5 例に肝機能検査成績の異常値を認め、このうち症例 3 では GOT 133, GPT 311, 症例 4 では GOT 108, GPT 189, 症例 7 では GPT 106 と中等度以上の肝機能障害を認めた。なお、腎機能検査成績は 7 例とも正常範囲内であった (Table 1)。

抗生物質は CMZ を用い、各症例について 1g one shot 静注 (1g/IV), 2g one shot 静注 (2g/IV), 2g 60 分間点滴静注 (2g DIV) の 3 回の検討を行なった。CMZ 投与後、T-チューブより自然流出する胆汁を経時的に分別採取し、1% リン酸緩衝液 (pH 6.0) で 2 倍に希釈し、測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。CMZ 濃度は Bioassay (薄層カッパ法) により測定した。検定菌とし

ては *M. luteus* ATCC 9341 を用い、標準溶液は 1% リン酸緩衝液 (pH 6.0) により作成した。

## II. 成績

症例 1 は 61 歳、59.0 kg の女性であり、GOT 40, GPT 69 と軽度肝機能障害を認めた。胆汁中ピーク濃度は 1g IV では投与後 60 分で 112  $\mu\text{g/ml}$ , 2g IV では投与後 90 分で 760  $\mu\text{g/ml}$ , 2g DIV では投与後 150 分で 190  $\mu\text{g/ml}$  を示した。ピーク濃度の 50% 以上の濃度を維持した時間 (ピーク時間) は 1g IV 60 分間、2g IV 90 分間、2g DIV 90 分間であった。投与後 24 時間までの胆汁中回収率は 1g IV 0.69%, 2g IV 1.46%, 2g DIV 0.33% であった (Fig. 1)。

症例 2 は 77 歳、37.0 kg の男性で、肝機能は正常であった。胆汁中ピーク濃度は 1g IV では投与後 90 分で 118  $\mu\text{g/ml}$ , 2g IV では投与後 120 分で 420  $\mu\text{g/ml}$ , 2g DIV では投与後 120 分で 176  $\mu\text{g/ml}$  を示した。ピーク時間および胆汁中回収率は 1g IV では 90 分間、0.46%, 2g IV では 120 分間、0.70%, 2g DIV では 120 分間、0.36% であった (Fig. 2)。

症例 5 は 77 歳、38.0 kg の女性で、GOT 59 と軽度肝機能障害を認めた。胆汁中ピーク濃度は 1g IV では投与後 60 分で 126  $\mu\text{g/ml}$ , 2g IV では投与後 90 分で 246  $\mu\text{g/ml}$ , 2g DIV では投与後 120 分で 113  $\mu\text{g/ml}$  と

Table 1 Age, sex, body weight and laboratory data of 7 patients under the study

Case	Age, Sex, Body Weight	TB (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	ALP (IU)	CRTNN (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1. S. Y.	61yrs, F, 59.0kg	0.33	40	69	227	460	0.6	12.6
2. T. S.	77yrs, M, 37.0kg	0.89	24	22	196	78	1.2	22.5
3. Y. S.	34yrs, F, 76.5kg	0.79	133	311	326	423	0.9	17.7
4. T. H.	56yrs, F, 60.5kg	0.98	108	189	418	179	0.8	11.9
5. N. S.	77yrs, F, 38.0kg	0.41	59	20	324	185	0.9	11.4
6. K. K.	74yrs, F, 58.5kg	0.53	29	27	276	162	0.7	12.7
7. I. H.	68yrs, F, 46.0kg	0.79	71	106	232	290	0.6	11.6

Fig. 1 Concentration of CMZ in bile (1)

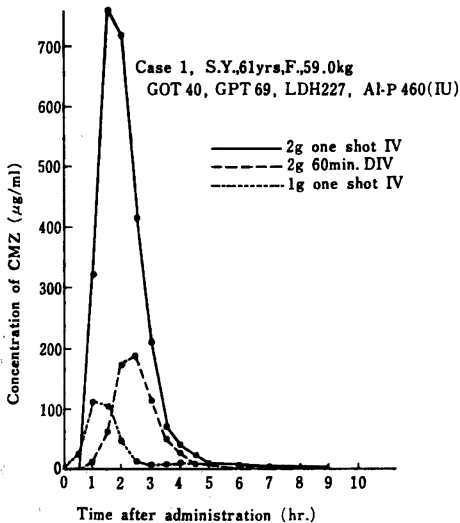


Fig. 2 Concentration of CMZ in bile (2)

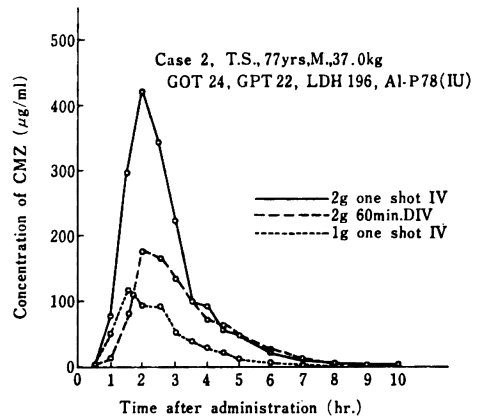
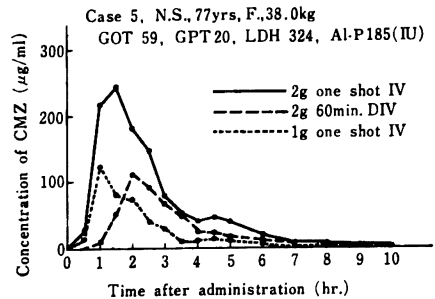


Fig. 3 Concentration of CMZ in bile (3)



示した。ピーク時間および胆汁中回収率は 1g IV では 90 分間, 0.57%, 2g IV では 120 分間, 0.57%, 2g DIV では 90 分間, 0.26% であった (Fig. 3)。

症例 6 は 74 歳, 58.5 kg の女性で, 肝機能は正常であった。胆汁中ピーク濃度は 1g IV では投与後 90 分で 97.0 µg/ml, 2g IV では投与後 90 分で 396 µg/ml, 2g DIV では投与後 120 分で 340 µg/ml であった。ピーク時間および胆汁中回収率は 1g IV 90 分間, 0.36%, 2g IV 90 分間, 0.86%, 2g DIV 120 分間 0.80% であった (Fig. 4)。

中等度以上の肝機能障害 (GOT, GPT ≥ 100 I. U.) を認めた症例 3, 4, 7 の成績をまとめて Fig. 5 に示し

た。症例 3 は 34 歳, 76.5 kg の女性, 症例 4 は 56 歳, 60.5 kg の女性, 症例 7 は 68 歳, 46.0 kg の女性であった。このうち症例 3 では経過中に GOT 133 → 34, GPT 311 → 109 と肝機能検査成績の改善がみられたが, 症例 4, 7 では経過中大きな変化を認めなかった。

Fig. 4 Concentration of CMZ in bile (4)

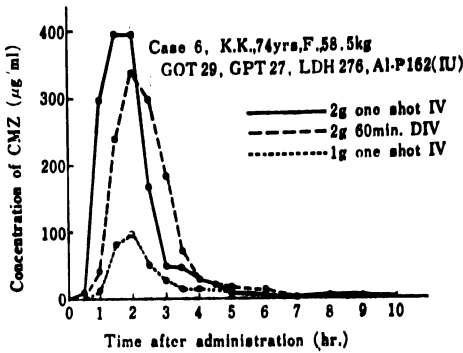
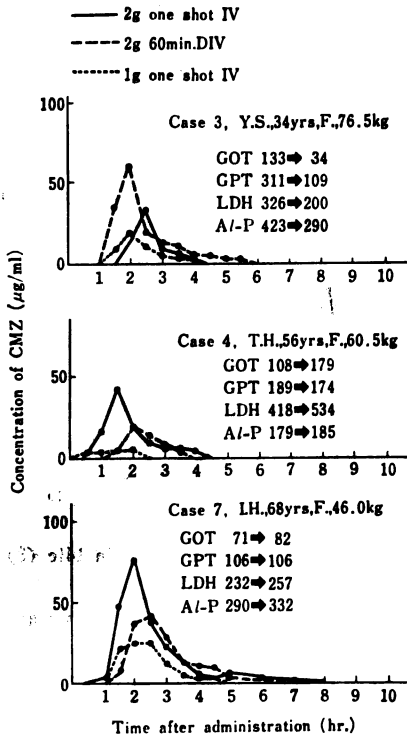


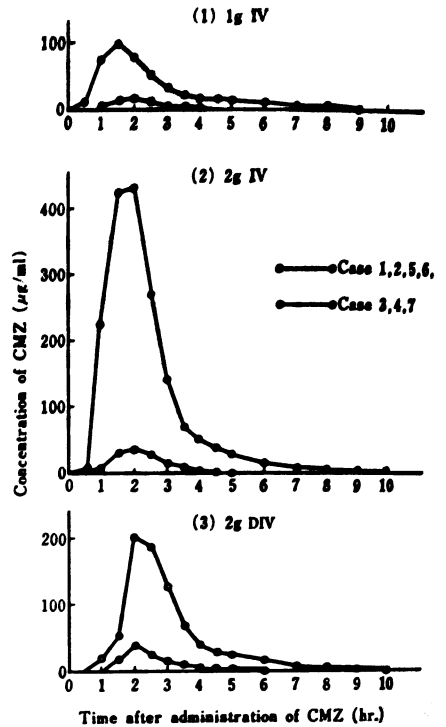
Fig. 5 Concentration of CMZ in bile (5)



症例3では、胆汁中ピーク濃度は 1g IV 18.6 µg/ml, 2g IV 33.8 µg/ml, 2g DIV 60.8 µg/ml を示した。ピーク時間および胆汁中回収率は 1g IV 60 分間, 0.04%, 2g IV 30 分間, 0.03%, 2g DIV 60 分間, 0.15% であった。

症例4では、胆汁中ピーク濃度は 1g IV 4.08 µg/ml, 2g IV 42.0 µg/ml, 2g DIV 18.8 µg/ml を示した。ピーク時間および胆汁中回収率は 1g IV 120 分間, 0.03%, 2g IV 90 分間, 0.07%, 2g DIV 60 分間, 0.04%

Fig. 6 Concentration of CMZ in bile, influence of liver dysfunction on the results (n=7)



であった。

症例7では、胆汁中ピーク濃度は 1g IV 25.0 µg/ml, 2g IV 76.0 µg/ml, 2g DIV 41.0 µg/ml を示した。ピーク時間および胆汁中回収率は 1g IV 90 分間, 0.08%, 2g IV 60 分間, 0.08%, 2g DIV 90 分間, 0.12% であった。

肝機能が正常あるいは軽度異常にとどまった症例1, 2, 5, 6 (肝機能非障害群) と中等度以上の肝機能異常を示した症例3, 4, 7 (肝機能障害群) の成績を比較して Fig. 6 に示した。

1g IV についてみると、胆汁中ピーク濃度、ピーク時間および回収率は、肝機能非障害群 96.0 µg/ml, 120 分間, 0.52%, 肝機能障害群 15.6 µg/ml, 90 分間, 0.05% であり、前者は後者に比べ、胆汁中ピーク濃度で 6.2 倍、回収率で 10.4 倍の成績を示した。10 µg/ml 以上の濃度を維持した時間は肝機能非障害群 300 分間、肝機能障害群 90 分間であった。また、肝機能非障害群では 20 µg/ml 以上の濃度を 150 分間にわたり維持したが、肝機能障害群では 20 µg/ml を記録するものはなかった。

2g IV についてみると、胆汁中ピーク濃度、ピーク時間および回収率は、肝機能非障害群 429.5 µg/ml, 120 分間, 0.90%, 肝機能障害群 35.7 µg/ml, 90 分間,

Fig. 7 Concentration and recovery rate of CMZ in bile, comparison of 2g IV and 1g IV (n=7)

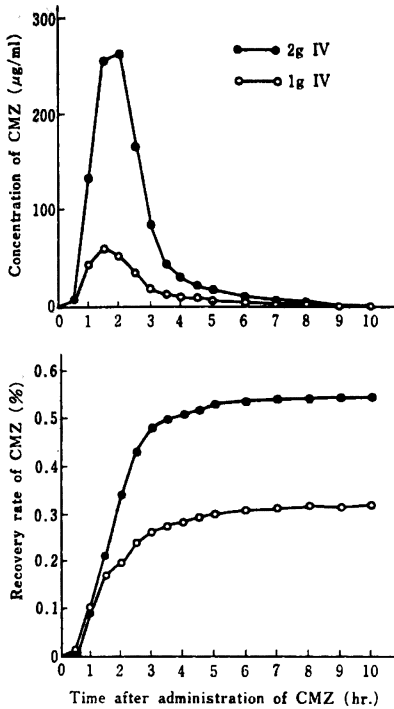
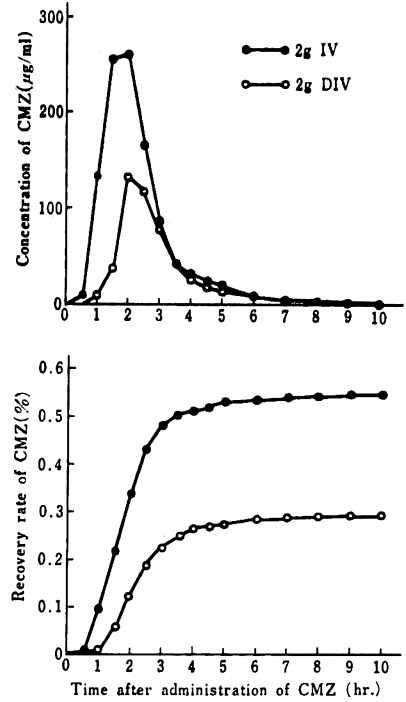


Fig. 8 Concentration and recovery rate of CMZ in bile, comparison of 2g IV and 2g DIV (n=7)



0.06%であり、前者は後者に比べ、胆汁中ピーク濃度で12.0倍、回収率で15.0倍の成績を示した。20 µg/ml以上の濃度を維持した時間は肝機能非障害群 270 分間、肝機能障害群 90 分間であった。

2g DIV についてみると、胆汁中ピーク濃度、ピーク時間および回収率は、肝機能非障害群 201.3 µg/ml, 90 分間, 0.44%, 肝機能障害群 38.5 µg/ml, 60 分間, 0.10% であり、前者は後者に比べ、胆汁中ピーク濃度で5.2倍、回収率で4.4倍の成績を示した。20 µg/ml以上の濃度を維持した時間は肝機能非障害群 240 分間、肝機能障害群 60 分間であった。

投与量、投与方法による成績を比較するため、7例の平均を算出した。Fig. 7 に 2g IV と 1g IV, Fig. 8 に 2g IV と 2g DIV の比較を示した。胆汁中ピーク濃度は 1g IV 群 59.5 µg/ml, 2g IV 群 260.7 µg/ml, 2g DIV 群 131.5 µg/ml であり、2g IV 群は 1g IV 群の 4.4 倍、2g DIV 群の 2.0 倍の成績を示した。ピーク時間は 1g IV 群 120 分間、2g IV 群 120 分間、2g DIV 群 90 分間であり、点滴静注群におけるピーク時間の延長化は得られなかった。胆汁中回収率は 1g IV 群 0.32%, 2g IV 群 0.54%, 2g DIV 群 0.29% であ

り、2g IV 群は 1g IV 群の 1.7 倍、2g DIV 群の 1.9 倍の成績を示した。

### III. 考 案

抗生物質の胆汁中移行に関しては、すでに多くの報告がみられるが、抗生物質の投与量、投与間隔、投与方法に言及したものは少ない。胆汁中への抗生物質移行には個体差が大きいたことが知られており、薬剤や投与方法による成績を比較するためには、個体差を無視しただけ多数の検討を行なうか、あるいは同一症例で複数回の検討を行なう必要がある<sup>2)</sup>。我々は前報<sup>1)</sup>において、Ceftazidime (CAZ) および Cefazolin (CEZ) の胆汁中移行を検討し、CAZ は 1 回 1g ないし 2g を 1 日 2 回、CEZ は 1 回 2g を 1 日 3 回投与するのが適当であり、投与方法に関しては、CAZ では明らかな差を認めなかったが、CEZ では one shot 静注投与が望ましいと報告した。今回は、CMZ について同様の検討を行なったので報告する。

対象とした 7 例中、肝機能が正常であった 2 例および軽度異常にとどまった 2 例では CMZ の胆汁中移行は良好であり、胆汁中ピーク濃度は 1g 投与群でも 96.0 µg/ml を示し、2g 投与群では 100 µg/ml を超える高濃度を

2~3時間にわたり維持した。したがって CMZ は1回 1g 投与で充分効果を期待し得ると考えられた。また、腸内細菌叢に与える影響を考慮すると、非経口剤ではあるが、長期大量投与には問題があると考えられた<sup>6,7)</sup>。時間-濃度曲線の検討では、CMZ のピークは sharp であったが、1g 投与群では 10 µg/ml 以上、2g 投与群では 20 µg/ml 以上の濃度を 4~5 時間維持しており、1日 2 回の投与で臨床効果を示し得ると考えられた<sup>6,7)</sup>。

一方、肝機能検査成績で中等度以上の異常値 (GOT, GPT ≥ 100 I. U.) を認めた 3 例では、前述の 4 例に比べ、CMZ の胆汁中移行は不良であり、胆汁中ピーク濃度は 2g 投与群でも 35.7 µg/ml にとどまり、1g 投与群では 20 µg/ml に達し得なかった。また、1g 投与群では 10 µg/ml 以上、2g 投与群では 20 µg/ml 以上の濃度を維持した時間は 60~90 分間であった。したがって、肝機能障害例では 1回 2g 以上、1日 3 回の投与を要すると考えられた。胆道感染症の治療にあたっては、肝機能検査成績が異常値を示すことがしばしばあり、この点に関する注意が必要であると思われた。

投与方法に関しては、one shot 静注群は 60 分間点滴静注群に比べ、胆汁中ピーク濃度、回収率とも約 2 倍の成績であり、かつ、点滴静注群におけるピーク時間の延長は得られなかったことから、CMZ は one shot 静注で投与するのが望ましい薬剤であると考えられた。また、投与量と胆汁中ピーク濃度、回収率との間には dose response 以上の関係を認めた。これらの理由として、著者らは one shot 静注群および高投与量群における高いピーク血中濃度が CMZ の胆汁中移行を促進している可能性があると考えている。なお、この傾向は 7 例

中 6 例まで共通して認められたが、症例 3 では 2g 点滴静注の成績が 2g one shot 静注の成績の約 2 倍であった。これは 2g 点滴静注検査時肝機能が改善し、このため成績が良好になったと考えられた。

稿を終るにあたり、CMZ 濃度測定に御協力いただいた三共株式会社臨床検査センターの各位ならびに佐橋佳郎博士に感謝します。なお、本論文の一部は第 30 回日本化学療法学会東日本支部總會 (東京) において発表した。

## 文 献

- 1) 佐橋佳郎：抗生物質の体内濃度測定法とその問題点。九州薬学会会報 33: 1~20, 1979
- 2) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠順則：胆道感染症の化学療法。医学と薬学 5(1): 35~40, 1981
- 3) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明：抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31(11): 1042~1046, 1983
- 4) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子：Cefoperazone (T-1551) に関する検討。Chemotherapy 28(S-6): 425~430, 1980
- 5) 渡辺邦友, 磯野美登利, 青木 誠, 小林とよ子, 上野一恵：T-1982 の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 30(S-3): 69~79, 1982
- 6) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Bacteriocidal action of penicillin *in vivo*: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. Ann. Intern. Med. 33: 544~571, 1950
- 7) 島田 馨, 稲松孝思：敗血症における抗生物質の投与理論とその臨床的検討—とくに Cephalosporin 系抗生物質について—。最新医学 32(8): 1497~1504, 1977

## A CLINICAL RESEARCH ON PENETRATION OF ANTIBIOTICS INTO BILE (2)

YUJI HANATANI, ISAO YOKOYAMA, TAKEYUKI ARAI,  
YOSHINARI YAMADA and TOSHIKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

The temporal change of the concentration of cefmetazole (CMZ) in bile was studied, to decide the dose and the route of administration of the drug. Choledochal bile was collected on every 30 or 60 minutes, from 7 patients under T-tube drainage. Each patient was examined for 3 times: (1) bolus injection of 1g intravenously (1g IV), (2) bolus injection of 2g intravenously (2g IV), (3) drip infusion of 2g for 60 minutes intravenously (2g DIV). The concentration of CMZ was measured by thin layer cup method.

The peak concentration and the recovery rate of CMZ in bile was as follows; (1) 1g IV; 59.5 µg/ml, 0.32%, (2) 2g IV; 260.7 µg/ml, 0.54%, (3) 2g DIV; 131.5 µg/ml, 0.29%. That is, the more the dose of administration was, the higher the concentration of CMZ in bile was. The results of 2g IV

were evidently better than those of 2g DIV. On time-concentration curve, the concentration of CMZ was higher than 10  $\mu\text{g/ml}$  (1g IV) or 20  $\mu\text{g/ml}$  (2g IV, 2g DIV) for 4~5 hours. On the other hand, penetration of CMZ into bile was significantly diminished in the patients with liver dysfunction.

So, it was considered that CMZ might be effective by the dose of 1g, twice a day, but should be administrated 2g, 3 times a day to the patients with liver dysfunction. And, it was suggested that bolus injection might be superior to drip infusion, for the penetration of CMZ into bile.