

胆道疾患における MT-141 の胆汁および胆嚢壁への移行について

小島 誠一・平山 隆・菊地 金男

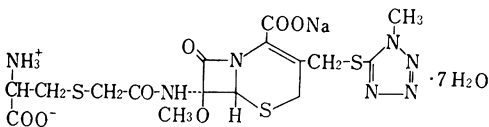
国立仙台病院外科

新しく開発されたセファロsporin系抗生剤である MT-141 を、胆道系疾患患者に対し 1g 点滴投与し、PTC-Drain から採取した胆汁および術中に採取した胆管胆汁、胆嚢胆汁中の濃度、並びに摘出胆嚢壁内濃度を測定し次の結果を得た。

1. MT-141 投与後 1~3 時間で採取した胆汁および胆嚢内濃度の平均値は、総胆管胆汁 21.2 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁 15.9 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁 15.4 $\mu\text{g/g}$ であり、総胆管胆汁が最も高濃度を示した。
2. MT-141 の胆汁中移行は胆道内圧により左右され、総胆管通過障害の無い症例では平均 25.7 $\mu\text{g/ml}$ であったが、通過障害例では 12.0 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示した。また胆道閉塞例の PTC 施行直後と 2 週間後の比較では、3.4 $\mu\text{g/ml}$ から 10 $\mu\text{g/ml}$ まで胆汁中濃度が上昇した。
3. MT-141 の胆嚢胆汁および胆嚢壁への移行は、個々の症例の間にばらつきがみられたが、胆嚢管の閉塞よりもむしろ胆嚢壁の炎症の程度に影響され、どちらも炎症高度な症例では著しく低値を示した。しかし、胆嚢壁内濃度は中等度炎症例 3 例中 2 例に 20 $\mu\text{g/g}$ 以上の移行を認め、臨床的に MT-141 は胆嚢炎に対し治療効果が期待できると思われた。

MT-141 は新たに合成されたセファマイシン系抗生物質で Fig. 1 に示す構造式を有している。化学名は sodium (6R,7S)-7-[(S)-2-(2-amino-2-carboxyethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[[1-(methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate heptahydrate, 分子式 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_7\cdot\text{NaO}_7\text{S}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 分子量 667.67 の白色粉末である。本剤はグラム陽性菌、緑膿菌を除くグラム陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌力を示すことが認められている¹⁾。今回われわれは MT-141 の血清、胆汁および胆嚢壁への移行について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



I. 対象および方法

対象および投与方法：昭和57年6月から8月までの3か月間に、国立仙台病院外科で胆道系の手術およびPTCの施行を受けた16例を対象とした (Table 1)。これら症例に対し、手術開始前に MT-141 1g/body を 5% プ

Table 1 Number of patients (1982. 6~8)

Cholecystolithiasis	10
Choledocholithiasis	2
Cholecystitis	3
Carcinoma of pancreas	1
	16

ドウ糖液 500 ml に溶解し、60 分間で点滴投与した。

検体採取および濃度測定：採血した血液は直ちに 3,000rpm で遠沈し、血清を分離、胆嚢壁は摘出直後に胆嚢底部、肝床面側部の全層をほぼ円形に 1g 切り取り、生食ガーゼで血液、胆汁をよく清拭した。胆管胆汁および胆嚢胆汁は穿刺により採取し、血液が混入していない胆汁のみを試料とした。胆汁および胆嚢壁は MT-141 の移行が良いと推定される点滴終了後 1~3 時間内に採取し、各検体は直ちに -40°C の冷凍室で凍結保存し、明治製菓薬品開発研究所において *E. coli* NIHJ または *Vibrio percolans* ATCC 8461 (低濃度用) を検定菌とする薄層カップ法で測定した。

II. 成績

1. 血中濃度 (Fig. 2)：MT-141 点滴終了 30 分後の血中濃度は $91.7 \pm 19.9 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、3 時間後は $16.7 \pm 7.8 \mu\text{g/ml}$ に減少した。半減時間は 2 時間であった。

2. 胆汁中濃度 (Fig. 3)：PTC を施行した 3 例の MT-141 胆汁中濃度を経時的に測定した。Case 1 は胆石症の 52 歳の女性で、GOT 90 mU/ml, GPT 146 mU/ml と軽度肝機能障害例であるが、MT-141 は点滴終了 1 時間後に最高濃度を示し 20.4 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後には 1.8 $\mu\text{g/ml}$ と低下した。Case 2 と 2' は同一症例で、総胆管結石症の 75 歳の男性である。2' の破線は PTC 直後で、黄疸指数 86 u., 総ビリルビン値 11.8 mg/dl と胆道閉塞の著明な時期の胆汁中濃度である。最高でも 2 時間後の 3.4 $\mu\text{g/ml}$ と低い濃度であったが、

Fig.2 Serum level of MT-141 (1g, drip : n=11)

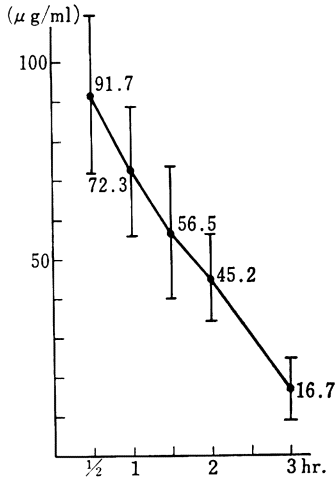
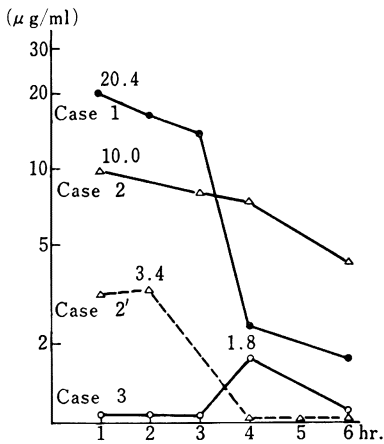


Fig.3 Bile levels of MT-141



PTCD 施行後 2 週間で、黄疸指数 48u., 総ビリルビン値 5.1mg/dl と減黄効果が現われた時期には、実線 2 で示すように最高が 1 時間後の 10μg/ml で、6 時間後でも 4.4μg/ml と比較的良好な移行がみられた。Case 3 は 51 歳の女性で、膵頭部癌による胆道閉塞および肝生検により intrahepatic cholestasis が確認された症例である。黄疸指数 130u., 総ビリルビン値 14.4 mg/dl で、MT-141 の胆汁中濃度は最高でも 4 時間後の 1.8μg/ml と極めて低かった。

3. 術中における総胆管胆汁、胆嚢胆汁および胆嚢壁内濃度 (Fig. 4) : MT-141 点滴終了後 1 ~ 3 時間内に採取した各濃度の平均値は、血中濃度が 47.9μg/ml であったのに対し、総胆管胆汁は 21.2μg/ml、胆嚢胆汁が 15.9μg/ml、胆嚢壁は 15.4μg/g であり、総胆管胆汁中濃度が最も高く、血清からの移行率は 44.3% であった。

Fig.4 Comparison of MT-141 concentration in the serum, choledochal bile, gall bladder bile and tissue of gall bladder wall

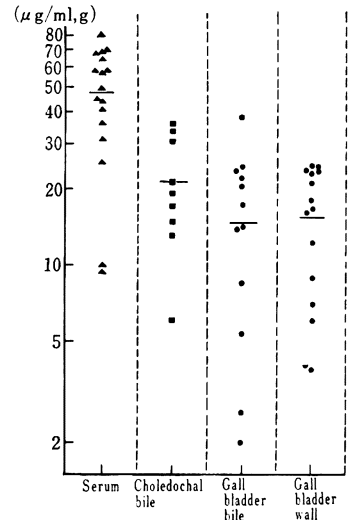
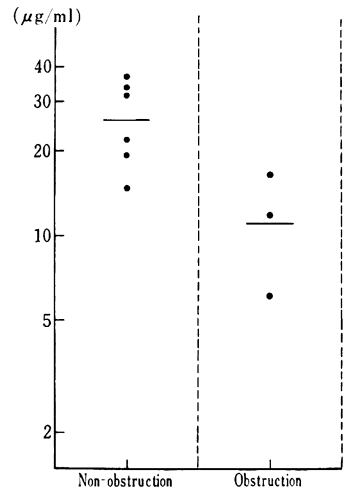


Fig.5 MT-141 concentration in the choledochal bile between non-obstruction and obstruction of the biliary tract



また各濃度とも症例によってかなりのばらつきがみられた。

総胆管胆汁中濃度 (Fig. 5) : 総胆管の通過障害による影響を検討するため、黄疸指数が 10u. 以下の 6 例と 25 u. 以上の 3 例について MT-141 の総胆管胆汁中濃度を比較した。通過障害の無い 6 例は 14.7~35.8μg/ml、平均 25.7μg/ml であったが、通過障害の 3 例では最高でも 17μg/ml で著しく低値を示した。

Fig. 6 Comparison of MT-141 concentration in the gall bladder bile and choledochal bile between non-obstruction and obstruction of the cystic duct

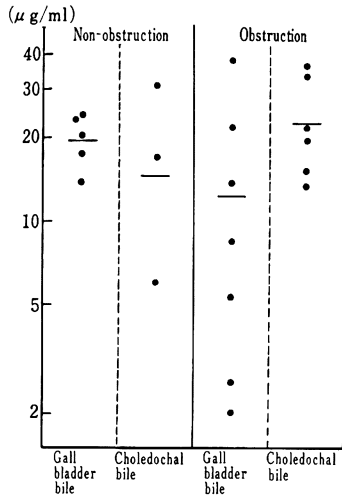
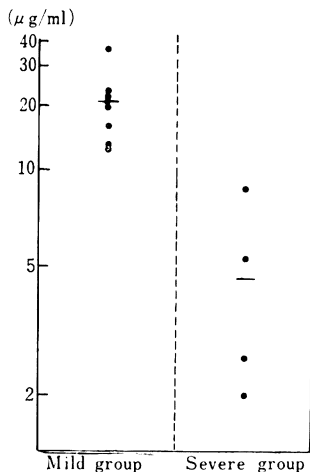


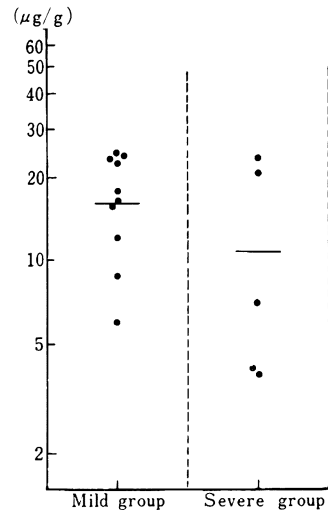
Fig. 7 MT-141 concentration in the gall bladder bile against the degree of gall bladder inflammation



胆嚢胆汁中濃度：胆嚢管閉塞の無い5例と明らかに閉塞の認められた7例とを比較してみると (Fig. 6), MT-141 は非閉塞群で 14.0~24.1 $\mu\text{g/ml}$, 平均 19.9 $\mu\text{g/ml}$ で総胆管胆汁における平均 17.8 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同じ濃度であったが, 閉塞群では 2.0~37.8 $\mu\text{g/ml}$ と大きなばらつきがみられ, 平均で 13.1 $\mu\text{g/ml}$ であり, 総胆管胆汁の平均 22.8 $\mu\text{g/ml}$ より明らかに低値を示した。

次に MT-141 の胆嚢胆汁濃度を胆嚢炎の程度により比較するため, 菊地の分類²⁾ による第 1・2 度を軽度な

Fig. 8 MT-141 concentration in the tissue of the gall bladder wall against the degree of gall bladder inflammation



群, 第 3・4 度を高度な群として検討した (Fig. 7)。炎症軽度な群 8 例は平均 21.6 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示したが, 高度な群 4 例では最高でも 8.4 $\mu\text{g/ml}$, 平均 4.6 $\mu\text{g/ml}$ で有意の差が認められ, MT-141 の胆嚢胆汁への移行は胆嚢管閉塞の有無よりも胆嚢炎の程度により左右された。

胆嚢壁内濃度 (Fig. 8)：胆嚢壁の炎症の程度を菊地の分類により 2 群に分けて検討した。MT-141 の壁内濃度は, 炎症軽度な 10 例で平均 17.2 $\mu\text{g/g}$ であり, 高度な 5 例では平均 11.8 $\mu\text{g/g}$ と低値を示した。しかし, 蜂窩織炎性胆嚢炎 3 例中 2 例は 20.7, 23.4 $\mu\text{g/g}$ と高濃度を示し, これに反し壊疽性胆嚢炎および萎縮胆嚢では 3.9, 4.1 $\mu\text{g/g}$ で極めて低い値を示した。

III. 考 察

感染症の治療に当ってはまずその起炎菌を知り, それぞれに対し感受性の高い抗生剤を使用することが原則である。従来から胆道感染症の起炎菌としては *E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌が主体をなすといわれているが^{3,4)}, 当科における胆汁中細菌培養の結果をみても, これらグラム陰性桿菌が上位を占めている^{5,6)}。新しく開発された MT-141 は, グラム陰性桿菌に対し同程度の MIC を有する他のセフェマイシン系抗生剤に比べ, 短時間で強い殺菌力を示し, その特徴は多数の bulge 形成にあるとされ⁷⁾, その血中濃度は自験例では 1g 点滴静注後 30 分で 91.7 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し, 半減期は 2 時間と長かった。

抗生剤の胆汁中への移行は, 肝機能障害および総胆管

閉塞の程度が問題である。林⁴⁾は肝病変を組織学的に4段階に分類し、肝組織内および胆嚢胆汁中におけるABPCの濃度は、肝病変の程度が増す程、低値を示すと述べているが、一般的には肝および胆汁中への抗生剤の移行を阻害する因子としては、肝機能障害よりも胆道内圧の亢進、すなわち総胆管閉塞の方が重大である^{7,8,9)}。ZASLOWら¹⁰⁾も閉塞性黄疸時に胆汁中へのPCとSMの排泄障害を認め、また胆汁の流出が良好になると移行度が上昇すると述べている。自験例でもPTCDを介した胆汁中へのMT-141の移行は、軽度肝機能障害例では正常例と差のない値を示し、十分な移行がみられたが、intrahepatic cholestasisによる高度肝細胞障害例では、胆汁中濃度は痕跡程度であった。また閉塞性黄疸患者のPTCD施行直後と、胆汁流出が良好となった時期との比較では、減黄効果のみられた2週間後が明らかに高濃度を示した。手術時に採取した胆管胆汁中のMT-141の濃度でも、総胆管通過障害の認められた症例はやはり低値を示した。

抗生剤の胆嚢胆汁への移行は、薬剤の種類により異なるが、一般に胆嚢管の閉塞の有無および胆嚢炎の程度により左右される。ABPC, SM, CFXは胆嚢管閉塞により大きく影響され、DKB, CEZ, CETではむしろ炎症の程度により左右される^{4,7,11,12)}。MT-141について検索した著者らの成績は、胆嚢管非閉塞例の胆嚢胆汁中濃度は総胆管胆汁中濃度とほぼ同値を示し、胆嚢管閉塞例は低値を示す症例が多かったが、個々の症例の間に大きなばらつきが認められ、むしろ胆嚢壁の炎症の程度による影響が大きく炎症の軽度な群と高度な群との比較では有意の差が認められた。

MT-141の胆嚢壁への移行は、炎症の程度により左右され、軽度な症例が高濃度を示したが、蜂窩織炎の3例中2例に20 μ g/g以上の濃度を認めたことは、急性期の充血・血管透過性が亢進している時期には、MT-141の胆嚢壁への移行が充分期待できると思われた。しかし、胆嚢壁が萎縮、肥厚した症例と炎症高度な壊疽性胆嚢炎の2例では低値を示し、堤ら⁷⁾の報告とは異なった結果を得た。

抗生剤の胆汁中移行は胆汁/血清比で検討され、ペニシリン系およびセファマイシン系薬剤は一般に良好な移行を示している³⁾。しかし、MT-141の胆汁中移行は自験例で平均44.3%と低率であり、由良、谷村ら¹⁾も胆

汁中回収率は低いにもかかわらず、胆嚢炎患者に対する臨床的効果は有効率91.7%と報告している。この成績は、MT-141のグラム陰性桿菌および嫌気性菌に対する強い殺菌力を立証するものであろう。

(本論文の要旨は第31回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムで発表した。)

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. MT-141抄録集, 1983
- 2) 菊地金男: 胆道疾患の術後遠隔成績, 特に胆嚢病変との関係について. 東北医誌 63: 181~195, 1961
- 3) 斎藤 玲: 胆道感染症. 臨床成人病 8: 25~29, 1981
- 4) 林 章彦: 胆石症における各種抗生剤の胆汁・胆嚢壁および肝組織への移行に関する臨床的研究. 東京慈恵会医科大学雑誌 93: 493~511, 1978
- 5) 菊地金男, 小島誠一, 芳賀 隆, 平山 隆: 術後感染予防としての化学療法の再検討. 医療 30: 929~936, 1976
- 6) 平山 隆, 菊地金男: 胆道疾患におけるAM-715の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 29: 655~662, 1981
- 7) 堤 敬一郎, 斎藤英樹, 菅野鑑一郎, 高橋 浩, 山下芳郎, 吉田奎介, 長谷川 詮: 胆道疾患におけるCefazolinの胆汁内移行. Chemotherapy 23: 1554~1560, 1975
- 8) 川口英弘, 高野征雄, 堤 敬一郎, 清水武昭, 金沢信三, 菅野鑑一郎, 吉田奎介, 武藤輝一: 胆道閉塞に伴う胆道感染症における胆管ドレナージの意義. Chemotherapy 26: 10~13, 1978
- 9) 吉富錠二: Cefazolinの肝および胆汁中移行, 肝障害および胆道通過障害との関係. 外科診療 20: 123~130, 1978
- 10) JERRY ZASLOW, et al.: The excretion and concentration of Penicillin and Streptomycin in the abnormal human biliary tract: II. Hepatic bile. Surg. Gyn. & Obst. 84: 140~152, 1947
- 11) JERRY ZASLOW et al.: The excretion and concentration of Penicillin and Streptomycin in the abnormal human biliary tract: I. Gall bladder. Surg. Gyn. & Obst. 81: 16~20, 1947
- 12) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(III), とくにCefoxitinの胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について. Chemotherapy 26: 412~428, 1978

BILIARY EXCRETION AND GALL BLADDER TISSUE LEVEL OF MT-141 IN PATIENTS WITH BILIARY TRACT DISEASES

SEIICHI KOJIMA, TAKASHI HIRAYAMA and KANEKO KIKUCHI

Department of surgery, Sendai National Hospital

MT-141, a newly-developed cephamycin antibiotic, was intravenously drip-infused in a dose of one gram to patients with biliary tract diseases. Then the drug levels were determined for the bile collected from a PTC-drain, choledochal bile obtained during surgery, gall bladder bile and extirpated gall bladder wall. The results were as follows.

1. The mean drug levels in the bile and gall bladder 1 to 3 hrs after administration of MT-141 were 21.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the common bile duct, 15.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the gall bladder and 15.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the gall bladder wall. The highest level of transfer was thus to the common bile duct.

2. The transfer of MT-141 to the bile depended on the internal pressure of the bile duct, i. e., it was a mean of 25.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in patients without obstruction of the common bile duct, but as low as 12.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in those with obstruction. In the patients with obstruction, the levels just after receiving PTCD and 2 weeks after receiving it were 3.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively.

3. The transfer of MT-141 to the bile and gall bladder wall differed with the individual patient, and it was influenced more by the degree of inflammation of the gall bladder wall than by the presence or absence of a bile duct obstruction. In both occasions, the drug levels were very low in patients with strong inflammation. The drug levels in the gall bladder wall were, however, 20 $\mu\text{g}/\text{g}$ or more in 2 of the 3 patients with moderate inflammation, indicating that MT-141 should have therapeutic efficacy against cholecystitis.