

## 経口抗生剤投与後の末梢血および門脈血中濃度の推移

久保 正二・酒井 克治・木下 博明・藤本 幹夫  
上 田 隆 美・広 橋 一 裕・街 保 敏

大阪市立大学医学部第二外科

(昭和61年3月29日受付)

経口抗生剤 (cefuroxime axetil) 投与後の末梢血および門脈血中抗生剤濃度を経時的に測定した。その結果、肝や消化管に機能異常が認められなかった症例では門脈血および末梢血中抗生剤濃度はともに期待どおり上昇した。しかし肝機能異常の認められた症例では末梢血中抗生剤濃度が低く、また消化管機能異常の認められた症例では末梢血および門脈血中抗生剤濃度はともに低値であった。すなわち経口抗生剤の吸収、体内動態は肝あるいは消化管機能の状態によって著しい影響を受けることが示唆された。また末梢血および門脈血中抗生剤濃度の同時測定は、経口抗生剤の体内動態を検討する上で有用な手段であると考えられた。

経口的に投与された抗生剤は消化管で吸収された後、脈を経て肝に到達し、さらに全身循環血あるいは胆汁に移行する。したがって、経口抗生剤の体内動態は消化管や肝の機能によって重大な影響を受けると考えられる。ところで経口抗生剤の消化管からの吸収状態の検討は、末梢血のみならず門脈血中抗生剤濃度の測定が要であると考えられるが、ヒトにおけるそれらの測定はみられない。そこで今回、著者らは経口抗生剤投後の門脈血および末梢血中濃度を同時に測定し、経口抗生剤の体内動態に及ぼす消化管および肝機能の意義について検討を加えたので報告する。

## I. 方 法

### 1. 使用薬剤

本研究に用いられた抗生剤は、経口用セファロsporin 剤 cefuroxime axetil (SN 407, Glaxo 社製) である (Fig. 1)。SN 407 は、経口的に投与してもほとんど吸収されなかった cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl er 誘導体で、それ自体に抗菌作用はない。しかし経口投与された SN 407 は腸管エステラーゼで脱エステルされて cefuroxime として吸収され (Fig. 2)、さらにほとんどは肝で代謝されることなく腎から排泄される。なおその抗菌スペクトルは、本剤が  $\beta$ -lactamase に属するので、従来の経口用セファロsporin 剤よりとされている<sup>1)</sup>。

### 2. 対象症例

対象症例は、大阪市立大学第二外科に入院手術の施された肝細胞癌 4 例、転移性肝癌 1 例の計 5 例である。この患者に施された手術術式は 2 区域切除 1 例、1 区

域切除 2 例、亜区域切除 1 例、試験開腹 1 例で、原則としてその術後、全身状態が安定し、全軟食あるいは並食が摂取可能になった時期に延べ 6 回の本検査が施行された。なお各症例の検査施行当日の一般血液および肝機能検査値は Table 1 のようであり、いずれの症例においても腎機能異常は認められなかった。

### 3. 投与方法

早朝空腹時に、SN 407 500 mg (250 mg 錠, 2 錠) を水 150 ml とともに摂取し、以後検査終了まで絶食とした。

### 4. 血液中抗生剤濃度の測定

SN 407 投与前, 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間後に、末梢血および門脈血をそれぞれ採取した。末梢血は肘静脈より、門脈血は術中に臍静脈から門脈本幹内に留置された 7 Fr. シリコンカテーテルを通じて採取された。血液中のエステラーゼ活性の影響を除くため、採取された血液 (2 ml) をただちにアセトニトリル 3 ml と混和し、次いで遠心分離 (3,000 rpm, 5 分間) 後、その上清を採取した。さらにその上清を蒸留水で 2 倍に希釈した後、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて

Fig. 1 Cefuroxime axetil (SN 407)

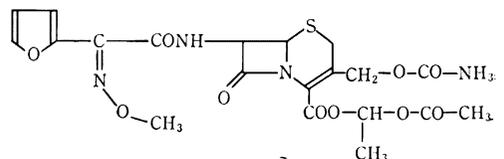


Fig. 2 Deesterization of SN 407

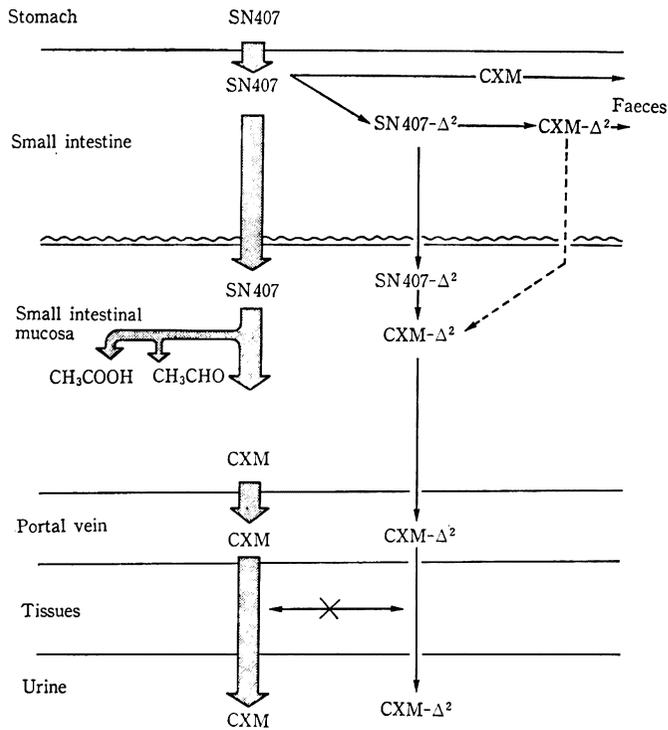


Table 1 Subjects

Case number	Age/Sex	Body weight (kg)	Disease	Operation	Laboratory data					
					Ht. (%)	T.P. (mg/dl)	T.Bil. (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAL)
1	75 F	45	HCC	Partial resection	36.5	5.3	0.8	33	34	6.6
2	50 M	66	HCC	Bi-segmentectomy	34.9	5.5	0.6	90	59	9.5
3	50 M	55	HCC	Segmentectomy	36.5	7.3	1.6	68	93	7.9
4	61 M	45	HCC	Segmentectomy	31.8	6.8	2.2	80	106	8.3
5	50 F	57	Metastatic liver tumor	Exploratory laparotomy	46.7	7.6	0.6	70	59	13.6
5					44.2	7.3	0.6	65	39	13.1

HCC : Hepatocellular Carcinoma

SN 407 および CXM 濃度を測定した。したがって本研究ではすべて全血中抗生剤濃度とした。なお高速液体クロマトグラフィーは日立 635 A 型および多波長 UV モニター 635-0900 型を、定量には横河ヒューレットパッカード・レポーターインテグレーター 3390 A 型をそ

れぞれ用い、ピーク面積値による絶対検量線法によって測定した。HPLC の条件は Table 2 のようである。

II. 結 果

1. HPLC による定量法について

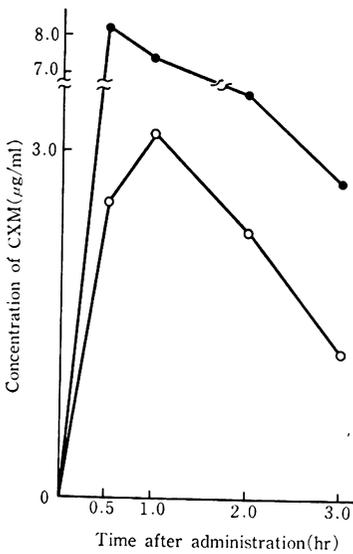
SN 407 は 0.4~2 μg/ml の範囲で正確に測定可能であ

Table 2 HPLC conditions for measurement of SN 407 and CXM in blood

	SN 407	CXM
Column	Hypersil SAS 200 mm×4.6 mm	Nucleosil 5 C 150 mm×4.0 mm
Mobile phase	0.2 M NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : MeOH : MeCN = 65 : 25 : 10	M/15 phosphate buffer (pH 5.5) : MeCN : 0.5 M tetrabutyl ammonium phosphate = 816 : 180 : 4
Flow rate	1.0 ml/min	1.0 ml/min
Wavelength	280 nm	280 nm

Fig. 3 Changes in concentrations of CXM in peripheral and portal blood (case 1).

(○), Peripheral blood ; (●), portal blood.



た。なお添加回収率は94%，5回連続くり返し測定時変動係数は0.55%であり，定量限界は0.2 µg/mlであった。CXMは0.2~2 µg/mlの範囲で正確に測定可能であった。その添加回収率は89%，5回連続くり返し測定時の変動係数は1.15%，定量限界は0.2 µg/mlであった。

## 2. 各症例における測定結果

全身状態や消化管運動が良好で，肝機能検査上も正常あるいはGOTおよびGPT値の軽度上昇を認めるのみであった症例1, 2, 3ではSN 407投与後，門脈血中CXM濃度の最高値はそれぞれ8.16 µg/ml, 3.15 µg/ml, 2.93 µg/ml，末梢血中のそれはそれぞれ3.14 µg/ml, 2.94 µg/ml, 2.58 µg/mlとなった。それらの症例門脈血および末梢血中CXM濃度は投与30分

Fig. 4 Changes in concentrations of CXM in peripheral and portal blood (case 2).

(○), Peripheral blood ; (●), portal blood.

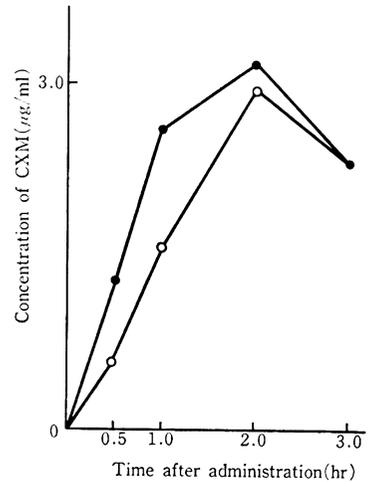
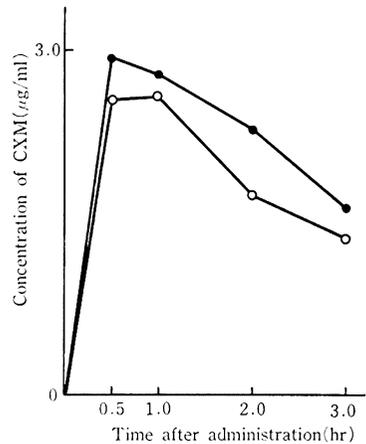


Fig. 5 Changes in concentrations of CXM in peripheral and portal blood (case 3).

(○), Peripheral blood ; (●), portal blood.



ら2時間後に最高値となった。またいずれの症例でも門脈血中CXM濃度と末梢血中のそれとは同様の推移を示した(Fig. 3, 4, 5)。したがって，これらの症例では抗生剤の消化管での吸収，肝の通過，末梢血への移行が良好であると考えられた。

次に，消化管の運動が良好であったものの，血中ビリルビンが軽度上昇し，肝機能異常の認められた症例4では，門脈血中CXM濃度の上昇が遅延し，末梢血中CXM濃度は低値のままであった(Fig. 6)。

さらに，肝機能検査上，GOTおよびGPT値がやや

Fig. 6 Changes in concentrations of CXM in peripheral and portal blood (case 4). (○), Peripheral blood; (●), portal blood.

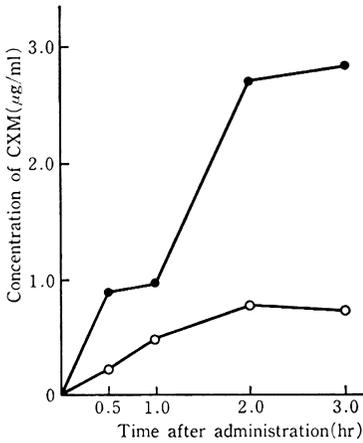
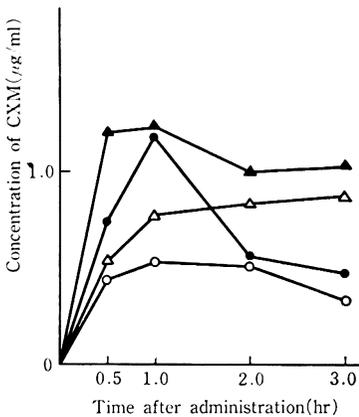


Fig. 7 Changes in concentrations of CXM in peripheral and portal blood (case 5).

(○), Peripheral blood in the first test; (●), portal blood in the first test. (△), Peripheral blood in the second test; (▲), portal blood in the second test.



高値を示し、消化管内ガスおよび腹水の貯留ならびに便秘の認められた症例5では、2回(術56日後と術86日後)の検査とも門脈血および末梢血中 CXM 濃度はいずれも著明に低値であった (Fig. 7)。

なお、SN 407 はいずれの症例においても門脈血および末梢血中に検出されなかった。

### III. 考 察

経口セファロsporin 剤 cefuroxime axetil (SN 407) は、cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体

である。SN 407 自体には抗菌作用はないが、経口投与された SN 407 は腸管エステラーゼで脱エステル化されて、CXM として吸収され、抗菌作用を発揮する。さらに CXM は肝でほとんど代謝されず、その多くは腎より排泄される。本剤の腸管内での代謝経路は Fig. 2 のように考えられている。SN 407 の脱エステル化を行なうエステラーゼは消化管のみならず血中にも存在する。そのため脱エステル化は血中でもある程度起こると考えられる<sup>1)</sup>。そこで本研究では、血中エステラーゼの影響を除くために採取された血液を直ちにアセトニトリル処理した。しかし血液中には CXM のみが見出され、SN 407 は検出されなかった。なお本研究で測定された CXM 濃度は全血中の CXM 濃度であるため、他の報告にみられる血清中 CXM 濃度に比べ低値であった。

一方、経口的に投与された薬剤の吸収動態は、その投与方法や食事との関係、消化管および肝の機能状態によって著しい影響を受けると考えられる。しかし消化管機能低下や肝障害と抗生剤の代謝については、静脈内あるいは筋肉内投与で検討されているが<sup>2-5)</sup>、経口投与時については最も影響を受けると考えられるにもかかわらず、ほとんど検討されていないのが現状である。すなわち経口抗生剤の吸収状態の検索には末梢血のみならず門脈血の抗生剤濃度を測定することが重要であると考えられる。そこで著者らは、本来、肝癌症例に対する肝切除術後の肝庇護療法や化学療法を目的として留置された経臍静脈的門脈カテーテルを通じて門脈血を採取し、SN 407 投与時の末梢血および門脈血中 CXM 濃度の同時測定を行なった。

今回、対象とした症例は肝細胞癌および転移性肝癌症例の術後で、術後経過も多少異なるため血中抗生剤濃度の推移を個々の症例において検討した。症例 1, 2, 3 は GOT および GPT 値が正常あるいはやや高値であるものの総ビリルビン値やアルカリフォスファターゼ値が正常であり、臨床的にも全身状態や消化管の機能は良好であった。これらの症例においては末梢血および門脈血中 CXM 濃度はともに期待どおりに上昇した。また、症例 1 では門脈血中 CXM 濃度が末梢血のそれに比べ早期に最高値となったが、全体的に門脈血と末梢血中濃度は同様の推移を示した。つまり消化管での脱エステル化や吸収がよく、さらに門脈血から末梢血への移行も良好であったと考えられた。したがって、たとえ開腹術後であっても全軟食あるいは並食の摂取可能な時期には、肝機能障害などがなければ、経口抗生剤の薬効が充分期待しうることが示唆された。次に消化管の運動は良好であったが、血中ビリルビン値が上昇し、肝機能が低下していると考えられた症例 4 では、門脈血中 CXM

濃度の上昇もゆるやかで、末梢血中 CXM 濃度は低値のままであった。すなわち消化管での抗生剤の吸収は、肝機能の低下によって遅延し、さらに末梢血への移行に肝細胞機能の関与が推定された。つまり、この症例にみられたように経口抗生剤の体内動態に肝機能が重大な影響を及ぼすと考えられた。これまで各種抗生剤の肝での代謝経路は未解決であるが、今後門脈血、末梢血、胆汁の3者の薬剤濃度を測定することにより経口抗生剤の使用適応や選択基準が解明されることが考えられる。次に消化管機能に異常の認められた症例5においても、門脈血および末梢血中 CXM 濃度がいずれも著明に低かった。これは消化管でのエステラーゼ活性の低下あるいは吸収障害を反映していると考えられた。したがって消化管に機能障害をもつ患者に経口抗生剤を投与することは慎重でなければならないし、経口抗生剤投与によって生じる消化管の機能障害も抗生剤の吸収を障害する可能性があると考えられた。

以上のように経口抗生剤の体内動態に関して肝や消化管の機能が著しい影響を及ぼすことが確認された。また

経口抗生剤の体内動態を検討する上で、末梢血および門脈血中の抗生剤濃度の同時測定は新たな情報をもたらすことが示唆され、今後症例を重ねてさらに検討する必要があると考えられた。

#### 文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I.
- 2) 小松 喬: 抗生物質の代謝についての研究 第1篇 肝障害時における Cephalothin (CET) の代謝。Chemotherapy 25: 555~564, 1977
- 3) 小松 喬: 抗生物質の代謝についての研究 第2篇 肝障害時における Rifampicin (RFP) の代謝。Chemotherapy 25: 565~574, 1977
- 4) 前原敬悟: 肝障害における各種抗生剤の体内分布に関する研究 第1編 数種の実験的肝障害モデルラットにおける各種抗生剤の体内分布の測定結果について。関西医大誌 34: 531~558, 1982
- 5) 前原敬悟: 肝障害における各種抗生剤の体内分布に関する研究 第2編 実験的肝障害マウスにおける凍結下肝 Micro-Autoradiography による検討。関西医大誌 34: 559~577, 1982

## DIFFERENCES IN CONCENTRATIONS OF AN ANTIBIOTIC IN PERIPHERAL AND PORTAL BLOOD AFTER ORAL ADMINISTRATION

SHOJI KUBO, KATSUJI SAKAI, HIROAKI KINOSHITA, MIKIO FUJIMOTO,  
TAKAMI UEDA, KAZUHIRO HIROHASHI and YASUTOSHI TSUJI

The Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Five patients were given 500 mg of an antibiotic cefuroxime axetil orally, and we measured the concentrations of the drug in the peripheral and portal blood. In the three patients without dysfunction of the liver or gastrointestinal tract, the drug concentrations in both peripheral and portal blood increased as expected. In the one patient with liver dysfunction, the increase in the concentration in the peripheral blood was small. In the one patient with dysfunction of the gastrointestinal tract, the increases in the concentrations in both peripheral and portal blood were small. These results suggest that the function of the liver and gastrointestinal tract seriously affects the absorption and diffusion of antibiotics taken orally. This technique was useful in measuring the concentration of the drug in both peripheral and portal blood for evaluation for drug absorption and diffusion, and such evaluation might be done of other drugs.