

# 閉塞性黄疸時における cefbuperazone の体内動態

亀山 仁一<sup>1)</sup>・塚本 長<sup>1)</sup>・千田 尚人<sup>2)</sup>

関根 敬治<sup>2)</sup>・岩谷 若夫<sup>2)</sup>・浅野 泰司<sup>2)</sup>

1) 山形大学医学部第一外科\*

2) 科研製薬株式会社

(昭和 63 年 3 月 15 日受付)

家兎を用いて、閉塞性黄疸時における cefbuperazone (CBPZ) の体内動態について検討し、以下の成績を得た。

1. CBPZ の血中濃度は、黄疸群(総胆管結紮 7 日後の家兎)、急性結紮群(総胆管結紮直後の家兎)ともに経時的に減少したが、対照群(健常家兎)に比較し高濃度で推移した。

2. CBPZ 投与 6 時間後の胆のう、胆管内の胆汁中濃度は対照群、急性結紮群に比べ黄疸群で低値を示したが、*E. coli* や *K. pneumoniae* に対する有効濃度以上の値であった。

3. CBPZ 投与 6 時間後の組織内濃度は、肝臓、胆管壁では対照群に比べ、急性結紮群、黄疸群で高値を示した。胆のう壁では対照群に比べ、急性結紮群、黄疸群で低値を示す傾向が認められたが、*E. coli* や *K. pneumoniae* に対する有効濃度以上の値であった。

以上のことから、CBPZ は閉塞性黄疸を伴う胆道感染症にも有効な抗生物質であると思われた。

**Key words:** 閉塞性黄疸, 胆道感染症, 胆管結紮, Cefbuperazone, 体内動態

Cephem 系抗生物質である cefbuperazone (以下、CBPZ と略す) は胆道感染症に極めて有効な薬剤であるといわれている<sup>1-3)</sup>。胆道感染症の際には胆道系の狭窄、ひいては閉塞性黄疸を伴うことも多いが、このような時の CBPZ の体内動態については未だ不明な点が多い。そこで、今回は閉塞性黄疸時における CBPZ の体内動態のうち、血中濃度、胆汁中濃度(胆のう、胆管内)、組織内濃度(肝臓、胆のう壁、胆管壁)について家兎を用いて実験的に検討したので報告する。

## I. 材料と方法

体重 2.0~2.4 kg の日本古来の雌性白色種家兎 24 羽を以下の 3 群に分けた。対照群は健常家兎、急性結紮群は CBPZ 投与直前にネブタール麻酔下にて開腹し、総胆管末端部を二重結紮した家兎、黄疸群は CBPZ 投与 7 日前に総胆管末端部を二重結紮、切離した家兎とした。これら 3 群に、CBPZ (科研製薬) 50 mg/kg を筋注し、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に CBPZ の血中濃度を測定した。また、CBPZ 投与 6 時間後、ネブタール麻酔下にて開腹し、胆汁(胆のう、胆管内)、組織(肝臓、胆のう壁、胆管壁)を採取し、それぞれの CBPZ 濃度をすでに述べた方法<sup>4)</sup>で測定した。肝機能としては血中総ビリルビン値を測定した。

統計学的処置; 実測値は平均値±標準偏差 (M±SD) で表わし、有意差は Student's t-test にて検定した。

## II. 成績

### 1. 肝機能 (Fig. 1)

肝機能を血中総ビリルビン値からみると、対照群、急

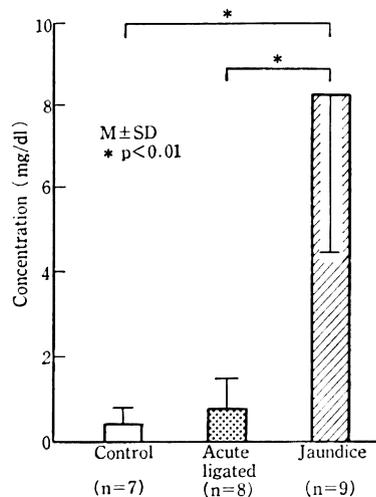


Fig. 1. Plasma levels of total bilirubin

\* 山形市飯田西 2 丁目 2-2

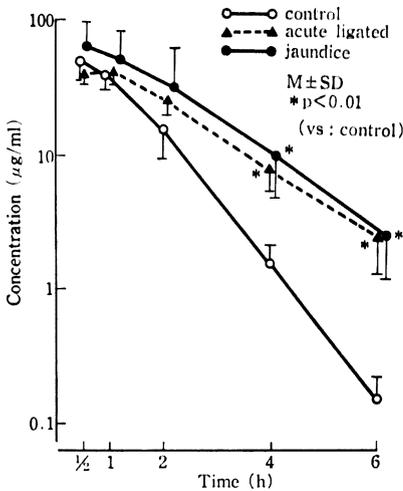


Fig. 2. Plasma levels of cefbuperazone

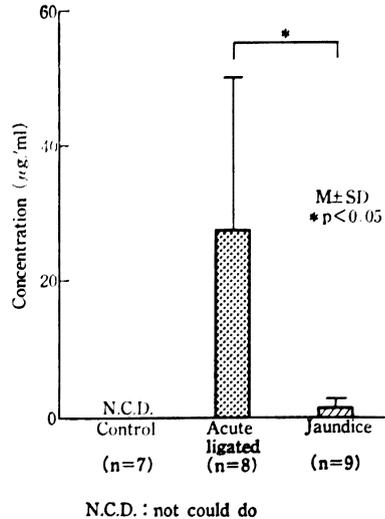


Fig. 4. Bile levels of cefbuperazone in bile duct

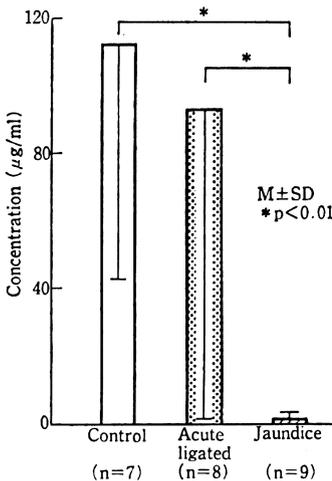


Fig. 3. Bile levels of cefbuperazone in gallbladder

性結紮群, 黄疸群で, それぞれ  $0.4 \pm 0.4$ ,  $0.7 \pm 0.7$ ,  $8.4 \pm 3.8$  mg/dl であった。すなわち, 対照群と急性結紮群との間には, 有意差はなかったが, 対照群, 急性結紮群に比べ, 黄疸群では有意 ( $p < 0.01$ ) の高値を示しており, 明らかな閉塞性黄疸が認められた。

2. 血中濃度 (Fig. 2)

CBPZ の血中濃度は 3 群ともに経時的に低下したが, 対照群に比べ, 急性結紮群, 黄疸群での低下は少なく, 4, 6 時間で有意 ( $p < 0.01$ ) の高値を示した。なお, 急性結紮群と黄疸群との間にはほとんど差はみられなかった。

3. 胆汁中濃度 (Figs. 3, 4)

胆汁中濃度についてみると, 胆のう内では対照群, 急性結紮群, 黄疸群でそれぞれ,  $111.8 \pm 69.8$ ,  $92.0 \pm 90.2$ ,  $1.8 \pm 1.0$  μg/ml であった。すなわち, 急性結紮群は対照群に比べ, やや低値を示したものの有意差がなく, 黄疸群は対照群や急性結紮群に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) の著明な低値を示した。胆管内の胆汁中濃度は対照群では胆汁がとれないため測定できなかったが, 急性結紮群, 黄疸群でそれぞれ  $26.4 \pm 22.6$ ,  $1.8 \pm 1.0$  μg/ml であり, 黄疸群で有意 ( $p < 0.05$ ) の低値を示した。すなわち, 胆汁中濃度は急性結紮群, 特に黄疸群で低値を示した。

4. 組織内濃度 (Fig. 5)

組織内濃度についてみると, 肝臓では急性結紮群で  $3.1 \pm 3.8$  μg/g, 黄疸群で  $1.5 \pm 1.0$  μg/g を示し測定限界値以下の対照群に比較し高値を示した。胆のう壁ではそれぞれ  $15.8 \pm 15.2$ ,  $10.8 \pm 6.8$ ,  $1.9 \pm 1.3$  μg/g と対照群に比べ有意差はないものの急性結紮群, 特に黄疸群で低値を示す傾向が認められた。胆管壁ではそれぞれ  $0.3 \pm 0.2$ ,  $2.3 \pm 1.7$ ,  $3.0 \pm 2.3$  μg/g と後二者で有意 ( $p < 0.05$ ) の高値を示した。

III. 考 察

Cephem 系抗生物質である CBPZ は臨床的には胆道感染症の治療に極めて有効な薬剤であることが知られている<sup>1-4)</sup>。著者ら<sup>5)</sup>も家兎を用いて, 胆道系への移行が良く, 胆道感染症の治療に極めて有効であることを報告した。しかし, 胆道感染症の際には胆道系の狭窄や閉塞による閉塞性黄疸を伴うことが多く, このような場合には

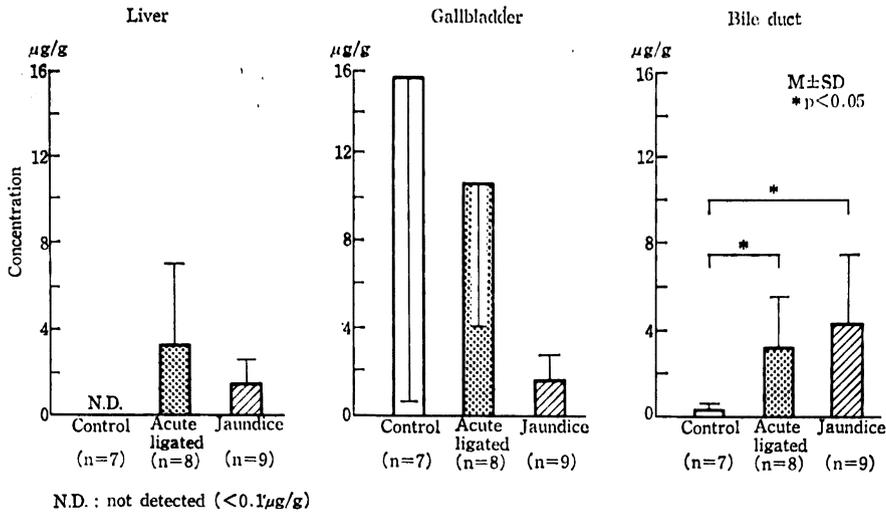


Fig. 5. Tissue levels of cefbuparazone

本来胆道系への移行が良好な薬剤でも著しく不良になることが知られている。しかし、CBPZ に関しては実験的に検討した報告は少なく、詳細は不明な点が多い。そこで、実験的に閉塞性黄疸を作製した家兎を用いて CBPZ の体内動態を血中濃度、胆汁中濃度（胆のう、胆管内）、組織内濃度（肝臓、胆のう壁、胆管壁）の面から検討した。まず、肝機能を血中総ビリルビン値からみると、急性結紮群は対照群に比べ、やや高値を示したが、有意差はなく、閉塞性黄疸は認められなかった。一方、黄疸群は対照群、急性結紮群に比べ著明な高値を示し、有意差もみられ、明らかな閉塞性黄疸を呈していた。高畑ら<sup>6)</sup>は総胆管を結紮した家兎を用いて3日目までの実験を行っているが、細菌を総胆管内に注入しているなど、実験上、若干の相違があるものの、血中総ビリルビン値は  $5.3 \pm 0.6$  mg/dl であったと述べている。著者らの場合は総胆管結紮・切離7日後で、血中総ビリルビン値が  $8.4 \pm 3.8$  mg/dl であったので、高畑ら<sup>6)</sup>に比べれば、肝機能障害がさらに増悪した状態での実験であるといえる。

CBPZ の血中濃度についてみると、対照群、急性結紮群、黄疸群ともに投与後、経時的に低下した。しかし、3群間で比較すると、対照群に比べ、急性結紮群、黄疸群では高濃度で推移した。これは急性結紮群では胆汁が十二指腸に流入しないモデルであり、閉塞性黄疸はみられないものの、トランスアミナーゼが著明な高値を示し、肝機能障害のあるモデルであることを報告<sup>5)</sup>している。対照群とは異なる成績になったものと思われる。また、急性結紮群と黄疸群間ではほとんど差はみら

れなかったことは大変興味深い成績であり、CBPZ は本実験条件下の閉塞性黄疸時においても肝以外の腎などの臓器で、十分に代謝、排泄されていることを示しているものと思われる。すなわち、この程度の閉塞性黄疸時には血中濃度は十分に保たれており、かつ、著明な代謝、排泄の遅延もないことを示唆しているように思える。

胆道感染症に際しては胆汁中濃度が重要である<sup>7)</sup>といわれているので、次いで胆汁中濃度について検討してみた。胆のう内胆汁についてみると、黄疸群では対照群や急性結紮群に比べ有意の低値を示していた。また、胆管胆汁についても胆汁採取のできない対照群との比較はできないが、黄疸群では急性結紮群に比べ、有意の低値を示していた。

高畑ら<sup>6)</sup>は、cefoperazone, cefazolin, cefmetazole, cephalothin を家兎に投与し、総胆管を結紮した閉塞群での胆汁中濃度は非閉塞群に比べ低値であったと述べている。これらのことは、CBPZ に限らず、胆汁中移行の良いといわれる他の薬剤でも著明な肝機能障害時、特に閉塞性黄疸を有するような場合には胆汁中への排泄が障害されていることを示しているものと思われる。しかし、胆道感染症の主要な起炎菌である *E. coli* と *K. pneumoniae* に対する CBPZ の抗菌力は、いずれも MIC<sub>50</sub> 値で  $0.2 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> 値で  $0.39 \mu\text{g/ml}$  である<sup>8)</sup>と報告されている。したがって、今回の黄疸群においても、抗菌力を有する充分な量が胆汁中に排泄されているものと思われる。谷村ら<sup>9)</sup>も胆汁中移行の極めて優れた ceftriaxone でも肝機能障害時には健常時の 1/5~1/20 以下の胆汁濃度になるとはいえ、0とはならず、抗

菌力を充分に発揮し得ると述べている。森田ら<sup>10)</sup>も CBPZ で同様な成績を得て、臨床での使用に際してはこのような現象があることを念頭におくべきであると述べている。

次いで、組織内濃度について検討してみた。胆道感染症、特に胆のう炎に対しては胆のう胆汁中移行とともに胆のう組織内移行も重要である<sup>9)</sup>といわれている。まず、肝臓についてみると、CBPZ 投与6時間後にはすでに対照群では検出されないが、急性結紮群、黄疸群では検出されており、肝からの代謝、排泄の遅延を示しているものと思われる。

また急性結紮群では黄疸群に比べ高値を示す傾向がみられたものの、両群間では有意差はみられず、先に述べた血中レベルでの成績とよく一致している。したがって、本条件下での閉塞性黄疸では肝での CBPZ の代謝、排泄は急性結紮群に比べ、さらに遅延するという事はないように思われた。胆のう壁では対照群に比べ、急性結紮群、特に黄疸群で低値を示す傾向が認められた。単位が異なるので、先の MIC 値と直接比較するわけにはいかないが、抗菌力を有するに充分な量が含まれていると考えられる。胆管壁では逆に対照群に比べ、急性結紮群、特に黄疸群で有意の高値を示すという成績が得られた。したがって、先に述べた著者ら<sup>9)</sup>や高畑ら<sup>9)</sup>の胆汁中濃度と胆のう壁内濃度の成績は合致し、胆管壁では相反する成績が得られたことになる。このことを説明するには、胆のうには胆管にはないような胆汁の貯留、胆汁の濃縮、粘液の分泌、胆汁の胆管への排泄といった複雑な機能を有している<sup>11)</sup>ことが関与しているのではないかと考えられるし、CBPZ 投与後、より早期からの経時的な成績があればもう少し解析が可能になるのではないと思われるので今後ともさらに検討を重ねたい。

なお、本論文の要旨は第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会(1987年11月、東京)で発表した。また、第 10 回 World Congress of Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae (1988年9月、コペンハーゲン)のラウンドテーブルディスカッションで発表する。

## 文 献

- 1) 谷村 弘, 他 (11 施設及び関連施設): 胆道感染症の化学療法(XVII)—T-1982の胆嚢組織内移行と臨床効果。Chemotherapy 30: 679~693, 1982
- 2) 藤本幹夫, 他 (7 施設及び関連施設): 外科領域における T-1982 の臨床使用成績。Chemotherapy 30: 694~704, 1982
- 3) 川上克彦, 古賀明俊, 中山文夫: T-1982 臨床治療成績—胆道感染症における臨床的検討を中心として。Chemotherapy 30: 705~707, 1982
- 4) 柏原紀文, 他 18 名: 肝, 胆道感染症に対するケイペラゾン(CBPZ)の使用経験。診療と新薬 23: 2671~2675, 1986
- 5) 亀山仁一, 塚本 長, 浅野泰司, 千田尚人: 実験的胆道感染症における Cefbuperazone の体内動態と治療効果。Chemotherapy 35: 762~767, 1987
- 6) 高畑正裕, 笹倉かの子, 滝 秀雄, 保田 隆, 才川 勇: 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。Chemotherapy 30: 277~285, 1982
- 7) 小島愛司: 実験的胆嚢炎に関する研究。Chemotherapy 15: 549~559, 1967
- 8) TAI, M., FUKUOKA, Y., YOTSUJI, A., KUMANO, K., TAKAHATA, M., MIKAMI, H., YASUDA, T., SAIKAWA, I. and MITSUHASHI, S.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of T-1982, a new semisynthetic cephamycin antibiotic. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22: 728~734, 1982
- 9) 谷村 弘, 他 (12 施設及び関連施設): 胆道感染症の化学療法 (XX)—Ceftriaxone (Ro13-9904) の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について。Chemotherapy 32: 518~543, 1984
- 10) 森田隆幸, 吉田尚弘, 百田行雅, 山中祐治, 遠藤正章, 鈴木英登士, 佐々木陸男, 今 充, 小野慶一: 実験的重症胆管炎に対する各種 Cephem 系抗生剤の投与効果の検討。医学と薬学 16: 193~203, 1986
- 11) 榎 哲夫編: 肝, 胆道。脾疾患の外科, 肝外胆道の生理, 39~40 頁, 金原出版, 1974

## PHARMACOKINETICS OF CEFBUPERAZONE IN RABBITS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

JIN-ICHI KAMEYAMA<sup>1)</sup>, MASARU TSUKAMOTO<sup>1)</sup>, HISATO SENDA<sup>2)</sup>,  
KEIJI SEKINE<sup>2)</sup>, WAKAO IWATANI<sup>2)</sup>, and TAIJI ASANO<sup>2)</sup>

- 1) First Department of Surgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2, Iida-Nishi, Yamagata 990-23, Japan
- 2) Kaken Pharmaceutical Co. Ltd.

We studied the pharmacokinetics of cefbuperazone (CBPZ) using rabbits with obstructive jaundice. The animals were divided into three groups: a control group (normal rabbits), an acute ligated group (immediately after ligation of the common bile duct) and a jaundice group (7 days after ligation of the common bile duct). In all groups CBPZ was injected and the following results were obtained.

1. Plasma levels of CBPZ decreased gradually after the injection. The levels, however, in the acute ligated and jaundice groups were higher than in the control group.

2. Bile levels of CBPZ in the gallbladder and bile duct were lower in the jaundice group than in the control and acute ligated groups. In the jaundice group, however, levels 6 h after injection were higher than the effective concentration for *E. coli* and *K. pneumoniae*.

3. Tissue levels of CBPZ in liver and bile duct were higher in the acute ligated and jaundice groups than in the control group. In the acute ligated and jaundice groups, gallbladder levels were lower than in the control group, though still higher than the effective concentration for *E. coli* and *K. pneumoniae*.

From these results, we conclude that CBPZ is useful also in the treatment of biliary infection with obstructive jaundice.