

## セフェム系抗生物質7剤の胆汁中移行に関する臨床的検討

—胆汁中移行と薬剤の特性との相関—

花谷 勇治・浅越 辰男・高見 博・四方 淳一

帝京大学医学部第1外科\*

横 山 勲・中津 喬 義

川崎市立川崎病院外科

山 田 良 成・斎 藤 敏 明

川崎市立井田病院外科

(平成元年1月12日受付)

胆石症でTチューブドレナージを行なった症例を対象に、セフェム系抗生物質7剤の胆汁中移行を経時的に測定した。各薬剤とも、1g 静注(1g i.v.)、2g 静注(2g i.v.)および2g 60分間点滴静注(2g d.i.)の3種類の投与方法で投与した。薬剤の胆汁中移行成績(胆汁中ピーク濃度、濃度曲線下面積、ピーク時間、投与量係数および静注/点滴係数)と薬剤の特性(分子量、蛋白結合率および血中半減期)との相関関係を検討し、以下の結果を得た。(1)胆汁中ピーク濃度と薬剤の分子量との間に、 $r=0.859$  (1g i.v.)、 $0.845$  (2g i.v.) および  $0.864$  (2g d.i.) と、推計学的に有意の正の相関関係を認めた。(2)胆汁中濃度曲線下面積と薬剤の分子量との間に、 $r=0.866$  (1g i.v.)、 $0.862$  (2g i.v.) および  $0.865$  (2g d.i.) と、有意の正の相関関係を認めた。(3)胆汁中ピーク時間と薬剤の分子量(1g i.v. および 2g i.v.) および血中半減期(1g i.v.)との間に、有意の正の相関関係を認めた。(4)胆汁中ピーク濃度における投与量係数と薬剤の蛋白結合率との間に、有意の正の相関関係を認めた( $r=0.819$ )。(5)胆汁中ピーク濃度における静注/点滴係数と薬剤の分子量との間に、有意の負の相関関係を認めた( $r=-0.789$ )。

以上の結果より、セフェム系抗生物質の胆汁中移行(排泄)が、薬剤の分子量に強く影響を受けることが示唆された。

**Key words:** セフェム系抗生物質, 胆汁中移行(排泄), 分子量

セフェム系抗生物質は主として腎から排泄され、マクロライド系やテトラサイクリン系薬剤に比べると、胆汁中移行は少ないと考えられていたが、第2世代や第3世代のセフェム剤の中には、胆汁中移行が良好で、胆汁排泄型と考えられるような薬剤が登場してきた。同系の薬剤でありながら、体内動態に大きな差が生じた理由を検討することは、新しい薬剤を開発するにあたっての drug design のために意義あると思われる。

我々はこれまでに、セフェム系抗生物質の胆汁中移行について、主として投与量および投与方法による成績を比較検討し、報告してきた<sup>1-5)</sup>。今回はこれらを集計し、薬剤による成績の差を左右する因子について解析し、若干の知見を得たので報告する。

## I. 対象と方法

胆石症でTチューブドレナージを行なった症例を検討対象とした。悪性腫瘍による胆道閉塞例、黄疸例(TB>1.2mg/dl)、肝機能検査値異常例(GOT, GPT>100IU)および腎機能検査値異常例(Cr>1.3mg/dl)は除外した。術後2週間以上経過し、全身状態の落ち着いた時期に検討を行なった。検査期間中には他の薬剤および輸液は投与しなかった。

薬剤は cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX) および ceftazidime (CAZ) の7剤とした。薬剤の投与方法は 1g 静注(1g i.v.)、2g 静注(2g i.v.) および 2g 60分間点滴静注(2g

\* 東京都板橋区加賀 2-1-11

d. i.) の3通りとした。静注は生理食塩水 20 ml に、点滴静注はソリタ T<sub>3</sub>®200 ml に溶解して投与した。

Tチューブより自然流出する胆汁を小容器内に集め、投与後 10 時間までは 30 分ないし 60 分毎に分別採取した。投与後 10 時間以後 24 時間までに貯留した胆汁は、良く混和後、その一部を採取した。採取胆汁を等量のリン酸緩衝液 (pH 7.0) と混和し、測定まで -20°C に凍結保存した。抗生物質濃度は bioassay により測定した (Table 1)。標準曲線の作成にはリン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

薬剤の特性を示すパラメーターとしては、分子量 (塩および結晶水を除いた数値)、蛋白結合率<sup>6-12)</sup> および血中半減期<sup>13-19)</sup> を採用した (Table 2)。

胆汁中移行成績のパラメーターとしては、胆汁中ピーク濃度、投与後 24 時間までの濃度曲線下面積、ピーク時間 (ピーク濃度の 1/2 以上の濃度を維持した時間)、投与量係数 (2 g i. v. の成績を 1 g i. v. の成績で除した

数値、クロスオーバー法) および静注/点滴係数 (2 g i. v. の成績を 2 g d. i. の成績で除した数値、クロスオーバー法) を求めた。なお、各群の代表値としては中央値を採用した。

薬剤の特性と胆汁中移行成績との間の相関関係を検討し、 $P < 0.05$  を有意の相関ありとした。

## II. 成績

### 1) 胆汁中移行成績

1 g i. v. 時の胆汁中移行成績を Table 3 にまとめて示した。

胆汁中ピーク濃度は CPZ が 914  $\mu\text{g/ml}$  と 7 剤中最高値を示した。これは CTM の 2.9 倍, CMX の 4.4 倍, CMZ の 9.8 倍, LMOX の 11 倍, CAZ の 43 倍, CEZ の 66 倍に相当していた。

胆汁中ピーク時間は CPZ が 8.21 時間, CAZ が 5.38 時間と長く, plateau 状のピークを呈した。これに対し, CMZ, CTM, CMX のピーク時間は 2 時間以下と短く,

Table 1. Bioassay methods

Drug	Method	Test organism
CEZ	thin-layer disc	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633
CMZ	thin-layer cup	<i>M. luteus</i> ATCC 9341
CTM	agar well	<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100
CPZ	thin-layer disc	<i>M. luteus</i> 9841
LMOX	agar well	<i>E. coli</i> 7437
CMX	agar well	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2
CAZ	thin-layer disc	<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100

Table 2. Property of the seven cepheims in the study

Drug	Property	Molecular weight	Protein binding (%)	Serum half-life (h)
CEZ		453.49	92	1.81
CMZ		470.51	85	0.99
CTM		525.62	8	0.99
CPZ		644.66	87	1.95
LMOX		518.46	53	1.45
CMX		511.55	69	1.00
CAZ		546.57	21	1.60

Table 3. Pharmacokinetic parameters of the seven cepheids in bile (1g i.v.)

Drug \ Result	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Peak time (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
CEZ (n=6)	13.9	2.42	31.7
CMZ (n=4)	93.5	1.79	190
CTM (n=4)	313	1.64	469
CPZ (n=4)	914	8.21	7,753
LMOX (n=4)	82.7	2.88	243
CMX (n=4)	210	1.58	323
CAZ (n=4)	21.3	5.38	122

$C_{max}$  : maximum concentration

Peak time : time during which the concentration is higher than 1/2 of the peak level

AUC : area under the curve for 24 h

Table 4. Pharmacokinetic parameters of the seven cepheids in bile (2g i.v.)

Drug \ Result	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Peak time (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
CEZ (n=6)	40.7	1.67	72.8
CMZ (n=4)	342	1.96	665
CTM (n=4)	533	1.82	934
CPZ (n=4)	2,249	6.74	15,123
LMOX (n=4)	136	3.42	401
CMX (n=4)	383	2.08	794
CAZ (n=3)	47.0	5.96	269

Table 5. Pharmacokinetic parameters of the seven cepheids in bile (2g d.i.)

Drug \ Result	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	Peak time (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
CEZ (n=4)	13.0	2.05	26.5
CMZ (n=4)	177	2.10	375
CTM (n=4)	467	1.61	573
CPZ (n=4)	1,961	6.07	11,826
LMOX (n=4)	119	3.89	392
CMX (n=4)	189	2.03	341
CAZ (n=3)	32.5	7.15	268

Table 6. Dose ratio of the seven cepheids in bile

Drug \ Ratio	Dose ratio		
	C <sub>max</sub>	Peak time	AUC
CEZ (n=4)	4.14	0.90	3.11
CMZ (n=4)	3.82	1.04	3.75
CTM (n=4)	1.28	1.13	1.37
CPZ (n=4)	3.03	0.89	2.73
LMOX (n=4)	1.69	1.13	2.00
CMX (n=4)	2.37	1.28	3.03
CAZ (n=3)	2.37	1.09	2.74

Table 7. Ratio of i.v. to d.i. of the seven cepheids in bile

Drug	Ratio	Ratio of i.v. to d.i.		
		C <sub>max</sub>	Peak time	AUC
CEZ (n=4)		2.51	1.28	3.23
CMZ (n=4)		2.28	0.97	2.05
CTM (n=4)		1.03	1.30	1.25
CPZ (n=4)		1.06	1.11	1.17
LMOX (n=4)		1.33	0.88	1.08
CMX (n=4)		1.82	1.07	2.11
CAZ (n=3)		1.25	0.83	1.05

sharp なピークを示した。

投与後 24 時間までの濃度曲線下面積は、高いピーク濃度と緩徐な濃度変化を反映して、CPZ が 7,753 μg·h/ml と最も高値を示した。これは CTM の 17 倍、CMX の 24 倍、LMOX の 32 倍、CMZ の 41 倍、CAZ の

64 倍、CEZ の 245 倍に相当していた。

2 g i.v. 時と 2 g d.i. 時の成績を Tables 4, 5 に示した。1 g i.v. 時とほぼ同様の傾向が見られた。

2) 投与量係数および静注/点滴係数  
投与量および投与方法による成績の変化をクロスオ-

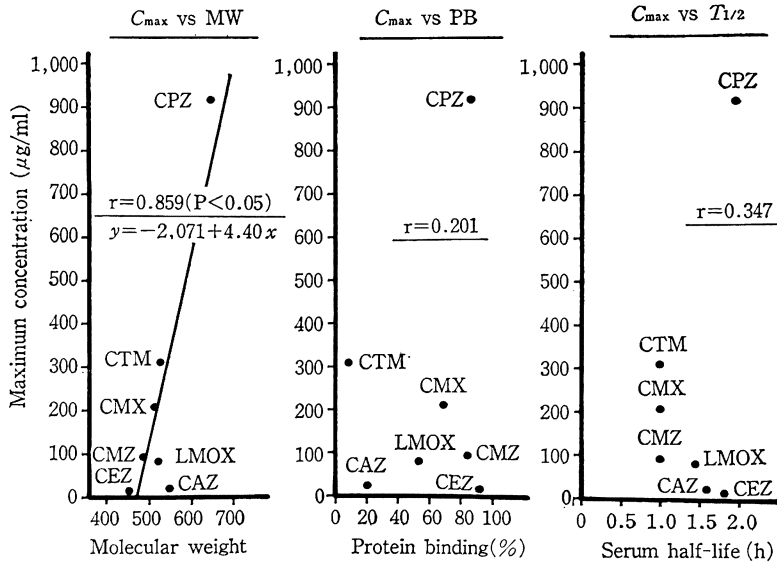


Fig. 1. Correlation between maximum concentration of the seven cepheids in bile and the drugs' properties (1 g i.v.)

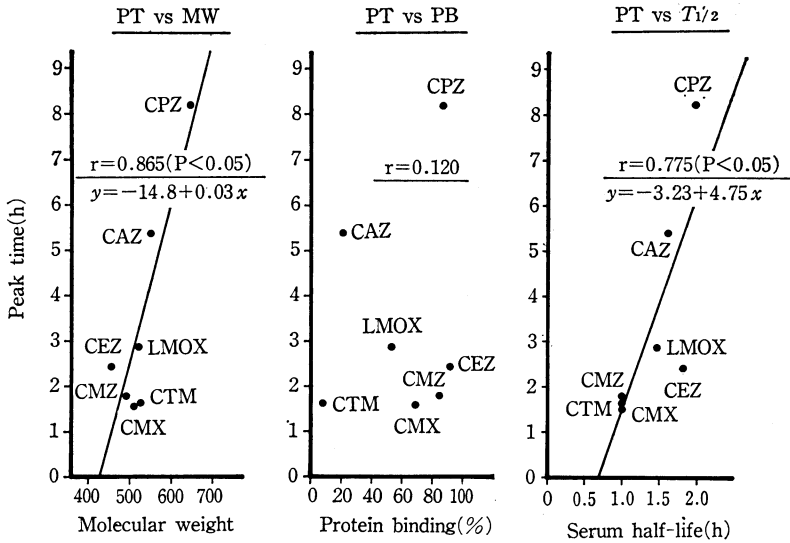


Fig. 2. Correlation between peak time of the seven cepheids in bile and the drugs' properties (1g i. v.)

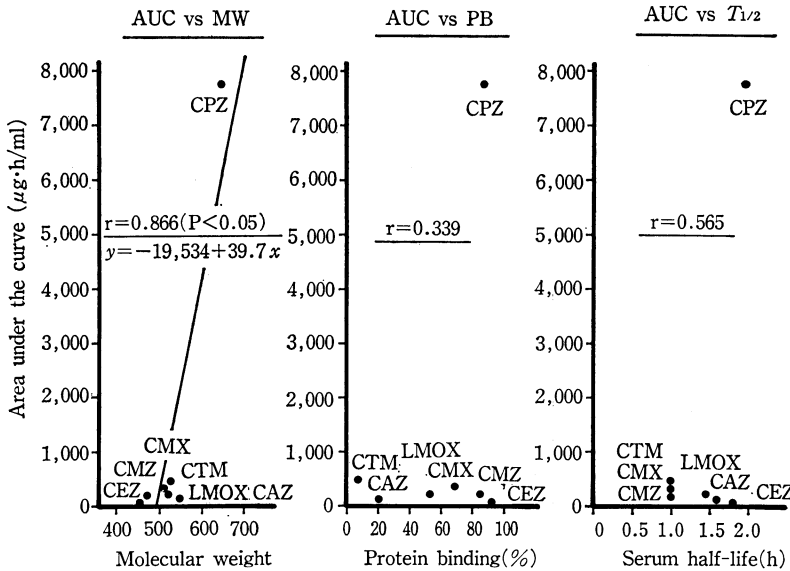


Fig. 3. Correlation between area under the curve of the seven cepheids in bile and the drugs' properties (1g i. v.)

パー法で検討した。

投与量係数を Table 6 に示した。ピーク濃度では CEZ, CMZ, CPZ が、濃度曲線下面積では CEZ, CMZ, CMX が 3.0 以上の成績を示した。一方, CTM, LMOX では 2g i. v. の成績は 1g i. v. の 2 倍に達し得なかった。

静注/点滴係数を Table 7 に示した。ピーク濃度および濃度曲線下面積では、7 剤のいずれも 1.0 以上であ

り、このうち CEZ, CMZ, CMX では 2 倍以上の成績比が認められた。

ピーク時間には両係数とも大きな変動は見られなかった。

3) 胆汁中移行成績と薬剤の特性との相関

1g i. v. 時の胆汁中ピーク濃度 (Fig. 1), ピーク時間 (Fig. 2) および濃度曲線下面積 (Fig. 3) を縦軸に、薬剤の分子量、蛋白結合率および血中半減期を横軸にとり、

Table 8. Coefficients of correlation between excretion of the seven cepheps into bile with the drugs' properties (2 g i.v. and 2 g d.i.)

1. 2 g i.v.

Property \ Result	$C_{max}$	Peak time	AUC
Molecular weight	0.845*	0.853*	0.862*
Protein binding	0.295	-0.073	0.347
Serum half-life	0.403	0.658	0.555

2. 2 g d.i.

Property \ Result	$C_{max}$	Peak time	AUC
Molecular weight	0.864*	0.702	0.865*
Protein binding	0.252	-0.160	0.343
Serum half-life	0.450	0.644	0.573

\*  $P < 0.05$

Table 9. Correlation of dose ratio and ratio of i.v. to d.i. of the seven cepheps in bile with the drugs' properties

1. Dose ratio

Property \ Ratio	Dose ratio		
	$C_{max}$	Peak time	AUC
Molecular weight	-0.311	-0.205	-0.286
Protein binding	0.819*	-0.488	0.738
Serum half-life	0.352	-0.764	0.077

2. Ratio of i.v. to d.i.

Property \ Ratio	Ratio of i.v. to d.i.		
	$C_{max}$	Peak time	AUC
Molecular weight	-0.789*	-0.126	-0.690
Protein binding	0.655	0.108	0.617
Serum half-life	-0.098	-0.013	-0.020

\*  $P < 0.05$

7剤の成績をプロットした。

胆汁中ピーク濃度と薬剤の分子量との間には、推計学的に有意の正の相関関係が認められた ( $r=0.859$ ,  $P<0.05$ )。

胆汁中ピーク時間と薬剤の分子量 ( $r=0.865$ ,  $P<0.05$ ) および血中半減期 ( $r=0.775$ ,  $P<0.05$ ) との間には、推計学的に有意の正の相関関係が認められた。

胆汁中における濃度曲線下面積と薬剤の分子量との間に、推計学的に有意の正の相関関係が認められた ( $r=0.866$ ,  $P<0.05$ )。

同様の検討を 2g i.v. および 2g d.i. について行なった (Table 8)。

2g i.v. 時には、薬剤の分子量と胆汁中ピーク濃度、ピーク時間および濃度曲線下面積との間に、推計学的に有意の正の相関関係が認められた ( $P<0.05$ )。

2g d.i. 時には、薬剤の分子量と胆汁中ピーク濃度および濃度曲線下面積との間に、推計学的に有意の正の相関関係が認められた ( $P<0.05$ )。

4) 投与量係数および静注/点滴係数と薬剤の特性との相関 (Table 9)

胆汁中ピーク濃度における投与量係数と薬剤の蛋白結合率との間に、推計学的に有意の正の相関関係が認められた ( $r=0.819$ ,  $P<0.05$ )。また、胆汁中ピーク濃度における静注/点滴係数と薬剤の分子量との間に、推計学的に有意の負の相関関係が認められた ( $r=-0.789$ ,  $P<0.05$ )。

### III. 考 案

胆道感染症の治療にあたり、使用する抗生物質が起炎菌に対して抗菌力を有するとともに、投与した薬剤が胆道系に充分に移行することが必要である。一方、薬剤は生体にとっては異物であり、生体内で代謝を受け、あるいはそのままの形で、主として腎と肝から体外に排泄される。したがって、薬剤の胆汁中移行として捉えているものは、薬剤の胆汁中排泄と言い換えることができよう。

HIROMら<sup>20)</sup>はラットを用い、分子量 100~850 の芳香族化合物 30 種の尿中および胆汁中排泄を検討し、(1) 分子量の小さい (300 以下) 化合物では、尿中排泄が 90~100% で、胆汁中排泄はわずかである。(2) 分子量が大きくなるにしたがって (300~500), 尿中排泄が減少し、胆汁中排泄が増加する。(3) 分子量の大きな (500 以上) 化合物では、尿中排泄は 5% 以下と低値で、主として胆汁中に排泄されると報告している。しかし、薬剤の分子量と胆汁中排泄率との間には直接の比例関係は得られず、薬剤の化学構造も胆汁中排泄に関与するとしている。

WRIGHTら<sup>21)</sup>はラットを用いた実験で、18種のセフェロスポリン系抗生物質の胆汁中排泄に主として影響を与えたのは薬剤の分子量であり、分子量がある閾値 (ラットでは 450) を越えると、胆汁中排泄が増加すると報告している。また、ヒトにおける閾値は 500~600 であろうと推測している。

我々はこれまでに、セフェム系抗生物質7剤の胆汁中移行を臨床的に検討してきた。その結果、薬剤の胆汁中移行成績は、ピーク濃度、濃度曲線下面積だけでなく、時間-濃度曲線の形状も、薬剤によって大きく異なっていた。

集計にあたり、悪性腫瘍による胆道閉塞例や肝機能検査値異常を呈する症例では、胆汁中移行が不良となり、反対に、腎機能検査値異常を示す症例では、尿中排泄の低下を補う形で胆汁中移行が増加することが判明しているので、これらの症例は今回の検討から除外した。また、胆汁中移行成績は、症例によるバラツキが大きかったため、各群の代表値としては、平均値ではなく、中央値を採用した。

胆汁中ピーク濃度および濃度曲線下面積と薬剤の分子量との間に、推計学的に有意の正の相関関係が認められた。すなわち、分子量の大きな薬剤ほど胆汁中移行 (排泄) が良好であると考えられた。

一方、薬剤の蛋白結合率および血中半減期と胆汁中ピーク濃度、濃度曲線下面積との相関は認められなかった。蛋白結合率は静注時における遊離薬剤の血中ピーク濃度を間接的に示すパラメーターであると考えられる。したがって、薬剤の血中動態から胆汁中移行成績を推測することは困難であると思われた。

時間-濃度曲線の形状を表現するパラメーターとしてピーク時間を求めた。ピーク時間の短い薬剤は sharp なピークを示し、ピーク時間の長い薬剤は plateau 状の濃度曲線を呈すると考えられた。このピーク時間と薬剤の分子量および血中半減期との間に、推計学的に有意の正の相関関係を認めた。すなわち、分子量が大きく、血中半減期が長い薬剤ほど、胆汁中では緩やかな濃度変化を示すと考えられた。

我々は、各薬剤について、1g i.v., 2g i.v. および 2g d.i. の3通りの方法で投与を行ない、投与量および投与方法による成績を比較検討してきた (クロスオーバー法)。

この結果、2g i.v. 群の成績は、1g i.v. 群の成績の単に2倍ではなく、薬剤によって 1.48 から 4.14 まで様々な比率を示した。また、2g i.v. 群は 2g d.i. 群に比べ、胆汁中ピーク濃度、濃度曲線下面積ともに高値を示したが、その成績比は薬剤によっても異なることが判



明した。

胆汁中ピーク濃度における投与量係数と薬剤の蛋白結合率との間に、推計学的に有意の正の相関関係が認められた。すなわち、蛋白結合率の高い薬剤ほど、投与量による成績の差が大きいと考えられた。蛋白結合率の高い薬剤では、投与量を増すことによって、遊離薬剤の比率が高まることが知られているが、このため、胆汁中へ（おそらく尿中へも）排泄が増大すると推測された。

また、胆汁中ピーク濃度における静注/点滴係数と薬剤の分子量との間に、推計学的に有意の負の相関関係が認められた。すなわち、分子量の小さい薬剤ほど、静注と点滴の成績比が大きいと考えられた。分子量の小さい薬剤では、尿中排泄が胆汁中排泄より大きいため、少量ずつの薬剤が体内に入る点滴投与方法では、競合の結果、胆汁中排泄が低下すると推測された。

薬剤の胆汁中移行（排泄）は、血中薬剤の肝細胞への取り込み、肝細胞内での代謝および肝細胞から細胆管への排泄（分泌）の各過程から成り立つと考えられている。辻<sup>22)</sup>らは遊離肝細胞を用いた *in vitro* の実験で、 $\beta$ -ラクタム剤は *probenecid* と共通の有機アニオン輸送系を介して、能動的に肝細胞内に取り込まれることを報告しているが、肝細胞内取り込みは、 $\beta$ -ラクタム剤の胆汁中排泄の律速ステップではないと推論している。

本論文では、セフェム系抗生物質の胆汁中排泄が、薬剤の分子量に強く影響を受けることを臨床的に示したが、これがいかなる機序によるかは今後の検討課題であろう。

#### 文 献

- 1) 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: 1042~1046, 1983
- 2) 花谷勇治, 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(2)。Chemotherapy 32: 490~495, 1984
- 3) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: Cefotiam および cefmenoxime の胆汁中移行—投与量, 投与方法による成績の比較—。Chemotherapy 35: 91~98, 1987
- 4) 花谷勇治, 浅越辰男, 高見 博, 四方淳一, 横山勲, 中津喬義, 山田良成, 斎藤敏明: Cefoperazone の胆汁中移行に関する臨床的検討—投与量, 投与方法による成績の比較—。Chemotherapy 36: 487~492, 1988
- 5) 花谷勇治, 浅越辰男, 高見 博, 四方淳一, 横山勲, 中津喬義, 山田良成, 斎藤敏明: Latamoxef の胆汁中移行に関する臨床的検討—投与量, 投与方法による成績の比較—。Chemotherapy 37:

304~310, 1989

- 6) 西田 実ほか: 新しい cephalosporin 誘導体, ceftazidime の基礎評価。Chemotherapy 24: 600~618, 1976
- 7) 進藤英世ほか: 新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排泄。Chemotherapy 26(S-5): 99~114, 1978
- 8) 土屋皖司ほか: Cefotiam (SCE-963) のマウス, ラット, ウサギおよびイヌにおける吸収, 体内分布および排泄について。Chemotherapy 27(S-3): 121~132, 1979
- 9) 才川 勇ほか: Cefoperazone (T-1551) の蛋白結合に関する研究。Chemotherapy 28(S-6): 173~178, 1980
- 10) 吉田 正ほか: Oxacephem 系抗生物質 6059-S の各種動物における体内動態。Chemotherapy 28(S-7): 194~206, 1980
- 11) 近藤正熙ほか: Cefmenoxime (SCE-1365) の蛋白結合率。Chemotherapy 29(S-1): 200~205, 1981
- 12) 奥村和夫ほか: Cefazidime のマウス, ラットおよびウサギにおける吸収, 体内分布, 代謝および排泄について。Chemotherapy 31(S-3): 188~198, 1983
- 13) 嶋田基五郎: Cephem 系薬剤, 体内動態。臨床医 7: 55~57, 1981
- 14) 河田幸道: Cefmetazole の吸収, 排泄, 分布, 代謝について。感染症誌 53: 66~74, 1979
- 15) 上田 泰, 清水喜八郎編:  $\beta$ -ラクタム系薬, 2-1-5 Cefotiam (今田 哲) 259~270 頁, 南江堂, 1987
- 16) 上田 泰, 清水喜八郎編:  $\beta$ -ラクタム系薬, 2-1-8 Cefoperazone (才川 勇, 保田 隆) 294~308 頁, 南江堂, 1987
- 17) 山田秀雄ほか: 6059-S の健康成人における吸収・排泄。Chemotherapy 28(S-7): 251~261, 1980
- 18) 上田 泰, 清水喜八郎編:  $\beta$ -ラクタム系薬, 2-1-12 Cefmenoxime (今田 哲) 358~372 頁, 南江堂, 1987
- 19) 上田 泰, 清水喜八郎編:  $\beta$ -ラクタム系薬, 2-1-14 Cefazidime (一色義人) 384~395 頁, 南江堂, 1987
- 20) HIROM P C, MILLBURN P, SMITH R L: Bile and urine as complementary pathways for the excretion of foreign organic compounds. Xenobiotica 6: 55~64, 1976
- 21) WRIGHT W E, LINE V D: Biliary excretion of cephalosporins in rats: influence of molecular weight. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 842~846, 1980
- 22) 辻 彰:  $\beta$ -ラクタム抗生物質の肝排泄機構。薬の知識 37(8): 3~8, 1986

## A CLINICAL STUDY ON EXCRETION OF SEVEN CEPHEMS INTO BILE

### CORRELATION BETWEEN BILIARY EXCRETION AND PROPERTIES

YUJI HANATANI, TATSUO ASAGOE, HIROSHI TAKAMI  
and JUN-ICHI SHIKATA

First Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University,  
2-11-1 Kaga, Itabashiku, Tokyo 173, Japan

ISAO YOKOYAMA and TAKAYOSHI NAKATSU  
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO  
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Ida Hospital

We examined clinically the excretion of 7 cepheids (cefazolin, cefmetazole, cefotiam, cefoperazone, latamoxef, cefmenoxime, ceftazidime) into bile, and studied the correlation between biliary excretion and the drugs' properties.

Bile was collected every 30 or 60 minutes from patients with an indwelling T-tube. Each drug was administered in 3 different ways: bolus injection of 1 g intravenously (1 g i.v.), bolus injection of 2 g (2 g i.v.) and drip infusion of 2 g for 60 minutes (2 g d.i.). The concentration of the drugs was measured by bioassay.

Statistically significant correlation was observed between the peak concentration of the seven cepheids in bile and the molecular weight of the drugs, the coefficients being 0.859 (1 g i.v.), 0.845 (2 g i.v.) and 0.864 (2 g d.i.).

Also, the area under the curve of the drugs in bile showed statistically significant correlation with their molecular weight, the coefficients being 0.866 (1 g i.v.), 0.862 (2 g i.v.) and 0.865 (2 g d.i.).

The peak time (during which concentration of the drug is higher than half the peak level) of the cepheids in bile ranged from 1.58~8.21 h, and correlated positively with the molecular weight (1 g i.v. and 2 g i.v.) and serum half-life (1 g i.v.) of the drugs ( $r=0.865$ ,  $0.853$ ,  $0.775$ , respectively).

Dose ratio (of the results of 2 g i.v. to those of 1 g i.v.) for the peak concentration of the drugs in bile ranged from 1.28~4.14, and correlated positively with their protein binding ( $r=0.819$ ,  $P<0.05$ ).

The ratio of 2 g i.v. to 2 g d.i. for the peak concentration of the cepheids in bile ranged from 1.03~2.51, and correlated negatively with their molecular weight ( $r=-0.789$ ,  $P<0.05$ ).

From the above results, we concluded that the molecular weight of cepheids may play an important role in their excretion into bile.