

Cefuzonam の胆汁中移行および胆嚢組織内濃度の臨床病理学的検討

佐藤 泰雄・大塚 康吉・小野 監作
川上 俊爾・古谷 四郎・辻 尚志
岡山赤十字病院外科*

(平成元年 8 月 4 日受付・平成元年 10 月 5 日受理)

Cefuzonam 1 g 点滴静注後の胆汁, 胆嚢組織移行を臨床病理学的に胆嚢管閉塞の有無および炎症の程度に分類し検討した。

胆嚢管非閉塞群では, 軽度, 中等度, 高度炎症の平均胆汁中濃度は, 3,008.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1,531.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2,258.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と炎症の程度に関わらず極めて高濃度に移行し, 平均胆嚢組織内濃度は 226.2 $\mu\text{g}/\text{g}$, 139.2 $\mu\text{g}/\text{g}$, 26.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ と軽度, 中等度炎症で極めて高濃度に移行し, 高度炎症群も良好な移行を示した。

胆嚢管閉塞群はすべて高度炎症群であり, 平均胆汁中濃度は 2.53 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低値ながら, 平均胆嚢組織内濃度は 22.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ と良好な移行を示し, 非閉塞の高度炎症群 (26.5 $\mu\text{g}/\text{g}$) とほぼ同等の値を示した。

Key words : Cefuzonam (CZON), 胆汁中移行, 胆嚢組織移行

胆道系の術後感染予防あるいは胆道感染治療に用いられる抗生物質は, 起炎菌または起炎推定菌に対して十分な抗菌力を有し, かつ胆汁, 胆嚢組織移行の良好な抗生物質が選択される。しかし, 胆汁, 胆嚢組織への抗生物質の移行は, 胆管の閉塞や炎症の程度などの臨床病理学的所見に影響を受けることがある。

Cefuzonam (CZON) は最近開発された半合成セフェム系抗生剤であり, グラム陽性菌から陰性菌まで広範なすぐれた抗菌力を有し¹⁾, 胆汁, 胆嚢組織への移行も良好であると報告されている^{2,4)}。しかしながら, CZON の胆汁中移行および胆嚢組織内濃度について, 臨床病理学的に胆管の閉塞の有無, さらに炎症の程度まで分類して比較検討した報告はない。

今回, 我々は CZON の胆嚢胆汁中移行と胆嚢組織内濃度を臨床病理学的に検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象患者

1987 年 11 月から 1988 年 3 月の間に胆嚢摘出手術を施行した胆石症 17 例, 慢性胆嚢炎 1 例, 胆嚢ポリープ 1 例, 膵癌 1 例の合計 20 症例を対象とした。性別は男性 9 例, 女性 11 例であり, 年齢は 39 ~ 72 歳 (平均年齢 50.2 歳) であった。

2. CZON 投与方法

術前に CZON 1 g を生理食塩水 100 ml に溶解

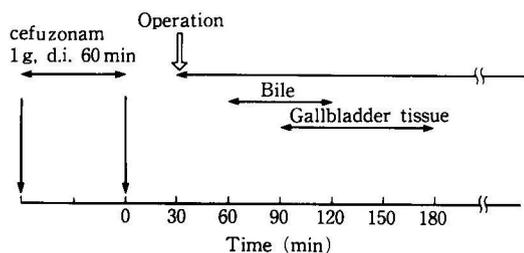


Fig. 1. Schedule for examination, measure concentration of cefuzonam in bile and gallbladder tissue

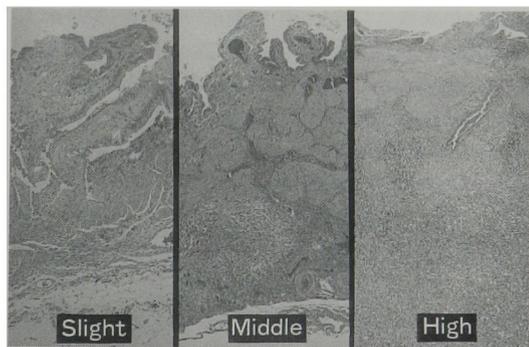


Fig. 2. Degree of inflammation

Table 1. Biliary and gallbladder concentrations of cefuzonom (1g, d.i.)

	Degree of inflammation	Case no.	Age	Sex	Bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue ($\mu\text{g/g}$)	Bile (mean) ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder tissue (mean) ($\mu\text{g/g}$)	
Cystic duct non-obstruction	Slight	3	45	♂	4,370	324	3,008.8 $\mu\text{g/ml}$	226.2 $\mu\text{g/g}$	
		8	58	♀	9,020	559			
		10	52	♂	687	199			
		14	72	♀	55.9	12.7			
		19	54	♀	1,530	74.7			
		20	54	♀	2,390	188			
	Middle	2	46	♂	837	368	1,531.8 $\mu\text{g/ml}$	139.2 $\mu\text{g/g}$	
		6	39	♀	3,720	313			
		7	57	♀	102	17.0			
		9	45	♂	87.5	8.94			
		12	42	♀	746	177			
		16	52	♀	1,370	65.3			
	High	4	45	♂	6,070	6.89	2,258.5 $\mu\text{g/ml}$	26.5 $\mu\text{g/g}$	
		5	39	♀	798	4.17			
		13	47	♂	486	11.7			
		18	43	♂	1,680	83.3			
	Cystic duct obstruction	High	1	41	♂	1.39	22.5	2.53 $\mu\text{g/ml}$	22.1 $\mu\text{g/g}$
			11	62	♀	0.9	32.0		
15			56	♀	5.3	11.8			

し、60分間で点滴静脈内投与した。なお、他の抗生剤は併用していない。

3. 検体採取 (Fig. 1)

胆嚢胆汁は CZON 投与終了後 60 ~ 120 分の間に採取し、濃度測定用サンプルとした。

胆嚢組織は胆汁採取後の CZON 投与終了後 90 ~ 180 分の間に胆嚢摘出を行ない、胆嚢壁の一部を切離して胆嚢組織内濃度測定用のサンプルとした。また、摘出胆嚢は病理組織学的検索のために永久標本を作製した。

4. 濃度測定方法

CZON の濃度測定は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とした円筒平板法にて測定した。

II. 成績

検討した 20 症例は臨床病理学的に胆嚢管非閉塞群 17 例と胆嚢管閉塞群 3 例に分類された。さらに Fig. 2 のごとく炎症の程度により細分類した。その基準は、軽度炎症では病変が粘膜に局限した状態で、粘膜固有層の浮腫、充血、炎症性細胞浸潤をみるものとした。高度炎症は、炎症性細胞浸潤を全層性に認め、粘膜固有層、漿膜下組織には線維化がおり、筋層は肥

厚し、筋間に線維の増生があり、線維化が著明な症例では筋層が線維に置換されたものとした。中等度炎症は軽度炎症および高度炎症の中間の程度のものとした。

胆嚢管非閉塞群では軽度炎症 6 例、中等度炎症 7 例、高度炎症 4 例であり、胆嚢管閉塞群はすべて高度炎症であった (Table 1)。

1. 胆嚢胆汁中移行

胆嚢管非閉塞群では、軽度炎症、中等度炎症、高度炎症の平均胆汁中濃度は、3,008.8 $\mu\text{g/ml}$ (55.9 ~ 9,020 $\mu\text{g/ml}$)、1,531.8 $\mu\text{g/ml}$ (87.5 ~ 3,860 $\mu\text{g/ml}$)、2,258.5 $\mu\text{g/ml}$ (486 ~ 6,070 $\mu\text{g/ml}$) であり、炎症の程度に関わらず、極めて高濃度に移行した (Fig. 3)。

胆嚢管閉塞群はすべて高度炎症であり、平均胆汁中濃度は 2.5 $\mu\text{g/ml}$ (0.9 ~ 5.3 $\mu\text{g/ml}$) と低値であった (Fig. 4)。

2. 胆嚢組織内濃度

胆嚢管非閉塞群では、軽度炎症、中等度炎症、高度炎症の平均胆嚢組織内濃度は、226.2 $\mu\text{g/g}$ (12.7 ~

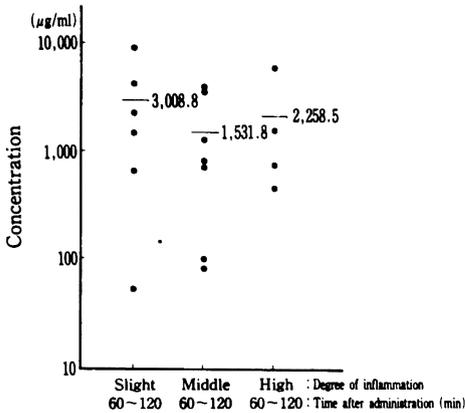


Fig. 3. Biliary concentrations of cefuzonam (1 g, d. i., Cystic duct non-obstruction)

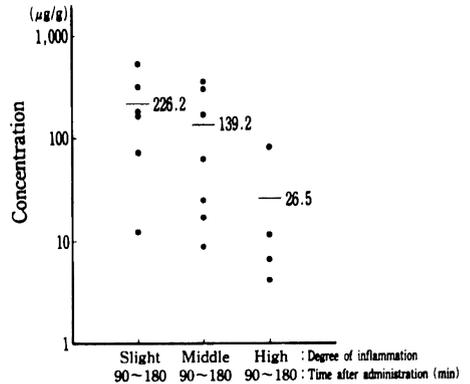


Fig. 5. Gallbladder tissue concentrations of Cefuzonam (1 g, d. i., Cystic duct non-obstruction)

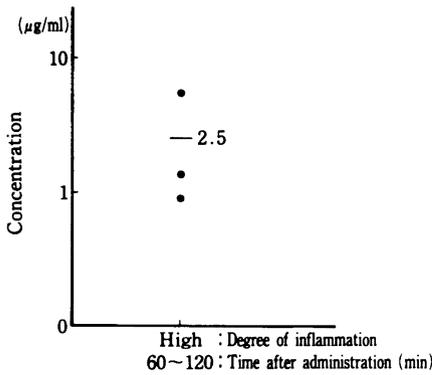


Fig. 4. Biliary concentrations of cefuzonam (1 g, d. i., Cystic duct obstruction)

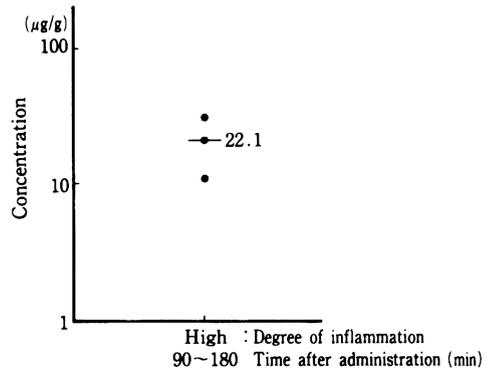


Fig. 6. Gallbladder tissue concentrations of cefuzonam (1 g, d. i., Cystic duct obstruction)

559 µg/g), 139.2 µg/g (8.94 ~ 368 µg/g), 26.5 µg/g (4.17 ~ 83.3 µg/g) であり, 軽度炎症, 中等度炎症のいずれも極めて高濃度であり, 高度炎症も 26.5 µg/g と良好な移行を示した (Fig. 5)。

胆嚢管閉塞群は, すべて高度炎症で平均胆嚢組織内濃度は 22.1 µg/g (11.8 ~ 32.0 µg/g) と良好な移行を示した (Fig. 6)。

3. 臨床検査値

CZON 投与前・後の GOT, GPT, Al-p, γ -GTP, 総ビリルビン値を比較すると, No. 16 で GOT, GPT の明らかな上昇が認められた。これは CZON あるいは, 手術によるものか判定できなかったが, 2週間後には正常値にもどった。それ以外の症例では, CZON 投与後の明らかな検査値上昇は認められなかった。なお, 当施設で設定した正常値の2倍以上の値を異常値とした (Table 2)。

III. 考 察

今回, 我々は胆汁, 胆嚢組織移行が良好で, 胆道感染起炎菌として分離率の高い, *E. coli*, *Klebsiella* のみならず, グラム陽性菌からグラム陰性弱毒菌まで幅広い抗菌力を有する CZON について, 胆嚢胆汁中移行と胆嚢組織内濃度を臨床病理学的に分類して比較検討した。

胆嚢管非閉塞群の CZON 胆汁中移行は, 炎症の程度に関わらず, 軽度炎症 (3,008.8 µg/ml), 中等度炎症 (1,531.8 µg/ml), 高度炎症 (2,258.5 µg/ml) ともいずれも極めて良好であった。

本報告では 1 g 点滴静注終了後 60 ~ 120 分の胆嚢胆汁中移行を検討し, 極めて高い移行性が確認できたが, 1 g single-dose 静注でも投与後 60 ~ 120 分で胆嚢胆汁濃度 $2,173 \pm 812$ µg/ml (11.3 ~ 6,200 µg/ml) の移行性が報告されており⁴⁾, CZON は投与

Table 2. Laboratory findings of patients treated with cefuzonam

Case no.	GOT (IU/l 37°C)		GPT (IU/l 37°C)		Al-P (IU/l 37°C)		γ-GTP (IU/l 37°C)		Total bilirubin (mg/dl 37°C)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	26	74	24	72*	82	102	149*	198*	0.6	0.7
2	18	22	11	18	79	84	39	42	0.9	1.2
3	—	14	—	13	—	94	—	66	—	—
4	17	68	26	98*	78	72	30	50	0.3	0.4
5	40	54	69	108*	60	64	15	15	0.6	0.7
6	12	19	13	27	36	41	17	13	0.4	0.9
7	22	37	33	35	220	183	99*	56	0.5	0.8
8	12	16	9	13	98	95	12	13	0.6	0.8
9	23	45	25	45	114	125	77	81*	0.4	1.4
10	18	27	30	37	67	62	12	13	0.8	1.2
11	19	26	29	20	107	92	84*	27	1.5	0.9
12	14	28	14	36	65	72	12	13	0.2	0.6
13	22	22	83*	57	125	104	119*	72	0.7	1.2
14	50	24	15	18	465*	145	395*	90*	57.5*	0.5
15	14	21	12	15	76	75	13	13	0.3	0.7
16	21	1,030*	77*	1,265*	72	106	159*	286*	0.4	1.4
17	20	42	28	47	112	97	35	25	0.8	1.3
18	44	61	81*	109*	48	44	49	58	0.6	0.8
19	16	23	22	30	85	77	43	35	0.3	0.7
20	19	21	24	21	102	89	76	59	0.8	1.2

* abnormal

方法が点滴静注, single-dose 静注であっても胆汁中移行は極めて良好であると考えられる。

また, 1 g single-dose 静注の胆嚢胆汁中移行性の報告³⁾で, 高度炎症を呈していたが移行性は良好であったという報告もあり, 今回の炎症の程度に関わらず良好な移行性を示した結果と一致した。

なお, 各炎症程度とも個々の患者で胆汁中濃度に大きな差があり, 軽度炎症では 55.9 ~ 9,020 μg/ml, 中等度炎症では 87.5 ~ 3,860 μg/ml, 高度炎症では 486 ~ 6,070 μg/ml であった。これは, 個々の患者はそれぞれ異なった肝機能状態にあり, その胆汁中濃度には約 100 倍の個体差があるという報告⁵⁾があり, 今回のデータの個々の大きな差もこの個体差によるものと考えられる。

胆嚢管非閉塞群の胆嚢組織内濃度は, 炎症の程度により軽度炎症 (226.2 μg/g), 中等度炎症 (139.2 μg/g), 高度炎症 (26.5 μg/g) の順に差が認められたが, いずれも良好な移行性を示した。

高度炎症では胆嚢組織濃度が低いという傾向は一部報告があり³⁾, 今回も同様の傾向を示した。

胆嚢管閉塞群は 3 症例と症例が少なく検討の余地はあるが, 胆嚢胆汁中移行は 2.53 μg/ml と低値ながら, 胆嚢組織内濃度は 22.1 μg/g と良好であった。胆嚢管閉塞群に対して CZON 1 g single-dose 静注した報告⁴⁾では, 投与後 60 ~ 120 分で胆嚢胆汁中濃度 0.03 ~ 0.3 μg/ml と低いが, 胆嚢組織内濃度は, 2.4 ~ 825 μg/g と良好であり, 今回の結果と同様の傾向を示している。

今回検討した胆嚢管閉塞群はすべて高度炎症例であり, 胆嚢組織内濃度を非閉塞群の高度炎症と比較すると, それぞれ 22.1 μg/g と 26.5 μg/g とほぼ同等であり, 胆嚢組織内濃度は胆嚢管閉塞の有無よりも, 炎症の程度に影響を受けることが考えられた。

急性炎症期では充血も強く, このため組織への薬剤の移行は血中濃度を反映し高度であるとする報告もある。我々の検討した症例はすべて慢性胆嚢炎を合併していた。慢性胆嚢炎は急性胆嚢炎とある時点で類似した病理組織像を呈することがあり, それは急性炎症の遷延化あるいはその繰り返しにより慢性へ移行する場合である。しかし, これはあくまでも軽度炎症の時期

であり, 著しい組織変化を伴わない。しかし, 高度炎症となると組織破壊が進行して微細血管やリンパ管などの脈管系の破綻をきたし, 胆嚢組織はいわゆる阻血状態になり, 抗生剤の組織内移行は炎症の軽度, 中等度, 高度の順に低下していくものと考えられる。

胆嚢胆汁中移行は, 胆嚢組織とは反対に, 炎症の程度にはあまり影響を受けず, 胆嚢管の閉塞の有無に影響を受けると考えられた。

今回の検討で, CZON は胆嚢管非閉塞群において, 胆嚢胆汁中移行は炎症の程度に関わらず, 他の抗生剤に類を見ない高濃度で移行し, 胆嚢組織内濃度も, 軽度炎症, 中等度炎症でいずれも極めて高濃度であり, 高度炎症においても良好な移行を示した。また, 胆嚢管閉塞群では胆汁中移行は当然低値ながら, 胆嚢組織内濃度は良好であるということが分かった。

以上, 今回の検討結果に加えて CZON のすぐれた抗菌力および β -lactamase に対する安定性^{1,2,6)}, 安全性を考え合せれば, CZON は胆道系の術後感染予

防あるいは胆道感染治療に対して大変有用な第一選択薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 正田宗生, 三橋 進, 井上松久: L-105 の細菌学的評価。Chemotherapy 34 (S-3): 1 ~ 16, 1986
- 2) 五島巖智子, 宮崎修一, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: L-105 の *in vitro*, *in vivo* における細菌学的評価。Chemotherapy 34 (S-3), 35 ~ 50, 1986
- 3) 稲垣 宏, 奥井津二: 抗生剤 L-105 の基礎的検討。Chemotherapy 34 (S-3) 557 ~ 560, 1986
- 4) 谷村 弘, 他 (10 施設): 胆道感染症の化学療法 (XX VIII) L-105 の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および臨床効果について。Chemotherapy 34 (S-3) 601 ~ 617, 1986
- 5) 谷村 弘: 胆汁。化学療法の領域 4 (8), 1561 ~ 1567, 1988
- 6) 渡辺邦友, 沢 赫代, 青木 誠, 宮内正幸, 小林とよ子, 上野一恵: L-105 の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 34 (S-3) 69 ~ 78, 1986

CLINICO-PATHOLOGICAL ASSESSMENT OF CEFUZONAM (CZON) CONCENTRATIONS IN BILE AND GALLBLADDER TISSUE

YASUO SATO, KOHKICHI OHTSUKA, KENSAKU ONO, SHUNJI KAWAKAMI, SHIRO FURUYA and HISASHI TSUJI
Surgical Department, Okayama Red Cross Hospital, 65-1 Aoe, Okayama 700, Japan

Penetration of cefuzonam (CZON) into the gallbladder tissue and bile was examined after intravenous drip administration at a dose of 1 g. The results were classified by the presence or absence of obstruction of the cystic duct and the degree of inflammation.

In the group without cystic duct obstruction, the mean bile level of CZON was 3,008.8 $\mu\text{g/ml}$ in a patient with slight, 1,531.8 $\mu\text{g/ml}$ in one with moderate, and 2,258.5 $\mu\text{g/ml}$ in one with severe inflammation. Irrespective of the degree of inflammation, a high concentration of CZON penetrated. The mean concentration of CZON in the gallbladder tissue was 226.2 $\mu\text{g/g}$ in the patient with slight, 139.2 $\mu\text{g/g}$ in the patient with moderate, and 26.5 $\mu\text{g/g}$ in the patient with severe inflammation. The penetration was excellent in the patients with slight or moderate and good in the patient with severe inflammation.

In the group with obstruction of the cystic duct, all patients had severe inflammation. Although the mean bile level of CZON was low (2.53 $\mu\text{g/ml}$), the mean concentration in gallbladder tissue was good (22.1 $\mu\text{g/g}$), being similar to that of the patient without obstruction of the cystic duct with severe inflammation (26.5 $\mu\text{g/g}$).