

Ceftriaxone の胆嚢組織移行と病理学的所見との関連性

神田 和亮¹⁾・宮田 昭海¹⁾・天野 実¹⁾・重松 和人²⁾¹⁾長崎市立市民病院外科*²⁾長崎大学第二病理

(平成 7 年 3 月 18 日受付・平成 7 年 9 月 4 日受理)

胆嚢摘出患者 36 例に対し、ceftriaxone (CTRX) の術前の 2g 1 回投与を行い、胆嚢組織内濃度を測定した。また、同時に、頸部、体部、底部の各組織において 10 項目の病理因子を選択し、薬剤の胆嚢組織内濃度と組織移行におよぼす病理学的所見との相関性を重回帰分析を用いて検討した。胆嚢組織内濃度に影響をおよぼす病理因子としては、頸部では、炎症細胞の局在、びらんの有無、壁の肥厚の程度が考えられ、底部では、急性炎症像の有無、びらんの有無、壁の肥厚の程度が考えられた。体部ではモデルのあてはまりが不十分であり胆嚢組織内濃度と病理因子の関係は強く認められなかった。CTRX の各胆嚢組織への移行はきわめて良好であり、各組織での平均値は頸部、体部、底部ともそれぞれ 279.6 $\mu\text{g/g}$ 、239.1 $\mu\text{g/g}$ 、265.8 $\mu\text{g/g}$ と高い濃度が認められた。投与後、副作用および臨床検査値異常は認めず、また、術後感染症は認めなかった。

Key words: ceftriaxone (CTRX), 胆嚢組織移行, 病理所見

本来、感染症に対して薬剤を用いる際は、菌を同定した起炎菌に対して感受性のある薬剤を使用すべきである。しかし、臨床においては菌種の同定および感受性の測定には、まだ多くの時間を必要とすることから早期に症状の改善をはかるためには empiric therapy に頼らざるを得ない。したがって、胆道感染症の治療にあたってはその主要起炎菌または起炎菌と推定される菌に対して十分な抗菌力を有し、胆汁中および胆嚢壁への移行がよく、近年の β -lactamase 産生菌の増加から β -lactamas に安定な薬剤の選択が必要である。また、個々の患者の病態にそった薬剤の使用が求められる。

しかし、抗菌力や組織内濃度を測定した報告はあるが、薬剤の胆嚢組織内への移行に関し、臨床病理学的に細分化して検討した報告は少ない。また、薬剤の組織内への移行性は様々な要因によって左右される。

今回、我々は、ceftriaxone (CTRX) を用いて胆嚢組織への移行性を病床病理学的に検討することにより、薬剤の胆嚢組織内への移行性におよぼす病理組織の影響を検討したのでここに報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

1992 年 11 月より 1993 年 9 月までに胆嚢摘出手術を施行した 36 例 (腹腔鏡下胆嚢摘出術 28 例、開腹胆嚢摘出術 8 例) を対象とした。内訳は胆嚢結石 27 例、総胆管結石 3 例、胆嚢ポリープ、胆嚢結石 + 胆嚢筋筋症、胆嚢結石 + 急性胆嚢炎各 2 例であった。性別は男性 15 名、女性 21 名であり、年齢は 30 歳～75 歳 (平均 56.4 歳) であった。

2. CTRX 投与方法

術前 1 時間 30 分前に CTRX 2 g を生理食塩水 100 ml に溶解し、30 分かけて点滴静注した。なお、他の抗生物質、抗菌薬の併用は行わなかった。

3. 検体採取

胆嚢組織は CTRX 投与開始後 190～358 分 (平均 281 分) の間に摘出を行った。胆嚢壁は頸部、体部、底部に分け、それぞれの組織の一部を切除し、胆嚢組織内濃度測定用サンプルとするため -40°C にて凍結保存した。なお、胆嚢組織の摘出は頸部 36 検体、体部 23 検体、底部 36 検体であった。また、病理組織学的分類をするため摘出した胆嚢壁のそれぞれの部位の永久標本を作成した。

4. 濃度測定方法

CTRX の濃度測定は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌として bioassay 法によって測定した。

5. 胆嚢組織内濃度と病理学的所見との関連性

頸部、体部、底部のそれぞれについて Table 1 に示すような 10 項目の臨床病理学的所見に分類した。まず、頸部、体部、底部の各組織内濃度と 10 項目のそれぞれの病理因子について一元配置分散分析を用いて有意差検定を行った。なお、2 水準の場合は 2 標本の t 検定に相当する。なお、平均 \pm SD は Means Estimate を用いて算定した。さらに、薬剤の胆嚢組織内濃度と胆嚢組織内移行におよぼす病理学的所見との関連性を検討するために重回帰分析を行った。変数選択には変数増加法を用いてモデルを選択した。推定されたパラメータは、モデルにおける切片と係数であり、係数が 0 であるかについての t 検定を行った。

Table 1. Pathological classification of gallbladder tissue

Presence or absence of cystic duct obstruction	absent	present	
Infiltration of inflammatory cells	slight	moderate	extensive
Local accumulation of inflammatory cells	mucosa	muscularis propria	serosa
Lymph follicles	absent	present	
Acute inflammation	absent	present	
Fibrosis	absent	present	
Erosions	absent	present	
Metaplastic changes	absent	present	
Rokitansky - Aschoff Sinus	absent	present	
Hypertrophic gallbladder Wall	absent	present	marked

II. 結 果

1. 胆嚢組織内濃度

頸部, 体部, 底部の各組織において10項目それぞれの病理因子の結果をTables 2~4に示す。頸部では胆嚢管の閉塞, 急性炎症像, びらんにおいて有意差が認められ, 底部では胆嚢管の閉塞, 急性炎症像, 線維化, びらんにおいて有意差が認められた。しかし, 体部においては有意差を認めなかった。

頸部, 体部, 底部の各組織における組織内濃度と病理因子を重回帰分析を用い検討したところ次の結果を得た。

頸部では炎症細胞浸潤が漿膜側までみられるが, びらんがなく, 壁の肥厚が薄い症例が, より高い組織内濃度を示していた (Table 5)。

底部では急性炎症像・びらんがなく, かつ壁の肥厚が薄い症例が, より高い濃度を示していた (Table 6)。

体部においては重回帰モデルのあてはまりが不十分であったため病理因子との関係は強く認められなかった (Table 7)。

なお, 頸部, 体部, 底部の各組織におけるCTRX濃度の平均値はそれぞれ279.6 $\mu\text{g/g}$, 239.1 $\mu\text{g/g}$, 265.8 $\mu\text{g/g}$ を示した。

2. 副作用および臨床検査値異常

CTRXを投与した全症例において副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

現在, 胆嚢摘出術は腹腔鏡下胆嚢摘出術などの普及により, 入院期間の短縮, 患者の術後疼痛の軽減など

Table 2. Tissue concentration of ceftriaxone by anatomic region of the gallbladder (collum)

Pathological classification		Mean concentration	n	Prob > F
Presence or absence of cystic duct obstruction	absent	326.5 \pm 52.1	28	0.0451
	present	107.1 \pm 91.8	8	
Infiltration of inflammatory cells	slight	282.5 \pm 77.0	14	0.3259
	moderate	248.2 \pm 64.4	20	
	extensive	573.5 \pm 203.7	2	
Local accumulation of inflammatory cells	mucosa	232.3 \pm 83.0	11	0.0746
	muscularis propria	237.9 \pm 61.6	20	
	serosa	550.5 \pm 123.2	5	
Lymph follicles	absent	273.3 \pm 57.5	26	0.8365
	present	296.0 \pm 92.8	10	
Acute inflammation	absent	336.6 \pm 53.0	27	0.0387
	present	108.6 \pm 91.8	9	
Fibrosis	absent	308.3 \pm 65.2	20	0.5145
	present	243.8 \pm 72.9	16	
Erosion	absent	346.3 \pm 54.9	25	0.0351
	present	128.1 \pm 82.8	11	
Metaplastic changes	absent	321.6 \pm 53.3	28	0.1040
	present	132.6 \pm 99.8	8	
Rokitansky - Aschoff sinus	absent	233.4 \pm 77.8	14	0.4528
	present	309.0 \pm 62.1	22	
Hypertrophic gallbladder wall	absent	427.8 \pm 94.6	9	0.2021
	present	239.7 \pm 63.5	20	
	marked	203.1 \pm 107.3	7	

Table 3. Tissue concentration of ceftriaxone by anatomic region of the gallbladder (curpus)

Pathological classification		Mean concentration	n	Prob > F
Presence or absence of cystic duct obstruction	absent	257.7 \pm 38.7	21	0.1169
	present	43.9 \pm 125.0	2	
Infiltration of inflammatory cells	slight	225.9 \pm 93.4	4	0.5658
	moderate	252.7 \pm 44.1	18	
	extensive	47.0 \pm 186.9	1	
Local accumulation of inflammatory cells	mucosa	213.7 \pm 85.7	5	0.9290
	muscularis propria	240.9 \pm 53.1	13	
	serosa	259.9 \pm 85.7	5	
Lymph follicles	absent	204.5 \pm 53.1	12	0.3558
	present	276.9 \pm 55.4	11	
Acute inflammation	absent	248.1 \pm 38.9	22	0.2785
	present	40.7 \pm 182.3	1	
Fibrosis	absent	208.2 \pm 53.3	12	0.4107
	present	272.8 \pm 55.6	11	
Erosion	absent	263.0 \pm 39.4	20	0.1073
	present	79.6 \pm 101.7	3	
Metaplastic changes	absent	252.5 \pm 48.2	15	0.6432
	present	214.1 \pm 66.0	8	
Rokitansky - Aschoff sinus	absent	131.9 \pm 90.2	4	0.2053
	present	261.7 \pm 41.4	19	
Hypertrophic gallbladder wall	absent	360.8 \pm 91.3	4	0.3548
	present	207.7 \pm 52.7	12	
	marked	223.5 \pm 69.0	7	

Table 4. Tissue concentration of ceftriaxone by anatomic region of the gallbladder (fundus)

Pathological classification		Mean concentration	n	Prob > F
Presence or absence of cystic duct obstruction	absent	316.0 ± 42.8	28	0.0119
	present	85.7 ± 75.5	8	
Infiltration of inflammatory cells	slight	267.0 ± 75.5	11	0.7000
	moderate	279.9 ± 51.1	24	
	extensive	57.0 ± 250.3	1	
Local accumulation of inflammatory cells	mucosa	275.5 ± 122.9	4	0.3838
	muscularis propria	308.6 ± 53.7	21	
	serosa	180.4 ± 74.1	11	
Lymph follicles	absent	257.3 ± 54.4	21	0.8120
	present	277.5 ± 64.3	15	
Acute inflammation	absent	310.4 ± 42.9	29	0.0242
	present	80.8 ± 87.3	7	
Fibrosis	absent	381.8 ± 64.5	13	0.0310
	present	200.2 ± 48.5	23	
Erosion	absent	322.1 ± 45.3	26	0.0243
	present	119.3 ± 73.1	10	
Metaplastic changes	absent	287.5 ± 44.6	30	0.2411
	present	157.2 ± 99.7	6	
Rokitansky - Aschoff sinus	absent	268.8 ± 69.1	13	0.9561
	present	264.0 ± 52.0	23	
Hypertrophic gallbladder wall	absent	418.2 ± 104.7	5	0.0761
	present	296.1 ± 52.3	20	
	marked	141.2 ± 70.6	11	

Table 5. Whole model test of concentration in the collum

Analysis of variance

Source	DF	Sum of squares	Mean square	F Ratio
Model	5	1,450,611.9	290,122	5.8849
Error	30	1,478,994.7	49,300	Prob > F
C Total	35	2,929,606.7		0.0007

Effect test

Source	Nparm	DF	Sum of squares	F Ratio	Prob > F
Local accumulation of inflammatory cells	2	2	839,421.87	8.5134	0.0012
Erosion	1	1	480,482.80	9.7461	0.0040
Hypertrophic gallbladder wall	2	2	574,736.65	5.8290	0.0073

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std error	t Ratio	Prob > t
Intercept	646.68557	86.7535	7.45	0.0000
Local accumulation of inflammatory cells (mucosa-serosa)	- 207.9251	62.6252	- 3.32	0.0024
Local accumulation of inflammatory cells (muscularis propria-serosa)	- 101.8285	52.8088	- 1.93	0.0633
Erosion (present)	- 261.3152	83.7044	- 3.12	0.0040
Hypertrophic gallbladder wall (present)	- 241.169	95.1512	- 2.53	0.0167
Hypertrophic gallbladder wall (marked)	- 105.5104	101.604	- 1.48	0.1489

Table 6. Whole model test of concentration in the fundus

Analysis of variance

Source	DF	Sum of squares	Mean square	F Ratio
Model	6	1,023,427.6	170,571	4.5406
Error	29	1,089,406.6	37,566	Prob > F
C Total	35	2,112,834.2		0.0023

Effect test

Source	Nparm	DF	Sum of squares	F Ratio	Prob > F
Infiltration of inflammatory cells	2	2	182,462.62	2.4286	0.1059
Acute inflammation	1	1	238,895.28	6.3594	0.0174
Erosion	1	1	313,049.83	8.3334	0.0073
Hypertrophic gallbladder wall	2	2	506,422.72	6.7405	0.0039

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std error	t Ratio	Prob > t
Intercept	567.2086	99.8156	5.68	0.0000
Infiltration of inflammatory cells (moderate)	162.6544	85.994	1.89	0.0686
Infiltration of inflammatory cells (extensive)	248.04778	221.611	1.12	0.2722
Acute inflammation (present)	- 230.6369	91.4578	- 2.52	0.0174
Erosion (present)	- 223.1119	77.288	- 2.89	0.0073
Hypertrophic gallbladder wall (present)	- 309.1229	108.267	- 2.86	0.0079
Hypertrophic gallbladder wall (marked)	- 158.0392	81.7039	- 1.93	0.0629

Table 7. Whole model test of concentration in the corpus

Analysis of variance

Source	DF	Sum of squares	Mean square	F Ratio
Model	4	274,331.79	68,582.9	2.6546
Error	18	465,044.20	25,835.8	prob > F
C Total	22	739,375.99		0.0668

Effect test

Source	Nparm	DF	Sum of squares	F Ratio	Prob > F
Fibrosis	1	1	3,121.48	0.1208	0.7322
Erosion	1	1	105,186.66	4.0714	0.0588
Metaplastic changes	1	1	116,982.73	4.5279	0.0474
Fibrosis x Metaplastic changes	1	1	121,823.29	4.7153	0.0435

Parameter estimates

Term	Estimate	Std error	t Ratio	Prob > t
Intercept	310.26364	62.5661	4.96	0.0001
Fibrosis (present)	- 29.17727	83.9412	- 0.35	0.7322
Erosion (present)	- 211.2455	104.693	- 2.02	0.0588
Metaplastic changes (present)	- 202.7836	95.2978	- 2.13	0.0474
Fibrosis (present) x Metaplastic changes (present)	313.36394	144.309	2.17	0.0435

がはかられている。また、術中の無菌操作が重要なのはもちろんであるが、抗生物質の投与も胆嚢摘出術の有効性を高めるために必要であり、その際は胆道感染症にも十分な効果を発揮する薬剤が望ましい。

今回使用した CTRX は胆汁から分離頻度が高い *E. coli*, *Klebsiella* に対して MIC₉₀ がそれぞれ 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を有し¹⁾, さらに、血中濃度半減期が約 8 時間と他のセフェム系薬剤と比べてももっとも長く、排泄経路も尿中約 55%, 胆汁中約 45% とバランスが良く²⁾ 胆・腎いずれかに障害があっても体内動態が大きく変化しないという特長を有している。また、胆汁中だけでなく胆嚢壁への移行も良く³⁾, PCnase などの β -lactamase に非常に安定な薬剤である⁴⁾。

感染予防において、より高い効果を期待するためには、CTRX は血中濃度半減期が長く 1 日 1 回投与も可能なため、胆汁中濃度だけではなく胆嚢組織内濃度も長時間持続すると考えられることから今回、検討の対象とした。

実際の臨床においては、患者の炎症部位への薬剤の移行性を知ることは非常に重要であり、その薬剤にもっとも適した投与方法での使用が重要である。しかし、いままですら薬剤の胆嚢組織移行性を病理組織学的に細分化し検討した報告は少ないことから薬剤の移行性に及ぼす病理組織学的検討が必要と考えられた。

今回、重回帰分析によって CTRX の胆嚢組織内への組織移行に影響をおよぼす病理因子を検討したところ、部位によっていくぶん異なるが共通していることは、壁肥厚やびらん性変化のある症例では、ない症例に比して有意に組織内濃度が低いことであり、このことは斉藤ら⁵⁾ が報告しているように、線維化などによる血流量の低下や、びらんによる血管の破綻などにより、CTRX の組織への移行が抑えられたためと考えられる。頸部での炎症細胞の局在も抗生物質の組織移行に影響する因子の一つとして認められたが、予想に反して漿膜側まで炎症細胞浸潤がみられた症例に組織内含量が高かった。しかし、このような症例では壁の肥厚は薄く、細胞浸潤程度も軽度であったことから逆に血流量は増加していた可能性がある。底部においては急性炎症像の存在も組織内濃度を抑える因子であったが、今回検討した症例は基本的には慢性炎症像が主体であり、必ずしも急性炎症像では細胞内移行が増す⁶⁾ という報告と同一には考えられない。体部においては重回帰モデルのあてはまりが不十分であったが、これは症例数が頸部や底部と比較して少ないことが理由として考えられた。また、個々の因子について有意差を検討した結果、胆嚢管の開閉について頸部、底部において有意差を認めたが、解析結果からは、それ以上に強く相関を認める因子が認められた。これは胆嚢管の開閉は胆

嚢組織内への移行性に影響を与えるもののそれ以上に薬剤の組織移行には様々な要因が関係していることを示している。

個々の症例においては CTRX の胆嚢組織内濃度に差が認められた。これは症例により病態、既往歴および感染部位の違いが認められるためと考えられた。しかし、もっとも低い値を示した症例においても頸部で 10.4 $\mu\text{g/g}$ と十分な組織内濃度が得られており、これは胆道感染症の治療において高い臨床効果が得られる⁷⁾ ことと相関する。

米国においては CTRX の腹腔鏡下胆嚢摘出術に対する術前 1 回の適応が認められており、我々の検討結果からも腹腔鏡下胆嚢摘出術に対する術前 1 回投与の高い有用性が示唆された。

黄疸を伴う胆道感染症においては高ビリルビン血症のため胆汁排泄型の薬剤である CPZ では胆汁排泄が阻害される⁷⁻⁹⁾ のに対し、CTRX では *in vitro* の結果から体内動態に対する影響が少ない¹⁰⁾ とされる。

今後閉塞性黄疸など高ビリルビン血症の症例に対する CTRX の検討が必要と考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご協力下さった施設の諸先生方に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 42 回日本化学療法学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次: 近年に検出した臨床分離株に対する Ceftriaxone の抗菌活性. *Jap J Antibiotics* 45: 774~798, 1992
- 2) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Ceftriaxone (Ro 13-9904)
- 3) 谷村 弘, 他 (11 施設): 胆道感染症の化学療法 (XX) — Ceftriaxone (Ro-9904) の胆嚢組織内濃度, 胆汁内移行ならびに臨床効果について—. *Chemotherapy* 32 (S-7): 518~543, 1984
- 4) 関根 謙, 三橋 進, 井上松久: Ceftriaxone (Ro-9904) に関する細菌学的検討. *Chemotherapy* 32 (S-7): 1~15, 1984
- 5) 斉藤信義, 吉田 簡: 胆道感染症と抗生物質 Cefotiam の胆嚢組織および胆汁中への移行. *Jap J Antibiotics* 35: 1057~1062, 1982
- 6) 白松幸爾, 山田 毅, 及川郁雄, 丸山芳郎, 白井朋明, 平田公一, 早坂 滉: Cefoperazone の胆汁および胆嚢組織内移行についての検討. *外科診療* 5: 689~693, 1985
- 7) Belaieff J, Cochet B, Allaz A F, Rudhardt M, Balant L, Fabre J: Pharmacokinetic study of a cephalosporin, Cefoperazone, in liver failure. *Schweiz Med Wochenschr* 111: 502~508, 1981
- 8) Boscia J A, Korzeniowski O M, Snepar R, Kobasa W D, Levison M E, Kaye D: Cefoperazone Pharmacokinetics in normal subjects and patients with cirrhosis. *Antimicrob Agent Chemother* 33:

385~389, 1983

- 9) Greenfield R A, Gerber A U, Graig W A: Pharmacokinetics of Cefoperazone in patients with normal and impaired hepatic and renal function. *Rev Infect*

Dis 5: 127~136, 1983

- 10) 谷村 弘: 胆道感染症。β-ラクタム系薬 (上田 泰, 清水喜八郎編), p 769~780, 南江堂, 東京, 1987

Relationship between gallbladder tissue penetration of ceftriaxone and pathological findings

Kazuaki Kanda¹⁾, Akimi Miyata¹⁾ Minoru Amano¹⁾ and Kazuto Shigematsu²⁾

¹⁾ Nagasaki Municipal Hospital, Department of Surgery, 6-39 Shinchimachi, Nagasaki City, Nagasaki Prefecture 850, Japan

²⁾ Nagasaki University, School of Medicine, Department of Pathology

For 36 patients undergoing cholecystectomy, a single 2 g dose of ceftriaxone (CTR_X) was administered by intravenous infusion prior to surgery. Following surgery, for each tissue sample obtained from the collum, corpus, and fundus of each surgically resected gallbladder, the tissue concentration of CTR_X was individually determined. Additionally, ten pathological factors were selected, and the relationship between pathological findings in each tissue sample and the effects exerted by the pathological factors on tissue concentration and tissue penetration of CTR_X were investigated by multiple regression analysis. Pathological factors which were considered to affect the tissue concentration in the collum were local accumulation of inflammatory cells, the presence or absence of erosion, and the extent of wall hypertrophy. In the fundus, factors which were found to influence tissue concentration were the presence or absence of acute inflammation, the presence or absence of erosion, and the extent of wall hypertrophy. In the corpus, no significant relationship was observed between the tissue concentration of CTR_X and the pathological factors. Penetration of CTR_X into gallbladder tissue was extremely good, and the wet weight concentrations of CTR_X in the collum, corpus, and fundus were high at 279.6 μg/g, 239.1 μg/g, and 265.8 μg/g, respectively. Following administration of CTR_X, no adverse reactions, no abnormalities in laboratory data, and no postoperative infections were observed.