胆道の炎症に対する化学療法に関する臨床的研究

日本医科大学斉藤外科教室 (主任 斉藤 漢教授)

小 金 沢 滋

Sigeru Koganezawa

緒 言

著者はさきにペニシリン (Pc) 使用後の胆汁への移行状況について実験的研究を行い一応の成績を得た。すなわち家兎を使用して Pc を 500 u/kg の割合で注射し、静注・動注・門注の3方法による胆管胆汁中の Pc 濃度の差異を比較検討し更に肝機能との関係についても考察を加えたのである。斯くて得た主な結果を摘録すると次の様である。(日本医科大学雑誌第 24 巻第 4 号 1957 年参照)

1. 何れの注射方法によつても胆汁中の Pc 濃度は最初の 10 分前後に最高濃度に達し、その後は急速に減少する傾向を示す。
2. Pc の門注による場合はその当初における濃度の上昇はとくに著しい。
3. Pc の動注による場合は、その後の濃度の低下傾向は著しく防止される。(換言すれば動注によつて胆汁中の濃度は高位に保つことが出来る)
4. 肝障害の場合には胆汁量の減少は著しいが胆汁中の濃度は減少せずむしろ高い。
5. 酸素飽和血門注を追加すると胆汁中の Pc 濃度の増加は促進される。

著者はこれ等の実験的研究と臨床的研究とを併せ行つてみた。すなわち上腹部疾患とくに胆道疾患において Pc の動・静・門注後の胆道内移行状況について観察した。その得た結果を比較検討し考察を述べようとする。

研 究 方 法

研究の対象は開腹時胆嚢穿刺によつて採取した胆汁 (A 群) と、胆汁瘻造設患者の胆汁 (B 群) とである。Pc の測定には重層法に枯草菌を使用した石山氏の方法を用い、胆汁は水浴中 100°C 3 分間煮沸により加熱滅菌した。使用 Pc は市販の「水溶性 Pc G ナトリウム明治」を蒸溜水に溶解して用いた。Pc の注射方法は静注・股動脈内動注・大網膜静脈内または脾臓内門注及び油性 Pc 筋注である。斯くして胆汁中及び血中 Pc 濃度・B.S.P. 値・モイレングラハト値 (MG)・手

術所見・胆道 X 線像等について併せ検討を試みた。

研 究 成 績

[A] 胆嚢穿刺によつて得られた胆汁について。

手術直前に Pc 10 万単位を 4 cc の蒸溜水に溶解して注射し、開腹時に胆嚢穿刺により採取した胆汁について検査した。開腹時の胆嚢穿刺は Pc 注射後数回に亘り連続行わなかつたので、厳密に云えば採取時の Pc 濃度を以て最高とも最低とも云うことは出来ない訳であるが、後述の胆管胆汁内 Pc 濃度は 1~2 時間後に、家兎実験では 30 分以内に最高となるのであるから、多くは 2 時間前後までに採取した胆汁を基準として考察を加えることにした。

すなわち胆道疾患 25 例・肝疾患 4 例・胃疾患 27 例合計 56 例を検討した。なほ胆汁中 Pc 濃度 1.0 u/cc を境として濃度の高低を批判することにした。(第 1, 2, 3, 4 表, 第 1 図)

全症例 56 例中過半数において Pc は胆汁中に可成り高濃度に移行している。これ等の症例に就いて肝胆道に於ける病変の有無 (胆嚢壁の肥厚・高度の癒着・破壊及び胆嚢管閉塞) と胆汁中 Pc 濃度 (1.0 u/cc 以下を低濃度とする) と、肝機能 (B.S.P. 30 分値 15% 以上を障害高度 5~15% を障害軽度, 5% 以下を正常値とする) の 3 者を基準としてこの結果を検討してみると、

1. 胆嚢管の完全に閉塞されている場合は胆嚢内胆汁中 Pc 濃度は甚だ低値で 0 に近い。

2. 胆嚢壁の変化の強い場合は胆嚢内胆汁中濃度は必ずしも低いとは限らない。むしろ高い場合もある。但し高度の肝障害の併在する時は極めて低くなる。

3. 肝障害の強い場合は、必ずしも常に胆嚢胆汁中 Pc 濃度は低いとは限らない。胆嚢壁の強い変化が併存していると低濃度となるが、この変化が軽い時には高濃度であることが多い。

4. 肝障害の軽度の場合は一般に胆嚢胆汁中 Pc 濃度は高く、また胆嚢壁の変化が高度であつても高濃度となることがある。

5. 肝障害も胆嚢壁の変化も高度でないと、胆嚢胆

第1表 水性 Pc 10 万単位静注後胆水中及び血中 Pc 濃度

(MG. モイレトグラハト値, T. テレパーク, B. ビリグラフィン)

(肝障害はブロームサルファーレン試験で 15% 以上を (++) , 5%~15% (+) , 5% 以下 (-) とす。)

	No.	氏名	性, 年齢	病 名	注射より採取までの時間	Pc 濃 度 (u/cc)		肝障害	胆嚢壁の変化	胆嚢管閉塞	備 考
						胆汁	血液				
胆 道 疾 患	1	M	♂53	胆 嚢 蓄 膿 症 有石	1°30'	±	0.52	+	+	+	T. 映像なし 術前油性 Pc 780 万筋性 AM 25 g コリマイシン 400 万 術前油性 Pc 120 万筋性
	2	N	♀52	胆 嚢 蓄 膿 症 有石	1°20'	0	1.6	+	+	+	
	3	K	♀48	急性壊疽性胆嚢炎 有石	5°	±	1.7	/	+	+	
	4	K	♀42	急性胆嚢炎 無石	52'	12.0	3.6	+	-	-	
	5	N	♂49	慢性胆嚢炎 有石	1°40'	3.4	1.1	+	-	-	
	6	S	♂27	" 有石	1°05'	6.0	0.53	+	-	-	胆嚢内胆砂 59 ケ
	7	N	♂65	" 有石	2°05'	3.0	1.1	++	-	-	
	8	S	♂27	" 有石	1°55'	1.3	0.17	-	+	-	T. 映像なし
	9	Y	♂64	総胆管結石症 有石	1°15'	0.6	1.8	++	+	-	MG×51
	10	T	♀78	" 有石	1°40'	0.07	1.7	+	-	±	全総胆管に亘り, 結石で 充滿 B. 胆管のみ淡く映ず
	11	I	♀37	胆石症+十二指腸潰瘍 有石	50'	3.4	2.2	-	-	-	胆嚢内は小指頭大の結石 で充滿す
	12	N	♀27	胆 石 症 有石	1°	5.6	0.7	+	-	-	T. 映像なし
	13	I	♀43	胆 石 症 有石	55'	0	0.97	-	-	+	胆嚢内に胆砂約 300 ケあり B.+T. 映像なし
	14	T	♀53	鬱 滞 性 胆 嚢 症 無石	1°25'	0.6	0.2	+	-	-	T. 映像なし
	15	S	♀32	" 無石	30'	6.8	6.8	-	-	-	
	16	I	♀34	" 無石	1°15'	9.4	0.8	-	-	-	胆嚢管は鉛筆の芯大
肝 疾 患	17	I	♂70	肝 炎	1°05'	1.1	1.4	++	-	-	T. 映像なし MG×32油 Pc 360 万筋注 (12日間)
	19	W	♂37	肝 膿 瘍	36'	0.9	3.0	++	-	-	
胃 疾 患	19	O	♂55	胃 潰 瘍	5'	0	0.48	-	-	-	
	20	I	♂24	" (穿孔)	17'	0.09	0.74	-	-	-	
	21	O	♂32	慢性胃炎	1°	4.0	0.21	-	-	-	
	22	Y	♀40	胃 癌	2°	5.8	0.19	-	-	-	
	23	Y	♀55	"	1°	9.0	0.13	+	-	-	

第2表 水性 Pc 10 万単位動注後胆汁中及び血中 Pc 濃度

	No.	氏名	性, 年齢	病 名	注射より採取までの時間	Pc 濃 度 (u/cc)		肝障害	胆嚢壁の変化	胆嚢管閉塞	備 考
						胆汁	血液				
胆 道 疾 患	1	H	♀45	胆 石 症 有石	22'	2.8	2.6	-	-	-	
	2	S	♀28	" 有石	52'	9.8	0.52	-	-	-	T. 映像良好
	3	T	♀57	慢性胆嚢炎 有石	2°05'	1.1	0.06	++	+	-	B. 映像なし
	4	Y	♀57	鬱 滞 性 胆 嚢 症 無石	2°25'	11.0	0.065	-	-	-	
胃 疾 患	5	Y	♂34	胃 潰 瘍	1°15'	6.8	0.62	-	-	-	
	6	S	♂54	"	52'	6.4	0.55	-	-	-	
	7	Y	♂45	"	45'	3.3	1.1	-	-	-	
	8	A	♂50	"	40'	2.0	0.97	-	-	-	
	9	K	♂52	"	1°05'	3.9	0.95	+	-	-	

胃 疾 患	10	H	♂24	胃潰瘍	1°35'	3.8	0.15	—	—	—
	11	M	♂50	"	3°10'	0.17	0.3	+	—	—
	12	K	♂25	十二指腸潰瘍	38'	10.0	1.55	—	—	—
	13	K	♀30	"	1°02'	12.0	0.36	—	—	—
	14	H	♂40	"	1°	16.0	0.67	—	—	—
	15	Y	♀37	"	45'	0.8	2.3	—	—	—
	16	K	♂72	胃癌	2°35'	6.4	1.5	—	—	—

第3表 水性 Pc 10 万単位門注後胆汁中及び血中 Pc 濃度

	No.	氏名	性, 年齢	病 名	注射より採取までの時間	Pc 濃度 (u/cc)		肝障害	胆嚢壁の変化	胆嚢管の閉塞	備 考
						胆汁	血液				
胆 道 疾 患	1	S	♂62	急性壊疽性胆嚢炎 有石	23'	0	13.1	+	+	+	B. 胆管淡く映ず MG×101
	2	M	♂54	急性胆嚢炎 無石	1°35'	2.1	0.18	—	+	—	B. 映像なし 胆嚢は周囲と癒着, 屈曲, 膨大す
	3	W	♀59	胆石症 有石	47'	1.2	6.8	+	—	—	B. 胆管淡く映ず 胆嚢管部癒着
	4	S	♀22	胆石症 有石	52'	9.8	0.52	—	—	—	T. 映像良好
	5	I	♀26	" 有石	1°	4.6	1.3	+	—	—	B.+T. 映像なし 胆嚢内結石 100ヶ胆砂無数
肝 疾 患	6	M	♂31	バンチ氏症候群	2°02'	4.8	0.42	+	—	—	
	7	K	♂57	脾頭部癌	20'	2.1	3.0	+	—	—	B. 映像なし MG×90
胃 疾 患	8	T	♂54	胃潰瘍	1°10'	19.0	3.0	—	—	—	
	9	K	♂33	"	1°35'	20.0	6.8	—	—	—	
	10	N	♂47	"	1°55'	14.0	9.7	—	—	—	
	11	H	♀34	胃下垂	20'	1.1	5.8	—	—	—	
	12	O	♂49	胃癌	1°05'	5.2	1.8	—	—	—	
	13	T	♂58	"	26'	1.8	3.3	—	—	—	
	14	H	♂56	"	2°55'	5.6	0.6	—	—	—	
	15	Y	♀48	"	39'	9.4	3.8	—	—	—	
	16	T	♂38	"	1°	10.0	1.6	—	—	—	
	17	K	♂57	"	37'	3.2	2.1	—	—	—	

第4表 胆汁中 Pc 濃度と肝胆道における病変との関係

		胆汁中 Pc 濃度					
		高濃度			低濃度		
		静注	動注	門注	静注	動注	門注
肝 障 碍 (不明 1)	高 度	2	1	3	2	1	1
	軽 度	5	1	1	4	0	0
	正 常	6	12	12	3	1	0
壁 の 変 化	高 度	1	1	1	4	0	1
	軽 度	12	13	15	6	2	0
胆嚢管の通 行障碍	高 度	0	0	0	4	0	1
	軽 度	13	14	16	6	2	0

第1図 Pcの静・動・門注後の胆嚢胆汁中Pc濃度
○胆道疾患 ◎同(肝障害の強い例) ●胃疾患

汁中 Pc 濃度は一般に高い。

6. Pcの注射方法による差は顕著ではないが、

門注の場合には一般に最も高濃度となる傾向がみられる。

7. 特殊な症例に於いて観察されたことは、胆嚢管に完全閉塞がない限り、胆管または胆嚢が結石で充満して居ても、なほ Pc は結石の僅かな間隙を流れる胆汁によつて胆嚢内に移行し得ることである。すなわち
 ④ 第1表第10例、肝管及び総胆管全体に亘り小豆大～大豆大の結石47個及び胆砂多数で充満。
 ⑤ 第1表第11例、胆嚢内に小豆大～大豆大の結石で充満。共に胆嚢管の完全閉塞はなく、胆汁中に Pc の移行をみた。

[B] 胆汁瘻から得られた胆汁に就いて

肝胆道疾患に於いて偶々胆汁瘻造設の行われた場合に得られた胆汁に就いて Pc (蒸留水8～10ccに溶解)の注射後時間を追つて検査した。注射方法は水性 Pc の静注・動注・門注及び油性 Pc の筋注である。動注は股動脈内に衝撃的に注射し、門注は腹壁に固定した大網膜静脈内注射または脾臓内注射によつた。こゝでは実験的研究の成果を対照しつゝ臨床例について得られた結果を述べることにした。

第1例(第2図第5表)60才男、胆石症、胆嚢別

出術及び胆管瘻造設術。毎回 Pc 40 万単位注射。手術日門注、術後第1日動注、第2,3日門注を行い。夫々図表の様に24時間目まで胆汁中 Pc 濃度を調べた。手術日に門注した場合には胆道の手術的侵襲が加えられた直後であるにも拘わらず胆汁中 Pc 濃度は初期に於いて高濃度に達している。手術中に酸素飽和血 600 cc+5% 糖液 500 cc が静注された。また術後1日目動注の場合はその3時間前に酸素飽和血 400 cc+5% 糖液 500 cc リンゲル氏液 500 cc が静注されていたが略々同様な結果を得た。

第2図 第1例 60才男 胆石症
Pc 40 万単位注射後胆汁中 Pc 濃度 (u/cc)

第5表 第1例 Pc 40 万単位注射後胆汁中 Pc 濃度 (u/cc) 及胆汁流出量 (cc)

	胆汁中 Pc 濃度 (u/cc)				胆汁流出量 (cc)			
	門注	動注	酸素飽和血 100 cc 門注 + Pc 門注	酸素飽和血 50 cc 門注 + Pc 門注	門注	動注	酸素飽和血 100 cc 門注 + Pc 門注	酸素飽和血 50 cc 門注 + Pc 門注
注射前	0	—	0	0.02	—	—	—	—
5'	0.76	0.095	0.12	0.094	(6.5)	(5.5)	(8.0)	(15.0)
10'	1.4	0.24	0.42	0.44	20.0	11.5	11.5	24.8
20'	2.8	0.54	0.7	0.62	7.5	9.0	11.5	14.0
30'	2.4	0.8	—	1.1	8.5	8.0	0	14.0
40'	1.5	1.1	2.0	1.7	11.0	8.0	26.5	17.0
50'	1.3	1.15	1.5	2.2	11.0	15.0	8.0	18.0
60'	0.94	0.74	1.3	1.8	12.0	13.0	11.5	12.0
70'	0.72	0.68	0.86	1.2	4.5	7.5	10.5	7.0
80'	0.48	0.68	—	0.64	17.0	8.0	0	8.0
90'	0.46	0.6	—	0.7	15.0	6.0	0	6.9
100'	0.4	0.5	—	0.7	14.0	8.0	0	6.0
110'	0.32	0.36	0.68	0.62	14.0	15.0	8.5	4.0
100'	0.26	0.32	0.54	0.62	13.0	10.0	21.5	19.5
24時	±	0	0.02	±	—	—	—	—
備考	手術直後、術中酸素血 600 cc 静注 モイレングラハト 40 B.S.P. 12%	術後1日 酸素血 400 cc 静注	術後2日 B.S.P 48% モイレングラハト 35	術後3日	手術直後 計 147.5 cc	術後1日 計 117.5 cc	術後2日 計 106.5 cc	術後3日 計 151.7 cc

術後2日目には酸素飽和血 100 cc を門注し、術後3日目には同じく 50 cc を門注し、何れも1時間後に Pc を門注した。その結果胆汁中 Pc 濃度は 40~50 分後に最高値に達した。すなわち酸素飽和血門注後1時間 40~50 分で最高濃度に達したことになる。術後2日目に行われた門脈内輸血に際しては注射時間は静注の場合の約2倍を費したにも拘わらず、酸素飽和血 100 cc を門注後患者は肝臓部に鈍痛を約2時間に亘り訴え、胆汁は採取 13 回のうち4回は、流出欠如をみた。50 cc 門注後は軽度の鈍痛が20分で消失し胆汁の流出欠如はなかつた。また胆汁量は何れの場合も大差なかつた。

本例について、動物実験で得た結果を参考に考えると、胆汁中 Pc 濃度は門注した場合は動注した場合に比べ初期に高濃度となつているのも当然であるが、前処置に酸素飽和血の少量を門注しておくことによつて更に長期間高濃度を保ち得るものと解される。

第2例(第3図第6表) 60 才男、総胆管結石症。胆嚢剔除術及び胆管瘻造設術。毎回 Pc 60 万単位注射。術後3日目(白血球 14,400, MG. 60)に門注、術後4日目に股動脈内動注を行つた。両者の Pc 濃度曲線は略々同様であつて、尻上に上昇したが、門注は常に優位であつた。

第3例(第4図第7表) 57 才女、胆石症。胆嚢瘻

第3図 第2例 60 才男 総胆管結石症
Pc 60 万単位注射後胆汁中 Pc 濃度

第6表 第2例 Pc 60 万単位注射後胆汁中
Pc 濃度 (u/cc)

	胆汁中 Pc 60 濃度 (u/cc)								
	前	10'	30'	1°	1.5°	2°	2.5°	3°	
門注	0.16	0.25	0.4	2.0	2.5	3.8	3.2	2.7	術後3日
動注	0.2	0.2	0.4	1.25	1.8	2.0	2.0	1.7	術後4日

第4図 第3例 57 才女 胆石症
Pc 60 万単位注射後胆汁中 Pc 濃度

第7表 第3例 Pc 60 万注射後胆汁中
Pc 濃度 (u/cc)

	胆汁中 Pc 濃度 (u/cc)							
	前	30'	1°	1.5°	2°	2.5°	3°	
静注	0	1.4	19.0	6.0	0.34	0.19	0.97	術後1日
門注	±	0.14	7.7	47.0	—	13.0	9.4	術後1日

造設術。Pc 60 万単位使用。門注した場合は静注した場合に比べ長時間且つ高濃度に胆汁中に移行した。

第4例(第5図第8表) 50 才男。慢性胆嚢炎、胆嚢剔除術及び胆管瘻造設術。Pc 40 万単位使用。門注した場合(術後1日目, B.S.P. 17.5%, MG 40)は、股動脈内動注した場合(術後3日目)に比べて長時間にわたり且つ高濃度に胆汁中に移行した。

第5図 第4例 50 才男 胆石症
Pc 40 万単位注射後胆汁中 Pc 濃度

第8表 第4例 Pc 40 万注射後胆汁中及び血中 Pc 濃度 (u/cc)

	胆汁中 Pc 濃度 (u/cc)							血中濃度 Pc u/cc			
	前	30'	1°	1.5°	2°	2.5°	3°	30'	1°	3°	
Pc 40 万門注	0.27	0.27	1.4	3.2	2.7	1.5	1.2	術後1日MG×40, B.S.P. 17.5%			術後1日
“ 動注	0	0.12	1.9	1.7	0.9	0.56	0.4	術後3日			術後3日

第5例 (第6図 第9表) 19才男, 急性胆嚢炎, 胆嚢剝出術及び胆管瘻造設術。Pc 60 万単位使用。門注した場合は最も高濃度に胆汁中に移行している。股動脈内動注及び静注によつても, 長時間高濃度を保ち得た。

第6図 第5例 19才男 急性胆嚢炎
Pc 60 万単位注射後胆汁中 Pc 濃度

第9表 第5例 Pc 60 万単位注射後胆汁中
Pc 濃度 (u/cc)

	胆汁中 Pc 濃度 (u/cc)								
	前	10'	30'	1°	1.5°	2°	2.5°	3°	
静注	0.4	0.5	9.2	19.0	4.6	3.5	2.9	1.8	術後1日
門注	0.32	0.38	34.0	34.0	9.5	2.5	0.97	0.9	術後3日
動注	0.28	1.1	2.9	10.0	6.4	3.0	2.8	1.5	術後4日

第6例 (第7図 第10表) 57才男, 脾頭部癌。胆嚢瘻造設術。Pc 60 万単位使用。門注した場合は手術的侵襲の加えられた直後で全身状態の最も悪い時にも拘わらず, 胆汁中に Pc は最も高濃度に移行している。また股動脈内に動注した場合は静注した場合に比べ常に優位にあつた。

第7例 (第8, 9図, 第11表) 57才男, 慢性胆嚢炎。胆嚢瘻造設術, Pc 60 万単位使用。股動脈内動注例の Pc 濃度は最も高く, 且つ長時間継続した。油性

第7図 第6例 57才男 脾頭部癌
Pc 60 万単位注射後胆汁中 Pc 濃度

第10表 第6例 Pc 60 万単位注射後胆汁中
Pc 濃度 (u/cc)

	胆汁中 Pc 濃度 (u/cc)							B.S.P. (%)	M.G.
	前	20'	30'	1°	1.5°	2°	2.5°		
門注	0	2.1	1.9	—	—	—	—	手術直後80.6	90
動注	0	0	0.37	0.6	1.6	1.3	—	術後8日65	55
静注	0	0	0.03	0.17	0.86	0.94	0.56	術後10日0.68	45

筋注例は最も低く, 著しい上昇をみることは出来なかつた。血中 Pc 濃度を併行して測定してみたが, 動・静注例では何れも急速に上昇し, 筋注例でも血中に比較的高濃度を保つことが出来た。

第8例 (第10図 第12表) 65才男, 壞疽性胆嚢炎+肝内結石症。胆嚢瘻造設術。油性 Pc 15 万単位を手術日に2回筋注, 水性 Pc 15 万単位を術後1日目に

第8図 第7例 57才男 慢性胆嚢炎
Pc 60 万単位注射後胆汁中 Pc 濃度

第9図 第7例 Pc 60 万単位注射後血中 Pc 濃度

第11表 第7例 Pc 60 万単位注射後胆汁中及び血中 Pc 濃度 (u/cc)

	油性筋注		静注		動注	
	胆汁	血液	胆汁	血液	胆汁	血液
注射前	0	0	0	0	0	0
30'	0	/	0.27	7.1	0	25
1°	0.046	1.4	0.54	6.0	0.32	18
1.5°	0.027	/	0.38	/	0.52	/
2°	0.034	1.1	0.38	/	0.75	/
2.5°	0.088	/	0.25	/	1.2	/
3°	0.088	1.1	0.29	1.7	1.7	2.6
3.5°	0.24	/	0.24	/	1.45	/
4°	0.13	0.68	0.36	/	1.8	/
4.5°	0.15	/	0.46	/	1.9	/
5°	0.2	1.6	0.2	0.46	1.05	0.74
5.5°	0.22	/	0.58	/	1.0	/
6°	0.19	1.2	0.65	/	0.8	/
24°	0	0.06	±	±	0	±

第10図 第8例 65 才男 懷疽性胆嚢炎+肝内結石症水性及び油性 Pc 注射後胆汁及び血中 Pc 濃度

第12表 第8例 水性及び油性 Pc 注射後胆汁中及び血中濃度 (u/cc)

	手術日		術後1日		術後2日	
	胆汁	血液	胆汁	血液	胆汁	血液
注射前	0	/	0	1.5	0	0.94
30'	0	1.03	0	34	0	4.8
1°	0	1.8	0	24	0	4.4
1.5°	0	/	0	/	0	/
2°	0	/	0	18	0	3.3
2.5°	0	/	0.04	/	0	/
3°	0	1.6	0	5.4	0	2.6
3.5°	0	1.02	0.16	27	0	/
4°	0	1.02	0.6	17.5	0	2.5
4.5°	0	/	0.55	/	0	/
5°	0.064	/	/	9.0	0	2.4
5.5°	0.05	/	/	/	0.04	/
6°	0	1.01	0.66	7.0	0.02	2.4
7°	/	/	0.8	/	/	/
24°	0	1.5	0	0.94	0	/

静注, 油性 Pc 60 万単位を術後2日目に筋注した。

胆汁中 Pc 濃度は筋注によつては全く上昇せず, 静注によつて2回目の注射で漸く上昇させることが出来たが高濃度ということは出来なかつた。

第9例 (第11図 第13表) 64 才男, 総胆管結石症。胆嚢瘻造設術。水性 Pc 15 万単位及び油性 Pc 30 万単位連続使用。測定は術後1日目 (B.S.P. 90%, MG

第11図 第9例 64 才男 総胆管結石症 水性 Pc 15 万静注及び油性 Pc 30 万筋注後胆汁中及び血中 Pc 濃度

第13表 第9例 Pc 注射後胆汁中及び血中 Pc 濃度 (u/cc)

	前	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	11°	12°	13°	14°	15°	16°	17°	18°	19°	20°	21°
胆汁中 Pc濃度	2.1	2.1	3.1	3.3	3.7	3.7	3.1	3.4	2.7	2.3	2.7	1.9	1.1	0.5	0.26	0.76	0.84	0.48	0.48	0.5	0.7	0.54
血中Pc 濃度	1	12.5	9.6	4.2	9.6	3.1	/	9.6	/	4.6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.6

51) に行つた。本例では高度の肝障害のために胆汁中 Pc 濃度は血中濃度に比べて遙かに低いが、共に比較のよく移行していることを示している。

第10例 (第12図 第14表) 49才男。慢性胆嚢炎。胆嚢炎。胆嚢剔除術後胆汁瘻形成。術後60日目 (B.S.P. 10%, MG. 5) に Pc 60万単位股動脈内動注を行つた。本例では Pc は胆汁中に血中より高濃度に移行した。

第12図 第10例 49才男 慢性胆嚢炎
Pc 60万単位股動脈内動注後胆汁中及び
血中 Pc 濃度

第14表 第10例 Pc 60万単位股動脈内動注後
胆汁中及び血中 Pc 濃度 (u/cc)

	前 30'	1°	2°	3°	4°	5°	6°	24°
胆汁中 濃度	0.78	2.1	15.0	14.0	7.0	3.2	1.9	1.0 ±
血中 濃度	/	/	10.8	/	2.3	/	/	0.12 ±

第11例 (第13, 14図, 第15表) 70才男, 急性肝炎, 胆嚢瘻造設術+大網膜腹壁膿置術。本例では入院当日より手術前日まで油性 Pc 30万単位, 9日間合計 270万単位を筋注した。その間に B.S.P. 値は 64.5% より 44% に, MG. は 45 より 32 に, 白血球数は 11,400 より 8,700 までに好転した。そこで術後3日目に Pc 20万単位+20% 糖液 40 cc+VB₁ 10 mg+VC 100 mg+VK 10 mg+メチオニン 100 mg を門注,

術後4日目に Pc 20万単位+10% デヒドロコール酸 (デヒコール) 10 cc を門注, 術後12日目に Pc 20万単位を股動脈内に動注した。手術中胆道に著変のないことは確かめられてあつたが, 血中濃度は高位を保ち得たにも拘はらず胆汁中には全く移行しなかつた。しかし術後49日目に Pc 60万単位を静注したところ胆汁中に Pc の移行を確かめることが出来た。また胆汁量も同時に測定してみたが, 術後1, 3, 4, 12日目は何れも少量であつたのに比べて, 術後49日目ではその何れよりも2~3倍以上増量しているのを知つた。

第13図 第11例 70才男 急性肝炎
Pc 20万単位注射後胆汁中 Pc 濃度

第14図 第11例 Pc 20万単位注射後
血中 Pc 濃度

第15表 第11例 胆汁流出量・胆汁及血中
Pc 濃度 (u/cc)

	胆 汁、流 出 量 (cc)								
	直前	30'	1°	1.5°	2°	2.5	2° 55'→6°		
Pc 20 万門注	/	3.0	2.7	2.0	2.8	2.0	3.0	1.5	術後 1日
	/	4.0	4.3	4.0	3.7	3.0	4.0	/	術後 3日
"	2.2	2.0	2.5	4.2	3.3	1.0	1.0	/	術後 4日
" 動注	/	0.8	1.4	0.6	0.7	1.0	0.5	/	術後 12日
Pc 60 万静注	/	7.5	1.8	7.5	11.8	8.9	7.7	/	術後 49日

	胆汁中 Pc 濃度 (u/cc)								
	直前	30°	1°	1.5°	2°	2.5°	3°	5.5°→6°	
Pc 20 万門注	0	0	0	0	0	0	0	0	術後 1日
"	0	0	0	0	0	0	0	/	術後 3日
"	0	0	0	0	0	0	0	/	術後 4日
" 動注	0	0	0	0	0	0	0	/	術後 12日
Pc 60 万静注	0	0.36	0.39	1.1	1.3	2.4	2.1	/	術後 49日

	血 中 Pc 濃 度 (u/cc)								
	直前	30'	1°	1.5	2°	2.5	3°	6°	
Pc 20 万門注	0.22	5.2	4.6	/	2.0	/	1.0	0.4	術後 1日
"	0.46	3.6	2.9	/	/	/	2.0	1.1	術後 3日
"	0.55	6.6	4.6	/	/	/	1.2	0.74	術後 4日
" 動注	/	18.0	9.0	/	5.0	/	2.3	/	術後 12日
Pc 60 万靜注	/	13.0	6.5	/	2.4	/	0.9	/	術後 49日

すなわち急性肝炎においては、全身状態とくに肝機能が或る程度まで回復しなければ、Pc の注射によつて血中濃度をいかに高く保ち得ても、胆汁中には全く Pc は移行しない事実、同時に胆汁流出量も減少している事実を知ることが出来た。

考 按

本研究には Pc が使用抗生物質として選ばれたが、多くの抗生物質が次々と出現して来た現在、肝・胆道の炎症性病変の治療とくに手術前後に於いて化学療法に充分な効果を期するためには、使用薬剤や使用法などに関する吟味の有用なことは明らかである。この見

第16表 胆嚢胆汁内細菌の種類

報 告 者	大 野 (昭 25)	村 田 (昭 25)	Anderson (1951)	Twiss (1951)	津 田 (昭 27)	真 下 (昭 30)	三 方 (昭 31)	坂 本 (昭 31)
病 名	胆石症・胆嚢炎	胆石症	胆石症	胆嚢炎	胆石症	慢性胆嚢炎	胆道疾患	胆道疾患
胆汁採取の方法	手 術	手 術	手 術	手 術	手 術	十二指腸 ゾンデ	十二指腸 ゾンデ	手 術
症 例 数	714 例	70 例	70 例	83 例	152 例	51 例 112 株	27 例	19 例
有 菌 率	70.1% (526 例)	—	75% (53 例)	81% (67 例)	82% (125 例)	—	100% (27 例)	84% (16 例)
	大腸菌 85% レンサ球菌 16% ブドウ球菌 9% 嫌気性菌 9%	大腸菌 65.6% ブドー 31.4% ウエルシュ菌 12.6% 普通変 8.26% 四連菌 6.37%	大腸菌 77% (69.8%) 酸気性桿菌 13% 腸球菌 10% 普通変 3% (5.6%)	大腸菌 26% レンサ球菌 13% ブドー 12% チフス 6% ウエルシュ菌 3% 普通変 1% グラム陰性桿菌 5%	大腸菌 104% (68%) 腸球菌 30% (20%) 肺炎桿菌 7% レンサ球菌 7% ブドー 6%	大腸菌 58% 肺炎桿菌 18% (Klebsiella) ブドー 18% 球菌 7% アルカリ性糞便菌 4% グラム陽性球菌 2% 普通変 2% グラム陰性桿菌 5%	大腸菌 22% 肺炎桿菌 8% パラ大腸菌 4% 腸球菌 4% ブドー 2% 球菌 1% アルカリ性糞便菌 5%	大腸菌 10% 腸球菌 3% ブドー 3% マイクロコ 3% 緑濃菌 1% ナイセリア 1%

地から 2, 3 の考察を加えてみる。

1) 起炎菌

胆道の炎症に於ける起炎菌として胆汁中に見出される細菌に関しては、大野¹⁾ (昭 25)、村田²⁾ (昭 25)、Anderson³⁾ (1951)、Twiss⁴⁾ (1951)、津田⁵⁾ (昭 27)、

真下⁶⁾ (昭 30)⁷⁾、三方⁸⁾ (昭 31)、坂本⁹⁾ (昭 31) 等の報告がある。とくに真下はグラム陰性桿菌とブドー球菌の重要性を強調している。三宅教授¹⁰⁾は大腸菌その他の桿菌は胆汁中の胆汁酸には無影響であるから慢性期に於いても証明されるが、球菌類や Welch 菌そ

他の嫌気性菌は胆汁酸によつて抑制されると述べている。従つて急性期では各種球菌及び嫌気性菌は大腸菌と同様に重要な起炎菌と考えられる。

2) 胆道の炎症に使われてよい抗生物質

上述の諸菌に対する抗生物質としては、Pc・ストレプトマイシン (SM)・コリマイシン・オーレオマイシン (AM)・クロラムフェニコール (CM)・テラマイシン (TM)・テトラサイクリン (TC) 別名アクロマイシン・エリスロマイシン (EM) 別名アイロタイシン等が挙げられ、更にマグナマイシン・ポリミキン・ネオマイシン・バシトラシン等が新しく登場して来た。これ等抗生物質の抗菌力については既に多くの報告があるがこゝでは省略する。またこれ等抗生物質の各種細菌に対する作用殊に胆道の炎症の際に見出される細菌に対する作用は明かであり、従つて使用抗生物質の種類も存在する細菌の型によつてある程度の適格な採択が得られる訳である。

3) 抗生物質の胆汁内移行状況

Zaslow¹¹⁾¹²⁾ (1947, 1950) は適当な肝機能を有し胆管には閉塞のない場合における抗生物質の胆汁への移行状況を調査しているが、その結果によると、水性 Pc の筋注後では血中濃度よりやや高く、SM では血中濃度より遙かに低く、AM と TM は高濃度である。大久保¹³⁾ も臨床的に Pc・SM・AM・TM について Zaslow の報告と同様な結果を得、更に CM についても胆汁中に高濃度に移行することを認めた。また Zaslow の報告によると、総胆管の閉塞があつて肝機能の障碍されている場合には、抗生物質の胆汁内移行は極めて低いか全く移行しないと云い、著者の得た成果と全く一致している。Zaslow はまた急性閉塞性胆嚢炎では抗生物質使用により全身症状は好転するが局所症状には無影響であるとも述べている。著者の症例 (第1表第1例) においても略々同様な事実をみた。すなわち 53 才男、胆嚢蓄膿症。術前に油性 Pc 780 万単位 (13 日間)・AM 25 g・コリマイシン 400 万単位使用によつて白血球数は 14,000 より 7,000 に、BSP 値は 15.6 % より 5.2 % に、モイレングラハト値は 5 倍より 4 倍に、体温は入院時 38°C~38.5°C であつたのが、抗生物質使用後 3 日目に 37°C 以下に解熱した。この様に一般症状は明らかに好転していたにも拘はらず局所の化膿性変化は依然として存続していた。しかしこれは炎症巣が胆嚢内に限局し、そこには Pc の侵入が許されなかつたとは云え、胆嚢周囲への炎症性変化の波及は明らかに免れたものであつて、Pc の効果は否定

出来ない。

肝機能の正常かまたはそれに近い状態においては、Herrel¹⁴⁾ (1950) は TM では胆汁中濃度は血中濃度の 2~8 倍、Heilman¹⁵⁾ (1952) は EM により 32~64 倍、石山¹⁶⁾ (→ 28) の 1 症例も EM により 8~60 倍移行することを認めた。Twiss¹⁷⁾ (1956) は胆汁内細菌特に大腸菌について TM・AM・CM・TC が明らかに効果のあることを認め、また¹⁸⁾ 手術的に胆嚢胆汁より得た *Escherichia coli* の EM による抑制には、経口的に 1 回量 500 mg 宛使用する必要があることを認めた。Zaslow¹⁹⁾ (1954) は胆道の炎症に対して Tc・TM は以前の抗生物質より、明らかに有効であり、Tc を 100~250 mg づつ繰返して使用することを奨めている。

動物実験による報告では、大久保²⁰⁾ は Pc・CM では血中より常に高濃度に胆汁中に移行すると云うが、著者も家兎に於ける Pc による実験でも同様であつた。更に大久保は AM・TM では血中濃度と略々等しくなり、SM では最も低く、EM²¹⁾ の静注では血中濃度の 10~50 倍に達し且つ長時間持続する。AM・TM・TC¹³⁾ を比較してみると、TC は AM・TM より胆汁中に速かに且つ高濃度に達し、マグナマイシン (MM)²²⁾ では胆汁内移行は極めて早期に高濃度且つ長時間持続し、血中濃度との比較では、Pc・SM・CM・AM・TM・EM の何れよりも大であることを報告した。依つて抗生物質中胆汁内移行の最も良好なものは、動物実験における MM を除けば EM であり、次いで TC、TM・AM の順である。而してこれ等の報告は何れも筋注または静注によるものである。

石井・伊東²³⁾ は Pc の静注・胸部大動脈内動注及び腸間膜静脈からの門注による家兎実験を行い動注が最も高濃度に胆汁中に移行することを述べた。福島²⁴⁾ は肝硬変・癌性腹膜炎などの門脉系鬱血のある場合、油性 Pc の筋注後胆汁中濃度は正常の場合と比較して極めて低いことを認めた。

上述の様に諸種抗生物質の胆汁内移行については可成り詳細に研究されてはいるが、夫々の抗生物質についての系統的研究に乏しく、特にそれ等の臨床例についての動注または門注による胆汁内移行に関する研究は未だに試みられていない様である。そこで著者は実験的研究によつて注射部位を異にすると胆汁内移行状況にも変動のあることを知つたので仮りに Pc を選んでこれ等の方法による臨床的研究を試みたのである。

4) 肝胆道の炎症性疾患に対する抗生物質の使用に

ついて

肝胆道の炎症性疾患に対する内科的及び外科的治療の成績は近年著しい向上を来した。その主因をなすのは化学療法にあることは周知の事実である。しかしその関与細菌と使用抗生物質の、効果との間には考慮を要するものがあることは上記の諸報告によつても明らかにされた。更に考慮を要することは耐性菌の発現や交代菌現象などである。

久保²⁵⁾・竹本²⁶⁾は胆嚢炎患者に出現した *Candida albicans*, *Pseudomonas*, *Proteus* 菌などによる交代菌現象を観察し、これが特に腸内細菌の変動と密接な関係にあることを認めている。小野²⁷⁾は *Pc*・*AM* に無効のブドウ球菌による遷延性胆道炎を *Tc* により治療せしめ、大久保²⁸⁾は *Pc*・*SM* に無効の急性胆道炎に *EM* が著効をおさめた例を経験し、柴田²⁹⁾は *EM* が *AM*・*TM* に比て著明に副作用とくに胃腸障害が少く、安定で少量で奏効することを強調している。これ等の研究を通覧するとき、肝・胆道の炎症性疾患に対する抗生物質の使用にはなお幾多の重要な問題の残されていることを知るのである。

5) 抗生物質の使用法

これ等の薬剤の使用法は既に述べた如く、皮下注射・経口服用・筋注または静注を主としている。而して吉住³⁰⁾³¹⁾³²⁾教授は *Pc* の腹腔動脈内動注によつて肝胆道疾患の治療を行っているが、股動脈内動注法の採用された報告は知らない。著者は実験的研究において股動脈内に *Pc* を注射して胆道内への *Pc* の移行状況を追及したが、動注後急速に高濃度に移行することは静注と略々似ているが、注入後長時間に亘つて高濃度を保ち得るという特異な傾向をみたのである。次いで門注については、従来その試みられたことはなく、斎藤教授は昭和 21 年⁴⁰⁾から諸種薬物の門脈内注入によるその有力なる肝底療法を創案し、臨床的にも試みられ、これを門注法と名付けられ効用を高く評価された。また教室員によつても諸方面からの実験的並びに臨床的に多くの研究効果があげられた。とくに肝臓瘍例について *Pc* の門注法による目覚ましい効果を収めた報告は著者の最も注意を惹いたものである(斎藤・松川)³³⁾。本法についてはその後林田助教授その他によつても追試され、効果が確認された(新見³⁴⁾・田中³⁵⁾³⁶⁾・関³⁷⁾・林田³⁸⁾) または教室の吉田³⁹⁾は肝臓瘍に対する *Pc* の門注による好影響はその疲労反応にも見事に反響したことを明らかにした。

著者の急性肝炎の 1 例(第 11 例, 第 13, 14 図,

第 15 表参照)に於いては、前置した大網膜内に *Pc* を門注し、他方特に設けた胆嚢瘻から得られた胆汁について *Pc* の移行状況を観察する機会を得た。その結果については既に詳述した。すなわち最も興味を惹いたことは、その初めに *Pc* は胆汁中に移行しなかつたが諸種治療によつて全身状態とくに肝機能が或る程度まで恢復し漸く *Pc* の胆汁内移行をみたのであつて、その経過中に血中 *Pc* 濃度をいかに高くしても胆汁中の濃度を高くし得なかつたことである。

その他胆汁穿刺による胆嚢胆汁の検索にあたつては、術中に門脈内に注入した場合もあるが、術前に脾内注射による門注を行つておいて、一定時間後に開腹して得られた胆嚢胆汁をとつて検査した。また胆汁瘻患者については、前置大網膜または脾を介して術後適時門注を試みた。なお斯様にして諸種の場合における胆汁内 *Pc* の移行状況を観察し、門注による効果を明らかにした。

6) 著者の研究成果

上述の様に肝胆道の炎症性疾患に対する抗生物質の使用に関する研究は諸方面から、既に研究されているが、これ等物質の胆汁内移行状況に関する詳細な系統的研究とくに注射部位別に観察されたものは甚だ乏しい。

著者は *Pc* をとつて主として肝胆道疾患時にその静注・動注・門注の 3 種の使用法による胆道内移行状況を比較した。そして同様な研究を実験的に試みて得た成績と比較検討した。その結果何れによつても充分は高濃度を期待し得ることを認め、とくに門注については動物実験によつて知り得た事実を人体においても確認し得たと信ずる。とくに注目し値することは門注によつて、長時間に亘る高濃度を期待し得ることである。胆嚢管の完全閉塞の状態にあるときは、胆嚢内濃度の上昇を期待することは困難ではあるが、臨床例は事前において明確にこれを知することは必ずしも可能ではなく、完全閉塞かと思われ、且つ僅かの間隙からも *Pc* は胆嚢内へ移行することもあり得ると考えしめる症例(第 1 表・第 11 例既述)に遭遇したので、胆道の炎症性疾患並びにその手術前後の処置として *Pc* を使用することは、局所病変の如何を推定し得ない場合でも、積極的に行わねばならないことを強調し度い。

結 論

注射されたペニシリン (*Pc*) の胆嚢・胆道への移行状況を知ろうとして、開腹時の胆嚢胆汁または胆汁瘻から得られた胆汁について、*Pc* 注射後 3 時間に亘り

胆汁中に移行した Pc 濃度を追及し、更に注入方法を異にする動注・静注・門注の3者による結果を比較検討し、更に動物実験によつて得られた結果を参考にし、その結果を次の如く列挙する。

1. Pc 注射後胆道内 Pc 濃度は可成り高い値を持つよう期待しうるものである。但し、胆嚢管の完全閉塞の場合には、胆嚢胆汁中の濃度は極めて低く、殆ど 0 に近い。

2. 急性・慢性胆嚢炎による胆嚢壁の変化の強い場合は、胆嚢胆汁中の Pc 濃度は必ずしも低いとは限らない。寧ろ高い場合がある。但し高度の肝障害の併存する時は極めて低い。

3. 肝障害の強い場合には胆嚢胆汁中の Pc 濃度は必ずしも低いとは限らない。むしろ高い場合がある。

4. Pc の門注された場合には、胆道内胆汁中の濃度は静・動注の2方法に比べて一般に高く、門注の初期に急速に高濃度となるものが多い。

5. Pc の動注された場合には、胆嚢胆汁中の Pc 濃度は静注に劣らず高濃度となるものである。

6. 前処置として加えられた少量の酸素飽和血門注は、胆汁内 Pc 濃度の上昇に対して促進的に働く。

(本文の要旨は第 18 回日本臨牀外科医学会総会第 25 回日本医科大学医学会において発表した。)

稿を終るに当たり、実験に際し御指導御便宜を頂いた本学細菌学教室木村義民助教授に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 大野良蔵他：外科 **12**, (7), 369 (昭 25)
- 2) 村田昌稔：日外誌 **52**, (8,9), 432 (昭 26)
- 3) Anderson, R.E., Pristley, J.T. : Ann. Surg. **133**, 485 (1951)
- 4) Twiss, J.R. : J.A.M.A. **147**, 1226 (1951)
- 5) 津田誠次他：外科 **14**, (6), 307 (昭 27)
- 6) 真下啓明他：最新医学 **10**, 1607 (昭 30)
- 7) 真下啓明：臨牀の日本 **3**, (2), 11 (昭 32)
- 8) 三方一沢他：診療 **9**, (9), 51 (昭 31)
- 9) 坂本馬城他：臨牀外科 **11**, (1), 31 (昭 31)
- 10) 三宅 博：臨牀と研究 **25**, (2), 51 (昭 23)
- 11) Zaslów, J. et al. : Surg. Gyne. & Obst. **84**, 16, 140 (1947)
- 12) 同：Gastroenterology **16**, 475, 479 (1950)
- 13) 大久保滉・藤本安男：日本化学療法誌 **2**, (4), 21 (昭 29)
- 14) Herrel, W.E. : Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **25**, 183 (1950)
- 15) Heilman et al. : Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **27**, 285 (1952)
- 16) 石山俊次他：最新医学 **8**, 1171 (昭 28)
- 17) Twiss, J.R. et al. : Ann. Surg. **144** (6), 1008 (1956)
- 18) Twiss, J.R. : Surg. Gyne. & Obst. **102**, 355 (1956)
- 19) Zaslów, J. et al. : Ann. Surg. **139**, 408 (1954)
- 20) 大久保滉・藤本安男：J. ant. Ser. B **6**, (6), 332 (昭 27)
- 21) 同：最新医学 **9**, (4), 102 (昭 29)
- 22) 同：内科の領域 **2**, (7), 448 (昭 29)
- 23) 石井良治・伊藤城次郎：J. ant. **6**, 42, 361 (昭 28)
- 24) 福島寛四他：臨牀内科小児科 **4**, 534 (昭 24)
- 25) 久保郁哉他：J. ant. Ser B **6**, 55 (昭 28)
- 26) 竹本忠良：日内誌 **44**, (6), 546 (昭 30)
- 27) 小野一男他：最新医学 **8**, (7), 842 (昭 28)
- 28) 大久保滉：J. ant. Ser. A **7**, 296 (昭 24)
- 29) 柴田清人：Clin. Result of Achromycin **27**, 武田製薬 (昭 29)
- 30) 吉住好夫：臨牀と研究 **26**, (11) 716 (昭 24)
- 31) 同：同誌 **27**, (12), 804 (昭 25)
- 32) 同：診断と治療 **39**, (9), 608 (昭 26)
- 33) 齊藤 溥・松川興一：外科 **15**, (1), 18 (昭 28)
- 34) 新見睦世：日外誌 **51**, (4~5), 268 (昭 26)
- 35) 田中大平：東京医学誌 **60**, (5~6), 361 (昭 29)
- 36) 同：日外誌 **54**, (1) 75 (昭 29)
- 37) 関喬一郎：日臨外医誌 **14**, (4~5), 152 (昭 28)
- 38) 林田健男：治療 **28**, (4), 41 (昭 31)
- 39) 吉田右源太：日医大誌 **24**, (10) の予定 (昭 32)
- 40) 齊藤 溥他：日外誌 **47**, 133 (昭 21)