原 著

Cefazolin の胆汁中移行について

虎の門病院腹部一般外科（主任：中島幹夫部長）

田 村 隆 加 藤 彰 中 島 幹 夫

CEFAZOLIN EXCRETION INTO THE BILIARY TRACT

Takashi TAMURA, Akira KATO and Mikio NAKAJIMA

Department of General Surgery, Toranomon Hospital

(Director : Mikio Nakajima)

胆道感染症の治療薬として使用頻度のたかい Cefazolin (CEZ) の臨床的有用性を明確にするため、その胆汁内移行を Cephalothin (CET) Ceftezole (CTZ)、のそれと比較検討した。

胆石症患者 (52例) に CEZ, CET, CTZ 各 2g を静脈内投与し、投与後の種々の時間において総胆管内胆汁、胆のう内胆汁、胆のう壁組織および末梢血を採取、これらの検体中の各抗生物質の濃度を B. subtilis atcc 6633 を検定菌とする Disc 法にて測定した。

CEZ の総胆管内胆汁濃度は、CET, CTZ と同様胆のう内胆汁濃度や胆のう壁組織濃度に比し高く、投与後 20 分～1 時間で $467 \pm 101 \mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S.D), 1～1.5 時間で、 $387 \pm 173 \mu\text{g/ml}$, 1.5～2 時間で、 $148 \pm 111 \mu\text{g/ml}$, 2～2.5 時間で $118 \pm 62 \mu\text{g/ml}$ であり、いずれの時間帯とも CET, CTZ に比して高い値であった。また CEZ の胆のう内胆汁濃度および胆のう壁組織濃度は同一時間帯の総胆管内胆汁濃度の 10～15% 程度であるが、CET, CTZ に比較し良好な移行を示す成績であった。

CEZ は CET, CTZ より良好に胆汁内に移行するので胆道感染症の予防・治療に最適と考えられる。

はじめに

胆石の存在は、胆石そのものによる機械的刺激で胆のう壁に炎症を起こしたり、胆汁うっ滞をきたしたりして、腸内細菌の乳頭部からの上行感染（菌の着床）に都合の良い素地を形づくっている。実際に、代田¹⁾らは胆石症患者の胆管胆汁、胆のう胆汁および胆のう壁組織中よりそれぞれ 81.5%, 58.9%, 42.2% とかなり高率に細菌を検出している。このためたとえ炎症症状が認められない場合でも、胆石症の治療は究極的な外科的手術とともに、術前より胆道感染症の発症をコントロールすべき対策を念頭に進めなければならない。

我々は、この目的でセフェム系抗生物質 Cefazolin (CEZ) を first choice として使用しているが、今回本剤 1 回 2g の静脈内投与の妥当性を裏付けるために、手術中に得られた胆汁および胆のう壁組織中濃度を測

定し、同効品の Cephalothin (CET), Ceftezole (CTZ) のそれと比較検討したので、ここに報告する。

1. 対象と方法

症例は、昭和 54 年 1 月から昭和 56 年 6 月までに虎の門病院腹部一般外科において、胆のう摘出術をうけた胆石症患者 52 例で、CEZ では 20 例、CET では 20 例、CTZ では 12 例について検討した。被検薬別の症例の背景因子は表 1 に示すとおりで平均年齢および体重とも大きな差異は認められなかった。また、各症例とも全身状態は良好で、本試験前 1 週間以内に抗菌性薬剤の投与を受けたものはなかった。

被検薬の投与は皮内反応試験において、該当薬剤にアレルギーのないことを確認したうえで実施し、各薬剤とも 2g を生理食塩液 20ml に溶解、術前に 15～20 秒かけて静脈内注射した。投与後、種々の時間において、

表 1 対象患者

		CEZ	CET	CTZ
性	男	10	5	5
	女	10	15	7
	計	20	20	12
平均年齢 (歳)		50.3	45.5	52.7
体重 (kg): 平均±標準偏差		60.8±11.4	56.8±11.9	54.8±8.0

CEZ: Cefazolin, CET: Cephalothin, CTZ: Ceftezole

薬剤濃度測定用として総胆管胆汁, 胆のう胆汁, 胆のう壁組織および末梢血を採取した。なお胆のう壁組織については生理食塩液にて軽く洗浄, 付着した胆汁や血液を除去し, 秤量後1/15Mリン酸緩衝液を加えてホモジネート, 3,000rpmで10分間遠沈し, その上清を測定に供した。薬剤濃度測定は株式会社バイオスにおいて *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とするディスク法にて実施された。なお, 標準液は, 血清中濃度測定では保存血清コンセーラにて, 胆汁および組織内濃度測定では1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)にてそれぞれ希釈して調製された。

2. 成績

(1) 血清中濃度

血清中濃度は, CEZ19例(22検体)CET20例, CTZ8例について検討した。その成績は, 図1にプロットしたとおりである。採血時間が症例によって異なっているため, 便宜上血清中濃度の推移を30分間隔でみると, CEZでは投与後61~90分120~135 μ g/ml,

図1 CEZ, CET および CTZ 各2.0g 1回静脈内投与後の血清中濃度

91~120分64~120 μ g/ml, 121~150分54~100 μ g/ml, 151~180分42~111 μ g/ml, 181~210分32~128 μ g/mlであり, CET および CTZ の成績と比較するとかなり高い値であった。

なお, 図1中の曲線は他の試験²⁾⁻⁴⁾における薬動学的定数より算出される各薬剤2g 静脈内注射時のシミュレーション値であるが今回の試験におけるCEZの実測値は比較的この曲線近くに分布した。これに対しCET および CTZ では実測値すべてがシミュレーション曲線を上回る高い値であった。

(2) 総胆管胆汁中濃度

総胆管ヘカニューレを挿入し, 採取した総胆管胆汁の薬剤濃度はCEZ13例, CET16例, CTZ 5例について測定した。各薬剤濃度は図2に示すとおり, CEZでは投与後20~60分393~790 μ g/ml (平均543 μ g/ml)と早期より高濃度の胆汁中移行が認められ, 150分まで, 低いものでも30 μ g/ml以上の濃度が維持された。いっぽう, CETでは投与後20~60分39.5~91.0 μ g/ml (平均62.2 μ g/ml), 61~90分10.6~39.0 μ g/ml (平均27.1 μ g/ml), CTZでは91~120分22~45.0 μ g/ml (平均30.8 μ g/ml)であり, 両剤ともCEZに比し低い濃度であった。

図2 CEZ, CET および CTZ 各2.0g 1回静脈内投与後の総胆管胆汁中濃度

(3) 胆のう胆汁中濃度

胆のう底部の穿刺により採取された胆のう胆汁中の薬剤濃度は、CEZ18例、CET17例、CTZ 8例について測定した。このうちCEZ投与例3例、CET投与例2例、CTZ投与例1例の計6例は胆のう管閉塞例であり、その濃度はいずれも $3.0\mu\text{g/ml}$ 以下であった。いっぽう、胆のう管の開存症例についてみると図3のとおり、投与後20～60分ではCEZ $33.3\sim 16.8\mu\text{g/ml}$ (平均 $82.7\mu\text{g/ml}$)、CET $1.5\sim 44.0\mu\text{g/ml}$ (平均 $20.3\mu\text{g/ml}$)、CTZ $2.5\sim 23.0\mu\text{g/ml}$ (平均 $15.8\mu\text{g/ml}$)、投与後61～90分ではCEZ $29.0\sim 87.0\mu\text{g/ml}$ (平均 $54.3\mu\text{g/ml}$)、CET $1.8\sim 16.0\mu\text{g/ml}$ (平均 $8.4\mu\text{g/ml}$)であり、CEZが3剤の中でもっとも良好な移行性を示した。

(4) 胆のう壁組織中濃度

胆のう壁組織中濃度は、CEZ20例、CET19例、CTZ12例について検討した。図4に示すように、CEZでは投与後20～60分 $44.5\sim 123\mu\text{g/g}$ (平均 $61.8\mu\text{g/g}$)、61～90分 $19.1\sim 104\mu\text{g}$ (平均 $45.8\mu\text{g/g}$)、91～120分 $14.4\sim 21.6\mu\text{g/g}$ (平均 $18.7\mu\text{g/g}$)、CETでは20～60分 $1.5\sim 11.1\mu\text{g/g}$ (平均 $6.3\mu\text{g/g}$)、61～90分 $1.4\sim 37.7\mu\text{g/g}$ (平均 $12.0\mu\text{g/g}$)、CTZでは20～60分 $15.1\sim 43.5\mu\text{g/g}$ (平均 $31.4\mu\text{g/g}$)、91～120分 $9.6\sim 41.9\mu\text{g/g}$ (平均 $18.4\mu\text{g/g}$)であり、CEZおよびCTZは、CETに比

図3 CEZ, CET および CTZ 各2.0g 1回静脈内投与後の胆のう胆汁中濃度

図4 CEZ, CET および CTZ 各2.0g 1回静脈内投与後と胆のう壁組織中濃度

し高値を示し推移した。

なお、胆のう壁組織中濃度の測定に用いた胆のう組織は、胆のう頸部より採取した。

又、採取時の壁組織の変化（炎症・肥厚・瘢痕化など）と組織中濃度との因果関係は、今回は、検討していない。

3. 考 案

Cefazolin (CEZ) の良好な胆汁中移行については従来の多数の報告^{5)~8)}によって認められているところであるが、その大部分が胆道疾患患者の術後胆管ドレーナージ施行症例（主として総胆管内にT-チューブ挿入）を対象に検索されてきたものである。これは、本法では経時的に胆汁が採取でき、したがって同一症例において胆汁中濃度の推移、さらには、cross-over による他剤との比較等の検討が容易に実施しうるためと考えられる。しかし、胆石症に合併する胆道感染症の治療あるいは術前の感染予防を目的とした化学療法剤の選択にあたっては、胆石の存在の影響を無視したT-チューブ胆汁採取法での成績だけから判断するのは必ずしも充分とは言えない。さらに、胆のう炎においては胆管胆汁中濃度よりも胆のう胆汁中濃度や炎症巣である胆のう壁の組織中濃度のほうが重要と考えられる。

今回この点を明らかにするため、我々は胆石症患者を対象として術中に得られた総胆管胆汁、胆のう胆汁および胆のう壁組織への抗生物質の移行性をCEZを

表 2 胆のう管閉塞例における CEZ, CET および CTZ の胆のう胆汁中濃度と胆のう壁組織中濃度

症例番号	薬剤	胆のう胆汁		胆のう壁組織	
		時間(分)	濃度($\mu\text{g/ml}$)	時間(分)	濃度($\mu\text{g/g}$)
1	CEZ	60	0.71	60	48.5
2	CEZ	120	0.5	150	13.5
3	CEZ	120	2.9	120	21.5
4	CET	60	0.6	60	4.1
5	CET	30	0.6	30	11.1
6	CTZ	70	1.3	60	15.6

中心に CET, CTZ について検討した。各症例とも、手術との関係検体採取時間が異なっているので、被検薬間の厳密な濃度比較は困難であった。そこで得られた成績を便宜的に30分間隔で区切ってみると、いずれの時間帯においても CEZ の総胆管胆汁中濃度、胆のう胆汁中濃度および胆のう壁組織中濃度が最も高く、CTZ は CEZ と CET とのほぼ中間に位置するものであった。この成績は、同じ様式で検討された長瀬⁹⁾らの成績と一致していた。

以上、胆石が存在する状態において、CEZ 2g を静脈内投与すると、投与後150分までの間で最も低い濃度を示した症例でも総胆管胆汁中濃度38.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆のう胆汁中濃度19.0 $\mu\text{g/ml}$ (胆のう管閉塞例を除く)、胆のう壁組織中濃度13.5 $\mu\text{g/ml}$ を記録し、これは胆道の臨床材料より高頻度に分離される *E. coli*, *Klebsiella*, *S. aureus* などに対する CEZ の MIC 80% (ある菌種の80%の菌株の発育阻止をきたす抗生物質の濃度) を上回り、十分な臨床効果を期待しうるものであり、CEZ 2g 投与の妥当性が示唆された。なお、胆のう管閉塞例では表 2 に示すとおり胆のう胆汁中濃度はいずれの薬剤においても3.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、胆のう壁組織中濃度は開存症例と差を認めなかった。したがって肝胆汁→胆のう管→胆のう胆汁の経路が結石の嵌頓や炎症により遮断されても、そのためによる臨床効果の低下はあまりないと考えられる。

4. 結 論

胆のう摘出術をうけた胆石症患者を対象とし CEZ, CET, CTZ 各 2g を静脈内投与し術中の総胆管胆汁、胆のう胆汁および胆のう壁組織中濃度を測定した。

CEZ の各臨床材料中濃度は 3 剤の中で最も高く、これは胆道より高頻度に分離される *E. coli*, *Klebsiella*, *S. aureus* などに対する CEZ の MIC 80% 値を上回っており、十分な臨床効果を期待しうるものであった。

また、胆のう管閉塞例であっても、CEZ, CET, CTZ とともに胆のう壁組織中濃度は開存症例とほぼ同じ程度認められた。

本論文の要旨は第42回日本臨床外科医学会総会(昭和55年11月、静岡)で発表した。

参考文献

- 1) 代田明郎, 三樹 勝, 吉岡正智他: 急性胆管炎の病態一とくに細菌学的研究成績を中心として一, 臨床成人病, 6(8): 1209—1225, 1976.
- 2) Quintillani, R. and Nightingale, C.H.: Ann. Internal Med., 89/5 pt.1 650—652 1978.
- 3) "ANCEF Product Infection" PSD: AF 603, smith kline and French laboratoies 1973.
- 4) 第23回作化学療法学会総会新薬シンポジウムより
- 5) 玉態正悦: CEZ の術後 T 字管内濃度の検討—CET との比較を中心に—, 診療と新薬, 16(6): 1407—1412, 1979.
- 6) 川口英弘, 高野征雄, 堤敬一郎他: Chemotherapy 26(1): 10—14 1978.
- 7) Knothe, H., Lauer, B.W., and Hartel, W.: Biliary excretion of cefazolin. 8th International Congress of Chemotherapy, Vol. 1: 569—577, 1973.
- 8) 安富 徹, 岡本美穂二, 村川武雄他: Cefazolin および 2, 3 の cephalosporin 類の胆汁排泄の特性について, 投与条件および血清中濃との関連性について, Chemotherapy 22(6) 1080—1087, 1974.
- 9) 長瀬正夫, 谷村 弘, 竹中正文他: 急性胆嚢炎の手術適応と化学療法について, 日本外科宝函, 46(4): 462—465, 1977.