

胆管内圧の変化による抗生剤の胆汁中移行に関する実験的研究

大阪市立大学第2外科, 藤井寺市民病院外科*

中田 浩二 木下 博明 広橋 一裕 街 保敏
長田 栄一 久保 正二 藤本 幹夫*

胆管内圧の抗生剤の胆汁中移行に及ぼす影響を健康雄性ビーグル犬を用い検討した。総胆管に挿入したチューブの他端を総胆管前壁から-10(A), 0(B), 10(C), 20(D)cmの高さで固定, flomoxef sodium(以下 FMOX)50mg/kgを静注後5時間まで血液, 胆汁の FMOX 濃度を測定した。その結果, 胆汁分泌量(ml), 総胆汁酸分泌量(μmol)は胆管内圧の上昇に伴い低下し [A: 15.5ml; 607 μmol , B: 8.8; 351, C: 7.7; 201, D: 7.6; 298], 胆汁中移行率(%), 胆汁中最高濃度($\mu\text{g/ml}$)およびその時間(hr)も胆管内圧の上昇に伴い低下, 遅延した [A: 9.6%; 5,770 $\mu\text{g/ml}$ (1~1.5hr), B: 5.4; 6,037 (1.5~2), C: 4.6; 5,170 (2~3), D: 3.1; 3,257 (2~3)], また pharmacokinetic parameter である生物学的半減期, 血清中濃度曲線下面積, 全身クリアランスは胆管内圧の変化に関係なく一定であったが, 胆汁中移行過程の速度定数は胆管内圧の上昇に伴い減少し, 移行時間は遅延した。したがって胆管内圧は抗生剤の胆汁中移行に影響を及ぼすことが示唆された。

Key words: bile-duct pressure, biliary excretion, pharmacokinetics, antibiotics

I. 目的

今日, 急性胆管炎に関する概念の普及や各種画像診断法の開発により, 急性胆管炎の診断は容易になったが, その病態は多様であり, 急性胆管炎のうちで最も重篤な急性閉塞性化膿性胆管炎では依然として致死率も高い。したがって急性胆管炎の治療には適切な化学療法が要求され, また時には経皮経肝胆汁ドレナージ(percutaneous transhepatic cholangiodrainage: 以下 PTCD)などの胆管減圧処置も必要である。

急性胆管炎に対する抗生剤として, 胆管炎の起炎菌に殺菌的に働き, β -lactamase に安定で, 腎毒性が少なく, さらに実験的および臨床的研究の結果より胆汁中移行の良好なセフェム系抗生剤が選択投与されている。しかし胆汁中移行に関するこれまでの臨床的研究は, 胆石症術後の T-チューブや PTCD チューブを通じて行われたものである。また閉塞性黄疸例では胆管内圧が上昇しており, 胆汁分泌が激減する結果, 抗生剤の胆汁中移行も皆無に近くなるのも事実である。

そこでわれわれは, 胆管内圧と抗生剤の胆汁中移行の関係を明らかにすることは急性胆管炎に対する抗生剤の治療上きわめて重要であると考え, イヌを用いて

胆管内圧変動時の抗生剤の胆汁中移行を検討した。モデル薬剤としてオキサセフェム系抗生剤である flomoxef sodium (以下 FMOX) を選択したが, 本剤はラットで約30%¹⁾, イヌで約4%の胆汁排泄が認められ, 胆汁中移行が比較的良好であるといわれている。また胆管内圧は-10cm, 0cm, 10cm, 20cm Bile の4段階を設定したが, -10cm Bile 圧は実地臨床における T-チューブや PTCD チューブ挿入時にみられる胆管内圧であり, 10cm Bile 圧はイヌの正常胆管内圧²⁾, 20cm Bile 圧は cholangiovenous reflux 発生時の胆管内圧³⁾であるとの理由による。

II. 実験材料と方法

1. 実験動物

生後7.8~11.2か月, 体重8.3~12.4kgの雄性ビーグル犬26頭(供給先: Hazleton Research Animals Inc. およびシー・エス・ケー実験動物研究所, 日本生物化学センター産)を対象とした。なおこれらの動物はあらかじめ血液学的, 血液生化学的検査で, 一般血液像, 肝機能に異常のないことを確認した。

2. 使用薬剤

FMOX (フルマリン[®], LOT NO. CQK 01) 1gを生理的食塩水20ccで溶解後使用した。

3. 実験方法

1) 麻酔

<1989年10月11日受理> 別刷請求先: 中田 浩二
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第2外科

実験当日に絶食とした試獣に体重1kg 当り15~20 mg のペントバルビタールナトリウム (以下ネプター®[®], ダイナポット社) を右前肢静脈内注入, 麻酔の導入を行った. ついで試獣を背臥位に固定, 気管内にチューブ (6.5Fr. ロッシュ社) を挿管, これに従量式レスピレーター (R-60, アイカ社) を接続して, 室内空気で調節呼吸 (20~25回/分) を行った. 血液採取のために左大腿動脈にエラスター (18G) を留置した. 術中乳酸リンゲル液 (ラクテック®[®]注, 大塚製薬社) 10~15ml/kg/hr を持続注入し, 維持麻酔としてネプター®[®]約25mg を適宜追加した.

2) 手術および薬剤の投与方法

腹部を剃毛後, Grossich 法で消毒し, 以後の操作は無菌的に行った. 左右の肋弓下切開に正中切開を加え開腹し, 腹部臓器に異常のないことを確認した後, 胆嚢管を結紮, 次に総胆管をその末梢で結紮し, それより肝側にカテーテル (16G, 70cm, ニプロ社) を約5mm 挿入, 結紮固定した. Fig. 1 のごとく総胆管前壁を胆管内圧の 0 点とし, カテーテルの他端を総胆管前壁より-10, 0, 10, 20cm の高さに固定し, それぞれ A, B, C, D 群とした (Table 1). 胆汁がカテーテルより流出した時点で FMOX 50mg/kg を one shot で静脈内投与した.

Fig. 1 Operative procedure

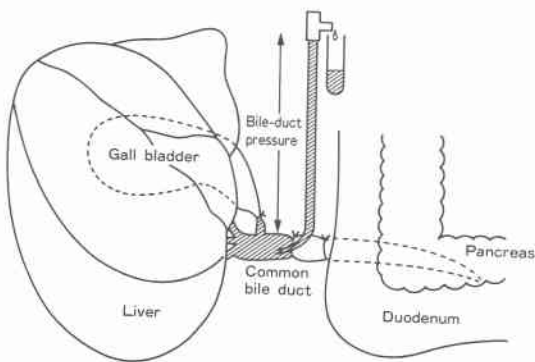


Table 1 Subjects

Group	n	Bile-duct pressure (cm bile)
A	6	-10
B	7	0
C	6	10
D	7	20

3) 試料の採取

FMOX 投与後15, 30, 45分および1, 1.5, 2, 3, 4, 5 時間に血液を採取し, 直ちに遠心分離して得られた血清の一部を0.1M リン酸緩衝液 (pH 6.0) で2倍に希釈し, ドライアイス-エタノール (日本アルコール販売株式会社, 95%アルコール) で急速凍結した後, FMOX 濃度の測定に供した. さらに実験前および終了後に採取した血液を血液像および生化学検査に供した.

胆汁は投与後15, 30, 45分および1, 1.5, 2, 3, 5 時間に氷中の容器に全量採取し, 一部を 5℃ に保存して総胆汁酸測定に供し, 残りを血清と同様に2倍希釈し, 凍結した後 FMOX 濃度の測定に供した.

4) 試料の分析

(1) 胆汁中総胆汁酸値の測定: 胆汁中総胆汁酸値は酵素法⁴⁾によって測定した.

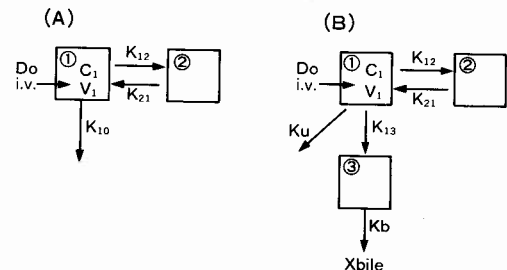
(2) FMOX 濃度の測定: FMOX 濃度は検定菌 E. coli 7437 を用いて Bioassay 法 (帯培養法) により測定した⁵⁾.

4. pharmacokinetic parameter の算出

FMOX 血清中濃度および胆汁中移行量を open two-compartment model およびそれに胆汁中移行過程を付加したモデルで解析した.

まず血清中濃度を Fig. 2(A) に示すモデルにより (1) 式にあてはめ α, β, A, B を算出し, K_{21}, K_{10} ,

Fig. 2 Pharmacokinetic models (A) open two-compartment model; (B) model with biliary excretion process ($K_{10} = K_{13} + K_u$)



- Compartment ① Central
- ② Peripheral
- ③ Intrahepatic bile
- Do Dose of FMOX
- C₁ Concentration in serum
- V₁ Volume of distribution of central compartment
- K₁₂, K₂₁ Intercompartmental transfer rate constants
- K₁₀ Elimination rate constant
- K₁₃, K_b Biliary excretion rate constants
- K_u Nonbiliary elimination rate constant
- X_{bile} Amount of biliary excretion

K_{12} , V_1 を求めた.

$$C_1 = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \dots \dots \dots (1)$$

$$K_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A+B} \quad K_{10} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - (K_{21} + K_{10}) \quad V_1 = \frac{D_0}{A+B}$$

つぎに胆汁中移行量を Fig. 2(B)に示すモデルにより (2) 式にあてはめた. この時 (2) 式中の K_{21} , α , β は (1) 式より求めた値を定数として使用し, K_{13} , K_b , τ (lag time) を算出した.

$$X_{bile} = \frac{D_0 K_{13} K_{21}}{\alpha\beta} - \frac{D_0 K_{13} K_b (K_{21} - \alpha)}{\alpha(\beta - \alpha)(K_b - \alpha)} e^{-\alpha(t - \tau)} - \frac{D_0 K_{13} K_b (K_{21} - \beta)}{\beta(\alpha - \beta)(K_b - \beta)} e^{-\beta(t - \tau)} - \frac{D_0 K_{13} (K_{21} - K_b)}{(\alpha - K_b)(\beta - K_b)} e^{-K_b(t - \tau)} \dots \dots \dots (2)$$

これらの parameter はプログラム「NONLIN-74」⁶⁾ を使用し最小二乗法により算出した. データの重みは, いずれも $1/C_1$, $1/X_{bile}$ とした.

5. 統計学的解析

各群の比較は Student's t 検定および分散分析法により検定した.

III. 成 績

1. 実験前後の血液学的, 血液生化学的検査

実験後において, LDH, CPK, Bilirubin 値は上昇し, TG 値は低下した. とくに CPK 値の変動が大きかった. その他の項目については実験の前後で大きな変動は認められなかった.

2. FMOX 血清中濃度

各群の FMOX 血清中濃度を Fig. 3 に示した. 静注 15 分後には各群とも約 120~140 $\mu\text{g/ml}$ を示し, その後 2 相性の減少パターンで低下し, 5 時間には 15 分値の約 1/10 になった. このような濃度推移は, 各時間において 4 群間に有意差はなく, FMOX 血清中濃度は胆管内圧に影響されなかった.

3. 胆汁分泌量および胆汁中総胆汁酸分泌量

投与後 5 時間までの胆汁分泌量を Fig. 4 に示した. A 群では平均 15.5ml, B 群では 8.8ml, C 群では 7.7ml, D 群では 7.6ml の胆汁が採取された. 胆管内圧の上昇に伴い胆汁分泌量は有意に減少した ($p < 0.01$, 分散分析法). 特に A 群から B 群への低下が著しく, B, C, D 群ではわずかに低下したのみで, B, C, D 群間に有意差はなかった.

Fig. 3 FMOX levels in serum of dogs with various bile-duct pressures

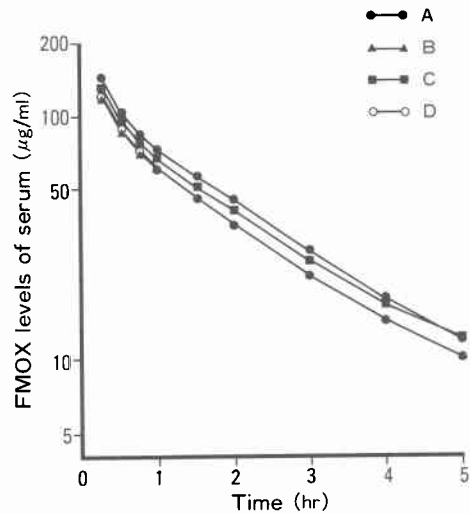
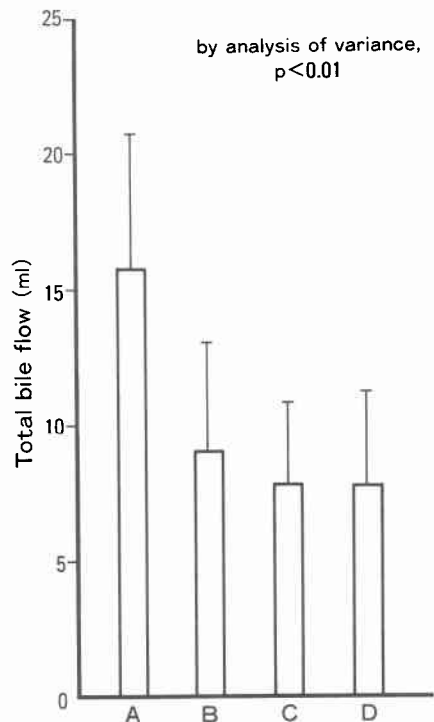
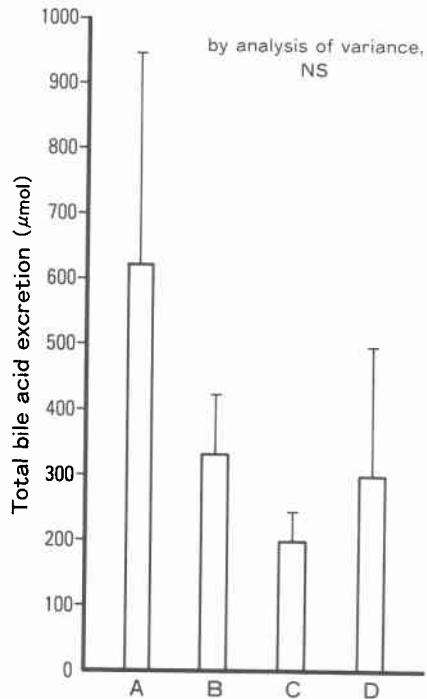


Fig. 4 Total bile flow in dogs with various bile-duct pressures



胆汁中総胆汁酸濃度は個体間の変動が大きく, 胆管内圧の上昇による変化は認められなかった. しかし, 前述の胆汁分泌量が低下したため, Fig. 5 に示すよう

Fig. 5 Total bile acid excretion in dogs with various bile-duct pressures



に胆汁中総胆汁酸分泌量は胆汁分泌量の減少とともに減少する傾向にあった。

4. FMOX の胆汁中移行

1) 胆汁中濃度

FMOX の胆汁中濃度の推移を **Fig. 6** に示した。胆汁中濃度は投与後漸次増加して最高濃度に達し、その後緩やかに減少した。いずれの群においても4時間後にかかなりの濃度(3~5時間に採取した胆汁の平均FMOX濃度)を示し胆汁中へのFMOXの移行は5時間以後も持続した。最高胆汁中濃度はA群5,770 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、B群6,037 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、C群5,170 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、D群3,257 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、A、B、C群間に著変はみられなかったが、D群のそれは他3群の約1/2に低下した。また最高値到達時間はA群1~1.5時間、B群1.5~2時間、C、D群2~3時間と胆管内圧の上昇に伴い遅延する傾向にあった。さらに胆管内圧の上昇に伴い胆汁中にFMOXが検出されるまでに相当の時間を要する例が増加し、FMOXの胆汁中移行には投与からFMOX検出までにtime lagが認められた。

2) FMOX 胆汁中移行速度

FMOX の胆汁中移行速度(単位時間・体重当りの移

Fig. 6 FMOX concentration in bile of dogs with various bile-duct pressures

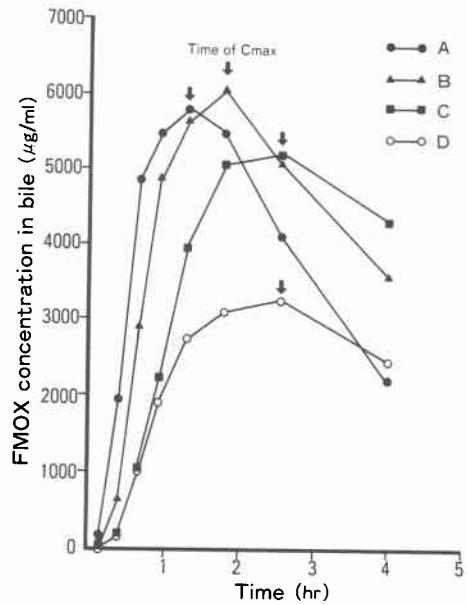
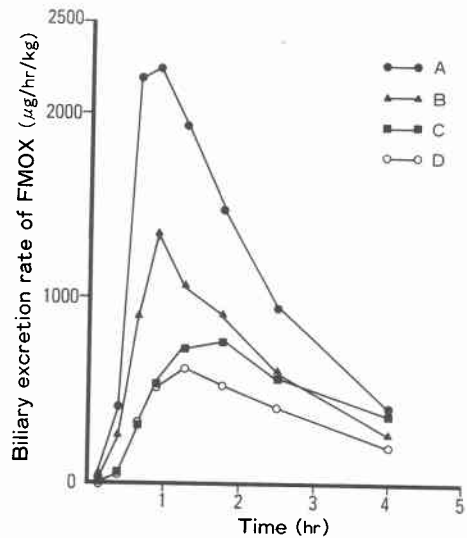


Fig. 7 Biliary excretion rate of FMOX in dogs with various bile-duct pressures



行量)の推移を **Fig. 7** に示した。最高移行速度はA群では2,253 $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{kg}$ 、B群1,347 $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{kg}$ 、C群756 $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{kg}$ 、D群621 $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{kg}$ で、胆管内圧の上昇に伴い有意に遅くなった($p < 0.01$, 分散分析法)。

3) FMOX 胆汁中移行率

投与後5時間までの胆汁中移行率を **Fig. 8** に示し

Fig. 8 Biliary recovery of FMOX in dogs with various bile-duct pressures

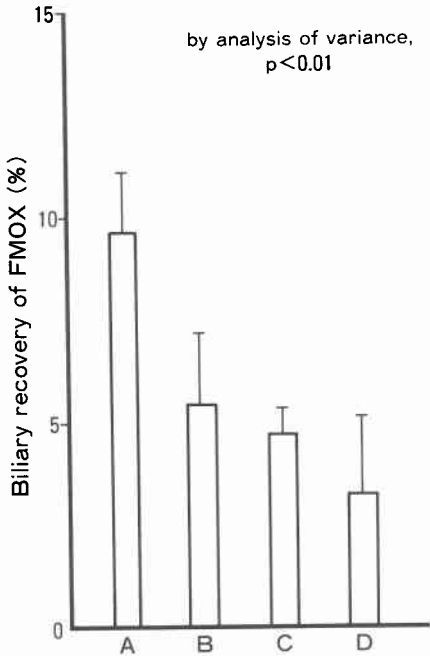


Table 2 Pharmacokinetic parameters estimated from serum levels and biliary excretion of FMOX in dogs with various bile-duct pressures

Pharmacokinetic parameters	A	B	C	D
α (hr ⁻¹)	3.62 ± 0.95	3.06 ± 0.69	2.99 ± 0.48	2.83 ± 0.48
A (μg/ml)	122 ± 40	100 ± 37	99 ± 29	89 ± 28
β (hr ⁻¹)	0.44 ± 0.04	0.43 ± 0.05	0.41 ± 0.05	0.45 ± 0.08
B (μg/ml)	102 ± 31	82 ± 12	87 ± 11	81 ± 14
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.61 ± 0.15	1.63 ± 0.20	1.72 ± 0.25	1.60 ± 0.22
K_{12} (hr ⁻¹)	1.30 ± 0.55	1.05 ± 0.45	1.02 ± 0.34	0.89 ± 0.32
K_{21} (hr ⁻¹)	1.92 ± 0.64	1.63 ± 0.26	1.64 ± 0.24	1.60 ± 0.32
K_{10} (hr ⁻¹)	0.85 ± 0.13	0.81 ± 0.17	0.75 ± 0.08	0.79 ± 0.11
V_1 (ml/kg)	234 ± 45	288 ± 60	278 ± 47	301 ± 46
Vd, ss (ml/kg)	395 ± 73	463 ± 55	443 ± 43	465 ± 42
AUC _∞ (μg·hr/ml)	268 ± 60	224 ± 27	253 ± 58	220 ± 44
CL (ml/min/kg)	3.28 ± 0.78	3.77 ± 0.47	3.45 ± 0.72	3.96 ± 0.87
K_{13} (hr ⁻¹)	0.13 ± 0.04	0.09 ± 0.04	0.09 ± 0.05	0.04 ± 0.02
Kb (hr ⁻¹)	2.28 ± 0.51	1.68 ± 0.84	0.88 ± 0.48	1.40 ± 0.72
lag time (min)	17.1 ± 5.40	22.7 ± 3.20	33.5 ± 11.0	35.3 ± 17.5

mean ± SD

た。A群では投与量の9.6%が移行し、B、C、D群ではそれぞれ5.4、4.6、3.1%が移行した。胆管内圧の上昇に伴い移行率は有意に低下した(p<0.01, 分散分析法)。

5. 胆汁中移行の pharmacokinetics

血清中濃度、胆汁中移行量から前述のモデルにしたがって算出した pharmacokinetic parameter を Table 2 に、主要 parameter の胆管内圧との関係を

Fig. 9 Relationships of pharmacokinetic parameters ($t_{1/2\beta}$, AUC, and Clearance) and bile-duct pressure

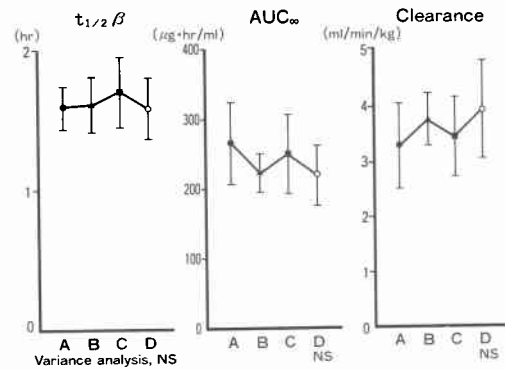


Fig. 10 Relationships of pharmacokinetic parameters (K_{13} , Kb, and lag time) and bile-duct pressure

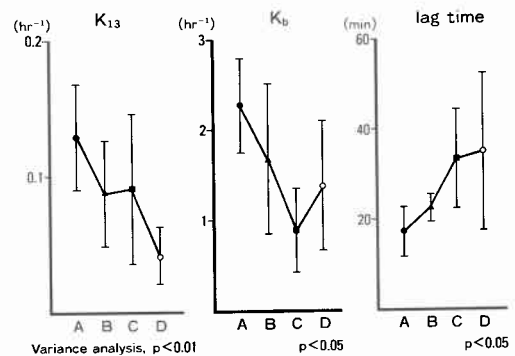


Fig. 9, 10 に示した。FMOX の生物学的半減期 ($t_{1/2\beta}$)、血清中濃度曲線下面積 (AUC_∞) および全身クリアランス (CL) は胆管内圧の上昇と関係なくほぼ一定の値を示した。また α , β , A, B, K_{12} , K_{21} , K_{10} や V_1 , Vd, ss などについてもほぼ一定であった。血清中濃度が A~D 群ではほとんど変わらなかったことが pharmacokinetic parameter の比較によっても明確に示された。しかし胆汁中移行過程の速度定数である K_{13} , Kb は胆管内圧の上昇に伴い、それぞれ有意に低下し (p<0.01, p<0.05)、胆汁中移行の lag time も有意に延長した (p<0.05)。FMOX の胆汁中移行に及ぼす胆管内圧の影響が pharmacokinetic parameter の比較からも明らかになった。

IV. 考察

抗生剤の胆汁中移行に関する実験的、臨床的研究は多数みられるが、いずれも胆管内圧については考慮さ

れておらず、最大の胆汁流量を採取するために胆管内圧を陰圧としていることが多い。しかし実地臨床において急性胆管炎では、PTCD処置を施した例を除いてむしろ胆管内圧が上昇していることが多い。したがって当該患者に投与された抗生剤の胆汁中移行は、これまで公表された胆管内圧陰圧時のデータから推測するほかはなく、抗生剤の胆汁中移行に及ぼす胆管内圧の影響を明らかにすることはきわめて重要である。そこで、まず正常ビーグル犬を用い、胆管内圧を定量的に変化させたときのFMOX胆汁中移行を調べ、胆管内圧変動時では、いかなる相違が認められるかを検討した。

今回の実験では、特定の胆管内圧を維持するために、ビーグル犬の総胆管に挿入したカテーテルの先端の高さを総胆管前壁を0点として4段階に上下させて固定し、胆管内圧を調節した。この結果、胆管内圧の上昇に伴い胆汁分泌量は低下し、FMOX胆汁中移行率も有意に低下した。FMOX胆汁中濃度はA～C群では、最高濃度到達時間に遅延がみられ、濃度はやや低く推移する傾向が認められたが、D群ではかなりの濃度低下が認められた。このように肝臓や胆道に何らかの病理的变化の認められない正常ビーグル犬においても胆管内圧はFMOX胆汁中移行に影響を与えることが明らかになった。

胆管内圧の上昇が認められる症例においては、その病態により肝胆道系に、さまざまな病理学的変化が認められ、薬剤の胆汁中移行におよぼす胆管内圧の影響を単純には推測できないが、今回の検討結果から胆管内圧上昇時における投与抗生剤の胆汁中移行は、陰圧下で検討された胆汁中移行に比べ、かなり低下しているのではないかと考えられる。また閉塞性黄疸や急性胆管炎によっておこる肝の病理学的変化により抗生剤の胆汁中移行の低下の程度は大きく異なると思われる。したがって、これら病態時の胆管内圧の胆汁中移行に及ぼす影響を明らかにすることはきわめて興味深いことであり、今後閉塞性黄疸の病態モデル犬を作成し、胆管内圧との関係について検討する予定である。

西岡⁷⁾、小沢⁹⁾、白川⁹⁾らは胆道感染症患者においては胆汁分泌量が減少し、胆汁酸濃度も低下を来し、胆汁内細菌の分解処理能が低下すると報告している。さらに磯山ら¹⁰⁾は、胆汁中の抱合型胆汁酸の増量は、endotoxinを分解するには好都合であるとも述べている。このように臨床例では胆汁酸濃度の低下が報告されているが、今回の正常ビーグル犬における胆管内圧

の変動範囲では、総胆汁酸濃度の低下は認めがたく、胆汁分泌量の低下に伴う総胆汁酸分泌量の低下が認められたのみであった。胆汁酸は抗生剤の胆汁中移行と深い関係にあることから、この点についても病態モデル犬により検討を加える予定である。

FMOX血清中濃度や胆汁中移行量を速度論的に解析するにあたり、Fig. 2に示すpharmacokinetic modelを考慮した。Fig. 2(B)に示す胆汁中移行を含むモデルは、肝臓をcentral compartmentの一部と考え、胆汁をintrahepatic bile (compartment ③)とextrahepatic bile (Xbile)の2つに分割し、intrahepatic bileからextrahepatic bileへの移行過程にlag timeを想定したものである。このモデルにより実測値は非常に良好な適合を示し、このように簡略化されたモデルにおいてもFMOXの胆汁中移行を含む薬物動態を適切に記述できることが明らかとなった。

胆管内圧の上昇に伴い胆汁中移行を示す速度定数 K_{13} 、 K_b は小さく、lag timeは延長したが、 $t_{1/2\beta}$ など全身からのFMOXの消失を示すパラメーターには変化がなかった。これはFMOXの全身からの消失に占める胆汁中排泄の関与が小さいことにもよるが、胆汁中排泄クリアランスが胆管内圧の上昇に伴い減少しても、腎および代謝クリアランスが代償的に増加し、全身クリアランスには変化が認められなかったと考えられる。

以上、正常ビーグル犬においてFMOXの胆汁中移行に及ぼす胆管内圧の影響について明らかにしてきた。しかし胆管内圧と抗生剤の胆汁中移行に最も注意を払わなければならないのは胆管炎などの病態時であり、病態によりその関係も一様ではないと考えられるため、さらに閉塞性黄疸犬などの病態動物による検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) 溝尻顕爾, 岡部 博, 田中日出男ほか: 6315-S (floximef) のラットにおける体内動態 (第1報), ¹⁴C-6315-Sの静脈内投与後の血中濃度, 尿, 糞, 胆汁排泄および全身オートラジオグラフィ. *Chemotherapy* 35: 176-186, 1987
- 2) 津田勇平: 胆管内圧に関する臨床的ならびに実験的研究. *大阪医会誌* 24: 753-781, 1975
- 3) 枝川篤永: 急性胆管炎の臨床的ならびに実験的研究, とくに急性閉塞性化膿性胆管炎について. *大阪医会誌* 26: 553-587, 1977
- 4) Mashige F, Tanaka N, Maki A et al: Direct Spectrophotometry of Total Bile Acids in Serum. *Clin Chem* 27: 1352-1356, 1981

- 5) 木村靖雄, 中野雅夫, 吉田 正: 微生物学的定量法による Oxacephem 系抗生物質6315-S (Flomoxef) の体液内濃度測定法に関する検討. *Chemotherapy* 35: 129-136, 1987
- 6) Metzler CM, Elfring GK, McEwen AJ: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 30: 562-563, 1974
- 7) 西岡伸也: 胆道外瘻造設術時の胆汁酸代謝の検討. *日臨外医学会誌* 39: 680-688, 1978
- 8) 小沢国雄: 閉塞性黄疸に対する経皮的胆管ドレナージの胆汁組成と黄疸軽減効果. *日外会誌* 80: 916-930, 1981
- 9) 白川洋一: 胆道閉塞解除後の胆汁分泌機序と胆汁酸排泄の臨床的意義に関する研究. *日外会誌* 82: 633-646, 1981
- 10) 磯山 徹, 玉熊正悦, 石山 賢ほか: 胆汁のエンドトキシン含量と Cholangiovenous reflux. *医のあゆみ* 97: 805-807, 1976

Experimental Study of Biliary Excretion of an Antibiotics with Changes in Bile-Duct Pressure

Koji Nakata, Hiroaki Kinoshita, Kazuhiro Hirohashi, Yasutoshi Tsuji, Eiichi Nagata,
Shoji Kubo and Mikio Fujimoto*

Secoed Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School
*Department of Surgery, Fujiidera Municipal Hospital

The effect of bile-duct pressure on biliary excretion of the antibiotic flomoxef sodium (FMOX) was studied experimentally in healthy male beagles. The free end of a tube inserted in the common bile duct was fixed at a height of -10 (A), 0 (B), 10 (C) or 20 (D) cm from the anterior duct wall. An intravenous injection of 50 mg/kg FMOX was given, and the drug concentration was assayed in the serum and bile during the next 5 hr. As the bile-duct pressure increased, total bile flow and total bile acid excretion decreased (A, 15.5 ml and 607 μ mol; B, 8.8 and 351; C, 7.7 and 201; D, 7.6 and 298). As the pressure increased, the biliary recovery and biliary Cmax decreased and the time of Cmax was delayed. (9.6%, 5770 μ g/ml, and 1~1.5 hr for A; 5.4, 6037, and 1.5~2 for B; 4.6, 5170, and 2~3 for C; 3.1, 3257, and 2~3 for D). There was no difference in the biological half-life, area under the curve, or total body clearance at different bile-duct pressures. However, the pharmacokinetic parameters of biliary excretion decreased and the lag time was prolonged with increased pressure. Apparently the bile-duct pressure affects the excretion of antibiotics into the bile.

Reprint requests: Koji Nakata Secoed Department of Surgery, Osaka City Univesity Medical School
1-5-7 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka, 545 JAPAN