

閉塞性黄疸下における抗生剤の胆汁内移行の臨床的検討

市立秋田総合病院外科

桜庭 清 添野 武彦 伊藤 誠司

鈴木 行三 進藤 和夫

秋田県成人病医療センター消化器科

水口 直樹 武田 正人 向島 偕

閉塞性黄疸をきたした10症例を対象とし、閉塞性黄疸下における抗生剤の胆汁内移行について調べ、その規制因子を検討した。抗生剤として cefpiramide (CPM) を使用した。胆道完全閉塞の場合、閉塞解除なしには抗生剤の胆汁内移行は認められなかった。しかし、胆道閉塞解除後は比較的速やかな胆汁内移行を認めた。

抗生剤の胆汁内移行は胆汁流出状態に強く規制されていると考えられた。閉塞解除後、胆汁内 CPM 最高濃度は血清総ビリルビン値と負の相関関係を示し ($p < 0.05$)、黄疸が高度なほど抗生剤の胆汁内移行が悪いと考えられた。また胆汁内 CPM 最高濃度と indocyanine green (ICG) 消失率 (K 値) とが相関傾向を示したことから、抗生剤の胆汁内移行はグリソン鞘の線維化、肝血流量に影響を受ける可能性が示唆された。

Key words: obstructive jaundice, excretion of antibiotics into bile, Cefpiramide, percutaneous transhepatic biliary drainage, ICG disappearance rate

緒言

感染をともなった閉塞性黄疸の治療として胆道ドレナージが第1選択であることは言うに及ばないが、加えて広域性の抗生剤投与を行うことが重要である。しかし、閉塞性黄疸下における抗生剤の胆汁内移行は正常時に比べ悪いとされ、かかる病態下での抗生剤胆汁内移行について種々の検討が諸家により報告されている¹⁻⁷⁾。多くは胆道ドレナージ後、胆汁の流出が安定した時期の研究で、閉塞解除前後における検討は少なく、抗生剤の胆汁内移行を規制する諸因子について不明な点が残されている。

今回われわれは、胆道系移行のよいとされている Cefpiramide (CPM) を用いて⁶⁾、閉塞性黄疸下における抗生剤の胆汁内移行を調べ、さらにそれを規制している諸因子について検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象

1986年4月より2年間当科で超音波下経皮経肝胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drain-

age: PTBD) の行われた症例の内、腎機能障害がなく、胆道造影上完全閉塞を示し、胆道出血の認められなかった10症例を対象とした。症例の内訳は **Table 1** に示した。

方法

1) 抗生剤の種類と投与方法

使用抗生剤は Cefpiramide (以下 CPM) で、1g を生理食塩水 20ml に溶解し PTBD 施行 30 分前に約 3 ~ 5 分かけて静脈内投与した。

2) 胆汁採取法

抗生剤投与後 30 分後に PTBD を行い十分に胆汁を採取し、その一部を PTBD 直後の検体 (閉塞解除前の胆汁と考えることができる) とした。その後 30 分おきに 150 分まで自然流出の状態にて胆汁を採取した。すなわち、抗生剤投与後 30, 60, 90, 120, 150 分の計 5 検体を採取し、凍結保存して、後日、抗生剤濃度を測定した (**Fig. 1**)。

3) 採血法

抗生剤投与前、後 30, 60, 90, 120, 150 分に 3ml 採血し、血清分離して凍結保存した。抗生剤の血清濃度は胆汁内濃度と同時に測定した (**Fig. 1**)。

4) 抗生剤濃度の測定法

<1990年6月13日受理> 別刷請求先: 桜庭 清

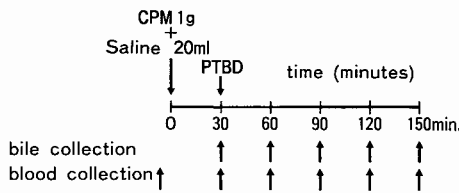
〒010 秋田市市川元松岡町4-30 市立秋田総合病院
外科

Table 1 Profiles and clinical data in 10 patients underwent PTBD procedure

No. of pts.	Age	Sex	B.W. (Kg)	Diagnosis	T.B. (mg/dl)	ALP (IU/l)	GOT (IU/l)	TP (g/dl)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	K value of ICG test	Bacteria in bile	Maximal CPM concentration in bile (μg/ml)
1	72	♀	40.8	gallbladder cancer	21.9	1288	78	6.3	10.2	9100	-	-	6.61
2	80	♂	43.0	bile duct cancer	7.5	266	133	6.0	10.7	3100	0.117	-	14.9
3	64	♂	51.5	bile duct cancer AOSC	21.1	495	46	6.4	10.1	18500	0.065	Enterobacter sp	2.47
4	62	♂	64.0	cancer of the papilla of Vater	3.9	1574	84	6.0	12.6	6200	-	Acinetobactor Staphy. aureus	59.8
5	70	♀	50.0	bile duct cancer	11.3	1983	116	6.9	11.5	14800	0.154	Klebsiella α-hemolytic strept.	12.10
6	74	♂	43.5	pancreas head cancer	18.2	1356	50	5.9	13.7	6400	-	-	13.10
7	57	♂	40.0	gallbladder cancer	36.0	1368	127	6.2	12.7	6300	0.060	-	20.80
8	69	♀	60.0	bile duct cancer	9.7	1145	185	7.5	12.9	6200	0.158	-	55.80
9	60	♀	40.0	sigmoid cancer with lymph nodes metastasis of pericholodochus	5.6	2121	150	6.6	10.0	7300	0.151	-	76.60
10	67	♂	56.0	bile duct cancer	24.3	415	96	5.5	12.1	8000	0.069	-	6.00

AOSC : acute obstructive suppurative cholangitis

Fig. 1 Method. PTBD was done at 30 minutes after the infusion of 1g CPM. After the infusion of CPM, serum and bile samples were drawn at 30-minute intervals for 150 minutes.



CPM の濃度測定は E. coli NIHJ を検定菌とし、培地は感受性用培地 (栄研) を用い paper disc 微生物学的定量法にて行った。0.6μg/ml を測定限界とした。

5) 臨床検査とくに肝機能検査法

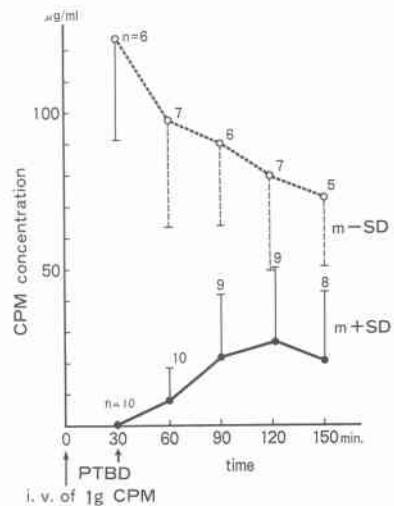
抗生剤投与群 (PTBD 施行時) に肝機能検査を行い、total bilirubin (T.B.), alkaline phosphatase (ALP), glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) と胆汁内 CPM 最高濃度との相関関係を求め、肝機能障害と抗生剤の胆汁内移行における関係を検討した。また、減黄され血清 T.B. 値が 5mg/ml 以下になった時期に indocyanine green (ICG) 試験を施行し 15 分消失率 (K 値) と抗生剤の胆汁内移行状態との関連性を検討した。

成 績

1) 胆道閉塞解除前後における抗生剤の胆汁内移行

Fig. 2, 3 に経時的血中および胆汁中の CPM 濃度を示した。閉塞性黄疸非解除時の胆汁中 (PTBD 施行直後の胆汁) の CPM 濃度は 0.6μg/ml 以下すなわち測定不能で、全例全く抗生剤の胆汁移行は認められな

Fig. 2 Changes of CPM concentration in serum and bile after intravenous administration of 1g CPM. Open circles are for mean CPM concentration in serum and closed circles for in bile.



かった。PTBD が行われ閉塞が解除されると 30 分後に 8.3±11.1μg/ml と比較的低濃度ではあるが、速やかに CPM の胆汁移行が認められ、その peak 値は PTBD 後 90 分であった。

また血清 CPM 濃度は、胆道閉塞解除後 CPM の胆汁内移行が認められるにつれ漸減した。

2) 抗生剤の胆汁内移行状態と各臨床検査値との関係

胆汁内移行状態を胆汁内の CPM 最高濃度で示し、

Fig. 3 Changes of CPM concentration in bile after intravenous administration of 1g CPM in all patients. Number is for patients number.

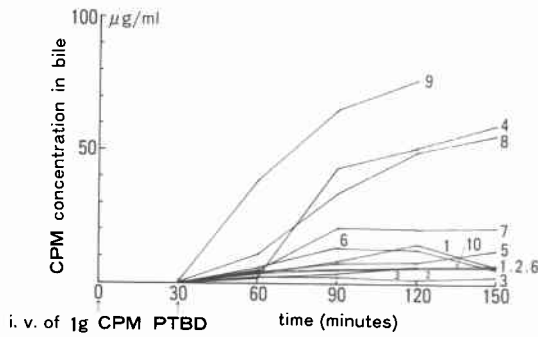


Fig. 6 Relationship between CPM concentration in bile and total serum bilirubin level.

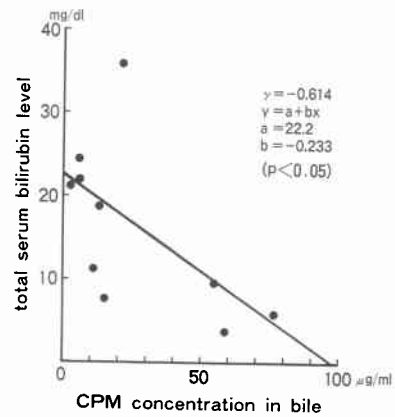


Fig. 4 Relationship between CPM concentration in bile and ALP.

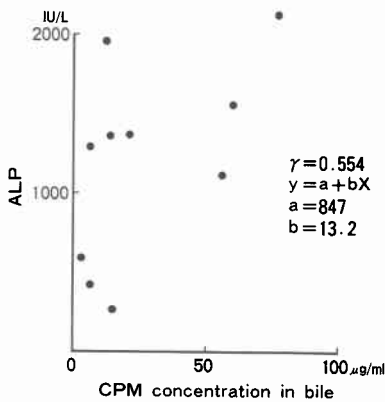


Fig. 7 Relationship between CPM concentration in bile and K value of ICG test.

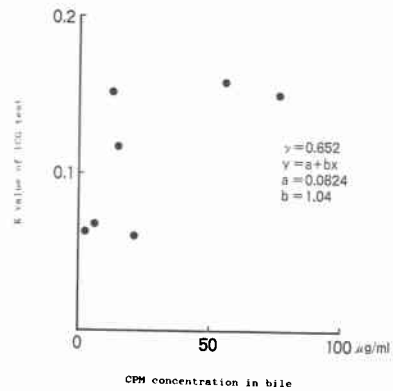


Fig. 5 Relationship between CPM concentration in bile and GOT.

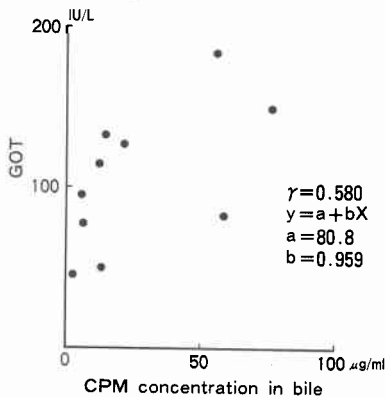
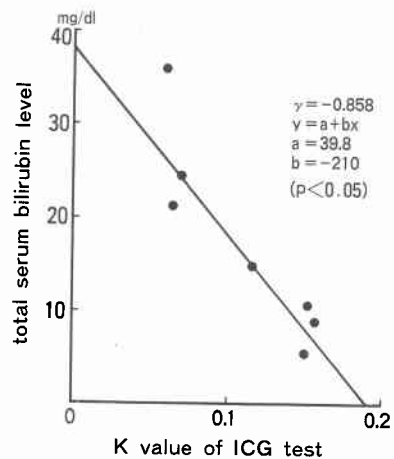


Fig. 8 Relationship between K value of ICG test and total serum bilirubin level.



各検査値との相関を調べた。PTBD施行時のALP、GOTと胆汁中CPM最高濃度とは相関は認められなかった(Fig. 4, 5)。胆汁内CPM濃度と血清TB値は相関係数 -0.614 ($p < 0.05$)で有意の負の相関を認めた(Fig. 6)。また、ICG消失率とは相関係数 0.652 で有意差はないものの高い相関傾向を示した(Fig. 7)。血清TB値とICG K値との関連性をみるとその相関係数は -0.856 で負の相関 ($p < 0.05$)を認めた(Fig. 8)。

考 察

閉塞性黄疸時における抗生剤の胆汁内移行についての検討は従来より行われているが、閉塞解除前後における臨床的検討は、その手技上の困難性より報告が少ない。多くは閉塞解除後の胆汁排泄安定期に行われている。経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)が超音波誘導下に行われるようになってから閉塞解除時に胆道出血の合併を回避でき、閉塞解除前後における抗生剤の胆汁内移行についての検討が可能且つ正確なものとなった。われわれは、胆道造影上完全閉塞を示した症例を選び、閉塞解除前後におけるCPMの胆汁移行について検討した。閉塞解除前の胆汁はPTBD施行直後の胆汁と考えることができ、それには黄疸の強さに関係なく抗生剤の移行が認められなかった。高田ら⁹⁾がすでに報告している結果と同様で、閉塞解除なしには抗生剤の胆汁内移行が認められないと考えられる。臨床的には、胆道感染を伴った閉塞性黄疸の治療に対し抗生剤投与が一般的に行われるが、閉塞解除なしでは抗生剤の十分な効果が期待できないことを示している。

閉塞性黄疸時の抗生剤胆汁移行を規制する因子について考察するにあたり、その最大の規制因子は前述したごとく胆汁流出状態と考えられる。すなわち、閉塞解除前では胆汁流出がなく胆道内圧が高いため抗生剤の胆汁内移行を認めず、解除後では多量の胆汁流出とともに内圧が低くなり、比較的速やかな抗生剤胆汁内移行を示した。さらに、黄疸の強さに関係なく胆道閉塞解除前の胆汁内にCPMの移行がほとんど認められなかった結果がこれを裏付けていると考えられる。

次に各臨床検査値、特に肝機能検査値との関連性であるが、今回の結果は胆汁中CPM最高濃度と血清T.B.値との相関係数が -0.614 ($p < 0.05$)で負の相関を認め、黄疸が高度なほど抗生剤の胆汁内移行が悪くなる傾向を示した。この点では諸家の報告と一致した。GOT、ALPに関して、諏訪ら²⁾はCefoperazoneの

biliary excretion ratioが負の相関を示したと報告し、肝機能障害時に抗生剤の胆汁内移行が低下するとの意見が一般的である。今回の検討でCPM胆汁中最高濃度とGOT、ALPとの間には一定の関係がなく、むしろ正の相関係数を示したところは、これまでの報告と異なった結果であるが、次のように説明ができると思われる。すなわち、抗生剤の胆汁内移行は胆汁の流出状態、胆道閉塞の状態に強く規制される。かかる病態下ではGOT、GPT、ALPの検査値が胆汁流出状態を反映していないため、一定の関係が得られなかったと考えられる。胆道閉塞時におけるGOT、GPT、ALPからは胆道閉塞解除後における抗生剤の胆汁内移行状態を予測できないといえる。

胆汁中CPM最高濃度とICG消失率、ICG消失率と血清T.B.値の相関係数がおのおの 0.652 、 -0.856 でかなりの相関係数を認めたことから次のことが推察できる。黄疸が高度なほど減黄がなされ、GOT、GPT、LDH、ALPなど肝機能が正常に復したとしても、肝血流量低下、グリソン鞘の線維化など肝の間質系の障害が続いていると考えられ、閉塞解除直後ではそれらの障害がさらに強いと予測される。すなわち、ICG試験が肝間質系の変化(小葉改築、グリソン鞘の線維化)と相関し肝血流量に影響されることから、抗生剤の胆汁内移行は肝血流量、グリソン鞘の線維化に影響を受ける可能性のあることが示唆された。

しかし、抗生剤が肝細胞に取り込まれ、胆汁内どのような過程を経て排泄されていくかは解明されていない。川口⁸⁾は胆道ドレナージ直後に抗生剤の胆汁内濃度が急激に上昇することを報告し、その現象を血中から胆汁中に至る逆短絡路を提唱し説明している。今回の検討では逆短絡路を示唆する症例は認められなかった。

早川ら⁹⁾、吉岡¹⁰⁾、津田ら¹¹⁾は胆汁分泌機構に大きな役割を持つ胆汁酸、特にÜrsodeoxycholic acid(UDCA)を併用して抗生剤胆汁内移行に対する影響を検討し、胆汁排泄安定期に抗生剤胆汁内移行が増加することを報告している。閉塞性黄疸は生理的腸肝循環が遮断され、肝における胆汁酸の合成低下あるいは胆汁酸代謝異常が生じている病態下である¹²⁾。しかるに胆汁酸が胆汁分泌および抗生剤の胆汁内排泄に対し大きな関わりをもつと考えられ、今後より一層の解明が期待される。

最後にCPMの閉塞性黄疸時の胆道感染にたいする予防あるいは治療効果については、グラム陽性、グラ

△陰性菌にたいして幅広い抗菌作用があり E. coli 属, Pseudomonas 属, Klebsiella 属の最小発育阻止濃度 (MIC) がほぼ $10\mu\text{g/ml}$ 以下である。今回の検討では 10 例中 7 例が $10\mu\text{g/ml}$ 以上の胆汁内最高濃度を示し、充分有効な薬剤であることを付け加える。

本論文の要旨は第 34 回消化器外科総会において発表した。

稿を終るにあたり、ceftiraxime の測定に御協力を頂いた万有製薬株式会社に感謝いたします。

文 献

- 1) 高田忠敬, 羽生富士夫, 福島靖彦ほか: 閉塞性黄疸における抗生剤の胆汁内移行に関する検討. 日消病会誌 73: 941-949, 1976
- 2) 諏訪敏一, 遠山信幸, 平形 征ほか: 経皮経肝の肝内胆道挿入法による Cefoperazone の体内動態の検討. Jpn J Antibiot 38: 2033-2044, 1985
- 3) 松本俊彦, 森脇 稔, 飯塚康彦: Cefoperazone の閉塞性黄疸時の胆汁中移行に関する臨床的検討. Jpn J Antibiot 39: 2795-2802, 1986
- 4) 品川長夫, 柴田純孝, 城 義政ほか: Cefpiramide (SM-1652) の胆汁および肝胆道系組織への移行性について. Chemotherapy 34: 16-20, 1986
- 5) 辻 光昭, 大宮東生, 阿曾和哲ほか: 閉塞性黄疸時

における Cefoperazone の体内動態について. 外科診療 28: 241-246, 1986

- 6) 谷村 弘, 小林展章, 齊藤 徹ほか: 胆道感染症の化学療法 (XV) Cefpiramide (SM-1652) の胆汁中移行と胆嚢組織害濃度. Chemotherapy 31: 180-186, 1983
- 7) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一ほか: Cefpiramide (SM-1652) の人組織内濃度について. Chemotherapy 31: 169-178, 1983
- 8) 川口英弘: 胆道閉塞前後における抗生物質の胆汁中移行に関する実験的研究, 特に胆汁中胆汁酸との関連を中心に. 日消病会誌 86: 50-56, 1989
- 9) 早川富博, 東 克謙, 片桐健二ほか: 抗生剤の胆汁中移行に対するウルソデオキシコール酸の影響. 日消病会誌 82: 93-98, 1985
- 10) 吉岡一典: Cefmetazole の胆汁内移行に関する検討—Ursodeoxycholic Acid 経口投与の影響について—. 基礎と臨 16: 3493-3497, 1982
- 11) 津田 寛, 藤間利之, 安田秀光: 緊急胆道ドレナージ後の黄疸遷延とその対策. 腹部救急診療の進歩 7: 197-201, 1987
- 12) 牧野 勲, 武部和夫: 胆汁酸代謝とその臨床的意義. 消化器科 8: 600-608, 1988

Excretion of an Antibiotic into Human Bile in Patients with Obstructive Jaundice

Kiyoshi Sakuraba, Takehiko Soeno, Seiji Ito, Kozo Suzuki, Kazuo Shindo,

Naoki Mizuguchi*, Masato Takeda* and Tsuyoshi Mukojima*

Department of Surgery, Akita City Hospital

*Department of Gastroenterology, Akita Medical Center

Excretion of an antibiotic into human bile as well as various factors influencing the excretion were studied in 10 patients with obstructive jaundice. In this study the antibiotic ceftiraxime (CPM) was used. When the bile duct was completely obstructed, CPM was never excreted. However, it was excreted relatively soon after release of the biliary obstruction. The rate of excretion of CPM in the presence of obstructive jaundice appeared to be strongly affected by the state of bile flow. After release of the biliary obstruction, a statistically significant negative relationship between the maximum CPM concentration in the bile and the total serum bilirubin level ($p < 0.05$) was shown. Thus the excretion of CPM into the bile might decrease with advance in the severity of jaundice. Moreover, the possibility that fibrosis of Glisson's capsule and blood supply to the liver might affect the rate of excretion of the antibiotic into the bile is suggested, because the maximum biliary CPM concentration tended to correlate with the K value in the indocyanine green test.

Reprint requests: Kiyoshi Sakuraba Department of Surgery, Akita City Hospital
4-30 Kawatomotatsuoka-cho, Akita City, 010 JAPAN