

胆道感染症に対する Ofloxacin の基礎的・臨床的検討

志村秀彦・山本 博・鳥谷 裕・浅川昌平

福岡大学医学部第一外科学教室

大 熊 隆 介・林 田 隆 博

産業医科大学第一外科学教室

久次武晴・山本 裕 士・中間輝次・原 田 真 美・藤 原 博

溝口哲郎・副島真一郎・嘉敷 徹・湯ノ谷誠二・馬島英明

樋口剛久

佐賀医科大学外科学教室

平 昭雄・小笹剛一・坂口信昭・古原 清

浜の町病院外科

緑 川 透

唐津赤十字病院外科

古 澤 悌 二

古賀病院消化器科

幾 野 政 和

中間市立病院外科

(昭和 59 年 4 月 9 日受付)

新しく開発された合成抗菌剤 Ofloxacin(DL-8280)の胆汁中濃度の測定と胆道感染症に対する臨床効果を検討した。

胆道ドレナージを造設した2名の患者に本剤1日量600mgを分3で経口投与し胆汁中の薬剤濃度を経時的に検索した。初回投与後4時間で胆汁中濃度はそれぞれ4.39, 5.69 $\mu\text{g/ml}$ に達し8時間目(2回目内服後4時間)4.01, 6.49 $\mu\text{g/ml}$ となり10時間目(3回目内服後1時間)では4.89, 8.27 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度に維持された。同様に12例に Ofloxacin を3~4日間連続投与した症例について同様な測定を行なった成績では、単日投与例より高濃度を示す症例が多く10 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したものは12例中8例であった。

経皮経肝胆管ドレナージ(PTCD)または手術的胆管内ドレナージ施行例で、経過中に胆管炎の症状を呈した44例に本剤1日量600mgを4~10日間投薬した結果、主治医の判定による臨床効果は著効1例、有効22例、やや有効9例、無効5例、判定不能7例で有効率は62.2%であった。

細菌学的には本剤投与前分離された66株中45株が消失し消失率は68.2%であった。グラム陰性菌に対しては45株中38株消失、消失率84.4%を示した。

胆汁内細菌が分離同定された例について客観的評価をするため、胆汁の肉眼的所見と細菌学的効果から判定基準を作成し評価を行なった。評価可能症例は33例で著効1例、有効22例、無効10例で有効率は69.7%であった。

臨床症状を呈するような副作用はみられなかった。

Ofloxacin(DL-8280, 以下 OFLX と略す)は第一製薬株式会社中央研究所において新たに開発されたbenzoxazine 核を有する合成抗菌剤である。本剤と近縁の抗

菌剤には Nalidixic acid(NA), Piromidic acid(PA), Pipemidic acid(PPA) などがあり、近年さらに強い抗菌力をもつ Cinoxacin(CINX), Norfloxacin(NFLX)な

Fig. 4 Biliary concentration of ofloxacin in serial treatment, 3rd~4th day (T. Bilirubin < 2.5 mg/dl)

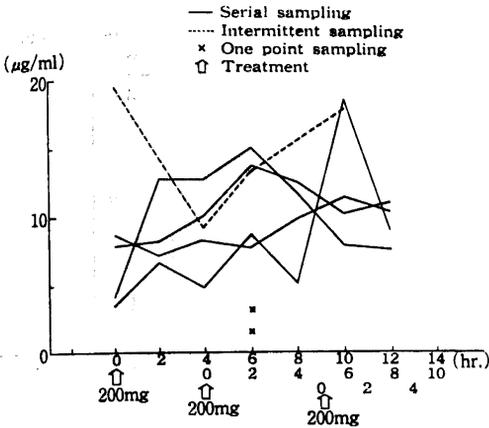


Fig. 5 Biliary concentration of ofloxacin in serial treatment, 3rd~4th day (T. Bilirubin ≥ 2.5 mg/dl)

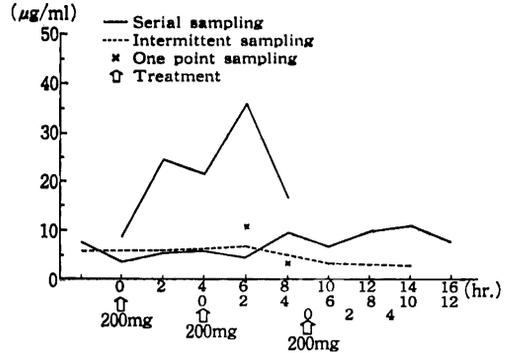


Table 3 Protocol for clinical evaluation of ofloxacin in the treatment of biliary tract infection

1. Purpose :
To evaluate the efficacy and safety of ofloxacin for the treatment of biliary tract infection by an open study
2. Subject :
Patients who can take orally the drug and from whose biles bacteria can be isolated and identified are included.
 - 1) Patients under percutaneous transhepatic drainage of biliary tract (PTCD)
 - 2) Patients who have fistula with obstructive jaundice
 - 3) Patients under choledochal drainage
3. Dosage and duration :
200mg, t.i.d. after meal (600mg/day), 3 to 14 days
4. Concomitant use of drugs :
Patients should not receive any of other chemotherapeutics, anti-inflammatory and antipyretic/analgesic agents
5. Items of observation and examination :
 - 1) Subjective symptoms
Spontaneous pain
Tenderness
 - 2) Objective findings
WBC count
Bile findings
Body temperature
 - 3) Bacteriological examination
Count of bacteria in bile
MIC
Identification of causative organism
6. Judgement of efficacy :
 - 1) Effect on symptoms and laboratory findings by physician
 - 2) Effect on bacteria in bile
 - 3) Clinical efficacy evaluated by the committee

Table 4 Surgical procedure on the biliary tract disease

Original disease	A group				B group			
	Procedure*			Total	Procedure*			Total
	1	2	3		1	2	3	
Cholelithiasis	2	5	17	24		1	3	4
Hepatolithiasis			2	2			1	1
Obstructive jaundice	2	1		3				
Cancer of bile duct	1		1	2	1			1
Cancer of pancreatic head	1	1		2				
Cancer of duodenal papilla			1	1				
Cholecystitis		1		1				
Dilatation of common bile duct							1	1
Empyema of gall bladder		2		2				
Total	6	10	21	37	1	1	5	7

*Procedure

- 1 : Percutaneous transhepatic cholangio-drainage (PTCD)
- 2 : External drainage of gall bladder
- 3 : External choledochal drainage

および胆石症で胆管ドレナージが併施されたものなどについてドレナージ経過中に二次的に胆道感染を起こしたものを治験対象とした。すなわち昭和 57 年 9 月から昭和 58 年 7 月までに前記 7 施設に入院加療中、OFLX 投薬の対象となったものは 44 例であり、いずれも発熱、疼痛、胆汁所見などから胆道感染と診断し胆汁の細菌学的検索を行ない得た症例である。この 44 例について本剤の臨床的効果が検討された。

細菌に対する効果を検討するため、便宜上本剤投与前の胆汁から細菌を分離同定できた症例 (A 群) と、細菌が発育しないか不明であった症例 (B 群) とに大別した。A 群は 37 例、B 群は 7 例であった。対象の性別は男性 26 例、女性 18 例で、年齢は 37 歳から 84 歳、平均 64.0 歳と比較的高齢者が多かった。

対象症例の原疾患は Table 4 にドレナージ施行術式とともに示した。すなわち胆石症 28 (うち有黄疽 4 例、胆管炎合併 2 例)、肝内結石症 3、閉塞性黄疽 3、胆嚢嚢腫症 2、十二指腸乳頭部癌 1、胆管癌 3、膵頭部癌 2、急性胆嚢炎 1、胆管拡張 1 で、A 群では 6 例に PTCD、10 例に胆嚢外瘻、21 例に総胆管ドレナージが施行され、また B 群では 1 例に PTCD が、1 例に胆嚢外瘻、5 例に総胆管ドレナージが施行されている。

2. 投薬方法

OFLX 錠 (1 錠中に Ofloxacin 100 mg 含有) を 1 日量 600mg を分 3 にて、3 日以上 14 日以内投与を原則とした。

抗生物質、合成抗菌剤、消炎剤など薬効判定に影響を及ぼすものの併用は禁止した。

3. 検討方法および判定基準

1) 主治医による判定

主治医は投薬開始日、3 日目および終了時 (4~14 日目) に自覚症状として自発痛と圧痛、他覚的所見として体温、臨床検査所見として末梢血白血球数、血清ビリルビン値、GOT、GPT、CRP、Al-P、ESR および胆汁所見を観察した。

自発痛、圧痛はその程度を患者の訴えにより著明、軽度、無の 3 段階に区別した。体温は熱型表を作成しその推移を記録した。

胆汁所見は、肉眼的に胆汁の濁り、色調、凝塊の混入などの状態および、場合によっては沈渣の鏡検により炎症性凝塊の存在などから異常と正常に区別した。

主治医は自覚所見、臨床検査所見および胆汁所見などを総合して“自覚所見判定”を次の 4 段階で行なった。

著効：投与前に異常を示した自覚症状、臨床検査所見および胆汁所見のすべてが 5 日以内に正常化したもの。

有効：投与前に異常を示した自覚症状、臨床検査所見および胆汁所見の過半数以上が 7 日以内に正常化したか、改善したもの。

やや有効：投与前に異常を示した自覚症状、臨床検査所見および胆汁所見の半数以下が 7 日以内に正常

化または改善したものを。

無効：投与前に異常を示した主要項目のすべてが7日以内で不変または増悪したものを。

細菌学的検査は各施設でドレナージ胆汁中の細菌について分離同定と菌量の測定を行なうと同時に同一検体を嫌気ポーター（クリニカルサブライク）で第一製薬株式会社中央研究所に移送し、菌種の同定とMICの測定（ 10^6 cells/ml）を集中的に行なった。各施設での菌量の計測は胆汁を適宜 Buffer で希釈し、Heart Infusion Agar Plate に塗布し、生育したコロニー数と希釈倍数からその菌量を求め

卍： 10^7 cells/ml 以上

卄： $10^5 \sim 10^6$ cells/ml

＋： 10^4 cells/ml

±： 10^3 cells/ml

－： 10^3 cells/ml 未満

菌種の同定はCOWAN and STELL 法に準じて各菌群の Family または Genus を同定した。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従って行なった。

細菌学的効果の判定は投薬開始時の細菌に対して次の6段階で判定した。

菌消失：細菌が消失したものを。

菌減少：菌種に変化なく細菌が減少したものを（卍→卄・＋・±、卄→＋・± または 十→±）。

一部消失：複数菌感染で一部の細菌は消失したが、他の一部の菌が残存または菌交代を起こしたものを。

菌交代：投薬開始時の細菌は消失したが、新たな菌が出現したものを。

不変：菌種、菌量ともに不変のものを。

不明：投与後に細菌学的検査がなされなかったか、投与前に菌が生育しなかったものを。

投薬後に細菌学的検査が行なわれなかった症例は“不明”として細菌学的効果判定から除外した。なお各施設で分離同定された菌種と集中測定された菌種の間 Genus が相違するものがあつたがすべて記録することとした。

2) 委員会判定

著者らは細菌学的検査と胆汁所見という客観的な因子の組合せから胆道感染症に対する薬剤の効果判定の基準を作り主治医判定とは別個に判定を行なって来たが、今回も下記のごときその基準に従って評価を行ない、これを委員会判定とした。

著効：胆汁所見が正常化し、細菌学的には細菌の消失が認められたものを。

有効：胆汁所見が正常化し、細菌の減少または一部消

失が認められたもの。胆汁所見は正常のまま推移し、細菌学的には消失、減少あるいは一部消失または菌交代が認められたもの。胆汁所見は異常のまま推移したが、細菌学的には消失または減少が認められたもの。

無効：胆汁所見、細菌学的効果ともに不変のもの、および一部菌消失または菌交代が起こつたが、胆汁所見の異常化または異常のまま推移したものを。

4. 成績

対象 44 例のうち胆汁中細菌を分離同定し得た 37 例（A群）を Table 5 に、細菌検索がなされなかったものおよび投薬前に細菌が陰性であった 7 例（B群）を Table 6 に表示した。

1) 総症例の成績

全 44 例を重症度によって軽症、中等症、重症の3段階に分け、臨床効果の評価を主治医判定で行ない、これを Table 7 に示した。全体では著効 1 例、有効 22 例、やや有効 9 例、無効 5 例、判定不能 7 例で、著効と有効を合わせた有効率は 37 例中 23 例 62.2% であった。臨床効果判定例の 37 例の重症度別では軽症 29 例中 17 例（58.6%）、中等症 4 例中 3 例（75%）、重症 4 例中 3 例（75%）であった。

2) A群の成績

本薬剤使用前に胆汁から細菌が検出されたものは 37 例で、このうち細菌学的効果が判定可能なものは 33 例であった（Table 8）。主治医による判定では著効 1 例、有効 20 例、やや有効 4 例、無効 5 例、判定不能 7 例であった。すなわち著効、有効を合わせた有効率は 30 例中 21 例 70.0% であった。臨床効果判定例の重症度別では軽症の 22 例中有効 15 例で有効率 68.2%、中等症 4 例中 3 例 75.0%、重症は 4 例中著効 1 例、有効 2 例で有効率 75.0% であった。またこの群を単独菌感染と複数菌感染に分けてみると、単独菌感染 14 例のうち著効 1 例、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 2 例、判定不能 3 例で著効、有効を合わせた有効率は 11 例中 8 例 72.7% となった。複数菌感染は 23 例あり有効 13 例、やや有効 3 例、無効 3 例、判定不能 4 例、有効率は 19 例中 13 例 68.4% であった（Table 9）。

細菌学的効果は菌消失 8 例、菌減少 0、一部消失 14 例、菌交代 5 例、不変 6 例、不明 4 例であった。消失率は細菌学的効果判定可能例 33 例中 8 例 24.2% であった。

細菌の菌種と主治医判定の関係を Table 10 に示した。37 例から 72 株が分離された。単独感染では *P. cepacia* の 1 株に著効、*S. faecalis* は 3 株中 2 株、*K. pneumoniae* は 4 株中 3 株に有効、*E. coli*、*P. morgani*

Table 5-1 Clinical summary of

No.	Name Age Sex	Original disease *1	Seve- rity *2	Dosage mg × time × days	Symptoms and laboratory findings						
					Pain	Tenderne- ss	Fever	Bile *3	WBC	T. bil- irubin	GOT
1	Y.E. 70M	Cancer of pancreas head	Se.	200 × 3 7	-	+	<37	A	9,300	6.0	47
					-	-	<37	N	5,300	3.9	34
2	M.L. 70M	Empyema of gall bladder	Sl.	200 × 3 9	+	+	<37	N	20,700	1.3	26
					-	+	<37	N	6,900	0.9	26
3	A.H. 70F	O. J.	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	10,600	3.5	30
					-	-	<37	N	8,500	2.7	12
4	H.L. 68M	Cancer of bile duct	Se.	200 × 3 8	-	-	<37	N	3,900	1.5	11
					-	-	<37	N	3,600	0.9	11
5	S.A. 67F	C. L.	Sl.	200 × 3 7	-	-	<37	N	6,600	0.5	11
					-	-	<37	N	5,500	0.5	12
6	T.K. 43M	Hepato- lithiasis	Mo.	200 × 3 7	-	+	<37	N	6,900	0.5	33
					-	-	<37	N	6,900	0.5	63
7	A.N. 38M	C. L. O. J.	Sl.	200 × 3 10	-	-	<37	N	8,400	3.4	46
					-	-	<37	N	7,500	1.9	59
8	Y.H. 84M	C.L. Cholangitis	Sl.	200 × 3 6	-	-	<37	A	6,700	2.6	36
					-	-	<37	A	4,500	1.9	116
9	M.O. 61M	C. L. Cholangitis	Sl.	200 × 3 10	-	-	<37	A	4,600	0.4	24
					-	-	<37	A	5,600	0.6	25
10	H.K. 53M	Cancer of duodenal papilla	Mo.	200 × 3 9	-	-	<37	A	7,100	1.1	52
					-	-	<37	A	6,800	1.0	51
11	Y.H. 64F	C. L.	Sl.	200 × 3 8	+	+	<37	N	6,000	0.3	54
					-	-	<37	N	4,800	0.4	112
12	S.Y. 55M	Hepato- lithiasis	Sl.	200 × 3 8	-	-	<37	N	7,400	0.5	24
					-	-	<37	N	6,400	0.4	15

*1 ~ *4 : See Table 6.

DL-8280 treatment for A group

			Isolated organism		Effect on bacteria	Physician's judgement *4	Committee judgement *4	Remarks
GPT	CRP	ESR	Before After	Count Count				
34 23	- -	50	<i>P. cepacia</i> -	#+ -	Eliminated	Excellent	Excellent	Basophil ↗
9 10	+ +	10 33	<i>P. morganii</i> -	+ -	Eliminated	Good	Moderate	-
18 9			<i>S. faecalis</i> <i>Acinetobacter</i> -	#+ ## -	Eliminated	Good	Moderate	-
5 6	2+ 2+		<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>		Partially eliminated	Poor	Moderate	-
14 15			<i>K. pneumoniae</i> N. T.		Unknown	Good	N.E.	-
112 105	+ 2+		<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	## ## ## ## ## ## ##	Partially eliminated	Good	Moderate	-
56 82			<i>E. cloacae</i> NF-GNR <i>E. cloacae</i> NF-GNR	## ## + ##	Unchanged	Good	Poor	-
27 104	2+ +	12	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	## ##	Replaced	Fair	Poor	-
20 16	2+		<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	## ## ## ## ##	Partially eliminated	Good	Poor	-
58 37	+		<i>S. faecalis</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> NF-GNR	## ## ## ## ## ##	Partially eliminated	Good	Poor	-
52 91			<i>K. pneumoniae</i> -	-	Eliminated	Good	Moderate	-
15 5	3+ +		<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>H. alvei</i> Anaerobe Anaerobe <i>Candida</i> <i>T. glabrata</i>	## ## ## ## ## ## ## ##	Partially eliminated	Good	Moderate	-

Table 5-2 Clinical summary of

No.	Name Age Sex	Original disease *1	Seve- rity *2	Dose mg × times days	Symptoms and laboratory findings						
					Pain	Tenderness	Fever	Bile *3	WBC	T.bil- irubin	GOT
13	Y.S. 79F	C.L.	Sl.	200 × 3 8	-	-	<37	N	6,300	0.8	62
					-	-	<37	N	3,600	0.6	57
14	H.N. 62F	O.J.	Sl.	200 × 3 1	-	-	<37	N	6,000	17.1	38
					-	-	<37	N	10,200	17.0	35
15	S.L. 37F	C.L.	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	5,100	1.1	26
					-	-	<37	N	3,600		88
16	Y.K. 60F	C.L.	Sl.	200 × 3 4	-	-	37-38	N	9,200	0.5	126
					-	-	<37	N	5,800	0.3	43
17	S.A. 65M	C.L.	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	7,300	1.0	46
					-	-	<37	N			
18	Y.L. 67F	C.L.	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	5,500	0.4	31
					-	-	<37	N	4,900	0.4	27
19	M.Y. 77M	O.J.	Sl.	200 × 3 4	-	-	<37	N	7,000	6.3	70
					-	-	<37	N	5,700	5.1	52
20	T.M. 55M	C.L.	Sl.	200 × 3 5	-	-	37-38	N	11,100	0.6	15
					-	-	<37	N	6,000	0.5	75
21	T.M. 55M	C.L.	Sl.	200 × 3 4	-	-	<37	A	4,400	0.5	50
					-	-	<37	A	4,800	0.6	56
22	K.I. 68M	Empyema of gall bladder	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	6,000	0.5	34
					-	-	<37	N	4,900	0.5	29
23	K.K. 73F	C.L. O.J.	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	6,800	1.2	61
					-	-	<37	N	4,400	0.8	30
24	K.I. 53F	C.L. O.J.	Sl.	200 × 3 5	-	-	38-39	N	11,500	6.4	618
					-	-	38-39	N	10,100	13.8	451
25	Y.K. 74F	Cancer of pancreas head	Sl.	200 × 3 9	-	-	<37	N	11,800	2.2	45
					-	-	<37	N	5,000	2.0	65
26	Y.T. 56F	C.L.	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	A	6,800	1.0	35
					-	-	<37	N	4,300	0.6	29

*1~*4: See Table 6.

DL-8280 treatment for A group (Continued)

GPT	CRP	ESR	Isolated organism		Effect on bacteria	Physician's judgement *4	Committee judgement *4	Remarks
			Before After	Count Count				
65 71	-		<i>E. coli</i> -	# -	Eliminated	Good	Moderate	-
24 23			<i>P. putida</i> -	+	Eliminated	N.E.	Moderate	-
23 264			<i>E. cloacae</i> <i>F. meningosepticum</i>		Replaced	N.E.	Moderate	-
137 43			<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>T. glabrata</i>	#	Unchanged	Good	Poor	-
65			<i>S. durans</i> <i>Flavobacterium</i> <i>A. hydrophilia</i> <i>S. durans</i>	# # #	Partially eliminated	N.E.	Moderate	-
27 24			<i>S. faecalis</i> N.T.	+	Unknown	N.E.	N.E.	-
40 31			<i>A. lwoffii</i> <i>Peptococcus</i> <i>P. fluorescens</i> <i>Peptococcus</i>	# + + +	Partially eliminated	N.E.	Moderate	-
18 117			<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	#	Unchanged	Good	Poor	-
104 76			<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>		Unchanged	Poor	Poor	-
45 30	- -		<i>S. faecalis</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. morganii</i> <i>A. hydrophilia</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. fluorescens</i>		Partially eliminated	N.E.	Moderate	-
81 24	- -		<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i> -	-	Eliminated	N.E.	Moderate	-
511 361	+ +		<i>C. freundii</i> N.T.		Unknown	Poor	N.E.	-
14 55	+ -		<i>K. pneumoniae</i> -	# -	Eliminated	Good	Moderate	-
38 26	- -		<i>S. faecalis</i> <i>S. lactis</i> <i>S. faecalis</i>		Partially eliminated	Good	Moderate	-

Table 5-3 Clinical summary of

No.	Name Age Sex	Original disease *1	Seve- rity *2	Dosage mg × times days	Symptoms and laboratory findings						
					Pain	Tenderness	Fever	Bile *3	WBC	Tbil- irubin	GOT
27	S.Y. 66M	C.L.	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	10,000	0.7	25
					-	-	<37	N	9,000	0.4	16
28	K.T. 76M	C.L. O.J.	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	5,100	2.2	87
					-	-	<37	N	5,100	1.5	45
29	T.T. 70F	Cholecyst- itis	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	A	4,500	0.6	51
					-	-	<37	N	5,000	0.4	26
30	T.N. 73M	Cancer of bile duct	Sl.	200 × 3 5	-	-	<37	N	6,000	1.0	39
					-	-	<37	N	6,700	0.5	36
31	D.K. 73M	C.L.	Sl.	200 × 3 5	+	+	<37	A	3,200	0.4	19
					-	-	<37	N	2,700	0.5	29
32	A.N. 63M	C.L.	Sl.	200 × 3 6	+	+	<37	A	8,200	0.6	58
					-	+	<37	N	8,000	0.9	57
33	T.N. 83F	C.L.	Se.	200 × 3 6	+	++	37-38	A	3,900	0.3	33
					-	-	<37	N	4,200		34
34	I.S. 83F	C.L.	Se.	200 × 3 5	+	+	37-38	A	5,500	51	26
					-	-	<37	N	5,200		
35	N.S. 65M	C.L.	Mo.	200 × 3 5	++	+	37-38	A	9,900	11.4	79
					+	+	<37	A	9,400	5.9	69
36	K.S. 74F	C.L.	Sl.	200 × 3 6	+	+	<37	A	6,800	0.5	83
					-	-	<37	A	5,900	0.4	74
37	H.S. 68M	C.L.	Mo.	200 × 3 7	+	+	<37	N	9,000	0.5	294
					-	-	<37	N	5,900	0.4	72

*1 ~ *3 : See Table 6.

DL-8280 treatment for A group (Continued)

GPT	CRP	ESR	Isolated organism		Effect on bacteria	Physician's judgement **	Committee judgement **	Remarks
			Before	Count				
30 19	3+ +		<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>		Partially eliminated	Fair	Moderate	-
59 25	3+ +		<i>S. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> <i>Candida</i>		Partially eliminated	Fair	Moderate	-
64 31	2+ -		<i>E. aerogenes</i> <i>E. cloacae</i> <i>A. anitratus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i> <i>Elavobacterium</i>		Replaced	Good	Moderate	-
54 21	+ +		<i>S. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> <i>C. freundii</i>		Unchanged	Poor	Poor	-
14 12	3+ -		<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. avium</i>	# +	Replaced	Good	Moderate	-
79 69	2+ -	25 35	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. morgani</i> <i>A. hydrophilia</i> <i>P. morgani</i>		Partially eliminated	Good	Moderate	-
49 32	+ -	24 17	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. morgani</i> Anaerobe N.T.		Unknown	Good	N.E.	-
38 18	2+ 61 60		α - <i>Streptococcus</i> <i>Candida</i> <i>S. avium</i> <i>Candida</i>		Partially eliminated	Good	Moderate	-
65 52	3+ 3+		<i>S. faecalis</i> <i>Candida</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. putida</i> <i>Candida</i>	# # # #	Unchanged	Poor	Poor	-
111 118	2+ +-		<i>S. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	# # #	Partially eliminated	Fair	Poor	-
396 152	3+ -	24	<i>S. avium</i> <i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>		Replaced	Good	Moderate	-

Table 6 Clinical summary of

No.	Name Age Sex	Original disease *1	Seve- rity *2	Dosage mg × times days	Symptoms and laboratory findings						
					Pain	Tenderness	Fever	Bile *3	WBC	Tbil- irubin	GOT
38	T.N. 48M	Cancer of bile duct	Sl.	200 × 3 7	- -	- -	<37 <37	N N	4,100 2,200	3.7 2.7	135 11
39	I. I. 71M	Dilatation of common bile duct	Sl.	200 × 3 8	+ -	- -	<37 <37	N N	8,000 9,500	0.8 0.7	21 27
40	Y.N. 46F	C.L.	Sl.	200 × 3 5	- -	- -	<37 <37	N N	10,400 5,500	0.9 0.6	74 28
41	R.K. 49M	Hepato- lithiasis	Sl.	200 × 3 5	- -	- -	<37 <37	N N	6,500 3,200	14.3 4.2	43 62
42	S.O. 55M	C.L.	Sl.	200 × 3 5	- -	- -	<37 <37	A N	13,900 10,500	0.6 0.5	15 16
43	A.N. 63M	C.L.	Sl.	200 × 3 5	+ -	+ +	<37 <37	A A	8,800 6,300	0.6 0.4	77 49
44	K.M. 68F	C.L.	Sl.	200 × 3 10	++ -	+ -	37-38 <37	A N	5,300	0.4 0.5	21 16

*1 C.L.;Cholelithiasis, O.J.;Obstructive jaundice

*2 Se.;Severe, Mo.;Moderate, Sl.;Slight

*3 A;Abnormal, N;Normal

*4 N.E.;Not evaluable

Table 7 Clinical efficacy on all cases

Severity	Total cases	Excellent	Good	Fair	Poor	N.E.*	Effective rate
Slight	36		17	9	3	7	17/29 (58.6%)
Moderate	4		3		1		3/4 (75.0%)
Severe	4	1	2		1		3/4 (75.0%)
Total	44	1	22	9	5	7	23/37 (62.2%)

*N.E.;Not evaluable

Table 8 Clinical efficacy on group A

Severity	Total cases	Excellent	Good	Fair	Poor	N.E.*	Effective rate
Slight	29		15	4	3	7	15/22 (68.2%)
Moderate	4		3		1		3/4 (75.0%)
Severe	4	1	2		1		3/4 (75.0%)
Total	37	1	20	4	5	7	21/30 (70.0%)

*N.E.;Not evaluable

DL-8280 treatment for B group

GPT	CRP	ESR	Isolated organism		Effect on bacteria	Physician's judgement **	Committee judgement **	Remarks
			Before After	Count Count				
93 19	-	23 17	- -	- -	Unknown	Fair	N.E.	Eosinophil. ↗
16 37	+ -		- <i>S. faecalis</i>	-	Unknown	Fair	N.E.	-
89 48			- -	- -	Unknown	Fair	N.E.	-
140 169	2+ -		- -	- -	Unknown	Fair	N.E.	-
61 17	2+ -		- <i>S. marcescens</i> <i>Flavobacterium</i>	-	Unknown	Good	N.E.	-
119 57	2+	17	- <i>Streptococcus</i>	- #	Unknown	Fair	N.E.	-
22 21	+	49	<i>Candida</i> <i>Candida</i>		Unknown	Good	N.E.	-

Table 9 Clinical efficacy on group A by the type of infection

Type of infection	Total cases	Excellent	Good	Fair	Poor	N.E.*	Effective rate
Monomicrobial	14	1	7	1	2	3	8/11 (72.7%)
Polymicrobial	23		13	3	3	4	13/19 (68.4%)

*N.E.; Not evaluable

の各1株に有効, *C. freundii*, *S. faecalis* 各1株には無効, *S. faecalis*, *E. cloacae*, *P. putida* 各1株では判定不能であった。複数菌感染では 58 株が分離され有効 36 株, やや有効 6 株, 無効 5 株, 判定不能 11 株あり, 有効は 47 株中 36 株で有効率 76.6% を示した。*S. faecalis* 2 株, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *C. freundii* の各1株は無効であった。

菌種別に細菌学的効果をみた成績を Table 11 に示した。グラム陽性菌では 20 株中消失したのは 6 株であ

り, 不変 13 株, 不明 1 株で消失率は不明 1 株を除いた 19 株中 6 株, 消失率 31.6% であった。グラム陰性菌では不明 4 株を除いた 45 株中 38 株が消失した。消失率 84.4% であった。*P. aeruginosa* は 3 株中 1 株消失, 2 株不変, *S. marcescens* 1 株は消失した。嫌気性菌を含め, すべてを合計すると不明 6 株を除き 66 株中 45 株が消失し消失率は 68.2% であった。

Table 12 に単独菌感染と複数菌感染に分けて, それぞれの菌種別の消失率を示した。単独感染の症例から分

Table 10 Clinical efficacy evaluated by physician for each strains

Isolates		No. of strains	Excellent	Good	Fair	Poor	N.E.*	Effective rate
Monomicrobial infection	<i>S. faecalis</i>	4		2		1	1	2/3
	<i>E. coli</i>	1		1				1/1
	<i>P. morganii</i>	1		1				1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	1		3	1			3/4
	<i>E. cloacae</i>	1					1	
	<i>P. cepacia</i>	1	1					1/1
	<i>P. putida</i>	1					1	
	<i>C. freundii</i>	1				1		0/1
	Sub total	14	1	7	1	2	3	8/11 (72.7%)
Polymicrobial infection	<i>S. epidermidis</i>	1		1				1/1
	<i>S. faecalis</i>	11		6	2	2	1	6/10
	<i>α-Streptococcus</i>	1		1				1/1
	<i>Streptococcus</i>	3		2			1	2/2
	<i>E. coli</i>	5		4			1	4/4
	<i>P. morganii</i>	3		2			1	2/2
	<i>K. pneumoniae</i>	3		3				3/3
	<i>K. oxytoca</i>	1		1				1/1
	<i>Klebsiella</i>	2		2				2/2
	<i>E. cloacae</i>	7		5	1	1		5/7
	<i>E. aerogenes</i>	1		1				1/1
	<i>S. marcescens</i>	1			1			0/1
	<i>P. aeruginosa</i>	3		1	1	1		1/3
	<i>P. fluorescens</i>	1					1	
	<i>C. freundii</i>	4		1	1	1	1	1/3
	<i>Acinetobacter</i>	3		2			1	2/2
	NF-GNR	1		1				1/1
	<i>H. alvei</i>	1		1				1/1
	<i>Flavobacterium</i>	1					1	
	<i>A. hydrophilia</i>	2					2	
	<i>Peptococcus</i>	1					1	
Anaerobe	2		2				2/2	
Sub total	58		36	6	5	11	36/47 (76.6%)	
Total	72	1	43	7	7	14	44/58 (75.9%)	

*N.E.;Not evaluable

離された細菌の消失率は 72.7%(8/11), 複数菌感染では 63.6%(35/55) で全株については 65.2%(43/66) であった。

MIC と細菌学的効果との関係を Table 13 に示した。MIC を測定した 43 株全株が 12.5 µg/ml 以下と良好な結果が得られたが、しかし *P. aeruginosa* ではいずれも 1.56 および 3.13 µg/ml の低い MIC を示したにもかかわらず 3 株中 1 株のみが除菌されたに過ぎなかった。*S. marcescens* では MIC 1.56 µg/ml のものが消失、*S. faecalis* は 10 株中除菌されたのは MIC 1.56 µg/ml の

1 株のみであった。

投与後の出現菌を Table 14 に示した。44 株中 14 例から 13 菌種 20 株が検出された。すなわち *S. faecalis*, *Streptococcus*, *S. marcescens* 各 3 株, *Flavobacterium* 2 株をはじめ *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. fluorescens*, *P. putida*, NF-GNR, *F. meningosepticum*, *A. hydrophilia*, *P. acnes* 各 1 株である。

3) B 群の成績

胆汁中細菌が明らかでなかった症例 7 例の自己覚所

Table 11 Bacteriological effect on isolated strains

Isolates		No. of strains	Eliminated	Unchanged	Unknown	Eliminated rate
Gram positive	<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1
	<i>S. faecalis</i>	15	2	12	1	2/14
	<i>α-Streptococcus</i>	1	1			1/1
	<i>Streptococcus</i>	3	2	1		2/3
	Sub total	20	6	13	1	6/19 (31.6%)
Gram negative	<i>E. coli</i>	6	6			6/6
	<i>P. morgani</i>	4	2	1	1	2/3
	<i>K. pneumoniae</i>	7	4	1	2	4/5
	<i>K. oxytoca</i>	1	1			1/1
	<i>Klebsiella</i>	2	2			2/2
	<i>E. cloacae</i>	8	7	1		7/8
	<i>E. aerogenes</i>	1	1			1/1
	<i>S. marcescens</i>	1	1			1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2		1/3
	<i>P. cepacia</i>	1	1			1/1
	<i>P. fluorescens</i>	1		1		0/1
	<i>P. putida</i>	1	1			1/1
	<i>C. freundii</i>	5	3	1	1	3/4
	<i>Acinetobacter</i>	3	3			3/3
	NF-GNR	1		1		0/1
	<i>H. alvei</i>	1	1			1/1
	<i>Flavobacterium</i>	1	1			1/1
<i>A. hydrophilia</i>	2	2			2/2	
Sub total	49	37	8	4	37/45 (82.2%)	
Other	<i>Peptococcus</i>	1		1		0/1
	Anaerobe	2		1	1	1/1
Total		72	43	23	6	43/66 (65.2%)

Fig. 6 Laboratory finding

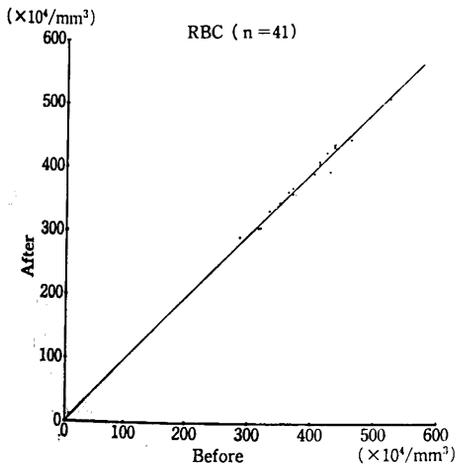


Fig. 7 Laboratory finding

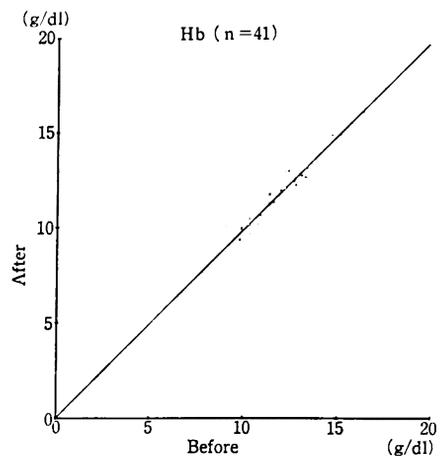


Table 12 Bacteriological effect on isolated strains

Isolates		Eliminated	Unchanged	Unknown	Eliminated rate
Monomicrobial infection	<i>S. faecalis</i>		3	1	0/3
	<i>E. coli</i>	1			1/1
	<i>P. morgani</i>	1			1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	3		1	3/3
	<i>E. cloacae</i>	1			1/1
	<i>P. cepacia</i>	1			1/1
	<i>P. putida</i>	1			1/1
	<i>C. freundii</i>			1	
	Sub total	8	3	3	8/11 (72.7%)
Polymicrobial infection	<i>S. epidermidis</i>	1			1/1
	<i>S. faecalis</i>	2	9		2/11
	<i>α-Streptococcus</i>	1			1/1
	<i>Streptococcus</i>	2	1		2/3
	<i>E. coli</i>	5			5/5
	<i>P. morgani</i>	1	1	1	1/2
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	1	1/2
	<i>K. oxytoca</i>	1			1/1
	<i>Klebsiella</i>	2			2/2
	<i>E. cloacae</i>	6	1		6/7
	<i>E. aerogenes</i>	1			1/1
	<i>S. marcescens</i>	1			1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	2		1/3
	<i>P. fluorescens</i>		1		0/1
	<i>C. freundii</i>	3	1		3/4
	<i>Acinetobacter</i>	3			3/3
	NF-GNR		1		0/1
	<i>H. alvei</i>	1			1/1
	<i>Flavobacterium</i>	1			1/1
	<i>A. hydrophilia</i>	2			2/2
<i>Peptococcus</i>		1		0/1	
Anaerobe		1	1	0/1	
Sub total	35	20	3	35/55 (63.6%)	
Total	43	23	6	43/66 (65.2%)	

見, 主治医の判定結果を Table 15 に示した。主治医判定による臨床効果は有効2例, やや有効5例で有効率28.6%であった。

4) 委員会判定の成績

本研究会では主治医が行なう臨床効果判定とは全く別個に, 前述のごとき判定基準を設定し, 評価可能なA群中33例について本剤の薬剤効果を検討した。

成績を Table 16, 17, 18 に示した。全症例33例に対する効果は著効1例, 有効22例, 無効10例で有効率は69.7% (23/33)であった。

単独感染群での効果は著効1例, 有効6例, 無効4例

で有効率63.6%, 複数菌感染例での効果は有効16例, 無効6例で有効率72.7%であった。

5) 副作用

臨床症状を伴う副作用は全例に認められなかった。

臨床検査値の異常が指摘されたものは, 末梢血での好酸球増多1例, 好塩基球増多1例の2例であった。好酸球増多例は本剤投与前1%であったものが投与開始5日目3%, 7日目11%と増加し, 投与終了7日目には3%と正常範囲に復したもので本剤のため増加したものと考えられた。好塩基球増多例は本剤投与前2%, 投与開始7日目12%, 終了後7日目17%と増多したもので,

Table 13 Correlation of MIC and bacteriological response

MIC($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	≥ 25	Total
<i>S. faecalis</i>					0/1	1/2	0/5	0/1	0/1		1/10
α - <i>Streptococcus</i>						1/1					1/1
<i>Streptococcus</i>					0/1						0/1
<i>E. coli</i>	2/2	1/1					1/1				4/4
<i>P. morgani</i>	1/1		1/1		1/1						3/3
<i>K. pneumoniae</i>		2/3	1/1	1/1							4/5
<i>K. oxytoca</i>		1/1									1/1
<i>E. cloacae</i>		1/1	3/3	0/1							4/5
<i>E. aerogenes</i>				1/1							1/1
<i>S. marcescens</i>						1/1					1/1
<i>P. aeruginosa</i>						0/1	1/2				1/3
<i>P. fluorescens</i>								0/1			0/1
<i>C. freundii</i>	1/1	0/1	1/1								2/3
<i>Acinetobacter</i>			1/1								1/1
<i>H. alvei</i>		1/1									1/1
<i>Flavobacterium</i>	1/1										1/1
<i>A. hydrophilia</i>		1/1									1/1
Total	5/5	7/9	7/7	2/3	1/3	3/5	2/8	0/2	0/1		27/43 (62.8%)

Table 14 Strains appearing after treatment

MIC($\mu\text{g/ml}$)	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	N.T.*	Total
<i>S. epidermidis</i>										1	1
<i>S. faecalis</i>		1								2	3
<i>Streptococcus</i>		1	1	1							3
<i>S. marcescens</i>		1			1		1				3
<i>P. aeruginosa</i>							1				1
<i>P. maltophilia</i>				1							1
<i>P. fluorescens</i>							1				1
<i>P. putida</i>										1	1
NF-GNR										1	1
<i>F. meningosepticum</i>	1										1
<i>Flavobacterium</i>	1			1							2
<i>A. hydrophilia</i>	1										1
<i>P. acnes</i>										1	1
Total	3	3	1	3	1		3			6	20

*N.T.;Not tested

Table 15 Clinical efficacy on group B

Severity	Total cases	Excellent	Good	Fair	Poor	N.E.*	Effective rate
Slight	7		2	5			2/7 (28.6%)

*N.E.;Not evaluable

Table 16 Clinical efficacy evaluated by the committee

(Total cases)

Bacteria	Bile	Cleared			Unchanged		Effect on bacteria in bile
		Abnormal → Normal	Normal → Normal	Abnormal → Abnormal	Normal → Normal	Abnormal → Abnormal	
Eliminated		1	7				8(24.2%)
Decreased							
Partially eliminated		3	9	3			15(45.5%)
Replaced		2	1	1			4(12.1%)
Unchanged			4	2			6(18.2%)
Effect on bile finding		6(18.2%)	21(63.6%)	6(18.2%)			Total 33
Excellent		1(3.0%)	Effectiveness rate 23/33 (69.7%)				
Moderate		22(66.7%)					
Poor		10(30.3%)					

Table 17 Clinical efficacy evaluated by the committee

(Monomicrobial infection)

Bacteria	Bile	Cleared			Unchanged		Effect on bacteria in bile
		Abnormal → Normal	Normal → Normal	Abnormal → Abnormal	Normal → Normal	Abnormal → Abnormal	
Eliminated		1	5				6(54.5%)
Decreased							
Partially eliminated							
Replaced			1	1			2(18.2%)
Unchanged			2	1			3(27.3%)
Effect on bile finding		1(9.1%)	8(72.7%)	2(18.2%)			Total 11
Excellent		1(9.1%)	Effectiveness rate 7/11 (63.6%)				
Moderate		6(54.5%)					
Poor		4(36.4%)					

その原因について、本剤との関連は不明であった。

また臨床検査値の前後の推移については Fig. 6~18 に示した。

III. 考 察

胆道感染症は比較的頻度が高く、内科医のみならず外科医にとっても関心の深い感染症の一つである。胆道感染症に対してはまず化学療法を主とした内科的治療が行なわれるのが通例であり、軽症ではそれのみで緩解する例が多い。しかし胆道内に細菌が存在するだけでは必ずしも感染が起るとは限らず、胆道感染が成立するには何らかの原因による胆汁うっ滞と起炎因子の存在が必要とされている。すなわち胆道内の結石、狭窄、癌、胆道狭窄の存在などは胆汁うっ滞を起す大きな因子であり、無

視するわけにはゆかず、何らかの外科的処置が必要であるので、胆道感染症は内外領域疾患として扱われるべきものと考えられる。従来胆道感染の起炎菌として腸内細菌が重要視されて来た。胆道への感染経路として一般に血行性、リンパ行性、上行性の3つがあげられているが、このうち門脈を介する血行感染と十二指腸乳頭からの上行性感染が最も頻度が高く、したがって起炎菌は腸内細菌が主体となる。特に大腸菌、肺炎桿菌をはじめとして、変形菌、腸桿菌などのグラム陰性桿菌の感染頻度が高い。

胆道感染起炎菌の決定には感染胆汁の検索が不可欠と思われるが、これは実際上必ずしも容易ではない。内科的には十二指腸ゾンデによる胆汁の採取が考えられる

Table 18 Clinical efficacy evaluated by the committee

(Polymicrobial infection)

Bacteria	Bile	Cleared		Unchanged		Effect on bacteria in bile
		Abnormal → Normal	Normal → Normal	Abnormal → Abnormal	Abnormal → Normal	
Eliminated			2			2(9.1%)
Decreased						
Partially eliminated		3	9	3		15(68.2%)
Replaced		2				2(9.1%)
Unchanged			2	1		3(13.6%)
Effect on bile finding		5(22.7%)	13(59.1%)	4(18.2%)		Total 22
Excellent		0(%)	Effectiveness rate 16/22 (72.7%)			
Moderate		16(72.7%)				
Poor		6(27.3%)				

Fig. 8 Laboratory finding

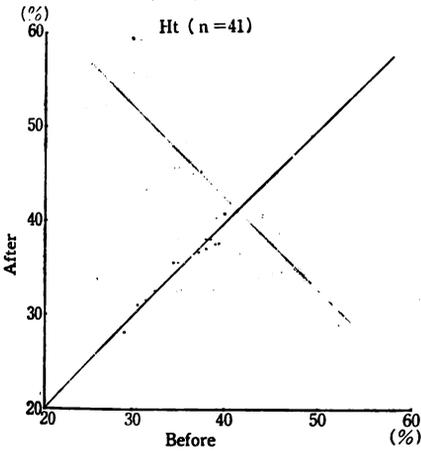


Fig. 9 Laboratory finding

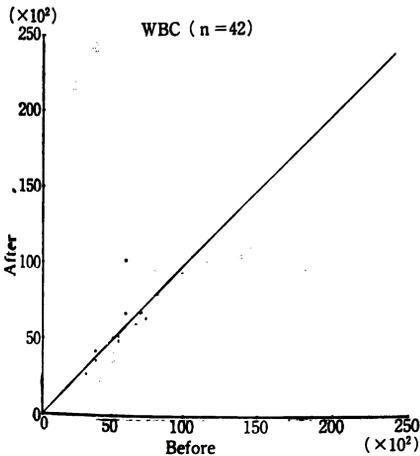


Fig. 10 Laboratory finding

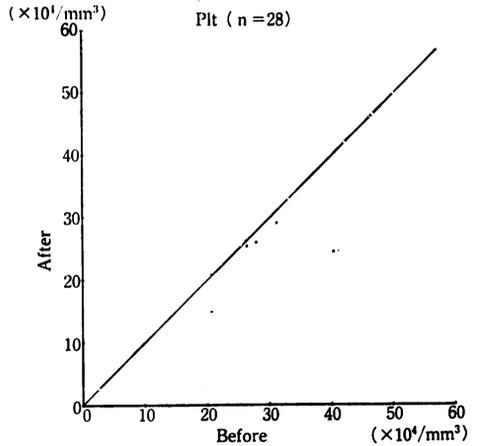


Fig. 11 Laboratory finding

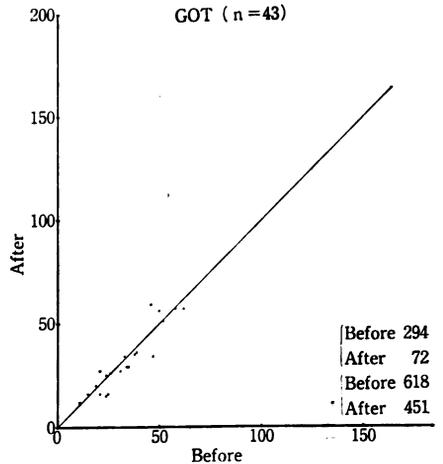


Fig. 12 Laboratory finding

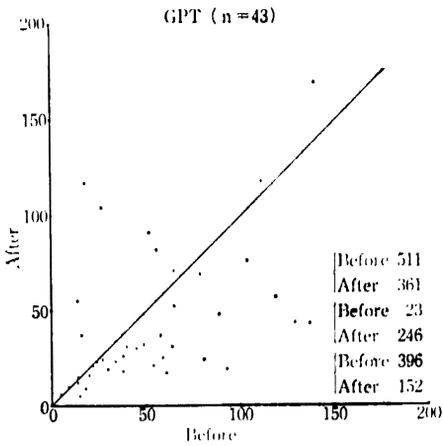


Fig. 15 Laboratory finding

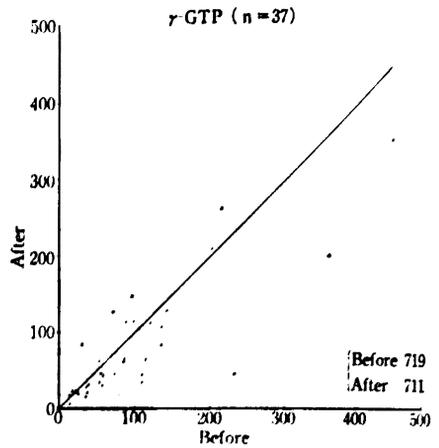


Fig. 13 Laboratory finding

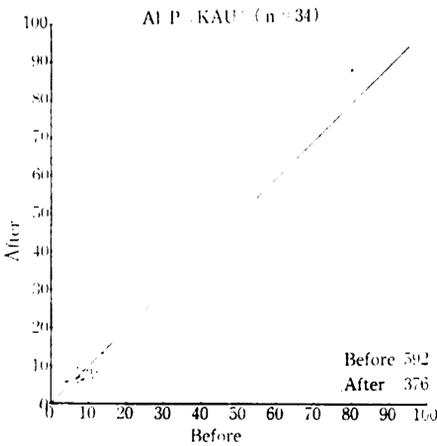


Fig. 16 Laboratory finding

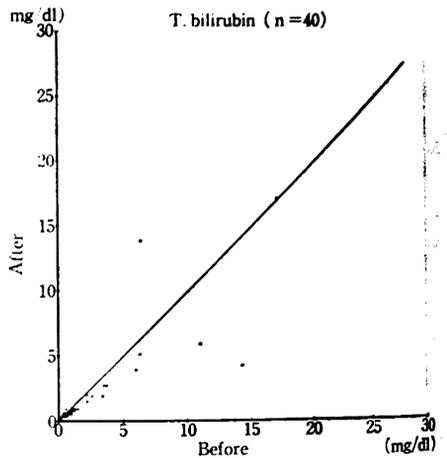


Fig. 14 Laboratory finding

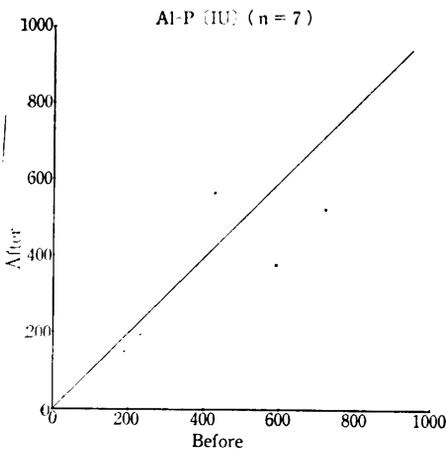


Fig. 17 Laboratory finding

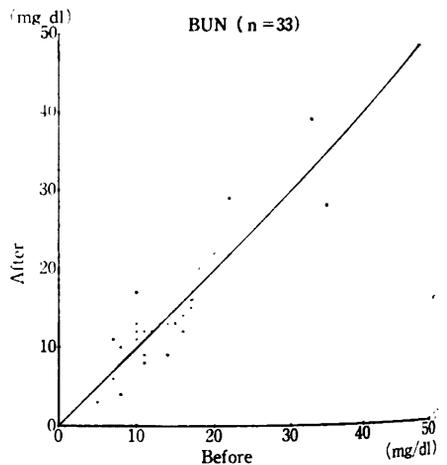
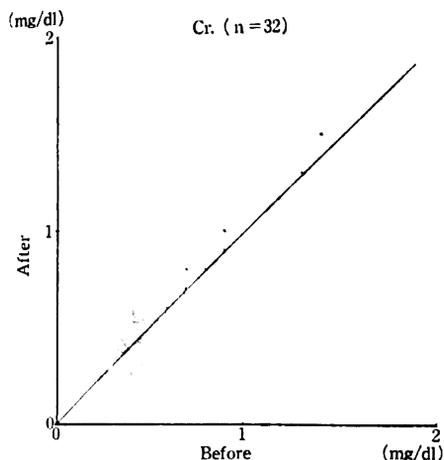


Fig. 18 Laboratory finding



が、急性胆嚢炎では緊満した胆嚢に感染胆汁がうっ滞しており、胆嚢頸部に結石が嵌屯していることも少なくない。このような状態下では十二指腸ソングでの胆嚢胆汁採取は不可能である。また胆管炎に際しても十二指腸への胆汁の流出が障害されている例が多く、感染胆汁の採取は容易でない。近年 PTC や ERCP などの普及により胆汁採取の機会はかなり増加して来たが、胆嚢胆汁の検索には手術時に採取するのがもっとも確実であろう。昨年、胆道外科研究会における全国 66 外科施設からのアンケート集計によると⁹⁾、3,595 検体中 *E. coli* 1,462 株 (40.7%) と *Klebsiella* 1,190 株 (33.1%) が群を抜いて多く、*Enterobacter* 11.7%, *S. faecalis* 10.3% などがこれに次ぎ、*P. aeruginosa* も 7.6% 検出されている。

このような背景から胆道感染症に対して選択される抗菌剤も、これらグラム陰性桿菌に高い抗菌活性をもち、しかも胆汁中移行の良いものが選択される傾向にある。この目的にかなう抗菌剤として広域合成ペニシリン系、第二～第三世代のセフェム系、クロラムフェニコール系、テトラサイクリン系の抗生剤、ナリジクス酸系の合成抗菌剤などがあげられる。いずれも肝親和性が強く胆汁中に高濃度で排泄され、しかもグラム陰性菌に強い抗菌活性を示すのが特徴である。

今回検討の対象となった OFLX は NA を母体として開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の一つであり、従来のナリジクス酸系薬剤と比較してより強い抗菌活性と広範囲の抗菌スペクトラムをもち、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌、さらに嫌気性菌に対しても優れた抗菌力が認められている。また本薬剤は胆汁中に高濃度に排泄されることが知られており、すでに報告され

ているように、血清中濃度よりも 2～3 倍高く、7～18 $\mu\text{g/ml}$ の比較的高い胆汁中濃度が得られたとされている^{3,4)}。本研究の症例においても 1 日量 600 mg 分 3 の経口投与によって 4～8 $\mu\text{g/ml}$ と高い胆汁中濃度が長時間維持されることが分かった。また 3～4 日連続投与で症例では、肝腸循環の結果さらに高い胆汁中濃度を維持することが明らかとなり、この濃度では起炎菌に対する MIC を充分上回る濃度となるので胆道感染症に対しても十分な臨床効果が期待できると思われる。

われわれは、先に UTI 薬効評価基準を参考に薬剤使用前後の胆汁中細菌の変動と、胆汁の所見という客観的な因子の組合せから、胆道感染症に対する抗菌剤の効果を評価することを試みて、すでに報告したが⁹⁾、今回はその基準に従って投薬前に胆汁中の細菌が分離同定された A 群 37 例中判定可能症例 33 例について本剤の効果を判定した。すなわち胆道ドレナージによって流下する胆汁を淡黄色透明な外観をもつ正常胆汁と病的な緑色色調を呈したり、混濁、炎症性産物などを混ざる異常胆汁とに区別した。一般に胆汁の沈渣のなかに多核白血球が混在しているものを感染胆汁と考えられているが、胆汁酸の存在下では赤血球のみならず白血球も容易に崩壊する事実が確かめられているので⁷⁾、白血球の存在のみを感染胆汁の指標とするわけにはゆかず、色調の変化や混濁、炎症性凝塊の存在する胆汁を病的と考える他はない。この観点からわれわれは胆汁の肉眼的または沈渣の鏡検の所見と胆汁中細菌の変動とを組合せることによって薬効評価を試み、Table 16, 17, 18 のような表を作成したわけである。この基準に基づいて薬効を判定すると著効、有効を合わせた有効以上は 33 例中 23 例、有効率は 69.7% であった。すなわち細菌学的に菌の消失をみたものが 8 例で 24.2%、一部消失をみたもの 15 例 (45.5%)、菌交代 4 例 (12.1%)、不変 6 例 (18.2%) であり、胆汁所見については異常所見が正常化したもの 6 例 (18.2%)、正常から正常 21 例 (63.6%)、病的から病的 6 例 (18.2%) であり、その効果は著効 1 例、有効 22 例、無効 10 例であった。また単独菌感染では有効率は 11 例中 7 例 (63.6%)、複数菌感染では 22 例中 16 例 (72.7%) であり、臨床効果から薬効を判定する主治医判定の成績に近い有効率が得られている。すなわち主治医判定による臨床の効果は著効 1 例、有効 22 例、やや有効 9 例、無効 5 例で有効率は 37 例中 23 例 62.2% であり、また本剤投与前細菌が検出された A 群のうち主治医判定を受けた 30 例については著効 1 例、有効 20 例、やや有効 4 例、無効 5 例、有効率は 30 例中 21 例 70% であった。また単独菌感染に対しては有効率は 11 例中 8 例 72.7%、複数菌感染に対しては 19 例中 13 例

68.4%であった。このように委員会判定による効果は、主治医判定による臨床効果におおむね近い有効率を示したこと、および胆汁の肉眼的変化とともに細菌に対する効果を加味した客観的、より合理的なものであるので、胆道感染症に対する薬剤の効果判定する一つの基準となり得ると思われる。

本薬剤の細菌学的効果は除菌率からみると、グラム陽性菌に対しては19株中6株(31.6%)とかなり低いが、グラム陰性菌に対しては45株中38株(84.4%)と高い除菌率を示し、本剤はグラム陰性菌に対してより強い抗菌力をもっているように思われる。

本剤は本来グラム陽性菌に対してもかなり高い抗菌作用をもつことが基礎試験で明らかにされているが、今回の治験ではグラム陽性菌に対する除菌率が低かったのは、分離されたグラム陽性菌20株中15株が *S. faecalis* であったことが関係していたものと思われる。すなわち *S. faecalis* 15株中追跡可能であった14株中2株のみが除菌され、12株が残存したので全体の除菌率が低下したと思われる。MICが測定された10株のなかでMIC 1.56 µg/mlの1株のみが除菌されたにすぎず、他のMIC 0.78から12.5 µg/mlに分布する9株はすべて残存した。MICからみて効果が充分期待できる株が何故に残存したのかは理解に苦しむところである。しかし、同様な問題は *P. aeruginosa* でもいえるようであり、本薬剤のMICが1.56~3.13 µg/mlとかなり低い値を示したにもかかわらず除菌されたものは3例中1例

にすぎなかった。このような事実はこの種の他の薬剤でも指摘されているので、何らかの他の因子が関与しているものと思われ、今後の検討に待つ他はない。

文 献

- 1) 佐藤謙一, 井上松久, 三橋 達: DL-8280の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性評価。Chemotherapy 32(S-2): 1~12, 1984
- 2) Sato, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UME, Y. OBADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. Antimicrob. Agents & Chemoth. 22: 548~553, 1982
- 3) 岩井重富, 他: 外科領域におけるDL-8280の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32(S-2): 810~821, 1984
- 4) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 真下啓二, 林宇多子, 吉見 治, 伊藤忠夫, 渡辺 晋, 大飼昭夫: 外科領域におけるDL-8280の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32(S-2): 853~864, 1984
- 5) 志村秀彦, 他(5施設): 胆道感染症に対するNorfloxacin(AM-715)の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31: 351~367, 1983
- 6) 代田明郎, 三樹 勝, 吉岡正智, 森山雄吉: 外科的胆道疾患と細菌に関するアンケート集計成績。日消外会誌 13: 445~449, 1980
- 7) 浅川昌平, 山本 博, 志村秀彦, 前田義章: 膽性胆汁に関する基礎的研究—胆汁中白血球に及ぼす胆汁酸の影響—。臨床と研究 61: 2215~2218, 1984

BASICAL AND CLINICAL STUDIES OF OFLOXACIN FOR BILIARY INFECTIONS

HIDEHIKO SHIMURA, HIROSHI YAMAMOTO, HIROSHI TORIYA
and SHOHEI ASAKAWA

The First Department of Surgery, Fukuoka University

RYUSUKE OHKUMA and TAKAHIRO HAYASHIDA

The First Department of Surgery, University of Occupational and
Environmental Health

TAKEHARU HISATSUGU, HIROSHI YAMAMOTO, TERUJI NAKAMA,
SADAMI HARADA, HIROSHI FUJIWARA, TETSURO MIZOGUCHI,
SHINICHIRO SOEJIMA, TORU KAKAZU, SEIJI YUNOTANI,
HIDEAKI MASHIMA and KUNIHISA HIGUCHI

Department of Surgery, Saga Medical school

AKIO TAIRA, KOICHI OZASA, NOBUAKI SAKAGUCHI and KIYOSHI KOHARA

Department of Surgery, Hamanomachi Hospital

TOHRU MIDORIKAWA

Department of Surgery, Karatsu Red Cross Hospital

TEIJI FURUSAWA

Department of Gastroenterology, Koga Hospital

MASAKAZU IKUNO

Department of Surgery, Nakama Municipal Hospital

Biliary concentrations and clinical effect of ofloxacin (DL-8280), a new synthetic antibacterial agent, on biliary infection were investigated.

Ofloxacin was administered orally to two patients with biliary drainage in a dose of 200 mg t. i. d., and the blood concentration of ofloxacin was determined periodically.

Biliary concentrations of ofloxacin at four hours after administration were 4.39 and 5.69 $\mu\text{g/ml}$, and those at 8 hours (four hours after the second administration) and at 10 hours (one hour after the third administration) were 4.01, 6.49 $\mu\text{g/ml}$ and 4.89, 8.27 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

Ofloxacin was administered consecutively for 3 or 4 days to 12 patients and the biliary concentrations were determined. Eight patients showed biliary levels more than 10 $\mu\text{g/ml}$ and the levels determined tended to be higher than those observed on the first day of the administration.

Ofloxacin was administered to 44 cholangitis patients with PTCO or surgical tubular drainage in a daily dose of 600 mg for 4 to 10 days. Clinical efficacy judged by doctors in charge was "Excellent" in 1, "Good" in 22, "Fair" in 9, "Poor" in 5, "Not evaluable" in 7 and the efficacy rate was 62.2%.

Forty-five (45) strains of 66 clinical isolates were eradicated and the eradication rate was 68.2%. As for Gram-negative rods, 38 strains of 45 isolates were eradicated and the eradication rate was 84.4%.

A criteria for objective evaluation of clinical efficacy from the gross observation on bile and from bacteriological effect was established for the patients in whom bacteria was determined from the bile. Thirty-three (33) patients were evaluated by this criteria and the result was "Excellent" in 1, "Moderate" in 22, "Poor" in 10 and the efficacy rate was 69.7%.

Abnormal laboratory findings were noted sporadically, but no clinical symptom was noted. Also, there was no complainment from the patients.