

Fleroxacinの胆汁中および組織内移行

由良二郎・水野 章・品川長夫・真下啓二・保里恵一
 桜井 敏・村元雅之・石原 博・石川 周
 名古屋市立大学医学部第一外科*

胆石症にて胆嚢摘出術をうける 21 症例を対象に, fleroxacin を 200mg 術前投与して 2 時間後, 6 時間後および 14 時間後に, 末梢血, 門脈血, 腹水, 胆嚢壁, 胆嚢内胆汁, 総胆管内胆汁, 手術創の筋肉 (腹直筋) および皮下脂肪を採取し, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にて濃度を測定した。血液, 胆汁, 腹水, 筋肉にて, ofloxacin 同様, キノロン剤としては良好な移行を示した。胆汁中から高頻度に検出される臨床分離菌に対する本剤の MIC₉₀ 値と胆汁中の濃度を検討し, 胆道感染症の治療に fleroxacin は有用であることが示された。また, 皮膚・軟部組織感染症に対しても有用性が示唆された。

Key words : Fleroxacin, 胆汁中移行, 組織内移行

新しいキノロン系合成抗菌剤である fleroxacin のヒトの血中, 組織内および体液内濃度を測定し, 胆道感染症および皮膚・軟部組織感染症に対する有用性の検討を行った。

I. 対象および方法

16 歳以上で胆石症にて胆嚢摘出術をうける患者で治療の同意が得られた症例を対象に, 2 時間後, 6 時間後および 14 時間後に検体採取できるように逆算し, あらかじめ本剤を 200mg 術前投与して術中に, 末梢血, 門脈血, 腹水, 胆嚢壁, 胆嚢内胆汁, 総胆管内胆汁, 筋肉 (腹直筋) および皮下脂肪を採取した。末梢血は肘静脈, 門脈血は開腹時門脈本幹より, とともにヘパリン加血として 5ml 採取し, 血漿分離後 -20℃ 以下で冷凍保存した。胆嚢内胆汁は胆嚢を穿刺して採取し, 総胆管内胆汁は胆嚢管から総胆管にチューブを挿入して採取した。腹水は開腹時に Morrison 窩に貯留したものを採取して, その約 1ml をすみやかに -20℃ 以下で保存した。胆嚢壁は胆摘後 1cm 角に切り取り, 生理的食塩水にて胆汁を洗い流した後, -20℃ 以下で冷凍保存した。脂肪および筋肉は 1cm 角 (約 1g) に切り取り, ガーゼなどで血液を十分に吸収させた後, -20℃ 以下で冷凍保存した。また, 本剤の体液および組織内移行と貧血, 肝機能, 腎機能との関係調べのために血液生化学検査を施行した。測定項目は白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 血清総蛋白, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT, GPT, Al-P, Cho-E, γ -GTP, LDH, ZTT, BUN, S-Cr 等である。

本剤の濃度測定は杏林製薬 (株) 開発技術センターに冷凍送付し高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にて測

定した¹⁾。なお, 胆汁中においては fleroxacin の代謝産物である demethyl 体および N-oxide 体も同時に測定した。

II. 成績

対象症例は 31 歳から 77 歳までの男性 9 例, 女性 12 例の合計 21 例で, 平均年齢は 57.1 歳で, 各年代層に均一に分布していた。症例の診断名は, 胆嚢結石症 15 例, 総胆管結石症 5 例および胆嚢炎 1 例であり, 全体の平均体重は 51.4kg であった。検体採取は one point のため, 対象症例を 3 群に分けた。すなわち本剤 200mg を内服し, 約 2 時間後に検体採取した Group 1 (n=6), 6 時間後に検体採取した Group 2 (n=7) および 14 時間後に検体採取した Group 3 (n=8) にわけ検討した。Group 1 は 6 例全てが胆嚢結石症であり, Group 2 は胆嚢結石症 5 例, 総胆管結石症 2 例であった。Group 3 は胆嚢結石症 4 例, 総胆管結石症 3 例に胆嚢炎症例が 1 例含まれていた。Group 1 は 3 群の中では最も平均年齢が若く, 体重も大きかった。Group 2 は逆に最も平均年齢が高く, 体重は低かった (Table 1)。

末梢血中の平均濃度は 2 時間値で $2.10 \pm 0.76 \mu\text{g/ml}$, 6 時間値で $3.64 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$, 14 時間値で $1.76 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$ であり, この 3 point 採取法では 6 時間でピーク値をとり, 14 時間では減少していた。門脈血および腹水においても末梢血とほぼ同等な濃度移行を示した。筋肉では 6 時間でピーク値 $4.06 \pm 0.86 \mu\text{g/g}$ と良好な移行を示したが, 脂肪織では 2 時間から 14 時間まで平均 $1.00 \mu\text{g/g}$ 以下の低移行であった。胆嚢壁では筋肉と同様比較的良好的な移行を示し, 総胆管胆汁では 6 時間でピーク値 $9.85 \pm 8.77 \mu\text{g/ml}$ を検出した。胆嚢内胆汁では 2 時間値 $4.74 \pm 4.48 \mu\text{g/ml}$, 6 時間値 $6.91 \pm 9.76 \mu\text{g/ml}$, 14 時間

* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

Table 1. Patient profile

Group	Group 1 sampling at 2 h later	Group 2 sampling at 6 h later	Group 3 sampling at 14 h later	Total
Number	6	7	8	21
Male	4	3	2	9
Female	2	4	6	12
Diagnosis				
Cholecystolithiasis	6	5	4	15
Choledocholithiasis		2	3	5
Cholecystitis			1	1
Age (y)	51.0	62.1	57.3	57.1
Body weight (kg)	56.3	47.1	51.4	51.4

Table 2. Concentrations of feroxacin and its metabolites in soft tissues and biliary tract

Group (Time after adminis- tration)	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Operation	Concentrations of feroxacin and its metabolites (µg/ml or g)												
						peripheral portal ascites gall- muscle fat						gallbladder bile			choledochal bile			
						blood	blood		bladder			feroxacin	N-demethyl	N-oxide	feroxacin	N-demethyl	N-oxide	
Group 1 (2 h)	1	53	M	45	cholecystolithiasis	cholecystectomy	2.84	3.61	3.07	3.22	3.78	0.97	7.36	0.53	0.44	6.44	0.83	0.78
	2	67	F	54	cholecystolithiasis	cholecystectomy	2.89	2.66	2.57	2.56	4.44	0.57	0.23	<0.10	<0.10	9.48	0.63	1.68
	3	37	M	67	cholecystolithiasis	cholecystectomy	2.00	2.39	2.75	1.70	3.41	0.41	5.27	0.14	<0.10	6.17	0.64	1.11
	4	31	M	64	cholecystolithiasis	cholecystectomy	2.43	2.40	1.03	2.46	4.08	0.50	10.50	0.32	0.25	5.47	0.55	1.14
	5	50	F	42	cholecystolithiasis	cholecystectomy	1.07	1.40	1.29	0.84	1.44	0.26	0.33	<0.05	<0.05	3.08	0.06	0.17
	6	68	M	66	cholecystolithiasis	cholecystectomy	1.37	1.56	1.91	2.20	1.38	0.28	<0.05	<0.05	<0.05	5.42	0.06	0.17
Mean	51.0		56.3			2.10	2.34	2.10	2.16	3.09	0.50	4.74	0.33	0.35	6.01	0.46	0.84	
SD	15.1		11.0			0.76	0.80	0.83	0.82	1.34	0.26	4.48	0.20	0.17	2.07	0.32	0.59	
Group 2 (6 h)	7	51	F	40.5	cholecystolithiasis	cholecystectomy	3.24	3.16		6.65	4.36	0.39	26.40	1.01	2.37	27.30	0.89	2.44
	8	70	M	45	cholecystolithiasis	cholecystectomy	3.14	3.64		3.12	4.78	0.87	2.59	<0.20	0.27	2.95	<0.20	0.40
	9	60	F	37	choledocholithiasis	cholecystectomy	4.82	5.17		4.45	5.28	0.81	1.43	<0.1	<0.1	7.23	0.43	1.76
	10	74	F	40	cholecystolithiasis	cholecystectomy	5.29	5.22		5.91	3.77	1.42	5.89	0.27	0.61	15.00	0.49	1.70
	11	52	F	73	cholecystolithiasis	cholecystectomy	2.92	2.90		4.31	2.83	0.64				4.69	0.32	1.10
	12	75	M	44	choledocholithiasis	cholecystectomy	3.57	3.42		3.73	4.19	1.25	2.92	0.24	0.70	2.86	0.43	0.99
	13	53	M	50	cholecystolithiasis	cholecystectomy	2.48	2.25		1.92	3.18	0.38	2.22	<0.1	<0.1	8.89	0.54	0.85
	Mean	62.1		47.1			3.64	3.68		4.30	4.06	0.82	6.91	0.51	0.99	9.85	0.52	1.32
SD	10.7		12.2			1.03	1.12		1.61	0.86	0.40	9.67	0.44	0.94	8.77	0.20	0.69	
Group 3 (14 h)	14	45	F	58	cholecystolithiasis	cholecystectomy	1.36	1.50	1.46	3.66	1.85	0.44	13.21	1.03	0.47	3.10	<0.25	0.88
	15	74	F	54.8	choledocholithiasis	cholecystectomy	1.83	1.95		1.03	2.41		15.64	0.53	<0.05	6.73	0.32	1.17
	16	77	F	33.8	cholecystitis	cholecystectomy	3.06	2.95	3.12	3.67		1.13	5.16	<0.25	0.30	5.71	0.46	0.88
	17	65	M	60	choledocholithiasis	cholecystectomy	1.18	1.10		1.61	1.77	0.18	8.71	0.74	2.04	3.99	0.32	1.40
	18	44	M	57.5	cholecystolithiasis	cholecystectomy	0.86	0.83		2.34	1.50	0.21	9.22	1.39	2.90	3.11	0.26	1.39
	19	33	F	49.8	cholecystolithiasis	cholecystectomy	1.13	1.10	1.28	1.36	1.39	0.24	15.50	1.20	2.83	3.25	<0.20	1.26
	20	55	F	57.2	cholecystolithiasis	cholecystectomy	1.44	2.23	1.25	3.78	1.39	0.15	29.40	<0.1	<0.1	5.22	0.27	0.98
	21	65	F	40	choledocholithiasis	cholecystectomy	3.18	2.67		3.02	4.70	0.78	1.63	<0.05	<0.05	1.95	0.11	0.10
	Mean	57.3		51.4			1.76	1.79	1.78	2.56	2.14	0.45	12.31	0.98	1.71	4.13	0.29	1.01
SD	15.6		9.6			0.89	0.78	0.90	1.13	1.18	0.37	8.47	0.35	1.26	1.61	0.11	0.42	

値では $12.31 \pm 8.47 \mu\text{g/ml}$ と漸増していた。また、胆汁中において本剤の代謝産物であるdemethyl体およびN-oxide体は未変化体の約20%検出されたが、ofloxacin (OFLX)の場合と比較して決して多いものではなかった²⁾。特に14時間後の総胆管胆汁中では31.5%検出されたが、経過時間とともに代謝物の割合が増加するのも理解できる結果であった (Table 2)。

また、本剤内服による自覚的副作用は特に認めなかった。

Ⅲ. 考 察

黄疸、貧血、低蛋白血症の存在あるいは外胆汁瘻長期造設による胆汁酸プールの減少例では抗生剤の胆汁中移行が悪いと指摘されている。今回治験の行なわれた21例の病態と血液生化学検査値を検討した。Group 1のCase 2, 5, Group 2のCase 9では結石が胆嚢頸部に存在し胆嚢管の交通性が悪かったため総胆管胆汁中に比較し胆嚢内胆汁中の濃度が低かったと推察された。Group 3のCase 21では基礎疾患として糖尿病があり、低蛋白血症および総ビリルビン値、GOT値の軽度上昇を認め、末梢血中濃度は充分であったにもかかわらず、胆汁中濃度が低かった。これは本剤の吸収性には問題なく、肝臓

から胆汁中への排泄性に障害があると考えられた。Group 2のCase 7, Group 3のCase 14, 15, 19, 20では他例に比較すると、胆嚢内胆汁中移行が極めて良好であったが、その理由は特に見出せなかった (Table 2, 3)。

組織、体液内濃度と抗菌力の発揮性については、環境、抗菌剤の種類と作用時間、菌種、菌量によって異なり一概に断定しがたい。In vitroにおいて、本剤は*Escherichia coli* ML4707, *Pseudomonas aeruginosa* GN11189に対し1 MICで充分殺菌的に作用しているが、*Staphylococcus aureus* Smithおよび*Serratia marcescens* GN7577に対しては2 MICでも6時間後には再増殖している。この傾向はOFLX, ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX)においてもほぼ同様である³⁾。In vivoにおいては、環境の違いによって抗菌作用に対しさまざまな促進因子および抑制因子が存在し、抗菌力を発揮するのに最も適切な抗菌剤の濃度は決めがたい。1978年から1987年の10年間の教室の胆石症323例における胆汁中細菌陽性率は56.7%で、主な細菌は*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* group, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Bacteroides fragilis*などである⁴⁾。これらの細菌は胆道感染症の起炎菌となり得るので、本剤の組織、体液内濃度

Table 3. Laboratory findings

Group	Underlying disease	WBC × 10 ³	RBC × 10 ⁶	Hb g/dl	Ht %	Plts. × 10 ³	TP g/dl	T-Bil mg/dl	D-Bil mg/dl	GOT U/l	GPT U/l	Al-P (KAU/l)* U/l	ChE (ΔpH)** U/dl	γ-GTP U/l	LDH U/l	ZTT KU/l	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	
Group 1	1	—	3.8	4.39	14.3	43.5	167	6.0	1.0		31	21	168				12	0.8	
	2	angina cordis hypertension	5.1	4.28	13.0	39.3	178	6.6	0.6		13	6	163				11	0.9	
	3	—	7.4	4.94	14.7	44.9	172	6.3	0.6		13	13	137				25	0.9	
	4	—	6.1	5.24	15.4	46.0	157	7.5	0.7		17	17	106				11	1.0	
	5	—	7.1	4.23	13.5	39.4	369	7.4	0.6		29	31	185				13	1.0	
	6	—	9.1	5.28	15.1	46.3	273	6.4	0.5		12	14	193				11	1.1	
Group 2	7	—	6.9	4.11	12.8	38.4	285	6.3	0.8	0.1	10	9	122	558	13	230	6.5	11.5	0.6
	8	—	5.4	3.65	11.5	34.0	248	6.3	0.3	0.1	26	40	243	368	32	245	10.4	14.3	1.0
	9	—	4.1	4.58	13.8	42.7	280	6.5	0.5	0	18	8	166	441	13	233	3.7	14.7	0.7
	10	—	4.6	3.39	10.4	32.3	203	7.0	0.4		21	23	144			289	8.9	6.6	0.8
	11	—	4.9	4.16	12.7	37.5	231	7.6	0.6		24	21	177			245	18.6	5.4	0.6
	12	—	5.6	3.72	11.6	35.4	174	6.3	1.1		43	21	1200			245	10.0	6.6	0.7
	13	—	6.7	4.63	14.0	41	228	6.4	0.4		20	15	5.1*	0.96**	24	282		12.9	0.69
Group 3	14	—	4.5	4.21	11.0	34.2	249	6.5	0.2	0	32	48	128	254	14	118	10.2	11	1.0
	15	—	6.2	3.95	12.9	37.6	167	7.3	0.7	0.2	15	7	173	348	20	102		18	0.9
	16	—	6.0	3.83	10.9	34.3	290	6.1	0.7	0.1	23	6	7.5*	0.55**	14	240	6.3	11.8	0.8
	17	—	4.6	4.72	15.0	44.5	150	7.4	0.8	0.2	23	31	8.2*	0.90**	66	204	13.0	15.9	1.2
	18	—	6.3	4.63	14.9	46.7	210	6.8	0.8		23	18	9.5*	0.86**	19	172	6.9	12	1.1
	19	—	4.6	3.55	10.2	32.4	370	7.4	0.8	0.2	12	8	5.5*	0.53**	9	148	5.9	7.4	0.9
	20	—	6.6	4.76	14.9	45.3	250	6.8	0.9	0.3	24	22	10.7*	1.06**	9	224	8.2	18	0.8
	21	diabetes mellitus	3.7	3.79	12.5	39	147	5.7	1.9		63	22	8.4*	0.45**	226	363		8.0	0.56

Table 4. *In vitro* activity of fleroxacin and ofloxacin against clinical isolates³⁾

Organism (no. of strains)	Drug	Range	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (106)	floxacin	0.39-1.56	0.78
	ofloxacin	0.20-1.56	0.39
<i>E. faecalis</i> (82)	floxacin	0.78-12.5	6.25
	ofloxacin	0.78-12.5	3.13
<i>E. faecium</i> (32)	floxacin	1.56-12.5	12.5
	ofloxacin	0.78-12.5	6.25
<i>E. coli</i> (95)	floxacin	0.05-1.56	0.20
	ofloxacin	0.05-1.56	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (50)	floxacin	0.05-3.13	0.39
	ofloxacin	0.05-6.25	0.39
<i>E. cloacae</i> (95)	floxacin	0.05-3.13	0.78
	ofloxacin	0.05-3.13	0.78
<i>C. freundii</i> (71)	floxacin	0.025-25	1.56
	ofloxacin	0.05-12.5	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (95)	floxacin	0.10-6.25	3.13
	ofloxacin	0.10-12.5	3.13
<i>B. fragilis</i> (34)	floxacin	6.25-100	50
	ofloxacin	0.39-25	12.5

がこれらの細菌のMIC値を十分にcoverしていれば胆道感染症の治療薬として有用であるといえる。青山らの³⁾臨床分離菌に対するfloxacinの抗菌活性のデータを参考とすると、*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*に対しては充分期待出来ると考えられるが、*P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *B. fragilis*に対してはMIC値がやや高いため、本剤の1日投与量、投与回数および組織移行等の詳細については、今後の検討課題である(Table 4)。

胆汁中移行が比較的良好なニューキノロン剤であるOFLXと本剤の移行を文献的に比較検討した。本剤200mg単回投与し2時間および6時間後の総胆管胆汁中の濃度は外胆汁瘻造設時のOFLX 200mg単回投与時の濃度と同等もしくはより高い値を示した⁶⁻⁸⁾。胆嚢組織内濃度もOFLX 200mg単回投与後3時間の平均値3.01 μg/mlと差は無いと考えられ⁹⁾、胆道感染症に対しOFLX同様本剤の有用性が示唆された。

以上、外科領域においてfloxacinの臨床的検討を行い、本剤の組織および体内移行は良好で胆嚢炎をはじめ胆道感染症および軟部組織感染症に対する有用性が示された。

協力関連施設

高浜市立病院 外科
 緑市民病院 外科
 東海通信病院 外科
 臨港病院 外科
 員弁厚生病院 外科

文 献

- 1) KUSAJIMA H, OOE T, KAWAHARA F, UCHIDA H.: High performance liquid chromatographic determination of 6, 8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid and its metabolites in laboratory animals. *J Chromatography* 381: 137-148, 1986
- 2) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXI) DL-8280 の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および臨床効果. *Chemotherapy* 32 (S-1): 865-884, 1984
- 3) AOYAMA H, INOUE M, MITSUHASHI S.: In-vitro and in-vivo antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. *J antimicrobial Chemotherapy* 22(S-D): 99-114, 1988
- 4) 真下啓二, 由良二郎, 水野 章, 品川長夫: 胆道感染症の起炎菌と抗生物質. *肝胆膵* 18: 13-20, 1989
- 5) 由良二郎, 他: 外科領域における DL-8280 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (S-1): 853-864, 1984
- 6) 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-1): 810-821, 1984
- 7) 中山一誠, 川村弘志, 川口 広, 石山俊次, 秋枝洋三, 渡辺哲弥, 鈴木俊明, 岡田敏英, 糸川冠治: 外科領域における benzoxazine 系新合成経口抗菌剤 DL-8280 の抗菌力, 血清中, 胆汁中移行および臨床応用について. *Chemotherapy* 32 (S-1): 822-842, 1984
- 8) 上田隆美, 他: 外科領域における DL-8280 の臨床使用成績. *Chemotherapy* 32(S-1): 885-895, 1984
- 9) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 外科領域における DL-8280 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (S-1): 843-852, 1984

PHARMACOKINETIC STUDY ON FLEROXACIN IN BILIARY TRACT AND SOFT TISSUE INFECTIONS

JIRO YURA, AKIRA MIZUNO, NAGAO SHINAGAWA, KEIJI MASHITA, KEIICHI HORI, SATOSHI SAKURAI,

MASAYUKI MURAMOTO, HIROSHI ISHIHARA and SHU ISHIKAWA

Nagoya City University Medical School, 1st Department of Surgery,

1-1, Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

We performed a pharmacokinetic study on fleroxacin in biliary tract and soft tissue infections. After administration of fleroxacin to 21 preoperative patients at 200 mg, we determined the concentrations in peripheral blood, portal blood, gallbladder, muscle, fat tissue, gallbladder bile and choledochal bile. After 2 h, the mean concentrations in these samples were 2.10 $\mu\text{g/ml}$, 2.34 $\mu\text{g/ml}$, 2.16 $\mu\text{g/g}$, 3.09 $\mu\text{g/g}$, 0.50 $\mu\text{g/g}$, 4.74 $\mu\text{g/ml}$, and 6.01 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

After 6 h, they were 3.64 $\mu\text{g/ml}$, 3.68 $\mu\text{g/ml}$, 4.30 $\mu\text{g/g}$, 4.06 $\mu\text{g/g}$, 0.82 $\mu\text{g/g}$, 6.91 $\mu\text{g/ml}$, and 9.85 $\mu\text{g/ml}$. And after 14 h, 1.76 $\mu\text{g/ml}$, 1.79 $\mu\text{g/ml}$, 2.56 $\mu\text{g/g}$, 2.14 $\mu\text{g/g}$, 0.45 $\mu\text{g/g}$, 12.31 $\mu\text{g/ml}$, 4.13 $\mu\text{g/ml}$. Fleroxacin showed good biliary excretion and sufficient concentration in muscle and gallbladder.

We consider that fleroxacin is an useful drug for the treatment of skin and soft tissue and biliary infections.