新しいキノロン系抗菌剤 sparfloxacin の胆汁中移行，胆嚢組織内濃度および外科感染症における臨床効果

谷村　弘・石本喜和男・湯川裕史・坂本幸具・大西博信
和歌山県立医科大学消化器外科*

北村次男
大阪府立成人病センター超音波研究室肝検診科

山本真二・嶋田浩介
海南市民病院外科

小林康人
和歌山労災病院外科

青木洋三・岡　統三
橋本市民病院外科

長浜実穂
国立大阪南病院外科

田伏洋治・柏木秀夫
国立田辺病院外科

新しいキノロン系経口抗菌剤の sparfloxacin（SPFX）について以下の検討を行った。

1）胆汁ドレナージ施行の T チューブ挿入 4 例，経皮経肝胆管ドレナージ（PTCD）3 例，膵頭十二指腸切除（PD）後 6 例に SPFX 300 mg を単回投与し，血中，胆汁中ならびに尿中の未変化体（SPFX）およびグルクロン酸抱合体（SPFX－G）の濃度を HPLC 法にて測定した。その結果，各群の平均 SPFX 濃度は，血中の C_{max} が 0.65～1.0 μg/ml に対し，胆汁では C_{max} は 2.5～8.6 μg/ml と高く，72 時間後でも 1.43 μg/ml の濃度を示した。

2）3 例に SPFX 300 mg を術前 2 日間投与した時の平均 SPFX 濃度は，血中では 1.32 μg/ml と単回投与時と差はなかったが，胆嚢胆汁では 108.5 μg/ml と極めて高く，胆嚢組織でも 9.2 μg/g と血中よりも高かった。

3）胆嚢炎 17 例，胆管炎 9 例の計 26 例に，SPFX 1 日 300 mg を 3～14 日投与した時の臨床効果は，著効 4 例，有効 17 例，有効率は 80.8％であった。また，肛門周囲膿瘍などの外科感染症 8 例にも使用し，有効率は 62.5％であり，外科感染症 34 例全体では 76.5％の有効率であった。細菌学的には，投与前に分離された 36 株中 25 株，69.4％が消失した。副作用として軽度ないし中等度の消化器症状などが 3 例，8.8％にみられた。

以上より，SPFX は胆道感染症をはじめ外科感染症の治療に有用であると考えられた。

Key words：Sparfloxacin，胆汁中濃度，胆嚢組織内濃度，胆嚢炎，胆管炎

Sparfloxacin（SPFX）は，オキソキノリン骨格の 5 位にアミノ基を，6 位と 8 位にフッ素を，7 位に 3，5－ジメチルピペラジニル基を有する新しいキノロン系合成経口抗菌剤である。本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し，特に従来のキノロン剤では作用の弱かったメチシリ

*〒640 和歌山市七番丁27

ン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対しても強い抗菌力を示す薬剤である[1~3]。しかも，消化管からの吸収は良好で，長時間血中濃度が持続するのが大きな特徴とされている[4]。

われわれは，SPFX の胆道感染症を中心とした外科感染症に対する治療薬としての意義を検討する目的で，基礎的・臨床的検討を行った。

I．対象と方法

1989 年 1 月～1990 年 4 月に和歌山県立医科大学消化器外科および関連病院で治療を受けた症例のうち，試験薬剤や試験の内容などを十分に説明し，口頭または文書で同意を得た 50 例を対象とした。

1）胆汁中移行，胆嚢組織内濃度の検討

胆道感染症に対する治療効果の検討に先立って，SPFX の胆汁中移行および胆嚢組織内濃度について検討した。

胆汁中移行は，T チューブ挿入 4 例（I 群），胆管癌または膵頭部癌の術前経皮経肝胆管ドレナージ（PTCD）施行 3 例（II 群），膵頭十二指腸切除術後の胆汁ステントチューブ挿入 6 例（III 群）の計 13 例である。各群に SPFX 300 mg を単回経口投与し，胆管胆汁中，血中，尿中の未変化体（SPFX）およびグルクロン酸抱合体（SPFX－G）の濃度を，最長 144 時間後まで測定した。胆汁は採取約 30 分前にドレーンを開放して，新鮮胆汁 3 ml を採取した。III 群では膵液中濃度も測定した。胆汁，膵液および尿については，採取日の 24 時間毎の排泄量を基に SPFX，SPFX－G の回収率を算出した。なお，採取日に胆汁を貯留出来なかった 5 例では，直近日のチューブ開放時の 1 日当たりの胆汁排泄量より，SPFX，SPFX－G の回収率を算出した。

また，胆嚢摘出予定者 3 例（IV 群）に術前 2 日間 SPFX 300 mg を 1 日 1 回投与し，胆嚢組織内濃度および胆嚢胆汁中濃度を測定した。

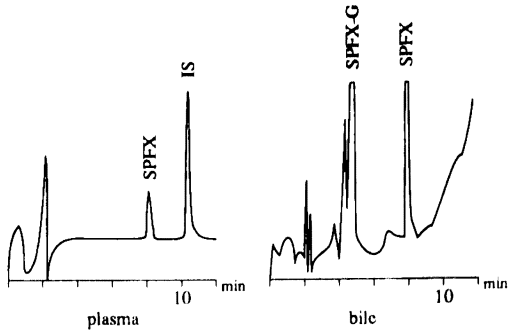
上記の検体は，採取後直ちに凍結し，測定時まで－20℃で保存した。

SPFX および SPFX－G の濃度は HPLC 法により測定した[5]。Fig. 1 に HPLC 法により得られた SPFX および SPFX－G のクロマトグラムを示す。

2）臨床効果の検討

胆道感染症の検討対象は，下記の条件を満たす胆嚢炎または胆管炎の症例で，内服可能なものとした。

①胆石症に合併した胆嚢炎：投与前の所見として，発熱，疼痛，白血球増多，CRP 陽性，超音波検査で胆嚢の腫大を認めたもの。



IS　　：internal standard
SPFX　　：sparfloxacin
SPFX－G：sparfloxacin－glucuronide

Fig. 1. Chromatogram of sparfloxacin and its glucuronide in human plasma, gallbladder bile

②経皮経肝胆嚢ドレナージ（PTGBD）施行例：胆汁中に細菌を認めたもの。

③PTCD 施行例：胆汁中に細菌を認めたもの。

④胆管結石による T チューブ挿入例．胆汁中に細菌を認めたもの。

また，肛門周囲膿瘍などの外科感染症についても SPFX の臨床効果を検討した。

SPFX の投与は 150 mg 錠を用いて，1 日量 300 mg を 1 回（朝食後）ないし 2 回に分割して（朝食後および夕食後）経口投与した。投与期間は原則として 3 日以上，5～7 日間とした。

細菌検査は，胆石症に合併した胆嚢炎では投与後の胆嚢摘出時（PTGBD 例では施行中および施行後）に胆汁を採取し，細菌の有無を検査した。T チューブ挿入例では，投与前，投与 3 日目ならびに投与最終日に細菌の有無を検査した。各施設における菌検索とは別に，胆汁 1 ml を嫌気性菌輸送用容器ケンキポーター®に注入し，速やかに東京総合臨床検査センターへ送付し，菌の分離・同定を行うとともに，日本化学療法学会標準法に基づき，接種菌量 10^6CFU/ml にて SPFX，enoxacin（ENX），ofloxacin（OFLX）および ciprofloxacin（CPFX）の MIC を測定した。

胆道感染症の臨床効果の判定は，主治医により，原則として右季肋部痛，心窩部痛などの自覚症状の寛解，解熱，白血球数，肝機能の改善，CRP の正常化および触診による圧痛などの他覚症状の著しい改善が得られたものを著効，炎症症状の大部分が改善したものを有効，何らかの改善が見られたものをやや有効，何らの改善も見

Table 1. Characteristics of the patients evaluated pharmacokinetics of sparfloxacin

Biliary drainage	Case no.	Age・sex	B.W. (kg)	Days after operation	Total bilirubin (mg/dl)	ALP (IU/ml)
T tube	I－1	61・M	80	15	0.5	236
	I－2	50・M	60	31	0.5	244
	I－3a	59・M	61	9	0.6	423
	I－3b	59・M	61	18	1.0	557
	I－4	39・M	68	24	1.3	904
PTCD before operation	II－1	76・M	42.5	20	4.5	660
	II－2	44・M	62.5	16	20.2	555
	II－3	54・M	65	35	2.3	952
Biliary drainage after PD	III－1	60・F	45	29	0.3	251
	III－2	50・M	79.5	35	0.4	373
	III－3	56・F	48	18	0.7	456
	III－4	74・F	40	21	1.1	253
	III－5	57・M	47.5	14	2.3	319
	III－6	44・M	58	19	1.7	566
Cholecystectomy	IV－1	56・M	57		0.4	150
	IV－2	46・F	54.5		0.6	169
	IV－3	58・F	45		1.0	209

PTCD : percutaneous transhepatic cholangio-drainage
PD : pancreatoduodenectomy

られなかったものを無効と判定した。

その他の外科感染症は，自覚症状，体温，白血球数，CRP などの経過により，同様に 4 段階で判定した。

細菌学的効果の判定は，起炎菌の消長，投与後出現菌の有無に基づき，消失，減少（一部消失を含む），不変，菌交代の 4 段階で判定した。

胆嚢炎においては，投与前後に超音波検査を 2 回以上施行し，得られた写真から大阪府立成人病センターの北村次男が，胆嚢の大きさ，形，内容，胆嚢壁および周囲所見などの推移に基づき，超音波所見の改善度を統一的に著明改善，改善，やや改善，不変の 4 段階で判定した。

さらに，臨床効果にこの超音波所見の改善度を加味して，総合効果を著効，有効，やや有効，無効の 4 段階で判定した。

II. 成　　績

1）胆汁中移行，胆嚢組織内濃度

胆汁中移行を検討した I～III 群の 13 例の背景因子を Table 1 に示す。年齢は 39 歳から 76 歳で，SPFX の投与量は体重当り 3.75～7.5 mg/kg に相当した。7 例は黄疸が残存し，8 例は ALP が 400 IU/ml 以上の高値であった。試験は，2 回施行した症例 I－3 を除いて術後 14～35 日目に行った。

SPFX 300 mg 単回投与後の血中 SPFX 濃度の推移を Table 2 に示す。I 群では C_{max} は 0.15～1.58 μg/ml であるが，濃度の低下は早く，48 時間後では 0.06～0.12 μg/ml に低下した。これに対して，II 群の C_{max} は 0.61～1.25 μg/ml であり，その持続性も長く，120 時間まで追跡した例では，72 時間後 0.16 μg/ml，96 時間後 0.08 μg/ml，120 時間後 0.05 μg/ml であり，本剤の持続性が証明された。III 群の血中濃度は黄疸の状態に影響されることが判明した。すなわち，血清総ビリルビン値が 1.1 mg/dl 以上の 3 例と黄疸が消失した 3 例を比較すると，血中濃度の C_{max} は無黄疸例では 1.17～1.46 μg/ml であったが，黄疸例では 0.45～0.61 μg/ml にしか達しなかった（Fig. 2）。

症例 I－3 では，術後 9 日目と術後 18 日目の 2 回，SPFX 300 mg の単回投与を行い，術後の胆汁の分泌状態の差による影響について比較した。1 回目の血中濃度の C_{max} は 6 時間後で 0.67 μg/ml であったのが，胆汁成分の体外への喪失が著しい状態にある 2 回目では，C_{max} は 1 回目よりも遅れて 12 時間後にあり，その値は 0.16 μg/ml にしか上昇しなかった。

SPFX 300 mg 単回投与後の胆汁中の SPFX および SPFX－G 濃度の推移を，Table 3 に示す。胆汁中

Table 2. Plasma concentration of sparfloxacin after single oral administration of 300mg

Case no.	Plasma sparfloxacin concentration (μg/ml)								
	0h	3h	6h	12h	24h	48h	72h	96h	120h
I-1	nd	0.70			0.25	0.10			
I-2	nd	0.15	1.58	1.28	0.54	0.08	0.07		
I-3a	nd	0.46	0.67	0.55	0.39	0.12			
I-3b	nd	0.09	0.08	0.16	0.08		0.03		
I-4	nd	0.03	0.06	0.09	0.15	0.06	0.01		
II-1	nd	1.25	0.92	0.71	0.56	0.29	0.16	0.08	0.05
II-2	nd	1.15	1.12	0.91	0.66	0.32			
II-3	nd	0.61			0.17	0.06			
III-1	nd	0.09	1.46	1.25	0.59	0.45	0.13		
III-2	nd	0.20	0.33	1.17	0.41		0.13		
III-3	nd	0.27	1.34	1.04	0.54	0.22			
III-4	nd	0.20	0.61	0.52	0.37	0.27			
III-5	nd	0.41	0.38	0.54	0.38	0.24	0.17		
III-6	nd	0.27	0.39	0.45	0.41	0.33	0.17		

nd : not detected (<0.005 μg/ml)

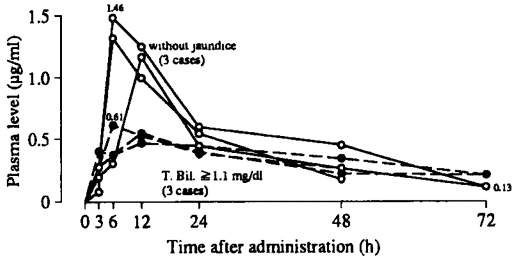
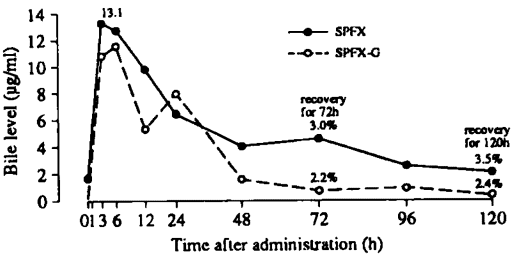


Fig. 2. Time course of sparfloxacin levels in plasma (6 cases after pancreatoduodenectomy, given 300 mg p. o.)



SPFX : sparfloxacin
SPFX-G : sparfloxacin-glucuronide

Fig. 3. Time course of sparfloxacin levels in bile (Case II-1, obstructive jaundice due to carcinoma of the pancreas, given 300 mg p. o.)

SPFX 濃度の C_{max} は，I 群では 0.4～5.0 μg/ml，II 群では 1.4～13.1 μg/ml，III 群では 1.9～24.6 μg/ml であり，症例による差を認めた。

症例 II-1.では SPFX の C_{max} は，SPFX-G のそれよりも 1.15 倍高く，他の症例とは異なった推移を示した。この症例の胆汁中 SPFX 濃度の C_{max} は 3 時間後で 13.1 μg/ml であり，胆汁中の SPFX 回収率は 72 時間後では 3.0%，120 時間では 3.5%であった。胆汁中 SPFX-G 濃度も同様に，長時間にわたって徐々に減少した (Fig. 3)。

胆汁中 SPFX 濃度の C_{max} が 12 時間後に 24.6 μg/ml と最も高値を示した症例 III-1 では，胆汁中 SPFX-G 濃度の C_{max} も 133.1 μg/ml と最高値を示し，その後は 20 μg/ml 前後の高濃度を 72 時間後まで持続した (Table 3)。SPFX-G の C_{max} は，上記の症例 II-1 を除いて，同一症例の SPFX の C_{max} の 1.8～31.6 倍であった。

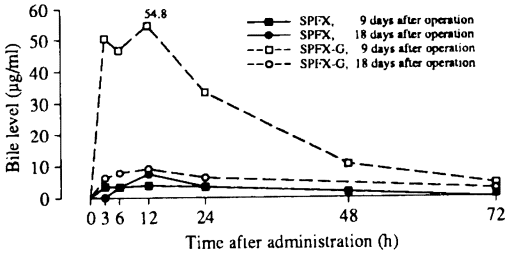
術後 9 日目と術後 18 日目の 2 回検討した症例 I-3 では，1 回目に比較して 2 回目では胆汁中 SPFX-G 濃度の C_{max} のみが 54.8 μg/ml から 9.1 μg/ml と大きく低下したが，これは抱合能の変化によるものと考えられた (Fig. 4)。

つぎに，SPFX 300 mg を 1 日 1 回夕食後に 2 日間服

Table 3. Bile concentration of sparfloxacin after single oral administration of 300 mg

Case no.	SPFX / SPFX-G	Bile concentration (μg/ml)									
		0h	3h	6h	12h	24h	48h	72h	96h	120h	144h
I-1	SPFX	nd				1.4	0.8	nd			
	SPFX-G	nd				24.6	11.4	3.1			
I-2	SPFX	nd				1.1	2.2	1.2			
	SPFX-G	nd				4.0	4.3	2.4			
I-3a	SPFX	nd	2.8	2.5	3.3	2.2	0.8	nd	nd	nd	nd
	SPFX-G	nd	51.5	47.9	54.8	35.5	11.1	4.0	1.7	1.4	nd
I-3b	SPFX	nd	nd	2.0	5.0	2.2		0.9	nd		
	SPFX-G	nd	6.2	7.7	9.1	6.2		2.8	0.9		
I-4	SPFX	nd				0.2	0.4	0.1			
	SPFX-G	nd				1.6	1.8	0.7			
II-1	SPFX	nd	13.1	12.4	10.0	5.9	3.9	4.2	1.7	1.5	
	SPFX-G	nd	10.8	11.4	5.3	8.2	1.2	0.6	0.9	0.3	
II-2	SPFX	nd	1.9	1.9	2.2	1.5	0.4	nd			
	SPFX-G	nd	4.7	3.4	3.2	3.4	1.1	1.0			
II-3	SPFX	nd				1.4	nd	nd			
	SPFX-G	nd				44.2	7.1	1.7			
III-1	SPFX	nd	1.4	2.0	24.6	5.0	2.8	3.9			
	SPFX-G	nd	0.3	2.7	133.1	18.3	22.1	24.7			
III-3	SPFX	nd				1.9	0.8	nd			
	SPFX-G	nd				35.2	10.5	3.1			
III-4	SPFX	nd				1.5	2.6	1.6			
	SPFX-G	nd				39.6	23.4	10.2			
III-6	SPFX	nd	1.2	1.3	2.4	1.6	3.5	5.3			
	SPFX-G	nd	15.3	15.2	16.1	10.4	13.0	9.5			

SPFX : sparfloxacin SPFX-G : sparfloxacin-glucuronide
nd : not detected (<0.1 μg/ml)



SPFX : sparfloxacin
SPFX-G : sparfloxacin-glucuronide

Fig. 4. Time course of sparfloxacin levels in bile (Case I-3, cholecystocholedocholithiasis, given 300 mg p. o.)

用し，最終服用後18時間の胆嚢組織内および胆嚢胆汁中濃度を測定した3例の結果をFig. 5に示す。その時の血中SPFX濃度は1.0～1.6 μg/mlであり，単回投与時と大差ないと考えられたが，胆嚢胆汁中のSPFX濃度は64～133 μg/mlと単回投与時に比べて極めて高く，SPFX-G濃度は220～1550 μg/mlまで達した。胆嚢組織内のSPFX濃度は5～13 μg/gであった。

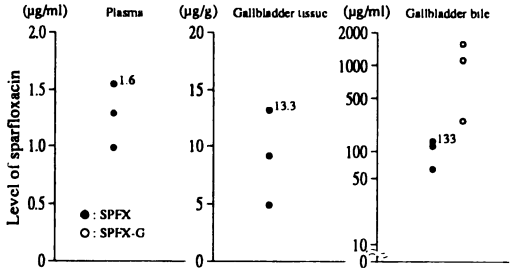
III群においては，膵液中のSPFX濃度も測定した。SPFX 300 mg単回投与後の膵液中濃度のC_{max}は，0.3～1.4 μg/mlであった（Fig. 6）。

投与量に対する胆汁，膵液および尿中の72時間回収率をTable 4に示す。SPFXの回収率は，胆汁，尿，膵液を合わせて投与量の4～20%であったが，SPFX-Gの回収率は投与量の11～65%であり，SPFXの

Table 4. Recovery rates of sparfloxacin after single oral administration of 300 mg (% of dose)

Case no.	Recovery period (hr)	Bile		Pancreatic juice	Urine		Subtotal		Total
		SPFX	SPFX-G	SPFX	SPFX	SPFX-G	SPFX	SPFX-G	
I-1	72	0.2	3.4		8.4	34.1	8.6	37.5	46.1
I-2	72	0.8	1.9		18.1	45.9	18.9	47.8	66.7
I-3a	96～144	0.4	6.6		5.4	32.4	5.8	39.0	44.8
I-4	72	0.1	0.6		3.9	10.5	4.0	11.1	15.1
II-1	120	3.5	2.4		11.2	40.1	14.7	42.5	57.2
II-2	24～72	0.2	0.5		9.9	52.9	10.1	53.4	63.5
II-3	72	0.3	11.3		6.7	29.7	7.0	41.0	48.0
III-1	72	0.9	4.3	0.10	13.4	30.1	14.3	34.4	48.7
III-2	72	5.2*		0.09	8.4	34.3	48.0*		48.0
III-3	72	0.2	4.3	−	19.6	61.0	19.8	65.3	85.1
III-4	72	0.7	9.3	0.02	5.7	18.4	6.4	27.7	34.1
III-5	72	4.7*		0.01	12.6	41.6	58.9*		58.9
III-6	72	0.7	2.2	0.03	19.4	47.2	20.1	49.4	69.5

SPFX : sparfloxacin　　SPFX-G : sparfloxacin-glucuronide　　− : not done
* SPFX+SPFX-G



SPFX　: sparfloxacin
SPFX-G : sparfloxacin-glucuronide

Fig. 5. Sparfloxacin levels in gallbladder tissue and bile (3 cases given orally 300 mg once after dinner for two days and the levels measured by HPLC at 18h after the 2nd doing)

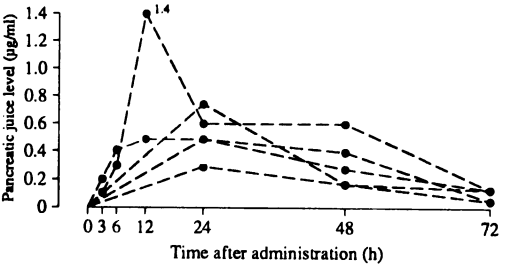


Fig. 6. Time course of sparfloxacin levels in pancreatic juice (5 cases after pancreatoduodenectomy, given 300 mg p. o.)

2.4～6.7 倍に相当した。SPFX と SPFX-G を合わせた総回収率は，症例 I-4 の 15%を除いて，34～85%であった。

2）臨床成績

SPFX を胆道感染症 26 例，その他の外科感染症 8 例に使用した。

胆嚢炎 17 例の臨床効果は，著効 4 例，有効 11 例，やや有効 2 例であり，有効率は 88.2%であった（Table 5）。投与前後で超音波検査が施行された症例 1～8 および症例 15～17 の，11 例の超音波所見の改善度は，著明改善 2 例，改善 5 例，やや改善 2 例，不変 2 例であり（Table 5），臨床効果と超音波所見の改善度を合わせた総合効果は，Table 6 に示すごとく 11 例中，著効 7 例，有効 2 例，やや有効 2 例であった。

超音波検査で著効であった 2 例を示す。

症例 1 は急性胆嚢炎で，SPFX 300 mg 5 日間投与により，投与後の超音波像（Fig. 7）は投与前と比べて，胆嚢の大きさの縮小，形の改善，壁の厚さの減少を認め，超音波プローベによる圧痛の早期消失も認めた。

症例 5 も急性胆嚢炎で，SPFX 投与前に胆嚢の腫大と壁の肥厚，壁内の低エコー層の出現，超音波プローベ

Table 5. Clinical effects of sparfloxacin on cholecystitis

Case no.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pre-treatment	Sparfloxacin mg×times ×days	Sparfloxacin total(mg) (mg/kg/day)	Isolated organisms* (MIC μg/ml)	Clinical effect	Bacterio-logical effect	Ultrasonic findings	Overall clinical effect	Adverse reaction
1	55 F	51.5	cholecystitis (PTGBD)	GB-stone	flomoxef	150×2×5	1500 (5.8)	*P. prevotii* (0.2) / -	excellent	eradicated	remarkably improved	excellent	
2	66 M	56	cholecystitis (PTGBD)	stomach ca.	imipenem/ cilastatin	150×2×5	1500 (5.4)	- / -	good	unknown	improved	excellent	
3	49 F	66	cholecystitis	GB-stone	-	150×2×5	1500 (4.5)	- / -	fair	(eradicated)	unchanged	fair	-
4	60 F	69	cholecystitis	GB-stone	-	150×2×7	2100 (4.3)	- / -	fair	(eradicated)	unchanged	fair	
5	64 M	52	cholecystitis	-	-	150×2×5	1500 (5.8)	*E. coli* (0.39)	excellent	(unchanged)	remarkably improved	excellent	
6	58 F	56	cholecystitis, cholangitis (ERCP)	GB-stone	-	150×2×7	2100 (5.4)	unknown	excellent	unknown	improved	excellent	
7	57 M	57	cholecystitis, cholangitis, obstructive jaundice (PTCD)	pancreatic ca. diabetes mellitus		150×2×5	1500 (5.3)	*E. coli* (≤0.013) *C. amalonaticus* (0.39) /	good	eradicated	improved	excellent	
8	57 M	58	cholecystitis	GB-stone	-	150×2×5	1500 (5.2)	- / -	good	(eradicated)	improved	excellent	
9	76 M	42.5	cholecystitis (PTCD)	pancreatic ca.	cefoperazone	150×2×5	1500 (7.1)	*K. pneumoniae* *E. agglomerans* (0.78)	good	replaced			
10	69 F	52	cholecystitis	stomach ca., liver meta.	latamoxef	150×2×4	1200 (5.8)	unknown	good	unknown			nausea, vomiting
11	63 M	50	cholecystitis (PTGBD)	GB-stone, IH-stone	-	150×2×4	1200 (6.0)	*E. coli* (≤0.013) / unknown	good	unknown			-
12	72 M	51	cholecystitis	GB-stone		150×2×3	900 (5.9)	- / -	good	(eradicated)			-
13	71 M	46	cholecystitis (PTGBD)	stomach ca.	minocycline clindamycin	150×2×7	2100 (6.5)	CNS (0.025) / -	good	eradicated			heartburn, nausea, increasing of sputum
14	69 F	45	cholecystitis (PTGBD)	-	cefoperazone +piperacillin ceftriaxone	150×2×7	2100 (6.7)	- / -	good	unknown			GOT↑, GPT↑, heartburn
15	75 M	56	cholecystitis	stomach ca., GB-stone		300×1×5	1500 (5.4)	unknown	good	unknown	slightly improved	good	
16	66 M	65	cholecystitis	GB-stone		300×1×7	2100 (4.6)	unknown	excellent	unknown	improved	excellent	
17	53 F	76	cholecystitis	hypertension		300×1×13	3900 (3.9)	- / -	good	(eradicated)	slightly improved	good	

PTCD : percutaneous transhepatic cholangio-drainage PTGBD : percutaneous transhepatic gallbladder drainage
ERCP : endoscopic retrograde cholangiopancreatography GB : gallbladder IH : intrahepatic ca. : cancer meta. : metastasis
CNS : coagulase-negative staphylococci * before / after

による圧痛を認めたが，SPFX 300 mg 5日間の投与終了翌日には，Fig. 8に示すごとく上記所見は著明に改善された。

胆管炎9例の臨床効果は，有効6例，やや有効2例，無効1例であった（Table 7）。

胆道感染症全体では26例中，著効4例，有効17例，やや有効4例，無効1例であり，有効率は80.8％であった。

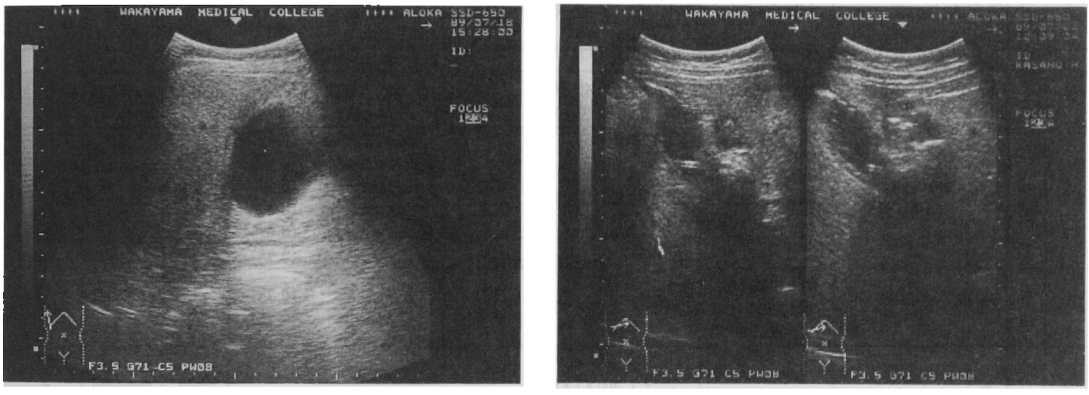
その他の外科感染症として，肛門周囲膿瘍3例，創感染，腹腔内膿瘍，癤，皮下膿瘍，骨盤直腸窩膿瘍の各1例，計8例に対してSPFX 1日300 mgを5～10日投与した。その結果，著効1例，有効4例，やや有効2例，無効1例の臨床効果が得られた（Table 8）。

投与前に分離された臨床株に対する細菌学的効果を

Table 6. Overall clinical effect of sparfloxacin on cholecystitis (11 cases)

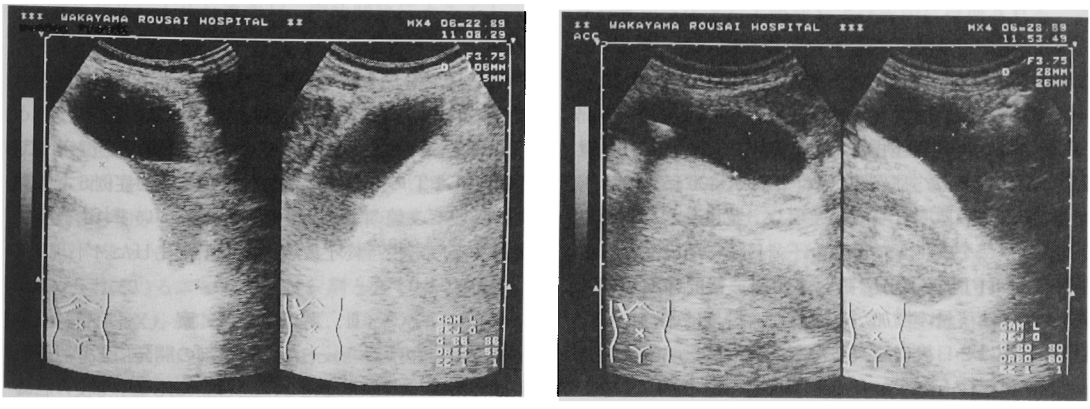
Ultrasonic findings \ Clinical effect	Excellent	Good	Fair	Poor
Remarkably improved	2			
Improved	2	3		
Slightly improved		2		
Unchanged			2	

Excellent, Good, Fair, Poor



before after

Fig. 7 Ultrasonic findings of cholecystitis (Case 1)



before after

Fig. 8. Ultrasonic findings of cholecystitis (Case 5)

Table 7. Clinical effects of sparfloxacin on cholangitis

Case no.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pre-treatment	Sparfloxacin mg×times ×days	Sparfloxacin total(mg) (mg/kg/day)	Isolated organisms*	(MIC μg/ml)	Clinical effect	Bacterio-logical effect	Adverse reaction
1	67 F	37	cholangitis (PTCD)	stomach ca., obstructive jaundice	latamoxef	150×2×5	1500 (8.1)	*S. aureus* *S. milleri* *A. calcoaceticus* *S. aureus* *A. calcoaceticus* *E. avium*	(0.1) (1.56) (0.05) (0.1) (0.05) (0.2)	good	replaced	
2	43 M	58	cholangitis	IH-stone		150×2×4	1200 (5.2)	*S. marcescens* *S. marcescens* *E. faecalis*	(1.56)	good	unchanged	
3	76 M	44	cholangitis	pancreatic ca.	imipenem/cilastatin	150×2×5	1500 (6.8)	*E. cloacae* *E. cloacae* *E. faecium*	(12.5) (>200)	good	unchanged	–
4	59 M	67	cholangitis cholecystitis (PTCD)	GB-stone, obstructive jaundice	–	150×2×7	2100 (4.5)	*E. durans* *E. coli* *K. pneumoniae* *E. faecalis*	(1.56) (0.05) (0.2) (0.78)	good	replaced	–
5	59 M	63.5	cholangitis	bile duct ca.	imipenem/cilastatin	150×2×6	1800 (4.7)	*E. avium* *P. aeruginosa* *E. avium*		fair	decreased	–
6	79 F	55	cholangitis (PTCD)	GB-stone	latamoxef	150×2×4	1200 (5.5)	*E. faecalis* *P. aeruginosa* *E. faecalis*	(0.78) (1.56)	good	decreased	–
7	83 M	60	cholangitis (PTGBD)	bile duct ca.		300×1×14	4200 (5.0)	*P. aeruginosa* *K. pneumoniae* *E. faecalis* *P. aeruginosa* *K. pneumoniae* *E. faecalis*	(0.1) (0.025) (0.2) (0.1) (0.025) (0.78)	fair	unchanged	–
8	71 M	50	cholangitis (PTCD)	bile duct ca., diabetes mellitus	ofloxacin	300×1×7	2100 (6.0)	*E. faecalis* *E. faecalis*	(0.78) (0.78)	poor	unchanged	–
9	64 M	50	cholangitis biliary fistula	hepatoma lung meta.	minocycline	300×1×5	1500 (6.0)	*S. aureus* *E. faecalis*		good	replaced	–

PTCD : percutaneous transhepatic cholangio-drainage PTGBD : percutaneous transhepatic gallbladder drainage GB : gallbladder
IH : intrahepatic ca. : cancer meta. : metastasis *before/after

Table 9に示す。36株中25株が消失，11株が存続であり，消失率は69.4%であった。

副作用は34例中3例，8.8%に発現した。いずれも胆嚢炎の症例であり，症例10ではSPFX 300 mg投与3日目に中等度の悪心と嘔吐が発現し，翌日もみられたので4日で投与を中止したところ，2日後に消失した。症例13ではSPFX 300 mg投与2日目に軽度の胸やけ，嘔気および喀痰量の増加がみられた。投与は継続し，喀痰量の増加は2日後に消失したが，胸やけ，嘔気はアセナリン®併用にもかかわらず，7日間の投与終了時まで持続した。症例14では，軽度の胸やけがSPFX 300 mg投与2日目に出現し，投与4日目に増強したため，アセナリン®およびマーズレンS®を併用したところ，翌日に消失した。

臨床検査値の異常としては，胆嚢炎の症例14でGOT・GPTの上昇が，他の外科感染症の症例6で血清総ビリルビン値の上昇が認められたが，いずれも軽度な上昇であり，投与終了後速やかに正常化した。

Ⅲ. 考　　察

最近，いわゆるニューキノロン剤の開発により胆道感染症の治療は大きく変化し，胆石症に伴う中等度の胆嚢炎や胆管炎が胆道疾患症例の大部分を占める一般病院においては，経口抗菌剤で治療が行われるようになって来

Table 8. Clinical effects of sparfloxacin on the other infections

Case no.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pre-treatment	Sparfloxacin mg×times ×days	Sparfloxacin total(mg) (mg/kg/day)	Isolated* organisms	(MIC μg/ml)	Clinical effect	Bacterio-logical effect	Adverse reaction
1	22 M	69	periproctal abscess	Crohn's disease		150×2×5	1500 (4.3)	*E. coli* *K. pneumoniae* *E. faecalis* *B. thetaiotaomicron* *E. faecium*	(0.025) (0.2) (0.39) (1.56) (50)	good	replaced	
2	38 M	70	periproctal abscess		-	150×2×10	3000 (4.3)	*P. asaccharolyticus* CNS	(0.39) (0.025)	good	replaced	
3	53 M	67	wound infection	GB-stone, appendicitis	carumonam aztreonam clindamycin	150×2×7	2100 (4.5)	*Peptostreptococcus* sp. *α-Streptococcus* *B. fragilis* *S. aureus*	(0.2)	good	replaced	
4	69 M	54.5	biliary fistula, intraperitoneal abscess	bile duct ca.	-	150×2×5	1500 (5.5)	*P. aeruginosa* *E. coli* -		fair	eradicated	
5	19 M	65	furuncle		-	150×2×5	1500 (4.6)	*S. aureus* CNS	(0.025) (≦0.013)	good	replaced	
6	35 M	56	periproctal abscess	internal hemorrhoids	ofloxacin	150×2×7	2100 (5.4)	 *P. aeruginosa*	(0.39)	excellent	(unchanged)	T. Bil. ⇧
7	74 F	58	subcutaneous abscess		-	300×1×7	2100 (5.2)	CNS (#) CNS (+)	(0.025) (100)	fair	decreased	
8	26 M	59	pelvic abscess	Crohn's disease	cefixime	300×1×7	2100 (5.1)	*E. coli* *B. thetaiotaomicron* CNS *E. faecium*	(0.1) (0.2) (3.13) (50)	poor	replaced	

GB : gallbladder ca. : cancer CNS : coagulase-negative staphylococci *before/after

た[6]。

とくに細菌が得られない胆嚢炎の場合には，

1）主な原因菌に対して抗菌力が強く，抗菌スペクトルが広いこと，

2）感染部位に十分な濃度が一定時間移行すること，

3）安全性が高いこと

が要求される[7]。すなわち，予測される菌を制圧するためには，グラム陽性菌からグラム陰性菌まで，でき得れば嫌気性菌までカバーできるものが好都合である。SPFX はこれらのすべての点で満足している[8]。

現在，中等度の胆嚢炎・胆管炎の初期治療，術後胆管炎，胆汁ドレナージ中の胆管炎などの胆道感染症に適応が認められているニューキノロン剤としては，norfloxacin（NFLX），ENX，OFLX，CPFX，lomefloxacin（LFLX）ならびに tosufloxacin（TFLX）であるが[9]，同系薬であっても個々の患者によってその反応が異なる。とくにニューキノロン剤の吸収に関しては，個人差と個体の状態による影響（食事の影響）に留意する必要がある。たとえば，胃から腸への排泄時間が大きく影響する。SPFX も黄疸の影響が大きいことが判明した。

肝においてニューキノロン剤は，抗菌力のないグルクロン酸抱合体として胆汁および尿中に排泄される。各ニューキノロン剤のグルクロン酸抱合体は，薬剤によって大きく異なる。胆汁中では，NFLX は 2.8％と極くわずかであり，OFLX や CPFX も抗菌活性体の 26～29％と少なく，TFLX でも抗菌活性体の 78％であるが，LFLX では未変化体の 3～5 倍もある。しかも，この肝でグルクロナイド化される比率は，患者の病態によって異なることに十分に注意すべきである。

SPFX も同一症例で 2 回測定した成績では，未変化体は日差は少なくても，グルクロン酸抱合体は大きく異なることを明らかにした。

感染症に対して経口剤による治療を行う際には，副作用も加味した“総合的な有用性”が重要である。合成抗菌剤の副作用として，胆道感染症の治療に際して望まし

Table 9. Bacteriological response for sparfloxacin

Isolates	No. of strains	Bacteriological response	
		eradicated	unchanged
Staphylococcus aureus	3	2	1
Coagulase-negative staphylococci	2	1	1
α-Streptococcus	1	1	
Streptococcus milleri	1	1	
Enterococcus faecalis	4	1	3
Enterococcus avium	1		1
Enterococcus durans	1	1	
Acinetobacter calcoaceticus	1		1
Escherichia coli	5	5	
Citrobacter amalonaticus	1	1	
Klebsiella pneumoniae	4	3	1
Enterobacter cloacae	1		1
Serratia marcescens	1		1
Pseudomonas aeruginosa	4	3	1
Peptostreptococcus asaccharolyticus	1	1	
Peptostreptococcus sp.	1	1	
Peptostreptococcus prevotii	1	1	
Bacteroides fragilis	1	1	
Bacteroides thetaiotaomicron	2	2	
Total	36	25	11

Eradication rate=69.4%

くない食欲不振，胃部不快感，悪心，嘔吐，下痢などがある。SPFX の消化器症状の発現率は 8.8% で高くはなく，下痢もみられなかった。

胆道感染症でも，70 歳以上の高齢者が多くなっており，ニューキノロン剤においては 1 日 1 回投与が 2 回投与よりも副作用が少ない投与法として，最近推奨されている。入院が不要になることや，服用忘れがないなどのメリットもある。SPFX は血中半減期が長く，高齢者では隔日投与でも良いかもしれない。

以上より，SPFX は胆嚢組織内および胆汁中移行が良好で，ほとんどの胆汁中検出菌の MIC を上回る濃度が得られ，胆嚢炎や胆管炎の初期治療として，また術後や外来治療を必要とする際に有用な薬剤の 1 つといえる。

文　献

1) Nakamura S, et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. Antimicrob Agents Chemother 33 : 1167～1173, 1989
2) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. Antimicrob Agents Chemother 33 : 1980～1988, 1989
3) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against quinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 34 : 1123～1127, 1990
4) 中島光好，金丸光隆，植松俊彦，滝口祥令：ピリドンカルボン酸系抗菌剤 sparfloxacin の臨床第 I 相試験。臨床医薬 7 (8) :（投稿中）
5) 山口俊和，横川真喜子，橋爪孝典，馬場政子，松岡信男，関根　豊：Sparfloxacin のラット，イヌ，サルにおける体内動態。薬物動態 6 : 33～41, 1991
6) 谷村　弘：経口抗菌薬の評価と問題点－特にニューキノロンについて。胆道感染症。Prog Med 7 : 2251～2258, 1987
7) 谷村　弘：胆道感染症。原　耕平編，ニューキノロン。ライフ・サイエンス社，東京，84～91, 1989

8) Tanimura H, Aoki Y and Yukawa H : Excretion into bile and gallbladder tissue level of a new quinolone, sparfloxacin. 3rd Int Symp New Quinolones, Abstract 130, Vancouver, 1990

9) 谷村 弘, 湯川裕史：胆道感染症。上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編, キノロン薬。ライフ・サイエンス社, 東京, 209～217, 1991

EXCRETION INTO BILE AND GALLBLADDER TISSUE LEVEL OF A NEW QUINOLONE, SPARFLOXACIN, AND ITS CLINICAL EFFICACY ON SURGICAL INFECTIONS

Hiroshi Tanimura, Kiwao Ishimoto, Hirofumi Yukawa, Yukitomo Sakamoto and Hironobu Ohnishi
Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
27 Shichibancho, Wakayama 640, Japan

Tsuguo Kitamura
Laboratory of Ultrasound, Liver Clinic, The Center for Adult Diseases, Osaka

Shinji Yamamoto and Kohsuke Shimada
Department of Surgery, Kainan City Hospital

Yasuto Kobayashi
Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

Yozo Aoki and Sumikazu Oka
Department of Surgery, Hashimoto City Hospital

Miho Nagahama
Department of Surgery, National Osaka South Hospital

Yohji Tabuse and Hideo Kashiwagi
Department of Surgery, National Tanabe Hospital

We evaluated the excretion into bile and gallbladder tissue level of a new quinolone, sparfloxacin (SPFX), and its clinical efficacy on surgical infections.

1) In 13 patients with biliary tract infections, SPFX was evaluated for its biliary excretion in 3 groups of patients ; Group I : 4 cases with an indwelling T-tube after choledochotomy, Group II : 3 cases with percutaneous transhepatic cholangio-drainage (PTCD) before the operation on cholangioma or tumor of the head of the pancreas, Group III : 6 cases with concomitant biliary and pancreatic drainage after pancreatoduodenectomy, and Group IV : 3 cases before cholecystectomy. Groups I, II and III received orally 300 mg of SPFX once. Blood, bile and urine levels of SPFX and its glucuronide (SPFX-G) were measured by HPLC. The average C_{max} values of SPFX in plasma, and bile, in groups I to III were 0.65 to 1.0 μg/ml, and 2.5 to 8.6 μg/ml, respectively. Biliary level of SPFX was still 1.43 μg/ml at 72 hr after administration.

2) Three cases before cholecystectomy received the same dose daily as above for 2 days. The average SPFX level was 1.32 μg/ml in plasma, the markedly high value of 108.5 μg/ml in bile, and 9.2 μg/g in gallbladder tissue.

3) 17 cases with cholecystitis and 9 cases with cholangitis were treated orally at a daily dose of 300 mg of SPFX for 3 -14 days. The clinical results were excellent in 4 cases and good in 17, the efficacy rate being 80.8%. Eight cases of other surgical infections including periproctal abscess were also treated with 300 mg of SPFX, and an efficacy rate of 62.5% was obtained. A 76.5% efficacy rate was obtained in the total 34 cases with surgical infections. Bacteriologically, 25 of 36 strains clinically isolated before administration were eradicated by treatment with SPFX. Mild or moderate gastrointestinal symptoms were noticed in three cases.

From theses results, we conclude that SPFX is a useful drug for the treatment of surgical infections, especially biliary tract infections.