

## Temafloracinの胆汁中移行、胆嚢組織移行に関する検討 および外科的感染症の治療経験

清水武昭・佐藤 攻・土屋嘉昭  
信楽園病院外科\*

新しい経口ニューキノロン系合成抗菌剤temafloracin(TMFX)について検討した。

胆汁、胆嚢組織内移行の検討では、良好な胆汁中、胆嚢組織内移行を示し、体内動物の面からは胆道感染症治療に有用な薬剤と考えられた。胆管炎8例、胆嚢炎4例を含む外科的感染症16例にTMFXを投与し、著効4例、有効12例の成績がえられ、副作用、臨検値異常はなく、外科領域特に胆道感染症に有用な抗菌剤であると考えられた。

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

Temafloracin(TMFX)は新しいキノロンカルボン酸系合成抗菌剤で、殺菌的に作用し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、胆道感染症に対する治療薬としても期待されている。我々は本剤の血中濃度および胆汁中濃度を測定、胆道感染症治療薬としての有用性を考察すると共に、若干の症例に使用し、その有用性および安全性について検討したので報告する。

### 1. 胆汁中移行、胆嚢組織内移行に関する検討

#### 1. 対象および方法

平成2年6月より2年12月までの期間に信楽園病院外科に入院し胆嚢摘出術の適応となり、かつ患者および

家族よりTMFXの術前投与と採血など術中検索に同意の得られた16症例を対象とした。そのうちわけは胆石症が12例、胃癌合併胆石症が1例、大腸癌合併胆石症が1例、肝癌の肝切除術にともなう胆嚢摘出の症例が1例、膵癌の膵頭十二指腸切除術にともなう胆嚢摘出術が1例であった。男性が9例、女性が7例で、平均年齢は57.4歳、肉眼的、および組織学的に高度の炎症が胆嚢に認められたのはTable 1に示した症例1から5で、軽度の変化を認めた者は症例6から11、および症例15(術前に行った経動脈的塞栓術の影響と考えられた)で、他の症例には全く炎症所見は認められなかった。手術時、胆嚢管が閉塞していたのは症例4および

Table 1. Background of patients in whom pharmacokinetics were studied

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Cholecystitis	Stone	Cystic duct open
1	42	M	Cholelithiasis	severe	+	+
2	55	F	Cholelithiasis	severe	+	+
3	61	M	Cholelithiasis	severe	+	+
4	74	F	Cholelithiasis	severe	+	-
5	75	M	Cholelithiasis	severe	+	+
6	38	M	Cholelithiasis	slight	+	-
7	60	M	Cholelithiasis	slight	+	+
8	61	M	Cholelithiasis	slight	+	+
9	61	F	Cholelithiasis	slight	+	+
10	63	F	Cholelithiasis	slight	+	+
11	72	M	Cholelithiasis	slight	+	+
12	27	M	Cholelithiasis	none	+	+
13	47	F	Cholelithiasis	none	+	+
14	59	F	Cholelithiasis	none	+	+
15	57	M	Hepatoma	slight	-	+
16	67	F	Pancreatic cancer	none	-	+

\*〒950-21 新潟市西有明町1-27

6であった。術前に麻酔の前投薬と共にTMFX300mgを水20mlとともに投与し、胆嚢摘出時に胆嚢胆汁、胆管胆汁、胆嚢組織、および末梢血液を採取し、血液は血清分離後、他の検体は直ちに-70℃に冷凍したのち測定した(TMFX投与後の平均検体採取時間は3.1±1.0時間)、胆汁中胆汁酸濃度およびTMFXの血中濃

度および胆汁中濃度は高速液体クロマトグラフ(HPLC法)にて測定した。

## 2. 成績

TMFX投与後の胆嚢摘出時の胆嚢胆汁中各成分濃度はTable 2に示し、TMFXの血中濃度、胆汁中濃度および胆嚢組織内濃度はTable 3に示した。

Table 2. Concentrations in gallbladder bile components of patients in whom pharmacokinetics were studied

Case no.	Components in bile												
	Bacteria (10 <sup>6</sup> /ml)	T.chole. (mg/dl)	Phospholipid (mg/dl)	T.bil. (mg/dl)	D.bil. (mg/dl)	Amylase (IU/l)	pH	T.bile acid (μmol/l)	Free BA (μmol/l)	G/T	C/CDC	F/C	S/P
1	0	374	3325	477.4	409.2	0	7.650	187012	278.38	2.957	0.448	0.0014	0.230
2	3	43	110	20.1	20.1	2	7.232	43900	606.59	52.989	0.669	0.014	0.929
3	9	68	1245	27.4	18.1	234	8.100	71388	311.63	7.842	1.998	0.0043	0.281
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	0	—	—	—	—	—	8.000	59630	402.77	2.454	1.287	0.0068	0.58
7	3	420	2627	94.0	86.0	10	7.180	—	—	—	—	—	—
8	0	210	2679	280.0	120.0	0	—	317423	1840.16	4.395	0.791	0.0058	0.968
9	0	400	2115	79.5	65.0	0	7.368	83587	0	4.616	1.143	0	0.325
10	6	35	410	26.5	24.0	8	7.870	52581	100.76	2.907	0.700	0.0019	1.064
11	5	190	2045	55.5	48.0	65	7.600	80692	3124.61	17.890	0.597	0.0402	0.876
12	0	220	2555	113.5	51.0	0	8.400	305883	562.47	5.289	0.873	0.0018	0.684
13	0	342	2739	412.2	324.4	0	7.370	387321	2504.90	3.631	1.202	0.0065	0.409
14	0	336	1975	93.5	78.6	0	7.900	216956	0	2.875	1.141	0	0.133
15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	0	171	1270	170.0	133.0	9	8.300	89556	56.45	6.227	2.471	0.0006	0.326

—: not determined

Table 3. Temafloxacin concentrations in serum, bile and gallbladder tissue

Case no.	Duration* (hours)	Serum (μg/ml)	Bile Gallbladder (μg/ml)	Bile Bile duct (μg/ml)	Gallbladder tissue (μg/g)
1	3	2.58	74.27	—	10.2
2	2	3.80	44.41	29.19	12.4
3	5	0.96	5.53	—	1.6
4	3	0.49	0.45	—	0.6
5	3	0.62	0.75	—	0.2
6	3	2.32	11.14	20.54	2.2
7	3	1.99	18.98	—	4.0
8	5	1.47	49.39	—	6.7
9	3	2.49	20.45	—	3.5
10	3	2.43	8.66	10.69	3.1
11	2	2.40	4.59	—	5.3
12	2	0.14	1.88	1.48	0.7
13	2	0.05	0.56	—	0.2
14	3	1.32	20.22	—	5.2
15	4	1.68	6.29	—	6.0
16	4	1.98	—	—	2.7
Average**	3.1 ± 1.0	1.67 ± 1.03	17.84 ± 21.77	15.57 ± 12.00	4.0 ± 3.5

\*Time elapsed after oral administration of temafloxacin

\*\*means ± SE or SD

—: not determined (not tested)

TMFXの胆嚢胆汁中濃度は74.27~0.45 $\mu\text{g/ml}$ 、胆管胆汁中濃度は29.2~1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢組織内濃度は12.4~0.2 $\mu\text{g/g}$ 、血中濃度は3.80~0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁中の総胆汁酸濃度は387321~43900 $\mu\text{mol/l}$ で、胆嚢組織内濃度、胆嚢胆汁中濃度は、血中濃度と有意の正の相関を示し( $r=0.76752$   $p<0.01$ ,  $r=0.56154$   $p<0.05$ )、血中濃度と胆嚢胆汁中総胆汁酸濃度は有意の負の相関を示した( $r=-0.75058$   $p<0.01$ )。

## II. 臨床試験

### 1. 対象

平成2年6月より、信楽園病院外科に入院した16症例で、いずれの症例もTMFXを用いての加療に家族ともども同意した症例であった。年齢は33~79歳で、男性10例、女性6例であった。治療対象疾患は、胆管炎が8例、胆嚢炎が4例、術後創感染が2例、術後腹腔内膿瘍が1例、肺炎が1例であった(Table 4)。

### 2. 投与方法・投与量

TMFX 150mg錠を用い、1回150mgを1日1回投与が2例(うち1例は慢性腎不全血液透析患者)、2回投与が14例であった。投与時期はすべて食後であった。投与期間は7日間が8例、8日間が1例、10日間が1例、12日間が1例、14日間が5例であった。

### 3. 効果判定基準

原因菌の消長、臨床症状とCRP、白血球数など関連した検査所見の改善と共に、胆道感染症の症例では胆

汁内白血球数の変動をも考慮にいれ、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)に判定した。

胆汁内白血球数の測定は、尿沈査の場合と同じく、胆汁採取後直ちに遠沈の後、沈澱物を尿沈査染色液で染色後鏡検し、尿沈査の場合と同様に判定した。

### 4. 副作用についての検索

発疹、発熱、投与時の悪心、嘔吐、下痢、腹痛などの自覚的な副作用に留意するほか、投与前、投与中、投与後の各種検査値から本剤の腎、肝、骨髄への影響を検討した。

### 5. 結果

#### 1) 臨床効果

成績をTable 4-1, 4-2に示した。著効4例、有効12例で、やや有効例や無効例はなかった。胆管炎の8例では著効2例、有効6例で、細菌学的効果では起炎菌の判明した5例とも細菌数減少が認められた。胆嚢炎のうち2例は抗菌剤投与前に経皮経肝胆嚢ドレナージをおこない、TMFXにて加療した。細菌減少が認められ、有効と判定した。他の外科的感染症では起因菌の判明した3例とも菌は消失し、1例は著効と判定された。

#### 2) 副作用

TMFXに起因すると考えられる臨床的な副作用および検査値の異常は全く認められなかった(Table 5)。

Table 4-1. Clinical summary of terafloxacin

Case no.	Age (yr) sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism before after	Terafloxacin		Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect	Surgical procedure
					dose mg $\times$ time $\times$ days	total dose (g)				
1	33 M	cholangitis	intrahepatic cholelithiasis	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	150 $\times$ 2 $\times$ 7	2.1	good	decreased	—	—
2	43 M	cholangitis	pancreatitis D.M.	<i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. intermedius</i> <i>E. aerogenes</i> <i>A. caviae</i> <i>E. faecium</i>	150 $\times$ 2 $\times$ 7	2.1	excellent	decreased	—	—
3	69 F	cholangitis	gallbladder cancer	unknown	150 $\times$ 2 $\times$ 7	2.1	excellent	unknown	—	—
4	69 F	cholangitis	pancreatic cancer	unknown	150 $\times$ 2 $\times$ 7	2.1	good	unknown	—	—
5	76 F	cholangitis	gallbladder cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	150 $\times$ 2 $\times$ 8	2.4	good	decreased	—	—

D.M.: diabetes mellitus

Table 4-2. Clinical summary of temafloxacin

Case no.	Age (yr) sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism before after	Temafoxacin		Clinical effect	Bacterio- logical effect	Adverse effect	Surgical procedure
					dose mg × time × days	total dose (g)				
6	77 M	cholangitis	gastric cancer	<i>E. aerogenes</i> <i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i> <i>E. aerogenes</i> <i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i>	150 × 2 × 14	4.1	good	decreased	—	—
7	77 F	cholangitis	bile duct cancer	<i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> <i>E. faecalis</i>	150 × 2 × 14	4.1	good	decreased	—	—
8	79 F	cholangitis	intrahepatic cholelithiasis	unknown	150 × 2 × 7	2.1	good	unknown	—	—
9	57 M	cholecystitis	cholelithiasis liver cirrhosis D.M.	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	150 × 2 × 12	3.6	good	decreased	—	—
10	65 M	cholecystitis	cholelithiasis	unknown	150 × 2 × 7	2.1	good	unknown	—	—
11	72 M	cholecystitis	cholelithiasis D.M.	unknown <i>K. pneumoniae</i>	150 × 2 × 10	3.0	good	unknown	—	—
12	74 F	cholecystitis	cholelithiasis	unknown	150 × 2 × 14	4.2	excellent	unknown	—	—
13	62 M	post-op wound infection	closure of anus iliacus chronic renal failure	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>B. fragilis</i> (-)	150 × 1 × 14	2.1	excellent	eradicated	—	—
14	66 M	post-op wound infection	ileus	<i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i> (-)	150 × 1 × 7	1.05	good	eradicated	—	—
15	63 M	post-op intraabdominal abscess	gastric cancer	<i>S. aureus</i> (-)	150 × 2 × 7	2.1	good	eradicated	—	—
16	65 M	post-op pneumonia	esophageal cancer	unknown	150 × 2 × 14	4.2	good	unknown	—	—

D.M.: diabetes mellitus

### Ⅲ. 考 按

近年高齢者の増加にともない、外科領域でも重症合併症を有する手術例が急速に増加しつつある。それにともない術前術後の感染症対策も重要となってきた。一方、癌腫に対する拡大郭清手術も頻回に行われるようになり、直腸癌手術後の尿路感染症や、食道癌術後における呼吸器感染症や、消化管大量切除後などの低栄養による易感染性など、日常の外来診療でも、癌再発の早期発見などと共に、感染症治療は大切な分野と

なってきた。胆道感染症も昔は胆石症にとまなうものが大部分であったが、近年経皮経肝胆管ドレナージ(PTCD)<sup>1)</sup>等の進歩により切除不能の胆道系癌でも、ある程度の期間生存可能となり、これらの症例が外来通院時しばしば胆管炎を併発し、そのたびに緊急入院することも希ではなくなった<sup>2)</sup>。その際、安全性が高く、広範囲な抗菌スペクトラムをもち、かつ抗菌力の強い、外来でも使用できる経口の抗菌剤の開発が、外科側からも強く期待されている。

TMFXは最近開発されたニューキノロン系合成抗菌剤で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌などに対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、また、中枢神経系一般薬理試験の結果では本剤の痙攣誘発活性はきわめて弱く、既存のニューキノロン剤と比較し最も弱いとされている<sup>3)</sup>。我々はTMFXの胆汁中移行、胆嚢組織内移行を測定するとともに、胆道感染症を始めとした外科感染症症例に本剤を投与して有用性を検討した。

胆道感染症では抗生剤の感染菌に対する抗菌力と共に、胆汁中移行が大切である<sup>1,5)</sup>。我々はこの胆汁中移行の問題が、胆汁酸代謝と密接な関係にあることを述べてきた<sup>6)</sup>。今回新しい抗菌剤TMFXに接し、胆道感染症に適するか否かを胆汁中移行および胆汁中胆汁酸の面からも検討した。

Table 3に示したごとく、TMFXは血中濃度をうわまわる良好な胆汁中、胆嚢組織内移行を示し、体内動態の面からは胆道感染症治療に有用な薬剤と考えられ

Table 5. Laboratory findings before and after temafloxacin therapy

Case no.	Total dose (g)	RBC ( $\times 10^4$ )	Hg (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\text{mm}^3$ )	St. (%)	Seg. (%)	Eos. (%)	Bas. (%)	Ly. (%)	Mon. (%)	Plat. ( $10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	$\gamma$ -GTP (IU)	D.Bil. (mg/dl)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	2.1 B	450	13.4	41.5	8200	0	73	0	1	22	4	23.9	20	17	224	56	0.5	1.4	10	0.8
	A	460	14.0	42.4	7600	0	63	1	1	25	0	22.4	20	18	270	46	0.5	0.6	8	0.6
2	2.1 B	362	10.8	31.4	11000	10	71	0	0	9	9	36.2	38	59	631	170	0.9	1.3	18	0.3
	A	403	11.7	35.6	7600	0	68	0	1	29	2	27.7	13	24	357	53	0.4	0.7	10	0.7
3	2.1 B	354	10.5	32.9	10400	15	70	1	0	8	6	5.5	84	92	738	124	1.2	1.8	35	1.3
	A	351	10.8	34.2	4000	0	48	3	1	38	10	11.3	38	41	682	103	0.5	0.8	29	0.8
4	2.1 B	290	9.5	29.6	15200	5	75	4	0	11	5	15.1	106	58	570	78	0.6	1.2	22	1.5
	A	293	9.7	30.1	5100	0	73	2	1	20	3	15.9	22	23	230	13	0.2	0.4	10	0.6
5	2.4 B	353	11.1	33.6	12900	3	77	0	0	16	4	16.4	94	86	723	206	1.0	1.6	15	0.9
	A	377	11.4	35.7	8100	0	53	1	2	35	9	21.6	24	9	472	121	0.2	0.3	16	0.8
6	4.1 B	316	10.2	31.4	4500	7	73	0	0	20	5	17.1	22	17	251	63	1.1	1.5	21	0.9
	A	295	9.7	29.4	6700	0	85	0	0	10	5	17.6	24	13	183	34	0.7	0.9	18	0.8
7	4.1 B	396	12.4	35.3	13400	20	72	0	0	3	5	13.4	29	27	350	53	0.8	1.5	15	0.5
	A	359	11.3	34.6	4800	0	55	1	0	33	11	18.5	17	10	257	15	0.2	0.4	10	0.5
8	2.1 B	396	11.1	34.4	2400	21	63	0	0	11	5	16.3	18	24	356	21	0.1	0.3	18	0.6
	A	406	11.1	34.8	4100	1	75	1	0	18	5	24.7	21	19	280	11	0.1	0.4	16	0.6
9	3.6 B	397	12.3	38.7	11100	12	84	0	0	2	2	13.9	105	72	1184	1021	6.7	7.6	31	2.2
	A	352	10.2	34.8	6700	2	56	2	0	30	10	40.7	64	50	859	797	1.6	2.3	22	1.4
10	2.1 B	442	13.9	42.7	13400	10	77	3	0	4	6	18.8	231	460	479	344	0.6	1.2	20	1.3
	A	435	13.7	41.8	5400	0	35	3	1	52	9	31.4	20	28	251	155	0.2	0.2	20	1.0
11	3.0 B	404	11.9	35.3	5500	18	66	1	1	6	8	8.7	140	134	602	185	4.3	5.5	19	0.9
	A	390	11.7	35.1	4600	0	63	2	1	28	6	32.9	20	8	211	17	0.2	0.5	10	0.7
12	4.2 B	371	11.5	33.9	10800	0	85	0	0	11	4	29.0	31	77	440	133	3.9	5.1	13	0.6
	A	385	11.9	37.1	6500	0	52	1	1	38	8	44.8	24	20	337	42	0.6	0.9	7	0.5
13	2.1 B	354	11.0	33.1	9700	1	85	0	0	8	5	11.3	16	1	256	268	0.2	0.3	93	10.5
	A	357	11.0	33.6	4900	0	77	1	1	11	10	11.1	22	10	248	165	0.1	0.2	77	9.3
14	1.05 B	280	8.7	26.9	12600	0	86	1	1	7	5	36.2	20	31	475	159	0.3	0.4	64	2.0
	A	271	8.5	25.8	6000	1	71	2	0	16	10	57.3	15	19	371	81	0.1	0.2	70	2.0
15	2.1 B	374	12.3	37.1	13700	1	70	3	2	16	8	27.5	20	21	222	23	0.4	0.6	17	0.9
	A	377	12.1	37.0	8700	0	39	2	0	53	6	27.0	27	18	224	19	0.2	0.4	19	0.8
16	4.2 B	426	10.6	35.1	10700	0	88	0	0	9	3	33.3	16	8	215	29	0.2	0.6	10	1.0
	A	412	10.1	35.0	4400	0	65	1	0	28	6	24.4	20	7	173	23	0.2	0.6	12	1.0

た。また胆嚢組織内濃度、胆嚢胆汁中濃度は、血中濃度と有意の正の相関を示す( $r=0.76752$   $p<0.01$ ,  $r=0.56154$   $p<0.05$ )が、血中濃度と胆嚢胆汁中総胆汁酸濃度は有意の負の相関を示した( $r=-0.75058$   $p<0.01$ )。胆嚢炎や胆管炎が発症すると胆汁中胆汁酸濃度は減少する。胆道感染症は胆汁鬱滞が原因となっており、この胆汁鬱滞の作用と、胆管細胞の分泌や再吸収障害を受ける(胆汁量は胆道感染症時減少するが逆に増加する場合もある)等が胆汁中胆汁酸濃度が減少する原因と考えられている。胆道外瘻時に抗生剤胆汁中移行は徐々に減少する<sup>10</sup>ことや、閉塞性黄疸時の抗生剤胆汁中移行はほとんど認められない<sup>11</sup>こと、胆汁中胆汁酸濃度を増加させる処置(胆汁飲用やウルソデオキシコール酸投与)を行うと抗生剤胆汁中濃度は増加する<sup>12</sup>こと等の最近の知見は、胆汁中胆汁酸濃度が減少すると抗生剤胆汁中移行も減少することを示唆している。しかしながらTMFXの胆汁中移行と胆汁酸濃度の関係は異なる結果を得た。また胆汁中胆汁酸は細菌感染症が起こると胆汁酸の脱抱合が起こり、free胆汁酸の増加が認められ、胆道細菌感染症の間接的証明ともなっている。今回検討したTMFXの血中濃度は胆汁中胆汁酸濃度が低い症例に高値を示し、血中濃度が高い症例に胆汁中移行は良好である場合が多いとの結果を得た。胆汁中移行の側面からは、TMFXはより胆道感染症に既存の抗生剤よりも有用ではないかと思われたが、検討症例も少なく、今後一層の検索が必要と考えられた。Table 1~3に示した症例1, 2は胆嚢の肉眼所見、組織学的所見で高度の胆嚢炎が認められたにも関わらず、TMFXの胆汁中濃度、胆嚢組織内濃度を示した。

Table 4-1, 4-2, 5に示したごとく外科的感染症患者16例にTMFXを用いて治療した。症例No.14は慢性腎不全血液透析例のため、150mg/day投与とし、14日間投与を実施したが、何等の副作用も認めず、著効がえられた。外科的感染症の中でも重症な胆管炎8例に本剤を用い加療したが、著効2例、有効6例がえられた。そのうち起因菌の判明したのは5例(No.1, 2, 5, 6, 7)で、いずれの症例も除菌されなかった。しかしながら、どのような抗菌剤を用いても、胆汁ドレナージ

ューブの入った胆道感染症の胆汁中細菌の除菌は不可能であり、やむを得ない結果と考えている。臨床症状、胆汁中所見、臨床検査値などが急速に改善されているので、著効、有効と判定した。胆嚢炎は4例に使用した。胆嚢炎の多くは無菌で<sup>7</sup>、抗菌剤の効果は即座に有効、無効の判定は出来ないが、2症例に細菌が証明され、他の2症例も胆嚢周囲炎など細菌感染症を疑わせる所見があり、1例が著効、3例が有効と判定可能であった。本剤を投与した16例のいずれの症例にも効果が認められ、しかも副作用、臨床値異常はなく、外科的感染症治療薬としても有用な薬剤と考えられた。

## 文 献

- 1) 高田忠敬：影像下直達法による経皮的胆管ドレナージの研究。日本消化器外科学会雑誌9：761~767, 1976
- 2) 清水武昭, 土屋嘉昭：胆道系感染症に対する化学療法。日本臨床48：2247~2252, 1990
- 3) Pernet A, Hsu P and Craft C: Temafloxacin: Analysis of adverse events. *European J. of Clinical Microbiology & Infectious Disease*, proceedings: 59~60, 1990
- 4) 石川羊男, 岸本孝博, 宮井満久, 他：抗生物質胆汁内移行の経日的観察—とくにPTCDを用いた閉塞性黄疸解除時について。医学のあゆみ102：824~826, 1977
- 5) 清水武昭, 長谷川 滋, 内田克之, 土屋嘉昭, 塚田一博, 吉田奎介：重症胆道疾患における感染症治療の要点。腹部救急診療の進歩10：575~579, 1990
- 6) 清水武昭, 菅野鑑一郎, 吉田奎介, 川口英弘：抗生物質の胆汁内移行に関する研究—特に胆汁酸代謝と関連して—。胆汁酸代謝研究の進歩, pp.325~331, 東洋書店, 東京, 1984
- 7) 清水武昭, 長谷川滋, 藤本 誠, 他：胆嚢炎における胆嚢内容物の検討。日本外科感染症研究第2巻, pp.74~78, 医療ジャーナル社, 大阪, 1990

## Factors influencing biliary excretion and clinical evaluation of a new oral antimicrobial agent, temafloxacin

Takeaki Shimizu, Osamu Sato and Yoshiaki Tsuchiya

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

The present study was designed to evaluate factors influencing biliary excretion and provide a clinical evaluation of temafloxacin (TMFX), a new synthetic, oral antimicrobial agent. Sixteen patients who underwent surgery, 14 with cholelithiasis, one with hepatoma and one with pancreatic cancer, were tested for biliary and cystic excretion of TMFX and bile acid in bile. In every case, 300 mg was administered orally before cholecystectomy. Materials were obtained  $3.1 \pm 1.0$  hours after the oral administration of TMFX. The concentrations of TMFX in serum, bile in the gallbladder wall and bile acid in bile measured by the HPLC method. The levels of TMFX in serum ranged from 0.05 to 3.80  $\mu\text{g/ml}$ , in cystic bile from 0.45 to 74.27  $\mu\text{g/ml}$  and in cystic tissue from 0.2 to 12.4  $\mu\text{g/g}$ . The levels of total bile acid in cystic bile were  $158.0 \pm 121.2$  mM/L. The TMFX levels in serum correlated very closely with the levels in cystic bile ( $r=0.56154$ ,  $p<0.05$ ) and in the cystic wall ( $r=0.76752$ ,  $p<0.01$ ). The TMFX levels in serum correlated negatively with the total bile acid concentration in cystic bile ( $r=-0.75058$ ,  $p<0.01$ ). The biliary excretion of TMFX indicated that there was an adequate drug concentration to treat biliary infection.

The clinical efficacy of TMFX was evaluated in 16 patients: 8 with acute cholangitis, 4 with acute cholecystitis, 2 with operative wound infection, one with intraabdominal abscess and one with pneumonia. The results were excellent in 4 and good in 12 patients.

No side effects were observed.