

Temafloxacinの胆嚢胆汁中および胆嚢組織内移行の検討

大久保 憲・神谷保廣・宇佐見詞津夫
刈谷総合病院外科*

由良二郎・品川長夫
名古屋市立大学医学部第一外科

新規ニューキノロン系合成抗菌剤であるtemafloxacin(TMFX)の胆嚢胆汁中、胆嚢組織内および皮下脂肪組織内への移行性について検討した。TMFX 300mgを43例に単回経口投与し、胆嚢摘出時に胆嚢胆汁、胆嚢組織、皮下脂肪組織および血清を採取した。1)血清中濃度は投与後4時間に平均値で $2.73\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、投与後12時間の濃度は $1.21\mu\text{g/ml}$ であった。2)胆嚢胆汁中濃度は投与後2~12時間で $5.7\sim 39.1\mu\text{g/ml}$ (平均値)の濃度が認められた。その対血清中濃度比は $3.3\sim 37.7$ 倍と高い濃度を示した。また投与後24時間においても $12.8\mu\text{g/ml}$ (平均値)の濃度が検出された。3)胆嚢組織内濃度は投与後6時間に $4.9\mu\text{g/g}$ (平均値)のピーク値を示した。4)皮下脂肪組織においては2~24時間後では $0.6\sim 1.0\mu\text{g/g}$ (平均値)と移行性は低く、48時間後ではほとんど移行は認められなかった。胆嚢胆汁中および胆嚢組織内の濃度は胆道感染症の主な分離菌に対し、MICを十分に上回る濃度であり、TMFXは胆道感染症の治療に有用な薬剤と考えられた。

Key words : ニューキノロン剤, temafloxacin

Temafloxacin(TMFX)は米国アボット社で合成され、田辺製薬株式会社とグイナボット社において共同開発されたニューキノロン系合成抗菌剤であり、その化学構造式はキノロン環の1位に2,4-ジフロロフェニル基、6位にフッ素原子、7位に3-メチルピペラジン基を有している。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌などに幅広い抗菌スペクトルを示し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマなどに対して非常に強い抗菌力を有しており、実験感染症でもMICをよく反映している¹⁾。

また、中枢神経系一般薬理試験(*in vitro*および*in vivo*)の結果では、本剤の痙攣誘発活性は極めて弱く、既存のニューキノロン剤と比較し最も弱いことが認められている²⁾。

今回著者らは外科領域感染症においてしばしば問題となる胆道感染に対するTMFXの該当組織への移行を中心とする体内動態について胆嚢摘出術を予定した患者にTMFXを手術前単回経口投与し、手術中に採取した体液・組織内のTMFXの濃度を測定したので、その成績について報告する。

I. 対象と方法

1990年10月から1991年12月までの14カ月間に刈谷総合病院外科に入院し、胆嚢摘出術を施行した43例を対象とした。これらの症例は手術前にあらかじめ胆道造影にて胆嚢機能に異常のないことを確認した症例である。年齢は24~76歳(平均53歳)であり、体重は33~76kg(平均54kg)であった。投与に先立ち患者またはその代理人に本剤の概要および治験の目的・内容について説明し、文書または口頭で治験参加の同意を得た。

手術に際して検体採取を予定した時刻の2時間から48時間前に胆道系組織移行を検討する目的でTMFX 150mg錠を2錠単回経口投与した。なお手術前最低2時間は絶飲食した。

いずれの症例においても開腹直後に胆嚢頸部の嵌頓結石と急性胆嚢炎のないことを確認した。そして速やかに胆嚢管と胆嚢動脈を結紮した後、胆汁を2~4ml採取し、肘静脈より2~3ml(血清として約1ml)採血した。その後直ちに胆嚢底部胆嚢壁と腹部正中創部の皮下脂肪の各組織2g以上をほぼ同時に採取した。組織検体は生理食塩水にて2~3回洗浄し付着している血

*〒448 刈谷市住吉町5-15

液等を除去した後、乾燥滅菌ガーゼで軽く水をぬぐい取り速やかに凍結保存した。また同時に肘静脈より採血した血液から血清を分離し、 -80°C にて凍結保存した。これらの検体中のTMFX濃度はHPLC法(High-performance liquid chromatographic determination)によって測定した。

II. 成績

TMFX300mg 単回経口投与によりその胆汁あるいは胆嚢組織内移行について検討できた症例は計43例であり、投与から検体採取までの時間は2時間(5例)、4時間(5例)、6時間(5例)、8時間(6例)、12時間(10例)、24時間(6例)、48時間(6例)であった。

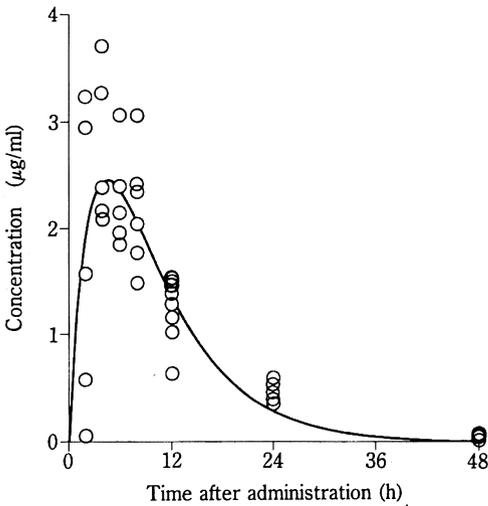
血清中濃度は、投与後2時間で $0.05 \sim 3.23 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $1.67 \mu\text{g/ml}$)の濃度が認められ、投与後4時間には $2.10 \sim 3.71 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $2.73 \mu\text{g/ml}$)の濃度が得られた。その後濃度は徐々に減少し、投与後12時間では $1.21 \mu\text{g/ml}$ (平均値)となり、さらに投与後24時間および48時間においてもそれぞれ $0.36 \sim 0.59 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $0.49 \mu\text{g/ml}$)、 $0.02 \sim 0.07 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $0.06 \mu\text{g/ml}$)の濃度が得られた(Fig. 1)。

胆嚢胆汁中のTMFX濃度は、投与後2時間では $0 \sim$

$81.9 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $5.7 \mu\text{g/ml}$)の濃度範囲にあった。投与後4, 6, 8, 12および24時間の濃度はそれぞれ $6.6 \sim 34.8 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $26.3 \mu\text{g/ml}$)、 $13.7 \sim 75.2 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $33.3 \mu\text{g/ml}$)、 $0.4 \sim 67.8 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $31.3 \mu\text{g/ml}$)、 $1.1 \sim 183.4 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $39.1 \mu\text{g/ml}$)、 $0.1 \sim 55.1 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $12.8 \mu\text{g/ml}$)の範囲にあり、投与後4時間ですでに5例中4例で $20 \mu\text{g/ml}$ 以上の高い濃度を認め、12時間まで平均値で $25 \mu\text{g/ml}$ 以上維持していた。なお投与後48時間では $1.8 \sim 8.2 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $2.4 \mu\text{g/ml}$)の濃度が検出された(Fig. 2)。

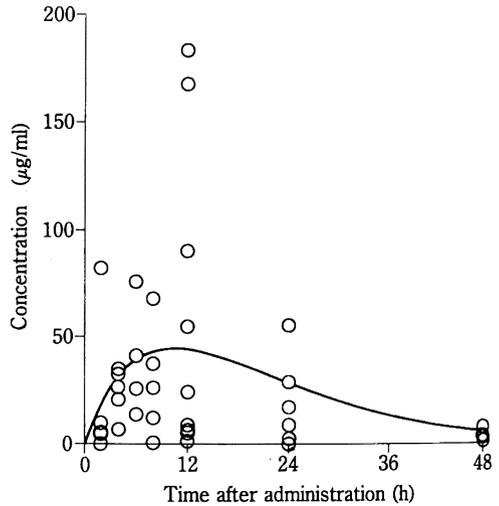
胆嚢組織内濃度は投与後2時間では $0.1 \sim 17.8 \mu\text{g/g}$ (平均値 $1.5 \mu\text{g/g}$)の濃度が得られ、投与後4, 6および8時間においてはそれぞれ $1.4 \sim 10.7 \mu\text{g/g}$ (平均値 $3.1 \mu\text{g/g}$)、 $2.1 \sim 31.4 \mu\text{g/g}$ (平均値 $4.9 \mu\text{g/g}$)および $2.9 \sim 6.7 \mu\text{g/g}$ (平均値 $4.8 \mu\text{g/g}$)の濃度が認められた。したがって、胆嚢組織内濃度のピークは投与後6時間にあるものと推定された。投与後24時間には $0.8 \sim 1.3 \mu\text{g/g}$ 、投与48時間後では $0.2 \sim 3.9 \mu\text{g/g}$ の濃度が検出された(Fig. 3)。

脂肪組織内濃度は投与後2時間で $0.1 \sim 4.5 \mu\text{g/g}$ 、平均値で $0.7 \mu\text{g/g}$ であった(Fig. 4)。



Time after administration	2 h (n=5)	4 h (n=5)	6 h (n=5)	8 h (n=6)	12 h (n=10)	24 h (n=6)	48 h (n=6)
Mean	1.67	2.73	2.28	2.19	1.21	0.49	0.06
SD	1.41	0.72	0.48	0.55	0.34	0.10	0.02

Fig. 1. Concentration of temafloxacin in serum at a dose of 300 mg.



Time after administration	2 h (n=5)	4 h (n=5)	6 h (n=4)	8 h (n=6)	12 h (n=10)	24 h (n=6)	48 h (n=6)
Mean	5.7	26.3	33.3	31.3	39.1	12.8	2.4

Fig. 2. Concentration of temafloxacin in bile of gallbladder at a dose of 300 mg.

投与24時間後までのTMFXの胆嚢胆汁中および組織内濃度を対血清比でみると、胆嚢胆汁中には投与後12時間まで平均値で3.3~37.7倍の濃度が認められ、投与後24時間では平均値で30.9倍の濃度が検出された。一方、胆嚢組織内濃度は対血清比で投与後12時間まで平均値で1.3~2.2倍の範囲内であった。投与後24時間では平均値で2.5倍であった。

なおいずれの症例においても自他覚的副作用は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

近年、ニューキノロン剤の開発により胆道感染症に対する治療は大きく変化しており、胆石症に伴う中程度の胆嚢炎や胆管炎には経口抗菌剤で治療が行われるようになったと言われている³⁾。ニューキノロン系合成抗菌剤は抗菌力においても胆道系組織移行性についても従来の経口抗菌剤より優れていると考えられ、初期の胆道感染での有用性が高まりつつある。このような状況の中で今回新しく開発されたTMFXの当該臓器への移行性について検討してみた。

TMFXの300mg 単回経口投与時の血中濃度は投与後4時間で2.73 μ g/ml(平均値)と最も高く、速やかに血中に移行することが示唆された。今回検討を行った投与後時間(2, 4, 6, 8, 12, 24および48時間)におい

て胆嚢胆汁中濃度は投与後12時間で最も高く、その値は血清中濃度に比較して約40倍高かった。また投与後2~8時間においても対血清比約3~17倍(平均値)の胆汁中濃度が得られた。これらの結果からTMFXは胆汁中に極めて良好な移行を示すと考えられた。一方、胆嚢組織内濃度は投与後6時間で4.9 μ g/g(平均値)と最も高く、投与後2, 4, 8および12時間においても1.5~4.8 μ g/g(平均値)と高い濃度が得られており、TMFXは胆嚢壁へも十分な移行が期待できるものと考えられる。

近年、開発されたニューキノロン剤、fleroxacin (FLRX), sparfloxacin (SPFX) および levofloxacin (LVFX)の胆嚢組織への移行性と比較してもTMFXは同等かもしくはそれ以上の良好な移行性を持つ薬剤であると推定される。即ち、FLRXでは200mg 単回投与における胆嚢胆汁中濃度は投与後14時間にて10 μ g/ml前後のピーク値を示した。また胆嚢組織内濃度は投与後6時間で4~4.5 μ g/gでピークを示した⁴⁾。SPFXは1日1回で300mgを2日間投与したところ、胆嚢胆汁中濃度は108.5 μ g/ml、また胆嚢組織内濃度は9.2 μ g/gであった⁵⁾。OFLXの光学活性体(S体)であるLVFXの200mg 単回投与における胆嚢胆汁中濃度は11.1~20.1 μ g/ml(投与後6時間)の範囲内にピーク値

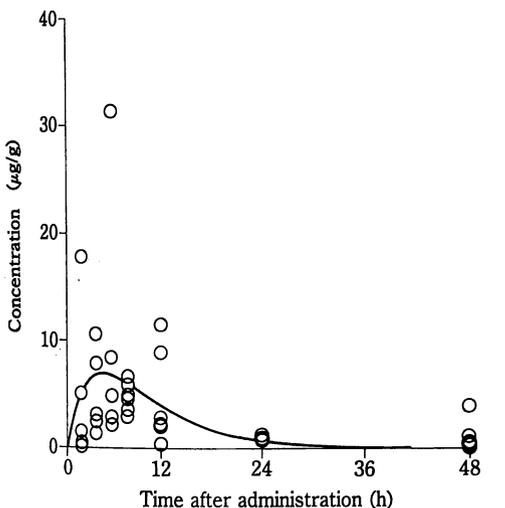


Fig. 3. Concentration of temafloxacin in gallbladder tissue at a dose of 300 mg.

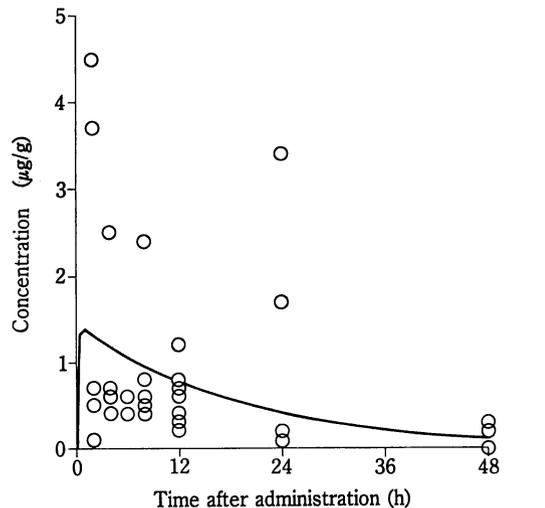


Fig. 4. Concentration of temafloxacin in fatty tissue of gallbladder at a dose of 300 mg.

があると報告され、胆嚢組織内濃度は投与後6時間で1.13~3.72 $\mu\text{g/g}$ であった⁶⁾。これらの成績と比較して、TMFXは胆嚢胆汁および胆嚢組織に対して優れた移行性を示すものと考えられた。谷村ら⁷⁾の報告によれば、胆道感染症から得られる分離菌は、腸内細菌群、なかでも *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. の占める頻度が最も高い。しかし、最近ではcephem系抗生剤がしばしば胆道感染に用いられるようになっていたため、*Enterococcus* spp. も決して少なくない⁸⁾。TMFXはこれら分離菌に対し優れた抗菌力を有している。

以上の如く、TMFXは胆嚢胆汁および胆嚢組織に対して優れた移行性を示し、また、胆道感染症における分離菌に対し強い抗菌力を有することから、確実な効果が期待出来得るものと考えられる。また、安全性に関しても特に問題のないことが確認されており、胆道感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 那須 勝, 熊澤浄一: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Temafoxacin(TA-167), 大分, 1991
- 2) 未発表(田辺製薬(株) 社内資料)
- 3) 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
- 4) 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Fleroxacin(AM-833), 和歌山, 1989
- 5) 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Sparfloxacin(AT-4140), 岐阜, 1990
- 6) 大久保 憲, 上田修久, 寺田順二, 浅野実樹, 三島 見, 神谷保廣, 竹内 寧, 宇佐見詞津夫, 品川長夫, 由良二郎ほか: levofloxacinの胆道系組織内移行の検討, Antibiotics & Chemotherapy 8: 123~128, 1992
- 7) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症の化学療法。医学と薬学 5: 35~40, 1981
- 8) 谷村 弘, 斎藤 徹, 日笠頼則: 胆道感染症。外科44: 1249~1257, 1982

Excretion into bile and gallbladder tissue of a new quinolone, temafloxacin

Takashi Okubo, Yasuhiro Kamiya and Shizuo Usami

Department of Surgery, Kariya General Hospital
5-15 Sumiyoshi-cho, Kariya-city 448, Japan

Jiro Yura and Nagao Shinagawa

The First Department of Surgery, School of Medicine, Nagoya City University

Temafoxacin (TMFX), a new synthetic antimicrobial pyridone-carboxylic acid derivative, was studied for biliary excretion in gallbladder and adipose tissue concentration. TMFX was administered to 43 patients at a single dose of 300 mg per os, and bile, gallbladder and pannicular tissue, and serum were collected.

The maximal serum concentration of TMFX was attained 4 hours after administration, and was $2.73 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD). The concentration of TMFX in bile was 5.7~39.1 $\mu\text{g/ml}$ at 2~12 hours after administration. The median level of 12.8 $\mu\text{g/ml}$ in bile was detected at 24 hours after administration. The concentration of TMFX in gallbladder tissue reached a peak of 4.9 $\mu\text{g/g}$ at 6 hours after administration. The maximal concentration of TMFX in adipose tissue was only 1.0 $\mu\text{g/g}$, and was almost undetectable at 48 hours after.

The concentration of TMFX in gallbladder bile and gallbladder tissue was higher than MICs for main isolates in biliary tract infections. In our opinion TMFX is a useful drug for the treatment of biliary tract infections.