

ニューキノロン系抗菌薬 temafloxacin の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および胆道感染症における臨床効果

谷村 弘・湯川裕史・正木和人
有井一雄
和歌山県立医科大学消化器外科*

一宮源太・小林康人・道浦 準
和歌山労災病院外科

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

田伏克惇・長浜実穂
国立大阪南病院外科

青木洋三・中塚裕久
橋本市市民病院外科

田伏洋治・南 光昭
国立南和歌山病院外科

山本真二
海南市民病院外科

岩橋秀幸・三島秀雄
阪南市立病院外科

新しいニューキノロン系抗菌薬temafloxacin(TMFX)の胆道系への移行および胆道感染症に対する臨床効果を47例について検討し, 以下の成績を得た。

1) TMFX 150および300mgを1日2回3日間経口投与した際の20例では, 胆嚢組織内濃度は, 最終投与後3~6時間に0.69~9.86 $\mu\text{g/g}$ であり, その際の血中濃度0.35~5.36 $\mu\text{g/ml}$ より高く, 良好な組織内移行を示した。

2) T-tube 挿入5例にて, TMFXとofloxacin(OFLX)それぞれ300mg投与の crossover比較試験を行い, TMFXとOFLXの胆汁中移行を12時間まで比較した結果, TMFXの胆汁中濃度のピーク値は平均21.7 $\mu\text{g/ml}$ と, OFLXのそれより高い値を示し, 良好な胆汁中移行を認めた。

3) 胆嚢炎12例, 胆管炎7例の計19例に, TMFX 300あるいは600mg/日(分2)を4~8日間投与した。判定可能な17例の臨床効果は, 著効5例, 有効9例, やや有効3例であり, その有効率は82.4%であった。細菌学的には, 投与前に分離された12株中10株, 83.3%が消失した。副作用および臨床検査値異常は, いずれの症例にも認めなかった。

以上より, TMFXは胆道感染症の治療に有用であると考えられた。

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

Temafloxacin(TMFX)は米国アボット社において合成された新しいキノロンカルボン酸系の合成抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し, 特に好気性グラム陽性菌および嫌気性菌に強い抗菌力を示す¹⁾。本剤の消化管からの吸収は良好で, 各組織への移行性も良く, また血中半減期は約7時間と持続性があり, 1日2回投与も可能である。一方, キノロン剤で問題となっている中枢神経系作用が非常に弱いと報告されている¹⁾。

われわれは今までに数種のニューキノロン系抗菌薬

について胆道感染症の治療薬としての基礎的・臨床的検討を行ってきた²⁻⁷⁾。TMFXについても, その抗菌スペクトルと抗菌力からみて, 胆道感染症への臨床応用が期待されることから, 今回, 胆道感染症に対する治療薬としてのTMFXの意義を検討する目的で, その基礎的・臨床的検討を行った。

I. 対象と方法

1990年6月~1992年1月に和歌山県立医科大学消化器外科および関連施設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, 文書または

口頭で同意を得た47例を対象とした。

1. 胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度の検討

胆嚢摘出術を受けるべき症例20例に, TMFX 150 または 300mgを1日2回3日間連続投与した。その際, 最終投与後3~7時間に検体が採取できるように手術時間から逆算して投薬を行った。このほか, TMFX 150mg 単回投与1例, 300mg を1日2回7日間投与1例, 300mg 5回投与後18時間目に手術を行った1例についても検討した。

開腹後直ちに, 血清および胆嚢底より穿刺して胆嚢胆汁を採取した。ついで胆嚢動脈を結紮後, できるだけ早期に胆嚢を摘出し, 胆嚢壁の1×2cm片を採取, 滅菌生理食塩液中で軽く洗滌して付着している胆汁や血液を除去し, 乾燥ガーゼで余分な水分を拭き取り試料とした。

また, 経時的胆汁中移行の検討を胆汁ドレナージ

(すべてT-tube)施行5例にて行った。TMFX 300mg経口単回投与時の胆汁中濃度の推移をcrossoverにて ofloxacin(OFLX) 300mg 投与時と比較検討した。すなわち, 経口投与後12時間にわたり胆汁を採取し, 2時間ごとに排泄量を測定するとともに胆汁中の薬剤濃度を測定した。

上記試料は採取後直ちに凍結し, 測定時まで-20℃以下で保存した。

検体中には, 未変化体(TMFX), 3種の代謝物(EDA, MEDA, AQ)およびそれらのグルクロン酸抱合体(TMFX-G, EDA-G, MEDA-G, AQ-G)が確認されており(Fig. 1), それらの濃度はHPLC法により測定した。HPLCの測定条件は, クロマトグラフL6000(日立)にカラムとしてTSK gel ODS-80TM(東洋ソーダ)を装着し, 移動相はアセトニトリル:水(0.055Mリン酸, 0.022Mリン酸二水素ナトリウム, 0.014M 1-ラウリ

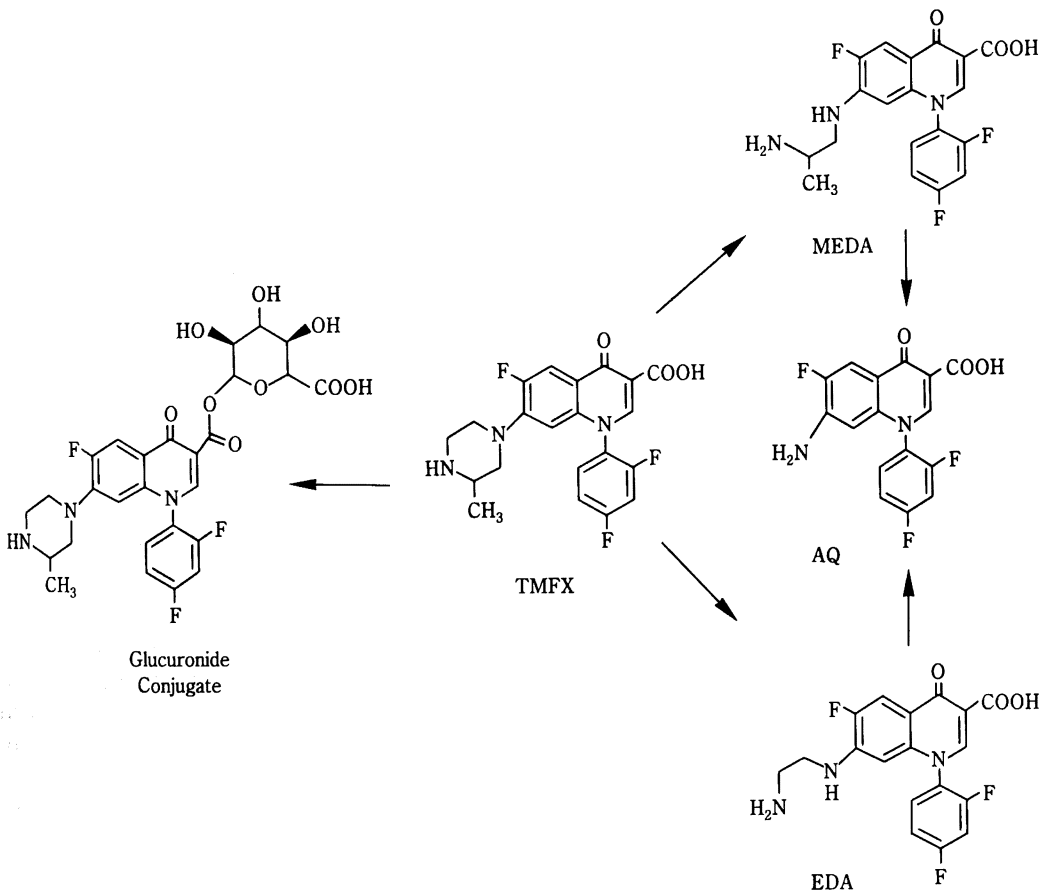


Fig. 1. Chemical structure of temafloxacin and its metabolites

ル硫酸ナトリウム, 0.010Mアセトヒドロキサム酸含有)567:1000, 流速は1.0 ml/min, 蛍光検出器F1000(日立)にて, 励起波長280nm, 蛍光波長460nmにて行った。内部標準液は30%アセトニトリル水溶液に0.5%1-ラウリル硫酸ナトリウム, 0.075Mリン酸二水素ナトリウムを加え, リン酸でpH7.4に調整後, 所定の濃度になるように内部標準(A57084)を溶解した。検体は(0.45 μ m)フィルターで濾過しHPLCに注入した。Fig. 2にHPLC法により得られた胆汁中のTMFX, EDA, MEDAおよびAQのクロマトグラムを示す。

2. 臨床効果の検討

臨床的検討は, 胆嚢炎または胆管炎で内服可能な症例を対象として, TMFX 150mgまたは300mgを1日2回経口投与し, 投与期間は7日間前後とした。

臨床効果の判定は, 原則として, 右季肋部・心窩部痛など自覚症状の寛解, 解熱, 胆汁の混濁などの性状, 白血球数の正常化, 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所見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」, 何らかの改善が認められたものを「やや有効」, 何らの改善も見られなかったものを「無効」とし,

「判定不能」を含めて5段階で判定した。

細菌学的検討は, 胆汁の採取可能な症例において, TMFX投与前および投与終了後に胆汁を採取して, 細菌の有無を検査し, 起炎菌の消失, 新たな起炎菌の出現の有無に基づき, 消失, 減少または部分消失, 菌交代, 存続, 判定不能の5段階で判定した。

また, 胆嚢炎の症例では, 腹部超音波検査をALOKA SSD-650または東芝SSA-90Aを用いて, TMFX投与前後に少なくとも各1回は施行し, 得られた写真から大阪府立成人病センター超音波研究室北村次男が, 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, 判定不能の5段階で判定した。

総合的臨床効果として, 自覚症状, 細菌学的効果, 超音波検査を総合して, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。

また, 副作用に関して, 自覚症状・他覚所見を観察するとともに, 血液一般, 血清化学的検査にて, 肝・腎機能を中心に臨床検査を行い, 副作用や検査値の異常変動の有無をチェックした。

II. 成績

1. TMFXの血清, 胆嚢組織内および胆汁中濃度

胆嚢摘出例における血清, 胆嚢胆汁, 胆管胆汁および胆嚢組織内のTMFX, 代謝物およびそれらのグルクロン酸抱合体の濃度をTable 1-1~1-3に示し, そのうちTMFXの濃度をFig. 3に図示した。

血清中のTMFX濃度は, 300mg/日(分2)3日間投与10例では0.35~1.77 μ g/ml, 600mg/日(分2)3日間投与9例では0.52~5.36 μ g/mlであった。最終投与18時間後でも1.41 μ g/mlを示した。

胆嚢組織内のTMFX濃度は300mg/日(分2)投与9例では, 0.69~5.31 μ g/g, 600mg/日(分2)投与8例では, 2.08~9.86 μ g/gに達し, 最終投与18時間後でも5.16 μ g/gを示した。これを相関図に示してみると, 常に血清中濃度と比べて明らかに高い値を示した(Fig. 4)。600mg/日(分2)7日間投与でも同様であった。

胆嚢胆汁中のTMFX濃度は, 300mg/日(分2)投与9例では, 胆嚢管閉塞例を除き, 1.87~66.3 μ g/ml, 600mg/日(分2)投与7例では2.77~164.3 μ g/mlに達した。

2. 胆嚢胆汁におけるTMFXの代謝物およびグルクロン酸抱合体

胆嚢胆汁中のTMFX未変化体とグルクロン酸抱合体全体(TMFX-G, EDA-G, MEDA-G, AQ-Gの総計)の関係を見ると, 300mg/日投与では, 回帰直線 $y =$

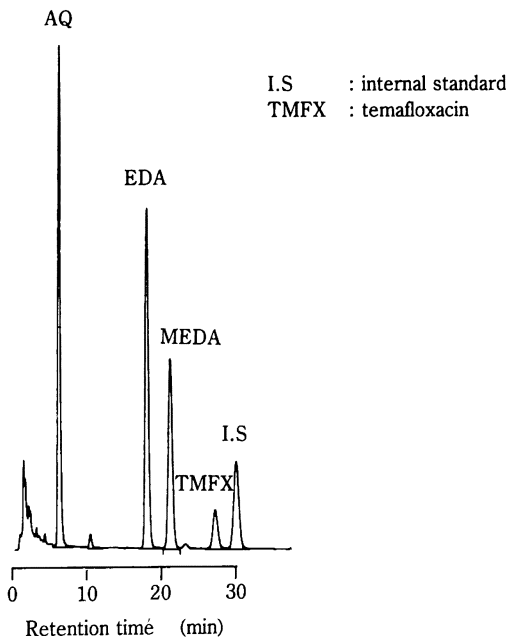


Fig. 2. Chromatogram of temafloxacin and its metabolites in human gallbladder bile

$0.37x + 0.92$ ($n=11$), 600mg / 日投与では $y = 1.22x - 11.0$ ($n=8$)の相関を示した。

胆嚢胆汁中のTMFXの代謝物は中央値を用いて表すと、 300mg / 日(分2)投与ではEDAが $0.67\mu\text{g}/\text{ml}$, MEDAが $0.16\mu\text{g}/\text{ml}$, AQが $0.04\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、 600mg / 日(分2)投与ではEDAが $0.99\mu\text{g}/\text{ml}$, MEDAが $0.16\mu\text{g}/\text{ml}$, AQは検出限界以下であった(Table 1)。

3. 胆汁ドレーナージュチューブ挿入例における経時的胆汁中濃度の推移

胆汁ドレーナージュ施行中の5例について、TMFXの胆

汁中濃度の推移をcrossoverにてOFLXと比較した結果をTable 2に示した。TMFX 300mg 単回投与時の最高胆汁中濃度は $10.5 \sim 33.4\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均 $21.7\mu\text{g}/\text{ml}$)であった。一方、OFLXでは $6.88 \sim 24.2\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均 $13.8\mu\text{g}/\text{ml}$)となり、全ての症例でTMFXはOFLXより高い値であった。症例26における両薬剤の胆汁中濃度の推移をFig. 5に示した。

TMFX 300mg 投与12時間における胆汁中回収率は $0.47 \sim 1.62\%$ であり、OFLXの $0.32 \sim 0.50\%$ に比べて多かった。

Table 1-1. Concentration of temafloxacin in serum, gallbladder tissue and bile (150 mg b.i.d. , 3 consecutive days)

Case no.	Time after final dose (h)	Sample	Concentration							
			TMFX	EDA	MEDA	AQ	TMFX-G	EDA-G	MEDA-G	AQ-G
1	3	serum	1.01	ND	ND	ND	0.03	0.02	0.02	ND
	3	gallbladder tissue	1.68	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	3	gallbladder bile	8.85	0.15	0.12	0.03	0.74	0.02	0.05	ND
2	4	serum	1.37	0.02	0.02	ND	ND	0.02	ND	ND
	4	gallbladder tissue	3.94	0.11	0.13	0.41	0.88	0.16	0.32	0.27
	4	gallbladder bile	66.4	2.22	1.41	0.15	26.3	ND	ND	0.16
3	4	serum	1.37	ND	ND	ND	0.07	0.02	0.02	ND
	4	gallbladder tissue	2.73	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4	gallbladder bile	3.23	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	4	serum	1.03	0.02	0.02	ND	0.03	0.02	ND	ND
	4	gallbladder tissue	2.41	ND	ND	ND	ND	ND	0.07	ND
	4	gallbladder bile	16.6	0.69	0.31	0.04	14.3	0.32	0.25	0.3
5	5	gallbladder tissue	0.69	0.08	ND	ND	0.04	ND	ND	ND
	5	gallbladder bile	1.87	1.29	0.09	0.02	ND	ND	0.03	0.03
	4	common duct bile	4.32	0.49	0.09	ND	ND	ND	0.04	ND
6	5	serum	0.35	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	5	gallbladder bile*	1.21	0.07	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	5	serum	0.83	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	5	gallbladder tissue	2.84	0.29	0.12	ND	ND	ND	ND	0.08
	5	gallbladder bile	46.5	1.52	0.70	0.05	13.9	0.14	0.05	0.10
	5	common duct bile	6.12	0.21	0.09	ND	1.81	0.11	0.03	ND
8	5	serum	0.98	ND	ND	ND	0.05	0.02	ND	ND
	5	gallbladder bile	30.9	0.67	0.40	0.04	11.9	0.22	0.02	0.08
9	5	serum	0.5	ND	ND	ND	0.03	ND	ND	ND
	5	gallbladder tissue	2.84	ND	0.09	ND	ND	ND	ND	ND
	5	gallbladder bile*	0.28	0.40	0.02	0.04	0.12	ND	ND	0.07
10	5	serum	1.77	0.02	ND	ND	0.13	ND	0.02	ND
	5	gallbladder tissue	5.31	0.20	0.13	ND	ND	0.02	ND	0.08
	5	gallbladder bile	9.6	2.15	0.44	0.36	5.64	2.42	0.51	0.84
	5	common duct bile	27.8	1.57	0.70	0.26	18.0	2.50	1.22	0.19
11	7	serum	1.59							
	6	gallbladder tissue	2.4							
	6	gallbladder bile	11.9	0.32	0.16	ND	4.43	0.31	0.26	ND

TMFX: temafloxacin G: glucuronic ND: not detected * cystic duct obstruction

Table 1-2. Concentration of temafloxacin in serum, gallbladder tissue and bile (300 mg b.i.d., 3 consecutive days)

Case no.	Time after final dose (h)	Sample	Concentration							
			TMFX	EDA	MEDA	AQ	TMFX-G	EDA-G	MEDA-G	AQ-G
12	4	serum	0.93	ND	ND	ND	0.07	0.02	0.02	ND
	4	gallbladder tissue	3.24	ND	0.10	ND	ND	ND	ND	ND
	4	gallbladder bile	19.7	0.55	0.36	0.04	14.8	0.04	ND	ND
13	4	serum	2.61	ND	ND	ND	0.37	0.13	ND	ND
	4	gallbladder bile	1.87	0.05	0.07	ND	0.05	ND	0.02	ND
	4	common duct bile	82.9	1.75	2.44	ND	32.2	ND	ND	ND
14	5	serum	0.52	ND	ND	ND	ND	0.02	0.02	ND
	5	gallbladder tissue	2.08	ND	0.08	ND	ND	0.10	ND	ND
	5	gallbladder bile	8.88	0.99	0.16	ND	1.1	ND	ND	ND
15	5	serum	1.02	ND	ND	ND	0.07	0.03	0.02	ND
	5	gallbladder tissue	3.22	0.07	0.09	ND	ND	ND	ND	ND
	5	gallbladder bile	7.2	0.19	0.07	ND	1.93	0.19	0.08	ND
16	5	serum	1.24	ND	ND	ND	0.03	ND	ND	ND
	5	gallbladder tissue	3.01	ND	0.07	ND	0.06	ND	ND	ND
17	4	serum	4.35	0.04	ND	ND	0.27	ND	0.03	ND
	5	gallbladder tissue	6.01	ND	ND	ND	ND	0.10	0.08	ND
	5	gallbladder bile	2.77	0.31	0.03	ND	0.17	0.03	0.02	0.02
18	5	serum	5.36							
	5	gallbladder tissue	7.9							
	5	gallbladder bile	56.6	1.15	0.82	0.33	34.03	3.43	2.03	ND
19	6	serum	3.46	0.05	0.05	ND	0.44	0.05	0.03	ND
	6	gallbladder tissue	9.86	0.33	0.38	0.18	0.47	0.07	0.07	0.06
	6	gallbladder bile	164.3	3.77	2.30	0.73	182.4	12.5	8.14	ND
20	6	serum	3.41							
	6	gallbladder tissue	8.6							
	6	gallbladder bile	67.4	1.53	1.88	ND	48.14	1.72	1.85	0.51

TMFX: temafloxacin G: glucuronide ND: not detected

Table 1-3. Concentration of temafloxacin in serum, gallbladder tissue and bile

Case no.	Dose (mg × times × days)	Time after final dose (h)	Sample	Concentration							
				TMFX	EDA	MEDA	AQ	TMFX-G	EDA-G	MEDA-G	AQ-G
21	150 × 1	3	serum	0.56	ND	ND	ND	0.04	ND	ND	ND
		3	gallbladder tissue	1.15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		3	gallbladder bile	12.4	0.19	0.10	0.02	ND	ND	ND	ND
22	300 × 2 × 7	5	serum	4.25	0.05	0.02	ND	0.53	0.03	0.04	0.02
		5	gallbladder tissue	7.71	0.11	0.16	ND	ND	ND	ND	ND
		5	gallbladder bile	13.9	0.32	0.15	0.02	0.61	ND	ND	ND
22	300 × 2 × 2.5	18	serum	1.41	ND	0.01	ND	0.3	0.04	0.02	ND
		18	gallbladder tissue	5.16	ND	ND	ND	0.1	ND	0.09	ND
		18	gallbladder bile	2.19	0.04	ND	ND	ND	0.03	0.03	ND

TMFX: temafloxacin G: glucuronide ND: not detected

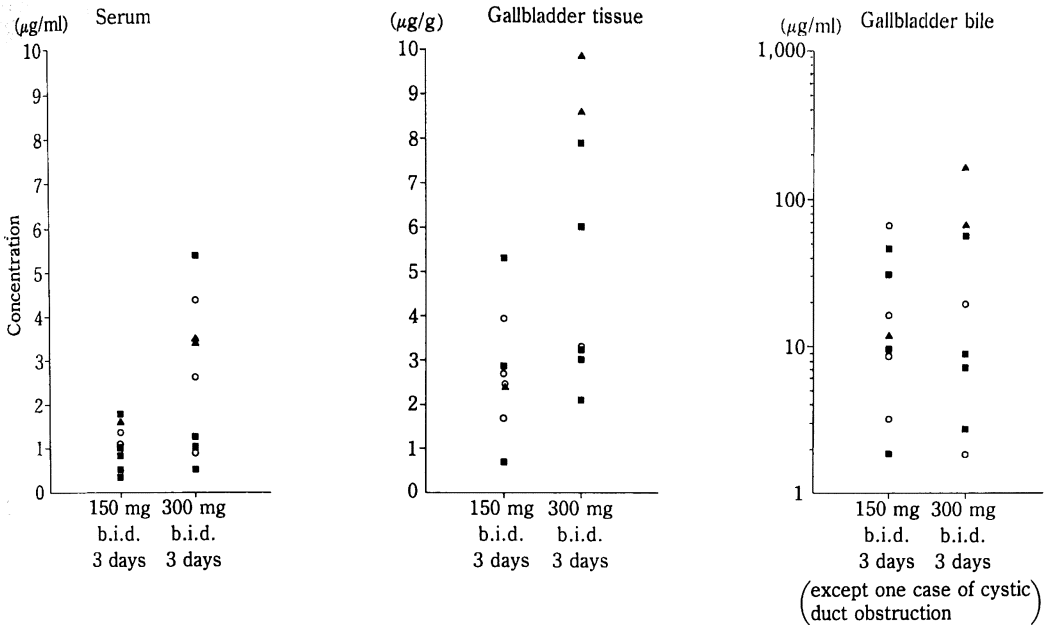


Fig. 3. Concentration of temafloxacin in serum, gallbladder tissue and gallbladder bile (3~6 hours after the final dose)

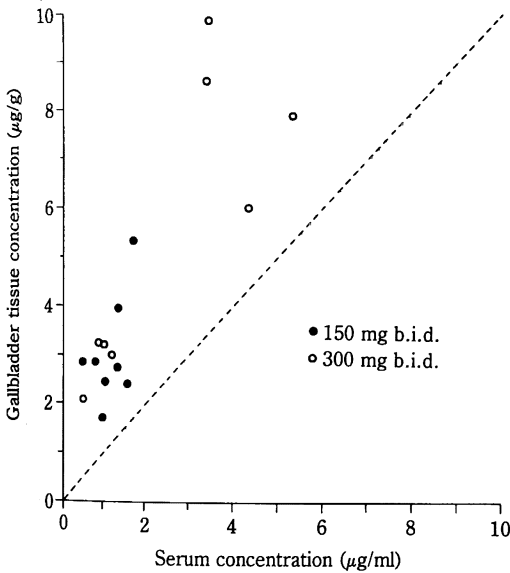


Fig. 4. Correlation between serum and gallbladder tissue concentrations of temafloxacin

をTable 3 に示した。TMFX未変化体濃度の最高ピーク時のグルクロン酸抱合体濃度は、症例28で未変化体濃度に近い値を示したが、それ以外の症例ではその相関関係は回帰直線 $y = 0.32x - 1.09$ であり、未変化体濃度の約40%以下と低かった。

4. 臨床効果

TMFX1回 150mgまたは 300mgを1日2回、4~8日間経口投与した胆嚢炎12例、胆管炎7例の計19例のうち、明白な炎症症状の認められない1例(症例17)および他の注射用抗菌薬を受けていた1例(症例8)を除いた胆嚢炎11例、胆管炎6例の計17例が判定可能症例であった(Table 4-1, 4-2)。

胆嚢炎では11例中、著効5例、有効5例、やや有効1例であった。TMFX 150mg1日2回投与では全例有効以上であった。その超音波所見の改善度は、著明改善1例、改善6例、やや改善2例、判定不能3例であり、画像上の改善率は77.8%であった。臨床効果と超音波所見の改善度を合わせた総合効果を判定できた8例ではTable 5 に示すごとく、著効7例、有効1例であった。

次に代表的な症例を紹介する。

症例1 73歳、女性。糖尿病を伴う胆嚢胆管結石症で、20日前から右季肋部痛、発熱、嘔吐が出現し、抗菌薬の投与で一旦治まっていたが、3日前に症状が再燃し、救急入院した。Sulbactam/cefoperazone 4日間投与を受けるも白血球は18,000/ μ l、CRPは98.6で

また、投与後12時間までの胆汁中濃度下面積 AUC_{0-12} はTMFXで $130.2 \pm 24.1 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (平均値 \pm SE)であり、OFLXの $62.4 \pm 10.4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ よりも有意に高かった。

胆汁中TMFXグルクロン酸抱合体濃度の経時的推移

Table 2. Bile concentration of temafloxacin and ofloxacin (crossover method, 300 mg p.o., HPLC)

Case no.	Age/Sex	Antimicrobial agent	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Bile volume (ml)	Biliary recovery (%/12 h)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
			before	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~10 h	10~12 h			
24	75/F	TMFX	ND	0.09 (35)	3.23 (42)	26.0 (43)	30.6 (50)	33.4 (36)	21.6 (40)	246	1.62	208.2
		OFLX	5.98*	7.69 (38)	14.9 (40)	16.8 (55)	13.6 (38)	24.2 (42)	14.5 (53)	266	1.37*	174.9*
25	78/F	TMFX	ND	ND (54.5)	0.05 (46)	24.5 (42)	19.0 (45)	13.3 (33)	11.6 (32)	253	0.90	125.3
		OFLX	ND	ND (40)	8.38 (30)	11.3 (36)	8.43 (45)	6.95 (40)	7.42 (25)	216	0.50	77.5
26	70/F	TMFX	ND	ND (21)	4.37 (42)	16.8 (41)	22.6 (39)	17.9 (40)	12.7 (42)	225	1.00	136.0
		OFLX	ND	6.88 (38)	16.7 (18)	7.35 (18)	5.20 (48)	3.94 (43)	2.68 (36)	201	0.40	82.8
27	28/F	TMFX	ND	ND (45)	17.0 (45)	17.7 (39)	13.6 (45)	10.6 (40)	8.19 (39)	253	0.94	126.0
		OFLX	ND	1.86 (44.5)	0.37 (51)	9.69 (44.5)	6.34 (43)	4.27 (39)	3.11 (38)	260	0.36	48.2
28	63/M	TMFX	ND	ND (43)	ND (49)	2.62 (40)	10.3 (45)	10.5 (36)	8.7 (52)	265	0.47	55.6
		OFLX	ND	2.57 (44)	6.88 (51)	4.35 (39.5)	3.29 (40)	2.61 (43)	1.63 (40)	258	0.32	41.0

(): bile volume, ml ND: not detected TMFX: temafloxacin OFLX: ofloxacin

* sample from bile collected for the 16 hours after the dose of ofloxacin 200 mg the night before

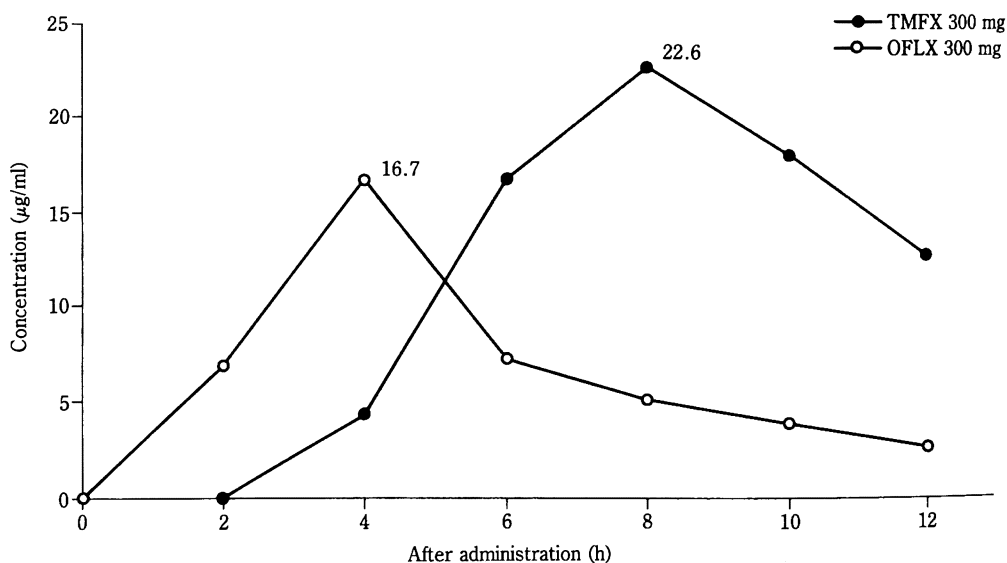


Fig. 5. Bile concentration of temafloxacin and ofloxacin (crossover method)

あった。TMFX150mg 1日2回, 4日間投与にて, 3日目に白血球数は3,800/ μ l, CRPは5.7, 総ビリルビン値は4.3から1.3 mg/dl, GOTは411から33 IU/l, GPTは324から44 IU/lと著明に改善し, 右季肋部痛, 心窩部痛, 圧痛も消失した。USにて胆嚢の腫大は改善し, 胆嚢壁の抵抗が軽度改善した。16日目に手術を行った際には胆汁にもはや菌は検出されなかった。

症例2 64歳, 男性。以前より胆石を指摘されており, 6か月前にも腹痛と発熱をきたしたが, 入院のうえ抗菌薬で軽快, 退院していた。しかし, 前日再び昼食後より右季肋部痛と発熱をきたしたので, TMFX 150mg1日2回5日間を投与した。37.8℃の発熱は解熱し, 腹痛も消失し, 白血球数は15,700/ μ lから6,500/ μ lに, CRPは3.9から2.5になった。US上胆嚢は8.1×4.3cm から7.3×4.2cmと大きさが縮小し, 壁の厚さが減少し, 中程度認めていた超音波プローブによる圧痛は軽度になった(Fig. 6)。21日後に手術をした際には胆汁にわずかに*Streptococcus*が残っていた。

症例3 18歳, 女性。昨年より胆嚢結石を指摘され, 1~2週に1回発作を起こしていた。右季肋部痛から背部痛をきたし, 胆嚢炎と診断し, 白血球数は9,300/ μ lであったので, TMFXを150mg 1日2回5日間投与したところ, 37.3℃の発熱は解熱し, 腹痛などの臨床症状も改善し, 超音波上胆嚢炎の徴候は投与前と比べて胆嚢内容の透明化, 胆嚢壁の厚さの減少, 超音波プローブによる圧痛も消失した(Fig. 7)。

症例7 65歳, 男性。夜間に急激に右季肋部痛と発

熱をきたした無石胆嚢炎である。TMFXを150mg 1日2回7日間投与したところ, 37.6℃の発熱は3日目に解熱し, 白血球数は16,900/ μ lから7,000/ μ lに, CRPは22.4から0.26, 圧痛の消失を認めた。超音波では胆嚢の大きさが8.6×4.6cm から4.1×3.6cmと縮小し, 胆嚢壁の厚さは6mmから2mmとなり低エコー帯も1mmと薄くなって改善と判定した。

症例10 56歳, 女性。5日前より上腹部痛が漸次増強し入院となる。1日だけfosfomycinが使用されたが効果なく, TMFXを300mg1日2回7日間投与した。白血球数は13,040/ μ lから7,600/ μ lと改善した。US上, 胆嚢は7.5×5.0cm から7.1×2.7cmと大きさは縮小し, 中程度あった超音波プローブによる圧痛が消失した。

症例11 79歳, 男性。昨夜より腹痛をきたし, 当日より右季肋部痛が増強し, USにて総胆管結石症と診断した。TMFX 300mg1日2回7日間投与により, 白血球数は12,090/ μ lから5,630/ μ lとなり, US上, 胆嚢は11.8×4.0cm から8.2×2.5cmと高度あった超音波プローブによる圧痛が消失した。総ビリルビン値, GOT, ALP, γ -GTPも改善した。

症例12 42歳, 女性。3日前より上腹部痛および背部痛が増強し, TMFXを投与したところ, 臨床症状改善のほか, USにて胆嚢の大きさは12.2×3.9cm から9.5×3.9cm, 胆嚢の内容物として鏡面像が消失した。白血球数は12,270/ μ lから4,200/ μ lとなり, 赤沈は70から10mm/hとなり, CRPは14.1から1.43となった。

Table 3. Bile concentration of temafloxacin and its glucuronide (300 mg p.o., HPLC)

Case no.	Age/Sex	Drugs	Bile concentration (μ g/ml)						
			0	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~10 h	10~12 h
24	75/F	TMFX	ND	0.09	3.23	26.0	30.6	33.4	21.6
		TMFX-G	ND	0.03	0.50	6.92	10.7	11.3	7.82
25	78/F	TMFX	ND	ND	0.05	24.5	19.0	13.3	11.6
		TMFX-G	ND	0.08	0.11	10.6	7.75	5.77	6.06
26	70/F	TMFX	ND	ND	4.37	16.8	22.6	17.9	12.7
		TMFX-G	ND	ND	0.15	1.70	2.68	1.83	1.38
27	28/F	TMFX	ND	ND	17.0	17.7	13.6	10.6	8.19
		TMFX-G	ND	ND	1.46	1.36	1.43	0.77	1.22
28	63/M	TMFX	ND	ND	ND	2.62	10.3	10.5	8.70
		TMFX-G	ND	ND	ND	1.99	8.29	8.28	8.27

TMFX: temafloxacin G: glucuronide ND: not detected

総ビリルビン値は2.5 から0.4mg/dlとなり, GOTは317 から33 IU/l, GPTは240 から69 IU/lと改善した。

胆管炎では判定可能な6例中, 有効4例, やや有効2例であった。ここでもTMFX 150mg1日2回投与でも4例中3例に有効であった。

症例13 60歳, 女性。胆管癌の術後10日目に発熱

をきたし, 肝機能も悪くなり, 創部から排膿したので, imipenem/cilastatin 3vial, 26日間投与されていたが白血球数は9,900/ μ あり, 重症の胆管炎であった。TMFXを150mg 1日2回5日間投与したところ, CRPは69.5から26.2と改善し, 38.2℃の発熱は2日目には解熱し, 臨床症状は極めて良好であった。白血球数

Table 4-1. Clinical effects of temafloxacin on biliary tract infections

Case Age BW (yr) (kg) Sex	Diagnosis / Complications	Pretreatment	temafloxacin		Clinical course	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Ultrasonic findings	Overall clinical effect	Adverse reactions
			mg \times times \times days	total (g)							
1) 73 47 F	cholecystitis / GB-stone CBD-stone DM	SBT/CPZ	150 \times 2 \times 4	0.9	WBC 1800 \rightarrow 3800 T. Bil 4.3 \rightarrow 1.3 GOT 411 \rightarrow 43 GPT 324 \rightarrow 44 CRP 98.6 \rightarrow 5.7	(-)	excellent	unknown	unknown	excellent	(-)
2) 64 60 M	cholecystitis / GB-stone CBD-stone		150 \times 2 \times 5	1.5	Fever 37.8 $^{\circ}$ C \rightarrow 36.9 $^{\circ}$ C WBC 15700 \rightarrow 6500 T. Bil 3.3 \rightarrow 1.7 GOT 397 \rightarrow 77 GPT 252 \rightarrow 135	group D <i>Streptococcus</i>	excellent	unknown	improved	excellent	(-)
3) 18 60 F	cholecystitis / GB-stone		150 \times 2 \times 5	1.5	R-hypochondralgia 2 \rightarrow 0 Epigastralgia 1 \rightarrow 0 Tenderness 2 \rightarrow 0		excellent	unknown	improved	excellent	(-)
4) 55 74 M	cholecystitis / GB-stone Hepatoma Hepatitis B DM		150 \times 2 \times 5	1.5	R-hypochondralgia 2 \rightarrow 0 Tenderness 2 \rightarrow 0		good	unknown	improved	excellent	(-)
5) 67 52 M	cholecystitis / Liver cirrhosis		150 \times 2 \times 5	1.5	CRP 35.3 \rightarrow 18.9 R-hypochondralgia 1 \rightarrow 0 Tenderness 1 \rightarrow 0	γ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	good	eradicated	unknown	good	(-)
6) 36 54 M	cholecystitis / GB-stone		150 \times 2 \times 7	1.8	Tenderness 2 \rightarrow 1	(-)	good	unknown	slightly improved	good	(-)
7) 65 60 M	cholecystitis / Hepatitis		150 \times 2 \times 7	2.1	Fever 37.6 $^{\circ}$ C \rightarrow 36.3 $^{\circ}$ C WBC 16700 \rightarrow 7000 CRP 22.4 \rightarrow 0.26		excellent	unknown	remarkably improved	excellent	(-)
8) 17 82 M	cholecystitis / GB-stone	CPM	300 \times 2 \times 7	3.6		(-)	unknown	unknown	slightly improved	not evaluated	(-)
9) 83 51 M	cholecystitis / BDCa PTGBD	CTX	300 \times 2 \times 7	3.9		<i>E. faecalis</i> (++) <i>E. faecalis</i> (++)	fair	decreased	unknown	fair	(-)
10) 56 64 F	cholecystitis	FOM	300 \times 2 \times 7	4.2	Fever 37.1 $^{\circ}$ C \rightarrow 35.9 $^{\circ}$ C WBC 13040 \rightarrow 7600	(-)	good	unknown	improved	excellent	(-)

GB: gallbladder CBD: common bile duct BD: bile duct DM: diabetes mellitus Ca: cancer

PTGD: percutaneous transhepatic gallbladder drainage SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone CPM: cefpiramide CTX: cefotaxime FOM: fosfomicin

8,100/μlとなり、GOT は54から31 IU/lになった。 った。

*Pseudomonas aeruginosa*は消失した。

5. 細菌学的効果

胆道感染症全体では判定可能な17例中、著効5例、有効9例、やや有効3例で、その有効率は82.4%であ

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 に示す。TMFX投与により12株中、消失10株、

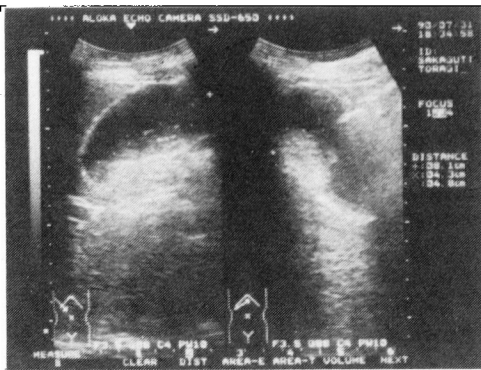
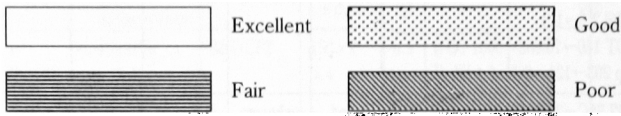
Table 4-2. Clinical effects of temafloxacin on biliary tract infections

Case Age (yr)	BW (kg)	Sex	Diagnosis / Complications	Pretreatment	temafloxacin		Clinical course	Isolated organisms	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Ultrasonic findings	Overall clinical effect	Adverse reactions	
					mg × times × days	total (g)								
11)	79	43	M	cholecystitis / CBD-stone		300 × 2 × 7	4.2	WBC 12090→5630 T. Bil 2.5→1.3 GOT 140→76 Alp 203→121	(-)	excellent	unknown	improved	excellent	(-)
12)	42	43	F	cholecystitis		300 × 2 × 8	4.2	Fever 37.5°C→36.7°C WBC 12270→4200 ESR 70→10 CRP 14.1→1.43 T. Bil 2.5→0.4 GOT 317→33 GPT 240→69	(-)	good	unknown	improved	excellent	(-)
13)	60	53	F	cholangitis / BDCa	IPM/CS	150 × 2 × 5	1.5	Fever 38.2°C→37.0°C CRP 69.5→26.2	<i>P. aeruginosa</i> (-)	good	eradicated		good	(-)
14)	69	37	F	cholangitis / Pancreatic Ca PTCD DM		150 × 2 × 5	1.5	WBC 15400→6300 CRP 14.0→4.3	(-) (-)	good	unknown		good	(-)
15)	69	38	F	cholangitis / Pancreatic Ca PTCD DM	ENX	150 × 2 × 5	1.5	WBC 17100→4300 CRP 19.4→1.6	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	good	unchanged		good	(-)
16)	64	38	M	cholangitis / BDCa	OFLX MINO	150 × 2 × 6	1.5	CRP 27.4→15.6 Bile leakage	<i>E. avium</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecium</i> <i>S. aureus</i>	fair	replaced		fair	(-)
17)	63	55	M	cholangitis / BDCa PTCD		300 × 2 × 5	3.0		<i>S. epidermidis</i> (-)	unknown	eradicated		not evaluated	(-)
18)	68	49	M	cholangitis / CBD-stone T-tube	CMNX	300 × 2 × 5	3.0	WBC 9100→4800	<i>K. oxytoca</i> <i>E. avium</i>	fair	replaced		fair	(-)
19)	66	55	M	cholangitis / T-tube		300 × 2 × 5	3.0	ESR 41→18 Bile turbidity 2→0	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i> <i>X. maltophilia</i>	good	replaced		good	(-)

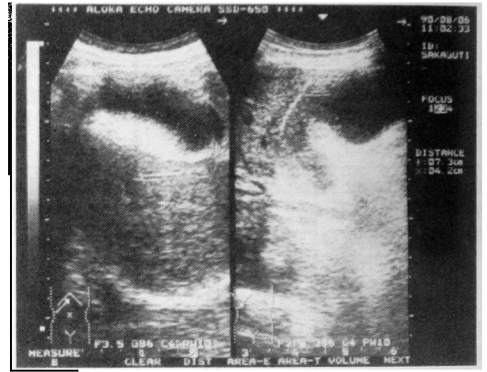
CBD: common bile duct BD: bile duct Ca: cancer DM: diabetes mellitus PTCD: percutaneous transhepatic cholangiodrainage
IPM/CS: imipenem/cilastatin ENX: enoxacin OFLX: ofloxacin MINO: minocycline CMNX: cefminox

Table 5. Overall clinical effect of temafloxacin on cholecystitis

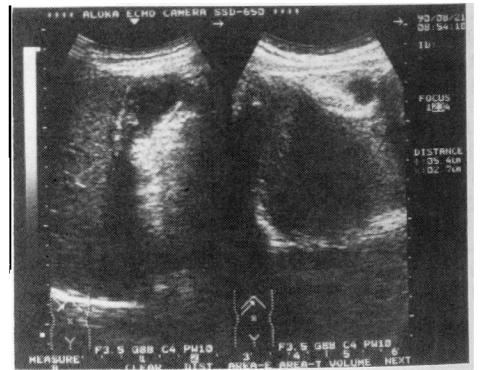
Clinical effect \ Ultrasonic findings	Excellent	Good	Fair	Poor
Remarkably improved	1			
Improved	3	3		
Slightly improved		1		
Unchanged				



Before

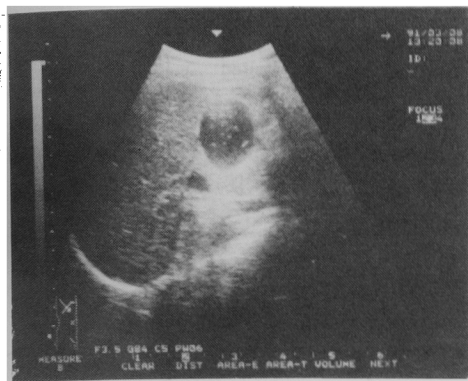


After 6 days



After 21 days

Fig. 6. Ultrasonic findings in cholecystitis (Case 2)



Before



After 4 days

Fig. 7. Ultrasonic findings in cholecystitis (Case 3)

存続2株であり、除菌率は83.3%であった。また、投与後出現菌として*Enterococcus faecium*、*Xanthomonas maltophilia*など7株を認めた。

6. 副作用

とくに中枢神経に関する症状に注意して観察したが、全症例に自・他覚的な副作用を全く認めなかった。また、臨床検査値についても薬剤に起因すると思われる異常変動は認めなかった。

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きた⁹⁾。特に細菌培養の結果が判明する前に治療を始めなくてはならない胆嚢炎の場合には、1)主要な起炎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。すなわち、予測される起炎菌を除菌するためには、グラム陽性菌からグラム陰性菌、さらには嫌気性菌までカバーできるものが好都合である^{9,10)}。

TMFXは、アリルフロロキノロン誘導体であり、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-メチルピペラジニル基を有する新キノロンカルボン酸系の合成抗菌薬であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特に好気性グラム陽性菌および嫌気性菌に対し強い抗菌力を持つことが認められている¹⁾。

TMFXは動物実験では肺と腎への移行のほか、肝組織にもよく移行することが指摘されている。イヌにおける¹⁴C標識TMFX 10mg/kg投与時の胆汁中排泄率は9.6%であり、臨床第一相試験でもTMFXの尿中排泄率は73~77%であったが、その際の72時間の糞中排泄率は14.8%であった¹⁾。

Table 6. Bacteriological response to temafloxacin

Isolates		No. of strains	Bacteriological response	
			Eradicated	Unchanged
GPC	<i>S. epidermidis</i>	1	1	
	γ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	2	1	1
	<i>E. avium</i>	1	1	
	<i>E. faecium</i>	1	1	
GNR	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	
	<i>C. freundii</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1
Anaerobe	<i>B. fragilis</i>	1	1	
Total		12	10	2

今回検討した胆嚢組織内および胆嚢胆汁中のTMFX未変化体濃度は、3日間の連続投与後 300mg/日(分2)投与例では最高5.31 $\mu\text{g/g}$ および 66.4 $\mu\text{g/ml}$, 600mg/日(分2)投与例では最高9.86 $\mu\text{g/g}$ および164.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterococcus faecalis*といった胆道感染症の主要な起炎菌のMICを十二分に上回る良好な移行性が認められ、安定した抗菌力が期待できた。今回は*Staphylococcus aureus*は1株のみで、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)ではなかったが、TMFXにはMRSAの一部耐性があることが指摘されており、最近、キノロン耐性のMRSAが胆汁中でも検出されることは注意すべきである。

しかし、ニューキノロン剤は、肝においてグルクロン酸抱合を受け、胆汁および尿中に排泄される¹⁾。TMFX投与による胆汁中におけるグルクロン酸抱合の割合は、1日300mg投与では未変化体の約40%、1日600mg投与では未変化体とほぼ同量がグルクロン酸抱合を受けたことから、投与量あるいは患者の病態によって抱合能に影響を及ぼす可能性が窺われた。TMFXの抱合体の割合は類薬のなかでは少ないほうであるが、さらに詳細に検討する必要がある。

肝におけるTMFXの代謝物はEDA, MEDA, AQの3種の代謝物が確認されているが、これらの代謝物の胆汁における濃度はごくわずかであり、安全性の面でも代謝物の影響はほとんどないと考えてよい。

臨床成績については、今回検討した胆道感染症の有効率は82.4%を示し、経口抗菌薬としては満足すべき結果であった。

経口抗菌薬による感染症の治療は、注射薬と比べて安全性を重視して薬剤を選択していることもあり、副

作用も加味した総合的有用性が重要である。合成抗菌薬の副作用として、胆道感染症の治療に際して望ましくない食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下剤などが指摘されているが、TMFXは約2,500例の臨床成績で、消化器症状の発現例数は33件(1.3%)と非常に少ないことが報告されている¹⁾。われわれの成績では、単回投与例を含めた47例全例に対して自他覚的な副作用および薬剤関与と思われる臨床検査値の異常変動は1例も認めなかったことから、TMFXは安全性に優れた薬剤であるといえる。

IV. 結 語

TMFXの胆嚢組織内および胆汁中への移行は良好で、その未変化体濃度は、胆道感染症の主要な起炎菌のMICを上回る成績を得た。

今回の胆道感染症19例における臨床成績では82.4%の有効率が認められ、また安全性でも副作用および臨床検査値異常が1例も認めなかったことから、胆嚢炎や胆管炎の初期治療薬として、また術後や外来治療を必要とする際に有用な薬剤のひとつといえる。

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. Temafloxacin(TA-167), 大分, 1991
- 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) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XXVII)-BAYo9867(Ciprofloxacin)の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。

- Chemotherapy 33 (S-7): 892~910, 1985
- 4) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(X X X II) -Norfloxacin の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。感染症学雑誌 61: 681~703, 1987
 - 5) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(X X X III) -NY-198の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。日本外科宝函 57: 381~399, 1988
 - 6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(X X X IV) -T-3262の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果。Chemotherapy 36 (S-9): 814~841, 1988
 - 7) 谷村 弘, 他: 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。Chemotherapy 39 (S-4): 620~632, 1991
 - 8) 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
 - 9) 谷村 弘: 胆道感染症。ニューキノロン(原耕平編), p.84~91, ライフ・サイエンス社, 東京, 1989
 - 10) 谷村 弘, 湯川裕史: 各科領域におけるニューキノロンの位置付け・胆道感染症。ニューキノロン剤の正しい使い方(藤井良知, 島田 馨編), p.161~167, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
 - 11) 谷村 弘, 湯川裕史: 胆道感染症。キノロン薬(上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p.209~217, ライフ・サイエンス社, 東京, 1991

Excretion into bile and gallbladder tissue levels of a new quinolone, temafloxacin, and its clinical efficacy in biliary tract infections

Hiroshi Tanimura, Hirofumi Yukawa, Kazuto Masaki and Kazuo Arie
Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
27-Shichibancho, Wakayama 640, Japan

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

Yozo Aoki and Hirohisa Nakatsuka
Department of Surgery, Hashimoto City Hospital

Shinji Yamamoto
Department of Surgery, Kainan City Hospital

Genta Ichimiya, Yasuto Kobayashi and Jun Michiura
Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

Katsuyoshi Tabuse and Miho Nagahama
Department of Surgery, National Osaka South Hospital

Yohji Tabuse and Mitsuaki Minami
Department of Surgery, National South Wakayama Hospital

Hideyuki Iwahashi and Hideo Mishima
Department of Surgery, Hannan City Hospital

We evaluated the excretion into bile and gallbladder tissue levels of a new quinolone, temafloxacin (TMFX), and its clinical efficacy in 47 patients with biliary tract infections.

1) When TMFX was administered to 20 patients for 3 days at doses of 150 or 300 mg b.i.d., the concentrations of TMFX in the gallbladder tissue were 0.69~9.86 $\mu\text{g/g}$ and the serum levels were 0.35~5.76 $\mu\text{g/ml}$ 3~6 hours after the final dose.

2) In 5 patients with an indwelling T-tube, TMFX and ofloxacin (OFLX) (300 mg) were administered in a crossover design to compare their patterns of transfer to bile over 12 hours. The mean peak level of TMFX in bile was 21.7 $\mu\text{g/ml}$, higher than that of OFLX.

3) Twelve cases of cholecystitis and 7 cases of cholangitis were treated orally at daily doses of 300 or 600 mg of TMFX for 4~8 days. The clinical results were excellent in 5 cases and good in 9, the efficacy rate being 87.5%. Bacteriologically, 10 of the 12 strains isolated clinically before administration were eradicated by treatment with TMFX. No drug-related side effects were observed in any of the 47 patients.

Based on these results, we conclude that TMFX is a useful drug for the treatment of biliary tract infections.