

Grepafloxacinの胆汁中移行, 胆嚢組織内移行に関する検討及び外科的感染症の治療経験

清水武昭・佐藤 攻

信楽園病院外科*

新しい経口用キノロン系合成抗菌薬grepafloxacin(GPFX)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, 体内動態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15例, 胆嚢炎4例, 合計19例にGPFXを投与し, 著効4例, 有効15例の成績がえられ, 副作用, 臨床検査値異常はなく, 外科領域特に胆道感染症に有用な抗菌薬であると考えられた。

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

Grepafloxacin (GPFX) は新しいキノロンカルボン酸系合成抗菌薬で, 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及び胆汁中濃度を測定し, 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, その有用性及び安全性について検討したので報告する。

I. 胆汁中移行, 胆嚢組織内移行に関する検討

1. 対象及び方法

平成3年6月より4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, かつ患者及び家族よりGPFXの術前投与と採血など術中検索に同意が得られた23症例とPTCD挿入例や術中長時間胆汁採取可能で, 患者, 家族より検索の同意を得られた8症例計31例を対象とした。対象患者の背景因子, 検体採取時期についてはTable 1に示した。胆嚢組織内濃度をも測定した23症例(症例1~23)には胆嚢の状態, 胆嚢の炎症の有無, 胆嚢管の閉塞, 開存状態等を表す胆嚢内容物, 胆汁の成分をもあわせ測定したので, Table 2に示した。手術時に検索した症例1~23及び26, 29~31は術前に麻酔の前投薬と共に GPFX 200mgを水20mlと共に投与し, 胆嚢摘出時に胆嚢胆汁, 胆管胆汁, 胆嚢組織及び末梢血液を採取した。経時的に胆汁を採取し検索した症例24, 25, 27, 28はGPFX 200mgを食後に投与し, 胆管胆汁, 末梢血液を採取した。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。胆汁中胆汁酸濃度及びGPFXの血中濃度, 胆嚢組織内濃度及び胆汁中濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)にて測定した。

2. 成績

GPFX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, GPFXの血中濃度, 胆汁中濃度及び胆嚢組織内濃度はTable 3, 4に示した。

GPFXの血中濃度は緩やかに上昇を続け, 6時間後にpeak濃度となった。最高濃度は6時間後に $4.81\mu\text{g/ml}$ を示した。胆管胆汁中濃度は血中濃度推移に比し急速に上昇し, 最高濃度症例ではわずか3時間後に $22.54\mu\text{g/ml}$ を示した。胆嚢胆汁中濃度も急速に上昇し, 最高濃度症例では, 5時間後に $26.27\mu\text{g/ml}$ を示した症例もあった。胆嚢内胆汁中移行は胆嚢管が開存していると考えられる, 胆汁酸の高濃度な, ビリルビン等の高濃度な症例に, GPFXは高濃度移行したが, 閉塞していると考えられる症例もMICを考えると十分な濃度移行が認められた。胆嚢組織内濃度はいずれも血清中濃度よりも高く, 測定可能であった6時間までは徐々に上昇を続けた。

1例, 膵筋症のため胆嚢が2分されていたが, 胆管系と交通の無い胆嚢底部の組織内濃度は $1.73\mu\text{g/g}$, 交通のある胆嚢体部の組織内濃度は $1.51\mu\text{g/g}$ (症例14)といずれも良好な組織内移行を示した。

II. 臨床成績

1. 対象

平成3年6月より4年12月までの期間に信楽園病院外科に入院した19症例で, いずれの症例もGPFX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41~90歳で, 男性6例, 女性13例であった。治療対象疾患は, 胆管炎が15例, 胆嚢炎が4例であった(Table 5)。

2. 投与方法・投与量

GPFX 100mg及び150mg錠を用い, 1回100mgを1日2回投与が3例, 150mgを1日2回投与が1例, 200mgを1日2回投与が9例, 300mgを1日1回投与が5例, 200mgを1日2回投与から100mgを1日2回投与に変更が1例であった。投与時期はすべて食後であった。投与期間は3日間

Table 1. Background of patients studied

Case No.	Name	Age (Y)	Sex	Examination period	Diagnosis
1	KH	70	F	Pancreatoduodenectomy	Ampullary cancer, Obstructive jaundice, Cholangitis
2	TY	75	F	Pancreatoduodenectomy	Gallbladder cancer
3	KS	54	M	Hepatectomy	Gallbladder cancer Liver cirrhosis
4	NM	57	F	Cholecystectomy	Calcerated cholelithiasis
5	HN	77	F	Cholecystectomy Choledochotomy T-tube drainage	Choledocholithiasis Cholecystitis
6	TK	86	M	Cholecystectomy	Cholelithiasis, Adenomyomatosis
7	HT	81	F	Cholecystectomy Sigmoidectomy	Cholelithiasis Sigmoid cancer
8	WK	72	F	Bile duct resection	Gallbladder cancer
9	TK	63	F	Cholecystojejunostomy	Pancreas cancer Obstructive jaundice
10	MF	74	F	Cholecystectomy Choledochotomy T-tube drainage	Choledocholithiasis
11	MF	65	M	Hepatectomy	Hepatoma
12	TR	49	F	Hepaticojejunostomy	Pancreas cancer Obstructive jaundice
13	KY	64	M	Cholecystectomy	Gallbladder polyp
14	YM	60	M	Cholecystectomy	Cholelithiasis Adenomyomatosis
15	IK	72	M	Tumor-thrombus resection in portal vein	Hepatoma
16	IH	51	M	Cholecystectomy	Cholelithiasis
17	TY	72	M	Hepaticojejunostomy	Gallbladder cancer Obstructive jaundice
18	KM	52	F	Cholecystectomy	Cholelithiasis Adenomyomatosis
19	SK	56	F	Cholecystectomy	Cholelithiasis
20	TK	68	M	Cholecystectomy Choledochotomy T-tube drainage	Choledocholithiasis
21	IT	73	M	Cholecystectomy	Cholelithiasis Adenomyomatosis
22	ST	65	M	Cholecystectomy Choledochotomy T-tube drainage	Choledocholithiasis
23	WE	45	F	Hepatectomy	Chlangioma
24	KM	90	F	post-PTCD	Choledocholithiasis Cholangitis
25	TY	72	M	post-PTCD	Gallbladder cancer Cholangitis
26	NS	77	M	Pancreatoduodenectomy	Bile duct cancer
27	NS	77	M	post-PTCD	Bile duct cancer Cholangitis
28	MM	77	M	post-PTCD	Hilar cancer
29	YS	78	F	Caudal pancreatectomy	Pancreas cancer
30	OK	84	F	Choledochotomy	Choledocholithiasis
31	MS	64	F	Hapatectomy Subtotal gastrectomy	Intrahepatic cholelithiasis Gastric cancer

Table 2. Concentration of drug in the gallbladder bile components of patients studied

Case no.	Name	Component in bile						
		Bacteria (10 ³ /ml)	T. chole. (mg/dl)	Phospholipid (mg/dl)	T. bil. (mg/dl)	D. bil. (mg/dl)	T. bile acid (μ mol/L)	Free BA (μ mol/L)
1	KH	4	46	132	8.4	7.8		
2	TY	6	16	104	18.1	14.6	5416.82	0
3	KS	0	230	1739	254.0	194.0	392237.00	932.80
4	NM	5	37	82	0.2	0.2	67.82	0.54
5	HN	6	23	202	14.4	10.4	39204.20	37.63
6	TK	4	135	1548	138.3	93.3	89986.30	865.71
7	HT	6	155	1233	128.5	94.5	156848.00	15076.70
8	WK	8	115	738	12.1	11.3	103465.00	578.36
9	TK	4						
10	MF	0	132	991	45.9	36.3	92368.40	230.42
11	MF	0	248	1299	99.9	55.8	501885.00	330.08
12	TR	0	165	1328	172.5	130.5	177011.00	0
13	KY	0	295	2127	134.5	105.0	366876.00	0
14	YM	4						
15	IK	0	245	1604	156.0	130.0	72469.90	123.63
16	IH		132	465	29.4	27.3	55111.40	285.28
17	TY	0	46	45	0.7	0.5	10.42	0
18	KM	0	402	3980	169.5	55.5	198297.00	482.67
19	SK	0	150	1125	89.0	49.0	86568.70	103.82
20	TK	7	80	1095	22.5	22.5	33472.30	297.01
21	IT	4	90	768	77.5	63.5	35695.70	37.09
22	ST	0	171	1017	40.5	25.8	215186.00	175.18
23	WE	0	470	4265	250.0	154.5	204352.00	649.07

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

Case no.	Name	Duration* hour	Serum (μg/ml)	Bile Gallbladder (μg/ml)	Bile Bile duct (μg/ml)	Gallbladder tissue (μg/g)
1	KH	4	0.77	0.72		1.95
2	TY	3	0.32		1.90	1.06
3	KS	2	0.26	3.82		0.94
4	NM	2	0.13	0	3.21	0.31
5	HN	2	0.50	2.97	10.50	1.24
6	TK	6	0.48	24.60		6.56
7	HT	5	0.84	19.34	18.12	3.79
8	WK	4	0.63	0.18		0.77
9	TK	4	0.53	10.74		2.28
10	MF	2	1.15		9.50	1.11
11	MF	2	0.52	10.72		1.54
12	TR	2	0.06	2.37	0.80	0.22
13	KY	2	0.43	8.45	17.49	1.59
14	YM	2	0.93	0.32	16.83	1.51
15	IK	5	0.64	22.02		2.30
16	IH	2	0.56	3.36	6.01	0.83
17	TY	3	0.10	0		0.36
18	KM	2	0.80	9.71		6.08
19	SK	5	0.53	10.29		0.91
20	TK	3	0.12	0.83	2.09	0.99
21	IT	5	0.29	5.52	7.60	0.63
22	ST	2	0.39	1.72	5.48	0.41
23	WE	5	0.80	26.27	14.70	5.20

*Duration after oral administration of grepafloxacin

が1例、5日間が1例、7日間が7例、10日間が2例、12日間が1例、14日間が5例、17日間が1例、21日間が1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。

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，腹痛などの自他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，骨髓への影響を検討した。

5. 結果

1) 臨床効果

成績をTable 5に示した。著効4例，有効15例で，やや有効例や無効例はなかった。胆管炎の15例では著効4例，有効11例で，細菌学的効果では起炎菌の判明した10例のうち3例に細菌の消失，4例に細菌数減少が認められた。

2) 副作用

GPFxに起因すると考えられる臨床的な副作用及び臨床検査値の異常は全く認められなかった (Table 6)。

III. 考 按

胆道感染症、特に胆管炎は急速に病状が悪化し、急性腎不全やショックなどが加わり、重症化しやすい疾患の1つである。しかしながら、初診時の多くは、発熱のみのことが多く、感冒と誤診し、解熱剤のみ投与されることの多い疾患群でもある。この時期に正確に診断し、胆道感染症に有効な経口剤を投与されたならば、続いて行われるであろう原疾患への検索も外来で行うことが出来、重症化への防止にも有効で、医療費の節約にも役立ち、胆道感染症に有効な経口剤の開発は多くの胆道系専門医師にも期待されていた。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。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

Table 4. Grepafloxacin concentrations in serum, bile and gallbladder tissue

[illegible]

Table 5. Clinical summary of patients treated with grepafloxacin

Case no.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism Before After	Grepafloxacin		Clinical effect	Bacterio-logical effect	Adverse effect	Surgical procedure
						Dose mg × times × days	Total dose (g)				
1	MT	56 M	Cholecystitis	Cholelithiasis DM Duodenal ulcer	Unknown	200 × 2 × 7	2.8	Good	Unknown	—	—
2	KT	41 F	Cholecystitis	Gastric cancer post op.	Unknown	200 × 2 × 5 100 × 2 × 9	3.8	Good	Unknown	—	—
3	AK	44 M	Cholecystitis	Gastric cancer post op.	Unknown	300 × 1 × 5	1.5	Good	Unknown	—	—
4	MM	66 F	Cholecystitis	Chronic renal failure	— —	200 × 2 × 14	5.6	Good	Unknown	—	PTGBD
5	SK	69 F	Cholangitis	Gallbladder cancer post op. Hypertension	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	200 × 2 × 7	2.8	Good	Decreased	—	—
6	SK	69 F	Cholangitis	Gallbladder cancer post op. Hypertension	Unknown	200 × 2 × 14	5.6	Good	Unknown	—	—
7	OK	83 F	Cholangitis	Choledocholithiasis post op.	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	100 × 2 × 7	1.4	Good	Decreased	—	—
8	IS	78 F	Cholangitis	Gallbladder cancer Choledocholithiasis	<i>E. cloacae</i> —	200 × 2 × 7	2.8	Good	Eradicated	—	PTCD
9	TY	72 M	Cholangitis	Gallbladder cancer DM Pulmonary emphysema	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	100 × 2 × 14	2.8	Good	Decreased	—	—
10	KH	70 F	Cholangitis	Ampullary cancer	<i>A. caviae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	200 × 2 × 14	5.6	Good	Changed	—	PTCD
11	TY	75 F	Cholangitis	Gallbladder cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. sciuri</i> <i>E. faecium</i>	100 × 2 × 12	2.4	Good	Changed	—	PTCD
12	NY	69 F	Cholangitis	Gastric cancer post op. Obstructive jaundice Hypothyroidism	Unknown	300 × 1 × 10	3.0	Good	Unknown	—	—
13	YK	77 F	Cholangitis	Gallbladder cancer post op.	<i>E. faecalis</i> —	300 × 1 × 7	2.1	Excellent	Eradicated	—	—
14	KH	70 F	Cholangitis	Ampullary cancer post op.	Unknown	150 × 2 × 10	3.0	Excellent	Unknown	—	—
15	IH	79 M	Cholangitis	Choledocho- duodenal fistula	Unknown	300 × 1 × 7	2.1	Good	Unknown	—	—
16	SK	79 F	Cholangitis	Gallbladder cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>E. coli</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	300 × 1 × 7	2.1	Good	Decreased	—	—
17	NS	77 M	Cholangitis	Pancreas cancer Chronic sinusitis Bronchial asthma	—	200 × 2 × 21	8.4	Excellent	Unknown	—	PTCD
18	KM	90 F	Cholangitis	Choledocholithiasis	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. perfringens</i> <i>B. ovatus</i> <i>B. distasonis</i>	200 × 2 × 17	6.8	Good	Unknown	—	PTCD
19	HM	61 M	Cholangitis	Bile duct cancer	<i>K. pneumoniae</i> —	200 × 2 × 3	1.2	Excellent	Eradicated	—	PTCD

DM: diabetes mellitus

どの低栄養による易感染症など、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も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)¹⁾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²⁾。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薬の開発が、外科側からも強く期待されている。

GPFXは最近開発されたキノロン系合成抗菌薬で、グラム陽性菌、グラム陰性菌及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薬と比較し最も弱いとされている。我々はGPFXの胆汁中移行、胆嚢組織内移行を測定すると共に、胆道感染症に本剤を投与して有用性を検討した。

Table 6. Laboratory findings before and after grepafloxacin therapy

Case no.	Total dose (g)		RBC (×10 ⁴)	Hg (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	St. (%)	Seg. (%)	Eos. (%)	Bas. (%)	Ly. (%)	Mon. (%)	Plat. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	D.Bil. (mg/dl)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	2.8	B	453	15.5	44.9	18200	0	77	0	0	13	10	32.0	47	30	623	0.4	0.5	9	1.0
		A	403	13.1	41.8	5800	0	49	1	1	44	5	25.1	22	25	321	0.3	0.5	15	0.9
2	3.8	B	403	12.0	36.2	14700	1	86	0	0	10	3	27.7	18	11	269	0.2	0.4	12	0.7
		A	407	11.7	37.2	5700	1	36	3	2	48	10	30.2	38	38	207	0.1	0.3	12	0.5
3	1.5	B	396	12.5	35.9	7100	8	73	0	0	11	8	18.2	24	26	143	0.2	0.3	14	0.7
		A	381	11.2	33.7	7100	2	54	1	1	34	8	18.9	31	28	236	0.3	0.4	16	0.7
4	5.6	B	288	8.2	27.5	10100	7	83	0	0	4	6	10.8	12	13	206	0.2	0.3	77	10.4
		A	262	7.4	25.5	4200	1	87	0	1	6	5	20.2	18	7	261	0.1	0.2	45	8.8
5	2.8	B	425	12.0	38.8	12200	0	77	2	0	17	4	34.8	18	17	529	0.2	0.5	15	0.8
		A	402	11.1	36.3	6000	0	62	0	0	35	3	26.5	19	18	464	0.2	0.5	16	0.9
6	5.6	B	399	11.2	36.3	5800	5	78	1	1	11	4	23.4	89	106	503	0.2	0.5	21	1.2
		A	385	10.5	34.5	4400	0	62	1	1	32	4	30.7	22	24	492	0.2	0.4	20	0.8
7	1.4	B	397	11.8	36.5	11200	10	82	0	0	4	4	21.6	52	63	438	0.5	0.9	12	0.5
		A	364	10.4	34.2	3600	0	49	0	0	41	10	23.0	15	9	207	0.2	0.4	12	0.7
8	2.8	B	312	9.7	28.2	17700	6	87	0	0	4	3	43.7	80	198	1619	14.6	20.7	18	0.6
		A	376	11.2	35.1	5400	1	54	1	1	33	10	27.9	41	57	497	2.6	4.0	13	0.5
9	2.8	B	397	12.3	36.9	17300	2	84	1	0	7	6		52	100	517	0.7	1.2	15	0.8
		A	345	10.7	32.8	8400	0	66	2	1	27	4		22	31	326	0.4	0.7	18	0.9
10	5.6	B	358	10.5	33.1	15300	2	86	0	1	8	3	31.7	94	108	1026	4.9	6.5	16	0.5
		A	386	11.4	36.0	6900	0	66	2	1	25	6	30.2	46	66	518	0.9	1.1	9	0.6
11	2.4	B	273	7.8	25.9	11300	1	83	0	0	13	3	49.2	96	52	1876	4.7	6.2	13	0.4
		A	414	12.1	39.1	8500	1	55	4	1	35	4	18.8	54	37	1458	1.5	2.1	10	0.4
12	3.0	B	357	10.1	33.7	22300	2	84	0	1	10	3	20.9	26	10	458	0.1	0.2	6	0.8
		A	334	9.5	31.8	7200	4	82	0	0	12	2	22.2	33	12	512	0.1	0.2	11	0.6
13	2.1	B	302	8.4	26.7	7900	2	78	2	1	13	4	29.0	23	22	342	0.1	0.2	38	1.0
		A	343	9.3	31.1	3200	0	47	4	2	34	13	29.9	22	20	288	0.2	0.3	20	0.9
14	3.0	B	411	12.0	36.3	18700	13	84	0	0	2	1	18.8	69	42	482	3.3	3.4	39	2.1
		A	319	9.3	28.8	10300	0	83	1	0	10	6	38.8	86	64	487	0.7	0.8	15	0.7
15	2.1	B	410	13.0	39.3	6600	14	59	2	2	15	8	6.6	67	92	421	0.5	1.4	23	1.0
		A	418	13.1	39.4	6500	1	54	1	1	35	8	14.3	18	12	266	0.3	0.6	18	0.9
16	2.1	B	322	10.7	33.0	17200	8	72	1	1	10	8	9.3	43	22	481	1.1	1.5	39	1.5
		A	327	10.3	33.1	4400	0	53	1	2	35	9	20.9	27	18	318	0.4	0.6	22	0.8
17	8.4	B	459	14.3	43.3	10200	6	76	6	0	8	4	14.4	219	314	953	5.5	6.5	16	0.9
		A	426	13.2	40.2	7200	0	65	6	0	21	8	20.4	31	41	356	0.6	0.9	14	0.8
18	6.8	B	419	13.4	40.6	8800	1	89	0	0	4	6	16.0	510	473	1469	7.0	8.0	59	1.5
		A	318	9.8	32.6	7100	0	75	2	2	13	8	34.3	22	15	389	0.3	0.4	18	0.6
19	1.2	B	478	13.3	41.1	4100	0	72	0	0	21	7	19.7	33	42	732	0.2	0.4	9	0.5
		A	452	12.8	39.1	3900	7	60	1	0	25	7	16.3	23	26	516	0.6	0.8	15	0.7

胆道感染症では抗菌薬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^{3,4)}。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⁵⁾。今回新しい抗菌薬GPFXに接し、胆道感染症に適するか否かを胆汁中移行及び胆汁中胆汁酸の面からも検討した。

Table 4に示したごとく、GPFXは血中濃度をうわまわる良好な胆管胆汁中、胆嚢胆汁中及び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た。ことに胆嚢管閉塞例でも良好な胆汁中移行を示し、胆嚢管閉塞の細菌性胆嚢炎や、PTCDの進歩にともない多くの胆管系はドレナージされるが、ドレナージの難しい尾状葉の閉塞が残存した胆管炎症例でも、経口薬で、感染を消滅させる可能性を示した。

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。胆道感染症には必ずといって良いほど胆汁鬱滞が原因となっており、この胆汁鬱滞の作用と、障害を受けた胆管細胞が分泌や再吸収障害を受ける等が原因と考えられている。胆道外瘻時における抗菌薬胆汁中移行は徐々に減少する⁵⁾、閉塞性黄疸時の抗菌薬胆汁中移行はほぼ認められない³⁾、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)を行うと抗菌薬胆汁中濃度は増加する²⁾等の最近の知見は、胆汁中胆汁酸濃度が減少すると抗菌薬胆汁中移行も減少することを示唆している。また胆汁中胆汁酸は細菌感染症が起ると胆汁酸の脱抱合が起り、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GPFXの血中濃度は胆汁中胆汁酸濃度が低い症例にも高値を示した。胆汁中移行の側面からは、GPFXはより胆道感染症に既存の抗菌薬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。

今回GPFXにて加療した19例のすべて有効か著効であった。起炎菌は10例において判明し、単独菌感染症は4例であった。*Klebsiella pneumoniae* 6例, *Citrobacter freundii* 2例, *Enterococcus faecalis* 2例, *Enterobacter cloacae* 3例, *Staphylococcus aureus* 1例, *Enterococcus faecium* 1例, *Escherichia coli* 3例, *Aeromonas caviae* 1例, *Bacteroides thetaiotaomicron* 1例, *Bacteroides ovatus* 1例, *Bacteroides distasonis* 1例, *Clostridium perfringens* 1例であった。細菌学的効果としては、減少または部分消失4例, 菌交代2例, 菌陰性化3例であった。本剤を投与した50例のいずれの症例にも副作用、臨床検査値異常はなく、外科的感染症治療薬とくに胆道感染症に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) 石川羊男, 岸本孝博, 富井満久ほか：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
- 4) 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
- 5) 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: 325～331, 東洋書店, 東京, 1984

Studies on biliary excretion and clinical evaluation of a new oral antimicrobial agent, grepafloxacin

Takeaki Shimizu and Osamu Sato

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital
1-27 Nishiariake-cho, Niigata City 950-21, Japan

The purpose of the present study was to evaluate the influence on biliary excretion and provide a clinical evaluation of grepafloxacin (GPFX), a new synthetic, oral quinolone antimicrobial agent. The 31 patients who were operated on for biliary tract disease were examined for biliary excretion of GPFX and bile acid in bile, and given clinical examinations. Every patient was administered 200 mg orally. The concentrations of GPFX in serum, bile and gallbladder tissue were measured by HPLC. The peaks of GPFX in serum ranged from 0.06 to 1.15 $\mu\text{g/ml}$, in gallbladder bile from 0 to 26.27 $\mu\text{g/ml}$, in bile duct bile from 0.80 to 18.12 $\mu\text{g/ml}$ and in gallbladder tissue from 0.22 to 6.56 $\mu\text{g/g}$. The biliary excretion of GPFX indicated that there was enough drug to treat biliary infection.

The clinical efficacy of GPFX was evaluated in 19 patients with cholangitis. Effective clinical response without any clinical adverse effect was recognized in all 19 patients.

In summary, the concentration of GPFX in bile and gallbladder tissue was sufficient for the treatment of biliary tract infection, and the clinical result of GPFX for patients with cholangitis was good or excellent.