# 新しいキノロン抗菌薬grepafloxacin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・内山和久・柏木秀夫・堂西宏紀・坂口 聡 和歌山県立医科大学消化器外科\*

新しいキノロン系カルボン酸系合成抗菌薬であるgrepafloxacin(GPFX)の胆道感染症における有用性について、同意を得た20例を対象として基礎的・臨床的検討を行った。

- 1) 胆嚢摘出術予定6例に術前3日よりGPFX 300mg 1日1回経口投与し、開腹時に採血および胆嚢組織と胆嚢胆汁を採取し、それぞれにおけるGPFX濃度を測定した。その結果、胆嚢組織と胆嚢胆汁中GPFX最高濃度は、9.6μg/gおよび189.3μg/mlと、血中濃度のピーク値1.8μg/mlに比べて、ほとんどの検出菌のMIC濃度を上回る高い薬剤濃度が得られた。
- 2) PTCD挿入1例にGPFX 150mgを1日1回経口投与したのち,24時間時間をあけて再び300mgを1日 1回投与し,胆汁中GPFX濃度の用量依存性について検討を行った。その結果,150mg投与時の胆汁GPFXと代謝物のAUCは20.7,72.1μg・h/ml,300mg投与時の胆汁GPFXと代謝物のAUCは47.7,199.1μg・h/mlを示し,胆汁中GPFX濃度の用量依存性を認めた。
- 3) 下部胆管癌でPTCD挿入中の2例にGPFX 300mg単回経口投与し,血清中GPFX濃度および胆汁中GPFX、代謝物,グルクロン酸抱合体濃度の測定をHPLC法にて行った。その結果,2例とも,胆汁中GPFX最高濃度は $13.8\mu g/ml$ (2~4時間), $2.85\mu g/ml$ (4~8時間)と高い濃度を示した。
- 4) 胃癌および大腸癌による閉塞性黄疸のためPTCD挿入中の2例にGPFX 300mg単回経口投与し、胆汁中、尿中のGPFXならびに代謝物濃度を測定し、その回収率の測定も行った。その結果、2例で、24時間の胆汁中GPFXの平均濃度は2.85、3.13μg/ml、同じく24時間の尿中GPFXの平均濃度は19.8、24.9μg/ml、96時間までの尿中回収率は11.3、17.6%であった。
- 5) 胆管炎9例にGPFX 150mg, 1日2回, 5日間経口投与した際の臨床効果は, 著効2例, 有効5例, やや有効1例で, 300mg 1日1回投与の症例も著効であった。

細菌学的効果は、減少または部分消失が2例、不変3例、菌交代1例、判定不能3例であった。 自他覚的副作用は認めず、臨床検査値異常を呈した症例もなかった。 以上より、GPFXは胆道感染症の治療に有用であるといえる。

Key words: grepafloxacin, 胆汁中濃度,代謝物,胆囊組織内濃度,胆管炎

#### はじめに

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会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。本剤は嫌気性菌を含む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¹-4¹。

また、本剤は健康成人に経口投与した場合、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は従来の薬剤と比べて10~12時間と長いので1日1回投与が可能であり、組織移行性も良好であるといわれているが。また、主たる排泄経路は胆汁を介する排泄であり、尿からは72時間までに未変化体として10~12%排泄されるにすぎない。しかし、反復投与時の残留性は認められないと報告されている<sup>677</sup>。

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\*<sup>-14</sup>。GPFX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GPFX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。

#### 対象と方法

1991年 4月~1993年 6月に和歌山県立医科大学消化 器外科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 20例を対象とした。

- 1. 体内動態の検討
- 1) 胆嚢組織内濃度および胆汁中濃度測定

<sup>\*〒640</sup> 和歌山市七番丁27

胆嚢摘出の手術予定者6例(男2例,女4例,27~71歳)で、術前3日前からGPFX 300mgを1日1回連日経口投与し、術当日にも朝300mg 1回投与し、開腹時に採血4mlをポリチューブに、および胆嚢組織1gをサンプラボトルに、胆嚢胆汁4mlをタンクボトルに、また可能な限り造影用チューブからも胆管胆汁を採取し、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。

### 2) 用量依存性の試験

膵頭部癌による胆道閉塞のためPTCD挿入中の1例にGPFX 150mgを1日1回経口投与し、投与後12時間までGPFXならびに代謝物およびグルクロン酸抱合体の濃度測定を行い、さらに、その24時間後に再びGPFX 300mgを1日1回経口投与し、同様の測定を行い、胆汁中濃度の用量依存性を濃度下面積(AUC)で検討した(Table 1)。

# 3) 胆汁中代謝物濃度測定

下部胆管癌でPTCD挿入中の2例にGPFX 300mgを単回経口投与し、血清中GPFX濃度の測定を行うとともに、48時間までの胆汁を時間ごとにすべて集めて凍結乾燥後、胆汁中GPFX、代謝物、グルクロン酸抱合体を測定した。GPFXには、代謝物(DM-1704,1705,1706,1723,1725,1722,硫酸抱合体)とグルクロン酸抱合体(3-glucuronide,4'-glucuronide)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。

### 4) 尿中および胆汁回収率の測定

胃癌および大腸癌による閉塞性黄疸のためPTCD挿入中の2例にGPFX 300mgを単回経口投与し120時間まで胆汁をタンクボトルに各4ml, 尿は96時間まで滅菌スピッツに各4ml採取し, GPFXならびにグルクロン酸抱合体を含む代謝物の濃度と排泄量(回収率)の測定を行った。

### 2. 臨床効果の検討

臨床的検討は、胆管炎で内服可能な9例を対象として、 GPFX 150mg 1日2回経口投与し、投与期間は5日間と した(1例は300mg 1日1回投与で14日間)。

臨床効果の判定は、原則として、腹痛などの自覚症状の改善、解熱、白血球数の正常化、CRPの正常化および触診による圧痛に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4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GPFX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、不変、菌交代、判定不能の5段階で判定した。

有用性は臨床効果,副作用および臨床検査値異常を勘案して「非常に満足」,「満足」,「どちらともいえない」,「不満」,「非常に不満」,「判定不能」の6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。

# 結 果

#### 1. 体内動態の検討

HPLC法により得られたGPFXおよび代謝物のクロマトグラフを示す(Fig. 2)。

## 1) 胆囊組織内濃度測定

胆嚢摘出を必要とする患者6例に術前にGPFX 300mg を1日1回,3日間連続経口投与し,血清,胆嚢組織内および胆嚢胆汁濃度について測定した結果をFig.3に示した。

血清中濃度は、 $2\sim5$ 時間後で最高 $1.8\mu$ g/ml (平均 $0.9\mu$ g/ml),胆囊組織内濃度は最高 $9.6\mu$ g/g(平均 $5.6\mu$ g/g),胆嚢胆汁中濃度は最高 $189\mu$ g/ml (平均 $50.8\mu$ g/ml)であり,胆管胆汁の1例も $6.7\mu$ g/mlと良好な移行を示した。

#### 2) 用量依存性の試験

PTCD挿入例にてGPFX 150mgおよび300mg経口投与後の胆汁中濃度を同一例で比較検討した結果, 12時間までのGPFXならびにグルクロン酸抱合体および代謝物

Table 1. Patient profiles for biliary excretion test of grepafloxacin

Case	Diagnosis	Biliary drainage	Sampling day after biliary drainage	Bile volume (ml/day)	T. Bil (mg/dl)
7	Pancreatic cancer	PTCD	14 (150 mg) 16 (300 mg)	500 680	4.6 3.6
8	Bile duct cancer	PTCD	39	200	3.0
9	Bile duct cancer	PTCD	18	300	3.6
10	Obstructive jaundice/ post op. gastric cancer	PTCD	40	700	1.3
11	Obstructive jaundice/ post op. colonic cancer	PTCD	13	600	12.1

PTCD: percutaneous transhepatic cholangio-drainage

の濃度は、150 mg投与時の胆汁GPFX、代謝物のAUCは 20.7、 $72.1 \mu g \cdot h/\text{ml}$ 、300 mg投与時の胆汁GPFX、代謝物のAUC 47.7、 $199.1 \mu g \cdot h/\text{ml}$ を示し、胆汁中GPFX濃度は用量依存的な傾向を示した(Fig. 4)。

# 3) 胆汁中代謝物濃度の測定

PTCD挿入2例にGPFX 300mgを単回経口投与した際の血清中GPFXならびに胆汁中GPFX,代謝物,グルクロン酸抱合体濃度の推移をFig. 5およびFig. 6に示した。

症例8において、血清中Cmaxは投与4時間後に0.79  $\mu g/ml$ を示し、胆汁中GPFXのピーク値は $2\sim4$ 時間で  $13.8\mu g/ml$ に達し、いずれの時間においても未変化体濃度が代謝物濃度を上回った。

胆汁中代謝物の合計(グルクロン酸抱合体+代謝物)は 4~8時間では6.8μg/mlであった。

症例9では、血清中GPFXのCmaxは投与4時間後で $0.58\mu g/ml$ を示したが、胆汁中GPFX濃度は $4\sim8$ 時間後で $2.85\mu g/ml$ にとどまった。それと関連して、胆汁中代謝物はグルクロン酸抱合体のみであり、その他の代謝物は検出されなかった(Fig.~6)。

# 4) 尿中および胆汁中回収率の測定

他のPTCD挿入2例にGPFX 300mgを1日1回経口投与 し、胆汁中ならびに尿中のGPFXならびに代謝物の濃度 をTable 2と3に示した。症例10では、24時間の胆汁中 GPFXの平均濃度は2.85μg/mlを示し、96時間までの尿

Fig. 1. Chemical structures of grepafloxacin and its metabolites

中回収率は、GPFXならびに代謝物はそれぞれ11.3、12.1%とほぼ同様で、計23.4%であった。

同様に、症例11では、24時間の胆汁中GPFXの平均濃度は $3.13\,\mu g/$  ml を示し、96時間までの尿中回収率もGPFX 17.6,代謝物8.4%で、計26.0%であった。

# 2. 臨床効果

胆管炎9例にGPFX 150mgを1日2回(1例のみ300mg 1日1回), 5日間(300mg 1日1回1例のみ14日間)経口投与した結果をTable 4に示した。

症例12は膵頭部癌のため黄疸をきたし、胆管炎を併発して発熱、腹痛を合併した82歳の男性であった。本剤を150mg 1日2回5日間投与によって平熱に戻り、腹痛も消失したため著効と判定した。

症例13も膵頭部癌の46歳の女性。PTCDを施行していたが、2週間後37.6℃の発熱をきたし、胆管炎の診断に

て本剤150mg 1日2回5日間投与した。投与前11,300/µl あった白血球数は9,300/µlに低下し、肝機能検査も改善傾向を示し、平熱に戻ったため、臨床効果は有効と判定した。

症例14も58歳の肝内結石症の女性,突然黄疸,発熱,腹痛を認めたため緊急にPTCDを施行し,flomoxef (FMOX) 2gとCTM 2gを9日間投与するも軽快せず,本剤150mgを1日2回5日間使用した。胆汁中からはPseudo-monas aeruginosa (GPFXのMIC 10°CFU/mlで0.20および $3.13\mu g/ml)$ ,Serratia marcescens (MIC  $0.39\mu g/ml)$  を認めた。使用前に38.2  $\mathbb{C}$  の発熱が認められたが投与後には平熱となり,腹痛も消失し,肝機能検査値も改善傾向を示したため,有効と判定した。

症例15は61歳, 肝内結石症の女性で, 高熱, 腹痛, 黄疸を認め胆管炎の診断のもとにPTCDを近医にて施行

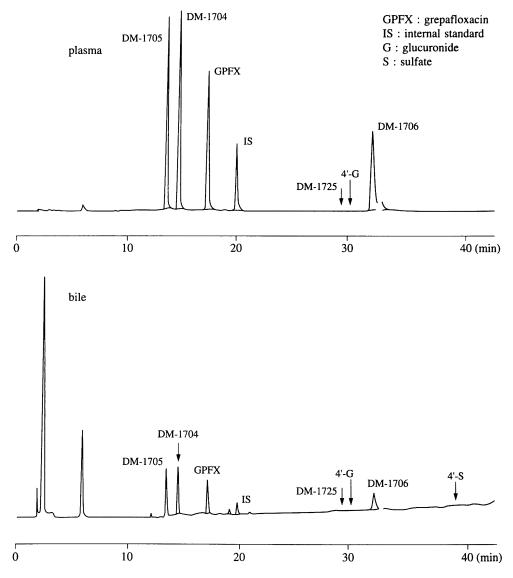


Fig. 2. Chromatogram of grepafloxacin and its glucuronide in human plasma and gallbladder bile

された。10日後に当科に転医時に胆汁中からEnterococcus, faecalis (MIC  $0.20\mu g/ml$ ), Enterococcus avium ( $0.78\mu g/ml$ ),  $Escherichia coli (<math>0.39\mu g/ml$ ),  $P. aeruginosa (0.39\mu g/ml)$ )が検出された。本剤を150mg 1日2回5日間投与後、いずれの菌も減少し、熱感の消失とあわせて臨床効

果は有効と判定した。

症例16は3か月前に胆管癌のため膵頭十二指腸切除を施行した63歳の男性で、胆管炎のため高熱を認め再入院となった。本剤投与前は胆汁中からMRSA (MIC 12.5  $\mu$ g/ml) と Citrobacter freundii ( $0.78\mu$ g/ml) を認めたが、本

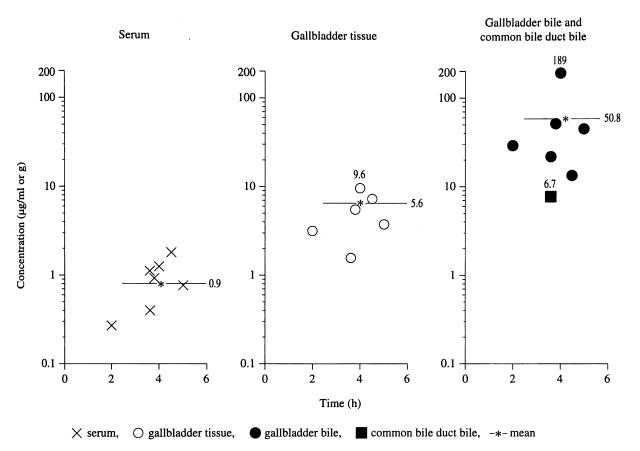


Fig. 3. Gallbladder tissue, bile and serum concentrations of grepafloxacin after oral administration of 300 mg for 3 days (case 1~6)

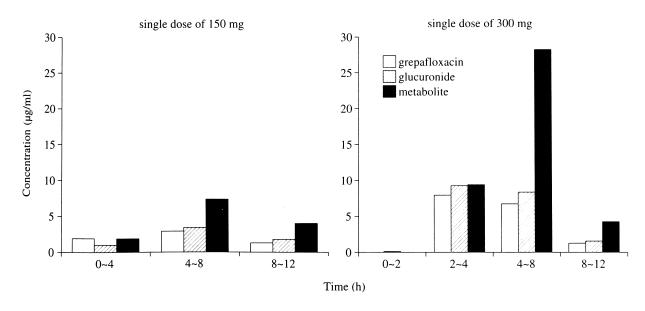


Fig. 4. Bile concentrations of grepafloxacin, its glucuronide and metabolite after oral administration of a single 150 mg or 300 mg dose in a crossover design (case 7)

剤150mg 1日2回5日間の投与後, C. freundiiは消失し, MRSAの菌量も減少したため有効と判定した。

症例17は81歳の胆嚢・胆管結石症の女性で、結石陥 頓により急性閉塞性化膿性胆管炎(AOSC)を引き起こし 緊急PTCDを施行し、胆汁中からはEnterococcus faecium (MIC 3.13µg/ml), Enterococcus sp. (0.05µg/ml), NFR 症例18は76歳の男性で、S状結腸癌の術後肝門部リン

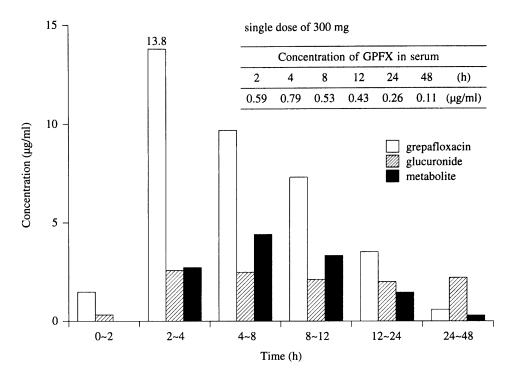


Fig. 5. Bile concentrations of grepafloxacin, its glucuronide and metabolite after oral administration of a single 300 mg dose (case 8)

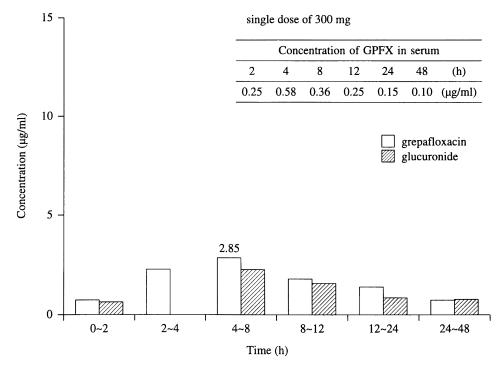


Fig. 6. Bile concentrations of grepafloxacin and its glucuronide after oral administration of a single 300 mg dose (case 9)

パ節転移のため閉塞性黄疸を来し、PTCDを施行したが、その後、胆管炎を併発し本剤150mgを1日2回、5日間投与した。白血球数が14,400/ $\mu$ lから6、700/ $\mu$ lに減少し、CRPも79.9mg/lから43.0mg/lとなり、臨床効果は有効と判定した。しかし、胆汁中から検出したXanthomonas maltophilia (MIC  $1.56\mu$ g/ml) は消失しなかった。

症例19も膵頭部癌の69歳の男性。PTCD施行中胆管炎を併発し、発熱をきたした。胆汁中からはE. faecium(3.13 $\mu$ g/ml)とC. albicansを認め、本剤を150mg 1日2回5日間投与したがE. faeciumの菌量減少はなかった。臨床的には解熱の傾向と肝機能の改善傾向を認め、やや有効と判定した。

症例20は72歳の肝内結石症の女性で、外側区域切除 術後に高熱が続き、cefotiam (CTM) 2gと piperacillin (PIPC) 8gを9日間投与したが菌は消失せず、11日目から本剤1日300mgを1日1回、14日間投与した。白血球数は11、700/ $\mu$ lから4、800/ $\mu$ lに減少し、123.9mg/lあった CRPも13.6mg/lまで急速に低下したため、臨床効果は著効と判定した。胆汁中からはEnterobacter cloacae (0.2 $\mu$ g/ml)とE. faecalis (0.39 $\mu$ g/ml)を認めたが、投与後それらは消失したが、12日後の胆汁ではBacteroides fragilis (0.78 $\mu$ g/ml)へ菌交代していた。

以上, 胆管炎9例に対し, 本剤150mg, 1日2回, 5日間投与した8例と, 300mg 1日1回, 14日間投与した1例で臨床効果は, 著効2例, 有効6例, やや有効1例で有効率は88.9%であった。

### 3. 細菌学的効果

GPFXのMICは、グラム陽性球菌ではMRSAの $12.5\mu g/m$ lを除いて、E. faecalis  $0.2\sim0.39$ 、E. faecium 3.13、E. avium  $0.39\sim0.78$ 、グラム陰性桿菌では、E. coli  $0.2\sim0.39$ 、E. cloacae 0.2、S. marcescens 0.39、P. aeruginosa 0.2、X. maltophilia 1.56、B. fragilis  $0.78\mu g/m$ l であり、いずれも良好な感受性を示した。しかし、投与前に分離された臨床株に対する細菌学的効果、E. faecalis、

Enterococcus sp., E. cloacae, C. freundii, NFRは消失したが, MRSA, E. faecalis, E. faecium, E. avium, E. coli, P. aeruginosa, X. maltophiliaは残存した。GPFX投与により13株中消失5株,存続8株であり、除菌率は38.5%であった(Table 5)。また投与後出現菌としてB. fragilisとC. albicansを認めた。

各症例における細菌学的効果は,減少または部分消失が2例,不変3例,菌交代1例,判定不能3例であった(Table 4)。

### 4. 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。

#### 考 察

最近いわゆるニューキノロン薬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、経口抗菌薬で治療が行われるようになってき

Table 3. Urinary excretion rate of grepafloxacin and its metabolite

		Grepaf	loxacin	Metabolite	Total
Case	Time (h)	urine volume	urinary conc.	urinary conc.	
10	$0 \sim 24$ $24 \sim 48$ $48 \sim 72$ $72 \sim 96$	1150 1200 1150 1150	19.8 6.18 1.99 1.31	24.7 7.3 3.7 0.7	
	Excretion rate	11.	3%	12.1%	23.4%
11	$0 \sim 24$ $24 \sim 48$ $48 \sim 72$ $72 \sim 96$	1200 1350 1350 1100	24.9 10.42 4.67 2.38	9.08 5.76 2.65 2.70	
	Excretion rate	17.	6%	8.4%	26.0%

Table 2. Bile excretion rate of grepafloxacin and its metabolite

Case	Time (h)	Grepafloxacin	Metabolite							Total	
	Time (ii)	bile conc.	3-G	4'-S	4'-G	DM-1725	DM-1704	DM-1705	DM-1722	bile conc.	
10	$0 \sim 24$ $24 \sim 48$ $48 \sim 72$ $72 \sim 96$ $96 \sim 120$	2.85 0.96 0.26 ND ND	2.02 0.17 0.26 0.18 ND	6.52 ND ND ND ND	2.29 0.31 ND ND ND	4.77 0.71 0.59 0.33 0.18	0.31 0.17 ND ND ND	0.55 0.25 ND ND ND	1.15 0.56 0.45 0.26 0.19	17.61 2.17 1.30 0.77 0.37	
11	$0 \sim 24$ $24 \sim 48$ $48 \sim 72$ $72 \sim 96$ $96 \sim 120$	3.13 1.16 0.42 0.17 0.13	ND ND 0.11 ND ND	ND ND ND ND ND	ND ND ND ND ND	ND ND ND ND ND	0.11 ND ND ND ND	0.25 ND ND ND ND	ND ND ND ND ND	0.36 ND 0.11 ND ND	

G: glucuronide S: sulfate ND: not detected

Table 4. Clinical effects of grepafloxacin on biliary tract infections

Case	Age	Diagnosis		Dosage	:		Isolated org	ganism	1	Ei	fect	
nο	(yr) Sex	Underlying disease	Pretreat- ment	mg × times × days	g	Clinical course	before after	count	MIC (μg/ml)	clinical	bacterio- logical	Side effects
12	82 M	cholangitis pancreatic cancer	_	150 × 2 × 5	1.5	abdominal tenderness (++) $\rightarrow$ (-) feverish (++) $\rightarrow$ (-) 37.2°C $\rightarrow$ 36.0°C	(-)	-	_	excellent	unknown	-
13	46 F	cholangitis pancreatic cancer	_	150 × 2 × 5	1.5	abdominal pain (+) $\rightarrow$ (-) feverish (+) $\rightarrow$ (-) $37.6^{\circ}\text{C} \rightarrow 36.7^{\circ}\text{C}$ WBC 11,300 $\rightarrow$ 9,300 T.Bil 2.3 $\rightarrow$ 1.3 Alp 1,179 $\rightarrow$ 713 GOT 37 $\rightarrow$ 27 GPT 39 $\rightarrow$ 25	(-)		_	good	unknown	
14	58 F	cholangitis  stenosis of bile duct	CTM FMOX	150 × 2 × 5	1.5	abdominal pain (#) → (-) feverish (#) → (-) 38.2°C → 36.0°C T.Bil 1.2 → 0.6 Alp 718 → 488 GOT 88 → 64 GPT 128 → 61	P. aeruginosa S. marcescens	#	0.20 0.39	good	unknown	-
15	61 F	cholangitis stenosis of bile duct	_	150 × 2 × 5	1.5	feverish (++) → (-) 37.0°C → 35.9°C	E. faecalis E. avium E. coli P. aeruginosa E. faecalis E. avium E. coli P. aeruginosa	# # # + + + +	0.20 0.78 0.39 0.39 0.39 0.20 0.39	good	decreased	
16	63 M	cholangitis bile duct cancer		150 × 2 × 5	1.5	feverish (#) → (#) 38.1°C → 36.8°C Alp 672 → 515	MRSA C. freundii MRSA	# # # #	12.5 0.78 12.5	good	decreased	_
17	81 F	cholangitis cholelithiasis (GB, CBD)	_	150 × 2 × 5	1.5	abdominal pain (#) → (+) CRP 50.0 → 4.9 T.Bil 2.7 → 0.8 Alp 808 → 408 GOT 81 → 37 GPT 45 → 22	E. faecium Enterococcus sp. NFR  E. faecium C. albicans	+ + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	3.13 0.05 0.20 3.13	good	unchanged	_
18	76 M	cholangitis colonic cancer	_	150 × 2 × 5	1.5	abdominal pain (#) → (+) WBC 14,400 → 6,700 CRP 79.9 → 43.0 T.Bil 9.0 → 7.5	X. maltophilia X. maltophilia	#	1.56 1.56	good	unchanged	<del>-</del>
19	69 M	cholangitis pancreatic cancer		150 × 2 × 5	1.5	abdominal pain (#) $\rightarrow$ (-) feverish (+) $\rightarrow$ (-) 37.6°C $\rightarrow$ 36.9°C T.Bil 3.4 $\rightarrow$ 2.2 GOT 40 $\rightarrow$ 26 GPT 35 $\rightarrow$ 26	E. faecium C. albicans E. faecium C. albicans	+++++++	3.13	fair	unchanged	_
20	72 F	cholangitis bile duct cancer	CTM PIPC	× 14	4.2	abdominal pain (#) → (-) feverish (#) → (-) 37.1°C → 35.1°C WBC 11,700 → 4,800 CRP 123.9 → 13.6	E. cloacae E. faecalis B. fragilis	#	0.20 0.39 0.78	excellent	replaced	_

GB: gallbladder CBD: common bile duct CTM: cefotiam FMOX: flomoxef PIPC: piperacillin NFR: non-fermentative rod MRSA: methicillin-resistant S. aureus

た15.16)。特に細菌培養の結果が判明する前に治療を始めなければならない胆管炎の場合には,

- 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い。

GPFXは合成経口用キノロン系合成抗菌薬で、1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、6位にフッ素および7位に3-メチルピペラジニル基を有し、好気性および嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌スベクトラムを有し、なかでもS. aureusの好気性グラム陽性菌に対して $0.012\sim0.39\mu g/ml$ のMIC値であり、対照薬としたnorfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OFLX)、enoxacin (ENX)、ciprofloxacin (CPFX)と比較し $2\sim64$ 倍強い抗菌力を示した。E. coli、K. pneumoniae、P. aeruginosaなどの好気性グラム陰性菌に対しても $\leq0.006\sim0.78\mu g/ml$ の強い抗菌力を示し、嫌気性菌のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対しても対照薬と比較し強い抗菌力を示すといわれているので $^{50}$ 、胆道感染症の起炎菌にも十分期待できる。

一方、GPFXは、動物実験で肺、肝組織に移行することが指摘され<sup>n</sup>、主たる排泄経路は胆汁を介する排泄(ラットで63%)であり、臨床第一相試験でもGPFXの72時間の尿中排泄率は9.9%で、糞便中排泄率は32.5%であり<sup>s</sup>、ヒトでも高い胆汁中濃度が予想された。

今回検討した胆嚢組織内濃度および胆嚢胆汁中GPFX 未変化体濃度は3日間連続投与後,300mg/日(単回)投 与例では最高 $9.6\mu$ g/ $\beta$ 3よび $189.3\mu$ g/mlを示し,E. coli, Klebsiella sp. ,E. faecalis,P. aeruginosaといった胆道感 染症の主要な起炎菌のMICを十分に上回る良好な移行性 が認められ、ヒトでも安定した抗菌力が期待できる。

しかし、肝においてニューキノロン系抗菌薬は、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。各ニューキノロン系抗菌薬のグルクロン酸抱合体は、薬剤によって大きく異なる<sup>18,19)</sup>。

雄性ラットに当C-GPFXを単回経口投与(未変化体投与)し、得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与(i.d. 投与)した成績では、投与後の胆汁および尿中への放射能の排泄率は28.8%であり、投与された胆汁中の未変化体量(16.3%)より多いことから、胆汁中に含まれる抱合体が腸内細菌叢により分解された後、再吸収されている可能性が推察されているが、われわれの臨床の胆汁中移行検討例はすべて下方に胆道閉塞を有しており、このような影響は今回はなかったと考えてよい。

GPFX投与によるヒト胆汁中におけるグルクロン酸抱合体の割合は、300mg単回投与で未変化体の20~30%であったが、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も考えられる。

代謝産物の同定および代謝経路として、雄性ラットおよび雄性カニクイザルにGPFXあるいは"C-GPFXを経口投与し、得られた尿・糞および胆汁を用して代謝産物の検討を行った結果では、主に9個の代謝産物が認められ、そのうち未変化体3位グルクロン酸抱合体(3-グルクロニド)、4'位グルクロン酸抱合体(4'-グルクロニド)、硫酸抱合体(硫酸抱合体)、ジアミン体(DM-1705)、メチルジアミン体(DM-1704)、アミノ体(DM-1706)が同定されている"。

ヒトにおける試験でも、血漿中では主に未変化体が検出され、次いでDM-1705、4'-sulfate、DM-1704、4'-グルクロンニドが検出され、尿中ではGPFX(9.8%)、DM-1705 (2.7%)、DM-1704 (1.3%)、4'-グルクロニド(3.5%)、硫酸抱合体(1.0%)およびDM-1706 (0.2%)が検出されている。

Table 5. Bacteriological response to grepafloxacin

Isolated organisms			Bacteriological response			
		No. of strains	eradicated	unchanged		
GPC	MRSA E. faecalis E. faecium E. avium Enterococcus sp.	1 2 2 1 1	1	1 1 2 1		
GNR	E. coli E. cloacae C. freundii P. aeruginosa X. maltophilia NFR	1 1 1 1 1 1	1 1	1 1 1		
	Total	13	5	8		

今回の胆汁中代謝物を測定した症例は、いずれも血清総ビリルビン値1.3~12.1mg/dlと、黄疸はまだ完全に消失していないPTCD施行中の症例であったため、場合によっては、GPFX未変化体よりも多い代謝物を胆汁中に認める例(症例9~11)も存在したが、全く認めないものもあった(症例8)。前者にPTCD挿入後39~40日と長い症例であり、胆汁酸代謝異常の持続が基礎にあったものと推測される。

今回検討した臨床成績の有効率は9例中8例であり、 経口抗菌薬としては満足すべき結果であった。

しかし、基礎疾患として悪性腫瘍があり、それによる 胆管炎併発例がなく、抗菌薬投与後に臨床症状および臨 床検査値上の炎症所見や肝機能検査値の改善が得られて も、胆汁ドレナージチューブ挿入のままでは、なかなか 日和見感染菌の消失にまで至らないことが多いことを示 している。とはいえ、GPFXのMICが低い適応菌種とい われるものはすべて消失していることは、本剤の胆汁中 移行とその抗菌力を示すものであろう。

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「総合的な有用性」が重要である。

他の合成抗菌薬の副作用として、胆道感染症として望ましくない食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢等で指摘されているが、GPFXは消化器症状の副作用は認められなかったことから、安全性に優れた薬剤であるといえる。

#### 結 語

GPFXの胆嚢組織内濃度および胆汁中での移行は良好で、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。

今回胆道感染症9例における臨床成績では8例の有効を認め、また安全性でも副作用および臨床検査値が全く認められなかったことから、胆道感染症の初期治療薬として、また術後、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。

#### 立 献

- Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: In vitro activity of OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 1310~1315, 1992
- Sader H S, Erwin M E and Jones R N: In vitro activity of OPC-17116 compared to other broadspectrum fluoroquinolones. Eur J Clin Microbiol 11: 372~381, 1992
- 3) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 573~579, 1992
- 4) Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative in vitro

- activities of a new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 36: 2185 ~ 2191, 1992
- 5) 守殿貞夫, 副島林造:第41回日本化療法学会西 日本支部総会, 新薬シンポジウム。Grepafloxacin(OPC-17116), 神戸, 1993
- 6) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y and Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone: Phase I study. 31st ICAAC, abstract no. 1481, Chicago, October, 1991
- Akiyama H, Koike M, Nii S, Ohguro K and Odomi M: OPC-17116, an excellently tissue-penetrative new quinolone: Pharmacokinetic profiles in animals and antibacterial activities of metabolites. 31st ICAAC, abstract no. 1477, Chicago, October, 1991
- 8) 谷村 弘ほか: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
- 9) 谷村 弘ほか: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): 897~910, 1985
- 10) 谷村 弘ほか:胆道感染症の化学療法(XXXII) Norfloxacinの胆嚢組織内濃度,胆汁中移行および臨床効果。感染症学会誌 61: 681~703, 1987
- 11) 谷村 弘ほか:胆道感染症の化学療法(XXXIII) -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
- 12) 谷村 弘ほか:胆道感染症の化学療法(XXXIV) -T-3262の胆嚢組織内濃度,胆汁中移行および 臨床効果。Chemotherapy 36: 814~841, 1988
- 13) 谷村 弘ほか: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
- 14) 谷村 弘ほか:胆道感染症の化学療法(XXXVI) -Levofloxacinの胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度及 び臨床効果。Jan J Antibiot 45: 557~568, 1992
- 15) 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
- 16) 谷村 弘:胆道感染症。ニューキノロン(原 耕

- 平編), p84~91, ライフサイエンス社, 東京, 1989
- 17) 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), p161~167, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
- 18) 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, p. 209~217, 1991
- 19) 谷村 弘:肝・胆道感染症。清水喜八郎編。抗 菌薬の使い方、日常治療のガイドライン。三共、 東京、p. 87~100, 1994

Excretion into bile and gallbladder tissue of a new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin, and its clinical efficacy on surgical infections

Hiroshi Tanimura, Kazuhisa Uchiyama, Hideo Kashiwagi, Hironori Dounishi and Satoshi Sakaguchi

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical School 27 Shichibancho, Wakayama 640, Japan

In order to assess the utility of a new quinolone carboxylic acid synthetic antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), on biliary infections, fundamental and clinical studies were performed using 20 patients whose informed consent was obtained prior to initiation of the study.

- 1) GPFX was orally administered at a dose of 300 mg once a day, starting 3 days before surgery, to 6 patients who were to undergo cholecystectomy. During laparotomy, blood, gallbladder tissue, and gallbladder bile samples were collected to determine the respective levels of GPFX. It was found that the gallbladder tissue and gallbladder bile levels of GPFX were 9.6 and 189.3  $\mu$ g/ml, respectively, higher than the blood level of 1.8  $\mu$ g/ml, and exceeded the MICs for almost all isolated organisms.
- 2) GPFX was orally administered to 1 patient with PTCD at a dose of 150 mg once on the first day, and after 24 hours, the drug was administered at a single dose of 300 mg once a day to investigate dose-dependence. AUCs of bile GPFX and metabolites were 20.7 and 72.1  $\mu$ g · h/ml, respectively, during 150 mg administration and 47.7 and 199.1  $\mu$ g · h/ml, respectively, during 300 mg administration, showing dose-dependence.
- 3) GPFX was administered at a dose of 300 mg to 2 patients under PTCD treatment for lower bile duct cancer, and the bile levels of GPFX, metabolites, glucuronic acid conjugate, and serum levels of GPFX were determined by HPLC. The bile levels of GPFX were 13.8  $\mu$ g/ml (for 2~4 hours) and 2.85  $\mu$ g/ml (for 4~8 hours), which were higher than the levels of metabolites, in these patients.
- 4) GPFX was orally administered at a single dose of 300 mg to 2 patients under PTCD treatment for obstructive jaundice due to gastric and colonic cancers to determine the bile and urine levels of GPFX and metabolites together with the recovery rates. In these patients, the bile levels of GPFX were 2.85 and 3.13  $\mu$ g/ml, the urine levels were 19.8 and 24.9  $\mu$ g/ml, and the recovery rates were 11.3 and 17.6%.
- 5) GPFX was orally administered at a dose of 150 mg twice a day for 5 days to 9 patients with cholangitis. The drug was very effective in 2 patients, effective in 5 patients, and slightly effective in 1 patient. The drug was very effective at a dose of 300 mg once a day in all patients.

The bacteriological results included decreased or partially eliminated bacteria in 2 patients, no change in 3 patients, bacterial replacement in 1 patient, and undeterminable results in 3 patients. There were no subjective/objective side effects or abnormal laboratory test values.

GPFX was suggested to be useful for the treatment of biliary infections.