

Pazufloxacinの血清中、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

横山 勲・納賀克彦

川崎市立川崎病院外科*

新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬、pazufloxacin (PZFX) の外科領域における基礎的(胆嚢組織中への移行性)、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

肝機能正常な胆石症6例に胆嚢摘出の術前にPZFX 200mgを空腹時に経口投与し、2時間後に血清中、胆嚢組織中濃度を測定した。溶解が不十分と考えられた2例を除く4例の経口投与2時間後の血清中濃度は平均 $0.20 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ ($0.04 \sim 0.57 \mu\text{g/ml}$)であったが、組織中濃度は平均 $0.26 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$ ($0.11 \sim 0.57 \mu\text{g/g}$)を示した。胆嚢組織/血清比は平均 2.22 ± 1.27 ($1.00 \sim 3.75$)であった。

外科的感染症14例に対する本薬剤の効果は著効2例、有効9例、やや有効2例、判定不能1例で、その有効率は84.6% (11/13)であった。

細菌学的効果は7例より8株の菌が分離され、菌の消長を追跡し得た5例より分離された6株の菌は全て消失した。その内訳は、*Staphylococcus aureus* 2/2, *Escherichia coli* 1/1, *Peptostreptococcus* 2/2, *Bacteroides fragilis* 1/1であった。

本薬剤投与中、自他覚的な副作用は認められなかったが、臨床検査値異常は1例でリンパ球増多が認められた。

以上より、本薬剤は我々の検討では胆嚢組織移行性に関しては再度検討の余地があるが、外科領域感染症に対して、有用性のある薬剤であると考えられた。

Key words : PZFX, 血清中濃度, 胆嚢組織中濃度, 外科感染症

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字にて共同開発された新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬である。その特徴としては、ピリドン[1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン環の10位に1-アミノシクロプロピル基を有し、中枢神経系に対する作用の軽減がはかられていることにある¹⁾。PZFXは、グラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対して、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ほとんどの菌種においてofloxacin (OFLX) より強い抗菌活性を有する^{2,3)}。本薬剤は殺菌的に作用し、実験的感染症における有効性は、体内動態を反映してOFLX, ciprofloxacin (CPFX) よりも優れている。又、本薬剤の経口投与時での血中濃度は高く、主として尿中に速やかに排泄される¹⁾。今回我々は肝機能正常な胆石症6例の血清中・胆嚢組織中濃度の検討を行うとともに、外科的感染症14例を対象に本薬剤の臨床効果、安全性について検討した。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

平成5年6月から同年7月迄に、川崎市立川崎病院外科で胆嚢摘出術を行った肝機能正常な胆石症6例に、術前

に麻酔の前投薬と共にPZFX 200mgを水20mlと共に経口投与し、2時間後速やかに胆嚢動脈を結紮し胆嚢を摘出し、血清中・胆嚢組織中濃度を測定した。採取後は、可及的速く -20°C 以下に凍結した。又、血清中への濃度移行を経時的に検討した。測定は富山化学工業株式会社総合研究所にてHPLC法で行った。

2. 臨床的検討

平成4年10月より平成5年4月迄に、川崎市立川崎病院外科を受診した外科的感染症14例を対象に本薬剤の臨床効果および安全性を検討した。

臨床効果の判定基準は、本薬剤投与開始後3日以内に自他覚所見の緩解を認めたもののうち外科的処置なしのものを著効、外科的処置を行ったものを有効、自他覚所見の緩解に4日以上を要したものをやや有効、自他覚所見が不変または増悪したものを無効とした。

又、自他覚的な副作用と臨床検査値異常につき検討した。

尚、基礎的検討ならびに臨床的検討においては、投与に先立ち患者またはその代理人に本薬剤の概要および治療の目的・内容について説明し、文書または口頭で治療

*〒210 川崎市川崎区新川通12-1

参加の同意を得た。

Ⅱ. 成績

1. 基礎的検討

胆嚢摘出術施行患者6例に本薬剤200mg経口投与した。溶解が不十分と考えられた2例を除いた4例の血清中濃度および胆嚢組織中濃度をTable 1, Fig. 1, 2に示した。各症例における2時間後の血清中濃度は、各々0.04, 0.57, 0.14, 0.04 μ g/mlで、平均 $0.20 \pm 0.25 \mu$ g/mlであった。又、胆嚢組織中濃度は、各々0.15, 0.57, 0.19, 0.11 μ g/gで、平均 $0.26 \pm 0.22 \mu$ g/gであった。胆嚢組織濃度/血清濃度比は各々3.75, 1.00, 1.36, 2.75で平均では 2.22 ± 1.27 であった。

2. 臨床的検討

Table 2, 3に症例と臨床検査値の一覧を示した。性別は男4例、女10例で、年齢は15～68歳、平均45.1歳、体重は35～70kg、平均52.7kgであった。投与量は100mg $\times$ 2/日が4例、100mg $\times$ 3/日が7例、100mg $\times$ 4/日が1例、200mg $\times$ 3/日が2例であった。投与期間は4～15日間、平均7.6日間で、総投与量は0.8～9.0g平均2.6gであった。

疾患別の臨床効果判定をTable 4に示した。肛門周囲膿瘍3例では全て有効、感染性粉瘤2例では1例有効、1例やや有効、手術創の二次感染2例では1例著効、1例有効であった。又、瘰癧1例は著効、乳腺炎1例、せつ1例、毛嚢瘻1例、胆管炎1例は各々有効を示した。乳輪下膿

Table 1. Excretion into gallbladder tissue and serum of pazufloxacin at a dose of 200 mg in fasting

Case no.	Sex Age (yr)	BW (kg)	Serum (μ g/ml)	Gallbladder tissue (μ g/g)	Tissue/Serum
1	F 55	55	0.04	0.15	3.75
2	M 47	60	0.57	0.57	1.00
3	M 46	62	0.14	0.19	1.36
4	F 59	51	0.04	0.11	2.75
Mean $\pm$ SD	51.8 $\pm$ 6.29	57.0 $\pm$ 4.97	0.20 $\pm$ 0.25	0.26 $\pm$ 0.22	2.22 $\pm$ 1.27

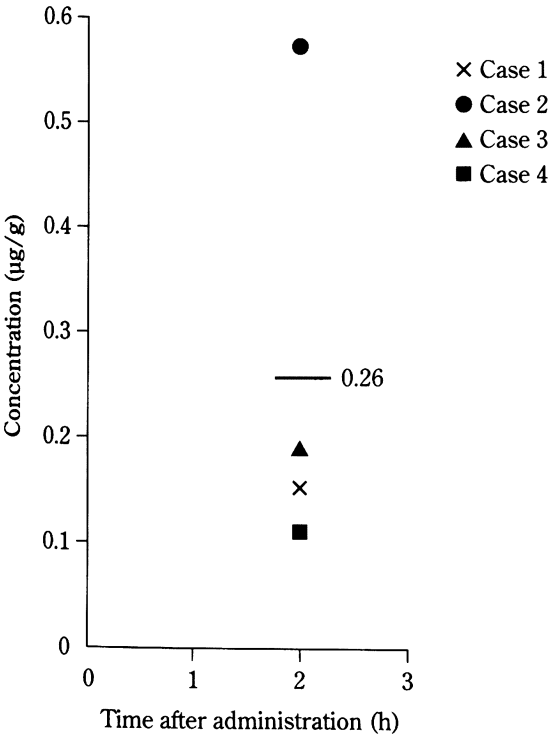


Fig. 1. Concentration of pazufloxacin in gallbladder tissue at a dose of 200 mg in fasting.

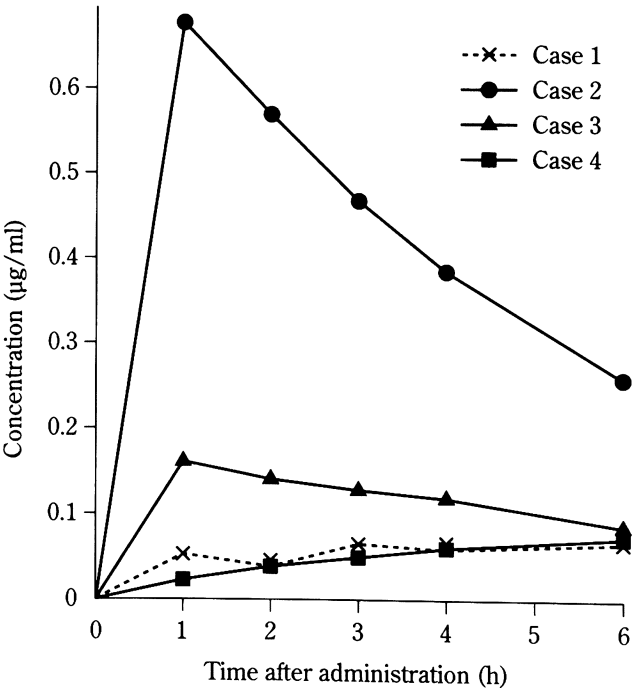


Fig. 2. Concentration of pazufloxacin in serum at a dose of 200 mg in fasting.

瘍の1例はやや有効, リンパ管炎の1例は判定不能であった。従って, 14例中再発乳癌で投与前より発熱のみられたリンパ管炎の判定不能の1例を除いた13例での全体の有効率は84.6%であった。

細菌学的効果は7例より8株の菌が分離され, 菌の消長を追跡し得た5例より分離された6株の菌は全て消失した。分離菌は, *Staphylococcus aureus* 2株, *Peptostreptococcus* 2株, *Escherichia coli* 1株, *Bacteroides fragilis* 1株であった。

副作用はTable 2で示した如く認められなかった。臨床検査値異常は症例5の乳腺炎の症例でリンパ球増多が認められた。

Ⅲ. 考 察

一般に抗菌薬の経口投与後の血清濃度の分析の際, 検討されなければならないのは, 錠剤の崩壊と薬剤の吸収状態である。Table 1に示したように, 症例1, 症例3, 症例4での本薬剤200mg内服後2時間での血清中濃度は, 0.04~0.14 μ g/mlであるのに比し, 症例2での血清中濃度は0.57 μ g/mlと, 他の症例に比較して大きな差となった。しかも, これらの濃度はTmax(h) 0.85 $\pm$ 0.30, Cmax(μ g/ml) 2.96 $\pm$ 0.86 (n=6) との, 本薬剤の新薬シンポジウムの報告よりも極めて低値を示した¹⁾。今回の症例は, 摘出胆嚢の組織中濃度を測定する関係で, 全例全身麻酔を要している点, 麻酔前投薬としてのH₂ブロッカーが

Table 2. Clinical efficacy of pazufloxacin

Case no.	Age (yr) sex	BW (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Efficacy		Side effects
			underlying disease	daily dose (mg $\times$ /day)	duration (days)	total dose (g)		bacteriological	clinical	
1	53 F	70	subareolar abscess (—)	200 (100 $\times$ 2)	8	1.6	(—) (—)	unknown	fair	(—)
2	35 M	65	pilonidal fistula (—)	300 (100 $\times$ 3)	15	4.5	<i>P. anaerobius</i> <i>P. asaccharolyticus</i> (—)	eradicated	good	(—)
3	15 M	55	periproctal abscess (—)	200 (100 $\times$ 2)	5	1.0	<i>S. aureus</i> (—)	eradicated	good	(—)
4	41 F	65	furuncle (—)	400 (100 $\times$ 4)	4	1.6	(—) (—)	unknown	good	(—)
5	24 F	48	mastitis (—)	200 (100 $\times$ 2)	4	0.8	(—) (—)	unknown	good	Lymphocyte $\uparrow$ (29 $\rightarrow$ 49)
6	65 F	35	wound infection (—)	300 (100 $\times$ 3)	10	3.0	<i>E. coli</i> (—)	eradicated	excellent	(—)
7	21 F	49	felon (—)	200 (100 $\times$ 2)	4	0.8	<i>S. aureus</i> (—)	eradicated	excellent	(—)
8	68 M	62	infected atheroma (—)	300 (100 $\times$ 3)	8	2.4	(—) (—)	unknown	fair	(—)
9	39 F	45	wound infection (—)	300 (100 $\times$ 3)	9	2.7	(—) (—)	unknown	good	(—)
10	41 F	51	lymphadenitis mammary cancer	300 (100 $\times$ 3)	7	2.1	<i>Corynebacterium</i> sp. NT	unknown	unevaluable	(—)
11	52 F	42	cholangitis pancreas cancer	600 (200 $\times$ 3)	15	9.0	NT NT	unknown	good	(—)
12	51 F	45	periproctal abscess (—)	600 (200 $\times$ 3)	7	4.2	<i>B. fragilis</i> (—)	eradicated	good	(—)
13	67 M	60	periproctal abscess (—)	300 (100 $\times$ 3)	5	1.5	<i>K. pneumoniae</i> NT	unknown	good	(—)
14	60 F	46	infected atheroma (—)	300 (100 $\times$ 3)	5	1.5	(—) NT	unknown	good	(—)

NT: not tested

影響している事が考えられる。最近、麻酔前投薬として過大なストレスによる上部消化管出血の併発予防や、麻酔時の胃内容誤嚥による誤嚥性肺炎防止のためにH₂ブロッカー使用は避けられない。錠剤の崩壊、吸収に関しては手術前の服用のため飲水量が少なかった事も考慮する必要があるが、本薬剤の新薬シンポジウムではcimetidineの併用は本薬剤の吸収に影響を及ぼさない¹⁾との事であったが今回我々の使用したroxatidine (H₂ブロッカー)使用による胃排出時間の遅延や、胃腸蠕動運動の抑制も影響しているように思われる。従って、今回の検討では全身麻酔下術前経口投与の影響によるのか、血清中濃度が低値を示したのは、この経口投与による組織移行測定法の問題点であるように考えられ、今後の検討の課題である。胆嚢組織濃度/血清濃度比は 2.22 ± 1.27 を

示したが、他剤の報告^{4,5)}もほぼ同様であり、胆嚢組織移行はおおむね良好と思われるが、測定値が低値であった点から、今回の検討では判定しかねた。

今回の臨床検討において、総合的臨床効果は判定不能1例を除く13例中11例、84.6%の有効率であった。検討した症例数は比較的少なかったが、本薬剤の新薬シンポジウムの外科での総合的臨床効果を良く反映した結果を示したと考えられる。

細菌学的には菌の消長を追跡し得た6株全てが消失した。報告では外科領域では89.4%であり、今回の結果は納得できるものである。

本薬剤投与中、自他覚的な副作用は認められなかったが、臨床検査値異常として症例5の乳腺炎の症例にリンパ球増多が認められた。本薬剤4日間計800mg投与で、

Table 3. Laboratory findings of patients treated with pazufloxacin

[illegible]

Table 4. Clinical effect of pazufloxacin treatment in surgical infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Periproctal abscess	3	0	3	0	0	3/3
Infected atheroma	2	0	1	1	0	1/2
Wound infection	2	1	1	0	0	2/2
Mastitis	1	0	1	0	0	1/1
Subareolar abscess	1	0	0	1	0	0/1
Felon	1	1	0	0	0	1/1
Furuncle	1	0	1	0	0	1/1
Pilonidal fistula	1	0	1	0	0	1/1
Cholangitis	1	0	1	0	0	1/1
Total	13	2	9	2	0	11/13 (84.6)

白血球分画にてリンパ球が29% (絶対数2726) より49% (絶対数3332) と、増加していた。本薬剤使用と関係あるかも知れないが、判然としない。新薬シンポジウムにての1302例の検討では、この症例のみであった。

以上より、本薬剤の胆嚢組織移行に関しては検討の余地があるが、臨床的には副作用無く、臨床検査値異常は極めて軽度であり、外科領域感染症に対して有用性のある薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 熊澤浄一, 小林宏行: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-3761, 福岡, 1994
- 2) Muratani T, Inoue M and Mitsunashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293 ~ 2303, 1992
- 3) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384 ~ 392, 1993
- 4) 横山 勲, 納賀克彦: 外科領域における Cefpirome の胆汁, 胆嚢壁, 創部及び創腔滲出液への移行性。 *Chemotherapy* 39 (S-1): 361 ~ 366, 1991
- 5) 吉田和彦, 岡部紀正, 串田則章, 小川匡市, 正岡直子: Temafloxacin のヒト胆嚢組織内移行および外科感染症に対する臨床的検討。 *Chemotherapy* 41: 616 ~ 662, 1993

Gallbladder tissue transfer of pazufloxacin and its clinical efficacy in surgical infection

Isao Yokoyama and Katsuhiko Noga

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital

12-1 Shinkawadori Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 210, Japan

Basic (transfer into gallbladder tissue) and clinical studies of pazufloxacin (PZFX), a newly developed piridone-carboxylic acid antimicrobial agent for oral use, were performed.

The subjects were 6 patients with cholecystolithiasis with normal liver function who were scheduled for cholecystectomy. PZFX was orally administered in the fasting state preoperatively at a dose of 200 mg, and 2 hours later, its serum and gallbladder tissue concentrations were measured. Evaluation was possible in 4 patients. The mean serum concentration was $0.20 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ ($0.04 \sim 0.57 \mu\text{g/ml}$), and the mean tissue concentration was $0.26 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ ($0.11 \sim 0.57 \text{ mg/g}$). The mean ratio of the tissue concentration to the serum concentration was 2.22 ± 1.27 ($1.00 \sim 3.75$).

The efficacy of PZFX in 14 patients with surgical infection was excellent in 2 patients, good in 9, fair in 2 and unevaluable in 1. The efficacy rate was 84.6% (11/13).

Bacteriologically, six strains (2 strains of *Staphylococcus aureus*, one strain of *Escherichia coli*, 2 strains of *Peptostreptococcus*, and one strain of *Bacteroides fragilis*) were isolated from five patients, and all strains were eradicated after the treatment.

No side effects were observed during medication. The only abnormal finding on clinical tests was an lymphocytosis in one patient.

These findings indicate that PZFX is effective in treating surgical infection. As for transfer of PZFX into gallbladder tissue, further study will be needed.