

経口用キノロン薬balofloxacinの胆汁中移行と胆嚢組織内濃度

谷村 弘・岩橋 誠・有井一雄

和歌山県立医科大学第二外科*

経口用キノロン薬balofloxacin (BLFX)の胆汁中および胆嚢組織内移行について検討した。

胆嚢摘出術予定 3例にBLFX 100mgを術前3時間に単回経口投与したところ、胆嚢組織内濃度は0.97~3.67 $\mu\text{g/g}$ と血中濃度0.40~1.23 $\mu\text{g/ml}$ の1.8~5.5倍高く、また、胆嚢胆汁中濃度は12.0~54.0 $\mu\text{g/ml}$ と数十倍高かった。T-tubeまたはPTCD-tube挿入各1例についてBLFX 200mg単回投与後、経時的に採取した胆管胆汁中でも、T-tubeの症例では4時間で15.6 $\mu\text{g/ml}$ 、12時間で5.3 $\mu\text{g/ml}$ 、PTCDの症例では6時間で5.84 $\mu\text{g/ml}$ 、24時間で3.61 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度が持続した。また、代謝物として胆汁中にはグルクロン酸抱合体が検出されたが、血中や胆嚢組織からは検出されなかった。

本剤は高濃度に胆汁中へ移行することから、胆道感染症の治療に有用なキノロン薬の1つであると考えられる。

Key words : balofloxacin, 胆汁中濃度, 胆嚢組織内濃度

Balofloxacin (BLFX, 開発コードQ-35)は中外製薬(株)で創製され、同社および日本チバガイギー(株)で共同開発されたキノロン系合成抗菌薬で、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する。特に、MRSAや腸球菌を含むグラム陽性菌や嫌気性菌に強い抗菌力を示す¹⁾。本剤は消化管からよく吸収され、高い血中濃度が得られ、各組織へもよく移行し、その血中半減期は7~8時間であるため、1日1~2回の服用で十分とされている¹⁾。さらに、本剤は安全性の面でも改善され、めまい、ふらつき、不眠など中枢神経作用が弱いとされ、今日既知のキノロン薬で問題となっている光線過敏症や他剤併用時の痙攣誘発などは、2,000例を越える治験でも、現在のところ報告されていない¹⁾。

われわれは、これまで数種のニューキノロン系抗菌薬について胆嚢組織や胆汁への移行を検討してきた²⁻⁷⁾。その結果、既知のキノロン薬は一般に胆道系への移行は

良好であるが、グルクロン酸抱合その他の代謝を受け、失活するものがあることが判明した。そこで、今回は、胆道感染症の治療薬としてBLFXの有用性を検討するため、治験の同意を得た被験者を対象に、胆嚢組織および胆汁中BLFXと代謝物を測定した。

対象と方法

和歌山県立医科大学当科入院中の胆道疾患の患者で、本試験の内容について説明を受け同意を得た被験者5例を対象とした。3例は胆嚢摘出術を予定し、残る2例は胆管ドレナージ施行中の患者であった(Table 1)。

BLFX 100mgを含有するフィルムコート錠は中外製薬(株)により提供を受けた。

1. 胆嚢組織および胆汁採取

1) 胆嚢摘出術予定の3例には、手術の3時間前にBLFX 100mgを水100mlにて単回経口投与した。血液は胆嚢動脈結紮時に採取し、胆嚢は摘出後、胆嚢内胆汁を

Table 1. Patient profiles

Case no.	Age/sex	Body weight (kg)	Underlying disease	Treatment for sampling	Laboratory data	
					Total bilirubin (mg/dl)	Alkaline phosphatase (IU/l)
1	43/F	56.8	Cholelithiasis	Cholecystectomy	0.9	115
2	35/F	48.5	Cholelithiasis	Cholecystectomy	0.5	142
3	30/M	71.0	Gallbladder polyp	Cholecystectomy	0.4	129
4	66/M	56.0	Choledocholithiasis	T-tube*	0.4	186
5	53/F	49.0	Choledocholithiasis	PTCD*	2.5	582

* Day 12 after tube indwelling

採取するとともに、胆嚢壁の一部(1×2cm片)を切除した。胆嚢壁は生理食塩水で軽く洗浄して付着した胆汁や血液を取り除き、濃度測定時に9倍量の0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)を加えてホモジナイズし、その遠心上清液を測定材料とした。

2) T-tubeまたはPTCD-tube挿入中の各1例には、BLFX 200mgを水100mlにて単回経口投与し、一定時間ごとに胆汁を採取した。これらの材料は、測定時まで-20℃で保存した。

2. 薬剤濃度測定法

BLFXおよびその代謝物の定量は、HPLC法によった。すなわち、BLFXの8位フッ素置換体(Q-36)を内部標準(IS)として用い、測定材料100 μ lに0.1Mリン酸緩衝液100 μ l, IS溶液(0.5 μ g/ml)100 μ l, dichloromethane 5.0mlを加えて、10分間振盪したのち、3,000rpm, 10分間遠心して得た下層を蒸発乾固した。これを10mM KH₂PO₄-5mM PIC B-5/CH₃CN(78/22)の移動相100 μ lに再溶解し、その20 μ lを島津HPLC(LC-6A)に注入した。

グルクロン酸抱合体の定量は、胆汁100 μ lに3N NaOH 100 μ lを加えて30分間静置後、3N HCl 100 μ lを加えて中和し、これをHPLCで再度測定し、(加水分解処置後の濃度)-(無処置胆汁中濃度)をグルクロン酸抱合体濃度として算出した。

成 績

1. BLFXのHPLCクロマトグラム

症例4の胆汁のアルカリ処理前後のHPLCクロマトグラムを示す。内部標準とBLFX以外のピークは認めなかった。アルカリ処理後のピーク面積の増大はグルクロン酸抱合体の脱抱合を示す(Fig. 1)。

2. 血清中濃度

胆嚢摘出例では、BLFX 100mg経口投与後3時間30分で0.40~1.23 μ g/ml, 4時間で0.67 μ g/mlであり(Table 2), T-tube挿入例でもBLFX 200mg経口投与後2時間で0.16 μ g/ml, 4時間で1.37 μ g/mlであった(Table 3)。

3. 胆嚢組織内濃度

胆嚢組織内濃度はBLFX 100mg投与後3~4時間で0.97~3.67 μ g/mlになり、胆嚢摘出時に採取された血清中の1.8~5.5倍高値であった(Table 2)。

4. 胆嚢胆汁中濃度

胆嚢胆汁中濃度はBLFX 100mg投与後3~4時間で12.0~54.0 μ g/mlに達した(Table 2)。

胆汁中BLFXグルクロン酸抱合体は胆汁中未変化体の24~42%であった(Table 2)。ただし、血清ならびに胆嚢組織にはグルクロン酸抱合体も含め、代謝物を示唆する物質は同定されなかった。

5. 胆管胆汁中濃度

経時的に胆管胆汁を採取した症例における濃度推移をTable 3に示す。

T-tube挿入の症例4では、BLFX 200mg経口投与4時間後に15.6 μ g/mlの胆汁中最高濃度を示し、12時間後でも5.3 μ g/mlの未変化体濃度を認めた。各時間帯におけるグルクロン酸抱合体の存在比は57~79%であった(Table 3)。

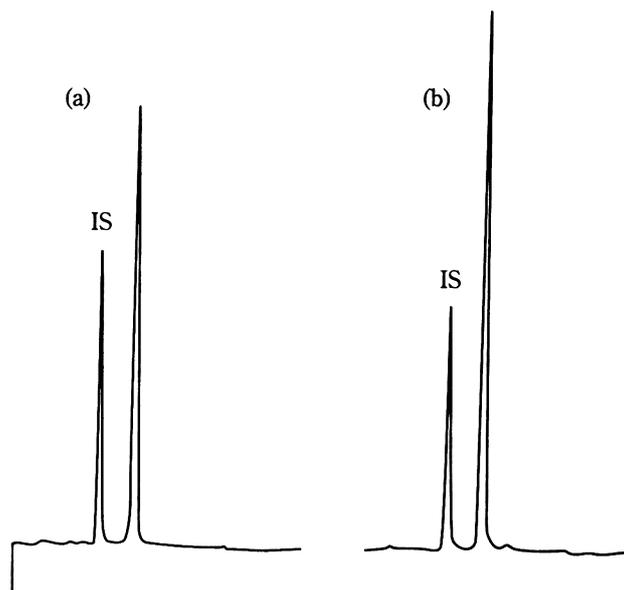


Fig. 1. A HPLC chromatogram of balofloxacin in bile.

a : non-treated bile obtained at 3.5 hours after a dose of 100 mg of balofloxacin in case 4
b : bile treated with 3N NaOH
IS : internal standard

Table 2. Concentrations of balofloxacin in the gallbladder bile and tissue after oral administration of 100 mg

Case no.	Sampling time (hours)	Serum (μ g/ml)	Gallbladder tissues (μ g/g)	Concentration	
				Gallbladder bile	
				free (F) (μ g/ml)	glucuronide form (G) (μ g/ml)
1	3.5	1.23	2.26	12.0	2.9 (24%)*
2	3.5	0.40*	0.97	54.0	22.8 (42%)
3	4.5	0.67	3.67	45.6	16.8 (37%)

* Sampling time 3:00 # G/F ratio (%)

Table 3. Excretion of balofloxacin and its glucuronide into bile after oral administration of 200 mg

Case no.	Samples	Time after administration (h)							
		0	1	2	4	6	8	12	24
4	Serum		0.01	0.16	1.37				
	Bile free (F)	<0.01	0.01	0.18	15.6	11.4		5.3	
	glucuronide (G)		<0.01	0.01	8.8	7.8		4.2	
	G/F ratio (%)			5.6	57	69		79	
5	Bile free (F)				5.50	5.84	5.59		3.61
	glucuronide (G)				1.26	1.16	1.07		0.67
	G/F ratio (%)				23	20	19		19

一方、PTCD-tube挿入の症例5では、投与4時間から24時間後まで胆汁中に5.50~3.61 $\mu\text{g/ml}$ のBLFXが検出された。しかし、グルクロン酸抱合体の比率はいずれも20%前後であった。

なお、本試験実施中、異常な臨床症状の出現は1例も認めなかった。また、臨床検査値の異常変動を示した症例もなかった。

考 察

1984年、本邦にて初めてnorfloxacinが上市されて以来、多くのキノロン系抗菌薬が開発されて、その抗菌力や体内薬物動態の改善に伴って、胆道感染症の化学療法は大きく変化した。

一般に、胆道感染症は細菌検査の結果が報告される前に治療を開始する必要があるところから、抗菌薬は抗菌スペクトラムが広く、殺菌力が強く、かつ胆道系への移行に優れているという条件を備えていることが要求されるが、既知のキノロン薬の多くはこれらをほぼ満足するものとなっている。

しかしながら、近年開発されたキノロン系抗菌薬のなかには、グルクロン酸抱合その他の代謝分解を受けて失活するものがあり、*in vitro*の抗菌力が強い割には、期待した臨床効果に至らない例が経験される。

グルクロン酸抱合は、キノロン環3位のカルボン酸で生じる。この抱合は化学的に不安定で、アルカリまたは酸性条件下で簡単に分解し活性型に戻る。したがって、BLFXのグルクロン酸抱合体も腸内へ排泄されたあとは、再び活性型となって再吸収され、いわゆる腸肝循環をとることも推測される。

実際、今回のBLFXにおける検討でも、本剤の20~50%に相当する量がグルクロン酸抱合を受けることが判明した。しかし、この抱合率は、既知のキノロン系抗菌薬と同等か若干低いと思われる。胆汁中に他の代謝物は認めず、血中でもグルクロン酸抱合体を含め代謝物は同定されなかった。

一方、活性型BLFXは、少なくとも12時間で5.3 $\mu\text{g/ml}$ 、24時間で3.61 $\mu\text{g/ml}$ と長時間持続して胆汁中へ移行する

ことが確認された。これは、通常の胆道感染症の起炎菌、たとえば、*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*などの腸内細菌のMICを越えるため、除菌には十分な濃度と考えられる。

実際に、本剤による胆道感染症の治療では、期待どおりの高い臨床効果が得られており¹⁾、その*in vitro*抗菌力と本試験で確認された胆汁中濃度推移を基に考慮すると、本剤は胆道感染症に有用なキノロン系抗菌薬の1つと考える。

文 献

- 1) 熊澤浄一, 松本文夫: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Balofloxacin (Q-35), 福岡, 1994
- 2) 谷村 弘, 他39名: 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28名: 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25名: 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について。感染症学雑誌 61: 681~703, 1987
- 5) 谷村 弘, 他19名: 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。日本外科室函 57: 381~399, 1988
- 6) 谷村 弘, 他25名: 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 (S-9): 814~841, 1988
- 7) 谷村 弘, 他13名: 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), ライフ・サイエンス社, 東京, 1989, p. 84~91
- 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), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991, p. 161~167
- 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), ライフ・サイエンス社, 東京, 1991, p. 209~217

Penetration into bile and gallbladder tissue levels of balofloxacin

Hiroshi Tanimura, Makoto Iwahashi and Kazuo Aarii

Second Department of Surgery, Wakayama Medical School

27-Shichibancho, Wakayama 640, Japan

The excretion into bile and penetration into gallbladder tissue of a new quinolone, balofloxacin (BLFX), were evaluated in 5 patients who had given informed consent.

In 3 patients undergoing cholecystectomy, the gallbladder tissue concentrations of BLFX ranged from 0.97 to 3.67 $\mu\text{g/g}$ at 3.5~4.5 hours after a single oral dose of 100 mg, although the serum concentrations were 0.4 to 1.23 $\mu\text{g/ml}$.

In 2 patients with an indwelling T-tube or PTCd-tube, bile was collected after a single oral dose of 200 mg BLFX. The peak concentrations of free BLFX in bile were 15.6 and 5.84 $\mu\text{g/ml}$ at 4 and 6 hours after dosing, respectively. The glucuronide form was detected at a proportion of 20 to 50% of BLFX in bile.