

抗菌薬の代謝と胆汁中移行を規定する因子，特に黄疸に関する基礎的研究

岩倉 伸次・谷村 弘・村上 浩一

和歌山県立医科大学第2外科*

(平成8年2月26日受付・平成8年8月20日受理)

近年のニューキノロン系抗菌薬は，胆道感染症にも臨床応用されるようになったが，いかなる薬理学的特性を持ったキノロン系抗菌薬が胆道感染症治療に適しているのかは特定されていない。本研究では，ラットを用いて種々の黄疸状態における sparfloxacin (SPFX)， pazufloxacin (PZFX) と DU-6859a の胆汁中移行について，各時間帯の胆汁中濃度，未変化体とグルクロン酸抱合体の比率，および尿中排泄を比較検討した。その結果，閉塞性黄疸ラットでは，いずれの抗菌薬も胆汁中移行が低下し，尿中排泄が増加したが，3 未変化体の胆汁中移行は PZFX = DU-6859a > SPFX の順に維持された。EHBR では，いずれの抗菌薬も未変化体とグルクロン酸抱合体は胆汁中移行が低下した。しかし，閉塞性黄疸とは異なって，グルクロン酸抱合体のみ尿中排泄が増加した。すなわち，閉塞性黄疸では UDP-グルクロン酸のプールが減少していることが関与していると考えられた。Gunn ラットでは，抗菌薬の種類によって胆汁移行が異なり，SPFX のような血清蛋白との親和性の高い抗菌薬は，血中でアルブミンとの結合の競合が起こり，アルブミンが枯渇するため胆汁中移行が低下した。一方，PZFX や DU-6859a のように血清蛋白との親和性が低い抗菌薬はこの影響を受けにくいと，SPFX より多く胆汁中に移行した。また，PZFX と DU-6859a でグルクロン酸抱合体が検出できたのは，キノロン系抗菌薬を代謝する UDP-glucuronosyltransferase はビリルビンとはまったく別の isoenzyme であると推測された。このように，キノロン系抗菌薬による胆道感染症の治療に際しては，黄疸の状態や肝機能によって，肝臓における代謝と胆汁中移行が異なることに留意しなくてはならない。

Key words: キノロン系抗菌薬，閉塞性黄疸，Eizai hyperbilirubinuria rat, Gunn rat, 胆汁中移行

1962 年に Leshner らによりナリジク酸が抗マラリア剤の副産物として合成されて以来¹⁾，キノロン系抗菌薬の開発は目ざましく，1976 年に我が国で開発された norfloxacin²⁾ 以降はニューキノロンと呼ばれ，グラム陽性球菌にも，グラム陰性桿菌にも，嫌気性菌にも抗菌活性を有するという広範な抗菌スペクトラムを有し，胆汁中移行も良好な薬剤も多く，胆道感染症にも臨床応用されるようになった³⁻⁶⁾。

しかし，胆道感染症の多くは黄疸を合併したり肝機能が低下しているため，肝臓で代謝される抗菌薬の胆汁中移行は，肝機能正常者における検討資料のみを参考にするのは適切ではない。特にキノロン系抗菌薬の大部分は，ビリルビンと同じように，肝臓でグルクロン酸抱合を受けて抗菌力を失った形で胆汁中に排泄されるので，大きな問題である⁷⁾。

本研究では，ラットを用いて種々の黄疸状態におけるキノロン系抗菌薬の胆汁中移行について，各時間帯の胆汁中濃度，未変化体とグルクロン酸抱合体の比率，および尿中排泄を比較検討し，黄疸をきたす原因と抗菌薬の胆汁中移行との関係を検討した。

I. 材料と方法

1. 使用抗菌薬とその特性

Sparfloxacin (SPFX)⁷⁻¹³⁾，5-amino-1-cyclopropyl-6,8-di-fluoro-1,4-dihydro-7-(cis-3,5-

dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid は大日本製薬株式会社から，pazufloxacin (PZFX)¹⁴⁻¹⁸⁾，(S) (-)-10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido [1, 2, 3,-de] [1, 4] benzoxazin-6-carboxylic acid はミドリ十字株式会社から，DU-6859a¹⁹⁻²⁴⁾ (-)-7-[(7S)-7-amino-5-azaspiro [2,4] heptan-5-yl]-8-chloro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-cyclopropyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid sesquihydrate は第一製薬株式会社から，提供された原末を使用した (Fig. 1)。

抗菌薬の薬物学的特性を Table 1 に示す。分子量は DU-6859a が 436.84 でもっとも大きく¹⁹⁾，血清蛋白結合率 (ラット) は限外濾過法では，PZFX が 21.8 %¹⁵⁾，SPFX が 43.7 %⁹⁾，DU-6859a が 50.6 % の順で高い血清蛋白結合率を示したが，DU-6859a はゲル濾過法で測定すると 2.4 % になり，その結合は非常に緩やかであるのが特徴である²⁰⁾。したがって，血中濃度 (ヒト) の持続時間は，SPFX では 16 時間，PZFX では 2.5 時間，DU-6859a では 5.0 時間である^{8,14,20)}。

2. 実験動物

実験動物としては Wistar 系雄性ラット (体重 250~

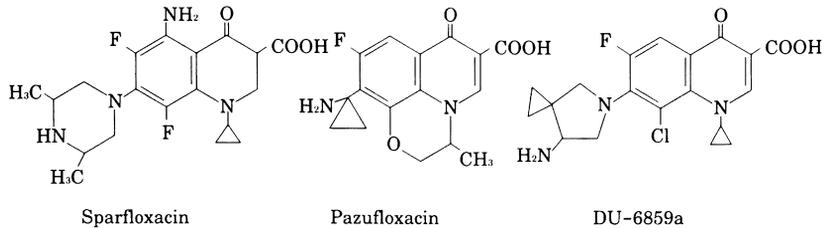


Fig. 1. Chemical structure of fluoroquinolones.

Table 1. Pharmacological specificities of fluoroquinolones

	Sparfloxacin	Pazufloxacin	UD-6859a
Molecular weight	392.41	318.30	436.84
Solubility ($\mu\text{g/ml}$)	0.1	0.2	0.1
	Rat (Human)	Rat (Human)	Rat (Human)
Rate of binding to plasma protein (%)	43.7 (44.9)	21.8 (21.3)	50.6 (57.8)*
Half life in plasma level (h)	3.5 (16.0)	1.0 (2.5)	4.9 (5.0)

*decrease to 2.4% with Gel filtration

350 g, 紀和実験動物), 同体重の雄性 Eizai hyperbilirubinuria rat (以下 EHBR, 日本 SLC)²⁵⁾, 同体重の雄性 Gunn ラット (日本 SLC)²⁶⁾ を用いた。

まず, 閉塞性黄疸を作製するため, Wistar 系雄性ラットを開腹し, 総胆管を糸にて結紮し, 72 時間飼育した。

エーテル麻酔下にラットを開腹し, 総胆管にポリエチレンチューブ (PE-10) を挿入し閉腹した。手術を終了してからボールマンゲージに移し覚醒するのを待った。麻酔から完全覚醒後, 0.5% CMC (カルボキシメチルセルロースナトリウム) 水溶液に懸濁した抗菌薬を 20 mg/kg 強制胃内投与した (各群: n=5)。投与後 30 分ごとに 4 時間, 計 8 回胆汁を採取した。また, 検体採取中の経口水分は自由とし, 尿は 4 時間の全体尿としてプリンカップに排尿を受けて採取し, サンプルは測定時まで -20°C で凍結保存した。

検体採取後はボールマンゲージから外し, 再度エーテル麻酔を行って再開腹し, 腹部大動脈から採血し, 肝臓と腎臓を摘出した。血液は血清を分離し, 測定時まで -20°C で凍結保存した。また, 肝臓と腎臓は病理組織学的所見を比較するために 10%ホルマリン液で固定した。

3. 血液生化学検査と病理組織学的検査

採取した血清は, 自動分析器 (日立 736-40 型) にて GOT, GPT, Alb, BUN, Creatinine (Cr) を測定した (各群: n=15)。また, 摘出した肝臓と腎臓の一部は HE 染色標本にて病理組織学的所見を比較した。

4. 分析方法

サンプルの抗菌薬濃度測定は高速液体クロマトグラ

フィー (HPLC) にて行った。HPLC の分析条件は,

1) SPFX: 分析カラムは YMC Pack A-312 (ODS, 5 μm , 150 mm \times 6 mm ID, 山村化学) を用い, 溶離液は 5% 酢酸とアセトニトリル-メタノール (1:1) を用い, 流速 1.5 ml/min で直線グラジエントとし, 検出波長は 340 nm で行った。

2) PZFX: 分析カラムは Inertsil ODS-2 (150 mm \times 4.6 mm ID, GL science) を用い, 溶離液はアセトニトリル・1 M クエン酸 2 Na-塩酸緩衝液 (pH 3.0)・ H_2O (225:2:778 ml) にオクタンスルホン Na 875 mg を添加した A 液とアセトニトリル 1 M クエン酸 2 Na-塩酸緩衝液 (pH 3.0)・ H_2O (400:2:598 ml) にオクタンスルホン Na 875 mg を添加した B 液を用い, 25 分までは A 液, 以後 B 液のステップグラジエントとした。流速 1.5 ml/min で溶出し, 検出波長は 330 nm で行った。

3) DU-6859a: 分析カラムは Inertsil ODS-2 (150 mm \times 4.6 mm ID, GL science) を用い, 50 mM リン酸緩衝液・テトラヒドロフラン・1 M 酢酸アンモニウムを (81:19:1 ml) を溶離液とし, 流速 1.0 ml/min で溶出し, 検出波長は 330 nm で行った。

抗菌薬の未変化体の測定後, グルクロン酸抱合体を含めた抗菌薬の総量の定量では, サンプルに β -glucuronidase (300 Sigma units, *Escherichia coli*, Type IX, Sigma) を加えて, 37°C , 2 時間インキュベートした後, 上記の各条件で同様に測定した。この総量から未変化体濃度を差し引いて, 抗菌薬のグルクロン酸抱合体濃度を算出した。しかし, DU-6859a に限っては尿中のグルクロン酸抱合体濃度は技術的な問題

から測定できなかった。

5. 統計学的処理

測定結果から、各抗菌薬およびグルクロン酸抱合体について、薬動学的パラメーターとして、最高胆汁中濃度 (C_{max})、最高胆汁中濃度到達時間 (T_{max})、4 時間までの胆汁中濃度下面積 Area under the curve (AUC_{0-4h}) を算出して比較した。比較検定は Student's t-test を用い、5% 以下を有意差ありと判定した。

II. 結果

1. 抗菌薬の肝への取り込みに影響をおよぼす因子

1) 血液生化学検査値

血清総ビリルビン値は正常ラットの 0.2 ± 0.1 mg/dl (mean \pm SE) に対し、閉塞性黄疸ラットでは 2.5 ± 0.6 mg/dl, EHBR では 2.8 ± 0.2 mg/dl, Gunn ラットでは 4.9 ± 0.4 mg/dl といずれも増加していた ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。特に、閉塞性黄疸ラットと EHBR では直接ビリルビン値が増加しており、Gunn ラットでは間接ビリルビンが優位であった。しかし、血清 GOT と GPT は各群間に差を認めなかった。

血清アルブミン値は正常ラットの 3.3 ± 0.1 g/dl に対し、閉塞性黄疸ラットでは 3.5 ± 0.1 g/dl, EHBR では 4.2 ± 0.1 g/dl, Gunn ラットでは 3.6 ± 0.1 g/dl と EHBR のみ有意に高値であったが ($p < 0.01$)、他のラットでもやや高い傾向を示した。また、いずれのラットも BUN や Cr でみる限り腎機能異常は認めなかった (Fig. 2)。

2) 黄疸肝の病理組織学的所見

閉塞性黄疸ラットでは小葉間胆管の拡張および増殖を認めたが、EHBR と Gunn ラットでは認めなかった。また、EHBR では細胞質内の青色に染まった色素顆粒の散在を、Gunn ラットでは軽度の炎症細胞の浸潤を認

めるのみであった。すなわち、正常肝と比較して明らかな変化を認めなかった (Fig. 3)。

3) 腎臓の病理組織学的所見

閉塞性黄疸ラットと Gunn ラットでは変化を認めなかった。一方、EHBR ではメザンギウム領域の拡大を主徴とした糸球体病変がみられ、IgA 腎症に類似した変化を認めた (Fig. 4)。

2. 閉塞性黄疸ラットにおける胆汁中移行

1) 抗菌薬の胆汁中移行の経時的変化

i) SPFX

肝排泄が主体の薬剤であり、肝機能正常時には SPFX の胆汁中移行はきわめて良好で、グルクロン酸抱合体も未変化体と同程度認めた。しかし、閉塞性黄疸ではいずれも著しく低下した (Fig. 5)。

ii) PZFX

腎排泄が主体の薬剤であり、肝機能正常時には PZFX の未変化体の胆汁中移行は SPFX よりも少ないが、逆にグルクロン酸抱合体は多量に検出した。しかし、閉塞性黄疸ではいずれも著しく低下した (Fig. 6)。

iii) DU-6859a

未変化体は閉塞性黄疸時に低下し、他の 2 剤と比較して、軽度 T_{max} が延長した。グルクロン酸抱合体は肝機能正常時には 3 剤の中で一番多かったが、閉塞性黄疸時には激減した (Fig. 7)。

2) 最高胆汁中濃度

正常ラットの未変化体の胆汁中 C_{max} は、SPFX で 31.8 ± 5.8 μ g/ml, PZFX で 16.2 ± 4.6 μ g/ml, DU-6859a で 15.6 ± 2.5 μ g/ml であったが、閉塞性黄疸では、SPFX で 4.6 ± 0.5 μ g/ml, PZFX で 2.4 ± 1.2 μ g/ml, DU-6859a で 7.0 ± 2.0 μ g/ml といずれも低下したが ($p < 0.05$)、それでも抗菌力からみて十二分の

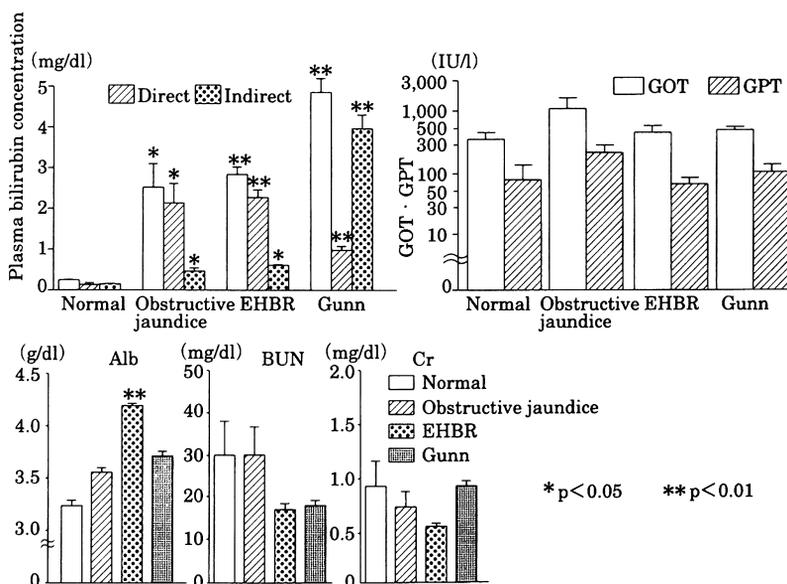


Fig. 2. Laboratory findings in hyperbilirubinemic rats.

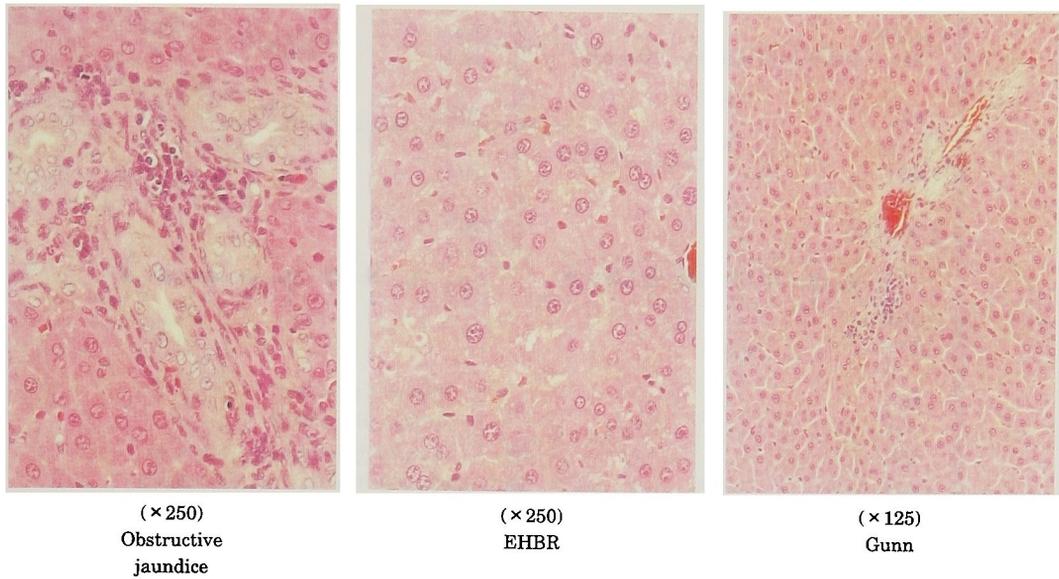


Fig. 3. Pathological findings in the liver of rats.

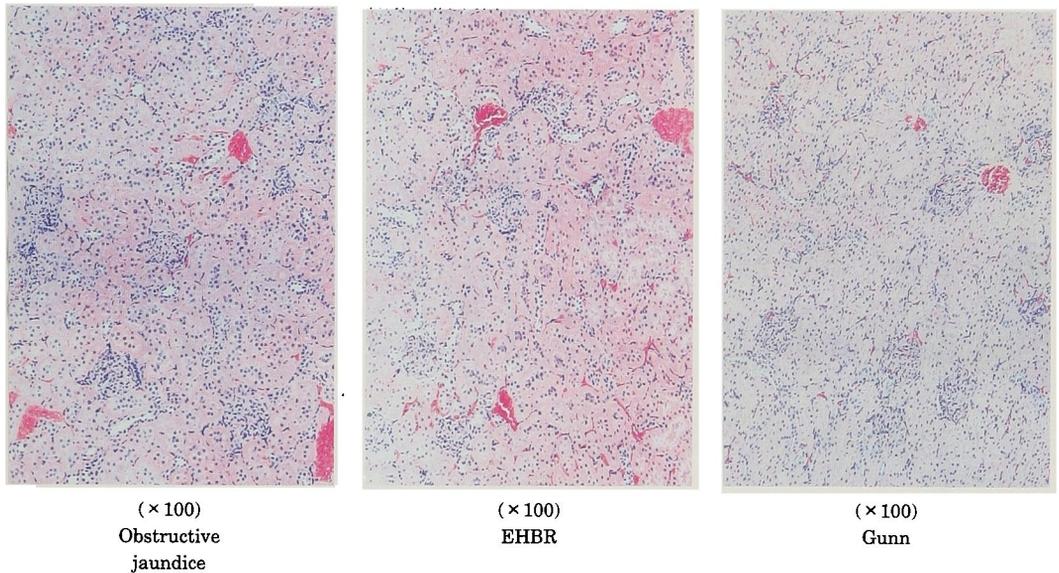


Fig. 4. Pathological findings in the kidney of rats.

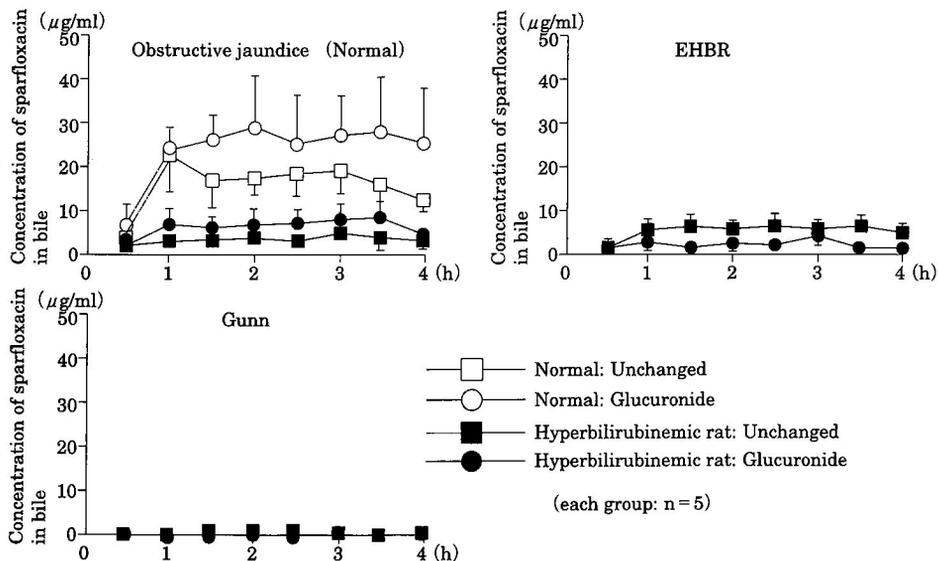


Fig. 5. Biliary transfer of sparfloxacin in hyper-bilirubinemic rats.

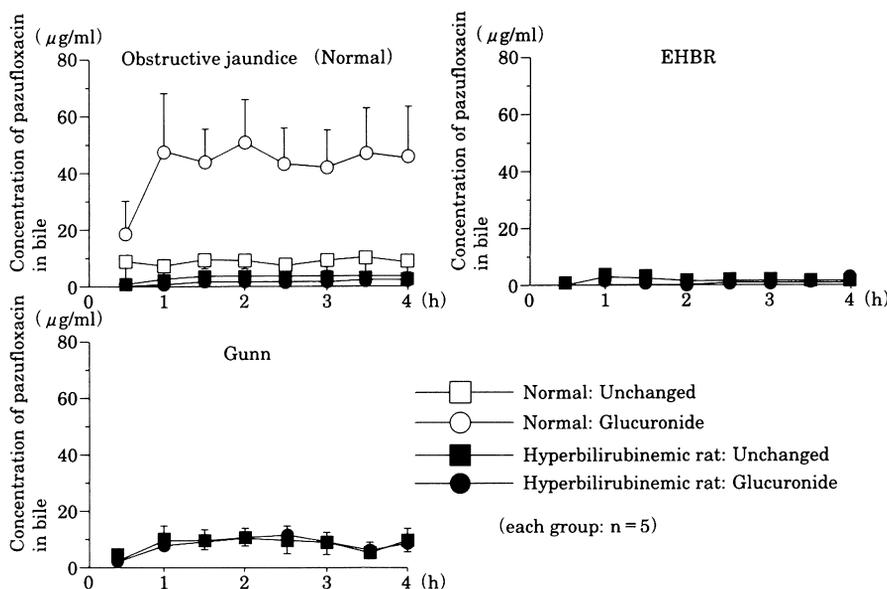


Fig. 6. Biliary transfer of pazufloxacin in hyper-bilirubinemic rats.

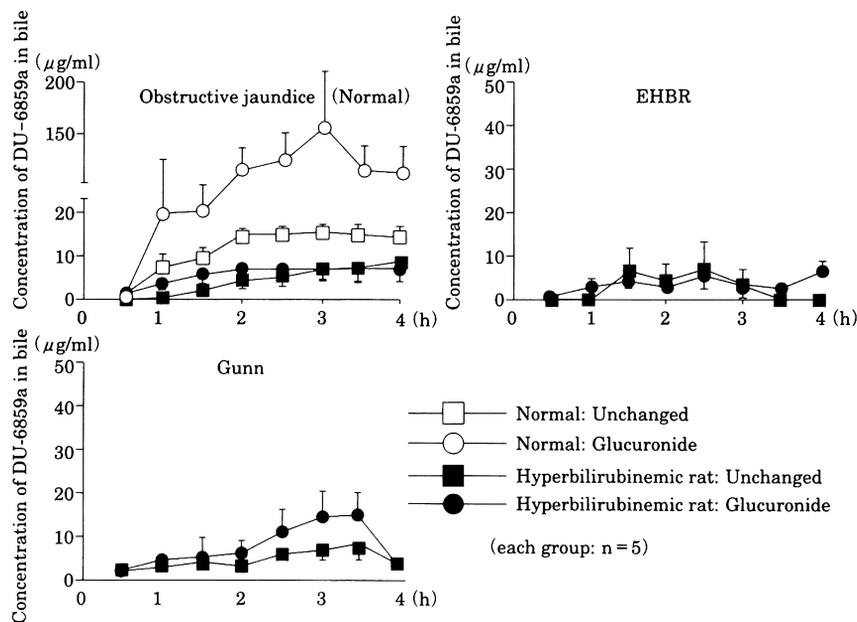


Fig. 7. Biliary transfer of DU-6859a in hyper-bilirubinemic rats.

胆汁中濃度を示した。

一方、グルクロン酸抱合体も、正常ラットでは、SPFXで $40.5 \pm 10.3 \mu\text{g/ml}$ 、PZFXで $89.5 \pm 12.7 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859aで $213 \pm 60.7 \mu\text{g/ml}$ であったが、閉塞性黄疸では、SPFXで $10.2 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ 、PZFXで $1.3 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859aで $8.7 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ と同様に著しく低下した ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (Fig. 8)。

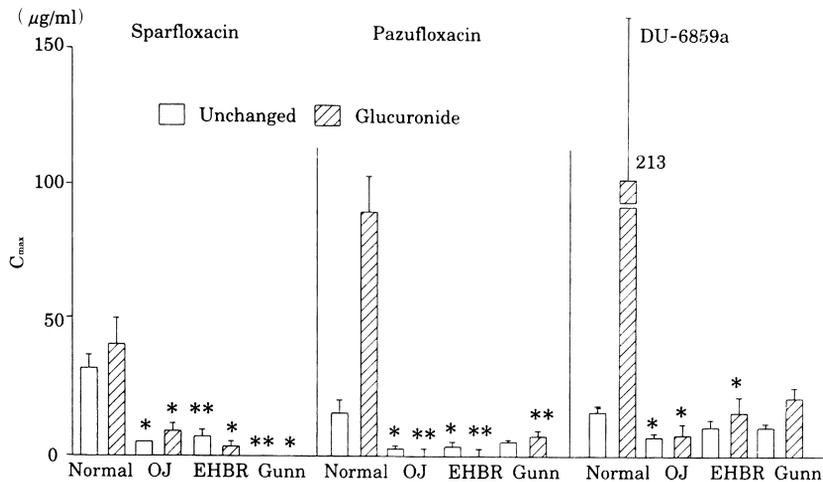
3) 胆汁中濃度の持続性

正常ラットの未変化体の $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ は、SPFXで $65.2 \pm 12.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFXで $28.8 \pm 4.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、DU-6859aで $42.3 \pm 6.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であったが、閉塞性黄疸では、SPFXで $10.6 \pm 1.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFXで

$6.6 \pm 3.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、DU-6859aで $18.0 \pm 6.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と、SPFXとPZFXでは有意な低下を認めたものの ($p < 0.05$)、DU-6859aでは有意な低下を認めず若干の低下傾向を認めたのみで、胆汁中濃度の持続性の維持を示した。

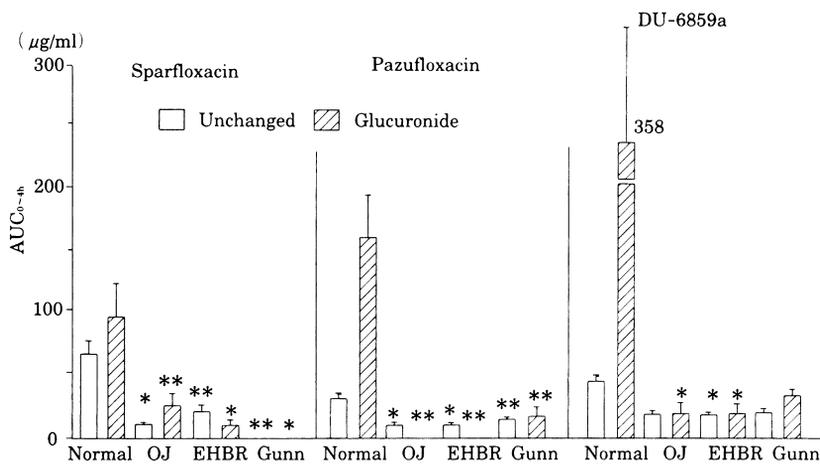
一方、グルクロン酸抱合体の $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ は、SPFXで $94.3 \pm 26.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFXで $159 \pm 29.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、DU-6859aで $358 \pm 92.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であったが、閉塞性黄疸では、SPFXで $23.0 \pm 10.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFXで $2.6 \pm 1.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、DU-6859aで $16.1 \pm 6.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ といずれも有意に低下した ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (Fig. 9)。

4) 最高胆汁中濃度到達時間



* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ (each group: $n = 5$) OJ: Obstructive jaundice

Fig. 8. C_{max} of fluoroquinolones in bile of hyperbilirubinemic rats.



* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ (each group: $n = 5$) OJ: Obstructive jaundice

Fig. 9. AUC_{0-4h} of fluoroquinolones in bile of hyperbilirubinemic rats.

他の薬剤でも多少の延長傾向は認めしたが、DU-6859aのグルクロン酸抱合体のみ閉塞性黄疸で有意に遅延した (Fig. 10)。

5) 抗菌薬の胆汁中移行に対する黄疸の影響

キノロン系抗菌薬の胆汁中移行に対する黄疸の影響を回帰分析した。

未変化体では、SPFXは黄疸が進行するにつれて急速に胆汁中移行が減少したが、PZFXとDU-6859aでは黄疸の影響が少なかった。

グルクロン酸抱合体では、DU-6859a > PZFX > SPFXの順でグルクロン酸抱合体が多く検出されたが、いずれも著しく低下した (Fig. 11)。

6) 胆汁中グルクロン酸抱合体の比率

Glucuronide/Free (G/F比)を各検体ごとのG/F比から算出した。その結果、SPFXでは57.8%から40.2%にとどまったが、PZFXでは268%から23.9%に、DU-6859aでは1,040%から89.5%に著明に

グルクロン酸抱合体濃度が低下した (Fig. 12)。

7) 尿中濃度

正常ラットの未変化体の4時間平均尿中濃度は、SPFXで $3.6 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、PZFXで $268 \pm 126 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859aで $69.1 \pm 21.8 \mu\text{g/ml}$ であったが、閉塞性黄疸では、SPFXで $128 \pm 16 \mu\text{g/ml}$ 、PZFXで $403 \pm 201 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859aで $204 \pm 116 \mu\text{g/ml}$ といずれも増加傾向を示した。その増加率はSPFXで最も顕著であった。

一方、グルクロン酸抱合体の平均尿中濃度は閉塞性黄疸による変化を認めなかった (Fig. 13)。

8) 抗菌薬の排泄経路の変化

未変化体濃度とグルクロン酸抱合体濃度の和を全体の総排泄量として、胆汁排泄と尿中排泄の比を比較した。SPFXでは、正常時に 1.8 ± 0.5 であったものが閉塞性黄疸では 0.07 ± 0.03 に、PZFXでは正常時に 0.5 ± 0.1 であったものが閉塞性黄疸では 0.05 ± 0.003

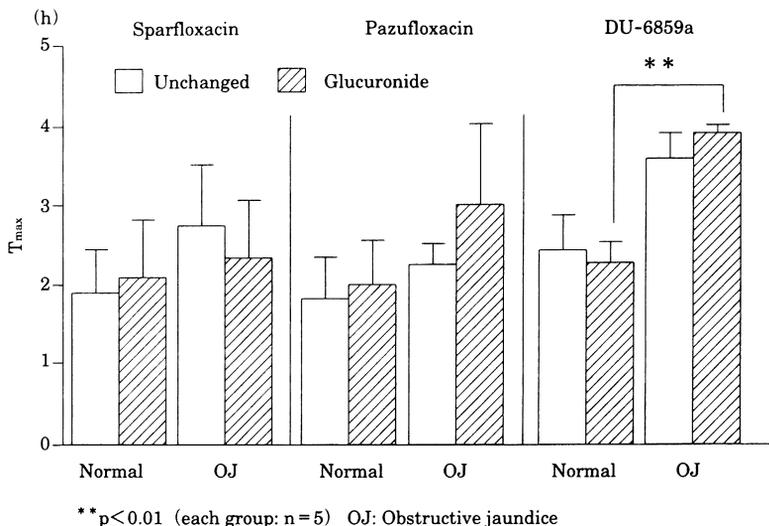


Fig. 10. T_{max} of fluoroquinolones in bile of hyperbilirubinemic rats.

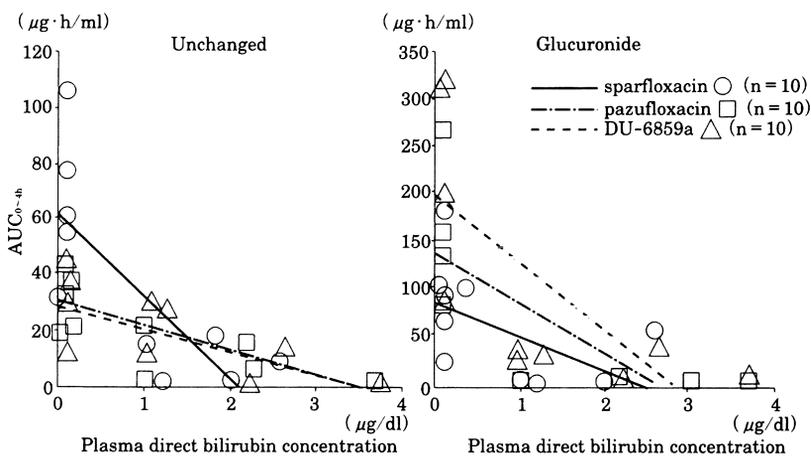


Fig. 11. The influence of obstructive jaundice on the biliary transfer of fluoroquinolones.

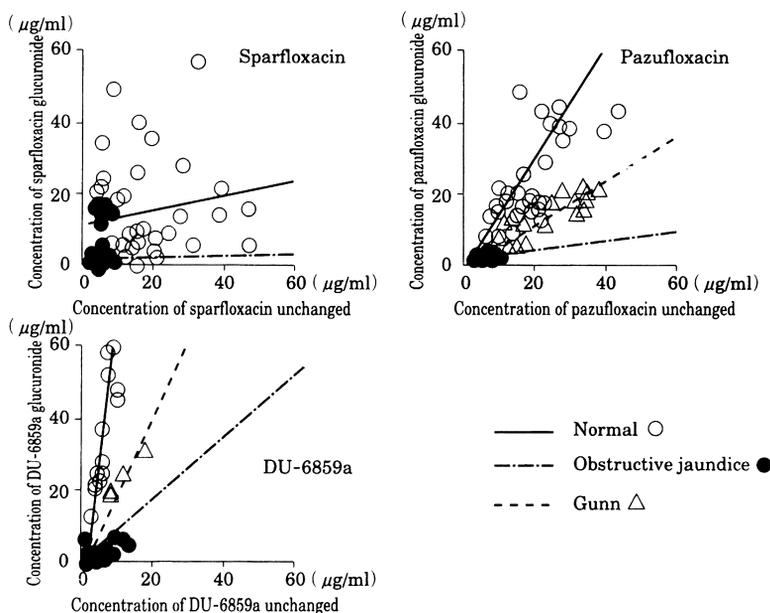


Fig. 12. The conjugated glucuronide rate of fluoroquinolones in bile at obstructive jaundice.

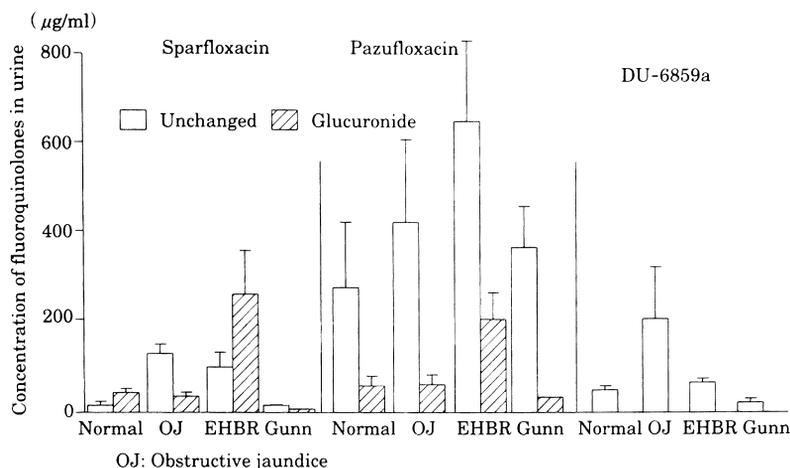


Fig. 13. Mean concentration of fluoroquinolones in urine.

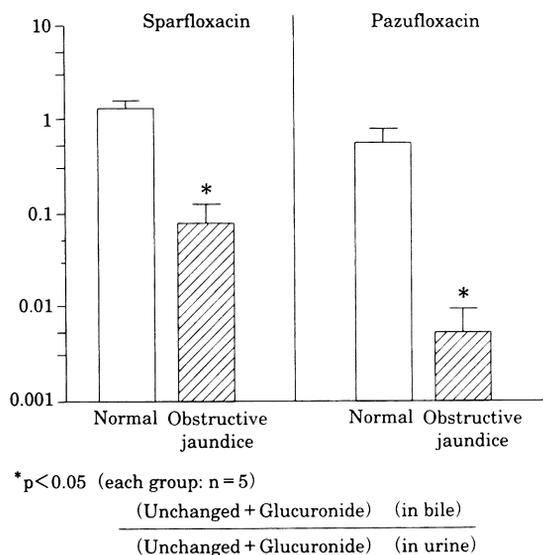


Fig. 14. The excretion of fluoroquinolones at obstructive jaundice.

といずれの薬剤でも著しく低下し、尿中排泄が増加した ($p < 0.05$, Fig. 14)。

2. EHBRにおける胆汁中移行

1) 抗菌薬の胆汁中移行の経時的变化

それぞれ閉塞性黄疸と比較すると、SPFX はグルクロン酸抱合体はさらに低濃度となったが、PZFX と DU-6859a では閉塞性黄疸と同じ傾向であった (Figs. 5~7)。

2) 最高胆汁中濃度

未変化体の C_{max} は、SPFX で $7.8 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX で $3.3 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859a で $10.7 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ と、SPFX と PZFX の 2 剤では有意に低下したが ($p < 0.05$, $p < 0.01$)、DU-6859a では低下傾向を認めるのみであった。

一方、グルクロン酸抱合体は、SPFX で $3.7 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX で $1.6 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859a で $15.6 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ といずれも有意に低下した ($p < 0.05$,

$p < 0.01$, Fig. 8)。

3) 胆汁中濃度の持続性

未変化体の AUC_{0-4h} は、SPFX で $20.2 \pm 7.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFX で $6.7 \pm 3.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、DU-6859a で $14.5 \pm 1.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と、いずれも著しく低下した ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

一方、グルクロン酸抱合体も、SPFX で $8.7 \pm 3.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFX で $1.6 \pm 0.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、DU-6859a で $16.9 \pm 8.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と、いずれも著しく低下した ($p < 0.05$, $p < 0.01$, Fig. 9)。

4) 胆汁中グルクロン酸抱合体の比率

胆汁中のグルクロン酸抱合体はいずれの抗菌薬でもほとんど検出されなかったため G/F 比はほとんど 0 であった。

5) 尿中濃度

未変化体の 4 時間平均尿中濃度は、SPFX で $109 \pm 32.8 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX で $645 \pm 189 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859a で $74.0 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ と、正常と比較してそれぞれ増加した。

グルクロン酸抱合体の 4 時間平均尿中濃度は、SPFX で $281 \pm 100 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX で $216 \pm 63.6 \mu\text{g/ml}$ と、閉塞性黄疸時の尿中濃度と比較して増加した (Fig. 13)。

6) 総グルクロン酸抱合体

胆汁と尿に排泄されるグルクロン酸抱合体濃度を閉塞性黄疸とで比較した。胆汁排泄は AUC_{0-4h} の 25% とし、尿中排泄は 4 時間平均尿中濃度とし、その和で比較した。閉塞性黄疸で、SPFX が $40.3 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX が $56.4 \pm 12.6 \mu\text{g/ml}$ に対し、EHBR では SPFX が $279 \pm 94.3 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX が $214 \pm 78.4 \mu\text{g/ml}$ と、いずれも EHBR ではグルクロン酸抱合体になるものが増加した (Fig. 15)。

3. Gunn ラットにおける胆汁中移行

1) 抗菌薬の胆汁中移行の経時的变化

i) SPFX

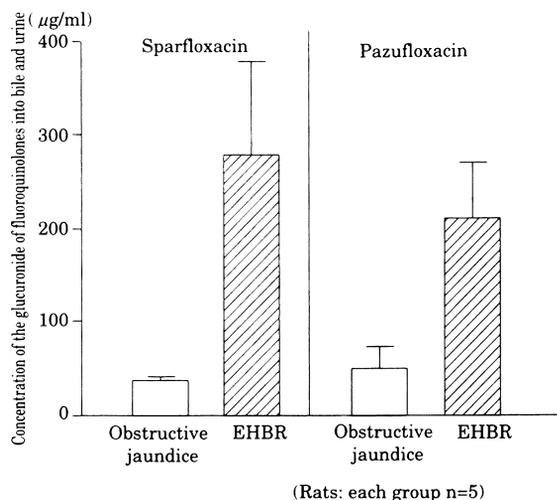


Fig. 15. Excretion of conjugated glucuronide of fluoroquinolones into bile and urine.

未変化体もグルクロン酸抱合体もほとんど検出されなかった (Fig. 5)。

ii) PZFX

未変化体は正常と同程度の胆汁中移行を認めたが、グルクロン酸抱合体は閉塞性黄疸よりもかえって多く胆汁中に移行した (Fig. 6)。

iii) DU-6859a

未変化体の胆汁中移行は閉塞性黄疸と同程度であったが、さらに排泄時間が遅延した。グルクロン酸抱合体は、PZFXと同様に、閉塞性黄疸よりもかえって多く胆汁中に移行した (Fig. 7)。

2) 最高胆汁中濃度

未変化体の C_{max} は、SPFX で $0.6 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX で $4.9 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859a で $10.3 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ と、SPFX では有意に低下したが ($p < 0.01$)、PZFX と DU-6859a ではあまり低下しなかった。

一方、グルクロン酸抱合体の C_{max} は、SPFX で検出されず、PZFX で $7.1 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ と有意に低下した ($p < 0.05$, $p < 0.01$) が、DU-6859a では $21.3 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ と低下傾向を認めるのみであった。すなわち、PZFX と DU-6859a では、SPFX でまったく認められなかったグルクロン酸抱合体が検出された (Fig. 8)。

3) 胆汁中濃度の持続性

未変化体の AUC_{0-4h} は、SPFX で $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、PZFX で $12.9 \pm 3.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、DU-6859a で $16.3 \pm 2.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ といずれも有意に低下した ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

一方、グルクロン酸抱合体の AUC_{0-4h} は、SPFX では検出されず、PZFX で $15.1 \pm 5.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と有意に低下した ($p < 0.05$, $p < 0.01$) が、DU-6859a では $29.9 \pm 3.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と低下傾向を認めるのみであった (Fig. 9)。

すなわち、SPFX は未変化体もグルクロン酸抱合体

もまったく認めなかったが、PZFX では正常と比較して未変化体は 45 %、グルクロン酸抱合体は 9 %、DU-6859a も未変化体は 39 %、グルクロン酸抱合体は 8 %、検出された。

4) 胆汁中グルクロン酸抱合体の比率

G/F 比は、SPFX ではグルクロン酸抱合体が検出されなかったため計算できなかったが、PZFX と DU-6859a では閉塞性黄疸よりもグルクロン酸抱合体が多く検出されたので、G/F 比は正常と閉塞性黄疸の中間となった (Fig. 12)。

5) 尿中濃度

未変化体の 4 時間平均尿中濃度は、SPFX で $4.9 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX で $370 \pm 119 \mu\text{g/ml}$ 、DU-6859a で $21.9 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ と、正常と比較して、SPFX と PZFX で増加したが、DU-6859a では逆に減少した。

グルクロン酸抱合体の 4 時間平均尿中濃度は、SPFX で $2.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、PZFX で $27.6 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ と正常と比較してそれぞれ低下した (Fig. 13)。

III. 考 察

現在、我が国におけるキノロン系抗菌薬の開発は目ざましく、当初はグラム陰性桿菌にしか抗菌力を示さなかったものが、最近のニューキノロン系抗菌薬はグラム陰性桿菌だけでなくグラム陽性球菌や嫌気性菌にまで、優れた抗菌力を示し、注射用第 3 世代セフェム剤に匹敵するまでになった³⁻⁶⁾。なかでも、ニューキノロン系抗菌薬は経口投与でも胆汁中移行が比較的良好であるため、胆道感染症にも臨床応用され、特に中等度の胆道感染症には、手軽に投与できる経口抗菌薬を投与しながら感染部位を精査して、診断と治療方針が決定できるため非常に有用である²⁷⁾。

しかし、胆道感染症の多くは黄疸を合併したり肝機能が低下しているため、一般に β -ラクタム薬など抗菌薬の胆汁中移行は減少する²⁸⁻³⁰⁾。特にキノロン系抗菌薬の場合は肝臓で代謝されるため、肝機能正常時の胆汁中移行をそのまま参考にするのは適切ではない³¹⁾。また、キノロン系抗菌薬の特徴である腸肝循環も遮断され、しかも、高ビリルビン血症状態はキノロン系抗菌薬の吸収が低下するので³²⁾、かなりの抗菌活性の低下を念頭に置く必要がある。

しかし、現在に至るまで肝障害時のキノロン系抗菌薬の胆汁中移行を系統的に測定比較した報告はなく、pefloxacin (PFLX) を肝硬変症や閉塞性黄疸患者に投与した際に血中半減期が延長するとか³³⁾、SPFX を D-ガラクトサミン誘発の肝障害ラットに投与した際に、SPFX の最高胆汁中濃度が低下しなかった³⁴⁾、など 2~3 の報告はあるが、閉塞性黄疸時にいかなる薬物的特性を持ったキノロン抗菌薬を用いればよいのかはいまだ確立されてはいない。

本研究では、ヒトよりも薬剤の肝排泄が多いラット³⁵⁾

を用い、閉塞性黄疸を作製し、体質性黄疸を呈する EHBR と Gunn ラットとも比較して、肝障害時のキノロン系抗菌薬の胆汁中移行を検討した。

前述したように、キノロン系抗菌薬は肝臓でその一部が代謝され、グルクロン酸抱合体およびピペラジン環の代謝物などが生成される¹²⁾。なかでも、キノロン系抗菌薬による胆道感染症の治療を行う際にもっとも注意しなければならないのは、肝臓におけるグルクロン酸抱合能である。

キノロン系抗菌薬は基本骨格としてカルボキシル基を有しており、そのカルボキシル基が細菌の DNA gyrase に結合することによって細菌の DNA 複写を阻害する^{36,37)}。しかし、キノロン系抗菌薬のグルクロン酸抱合体はそのカルボキシル基が UDP-グルクロン酸によってブロックされるため抗菌活性を失ってしまっている。特に、miloxacin のような初期のキノロン系抗菌薬は肝臓でほとんどグルクロン酸抱合を受けるため、胆汁中ではほとんど抗菌活性を示さなかったことが知られている³⁸⁾。それ故に、胆汁中における抗菌薬の未変化体とグルクロン酸抱合体との比率が非常に重要になってくる。

また、高度肝障害時にはグルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase) が低下し、さらに、肝障害が進むと、UDP-グルクロン酸の生成そのものが抑制されてしまうことが知られており³⁹⁾、閉塞性黄疸時の胆汁中未変化体とグルクロン酸抱合体との比率の変化も非常に治療効果を左右する重要な因子となる。

抗菌薬の胆汁中移行に影響をおよぼす因子として、薬物の分子量、化学構造、血清蛋白結合率の 3 つがあげられる⁴⁰⁾。

まず、分子量は大きいほど胆汁に移行しやすく、Wright らは β -ラクタム薬では分子量が 450 を超えると胆汁中移行と分子量とが相関することを指摘しており⁴¹⁾、特に分子量 646 の cefoperazone (CPZ) は高度に胆汁中に移行する⁴²⁾。

化学構造としては側鎖が問題となり、ceftriaxone (CTRX) のように N-methylthiotetrazole 基を有するものや、7 位にピペラジン環を有するものがよい⁴³⁾。

しかし、これら 3 条件のなかでも、血清蛋白結合率はもっとも重要である。一般に、薬物は血液やリンパ液などの体液に入ったのち組織に移行、分布するが、この分布に関与する重要な因子の一つが血清蛋白 (主としてアルブミン) との結合である。正常時には、血清蛋白結合率が高い薬剤は糸球体濾過による尿中排泄率が減少するので、薬剤の血中濃度が長時間持続する。そのため胆汁中に排泄されやすくなり、腎排泄が減少する。逆に、血清蛋白結合率が低いと、投与した薬剤は速やかに糸球体から濾過されるので腎排泄が増加する⁴⁴⁾。

SPFX は、1988 年に開発されたキノロン系のニューキノロン系抗菌薬でヒトにおける血中半減期が 16 時間と非常に長いと、1 日 1 回投与が可能になった抗菌薬である¹⁰⁾。血清蛋白結合率は 44.9 % と比較的高く、7 位にピペラジン環を有していることから、正常ラットでは胆汁中移行が良好な抗菌薬である¹⁰⁾。また、近位尿細管で分泌されにくく尿中に排泄されにくいという特性も知られている¹³⁾。

一方、肝臓で代謝される際、他のキノロン系抗菌薬に比べて、グルクロン酸抱合体を形成する比率が多く、ラットの胆汁回収率は β -glucuronidase 処理後に約 4 倍に増加することから 3 倍以上のグルクロン酸抱合体の存在が指摘されている²³⁾。しかし、本研究では他の 2 剤と比べてグルクロン酸抱合体の形成は多いとはいえなかった。

PZFX は、1992 年に開発されたキノロン系の抗菌薬でヒトの血中濃度の半減期が 3 時間と同系統の薬剤と比較して短い抗菌薬である。これは、分子量の小さいことと、血清蛋白結合率が 21.3 % と低いことから、腎で選択的に排泄されると考えられている^{14,15)}。それに加えて、プロベネシドの併用によって血中半減期が延長することから、尿細管分泌の割合が高く再吸収をほとんど受けないことも血中半減期の短さの要因の一つである¹⁶⁾。正常ラットでは、総胆汁中排泄量も SPFX の約 60 % であり、尿中排泄が主体の抗菌薬であることがわかる。

DU-6859a は、1993 年に開発されたキノロン系の抗菌薬で、分子量が 3 剤の中でもっとも大きく血清蛋白結合率も高いことから、SPFX よりも胆汁中移行が良好であろうと推測されたが、血清のゲル濾過を行うと血清蛋白結合率が激減することから、その結合力は非常に弱いと考えられている¹⁹⁾。それゆえに、正常ラットでは胆汁中移行率は SPFX と PZFX のほぼ中間であった。

T_{max} が延長したのは DU-6859a の吸収、代謝、排泄の過程において、いずれかが他の 2 剤と比較して延長しているであろう。

閉塞性黄疸時には、血中のビリルビンが肝臓でグルクロン酸抱合されたもの (抱合型ビリルビン) が胆汁中に排泄できないために血中に逆流し、直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症を呈する^{45,46)}。この胆道閉塞が長期にわたると、肝細胞間隙にまでビリルビンが沈着するようになる⁴⁷⁾。UDP-glucuronosyltransferase 活性は胆管結紮処置後 2 週間で激減し、cytochrome P-450 も 4 週間で低下する³⁹⁾。そこまでの高度黄疸になると抗菌薬の胆汁中移行はおそらく皆無となる。

閉塞性黄疸時には胆汁酸が体循環や腹水に移行するため胆汁中の胆汁酸が減少する⁴⁸⁾。UDCA 併用でキノロン系抗菌薬の胆汁中移行が増加するという報告もあ

るため²⁷⁾、胆汁酸の存在がキノロン系抗菌薬の胆汁中移行に大きな影響をおよぼしていると考えねばならない。胆汁酸のプールは若干低下するであろうが、薬物代謝活性を阻害せずに、確実に黄疸を作製できるように、本研究ではラット胆管の閉塞期間は72時間までとした。

その結果、胆汁中移行は、正常時と比較して、未変化体はいずれの抗菌薬も低下したものの、PZFX = DU-6859a > SPFX の順に維持された。

一方、尿中排泄は未変化体は SPFX > DU-6859a > PZFX の順に増加したが、グルクロン酸抱合体濃度は変化しなかった。このことから、閉塞性黄疸では抗菌薬の肝臓への取り込みが減少して尿排泄が増加すること、しかも、肝臓への取り込みの減少は SPFX でもっとも大きく影響され、SPFX の血清蛋白結合率が低下してしまい、胆汁中に移行できなくなったと考えられる。すなわち、肝機能正常時には胆汁中移行が良好である SPFX よりも、閉塞性黄疸時には PZFX や DU-6859a の方が影響を受けにくいことが判明した。

また、閉塞性黄疸で抗菌薬のグルクロン酸抱合体の生成が低下したのは、UDPグルクロン酸のプールが減少していることによると推察される。

EHBR は、1983年に発見された Sprague-Dawley ラットを起源とする直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症を特徴とする自然発生ミュータントラットで、常染色体劣性遺伝を示す。抱合ビリルビン、ICG、BSP などの胆汁中移行が正常と比較して著しく低下しているのが特徴で⁴⁹⁾、閉塞性黄疸と同じように抱合ビリルビンが血中に逆流する⁵⁰⁾。しかし、胆汁酸の組成は正常ラットに酷似しており、肝臓のグルクロン酸抱合能は正常で UDP-glucuronosyltransferase 活性は逆に正常より若干高値であり⁴⁹⁾、Dubin-Johnson 症候群の動物モデルといわれる。

この EHBR にキノロン系抗菌薬を投与した報告はなく、本研究が最初である。その結果、SPFX の胆汁中グルクロン酸抱合体の濃度が閉塞性黄疸よりもさらに低下したほかは、その胆汁中移行は閉塞性黄疸にほとんど類似していた。

一方、尿中濃度は閉塞性黄疸と大きく異なり、グルクロン酸抱合体を多量に検出し、SPFX で約9倍、PZFX で約4倍もの増加を認めた。その結果、胆汁と尿中のグルクロン酸抱合体の和で表した総グルクロン酸抱合体は EHBR の方が閉塞性黄疸よりも著しく多くなった。このことから、EHBR では、いかなるキノロン系抗菌薬も他の有機陰イオンと同じように⁵⁰⁾、ほとんど肝臓には取り込まれないことがわかった。

しかし、EHBR と閉塞性黄疸とが異なる点は、グルクロン酸抱合体の尿中多量排泄であり、閉塞性黄疸では UDP-グルクロン酸が欠乏しているに反し、EHBR

は UDP-グルクロン酸のプールが減少していないと推察される。

Gunn ラットは、1938年に Gunn C K²⁶⁾ によって発見された Wistar ラットの自然発生ミュータントラットで、常染色体劣性遺伝を示す。ビリルビンに対する UDP-glucuronosyltransferase が欠損しているためビリルビンのグルクロン酸抱合体が不可能となり、間接ビリルビン優位の高ビリルビン血症を示し、Crigler-Najjar 症候群の動物モデルといわれる⁵¹⁻⁵⁶⁾。

UDP-glucuronosyltransferase には7~11の isoenzyme が知られており⁵⁴⁾、Gunn ラットはビリルビンに対する UDP-glucuronosyltransferase は欠損しているが、他の数種類の物質に対する酵素は存在し、テストステロンなど性ホルモンに対する UDP-glucuronosyltransferase が発見されている⁵⁶⁾。また、UDP-glucuronosyltransferase は肝臓以外にも存在し、正常では特に小腸で多いが、Gunn ラットでは小腸にもビリルビンに対する UDP-glucuronosyltransferase が存在しないことが確認されている⁵⁶⁾。

このような Gunn ラットに、キノロン系抗菌薬を投与して、グルクロン酸抱合体が生成されるかどうか大きな興味である。特に、間接ビリルビンが抗菌薬とアルブミンとの結合で競合するとしたら、抗菌薬がいかなる胆汁中移行を示すのかを検討する必要がある。

その結果、SPFX は未変化体もグルクロン酸抱合体もまったく認めなかったが、PZFX では正常と比較して未変化体は45%、グルクロン酸抱合体は9%、DU-6859a も未変化体は39%、グルクロン酸抱合体は8%、検出された。

このことから、Gunn ラットでは同じキノロン系抗菌薬であっても、その種類によって胆汁中移行が大きく異なり、SPFX のような血清蛋白との親和性の高い抗菌薬は、血中でアルブミンとの結合における間接ビリルビンとの競合が起こり、Free のアルブミンが枯渇するため血清蛋白結合率が低下して尿中に排泄されてしまうことがわかった。

一方、PZFX や DU-6859a のように、血清蛋白との親和性が低い抗菌薬はこの影響を受けにくいので、胆汁中移行はある程度認められることもわかった。

さらに、Gunn ラットでも PZFX や DU-6859a で胆汁中にグルクロン酸抱合体を検出できたのは、キノロン系抗菌薬を代謝する UDP-glucuronosyltransferase はビリルビンとはまったく別の isoenzyme であると推測され、新しい知見である。

以上、黄疸ラットの状態によっては血清蛋白結合率の高い抗菌薬よりも、低いものの方が胆汁中移行が良好であるという場合も存在することが判明し、今後の胆道感染症の治療に留意すべき重要な点を明らかにできた。

IV. 結 語

1. 閉塞性黄疸時には、いずれのキノロン系抗菌薬も未変化体の胆汁中移行が著しく低下し、尿中排泄が増加した。また、胆汁中移行は未変化体よりグルクロン酸抱合体の低下の比率が高かった。

2. EHBR のような直接ビリルビンの上昇時には、抗菌薬の未変化体とグルクロン酸抱合体の胆汁中移行は著しく低下したが、閉塞性黄疸時と異なり、尿中へのグルクロン酸抱合体の排泄が増加した。このことから、閉塞性黄疸時には UDP-グルクロン酸のプールが減少していたものと考えられ、その対策が必要である。

3. Gunn ラットのように間接ビリルビンの上昇時には、抗菌薬の種類によって胆汁中移行が大きく異なることがわかった。たとえば、血清蛋白との親和性の高い抗菌薬は、血中で血清アルブミンとの結合でビリルビンと競合する可能性がある。

4. Gunn ラットに PZFX や DU-6859a を投与した際に、胆汁中にグルクロン酸抱合体が検出できたことから、キノロン系抗菌薬の一部はビリルビンとは異なった isoenzyme のグルクロン酸転移酵素で代謝されると推測された。

以上の結果から、胆道感染症の治療に際しては、黄疸の状況をよく分析してから抗菌薬を選択しなければならないことが判明した。

本研究の要旨は、第 42 回日本化学療法学会西日本地方会総会 (1994)、第 19 回国際化学療法学会 (1995) にて発表した。

謝 辞

原末を提供および測定時の指導して頂いた大日本製薬株式会社、ミドリ十字株式会社、第一製薬株式会社に深謝いたします。

文 献

- 1) Leshner G Y, Froelich E J, Gruety M D, Bailey J H: A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharm Chem* 6: 1063~1065, 1962
- 2) 谷村 弘, 吉田圭介, 小林展章, 内山和久, 薄井祐治, 西村直彦, 小澤和恵: 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。感染症学会誌 61: 681~703, 1987
- 3) 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
- 4) 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, 東京, 1989
- 5) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆道感染症における経口合成抗菌剤。診断と治療 74: 1353~1358, 1986
- 6) 村上浩一, 谷村 弘: 新しいニューキノロン薬と治療戦略 外科感染症。Prog Med 8: 2151~2155, 1994
- 7) 谷村 弘, 石本喜和男, 湯川裕史, 坂本幸具, 大西博信: 新しいキノロン系抗菌薬 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) 中村信一, 黒部暢之, 大植富夫, 橋本昌久, 清水尚尚: Sparfloxacin の各種動物における吸収, 分布および排泄。Chemotherapy 39 (S-4): 123~130, 1991
- 9) 坂下素子, 横川真喜子, 川口俊和, 関根 豊: Sparfloxacin のヒトにおける体内動態。薬物動態 6: 43~51, 1991
- 10) 山口俊和, 横川真喜子, 坂下素子, 糸川 彰, 黒野益夫, 関根 豊: Sparfloxacin のラット, イヌ, サル, ヒトにおける代謝。薬物動態 6: 21~32, 1991
- 11) 山口俊和, 横川真喜子, 関根 豊, 橋本昌久: Sparfloxacin の腸管吸収。薬物動態 6: 53~59, 1991
- 12) 山口俊和, 横川真喜子, 橋爪孝典, 馬場政子, 樋口裕紀, 松岡信男, 関根 豊: Sparfloxacin のラット, イヌ, サルにおける体内動態。薬物動態 6: 33~41, 1991
- 13) 山口俊和, 横川真喜子, 関根 豊: Sparfloxacin の腎排泄機序。薬物動態 6: 61~65, 1991
- 14) 南新三郎, 他: T-3761 の各種動物における吸収・分布・代謝および排泄。Jpn J Antibiotics 48: 626~641, 1995
- 15) 北山理恵子, 林 敏雄, 南新三郎, 渡辺泰雄: T-3761 の血清蛋白結合に関する検討。Jpn J Antibiotics 48: 643~647, 1995
- 16) 福田淑子, 村谷哲郎, 高畑正裕, 福岡義和, 保田 隆, 渡辺泰雄, 成田弘和: T-3761 のウサギにおける腎排泄機序。Jpn J Antibiotic 48: 649~655, 1995
- 17) 田井 賢, 出町久美子, 清水祐子: T-3761 の動物における代謝。Jpn J Antibiotics 48: 656~664, 1995
- 18) 早川大善, 林 清範, 酒井広志, 石倉礼美, 高木宏育, 中島良文, 十亀祥久: [14 C] 標識 T-3761 のラットおよびマウスにおける吸収, 分布, 代謝および排泄。Jpn J Antibiotics 48: 671~685, 1995
- 19) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Umemura K, Hakusui H, Tanaka M: Pharmacokinetics and tolerance of DU-6859a, a new fluoroquinolone, after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 170~174, 1995
- 20) Tanaka M, Aoki H, Kurata T, Okazaki O, Hakusui H: DU-6859a, A novel quinolone: Pharmacokinetics in rats, dogs and monkeys. abstr. 1000, 58~59. Program Abstr. 33rd Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother New Orleans, Louisiana USA
- 21) Aoki H, Tachibana M, Tanaka M, Okazaki O, Hakusui H: DU-6859a, A novel quinolone: Identification of the main metabolite in rats. abstr. 1001, 60~61. Program Abstr. 33rd Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother New Orleans, Louisiana USA
- 22) Nakashima M, Uematsu T, Nakano M, Kosuge K, Tanaka M, Hakusui H: Pharmacokinetics and safety investigation of a new fluoroquinolone, DU-6859a, in healthy male volunteers. abstr. 1004, 66~67. Program Abstr. 33rd Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother New Orleans, Louisiana USA
- 23) Aoki H, Ohshima Y, Tanaka M, Okazaki O, Hakusui H: High performance liquid chromatographic determination of the new quinolone antibacterial agent DU-6859a in human serum and

- urine using solid-phase extraction with photolysis-fluorescence detection. *J Chromatogr* 660: 365~374, 1994
- 25) Kawaguchi A, Nozaki Y, Hosokawa S, Tagaya O, Mikami T, Wakabayashi T: Establishment of hyperbilirubinuria rat mutant—a new animal model for jaundice. *Exp Anim* 43: 37~44, 1994
- 26) Gunn C K: Hereditary acholuria jaundice. *J Hered* 29: 137, 1938
- 27) 谷村 弘: 胆道感染症の化学療法。薬物療法の実践, 山村雄一, 他編第3版, 第1編, 薬物療法。p. 471~476, アサヒメディカル, 東京, 1986
- 28) 石川羊男, 岸本孝博, 宮本満久, 宮村 忍, 嵯峨山徹, 辰己 葵, 森垣 駿: 抗生物質胆汁中移行の経日的観察。医学のあゆみ 102: 824~826, 1977
- 29) Zaslow J, Counseller V S, Heilman F R: The excretion and concentration of penicillin and streptomycin in the abnormal human biliary tract. *Surg Gyn Obst* 84: 140~152, 1947
- 30) Ayliffe G A J, Davis A: Ampicillin levels in human bile. *Brit J Pharmacol* 24: 189~193, 1965
- 31) 谷村 弘, 湯川裕史: 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. 61~167, 医療ジャーナル社, 大阪, 1991
- 32) 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
- 33) Montay G, Bariety J, Jacquot C: Pharmacokinetics of the antibacteriophage pefloxacin in hepatic and renal disease. In: *Proceeding of 4th Mediterranean Congress on Chemotherapy*, Rhodes, Greece, 1984: 501~502
- 34) 大日本製薬総合研究所: D-galactosamine 誘発肝障害ラットにおける sparfloxacin の肝機能に及ぼす影響。(社内資料) 1986
- 35) 藤井敏彦, 吉川日出男, 吉田耕治, 宮崎 亀, 橋本昌久: ^{14}C 標識 AT-2266 のラットにおける体内動態。 *Chemotherapy* 32 (S-3): 117~135, 1984
- 36) Geller M: Nalidixic acid resistance: a second genetic character involved in DNA gyrase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 4772~4776, 1977
- 37) Sugino A: Mechanism of action of nalidixic acid: purification of *Escherichia coli* nalA gene product and its relationship to DNA gyrase and a novel nicking-closing enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 4767~4771, 1977
- 38) 谷村 弘, 斎藤 徹, 高橋 裕, 吉田圭介, 佐藤友信, 小林展章, 日笠頼則: 胆道感染症の化学療法XIII。Miloxacin の胆汁中移行とその臨床効果。 *Jpn J Antibiot* 34: 1335~1352, 1981
- 39) 白川 勝: 総胆管結紮 (ラット, イヌ) による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討。 *日消外会誌* 11: 359~368, 1978
- 40) 谷村 弘: 抗生剤の胆汁中移行と化学療法。 *Medical Tribune*: 20~22, 1984
- 41) Wright W E, Line V D: Biliary excretion of cephalosporins in rats: Influence of molecular weight. *Antimicrob Agents Chemother* 17: 842, 1980
- 42) Craig W A, Welling P G: Protein binding of antimicrobials: Clinical pharmacokinetics and therapeutic implications. *Clin Pharmacol* 2: 252, 1977
- 43) 鳥川治巳, 森田邦彦: 抗生剤の蛋白結合と臓器親和性。 *化学療法の領域*: No. 5, 1985
- 44) 堀 了平: 薬物の尿中および胆汁中排泄。 *日本臨床* 36: 258~264, 1978
- 45) MacGregor C A: Nature of liver failure due to complete biliary obstruction. *Arch Surg* 67: 878~901, 1953
- 46) Trams E G, Symenoidis A: Morphologic and functional changes in livers of rats after ligation or excision of the common bile duct. *Am J Path* 33: 13~25, 1957
- 47) 飯田吉隆: 電顕オートラジオグラフィーによる正常および胆管結紮ラット肝のビリルビン輸送。 *肝臓* 25: 897~906, 1984
- 48) 藤沢 洵: 胆汁酸の腸肝循環と胆汁酸プール。 *最新医学* 37: 1886~1895, 1982
- 49) Hosokawa S, Tagaya O, Mikami T, Nozaki Y, Kawaguchi A, Yamatsu K, Shamoto M: New rat mutant with chronic conjugated hyperbilirubinemia and renal glomerular lesions. *Lab Animal Sci* 42: 27~34, 1992
- 50) Kurisu H, Kamisaka K, Koyo T, Yamasuge S, Igarashi H, Maesawa H, Uesugi T, Tagaya O: Organic anion transport study in mutant rats with autosomal recessive conjugated hyper-bilirubinemia. *Life Sci* 49: 1003~1011, 1991
- 51) Criglar F J, Najjar V A: Congenital familial non-hemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 10: 169, 1952
- 52) Okolicsanyi L, Frei J: Activity of glucuronosyltransferase and glucuronidase enzymes in the gastrointestinal tract and in the kidney of male Wistar and Gunn rats. 4th international symposium on clinical enzymology, Conegliano Veneto Italy, 1972
- 53) Visser T J, Kaptein E: Glucuronodation of thyroid hormone in rat liver: Effects of in vivo treatment with microsomal enzyme inducers and in vitro assay conditions. *Endocrinology* 133: 2177~2185, 1993
- 54) ElAwady M, Chowdhury J R, Kesari K, van Es Helmuth, Jansen Peter L M, Lederstein M, Arias I M, Chowdhury N R: Mechanism of the lack of Induction UDP-glucuronosyltransferase activity in Gunn rats by 3-methylcholanthrene. *J Biol Chem* 265: 10752~10758, 1990
- 55) Hjelle J J, Hazelton G A, Klaassen C D: Increased UDP-glucuronosyltransferase activity and UDP-glucuronic acid concentration in THE small intestine of butylated hydroxyanisole treated mice. *Drug Metab Dispos* 13: 68~70, 1985
- 56) Iyanagi T: Molecular basis of multiple UDP-Glucuronosyltransferase Isoenzyme deficiencies in the hyperbilirubinemic rat (Gunn Rat). *J Biol Chem* 266: 24048~24052, 1991

Basic study of regulated factors on the metabolism and biliary transfer of fluoroquinolones

Shinji Iwakura, Hiroshi Tanimura and Kouichi Murakami

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

Many fluoroquinolones developed in Japan have good biliary transfer, and are put to clinical use for biliary tract infection. However, it is not regulated what kind of fluoroquinolone are suitable for chemotherapy of biliary tract infection. In this study, we examined biliary and urinary concentration of sparfloxacin (SPFX), pazufloxacin (PZFX), and DU-6859a, a new fluoroquinolone, and the rate of un-changed fluoroquinolones and their glucuronides in three kinds of hyperbilirubinemic rats. Where there was obstructive jaundice, each unchanged fluoroquinolone was transferred to bile at a lower rate than the control, but was excreted in the urine at a higher rate than the control. Both PZFX and DU-6859a was transferred to bile at the higher rate than SPFX. In EHBR, the excretion rate of both unchanged fluoro-quinolones and the associated glucuronides into bile decreased remarkably compared with the control, but the excretion rate of the associated glucuronides into urine increased compared with rats with obstructive jaundice, where whole UDP-glucuronic acid levels decreased. In the Gunn rat, each excretion rates into bile varied according to the kind of fluoroquinolone, due to varying affinities for plasma protein. PZFX and DU-6859a, which have a low binding rate to plasma protein, were excreted in bile at a higher level than SPFX. A proportion of fluoroquinolones may be metabolised by different isoenzymes of UDP-glucuronosyltransferase from bilirubin, because there were glucuronides of PZFX and DU-6859a in the bile of Gunn rats. Thus, the use of a fluoroquinolone as an antibacterial agent in patients with biliary tract infection may be affected by the grade of jaundice and level of liver dysfunction in these patients.