

【原著・基礎】

無菌マウスにおける DU-6859a の肝機能への影響と性差

岩倉 伸次¹⁾・谷村 弘¹⁾・落合 実¹⁾・岡 正巳¹⁾・久山 健²⁾¹⁾ 和歌山県立医科大学第 2 外科*²⁾ ビアンエトール慈愛診療所

(平成 8 年 9 月 24 日受付・平成 8 年 12 月 18 日受理)

DU-6859a の臨床試験において、他のニューキノロン系抗菌薬と比較して、軽度の肝機能検査値異常を呈する症例が約 8%とやや多いこと、しかも、その出現頻度は女性に比べ男性に多く出現することから、性差の認められることが示唆されている。その原因として、① DU-6859a による肝細胞障害、② DU-6859a の強力な抗菌力による腸内細菌叢の変化、③ 腸管内での 1 次胆汁酸から 2 次胆汁酸への変換の停止によるケノデオキシコール酸 (CDCA) の腸肝循環の増加、④ 肝で代謝される女性ホルモンの関与が推察される。そこで、腸内細菌が肝機能障害の原因になるか否かを検討するために、無菌マウスに高濃度と低濃度の DU-6859a を投与して、血液生化学検査値、胆嚢胆汁の胆汁酸濃度および組成の変化を検討した。その結果、GOT では、DU-6859a は高濃度投与群でも雄性マウスで 283 ± 56 IU/L、雌性マウスで 283 ± 56 IU/L と、コントロールの雄 598 ± 158 IU/L、雌 598 ± 124 IU/L と比較して肝機能異常も性差も認めなかった。一方、GPT でも、DU-6859a の高濃度投与群では、雄 42 ± 2 IU/L、雌 165 ± 40 IU/L と、有意な上昇は認めず、コントロールの雄 96 ± 22 IU/L、雌 177 ± 45 IU/L と比較して、性差を認めるが、肝機能異常は認めなかった。また、胆嚢胆汁の胆汁酸濃度とその組成も 4 群内に有意差を認めなかった。しかし、CDCA は DU-6859a の高濃度投与群で雌の方が雄よりも高い傾向を示した。したがって、無菌の雌性マウスは雄性マウスよりも GPT が 2 倍高く、DU-6859a の 50 mg/kg という高濃度投与では CDCA が増加傾向を示した。しかしながら、それらが肝機能検査値異常を呈することなく、臨床例など有菌状態では、DU-6859a の投与に起因する肝機能障害は腸内細菌叢が大きくかわっていると考えられる。

Key words: DU-6859a, 肝機能異常, 無菌マウス, 性差

キノロン系抗菌薬は肝臓で代謝され、一部はグルクロン酸抱合を受けるため、しばしば軽度の肝機能異常を呈する症例がある¹⁾。しかし、その発生頻度は非常に低く、自験例では sparfloxacin で 4%²⁾ に、pazufloxacin で約 3%³⁾ に認めたのみで、他のキノロン系抗菌薬 (norfloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, grepafloxacin) ではまったく認めなかった⁴⁻⁷⁾。

しかし、DU-6859a ((-)-7-[(7S)-7-amino-5-aza-spiro[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) の臨床試験において、他のニューキノロン系抗菌薬と比較して、軽度の肝機能検査値異常を呈する症例が約 8%とやや多い⁸⁻¹⁰⁾ ことが判明し、その出現頻度は男性に多く出現することから、性差の認められることが示唆されている。

肝機能検査値異常の原因として、① DU-6859a による肝機能障害、② 強力な抗菌力¹¹⁾ による腸内細菌叢の変化、特に *Escherichia coli* の死滅による大量のエンドトキシンの放

出が考えられるほか¹²⁾、③ 腸管内での CDCA などの 1 次胆汁酸から 2 次胆汁酸への変換の停止による CDCA の腸肝循環の増加¹³⁾ や、④ 肝で代謝される女性ホルモンの関与が推察されたが、特定されていない。

今回、腸内細菌の影響をまったく除外するために、実験動物として無菌マウス¹⁴⁾ を取り上げ、その雄性および雌性マウスに DU-6859a を経口投与し、屠殺時に行う GOT と GTP などの血液生化学検査値を比較し、性差および肝機能検査値異常の原因が腸内細菌の関与以外に存在するかどうか、また性差が存在するか否かを明らかにすることを目的とした。

I. 材料と方法

1. 実験動物

無菌マウス (ICR) は実験動物中央研究所で維持されているものを用いた。

マウスはケージごとにビニールアイソレーターの中で飼育し、アイソレーター内の温度は 23 ± 1 °C に、湿度は 50 ± 5 % に設定した。餌料は日本クレア製 CL-2

を、飲水は、水道水をそれぞれ高圧蒸気滅菌したものを用い、9週齢に成長した時点で実験に使用した。実験使用時の体重は雄で約35g、雌で約30gであった。

マウスの無菌性は、便を37℃のチオグリコロート培地に48時間培養後にコロニーを形成しないことによつて立証した。

2. 薬剤

DU-6859aは第一製薬株式会社から、提供された原末(Lot No. 0021)を使用した。

DU-6859aは0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁し、121℃のオートクレイブにて15分間加熱し滅菌した。negative controlとして0.5%のCMC水溶液と、positive controlとして α -naphthylisothiocyanate (ANIT, Sigma)¹⁵⁻²⁰⁾をオリーブ油に溶解したものをそれぞれ同じ条件で滅菌した。

3. 実験方法

無菌マウスは雄24匹、雌24匹、計48匹を使用した。G1: negative control, 0.5% CMC水溶液投与, G2: DU-6859a低用量(5mg/kg)投与, G3: DU-6859a高用量(50mg/kg)投与, G4: positive control, ANIT 40mg/kg投与の4群に分類し、それぞれ雌雄6匹ずつを使用した(Table 1)。

ビニールアイソレーター内で、経口ゾンデを用いて、G1~G3は同じ薬剤を1日1回7日間連続して強制胃内投与した。G4はG1群と同じ0.5%のCMC水溶液を6日間投与し、第6日目にのみANITを投与した。薬剤投与期間中の摂食と摂水は自由とした。

薬剤投与終了後、マウスにネンプタル0.7mg/kg腹腔内投与にて麻酔を行い、開腹して、胆嚢内胆汁を採取した。その後、右室を穿刺し採血し、マウスを犠死させた。血液は血清を分離し、胆汁とともに測定まで-20℃以下で凍結保存した。

4. 血液生化学検査

血清生化学検査は、自動分析器736-60E型でGOT, GPT, ALP, BUN, クレアチニンを測定した。

5. 胆汁中胆汁酸の測定

胆汁中の胆汁酸分画は、ガスクロマトグラフィー(GC)にて測定した。

まず、胆汁をエタノールで抽出し、アルカリ性下でn-ヘキサン洗浄し、コレステロールを除去後、pH1以下でエーテル抽出し、ジアゾメタン・エーテル溶液にてメチル化した。無水酢酸:酢酸:70%過塩素酸=10:14:0.1の溶液にてアセチル化し、中和後、再度エーテル抽出し、胆汁の熱安定性、揮発性を増加させた。

ガスクロマトグラフ装置は日立G3000型ガスクロマトグラフを、カラムはTC-1701キャピラリーカラム(GL-science, 0.25mm I.D.×30m)を用いた。キャリアガスはヘリウムを2.8kg/cm²で展開し、検出器はFIDを使用した。カラム温度は275~295℃、注入口と検出器温度を295℃とした。

6. 統計学的処理

測定結果から、各群による差および雌雄差を求め比較した。検定はWilcoxonの順位和検定を用い、5%以下を有意差ありと判定した。

II. 結 果

(1) GOT

雄性マウスでは、G1は598±158 IU/l (mean±SE)に対し、G2は450±135 IU/l, G3は283±561 IU/l, G4は1,012±78 IU/lであり、DU-6859aの投与はかえってGOTを有意に低下させた(p<0.05)。

雌性マウスでは、G1は598±124 IU/lに対し、G2は450±135 IU/l, G3は283±56 IU/l, G4は591±214 IU/lであり、DU-6859aの投与によりGOTの低下傾向を認めた。また、G2とG4の間で有意差を認めた(p<0.05)。

雌雄間で比較すると、ANIT投与では有意に雄が雌よりも強く影響を受けた(p<0.05, Fig. 1)。

(2) GPT

G1は雄性マウスの96±22 IU/lに対し、雌は177±45 IU/lと雌が高かった。G2は雄の108±29 IU/lに対し、雌は132±28 IU/lと差がなかった。G3は雄の42±2 IU/lに対して、雌は165±40 IU/lと4倍も高値

Table 1. The number of germ-free mice in experimental groups

Group	Treatment	Number of animals	
		male	female
1	0.5%CMC solution*	6	6
2	DU-6859a 5 mg/kg	6	6
3	DU-6859a 50 mg/kg	6	6
4	ANIT 40 mg/kg**	6	6

*Negative control

**Positive control

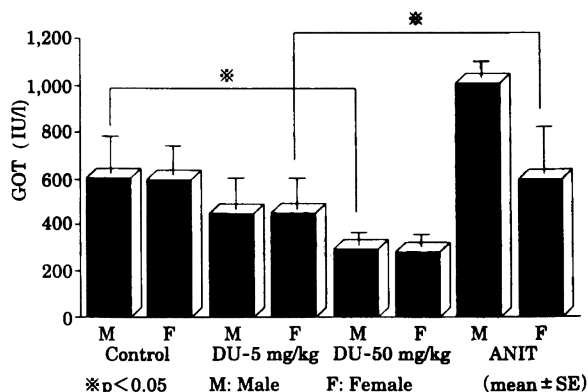


Fig. 1. Serum GOT level in germ-free mice after low and high dosage of DU-6859a and ANIT.

を示したが ($p < 0.05$), コントロールとの差はなかった。G 4 は雄が 211 ± 21 IU/l で, 雌が 102 ± 27 IU/l で ANIT による影響は雄に強く現われた。

すなわち, DU-6859a の高用量投与では, 雄の方に GPT の低下が認められたが, ANIT の肝機能障害とは異なった反応であった (Fig. 2)。

(3) ALP

雄性マウスの G 1 は 203 ± 25 IU/l に対し, 雌は 257 ± 39 IU/l と高い傾向を示した。G 2 は雄は 157 ± 9 IU/l, 雌は 256 ± 25 IU/l と同様の傾向を示し, G 3 では雄は 170 ± 6 IU/l, 雌は 294 ± 13 IU/l と有意に高値を示した ($p < 0.05$)。G 4 も雄は 153 ± 12 IU/l, 雌は 253 ± 14 IU/l で雌の方が高い傾向を示した。DU-6859a は高用量投与においてのみ雌の方が高くなったが, コントロールとの差はなかった (Fig. 3)。

(4) 胆嚢胆汁の総胆汁酸濃度

G 1 は, 雄性マウスの 66.6 ± 5.1 mg/ml に対し, 雌は 83.7 ± 8.5 mg/ml とやや高値を示した。G 2 は, 雄の 92.9 ± 6.8 mg/ml に対し, 雌は 99.6 ± 2.8 mg/ml と差がなく, G 3 は, 雄の 73.7 ± 3.4 mg/ml に対し, 雌は 89.1 ± 7.0 mg/ml とやや雌の方が高かった。G 4 は, 雄の 71.9 ± 2.3 mg/ml に対し, 雌は 100.5 ± 3.2 mg/ml

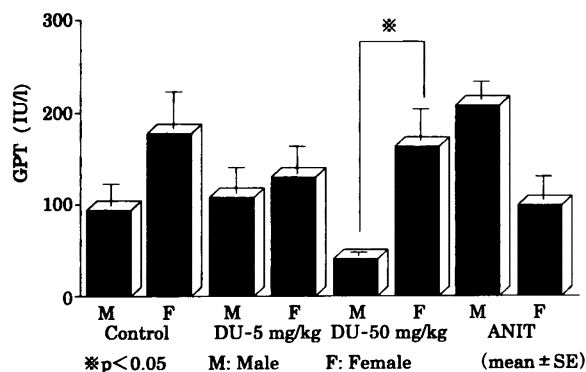


Fig. 2. Serum GPT level in germ-free mice after low and high dosage of DU-6859a and ANIT.

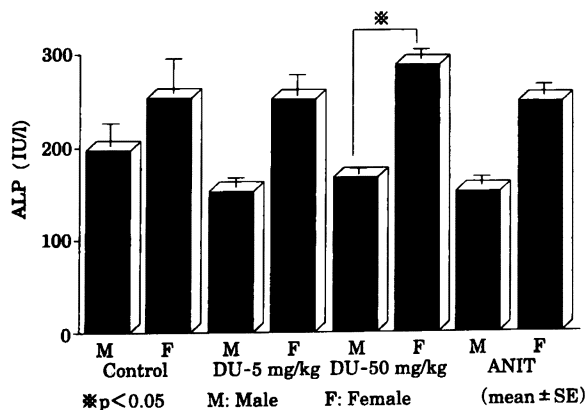


Fig. 3. Serum ALP level in germ-free mice after low and high dosage of DU-6859a and ANIT.

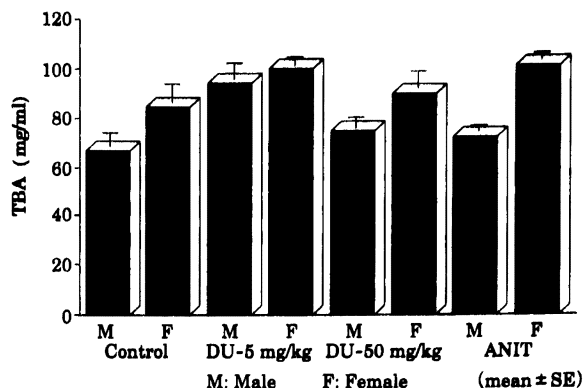


Fig. 4. Total bile acids in the gallbladder bile of germ-free mice after low and high dosage of DU-6859a and ANIT.

と有意に高値であった ($p < 0.05$, Fig. 4)。

(5) 胆嚢胆汁の胆汁酸分画

雄性, 雌性マウスのいずれの群でも, 大部分は β -ムリコール酸 (β -MCA) であるが, そのほか, コール酸 (CA), CDCA, デオキシコール酸 (DCA), ウルソデオキシコール酸 (UDCA) を検出した。その組成比は, いずれの群でも一次胆汁酸は β -MCA, CA, CDCA の順で多く, また, UDCA も 1.6~2.1% 認めた。2 次胆汁酸の DCA は痕跡程度認めた。

胆汁酸組成を比較すると, G 3 で雄性マウスで CDCA が $1.0 \pm 0.2\%$ に対して, 雌で $1.5 \pm 0.1\%$ と高い傾向を示したが, DU-6859a 投与による有意な増減は認めなかった (Table 2)。また, 他の胆汁酸では有意な増減は認めなかった (Table 3)。

(6) BUN

雄性マウスの G 1 の 17.7 ± 1.6 mg/dl に対し, G 2 は

Table 2. Bile acid composition in the gallbladder bile of male germ free mice

Group	CA (%)	CDCA (%)	UDCA (%)	DCA (%)	β -MCA (%)
1	24.1 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	1.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.0	72.6 \pm 0.3
2	24.9 \pm 0.6	0.8 \pm 0.2	2.1 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	71.3 \pm 0.8
3	24.7 \pm 1.2	1.0 \pm 0.2	2.0 \pm 0.2	0.9 \pm 0.1	71.4 \pm 1.0
4	26.1 \pm 1.1	0.8 \pm 0.1	1.6 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	70.7 \pm 1.1

(mean \pm SE)

Table 3. Bile acid composition in the gallbladder bile of female germ free mice

Group	CA (%)	CDCA (%)	UDCA (%)	DCA (%)	β -MCA (%)
1	28.9 \pm 0.8	1.0 \pm 0.2	2.3 \pm 0.1	1.9 \pm 0.7	65.8 \pm 0.2
2	28.1 \pm 0.8	1.0 \pm 0.2	2.2 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	68.2 \pm 0.8
3	29.6 \pm 0.6	1.5 \pm 0.1	2.4 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1	65.8 \pm 0.6
4	31.0 \pm 1.2	1.1 \pm 0.1	2.2 \pm 0.0	1.3 \pm 0.1	64.5 \pm 1.2

(mean \pm SE)

19.7 ± 0.6 mg/dl, G 3 は 24.2 ± 1.3 mg/dl と DU-6859a の高用量投与で上昇傾向を示した。しかし, ANIT 投与の G 4 は 13.3 ± 1.5 mg/dl と上昇しなかった。

一方, 雌性マウスでは G 1 の 14.2 ± 1.7 mg/dl に対し, G 2 は 15.3 ± 1.1 mg/dl, G 3 は 17.8 ± 1.5 mg/dl と同様に上昇傾向を示した。しかし, ANIT 投与の G 4 群は 11.2 ± 1.4 mg/dl と正常と差はなかった。

雌雄間で比較すると, G 2, G 3 のいずれも雄性マウスの方が有意に高値を示した ($p < 0.05$, Fig. 5)。

(7) 血清クレアチニン

雄性マウスの G 1 の 0.4 ± 0.1 mg/dl に対し, G 2 は 0.3 ± 0.0 mg/dl, G 3 は 0.5 ± 0.0 mg/dl, G 4 は 0.3 ± 0.0 mg/dl であり, 雌性マウスも G 1 の 0.4 ± 0.1 mg/dl に対し, G 2 は 0.3 ± 0.0 mg/dl, G 3 は 0.3 ± 0.0 mg/dl, G 4 は 0.3 ± 0.0 mg/dl で, DU-6859a の投与および ANIT による有意な上昇は認めなかった。雌雄間で比較すると, G 3 間で有意に雄性ラットが高値を示した ($p < 0.05$, Fig. 6)。

III. 考 察

DU-6859a は, 1988 年に第一製薬株式会社において新規に合成されたニューキノロン薬である。その前期

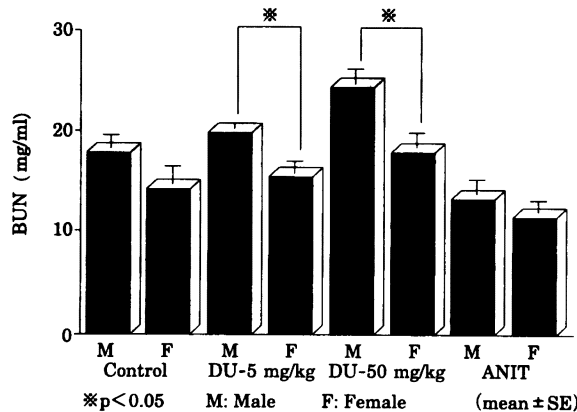


Fig. 5. Serum BUN level in germ-free mice after low and high dosage of DU-6859a and ANIT.

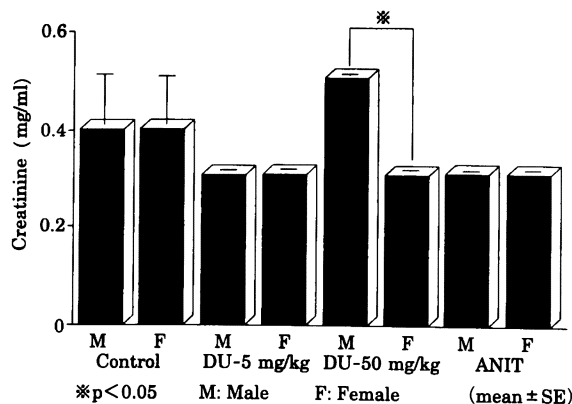


Fig. 6. Serum creatinine level in germ-free mice after low and high dosage of DU-6859a and ANIT.

第II相臨床試験の結果, GPTの上昇が7.7%, GOTの上昇が3.8%と, 他のニューキノロン薬よりも肝機能異常の副作用の発生頻度が高く, また, その出現頻度に性差が認められ, 男性に多く出現することが示唆されている¹⁰⁾。

肝機能検査値異常の原因として推測されるものとして, まず, 強力な抗菌力による腸内細菌叢の変化があげられる。DU-6859a は, 他のニューキノロン薬と比較して, グラム陰性桿菌に対する抗菌力が, *E. coli* では MIC₉₀が ofloxacin (OFLX) の 0.39 μg/ml に対し, DU-6859a は 0.05 μg/ml, また, キノロン耐性 *Pseudomonas aeruginosa* では OFLX の >100 μg/ml に対し, DU-6859a は 12.5 μg/ml と非常に強力である¹¹⁾。したがって, 腸内細菌が死滅し, 溶菌した結果, エンドトキシンが大量に放出され, ここでは, 門脈血中のエンドトキシン値を定量してはいないが, それが経門脈的に肝臓に侵入し, 肝機能検査値異常を惹起すると考えられる。

次に, 肝組織における胆汁酸組成の変化が考えられる。正常時には, CA や CDCA のような 1 次胆汁酸は一般に遠位回腸で再吸収されるが, 吸収をまぬがれた一部の 1 次胆汁酸は大腸で腸内細菌によって 7 α 位の脱水酸化を受けて, それぞれ DCA, リトコール酸 (LCA) などの 2 次胆汁酸に変化する。2 次胆汁酸は 1 次胆汁酸よりも排泄されやすく, DCA の 50~70 %, LCA の 65 % は再吸収されずに排泄される¹²⁾。

しかし, 腸内細菌がほとんど死滅してしまうと, 強い細胞毒性を示す 1 次胆汁酸である CDCA が LCA に変化されないため, 肝障害を起こす可能性も否定できない。

また, 1 次胆汁酸から 2 次胆汁酸へ化学変化が行われないため, 胆汁酸が効率よく再吸収され肝に達しても, それが negative feedback となって, コレステロールから胆汁酸生成成に向かわないため, 肝組織内にコレステロールが貯留し, 肝障害を起こすことが考えられる。

他方, 性差が認められたことは, 肝組織内に貯留したコレステロールから同ジステロイドとして性ホルモンの代謝に異常をきたし, 肝障害を惹起する物質を合成したとも考えられる。

最後に, DU-6859a 自体がなんらかの肝細胞障害を引き起こすという考え方も可能である。

そこで, 我々は腸内細菌の関与の有無を明らかにするために, 無菌マウスに DU-6859a を投与して血液生化学検査値と胆嚢胆汁の胆汁酸分画を測定した。

無菌状態にて系統維持されてきた無菌マウスでは, ウイルス以外の微生物は有していないため²²⁾, 腸内細菌叢も欠落している。そのため, 1 次胆汁酸を 2 次胆汁酸に変換できないため²³⁾, 胆汁酸代謝が有菌マウスとは

かなり異なっているはずである。

一般に、胆汁酸代謝は腸内細菌叢によって円滑に行われており、1次胆汁酸を2次胆汁酸に変換するだけでなく、死菌やエンドトキシンは胆汁酸の消化管壁からの再吸収を抑制し、余分な胆汁酸を排泄している²⁴⁾。

無菌マウスでは、高濃度の胆汁酸（特にCDCA）が効率よく腸管から再吸収されるために腸管の粘膜が萎縮し、壁が薄くなり、盲腸が異常拡大するという特徴がある²⁴⁾。

さらに、無菌マウスに過剰な胆汁酸、もしくはコレステロールを負荷すると、胆汁酸生成が停止し、脂肪肝となり、高度の場合は死亡する²⁵⁾。

したがって、無菌マウスでは、その胆汁酸代謝に腸内細菌叢の有無がまったく関与しないことから、肝障害が腸内細菌叢の影響を受けたものか否かを決定するのに非常に適しており、DU-6859aの投与で無菌マウスでもconventionalなマウスと同様に肝障害が起きるのなら、腸内細菌叢の関与は否定できると考えてよい。

ANITは急速に肝内胆汁うっ滞を発現する化学物質である¹⁶⁾。ANITの投与により、急速に肝細胞内に胆汁酸の代謝障害と輸送系に異常を生じ、毛細胆管の胆汁分泌が著しく障害され、胆管上皮の変性、壊死による管腔内閉塞を起こし、高ビリルビン血症を起こす^{18,19)}。投与後15時間で胆汁酸が著しく減少すること、またマウスは他の動物と比較してANITに対する感受性ももっとも高いことから²⁰⁾、positive controlとして使用した。柴田らは¹⁷⁾、ラットにANITを50 mg/kg投与すると、GOTが対照の4倍に増加したと報告しているので、マウスの場合、そのANITに対する感受性から投与量は40 mg/kgと設定した。

和田の報告では、無菌マウスにおけるGOT、GPTは、それぞれ平均296 U、48 Uである²⁶⁾のに対して、今回の無菌マウスでは雌雄いずれもGOT、GPTが高く、同時にALPも高いことから、DU-6859a非投与の無菌マウスですでに軽度の肝機能障害が存在していることが疑われた。これは、placeboの連日におよぶ強制経口投与によるストレスが原因であるかもしれない。

無菌マウスの胆嚢胆汁における胆汁酸組成は、conventionalなマウスと比較して²⁷⁾、LCAは認められず、DCAはごく微量であった。また、 β -MCAがCAよりも圧倒的に多くなっているのは、無菌マウスの自衛作用としてCDCAをもっとも安全で²⁸⁾、再吸収されない β -MCAに変換し排泄しているものと思われる。また、UDCAの出現はCDCAから β -MCAに変換される過程において検出されたものと考えた。

ANIT投与群では、雄性マウスのみGOT、GPTが上昇した。これは、単にANITの投与量が少なかったことだけではなく、胆汁中の胆汁酸組成がほとんど変化していないことから、無菌マウスではANIT投与に

よる肝機能異常が起こりにくいと考えられる。また、雌雄差が出たことから、原因は不明だが、雄の方が雌よりANITの影響を受けやすいものと考えられる。

本来、conventionalなマウスにANITを投与すると、ANITの胆汁うっ滞作用により1次胆汁酸から2次胆汁酸への変換が障害され、肝組織中のCAとCDCAの濃度が増加する。しかし、CDCAは細胞障害性が強いので、CDCA濃度が増加すると、 β -MCAに至る経路が活性化されて生体の安全を保持している¹⁴⁾。すなわち、胆汁酸が排泄できないために、より安全な胆汁酸に変換しているのは無菌マウスも同じであり、ANITが肝細胞を直接障害する薬物ではなく、単なる胆汁うっ滞を起こさせる薬剤とするならば、無菌マウスではANITによる障害は受けにくいのでないだろうか。

さて、DU-6859aの投与は、5 mg/kgの低用量投与と50 mg/kgの高用量投与のいずれにおいても、臨床例で観察されたようなGOT、GPTの上昇は認めなかった。

さらに雌雄で比較すると、GPTとALPがDU-6859a高用量投与では逆に雌性マウスの方が有意に高値を示した。

この成績から、上述した肝機能検査値異常の原因を考察すると、まず、①ホルモン関与説は臨床例と無菌マウスの結果が逆になったことから否定できる。次に、②細菌の死滅によるCDCAの腸肝循環の増加説であるが、これはconventionalなマウスにDU-6859aを投与して胆汁酸組成を比較しないと確定できない。少なくとも、③無菌マウスにDU-6859aを投与しても胆汁中のCDCAやその変換型である β -MCAは増加していないことがわかったのでDU-6859a自体はなんら肝機能異常を引き起こす副作用を保持していない。

同様に、④エンドトキシン関与説もconventionalなマウスにDU-6859aを投与して門脈血中のエンドトキシン濃度を定量しないことには確定はできないが、無菌マウスでは臨床例とまったく反対の結果が出たことから、十分肯定できる説である。

したがって、今後、conventionalなマウスにDU-6859aを投与して、いかなる頻度で肝機能検査値異常を引き起こすか検討せねばならないものの、無菌マウスにDU-6859aを投与した一連の実験から、DU-6859a投与による肝機能検査値異常は腸内細菌の影響であることが示唆され、臨床例ではDU-6859aの抗菌力の強さに大いに影響を受けたものであると思われる。

以上の結果から、臨床例におけるDU-6859aの投与にあたっては、投与量の減量、もしくは抗菌性物質耐性の乳酸菌製剤を投与するなど、腸内細菌叢を保護しながら使用する必要性が示唆された。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、原末を提供して頂いた第一製薬株式会社、施設およびマウスを提供して頂いた実験動物中央研究所研究員の皆様、生化学検査および胆汁中胆汁酸分画を測定して頂いた三菱化学ピーシーエルに深謝致します。

文 献

- 1) 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
- 2) 谷村 弘, 石本喜和男, 湯川裕史, 他: 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
- 3) 村上浩一, 谷村 弘, 福 昭人, 他: ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および外科感染症における臨床効果。Chemotherapy 43 (S-2): 431~442, 1995
- 4) 谷村 弘, 吉田圭介, 小林展章, 他: 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
- 5) 谷村 弘, 小林展章, 斎藤 徹, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXVII) -BAYO 9867 (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
- 6) 谷村 弘, 大西博信: 胆道感染症の化学療法 (XXXVII) Levofloxacin の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度及び臨床効果。Jpn J Antibiotics 45-5: 556~563, 1992
- 7) 谷村 弘, 内山和久, 柏木秀夫, 他: 新しいキノロン系抗菌薬 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。Chemotherapy 43 (S-1): 443~453, 1995
- 8) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: 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
- 9) Nukiwa T, Shimada K, Hara K, et al.: Preliminary report on DU-6859a for lower respiratory tract infection. J Infect Chemother 1: 201~206, 1996
- 10) Kawada Y, Saito I, Kamidono S, et al.: Preliminary report on DU-6859a for urinary tract infection. J Infect Chemother 1: 139~146, 1996
- 11) Sato K, Hoshino K, Tanaka M, et al.: Antimicrobial activity of DU-6859a, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 36: 1491~1498, 1992
- 12) Liehr H, Grun M, Thiel H, et al.: Endotoxin-induced liver necrosis and intravascular coagulation in rats enhanced by portacaval collateral circulation. Gut 16: 429~436, 1975
- 13) Kuroda T, Okuda K: Bile acids in hepatic bile in liver disease. Acta hepatogastroenterol 21: 120~126, 1974
- 14) Wagner M: Determination of germ free status. Ann N. Y. Acad. Sci. 78: 89~101, 1959
- 15) 前山豊明: α -Naphthylisothiocyanate による実験的胆汁うっ滞症の研究。肝臓 18: 645~655, 1977
- 16) 福本陽平: α -naphthylisothiocyanate による肝内胆汁うっ滞の発生機構。肝臓 19: 647~656, 1978
- 17) 柴田 浩, 加藤大岳: ラットおよびイスにおける α -ナフチルイソチオシアン酸投与後の血清 GOT, GPT 活性およびビリルビン値の動態。山口大学農学部学術報告 37: 69~81, 1989
- 18) Eliakim M, Eisner M: Experimental intra-hepatic obstructive jaundice following ingestion of α -naphthyl-iso-thiocyanate. Bull Res Council Israel 8 E: 7, 1959
- 19) Goldfarb S, Singer E J: Experimental cholangitis due to α -naphthylisothiocyanate (ANIT). Am J Pathol 40: 685, 1962
- 20) Capizzo F, Roberts R J: α -Naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced hepatotoxicity and disposition in various species. Toxicol Appl Pharmacol 19: 176, 1971
- 21) 藤沢 冽: 胆汁酸の腸肝循環と胆汁酸プール。最新医学 37: 1886~1895, 1982
- 22) 久山 健: 無菌生物の急性肺炎による反応とその理論的背景。無菌生物 10: 12~14, 1980
- 23) 久山 健: 腸内細菌叢と胆汁酸代謝。日外宝 48: 511~516, 1979
- 24) 久山 健: 腸内細菌叢と下部消化管に関する外科的形態学の研究。日外会誌 81: 429~436, 1975
- 25) 中尾 充: コレステロール系胆石形成における食餌性因子と腸内細菌との関連性について。とくに無菌動物を使用した実験的研究。日消外会誌 15: 870~876, 1982
- 26) 和田英理: 胆汁性腹膜炎の病態におよぼす細菌性因子に関する研究。日消外会誌 14: 59~68, 1981
- 27) Eyssen H, Parmentier G, Mertens A: Sulfated bile acids in germ-free and conventional mice. Eur J Biochem 66: 507~514, 1976
- 28) Greim H, Popper H: Mechanism of cholestasis 5. Bile acid in normal rat livers and in those after bile duct ligation. 63: 837, 1972

Basic study on the Dose of DU-6859a that induces liver dysfunction

Shinji Iwakura¹⁾, Hiroshi Tanimura¹⁾, Minoru Ochiai¹⁾,
Masami Oka¹⁾ and Takeshi Kuyama²⁾

¹⁾ Second Department Surgery, Wakayama Medical School, 27 Shichibancho, Wakayama 640, Japan

²⁾ Bian-etoru kyouai clinic

Patients treated with DU-6859a developed liver dysfunction more often than patients given any other fluoroquinolone, and the rates of occurrence of liver dysfunction differ according to sex, with males occurrence more common in more than females. The causes of liver dysfunction are thought to be hepatic cell obstruction by DU-6859a, changes in intestinal bacteria as a result of the high antibacterial potency of DU-6859a, increases in cheno-deoxycholic acid in the enterohepatic circulation as a result of blocking conversion of primary bile acids to secondary bile acids, or related to female hormones. Accordingly, to determine whether intestinal bacteria cause the liver dysfunction we administered low and high doses of DU-6859a to germ-free mice, carried out serum biochemistry tests, measured concentrations of bile acids in the gallbladder and bile acid components, and assessed whether that suffered from liver dysfunction or not. The GOT values of the male mice averaged 598 ± 158 IU/l in the controls and 283 ± 56 IU/l in the high-dose DU-6859a group, and in female mice, 598 ± 124 IU/l in the controls and 283 ± 56 IU/l in high-dose DU-6859a group and the difference between these groups. GPT values in the male mice were 96 ± 22 IU/l in the controls and 42 ± 2 IU/l in the high-dose DU-6859 group and in the female mice, 177 ± 45 IU/l in the controls and 165 ± 40 IU/l in the high-dose DU-6859a group. There was no significant differences between these groups, and there were no significant differences between the bile acids in the gallbladder or bile acids components in the four groups. Liver dysfunction caused by DU-6859a proved to be strongly related to intestinal bacteria.