

【原著・臨床試験】

胆道感染症に対する prulifloxacin の臨床的検討

品川 長夫^{a) b) 1)} * · 真下 啓二¹⁾ · 石川 周²⁾ · 谷口 正哲³⁾ · 國井 康男⁴⁾
 正宗 良知⁴⁾ · 岩井 重富^{b) 5)} · 国松 正彦⁶⁾ · 清水 武昭⁶⁾ · 谷村 弘⁷⁾
 村上 浩一⁷⁾ · 岩橋 秀幸⁸⁾ · 三島 秀雄⁸⁾ · 田伏 克惇⁹⁾ · 杉本 恵洋^{9) **}
 小林 康人¹⁰⁾ · 上畑 清文¹⁰⁾ · 岡 統三¹¹⁾ · 横山 隆^{b) 12)}

¹⁾ 名古屋市立大学医学部第一外科, ²⁾ 名古屋市立緑市民病院外科,

³⁾ 泰玄会病院外科, ⁴⁾ 国立仙台病院外科,

⁵⁾ 日本大学医学部第三外科, ⁶⁾ 信楽園病院外科,

⁷⁾ 和歌山県立医科大学第二外科, ⁸⁾ 阪南市立病院外科,

⁹⁾ 国立大阪南病院外科, ¹⁰⁾ 和歌山労災病院外科,

¹¹⁾ 国保野上厚生総合病院外科, ¹²⁾ 広島大学医学部総合診療部,

現: 名古屋市厚生院, **現: 国立南和歌山病院

^{a)} 論文執筆者, ^{b)} 小委員

(平成 8 年 12 月 26 日受付・平成 9 年 1 月 31 日受理)

新しく開発されたキノロン系経口抗菌薬 prulifloxacin (PUFX) の胆道感染症に対する臨床評価を目的として、全国 6 基幹施設とその関連施設による共同研究を実施し、以下の成績を得た。PUFX は、原則として 200 mg を 1 日 2 回、3~10 日間投与した。総投与例 22 例中、除外・脱落 4 例を除いた 18 例の有効率は 88.9% (16/18) であった。胆汁中より起炎菌が検出された 3 例は、いずれも複数菌感染であり、細菌学的効果は消失、部分消失、不変各 1 例であった。安全性に関しては副作用評価採用例 21 例中、発疹 (中等度)、下痢 (軽度) 各 1 例が認められたが、いずれも一過性で速やかに消失した。また臨床検査値異常変動は評価採用例 19 例中、全例において認められなかった。以上の成績より、PUFX は胆道感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

Key words: 胆道感染症, prulifloxacin, ニューキノロン

Prulifloxacin (PUFX) は日本新薬株式会社にて合成され、明治製薬株式会社と共同開発中のプロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬である。以下本論文では、PUFX の抗菌活性本体を UFX と略記する。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され、抗菌活性本体 UFX として体内に分布する。

活性本体である UFX はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* などのグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示す。本剤についてはすでに多くの基礎的・臨床的検討がなされ、それらの成績は第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1994 年 12 月, 名古屋) の新薬シンポジウムで報告された¹⁾。

外科領域におけるこれまでの臨床的検討では、200 mg 1 日 2 回を中心に投与され、有効率は 90.4% (122/135) であった。そのなかで胆のう炎・胆管炎に対しては 11 例に投与され 10 例が有効以上の成績であった。また組織移行についても検討されており、検討の結果、200 mg 単回投与では

最高 2.88 $\mu\text{g/g}$ (6 時間)、反復投与 (200 mg \times 2 回 \times 3 日) では 0.35~3.36 $\mu\text{g/g}$ の胆のう組織中濃度が認められ、胆汁中濃度も 200 mg 単回投与において最高 51.96 $\mu\text{g/ml}$ (4 時間) と良好な移行を示している。

外科領域を含む 8 領域での臨床的検討の結果、副作用発現率は 3.5% (71/2,024) で消化器症状が主であった。臨床検査値異常変動は 4.7% (81/1,726) に観察され、GOT, GPT の上昇、好酸球の増多が主であった。外科領域においては、副作用発現率は 2.2% (3/142) であり、前述の有効性も勘案し、外科領域感染症に対する PUFX の高い臨床的有用性が示唆された。

今回、胆のう炎、胆管炎に対する有用性をさらに検討したのでその成績を報告する。

なお、本試験は厚生省業務局長通知 (薬発第 874 号平成元年 10 月 2 日付) 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守して実施した。

I. 対象および方法

1994年4月より1995年3月までに表記10施設を受診した胆道感染症患者22例を対象とした。試験開始に先立ち患者本人に本剤の概要および治験の目的・内容について説明し、治験参加について患者の自由意思による同意を原則として文書で得ることとした。

本剤の用法・用量は原則として1回200mgを1日2回経口投与し、投与期間は3~10日間とした。他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤との併用は禁止し、抗炎症薬、解熱鎮痛薬、制酸薬、鉄化合物など薬効評価に影響をおよぼすと考えられる薬剤との併用は避けた。

臨床効果は、胆道感染症の自他覚所見(体温、悪寒・戦慄、黄疸、悪心・嘔吐、疼痛、胆汁性状、圧痛、膨満感、筋性防御等)の改善や臨床検査値(WBC, CRP, ESR)の推移をもとに「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階および「判定不能」で判定した。細菌学的効果は、投与前後に胆汁より分離された検出菌をもとに、起炎菌を推定し、その消長により「消失」「減少または部分消失」「菌交代」「不変」の4段階および「判定不能」で判定した。また、随伴症状あるいは臨床検査値異常変動が発現した場合は被験薬との因果関係について検討した。なお、副作用の程度および臨床検査値異常変動の有無の判断は、化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用・臨床検査値異常の判定基準」²⁾を参考とした。

本試験終了後、小委員会において各症例の臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性の採否について検討するとともに、治験担当医師による判定の妥当性を検討した。なお、臨床効果判定の検討は、原則として以下の判定基準に従った。

「著効」: 投与3日で主要自他覚症状・所見の改善または消失が得られたもの

「有効」: 投与5日で主要自他覚症状・所見の改善または消失が得られたもの

「やや有効」: 投与7日で主要自他覚症状・所見の改善または消失が得られたもの

「無効」: 7日以上投与しても主要自他覚症状・所見の改善しないもの、あるいは症状が悪化したもの

ただし、基準に合致しない症例については、疾患の種類、臨床症状・所見の推移、併用薬剤、菌の消失などを考慮し、個々に判定の妥当性を検討した。

II. 結果

1. 症例構成

Fig. 1に示す通り総投与例22例中各評価の採用例は、臨床効果18例、副作用21例、臨床検査値異常変動19例、有用性19例であった。除外・脱落理由については図中に示す。

2. 患者背景

臨床効果判定採用例18例の背景因子をTable 1に示す。年齢は33~89歳(平均67.5歳)、性別は男性14

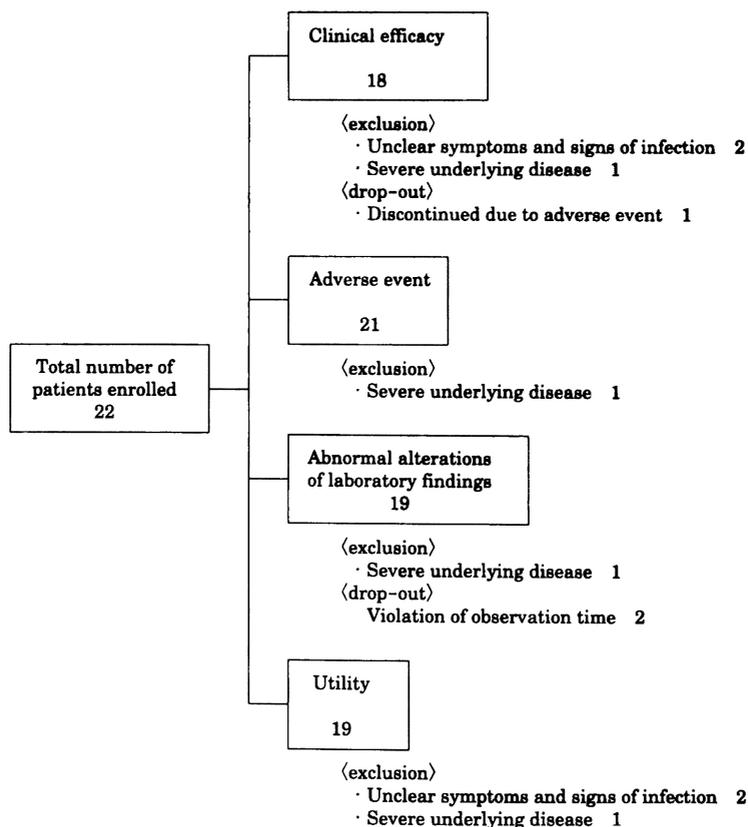


Fig. 1. Number of patients evaluated.

Table 1. Background of patients evaluated for clinical efficacy

Age (yr)	range	33~89
	average \pm SD	67.5 \pm 14.8
Sex	male	14
	female	4
Diagnosis	cholecystitis	7
	cholangitis	9
	cholecystocholangitis	2
Severity	mild	1
	moderate	17
Dose (mg \times times/day)	100 \times 2	1
	200 \times 2	17
Duration of treatment (days)	~ 3	1
	4~ 5	3
	6~ 7	10
	8~10	4

例, 女性 4 例で, 70 歳代男性が 6 例ともっとも多かった。疾患の内訳は, 胆のう炎 7 例, 胆管炎 9 例, 胆のう胆管炎 2 例であった。感染症重症度は中等症 17 例, 軽症 1 例であった。1 日投与量・投与方法は, 200 mg 1 日 2 回投与が 17 例と多くを占め, 投与期間は 6~7 日間がもっとも多かった。

3. 臨床効果

成績を Table 2 に示した。臨床効果は, 著効 9 例, 有効 7 例, やや有効, 無効各 1 例で有効率 88.9 % (16/18) であった。1 日投与量別にみると, 100 mg 1 日 2 回投与 1 例はやや有効であり, 200 mg 1 日 2 回投与例 17 例では無効 1 例を除く 16 例が有効以上の成績であった。また, 重症度別では, 軽症 1 例は著効, 他の 17 例はすべて中等症であり 15 例が有効以上の成績であった。

4. 細菌学的効果

胆汁中に起炎菌が検出された 3 例 (著効 2 例, 有効 1 例) は, いずれも複数菌感染例であり, 検出菌は *Escherichia coli* + *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas* sp. + *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila* + *Staphylococcus epidermidis* であった。細菌学的効果は各々消失, 部分消失, 不変であり *E. coli*, *E. faecalis*, *Pseudomonas* sp. が消失した。

5. 副作用および臨床検査値異常変動

副作用評価採用例 21 例中, 本剤投与に起因すると考えられる副作用は, 発疹, 下痢が各 1 例認められた。発疹は中等度で強カミノファーゲンC[®] を投与し, 翌日消失した。下痢は軽度であり投与継続していたが, 1 日休業することにより消失した (Table 3)。

また, 本剤投与の因果関係が疑われる臨床検査値異常変動 (悪化) は評価採用例 19 例中には認められなかった。

III. 考 察

プロドラッグ型キノロン系抗菌薬 PUFX の胆道感染

症に対する臨床評価を検討した。今回の臨床効果判定例は 18 例であるが, これに新薬シンポジウム発表の 11 例を加えた計 29 例について, 以下に考察を述べる。

投与前に胆汁より分離された起炎菌は, グラム陽性菌 7 株, グラム陰性菌 14 株であり, その消長を Table 4 に示す。消失率は, グラム陽性菌 4/7, グラム陰性菌 78.6 % (11/14) であり, 全体で 71.4 % (15/21) であった。既存同系薬では ofloxacin (OFLX) 66.3 %, ciprofloxacin (CPF) 75.0 %, tosufloxacin (TFLX) 63.2 % と報告されており⁹⁾, 本剤の成績は他剤とほぼ同等であった。また, 分離された起炎菌 21 株中 MIC を測定した 16 株 (グラム陽性菌 6 株, グラム陰性菌 10 株) の range, MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 5 に示す。MIC₅₀ は TFLX が 0.10 μ g/ml ともっとも低く, UFX は 0.78 μ g/ml であった。MIC₉₀ をみると, UFX は 1.56 μ g/ml で CPF と同等であり, TFLX (3.13 μ g/ml), OFLX (12.5 μ g/ml) より, 各々 2 倍, 8 倍強い抗菌活性を示した。

一方, 胆道系への移行を検討した結果, 単回投与 (200 mg) 後の胆のう組織中最高濃度は 2.88 μ g/g (投与 6 時間後), 胆のう胆汁中最高濃度は 51.96 μ g/ml (投与 4 時間後) であった⁴⁾。また, 連続投与 (200 mg \times 2 回 \times 3 日) においても胆のう組織 0.35~3.36 μ g/g, 胆のう胆汁 (0.05~42.2 μ g/ml と良好な移行を示した⁹⁾。連続投与での結果を既存同系薬と比較すると, OFLX (200 mg \times 3 回 \times 3 日) では 2.81~9.88 μ g/g, 2.65~36.6 μ g/ml, CPF (200 mg \times 3 回 \times 3~4 日) では 0.34~4.92 μ g/g, 5.84~23.2 μ g/ml, TFLX (150 mg \times 3 回 \times 3 日) では 0.32~2.8 μ g/g, 0.15~29.2 μ g/ml⁹⁾ とほぼ同等であった。

PUFX が投与された胆道感染症 29 例についての臨床効果は, 著効, 有効各 13 例, やや有効 1 例, 無効 2 例で有効率 89.7 % (26/29) であり, 既存同系薬の OFLX 81.3%⁹⁾ CPF 77.8%⁷⁾ TFLX 86.7%⁹⁾, sparfloxacin (SPFX) 83.9%⁹⁾, levofloxacin (LVFX) 73.1%¹⁰⁾ と同等以上の効果であった。また, 各薬剤の著効率をみても本剤 44.8 % (13/29) に対し OFLX 12.5 % (4/32) CPF 11.1 % (2/18), TFLX 13.3 % (2/15), SPFX 19.4 % (6/31), LVFX 19.2 % (5/26) と本剤がもっとも高かった。

一方 29 例中やや有効が 1 例, 無効が 2 例みられたが, やや有効例は胆のう炎の症例で 100 mg \times 2 回 \times 7 日投与であり, シメチジン併用による本剤の吸収性の低下が, また無効 1 例は胆管炎でありドレナージ未施行例で中等度の黄疸 (血清総ビリルビン値 6.09 mg/ml) が認められ胆道閉塞による本剤の組織移行低下が, 効果不十分の原因の一つと考えられる。他の無効 1 例も胆管炎であり, *E. cloacae* から *S. (X.) maltophilia* への菌交代例であった。

Table 2. Clinical results of prulifloxacin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dose (mg × times × days)	Total dose (g)	Orgainams	MIC (μg/ml)	Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse event	laboratory findings
1	89 F	cholecystitis	pancreatitis	100 × 2 × 7	1.4	—	—	fair	unknown	(-)	(-)
2	53 M	cholecystitis	gastrectomy suppurative arthritis	200 × 2 × 4	1.6	—	—	excellent	unknown	(-)	(-)
3	50 M	cholecystitis	(-)	200 × 2 × 7	2.6	—	—	good	unknown	(-)	(-)
4	81 M	cholecystitis	cholecystolithiasis	200 × 2 × 7	2.6	—	—	excellent	unknown	(-)	(-)
5	70 M	cholecystitis	hypertension	200 × 2 × 7	2.8	—	—	good	unknown	(-)	(-)
6	78 M	cholecystitis	cholecystolithiasis	200 × 2 × 7	2.8	—	—	good	unknown	(-)	(-)
7	78 M	cholecystitis	cholecystolithiasis	200 × 2 × 9	3.6	—	—	good	unknown	(-)	(-)
8	68 M	cholangitis	cholangiectasis cirrhosis hepatoma choledocholithiasis	200 × 2 × 7	2.8	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> — NF	≤ 0.025 1.56 — —	excellent	eradicated	(-)	(-)
9	88 M	cholangitis	cancer of the pancreas	200 × 2 × 7	2.8	—	—	unknown	unknown	(-)	unknown
10	56 F	cholangitis	cancer of the rectum	200 × 2 × 1	0.2	—	—	unknown	unknown	eruption	(-)
11	71 M	cholangitis	gastric cancer obstructive jaundice	200 × 2 × 3	1.0	—	—	unknown	unknown	unknown	unknown
12	68 M	cholangitis	obstructive jaundice	200 × 2 × 3	1.2	<i>A. hydrophila</i> <i>S. epidermidis</i> — <i>A. hydrophila</i> <i>S. epidermidis</i>	≤ 0.025 0.78 — ≤ 0.025	excellent	unchanged	(-)	(-)
13	76 F	cholangitis	gastric cancer	200 × 2 × 4	1.6	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>A. calcoaceticus</i> — <i>A. calcoaceticus</i>	0.78 0.78 — 0.78	good	partially eradicated	(-)	(-)
14	63 F	cholangitis	cholelithiasis	200 × 2 × 5	2.0	—	—	unknown	unknown	(-)	unknown
15	33 M	cholangitis	cholelithiasis	200 × 2 × 5	2.0	—	—	poor	unknown	(-)	(-)
16	72 M	cholangitis	pancreatoduodenectomy	200 × 2 × 7	2.8	—	—	excellent	unknown	(-)	(-)
17	78 M	cholangitis	choledocholithiasis	200 × 2 × 7	2.8	—	—	excellent	unknown	(-)	(-)
18	73 M	cholangitis	choledocholithiasis	200 × 2 × 8	3.0	—	—	excellent	unknown	(-)	(-)
19	48 M	cholangitis	gastric cancer hepatoma	200 × 2 × 8	3.2	—	—	good	unknown	diarrhea	(-)
20	53 F	cholangitis	pancreatoduodenectomy	200 × 2 × 10	4.0	—	—	good	unknown	(-)	(-)
21	62 F	cholecystocholangitis	duodenal diverticulum	200 × 2 × 7	2.8	—	—	excellent	unknown	(-)	(-)
22	85 M	cholecystocholangitis	subphrenic abscess	200 × 2 × 7	2.8	—	—	excellent	unknown	(-)	(-)

Table 3. adverse events

Sex	Age	Item	Severity	Occurrence day	Relation to PUFX	Day of disappearance
F	56	eruption	moderate	0	probable	1
M	48	diarrhea	mild	3	possible	6

PUFX: prulifloxacin

Table 4. Bacteriological response to prulifloxacin

Isolated bacteria	No. of strains	Bacteriological response	
		eradicated	unchanged
GPC	<i>S. epidermidis</i>	1	1
	<i>E. faecalis</i>	5	2
	<i>E. faecium</i>	1	
GNR	<i>E. coli</i>	3	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	
	<i>E. cloacae</i>	2	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1
	<i>Pseudomonas sp.</i>	1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1
	<i>A. hydrophila</i>	1	1
	NF-GNR	1	
Total (%)	21	15 (71.4)	6

Table 5. Susceptibility of isolated bacteria (16 strains)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	10 ⁸ cfu/ml	
	range	50%	90%
Prulifloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.78	1.56
Ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.39	12.5
Tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.10	3.13
Ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.20	1.56

胆道感染症に選択される薬剤の主な条件としては、1) 胆道感染症より分離頻度の高い細菌に対して良好な抗菌力を示す薬剤であること、2) 感染部位への薬剤移行が十分であること、3) 安全性が高いこと、などである。まず第一の条件からみると、一次性胆道感染症からの分離菌としては、好気性グラム陰性桿菌では、*Klebsiella spp.* の頻度がもっとも高く、次いで *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* などであり、好気性グラム陽性球菌としては、*E. faecalis* を中心とする腸球菌の分離頻度が高く、嫌気性菌としては、*B. fragilis group* と *Peptostreptococcus spp.* を中心とするグラム陽性球菌の頻度が高い。また、術後胆道感染症においても同様に菌種が分離されるが、腸球菌や *Pseudomonas spp.* の分離頻度が高い¹¹⁾。本剤の活性本体である UFX は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、上記細菌に対して

も優れた抗菌力を有している¹⁾。

第 2 の条件としては、起炎菌として想定される細菌に対する本剤の MIC を十分に上回る胆のう組織および胆汁中への移行が証明されている。また第 3 の条件としても副作用などの検討より安全性に関しても問題がないと考えられる結果であった。しかも、他のキノロン薬の臨床効果と比較しても十分臨床使用に耐え得る有効率であったことを考慮すると、本剤は胆道感染症治療に期待される薬剤であると言えよう。

文 献

- 1) 名出頼男, 副島林造: 第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994
- 2) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治療症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 3) 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
- 4) 品川長夫, 真下啓二, 伊藤昭敏, 他: 外科領域における NM441 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 44 (S-1): 477~484, 1996
- 5) 村上浩一, 谷村 弘, 石本喜和男, 他: ニューキノロン系合成抗菌薬 NM441 の胆嚢組織内濃度, 胆汁中濃度および外科感染症における臨床効果。Chemotherapy 44 (S-1): 462~470, 1996
- 6) 由良二郎, 勝 正孝, 斎藤 篤: 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム。DL-8280, 愛知, 1982
- 7) 高瀬善次郎, 真下啓明: 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム。BAYo 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 8) 国井乙彦, 島田 馨: 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会: 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987
- 9) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 10) 那須 勝, 斎藤 厚: 第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Levofloxacin (DR-3355), 大分, 1991
- 11) 品川長夫, 由良二郎, 真辺忠夫, 他: 外科領域における *Pseudomonas aeruginosa* の分離頻度と薬剤感受性の変遷。Jap J Antibiotics 49: 544~554, 1996

Clinical studies on prulifloxacin in biliary infections

Nagao Shinagawa^{1)*}, Keiji Mashita¹⁾, Shu Ishikawa²⁾, Masaaki Taniguchi³⁾,
Yasuo Kunii⁴⁾, Ryochi Masamune⁴⁾, Shigetomi Iwai⁵⁾, Masahiko Kunimatsu⁶⁾,
Takeaki Shimizu⁶⁾, Hiroshi Tanimura⁷⁾, Koichi Murakami⁷⁾, Hideyuki Iwahashi⁸⁾,
Hideo Mishima⁸⁾, Katsuyoshi Tabuse⁹⁾, Yoshihiro Sugimoto⁹⁾, Yasuhito Kobayashi¹⁰⁾,
Kiyofumi Johata¹⁰⁾, Sumikazu Oka¹¹⁾ and Takashi Yokoyama¹²⁾

¹⁾ First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School (*Present address: Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital, 2-1501, Sekobo, Meito-ku, Nagoya 465, Japan)

²⁾ Department of Surgery, Nagoya City Midori Municipal Hospital

³⁾ Department of Surgery, Taigenkai Hospital

⁴⁾ Department of Surgery, Sendai National Hospital

⁵⁾ Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

⁶⁾ Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

⁷⁾ Second Department of Surgery, Wakayama Medical School

⁸⁾ Department of Surgery, Hannan City Hospital

⁹⁾ Department of Surgery, Osaka-minami National Hospital

¹⁰⁾ Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

¹¹⁾ Department of Surgery, Nogami General Hospital

¹²⁾ Department of General Medicine, Hiroshima University Hospital

Prulifloxacin (PUFX), a new quinolone antibacterial agent, was studied in 22 cases with biliary infections. PUFX was, in principle, administered at a dose of 400 mg/day b.i.d for 3 to 10 days. The clinical efficacy rate was 88.9% (16/18) with excellent in 9 cases, good in 7 cases, fair in 1 case and poor in 1 case. The bacteriological response was eradicated, partially eradicated and unchanged in 1 case each. Side effects were observed in 2 of 21 cases; eruption and diarrhea in 1 case each, but were rapidly resolved. No abnormal laboratory findings were observed in any of the 19 cases. From the above results, PUFX was considered to be a useful drug for the treatment of biliary infections.