

Fleroxacinの*in vitro*抗菌力、喀痰内移行および 呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・青沼清一・徳江 豊・庄司 聡
北村直人・本田芳宏・大泉耕太郎*・本宮雅吉
東北大学抗酸菌病研究所内科学部門**
*現 久留米大学医学部第1内科学部門

下田 茂・荒井秀夫
国家公務員等共済組合宮城野病院内科

今野 淳・新藤 哲
公立学校共済組合東北中央病院内科

長井弘策
古川市立病院内科

新キノロン系抗菌剤fleroxacinの臨床分離株に対する抗菌力をofloxacin (OFLX)と比較検討し、鎮静期の呼吸器感染症3例でfleroxacin内服後の血中・喀痰内濃度を測定した。呼吸器感染症10例で本剤の有用性を検討した。*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*に対するfleroxacinの抗菌力はOFLXとほぼ同等か1段階程度弱かった。Fleroxacin 300mg内服2時間後に得られた最高血中濃度(7.41, 2.82, 3.93 $\mu\text{g/ml}$)に対する2~4時間後の喀痰内濃度の比は91%, 66%および52%であった。血中濃度と共に喀痰内濃度も漸減推移し、22~24時間後の喀痰内濃度は1.63, 0.53, 0.23 $\mu\text{g/ml}$ であった。急性気管支炎4例, 気管支拡張症二次感染1例, 肺炎5例の計10例にfleroxacinを200または300mg/日, 5~14日間(平均7.8日)投与したが, 内7例は1日1回の投与である。臨床効果は著効1例, 有効6例, やや有効1例および無効2例で有効率は70%であった。10例中4例から6株の有意病原細菌を分離し, 5株の消失を得た。継続投与可能の軽度心窩部痛および好酸球数増加を各1例に認めた。良好な体内動態を示すfleroxacinは, 新キノロン系抗菌剤の中でも第一次選択薬剤としての位置を占めると考えられる。

Key words : Fleroxacin, 抗菌力, 血中濃度, 喀痰内移行, 呼吸器感染症

杏林製薬(株)中央研究所において開発されたキノロン系合成抗菌剤のfleroxacinは, グラム陽性菌からグラム陰性菌に至る広範囲の抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する¹⁻⁵⁾が, 最も特徴的なことはその体内動態にある。すなわち, 本剤の経口投与時の最高血中濃度は用量依存的に上昇し⁶⁾, 血中半減期は約10時間⁶⁻⁸⁾と既存のキノロン系薬剤と比較して最も長く, また, AUC値が⁶⁾大きく⁶⁻⁸⁾, 良好なbioavailabilityが示唆される⁷⁾が, その特徴が臨床成績にどのように反映するか, 検討に値する問題と思われる。

今回私共は, 呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対するfleroxacinのMICをofloxacin (OFLX)と比較検討

した。また, 呼吸器感染症症例における本剤の血中および喀痰内濃度を測定し, さらに, 種々の呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果, 細菌学的効果及び副作用を検討して, 本剤の臨床的位置付けについて考察したので以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力測定

MICの測定にはダイナテックMIC2000システム(Dynatech Laboratories Inc.)による微量液体培地希釈法を用いた。MICを測定した薬剤はfleroxacinとOFLXの2剤である。MIC測定の対象は, 東北大学抗酸菌病研究所附属病院および仙台厚生病院において分離された呼吸

** 〒980 仙台市青葉区星陵町4番1号

器由来の以下の6菌種、計120株である。

<i>Staphylococcus aureus</i>	20株
<i>Escherichia coli</i>	20株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20株
<i>Enterobacter cloacae</i>	20株
<i>Serratia marcescens</i>	20株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20株

Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) を用いて両薬剤の倍數希釈系列を作製し、ダイナテックMIC2000システムのディスペンサーにより、96個(8×12)のウェルを有するマイクロタイター・プレートに無菌的に0.1mlずつ分注した。一方、上記の120株をMHBで37℃、20時間培養し、その10倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに0.0015mlずつ接種した。この方法での接種菌量はグラム陽性球菌では10⁶CFU/ml、グラム陰性桿菌の場合10⁶CFU/mlとなる。菌液を接種後、37℃、20時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察し、感受性を判定した。

2. 喀痰内濃度および血中濃度測定

入院中の呼吸器感染症患者で試験参加の同意が得られた3例を対象とした。症例Aは78歳、女性、体重45kgの慢性気管支炎の症例であり、症例Bは37歳、女性、体重65kgの急性肺炎の例で基礎に気管支喘息を有する例、症例Cは53歳、女性、体重54kgの気管支喘息二次感染例である。いずれも感染症状が鎮静化し始めた時期にあり、喀出痰の性状も粘性痰であった。常食(朝食)摂取30分後のこれらの3例にfleroxacin 300mgを単回投与後、0時間、2時間、8時間、24時間に採血して血清を分離した。喀痰は、原則として投与後10時間までと22~24時間目までの各2時間毎に全量を採用した。濃度測定は、杏林製薬(株)開発技術センターにおいて高速液体クロマトグラフ法(検出限界0.01 µg/ml)により行なった。

3. 臨床的検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

昭和62年12月から平成1年2月までに当科を受診、あるいは入院中の種々の呼吸器感染症で、試験参加の同意の得られた10例にfleroxacinを経口投与して、その臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は、急性気管支炎4例、気管支拡張症二次感染1例、急性肺炎5例の計10例である。なお、病原細菌が分離されなかった例が6例あったが、これらの例は膿性痰の出現や赤沈値亢進、白血球数増多、CRP陽性化等の所見から細菌感染の存在が確実であると考えられた例である。

症例の年齢分布は22歳から74歳、平均55.1歳であり、性別は男4例、女6例であった。入院例が3例、外来例が

7例であった。Fleroxacinの1日投与量別症例数は200mgが5例、300mgが5例であるが、投与量の分布は1回100mgを1日2回が1例、1回150mgを1日2回が2例、1回200mgを1日1回が4例、1回300mgを1日1回が3例であった。投与日数は5日から14日にわたり、平均7.8日であった。総投与量は1400mgから4200mgにわたり、平均1950mgであった。本試験前に他の抗菌性薬剤の投与が確認された例はなかった。また、本剤投与中に他の抗菌性薬剤を併用したものもなかった。

2) 臨床効果判定の基準

臨床効果判定に際して、臨床症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部X線写真所見等)の改善を指標としたが、従来から私共は、細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効: 喀痰から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向が強くと認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、又は細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が認められたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

なお、細菌学的効果の明確でなかった症例についても上記の判定基準に準じて効果判定を行なっている。

II. 成績

1. 抗菌力

個々の菌種に対するfleroxacinとOFLXのMICの分布範囲とMIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示した。

全菌種に対するfleroxacinのMICはOFLXとほぼ同等もしくは1/2~1段階ほど高い分布を示した。

2. 喀痰内濃度および血中濃度

Fig. 1に血清中および喀痰中のfleroxacinの濃度および喀痰量の推移を示した。いずれの例でも投与2時間後に最高血清中濃度が得られ、それぞれ7.41、2.82および3.93 µg/mlを示したが、8時間後にもこれに近い値が得られ、それぞれ7.00、2.65および2.34 µg/mlであった。また、投与後24時間の値はそれぞれ1.66、0.72および0.53 µg/mlであった。喀痰内濃度は、症例Aでは投与後6~8時間に最高濃度18.8 µg/mlが、症例Bでは投与後4~6時間に最高濃度2.08 µg/mlが、また、症例Cでは投与後4時間から8時間までは痰が喀出されなかったが、

投与後2～4時間に最高濃度2.05 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。投与8～10時間でも喀痰内濃度はまだ高く、それぞれ5.01, 1.31および0.91 $\mu\text{g/ml}$, 22～24時間ではそれぞれ1.63, 0.53および0.23 $\mu\text{g/ml}$ を示した。血清中のfleroxacin濃度が最高値を示している投与後2時間目の値に対する投与後2～4時間の喀痰内のfleroxacin濃度の比はそれぞれ91%, 66%, 52%であった。なお、症例Aは全経過を通じて痰の喀出が微量であり、喀痰量の測定は重量測定によった。

3. 臨床成績

1) 臨床効果：Table 2に症例の一覧を示した。全10例に対するfleroxacinの臨床効果の内訳は著効1例、有効6例、やや有効1例、無効2例であり、有効以上の有効率は70%であった。

2) 細菌学的効果：投与開始時の細菌学的検査において10例中4例から有意病原細菌6株を分離し、内訳は*Haemophilus influenzae* 3株、*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*および*S. marcescens*が各々1株ずつであった。本剤の投与により6株中5株が消失した。また、1例において交代菌として、*S. pneumoniae*を認めた。なお、Table 2においては分離菌の菌量が記載されていない例があるが、これは、本研究への参加施設の中で、細菌学的検査においては肉眼的に菌量が多いと判断された株のみを菌量を記載せずに報告している、という施設があるためである。

3) 症例：以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

[症例6] 70歳 男 49.5kg
急性肺炎 糖尿病

Fig. 2に本例の臨床経過を示した。

昭和63年10月1日に咳、痰、悪寒と共に37.8℃の発熱が出現し、翌2日も37.5℃の発熱があった。改善しないため10月4日に当科を受診した。初診時の体温は平熱、白血球数は5,000/mm³であったが、CRPが6+, 赤沈値が100mm/時と高度に亢進し、喀痰から*E. coli*と*S. marcescens*を分離した。胸部X線写真では左下肺野内側に炎症性浸潤陰影が認められた。翌5日から本剤1回200mgを1日1回投与したところ、咳、臨床検査成績と胸部X線陰影の改善が得られて有効と判定した。喀痰分離菌は*S. pneumoniae*に交代していたが、臨床症状の増悪は見られないので菌交代症ではなく、単なる投与後出現菌と判定した。

[症例9] 74歳 女 44kg
急性肺炎、気管支拡張症

Fig. 3に本例の臨床経過を示した。

以前から洞不全症候群がありペースメーカーを装着している。また、以前から気管支拡張症として当科に通院していた。今回は昭和63年9月22日、咳、膿粘性痰が出現したため、当科を受診した。臨床検査成績の変動は少なかったが、胸部X線写真では右下肺野外側に炎症性浸潤陰影が認められ、胸部ラ音を聴取した。喀痰からは*H. influenzae*を10⁷/ml以上分離した。本剤1回200mgを1日1回投与したところ、咳と痰の著明な改善が得られ、1

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of fleroxacin and ofloxacin against 20 strains each of six different species

Species	Agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	fleroxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
<i>E. coli</i>	fleroxacin	≤0.05 ~ 6.25	0.1	6.25
	ofloxacin	≤0.05 ~ 6.25	≤0.05	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	fleroxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	ofloxacin	≤0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>E. cloacae</i>	fleroxacin	0.1 ~ 25	0.78	6.25
	ofloxacin	≤0.05 ~ 3.13	0.78	3.13
<i>S. marcescens</i>	fleroxacin	≤0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	ofloxacin	≤0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
<i>P. aeruginosa</i>	fleroxacin	≤0.05 ~ 50	6.25	25
	ofloxacin	≤0.05 ~ 25	3.13	12.5

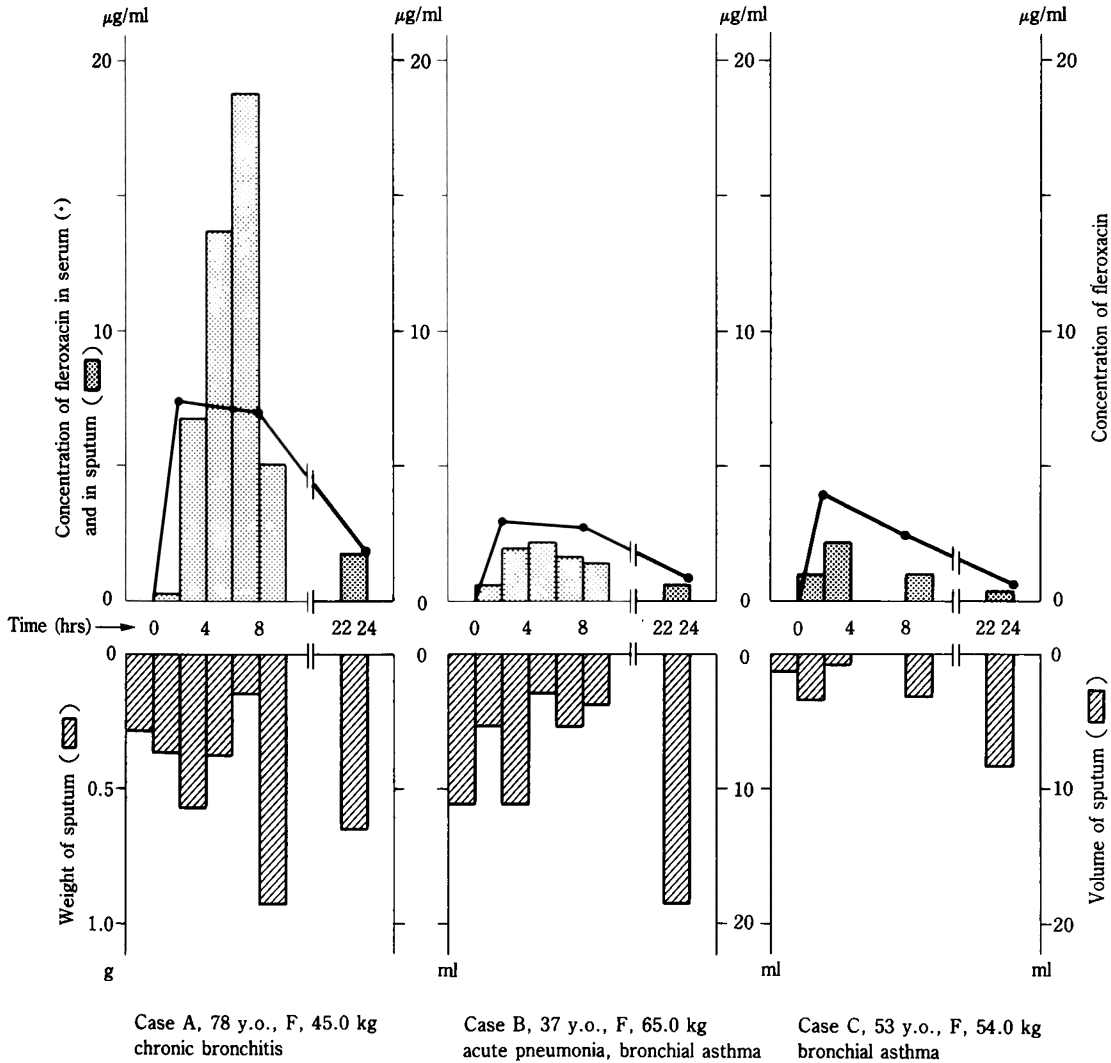
Inoculum size *S. aureus*: 10⁵ CFU/ml others: 10⁶ CFU/ml

週間後の再診時には胸部X線陰影はほぼ消失し、起炎菌の消失も得られて著効と判定した。

4) 副作用：本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。症例10で本剤服用後に心窩部痛が見られた。この例では夕方に1回ずつ300mgを内服していたが、2回服用後の3日目の朝に軽度の心窩部痛が出現し、4日目と7日目の服用を独断で中止していた。8日目には再度服用し（実際の服用回数としては6回目）、9日目に外来を再受診した。この時点

でやや有効と判定し、他剤（cefteram pivoxil）へ切り替えた。継続服用が可能であった点や特別の処置を必要としなかったことなどから副作用の程度は軽度と判定した。しかしながら、この症状に関しては本剤投与に起因するものである可能性が考えられた。

Table 3には臨床検査成績の推移を示した。症例7で好酸球数の増加が認められ、本剤投与との関連が考えられたが、他の例では血液、肝機能、腎機能検査成績における異常変動の所見は認められなかった。



Case A, 78 y.o., F, 45.0 kg
chronic bronchitis

Case B, 37 y.o., F, 65.0 kg
acute pneumonia, bronchial asthma

Case C, 53 y.o., F, 54.0 kg
bronchial asthma

Fig. 1. Concentrations of fleroxacin in serum (•) and sputum (▨), and volume of sputum (▨) after oral administration of 300 mg in 3 cases with respiratory infection.

Table 2. Therapeutic effect of feroxacin on respiratory tract infection

No.	Age (y) Sex BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Daily dose × durations (total dose)	Bacteriological response	Body temp. (°C)	Cough	Property & volume of sputum	BSR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Clinical efficacy	Side-effects remarks
1	70 ♀ 46.5	acute bronchitis	150 mg × 2/day × 7 days (2,100 mg)	normal flora ↓	35.9 ↓ 36.2	+	M, 2+ ↓ M, 1+	5 ↓ 5	1+ ↓ ±	6,600 ↓ 5,600	good	—
2	22 ♀ 52.0	acute bronchitis	150 mg × 2/day × 5 days (1,500 mg)	normal flora ↓	37.1 ↓ 37.6	+	M, 1+ ↓ M, 1+	70 ↓ 103	6+ ↓ 5+	7,100 ↓ 7,000	poor	—
3	31 ♀ 54.0	acute bronchitis	100 mg × 2/day × 7 days (1,400 mg)	normal flora ↓	36.9 ↓ 36.4	+	PM, 2+ ↓ M, 1+	49 ↓ 23	1+ ↓ —	5,200 ↓ 7,400	good	—
4	72 ♀ 58.5	acute bronchitis	300 mg × 1/day × 14 days (4,200 mg)	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	36.5 ↓ 36.5	+	M, 3+ ↓ M, 1+	65 ↓ 23	1+ ↓ ±	6,300 ↓ 4,400	good	—
5	37 ♀ 54.0	bronchiectasis	200 mg × 1/day × 8 days (1,600 mg)	normal flora ↓ normal flora	36.1 ↓ 36.3	+	PM, 2+ ↓ M, 1+	70 ↓ 35	2+ ↓ —	6,500 ↓ 6,500	good	—
6	70 ♂ 49.5	acute pneumonia diabetes mellitus	200 mg × 1/day × 9 days (1,800 mg)	<i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	35.9 ↓ 36.3	+	M, 1+ ↓ M, 1+	100 ↓ 70	6+ ↓ —	5,000 ↓ 5,800	good	—
7	71 ♂ 51.0	acute pneumonia	200 mg × 1/day × 8 days (1,600 mg)	normal flora ↓ normal flora	37.5 ↓ 36.9	—	— ↓ —	83 ↓ 28	6+ ↓ —	4,400 ↓ 4,600	good	eosino. ↑
8	44 ♂ 55.0	acute pneumonia	300 mg × 1/day × 7 days (2,100 mg)	normal flora ↓ not determined	36.6 ↓ 37.5	+	P, 1+ ↓ P, 1+	43 ↓ 56	1+ ↓ 5+	5,500 ↓ 10,400	poor	—
9	74 ♀ 44.0	acute pneumonia bronchiectasis	200 mg × 1/day × 7 days (1,400 mg)	<i>H. influenzae</i> > 10 ⁷ /ml ↓ normal flora	35.9 ↓ 35.8	+	PM, 1+ ↓ —	20 ↓ 10	— ↓ —	3,900 ↓ 4,900	excellent	—
10	60 ♂ 48.0	acute pneumonia	300 mg × 1/day × 6 days (1,800 mg)	<i>H. influenzae</i> (±) <i>S. pneumoniae</i> (±) → <i>S. pneumoniae</i> (++)	36.4 ↓ 36.3	+	P, 1+ ↓ M, 1+	13 ↓ 30	1+ ↓ 2+	8,100 ↓ 5,700	fair	epigastric pain

BW: body weight

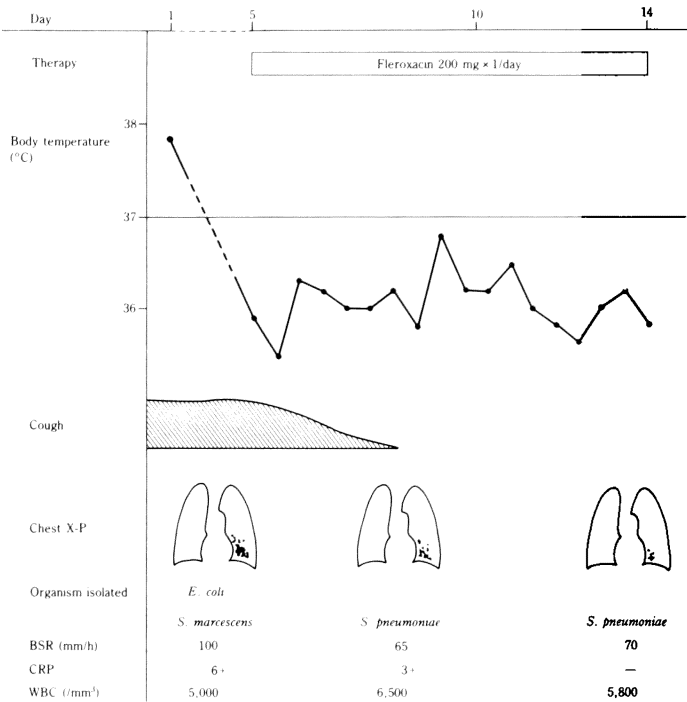


Fig. 2. Case No. 6, 70 y.o., male, 49.5 kg, acute pneumonia, DM.

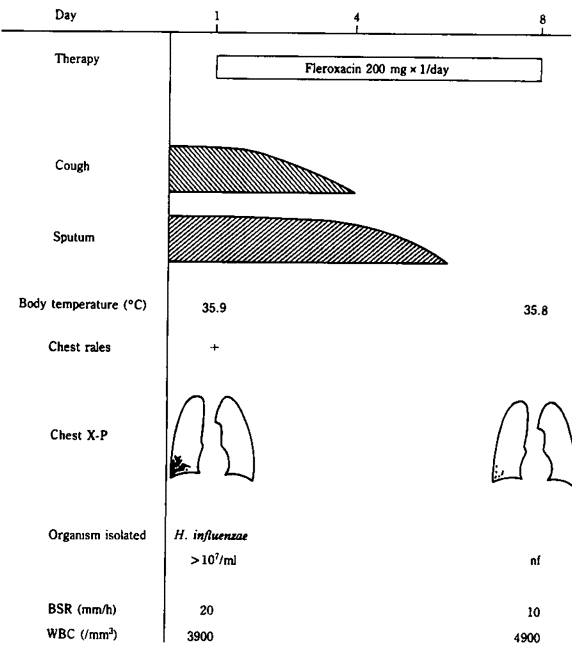


Fig. 3. Case No. 9, 74 y.o., female, 44 kg, acute pneumonia, bronchiectasis.

Table 3. Laboratory findings before and after administration of feroxacin

No.	Age (yr) Sex BW (kg)	Daily dose × durations (total dose)	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	Plts. (× 10 ³ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (KA-U)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	70 ♀ 46.5	150 mg × 2/day × 7 days (2,100 mg)	498	16.1	44	27.7	6,600	0.0	28	17	6.6	10.9	0.7
			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
2	22 ♀ 52.0	150 mg × 2/day × 5 days (1,500 mg)	477	15.2	45	26.4	5,600	0.0	20	11	7.6	8.4	0.8
			412	11.4	35	35.0	7,100	4.0	15	10	8.5	15.1	0.8
3	31 ♀ 54.0	100 mg × 2/day × 7 days (1,400 mg)	399	11.0	33	31.3	7,000	0.0	17	14	8.2	12.5	0.7
			390	13.0	39	22.8	5,200	3.0	14	6	7.6	12.0	0.8
4	72 ♀ 58.5	300 mg × 1/day × 14 days (4,200 mg)	428	14.2	42	26.4	7,400	0.0	16	9	8.3	9.0	0.8
			387	12.0	38.5	15.2	6,300	0.0	76	46	6.2	12.5	1.0
5	37 ♀ 54.0	200 mg × 1/day × 8 days (1,600 mg)	404	12.4	39.6	11.8	4,400	2.0	↓	↓	↓	↓	↓
			473	13.9	ND	ND	6,500	1.0	16	9	9.9	6.5	0.8
6	70 ♂ 49.5	200 mg × 1/day × 9 days (1,800 mg)	501	14.7	45	ND	6,500	1.0	15	8	7.1	8.9	0.8
			408	13.4	39	19.2	5,000	1.0	17	11	10.7	18.6	1.1
7	71 ♂ 51.0	200 mg × 1/day × 8 days (1,600 mg)	421	13.8	40	35.4	5,800	6.0	↓	↓	↓	↓	↓
			378	11.4	35	33.5	4,400	2.0	18	12	7.3	10.8	1.1
8	44 ♂ 55.0	300 mg × 1/day × 7 days (2,100 mg)	360	10.9	33	39.0	4,600	14.0	↓	↓	↓	↓	↓
			494	15.4	48.5	26.6	5,500	6.0	14	9	6.2	14.3	1.0
9	74 ♀ 44.0	200 mg × 1/day × 7 days (1,400 mg)	479	14.9	47.2	31.7	10,400	1.0	↓	↓	↓	↓	↓
			427	13.3	43.8	19.3	3,900	1.0	32	28	7.1	12.3	1.1
10	60 ♂ 48.0	300 mg × 1/day × 6 days (1,800 mg)	411	13.0	41.7	19.9	4,900	4.0	19	10	6.9	13.9	0.6
			431	13.2	42.5	25.6	8,100	3.0	↓	↓	↓	↓	↓
			419	13.2	40.5	26.3	5,700	1.0	55	91	5.9	15.5	0.9
									43	89	5.8	14.5	0.6

BW: body weight

ND: not determined

Ⅲ. 考 察

近年のキノロン系抗菌剤の進歩は顕著であり、第2、第3世代と称すべき薬剤が開発・実用化されつつある。しかしながら、第3世代として分類されるべき新キノロン系薬剤の臨床的な弱点として、グラム陽性球菌に対する抗菌力の不十分性と体内動態の不十分性が一部あるいは多くの薬剤に依然として残っており、さらに検討・開発を進めるべき問題点である。しかるに、本稿で検討したfleroxacinに関しては、その優れた抗菌活性¹⁻⁵⁾もさることながら、体内動態の面で飛躍的な改善が得られるに至った。すなわち、健康成人において本剤内服後の血中半減期は約10時間⁶⁻⁸⁾と既存のキノロン系薬剤と比較して最も長く、そのAUC値も大きく⁶⁻⁸⁾、良好なbioavailabilityが示唆される⁷⁾。近年の新しい経口用抗菌性薬剤の開発の方向性の一つは体内動態の改善にあり、新世代セフェム系経口剤においても高い血中濃度が比較的長時間持続するものが開発されているが、キノロン系薬剤においては本剤のように1日1回投与を可能とする薬剤が出現するに至った。このような本剤の優れた特性が、私共の主要な研究対象である呼吸器感染症の化学療法にどのように反映するのか、検討に値する極めて興味ある問題と思われる。

さて、私共の研究対象の呼吸器感染症は、病態別には肺実質感染と気道感染とに2大別され、さらにそれぞれが、基礎疾患を保有する群と非保有群とに分けられる。特に呼吸器基礎疾患を有する群では、肺実質感染・気道感染の別を問わず、感染病巣への薬剤移行が低率で治療効果が劣ることが多く、この難点を克服する種々の対策が必要である。薬剤の側の対策として、経口剤の場合には内服後の血中濃度を高めて長時間持続させ、ひいては病巣内濃度を高めることが必要である。本剤の場合には血中濃度の長時間の持続と共に組織内移行も良好である^{8,9)}、という優れた特長が見られる。したがって、投与薬剤の病巣内移行が比較的低率である続発性肺実質感染や慢性気道感染症に対する本剤の有用性が特に期待されるところである。

今回の私共の基礎的検討の内、*in vitro*抗菌力に関して本剤の抗菌力はOFLXとほぼ同等か若干劣るものであった。しかしながら、本剤経口投与後の血中および喀痰内濃度に関する検討では良好な成績が得られた。すなわち、呼吸器感染症症例3例において、本剤300mg投与後2時間で最高血中濃度が得られたが、8時間後にもこれに近い値が得られ、さらに24時間後にも最高血中濃度の20%前後の高い値が得られた。このことから、臨床の場では本剤の1日1回投与により、既存のキノロン系薬剤の1日2～3回投与と匹敵する、あるいはそれらを凌駕

する成績が得られることが推察されよう。また、喀痰への移行も良好であった。すなわち、投与2時間後の最高血中濃度に対する投与後2～4時間の喀痰への移行率はそれぞれ91%、66%、52%と高い値であった。この内、症例Aでは移行率が91%と極めて高い値であるが、喀出された喀痰量が少ないため信頼性には若干欠ける懸念が残る。しかし、他の2例における移行率にしてもいずれも50%以上、70%近くであり、本剤の優れた体内動態、特に下部気道への優れた移行性を示す成績と言える。私共のこの成績は、本剤の上部気道への高い移行率を示す成績^{8,9)}と共に、呼吸器感染症に対する本剤の高い有用性を示唆する成績と言えよう。

今回の私共の臨床的検討は、主に急性の呼吸器感染症を対象として行なった。全体で10例中7例が有効以上であり、有効率は70%であった。やや有効および無効の3例中、症例2は本剤投与終了後の経過の追跡が不十分であり、無効に終わった原因の解明は不可能であった。症例8では既往歴に肺化膿症があって時々感染を繰り返していること、また患者の長男が無精子症であることからimmotile cilia syndromeの存在とそれによる治療効果の不十分性が考えられたが、精査は行ない得ず、確定診断は不可能であった。症例10は先に副作用の項で述べた不規則投与の例である。臨床症状のある程度の改善が得られて患者自身は満足したが、臨床検査成績の改善は得られず、やや有効と判定した。分離菌の肺炎球菌に対して本剤の抗菌力がやや不十分なこと、および不規則投与のために有効性の低下を来したと考えられた。以上の3例を除いた他の7例では十分な臨床効果が得られており、満足すべき成績であった。細菌学的には6株の分離株中5株の菌消失を得たが、肺炎球菌1株に関しては菌数減少にとどまっており、交代菌としても1株認められた。肺炎球菌等の連鎖球菌に対する多くの新キノロン系薬剤の抗菌力の不十分性は本剤の場合にもまだ克服されておらず、今後さらに検討を要する点である。副作用と臨床検査値の面では、今回の症例では重大な副作用は認められず、安全性に関して特に問題はないものと考ええる。

今回の症例では肺炎の5例中1例で気管支拡張症が認められたものの、この例を含めても慢性気道感染症の範疇に含まれる例は10例中僅かに2例のみであり、続発性感染と考えられる例もなかった。先に述べたように、本剤の臨床的位置付けとして、急性呼吸器感染症に対する有用性もさることながら、続発性感染や慢性気道感染症に対する有用性が期待されるところである。かかる症例群は、21世紀に向けて本邦の高齢者人口が増加しつつあり、かつ高齢者の有病率が増加しつつある現在、今後の臨床の場でも増加していくであろう症例群であると言

える。したがって、本剤の臨床的位置付けをさらに明確にするためにも、かかる症例群を対象として、今後さらに各種の臨床的検討を重ねる必要があるものとする。

以上のことから、1日1回の経口投与が可能な fleroxacin の呼吸器感染症の分野における役割として、特に慢性気道感染症の外来管理における第一次選択薬剤としての臨床的位置付けが考えられよう。勿論、基礎疾患を認めない原発性の急性呼吸器感染症に対する適応も考えられ、実際に今回の症例では満足すべき効果を挙げ得た。しかしながらこれらの疾患では、今回の症例でも一部に認められたように、起炎菌として肺炎球菌などの連鎖球菌の確率が高いので若干の注意が必要である。いずれにしろ、起炎菌の正しい決定が感染症診断と治療の基本であり、本剤のような優れた薬剤を臨床応用する場合にも、そのような取り組みを行なっこそ、高い有用性が期待できるものと考えられる。

文 献

- 1) PAGANONI R, HERZOG C H, BRAUNSTEINER A and HOHL P : Fleroxacin : in-vitro activity worldwide against 20,807 clinical isolates and comparison to ciprofloxacin and norfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 3~17, 1988
- 2) BRENNER D A, DICKIE A S and SINGH K P : In-vitro activity of fleroxacin compared with three other quinolones. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 19~23, 1988
- 3) GEORGOPOULOS A, BREYER S, GEORGOPOULOS M, MAILER H and GRANINGER W : In-vitro activity of fleroxacin. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 25~29, 1988
- 4) AOYAMA H, INOUE M and MITSUHASHI S : In-vitro and in-vivo antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 99~114, 1988
- 5) POHLSD D J, SARAVOLATZ L D and SOMERVILLE M : In-vitro susceptibility of staphylococci to fleroxacin in comparison with six other quinolones. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 35~41, 1988
- 6) NAKASHIMA M, KANAMARU M, UEMATSU T, TAKIGUCHI A, MIZUNO A, ITAYA T, KAWAHARA F, OOIE T, SAITO S, UCHIDA H and MASUZAWA K : Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 133~144, 1988
- 7) WEIDEKAMM E, PORTMANN R, PARTOS C and DELL D : Single and multiple dose pharmacokinetics of fleroxacin. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 145~154, 1988
- 8) SÖRGE F, METZ R, NABER K, SEELMANN R and MUTH P : Pharmacokinetics and body fluid penetration of fleroxacin in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 155~167, 1988
- 9) BABA S, MORI Y and MARUO T : Penetration of fleroxacin into maxillary sinus mucosa and palatine tonsil. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 195~197, 1988

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY, PENETRATION INTO SPUTUM AND THERAPEUTIC EFFICACY OF FLEROXACIN IN RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA, YUTAKA TOKUE, SATORU SHOJI, NAOTO KITAMURA,

YOSHIHIRO HONDA, KOTARO OIZUMI* and MASAKICHI MOTOMIYA

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University,

4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

* Present address: First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

SHIGERU SHIMODA and HIDEO ARAI

Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital

KIYOSHI KONNO and SATOSHI SHINDO

Department of Internal Medicine, Tohoku Chuo Hospital

KOSAKU NAGAI

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

We measured the *in vitro* antimicrobial activity, and serum and sputum concentrations of fleroxacin, a new quinolone agent for oral use, and evaluated its therapeutic efficacy in respiratory infections. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of fleroxacin and ofloxacin (OFLX) against 20 strains each of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined by a microbroth dilution method using the Dynatech MIC-2000 system. As shown by the MICs, fleroxacin was somewhat less active than OFLX against all these species. The concentrations of fleroxacin in the serum of three patients with respiratory infections were highest at 2 h after oral administration of 300 mg (7.41, 2.82 and 3.93 $\mu\text{g/ml}$). The penetration rate of fleroxacin from serum at 2 h after oral administration into the sputum collected during 2 h thereafter was 91%, 66% and 52% in these 3 patients. Thereafter, the concentrations of fleroxacin in their serum and sputum decreased gradually: at 24 h after administration, the concentrations of fleroxacin in serum were 1.66, 0.72 and 0.53 $\mu\text{g/ml}$ and those in sputum were 1.63, 0.53 and 0.23 $\mu\text{g/ml}$. A daily dose of 200–300 mg of fleroxacin was given orally for 5–14 days (mean: 7.8 days) to 10 patients: 4 with acute bronchitis, 1 with infection supervening on bronchiectasis and 5 with acute pneumonia. The clinical efficacy was assessed as excellent in 1, good in 6, fair in 1 and poor in 2. Six strains were identified as causative organisms, five of which were eradicated by fleroxacin. Mild epigastric pain and elevation of eosinophils were each observed in one patient. From the above results, we conclude that fleroxacin is one of the most useful quinolone agents for oral use in the treatment of respiratory infections.