

## 呼吸器感染症におけるFleroxacinの効果および喀痰中濃度の検討

中谷龍王・成井浩司・野口昌幸  
 蝶名林直彦・中森祥隆・中田紘一郎  
 虎の門病院呼吸器科\*

杉 裕子  
 虎の門病院細菌検査室

谷本普一  
 東京慈恵会医科大学第4内科

21例の気道感染症患者にfleroxacinを投与し、その有効性と安全性をphase II studyにおいて検討した。また、多量の膿性痰を有する患者において200mgまたは300mg 1回投与後の血清・喀痰中濃度を測定した。患者の基礎疾患は気管支拡張症14例、びまん性汎細気管支炎5例、肺結核後遺症、気管支喘息が各1例である。投与量は原則として1回200mgまたは100mgを1日2回投与した。

臨床効果は著効3例、有効10例、やや有効4例、無効3例、評価不能1例であった。著効・有効を合わせた有効率は65%であった。細菌学的効果では*Haemophilus influenzae* 7株のうち5株が消失、1株は存続、1株は*Streptococcus pneumoniae*に菌交代した。*Branhamella catarrhalis* 1株は消失した。*S. pneumoniae* 3株のうち2株は存続し、1株は*Staphylococcus aureus*に菌交代した。*Klebsiella pneumoniae*と*Escherichia coli* 2株ずつ、および*Pseudomonas aeruginosa* 1株は除菌されなかった。軽度の一過性の好酸球増多が1例に見られたが副作用はなかった。

300mg投与例において、血清中最高濃度は1~4時間でみられ、その値は $4.55 \pm 1.42 \mu\text{g/ml}$ 、喀痰中では $4.62 \pm 1.46 \mu\text{g/ml}$ であった。血清中に対する喀痰中の濃度比は $101 \pm 3\%$ であった。

Fleroxacinは気道分泌液中への移行も良好であり、気道感染症の治療に有用であると思われる。

**Key words** : 呼吸器感染症・Fleroxacin・喀痰中濃度

Fleroxacinはピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤であり、幅広い抗菌スペクトラムを有し、血中半減期が長いなどの特徴を備えている<sup>1)</sup>。呼吸器感染症患者に本剤を投与してその臨床効果および副作用について検討し、併せて本剤投与後の血中および喀痰中濃度を測定した。

### I. 対象患者

対象患者は1987年2月から1988年3月までの間に当科を受診した37歳から83歳(平均年齢56歳)の男性13例、女性8例の計21例である。全例気道感染症例であり、疾患の内訳は気管支拡張症14例、びまん性汎細気管支炎5例、陈旧性肺結核、気管支喘息各1例である(Table 1)。

喀痰中濃度測定については1日喀痰量が約50ml以上の入院症例を対象として上記の内の気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎各1例ずつと、別に3名の入院患者計5例について検討した。5例の基礎疾患は気管支拡張症2例、びまん性汎細気管支炎3例である。男性2例、女性3例、

年齢は平均61歳であった。1日平均喀痰量は84mlであり、菌の検出された3例はいずれも*Pseudomonas aeruginosa*であった。

### II. 研究方法

Fleroxacinの投与量および用法は1回200mg 1日2回投与10例、1回投与2例、1回100mg 1日2回投与8例、1回投与1例であった。

臨床成績の治療効果判定基準は、一日痰量、痰性状、痰中細菌、臨床所見、血沈、CRP、白血球数などを指標として以下の基準を用いた。

著効：痰量3分の2以上減少、菌消失、臨床所見改善。  
 有効：痰量3分の1以上減少、菌量減少、臨床所見改善または痰量3分の2以上減少、臨床所見改善。

やや有効：有効と無効の間のもの。

無効：痰量不変、菌量不変、臨床所見不変。

喀痰中濃度測定は200mg 1日1回投与2例、300mg 1回投与3例で検討した。3例についてはofloxacin

\* 〒105 東京都港区虎の門2-2-2

Table 1. Clinical efficacy of fleroxacin treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis underlying disease	Dosage		Isolated organism			WBC	CRP	ESR	Effect		Adverse effects	Abnormal laboratory findings
			(mg × times × days)	g	before after	count	MIC (μg/ml)				clinical	bacteriological		
1	60 M	bronchiectasis	200 × 2 × 7	2.8	<i>B. catarrhalis</i>	≠	0.2	8400	2(+)	41	excellent	eradicated	(—)	(—)
					NF			6700	(—)	26				
2	53 F	bronchiectasis	200 × 2 × 7	2.8	<i>K. pneumoniae</i>	+		10300	5(+)	44	good	persisted	(—)	(—)
					<i>K. pneumoniae</i>	a few		6000	(—)	42				
3	59 M	RTI	200 × 2 × 7	2.8	<i>H. influenzae</i>	+	0.1	7500	(+)	7	good	eradicated	(—)	(—)
		old pulm. TB			(—)			6800	(—)	6				
4	83 M	bronchiectasis	200 × 2 × 9	3.6	NF			8000	(+)	22	good	unknown	(—)	(—)
					(—)			6400	(—)	11				
5	49 M	bronchiectasis	100 × 2 × 14	2.8	<i>H. influenzae</i>	++	0.05	14400	(+)	23	good	persisted	(—)	(—)
					<i>H. influenzae</i>	++	0.78	14000	(—)	12				
6	64 F	RTI	200 × 2 × 7	2.8	NF			4200	2(+)	51	good	unknown	(—)	(—)
		bronchial asthma			(—)			6100	(—)	36				
7	64 F	bronchiectasis	200 × 2 × 19	7.6	<i>P. aeruginosa</i> (M)	≠	3.13	6600	(+)	33	good	persisted	(—)	(—)
					<i>P. aeruginosa</i> (M)	≠		5700	(—)	24				
8	42 M	bronchiectasis	200 × 2 × 13	5.2	<i>S. pneumoniae</i> (M)	≠	6.25	14300	4(+)	48	fair	persisted	(—)	(—)
					<i>S. pneumoniae</i> (M)	++		5700	3(+)	38				
9	47 F	bronchiectasis	200 × 2 × 10	4.0	NF			8900	2(+)	36	fair	unknown	(—)	(—)
					NF			9900	(—)	30				
10	37 F	bronchiectasis	100 × 1 × 14	1.4	<i>K. pneumoniae</i>	++	0.2	4900	(—)	16	poor	persisted	(—)	(—)
					<i>K. pneumoniae</i>	≠	3.13	5700	(±)	20				
11	72 M	bronchiectasis	200 × 2 × 14	5.6	NF			4600	(+)	37	poor	unknown	(—)	(—)
		sideroblastic anemia			NF			4600	(±)	24				
12	39 M	DPB	100 × 2 × 14	2.8	<i>H. influenzae</i>	++		9600	ND	22	good	eradicated	(—)	(—)
					NF			5900	(—)	15				
13	43 M	DPB	200 × 2 × 6	4.0	<i>H. influenzae</i>	≠	0.05	8200	2(+)	25	good	replaced	(—)	eosino. †
			100 × 2 × 9		<i>S. pneumoniae</i>	≠	25	7500	2(+)	28				
14	65 M	bronchiectasis	100 × 2 × 19	3.7	<i>H. influenzae</i>	≠		5700	(—)	5	good	partially eradicated	(—)	(—)
					<i>S. pneumoniae</i>	≠		5200	(+)	12				
15	46 M	DPB	100 × 2 × 31	6.2	<i>H. influenzae</i> (TTA)	+	0.05	8900	2(+)	11	excellent	eradicated	(—)	(—)
			100 × 2 × 20		NF			9100	(—)	7				
16	45 M	DPB	100 × 2 × 20	4.0	<i>H. influenzae</i>	≠		9700	2(+)	20	excellent	eradicated	(—)	(—)
					NF			9700	2(+)	18				
17	67 M	bronchiectasis	100 × 2 × 7	1.4	<i>S. pneumoniae</i>	++	6.25	6000	(+)	26	good	replaced	(—)	(—)
					<i>S. aureus</i>	≠		5900	(—)	16				
18	49 F	bronchiectasis	100 × 2 × 11	5.0	<i>E. coli</i>	++	0.1	11200	4(+)	28	fair	persisted	(—)	(—)
			200 × 2 × 7		<i>E. coli</i>	+		8100	2(+)	26				
19	65 F	bronchiectasis	100 × 2 × 14	2.8	<i>E. coli</i>	≠	1.56	7400	(+)	99	fair	persisted	(—)	(—)
					<i>E. coli</i>	≠		9600	2(+)	100				
20	73 F	bronchiectasis	200 × 1 × 14	2.8	NF			4200	(+)	83	poor	unknown	(—)	(—)
					NF			5600	(±)	68				
21	53 M	DPB	200 × 1 × 7	1.4	NF			7600	(—)	7	unevalu- able	unknown	(—)	(—)
					NF			9200	(—)	2				

RTI: respiratory tract infection    old pulm. TB: old pulmonary tuberculosis    M: mucoid  
TTA: transtracheal aspiration    DPB: diffuse panbronchiolitis    ND: not done    NF: normal flora

(OFLX) との cross over にて検討した。全例食後経口投与とし、アルミゲル等の制酸剤の併用は行わなかった。投与後0, 1, 2, 3, 4, 6, (8), (24)時間まで経時的に静脈血の採血および喀痰の採取を同時に行い、検体は測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。薬剤濃度は杏林製薬株式会社において high-performance liquid chromatography (HPLC) によって測定した。測定感度限界は0.01 (血清), 0.02 (喀痰)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

### Ⅲ. 臨床成績

評価可能な20例中、著効3例、有効10例、やや有効4例、無効3例で有効率は65%であった。分離菌別の臨床効果は *Haemophilus influenzae* 6例中著効2例、有効4例、*Klebsiella pneumoniae* 2例中有効、無効各1例、*Escherichia coli* 2例はやや有効、*Branhamella catarrhalis* 1例は著効、*P. aeruginosa* 1例は有効、*Streptococcus pneumoniae* 2例は有効とやや有効各1例、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の複数菌検出例では有効であった (Table 2)。

菌別の細菌学的効果は *H. influenzae* 7株中5株が消失、1株が存続、1株が *S. pneumoniae* に菌交代した。*K. pneumoniae* 2株、*E. coli* 2株、*P. aeruginosa* 1株は存続した。*S. pneumoniae* 3株中2株は存続し、1株は *Staphylococcus aureus* に菌交代した (Table 3)。

副作用は見られず、1例に軽度の一過性の好酸球増多 (10%) を認めた。

### Ⅳ. 血清・喀痰中濃度

血清・喀痰中濃度の検討を行った5例の血清濃度ピークは1時間、2時間が各1例、4時間が3例であった (Table 4)。300mg投与3例における血清濃度のピーク値は平均4.55  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。喀痰中のピークもほぼ同

様のパターンで2時間2例、4時間3例であり、300mg投与での最高喀痰中濃度は平均4.62  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。2例において実測値より算出された血清中及び喀痰中の半減期 ( $T_{1/2}$ ) はそれぞれ平均6.79, 6.84 (h) であり、300mg投与2例において24時間後の血清中濃度は平均0.63  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、喀痰中濃度は平均0.63  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。ピーク時の喀痰中濃度の血清中濃度に対する比は5例において

Table 2. Clinical efficacy of feroxacin against isolated organisms

Isolated organism	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>H. influenzae</i>	2	4		
<i>K. pneumoniae</i>		1		1
<i>E. coli</i>			2	
<i>B. catarrhalis</i>	1			
<i>P. aeruginosa</i>		1		
<i>S. pneumoniae</i>		1	1	
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>		1		

Table 3. Bacteriological effect of feroxacin

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>H. influenzae</i>	7	5		1	1 ( <i>S. pneumoniae</i> )
<i>K. pneumoniae</i>	2			2	
<i>E. coli</i>	2			2	
<i>B. catarrhalis</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	
<i>S. pneumoniae</i>	3			2	1 ( <i>S. aureus</i> )

Table 4. Serum and sputum concentrations of feroxacin

Sample	Case	Dose (mg)	Time (h)								$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)
			0	1	2	3	4	6	8	24			
Serum	a	300	ND	2.24	3.62	4.73	4.80	4.25	3.61	0.77	4.80	4.00	7.25
	b	300	ND	6.15	5.89	4.99	4.40	3.06		0.48	6.15	1.00	6.33
	c	300	ND	1.63	2.16	2.57	2.69	2.15			2.69	4.00	—
	d	200	ND	1.72	2.08		2.38	2.08			2.38	4.00	—
	e	200	ND	2.99	3.18		2.80	2.42			3.18	2.00	—
Sputum	a	300	ND	2.09	3.92	4.31	5.03	4.19	3.35	0.85	5.03	4.00	7.92
	b	300	ND	5.37	6.17	6.14	3.50	3.53		0.40	6.17	2.00	5.75
	c	300	ND	1.62	1.68	2.23	2.66	2.12			2.66	4.00	—
	d	200	ND	0.78	1.69		2.76	2.59		0.30	2.76	4.00	—
	e	200	ND	0.70	2.54		2.03	2.12		0.79	2.54	2.00	—

ND: not detected

( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

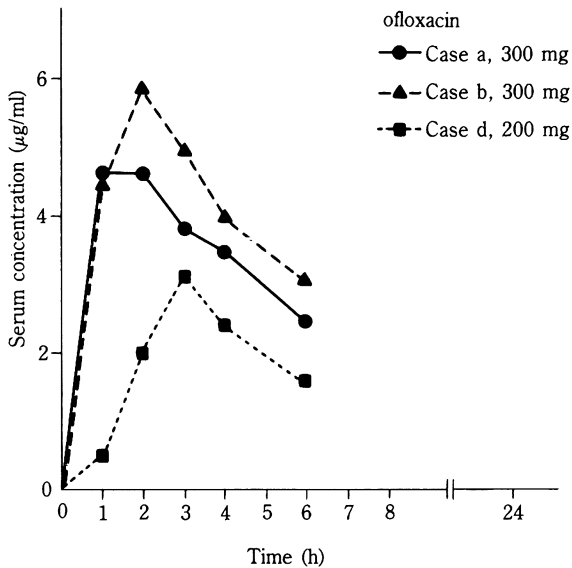
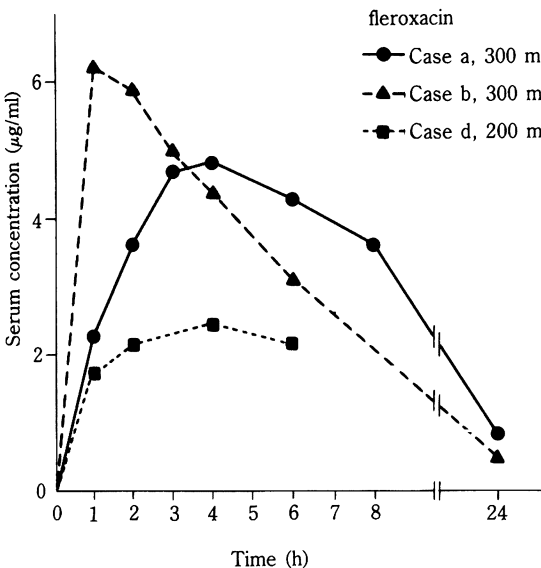
平均100% (80~116) であった。

3例でOFLXとのcross overにより検討したが(200mg 1例, 300mg 2例)血清, 喀痰中の最高濃度は両薬剤ではほぼ同等であり、最高血中・喀痰中濃度到達時間と半減

期はfleroxacinでより長かった (Fig. 1)。喀痰中濃度の血清中濃度に対する比はfleroxacinでは平均107%, OFLXでは平均96%であった。

200mg 1日1回7日間投与を行った2例の喀痰中, 血清

— Serum —



— Sputum —

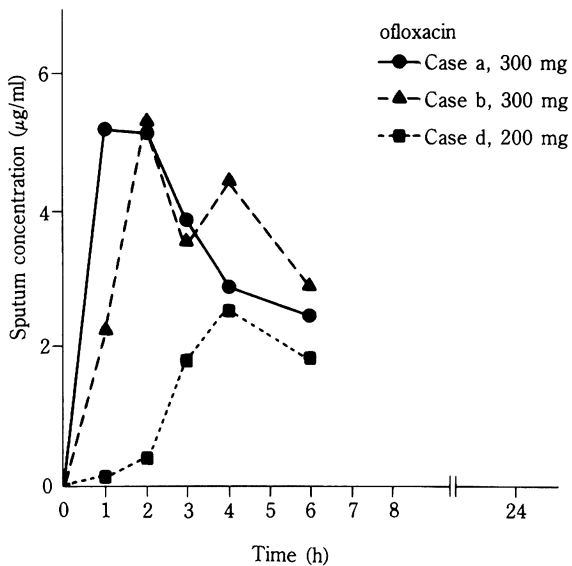
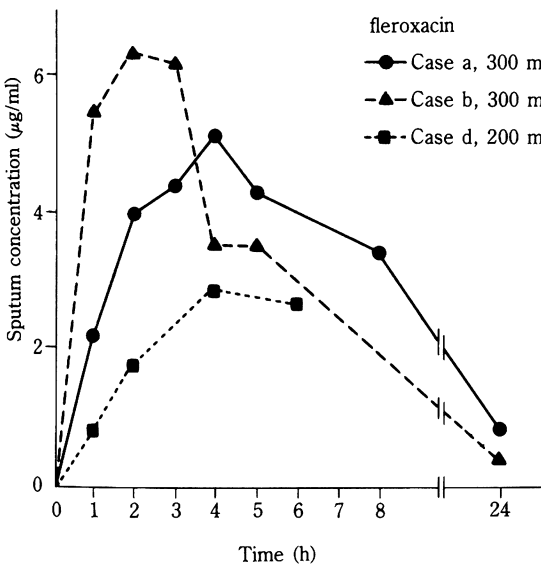


Fig. 1. Serum and sputum concentrations of fleroxacin and ofloxacin (cross-over study).

中濃度の変化を示す (Fig. 2)。投与開始7日目における投与直前の喀痰中および血清中濃度の平均値はそれぞれ 0.79, 0.79  $\mu\text{g/ml}$  であり, 投与2時間後ではそれぞれ 3.23, 4.11  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### V. 考 察

今回の検討は慢性気道感染症の主要起炎菌である *H. influenzae* を中心とした成績である。当科ですでに報告

した主なピリドンカルボン酸系薬剤の呼吸器感染症における有効率は ofloxacin 49%<sup>2)</sup>, enoxacin 40%<sup>3)</sup>, ciprofloxacin 50%<sup>4)</sup> であるが, これらはその対象患者の約半数から3分の2が緑膿菌感染例であり, 今回の成績とは一概には比較できない。*H. influenzae* を主な対象とした検討は lomefloxacin の有効率63%<sup>5)</sup> 今回の fleroxacin の有効率65%と同等である。*H. influenzae* に対する

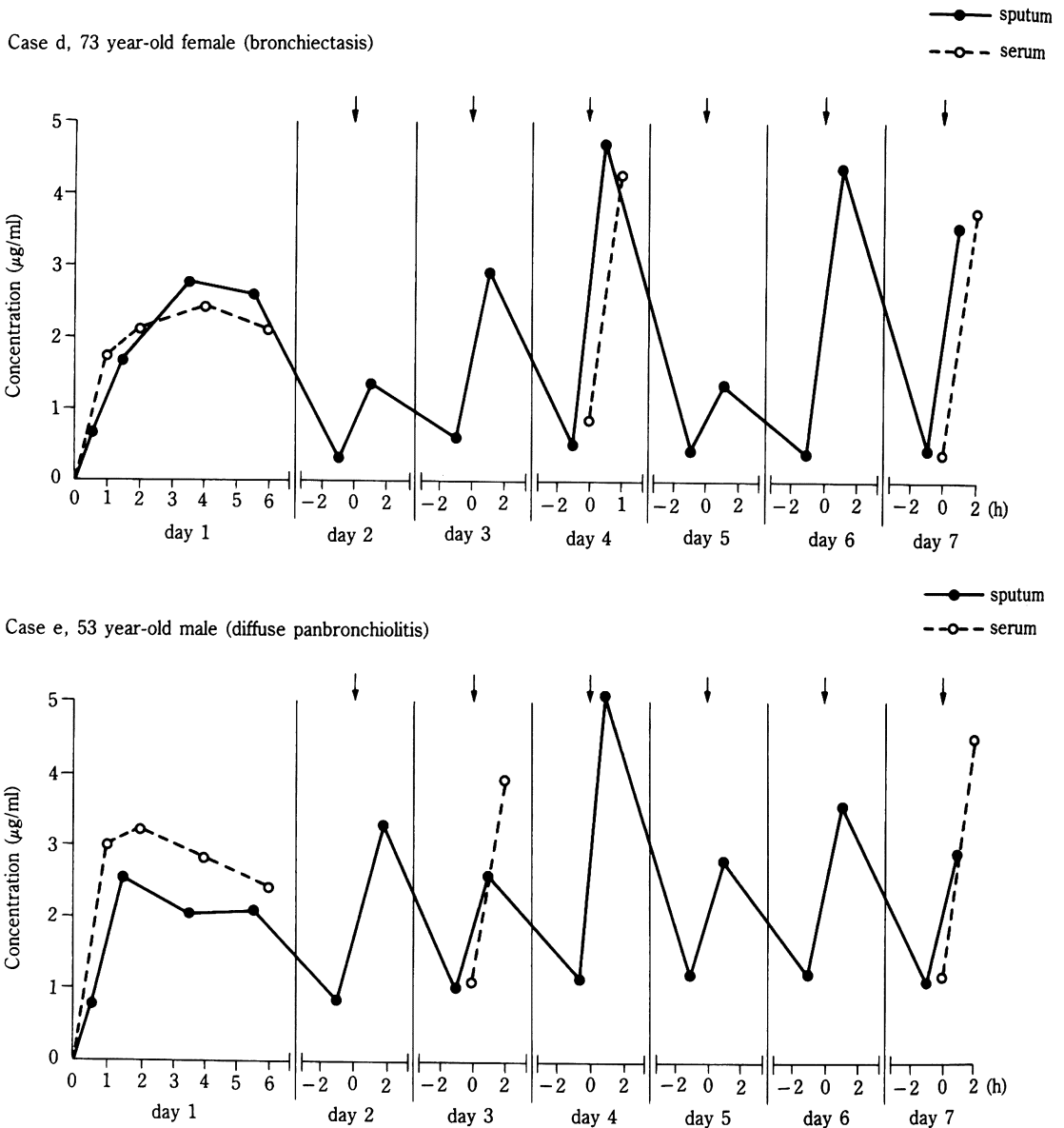


Fig. 2. Change in serum and sputum concentrations of fleroxacin after 200 mg once daily.

本剤のMICは0.05～0.1  $\mu\text{g/ml}$ と低く、細菌学的には1例を除いて消失し臨床的には全例有効以上であり本剤の有用性を示すものであった。

一方、*K. pneumoniae*や*E. coli*に対してはMICは低いものの臨床効果は4例中有効は1例のみであり、菌の消失例もみられなかった(症例2, 10, 18, 19)。これら4症例の投与量をみると、100mg 1日1回1例、100mg 1日2回2例(うち1例は200mg 1日2回に増量)、200mg 1日2回1例であるが有効例は200mg 1日2回投与の症例2のみであった。症例18は当初100mg 1日2回投与したが不変であり、200mg 1日2回に増量して痰性状とCRPの改善をみたためやや有効とした。症例19の*E. coli*のMICは1.56  $\mu\text{g/ml}$ であり、100mg投与時の最高血中濃度が1.58  $\mu\text{g/ml}$ 程度であること<sup>1)</sup>を考慮すると、100mg 1日2回の投与量を増量すれば除菌できた可能性がある。症例10, 18における検出菌のMICはそれぞれ0.2, 0.1  $\mu\text{g/ml}$ と良好であった。この値は、本剤の痰中への移行が良好なことを考慮すると今回の投与量でも十分な効果が期待される値であったが、臨床的效果には反映されなかった。

ピリドンカルボン酸系薬剤は一般にStreptococcusに対して比較的抗菌力が弱い<sup>2)</sup>が、今回検出された*S. pneumoniae*に対する本剤のMICは6.25  $\mu\text{g/ml}$ と高かった。3株中1株は*S. aureus*に菌交代し、2株は存続した。臨床的には有効、やや有効が1例ずつ、*H. influenzae*との複数菌検出例1例では有効であり、臨床効果は抗菌力を考えるとむしろ良好であった。症例13では本剤の投与後*H. influenzae*が消失したが*S. pneumoniae*が菌交代として出現しており本剤使用に際して留意すべき点と思われた。

ピリドンカルボン酸系薬剤の喀痰中への移行率についてまとめた那須ら<sup>6)</sup>の成績によると norfloxacin 44～69%、enoxacin 24～73%、ofloxacin 73～77%、lomefloxacin 142～170% などである。本剤とOFLXとのcross overによる血清中、喀痰中濃度の検討においてfleroxacinは最高濃度到達時間、半減期はOFLXに比較して長く、最高血中・痰中濃度はOFLXとほぼ同等で両者

とも良好な値を示した。喀痰中濃度測定は当初200mg 1日1回投与で行ったがearly phase IIにおける成績およびdose finding studyの結果を考慮して、以後は300mg 1日1回投与で行っている。300mg投与において本剤は高濃度に血清および痰中に移行しMICのやや高い*S. pneumoniae*を除いて主要な呼吸器感染症の起炎菌のMICを凌駕していた<sup>1)</sup>。このことは気道感染症における本剤の有用性を示唆するものであり、本剤の体内動態の特長などから考えて、今後さらに用法、用量を検討する必要があるものと考えられた。

## 文 献

- 1) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 2) 中森祥隆, 吉村邦彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 谷本普一, 野沢京子: 呼吸器感染症におけるDL-8280の検討。Chemotherapy 32 (S-1): 263～271, 1984
- 3) 蝶名林直彦, 中森祥隆, 立花昭生, 吉村邦彦, 中谷龍王, 中田紘一郎, 谷本普一, 杉 裕子: 呼吸器感染症におけるAT-2266の検討。Chemotherapy 32 (S-3): 448～456, 1984
- 4) 中森祥隆, 吉村邦彦, 蝶名林直彦, 中田紘一郎, 谷本普一, 杉 裕子: 呼吸器感染症におけるBAYo9867 (Ciprofloxacin) の検討。Chemotherapy 33 (S-7): 294～304, 1985
- 5) 中谷龍王, 野口昌幸, 吉村邦彦, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 中田紘一郎, 谷本普一, 杉 裕子: 呼吸器感染症30例におけるNY-198の治療効果の検討。Chemotherapy 36 (S-2): 527～536, 1988
- 6) 那須 勝, 後藤 純: 臓器内濃度および分泌物内濃度の測定とその意義—喀痰と分泌物—。化学療法の領域 3: 825～830, 1987

## CLINICAL STUDY AND SPUTUM CONCENTRATION OF FLEROXACIN IN PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TATSUO NAKATANI, KOUJI NARUI, MASAYUKI NOGUCHI, NAOHIKO CHONABAYASHI, YOSHITAKA NAKAMORI and KOICHIRO NAKATA  
Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital,  
2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

HIROKO SUGI  
Department of Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

HIROICHI TANIMOTO  
The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

Twenty-one patients with lower respiratory tract infection were treated in a phase II study with fleroxacin, and its clinical efficacy and safety were evaluated. We also evaluated the sputum and serum concentrations of the drug after administering a single dose of 200 mg or 300 mg in patients with copious mucopurulent sputum. The underlying diseases were bronchiectasis (14 cases), diffuse panbronchiolitis (5), sequelae of pulmonary tuberculosis (1) and bronchial asthma (1). A dose of 100 mg or 200 mg of fleroxacin was administered orally twice daily in most cases. Clinical response was excellent in 3, good in 10, fair in 4 and poor in 3 cases. One case was unevaluable. The overall clinical response (excellent and good) rate was 65%. Of 7 strains of *Haemophilus influenzae*, 5 were eradicated, 1 was replaced by *Streptococcus pneumoniae* and 1 persisted. *Branhamella catarrhalis* was eradicated in one case. Of 3 strains of *S. pneumoniae*, 2 persisted and 1 was replaced by *Staphylococcus aureus*. There was no eradication in 2 cases of *Klebsiella pneumoniae*, 2 of *Escherichia coli* and 1 of *Pseudomonas aeruginosa*. No adverse effect was observed except for one case of slight eosinophilia. At a dose of 300 mg, the average peak concentration of serum (from 1–4 h) was  $4.55 \pm 1.42 \mu\text{g/ml}$  and that of sputum  $4.62 \pm 1.46 \mu\text{g/ml}$ . The mean sputum/serum concentration ratio was  $101 \pm 3\%$ . Our results indicate that fleroxacin penetrates well into bronchial secretions and seems to be useful in the treatment of respiratory tract infection.