

Fleroxacinに関する基礎的・臨床的検討

内科 松本文夫・桜井 馨・今井健郎・北條敏夫

検査科 高橋孝行

薬剤科 森田雅之

神奈川県衛生看護専門学校附属病院*

Fleroxacinの抗菌力, 臨床効果について検討したところ以下のごとき成績をえた。

1. 抗菌力: 臨床分離 *Staphylococcus aureus*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は良好で, 接種菌量 10^6 cells/ml における MIC₉₀ 値はそれぞれ 1.56, 3.13, 6.25, 6.25, 0.39, 0.39, 3.13, 0.39, 25, 25 μ g/ml であった。

2. 臨床効果: 呼吸器感染症13例, 尿路感染症1例の計14例に, 本剤1回100~200mg, 1日1~2回使用したところ, 臨床効果は14例中1例を除く13例で有効の結果をえた。

細菌学的効果は2例から *S. aureus*, 1例から *E. coli* が分離され, 全て除菌された。

副作用は1例で使用3日後にめまいが発現したが, 使用中止により消失した。また本剤使用後の臨床検査値にも異常値は認められなかった。

Key Words: Fleroxacin, 抗菌力, 臨床効果

Fleroxacinは新しく開発されたニューキノロン剤でグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有している¹⁾。今回, われわれは本剤の抗菌力について検討すると共に, 呼吸器感染症, 尿路感染症などの内科領域感染症に対する臨床効果ならびに安全性について検討した。

I. 材料ならびに研究方法

1. 基礎的検討

過去1年間の臨床材料から分離した *Staphylococcus aureus*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* それぞれ25株に対する fleroxacin の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

本剤の希釈系列は100 μ g/ml から0.025 μ g/ml までの2倍希釈系列で, 培地にはpH7.2MH寒天培地を使用した。ただし, *S. pyogenes* については5%馬血液加HIA培地を使用した。

接種菌量は一夜培養の100倍希釈菌液であり, 37℃ 24時間培養後, 完全に発育を阻止された最低濃度をもってMICとした。本剤の他に norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX) についても同様にMICを測定し, 本剤のそれと比較検討し

た。

2. 臨床的検討

(1) 対象

対象は急性咽頭炎3例, 急性気管支炎9例, 慢性気管支炎, 急性膀胱炎各々1例の計14例である。

性別は男性5例, 女性9例で年齢は20~73歳に分布し, 平均年齢は39.2歳であった。

(2) 使用量

本剤の100mg及び150mg錠を用い, 使用量は原則として1回100mgないし200mgとし, 1日1~2回使用した。使用期間は3~12日で平均6.1日であった。なお, 効果判定に影響を及ぼす薬剤の併用は一切行わなかった。

(3) 臨床効果判定

臨床効果は本剤使用後3日以内に自・他覚症状の改善を認めたものを著効, 4~7日で改善あるいは正常化したものを有効, 改善, 正常化に7日以上要したものをやや有効とし, 7日以後もお改善, 正常化がみられなかったかあるいは不変のものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長から, 消失, 菌交代, 減少, 不変の4段階で判定した。

(4) 安全性の検討

本剤の使用に際し自覚症状による副作用を検討するとともに, 使用前後に可能な限り血液一般検査(赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球, 血小板)およ

* 〒235 横浜市磯子区汐見台1-6-5

び生化学検査(S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, S-Cr)を実施し、異常値発現の有無を検討した。

なお、以上の臨床的検討は1987年6月より1988年1月の間に行われた。

Ⅱ. 成 績

1. 抗菌力

各種臨床分離株に対するfleroxacin, NFLX, OFLX, CPFYおよびENXのMICのrange, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。S. aureus 25株に対するfleroxacinのMICは0.20～3.13 μg/mlに分布し、25株中23株(92%)が1.56 μg/ml以下で発育を阻止された。この成績はOFLX, CPFYより劣るもののNFLX, ENXより2段階程度優れていた。

MRSA 25株に対する本剤のMIC分布は0.39～6.25 μg/mlにあり、25株中23株(92%)は3.13 μg/ml以下のMICを示した。OFLX, CPFYより1段階程度劣るものの、NFLX, ENXより1段階程度優れた成績であった。

S. pyogenes 25株に対するfleroxacinのMICは1.56～12.5 μg/mlにあり、25株中23株(92%)が6.25 μg/ml以下で発育を阻止された。CPFY, OFLXより2～3段階劣る成績であったが、NFLXとほぼ同程度、ENXより2段階優れた成績であった。

E. faecalis 25株における本剤のMICは1.56～12.5 μg/mlに分布し、25株中24株(96%)が6.25 μg/ml以下で発育を阻止された。CPFY, OFLXより1～2段階劣っていたが、NFLX, ENXより1段階優れていた。

E. coli 25株に対するfleroxacinのMICは0.025～1.56 μg/mlに分布し、peakは0.1 μg/mlにあり、MIC₉₀値は0.39 μg/mlであった。CPFY, OFLXと比較すると1～2段階程度劣っていたが、NFLXとほぼ同程度、ENXより1段階程度優れていた。

K. pneumoniae 25株に対する本剤のMICは0.05～0.78 μg/mlに分布し、0.39 μg/mlで25株中23株(92%)が発育を阻止された。このMIC₉₀値はOFLX, NFLX, ENXと同程度であった。

E. cloacae 25株に対するfleroxacinのMIC分布は0.05～6.25 μg/mlにあり、25株中21株(84%)が0.78 μg/ml以下で発育を阻止された。CPFYより2段階劣るものの、OFLX, NFLX, ENXとほぼ同程度の成績であった。

P. mirabilis 25株に対する本剤のMICは0.05～0.78 μg/mlに分布し、25株中21株(84%)が0.2 μg/ml以下で発育を阻止された。CPFYよりも1段階程度劣るものの、NFLX, OFLXとほぼ同程度の成績であった。

S. marcescens 25株に対するfleroxacinのMICは0.10～50 μg/mlに分布し、25株中22株(88%)が12.5 μg/ml以下で発育を阻止された。この成績はCPFYより2段階程

度劣るものの、NFLX, OFLX, ENXとほぼ同程度の成績であった。

P. aeruginosa 25株に対する本剤のMIC分布は0.39～50 μg/mlにあり、25株中22株(88%)が12.5 μg/ml以下で発育を阻止された。CPFYより2段階程度劣るものの、NFLX, OFLX, ENXとほぼ同程度の成績であった。

Fleroxacinに対する各種臨床分離株の10⁶ cells/ml菌液接種時の感受性はE. coli が最も良く0.2 μg/ml以下で88%の菌株が発育を阻止され、次いでP. mirabilis, K. pneumoniae が0.39 μg/ml以下で90%の菌株が発育を阻止された。S. aureus, MRSA, S. pyogenes, E. faecalis, S. marcescens およびP. aeruginosa がこれに次ぐ感受性を示した。

2. 臨床成績

Fleroxacinの臨床成績をTable 2に示した。呼吸器感染症13例中有効12例で、尿路感染症1例は有効であった。

全体では14例中有効13例で、有効率は92.9%であった。

一方、細菌学的効果は、原因菌として検出しえたS. aureus 2株(MIC 0.39 μg/ml), E. coli 1株(MIC 0.1 μg/ml)計3株全てが除菌された。

3. 副作用

本剤使用中における自覚的副作用については、56歳の急性気管支炎1例で使用後3日目にめまいが発現したため使用中止したところ症状は消失した。その他本剤によると思われる副作用および臨床検査成績でも異常値は認められなかった(Table 2, 3)。

Ⅲ. 考 察

Fleroxacinはグラム陽・陰性菌に対して極めてすぐれた抗菌力と良好な消化管吸収・組織移行ならびに長い半減期を特徴とするが²⁾、われわれの抗菌力についての検討ではグラム陽性菌に対する抗菌力はOFLX, CPFYにやや劣るものの、グラム陰性菌に対するそれはNFLXあるいはOFLXと同等であり、既報の成績とほぼ同等の成績であった。この成績は本剤のすぐれた吸収性²⁾を考慮すると、NFLXより臨床上有利であることを示唆するものである。また本剤の良好な吸収性と長い半減期は1日1～2回の使用で臨床効果がえられる可能性を示している。

これらの成績を基盤として、われわれは1回使用量を100～200mgと定め、1日1～2回で臨床検討を実施した。その結果、呼吸器感染症(急性咽頭炎, 急性気管支炎, 慢性気管支炎)では13例中12例で有効の成績がえられ、満足すべきものであった。この良好な臨床成績については本剤が経口剤であることから、軽症ないし中等症に使用したことも一因と考えられるが、グラム陽性菌に対す

Table 1. *In vitro* activity of fleroxacin and other quinolones ($\mu\text{g/ml}$)

Organism (25 strains)	Compound	Range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	floxacin	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	norfloxacin	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	ofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	enoxacin	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
MRSA	floxacin	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13
	norfloxacin	0.39 ~ 12.5	1.56	12.5
	ofloxacin	0.20 ~ 6.25	0.39	1.56
	ciprofloxacin	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	enoxacin	0.78 ~ 12.5	1.56	12.5
<i>S. pyogenes</i>	floxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	norfloxacin	1.56 ~ 12.5	1.56	6.25
	ofloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	enoxacin	1.56 ~ 25	6.25	25
<i>E. faecalis</i>	floxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	norfloxacin	1.56 ~ 25	6.25	12.5
	ofloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	enoxacin	1.56 ~ 25	6.25	12.5
<i>E. coli</i>	floxacin	≤ 0.025 ~ 1.56	0.10	0.39
	norfloxacin	≤ 0.025 ~ 1.56	0.05	0.39
	ofloxacin	≤ 0.025 ~ 0.78	0.10	0.2
	ciprofloxacin	≤ 0.025 ~ 0.2	≤ 0.025	0.05
	enoxacin	0.05 ~ 1.56	0.20	0.39
<i>K. pneumoniae</i>	floxacin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	norfloxacin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	ofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.10	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
	enoxacin	0.05 ~ 0.78	0.39	0.39
<i>E. cloacae</i>	floxacin	0.05 ~ 6.25	0.20	3.13
	norfloxacin	0.05 ~ 3.13	0.20	1.56
	ofloxacin	0.05 ~ 3.13	0.10	0.78
	ciprofloxacin	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.2
	enoxacin	0.05 ~ 6.25	0.39	3.13
<i>P. mirabilis</i>	floxacin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	norfloxacin	≤ 0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
	ofloxacin	≤ 0.025 ~ 0.39	0.10	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	enoxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39
<i>S. marcescens</i>	floxacin	0.10 ~ 50	1.56	25
	norfloxacin	0.10 ~ 50	0.78	25
	ofloxacin	0.10 ~ 50	0.78	25
	ciprofloxacin	0.05 ~ 12.5	0.39	6.25
	enoxacin	0.10 ~ 50	1.56	25
<i>P. aeruginosa</i>	floxacin	0.39 ~ 50	1.56	25
	norfloxacin	0.20 ~ 50	0.78	12.5
	ofloxacin	0.39 ~ 50	1.56	12.5
	ciprofloxacin	0.05 ~ 1.56	0.20	0.78
	enoxacin	0.39 ~ 50	0.78	12.5

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

Table 2. Therapeutic results of fleroxacin

Case no.	Age (y) · Sex	Clinical diagnosis (underlying disease or complication)	Isolated organism (MIC)	Treatment			Response		Side-effects
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	clinical	bacteriological	
1	20 · F	acute pharyngitis	normal flora	100 × 2	4	0.8	good	unknown	—
2	29 · F	acute pharyngitis	<i>S. aureus</i> (0.39)	150 × 2	7	2.1	good	eradicated	—
3	29 · F	acute pharyngitis	normal flora	200 × 1	8	1.6	good	unknown	—
4	35 · F	acute bronchitis	normal flora	100 × 2	4	0.8	good	unknown	—
5	46 · M	acute bronchitis	normal flora	100 × 2	7	1.4	good	unknown	—
6	56 · M	acute bronchitis	normal flora	100 × 2	4	0.8	fair	unknown	dizziness
7	45 · M	acute bronchitis	normal flora	100 × 2	11	2.2	good	unknown	—
8	30 · F	acute bronchitis	<i>S. aureus</i> (0.39)	150 × 2	12	3.6	good	eradicated	—
9	56 · F	acute bronchitis	normal flora	150 × 2	3	0.9	good	unknown	—
10	24 · F	acute bronchitis	normal flora	150 × 2	8	2.4	good	unknown	—
11	22 · M	acute bronchitis	normal flora	150 × 2	3	0.9	good	unknown	—
12	41 · F	acute bronchitis	normal flora	200 × 1	7	1.4	good	unknown	—
13	73 · M	chronic bronchitis (bronchial asthma)	normal flora	100 × 2	4	0.8	good	unknown	—
14	43 · F	acute cystitis (diabetes mellitus)	<i>E. coli</i> (0.10)	100 × 2	4	0.8	good	eradicated	—

Table 3. Laboratory findings before and after administration of fleroxacin

Case no.	RBC (× 10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plts. (× 10 ⁴)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (KA)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	494	499	13.8	14.2	41.7	42.1	30.1	30.2	17	18	8	10	7.1	7.0	18.6	15.6	0.98	0.89
2	440	446	13.3	14.1	40.1	41.0	30.7	28.6	20	21	22	19	4.5	4.4	11.2	10.9	0.69	0.65
3	427	422*	13.5	13.0*	41.4	40.3*	18.8	25.9*	14	13*	6	10*	3.4	3.4*	6.1	9.6*	0.91	1.05*
4	464	474	14.6	14.5	44.9	44.8	32.9	29.8	24	28	16	20	5.1	5.1	18.4	17.4	0.94	0.88
5	474	484	15.0	14.9	46.5	47.0	30.4	28.9	28	26	25	20	7.9	6.8	14.6	15.0	0.86	0.84
6	453	490	14.3	15.1	44.1	47.3	23.7	28.1	22	29	30	38	7.8	8.5	16.5	23.0	1.10	1.09
7	526	542	15.7	15.9	48.4	49.5	39.8	41.6	18	17	23	21	5.0	5.4	15.9	16.0	0.94	0.92
8	433	448	13.1	13.8	40.6	41.6	28.6	29.4	26	27	37	35	4.8	5.1	10.1	7.5	0.90	0.88
9	445	412	12.8	12.3	39.8	36.7	26.6	36.4	16	14	6	6	5.8	6.1	11.5	10.8	0.67	0.68
10	425	438	13.9	13.5	41.5	42.4	24.0	24.6	22	19	14	17	3.5	3.9	7.8	13.8	0.70	0.72
11	506	530	15.6	15.8	48.2	48.8	24.5	26.4	18	20	21	19	4.8	4.6	14.2	13.1	0.91	0.87
12	415	408*	12.5	12.4*	38.4	37.4*	14.9	17.6*	17	15*	10	12*	4.5	4.8*	12.4	20.1*	1.20	1.21*
13	543	539	15.9	16.0	49.6	47.9	31.5	31.8	31	30	25	24	8.8	8.7	14.9	14.6	1.03	1.01
14	502	484	14.7	14.5	42.4	41.1	29.6	30.1	25	25	33	26	12.6	9.6	12.9	15.1	0.75	0.80

* during administration

る良好な抗菌力とすぐれた体液中・組織内移行も考慮される。

副作用については本剤の良好な吸収性と長い半減期によって、高い発現率が懸念されたが、本剤の体内動態を勘案して、1日使用回数を1~2回に限定したこともあって、みるべきものはなかった。

以上のことから、本剤は軽症ないし中等症の内科領域感染症に対しては1回100~200mg 1日1~2回で有効な結果がえられるものと思われる。

文 献

- 1) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, IRIKURA T : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 1059~1066, 1986
- 2) NAKASHIMA M, et al. : Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22 (S-D) : 133~144, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI, TAKEO IMAI and TOSHIO HOJO

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing of Hygienic School Hospital, Yokohama,
1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

TAKAYUKI TAKAHASHI

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing of Hygienic School Hospital, Yokohama

MASAYUKI MORITA

Pharmacy, Kanagawa Prefectural Nursing of Hygienic School Hospital, Yokohama

We investigated the antibacterial activity and clinical efficacy of fleroxacin. The results were as follows.

1. Antibacterial activity: fleroxacin was good against all 10 clinical isolates of *S. aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*. The MIC₉₀ (10⁶ cells/ml) was 1.56, 3.13, 6.25, 6.25, 0.39, 0.39, 3.13, 0.39, 25, and 25 µg/ml, respectively.

2. Clinical results: the efficacy of the drug, administered at 100–200 mg, once or twice daily to 14 patients with respiratory tract infection (13) and urinary tract infection (1), was good in 13 and fair in 1. Bacteriologically, *S. aureus* (2) and *E. coli* (1) were isolated and all strains eradicated.

As adverse reactions, dizziness was observed in one case, but there were no abnormal laboratory findings related to fleroxacin.