

Fleroxacinに関する基礎的研究ならびに 呼吸器感染症における臨床的検討

重野秀明・山崎 透・永井寛之・山崎仁志
後藤 純・田代隆良・那須 勝
大分医科大学第二内科*

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤fleroxacinについて、基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した644株(グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌を含む13菌属, 18菌種)について、本剤とnorfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX), ciprofloxacin(CPFX)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し比較した。本剤はグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌において全般的にNFLXとほぼ同等の抗菌力を示した。

2) 臨床試験：呼吸器感染症4例を対象に本剤を1日200~400mg, 2.5~7日間投与した。臨床効果は臨床効果判定可能な2例中2例とも、やや有効であった。副作用は3例にみられ、中枢神経症状2例・消化器症状1例で、いずれも軽度で投薬中止あるいは終了後に次第に消失した。臨床検査値の変動は認めなかった。

Key words : Fleroxacin, 抗菌力, 呼吸器感染症

Fleroxacinは、杏林製薬(株)研究所で開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤である。

本剤の抗菌活性はグラム陽性菌から陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトラムを有し、かつ強い抗菌力を有する。また本剤の一般毒性、一般薬理試験、前臨床試験および臨床第Ⅰ相試験における成績では特に注意すべき所見は得られず、安全性が高いことが認められている¹⁾。

今回私達は、本剤を入手する機会を得たので、本剤の各種の臨床分離株に対する抗菌力について、既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比較した。また、呼吸器感染症における臨床効果について検討したので、若干の考察を加えて報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

最近の臨床材料から分離した644株について、日本化学療法学会規定の方法²⁾に従って最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。測定用平板培地は、Mueller-Hinton寒天培地(BBL)および*Bacteroides fragilis*にはGAM寒天培地(日水)を使用し、含有薬剤の濃度系列は100 μg/mlから2倍希釈した12系列を作製した。接種菌量は10⁶cfu/mlとし、マイクロプランター(佐久間製作所)にて接種した。コントロール株は*Staphylococcus aureus* PCI 209P, *Escherichia coli* NIHJを用いた。使用した薬剤および菌株は次のとおりである。

使用薬剤：

fleroxacin(杏林製薬(株)提供)

norfloxacin(NFLX, 杏林製薬(株)提供)

ofloxacin(OFLX, 第一製薬(株)提供)

enoxacin(ENX, 大日本製薬(株)提供)

ciprofloxacin(CPFX, バイエル薬品(株)提供)

使用菌株：

グラム陽性球菌

Staphylococcus aureus 48株

Enterococcus faecalis 54株

Enterococcus faecium 19株

Enterococcus avium 27株

Enterococcus durans 6株

腸内細菌

Escherichia coli 51株

Enterobacter cloacae 53株

Serratia marcescens 53株

Citrobacter freundii 52株

Proteus mirabilis 27株

Proteus vulgaris 27株

Morganella morganii 27株

Providencia rettgeri 27株

ブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌

Pseudomonas aeruginosa 54株

Pseudomonas fluorescens 10株

Xanthomonas maltophilia 27株

* 〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1丁目1番地

Table 1-1. MICrange, MIC 50% and MIC 90% of fleroxacin and related antibacterial agents

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		range	50%	90%	
<i>Staphylococcus aureus</i> (48)	floxacin	0.78 ~	50	1.56	1.56
	enoxacin	1.56 ~	12.5	1.56	6.25
	norfloxacin	0.78 ~	50	1.56	12.5
	ofloxacin	0.20 ~	25	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.20 ~	25	0.39	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i> (54)	floxacin	3.13 ~	12.5	6.25	6.25
	enoxacin	3.13 ~	12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	1.56 ~	12.5	12.5	12.5
	ofloxacin	0.78 ~	3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~	1.56	1.56	1.56
<i>Enterococcus faecium</i> (19)	floxacin	6.25 ~	25	6.25	25
	enoxacin	12.5 ~	12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	3.13 ~	12.5	12.5	12.5
	ofloxacin	3.13 ~	12.5	6.25	12.5
	ciprofloxacin	0.78 ~	12.5	1.56	3.13
<i>Enterococcus avium</i> (27)	floxacin	1.56 ~	12.5	3.13	6.25
	enoxacin	1.56 ~	12.5	3.13	12.5
	norfloxacin	0.39 ~	12.5	1.56	12.5
	ofloxacin	0.10 ~	6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.10 ~	3.13	0.39	1.56
<i>Enterococcus durans</i> (6)	floxacin	3.13 ~	6.25	3.13	6.25
	enoxacin	6.25 ~	12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	0.78 ~	12.5	12.5	12.5
	ofloxacin	0.78 ~	3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~	3.13	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> (51)	floxacin	0.39 ~	3.13	0.78	0.78
	enoxacin	\leq 0.05 ~	1.56	0.10	0.10
	norfloxacin	\leq 0.05 ~	0.39	\leq 0.05	0.10
	ofloxacin	\leq 0.05 ~	0.78	\leq 0.05	\leq 0.05
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~	0.20	\leq 0.05	\leq 0.05
<i>Enterobacter cloacae</i> (53)	floxacin	0.39 ~	>12.5	1.56	12.5
	enoxacin	\leq 0.05 ~	25	0.20	25
	norfloxacin	\leq 0.05 ~	25	0.20	3.13
	ofloxacin	\leq 0.05 ~	25	0.10	1.56
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~	3.13	\leq 0.05	0.20
<i>Serratia marcescens</i> (53)	floxacin	0.39 ~	>100	3.13	25
	enoxacin	\leq 0.05 ~	25	0.78	25
	norfloxacin	0.10 ~	25	1.56	25
	ofloxacin	0.10 ~	25	0.78	25
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~	50	0.20	12.5
<i>Citrobacter freundii</i> (52)	floxacin	0.10 ~	12.5	0.78	1.56
	enoxacin	\leq 0.05 ~	12.5	0.39	0.78
	norfloxacin	\leq 0.05 ~	25	0.10	0.39
	ofloxacin	\leq 0.05 ~	25	0.39	6.25
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~	3.13	\leq 0.05	0.10

Table 1-2. MICrange, MIC 50% and MIC 90% of fleroxacin and related antibacterial agents

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Proteus mirabilis</i> (27)	floxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	enoxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	norfloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	0.10	0.39
	ofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.39	≤ 0.05	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.20	≤ 0.05	0.10
<i>Proteus vulgaris</i> (27)	floxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	enoxacin	0.20 ~ 3.13	0.20	0.78
	norfloxacin	≤ 0.05 ~ 0.39	≤ 0.05	0.20
	ofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.10	0.20
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.20	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Morganella morganii</i> (27)	floxacin	0.20 ~ >100	0.20	1.56
	enoxacin	0.10 ~ 6.25	0.20	0.78
	norfloxacin	≤ 0.05 ~ 12.5	≤ 0.05	0.39
	ofloxacin	0.10 ~ 6.25	0.10	0.78
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ >100	≤ 0.05	0.20
<i>Providencia rettgeri</i> (27)	floxacin	0.20 ~ 12.5	0.39	3.13
	enoxacin	0.20 ~ 12.5	0.39	12.5
	norfloxacin	≤ 0.05 ~ 12.5	0.20	12.5
	ofloxacin	0.20 ~ 12.5	0.39	12.5
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 3.13	≤ 0.05	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (54)	floxacin	0.39 ~ >100	1.56	12.5
	enoxacin	0.39 ~ 12.5	1.56	12.5
	norfloxacin	0.20 ~ 12.5	1.56	12.5
	ofloxacin	0.20 ~ 12.5	1.56	12.5
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 50	0.39	1.56
<i>Pseudomonas fluorescens</i> (10)	floxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	1.56
	enoxacin	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	norfloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	ofloxacin	0.10 ~ 6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 1.56	0.20	0.20
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (27)	floxacin	1.56 ~ 25	3.13	6.25
	enoxacin	3.13 ~ 12.5	6.25	12.5
	norfloxacin	12.5 ~ 25	12.5	12.5
	ofloxacin	0.78 ~ 12.5	6.25	12.5
	ciprofloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	12.5
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (54)	floxacin	0.20 ~ 100	0.78	50
	enoxacin	≤ 0.05 ~ 12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	≤ 0.05 ~ 12.5	12.5	12.5
	ofloxacin	≤ 0.05 ~ 12.5	0.20	12.5
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ >100	0.20	50
<i>Bacteroides fragilis</i> (28)	floxacin	1.56 ~ 25	12.5	25
	enoxacin	6.25 ~ 50	25	25
	norfloxacin	6.25 ~ 50	25	50
	ofloxacin	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25
	ciprofloxacin	0.39 ~ 12.5	6.25	6.25

Acinetobacter calcoaceticus 54株
嫌気性菌

Bacteroides fragilis 28株

2. 呼吸器感染症への応用

対象症例は昭和62年5月～7月に受診し、本試験参加に同意の得られた慢性気管支炎2例、気管支拡張症1例、肺気腫+感染1例の計4例で、男性3例、女性1例で年齢は56歳から71歳であった。

投与量は1回100mg1日2回食後投与が2例、1回100mg1日3回食後投与が1例、1回200mg1日2回食後投与が1例であった。投与期間は、副作用にて2.5日で中止した2例を除けば7日間で、総投与量は1.4～2.1gであった。

臨床効果の判定は主治医が行った。その基準は、喀痰の量と性状・咳嗽などの呼吸器疾患に基づく自覚症状、白血球数・血沈・CRPなどの炎症所見、胸部X線所見、喀痰中の起炎菌の推移から総合的に著効、有効、やや有効、無効の4段階に区分して判定を行った。

副作用の判定は、本剤投与前後の自他覚症状、臨床検査値の変動を検討して行った。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

MIC測定成績をrange, MIC₅₀およびMIC₉₀でTable 1に示した。

グラム陽性球菌のうち、*S. aureus*に対するMIC₉₀は1.56 μg/mlと他剤と同様に良好な抗菌力を示していた。

グラム陰性桿菌のうち腸内細菌に対する抗菌力は、*E.*

coli, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii* においてはMIC₉₀が0.78～3.13 μg/mlと強い抗菌力を示したが、他の4剤と比較するとやや劣る成績であった。

*P. aeruginosa*に対しては、NFLX, OFLX, ENXとはほぼ同等で、MIC₉₀が12.5 μg/mlを示した。嫌気性菌で最も臨床的に重要とされる*B. fragilis*に対してはMIC₉₀は25 μg/mlでENXとはほぼ同等であった。

2. 呼吸器感染症における臨床効果

呼吸器感染症4例に対する臨床効果をTable 2に、臨床検査値の変動をTable 3に示した。

臨床効果は、副作用のため2.5日で服薬を中止した2例を除く2例では、いずれもやや有効と判定された。

喀痰からの分離菌は、*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の混合感染1例であった。

副作用は3例にみられた。1例は62歳の男性で本剤服用後3日目より手指のふるえが出現し、中止2日後に消失したため多分関係ありと判定された。2例目は56歳の女性で本剤服用後3日目より心窩部痛、軟便が出現し中止翌日には軽快したため多分関係ありと判定された。3例目は71歳の男性で本剤服用後5日目に軽いめまいを感じたが、服薬を継続し消失したため、関係あるかもしれないと判定された。

臨床検査値の変動は認められなかった。

III. 考察

Fleroxacinはキノロンカルボン酸を基本骨格として、1位の側鎖および6位、8位にフッ素原子を有する経口抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで

Table 2. Clinical efficacy of fleroxacin in respiratory tract infection

Case no.	Age (y) · Sex	Clinical diagnosis	Doses (mg)			Bacteria in sputum	Lab. data		Response	Side-effects	
			daily doses	day	total doses		WBC	CRP			
1	57 · M	bronchiectasis	100 × 2	7	1400	normal flora ↓ normal flora	7200 ↓ 6600	+	↓ +	fair	—
2	62 · M	chronic bronchitis	100 × 2	2.5	500	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (#) ↓ NT	4530 ↓	+	↓	unknown	hand tremor
3	56 · F	chronic bronchitis	200 × 2	2.5	1000	NT ↓ <i>S. pneumoniae</i> (+)	11010 ↓ 10510	2+	↓ 2+	unknown	epigastralgia soft stool
4	71 · M	pulmonary emphysema + infection	100 × 3	7	2100	NT ↓ normal flora	6060 ↓ 6420	+	↓ +	fair	vertigo

NT: not tested

Table 3. Laboratory findings before and after administration of fleroxacin

No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	before	454	13.9	24.9	1.1	28	16	88	15	1.0
	after	460	14.6	22.2	1.2	17	7	97	16	1.0
2	before	456	14.3	19.3	1.6	17	3	216		
	after	435	14.0	18.6	2.7					
3	before	463	14.3	39.3	2.6	21	6	288	14	0.8
	after	430	13.3	33.2	3.0	20	9	270	15	0.6
4	before	465	14.7	20.5	2.6	20	11		12	0.9
	after	456	15.6	18.0	3.3	17	9		10	0.9

幅広い抗菌スペクトラムと、強い抗菌活性を有すると報告されている³⁾。

今回私達は、臨床例から分離したグラム陽性球菌、腸内細菌、緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌、嫌気性菌の*B. fragilis*に対する本剤の抗菌力を、同系統の抗菌剤であるNFLX, OFLX, ENX, CPFXと比較検討した。グラム陽性球菌である*S. aureus*に対してはMIC₉₀は1.56 µg/mlと他剤と同様に優れた抗菌力を示していた。腸内細菌では*E. coli*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*においてはMIC₉₀が0.78~3.13 µg/mlと強い抗菌力を示したが、他の4剤と比較するとやや劣る結果であった。*P. aeruginosa*に対してはNFLX, OFLX, ENXとほぼ同等、*B. fragilis*に対してはENXとほぼ同等であった。全般的にみると、本剤の抗菌活性は同系統のNFLXとほぼ同等かやや劣っていた。しかし、各種動物を用いた感染治療実験では最も優れた成績が得られている³⁾。これは本剤の優れた体内動態によるものと考えられる。

呼吸器感染症4例に対して本剤を1日200~400mg投与した場合の臨床効果は、副作用で中止した2例を除外し

た2例では、いずれもやや有効であった。

副作用は4例中3例にみられ、めまい・手のふるえといった中枢神経症状が2例、心窩部痛、軟便といった消化器症状が1例であった。いずれも継続あるいは投与中止後に消失しており、重篤なものはない。これらの症例を検討すると、年齢は56~71歳、男性：女性=2：1、投与量は200~400mg、腎機能正常で特に新たな併用薬はなく、また発現日は3~5日と比較的早期にみられており、本剤との関係が疑われた。以上のことより安全性については、今後さらに症例を増やして検討していく必要があると考えられた。臨床検査値の変動は認められなかった。

文 献

- 1) AM-833概要, 杏林製薬(株)資料
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76~79, 1981.
- 3) 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, 和歌山, 1989

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN AGAINST RESPIRATORY INFECTIONS

HIDEAKI SHIGENO, TOHRU YAMASAKI, HIROYUKI NAGAI, HITOSHI YAMASAKI, JUN GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO and MASARU NASU

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

1-1 Idaigaoka, Hazama-cho, Oita-gun, Oita 879-56, Japan

We performed basic and clinical studies on fleroxacin, a newly developed pyridonecarboxylic acid derivative, in respiratory infections, and obtained the following results.

1. Antimicrobial activity: minimum inhibitory concentrations (MICs) of the present agent, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) and ciprofloxacin (CPFX) against 644 clinical isolates (13 species and 18 strains, including Gram-positive cocci, Gram-negative rods, and anaerobes) were measured and compared. The antimicrobial activity of fleroxacin was about the same as that of NFLX against Gram-positive cocci, Gram-negative rods and anaerobes.

2. Clinical results: fleroxacin was given for 2.5-7 days at a daily dose of 200-400 mg to four patients with respiratory infections. Clinical efficacy was assessed as fair in both of two cases. Side effects were observed in three cases: central nervous system effects in two cases and gastrointestinal in another. All were, however, mild and disappeared after discontinuation or the end of administration. No change was noted in the laboratory findings.