

呼吸器感染症におけるFleroxacinの基礎的、臨床的検討

大石和徳・松本慶蔵・力富直人
渡辺貴和雄・永武 毅・苑田文成
長崎大学熱帯医学研究所内科*

呼吸器感染症を場としてfleroxacinの有有用性について検討を行った。

FleroxacinのMIC₅₀は、*Streptococcus pneumoniae* 12.5 µg/ml, *Haemophilus influenzae* 0.39 µg/ml, *Branhamella catarrhalis* 0.39 µg/ml, *Staphylococcus aureus* 6.25 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 6.25 µg/mlであった。慢性下気道感染症3例において本剤の体内動態について検討した結果、本剤の200mg, 1日1回および200mg, 1日2回投与時の喀痰中ピーク濃度は1.29 µg/ml, 1.40 µg/mlであった。また、本剤の300mg, 1日1回投与時の血中ピーク値は3.67 µg/ml, 半減期は13.2時間であり、喀痰中への薬剤の移行率は50.4%であった。

Fleroxacinを慢性下気道感染症21例に投与し、68.4%の臨床効果が得られた。起炎菌別の細菌学的効果(消失+減少)では、*S. pneumoniae* (8株)50%, *B. catarrhalis* (7株)100%, *H. influenzae* (9株)100%, *P. aeruginosa* (4株)75%であり、全体の細菌学的効果は84.8%であった。副作用は1例に紅斑が見られたが、臨床検査値の異常は認められなかった。Fleroxacinは慢性下気道感染症において、1日1回投与の可能な、臨床の有有用性の高い新キノロン剤の一つであると結論される。

Key words : Fleroxacin, 呼吸器感染症, 抗菌力, 喀痰移行

今日、新キノロン剤は種々の感染症に対する化学療法剤の重要な地位を占めるに至った。さらに、より優れた新キノロン剤の開発が次々に進められているのが現状である¹⁾。Fleroxacin (FLRX)は杏林製薬株式会社中央研究所で開発された新キノロン剤で、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位にフッ素を配し、7位には4-methyl-1-piperazinyl基を導入している。

今回、私どもは、すでに臨床の場で使用されている新キノロン剤であるnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX)およびciprofloxacin (CPFX)との比較において、fleroxacinの呼吸器感染症における有用性を明らかにすることを目的として以下の基礎的、臨床的検討を行い、考察を加えたので報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対するin vitro抗菌力

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設において、1987年1月から1988年6月までに呼吸器感染症患者喀痰から定量培養にて10⁷/ml以上で分離され、かつ病原性の明確な*Streptococcus pneumoniae* 48株, *Haemophilus influenzae* 43株, *Branhamella catarrhalis* 49株, *Staphylococcus aureus* 47株, *Pseudomonas aeruginosa* 42株の計229株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて、寒天平板希釈法により、最小発育阻止濃度(MIC)を

測定し、従来の新キノロン剤と比較した。接種菌液は*S. pneumoniae*, *H. influenzae*と*B. catarrhalis*は5%馬脱繊維血液加Mueller-Hinton broth (BBL), *S. aureus*および*P. aeruginosa*にはMueller-Hinton brothを用いて37℃, 18時間培養後の菌液を使用した。接種菌液の菌量は同一のタイピングアパラーツD型(武藤器械)を用い、MIC測定用培地として*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*には5%家兔消化血液加Mueller-Hinton Agar (BBL)および*S. aureus*および*P. aeruginosa*にはMueller-Hinton Agarを使用した。被検菌液の接種後37℃, 18時間培養にて、MICを測定した。

2. 臨床症例における体液内濃度

気管支拡張症1例において血中、喀痰中および尿中濃度を、慢性気管支炎の1例において喀痰中濃度を測定した。喀痰は20% N-acetylcysteinを1/5量加えた後、ホモジナイズして、検体とした。濃度測定は、*Escherichia coli* NIHJ JC-2を検定菌とし、感性ディスク用培地を検定培地とするカップ法を用いた。血清の標準希釈系列の作製には、Moni-Trol I (DADE)を、喀痰および尿の標準希釈系列の作製には1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)を用いた。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

1987年2月から1989年3月までの期間に、当科および

* 〒852 長崎市坂本町12-4

関連施設を受診した呼吸器感染症患者21例(慢性気管支炎13症例, 気管支拡張症5例, 感染を伴った気管支喘息1例, 感染を伴った慢性肺気腫2例)を対象とした。

2) 投与方法, 投与量

全例食後投与とした。投与量は300mgの1日1回が4例, 200mgの1日2回が4例, 200mgの1日1回が5例, 100mgの1日2回が8例であった。投与期間は, ほとんどの症例で7日間であった。

3) 臨床効果判定基準

起炎菌の消長, 自覚症状, 他覚所見, 臨床検査所見等に基づき, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階で判定した。

4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行なうとともに, 血液学的検査, 生化学的検査, 尿検査等を実施し, 副作用および臨床検査値の有無を検討した。

Ⅱ. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器病原菌に対する本剤を含む4新キノロン剤の抗菌力の成績をTable 1に示した。

1) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae 48株に対する本剤のMICは, 6.25から100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。他の

新キノロン剤との比較において, 本剤はNFLXとはほぼ同等で, OFLXおよびCPFXよりは劣る成績であった。

2) *H. influenzae*

H. influenzae 43株に対する本剤のMICは, 0.20から1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。OFLX, NFLXのMIC₅₀は0.05 $\mu\text{g/ml}$, CPFXのMIC₅₀は0.025 $\mu\text{g/ml}$ であり, いずれも本剤より優れた抗菌力を示した。

3) *B. catarrhalis*

B. catarrhalis 49株に対する本剤のMICは, 0.20の1株以外はすべて0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。OFLX, NFLX, CPFXのMIC₅₀はそれぞれ0.10, 0.20, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり, いずれも本剤より優れた成績であった。

4) *S. aureus*

S. aureus 47株に対する本剤のMICは, 0.78から>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。本剤はNFLXよりやや優れた成績を示したが, OFLX, CPFXのMIC₅₀はそれぞれ0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり, 本剤より優れた抗菌力を示した。

5) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 42株に対する本剤のMICは0.78から>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPFX, NFLX, OFLXのMIC₅₀はそれぞれ0.78, 3.13,

Table 1. Antibacterial activity of four quinolones

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (48)	floxacin	6.25-100	12.5	12.5
	norfloxacin	3.13-50	12.5	50
	ofloxacin	0.78-25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78-25	1.56	6.25
<i>Haemophilus influenzae</i> (43)	floxacin	0.20-1.56	0.39	0.78
	norfloxacin	0.05-0.78	0.05	0.10
	ofloxacin	0.025-0.78	0.05	0.10
	ciprofloxacin	0.013-0.20	0.025	0.05
<i>Branhamella catarrhalis</i> (49)	floxacin	0.20-0.39	0.39	0.39
	norfloxacin	0.10-0.39	0.20	0.39
	ofloxacin	0.05-0.20	0.10	0.10
	ciprofloxacin	0.025-0.20	0.05	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> (47)	floxacin	0.78->100	6.25	>100
	norfloxacin	1.56->100	6.25	>100
	ofloxacin	0.39-100	0.78	25
	ciprofloxacin	0.39-100	1.56	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (42)	floxacin	0.78->100	6.25	12.5
	norfloxacin	0.39-50	3.13	12.5
	ofloxacin	1.56-50	6.25	25
	ciprofloxacin	0.39-12.5	0.78	3.13

6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、本剤はCPFXより劣るが、NFLX、OFLXとほぼ同等であった。

2. 臨床症例における体液内濃度測定成績

同一の慢性気管支炎症例に本剤の200mg、2回投与時(Case no.1)と200mg、1回投与時(Case no.3)の喀痰中濃度をFig. 1に示した。200mg、2回投与時、200mg、1回投与時の喀痰中のピーク値は、それぞれ1.40、1.29 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これまで当科で検討した新キノロン剤の200mg、3回投与時の喀痰中のピーク濃度と比較すると本剤は200mg、1回ないし2回投与であるにもかかわらず、ENX、lomefloxacin(LFLX)の次に高い結果であった²³⁾。次に、気管支拡張症の1例(Case no.21)に本剤の300mg1回投与時の血中、喀痰中および尿中濃度をFig. 2に示した。血中ピーク濃度は内服4時間後の3.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で血中半減期は13.2時間と算出された。喀痰中ピーク値は1.85 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、喀痰中への本剤の移行率は50.4%で、21時間迄の尿中回収率は22.5%であった。

3. 臨床検討成績

本剤を投与した21例の概要をTable 2に、臨床検査成績をTable 3に示した。

1) 臨床効果

本剤の臨床効果は、21例中有効13例、やや有効5例、無効1例、不明2例で有り、有効以上の有効率は68.4% (13/19)であった。投与方法別の有効率は300mgの1日1回、200mgの1日1回、200mgの1日2回、100mgの1日2回の有効率はそれぞれ66.7%、75.0%、50.0%、75.0%であった。検討症例が少ないものの、投与方法別の臨床効果は、本剤の1日1回投与が1日2回投与よりも優れた成績であった。

2) 細菌学的効果

喀痰定量培養法により21例中20例において、起炎菌が決定された。20例の喀痰から分離された35株について本剤の細菌学的効果をTable 2に示した。*S. pneumoniae*の9株のうち、3株消失、1株減少、4株不変であり、1株は菌交代現象を起こしたものである。本剤も他の新キノロン剤と同様に*S. pneumoniae*に対する抗菌力はやや弱いものと考えられる。グラム陰性菌では、*P. aeruginosa*の3株を除けば、*B. catarrhalis*の7株、*H. influenzae*の9株をはじめ、すべての菌が除菌された。また、*P. aeruginosa*の1株は菌交代現象としてみられている。全体の細菌学的効果は84.8%(28/33)と良好な結果であった。

3) 臨床症例の解析

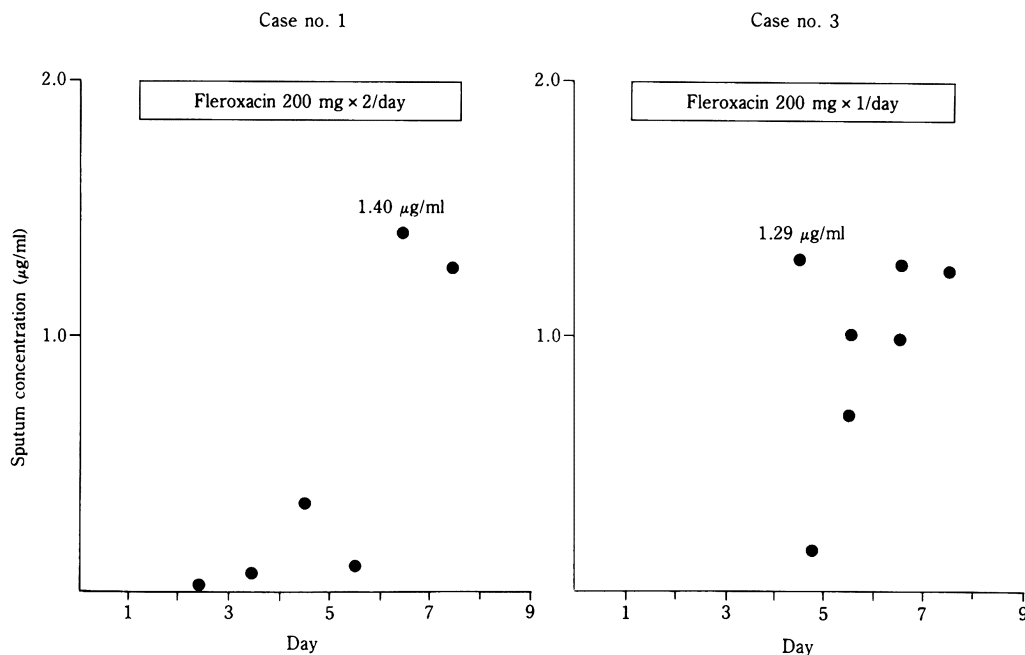


Fig. 1. The sputum concentrations of fleroxacin in a patient with chronic bronchitis (68 y.o. male).

① Case no.8(Fig. 3)は、60歳の慢性気管支炎症例で、昭和62年4月1日に膿性痰の増加を認めた。喀痰グラム染色で*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*による複数菌感染が推定され、本剤の300mg、1日1回の経口投与を開始した。喀痰定量培養では、*S. pneumoniae* 2×10^7 /ml、*B. catarrhalis* 1×10^6 /mlが分離された。本剤のこれらの起炎菌に対するMICはそれぞれ6.25 μ g/ml、0.2 μ g/mlであった。投与開始3日後には喀痰量の減少、膿性度の改善がみられ、さらに7日後には、*B. catarrhalis*のみならず*S. pneumoniae*の除菌が確認され、有効と判定した。

② Case no.4(Fig. 4)は、60歳の慢性気管支炎症例で、昭和62年3月初旬より膿性痰の増加が認められたため、本剤の200mg、1日2回の経口投与が開始された。本剤投与3日後には喀痰の膿性度は改善し、7日後には起炎菌の*H. parahaemolyticus*は消失したが、*S. pneumoniae* 4×10^7 /mlが認められた。本剤投与後にはCRPは陰性化しており、*S. pneumoniae*の出現は菌交代現象と考えられ、有効と判定した。本剤のこの症例で分離された*H. parahaemolyticus*、*S. pneumoniae*に対するMICは0.05 μ g/ml、12.5 μ g/mlであった。

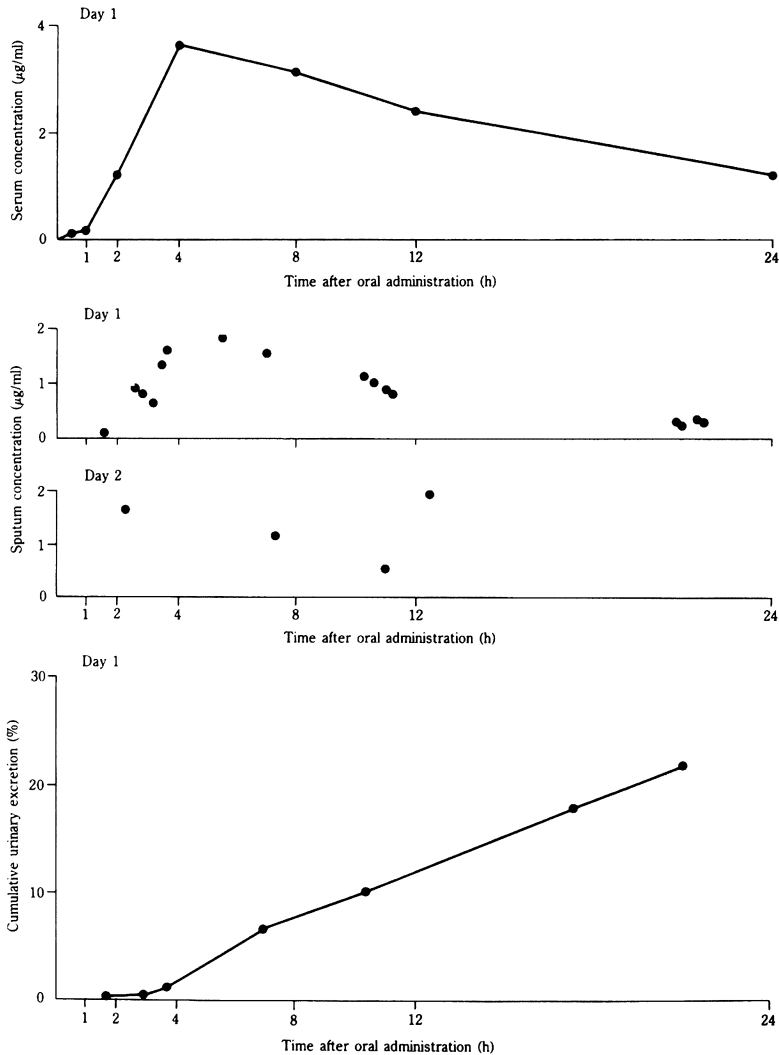


Fig. 2. The serum, sputum, and urine levels of feroxacin in a patient with bronchiectasis (63 y.o. female) after a single dose of 300 mg.

Table 2. Clinical response to treatment with fleroxacin

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	Dose (mg × time × days)	Clinical efficacy	Side-effects
1	67	M	chronic bronchitis	(—)	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁷ → (—) <i>S. pneumoniae</i> 6 × 10 ⁷ → 3 × 10 ⁷	0.2 12.5	200 × 2 × 7	fair	(—)
2	67	M	chronic bronchitis	chronic sinusitis	NF		200 × 1 × 7	unknown	erythema
3	68	M	chronic bronchitis	(—)	<i>H. influenzae</i> 3 × 10 ⁷ → (—) <i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁷ → (—)	6.25	200 × 1 × 7	good	(—)
4	60	M	chronic bronchitis	(—)	<i>H. parahaemolyticus</i> 10 ⁸ → (—) <i>S. pneumoniae</i> (—) → 4 × 10 ⁷	0.05 12.5	200 × 2 × 7	good	(—)
5	53	F	chronic bronchitis	(—)	<i>H. influenzae</i> 8 × 10 ⁷ → (—) <i>B. catarrhalis</i> 6 × 10 ⁷ → (—)		100 × 2 × 7	good	(—)
6	71	M	chronic bronchitis	lung cancer	<i>Moraxella</i> sp. 7 × 10 ⁸ → (—)		100 × 2 × 7	good	(—)
7	68	F	chronic bronchitis	(—)	<i>S. pneumoniae</i> 4 × 10 ⁷ → 6 × 10 ⁸ <i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (—) <i>B. catarrhalis</i> 2 × 10 ⁷ → (—)	6.25 0.2	300 × 1 × 7	fair	(—)
8	60	M	chronic bronchitis	(—)	<i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁷ → (—) <i>B. catarrhalis</i> 10 ⁶ → (—)	6.25 0.2	300 × 1 × 7	good	(—)
9	61	M	chronic bronchitis	(—)	<i>H. parainfluenzae</i> 2 × 10 ⁶ → (—)		200 × 1 × 7	good	(—)
10	65	M	chronic bronchitis	cholelithiasis	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ → 10 ⁷ <i>B. catarrhalis</i> 10 ⁷ → (—)	12.5 0.2	100 × 2 × 7	poor	(—)
11	53	F	chronic bronchitis	rheumatism old pulmonary tuberculosis	<i>H. influenzae</i> 4 × 10 ⁶ → (—)	0.1	100 × 2 × 7	good	(—)
12	60	M	chronic bronchitis	chronic sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁷ → 10 ⁷ <i>H. influenzae</i> 8 × 10 ⁷ → (—) <i>B. catarrhalis</i> 3 × 10 ⁶ → (—)		200 × 1 × 7	fair	(—)
13	63	F	bronchiectasis	(—)	<i>B. catarrhalis</i> 2 × 10 ⁷ → (—) <i>P. aeruginosa</i> (—) → 4 × 10 ⁷		200 × 1 × 7	good	(—)
14	24	F	bronchiectasis	chronic sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ → 10 ⁸ <i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (—)	12.5 0.1	200 × 2 × 5	fair	(—)
15	54	F	bronchiectasis	(—)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ → 2 × 10 ⁸		100 × 2 × 7	fair	(—)
16	38	M	bronchiectasis	(—)	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ → (—) <i>P. aeruginosa</i> 6 × 10 ⁷ → 3 × 10 ⁷	6.25	200 × 2 × 7	good	(—)
17	63	M	bronchial asthma with infection	pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> 7 × 10 ⁷ → (—)		100 × 2 × 7	good	(—)
18	71	M	pulmonary emphysema with infection	(—)	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ → (—) <i>A. calcoaceticus</i> 10 ⁶ → (—)	0.78	100 × 2 × 7	good	(—)
19	58	M	pulmonary emphysema with infection	old pulmonary tuberculosis	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ → (—)		100 × 2 × 7	good	(—)
20	78	F	chronic bronchitis	(—)	<i>S. pneumoniae</i> 3 × 10 ⁶ → (—) <i>H. influenzae</i> 8 × 10 ⁸ → (—)	12.5 0.1	300 × 1 × 7	good	(—)
21	63	F	bronchiectasis	(—)	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸ → 1 × 10 ⁷		300 × 1 × 2	unknown	unknown

NF: normal flora

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with fleroxacin

Case no.	Before	RBC	Hb	Ht	WBC	Eosino.	GOT	GPT	AL-P	T-bil	BUN	S-Cr	Na	K	Cl	CRP	ESR
	After	(10 ⁴ /mm ³)	(g/dl)	(%)	(/mm ³)	(%)	(U)	(U)	(U)	(g/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)		(mm/h)
1	before	363	11.1	33.6	3600	5	14	10	165		16	0.9	143	4.3	105	—	20
	after	390	11.8	36.0	4100	7	14	7	176		20	0.9	143	4.5	104	—	16
2	before	480	15.0	45.5	7600	4	23	20	175	0.5	22	1.3	142	4.1	109	+	25
	after	486	15.4	45.9	7100	2	23	24	175	0.5	20	1.3	143	4.2	107	—	17
3	before	380	11.2	35.1	8700	1	11	9	160	0.3	14	0.9	142	4.8	103	2+	65
	after	370	11.0	34.3	6500	1	14	6	150	0.4	15	0.8	143	4.0	104	+	41
4	before	451	10.4	35.0	4800	0	17	10	6.4	1.22	10.9	0.87	136	3.8	100	3+	30
	after	483	10.8	42.0	5300	2	17	7	5.5	0.76	13.7	0.81	139	4.0	102	—	15
5	before	350	11.0	35.0	15800	0	13	7	5.3	0.33	10.0	0.84	143	4.2	101	—	
	after	353	11.9	39.0	6500	0	19	8	5.0	0.28	16.7	0.84	142	4.1	103	—	25
6	before	477	13.3	41.0	7200	1	64	47	401	0.4	15.0	0.9	142	4.8	101	+	52
	after	428	12.3	37.1	6000	1	103	100	387	0.5	14.0	0.9	139	4.3	99	+	43
7	before	390	12.8	42.0	6100	0	16	7		0.79	13.4	0.84	143	4.2	102	—	
	after	419	12.8	42.0	4800	0	17	10		0.56	17.8	1.06	143	4.3	106	—	
8	before	456	11.9	36.0	8800	0	17	7	5.5	0.76	13.7	0.81	139	4.0	102	2+	30
	after	412	10.8	34.0	6200	1	19	11	5.1	0.28	14.5	0.75	143	4.3	104	—	
9	before	483	14.6	46.0	6700	0	36	30	19.9		15.2	1.0				4+	45
	after	449	14.0	40.9	3700	2	40	45	18.4		14.7	1.0				+	23
10	before	435	12.7	38.9	6000	4	14	9	239	0.4	17.0	0.8	140	5.1	98	±	54
	after	430	12.2	38.2	6600	8	16	7	221	0.4	18.0	0.8	141	4.3	105	3+	
11	before	360	10.3	32.2	4600	3	22	13	192	0.3	17.0	0.7	139	3.9	98	+	103
	after	376	10.4	33.4	5600	1	22	14	192	0.2	20.0	0.5	138	3.7	96	+	102
12	before	464	11.8	39.0	6000	12	23	10	3.2	0.5	12.4	0.75	140	4.0	102	—	20
	after	436	11.8	37.0	5700	12	27	11	4.7	0.45	14.9	0.68	145	4.5	101	—	15
13	before	394	12.2	36.7	6100	7	14	6	239	0.4	12.0	0.7	142	4.8	102	5+	57
	after	390	11.8	36.2	6200	1	16	13	226	0.3	17.0	0.7	142	4.6	102	+	29
14	before	419	12.6	36.6	8800		13	8	100	0.6	15.0	0.8	140	4.3	103	2+	
	after	421	12.4	36.5	5900	1	13	5	103	0.4	19.0	0.8	138	3.9	102	+	
15	before	424	12.0	36.8	5700	0	21	14	196	0.5	14.0	0.7	142	4.1	100	±	115
	after	411	11.2	35.4	7100	0	22	9	196	0.5	14.0	0.7	140	4.1	101	—	115
16	before	527	15.6	46.0	10100	3	21	17	4.8							+	21
	after	542	14.7	46.0	4000	0	14	8	4.6	0.89	16.1	0.84	140	3.8	100	—	9
17	before	475	14.6	46.1	10400	1	28	22	8.6	0.9	11.7	1.2	147	4.1	100	3+	15
	after	453	14.3	44.5	8900	0	28	20	6.7		11.9	1.3	147	4.5	104	+	19
18	before	444	14.4	41.8	5400	5	11	14	168	0.5	14.0	0.9	143	4.9	104	3+	72
	after	455	14.2	42.8	3600	6	14	8	175	0.4	16.0	0.9	144	4.0	105	+	55
19	before	497	15.0	46.0	9400	3	22	7	7.8		16.5	0.87	140	4.6	100	+	60
	after	458	13.7	51.0	7500	4	17	5		0.56	14.3	0.9	140	4.3	100	±	45
20	before	341	10.1	31.0	5200	0	14	4	4.3	0.44	18.7	0.9	139	3.7	94	5+	94
	after	356	10.3	32.0	4500	0	17	4	5.2	0.35	19.8	0.98	138	4.5	99	+	89
21	before	417	11.9	36.1	6300	7	16	13	210	0.5	23.0	1.0	143	4.4	101	±	48
	after	406	11.6	35.5	6000	4	19	14	232	0.5	21.0	1.0	145	4.4	104	±	57

③ Case no.13(Fig. 5)は、63歳の気管支拡張症例で、昭和62年3月3日頃から咳、膿性痰の増加に伴って37.8℃の発熱がみられた。喀痰グラム染色で*B. catarrhalis*による急性増悪と推定され、本剤の200mg、1日1回の経口投与を開始した。本剤投与後、速やかに解熱し、膿性痰も減少し、投与7日後には急性炎症所見も改善した。喀痰中の*B. catarrhalis*は消失し、*P. aeruginosa* 4×10^7 /mlが認められたが菌交代現象と考えられた。以上の経過から本症例も有効と判定した。

④ Case no.10は、65歳の慢性気管支炎症例で、昭和62年8月20日から咳、膿性痰の増加がみられたため当科を受診した。喀痰グラム染色から*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*による急性増悪と考えられ、本剤の100mg、1日2回の経口投与を開始した。本剤の起炎菌に対するMICは、*S. pneumoniae* : 12.5 μ g/ml、*B. catarrhalis* : 0.2 μ g/mlであった。本剤投与後、臨床症状は改善せず、投与7日後の臨床検査でCRPは±から3+へと悪化した。さらに、細菌学的には、起炎菌のうち*S. pneumoniae* 1×10^7 /mlのみは除菌されず、本剤は無効と判定した。

4) 副作用

21症例中、1例に紅斑(Case no.2)がみられ、ステロイド剤の投与で軽快した。Case no.21では本剤投与中に一過性の蕁麻疹がみられたが、本剤との関連性は明確ではなかった。その他には、本剤による検査値の異常は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

Fleroxacinは、従来の新キノロン剤と同様にグラム陽性菌および*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対し広域のスペクトラムを有している^{4,5)}。今回の検討において、本剤の呼吸器病原性の明確な五大起炎菌に対する抗菌力(MIC₅₀)は*S. pneumoniae* 12.5 μ g/ml、*H. influenzae* 0.39 μ g/ml、*B. catarrhalis* 0.39 μ g/ml、*S. aureus* 6.25 μ g/ml、*P. aeruginosa* 6.25 μ g/mlであった。新キノロン剤において、細菌性呼吸器感染症に対する治療薬としての問題点であった*S. pneumoniae*に対する抗菌力は本剤においても改善されていない^{2,3,6-8)}。他の4菌種においてもCPFX、OFLXより劣り、NFLXとはほぼ同等の抗菌力であった。次に、本剤の体内動態に関して、300mg、1日1回投与時の血中ピーク値は3.67 μ g/mlで、24時間後でも1.28 μ g/mlの濃度を保っており、本剤はOFLXと同等の良好な腸管吸収と、従来の新キノロン剤にない長い半減期を示した。この成績は本剤の健康成人における体内動態とほぼ一致する結果である⁹⁾。呼吸器感染症に対する有用性を考える上で重要な喀痰中移行については、本剤の1回200mg、1日1ないし2回投与時と1日1回投与時の喀痰中濃度のピーク値は、1.28~1.85 μ g/mlであり、他の新キノロン剤との比較では、ENX、LFLXに次いで優れた喀痰中移行を示した^{2,3)}。これらの本剤の体内動態における特徴は、従来の新キノロン剤の1日3回投与にかわって、1日1回投与でも十分な細菌性呼吸器感染症に対

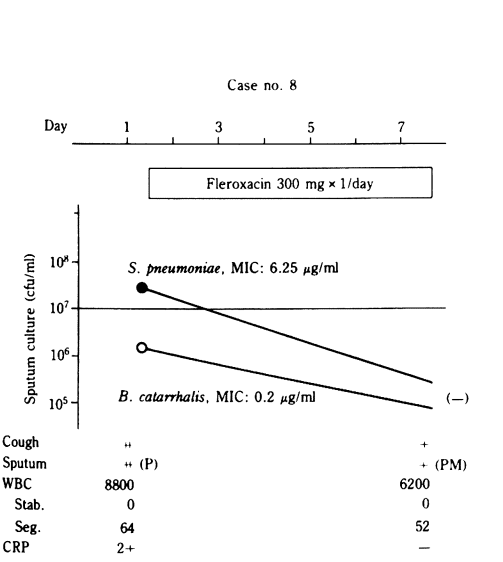


Fig. 3. 60 y.o. male, chronic bronchitis.

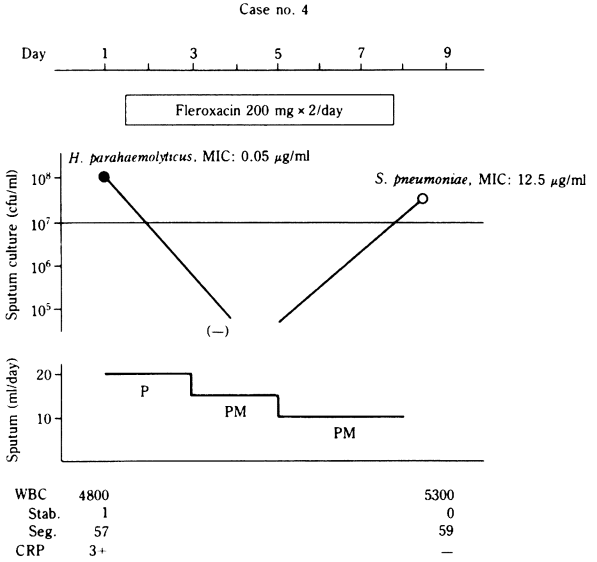


Fig. 4. 60 y.o. male, chronic bronchitis.

する臨床効果が期待されうことを示唆している。

本剤を慢性下気道感染症の21症例に投与した結果、有効率は68.4%であった。起炎菌別の細菌学的効果(消失+減少)では、*P. aeruginosa*で75% (3株/4株)、*S. pneumoniae*では50% (4株/8株)であった。この*S. pneumoniae* 8株の本剤に対するMICは3株が6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、5株が12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。当教室におけるこれまでの検討から、新キノロン剤の除菌可能なMICの限界は1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と考えており¹⁰⁾、本剤の優れた喀痰中移行をもってしても*S. pneumoniae*に対する細菌学的効果が期待できないのは当然である。*P. aeruginosa*、*S. pneumoniae*以外のグラム陰性菌ではすべて除菌され、全体の細菌学的効果は84.8%と優れた結果であった。副作用としては1例に発疹が認められたが、臨床検査値の異常は1例も認められなかった。

今日、経口抗菌剤は中等症までの細菌感染症治療薬として広く臨床の場に定着した感がある。私共はこれまでに、経口新キノロン剤であるNFLX、OFLX、ENX、CPFX、LFLXおよびtosufloxacin tosilate (TFLX)の呼吸器感染症における有用性について検討してきた^{2,3,6-8,11)}。これらの研究のなかで、呼吸器感染症に対する経口治療薬として、新キノロン剤に求められてきたことは、1) *S.*

*pneumoniae*に対する抗菌力の強化、2)腸管吸収の改善、3)血中半減期の延長、4)副作用の軽減であった。これらの観点に立って、今回の検討結果から本剤を評価すれば、本剤は*S. pneumoniae*に対する抗菌力にやや問題を残すものの、広域な抗菌力を有し、良好な腸管吸収性と長い血中半減期を合せ持つ新キノロン剤と要約される。本剤の副作用については、いくつかの新キノロン剤において問題視されていた非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発作用は比較的弱く、テオフィリン血中濃度への影響はないことが明らかにされている¹²⁾。

近年、細菌性呼吸器感染症の起炎菌として*H. influenzae*、*S. pneumoniae*に加えて*B. catarrhalis*の重要性は確固たるものとなっている。*H. influenzae*のみならずこの*B. catarrhalis*においても、その β -ラクタマーゼ産生菌の出現頻度は無視できない¹³⁾。現時点ではこれらの菌種において、新キノロン剤耐性株の出現は認められておらず¹⁰⁾、本研究においても起炎菌である*H. influenzae* 9株、*B. catarrhalis* 7株は本剤により100%除菌された。したがって、従来の細菌性呼吸器感染症における β -ラクタム剤中心の薬剤選択から、最近是新キノロン剤が呼吸器感染症における主要な経口抗菌剤として認識されるようになっている。Fleroxacinは細菌性呼吸器感染症のうち、

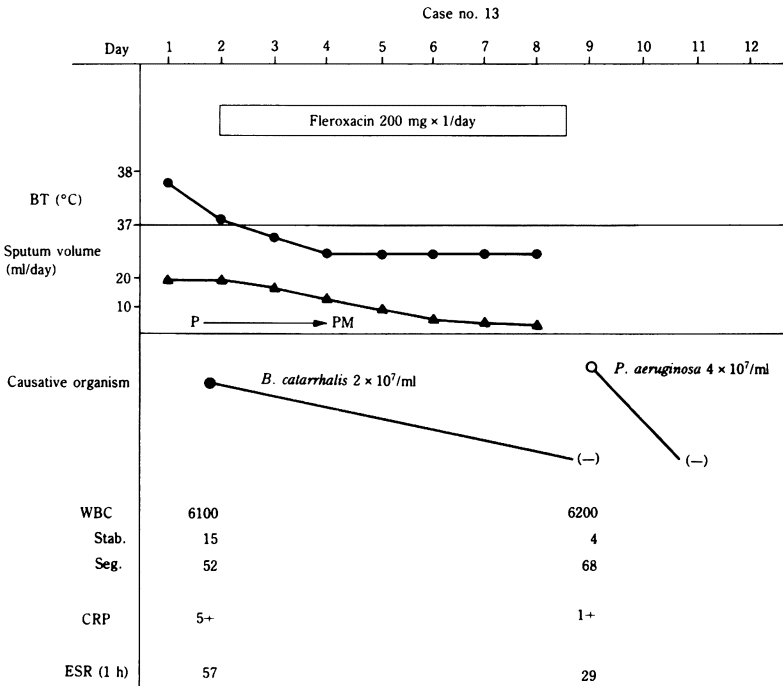


Fig. 5. 63 y.o. female, bronchiectasis.

グラム陰性菌感染症には第一選択薬になりうる薬剤であるが、*S. pneumoniae*に対してはTFLXを除く従来の新キノロン剤がそうであったように本剤においても弱点として認識されるべきである¹¹⁾。細菌性呼吸器感染症の治療に際しては、喀痰グラム染色による起炎菌推定が重要なポイントである。1日1回投与の可能な本剤の臨床応用に際しても、この基本姿勢を生かしつつ、効率の良い治療をプログラムすることが肝要と考えられる。

文 献

- 1) Program and Abstracts of 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; American Society for Microbiology. 303~314, 1989
- 2) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 中島ひとみ, 渡辺貴和雄, 河内安二, 河野俊之, 詰坂純子: 呼吸器感染症におけるAT-2266の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32(S-3):602~612, 1984
- 3) 永武 毅, 松本慶蔵, 穴戸春美, 田尾 操, 力富直人, 隆杉正和, 坂本 翊, 高橋 淳, 大石和徳, ムバキンシアラ, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症を場とするNY-198の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 36(S-2):763~773, 1988
- 4) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S and IRIKURA T: *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity of AM833, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 29: 1059~1066, 1986
- 5) AOYAMA H, INOUE M and MITSUHASHI S: In-vitro and in-vivo antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. J Antimicrob Chemother 22: 99~114, 1988
- 6) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 穴戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM-715に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4): 370~379, 1981
- 7) 松本慶蔵, 穴戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翊, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine系合成抗菌剤DL-8280のin vitro抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 32(S-1): 509~525, 1984
- 8) 穴戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力富直人, 宇塚良夫, 田口幹夫, 原田知行, 高橋 淳, 鈴木寛, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症におけるBAYo 9867(Ciprofloxacin)のin vitro抗菌力, 喀痰移行, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33(S-7): 533~547, 1985
- 9) 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: 133~144, 1988
- 10) 秋山盛登司, 高橋 淳, 永武 毅, 山下広志, 吉田俊昭, 力富直人, 大石和徳, 田中宏史, 森戸俊博, 井手政利, 隆杉正和, 山本眞志, 坂本翊, 松本慶蔵: 呼吸器病原性が明確であった菌株に対する新キノロン系抗菌剤の抗菌力と臨床背景。(胸部疾患学会雑誌投稿中)
- 11) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症におけるT-3262の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 36(S-9): 675~693, 1988
- 12) 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
- 13) Tsuyoshi Nagatake: Clinical significance of respiratory Infection caused by *Branhamella catarrhalis* with special reference to β -lactamase producing strains. Tohoku J exp Med 147: 1~13, 1985

UTILITY OF FLEROXACIN, A NEW QUINOLONE DERIVATIVE, IN CHRONIC RESPIRATORY INFECTIONS

KAZUNORI OISHI, KEIZO MATSUMOTO, NAOTO RIKITOMI, KIWAO WATANABE, TSUYOSHI NAGATAKE, FUMINARI SONODA

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University,

12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Fleroxacin is a new quinolone derivative structurally related to norfloxacin. We evaluated its utility in chronic respiratory infections. Its antimicrobial activity (50% minimum inhibitory concentration: MIC₅₀) against major respiratory pathogens was 12.5 µg/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 0.39 µg/ml against *Haemophilus influenzae*, 0.39 µg/ml against *Branhamella catarrhalis*, 6.25 µg/ml against *Staphylococcus aureus*, and 6.25 µg/ml against *Pseudomonas aeruginosa*.

The maximum sputum level of fleroxacin in one patient with chronic bronchitis during oral administration of 200 mg once and twice per day was 1.29 µg/ml and 1.40 µg/ml. The maximum serum peak level and serum half-life in one patient with bronchiectasis was 3.67 µg/ml, and 13.2 h after a single oral dose of 300 mg, while the ratio of maximum sputum to serum peak level was 50.4%.

In 21 cases of chronic respiratory infections, fleroxacin was clinically evaluated. The drug was given orally at 200–400 mg per day for 5–7 days. Causative organisms were *S. pneumoniae* (8 cases), *B. catarrhalis* (7), *H. influenzae* (9), *P. aeruginosa* (4) and others. The rate of clinical response was 68.4%. The bacteriological response against all isolated pathogens was 84.8%. A side-effect (erythema) occurred in only one patient.

These results support that fleroxacin is one of the most useful oral antimicrobial agents in the treatment of chronic respiratory infections.