

## 高齢者感染症におけるFleroxacinの使用経験

稲松孝思・深山牧子

東京都老人医療センター感染症科\*

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

新フルオロキノロン系合成抗菌剤fleroxacin 1日200 mgを呼吸器感染症15例と尿路感染症4例の計19例に使用した。これらのうち18例は65歳以上の高齢者である。臨床効果判定症例のうち有効以上の成績を示した症例は、急性扁桃炎の1例、急性気管支炎の5例中3例、肺炎の1例、慢性気管支炎の7例中4例、尿路感染症の4例中4例で、全体で18例中13例(72.2%)が有効以上の成績であった。副作用は3例に認められた。1例はめまい、1例は頭重感および手のしびれ、1例は嘔吐、頭重感および耳鳴であった。

**Key words** : Fleroxacin, フルオロキノロン系抗菌剤, 高齢者感染症, 呼吸器感染症, 尿路感染症

杏林製薬株式会社で開発された新フルオロキノロン系合成抗菌剤fleroxacinの高齢者における有効性と安全性について検討する目的で、呼吸器感染症15例、尿路感染症4例に本剤を使用したので、その成績を若干の考察を加えて報告する。検討期間は1987年4月から1988年2月までであり、本人または家族の同意の得られたものを対象とした。

対象症例の年齢分布は59歳から91歳(平均74.7歳)で、19例中18例が65歳以上の高齢者であった。症例の内訳は、急性扁桃炎1例、急性気管支炎6例、肺炎1例、慢性気管支炎7例、急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎1例、腎盂腎炎1例である。投薬は本剤200 mgを1日1回(3例)もしくは1日2回に分割して(16例)服用させた。臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰、排尿痛等の臨床症状が投薬3日以内に著明に改善し、白血球、CRP、尿沈渣等の検査値が7~10日以内にほぼ正常に復したものを著効、それらの改善が数日遅れたが最終的にはほぼ正常に復したものを有効、なんらかの改善傾向が見られたが不完全なため直後に他の化学療法を必要としたものをやや有効、改善傾向が見られなかったものまたは悪化傾向にあったものを無効とした。細菌学的効果は、起炎菌と推定される菌が検出された場合、その消長により消失、一部消失、減少、菌交代、不変とした。なお、本剤投薬により症状が改善したため菌の分離材料が採取不可能となった場合は消失とした。また、本剤投薬前後を通じて中枢神経系症状、消化器系症状、アレルギー様症状等の出現の有無に留意し、併せて末梢血、肝機能、腎機能等の臨床検査を施行してそれらの異常変動の出現の有無を検討した。

臨床成績の概要をTable 1および2に示したが、18例で臨床効果の判定が可能であった。急性扁桃炎の1例は著効、急性気管支炎の5例では著効1例、有効2例、無効2例、肺炎の1例は有効、慢性気管支炎の7例では著効1例、有効3例、やや有効3例で、呼吸器感染症における有効率は9/14、64.3%であった。急性膀胱炎の2例では著効、有効が各1例、慢性膀胱炎の1例は有効、腎盂腎炎の1例は著効であり、尿路感染症においては全例が有効以上の成績を示した。これらのうち、11例において細菌学的効果が判定された。何れも単独菌感染であった。呼吸器感染症についてみると、*Haemophilus influenzae*が急性気管支炎の2例、肺炎の1例、慢性気管支炎の2例から検出されたが、投与終了時の細菌学的検査を行なわなかった1例を除く4例において消失した。*Streptococcus pneumoniae*は急性気管支炎、慢性気管支炎の各1例において検出されたが1例は消失し得ず、1例は副作用のため投薬を1日で中止している。 $\beta$ -*Streptococcus*は急性扁桃炎の1例において検出されたが本剤投薬後も減少したのみに止まった。その他、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*各1株が何れも慢性気管支炎の症例より検出され、消失した。尿路感染症においては2例において*Escherichia coli*、1例において*K. pneumoniae*が検出され、全て消失した。交代菌としては、急性気管支炎および腎盂腎炎の各1例においてそれぞれ*Streptococcus pyogenes*および*Staphylococcus aureus*、*Pseudomonas cepacia*が認められた。

副作用は3例(15.8%)において認められた。何れも中枢性のものであった。急性扁桃炎の症例1では投薬開始

\* 〒173 東京都板橋区栄町35-2

Table 1. Clinical cases of respiratory infection treated with fleroxacin

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis underlying disease	Treatment (days)	Isolated organism	Body temp. (°C)	Cough	Sputum property (volume)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	Efficacy	Side-effects and remarks
1	59 F	acute tonsillitis	100 mg × 2 (7)	<i>β</i> -Streptococcus group G (3+)	38.8	-	-	7600	2.6	excellent	dizziness
		cholelithiasis		<i>β</i> -Streptococcus group G (2+)	<37	-	-	7200	0.5		
2	65 F	acute bronchitis	100 mg × 2 (7)	ND	37.2	+	P(+)	6100	0.5	poor	-
		hypertension		<i>β</i> -Streptococcus (2+)	<37	+	P(+)	8300	0.6		
3	66 F	acute bronchitis	100 mg × 2 (14)	<i>H. influenzae</i>	<37	+	P	7400	0.3	good	-
		-		ND	<37	-	(-)	ND	0.1		
4	71 M	acute bronchitis + acute tonsillitis	100 mg × 2 (7)	<i>H. influenzae</i> (2+)	37.2	+	P	9900	9.6	good	-
		-		<i>S. pyogenes</i>	<37	-	M	6800	0.3		
5	75 F	acute bronchitis	100 mg × 2 (1)	<i>S. pneumoniae</i>	<37	+	PM(+)	ND	ND	unknown	dull headache numbness in hands
		cerebral ischemic attack		ND	<37	+	PM(+)				
6	91 F	acute bronchitis	100 mg × 2 (7)	ND	<37	+	PM	10700	16.3	excellent	-
		dysphagia		ND	<37	-	(-)	5100	1.0		
7	66 F	acute bronchitis	200 mg × 1 (7)	ND	<37	+	PM	6800	0.3	poor	-
		-		NF	<37	+	PM	7000	0		
8	78 F	pneumonia	100 mg × 2 (7)	<i>H. influenzae</i> (3+)	<37	+	P(+)	5400	0.7	good	-
		osteoporosis		ND	<37	-	(-)	ND	ND		
9	85 F	chronic bronchitis	100 mg × 2 (7)	ND	<37	+	PM	6500	1.8	good	vomiting dull headache tinnitus
		-		ND	<37	±	(-)	4300	0.4		
10	71 M	chronic bronchitis	100 mg × 2 (7)	<i>H. influenzae</i> (2+)	37.4	+	P(+)	10200	12.6	excellent	-
		old pulmonary tbc		NF	<37	-	(-)	5900	1.0		
11	83 M	chronic bronchitis	100 mg × 2 (7)	<i>H. influenzae</i> (4+)	37.0	+	P	13600	12.5	fair	-
		old pulmonary tbc hepatic cancer		ND	<37	+	PM	13400	9.0		
12	82 M	chronic bronchitis	100 mg × 2 (7)	<i>S. pneumoniae</i> (4+)	<37	2+	P(2+)	11100	4.8	fair	-
		-		<i>S. pneumoniae</i> (3+)	<37	+	P(2+)	6600	1.0		
13	77 M	chronic bronchitis	100 mg × 2 (7)	<i>K. pneumoniae</i> (+)	<37	2+	PM	4400	0.7	good	-
		old pulmonary tbc		NF	<37	-	M	5300	0.1		
14	68 F	chronic bronchitis	100 mg × 2 (6)	NF	<37	+	PM	6800	0	fair	-
		-		ND	<37	+	PM	ND	ND		
15	74 F	chronic bronchitis	200 mg × 1 (7)	<i>P. aeruginosa</i> (3+)	<37	+	P	5500	0.3	good	-
		old pulmonary tbc atypical mycobacteriosis		ND	<37	-	(-)	5300	0.2		

ND: not done NF: normal flora

Sputum property P: purulent PM: mucopurulent M: mucous

翌日よりめまいを認めたが、軽度であったため本剤の投薬は継続した。投薬終了後2日目に消失し、他の併用薬もなかったため本剤によるものと判定した。急性気管支炎の症例5では投薬開始1日後に頭重感と右手のしびれの訴えがあった。本症例は軽度であったが患者の希望により中止し、翌日には消失した。本症例は虚血性脳血管障害を有しており塩酸チクロピジンを以前より服用していたが、本剤のみ中止後にこれらの症状は消失しており、本剤との関係は否定できない。慢性気管支炎の症例9では、投薬開始2日後より嘔吐と頭重感が出現したが患者が本剤との関連に気付かぬまま服用を続け、さらに開始6日目に耳鳴が出現した。その翌日に感染症状の軽快とともに本剤の投薬は終了としたがこれらの愁訴は続き、経過観察を行っていたところ、投薬終了後2日目に消失した。本症例は最終投薬6時間目における血中濃度ならびに髄液中濃度の測定を行なったが、それぞれ4.61  $\mu\text{g/ml}$ 、1.74  $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、これら副作用が認められた症例は全て100 mg 1日2回の用量のもので、何れも血清BUNおよびCreatinineは正常であった。

投薬前後に臨床検査を実施し得た症例は、末梢血16例、肝機能17例、腎機能16例で、これらの中に本剤によると思われる異常変動を来したものは1例も認められなかった。

今回、我々はfleroxacinを高齢者において臨床的に使用し、以上の成績を得たわけであるが、グラム陰性桿菌が検出された症例では10例中9例が有効以上の成績を示

しており、これら9例より検出された菌は全て消失している。また本剤が奏効しなかった慢性気管支炎の1例は*H. influenzae*が検出された症例であるが、基礎に重篤な陳旧性肺結核と肝癌を有しており、これらの影響も無視できないと考えられるので、本剤のグラム陰性桿菌感染症に対する効果は満足できるものといえよう。一方、グラム陽性球菌に対しては、*S. pneumoniae*を除菌し得なかった点、*S. pyogenes*が交代菌として認められた症例があるなど不満足な結果であった。本邦における青山らの報告<sup>1)</sup>によると本剤のStreptococcus属に対する抗菌力は薬剤と比較してやや劣るが、我々の成績もこれを反映したものとなった。副作用は中枢性のものが19例中3例に認められた。1例は基礎に脳血管障害が存在していたことも多少考慮する必要がある。年齢に関しては、3例中2例は75歳および85歳であった。我々はこれまで各種抗生物質の高齢者における体内動態を検討してきた<sup>2)</sup>が、腎排泄型注射用抗生物質では70歳台後半になると明らかな腎障害のない場合(血清BUN, Creatinine正常)でも尿中排泄が遅延し、血中濃度半減期は若年者のおよそ2倍になり、高齢者における潜在的腎機能障害によるものと考えられる。本剤と同系統のtosufloxacin tosilateにおいても尿中排泄の遅延によると考えられる血中濃度半減期の延長が認められている<sup>3)</sup>。今回のこれら3例が何れも1日100 mg  $\times$  2回の症例に認められていること、本剤の新薬シンポジウム<sup>4)</sup>の報告において用量別副作用出現率が1日2回投薬群で若干高くなっていることなどから、

Table 2. Clinical cases of urinary tract infection treated with fleroxacin

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis · underlying disease	Treatment (days)	Isolated organism	Body temp. (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	WBC in urinary sediment (/hpf)	Efficacy	Side-effects and remarks
16	83 · F	acute cystitis	100 mg $\times$ 2 (5)	<i>E. coli</i> ( $>10^5$ )	<37	7600	0.3	50~100	excellent	—
		lung cancer		(—)	<37	5300	0.1	5~10		
17	68 · F	acute cystitis	100 mg $\times$ 2 (7)	ND	<37	4600	0.2	50~100	good	—
		shoulder periarthrits		$\beta$ -Streptococcus group B ( $10^3$ )	<37	5300	0.1	5~10		
18	82 · F	chronic cystitis	100 mg $\times$ 2 (7)	<i>E. coli</i> ( $>10^5$ )	37.6	5600	9.0	20~50	good	—
		neurogenic bladder post-peritoneal tumor		(—)	37.4	4200	3.6	3~5		
19	76 · F	pyelonephritis	200 mg $\times$ 1 (7)	<i>K. pneumoniae</i> ( $10^5$ )	37.8	10600	9.2	10~20	excellent	—
		neurogenic bladder (urethral catheter +)		<i>S. aureus</i> ( $10^3$ ) <i>P. cepacia</i> ( $10^3$ )	<37	8200	0.5	1~2		

ND: not done

本剤の場合も高齢者への連用に際しては投薬間隔を延ばす等慎重な投薬が望まれ、今後更に検討する必要があるものと考えらる。

### 文 献

- 1) AOYAMA H, INOUE M and MITSUHASHI S : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22(suppl. D) : 99~114, 1988
- 2) 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一, 島田 馨 : 高齢者における抗生物質・化学療法剤のPharma-

cokinetics。抗生物質から化学療法の領域 1 : 389~393, 1985

- 3) 稲松孝思, 深山牧子, 加藤明彦, 大浦正晴 : 高齢者におけるT-3262(新ピリドン・カルボン酸系抗菌剤)の体内動態。 *Chemotherapy* 36(Suppl. 9) : 181~186, 1988
- 4) 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

## FLEROXACIN IN ELDERLY PATIENTS

TAKASHI INAMATSU and MAKIKO FUKAYAMA

Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital  
35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

KAORU SHIMADA

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology,  
Institute of Medical Science, University of Tokyo

The clinical response to fleroxacin in 19 elderly patients, 15 with respiratory infections and 4 with urinary tract infections, was excellent in 5, good in 8, fair in 3, poor in 2 and unevaluable in 1. Side effects on central nervous system were recognized in three cases.