

内科領域におけるFleroxacinの臨床的検討

小花光夫・松岡康夫・入交昭一郎

川崎市立川崎病院内科*

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤fleroxacinを急性扁桃炎2例、急性気管支炎6例、気管支肺炎5例、マイコプラズマ肺炎1例、慢性気管支炎の急性増悪3例、急性腎盂腎炎2例計19例に1回200~300mg、1日1回3~14日間経口投与した。臨床効果判定可能であった17例では有効13例、やや有効2例、無効2例で有効率76.5%であった。副作用としては1例(5.3%)で皮疹が出現、臨床検査値では1例でGOT、GPTの増加を認めた。

Key words : Fleroxacin, 呼吸器感染症, 尿路感染症

Fleroxacinは近年、杏林製薬において新しく開発された合成ピリドンカルボン酸系経口抗菌剤で吸収性に優れており、ノルフロキサシンを始めとした従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤とほぼ同等な抗菌力を有している。

Fleroxacinは殺菌的に作用し、その抗菌スペクトラムはグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌にもおよんでおり、さらにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ゲンタミシン耐性グラム陰性菌、ナリジクス酸耐性グラム陰性菌などの耐性菌に対しても強い抗菌力を有している¹⁾。

我々はこのような基礎的評価をふまえ、内科領域の各種呼吸器および尿路感染症において本剤の臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

投与対象は昭和63年5月から昭和63年7月までの間に、川崎市立川崎病院内科に通院または新入院した患者で、男性3例、女性16例の計19例、年齢は16歳から70歳にわたり、平均42.6歳であった。

感染症の内訳は急性扁桃炎2例、急性気管支炎6例、気管支肺炎5例、マイコプラズマ肺炎1例、慢性気管支炎の急性増悪3例、急性腎盂腎炎2例であった。薬剤投与方法としては原則としてfleroxacin 1回200~300mgを1日1回経口投与した。投与日数は後述する副作用のため3日間のみで中止した1例を除くと7~14日間、平均8.2日間であり、投与総量は1400mgから4200mgであった。

効果判定としては細菌学的には菌の消失をもって有効とし、臨床的には呼吸器感染症では発熱、喀痰量・性状などの臨床症状および胸部レ線所見、血沈、CRP、白血球数などの検査所見の改善から、また、尿路感染症では尿沈渣所見、血沈、CRP、白血球数などの改善から、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

なお、本剤投与中に本剤による副作用としてアレルギー症状、消化器症状、中枢神経症状などの出現がない

か否か調査した。また、本剤投与前後に末梢血、肝機能、腎機能などの臨床検査を施行して、臨床検査値異常の出現の有無をみた。

症例の一覧表をTable 1およびTable 2に示した。症例1、2は急性扁桃炎例でいずれも起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的には有効であった。症例3から症例5は急性気管支炎例でいずれも喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌は不明であったが、臨床的には有効であった。症例6は同じく急性気管支炎例で喀痰培養では β -streptococcusが検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例7は急性気管支炎例で喀痰培養ではStreptococcus pneumoniaeが検出され、本剤投与にても除菌されず、細菌学的には無効であり、臨床的には咳嗽、膿性痰が軽度改善したにとどまり、やや有効と判定された。症例8はやはり急性気管支炎例で喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌は不明であり、臨床的には膿性痰は消失したものの、微熱と咳嗽が続き、やや有効と判定された。症例9から症例11は気管支肺炎例でいずれも常在菌のみ検出され、起炎菌は不明であったが、臨床的には有効であった。症例12は同じく気管支肺炎例で基礎疾患として慢性関節リウマチとシェーグレン症候群を有していた。喀痰培養ではStreptococcus pyogenesが検出されたが、本剤投与にて除菌された。しかし、咳嗽、膿性痰はやや改善したものの、胸部レ線における浸潤影が悪化したため、臨床的には無効と判定された。症例13は同じく気管支肺炎例であったが、本剤投与3日後に全身に痒痒感を伴う皮疹の発現をみたため、直ちに本剤の投与を中止した。それゆえ、本例は効果判定からは除外した。症例14も気管支肺炎例で喀痰培養では常在菌が検出されたのみであったが、投与前後のペア血清におけるマイコプラズマCF抗体価が有意の上昇(32×→512×)をみただ

* 〒210 川崎市川崎区新川通12-1

Table 1-1. Summary of cases treated with fleroxacin in respiratory tract infection

| No. | Age-Sex body wt. (kg) | Infection primary disease | Isolated organism [MIC: $\mu\text{g/ml}$] | Daily dose (mg \times times) duration (days) | Body temp. ($^{\circ}\text{C}$) | Cough | Sputum | WBC (/mm 3) | CRP | ESR (mm/h) | Chest X-ray | Bacteri- ological effect | Clinical efficacy | Side- effects, remarks |
|-----|-----------------------------|--|---|---|---|---------------|----------------------|--------------------|------------------------|----------------|---|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | 16-F 55.0 | acute tonsillitis (-) | normal flora ↓ normal flora | 200 \times 1 7 | 37.8 ↓ < 37 | - ↓ - | - ↓ - | 10400 ↓ 7100 | 3+ ↓ 1+ | 53 ↓ 36 | - | un- known | good | (-) |
| 2 | 26-M 62.0 | acute tonsillitis (-) | normal flora ↓ not done | 300 \times 1 7 | 38.7 ↓ < 37 | - ↓ - | - ↓ - | 9200 ↓ 6500 | 4+ ↓ \pm | 22 ↓ 16 | - | un- known | good | (-) |
| 3 | 56-F 49.0 | acute bronchitis (-) | normal flora ↓ not done | 200 \times 1 7 | < 37 ↓ < 37 | 1+ ↓ - | 1+(P) ↓ - | 6900 ↓ 6500 | \pm ↓ - | 45 ↓ 43 | - | un- known | good | (-) |
| 4 | 64-F 52.0 | acute bronchitis (-) | normal flora ↓ not done | 200 \times 1 7 | 39.0 ↓ < 37 | 2+ ↓ - | 1+(M) ↓ - | 10400 ↓ 7000 | 2+ ↓ - | 22 ↓ 23 | - | un- known | good | (-) |
| 5 | 34-F 44.0 | acute bronchitis (-) | normal flora ↓ not done | 200 \times 1 7 | < 37 ↓ < 37 | 1+ ↓ - | 1+(P) ↓ - | 5100 ↓ 6900 | \pm ↓ - | 14 ↓ 11 | - | un- known | good | (-) |
| 6 | 16-F 55.0 | acute bronchitis (-) | β -streptococcus (#) [3.13] ↓ normal flora | 200 \times 1 7 | 37.4 ↓ < 37 | 1+ ↓ - | 1+(PM) ↓ - | 5000 ↓ 5600 | - ↓ - | 15 ↓ 13 | - | eradi- cated | good | (-) |
| 7 | 39-F 53.0 | acute bronchitis (-) | <i>S. pneumoniae</i> (#) [6.25] ↓ <i>S. pneumoniae</i> (#) [12.5] | 200 \times 1 7 | < 37 ↓ < 37 | 2+ ↓ 1+ | 2+(P) ↓ 1+(PM) | 7900 ↓ 5700 | 2+ ↓ - | 14 ↓ 3 | - | un- chang- ed | fair | (-) |
| 8 | 22-M 62.0 | acute bronchitis (-) | normal flora ↓ not done | 200 \times 1 7 | 37.6 ↓ 37.0 | 1+ ↓ 1+ | 2+(P) ↓ 1+(M) | 14400 ↓ 8600 | - ↓ - | 8 ↓ 3 | - | un- known | fair | (-) |
| 9 | 45-F 53.0 | bronchopneumonia (-) | normal flora ↓ not done | 200 \times 1 7 | 37.5 ↓ < 37 | 1+ ↓ - | - ↓ - | 10500 ↓ 5700 | - ↓ - | 7 ↓ 3 |  | un- known | good | (-) |
| 10 | 66-M 60.0 | bronchopneumonia (-) | normal flora ↓ normal flora | 200 \times 1 7 | 38.7 ↓ < 37 | 2+ ↓ - | 1+(P) ↓ - | 8200 ↓ 4700 | 6+ ↓ + | 45 ↓ 17 |  | un- known | good | (-) |
| 11 | 70-F 40.5 | bronchopneumonia (-) | normal flora ↓ normal flora | 200 \times 1 14 | 37.6 ↓ < 37 | 2+ ↓ - | 1+(P) ↓ - | 13600 ↓ 4400 | 6+ ↓ - | 65 ↓ 15 |  | un- known | good | (-) |
| 12 | 41-F 42.0 | bronchopneumonia rheumatoid arth- ritis. Sjögren's syndrome | <i>S. pyogenes</i> (#) [6.25] ↓ normal flora | 300 \times 1 7 | 39.5 ↓ < 37 | 2+ ↓ 1+ | 2+(P) ↓ 1+(PM) | 20800 ↓ 8900 | 6+ ↓ 6+ | 87 ↓ 130 |  | eradi- cated | poor | (-) |
| 13 | 33-F 46.0 | bronchopneumonia (-) | normal flora ↓ not done | 300 \times 1 3 | 39.2 ↓ 37.5 | 1+ ↓ - | - ↓ - | 7100 ↓ 4700 | 2+ ↓ not done | 16 ↓ 16 |  | un- known | not evalu- able | skin erup- tion |

Sputum P: purulent PM: mucopurulent M: mucous MIC: inoculum size 10 6 CFU/ml

め、マイコプラズマ肺炎と診断された。本例は臨床的には有効といえたが、効果判定からは除外した。症例15は気管支拡張症を基礎疾患として有する慢性気管支炎の急性増悪例で、喀痰培養では*Haemophilus influenzae*が検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例16は転移性肺癌を基礎疾患として有する慢性気管支炎の急性増悪例で、喀痰培養で*Staphylococcus aureus*が検出されたが、本剤投与後には*Streptococcus agalactiae*に菌交代をきたし、臨床症状では咳嗽、喀痰は不変で無効と判定された。症例17は慢性気管支炎の急性増悪例で、喀痰培養で*Escherichia coli*および*S. pneumoniae*が検出された。本剤投与後に*E. coli*は除菌されたが、*S. pneumoniae*は除菌されなかった。しかし、臨床的には有効であった。

症例18, 19は急性腎盂腎炎例で、尿培養では、症例18では*E. coli*、症例19では*S. agalactiae*がそれぞれ 10^6 /ml以上検出されたが、いずれも本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。

臨床効果の判定においては副作用により途中で中止した1例およびマイコプラズマ肺炎1例を除いて、急性扁桃炎2例ではいずれも有効、急性気管支炎6例では有効4例、やや有効2例、気管支肺炎4例では有効3例、無効1例、慢性気管支炎の急性増悪3例では有効2例、無効1例、急性腎盂腎炎2例ではいずれも有効であり、計17例中13例が有効以上で、有効率は76.5%であった。なお、起炎菌を同定しえた8例では菌消失5例、菌部分消失1例、不変1例、菌交代1例であった。

本剤投与中に本剤によると思われる副作用が19例中1

Table 1-2. Summary of cases treated with fleroxacin in respiratory tract infection

| No. | Age·Sex body wt. (kg) | Infection primary disease | Isolated organism [MIC: $\mu\text{g/ml}$] | Daily dose (mg×times) duration (days) | Body temp. (°C) | Cough | Sputum | WBC (/mm ³) | CRP | ESR (mm/h) | Chest X-ray | Bacteri- ological effect | Clinical efficacy | Side- effects, remarks |
|-----|-----------------------------|---|---|--|-----------------------|---------------|-----------------------|----------------------------|---------------|----------------|---|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| 14 | 43·F 47.0 | mycoplasmal pneumonia (-) | normal flora ↓ normal flora | 300×1 14 | 37.0 ↓ < 37 | 2+ ↓ - | 2+(P) ↓ 1+(M) | 8700 ↓ 3700 | 3+ ↓ ± | 123 ↓ 64 |  | un- known | not evalu- able | GOT 34-18-76 GPT 50-21-88 |
| 15 | 68·F 40.5 | acute exacerbation of chronic bronchitis ↓ bronchiectasis | <i>H. influenzae</i> (++) ↓ normal flora | 200×1 7 | < 37 ↓ < 37 | 1+ ↓ - | 1+(P) ↓ 1+(M) | 4700 ↓ 5100 | - ↓ - | 32 ↓ 22 | - | eradi- cated | good | (-) |
| 16 | 48·F 57.0 | acute exacerbation of chronic bronchitis ↓ metastatic lung cancer | <i>S. aureus</i> (##) [0.39] ↓ <i>S. agalactiae</i> (##) [6.25] | 200×1 7 | < 37 ↓ < 37 | 1+ ↓ 1+ | 1+(PM) ↓ 1+(PM) | 12700 ↓ 11700 | 2+ ↓ 2+ | 46 ↓ 38 | - | re- placed | poor | (-) |
| 17 | 27·F 48.0 | acute exacerbation of chronic bronchitis (-) | <i>E. coli</i> (++) [0.10] <i>S. pneumoniae</i> (##) [6.25] ↓ <i>S. pneumoniae</i> (##) [6.25] | 200×1 14 | < 37 ↓ < 37 | 2+ ↓ - | 2+(P) ↓ 1+(M) | 8100 ↓ 7100 | 2+ ↓ - | 9 ↓ 5 | - | par- tially eradi- cated | good | (-) |

Sputum P: purulent PM: mucopurulent M: mucous MIC: inoculum size 10^6 CFU/ml

Table 2. Summary of cases treated with fleroxacin in urinary tract infection

| No. | Age·Sex body wt. (kg) | Infection primary disease | Isolated organism (MIC: $\mu\text{g/ml}$) | Daily dose (mg×times) duration (days) | Body temp. (°C) | WBC in urinary sediment (/HPF) | WBC (/mm ³) | CRP | ESR (mm/h) | Bacteri- ological effect | Clinical efficacy | Side- effects, remarks |
|-----|-----------------------------|--------------------------------|---|--|-----------------------|---|----------------------------|---------------|----------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------|
| 18 | 51·F 43.5 | acute pyelonephritis (-) | <i>E. coli</i> > 10^5 /ml [0.05] ↓ (-) | 200×1 7 | 38.8 ↓ < 37 | 10-15 ↓ 3-5 | 11900 ↓ 6000 | 6+ ↓ + | 98 ↓ 54 | eradicated | good | (-) |
| 19 | 44·F 46.0 | acute pyelonephritis (-) | <i>S. agalactiae</i> > 10^5 /ml [6.25] ↓ (-) | 200×1 7 | 38.6 ↓ < 37 | 5-7 ↓ 3-5 | 17200 ↓ 9900 | 5+ ↓ 5+ | 90 ↓ 115 | eradicated | good | (-) |

MIC: inoculum size 10^6 CFU/ml

例(5.3%)にみられた。前述のとおり、症例13の気管支肺炎例において本剤投与3日後に痒痒感を伴う全身性の皮疹の発現をみた。直ちに本剤投与を中止して、対症療法としてグリチルリチンの点滴静脈注射と抗ヒスタミン剤内服を開始したところ、発現後3日目に皮疹は消失した。その他の症例では本剤によると思われる副作用はみられなかった。19例全例において本剤投与前後に施行した末梢血、肝機能、腎機能などの臨床検査では症例14で本剤投与後にGOT、GPTの増加(GOT 34→76 IU, GPT 50→88 IU)が認められた。

ピリドンカルボン酸系経口抗菌剤で殺菌的作用を有するfleroxacinを急性扁桃炎2例、急性気管支炎6例、気管支肺炎5例、マイコプラズマ肺炎1例、慢性気管支炎の急性増悪3例、急性腎盂腎炎2例、計19例の各種内科領域呼吸器および尿路感染症に投与したところ、効果判定の可能であった17例では76.5%という有効率を得た。この成績は本剤が経口剤であるため、投与症例が全て中等症以下であったことを考慮してもほぼ満足できるものであったといえる。しかし、19例中1例(5.3%)ではあるが全身の皮疹という副作用が認められたことは今後注

意しながら、更に検討を重ねていく必要があるといえよう。

NAKASHIMAらは健康成人において本剤200mg単回投与後の C_{max} は2.92 $\mu\text{g/ml}$ で、血中濃度半減期は約10時間と従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より長いことを報告²⁾している。今回の上記成績と考え合わせると、fleroxacinは内科領域の感染症において1日1回の投与で十分有用と考えられる。

以上より、fleroxacinは今後の更なる検討に値する抗菌剤であると思われる。

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) NAKASHIMA M, et al: Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22, suppl. D, 133~144, 1988

FLEROXACIN IN INTERNAL MEDICINE

MITSUO OBANA, YASUO MATSUOKA and SHOICHIRO IRIMAJIRI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital,

12-1, Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210, Japan

Nineteen patients with respiratory or urinary tract infections were treated with fleroxacin at a dose of 200 mg or 300 mg a day.

Clinical efficacy was good in 13, fair in 2, poor in 2, and not evaluable in 2 cases. Skin eruption was observed in one patient.