

呼吸器感染症に対するFleroxacinの臨床成績

田野吉彦・川西正泰・富澤貞夫・米山浩英
木村 丹・安達倫文・田辺 潤・松島敏春
川崎医科大学附属川崎病院内科(Ⅱ)*

新フルオロキノロン系合成抗菌剤fleroxacinを14例の呼吸器感染症の患者に使用した。

Fleroxacinは1日200mgまたは300mgを1回または2回に分割投与した。対象症例14例中13例が基礎疾患を有していた。肺炎5例に対する臨床的効果は、著効1、有効3、やや有効1、下気道感染症9例に対しては、有効6、やや有効2、無効1で、有効以上の有効率は14例中10例、71.4%であった。これらの喀痰からの分離菌6株の内4株が消失した。副作用および臨床検査値の異常はみられなかった。

Key words: Fleroxacin, フルオロキノロン系抗菌剤, 呼吸器感染症

杏林製薬(株)中央研究所で新しく開発されたfleroxacinは、フルオロキノロン系合成抗菌剤でグラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、実験感染モデルにおいて同系薬剤に比較して優れた効果のあることが認められており¹⁾、臨床的有用性が期待される。そこで今回、呼吸器感染症に対して本剤を使用し、その有効性、安全性などを検討した。

1987年9月から1989年12月までに呼吸器感染症で当科に入院した9名と外来通院中の5名、計14名を対象症例とした。試験実施に当たっては患者またはその家族に本試験の説明を行ない、口頭で同意を得た。疾患の内訳は、肺炎5例、下気道感染症9例であった。投与方法は、fleroxacin 1日200mgを分2(4例)、分1(5例)、1日300mgを分2(4例)、分1(1例)であり、それぞれ食後に経口投与した。ただし、1例のみはCO中毒による意識消失のためレビンチューブから投与した。投与期間は5日から14日まで、平均9.8日間であった。

臨床的効果は、発熱、咳嗽、喀痰の量および性状、白血球数、CRP、赤沈、胸部X線写真などの改善の度合から、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。細菌学的効果は、喀痰分離菌の消長(喀痰の消失を含む)から評価した。安全性は、副作用の有無と臨床検査値異常出現の有無から判定した。これら臨床的効果、安全性を勘案して、有用性を判定した。

肺炎例における使用成績をTable 1に示した。年齢は34歳から76歳まで、平均46.8歳であり、男4例、女1例であった。症例3を除き、残り4例が基礎疾患を有しており、それらは気管支拡張症2例、慢性気管支炎・糖尿病・心疾患1例、躁うつ病1例であった。Fleroxacinの投与量は200mg/日4例、300mg/日1例で、投与期間は7日から14日まで、平均10.4日間であった。前述の効果判

定に基づいた臨床的効果は著効1例、有効3例、やや有効1例で有効以上の有効率は80%であった。有効と判定した症例2は慢性気管支炎があり過去に幾度か肺炎を繰り返しており、糖尿病と心疾患を合併していた。本症例はCRPの改善は得られなかったが、咳嗽の早期消失、喀痰の性状および胸部X線写真の改善から有効とした。やや有効と判定した症例4は気管支拡張症があり度々急性増悪や肺炎をきたしているため、今回もそのように考えfleroxacinを使用した。効果が充分でなかった。マイコプラズマ血清抗体価の上昇は認めなかったが、寒冷凝集反応が512倍まで上昇していたことから異型肺炎であったかも知れない。喀痰分離菌は1症例で*Haemophilus influenzae*が消失し、他の1症例で*Klebsiella pneumoniae*が残存した。副作用は全例に認めなかった。

下気道感染症例における使用成績をTable 2に示した。年齢は31歳から82歳まで、平均62.2歳で、男3例、女6例であった。基礎疾患は全例に認められ、気管支拡張症3例、気管支喘息2例、肺気腫1例、気管支拡張症・喘息発作1例、肺線維症・糖尿病1例、CO中毒後遺症1例であった。Fleroxacinの投与量は200mg/日が5例、300mg/日が4例で、投与期間は5日から14日までで、平均9.4日間であった。臨床的効果は有効6例、やや有効2例、無効1例で有効以上の有効率は66.7%であった。満足な効果の得られなかった症例13は肺線維症のためステロイドを使用しており糖尿病を合併していた。症例14はCO中毒後遺症による意識消失状態で気管切開をしていた。両者とも複雑な基礎疾患を持っている症例であった。喀痰分離菌は1症例で*H. influenzae*、他の1症例で*Staphylococcus aureus*が各々消失し、1症例で*Staphylococcus sp.*が*Streptococcus agalactiae*に菌交代し、1症例は*Pseudomonas aeruginosa*が残存した。副作用は全例に認

* 〒700 岡山市中山下2-1-80

Table 1. Summary of pneumonia cases treated with fleroxacin

| Case no. | Age (y) Sex | Underlying disease | Treatment (day) | Isolated organism | Body temp. | Sputum | WBC | CRP | ESR (/h) | Chest X-P | Efficacy | Side-effects remarks |
|----------|-------------|---|-----------------|----------------------|------------|--------|-------|-----|----------|-----------|-----------|---|
| 1 | 47 M | bronchiectasis | 100 mg × 2 (7) | <i>H. influenzae</i> | — | P | 7200 | + | 24 | + | excellent | — |
| | | | | NF | — | M | 4900 | — | 16 | — | | |
| 2 | 76 F | chronic bronchitis DM, angina pectoris, old myocardial infarction | 100 mg × 2 (14) | <i>K. pneumoniae</i> | — | P(+) | 6900 | + | 42 | + | good | — |
| | | | | <i>K. pneumoniae</i> | — | PM(+) | 8100 | + | ND | — | | |
| 3 | 38 M | — | 200 mg × 1 (12) | ND | ≠ | PM(+) | 6500 | + | 10 | + | good | — |
| | | | | ND | — | (—) | 7000 | — | 3 | — | | |
| 4 | 39 M | bronchiectasis | 200 mg × 1 (7) | NF | — | P(+) | 4000 | ± | 39 | + | fair | mycoplasmal CF × 4 mycoplasmal PA × 40 CA × 512 |
| | | | | NF | — | PM(+) | 3200 | — | 24 | + | | |
| 5 | 34 M | manic-depressive psychosis | 300 mg × 1 (12) | NF | + | M(+) | 10100 | ≡ | 28 | + | good | — |
| | | | | ND | — | (—) | 5900 | — | 5 | — | | |

ND: not done NF: normal flora

Body temp.: - <37° + 37° ~ 37.4° ++ 37.5° ~ 37.9° ≡ 38.0° ~ 38.9° ≡≡ 39° ≤.

Sputum: P, purulent; PM, mucopurulent; M, mucous.

+ <10 ml, ++ 10 ml ~ <50 ml, ≡ 50 ml ≤.

Chest X-P : -  +  ++  ≡  ≡≡ 

Table 2. Summary of lower RTI cases treated with fleroxacin

| Case no. | Age (y) Sex | Underlying disease | Treatment (day) | Isolated organism | Body temp. | Cough | Sputum | WBC | CRP | ESR (/h) | Efficacy | Side-effects remarks |
|----------|-------------|--|-----------------|---------------------------|------------|-------|--------|-------|-----|----------|----------|----------------------|
| 6 | 76 F | bronchiectasis chronic sinusitis | 100 mg × 2 (14) | NF | — | + | P | 9100 | ≡ | 48 | good | — |
| | | | | ND | — | — | M | 5200 | — | 56 | | |
| 7 | 78 M | pulmonary emphysema gastrectomy for gastric cancer | 100 mg × 2 (7) | NF | + | + | P(≡) | 6700 | ≡ | ND | good | — |
| | | | | NF | + | + | P(+) | 3200 | ± | ND | | |
| 8 | 39 F | bronchiectasis allergic rhinitis | 200 mg × 1 (7) | <i>H. influenzae</i> | — | + | P(+) | ND | ND | ND | good | — |
| | | | | NF | — | — | M(+) | ND | ND | ND | | |
| 9 | 73 F | bronchiectasis primary biliary cirrhosis | 200 mg × 1 (14) | ND | + | + | P(+) | 5300 | ± | 48 | poor | — |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> | + | + | P(+) | 4700 | ± | 55 | | |
| 10 | 31 F | bronchial asthma | 200 mg × 1 (7) | NF | + | + | PM(+) | 9200 | — | 10 | good | — |
| | | | | NF | — | + | M(+) | 6100 | — | 10 | | |
| 11 | 39 F | bronchiectasis asthma attack | 150 mg × 2 (5) | ND | + | + | P(+) | 12800 | ± | 3 | good | — |
| | | | | ND | — | + | M(+) | 8300 | — | 3 | | |
| 12 | 69 M | bronchial asthma | 150 mg × 2 (7) | NF | — | + | PM(≡) | 8100 | — | 2 | good | — |
| | | | | NF | — | — | M(+) | 6500 | — | 2 | | |
| 13 | 82 M | pulmonary fibrosis DM | 150 mg × 2 (10) | <i>Staphylococcus</i> sp. | + | + | PM(+) | 12500 | + | 6 | fair | — |
| | | | | <i>S. agalactiae</i> | — | + | PM(+) | 10200 | ND | ND | | |
| 14 | 73 F | unconsciousness due to CO intoxication tracheotomy | 150 mg × 2 (14) | <i>P. aeruginosa</i> | + | — | PM(+) | 7300 | + | 14 | fair | — |
| | | | | <i>S. aureus</i> | — | — | — | — | — | — | | |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> | + | — | M(+) | 7800 | + | 18 | | |

ND: not done NF: normal flora

Body temp.: - <37° + 37° ~ 37.4° ++ 37.5° ~ 37.9° ≡ 38.0° ~ 38.9° ≡≡ 39° ≤.

Sputum: P, purulent; PM, mucopurulent; M, mucous.

+ <10 ml, ++ 10 ml ~ <50 ml, ≡ 50 ml ≤.

めなかった。

以上14例の臨床的効果をまとめると著効1例，有効9例，やや有効3例，無効1例で，有効以上の有効率は71.4%であった。

喀痰分離菌は，*S. aureus* 1株，*Staphylococcus* sp. 1株，*H. influenzae* 2株が消失しており，消失率は6株中4株，66.7%であった。なお，*K. pneumoniae*と*P. aeruginosa*の各1株が残存し，*S. agalactiae*に菌交代したものが1例あった。

臨床検査値をまとめたものがTable 3である。全例に明らかな異常を認めなかった。なお、症例8は症状ならびに分離菌の変化のみをみるという使用前からの患者との約束 (informed consent) により，検査はしていない。

今回，1例を除き基礎疾患を有する呼吸器感染症14例にfleroxacinを使用したところ，有効以上の有効率は14例中10例，71.4%であった。以前に同系薬剤であるlomefloxacin (LFLX)の呼吸器感染症に対する使用成績を報告したが，有効以上の有効率は10例中7例，70%であった²⁾。本剤はLFLXとほぼ同等の成績であったが，今回対象とした呼吸器感染症は複雑な基礎疾患を持っている例が多かった点を考慮すると他の同系薬剤に比べて勝るとも劣らない成績と考えられる。また，本剤は既存の同系薬剤と比較して血中濃度半減期が長いことから1日1回の投与でよい点も特徴である³⁾。今回の投与方法に関する成績は，本剤1日200mgの場合，分2の有効以上の有効率は4例中4例，100%，分1は5例中3例，60%，

Table 3. Laboratory findings of patients treated with fleroxacin

| Case no. | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | Eosino. (%) | Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | GOT (IU) | GPT (IU) | Al-P (IU) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|----------|---------------------------------------|-----------|--------|-------------------------|-------------|-------------------------------------|----------|----------|-----------|-------------|--------------|
| 1 | 448 | 13.6 | 39.2 | 7200 | 1 | 30.0 | 29 | 19 | 128 | 20 | 1.0 |
| | 441 | 13.2 | 38.2 | 4900 | 0 | 24.0 | 29 | 18 | 117 | 22 | 1.1 |
| 2 | 394 | 11.9 | 36.4 | 6900 | 1 | 37.0 | 11 | 6 | 321 | 21 | 0.7 |
| | 382 | 11.6 | 34.4 | 8100 | 3 | 39.5 | 14 | 6 | 337 | 24 | 0.5 |
| 3 | 522 | 16.8 | 46.0 | 6500 | 2 | 25.7 | 210 | 149 | 195 | 9 | 1.1 |
| | 487 | 15.6 | 44.4 | 7000 | ND | ND | 30 | 41 | 148 | 13 | 0.6 |
| 4 | 401 | 13.4 | 39.7 | 4000 | 0 | 24.0 | 23 | 13 | 89 | ND | ND |
| | 409 | 13.7 | 40.1 | 3200 | 0 | 19.0 | 21 | 15 | 112 | 17 | 0.7 |
| 5 | 425 | 13.7 | 40.5 | 10100 | 1 | 18.0 | 15 | 18 | 136 | 13 | 0.6 |
| | 447 | 14.2 | 41.2 | 5900 | 4 | 21.5 | 15 | 20 | 127 | 18 | 0.8 |
| 6 | 391 | 12.9 | 41.8 | 9100 | 2 | 24.2 | 37 | 14 | 156 | 12 | 0.8 |
| | 332 | 11.6 | 35.2 | 5200 | 4 | 23.8 | 24 | 11 | 110 | 10 | 0.5 |
| 7 | 364 | 11.1 | 33.1 | 6700 | 11 | 25.4 | 20 | 11 | 186 | 16 | 0.6 |
| | 329 | 10.1 | 30.2 | 3200 | 2 | 28.5 | 36 | 18 | 233 | 13 | 0.7 |
| 8 | Patient refused to give blood sample. | | | | | | | | | | |
| 9 | 339 | 10.5 | 33.5 | 5300 | 5 | 12.6 | 56 | 29 | 1209 | 14 | 0.5 |
| | 334 | 10.7 | 31.5 | 4700 | 9 | 15.5 | 60 | 37 | 1187 | 19 | 0.4 |
| 10 | 480 | 13.4 | 40.3 | 9200 | 1 | 32.6 | 15 | 11 | 115 | 14 | 0.4 |
| | 454 | 12.8 | 38.2 | 6100 | 2 | 27.9 | 8 | 10 | 139 | 10 | 0.4 |
| 11 | 418 | 13.6 | 41.7 | 12800 | 4 | 31.8 | 15 | 8 | 131 | 6 | 0.7 |
| | 433 | 13.6 | 41.7 | 8300 | 10 | 39.4 | 17 | 11 | 195 | 15 | 0.3 |
| 12 | 428 | 13.2 | 40.3 | 8100 | 2 | 22.0 | 16 | 13 | 104 | 9 | 0.9 |
| | 411 | 13.1 | 38.9 | 6500 | 5 | 24.0 | 16 | 15 | 88 | 10 | 0.8 |
| 13 | 317 | 11.2 | 33.2 | 12500 | 0 | 19.4 | 33 | 91 | 176 | 18 | 0.5 |
| | 352 | 11.5 | 34.5 | 10200 | 1 | 23.0 | 31 | 38 | 196 | 8 | 0.6 |
| 14 | 449 | 14.0 | 41.5 | 7300 | 5 | 21.7 | 16 | 5 | 142 | 15 | 0.5 |
| | 430 | 13.3 | 39.3 | 7800 | 2 | 17.3 | 15 | 7 | 123 | 15 | 0.6 |

Upper: before treatment

Under: after treatment

ND: not done

1日300mgの場合、分2は4例中2例、50%、分1は1例中1例、100%であった。

菌消失率は、6株中4株、66.7%で、前述したLFLXの成績と同率であった。除菌されなかったのは、*P. aeruginosa* 1株と*K. pneumoniae* 1株であった。

安全性に関しては、同系薬剤によくみられるめまい、ふらつき、頭痛などの中枢神経系副作用をはじめ、その他の副作用も全くみられず、臨床検査値にも異常変動を認めなかった。従って本剤の安全性は高いと考えられる。

以上、本剤の臨床的有効率は71.4%、菌消失率は66.7%、安全性にも問題がなかったことから、本剤の臨床的使用には十分な期待が持たれ、今後更に検討する価値のあるものとする。

文 献

- 1) NIKI Y, WATANABE M, TASAKA Y, UMEKI S and SOEJIMA R : Therapeutic effect of fleroxacin against experimental pneumonia in mice, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22 (S-D), 129~132, 1988
- 2) 松島敏春, 池田博胤, 安達倫文, 富澤貞夫, 川西正泰, 田辺 潤, 田野吉彦 : 呼吸器感染症に対するNY-198の臨床成績。Chemotherapy 36 (S-2) : 690~695, 1988
- 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 (Fleroxacin), 和歌山, 1989

FLEROXACIN IN RESPIRATORY INFECTIONS

YOSHIHIKO TANO, MASAYOSHI KAWANISHI, SADA O TOMIZAWA, HIROHIDE YONEYAMA, MAKOTO KIMURA,
MICHIFUMI ADACHI, JUN TANABE and TOSHIHARU MATSUSHIMA
Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital,
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical response in 14 infectious episodes in 5 patients with pneumonia and 9 with lower respiratory tract infections was excellent in 1, good in 9, fair in 3 and poor in 1.

No side effects or abnormal laboratory findings were recognized in any of the cases.