

Levofloxacin の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行率, および
呼吸器感染症における臨床的有用性に関する研究

真崎 宏則・松本 慶蔵・渡辺貴和雄・御手洗 聡
田尾 操・大石 和徳・寺園 敏昭・吉田 俊昭
岩垣 明隆・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科*

田中 宏史・出川 聡・山内壮一郎
彦岐公立病院内科

山本 眞志・石川 秀文・下釜 誠司
田上病院内科

(平成3年11月14日受付・平成3年12月17日受理)

Oxazine 系合成抗菌剤 levofloxacin について抗菌力, 体内動態, 呼吸器感染症における臨床的有用性を検討し新知見を得た。呼吸器病原性が明確な菌株に対する levofloxacin (LVFX) の抗菌力を MIC₅₀, MIC₉₀ 値 (μg/ml) で示すと *Haemophilus influenzae* (33 株) に対して 0.013, 0.025 ときわめて優れ, *Streptococcus pneumoniae* (49 株) に対しては, 0.78, 1.56 と既存の新キノロン系抗菌剤に比し優れていた。*Branhamella catarrhalis* (39 株) は 0.05, 0.1, *Pseudomonas aeruginosa* (48 株) は, 1.56, 6.25, *Staphylococcus aureus* (48 株) は, 1.56, 50, *Klebsiella pneumoniae* (23 株) は, 0.1, 0.39 であった。2 症例での最高喀痰中濃度は 2.54 μg/ml, 0.64 μg/ml で, 本剤の最高喀痰中濃度/最高血中濃度 (喀痰中移行率) は, それぞれ 51.4%, 54.2% と既存の新キノロン系抗菌剤とほぼ同等であった。8 症例 10 エピソードの呼吸器感染症に本剤を投与し臨床効果を検討した結果, 有効率は 88.8% と優れ, 細菌学的効果においても菌消失率は全体で 81.8% と優れた成績であった。投与量別臨床効果は, 1 回 100 mg, 3 回投与と 1 回 200 mg, 3 回投与で差は認められなかったが, 1 回 200 mg 投与例で MIC 1.56 μg/ml の *S. pneumoniae* が消失しており, 本菌感染症において増量投与による有効率の向上が期待される。副作用は, 軽度の下痢を 1 例に認めたのみで重篤なものはない。本剤は, 1 回 100 mg, 1 日 3 回投与で ofloxacin と同等の優れた臨床効果が期待され, 安全域がさらに広がったことから今後難治例ないし重症例に増量投与し有効率の向上が期待できる興味深い薬剤と結論される。

Key words: levofloxacin, 抗菌力, 喀痰中移行, 呼吸器感染症, *Streptococcus pneumoniae*

新キノロン系抗菌剤は, その優れた抗菌力のために尿路および腸管感染症において外来の第 1 選択薬剤の一つとして定着しつつある^{1,2)}。我々も, これら薬剤の呼吸器感染症に対する有用性を基礎および臨床の両面から検討し報告してきた³⁻¹⁰⁾。

Levofloxacin (以下 LVFX) は, (1) quinoline 骨格の 6 位にフッ素と 7 位に piperazinyl 基の導入により抗菌力が増強され, (2) oxazine 環の結合により経口吸収性が改善された ofloxacin (以下 OFLX) がラセミ体であること

に着目し, その抗菌力の主体が *l* 体であることを考慮し開発された新キノロン系抗菌剤である¹¹⁻¹³⁾。その化学構造は Fig. 1 に示すように oxazine 環 C-3 部位にメチル基が存在するために生ずる光学異性体のうち一方の光学活性を有する *l* 体である。

本剤は OFLX のほぼ 2 倍の抗菌活性を有することから臨床常用量を減らしても OFLX と同等の臨床効果が期待され, 安全域がさらに広がったことから今後難治例ないし重症例に増量投与できる可能性が出てきた点で興味深い薬

* 長崎市坂本町 12 番 4 号

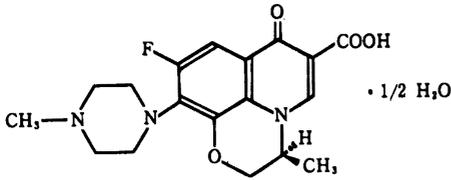


Fig. 1 Chemical structure of levofloxacin.

剤である。

我々は、今回 levofloxacin を呼吸器感染症を中心として臨床応用するため、呼吸器主要病原菌に対する本剤および他の代表的抗菌剤を用いて最小発育阻止濃度（以下 MIC）を比較検討する一方、呼吸器感染症患者を対象として本剤の経口投与後の血中濃度および喀痰中移行率に関する基礎的研究ならびに本剤の臨床的有用性に関する検討を行い、新たな知見を得たので報告する。

I. 材料および方法

1. 呼吸器主要病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

喀痰定量培養法¹⁴⁾を用いて呼吸器感染症患者より 10^7 CFU/ml（以下/ml）以上に分離された病原性の明確な臨床分離株で *Haemophilus influenzae* 33 株, *Streptococcus pneumoniae* 49 株, *Branhamella catarrhalis* 39 株, *Pseudomonas aeruginosa* 48 株, *Staphylococcus aureus* 48 株, *Klebsiella pneumoniae* 23 株を用いて日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。

接種菌液は、*H. influenzae* には 5% 馬消化血液加 Mueller Hinton broth (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% 馬脱繊維血液加 Mueller Hinton broth (BBL), その他の菌種には Mueller Hinton broth (BBL) をそれぞれ用いて、37°C, 18 時間培養後の菌液を使用した。呼吸器感染症では、接種菌量が 10^8 /ml, 1 白金耳接種よりも、 10^6 /ml, 1 白金耳接種の方が MIC 値と臨床効果との相関が強いため、それぞれ同一 broth にて 10^6 /ml になるように希釈して接種菌液とした¹⁵⁾（以下 10^6 /ml, 1 白金耳接種のことを 10^6 /ml 接種と略す）。

被検菌株の接種にはタイピングアパラーツ D 型を用い、MIC 測定用薬剤含有寒天培地は、*H. influenzae* には 5% 馬消化血液加 Mueller Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% 馬脱繊維血液加 Mueller Hinton agar (BBL), その他の菌種には Mueller Hinton agar (BBL) をそれぞれ使用した。

2. Levofloxacin の体内動態の解析

(1) 喀痰中濃度および血中濃度の測定対象および levofloxacin の投与方法

慢性呼吸器感染症患者 2 例において喀痰中濃度および血中濃度を測定した。臨床例における本剤の投与方法は、1 回 100 mg を食後に経口的に投与したものである。

(2) Levofloxacin の体内濃度測定法

LVFX の濃度測定は、OFLX の時と同様に、*Bacillus subtilis* ATCC 6051 を検定菌とし、普通寒天培地 (Nutrient agar; 栄研) を検定培地とする cup 法を用いた。

標準液の希釈系列作製には、Moni-trol (DADE) およびリン酸緩衝液 (PBS; pH 7.0, 1/15 M) を用い、血中濃度と喀痰中濃度の測定には前者を用いた。なお、喀痰は 20% N-acetyl cystein 溶液を加えずに homogenize したものを検体とした。

3. 臨床的有用性の検討

(1) 対象症例

LVFX 経口投与の対象は、呼吸器感染症 8 症例 10 エピソード（慢性気管支炎 4 症例 5 エピソード、びまん性汎細気管支炎 2 症例 3 エピソード、慢性肺気腫 1 症例 1 エピソード、陳旧性肺結核 1 症例 1 エピソード）であった。

(2) 投与量・投与方法

上記対象患者に対する LVFX の投与は、本剤の *in vitro* 抗菌力と喀痰中移行率および血中濃度と血中半減期を考慮して 1 回 100 mg, 1 日 3 回, または 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 毎食後の経口投与を行った。

(3) 臨床効果判定基準

既報¹⁶⁾に準じて、自・他覚症状、臨床検査成績ならびに起炎菌の消長に基づき、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・臨床検査値異常の検討

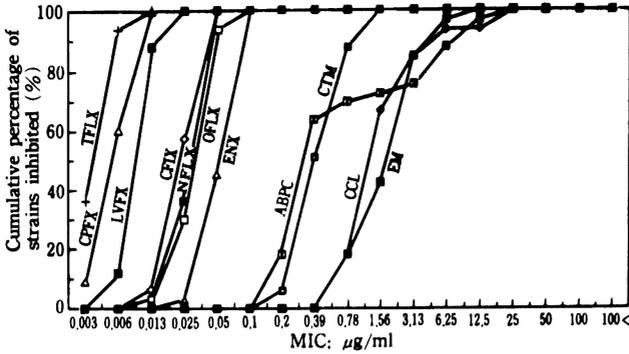
臨床症状の精細な観察を行うとともに、血液学的検査、血清学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査などを実施し、副作用および臨床検査値異常を検討した。

II. 成 績

1. 呼吸器主要病原菌に対する levofloxacin および他の抗菌剤の MIC 測定成績

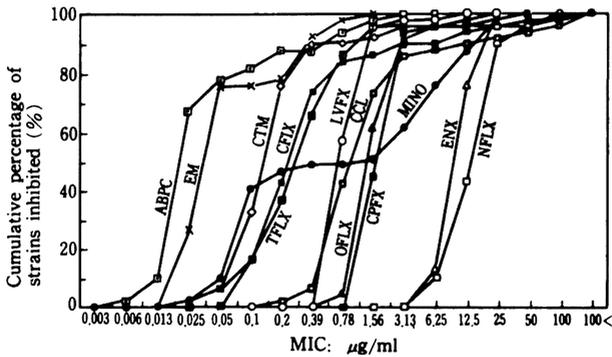
LVFX と既存の新キノロン系抗菌剤および代表的抗菌剤について *in vitro* 抗菌力を検討した。MIC を比較検討した成績を Figs. 2~7 に示す。

(1) *H. influenzae* に対する *in vitro* 抗菌力



TELX, tosusfloxacine; CPFX, ciprofloxacine; LVFX, levofloxacine; CFIX, cefixime; NFLX, norfloxacine; OFLX, ofloxacine; ENX, enoxacine; ABPC, ampicilline; CTM, cefotiam; CCL, cefaclor; EM, erythromycine.

Fig. 2. MICs against *H. influenzae* isolated from patients with respiratory infections (33 strains, inoculum size 10^6 CFU/ml).



ABPC, ampicilline; EM, erythromycine; CTM, cefotiam; CFIX, cefixime; TFLX, tosusfloxacine; LVFX, levofloxacine; CCL, cefaclor; OFLX, ofloxacine; CPFX, ciprofloxacine; MINO, minocycline; ENX, enoxacine; NFLX, norfloxacine.

Fig. 3. MICs against *S. pneumoniae* isolated from patients with respiratory infections (49 strains, inoculum size 10^6 CFU/ml).

(Fig. 2)

LVFXのMICはすべて0.025 µg/ml以下であり、MIC₅₀、MIC₉₀値(µg/ml)は、0.013、0.025とわけて優れていた。本剤のpeak値は0.013 µg/mlとtosufloxacine(TFLX)、ciprofloxacine(CPFX)よりやや劣るものの、cefixime(CFIX)、norfloxacine(NFLX) ofloxacine(OFLX)、enoxacine(ENX)より優れた成績であった。

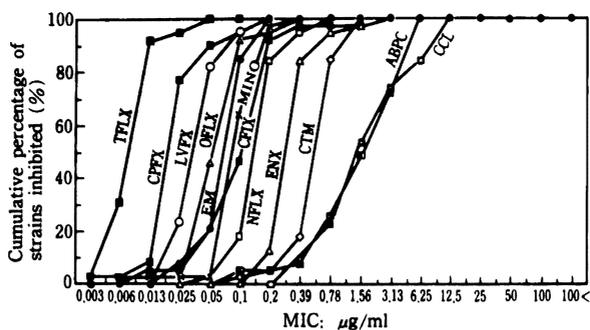
(2) *S. pneumoniae*に対するin vitro抗菌力(Fig. 3)

LVFXのMICは細菌学的耐性株が2株(4.1%)

あるものの残り47株(95.9%)は0.78~1.56 µg/mlに分布し、MIC₅₀、MIC₉₀値(µg/ml)は0.78、1.56と既存の新キノロン系抗菌剤に比し優れていた。本剤のpeak値は0.78 µg/mlと同系統ではTFLXに次ぎ2番目に良好で、OFLX、CPFXより約2倍優れた成績であった。

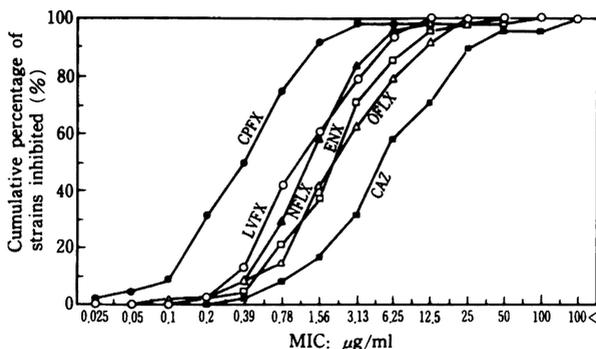
(3) *B. catarrhalis*に対するin vitro抗菌力(Fig. 4)

LVFXのMICはすべて0.2 µg/ml以下と優れた分布を示し、MIC₅₀、MIC₉₀値(µg/ml)は、0.05、0.1であった。本剤のpeak値も0.05 µg/mlとTFLX、



TFLX, tosuflouxacin; CPFX, ciprofloxacin; LVFX, levofloxacin; OFLX, ofloxacin; EM, erythromycin; MINO, minocycline; CFIX, cefixime; NFLX, norfloxacin; ENX, enoxacin; CTM, cefotiam; ABPC, ampicillin; CCL, cefaclor.

Fig. 4. MICs against *B. catarrhalis* isolated from patients with respiratory infections (39 strains, inoculum size 10^6 CFU/ml).



CPFX, ciprofloxacin; LVFX, levofloxacin; NFLX, norfloxacin; ENX, enoxacin; OFLX, ofloxacin; CAZ, ceftazidime.

Fig. 5. MICs against *P. aeruginosa* isolated from patients with respiratory infections (48 strains, inoculum size 10^6 CFU/ml).

CPFX よりやや劣るものの OFLX, erythromycin (EM), CFIX, NFLX より優れた成績であった。

(4) *P. aeruginosa* に対する *in vitro* 抗菌力 (Fig. 5)

LVFX の MIC は、0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} , MIC_{90} 値 ($\mu\text{g/ml}$) は、1.56, 6.25 であった。本剤の peak 値は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と CPFX よりやや劣るものの、OFLX, NFLX, ENX よりやや優れており、注射剤で本菌に対して有用性の高い ceftazidime (CAZ) の peak 値 (6.25 $\mu\text{g/ml}$) に比し 8 倍優れた成績であった。

(5) *S. aureus* に対する *in vitro* 抗菌力 (Fig. 6)

各検討薬剤の MIC はすべて二峰性に分布していた。

LVFX の MIC は、0.2~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} , MIC_{90} 値 ($\mu\text{g/ml}$) は、1.56, 50 であった。本剤の peak 値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と OFLX より 2 倍優れ CPFX とほぼ同等であり、既存の新キノロン系抗菌剤よりやや優れていた。

(6) *K. pneumoniae* に対する *in vitro* 抗菌力 (Fig. 7)

LVFX の MIC は、すべて 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し MIC_{50} , MIC_{90} 値 ($\mu\text{g/ml}$) は 0.1, 0.39 であった。本剤の peak 値は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と優れており、CPFX よりやや劣るものの OFLX, NFLX, ENX より

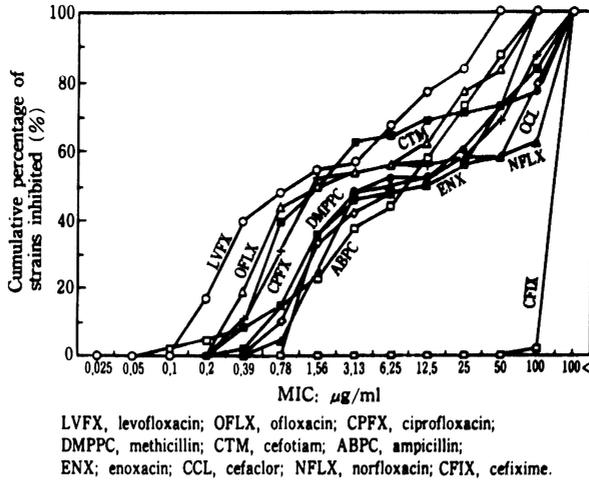


Fig. 6. MICs against *S. aureus* isolated from patients with respiratory infections (48 strains, inoculum size 10^6 CFU/ml).

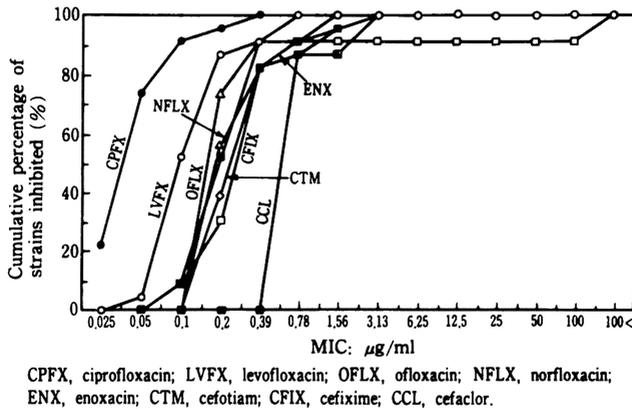


Fig. 7. MICs against *K. pneumoniae* isolated from patients with respiratory infections (23 strains, inoculum size 10^6 CFU/ml).

りやや勝っていた。

2. 慢性呼吸器感染症患者における喀痰中濃度および血中濃度の測定成績

本剤を投与した慢性呼吸器感染症患者2例において喀痰中濃度および血中濃度を測定した成績を Fig. 8 (Case No.6), Fig. 9 (Case No.7) に示す。2例ともに本剤を1回100 mg, 毎食後に1日3回経口的に投与した。

(1) びまん性汎細気管支炎症例, 69 yr, F (Case No.6, Fig. 8)

(a) 血中濃度

Fig. 8 に示すように、初回投与後の血中濃度の peak 値は $4.94 \mu\text{g/ml}$ で投与後4時間に認められた。peak 値の他の新キノロン系抗菌剤に比し高かった原因として Case No.6 のクレアチニンクリアランス (Ccr) の低下が考えられた。

(b) 喀痰中濃度および喀痰中移行率

喀痰中濃度は、初回投与後2時間から $2 \mu\text{g/ml}$ 前後で推移し、最高喀痰中濃度は5時間で $2.54 \mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰中移行率 (最高喀痰中濃度と最高血中濃度の比) は、51.4%と優れていた。本例では、喀痰中濃度が *P. aeruginosa* の MIC を上回ることができ

ず除菌できなかった。

(2) 慢性気管支炎症例, 78 yr., M (Csa No.7, Fig. 9)

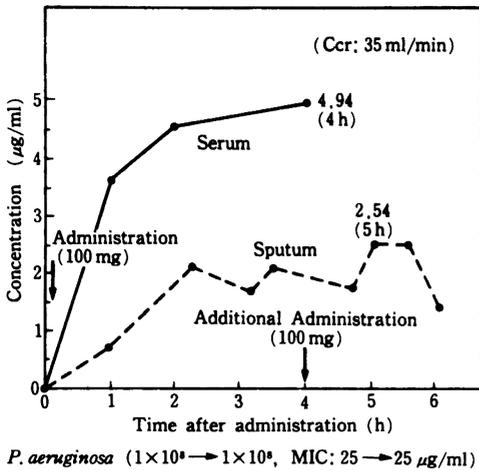


Fig. 8. Concentrations in serum and sputum after oral administration of levofloxacin in a patient (Case No.6, 69 yr, F) with diffuse panbronchiolitis bronchial asthma, and renal dysfunction.

After treatment the volume and purulence of the sputum were decreased. We consider levofloxacin is effective against other sensitive strains of *P. aeruginosa*.

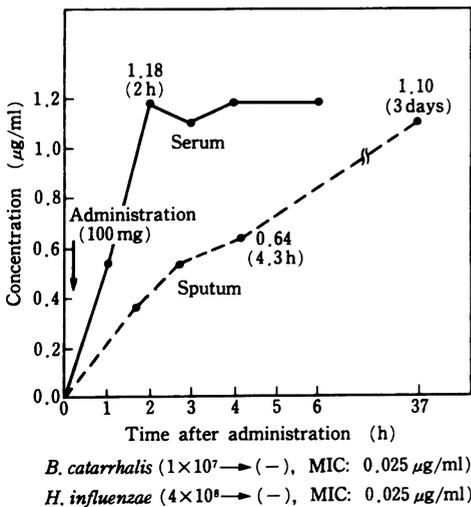


Fig. 9. Concentrations in serum and sputum after oral administration of levofloxacin in a patient (Case No.7, 78 yr, M) with chronic bronchitis and lung cancer.

(a) 血中濃度

血中濃度の peak は, 投与後 2 時間に 1.18 µg/ml を示した。

(b) 喀痰中濃度および喀痰中移行率

喀痰中濃度は, 初回投与後約 4 時間 (4.3 h) で peak 値 0.64 µg/ml を示し, 喀痰中移行率は, 54.2% と良好であった。本例では, 喀痰中濃度が *H. influenzae*, *B. catarrhalis* の MIC を凌駕し 2 菌ともに消失した。本例では喀痰中濃度が 1 ポイントの成績であるが, 血中濃度と同等の 1.1 µg/ml を示した理由は現時点では我々には理解できず, peak 値として採用しなかった。

3. 慢性呼吸器感染症における臨床的有用性の検討
臨床的有用性を検討するために LVFX を投与した呼吸器感染症 8 症例 10 エピソードの概要を Table 1 に臨床検査成績を Table 2 に示す。

(1) 投与量, 投与日数

LVFX の投与量は, 8 症例 10 エピソードのうち, 1 回 100 mg, 1 日 3 回投与で 7 症例 8 エピソードで, 1 回 200 mg, 1 日 3 回投与が 2 症例 2 エピソードであった。投与日数は 3~15 日であり, 総投与量 0.6~8.2 g であった。

(2) 疾患別臨床効果および起炎菌別細菌学的効果

8 症例 10 エピソードの臨床効果は Table 1 に示すように呼吸器感染症はすべて慢性であり, 全体の有効率は 88.8% と優れた成績であった。無効であった 1 例 (Case No.4) は, 本剤投与後症状の改善なく, 血痰と急性炎症所見悪化のため中止となったものである。

本症例は中止後 2 日で解熱し, その間の治療もなかったことよりウイルス感染の関与が最も考えられた。

判定不能であった 1 例 (Case No.6) は, 基礎疾患が重篤となり, 症状および検査成績の評価が困難であったため不適当症例とした。

さらに, 8 症例 10 エピソードの疾患別有効率は, 慢性気管支炎 75%, びまん性汎細気管支炎 100% であり, 陳旧性肺結核および慢性肺気腫の 2 次感染は 1 エピソードずつあり, いずれも有効であった。

なお, 喀痰は可能な限り定量培養を施行し起炎菌を明確にするよう努め, 呼吸器感染症 11 株を起炎菌と推定し得た。*H. influenzae* および *B. catarrhalis* は全株が消失したが, *S. pneumoniae* は 2 株中 1 株および *P. aeruginosa* も 2 株中 1 株が消失しなかった。

S. pneumoniae が消失しなかった Case No.9 は, びまん性汎細気管支炎症例であり, 喀痰中移行を考慮すると MIC 0.78 µg/ml で減少にとどまったのも十分

Table 1. Results of treatment with levofloxacin of respiratory tract infections

| Case no. | Age, sex body weight | Diagnosis | Underlying disease | Causative organism (CFU/ml) | MICs ($\mu\text{g/ml}$) | | LVFX, orally | | Clinical effect | Side effect |
|----------|-------------------------|--|--|---|---------------------------|---------------------|-------------------|----------|--------------------|----------------|
| | | | | | LVFX | OFLX | Daily dose | Duration | | |
| 1 | 64 yr., M. 48 kg | Secondary infect. of C. P. E. | Chronic pulmonary emphysema Lung cancer | <i>H. influenzae</i> 1×10^8 ↓ (-) | 0.013 | 0.05 | 100 mg \times 3 | 8 days | good | none |
| 2 | 68 yr., M. 60 kg | Chronic bronchitis | None | <i>B. catarrhalis</i> 1×10^7 <i>S. pneumoniae</i> 1×10^8 → (-) | 0.05 1.56 | 0.39 3.13 | 200 mg \times 3 | 4 days | good | diarrhea |
| 3 | 67 yr., M. 55 kg | Chronic bronchitis | None | <i>H. influenzae</i> 5×10^7 ↓ (-) | 0.1 | 0.2 | 200 mg \times 3 | 15 days | good | eosinophilia |
| 4 | 68 yr., F. 42 kg | Chronic bronchitis | Diabetes mellitus | Normal flora ↓ Normal flora | | | 100 mg \times 3 | 3 days | poor | none |
| 5 | 67 yr., M. 60 kg | Chronic bronchitis | None | <i>P. aeruginosa</i> 1×10^8 ↓ (-) | 0.78 | 3.13 | 100 mg \times 3 | 8 days | good | none |
| 6 | 69 yr., F. 34 kg | Diffuse panbronchiolitis | bronchial asthma Cor pulmonale Angina pectoris | <i>P. aeruginosa</i> 1×10^8 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1×10^8 | 25 25 | 25 25 | 100 mg \times 3 | 9 days | good | none |
| 7 | 78 yr., M. 36 kg | Chronic bronchitis | Chronic pulmonary emphysema Lung cancer | <i>H. influenzae</i> 4×10^8 <i>B. catarrhalis</i> 1×10^7 → (-) | 0.025 0.025 | 0.025 0.1 | 100 mg \times 3 | 7 days | undeter- mined | none |
| 8 | 73 yr., M. | Secondary infect. of Old pul. tbc. | Old pulmonary tuberculosis | Normal flora ↓ Normal flora | | | 100 mg \times 3 | 15 days | good | none |
| 9 | 29 yr., F. 52 kg | Diffuse panbronchiolitis | None | <i>B. catarrhalis</i> 5×10^8 <i>S. pneumoniae</i> 3×10^7 → <i>S. pneumoniae</i> 2×10^8 | 0.05 0.78 0.78 | 0.1 1.56 1.56 | 100 mg \times 3 | 9 days | good | none |
| 10 | 29 yr., F. 52 kg | Diffuse panbronchiolitis | None | <i>H. influenzae</i> 2×10^8 ↓ (-) | 0.025 | 0.05 | 100 mg \times 3 | 8 days | good | none |

LVFX, levofloxacin; OFLX, ofloxacin.

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with levofloxacin

| Case no. | | RBC (10 ⁹ /ml) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | Eo (%) | Platelets (/mm ³) | GOT (U) | GPT (U) | LDH (U) | T-Bil (mg/dl) | Alp (U) | γ -GTP (U) | LAP (U) | BUN (mg/dl) | S-Creat (mg/dl) | ESR (mm/h) | CRP |
|----------|--------|------------------------------|--------------|-----------|----------------------------|-----------|----------------------------------|------------|------------|------------|------------------|------------|----------------------|------------|----------------|--------------------|---------------|-------|
| 1 | Before | 328 | 10.4 | 31.8 | 11,500 | 6 | 39.7 | 11 | 13 | NT | 0.3 | 162 | NT | NT | 15 | 1.0 | 87 | 5+ |
| | After | 310 | 9.6 | 29.6 | 6,300 | 7 | 39.9 | 10 | 9 | NT | 0.4 | 161 | NT | NT | 15 | 0.8 | 38 | 4+ |
| 2 | Before | 457 | 13.6 | 41.7 | 5,100 | 2 | 19.6 | 19 | 9 | NT | 0.6 | 264 | NT | NT | 19 | 1.1 | 22 | 2+ |
| | After | 474 | 13.7 | 43.0 | 4,100 | 3 | 24.5 | 16 | 7 | NT | 0.5 | 274 | NT | NT | 12 | 1.0 | 14 | \pm |
| 3 | Before | 463 | 14.3 | 43.6 | 10,300 | 4 | 13.9 | 12 | 6 | NT | 0.5 | 241 | NT | NT | 16 | 1.1 | 61 | 6+ |
| | After | 466 | 14.3 | 43.3 | 6,900 | 12 | 23.5 | 16 | 8 | NT | 0.5 | 250 | NT | NT | 14 | 1.1 | 25 | \pm |
| 4 | Before | 426 | 13.1 | 39.5 | 5,300 | 6 | 20.4 | 20 | 14 | 314 | 0.4 | 185 | 15 | 70 | 15 | 0.8 | 21 | 1+ |
| | After | 406 | 12.0 | 37.2 | 4,400 | 1 | 18.5 | 20 | 13 | 325 | 0.5 | 163 | 15 | 57 | 17 | 0.8 | 26 | 2+ |
| 5 | Before | 435 | 13.7 | 40.5 | 8,300 | 4 | 21.0 | 13 | 7 | 254 | 0.6 | 198 | 21 | 47 | 19 | 1.3 | 63 | 2+ |
| | After | 440 | 14.1 | 41.7 | 6,200 | 10 | 20.1 | 16 | 7 | 274 | 0.5 | 212 | 23 | 51 | 12 | 1.2 | 45 | - |
| 6 | Before | 477 | 13.6 | 42.7 | 11,700 | 1 | 29.4 | 22 | 15 | 414 | 0.4 | 222 | NT | NT | 24 | 1.1 | 23 | 4+ |
| | After | 420 | 11.9 | 37.5 | 6,500 | 2 | 26.9 | 18 | 8 | 317 | 0.3 | 169 | NT | NT | 21 | 1.1 | 15 | 2+ |
| 7 | Before | 389 | 13.2 | 40.1 | 9,700 | 6 | 45.5 | 14 | 10 | 376 | 0.6 | 212 | 22 | 60 | 15 | 0.6 | 80 | 4+ |
| | After | 372 | 12.2 | 37.6 | 8,300 | 1 | 47.3 | 17 | 13 | 324 | 0.4 | 197 | 21 | 56 | 18 | 0.6 | 106 | 6+ |
| 8 | Before | 433 | 13.7 | 41.6 | 4,500 | 0 | 14.3 | 26 | 24 | 313 | 0.7 | 151 | 15 | 48 | 12 | 0.8 | 20 | 1+ |
| | After | 461 | 14.9 | 44.3 | 3,400 | 0 | 17.3 | 26 | 16 | 259 | 0.7 | 146 | 18 | 50 | 17 | 0.8 | 7 | - |
| 9 | Before | 410 | 12.8 | 38.9 | 8,400 | 1 | 38.7 | 14 | 10 | 296 | 0.4 | 95 | 32 | 60 | 10 | 0.8 | 24 | \pm |
| | After | 408 | 12.8 | 39.3 | 5,800 | 1 | 35.9 | 16 | 13 | 361 | 0.3 | 95 | 30 | 57 | 9 | 0.9 | 16 | 1+ |
| 10 | Before | 413 | 12.8 | 38.7 | 13,700 | 1 | 35.6 | 14 | 12 | 338 | 0.4 | 123 | 40 | 59 | 10 | 0.8 | 62 | 3+ |
| | After | 386 | 12.8 | 36.3 | 5,600 | 1 | 36.4 | 17 | 15 | 323 | 0.4 | 92 | 39 | 58 | 8 | 0.8 | 23 | - |

理解できる結果であった。なお、Case No.2では、*S. pneumoniae* の MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ と大きい値にもかかわらず消失しており、1回 200 mg 投与の本菌感染症に対する有用性を示唆した1例と考えられる。いずれにせよ *in vitro* 抗菌力 (MIC) の測定成績を反映する細菌学的効果が認められた。

(3) 副作用の検討

8 症例 10 エピソード中 1 例 (Case No.2) に本剤投与開始後 3 日目より軽度の下痢が認められたが、本剤中止後翌々日には軽快した。

(4) 臨床検査値異常の検討

判定不能症例 (Case No.7) を除いた 7 例 9 エピソ

ード中 1 例 (Case No.3) のみに末梢血好酸球数の軽度の増加を認めたが、中止後正常化した。

(5) 代表症例の検討

① Case No.3: 67 yr, M; 慢性気管支炎 (Fig. 10)

昭和 58 年 (1983) 頃より冬に咳激、膿性痰が出現するようになり、急性増悪時は当科外来で抗生剤の投与を受けている。平成元年 (1989) 1 月 5 日より咳激、膿性痰が出現し 1 月 12 日当科を受診した。受診時の喀痰グラム染色より起炎菌は *H. influenzae* と推定され、LVFX 1 回 200 mg, 1 日 3 回経口投与を開始した。本剤投与後起炎菌 *H. influenzae*: MIC $0.1 \mu\text{g/ml}$

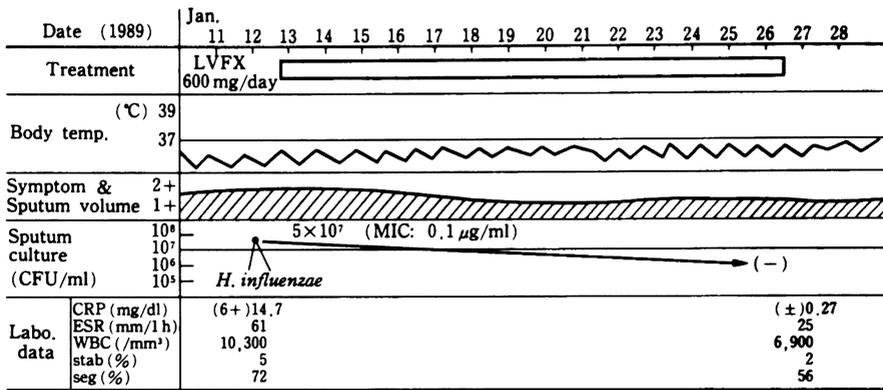


Fig. 10. Clinical course of an episode of *H. influenzae* infection in a patient (Case No.3, 67 yr, M) with chronic bronchitis.

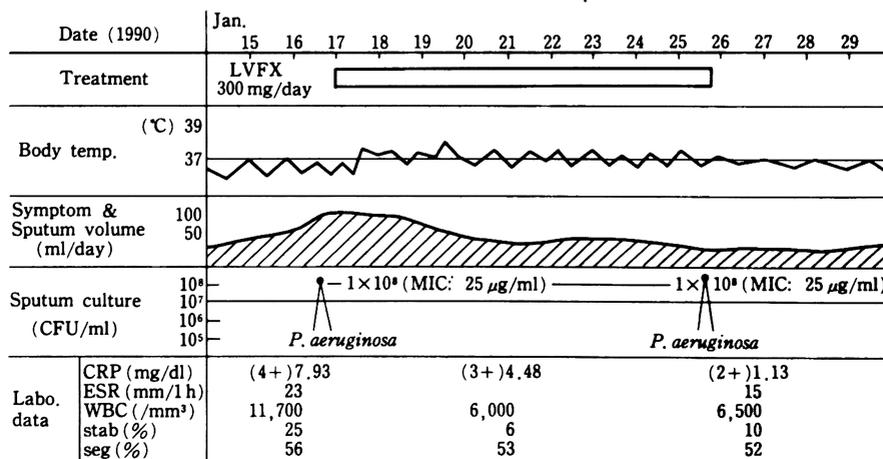


Fig. 11. Clinical course of an episode of *P. aeruginosa* infection in a patient (Case No.6, 69 yr, F) with diffuse panbronchiolitis.

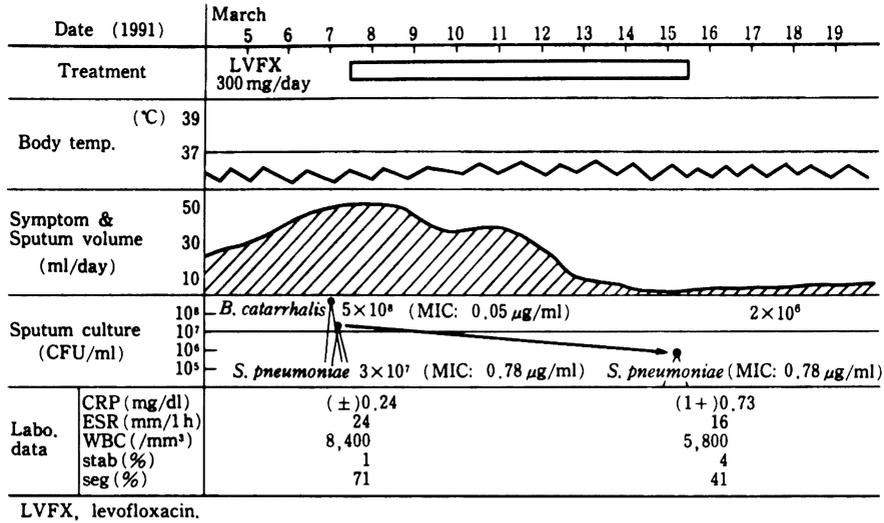


Fig. 12. Clinical course of an episode of *B. catarrhalis* and *S. pneumoniae* infection in a patient (Case No.9, 29 yr, F) with diffuse panbronchiolitis.

ml)は消失し、膿性痰の減少と炎症反応の改善が認められ有効と判定した。

② Case No.6: 69 yr, M; びまん性汎細気管支炎 (Fig. 11)

昭和61年(1986)よりびまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器不全にて当科入院し、*P. aeruginosa*の持続感染を認める。平成2年(1990)3月14日より膿性痰が増加し呼吸困難も増強した。LVFX 1回100 mg, 1日3回経口投与を開始した。本剤投与後Fig. 8で示したように喀痰中濃度が*P. aeruginosa*のMIC (25 μg/ml)を上回ることができず除菌はできなかったが、膿性痰の減少と呼吸困難および炎症反応の改善が認められ有効と判定した。

③ Case No.9: 29 yr, F; びまん性汎細気管支炎 (Fig. 12)

昭和62年(1987)4月頃より咳漱、膿性痰が出現するようになり、昭和63年1月よりびまん性汎細気管支炎として膿性痰増加時は当科外来で抗生剤の投与を受けている。平成3年(1991)3月7日膿性痰が出現したため当科を受診した。

喀痰グラム染色で起炎菌は*B. catarrhalis*と*S. pneumoniae*の2菌が推定され、LVFX 1回100 mg, 1日3回経口投与を開始した。本剤投与後、*B. catarrhalis* (MIC 0.05 μg/ml)は消失したが、*S. pneumoniae* (MIC 0.78 μg/ml)は減少にとどまった。喀痰量および膿性度の低下が認められ有効と判定した。

なお、本剤投与終了後症状の増悪はなく、*S. pneumoniae*は後日行った培養では分離されなかった。

III. 考 察

Levofloxacinは、呼吸器感染症に有用性の高い薬剤としてすでに報告した ofloxacin⁴⁾の抗菌活性の本体である*l*体のため、開発当初から臨床常用量を減らしてもOFLXと同等の臨床効果が得られ、完全域がさらに広がることが期待されていた。すなわち、我々の今回の検討は、臨床的に本剤の安全性を確認することと本剤の1回量および1日量をいかに設定するかに開発の主眼がおかれた。

我々は、今日の呼吸器感染症の起炎菌として*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*を5大起炎菌として報告する¹⁷⁾一方、新キノロン系抗菌剤が呼吸器感染症において*S. pneumoniae*に対して抗菌力の点で共通した弱点を持つものの、他の呼吸器主要病原菌である。*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*にはきわめて良い抗菌力を有し、慢性難治性呼吸器感染症患者の*P. aeruginosa*の外来治療に有用性が高いことを報告してきた³⁻¹⁰⁾。

今回、教室保存の呼吸器病原性の明確な菌株を用いて、上述の5大起炎菌と*K. pneumoniae*の6菌種に対する本剤の*in vitro*抗菌力を検討した結果、OFLX, NFLX, ENX等の既存の新キノロン系抗菌

剤に比し優れた抗菌力を有していた。

一方、実際に本剤を投与した呼吸器感染症由来の菌株においても本剤のMICを測定し、その結果をTable 1に示したが、各MICは*H. influenzae*は0.013~0.1 µg/ml, *S. pneumoniae*は0.78~1.56 µg/ml, *B. catarrhalis*は0.025~0.05 µg/ml, *P. aeruginosa*は0.78~25 µg/mlに分布しており、同時に測定したOFLXのMICと比較するとCase No.6の*P. aeruginosa*の1株とCase No.7の*H. influenzae*の1株以外はすべて本剤が約2~4倍優れた成績であった。臨床的検討では*H. influenzae*と*B. catarrhalis*については細菌学的にも臨床的にも無効例はなく、*in vitro* 抗菌力を反映した結果であった。しかしながら、本系統薬剤の弱点となる*S. pneumoniae*に注目すると、慢性気管支炎とびまん性汎細気管支炎の違いはあるが、Case No.2でMIC 1.56 µg/mlの本菌は1日600 mg投与では消失しているものの、Case No.9において1日300 mg投与ではMIC 0.78 µg/mlでも減少にとどまっていた。臨床的にはいずれも有効であったが、この事実は、本剤の増量投与により*S. pneumoniae*に対する本剤の有効性が高まることを示唆するものと考えられる。

*P. aeruginosa*は2例に投与しいずれも臨床的には有効であった。Case No.5の慢性気管支炎症例ではMIC 0.78 µg/mlで消失していたがCase No.6のびまん性汎細気管支炎症例ではMIC 25 µg/mlで除菌できなかったが臨床的に有効と判定した。本例の最高喀痰中濃度は2.54 µg/mlであり、喀痰中移行率51.4%であったことを考慮すると当然の結果であった。

しかしながら本例では臨床症状の改善が認められており、その理由としてMICの異なる本剤感受性菌の存在が示唆された。

なお、本剤の喀痰中移行率は既存の新キノロン系抗菌剤とほぼ同等の良好な成績を示したが、Case No.7の喀痰中濃度が1ポイントの成績であるが、血中濃度と同等の1.1 µg/mlを示した理由は現時点では我々には理解できず、今後局所の気管支分泌物中濃度の測定を繰返し、喀痰中濃度上昇の機作を探究する必要がある。

副作用は、軽度の下痢を1例に認めたのみで重篤なものはなく安全性の高い薬剤と考えられる。

以上より本剤は、1回100 mg、1日3回投与でofloxacinと同等の優れた臨床効果が期待され、安全域がさらに広がったことから今後難治例ないし重症例に増量投与し有効率の向上が期待できる興味深い薬剤と結論される。

文 献

- 1) 永武 毅, 高橋 淳, 山下広志, 他 (6施設): 新キノロン4剤に対する呼吸器および尿路感染症起炎菌の耐性菌の増加に関する検討. *Chemotherapy* 38: 330~342, 1990
- 2) 秋山盛登司, 高橋 淳, 永武 毅, 他: 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. *日胸疾会誌* 28: 1174~1181, 1990
- 3) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 宍戸春美, 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
- 4) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翔, 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
- 5) 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, 川内安二, 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
- 6) 宍戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力富直人, 宇塚良夫, 田口幹雄, 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, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究. *Chemotherapy* 33 (S-7): 533~547, 1985
- 7) 永武 毅, 松本慶蔵, 宍戸春美, 田尾 操, 力富直人, 隆杉正和, 坂本 翔, 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
- 8) 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—*S. pneumoniae*における有用性一. *Chemotherapy* 36 (S-9): 675~693, 1988
- 9) 大石和徳, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄, 永武毅, 苑田文成: 呼吸器感染症におけるFleroxacinの基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-3): 602~612, 1984
- 10) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 苑田文成, 田中宏史: 呼吸器感染症におけるSparfloxacinの有用性. *Chemotherapy* 39 (S-4): 366~377, 1991
- 11) Sakano K, Yokohama S, Hayakawa I, Atarashi S, Kadoya S: Optical resolution of (R,S)-3-Acetoxyethyl-7,8-difluoro-2,3-dihydro-4H-(1,4) benzoxazine. *Agric. Biol. Chem.* 51: 1265~1270, 1987
- 12) Atarashi S, Yokohama S, Yamazaki K, Sakano K, Imamura M, Hayakawa I: Synthesis and antibacterial activities of optically active oflo-

- xacin and its fluoromethyl derivative. Chem. Pharm. Bull. 35: 1896~1902, 1987
- 13) Imamura M, Shibamura S, Hayakawa I, Osada Y: Inhibition of DNA Gyrase by optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother. 31: 325~327, 1987
- 14) 松本慶蔵, 他: 喀痰内細菌叢定量培養法, $\geq 10^7$ /ml の意義. 日胸疾会誌 16 (2): 77~89, 1978
- 15) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 穴戸春美, 他 (39施設): 細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とする Cefotiam (SCE-963) の臨床評価—Cefazolin を対象とする二重盲検比較試験—Chemotherapy 27 (S-3): 399~421, 1979
- 16) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力高直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 穴戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究. Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 17) 松本慶蔵: 化学療法の変遷と感染症の変貌. 日本細菌学雑誌 43, 316~330, 1988

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY, PENETRATION INTO SPUTUM, AND CLINICAL EVALUATION OF LEVOFLOXACIN IN CHRONIC RESPIRATORY-TRACT INFECTIONS

Hironori Masaki, Keizo Matsumoto, Kiwao Watanabe, Satoshi Mitarai, Misao Tao, Kazunori Oishi, Toshiaki Terazono, Toshiaki Yoshida, Akitaka Iwagaki, and Tsuyoshi Nagatake

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine Nagasaki University, 12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki, 852, Japan

Hirofumi Tanaka, Satoshi Degawa and Soichiro Yamauchi
Department of internal Medicine, Iki Public Hospital

Masashi Yamamoto, Hidefumi Ishikawa and Seiji Shimogama
Department of Internal Medicine, Tagami Hospital

Levofloxacin (LVFX) is a newly developed antibacterial agent derived from fluorinated quinolone. We carried out laboratory and clinical studies to evaluate its usefulness in respiratory infections. The *in vitro* antibacterial activity of LVFX against 240 isolates of 6 major respiratory pathogens was compared with that of other inhibitors of DNA gyrase. The MIC₅₀ and MIC₉₀ at 10⁶ CFU/ml was 0.013 μ g/ml and 0.025 μ g/ml against *Haemophilus influenzae* (33 strains), 0.78 μ g/ml and 1.56 μ g/ml against *Streptococcus pneumoniae* (49 strains), 0.05 μ g/ml and 0.1 μ g/ml against *Branhamella catarrhalis* (39 strains), 1.56 μ g/ml and 6.25 μ g/ml against *Pseudomonas aeruginosa* (48 strains), 1.56 μ g/ml and 50 μ g/ml against *Staphylococcus aureus* (48 strains), 0.1 μ g/ml and 0.39 μ g/ml against *Klebsiella pneumoniae* (23 strains). These MICs were the same as or better than the MICs of other inhibitors of DNA gyrase. The maximal concentrations in the sputum were 2.54 μ g/ml and 0.64 μ g/ml. The maximal concentrations in the sputum divided by the maximal concentrations in the serum were 51.4% and 54.2%. These results were almost as same as penetration of other inhibitors of DNA gyrase. Eight patients with 10 episodes of respiratory infection were studied for clinical evaluation of LVFX administered orally at a dose of 300 mg or 600 mg daily for 3—15 days. The causative organisms were *H. influenzae* (4 strains), *S. pneumoniae* (2 strains), *B. catarrhalis* (3 strains) and *P. aeruginosa* (2 strains). The therapeutic efficacy was 88.8%. LVFX had higher antibacterial activity against *S. pneumoniae* than the other inhibitors of DNA gyrase (ofloxacin, norfloxacin, and enoxacin). From these results we concluded that LVFX is an effective, useful, and safe oral antibacterial agent for the treatment of respiratory infections.