

Grepafloxacinの抗菌力ならびに臨床的検討

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

富沢磨須美

北央病院内科

中山一朗

新札幌パウロ病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬であるgrepafloxacin (GPFX)の抗菌力ならびに臨床効果について検討した。

抗菌力については臨床分離株7菌種209株について 10^6 接種でMICを測定した。本剤のMIC₅₀は*Staphylococcus aureus* 0.09 μ g/ml, *Escherichia coli* 0.09 μ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.09 μ g/ml, *Serratia marcescens* 1.56 μ g/ml, *Proteus mirabilis*, 0.19 μ g/ml, *Morganella morganii*, 0.09 μ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 0.78 μ g/mlであった。MIC₉₀は*E. coli* 0.09 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.19 μ g/ml, *M. morganii* 0.19 μ g/ml, *P. mirabilis* 0.39 μ g/mlで、この4菌種に良い抗菌力を示した。

臨床的検討では、13名の呼吸器感染症患者(気管支炎8例, 慢性気管支炎の急性増悪2例, 気道二次感染3例)に対して1日100~300mgを7~14日間投与し、臨床的検討を行った。有効11例, やや有効1例, 投与後来院していない不明1例であった。副作用および臨床検査値異常変動(不明の1例を除く)は、全例において認められなかった。

Key words : grepafloxacin, 抗菌力, 呼吸器感染症

Grepafloxacin (GPFX)は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の経口用合成抗菌薬である。本剤は化学構造上、キノロン環の1位にシクロプロピル基, 5位にメチル基, 6位にフッ素原子および7位に3-メチルピペラジン基を有し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを示し、殺菌的に作用する¹⁾。また本剤は、経口投与後の吸収が良好で血中半減期も約10~12時間と長く1日1回投与が可能であること, 組織移行性も良好で、尿から72時間までに未変化体として10~12%排泄されること, など優れた特徴を有する²⁾。今回, GPFXについて抗菌力ならびに臨床成績の検討を行ったのでご報告する。

I. 方法

1. 抗菌力

北海道大学医学部付属病院検査部にて平成2年2月より平成2年11月までの臨床材料より分離保存した*Staphylococcus aureus* 54株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Serratia marcescens* 27株, *Proteus*

mirabilis 20株, *Morganella morganii* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株の7菌種, 合計209株について日本化学療法学会標準法に従い接種菌量 10^6 cells/mlでMICを測定した。菌接種はミクロプランターMIT-Pを用いた。比較薬剤としてnorfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), lomefloxacin (LFLX)についても同様の測定を行った。

2. 臨床試験

平成2年12月より平成4年2月までに札幌社会保険総合病院内科, または札幌鉄道病院第一内科で診察し、同意の得られた呼吸器感染症患者13例について, GPFXの臨床的検討を行った。GPFXの投与方法は主として1回100mg~300mgを1日1~3回経口投与で行い, 投与期間は14日間以内とした。

臨床効果は臨床症状の経過をもとに, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階と不明(unknown)で判定した。細菌学的効果については病巣由来の検体より検出された菌の消長を菌消失

*〒060 札幌市北区北12条西5丁目

(eradicated), 菌減少(decreased), 菌不変(persisted), 菌交代(replaced)の4段階と不明(unknown)に分けて判定した。臨床材料は喀痰および咽頭スワブを用いた。

本剤使用中の副作用については臨床経過を詳細に観察し, 薬剤によるものと思われる症状を嚴重に観察した。また, 投与前後における血液検査(赤血球数, ヘモグロ

ビン, 白血球数, 好酸球数, 血小板数), 肝機能検査(GOT, GPT, ALP), 腎機能検査(BUN, creatinine)などを行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

各菌種に対する各薬剤のMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示した。

Table 1. Antibacterial activity of grepafloxacin and other antibiotics against clinical isolates

| Organism | No. of strains | Drugs | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|----------------------|----------------|---------------|--------------------------|------|------|
| | | | range | 50% | 90% |
| <i>S. aureus</i> | 54 | grepafloxacin | 0.09 ~ 12.5 | 0.09 | 6.25 |
| | | norfloxacin | 0.19 ~ 25 | 0.78 | 3.13 |
| | | enoxacin | 0.39 ~ 25 | 0.78 | 6.25 |
| | | ofloxacin | 0.19 ~ 3.13 | 0.39 | 1.56 |
| | | ciprofloxacin | 0.19 ~ 12.5 | 0.78 | 6.25 |
| | | tosufloxacin | 0.09 ~ 3.13 | 0.09 | 0.78 |
| | | lomefloxacin | 0.39 ~ 25 | 0.78 | 3.13 |
| <i>E. coli</i> | 27 | grepafloxacin | 0.09 | 0.09 | 0.09 |
| | | norfloxacin | 0.09 ~ 1.56 | 0.19 | 0.78 |
| | | enoxacin | 0.09 ~ 1.56 | 0.19 | 0.78 |
| | | ofloxacin | 0.09 ~ 0.78 | 0.09 | 0.78 |
| | | ciprofloxacin | 0.09 ~ 1.56 | 0.09 | 0.78 |
| | | tosufloxacin | 0.09 ~ 1.56 | 0.09 | 0.78 |
| | | lomefloxacin | 0.09 ~ 1.56 | 0.19 | 1.56 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 27 | grepafloxacin | 0.09 ~ 3.13 | 0.09 | 0.19 |
| | | norfloxacin | 0.09 ~ 0.39 | 0.19 | 0.39 |
| | | enoxacin | 0.09 ~ 1.56 | 0.39 | 1.56 |
| | | ofloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | ciprofloxacin | 0.09 ~ 0.78 | 0.09 | 0.78 |
| | | tosufloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | lomefloxacin | 0.09 ~ 1.56 | 0.39 | 1.56 |
| <i>S. marcescens</i> | 27 | grepafloxacin | 0.19 ~ 50 | 1.56 | 25 |
| | | norfloxacin | 0.78 ~ 12.5 | 3.13 | 12.5 |
| | | enoxacin | 0.39 ~ 25 | 6.25 | 25 |
| | | ofloxacin | 0.19 ~ 6.25 | 0.39 | 3.13 |
| | | ciprofloxacin | 0.09 ~ 12.5 | 0.19 | 3.13 |
| | | tosufloxacin | 0.09 ~ 3.13 | 0.39 | 3.13 |
| | | lomefloxacin | 0.09 ~ 12.5 | 0.39 | 6.25 |
| <i>P. mirabilis</i> | 20 | grepafloxacin | 0.09 ~ 0.39 | 0.19 | 0.39 |
| | | norfloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | enoxacin | 0.19 ~ 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| | | ofloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | ciprofloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | tosufloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | lomefloxacin | 0.19 ~ 0.78 | 0.19 | 0.78 |
| <i>M. morgani</i> | 27 | grepafloxacin | 0.09 ~ 0.78 | 0.09 | 0.19 |
| | | norfloxacin | 0.09 ~ 0.39 | 0.19 | 0.39 |
| | | enoxacin | 0.09 ~ 1.56 | 0.39 | 1.56 |
| | | ofloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | ciprofloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | tosufloxacin | 0.09 ~ 0.19 | 0.09 | 0.19 |
| | | lomefloxacin | 0.09 ~ 0.78 | 0.19 | 0.78 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 27 | grepafloxacin | 0.19 ~ 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| | | norfloxacin | 1.56 ~ 25 | 3.13 | 12.5 |
| | | enoxacin | 0.78 ~ 25 | 3.13 | 6.25 |
| | | ofloxacin | 0.39 ~ 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| | | ciprofloxacin | 0.19 ~ 3.13 | 0.19 | 1.56 |
| | | tosufloxacin | 0.19 ~ 1.56 | 0.39 | 1.56 |
| | | lomefloxacin | 1.56 ~ 12.5 | 3.13 | 12.5 |

*S. aureus*に対して、GPFXのMIC₅₀は、TFLXと同等の0.09 μ g/mlの優れた抗菌力を示し、MIC₉₀ではTFLX(0.78 μ g/ml)より3管劣っていた。*E. coli*に対してGPFXのMIC₅₀、MIC₉₀とも0.09 μ g/mlと対照薬剤中最も優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae*に対して、GPFXのMIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ0.09 μ g/ml、0.19 μ g/mlで対照薬剤中OFLX、TFLXと同等で優れた抗菌力を示した。*S. marcescens*に対して、CPF_XのMIC₅₀、MIC₉₀、それぞれ0.19 μ g/ml、3.13 μ g/mlが最も優れていたが、GPFXのMIC₅₀1.56 μ g/ml、MIC₉₀25 μ g/mlはENX、NFLX以外より2~3管劣っていた。*P. mirabilis*に対して、GPFXはMIC₅₀0.19 μ g/mlおよびMIC₉₀0.39 μ g/mlはNFLX、OFLX、CPF_X、TFLXにそれぞれ1管劣るものの優れた抗菌力を示した。*M. morgani*に対して、GPFXのMIC₅₀0.09 μ g/ml、MIC₉₀0.19 μ g/mlは、NFLX、OFLX、CPF_X、TFLXと同等の優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa*に対して、GPFXのMIC₅₀0.78 μ g/ml、MIC₉₀3.13 μ g/mlは、CPF_X、TFLXに1~2管劣るも、優れた抗菌力を示した。

3. 臨床効果

個々の症例の概要をTable 2に示した。症例は呼吸器感染症13例でその内訳は気管支炎8例、慢性気管支炎の

急性増悪2例、気道二次感染3例であった。男性10例、女性3例で年齢は42~77歳で平均68.8歳で、60歳以上の高齢患者が92.3% (12/13)を占めていた。本剤の投与量は1日100~300mg、投与期間は7~14日間で7日間投与例が最も多かった。疾患別に臨床効果を見ると、気管支炎8例中6例が有効(1例は投与後来院せず不明)、その他の疾患においてもすべて有効であり、全体の有効率は91.7% (11/12)を示した。

細菌学的効果については*Haemophilus influenzae* 3株、*Klebsiella oxytoca* 1株、ブドウ糖非発酵グラム陰性菌(GNF-GNB)1株、*K. pneumoniae* 2株、グラム陽性球菌(GPC)、*E. coli*、グラム陰性桿菌(GNR)、*Streptococcus pneumoniae*各1株の計11株が分離され、*K. oxytoca* 1株が存続、GPCの*Streptococcus agalactiae*が減少にとどまったがそれ以外はすべて消失したが、1例に投与後出現菌として*P. aeruginosa*が検出された。全体の消失率は、80.0% (8/10)であった。

本剤投与後に薬剤によると思われる自他覚的副作用はなかった。本剤の投与前後に行った臨床検査値をTable 3に示した。本剤投与後来院せずの1例不明を除き、本剤によると思われる異常変動は全く認められなかった。

Table 2. Clinical summary of 13 cases treated with grepafloxacin

| Case no. | Age (yr) | Sex | Diagnosis | Underlying disease | Isolated organism | | Dosage (mg \times times \times days) | Effect | | Side effects |
|----------|----------|-----|--|--------------------|----------------------|----------------------|--|-----------------|----------|--------------|
| | | | | | before | after | | bacteriological | clinical | |
| 1 | 70 | M | bronchitis | — | NF | NF | 100 \times 1 \times 7 | unknown | good | — |
| 2 | 68 | M | bronchitis | — | <i>H. influenzae</i> | NF | 100 \times 1 \times 7 | eradicated | good | — |
| 3 | 72 | M | bronchitis | old pulm.tbc | NF | <i>P. aeruginosa</i> | 100 \times 1 \times 7 | unknown | good | — |
| 4 | 74 | M | bronchitis | — | <i>K. oxytoca</i> | <i>K. oxytoca</i> | 100 \times 1 \times 7 | persisted | fair | — |
| 5 | 60 | F | bronchitis | — | GNF-GNB | ND | 100 \times 1 \times 7 | unknown | unknown | unknown |
| 6 | 76 | M | bronchitis | — | <i>K. pneumoniae</i> | NF | 200 \times 1 \times 7 | eradicated | good | — |
| 7 | 42 | M | bronchitis | — | <i>K. pneumoniae</i> | NF | 200 \times 1 \times 7 | eradicated | good | — |
| 8 | 70 | F | bronchitis | — | GPC | <i>S. agalactiae</i> | 100 \times 3 \times 7 | decreased | good | — |
| 9 | 68 | M | acute exacerbation of chronic bronchitis | — | <i>H. influenzae</i> | NF | 300 \times 1 \times 10 | eradicated | good | — |
| 10 | 72 | F | acute exacerbation of chronic bronchitis | — | <i>H. influenzae</i> | NF | 300 \times 1 \times 7 | eradicated | good | — |
| 11 | 74 | M | secondary infection to respiratory tract | pulmonary fibrosis | <i>E. coli</i> | NF | 100 \times 3 \times 14 | eradicated | good | — |
| 12 | 72 | M | secondary infection to respiratory tract | bronchiectasis | GNR | — | 100 \times 3 \times 14 | eradicated | good | — |
| 13 | 77 | M | secondary infection to respiratory tract | pulmonary fibrosis | <i>S. pneumoniae</i> | — | 150 \times 2 \times 7 | eradicated | good | — |

pulm.tbc: pulmonary tuberculosis NF: normal flora GNF-GNB: glucose non-fermenting gram-negative bacterium
GPC: gram-positive cocci GNR: gram-negative rod

Table 3. Laboratory findings before and after grepafloxacin treatment

| Case | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | Hb (g/dl) | | WBC ($/\text{mm}^3$) | | Eosino (%) | | Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | GOT (U) | | GPT (U) | | ALP (IU) | | BUN (mg/dl) | | Cr (mg/dl) | |
|------|--------------------------------------|-----|--------------|------|---------------------------|------|---------------|-----|---|------|------------|----|------------|----|-------------|------|----------------|------|---------------|------|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1 | 431 | 411 | 13.4 | 13.3 | 8900 | 5500 | 1.4 | 1.1 | 29.1 | 28.9 | 21 | 18 | 17 | 13 | 8.0* | 7.9* | 16.2 | 13.9 | 1.11 | 1.02 |
| 2 | 447 | 442 | 14.6 | 14.5 | 9100 | 6300 | 2.6 | 3.5 | 22.9 | 23.8 | 18 | 24 | 18 | 25 | 6.2* | 6.0* | 19.0 | 22.4 | 0.90 | 1.05 |
| 3 | 462 | 400 | 13.9 | 12.0 | 9600 | 8600 | 4.8 | 3.9 | 28.0 | 26.8 | 24 | 24 | 18 | 20 | 10.0* | 9.6* | 19.8 | 21.0 | 1.10 | 1.20 |
| 4 | 467 | 462 | 14.9 | 14.8 | 8300 | 7800 | 1.5 | 2.7 | 24.7 | 23.7 | 15 | 14 | 8 | 9 | 7.3* | 8.0* | 19.1 | 17.4 | 1.19 | 1.19 |
| 5 | 426 | ND | 13.2 | ND | 8600 | ND | 0.9 | ND | 32.2 | ND | 17 | ND | 10 | ND | 9.0* | ND | 12.9 | ND | 0.80 | ND |
| 6 | 389 | 397 | 12.8 | 13.2 | 9500 | 6600 | 4.1 | 5.6 | 26.6 | 20.9 | 31 | 21 | 17 | 14 | 7.5* | 7.0* | 13.2 | 15.7 | 1.00 | 1.01 |
| 7 | 511 | 492 | 16.6 | 16.1 | 8600 | 4700 | ND | 5.7 | 32.3 | 26.0 | 46 | 43 | 66 | 42 | 6.2* | 6.5* | 15.0 | 15.7 | 1.03 | 1.09 |
| 8 | 472 | 472 | 15.8 | 15.0 | 5200 | 5100 | 2.3 | ND | 18.3 | 18.9 | 22 | 30 | 25 | 28 | 188 | ND | 16.2 | 13.6 | 0.60 | 0.64 |
| 9 | 471 | 478 | 14.3 | 14.4 | 10600 | 7700 | 1 | 2 | 22.8 | 23.2 | 24 | 28 | 22 | 23 | 168 | 170 | 11.8 | 12.0 | 0.72 | 0.70 |
| 10 | 465 | 471 | 14.0 | 14.1 | 10100 | 6700 | 1 | 2 | 27.2 | 24.4 | 17 | 19 | 11 | 13 | 122 | 118 | 12.3 | 12.0 | 0.76 | 0.75 |
| 11 | 456 | 455 | 15.2 | 15.0 | 11600 | 5200 | 0.6 | 1.3 | 22.4 | 23.4 | 15 | 20 | 7 | 10 | 139 | 154 | 12.2 | 12.7 | 0.99 | 0.96 |
| 12 | 452 | 455 | 14.7 | 14.5 | 7300 | 7500 | 1.8 | 3.9 | 20.4 | 22.6 | 18 | 35 | 12 | 32 | 107 | 304 | 19.7 | 18.1 | 1.07 | 0.97 |
| 13 | 400 | 407 | 12.1 | 12.4 | 8600 | 8700 | 4.0 | 3.7 | 19.5 | 20.3 | 16 | 13 | 13 | 10 | 124 | 122 | 19.5 | 22.0 | 0.84 | 0.87 |

B: before A: after ND: not done * KAU

Ⅲ. 考 察

GPFXは新しく合成されたニューキノロン系抗菌薬で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを示し、殺菌的に作用し、また経口投与後の吸収も良好で $t_{1/2}$ は10~12時間と長く、1日1回投与が可能と考えられる。

GPFXの抗菌力を臨床分離の7菌種209株について検討したところ*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*には良好な抗菌活性を示し、特に*E. coli*では他の比較薬剤より優れていた。

臨床成績は、呼吸器感染症13例に対し本剤100~300mg/dayを投与した結果、有効率は91.7%であり、また、細菌学的効果についても、菌の消失率は80.0%(8/10)であった。13例中9例(1例不明)について1回投与

を行ったが、有効7例と良い成績で、本剤の1回投与の可能性を示唆するものであった。自他覚的副作用および臨床検査値異常も認められず、本剤の忍容性が認められた。60歳以上の高齢患者が92.3%(12/13)を占める治験であったが本剤の有効性、安全性が確認され、その臨床的有用性が期待される薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *In vivo* antibacterial activities of a new quinolone GPFX. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 2) 守殿貞夫, 副島林造: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Grepafloxacin(OPC-17116), 神戸, 1993

Study of clinical effects and antibacterial activity of grepafloxacin

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University

Nishi 5, Kita 12, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Hokuo Hospital

Ichiro Nakayama

Department of Internal Medicine, Shin-Sapporo Pauro Hospital

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

The antimicrobial activity and clinical effects of a new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), were investigated.

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of the drug against 209 strains of 7 clinically isolated species were determined to examine the antibacterial activity of the drug. GPFX showed minimum 50% inhibitory concentration (MIC₅₀) levels of 0.09 $\mu\text{g/ml}$, 0.09 $\mu\text{g/ml}$, 0.09 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.19 $\mu\text{g/ml}$, 0.09 $\mu\text{g/ml}$, and 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, and *Pseudomonas aeruginosa*, respectively. Minimum 90% inhibitory concentration (MIC₉₀) levels were 0.09 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, 0.19 $\mu\text{g/ml}$ against *K. pneumoniae*, 0.19 $\mu\text{g/ml}$ against *M. morganii*, and 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *P. mirabilis*. Thus, GPFX exerted good antibacterial activity against these four species.

GPFX was also administered to 13 patients with respiratory infectious diseases (8 with bronchitis, 2 with acute aggravation of chronic bronchitis, and 3 with secondary airway infection) at a daily dose of 100~300 mg for 7~14 days, and the clinical effects were investigated. The drug was effective in 11, slightly effective in 1, and unknown in 1 because the patient did not visit the hospital after administration. None of the patients had side effects or abnormalities on clinical laboratory tests, excluding the patient who was lost to follow-up.