

Grepafloxacinの抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と喀痰移行 及び呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・菊地宏明・庄司 聡・高橋 洋・徳江 豊^{#1}・本宮雅吉^{#2}・貫和敏博

東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科*

(^{#1}現国立がんセンター中央病院臨床検査部)

(^{#2}現仙台通信病院内科)

本田芳宏・中井祐之

仙台厚生病院内科

新妻一直

福島県立会津総合病院内科

滝沢茂夫・柳瀬賢次・中村美加栄

聖隷三方原病院呼吸器科

Grepafloxacin (GPFX) の抗酸菌を含む呼吸器由来8菌種に対する抗菌力を他のキノロン薬と比較検討すると共に喀痰移行を検討し、呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果、安全性を検討した。*Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *Haemophilus influenzae*, 腸内細菌科の各菌種 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis* に対する本剤の抗菌力はMRSAと *S. marcescens* を除いてofloxacinと同等か2~4倍強かった。呼吸器感染症 8例に本剤200mgを経口投与した際の喀痰への最大移行比は161%であった。肺炎9例, 慢性気管支炎4例, 気管支喘息+感染3例, 気管支拡張症+感染6例の計22例に本剤を1日200~300mg, 7~14日投与して著効6例, 有効12例, やや有効2例, 無効2例であった。本剤投与前に *Streptococcus pneumoniae* 3株, *H. influenzae* 5株, *E. coli* と *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 及び *Xanthomonas maltophilia* 各1株の計12株を分離し, 投与後には *P. aeruginosa* を除く11株が除菌された。副作用は1例もなく, 好酸球増多とGPT上昇を各1例に認めたが, 投与終了時にいずれも改善した。各種細菌に抗菌力が強く, 喀痰移行に優れるGPFXは呼吸器感染症に対する有力な第一次選択薬剤と考えられる。

Key words : grepafloxacin, 抗菌力, 抗酸菌, 喀痰移行, 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合成抗菌薬であり, 化学構造上, キノリン環の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, 7位に3-メチルピペラジニル基を有する。GPFXはグラム陽性菌, グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して広範な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有するが, 特に *Streptococcus pneumoniae* を含むグラム陽性菌には既存のニューキノロン薬より強い抗菌力を有するとされる¹⁻⁶⁾。またGPFXは, ヒトでの経口投与後の吸収が良好で血中半減期も約12時間と長いが蓄積性はなく¹⁾, 体液及び組織移行が良好で¹⁾, 動物実験では肺組織に血漿中の9倍以上の高濃度で分布する^{1,2)} など, 呼吸器感染症に関して極めて興味ある特徴を有しており, これが臨床

成績にどのように反映するのか検討に値する薬剤である。

今回私共は, 結核菌を含む呼吸器由来の各種病原細菌に対するGPFXの抗菌力を測定して他剤と比較すると共に患者喀痰への移行性を検討し, さらに種々の呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果及び副作用を検討して, 本剤の臨床的位置付けを考察した。

1. 対象と方法

1. 抗菌力測定

MIC2000システムによる微量液体希釈法でGPFX, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) のMICを測定した。対象は当研究所附属病院と仙台厚生病院で分離したmethicillin-susceptible *Staphylo-*

*〒980 仙台市青葉区星陵町4番1号

coccus aureus (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の各20株と *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis* の各18株, 計176株である。Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) による各薬剤の倍数希釈系列を作成し, 同システムのデイスペンサーにより96個(8×12)のウェルを持つマイクロタイター・プレートに無菌的に0.1mlずつ分注した。上記の株をMHBで37℃, 20時間培養し, 10倍希釈液を同システムのイノキュレーターで各ウェルに0.0015mlずつ接種した。接種菌量はグラム陽性菌が 10^5 CFU/ml, グラム陰性菌が 10^6 CFU/mlである。37℃で20時間培養後, 各ウェルの混濁の有無で感受性を判定した。なお, *H. influenzae*では5% Fildes enrichment (Difco) を培地に加えた。また, *M. tuberculosis*ではDubos液体培地を用いて対照薬剤にsparfloxacin (SPFX) とrifampicin (RFP)を加え, 試験管法により前培養液の1白金耳量を接種し, 37℃で28日間培養後にMICを測定した。

2. 喀痰内濃度及び血中濃度測定

入院中の慢性呼吸器疾患患者で試験参加の同意が得られた8例を対象とした。体重は37kgから57kg, 平均46.8kgであり, いずれも感染症状が鎮静化し始めた時期にあった。朝食摂取30分後にGPFXの200mgを単回経口投与し, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 24あるいは25時間後に採血して血清を分離すると共に喀痰を採取した。GPFX濃度は大塚製薬徳島研究所においてBioassay法により測定した。

3. 臨床的検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

平成2年9月から平成4年3月までの著者らの施設の呼吸器感染症患者で, 試験参加の同意が得られた例を対象とした。内訳は, 肺炎9例, 気管支炎4例, 気管支喘息+感染3例及び気管支拡張症+感染6例の計22例である。有意の病原細菌が分離されなかった例も含まれるが, 膿性痰出現や白血球数増多, CRP陽性化等の所見から細菌感染が確実な例である。22例の年齢分布は50歳から88歳, 平均66.9歳, 体重は28.5kgから66kg, 平均49.3kgであり, 男女比は13対9であった。GPFXは20例で200mg, 2例で300mgをいずれも1日1回投与して, 投与日数は7日から14日, 平均10.1日であった。総投与量は1.4gから3.6gに分布し平均2.2gであった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床症状(咳嗽, 喀痰, 発熱, 胸痛, 呼吸困難, 胸部ラ音等)と検査成績(細菌学的所見, 赤沈値, 白血球数, CRP, 胸部レ線写真所見等)の改善を指標に臨床効果判定基準を次のように設定した。著効は喀痰から病原細菌が消失し, 症状の改善が速やかでかつ著しく, 投与開始

3日以内の改善傾向が強かった例及びこれに準ずる例とし, 有効は喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し, 症状の改善が投与開始5日以内に認められた例及びこれに準ずる例とした。やや有効は細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかった例及び細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られた例とし, 無効は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例及び悪化した例とした。細菌学的効果の不明確な症例についても上記に準じた効果判定を行った。

II. 成 績

1. 抗菌力

一般細菌に対するMICの分布範囲とMIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に, *M. tuberculosis*に対するMIC分布をTable 2(a, b)に示した。*S. marcescens*とMRSAに対するGPFXの抗菌力はOFLXより2~4倍弱い, それ以外の菌種に対しては概ねOFLXの2~4倍強かった。*M. tuberculosis*に対する抗菌力はOFLXより2倍程度強かったがSPFXよりはやや弱かった。

2. 喀痰内濃度及び血中濃度

Table 3(a, b)に各例の血清中及び喀痰中GPFX濃度の推移を示し, Fig. 1にその平均値推移を示した。投与後2時間目に平均最高血清中濃度0.64 μ g/mlが得られ, 2時間目から4時間目の間に平均最高喀痰中濃度1.04 μ g/mlが得られた。最高血清中濃度に対する最高喀痰内濃度の比(最大移行比)は78.7%から247.5%に分布して平均は160.6%であった。

3. 臨床成績

1) 臨床効果: Table 4に症例の一覧を示し, Table 5に疾患別の総合臨床効果を示した。本剤を投与した22例の臨床効果は著効6例, 有効12例, やや有効と無効が各2例であり, 有効率は81.8%であった。

2) 細菌学的効果: Table 6に細菌学的効果を示した。*S. pneumoniae* 3株, *H. influenzae* 5株, *E. coli* 1株, *K. pneumoniae* 1株, *P. aeruginosa* 1株, *Xanthomonas maltophilia* 1株の計12株が分離され, 本剤投与後に9株が消失, 2株が減少した。*P. aeruginosa*の1株は不変であったが, この例はやや有効の例である。菌数減少の2例はいずれも臨床症状・所見の改善が得られて有効を示した例である。

3) 症例: 以下に代表的な症例を示す。

[症例3] 63歳, 男, 45kg, 急性肺炎, 肺気腫

Fig. 2に臨床経過を示した。数年前から咳, 痰, 息切れが出現, 平成2年秋から増強したが集団検診で肺癌を疑われ, 平成3年1月11日紹介初診となった。精検により肺癌は否定されたが, 胸部X線写真で左下肺野に浸潤陰影が認められ, 炎症所見もあるため肺気腫に合併した肺炎と診断した。本剤の1回300mg, 1日1回の経口投与を開始したところ症状・所見の順調な改善が見られ, 初

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of grepafloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and tosufloxacin against eight different species

Species	Number of strains	Agents	MIC (μg/ml)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA*)	20	grepafloxacin	≤ 0.12 ~ 0.25	≤ 0.12	≤ 0.12
		ofloxacin	≤ 0.12 ~ 2	0.25	0.5
		ciprofloxacin	≤ 0.12 ~ 2	0.25	1
		tosufloxacin	≤ 0.12 ~ 0.25	≤ 0.12	≤ 0.12
<i>S. aureus</i> (MRSA**)	20	grepafloxacin	0.25 ~ 16	16	16
		ofloxacin	0.5 ~ 32	8	16
		ciprofloxacin	1 ~ 128	8	64
		tosufloxacin	≤ 0.12 ~ > 128	8	> 128
<i>H. influenzae</i>	18	grepafloxacin	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
		ofloxacin	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
		ciprofloxacin	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
		tosufloxacin	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
<i>E. coli</i>	20	grepafloxacin	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
		ofloxacin	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
		ciprofloxacin	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
		tosufloxacin	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
<i>K. pneumoniae</i>	20	grepafloxacin	≤ 0.12 ~ 1	≤ 0.12	0.5
		ofloxacin	≤ 0.12 ~ 1	≤ 0.12	0.5
		ciprofloxacin	≤ 0.12 ~ 0.25	≤ 0.12	0.25
		tosufloxacin	≤ 0.12 ~ 0.25	≤ 0.12	≤ 0.12
<i>E. cloacae</i>	20	grepafloxacin	≤ 0.12 ~ 0.5	≤ 0.12	0.25
		ofloxacin	≤ 0.12 ~ 2	≤ 0.12	0.5
		ciprofloxacin	≤ 0.12 ~ 1	≤ 0.12	0.25
		tosufloxacin	≤ 0.12 ~ 0.5	≤ 0.12	≤ 0.12
<i>S. marcescens</i>	20	grepafloxacin	0.25 ~ 4	1	2
		ofloxacin	≤ 0.12 ~ 1	0.25	0.5
		ciprofloxacin	≤ 0.12 ~ 1	≤ 0.12	0.25
		tosufloxacin	≤ 0.12 ~ 1	0.25	0.5
<i>P. aeruginosa</i>	20	grepafloxacin	≤ 0.12 ~ 4	0.25	1
		ofloxacin	≤ 0.12 ~ 8	0.5	2
		ciprofloxacin	≤ 0.12 ~ 1	≤ 0.12	0.5
		tosufloxacin	≤ 0.12 ~ 2	0.25	1

*MSSA = methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus***MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*Table 2. MICs of grepafloxacin, ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin, temafloxacin and rifampicin against 18 strains of *Mycobacterium tuberculosis*(2-a) 10 strains of rifampicin-susceptible *M. tuberculosis*

Agents	MIC (μg/ml)*								
	≤ 0.05	0.1	0.25	0.5	1	5	10	50	> 50
Grepafloxacin		5	5						
Ofloxacin			6	3	1				
Levofloxacin			9	1					
Ciprofloxacin			4	5	1				
Sparfloxacin		10							
Temafloxacin			6	4					
Rifampicin					1	2	7		

(2-b) 8 strains of rifampicin-resistant *M. tuberculosis*

Agents	MIC (μg/ml)*								
	≤ 0.05	0.1	0.25	0.5	1	5	10	50	> 50
Grepafloxacin		3	1		1	3			
Ofloxacin			2	2		4			
Levofloxacin			3	1		4			
Ciprofloxacin			3	1		2	2		
Sparfloxacin	3	1		1	1	2			
Temafloxacin			3	1		3	1		
Rifampicin								5	3

*28-day-old culture in Dubos medium was used for the determination of the MICs.

診時に分離された *S. pneumoniae* も消失して有効と判定した。

〔症例9〕52歳，女，53kg，気管支肺炎，慢性関節リウマチ

Fig. 3に臨床経過を示した。8年前に関節リウマチ，3年前に同病に合併する間質性肺炎を発症して治療を継続していた。平成3年7月からカゼ様症状があつて9月上旬から増強し，胸部X線写真で浸潤陰影が見られたため，上記診断にて本剤の1回200mg，1日1回の投与を開始した。症状・所見の順調な改善が得られると共に，初診時に分離されていた *H. influenzae* も消失し，著効と判定した。

〔症例14〕62歳，男，58kg，気管支喘息＋感染

Fig. 4に臨床経過を示した。平成2年9月7日から咳，膿性痰，咽頭痛，喘鳴，呼吸困難が出現し，同10日当科を初診した。初診時の赤沈値は10mm/h，白血球数が7800/mm³であり，喀痰から *S. pneumoniae* を分離した。

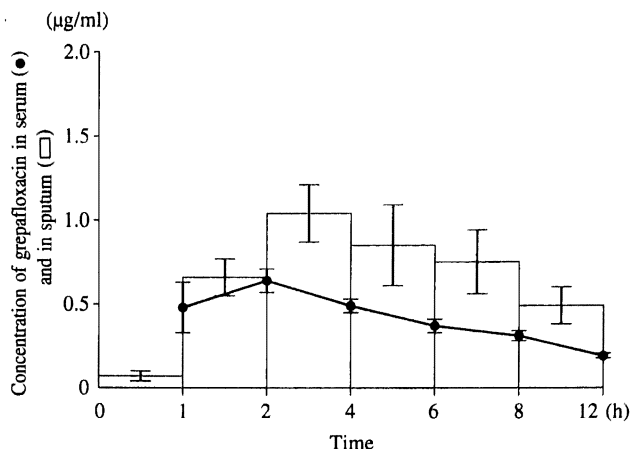


Fig. 1. Simulation of concentrations (mean±SE) of grepafloxacin serum (●) and sputum (□) after oral administration of 200 mg to 8 patients with respiratory infection.

Table 3-1. Concentration in serum after administration of grepafloxacin

Case no.	Concentration in serum (µg/ml)										
	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	17.0	24.0	25.0 (h)
A	0.20	0.53		0.47	0.30	0.24		0.18	0.07		
B	1.27	0.93		0.62	0.56	0.41		0.24		0.23	
C	0.14	0.75	0.50	0.43	0.41	0.30		0.21		0.10	
D	0.46	0.47		0.33	0.22	0.25	0.28	0.16			0.46
E	0.14	0.38		0.59	0.32	0.25		0.20	0.07		
F		0.78		0.58	0.34	0.32		0.17	0.10		
G	0.58	0.50	0.46	0.34	0.33	0.35	0.26			0.51	
H	0.59	0.75	0.60	0.54	0.45	0.34		0.20		0.10	
Mean	0.48	0.64	0.52	0.49	0.37	0.31	0.27	0.19	0.08	0.24	0.46
± SE	0.15	0.07	0.04	0.04	0.04	0.03	0.01	0.01	0.01	0.07	—

Table 3-2. Concentration in sputum after administration of grepafloxacin

Case no.	Concentration in sputum (µg/ml)										
	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	17.0	24.0	25.0 (h)
A	ND	0.41		0.74	0.52	0.58		0.80	0.15		
B	ND	1.10		1.98	1.96	1.96		0.78		1.02	
C	ND	0.37		0.59	0.45	0.37		0.22		0.12	
D	0.25	0.62		1.06	0.19	0.56		0.35			0.30
E	0.09	0.32			1.46	0.46			0.30		
F		0.86		1.15	0.96	1.08		0.55	0.40		
G	0.08	1.0		0.93	0.62	0.39	0.29			0.21	
H	0.07	0.57		0.80	0.62	0.56		0.22		0.10	
Mean	0.07	0.66	—	1.04	0.85	0.75	0.29	0.49	0.28	0.36	0.30
± SE	0.03	0.11	—	0.17	0.24	0.19	—	0.11	0.07	0.22	—

ND: not detected

Table 4-1. Therapeutic effect of grepafloxacin on respiratory tract infection

No.	Age (ys.) Sex BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Daily dose × duration (total dose)	Bacteriological effects (MIC: µg/ml)	Body temp. (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Adverse reaction
1	71 M ND	acute pneumonia (-)	200 mg/day × 12 (2.4 g)	normal flora ↓ normal flora	37.7 ↓ 36.5	80 ↓ 26	10.0 ↓ 0.3	5500 ↓ 3800	good	-
2	61 M ND	acute pneumonia chr. hepatitis	200 mg/day × 7 (1.4 g)	normal flora ↓ normal flora	37.4 ↓ 37.1	97 ↓ 114	9.4 ↓ 17.3	10400 ↓ 12100	poor	-
3	63 M 45	pneumonia pulmonary emphsema	300 mg/day × 10 (3.0 g)	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁶ /ml) ↓ normal flora	36.7 ↓ 36.6	15 ↓ 13	1.25 (2+) ↓ <0.70 (-)	5500 ↓ 4600	good	-
4	71 M 40	pneumonia RA	200 mg/day × 14 (2.8 g)	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.8	112 ↓ 62	16.4 ↓ 2.5	10700 ↓ 8200	excellent	-
5	76 F 66	pneumonia + secondary pleurisy (-)	200 mg/day × 7 (1.4 g)	normal flora ↓ not tested	37.1 ↓ 37.3	94 ↓ 85	13.85 ↓ 6.15	10100 ↓ 12800	poor	-
6	75 M 42.5	bronchopneumonia (rt.) (-)	200 mg/day × 7 (1.4 g)	normal flora ↓ not tested	37.4 ↓ 36.5	142 ↓ 114	13.3 ↓ 0.6	9300 ↓ 7300	good	-
7	76 F 34	bronchopneumonia (rt.) (-)	200 mg/day × 7 (1.4 g)	<i>X. maltophilia</i> ↓ normal flora	37.6 ↓ 36.6	38 ↓ 10	7.9 ↓ 0.1	10200 ↓ 6400	excellent	-
8	88 F 28.5	bronchopneumonia (lt.) senile demetia	200 mg/day × 10 (2.0 g)	not tested ↓ not tested	38.4 ↓ 36.6	84 ↓ ND	16.5 ↓ 2.7	16600 ↓ 7200	good	-
9	52 F 53	bronchopneumonia RA	200 mg/day × 10 (2.0 g)	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.4	ND ↓ ND	8.8 ↓ 2.5	12700 ↓ 8200	excellent	-
10	51 F 61	bronchitis heart failure VDH	200 mg/day × 14 (2.8 g)	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.6	57 ↓ 32	2+ ↓ ±	7100 ↓ 5800	good	-
11	70 M 66	chr. bronchitis middle robe syndrome	200 mg/day × 14 (2.8 g)	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁷ /ml) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (10 ⁴ /ml)	37.1 ↓ 36.5	15 ↓ 11	1.25 (2+) ↓ <0.70 (-)	9600 ↓ 7600	good	Eos ↑
12	72 F 45	acute exacerbation of chr. bronchitis chr. sinusitis	200 mg/day × 10 (2.0 g)	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+)	36.9 ↓ 36.5	30 ↓ 20	6.0 ↓ 0.3	13100 ↓ 5300	good	-
13	79 M 50	acute exacerbation of chr. bronchitis (partial broncho- pneumonia) sequela of pulm. tbc	200 mg/day × 14 (2.8 g)	<i>E. coli</i> ↓ <i>K. oxytoca</i>	37.8 ↓ 36.2	20 ↓ 28	6.8 ↓ 2.3	9300 ↓ 8000	good	-
14	62 M 58	bronchial asthma + infection bronchial asthma	300 mg/day × 12 (3.6 g)	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ normal flora	40.3 ↓ 36.3	37 ↓ 18	5+ ↓ -	9600 ↓ 5300	excellent	-
15	67 M 57	bronchial asthma + infection chr. respiratory failure	200 mg/day × 10 (2.0 g)	normal flora ↓ normal flora	38.0 ↓ 36.6	13 ↓ 5	5.9 ↓ 0.1	10300 ↓ 7700	good	-

ND = not done chr. = chronic RA = rheumatoid arthritis rt. = right lt. = left
VDH = valvular disease of heart pulm. tbc = pulmonary tuberculosis

Table 4-2. Therapeutic effect of grepafloxacin on respiratory tract infection

No.	Age (ys.) Sex BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Daily dose × duration (total dose)	Bacteriological effects (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Body temp. (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Adverse reaction
16	50	bronchial asthma	200 mg/day	normal flora	37.2	13	8.2	8700	good	-
	F	+	× 7	↓	↓	↓	↓	↓		
	37	infection (-)	(1.4 g)	normal flora	36.6	13	0.3	7300		
17	62	bronchiectasis	200 mg/day	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶ /ml)	37.9	39	2.0 (2+)	7600	excellent	GPT ↑
	M	DM	× 7	↓	↓	↓	↓	↓		
	58		(1.4 g)	normal flora	36.5	15	0.70 (-)	5600		
18	57	exacerbation	200 mg/day	<i>H. influenzae</i>	38.1	89	7.3	8600	good	-
	F	of bronchiectasis	× 11	↓	↓	↓	↓	↓		
	ND	old pulm. tbc	(2.2 g)	normal flora	36.6	63	0.2	4900		
19	69	secondary infection	200 mg/day	<i>P. aeruginosa</i> (5 × 10 ⁵ /ml)	39.0	87	4.8	10400	fair	-
	F	of bronchiectasis	× 7	↓	↓	↓	↓	↓		
	48	bronchiectasis	(1.4 g)	<i>P. aeruginosa</i> (5 × 10 ⁵ /ml)	37.3	ND	2.75	11000		
20	51	second infection	200 mg/day	normal flora	38.6	49	12.1	12800	excellent	-
	M	of bronchiectasis	× 14	↓	↓	↓	↓	↓		
	ND	bronchiectasis	(2.8 g)	normal flora	36.4	24	0.7	7500		
21	77	secondary infection	200 mg/day	normal flora	37.4	76	7.9	8500	fair	-
	M	of bronchiectasis	× 11	↓	↓	↓	↓	↓		
	ND	(-)	(2.2 g)	normal flora	36.6	61	2.5	9300		
22	71	secondary infection	200 mg/day	normal flora	37.7	69	6.6	9100	good	-
	M	of bronchiectasis	× 11	↓	↓	↓	↓	↓		
	ND	bronchiectasis	(2.2 g)	normal flora	36.6	21	0.2	4900		

ND = not done chr. = chronic DM = diabetes mellitus pulm. tbc = pulmonary tuberculosis

Table 5. Summary of clinical effects of grepafloxacin

Diagnosis	Number of cases	Clinical effect			
		excellent	good	fair	poor
Total	22	6	12	2	2
Acute bronchitis	1		1		
Acute pneumonia	9	3	4		2
Chronic bronchitis	3		3		
Bronchial asthma plus infection	3	1	2		
Bronchiectasis plus infection	6	2	2	2	

Table 6. Bacteriological effects of grepafloxacin

Organism isolated	Number of strains	Bacteriological effect			
		eliminated	suppressed	unchanged	replaced
Total	12	8	2	1	1
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	1		
<i>H. influenzae</i>	5	5			
<i>K. pneumoniae</i>	1		1		
<i>E. coli</i>	1				1
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	
<i>X. maltophilia</i>	1	1			

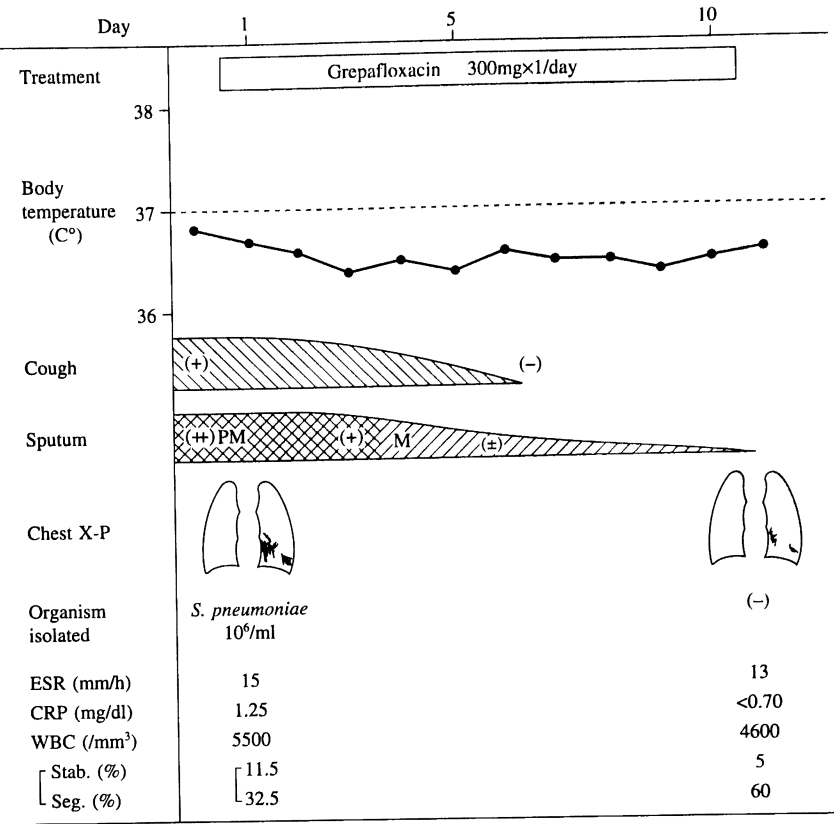


Fig. 2. Clinical course of case No. 3 (63 years old, male, 45 kg) with acute pneumonia based on pulmonary emphysema.

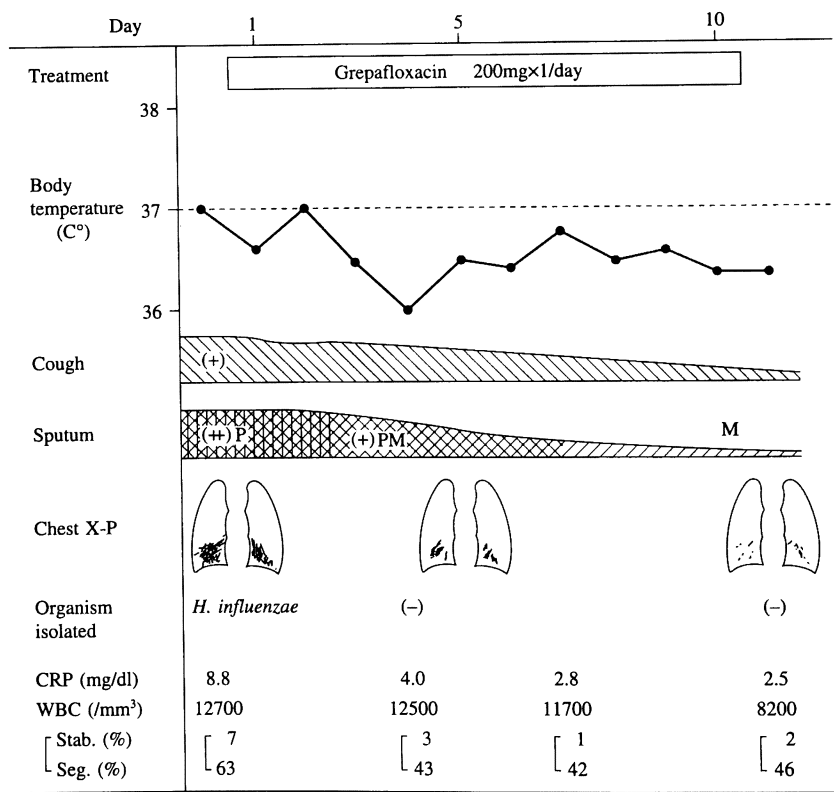


Fig. 3. Clinical course of case No. 9 (52 years old, female, 53 kg) with bronchopneumonia based on rheumatoid lung.

上記診断を付して同日より norfloxacin 600mg/日を投与したものの改善は見られず、同14日の再受診時には症状・所見共に増悪していた。そこで入院の上、本剤1回300mg、1日1回の投与に切り替えたところ、症状・所見の急速な改善が得られると共に *S. pneumoniae* の消失も得られ、著効と判定した。

4) 副作用：本剤投与に伴う副作用と臨床検査成績の変動について検討したが、臨床的な副作用は全く認められなかった。Table 7に臨床検査成績の推移を示した。症例11で好酸球数増多、症例17でGPTの軽度上昇を認めたが、いずれも本剤の投与終了後に改善した。これらの異常に関しては本剤投与との関連が考えられたが、いずれも軽度であった。

Ⅲ. 考 察

ニューキノロン薬の進歩は著しいが、開発の要点はグラム陽性球菌に対する抗菌力と体内動態の改善にあり、GPFXはこの両面の改善が得られた。すなわち、各種腸内細菌科や緑膿菌等のグラム陰性桿菌に対する抗菌力はOFLXやCPFXとほぼ同等であるが、従来のニューキノロン薬の抗菌力が不十分であった肺炎球菌等の連鎖球菌属に対する抗菌力はOFLXやCPFXより8～16倍強くなった²⁻⁴⁾。その結果、呼吸器感染症の起炎菌として重要である黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、肺炎桿菌、緑膿菌、イ

ンフルエンザ菌及びブランハメラでのMIC₉₀はMRSAを除いて $\leq 0.006\mu\text{g/ml}$ から $3.13\mu\text{g/ml}$ に分布し⁵⁾、呼吸器感染症全般に対する有用性が期待される。これら以外でもクラミジア属^{6,7)}、ナイセリア属⁸⁾、レジオネラ属⁹⁾、マイコプラズマ¹⁰⁾、ヒト型結核菌¹¹⁾及び *Mycobacterium avium* complex¹²⁾ に対してのGPFXの優れた抗菌力が確認されている。私共の検討でもMRSAと *S. marcescens* には若干不十分であるものの、それ以外の検討菌種に対する本剤の抗菌力はヒト型結核菌をも含めてOFLXとほぼ同等か2～4倍強く、十分に満足すべきものであった。

GPFXの優れた特性は *in vitro* だけでなく、マウス実験感染などの *in vivo* の面でも認められる^{1,2,7,9)} が、これには本来の抗菌力だけではなく、本剤の多核白血球内への高い取り込み¹³⁾ 等が関与し、さらに優れた体内動態も関与するものと思われる。すなわち、本剤はマウスなどの肺組織に血中の10倍前後移行する^{1,2)} が、他の臓器へも高率に移行することが推測される。これに関連して、私共は慢性呼吸器感染症患者の喀痰への本剤の移行を検討した。血中から喀痰への最大移行比は161%であり、他のニューキノロン薬より良好な移行であることを確認した。呼吸器感染症に対する抗菌性薬剤の有効性は肺組織内濃度と喀痰内濃度と密接な関連があつて、しかもそれに強く規定される¹⁴⁾ ので、この優れた成績は臨床的有

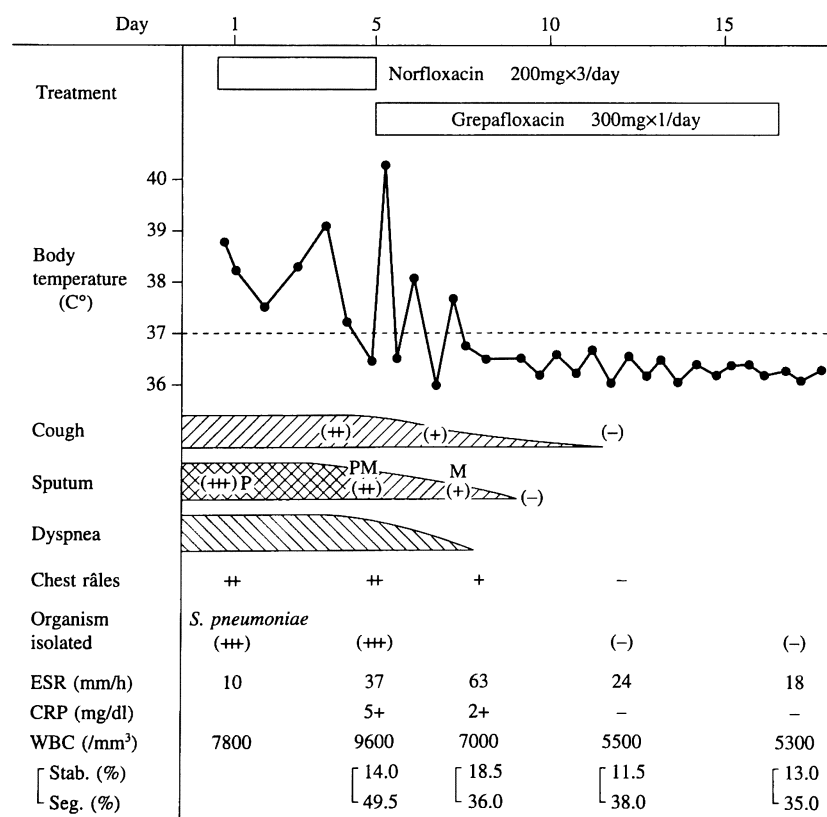


Fig. 4. Clinical course of case No. 14 (62 years old, male, 58 kg) with secondary infection associated with bronchial asthma.

Table 7. Laboratory findings before and after administration of grepafloxacin

No.	Age (ys.) Sex BW	Daily dose × duration (total dose)	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt. (× 10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)
1	71	200 mg/day	416	12.6	27.5	5500	2.4	13	9	193	11	0.9
	M	× 12	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	ND	(2.4 g)	411	12.7	28.8	3800	2.2	13	12	173	16	0.9
2	61	200 mg/day	452	12.9	39.8	10400	0.2	38	45	372	15	0.8
	M	× 7	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	ND	(1.4 g)	428	11.8	40.6	12100	0	54	49	368	11	0.8
3	63	300 mg/day	471	13.4	28.5	5500	2	18	12	109	14.1	0.7
	M	× 10	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	45	(3.0 g)	463	13.2	28.9	4600	1	30	16	125	14.3	0.7
4	71	200 mg/day	394	10.3	52.8	10700	1	14*	10*	10.6*	16	0.7
	M	× 14	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	40	(2.8 g)	357	9.6	35.0	8200	6	13	10	8.3	15	0.6
5	76	200 mg/day	418	14.2	12.8	10100	1	31	117	246	16.7	0.9
	F	× 7	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	66	(1.4 g)	405	13.8	48.5	12800	0.5	30	50	241	11.5	0.7
6	75	200 mg/day	303	9.9	18.5	9300	1	16*	13*	14.6*	13	1.1
	M	× 7	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	42.5	(1.4 g)	324	10.1	34.6	7300	2	19	18	10.8	21	1.4
7	76	200 mg/day	386	12.1	20.6	10200	1	10*	7*	9.9*	6	0.7
	F	× 7	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	34	(1.4 g)	378	11.8	24.6	6400	5	18	17	10.2	11	0.7
8	88	200 mg/day	352	11.5	29.4	16600	0	11*	5*	8.7*	19	1.0
	F	× 10	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	28.5	(2.0 g)	305	10.1	30.9	7200	2	9	5	7.7	22	1.0
9	52	200 mg/day	405	10.2	ND	12700	0	14*	15*	9.6*	10	0.6
	F	× 10	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	53	(2.0 g)	402	10.2	ND	8200	0	#15	#12	#9.2	16	0.7
10	51	200 mg/day	464	15.0	32.6	7100	1.5	18	16	242	14	0.6
	F	× 14	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	61	(2.8 g)	444	14.3	32.5	5800	3.5	22	16	235	12	0.7
11	70	200 mg/day	457	15.0	26.3	9600	3	15	11	152	11.9	0.9
	M	× 14	↓	↓	↓	↓	6.5	↓	↓	↓	↓	↓
	66	(2.8 g)	471	15.2	#31.6	7600	5	16	11	164	13	0.9
12	72	200 mg/day	483	14.9	40.1	13100	1	14*	10*	14.3*	10	0.6
	F	× 10	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	45	(2.0 g)	436	13.2	29.8	5300	2	15	12	12.1	16	0.6
13	79	200 mg/day	371	10.3	17.1	9300	1	15*	16*	5.7*	10	0.9
	M	× 14	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	50	(2.8 g)	378	10.2	18.0	8000	6	21	18	12.9	18	1.0
14	62	300 mg/day	451	14.5	24.0	9600	0	26	36	183	11	0.8
	M	× 12	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	58	(3.6 g)	478	16.0	38.1	5300	2	25	34	193	11	0.7
15	67	200 mg/day	551	16.2	17.3	10300	0	27*	23*	9.7*	12	1.1
	M	× 10	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	57	(2.0 g)	467	13.9	22.4	7700	1	23	25	6.9	10	0.9
16	50	200 mg/day	469	13.6	21.7	8700	3	17	13	7.7	15	0.8
	F	× 7	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	37	(1.4 g)	418	12.4	21.4	7300	5	14	9	7.8	18	0.7
17	62	200 mg/day	440	13.9	14.6	7600	1	23	23	164	15.6	0.7
	M	× 7	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	58	(1.4 g)	455	14.3	15.8	5600	2	25	39	149	19.2	0.8
18	57	200 mg/day	417	13.5	24.2	8600	1.1	21	13	243	13	0.6
	F	× 11	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	ND	(2.2 g)	403	13.0	25.4	4900	2.6	21	14	219	15	0.8
19	69	200 mg/day	373	10.8	35.0	10400	0	19	10	225	15.6	0.5
	F	× 7	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	48	(1.4 g)	377	10.7	35.9	11000	0.5	18	9	217	20.2	0.5
20	51	200 mg/day	474	14.8	25.4	12800	0.2	20	16	188	11	0.8
	M	× 14	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	ND	(2.8 g)	451	13.9	27.7	7500	2	14	9	175	14	0.9
21	77	200 mg/day	385	12.2	30.8	8500	1.9	19	12	159	18	1.0
	M	× 11	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	ND	(2.2 g)	359	11.3	31.5	9300	2	19	13	291	14	0.9
22	71	200 mg/day	425	13.8	ND	9100	2.1	13	10	198	9	0.8
	M	× 11	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	ND	(2.2 g)	462	14.5	ND	4900	3.2	14	8	210	9	0.8

ND: not determined *KAU #During

□ — abnormal laboratory value possibly related to administration of grepafloxacin

用性を強く示唆するものと言える。また、薬剤感受性の成績から有効性を高い精度で推定し得る指標である breakpoint の設定に重要なものはやはり体内動態の成績である¹⁴⁾が、ヒトでの12時間という長い半減期¹⁾に代表される本剤の優れた成績はこれを補強するものでもある。

私共のGPFX投与例の多くは慢性呼吸器疾患を有していたが、本来、抗菌性薬剤の感染病巣移行が劣悪な症例群である。そのような疾患群であっても本剤の有効率は高く、81.8%という有効率が得られたが、これは上記の基礎的検討及び体内動態検討に見られた本剤の優れた成績が臨床に反映されたものと考ええる。細菌学的にも12株の分離株中11株が除菌され、満足すべき成績である。特に肺炎球菌の3例がいずれも除菌されて臨床的に著効あるいは有効を示したことが特筆される。呼吸器感染症の最大起炎菌である同菌に対して従来のニューキノロン薬の抗菌力は不十分であるか、あるいは一部の薬剤では十分な抗菌力にもかかわらず体内動態の不十分性のため臨床的有用性を期待し得なかったが、本剤に至ってようやく肺炎球菌に対する高い有用性が期待できるキノロン薬が実用化されたと言える。私共は本邦の肺炎球菌性呼吸器感染症例に対するニューキノロン剤の breakpoint は $1.56\mu\text{g/ml}$ であると考えている¹⁵⁾が、本剤の同菌に対する MIC_{90} は $0.5\mu\text{g/ml}$ ¹⁴⁾ なので十分な有効性が期待される。今回の22例に副作用は認められず、また臨床検査成績の変動も軽微で可逆的なものであったので、安全性に関して特に問題はないものと考えられた。

以上より、呼吸器感染症に対する位置付けとして GPFX は基礎疾患を認めない急性型をも含む呼吸器感染症全般に対する有力な第一次選択薬剤の一つと考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 3) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N X: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 4) Spangler S K, Jacobs M R, Pankuch G A and Appelbaum P C: Susceptibility of 170 penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci to six oral cephalosporins, four quinolones, desacetylcefotaxime, Ro23-9424 and RP67829. *J Antimicrob Chemother* 31: 273~280, 1993
- 5) Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative *in vitro* activities of a new quinolone, OPC-17116, possessing potent activity against gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185~2191, 1992
- 6) Wise R, Andrews J M and Brenwald N: The *in-vitro* activity of OPC-17116, a new 5-methyl substituted quinolone. *J Antimicrob Chemother* 31: 497~504, 1993
- 7) Kimura M, Kishimoto T, Niki Y and Soejima R: *In vitro* and *in vivo* antichlamidial activities of newly developed quinolone antimicrobial agent. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 801~803, 1993
- 8) Zenilman J M, Neumann T, Patton M and Reichart C: Antibacterial activities of OPC-17116, ofloxacin, and ciprofloxacin against 200 isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2244~2246, 1993
- 9) Gaja M: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of four newly developed quinolone agents against *Legionella* infection. *Chemotherapy (Japan)* 40: 1~10, 1992
- 10) Kenny G E and Cartwright F D: Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1726~1727, 1993
- 11) Saito H, Tomioka H and Sato K: *In vitro* antimicrobial activity of newly synthesized quinolone, OPC-17116. *Chemotherapy (Japan)*, in press
- 12) 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇: 諸種キノロン剤の *in vitro* 抗 *Mycobacterium avium* 並びに *Mycobacterium intracellulare* 活性の比較。結核 68: 367~370, 1993
- 13) Taira K, Koga H and Kohno S: Accumulation of a newly developed fluoroquinolone, OPC-17116, by human polymorphonuclear leucocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1877~1881, 1993
- 14) 渡辺 彰: Breakpointから見た抗菌薬の肺組織・喀痰移行測定の意義。化学療法の領域 10: 470~476, 1994
- 15) 渡辺 彰: 我が国の呼吸器感染症に対する抗菌性薬剤の break point に関する研究。Chemotherapy 40: 1162~1168, 1992

In vitro antimicrobial activity, penetration into sputum and therapeutic efficacy of grepafloxacin in respiratory tract infections

Akira Watanabe, Hiroaki Kikuchi, Satoru Shoji, Hiroshi Takahashi, Yutaka Tokue^{#1}
Masakichi Motomiya^{#2} and Toshihiro Nukiwa

Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

(Present address:

^{#1)}Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Chuo Hospital

^{#2)}Department of Internal Medicine, Sendai Teishin Hospital)

Yoshihiro Honda and Yushi Nakai

Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital

Kazunao Niizuma

Department of Internal Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

Shigeo Takizawa, Kenji Yanase and Mikae Nakamura

Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatahara Hospital

The *in vitro* antimicrobial activity, serum and sputum concentrations of grepafloxacin (GPFX), a new-quinolone agent for oral use developed in Japan, and its therapeutic efficacy in the treatment of respiratory tract infections were evaluated. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of GPFX, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX) and rifampicin (REP) against 20 strains each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Mycobacterium avium*, and 18 strains each of *Haemophilus influenzae* and *Mycobacterium tuberculosis* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by MICs, GPFX was more active than OFLX against all the species tested except for *S. marcescens*, against which it was as active as OFLX. The ratio of the concentration of GPFX in sputum to that in serum after oral administration of 200 mg was 161%. Twenty-two patients received a daily dose of 200 mg to 300 mg of GPFX per os for 7~14 days (mean: 11.1 days): 4 with chronic bronchitis, 3 with infection associated with bronchial asthma, 6 with infection associated with bronchiectasis and 9 with pneumonia. The clinical effects were excellent in 6, good in 12, fair in 2 and poor in 2. Twelve strains were identified as causative organisms. Eleven strains were eradicated and one strain (*P. aeruginosa*) was decreased in number by administration of GPFX. No clinical adverse effects were observed during treatment with GPFX. Eosinophilia and a transient elevation of serum transaminase were observed in one patient each. These adverse effects disappeared after the completion of therapy. We conclude from the above results that GPFX is one of the most useful quinolone agents for oral use as a drug of first choice in the treatment of respiratory infections, especially in outpatient clinics.