

Grepafloxacinの基礎的および臨床的検討

大石 明・中村守男・金子光太郎・坂内通宏・青崎 登・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科*

Grepafloxacin (GPFX) の基礎的および臨床的検討を行い以下の知見を得た。

基礎的検討ではグラム陽性菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*) およびグラム陰性菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*) に対する GPFX の MIC を他のニューキノロン系抗菌薬 (ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin) および clavulanic acid/amoxicillin, cefixime, cefteraam pivoxil と比較検討した。GPFX のグラム陽性菌に対する MIC range は $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、MIC₉₀ 値は、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の優れた抗菌力であった。一方、グラム陰性菌に対する MIC range は *E. coli* の $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* の $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ を除いてはすべて $\leq 0.05 \sim 3.13$ の範囲にあり、比較薬剤中同等またはより低い値であった。MIC₉₀ 値は、*P. aeruginosa* の $25 \mu\text{g/ml}$ を除いては、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の優れた抗菌力であった。

臨床的検討では、呼吸器感染症 20 例に GPFX を 1 日 300mg 分 2 で 3～7 日間投与し、著効 6 例、有効 8 例、やや有効 3 例、無効 3 例 (有効率は 70%) であった。副作用は口渇・便秘を 1 例に認めたが投与中止後、自然軽快した。臨床検査値の異常変動は認めず、本剤は安全であり、かつ有用な薬剤であることが確認された。

Key words : grepafloxacin, ニューキノロン, MIC, 臨床試験

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る¹⁾。その構造は、キノロン骨格の 5 位にメチル基を有する点が構造上の特徴としてあげられる。

GPFX は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に *Streptococcus pneumoniae* に対し強い抗菌力を持ち、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* など呼吸器感染症で重要な菌に対しても優れた抗菌力を有していること、吸収が良好で組織への移行性に優れ、血中半減期 10～12 時間と持続性があること、本剤は胆汁排泄型であり、尿からは 72 時間までに未変化体として、10～12% 排泄されることなどの特徴が認められている。

今回、我々は本剤の基礎的および臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定菌株および測定方法

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA; 20 株), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA; 20 株), *Staphylococcus epidermidis* (20 株), *Streptococcus pyogenes* (50 株), *Streptococcus pneumoniae* (50 株), *Enterococcus faecalis* (20 株), *Escherichia coli* (20 株), *Klebsiella*

pneumoniae (20 株), *Proteus mirabilis* (20 株), *Pseudomonas aeruginosa* (20 株), *Acinetobacter calcoaceticus* (20 株), *Moraxella catarrhalis* (20 株), *Haemophilus influenzae* (20 株) の計 320 株は当院における臨床分離保存株を用い、栄研化学(株)にて、GPFX および対照薬 ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), cefixime (CFIX), cefteraam pivoxil (CFTM-PI) について、接種菌量 10^6 にて日本化学療法学会標準法²⁾に従って感受性測定を行った。

II. 臨 床 的 検 討

1. 対象

平成 3 年 8 月から平成 4 年 2 月までに当院内科を受診し、同意の得られた呼吸器感染症 20 例を対象とした。症例の内訳は、疾患別には咽頭炎 12 例、扁桃炎 3 例、急性気管支炎 5 例で、重症度別には軽症 17 例、中等症 3 例で、外来 17 例および入院 3 例であった。性別は男性 8 例、女性 12 例で、年齢は 23～78 歳 (平均 46.2 歳) で、うち 65 歳以上は 5 例であった。

2. 方法

本剤を 1 日 300mg 分 2 で朝、夕食後に経口投与した。投与期間は 3～7 日間であった。

*〒300 土浦市下高津 2-7-14

3. 効果判定基準

臨床症状、喀痰性状、喀痰量、起炎菌の推移、胸部レ線、検査値の推移を総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効の4段階にて判定した。

副作用については、中枢神経症状、アレルギー症状、消化器症状などに留意するとともに、一般血液(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数など)、肝機能(GOT、GPT、ALPなど)、腎機能(BUN、

クレアチニンなど)、尿検査などの諸検査を本剤投与前、投与後に実施し、異常値が認められた場合は可能な限り追跡し、その推移を検討する事とした。

Ⅲ. 結 果

1. 抗菌力

試験菌に対するGPFXのMIC rangeおよびMIC₅₀、MIC₉₀を比較薬剤とともに示した。グラム陽性菌についてはTable 1に示した。

Table 1. Antibacterial activity of grepafloxacin and reference compounds against gram-positive bacteria (10⁶cells/ml)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC (μg/ml)		
		range	50%	90%
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (MSSA) (20)	Grepafloxacin	≤0.05~0.2	0.1	0.1
	Ofloxacin	0.2~1.56	0.39	0.78
	Ciprofloxacin	0.2~3.13	0.39	3.13
	Tosufloxacin	≤0.05~0.78	0.1	0.2
	Sparfloxacin	≤0.05~0.2	0.1	0.2
	Clavulanic acid/amoxicillin	0.1~0.2	0.2	0.2
	Cefixime	3.13~12.5	3.13	6.25
	Cefteram pivoxil	0.78~3.13	1.56	1.56
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA) (20)	Grepafloxacin	≤0.05~0.2	≤0.05	0.2
	Ofloxacin	0.2~1.56	0.2	1.56
	Ciprofloxacin	0.1~6.25	0.39	3.13
	Tosufloxacin	≤0.05~0.78	0.1	0.39
	Sparfloxacin	≤0.05~0.1	≤0.05	0.1
	Clavulanic acid/amoxicillin	≤0.05~12.5	0.78	6.25
	Cefixime	0.78~>100	25	>100
	Cefteram pivoxil	0.39~>100	3.13	100
<i>S. epidermidis</i> (20)	Grepafloxacin	≤0.05~0.39	0.1	0.2
	Ofloxacin	0.39~1.56	0.39	0.78
	Ciprofloxacin	0.2~12.5	0.39	0.78
	Tosufloxacin	≤0.05~1.56	≤0.05	0.2
	Sparfloxacin	0.1~0.78	0.1	0.2
	Clavulanic acid/amoxicillin	0.1~6.25	0.39	1.56
	Cefixime	1.56~>100	50	>100
	Cefteram pivoxil	0.1~>100	1.56	12.5
<i>S. pyogenes</i> (50)	Grepafloxacin	0.1~0.78	0.39	0.78
	Ofloxacin	0.39~12.5	0.78	3.13
	Ciprofloxacin	0.39~>100	1.56	6.25
	Tosufloxacin	≤0.05~0.78	0.1	0.39
	Sparfloxacin	0.2~12.5	0.78	3.13
	Clavulanic acid/amoxicillin	≤0.05~3.13	≤0.05	0.1
	Cefixime	0.1~12.5	0.2	0.39
	Cefteram pivoxil	≤0.05~6.25	≤0.05	0.1
<i>S. pneumoniae</i> (50)	Grepafloxacin	0.1~1.56	0.39	0.78
	Ofloxacin	0.78~25	1.56	1.56
	Ciprofloxacin	0.78~25	1.56	3.13
	Tosufloxacin	≤0.05~1.56	0.2	0.39
	Sparfloxacin	0.2~12.5	0.78	1.56
	Clavulanic acid/amoxicillin	≤0.05~6.25	≤0.05	0.39
	Cefixime	0.2~100	0.39	3.13
	Cefteram pivoxil	≤0.05~50	≤0.05	0.39
<i>E. faecalis</i> (20)	Grepafloxacin	≤0.05~0.39	0.2	0.39
	Ofloxacin	0.78~3.13	0.78	1.56
	Ciprofloxacin	0.2~3.13	0.78	1.56
	Tosufloxacin	≤0.05~0.78	0.39	0.78
	Sparfloxacin	≤0.05~0.78	0.2	0.39
	Clavulanic acid/amoxicillin	0.1~6.25	0.78	0.78
	Cefixime	0.2~>100	100	>100
	Cefteram pivoxil	3.13~>100	6.25	100

MSSAについては、キノロン薬およびCVA/AMPCが良好な感受性であり、中でも本剤は $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₅₀, MIC₉₀ともに $0.1 \mu\text{g/ml}$ と最も優れた抗菌力を示した。

MRSAについてもMSSAと同様にキノロン薬およびCVA/AMPCが比較的良好な感受性であったが、その中で本剤は $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布しMSSAと比較しても同等であり、SPFXとともに優れていた。

*S. epidermidis*については、やはりキノロン薬が良好な感受性であり、本剤はMIC₉₀が $0.2 \mu\text{g/ml}$ でTFLXおよびSPFXと同等に優れていた。

*S. pyogenes*については、CVA/AMPC, CFIX, CFTM-PIの β -ラクタム薬がキノロン薬に比べ良好な抗菌力であった。本剤は $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₉₀が $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、キノロン薬の中ではTFLXに次ぐ成績であった。

*S. pneumoniae*についても*S. pyogenes*と同様にキノロン薬は β -ラクタム薬に比べやや劣る成績であったが、本剤は $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₉₀が $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、キノロン薬の中ではTFLXに次ぎSPFXと同等の抗菌力であった。

*E. faecalis*についてはCFIX, CFTM-PIに耐性が認められる中でキノロン薬は良好な感受性を示し、本剤は $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₅₀, MIC₉₀がそれぞれ 0.2 , $0.39 \mu\text{g/ml}$ でSPFXとともに最も優れた抗菌力であった。

グラム陰性菌についてはTable 2に示した。

*E. coli*については、CVA/AMPCを除き比較的良好な感受性であり、本剤も $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₅₀, MIC₉₀がそれぞれ ≤ 0.05 , $0.1 \mu\text{g/ml}$ で他剤と同等に強い抗菌力を示した。

*K. pneumoniae*については、CFIXが最も優れた感受性であり、本剤は $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₅₀, MIC₉₀がそれぞれ 0.2 , $0.78 \mu\text{g/ml}$ で他のキノロン薬と同等の成績であった。

*P. mirabilis*については、本剤には $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₅₀, MIC₉₀がそれぞれ 0.39 , $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、キノロン薬中ではSPFXとほぼ同等であった。

*P. aeruginosa*については、CVA/AMPC, CFIX, CFTM-PIの β -ラクタム薬はMIC₅₀, MIC₉₀がすべて $> 100 \mu\text{g/ml}$ と耐性でありキノロン薬のみが比較的良好な感受性を示した。本剤は $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₅₀, MIC₉₀がそれぞれ 0.78 , $25 \mu\text{g/ml}$ でCPFXに次ぎOFLX, SPFXと同等であった。

*A. calcoaceticus*については、キノロン薬が良好な感受性を示したが、本剤は $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布しMIC₅₀, MIC₉₀がそれぞれ ≤ 0.05 , $1.56 \mu\text{g/ml}$ でSPFXとともに最も強い抗菌力を示した。

*M. catarrhalis*については、キノロン薬が優れた感受性を示した中で、本剤は全株が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ でCPFX, SPFXと同様に極めて強い抗菌力であった。

*H. influenzae*については、CVA/AMPC, CFIXに高度耐性が認められたが、キノロン薬およびCFTM-PIは極めて良好な感受性であり、本剤も $\leq 0.05 \sim 0.2$ に分布しMIC₅₀, MIC₉₀がともに $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と優れていた。

2. 臨床的検討

症例の一覧をTable 3に、またその疾患別の臨床効果のまとめをTable 4に示した。

咽頭炎(症例1~12)については、臨床効果は著効4例、有効6例、やや有効2例であり、83.3% (10/12)の有効率であった。扁桃炎(症例13~15)については、著効2例、無効1例であった。急性気管支炎(症例16~20)については、有効2例、やや有効1例、無効2例であった。以上、20例全体の臨床効果は、著効6例、有効8例、やや有効3例、無効3例で、有効率は70.0% (14/20)の成績であった。

細菌学的には、咽頭炎4例から*S. pyogenes* 2株、*H. influenzae* 1株、*P. aeruginosa* 1株、扁桃炎の1例から*S. pyogenes* 1株の計3菌種5株が投与前に起炎菌として分離され、すべてGPFX投与後に消失を認めた。これらの5株の本剤に対する薬剤感受性(MIC)は、 $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。なお、臨床効果がやや有効と判定された咽頭炎の1例(症例9)では、投与前に起炎菌は特定できなかったが投与後に*S. pyogenes*が分離された。

3. 副作用

今回我々が検討した20例において、自・他覚的な副作用は1例(症例19)に口渇、便秘が出現したが投与中止後軽快した。

臨床検査(Table 5)において、投与終了時に異常値を示した症例は認められなかった。

IV. 考察

GPFXは嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に従来キノロン薬の弱点の一つであった*S. pneumoniae*などのグラム陽性菌に対し強い抗菌力を示すとされている新規キノロン系合成抗菌薬である^{3,4)}。また、組織への移行性に優れ、血中半減期が10~12時間と持続性があることから¹⁾、1日1~2回の投与で各種細菌感染症に対する効果が期待された。

今回我々は、本剤の有用性を明らかにする目的で、基礎的には13菌種計320株の臨床分離株について本剤の抗菌力を他のキノロン薬ならびに経口 β -ラクタム薬と比較検討し、また臨床的には扁桃炎を含む上気道感染症を中心に検討を行った。

一般的に従来のキノロン薬はグラム陽性菌、特に*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*等の連鎖球菌に対する抗菌力が

Table 2. Antibacterial activity of grepafloxacin and reference compounds against gram-negative bacteria (10^6 cells/ml)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>E. coli</i> (20)	Grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	≤ 0.05	0.1
	Ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	≤ 0.05	0.1
	Ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	≤ 0.05	0.2
	Sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	≤ 0.05	0.1
	Clavulanic acid/amoxicillin	$\leq 0.05 \sim 25$	3.13	6.25
	Cefixime	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2
	Cefteram pivoxil	$\leq 0.65 \sim 1.56$	0.2	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (20)	Grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.2	0.78
	Ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.1	0.78
	Ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	0.39
	Tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	0.2
	Sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.78
	Clavulanic acid/amoxicillin	0.78 $\sim$ 6.25	1.56	3.13
	Cefixime	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefteram pivoxil	0.1 $\sim$ 0.39	0.2	0.39
<i>P. mirabilis</i> (20)	Grepafloxacin	0.2 $\sim$ 3.13	0.39	0.78
	Ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.1	0.2
	Ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	≤ 0.05	0.1
	Tosufloxacin	0.1 $\sim$ 0.78	0.2	0.2
	Sparfloxacin	0.1 $\sim$ 1.56	0.2	0.78
	Clavulanic acid/amoxicillin	0.39 $\sim$ 25	0.78	0.78
	Cefixime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefteram pivoxil	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	0.1
<i>P. aeruginosa</i> (20)	Grepafloxacin	0.2 $\sim$ 100	0.78	25
	Ofloxacin	0.2 $\sim$ 50	1.56	25
	Ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 25$	0.2	6.25
	Tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim > 100$	1.56	> 100
	Sparfloxacin	0.1 $\sim$ 50	1.56	25
	Clavulanic acid/amoxicillin	50 $\sim$ > 100	> 100	> 100
	Cefixime	25 $\sim$ > 100	> 100	> 100
	Cefteram pivoxil	50 $\sim$ > 100	> 100	> 100
<i>A. calcoaceticus</i> (20)	Grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	1.56
	Ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.2	3.13
	Ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.2	1.56
	Tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.2	3.13
	Sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	1.56
	Clavulanic acid/amoxicillin	6.25 $\sim$ 25	6.25	12.5
	Cefixime	3.13 $\sim$ > 100	6.25	25
	Cefteram pivoxil	1.56 $\sim$ > 100	25	50
<i>M. catarrhalis</i> (20)	Grepafloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.1$	0.1	0.1
	Ciprofloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Sparfloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Clavulanic acid/amoxicillin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.2	0.2
	Cefixime	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.2	0.39
	Cefteram pivoxil	0.1 $\sim$ 1.56	1.56	1.56
<i>H. influenzae</i> (20)	Grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Ciprofloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Tosufloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	≤ 0.05	0.1
	Clavulanic acid/amoxicillin	0.39 $\sim$ > 100	12.5	> 100
	Cefixime	$\leq 0.05 \sim > 100$	12.5	> 100
	Cefteram pivoxil	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

Table 3. Clinical summary of grepafloxacin

Case no.	Age (yr) BW (kg)	Sex	Diagnosis (severity) underlying disease and complication	Grepafloxacin			Isolated organism		Fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	Effect		Adverse effects
				dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)	species	MIC (μg/ml)				clinical	bacteriological	
1	34 50	F	pharyngitis (mild)	150 × 2	7	2100	<i>S. pyogenes</i> (++)	0.78	36.7	9300	0.41	excellent	eradicated	none
			none				NF		↓ 36.3	↓ 4800	↓ 0.00			
2	33 61	M	pharyngitis (mild)	150 × 2	5	1500	<i>S. pyogenes</i> (++)	0.20	38.4	12200	4.10	excellent	eradicated	none
			none				NF		↓ 36.0	↓ 6700	↓ 0.58			
3	73 —	M	pharyngitis (mild)	150 × 2	5	1500	<i>P. aeruginosa</i> (++)	0.10	37.5	11700	2.89	excellent	eradicated	none
			none				NF		↓ —	↓ 4300	↓ 0.38			
4	32 52	F	pharyngitis (moderate)	150 × 2	7	2100	NF		39.0	6800	10.37	good	unknown	none
			none				NF		↓ 36.0	↓ 5000	↓ 0.41			
5	30 45	F	pharyngitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		37.3	6800	0.76	good	unknown	none
			none				NF		↓ 36.4	↓ 6400	↓ 0.18			
6	78 41	F	pharyngitis (mild)	150 × 2	7	2100	ND		37.0	5800	1.33	good	unknown	none
			none				NF		↓ 36.4	↓ 4300	↓ 0.21			
7	52 67	F	pharyngitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		36.9	5500	1.31	fair	unknown	none
			none				NF		↓ 36.3	↓ 6100	↓ 0.65			
8	62 52	M	pharyngitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		37.2	4600	2.16	good	unknown	none
			bronchial asthma				NF		↓ 36.2	↓ 4000	↓ 0.58			
9	31 77	M	pharyngitis (mild)	150 × 2	4	1200	NF		39.0	4900	2.53	fair	unknown	none
			none				<i>S. pyogenes</i>		↓ 36.0	↓ 7000	↓ 1.43			
10	27 47	F	pharyngitis (mild)	150 × 2	7	2100	<i>H. influenzae</i> (++)	0.05	38.0	10700	1.72	excellent	eradicated	none
			none				NF		↓ 36.0	↓ 4600	↓ 0.51			
11	53 50	F	pharyngitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF → NF <i>M. pneumoniae</i> Ab. ↑ IHA: (× 640) ↓ (× 1280)		37.5	4000	1.22	good	unknown	none
			none						↓ 36.2	↓ 4700	↓ 0.69			
12	23 —	F	pharyngitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		37.6	6500	1.40	good	unknown	none
			none				NF		↓ 36.2	↓ 8600	↓ 0.65			
13	24 45	F	tonsillitis (moderate)	150 × 2	3	750	NF		38.0	9100	2.13	poor	unknown	none
			none				NF		↓ 38.0	↓ 7700	↓ 4.51			
14	43 57	M	tonsillitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		40.0	12500	9.71	excellent	unknown	none
			none				ND		↓ 36.0	↓ 6500	↓ 0.28			
15	46 —	F	tonsillitis (moderate)	150 × 2	7	2100	<i>S. pyogenes</i> (++)	0.39	37.0	16100	19.07	excellent	eradicated	none
			none				NF		↓ 36.2	↓ 6600	↓ 1.80			
16	78 62	F	acute bronchitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		37.4	6300	0.72	good	unknown	none
			bronchial asthma				NF		↓ 36.3	↓ 5100	↓ 0.51			
17	66 49	M	acute bronchitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		36.7	4500	1.40	fair	unknown	none
			old pulmonary tuberculosis				NF		↓ 36.7	↓ 5100	↓ 1.01			
18	34 —	M	acute bronchitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		37.0	6100	0.58	poor	unknown	none
			none				NF		↓ 36.6	↓ 5700	↓ 1.07			
19	70 —	M	acute bronchitis (mild)	150 × 2	4	1200	NF		37.0	7300	0.93	poor	unknown	thirst, constipation
			none				NF		↓ 36.4	↓ 8300	↓ 1.40			
20	35 48	F	acute bronchitis (mild)	150 × 2	7	2100	NF		38.0	5400	1.02	good	unknown	none
			none				NF		↓ 36.3	↓ 6100	↓ 0.57			

NF: normal flora ND: not done

Table 4. Clinical effect of grepafloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pharyngitis	12	4	6	2		10/12 (83.3)
Tonsillitis	3	2			1	2/3
Acute bronchitis	5		2	1	2	2/5
Total	20	6	8	3	3	14/20 (70.0)

Table 5. Laboratory findings in patients before and after administration of grepafloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR (60 min)
1	B	462	9300	14.0	0.9	22.2	21	15	166	11	0.5	11
	A	457	4800	13.8	0.4	22.7	25	19	152	13	0.6	8
2	B	509	12200	15.1	1.8	29.9	21	33	107	13	0.8	8
	A	504	6700	14.9	0.4	34.1	21	37	109	10	0.7	8
3	B	451	11700	13.1	0.0	20.8	22	9	102	12	1.0	6
	A	462	4300	13.9	0.9	28.6	26	16	93	11	0.9	4
4	B	446	6800	13.1	0.4	15.8	79	73	190	9	0.6	29
	A	417	5000	11.9	2.4	24.2	32	40	162	9	0.5	38
5	B	492	6800	13.9	1.0	26.7	19	12	167	14	0.4	18
	A	484	6400	13.6	3.5	28.4	17	12	156	15	0.5	5
6	B	404	5800	12.5	2.0	23.7	53	30	139	15	0.6	11
	A	392	4300	12.3	3.5	21.6	44	33	137	16	0.5	15
7	B	424	5500	13.3	0.6	32.8	58	71	222	14	0.6	9
	A	448	6100	14.3	0.2	28.9	47	70	218	13	0.5	3
8	B	440	4600	14.1	2.8	26.9	23	16	216	12	0.8	2
	A	425	4000	12.6	3.9	18.9	21	15	210	13	0.8	13
9	B	487	4900	16.4	1.1	31.0	26	29	125	19	0.9	22
	A	468	7000	14.4	1.6	36.0	19	21	137	16	0.9	29
10	B	467	10700	14.1	0.0	14.9	23	11	112	8	0.6	5
	A	450	4600	13.3	1.4	18.8	21	9	114	14	0.5	7
11	B	416	4000	13.2	0.1	20.2	15	13	134	15	0.6	21
	A	442	4700	13.9	0.7	20.0	18	13	143	15	0.7	41
12	B	485	6500	14.8	2.9	32.4	20	14	164	8	0.5	10
	A	438	8600	13.2	1.2	39.1	16	12	124	12	0.5	12
13	B	452	9100	13.4	1.7	25.3	12	5	95	6	0.5	30
	A	434	7700	12.8	0.3	23.2	15	5	91	9	0.5	49
14	B	467	12500	14.9	0.0	14.2	50	29	160	15	0.9	28
	A	440	6500	14.3	3.0	17.5	30	24	150	12	0.8	10
15	B	442	16100	14.3	0.3	20.6	13	9	130	17	0.6	44
	A	421	6600	13.6	2.0	34.4	14	13	123	12	0.7	18
16	B	370	6300	10.9	7.4	29.7	12	7	100	12	0.8	17
	A	371	5100	10.8	6.3	29.0	13	7	93	18	0.9	13
17	B	318	4500	10.7	2.0	12.9	56	49	164	10	1.0	10
	A	335	5100	11.2	2.0	21.8	42	28	144	10	1.1	10
18	B	527	6100	16.9	1.9	34.1	29	52	134	9	0.8	1
	A	512	5700	15.7	3.0	31.7	28	43	127	13	0.9	1
19	B	390	7300	12.2	1.0	22.9	17	6	148	19	0.8	22
	A	383	8300	11.5	0.7	23.6	17	11	160	18	0.7	35
20	B	454	5400	9.1	0.5	24.0	17	11	103	9	0.7	20
	A	468	6100	9.6	0.6	32.0	18	13	99	9	0.7	18

B: before A: after

不十分なことがその欠点として指摘されてきた。近年新しく開発されたキノロン薬はその弱点がかなり改善されてきているが、本剤はこれらの比較薬剤の中においても連鎖球菌を含めたグラム陽性菌に強い抗菌力を有していた。一方、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*など一部のグラム陰性菌については、他のCPFX等と比べ若干劣るような印象を受けた。このように本剤の抗菌スペクトラムの特徴はグラム陽性菌に対する強い抗菌力にあり、さらに*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*といった呼吸器感染の主要起炎菌に対してバランスのよい抗菌スペクトラムを有する点が注目された。

今回は呼吸器感染症の中でも連鎖球菌の分離頻度が比較的高いとされている咽頭炎、急性気管支炎および扁桃炎について検討を行った結果、臨床効果は20例中14例で著効もしくは有効と判定され、70.0%の有効率であった。

その内容を細菌学的な点から検討すると、*S. pyogenes*, *P. aeruginosa*および*H. influenzae*を起炎菌として特定し得た咽頭炎ならびに扁桃炎 5例では、これらの菌に対する本剤のMICはすべて0.78 μ g/ml以下と低値で5株全株の消失が認められ、かつ臨床効果も全て著効であり、本剤の優れた効果が確認された。

一方、やや有効もしくは無効と判定された6例については、いずれも投与前に起炎菌が判明せず、改善が十分に得られなかった理由についてははっきりしなかった。ただ、やや有効と判定した咽頭炎 1例でその投与後に*S. pyogenes* (MIC: 1.56 μ g/ml) が分離されたケースについては、この菌が起炎菌として関与しており除菌に至らなかったものと推察された。

このように本剤を含めた新しいキノロン薬は、前述のごとく従来の同系他剤と比べて連鎖球菌に対する抗菌力がかなり改善されたものの、今回の成績からは β -ラクタム薬に比べてその有用性はまだ完全に満足する域には達していないように思われた。

さらに、今回の臨床例の中で咽頭炎の1例(症例11)はマイコプラズマ抗体価の上昇(IHA: $\times 640 \rightarrow \times 1280$)を認めたことから、マイコプラズマによる咽頭炎と診断した症例であり、本例は投与3日後には咳嗽ならびに咽頭痛がほぼ消失しており有効と判定した。本剤は基礎的にマイコプラズマに対して強い抗菌活性を有することが

報告されており^{5,6)}、1例のみの結果ではあるが、マイコプラズマ感染が否定できない場合にも有用性が十分期待できるものと思われる。

安全性については、20例中1例に口渇・便秘が認められたが投与中止後速やかに改善し、臨床上特に問題となるものではなかった。また、65歳以上の高齢者が5人含まれていたが、けいれんなどの中枢神経の副作用は認められなかった。加えて、本剤は胆汁排泄型であるのに肝機能異常等の臨床検査値の異常変動も認められなかったことからおおむね安全性に問題のないことが示されたものと考えられる。

今後ますます、その有用性が確立されていくものと思われる期待される薬剤である。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of new quinolone, OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 573~579, 1992
- 4) 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
- 5) Hara K, Kaku M, Koga H and Kohno S: *In vitro* activity of OPC-17116 against *Mycoplasma pneumoniae* and its penetration into sputum and human polymorphonuclear leukocytes. 31th ICAAC, abstract no. 1469, Chicago, October, 1991
- 6) Kenny G E and Cartwright F D: Susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* to two new quinolones: OPC-17116 and temafloxacin. 32nd ICAAC, abstract no. 547, Anaheim, October, 1992

Basic and clinical studies on grepafloxacin

Akira Ohishi, Morio Nakamura, Kotaro Kaneko, Michihiro Sakauchi, Noboru Aosaki and
Masataka Katsu

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura 300, Japan

Grepafloxacin (GPFX) was studied basically and clinically with the following results:

In the basic study, the MICs of GPFX on gram-positive bacilli (GPB; methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*) and gram-negative bacilli (GNB; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*) were compared with those of other new quinolone antibacterial drugs (ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin), clavulanic acid/amoxicillin, cefixime, and ceftazidime pivoxil. The MICs of GPFX on GPB ranged from $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ with the MIC₉₀ below $0.78 \mu\text{g/ml}$, indicating excellent antibacterial activity. On the other hand, the MICs of GPFX on GNB ranged from $\leq 0.05 \sim 3.13$ except for $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ for *E. coli* and $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*, and the effect of GPFX was almost equal or inferior to those of other control drugs. The MIC₉₀ were all below $0.78 \mu\text{g/ml}$ except for $25 \mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*, indicating a superior effect.

In the clinical study, GPFX was administered to 20 patients with respiratory infections at a dose of 150 mg once or twice a day for 3~7 days. The result was remarkably effective in 6 cases, effective in 8, slightly effective in 3, and ineffective in 3 (efficacy rate: 70%). As for adverse reactions, thirst and constipation were observed in 1 case each, but disappeared spontaneously after withdrawal. No abnormal laboratory changes were observed throughout this study. Thus GPFX was confirmed to be a very safe, useful drug.