

呼吸器感染症におけるgrepafloxacinの効果および喀痰中の薬動学的検討

中谷龍王・坪井永保・成井浩司・中森祥隆・中田紘一郎

虎の門病院呼吸器科*

稲川裕子

虎の門病院細菌検査室

呼吸器感染症7例にgrepafloxacin (GPFX)を投与し、その臨床効果と安全性を検討した。対象は全例気道感染症であり、その内訳は気管支拡張症5例(うち1例はKartagener症候群)、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎各1例であった。投与量は100mgないし300mgを1日1~2回投与した。

臨床効果は、6例中有効3例、やや有効1例、無効2例であった。細菌学的効果は、*Haemophilus influenzae* 2株は消失、*Pseudomonas aeruginosa* 3株は存続した。1例で投与4時間目に頭痛・腰痛・胸部不快感が出現したが、30分で消失した。本剤による副作用と思われた。臨床検査値異常は見られなかった。Kartagener症候群の1例で本剤の血清・喀痰中の薬動学的検討を行なった。300mg投与後の最高濃度到達時間は血清では3時間、喀痰中では4時間であり、ピーク値はそれぞれ1.18 μ g/ml、2.31 μ g/mlであった。喀痰中最高濃度の血清中最高濃度に対する比率は196%であった。

GPFXは血清の約2倍の濃度で喀痰中に移行しており、呼吸器感染症における有用性が示唆された。

Key words : 呼吸器感染症, grepafloxacin, ニューキノロン, 血清・喀痰中濃度, 薬動学的検討

Grepafloxacin (GPFX) はピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌薬であり、幅広い抗菌スペクトラム、良好な組織移行性と長い半減期などの特徴を備えている¹⁾。Phase 2 studyにおいて呼吸器感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討し、併せて本剤投与後の血中および喀痰中濃度を測定して薬動学的解析を行なった。

I. 対象患者

対象患者は1991年9月から1992年5月までの間に当科を受診し、本剤投与の同意の得られた31歳から84歳(平均年齢53.3歳)の男性3例女性4例の計7例である。全例気道感染症であり、基礎疾患は気管支拡張症5例(うち1例はKartagener症候群)、気管支喘息とびまん性汎細気管支炎各1例である(Table 1)。Kartagener症候群1例については本剤投与後の薬動学的解析を行なった。

II. 研究方法

本剤の投与量および用法は1回100mg1日1回投与1例、100mg1日2回投与1例、150mg1日1回(のちに2回に増量)1例、200mg1日2回投与1例、300mg1日1回投与3例であった。投与期間は2日~28日(平均12.3日)。総投与

量は0.2~6.15g(平均2.84g)であった。

薬動学的解析においては、1日300mg1回朝食後投与の1例について行なった。他薬剤の併用はしなかった。検体採取法、薬剤濃度測定法については過去の報告と同様に行なった²⁾。すなわち、投与後経時的に血液および喀痰を同時に採取し、測定に供した。薬剤濃度は三菱油化BCLにおいてhigh-performance liquid chromatography (HPLC)によって測定した。測定感度限界は0.005 μ g/mlであった。実測値より two compartment modelによる解析を行ない、血清および喀痰中の薬物動態について本剤の特徴および他剤との比較を行なった。

臨床成績の治療効果判定基準は胸部X線写真、1日痰量、痰性状、痰中細菌、臨床所見、血沈、CRP、白血球数などを指標として判定した。なお、喀痰中細菌は培地の3分の2(++)以上検出されたものを有意とみなした。

III. 成績

1) 臨床成績

7例中1例(症例2)は本剤投与後、副作用のため内服を中止したため、効果判定不能であった。したがって、6例中有効3例、やや有効1例、無効2例であった。

*〒105 東京都港区虎の門2-2-2

分離菌別の臨床効果は *Haemophilus influenzae* 1例は有効, *Pseudomonas aeruginosa* 1例は無効, *H. influenzae* と *P. aeruginosa* の複数菌検出例も無効であった。

細菌学的効果では, *H. influenzae* 2株はいずれも消失, *P. aeruginosa* 3株はいずれも存続した。

副作用として, 症例2において本剤初回内服4時間後に頭痛と腰痛が出現したが, 無処置で症状は約30分で消失した。このため患者は内服を一時中止していたが, 13日目に再び内服したところ, やはり4時間目に腰痛と胸部不快感が出現したため内服を中止した。症状は約30分で自然に消失した。臨床検査値の異常は見られなかった。

2) 薬動学的検討

症例6は, Kartagener症候群の35歳女性例で, 両側下葉を中心とする気管支拡張症を有する患者である。その胸部X線単純写真を示す (Fig. 1)。CTでは嚢胞状の気管支拡張が見られた (Fig. 2)。1日約100mlの膿性痰があ

り, 経気管吸引法 (Trans tracheal aspiration) により *H. influenzae* (MIC 0.024 μ g/ml) と *P. aeruginosa* (mucoid型, MIC 0.78 μ g/ml) が分離された。本剤300mgを1日1回朝食後に投与し, 血清および喀痰中濃度を経時的に測定した (Fig. 3)。薬剤の最高濃度到達時間Tmaxは血清3時間, 喀痰では4時間であった。血清・喀痰中最高濃度Cmaxはそれぞれ1.18 μ g/ml, 2.31 μ g/mlであった。半減期は血清で10.1時間, 喀痰中では16.9時間であった。血清中最高濃度に対する喀痰中最高濃度の比率は196%であった。本剤の唾液中濃度は, 喀痰中濃度がピーク値を示した4時間目の1回のみでの測定であったが, 血清濃度の1.16 μ g/mlとほぼ同じで1.11 μ g/mlであった。

投与5日目の内服直前の血清・喀痰中濃度はそれぞれ0.35 μ g/ml, 1.09 μ g/mlであり, 内服4時間後にはそれぞれ1.46 μ g/ml, 3.75 μ g/mlであった。

実測値から two compartment modelによって得られたシミュレーションカーブと薬動学的パラメータを示す

Table 1. Clinical results of grepafloxacin in respiratory infections

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	Dosage		Isolated organism			WBC	CRP	ESR	Sputum	Effect		Adverse effects	Abnormal laboratory findings
			(mg \times times \times days)	g	before after	count	MIC (μ g/ml)					clinical	bacteriological		
1	31 M	bronchial asthma + infection bronchial asthma	100 \times 2 \times 7	1.4	NF NF	—	—	6800 ↓ 6300	2.6 ↓ 0.0	8 ↓ —	++ ↓ +	good	unevaluable	—	—
2	64 F	bronchiectasis + infection bronchiectasis	100 \times 1 \times 1 100 \times 1 \times 1	0.2	<i>P. aeruginosa</i> (M) <i>P. aeruginosa</i> (M)	+ ++	50 50	10400 ↓ 9100	0.3 ↓ 3.8	38 ↓ 60	++ ↓ ++	unevaluable	unevaluable	headache lumbago chest discomfort	—
3	43 M	bronchiectasis + infection bronchiectasis	150 \times 1 \times 14 150 \times 2 \times 13	6.15	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	## ##	0.20	12700 ↓ 13400	7.2 ↓ 5.2	50 ↓ 73	## ↓ ##	poor	persisted	—	—
4	77 F	bronchiectasis + infection acromegaly	200 \times 1 \times 14	2.8	NF —	—	—	7000 ↓ 4800	0.1 ↓ 0.1	62 ↓ 42	++ ↓ —	good	unevaluable	—	—
5	84 M	bronchiectasis + infection —	300 \times 1 \times 14	4.2	NF NF	—	—	8200 ↓ 7300	3.3 ↓ 1.2	57 ↓ 45	+ ↓ +	fair	unevaluable	—	—
6	35 F	bronchiectasis + infection Kartagener's syndrome	300 \times 1 \times 9	2.7	<i>H. influenzae</i> * <i>P. aeruginosa</i> (M) <i>P. aeruginosa</i> (M)	## ++ ##	0.024 0.78 0.78	7400 ↓ 6600	1.1 ↓ 0.1	25 ↓ 20	## ↓ ##	poor	decreased	—	—
7	39 F	DPB —	200 \times 1 \times 12	2.4	<i>H. influenzae</i> NF	## —	0.012	13000 ↓ 10400	0.4 ↓ 0.0	30 ↓ 23	++ ↓ ±	good	eradicated	—	—

DPB: diffuse panbronchiolitis * Transtracheal aspiration

NF: normal flora (M): mucoid type

(Fig. 4)。最高濃度到達時間 T_{max} は血清で2.1時間、喀痰では5.7時間、血清・喀痰中最高濃度 C_{max} はそれぞれ $1.21\mu\text{g/ml}$ 、 $1.97\mu\text{g/ml}$ であった。消失期半減期 $t_{1/2}$ は血清で8.9時間、喀痰中で22.6時間であった。濃度-曲線下面積AUCは血清で $17.1\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、喀痰で $49.1\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

上記のように、喀痰中における本剤の濃度は、喀痰から検出された*H. influenzae*、*P. aeruginosa*のMICを上回り、*H. influenzae*は喀痰中から消失した。しかし*P. aeruginosa*は消失せず、臨床効果も無効であった。

症例3では同じく*P. aeruginosa*が分離され、当初本剤

150mg1日1回を14日間投与したが改善しないため、150mg1日2回に増量しさらに13日間投与した。しかしながら、喀痰量・炎症反応の改善は見られず無効であり、菌も存続した。投与終了時のみ本剤のMICが測定されたが、 $0.2\mu\text{g/ml}$ と良好な値を示していた。

IV. 考 察

薬動学的検討を加えたKartagener症候群の1例では、単回投与時の本剤の喀痰中濃度は血清の約2倍であり喀痰中濃度のピーク値は $2.31\mu\text{g/ml}$ であった。さらに、連投5日目の喀痰中濃度は投与前の最低値が約 $1\mu\text{g/ml}$ 、最高濃度と考えられる投与4時間目では約 $4\mu\text{g/ml}$ に達してい

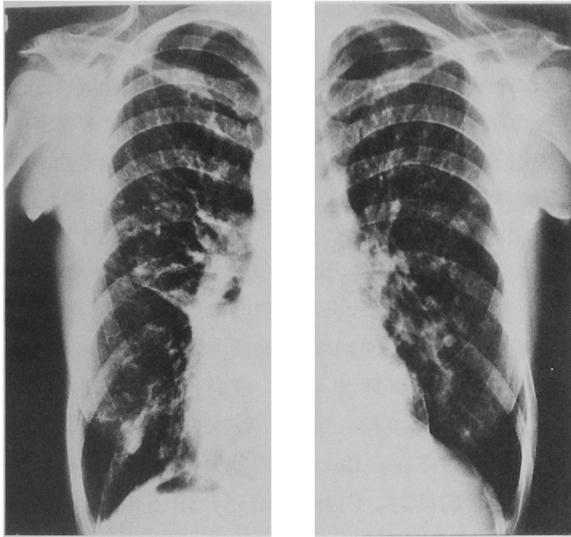


Fig. 1. Chest X-ray on admission revealed situs inversus totalis and bilateral bronchiectasis.



Fig. 2. Computed tomogram shows cystic bronchiectasis in left lower lobe.

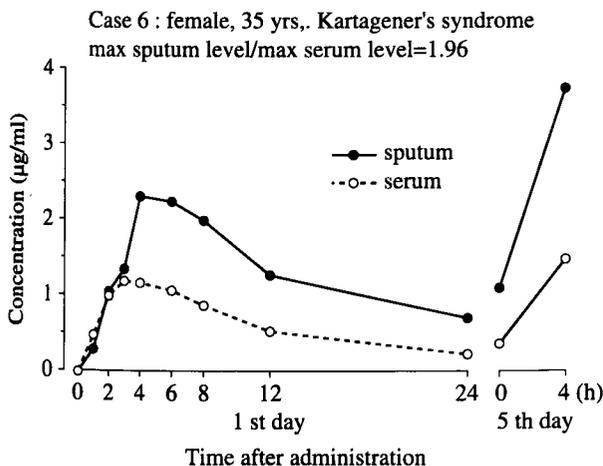


Fig. 3. Serum and sputum levels of grepafloxacin after a consecutive administration of 300 mg once daily.

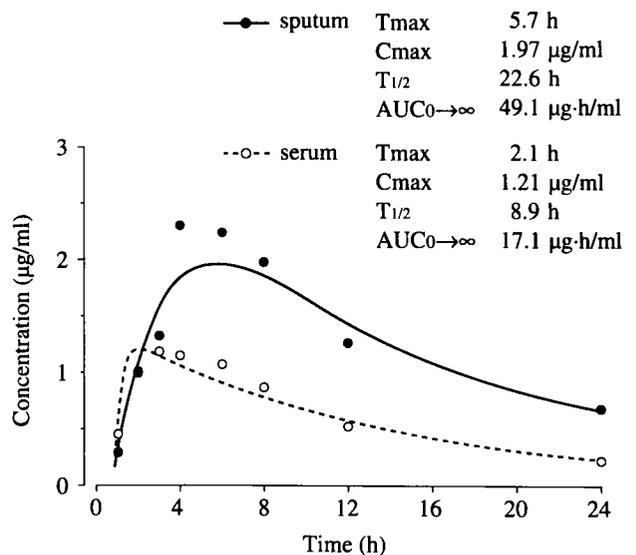


Fig. 4. Simulated curves and pharmacokinetic parameters of grepafloxacin after a single 300 mg dose.

た。

新キノロン薬の喀痰中への移行率は一般に良好であり、ofloxacin (OFLX), fleroxacin (FLRX) が約100%, sparfloxacin (SPFX) は約200%であった³⁾。本剤はOFLX, FLRXなどと比較して血清中濃度のピーク値は低いものの、喀痰中への移行は良好であり、半減期も長くSPFXに類似した薬物動態を示していた。本剤はとくに好中球内への移行が良好であり、細胞内濃度は細胞外濃度の60倍にも達する⁴⁾。このことが、本剤の喀痰中濃度が血清と比較して高値である一因と考えられる。

この症例から分離された*H. influenzae*に対する本剤のMICは0.024 μ g/mlと良好であり、本剤投与後除菌された。今回の検討で分離された*H. influenzae*は2株とも除菌された。本剤の*H. influenzae*に対するMIC₉₀は0.012 μ g/mlであり、本剤の血清・喀痰中の薬物動態からみると妥当な成績と思われる。

一方、症例6から分離された*P. aeruginosa*に対する本剤のMICは0.78 μ g/mlであり、300mg1回投与時の喀痰中の薬剤濃度は長時間にわたってほとんどこの値を上回っていた。さらに投与5日目の喀痰中最高濃度はMICの数倍の濃度を示していた。この値は、細菌学的・臨床的効果が十分に期待される値であったが、*P. aeruginosa*の菌量および膿性痰量は不変であり、無効であった。本症例はその後、治験薬L-627を投与したが無効で、ceftazidimeとtobramycinの点滴静注の併用で初めて*P. aeruginosa*は消失し、喀痰量の減少が得られた。

症例3の喀痰からは*P. aeruginosa*が分離され、本剤150mg1日1回投与では無効であったため、1日2回に増量したがやはり無効であった。分離菌に対する本剤のMICは0.2 μ g/mlであり、これは150mg投与時の薬物動態からは十分に効果が期待される値であったが、臨床的には無効であった。本剤の緑膿菌に対するMIC₉₀は3.13 μ g/mlであり、良好な抗菌力を有している。薬動力学的検討においても血清・喀痰中濃度は十分に分離菌のMICを上回る結果であり、緑膿菌に対する効果が期待されたが臨床的効果には反映されなかった。

気道感染局所における抗菌薬濃度と起炎菌のMICとの関係について松本は、気道感染症患者の複数の気管支で分泌液を採取し、抗菌薬濃度を測定し、その結果、同一

の患者においても病変の異なる個々の気管支ごとに薬剤濃度は異なっていて均一の濃度ではなく、起炎菌のMICと気管支局所の薬剤濃度との関係によって治療効果も影響されるとしている⁵⁾。本例においても、総体としての喀痰中薬剤濃度は起炎菌のMICを上回っているが、局所的な薬剤濃度は不均一でMICに達していない部分が多く存在していたという可能性は充分考えられる。本症例では長年にわたって繰り返された炎症のため、気管支壁の破壊や線維化が進行し、その変化の極型として嚢胞形成に至ったものである。このような嚢胞腔内への薬剤の移行は不良であり、また痰のドレナージ機能も極度に低下している。このような形態学的な基盤が薬剤濃度の不均一を生じる一因となっているものと推測される。

副作用として1例で頭痛と腰痛がみられた。この症状は内服4時間後に出現し、ちょうど本剤の最高濃度到達時間に一致していた。これらの症状は処置を要することなく、約30分で消失した。2回目の内服時にも腰痛と胸部不快感が出現しており、再現性が見られたため本剤による副作用と考えた。

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) 中谷龍王, 坪井永保, 成井浩司, 中森祥隆, 中田絃一郎, 杉 裕子, 谷本普一: 呼吸器感染症におけるtemafloxacinの効果および喀痰中の薬動力学的検討. *Chemotherapy* 39 (S-4): 245~249, 1993
- 3) 中谷龍王: 抗菌薬の体内動態検討の意義; 呼吸器感染症より. *化学療法の領域* 10: 425~432, 1994
- 4) Taira K, Koga H and Kohno S: Accumulation of a newly developed fluoroquinolone, OPC-17116, by human polymorphonuclear leukocytes. *J Antimicrob Chemother* 37: 1877~1881, 1993
- 5) 松本慶蔵: 抗生物質, 抗菌剤の血中濃度と喀痰中, 気道分泌物中濃度. *Annual Review呼吸器*, P123, 中外医学社, 東京, 1990

Clinical efficacy of grepafloxacin in respiratory infections and its pharmacokinetics in sputum

Tatsuo Nakatani, Eiyasu Tsuboi, Kouji Narui, Yoshitaka Nakamori and Koichiro Nakata

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Hiroko Inagawa

Department of Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

We evaluated the clinical efficacy and safety of grepafloxacin (GPFX) in a phase 2 study in a total of seven patients with respiratory infections. GPFX was administered orally at a dose of 150 to 300 mg daily. The time course of the serum and sputum concentrations was evaluated after administering a 300 mg dose to one patient, and pharmacokinetic analysis was also performed. The subjects included one case each of bronchial asthma and diffuse panbronchiolitis, and five cases of bronchiectasis. Clinical response was good in three cases, fair in one and poor in two. Two strains of *Haemophilus influenzae* were eradicated, while three strains of *Pseudomonas aeruginosa* persisted in spite of their susceptibility to GPFX. One patient had headache and lumbago as well as chest discomfort four hours after taking GPFX. No abnormal laboratory findings were observed.

The peak concentration of GPFX in sputum (four hours after administration) was 2.31 μ g/ml, almost two-fold that in serum, suggesting its efficacy in respiratory infections.