

Grepafloxacinの基礎的・臨床的検討

宮司厚子・大谷津 功・斧 康雄・宮下 琢・西谷 肇・徳村保昌・杉山 肇・

山口守道・青木ますみ・芳賀敏昭・国井乙彦・宮下英夫

帝京大学医学部第二内科*

新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬grepafloxacin (GPFX) の臨床分離株に対する抗菌力をnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) と比較検討し、また内科領域の感染症に対する臨床的有用性について検討した。

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*については、すべてNFLX, OFLX, CPFXと比較して優れた成績であった。

*Pseudomonas aeruginosa*については、CPFXに約1段階劣っていたが、NFLX, OFLXよりは優れていた。

臨床的には、急性咽喉頭炎1例、急性気管支炎4例、急性腎盂腎炎2例、急性膀胱炎1例および慢性複雑性尿路感染症2例の計10例に本剤を1回200~300mgを1日1~2回、3~15日間投与した。

臨床効果は、判定不能の2例を除く8例中、著効1例、有効5例、無効2例であった。

安全性については、2例に副作用を認め、その内容は、悪心・頭痛1例と口渇感1例であった。また、臨床検査値の異常は1例に軽度のGPT、Al-p上昇が認められた。しかし、これらの副作用および臨床検査値の異常は軽度なものであり臨床上特に問題となるものではなかった。

Key words : grepafloxacin, 臨床効果, 副作用

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で開発されたキノロン系合成抗菌薬であり、これまで研究されていなかったキノロン環に直接メチル基を導入することに着目し、その5位にメチル基、1位にシクロプロピル基、6位にフッ素および7位に3-メチルピペラジニル基を有する化合物である¹⁾。本剤は幅広い抗菌スペクトラムを示し、特に従来の同系薬剤において不十分だった *Streptococcus pneumoniae* をはじめとするグラム陽性菌、嫌気性菌に対して強い抗菌力を持っている^{2,3)}。また、本剤を経口投与した際、血中濃度はすみやかに上昇し、血中半減期は10~12時間と長く、尿中排泄は比較的少なく約10%が尿中に回収され主として胆汁に排泄されることが確認されている¹⁾。また、動物において肺をはじめとする各組織に高濃度に分布し組織移行性に優れる特徴を有している⁴⁾。

今回、我々はGPFXの各種臨床分離株に対する抗菌力と内科領域の感染症に対する臨床的有用性と安全性について検討したので報告する。

I. 感受性試験

1. 方法

当院中央検査部検査室にて各種臨床材料より分離されたmethicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 4株、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 8

株、*Escherichia coli* 9株、*Klebsiella pneumoniae* 13株、*Pseudomonas aeruginosa* 17株に対する本剤の感受性を日本化学療法学会標準法⁵⁾に基づいて測定し、norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) の感受性と比較検討した。培地はheart infusion agarを使用し、接種菌量は10⁶CFU/mlで行った。

2. 成績

薬剤感受性試験の結果をTable 1に示す。

MSSA 4株に対する本剤のMICは全て0.39μg/ml以下であり、他の3剤より優れていた。

MRSA 8株に対しては、12.5μg/mlの1株を除き0.78μg/ml以下であり、他の3剤より優れていた。

E. coli 9株に対しては、全て0.78μg/ml以下であり、他の3剤より優れていた。

K. pneumoniae 13株に対しては、全て0.78μg/ml以下であり、他の3剤より優れていた。

P. aeruginosa 17株に対しては、MIC₅₀およびMIC₉₀が0.78μg/mlおよび6.25μg/mlであり、NFLXおよびOFLXよりは優れていたが、CPFXよりは約1段階劣っていた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

以下に述べる試験では、試験に先立ち患者本人に当該試験の説明を行い同意を得た上で実施した。

*〒173 東京都板橋区加賀2-11-1

平成3年12月から平成4年6月までに当科外来通院または入院中の細菌感染症患者10例を対象とした。

対象患者の背景については、性別は男性2例、女性8例、年齢は21歳から76歳で平均48.3歳であった。

疾患の内訳は、急性咽喉頭炎1例、急性気管支炎4例、急性腎盂腎炎2例、急性膀胱炎1例および慢性複雑性尿路感染症2例の計10例であった。

投与方法は、症状に応じてGPFXを1回200～300mgを1日1～2回(1日量として200～400mg)朝食または夕食後に内服した。用法・用量別には、200mg×1が8例と最も多く、その他200mg×2が1例、300mg×1が1例(途中より200mg×2に変更)であり、投与期間は3～15日間で、平均7.2日間であった。

臨床効果の判定は、自他覚所見、体温、白血球数、CRP、赤沈等の炎症所見の改善度から著効、有効、やや有効、無効の4段階に分類した。また、投与前後に各種臨床材料から細菌学的検査を実施し、細菌学的効果についても検討した。

さらに本剤の安全性を検討する目的で、投与中における患者の状態および経過を追って観察するとともに、投与前後に血液一般検査、血液生化学検査および尿検査を可能な限り実施して本剤の影響の有無について検討した。

2. 成績

全症例の詳細をTable 2に示した。

症例1 Y.S., 21歳、女性。

本例は、咽頭痛と38℃台の発熱により他院にてセフ

ァクロルを処方され、2日間内服したが、症状の改善がみられなかったため、当科を受診し急性咽喉頭炎の診断にて本剤の投与を開始した。投与開始翌日より解熱し、咽頭痛も5日後には消失し、またWBCとCRPの改善も認められたことから有効と判定した。

症例2 Y.O., 26歳、女性。

本例は、3日前から咳、痰、咽頭痛が出現し前日より38℃台の発熱が続いたため、当院救急外来を受診し急性気管支炎の診断で本剤の投与を開始した。投与3日目には咳、痰の消失ならびに解熱を認め、WBCとCRPの改善も認められたことから有効と判定した。

症例3 R.I., 52歳、女性。

本例は、約半月前から咳、痰が続いたため、当科外来を受診し急性気管支炎の診断で本剤の投与を開始した。投与4日目には咳、痰の消失を認めたが、入院時のWBCは3900と上昇を認めず膿性痰もなかったことより、ウイルスの関与も否定できず効果判定不能とした。

症例4 E.T., 53歳、女性。

本例は、約1ヵ月前から咳、痰が持続し呼吸困難も加わったため当科外来を受診し急性気管支炎の診断で本剤の投与を開始した。投与5日目には咳、痰量および呼吸困難が改善したことから有効と判定した。

症例5 T.K., 41歳、女性。

本例は、4日前から39℃の発熱、咳、咽頭痛が持続したため、当科外来を受診し急性気管支炎の診断で本剤の投与を開始した。投与7日目には症状の改善傾向は認められたが、検査所見などからウイルスの可能性も否定で

Table 1. Antibacterial activities of grepafloxacin and reference compounds against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ CFU/ml												MIC ₅₀	MIC ₉₀
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. aureus</i> (MSSA) (4)	grepafloxacin	2	1	1										≤0.1	0.39
	norfloxacin					2		1	1					1.56	12.5
	ofloxacin			1	2	1								0.78	1.56
	ciprofloxacin	1			2			1						0.78	6.25
<i>S. aureus</i> (MRSA) (8)	grepafloxacin	5			2				1					≤0.1	12.5
	norfloxacin	4	1					2					1	≤0.1	>100
	ofloxacin	4	1					2					1	≤0.1	>100
	ciprofloxacin	5				2							1	≤0.1	>100
<i>E. coli</i> (9)	grepafloxacin	3		5	1									0.39	0.78
	norfloxacin	4					2	1	2					3.13	12.5
	ofloxacin	4			4	1								0.78	1.56
	ciprofloxacin	4			1	4								0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (13)	grepafloxacin	9	1	1	2									≤0.1	0.78
	norfloxacin	7	1	2		1		1	1					≤0.1	6.25
	ofloxacin	6	3		2		1	1						0.2	3.13
	ciprofloxacin	9		1	1	1			1					≤0.1	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (17)	grepafloxacin	3	2	1	6	3		1	1					0.78	6.25
	norfloxacin		1	4	1	3	4	2	1	1				1.56	12.5
	ofloxacin				2	6	5	2	1		1			3.13	12.5
	ciprofloxacin	7	1	3	4				2					0.39	12.5

きないため効果判定不能とした。

症例6 Y.S., 54歳, 女性。

本例は, 糖尿病および慢性膀胱炎を基礎疾患に有する患者で, 約1ヵ月前から全身倦怠感, 背部痛が出現しCRP5+, WBC 18,400と感染症状が認められた。他院にてセフォチアム点滴静注を10日余り施行され, 一旦は症状改善したが, DMコントロールが悪化するに伴い炎症所見も悪化しCRP5+となったため当科入院となり, 急性腎盂腎炎の診断にて本剤の投与を開始した。入院時の細菌検査で尿および血液より *K. pneumoniae* が検出され, urosepsisと診断した。投与開始後解熱し, CRP, WBCの顕著な改善を認めたため著効と判定した。また, 投与3日目の細菌学的検査では尿からの *K. pneumoniae* の消失を確認した。

症例7 S.H., 39歳, 女性。

本例は, 約1週間前から38℃台の発熱, 悪心, 腰部痛, 残尿感が出現し3日前に当科救急外来を受診しセファクロル, プリンペラン, ロキソニンを投与された。しかし, 発熱および腰部痛が持続したため当科に入院し, 急性腎盂腎炎の診断で本剤の投与を開始した。投与3日目には腰部痛の軽減ならびにCRPの改善を認めたことから有効と判定した。

症例8 T.K., 53歳, 女性。

本例は腹痛精査のため当科入院中であつたが, 当日朝より頻尿, 排尿時痛が出現し, 尿沈渣所見より急性膀胱炎の診断にて本剤の投与を開始した。投与翌日には頻尿, 排尿時痛は消失し, 尿沈渣所見が改善したことから有効と判定した。

Table 2. Summary of cases treated with grepafloxacin

No.	Age Sex	Diagnosis underlying disease	Treatment			Organism	WBC	CRP	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Side effects Remarks
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)						
1	21 F	acute pharyngo-laryngitis	200 × 1	3	0.6	normal flora	9600	1.2	good	n.d.	—
		—				normal flora	7700	0.2			
2	26 F	acute bronchitis	200 × 1	3	0.6	normal flora	8700	0.7	good	n.d.	—
		—				ND	5400	0.1			
3	52 F	acute bronchitis	200 × 1	3	0.6	ND	3900	0.2	unknown	n.d.	nausea headache
		—				ND	4100	0.1			
4	53 F	acute bronchitis	200 × 1	7	1.4	ND	7600	0.2	good	n.d.	thirst
		—				ND	5500	0.2			
5	41 F	acute bronchitis	200 × 1	7	1.4	normal flora	2800	4.0	unknown	n.d.	—
		—				ND	3900	0.1			
6	54 F	acute pyelonephritis (urosepsis)	300 × 1	1	5.7	<i>K. pneumoniae</i>	18400	17.0	excellent	eradicated	—
		DM, chronic cystitis	200 × 2	14		—	5800	0.9			
7	39 F	acute pyelonephritis	200 × 2	3	1.2	—	6700	35.7	good	n.d.	GPT: 73→217 Al-p:210→426
		—				—	6000	19.0			
8	53 F	acute cystitis	200 × 1	7	1.4	—	10100	0.4	good	n.d.	—
		—				—	4300	0.1			
9	76 M	chronic UTI (with catheter)	200 × 1	14	2.8	<i>P. aeruginosa</i>	7900	0.7	poor	unchanged	—
		supranuclear paralysis				<i>E. aerogenes</i>					
		cerebral infraction				<i>E. faecalis</i>					
		—				<i>P. aeruginosa</i>	6000	0.3			
10	68 F	chronic UTI (with catheter)	200 × 1	10	2.0	MRSA	6700	0.9	poor	partially eradicated	—
		cerebral infraction				<i>K. pneumoniae</i>					
		—				<i>P. aeruginosa</i>					
		—				<i>E. faecalis</i>					
						MRSA	6800	0.8			
						<i>K. pneumoniae</i>					

DM: diabetes mellitus MRSA: methicillin-resistant *S. aureus* ND: not done n.d.: not determinated

症例9 T.A., 76歳, 男性。

本例は, 進行性核上性麻痺, 脳梗塞後遺症にて他院より当科に転院したが, 長期間のバルーンカテーテル留置により慢性尿路感染症が認められ, 尿より *P. aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis* が検出されたため本剤の投与を開始した。しかし, 投与14日目においても尿沈渣所見に改善が認められず, 尿中の菌の消失も認められなかったことから無効と判定した。

症例10 N.K., 68歳, 男性。

本例は脳梗塞にて長期バルーンカテーテル留置例であった。微熱が持続し, 尿沈渣所見より慢性尿路感染症を疑い, 尿培養を行ったところ MRSA, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* が検出されたため本剤の投与を開始した。しかし, 投与9日目においても尿沈渣所見の改善がみられず, 尿中の菌も *K. pneumoniae*, *E. faecalis* は消失したものの MRSA, *P. aeruginosa* が存続したことから無効と判定した。

以上の臨床効果をまとめると, 判定不能の2例を除くと, 著効1例, 有効5例, 無効2例であった。

安全性については, 本剤に関連すると考えられる副作用を認めたのは2例で, その内容は, 悪心・頭痛1例と口渇感1例であった。前者(症例3)は投与2日目に出現し, 投与3日後に患者が自己中止し, 翌日には自然消失した。後者(症例4)は投与初日より出現し経過観察しながら投与継続可能であり投与終了後自然消失した。両者

とも症状は軽度であり, 臨床上大きな問題となるものではなかった。また, 臨床検査値の結果を Table 3 に示したが, 異常は1例(症例7)にみられ, 本剤投与前に認められた軽度肝機能障害(GPT, Al-p)が投与中さらに悪化した。投与終了3日後の検査では改善傾向を示していた。

Ⅲ. 考 察

GPFXは新しく開発されたキノロン系合成抗菌薬で, 基礎的には従来の同系薬剤にも優る幅広い抗菌スペクトラムを示し, キノロン薬の弱点であった *S. pneumoniae* をはじめとするグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有する。また, キノロン薬は一般的に組織への移行性が良好なことが知られているが, その中でも本剤は動物実験において従来のキノロン薬と比較して各組織により高濃度に分布するとされている。また, 本剤をヒトに経口投与した際の血中半減期は10~12時間と長く, 1日1回投与でも臨床的効果が期待される。

このような基礎的検討成績より, 本剤の臨床的有用性が期待されたので, それらを明らかにする目的で, 基礎的には当院の臨床分離株に対する抗菌力を, また, 臨床的には内科領域感染症に対する有効性ならびに安全性について検討を行った。

今回我々が, MSSA, MRSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力を同系他剤と比較検討した結果, *P. aeruginosa* については CPMX にやや劣るも

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with grepafloxacin

No.	B A	RBC (10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	WBC (/μl)	Eos. (%)	Plt (10 ⁴ /μl)	GOT (U)	GPT (U)	Al-p (U)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	B	458	13.8	9600	3	17.1	15	14	145	11.2	0.5
	A	483	14.2	7700	2	25.9	13	11	170	9.9	0.7
2	B	429	11.9	8700	0	11.4	21	14	63	13.1	0.7
	A	438	12.3	5400	2	24.5	49	59	53	14.9	0.5
3	B	411	13.0	3900		24.8	27	24	143	16.5	0.6
	A										
4	B	507	14.8	7600		24.9	17	18	181	15.3	0.7
	A	474	13.8	5500		23.8	14	17		18.9	0.8
5	B	403	12.3	2800		19.9	18	16	110	13.3	0.7
	A	391	12.4	3900		35.1	21	17		18.0	0.7
6	B	279	7.7	18400	1	32.6	14	9	288	11.5	0.9
	A	346	9.3	5800	6	37.8	13	8	225	20.9	0.9
7	B	309	8.6	6700	1	28.6	85	73	210	5.0	0.6
	A	428	12.0	6000	4	38.1	117	217	426	5.1	0.6
8	B	426	12.5	10100	0	20.1	20	11	197	11.0	0.8
	A	410	11.6	4300	2	22.8	22	16	191	16.6	0.9
9	B	414	12.7	7900	3	24.7	13	6	173	20.3	0.5
	A	417	13.4	6000	3	23.6	17	11	174	27.4	0.7
10	B	294	7.5	6700	1	56.4	9	22	426	32.6	1.1
	A	326	8.5	6800	2	35.0	12	13	469	34.9	1.2

B: before treatment A: after treatment

の、その他の菌に対してはすべてNFLX, OFLX, CPIXと比較して優れた成績であった。

また、臨床的検討では、急性咽頭炎1例、急性気管支炎4例、急性腎盂腎炎2例、急性膀胱炎1例および慢性複雑性尿路感染症2例の計10例を対象に検討した結果、判定不能の2例を除く8例中、著効1例、有効5例、無効2例の成績であった。

慢性複雑性尿路感染症の2例を無効と判定したが、これらはともに尿道カテーテル留置の症例であり、本剤投与2週間後の尿培養では菌の消失は認められず、このような症例には本剤は良い適応ではないと考えられた。

また、著効と判定した1例は、当初、発熱、腰背部痛などの症状があり、他院で抗生物質による治療を受けた。しかし、高熱の持続があり当科入院となった。入院時WBC 18,400/mm³, CRP 17.0mg/dlと高値を示したが本剤投与開始とともに解熱傾向を示し、臨床検査値も改善傾向を認めたためそのまま使用を続けた。投与開始前の血液培養、尿培養より *K. pneumoniae* が同定され、urosepsisと診断された。投与3日目の尿培養では菌は陰性化し、投与終了時にはWBC 5800/mm³, CRP 0.9 mg/dlまで低下し、本剤が著効したケースであった。これは *K. pneumoniae* の臨床分離株(13株)による薬剤感受性試験においてMIC₉₀がすべて0.78μg/ml以下と同系他剤3者に比べ最も強い抗菌力を示した結果を裏付けるものであった。残りの7症例(急性呼吸器感染症5例、急性尿路感染症2例)については、いずれも白血球数が10,000/mm³以内の軽症例に使用したが、すべて良好な結果が得られている。

安全性に関しては、副作用として悪心・頭痛1例と、

口渇感1例の計2例が、また、臨床検査値の異常はGPT・Al-p上昇が1例に認められた。ただし、それらの程度は軽度であり、臨床で大きな問題となるものは認めなかった。

以上の成績より、GPFXは軽症から中等症の内科領域の感染症に対してその有用性が期待できる薬剤と考えられた。

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 new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 3) Wakabe 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
- 4) Ohmori K, Kuramoto M, Mukai F, Tamaoka H, Kikuchi M: OPC-17116; a novel broad-spectrum 5-methyl quinolone derivative: Therapeutic effects against various infections in animals. 31st ICAAC, abstract no. 1475, Chicago, October, 1991
- 5) 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

Basic and clinical studies on grepafloxacin

Atsuko Guji, Isao Ohyatsu, Yasuo Ono, Taku Miyashita, Hajime Nishiya, Yasumasa Tokumura,
Hajime Sugiyama, Morimichi Yamaguchi, Masumi Aoki, Toshiaki Haga,
Otohiko Kunii and Hideo Miyashita

Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Antibacterial and clinical studies were performed on grepafloxacin (GPFX), a newly developed quinolone antibacterial drug, and the following results were obtained.

The antibacterial activity of GPFX was compared with those of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), and ciprofloxacin (CPFX). Against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*, the effect of GPFX was superior to those of NFLX, OFLX, and CPFX, but the effect of GPFX against *Pseudomonas aeruginosa* was about one rank inferior to that of CPFX but superior to NFLX and OFLX.

In the clinical study, 10 patients (including 1 case of acute pharyngolaryngitis, 4 of acute bronchitis, 2 of acute pyelonephritis, 1 of acute cystitis, and 2 of chronic complicated urinary infection) were administered GPFX at a dose of 200~300 mg once or twice daily for 3~15 days. The clinical result was excellent in 1 case, effective in 5 cases, ineffective in 2 cases and unevaluable in 2 cases.

In regard to its safety, adverse reactions were noted in 2 cases: nausea and headache in 1 case and thirst in the other. Abnormal laboratory values were observed only in 1 case as slightly increased GPT and Al-p. These side effects and abnormal laboratory values were, however, mild in degree with no problem from the clinical standpoint.