

Grepafloxacinに関する基礎的・臨床的検討

小林芳夫・内田 博・森 茂久[#]・木崎昌弘・池田康夫

慶應義塾大学中央臨床検査部・内科*

([#]現 埼玉医科大学総合医療センター第2内科)

新しく開発された経口用キノロン系抗菌薬である grepafloxacin (GPFX) の基礎的検討を行う目的で *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の各々の臨床分離株に対する抗菌力を検討した。14株の *mecA* 遺伝子陰性 *S. aureus* に対する GPFX の最少発育阻止濃度 (MIC) は 0.025 μ g/ml から 0.2 μ g/ml に分布していた。一方 *mecA* 遺伝子陽性の 39株の *S. aureus* に対する本剤の MIC は 2峰性に分布し 23株に対しては 0.05 μ g/ml から 0.2 μ g/ml, 16株に対しては 6.25 μ g/ml から 25 μ g/ml の MIC であった。対照薬剤との抗菌力の優劣では *mecA* 遺伝子の有無にかかわらず tosufloxacin (TFLX) には若干劣るものの norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) および fleroxacin (FLRX) よりは優れていた。 *E. coli* 37株ならびに *Klebsiella pneumoniae* 19株に対する GPFX の MIC は, それぞれ 0.006 μ g/ml から 0.2 μ g/ml および 0.025 μ g/ml から 0.2 μ g/ml に分布し, とともに TFLX には若干劣るものの NFLX, OFLX および FLRX よりは優れていた。本剤を投与した急性咽頭炎3例および急性気管支炎2例の計5例の患者では4例有効, 1例がやや有効であった。本剤の投与による副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : grepafloxacin, 細菌学的検討, 臨床効果

新しく開発された経口用キノロン系合成抗菌薬である grepafloxacin (GPFX) の臨床材料由来菌株に対する抗菌力の検討を行いさらにその臨床的検討を行う機会を得たのでその成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

供試薬剤: GPFX (大塚製薬株式会社) 及び比較対照薬剤として tosufloxacin (TFLX: 富山化学工業株式会社), norfloxacin (NFLX: 杏林製薬株式会社), ofloxacin (OFLX: 富山化学工業株式会社) ならびに fleroxacin (FLRX: 杏林製薬株式会社) の標準品を各社より提供を受けて使用した。

供試菌株: *Staphylococcus aureus* 39株, *Escherichia coli* 37株および *Klebsiella pneumoniae* 19株すべて臨床検体由来株を使用した。なお *S. aureus* 39株はすべて既に報告した¹⁾ polymerase chain reaction 法により *mecA* 遺伝子の有無が確認されている株を使用した。その内訳であるが *mecA* 遺伝子陰性株14株 *mecA* 遺伝子陽性株39株を使用した。

最小発育阻止濃度測定法: 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) の測定は日本化学療法学会標準法²⁾ に従い寒天平板倍數希釈法で行ったが接種菌量は一昼夜培養菌液の 100倍希釈菌液を使用した。寒天培地としては Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

2. 臨床的検討

1994年1月から3月迄に慶應義塾大学病院内科外来を受診し細菌感染症が疑われ, 同意の得られた患者に GPFX を投与した。投与量ならびに投与方法であるが1日1回の経口投与とし1回の投与量は200 mgで5日間投与とした。臨床効果, 細菌学的効果ならびに本剤投与に伴う副作用あるいは臨床検査値異常の有無の判定等の判定は既に報告した³⁾方法で行った。

II. 結果

1. 基礎的検討

Table 1には GPFX ならびに比較対照4薬剤の各菌種に対する MIC を表示した。まず14株の *mecA* 遺伝子が陰性である *S. aureus* に対する GPFX の MIC は 0.025 μ g/ml から 0.2 μ g/ml に分布し MIC₅₀, MIC₉₀ のいずれも 0.1 μ g/ml であった。一方 *mecA* 遺伝子陽性の 39株の *S. aureus* に対する本剤の MIC は 2峰性に分布し 23株に対しては 0.05 μ g/ml から 0.2 μ g/ml, 16株に対しては 6.25 μ g/ml から 25 μ g/ml の MIC で MIC₅₀ は 12.5 μ g/ml であり MIC₉₀ は 25 μ g/ml であった。対照薬剤との抗菌力の優劣では *mecA* 遺伝子の有無にかかわらず TFLX には若干劣るものの NFLX, OFLX および FLRX よりは優れていた。なおこれら薬剤の *mecA* 遺伝子陽性 39株の *S. aureus* に対する MIC は TFLX においては 3峰性の分布を示したが NFLX, OFLX および FLRX においては GPFX と同様に 2峰性の分布を示していた。

*〒160 東京都新宿区信濃町35

E. coli 37株に対するGPFXのMICは0.006 μ g/mlから0.2 μ g/mlに分布しMIC₅₀は0.025 μ g/ml, MIC₉₀は0.05 μ g/mlでTFLXには若干劣るもののNFLX, OFLXおよびFLRXよりは優れていた。*K. pneumoniae* 19株に対するGPFXのMICは0.025 μ g/mlから0.2 μ g/mlに分布しMIC₅₀は0.05 μ g/ml, MIC₉₀は0.2 μ g/mlで*E. coli*に対するのと同様TFLXには若干劣るもののNFLX, OFLXおよびFLRXよりは優れていた。

2. 臨床的検討

Table 2に投与症例5例の年齢, 性別, 感染症診断名, 基礎疾患, 投与量, 投与方法, 臨床効果, 並びに細菌学

的効果を一括して掲げた。まず年齢分布では24歳から62歳までに分布し性別は男性1例, 女性4例であった。疾患別では3例が急性咽頭炎2例が急性気管炎であった。臨床効果であるが, 第3例の急性咽頭炎がやや有効と判定されたが残る4例は有効と判定された。第3例がやや有効と判定されたのは投与翌日には解熱を得たが投与終了時に咳嗽が残存したためである。ただしその後薬剤の投与は必要としなかった。細菌学的効果は第2例において*Haemophilus influenzae*および*Haemophilus parahaemolyticus*が検出され投与後消失した。残る4例の細菌学的効果は不明であった。本剤によると思われる臨床的

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

Organism (no. of strains)	Drug	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10 ⁸ CFU/ml		
		range	50%	90%
<i>S. aureus mecA</i> (+) (39)	grepafloxacin	0.05~25	0.2	25
	norfloxacin	0.78~100 \leq	12.5	100 \leq
	ofloxacin	0.1~100 \leq	0.78	100 \leq
	tosufloxacin	0.025~12.5	0.2	12.5
	fleroxacin	0.2~100 \leq	1.56	100 \leq
<i>S. aureus mecA</i> (-) (14)	grepafloxacin	0.025~0.1	0.1	0.1
	norfloxacin	0.39~1.56	1.56	1.56
	ofloxacin	0.1~0.39	0.2	0.2
	tosufloxacin	0.01~0.05	0.05	0.05
	fleroxacin	0.2~0.39	0.2	0.39
<i>E. coli</i> (37)	grepafloxacin	0.006~0.2	0.025	0.05
	norfloxacin	0.01~0.78	0.1	0.2
	ofloxacin	0.01~0.39	0.1	0.1
	tosufloxacin	\leq 0.003~0.01	0.006	0.006
	fleroxacin	0.025~0.39	0.1	0.1
<i>K. pneumoniae</i> (19)	grepafloxacin	0.025~0.2	0.05	0.2
	norfloxacin	0.05~0.78	0.1	0.78
	ofloxacin	0.05~0.78	0.1	0.78
	tosufloxacin	\leq 0.003~0.05	0.01	0.05
	fleroxacin	0.05~0.78	0.1	0.78

Table 2. Clinical results of grepafloxacin treatment

case	age sex	diagnosis underlying disease	administration (mg \times times \times days)	organism	clinical response	bacteriological response	side effects
1	49 F	acute laryngitis iron deficiency anemia	200 \times 1 \times 5	NF ND	good	unknown	-
2	58 F	acute laryngitis -	200 \times 1 \times 5	<i>H. influenzae</i> <i>H. parahaemolyticus</i> ND	good	unknown	-
3	61 F	acute laryngitis hypertension	200 \times 1 \times 5	NF NF	fair	unknown	-
4	62 M	acute bronchitis -	200 \times 1 \times 5	NF ND	good	unknown	-
5	24 F	acute bronchitis -	200 \times 1 \times 5	NF ND	good	unknown	-

NF: normal flora ND: not done

Table 3. Clinical laboratory test data before and after administration of grepafloxacin

Case No.	B A	RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Platelet ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	CRP
1	B	397	11.3	34.6	4000	43	25.5	8	6	124	0.5	13.9	0.8	—
	A	402	11.7	36.3	4500	61	24.2	7	6	177	0.3	16.8	1	—
2	B	448	13.2	40.7	3900	60.8	28.9	44	52	368	0.3	14.8	0.8	0.44
	A	468	13.8	42.1	5000	65.2	26.1	19	20	317	0.5	17	0.7	0.07
3	B	515	14.9	42.7	8500	76	24.1	16	19	248	0.4	15.1	0.8	0.11
	A	477	13.6	40.2	6300	70.5	19.8	15	10	196	0.7	12.6	0.7	0.12
4	B	493	15.5	44.8	6500	49	17.2	14	12	125	1.3	16.1	1.4	0.08
	A	486	15	43.4	4400	47.5	18.3	14	17	117	1.2	17.8	1.4	0.02
5	B	496	14.6	43.2	6100	58.6	31.5	9	9	128	0.4	11.9	0.9	0.02
	A	464	13.4	40.8	5900	63.9	29	29	16	107	0.7	8.1	0.8	—

副作用や、Table 3に示したように本剤投与によると考えられる臨床検査値の異常変動は検査した範囲では認められなかった。

Ⅲ. 考 案

新しく開発された経口用キノロン系抗菌薬であるGPFXの基礎的検討を行う目的で*S. aureus*, *E. coli*および*K. pneumoniae*の各々の臨床分離株に対する抗菌力を検討した。その結果いずれの菌種に対しても本剤はTFLXには若干劣るもののOFLXおよびFLRXよりは優れていた。一方、*mecA*遺伝子陽性の39株の*S. aureus*に対する本剤のMICは2峰性に分布しており臨床的に期待し得る株とそうでない株が存在し従来の薬剤と同様の成績であった。また臨床的検討もあわせて行い5例中4例が有効であった。しかし対象とした疾患が急性咽頭炎や急性気管支炎でありしかも起因菌が不明である症例が4例も含まれており本系統の臨床治験としては必ずしも適切な症例であると言えるものではなかった事も事実である。しかし*H. parahemolyticus*はともかくとして少なくとも*H. in-*

*fluenzae*は起因菌として良いであろう。結論として、基礎的検討を行った3菌種を起因菌とする症例もなく現段階で本剤の臨床的有用性を論じることは困難であるが、臨床的に特記すべき重大な副作用や本剤の投与によると考えられる臨床検査値の異常変動もなかったことは、適切な症例を選択することにより本剤の臨床的有用性を正しく判断しうる可能性を示唆するものと考えられる。

文 献

- 1) Kobayashi Y, Kizaki M, Kawakami Y, Uchida H and Ikeda Y: Assessment of oxacillin salt agar for detection of MRSA identified by presence of the *mecA* gene. J Hosp Infect 23: 279~285, 1993
- 2) 日本化学療法学会：最少発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 小林芳夫, 小川哲平, 木崎昌弘, 藤森一平：Cefdinirに関する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37(S-2): 370~376, 1989

Bacteriological and clinical studies on grepafloxacin

Yoshio Kobayashi, Hiroshi Uchida, Shigehisa Mori[#], Masahiro Kizaki and Yasuo Ikeda

Division of Microbiology, Clinical Laboratories and Department of Internal Medicine, Keio University

35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

(*Present: Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, Saitama Medical Center)

The *in vitro* activity of grepafloxacin (GPFX), a newly developed quinolone for oral use, was studied by determining minimum inhibitory concentration by an agar two-fold dilution method. GPFX was not active against 16 of 39 strains of *Staphylococcus aureus* with the *mecA* gene but showed excellent activity against strains of *S. aureus* without the *mecA* gene, against which the MIC of this drug ranged from 0.025 to 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. GPFX was more active than norfloxacin, ofloxacin and fleroxacin but less active than tosufloxacin against not only *S. aureus* but also *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The MICs of GPFX ranged from 0.006 to 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ against *E. coli* and from 0.025 to 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ against *K. pneumoniae*. Among 3 patients with acute laryngitis and 2 with acute bronchitis, 4 were successfully treated by administration of 200 mg once a day of GPFX. Neither significant side effects nor abnormalities of laboratory data were detected after administration of GPFX.