Grepafloxacinの抗菌力と慢性気道感染を主対象とした臨床的検討

小田切繁樹・鈴木周雄・高橋　宏・高橋健一
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

新しく開発された経口用ニューキノロン薬であるgrepafloxacin (GPFX) の臨床分離株に対する抗菌力をofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), fleroxacin (FLRX) と比較検討した。

グラム陽性菌に関しては，MSSA，MRSAおよび*Streptococcus pneumoniae*に対するGPFXの抗菌力は全て比較薬中SPFXとともに最も優れていた。

グラム陰性菌に関しては，*Klebsiella pneumoniae*についてはCPFXに若干劣るものの十分な抗菌力を有し，*Haemophilus influenzae*については比較薬と同等で，*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*についてはSPFXと同等に最も優れていた。*Pseudomonas aeruginosa*についてはCPFXには若干劣るもののその他の比較薬より優れていた。

また，慢性気道感染を主とする呼吸器感染症患者20例に対してGPFXを経口投与して，本薬の臨床的効果と安全性について検討した。臨床効果は，有効17例，やや有効3例で有効率85.0%であった。細菌学的には，12例より13株の起炎菌 (*P. aeruginosa* 5株，*S. pneumoniae*・*H. influenzae*各2株，*K. pneumoniae*・*Aeromonas hydrophila*・*Proteus vulgaris*・*Xanthomonas maltophilia* 各1株) を特定し，これら13株に対する本薬の細菌学的効果は，53.8%の消失率であった。

副作用は3例に発現 (発現率15.0%) し，その内容は眩暈，眠気・しびれ感，膨疹各1例であった。臨床検査値異常は2例に発現 (発現率10.0%) し，その内容は血清 GOT・GPT・Al-P上昇と尿中ウロビリノーゲン増加各1例であった。

Key words：grepafloxacin, 抗菌力，呼吸器感染症

Grepafloxacin (GPFX) は新しく大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン薬であり，キノロン環に直接メチル基を導入することに着目し，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。

本薬は幅広い抗菌スペクトラムを示し，特に従来の同系薬において不十分であった*Streptococcus pneumoniae*をはじめとするグラム陽性菌，嫌気性菌，マイコプラズマ，クラミジアなどに対して強い抗菌力を有している。本薬を経口投与した際，血中濃度は速やかに上昇し，その半減期は10～12時間と長く，尿中には約10%が回収され，主として胆汁に排泄されることが確認されている。また，動物では肺をはじめとする諸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。以上より，呼吸器感染症に対するGPFXの高い有用性が期待される。

今回，我々は呼吸器感染症患者由来の臨床分離株に対するGPFXの抗菌力を同系他薬と比較検討し，あわせて慢性気道感染を主対象に本薬の臨床的有用性を検討したので報告する。

I．呼吸器感染症患者由来の臨床分離株に対する抗菌力の検討

1．材料および方法

1994年3月から4月に当科呼吸器感染症患者より分離された*Staphylococcus aureus* 19株，*S. pneumoniae* 12株，*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* 4株，*Haemophilus influenzae* 8株，*Klebsiella pneumoniae* 8株および*Pseudomonas aeruginosa* 21株の計72株を使用した。これら菌株に対するGPFXと比較対照薬としてのofloxacin (OFLX)・ciprofloxacin (CPFX)・sparfloxacin (SPFX)・fleroxacin (FLRX) などの最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法規定の寒天平板希釈法により行った。なお，*H. influenzae*については5% fildes enrichmentを，*S. pneumoniae*と*M*(*B*). *catarrhalis*については5%ヒツジ脱繊維血をそれぞれ培地中に添加した。また，*S. aureus*に関してはmethicillin (DMPPC) のMICも同時に測定した。

2．結果

以上の72株に対するニューキノロン薬 5剤の抗菌力の一覧をTable 1に示した。

*〒236 横浜市金沢区富岡東6-16-1

これらを各菌株別にみると，*S. aureus* 19株では，これをDMPPCに対するMICにより12.5μg/ml未満または以上に分類するとMethicillin-susceptible *S. aureus*(MSSA) 7株とMethicillin-resistant *S. aureus*(MRSA) 12株であり，MSSA 7株に対するGPFXのMICは12.5μg/mlの1株を除いては0.1μg/ml以下で，比較薬中優れておりSPFXと同程度であった。12.5μg/mlの1株は他のキノロン薬も6.25～100μg/mlでありキノロン薬に対する感受性が低かった。MRSA 12株については，0.1～25μg/mlに分布し，比較薬中SPFXとともに優れていた。

同様に，*S. pneumoniae* 12株については，0.1～3.13μg/mlに分布し，MIC_{50}が0.1μg/ml，MIC_{90}が0.78μg/mlと最も優れていた。

M(B). catarrhalis 4株については，全株が0.013μg/mlでSPFXと同様に優れていた。

H. influenzae 4株については，≦0.006～0.013μg/mlに分布し比較薬に対して同等以上に優れていた。

K. pneumoniae 8株については，0.05～0.2μg/mlに分布し，CPFXには若干劣るものの十分な抗菌力を有していた。

P. aeruginosa 21株については，0.2～＞100μg/mlに分布し，MIC_{50}が0.39μg/ml，MIC_{90}が12.5μg/mlとCPFXには若干劣るものの，その他の比較薬より優れていた。尚，*P. aeruginosa* 21株中GPFXのMICが＞100μg/mlであった1株は，他の比較薬も＞100μg/mlと高度のキノロン耐性株であった。

Ⅱ. 臨床的検討

1. 対象および方法

1) 対象

1990年10月から1992年2月までに当科を受診して，本治験に同意の得られた20名の呼吸器感染症患者であった(Table 2)。

Table 1. Antibacterial activitiy of grepafloxacin and other antibiotics against clinical isolates

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC (μg/ml) Inoculum size 10^6 CFU/ml		
		range	50%	90%
Methicillin-susceptible *S. aureus* (7)	grepafloxacin	0.025～12.5	0.05	12.5
	ofloxacin	0.2～25	0.39	25
	ciprofloxacin	0.39～100	0.39	100
	sparfloxacin	0.025～6.25	0.05	6.25
	fleroxacin	0.39～100	0.78	100
	methicillin	1.56～3.13	1.56	3.13
Methicillin-resistant *S. aureus* (12)	grepafloxacin	0.1～25	12.5	12.5
	ofloxacin	0.78～100	25	100
	ciprofloxacin	3.13～＞100	50	100
	sparfloxacin	0.1～100	6.25	100
	fleroxacin	3.13～＞100	＞100	＞100
	methicillin	12.5～＞100	＞100	＞100
S. pneumoniae (12)	grepafloxacin	0.1～3.13	0.1	0.78
	ofloxacin	0.78～12.5	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78～12.5	1.56	3.13
	sparfloxacin	0.1～3.13	0.2	0.78
	fleroxacin	3.13～50	6.25	12.5
M(B). catarrhalis (4)	grepafloxacin	0.013～0.013	0.013	0.013
	ofloxacin	0.05～0.1	0.05	0.1
	ciprofloxacin	0.025～0.05	0.05	0.05
	sparfloxacin	≦0.006～0.013	0.013	0.013
	fleroxacin	0.1～0.2	0.1	0.2
H. influenzae (8)	grepafloxacin	≦0.006～0.013	≦0.006	0.013
	ofloxacin	0.013～0.025	0.025	0.025
	ciprofloxacin	≦0.006～0.013	≦0.006	0.013
	sparfloxacin	≦0.006～0.025	≦0.006	0.025
	fleroxacin	0.025～0.05	0.05	0.05
K. pneumoniae (8)	grepafloxacin	0.05～0.2	0.05	0.2
	ofloxacin	0.1～0.2	0.1	0.2
	ciprofloxacin	0.025～0.05	0.05	0.05
	sparfloxacin	0.05～0.2	0.05	0.2
	fleroxacin	0.1～0.2	0.2	0.2
P. aeruginosa (21)	grepafloxacin	0.2～＞100	0.39	12.5
	ofloxacin	0.78～＞100	1.56	25
	ciprofloxacin	0.1～＞100	0.2	6.25
	sparfloxacin	0.39～＞100	0.78	12.5
	fleroxacin	0.78～＞100	1.56	50

疾患別では，気管支拡張症9例，慢性気管支炎8例，びまん性汎細気管支炎(DPB)・感染を伴った肺線維症各1例と肺炎1例であった。患者背景では，外来15例(うち2例は途中入院)・入院5例，年齢は42～78歳(平均63.3歳，65歳以上10/20)，性別は男子13例・女子7例，基礎疾患は肺結核症(V型)4例，糖尿病(コントロール不良)・肺線維症各1例，合併症は呼吸不全・高血圧症各2例，悪性リンパ腫1例，肺結核症(V型)・鉄欠乏性貧血，高血圧症・狭心症，呼吸不全・結核性膿胸の各1例であった。

2) 用法・用量

本薬の投薬方法は200mg(分1)2例，300mg(分1)14例，200mg(分2)1例，300mg(分2)1例および400mg(分2)2例で，投与期間は4～15日間であり，総投与量は1.2g～5.6gであった。

3) 効果判定基準，副作用の検討

臨床効果判定基準は，体温，白血球の数・像，赤沈，CRP，胸部X線像，咳嗽，喀痰の量・性状，分離菌の消長，呼吸困難の有無等を参考として著効(excellent)，有効(good)，やや有効(fair)，無効(poor)，不明(unknown)の5段階に判定した。

細菌学的効果の判定は本薬投与前後の喀痰からの検出菌の消長を基にして消失(eradicated)，減少(decreased)，不変(unchanged)，菌交代(replaced)，不明(unknown)と判定した。

副作用は自他覚症状をもとに判定し，臨床検査値異常の有無は，末梢血，尿，血液生化学的肝・腎機能などの検査を行い判定した。

2. 成績

1) 臨床効果

症例の一覧をTable 2に示した。20例全体の臨床効果は，有効17例，やや有効3例で，有効率は85.0%(17/20)であった。投与量別にみると，200mg(分1)2例では有効1例・やや有効1例，300mg(分1)14例では有効12例・

Table 2-1. Summary of patients treated with grepafloxacin for respiratory infection

Case no.	Age Sex	Out[1)] In[1)]	Diagnosis (severity)	Underlying disease (complication)	Treatment			Causative organism before ↓ after	Effect			Side effects, laboratory abnormalities
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)		clinical effect	bacterio-logical effect	X-ray (chest)	
1	62 F	out	bronchiectasis + infection (mild)	—	300 × 1	14	4.2	(NE) ↓ (NF)	good	unknown	improved	—
2	48 F	out	bronchiectasis + infection (moderate)	—	300 × 1	12	3.6	*P. aeruginosa* (++) ↓ *P. aeruginosa* (+++)	good	unchanged	improved	—
3	57 M	out ↓ in	bronchiectasis + infection (moderate)	p.tbc. (V) (chronic respiratory failure, tuberculous empyema)	300 × 1	14	4.2	(NF) ↓ (NF)	good	unknown	improved	—
4	42 M	out	bronchiectasis + infection (moderate)	—	300 × 1	14	4.2	*P. aeruginosa* (+++) ↓ *P. aeruginosa* (++)	fair	decreased	improved	—
5	61 M	in	bronchiectasis + infection (moderate)	p.tbc. (V) (chronic respiratory failure)	300 × 1	5	1.5	*A. hydrophila* (++) *P. vulgaris* (++) ↓ (−)	good	eradi-cated	unchanged	urobilinogen↑
6	68 F	out	bronchiectasis + infection (moderate)	—	300 × 1	4	1.2	*H. influenzae* (+++) ↓ (−)	good	eradi-cated	improved	—
7	53 M	out	bronchiectasis + infection (moderate)	(p.tbc. (V))	300 × 1	7	2.1	*K. pneumoniae* (+++) ↓ *K. pneumoniae* (+)	good	decreased	improved	—
8	54 F	out	bronchiectasis + infection (moderate)	(hypertension)	200 × 2	5	1.6	*S. pneumoniae* (+++) ↓ (−)	good	eradi-cated	improved	dizziness
9	63 F	out	bronchiectasis + infection (moderate)	—	300 × 1	8	2.4	*X. maltophilia* (++) ↓ *X. maltophilia* (++)	good	unchanged	improved	—

1) Out: outpatient, In: inpatient p.tbc.: pulmonary tuberculosis NE: not examinable NF: normal flora

やや有効2例，200mg(分2)1例・300mg(分2)1例・400mg(分2)2例の計4例は全例有効であった。疾患別では，気管支拡張症9例では有効8例・やや有効1例，同様に慢性気管支炎8例では有効7例・やや有効1例，DPB 1例と感染を伴った肺線維症の各1例は共に有効，肺炎1例はやや有効であった(Table 3)。

2) 細菌学的効果

口腔を経て喀出された喀痰の培養にて20例中12例より13株の起炎菌を特定した。これら13株の細菌学的効果をTable 4に示した。

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *Aeromonas hydrophila*, *Proteus vulgaris*の 4菌種は本化療にて全株(6株)消失(うち，*H. influenzae* 1株は*Xanthomonas maltophilia*に交代)したが，*K. pneumoniae* 1株は減少，*P. aeruginosa* 5株は消失は 1株にとどまり，減少1株と不変3株で，*X. maltophilia* 1株も不変であった。

以上，13株全体の消失率は53.8%(7/13)であった。

3) 副作用

副作用は3例に発現(発現率15.0%)し，その内容は眩暈，眠気・しびれ感，膨疹の各1例であった。眩暈は中等度で本薬中止(患者自身の判断)にて速やかに消失し，眠気・しびれ感は本薬を中止することなく継続服薬が可能であり，これら症状は服薬終了後に消失した。膨疹は重度で本薬中止と抗ヒスタミン薬・グリチルリチン投与にて消失した。

臨床検査値異常は 2例に発現(発現率10.0%)し，その

Table 2-2. Summary of patients treated with grepafloxacin for respiratory infection

Case no.	Age Sex	Out[1)] In[1)]	Diagnosis (severity)	Underlying disease (complication)	Treatment			Causative organism before ↓ after	Effect			Side effects, laboratory abnormalities
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)		clinical effect	bacterio-logical effect	X-ray (chest)	
10	53 M	out	chronic bronchitis (severe)	(semi-respiratory failure)	300 × 1	11	3.3	*P. aeruginosa* (+++) ↓ *P. aeruginosa* (+++)	good	unchanged	unchanged	—
11	78 M	in	chronic bronchitis (moderate)	—	300 × 1	14	4.2	(NF) ↓ (NF)	good	unknown	improved	—
12	67 F	out	chronic bronchitis (moderate)	(hypertension)	300 × 1	14	4.2	*P. aeruginosa* (+) ↓ (−)	good	eradi-cated	unchanged	—
13	68 M	out	chronic bronchitis (moderate)	(hypertension, angina pectoris)	300 × 1	7	2.1	*S. pneumoniae* (+++) ↓ (−)	good	eradi-cated	improved	—
14	68 M	out	chronic bronchitis (moderate)	(malignant lymphoma)	200 × 1	6	1.2	(NF) ↓ (NE)	good	unknown	improved	—
15	76 M	out ↓ in	chronic bronchitis (moderate)	(p.tbc. postop. (V))	300 × 1	7	2.1	(NF) ↓ (NF)	fair	unknown	improved	—
16	75 M	in	chronic bronchitis (moderate)	(p.tbc. (V)/iron deficiency anemia)	200 × 2	15	5.6	*P. aeruginosa* (++) ↓ *P. aeruginosa* (++)	good	unchanged	improved	drowsiness, numbness
17	61 M	out	chronic bronchitis (moderate)	—	100 × 2	7	1.4	(NF) ↓ (NF)	good	unknown	unchanged	—
18	65 M	in	DPB (moderate)	—	300 × 1	9	2.7	*H. influenzae* (+++) ↓ *X. maltophilia* (++)	good	replaced	improved	—
19	75 M	in	PF + infection (moderate)	PF	150 × 2	9	2.4	(NF) ↓ (NF)	good	unknown	improved	wheal, GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
20	74 F	out	pneumonia (moderate)	diabetes mellitus	200 × 1	14	2.8	(NE) ↓ (NF)	fair	unknown	improved	—

1) Out: outpatient, In: inpatient　p.tbc.: pulmonary tuberculosis　DPB: diffuse panbronchiolitis　PF: pulmonary fibrosis
NE: not examinable　NF: normal flora

内容は尿中ウロビリノーゲン軽度増加と血清 GOT・GPT・Al-Pの中等度上昇の各1例であったが，何れも臨床的には問題はなく，本薬中止後に正常に復した。

Ⅲ. 考　　案

現今の外来呼吸器感染症(以下RTI)に対するニューキノロン薬(NQ薬)の汎用には目を見張るものがある。これは，言うまでもなくNQ薬の優れた抗菌力と抜群の気道移行性によることは論を待たないが，一部には不適切な選択・投与も含まれている。この不適切な投薬は無用な抗菌薬投与とNQ薬の連鎖球菌属に対する抗菌力の不十分さを考慮せずしてこれが投与されている場合である。基本的には，連鎖球菌属に対するNQ薬の不十分な抗菌力こそが，これが最重要菌である急性RTIに対してNQ薬を第一選択する道を閉ざしている核心点であり，従って，本菌に対する抗菌力の増強を図ることはNQ薬の開発上，最重要事項の一つとなっている。

GPFXの本菌に対する抗菌力は，当科RTI患者由来の12株では，既述の如くそのMICは0.1～3.13μg/mlに分布し，MIC_{50}が0.1μg/ml，MIC_{90}が 0.78μg/mlと同系比較薬のOFLX，CPFX，SPFX，FLRXの中で最も優れていた(Table 1)。このうち，SPFXはtosufloxacin(TFLX)と並び既に上市下の同系薬の中では，本菌を含むGPCに対する優れた抗菌力から，急性RTIに対する第一選択も可能とされているものである。GPFXの優れた抗菌力は*S. pneumoniae*にとどまらず，他のGPC即ちMSSA，MRSAに対してもTable 2にみる如く，SPFXと共に他の比較薬より優れていた。以上は，自験例の成績であるが，本薬のGPCに対する優れた抗菌力は広く，本薬の新薬シンポジウムの資料成績でも認められている。それによれば，臨床分離のMSSA，*S. pneumoniae*，*Streptococcus pyogenes*，*Enterococcus faecalis*等のグラム陽性球菌株に対する本薬の抗菌力は，norfloxacin(NFLX)，OFLX，enoxacin(ENX)，CPFXより優れており，MRSAに対しても強い抗菌力が示されている[1]。更に本薬は体内動態的にも，マウス等の肺組織へは血中の約10倍の移行を示し[1,2]，慢性気道感染患者においても血中から喀痰への移行比は約160～250%と同系他薬よりも更に良好な移行を認めている[1]。動物実験でも，マウス全身感染症における同系他薬に優る本薬の*in vivo*での治療成績は，上述の優れた抗菌力と極めて良好な体内動態を反映したものと思われるが，本薬にはこの他，多形核白血球内への高いとりこみ[3]やマクロファージ食菌能に対する協力作用がある[1]。これらは，本薬のヒトRTIに対する優れた臨床効果を広く，強く期待させるものである。

現在上市下のニューキノロン薬(除，TFLX・SPFX)のRTIにおける適正第一選択は慢性気道感染であるが，

Table 3. Clinical effect classified by diagnosis

Diagnosis		Clinical effect					Total	Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	unknown		
Airway infection	bronchiectasis + infection		8	1			9	8/9
	chronic bronchitis		7	1			8	7/8
	diffuse panbronchiolitis		1				1	1/1
	PF + infection		1				1	1/1
Pneumonia				1			1	0/1
Total			17	3			20	17/20 (85.0)

Table 4. Bacteriological effect on causative organisms

Causative organism	No. of strains	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	unchanged	replaced	
S. pneumoniae	2	2				2/2
H. influenzae	2	1			1	2/2
K. pneumoniae	1		1			0/1
A. hydrophila	1	1				1/1
P. vulgaris	1	1				1/1
P. aeruginosa	5	1	1	3		1/5
X. maltophilia	1			1		0/1
Total	13	6	2	4	1	7/13 (53.8)

本薬は，*S. pneumoniae*を中心とするGPCに対する優れた抗菌力より急性RTIに対しても十分第一選択となり得るわけである。特に，抗菌力・気道移行性の面でTFLX，SPFXより勝っているので，現段階では急性RTIに対して同系薬の中ではトップにランクしてよいであろう。一方，慢性RTIにおいては，NQ薬のすべてが第一選択となり得るが，①気道移行性は本薬がNQ薬の中で最も優れている，②*S. pneumoniae*は一般に急性RTIでは最主要菌であるが，慢性RTIにおいても，*H. influenzae*に次いで頻度の高い菌である等を考慮するならば，本薬は慢性RTIにおいてもNQ薬の中で最も良好な成績が期待できることになるわけである。以上をふまえて，慢性気道感染を主対象とした本治験成績を検討してみよう。

今回，我々は既述の如く20例のRTIに本薬を投与したが，疾患的には慢性気道感染が実に19例(感染重症度からみると軽症1，中等症16，重症2)と殆ど大部分を占め，

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

Case no.		RBC ($\times 10^4/mm^3$)	WBC ($/mm^3$)	Hb (g/dl)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/mm^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR [60 min]	CRP
1	B	470	5300	13.8	3.5	26.6	23	21	96	22	0.7	12	−0.99
	A	449	7800	12.9	1.5	22.7	24	9	77	12	0.7	11	−0.39
2	B	497	7700	14.9	2	34	22	11	58	12	0.8	25	1.37
	A	483	5800	14.3	3.5	35.3	29	17	59	11	0.8	13	0.29
3	B	470	15500	14.4	0	25.5	30	12	80	14	1.1	22	16.41
	A	423	7300	12.8	1.5	40	34	13	55	12	0.9	8	−0.25
4	B	554	9000	15.6	1	31.9	19	11	89	14	0.9	65	0.27
	A	542	8600	15.5	1	33.1	35	24	113	9	0.9	22	−0.26
5	B	445	11700	13.7	0	17.8	29	14	90	15	0.8	16	−0.28
	A	424	3900	13.2	8	18.8	26	12	84	16	0.9	9	0.15
6	B	450	11800	14.1	2	22.3	32	22	121	15	1	36	7.64
	A	449	4400	14.3	6	27.4	35	32	135	17	1	28	—
7	B	406	10700	13	1	25.2	108	87	87		1	28	1.39
	A	418	4200	13.5	2	26.3	64	63	72		1.2	24	0.1
8	B	447	9800	13.8	0.5	26.5	24	8	86		1	57	4.13
	A	465	6200	14.1	1	36.4	29	11	90	13	1	46	0.08
9	B	480	7400	13.5	0.5		22	7	55	14	0.6	30	5.19
	A	448	3400	12.9	4		25	6		11	0.8	12	−0.25
10	B	525	19500	13.7	3.5	42.9	26	14	104	8	1	52	9.06
	A	501	11400	13.1	2.5	40	24	6	98	9	1	54	3.92
11	B	458	9800	15.7	1	10.1	28	6	76	19	1	44	17.73
	A	425	3800	14.4	2.5	20.5	24	15	63	16	1	9	−0.32
12	B	460	11000	13.9		21.8	28	14	120	16	0.9	19	−0.68
	A	459	10700	14.2		23.7	31	11	109	14	1	11	−0.35
13	B	512	12800	15.9	1	18.3	20	19	86	18	1.1	39	11.32
	A	539	6400	16.6	1.5	26.3	25	18	87	20	1.1	18	1.97
14	B	430	10400	14.4	22	31.1	25	11	89	19	1.1	44	6.01
	A	431	10400	14.3	4.5	35.4	26	13	88	21	1.4	22	0.33
15	B	578	5500	17.7		23.5	104	22	94	24	1.5	13	7.7
	A	505	4400	15.2	1	18.1	43	25	84	19	1.5	28	6.19
16	B	395	6200	8.8	2	20.6	16	5	76	10	0.8	61	9.07
	A	428	6600	9.5	2	26.4	20	8	86	15	1	49	1.26
17	B	464	10000	15.5	1	30	49	51	68	14	1	13	0.82
	A	453	9300	14.7	1	30.3	43	50	73	15	1	14	1.09
18	B	420	9200	12.8	4.5	22.9	58	45	219	24	1.3	97	18.79
	A	425	5500	12.9	5	30.9	23	13	123	22	1	48	—
19	B	344	12500	10.5	4	49.8	161	116	184	13	0.9	81	10.8
	A	348	9700	10.4	8	44.6	54	64	139	9	1	74	6.14
20	B	332	8400	10.1	1.5	42.9	26	14	104	8	1	52	9.06
	A	337	10200	10.7	5.5	38.1	19	11	89	14	0.9	65	0.27

B: before　A: after

この有効率は89.5％(17/19)と極めて良好であったが，これは新薬シンポジウムの慢性気道感染の有効率85.6％(208/243，243例の感染重症度は軽症123，中等症118，重症2)に若干優る成績(感染重症度よりみて)であった。勿論，両群は症例数や背景が異なるため単純な比較はできないが，何れにせよ両群ともに良好な成績であることには間違いはない。株数が5株と最も多かった緑膿菌の成績は，有効4例・やや有効1例(臨床効果)と消失1株・減少1株・不変3株(細菌学的効果)であった。固より，慢性気道感染は気道の解剖学的変化を基盤として感染が続発性に反復し，この修復による繊維化の進展により全身投与では十分な抗菌薬病巣濃度が得られ難い疾患背景を有し，陳旧化に伴って緑膿菌感染へと交代・進展して難治となる。緑膿菌感染は斯様な背景で成立し，他菌に比し劣る抗菌力と本菌の易耐性化が相俟って，この治療成績は一般に不良である。これは，新薬シンポジウムの本菌例に対する有効率76.3％(29/38)・菌消失率27.8％(10/36)とほぼ同様の成績(勿論，背景・症例数の異なる両群は単純には比較できないが)であるが，経口単薬による緑膿菌性慢性気道感染の臨床成績としてはかなり良好であり，細菌学的にも必ずしも不良とはいえないであろう。

*K. pneumoniae*の1例は，有効(臨床効果)・減少(細菌学的効果)であった。本例は53歳，男子，気管支拡張症の急性増悪例(感染重症度は中等度)で，本薬を300mg・分1投与した。背景的にも大きな問題はなく，本薬の本菌に対する抗菌力からすれば除菌が得られる可能性は高いと考えられるが，本菌株でもMIC 3.13μg/mlの株もある[1](本株に対する本薬のMICは不明)ので本例がたまたまMICの不良な株であったのかも知れない。

*X. maltophilia*の1例は，有効(臨床効果)・不変(細菌学的効果)であったが，本例は本治験前に緑膿菌より本菌への菌交代症を発症した例であり，背景的に菌消失に至らしめる薬剤病巣内濃度が得られなかったためであろう。

原因菌を特定できなかったものは7例(除，肺炎例)あり，これらの臨床効果は，有効6例・やや有効1例とまずまずの成績であった。本薬はGPCにも嫌気性菌にも良好な抗菌力を有するので，上記の成績はこれを反映したもの(一般に“原因菌を特定できなかった症例の真の原因菌は球菌か嫌気性菌の可能性が高い”と言われている)であろう。やや有効の1例は，76歳と高齢で既往の右肺結核症に対し胸郭形成術を受け残存肺は代償性に気腫化に進展し，本薬の有効病巣内濃度が得られなかった可能性が考えやすい。慢性気道感染以外の肺炎1例(感染重症度は中等症)は，74歳と高齢でコントロール不良の糖尿病があり，これが本肺炎症例の基礎疾患と理解できる症例で，本薬の投与は200mg・分1・14日で，原因菌は不明である。胸部画像的には本薬の病巣濃度を阻害する所見は認められないので，やはりコントロール不良の糖尿病の存在がこの結果の主因と考えられる。

副作用は，既述の如く3例に発現し，この2例は神経症状であった。これらの本薬用量は何れも1日量400mg・分2で，このうちの1例は本系薬剤の副作用の中で最も注意すべき眩暈であった。そこで，これについて新薬シンポジウムでの集計成績をみると，本薬の安全性評価可能症例数は1363例であり，このうち1日量300mg・分1は439例[RTI 270例(open 129＋DFS 41＋DBT 100)＋UTI 89例＋外科37例＋婦人科25例＋耳鼻科18例]，400mg・分2は39例(RTI 17例＋外科22例)，600mg・分2は3例(RTI 2例＋外科1例)と計481例あるが，ふらふら感・めまい感の発現例は僅か6例に過ぎず，その発現率は0.4％(6/1363)と低率であった。その6例を1日用量別にみると，100mg・1例，200mg・1例，300mg・3例，400mg・1例と必ずしも用量依存性ではなかった。かかる発現状況ならば既に上市下の同系他薬と比べても決して高い発現ということではない。臨検値異常も既述の如く2例に発現したが，その内容・程度も同系他薬でも通常みられるものであり，臨床的に問題となるものではない。

以上を総括すれば，本薬は肺炎球菌を中心とするグラム陽性菌に対する抗菌力の増強に加え，一段と良好になった気道移行性を踏まえて，慢性気道感染全域に対してのみならず，広く，急性RTIに対しても十分に有用性を期待できる抗菌薬となろう。

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) Tira K, Koga H and Kohno S: Accumulation of a new developed fluoroquinolone, OPC-17116, by human polymorphonuclear leukocytes. Antimicrob Agents Chemother 37: 1877～1881, 1993

Antimicrobial effect of grepafloxacin and its clinical study in patients with chronic airway infection

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi and Kenichi Takahashi
Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

The antimicrobial effect of grepafloxacin (GPFX), a newly developed quinolone derivative for oral use, on clinicaly isolated strains was examined in comparison with those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), and fleroxacin (FLRX). The antimicrobial effects of GPFX on MSSA, MRSA and *Streptococcus pneumoniae* among gram-positive bacilli were, like SPFX, superior to those of other tested drugs. In the case of gram-negative bacilli, the antimicrobial effect of GPFX was sufficient on *Klebsiella pneumoniae* although slightly inferior to CPFX, almost equal to those of other drugs on *Haemophilus influenzae*, and superior to those of other drugs on *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, similar to the findings for SPFX. Against *Pseudomonas aeruginosa*, the antimicrobial effect was superior to that of the others but was slightly inferior to CPFX.

GPFX was orally administered to 20 patients with respiratory infection, mainly consisting of chronic airway infection, to examine its clinical efficacy and safety. The clinical result was effective in 17 cases and slightly effective in 3 cases, an efficacy rate of 85.0%. Bacteriologically, 13 pathogenic strains (*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Aeromonas hydrophila*, *Proteus vulgaris*, *K. pneumoniae* and *Xanthomonas maltophilia*) were specified from 12 cases. Based on the bacteriological effect of GPFX on these 13 strains, the elimination rate was calculated as 53.8%. Side effects were observed in 3 cases (incidence: 15.0%): vertigo, drowsiness/numbness and wheal in 1 case each. Abnormal laboratory values were observed in 2 cases (incidence: 10.0%): increased serum GOT/GPT/Al-P and increased urinary urobilinogen in 1 case each.