

Grepafloxacinの呼吸器感染症に対する基礎的・臨床的検討

沖本二郎・守屋 修・二木芳人・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口キノロン系合成抗菌薬grepafloxacin (GPFX) について基礎的、臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1. GPFXのmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*に対するMIC₉₀ rangeは0.025~0.2 μ g/mlに分布し, ofloxacin (OFLX) ならびにnorfloxacin (NFLX) より優れ, tosufloxacin (TFLX) ならびにciprofloxacin (CPFX) とほぼ同等あるいはそれ以上であった。Methicillin-resistant *S. aureus*に対するGPFXのMIC₅₀は0.2 μ g/mlともしっかりと優れ, MIC₉₀はTFLXに次ぐ25 μ g/mlであった。*Pseudomonas aeruginosa*に対するMIC₅₀およびMIC₉₀は, TFLXよりは劣るものの, CPFXと同等のそれぞれ0.78 μ g/mlおよび3.13 μ g/mlの抗菌力を示した。

2. *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*に対するMICは, 0.03~0.125 μ g/mlであり, TFLX, OFLXなど既存のニューキノロン薬に勝る成績であった。

3. 臨床効果の検討では, 肺炎および慢性気道感染症の13例の呼吸器感染症に対して, 著効3例, 有効5例, やや有効1例, 無効3例, 判定不能1例であり, 有効率は67% (8/12)であった。

細菌学的検討では, 起炎菌の分離された10例について, 消失4例, 減少または部分消失4例, 不変1例, 菌交代1例であり, 消失率は50%であった。菌種別にみると, *S. aureus* 4株中3株消失, 1株不変, *S. pneumoniae* 2株中1株消失, 1株不変, *E. coli* 1株消失, *H. influenzae* 3株消失, *K. pneumoniae* 2株中1株消失, 1株不変, *P. aeruginosa* 2株不変であった。

副作用は全例に認められず, 臨床検査値異常は1例に好酸球増多が認められた。

Key words : grepafloxacin, 抗菌力, 呼吸器感染症, 臨床的検討

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, その化学構造は, キノリン骨格の5位にメチル基を, 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新しい物質である。その特徴として *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*等のグラム陽性菌をはじめ, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*等のグラム陰性菌および *Bacteroides*等の嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している。また, 血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) が10~12時間と長いこと, 1日1回投与が可能である¹⁾。

今回私どもは, このGPFXについて各種臨床分離株およびクラミジアに対するMICを測定し, 併せて呼吸器感染症13例に本剤を使用して, その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 研究方法

1) 抗菌力

① 臨床分離株

使用菌株は臨床分離 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20株, methicillin-resistant *S. aureus*

(MRSA) 30株, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*各50株である。

MICの測定は, 日本化学療法学会標準法に従い, MIC 2000 systemを用いて微量液体希釈法で行った。同時に tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) のMICを測定し, 比較検討した。

② クラミジア

使用菌株は *Chlamydia pneumoniae* の1株, *Chlamydia psittaci* の3株, *Chlamydia trachomatis* の3株である。MICの測定は, Hela 229細胞を用いて日本化学療法学会標準法に従って行った。GPFXと同時に, NFLX, OFLX, CPFX, TFLXのMICを測定し比較検討した。

2) 臨床的検討

対象は川崎医科大学呼吸器内科を受診した呼吸器感染症患者13例であり, 口頭または文書で本試験参加の同意の得られた, 男性4例, 女性9例, 年齢は36歳から78歳であった。疾患の内訳は, 肺炎4例, 慢性気道感染症9例 (慢性気管支炎5例, 気管支拡張症2例, 陳旧性肺結

核症1例, 肺線維症1例)である。これらに対し, GPFX 1日1回100~300mgを5~14日間使用し臨床的有用性を検討した。臨床効果は発熱, 喀痰性状, 胸部X線所見, 赤沈値, CRP値, 白血球数の改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair)および無効(poor)の4段階に判定した。さらに本剤投与中の自他覚症状, 投与前後の臨床検査成績についても検討し, 安全性を評価した。

II. 成 績

1) 抗菌力

① 臨床分離株

各種臨床分離株のMICのrangeおよびMIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

MSSA, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. calcoaceticus*に対するGPFXのMIC₉₀は0.025~0.2μg/mlという低値に分布し, OFLXおよびNFLXより優れ, おおむねTFLXおよびCPFXと同等あるいはそれ以上の抗菌力を示した。MRSAに対するMIC₅₀ 0.2μg/mlは比較薬剤中もっとも優れ, MIC₉₀もTFLXに次ぐ25μg/mlを示した。*P. aeruginosa*

に対するMIC₅₀は, TFLX, CPFXに次ぐOFLXと同等の0.78μg/mlを示し, MIC₉₀は, TFLXに次ぐCPFXと同等の3.13μg/mlを示した。

② クラミジア(Table 2)

GPFXの各種クラミジアに対するMICは, 0.03~0.125μg/mlと極めて優れた抗菌力を有していた。また同時に測定したNFLX, OFLX, CPFX, TFLXの既存のニューキノロン薬に比し最も低いMICを示した。

2) 臨床的検討

GPFX投与症例の性, 年齢, 診断名, 分離菌, 投与量, 投与日数, 細菌学的効果, 臨床効果ならびに副作用をまとめてTable 3に示し, 本剤投与前後の臨床検査成績はTable 4に示した。

肺炎4例に対し, GPFX 1日1回200mgを7~14日間使用し, 著効1例, 有効2例, 判定不能1例であった。細菌学的には, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*の各1株が分離され, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*はともに消失し, *P. aeruginosa*は減少した。

慢性気道感染症9例に対し, GPFX 1日1回100mg~

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to grepafloxacin and other new quinolones

Organism (No. of strains)	Drug	Range	MIC (μg/ml)	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSSA (20)	grepafloxacin	0.025~0.1	0.05	0.1
	tosufloxacin	0.05~0.2	0.05	0.1
	ciprofloxacin	0.2~3.13	0.78	1.56
	ofloxacin	0.39~1.56	0.78	0.78
	norfloxacin	0.2~12.5	1.56	3.13
MRSA (30)	grepafloxacin	0.05~25	0.2	25
	tosufloxacin	0.2~200	0.39	6.25
	ciprofloxacin	3.13~200	6.25	100
	ofloxacin	1.56~100	3.13	25
	norfloxacin	12.5~>200	100	200
<i>K. pneumoniae</i> (50)	grepafloxacin	0.0125~3.13	0.025	0.2
	tosufloxacin	0.0125~1.56	0.05	0.2
	ciprofloxacin	0.0125~6.25	0.025	0.2
	ofloxacin	0.0125~12.5	0.1	0.78
	norfloxacin	0.0125~12.5	0.1	0.78
<i>E. coli</i> (50)	grepafloxacin	0.0125~1.56	0.0125	0.025
	tosufloxacin	0.0125~1.56	0.025	0.05
	ciprofloxacin	0.0125~0.78	0.0125	0.025
	ofloxacin	0.0125~1.56	0.1	0.1
	norfloxacin	0.0125~3.13	0.05	0.1
<i>P. aeruginosa</i> (50)	grepafloxacin	0.0125~6.25	0.78	3.13
	tosufloxacin	0.0125~3.13	0.2	1.56
	ciprofloxacin	0.025~25	0.39	3.13
	ofloxacin	0.1~25	1.56	6.25
	norfloxacin	0.1~12.5	0.78	6.25
<i>A. calcoaceticus</i> (50)	grepafloxacin	0.0125~0.39	0.025	0.1
	tosufloxacin	0.0125~0.2	0.025	0.05
	ciprofloxacin	0.05~6.25	0.39	0.78
	ofloxacin	0.1~6.25	0.39	0.78
	norfloxacin	0.39~25	3.13	12.5

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

300mgを5~14日間使用し、著効2例、有効3例、やや有効1例、無効3例であった。細菌学的には、*S. aureus* 4株、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*の各2株、*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* 1株が分離され、*S. aureus* 3株、*H. influenzae* 2株、*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*の各1株が消失したが、*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*の各1株は存続した。

副作用は全例に認められなかった。また、臨床検査値異常は、症例6で好酸球増多を認めたが軽度であり臨床的には特に問題がなかった。

Ⅲ. 考 察

GPFXは、嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、殺菌的に作用する。特に*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*などに対し、既存の同系薬剤よりも優れた抗菌力を有すると報告されている²⁾。

私どもの抗菌力を検討した結果においても、MSSA, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. calcoaceticus*のほとんどの株が0.2 μ g/ml以下で発育が阻止されNFLX, OFLXより優れ、TFLXおよびCPFXと同等あるいはそれ以上の抗菌力を

Table 2. Sensitivity of grepafloxacin and other new quinolones against *Chlamydia*

Bacteria Strain Drug	<i>C. pneumoniae</i>			<i>C. psittaci</i>			<i>C. trachomatis</i>		
	TW-183	Budgerigar	MP	Izawa	D	E	L ₂		
Grepafloxacin	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.125	0.03		
Norfloxacin	16	16	16	16	32	16	16		
Ofloxacin	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
Ciprofloxacin	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5		
Tosufloxacin	0.125	0.06	0.06	0.125	0.125	0.125	0.125		

(μ g/ml)

Table 3. Clinical efficacy of grepafloxacin

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organism	Daily dose and duration (mg \times times \times days)	Evaluation		Side effects
						bacteriological	clinical	
1	40 F	pneumonia	—	<i>P. aeruginosa</i>	200 \times 1 \times 7	decreased	good	—
2	76 M	pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	200 \times 1 \times 14	eradicated	excellent	—
3	48 F	pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	200 \times 1 \times 14	eradicated	good	—
4	61 F	pneumonia	chronic bronchitis	NF	200 \times 1 \times 7	unevaluable	unevaluable	—
5	50 F	chronic bronchitis	—	<i>S. aureus</i>	200 \times 1 \times 8	eradicated	excellent	—
6	61 F	chronic bronchitis	—	NF	200 \times 1 \times 7	unevaluable	excellent	—
7	63 F	chronic bronchitis	—	<i>P. aeruginosa</i>	300 \times 1 \times 7	unchanged	good	—
8	37 M	chronic bronchitis	—	NF	300 \times 1 \times 7	unevaluable	poor	—
9	68 M	chronic bronchitis	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	300 \times 1 \times 14	persisted eradicated	fair	—
10	36 F	bronchiectasis	—	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	100 \times 1 \times 14	persisted eradicated	good	—
11	63 F	bronchiectasis	—	<i>K. pneumoniae</i>	200 \times 1 \times 7	replaced	poor	—
12	64 F	lower RTI	old pulm. tuberculosis	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	200 \times 1 \times 7	eradicated	good	—
13	78 M	lower RTI	pulmonary fibrosis	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	200 \times 1 \times 5	persisted eradicated	poor	—

pulm.: pulmonary RTI: respiratory tract infection

Table 4. Laboratory findings of cases treated with grepafloxacin

Case	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Eosino. (%)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	423	428	12.4	12.5	37	37.3	9000	7300	0	1.9	9	10	7	7	41	36	9	11	0.8	1
2	449	495	15	16.3	44.2	47.1	16500	5800	0	2.2	16	18	18	26	68	83	29	17	1.4	1.2
3	435	392	12.6	11.2	37.5	34.2	6500	5100	1.4	2.5	8	9	12	11	56	42	18	15	0.9	0.7
4	457	422	13.7	12.4	41.2	38.3	11100	5600	3	7	14	13	17	15	76	61	16	17	0.8	1.1
5	400	401	11.3	11.2	34.3	34	15200	5500	4.5	8.7	9	11	10		44	49	15	12	0.7	0.7
6	419	389	12.5	11.6	37.3	34.9	10900	4500	3	12*	16	14	13	8	50	47	18	11	1	1
7	439	424	13.4	13	39.7	38.2	4400	5200	5	2.7	12	12	19	18	80	77	13	19	0.8	1
8	461	455	14.2	14.4	43.8	43.6	4200	4700	11	13	10	10	13	14	61	60	17	17	1.2	1.2
9	498	477	14.7	14.1	43.5	42.2	6400	6400	6.3	8.5	21	16	33	27	81	70	15	18	1.3	1.3
10	446	433	11.4	11	36	34.6	7700	6300	1.7	2.2	8	8	6	6	39	35	12	16	0.9	0.8
11	537	540	15.4	15.3	48	48.1	5400	5600	4	3	16	12	15	14	93	91	13	15	0.8	0.8
12	445	414	12.7	11.6	38.4	35.3	10100	6900	2	3.5	11	11	12	14	67	61	18	17	0.8	0.8
13	469	459	15.8	15.1	45.8	44.6	9100	8700	0	2	13	18	11	15	88	79	10	11	1.1	1

B: before A: after *: probably drug related

示した。また、最近院内感染の起炎菌の一つとして注目されているMRSAに対しても、MIC₅₀で0.2μg/mlの低値を示し、CPF_X, TFL_X, OFL_XおよびNFL_Xより優れた抗菌力を示した。また、びまん性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である*P. aeruginosa*に対しても、MIC₉₀はTFL_Xには劣るもののCPF_Xと同等の3.13μg/mlを示した。

すなわち本剤は、グラム陽性およびグラム陰性菌のすべてにわたって、従来のニューキノロン薬に比べ優れた抗菌力を有しており、慢性気道感染症のみならず、肺炎をはじめとする急性呼吸器感染症に対しても有用であることが示唆された。

最近、急性呼吸器感染症や、慢性気道感染症の急性増悪の病原微生物のひとつとして注目されている*C. pneumoniae*をはじめとする各種クラミジアに対しても、既存のニューキノロン系薬剤に比し優れた抗菌力を有していた³⁾。

初診時に、細菌性感染症かクラミジアをはじめとする非細菌性感染症かの鑑別に迷う時にも、本剤はfirst choiceになれる薬剤であると考えられた。

臨床的検討の結果は、評価可能な12症例中著効3例、有効5例であった。細菌学的には、10症例より14株が分離され、9株が除菌された。中でも、従来のニューキノロン薬の弱点である*S. aureus* 3株、*H. influenzae* 3株、*S.*

pneumoniae 1株が消失したことは、GPF_Xの特長を反映されたものと思われる。

副作用は全例に認められず、臨床検査値異常は1例に軽度の好酸球上昇が認められたが臨床的には問題はなく、安全性の高い薬剤であることが示唆された。

以上の結果からGPF_Xは、グラム陽性菌、グラム陰性菌、さらにクラミジアにいたるまで幅広い抗菌活性を有しており、臨床効果にも優れ、安全性も高い薬剤であることがうかがわれたことから、急性呼吸器感染症・慢性気道感染症に対して高い有用性と十分な安全性が期待できる薬剤であると考えられた。

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 a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 3) Kimura K, Kishimoto T, Niki Y and Soejima R: *In vitro* and *in vivo* antichlamydial activities of newly developed quinolone antimicrobial agent. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 801~803, 1993

Basic and clinical studies on grepafloxacin in respiratory infections

Niro Okimoto, Osamu Moriya, Yoshihito Niki and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

Basic and clinical studies on grepafloxacin (GPFX), a new oral sythetic quinolone antimicrobial, were performed, and the following results were obtained.

1. The MIC₉₀ range of GPFX against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Acinetobacter calcoaceticus* was distributed from 0.025 to 0.2 µg/ml, and was superior to those of ofloxacin (OFLX) and norfloxacin, and equivalent to or better than those of tosufloxacin (TFLX) and ciprofloxacin (CPFX). The MIC₅₀ of CPFX against methicillin-resistant *S. aureus* was 0.2 µg/ml, the best, while the MIC₉₀ was 25 µg/ml, inferior to that of TFLX. The MIC₅₀ and MIC₉₀ of GPFX against *Pseudomonas aeruginosa* showed antimicrobial activities of 0.78 µg/ml and 3.13 µg/ml, respectively, equivalent to CPFX even though inferior to TFLX.

2. The MIC range of GPFX against *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia trachomatis* was distributed from 0.03 to 0.125 µg/ml, showing results superior to already existing new quinolone preparations such as TFLX and OFLX.

3. In the study on the clinical effects of GPFX, the results for 13 cases with respiratory diseases, including pneumonia and chronic respiratory tract infections, were markedly effective in 3 cases, effective in 5 cases, slightly effective in one case, ineffective in 3 cases and unevaluable in one case, an efficacy rate of 67% (8/12).

In the bacteriological study, the results for 10 cases in which causative bacteria were isolated were as follows: eradicated in 4 cases, decreased or partially eradicated in 4 cases, unchanged in 1 case, and replaced in 1 case, an eradication rate of 50%. Of 4 strains of *S. aureus*, 3 were eradicated and 1 unchanged. Of 2 strains of *S. pneumoniae*, 1 was eradicated and 1 unchanged. One strain of *E. coli* and 3 strains of *H. influenzae* were all eradicated. Of 2 strains of *K. pneumoniae*, 1 was eradicated and 1 unchanged. The 2 strains of *P. aeruginosa* were both unchanged.

No side effects were observed, and the only abnormal laboratory finding was eosinophilia in one case.