

呼吸器感染症に対するgrepafloxacinの基礎的ならびに臨床的検討

古賀宏延・河野 茂・朝野和典・原 耕平

長崎大学医学部第二内科*

賀来満夫

長崎大学附属病院検査部

伊藤直美・渡辺講一

長崎大学医学部第二内科関連施設

新キノロン系抗菌薬grepafloxacinについて、基礎的ならびに臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株16菌種 515株に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、他3薬剤[ciprofloxacin(CPFX), norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX)]と比較検討した。その結果、本剤はグラム陽性菌に対しては、検討薬剤の中で最も優れ、一方グラム陰性菌に対しても、NFLXおよびOFLXより優れ、CPFXとほぼ同等の良好な抗菌活性を示した。

2. 体液内濃度：慢性気道感染症患者 4例において、本剤を経口投与した時の血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。本剤300mgおよび200 mgを経口投与した後の最高血中濃度は投与3~4時間後に0.20~1.63 μ g/mlを示し、最高喀痰中濃度は投与5~6時間後に0.70~4.02 μ g/mlを示した。喀痰中移行率は235.5~371.4%であった。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症患者17例に対し本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。17例中著効2例、有効10例、無効4例、判定不能1例で、総合的な有効率は75.0%であった。細菌学的効果は起炎菌の判明した10例より同定された12株中8株が消失し、消失率は66.7%であった。副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値異常として、Al-Pの上昇および好酸球の増多が各1例に認められた。

Key words : grepafloxacin, 抗菌力, 喀痰中移行, 呼吸器感染症

Grepafloxacin(GPFX)は大塚製薬株式会社で開発された新キノロン系の経口用合成抗菌薬であり、その化学構造は、キノロン環の1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、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。

本剤の抗菌活性は、嫌気性菌を含むグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範囲に及び、しかも殺菌的に作用する。特にグラム陽性球菌や*Haemophilus influenzae*などに対しては、既存の同系薬剤よりも優れた抗菌力を有している¹⁻⁴⁾。

また、本剤を健康成人に経口投与した場合、血中濃度は用量依存的に上昇し、その半減期は10~12時間で、従来の薬剤と比べて長い。つまり、1日1回投与が可能で、組織移行性も良好である。主な排泄経路は胆汁中であり、尿からは72時間までに未変化体として10~12%排泄される。また反復投与時の蓄積性は認められていない^{5,6)}。

今回私達は基礎的検討として、呼吸器感染症において重要と思われる各種細菌に対する本剤の*in vitro*の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度をHPLC法にて測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症患者17例に本剤を投与し、その臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

長崎大学医学部附属病院検査部において各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌5菌種189株[methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 32株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 32株, *Staphylococcus epidermidis* 32株, *Streptococcus pneumoniae* 31株, *Streptococcus pyogenes* 30株, *Enterococcus faecalis* 32株], およびグラム陰性菌11菌種326株(*Haemophilus influenzae* 31株, *Moraxella catarrhalis* 32株, *Escherichia coli* 32株, *Morganella morganii* 32株, *Klebsiella pneumoniae* 32

*〒852 長崎市坂本1-7-1

株, *Enterobacter cloacae* 32株, *Citrobacter freundii* 31株, *Proteus mirabilis* 18株, *Proteus vulgaris* 22株, *Pseudomonas aeruginosa* 32株, *Acinetobacter anitratus* 32株)の計515株を用いて, GPFXおよび他の3薬剤 [ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX)]の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し比較検討した。MICの測定はMIC2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイオン希釈法を採用し, 接種菌量は 10^8 CFU/mlとなるように調整した。なお, 本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法によるMIC測定法との間にはきわめて良好な相関性が認められている⁷⁾。

2. 血中および喀痰中濃度

慢性気道感染症患者4例中3例に本剤300mgを, 他の1例に200mgを経口投与し, 経時的に採血を行い, 血清分離後 -20°C に保存した。また1時間毎に全喀痰を蓄痰させ, 6時間後まで採取し血清と同様に保存した。これら血清中および喀痰中の本剤の濃度をHPLC法を用いて測定した。なお, 血清中および喀痰中濃度測定については事前に患者の同意を得た。

3. 臨床的検討

1) 対象および投与方法

長崎大学医学部第二内科および関連施設における, 入院中あるいは外来の呼吸器感染症患者17例(男性10例, 女性7例)を対象として, 本剤の有用性を検討した。症

例の内訳は, 肺炎7例, 慢性気管支炎3例, DPB 6例, 気管支拡張症1例であった。投与方法は, 1回200mgまたは300mgを1日1回経口投与し(Case13の1回100mg, 1日3回を除く), 投与期間は3~32日間, 総投与量は0.9~6.4gであった。なお, 本剤による臨床試験に関しては事前に患者の同意を得た。

2) 効果判定基準

臨床効果の判定は, 本剤投与前後の自他覚症状, 喀痰内細菌検査, 白血球数, CRP, 赤沈, 胸部X線などの検査所見を参考として, 総合的に, 著効(+++), 有効(++), やや有効(+), 無効(-)の4段階にて判定した。

II. 成 績

1. 抗菌力

臨床材料分離株16菌種515株に対する本剤および他3薬剤の抗菌活性の成績を, MIC域, MIC₅₀およびMIC₉₀値でTable 1-1, 1-2に示した。

グラム陽性菌では, MRSAに対するMIC域は ≤ 0.03 ~ $16\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布しており, MIC₉₀値は $16\mu\text{g/ml}$ で他の3剤より4倍以上優れていた。MSSAに対するMIC域も ≤ 0.03 ~ $16\mu\text{g/ml}$ であったが, MIC₉₀値は $0.06\mu\text{g/ml}$ と最も優れた成績であった。*S. epidermidis*に対するMIC域は ≤ 0.03 ~ $16\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布していたが, MIC₉₀値は $4\mu\text{g/ml}$ であり, 他の3剤より2~16倍以上優れていた。*S. pneumoniae*に対するMIC域は 0.12 ~ $0.5\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀

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

| Organism (No. of strains) | Drug | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|--|---------------|--------------------------|------|------|
| | | range | 50% | 90% |
| Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (32) | grepafloxacin | ≤ 0.03 ~16 | 2 | 16 |
| | ciprofloxacin | 0.25~>64 | 8 | >64 |
| | norfloxacin | 1~>64 | 32 | >64 |
| | ofloxacin | 0.25~>64 | 8 | 64 |
| Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (32) | grepafloxacin | ≤ 0.03 ~16 | 0.06 | 0.06 |
| | ciprofloxacin | 0.12~64 | 0.25 | 2 |
| | norfloxacin | 0.5~>64 | 1 | 16 |
| | ofloxacin | 0.25~32 | 0.5 | 1 |
| <i>S. epidermidis</i> (32) | grepafloxacin | ≤ 0.03 ~16 | 0.06 | 4 |
| | ciprofloxacin | 0.12~>64 | 0.25 | 16 |
| | norfloxacin | 0.5~>64 | 1 | >64 |
| | ofloxacin | ≤ 0.03 ~32 | 0.5 | 8 |
| <i>S. pneumoniae</i> (31) | grepafloxacin | 0.12~0.5 | 0.12 | 0.25 |
| | ciprofloxacin | 0.5~4 | 1 | 2 |
| | norfloxacin | 2~16 | 4 | 8 |
| | ofloxacin | 1~16 | 1 | 2 |
| <i>S. pyogenes</i> (30) | grepafloxacin | 0.06~1 | 0.25 | 0.5 |
| | ciprofloxacin | 0.25~2 | 0.5 | 1 |
| | norfloxacin | 0.5~16 | 2 | 2 |
| | ofloxacin | 0.5~4 | 1 | 1 |
| <i>E. faecalis</i> (32) | grepafloxacin | 0.12~16 | 0.25 | 0.5 |
| | ciprofloxacin | 0.5~>64 | 1 | 2 |
| | norfloxacin | 2~>64 | 8 | 16 |
| | ofloxacin | 1~>64 | 2 | 4 |

値は0.25 μ g/mlであり他の3剤より8~32倍優れていた。*S. pyogenes*に対してはMIC域が0.06~1 μ g/mlで、MIC₉₀値は0.5 μ g/mlであり、他の3剤より2~4倍優れていた。*E. faecalis*に対しては、MIC域が0.12~16 μ g/mlと幅広く分布していたが、MIC₉₀値は0.5 μ g/mlであり、他の3剤より4~32倍優れていた。以上のように、グラム陽性菌に対する本剤のMICは、他の3剤と比較して明らかに優れた成績であった。

グラム陰性菌では、*H. influenzae*に対するMIC域は \leq 0.03~0.06 μ g/ml、MIC₉₀値は \leq 0.03 μ g/mlであり、CPFX、OFLXと共に最も優れた成績であった。*M. catarrhalis*に対するMIC域は \leq 0.03 μ g/mlであり、他の3剤より2~16倍優れていた。*E. coli*に対するMIC域は \leq 0.06~16 μ g/mlと幅広く分布していたが、MIC₉₀値は0.25 μ g/mlでCPFXと同等の優れた成績であった。*M. morganii*に対するMIC域は \leq 0.06~>128 μ g/mlと幅広く分布し、

Table 1-2. Antimicrobial activities of grepafloxacin and reference compounds against clinical isolates

| Organism (No. of strains) | Drug | MIC (μ g/ml) | | |
|------------------------------|---------------|-------------------|-------------|-------------|
| | | range | 50% | 90% |
| <i>H. influenzae</i> (31) | grepafloxacin | \leq 0.03~0.06 | \leq 0.03 | \leq 0.03 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.03~0.06 | \leq 0.03 | \leq 0.03 |
| | norfloxacin | \leq 0.03~0.12 | \leq 0.03 | 0.06 |
| | ofloxacin | \leq 0.03 | \leq 0.03 | \leq 0.03 |
| <i>M. catarrhalis</i> (32) | grepafloxacin | \leq 0.03 | \leq 0.03 | \leq 0.03 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.03~0.25 | 0.06 | 0.06 |
| | norfloxacin | 0.12~1 | 0.25 | 0.5 |
| | ofloxacin | 0.06~0.5 | 0.12 | 0.12 |
| <i>E. coli</i> (32) | grepafloxacin | \leq 0.06~16 | \leq 0.06 | 0.25 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.06~32 | \leq 0.06 | 0.25 |
| | norfloxacin | \leq 0.06~>128 | \leq 0.06 | 0.5 |
| | ofloxacin | \leq 0.06~64 | \leq 0.06 | 0.5 |
| <i>M. morganii</i> (32) | grepafloxacin | \leq 0.06~>128 | \leq 0.06 | 16 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.06~64 | \leq 0.06 | 8 |
| | norfloxacin | \leq 0.06~128 | \leq 0.06 | 16 |
| | ofloxacin | \leq 0.06~128 | 0.12 | 16 |
| <i>K. pneumoniae</i> (32) | grepafloxacin | \leq 0.06~0.25 | \leq 0.06 | 0.12 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.06~0.25 | \leq 0.06 | \leq 0.06 |
| | norfloxacin | 0.12~1 | 0.12 | 0.25 |
| | ofloxacin | 0.12~1 | 0.12 | 0.25 |
| <i>E. cloacae</i> (32) | grepafloxacin | \leq 0.06~1 | \leq 0.06 | 0.25 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.06~1 | \leq 0.06 | 0.12 |
| | norfloxacin | \leq 0.06~4 | 0.12 | 0.5 |
| | ofloxacin | \leq 0.06~2 | 0.12 | 1 |
| <i>C. freundii</i> (31) | grepafloxacin | \leq 0.06~>128 | 0.5 | 2 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.06~64 | 0.12 | 1 |
| | norfloxacin | \leq 0.06~>128 | 0.25 | 2 |
| | ofloxacin | \leq 0.06~>128 | 0.5 | 4 |
| <i>P. mirabilis</i> (18) | grepafloxacin | 0.12~2 | 0.25 | 0.5 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.06~0.25 | \leq 0.06 | 0.12 |
| | norfloxacin | \leq 0.06~0.5 | \leq 0.06 | 0.25 |
| | ofloxacin | \leq 0.06~1 | \leq 0.06 | \leq 0.06 |
| <i>P. vulgaris</i> (22) | grepafloxacin | \leq 0.06~>128 | 0.25 | >128 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.06~>128 | \leq 0.06 | 128 |
| | norfloxacin | \leq 0.06~>128 | \leq 0.06 | >128 |
| | ofloxacin | \leq 0.06~>128 | 0.12 | >128 |
| <i>P. aeruginosa</i> (32) | grepafloxacin | \leq 0.06~32 | 0.5 | 4 |
| | ciprofloxacin | \leq 0.06~8 | 0.25 | 4 |
| | norfloxacin | 0.12~64 | 1 | 8 |
| | ofloxacin | 0.12~32 | 2 | 16 |
| <i>A. anitratus</i> (32) | grepafloxacin | \leq 0.06~1 | \leq 0.06 | \leq 0.06 |
| | ciprofloxacin | 0.12~4 | 0.12 | 0.25 |
| | norfloxacin | 1~32 | 2 | 4 |
| | ofloxacin | 0.12~4 | 0.25 | 0.5 |

MIC₉₀値は16 μ g/mlであり、NFLXやOFLXと同等であった。*K. pneumoniae*に対するMIC域は $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu$ g/ml, MIC₉₀値は0.12 μ g/mlで、CPF_Xよりも2倍劣っていたが、他の2剤より2倍優れていた。*E. cloacae*に対するMIC域は $\leq 0.06 \sim 1 \mu$ g/ml, MIC₉₀値は0.25 μ g/mlで、CPF_Xより2倍劣るもののNFLXより2倍、OFLXより4倍優れていた。*C. freundii*に対するMIC域は $\leq 0.06 \sim > 128 \mu$ g/mlと幅広く分布していたが、MIC₉₀値は2 μ g/mlでCPF_Xより2倍劣るものの、NFLXと同等でOFLXより2倍優れていた。*P. mirabilis*に対しては、MIC域が0.12 $\sim 2 \mu$ g/ml, MIC₉₀値は0.5 μ g/mlと良好な成績であったが、他の3剤より2 ~ 8 倍劣っていた。*P. vulgaris*に対してはMIC域は $\leq 0.06 \sim > 128 \mu$ g/mlと幅広く、MIC₉₀値は $> 128 \mu$ g/mlと、他の3剤と同様に弱い抗菌活性であった。*P. aeruginosa*に対するMIC域は0.06 $\sim 32 \mu$ g/ml, MIC₉₀値は4 μ g/mlで、CPF_Xと同等、他の2剤より2 ~ 4 倍優れていた。*A. anitratus*に対してはMIC域が $\leq 0.06 \sim 1 \mu$ g/ml, MIC₉₀値は $\leq 0.06 \mu$ g/mlと、他の3剤より4 ~ 64 倍優れていた。以上のように、グラム陰性菌に対しては、*M. morgani*, *P. vulgaris*に対する抗菌力は弱かったものの、これら以外のグラム陰性菌に対しては、NFLXやOFLXより優れ、CPF_Xとほぼ同等の良好な抗菌活性を示した。

2. 血中および喀痰中濃度

4例の最高血中濃度ならびに最高喀痰中濃度をTable 2

に、その経時的な推移をFig. 1に示した。300mg投与後の最高血中濃度は、投与3 ~ 4 時間後に0.2 $\sim 1.63 \mu$ g/mlで、最高喀痰中濃度は5 ~ 6 時間後に0.7 $\sim 4.02 \mu$ g/mlであった。

また200mg投与例では最高血中濃度は3時間後に0.98 μ g/ml, 最高喀痰中濃度は5時間後に3.64 μ g/mlであった。以上の4症例の喀痰中への移行率は235.5%から371.4%の良好な成績が得られた。

3. 臨床成績

17例の臨床成績をTable 3に示した。このうち、びまん性汎細気管支炎の1例(Case 16)は、炎症反応が不明確なため、判定不能とした。また、総合的な臨床成績一覧をTable 4に示した。総合臨床効果判定では16例中、

Table 2. Penetration rate of grepafloxacin (HPLC)

| Dosage (mg) | Case no. | Sample | Peak levels (μ g/ml) | Penetration rate (%) |
|-------------|----------|------------------|---------------------------|----------------------|
| 300 | A | plasma sputum | 1.52 3.58 | 235.5 |
| | B | plasma sputum | 0.20 0.70 | 350.0 |
| | C | plasma sputum | 1.63 4.02 | 246.6 |
| 200 | D | plasma sputum | 0.98 3.64 | 371.4 |

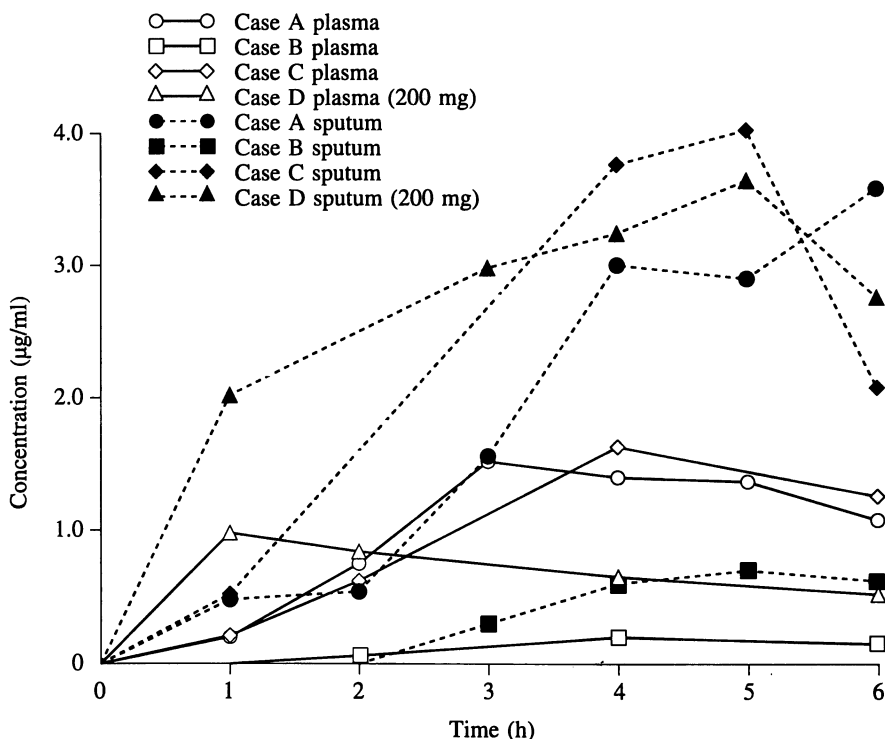


Fig. 1. Concentrations of grepafloxacin in plasma and sputum following 300 mg or 200 mg oral administration.

Table 3. Clinical and bacteriological effect of grepafloxacin treatment

| No. | Age, Sex, BW | Clinical diagnosis | Dose (days) Total | Isolated organism | BT, (°C) | WBC (/mm ³) | CRP, | ESR (mm/1 h) | Effect | Side effects, remarks |
|-----|--------------|---------------------------------|-----------------------------|---|-----------|-------------------------|-----------|--------------|---------------|------------------------|
| | | underlying disease | | | | | | | | |
| 1 | 16, M, 63 | pneumonia | 300 mg × 1 (3) 0.9 g | no sputum | 39.1 | 6300 | 5+ | 18 | poor | — |
| | | — | | no sputum | ↓ 38.7 | ↓ 6100 | ↓ 5+ | ↓ | | |
| 2 | 66, M, UK | pneumonia | 200 mg × 1 (32) 6.4 g | <i>H. influenzae</i> (+) | ↓ | 10500 | 1.8 | 121 | good | — |
| | | chronic bronchitis | | normal flora | | | | | | |
| 3 | 71, M, UK | pneumonia | 300 mg × 1 (18) 5.4 g | not examined | 36.6 | 9700 | 8.9 | 110 | good | — |
| | | — | | not examined | ↓ 36.3 | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| 4 | 42, F, UK | pneumonia | 300 mg × 1 (8) 2.4 g | <i>H. influenzae</i> (≠) | ↓ | 7100 | 1.4 | 73 | good | — |
| | | lung cancer, chronic bronchitis | | no sputum | | | | | | |
| 5 | 72, F, UK | pneumonia | 300 mg × 1 (7) 2.1 g | no sputum | 36.6 | 13400 | 10.2 | 140 | good | Al-P 245→378 |
| | | DM | | no sputum | ↓ 36.1 | ↓ 7500 | ↓ 0.56 | ↓ 74 | | |
| 6 | 47, M, 51 | pneumonia | 300 mg × 1 (3) 0.9 g | <i>S. pneumoniae</i> (#) <i>S. aureus</i> (++) | 38.0 | 13000 | 6.68 | 75 | poor | — |
| | | — | | normal flora | ↓ 37.4 | ↓ 11900 | ↓ 6.16 | ↓ 123 | | |
| 7 | 61, F, 45 | pneumonia | 200 mg × 1 (4) 0.8 g | normal flora | 39.0 | 20300 | 14.1 | ↓ | poor | — |
| | | — | | normal flora | ↓ 38.6 | ↓ 13600 | ↓ 12.3 | ↓ 110 | | |
| 8 | 79, M, 47 | chronic bronchitis | 200 mg × 1 (8) 1.6 g | <i>S. pneumoniae</i> (#) | 37.6 | 11500 | 10.9 | 140 | good | — |
| | | — | | <i>S. pneumoniae</i> (#) | ↓ 36.7 | ↓ 6800 | ↓ 4.02 | ↓ 113 | | |
| 9 | 35, F, UK | chronic bronchitis | 200 mg × 1 (12) 2.4 g | normal flora | ↓ | 7100 | — | ↓ | good | — |
| | | — | | not examined | | | | | | |
| 10 | 71, M, UK | chronic bronchitis | 200 mg × 1 (11) 2.2 g | not examined | ↓ | 9900 | 0.6 | 9 | good | — |
| | | — | | not examined | | | | | | |
| 11 | 66, M, UK | DPB | 200 mg × 1 (7) 1.4 g | <i>H. influenzae</i> (2 × 10 ⁸) | 37.4 | 8700 | 10.31 | 42 | excellent | — |
| | | — | | normal flora | ↓ 36.4 | ↓ 7100 | ↓ 0.70 | ↓ | | |
| 12 | 21, M, 60 | DPB | 200 mg × 1 (14) 2.8 g | <i>H. influenzae</i> (8 × 10 ⁷) | 38.2 | 15100 | 9.83 | 62 | excellent | — |
| | | — | | normal flora | ↓ 36.4 | ↓ 6800 | ↓ 0.13 | ↓ 11 | | |
| 13 | 54, M, UK | DPB | 100 mg × 3 (14) 4.2 g | <i>P. aeruginosa</i> (9 × 10 ⁷) | 36.7 | 6400 | 1.53 | 89 | poor | — |
| | | — | | <i>P. aeruginosa</i> (4 × 10 ⁷) | ↓ 37.1 | ↓ 6500 | ↓ 1.11 | ↓ 74 | | |
| 14 | 69, F, 39 | DPB | 200 mg × 1 (14) 2.8 g | <i>P. aeruginosa</i> (4 × 10 ⁸) | 37.6 | 9700 | 2.80 | 40 | good | — |
| | | — | | <i>P. aeruginosa</i> | ↓ 37.4 | ↓ 7900 | ↓ 0.30 | ↓ 26 | | |
| 15 | 31, M, 63 | DPB | 200 mg × 1 (8) 1.6 g | <i>H. influenzae</i> (≠) | 36.4 | 13600 | 2.15 | 8 | good | Eosino 0%→11% (638) |
| | | — | | normal flora | ↓ 36.0 | ↓ 5800 | ↓ 0.26 | ↓ 4 | | |
| 16 | 73, F, 54 | DPB | 300 mg × 1 (7) 2.1 g | not examined | 37.0 | 4900 | 0.7 | 68 | not evaluated | — |
| | | — | | not examined | ↓ 36.8 | ↓ 4500 | ↓ 2.2 | ↓ 70 | | |
| 17 | 69, F, 47 | bronchiectasis on infection | 200 mg × 1 (14) 2.8 g | <i>S. pneumoniae</i> (2 × 10 ⁸) | 37.2 | 8500 | 17.84 | 117 | good | — |
| | | DM, sarcoidosis | | <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁸) | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁸) | 36.4 | 5600 | 0.30 | 59 | | |

DM: diabetes mellitus DPB: diffuse panbronchiolitis UK: unknown

Table 4. Clinical efficacy of grepafloxacin

| Diagnosis | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%)* |
|-----------------------------|-----------|------|------|------|--------------------|
| Pneumonia | | 4 | | 3 | 4/7 |
| Chronic bronchitis | | 3 | | | 3/3 |
| Diffuse panbronchiolitis | 2 | 2 | | 1 | 4/5 |
| Bronchiectasis on infection | | 1 | | | 1/1 |
| Total | 2 | 10 | 0 | 4 | 12/16 (75.0) |

*(excellent + good)/total

Table 5. Bacteriological efficacy of grepafloxacin

| Isolated organism | Eliminated | Persisted | Replaced | Unknown | Elimination rate (%)* |
|----------------------|------------|-----------|----------|---------|-----------------------|
| <i>S. aureus</i> | 1 | | | | 1/1 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 2 | 1 | | | 2/3 |
| <i>H. influenzae</i> | 5 | | | | 5/5 |
| <i>P. aeruginosa</i> | | 3 | | | 0/3 |
| Total | 8 | 4 | 0 | 0 | 8/12 (66.7) |

*(eliminated + replaced)/total - unknown

著効2例, 有効10例, 無効4例で, 有効以上は12例, 有効率は75.0%であった。疾患別では, 肺炎7例中有効4例, 無効3例, 慢性気管支炎3例中全例有効, DPB 5例中, 著効2例, 有効2例, 無効1例, 気管支拡張症1例は有効という成績であった。

細菌学的効果を Table 5 に示した。起炎菌が同定できた10例から *S. aureus* 1株, *S. pneumoniae* 3株, *H. influenzae* 5株, *P. aeruginosa* 3株の計12株が分離された。*S. aureus*, *H. influenzae* の6株は全て消失した。*S. pneumoniae* 3株では2株が消失し, 1株が存続した。*P. aeruginosa* の3株では全株が存続した。総合的には12株中8株が消失し, 消失率は66.7%であった。

なお Table 3 の右端のカラムに示したように, 副作用は全例で認められず, 臨床検査値異常として一過性のAl-Pの上昇および好酸球増多が各1例に認められた。

Ⅲ. 考 察

GPFXは大塚製薬株式会社で開発された新キノロン系の経口用合成抗菌薬で, 広範囲な抗菌スペクトルを有し, 呼吸器感染症において重要な菌種に対して, 既存の同系薬剤よりも優れた抗菌力を有している。

また, 組織移行性も良好で, 中でも肺組織には血中の9倍以上の高濃度で移行することが動物実験で確認されている。

本剤の抗菌活性に関する我々の検討でも良好な成績が得られ, 特にグラム陽性球菌に対しては, 今回検討した全菌種に対して最も優れた抗菌力を示した。またグラム陰性菌に対する抗菌力もCPFEXとはほぼ同等で, NFLXおよびOFLXより優れた成績であった。

慢性気道感染症患者4例における本剤の血中および喀

痰中濃度を測定した成績では, 喀痰中移行率が2~4倍と非常に良好な喀痰中移行が示唆された。これは, GPFXの特徴である良好な組織移行性が反映されたものと思われる。

呼吸器感染症17例に本剤を投与し, その有効性を検討した結果, 臨床効果判定可能な16例中12例が有効以上で, 有効率は75.0%と良好な成績が示された。また, 細菌学的効果では, 緑膿菌を除いた3菌種に対し, 良好な消失率(88.9%)が示された。一方, 緑膿菌に対しては3株中全株が存続し, 除菌効果は不十分であると思われる。しかし緑膿菌が分離された症例はDPB 2例, 気管支拡張症1例であり, このうち2例は臨床的に有効であったことから, 緑膿菌以外の菌による混合感染などが疑われる場合は, 本剤の効果が期待できるものと推測された。

副作用は全例に認められず, 臨床検査値異常変動としてAl-Pの上昇および好酸球増多が各1例に認められたが, 一過性かつ軽度であり特に臨床上問題となるものではなかった。

以上述べたごとく, GPFXは安全性に問題はなく, 特にグラム陽性球菌による呼吸器感染症の治療に対して有用性の高い優れた抗菌薬であることが示唆された。

文 献

- 1) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 2) Sader H S, Erwin M E and Jones R N: *In vitro* activity of OPC-17116 compared to other broad-spectrum fluoroquinolones. *Eur J Clin Microbiol* 11: 372~381, 1992

- 3) 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
- 4) Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative *in vivo* activities of new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185~2191, 1992
- 5) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y and Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone; Phase I study. 31st ICAAC, abstract no. 1481, Chicago, October, 1991
- 6) Akiyama H, Koike M, Nii S, Ohguro K and Odomi M: OPC-17116, an excellently tissue-penetrative new quinolone; Pharmacokinetic profiles in animal and antibacterial activities of metabolites. 31st ICAAC, abstract no. 1477, Chicago, October, 1991
- 7) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30; 1515~1516, 1982

Basic and clinical studies on the efficacy of grepafloxacin on respiratory infectious disease

Hironobu Koga, Shigeru Kohno, Kazunori Tomono and Kohei Hara
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Mitsuo Kaku
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Naomi Ito and Koichi Watanabe
Affiliate Hospital of the Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

A new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), was studied basically and clinically, with the following results:

1. Antibacterial activity: Minimum inhibitory concentrations (MICs) of the drug against 515 strains of 16 clinically isolated species were determined, and compared with those of three other drugs, ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX) and ofloxacin (OFLX).

GPFX was found to have the best antimicrobial activity for gram-positive bacteria among the drugs tested. Its antimicrobial activity against gram-negative bacteria was approximately equal to that of CPFX, and superior to NFLX and OFLX.

2. Concentrations of GPFX in blood and sputum: The concentrations of GPFX in blood and sputum were determined by high-performance liquid chromatography in 4 patients with chronic respiratory tract infection. The maximum blood level reached 0.20~1.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and the maximum sputum level 0.70~4.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 3~4 hours and 5~6 hours after oral administration of 300 mg and 200 mg, respectively. The penetration rate into sputum was 235.5~371.4%.

3. Clinical study: GPFX was administered to 17 patients with respiratory tract infection, and the clinical and bacteriological efficacy and side effects were investigated. GPFX was excellent in 2 patients, good in 10, poor in 4 and unevaluable in 1. The overall efficacy rate was 75.0%. Eight of the 12 strains isolated from 10 patients were eradicated, showing a 66.7% eradication rate. Although none of the patients had side effects, elevation of transient Al-P or transient eosinophilia was observed in two patients on clinical laboratory tests.