呼吸器感染症におけるgrepafloxacinの基礎的・臨床的研究

隆杉正和・田口幹雄・高橋 淳・大石和徳・渡辺 浩・大森明美・ 渡辺貴和雄・永武 毅・松本慶蔵 長崎大学熱帯医学研究所内科*

> 田中宏史・山内壮一郎 壱岐公立病院

新しく開発された経口新キノロン薬であるgrepafloxacin (GPFX)の呼吸器感染症における基礎的・臨床的研究を行なった。

呼吸器病原性の明確な臨床分離菌に対するGPFXのMIC $_{50}$ 値(μ g/ml)は,Haemophilus influenzae (75 株)で \leq 0.003,Streptococcus pneumoniae (62 株) 0.39,Branhamella catarrhalis (37 株) 0.025と優れた抗菌力を示した。Staphylococcus aureus (53 株) は0.39,Pseudomonas aeruginosa (42 株) は0.78であった。

2症例において本剤投与後の喀痰中への移行を検討した。それぞれ100,200mgの単回投与で、投与後の最高喀痰中濃度はそれぞれ1.56,1.68μg/ml、最高血中濃度は0.85,1.13μg/mlで喀痰中移行率は(最高喀痰中濃度/最高血清中濃度×100)はそれぞれ183.5,148.7%であった。後者は8日間400mg分2の連続投与で最高喀痰中濃度は2.78μg/mlに達した。

13症例の呼吸器感染症の患者に本剤を投与し、2例著効、他は全て有効で有効率100%であった。副作用、臨床検査値異常は認めなかった。細菌学的にはP. aeruginosa 2株のみ除菌できなかったが、他の菌(S. pneumoniae 2株、H. influenzae 5株、B. catarrhalis 3株)は全て除菌され、除菌率83.3% (10/12) と優れた成績であった。

本剤は各種呼吸器感染症に対し有用性の高い抗菌薬であり、1日1回ないし2回の投与ですぐれた臨床効果の期待できる新キノロン薬であると結論される。

Key words: grepafloxacin, 抗菌力, 喀痰中濃度, 呼吸器感染症

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で新しく開発された新規のキノロン系合成抗菌薬で、quinolone骨格の5位にメチル基を導入し、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抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示しい、特に従来の新キノロンでは効果が弱かった嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジア等に対しても強い抗菌力を有する^{2,3)}。また血中半減期は既存のキノロン剤より長い10~12時間で1日1回の投与が可能である特徴を有している。

そこで今回私共は、当科呼吸器感染症患者由来の呼吸器病原細菌に対して、in vitroの抗菌力を検討するとともに、呼吸器感染症患者に本剤を投与し、血中、喀痰中濃度の測定を行ない、その有用性を検討し、呼吸器感染症患者に対する投与量、投与回数についても考察を加えたので報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器感染症に対するin vitro抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より、定量培養法で10⁷/ml 以上⁴に分離された呼吸器病原性が明確な当科保存菌株 のうち、1991年1月から1993年4月までに分離された菌 株を用いて、GPFXの*in vitro*抗菌力を測定した。

菌株は Haemophilus influenzae 75 株, Streptococcus pneumoniae 62株, Branhamella catarrhalis 37株, Staphylococcus aureus 53株, Pseudomonas aeruginosa 42株を用い, 日本化学療法学会標準法がに準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。被検菌液は、H. influenzaeでは5%馬消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), S. pneumoniaeとB. catarrhalisでは5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL)を使用し、その他の菌種ではMueller-Hinton broth (BBL)を用いて37℃, 18時間培養にて菌液を調整した。接種菌液の菌量は、各々同一の brothにて希釈し、10℃FU/mlとした。MIC測定用

薬剤含有寒天培地は、H. influenzaeには5%馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), S. pneumoniaeとB. catar-rhalisでは5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL)を使用し、その他の菌種ではMueller-Hinton agar (BBL)を用いた。

2. GPFXの体内濃度測定法

GPFXの濃度測定には、Escherichia coliを検定菌とし、検定培地にはHeart infusion agar (BBL)を用いて、薄層 cup法によるbioassayを行なった。測定検体は血清と喀痰で、-80℃に冷凍保存したものを融解後、homogenizeしたものを検体とした。喀痰にはN-acetyl cystein溶液は加えなかった。標準液の稀釈系列作製にはMonitrol (DADE) およびリン酸緩衝液 (PBS: pH7.0, 1/15M)を用い、血中濃度と喀痰中濃度の測定には前者を用いた。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

対象は、長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設に1990年9月から1992年1月までの期間に外来を受診した患者のうち、臨床症状、血液検査所見、喀痰塗抹グラム染色所見より、明らかな細菌性呼吸器感染症が疑われ、かつ本試験参加の同意の得られた13症例である。内訳は急性気管支炎3例、肺炎2例、慢性気管支炎4例、気管支拡張症3例、びまん性汎細気管支炎(DPB)1例である。

2) 投与量,投与方法

前記対象患者に対するGPFXの投与は、本剤の抗菌力、 喀痰中移行性等を考慮して投与法、投与量を決定した。 200mg(分1),300mg(分1),200mg(分2),400mg(分2) の投与を行ない、臨床的有効性の検討を行なった。

3) 効果判定基準

自覚症状,他覚的所見,臨床検査所見,起炎菌の消長等に基づき,既報⁶に準じて著効(excellent),有効(good),やや有効(fair),無効(poor)の4段階で判定した。

4) 副作用, 臨床検査値異常

臨床症状の詳細な検討を行ない、副作用の発現の有無

について検討した。また投与前,投与中,投与後で血液, 生化学的検査を実施し臨床検査値異常の検討も行なっ た。

I. 成 績

1. 呼吸器病原細菌に対するGPFXおよび他の抗菌薬のMIC成績比較

呼吸器病原性が明確な当科保存の呼吸器細菌感染症の5大起炎菌である H. influenzae, S. pneumoniae, B. catarrhalis, S. aureus, P. aeruginosaに対する本剤と他の抗菌薬のMIC成績をTable 1~5に示した。比較に用いた他の抗菌薬は、GPFXと同系統の各キノロン薬、ペニシリン、セフェム系各薬剤、imipenem (IPM)、erythromycin (EM)、minocycline (MINO)、tobramycin (TOB)、arbecacin (HBK)、vancomycin (VCM)である。

1) H. influenzae (Table 1)

GPFXの本菌75株に対する抗菌力は \leq 0.003 \sim 0.013 μ g/ml に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ \leq 0.003、0.006 μ g/mlで、ciprofloxacin(CPFX)より1管すぐれ、他 剤をはるかにしのぐ抗菌力を示した。

2) S. pneumoniae (Table 2)

GPFXの本菌62株に対する抗菌力は $0.05\sim0.78\mu g/ml$ に 分布 す る が、 MIC_{90} 値 は、amoxicillin (AMPC)、amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA) には $1\sim2$ 管劣っているものの、同系統薬剤中最も優れた $0.39\mu g/ml$ を示した。また全株を $0.78\mu g/ml$ までの低値で阻止しえたのは本剤とAMPC/CVAのみであった。

3) B. catarrhalis (Table 3)

GPFXの本菌47株に対する抗菌力は $0.006\sim0.10\mu g/ml$ に分布し, MIC_{50} 値はofloxacin (OFLX),CPFXより $1\sim2$ 管優れた $0.025\mu g/ml$ を示し, MIC_{90} 値もCPFXより2管優れた $0.05\mu g/ml$ を示した。また全株を $0.10\mu g/ml$ 以下で阻止できたのは,本剤とMINOのみであった。

4) S. aureus (Table 4)

検討した53株中、29株(54.7%)がmethicillin(DMPPC)

Table 1. Comparative in vitro activity of grepafloxacin and other antimicrobial agents against Haemophilus influenzae

Isolated organism	D							MIC	C (μg/	/ml)									МС	MIC	MIC
(no. of strains)	Drug	≦0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	MIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC ₉₀
	grepafloxacin	46	24	5															≦0.003	0.006	0.006
	ofloxacin			6	61	8													0.025	0.025	0.05
	ciprofloxacin	25	42	8															0.006	0.006	0.013
77 · a	amoxicillin								16	43	7	1	1		2	5			0.78	0.78	6.25
H. influenzae (75)	amoxicillin/ clavulanic acid							13	50	10		2							0.39	0.39	0.78
	cefaclor										1	35	35	3	1				6.25	6.25	6.25
	erythromycin									1	7	47	19	1					3.13	3.13	6.25
	minocycline					1	2	33	35	4									0.39	0.39	0.39

Table 2. Comparative in vitro activity of grepafloxacin and other antimicrobial agents against Streptococcus pneumoniae

Isolated organism	D							MIC	C (μg	ml)									MIC ₅₀	MIC	Mic
(no. of strains)	Drug	≦0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50 1	00 >	100	WIIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC_{90}
	grepafloxacin					1	7	8	42	4									0.39	0.39	0.39
	ofloxacin	1		1			1				36	23							1.56	3.13	3.13
	ciprofloxacin								4	20	25	12	1						1.56	1.56	3.13
0 .	amoxicillin		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	5	25	19	5	3	1	1	3								0.05	0.05	0.20
S. pneumoniae (62)	amoxicillin/ clavulanic acid		1	13	30	6	6	2	1	3									0.025	0.025	0.10
	cefaclor	1	1					3	4	29	16	1	3	1	П		2	1	0.78	1.56	6.25
	erythromycin			2	2	12	13	3	3	3	9		1	1				13	0.20	1.56	>100
	minocycline	1				2	6	9	4	2	1	9	9	12	7	T			3.13	12.5	25

Table 3. Comparative in vitro activity of grepafloxacin and other antimicrobial agents against Branhamella catarrhalis

Isolated organism	D							MI	C (µg	ml)								MIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC
(no. of strains)	Drug	≦0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50 100	>100	W11C ₅₀	WIIC ₇₀	MIC ₉₀
	grepafloxacin		1	6	26	3	1											0.025	0.025	0.05
	ofloxacin				1	34		2										0.05	0.05	0.05
	ciprofloxacin				1	7	24	2	3									0.10	0.10	0.20
	amoxicillin			1		1	2	1	4	1	2	8	5	12				3.13	12.5	12.5
B. catarrhalis (37)	amoxicillin/ clavulanic acid	1		7	7	12	8	2										0.05	0.05	0.10
	cefaclor					1		1	3	8	14	5	3	2				1.56	1.56	6.25
	erythromycin						3	33	1									0.20	0.20	0.20
	minocycline				27	9	1											0.025	0.025	0.05

Table 4. Comparative in vitro activity of grepafloxacin and other antimicrobial agents against Staphylococcus aureus

Isolated organism	Drug						MI	C (µg/1	ml)							MIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC ₉₀
(no. of strains)	Drug	≦0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	WIIC ₅₀	WПС ₇₀	WIIC90
	grepafloxacin		1	13	10	4	2	1	2	4	2	10	4			0.39	12.5	25
	ofloxacin				1	3	15	6	5	1	2	11	6	1	2	3.13	25	50
	ciprofloxacin				1	1	11	1	9	4	1	6	10	4	5	6.25	50	100
	tosufloxacin	3	8	6	6	3	1	2	6	11	4		3			0.78	6.25	12.5
	sparfloxacin			11	15	3	1		3	5	10	5				0.39	6.25	12.5
	temafloxacin			1	7	11	4	7	1	4	8	6	3	1		1.56	12.5	25
S. aureus	amoxicillin				1	9	1	5	10	1	1	7	4	5	9	6.25	50	>100
(53)	amoxicillin/ clavulanic acid					8	13	6	2		3	5	7	5	4	1.56	50	100
	methicillin							7	13	4	2		6	1	20	50	>100	>100
	cefaclor							2	2	8	11	3	2	2	23	50	>100	>100
	imipenem	6	17	2	1	2	1	2		3	2		4	3	10	0.39	50	>100
	minocycline				14	16	6	2	1		4	9	1			0.39	1.56	25
	erythromycin	1			2	15	3	1	4				1	1	25	50	>100	>100
	vancomycin					1	36	16								0.78	1.56	1.56
	arbecacin				2	4	10	13	15	5	2	1	1			1.56	3.13	6.25

のMICが 12.5μ g/ml以上のMRSAであった。本剤のS.aureusに対する抗菌力は $0.05\sim50\mu$ g/mlに分布し,MIC $_{50}$ 値はsparfloxacin (SPFX) より1管,IPM,MINOと同等,OFLX,CPFXより $3\sim4$ 管優れた 0.39μ g/mlを示した。MIC $_{90}$ 値はtemafloxacin (TMFX) およびMINOと同等の 25μ g/mlで抗菌力を示し,tosfloxacin (TFLX),SPFXより1管劣り,VCM,HBKより $2\sim4$ 管劣っていた。その他の抗菌薬のMIC $_{90}$ 値は全て 50μ g/ml以上の高度耐性を示した。

5) P. aeruginosa (Table 5)

P.~aeruginosa~42株に対するGPFXの抗菌力は $0.10\sim12.5\mu g/m l$ に分布し、 MIC_{50} 、 MIC_{90} 値はそれぞれ0.78、 $3.13\mu g/m l$ とCPFXとTFLXに $2\sim3$ 管劣ってはいるものの、 MIC_{90} 値ではTMFXと同等で、SPFXより $1\sim3$ 管優れた成績であった。

2. 呼吸器感染症患者における血中, 喀痰中濃度の測 定成績(Table 6)

GPFXを投与した2症例で血中、喀痰中濃度を測定した。はじめは44歳の女性、気管支拡張症の症例 (Case no. 10)で、400mg (分2)で8日間連続投与した。その際の血中濃度 (1日目) および8日目までの喀痰中濃度をFig. 1に示した。血中濃度のピーク値は服用後3時間後の $1.13\mu g/m l$ であった。同日の最高喀痰中濃度は $1.68\mu g/m l$ で喀痰中移行率は148.7%であった。喀痰中濃度は $0.34\sim 2.78\mu g/m l$ に分布し、その多くは $1\sim 1.5\mu g/m l$ で、

2日目に最高値の2.78µg/mlが得られた。2例目は64歳の女性,同じく気管支拡張症の症例(Case no. 11)で,本剤100mgを単回投与した際の血中,喀痰中濃度をFig. 2に示した。血中濃度は服用後1時間,4時間にそれぞれ0.77,0.85µg/mlが検出された。喀痰中の最高濃度は服用後7時間に1.56µg/mlに達した。喀痰中移行率(最高喀痰中濃度/最高血中濃度)は183.5%と高率であった。

3. 呼吸器感染症における臨床的有用性

GPFXを投与し臨床効果をみた13症例の一覧をTable 7に, 臨床検査成績の概要をTable 8に示した。投与量, 投与方法は9例は1日1回投与, 他4例は2回投与とした。内訳は3症例に1回200mg, 1日1回投与, 6例に1回300mg, 1日1回投与, 1例に1回150mg, 1日2回投与, 2例に1回200mg, 1日2回投与とした。投与日数は7日間から15日間で, 7日間前後が8例, 14日前後が5例であった。

1) 臨床効果の検討

① 起炎菌ならびに細菌学的効果

起炎菌が不明であった1症例を除き, 喀痰定量培養法により起炎菌が推定された12症例, 12株の菌種別細菌学的効果をTable 10に示した。P. aeruginosaが2株とも除菌できなかったが内1株は菌数が減少した。その他の起炎菌であるH. influenzae 5株, S. pneumoniae 2株, B. catarrhalis 3株はすべて除菌され, 菌消失率83.3% (10/

Table 5	Comparative	in nitro	activity of	f grenaflova	cin and oth	er antimicrobia	Lagents agains	t Pseudomonas	aeruginosa
Table J.	Comparative	in viiro	activity of	L PLCDAHOXA	un anu ou	ici anunnuliolopia.	i agento agamo	L I SEUUOMONUS	aeruemosa

Isolated organism	D						MI	C (μg/:	ml)							MIC	MIC	МС
(no. of strains)	Drug	≦0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	MIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC_{90}
	grepafloxacin			2	3	4	13	12	6	1	1					0.78	1.56	3.13
	ofloxacin					2	5	11	12	10	2					3.13	3.13	6.25
	ciprofloxacin	1	4	3	16	14	2	2								0.20	0.39	0.39
	tosufloxacin		3	6	15	14	2	2								0.20	0.39	0.39
D. gamening	sparfloxacin				2	1	5	11	11	10	2					3.13	3.13	6.25
P. aeruginosa (42)	temafloxacin				1	7	5	14	13	1	1					1.56	3.13	3.13
	piperacillin				1				3	16	21				1	12.5	12.5	12.5
	cefoperazone					1					1	6	6	4	24	>100	>100	>100
	ceftazidime					1		4	16	11	9			1		3.13	6.25	12.5
	imipenem						1	21	9	2	3	3	3			1.56	3.13	25
	tobramycin				1	6	27	6	1	1						0.78	0.78	1.56

Table 6. Summary of pharmacokinetics of grepafloxacin in two patients with respiratory tract infection

Case no.	BW (kg)	Initial dose	Serum peak level (µg/ml)	Sputum peak level (µg/ml)	Peak Ratio	T _{1/2} (hours)
10	50	200 mg	1.13	1.68	1.49	6 h
11	37	100 mg	0.85	1.56	1.84	_

12)と優れた成績であった。

② 臨床効果

GPFXにて治療を行なった13症例に対する臨床効果を Table 9に示した。著効2例,他はすべて有効で,有効率 100%(13/13)と極めて優れた臨床効果を示した。

③ 副作用, 臨床検査値の変動に関する検討

今回検討した13症例については副作用, 臨床検査値 異常(Table 8)を認めた症例はなかった。

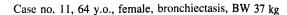
4) 代表的症例の検討

① S. pneumoniae感染症(Case no. 1)

Fig 3. に経過を示す。症例は79歳、男性の肺炎症例で1990年12月22日頃より咳嗽、膿性痰が増加し、喀痰のグラム染色でS. pneumoniaeが起炎菌と推定された。胸部X線写真で右下葉に浸潤影を認め、肺炎と診断された。喀痰定量培養では本菌が1×10°/ml分離された。本剤のMIC値は0.39μg/mlであった。本剤を200mg 1日1回投与後速やかに解熱、喀痰量の減少、膿性度の改善がみられ、S. pneumoniaeの除菌が3日後の喀痰で確認され、炎症反応も改善、著効と判定した。

② B. catarrhalis感染症(Case no. 4)

Fig 4. に経過を示す。症例は74歳, 男性で基礎疾患 に間質性肺炎を有する急性気管支炎の症例, 1991年9月



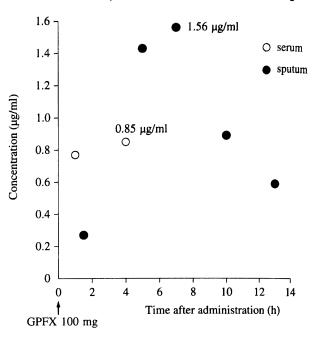
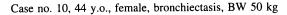


Fig. 2. Serum and sputum concentrations after an oral single dose of 100 mg of grepafloxacin.



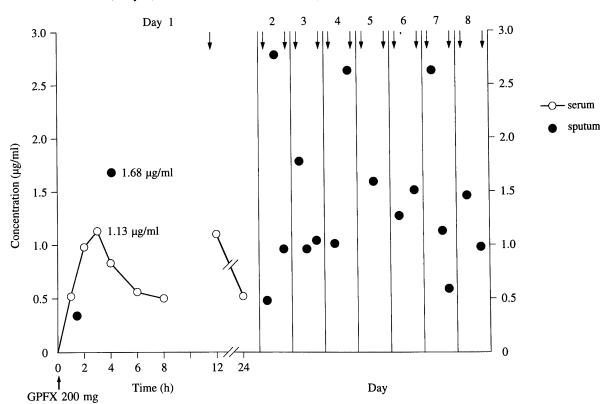


Fig. 1. Serum and sputum concentrations after oral multiple doses (200 mg × 2/day for 8 days) of grepafloxacin.

19日頃より咽頭痛出現,その後次第に喀痰,咳嗽が増加, 微熱も続くため同月24日当科受診,喀痰グラム染色に てB. catarrhalisが推定され,本剤の1回150mg,1日2回 の投与を開始した。培養でB. catarrhalisが1×10⁸/ml分 離された。本菌のMIC値は菌継代中死滅したため不明で あったが臨床分離株のB. catarrhalisの抗菌力の成績から みて良好であったと思われた。本剤投与後臨床症状,急 性炎症所見も改善,7日後の喀痰培養成績で菌は消失し ており,本症例は有効と判定した。

③ H. influenzae感染症(Case no. 7)

Fig 5. に経過を示す。症例は73歳男性の慢性気管支

炎で、1991年2月2日より全身倦怠感が出現、続いて咳嗽、膿性痰が増加、4日には38℃台の発熱がみられ、当科を受診した。喀痰のグラム染色所見よりH. influenzaeが強く疑われ、本剤300mg1日1回の投与を開始した。本剤のMIC値は0.013μg/mlと良好であった。本剤投与後速やかに解熱、臨床症状も改善、菌も消失し本症例も有効と判定した。

Ⅲ. 考 察

GPFXは、従来の新キノロン薬と同様にグラム陽性菌からグラム陰性のP. aeruginosaまで幅広い抗菌スペクトラムを有し、また既存の新キノロン薬では効果が弱かっ

Table 7. Clinical evaluation of treatment with grepafloxacin for respiratory infection

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Causative organism (cfu/ml)	MIC (μg/ml)	Clinical efficacy	Side effects
1	79 M	pneumonia PE OPT	200 × 1	14	2.8	S. pneumoniae 1 × 10 ⁷ NF	0.39	excellent	none
2	69 M	pneumonia chronic bronchitis	300 × 1	14	4.2	H. influenzae 3×10^8 \downarrow $(-)$	< 0.003	excellent	none
3	39 F	acute bronchitis hypertension	300 × 1	7	2.1	NF ↓ NF		good	none
4	78 M	acute bronchitis interstital pneumonia hypertension	300 × 1	14	4.2	B. catarrhalis 1×10^8 \downarrow $(-)$	ND	good	none
5	70 F	acute bronchitis none	150 × 2	7	2.1	H. influenzae 2×10^8 NF	0.39	good	none
6	83 M	chronic bronchitis PE hypertension	200 × 1	7	1.4	B. catarrhalis 1×10 ⁶ VF	0.024	good	none
7	73 M	chronic bronchitis OPT	300 × 1	14	4.2	H. influenzae 1×10^7 NF	0.013	good	none
8	75 M	chronic bronchitis	300 × 1	7	2.1	B. catarrhalis 8×10^7 \downarrow $(-)$	< 0.003	good	none
9	67 M	chronic bronchitis pneumoconiosis	100 × 2	15	2.8	H. influenzae 2×10^7 NF	ND	good	none
10	44 F	bronchiectasis none	200 × 2	8	3.2	P. aeruginosa 1×10^7 P. aeruginosa 1×10^5	3.13 12.5	good	none
11	64 F	bronchiectasis atrial fibrillation	200 × 1	7	1.4	P. aeruginosa 3×10^8 P. aeruginosa 3×10^8	0.39 0.39	good	none
12	29 F	bronchiectasis none	200 × 2	8	3.2	H. influenzae 3×10^7 NF	0.006	good	none
13	29 F	DPB chronic sinusitis	300 × 1	7	2.1	S. pneumoniae 1 × 10 ⁷ VF	0.39	good	none

PE: pulmonary emphysema OPT: old pulmonary tuberculosis DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 8. Laboratory findings before and after treatment with grepafloxacin

			r							m n:	DINI	0.0	27	77	Cl	CDD	7.00
Case	В	RBC	Hb	Ht		Eosino		GPT	Al-P	T-Bil	BUN	S-Cr	Na	K	Cl (mFa/l)	CRP	ESR
no.	A	$(10^4/\text{mm}^3)$	(g/dl)	(%)	(/mm ³)	(%)	ຸ (ປັ)	(U)	(K*&U)	(mg/ai)	(mg/ai)		(mEq/l)	(IIIEq/I)			(mm/h)
1	В	440	15.5	46.0	9700	0	13	10	194	1.5	11	0.8	138	3.6		26.1	47
1	Α	443	16.0	46.7	4900	2	14	7	209	0.6	13	1.0	141	4.2	102	0.11	18
	В	397	12.5	36.9	8400	7	14	11	239	0.6	18	1.1	141	4.8	107	6.97	
2	A	445	13.9		5600	7	21	17	235	0.6	12	1.1	141	4.3	107	0.01	
	1		ļ							0.0	7	0.7	143	3.7	105	3.81	43
3	В	439	13.5		8700	1	17	13 14	142 118	0.8 0.3	10	0.7	145	3.7	103	0.32	43
	A	407	12.4	37.4	4700	1	22										
4	В	532		52.9		0	21	15	199	1.1	18	1.1	140	4.2	105	6.22	31
7	A	476	16.1	47.2	7800	0	32	24	173	0.7	13	1.0	140	4.0	107	0.20	31
	В	407	12.6	40.0	7800	4	29	20	331	0.3	18.9	0.6	138	4.2	97	_	59
5	A	408		39.8		4	24	16	308	0.3	19.3	0.8					83
	В	447	15.3	_		3	15	14	155	0.7	23	1.2	146	4.1	106	0.12	34
6	A	440	14.9		5800	ا	11	10	144	0.8	20	1.1	143	4.2	104	0.20	30
	╀-			 											101		
7	В	390		40.2	3900	0	25	16	134	0.7	18	0.8	143 143	5.0 5.1	101 100	4.16 0.27	14
	A	439	14.0	42.0	3800		21	17	139	0.7	19	0.9					10
8	В	416	14.6	43.6	6600	2	117	104	297	1.8	17	1.3	142	4.4	104	0.29	39
0	A	353	12.8	37.1	4200	0	147	125	269	1.3	18	1.2	141	4.3	107	0.09	
	В	526	16.5	49.0	6600	4	23	13	7.3*	0.4	9.5	0.82	142	4.2	101	0.86	3
9	A	1		48.3		2	27	17	16*	0.3	9.2	0.75	144	3.7	102	0.07	2
	В	ļ	<u> </u>	33.9		6	15	8	177	0.5	10.0	0.6	145	3.8	105	0.67	58
10	A			33.8		5	18	10	168	0.3	12.0	0.7	144	4.4	107	0.08	27
	+			<u> </u>	<u> </u>	ļ											
11	В		11.7	35.6		0	33	26	195	0.4	21	0.9	144	5.1	103	0.66	44
	A	422	12.1	37.3	6200	1	32	27	216	0.4	20	1.1	143	4.4	101	0.33	32
12	В	461		36.3		0	31	29	221	0.8	6.9	0.5	138	4.4	104	2+	15
12	A	431	10.1	34.2	3800	3	19	19	204	0.3	7.1	0.4	139	3.9	106	1+	23
	В	385	11 9	35.5	7700		13	9	86	0.3	15	0.9	142	4.1	109	0.86(+)	8
13	A			37.2		0	14	12	98	0.3	13	1.0	142	4.2	107	0.07(-)	21
	ــــــــــــــــــــــــــــــــــــــ	1	-6	1	1 2230			L	L	L	L	L			l	` '	

B: before A: after

Table 9. Clinical results of grepafloxacin for respiratory infection

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
Pneumonia	2	2				2/2
Acute bronchitis	3		3			3/3
Chronic bronchitis	4		4			4/4
Bronchiectasis	3		3			3/3
Diffuse panbronchiolitis	1		1			1/1
Total	13	2	11			13/13 (100)

*Efficacy rate: excellent + good/no. of cases

Table 10. Bacteriological effect of grepafloxacin in respiratory infection

Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Eradication rate (%)
H. influenzae S. pneumoniae B. catarrhalis	5 2 3	5 2 3			5/5 2/2 3/3
P. aeruginosa	2		1	1	0/2
Total	12	10	1	1	10/12 (83.3)

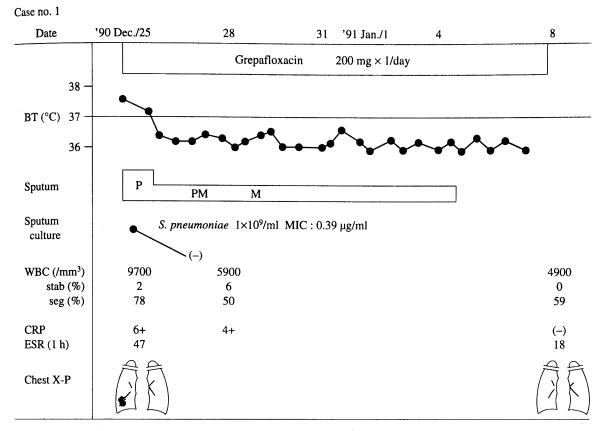


Fig. 3. 79 y.o. male, pneumonia.

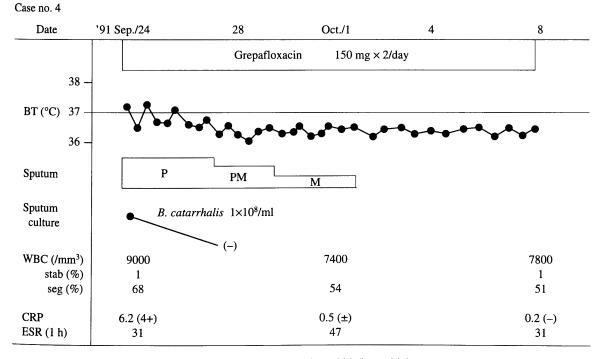


Fig. 4. 78 y.o. male, acute bronchitis/interstitial pneumonia.

たマイコプラズマ、クラミジア等に対しても強い抗菌力 を有していることが報告されているいる。今回の私共の 研究では両病原微生物に対する検討は行なっていない が、呼吸器病原細菌として重要な5大起炎菌であるH. influenzae, S. pneumoniae, B. catarrhalis, S. aureus & L てP. aeruginosa"に対するin vitro抗菌力を検討した。そ の結果GPFXは他の新キノロン薬と比較しても勝るとも 劣らないバランスのとれた抗菌力を有していた。特に従 来新キノロン薬の弱点であったS. pneumoniaeに対する抗 菌力も8~11), MIC90値でみると0.39μg/mlと強い抗菌力を 示し、今回の臨床検討でも本菌が起炎菌であった2症例 とも除菌され、特に代表的症例で示した肺炎症例に著効 であり、そのことが如実に反映されていた。さらに1つ には、後述する体内動態、喀痰中への移行性が良好であ ったことも大きいと考えられる。またH. influenzaeの GPFXのMIC₉₀値は0.006μg/ml, B. catarrhalisのそれは 0.05μg/mlと共に極めて優れた成績であり、H. influenzae が起炎菌であった5症例、B. catarrhalisが起炎菌であっ た3症例とも全て除菌され、臨床的にも有効であった。 著者は急性気管支炎の起炎菌としてH. influenzae, S. pneumoniae, B. catarrhalisが最も重要であることを報告 したが¹²⁾, GPFXはこれら3菌を十分にカバーし、本症 において優れた治療効果をもたらすことが期待できる。 今回の臨床検討でS. aureusの症例はなかったが、本菌に 対して経口剤の中ではTFLXに次ぐ抗菌力を示した。し かしながら53株中、20株、37.7%はGPFXに対して6.25 μg/ml以上の耐性を示しており、MRSA等の全てのS. aureusに対して完全にカバーできる訳にはいかないと思わ

れる。P. aeruginosaに対する本剤の抗菌力は、最近の新 しいキノロン薬の中では中等度の強さであったが、今回 の気管支拡張症の2症例においては除菌できるまでには 到らなかった。Case no. 11においては菌数は減少した ものの、MIC値が3.13µg/mlから12.5µg/mlに上昇してお りやや耐性化が進んだ。 Case no. 12はMIC値からみる と治療前後でも0.39µg/mlであり、除菌も可能と思われ たが、本症例が気管支拡張症の症例であり、一部病巣へ の移行性に難点があったものと推察された。しかしなが ら両症例とも臨床的には有効であった。体内動態に関し ては、今回の全てが外来症例のため十分な検討ができな かったが、外来で検討できた2症例の結果をみると、共 に最高血中濃度より最高咯痰中濃度の方が高く、移行率 は148~183%と良好で, 当科で検討したOFLX®. CPFX¹¹⁾、TFLX¹³⁾、そしてSPFX¹⁰⁾より優れていた。ま た本剤の半減期は臨床第1相試験の検討では11時間前後 と長く、1日1回の投与が可能であり、MIC成績、体内動 態、そして実際の臨床検討から考えて、H. influenzae、 S. pneumoniae, B. catarrhalisが起炎菌である場合には、 1日1回200mg前後の投与でも十分有効性が期待でき得 る。しかしながら気管支拡張症等の症例や、起炎菌がS. aureus, P. aeruginosaの場合には投与量の増加, 1日2回 以上等投与法の工夫が必要となるかもしれない。

以上報告したように、GPFXは安全性に関して今回の 検討では全く問題なく、細菌性呼吸器感染症において臨 床的に極めて有用性が高い、First choice足り得る新キ ノロン薬と結論された。

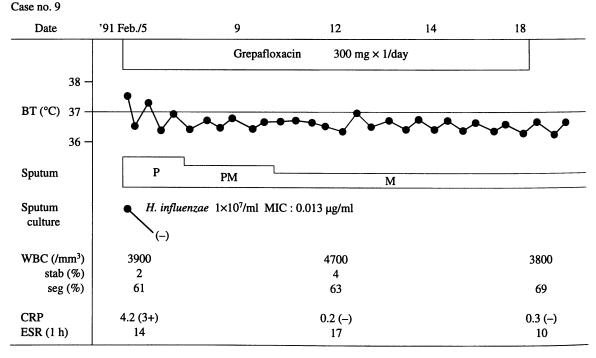


Fig. 5. 73 y.o. male, chronic bronchitis.

文 献

- 1) 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
- Kenny G E and Cartwright F D: Suscetibilities of Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae and Ureaplasma urealyticum to a new quinolone, OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 37: 1726 ~1727, 1993
- Kimura M, Kishimoto T, Niki Y and Soejima R: In vitro and in vivo antichlamydial agents. Antimicrob Agents Chemother 37: 801~803, 1993
- 4) 松本慶蔵,宇塚良夫,田口幹雄,隆杉正和,力 富直人,永武 毅:喀痰内細菌叢定量培養法(喀 痰定量培養法ー≥10⁷/mlの意義と再検討)。メディヤサークル 29: 181~199, 1984
- 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
- 6) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力 富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性 気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に 関する研究。 Chemotherapy 34: 316 ~ 330, 1986
- 7) 松本慶蔵:化学療法の変遷と感染症の変貌。日本細菌学雑誌43(4):809~820,1988
- 8) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 宍 戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM-715に関す

- る基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4): 370~379, 1981
- 9) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翊, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine系合成 抗菌剤DL-8280のin vitroの抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。 Chemotherapy 32(S-1): 509~525, 1981
- 10) 宍戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力寓直人, 田口幹雄, 原田知行, 高橋 淳, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄:慢性呼吸器感染症におけるBAYo9867 (ciprofloxacin) のin vivo抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33(S-7): 533~547, 1985
- 11) 永武 毅, 松本慶蔵, 宍戸春美, 田尾 操, 力 富直人, 隆杉正和, 坂本 翊, 高橋 淳, 大石 和徳, ムバキ・ンシアラ, 渡辺貴和雄:呼吸器 感染症を場とするNY-198の基礎的臨床的研究。 Chemotherapy 36(S-2): 763~773, 1988
- 12) 隆杉正和: 喀痰炎症細胞診を用いて検討した急性気管支炎の臨床的研究。感染症学雑誌68(1): 127~137, 1994
- 13) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄:呼吸器感 染症におけるT-3262の基礎的・臨床的研究。 Chemotherapy 36(S-9): 675~693, 1988
- 14) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 苑田文成, 永武 毅: 呼吸器感染 症におけるsparfloxacinの有用性。Chemotherapy 39(S-4): 366~377, 1991

Basic and clinical studies on the effects of grepafloxacin on respiratory infectious diseases

Masakazu Takasugi, Mikio Taguchi, Jun Takahashi, Kazunori Ohishi, Hiroshi Watanabe, Akemi Ohmori, Kiwao Watanabe, Tsuyoshi Nagatake and Keizo Matsumoto Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Hirofumi Tanaka and Souichiro Yamauchi Iki Public Hospital

A new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), was studied basically and clinically. Its antimicrobial activity (50% minimum inhibitory concentration: MIC₅₀) against major respiratory pathogens was 0.39 μ g/ml against Staphylococcus aureus, 0.39 μ g/ml against Streptococcus pneumoniae, less than 0.003 μ g/ml against Haemophilus influenzae, 0.025 μ g/ml against Branhamella catarrhalis, and 0.78 μ g/ml against Pseudomonas aeruginosa.

In one of the 2 patients with respiratory infectious disease, the maximum sputum and serum levels of GPFX after a single administration of 100 mg were 1.56 μ g/ml and 0.85 μ g/ml, and the peak ratio (maximum sputum level/maximum blood level×100) was 183.5%. In the other patient, the maximum sputum and serum levels of GPFX after a single administration of 200 mg were 1.68 μ g/ml and 1.13 μ g/ml, respectively, and the peak ratio was 148.7%.

Fifteen patients with respiratory tract infections were studied for the clinical evaluation of GPFX. The rate of clinical efficacy was 100% (13/13; unknown in 2 patients). Although 2 strains of *P. aeruginosa* were not eradicated, all other bacteria (2 strains of *S. pneumoniae*, 5 strains of *H. influenzae*, and 3 strains of *B. catarrhalis*) were eradicated. The rate of bacterial elimination in sputum samples was 83.3%. No reversed effect was observed.

The results suggest that GPFX can be expected to exert excellent clinical effects on respiratory infectious diseases due to bacteria including *S. pneumoniae*, when it is administered once or twice a day.