外科領域におけるgrepafloxacinの基礎的・臨床的検討

国松正彦・岩井重富・古畑 久・大塚一秀・中川良英・裵 正徳・ 佐藤 毅・加藤高明・新井尚之・村中 博・加沢玉恵・ 須田清美・椨 真由美・田中 隆 日本大学医学部第三外科学教室*

新キノロン系経口抗菌薬grepafloxacin (GPFX) について外科領域における基礎的・臨床的検討を行なった。

臨床分離保存のmethicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), coagulase-positive staphylococci (CPS), coagulase-negative staphylococci (CNS), Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa について GPFX, norfloxcacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciplofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX), temafloxacin (TMFX)の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

MRSAに対しては比較3薬剤同様に有効な抗菌力を示さなかった。CPSに対してはGPFXはほとんどの株を $0.2\mu g/m$ lまでで発育を阻止し、比較6剤に比べ最も優れた抗菌力を示した。CNSに対してもGPFXが最も優れた抗菌力を示したが、感受性分布は2峰性を示しており、他の比較薬剤同様、耐性株が多い。E. faecalisに対しても同様の傾向を示した。グラム陰性桿菌、特にE. coliやK. pneumoniaeに対しては非常に優れた抗菌力を示し、E. cloacaeに対しても耐性株を除くと $0.4\mu g/m$ l以下で全て発育を阻止し、P. aeruginosaに対してもGPFXのMICは $0.8\sim6.25\mu g/m$ lで高度耐性株を認めず、最も優れた抗菌力を示した。

23例の外科感染症に本剤を使用し、来院しなかった1例を除く22例について効果判定を行なった。著効3例、有効14例、やや有効4例、無効1例で有効率は77.3%であった。無効例は1例でMRSAによる瘭疽の症例であった。細菌学的効果を判定できた16株では全て消失していた。服用中に口腔内に苦みを訴えた一例を認めたが、特別な処置は必要とせず消失した。これ以外に副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

以上よりGPFX外科領域の感染症にきわめて有用な薬剤と考えられる。

Key words: grepafloxacin, 経口キノロン抗菌薬, MIC, 外科領域感染症

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で新たに合成された新キノロン系経口抗菌薬である。グラム陽性菌からグラム陰性菌及びBacteroides等の嫌気性菌まで幅広い抗菌力を示し、殺菌的に作用する。

GPFXの外科臨床分離株に対する抗菌力について検討するとともに、外科感染症23例に本剤を使用し、その有効性および安全性について検討した。

I. 方 法

1. 外科臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離保存のmethicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) (27 株), coagulase-positive staphylococci (CPS) (27 株), coagulase-negative staphylococci (CNS) (27株), Enterococcus faecalis (27株), Escherichia coli (27株), Klebsiella pneumoniae (27株), Enterobacter cloacae (27株), Pseudomonas aeruginosa (27株) についてGPFXの最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従っ

て測定した¹⁾。比較検討のために同時にnorfloxcacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciplofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX), temafloxacin (TMFX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌量は10°CFU/ml接種で行なった。

2. 臨床症例

1991年7月から1992年5月までに同意の得られた外科感染症例23例にGPFXを投与し、その有効性および安全性について検討した。投薬後来院しなかった1例を除く外科感染症22例の内訳は、感染性粉瘤8例、肛門周囲膿瘍3例、皮下膿瘍3例、乳腺炎1例、蜂巣炎1例、爪囲炎2例、瘭疽1例、創傷および熱傷の二次感染各1例ならびに胆管炎1例である。臨床効果の判定は主要症状の推移より、主治医判定を参考に著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。また副作用および臨床検査値の異常についても、本剤投与前後の自他覚症状の推移、血液

生化学検査, 尿検査所見について検討した。

Ⅱ. 成

1. 外科臨床分離株に対する抗菌力(Table 1)

臨床分離株に対するMICを測定し、同時に測定した他 剤と抗菌力を比較した。

1) MRSA

MRSA (27株) に対してGPFXのMICは19株が50μg/ml, 7株が25μg/mlでNFLXより2管ほど低いが、OFLX, CPFXより2~3管ほど劣っており、MRSAに対しては抗粛力を認めない。

2) CPS

CPS(27株)に対しては比較薬剤の中でGPFXが最も優れた抗菌力を示した。4株が $25\mu g/ml$, 1株が $3.13\mu g/ml$ を示し MIC_{90} は $25\mu g/ml$ とOFLX, TFLX, SPFXより劣るが、他の株は全て $0.2\mu g/ml$ 以下でTFLX, SPFXよりも全体として優れた抗菌力を示した。

3) CNS

CNS(27株) に対してGPFXのMIC分布は $0.2\mu g/ml$ 以下と $3.13\sim25\mu g/ml$ の2峰性の分布を示し、 MIC_{50} は $12.5\mu g/ml$ 、 MIC_{90} は $25\mu g/ml$ で、NFLX、LFLXよりはやや優れた、他剤とは同等かやや劣る抗菌力を示した。

4) E. faecalis

E. faecalis (27株) に対しては $0.8\mu g/ml$ に11株、 $25\mu g/ml$ に13株と二峰性の分布を示し、比較検討した他剤より $1\sim2$ 管ほどよい抗菌力を示した。

5) E. coli

 $E.\ coli(27株)$ に対しては同時に検討した他のニューキノロン薬同様,非常によい抗菌力を示し,range は $\le 0.05 \sim 3.13 \mu g/ml$, MIC_{50} は $0.1 \mu g/ml$, MIC_{90} は $0.8 \mu g/ml$ であった。

6) K. pneumoniae

K. pneumoniae (27株) に対してはE. coliに対するのと同様に非常によい抗菌力を示し、rangeは \leq 0.05 \sim 12.5 μ g/ml, MIC₅₀は0.2 μ g/ml, MIC₉₀は6.25 μ g/mlであった。他剤との比較では、OFLX、TFLX、SPFXと同等、NFLX、LFLX、TMFXより優れた抗菌力であった。

7) E. cloacae

E. cloacae (27株) では3株に対し50 μ g/mlのMICを示したが、他の株に対しては全て 0.4μ g/ml以下で阻止していた。CPFXと同等、他剤より $1\sim2$ 管程優れていた。

8) P. aeruginosa

P. aeruginosa (27株) に対してはrangeは $0.8\sim6.25\mu$ g/ml, MIC₅₀は 1.56μ g/ml, MIC₉₀は 3.13μ g/mlで,他剤との比較ではCPFX,TFLXより2管ほど抗菌力が劣るが,NFLX,SPFX,TMFXと同等,OFLX,LFLXより優れた抗菌力を示した。

2. 臨床症例(Table 2~4)

外科領域での感染症23例にGPFXを使用し、その有効

性と安全性を検討した。来院しないため評価不能であった1例を除く22例の内訳は、感染性粉瘤8例、肛門周囲膿瘍3例、皮下膿瘍3例、乳腺炎1例、蜂巣炎1例、爪囲炎2例、瘭疽1例、創傷および熱傷の二次感染各1例ならびに胆管炎1例である。年齢は20歳から87歳、平均38.0歳、性別は男性15例、女性7例であった。用量は1回300mg 1日1回投与が8例、1回200mg 1日2回投与が14例、投与日数は5日から12日である。効果判定は、著効3例、有効14例、やや有効4例、無効1例で、有効以上の有効率は77.3%であった。疾患別の臨床効果では、感染性粉瘤で8例中有効以上が5例と有効率が低かった。

外科的処置の有無では,処置有りでは12例中有効以上9例,処置無しでは10例中有効以上8例と差が無かった。

無効であった1例はMRSAによる瘭疽の症例でcefaclor (CCL)が無効なためGPFXに変更されたが、起炎菌がMRSAと判明、臨床効果も無効であったため、抗菌剤の投与を中止し、局所の洗浄を中心に治療し速やかに軽快治癒した。やや有効と判定した4例のうち症例1、4および14は創部の滲出液が持続したため、症例6は顔面の感染性粉瘤で外科的処置を加えず経過を見ていたが、一部症状は改善したが、発赤は消失せず投与終了後に自潰した。

検出細菌別の効果判定 (Table 5) では、Staphylococcus epidermidis, CNS, Peptostreptococcusで1例ずつやや有効であった。無効例からはMRSAが検出された。細菌学的効果 (Table 6) を検討し得た16株では全株除菌されていた

本剤によると思われる副作用症状として1例に口腔内 の苦みの訴えがあった。軽度であったが本人の希望によ り投薬を中止し他剤に変更し無処置で消失した。

Ⅲ. 考 案

GPFXの基礎的、臨床的検討を行なった。GPFXは Streptococcus pneumoniaeなどのグラム陽性菌に対する強 い抗菌力を求めて大塚製薬株式会社で新たに合成された 新キノロン系経口抗菌薬で,諸家の報告でも2~4)本剤の グラム陽性、陰性菌に優れた抗菌力を示す事が報告され ている。本剤について臨床分離株に対する抗菌力を,8 菌種について新キノロン系3~7薬剤と比較検討した。 MRSAに対しては比較3薬剤同様に有効な抗菌力を示さ なかった。CPSに対してはGPFXのMICが25μg/mlを示す 4株によりMIC90はOFLX, TFLXやSPFXに対して劣るが, 実際はほとんどの株が0.2μg/mlまでに発育を阻止され, 比較6剤に比べ最も優れた抗菌力を示した。CNSに対し てもGPFXが最も優れた抗菌力を示したが、MIC分布は2 峰性を示しており,他の比較薬剤同様,耐性株が19株 と大部分を占めていた。E. faecalisに対しても同様の傾 向を示した。グラム陰性桿菌,特にE. coliやK. pneumo-

Table 1. Antibacterial activity of grepafloxacin and reference compounds

Organism	A	MIC (μg/ml)					
(number)	Agents	range	50%	90%			
Methicillin-resistant S. aureus (27)	grepafloxacin norfloxacin ofloxacin ciprofloxacin	$0.8 \sim 50$ $12.5 \sim > 100$ $0.4 \sim 50$ $1.56 \sim 50$	50 100 12.5 25	50 >100 50 50			
Coagulase-positive staphylococci (27)			0.2 0.8 1.56 3.13 0.2 0.4 0.4	25 6.25 100 25 6.25 6.25 12.5			
Coagulase-negative staphylococci (27)			12.5 25 6.25 6.25 50 3.13 3.13 6.25	25 >100 50 100 >100 >50 25 50			
E. faecalis (27)	grepafloxacin norfloxacin ofloxacin ciprofloxacin lomefloxacin tosufloxacin sparfloxacin temafloxacin	$0.8 \sim 25$ $0.1 \sim > 100$ $0.4 \sim > 100$ $< 0.05 \sim 50$ $0.4 \sim > 100$ $0.2 \sim 50$ $0.4 \sim > 100$ $0.8 \sim 100$	12.5 12.5 6.25 6.25 12.5 1.56 1.56 3.13	25 100 >100 50 >100 25 50			
E. coli (27)	grepafloxacin norfloxacin ofloxacin ciprofloxacin lomefloxacin tosufloxacin sparfloxacin temafloxacin	$<0.05 \sim 3.13$ $<0.05 \sim 3.13$ $<0.05 \sim 6.25$ $<0.05 \sim 3.13$ $0.1 \sim 12.5$ $<0.05 \sim 1.56$ $<0.05 \sim 1.56$ $<0.05 \sim 6.25$	0.1 0.1 <0.05 <0.05 0.2 <0.05 <0.05 <0.05	0.8 0.4 0.8 0.2 1.56 0.2 0.2 0.4			
K. pneumoniae (27)	grepafloxacin norfloxacin ofloxacin lomefloxacin tosufloxacin sparfloxacin temafloxacin	$<0.05 \sim 12.5$ $0.1 \sim 100$ $<0.05 \sim 25$ $0.2 \sim 50$ $<0.05 \sim 12.5$ $<0.05 \sim 12.5$ $0.1 \sim 25$	0.2 0.2 0.2 0.4 0.1 0.1 0.2	6.25 6.25 3.13 12.5 0.4 1.56 3.13			
E. cloacae (27)	grepafloxacin norfloxacin ofloxacin ciprofloxacin lomefloxacin tosufloxacin sparfloxacin temafloxacin	$<0.05 \sim 50$ $0.2 \sim 100$ $0.2 \sim 100$ $<0.05 \sim 100$ $0.2 \sim 100$ $0.1 \sim 100$ $<0.05 \sim 100$ $0.1 \sim 100$	0.1 0.4 0.4 0.1 0.4 0.2 0.2 0.2 0.2	50 100 100 100 100 100 100 100			
P. aeruginosa (27)	grepafloxacin norfloxacin ofloxacin ciprofloxacin lomefloxacin tosufloxacin sparfloxacin temafloxacin	$0.8 \sim 6.25$ $0.4 \sim 50$ $0.4 \sim > 100$ $0.2 \sim 25$ $1.56 \sim > 100$ $0.2 \sim > 100$ $0.4 \sim 100$ $0.8 \sim 100$	1.56 1.56 3.13 0.4 3.13 0.8 1.56 1.56	3.13 50 >100 25 >100 >100 100			

Table 2. Clinical efficacy of grepafloxacin

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage (mg × times)	Duration (days)	Organism	Incision	Efficacy	Side effects
1	54	M	infectious atheroma	200 × 2	10	CNS (++) → (-)	(+)	fair	-
2	31	M	infectious atheroma	200 × 2	5	S. epidermidis $(+) \rightarrow (-)$	(+)	good	_
3	32	М	infectious atheroma	300 × 1	5	S. epidermidis $(+) \rightarrow (-)$ CNS $(+)$	(+)	good	_
4	27	F	infectious atheroma	300 × 1	4	Peptostreptococcus sp. $(+) \rightarrow (-)$	(+)	fair	bitter taste in the mouth
5	56	M	infectious atheroma	300 × 1	8	ND → ND	(-)	good	_
6	37	F	infectious atheroma	200 × 2	10	ND → ND	(-)	fair	_
7	27	М	infectious atheroma	200 × 2	5	Peptostreptococcus sp. $(+) \rightarrow (-)$	(+)	excellent	_
8	53	M	infectious atheroma	300 × 1	10	$CNS(+) \rightarrow (-)$	(+)	good	_
9	41	М	periproctal abscess	300 × 1	5	$ND \rightarrow ND$	(-)	excellent	_
10	25	М	periproctal abscess	300 × 1	12	Corynebacterium sp. (#) P. acnes (#) \rightarrow (-) P. magnus (#)	(-)	good	_
11	35	М	periproctal abscess	200 × 2	5	$ND \rightarrow ND$	(-)	good	_
12	26	М	subcutaneous abscess	300 × 1	5	Corynebacterium sp. $(+) \rightarrow (-)$	(+)	good	_
13	27	М	subcutaneous abscess	300 × 1	5	$E. coli \rightarrow (-)$	(+)	good	_
14	23	М	subcutaneous abscess	200 × 2	5	S. epidermidis (++) → ND	(+)	fair	_
15	46	F	mastitis	200 × 2	10	S. aureus $(\#) \rightarrow (-)$	(-)	good	_
16	23	M	bacterial paronychia	200 × 2	5	S. aureus $(+) \rightarrow (-)$	(+)	good	
17	20	F	bacterial paronychia	200 × 2	5	S. pyogenes $(+)$ $\rightarrow (-)$ P. acnes $(+)$	(+)	excellent	_
18	60	M	phlegmon	200 × 2	10	$ND \rightarrow ND$	(-)	good	_
19	45	F	phlegmon	300 × 1	1	NF-GNR → ND	(-)	unevaluable	
20	24	F	felon	200 × 2	5	MRSA (#) → ND	(-)	poor	_
21	31	F	secondary infection (wound)	200 × 2	5	ND → ND	(-)	good	_
22	51	М	secondary infection (burn)	200 × 2	10	$ND \rightarrow S.$ epidermidis (+)	(+)	good	_
23	87	F	cholangitis	200 × 2	7	$ND \rightarrow ND$	(-)	good	_

CNS: coagulase-negative staphylococci MRSA: methicillin-resistant *S. aureus* NF-GNR: non-fermenting gram-negative rod ND: not done

Table 3. Clinical efficacy of grepafloxacin

Diagnosis	No. of cases		T)(" (0")			
		excellent	good	fair	poor	Efficacy rate (%)
Infectious atheroma	8	1	4	3		5/8
Periproctal abscess	3	1	2			3/3
Subcutaneous abscess	3		2	1		2/3
Mastitis	1		1	_		1/1
Bacterial paronychia	2	1	1			2/2
Phlegmon	1		ī			2/2
Felon	1		-		1	0/1
Secondary infection	2		2		-	2/2
Cholangitis	1		ī			1/1
Total	22	3	14	4	1	17/22 (77.3)

niaeに対しては非常に優れた抗菌力を示した。 $E.\ cloacae$ に対しても3株の耐性株を除くと $0.4\mu g/m$ l以下で全て発育を阻止し, $P.\ aeruginosa$ に対してもGPFXのMICは0.8~ $6.25\mu g/m$ lで高度耐性株を認めず,最も優れた抗菌力を示した。

23例の外科感染症に本剤を使用し、著効3例、有効14例、やや有効4例、無効1例で有効率は77.3%であった。 無効であった1例はMRSAによる瘭疽の症例でCCLが無効なためGPFXに変更されたが、起炎菌がMRSAと判明、 臨床効果も無効であったため、抗菌薬の投与を中止し、 局所の洗浄を中心に治療し速やかに軽快治癒した。やや 有効と判定した4例のうち症例1、4および14は創部の滲 出液が持続したため、症例6は顔面の感染性粉瘤で外科 的処置を加えず経過を見ていたが、一部症状は改善した が、発赤は消失せず投与終了後に自潰した。

細菌学的効果を判定できた16株では全て消失していた。無効例からはMRSAが、やや有効の4例中3例からは S. epidermidis, CNS、Peptostreptococcus sp. が各々1株ずつ検出された。いずれもグラム陽性菌でMICからも全て感受性菌であった。

本剤により1例に口腔中に苦みを訴えたが,特に重篤なものではなかった。これ以外には本剤によると思われる自他各所見及び検査値異常は認めなかった。

以上より本剤は外科系感染症に有用な薬剤と考える。

Table 4. Clinical efficacy of grepafloxacin in the cases treated with or without incision

Incision	No. of		Clinical effica	су		Efficacy rate (%)
	cases	excellent	good	fair	poor	
with	12	2	7	2		10/12 (83.3)
without	10	1	7	1	1	8/10 (30.0)
Total	22	3	14	3	1	17/22 (77.3)

Table 5. Clinical efficacy aganist different organisms

Oi	No. of Cases	Clinical efficacy				D#
Organism		excellent	good	fair	poor	- Efficacy rate (%)
MRSA	1				1	0/1
S. aureus	2		2			2/2
S. epidermidis	2		1	1		1/2
CNS	2		1	1		1/2
Corynebacterium sp.	1		1			1/1
E. coli	1		1			1/1
Peptostreptococcus sp.	2	1		1		1/2
S. epidermidis + CNS	1		1			1/1
S. pyogenes + P. acnes	1	1				1/1
Corynebacterium sp. + P. acnes + P. magnus	1		1			1/1
Total	14	2	8	3	1	10/14 (71.4)

Table 6. Bacteriological response of grepafloxacin

Organism	No. of	Bacteriologic	F 1: t : (07.)		
Organism	strain	eradicated	persisted	Eradication rate (%)	
S. aureus	2	2		2/2	
S. epidermidis	2	2		2/2	
CNS	3	3		3/3	
S. pyogenes	1	1		1/1	
Corynebacterium sp.	2	2		2/2	
E. coli	1	1		1/1	
Peptostreptococcus sp.	2	2		2/2	
P. acnes	2	2		2/2	
P. magnus	1	1		1/1	
Total	16	16	0	16/16 (100)	

文 献

- 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
- 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) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: In vitro activity of OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 1310~1315, 1992
- 4) Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative in vitro activities of a new quinolone, OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 36: 2185 ~2191, 1992

Basic and clinical studies of grepafloxacin in the surgical field

Masahiko Kunimatsu, Shigetomi Iwai, Hisashi Furuhata, Kazuhide Otsuka, Yoshiteru Nakagawa, Chungduk Bae, Takeshi Sato, Komei Kato, Naoyuki Arai, Hiroshi Muranaka, Tamae Kasawa, Kiyomi Suda, Mayumi Tabu and Takashi Tanaka

Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine 30-1 Kami-machi, Oyaguchi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Basic and clinical studies of a new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), were performed. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of GPFX, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX), and temafloxacin (TMFX) for clinically isolated stock strains, including methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), coagulase-positive staphylococci (CPS), coagulase-negative staphylococci (CNS), Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae and Pseudomonas aeruginosa, were determined.

GPFX showed no effective antimicrobial activity against MRSA, similar to the 3 control drugs. Against CPS, however, GPFX completely inhibited the growth of almost all strains up to $0.2\mu g/ml$, showing a superior antimicrobial effect to the other 6 drugs. Although GPFX also showed an excellent antimicrobial effect on CNS, the sensitivity distribution had 2 peaks with many resistant strains, similar to the other comparative drugs. A similar trend was also observed in *E. faecalis*. GPFX was very effective against gram-negative bacilli, especially *E. coli* and *K. pneumoniae*. The growth of *E. cloacae* except for resistant strains was completely inhibited by GPFX of $0.4\mu g/ml$ or below. The MIC of GPFX for *P. aeruginosa* was $0.8\sim6.25\mu g/ml$, indicating superior antimicrobacterial activity with no evidence of highly resistant strains.

GPFX was administered to 23 patients with surgical infections and the result was assessed in 22 cases (excluding 1 patients who received no readministration after the first examination). There were 3 excellent, 14 effective, 4 slightly effective and 1 ineffective cases, for an efficacy rate of 77.3%. The ineffective case suffered from MRSA. In all 16 strains in which the bacteriological effect was evaluable, the pathogenic bacteria disappeared completely. One patient complained of a bitter taste in the oral cavity, which, however, required no treatment. No adverse reaction or abnormal laboratory finding was observed in any other case. As mentioned above, GPFX seems to be very useful against surgical infection.