

外科領域におけるgrepafloxacinの基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周・真下啓二

名古屋市立大学第一外科*

岩井昭彦

知多厚生病院外科

柴田純孝

名古屋市立緑市民病院外科

保里恵一

掛川市立総合病院外科

新しく開発された経口ピリドンカルボン酸系抗菌薬grepafloxacinについて外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果が得られた。

1) 抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus* (20株), *Escherichia coli* (20株), *Klebsiella pneumoniae* (12株), *Pseudomonas aeruginosa* (20株) に対する MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) はそれぞれ 0.39/3.13, ≤0.2/3.13, ≤0.2/≤0.2, 0.78/3.13 であった。*P. aeruginosa* に対しては感受性株が多く認められた。

2) 臨床使用成績：外科的感染症21例に使用し、著効9例、有効6例、やや有効1例、無効4例、判定不能1例であった。細菌学的には27株中23株が消失し、85.2%の消失率であった。自他覚的副作用としてはリンパ節炎の1例で発疹の発現をみたが、本剤投与中止後消失した。また臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : grepafloxacin, GPFX, 外科的感染症

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の経口用合成抗菌薬であり、その化学構造は、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し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を示し殺菌的に作用する¹⁻³⁾。

また、本剤は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、血中半減期は従来の薬剤と比べ10~12時間と長く1日1回投与が可能であり、組織移行性も良好である。主たる排泄経路は胆汁を介する排泄であり、尿からは72時間までに未変化体として10~12%排泄される⁴⁾。反復投与時の蓄積性は認められていない⁵⁾。

今回、我々は本剤の提供を受けて外科領域における基礎的・臨床的検討を行ったので、その有効性、安全性、有用性についての結果を報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力

1990年から1991年にかけて名古屋市立大学第一外科病棟にて得られた病巣分離保存株のうち *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、ofloxacin (OFLX), cefaclor (CCL), gentamicin (GM), methicillin (DMPPC) におけるMICも同時に測定し比較検討した。測定方法はMueller-Hinton brothを用いたbroth microdilution methodであり、最終接種菌量は10⁸個/mlである。

2. 臨床成績

1991年4月より1992年7月までに教室および関連3施設で治験参加の同意を口頭または文書で得られた外科的感染症21例に本剤を使用し、その臨床成績を検討した。対象症例は、16歳以上80歳未満を対象とし、性別および入院、外来は問わないものとした。ただし、下記に列挙する症例は対象から除外した。

- ① すでに他剤に抗療法性であり効果が期待できない症例
- ② 重篤な肝、腎機能障害を有する症例

- ③ 従来の抗菌薬に対してアレルギーの既往歴を有する症例
 ④ 本剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつある症例
 ⑤ 妊娠または妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例
 ⑥ その他、試験担当医師が不相当と判断した症例
- 疾患別にみた症例の内訳は術後創感染8例、肛門周囲膿瘍6例、感染性粉瘤3例、乳腺炎2例、胆管炎1例、リンパ節炎1例、合計21例で評価を行った。

臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行った。すなわち、外科的処置の有無に拘わらず、「著効」とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または著明に改善したもの、「有効」とは投与5日で主要症状の過半数が消失または著明に改善したもの、「やや有効」とは症状になんらかの改善がみられたもの、「無効」とは症状の改善しないもの、あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ、起炎菌を推定し、その消長により「消失」「部分消失」「不変」「菌交代」の4段階で判定した。なお、排膿が消失し、菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

有用性は臨床効果および細菌学的効果、安全性を勘案し「非常に満足」「満足」「どちらともいえない」「不満」「非常に不満」「判定不能」の6段階で判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

S. aureus に対して MIC₉₀ で OFLX に比べ2倍の MIC を示した。MRSA は20株のうち13株を占め、3株は耐性株で

あったが、残り10株は0.39 μ g/ml以下の感受性株であった。*E. coli* および *K. pneumoniae* に対して MIC₉₀ で OFLX と同等であった。*P. aeruginosa* に対して MIC₉₀ で OFLX に比べ8倍の MIC を示し、MIC₉₀ 値は GPFX, OFLX, CCL, GM で、それぞれ 3.13, 25, >100, 12.5 μ g/ml であった。

2. 臨床使用成績

21例の臨床効果を疾患別にみると、術後創感染8例、肛門周囲膿瘍6例、感染性粉瘤3例、乳腺炎2例、胆管炎1例、リンパ節炎1例で著効8例、有効6例、やや有効1例、無効4例、判定不能1例、有効率75.0%であった (Table 2, 3)。

細菌学的効果が判定可能であったのは15例で、消失10例、部分消失1例、不変2例、菌交代2例であった。これらの症例から分離された計27株の菌の消長を見ると、好気性グラム陽性球菌の9株では7株が消失し、2株が存続した。好気性グラム陰性桿菌の8株では6株が消失し、2株が存続した。嫌気性菌の10株では10株すべて消失した。全体では消失23株、存続4株で消失率85.2%と良好な結果が得られた (Table 4)。存続したのは術後創感染の2例から分離された *S. aureus*, *P. aeruginosa* の各1株と胆管炎の1例から分離された *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa* の各1株であった。分離された27株に対する本剤の抗菌力は MIC 0.78 μ g/ml 以下が22株84.6%を占めており本剤の広範にわたる良好な抗菌活性を示している。

本剤投与に際しての自覚的副作用はリンパ節炎の1例で発疹の発現を認めたが本剤の投与中止後消失した。また臨床検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考 察

新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬である

Table 1. Antimicrobial activity of grepafloxacin and other antibiotic agents

Isolate (no. of strain)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	Grepafloxacin	$\leq 0.2 \sim 50$	0.39	3.13
	Ofloxacin	0.39 \sim >100	1.56	6.25
	Cefaclor	0.39 \sim >100	>100	>100
	Gentamicin	$\leq 0.2 \sim$ >100	0.78	>100
	Methicillin	1.56 \sim >100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (20)	Grepafloxacin	$\leq 0.2 \sim 12.5$	≤ 0.2	3.13
	Ofloxacin	$\leq 0.2 \sim 12.5$	≤ 0.2	3.13
	Cefaclor	0.39 \sim >100	1.56	>100
	Gentamicin	0.39 \sim 1.56	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (12)	Grepafloxacin	$\leq 0.2 \sim 0.78$	≤ 0.2	≤ 0.2
	Ofloxacin	$\leq 0.2 \sim 0.78$	≤ 0.2	≤ 0.2
	Cefaclor	0.39 \sim 25	0.78	6.25
	Gentamicin	0.39 \sim 12.5	0.39	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	Grepafloxacin	0.39 \sim 25	0.78	3.13
	Ofloxacin	1.56 \sim >100	1.56	25
	Cefaclor	>100	>100	>100
	Gentamicin	0.78 \sim >100	3.13	12.5

Table 2. Clinical results of grepafloxacin therapy

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Isolated organism	Sympton	MIC	Dose (mg × times × days)	Total dose (mg)	Clinical effects	Bacteriological effect	Side effects
		Underlying disease								
1	67 M	Postoperative wound infection	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>B. fragilis</i>	+ +	0.012 0.39	300 × 1 × 5	1500	poor	replaced	—
		Cancer of the rectum	CNS <i>B. thetaiotaomicron</i>							
2	81 M	Postoperative wound infection	<i>S. aureus</i>	++	0.024	100 × 2 × 6	1000	Poor	unchanged	—
		—	<i>S. aureus</i>	++	0.05					
3	76 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	* ++	0.024 0.05	300 × 1 × 12	3600	excellent	eradicated	—
		—	(-)							
4	74 M	Cholangitis	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	* * *	25 0.39 0.05	200 × 1 × 5	1000	excellent	partially eradicated	—
		—	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	++ ++	12.5 3.13					
5	36 F	Mastitis	γ - <i>Streptococcus</i>	+	0.78	300 × 1 × 8	2400	poor	unkonwn	—
		—	ND							
6	61 F	Secondary infection of operative wound	α - <i>Streptococcus</i> <i>B. fragilis</i>	* *	0.2 3.13	300 × 1 × 15	4500	good	eradicated	—
		—	(-)							
7	28 F	Infectious atheroma	<i>P. acnes</i>	++	0.1	300 × 1 × 8	2400	excellent	eradicated	—
		—	(-)							
8	15 F	Secondary infection of operative wound	(-)			300 × 1 × 8	2400	good	unknown	—
		—	(-)							
9	19 F	Secondary infection of operative wound	<i>Clostridium</i> sp. <i>B. distasonis</i>	+ +	3.13 0.78	300 × 1 × 8	2400	excellent	eradicated	—
		—	(-)							
10	44 F	Postoperative wound infection	<i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	++ ++	0.39 0.1	100 × 2 × 8	1400	excellent	replaced	—
		Cancer of the rectum	CNS	++	6.25					
11	43 M	Periproctal abscess	(-)			200 × 2 × 7	2800	good	unknown	—
		—	(-)							
12	25 F	Mastitis	<i>S. epidermidis</i> γ - <i>Streptococcus</i>	+ +	0.1 0.024	100 × 2 × 3	500	unknown	unknown	—
		—	ND							
13	64 M	Postoperative wound infection	<i>P. aeruginosa</i>	++	0.2	200 × 2 × 8	2800	poor	unchanged	—
		Diabetes mellitus	<i>P. aeruginosa</i>	+	0.78					
14	43 M	Wound infection	<i>S. aureus</i> <i>X. maltophilia</i> NF-GNR	+ + +	0.05 0.78 0.78	200 × 2 × 6	2400	good	unknown	—
		—	ND							
15	63 F	Infectious atheroma	<i>S. epidermidis</i> CNS	++ ++	0.1 0.1	100 × 2 × 5	800	excellent	eradicated	—
		—	(-)							
16	24 M	Infectious atheroma	<i>P. acnes</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	+ ++	0.2 0.78	200 × 1 × 5	1000	excellent	eradicated	—
		—	(-)							
17	35 M	Periproctal abscess	<i>B. fragilis</i>	++	1.56	200 × 1 × 7	1400	excellent	eradicated	—
		—	(-)							
18	56 M	Lymphadenitis	(-)			300 × 1 × 5	1500	fair	unknown	exan-thema
		Diabetes mellitus	ND							
19	28 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	+ *	0.1 0.78	300 × 1 × 7	2100	good	eradicated	—
		—	(-)							
20	43 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> α - <i>Streptococcus</i> <i>C. paraputrificum</i>	++ + ++	\leq 0.006 6.25 1.56	300 × 1 × 6	1800	good	eradicated	—
		—	(-)							
21	23 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	+		300 × 1 × 7	2100	excellent	eradicated	—
		—	(-)							

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* ND: not detected
NF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

Table 3. Clinical response to grepafloxacin therapy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	unknown	
Secondary infection	8	2	3		3		
Periproctal abscess	6	3	3				
Infected atheroma	3	3					
Mastitis	2				1	1	
Cholangitis	1	1					
Lymphangitis	1			1			
Total	21	9	6	1	4	1	75.0

Table 4. Bacteriological response to grepafloxacin therapy

Isolated organism	No. of strains	eradicated (%)	persisted
<i>S. aureus</i>	1		1
CNS	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	2	2	
α - <i>Streptococcus</i>	2	2	
<i>E. faecalis</i>	1		1
<i>E. faecium</i>	1	1	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
Subtotal	9	7	2
<i>E. coli</i>	4	4	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2		2
Subtotal	8	6	2
<i>P. acnes</i>	2	2	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1	
<i>Clostridium</i> sp.	2	2	
<i>B. fragilis</i>	4	4	
<i>B. distasonis</i>	1	1	
Subtotal	10	10 (100)	
Total	27	23 (85.2)	4

GPFXは極めて広範囲にわたる優れた抗菌力を有し¹⁻³⁾、従来の薬剤に比べ血中半減期が $10\sim 12$ 時間と長く、1日1回投与が可能であり、組織移行性も良好である。抗菌力については、我々の基礎的検討でも、教室保存株4種類の外科病巣分離菌に対して、MIC₉₀でもOFLXより良好な結果が得られ、特に*P. aeruginosa*についてはGPFX 3.13 μ g/ml, OFLX 25 μ g/mlと8倍の抗菌力が確認された。

臨床的検討においても評価可能症例20例のうち有効以上15例、有効率75.0%であった。細菌学的にも85.2%の消失率と良好な成績が得られた。安全性については、リンパ節炎の1例で発疹の発現を認めたとが、本剤投与中止後消失した。また臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の結果からGPFXは経口摂取可能な外科領域感染症例に対して広い範囲にわたって1日1回投与で良好な臨床効果が期待できる優れた抗菌薬と考えられる。

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) Akiyama H, Koike M, Nii S, Ohguro K and Odomi M: OPC-17116, an excellently tissue-penetrative new quinolone: Pharmacokinetic profiles in animals and antibacterial activities of metabolites.

31st ICAAC, abstract no. 1477, Chicago, October, 1991
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

Basic and clinical studies on grepafloxacin in surgery

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa and Keiji Mashita

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Akihiko Iwai

Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

Yoshitaka Shibata

Department of Surgery, Nagoya City Midori Municipal Hospital

Keiichi Hori

Department of Surgery, Kakegawa Municipal General Hospital

A newly developed pyridone carboxylic acid antimicrobial drug for oral use in surgery, grepafloxacin (GPFX), was studied basically and clinically, with the following results:

1) Antibacterial activity: Minimum 50% inhibitory concentration/minimum 90% inhibitory concentration (MIC_{50}/MIC_{90}) ($\mu g/ml$) against *Staphylococcus aureus* (20 strains), *Escherichia coli* (20 strains), *Klebsiella pneumoniae* (12 strains) and *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains), which were isolated from surgical lesions, were 0.39/3.13, $\leq 0.2/3.13$, $\leq 0.2/\leq 0.2$, and 0.78/3.13, respectively. There were many sensitive strains of *P. aeruginosa*.

2) Results of clinical use: In 21 patients with surgical infectious diseases, the drug was markedly effective in 9, effective in 6, slightly effective in 1, ineffective in 4, and unevaluable in 1. Bacteriologically, 23 of the 27 strains were eradicated, and the eradication rate was 85.2%. As an objective adverse reaction, exanthema appeared in one patient with lymphadenitis. After the discontinuation of administration, the exanthema disappeared. No abnormal changes were observed on clinical laboratory tests.