耳鼻咽喉科領域におけるgrepafloxacinの基礎的・臨床的検討

大西信治郎[#]·宗 永浩·伊藤依子 関東通信病院耳鼻咽喉科*

("現 国立横須賀病院耳鼻咽喉科)

新しく開発されたキノロン系合成抗菌薬であるgrepafloxacin (GPFX)の耳鼻咽喉科領域における基礎的・臨床的検討を試み、以下の結果を得た。

基礎的には耳鼻咽喉科手術を施行した7例を対象に、GPFX 100mg投与後2時間から5時間の血清中濃度および各組織内濃度を測定した。その結果、上顎洞粘膜内濃度 (n=6) は0.24~1.51g/g(平均0.61 μ g/g)、鼻茸内濃度 (n=2) は0.26~0.56 μ g/g(平均0.41 μ g/g)、一方、血清中濃度 (n=7) は0.21~0.51 μ g/ml(平均0.33 μ g/ml)であった。また、症例別の組織移行率(組織内濃度/血清中濃度)は、0.96から3.78 (平均1.79)であり良好な組織移行性が認められた。

臨床的には,耳鼻咽喉科感染症患者15例(中耳炎8例,副鼻腔炎7例)を対象として,GPFXを1回100~300mgを1日1~2回投与して臨床的有用性について検討した。その結果,真菌感染が判明した1例を除く14例の臨床効果は,著効5例,有効8例,やや有効1例で,全体の有効率は92.9%(13/14)と優れた成績であった。

また、細菌学的には9例から計10株を起炎菌として特定し、このうち起炎菌の消長が確認できなかった2株を除きその消失率は7/8であった。

安全性については、副作用は1例に胃痛・下痢が認められ、臨床検査値の異常は1例にGPT 上昇が認められたが、いずれも軽度であり臨床上特に問題となるものではなかった。

以上の結果から、GPFXは耳鼻咽喉科領域の細菌感染症に有用性が期待できる薬剤と考えられた。

Key words: grepafloxacin, GPFX, 耳鼻咽喉科感染症, 組織内移行

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で開発され たキノロン系合成抗菌薬であり、これまで研究されてい なかったキノロン環に直接メチル基を導入することに着 目し、その5位にメチル基、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 る化合物であるい。本剤は幅広い抗菌スペクトラムを示 し、特に従来の同系薬剤において不十分だったStreptococcus pneumoniaeをはじめとするグラム陽性菌,嫌気性 菌に対して強い抗菌力を持っている20。また、本剤を経 口投与した際、血中濃度はすみやかに上昇し、血中半減 期は10~12時間と長く、尿中には約10%が回収され主 として胆汁に排泄されることが確認されている3。また, 動物において肺をはじめとする各組織に高濃度に分布し 組織移行性に優れる特徴を有している"。今回,我々は GPFXの耳鼻咽喉科領域における基礎的・臨床的検討を 試みたので報告する。

以下に述べる試験では、試験に先立ち患者本人に当該 試験の説明を行い同意を得た上で実施した。

I. 基礎的検討

1. 対象

耳鼻咽喉科感染症において手術を施行した 7例を対象

に, GPFX投与後の血清中濃度および組織内濃度を測定した。

2. 投与方法および検体採取方法

耳鼻咽喉組織の摘出予定の患者に対し、術前に本剤 100mgを空腹時経口投与した。

手術において摘出された組織は、付着した血液を生理 食塩水で軽く洗浄した。また、同時に採血を行い血清を 分離した。得られた組織および血清は、薬剤濃度測定ま で-80℃で凍結保存した。

3. 薬剤濃度測定

組織ならびに血清中のGPFX濃度は、三菱油化ビーシーエル(株)において、HPLC法にて行った。

4. 成績

7例における血清および組織の測定結果をTable 1に示した。組織別には上顎洞粘膜6検体と鼻茸 2検体であり、投与後の採取時間は2時間から5時間(平均3時間15分)であった。

上顎洞粘膜内濃度は $0.24\sim1.51\mu g/g$ で平均 $0.61\mu g/g$, 鼻茸内濃度は $0.26\sim0.56\mu g/g$ で平均 $0.41\mu g/g$, 血清中濃度は $0.21\sim0.51\mu g/m$ 1で平均 $0.33\mu g/m$ 1であった。また, 症例別に組織移行率(組織内濃度/血清中濃度)を検討し

^{◆〒141} 東京都品川区東五反田5-9-22

た結果, 0.96から3.78で平均1.79を示した。

Ⅱ. 臨床的検討

1. 対象および方法

平成3年8月から平成4年3月までに関東通信病院耳鼻咽喉科を外来受診した耳鼻咽喉科感染症患者15例を対象としてGPFXの有効性,安全性ならびに有用性について検討した。

対象患者の背景については,性別は男性6例,女性9例, 年齢は27歳から71歳の平均45.7歳であった。疾患の内 訳は中耳炎8例(慢性2例,慢性の急性増悪6例)および副 鼻腔炎7例(急性3例,慢性の急性増悪4例)であった。

投与方法は、症状に応じてGPFXを1回100~300mgを1日1~2回(1日量として200~300mg)朝食または夕食後に内服した。用法・用量別には、100mg×2が3例、200mg×1が10例、300mg×1が2例(うち1例は途中より150mg×2に変更)であり、1日投与量では200mgが13例(87%)、1日投与回数では1回が12例(80%)と多かった。投与期間は6~20日間で、平均9.1日間であった。GPFXの投与前後に血液一般検査、血液生化学検査および尿検査を可能な限り実施して、本剤の影響の有無について検討した。

2. 効果判定基準

臨床効果判定は、主治医の判断によったが、その基準は以下の評価項目の改善度を考慮した。すなわち、中耳炎においては評価項目として耳痛、耳閉塞感、鼓膜(鼓室粘膜)発赤、中耳分泌物量、中耳分泌物性状をとらえてその改善度を検討した。副鼻腔炎については、自覚症状として鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛を他覚所見として鼻粘膜の発赤、浮腫・腫脹、鼻汁量、後鼻漏をとらえて改善度を検討した。外耳炎おいては、主治医独自の判断によった。

自・他覚症状改善度は著明改善,改善,軽度改善,無 効の4段階で判定し,さらにその推移により,臨床効果 を著効,有効,やや有効,無効の4段階で判定した。

また、細菌学的検討のために本剤の投与前後に検体を 採取し細菌学的検査を実施した。但し、投与後において は原則として分泌物が認められる場合のみ実施した。採 取した検体は三菱油化ビーシーエル(株)に送付し、細菌 の分離同定と薬剤感受性試験(MIC)を集中測定として実施した。また別に当院においても細菌の分離同定を実施した。細菌学的効果の判定に際しては,原則として集中測定の結果を優先し,集中測定で菌種が同定できない場内には当院の結果を採用した。

3. 臨床成績

全症例の詳細をTable 2に示した。

1) 中耳炎(Table 2の症例1~8)

症例1~2の2例が慢性中耳炎で、臨床効果は有効1例、 やや有効1例であった。

細菌学的にはStaphylococcus aureusおよびPseudomonas aeruginosaが起炎菌として分離され、ともに消失した。やや有効の症例(症例 2)は、起炎菌(S. aureus)は陰性化したものの耳漏が完全に消失せずやや有効と判定した。

症例3~8の6例が慢性中耳炎の急性増悪症例であるが, うち症例6は投与前後に真菌が分離されたため, 対象外菌種による感染との理由で効果判定不能とした。

他の5例の臨床効果は、全て有効であった。細菌学的には、3例で起炎菌を特定し、Staphylococcus epidermidis 1株は存続したが、P. aeruginosa 2株は消失した。

2) 副鼻腔炎(Table 2の症例9~15)

症例9~11の3例が急性副鼻腔炎であり、臨床効果は3例とも著効であった。起炎菌は1例(症例9)でCorynebacterium sp. 1株が特定され、消失が認められた。

症例12~15の4例が慢性副鼻腔炎の急性増悪例であり、臨床効果は著効2例および有効2例であった。細菌学的には3例で起炎菌が特定されたが、症例12のS. aureusと Staphylococcus sp. の消長は不明であった他、S. pneumoniae 1株ならびにStreptococcus constellatus 1株はともに消失した。

以上の臨床効果をまとめると, Table 3に示した通り, 14例中著効5例, 有効8例, やや有効1例で,全体の有効率は92.9%(13/14)と優れた成績であった。また,細菌学的には起炎菌を特定し得たのは9例から分離された計10株で,その内訳はS. aureus 2株, S. epidermidis 1株, Staphylococcus sp. 1株, S. pneumoniae 1株, S. constellatus 1株, Corynebacterium sp. 1株およびP. aeruginosa 3株

Table 1. Concentrations of grepafloxacin in serum and tissue

No. Time after administration (min)		1		2	3	4	5	6	7	No. of cases	Mean ± SD
		270	300	180	120	180	120	210	180	8	195 ± 64
Maxillary sinus	(μg/g)	0.26			0.49	1.51	0.57	0.56	0.24	6	0.61 ± 0.47
Nasal polyp	(μg/g)		0.26	0.56						2	0.41
Serum	(μg/ml)	0.21		0.51	0.42	0.40	0.33	0.22	0.25	7	0.33 ± 0.11
Penetration rate (tissue/serum)		1.24		1.10	1.17	3.78	1.73	2.55	0.96	7	1.79 ± 1.03

Table 2. Clinical summary of patients treated with grepafloxacin

	Ago		Treatment			Organism				Side	
No.	Age Sex	Diagnosis	daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	speacies	ies MIC (μg/ml)		Bacteriological effect	Clinical Effect	effect Remarks
1	1 43 chronic otitis media		100 × 2	7	1.4	P. aeruginosa +		***************************************	eradicated	good	
	M				1.1				eradicated	good	_
2	40 M	chronic otitis media	100 × 2	7	1.3	S. aureus –	++	0.39	eradicated	fair	_
3	51 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 1	6	1.2	-			unknown	good	_
4	71 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 1	7	1.4	P. aeruginosa	#	3.13	eradicated	good	_
_	45	chronic otitis media	100 0			S. epidermidis	+	1.56		good	_
5	F	(acute exacerbation)	100 × 2	6	1.2	S. epidermidis	+		unchanged		
6	45	45 chronic otitis media	200 × 1	7	1.4	C.tropicalis	+		1	unknown	_
O	F	(acute exacerbation)				C. parasiolosis	#		unknown		
7	50 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	300 × 1 150 × 2	4 8	3.6	-			unknown	good	_
8	70 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 1	8	1.6	P. aeruginosa –	#	0.78	eradicated	good	_
9	30 F	acute paranasal sinusitis	200 × 1	8	1.6	Corynebacterium sp.	+		eradicated	excellent	_
10	29 M	acute paranasal sinusitis	200 × 1	14	2.8	-			unknown	excellent	_
	27					_					
11	M	acute paranasal sinusitis	200 × 1	7	1.4	_			unknown	excellent	GPT ↑
12	28 M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	300 × 1	7	2.1	S. aureus Staphylococcus sp.	+ +		unknown	good	_
	IVI	(acute exacerbation)				ND					
13	41 F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	200 × 1	6	1.2	_			unknown	excellent	_
14	55 F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	200 × 1	20	4.0	S. pneumoniae –	#	0.2	eradicated	excellent	stomach ache/ diarrhea
15	61 M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	200 × 1	15	3.0	S. constellatus	+	0.78	eradicated	good	_
	D	4.1	· - -								

ND: not done

Table 3. Efficacy of grepafloxacin classified by clinical diagnosis

	27 6		Efficacy rate			
Diagnosis	No. of cases	excellent	good	fair	poor	(%)
Chronic otitis media	2		1	1		1/2
Acute exacerbation of chronic otitis media	5		5			5/5
Acute paranasal sinusitis	3	3				3/3
Acute exacerbation of acute paranasal sinusitis	4	2	2			4/4
Total	14	5	8	1		13/14 (92.9)

であった。このうち、起炎菌の消長が確認できなかった 2株(S. aureus 1株と Staphylococcus sp. 1株)を除き、投与後に存続したのはS. epidermidisの1株のみで、全体の消失率は7/8であった。

安全性を判定し得たのは15例で、副作用を認めたのは1例(症例14)であった。その内容は軽度の胃痛・下痢であり、投与3日後に発現し投与継続中に無処置で消失し、臨床上特に問題となるものではなかった。

また, 臨床検査値の異常は1例(症例11)において軽度のGPT上昇が認められた。

Ⅲ. 考察

GPFXは新しく開発されたキノロン系合成抗菌薬で、基礎的には従来の同系薬剤にも優る幅広い抗菌スペクトラムを示し、キノロン薬の弱点であった。S. pneumoniae をはじめとするグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有することが報告されている。また、キノロン薬は一般的に組織への移行性がよいことが知られているが、その中でも本剤は動物実験において従来のキノロン薬と比較して各組織により高濃度に分布するとされている。さらに本剤をヒトに経口投与した際の血中半減期は10~12時間と長く、1日1回投与で臨床的効果が期待された。

このような基礎的検討結果より、本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性が期待されたので、それを明らかにする目的で、基礎的には本剤の耳鼻咽喉組織への移行性を、また臨床的には耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性ならびに安全性について検討を行った。

我々の実施した15例の臨床的検討では、中耳炎8例と 副鼻腔炎7例を対象とした。

中耳炎については、前述の真菌感染症例1例を除いた 中耳炎7例は全て慢性もしくは慢性の急性増悪例で比較 的難治例が多かったにも関わらず、6/7と高い臨床的有 効率であった。

我々の検討においてP. aeruginosaによる慢性中耳炎が3例あったが、3株全てが除菌され臨床的にも有効であったことは注目に値すると思われる。このP. aeruginosa 3株中、薬剤感受性を測定し得た2株のMICはそれぞれ0.78 μ g/mlおよび3.13 μ g/mlと良好であった。一般的に中耳炎の起炎菌として重視されるのは、急性例ではS. pneumoniae, Haemophilus influenzae等、また慢性例ではS. aureus, P. aeruginosa等とされており、今回は急性症例は無かったものの、これらの主要起炎菌に対してGPFXは

優れた抗菌力を有していることから、軽症から中等症の 中耳炎まで広く効果が期待できるものと思われた。

副鼻腔炎については、急性3例と慢性の急性増悪4例の計7例について検討し、すべて著効ないし有効と極めて優れた成績であった。副鼻腔炎の起炎菌は中耳炎のそれと類似するものであり、GPFXは本疾患に有用な薬剤であると考えられた。

以上、中耳炎および副鼻腔炎についてGPFXの優れた効果を認めたが、この理由として考えられるのは、第一にGPFXの抗菌スペクトラムがこれらの疾患の主要な起炎菌に広く及んでおり、慢性感染に多いP. aeruginosaもその範疇に含むことが挙げられるであろう。第二に、GPFXが組織移行性に優れており、感染病巣に十分な薬剤濃度が到達していると考えられることが挙げられる。今回の検討では、上顎洞粘膜で投与後2~5時間に0.24~1.51 μ g/ml(平均0.61 μ g/ml)の組織中濃度が得られた。ただし、これは100mg単回投与時のデータであるので、臨床用量と考えられる200~300mg投与時においては、この数倍高くなっていることは十分予想できる。

以上,今回の検討においてGPFXの耳鼻咽喉科領域細菌感染症に対する優れた効果が確認された。また安全性についても臨床上特に問題となるような所見を認めなかったことから、GPFXは、本領域の細菌感染症に広く、急性感染のみならず比較的難治性の感染に対してもその有用性が期待できる薬剤と考えられた。

文 献

- OPC-17116. Drugs of Future 17: 286 ~ 290, 1992
- Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: In vitro Activity of OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 1310~1315, 1992
- 3) 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
- Ohmori K, Kuramoto M, Mukai F, Tamaoka H and Kikuchi M: OPC-17116; a novel broad-spectrum 5-methyl quinolone derivative: Therapeutic effects against various infections in animals. 31st ICAAC, abstract no. 1475, Chicago, October, 1991

Basic and clinical studies of grepafloxacin in infectious diseases in the otolaryngological field

Shinjiro Onishi*, Nagahiro Soh and Yoriko Ito
Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital,
5-9-22 Higashigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan
(* Present: Department of otorhinolaryngology, Yokosuka National Hospital)

A new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), was investigated basically and clinically in otorhinolaryngology, with the following results.

As the basic study, the serum concentration and concentration in tissues from various parts were determined $2\sim5$ hours after the administration of 100 mg of GPFX in 7 patients who had undergone otorhinolaryngological surgery. Concentrations in the mucous membrane of the maxillary sinus (n=6) were $0.24\sim1.51$ g/g (mean, $0.61\mu\text{g/g}$), concentrations in the nasal polyp (n=2) were $0.26\sim0.56\mu\text{g/g}$ (mean, $0.41\mu\text{g/g}$), and serum concentrations (n=7) were $0.21\sim0.51\mu\text{g/g}$ (mean, $0.33\mu\text{g/ml}$). Penetration rate of tissue concentration/serum concentration ranged from 0.96 to 3.78 (mean, 1.79), showing favorable tissue penetration.

The clinical usefulness of GPFX administered at a dose of $100 \sim 300$ mg once or twice a day was investigated in 15 patients with otorhinolaryngological infectious diseases (8 with otitis media and 7 with sinusitis). The drug was markedly effective in 5, effective in 8 and slightly effective in 1 of the patients (excluding one in whom infection with fungus was clarified). The overall rate of efficacy (excellent + good) was 92.9% (13/14).

Bacteriologically, a total of 10 strains were specified from 9 patients as pyogenic bacteria, and the eradication rate of the strains, excluding 2 in which eradication of pyogenic bacteria could not be confirmed, was 7/8.

With regard to safety, stomach ache and diarrhea were observed in one patient as side effects, and elevation of GPT was observed as an abnormal change on clinical laboratory tests in one patient. All of these reactions were mild.

These results suggest that the drug is useful for infectious diseases in otorhinolaryngology.