

耳鼻咽喉科領域におけるgrepafloxacinの基礎的・臨床的検討

大山 勝・古田 茂・松崎 勉・宮崎康博・原口兼明

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

坂本邦彦

鹿児島県立大島病院耳鼻咽喉科

馬場園真樹子・徳重栄一郎

今給黎総合病院耳鼻咽喉科

深水浩三・内菌明裕

鹿児島県立北薩病院耳鼻咽喉科

経口用ニューキノロン系抗菌薬grepafloxacinの有用性について基礎的ならびに臨床的に検討し、以下の結果を得た。

1. 本剤200mgを内服し、扁桃組織内濃度および血清中濃度をHPLC法にて測定した。投与後約2～3時間で扁桃組織内濃度は $1.48\sim 5.37\mu\text{g/g}$ 、対応する血清中濃度は $0.36\sim 0.98\mu\text{g/ml}$ であった。組織内移行率は251～590%と優れた成績であった。

2. 耳鼻咽喉科領域感染症31例に対して本剤を投与した。臨床効果は著効13例、有効10例、やや有効1例、無効3例、判定不能4例であった。著効＋有効例は判定可能症例27例中23例で有効率85.2%であった。細菌学的検討では、評価可能であった全26株中24株が消失し、消失率は92.3%であった。自他覚的副作用は、下痢1例、服薬後の口腔違和感1例が認められ、臨床検査値の異常はGPTの上昇が1例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

以上より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words: grepafloxacin, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織移行性, 臨床的検討

Grepafloxacin (GPFX) は、大塚製薬株式会社で開発された新しい経口用ニューキノロン系合成抗菌薬で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、本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して、広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、殺菌的に作用する¹⁻⁴⁾。

また体内動態では血中半減期が約10～12時間と長い点が特徴であり、組織移行性も良好で、尿から72時間まで未変化体として10～12%排出され、反復投与時の残留性が認められないことも確認されている^{5,6)}。

今回、われわれは耳鼻咽喉科領域の各種感染症を対象にして、本剤の有用性を基礎的、臨床的に検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

治験の同意の得られた5名に対し、GPFXを200mg単回経口投与後、約2～3時間後に扁桃組織を摘出すると

同時に採血を行った。本剤の組織内濃度および血清中濃度の測定はHPLC法にて検討した。

2. 成績

扁桃組織 9検体およびそれらの血清 7検体に対し検討を行った。その成績はTable 1に示すとおりである。Fig. 1は投与後の検体採取時間と血清中濃度および扁桃組織内濃度の関係を示したものである。扁桃組織内濃度は、 $1.48\sim 5.37\mu\text{g/g}$ 、組織内移行率(組織/血清)は251～590%と優れた高率を得、良好な組織移行性を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1991年8月から1994年3月までに鹿児島大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診し、治験の同意を得られた外耳炎11例、急性中耳炎1例、慢性中耳炎1例、急性副鼻腔炎9例、慢性副鼻腔炎2例、扁桃炎4例および扁桃周囲炎、顎下腺炎、耳下腺炎各1例の総数31例を対象として臨床的検討を行った。性別の内訳は男性14例、女性17例、年齢幅は12歳より83歳であった。投与方法は、

GPFXを1回200mgまたは300mgを1日1回、経口投与した。投与日数は3～15日間で、総投与量は0.7～4.5gであった。

臨床試験開始前にニューキノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者、高度な腎・肝障害および重篤な基礎疾患、合併症のある患者、妊娠中およびその可能性のある患者、その他主治医が不適当と判断した患者は対象から除外した。そして原則として他の抗菌薬、ステロイド剤、消炎酵素剤、消炎鎮痛剤など効果判定に影響を与える可能性のある薬剤の投与は避けた。臨床効果判定は、自覚症状、他覚的所見、細菌学的検査などから総合的に勘案して主治医の判断により、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で評価した。投与前後に細菌学的検索を行ったが投与終了時にすでに主病巣の炎症が消失している症例においては、菌陰性化と判断し検体採取は行わなかった。また臨床検査に関しては可能な限り実施することにした。

2. 成績

耳鼻咽喉科領域の感染症31例に本剤を投与した治験成績はTable 2-1, 2-2に示すとおりである。また、各種疾患別の有効性はTable 3に示すとおりである。

臨床効果は著効13例、有効10例、やや有効1例、無効3例、判定不能4例であった。著効＋有効例は判定可能症例27例中23例で有効率は85.2%であった。疾患別有効率は、外耳炎では11例中著効3例、有効2例、やや有効1例、無効1例、判定不能4例、急性ならびに慢性中耳炎各1例では、ともに有効、急性副鼻腔炎では9例中著効6例、有効3例、慢性副鼻腔炎では2例とも著効であり、扁桃炎では4例中著効2例、有効2例で、各疾患において良好な成績を示した。一方、少ない症例ではあるが扁桃周囲炎、顎下腺炎および耳下腺炎の各1例では、顎下腺炎のみが有効で、他の疾患は無効であった。

また、各症例から検出されたグラム陽性菌26株、グラム陰性菌16株の計42株の細菌学的効果の成績はTable 4に示すとおりである。42株のうち評価可能なものは26株で、*Corynebacterium* sp., *Pseudomonas aeruginosa*各1株を除く全株が消失した。

随伴症状については下痢1例(症例4)および服薬後の口腔違和感1例(症例9)が認められたが、重篤なものではなかった。臨床検査値異常変動についてはGPTの軽度上昇が1例認められた。

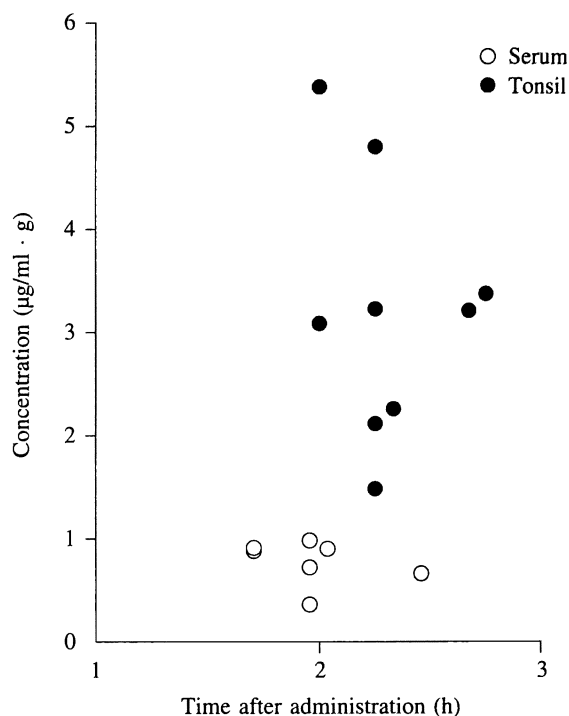


Fig. 1. Tissue concentration of grepafloxacin after a single oral administration (200 mg).

Table 1. Serum and tissue concentrations of grepafloxacin during treatment

No.	Tissue	Time (h)	Tissue (µg/g)	Serum (µg/ml)	Tissue/serum ratio (%)
1	Palatine tonsil (R)	2.25	3.22	0.72	447
	Palatine tonsil (L)	2.75	3.37	0.66	511
2	Palatine tonsil (L)	2.00	3.08	0.88	350
3	Palatine tonsil (R)	2.00	5.37	0.91	590
	Palatine tonsil (L)	2.25	4.79	0.98	489
4	Palatine tonsil (R)	2.25	2.11	0.36	586
	Palatine tonsil (L)	2.25	1.48		411
5	Palatine tonsil (R)	2.33	2.26	0.90	251
	Palatine tonsil (L)	2.67	3.21		357
Mean ± SE		2.31	3.21 ± 0.41	0.77 ± 0.08	417

Ⅲ. 考 察

今回、大塚製薬株式会社で開発されたGPFXはグラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する特徴を有している。

また、本剤を健康成人に経口投与した場合、血漿中濃度は用量依存的に上昇し、血中濃度半減期は10～12時間と長く1日1回投与が可能であり、良好な組織移行性

を示す。

今回の組織移行性についての検討では扁桃組織内濃度は1.48～5.37 $\mu\text{g/g}$ 、対応する血清中濃度は0.36～0.98 $\mu\text{g/ml}$ であり、組織移行率は251～590%と高率を示し、GPFXの特徴である良好な組織移行性を反映しているものと思われた。

臨床的検討では、耳鼻咽喉科感染症31症例に対し、

Table 2-1. Clinical results of grepafloxacin treatment

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$, 10 ⁶ CFU/ml)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
				daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)				
1	33 M	otitis externa	moderate	300 $\times$ 1	5	1.5	<i>S. aureus</i> (1.56) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.05)	eradicated	excellent	—
2	35 F	otitis externa	moderate	300 $\times$ 1	7	2.1	<i>M. morgani</i>	unknown	good	—
3	33 M	otitis externa	moderate	300 $\times$ 1	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i>	unknown	unknown	—
4	69 F	otitis externa	moderate	200 $\times$ 1	6	1.2	—	unknown	unknown	diarrhea
5	83 M	otitis externa	moderate	200 $\times$ 1	7	1.4	CNS (0.2)	eradicated	fair	—
6	46 M	otitis externa	moderate	200 $\times$ 1	7	1.4	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	unknown	unknown	—
7	53 M	otitis externa	moderate	300 $\times$ 1	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> (0.39) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.1)	unchanged	poor	—
8	43 M	otitis externa	mild	300 $\times$ 1	8	2.4	CNS (12.5)	eradicated	excellent	—
9	41 F	otitis externa	mild	300 $\times$ 1	7	2.1	—	unknown	excellent	oral cavity discomfort
10	51 M	otitis externa	moderate	300 $\times$ 1	3	0.9	<i>S. aureus</i> (0.05) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.05)	unknown	unknown	—
11	35 F	otitis externa	moderate	300 $\times$ 1	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (0.78) <i>S. aureus</i> (0.1)	eradicated	good	—
12	42 M	acute otitis media	moderate	300 $\times$ 1	15	4.5	<i>S. epidermidis</i> (0.1)	eradicated	good	—
13	78 F	chronic otitis media	moderate	200 $\times$ 1	4	0.8	—	unknown	good	—
14	17 F	acute sinusitis	severe	300 $\times$ 1	15	4.5	<i>H. influenzae</i> (0.024)	eradicated	excellent	—
15	32 M	acute sinusitis	moderate	300 $\times$ 1	7	2.1	<i>Bacteroides</i> sp. (0.78) <i>P. micros</i> (0.1)	eradicated	excellent	—
16	29 F	acute sinusitis	mild	200 $\times$ 1	10	2.0	<i>S. aureus</i> (0.1)	eradicated	excellent	—
17	22 F	acute sinusitis	moderate	200 $\times$ 1	11	2.2	<i>S. pneumoniae</i> (0.78)	unknown	good	—
18	25 F	acute sinusitis	severe	300 $\times$ 1	14	4.2	<i>H. influenzae</i> (0.05) CNS (0.05)	unknown	excellent	—
19	54 M	acute sinusitis	moderate	300 $\times$ 1	13	3.9	<i>E. cloacae</i> (0.2) <i>P. aeruginosa</i> (0.2)	eradicated	good	—

著効13例，有効10例，やや有効1例，無効3例，判定不能4例で，有効率は85.2%であった。一方，疾患別の有効率は，外耳炎では 5/7，急性および慢性中耳炎では 2/2，急性および慢性副鼻腔炎11/11 (100%)，顎下腺

炎1例が有効であった。

また，細菌学的効果は，検出されたグラム陽性菌26株のうち不明9株を除き *Corynebacterium* sp. 1株以外の16株が消失し，グラム陰性菌では16株が検出され，うち

Table 2-2. Clinical results of grepafloxacin treatment

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$, 10^6 CFU/ml)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
				daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)				
20	12 F	acute sinusitis	moderate	200 $\times$ 1	7	1.4	<i>S. pneumoniae</i> (0.2) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.2)	unknown	good	—
21	41 F	acute sinusitis	moderate	300 $\times$ 1	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
22	39 F	acute sinusitis	moderate	300 $\times$ 1	4	1.2	β - <i>Streptococcus</i> (0.1) <i>Neisseria</i> sp. (0.024)	unknown	excellent	—
23	23 M	chronic sinusitis	moderate	300 $\times$ 1	12	3.6	—	unknown	excellent	—
24	43 M	chronic sinusitis	moderate	300 $\times$ 1	8	2.4	<i>Bacteroides</i> sp. (1.56) <i>B. capillosus</i> (0.78) <i>F. nucleatum</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
25	22 F	tonsillitis	moderate	300 $\times$ 1	5	1.5	<i>S. pneumoniae</i> (0.05) <i>S. pyogenes</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
26	50 F	tonsillitis	moderate	200 $\times$ 1	8	1.6	<i>S. aureus</i> (0.1)	eradicated	good	—
27	22 F	tonsillitis	moderate	300 $\times$ 1	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.1)	eradicated	good	—
28	34 F	tonsillitis	moderate	200 $\times$ 1	5	1.0	<i>S. agalactiae</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
29	23 M	peritonsillitis	moderate	300 $\times$ 1	4	1.2	<i>E. cloacae</i> (0.024)	unknown	poor	—
30	65 F	submandibular sialoadenitis	moderate	100 $\times$ 1	7	0.7	α - <i>Streptococcus</i> (1.56) γ - <i>Streptococcus</i> (0.39)	eradicated	good	—
31	40 M	parotitis	moderate	300 $\times$ 1	7	2.1	<i>Micrococcus</i> sp. α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> sp.	unknown	poor	—

Table 3. Clinical efficacy of grepafloxacin

Diagnosis		Cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	unknown	
Otitis externa		11	3	2	1	1	4	5/7
Otitis media	acute	1		1				1/1
	chronic	1		1				1/1
Sinusitis	acute	9	6	3				9/9
	chronic	2	2					2/2
Tonsillitis		4	2	2				4/4
Peritonsillitis		1				1		0/1
Submandibular sialoadenitis		1		1				1/1
Parotitis		1				1		0/1
Total		31	13	10	1	3	4	23/27 (85.2)

Table 4. Bacteriological response to grepafloxacin

Isolate	No. of strains	Bacteriological response				Eradication rate (%)*
		eradicated	persisted	exchanged	unknown	
Gram-positive						
<i>S. aureus</i>	6	5			1	5/5
<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/1
<i>S. pneumoniae</i>	4	2			2	2/2
<i>S. agalactiae</i>	1	1				1/1
<i>S. pyogenes</i>	1	1				1/1
CNS	3	2			1	2/2
<i>P. micros</i>	1	1				1/1
α - <i>Streptococcus</i>	2	1			1	1/1
β - <i>Streptococcus</i>	1				1	
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1				1/1
<i>Micrococcus</i> sp.	1				1	
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	1	1		2	1/2
Subtotal	26	16	1	0	9	16/17 (94.1)
Gram-negative						
<i>H. influenzae</i>	2	1			1	1/1
<i>E. cloacae</i>	2	1			1	1/1
<i>M. morganii</i>	1				1	
<i>P. aeruginosa</i>	5	2	1		2	2/3
<i>B. capillosus</i>	1	1				1/1
<i>F. nucleatum</i>	1	1				1/1
<i>Bacteroides</i> spp.	2	2				2/2
<i>Neisseria</i> spp.	2				2	
Subtotal	16	8	1	0	7	8/9
Total	42	24	2	0	16	24/26 (92.3)

*(Eradicated + Exchanged)/(Eradicated + Persisted + Exchanged)

不明7株を除き*P. aeruginosa* 1株以外の8株が消失した。消失率は全体で92.3%であった。これは、GPFXの広範囲な抗菌スペクトル、殺菌的作用、特に従来ニューキノロンの弱点である*Streptococcus pneumoniae*に対する優れた抗菌力、さらに*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*などに対する抗菌活性が優れている特徴を反映したものと考えられた。

安全性において、副作用は下痢1例、服薬後の口腔違和感1例、臨床検査値異常変動ではGPT上昇1例が認められたが、いずれも重篤なものではなく、临床上特に問題はないと思われた。

以上より、耳鼻咽喉科感染症の治療においてGPFXは、本領域で検出される細菌を広くカバーする抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する上に、良好な組織移行と安全性を兼ね備える有用性の高い薬剤であると考えられる。

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) 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

Basic and clinical studies on grepafloxacin in otorhinolaryngology

Masaru Ohyama, Shigeru Furuta, Tsutomu Matsuzaki, Yasuhiro Miyazaki
and Kaneaki Haraguchi

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Kunihiko Sakamoto

Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital

Makiko Babazono and Eiichiro Tokushige

Department of Otolaryngology, Imakiire General Hospital

Kouzou Fukami and Akihiro Uchizono

Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Hokusatsu Hospital

The usefulness of a new quinolone antimicrobial drug for oral use, grepafloxacin (GPFX), was studied basically and clinically. The results were as following:

1. Tonsillar and serum levels of GPFX administered orally at 200 mg were determined by high-performance liquid chromatography. At 2~3 hours after administration, the tonsillar level was 1.48~5.37 $\mu\text{g/g}$ and the serum level was 0.36~0.98 $\mu\text{g/ml}$. The tissue transfer rate was 251~590%, showing excellent results.

2. GPFX was administered to 31 patients with otorhinolaryngological infections. The drug was markedly effective in 13 patients, effective in 10, slightly effective in 1, ineffective in 3, and unevaluable in 4. The drug was thus markedly effective or effective in 23 of the 27 patients in whom the effects were evaluable. The efficacy rate was 85.2%. Bacteriologically, 24 of the 26 strains isolated were eradicated, and its eradication rate was 92.3%. Diarrhea was observed as an objective adverse reaction in one patient, and discomfort in the oral cavity after administration was observed in another. Elevation of GPT was observed as an abnormal change on clinical laboratory tests in one patient. None of these reactions was serious.

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