

## 【原著・臨床試験】

## 呼吸器感染症に対する gatifloxacin の臨床的検討

大道光秀・平賀洋明

札幌鉄道病院呼吸器科\*

(平成 12 年 3 月 31 日受付・平成 12 年 4 月 19 日受理)

新しく開発されたフルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) を呼吸器感染症患者に使用し、基礎的、臨床的検討を行った。

## 1. 基礎的検討

基礎的検討は慢性気管支炎 1 例に対して行い、1 回 200 mg を 1 日 2 回、7 日間投与し、投与開始日、3 日後および開始 5 日後に血清、喀痰を採取した。開始日の 6 時間以降から喀痰中濃度は血清中濃度を上回り、血清比は 152% から 238% と良好な喀痰移行性を示した。最高喀痰中濃度は 6.94  $\mu\text{g/g}$ 、最高血清中濃度は 2.91  $\mu\text{g/mL}$  であった。

## 2. 臨床的検討

急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 11 例、細菌性肺炎 5 例、クラミジア肺炎 1 例、マイコプラズマ肺炎 1 例、肺気腫の二次感染 4 例、気管支拡張症の二次感染 1 例、陳旧性肺結核の二次感染 1 例、気管支喘息の二次感染 1 例および肺線維症の二次感染 1 例の合計 27 例に対し、1 回 100 mg、150 mg もしくは 200 mg を 1 日 2 回投与、7 日間から 14 日間経口投与した。臨床効果は、著効 2 例、有効 22 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率は 88.9% であった。副作用は、1 例で軽度の胃部不快感が発現した。また、臨床検査値異常変動は S-GPT 上昇、S-GOT 上昇および  $\gamma$ -GTP 上昇が各 1 例に認められたが、臨床問題となるものではなかった。

以上の結果より、GFLX は呼吸器感染症に対し、有用な薬剤であると考えられた。

**Key words:** フルオロキノロン系抗菌薬, gatifloxacin, 喀痰中移行, 呼吸器感染症

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社で創製された新規フルオロキノロン系抗菌薬で、肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対する抗菌力が増強され<sup>1)</sup>、さらには抗酸菌、レジオネラ属、マイコプラズマ属、クラミジア属などの特殊菌にまで抗菌スペクトラムが拡大された<sup>2,3)</sup>。

化学構造は、キノロン骨格の 1 位にシクロプロピル基、6 位にフッ素、7 位に 3-メチルピペラジル基および、8 位にメトキシ基を有している。8 位にメトキシ基を導入したことにより、光に対する安定性が飛躍的に高まり、従来のフルオロキノロン系抗菌薬で課題とされていた光過敏反応がマウス、モルモットで認められなくなったこと<sup>4,5)</sup>や、耐性獲得試験において、耐性変異株出現頻度が低く、耐性獲得が遅い<sup>6)</sup>ことなども本薬の特徴といえる。

本薬の作用は殺菌的で、*in vitro* 抗菌力はフルオロキノロン系抗菌薬で最強の部類に位置づけられている。*Streptococcus pneumoniae* を用いての基礎的研究において、ciprofloxacin (CPFX) などの従来のフルオロキノロン系抗菌薬はトポイソメラーゼ IV を第一標的酵素としていることと異なり、GFLX は DNA gyrase を標的としていることが判明し、作用機序においても違いが判明しつつある<sup>7)</sup>。また、各

種実験動物において高い経口吸収性が確認されており、主要臓器への良好な移行性も見られ<sup>8,9)</sup>安全性に関しては特に問題は見られていない。

今回、本薬を呼吸器感染症に対して使用し、その有用性と喀痰中への移行を検討したので報告する。

## I. 対象および方法

## 1. 基礎的検討

薬剤投与に先立ち、試験内容について十分な説明が行われ、文書にて同意を取得した 1 症例で実施した。Gatifloxacin を 1 回 200 mg、1 日 2 回、朝・夕食後に 7 日間投与した。採血は、投与開始日の投与 2、4、6、8 時間後、投与開始 3 日後朝の投与直前、2 時間後および投与開始 5 日後朝の投与直後、2 時間後の 8 ポイントで実施し、また、喀痰は開始日の投与 2、4、6、8 時間後、投与開始 3 日後朝の投与 2、4、6、8 時間後および投与開始 5 日後朝の投与 2、4、6、8 時間後の 12 ポイントで採取した。それぞれの検体は、測定まで -20℃ に凍結保存した。GFLX の濃度測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により行った<sup>10)</sup>。

## 2. 臨床的検討

平成 5 年 1 月から平成 8 年 4 月までの、3 年 3 か月

\*北海道札幌市中央区北 3 条東 1-1

の間に当科を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者を対象とした。

症例の選択基準としては、呼吸器感染症の感染症状である、膿性痰の咯出、発熱、咳嗽、CRPの陽性化、白血球増多、胸部X線写真上異常陰影の増加などが明らかな症例とした。ただし、同一エピソードで、フルオロキノロン系抗菌薬が無効であった患者、重篤な基礎疾患や合併症を有する患者、高度な心・肝・腎機能を有する患者、フルオロキノロン系抗菌薬に対しアレルギー既往のある患者、てんかんなどの痙攣性疾患の合併症またはこれらの既往のある患者および妊婦・授乳中の患者に対しては投与を行わないこととした。

投与方法は、1回100 mg、150 mgもしくは200 mgを1日2回投与とし、投与期間は7日間から14日間とした。

臨床効果の判定については、自覚症状、他覚所見、胸部X線写真、細菌学的検討および臨床検査所見の推移をもとに著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定することとした。

安全性については、投与開始後の自覚症状の観察をするとともに、投与前後に血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査などの臨床検査を行い、随伴症状の発現の有無を検討することとした。

## II. 成 績

### 1. 基礎的検討

GFLXの咯痰移行の検討は、慢性気管支炎の1症例で行われた。患者は、当科入院中の80歳男性で体重は54.5 kgであった。本薬を200 mgを1日2回、朝・夕食後7日間連日服用し、その期間中に試験方法にて述べた採取ポイントで、血液および咯痰を採取した。その結果をTable 1に示した。咯痰中濃度は、投与開始日の6時間以降では、すべての採取ポイントで血清中濃度を上回り、血清比をみた場合、6時間以降では152%から238%と良好な咯痰移行性を示した。また、最高咯痰中濃度は6.94  $\mu\text{g/g}$ 、最高血清中濃度は2.91  $\mu\text{g/mL}$ を示

した。

### 2. 臨床的検討

症例の内訳は、急性気管支炎1例、慢性気管支炎11例、細菌性肺炎5例、クラミジア肺炎1例、マイコプラズマ肺炎1例、肺気腫の二次感染4例、気管支拡張症の二次感染1例、陳旧性肺結核の二次感染1例、気管支喘息の二次感染1例および肺線維症の二次感染1例の合計27例であった。

投与方法は、1回100 mg、150 mgもしくは200 mgを1日2回投与であった。投与期間は7日間14例、8日間2例、11日間1例、12日間3例および14日間7例で、総投与量は、最低1.4 g、最高5.6 gであった。

性別では、女性12例、男性15例であった。年齢については、最低年齢は30歳で、最高年齢は85歳であった。

今回検討された27症例の概要をTable 2、疾患別臨床効果をTable 3、用量・期間別有効率をTable 4に示した。全体の臨床効果は、著効2例、有効22例、やや有効1例、無効2例であり、著効と有効をあわせた有効率は88.9%であった。また、クラミジア肺炎およびマイコプラズマ肺炎での検討も行われたが、臨床効果はそれぞれ著効、有効とすべてが有効以上であった。

細菌学的効果は、10例で起炎菌が特定でき、そのうち8例が陰性化、菌交代が1例、不変が1例であった。また、MICを測定し得た10菌株の測定結果をTable 4に示した。*Haemophilus influenzae*については、4菌株すべてが0.025  $\mu\text{g/mL}$ 以下と優れたMICを示した。また、従来、フルオロキノロン系抗菌薬で課題とされていた*S. pneumoniae*についても、0.39  $\mu\text{g/mL}$ と低いMICを示した。全体的には、1株の*Pseudomonas aeruginosa*についてはtosufloxacin (TFLX)、CPFXより2管ほど劣っていたが、その他の菌株では、TFLXとほぼ同等の強い抗菌力が示された。

副作用は、1例で軽度の胃部不快感が発現した。しかし、投与の継続が可能で、無処置にて消失した。臨床検

Table 1. Serum and sputum concentrations of gatifloxacin in a patient with a respiratory infection (200 mg  $\times$  2/day, post-meal)

Administration	Specimens	Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )				
		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h
1 st day	serum		0.32	1.09	1.44	1.58
	sputum		0.46	0.53	2.36	2.40
3 rd day	serum	2.44	2.34			
	sputum		3.74	3.23	5.44	4.15
5 th day	serum	2.77	2.91			
	sputum		6.94	2.83	5.14	5.90

Table 2-1. Clinical summary of 27 infected patients treated with gatifloxacin

Case no.	Age Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease Complications	Daily dose (days) Total dose	Isolated organisms (GFLX MIC: µg/mL)
1	52 male	acute bronchitis	(-)	200 mg×2 (7) 2.8 g	normal flora ↓ normal flora
2	62 female	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis (-)	150 mg×2 (14) 4.2 g	normal flora ↓ (-)
3	63 female	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis old pleuritis tuberculosa hypertension, angina	150 mg×2 (7) 2.1 g	normal flora ↓ normal flora
4	62 male	chronic bronchitis	(-)	150 mg×2 (14) 4.2 g	normal flora ↓ normal flora
5	64 female	chronic bronchitis	(-) hypertension, arrhythmia gastric ulcer	150 mg×2 (14) 4.2 g	<i>P. aeruginosa</i> (0.39) ↓ <i>P. aeruginosa</i>
6	69 female	chronic bronchitis	(-) hypertension, nasal allergy	200 mg×2 (7) 2.8 g	normal flora ↓ (-)
7	80 male	chronic bronchitis	(-) hypertension, heart failure	200 mg×2 (7) 2.8 g	<i>M.(B.) catarrhalis</i> (0.025) ↓ normal flora
8	85 male	chronic bronchitis	pulmonary emphysema renal insufficiency	100 mg×2 (7) 1.4 g	<i>H. influenzae</i> (0.0125) ↓ normal flora
9	33 female	chronic bronchitis	(-) bronchial asthma	200 mg×2 (8) 3.2 g	normal flora ↓ normal flora
10	71 male	chronic bronchitis	lung cancer (post-operation) hypertension, angina	150 mg×2 (11) 3.3 g	<i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i> (0.10) ↓ normal flora
11	63 female	chronic bronchitis	(-) bronchial asthma	150 mg×2 (8) 2.25 g	<i>H. influenzae</i> (0.025) ↓ (-)
12	50 male	chronic bronchitis	(-) bronchial asthma	200 mg×2 (7) 2.8 g	normal flora ↓ (-)
13	48 male	pneumonia	(-)	200 mg×2 (12) 4.8 g	<i>S. pneumoniae</i> (0.39) ↓ normal flora
14	66 male	pneumonia	old pulmonary tuberculosis old pleuritis tuberculosa (-)	200 mg×2 (12) 4.8 g	normal flora ↓ normal flora
15	76 female	pneumonia	(-)	200 mg×2 (14) 5.6 g	normal flora ↓ (-)
16	43 male	pneumonia	(-)	200 mg×2 (14) 5.6 g	<i>H. influenzae</i> (0.0125) ↓ (-)
17	36 male	pneumonia	(-)	200 mg×2 (7) 2.8 g	normal flora ↓ (-)
18	69 male	chlamydial pneumonia	(-) diabetes, gout, angina	200 mg×2 (14) 5.6 g	normal flora ↓ normal flora
19	30 female	mycoplasma pneumonia	(-)	200 mg×2 (7) 2.8 g	normal flora ↓ (-)
20	53 male	secondary infection to pulmonary emphysema	pulmonary emphysema (-)	150 mg×2 (7) 2.1 g	<i>Haemophilus</i> sp. (0.10) ↓ <i>S. liquefaciens</i>
21	76 male	secondary infection to pulmonary emphysema	pulmonary emphysema bronchial asthma, hypertension	150 mg×2 (7) 2.1 g	normal flora ↓ normal flora
22	66 male	secondary infection to pulmonary emphysema	pulmonary emphysema bronchial asthma	200 mg×2 (7) 2.8 g	<i>S. pyogenes</i> (0.20) ↓ normal flora
23	77 male	secondary infection to pulmonary emphysema	pulmonary emphysema hypertension, renal insufficiency, liver dysfunction	200 mg×2 (14) 5.6 g	normal flora ↓ normal flora
24	75 female	secondary infection to bronchiectasis	old pulmonary tuberculosis gastric ulcer	100 mg×2 (7) 1.4 g	normal flora ↓ normal flora
25	60 female	secondary infection to old pulmonary tuberculosis	old pulmonary tuberculosis (-)	200 mg×2 (7) 2.8 g	<i>H. influenzae</i> (0.025) ↓ (-)
26	33 male	secondary infection to bronchial asthma	bronchial asthma (-)	200 mg×2 (7) 2.8 g	normal flora ↓ (-)
27	54 female	secondary infection to pulmonary fibrosis	(-)	200 mg×2 (13) 5.2 g	normal flora ↓ normal flora

GFLX: gatifloxacin

Table 2-2. Clinical summary of 27 infected patients treated with gatifloxacin

Case no.	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dL)	ESR (mm/h)	Evaluation		Adverse reactions	
					bacteriological	clinical	symptoms	lab. find.
1	38.5	7,600	1.47	6	unknown	good	(-)	(-)
	36.4	6,800	<0.20	5				
2	37.4	8,700	0.80	27	unknown	good	(-)	(-)
	36.2	5,600	<0.20	30				
3	37.0	15,400	0.36	15	unknown	good	(-)	(-)
	36.0	8,800	<0.20	18				
4	37.2	11,000	1.16	5	unknown	poor	(-)	(-)
	36.4	10,600	1.92	17				
5	37.4	14,700	3.03	20	no change	good	(-)	(-)
	35.9	11,200	0.38	10				
6	37.4	7,000	2.29	34	unknown	good	(-)	(-)
	35.8	9,900	0.50	16				
7	37.2	5,900	1.41	31	eradicated	good	(-)	(-)
	36.3	5,100	0.35	18				
8	37.2	6,500	2.37	15	eradicated	good	(-)	(-)
	36.3	5,700	0.24	9				
9	37.2	8,500	6.44	7	unknown	good	epigastric distress	(-)
	35.8	3,600	0.57	25				
10	37.4	7,800	2.12	6	eradicated	good	(-)	(-)
	36.8	8,100	0.51	7				
11	37.2	8,000	1.59	15	eradicated	good	(-)	(-)
	36.2	3,200	<0.20	5				
12	37.2	11,700	8.72	6	unknown	good	(-)	(-)
	36.2	6,200	0.42	10				
13	37.8	10,800	2.22	12	eradicated	excellent	(-)	S-GPT ↑ 34→55
	36.0	5,100	<0.20	2				
14	37.8	29,100	29.9	84	unknown	good	(-)	(-)
	36.0	11,000	1.81	60				
15	37.1	8,200	1.08	14	unknown	good	(-)	(-)
	36.3	6,600	0.32	4				
16	37.1	12,000	1.09	31	eradicated	good	(-)	(-)
	36.5	8,500	<0.20	5				
17	38.0	9,700	5.05	22	unknown	good	(-)	(-)
	36.4	4,500	0.21	7				
18	37.2	8,400	7.36	66	unknown	good	(-)	(-)
	35.4	5,200	<0.20	74				
19	38.0	5,200	7.68	76	unknown	excellent	(-)	(-)
	36.0	3,800	0.26	50				
20	38.0	14,800	2.57	10	replaced	good	(-)	(-)
	35.8	7,600	<0.20	5				
21	37.0	5,900	1.24	5	unknown	good	(-)	(-)
	36.2	6,100	0.54	5				
22	37.4	13,400	3.36	33	eradicated	good	(-)	γ-GTP ↑ 47→63
	35.9	10,300	1.26	27				
23	37.7	7,700	7.72	66	unknown	good	(-)	(-)
	35.7	6,100	1.54	64				
24	37.8	8,500	2.1	57	unknown	poor	(-)	(-)
	36.8	10,900	6.82	83				
25	37.3	6,900	1.55	27	eradicated	good	(-)	(-)
	36.0	3,600	<0.20	20				
26	39.2	17,700	4.83	15	unknown	good	(-)	(-)
	36.2	11,600	0.55	18				
27	38.0	9,200	2.01	78	unknown	fair	(-)	S-GOT ↑ 15→49
	38.1	6,700	3.28	66				

査成績を Table 5 に示した。27 例中、臨床検査値異常変動は 3 例に発現した。その内訳は S-GPT 上昇、S-GOT 上昇および  $\gamma$ -GTP 上昇であった。3 例ともきわめて軽微な上昇であり、特に問題となるものではなかった。

### III. 考 察

GFLX は肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対する抗菌力が増強され<sup>1)</sup>、さらには抗酸菌、レジオネラ属、マイコプラズマ属、クラミジア属などの特殊菌にまで抗菌スペクトラムが拡大された<sup>2,3)</sup>。従来のフルオロキノロン系抗菌薬の課題とされていた *S. pneumoniae* が今回の検討において起炎菌

として分離されたが、MIC は 0.39  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と低く、強い抗菌力を示した。また、その他の菌株に対する MIC においても従来の同系統の薬剤と同等以上の抗菌活性を示した。

臨床効果は、著効と有効をあわせた有効率は 88.9% と、*in vitro* での抗菌力をよく反映した優れた効果を示した。肺炎については全例が有効以上であり、肺炎球菌が分離された症例では著効であった。また細菌性肺炎のみならず、クラミジア肺炎およびマイコプラズマ肺炎での検討も行われたが、臨床効果はそれぞれ著効、有効とすべてが有効以上と、これらの特殊菌による感染症に対する GFLX の有効性も証明された。

今回、1 例だけの検討であったが、本薬 200 mg 連続投与での最高喀痰中濃度は、5 日間後朝の服薬後 2 時間で 6.94  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、血清比 238% と高い移行性を示した。Pazufloxacin (PZFX) では、1 回 200 mg、1 日 3 回投与で、最高喀痰中濃度は 2.20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>11)</sup>、また、balofloxacin (BLFX) では 1 回 200 mg、1 日 2 回投与で、3.16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり<sup>12)</sup>、GFLX の高い喀痰中移行性が確認された。実際に喀痰移行を検討した case 7 において、起炎菌としては *M. (B.) catarrhalis* が検出され、本薬に対する MIC は 0.025  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、高い喀痰移行と

Table 3. Clinical efficacy classified by daily dose and duration

Daily dose (mg×times)	Duration (days)						Efficacy rate (%)
	7	8	11	12	13	14	
100×2	1/2						1/2
150×2	3/3	1/1	1/1			2/3	7/8
200×2	9/9	1/1		2/2	0/1	4/4	16/17(94.1)
Total (%)	13/14 (92.9)	2/2	1/1	2/2	0/1	6/7	24/27 (88.9)

Efficacy rate: (excellent + good)/No. of patients

Table 4. Overall clinical efficacy of gatifloxacin therapy classified by diagnosis

Clinical diagnosis	No. of patients	Clinical effect				Efficacy rate (%)	
		excellent	good	fair	poor		
Acute bronchitis	1		1			90.9	
Chronic bronchitis	11		10		1		
Pneumonia	5	1	4				
Chlamydial pneumonia	1		1				
Mycoplasma pneumonia	1	1					
Secondary infection to bronchial asthma	1		1				
Secondary infection to bronchiectasis	1				1		
Secondary infection to pulmonary emphysema	4		4				
Secondary infection to pulmonary fibrosis	1			1			
Secondary infection to old pulmonary tuberculosis	1		1				
Total	27	2	22	1	2		88.9

Efficacy rate: (excellent + good)/No. of patients

Table 5. MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) of gatifloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and norfloxacin against isolated organisms

Case no.	Organisms	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )					
		gatifloxacin	tosufloxacin	ciprofloxacin	levofloxacin	ofloxacin	norfloxacin
22	<i>S. pyogenes</i>	0.2	0.1	0.39	0.78	1.56	3.13
13	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.2	3.13	1.56	3.13	25
5	<i>P. aeruginosa</i>	0.39	0.1	0.1	0.39	0.78	0.39
7	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	0.025	0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.05
10	<i>K. pneumoniae</i>	0.1	0.05	0.05	0.1	0.2	0.2
8	<i>H. influenzae</i>	0.0125	0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.05
11	<i>H. influenzae</i>	0.025	0.025	0.025	0.05	0.1	0.1
16	<i>H. influenzae</i>	0.0125	0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.05
25	<i>H. influenzae</i>	0.025	0.0125	0.025	0.025	0.05	0.1
20	<i>Haemophilus sp.</i>	0.1	0.05	0.05	0.2	0.39	0.39

Table 6. Clinical laboratory findings during treatment with gatifloxacin

Case no.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dL)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dL)	S-Cr (mg/dL)
1	B	459	14.8	43.7	7,600	2.1	18.0	18	13	78	15.20	0.97
	A	465	14.6	44.3	6,800	3.3	21.9	21	15	77	15.70	0.99
2	B	391	12.7	39.2	8,700	0.8	32.6	31	37	144	23.70	0.66
	A	403	13.2	39.8	5,600	1.9	21.0	21	17	139	15.20	0.73
3	B	432	13.0	40.1	15,400	0.4	44.7	24	18	303	15.60	0.59
	A	394	12.1	36.7	8,800	0.3	30.6	20	17	329	14.80	0.61
4	B	470	15.1	45.9	11,000	4.8	26.4	26	37	242	17.70	0.84
	A	451	14.2	43.7	10,600	8.0	20.9	27	37	219	18.40	0.79
5	B	512	16.4	49.2	14,700	0.6	33.9	24	12	206	25.00	0.97
	A	473	15.2	45.7	11,200	0.8	29.8	25	13	177	21.10	0.89
6	B	471	13.6	41.4	7,000	1.9	26.0	32	29	171	14.30	0.71
	A	471	13.8	41.3	9,900	5.5	30.3	16	17	170	17.50	0.67
7	B	385	12.2	36.5	5,900	2.0	25.9	20	15	106	8.60	0.90
	A	393	12.6	37.2	5,100	3.4	24.1	24	18	112	6.90	1.00
8	B	446	13.1	40.8	6,500	2.0	22.5	16	5	179	31.50	1.04
	A	417	12.5	37.9	5,700	4.0	24.9	20	10	149	29.40	0.95
9	B	374	11.0	33.9	8,600	4.1	26.1	12	10	109	13.10	0.48
	A	357	10.6	32.5	3,600	11.1	31.4	10	10	106	12.90	0.57
10	B	382	11.0	34.0	7,800	5.7	28.1	14	15	230	9.70	0.56
	A	429	12.4	37.9	8,100	4.6	39.8	16	21	223	9.70	0.70
11	B	414	12.6	37.5	8,000	1.0	46.6	15	17	119	9.90	0.51
	A	417	12.1	37.8	3,200	1.8	42.2	44	29	95	14.10	0.55
12	B	440	14.2	42.1	11,700	4.4	16.9	12	10	181	15.20	0.86
	A	435	14.0	41.5	6,200	5.8	21.0	16	13	178	10.50	0.75
13	B	445	12.3	36.6	10,800	2.1	23.8	14	34	211	11.00	0.64
	A	427	11.8	34.5	5,100	1.4	22.5	33	55	163	15.10	0.71
14	B	476	14.3	43.9	29,100	0.1	29.3	6	15	161	20.20	1.36
	A	429	13.2	39.1	11,100	1.8	45.5	7	14	160	20.20	1.21
15	B	486	14.4	41.3	8,200	1.4	26.4	27	27	213	14.40	0.67
	A	475	13.8	41.4	6,600	1.7	24.6	27	35	198	13.50	0.72
16	B	494	15.2	45.3	12,000	1.3	35.1	23	37	184	10.70	0.75
	A	494	15.3	45.1	8,500	2.2	26.4	34	63	159	10.50	0.70
17	B	435	14.0	41.7	9,700	1.0	24.1	10	9	148	11.80	0.69
	A	436	13.8	41.3	4,500	5.4	35.6	14	15	154	11.90	0.71
18	B	368	12.2	35.5	8,400	0.0	17.0	31	30	145	13.30	0.73
	A	420	13.8	40.0	5,200	1.0	20.7	27	45	158	16.60	0.73
19	B	381	10.1	30.5	5,200	4.2	31.3	13	12	122	7.40	0.45
	A	414	11.1	32.9	3,800	4.9	46.4	13	7	104	10.40	0.58
20	B	557	17.1	51.1	14,800	0.5	32.3	18	15	205	25.40	0.77
	A	520	16.2	48.3	7,600	2.0	37.9	16	16	177	26.40	0.76
21	B	445	13.7	42.2	5,900	7.3	21.1	20	14	217	15.50	0.82
	A	439	13.4	41.4	6,100	16.0	19.6	16	10	188	17.20	0.85
22	B	493	15.0	44.9	13,400	0.0	23.0	20	16	121	17.10	0.84
	A	489	15.1	44.5	10,300	1.2	27.6	18	24	165	14.10	0.87
23	B	417	12.7	38.1	7,700	5.4	26.1	84	72	269	19.20	1.22
	A	386	12.1	35.4	6,100	4.2	27.8	71	46	266	19.20	1.18
24	B	406	12.2	38.5	8,500	1.0	44.0	15	4	242	9.70	0.46
	A	380	11.7	36.1	10,900	0.8	43.4	14	6	216	8.50	0.47
25	B	417	12.5	38.1	6,900	1.2	24.1	14	7	169	11.30	0.53
	A	407	12.4	36.8	3,600	2.3	27.8	12	7	142	11.50	0.64
26	B	512	15.6	45.3	17,700	0.0	23.0	11	15	151	17.30	0.94
	A	497	14.9	44.1	11,600	2.0	27.8	15	31	161	16.00	0.80
27	B	380	11.2	34.1	9,200	0.0	32.3	15	10	176	14.10	0.55
	A	382	11.1	33.5	6,700	0.4	20.3	49	21	112	15.10	0.68

B: Before, A: After

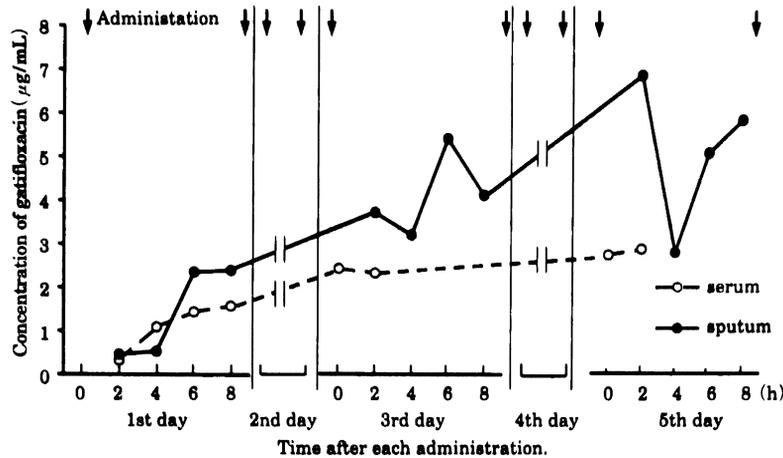


Fig. 1. Gatifloxacin levels in serum and sputum of a chronic bronchitis patient receiving repeated administrations.

あいまって、80歳と高齢で心不全などの基礎疾患をもっているにもかかわらず、本薬200mg 1日2回の投与で、起炎菌は速やかに除菌され、臨床効果も満足するものであった。

安全性については、1例で軽度の胃部不快感が認められたが、投与は継続し、無処置にて消失した。また、臨床検査値異常変動も3例で、S-GOT, S-GPT,  $\gamma$ -GTPの軽度上昇が認められたが、臨床上特に問題となるものではなかった。

以上の成績により、広い抗菌スペクトラムをもつ本薬は、高い喀痰中移行性を示し、また、高い有効性を示したことから、マイコプラズマ感染症、クラミジア感染症を含む呼吸器科領域感染症に対して、高い有用性をもつ薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- Wakabayashi E, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: *In-vitro* and *in-vivo* activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- 村木優子, 山田雅夫, 新居志郎, 他: 培養細胞のニュートラルレッド取り込み減少を指標としたキノロン系抗菌薬の光毒性の検討. *日化療会誌* 43: 357~360, 1995
- 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacinのモルモット及びマウスにおける光毒性試験. *薬理と治療* 26: 1651~1654, 1998
- Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K: Antibacterial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG 5501, BMS-206584), a newly developed fluoroquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant and norA transformant of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1917, 1998
- Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410~412, 1999
- 出澤 彰, 伊澤 成, 小関 望, 他: [ $^{14}$ C]-gatifloxacinのラットにおける単回経口投与時の吸収, 分布, 排泄. *日化療会誌* 47 (S-2): 131~140, 1999
- 出澤 彰, 伊澤 成, 小関 望, 他: [ $^{14}$ C]-gatifloxacinのラットにおける反復経口投与時の吸収, 分布, 排泄. *日化療会誌* 47 (S-2): 141~146, 1999
- 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体液内濃度測定法. *日化療会誌* 47 (S-2): 104~111, 1999
- 大道光秀, 平賀洋明: 呼吸器感染症に対する pazufloxacin の基礎的, 臨床的研究. *日化療会誌* 43 (S-2): 195~201, 1995
- 大道光秀, 平賀洋明: 経口用キノロン薬 balofloxacin の呼吸器感染症に対する基礎的, 臨床的検討. *日化療会誌* 43 (S-5): 180~184, 1995

## Basic and clinical evaluation of the efficacy of gatifloxacin in respiratory tract infections

Mitsuhide Ohmichi and Yohmei Hiraga

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company,  
Higashi 1, Kita 3, Chuo-ku, Sapporo 060-0033, Japan

We evaluated the fluid penetration of gatifloxacin, a new oral fluoroquinolone, and its clinical effectiveness in respiratory tract infections.

### 1. Concentrations in sputum and serum

Gatifloxacin was orally administered to a patient with chronic bronchitis at a dose of 200 mg, twice a day, for 7 days. The concentrations of gatifloxacin in the sputum and serum were determined on the 1st, 3rd and 5th days of administration. The level of gatifloxacin in the sputum exceeded that in the serum throughout the time period beginning 6 hours after the 1st dose on the 1st day and ending 2 hours after the 1st dose on the 5th day. The maximum level of gatifloxacin in the sputum during this 5-day period was 6.94  $\mu\text{g/g}$ , while that in the serum was 2.91  $\mu\text{g/mL}$ . The sputum penetration was satisfactory, with a ratio of sputum vs serum levels ranging from 1.25 to 2.38.

### 2. Clinical efficacy

Twenty-seven patients (1 with acute bronchitis, 11 with chronic bronchitis, 5 with bacterial pneumonia, 1 with chlamydial pneumonia, 1 with mycoplasma pneumonia and 8 with infections secondary to chronic respiratory disease) were orally treated with gatifloxacin at doses of 100 to 200 mg, twice a day, for 7 to 14 days. The clinical response was excellent in 2 patients, good in 22 patients, fair in 1 patient, and poor in 2 patients. The clinical efficacy rate was 88.9%. Regarding side effects, mild epigastric distress was observed in 1 patient. Abnormal laboratory findings were observed in a total of 3 patients (one case each of an increased S-GPT, S-GOT and  $\gamma$ -GTP level).

The results suggest that gatifloxacin can penetrate into the sputum and is an effective antimicrobial agent for the treatment of respiratory tract infections.