

Tosufloxacin tosilate の造血管腫瘍における好中球減少時の感染予防効果

—Polymyxin B との比較検討—

田中 健・城島 浩人・長部 誠志
白石 香・松尾 和彦・本田 順一
中村 栄治・名取 英世・大泉耕太郎
久留米大学医学部第一内科*

古賀 仁了・益地久美子・今村 豊・江上康一郎
聖マリア病院血液内科

(平成5年5月7日受付・平成5年7月7日受理)

Tosufloxacin tosilate (TFLX) の造血管腫瘍における好中球減少時の感染予防効果について polymyxin B (PL-B) との比較において検討した。造血管腫瘍患者 119 例を無作為に PL-B 群 (300 mg/日), TFLX 群 (600 mg/日), PL-B+TFLX 併用群に分け, 好中球数 $1,000/\mu\text{l}$ 以下の期間投与し感染予防効果を検討した。臨床的感染予防効果は PL-B 群 43.6%, TFLX 群 73.7%, PL-B+TFLX 併用 81.0% であった。TFLX 群は PL-B 群に比べ有意に有効率が高かったが, PL-B+TFLX 併用群との差は認められなかった。細菌学的効果ではグラム陰性菌の予防において TFLX 群は PL-B 群に比べて優れており, さらに PL-B+TFLX 併用群とほぼ同等の効果を認めた。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。以上より, TFLX は PL-B に比べ優れた感染予防効果を認め, 造血管腫瘍における好中球減少時の感染予防に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: tosufloxacin tosilate, 造血管腫瘍, 好中球減少, 感染予防

造血管腫瘍患者に対する化学療法後の好中球減少時の感染症合併は致命的経過をとる場合もあり, 感染予防は重要な問題である。従来, 非吸収性抗生物質である polymyxin B (PL-B) などが使用されてきたが, 近年その広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力によりニューキノロン系抗菌剤による感染予防が造血管腫瘍患者に対して試みられ, その有用性が認められつつある¹⁻³⁾。

Tosufloxacin tosilate (TFLX) は, 最近開発されたニューキノロン系抗菌剤の中でもグラム陰性菌のみならず陽性菌に対しても優れた抗菌力を有する薬剤である。今回我々は, 本剤投与による造血管腫瘍患者の好中球減少時の感染予防効果について PL-B との比較において検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1991年10月より1992年10月までに, 久留米大学医学部第一内科および聖マリア病院血液内科に入院した造血管腫瘍患者 119 例を対象とした。その内訳は

Table 1 に示すごとくで, 性別は男性 71 例, 女性 48 例で, 年齢は 15 歳から 80 歳まで中央値 51.5 歳であった。基礎疾患は急性非リンパ性白血病 36 例, 急性リンパ性白血病 22 例, 悪性リンパ腫 59 例, その他 2 例であった。

2. 投与方法および投与期間

投与方法は患者を無作為に A, B, C の 3 群に分け感染予防効果を検討した。A 群は PL-B 投与群で, 1 日 300 万単位 (分 3) を毎食後経口投与した。B 群は TFLX 投与群で, 1 日 600 mg (分 2) を朝夕食後経口投与した。C 群は PL-B および TFLX 併用投与群で, PL-B 1 日 300 万単位 (分 3, 毎食後) と TFLX 1 日 600 mg (分 2, 朝夕食後) を併用投与した。

投与期間は好中球数 $1,000/\mu\text{l}$ 以下より開始し, $1,000/\mu\text{l}$ 以上に回復するまで行った。

また各群すべての例に, amphotericin B syrop 2,400 mg/日または fluconazole 200 mg/日の経口投与を併用した。

* 久留米市旭町 67

好中球数 $500/\mu\text{l}$ 未満の期間では recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) を併用した。GM-CSF, M-CSF は併用しなかった。

3. 感染予防効果判定

感染予防効果の判定を各群について、(1)臨床的感染予防効果、(2)発熱日数比、(3)経静脈的抗生物質投与日数比、(4)細菌学的効果において検討した。

(1) 臨床的感染予防効果

臨床的感染予防効果は以下の3段階で判定した。

著効: 感染による発熱 (38°C 以上) がなく、経静脈的抗生物質を併用することなく経過したもの。

有効: 38°C 以上の発熱があり、経静脈的抗生物質を併用したが、明らかな感染症を合併することなく解熱したもの。

無効: 明らかな感染症を合併したもの。

(2) 発熱日数比

発熱日数比は、 38°C 以上の発熱日数/予防投与総日

数を百分率で示した。

(3) 経静脈的抗生物質投与日数比

経静脈的抗生物質投与日数比は、経静脈的抗生剤投与日数/予防投与総日数を百分率で示した。

(4) 細菌学的効果

細菌学的効果は、予防投与期間中に発生した感染症の中で細菌学的に証明された感染症の種類と起炎菌について検討した。感染症の種類は敗血症と局所感染症、起炎菌はグラム陽性菌と陰性菌に分けて検討した。

II. 結 果

Table 1 に示した対象症例の背景因子を解析した。患者数、年齢、基礎疾患、投与日数、好中球減少期間 ($100\mu\text{l}$ 以下, $101\sim 500/\mu\text{l}$, $501/\mu\text{l}$ 以上) のいずれかにおいても A, B, C の3群間に有意な偏りは認められなかった。

1. 臨床的感染予防効果

Table 1. Characteristics of patients evaluate

	A (PL-B)	B (TFLX)	C (PL-B+TFLX)
Number of patients	39 ^{*1}	38 ^{*1}	42 ^{*1}
Age (yrs) (range)	52.3±19.4 ^{**} (17-80)	51.0±16.1 ^{**} (17-78)	50.1±16.2 ^{**} (15-80)
Sex (male/female)	18/21	25/13	28/14
Underlying disease	**	**	**
ANLL	10	13	13
ALL	9	5	8
ML	19	20	20
Other	1	0	1
Median number of days administered (range)	16.5±9.0 ^{**} (5-37)	17.0±10.5 ^{**} (5-44)	16.4±13.7 ^{**} (4-65)
Median days of neutropenia	**	**	**
≤ 100/ μl	7.2	7.1	7.1
101~500/ μl	7.9	8.0	7.9
≥ 501/ μl	1.4	1.9	1.5

ANLL: Acute non-lymphocytic leukemia

ALL : Acute lymphocytic leukemia

ML : Malignant lymphoma

Mean ± SD: ^{*1} NS, ^{**} NS, ^{**} NS, ^{**} NS, ^{**} NS

TFLX: tosufloxacin tosilate.

臨床的感染予防効果を Table 2 に示す。著効ならびに有効の占める割合をもって有効率とした。有効率は A 群 43.6%, B 群 73.7%, C 群 81.0% であった。A 群と B 群, A 群と C 群間にそれぞれ有意差を認めしたが, B 群と C 群に有意差は認められなかった。著効率は A 群 21.1%, B 群 31.6%, C 群 45.2% であった。A 群と C 群間に有意差を認めしたが他は認められなかった。好中球の最低値別に臨床的感染予防効果をみると, 好中球数 $100/\mu\text{l}$ 以下の有効率は各群それぞれ 28.6%, 64.0%, 80.6% であった。A 群と B 群, A 群と C 群間に有意差を認めしたが, B 群と C 群間に有意差は認められなかった。

2. 発熱日数比

発熱日数比を Table 3 に示す。発熱日数比は, A 群 24.8%, B 群 21.6%, C 群 20.4% で, 好中球数 $500/\mu\text{l}$ 以下の期間においては各群それぞれ 26.9%, 24.3%, 22.4% であった。いずれも A 群より B 群および C 群が低値を示したが有意差は認められなかった。

3. 経静脈的指生物質投与日数比

経静脈的抗生物質投与日数比を Table 4 に示す。経静脈的抗生物質投与日数比は, A 群 48.6%, B 群 43.6%, C 群 25.5% であった。A 群と C 群, B 群と C 群間に有意差を認めた。

4. 細菌学的効果

感染症の種類と起炎菌を Table 5 および Table 6 に示す。細菌感染症は, 敗血症は A 群 7 例, B 群 4 例, C 群 2 例で, 局所感染症は A 群 6 例, B 群 2 例, C 群 2 例に認められた。全体の菌検出では, A 群 13 例, B 群 6 例, C 群 4 例で, A 群に比べ B 群の菌検出は少ない傾向にあり, C 群は A 群に比べ菌検出は有意に少なかった。その起炎菌は, グラム陽性菌は A 群 4 例, B 群 5 例, C 群 4 例で, グラム陰性菌は A 群 9 例, B 群 1 例, C 群 0 例であった。グラム陽性菌の検出においては各群に差は認められなかった。グラム陰性菌の検出においては A 群に比べ B 群, C 群は有意に少なかったが, B 群と C 群間に有意差は認められなかった。

5. 副作用, 臨床検査値異常

副作用および臨床検査値異常は特に問題となるものはいずれの群においても認められなかった。

III. 考 察

造血器腫瘍患者の好中球減少時の感染予防に対して従来, sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の予防投与⁵⁾ や PL-B による非吸収性抗生物質の消化管細菌叢抑制療法⁶⁾ が行われてきた。しかしながら,

Table 2. Prophylactic effects according to neutrophil count (Nadia)

Neutrophil count ($/\mu\text{l}$)	A (PL-B)				B (TFLX)				C (PL-B+TFLX)			
	Excellent	Good	Poor	Rate of efficacy (%)	Excellent	Good	Poor	Rate of efficacy (%)	Excellent	Good	Poor	Rate of efficacy (%)
≤ 100	2	6	20	28.6 ^a (8/28)	1	15	9	64.0 ^b (16/25)	13	12	6	80.6 ^c (25/31)
101~500	3	2	1	83.3 (5/6)	8	1	0	100.0 (9/9)	4	1	2	71.4 (5/7)
≥ 501	3	1	1	80.0 (4/5)	3	0	1	75.0 (3/4)	2	2	0	100.0 (4/4)
Total	8	9	22	43.6 ^a (17/39)	12	16	10	73.4 ^b (28/38)	19	15	8	81.0 ^c (34/42)

a: b P<0.05, a: c P<0.001, b: c NS A: B P<0.05, A: C P<0.01, B: C NS

TFLX: tosufloxacin tosilate.

Table 3. Percentage of febrile days

	% (Number of the febrile days ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)/ Total number of days of administration)		
	Neutrophil Count ($/\mu\text{l}$)		Total
	≤ 500	≥ 501	
A (PL-B)	26.9 (158/588) ^a	5.0 (2/56)	24.8 (160/644) ^a
B (TFLX)	24.3 (139/573) ^b	0.0 (0/72)	21.6 (139/645) ^b
C (PL-B+TFLX)	22.4 (141/629) ^c	0.0 (0/61)	20.4 (141/690) ^c

a: b NS, a: c NS, b: c NS A: B NS, A: C NS, B: C NS
TFLX: tosylloxacin tosylate.

Table 4. Days of parenteral antibiotic treatment during administration

	% $\left(\frac{\text{Days of parenteral antibiotics}}{\text{Total number of days of administration}} \right)$
A (PL-B)	48.6 (311/644) ^a
B (TFLX)	43.6 (281/645) ^b
C (PL-B+TFLX)	25.5 (176/690) ^c

A: B NS, A: C P<0.0001, B: C P<0.0001
TFLX: tosylloxacin tosylate.

これらによる感染予防は有効性、安全性、服薬コンプライアンスにおいて不十分であり必ずしも満足されるものではない。近年、ニューキノロン系抗菌剤が開発され、その広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力より造血管腫瘍患者の感染予防薬剤として試みられその有用性が認められつつある¹⁻³⁾。TFLX はニューキノロン系抗菌剤の中でもグラム陽性菌から陰性菌まで広い抗菌スペクトラムを持ち、グラム陽性菌に対しては最強でグラム陰性菌に対しても ciprofloxacin (CPFX) と同等の強い抗菌力を示し、また優れた組織移行性を有している。そこで今回われわれは TFLX を選択して PL-B との比較において造血管腫瘍における好中球減少時の感染予防効果の検討を行った。

造血管腫瘍における感染症は発熱のみで起炎菌が検出にくく⁷⁾、発熱しても感染症巣が不明である“敗血症疑い”がもっとも多い。Pennington⁸⁾によると起炎菌が固定されるのは21%で79%が“敗血症疑い”に相当するとしている。また、好中球数 $1,000/\mu\text{l}$ 以下で感染症の頻度が増加し、 $500/\mu\text{l}$ 以下で重症感染症が多く、 $100/\mu\text{l}$ 以下で致死性感染症が発生しやすくとされている⁹⁾。それゆえ、造血管腫瘍の感染予防効果に対して臨床的には発熱と好中球数が重要であると考えられ、今回この点を中心として臨床的感染予防効果を検討した。さらに造血管腫瘍における感染症の起

炎菌としては従来、グラム陰性菌が多く、特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* が主であったが、最近ではグラム陽性菌が増加している¹⁰⁾。よって現在では起炎菌としては、グラム陰性菌では *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* species さらに methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) が重要である。そのため今回起炎菌をグラム陽性菌と陰性菌に分けて検討した。一方、好中球減少患者における感染予防に対するニューキノロン系抗菌剤と PL-B との比較での報告では、Winstonら¹¹⁾ は norfloxacin (NFLX) と、森内ら¹²⁾ は CPFX と PL-B との比較において検討している。前者ではグラム陰性菌感染症、コンプライアンス、副作用において、後者では発熱日数、抗生物質の経静脈的使用日数においていずれも PL-B より有用であったとしている。

今回の TFLX による検討においても PL-B よりも有用であると考えられた。すなわち、TFLX 群の臨床的感染予防効果は PL-B 群に比べ有意に優れており、特に致死性感染症合併が多いとされている好中球数 $100/\mu\text{l}$ 以下においても同様に優れていた。さらに TFLX 単独投与でも TFLX+PL-B 併用投与と同等の効果を認めた。発熱日数比および経静脈的抗生物質

Table 5. Types of infection and organisms causing infection

	A (PL-B)	B (TFLX)	C (PL-B+TFLX)
Septicemia	7	4	2
Gram-negative	5	1	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1	None
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1		
	<i>Alcaligenes faecalis</i> 1		
	<i>Escherichia coli</i> 1		
Gram-positive	2	3	2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 2	<i>Streptococcus agalactiae</i> 1
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) 1	<i>Enterococcus faecalis</i> 1	<i>Enterococcus faecalis</i> 1
Localized infection	6	2	2
Gram-negative	4	0	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Oropharynx) 3	None	None
	(Urinary tract) 1		
	<i>Pseudomonas maltophilia</i> (Oropharynx) 1		
Gram-positive	2	2	2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Oropharynx) 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Oropharynx) 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Oropharynx) 2
	<i>Enterococcus faecalis</i> (Oropharynx) 1	<i>Streptococcus agalactiae</i> (Urinary tract) 1	
Disseminated fungal infection	1	0	1
	<i>Candida albicans</i> (Septicemia)	None	<i>Candida albicans</i> (Septicemia)

TFLX: tosufloxacin tosilate.

Table 6. Types of bacterial infection

	A (PL-B)	B (TFLX)	C (PL-B+TFLX)
Total number of bacterial infections	13 ^a	6 ^a	4 ^c
Gram-positive infection	4	5	4
septicemia	2	3	2
localized infection	2	2	2
Gram-negative infection	9 ^a	1 ^b	0 ^c
septicemia	5	1	0
localized infection	4	0	0

A: B NS, A: C P<0.05, B: C NS a: b P<0.05, a: c P<0.01, b: c NS
TFLX: tosufloxacin tosilate.

投与日数比においては明らかな有意差は認められなかった。細菌学的効果では、グラム陰性菌の検出においては TFLX 群は PL-B 群に比べ有意に少なく、TFLX 単独投与でも TFLX+PL-B 併用投与と同等の効果を認めた。PL-B 群では *P. aeruginosa* 5 例、*K. pneumoniae* 1 例が検出されたが、TFLX 群では *P. aeruginosa* 1 例のみで、TFLX+PL-B 併用群では 1 例も検出されなかった。しかしながら、グラム陽性菌については PL-B 群と TFLX 群に差は認められなかった。PL-B 群では *S. epidermidis* 2 例、*E. faecalis* 1 例、MRSA 1 例が検出され、TFLX 群では *S. epidermidis* 3 例、*E. faecalis* 1 例、*Streptococcus agalactiae* 1 例、TFLX+PL-B 併用群でも *S. epidermidis* 2 例、*E. faecalis* 1 例、*S. agalactiae* 1 例が検出された。Bow ら¹⁾、Winston ら¹¹⁾、は NFLX による感染予防投与においてグラム陰性菌感染症は減少したが、グラム陽性菌感染症は減少しなかったとしている。また、Kotleiner ら¹³⁾ は CPFx による感染予防投与においてキノロン耐性の Coagulase-negative staphylococcus (CNS) による感染症が多く生じてくることを報告している。今回の TFLX による感染予防投与においてもグラム陰性菌感染症は有意に減少したが、グラム陽性菌感染症については減少は認められなかった。グラム陽性菌の中で CNS の *S. epidermidis*、*E. faecalis*、B 群連鎖球菌の *S. agalactiae* による感染症の発生が認められキノロン耐性を示した。これらは有意の増加ではなく、いずれも経静脈的抗生剤投与により改善した。しかし、最近特に問題となっている MRSA の発生は TFLX 投与では認められなかった。これらより TFLX による感染予防投与はグラム陰性菌については十分な効果を期待できるが、グラ

ム陽性菌、中でも特に CNS の *S. epidermidis* と *Enterococcus* species の *E. faecalis* のキノロン耐性菌が問題であると考えられた。これらに対して、皮膚、中心静脈カテーテル、口腔粘膜からの感染予防を徹底し、耐性菌の出現をできるだけ抑えるためにニューキノロン系抗菌剤による感染予防投与対象を高度の好中球減少患者のみに限定し、なるべく長期投与をひかえるようにする必要があると考えられた。なお、今回の検討に関して TFLX と PL-B の投与量と rhG-CSF の併用についてはさらに今後詳細な検討が必要であると考えられた。

TFLX による感染予防効果の検討の結果は、臨床的および細菌学的いずれも PL-B に比べ有効性を示し、さらに TFLX 単独でも TFLX+PL-B 併用と同等の効果を認めた。さらに、安全性、服薬コンプライアンスにおいても問題となるものは認められなかった。以上より、TFLX は造血器腫瘍における化学療法後の感染予防に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Bow E J, Rayner E, Louie T J: Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. *Am. J. Med.* 84: 847~854, 1988
- 2) Schmeiser T, Kurrle E, Arnold R, Wiesneth M, Hertenstein B, Kern W, Heit W, Heimpel H: Norfloxacin for prevention of bacterial infections during severe granulocytopenia after bone marrow transplantation. *Scand. J. Inf. Dis.* 20: 625~632, 1988
- 3) Maschmeyer G, Haralambie E, Gaus W, Kern W, Dekker A W, Hospers H G D V, Sizoo W, Konig W, Gutzler F, Daenen S: Ciprofloxacin and

- norfloxacin for selective decontamination in patients with severe granulocytopenia. *Infection*, 16: 98~104, 1988
- 4) 西野武志, 高野正裕, 大槻雅子: 新合成化学療法剤, T-3262 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。Chemotherapy 36 (S-9): 68~88, 1988
 - 5) Gurwith M J, Brunton J L, Lank B A, Harding G K M, Ronald A R: A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim/sulfamethazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Am. J. Med.* 66: 248~256, 1979
 - 6) Sleijfer D T, Mulder N H, Hospers H G V, Fidler V, Nieweg H O, Waaij D, Saene H K F: Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Cancer* 16: 859~869, 1980
 - 7) Sickles E A, Greene W H, Wiernik P H: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch. Intern. Med.* 135: 715~719, 1975
 - 8) Pennington J E: Fever, neutropenia and malignancy: a clinical syndrome in evolution. *Cancer* 39: 1345~1349, 1977
 - 9) Bodey G P, Buckley M, Sathe Y S, Freireich E J: Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 64: 328~340, 1966
 - 10) Funada H, Machi T, Matsuda T: Bacteremia complicating acute leukemia with special reference to its incidence and changing etiological pattern. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 18: 1610~1614, 1988
 - 11) Wiston D J, Ho W G, Nakao S L, Gale R P, Champlin R E: Norfloxacin versus vancomycin/polymyxin for prevention of infections in granulocytopenic patients. *Am. J. Med.* 80: 884~890, 1986
 - 12) 森内幸美, 他 12 名: 急性白血病治療中の好中球減少期の感染予防薬としての ciprofloxacin と polymyxin B との比較検討。臨床血液 31: 1664~1669, 1990
 - 13) Kotilainen P, Nikoskelainen J, Huovinen P: Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J. Inf. Dis.* 161: 41~44, 1990

Tosufloxacin tosilate for prevention of infection in neutropenic patients with hematological malignancies

—A comparison with polymyxin B—

Ken Tanaka, Hiroto Jojima, Seishi Osabe,
Kaori Shiraishi, Kazuhiko Matsuo, Junichi Honda,
Eiji Nakamura, Hideyo Natori
and Koutaro Ohizumi

The First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine,
67 Asahimachi, Kurume, Fukuoka 830, Japan

Kiminori Koga, Kumiko Masuchi, Yutaka Imamura
and Kouichiro Egami

Division of Hematology, St. Maria Hospital

We studied the effectiveness of tosofloxacin tosilate (TFLX) in preventing infection in neutropenic patients with hematological malignancies and compared it with polymyxin B (PL-B). We randomly divided 119 patients into a PL-B group (300 mg/day), TFLX group (600 mg/day) and PL-B plus TFLX group. Patients received prophylactic treatment throughout the entire period of neutropenia until their neutrophil count exceeded $1,000/\mu\text{l}$. Clinical prophylactic efficacy was observed in 43.6% of the PL-B group, 73.7% of the TFLX group and 81.0% of the PL-B plus TFLX group. Efficacy was significantly higher in the TFLX group than in the PL-B group, however, difference between the TFLX group and PL-B plus TFLX group was not significant. Bacteriological effect for preventing gram-negative bacillary infection was significantly better in the TFLX group than in the PL-B group, and there were no marked differences between the TFLX group and PL-B plus TFLX group. No adverse reactions or abnormal laboratory test values in response to TFLX, were observed. These findings suggest that TFLX is a more efficacious oral antimicrobial agent than PL-B. TFLX is a very useful drug which provides high prophylactic efficacy for the prevention of infection, safety, and excellent compliance in neutropenic patients with hematological malignancies.