

呼吸器感染症に対する pazufloxacin の基礎的・臨床的検討

丹野恭夫・西岡きよ・白土邦男

東北大学医学部第一内科*

新たに開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) について基礎的・臨床的検討を行った。

15名の呼吸器感染症患者(慢性気管支炎6例, 気管支拡張症4例, 急性気管支炎3例, びまん性汎細気管支炎二次感染, 肺気腫二次感染各々1例)に, 本剤1回100mgあるいは200mgを1日2~3回, 6~15日間投与した。その結果, 著効2例, 有効8例, やや有効3例, 無効2例で, 有効率は66.7%であった。

細菌学的効果判定可能な分離菌は, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*各々3株, *Pasteurella multocida* 1株で, そのうち消失したものは*S. pneumoniae* 2株, *M. catarrhalis* 3株, *P. multocida* 1株で, 消失率は6/7であった。

副作用および臨床検査値異常変動は全例において認められなかった。

さらに, 近年当科において呼吸器感染症患者の喀痰より分離された*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*および*Pseudomonas aeruginosa*に対する本剤の抗菌力を, tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) (OFLXは*S. pneumoniae*を除く3菌種)と比較した。本剤は*S. pneumoniae*を除く*M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*に対して対照薬と同等あるいはそれ以上の抗菌力を示した。

Key words : PZFX, 呼吸器感染症, 抗菌力

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業(株)と(株)ミドリ十字で共同開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬であるが, グラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有している^{1,2)}。また経口吸収は良好で高い血清中濃度が得られ, 血中濃度半減期は短いという特徴を有している³⁾。

今回, 我々は本剤を15例の呼吸器感染症患者に投与し, その有効性と安全性について検討した。また, 臨床分離菌に対する本剤のMICを測定したので併せて報告する。

I. 材料と方法

1. 投与対象

平成4年11月から平成5年5月の期間に当科外来通院中で, 治験に対する同意の得られた19歳から69歳(平均51歳)までの15名(女性11名, 男性4名)の患者で, 慢性気管支炎 6例, 気管支拡張症4例, 急性気管支炎3例, びまん性汎細気管支炎二次感染, 肺気腫二次感染各々1例を対象とした。また, 喀痰定量培養法⁴⁾により原則として10⁶CFU/ml以上の菌数を示す病原性菌を起炎菌とした。

2. 投与方法

本剤1回100mg(3例)あるいは200mg(12例)を1日2回

(2例)あるいは3回(13例), 食後に経口投与した。投与期間は6~15日間(平均13日間), 総投与量は3.6g~9.0g(平均6.6g)であった。

3. 臨床効果の判定

効果判定の基準は, 症状(体温, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 胸部ラ音など), 臨床検査所見(胸部X線像, 白血球数, 赤沈, CRPなど)および細菌学的効果より決定した。即ち, 原則として3日以内に症状・検査所見が改善し, 細菌学的に起炎菌が消失した場合を「著効」, 1週間以上要した場合を「有効」, 症状・検査所見の改善または起炎菌に対する効果のいずれかが認められた場合を「やや有効」, ともに効果がなかった場合を「無効」とした。

4. 抗菌力

対象菌株は, *Streptococcus pneumoniae* 83株, *Moraxella catarrhalis* 52株, *Haemophilus influenzae* 52株および*P. aeruginosa* 52株で, いずれも平成2~4年にかけて当科の呼吸器感染症患者の喀痰より定量培養にて有意菌として分離されたものである。被験薬剤は本剤の他に対照薬としてtosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX)およびofloxacin (OFLX)を用いた。感受性測定は日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法に従った⁵⁾。測定培地はMueller-Hinton agarを用いたが⁶⁾, 発育支持のため*S. pneumoniae*には5%羊血液, *M. catarrhalis*には2% Fildes

*〒980 仙台市青葉区星陵町1-1

enrichment, *H. influenzae*には5% Fildes enrichmentを加えた。すべての菌液は 10^6 CFU/mlに調整して接種した。

II. 結 果

1. 臨床的検討

PZFXを投与された15例の試験成績をTable 1に、本剤投与前後の臨床検査データをTable 2に示した。

症例1は60歳女性の慢性気管支炎症例で、感冒をきっ

かけに咳・痰が増加したため、本剤100mgを1日3回14日間投与したところ、咳・痰が減少し赤沈が改善したため「有効」と判定した。

症例2は64歳男性の慢性気管支炎症例で、咳・痰が増加し、喀痰培養で*M. catarrhalis*(10^8 CFU/ml)と*P. aeruginosa*(10^8 CFU/ml)が検出されたため、本剤200mgを1日3回12日間投与したところ、咳・痰性状および胸痛が改

Table 1. Clinical summary of pazufloxacin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases or complication	Dosage (mg × times × days) total dose (mg)	Isolated organisms (before/after)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	60 F	chronic bronchitis	—	100 × 3 × 14 4,200	NF NT	unknown	good	(—)
2	64 M	chronic bronchitis	cerebral infarction WPW syndrome ischemic heart disease	200 × 3 × 12 7,000	<i>M. catarrhalis</i> (10^8) <i>P. aeruginosa</i> (10^8) NT	unknown	good	(—)
3	59 F	chronic bronchitis	ischemic heart disease	200 × 3 × 14 8,400	NT (—)	unknown	excellent	(—)
4	44 M	chronic bronchitis	leukocytosis	200 × 3 × 14 8,400	<i>S. pneumoniae</i> (10^8) <i>M. catarrhalis</i> (10^6) <i>S. pneumoniae</i> (10^8)	partially eliminated	poor	(—)
5	43 F	chronic bronchitis	chronic rheumatoid arthritis	200 × 3 × 14 8,400	NT <i>S. pneumoniae</i> (8×10^7)	unknown	fair	(—)
6	69 F	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis hypertension	200 × 3 × 15 9,000	<i>S. pneumoniae</i> (10^6) <i>M. catarrhalis</i> (5×10^6) <i>P. multocida</i> (8×10^7) NF	eradicated	fair	(—)
7	28 F	acute bronchitis	obesity	100 × 3 × 14 4,200	NF NF	unknown	fair	(—)
8	59 F	acute bronchitis	cardiomegaly liver dysfunction	100 × 3 × 14 4,200	NF NF	unknown	poor	(—)
9	19 M	acute bronchitis	—	200 × 2 × 12 4,800	NF NF	unknown	good	(—)
10	42 F	bronchiectasis	ischemic heart disease	200 × 2 × 9 3,600	<i>S. pneumoniae</i> (7×10^7) <i>M. catarrhalis</i> (10^5) NT	unknown	good	(—)
11	39 F	bronchiectasis	primary immuno deficiency	200 × 3 × 14 8,400	<i>S. pneumoniae</i> (10^7) (—)	eradicated	excellent	(—)
12	54 F	bronchiectasis	climacteric syndrome	200 × 3 × 14 8,400	NT NF	unknown	good	(—)
13	59 F	bronchiectasis	—	200 × 3 × 14 8,400	NF NF	unknown	good	(—)
14	54 F	diffuse panbronchiolitis	chronic sinusitis eczema	200 × 3 × 6 3,600	<i>P. aeruginosa</i> (3×10^7) NT	unknown	good	(—)
15	69 M	pulmonary emphysema	bronchial asthma	200 × 3 × 14 8,400	<i>M. catarrhalis</i> (10^8) NF	eradicated	good	(—)

NF: normal flora NT: not tested WPW: Wolff-Parkinson-White syndrome

善したため「有効」と判定した。

症例3は59歳女性の慢性気管支炎症例で、咳・痰が増加し *Staphylococcus aureus* や *H. influenzae* の感染を繰り返していたが、感冒罹患後急性増悪し、FC/TA-CTMで一時症状改善したが、喀痰培養で *H. influenzae* が存続したため、経過観察中であった。しかし、症状が再発したため本剤200mgを1日3回14日間投与したところ、咳・痰および呼吸困難が3日後には改善したため「著効」と判定した。

症例4は44歳男性の慢性気管支炎症例で、咳・痰が増加し喀痰培養で *S. pneumoniae* (10^8 CFU/ml) および *M. catarrhalis* (10^6 CFU/ml) が検出されたため、本剤200mgを1日3回14日間投与したところ、*M. catarrhalis* は除菌されたが *S. pneumoniae* (10^8 CFU/ml) は存続し、咳・痰などの症状および白血球数が不変のため「無効」と判定した。

症例5は43歳女性の慢性気管支炎症例で、咳・痰が

増加し咽頭痛が出現したため、本剤200mgを1日3回14日間投与したところ、CRPが少し上昇したが、咳、咽頭痛および赤沈がやや改善したため「やや有効」と判定した。

症例6は69歳女性の慢性気管支炎症例で、感冒罹患後痰膿性化し、喀痰培養により *S. pneumoniae* (10^6 CFU/ml)、*M. catarrhalis* (5×10^6 CFU/ml) および *Pasteurella multocida* (8×10^7 CFU/ml) が検出されたため、本剤200mgを1日3回15日間投与したところ、起炎菌は全て消失したが、喀痰性状および白血球数がやや改善にとどまったため「やや有効」と判定した。

症例7は28歳女性の急性気管支炎症例で、咳・痰が増加し発熱したため、本剤100mgを1日3回14日間投与したところ、症状は不変であったが、白血球数、血沈およびCRPがやや改善したため「やや有効」と判定した。

症例8は59歳女性の急性気管支炎症例で、感冒罹患後咳嗽・痰が持続したため、本剤100mgを1日3回14日間

Table 2. Laboratory findings before and after administration of pazufloxacin

Case no.	B A	RBC (10^4 /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cre (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (1 hr)
1	B	380	12.2	36.1	4500	0	19	10	122	400	10	0.5	0.1	40
	A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	B	473	15.0	45.0	6100	0	16	17	126	387	16	0.7	0.4	10
	A	506	16.1	48.1	6200	3	20	15	139	407	15	0.8	0.7	21
3	B	443	13.5	40.0	6700	0	16	9	109	321	16	0.6	0.3	17
	A	ND	ND	ND	ND	ND	18	15	119	337	14	0.6	0.2	4
4	B	503	15.3	45.2	12700	1	19	17	103	343	12	0.6	0.1	2
	A	514	15.5	46.8	10500	4	28	28	104	379	13	0.8	0.4	2
5	B	491	13.4	40.5	6800	3	17	18	125	374	13	0.5	0.7	31
	A	494	13.5	40.5	4500	3	16	16	118	407	14	0.5	1.2	21
6	B	414	13.1	39.1	9000	1	21	10	112	387	23	0.5	0.3	20
	A	427	13.5	40.9	7900	0	13	3	105	443	16	0.5	2.2	30
7	B	502	14.5	44.4	9800	2	18	20	92	401	10	0.5	1.5	27
	A	484	14.1	42.7	9000	3	21	17	69	406	7	0.6	0.4	22
8	B	432	12.9	38.9	5500	5	30	42	163	353	15	0.7	0.3	32
	A	407	12.4	37.2	4800	6	31	27	130	388	12	0.6	0.3	ND
9	B	517	16.8	50.6	10800	2	21	16	133	356	24	0.8	0.1	ND
	A	497	16.2	48.1	6900	3	18	16	110	350	18	0.8	0.1	1
10	B	438	13.8	41.1	6400	3	13	9	115	327	16	0.5	0.2	4
	A	447	14.2	42.6	5000	0	12	5	105	335	15	0.5	0.2	3
11	B	510	13.1	39.9	7600	0	16	11	103	348	13	0.5	13.8	47
	A	470	12.2	37.8	4500	1	13	5	99	354	12	0.6	0.4	10
12	B	407	12.9	37.7	4700	0	71	97	139	511	19	0.5	0.3	21
	A	426	13.2	39.5	4400	0	34	45	121	435	16	0.6	0.2	16
13	B	390	12.2	36.7	7400	0	22	21	149	455	10	0.5	1.7	49
	A	408	12.5	38.5	5400	5	30	27	118	448	15	0.6	0.2	26
14	B	457	13.5	41.3	7000	3	36	49	129	470	11	0.3	4.6	27
	A	470	14.2	43.0	5200	5	26	25	124	557	7	0.4	0.5	6
15	B	448	14.5	44.7	6400	4	35	16	123	350	14	0.7	5.2	38
	A	442	14.5	44.2	5300	8	39	17	140	385	14	0.8	3.5	34

B: before treatment A: after treatment ND: not done

投与したところ、微熱が平熱化したほかは、症状の改善がみられなかったため「無効」と判定した。

症例9は19歳男性の急性気管支炎症例で、感冒罹患後鼻水、咳および胸痛が出現し微熱も続いたため、本剤200mgを1日2回12日間投与したところ、咳・痰の消失、解熱および白血球数が正常化したため「有効」と判定した。

症例10は42歳女性の気管支拡張症の症例で、咽頭痛、嘔声および咳・痰が出現し、喀痰培養で *S. pneumoniae* (7×10^7 CFU/ml), *M. catarrhalis* (10^5 CFU/ml) が検出されたため、本剤200mg 1日2回9日間投与したところ、咳・痰および鼻汁が改善したため「有効」と判定した。

症例11は39歳女性の気管支拡張症の症例で、感冒罹患後発熱、咳・痰の増加、膿性痰、咽頭痛および発汗が出現し、喀痰培養により *S. pneumoniae* (10^7 CFU/ml) が検出されたため、本剤200mg 1日3回14日間投与したところ、起炎菌は消失し、3日後に解熱、投与終了時までは咳・痰消失および赤沈、CRPが正常化したため「著効」と判定した。

症例12は54歳女性の気管支拡張症の症例で、感冒罹患後近医を受診し治療するも、喀痰が増加し、のどのしめつけ感が出現し、症状が改善しないために、当科を受診した。本剤200mg 1日3回14日間投与したところ、咳消失、痰減少および赤沈改善したために「有効」と判定した。

症例13は59歳女性の気管支拡張症の症例で、咳出現後近医で治療し一時改善したが、再び喀痰も伴うようになったために、本剤200mg 1日3回14日間投与したところ、咳嗽・胸痛やや改善、胸部ラ音消失および赤沈、CRPが正常化したために「有効」と判定した。

症例14は54歳女性のびまん性汎細気管支炎二次感染の症例で、感冒罹患後咽頭痛、息切れ出現、咳・痰増加し、喀痰培養により *P. aeruginosa* (3×10^7 CFU/ml) が検出されたため、本剤200mg 1日3回6日間投与したところ、呼吸困難、赤沈およびCRPが改善したため「有効」と判定した。

症例15は69歳男性の肺気腫二次感染の症例で、感冒罹患後頭痛、鼻汁出現し、喀痰培養により *M. catarrhalis* (10^8 CFU/ml) が検出されたため、本剤200mg 1日3回14日間投与したところ、起炎菌は消失し、痰減少および咳、CRPがやや改善したために「有効」と判定した。

本剤投与中には副作用および臨床検査値異常変動は全例において認められなかった。

2. 基礎的検討

Table 3にPZFXの *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* に対するMICの分布範囲(MIC range), 50%阻止値(MIC₅₀) および90%阻止値(MIC₉₀)を対照薬の結果と共に示した。

S. pneumoniae 83株に対するPZFXのMIC₅₀ およびMIC₉₀はCPFXの2倍、TFLXの16倍劣っていた。*M. catarrhalis* 52株に対してPZFXはTFLXと同程度に優れており、MIC₉₀はCPFXの2倍、OFLXの4倍優れていた。*H. influenzae* 52株に対してPZFXはMIC₅₀ではTFLX, CPFX, OFLXと同等で、MIC₉₀はOFLXより2倍優れていた。*P. aeruginosa* 52株に対してPZFXのMIC₅₀はTFLX及びCPFXと同等で、MIC₉₀は他の3剤より優れていた。

Ⅲ. 考 察

今回、呼吸器感染症患者15例にPZFXの経口投与を試み、その臨床的有用性を検討するとともに、臨床分離株に対する抗菌力も評価した。

Table 3. Comparative antibacterial activity of antibiotics against four species isolated from patients with respiratory tract infections

Organisms*	Antibiotics	MIC range (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)
<i>S. pneumoniae</i> (83)	pazufloxacin	1.56 ~ >25	3.13	6.25
	tosufloxacin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
	ciprofloxacin	0.78 ~ 25	1.56	3.13
<i>M. catarrhalis</i> (52)	pazufloxacin	≦0.05 ~ 3.13	≦0.05	≦0.05
	tosufloxacin	≦0.05 ~ 1.56	≦0.05	≦0.05
	ciprofloxacin	≦0.05 ~ 3.13	≦0.05	0.1
	ofloxacin	0.1 ~ 6.25	0.1	0.2
<i>H. influenzae</i> (52)	pazufloxacin	≦0.05 ~ 3.13	≦0.05	≦0.05
	tosufloxacin	≦0.05 ~ 0.78	≦0.05	≦0.05
	ciprofloxacin	≦0.05 ~ 0.39	≦0.05	≦0.05
	ofloxacin	≦0.05 ~ 1.56	≦0.05	0.1
<i>P. aeruginosa</i> (52)	pazufloxacin	≦0.1 ~ >100	0.78	50
	tosufloxacin	≦0.1 ~ >100	0.78	>100
	ciprofloxacin	≦0.1 ~ >100	0.78	>100
	ofloxacin	0.2 ~ >100	3.13	>100

*: number in parenthesis show the number of strains.

15例における臨床成績をみると、有効以上が10例で、有効率は66.7%であり、これは今までのニューキノロン薬の臨床試験成績⁶⁻¹³⁾に優るとも劣らない成績であった。細菌学的効果判定可能な分離菌 *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* 各々3株, *P. multocida* 1株のうち *S. pneumoniae* 1株を除いて全て消失し、消失率は6/7であった。*S. pneumoniae*が存続した症例は症状も改善されず、無効と判定した。副作用および臨床検査値異常変動は全例において認められず、安全性は高いものと思われる。

S. pneumoniae, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* に対する PZFX の抗菌力を TFLX, CPMX および OFLX と比較したところ, *M. catarrhalis* および *H. influenzae* については MIC₉₀ が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と優れていた。また, *S. pneumoniae* に対する MIC₅₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。一方, 本剤は優れた体内動態を示すことが報告されている³⁾。これらのことから今回の臨床試験において, *M. catarrhalis* の消失率が 3/3 であり, *S. pneumoniae* のそれが 2/3 であったことは妥当な結果であろう。

以上の結果より, 本剤は呼吸器感染症患者において有用性を発揮するものと思われる。

文 献

- 1) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293 ~ 2303, 1992
- 2) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384 ~ 392, 1993
- 3) 熊澤浄一, 小林宏行: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-3761, 福岡, 1994
- 4) 西岡きよ: 喀痰の一般細菌検査。検査と技術 7: 221~227, 1979
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) 佐藤清紀, 小西一樹, 西岡きよ, 佐藤裕子, 丹野恭夫, 樋渡奈奈子, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症に対する DL-8280 の臨床的評価。 *Chemotherapy* 32(S-1): 173~177, 1984
- 7) 井田士朗, 樋渡奈奈子, 滝島 任: 呼吸器感染症に対する AT-2266 の臨床試験成績。 *Chemotherapy* 32(S-3): 381~384, 1984
- 8) 大野 勲, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任: 呼吸器感染症における BAYo-9867 (ciprofloxacin) の臨床試験成績。 *Chemotherapy* 33(S-7): 220~225, 1985
- 9) 井田士朗, 進藤百合子, 滝島 任: 呼吸器感染症における NY-198 の臨床試験成績。 *Chemotherapy* 36(S-2): 480~485, 1988
- 10) 真宗るり子, 大野 勲, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症における T-3262 の臨床的評価。 *Chemotherapy* 36(S-9): 368~373, 1988
- 11) 丹野恭夫, 三浦康子, 滝島 任, 杉山正春, 工藤国夫, 石井宗彦, 高橋 誠: 呼吸器感染症に対する ciprofloxacin の臨床的検討。 *化学療法の領域* 7: 103~107, 1991
- 12) 大野 勲, 西岡きよ, 丹野恭夫, 荻原央子, 滝島 任: 呼吸器感染症における sparfloxacin の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 39(S-4): 213~218, 1991
- 13) 丹野恭夫, 西岡きよ, 佐藤るり子, 荻原央子, 佐藤裕子, 滝島 任: 呼吸器感染症に対する temafloxacin の臨床的検討。 *Chemotherapy* 41(S-5): 301~307, 1993

Fundamental and clinical studies of pazufloxacin in respiratory tract infections

Yasuo Tanno, Kiyu Nishioka and Kunio Shirato

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University

1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Pazufloxacin (PZFX), a newly synthesized pyridoncarboxylic acid antibacterial agent, was administered to 6 patients with chronic bronchitis, 4 with bronchiectasis, 3 with acute bronchitis, 1 with a secondary infection of diffuse panbronchiolitis and 1 with a secondary infection of pulmonary emphysema, at a single dose of 100 mg or 200 mg twice or three times daily for 6~15 days. The results were excellent in 2, good in 8, fair in 3 and poor in 2, with a total efficacy rate of 66.7%.

Among the causative organisms isolated, i.e., 3 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 3 strains of *Moraxella catarrhalis* and 1 strain of *Pasteurella multocida*, 2 strains of *S. pneumoniae*, 3 strains of *M. catarrhalis* and 1 strain of *P. multocida* were eradicated, with an eradication rate of 6/7.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed in any subjects.

The antimicrobial activity of PZFX against *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from respiratory tract infections in our department recent years, was compared with that of tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX) and ofloxacin (OFLX) [excluding *S. pneumoniae* in OFLX]. PZFX showed equal or superior antimicrobial activity against *M. catarrhalis*, *H. influenzae* and *P. aeruginosa*, compared with control drugs.