

内科領域感染症に対する pazufloxacin の基礎的・臨床的検討

島田 馨[#]・岡 慎一

東京大学医科学研究所感染症研究部

([#]現 東京専売病院内科*)

佐野靖之・宮本康文^{##}・荒井康男

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

(^{##}現 あそか病院アレルギー内科)

稲松孝思・深山牧子・増田義重

東京都老人医療センター感染症科

畠山 勤・石濱裕美子

東京都老人医療センター細菌検査室

経口キノロン系抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) の *Streptococcus pneumoniae* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、内科領域感染症20例について臨床的検討を行った。

1. PZFXの血液および喀痰・咽頭・耳漏等由来の *S. pneumoniae* に対するMICを寒天平板希釈法により測定し、他剤と比較検討した。

PZFXはPenicillin-sensitive *S. pneumoniae* (PSSP) に対してMIC₅₀, MIC₉₀が各々3.13 μg/ml, 6.25 μg/mlであり、Penicillin-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) に対しても同様であった。tosufloxacin (TFLX) のMIC₅₀, MIC₉₀はPSSPで0.2 μg/ml, 0.39 μg/ml, PISPで0.2 μg/ml, 0.2 μg/mlと、TFLXがPZFXに比べ4管ほど優れていた。Benzylpenicillin (PCG) の高度耐性株に対するPZFXのMICは3.13~6.25 μg/mlであり、PCG耐性株においてPZFXとPCGの間には交叉耐性は認められなかった。

2. 呼吸器感染症18例、尿路感染症2例の計20例にPZFXを1日300~600mg投与し、その有効性、安全性について検討した。臨床効果の評価可能症例は19例でその疾患別臨床効果は肺炎2/2、慢性気管支炎10/11、気管支喘息+感染4/4、肺気腫+感染1/1、腎盂腎炎1/1が有効以上で、有効率は94.7%(18/19)であった。起炎菌が同定されたのは3例で *Erwinia agglomerans* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株、および *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* が各々1株検出された。このうち、投与後検査を行えなかった *P. aeruginosa* 1株と存続した *E. agglomerans* 1株を除き全て消失した。副作用は20例全例が検討可能であり、1例において投与開始4日後に皮疹が認められ、本剤の投与を中止した。同症例にて臨床検査値異常として好酸球の上昇が認められた。

Key words : PZFX, 抗菌力, 呼吸器感染症

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社で開発された経口用キノロン系抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと良好な抗菌力を有し、好気性のグラム陰性菌の多くの菌種に対しては ciprofloxacin (CPFX) と同等以上の抗菌力を示す。また吸収は良く、血中半減期が短いものの、高い血中濃度が得られることが示されている¹⁻³⁾。

今回、我々は血液及び喀痰・咽頭・耳漏等より分離された *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力と内科領域感染症に対する臨床的有用性と安全性について検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 方法

対象の *S. pneumoniae* は1988年10月から1993年7月の間に分離された血液由来8株と1992年11月から1993年10月の間に分離された気道分泌物、耳漏、咽頭粘液等由来39株の計47株である。このうち後者の39株中11株はPCGに対するMICが0.1 μg/ml以上のPenicillin-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) であった。それ以外のMIC 0.1 μg/ml未満の36株は、Penicillin-sensitive *S. pneumoniae* (PSSP) であった。MICは日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じて寒天平板希釈法により測定した。対照薬剤として

tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX), benzylpenicillin (PCG), amoxicillin (AMPC), piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), minocycline (MINO), clarithromycin (CAM), imipenem (IPM)を用いた。

接種菌量は 10^6 cells/mlで行った。

2. 成績

分離されたPSSP 36株とPISP 11株に対するPZFX, TFLX, SPFX, PCG, AMPC, PIPC, CEZ, MINO, CAMおよびIPMの抗菌力を測定した結果をTable 1-1~1-2に示した。PZFXのMICはPSSPで $1.56 \sim > 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} , MIC_{90} は各々 $3.13 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。PISPでは $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} , MIC_{90} は各々 $3.13 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。各薬剤の MIC_{50} , MIC_{90} はPSSPでTFLX: $0.2 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$, SPFX: $0.2 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$, PCG: $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \mu\text{g/ml}$, AMPC: $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, PIPC: $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \mu\text{g/ml}$, CEZ: $0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.1 \mu\text{g/ml}$, MINO: $6.25 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$, CAM: $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$, IPM:

$\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であり、PISPではTFLX: $0.2 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml}$, SPFX: $0.2 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml}$, PCG: $0.1 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$, AMPC: $0.1 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$, PIPC: $0.39 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$, CEZ: $0.39 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$, MINO: $3.13 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$, CAM: $0.39 \mu\text{g/ml}$, $25 < \mu\text{g/ml}$, IPM: $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。PZFXと同じキノロン薬のTFLX, SPFXはPZFXに比べ4管ほどMICが優れていた。PCGのMICが $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性の3株に対するPZFXのMICは $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、PCG耐性株においてPZFXとPCGとの間には交叉耐性は認められなかった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1992年10月から1993年2月までに入院または外来を受診し、同意の得られた21~86歳(平均54.4歳), 男性8例, 女性12例の内科領域感染症患者20例を対象とした。

疾患の内訳は肺炎2例, 慢性気管支炎11例, 気管支喘息+感染4例, 肺気腫+感染1例, 腎盂腎炎2例であった。

Table 1-1. Antibacterial activities of pazufloxacin and other antibiotics against penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* (36)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$), 10^6 cells/ml													
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	25 <	50%	90%
Pazufloxacin							3	24	6	1	1	1	3.13	6.25
Tosufloxacin		1	8	17	8		1	1					0.2	0.39
Sparfloxacin			5	22	7		1	1					0.2	0.39
Benzylpenicillin	28	8											≤ 0.025	0.05
Amoxicillin	34	2											≤ 0.025	≤ 0.025
Piperacillin	32	2	2										≤ 0.025	0.05
Cefazolin		25	10	1									0.05	0.1
Minocycline		5	11					1	3	5	9	2	6.25	25
Clarithromycin	23	1			4	1				2	3	2	≤ 0.025	12.5
Imipenem	36												≤ 0.025	≤ 0.025

Table 1-2. Antibacterial activities of pazufloxacin and other antibiotics against penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae* (11)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$), 10^6 cells/ml													
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	25 <	50%	90%
Pazufloxacin								9	2				3.13	6.25
Tosufloxacin			4	7									0.2	0.2
Sparfloxacin			1	10									0.2	0.2
Benzylpenicillin			6	2			2	1					0.1	1.56
Amoxicillin	1	3	4		1	2							0.1	0.78
Piperacillin	1	2	1	1	2		1	3					0.39	3.13
Cefazolin			3	1	3	1		2	1				0.39	3.13
Minocycline			4		1			1	3		2		3.13	25
Clarithromycin	4				2	1				2		2	0.39	25 <
Imipenem	8		1	2									≤ 0.025	0.2

慢性気管支炎1例, 腎盂腎炎2例の3例より分離された7株が起炎菌と推定され, 慢性気管支炎の症例からは *Erwinia agglomerans* が検出された。腎盂腎炎の症例は *Pseudomonas aeruginosa* の単独菌感染および *P. aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* の複数菌感染であった。

投与方法は本剤の100mg錠を用い, 1回100ないし200mgとし, 1日3回食前又は食後経口投与した。投与期間は3~14日間で, 総投与量は900~6000mgであった。

臨床効果の判定は, 発熱, 咳嗽, 喀痰の量および性状などの臨床症状に加え, 胸部X線所見, 赤沈, CRP, 白血球数などの検査成績の推移により, 主治医が総合的に判断した。判定基準として, 臨床効果は本剤使用後3日以内に解熱傾向が現れ, 7日にはほぼ正常に復するとともに臨床症状も消失し, 検査所見も正常化したものを著

効(Excellent), それらの改善が数日遅れたものの投与終了時には正常に復したものを有効(Good), 臨床症状や検査所見の部分的改善は得られたが, 治癒には到らなかったものをやや有効(Fair), 改善が得られなかったものを無効(Poor)とした。細菌学的効果は起炎菌と推定された菌の消長より, 消失(Eradicated), 減少または一部消失(Decreased), 不変(Persisted), 菌交代(Replaced), および不明(Unknown)とした。なお, 安全性の検討として, 本剤の使用に際し, 臨床的自他覚症状による副作用を検討するとともに使用前後に可能な限り末梢血, 血液生化学検査, 尿検査等を実施し, 臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

2. 成績

症例の一覧をTable2に示す。肺炎の2例では著効1例, 有効1例であった。慢性気管支炎の11例では有効10例, 無効1例であり, 気管支喘息+感染の4例では全例有効,

Table 2-1. Clinical results of pazufloxacin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism*	CRP* (mg/dl)	ESR* (mm/h)	Effect		Side effect
			Underlying disease and complication	daily dose (mg x times)	duration (days)	total dose (mg)				clinical	bacteriological	
1	50	F	pneumonia —	200 x 3	10	6,000	NF ↓ (-)	15.18 ↓ 0.25	61 ↓ 35	excellent	unknown	—
2	26	F	pneumonia —	200 x 3	7	4,200	NF ↓ (-)	1.55 ↓ 0.25	57 ↓ 28	good	unknown	—
3	26	M	bronchial asthma with infection bronchial asthma	100 x 3	10	3,000	NF ↓ (-)	2.72 ↓ <0.25	3 ↓ ND	good	unknown	—
4	21	M	bronchial asthma with infection bronchial asthma	100 x 3	7	2,100	NF ↓ (-)	2.94 ↓ ND	5 ↓ ND	good	unknown	—
5	25	F	bronchial asthma with infection bronchial asthma	100 x 3	7	2,100	ND	0.41 ↓ 0.34	10 ↓ 8	good	unknown	—
6	41	M	bronchial asthma with infection bronchial asthma	100 x 3	14	4,200	NF ↓ (-)	0.60 ↓ <0.25	10 ↓ 5	good	unknown	—
7	69	F	chronic bronchitis bronchial asthma	100 x 3	7	2,100	NF ↓ (-)	1.19 ↓ 0.27	30 ↓ ND	good	unknown	—
8	66	F	chronic bronchitis —	100 x 3	14	4,200	<i>E. agglomerans</i> ↓ <i>E. agglomerans</i>	2.62 ↓ 0.34	6 ↓ 16	good	persisted	—
9	56	F	chronic bronchitis bronchial asthma	100 x 3	3	900	ND ↓ NF	0.96 ↓ 0.27	10 ↓ 5	good	unknown	—
10	78	F	chronic bronchitis bronchial asthma	200 x 3	7	4,200	NF ↓ NF	2.79 ↓ 0.51	24 ↓ 22	good	unknown	—

* before therapy NF: normal flora, ND: not done
after therapy

肺気腫+感染1例は有効であった。また、腎盂腎炎の2例については1例が著効、他の1例(症例20)については投与開始4日目に副作用のため投与を中止したが中止直後の尿検査を行えなかったため、判定不能とし、評価対象から除外した。呼吸器感染症18症例についてまとめると著効1例、有効16例、無効1例で有効率(著効+有効/症例数)は94.4%であり、尿路感染症を含めた全19症例では94.7%の有効率であった(Table 3)。細菌学的効果は検出菌7株のうち慢性気管支炎より分離された、*E. agglomerans*が存続したが、投与後検査を行えなかった*P. aeruginosa*を除き、他の5株は消失した。

副作用は症例20において投与開始4日後に皮疹が認められたため、本剤の投与を中止し、PIPC(2g/日)に変更

した。皮疹は、本剤投与中止2日後に無処置で消失した。また、この時点で白血球の分画を測定したところ(後投薬としてPIPC投与中)好酸球の上昇(0→8%(608/mm³))が認められた(Table 4)。

Ⅲ. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬であるPZFXはグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと良好な強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。さらに、高濃度、短時間作用時のPAEと殺菌力は低濃度、長時間作用時のそれに比べ、より強い効果を示す^{1,3)}。また、PZFXは他剤に比べ、半減期は短いものの投与後速やかに高い血中濃度が得られることにより優れた治療効果が期待される。今回私共の検討したPSSPとして分離された36株

Table 2-2. Clinical results of pazufloxacin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism*	CRP* (mg/dl)	ESR* (mm/h)	Effect		Side effect
			Underlying disease and complication	daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)				clinical	bacteriological	
11	69	M	chronic bronchitis	200 × 3	7	4,200	NF ↓ NF	4.98 ↓ 0.87	23 ↓ 12	good	unknown	—
			bronchial asthma									
12	72	F	chronic bronchitis	100 × 3	7	2,100	ND	6.15 ↓ 0.33	45 ↓ 30	good	unknown	—
			bronchial asthma, diabetes mellitus									
13	26	F	chronic bronchitis	200 × 3	10	6,000	NF ↓ ND	0.96 ↓ 0.27	9 ↓ 8	good	unknown	—
			bronchial asthma									
14	36	F	chronic bronchitis	100 × 3	12	3,600	ND	1.03 ↓ 3.18	40 ↓ 56	poor	unknown	—
			—									
15	68	F	chronic bronchitis	100 × 3	7	2,100	ND	2.59 ↓ 0.34	ND	good	unknown	—
			bronchial asthma									
16	72	M	chronic bronchitis	100 × 3	7	2,100	ND	2.70 ↓ ND	18 ↓ ND	good	unknown	—
			chronic hepatitis									
17	58	M	chronic bronchitis	200 × 3	7	4,200	NF ↓ ND	10.50 ↓ 0.68	96 ↓ 51	good	unknown	—
			hypertension, diabetes mellitus									
18	69	M	pulmonary emphysema with infection	100 × 3	7	2,100	ND	3.82 ↓ 0.52	18 ↓ 16	good	unknown	—
			pulmonary emphysema									
19	86	F	pyelonephritis	100 × 3	7	2,100	<i>M. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	8.1 ↓ 4.8	ND	excellent	eradicated	—
			neurogenic bladder, dementia									
20	73	M	pyelonephritis	100 × 3	3	900	<i>P. aeruginosa</i> ↓ ND	23.9 ↓ ND	ND	unknown	unknown	rash eosinophilia 0→8%
			prostatic hypertrophy sequelae of cerebral infarction									

* before therapy NF: normal flora, ND: not done
after therapy

Table 3. Clinical efficacy of pazufloxacin treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	2	1	1			2/2
Chronic bronchitis	11		10		1	10/11 (90.9)
Bronchial asthma with infection	4		4			4/4
Pulmonary emphysema with infection	1		1			1/1
Pyelonephritis	1	1				1/1
Total	19	2	16		1	18/19 (94.7)

Table 4. Laboratory findings before and after administration of treatment

Case no.	Before	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
	After										
1	B	390	12.7	13,100	0.5	29.7	15	27	92	9.5	0.7
	A	399	12.8	8,800	0.5	39.1	17	23	93	9.5	0.8
2	B	487	12.5	9,900	1.0	33.2	12	8	202	7.5	0.8
	A	487	12.4	9,500	1.5	53.6	11	9	118	7.7	0.7
3	B	512	16.1	7,900	3.5	31.9	16	9	87	7.1	0.8
	A	510	15.8	7,700	8.0	33.1	16	13	95	10.5	0.7
4	B	561	17.2	11,000	9.0	23.0	24	22	135	11.3	1.0
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	B	474	11.6	11,300	2.5	45.6	17	8	111	9.6	0.7
	A	430	10.5	10,600	0	55.6	17	10	120	10.2	0.6
6	B	458	14.3	4,500	0.6	20.7	21	19	119	8.3	0.8
	A	473	14.8	4,400	0.7	23.3	27	23	127	10.0	0.9
7	B	385	11.0	10,000	1.0	29.9	13	9	180	21.1	0.9
	A	351	10.3	6,800	2.9	32.8	13	9	157	13.8	0.6
8	B	520	16.2	5,500	1.7	24.4	25	40	—	9.8	0.6
	A	455	14.5	7,300	0.5	21.9	20	21	—	13.6	0.7
9	B	505	16.3	7,700	7.8	22.5	12	17	162	7.3	0.7
	A	511	16.2	8,000	7.0	23.6	—	—	—	—	—
10	B	435	13.5	8,400	1.0	18.8	9	11	137	13.1	0.9
	A	406	12.6	4,000	6.5	23.5	12	14	128	11.3	0.8
11	B	476	15.4	12,000	0.5	30.2	15	11	158	19.1	0.9
	A	466	15.2	13,800	1.0	35.6	13	11	184	19.4	1.0
12	B	480	13.4	3,700	1.0	23.7	25	36	99	18.9	0.8
	A	477	13.1	5,900	8.6	36.9	15	19	93	14.0	0.8
13	B	465	13.7	18,600	0	29.2	13	7	119	7.1	0.7
	A	436	12.9	8,200	1.0	28.5	13	6	101	9.5	0.6
14	B	557	15.0	17,000	0.5	36.4	14	30	167	15.2	0.6
	A	502	13.6	12,000	1.0	34.4	15	34	151	14.5	0.6
15	B	417	13.5	9,500	2.5	29.0	24	18	122	—	—
	A	444	14.0	6,600	0.5	31.7	18	12	122	—	—
16	B	461	14.2	8,500	2.9	22.3	72	87	304	24.2	1.2
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	B	480	15.2	7,500	1.0	27.9	24	19	180	11.7	1.1
	A	464	14.6	4,300	3.4	30.1	23	39	158	15.6	0.9
18	B	465	15.1	9,300	1.0	25.9	76	58	305	15.0	1.0
	A	459	14.6	8,000	1.5	37.3	33	47	309	13.8	0.8
19	B	293	10.2	8,800	0	—	11	5	114	26	1.3
	A	282	9.8	5,700	3.0	68.6	5	4	104	28	0.9
20	B	429	12.9	14,500	0	17.0	12	3	79	21	0.8
	A	392	11.8	11,900	8.0*	16.8	13	5	85	—	—

B: before A: after

* Data performed in the course treatment (PIPC).

のPZFXのMICは1.56～>25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は各々3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。PISPとして分離された11株ではMICは3.13～6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は各々3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。本剤は良好な抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを持つものの、グラム陽性菌のStreptococcus属に対してのみ抗菌力が若干弱いことはすでに示されている^{1,3)}。今回の我々の検討においても同様の結果を示した。また、昨今、S. pneumoniaeに対し、Penicillin耐性が問題となっているが⁵⁾、PCGのMICが1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株に対するPZFXのMICは3.13～6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でPZFXの感受性は変化が認められず、PCG耐性株においてPZFXとPCGの間には交叉耐性は認められなかった。In vitroの抗菌力だけをみるとPZFXはTFLX、SPFXに劣っていると言わざるを得ないが、PZFXを200mg単回投与した際の最高血中濃度は臨床第I相試験の結果より、平均値で約3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり²⁾、高い血中濃度が得られること、および組織移行も良好なことが知られており³⁾、感受性株および耐性株にかかわらず、対応できるものと期待される。次に臨床的検討では内科領域感染症20例に本剤を1日に300mg又は600mgを3回に分けて投与した。臨床効果は投与量で差は認められず、評価可能な19例において無効の1例を除き全て有効以上であったことは、投与症例が中等症以下であったことを考慮しても満足すべき臨床効果と考えられた。

細菌学的効果は分離菌株7株中、投与後未検査の1株を除き5株が消失した。分離菌は全てグラム陰性菌であった。今回、基礎的検討を行ったStreptococcus属は検出されず、基礎の結果と比較はできなかったが、分離されたグラム陰性菌に関しては良好な結果が得られ、これは本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力を反映した結果であ

ると考えられた。

安全性については1例において皮疹が認められ、本剤中止後2日後に消失した。消失時に好酸球の増多が認められ、本剤中止後PIPCを投与中の採血ではあるが症状と併せて本剤との因果関係は多分ありと考えられた。その他の副作用は認められなかった。また、臨床検査値異常は好酸球の増多が症例3および12において認められたが、基礎疾患の気管支喘息によるもので本剤との因果関係はなしと考えた。

以上の結果よりPZFXは内科領域感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Tai M, Nakagawa S and Tsuda H: Pharmacokinetics and safety of T-3761 in healthy volunteers. 32nd ICAAC. Anaheim, California, Oct. 11～14, 1992
- 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) 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
- 5) 紺野昌俊, 他(ペニシリン耐性肺炎球菌研究会): 本邦におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出状況。第42回日本化学療法学会 演題要旨集。No. 32福岡, 1994

Basic and clinical studies on pazufloxacin in internal medicine

Kaoru Shimada[#] and Shinichi Oka

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo
4-6-1 Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

([#] Present address: Department of Internal Medicine, Tokyo Senbai Hospital)

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto^{##} and Yasuo Arai

Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

(^{##} Present address: Department of Allergy and Internal Medicine, Asaka Hospital)

Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama and Yoshishige Masuda

Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Tsutomu Hatakeyama and Yumiko Ishihama

Department of Bacteriology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The minimum inhibitory concentration (MIC) of pazufloxacin (PZFX) for *Streptococcus pneumoniae* was determined. The therapeutic efficacy on respiratory and urinary tract infections were also evaluated. The results were as follows:

1. The MIC of PZFX for *S. pneumoniae* isolated from blood, sputum, pharyngeal secretion and otorrhea was determined by agar plate dilution method and compared with those of other drugs. The MIC₅₀ and MIC₉₀ of PZFX against both penicillin-sensitive *S. pneumoniae* (PSSP) and penicillin-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) were 3.13 $\mu\text{g/ml}$ and 6.25 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The MIC₅₀ and MIC₉₀ of tosufloxacin (TFLX) against PSSP were 0.2 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and those against PISP were 0.2 $\mu\text{g/ml}$ and 0.2 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Thus, it was found that the antimicrobial activity of TFLX against both PSSP and PISP was four times stronger than that of PZFX. The MIC of PZFX against strains which were highly resistant to PCG ranged from 3.13 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$. There was no cross resistance between PZFX and PCG in PISP.

2. PZFX was administered to 18 patients with respiratory tract infections and 2 patients with urinary tract infections. The clinical effects could be evaluated in 19 patients except one with pyelonephritis. Excellent or good clinical response was obtained in 2 of 2 patients with pneumonia, 10 of 11 patients with chronic bronchitis, 4 of 4 patients with bronchial asthma with infection, one patient with pulmonary emphysema with infection and one patient with pyelonephritis, with an overall efficacy rate of 94.7% (18/19). Causative bacteria were identified in 3 patients. At the end of the therapy, *Erwinia agglomerans* persisted in a patient with chronic bronchitis. In another patient with pyelonephritis, all the strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* were eradicated. Bacteriological effect remained unknown in a patient with pseudomonas urinary tract infection who was excluded from clinical evaluation. With regard to side effect, an eruption accompanied with eosinophilia was observed in a patient on the fourth day of the treatment, and the drug was withdrawn.