

Pazufloxacinに関する基礎的・臨床的検討

大石 明・中村守男・青崎 登・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科*

Pazufloxacin (PZFX)は新しく開発されたニューキノロン系合成抗菌薬であり、本剤について基礎的・臨床的検討を行った。

14菌種340株に対する本剤および対照薬8種のMICを測定した。

グラム陽性菌のうち、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*に対する本剤のMIC₉₀は、それぞれ0.20μg/ml, 12.5μg/ml, 0.39μg/mlとtosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX)に次ぐ抗菌力であった。その他のグラム陽性菌では対照薬に比して抗菌力はやや弱かった。

グラム陰性菌では、*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*に対する本剤のMIC₉₀は≤0.025μg/mlと優れた抗菌力を示し、その他のグラム陰性菌ではTFLXと同等の抗菌力であった。また、imipenem (IPM) およびgentamicin (GM)にそれぞれ6.25μg/ml, 25μg/ml以上のMICを示した*Pseudomonas aeruginosa*に対し本剤のMIC₉₀はそれぞれ3.13μg/mlで対照薬より優れた抗菌力であった。

臨床検討では、呼吸器感染症11例、尿路感染症2例を対象とし、臨床効果は著効3例、有効10例であり有効率は100%であった。菌が検出された3例は全て除菌された。副作用は1例に頭痛、嘔気が認められた。臨床検査値の変動はGOT, GPT, ALP, γ-GTP, LAPの上昇が1例に認められた。

Key words : PZFX, 抗菌力, 呼吸器感染症

Pazufloxacin (PZFX)は富山化学工業(株)総合研究所で創成され、富山化学工業(株)と(株)ミドリ十字で共同開発中の経口用ニューキノロン系合成抗菌薬であり、化学構造上、ピリドベンゾオキサジンの3位にメチル基、6位にカルボキシル基、9位にフッ素原子、10位に1-アミノシクロプロピル基を有する¹⁾。本剤はグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、ほとんどの菌種においてofloxacin (OFLX)と同等かより強い抗菌活性を有している²⁾。

今回、我々は本剤の基礎的および臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

1) 測定菌株および測定方法

当院において平成元年から平成4年の間に臨床分離された保存株methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA 20株), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA 20株), *Staphylococcus epidermidis* (20株), *Streptococcus pyogenes* (20株), *Streptococcus pneumoniae* (20株), *Enterococcus faecalis* (20株), *Moraxella catarrhalis* (20株), *Haemophilus influenzae* (20株), *Escherichia coli* (20株), *Klebsiella pneumoniae* (20株), *Citrobacter freundii* (20株),

Enterobacter cloacae (20株), *Acinetobacter calcoaceticus* (20株), *Xanthomonas maltophilia* (20株), *Pseudomonas aeruginosa* (20株), imipenem (IPM)にMIC6.25μg/ml以上の*P. aeruginosa* (20株), gentamicin (GM)にMIC25μg/ml以上の*P. aeruginosa* (20株)の14菌種340株を用い、栄研化学株式会社検査課にて、本剤および対照薬としてOFLX, ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX), ceftazidime (CAZ), IPM, GMのMICを、日本化学療法学会標準法²⁾に従い寒天平板希釈法で同時に測定し比較検討した。

測定培地はMueller-Hinton-S寒天培地(栄研)を用いたが、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*には5%ヒツジ血液寒天として、*M. catarrhalis*, *H. influenzae*にはチョコレート寒天培地(5%ヒツジ血液)として用いた。接種菌量は10⁶cells/mlとした。

2. 臨床的検討

1) 対象

平成4年9月から平成5年3月までの間に当院内科を受診し同意の得られた呼吸器感染症患者13例、尿路感染症患者2例を対象とした。

2) 方法

本剤の用法用量は、1回100~200mgを1日2~3回食

後経口投与した。また投与期間は原則として3~14日間としたが、症状の推移により必要に応じて適宜変更した。

3) 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の自覚症状の改善の他、白血球数、血沈、CRPの検査成績と細菌学的効果より総合的に判断し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に、また臨床効果の判定出来ない症例については「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長により、「消失」、「減少または部分消失」、「不変」、「菌交代」の4段階に、また細菌学的効果の判定出来ない症例については「判定不能」とした。

4) 副作用、臨床検査値異常の検討

本剤投与前後の自・他覚的副作用の有無、臨床検査値の変動について検討した。

II. 結 果

1. 抗菌力

本剤および8種類の対照薬のMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示した。

MSSAに対する本剤のMICは0.10 μ g/mlから0.20 μ g/mlに分布し、MIC₅₀は0.10 μ g/ml、MIC₉₀は0.20 μ g/mlでTFLX, SPFX, IPMより抗菌力は弱い³⁾が、OFLX, CPFXなどより優れた成績であった。

MRSAに対し本剤のMICは0.20 μ g/mlから25 μ g/mlに分布し、MIC₅₀は6.25 μ g/ml、MIC₉₀は12.5 μ g/mlでTFLXよりそれぞれ1管劣っていたが、SPFX, LVFXと同等の成績でOFLX, CPFXその他の対照薬よりは優れていた。

*S. epidermidis*に対し本剤のMICは0.20 μ g/mlから0.78 μ g/mlに分布し、MIC₅₀は0.20 μ g/mlでIPM, TFLX, SPFXに次ぐ成績であり、MIC₉₀は0.39 μ g/mlでOFLX, LVFX, CAZ, GMより優れていた。

*S. pyogenes*に対し本剤のMIC₅₀, MIC₉₀はともに1.56 μ g/mlであったが、対照薬に比べ抗菌力は弱かった。

*S. pneumoniae*に対し本剤のMIC₅₀, MIC₉₀は3.13 μ g/mlで、GMと同じ成績を示したが、他の対照薬に比べ抗菌力は弱い成績であった。

*E. faecalis*に対して本剤のMICは0.39 μ g/mlから3.13 μ g/mlに分布し、TFLX, SPFX, LVFX, IPMよりやや劣る成績を示したが、OFLX, CPFXと同等の抗菌力であった。

*M. catarrhalis*に対し本剤のMIC₅₀は \leq 0.025 μ g/ml、MIC₉₀は0.05 μ g/mlを示し、対照薬のニューキノロンと同様に優れた成績であった。

*H. influenzae*における本剤のMICは全株とも \leq 0.025 μ g/mlであり、OFLX, CPFX, TFLX, SPFX, LVFXと同様に抗菌力は大変優れていた。

*E. coli*に対し本剤のMIC₅₀, MIC₉₀とも \leq 0.025 μ g/mlを示し、OFLX, TFLX, SPFXと同等の優れた成績であった。

*K. pneumoniae*に対する本剤のMICは、TFLX, SPFXと

同じ \leq 0.025 μ g/mlから0.78 μ g/mlに分布し、MIC₅₀は0.05 μ g/ml、MIC₉₀は0.39 μ g/mlでTFLXに次いで優れた抗菌力を示した。

*C. freundii*に対し \leq 0.025 μ g/mlから0.10 μ g/mlの範囲に本剤のMICは分布し、MIC₅₀は \leq 0.025 μ g/mlでTFLXと、MIC₉₀は0.10 μ g/mlでCPFXと同等な優れた成績を示し、他のニューキノロンなどの対照薬に比べ優れた抗菌力であった。

*E. cloacae*に対する本剤のMICは \leq 0.025 μ g/mlから3.13 μ g/mlに分布し、MIC₅₀は \leq 0.025 μ g/ml、MIC₉₀は0.39 μ g/mlを示し検討薬剤の中で最も優れた成績であった。

*A. calcoaceticus*での本剤のMIC₅₀は3.13 μ g/ml、MIC₉₀は6.25 μ g/mlを示し、TFLX, SPFXより若干劣る成績であったが、OFLX, CPFXより優れた抗菌力を示した。

*X. maltophilia*に対する本剤のMICは0.10 μ g/mlから12.5 μ g/mlに分布し、MIC₅₀は0.39 μ g/mlでTFLX, SPFXのMIC₅₀ 0.05 μ g/mlより劣っているが³⁾、OFLX, CPFX, LVFX, IPMと同等の抗菌力を示した。

*P. aeruginosa*に対し本剤は0.10 μ g/mlから1.56 μ g/mlの範囲のMICを示し、MIC₅₀は0.39 μ g/ml、MIC₉₀は0.78 μ g/mlとCPFX, TFLXと同等の抗菌力を示し、OFLX, SPFX, LVFXより優れた成績であった。

IPMに6.25 μ g/ml以上の、またGMに25 μ g/ml以上のMICを示した*P. aeruginosa*に対する本剤のMIC₅₀はそれぞれ0.78 μ g/ml、MIC₉₀はそれぞれ3.13 μ g/mlの抗菌力を示し、対照薬に比べ本剤が最も優れた成績であった。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果

検討症例の概要をTable 2に示した。症例の内訳は、咽喉頭炎7例、急性気管支炎3例、呼吸器感染症の二次感染3例、急性腎盂腎炎1例、膀胱炎1例の合計15例であった。性別は男性4例、女性11例で、年齢は19歳から79歳であり、70歳以上の患者は7例で約半数と多かった。

各疾患の感染症重症度は、軽症10例、中等症5例であった。本剤の投与量は1回100~200mg、投与回数は1日1~3回で、投与期間は1~14日間であった。

臨床効果は、1錠服用後患者の意志により服薬中止した1例(症例No. 6)と、2日以後来院せず(症例No. 7)の1例を除いた13例について判定した。

呼吸器感染症11例中著効2例、有効9例で無効例は無く、全例有効以上であった。疾患別に見ると咽喉頭炎では著効1例、有効4例、急性気管支炎では著効1例、有効2例、呼吸器感染症の二次感染は3例とも有効であった。また尿路感染症の症例No. 14は、菌の検出は出来なかったが、悪寒、せんりつを伴う39 $^{\circ}$ Cの発熱があり、腰痛、頻尿を訴えたので急性腎盂腎炎と診断し、本剤投与6日間で著明に改善を見たので著効と判定した。膀胱炎の1例は有効であった。判定可能な13例は全て有効以上で、

Table 1-1. Antibacterial activity of pazufloxacin and reference antibiotics against clinical isolates

Isolated organisms (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	pazufloxacin	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
	ofloxacin	0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
	tosufloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	sparfloxacin	≤ 0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	levofloxacin	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	ceftazidime	0.10 ~ 50	6.25	6.25
	imipenem	≤ 0.025 ~ 0.20	≤ 0.025	≤ 0.025
	gentamicin	0.05 ~ 25	0.20	0.39
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	pazufloxacin	0.20 ~ 25	6.25	12.5
	ofloxacin	0.39 ~ 100	12.5	50
	ciprofloxacin	0.39 ~ 100	25	25
	tosufloxacin	≤ 0.025 ~ 12.5	3.13	6.25
	sparfloxacin	0.10 ~ 25	6.25	12.5
	levofloxacin	0.20 ~ 50	6.25	25
	ceftazidime	> 100	> 100	> 100
	imipenem	12.5 ~ 100	50	100
	gentamicin	0.20 ~ 100	0.20	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (20)	pazufloxacin	0.20 ~ 0.78	0.20	0.39
	ofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.20 ~ 6.25	0.20	0.39
	tosufloxacin	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.20
	sparfloxacin	0.10 ~ 0.78	0.10	0.20
	levofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.20	0.78
	ceftazidime	0.78 ~ 100	6.25	25
	imipenem	≤ 0.025 ~ 25	≤ 0.025	0.39
	gentamicin	0.05 ~ 50	6.25	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	pazufloxacin	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	tosufloxacin	≤ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	sparfloxacin	0.10 ~ 0.39	0.39	0.39
	levofloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39
	ceftazidime	0.05 ~ 3.13	0.10	1.56
	imipenem	≤ 0.025 ~ 0.10	≤ 0.025	0.05
	gentamicin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	pazufloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	ofloxacin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	sparfloxacin	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	levofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 3.13	0.10	0.78
	imipenem	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
	gentamicin	0.20 ~ 3.13	3.13	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> (20)	pazufloxacin	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	ofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	sparfloxacin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.78
	levofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	ceftazidime	3.13 ~ > 100	> 100	> 100
	imipenem	0.10 ~ 12.5	0.78	1.56
	gentamicin	0.20 ~ > 100	1.56	12.5

Table 1-2. Antibacterial activity of pazufloxacin and reference antibiotics against clinical isolates

Isolated organisms (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Moraxella catarrhalis</i> (20)	pazufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	ofloxacin	0.05 \sim 0.20	0.10	0.10
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	tosufloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	sparfloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	levofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 0.05$	0.05	0.05
	imipenem	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.10	0.10
	gentamicin	0.05 \sim 0.20	0.10	0.20
<i>Haemophilus influenzae</i> (20)	pazufloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	ofloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	ciprofloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	tosufloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	sparfloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	levofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.10	0.10
	imipenem	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.78	3.13
	gentamicin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> (20)	pazufloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	≤ 0.025
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	≤ 0.025
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	0.10
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	≤ 0.025	≤ 0.025
	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	≤ 0.025
	levofloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	0.05
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.10	0.20
	imipenem	0.05 \sim 0.39	0.20	0.39
	gentamicin	0.20 \sim 0.78	0.78	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	pazufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.39
	ofloxacin	0.10 \sim 3.13	0.20	0.78
	ciprofloxacin	0.05 \sim 1.56	0.05	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.20
	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.39
	levofloxacin	0.05 \sim 3.13	0.10	0.39
	ceftazidime	0.05 \sim 0.39	0.10	0.39
	imipenem	0.10 \sim 0.78	0.20	0.78
	gentamicin	0.20 \sim 1.56	0.20	0.39
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	pazufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	0.10
	ofloxacin	0.05 \sim 0.39	0.10	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.10$	0.05	0.10
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.20
	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.05	0.78
	levofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.05	0.20
	ceftazidime	0.20 \sim >100	50	100
	imipenem	0.10 \sim 0.78	0.39	0.39
	gentamicin	0.10 \sim 0.39	0.20	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	pazufloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	0.39
	ofloxacin	0.05 \sim 25	0.10	1.56
	ciprofloxacin	0.05 \sim 12.5	0.10	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	≤ 0.025	0.78
	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	3.13
	levofloxacin	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.10	1.56
	ceftazidime	0.05 \sim >100	12.5	100
	imipenem	0.20 \sim 1.56	0.39	0.78
	gentamicin	0.20 \sim 25	0.39	12.5

有効率(著効+有効)は100%であった。

細菌学的検討では、3例より4菌種分離され、分離された *Streptococcus* sp. *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. coli* は本剤投与により除菌された。

2) 安全性

副作用は症例No. 12の、頭痛、嘔気を訴えた1例に認められた。本症例は投与3日後に副作用が発現し、投与中止翌日より症状は軽快した。

投与前後の臨床検査の変動をTable 3に示した。臨床検査値の異常変動は症例No. 14の1例にGOT(投与期間

中に57IUに一過性に上昇)、GPT, ALP, γ -GTP, LAPの上昇を認めたのみであった。

III. 考 察

近年ニューキノロン薬の開発は大変著しく、その目的とするところは、グラム陽性菌に対する抗菌力の増強、吸収を良くすることによる高い血中濃度の確保、組織移行性の改善、光線過敏性や中枢神経毒性に対する安全性を高めることにある。

PZFXはグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、ほとんどの菌

Table 1-3. Antibacterial activity of pazufloxacin and reference antibiotics against clinical isolates

Isolated organisms (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (20)	pazufloxacin	0.05~6.25	3.13	6.25
	ofloxacin	0.78~25	3.13	12.5
	ciprofloxacin	0.20~50	3.13	12.5
	tosufloxacin	0.10~12.5	0.78	3.13
	sparfloxacin	0.05~12.5	0.78	3.13
	levofloxacin	0.20~12.5	3.13	3.13
	ceftazidime	0.39~>100	50	>100
	imipenem	3.13~>100	>100	>100
	gentamicin	1.56~>100	>100	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (20)	pazufloxacin	0.10~12.5	0.39	6.25
	ofloxacin	0.10~12.5	0.39	3.13
	ciprofloxacin	0.10~12.5	0.39	3.13
	tosufloxacin	≤ 0.025 ~1.56	0.05	1.56
	sparfloxacin	≤ 0.025 ~1.56	0.05	0.78
	levofloxacin	0.05~6.25	0.39	1.56
	ceftazidime	3.13~25	6.25	25
	imipenem	0.39~1.56	0.39	0.78
	gentamicin	0.78~>100	3.13	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	pazufloxacin	0.10~1.56	0.39	0.78
	ofloxacin	0.39~6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.20~1.56	0.39	0.78
	tosufloxacin	0.10~0.78	0.20	0.78
	sparfloxacin	0.20~3.13	0.78	1.56
	levofloxacin	0.39~3.13	0.78	1.56
	ceftazidime	1.56~50	3.13	50
	imipenem	1.56~3.13	3.13	3.13
	gentamicin	0.20~12.5	6.25	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20) Imipenem's MIC: ≥ 6.25 $\mu\text{g/ml}$	pazufloxacin	0.10~3.13	0.78	3.13
	ofloxacin	0.39~50	3.13	25
	ciprofloxacin	0.20~6.25	0.78	6.25
	tosufloxacin	0.10~12.5	0.78	6.25
	sparfloxacin	0.39~25	1.56	12.5
	levofloxacin	0.39~12.5	1.56	12.5
	ceftazidime	0.78~100	12.5	50
	imipenem	6.25~50	6.25	25
	gentamicin	0.20~>100	25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20) Gentamicin's MIC: ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$	pazufloxacin	0.20~12.5	0.78	3.13
	ofloxacin	0.39~50	3.13	50
	ciprofloxacin	0.20~25	0.78	6.25
	tosufloxacin	0.20~25	0.78	12.5
	sparfloxacin	0.39~25	3.13	25
	levofloxacin	0.39~50	1.56	12.5
	ceftazidime	0.78~100	3.13	50
	imipenem	1.56~50	6.25	25
	gentamicin	25~>100	25	>100

Table 2. Clinical efficacy of pazufloxacin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Severity	Treatment		Fever C°	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Sputum		Cough	Isolated organism	Efficacy		Side effect
				dose (mg × /day)	duration (days)					property	volume			bacteriological	clinical	
1	28 F	laryngopharyngitis	moderate	100 × 2	7	38.5 ↓ 36.5	4100 ↓ 4900	1.10 ↓ 0.45	18 ↓ 12	M ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ ND	unevaluable ↓ good	good	-
2	37 M	laryngopharyngitis	mild	100 × 2	6	37.1 ↓ 36.0	8100 ↓ 7900	0.40 ↓ 0.11	9 ↓ 3	- ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ NF	unevaluable ↓ excellent	excellent	-
3	73 F	laryngopharyngitis	mild	100 × 2	7	37.0 ↓ 36.2	7800 ↓ 5300	0.73 ↓ 0.00	39 ↓ 31	M ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ ND	unevaluable ↓ good	good	-
4	19 F	laryngopharyngitis	mild	100 × 2	8	37.5 ↓ 37.0	5600 ↓ 7400	0.60 ↓ 0.14	5 ↓ 5	PM ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ ND	unevaluable ↓ good	good	-
5	36 M	laryngopharyngitis	mild	100 × 2	7	36.8 ↓ 36.5	8500 ↓ 9200	2.75 ↓ 1.06	37 ↓ 24	- ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ NF	unevaluable ↓ good	good	-
6	54 F	laryngopharyngitis	mild	100 × 1	1	36.6	4600	2.06	32	M	+	+	NF	unevaluable	unevaluable	-
7	70 F	laryngopharyngitis	mild	100 × 2	2	37.0	6300	3.95	57	M	+	+	<i>H. influenzae</i> ↓ ND	unevaluable	unevaluable	unknown
8	55 F	acute bronchitis	moderate	200 × 2	14	40.4 ↓ 37.2	8400 ↓ 8900	1.2 ↓ 0.87	30	M ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ NF	unevaluable	good	-
9	79 F	acute bronchitis	moderate	100 × 2	14	37.6 ↓ 36.5	2800 ↓ 6000	4.79 ↓ 0.50	19 ↓ 19	PM ↓ -	+ ↓ -	+	<i>Streptococcus</i> sp. <i>K. oxyloca</i> ↓ (-)	eradicated	good	-
10	27 M	acute bronchitis	mild	100 × 2	7	38.3 ↓ 36.9	4900 ↓ 8500	1.03 ↓ 0.40	3 ↓ 1	- ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ NF	unevaluable	excellent	-
11	75 F	secondary infection to bronchial asthma	moderate	100 × 2	14	37.0 ↓ 36.5	4600 ↓ 5300	0.63 ↓ 0.60	16 ↓ 11	M ↓ -	+ ↓ -	+	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	eradicated	good	-
12	78 F	secondary infection to bronchial asthma	mild	200 × 3	5	37.3 ↓ 37.0	8100 ↓ 6100	1.61 ↓ 0.40	23 ↓ 25	M ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ NF	unevaluable	good	headache nausea
13	76 M	secondary infection to bronchial asthma	mild	200 × 3	14	36.5 ↓ 36.5	8500 ↓ 5100	0.00 ↓ 0.53	2 ↓ 18	M ↓ -	+ ↓ -	+	NF ↓ NF	unevaluable	good	-
14	49 F	acute pyelonephritis	moderate	200 × 3	6	38.6 ↓ 36.3	15600 ↓ 8800	23.71 ↓ 5.32	116 ↓ 102	- ↓ -	- ↓ -	-	ND ↓ ND	unevaluable	excellent	GOT, GPT ALP, γ-GTP LAP†
15	72 F	acute cystitis	mild	100 × 2	14	37.0 ↓ 36.7	9600 ↓ 4700	3.20 ↓ 0.70	2	- ↓ -	+ ↓ -	+	<i>E. coli</i> ↓ (-)	eradicated	good	-

NF: normal flora ND: not done

種においてOFLXと同等か、より強い抗菌力を示している¹⁾。

今回我々が検討した臨床分離保存株に対する本剤の抗菌力は、今まで検討されてきた成績を良く反映している。なかでも *H. influenzae*, *E. coli* に対する本剤の MIC₅₀, MIC₉₀ はともに $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であり、また *M. catarrhalis* に対する MIC₅₀ も $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力であった。MSSA, MRSA に対しては TFLX に劣るものの OFLX, CPFX より強い抗菌力であった。 *S. epidermidis*, *E. faecalis* のグラム陽性菌, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *A. calcoaceticus*, *X. maltophilia*, *P. aeruginosa* のグラム陰性菌では TFLX より若干抗菌力は劣るものの, OFLX, CPFX 等の対照薬と同等かそれ以上の優れた抗菌力であった。 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力は対照薬よりやや劣ったが, IPM に $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上, GM に $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す *P. aeruginosa* に対し本剤が最

も優れた MIC であったことは注目に値するものといえよう。

以上の点から、本剤は *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* に対する抗菌力は対照薬である他のキノロン薬より若干劣るものの、その他のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対しては同等又は同等以上の抗菌力を示し、開発の意図の1つである抗菌力の増強は多少なりとも達成したものと考えられる。

今回臨床例からは、 *Streptococcus* sp. *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. coli* と4菌種分離されたのみであったが、全菌種とも本剤投与後消失し、臨床効果も有効以上であったことは、前述した抗菌力を反映したものと考えられた。

我々が臨床効果を判定した13例が全て有効以上で、100%の有効率であったことは、本剤が経口剤であるため症例の重症度が中等症5例、軽症8例で、3例を除き基

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with pazufloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt ($\times 10^4$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	ESR (mm/1 h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	γ -GTP (U/l)	LAP (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	487	14.0	42.7	19.1	4,100	0	18	1.10	31	43	150	37	82	0.6	11	0.7
	A	504	14.5	43.3	18.9	4,900	1	12	0.45	21	30	156	30	70	0.6	11	0.5
2	B	539	15.1	45.4	33.6	8,100	1	9	0.40	20	24	216	42	58	0.5	13	0.7
	A	545	15.6	45.9	38.8	7,900	0	3	0.11	20	27	226	43	58	1.0	13	0.8
3	B	375	11.6	34.4	24.7	7,800	4	39	0.73	30	13	108	15	48	0.6	11	1.2
	A	396	12.2	36.7	19.7	5,300	7	31	0.00	37	18	124	17	49	0.7	13	1.0
4	B	443	13.3	39.0	10.9	5,600	4		0.60	15	8	112	9	55	1.2	9	0.8
	A	446	13.1	38.5	16.0	7,400	4	5	0.14	17	7	102	8	52	0.7	21	0.9
5	B	402	12.4	38.4	24.3	8,500	2	37	2.75	6	11	182	57	56	0.8	12	0.9
	A	392	12.1	37.6	27.1	9,200	4	24	1.06	7	10	173	46	53	0.4	13	0.9
6	B	482	14.5	43.1	24.1	4,600	7	32	2.06	16	32	207	390	161	0.7	11	0.5
	A																
7	B	401	11.9	34.8	24.4	6,300	4	57	3.95	17	15	124	24	45	0.4	14	0.7
	A																
8	B	473	12.7	39.3	16.5	8,400			1.2	34	15	133			0.7	14	0.9
	A	407	11.2	33.7	43.9	8,900	1	30	0.87	15	12	159	12	52	0.7	8	0.5
9	B	404	12.9	38.0	18.7	2,800	6	19	4.79	39	11	195	23	53	0.3	17	0.8
	A	389	12.2	35.8	41.9	6,000	0	19	0.50	21	8	199	20	47	0.7	11	0.6
10	B	580	17.6	50.4	12.6	4,900	14	3	1.03	67	118	180	173	103	0.6	6	1.0
	A	580	17.7	50.2	16.2	8,500	1	1	0.40	42	65	182	158	92	0.5	8	0.8
11	B	454	13.5	40.4	14.8	4,600	6	16	0.63	17	11	256	30	64	0.4	15	1.1
	A	460	13.7	41.0	16.4	5,300	15	11	0.60	16	11	246	31	63	0.4	19	1.4
12	B	443	13.0	39.2	30.6	8,100	15	23	1.61	15	7	159	12	47	0.4	18	0.7
	A	384	11.0	33.6	27.2	6,100	7	25	0.40	16	7	114	13	39	0.6	14	0.6
13	B	487	15.3	44.8	24.1	8,500	0	2	0.00	15	15	112	19	51	0.7	13	0.5
	A	448	14.4	40.3	21.1	5,100	6	18	0.53	21	11	111	20	51	0.7	10	0.5
14	B	398	13.2	30.8	22.1	15,600	0	116	23.71	25	18	183	45	74	2.1	21	0.9
	A	347	11.3	32.1	47.4	8,800	1	102	5.32	27	94	349	116	129	0.5	12	0.8
15	B	562	16.7	51.1	21.4	9,600	2		3.20	138	241	242	57	94	1.0	11	0.9
	A	552	16.1	50.7	35.5	4,700	3	2	0.70	55	32	212	27	79	1.0	5	0.9

B: before A: after

礎疾患がなかったとはいえ、十分満足出来る結果と考えられる。しかも、基礎疾患に気管支喘息を有している慢性呼吸器感染症の二次感染3例に効果が認められたことは、本剤の臨床的存在価値が裏づけられたものと考えられる。1例に頭痛、嘔気の自覚的副作用が認められたが投与中止翌日より症状は軽快した。また臨床検査異常値も1例に軽度のGOT, GPT, ALP, γ -GTP, LAPの異常変動が認められたのみで、特に安全性に大きな問題はないものと考えられた。

本剤はこれまでの基礎的検討から、OFLXより強い抗菌活性を示し、100~400mgを経口投与した時のC_{max}は0.94~4.51 μ g/ml, T_{1/2}は2.0~2.5時間であり、選択毒性に優れ、中枢神経ならびに循環器系に対する作用が弱

いということ、また安全性が高いことが期待されており¹⁾、今回の我々の成績は一応期待にそったものと考えられる。

以上の結果より、本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムと抗菌力を有し、内科領域の中等症以下の呼吸器感染症に対し有用性が期待出来る薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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

Laboratory and clinical studies of pazufloxacin

Akira Ohishi, Morio Nakamura, Noboru Aosaki and Masataka Katsu

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura 300, Japan

Laboratory and clinical studies of pazufloxacin (PZFX), a newly developed synthetic antibacterial agent of quinolone derivative, were performed.

MICs of this and 8 other control drugs against 340 strains of 14 species of bacteria were determined. Among gram-positive bacteria, MIC₉₀ of this drug against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* and *Staphylococcus epidermidis* were 0.20, 12.5, 0.39 μ g/ml respectively, and the antibacterial effect ranked next to that of tosufloxacin (TFLX). The antibacterial effect on other gram-positive bacteria was, however, slightly weaker than those of control drugs.

Against gram-negative bacteria, on the other hand, the antibacterial effect on *Haemophilus influenzae* and *Escherichia coli* were excellent with MICs of ≤ 0.025 μ g/ml. The antibacterial effect on other gram-negative bacteria was almost equal to that of TFLX. Against *Pseudomonas aeruginosa* which showed MICs more than 6.25 and 25 μ g/ml respectively with imipenem and gentamicin, the antibacterial effect was superior to those of other control drugs with MIC₉₀ of 3.13 μ g/ml.

In the clinical study, 11 cases of respiratory infection and 2 cases of urinary infection were studied. The clinical effect was excellent in 3 cases and good in 10 cases with the effective rate of 100%. All bacteria detected in 3 cases were eradicated. As for side effects, headache and nausea were noted in 1 case. In addition, increased GOT, GPT, ALP, γ -GTP, and LAP were observed in 1 case.