

Pazufloxacin の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・隅田誠男・井上孝利・久保井 礼・
石丸敏之・下野信行・三角博康・江口克彦・仁保喜之
九州大学医学部第一内科、医療技術短期大学部*

新規経口用ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin(PZFX) について基礎的、臨床的検討を行った。九州大学第一内科入院患者由来の各種臨床分離株 238 株に対する PZFX の抗菌力を sparfloxacin(SPFX), levofloxacin(LVFX), tosufloxacin(TFLX), ciprofloxacin(CPFX) を対照薬として測定した。PZFX の抗菌力はグラム陽性菌の methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* に対して CPFX より優れていた。しかし、methicillin-resistant *S. aureus* および *Enterococcus faecalis* に対しては他剤と同様耐性化がみられた。グラム陰性菌の *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC 値は他剤と同様にやや高かったが、他の菌種に対しては CPFX と同等の強い抗菌力を示した。

臨床応用として肺炎 5 例、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎 2 例、急性扁桃炎 1 例、急性咽喉頭炎 2 例、急性膀胱炎 2 例、急性腎盂腎炎 1 例、感染性粉瘤 1 例の計 17 例に PZFX を使用した。症例は 24~82 歳の男子 9 例、女子 8 例で、基礎疾患を有するものが多かった。PZFX を 1 回 100mg または 200mg、1 日 2 回または 3 回、2~21 日間食後に経口投与した。その結果、著効 3 例、有効 7 例、やや有効 4 例、無効 1 例、判定不能 1 例で、有効率は 69%(11/16) の結果であった。細菌学的効果では、判定が可能であった 7 株全てが消失した。副作用は嘔気・嘔吐、気分不良、胃部不快感、食欲不振・上腹部痛、全身倦怠感が 1 例ずつ計 5 例に認められたほか、臨床検査値異常変動として軽度の GOT・GPT の上昇および好酸球の増加が各々 1 例ずつ認められた。

Key words : PZFX, 抗菌力, 呼吸器感染症, 尿路感染症

Pazufloxacin(PZFX) は新しく開発されたニューキノロン系経口抗菌薬で、キノロン環の 7 位に 1-アミノシクロプロピル基を有し、nalidixic acid がマウス脳室内投与で痙攣発作死を示さないことに着目してドラッグデザインされた新規な薬剤である¹⁾。本剤は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、殺菌的な強い抗菌作用を示す。また、経口投与により既知のニューキノロン系抗菌薬に比べて、速やかに高い血中濃度が得られ、消失も速やかで、吸収率が高く、良好な炎症巣への移行性が認められている。一方、キノロン系抗菌薬の副作用として問題となっている中枢性作用や光毒性に関しては、実験動物では軽微であると報告されている²⁻⁴⁾。

今回、PZFX の臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無、有用性について検討したので報告する。

I 材料及び方法

1) 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として平成 3 年 2 月から平成 5 年 1 月までに分離された methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA) 25 株、

methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA) 27 株、*Enterococcus faecalis* 27 株、*Escherichia coli* 24 株、*Citrobacter freundii* 27 株、*Klebsiella pneumoniae* 27 株、*Enterobacter cloacae* 14 株、*Enterobacter aerogenes* 13 株、*Proteus mirabilis* 10 株、*Proteus vulgaris* 17 株、*P. aeruginosa* 27 株について、PZFX および対照薬として sparfloxacin(SPFX), levofloxacin(LVFX), tosufloxacin(TFLX), ciprofloxacin(CPFX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じて同時に測定した。なお、感受性測定培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用い、接種菌液は感受性ブイヨン (栄研) で 37℃、一夜培養したものを滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈して用いた。

2) 臨床効果と副作用の有無の観察

九州大学第一内科およびその関連施設において、平成 5 年 1 月から平成 5 年 7 月までの間に治療を受けた入院又は外来患者で、本試験に参加の同意の得られた呼吸器感染症 13 例、尿路感染症 3 例、感染性粉瘤 1 例の計 17 例を対象に、PZFX を使用した。

PZFX の投与方法および投与量は、100mg 錠を 1 回 1 錠ないし 2 錠、1 日 2 回もしくは 3 回、食後に内服させた。投与期間は原則として 3~14 日間としたが、中には

21日間投与した例もあった。なお、他の抗菌薬や薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤との併用は避けた。

臨床効果の判定は、自覚症状の推移、起炎菌の動向および臨床検査値の推移などによって判定した。すなわち、自覚症状が改善し、胸部X線写真や尿所見による炎症局所の改善、起炎菌の消失、白血球増加の正常化、CRPの陰性化、赤沈値の正常化などが認められたときを「有効」とし、特に1週間以内に有効になったときを「著効」とした。自覚症状や炎症局所がある程度の改善がみられても、起炎菌が残存したり、臨床検査値の改善が十分でないときを「やや有効」とした。この際に、基礎疾患にもとづく臨床検査値の変化も考慮して判定した。自覚症状の改善、炎症局所所見や臨床検査値の正常化が認められなかったときを「無効」とした。また、副作用などにより早期に投与を中止し、臨床効果の判定が不可能であった症例については「判定不能」とした。細菌学的効果の判定は、起炎菌の消長を可能な限り追求し、その消長により「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」、「不明」とした。なお、喀痰の喀出がなくなり、菌検索のできなくなったときも「菌消失」とした。

副作用の有無については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査、生化学的検査や尿検査を定期的に施行し、その変化を観察した。

Ⅱ. 成 績

1) 臨床分離株に対する抗菌力

九州大学第一内科患者由来の臨床分離株について測定した、PZFX, SPFX, LVFX, TFLX, CPFXのMIC分布範囲、MIC₅₀、MIC₉₀をTable 1に示した。

MSSAでは、PZFXは0.20~12.5 μ g/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀はともに0.39 μ g/mlであった。これはTFLXより1~2段階、SPFXより1段階劣るものの、LVFXと同等か1段階、CPFXよりも1~2段階優れていた。

MRSAでは、PZFXは0.20~25 μ g/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ12.5、25 μ g/mlであった。これは対照薬と同等か1~2段階以上優れていた。

*E. faecalis*では、PZFXは3.13~>100 μ g/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀がそれぞれ100、>100 μ g/mlであった。これは対照薬より1~2段階程度劣っていた。

*E. coli*では、PZFXは $\leq$ 0.05~3.13 μ g/mlに分布し、ごく少数の株を除いて対照薬と同様に強い抗菌力を示していた。

*C. freundii*では、PZFXは $\leq$ 0.05~12.5 μ g/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀がそれぞれ $\leq$ 0.05、0.20 μ g/mlと優れていた。これはCPFXと同等であり、LVFXと同等か1段階、SPFX, TFLXより1~3段階優れていた。

*K. pneumoniae*では、PZFXは $\leq$ 0.05~0.78 μ g/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀は $\leq$ 0.05、0.39 μ g/mlであった。

これはSPFX, TFLXと同等か1~2段階劣るものの、LVFX, CPFXと同等であった。

*E. cloacae*では、PZFXは $\leq$ 0.05~0.20 μ g/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀は $\leq$ 0.05、0.20 μ g/mlで、CPFXと同等であり、SPFX, LVFX, TFLXと同等か1~2段階優れていた。

*E. aerogenes*では、PZFXは $\leq$ 0.05~3.13 μ g/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀は $\leq$ 0.05、1.56 μ g/mlであった。これはTFLX, CPFXと同等か2段階、SPFX, LVFXよりも1~2段階以上優れていた。

*P. mirabilis*では、PZFXは $\leq$ 0.05~0.78 μ g/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀は $\leq$ 0.05、0.20 μ g/mlであった。これはCPFXと同等で、SPFX, LVFX, TFLXと同等か1~3段階以上優れていた。

*P. vulgaris*では、PZFXは全株が $\leq$ 0.05 μ g/mlに分布し、CPFXと同様に優れていた。またLVFXと同等か2段階以上、SPFX, TFLXよりも1~4段階以上優れていた。

*P. aeruginosa*では、PZFXは0.20~>100 μ g/mlと幅広く分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀は3.13、12.5 μ g/mlで、CPFXと同等か1段階劣るものの、LVFX, TFLXと同等、SPFXより1段階優れていた。

2) 臨床効果と副作用の有無

PZFXの投与成績をTable 2に示した。呼吸器感染症の肺炎5例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎2例、急性扁桃炎1例、急性咽喉頭炎2例の計13例、尿路感染症の急性膀胱炎2例、急性腎盂腎炎1例の計3例および感染性粉瘤1例の総計17例で検討した。症例は24歳から82歳までの男子9例、女子8例で多くの症例が何らかの基礎疾患を有しており、感染症の誘因または難治性要因となっているものであった。

起炎菌の明らかにできたものは8例であった。疾患別にみると、呼吸器感染症では*Haemophilus influenzae* 3例、*Haemophilus parainfluenzae* 1例、*Streptococcus pneumoniae* および *H. influenzae* の混合感染1例、正常細菌叢のみであったものが6例、検査できなかったものが2例であった。尿路感染症では*E. coli* 2例、 α -*Streptococcus* 1例であった。感染性粉瘤1例では投与開始日に膿採取ができなかったので起炎菌を明らかにすることはできなかった。

PZFXの使用量は、1回100~200mg、1日2~3回で、2~21日間の投与であったが、大部分が4~7日間もしくは14日間投与で、その他の投与日数は4例にすぎなかった。1日量は200~400mgが多かった。臨床効果は、呼吸器感染症では急性気管支炎の初診以来再来院しなかった1例(症例8)を除き、肺炎の5例では著効、有効および無効がそれぞれ1例、やや有効が2例で、急性および慢性気管支炎の4例では全て有効であった。急性

Table 1. Antimicrobial activity of pazufloxacin, sparfloxacin levofloxacin, tosufloxacin and ciprofloxacin

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		10 ⁶ CFU/ml
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (25)	pazufloxacin	0.20 ~ 12.5	0.39	0.39
	sparfloxacin	0.10 ~ 12.5	0.20	0.20
	levofloxacin	0.20 ~ 12.5	0.39	0.78
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 12.5	0.10	0.20
	ciprofloxacin	0.20 ~ 100	0.78	1.56
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (27)	pazufloxacin	0.20 ~ 25	12.5	25
	sparfloxacin	≤ 0.05 ~ 25	12.5	25
	levofloxacin	0.20 ~ 50	12.5	50
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ > 100	12.5	> 100
	ciprofloxacin	0.20 ~ > 100	100	> 100
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	pazufloxacin	3.13 ~ > 100	100	> 100
	sparfloxacin	0.78 ~ 100	25	100
	levofloxacin	1.56 ~ 100	25	100
	tosufloxacin	0.78 ~ > 100	> 100	> 100
	ciprofloxacin	1.56 ~ > 100	50	100
<i>Escherichia coli</i> (27)	pazufloxacin	≤ 0.05 ~ 3.13	≤ 0.05	0.39
	sparfloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	0.20
	levofloxacin	≤ 0.05 ~ 1.56	≤ 0.05	0.20
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	0.10
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	pazufloxacin	≤ 0.05 ~ 12.5	≤ 0.05	0.20
	sparfloxacin	≤ 0.05 ~ 50	0.10	1.56
	levofloxacin	≤ 0.05 ~ 25	≤ 0.05	0.39
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ > 100	0.10	0.78
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 25	≤ 0.05	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	pazufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	0.39
	sparfloxacin	≤ 0.05 ~ 0.39	≤ 0.05	0.20
	levofloxacin	≤ 0.05 ~ 1.56	≤ 0.05	0.39
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.20	≤ 0.05	0.10
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> (14)	pazufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.20	≤ 0.05	0.20
	sparfloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	0.78
	levofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.39	≤ 0.05	0.39
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.39	≤ 0.05	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.20	≤ 0.05	0.20
<i>Enterobacter aerogenes</i> (13)	pazufloxacin	≤ 0.05 ~ 3.13	≤ 0.05	1.56
	sparfloxacin	≤ 0.05 ~ 6.25	0.10	6.25
	levofloxacin	≤ 0.05 ~ 6.25	0.10	6.25
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 6.25	≤ 0.05	6.25
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 6.25	≤ 0.05	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> (10)	pazufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	0.20
	sparfloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	levofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	tosufloxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> (17)	pazufloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	sparfloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	levofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.20	≤ 0.05	0.20
	tosufloxacin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.10	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	pazufloxacin	0.20 ~ > 100	3.13	12.5
	sparfloxacin	0.20 ~ > 100	6.25	25
	levofloxacin	0.39 ~ 100	3.13	25
	tosufloxacin	0.20 ~ > 100	3.13	12.5
	ciprofloxacin	0.10 ~ 50	1.56	12.5

扁桃炎の1例はやや有効であり、急性咽喉頭炎の2例はともに有効で、有効率は67%であった。一方、尿路感染症では、急性膀胱炎の2例はいずれも著効で、急性腎盂腎炎の1例は有効であった。また、感染性粉瘤の1例はやや有効にとどまった。PZFX 投与例全体では、著効3例、有効8例、やや有効4例、無効1例、判定不能1例となり、有効率は69%であった。

起炎菌別臨床効果は、起炎菌が明らかにできた8例のうち、*H. parainfluenzae* による1例(症例8)は初診以来再来院せず、また *H. influenzae* による1例(症例11)は、投与後未検査でそれぞれ判定不能で、6例で評価した。呼吸器感染症では *H. influenzae* による2例は著効、有効、各1例、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染の1例はやや有効、尿路感染症では *E. coli* による2例は著効と有効、 α -*Streptococcus* による1例は著効であった。全体では6例中5例が有効以上であった。

細菌学的効果を、6例7株で評価した。呼吸器感染症

では、*H. influenzae* 単独感染の2株はいずれも消失したが、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染の1例では *K. pneumoniae* に菌交代した。尿路感染症3例についてみると、*E. coli* 1株、 α -*Streptococcus* 1株は消失したが、*E. coli* 感染の1例では *Streptococcus agalactiae* に菌交代した。

副作用として嘔気・嘔吐、気分不良、胃部不快感、食欲不振・上腹部痛、全身倦怠感が各1例ずつ計5例認められた。発現率は29%(5/17)とやや高率であったが、いずれも軽度から中等度の症状で、2日後に本人より電話で胃部不快感のため服薬を中止するとの申し出があり以後連絡が取れない1例(症例8)と、嘔気・嘔吐が発現したため投与中止した1例(症例4)の計2例以外は、継続投与可能であった。PZFX 使用前後の臨床検査値の変動を Table 3 に示した。GOT・GPT の上昇(症例12)および好酸球の増加(症例14)が各1例に認められたが、いずれも軽度であった。その他の異常値は基礎疾患また

Table 2. Clinical results of cases treated with pazufloxacin

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Antibiotic given before (mg × day)	Dose of pazufloxacin (mg × day)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	45	M	pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	—	300 × 7	excellent	eradicated	—
2	72	M	pneumonia	—	(—)	—	300 × 14	good	unknown	—
3	73	M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	—	300 × 14	fair	replaced (<i>K. pneumoniae</i>)	—
4	71	F	pneumonia	lung cancer diabetes mellitus	NF	—	600 × 5	fair	unknown	nausea vomiting
5	67	M	pneumonia	—	NF	—	600 × 4	poor	unknown	—
6	60	F	acute bronchitis	hypertension Ménière syndrome	<i>H. influenzae</i>	—	400 × 4	good	eradicated	abdominal discomfort
7	69	M	acute bronchitis	—	NF	roxithromycin 300 × 3 (poor)	600 × 10	good	unknown	—
8	52	F	acute bronchitis	—	<i>H. parainfluenzae</i>	—	300 × 2	unknown	unknown	abdominal discomfort
9	73	F	chronic bronchitis	Hashimoto's disease hypertensive heart disease	NF	—	400 × 8	good	unknown	anorexia epigastralgia
10	56	F	chronic bronchitis	bronchiectasis	NF	—	400 × 14	good	unknown	—
11	28	M	acute tonsillitis	—	<i>H. influenzae</i>	—	200 × 6	fair	unknown	—
12	63	M	acute pharyngolaryngitis	hypertension gout	NF	—	200 × 7	good	unknown	general fatigue GOT↑ GPT↑
13	24	M	acute pharyngolaryngitis	gastric ulcer	(—)	—	300 × 14	good	unknown	—
14	82	F	acute cystitis	arteriosclerosis	α - <i>Streptococcus</i>	—	400 × 5	excellent	eradicated	Eos↑
15	73	F	acute cystitis	depression	<i>E. coli</i>	—	200 × 5	excellent	replaced (<i>S. agalactiae</i>)	—
16	49	F	acute pyelonephritis	autonomic dystonia	<i>E. coli</i>	—	400 × 21	good	eradicated	—
17	73	M	infected atheroma	chronic bronchitis hyperlipemia	(—)	—	400 × 7	fair	unknown	—

NF: Normal flora, (—): not detected

は合併症に基づくもので、PZFX との関連性は認められないと判定した。

III. 考 察

近年、ニューキノロン薬はその幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する事から、各科領域の感染症に広く用いられるようになってきている。その一方、キノロン耐性

菌の増加やキノロン薬特有の中枢神経作用などの問題があり、その対策が求められている。

PZFX は広範囲な抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し³⁾、同系薬剤に比べて吸収率が高く、速やかに吸収される、しかも排泄は早く⁴⁾、また、選択毒性に優れ、中枢毒性ならびに光毒性が低いと報告されている¹⁻²⁾。

Table 3. Laboratory findings of cases treated with pazufloxacin

No.	Age (yr)	Sex	Hemanalysis							ESR (1 h)	CRP (mg/dl)	Liver function						Renal function					Urinalysis	
			RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Ht (%)	Hb (g/dl)	PLT (10 ⁴ /mm ³)	N (%)	E (%)			GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (IU/l)	T. Bil (mg/dl)	γ-GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	P	S
1	45	M	453	13300	42.1	14.0	39.3	86	0	74	27.9	17	28	228	329	0.7	189						-	-
			475	6300	44.3	14.6	61.2	53	5	50	0.9	21	36	195	277	0.4	112	14.8	0.9	143	4.9	106	-	-
2	72	M	425	13370	40.9	13.5	23.2	76	1	72	16.8	20	14	160	300	2.1	10	16.9	1.1	139	4.9	101	-	-
			395	5280	37.4	12.7	28.9	61	1	19	0.1	17	10	160	264	0.6	7	10.6	1.0	140	4.5	102	-	-
3	73	M	411	9650	40.0	12.7	24.2	82	1	57	7.6	12	10	166	344	0.4	18	13.7	0.7	138	4.0	105	-	-
			416	6730	40.6	12.6	31.5	69	3	100	3.2	14	10	204	219	0.4	28	17.2	0.8	143	4.7	110	-	-
4	71	F	376	3000	33.7	11.4	19.6	63	7	75	4.1	27	18	158	303	0.2	31	15.9	0.8	139	5.0	102	-	-
			406	3600	36.1	12.3	23.2	62	10	62	3.4	27	29	228	312	0.4	69	14.3	0.9	139	4.5	103	-	-
5	67	M	424	6600	41.2	13.6	17.4	81	1	27	3.7	32	21	110	548	1.1	11	19.2	1.0	138	4.4	100	-	-
			383	4800	36.7	12.4	17.4	59	4	92	13.0	25	18	93	446	0.4	13	13.1	0.8	139	3.5	102	-	-
6	60	F	381	5300	34.8	12.3	17.8	65	1	66	2.9	32	15	381	410	0.3	34	13.0	0.6	143	4.2	101	-	-
			373		33.3	11.8	22.6	64	1	46	<0.2	24	11	261	440	0.4	27	16.0	0.7	142	3.8	104	-	-
7	69	M	377	6800	35.3	12.0	24.0	66	5	70	4.6	18	12	185	335	0.8	33	15.7	1.1	139	4.7	109	-	-
			422	5100	39.3	13.2	25.4	68	0		0.2	30	36	155	223	0.6	23	25.5	1.0	139	4.2	105	-	-
8	52	F	464	9460	39.8	13.1	47.4	73	1	68	1.4	19	19	211	301	0.5	19	11.5	0.7	137	4.7	99	-	-
9	73	F	455	9700	40.9	14.2	24.1	80	1	14	1.0	32	16	201	454	0.7	23	26.0	0.9	146	4.1	100	±	-
			431	9100	39.4	13.5	24.1	71	5	26	1.8	25	14	180	404	0.6	18	25.0	0.8				-	-
10	56	F	404	4300	39.2	13.5	19.6	43	1	10	0.5	25	15	187	377	0.4	9	19.0	0.7	146	4.3	106	-	-
			418	4300	40.5	13.6	22.7	34	1	6	0.5	24	17	203	390	0.3	12	18.0	0.7				-	-
11	28	M	499	12900	42.7	14.2	22.0	72	1		1.2	11	9	145	305	1.0	11	12.7	0.8	139	4.4	102	-	-
			480	7900	41.2	13.3	23.3	65	1		6.1	19	25	136	317	0.4	22	15.7	0.6	142	4.2	106	-	-
12	63	M	451	4900	41.3	14.7	17.3	65	4	13	2.9	21	31	148	413	0.5	32	20.0	1.3	148	3.8	110	+	-
			457	6300	41.8	15.3	21.0	48	5	27	<0.2	45	62	151	476	0.7	50	18.0	1.1				±	-
13	24	M	488	9390	46.3	15.5	23.7				0.8	14	10	191	253	0.9	8	10.0	0.8	141	4.3	102	-	-
14	82	F	349	12400	35.0	11.6	9.9	63	3	37	0.3	15	5	151	380	0.3	8	33.0	2.0	148	5.2	105	+	-
			333	7900	33.0	11.0	21.6	47	8	42	<0.2	20	7	138	431	0.2	8	27.0	1.8	147	3.9	105	+	-
15	73	F	443	7800	36.9	12.5	29.4	56	3	29	0.3	20	14	358	362	0.3	14	17.0	0.7	137	3.5	99	-	-
			452	8000	37.3	12.8	30.7	63	2	29		30	13	336	451	0.5	15	18.0	0.7	145	4.2	106	-	-
16	49	F	397	6400	36.7	13.3	21.3	57	1	26	1.4	31	14	152	581	0.4	28	12.0	0.7	147	4.6	108	-	-
			413	5900	37.8	13.2	20.4	39	3	7	<0.2	19	11	120	345	0.4	16	11.0	0.8	142	4.1	108	-	-
17	73	M								10														-
			473	6800	43.2	15.2	25.8			7	<0.2	25	13	140	372	0.4	12	26.0	1.1	140	4.5	107	-	-

before administration —: negative

after administration

我々の検討した臨床分離株に対する PZFX の抗菌力の成績をみると、特にグラム陰性菌に対して優れた抗菌力があり、*E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* の大部分の株の MIC が $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下であった。これらの抗菌力は CPFX とほぼ同等であり、SPFX, LVFX, TFLX のいずれよりも同等以上の優れたものであった。一方、*P. aeruginosa* に対する MIC₅₀ および MIC₉₀ はそれぞれ 3.13, $12.5\mu\text{g/ml}$ であり、CPFX と比べて MIC₅₀ で 1 段階劣るものの、そのほかの対照薬と比べて同等以上であった。また、グラム陽性球菌の MSSA に対する MIC₉₀ は、 $0.39\mu\text{g/ml}$ であり SPFX, TFLX よりも劣るものの LVFX, CPFX よりも優れていた。しかし、MRSA あるいは *E. faecalis* に対する MIC₅₀ はそれぞれ 12.5, $100\mu\text{g/ml}$ と対照薬と同様に劣っていた。今回我々の測定できなかった菌種についての MIC₉₀ をみると *H. influenzae* $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ と非常に優れた抗菌力があり、*S. pneumoniae* や *Streptococcus pyogenes* には $6.25\mu\text{g/ml}$, $3.13\mu\text{g/ml}$ とグラム陽性菌にはやや劣っていた²⁾。これらの抗菌力からみて、我々の日常遭遇する起炎菌に対して十分な抗菌力があるものといえる。

PZFX の臨床応用は呼吸器感染症 13 例、尿路感染症 3 例、感染性粉瘤 1 例の計 17 例に行った。PZFX の使用量は 1 日 200~600mg, 4~7 日間と 14 日間投与が大部分であった。臨床効果は著効 3 例、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 1 例、判定不能 1 例で、有効率は 69% であった。疾患別では呼吸器感染症が 67%, 尿路感染症は全例が有効以上であったが、感染性粉瘤はやや有効にとどまった。肺炎の 5 例のうち 2 例は有効以上であった。やや有効 2 例のうち 1 例は基礎に陳旧性肺結核があり、1 日量 300mg で 2 週間投与後肺炎像は縮小したが完全には消失せず CRP も陰性化しなかった。他の 1 例は糖尿病を伴った肺癌患者で、放射線療法施行中に肺炎を併発し、PZFX 投与を行ったが、5 日目に嘔気・嘔吐を催したため投与終了としたので、投与期間が不十分でやや有効にとどまった。無効の 1 例は臨床症状の改善が認められず 4 日目に無効と判断し他剤に変更した症例である。気管支炎 5 例は初診以来再来院しなかったため判定不能となった 1 例を除き全例有効で、このことは PZFX の喀痰中移行性が高い⁶⁾ことによるものと推定された。全国集計の内科領域の成績では呼吸器感染症全体の有効率は 82.0%²⁾であり、この成績と比較すると我々の成績は

やや劣っていた。また、急性の尿路感染症ではほぼ 100%²⁾で、我々と同様の成績であった。

起炎菌別臨床効果は、効果判定可能 6 例のうち 5 例が有効以上であった。また、細菌学的効果は、*S. pneumoniae*, α -*Streptococcus*, *E. coli*, *H. influenzae* 計 7 株全てが消失し、全国集計と比べてみても優れたものであり、PZFX の優れた抗菌力を反映したものといえる²⁾。

副作用として嘔気・嘔吐、気分不良、胃部不快感、食欲不振・上腹部痛、全身倦怠感が 1 例ずつ認められ、出現率は 29% と高かった。PZFX の全国集計 1597 例での副作用の発現率は 2.6% で、その主なものは胃部不快感、下痢などの消化器症状が 1.6%, めまいなどの神経症状は 0.6% であり、全て中等症以下で重篤なものは認められていない²⁾。我々の成績でも症状はすべて中等度以下であったが、使用に際しては注意深く観察する必要があるであろう。臨床検査値異常変動として 16 例中、軽度の GOT・GPT の上昇が 1 例、好酸球の増加が 1 例認められた。第 II 相試験全体での異常変動発現率は 5.7% の出現率であった²⁾。以上の成績から PZFX は呼吸器感染症、尿路感染症などに有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Todo Y, Takagi H, Iino F, Fukuoka Y, Takahata M, Okamoto S, Saikawa I and Narita H: Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents IX. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 42:2569~2574, 1994
- 2) 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
- 3) Muratani T, Inoue M and Mitsunashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 36:2293~2303, 1992
- 4) 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
- 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) 大道光秀, 平賀洋明: T-3761 の体内移行および呼吸器感染症に対する臨床的検討。第 42 回日本化学療法学会, 誌上発表抄録 No. 26, 福岡, 1994

Laboratory and clinical studies on pazufloxacin

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Ikuo Sumita, Takatoshi Inoue, Satoshi Kuboi, Toshiyuki Ishimaru,
Nobuyuki Shimono, Hiroyasu Misumi, Katsuhiko Eguchi and Yoshiyuki Niho

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Sciences, Kyushu University
3-3-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

We performed laboratory and clinical studies on pazufloxacin (PZFX), a new oral quinolonecarboxylic acid, with the following results.

1) Minimal inhibitory concentrations (MICs) of PZFX were measured for 238 clinical isolates, and compared with those of sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX), tosufloxacin (TFLX) and ciprofloxacin (CPFX). Against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, the antimicrobial activity of PZFX was superior to that of CPFX. Many strains of methicillin-resistant *S. aureus* and *Enterococcus faecalis* were resistant to PZFX and other reference agents. The MICs of PZFX as well as other agents were relatively high for *Pseudomonas aeruginosa*. However, PZFX exhibited high activity against gram-negative bacteria with low MICs which were similar to those of CPFX.

2) The clinical efficacy of PZFX was evaluated for a total of 17 patients. Five with pneumonia, 3 with acute bronchitis, 2 with chronic bronchitis, 1 with acute tonsillitis, 2 with acute pharyngolaryngitis, 2 with acute cystitis, 1 with acute pyelonephritis and 1 with infected atheroma were treated with PZFX. The patients consisted of 9 males and 8 females aged 24 to 82 years, and most of them had underlying diseases. The patients were given a dose of 100 to 200 mg, b.i.d. or t.i.d. for 2 to 21 days. The clinical response was excellent in 3 cases, good in 8, fair in 4, poor in 1 and unknown in 1. The clinical efficacy rate was 69%. Bacteriologically, 7 strains isolated from infections were eradicated by treatment with PZFX. The side effects observed in 5 cases were nausea/vomiting, abdominal discomfort in 2 cases, anorexia/epigastralgia and general fatigue, respectively. Slight elevation of GOT, GPT and an increase in eosinophil count were observed in 2 cases.