

呼吸器感染症に対する pazufloxacin の基礎的・臨床的検討

川上健司・秋山盛登司・田尾 操・宇都宮嘉明・大石和徳・力富直人・永武 毅
長崎大学熱帯医学研究所内科*

真崎宏則・吉嶺裕之・壽賀晶子・松本慶蔵
愛野記念病院内科

田中宏史・坂本 翊
壱岐公立病院内科

森戸俊博・藤下幹夫
田川市立病院内科

ニューキノロン系経口抗菌薬 pazufloxacin(PZFX) について、呼吸器感染症を場とした基礎的ならびに臨床的研究を行った。呼吸器病原性が明確であった *Staphylococcus aureus* 53 株, (methicillin-sensitive *S. aureus*(MSSA) 26 株, methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA) 27 株), *Streptococcus pneumoniae* 47 株, *Haemophilus influenzae* 32 株, *Moraxella catarrhalis* 46 株, *Pseudomonas aeruginosa* 47 株に対して、化学療法学会標準法による MIC を測定した。本剤の各菌種に対する MIC₅₀ は *S. aureus* 1.56 μ g/ml(MSSA 0.39 μ g/ml, MRSA 12.5 μ g/ml), *S. pneumoniae* 3.13 μ g/ml, *H. influenzae* 0.013 μ g/ml, *M. catarrhalis* 0.025 μ g/ml, *P. aeruginosa* 1.56 μ g/ml であった。本剤 200 mg 投与時の肺気腫症例での血中および喀痰中濃度のピーク値はそれぞれ 3.75 μ g/ml, 0.70 μ g/g であり、急性気管支炎症例での 200mg 投与時の喀痰中濃度のピーク値は 2.27 μ g/g であった。

呼吸器感染症患者 12 症例に本剤 100mg または 200mg を 1 日 2 または 3 回、3~7 日間投与して、その臨床効果、細菌学的効果、安全性について検討した。

臨床効果は、評価可能であった 11 症例に対して検討を行い、著効 2 例、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 1 例(有効率 81.8%)であった。細菌学的効果では効果判定可能であった 7 症例において消失 2 例、菌交代 1 例、減少または部分消失 2 例、不変 2 例であった。1 例に投与翌日から下痢が認められ、投与中止後消失した。臨床検査値異常として GOT, GPT, γ -GTP の上昇が 1 例、好酸球増多が 2 例認められた。

Key words : PZFX, キノロン薬, 呼吸器感染症

Pazufloxacin(PZFX) はベンゾキノリン骨格の 7 位に 1-アミノシクロプロピル基を有し、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を持つキノロン系抗菌薬である。本剤は既存のニューキノロン薬に比べて選択毒性に優れ、特にこれまでのニューキノロン薬での副作用として問題であった中枢神経系に対する作用が弱いという特長がある^{1,2)}。今回我々は PZFX の当科における呼吸器感染症患者由来の病原菌に対する抗菌力を測定し、呼吸器感染症患者での経口投与後の血中濃度および喀痰中濃度を測定した。また、本剤の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討を行った。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症患者の喀痰から喀痰定量培養法にて 10⁷

cfu/ml³⁾ 以上に分離された呼吸器病原性の明確な菌株のうち、1991 年 1 月から 1993 年 4 月までに分離された *Staphylococcus aureus* 53 株 (methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 26 株, methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA) 27 株), *Streptococcus pneumoniae* 47 株, *Haemophilus influenzae* 32 株, *Moraxella catarrhalis* 46 株, *Pseudomonas aeruginosa* 47 株を対象とした。日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し他の代表的抗菌薬と比較検討した。

被験菌株は、*S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* は 5% ウマ脱繊維素血液加 Mueller-Hinton broth(BBL)(MHB(BBL)) を用い、*H. influenzae* では 5% ウマ消化血液加 MHB(BBL), その他の菌種では MHB(BBL) を用いて、37 $^{\circ}$ C, 18 時間培養した菌液を同一の新鮮培養液にて希釈し 10⁶cfu/ml

に調整したものを接種菌液とした。これらの被験菌株をタイピングアパラーツD型にてMIC測定用薬剤含有寒天平板に接種した。培地として、*S. pneumoniae*と*M. catarrhalis*に関しては5%ウマ脱繊維素血液加Mueller-Hinton agar(BBL)(MHA(BBL))を用い、*H. influenzae*では5%ウマ消化血液加MHA(BBL)、その他の菌種ではMHA(BBL)を用いた。

2. 体液内濃度測定

PZFXの体液内濃度測定法には*Escherichia coli* Kpを検定菌とし、検定培地にはHeart infusion agar(BBL)を用いて、薄層cup法によるbioassayを行った。測定検体は血清と喀痰で、 -20°C に冷凍保存したものを融解後、喀痰はhomogenizeしたものを検体とした。喀痰にはN-acetyl cystein 溶液は加えなかった。

3. 臨床の有用性の検討

1) 対象症例

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設に平成4年3月から平成5年7月までの期間に入院または外来受診した呼吸器感染症患者のうち、本試験参加の同意が得られ、臨床症状、血液検査所見、喀痰塗抹グラム染色所見より、明らかな細菌感染症が疑われた12症例(急性気管支炎2、肺炎1、慢性気管支炎4、気管支拡張症4、肺気腫+感染1)について本剤の有用性を検討した。

2) 投与量および投与方法

PZFXは本剤の*in vitro*抗菌力、喀痰中移行性などを考慮して症例ごとに投与方法および投与量を決定した。1回投与量100mgについては1日3回、1回投与量200mgについては、1日2回ないし3回の投与を行い、投与期間は3~7日間とした。

3) 効果判定基準

自覚症状、他覚所見、臨床検査所見、起炎菌の消長等に基づき、既報²⁾に準じて著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器病原菌に対するPZFXとその他のニューキノロン薬を含む代表的経口抗菌薬の*in vitro*抗菌力の成績をTable 1に示した。*S. aureus*、*P. aeruginosa*については注射用抗菌薬とも比較した。

1) Methicillin-sensitive *S. aureus*

Methicillin感受性の*S. aureus* 26株に対するPZFXのMIC値は $0.39\mu\text{g/ml}$ から $25\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀値とMIC₇₀値、MIC₉₀値はそれぞれ $0.39\mu\text{g/ml}$ 、 $0.78\mu\text{g/ml}$ 、 $6.25\mu\text{g/ml}$ であった。

2) Methicillin-resistant *S. aureus*

Methicillinに対するMIC値が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の*S. aureus* 27株に対するPZFXのMIC値は $0.78\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀値は $12.5\mu\text{g/ml}$ であり、of-

loxacin(OFLX)、sparfloxacin(SPFX)とほぼ同等であった。

3) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae 47株に対するPZFXのMIC値は $1.56\mu\text{g/ml}$ から $12.5\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀値とMIC₇₀値、MIC₉₀値はそれぞれ $3.13\mu\text{g/ml}$ 、 $6.25\mu\text{g/ml}$ 、 $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。これはampicillin(ABPC)、cefixime(CFIX)より劣り、ciprofloxacin(CPFX)と同等であった。

4) *H. influenzae*

H. influenzae 32株に対するPZFXのMIC値は $0.006\mu\text{g/ml}$ から $0.20\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀値は $0.013\mu\text{g/ml}$ であった。amoxicillin(AMPC)、cefaclor(CCL)、CFIXよりはるかにすぐれていた。

5) *M. catarrhalis*

M. catarrhalis 46株に対するPZFXのMIC値は $0.013\mu\text{g/ml}$ から $0.05\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀値は $0.05\mu\text{g/ml}$ であった。これはABPC、CCL、CFIXよりかなりよく、OFLX、CPFXと同等であった。

6) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 47株に対するPZFXのMIC値は $0.20\mu\text{g/ml}$ から $6.25\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀値とMIC₇₀値、MIC₉₀値はそれぞれ $1.56\mu\text{g/ml}$ 、 $3.13\mu\text{g/ml}$ 、 $6.25\mu\text{g/ml}$ であった。本剤のMIC₉₀値はcefsulodin(CFS)、ceftazidime(CAZ)、imipenem(IPM)より3管すぐれ、OFLXと同等であった。

2. 臨床症例における体液内濃度測定成績

急性気管支炎症例(症例No. 5)と肺気腫症例(症例No. 11)に本剤200mg投与した際の血清中および喀痰中最高濃度をTable 2に示した。

急性気管支炎症例(症例No. 5)では本剤200mgを1日3回投与した症例の喀痰中濃度をFig. 1に示した。本例は午後から本剤を短時間に3回内服しており、やや変則的な投与下での成績となったが、喀痰中濃度が最高 $2.27\mu\text{g/g}$ であった。

肺気腫症例(症例No. 11)での本剤200mg投与時の血清ピーク値は服用30分後の $3.75\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中のピーク値は $0.70\mu\text{g/g}$ であった。喀痰移行率(喀痰中ピーク値/血清中ピーク値 $\times 100$)は18.7%であった。本症例の1日3回投与時の喀痰中濃度をFig. 2に示した。喀痰中濃度は3日目まで観察したが、内服してから12時間以上経過した状態である早朝では検出限界以下に低下していた。

3. 臨床検討成績

本剤を投与した12症例の概要をTable 3に、臨床検査成績の概要をTable 4に示した。

1) 臨床効果

本剤の臨床効果は12例中著効2例、有効7例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例で、判定不能の1例を除いた有効以上の有効率は81.8%であった。やや有効

の1例は *P. aeruginosa* による気管支拡張症、無効の1例は *S. pneumoniae* による慢性気管支炎の急性増悪症例であった。

2) 細菌学的効果

起炎菌が判明したのは12症例中8症例であった。*P.*

aeruginosa の2株は MIC 0.78 μ g/ml および 0.39 μ g/ml であったが、いずれも気管支拡張症の症例で、前者は不変、後者は菌数減少にとどまり、200mg1日3回の投与で除菌できなかった。*H. influenzae* 3株は消失、*M. catarrhalis* 1株は除菌されたが *S. pneumoniae* (MIC 3.13 μ g/ml) に菌

Table 1. Comparative *in vitro* activity of pazufloxacin and other antimicrobial agents

Organism (no. of strains)	Drugs	range (μ g/ml)	(μ g/ml)		
			MIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (26)	pazufloxacin	0.39~25	0.39	0.78	6.25
	amoxicillin	0.78~>100	6.25	6.25	25
	cefaclor	0.78~>100	12.5	25	50
	imipenem	0.025~12.5	0.05	0.05	0.78
	ofloxacin	0.39~25	0.78	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.39~50	1.56	3.13	3.13
	tosufloxacin	\leq 0.025~12.5	0.10	0.20	0.78
	sparfloxacin	0.10~25	0.20	0.39	12.5
	minocycline	0.78~3.13	1.56	1.56	1.56
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (27)	pazufloxacin	0.78~100	12.5	25	25
	amoxicillin	3.13~>100	50	100	>100
	cefaclor	25~>100	>100	>100	>100
	imipenem	0.10~>100	50	>100	>100
	ofloxacin	0.78~100	12.5	50	100
	ciprofloxacin	0.78~>100	25	50	>100
	tosufloxacin	0.10~25	3.13	12.5	25
	sparfloxacin	0.39~100	12.5	25	50
	minocycline	0.39~50	3.13	50	50
<i>S. pneumoniae</i> (47)	pazufloxacin	1.56~12.5	3.13	6.25	12.5
	ampicillin	0.013~1.56	0.025	0.025	0.05
	cefaclor	0.39~>100	0.78	1.56	1.56
	cefixime	0.05~12.5	0.2	0.78	3.13
	ofloxacin	0.78~25	3.13	3.13	25
	ciprofloxacin	0.78~25	3.13	6.25	12.5
	tosufloxacin	0.05~1.56	0.2	0.39	0.78
	sparfloxacin	0.1~3.13	0.39	0.39	1.56
	<i>H. influenzae</i> (32)	pazufloxacin	0.006~0.20	0.013	0.013
amoxicillin		0.025~100	0.78	1.56	50
cefaclor		0.013~12.5	3.13	3.13	6.25
cefixime		\leq 0.003~0.39	0.20	0.20	0.20
ofloxacin		0.013~0.39	0.013	0.025	0.025
ciprofloxacin		\leq 0.003~0.025	\leq 0.003	\leq 0.003	\leq 0.003
tosufloxacin		\leq 0.003~0.20	\leq 0.003	\leq 0.003	0.006
sparfloxacin		\leq 0.003~1.56	0.006	0.013	0.013
<i>M. catarrhalis</i> (46)		pazufloxacin	0.013~0.05	0.025	0.025
	ampicillin	0.006~>100	3.13	12.5	50
	cefaclor	0.39~>100	6.25	12.5	>100
	cefixime	0.013~0.78	0.20	0.20	0.39
	ofloxacin	0.013~0.10	0.05	0.05	0.05
	ciprofloxacin	0.013~0.05	0.025	0.025	0.05
	tosufloxacin	0.006~0.013	0.013	0.013	0.013
	sparfloxacin	\leq 0.003~0.025	0.013	0.013	0.025
	<i>P. aeruginosa</i> (47)	pazufloxacin	0.20~6.25	1.56	3.13
piperacillin		6.25~>100	50	50	>100
cefsulodin		6.25~>100	12.5	25	50
ceftazidime		3.13~>100	12.5	12.5	50
imipenem		0.78~50	3.13	3.13	50
ofloxacin		0.39~25	3.13	3.13	6.25
ciprofloxacin		0.10~3.13	0.39	0.78	3.13
tosufloxacin		0.10~3.13	0.78	0.78	3.13
sparfloxacin		0.39~25	3.13	3.13	12.5

交代した。*S. pneumoniae* 2株は MIC 3.13 μ g/ml と 0.2 μ g/ml であったが除菌できなかった。*Corynebacterium pseudiphtheriticum* 1株は投与中止のため菌の消長を確認できなかった。分離菌全体の消失率は 4/8, また細菌学的効果判定が可能であった 7 症例について消失 2 例, 菌交

代 1 例, 減少または部分消失 2 例, 不変 2 例であった。

3) 代表的症例の解析

① 症例 No. 2

40 歳, 男性, 気管支拡張症, 基礎疾患に Kartagener 症候群を有する症例 (Fig. 3) である。平成 5 年 3 月 15 日から膿性痰出現し, 平常 5ml/day の喀痰が 45ml/day に増量した。3 月 17 日夕方から悪寒をともない発熱して体温は 38.5 $^{\circ}$ C であった。このため 3 月 18 日当科を受診した。来院時の喀痰は膿性でグラム染色にて多数の多核白血球とグラム陰性小桿菌およびその貪食像を認めた。そのため *H. influenzae* による急性増悪と考え本剤 200 mg を 1 日 3 回, 6 日間の経口投与を行った。その結果咳嗽, 喀痰量の減少と速やかな急性炎症所見の改善が認められた。治療前の喀痰定量培養にて *H. influenzae* 5 \times 10⁸ cfu/ml 検出された。本剤の MIC は 0.006 μ g/ml であり, 本剤投与によって *H. influenzae* は消失した。本症例の臨床効果は著効と判定した。

② 症例 No. 9

79 歳, 男性, 慢性気管支炎の症例 (Fig. 4) である。平成 5 年 7 月初旬より咳嗽, 粘性痰が出現した。7 月 8 日より膿性痰となり, 食欲不振や全身倦怠感も出現した。このため 7 月 8 日当科を受診して, 即日入院となった。37.7 $^{\circ}$ C の発熱があり, 膿性痰のグラム染色では多数の多核白血球とグラム陰性小桿菌とグラム陽性双球菌およびその貪食像を認めた。このため *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の 2 菌種混合感染症を疑い, 本剤 200mg を 1 日 2 回, 7 日間経口投与した。治療前の喀痰定量培養法では *H. influenzae* 2 \times 10⁷cfu/ml と *S. pneumoniae* 2 \times 10⁶ cfu/ml が検出された。*H. influenzae* に対する本剤の MIC は 0.025 μ g/ml であり速やかに消失したが, *S. pneumoniae* に対しては MIC 0.2 μ g/ml であり菌量が増加して治療 7 日後の喀痰培養では 2 \times 10⁸cfu/ml が検出された。投与中に臨床症状は改善し, 検査所見の改善もみられたので臨床的には有効と判定した。

4) 安全性

今回検討した 12 例のうち副作用を 1 例に, 臨床検査値異常変動を 3 例に認めた。

症例 No. 12 は 77 歳, 男性の肺炎症例で, 平成 4 年 4 月 30 日から本剤 200mg, 1 日 3 回投与し, 5 月 1 日から中等度の下痢, 粘液便が出現した。5 月 3 日受診し, 患者の申し出により投与中止とした。この日から耐性乳酸菌剤を投与して, 抗菌薬を amoxicillin 500mg 1 日 3 回に投与変更したところ 5 月 4 日下痢, 粘液便は消失し肺炎も 5 月 7 日には軽快した。この患者はこれ以前にも既存のニューキノロン薬を服用していたが, 下痢や粘液便を起こしたことは無かったことを考慮し, 本剤と下痢, 粘液便との因果関係は多分関係ありと考えた。

症例 No. 2 では好酸球増多があり, 投与前の好酸球

Table 2. Serum and sputum concentrations after oral administration of 200 mg of pazufloxacin

	Peak serum concentration	Peak sputum concentration
Case No. 5 Acute bronchitis	not done	2.27 μ g/g
Case No. 11 Pulmonary emphysema	3.75 μ g/ml	0.70 μ g/g

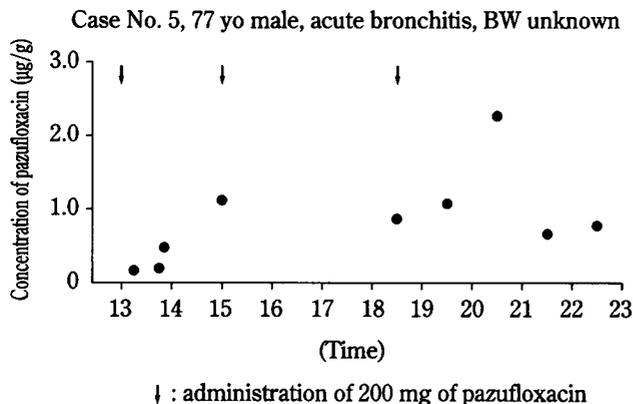


Fig. 1. Sputum concentration after oral administration of 200 mg of pazufloxacin (1st day).

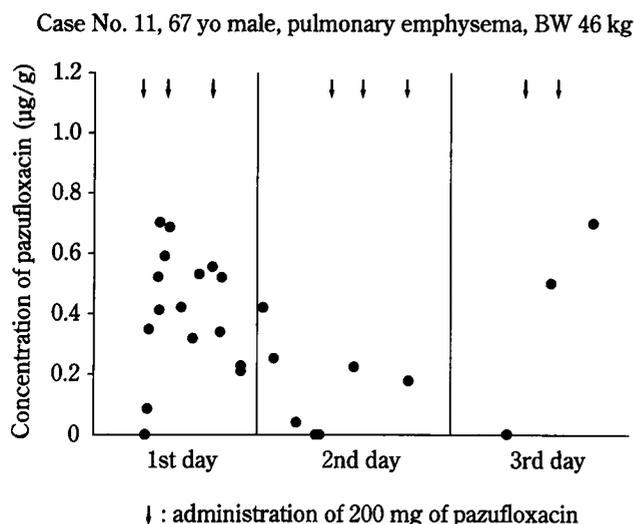


Fig. 2. Sputum concentration after oral administration of 200 mg of pazufloxacin.

0%から、本剤 200mg, 1日3回投与して5日後には7% (504/mm³), 投与7日後には10% (570/mm³) と上昇した。本剤中止して約1ヵ月後には好酸球2% (142/mm³) と正常化していた。好酸球増多は本剤投与と多分関係ありとした。症例 No. 10でも本剤 200mg, 1日2回投与して、投与前の好酸球3% (165/mm³) から投与7日後には10% (540/mm³) と上昇しており本剤投与との関係あるかもしれないと判定した。

症例 No. 4では GOT, GPT, γ -GTP の上昇を認めた。投与前の GOT 39IU, GPT 24IU, γ -GTP 45U/l で、本剤 200

mg, 1日3回投与して7日後には GOT 69IU, GPT 49IU, γ -GTP 77U/l と上昇し、本剤投与終了後2週間では GOT 31IU, GPT 25IU, γ -GTP 56U/l であった。これらの臨症検査値異常変動はいずれも軽度であったが、本剤投与終了後2週間で改善傾向が認められており、本剤投与との因果関係は多分関係ありとした。

III. 考 察

呼吸器感染症の起炎菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* が5大起炎菌である⁵⁻⁸⁾。ニューキノロン系抗菌薬は幅広い抗菌力や優れた

Table 3. Clinical results of pazufloxacin in the treatment of respiratory infection

Case no.	Age Sex, BW	Diagnosis	Causative organism (cfu/ml)	MIC (μ g/ml)	Daily dose Duration Total dose	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease								
1	45 F, 52 kg	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	0.78	200 mg × 3 7 days 4200 mg	4800 ↓ 5100	0.69 ↓ 0.36	31 ↓ 33	fair	(—)
		(—)	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	0.78						
2	40 M, 58 kg	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> 5 × 10 ⁸	0.006	200 mg × 3 6 days 3400 mg	9300 ↓ 5700	21.96 ↓ 0.88	43 ↓ 26	excellent	Eos. ↑
		Kartagener's syndrome	(—)							
3	71 M, 52 kg	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	0.39	200 mg × 3 6 days 3600 mg	10300 ↓ 16700	2.33 ↓ 1.57	38 ↓ 31	good	(—)
		(—)	<i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 ⁶							
4	44 M, 76 kg	bronchiectasis	normal flora		200 mg × 3 7 days 4200 mg	7900 ↓ 10700	10.67 ↓ 0.96	65 ↓ 42	good	GOT ↑ GPT ↑ γ -GTP ↑
		(—)	normal flora							
5	77 M,	acute bronchitis	normal flora		200 mg × 3 7 days 4200 mg	14300 ↓ 11200	8.1 ↓ 5.2	38 ↓ 42	good	(—)
		(—)	no sputum							
6	74 F, 45 kg	acute bronchitis	<i>H. influenzae</i> 9 × 10 ⁷	0.025	200 mg × 3 7 days 4200 mg	5000 ↓ 4500	0.02 ↓ 0.12		excellent	(—)
		(—)	(—)							
7	71 M, 50 kg	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁸	3.13	100 mg × 3 3 days 900 mg	7900 ↓ 5900	0.3 ↓ 0.5		poor	(—)
		(—)	<i>S. pneumoniae</i> 8 × 10 ⁸							
8	72 M, 57 kg	chronic bronchitis	normal flora		100 mg × 3 7 days 2100 mg	12800 ↓ 7300	3.3 ↓ 1.1	6 ↓ 10	good	(—)
		(—)	normal flora							
9	79 M, 51 kg	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 2 × 10 ⁷	0.025	200 mg × 2 7 days 2800 mg	7400 ↓ 7200	9.59 ↓ 2.47	60 ↓ 38	good	(—)
		pulmonary emphysema	<i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁶	0.2						
			<i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁸	0.78						
10	75 M, 75 kg	chronic bronchitis	<i>M. catarrhalis</i> 2 × 10 ⁸		200 mg × 2 7 days 2800 mg	5500 ↓ 5400	0.10 ↓ 0.23	72 ↓ 54	good	Eos. ↑
		old pulmonary tuberculosis bronchial asthma	(—)							
			<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁸	3.13						
11	67 M, 46 kg	pulmonary emphysema	normal flora		200 mg × 3 7 days 4200 mg	6700 ↓ 4300	1.11 ↓ 0.24	42 ↓ 25	good	(—)
		(—)	normal flora							
12	77 M,	pneumonia	<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> 6 × 10 ⁸	0.78	200 mg × 3 3 days 1600 mg	8000 ↓ 7300	4.68 ↓ 0.15	50 ↓ 39	unknown	diarrhea
		bronchiectasis	not done							

体内動態によって、外来、入院を問わず経口抗菌薬の主流となってきた。しかるに、初期のニューキノロン薬の最大の弱点は *S. pneumoniae* に対する抗菌力がペニシリン系やセフェム系の抗菌薬に比較して劣っていることであつた。この点を改良した抗菌薬 (TFLX, SPFX 等) はすでに実用化^{9,10)}され、臨床の場で広く使用されている。一方では、経口ニューキノロン系抗菌薬としてはすでに半減期の長い薬剤の開発も進んでおり、1日3回投与から1日1回へと投与回数の少ない薬剤 (SPFX 等) も実用化¹⁰⁾されている。PZFX はこのように優れたニューキノロン薬の使用されている中で開発され、これまでニューキノロン薬の臨床応用にあたつたの問題であつた中枢神経に対する副作用が弱いという特長を有する薬剤であ

る。そのため本剤は注射薬としての開発も進められており、それに先立つ形で、本剤の経口での臨床応用がすすめられた。

当教室保存の呼吸器病原性の明確な菌株に対する PZFX の *in vitro* 抗菌力を検討した結果、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* の呼吸器病原起炎菌に対して、本剤は OFLX に匹敵する抗菌力を示した。

本剤の喀痰中濃度は肺気腫の1例で、本剤 200mg, 1日3回投与では喀痰中濃度は 0.70 μ g/g であつた。過去の当科における慢性呼吸器感染症に対する OFLX¹¹⁾ や CPF¹²⁾ など他のニューキノロン薬の喀痰中濃度に比べて同等であつた。また、急性気管支炎症例では短時間内

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with pazufloxacin

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Eos. (%)	PLT (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	AL-P (IU)	γ -GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	410	13.0	1	15.2	20	10	183	15	14	0.6
	A	398	12.7	2	15.2	18	8	184	12	11	0.6
2	B			0		11	7	181	14	14	1.1
	A	436	13.8	10	24.9	12	9	169	18	13	1.1
3	B	479	14.9	1	26.1	19	13	176	41	12	0.8
	A	492	15.1	0	23.1	28	16	177	49	12	0.9
4	B	438	14.9	1	28.1	39	24	200	45	10	0.8
	A	452	15.5	1	31.1	69	49	209	77	10	0.8
5	B	439	11.5	0	35.8	38	33	223	18	21.0	0.9
	A	390	10.1	1	31.5	28	22	166	14	16.8	0.8
6	B	386	10.0	1	28.1	15	10	115	6	22.6	0.83
	A	346*	9.3*	3*	31.2*	15*	10*	103*	8†	31.8*	0.93*
7	B	494	15.7	0	27.5	23	13	228	8	17.7	1.0
	A	515	16.2	1	25.9	17	12	225	14	14.4	0.9
8	B	501	15.3	0	16.5	21	20	260	14	15.7	0.9
	A	488	14.8	3	14.0	19	20	222	17	14.3	0.8
9	B	372	11.6	0	27.2	22	11	163	44	18.3	1.33
	A	377	11.8	4	40.7	25	17	145	46	20.8	1.38
10	B	468	12.8	3	17.0	16	7	142	7	12.1	1.05
	A	486	13.4	10	16.6	18	8	157		12.0	0.77
11	B	538	16.1	1	30.9	18	12	196	18	15	0.9
	A	528	15.5	1	30.7	13	7	221	18	12	0.9
12	B	405	13.3	2	16.7	11	6	219	21	15	1.0
	A	437	14.2	1	25.7	14	6	232	21	15	0.9

B: before A: after * after 8 days † after 7 days

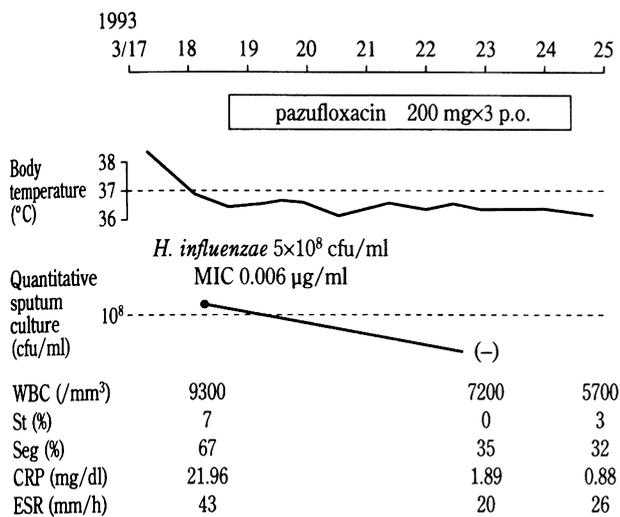


Fig. 3. 40 yo, male, bronchiectasis.

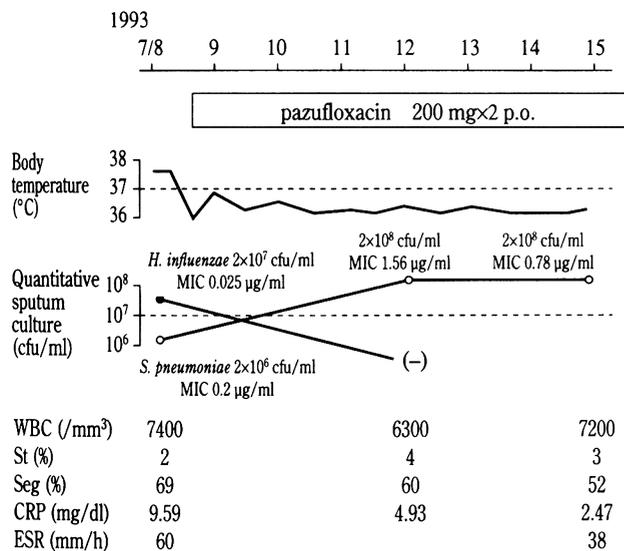


Fig. 4. 79 yo, male, chronic bronchitis.

の連続投与であったが最高 2.27 µg/g を示し、高い喀痰中濃度を示した。

実際に本剤を投与した臨床的検討においては、*H. influenzae* 3 株と *M. catarrhalis* 1 株は消失しており、*S. pneumoniae* 2 株は消失せずむしろ菌量が増加し、*P. aeruginosa* 2 株は減少と不変という結果であった。また、菌交代現象として *S. pneumoniae* が 1 例出現した。本剤の臨床症例における病原菌に対する効果は、基礎的な MIC および体内動態の結果とよく一致しているといえる。症例 No.1 では *P. aeruginosa* の MIC は 0.78 µg/ml であったが、気管支拡張症があり、1 回 200mg, 1 日 3 回投与でも薬剤の移行が悪かったと考えられ、*P. aeruginosa* は不変であった。症例 No. 3 では *P. aeruginosa* の MIC は 0.39

µg/ml であったが、やはり気管支拡張症であり、1 回 200mg, 1 日 3 回投与では *P. aeruginosa* は減少にとどまり、除菌できなかった。症例 No. 7 の慢性気管支炎例における *S. pneumoniae* の MIC は 3.13 µg/ml であり 1 回 100mg, 1 日 3 回投与では除菌できなかった。症例 No. 9 の慢性気管支炎の症例における *S. pneumoniae* の MIC は 0.2 µg/ml であったが、1 回 200mg, 1 日 2 回投与では菌量が増加した。

以上より *P. aeruginosa* 感染症については、今回の投与症例での菌株は本剤に感受性株であったが、気管支拡張症という基礎疾患があり薬剤の病巣移行が悪いために除菌ができなかったことが考えられた。このような症例に対しては薬剤の増量や注射剤投与の検討が望まれた。*S. pneumoniae* 感染症については、当科の臨床検討の結果から、慢性気道感染症においては本剤の低用量投与では効果が期待し難いとも考えられた。

本剤の 1 回投与量および 1 日投与回数については、当科のみの症例では特に指摘できるような差を認めなかったが、本薬剤の MIC および血中濃度や喀痰中濃度を考慮すると *H. influenzae* や *M. catarrhalis* については 1 回 100mg, 1 日 3 回投与または 1 回 200mg, 1 日 2 回投与でも十分であり、*P. aeruginosa* および *S. pneumoniae* を念頭にいった場合には、1 回 200mg, 1 日 3 回投与のほうが望ましいと考えられた。

副作用については 12 例のうち軽度の下痢が 1 例に認められたのみであり、中枢神経系の副作用はみられず、臨床検査値においても軽度の好酸球増多および軽度の GOT・GPT・γ-GTP 上昇が認められたのみで安全性は高いと考えられた。

これまで述べてきたように、PZFX は OFLX と同等以上の MIC を示し組織移行性に優れ、かつ中枢神経系への副作用が少ないことが期待される薬剤である。本薬剤の安全性から、今後中等症以上の症例に対しては投与量の増量や注射剤の開発の可能性もあり、さらに有用性が高まることが期待される。

文 献

- 1) Fukuoka Y, Ikeda Y, Noumi T, Minami S and Hayakawa H: T-3761, a novel pyridonecarboxylic acid, its pharmacokinetics and safety in experimental animals. 30th ICAAC, Atlanta, Georgia, Oct. 21~24, 1990
- 2) Yokota T, Tateda E and Hiramatsu K: A novel new quinolone useful orally and parenterally, T-3761, its *in vitro* antibacterial activity and cytotoxicity. 33rd ICAAC, New Orleans, Louisiana, Oct. 17~20, 1993
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌叢定量培養法 - 10⁷/ml の意義 -。

- 日胸疾会誌 16(2): 77~89, 1978
- 4) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34:316~330, 1986
 - 5) 松本慶蔵: 化学療法の変遷と感染症の変貌。日本細菌学雑誌 43(4): 809~820, 1988
 - 6) 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症の変貌と化学療法。学术研究の動向 45(4): 318~324, 1992
 - 7) 隆杉正和, 松本慶蔵, 石川秀文, 宇都宮嘉明, 川上健司, 山内壮一郎: 急性気管支炎における二次的細菌感染と肺機能におよぼす影響。化学療法の領域 6(7): 1399~1407, 1990
 - 8) 川上健司, 隆杉正和, 田中宏史, 石川秀文, 真崎宏則, 渡辺 浩, 山内壮一郎, 永武 毅, 松本慶蔵: 最近3年間の市中肺炎の臨床像。化学療法の領域 9(1): 142~147, 1993
 - 9) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における T-3262 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 36(S-9): 675~693, 1988
 - 10) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 苑田文成, 永武 毅, 田中宏史, 山内壮一郎: 呼吸器感染症における sparfloxacin の有用性。Chemotherapy 39(S-4): 366~377, 1991
 - 11) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翊, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* の抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 32(S-1): 509~525, 1984
 - 12) 宍戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力富直人, 宇塚良夫, 田口幹雄, 原田知行, 高橋 淳, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症における BAYo 9867(ciprofloxacin) の *in vitro* 抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33(S-7): 533~547, 1985

Fundamental and clinical study of pazufloxacin in the respiratory tract infection

Kenji Kawakami, Moritoshi Akiyama, Misao Tao, Yoshiaki Utsunomiya,
Kazunori Oishi, Naoto Rikitomi and Tsuyoshi Nagatake
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
12-4 Sakamoto-machi Nagasaki, 852, Japan

Hironori Masaki, Hiroyuki Yoshimine, Akiko Suga and Keizo Matsumoto
Department of Internal Medicine, Aino Memorial Hospital

Hiroshi Tanaka and Tasuku Sakamoto
Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Toshihiro Morito and Mikio Fujishita
Department of Internal Medicine, Tagawa Public Hospital

We evaluated the usefulness of pazufloxacin (PZFX), a new quinolone derivative, in respiratory tract infections. The MIC₅₀ of PZFX for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* was 0.39 µg/ml. It was 12.5 µg/ml for methicillin-resistant *S. aureus*, 3.13 µg/ml for *Streptococcus pneumoniae*, 0.013 µg/ml for *Haemophilus influenzae*, 0.025 µg/ml for *Moraxella catarrhalis* and 1.56 µg/ml for *Pseudomonas aeruginosa*. The activity was comparable with or superior to that of ofloxacin (OFLX).

The pharmacokinetics of PZFX were studied in two patients. The maximum sputum levels during a 200 mg oral administration three times per day were 0.72 µg/g and 2.27 µg/g.

Twelve patients with lower respiratory tract infections were studied for clinical evaluation of PZFX. PZFX was given orally at 300~600 mg per day for 3~7 days. The causative organisms were *S. pneumoniae* (2 cases), *H. influenzae* (3 cases), *M. catarrhalis* (1 case) and *P. aeruginosa* (2 cases). The rate of clinical response was 81.8%. Two strains of *S. pneumoniae* and 2 strains of *P. aeruginosa* were not eliminated in sputum samples. Diarrhea was observed in one case.

We concluded that PZFX is a useful oral antimicrobial agent for the treatment of respiratory tract infections.