

## 婦人科領域における pazufloxacin の基礎的・臨床的検討

長 南薫・宮川善二郎・清水 篤・野嶽幸正

昭和大学藤が丘病院産婦人科\*

国井勝昭

国井産婦人科病院

新しいキノロン系合成抗菌薬 pazufloxacin(PZFX) について、産婦人科領域で、性器組織移行性と産婦人科的感染症に対する臨床効果、副作用等を検討し、以下の結果を得た。

1. 組織移行性：本剤 200mg 単回経口投与後 1～7 時間の子宮動脈血中濃度は 0.06～2.05  $\mu\text{g/ml}$ 、組織内濃度は 0.04～2.28  $\mu\text{g/g}$  であり、その消長は血中濃度とよく一致し、良好な組織移行性が確認された。

2. 臨床成績：産婦人科領域感染症患者 24 例を対象とし、そのうち 22 例について臨床効果判定を行った。子宮内膜炎 11 例、子宮溜膿腫 1 例、卵管炎 3 例、バルトリン腺膿瘍 5 例、乳腺炎 2 例の計 22 例の臨床効果は、有効 21 例、無効 1 例で、有効率 95.5% (21/22 例)、細菌学的効果は消失率 94.1% (16/17 例) を認めた。副作用は胃部不快感 1 例が認められ、臨床検査値異常はなかった。

3. 以上の諸成績から、産婦人科的感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

**Key words** : PZFX, 産婦人科領域, 組織内濃度, 臨床効果

Pazufloxacin(PZFX) は 7 位に炭素-炭素結合を有する nalidixic acid(NA) がマウス脳室内投与で殆ど痙攣発作死を示さないこと及び GABA receptor 阻害作用を示さないことなどに着目して開発された新しい経口用キノロン系抗菌薬である。

本剤は広域の抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有し、殺菌的に作用する。また、本剤は各種動物において経口投与で半減期が短いにもかかわらず高い血中濃度が得られると共に良好な炎症巣移行性を反映して、各種実験的感染症に対し、良好な治療効果をあげている<sup>1)</sup>。

我々は、本剤について産婦人科領域で性器組織移行性と産婦人科的感染症に対する臨床効果、副作用等を検討したので報告する。

### I. 骨盤内性器組織内濃度

#### 1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織移行を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘手術施行患者 10 例に同意を得て術前 PZFX 200mg を経口投与して、投与後 1 時間 25 分から 7 時間 38 分の間に臓器を摘出した。

採取時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時とし、同時に子宮動脈、肘静脈から採血して血清中濃度を測定した。臓器は摘出後、各部位を分離採取し、滅菌生理的食塩水で表面の血液を洗浄し、 $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。血

清中、および組織内の PZFX 濃度は富山化学工業株式会社総合研究所にて測定した。

#### 2. 成績

本剤 200mg 経口投与後 1 時間 25 分から 7 時間 38 分にわたる 10 例の血清および組織濃度の成績を Table 1 に示した。血清中濃度は子宮動脈血と肘静脈血とではほぼ一致し、子宮動脈血では 0.06～2.05  $\mu\text{g/ml}$  が認められ、最高値は投与後 3 時間 15 分に採取した症例の 2.05  $\mu\text{g/ml}$  であり、組織内濃度は 0.04～2.28  $\mu\text{g/g}$  が認められ、その消長は血中濃度とよく一致し、良好な組織移行性が認められた。Fig. 1 にその消長を図示した。

### II. 臨床成績

#### 1. 対象および方法

平成 4 年 10 月より 5 年 7 月までの間に昭和大学藤が丘病院産婦人科および関連施設に来院し、同意を得た産婦人科領域感染症 24 例を対象とし、そのうち 22 例についての臨床効果判定を行った。除外症例の 2 例の内訳は、年齢違反があった症例 No. 13、炎症所見が不明確であった症例 No. 14 であった。

臨床効果判定を行った 22 例の内訳は、子宮内膜炎 11 例、子宮溜膿腫 1 例、卵管炎 3 例、バルトリン腺膿瘍 5 例、乳腺炎 2 例、計 22 例である。投与方法は主に 1 回 100mg、1 日 3 回食後投与を原則とし、3～10 日間投与

\*〒227 横浜市緑区藤が丘 1-30

した。本剤投与期間中は他の抗菌薬は併用しなかった。

## 2. 効果判定基準

効果は起炎菌の消長、自他覚症状、検査成績等から総合的に判定し、3日以内に菌の消失および症状、検査所見が著明に改善された場合を著効とし、諸症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効、自他覚症状の改善の明らかでないものを無効とした。細菌学的検討のための検体は、子宮内膜炎では子宮内容を、子宮付属器炎ではダグラス窩穿刺液を、バルトリン腺膿瘍では膿瘍内の膿とし、細菌学的効果を、陰性化(消失)、一部消失および減少、菌交代、不変、判定不能の5段階で判定した。副作用は投与後の自他覚症状、検査成績によって判定した。

## 3. 疾患別臨床効果 (Table 2-1, 2-2)

子宮内膜炎は11例あり、基礎疾患のないものが1例、自然流産例が1例、人工流産後が9例である。これらの症例に対し、本剤を3~10日間投与し全例有効であった。子宮溜膿腫の1例は子宮内容から *Streptococcus pneumoniae* が検出され、本剤7日間投与で症状消失し有効であった。卵管炎3例中2例は7日間投与で有効であったが、1日投与量が200mg分2であったNo. 16は7日間投与後も症状不変、検査値悪化で無効と判定した。バルトリン腺膿瘍5例は、いずれも切開が併用されているが、全例有効であった。乳腺炎2例も有効であった。

以上、Table 3に示す如く、有効21例、無効1例で有効率95.5%であった。

## 4. 疾患別細菌学的効果 (Table 4)

Table 2-1, 2に示すように22例中、細菌学的効果が判定できたのは17例で、その内訳は単独菌感染4例、複数菌感染13例であった。症例15, 16は検査材料が炎症部位からのものではないため、判定不能とした。疾患別の細菌学的効果はTable 4に示すように陰性化10例、菌交代6例、部分消失1例で全体の消失率は94.1%であった。

## 5. 分離菌別細菌学的効果 (Table 5)

投与前に検出された菌の消長をTable 5に示した。グラム陽性球菌は10菌種、23株が検出され、いずれも除菌された。グラム陽性桿菌としては、*Corynebacterium* sp. が分離されたが消失した。グラム陰性桿菌では *Escherichia coli* 4株、*Flavobacterium* sp. 1株が検出されたがいずれも除菌された。嫌気性菌は4株が検出され、3株は消失したが、症例1で複数菌感染として検出された *Prevotella* sp. は臨床効果は有効であったが、残存した。以上まとめると検出されたのは17菌種33株で、本剤投与によって消失32株、存続1株となり97.0%が消失した。

## 6. 副作用

Table 2-1, 2に示すように、本剤を投与した24例中1例に軽度の胃部不快感の副作用を認めた。投与を中止し、胃腸薬の投与により症状は消失した。また、本剤投与の前後に血液、肝、腎、尿の各検査が実施されたのは24例中5例であるが、臨床検査値の異常は認められなかった。

以上の臨床成績を総括すると、PZFXは産婦人科領域感染症に対し、臨床効果、細菌学的効果が認められ、副作用は認められたものの軽度であった。

## III. 考 察

PZFXは富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字で開発されたアミノシクロプロピル基を有する新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質である。本剤は、グラム陽性菌および嫌気性菌に対して良好な抗菌力を示し、また、グラム陰性菌の多くの菌種に対しては、CPFXと同等以上の抗菌力を示す<sup>1)</sup>。更に、マウス実験感染症に対する効果は既存薬剤とほぼ同等かそれ以上である<sup>2)</sup>。近年の産婦人科領域感染症からは、グラム陽性菌、嫌気性菌等多くの菌種が検出されており、しかも複数菌がたびたび認められる。本剤は特に、MRSAを含むグラム陽性球菌、嫌気性菌などに対し良好な抗菌力を示すことから、産婦人科領域感染症に対して細菌学的適応を有し、効果

Table 1. Serum and tissue concentrations of pazufloxacin after oral administration of 200 mg

Case no.	Time	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )						Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	
		oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis	ut. arterial blood	venous blood
1	1 h 25 m	0.07	0.11	0.14	0.11	0.13	0.11	0.11	0.10
2	1 h 47 m	1.21	1.56	1.68	1.53	1.65	1.77	1.61	1.41
3	2 h 44 m	2.05	NT	2.25	2.06	2.02	1.93	1.88	1.94
4	3 h 15 m	1.75	2.28	1.80	1.31	1.53	2.25	2.05	1.71
5	3 h 47 m	1.16	1.28	1.31	1.37	1.41	1.27	1.14	1.12
6	4 h 35 m	0.60	NT	0.73	0.72	0.70	0.59	0.77	0.74
7	4 h 50 m	0.69	0.38	0.60	0.52	0.49	0.43	0.52	0.50
8	5 h 5 m	1.55	NT	1.78	1.67	1.85	1.48	1.97	2.11
9	5 h 55 m	0.28	0.71	0.23	0.22	0.23	0.23	0.32	0.30
10	7 h 38 m	0.04	NT	0.06	0.05	0.05	0.04	0.06	0.09

NT: not tested

は期待できるものと考えられる。

体内動態についてシンポジウムでの集計成績<sup>1)</sup>では、吸収は良好で投与後 0.8~1 時間前後で血中濃度はピークに達し、その濃度は用量依存性が認められ、半減期は

約 2 時間であった。また種々の体液、組織への移行も良いことが報じられた。子宮、付属器等の性器組織移行について我々の行った研究結果からは、200mg 投与では組織中に 0.04~2.28 $\mu\text{g/g}$  の濃度が認められた。この値は、

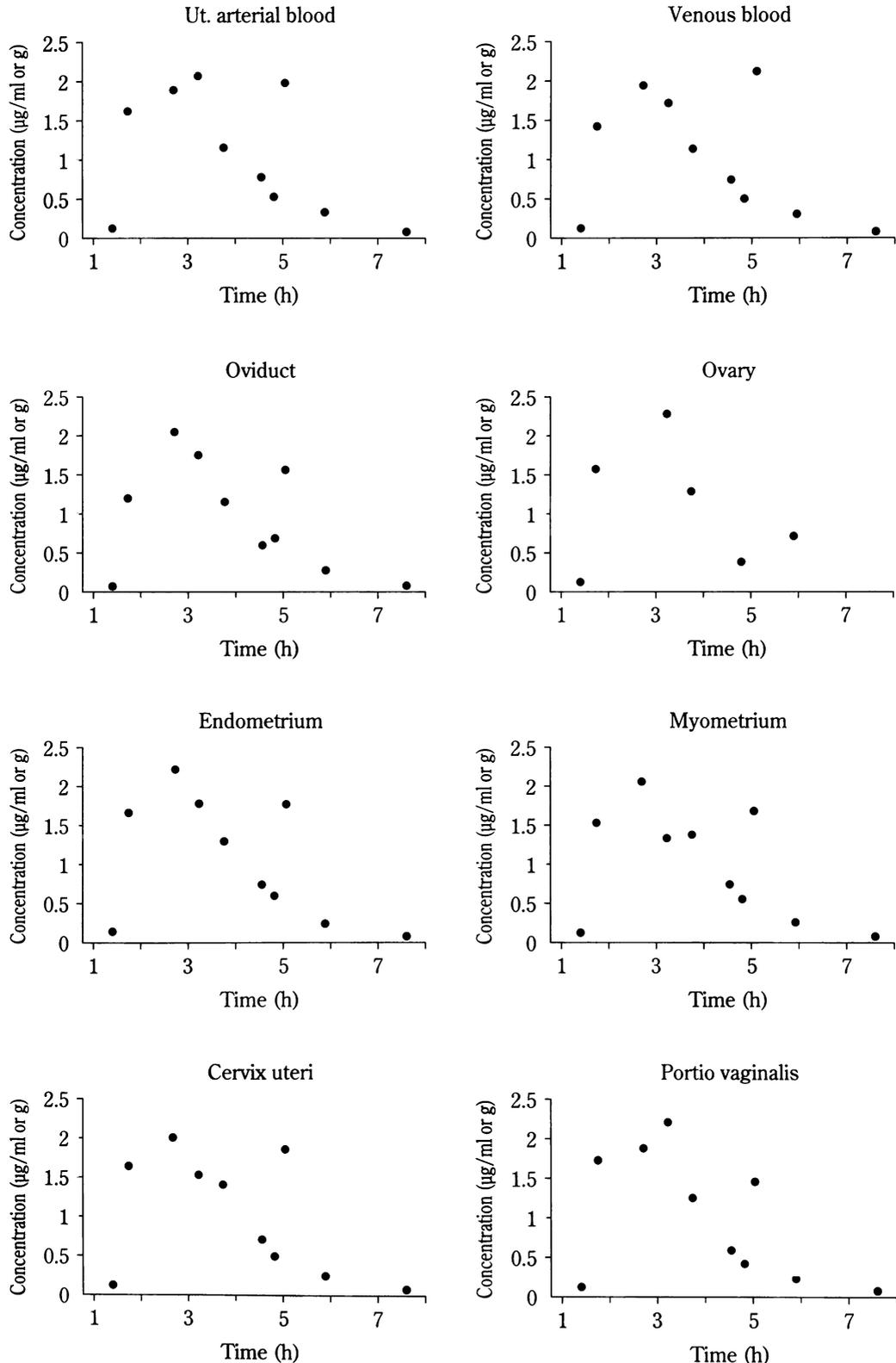


Fig. 1. Serum and tissue concentrations of pazufloxacin after a single 200 mg oral dose.

Table 2-1. Clinical results of pazufloxacin

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Isolated organism (before ↓ after)	Examined material	Clinical findings (before→after)				Dose (mg × times/ day × days)	Clinical efficacy	Bacterio- logical effect	Side effects
						fever (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (mm)				
1	21	61.5	endometritis D&C	<i>S. epidermidis</i> <i>Prevotella disiens</i> <i>Prevotella</i> sp. ↓ <i>Prevotella</i> sp.	uterine content	37.9 ↓ 36.4	10,100 ↓ 7,500	3 + ↓ 2 +	40 ↓ 47	100 × 3 × 3	good	partially eradicated	none
2	23	50	endometritis D&C	<i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	uterine content	38.2 ↓ 36.9	15,200 ↓ 6,500	3 + ↓ 2 +	30 ↓ 19	100 × 3 × 3	good	eradicated	none
3	19	50	endometritis D&C	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> ↓ <i>S. agalactiae</i>	uterine content	38.4 ↓ 36.5	10,900 ↓ 7,800	+ ↓ -	39 ↓ 9	100 × 3 × 4	good	replaced	none
4	22	50	endometritis D&C	<i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i> ↓ <i>Prevotella</i> sp.	uterine content	38.7 ↓ 36.3	8,100 ↓ 4,400	+ ↓ -	20 ↓ 11	100 × 3 × 3	good	replaced	none
5	19	43	endometritis D&C	Anaerobic gram- positive rod ↓ <i>Prevotella disiens</i>	uterine content	37.8 ↓ 36.3	8,000 ↓ 5,800	+ ↓ -	17 ↓ 5	100 × 3 × 7	good	replaced	none
6	36	48	endometritis D&C	<i>E. faecalis</i> ↓ γ- <i>Streptococcus</i>	uterine content	37.7 ↓ 36.4	10,500 ↓ 6,300	+ ↓ -	15 ↓ 9	100 × 3 × 3	good	replaced	none
7	29	58	endometritis (-)	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Flavobacterium</i> sp. γ- <i>Streptococcus</i> ↓ <i>Prevotella disiens</i>	uterine content	37.9 ↓ 36.5	7,900 ↓ 6,700	+ ↓ -	10 ↓ 12	100 × 3 × 3	good	replaced	none
8	23	48	endometritis D&C	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	uterine content	39.3 ↓ 36.3	9,300 ↓ 5,700	5 + ↓ +	15 ↓ 24	100 × 3 × 3	good	eradicated	none
9	25	46	endometritis abortion	<i>E. faecium</i> ↓ <i>A. lwoffii</i> <i>E. faecalis</i>	uterine content	37.8 ↓ 36.4	10,400 ↓ 7,700	+ ↓ -	17 ↓ 12	100 × 3 × 3	good	replaced	none
10	21	52	endometritis D&C	(-) ↓ (-)	uterine content	38.8 ↓ 36.2	11,500 ↓ 6,700	+ ↓ -	23 ↓ 8	100 × 3 × 10	good	unknown	none
11	17	52	endometritis D&C	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> ↓ (-)	uterine content	37.6 ↓ 36.5	9,300 ↓ 6,600	2 + ↓ -	22 ↓ 13	100 × 3 × 4	good	eradicated	none
12	68	46	pyometra (-)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	pus uterine content	37.0 ↓ 36.6	8,300 ↓ 4,200	+ ↓ -	25 ↓ 23	100 × 3 × 7	good	eradicated	none
13	88	53	pyometra (-)	<i>E. avium</i> <i>Bacteroides</i> sp. ↓ <i>Corynebacterium</i> sp.	pus	37.1 ↓ 37.2	10,600 ↓ 9,000	5 + ↓ 4 +	98 ↓ 46	100 × 3 × 11	unknown	unknown	none

D&amp;C: dilatation and curettage

Table 2-2. Clinical results of pazufloxacin

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Isolated organism (before ↓ after)	Examined material	Clinical findings (Before → after)				Dose (mg × times/day × days)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects
						fever (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (mm)				
14	37	45	pelveoperitonitis	(-)	douglas paracentesis uterine content	NT	3,500	-	10	200 × 3 × 7	unknown	unknown	none
			(-)	(-)		NT	3,200	-	NT				
15	21	42	salpingitis	(-)	uterine content	37.0	5,100	-	11	100 × 3 × 7	good	unknown	none
			(-)	(-)		36.2	4,400	-	7				
16	27	47	salpingitis	(-)	uterine content	NT	7,900	+	13	100 × 2 × 7	poor	unknown	stomach discomfort
			(-)	(-)		NT	10,200	2 +	NT				
17	43	57	salpingitis	<i>E. coli</i>	douglas paracentesis	37.5	NT	NT	NT	200 × 3 × 7	good	eradicated	none
			(-)	<i>S. epidermidis</i>		36.3	6,400	±	42				
18	51	68	Bartholin's abscess	<i>S. epidermidis</i>	pus	37.2	9,400	+	25	100 × 3 × 4	good	eradicated	none
			(-)	(-)		36.4	6,400	-	14				
19	29	47	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i>	pus	37.3	10,000	+	15	100 × 3 × 4	good	eradicated	none
			(-)	<i>S. pyogenes</i>		36.4	4,200	-	15				
20	24	44.5	Bartholin's abscess	CNS	pus	37.3	19,700	+	5	100 × 3 × 3	good	eradicated	none
			(-)	<i>Peptostreptococcus</i> sp.		36.4	10,900	-	5				
21	30	46	Bartholin's abscess	<i>S. aureus</i>	pus	37.0	7,800	3 +	95	100 × 3 × 3	good	eradicated	none
			(-)	<i>S. aureus</i>		36.5	5,200	-	52				
22	31	43	Bartholin's abscess	<i>α-Streptococcus</i>	pus	37.2	14,200	+	5	100 × 3 × 5	good	eradicated	none
			(-)	<i>α-Streptococcus</i>		36.4	6,300	-	21				
23	26	60	mastitis	(-)	milk	38.3	10,300	4 +	78	100 × 3 × 5	good	unknown	none
			(-)	(-)		36.4	4,200	2 +	60				
24	25	73	mastitis	(-)	milk	37.7	12,200	2 +	25	100 × 3 × 3	good	unknown	none
			(-)	(-)		36.4	6,300	4 +	17				

NT: not tested CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 3. Clinical efficacy of pazufloxacin

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Endometritis	11		11		
Pyometra	1		1		
Salpingitis	3		2	1	
Bartholin's abscess	5		5		
Mastitis	2		2		
Total	22		21	1	21/22 (95.5)

Table 4. Bacteriological effect of pazufloxacin on diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Not clear or unknown	Eradication rate (%)
Endometritis	11	3	1	6	1	
Pyometra	1	1				
Salpingitis	3	1			2	
Bartholin's abscess	5	5				
Mastitis	2				2	
Total	22	10	1	6	5	16/17 (94.1)

Table 5. Bacteriological response of isolated organisms to pazufloxacin

Organisms	No. of isolates	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)*
<i>S. aureus</i>	3	3		
<i>S. epidermidis</i>	6	6		
CNS	1	1		
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	2	2		
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	1	1		
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>S. pyogenes</i>	1	1		
<i>E. faecalis</i>	4	4		
<i>E. faecium</i>	3	3		
<i>E. avium</i>	1	1		
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		
<i>E. coli</i>	4	4		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1		
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1		
<i>P. disiens</i>	1	1		
<i>Prevotella</i> sp.	1		1	
Anaerobic gram-positive rod	1	1		
Total	33	32	1	32/33 (97.0)

\* Eradication rate (%) = (eradicated/total) × 100 CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

多くの検出菌に対して十分な濃度が組織に移行していることを示していることから、本剤の局所における抗菌活性は期待できるものとみられる。

臨床成績については、産婦人科領域感染症 22 例に対して、1 日 200~600mg 投与で、有効率 95.5% (21/22 例) の臨床効果、消失率 94.1% (16/17 例) の細菌学的効果が得られたが、これは新薬シンポジウムにおける集計成績<sup>2)</sup>と同程度であり、抗菌力をはじめとする基礎的成績と一致している。

副作用については、我々の経験では 1 例に消化器症状があったが、シンポジウムの集計では 1.6% に消化器症状が認められており<sup>1)</sup>、他の同系薬剤よりその発現率は低い<sup>3,4)</sup>、副作用に関しては他の同系薬剤と同様の注意が必要と考えられる。

外来治療を主とする軽症、中等症の性器感染症に対す

る経口抗菌薬の必要性は高く、この観点から本剤はこれまでの諸成績を勘案すると、産婦人科領域における有用性があるものと考察された。

#### 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) 高瀬善次郎, 真下啓明: 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。BAYo 9867(Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 3) 川名林治, 副島林造, 松本文夫: 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (3)。NY-198, 盛岡, 1987
- 4) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム (2)。AT-4140(Sparfloxacin), 岐阜, 1990

## Tissue penetration and clinical evaluation of pazufloxacin in obstetrics and gynecology

Nankun Cho, Zenjiro Miyakawa, Atsushi Shimizu and Yukimasa Notake

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University Fujigaoka Hospital

30, Fujigaoka, 1, Midori-ku, Yokohama, 227, Japan

Katsuaki Kunii

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

A newly developed synthetic quinolone derivative antibacterial agent, pazufloxacin (PZFX), was investigated for its tissue penetration and clinical efficacy against obstetric and gynecological infections, and the following results were obtained.

1. Tissue penetration: Penetration of the drug into genital organ tissues was found to be good, the level in uterine arterial serum being 0.06~2.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and that in tissues being 0.04~2.28  $\mu\text{g}/\text{g}$  after oral administration of 200 mg.

2. Clinical results: PZFX was given to 24 patients with obstetric and gynecological infections. The clinical efficacy was evaluable in 22 patients at a daily dose of 200~600 mg for 3~10 days, and a clinical efficacy rate of 95.5% (21/22) and bacteriological response of 94.1% (16/17) were obtained. Side effect was not observed but one case of stomach discomfort.

From these findings, we consider PZFX to be a useful antibacterial agent in obstetrics and gynecology.