

呼吸器感染症に対する pazufloxacin の臨床的検討

石岡伸一・保澤総一郎・山木戸道郎

広島大学医学部第二内科*

新しく開発された経口キノロン系抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) の呼吸器感染症における臨床的有用性を検討した。対象は、肺炎2例、肺線維症に合併した感染4例、気管支喘息に合併した感染1例および急性気管支炎2例の計9例の呼吸器感染症であり、全例に基礎疾患・合併症を有した症例であった。投与方法は、本剤1回100mgまたは200mgを1日2～3回、3～17日間経口投与した。臨床効果は有効6例、やや有効3例であり、有効率は6/9であった。消長を確認し得た起炎菌として、*Haemophilus influenzae* および *Haemophilus parainfluenzae* が各1例より検出されたが、いずれも除菌された。本剤によると思われる副作用は認められず、また臨床検査値の異常変動は検査がなされた限りの症例においては認められなかった。

以上の成績より、PZFXは基礎に免疫異常を伴う疾患を有する患者の呼吸器感染症に対し、有効かつ安全性の高い経口キノロン系抗菌薬であると考えられた。

Key words : PZFX, 呼吸器感染症, 膠原病

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業(株)で創製された新規な経口キノロン系抗菌薬である。本剤は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有すること、また血中半減期が短いにもかかわらず高い血清中濃度が得られると共に良好な炎症巣移行性を有することが報告されており¹⁻⁴⁾、本剤の呼吸器感染症に対する有用性が期待されている。

今回われわれは本剤を9例の呼吸器感染症患者に使用し、その臨床効果と安全性の検討を行ったので報告する。

対象は1992年10月より1993年1月までに広島大学医学部附属病院第二内科を受診し、本試験の参加に同意の得られた9例の呼吸器感染症患者である。性別は男性1例、女性8例、年齢は34～77歳であり、疾患の内訳は、肺炎2例、肺線維症に合併した感染4例、気管支喘息に合併した感染1例および急性気管支炎2例であった。9例全例に基礎疾患・合併症を認め、その内訳は肺線維症3例および慢性関節リウマチ・肺線維症、全身性エリテマトーデス(SLE)・肺線維症、膠原病、慢性気管支炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎が各1例であった。投与方法は、本剤1回100mgまたは200mgを1日2～3回経口投与した。投与期間は3～17日間であった。

臨床効果の判定は発熱、咳嗽、喀痰量およびその性状、聴診所見、赤沈、白血球数、CRP値、胸部X線像などの諸検査をもとに著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階に判定した。細菌学的効果は喀痰を検査材料として起炎菌の消長により消失(eradicated)、減少(decreased)、菌交代(replaced)、不変(unchanged)の4段階に判定した。また、投与前および投与後に可能な限り血液学的検査、肝・腎機能検査およ

び尿検査を施行し副作用とともに安全性について検討した。

臨床成績の概要をTable 1に示した。各症例について述べる。

症例1, 2は共に肺炎例である。それぞれリウマチ性肺線維症、慢性気管支炎により当科通院中の患者であったが、咳嗽・喀痰増強し、X線上肺炎陰影を認めたため本剤投与を開始した。症例1は投与終了時には咳嗽消失、喀痰性状の改善、X線陰影の改善を認め有効、症例2は咳嗽改善、喀痰量・性状の改善、X線像の改善、炎症所見の改善を認め有効と判定した。症例3～6は肺線維症に呼吸器感染を併発した4例である。症例3, 4はそれぞれ喀痰消失・炎症所見の改善、喀痰量・性状の改善を認め有効であったが、症例5, 6は喀痰性状の改善を認めたものの他の臨床症状の改善が得られず、やや有効と判定した。症例7は気管支喘息の呼吸器感染併発例である。投与終了時には咳嗽が消失し、胸痛の緩和も認めたが、喀痰量・性状の改善なく、また白血球数にも変化がなかったため臨床効果はやや有効とした。症例8, 9は共に急性気管支炎例である。基礎疾患としてそれぞれアレルギー性鼻炎、膠原病を有した患者であったが、投与終了時には共に喀痰、呼吸困難などの臨床症状の改善が得られ有効と判定した。

全体では9例中有効6例、やや有効3例であった。細菌学的には、本剤投与前に*Haemophilus influenzae* 1株(症例5)、*Haemophilus parainfluenzae* 3株(症例3, 7, 8)の計4株が分離された。*H. parainfluenzae* 2株(症例7, 8)は投与後検査未実施のため消長不明であったが、他の2株

*〒734 広島市南区霞1-2-3

は共に消失した。

本剤によると思われる副作用は認められなかった。

本剤投与前後に実施した血液学的検査、肝・腎機能検査の検査成績をTable 2に示した。検査のできた6例では本剤によると思われる臨床検査値異常変動は認められなかった。

PZFXはキノロン骨格の7位に1-アミノシクロプロピル基を有する新しい経口用キノロン系抗菌薬である。本剤は、7位に炭素-炭素結合を有するNalidixic acid (NA) がマウスの脳室内投与で痙攣発作死を示さないことなどに着目し、高い血中濃度の下でも安全に使用できることを目的として開発された。本剤は、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、経口投与により速やかに高い血中濃度が得られ、中枢毒性・光毒性も低く安全性に優れることが特長とされている¹⁻⁴⁾。

今回、われわれは既述のごとく9例の呼吸器感染症患者に本剤を使用し、その臨床的有用性を検討した。その結果、臨床効果は有効6例、やや有効3例で有効率6/9、細菌学的には消長を検討し得た起炎菌2株が共に消失とほぼ満足し得る成績が得られた。今回対象とした患者は、基礎疾患として肺線維症や膠原病など難治性要因を有した症例が多かった。われわれは、これまでも膠原病などの難治性要因を有する呼吸器感染症に対し、抗菌薬の臨床効果を検討した経験があるが、これらcompromised hostに併発した細菌感染症は、その治療に難渋する場合が多かった。

今回の検討で対象となった患者背景を考えると、得られた成績はかなり良好な成績と思われ、本剤の有する強い抗菌力、優れた炎症巣移行性がよく反映された結果と考えられた。

いっぽう、副作用は認められず、また臨床検査の異常

Table 1. Clinical results of pazufloxacin treatment

Case no.	Age (yr.) Sex	Diagnosis underlying disease	Treatment			Isolated organism (cfu/ml)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Sputum ²⁾ property (Volume)	Cough	Evaluation		Side effects
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)						bacterio- logical	clinical	
1	77 · M	pneumoniae	100 × 3	7	2.1	normal flora	8,300 ↓ NT	1.2 ↓ NT	PM(+)	(+)	unknown	good	(—)
		pulmonary fibrosis rheumatoid arthritis				↓ NT ¹⁾			↓ M(+)	↓ (—)			
2	66 · F	pneumoniae	200 × 3	14	8.4	normal flora	10,300 ↓ 5,000 ⁴⁾	5.1 ↓ 0.4 ⁴⁾	PM(≡)	(++)	unknown	good	(—)
		chronic bronchitis				↓ normal flora			↓ M(+)	↓ (+)			
3	62 · F	pulmonary fibrosis with infection	100 × 3	17	4.9	<i>H. parainfluenzae</i> (10 ⁸)	9,900 ↓ 7,600	2.5 ↓ 0.7	PM(+)	(+)	eradicated	good	(—)
		pulmonary fibrosis				↓ (—)			↓ (—)	↓ (+)			
4	55 · F	pulmonary fibrosis with infection	100 × 3	14	4.2	NT	8,000 ↓ 8,400	2.0 ↓ 3.6	P(≡)	(++)	unknown	good	(—)
		pulmonary fibrosis							↓ M(+)	↓ (+)			
5	59 · F	pulmonary fibrosis with infection	200 × 2	14	5.6	<i>H. influenzae</i> (10 ⁷)	6,800 ↓ NT	NT	P(+)	(+)	eradicated	fair	(—)
		pulmonary fibrosis				↓ normal flora			↓ M(+)	↓ (+)			
6	44 · F	pulmonary fibrosis with infection	200 × 2	7	2.8	NT	NT	NT	PM(+)	(+)	unknown	fair	(—)
		pulmonary fibrosis SLE ³⁾							↓ M(+)	↓ (+)			
7	51 · F	bronchial asthma with infection	100 × 3	14	4.2	<i>H. parainfluenzae</i> (10 ⁷)	9,000 ↓ 10,500	0.8 ↓ NT	PM(+)	(+)	unknown	fair	(—)
		bronchial asthma				↓ NT			↓ PM(+)	↓ (—)			
8	34 · F	acute bronchitis	200 × 2	3	1.2	<i>H. parainfluenzae</i> (10 ⁷)	5,400 ↓ NT	0.2 ↓ NT	PM(+)	(+)	unknown	good	(—)
		allergic rhinitis				↓ NT			↓ M(+)	↓ (+)			
9	40 · F	acute bronchitis	200 × 2	14	5.6	normal flora	9,200 ↓ 8,200	0.7 ↓ NT	P(+)	(++)	unknown	good	(—)
		collagen disease				↓ (—)			↓ (—)	↓ (—)			

1) NT: not tested

2) P: purulent, PM: purulent mucoid, M: mucoid

(≡): 50~100 ml/day, (++) : 10~50 ml/day, (+) : <10 ml/day, (—) : 0 ml

3) SLE: Systemic lupus erythematosus

4) 6th day after administrations

Table 2. Laboratory findings before and after administration of pazufloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (KA)	t-Bil (mg/dl)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	b	381	12.1	38.2	—	8,300	1.9	11	6	8.3	0.5	625	28.9	1.4
	a	—	—	—	—	—	—	14	7	7.4	0.9	639	20.9	1.3
2	b	368	12.3	35.5	34.2	10,300	3	16	19	248*	0.4	393	11	0.74
	a	361	12.2	35.0	20.3	5,400	—	12	6	196	0.6	317	14	0.72
3	b	468	13.8	41.3	30.3	9,900	0.2	12	9	6.7	0.2	383	31.7	1.1
	a	444	12.9	39.5	—	7,600	4.5	10	9	9.2	0.1	399	25.9	1.5
4	b	436	12.2	38.0	—	8,000	2.1	10	8	7.6	0.2	307	15.2	0.9
	a	464	12.5	39.3	—	8,400	1.5	12	10	7.6	0.1	285	21.5	0.7
5	b	372	11.9	34.9	—	6,800	4.0	14	12	8.6	0.4	398	14.8	0.6
	a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	b	462	13.4	41.9	—	9,000	7.6	15	15	6.4	0.2	358	15.6	0.9
	a	459	13.5	41.0	—	10,500	7.0	16	14	6.4	0.1	358	17.4	0.7
8	b	365	11.9	35.0	—	5,400	10.1	15	13	4.2	0.2	307	17.3	0.8
	a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	b	434	10.7	36.0	37.4	9,200	1.2	15	15	5.3	0.1	366	16.3	0.8
	a	401	10.2	32.6	—	8,200	1.1	11	13	4.8	0.2	303	13.2	0.8

Case no. 6: not tested b: before a: after *: IU

変動は検査がなされた限りの症例においては認められなかった。

以上の成績より、PZFXは基礎に免疫異常を伴う疾患を有する患者の呼吸器感染症に対し有効かつ安全な経口キノロン系抗菌薬と推察された。

文 献

1) Muratani T, Inoue M and Mitsunashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293 ~ 2303, 1992
2) 熊澤淨一, 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) 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
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

A study of the clinical effects of pazufloxacin on respiratory tract infections

Shinichi Ishioka, Soichiro Hozawa and Michio Yamakido

The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University

Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

The clinical usefulness of a new oral quinolone antimicrobial drug, pazufloxacin (PZFX), for respiratory tract infections was investigated. The subjects were 9 patients with respiratory infectious diseases: pneumonia in 2, idiopathic pulmonary fibrosis with infection in 4, bronchial asthma with infection in one, and acute bronchitis in 2. All the patients had underlying diseases and complications (collagen disease etc.). PZFX was orally administered at a dose of 100 mg or 200 mg 2~3 times a day for 3~17 days. The drug was clinically effective in 6 and slightly effective in 3, an efficacy rate of 6/9. As pyogenic bacteria, *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* were detected from each patient, and they were eradicated in all cases. No side effects or abnormal findings considered attributable to the drug were observed on clinical laboratory tests.

From the results, PZFX was considered to be an effective and highly safe oral quinolone antimicrobial drug for respiratory infectious diseases.