

呼吸器感染症に対する pazufloxacin の臨床的検討

木下正治・徳永尚登・市川洋一郎・大泉耕太郎

久留米大学医学部第一内科*

新しく開発されたキノロン系経口抗菌薬, pazufloxacin を呼吸器感染症患者 10 例に投与し有効性および安全性について検討を行った。本剤の臨床効果は評価可能症例 8 例 (肺炎 2 例, 急性気管支炎 1 例, 気管支拡張症 (感染時) 1 例, 慢性気管支炎急性増悪 1 例, 肺気腫 + 感染 2 例, 陳旧性肺結核 + 感染 1 例) について検討され, 著効 2 例, 有効 5 例, 無効 1 例であった。細菌学的効果は, 喀痰より検出された *Haemophilus influenzae* 1 株は除菌されたが *Streptococcus pneumoniae* 1 株は残存した。副作用として 1 例に軟便がみられ, 臨床検査値の異常変動としては 1 例に好酸球増多を認めた。

Key words : PZFX, キノロン, 呼吸器感染症

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社が創製され株式会社ミドリ十字と共同開発されている新しいキノロン系経口抗菌薬である。本剤は, 既存の同系薬剤に比べ半減期が短いが高い血中濃度が得られ^{1,2)}, 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力を示し^{1,3,4)}, 殺菌的に作用する^{1,5)}。今回我々は呼吸器感染症 10 例に本剤を投与しその臨床的有用性を検討したので報告する。

1992 年 3 月から 1993 年 4 月までの期間に, 当科に外来受診あるいは入院した患者のうち, 本剤投与に対し本人の同意の得られた呼吸器感染症患者を対象とした。疾患別では肺炎 2 例, 急性気管支炎 1 例, 気管支拡張症 (感染時) 1 例, 慢性気管支炎急性増悪 1 例, 肺気腫 + 感染 2 例, 陳旧性肺結核 + 感染 1 例, 気管支喘息 + 感染 1 例, PIE 症候群 (対象外疾患) 1 例であった。性別は男性 7 例, 女性 3 例, 年齢は 20~69 歳で, 感染症の重症度は軽症 8 例, 中等症 2 例であった。これらの患者に対して本剤を 1 回 100mg ないし 200mg, 1 日 3 回 3~14 日間経口投与した。

臨床効果は体温, 咳嗽, 喀痰の量および性状, 胸部 X 線像, 白血球数, CRP, 赤沈値などの改善を指標として, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定し, 細菌学的効果は起炎菌の動向により判定した。

本剤の臨床成績を Table 1 に示した。肺炎と診断し, 後に PIE 症候群とわかり対象外疾患と判定した 1 例 (症例 3) と, 気管支喘息 + 感染で途中から来院しなかった 1 例 (症例 10) を除いた評価可能症例 8 例について臨床効果の判定を行い, 著効 2 例, 有効 5 例, 無効 1 例であった。疾患別では, 肺炎で著効 1 例, 有効 1 例, 急性気管支炎では 1 例有効, 気管支拡張症 (感染時) では 1 例無

効, 慢性気管支炎急性増悪では 1 例有効, 肺気腫 + 感染では 2 例有効, 陳旧性肺結核 + 感染では 1 例著効であった。無効であった気管支拡張症 (感染時) の症例 (症例 5) は数年おきに再感染により入院を繰り返している患者で, 本剤投与前の cefaclor (CCL) 1500mg/ 日の経口投与および本剤投与後の cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) 300mg/ 日の経口投与においても無効の症例であった。

起炎菌検索は全例について行ったが, 起炎菌の判明したのは 4 例で 4 菌種 (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis* 各 1 株) であった。症例 2 (肺炎) は喀痰中より *S. pneumoniae* が検出され投与 7 日後までに菌量が 3+ から 2+ に減少したが, 14 日投与後でも除菌には至らなかった。本剤の MIC は 6.25 μ g/ml であった。症例 5 (気管支拡張症の無効症例) の *E. coli* 1 株については投与終了時に菌検査を行えなかったため細菌学的効果は判定不能としたが, 投与終了後 10 日目の検査では *E. coli* の存在が認められた。症例 8 (肺気腫 + 感染) の *M. catarrhalis* 1 株は投与終了後喀痰量が少ないため検査できなかったため判定不能とした。症例 9 (陳旧性肺結核 + 感染) より検出された *H. influenzae* は投与 2 日後に消失した。

安全性では, 副作用として症例 2 に投与翌日より軟便がみられたが, 軽度のため処置なしで投与を継続したところ 5 日後に軽快している。また, Table 2 に臨床検査値の推移を示した。症例 5 では本剤投与前より好酸球数 465/mm³ と高い値を示しており投与終了後 1,000/mm³ と 2 倍に増加し, その後 CPDX-PR を投与して 1,150/mm³ まで上昇している。これらの副作用及び臨床検査値異常変動に関しては本剤との関係が考えられたが, いずれも軽微であった。

PZFX はグラム陽性菌および *P. aeruginosa* を含むグラ

*〒830 久留米市旭町 67

Table 1. Clinical results of treatment with pazufloxacin

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases	BW (kg)	Daily dose duration (mg × times days)	Total dose (g)	Organism isolated	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Clinical effect	Side effect
1	62 F	pneumonia	diabetes mellitus	42	200 × 3 14	8.4	ND ↓ ND	4,200 ↓ 5,300	11.5 ↓ 0.0	90 ↓ 50	excellent	(—)
2	57 F	pneumonia	(—)	46	200 × 3 14	8.4	<i>S. pneumoniae</i> (±) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)	7,600 ↓ 6,300	8.70 ↓ 0.53	40 ↓ 15	good	loose stool
3	38 M	PIE syndrome	(—)	63	200 × 3 5	2.6	ND ↓ ND	10,500 ↓ 9,000	16.9 ↓ 10.1	45 ↓ 63	unknown	(—)
4	20 M	acute bronchitis	(—)	65	200 × 3 7	4.2	ND ↓ NT	14,200 ↓ 6,900	3.6 ↓ 7.4	6 ↓ 31	good	(—)
5	63 M	bronchiectasis	(—)	45	200 × 3 7	4.2	<i>E. coli</i> (++) ↓ NT	9,300 ↓ 10,000	3.86 ↓ 5.50	NT ↓ NT	poor	eos. ↑
6	69 F	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis	30	200 × 3 14	8.4	ND ↓ ND	7,400 ↓ 8,300	5.01 ↓ 3.46	62 ↓ 40	good	(—)
7	59 M	secondary infection of pulmonary emphysema	pulmonary emphysema	49	100 × 3 7	2.1	NF ↓ NT	8,000 ↓ 5,500	0.41 ↓ 0.73	6 ↓ 10	good	(—)
8	69 M	secondary infection of pulmonary emphysema	pulmonary emphysema	42	200 × 3 7	4.2	<i>M. catarrhalis</i> (++) ↓ NT	6,900 ↓ 4,300	2.04 ↓ 0.0	32 ↓ NT	good	(—)
9	60 M	secondary infection of old pulmonary tuberculosis	old pulmonary tuberculosis	58	200 × 3 14	8.4	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ (—)	11,300 ↓ 7,300	14.01 ↓ 0.0	86 ↓ 23	excellent	(—)
10	62 M	secondary infection of bronchial asthma	bronchial asthma	65	100 × 3 3	0.9	ND ↓ NT	13,700 ↓ NT	0.8 ↓ NT	NT ↓ NT	unknown	unknown

ND: not detected NT: not tested NF: normal flora

Table 2. Laboratory findings before and after administration of pazufloxacin

Case no.	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		PLT (× 10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Eosino (%)		GOT (KU)		GPT (KU)		AL-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B ¹⁾	A ²⁾	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	355	394	10.2	11.7	31.7	35.5	19.0	18.0	4200	5300	2	0	19	14	15	7	4.2	6.1	9.3	12.7	0.6	0.7
2	431	414	12.7	12.5	39.2	39.4	18.1	38.3	7600	6300	4	4	24	18	18	6	4.5	3.8	11.0	10.4	0.7	0.7
3	534	475	16.2	14.5	47.7	41.8	18.8	23.5	10500	9000	0	3	21	22	20	28	8.2	9.3	12.1	6.8	1.1	1.0
4	518	512	15.5	15.1	45.6	45.5	16.7	19.7	14200	6900	1	3	21	NT ³⁾	20	NT	9.8	NT	9.4	NT	0.9	NT
5	475	451	14.2	13.6	45.0	42.5	28.6	27.0	9300	10000	5	10	NT	14	NT	6	NT	6.0	NT	15.7	NT	0.9
6	419	360	12.3	10.6	39.3	33.9	57.3	46.5	7400	8300	1	3	20	22	7	7	7.7	7.8	19.9	17.4	1.1	0.7
7	503	533	15.6	16.5	48.9	51.6	26.4	24.1	8000	5500	0	1	22	19	9	14	7.7	9.2	9.7	10.3	0.8	0.9
8	407	403	12.8	12.8	40.0	39.2	10.6	15.5	6900	4300	2	6	34	18	20	10	6.7	7.3	19.6	17.4	1.2	1.2
9	433	452	13.9	14.5	41.1	43.4	34.5	27.9	11300	7300	0	1	15	16	9	10	3.2	2.6	16.7	12.1	1.1	1.1
10	501	NT	15.7	NT	46.3	NT	23.9	NT	13700	NT	1	NT	22	NT	19	NT	6.9	NT	12.9	NT	1.1	NT

¹⁾ B: before therapy ²⁾ A: after therapy ³⁾ NT: not tested

μ陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有する化合物である^{1, 3, 4)}。今回我々は呼吸器感染症 10 例について臨床的検討を行い、評価の可能であった 8 症例については、気管支拡張症(感染時)1 例が無効であったが、肺炎と陳旧性肺結核+感染でそれぞれ 1 例著効であったほか、5 例が有効であり有効率は 7/8 と高い値を示した。また、検討を行った症例には呼吸器感染症において原因菌となる頻度の高い *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* の検出された症例が含まれていた。これら 3 例はいずれも臨床症状等の改善がみられ有効以上の成績であったが細菌学的効果は 2 株でのみ明確であり、*H. influenzae* は消失、*S. pneumoniae* では減少であった。また、本剤の特徴として、既存の同系薬剤に比べ半減期が短いが高い血中濃度が得られ、その後未変化体としてすみやかに尿中に排泄される^{1, 2)}ため、臨床効果が良く安全性も高いことが期待されるが、今回の我々の検討においては重篤と考えられる副作用等もなく、安全性は高いと思われる。

以上のことから PZFX は呼吸器感染症の治療に際し安全性、有効性に優れた、有用な薬剤と考えられる。

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) 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
- 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) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Toda Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 37:384~392, 1993
- 5) Nishino T, Ikeda Y, Hironari H, Imanishi R and Otsuki M: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of T-3761, a new fluoroquinolone. 33rd ICAAC, New Orleans, Louisiana, Oct. 17~20, 1993

Clinical study of pazufloxacin on respiratory infections

Masaharu Kinoshita, Naoto Tokunaga, Yoichiro Ichikawa and Kotaro Oizumi

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

67 Asahi-machi, Kurume-shi 830, Japan

The efficacy and safety of pazufloxacin, a newly developed quinolone antimicrobial agent, were investigated in 10 patients with respiratory tract infections. Of these patients, eight were evaluated clinically, and the evaluation was excellent in two, good in five, and poor in one. Of two of pathogens isolated from sputum, one strain of *Haemophilus influenzae* was eradicated, but one strain of *Streptococcus pneumoniae* was not. As a side effect, soft stools were observed in one patient. Elevation of eosinophils was observed in clinical laboratory test findings in one patient.