

呼吸器感染症に対する pazufloxacin の臨床的検討

新堀俊文・東 賢次・菅 守隆・安藤正幸

熊本大学医学部第一内科*

新規経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬 pazufloxacin(PZFX) を呼吸器感染症患者 5 名, うち慢性気管支炎 3 名, 急性気管支炎 1 名, 肺炎 1 名に投与し, その臨床効果, 細菌学的効果および安全性について検討した。

臨床効果は, 有効 3 例, 無効 2 例であった。細菌学的効果は起因菌として分離した *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* 各 1 株は何れも消失したが, その MIC は 3.13 および 0.05 μ g/ml であった。また, 本剤投与による副作用は認められず, 臨床検査値異常として, 1 例に赤血球尿沈渣を認めたが軽度であった。

Key words : PZFX, 呼吸器感染症, 臨床効果

近年, ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX) および to-sufloxacin(TFLX) 等の幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有するピリドンカルボン酸系抗菌薬が開発され, 臨床において広く使用されている¹⁻³⁾。

Pazufloxacin(PZFX) は富山化学総合研究所にて合成された新規経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬で, グラム陽性菌および陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し, 各種臨床分離株に対して強い抗菌力を有する事が知られている。また本剤は経口投与により速やかに吸収され, 高い血中濃度と尿中回収率が得られる事が報告されている^{4,5)}。今回我々は, PZFX の呼吸器感染症患者に対する臨床効果, 細菌学的効果および安全性について検討したので報告する。

対象症例は, 熊本大学第一内科を受診した入院患者 1 名と外来患者 4 名, 男性 3 名, 女性 2 名で, 年齢は 58 歳から 70 歳までであった。患者にはあらかじめ治験に関する説明を行い, 文書にて同意を取得した。疾患内訳は慢性気管支炎 3 例, 急性気管支炎 1 例, 肺炎 1 例で, 感染症重症度は軽症 2 例, 中等症 3 例であった。基礎疾患およびその重症度は肺気腫, 中等症(症例 1), 関節リウマチによる間質性肺炎および膀胱腫瘍, 中等症(症例 2), 悪性関節リウマチによる胸水症, 重症(症例 3), 気管支拡張症および気管支喘息, 中等症(症例 4), 中葉症候群, 軽症(症例 5)であった。薬剤は 1 回 200mg を 1 日 3 回, 7 日間から 14 日間, 食後に投与した。

臨床効果の判定は, 自覚症状および他覚所見にて, 著効, 有効, やや有効および無効の 4 段階にて行った。細菌学的効果は投与前後の喀痰培養菌の消長により判定した。また, 安全性の判定は副作用の発現および臨床検査値異常の有無に基づき, 安全である, ほぼ安全である, やや問題がある, 問題があるの 4 段階にて行った。

Table 1 に対象とした呼吸器感染症患者 5 例の臨床効果, 細菌学的効果, および副作用の有無を示した。臨床効果は, 有効 3 例, 無効 2 例であった。細菌学的効果は症例 3 にて起炎菌として推定した *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* は何れも消失し, 本剤の MIC は 3.13 および 0.05 μ g/ml であった。また, 何れの症例においても副作用は認められなかった。

Table 2 に本剤投与前および投与後の血液学的, 血液生化学的臨床検査値を示した。Table には示さなかったが, 症例 1 の投与終了時の尿沈渣に赤血球を認めたものの軽度であった。

以下に各症例の概要について記した。

症例 1 : 67 歳の陳旧性肺結核を有する男性で, 肺気腫にて当科外来で経過観察中であった。今回, 黄色調痰の増量と労作時の呼吸困難増大のため慢性気管支炎の急性増悪と診断し, 本剤投与に至った。本剤投与後, 咳嗽, 喀痰性状, CRP に改善を認め臨床効果は有効と判定した。

症例 2 : 70 歳の男性で, 関節リウマチによる間質性肺炎のある症例で, 1 年前より膀胱腫瘍のため加療中であった。8 ヶ月前より肺に網状の異常陰影を認め, 当科にて経過観察中であった。1 ヶ月前より黄緑色の喀痰が増量したため本剤の投与に至った。投与 7 日目までに自覚症状に改善が見られなかったため, 無効と判定し投与を中止した。

症例 3 : 58 歳の女性で, 基礎疾患として重症の関節リウマチによる胸水症を有していた。平成 5 年 1 月 5 日に悪寒, 発熱, 咽頭痛, 咳嗽, 喀痰が出現し, 急性気管支炎と診断したため本剤投与を開始した。投与 2 日後に解熱傾向が見られ, 自覚症状が消失し, 臨床効果は有効と判定した。喀痰培養からは *S. pneumoniae* および *H. in-*

fluenzae が起因菌として分離されたが、投与6日後の検査では消失していた。両菌の本剤に対するMICはそれぞれ3.13および0.05 μ g/mlであった。

症例4: 65歳の男性で、気管支喘息、気管支拡張症に慢性の気道感染症を繰り返すためエリスロマイシンの長期投与を受けていた患者であった。今回、感染症状に増悪がみられたため、エリスロマイシンの投与を打ち切り本剤投与を開始した。本剤投与後、胸痛の軽減を見たものの、咳嗽、喀痰量等に変化はなく、臨床効果は無効と判定し、14日間投与にて投薬を打ち切った。

症例5: 61歳の女性で基礎疾患に中葉症候群を有し、外来にて経過観察中であった。胸部レ線にて浸潤影を認め、喀痰も出現したため、本剤の投与を開始した。投与1日後に喀痰は消失し、9日後のレ線でも陰影の消失を認めたため、臨床効果は有効と判定した。

PZFXはグラム陽性、グラム陰性菌に対して優れた抗

菌力を有し、その程度はOFLXより優れ、CPFXとほぼ同程度である事が報告されている。またPZFXは吸収性、体内動態が優れているため、実験的感染症においてこれらの薬剤より優れた治療効果を示す事が報告されている^{4,5)}。

今回呼吸器感染症5例に対してPZFXの投与を行ったが、有効以上は5例中3例であった。無効と判定した2例は何れも慢性気管支炎の症例で、基礎疾患、合併症としてリウマチ性間質性肺炎および膀胱腫瘍(症例2)、気管支喘息および気管支拡張症(症例4)を有し、難治性であった。PZFXの200mg単回投与時の尿中回収率は80%以上でOFLXとほぼ同等であるが、最高血中濃度は2.98 μ g/mlでOFLXの約1.5倍、血中半減期は2.28時間でOFLXの約1/2であり、従来のキノロン薬の中では最も高い血中濃度と、最も短い半減期をもつ特徴的なキノロン薬と言える。キノロン薬の殺菌性はアミノ配糖体と

Table 1. Clinical summary of cases treated with pazufloxacin

Case no.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease and complication)	Isolated organism		Dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect		Side effect
			Before	After				Bacteriological	Clinical	
1	67 M	chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	not tested	normal flora	200 \times 3	7	4.2	unknown	good	(-)
2	70 M	chronic bronchitis (IP due to RA) (Bladder tumor)	normal flora	not tested	200 \times 3	7	4.2	unknown	poor	(-)
3	58 F	acute bronchitis (Pleural effusion due to RA)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	normal flora	200 \times 3	8	4.6	eradicated	good	(-)
4	65 M	chronic bronchitis (bronchiectasis) (bronchial asthma)	normal flora	normal flora	200 \times 3	14	8.2	unknown	poor	(-)
5	61 F	pneumonia (middle lobe syndrome)	normal flora	not tested	200 \times 3	8	4.4	unknown	good	(-)

Table 2. Laboratory findings of cases treated with pazufloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4/mm^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	B	485	14.3	40.7	8,210	29.1	15	17	0.4	17.6	0.7	0.61	13
	A	502	15.4	43.6	8,480	31.0	14	11	0.3	20.6	1.0	0.23	13
2	B	359	10.1	31.8	7,240	33.8	16	18	0.3	28.8	1.2	6.70	129
	A	355	10.0	31.5	7,150	32.1	21	18	0.4	32.5	1.4	6.65	131
3	B	418	11.6	35.4	10,670	19.8	21	53	0.4	17.2	1.0	1.77	20
	A	451	12.6	39.0	8,830	23.5	24	58	0.3	19.2	1.2	1.00	22
4	B	438	13.7	40.2	8,730	26.5	9	11	0.2	20.1	1.0	0.23	20
	A	422	13.2	39.8	8,850	24.9	11	12	0.2	16.9	0.9	0.28	20
5	B	429	12.6	38.6	6,730	20.5	18	14	0.3	16.8	0.6	0.23	32
	A	422	12.1	38.3	6,720	22.3	16	11	0.2	20.4	0.5	0.23	27

B: before A: after

同様に濃度依存性であり、また、postantibiotic effect (PAE) も優れている事が知られている^{6,7)}。PZFX の血中濃度が高く、半減期が短いという体内動態における特徴が臨床的にどの様に反映されているのか興味深いところである。また PZFX は前臨床の動物実験において急性および慢性毒性、中枢神経毒性あるいは一般薬理作用が従来のキノロン薬に比べて極めて低い事が報告されている。従って、今回十分な治療効果の得られなかった様な難治性の感染症に対して PZFX をより高用量投与した時の臨床効果の可能性あるいは注射剤の適応の可能性についても興味をもたれるところである。

文 献

- 1) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 1982, 名古屋
- 2) 第 32 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。BAYo 9867, 1984, 岡山
- 3) 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 1984, 東京
- 4) 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
- 5) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo 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
- 6) 戸塚恭一, 他: ファルマコキネティックパラメータと効果との関係—キノロン薬について。臨床薬理 21:171~172, 1990
- 7) 西野武志: キノロン系(ピリドンカルボン酸系) 抗菌薬の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。臨床と微生物 14:143~152, 1987

Clinical study of pazufloxacin on respiratory tract infections

Toshifumi Shinbori, Kenji Higashi, Moritaka Suga and Masayuki Ando

First Department of Internal Medicine, Medical School, Kumamoto University

1-1-1 Honjo, Kumamoto 860, Japan

We evaluated the clinical efficacy and safety of pazufloxacin (PZFX), a new oral quinolone derivative, against five patients with respiratory tract infection including three of chronic bronchitis, an acute bronchitis and a pneumonia. In the result, clinical response was three of good and two of poor. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* with the MIC values of 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, were derived from one patient with chronic bronchitis as pathogen. These were eradicated after treatment. None of side effects nor serious abnormal laboratory findings, but one case of urinal segmentation with RBC were observed in any cases.