

産婦人科領域における pazufloxacin の臨床的検討

八神喜昭・花田征治・生田克夫

名古屋市立大学医学部産科婦人科*

万歳 稔

中日病院婦人科

石田昭太郎・浅井英和

公立陶生病院産婦人科

産婦人科領域感染症に対するニューキノロン薬 pazufloxacin(PZFX) の臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 産婦人科領域感染症患者 13 例に本剤を 1 回 100~200mg, 1 日 1~3 回, 7~9 日間投与した。初診以来来院せずの 1 例およびクラミジア非検出子宮頸管炎 1 例を除く 11 例を解析対象例とした。

2) 臨床効果は、11 例(子宮内膜炎 4 例, 産褥子宮内感染 1 例, 子宮留膿症 1 例, 卵管炎 2 例, バルトリン腺膿瘍 2 例, 子宮頸管炎 1 例)に対し著効 1 例, 有効 10 例であった。

3) 細菌学的効果は 7 例より 10 菌種 14 株が検出され, 13 株が消失, 1 株が存続し菌消失率は 92.9%であった。

4) 副作用は 1 例に軽度の悪心・めまい・下痢が認められた。臨床検査値異常として 1 例に LDH の上昇が認められた。

以上の結果より、産婦人科領域における各種感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

Key words : PZFX, ピリドンカルボン酸系抗菌薬, 産婦人科感染症

Pazufloxacin(PZFX) は、富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字によって共同開発されたピリドンカルボン酸系抗菌薬である。本剤は構造上ピリド [1, 2, 3] ベンゾオキサシミン環の 10 位に 1-アミノシクロプロピル基を有し、新規で安全性の高いニューキノロン薬として開発された。

本剤は、グラム陽性および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有する。経口吸収は速やかで 200mg の経口投与時、最高血中濃度は $2.98\mu\text{g/ml}$ と高い値を示し、半減期は約 2 時間と既存の同系薬剤と比較して短いという特長を有する¹⁾。

今回、我々は産婦人科領域感染症患者に本剤を投与し、その有効性および安全性について検討したので報告する。

対象は、平成 4 年 12 月から平成 5 年 5 月までの 6 ヶ月間に当科および関連施設を受診し、同意の得られた 13 名の産婦人科領域感染症患者であった。疾患の内訳は、子宮内膜炎 5 例, 産褥子宮内感染 1 例, 子宮留膿症 1 例, 卵管炎 2 例, バルトリン腺膿瘍 2 例, 子宮頸管炎 2 例であった。この内、子宮内膜炎で初診以来来院し

なかった 1 例およびクラミジア抗原が検出されなかった子宮頸管炎 1 例を除く 11 例を解析対象例とした。患者背景では、外来 10 名, 入院 1 名, 年齢は 21 歳~61 歳(平均 37.8 歳)であった。基礎疾患は 1 例に子宮頸癌が認められた。投与方法は、1 日 300mg・分 3 が 4 例, 600mg・分 3 が 4 例で、投与量変更が 3 例あった。投与日数は 7~9 日間(平均 7.5 日間), 総投与量は 1,400~5,200mg(平均 3,055mg)であった。

臨床効果の判定は、自他覚症状、検査所見の推移をもとに著効、有効、無効の 3 段階に評価した。細菌学的効果の判定は、起炎菌と考えられる分離菌の消長をもとに消失、減少または部分消失、不変、菌交代、判定不能の 5 段階に評価した。

副作用および臨床検査値異常の有無は、自他覚症状並びに、血液学的検査、血液生化学的検査等を行い判定した。

13 例の治験成績を Table 1 に示した。対象 11 例の臨床効果は、著効 1 例, 有効 10 例であり、有効率は 100%であった。

細菌学的効果は 7 例より 10 菌種 14 株の起炎菌と考

*〒465 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

えられる細菌が分離・同定され、その内訳は、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium* sp., *Haemophilus influenzae*, *Prevotella bivia* 各 1 株, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydia trachomatis* 各 2 株, *Escherichia coli* 3 株は消失, *Peptostreptococcus* sp. 1 株は存続した。*Corynebacterium* sp., *P. bivia*, *Peptostreptococcus* sp. およびブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が菌交代として出現した。従って分離菌の消失率は 92.9%であった。

副作用は 1 例 (症例 1) に悪心・めまい・下痢が認められた。いずれも軽度であったが、投与開始翌日に発現し、600mg・分 3 から 300mg・分 3 に投与量を減量し消失したため本剤との因果関係を多分関係ありと判断した。

臨床検査値の推移を Table 2 に示した。臨床検査値異常は 1 例 (症例 7) に LDH 値 433 U と上昇 (正常値：176~330U) が認められた。

近年、各種ニューキノロン薬が開発され産婦人科領域

Table 1. Clinical results of pazufloxacin treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism MIC (μ g/ml) before treatment after treatment	Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (mg)	Effect on bacteria	Clinical efficacy	Side effects	Remarks
1	55	endometritis	—	NC	200 $\times$ 3 100 $\times$ 3	8	3,700	unknown	good	nausea dizziness diarrhea	—
2	46	endometritis	—	NT	100 $\times$ 3	8	2,300	unknown	good	—	—
3	21	endometritis	—	NT	100 $\times$ 3 100 $\times$ 2 100 $\times$ 1	7	1,400	unknown	excellent	—	—
4	29	endometritis	—	<i>E. faecalis</i> (6.25) <i>S. epidermidis</i> (0.39) NC	200 $\times$ 3	7	4,200	eradicated	good	—	—
5	22	puerperal endometritis	—	<i>S. epidermidis</i> (0.20) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (0.39) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (>100)	100 $\times$ 3	7	2,100	decreased	good	—	—
6	61	pyometra	cervical cancer	<i>E. coli</i> (0.05) <i>S. aureus</i> (0.20) <i>Corynebacterium</i> sp. (25) <i>P. bivia</i> (12.5) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (25)	200 $\times$ 3	7	4,200	replaced	good	—	—
7	24	salpingitis & oophoritis	—	<i>C. trachomatis</i> negative	200 $\times$ 3	7	4,200	eradicated	good	—	LDH $\uparrow$
8	27	salpingitis	—	NT	100 $\times$ 2 100 $\times$ 3	8	2,100	unknown	good	—	—
9	59	Bartholin's abscess	—	<i>E. coli</i> lac ⁻ ($\leq$ 0.025) <i>E. coli</i> lac ⁺ ($\leq$ 0.025) <i>S. agalactiae</i> (3.13) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.39) NC	100 $\times$ 3	7	2,100	eradicated	good	—	—
10	43	Bartholin's abscess	—	<i>H. influenzae</i> ($\leq$ 0.025) <i>P. bivia</i> (6.25) NFGNR (6.25)	100 $\times$ 3	7	2,100	replaced	good	—	—
11	27	cervicitis, salpingitis & oophoritis	—	<i>C. trachomatis</i> negative	200 $\times$ 3	9	5,200	eradicated	good	—	—
12	50	cervicitis	—	negative	100 $\times$ 2	7	1,600	unknown	eliminated	—	—
13	28	endometritis	—	NT	200 $\times$ 3	3	1,800	unknown	unknown	unknown	no visit after initial consultation

NC: negative culture

NT: not tested

NFGNR: non-glucose fermenting gram-negative rod

Table 2. Laboratory findings before and after administration of pazufloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	T-bil (mg/dl)	LDH** (U)	BUN (mg/dl)	S-Cre (mg/dl)	CRP
1	B*	402***	12.9***	39.9***	8,720***	0.9***	16	7	0.5	293	20.7	0.5	0.3
	A	416	13.4	40.4	4,340	1.8	15	9	0.4	291	15.6	0.5	0.0
2	B	494	15.7	45.2	9,600	2	11	9	0.36	90	19.4	1.1	—
	A	482	14.9	44.4	8,200	2	15	18	0.59	92	17.6	1.3	—
3	B	389	11.3	33.8	9,600	2	6	6	0.69	83	7.8	0.7	±
	A	407	11.3	35.1	6,700	1	6	3	0.88	65	8.0	0.7	—
4	B	358	10.9	32.3	6,900	3	6	4	0.44	63	13.6	0.8	±
	A	430	12.6	38.3	5,900	5	10	6	0.80	63	11.2	0.8	—
5	B	393	11.2	34.6	6,400	1	2	5	0.34	60	6.7	0.8	±
	A	386	11.5	33.6	6,100	5	7	4	0.35	69	5.7	0.9	±
6	B	359	10.1	31.6	8,600	0	8	9	0.17	88	44.2	3.2	—
	A	351	10.1	30.1	7,000	1	8	4	0.40	85	55.0	4.3	—
7	B	443	13.5	40.6	9,440	1.5	13	8	0.3	229	9.9	0.6	5.5
	A	423	13.1	38.8	9,710	2.5	20	5	0.3	433	7.6	0.6	0.7
8	B	385	11.7	35.6	10,400	0	6	6	0.45	56	7.3	0.6	3+
	A	409	12.4	38.2	8,700	0	8	4	0.40	69	8.9	0.9	+
9	B	436	13.0	40.0	10,130	9.5	17	13	0.8	254	26.0	0.5	0.6
	A	418	12.5	38.3	6,400	14.5	18	11	0.5	272	27.0	0.5	0.0
10	B	445	9.6	30.5	8,600		11	4	0.65	122	11.3	0.8	0.5
	A	455	10.1	30.3	5,800		11	7	0.71	77	15.8	0.6	0.5
11	B	440	13.8	41.8	4,050	1.0	20	13	1.0	240	10.8	0.3	0.0
	A	380	12.0	34.9	5,030	0.6	18	8	0.7	226	14.1	0.3	0.1
12	B	444	14.0	40.1	8,900	1	5	3	0.59	88	13.2	1.1	—
	A	440	13.8	40.3	6,400	2	9	3	0.47	97	13.7	0.9	—
13	B	373	12.3	36.2	7,420	1.8	9	7	0.3		9.5	0.3	0.0

*B: before A: after

**Case 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12: measured at 30°C by UV method. (normal range: <110U)

Case 1, 7, 9, 11, 13: measured at 37°C by UV method. (normal range: 176~330U)

*** 3 days before trials

においても、妊娠時を除いた各種感染症に対して広く使用され、その有用性が認められている。本剤は動物実験においては血中半減期が既存のニューキノロン薬と比べ短い、高い血中濃度が得られることにより広範囲の臨床各科感染症において良好な治療効果が認められている¹⁾。

今回、我々はこの様な特長を有する本剤を産婦人科領域感染症に使用し臨床効果を検討した。解析対象例 11 例に対し、全例有効以上の成績で有効率は 100%であった。細菌学的効果は、7 例より 14 株の細菌が分離・同定されたが、13 株が消失、1 株が存続し消失率は 92.9%であった。この成績は分離菌の MIC 値がすべて 0.025~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあり、臨床第 I 相試験結果²⁾からも明らかに本剤の特徴である広い抗菌スペクトルと高い血中濃度を反映したものであると思われる。

ニューキノロン薬の副作用は、消化器症状、アレルギイ症状、中枢神経症状などがある。この内中枢神経症

状は最も注意すべき副作用であるが、本剤は特にこの中枢毒性を低減させ、安全性の高い薬剤として開発された。

副作用は 1 例に軽度の悪心・めまい・下痢が認められたが、投与量の減量により回復し、投与を中止するほどのものではなかった。また臨床検査値異常として 1 例に LDH 上昇が認められた。

以上の結果より、PZFX の産婦人科領域における各種感染症に対する優れた有用性が示唆された。

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) 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

Clinical studies on pazufloxacin in the field of obstetrics and gynecology

Yoshiaki Yagami, Seiji Hanada and Katsuo Ikuta

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-machi, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Minoru Manzai

Department of Gynecology, Chuniti Hospital

Shotarou Ishida and Hidekazu Asai

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohsei General Hospital

Clinical studies were carried out in the field of obstetrics and gynecology to evaluate pazufloxacin (PZFX), a new oral quinolone.

PZFX was administrated to 13 patients with obstetric and gynecological infections. Clinical evaluation was possible in 11 patients (administration at a dose of 100~200 mg, 1~3 times a day for 7 to 9 days).

Clinical efficacy was evaluated as excellent in one patient and good in 10.

In terms of bacteriological efficacy, 13 of 14 strains were eradicated and one strain was persistent.

Nausea, dizziness and diarrhea were observed as side effects in one patient. Slight abnormal elevation of LDH was observed in one patient.