新しい経口キノロン系抗菌薬 pazufloxacin の産婦人科領域における有用性の検討

保田仁介・山元貴雄・岡田弘二
京都府立医科大学産婦人科学教室*

新しく開発された経口キノロン系抗菌薬である pazufloxacin(PZFX) について産婦人科領域における臨床的検討を行い，以下の結果を得た。

同意の得られた子宮内膜炎6例，子宮付属器炎5例，バルトリン腺膿瘍2例の計13例の産婦人科性器感染症に対して本剤1回200mg（バルトリン腺膿瘍では1回100mg），1日3回の投与を7日間行ったところ，臨床効果は全例で有効であった。

細菌学的効果の検討では本剤投与前にグラム陽性菌4株，グラム陰性菌7株，嫌気性菌5株，*Chlamydia trachomatis* 1株の17株が検出されたが，*Enterococcus faecalis* 1株を除いた16株が消失し，除菌率は94.1％であった。

また，本剤投与による自他覚的副作用および臨床検査値の異常は1例もみられなかった。

以上のことから，PZFX は産婦人科性器感染症に対して有用となり得ると考えられた。

Key words：PZFX，経口キノロン系抗菌薬，産婦人科性器感染症

Pazufloxacin(PZFX) は富山化学工業株式会社で合成された7位に炭素－炭素結合を有する新規の経口用キノロン系抗菌薬で，幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し，臨床分離株では好気性グラム陽性菌，嫌気性菌に良好な抗菌力を有するとともに，好気性グラム陰性菌に ciprofloxacin (CPFX) と同等以上の抗菌力を示しており，また安全性にも優れていると報告されている[1]。

今回，我々は PZFX の産婦人科領域における臨床的検討を行ったので，その有用性および安全性について報告する。

臨床的検討は，平成4年9月から平成5年6月および平成6年3月から平成6年9月の間に京都府立医科大学産婦人科を受診し，同意の得られた13例の女性性器感染症患者に対して本剤を投与し行った。

症例の内訳は子宮内膜炎6例，子宮付属器炎5例，バルトリン腺膿瘍2例であり，全症例のまとめを Table 1 に示した。

症例9～11は平成6年3月から平成6年9月に受診した症例で，他は平成4年9月から平成5年6月に受診した症例である。

本剤の投与は原則として1回200mg，1日3回，7日間とした。ただし，バルトリン腺膿瘍では1回100mg, 1日3回，7日間の投与とした。

臨床効果の判定は臨床症状および体温，白血球数，赤沈および CRP などの自他覚的所見の改善度を指標とし，著効，有効，無効，判定不能と判定した。

判定において，著効は主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合を，有効は主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し，その後治癒に至った場合を，また無効は主要自他覚症状が3日を経過しても改善されない場合とした。

なお，無効の判定にあたっては，少なくとも3日間は投与を行い判定した。

また，副作用については，自他覚的副作用および投与前後の臨床検査値の異常の有無を併せて判定した。

臨床効果の検討を行った症例の結果を Table 1 に示した。症例1～6の子宮内膜炎では1回200mg, 1日3回，7日間の投与がなされたが，臨床効果はすべて有効と判定された。

症例7～11の付属器炎では本剤投与量は子宮内膜炎と同様であったが，臨床効果はすべて有効であった。

症例12および13のバルトリン腺膿瘍では，1回100mg, 1日3回，7日間投与であったが，ともに有効であった。

以上から，臨床効果は子宮内膜炎6例，子宮付属器炎5例およびバルトリン腺膿瘍2例の計13例で，全例有効であった。

各症例の分離菌の消失を Table 1 に，細菌学的効果のまとめを Table 2 および 3 に示した。

なお，細菌学的検討のための検体は，子宮内膜炎では子宮内分泌物を，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た。

好気性グラム陽性球菌では *Staphylococcus epidermidis* 2株，*Enterococcus faecalis* 1株および coagulase-negative

*〒602　京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

Staphylococcus (CNS) 1株の3菌種4株が検出された。*S. epidermidis* 2株およびCNS 1株はともに除菌されたが，症例1で検出された *E. faecalis* は臨床効果は有効であったが残存した。

好気性グラム陰性菌では *Escherichia coli* 3株，*Klebsiella pneumoniae* 2株，*Proteus vulgaris* 1株，*Neisseria gonorrhoeae* 1株の4菌種7株が検出されたが，いずれも除菌された。

嫌気性菌では *Bacteroides thetaiotaomicron* 1株，*Prevotella bivia* 2株，*Prevotella intermedia* 1株，*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 1株の4菌種5株が検出されたが，いずれも除菌された。

また症例7では *N. gonorrhoeae* とともに *Chlamydia trachomatis* が検出されたが，7日間の治療によりともに消失した。

症例全体では12菌種17株が分離され，そのうち16株が除菌され除菌率は94.1%であった。

検出菌の組み合わせによる臨床効果をTable 3に示した。単独菌感染が7例，複数菌感染が5例であったが，前述のように臨床効果はすべて有効であった。

本剤投与中に自他覚的副作用の発現は1例もみられなかった。

また本剤投与前後における臨床検査値をTable 4に示したが，本剤によると考えられる異常値の発現はみられなかった。

産婦人科領域感染症のうち，内性器感染症では子宮内感染や付属器炎，外性器感染症ではバルトリン腺炎(膿瘍)などが経口剤による治療の対象である。そして，これらの起炎菌としては，なおグラム陰性菌や嫌気性菌がその多くを占めている。

また，*Staphylococcus aureus* などグラム陽性菌もしばしばみられるとともに，最近では *C. trachomatis* による付属器炎なども稀ではなくなっている。

そのためクラミジア感染症のようなSTDの可能性のある若年者なども含めた婦人科性器感染症では，抗菌力のうえからニューキノロン薬は初期治療に特に有用と考えられる。

今回検討したPZFXは富山化学工業株式会社で開発された新しい経口キノロン系抗菌薬で，幅広い抗菌スペクトルを有しているとされ，臨床分離株に対しては好気性のグラム陽性菌と嫌気性菌に良好な抗菌力を示し，また好気性のグラム陰性菌にはCPFXと同等以上の良好な抗菌力を示したなど，本剤が産婦人科領域で有用となりうる基礎成績が報告されている[2,3]。

また本剤の体液，組織移行は良好で，ピーク値はofloxacin (OFLX) より高いとされているが，その組織濃度を本剤の新薬シンポジウムで報告された臨床分離株の感受性分布などと比較してみると，産婦人科領域感染症の起炎菌として多く分離されるMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を除いた *S. aureus, E.coli, K.pneumo*

Table 1. Clinical results of pazufloxacin treatment

Case no.	Age (yr)	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
1	38	endometritis	200 × 3	7	4.2	*E. faecalis*	unchanged	good	(—)
2	38	endometritis	200 × 3	7	4.2	*P. bivia*	eradicated	good	(—)
3	51	endometritis	200 × 3	7	4.2	*B. thetaiotaomicron*	eradicated	good	(—)
4	24	endometritis	200 × 3	7	4.2	*K. pneumoniae* *S. epidermidis*	eradicated	good	(—)
5	34	endometritis	200 × 3	7	4.2	*P. vulgaris*	eradicated	good	(—)
6	27	endometritis	200 × 3	7	4.2	*E. coli* *S. epidermidis*	eradicated	good	(—)
7	27	salpingitis	200 × 3	7	4.2	*C. trachomatis* *N. gonorrhoeae*	eradicated	good	(—)
8	20	salpingitis	200 × 3	7	4.2	(—)	unknown	good	(—)
9	38	salpingitis	200 × 3	7	4.2	*K. pneumoniae* CNS	eradicated	good	(—)
10	24	salpingitis	200 × 3	7	4.2	*E. coli*	eradicated	good	(—)
11	26	salpingitis	200 × 3	7	4.2	*P. bivia*	eradicated	good	(—)
12	44	Bartholin's abscess	100 × 3	7	2.1	*P. asaccharolyticus* *P. intermedia*	eradicated	good	(—)
13	50	Bartholin's abscess	100 × 3	7	2.1	*E. coli*	eradicated	good	(—)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

niae, Proteus mirabilis, N.gonorrhoeae や嫌気性菌などに対して十分な移行であり，これらによる感染症に対して有効であることが期待された[1]。

以上のような基礎的検討報告をふまえて，臨床的検討を行った。

今回は6例の子宮内膜炎，5例の子宮付属器炎，2例のバルトリン腺膿瘍の計13例が対象であったが，1回200mg，1日3回，7日間の投与で子宮内膜炎，付属器炎に対していずれも有効で，また細菌学的にも *E. faecalis* を除いてすべての起炎菌が消失した。

一方，バルトリン腺膿瘍に対しては1回100mgの投与で菌消失し，臨床効果も有効であった。

さらに，今回の臨床検討において自他覚的な副作用はみられず，また臨床検査値の異常変動も認められなかった。

キノロン系抗菌薬は胎児への安全性が明らかでないことや，乳汁移行がよいことなどから妊産婦や授乳婦の感染症への使用は好ましくないが，その抗菌力の広さからクラミジア感染症などのSTDを含めた婦人科性器感染症にはよい適応がある薬剤である[4]。

今回新しい経口キノロン薬であるPZFXについて臨床的検討を行ったが，その結果本剤は婦人科領域感染症に対して有用であると考えられ，今後の臨床応用が期待される。

Table 2.　Bacteriological response to pazufloxacin

Isolated organism		No. of strains	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)
G (+)	*S. epidermidis*	2	2		
	E. faecalis	1		1	
	CNS	1	1		
	sub-total	4	3	1	3/4
G (—)	*E. coli*	3	3		
	K. pneumoniae	2	2		
	N. gonorrhoeae	1	1		
	P vulgaris	1	1		
	sub-total	7	7		7/7
Anaerobes	*B. thetaiotaomicron*	1	1		
	P. asaccharolyticus	1	1		
	P. bivia	2	2		
	P. intermedia	1	1		
	sub-total	5	5		5/5
C. trachomatis		1	1		1/1
Total		17	16	1	16/17 (94.1)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3.　Clinical effect of pazufloxacin classified by causative isolates

Isolated organism		No. of cases	Clinical effect		Efficacy rate (%)
			good	poor	
Monomicrobial infection	*E. faecalis*	1	1		
	E. coli	2	2		
	P. vulgaris	1	1		
	P. bivia	2	2		
	B. thetaiotaomicron	1	1		
	sub-total	7	7		7/7
Polymicrobial infection	*S. epidermidis* + *K. pneumoniae*	1	1		
	S. epidermidis + *E. coli*	1	1		
	K. pneumoniae + CNS	1	1		
	P. asaccharolyticus + *P. intermedia*	1	1		
	C. trachomatis + *N. gonorrhoeae*	1	1		
	sub-total	5	5		5/5
Unknown		1	1		1/1
Total		13	13		13/13 (100)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 4. Laboratory findings before and after administration of pazufloxacin

Case no.	RBC (10^4/mm^3)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm^3)		Platelet (10^4/mm^3)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (IU)		BUN (mg/dl)		s-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	406	408	12.5	12.5	36.1	36.4	9400	6800	30.5	31.3	14	11	10	10	91	101	12	11	0.6	0.5
2	418	412	13.0	12.9	38.5	37.7	11500	5900	20.8	21.4	10	11	8	8	116	96	11	10	0.5	0.4
3	408	405	12.9	12.8	38.0	39.0	8600	6500	26.1	28.1	19	16	11	10	96	101	16	16	0.6	0.5
4	391	349	13.3	13.1	40.1	38.1	8200	4200	25.1	28.1	13	14	10	10	89	91	15	14	0.6	0.7
5	431	422	14.4	14.0	44.1	42.6	8500	4900	31.1	29.6	11	13	10	10	94	101	14	15	0.5	0.6
6	411	401	14.2	14.0	43.5	41.8	9100	6900	29.4	30.5	16	15	10	9	116	105	14	16	0.6	0.5
7	434	441	12.3	12.4	37.1	35.6	13800	7600	18.5	19.6	11	10	8	8	161	158	11	10	0.5	0.4
8	463	456	14.1	13.9	47.2	42.0	9900	6400	21.8	20.5	11	14	10	11	141	136	14	15	0.6	0.7
9	448	446	13.4	13.4	40.6	41.0	9400	6500	19.7	21.4	11	12	8	8	146	134	11	11	0.5	0.6
10	443	441	13.5	13.4	40.4	40.0	10100	7800	17.7	19.1	12	10	8	9	168	161	14	15	0.6	0.5
11	365	361	11.3	11.0	33.9	32.8	9400	4600	25.7	27.4	11	10	8	9	134	141	11	11	0.4	0.5
12	484	481	8.9	8.9	29.1	29.0	11900	6500	37.0	34.8	13	11	13	10	180	168	11	10	0.7	0.6
13	411	414	12.0	12.1	36.5	37.1	8100	5900	21.1	22.1	16	15	11	10	116	108	10	10	0.4	0.4

B: before A: after

文 献

1) 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
2) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 36: 2293～2303, 1992
3) 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
4) 岡田弘二，保田仁介：婦人科感染症。ニューキノロン剤の正しい使い方（藤井良知，島田 馨編），pp. 176～182，医薬ジャーナル社，大阪，1991

The usefulness of a new oral quinolone antimicrobial drug, pazufloxacin, in the field of obstetrics and gynecology

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

465 Kajii-cho, Hirokoji-Agaru, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

A newly developed oral quinolone antimicrobial drug, pazufloxacin (PZFX), was clinically studied in gynecologic patients.

The drug was administered at a dose of 200 mg (100mg for Bartholin's abscess) three times a day for seven days to 13 patients with gynecologic infections (six with endometritis, five with uterine adnexitis and two with a Bartholin's abscess), from whom informed consent was obtained. The drug was clinically effective in all the patients.

Bacteriologically, 16 of the 17 strains isolated before administration of the drug, which consisted of four strains of Gram-positive bacteria, seven strains of Gram-negative bacteria, five strains of anaerobic bacteria, and one strain of *Chlamydia trachomatis*, were eradicated, an eradication rate of 94.1%. The exception was one strain of *Enterococcus faecalis*.

No abnormal changes in clinical laboratory test values or side effects were observed in any of the patients.

These results suggest that PZFX is useful for gynecologic infections.