

産婦人科領域における pazufloxacin の臨床的検討

藤野祐司・石河 修・今中基晴・荻田幸雄

大阪市立大学医学部産科婦人科学教室*

津田浩史#

大阪市立桃山市民病院産婦人科

(*現 大阪市立総合医療センター)

恩田 博

新千里病院

新規に開発された経口キノロン系抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) について産婦人科領域感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

子宮瘤膿腫1例、卵管炎2例、卵管瘤膿腫1例、バルトリン腺膿瘍6例、子宮頸管炎1例の計11例に対し、PZFXを1回100mg～200mg、1日2～3回投与し、トリコモナス原虫(対象外疾患)による子宮頸管炎1例、及び炎症所見が不明確な卵管炎2例を除く8例を臨床効果解析対象例とした。臨床効果は全例で有効であった。細菌学的には7例から6菌種10株が分離され、9株が消失し、菌消失率は90%であった。副作用、臨床検査値異常については全例で認められなかった。

Key words : PZFX, 産婦人科領域, 臨床的検討

Pazufloxacin (PZFX) は、安全性の高い薬剤開発を目的として、富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字により共同開発が進められている新規のキノロン系抗菌薬である。その構造中にはピリド[1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン環の10位に1-アミノシクロプロピル基を有している。本剤は、グラム陽性菌及び *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を示すという特徴を有している¹⁾。

更に、本剤のヒトでの体内動態は、臨床第I相試験²⁾によると、その200mgを空腹時経口投与した時の血中濃度が、投与後0.58hで最高2.98 μ g/mlを示し、半減期2.28hであり、吸収が速やかで高い血中濃度を示す。

今回、著者らは産婦人科領域における各種感染症に対するPZFXの臨床的有用性を検討する機会を得たので報告する。

対象症例は1992年7月より1993年7月までの13ヵ月間に大阪市立大学産科婦人科、及び関連2施設において感染症と診断され治験の同意の得られた11例で、年齢は21歳～59歳(平均年齢41歳)であった。

その内訳は、トリコモナス原虫(対象外疾患)による子宮頸管炎1例と炎症所見が不明確な卵管炎2例を除く8例、即ち、子宮瘤膿腫1例、卵管瘤膿腫1例、バルトリン腺膿瘍6例の計8例が臨床効果解析対象例であった。

これらの感染症の重症度は中等症5例、重症3例であった。

PZFXの投与法は、5例に1回100mgを1日2回(1日200mg)、2例に1回100mgを1日3回(1日300mg)、1例に1回200mgを1日3回(1日600mg)を食前あるいは食後に投与し、投与期間は5日～18日間で、その総投与量は1,000mg～10,800mg(平均2,650mg)であった。

また、臨床効果の判定は主要自他覚症状の改善度、検査所見の推移をもとに著効、有効、無効の3段階で行った。外科的処置を加えた症例は改善度が著効に相当する場合でも有効とした。

Table 1に本剤投与症例の年齢、基礎疾患、診断名、分離菌、1日投与量、投与期間、総投与量、細菌学的効果、臨床効果を、またTable 2において臨床検査値の変動を示した。バルトリン腺膿瘍の6例については、中等症3例、重症3例であった。症例1～5については単独菌感染例で、5～7日間投与で治癒した。症例6については *Prevotella bivia*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium* sp., Coagulase-negative staphylococci (CNS) の4菌種混合感染であり、投与日数は18日(総投与量10,800mg)を要した。症例7は子宮瘤膿腫、症例8は卵管瘤膿腫で、共に中等症例で1回100mgを1日2～3回投与で1週間以内に治癒した。

細菌学的には7例から6菌種10株が分離された。単独

Table 1. Clinical results of pazufloxacin treatment

| Case no. | Diagnosis | Underlying disease | Age (yr.) | Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$) | Daily dose (mg \times times) | Duration (days) | Total dose (mg) | Bacteriological effect | Clinical effect |
|----------|---------------------|---|-----------|---|--------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| 1 | Bartholin's abscess | — | 59 | <i>S. aureus</i> | 100 \times 2 | 5 | 1000 | eradicated | good |
| 2 | Bartholin's abscess | — | 39 | <i>E. coli</i> (0.05) | 100 \times 3 | 7 | 2100 | eradicated | good |
| 3 | Bartholin's abscess | — | 31 | <i>S. aureus</i> | 100 \times 2 | 7 | 1400 | eradicated | good |
| 4 | Bartholin's abscess | — | 43 | <i>E. coli</i> (0.05) | 100 \times 2 | 7 | 1400 | eradicated | good |
| 5 | Bartholin's abscess | hypertension | 52 | <i>E. coli</i> (≤ 0.025) | 100 \times 2 | 7 | 1400 | decreased | good |
| 6 | Bartholin's abscess | diabetes mellitus rheumatoid arthritis | 35 | <i>P. bivia</i> (12.5) <i>S. agalactiae</i> (1.56) <i>Corynebacterium</i> sp. (1.56) CNS* (0.20) | 200 \times 3 | 18 | 10800 | eradicated | good |
| 7 | pyometra | — | 53 | <i>E. coli</i> (≤ 0.025) | 100 \times 2 | 5 | 1000 | eradicated | good |
| 8 | pyosalpinx | pelvic inflammatory disease | 44 | — | 100 \times 3 | 7 | 2100 | unknown | good |
| 9 | salpingitis | condyloma | 23 | — | 100 \times 2 | 6 | 1200 | unknown | unknown |
| 10 | salpingitis | — | 21 | — | 100 \times 2 | 7 | 1400 | unknown | unknown |
| 11 | cervicitis | — | 56 | — | 100 \times 3 | 7 | 2100 | unknown | unknown |

*CNS: Coagulase-negative staphylococci

Table 2. Clinical laboratory findings

| Case no. | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | CRP | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | ALP (IU/l) | BUN (mg/dl) |
|----------|----|-----------------------------------|-----------|--------|-------------------------|-------|------------|------------|------------|-------------|
| 1 | B | 384 | 12.2 | 35.6 | 6000 | 0.4 | 17 | 12 | 177 | 10 |
| | A | 394 | 12.4 | 36.5 | 4300 | 0.1 | 18 | 14 | 177 | 12 |
| 2 | B | 421 | 9.8 | 30.5 | 6900 | 2.6 | — | — | — | — |
| | A | 443 | 10.4 | 31.6 | 6400 | 0.4 | 15 | 12 | 152 | 8 |
| 3 | B | 409 | 12.1 | 36.2 | 8700 | 1.3 | 16 | 13 | 165 | 16 |
| | A | 430 | 12.7 | 37.5 | 5100 | 0.1 > | 12 | 11 | 160 | 16 |
| 4 | B | 417 | 13.2 | 38.9 | 12000 | 1.1 | 15 | 20 | 151 | 11 |
| | A | 418 | 13.5 | 39.2 | 9900 | 0.4 | — | — | — | 12 |
| 5 | B | 489 | 15.1 | 43.6 | 11200 | 0.5 | 27 | 31 | 156 | 14 |
| | A | 499 | 15.1 | 44.3 | 7200 | 0.2 | 31 | 38 | 142 | — |
| 6 | B | 428 | 13.1 | 38.5 | 6320 | 0.2 | 18 | 10 | 14 (KA) | 19.3 |
| | A* | 466 | 13.9 | 41.9 | 8800 | 0.2 | 27 | 19 | 18 (KA) | 19 |
| 7 | B | 487 | 13.7 | 40.7 | 8500 | 5.3 | — | — | — | — |
| | A | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 8 | B | 472 | 14.1 | 43.8 | 6200 | 5.3 | 19 | 23 | 7.0 (KA) | 12 |
| | A | 484 | 14.4 | 45.4 | 5900 | 0.3 > | 28 | 30 | 8.0 (KA) | 11 |
| 9 | B | 452 | 13.7 | 39.4 | 7100 | 0.1 | 18 | 17 | 121 | — |
| | A | 437 | 13.0 | 38.0 | 9100 | 0.1 > | 21 | 18 | 111 | 8 |
| 10 | B | 388 | 10.2 | 30.8 | 4700 | 0.1 | 18 | 14 | 154 | — |
| | A | 429 | 11.2 | 34.0 | 6300 | 0.1 | 21 | 14 | 168 | — |
| 11 | B | 448 | 13.4 | 40.6 | 6900 | 0.3 > | 17 | 11 | 9.5 (KA) | 12 |
| | A | 435 | 13.1 | 39.1 | 6200 | 0.3 > | 21 | 14 | 9.8 (KA) | 15 |

B: before A: after * Day 7

菌感染は6例で、*Escherichia coli*が4例、*Staphylococcus aureus*が2例分離された。

複数菌感染は1例で、*P. bivia*, *S. agalactiae*, *Corynebacterium* sp., CNSによる感染であった。単独菌感染の*E. coli*(症例5)を除く全ての菌は消失した。症例5の*E. coli*については菌量の減少が確認された。一方、安全性については、投与を行った11例全例で本剤に起因する副作用、及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

新しい経口キノロン系抗菌薬PZFXは、広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、女性性器組織にもよく移行する事が報告されている³⁾。今回、本剤の産婦人科領域感染症に対する臨床効果を検討した。

解析対象例8例に対し、全例有効であった。細菌学的効果は、7例から6菌種10株が分離され、9株が消失した。この成績は分離菌のMICがすべて $\leq 0.025 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、臨床第I相試験および女性性器組織移行結果³⁾からも明らかなように、本剤の特徴である広い抗菌スペクトル、高い血中濃度および良好な組織移行が反映したものと思われる。

一般的に、ニューキノロン薬の副作用は、神経症状が特徴的である。しかしながら本剤では神経症状が認められず安全性の高い薬剤であり、今回の我々の臨床結果からも、副作用や臨床検査値異常は認められなかった。

以上の結果から、PZFXは産婦人科領域における感染症に対し有用な薬剤と思われる。

文 献

- 1) 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
- 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) 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

Clinical studies of pazufloxacin in obstetrics and gynecology

Yuji Fujino, Osamu Ishiko, Motoharu Imanaka and Sachio Ogita
Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School
1-5-7, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545

Hiroshi Tsuda[#]
Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Municipal Momoyama City Hospital
(*Present affiliation, Osaka Municipal Medical Center)

Hiromu Onda
Department of Obstetrics and Gynecology, Sinsenri Hospital

We investigated the clinical effects of pazufloxacin (PZFX), a newly developed oral quinolone agent, in the gynecological infectious diseases.

PZFX was orally administered to 11 patients with Bartholin's abscess, pyosalpinx, salpingitis and cervicitis.

Among these cases, 8 were evaluated as effective, 3 as unknown. (The efficacy rate was 100%)

Of the 3 cases, 1 case with cervicitis was excluded because of infection with *Trichomonas*. The 2 cases of salpingitis were excluded because of under unclear symptoms of infection.

PZFX was effective for gynecological infectious disease.

Bacteriologically 6 species, 10 strains were isolated from 7 patients. (The eradication rate was 90%.)

No side effects were observed during the treatment.