

## 耳鼻咽喉科領域感染症における pazufloxacin の臨床的検討

平川勝洋・鈴木 衛・工田昌也\*

原田康夫\*\*

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室\*

夜陣紘治\*\*\*・平田 思

広島赤十字原爆病院耳鼻咽喉科

田頭宣治\*\*\*\*

広島県厚生農業協同組合連合会

広島総合病院耳鼻咽喉科

柿 音高\*\*\*\*\*

広島県厚生農業協同組合連合会

吉田総合病院耳鼻咽喉科

小林優子

広島三菱病院耳鼻咽喉科

津田哲也

三菱三原病院耳鼻咽喉科

\*現 広島県厚生農業協同組合連合会

広島総合病院耳鼻咽喉科

\*\*現 広島大学長

\*\*\*現 広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

\*\*\*\*現 広島赤十字原爆病院耳鼻咽喉科

\*\*\*\*\*現 開業

新規キノロン系合成抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) を耳鼻咽喉科領域感染症患者に投与し、その有効性、安全性について検討した。

対象は中耳炎20例、副鼻腔炎8例、扁桃炎8例、外耳炎5例、右術後性頬部嚢胞化膿症1例の計42例で、年齢は17～79歳(平均48.2歳)であった。投与方法は1回100～200mg、1日2～3回経口投与し、投与期間は1～14日間であった。

効果判定が可能であった30例での臨床効果は、著効15例、有効10例、やや有効4例、無効1例で有効率は83.3%であった。細菌学的効果は、判定が可能であった30株中、消失24株、不変6株であり、菌消失率は80.0%であった。

副作用として1例に軽度の嘔気・悪心、他の1例に中等度の皮疹が認められた。また、臨床検査値の異常変動は1例に軽度の好酸球の増多が認められた。

以上の成績から、本剤は耳鼻咽喉科領域の感染症に対して有用性の高い薬剤であることが示唆された。

**Key words** : PZFX, 耳鼻咽喉科領域感染症

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字が共同で開発した新規な経口キノロン系抗菌薬である。本剤は、グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、また血中半減期が短いにもかかわらず、高い血中濃度が得られると共に良好な炎症巣移行性を反映し<sup>1)</sup>、臨床での有用性と安全性が期待される。

本剤を経口投与した場合、空腹時の方が食後よりやや高い血中濃度を示すが、PZFX 100～400mg経口投与した時の血中濃度推移は用量相関を示し、Cmaxは0.94～4.51μg/ml、T<sub>1/2</sub>は2.0～2.5時間、尿中排泄率は81.2～85.5%であった。また、食事により吸収率に差異は認められなかった<sup>1)</sup>。

今回我々は耳鼻咽喉科領域の各種感染症を対象とし

て、本剤の有用性および安全性について検討を行ったので報告する。

対象は平成5年1月から平成5年6月までの間に広島大学附属病院耳鼻咽喉科およびその関連施設において受診した外来患者で、本試験に参加の同意の得られた耳鼻咽喉科領域感染症42例に本剤を投与した。疾患別内訳は、急性中耳炎3例、慢性中耳炎急性増悪17例、急性副鼻腔炎4例、慢性副鼻腔炎急性増悪4例、陰窩性扁桃炎8例、外耳炎5例、右術後性頬部嚢胞化膿症1例の計42例であった。年齢は17歳から79歳で、性別は男性18例、女性は24例であった。

投与方法は本剤を1回100～200mg、1日2～3回、投与期間は1～14日間経口投与した。原則として、本剤投与中は他の抗菌薬、抗炎症剤、鎮痛剤などは併用しないこ

ととしたが、止むを得ず併用した場合は、その薬剤名、投与量、投与期間を明記することとした。

臨床効果判定は、本剤投与前後の自覚症状(耳痛、耳漏、鼻漏、後鼻漏、咽頭痛、嚥下痛など)および他覚的所見(分泌物の量、性状、局所の発赤、腫脹など)の推移などを総合的に勘案し、著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能で行った。副鼻腔炎においては投与前後のX線所見より、著明改善、改善、軽度改善、不変の4段階または判定不能で判定した。細菌学的効果判定は投与前の分離菌の消長により、消失、一部消失、菌交代、不変の4段階または判定不能で判定した。なお、投与開始前および終了後に患部よりシードスワブまたは穿刺により検体を採取し、ただちに輸送用培地(シードスワブ

2号、ケンキポーター)にて三菱油化ビーシーエルに送付し、細菌の分離同定ならびにMICの測定を一括して行った。各施設においても細菌の分離同定を行うこととした。また、上記判定に際し「耳鼻咽喉科領域抗菌剤薬効判定基準」(以下、薬効判定基準)<sup>2)</sup>を参考とした。

副作用については、自・他覚的症状の観察を十分に行うこととし、臨床検査については、投与前後に血液検査、肝・腎機能検査等を実施することとした。異常が観察された場合は可能な限り追跡調査を行いその変化を観察した。

本剤投与症例の一覧をTable 1に示した。除外、脱落12例を除く30例で臨床効果の判定が可能であった。除外、脱落の内訳は、対象外疾患1例(右術後性頬部嚢胞

Table 1-1. Clinical results of pazufloxacin

Case no.	Age (yr.) Sex	Diagnosis	Treatment (mg × times × days)	Total dose (g)	Organisms (MIC)*	Response		Side effects
						clinical	bacteriological	
1	48 M	acute otitis media	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.20)	excellent	eradicated	—
2	20 M	acute otitis media	100 × 3 × 3 200 × 3 × 4	3.3	<i>S. aureus</i> (0.20)	poor	unchanged	—
3	51 M	acute otitis media	200 × 3 × 3 200 × 2 × 4	3.4	<i>P. aeruginosa</i> (0.20)	unknown	unknown	—
4	59 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 2 × 4	0.8	<i>S. aureus</i> (0.10)	excellent	eradicated	—
5	69 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 3 × 7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.2)	excellent	eradicated	—
6	40 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 2 × 11	4.4	<i>S. aureus</i> (0.20)	excellent	eradicated	—
7	72 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.20)	excellent	eradicated	—
8	69 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.20)	excellent	eradicated	—
9	67 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>P. mirabilis</i> (0.20)	excellent	eradicated	—
10	64 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.10)	excellent	eradicated	—
11	47 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.39)	excellent	eradicated	—
12	71 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.20)	excellent	eradicated	—
13	56 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. epidermidis</i> (0.20) <i>Pseudomonas</i> sp. (>100)	excellent	eradicated	—
14	72 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.20)	excellent	eradicated	—
15	51 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 3 × 7	2.1	<i>A. xylosoxidans</i> (6.25)	good	eradicated	—
16	46 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 6	3.6	<i>S. aureus</i> (0.20)	good	unchanged	—

\* MIC (mg/ml): inoculum size, 10<sup>6</sup> cells/ml

化膿症) (No. 42), 副作用で中止2例 (No. 19, 24), 併用薬違反1例 (No. 27), 投与中に来院したが終了時に来院しない症例が5例 (No. 3, 25, 26, 31, 32), 真菌感染かつ投与中に来院したが終了時に来院しない症例が1例 (No. 20), 初診以後来院しない症例が2例 (No. 18, 41)であった。

疾患別臨床効果をTable 2に示した。判定可能症例30例の内訳は急性中耳炎2例, 慢性中耳炎の急性増悪14例, 急性副鼻腔炎2例, 慢性副鼻腔炎の急性増悪4例, 急性扁桃炎3例, 慢性扁桃炎の急性増悪1例, 急性外耳炎4例であり, 全体の臨床効果は, 著効15例, 有効10例, やや有効4例, 無効1例で有効率は83.3%であった。疾患別に臨床効果をみると, 急性中耳炎では著効1例, 無効

1例であった。慢性中耳炎の急性増悪では著効11例, 有効2例, やや有効1例であり, 有効率は92.9%であった。中耳炎全体の有効率は87.5%であった。急性副鼻腔炎は有効, やや有効各1例, 慢性副鼻腔炎の急性増悪は4例とも有効であった。副鼻腔炎全体の有効率は5/6であった。急性扁桃炎は3例とも有効以上, 慢性扁桃炎の急性増悪は1例で著効, 扁桃炎全体で有効率は4/4であった。外耳炎はすべて急性で著効1例, 有効1例, やや有効2例であった。なお, 対象外疾患ではあるが, 右術後性頬部嚢胞化膿症の臨床効果は著効であった。

細菌学的効果をTable 3に示した。分離菌の消長を検査し得た30症例より13菌種30株が分離され, 主な分離菌はグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus* で13株中11株

Table 1-2. Clinical results of pazufloxacin

Case no.	Age (yr.) Sex	Diagnosis	Treatment (mg × times × days)	Total dose (g)	Organisms (MIC)*	Response		Side effects
						clinical	bacteriological	
17	53 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 2 × 6	1.2	MRSA (6.25)	fair	unchanged	—
18	63 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 3 × 4	1.2	(—)	unknown	unknown	unknown
19	45 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 3 × 1	0.3	CNS (0.39)	unknown	unknown	nausea
20	71 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3 × 7	4.2	<i>Aspergillus</i> sp.	unknown	unknown	—
21	32 M	acute tonsillitis	200 × 3 × 6	3.6	<i>H. influenzae</i>	excellent	eradicated	—
22	20 F	acute tonsillitis	200 × 2 × 6	2.4	<i>S. aureus</i> (0.10)	good	eradicated	—
23	28 M	acute tonsillitis	200 × 3 × 8	4.8	<i>E. agglomerans</i> (0.05)	good	eradicated	—
24	30 F	acute tonsillitis	100 × 3 × 1	0.3	<i>S. aureus</i> (0.10) <i>S. pyogenes</i> (1.56) <i>S. pneumoniae</i> (3.13)	unknown	unknown	rash Eos ↑
25	31 M	acute tonsillitis	200 × 2 × 7	2.8	<i>S. aureus</i> (0.10) <i>S. agalactiae</i> (1.56) NFGNR (≤0.025)	unknown	unknown	—
26	19 M	acute tonsillitis	200 × 2 × 7	2.8	CNS (1.56) <i>K. pneumoniae</i> (0.05)	unknown	unknown	—
27	31 M	acute tonsillitis	200 × 2 × 7	2.8	<i>S. agalactiae</i> (3.13) <i>A. calcoaceticus</i> (0.20)	unknown	unknown	—
28	44 F	chronic tonsillitis (acute exacerbation)	100 × 2 × 7	1.4	<i>A. calcoaceticus</i> (0.39)	excellent	eradicated	—
29	31 F	acute sinusitis	100 × 2 × 13	2.6	<i>P. cepacia</i> (1.56)	good	eradicated	—
30	32 F	acute sinusitis	100 × 2 × 9	1.8	<i>S. epidermidis</i> (0.39) <i>P. cepacia</i> (3.13) NFGNR (3.13)	fair	partially eliminated	—

\* MIC (mg/ml): inoculum size, 10<sup>6</sup> cells/ml

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

CNS: Coagulase-negative staphylococci

NFGNR: Glucose-nonfermentative gram-negative rods

が消失, 2株が存続し, 消失率84.6%であった。グラム陽性菌全体では4菌種20株が分離され, 15株が消失5株が存続し, 消失率75.0%であった。グラム陰性菌は9菌種10株が分離され, 9株が消失し, 消失率は90.0%であった。

安全性の検討では, 副作用2例と臨床検査値異常変動1例が認められた。1例は軽度の嘔気・悪心が出現したが, 投与中止後翌日には症状は消失した。また, 他の1例では投与1日目に中等度の皮疹が出現し, 投与中止後強力ミノファーゲンCとタベジールを投与し, 5日後に消失した。このときの臨床検査で好酸球が軽度上昇しており, 薬剤との因果関係が疑われた。

今回, PZFXを耳鼻咽喉科領域感染症に投与し, その有効性, 安全性について検討した。その結果, 効果判定が可能であった30例において83.3%の有効率が得られた。特に慢性中耳炎急性増悪では14例中著効11例, 有効2例で有効率は92.9%と非常に優れていた。また慢性扁桃炎, 慢性副鼻腔炎もすべて有効以上であった。本剤

の良好な組織移行性<sup>1)</sup>を反映したものといえる。

また, 本科領域において *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*などのグラム陽性菌が原因菌となる割合が高い。今回の我々の症例において30株について消長を見ることができたが, グラム陽性菌においては, 20株中15株が消失し, 特に *S. aureus*は13株中11株が消失し, 消失率は84.6%であった。またグラム陰性菌においては90.0% (9/10) という成績であり, これらのことはPZFXの良好な組織移行性ならびに強い抗菌力<sup>2)</sup>を十分反映した結果といえよう。

一方, 安全性においては, 1例に軽度の嘔気・悪心, 1例に中等度の皮疹・軽度の好酸球上昇が計2例に認められた。全国集計においては, 1597例中42例 (発現率2.6%) の副作用が認められているが<sup>3)</sup>, 今回我々の成績は, 若干高い発現率であった。今後症例の集積を注意深く見ていきたい。

以上より, PZFXは耳鼻咽喉科領域感染症に対し, 有用性の高い薬剤であることが示唆された。

Table 1-3. Clinical results of pazufloxacin

Case no.	Age (yr.) Sex	Diagnosis	Treatment (mg × times × days)	Total dose (g)	Organisms (MIC)*	Response		Side effects
						clinical	bacteriological	
31	37 F	acute sinusitis	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (3.13)	unknown	unknown	—
32	19 F	acute sinusitis	100 × 3 × 7	2.1	<i>Serratia</i>	unknown	unknown	—
33	47 F	chronic sinusitis (acute exacerbation)	100 × 3 × 7	2.1	(—)	good	unknown	—
34	22 M	chronic sinusitis (acute exacerbation)	200 × 3 × 14	8.4	<i>S. epidermidis</i> (0.39)	good	eradicated	—
35	57 F	chronic sinusitis (acute exacerbation)	100 × 3 × 12	3.6	<i>K. oxytoca</i> (≤0.025)	good	eradicated	—
36	73 F	chronic sinusitis (acute exacerbation)	200 × 3 × 13	7.8	<i>P. cepacia</i>	good	unknown	—
37	79 F	acute otitis externa	200 × 3 × 7	4.2	<i>S. epidermidis</i> (0.39)	excellent	eradicated	—
38	49 F	acute otitis externa	100 × 3 × 5	1.5	<i>S. aureus</i> (0.78)	good	unknown	—
39	74 F	acute otitis externa	100 × 3 × 14	4.2	CNS (0.20)	fair	unchanged	—
40	61 M	acute otitis externa	200 × 2 × 7	2.8	CNS (0.20)	fair	unchanged	—
41	17 M	acute otitis externa	100 × 3 × 3	0.9	<i>S. agalactiae</i> (3.13)	unknown	unknown	unknown
42	57 M	R-postoperative maxillary cyst with infection	200 × 2 × 7	2.8	(—)	unknown	unknown	—

\* MIC (mg/ml): inoculum size, 10<sup>6</sup> cells/ml  
CNS: Coagulase-negative staphylococci

Table 2. Efficacy of pazufloxacin classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Total (efficacy rate %)
		excellent	good	fair	poor	
acute otitis media	2	1			1	1/2
chronic otitis media (acute exacerbation)	14	11	2	1		13/14 (92.9)
sub total	16	12	2	1	1	14/16 (87.5)
acute sinusitis	2		1	1		1/2
chronic sinusitis (acute exacerbation)	4		4			4/4
sub total	6		5	1		5/6
acute tonsillitis	3	1	2			3/3
chronic tonsillitis (acute exacerbation)	1	1				1/1
sub total	4	2	2			4/4
acute otitis externa	4	1	1	2		2/4
Total	30	15	10	4	1	25/30 (83.3)

Table 3. Bacteriological response to pazufloxacin

Organism	Efficacy	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
Gram-positive	<i>S. aureus</i>	13	11	2	11/13 (84.6)
	MRSA	1		1	0/1
	<i>S. epidermidis</i>	4	4		4/4
	CNS	2		2	0/2
	sub total	20	15	5	15/20 (75.0)
Gram-negative	<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1		1/1
	<i>E. agglomerans</i>	1	1		1/1
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1		1/1
	<i>P. cepacia</i>	2	1	1	1/2
	<i>A. xylosoxidans</i>	1	1		1/1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		1/1
	NFGNR	1	1		1/1
	<i>H. influenzae</i>	1	1		1/1
	sub total	10	9	1	9/10 (90.0)
Total		30	24	6	24/30 (80.0)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CNS: Coagulase-negative staphylococci  
 NFGNR: Glucose-nonfermentative gram-negative rods

### 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) 馬場駿吉, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症における  
 panipenem/betamipron (CS-976) の基礎的, 臨床  
 的検討. 耳鼻と臨床 38(1): 37~55, 1992

## Clinical observation of pazufloxacin

Katsuhiko Hirakawa, Mamoru Suzuki, Masaya Takumida<sup>#</sup> and Yasuo Harada<sup>##</sup>

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Kouji Yajin<sup>###</sup> and Shitau Hirata

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic Bomb Survivors Hospital

Nobuharu Tagashira<sup>####</sup>

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital

Ototaka Kaki<sup>#####</sup>

Department of Otorhinolaryngology, Yoshida General Hospital

Yuko Kobayashi

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Mitsubishi Hospital

Tetsuya Tsuda

Department of Otorhinolaryngology, Mitsubishi Mihara Hospital

<sup>#</sup> Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital

<sup>##</sup> President of Hiroshima University

<sup>###</sup> Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine

<sup>####</sup> Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic Bomb Survivors Hospital

<sup>#####</sup> Practicing

We clinically evaluated pazufloxacin (PZFX), a new quinolone-carboxylic acid derivatives, in the treatment of various otorhinolaryngological infections.

There were 42 subjects ranging in age from 17 to 79 years (mean age: 48.2 years) including 20 cases with otitis media, 8 with sinusitis, 8 with tonsillitis, 5 with otitis externa, 1 with right postoperative maxillary cyst with infection. PZFX was orally administrated in a dose of 100 to 200 mg, b.i.d. or t.i.d. for 1 to 14 days.

The clinical efficacy in 30 evaluable cases was excellent in 15 cases, good in 10, fair in 4, poor in 1. The clinical efficacy rate was 83.3%. Bacteriologically, 30 strains were isolated and 24 of them were eradicated. The eradication rate was 80.0%. No adverse reactions were observed except for one case of low-grade nausea and one case of middle-grade rash. No abnormal laboratory findings were observed except for slight elevation of eosinophils in one case but none of the abnormal fluctuations was serious or presented any particular clinical problems.

These results suggest that PZFX is considered to be a useful antimicrobial agent for treatment of many otorhinolaryngological infections.