

呼吸器感染症に対するbalofloxacinの基礎的・臨床的検討

丹野恭夫・西岡きよ・荻原央子・白土邦男

東北大学第一内科*

坂本正寛

仙台赤十字病院

新たに開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬balofloxacin (BLFX)を、13名の呼吸器感染症の患者に使用し、その臨床的有用性を検討した。さらに、近年当科において呼吸器感染症より分離された*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*および*Pseudomonas aeruginosa*に対する本剤の抗菌力を、従来のピリドンカルボン酸系抗菌薬と比較した。

慢性気管支炎5例、肺炎2例、急性気管支炎3例、気管支喘息二次感染、咽喉頭炎および肺化膿症各々1例に、本剤1回100mgあるいは200mgを1日2回、7～21日間投与した。感染症状不明確のため薬効評価対象から除外した3例を除き残り10例の臨床効果は著効2例、有効5例、やや有効1例、無効2例で、有効率は70.0%であった。

分離された起炎菌、*S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis*各々1株は除菌された。

副作用は急性気管支炎例に軽度の下痢が出現したが、特別の処置することなしに投与継続できた。臨床検査値異常変動は全例において認められなかった。

本剤の上記4菌種に対する抗菌力をtosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) (OFLXは*S. pneumoniae*を除く3菌種)と比較した。本剤は*S. pneumoniae*, および*H. influenzae*に対して対照薬と同等あるいはそれ以上の抗菌力を示した。

Key words : balofloxacin, 呼吸器感染症, 抗菌力

Balofloxacin (BLFX)は中外製薬(株)で合成され、同社および日本チバガイギー株式会社で共同開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬であるが、グラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌、更に*Mycoplasma pneumoniae*に対して広範囲な抗菌力を有している^{1,2)}。また8位にmethoxy基を導入することにより光毒性が著明に軽減されている^{3,4)}。

今回、我々は本剤を13例の呼吸器感染症に投与し、その有用性と安全性について検討した。また、臨床分離菌に対する本剤のMICを測定したので併せて報告する。

I. 材料と方法

1. 投与対象

平成4年8月から平成5年3月の期間に当科外来通院中で、治験に対する同意の得られた21歳から78歳(平均50.6歳)までの13名(男性7名、女性6名)の患者で、慢性気管支炎5例、急性気管支炎3例、肺炎2例、気管支喘息二次感染、咽喉頭炎および肺化膿症各々1例であった。また、喀痰定量培養法⁵⁾により原則として 10^7 CFU/ml以上の菌数を示す病原性菌を起炎菌として、*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Staphylo-*

*coccus aureus*各々1株が検出された。

2. 投与方法

本剤1回100mg(10例)あるいは200mg(3例)を1日2回、食後に経口投与した。投与期間は7～21日間(平均12.8日間)、総投与量は1.4g～5.6g(平均3.0g)であった。

3. 臨床効果の測定

効果判定の基準は、症状(体温、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部ラ音など)、臨床検査所見(胸部X線像、白血球数、赤沈、CRPなど)および細菌学的効果より決定した。即ち、3日以内に症状・検査所見が改善し、細菌学的に起炎菌が消失した場合を「著効」、1週間以上要した場合を「有効」、症状・検査所見の改善または起炎菌に対する効果がなかった場合を「無効」とした。

4. 抗菌力

対象菌株は*S. pneumoniae* 83株、*M. (B.) catarrhalis* 52株、*Haemophilus influenzae* 52株および*P. aeruginosa* 52株で、いずれも平成2～4年にかけて当科の呼吸器感染症患者の喀痰より定量培養にて有意菌として分離されたものである。被験薬剤は本剤の他に対照薬としてtosu-

floxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX) および ofloxacin (OFLX) を用いた。感受性測定は日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法に従った⁶⁾。測定培地は Mueller-Hinton agar を用いたが、発育支持のため *P. aeruginosa* には 5% 羊血液, *M. (B.) catarrhalis* には 2% Fildes enrichment, *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment を加えた。すべての菌種について 10⁶CFU/ml に調整して接種した。

II. 結 果

1. 臨床的検討

BLFX を投与された 13 例の試験成績を Table 1 に、本

剤投与前後の臨床検査データを Table 2 に示した。

症例 1 は 72 歳男性の肺炎症例で、37.8℃ の発熱、咳・痰増加に対し FC/TA 891 2 週間投与したが効果不十分のため、本剤 200mg を 1 日 2 回 14 日間投与したところ、胸部 X-P および CRP が改善したため「有効」と判定した。

症例 2 は 45 歳女性の慢性気管支炎症例で、発熱 37℃ 台で痰膿性化し、鼻汁・咽頭痛もあり、本剤 200mg を 1 日 2 回 7 日間投与したところ、咳・痰性状および胸痛が改善し解熱、血沈・CRP 正常化したため「有効」と判定した。

症例 3 は 66 歳男性の慢性気管支炎症例で、感冒罹患後血痰・咽頭痛、さむけが出現したため本剤 100mg を 1 日

Table 1. Clinical summary of balofloxacin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organisms	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Daily dose Duration (days) Total dose (mg)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
1	72 M	pneumonia (chronic bronchitis)	NT	19	7700	1.0	400 × 14 5600	undecided	good	—
			normal flora	11	6500	0.2				
2	45 F	chronic bronchitis —	NT	35	7600	1.9	400 × 7 2800	undecided	good	—
			normal flora	17	7000	0.2				
3	66 M	chronic bronchitis —	normal flora	3	5200	0.9	200 × 14 2800	undecided	unknown	—
			normal flora	2	6100	0.6				
4	57 F	secondary infection (bronchial asthma)	normal flora	36	4700	0.7	200 × 7 1400	undecided	fair	—
			NT	14	4300	0.1				
5	35 F	acute bronchitis —	NT	3	8500	0.2	200 × 14 2800	undecided	good	—
			normal flora	1	6800	0.2				
6	25 M	pharyngolaryngitis (liver dysfunction)	normal flora	9	5900	2.8	200 × 12 100 × 2 2600	undecided	good	—
			normal flora	2	7100	0.1				
7	69 M	acute bronchitis —	normal flora	12	6700	0.1	200 × 10 100 × 1 2100	undecided	unknown	—
			normal flora	9	7900	0.1				
8	59 F	chronic bronchitis —	NT	6	8000	0.2	200 × 14 2800	undecided	unknown	—
			<i>S. aureus</i> 10 ⁷	NT	6200	NT				
9	44 M	chronic bronchitis —	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸	1	12600	0.2	200 × 14 2800	replaced	poor	—
			<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	3	11000	0.0				
10	78 M	chronic bronchitis —	<i>M. (B.) catarrhalis</i> 10 ⁸	13	9000	0.1	200 × 15 3000	eliminated	good	—
			normal flora	9	6900	0.3				
11	21 M	acute bronchitis —	NT	10	6400	0.0	200 × 9 1800	undecided	poor	diarrhea
			normal flora	3	5400	0.0				
12	57 F	pneumonia (pulseless disease)	normal flora	56	9800	24.6	400 × 7 200 × 13 100 × 1 5500	undecided	excellent	—
			normal flora	NT	4600	0.1				
13	30 M	pulmonary suppuration (diabetes)	NT	124	13500	33.7	200 × 14 2800	undecided	excellent	—
			NT	8	4400	0.2				

NT: not tested

2回14日間投与したが、CRP、血沈正常で感染症状不明確のため「判定不能」とした。

症例4は57歳女性の気管支喘息二次感染症例で、感冒罹患後、咳・痰が増加したため、本剤100mgを1日2回7日間投与したところ、喀痰、血沈のみ改善し、「やや有効」と判定した。

症例5は35歳女性の急性気管支炎症例で、咳・膿性痰が出現し咳が強く眠れないため、本剤100mgを1日2回14日間投与したところ、解熱、咳・痰・ラ音・呼吸困難・胸痛改善したので「有効」と判定した。

症例6は25歳男性の咽喉頭炎症例で、咽頭痛、咳・痰が出現、近医での治療でやや改善するも咳は持続するため、本剤100mgを1日2回13日間投与したところ、CRP正常化し解熱したため「有効」と判定した。

症例7は69歳男性の急性気管支炎症例で、半年前より喀痰出現し、朝方のどにからみ、やや膿性であったが、つよい咳のあと血線混入の痰喀出のため、本剤100mgを1日2回10.5日間投与したが感染症状不明確のため「判定不能」とした。

症例8は59歳女性の慢性気管支炎症例で、痰膿性化したため、本剤100mgを1日2回14日間投与したが、血沈・

CRP正常値で感染症状不明確のため「判定不能」とした。喀痰培養では本剤投与後*S. aureus* (10^7) 検出された。

症例9は44歳男性の慢性気管支炎症例で、膿性痰、咳増加、胸痛、易疲労感、嘔気も伴ったため、本剤100mgを1日2回14日間投与したが、症状、検査値不変で無効と判定した。喀痰培養で投与前検出された*S. pneumoniae* (10^8)は消失し、*P. aeruginosa* (10^7)に菌交代した。

症例10は78歳男性の慢性気管支炎症例で、感冒罹患後咳・痰・喘鳴増加、喀痰培養で*M. (B.) catarrhalis* (10^6)が検出されたため、本剤100mg1日2回15日間投与したところ、咳・痰、呼吸困難、胸痛改善、起炎菌消失したため「有効」と判定した。

症例11は21歳男性の急性気管支炎症例で、咳、全身倦怠感、咽頭異物感など出現、1週後黄色痰、頭痛も伴うようになり、市販薬服用するも咳が持続するため、本剤100mg1日2回9日間投与したところ、本剤服用当日に下痢が出現したがそのまま投与継続するも症状は改善せず「無効」と判定した。下痢は本剤中止後6日目に消失、多分関係ありとした。

症例12は57歳女性の肺炎症例で、2、3日前より39℃の発熱、咳・痰が出現し食欲不振も伴い、胸部X-P上肺

Table 2. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	PLT ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (U)	γ -GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-CR. (mg/dl)
1	B	435	13.0	7700	28.7	25	19	127	282	76	26	1.1
	A	421	12.7	6500	17.4	31	26	99	341	44	23	1.5
2	B	449	13.3	7600	28.4	17	15	83	415	22	13	0.7
	A	423	12.8	7000	25.3	24	17	83	419	16	15	0.7
3	B	517	15.3	5200	13.6	36	25	105	510	82	16	0.8
	A	505	15.1	6100	13.1	41	20	104	558	89	14	0.8
4	B	420	13.3	4700	24.4	23	18	65	446	16	19	0.6
	A	383	12.3	4300	25.8	27	21	59	449	15	21	0.6
5	B	369	11.8	8500	31.0	16	9	86	309	10	8	0.5
	A	365	11.6	6800	32.1	15	8	93	344	15	10	0.4
6	B	489	15.8	5900	21.8	35	62	178	441	61	16	0.8
	A	471	15.3	7100	26.0	20	22	310	314	32	17	0.9
7	B	467	14.4	6700	23.8	22	17	121	383	39	13	0.8
	A	448	14.0	7900	23.6	24	18	132	391	46	12	0.7
8	B	468	14.4	8000	28.3	16	9	112	348	9	18	0.6
	A	456	13.9	6200	27.2	24	20	118	345	12	21	0.6
9	B	493	15.2	12600	26.4	20	10	107	365	9	10	0.7
	A	511	15.5	11000	26.3	27	20	128	393	14	10	0.7
10	B	426	14.4	9000	27.5	19	17	153	382	18	22	0.9
	A	416	13.9	6900	27.4	17	14	143	420	22	20	0.9
11	B	479	14.6	6400	25.0	27	20	157	408	25	17	0.7
	A	506	15.2	5400	23.8	22	25	171	399	15	14	0.7
12	B	489	14.8	9800	21.6	39	19	132	423	26	14	0.7
	A	463	13.4	4600	26.6	17	6	NT	418	NT	8	0.4
13	B	466	13.9	13500	30.8	24	29	246	341	68	13.6	0.7
	A	432	12.7	4400	23.5	34	35	189	328	29	10.6	0.5

B: before treatment A: after treatment NT: not tested

Table 3. Comparative antibacterial activity of several antibiotics against four species isolated from patients with respiratory tract infections

Organisms	Antibiotics	MIC range (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)
<i>H. influenzae</i> (52)	balofloxacin	≦ 0.05 ~ 0.39	≦ 0.05	0.1
	tosufloxacin	≦ 0.05 ~ 0.78	≦ 0.05	≦ 0.05
	ciprofloxacin	≦ 0.05 ~ 0.39	≦ 0.05	≦ 0.05
	ofloxacin	≦ 0.05 ~ 1.56	≦ 0.05	0.1
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (52)	balofloxacin	0.2 ~ 6.25	0.2	0.39
	tosufloxacin	≦ 0.05 ~ 1.56	≦ 0.05	≦ 0.05
	ciprofloxacin	≦ 0.05 ~ 3.13	≦ 0.05	0.1
	ofloxacin	0.1 ~ 6.25	0.1	0.2
<i>S. pneumoniae</i> (83)	balofloxacin	0.2 ~ 6.25	0.39	0.78
	tosufloxacin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
	ciprofloxacin	0.78 ~ ≧ 25	1.56	3.13
<i>P. aeruginosa</i> (52)	balofloxacin	0.39 ~ > 100	12.5	> 100
	tosufloxacin	≦ 0.1 ~ > 100	0.78	> 100
	ciprofloxacin	≦ 0.1 ~ > 100	0.78	> 100
	ofloxacin	0.2 ~ > 100	3.13	> 100

炎陰影あるため本剤200mg1日2回7日間、更に100mg1日2回13.5日間投与したところ、3日以内に解熱しCRPが24.6→0.1、血沈56→5と著明改善、白血球数正常化、胸部X-P改善したため「著効」と判定した。

症例13は、30歳男性の肺化膿症例で、38.9℃の発熱、悪寒で発症、近医で治療をうけたが、息切れ、咳ひどく食欲低下し消耗し喘鳴も伴い、胸部X-Pで空洞を有する陰影があったため、本剤100mg1日2回14日間投与したところ、3日後に解熱、痰・呼吸困難改善、白血球・血沈・CRP正常化、胸部X-P改善したため「著効」と判定した。

本剤投与中副作用は上記の如く症例11の急性気管支炎例に軽度の下痢が出現したが、特別な処置することなしに、投与継続できた。臨床検査値異常変動は全例において認められなかった。

2. 基礎的検討

Table 3にBLFXの*S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*および*P. aeruginosa*に対するMICの分布範囲(MIC range), 50%阻止値(MIC₅₀)および90%阻止値(MIC₉₀)を対照薬の結果と共に示した。*S. pneumoniae* 83株に対してBLFXはCPFXよりは優れているがTFLXより劣っていた。*M. (B.) catarrhalis* 52株および*P. aeruginosa* 52株に対してBLFXはいずれの対照薬よりも劣っていた。*H. influenzae* 52株に対してはBLFXは対照薬とほぼ同等であった。

Ⅲ. 考 察

今回、呼吸器感染症13例にBLFXの経口投与を試み、その臨床的有用性を検討するとともに、臨床分離株に対する抗菌力も評価した。感染症状不明確のため薬効評価対象から除外した3例を除き残り10例における臨床成績をみると、有効以上が7例で、有効率は70.0%であり、

これは今までのニューキノロン製剤の臨床治験成績⁷⁻¹⁴⁾に優るとも劣らない成績であった。分離された起炎菌*S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis*各々1株全て消失したものの、*S. pneumoniae*の症例は*P. aeruginosa*に菌交代した。この症例は慢性気管支炎の無効例である。これは下記にのべる如く呼吸器感染症の主要4菌種で検討した抗菌力比較で、本剤が*P. aeruginosa*に対しては対照薬よりも劣る成績だったことを反映していると思われる。

S. pneumoniae, *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*および*P. aeruginosa*に対する抗菌力をTFLX, CPFXおよびOFLXと比較したが、BLFXは*S. pneumoniae*および*H. influenzae*に対して対照薬とほぼ同等あるいはそれ以上の抗菌力を示した。

BLFXは良好な吸収と高い血中濃度を得られるという特長を有し、さらに高い安全性(特に光毒性に対して)を求めて開発^{3,4)}されたニューキノロン薬であるが、今回の結果より、呼吸器感染症、特に*H. influenzae*および*S. pneumoniae*によるものにおいて有用性を発揮するものと思われる。

文 献

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) Gohara Y, Arai S, Akashi A, Kuwano K, Tseng Cheng-Chuang, Matsubara S, Matsumoto M, Furudera T: *In vitro* and *in vivo* activities of Q-35, a new fluoroquinolone, against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1826~1830, 1993
- 3) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T: Photostability and biological activity of

- fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992
- 4) Marutani K, et al: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2217~2223, 1993
 - 5) 西岡きよ: 喀痰の一般細菌検査。検査と技術 7: 221~227, 1979
 - 6) 三橋 進, 他: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 7) 佐藤清紀, 小西一樹, 西岡きよ, 佐藤裕子, 丹野恭夫, 樋渡奈奈子, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症に対するDL-8280の臨床的評価。Chemotherapy 32(S-1): 173~177, 1984
 - 8) 井田士朗, 樋渡奈奈子, 滝島 任: 呼吸器感染症に対するAT-2266の臨床試験成績。Chemotherapy 32(S-3): 381~384, 1984
 - 9) 大野 勲, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任: 呼吸器感染症におけるBAY-9867(ciprofloxacin)の臨床試験成績。Chemotherapy 33(S-7): 220~225, 1985
 - 10) 井田士朗, 進藤百合子, 滝島 任: 呼吸器感染症におけるNY-198の臨床試験成績。Chemotherapy 36(S-2): 460~485, 1988
 - 11) 真宗るり子, 大野 勲, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症におけるT-3262の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S-9): 368~373, 1988
 - 12) 大野 勲, 西岡きよ, 丹野恭夫, 荻原央子, 滝島 任: 呼吸器感染症におけるsparfloxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39(S-4): 213~218, 1991
 - 13) 丹野恭夫, 三浦康子, 滝島 任, 杉山正春, 工藤国夫, 石井宗彦, 高橋 誠: 呼吸器感染症に対するciprofloxacinの臨床的検討。化学療法の領域 7: 103~107, 1991
 - 14) 丹野恭夫, 西岡きよ, 佐藤るり子, 荻原央子, 佐藤裕子, 滝島 任: 呼吸器感染症に対するtemafloxacinの臨床的検討。Chemotherapy 41(S-5): 301~307, 1993

Experimental and clinical studies of balofloxacin in patients with respiratory tract infections

Yasuo Tanno, Kiyo Nishioka, Hisako Ogiwara and Kunio Shirato
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University
1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Masahiro Sakamoto
Department of Internal Medicine, Sendai Red Cross Hospital

Balofloxacin (BLFX), a newly synthesized pyridone carboxylic acid antibacterial agent, was administered to 13 patients with respiratory tract infections. Quantitative cultures of the sputum revealed one case each of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* as causative organisms.

The drug was administered orally at a daily dose of 100 to 200 mg, distributed twice a day, for 7 to 21 days. As a result, one strain each of *S. pneumoniae* and *M. (B.) catarrhalis* were eradicated, and one strain of *Pseudomonas aeruginosa* emerged.

Global evaluation including clinical efficacy, such as the relief of symptoms and improvement of laboratory findings, revealed that 7 of 10 patients had good or excellent responses. The sensitivity distribution of BLFX against 83 strains of *S. pneumoniae*, 52 strains of *M. (B.) catarrhalis*, 52 strains of *Haemophilus influenzae* and 52 strains of *P. aeruginosa*, all clinically isolated in 1988, was compared with that of ofloxacin, tosufloxacin and ciprofloxacin. The data revealed that BLFX was almost identical to these drugs in sensitivity to *S. pneumoniae* and *H. influenzae*.