

## Balofloxacinの呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本二郎・窪田好史・宮下修行・吉田耕一郎・中島正光・二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科\*

新しいキノロンカルボン酸系抗菌薬であるbalofloxacin (BLFX) について、抗菌力ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* に対するMICは0.01~4 $\mu$ g/mlにあり, sparfloxacin (SPFX) や levofloxacin (LVFX) とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対するMIC<sub>90</sub>は4 $\mu$ g/mlであり, SPFXやLVFXに比し優れた抗菌力を有していた。*Pseudomonas aeruginosa* に対するMIC<sub>90</sub>は64 $\mu$ g/mlであり, SPFXやLVFXに劣る抗菌力であった。

2. *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* に対するMICは0.25~0.5 $\mu$ g/mlにあり, tosufloxacin, SPFXには劣るものの, ofloxacin, ciprofloxacin と同等の抗菌力を示した。

3. 呼吸器感染症10例を対象にBLFXを使用した結果, 臨床効果は著効2例, 有効7例, 無効1例で, 90%の有効率であった。副作用として, 随伴症状は認めず, 臨床検査値の異常として1例に軽度の肝機能障害を認めた。

**Key words** : balofloxacin, ニューキノロン, 呼吸器感染症

Balofloxacin (BLFX) は, 中外製薬株式会社において創製された新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬である。その特徴として, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを示し, 特に *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性菌および *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対しては既存薬剤より強い抗菌力を有する。また, 動物実験において中枢神経系に対する作用や光毒性は既存薬剤に比し, 少ないことが確認されている。今回私どもは, このBLFXについて各種臨床分離株およびクラミジアに対するMICを測定し, 併せて呼吸器感染症10例に本剤を使用して, その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

## I. 研究方法

## 1) 抗菌力

## ① 臨床分離株

使用菌株は臨床分離methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20株, *Streptococcus pneumoniae* 10株, *Haemophilus influenzae* 4株, *Branhamella catarrhalis* 31株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, *Pseudomonas aeruginosa* 50株である。MICの測定は, 日本化学療法学会標準法に従い, MIC 2000systemを用いて微量液体希釈法で行っ

た。同時に sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX) のMICを測定し, 比較検討した。

## ② クラミジア

使用菌株は, *Chlamydia pneumoniae* (TW-183株およびKKpn-1株), *Chlamydia psittaci* (Budgerigar株), *Chlamydia trachomatis* (D) である。MICの測定は, Hela 229細胞を用いて日本化学療法学会標準法に従って行った。BLFXと同時に, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), SPFX, minocycline (MINO), doxycycline (DOXY) のMICを測定し比較検討した。

## 2) 臨床的検討

対象は川崎医科大学呼吸器内科を受診した患者で, 本剤投与の同意の得られた呼吸器感染症患者10例で, 男性5例, 女性5例, 年齢は35歳から79歳であった。疾患の内訳は, 急性気管支炎1例, 肺炎5例, 慢性気管支炎2例, 気管支喘息に下気道感染症を併発した2例である。

これらに対し, BLFX1回200mgを, 1日2回, 7~15日間使用し臨床的有用性を検討した。臨床効果は発熱, 喀痰性状, 胸部X線所見, 赤沈値, CRP値, 白血球数の改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により, 著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair) およ

び無効 (Poor) の4段階に判定した<sup>1)</sup>。さらに本剤投与中の自覚症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性を評価した。

## II. 成績

### 1) 抗菌力

#### ① 臨床分離株 (Table 1)

MSSA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*に対するMICは0.01~4 $\mu$ g/mlにあり, SPFXやLVFXとはほぼ同等の優れた抗菌力を示した。MRSAに対するMIC<sub>90</sub>は4 $\mu$ g/mlであり, SPFXやLVFXに比し優れた抗菌力を有していた。*P. aeruginosa*に対するMIC<sub>90</sub>は64 $\mu$ g/mlであり, SPFXやLVFXに劣る抗菌力であった。

#### ② クラミジア (Table 2)

BLFXの*C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*に対す

るMICは0.25~0.5 $\mu$ g/mlにあり, TFLX, SPFX, MINO, DOXYには劣るものの, OFLX, CPFXと同等の抗菌力を示した。

### 2) 臨床的検討 (Table 3, 4)

症例1の急性気管支炎では, BLFX1回200mgを1日2回7日間使用し, 臨床的には有効であった。細菌学的には, *S. aureus*は除菌されたが, *K. pneumoniae*は存続した。

症例2~6の肺炎の5例では, BLFX1回200mgを1日2回, 4~15日間使用した。臨床的には著効1例, 有効3例, 無効1例であった。細菌学的には, 症例3で*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *B. catarrhalis*, 症例5で*H. influenzae*が分離されたが, 本剤投与により除菌された。

症例7~10の慢性気管支炎2例, 気管支喘息に下気道感染症を併発した2例では, BLFX1回200mgを1日2回7

Table 1. Antibacterial activity of balofloxacin against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (30)	balofloxacin	0.01~4	0.03	2.0
	sparfloxacin	0.01~8	0.03	0.5
	levofloxacin	0.12~16	0.25	2.0
<i>S. aureus</i> (MRSA) (20)	balofloxacin	0.25~8	4.0	4.0
	sparfloxacin	0.05~8	8.0	8.0
	levofloxacin	1~16	8.0	16.0
<i>S. pneumoniae</i> (10)	balofloxacin	0.12~1	0.5	1.0
	sparfloxacin	0.12~2	1.0	1.0
	levofloxacin	0.5~2	2.0	2.0
<i>H. influenzae</i> (4)	balofloxacin	0.01~0.5	0.01	0.5
	sparfloxacin	0.01~0.03	0.01	0.03
	levofloxacin	0.01~0.06	0.01	0.06
<i>B. catarrhalis</i> (31)	balofloxacin	0.01~0.5	0.06	0.12
	sparfloxacin	0.01~0.12	0.01	0.01
	levofloxacin	0.01~2	0.03	0.06
<i>K. pneumoniae</i> (50)	balofloxacin	0.01~4	0.12	0.5
	sparfloxacin	0.01~0.5	0.01	0.06
	levofloxacin	0.01~1	0.03	0.12
<i>P. aeruginosa</i> (50)	balofloxacin	0.5~256	8.0	64.0
	sparfloxacin	0.06~256	2.0	16.0
	levofloxacin	0.06~256	1.0	8.0

MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus* MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

Table 2. Antichlamydial activity of balofloxacin

Organism	Strain	MIC ( $\mu$ g/ml)			
		<i>C. pneumoniae</i>		<i>C. psittaci</i>	<i>C. trachomatis</i>
		TW-183	KKpn-1	Budgerigar	D
Balofloxacin		0.5	0.5	0.5	0.25
Oflxacin		0.5	ND*	0.5	0.5
Ciprofloxacin		1.0	ND	1.0	0.5
Tosufloxacin		0.125	ND	0.063	0.125
Sparfloxacin		0.063	0.031	0.063	0.063
Minocycline		0.015	ND	0.015	0.015
Doxycycline		0.031	ND	0.031	0.015

ND\*: not done

日間使用し、著効1例、有効3例であった。細菌学的には、症例7で *S. pneumoniae* および *H. influenzae*、症例9、10で *H. influenzae* が分離されたが、本剤投与により除菌された。

全例に随伴症状は認めなかった。

臨床検査値の異常は、症例8で、GOT、GPTの軽度の増加を認めた。

### Ⅲ. 考 察

私どもの抗菌力を検討した結果において、BLFXは、MSSA、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*K. pneumoniae* に対して既存のSPFX、LVFXとほぼ同等の抗菌力を有していた。また、最近院内感染の起炎菌の一つとして問題となっているMRSA<sup>2)</sup>に対しても、MIC<sub>90</sub>が4 μg/mlとSPFX、LVFXに比して優れた抗菌力を示した。びまん性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である *P. aeruginosa* に対しては、SPFXやLVFXに劣る抗菌力であった。以上よりBLFXの一般細

菌に対する抗菌力は、*P. aeruginosa*を除いてSPFXやLVFXとほぼ同等であり、MRSAに対してはむしろ強いものと考えられた。

最近、急性呼吸器感染症や、慢性気道感染症の急性増悪の病原微生物のひとつとして注目されている *C. pneumoniae*<sup>3)</sup>をはじめとする各種クラミジアに対しても、TFLXやSPFXにはやや劣るものの、既存のOFLXやCPFXと同等の抗菌力を有しており、十分臨床応用できるものと考えられた。

臨床的検討の結果は、10症例中著効2例、有効7例、無効1例であり、90%の有効率であった。細菌学的には、*S. pneumoniae*、*S. aureus*が各々2株、*H. influenzae*が4株、*K. pneumoniae*、*B. catarrhalis*が各々1株ずつ分離されたが、本剤投与後も存続したのは *K. pneumoniae*のみであった。特に、既存のピリドンカルボン酸系抗菌薬の弱点である *S. pneumoniae*の2株が本剤投与により消失したことは特記すべき事と考えられる。

Table 3. Clinical efficacy of balofloxacin

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organism (before / after)	Daily dose and duration (mg × times × days)	Evaluation		Side effects
						bacteriological	clinical	
1	67 F	acute bronchitis	none	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	200 × 2 × 7	decreased	good	(-)
2	49 M	pneumonia	none	none none	200 × 2 × 7	unevaluable	good	(-)
3	51 F	pneumonia	none	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>B. catarrhalis</i> none	200 × 2 × 4	eradicated	poor	(-)
4	66 M	pneumonia	aspergilloma	none none	200 × 2 × 8	unevaluable	good	(-)
5	54 F	pneumonia	none	<i>H. influenzae</i> none	200 × 2 × 15	eradicated	good	(-)
6	79 M	pneumonia	none	none none	200 × 2 × 14	unevaluable	excellent	(-)
7	67 M	chronic bronchitis	none	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> none	200 × 2 × 7	eradicated	good	(-)
8	55 M	chronic bronchitis	none	none none	200 × 2 × 7	unevaluable	good	GOT: 20 → 35 GPT: 19 → 38
9	35 F	bronchial asthma with infection	none	<i>H. influenzae</i> none	200 × 2 × 7	eradicated	good	(-)
10	35 F	bronchial asthma with infection	none	<i>H. influenzae</i> none	200 × 2 × 7	eradicated	excellent	(-)

Table 4. Laboratory findings

Case no.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	451*	12.9	39.1	22.6	8400	5.7	11	17	20	1.1
	438	12.5	37.6	21.6	6200	5.9	11	14	14	1.1
2	524	15.8	45.7	NT	13200	NT	13	13	17	1.4
	533	16.2	47.6	33.7	7400	1.8	12	17	20	1.3
3	408	12.0	37.1	28.8	6100	0.0	12	17	14	0.9
	399	11.5	36.0	28.1	4600	1.3	8	12	15	0.9
4	424	12.0	37.5	39.8	11600	1.0	15	13	19	1.0
	404	11.1	35.1	40.7	6100	2.0	14	12	21	1.0
5	399	11.1	34.9	31.0	9500	0.0	28	24	12	0.8
	424	11.7	37.2	31.2	5900	0.5	16	15	10	0.9
6	427	13.1	40.4	34.3	5800	3.0	20	17	24	1.5
	423	13.1	40.3	27.4	6100	3.6	17	16	24	1.4
7	412	13.3	38.3	35.2	10100	4.0	13	18	13	0.9
	438	13.9	40.9	33.5	8700	1.0	12	18	16	1.0
8	415	13.3	39.5	36.2	7200	1.7	20	19	18	0.8
	417	13.3	39.6	34.8	6700	2.2	35	38	21	0.9
9	453	13.7	40.9	22.0	5300	3.0	12	12	16	0.9
	431	13.0	39.4	26.0	6700	2.7	11	11	17	0.9
10	420	13.1	38.0	26.9	16500	0.5	8	13	7	0.8
	395	12.1	35.4	26.2	5700	7.0	8	12	11	1.0

before  
\*  
after

副作用としては、随伴症状は認めず、臨床検査値の異常として1例に軽度の肝機能障害を認めたのみで、安全の高い薬剤であることがうかがわれた。

以上の結果から、本剤は*S. pneumoniae*, MRSAからさらにクラミジアにいたるまで幅広い抗菌活性を有しており、臨床効果にも優れ、安全性も高い薬剤であることが示唆された。本剤は、急性呼吸器感染症から慢性気道感染症まで、極めて高い有用性と十分な安全性が期待できる薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) 副島林造：抗生物質の臨床評価基準について。—とくに呼吸器感染症—。総合臨床 42: 239～243, 1993
- 2) 松本慶蔵：MRSA症の現況感染。日内会誌 81: 1609～1614, 1992
- 3) 木村雅司, 岸本寿男, 副島林造：クラミジア感染症, 診断・治療の最前線。MEDICAMENT NEWS 1405: 2～3, 1993

## Clinical study of balofloxacin in respiratory tract infections

Niro Okimoto, Yoshifumi Kubota, Naoyuki Miyashita, Kohichiro Yoshida, Masamitsu Nakajima,  
Yoshihito Niki and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on balofloxacin (BLFX), a new quinolone derivative, in respiratory tract infections and obtained the following results.

1) The MICs of balofloxacin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Klebsiella pneumoniae* ranged from 0.01 to 4  $\mu\text{g/ml}$ , equal to those of sparfloxacin (SPFX) and levofloxacin (LVFX). The MIC<sub>90</sub> against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was 4  $\mu\text{g/ml}$ , which was superior to those of SPFX and LVFX. The MIC<sub>90</sub> against *Pseudomonas aeruginosa* was 64  $\mu\text{g/ml}$ , inferior to those of SPFX and LVFX.

2) The MICs against *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia trachomatis* were 0.25 ~ 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , equal to those of ofloxacin and ciprofloxacin but inferior to those of tosufloxacin and SPFX.

3) Ten patients with respiratory tract infection were treated with BLFX. Efficacy was rated as excellent in 2, good in 7, and poor in 1 case. The overall clinical efficacy was 90%. No adverse side effects were seen, but there was 1 patient with mild liver dysfunction.