

呼吸器感染症における新キノロン薬balofloxacinの抗菌力, 喀痰中濃度および臨床的有用性 —外来診療, 特に*Streptococcus pneumoniae*への有用性—

真崎宏則¹⁾・松本慶蔵¹⁾・隆杉正和²⁾・高橋 淳³⁾・田中宏史⁴⁾・田尾 操・宇都宮嘉明・
御手洗 聡・馬場基男⁵⁾・宮田佳奈¹⁾・土橋佳子⁶⁾・壽賀晶子⁷⁾・下釜誠司²⁾・
井口和幸¹⁾・渡辺貴和雄・大石和徳・力富直人・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科*

(¹⁾現 愛野記念病院内科)

(²⁾現 田上病院内科)

(³⁾現 野母崎町立病院内科)

(⁴⁾現 国立療養所川棚病院呼吸器科)

(⁵⁾現 虹ヶ丘病院内科)

(⁶⁾現 国立療養所東京病院呼吸器科)

(⁷⁾現 長崎労災病院内科)

Balofloxacin (BLFX) について抗菌力, 体内動態, 呼吸器感染症における臨床的有用性を検討し新知見を得た。

呼吸器病原性が明確な菌株のBLFXのMIC₅₀, MIC₉₀値(μg/ml)は, *Haemophilus influenzae*(33株)に対して0.025, 0.05と極めて優れ, *Streptococcus pneumoniae*(49株)に対しては, 0.39, 0.78と既存の新キノロン薬に比し優れていた。*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*(39株)は, 0.2, 0.2, *Pseudomonas aeruginosa*(43株)は, 12.5, 25, *Staphylococcus aureus*(53株)は, 0.78, 12.5であった。

4症例での最高喀痰中濃度は0.36~3.3μg/mlで, 既存の新キノロン系抗菌薬と同等であった。

11症例12エピソードの臨床効果(有効率)は, 急性呼吸器感染症; 100%, 慢性呼吸器感染症; 66.7%を示し, 全体で75%と良好であった。起炎菌9株中*P. aeruginosa* 1株を除く8株が消失し, 起炎菌消失率; 88.9%と極めて優れていた。投与量別有効率は, 1回100mg, 1日2回投与; 100%, 1回200mg, 1日2回投与; 62.5%であった。副作用, 臨床検査値異常は1例も認められなかった。

BLFXは, 急性および慢性呼吸器感染症において, 1回100ないし200mg, 1日2回投与で従来の新キノロン薬と同等の優れた臨床効果を示した。特に*S. pneumoniae*に対する抗菌力が強く, 喀痰中濃度が良好である点は, 従来の新キノロン薬の弱点を克服する可能性を有しており, 臨床的有用性が大いに期待される薬剤であると結論される。

Key words : balofloxacin, 抗菌力, 喀痰中濃度, 呼吸器感染症, *S. pneumoniae*

近年, 本邦での経口新キノロン薬の開発はめざましく, 呼吸器感染症の治療における本系統薬剤の有用性および信頼性は極めて高い^{1,2)}。

しかしながら, 抗菌力および喀痰中移行濃度を考慮すると, 呼吸器感染症の主要起炎菌である *Streptococcus pneumoniae* にやや問題を残しているといえる³⁻⁵⁾。

今回新たに開発された新キノロン薬 balofloxacin (BLFX) は, (1)7位の3-メチルアミノピペリジン基の導入によりグラム陽性菌への抗菌力が増強されたことが抗菌力の増強に関して注目される点であり, グラム陰性菌

および嫌気性菌に対しても幅広い抗菌力を示す⁶⁾。一方, (2)quinoline環の8位にメトキシ基を導入することにより光線照射に対する安定性が増強されている点⁷⁾も本剤の構造上の特徴としてあげられる。また, 7位ピペリジンのアミノ基の配向性と8位置換基の関与によりテオフィリン阻害能が既存の新キノロン薬に比し弱いことも報告されている⁸⁾。

私どもは, BLFXを呼吸器感染症を中心として臨床応用するため, 呼吸器主要病原菌⁹⁻¹¹⁾について既存の代表的抗菌薬のMICを比較検討する一方, 本剤の臨床的有用

性を検討し新知見を得たので報告する。

I. 材料および方法

1. 呼吸器主要病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

被検菌株は、呼吸器感染症患者において喀痰定量培養法¹²⁾で 10^7 CFU/ml(以下/ml)以上分離された病原性の明確な臨床分離株で、*Haemophilus influenzae* 33株、*S. pneumoniae* 49株、*Moraxella(Branhamella) catarrhalis* 39株、*Pseudomonas aeruginosa* 43株、*Staphylococcus aureus* 53株の主要5菌種⁹⁻¹¹⁾を用いた。

MICは、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により測定した。

接種菌液は、*H. influenzae*には5%ウマ消化血液加Mueller Hinton broth (BBL)、*S. pneumoniae*と*M. (B). catarrhalis*には5%ウマ脱繊維血液加Mueller Hinton broth (BBL)、その他の菌種にはMueller Hinton broth (BBL)を用いて、37℃、18時間培養後の菌液を使用した。なお呼吸器感染症では、接種菌量が 10^8 /ml、1白金耳接種より、 10^6 /ml、1白金耳接種の方がMIC値と臨床効果との相関が高いので、 10^6 /mlに希釈して接種菌液とした¹³⁾。(以下 10^6 /ml、1白金耳接種のことを 10^6 /ml接種と略す)

被検菌株の接種は、タイピングアパラーツD型を用い、MIC測定用薬剤含有寒天培地は、*H. influenzae*には5%ウマ消化血液加Mueller Hinton agar (BBL)、*S. pneumoniae*と*M. (B). catarrhalis*には5%ウマ脱繊維血液加Mueller Hinton agar (BBL)、その他の菌種にはMueller Hinton agar (BBL)を使用した。

被検薬剤は、既に臨床応用されている代表的薬剤；enoxacin (ENX)、norfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OFLX)、ciprofloxacin (CPFX)、sparfloxacin (SPFX)、tosufloxacin (TFLX)、ampicillin (ABPC)、piperacillin (PIPC)、cefotiam (CTM)、ceftazidime (CAZ)、cefaclor (CCL)、cefixime (CFIX)、cefclidin (CFCL)、erythromycin (EM)、minocycline (MINO)、tobramycin (TOB)、imipenem (IPM)、arbekacin (ABK)を用いた。

2. BLFXの体内動態

(1) BLFXの喀痰中濃度および血中濃度

本治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者4例において喀痰中濃度を、1例において血中濃度を測定した。なお本剤の投与方法は、1回200mgを食後1日2回経口投与とした。

(2) BLFXの体内濃度測定法

BLFXの濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC6633孢子懸濁液(5×10^9 cfu/ml)を下記培地で希釈し0.1%に調整した菌液を検定菌とし、Nutrient agar (BBL) 8g/lと同様の組成である細菌用ペプトン(日水) 5.0g/l、肉エキス(Difco) 3.0g/l、クエン酸三ナトリウム 10.0g/l、寒天 15.0g/lにてpH6.5に調整したものを検定用培地とするBioassay法(cup法)を用いた。

標準液は、BLFXを秤量し0.05N水酸化ナトリウム溶液にて3~5mg/mlに溶解したものを、コンセーラ(日水)にて希釈して作製した。

なお、喀痰は20% N-acetyl cystein溶液を加えずに均一化したものを検体とした。

3. 臨床的有用性に関する検討

(1) 対象症例

BLFX投与症例は、治験薬使用について同意の得られた呼吸器感染症患者12症例13エピソードで、男性9例10エピソード、女性3例3エピソードであり、年齢は31~84歳に分布し平均63歳であった。

感染症診断は急性気管支炎3例3エピソード、慢性気管支炎急性増悪4例5エピソード、気管支拡張症2例2エピソード、肺炎1例1エピソード、気管支喘息2次感染1例1エピソード、陳旧性肺結核2次感染1例1エピソードであった。

(2) 投与量・投与方法

投与量および投与方法は、BLFXの*in vitro*抗菌力と喀痰中移行および血中半減期を考慮して、1回200mg、1日2回、毎食後の経口投与とした。

(3) 臨床効果判定基準

既報¹⁴⁾に準じて、自・他覚症状、臨床検査成績ならびに起炎菌の消長に基づき、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。

(4) 副作用・臨床検査値異常の解析

臨床症状の精細な観察を行うとともに、血液学的検査、血清学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査等を実施し、副作用および臨床検査値異常を解析した。

II. 成績

1. 呼吸器主要病原菌5菌種におけるBLFXおよび他の抗菌薬のMIC測定成績

BLFXと既存の新キノロン薬および代表的抗生物質についてMIC測定成績をFig. 1~5に示す。

(1) *H. influenzae*に対する *in vitro* 抗菌力 (Fig. 1)

BLFXのMICはすべて $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、MIC₅₀、MIC₉₀値($\mu\text{g/ml}$)は、0.025、0.05と極めて優れていた。本剤のpeak値は、 $0.025 \mu\text{g/ml}$ とTFLX、CPFX、SPFXよりやや劣るものの、CFIX、NFLX、OFLXとはほぼ同等であり優れた成績といえる。

(2) *S. pneumoniae*に対する *in vitro* 抗菌力 (Fig. 2)

BLFXのMICは $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀値($\mu\text{g/ml}$)は、0.39、0.78とTFLXとほぼ同等であり、既存の新キノロン薬に比し優れた成績であった。本剤のpeak値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ とTFLXと同等で、OFLXより2管、CPFXより3管優れていた。

(3) *M. (B). catarrhalis*に対する *in vitro* 抗菌力 (Fig. 3)

BLFXのMICは $0.013 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、

MIC₉₀値(μg/ml)は, 0.2, 0.2と優れていた。本剤のMIC₉₀値は新キノロン薬ではTFLX, SPFX, CPFXよりやや劣るものの, 既存の新キノロン薬とほぼ同等で優れ, 他系統薬剤ではCFIX, EMとほぼ同等の優れた成績であった。本剤のpeak値は0.2μg/mlとTFLX, SPFX, CPFXよ

り劣るものの, 既存の新キノロン薬とほぼ同等であった。

(4) *P. aeruginosa*に対する*in vitro*抗菌力(Fig. 4)

BLFXのMICは0.1~50μg/mlに分布し, MIC₅₀, MIC₉₀値(μg/ml)は, 12.5, 25であった。本剤のMIC₉₀値は新キノロン薬ではCPFEX, TFLX, SPFX, OFLXより劣ってお

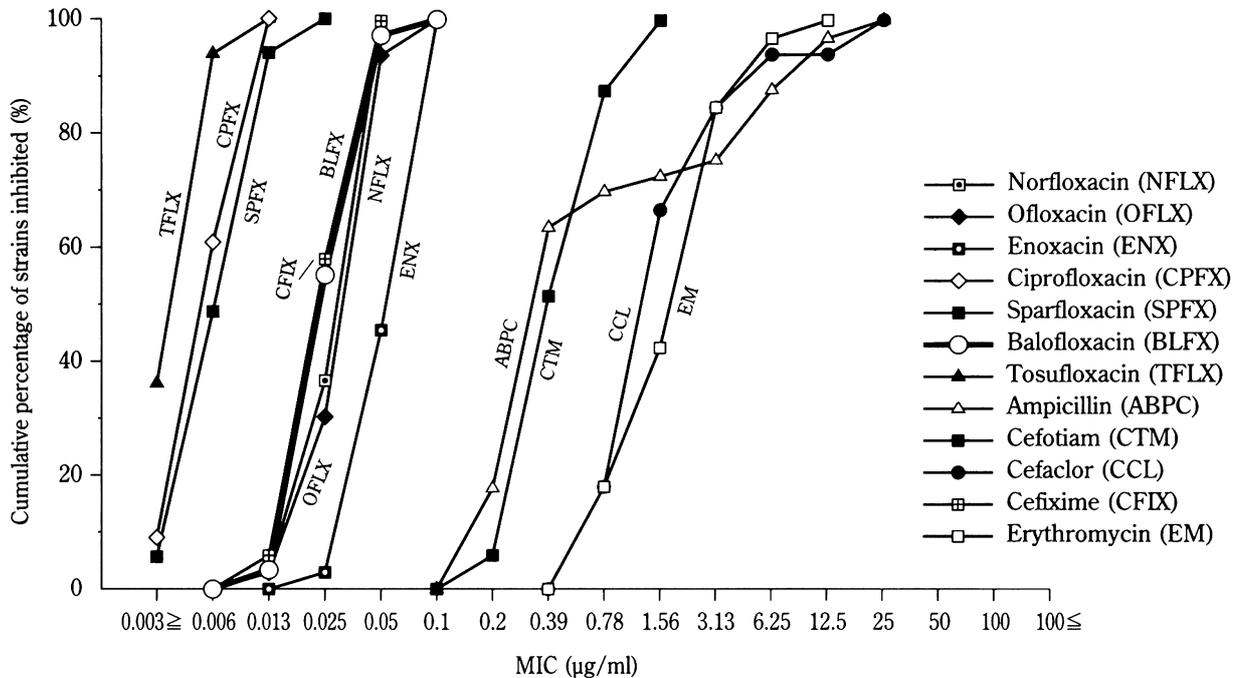


Fig. 1. MICs of balofloxacin and other 11 antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* (33 strains).

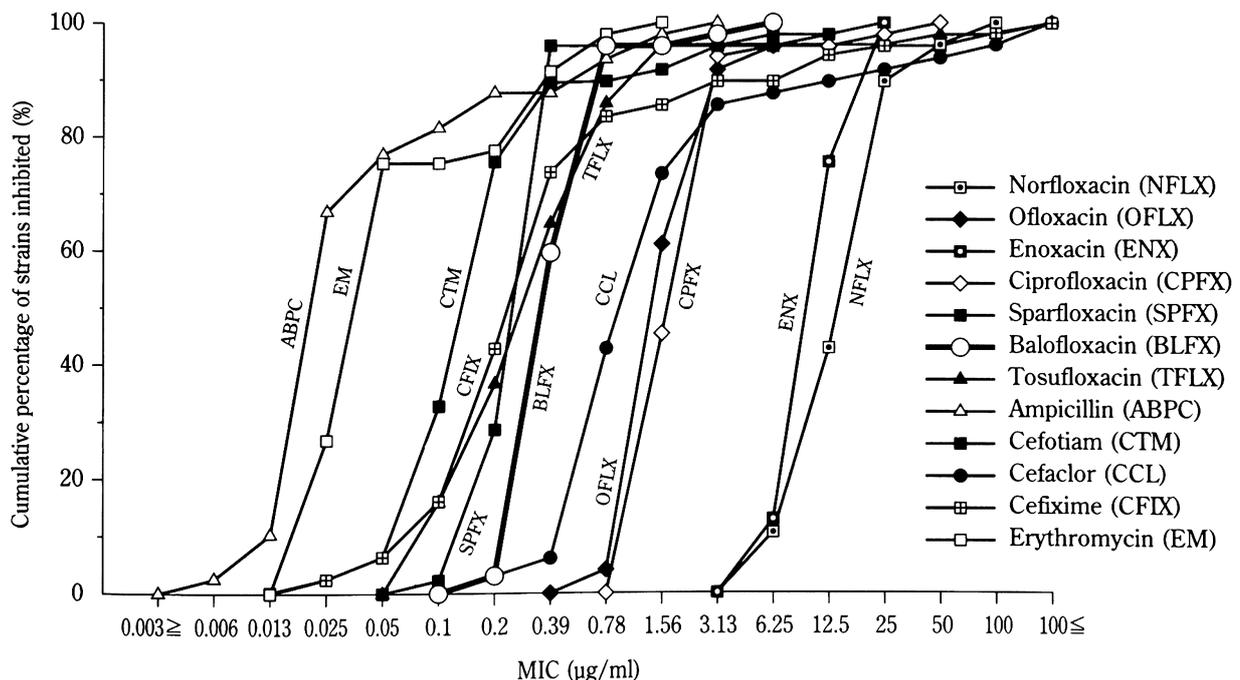


Fig. 2. MICs of balofloxacin and other 11 antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae* (49 strains).

り、他系統薬剤ではIPM, CAZと同等であった。本剤の peak値は12.5 μ g/mlとCPFX, TFLX, SPFX, OFLXより劣っていた。

(5) *S. aureus*に対する *in vitro* 抗菌力 (Fig. 5)

各検討薬剤のMICはすべて二峰性に分布しており、

DMPPCのMICが12.5 μ g/ml以上を示すMethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)は、53株中22株(41.5%)存在した。

BLFXのMICは0.1~25 μ g/mlに分布し、MIC₅₀, MIC₉₀値(μ g/ml)は、0.78, 12.5であった。本剤のMIC₉₀値は新キノロン薬ではTFLXと同等であり、OFLX, CPFXよ

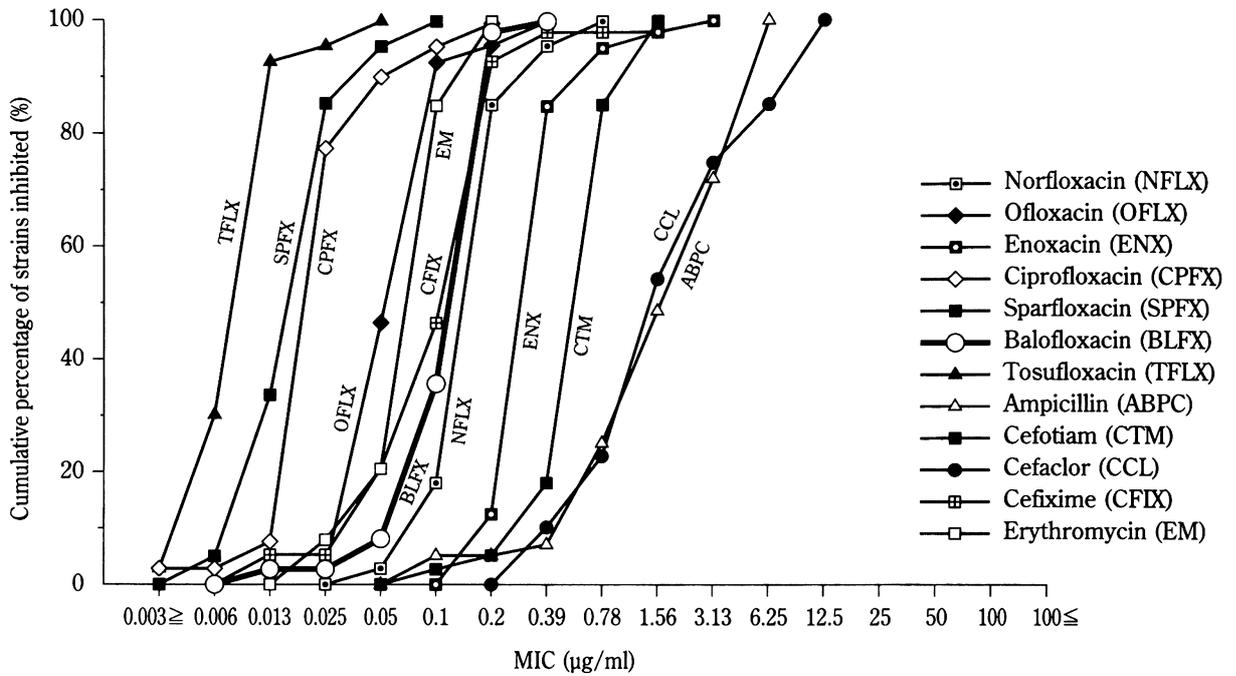


Fig. 3. MICs of balofloxacin and other 11 antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (39 strains).

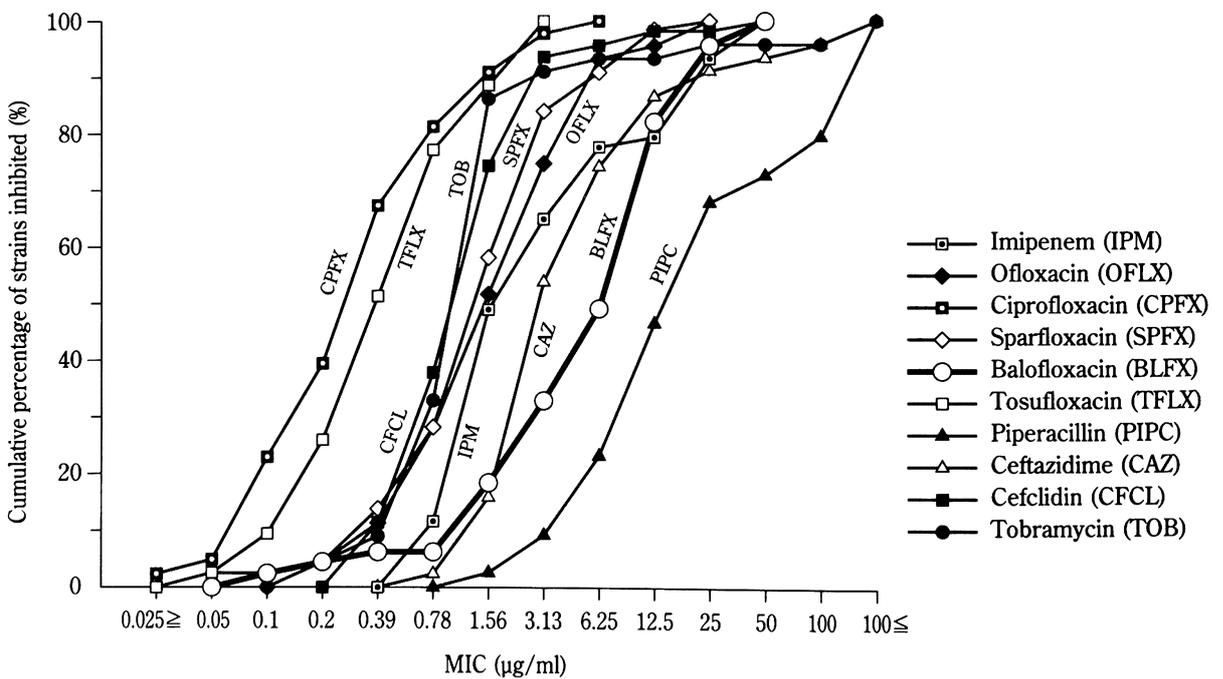


Fig. 4. MICs of balofloxacin and other 9 antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* (43 strains).

り優れた成績であった。他系統薬剤ではMIC₅₀、MIC₉₀値はABKと同等であり、IPMとはMIC₅₀は同等で、MIC₉₀値において3管優れていた。本剤のpeak値は0.2μg/ml、3.13μg/mlであり、IPM、TFLXについて優れていた。

2. 呼吸器感染症患者における喀痰中濃度および血中濃度の測定成績

BLFXを呼吸器感染症患者に投与し、4例において喀痰中濃度を、1例において血中濃度を測定した。なお、残念なことに今回の検討で血中濃度と喀痰中濃度を同時

に測定できた症例がなく、喀痰中移行率は言及できなかった。以下5症例の成績と起炎菌の消長について述べる。

(1) 気管支拡張症症例、46歳、女性 (Case No. 1; Fig. 6)

喀痰中濃度を経時的に追跡し得た症例の成績をFig. 6に示す。本例はBLFXを1回200mg、食後に1日2回経口的に7日間投与した。

喀痰中濃度は、本剤投与5日目まで最高濃度2.75μg/mlを示し、喀痰濃性の低下がみられたが、喀痰中濃度が

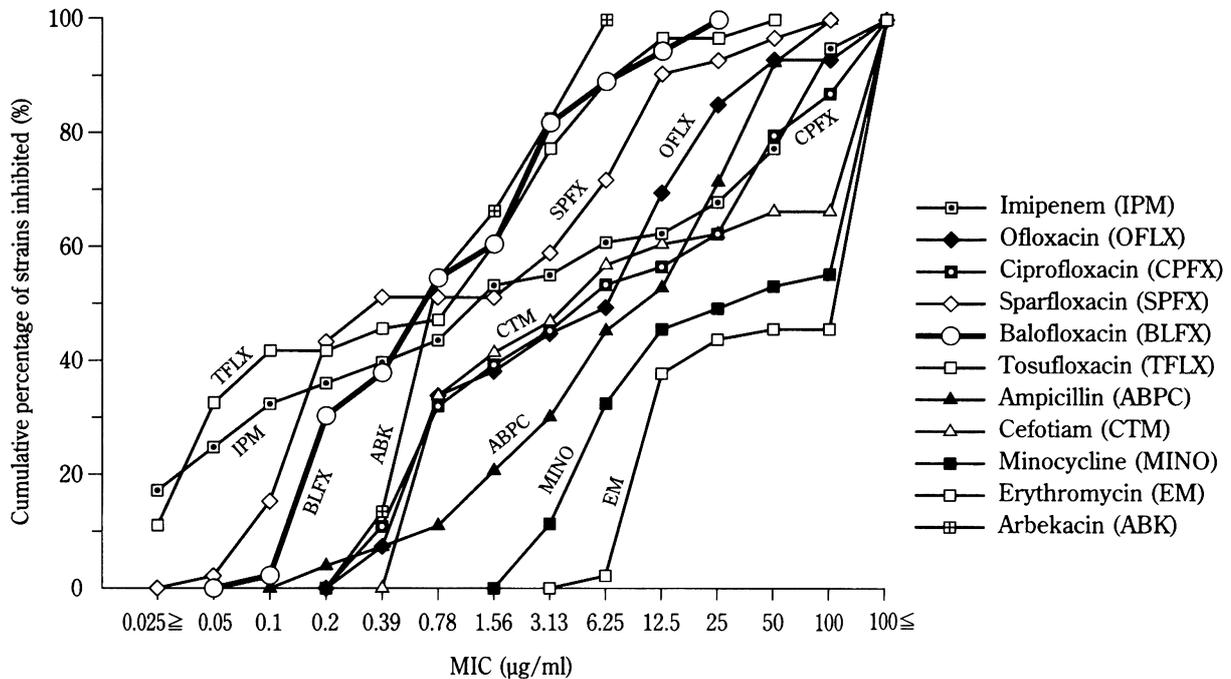


Fig. 5. MICs of balofloxacin and other 10 antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Staphylococcus aureus* (53 strains).

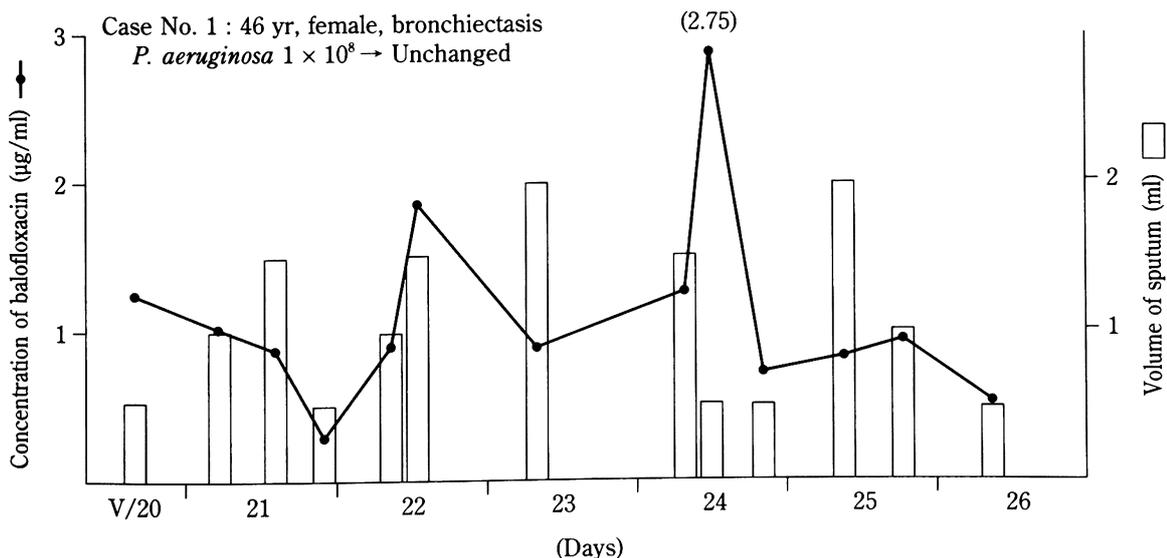


Fig. 6. Concentration of balofloxacin in the sputum.

*P. aeruginosa*のMIC₂₅μg/mlを上回ることができず除菌できなかった。

(2) 気管支喘息2次感染症例, 51歳, 女性, 体重43kg (Case No. 7)

本例はBLFXを1回200mg, 食後に1日2回経口的に11日間投与した。

喀痰中濃度は, 合併症に慢性腎不全を有し投与2日目で最高濃度3.3μg/mlを示したため, *H. influenzae*は消失し喀痰膿性度の低下がみられたが, 肺嚢胞内2次感染による鏡面形成が改善せずやや有効とした。

(3) 肺炎症例, 78歳, 男性 (Case No. 4)

本例は気管支拡張症を基礎疾患とし肺炎を発症した症例で, BLFXを1回200mg, 食後に1日2回経口的に投与した。投与2日目で1.73μg/mlを示し, 喀痰膿性度の低下および喀痰量の減少, 胸部X線所見の軽度改善を認めたことよりやや有効と考えられたが, 微熱が続くため効果不十分としてaspoxicillinに変更した。

(4) 気管支拡張症症例, 70歳, 男性 (Case No. 9)

本例はBLFXを1回200mg, 食後に1日2回経口的に投与した。投与3日目で0.36μg/mlを示し起炎菌である*M. (B). catarrhalis*は消失した。*P. aeruginosa*が投与後に出現したが菌交代現象であった。

(5) 慢性気管支炎症例, 71歳, 男性 (Case No. 8)

本例はBLFXを1回200mg, 食後に経口投与したが, 血中濃度測定時に喀痰が得られなかった。本剤の血中濃度は投与2時間後1.65μg/ml, 投与4時間後1.55μg/ml, 投与6時間後1.55μg/mlを呈した。

3. 呼吸器感染症における臨床的有用性の検討

BLFXを投与した呼吸器感染症12症例13エピソードの概要をTable 1に, 臨床検査成績をTable 2に示す。

(1) 投与量, 投与日数

BLFXの1回投与量は, 12症例13エピソードのうち, 1回200mg, 1日2回投与が8症例9エピソードで, 1回100mg, 1日2回投与4症例4エピソード (Case No. 10~13)であった。投与日数は2~14日であり, 総投与量0.4~5.6gであった。なお, Case No. 8は, 投与2日目で原疾患が重症化し本剤の投与を中止したため判定不能とした。したがって, 臨床効果を評価し得た11症例12エピソードについて臨床的解析を行った。

(2) 疾患別臨床効果および起炎菌別細菌学的効果

11症例12エピソードの臨床効果はTable 1に示すように, 急性呼吸器感染症は有効率100%, 慢性呼吸器感染症では有効率66.7%を示し, 全体の有効率は75%と良好な成績であった。慢性呼吸器感染症で, やや有効と判定された3例 (Case No. 1, 4, 7)については, その理由を喀痰移行(前項)のところであらわした。

疾患別有効率は, 急性気管支炎100%, 慢性気管支炎100%, 気管支拡張症50%, 陳旧性肺結核および気管支

喘息2次感染50%であった。肺炎 (Case No. 4)は気管支拡張症を基礎疾患として発症した1エピソードがあり, 前項の理由からやや有効と判定された。なお本症例は喀痰グラム染色でグラム陽性球菌の貪食像を認めたが, 定量培養で病原菌は検出されなかった。

起炎菌については, 喀痰を可能な限り定量培養し起炎菌を明確にするよう努めたところ, *H. influenzae* 3株, *S. pneumoniae* 2株, *M. (B). catarrhalis* 2株, *P. aeruginosa* 1株, *Shewanella (Pseudomonas) putrificiens* 1株の計9株を起炎菌と推定し得た。BLFX投与により9株中*P. aeruginosa* 1株を除く8株が消失し, 起炎菌消失率は88.9%と極めて優れた成績であった。なおCase No. 9は*M. (B). catarrhalis*消失後に*P. aeruginosa*が, Case No. 12は*S. pneumoniae*消失後に*M. (B). catarrhalis*がそれぞれ分離されたが, 症状の悪化はみられず菌交代現象と考えられた。

(3) 副作用の検討

11症例12エピソード中1例も副作用と考えられる随伴症状を伴わなかった。

(4) 臨床検査値異常の検討

生化学検査で1例 (Case No. 12)のみ血清クレアチニンの軽度上昇をみたが, 中止後速やかに正常化した。なお, 化学療法学会判定基準により本症例の血清クレアチニンの変動は異常変動とみなされなかった。

(5) 代表症例の検討

① *S. pneumoniae*感染症; H.T., 79歳, 男性。

診断: 慢性気管支炎急性増悪 (Case No. 12)

平成元年(1989)より慢性気管支炎の急性増悪をしばしばおこし, 外来にて増悪時は抗生剤を投与されていた。平成4年(1992)12月に入って咳嗽, 膿性痰が増加したため同年12月10日外来を受診した。喀痰グラム染色所見¹⁵⁾より*S. pneumoniae*を起炎菌と推定し, BLFX 1回100mg, 1日2回, 経口投与を8日間行なった。受診時*S. pneumoniae*は 2×10^8 /ml検出された。本剤投与後咳嗽, 喀痰膿性度および喀痰量の減少がみられ, 炎症反応の改善も認められた。本剤投与後に起炎菌*S. pneumoniae*は消失しており有効と判定された。なお, 投与終了後に*M. (B). catarrhalis*が 3×10^7 /ml検出されたが, 喀痰グラム染色にて好中球反応は少なく一過性の検出菌であったため菌交代現象と考えられた。

② *S. pneumoniae*感染症; H.S., 84歳, 男性。

診断: 陳旧性肺結核2次感染 (Case No. 13)

本症例は陳旧性肺結核による慢性呼吸不全を有し, 平成5年(1993)12月25日頃より37℃台の微熱, 膿性痰が出現した。翌年1月12日喀痰グラム染色所見より*S. pneumoniae*が起炎菌と推定され, *S. pneumoniae*が 1×10^7 /ml検出された。

BLFX 1回100mg, 1日2回, 経口投与を6日間行なった。

本剤投与後炎症反応の改善が認められ, 投与4日後に起炎菌 *S. pneumoniae* は消失したため有効と判定した。なお, 投与4日後に *P. aeruginosa* が出現したが, 投与終了後には検出されず菌交代現象と考えられた。

③ *H. influenzae* 感染症; O. Y., 31歳, 男性。

診断: 急性気管支炎 (Case No. 3)

平成4年(1992)10月2日頃より鼻汁, 咳嗽, 膿性痰が出現し同年10月9日外来を受診した。喀痰グラム染色所見より *H. influenzae* を起炎菌と推定し, BLFX 1回200mg, 1日2回, 経口投与を7日間行なった。*H. influenzae* は 1×10^8 /ml 検出された。本剤投与後咳嗽, 喀痰膿性度および喀痰量の減少がみられ, 投与5日後に咳嗽および喀痰は消失した。炎症反応の改善も認められ, 本剤投

与後に起炎菌 *H. influenzae* は消失しており有効と判定された。

④ *M. (B). catarrhalis* 感染症; I.T., 70歳, 男性。

診断: 気管支拡張症2次感染 (Case No. 9)

昭和56年(1981)より気管支拡張症にて外来を訪れていたが, 平成4年(1992)2月中旬より鼻汁, 咳嗽, 膿性痰が増加したため同年2月27日当科を受診した。喀痰グラム染色所見より *M. (B). catarrhalis* を起炎菌と推定し, BLFX 1回200mg, 1日2回, 経口投与を8日間行なった。受診時 *M. (B). catarrhalis* は 3×10^7 /ml 検出された。本剤投与翌日より咳嗽, 喀痰膿性度および喀痰量の減少がみられ, 炎症反応の改善も認められた。本剤投与後に起炎菌 *M. (B). catarrhalis* は消失しており有効と判定され

Table 1. Results of treatment with balofloxacin on respiratory tract infections

| Case no. | Name, Age Sex, BW | Diagnosis | Underlying disease | Causative organisms (CFU/ml) | MIC (μ g/ml) | Daily dose BLFX (mg) | Duration (days) | Clinical effects | Side effects |
|----------|--------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|------------------|--------------|
| 1 | K.N., 46 yr F | bronchiectasis | bronchiectasis angina pectoris | <i>P. aeruginosa</i> 1×10^8 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 3×10^8 | 25 ↓ 25 | 200 × 2 | 7 | fair | none |
| 2 | K.T., 33 yr M | acute bronchitis | liver dysfunction | <i>M. (B). catarrhalis</i> 19×10^7 ↓ (-) | 0.2 | 200 × 2 | 5.5 | good | none |
| 3 | O.Y., 31 yr M | acute bronchitis | none | <i>H. influenzae</i> 1×10^8 ↓ (-) | NT | 200 × 2 | 7 | good | none |
| 4 | M.H., 78 yr M | pneumonia | bronchiectasis | normal flora | NT | 200 × 2 | 3.5 | fair | none |
| 5 | Y.Y., 70 yr M | chronic bronchitis | chronic atrial fibrillation | <i>S. (P). putrefaciens</i> 6×10^7 ↓ (-) | 0.78 | 200 × 2 | 14 | good | none |
| 6 | Y.Y., 69 yr M | chronic bronchitis | none | no culture | NT | 200 × 2 | 7 | good | none |
| 7 | O.M., 51 yr F 42.5 kg | secondary infection of bronchial asthma | old pulmonary tuberculosis | <i>H. influenzae</i> 1×10^7 ↓ (-) | NT | 200 × 2 | 10.5 | fair | none |
| 8 | K.Y., 71 yr M 52.5 kg | chronic bronchitis | none | normal flora | NT | 200 × 1 | 2 | undetermined | undetermined |
| 9 | I.T., 70 yr M | bronchiectasis | none | <i>M. (B). catarrhalis</i> 3×10^7 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1×10^7 | NT NT | 200 × 2 | 8 | excellent | none |
| 10 | M.H., 60 yr F 50 kg | acute bronchitis | none | <i>H. influenzae</i> 2×10^6 ↓ (-) | 0.013 | 100 × 2 | 7 | good | none |
| 11 | Y.T., 77 yr M 50 kg | chronic bronchitis | chronic pulmonary emphysema | normal flora | NT | 100 × 2 | 7 | good | none |
| 12 | H.T., 79 yr M | chronic bronchitis | chronic atrial fibrillation | <i>S. pneumoniae</i> 2×10^8 ↓ <i>M. (B). catarrhalis</i> 3×10^7 | NT NT | 100 × 2 | 8 | good | none |
| 13 | H.S., 84 yr M | old pulmonary tuberculosis | old cerebral hemorrhage | <i>S. pneumoniae</i> 1×10^7 ↓ (-) | NT | 100 × 2 | 6 | good | none |

NT: not tested BLFX: balofloxacin

た。なお、投与終了後に *P. aeruginosa* が 1×10^7 /ml 検出されたが、一過性の検出菌であった。

Ⅲ. 考 察

優れた新キノロン薬が続々と開発され市販されている今日、私どもが呼吸器外来診療の際、経口新キノロン薬に求めるものの一つは、頻度の高い細菌性呼吸器感染症における確実な臨床効果である。

子どもは、確実な臨床効果を得るため、喀痰グラム染色に基づく迅速かつ正確な起炎菌の推定のもとに適切な化学療法を行うよう日々努力しているが、基本として臨床医は呼吸器感染症の起炎菌の実態を急性と慢性にわけて十分理解しておく必要があると考え、本剤の有用性を論じる前に起炎菌の実態についてふれることとする。

急性細菌性呼吸器感染症の主要起炎菌は、隆杉¹¹⁾、古西¹⁶⁾が示すごとく、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*M. (B). catarrhalis*の3菌であり、これに *S. aureus* が考慮される。

これに対して、慢性呼吸器感染症の起炎菌は、松本⁹⁾が示すように上記4菌に加え *P. aeruginosa* の分離頻度が高く、起炎菌として *P. aeruginosa* を考慮すべき点が、急

性細菌性呼吸器感染症と大きく異なる点といえる。

したがって、細菌性呼吸器感染症の化学療法剤は、これらの菌に対して抗菌力、体内動態の面で満足しうる抗菌薬が理想的である。

しかしながら、従来の新キノロン薬は急性および慢性呼吸器感染症の主要3菌である *H. influenzae*、*M. (B). catarrhalis* の2菌には確実かつ優れた臨床効果を示すものの、*S. pneumoniae* には抗菌力、体内動態の点で若干の問題点³⁻⁵⁾を有していたといえる。筆者も数年前市中医院より OFLX 投与中に *S. pneumoniae* 肺化膿症¹⁷⁾を発症した患者を紹介され治療した経験を啓蒙の意味も含めて報告した。

今回開発された BLFX は、グラム陽性菌に抗菌力が増強された反面、*P. aeruginosa* 等のグラム陰性桿菌に対する抗菌力が従来の新キノロン薬に比しやや劣る成績であったが、上述の起炎菌の実態より、急性細菌性呼吸器感染症の起炎菌として *P. aeruginosa* は通常考慮する必要がなく、目的意識をもち慢性難治性緑膿菌感染症には他の *P. aeruginosa* に抗菌力の優れた新キノロン薬を用いる等

Table 2. Laboratory data before and after usage of balofloxacin

| Case no. | Before After | RBC 10 ⁴ /ml | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | Eo (%) | Plate. (/mm ³) | GOT (U) | GPT (U) | LDH (U) | T-Bil (mg/dl) | Alp (U) | γ-GTP (U) | LAP (U) | BUN (mg/dl) | S-Creat (mg/dl) | ESR (mm/1 h) | CRP |
|----------|--------------|-------------------------|-----------|--------|-------------------------|--------|----------------------------|---------|---------|---------|---------------|---------|-----------|---------|-------------|-----------------|--------------|-------|
| 1 | Before | 404 | 12.7 | 35.6 | 6400 | 1 | 15.1 | 15 | 8 | 308 | 0.3 | 150 | 11 | 53 | 12 | 0.7 | 32 | 0.22 |
| | After | 408 | 12.6 | 36.1 | 4700 | 4 | 15.4 | 16 | 8 | 339 | 0.3 | 159 | 10 | 53 | 12 | 0.7 | 37 | 0.22 |
| 2 | Before | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | After | 536 | 15.7 | 46.1 | 7100 | 2 | 25.5 | 23 | 27 | 347 | 0.8 | 129 | 70 | 78 | 15 | 1.0 | 3 | 0.09 |
| 3 | Before | 460 | 14.2 | 42.0 | 7600 | 1 | 27.5 | 18 | 12 | 438 | 0.5 | 138 | 24 | 64 | 12 | 0.8 | 10 | 1.61 |
| | After | 493 | 15.2 | 44.7 | 5100 | 1 | NT | 15 | 12 | 282 | 0.5 | 159 | 21 | 53 | 17 | 0.9 | NT | 0.11 |
| 4 | Before | 370 | 12.6 | 36.9 | 9600 | 0 | 36.5 | 10 | 7 | 321 | 0.4 | 184 | 22 | 51 | 11 | 1.0 | 107 | 10.02 |
| | After | 396 | 13.1 | 39.4 | 9900 | 1 | 43.8 | 12 | 9 | 338 | 0.5 | 221 | 26 | 57 | 13 | 1.1 | 108 | 12.59 |
| 5 | Before | 442 | 13.5 | 40.1 | 10600 | 4 | 22.3 | 12 | 7 | 296 | 0.9 | 222 | 25 | 52 | 13 | 1.0 | 82 | 3.06 |
| | After | 457 | 13.7 | 41.1 | 7000 | 7 | NT | 17 | 10 | 280 | 0.3 | 249 | 23 | 53 | 15 | 1.0 | 50 | 0.25 |
| 6 | Before | 416 | 13.2 | 39.3 | 7900 | 10 | 22.8 | 12 | 4 | 268 | 0.6 | 229 | 22 | 53 | 12 | 1.0 | 108 | 2.66 |
| | After | 445 | 14.0 | 41.9 | 6600 | 12 | 24.7 | 18 | 10 | 290 | 0.5 | 240 | 25 | 56 | 18 | 1.1 | 45 | 0.2 |
| 7 | Before | 176 | 6.6 | 19.6 | 14900 | 0 | 22.9 | 20 | 14 | 987 | 1.8 | 305 | 337 | 99 | 38 | 3.0 | NT | 15.82 |
| | After | 265 | 8.9 | 27.2 | 5000 | 1 | 24.0 | 8 | 4 | 360 | 0.4 | 272 | 107 | 76 | 35 | 2.7 | NT | 5.28 |
| 8 | Before | 233 | 9.0 | 27.2 | 4700 | 5 | 19.0 | 34 | 42 | 425 | 0.5 | 188 | 46 | 62 | 12 | 0.9 | 60 | 0.12 |
| | After | 232 | 8.8 | 26.6 | 3400 | 5 | 18.2 | 26 | 30 | 397 | 0.3 | 194 | 44 | 63 | 9 | 0.8 | 104 | 6.13 |
| 9 | Before | 484 | 14.9 | 45.6 | 8300 | 3 | 29.1 | 22 | 15 | 263 | 0.4 | 168 | 40 | 58 | 10 | 0.8 | 33 | 1.28 |
| | After | 471 | 14.7 | 44.5 | 7800 | 0 | 28.9 | 31 | 28 | 396 | 0.5 | 179 | 58 | 62 | 10 | 0.8 | NT | 1.14 |
| 10 | Before | 457 | 13.7 | 41.0 | 5000 | 8 | 20.1 | 15 | 13 | 323 | 0.6 | 164 | 5 | 43 | 8 | 0.6 | 16 | 1.12 |
| | After | 420 | 12.4 | 37.5 | 5000 | 0 | 24.4 | 15 | 8 | 346 | 0.3 | 153 | 4 | 44 | 12 | 0.7 | 11 | 0.1 |
| 11 | Before | 370 | 11.7 | 35.5 | 5400 | 7 | 19.4 | 13 | 14 | 399 | 0.4 | 234 | 18 | 54 | 16 | 1.1 | 20 | 1.1 |
| | After | 385 | 12.1 | 36.8 | 5200 | 9 | 22.9 | 22 | 14 | 420 | 0.4 | 227 | 15 | 53 | 16 | 1.1 | 25 | 1.3 |
| 12 | Before | 340 | 10.7 | 34.0 | 5900 | 2 | 26.9 | 24 | 15 | 436 | 0.5 | 162 | 85 | 64 | 21 | 1.26 | 20 | 1.08 |
| | After | 362 | 11.5 | 36.0 | 4900 | 3 | 23.1 | 22 | 14 | 461 | NT | NT | 66 | 59 | 15.8 | 1.42 | 11 | 0.56 |
| 13 | Before | 300 | 8.1 | 26.0 | 12100 | 0 | 26.1 | 33 | 49 | 494 | 0.2 | NT | 13 | 63 | 28.5 | 0.58 | 80 | 13.28 |
| | After | 299 | 8.1 | 26.0 | 11000 | 2 | 31.4 | 19 | 26 | 400 | 0.2 | NT | 10 | 56 | 14.6 | 0.64 | 118 | 10.25 |

NT: not tested

の使い分けをすれば, 慢性呼吸器感染症の治療においても有用性の高い薬剤といえる。

逆に従来の新キノロン薬の弱点である *S. pneumoniae* に対して tosfloxacin⁵⁾ と同等の優れた抗菌力を有していることに加え, 良好な体内動態を示すことが今回明らかにされたことより, 急性および慢性細菌性呼吸器感染症における本剤の確実な有用性が期待されるところである。

今回の臨床検討から本剤の有用性について以下述べる。臨床効果を評価し得た呼吸器感染症11症例12エピソードの臨床効果は有効率は75%と良好であった。

起炎菌は, *P. aeruginosa* 1株を除き, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. (B). catarrhalis* の主要3菌はすべて消失しており, 起炎菌消失率88.9%と極めて優れた成績であった。

ここで特筆すべき点は, *S. pneumoniae* 2株が1回100mg, 1日2回投与で消失していることであり, 本剤1回100mg投与でも急性および慢性呼吸器感染症に十分な臨床効果が期待される。しかしながら, *S. pneumoniae* 感染症の2例は79歳と84歳の高齢者であり, 吉田ら¹⁸⁾ が高齢者において指摘するクレアチニン・クリアランスの低下に基づく新キノロン薬の最高血中濃度の上昇と半減期の延長により十分な臨床効果が得られた可能性もある。今後高齢者に対しては腎機能低下の程度を把握した上で投与量, 投与回数を設定する必要がある。

今回の検討で副作用と考えられる随伴症状は1例もなく, 臨床検査値異常もみられなかったが, 1994年に発売されたSPFX¹⁹⁾ は抗菌力, 体内動態においてきわめて優れ, 待望の新キノロン薬登場と思われたが, 安全性の面で光毒性が特に夏期に報告され, 若干の使用上の問題を有しているといえる。筆者自身も日光過敏症をこれまで数例経験し, その内重篤な1例はステロイド剤にて治療を要し副作用報告したことは記憶に新しい。その点本剤は構造上も光毒性が生じにくいとされ⁷⁾, 治験段階で重篤な日光過敏症は1例も認められておらず, 安全性の面でも期待できる薬剤と考えられる。

最後に, 本剤の抗菌力は, 外来診療において頻度の高い *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. (B). catarrhalis*, *S. aureus* に対して TFLX と同等の優れた成績を示し, 体内動態は血中半減期が長く, 喀痰中濃度も良好であることを考慮すると, 従来の新キノロン薬の共通した弱点である *S. pneumoniae* が起炎菌の場合でも十分な臨床効果を発揮する可能性を有していると言え, 臨床的有用性が期待される薬剤であると結論される。

文 献

- 1) 永武 毅, 高橋 淳, 山下広志, 他(6施設): 新キノロン4剤に対する呼吸器および尿路感染症起炎菌の耐性菌の増加に関する検討。Chemotherapy 38: 330~342, 1990
- 2) 秋山盛登司, 高橋 淳, 永武 毅, 他: 呼吸器

病原性が明確であった菌株に対する新キノロン系抗菌剤の抗菌力と臨床背景。日胸疾会誌 28: 1174~1181, 1990

- 3) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 穴戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM-715に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4): 370~379, 1981
- 4) 穴戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 他: 慢性呼吸器感染症におけるBAYo9867(ciprofloxacin) の *in vitro* 抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33(S-7): 533~547, 1985
- 5) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症におけるT-3262の基礎的・臨床的研究—*S. pneumoniae* における有用性—。Chemotherapy 36(S-9): 675~693, 1988
- 6) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 36: 1708~1714, 1992
- 7) Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, 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
- 8) 名淵義明, 矢野圭一, 麻生良典, 田中公一, 高頭迪明: ピリドンカルボン酸系抗菌剤Q-35のラット肝ミクロソームにおけるtheophylline代謝阻害に関する研究。薬物動態 8: 239~245, 1993
- 9) 松本慶蔵: 化学療法の変遷と感染症の変貌。日本細菌学雑誌 43: 316~330, 1988
- 10) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 本宮雅吉, 他(22施設): 一次医療機関における呼吸器感染症の研究(Ⅲ)個人開業医21機関における呼吸器由来病原細菌の分離状況と臨床的意義。感染症学雑誌 64: 1209~1219, 1990
- 11) 隆杉正和: 喀痰炎症細胞診を用いて検討した急性気管支炎の臨床的研究。感染症学雑誌 68: 127~137, 1994
- 12) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹夫, 隆杉正和, 力富直人, 渡辺貴和雄, 山内壮一郎: 喀痰内細菌叢定量培養法(喀痰定量培養 $\geq 10^7$ /mlの意義の再検討)。メディアサークル 19: 181~199, 1984
- 13) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 穴戸春美, 他(39施設): 細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とするCefotiam(SCE-963)の臨床評価—Cefazolinを対象とする二

- 重盲検比較試験一。Chemotherapy 27 (S-3): 399~421, 1979
- 14) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 15) 原田知行, 大石和徳, 隆杉正和, 永武 毅, 松本慶蔵: 慢性呼吸器感染症における喀痰炎症細胞診一びまん性汎細気管支炎を中心として一。日胸疾会誌 24 (1): 30~35, 1986
- 16) 古西 満, 澤木政好, 三笠桂一, 他: 細菌性急性気管支炎の臨床的検討。感染症誌 67: 452~458, 1993
- 17) 真崎宏則, Kamruddin Ahmed, 藤下幹夫, 他: *S. pneumoniae*肺膿瘍を合併したKartagener症候群の1例。感染症学雑誌 67 (4): 355~366, 1993
- 18) 吉田俊昭, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵, 田口幹雄: 高齢者呼吸器感染症におけるOfloxacinの体内動態とその臨床効果。化学療法の領域 7: 971~977, 1991
- 19) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 隆杉 正和, 宇都宮嘉明, 苑田文成, 田中宏史: 呼吸器感染症におけるSparfloxacinの有用性。Chemotherapy 39 (S-4): 366~377, 1991

In vitro antibacterial activity, concentration in sputum, and clinical evaluation of balofloxacin in respiratory infections

Hironori Masaki, Keizo Matsumoto, Masakazu Takasugi, Atsushi Takahashi, Hirofumi Tanaka, Misao Tao, Yoshiaki Utsunomiya, Satoshi Mitarai, Motoo Baba, Kana Miyata, Yoshiko Tsuchihashi, Akiko Suga, Seiji Shimogama, Kazuyuki Inokuchi, Kiwao Watanabe, Kazunori Oishi, Naoto Rikitomi and Tsuyoshi Nagatake

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Balofloxacin (BLFX) is a newly developed antibacterial agent derived from fluorinated quinolone. We carried out laboratory and clinical studies to evaluate its usefulness in respiratory infections. The *in vitro* antibacterial activity of BLFX against 217 isolates of 5 major respiratory pathogens was compared with that of other inhibitors of DNA gyrase. The MIC₅₀ and MIC₉₀ at 10⁶CFU/ml were 0.025 µg/ml and 0.05 µg/ml of BLFX against *Haemophilus influenzae* (33 strains), 0.39 µg/ml and 0.78 µg/ml against *Streptococcus pneumoniae* (49 strains), 0.2 µg/ml and 0.2 µg/ml against *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (39 strains), 12.5 µg/ml and 25 µg/ml against *Pseudomonas aeruginosa* (43 strains) and 0.78 µg/ml and 12.5 µg/ml against *Staphylococcus aureus* (53 strains). These MICs were the same as or better than those of other inhibitors of DNA gyrase. The maximal concentration in sputum ranged from 0.3 to 3.3 µg/ml. These results were almost the same as those of other inhibitors of DNA gyrase.

Eleven patients with 12 episodes of respiratory infections were studied for the clinical evaluation of BLFX administered orally at a dose of 200 mg or 400 mg daily for 3.5~14 days. The therapeutic efficacy rate was 100% in acute respiratory infections and 66.7% in chronic respiratory infections. The overall efficacy rate was 75% for both respiratory infections. At a dose of 200 mg daily, the efficacy rate was 100%; at a dose of 400 mg daily, it was 62.5%. The causative organisms were *H. influenzae* (3 strains), *S. pneumoniae* (2 strains), *M (B). catarrhalis* (2 strains), *Shewanella (Pseudomonas) putrificiens* (1 strain), and *P. aeruginosa* (1 strain). Except for a strain of *P. aeruginosa*, these eight strains were eradicated. The eradication rate was 88.9%.

From these results, we concluded that BLFX was an effective, useful and safe oral antibacterial agent for the treatment of respiratory infections, especially those caused by *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M (B). catarrhalis*.