

外科領域におけるbalofloxacinの基礎的、臨床的検討

横山 隆*・児玉 節・竹末芳生・檜山英三*・村上義昭・今村祐司・
立本直邦・山東敬弘・新原主計・水流重樹・大津一弘・松浦雄一郎
広島大学医学部総合診療部*, 第一外科

三好信和
呉共済病院外科

新しいキノロン系合成抗菌薬であるbalofloxacinについて外科領域における基礎的、臨床的検討を行い次のような結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離のmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *Enterococcus* spp. などのグラム陽性球菌に対しては50%以上の株が0.78 μ g/ml以下のMICを示した。また, methicillin-resistant *S. aureus*のMIC₉₀は3.13 μ g/mlであった。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*等のグラム陰性桿菌に対しては全株1.56 μ g/ml以下の強い抗菌力を示したが⁵, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*には, 高いMICを示す株も存在した。

2. 臨床的検討：本剤を7例の外科領域感染症に投与し, 著効3例, 有効4例ときわめて良好な成績を得た。また, 本剤に起因すると思われる副作用の発現, 臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。

Key words : balofloxacin, Q-35, 外科領域感染症, 抗菌力

Balofloxacin (BLFX, 開発コード Q-35) は中外製薬株式会社で創製され, 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新しいキノロン系の経口用抗菌薬である。本剤は幅広い抗菌力を有するが, とくにグラム陽性球菌, 嫌気性菌, マイコプラズマ, クラミジア等に対して強い抗菌力を有する¹⁻³⁾。また, 他剤併用時の痙攣誘発作用がみられず^{4,5)}, 光線照射に対しても化学的に安定で⁶⁾, 光線過敏症も発現しにくい⁷⁾とされている。現在外科領域感染症においても高齢者やハイリスク患者が増加しており⁸⁾強い抗菌力とともに, 安全性の高い化学療法剤が望まれている。

そこで, われわれは, BLFXの外科領域感染分離菌に対する抗菌力および外科領域感染症に対する臨床的検討を行ったので報告する。

I. 材料および方法

1. 抗菌力試験

広島大学第一外科において加療を行った患者病巣から分離した*Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanth-*

*omonas maltophilia*についてBLFXおよびofloxacin (OFLX)の最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会, MIC小委員会の定めた方法⁹⁾に準拠し, 寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は10⁶cells/ml, 培地は感受性ディスク用培地(日水)を使用した。また*S. aureus*についてはmethicillin (DMPPC)のMICが12.5 μ g/ml以上の株をmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)とし, 6.25 μ g/ml以下の株をmethicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)とした。

2. 臨床的検討

広島大学第一外科および呉共済病院外科において平成4年6月から平成4年12月の間に入院または外来にて加療を行った外科的感染症患者で, 治験参加の同意を得られた7名を対象とした。本剤の投与方法は1回 100mg~200mgを1日2回, 食後30分に内服させた。

臨床効果の判定は当科の判定基準に従い, 次のとおりで定めた。

著効 (excellent): 投与後著しい症状の改善が認められたもの

有効 (good): 投与後次第に炎症症状の消失が認められたもの

やや有効 (fair): 投与後症状が改善するも十分消失がなかったもの

無効 (poor): 炎症症状が不変もしくは悪化したもの
 なお副作用, 臨床検査値の異常変動については日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」¹⁰⁾を参考にして行った。

II. 成 績

1. 外科病巣分離菌に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤とOFLXのMICの分布をTable 1および2に示した。

まず, グラム陽性球菌についてみるとMSSA(26株)ではBLFXのMICは $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは $0.20 \mu\text{g/ml}$ であり, OFLXは $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$, ピークは

$0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。MRSA(84株)ではBLFXは $\leq 0.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$, OFLXは $0.20 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ で, ピークは $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。またCNS(38株)ではBLFXは $0.10 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ (ピーク値 $1.56 \mu\text{g/ml}$), OFLXは $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ (ピーク値 $6.25 \mu\text{g/ml}$), *Enterococcus* spp. (55株)ではBLFXは $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ (ピーク値は $0.78 \mu\text{g/ml}$), OFLXは $1.56 \sim 100 < \mu\text{g/ml}$ (ピーク値は $50 \mu\text{g/ml}$)であった。

一方, グラム陰性桿菌では, 主な菌についてBLFXの分布をみると *E. coli*(44株)は, $0.20 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae*(16株)は $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, *E. cloacae*(17株)は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa*(38株)は $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ で

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to balofloxacin and ofloxacin (gram-positive cocci)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (26)	balofloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.20	3.13
	ofloxacin	0.39 ~ 25	0.78	25
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (84)	balofloxacin	$\leq 0.25 \sim 12.5$	3.13	3.13
	ofloxacin	0.20 ~ 12.5	6.25	12.5
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (38)	balofloxacin	0.10 ~ 50	0.78	3.13
	ofloxacin	0.39 ~ 25	6.25	12.5
<i>Enterococcus</i> spp. (55)	balofloxacin	0.39 ~ 25	0.78	12.5
	ofloxacin	1.56 ~ 100 <	25	50

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to balofloxacin and ofloxacin (gram-negative rods)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	100%
<i>E. coli</i> (44)	balofloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39
	ofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.20
<i>K. pneumoniae</i> (16)	balofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.39	0.78
	ofloxacin	0.10 ~ 1.56	0.20	0.20
<i>K. oxytoca</i> (5)	balofloxacin	0.20 ~ 0.39	0.39	0.39
	ofloxacin	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>M. morgani</i> (9)	balofloxacin	$\leq 0.05 \sim 25$	0.78	25
	ofloxacin	$\leq 0.50 \sim 6.25$	0.10	6.25
<i>E. cloacae</i> (17)	balofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.39	0.78
	ofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
<i>E. aerogenes</i> (4)	balofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	ofloxacin	0.20	0.20	0.20
<i>S. marcescens</i> (6)	balofloxacin	6.25 ~ 25	6.25	25
	ofloxacin	6.25 ~ 50	12.5	50
<i>P. aeruginosa</i> (38)	balofloxacin	3.13 ~ 50	6.25	12.5
	ofloxacin	0.78 ~ 50	1.56	6.25
<i>P. cepacia</i> (3)	balofloxacin	3.13 ~ 25	25	25
	ofloxacin	3.13 ~ 12.5	12.5	12.5
<i>X. maltophilia</i> (10)	balofloxacin	$\leq 0.05 \sim 25$	3.13	12.5
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 25$	3.13	6.25

あった。

2. 臨床的検討

本剤を投与し、臨床効果を検討した症例は皮下膿瘍2例、創感染3例、肛門周囲膿瘍1例および乳腺炎1例、計7例であった (Table 3)。感染症の重症度はいずれも軽症ないしは中等症で、投与量は1日 200~400mg (分2) を5~8日間であった。

臨床効果は、著効3例、有効4例であり、やや有効、無効の例はなかった。

病巣から分離された菌株は *S. aureus* 1株、*S. epidermidis* 2株、*E. faecalis* 1株、*Corynebacterium* 2株、*E. coli* 1株、*P. aeruginosa* 2株の計9株であったが、複数菌感染であった *P. aeruginosa* 1株、*E. faecalis* 1株が菌減少であった以外はすべて消失した。

本剤に起因すると思われる副作用 (Table 3) および臨床検査値の異常変動 (Table 4) は1例も認められなかった。

Table 3. Clinical results of balofloxacin treatment

Case no.	Age (yr) and sex	Infected disease underlying disease and complication	Severity	Balofloxacin treatment			Isolated organism (MIC* for balofloxacin) before after	Clinical efficacy	Side effects
				dose (mg × times)	duration (day)	total dose (mg)			
1	47 F	subcutaneous abscess (-)	mild	200 × 2	5	2,000	<i>S. epidermidis</i> (+) (0.05) <i>Corynebacterium</i> sp. (+3) (0.39) (-)	excellent	(-)
2	21 F	subcutaneous abscess (-)	mild	200 × 2	7	2,800	<i>S. epidermidis</i> (+3) (-)	good	(-)
3	61 F	wound infection rectal cancer	mild moderate	100 × 2	8	1,400	<i>P. aeruginosa</i> (-)	good	(-)
4	62 M	wound infection ileus chronic renal failure	moderate moderate moderate	200 × 2	5	2,000	<i>P. aeruginosa</i> (+3) (6.25) <i>E. faecalis</i> (+3) (0.78) <i>P. aeruginosa</i> (+2) (25) <i>E. faecalis</i> (+2) (0.78)	good	(-)
5	79 M	wound infection rectal cancer	mild moderate	100 × 2	5	1,000	<i>S. aureus</i> (+) (1.56) (-)	good	(-)
6	31 M	perirectal abscess (-)	mild	200 × 2	7	2,800	<i>E. coli</i> (+3) (0.10) (-)	excellent	(-)
7	44 F	mastitis (-)	mild	200 × 2	5	2,000	<i>Corynebacterium</i> sp. (+) (0.05) (-)	excellent	(-)

*MIC: µg/ml

Table 4. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	γ-GTP (U/l)	LPH (U/l)	LAP (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	402	12.9	39.2	7,440	24.0	8	9	3.9*	7	205	55	0.5	14.5	0.5
	A	415	12.8	41.1	5,790	25.7	11	14	4.2*	8	225	58	0.4	12.1	0.6
2	B	486	13.0	38.6	9,100	23.5	16	9	209	8	424	51	0.5	9	0.6
	A	469	12.5	37.2	5,100	23.6	16	12	223	7	385	51	0.6	13	0.6
3	B	317	9.4	28.4	5,200	29.1	20	26	177	14	425	36	0.6	12	0.6
	A	362	10.9	33.1	5,900	18.5	21	15	162	9	422	36	0.6	12	0.6
4	B	283	8.9	28	8,700	31.3	45	41	8.7*	108	242	71	0.5	39.8	3.1
	A	281	8.2	27.2	5,460	35.8	27	23	8.6*	80	225	56	0:3	40.2	3.2
5	B	329	10.2	29.9	6,700	23.0	90	84	707	70	390	57	0.6	9	0.75
	A	280	8.7	25.4	15,100	30.1	25	21	357	30	504	41	0.9	11	0.86
6	B	455	14.6	42.8	13,950	21.7	21	21	7.4*	40	180	82	0.8	14.8	0.8
	A	475	14.9	45.3	7,310	28.2	14	24	7.3*	30	160	60	0.8	14.2	0.8
7	B	433	12.8	39.2	10,580	34.4	13	16	6.9*	87	186	44	0.4	11.6	0.5
	A	409	11.8	36.5	8,450	30.2	13	14	6.7*	67	161	30	0.5	10.0	0.7

B: before A: after *: King-Armstrong unit

Ⅲ. 考 察

近年、いわゆるニューキノロン薬の発達は著しいものがあるが、グラム陰性桿菌に対しては強い抗菌力を示すものの、グラム陽性球菌に対しては比較的抗菌力が弱いものが多い。

一方、外科領域感染症における内服薬の対象は、軽症～中等症の感染症であるが、分離される菌株は *S. aureus*, *S. epidermidis* 等グラム陽性球菌である場合が多い。

今回、われわれは BLFX の基礎的、臨床的検討を行ったが、本剤の抗菌力はグラム陽性球菌に対しては、現在もっとも広く臨床の場で使用されていると思われる OFLX に比し 1 濃度段階ないし 2 濃度段階すぐれ、またグラム陰性桿菌に対しては、OFLX にやや劣るものの臨床効果が十分期待できる MIC を示した。

臨床効果では 7 例中 7 例すべて有効以上であり、臨床分離株 9 株に対し *P. aeruginosa* 1 株を含む 7 株が消失し、*P. aeruginosa* 1 株、*E. faecalis* 1 株が菌減少というすぐれた成績であった。これは本剤のすぐれた抗菌力が臨床面に反映されたものと思われる。

安全性の面では本剤は痙攣誘発作用が弱く^{4,5)}、光線にも安定で⁶⁾、光線過敏症も発現しにくい⁷⁾と報告されている¹⁾が、われわれの今回の検討でも本剤に起因すると思われる副作用や、臨床検査値の異常変動は 1 例も認められず、安全性の高い薬剤と思われた。

以上のことから BLFX は今後、外科領域感染症の治療に際して充分活用できる薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 熊澤浄一, 松本文夫: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Balofloxacin (Q-35), 福岡, 1994
- 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) 永山在明: Balofloxacin の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 43 (S-5): 495~497, 1995
- 4) 橋口浩二, 中林美枝子, 吉田耕一郎, 宮下修行, 中島正光, 二木芳人, 副島林造: Balofloxacin の経口 Theophylline 血中濃度に及ぼす影響。日化療会誌 43 (S-5): 168~173, 1995
- 5) 堀 誠治, 嶋田甚五郎: 新キノロン薬, balofloxacin の GABA 受容体結合に及ぼす影響とマウスにおける痙攣誘発作用に関する検討。日化療会誌 43 (S-5): 111~114, 1995
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 檜山英三, 村上義昭, 宮本勝也: 抗菌薬の作用機序と選択基準。消化器外科 13: 537~545, 1990
- 9) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 10) 国井乙彦, 副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991

In vitro antibacterial activity and clinical efficacy of balofloxacin in the field of surgery

Takashi Yokoyama*, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Eiso Hiyama*, Yoshiaki Murakami,
Yuji Imamura, Naokuni Tatsumoto, Takahiro Santou, Kanae Shinbara, Shigeki Tsuru,
Kazuhiro Otsu and Yuichiro Matsuura

Department of General Medicine* and First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Nobukazu Miyoshi

Department of surgery, Kure Kyosai Hospital

A new quinolone synthetic antimicrobial drug, balofloxacin, was investigated basically and clinically in the field of surgery, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration (MIC) was less than 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ against at least 50% of the strains of gram-positive cocci, including clinically isolated methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* and *Enterococcus* sp. The MIC₉₀ against methicillin-resistant *S. aureus* was 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The drug exhibited strong antibacterial activity below 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ against all strains of gram-negative bacilli including *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, and *Enterobacter aerogenes*, whereas it exhibited high MIC against some strains of *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* and *Xanthomonas maltophilia*.

2. Clinical assessment: Clinical efficacy was excellent in 3 and effective in 4 of 7 patients with surgical infections. Thus, extremely good results were obtained. No side effects or abnormal changes in laboratory findings were observed in any of the patients.