

Balofloxacinの性器組織内移行と産婦人科領域感染症に対する臨床効果

中谷剛彬

名古屋市立緑市民病院産婦人科*

八神喜昭

名古屋市立大学医学部産婦人科教室

新規経口用キノロン薬balofloxacin 100mgまたは200mgを単回経口投与すると最高血中濃度はそれぞれ1.1~1.2 μ g/ml, 1.6~1.8 μ g/mlに達した。これに比し, 女性性器組織内の最高濃度は1.4~2.5 μ g/gおよび2.0~4.2 μ g/gに達し, 血中より高くなることが認められた。

一方, 卵管炎7例およびバルトリン腺膿瘍1例を対象に本剤400mg(分2)を5~7日間反復経口投与したところ, 全ての症例で有効と判定される感染症状の改善が認められた。起炎菌は2例より分離され, いずれも消失した。

副作用は全く発現しなかった。臨床検査では好酸球の軽度増多が1例で発現したのみであった。

Key words : balofloxacin, fluoroquinolones, 組織内移行, 産婦人科領域感染症

Balofloxacin (BLFX, 開発コードQ-35)は中外製薬株式会社研究所で創製され, 日本チバガイギー株式会社と共同で開発された新規経口用キノロン薬である。広範な抗菌スペクトルに加え, グラム陽性菌や嫌気性菌, クラミジアに対して優れた抗菌力を示す^{1,2)}。本剤の吸収および臓器組織内移行は良好で, 血中半減期が7~8時間であるため³⁾1日2回投与での治療が可能とされる。安全性面では, 他剤併用時の痙攣誘発や光線過敏症等, 既知キノロン薬で問題とされる副作用に関して大幅に改善している⁴⁻⁷⁾。

今回, 我々は産婦人科領域感染症に対する本剤の有効

性を評価するため, 女性性器組織への移行と本領域感染症に対する臨床効果について検討したので報告する。

I. 試験方法

1. 薬物動態試験

対象は, 子宮筋腫または子宮腺筋症により単純子宮全摘出術を施行する患者で, 治験参加に同意の得られた12例であった(Table 1)。被験者の肝・腎機能は, 基礎疾患にアルコール性肝炎および糖尿病を有する1例を除いて全て正常であった。被験者は本剤100mgまたは200mgを術前に水150mlとともに服用した。術時摘出した臓器より, その一部を採取し, 軽く生理食塩水で洗浄

Table 1. Back ground of patients

| Case no. | Dose (mg) | Age (y) | Body weight (kg) | Diagnosis | Underlying diseases | Abnormality in hepatic and renal functions | Allergy | Operation |
|----------|-----------|---------|------------------|---------------------------|---------------------------------|--|---------|--------------|
| 1 | 200 | 48 | 46.1 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 2 | 200 | 46 | 56.9 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 3 | 200 | 43 | 50.8 | adenomyosis of the uterus | — | — | — | hysterectomy |
| 4 | 200 | 45 | 71 | hysteromyoma | diabetes alcoholic hepatitis | hypohepatia | — | hysterectomy |
| 5 | 200 | 40 | 54.4 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 6 | 200 | 45 | 76.8 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 7 | 100 | 44 | 56 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 8 | 100 | 41 | 56.7 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 9 | 100 | 44 | 59 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 10 | 100 | 43 | 45 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 11 | 100 | 46 | 52 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |
| 12 | 100 | 41 | 65 | hysteromyoma | — | — | — | hysterectomy |

*〒458 名古屋市緑区潮見ヶ丘1-77

清拭したのち、測定まで -20°C 以下に凍結保存した。また、肘静脈血および子宮動脈血は採取後、直ちに血清を分離し、同様に凍結保存した。試料中の薬剤濃度はHPLC法により測定した。

2. 臨床治験

対象は、平成5年9月から平成6年8月までに名古屋市立緑市民病院産婦人科を受診した患者で、本治験参加に同意した11名である。

被験者は本剤400mg(分2)を5~7日間、食後に服用した。臨床効果は主要自覚症状および検査所見の改善度により、以下の基準により著効、有効、やや有効および無効の4段階で評価した。

著効：主要自覚症状・所見が3日以内に全て消失した場合。

有効：主要自覚症状・所見が3日以内に改善し、その後治癒に至った場合。

やや有効：主要自覚症状・所見に改善傾向を認めるが完全消失には至らなかった場合。

無効：症状・所見が不変あるいは悪化した場合。

細菌学的効果は起炎菌の消長に基づき、消失、一部消失あるいは減少、菌交代、不変および判定不能の5段階で評価した。安全性は日本化学療法学会の副作用判定基準⁹⁾を参考に、本剤投与に起因する副作用および臨床検査値異常変動の有無を判定して評価した。

Ⅱ. 成 績

1. 組織内移行性

Fig. 1にBLFX投与2.3~4.8時間後の性器組織内薬物濃度を示した。100mg投与後の血中濃度は $0.5\sim 1.2\mu\text{g}/\text{ml}$

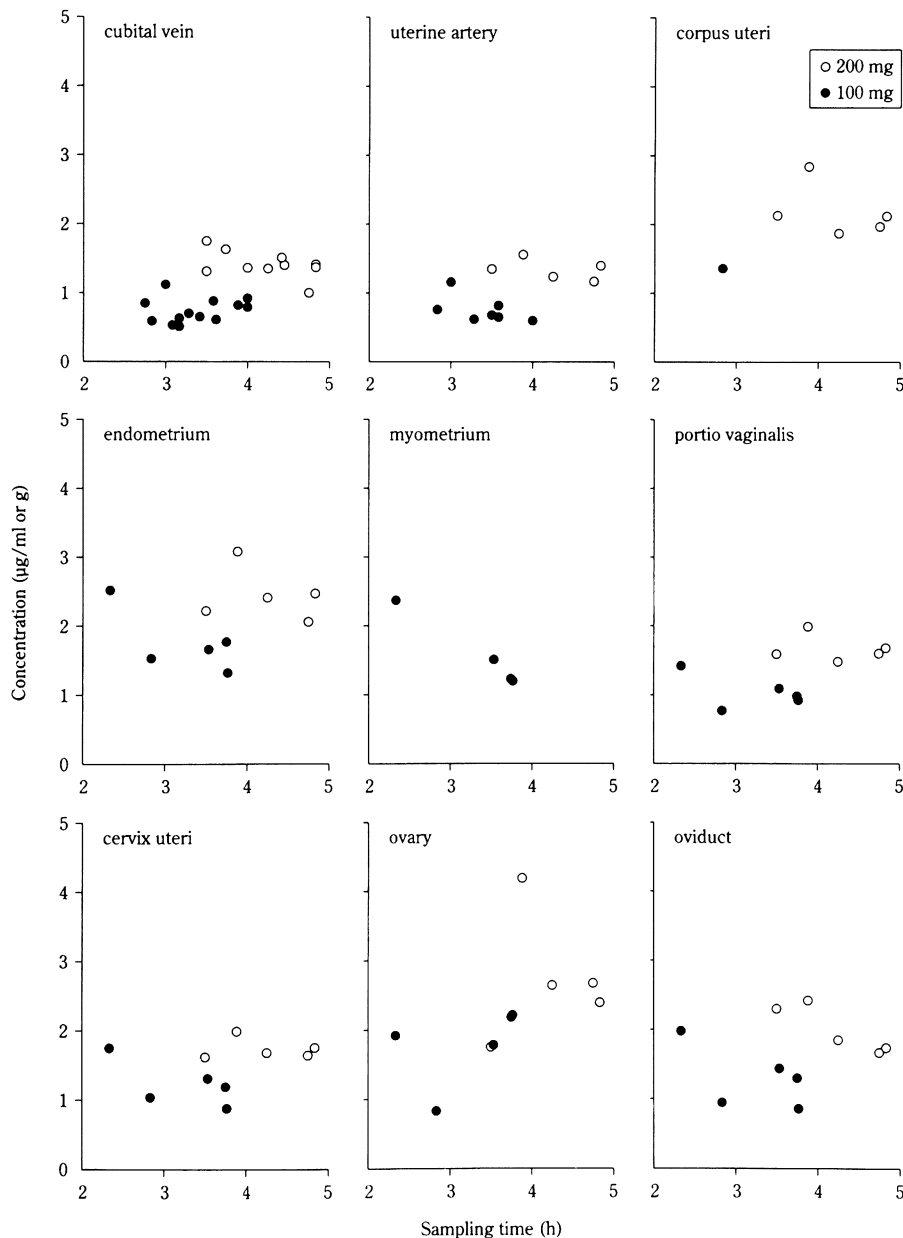


Fig. 1. Serum and tissue concentrations of balofloxacin after oral administration.

の範囲で、最高濃度は1.1~1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。この時、性器組織内の最高濃度は1.4~2.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、血中よりも高い濃度が測定された。200mg投与後の組織内濃度は1.6~3.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ (ピーク値: 2.0~4.2 $\mu\text{g}/\text{g}$)で、全般的に血中の1.0~1.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ より高かった。

2. 治験成績

本剤を投与した11例の概要をTable 2に示した。そのうち、対象外疾患2例と併用薬違反の1例を除き、卵管

炎7例とバルトリン腺膿瘍1例を有効性評価症例とした。その結果、いずれも自覚症状が消失または改善し、臨床検査所見も異常値の正常化または改善を認めたため、全て有効と判定された。起炎菌は卵管炎症例より γ -haemolytic streptococcusが、またバルトリン腺膿瘍の症例からEscherichia coliが分離されたが、いずれも除菌された。

副作用は発現しなかった。また、臨床検査値異常変動

Table 2-1. Clinical results of balofloxacin treatment

| Case no. | Age (y) | Diagnosis (underlying diseases or complications) | Severity of disease | Dose (mg \times times/day \times days) | Clinical findings [before/after] | | | | | | Examined material | Isolated organism [before/after] | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect |
|----------|---------|--|---------------------|--|----------------------------------|------------------------|-------------|--------------|------------|-----------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------|---------------|
| | | | | | BT ($^{\circ}\text{C}$) | WBC ($/\mu\text{l}$) | CRP (mg/dl) | l. abd. pain | tenderness | oppressive pain | | | | | |
| 1 | 43 | salpingitis | moderate | 200 \times 2 \times 7 | 39.2 | 5800 | 14.1 | (2+) | (3+) | (2+) | uterine content | (-) | good | unknown | eosinocytosis |
| | | | | | 35.5 | 5600 | 0.7 | (-) | (-) | (-) | | (-) | | | |
| 2 | 20 | salpingitis | mild | 200 \times 2 \times 7 | 37.2 | 5600 | 0 | (+) | (2+) | (+) | uterine content | (-) | good | unknown | (-) |
| | | | | | 36.4 | 4900 | 0.1 | (+) | (-) | (-) | | (-) | | | |
| 3 | 41 | salpingitis | mild | 200 \times 2 \times 7 | NT | 4600 | 0.1 | (2+) | (2+) | (+) | culdocentesis | (-) | good | unknown | (-) |
| | | | | | NT | 4000 | 0 | (-) | (+) | (-) | | (-) | | | |
| 4 | 32 | salpingitis | mild | 200 \times 2 \times 7 | NT | 2000 | 0.1 | (+) | (2+) | (2+) | culdocentesis | γ -haemolytic streptococcus | good | eradicated | (-) |
| | | | | | NT | 5800 | 0 | (-) | (+) | (-) | | (-) | | | |
| 5 | 48 | salpingitis | moderate | 200 \times 2 \times 7 | 36.4 | 7200 | 2.4 | (2+) | (3+) | (2+) | culdocentesis | (-) | good | unknown | (-) |
| | | | | | NT | 5800 | 0.3 | (-) | (+) | (-) | | (-) | | | |
| 6 | 52 | salpingitis (pelvioperitonitis) | moderate | 200 \times 2 \times 7 | 36.2 | 11600 | 18.2 | (2+) | (3+) | (2+) | culdocentesis | (-) | good | unknown | (-) |
| | | | | | 36.2 | NT | NT | (-) | (-) | (-) | | (-) | | | |
| 7 | 37 | salpingitis | moderate | 200 \times 2 \times 5 | 38.6 | 7700 | 0.4 | (2+) | (3+) | (2+) | culdocentesis | (-) | good | unknown | (-) |
| | | | | | 36.6 | 5900 | 0.1 | (-) | (+) | (-) | | (-) | | | |

NT: not tested

Table 2-2. Clinical results of balofloxacin treatment

| Case no. | Age (y) | Diagnosis (underlying diseases or complications) | Severity of disease | Dose (mg \times times/day \times days) | Clinical findings [before/after] | | | | | | Examined material | Isolated organism [before/after] | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect |
|----------|---------|--|---------------------|--|----------------------------------|------------------------|-------------|---------|----------|------|-------------------|--|-----------------|------------------------|-------------|
| | | | | | BT ($^{\circ}\text{C}$) | WBC ($/\mu\text{l}$) | CRP (mg/dl) | redness | swelling | pain | | | | | |
| 8 | 49 | Bartholin's abscess | moderate | 200 \times 2 \times 7 | 38.0 | 5600 | 1.2 | (+) | (+) | (+) | pus | E. coli | good | eradicated | (-) |
| | | | | | 36.4 | 3800 | 0.1 | (-) | (-) | (-) | | (-) | | | |
| 9 | 55 | vulvar abscess | moderate | 200 \times 2 \times 7 | 36.8 | 7100 | 0.2 | (+) | (+) | (+) | pus | S. epidermidis E. faecalis | unevaluable | unknown | (-) |
| | | | | | 36.3 | 8100 | 0.1 | (-) | (-) | (-) | | (-) | | | |
| 10 | 27 | vulvar abscess | moderate | 200 \times 2 \times 7 | NT | 7100 | 0.3 | (+) | (+) | (+) | pus | S. epidermidis Corynebacterium sp. P. acnes P. anaerobius | unevaluable | unknown | (-) |
| | | | | | NT | NT | NT | (-) | (-) | (-) | | (-) | | | |
| 11 | 28 | mastitis | moderate | 200 \times 2 \times 7 | 38.7 | 9600 | 5.4 | (+) | (2+) | (+) | | NT | unevaluable | unknown | (-) |
| | | | | | 36.2 | NT | NT | (-) | (-) | (-) | | (-) | | | |

NT: not tested

Table 3. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

| Case no. | Age (y) | RBC ($\times 10^4$) | Hb (g/dl) | WBC (/mm ³) | Eos. (%) | Platelet ($\times 10^4$) | S-GOT (U) | S-GPT (U) | ALP (IU) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|----------|---------|-----------------------|-----------|-------------------------|----------|----------------------------|-----------|-----------|----------|-------------|--------------|
| 1 | 43 | 451* | 13.4 | 5800 | 4.0 | 22.7 | 81 | 87 | 228 | 7.9 | 0.80 |
| | | 401 | 11.8 | 5600 | 19.0 | 54.4 | 18 | 44 | 244 | 11.0 | 0.80 |
| 2 | 20 | 443 | 13.5 | 5600 | NT | 13.5 | 18 | 16 | 93 | 9.4 | 0.60 |
| | | 424 | 12.9 | 4900 | 1.0 | 29.6 | 15 | 13 | 108 | 12.8 | 0.80 |
| 3 | 41 | 354 | 10.4 | 4600 | 0.9 | 14.3 | 38 | 25 | 167 | 10.8 | 0.60 |
| | | 384 | 11.3 | 4600 | 1.0 | 16.3 | 31 | 25 | 175 | 9.1 | 0.60 |
| 4 | 32 | 451 | 13.9 | 2000 | 1.0 | 14.3 | 19 | 16 | 165 | 18.3 | 0.70 |
| | | 432 | 13.0 | 5800 | 1.7 | 30.8 | 16 | 14 | 146 | 13.1 | 0.80 |
| 5 | 48 | 417 | 17.0 | 7200 | 2.3 | 33.6 | 10 | 12 | 110 | 13.4 | 0.80 |
| | | 423 | 14.0 | 5800 | 1.2 | 40.8 | 18 | 28 | 129 | 8.6 | 0.70 |
| 6 | 52 | 469 | 14.2 | 11600 | 1.8 | 27.1 | 12 | 7 | 132 | 17.6 | 0.70 |
| | | 426 | 12.8 | 6800 | 3.8 | 31.6 | 13 | 6 | 101 | 11.3 | 0.60 |
| 7 | 37 | 407 | 12.8 | 7700 | NT | 18.9 | 26 | 32 | 240 | 5.0 | 0.60 |
| | | 411 | 13.1 | 5900 | 0.5 | 23.7 | 25 | 28 | 88 | 9.7 | 0.60 |
| 8 | 49 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | | 414 | 12.7 | 3800 | 1.3 | 20.7 | 17 | 16 | 80 | 12.9 | 0.90 |
| 9 | 55 | 464 | 14.1 | 7100 | 1.0 | 22.6 | 25 | 15 | 155 | 10.0 | 0.80 |
| | | 450 | 13.8 | 8100 | 4.8 | 26.4 | 22 | 12 | 162 | 12.2 | 0.80 |
| 10 | 27 | 433 | 12.2 | 7100 | 1.1 | 20.7 | 15 | 8 | 100 | 16.2 | 0.60 |
| | | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| 11 | 28 | 436 | 12.9 | 9600 | 0.0 | 21.2 | 12 | 9 | 194 | 7.5 | 0.70 |
| | | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |

* before administration NT: not tested
 after administration

は軽度の好酸球増多が1例で発現した(Table 3)。

Ⅲ. 考 察

産婦人科領域感染症を惹起する起炎菌は腸内細菌をはじめとするグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌から嫌気性菌までの一般細菌から, クラミジアや真菌まで極めて多岐にわたる。なかでも, 子宮付属器炎の起炎菌は分離・同定が困難で外来での治療はいわゆるempiric therapyが主体となる。ところが, 腸球菌や*Chlamydia trachomatis*等の感染では, 本領域で使用頻度が高いβ-ラクタム薬やマクロライド薬では十分に治療できないため, 薬剤の選択が重要である。

BLFXは広範な抗菌スペクトルを有し, 中でもグラム陽性菌やクラミジアの増殖を0.125~1.56 μ g/mlで抑制する^{1,2)}。また, 本剤は経口吸収に優れ, かつ体内各部へよく分布することが示唆されている³⁾。実際に, 今回の我々の成績でも女性性器組織内濃度は全般的に血中濃度を上回っており, 200mg単回経口投与後の最高組織内濃度は2.0~4.2 μ g/mlに達することが示された。この濃度

は通常の感染菌の増殖を抑制するに十分といえた。そこで, 本領域感染症の患者に1日400mg(分2)を反復経口投与したところ, 臨床効果評価可能な症例で全て感染症状の改善がみられ, 有効と評価された。副作用や臨床検査値異常変動は全く発現しなかった。

これらの成績より, 本剤は産婦人科領域感染症に対して安全で有用な新規経口用キノロン薬であると考えられた。

文 献

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) Nagayama A, Nakao T: *In vitro* activities of Q-35 and other new quinolones against *Chlamydia trachomatis*. 32nd ICAAC Abstract No. 1009, 1992
- 3) 中島光好, 植松俊彦, 福地美保, 中野真子, 小菅和仁: Balofloxacinの臨床第I相試験 I. 単回

- 経口投与。日化療会誌 43(S-5): 115~140, 1995
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

The transfer of balofloxacin to genital tissues and its clinical effects on obstetric and gynecological infectious diseases

Takayoshi Nakaya

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City Midori Hospital
1-77 Shiomigaoka, Midori-ku, Nagoya 458, Japan

Yoshiaki Yagami

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya city University, Medical School

When a new fluoroquinolone, balofloxacin, was orally administered the maximum concentration in blood reached 1.1~1.2 $\mu\text{g/ml}$ for the 100 mg dose and 1.6~1.8 $\mu\text{g/ml}$ for the 200 mg dose. The maximum concentration in female genital organ tissues was 1.4~2.5 $\mu\text{g/g}$ for 100 mg and 2.0~4.2 $\mu\text{g/g}$ for 200 mg, both higher than the blood concentrations.

When the drug was repeatedly administered to seven patients with salpingitis and one with Bartholin's abscess, at a dose of 400 mg (in 2 divisions) for 5~7 days, the infectious symptoms improved suggesting that BLFX was effective in all 8 patients. Pyogenic bacteria were isolated from two patients were eradicated.

No side effects occurred. Slight eosinophilia was observed, only in one patient.