

産婦人科領域における balofloxacin の基礎的・臨床的検討

高杉信義・田村博史・武田 理・坂口優子・末広 寛・加藤 紘
山口大学医学部産科婦人科学教室*

伊東武久・平川 修・成松昭夫
徳山中央病院産婦人科

森岡 均
済生会下関総合病院産婦人科

山口大学医学部産婦人科およびその関連病院2施設で、balofloxacin (BLFX) の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討をし、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討：子宮筋腫のため腹式子宮全摘術予定患者7例にBLFX 200mg経口投与し、1時間15分～4時間52分後までの性器組織内移行を検討した。子宮動脈血清中BLFX濃度は平均 $0.70\mu\text{g}/\text{ml}$ ($0.03\sim 1.50\mu\text{g}/\text{ml}$)であり、組織内濃度は子宮動脈血清中濃度の126%～211%を示し、非常に高い移行率であった。

2. 臨床的検討

解析対象22例の臨床効果は、子宮内膜炎1例有効、子宮留膿腫1例有効、卵管炎3例中有効2例・やや有効1例、子宮付属器炎2例有効、バルトリン腺膿瘍5例有効、および子宮頸管炎10例中有効8例・やや有効1例・無効1例であり、その結果本剤の有効率は86.4% (19/22)となった。

細菌学的効果は、*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* sp. のそれぞれ1株は消失し、*Chlamydia trachomatis*の11株中9株消失、存続2株であり、その結果本剤の菌消失率は87.5% (14/16)となった。

安全性に関しては問題なく、*C. trachomatis*を含む産婦人科領域感染症に対して、有用な薬剤であることが示唆された。

Key words : BLFX, ニューキノロン, 産婦人科領域感染症, 組織移行性

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開発したフルオロキノロン系の新規経口抗菌薬である。本剤は、好気性菌や嫌気性菌等の一般細菌の他、マイコプラズマやクラミジアに対しても特に優れた抗菌活性を有する¹⁻³⁾。本剤の吸収は良好で、比較的高い血中濃度を維持する⁴⁾。血中半減期は7～8時間で、1日2回投与が可能とされる。また、光線過敏症や他剤併用時の痙攣誘発に関しても、大幅に改善されていることが基礎的および臨床的に確認されている^{5,6)}。

今回、1992年6月より1994年12月までの2年7ヵ月間に、山口大学医学部産婦人科およびその関連病院2施設において、本剤の基礎的・臨床的検討をする機会を得、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 基礎的検討

1) 女性性器組織内移行

BLFXの性器組織内移行の対象症例は、子宮筋腫で腹式子宮全摘術予定患者であり、治験参加に同意の得られた症例とした。

手術開始前に、BLFX 200mgを経口投与し、両側子宮動脈の結紮時に子宮動脈血・肘静脈血を採取し、血清分離後直ちに -80°C に凍結保存した。また標本摘出後、卵管、卵巣、子宮内膜、筋層、頸部、腔部より組織切片をそれぞれ約1.0g採取し、生理食塩水を浸したガーゼで血液を可能な限り除き、同様に凍結保存した。

2) 薬剤濃度測定法

BLFX濃度は、HPLC法により測定した。測定条件としては、

装置 : 島津製作所LC-6A液体クロマトグラフ

カラム : CAPCELL PAK C18 SG120 (資生堂) $4.6\times 250\text{mm}$

移動層 : $10\text{mM KH}_2\text{PO}_4\text{-}5\text{mM PIC B-5/CH}_3\text{CN}$ (78/22)

流速 : 1.0ml/min

検出器 : 島津製作所RF-530分光蛍光光度計

で測定した。

測定限界は、0.01 μ g/mlまたは μ g/gであった。

2. 臨床的検討

1) 対象

対象は、山口大学医学部産婦人科およびその関連病院2施設を受診した患者のうち、子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍、子宮頸管炎、乳腺炎・膿瘍などの産婦人科領域細菌感染症を有し、治療への参加に同意の得られた症例とした。

2) 投与方法

BLFXを、1回投与量100mgまたは200mg、1日1回または2回食後投与とした。

投与期間は、原則として3~7日間としたが、症状の推移により主治医の判断で適宜投与期間を定めた。

3) 観察項目

BLFXの投与前、投与中、投与後のそれぞれ自覚症状、一般血液検査、肝機能検査、腎機能検査、CRPおよび分離菌の同定・薬剤感受性試験などを実施し、BLFXの有効性および安全性について検討した。

4) 効果判定基準

(1) 臨床効果

自覚症状、他覚症状および臨床検査所見の推移に基づき、①著効 ②有効 ③やや有効 ④無効 ⑤判定不能の5段階で判定した。

ただし、外科的処置を実施して著効であった場合はすべて有効と判定した。

なお、子宮内感染、子宮付属器炎の評価基準は、下腹部痛では2:常に痛む、1:時々痛む、0:なし、内診による局所の圧痛は3:強度、2:中等度、1:軽度、0:なし、で表した。

バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍の評価基準は、疼痛は1:あり、0:なし、大きさは3:3cm以上、2:2~3cm未滿、1:2cm未滿、0:なし、膿汁は1:あり、0:なし、で表した。

子宮頸管炎の評価基準は、陰部びらん・発赤は1:あり、0:なし、頸管分泌物量は3:多量、2:中等量、1:少量、0:なし、頸管分泌物性状は2:膿性、1:漿性、帯下感は1:あり、0:なし、で表した。

(2) 細菌学的効果

起炎菌と推定される検出菌について、①消失 ②減少または部分消失 ③不変 ④菌交代 ⑤判定不能の5段階で判定した。

(3) 安全性

副作用および臨床検査所見の推移に基づき、日本化学療法学会の副作用判定基準⁷⁾を参考にして、①安全である ②ほぼ安全である ③やや問題がある ④問題がある ⑤判定不能の5段階で判定した。

(4) 有用性

臨床効果および安全性をあわせて考慮し、①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④有用性なし ⑤判定不能の5段階で判定した。

II. 研究成績

1. 基礎的検討 (Table 1)

BLFX 200mg経口投与した7例の年齢は41~49歳(平均44.9歳)、体重は43~58kg(平均52.7kg)であり、また薬剤投与後子宮動脈結紮までの時間は1時間15分~4時間52分であった。

血清および女性性器中のBLFX濃度を測定したところ、個体差が大きい、子宮動脈血清中BLFX濃度は平均0.70 μ g/ml(0.03~1.50 μ g/ml)であった。子宮動脈血清中濃度に対する肘静脈血清中濃度は平均89%(69%~100%)であり、ほぼ同値であった。また、性器組織内濃度は子宮動脈血清中濃度の126%~211%を示し、非常に高い移行率であり、特に症例4では3~5 μ g/gの濃度に達した。

なお、肝機能・腎機能は全ての症例で異常はなく、投与による副作用および臨床検査値異常も認めなかった。

2. 臨床的検討 (Table 2~5)

産婦人科患者24例に、BLFXを投与した。その患者の年齢、体重、診断名、分離菌、投与方法・投与量、臨床所

Table 1. Serum and tissue concentrations of balofloxacin after a single oral administration of 200 mg

Case no.	Age (yr)	Body weight (kg)	Time (h: min)	Concentration (μ g/ml or g)							
				urine artery	peripheral vein	oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	46	57	1:15	0.21	0.19	0.24	0.33	0.30	0.26	0.22	0.22
2	49	48	1:58	0.03	0.03	—	—	0.04	0.04	0.03	0.03
3	43	49	2:00	0.26	0.18	—	—	0.51	0.57	0.46	0.38
4	41	43	2:17	1.50	1.27	5.34	3.23	4.97	4.96	3.47	3.00
5	48	57	2:46	0.99	0.97	0.83	—	2.00	1.57	1.17	1.15
6	42	58	3:20	1.05	—	1.59	2.74	1.67	1.70	1.27	1.15
7	45	57	4:52	0.87	0.77	—	—	1.29	1.49	1.12	0.93

Table 2-1. Clinical effect of balofloxacin treatment (Group-A)

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Diagnosis (underlying disease or complications)	Causative organism	Administration		Clinical response (before/after)					Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	Abnormal laboratory finding	Utility
					mg × times × days	total (mg)	body temp.	WRC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	lower abdominal pain	local tenderness					
1	33	55	endometritis (incomplete abortion, salpingitis)	negative ↓ negative	200 × 2 × 7	2800	37.1	3500	2.11	2	2	good	unknown	—	—	good
							35.9	3700	0.17	0	0					
2	70	57	pyometra	<i>S. pneumoniae</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	37.6	10200	3.73	1	1	good	eradicated	—	—	good
							36.4	2500	0.28	0	0					
3	19	41	salpingitis	negative ↓ negative	200 × 2 × 7	2800	37.2	5600	0.05	1	2	fair	unknown	—	—	fair
							37.0	5900	0.05	1	1					
4	31	55	salpingitis	negative ↓ negative	200 × 2 × 7	2800	36.3	11600	2.81	2	2	good	unknown	—	—	good
							36.5	6600	0.15	0	0					
5	25	41	salpingitis	<i>S. epidermidis</i> ↓ negative	200 × 2 × 7	2800	36.8	17800	0.055	2	3	good	eradicated	—	—	good
							36.6	6000	0.19	0	0					
6	19	58	chlamydial adnexitis (pyosalpinx)	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	200 × 2 × 7	2800	38.0	9600	4.66	2	2	good	eradicated	—	—	good
							36.4	7900	1.70	2	2					
7	29	46	adnexitis	negative ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	36.8	7400	7.285	2	2	good	unknown	—	—	good
							36.4	4300	0.236	0	0					

Table 2-2. Clinical effect of balofloxacin treatment (Group-B)

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Diagnosis	Causative organism	Administration		Surgical treatment	Clinical response (b/a)			Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	Abnormal laboratory finding	Utility
					mg × times × days	total (mg)		pain	size	pus					
8	45	43	Bartholin's abscess	<i>B. fragilis</i> ↓ negative	100 × 2 × 5	1000	puncture	1	1	1	good	eradicated	—	—	good
								0	0	0					
9	40	53	Bartholin's abscess	negative ↓ negative	200 × 2 × 7	2800	puncture	1	1	0	good	unknown	—	—	good
								0	0	0					
10	29	48	Bartholin's abscess	<i>Prevotella</i> sp. ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	puncture	1	3	1	good	eradicated	—	—	good
								0	1	0					
11	43	54	Bartholin's abscess	negative ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	puncture	1	3	1	good	unknown	—	—	good
								0	0	0					
12	34	48	Bartholin's abscess	<i>H. influenzae</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	puncture	1	3	1	good	eradicated	—	—	good
								0	0	0					
13	58	47	vulvar abscess	CNS <i>B. capillosus</i> ↓ CNS <i>E. faecalis</i>	100 × 3 × 7	2100	—	1	2	1	unevaluable	replaced	—	—	unevaluable
								0	1	0					
14	41	60.5	prophylactic postoperative administration	negative ↓ not tested	200 × 2 × 7	2800	drainage	NT	NT	NT	unevaluable	unknown	—	—	unevaluable
								NT	NT	NT					

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* NT: not tested

Table 2-3. Clinical effect of balofloxacin treatment (Group-C)

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Diagnosis	Causative organism	Administration		Clinical response (before/after)				Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	Abnormal laboratory finding	Utility
					mg × times × days	total (mg)	erosion redness	volume of cervical discharge	quality of cervical discharge	feeling of vaginal discharge					
15	19	45	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	0	2	1	1	good	eradicated	-	-	good
							0	0		0					
16	26	47	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	0	2	1	1	good	eradicated	-	-	good
							0	0	1	0					
17	43	58	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	0	2	1	1	good	eradicated	-	-	good
							0	0	1	0					
18	32	56	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	0	2	1	1	good	eradicated	-	-	good
							0	1	1	0					
19	17	45	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	0	2	1	1	good	eradicated	-	-	good
							0	1	1	0					
20	36	45	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	0	2	1	1	good	eradicated	-	-	good
							0	0		0					
21	24	40	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400	1	2	1	1	good	eradicated	-	-	good
							1	0		0					
22	21	53	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1400		2		1	good	eradicated	-	-	good
								1		0					
23	28	49	cervicitis (pelveoperitonitis)	<i>C. trachomatis</i> ↓ <i>C. trachomatis</i>	100 × 2 × 7	1400	0	2	1	1	poor	unchanged	-	-	poor
							0	0	1	0					
24	25	45	cervicitis (pelveoperitonitis)	<i>C. trachomatis</i> ↓ <i>C. trachomatis</i>	200 × 2 × 14	5600	0	2	1	1	fair	unchanged	-	-	fair
							0	1	1	0					

見、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常、有用性等をTable 2に示した。

なお、解析対象症例は、症例13、14が対象外疾患のため除外症例となったため、計22例となった。

解析対象22例の年齢は17～70歳(平均31.3歳)、体重は40～58kg(平均49.2kg)であった。

投与方法は、BLFXの1回100mg投与15例、200mg投与7例で、全例1日2回投与であり、投与期間は5～14日(平均7.2日)であった。また、総投与量は1000～5600mg(平均1954mg)であった。

解析対象22例に対する疾患別臨床効果は、子宮内膜炎1例有効、子宮留膿腫1例有効、卵管炎3例中有効2例・やや有効1例、子宮付属器炎2例有効、バルトリン腺膿瘍5例有効、および子宮頸管炎10例中有効8例・やや有効1例・無効1例であった。すなわち、著効0例、有効19例、やや有効2例、無効1例であり、著効と有効を合わせた有効率は86.4%(19/22)であった。

起炎菌別臨床効果は、*Staphylococcus epidermidis*の1例有効、*Streptococcus pneumoniae*の1例有効、*Haemophilus influenzae*の1例有効、*Bacteroides fragilis*の1例有効、*Prevotella sp.*の1例有効、*Chlamydia trachomatis* 11例中有効9例・やや有効1例・無効1例、起炎菌不明の6例中有効5例・やや有効1例であった。すなわち、有効率は86.4%(19/22)であった。

起炎菌の消長から検討した細菌学的効果は、好気性菌では*S. epidermidis*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*のそれぞれ1株消失、嫌気性菌では*B. fragilis*、*Prevotella sp.*のそれぞれ1株消失、また*C. trachomatis* 11株中消失9株、不変2株であった。不変2株は、いずれも*C. trachomatis*であったが、他の*C. trachomatis* 9株(81.8%)は消失し、有効であった。すなわち、全体の菌消失率は87.5%(14/16)であった。

安全性の検討では、自覚的副作用、臨床検査値異常は、全例に認められず、安全であった。

Table 3. Summary of clinical effects

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Effective rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Endometritis	1		1			1/1
Pyometra	1		1			1/1
Salpingitis	3		2	1		2/3
Adnexitis	1		1			1/1
Chlamydial adnexitis	1		1			1/1
Bartholin's abscess	5		5			5/5
Cervicitis	10		8	1	1	8/10
Total	22	0	19	2	1	19/22 (86.4)

Table 4. Clinical effect of balofloxacin classified by causative organisms

Organisms	No. of cases	Clinical effect			Effective rate (%)
		good	fair	poor	
<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			1/1
<i>H. influenzae</i>	1	1			1/1
<i>B. fragilis</i>	1	1			1/1
<i>Prevotella</i> sp.	1	1			1/1
<i>C. trachomatis</i>	11	9	1	1	9/11
Unknown	6	5	1		5/6
Total	22	19	2	1	19/22 (86.4)

Table 5. Bacteriological response to balofloxacin treatment

Organisms	No. of strains	Bacteriological effect		Eradication rate (%)
		eradicated	unchanged	
<i>S. epidermidis</i>	1	1		1/1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		1/1
<i>H. influenzae</i>	1	1		1/1
<i>B. fragilis</i>	1	1		1/1
<i>Prevotella</i> sp.	1	1		1/1
<i>C. trachomatis</i>	11	9	2	9/11
Total	16	14	2	14/16 (87.5)

以上より、臨床効果および安全性に基づく有用性の判定も、臨床効果と同じく、極めて有用0例、有用19例、やや有用2例、有用性なし1例であり、有用率は86.4% (19/22)となった。

Ⅲ. 考 察

BLFXの吸収・排泄に関して、中島ら⁴⁾の健康成人男子を対象とした臨床第1相試験の成績では、BLFX 200mg単回経口投与後の最高血中濃度は、空腹時で2.2 ± 0.15 μg/ml、飽食時で1.7 ± 0.07 μg/mlであると報告している。我々の成績は、子宮動脈血清中濃度は0.03 ~ 1.50 μg/mlまであり、平均0.70 μg/mlと幾分低値であった。それは、手術患者のため麻酔を施行しており、またH₂ blocker, atropineを投与しており、さらに採取時間もまちまちであったためと考えられる。しかし、子宮動脈

血清中濃度に対する性器組織中濃度比は126%~211%となり、BLFX移行が非常に良好であった。通常の血中濃度が1.7~2.2 μg/ml⁴⁾であることから計算すると、性器組織中には2.1~4.6 μg/g移行していることになり、一般の産婦人科領域細菌感染症の起炎菌のMICを大きく上回っており、臨床効果が期待できる。

一方、BLFXの薬効面での特徴は、広い範囲の病原細菌に有効であることに加え、*Chlamydia*や*Mycoplasma*などの病原微生物をも抑制すると報告されている¹⁻³⁾。Nagayama et al.³⁾の成績では、臨床分離された*C. trachomatis*のBLFXに対するMIC₉₀は、0.125 μg/ml程度であると報告しており、複雑多岐にわたる産婦人科領域感染症⁶⁾の治療薬として、BLFXは大いに期待されるところである。

実際、我々の成績では、*C. trachomatis*感染の子宮頸管炎、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎に対して11例中9例(81.8%)に抗原の陰性化を確認し、症状も明らかに改善した。その他の産婦人科領域感染症に対しても効果を認め、全体で86.4% (19/22)の有効率は、良好な成績であった。

副作用や臨床検査値異常変動は全く認められず、安全に投与可能であった。

以上より、本剤は産婦人科領域感染症に対して、安全で有用な経口用キノロン薬であることが示唆された。

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) 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) Nagayama A, Nakao T: *In vitro* activities of Q-35 and other new quinolones against *Chlamydia trachomatis*. 32nd ICAAC, Abstract No. 1009, 1992.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 松田静治: 産婦人科領域感染症 1) 起炎菌の変貌。化学療法の領域 9: 13~20, 1993.

Balofloxacin in obstetrics and gynecology

Nobuyoshi Takasugi, Hiroshi Tamura, Osamu Takeda, Yuuko Sakaguchi,
Hiroshi Suehiro and Hiroshi Katoh

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamaguchi University
1144 Kogushi, Ube City 755, Japan

Takehisa Itoh, Osamu Hirakawa and Akio Narimatsu
Department of Obstetrics and Gynecology, Tokuyama Central Hospital

Hitoshi Morioka
Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

We performed basic and clinical studies on balofloxacin (BLFX), a new fluoroquinolone, in the obstetric and gynecological fields, and obtained the following results.

1) The maximum level of BLFX in the uterine arterial serum, 1.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, was obtained at 2 hours 17 minutes after oral administration of 200 mg of BLFX. The tissue transfer of BLFX in genital organs was 126~211% of that in the uterine artery.

2) In our clinical study, BLFX was administered to 22 patients with gynecological infection. The clinical responses were good in 19 cases, fair in 2 cases and poor in 1 case, showing a total efficacy rate of 86.4%. No critical side effects were observed in any cases.

These results indicated that BLFX was a promising aid in obstetric and gynecological infections, including chlamydial infections.