耳鼻咽喉科領域におけるbalofloxacinの基礎的・臨床的検討

新川 敦・木村栄成・出井教雄・三宅浩郷・坂井 真
東海大学医学部耳鼻咽喉科教室*

〔目的〕新しく開発された経口キノロン薬balofloxacin(BLFX)を耳鼻咽喉科領域感染症に対し使用し，その有効性と安全性について検討した。また本薬の体内移行についても検討を行った。

〔対象および方法〕慢性副鼻腔炎，慢性中耳炎，扁桃炎等の手術施行18例を対象に，術前に本薬200mgを経口投与し投与後約2～8時間の血漿中および組織中濃度を測定した。

臨床的検討は中耳炎23例(急性5例，慢性の急性増悪18例)，副鼻腔炎6例(急性2例，慢性の急性増悪4例)，扁桃炎12例，咽喉頭炎1例，急性外耳炎2例の計44例について行った。本薬の投与は1回100～200mgを1日1～3回(1日量100～400mg)，4～21日間経口投与した。

〔結果〕血漿中への移行の検討でBLFX投与1.72～8.13時間後にND～0.83μg/mlを示した。また，中耳組織内濃度は同時間にND～2.55μg/gに達した。副鼻腔組織においては0.04～2.26μg/gを示し，扁桃組織においては0.08μg/gを示し，いずれも血漿中濃度より高い組織移行を示した。

臨床的検討は，耳鼻咽喉科領域感染症44例を集積して行った。そのうち3例を除外(来院せず1例，副作用による中止1例，投与日数不足1例)し，41例について臨床効果の判定を行った。有効率でみると，中耳炎77.3%(17/22)，外耳炎が2例中2例，副鼻腔炎は6例中5例が有効以上であり，扁桃炎90.0%(9/10例)，咽喉頭炎が1例中1例が有効，全41例では34例が有効以上であり，82.9%の有効率であった。細菌学的にはグラム陽性菌29株中28株，グラム陰性菌10株中5株が消失し，全体の菌消失率は85.0%(34/40)であった。

副作用は44例中1例に下痢，1例に嘔吐が認められた。また臨床検査値異常は投与前後で検討された21例中1例も認められなかった。

〔結論〕以上の成績から，BLFXは耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Key words：ニューキノロン，balofloxacin, 安全性，体内移行

Balofloxacin(BLFX)は中外製薬株式会社で合成された新規なキノロン系経口抗菌薬である。本薬はグラム陽性菌，グラム陰性菌，嫌気性菌に対し，広範囲な抗菌スペクトルを有し，強い抗菌力を示す薬剤であるとされている。特に*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*を中心としたグラム陽性菌には強い抗菌力を有しており，耳鼻咽喉科領域の慢性感染症に対してのみならず，上気道の急性感染症にも有効性が期待される薬剤である。またその毒性は，一般薬理試験の結果から，安全性は高く，第一世代のニューキノロン系薬剤で問題となる中枢神経作用は比較的弱く，安全性の比較的高い薬剤であるとされている[1]。今回我々はBLFXに関して耳鼻咽喉科領域における若干の基礎的，臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象：耳鼻咽喉科領域で手術を施行した18例について，BLFX投与後の血清中濃度および組織内濃度を測定した。

2. 投与方法，材料採取法

手術前30分にBLFXの200mgを内服させ，手術によって摘出した組織を検査対象とした。同時に血液を採取し併せて血漿中濃度を検討した。採取した血液は直ちに血漿を分離し，組織は周辺に付着した血液を生食水で軽く洗浄してそれぞれ－80℃で凍結保存して一括測定に備えた。

3. 測定法

BLFXの濃度測定については，三菱化学ビーシーエル(MBC)において，HPLC法にて測定した。

4. 成績

耳鼻咽喉科領域の組織はTable 1に示すように，中耳肉芽10例，上顎洞粘膜6例，中鼻道粘膜1例，扁桃1例の計18例19検体で検討した。

*〒259-11 神奈川県伊勢原市望星台

測定結果はその組織，採取時間が種々であるため一括してTable 1に示した。組織移行の検討で，血漿中濃度はND(微量により測定不能)から0.83μg/ml(N=17)(平均0.45μg/ml)であったのに対し，各組織の濃度は中耳肉芽ND～2.55μg/g(N=11)，上顎洞粘膜0.04～2.26μg/g(N=6, 但し症例6の測定値13.75μg/gはスミルノフの棄却検定で棄却した)，中鼻道粘膜1.06，扁桃0.08μg/gといずれも血中濃度に比較し高い組織内濃度(対血中濃度比で0.59倍～5倍の濃度)を示した。

各組織における血漿中濃度と組織移行を時系列表示したものがFig. 1である。いずれにおいても血漿中濃度より高い組織内移行が得られ，長時間の高い組織内濃度を有していた。

Ⅱ. 臨 床 成 績

1. 対象

平成4年7月から平成6年3月までに耳鼻咽喉科外来を受診した耳鼻咽喉科感染症44例について，BLFXの100～200mgを1日1回～3回経口投与し(1日計100～400mg)，その臨床効果および副作用について検討した。またBLFX投与前後には細菌学的検査，血液一般検査，肝機能検査，尿検査を可能な限り実施し，これらに対しての影響の有無についても検討した。また臨床効果に影響を与える消炎鎮痛剤，ステロイド剤を含めて，併用薬は全く使用しなかった。なお試験開始に先立ち，被験者になることについての同意を患者または家族から得た。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は，中耳炎，副鼻腔炎，扁桃炎については日本化学療法学会耳鼻咽喉科領域感染症臨床効果判定基準案に従い，中耳炎においては耳痛，鼓膜(鼓室)発赤，中耳分泌物量，中耳分泌物性状の自他覚症状を評価項目とした。副鼻腔炎においては，自覚症状として，鼻

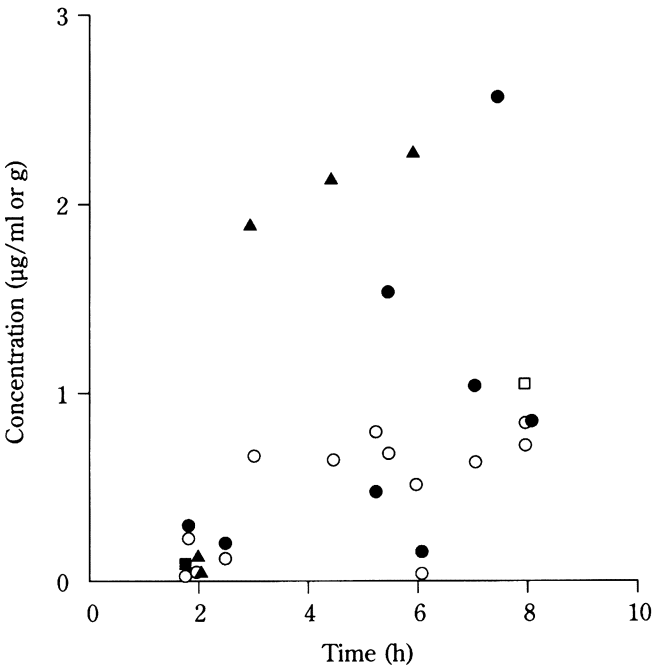

Fig. 1. Plasma and tissue concentrations of balofloxacin after administration of 200 mg.

Table 1. Plasma and tissue concentrations balofloxacin after administration of 200 mg

No.	Sex	Age (yr)	BW (kg)	Time (h)	Plasma (μg/ml)	Tissue (μg/g)			
						middle ear mucosa	maxillary sinus mucosa	concha nasalis media	tonsil
1	F	55	55	1.72	ND	ND			
2	F	76	76	1.83	0.22	0.29			
3	F	63	51	2.50	0.12	0.20			
4	M	40	58	3.00	ND	ND			
5	F	43	58	3.25	ND	ND			
6	F	43	57	5.25	0.79	0.47			
7	F	43	51	6.08	0.03	0.15			
8	F	26	45	5.50	0.68	1.53			
9	F	64	46	7.07	0.63	1.03			
10	F	58	47	7.50		2.55			
10	F	58	47	8.00	0.83				
10	F	58	47	8.13		0.84			
1	M	64	69	2.00	0.04		0.13		
2	M	54	67	2.08	ND		0.04		
3	M	18	55	3.00	0.66		1.88		
4	F	57	57	4.50	0.64		2.12		
5	F	26	45	6.00	0.51		2.26		
6	M	45	60	6.00			13.75		
1	M	32	52	8.00	0.71			1.06	
1	F	46	61	1.75	0.03				0.08

BW: body weight　ND: not detected

漏，後鼻漏，鼻閉，頭痛を，他覚所見として鼻粘膜の発赤・腫脹，鼻汁量，鼻汁性状，後鼻漏量，X線検査所見を評価項目とした。扁桃炎・扁桃周囲炎・扁桃周囲膿瘍については咽頭痛，嚥下時痛の自覚症状と発赤，腫脹，膿苔(膿栓)の他覚所見を評価項目とし，他の疾患においては主治医の判断に任せた。細菌学的には投与開始前，投与後に標本を病巣から分離し，TCSポーターまたはシードスワブ1号にて三菱化学ビーシーエルへ送付し，細菌の分離，同定及びMIC測定を一括して行った。各施設においても細菌の分離，同定を行うこととした。また自覚症状，他覚所見の消失したものについては投与後の細菌検査は行わないこととした。

細菌学的効果の判定は，投与前に菌の分離を試み，検出した起炎菌の消長により，消失，一部消失，菌交代，不変，不明の5段階で判定した。

これらの臨床所見の推移と分離菌の消長などを総合的に勘案して主治医の判断により，著効，有効，やや有効，無効，判定不能の5段階で判定した。

また，投与中は，臨床症状を詳細に観察し，投与前後に血液一般検査，肝機能検査，腎機能検査，尿検査等を行い，これらに対しての本薬の影響の有無についても検討した。

3. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症44例について本薬の臨床評価を検討した。そのうち臨床効果については2回目以降来院しなかった1例，副作用による中止1例，投与日数不足の1例計3例を除外した41例で臨床効果を検討し，副作用は経過が追えなかった1例を除いた43例で，臨床検査値異常は薬剤投与前後で検査が行われた21例で検討した。

その症例の内訳はTable 2, 3に示したごとくであり，中耳炎23例，外耳炎2例，副鼻腔炎6例，扁桃炎12例，咽喉頭炎1例であった。

以下にその疾患別に臨床成績を詳述する。

1) 急性中耳炎(症例 1～5)

本疾患5例に対し1日200mgの4～11日間投与を行った。Table 2に示す如く，全例において耳漏の完全停止，耳内の発赤，鼓室内粘膜腫脹の改善をみた。細菌学的には*Pseudomonas aeruginosa*による急性中耳炎症例1においてMICが1.56μg/mlと有効性が期待できる菌種で，11日間と比較的長期の使用により有効性が得られた症例が注目される。

2) 慢性中耳炎急性増悪(症例 6～23)

慢性的に耳漏が持続する症例の起炎菌は通常*S. aureus*と*P. aeruginosa*がその70％を占めるとされている[2]，今回検討した18例もこの2つの起炎菌が検出されたものが13例(72.2％)と圧倒的に多いことが示されている。本薬を1日量100mg～400mgを投与し，臨床的には副作用で中止した1例を除いた17例において5例が著効，7例で有効，2例がやや有効，3例が無効を示し，有効率は70.6％であった。細菌学的には9例で検出された*S. aureus*のMICは0.10～3.13μg/mlであり，これらは全て消菌されており，基礎的な組織移行性に合致した臨床効果が得られた。一方*P. aeruginosa*は5例で検出されていたが，そのMICは3.13μg/mlが2例，6.25, 12.5μg/mlがそれぞれ1例と悪く，臨床的にも消菌することはできなかった。1例ではそのMICが測定できない*P. aeruginosa*であったが，臨床的に消菌され，有効と判断できた症例もあった。

3) 急性外耳炎(症例24～25)

2例の外耳炎に対し本薬1回200mg1日1回投与が行われた。症例24は発症から2週間が経過している，他院からの紹介患者であった。*P. aeruginosa*(MIC 6.25μg/ml)が検出されていたが，投与後4日目には自覚症状としての耳閉感が軽減し，耳漏の減少をみたことから2週間の

Table 2-1. Clinical summary of balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Surgical prosedure	Treatment			Isolated organism		Bacterio-logical effect	Clinical efficacy	Adverse effects
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)	species	MIC (μg/ml): 10^6			
1	36	F	acute otitis media	—	200 × 1	11	2200	*P. aeruginosa*	1.56	eradicated	good	—
								—				
2	22	M	acute otitis media	incision	100 × 2	7	1400	*S. pneumoniae*	—	eradicated	good	—
								—				
3	45	M	acute otitis media	incision	100 × 2	4	800	*S. pneumoniae*	—	eradicated	good	—
								—				
4	30	F	acute otitis media	incision	100 × 2	4	800	*S. epidermidis*	0.10	eradicated	good	—
								—				
5	25	M	acute otitis media	incision	100 × 2	9	1800	*S. epidermidis*	0.20	eradicated	good	—
								—				

Table 2-2. Clinical summary of balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Surgical prosedure	Treatment			Isolated organism		Bacterio-logical effect	Clinical efficacy	Adverse effects
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)	species	MIC (μg/ml): 10^6			
6	68	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 2	1	200	—		unknown	unknown	vomiturition vomiting
								—				
7	68	M	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 2	11	2200	*P. aeruginosa*	3.13	persisted	poor	—
								P. aeruginosa	—			
8	64	M	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 2	14	2800	*S. epidermidis* *Corynebacterium* α-*Streptococcus*	0.10 0.20 0.39	eradicated	good	—
								—				
9	38	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	200 × 1	21	4200	*P. aeruginosa*	—	eradicated	good	—
								—				
10	42	M	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	200 × 1	6	1200	*X. maltophilia*	—	persisted	poor	—
								X. maltophilia	—			
11	50	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	200 × 1	5	1000	*S. aureus*	0.20	eradicated	good	—
								—				
12	59	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	200 × 1	4	800	*S. aureus*	3.13	eradicated	good	—
								—				
13	56	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	200 × 1	6	1200	—		unknown	excellent	—
								—				
14	25	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 2	4	800	CNS	3.13	eradicated	excellent	—
								—				
15	59	M	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 1	8	800	*S. aureus*	0.10	eradicated	good	—
								—				
16	44	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	200 × 2	8	3200	*P. aeruginosa*	12.5	persisted	poor	—
								P. aeruginosa	—			
17	60	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 3	7	2100	NFR *S. aureus*	0.10 0.10	eradicated	excellent	—
								—				
18	59	M	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 3	8	2400	*S. aureus*	0.39	eradicated	good	—
								—				
19	63	M	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	200 × 2	7	2800	*S. aureus*	0.10	eradicated	good	—
								—				
20	31	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 2	4	800	*S. aureus*	0.20	eradicated	excellent	—
								—				
21	50	F	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	200 × 2	7	2800	*S. aureus*	0.20	eradicated	excellent	—
								—				
22	44	M	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 2	10	2000	*P. aeruginosa* *S. aureus*	6.25 0.05	partially eradicated	fair	—
								P. aeruginosa	—			
23	55	M	chr. otitis media (acute exacerbation)	—	100 × 2	7	1400	*P. aeruginosa*	3.13	persisted	fair	—
								P. aeruginosa	—			
24	27	F	acute otitis externa	—	200 × 1	14	2800	*P. aeruginosa*	6.25	eradicated	good	—
								—				

CNS: coagulase-negative staphylococci　NFR: non fermentative rod

Table 2-3. Clinical summary of balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Surgical prosedure	Treatment			Isolated organism		Bacterio-logical effect	Clinical efficacy	Adverse effects
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)	species	MIC (μg/ml): 10^6			
25	76	F	acute otitis externa	—	200 × 1	7	1400	CNS —	0.10	eradicated	excellent	—
26	27	M	acute paranasal sinusitis	paracentesis	100 × 2	13	2600	CNS —	—	eradicated	excellent	—
27	40	M	acute paranasal sinusitis	paracentesis	200 × 1	14	2800	*Peptostreptococcus* sp. —	—	eradicated	excellent	—
28	43	F	chr. paranasal sinusitis (acute exacerbation)	—	200 × 1	7	1400	*Corynebacterium* sp. —	—	eradicated	excellent	—
29	20	M	chr. paranasal sinusitis (acute exacerbation)	—	200 × 1	14	2800	*S. aureus* —	—	eradicated	excellent	—
30	26	M	chr. paranasal sinusitis (acute exacerbation)	—	200 × 1	12	2400	— —		unknown	fair	—
31	20	M	chr. paranasal sinusitis (acute exacerbation)	—	200 × 1	14	2800	— —		unknown	excellent	—
32	31	M	acute tonsillitis	—	200 × 1	1	200	— —		unknown	unknown	
33	65	F	acute tonsillitis	—	100 × 2	7	1400	— —		unknown	unknown	—
34	23	M	acute tonsillitis	—	200 × 1	7	1400	*S. aureus* —	0.05	eradicated	good	—
35	39	M	acute tonsillitis	—	200 × 1	4	800	*H. influenzae* —	—	eradicated	good	—
36	42	F	acute tonsillitis	—	200 × 2	7	2800	*S. aureus* —	—	eradicated	good	—
37	20	F	acute tonsillitis	—	200 × 2	14	5600	*S. pyogenes* —	0.20	eradicated	good	—
38	32	M	acute tonsillitis	—	100 × 2	6	1200	— —		unknown	excellent	diarrhea
39	33	M	acute tonsillitis	—	100 × 1	6	600	Group C *Streptococcus* —	—	eradicated	excellent	—
40	38	M	acute tonsillitis	—	200 × 2	10	4000	— —		unknown	fair	—
41	25	M	acute tonsillitis	—	200 × 1	4	800	*S. agalactiae* —	0.39	eradicated	excellent	—
42	21	M	acute tonsillitis	—	200 × 1	6	1200	*S. aureus* —	0.10	eradicated	good	—
43	27	M	acute tonsillitis	—	200 × 2	4	1600	*β-Streptococcus* —	0.10	eradicated	good	—
44	23	M	acute pharyngitis	—	100 × 2	7	1400	*S. pyogenes* *S. pyogenes*	0.39 —	persisted	good	—

CNS: coagulase-negative staphylococci

投与を行い，自他覚症状の完全消失をみ，有効と判定した。もう1例はCNSが検出された中等症の急性外耳炎症例であったが，本薬の1週間投与で自他覚症状の完全消失をみたもので著効と判定した。CNSは今回の検討では中耳炎の1例とともに2例で検出されているが，いずれも消菌されていた。

4)　慢性副鼻腔炎急性増悪症(症例26～31)

副鼻腔炎に対しての6例はいずれも7日間以上2週間までの投与であり，1日200mgの投与で5例で著効，1例がやや有効と判定した。この著効の5例では鼻漏，鼻閉，後鼻漏等の臨床症状が著明に改善し，他覚的にも発赤，腫脹，膿性鼻汁が消失し著効と判定した。細菌学的には中鼻道からの培養のため常在菌が多く，起因菌を検討できた症例が少なかった。

5)　急性陰窩性扁桃炎(症例32～43)

12例の急性陰窩性扁桃炎に対し本薬100mg～400mgの投与を行った。1例が投与日数不足(正味2日間)，1例が2回目以降来院せずで臨床効果が判定できず，臨床効果が判定できたものは10例であった。臨床効果の判定できた10例中著効2例，有効7例，やや有効1例で有効率は90.0%とキノロン系薬剤では非常に優れた成績が得られた。細菌学的にも*Streptococcus pyogenes*のMICが0.20 μg/ml, *Streptococcus agalactiae* 0.39μg/mlなど，連鎖球菌でのMICが良いことが目についた。また*S. aureus*においても2株でそれぞれ0.10, 0.05μg/mlと優れた細菌効果を示した。

6)　急性咽喉頭炎(症例44)

1例の本疾患にてBLFXの投与を試み，有効症例であった。100mg1日2回投与において7日間で咽頭痛，嚥下時痛は完全消失したが，他覚的に咽頭の発赤が残存し，有効と判定した。検出菌は*S. pyogenes*であり，そのMICは0.39μg/mlであったが，菌の消失には至らなかった。

以上の臨床成績をまとめると，Table 3の通りとなり，中耳炎全体で22例中17例で有効率77.3%，外耳炎が2例中2例が有効，副鼻腔炎が6例中5例が有効以上，扁桃炎が10例中9例が有効以上で有効率は90.0%，咽喉頭炎が1例中1例が有効と非常に優れた成績が得られ，全体では薬効評価判定可能症例41例中著効13例，有効21例の有効率82.9%という良好な結果が得られた。

細菌学的効果でみるとTable 4の通りであり，グラム陽性菌では*S. aureus*での消菌率が13株中13株の100%の消菌率であるほか，*S. pneumoniae*でも2例中2例が消菌されており，グラム陽性菌全体で29株中28株の96.6%の消菌率を示した。グラム陰性菌では*Haemophilus influenzae*は1株しか検出されなかったが消菌されていた。*P. aeruginosa*は7株中3株が消菌できた。グラム陰性菌全体では10株中5株50.0%の消菌率が得られた。全体的には，40株中34株が消菌され，消菌率は85.0%と優れた成績が得られた。

追跡調査ができなかった症例1例を除いて経過の観察し得た43例について，副作用がみられた症例は症例番号6の68歳の女性症例の1例で，本薬以外の薬剤の服用がなく，本薬100mg投与後必ず嘔吐があり，3回服用したが3回とも嘔吐し，4回目以降は服用しなかったところ嘔吐が無かった症例であり，薬剤との明らかな関係ありと判断した。症例38は1回100mg1日2回投与で行ったところ，投与2日目に薬剤投与10時間位して下痢が生じた症例である。症状が軽度であることから，患者はBLFXの服薬を続けた。3日目に来院し，止痢剤の服用を希望したため併用投与したが，その後の下痢は消失した。その他にはふらつきをふくめた中枢神経系の副作用は認めなかった。

また臨床検査値異常はBLFXの投与前後で検討できた症例は21例であり，これらにおいては投与前後における検査値異常変動は認めなかった。

Ⅲ．考　　案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症の特徴は，急性上気道感染における分離菌と慢性病態における分離菌とは非常に異なるのが特徴であり，急性疾患では*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*などの連鎖球菌系および*H. influenzae*等が主体となるのに対し，慢性感染症においては*S. aureus*, *P. aeruginosa*が感染の主たる起炎菌となることが一般的で

Table 3.　Summary of clinical efficacy of balofloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute otitis media	5		5			5/5
Chronic otitis media acute exacerbation	17	5	7	2	3	12/17 (70.6)
Acute otitis externa	2	1	1			2/2
Acute paranasal sunusitis	2	2				2/2
Chronic paranasal sunusitis acute exacerbation	4	3		1		3/4
Acute tonsillitis	10	2	7	1		9/10 (90.0)
Acute pharyngitis	1		1			1/1
Total	41	13	21	4	3	34/41 (82.9)

ある[2]。従って，感染症の病態に応じた抗菌薬の使用が必要となり，従来の考えから行くと，成人における第一選択薬は急性耳鼻咽喉科感染症に対してはペニシリン剤，またはセフェム剤，慢性感染症および慢性感染症の急性増悪病態に対してはニューキノロン系薬剤といった使い分けが行われているものと考えられる。

ニューキノロン系薬剤は，*S. aureus*とともにグラム陰性菌に対し強い抗菌スペクトルをもち，特にセフェム系薬剤の適応外菌種である*P. aeruginosa*に対しても，抗菌力を有することで，現在耳鼻咽喉科領域の慢性感染症に対し広く使われてはいるが，従来の(第一世代の)ニューキノロン薬は*S. pneumoniae, S. pyogenes*等の連鎖球菌系に対して抗菌力が弱くこれらが起炎菌の主体である急性上気道感染症の第一選択薬とは成りえなかったのが現状と考えられる[3~5]。

今回検討したBLFXはその特徴としてグラム陽性菌，特に*S. pneumoniae, S. aureus*への抗菌力が強く，また病原性嫌気性菌にも強い抗菌力を有する薬剤であるとされている。今回の臨床的検討では，その基礎的データ[1]並びに*in vitro*の成績を踏まえて，耳鼻咽喉科領域の急性疾患に20例と多く使用した。急性疾患における臨床成績は19例が有効以上であり有効率は95.0%と非常に良好な成績が得られている。急性感染症で検出された*S. pneumoniae, H. influenzae*等に対してもほとんどが消菌されていたことを考えると，本薬はキノロン系薬剤のなかでも，グラム陽性球菌に強い効果を有することが実証できたものと考えられる。

一方慢性疾患においては21例中15例71.4%と比較的高い有効率を示しており，本薬の特徴である幅広い抗菌スペクトルを反映しているものと考えれる。とくに慢性中耳炎の分離菌として最も多い，また耳鼻咽喉科領域の慢性感染症で最も重要な*S. aureus*においては，Table 5に示したように非常に良好な成績が得られ，他のキノロン薬とのMICの比較においてciprofloxacinで1管，ofloxacin, norfloxacinに対しては3管程度優れたMICを持つことが判明している。一方*P. aeruginosa*においては7株中3株が消菌されているが，消失した*P. aeruginosa*のMICは1.56μg/mlであったのに対し，存続した*P. aeruginosa*のMICは3.13あるいは6.25μg/ml以上でありBLFXの有効性がやや期待できない菌株であったことが分かっている。従って，*P. aeruginosa*感染においては，本薬の用量の増量，またこういったキノロン耐性の*P. aeruginosa*感染が明確な慢性中耳炎病態においてはキノロン薬の局所用薬剤の投与(点耳等)により，50μg/ml程度の局所濃度を作りだす治療法がよいと考えられる。

BLFXの安全性については，基礎実験において中枢作用が比較的少なく，また非ステロイド系抗炎症剤またはテオフィリンとの併用による痙攣誘発作用は認められないとのデータが出されている。中枢神経作用を有するその理由の一つにこのニューキノロン系薬剤は，組織への薬剤移行性が良いことが挙げられる。今回の基礎的検討では血清から組織内への移行は，Table 1, Fig. 1に示したように血中濃度より高い組織移行性を示している。しかし本薬の高い安全性から，今回は他剤との併用はできなかったものの，単剤投与において中枢神経系のめまい，不眠等の副作用は1例も認められなかった。1例におい

Table 4. Bacteriological efficacy of balofloxacin against various bacteria

Organism		No. of strains	Bacteriological effect		Eradication rate (%)
			Eradicated	Persisted	
Aerobe Gram (+)	*S. aureus*	13	13		13/13 (100)
	S. epidermidis	3	3		3/3
	CNS	3	3		3/3
	S. pneumoniae	2	2		2/2
	S. pyogenes	2	1	1	1/2
	S. agalactiae	1	1		1/1
	α-Streptococcus	1	1		1/1
	β-Streptococcus	1	1		1/1
	Group C *Streptococcus*	1	1		1/1
	Corynebacterium sp.	2	2		2/2
	sub-total	29	28	1	28/29 (96.6)
Aerobe Gram (−)	*P. aeruginosa*	7	3	4	3/7
	X. maltophilia	1		1	0/1
	H. influenzae	1	1		1/1
	NFR	1	1		1/1
	sub-total	10	5	5	5/10 (50.0)
Anaerobe	*Peptostreptococcus* sp.	1	1		1/1
Total		40	34	6	34/40 (85.0)

CNS: coagulase-negative staphylococci NFR: non fermentative rod

Table 5. Susceptibility of clinically isolated *Staphylococcus aureus* to balofloxacin and other quinolones

Organism	Drug	MIC (μg/ml)													MIC_{90} (μg/ml)
		≦0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
S. aureus N=11	balofloxacin		2	4	3	1			1							0.39
	ofloxacin					4	4	1	1			1				1.56
	norfloxacin					2	1	5	1		1			1		12.5
	ciprofloxacin			1	2	5	1		1				1			3.13

て嘔吐が，また他の1例で下痢と2例での消化器系の副作用が認められた。

臨床検査値の異常も1例も認められず，以上の結果を総合するとBLFXは耳鼻咽喉科領域の急性，慢性の感染症において高い有用性があるものと考えられた。

文　献

1) 熊澤淨一，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) 新川　敦：耳鼻咽喉科領域感染症における耳科用液について。東京都耳鼻会報 83: 33～38，1993

3) 新川　敦，三宅浩郷：耳鼻咽喉科領域感染症に対するBAYo 9867の使用経験。Chemotherapy 34 (S-5): 1544～1550, 1986

4) 新川　敦，田村嘉之，清水浩二，小川　裕，三宅浩郷：耳鼻咽喉科領域におけるT-3262の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-9): 1360～1368, 1988

5) 新川　敦，三宅浩郷　他：耳鼻咽喉科領域におけるNY-198の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-2): 1289～1295, 1988

Basic and clinical studies on balofloxacin in otorhinolaryngological infections

Atsushi Shinkawa, Hideshige Kimura, Norio Idei, Hirosato Miyake and Makoto Sakai

Department of Otorhinolaryngology School of Medicine, Tokai University

Boseidai, Isehara City 259-11, Japan

Basic and clinical studies were performed on balofloxacin (BLFX), a new quinolone antimicrobial agent, in otorhinolaryngological infections.

In the basic study, the serum and tissue (sinus mucosa in 10, maxillary mucosa in 6, endonasal mucosa in one and tonsil in one) concentrations of BLFX were measured after the oral administration of 200 mg to 18 patients who had undergone otorhinolaryngological operations. The concentration of BLFX in serum, middle ear mucosa, maxillary sinus mucosa, endonasal mucosa and tonsil, were ND～0.83 μg/ml, ND～2.55 μg/g, ND～2.26 μg/g, 1.06 μg/g and 0.08 μg/g, respectively.

In the clinical study, a total of 44 patients with otorhinolaryngological infections, comprising acute purulent otitis media, chronic purulent otitis media acute exacerbation, acute otitis externa, chronic paranasal sinusitis acute exacerbation, acute tonsillitis and acute pharyngitis, were administered BLFX.

Clinical efficacy was excellent in 13, good in 21, fair in 4 and poor in 3, an efficacy rate of 82.9%, excluding 3 unknown cases.

Bacteriologically, 40 strains were isolated, and a high eradication rate of 85.0% was achieved: 96.6% for gram-positive and 50.0% for gram-negative bacteria.

Adverse effects, diarrhea and vomiting, were observed in two patients, but no abnormal laboratory findings were noted.