

呼吸器感染症に対する balofloxacin の臨床的検討

山口悦郎・川上義和

北海道大学医学部第一内科*

ニューキノロン系合成抗菌薬 balofloxacin (BLFX) の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を臨床的に検討した。急性気管支炎3例、感染を伴う気管支拡張症1例、慢性呼吸器疾患の二次感染1例に対し、BLFXを1回100mgないし200mg、1日2回、7~14日間投与した。臨床効果は有効2例、やや有効2例、無効1例であった。「やや有効」と判定された2例は *Staphylococcus aureus* と *Streptococcus pneumoniae* の混合感染症例と起炎菌不明症例であり、また「無効」症例も起炎菌が不明であった。

副作用は軽度の腹満と中等度の下痢の2例がみられたが、いずれも処置なしで投与を継続できた。一方、臨床検査値異常変動は1例もみられなかった。更に症例を重ねて検討する必要があるが、BLFXは呼吸器感染症の治療に有用な薬剤の一つになる可能性が示唆された。

Key words : ニューキノロン, balofloxacin, 呼吸器感染症

Balofloxacin (BLFX: 開発コードQ-35) は中外製薬株式会社で創製し、同社および日本チバガイギー株式会社により共同開発中のニューキノロン系合成抗菌薬である。

本剤は、グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い菌種に抗菌力を有し、かつ強い殺菌作用を発揮する¹⁻³⁾。特に、グラム陽性球菌や偏性嫌気性菌⁴⁾の他、*Mycoplasma pneumoniae*⁵⁾や *Chlamydia trachomatis*⁶⁾などの特殊な病原微生物に対しても優れた抗菌力を示す。

安全性の面でも、単回・反復経口投与毒性試験等、各種毒性試験ならびに健常成人男子を対象とする臨床第I相試験において、問題の少ない事が示唆されている^{7, 8)}。特に光毒性やテオフィリンまたはフェンブフェン併用時の痙攣誘発は観察されていない。

今回われわれは、呼吸器感染症患者5例に本剤を投与し、有効性と安全性について検討したので報告する。

対象は、平成4年12月から平成5年4月まで北海道大学医学部第一内科を受診し、臨床症状および臨床検査により呼吸器感染症と診断され、本試験参加についての説明を受け、参加に同意した5例(男性4例、女性1例、年齢は29歳~73歳、平均56.4歳)である。疾患内訳は急性気管支炎3例、感染を伴う気管支拡張症1例、慢性呼吸器疾患(気管支喘息)の二次感染1例であった。感染症状はいずれも軽症で全員外来治療であった。基礎疾患・合併症としては、脂肪肝、気管支喘息がみられた。

BLFXの投与方法は1回100~200mgを1日2回毎食後経口投与した。投与量は200mg/日が3例、400mg/日が2例で、投与期間は7日間から14日間であった。

臨床効果の判定は、自他覚症状(咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、ラ音、脱水症状、チアノーゼ)のほか、白血球数、

CRP、血沈、胸部レ線像などの臨床検査、喀痰量および性状などを参考にして総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に判定した。

細菌学的効果の判定は、起炎菌と推定される検出菌の推移により、消失、減少または部分消失、不変、菌交代、判定不能の5段階に判定した。

安全性に関しては、投与開始から終了まで自他覚的副作用の有無を観察し、また、臨床検査所見の推移をもとに判定した。

有用性については臨床効果および安全性をあわせて考慮し、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の5段階で判定した。

対象症例の臨床成績をTable 1に示した。臨床効果は急性気管支炎で有効1例、やや有効2例、感染を伴う気管支拡張症では無効、慢性呼吸器疾患の二次感染(基礎疾患: 気管支喘息)を有する例については有効であった。

細菌学的効果については、1例で起炎菌が分離され、*Streptococcus pneumoniae*と *Staphylococcus aureus*の混合感染であり、前者については消失したが、後者については存続し「部分消失」と判定した。他の症例については「判定不能」とした。

症例1の急性気管支炎例では、合併症に脂肪肝(軽症)があり、起炎菌は検出されなかったが、BLFX 400mg/日を11日間投与した。患者より喀痰の色・量が改善したとの報告があり、白血球数も減少したが、咳嗽、喀痰が残ったため「やや有効」と判定した。

症例5については、起炎菌は *S. pneumoniae*と *S. aureus*と推定され、BLFX 200mg/日を14日間投与したところ、喀痰がやや減少し、呼吸苦が楽になり、白血球数も減少

*〒060 札幌市北区北14条西5

Table 1. Clinical results of balofloxacin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Complication or underlying disease	Isolated organism	Dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (mg)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	64	M	acute bronchitis	fatty liver	NF	200 × 2	11	3800	fair	unknown	—
2	67	M	acute bronchitis	—	NF	200 × 2	8	3200	good	unknown	—
3	49	M	bronchiectasis	bronchiectasis	<i>P. stutzeri</i>	100 × 2	7	1300	poor	unknown	flatulence
4	29	F	chronic respiratory disease with infection	bronchial asthma	NF	100 × 2	7	1200	good	unknown	—
5	73	M	acute bronchitis	—	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	100 × 2	14	2800	fair	partially eradicated	diarrhea

NF: normal flora

Table 2. Laboratory findings in patients treated with balofloxacin

Case no.		RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	PLTS (× 10 ⁴ /mm ³)	EOS (%)	ESR (mm/1 h)	CRP	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	515	15.9	47.3	13000	35.4	—	8	0.88	39	54	288	11	0.7
	A	492	15.4	45.4	9600	35.1	0	—	0.84	56	73	270	14	0.7
2	B	442	12.9	39.2	7300	18.5	1	12	0.24	30	13	162	16	0.6
	A	460	13.7	40.5	6600	23.2	1	8	0.24	30	15	173	24	0.6
3	B	567	14.4	43.7	5300	28.4	3	4	—	20	11	193	15	0.8
	A	525	13.8	39.8	6800	27.0	7	—	0.24	22	12	172	16	0.9
4	B	423	12.8	37.8	6600	32.1	12	—	0.24	10	10	171	12	0.5
	A	418	12.7	37.9	4900	27.6	15	—	0.24	14	11	178	15	0.5
5	B	465	15.7	45.3	8300	25.5	0	—	0.24	17	11	166	18	1.1
	A	425	13.7	41.1	4900	20.5	1	2	—	21	14	135	14	0.9

B: before administration

A: after administration

したが、やはり咳嗽、喀痰が消失しなかったためやや有効と判定した。細菌学的には、*S. pneumoniae*は消失したが、*S. aureus*は消失しなかったため、「部分消失」と判定した。

「無効」と判定した症例3は、基礎疾患として気管支拡張症(軽症)があり、急性増悪を来した症例であり、起炎菌は不明であった。BLFX 200mg/日を7日間投与したが、咳嗽、喀痰の減少がみられなかった。

安全性の面においては、副作用は、軽度の腹満と中等度の下痢の2例がみられたが、臨床検査値異常変動は1例もみられなかった(Table 2)。

「腹満」が発現した症例は「無効」と判定された気管支拡張症の症例であった。BLFX投与2日後に発現したが、軽度であったため、特に処置はせず投与を継続した。発現6日後には消失していた。以前にも、ユナシン内服にて下痢の既往があり、今回も類した副作用と考えた。

「下痢」が発現したのは、前記の基礎疾患・合併症がなかった症例5であった。BLFX投与8日後に発現した。水様であり中等症と考えられたが、本人が来院しなかったため結果的に処置できず、試験薬の投与は継続されたま

ま、下痢自体は5日後に自然消失した。以上、いずれも処置なしで、投与を継続することができた。

少数例の検討であり、更に症例を重ねる必要があるが、起炎菌が推定できた、軽症～中等症の呼吸器感染症について、外来で投与できる有用なニューキノロン薬剤のひとつになる可能性が示唆された。

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) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 3) Iwasaki H, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Q-35, a novel fluoroquinolone. *Chemotherapy* 41: 100~112, 1995
- 4) 田中香お里, 加藤直樹, 加藤はる, 渡邊邦友, 上野一恵: ニューキノロン系抗菌薬balofloxacinの嫌気性菌に対する抗菌力. 日化療会誌 43 (S-5)

- : 27~33, 1995
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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 II. 反復経口投与。日化療会誌 43 (S-5): 141~159, 1995

A study of the clinical effects of balofloxacin on respiratory infectious diseases

Etsuro Yamaguchi and Yoshikazu Kawakami

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University
Nishi 5, Kita 14-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

The efficacy and safety of a new quinolone synthetic antimicrobial drug, balofloxacin (BLFX), for respiratory infectious diseases were clinically investigated. BLFX was administered at a dose of 100 or 200 mg twice a day for 7~14 days to 3 patients with acute bronchitis, 1 with bronchiectasis and 1 with chronic respiratory disease with infection. Clinical efficacy was good in 2, fair in 2, and poor in 1. One of the two patients in whom clinical efficacy was evaluated as being fair had mixed infection with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, and the pyogenic bacterium was unknown in the other patient. The pyogenic bacterium was also unknown in the patient with poor efficacy.

Mild abdominal flatulence and moderate diarrhea were observed as side effects in one patient each, but the administration could be continued without any treatment. No abnormal changes in clinical laboratory test values were observed in any of the patients. The drug should be investigated in more patients, but the present results suggest that BLFX is useful for the treatment of respiratory infectious diseases.