

呼吸器感染症に対するbalofloxacinの臨床的検討

本田泰人・阿部庄作
札幌医科大学第三内科*

五十嵐知文
市立釧路総合病院呼吸器科

井上祐二
旭川赤十字病院呼吸器科

今井純生・渡辺英明
市立函館病院呼吸器科

呼吸器感染症患者16名を対象に、新規経口用キノロン薬balofloxacin (BLFX)の臨床的有用性について検討した。疾患の内訳は、肺炎10例、マイコプラズマ肺炎4例、慢性気管支炎1例、咽頭炎1例で、BLFX1回100mgまたは200mgを1日1回から3回、3～15日間経口投与した。その結果、臨床効果は判定不能1例を除き、著効5例、有効10例で、有効率は100%であった。副作用は、薬剤アレルギーの既往を有する患者2名に薬疹がみられたが、症状は中等度および軽度で、投薬中止により速やかに消失した。

臨床検査値異常はGPT、 γ -GTPあるいはGPTのみ一過性の上昇が各1例に発現した。

Key words : balofloxacin, キノロン薬, 呼吸器感染症

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、同社および日本チバガイギー社で共同開発された新規経口用キノロン薬である。本剤は幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性球菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジアに対し強い抗菌力を有する¹⁻³⁾。また、既知のキノロン薬で問題となっていた他剤(theophylline, NSAIDs)併用時の痙攣誘発や光線過敏症についても改善されている⁴⁻⁷⁾。

今回、呼吸器感染症患者を対象にBLFXの臨床的有用性について検討したので報告する。

1992年9月～1993年3月にかけて札幌医科大学およびその関連病院内科を受診した主に軽症ないし中等症の呼吸器感染症患者で、治験参加に同意した16名(男性3名、女性13名)を対象とした(Table 1)。入院3例、外来13例で、年齢は20～73歳(平均45.4歳)であった。疾患の内訳は肺炎10例、マイコプラズマ肺炎4例、慢性気管支炎1例、咽頭炎1例であった。

BLFX 1錠当たり100mgを含有するフィルムコート錠は、中外製薬株式会社より提供された。本剤は1回100mgまたは200mgを1日1回から3回、3～15日間投与した。

臨床効果は、臨床症状、臨床検査値、胸部X線所見、

喀痰量、喀痰の性状、菌の消長などをもとに、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)および無効(poor)の4段階で判定した。細菌学的効果は、本剤投与前後に喀痰を採取し、菌検査の結果をもとに、消失(eradicated)、減少または部分消失(decreased)、不変(unchanged)、菌交代(replaced)、判定不能(unknown)の5段階で判定した。

副作用および臨床検査値異常変動の有無は、日本化学療法学会副作用判定基準を参考にし⁸⁾、自覚症状ならびに末梢血、尿、血液生化学的検査結果より判定した。

Table 1に登録症例の一覧表を示す。このうち慢性気管支炎の1例は1回投与後、薬疹が発現し、投与を中止したため、薬効評価の対象から除外した。残る15症例の臨床効果は、著効5例、有効10例で、有効率は100%であった。疾患別では肺炎10例に対して著効4例、有効6例、マイコプラズマ肺炎に対して著効1例、有効3例、咽頭炎1例は有効であった。

喀痰培養により菌は4症例から4株が分離された。Staphylococcus aureus 1株、 α -streptococcus 1株、Peptostreptococcus anaerobius 1株、Haemophilus influenzae 1株であり、細菌学的効果としてはS. aureusの消失が確認されたが、残り3株は未実施のため不明であった。

副作用は肺炎の41歳女性(case no. 7)に100mg錠1日2回投与中、3日後に軽度の薬疹が発現した。症状は軽度で、投与中止とともに消失した。慢性気管支炎の49歳

女性(case no. 15)では、100mg錠1回の服用で薬疹が出現した。ソルコーテフ100mg静注し、以後の服用を中止したところ症状は消失した。この2例はいずれも抗菌薬

Table 1. Clinical results of balofloxacin treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease and complication)	Daily dose and duration (mg × times × days)	Isolated organisms	Fever	Sputum	Cough	WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	66 M	pneumonia	(100 × 2 × 7)	ND ↓ NT	37.4 ↓ 36.4	P(2+) ↓ -	+ ↓ -	15870 ↓ 7240	23.4 ↓ 28.1	10.1 ↓ 1.8	excellent	unknown	-
2	73 F	pneumonia	(100 × 2 × 14)	ND ↓ NT	37.4 ↓ 36.2	P(2+) ↓ -	2+ ↓ -	7250 ↓ 6530	28 ↓ 20	0.4 ↓ 0.2	excellent	unknown	-
3	23 M	pneumonia	(200 × 2 × 8)	<i>S. aureus</i> ↓ NF	37.0 ↓ 36.5	PM(2+) ↓ -	2+ ↓ +	10700 ↓ 6900	14 ↓ 11	20.4 ↓ 0.4	excellent	eradicated	GPT(21-27-45-40) γ-GTP(44-75-101-67)
4	69 F	pneumonia	(100 × 2 × 15)	NF ↓ NT	37.6 ↓ 36.4	M(+) ↓ -	+ ↓ -	4290 ↓ -	62 ↓ -	1.2 ↓ -	good	unknown	-
5	43 F	pneumonia	(100 × 2 × 15)	<i>α-streptococcus</i> ↓ NT	37.8 ↓ -	PM(2+) ↓ -	+ ↓ -	5290 ↓ 4400	43 ↓ 26	5.7 ↓ 0.3	good	unknown	-
6	39 F	pneumonia	(100 × 2 × 14)	NT ↓ NT	37.2 ↓ -	PM(3+) ↓ -	2+ ↓ -	5290 ↓ -	58.0 ↓ -	3.5 ↓ -	good	unknown	-
7	41 F	pneumonia	(100 × 2 × 3)	NT ↓ NT	36.4 ↓ 36.0	PM(+) ↓ -	+ ↓ +	8370 ↓ 9540	↓ ↓ -	1.2 ↓ 0.3	good	unknown	drug eruption
8	55 F	pneumonia	(100 × 2 × 14)	<i>H. influenzae</i> ↓ NT	36.8 ↓ 36.4	P(2+) ↓ M(+)	+ ↓ -	7590 ↓ -	70 ↓ -	3.3 ↓ -	good	unknown	-
9	39 F	pneumonia	(200 × 2 × 12)	NT ↓ NT	37.5 ↓ 36.3	P(3+) ↓ PM(+)	2+ ↓ -	9680 ↓ -	23 ↓ -	17.1 ↓ -	excellent	unknown	-
10	71 M	pneumonia	(200 × 2 × 14)	NT ↓ NT	38.1 ↓ 36.4	+ ↓ +	+ ↓ +	10200 ↓ 5300	60 ↓ 14	20.2 ↓ 0.2	good	unknown	-
11	20 F	mycoplasmal pneumonia	(100 × 2 × 3) (100 × 3 × 12)	NT ↓ NT	37.2 ↓ -	+ ↓ -	+ ↓ -	7050 ↓ -	39.0 ↓ -	1.8 ↓ -	good	unknown	-
12	35 F	mycoplasmal pneumonia	(100 × 3 × 14)	NT ↓ NT	36.8 ↓ 35.8	PM(2+) ↓ M(+)	2+ ↓ +	6920 ↓ 5480	63 ↓ 10	2.6 ↓ 0.3	good	unknown	-
13	41 F	mycoplasmal pneumonia	(100 × 3 × 14)	NT ↓ NT	36.8 ↓ 35.0	PM(+) ↓ -	2+ ↓ -	5980 ↓ -	↓ ↓ -	11.6 ↓ -	excellent	unknown	-
14	38 F	mycoplasmal pneumonia	(100 × 3 × 11)	NF ↓ NT	35.8 ↓ 36.4	- ↓ -	+ ↓ -	4820 ↓ 3390	97 ↓ 19	2.2 ↓ <0.2	good	unknown	GPT(21-17-81-79-49)
15	49 F	chronic bronchitis	(100 × 1 × 1)	<i>P. anaerobius</i> ↓ NT	37.0 ↓ -	PM(3+) ↓ -	+ ↓ -	8400 ↓ -	32 ↓ -	0.3 ↓ -	unknown	unknown	drug eruption
16	24 F	pharyngitis	(100 × 2 × 4)	NT ↓ NT	38.4 ↓ -	M(+) ↓ -	↓ ↓ -	11110 ↓ -	35 ↓ -	11.5 ↓ -	good	unknown	-

ND: not detected NT: not tested NF: normal flora P: purulent M: mucoid PM: purulent and mucoid

Table 2. Laboratory findings before and after treatment of balofloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	B	433	14.1	15870	0.9	38	17	100	17.0	0.8
	A	438	14.3	7240	6.6	42	29	98	19.0	0.9
2	B	437	12.6	7250	4.1	35	41	67	13.0	0.9
	A	422	11.8	6530	3.5	20	22	62	17.0	0.9
3	B	477	14.9	10700	2.0	19	21	157	7.0	0.9
	A	460	14.3	6900	9.0	27	45	163	9.0	0.8
4	B	369	12.2	4290	0.8	26	14	161	18.0	0.6
	A									
5	B	418	12.8	5290	0.9	23	16	223	16.4	0.7
	A	424	13.0	4400	4.4	29	23	223	16.0	0.8
6	B	374	10.9	5290	0.8	20	19	140	8.8	0.5
	A									
7	B	434	13.7	8370	0.5	16	13	225	12.8	0.7
	A	451	14.1	9540	1.1	13	10	205	9.7	0.7
8	B	414	12.5	7590	2.9	56	64	391	12.0	0.7
	A									
9	B	518	16.8	9680	1.2	34	38	177	25.7	0.8
	A									
10	B	456	14.3	10200	2.0	18	8	132	13.0	0.8
	A	360	12.5	5300	3.0	22	12	134	11.0	0.8
11	B	461	13.4	7050	2.6	26	12	140	5.7	0.6
	A									
12	B	396	12.2	6920	1.6	18	20	234	7.8	0.6
	A	411	12.9	5480	1.1	20	27	206	9.0	0.7
13	B	376	11.9	5980	0.8	30	18			
	A					30	39			
14	B	427	12.6	4820	3.1	17	21	232	9.5	0.7
	A	445	12.7	3390	4.8	40	79	197	12.5	0.8
15	B	419	12.8	8400	2.3	15	11	98	16.0	0.6
	A									
16	B	414	11.6	11110	2.7	21	21	154	12.4	0.6
	A									

B: before treatment A: after treatment

にアレルギーの既往を有する患者であった。臨床検査値の異常変動はGPT(21→45)・ γ -GTP(44→101)の上昇(case no. 3)とGPT(21→79)の単独上昇(case no. 14)が見られたが、いずれの異常値も、投与終了とともに正常値に復した(Table 2)。

本剤は臨床効果に優れることから、呼吸器感染症に対して有用性の高い新規経口用キノロン薬と考えられた。また、安全性評価では「薬疹」の2症例を除き「安全である」と判定され、他に重篤な副作用は見られなかった。

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) 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) 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

Clinical effects of balofloxacin on respiratory tract infections

Yasuhito Honda and Shosaku Abe

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine
Minami-1, Nishi-16, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Tomofumi Igarashi

Department of Respiratory Diseases, Municipal Kushiro General Hospital

Yuji Inoue

Department of Respiratory Diseases, Asahikawa Red-Cross Hospital

Sumio Imai and Hideaki Watanabe

Department of Respiratory Diseases, Hakodate Municipal Hospital

The clinical usefulness of a newly developed oral quinolone, balofloxacin (BLFX), was investigated in 16 patients with respiratory tract infections. The patients consisted of 10 with pneumonia, 4 with mycoplasma pneumonia, 1 with chronic bronchitis, and 1 with pharyngitis. BLFX was orally administered at a dose of 100 mg or 200 mg, one to three times a day, for 3~15 days.

The clinical efficacy was rated as excellent in 5, effective in 10, and was non-evaluable in one, for an efficacy rate of 100%. Drug eruption was observed in 2 patients with a past history of drug allergy. The symptom was moderate or mild, respectively, and disappeared rapidly after discontinuation of administration. Temporary elevations of GPT, γ -GTP and GPT were observed in 2 patients.