

Balofloxacinの呼吸器感染症に対する臨床的検討

林 泉¹⁾・桜井雅紀¹⁾・一木昌郎¹⁾・塩谷譲司²⁾癌研究会附属病院内科^{1)*}，臨床検査部²⁾

呼吸器感染症14例(慢性気管支炎5例，気管支拡張症の感染4例，中葉・舌葉症候群の二次感染2例，気管支喘息の二次感染2例，肺化膿症1例)に対するbalofloxacinの治療成績を報告する。細菌学的には5株中3株が消失し，*Pseudomonas aeruginosa*の1株は不変，他の1株は不明であった。臨床的には著効3例，有効9例，判定不能1例，除外1例であった。副作用は認められず，臨床検査値異常として2例に好酸球の軽度上昇が見られた。

Key words : balofloxacin, 呼吸器感染症, 経口用新キノロン

Balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社で開発された経口用ニューキノロン薬である。キノリン環8位にメトキシ基を導入することにより光線照射に安定性を増し，7位への3-メチルアミノピペリジン基の導入はグラム陽性菌への抗菌力を増強した¹⁾。抗菌力はグラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に広いスペクトルを示すが，特にMRSA, 肺炎球菌，クラミジア，マイコプラズマに対して優れた抗菌力を有する²⁻⁵⁾。

本剤の血中半減期は7～8時間とやや長く，排泄は尿路を通して行われる。各種の組織移行はよく，喀痰へもよく移行し，長時間留まるとされる¹⁾。

平成4年1月から10月までの間に当院(癌研究会附属病院)内科外来を受診した28～78歳までの男性5例，女性9例，計14例の呼吸器感染症に，本人の同意のもとに投与し，薬効評価を行った。

疾患の内訳は慢性気管支炎5例，気管支拡張症＋感染4例，中葉・舌葉症候群の二次感染2例，気管支喘息の二次感染2例，肺化膿症1例である。

BLFX 100mg×2/日を8例に，200mg×2/日を6例に投与し，投与期間は4日間1例，7日間7例，8日間1例，14日間5例であった。すべて食後に経口投与した。

本剤による治療開始前に喀痰より得られた起炎菌と考えられる菌は*Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*各1株，計5株であった。*P. aeruginosa*は不変であり，*M. (B.) catarrhalis*による感染症の78歳男性はその後入院しなかったため評価不能であったが，他の3株は治療により消失した(Table 1, 2)。

臨床効果は自・他覚症状，検査所見の推移および細菌学的効果をもとに，次の5段階で判定とした。

Table 1-1. Clinical summary of balofloxacin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Daily dose and duration (mg × times × days)	Isolated organism	Clinical finding			Effect		Side effects
						fever (°C)	cough	sputum	clinical	bacteriological	
1	41	M	lung abscess	200 × 2 × 14	NF	39.6	++	++ (P)	excellent	unknown	eosino. ↑
			hepatosis		NF	↓ 36.4	↓ -	↓ -			
2	78	M	chronic bronchitis	100 × 2 × 7	NF	38.0	++	## (P)	good	unknown	(—)
			lung cancer		NF	↓ 36.5	↓ -	↓ +(M)			
3	58	F	chronic bronchitis	100 × 2 × 8	NF	37.4	++	++ (P)	excellent	unknown	(—)
			gastric ulcer		NF	↓ 36.4	↓ -	↓ -			
4	55	F	chronic bronchitis	100 × 2 × 7	NF	38.0	+	++(PM)	good	unknown	(—)
			lingular syndrome hypertension		NF	↓ 36.5	↓ -	↓ -			
5	47	F	chronic bronchitis	100 × 2 × 14	<i>S. marcescens</i>	37.3	++	++ (P)	good	eradicated	eosino. ↑
			—		↓ (—)	↓ 36.4	↓ -	↓ -			

NF: normal flora P: purulent M: mucous

Table 1-2. Clinical summary of balofloxacin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Daily dose and duration (mg × times × days)	Isolated organism	Clinical finding			Effect		Side effects
			underlying disease and complication			fever (°C)	cough	sputum	clinical	bacteriological	
6	28	M	chronic bronchitis	200 × 2 × 7	NF ↓ NF	39.2	ND	ND	good	unknown	(—)
			bronchial asthma			↓ 36.6	↓ ND	↓ ND			
7	78	M	bronchiectasis + infection	200 × 2 × 4	<i>M. (B). catarrhalis</i> ↓ ND	38.4	++	++ (P)	not evaluable	unknown	(—)
			bronchiectasis			↓ 36.7	↓ +	↓ ++ (PM)			
8	36	F	bronchiectasis + infection	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> ↓ (—)	37.6	++	++ (P)	good	eradicated	(—)
			bronchiectasis			↓ 36.5	↓ —	↓ + (M)			
9	58	F	bronchiectasis + infection	100 × 2 × 14	NF ↓ NF	38.2	++	++ (P)	good	unknown	(—)
			bronchiectasis, iron deficiency anemia			↓ 36.4	↓ —	↓ —			
10	64	F	bronchiectasis + infection	100 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	37.5	++	++ (P)	good	persisted	(—)
			bronchiectasis rheumatism, anemia			↓ 36.4	↓ —	↓ + (PM)			
11	68	M	bronchial asthma + infection	100 × 2 × 7	NF ↓ NF	37.5	++	++ (P)	good	unknown	(—)
			bronchial asthma			↓ 36.4	↓ —	↓ + (M)			
12	56	F	bronchial asthma + infection	200 × 2 × 7	NF ↓ NF	38.0	++	++ (P)	not evaluable	unknown	(—)
			bronchial asthma			↓ 37.4	↓ +	↓ ++ (P)			
13	42	F	middle lobe-lingular syndrome + infection	100 × 2 × 14	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	37.3	++	++ (P)	good	eradicated	(—)
			middle lobe-lingular syndrom			↓ 36.4	↓ —	↓ —			
14	69	F	middle lobe-lingular syndrome + infection	200 × 2 × 7	NF ↓ <i>P. fluorescens</i>	38.0	++	++ (P)	excellent	unknown	(—)
			middle lobe-lingular syndrome, chronic tuberculosis			↓ 36.4	↓ —	↓ —			

NF: normal flora ND: not done P: purulent M: mucous

Table 2. Bacteriological effect of balofloxacin

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	
<i>H. influenzae</i>	1	1			
<i>S. marcescens</i>	1	1			

1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 判定不能
14例中1例は来院せず, また他の1例は抗酸菌が検出されたため効果判定から除外した。残る12例の臨床効果は著効3例, 有効9例であった(有効率100%, Table 1, 3)。

副作用および臨床検査所見の推移をもとに日本化学療法学会「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」⁶⁾を参考にして次の分類で安全性を判定した。

1. 安全である 2. ほぼ安全 3. やや問題がある 4. 問

題がある 5. 判定不能

13例中臨床上の副作用は認められなかった。また, 臨床検査値異常変動は, 好酸球の軽度上昇(0→7%, 1→6%)が2例にみられた。これらは投与後正常に戻った。安全である11例, ほぼ安全2例と判定された。判定不能1例であった(Table 4)。

臨床効果および安全性をあわせて考慮し, 本剤の有用性を次の分類で判定した。

1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用性なし

Table 3. Clinical efficacy of balofloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect					Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	not evaluable	
Lung abscess	1	1					
Chronic bronchitis	5	1	4				
Bronchiectasis + infection	4		3			1	
Bronchial asthma + infection	2		1			1	
Middle lobe-lingular syndrome + infection	2	1	1				
Total	14	3	9			2	100

* (excellent + good)/(total - not evaluable)

Table 4. Laboratory findings in patients before and after administration of balofloxacin

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR [60 min]	CRP	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1 B	465	11500	15.3	1	28.6		22.6	35	87	381	15	0.7
1 A	461	11300	15.1	6	40.0		1.0	28	60	219	15	0.7
2 B	413	6700	14.5	0	21.1	5	2.3	48	25	192	19	0.9
2 A	410	5300	14.1	0	20.5	2	0.2	44	21	188	18	0.6
3 B	418	10300	12.9	1	28.5	7	0.6	17	16	189	15	0.5
3 A	403	10100	12.7	2	27.9	3	0.1	16	12	174	16	0.6
4 B	461	5700	13.7	1	26.4		0.1	13	6	161	9	0.6
4 A	455	5200	13.5	8	26.5		0.1	14	6	162	14	0.6
5 B	460	5400	13.7	0	16.2	14	0.5	16	14	149	16	0.5
5 A	432	7500	13.0	7	21.9	14	0.1	14	10	145	11	0.5
6 B	524	11500	15.4	8	32.9		0.2	31	74	297	15	0.8
6 A	514	12000	15.0	9	27.7		0.1	26	57	276	7	0.9
7 B	438	9300	14.4	1	30.0	19	1.0	15	13	174	14	0.8
8 B	345	4800	10.8	3	31.0	8	0.1	11	8	118	12	0.5
8 A	375	4600	11.5	4	35.6	8	0.1	13	10	116	12	0.7
9 B	351	5800	10.1	1	21.2		0.1	13	6	185	11	0.5
9 A	361	4000	10.3	1	21.3		0.1	15	6	185	7	0.6
10 B	372	3700	8.6	0	56.8	78	2.5	17	10	213	20	0.4
10 A	352	4200	7.7	0	52.8	58	0.6	16	8	204	20	0.4
11 B	450	4100	15.3	7	28.9	2	0.1	21	19	112	19	0.7
11 A	450	4100	14.7	1	24.8	3	0.1	22	19	116	27	1.0
12 B	415	9900	13.2	8	28.5	60	1.6	17	8	170	11	0.7
12 A	429	7800	13.4	7	25.2	66	6.4	20	8	163	13	0.7
13 B	430	4300	12.2	2	21.0	9	0.1	17	18	155	15	0.6
13 A	436	4000	12.3	1	20.3	4	0.1	16	15	136	19	0.7
14 B	398	7800	11.5	0	35.4	22	0.3	16	11	206	15	0.6
14 A	363	5000	10.4	1	30.9	14	0.1	16	10	169	15	0.5

B: before A: after

5. 判定不能

12例中極めて有用2例，有用10例であった。判定不能2例であった。

以上，我々の検討では，本剤の有効性，安全性は高いものであったが，平成6年6月10日の日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムの成績でも内科系における有効率は316/357(88.5%)と高いものであった。また，安全性において我々は2例の好酸球軽度上昇を経験したが，全体では1430例のうち消化器症状を中心に4.6%に副作用が見られているのみで，臨床検査値の変動も1106例のうち58例と少ないものと評価されている。

本剤の総合評価として，有用性の高いニューキノロン薬であると評価する。

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) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

Izumi Hayashi¹⁾, Masanori Sakurai¹⁾, Masao Ichiki¹⁾ and Joji Shiotani²⁾

Department of Internal Medicine¹⁾ and Clinical Laboratory²⁾, Cancer Institute Hospital,

Japanese Foundation for Cancer Research

1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170, Japan

The results of treating respiratory tract infections with balofloxacin in 14 patients (consisting of 5 with chronic bronchitis, 4 with infection to bronchiectasis, 2 with secondary infection to middle lobe and folia linguae syndrome, 2 with secondary infection to bronchial asthma, and 1 with lung abscess) are reported herein. Bacteriologically, 3 of 5 strains were eradicated, one *Pseudomonas aeruginosa* strain was unchanged, and the one remaining strain was not identified. The clinical efficacy was rated excellent in 3, good in 9, and non-evaluable in 1. One case was excluded. No side effects were observed, though the eosinophil count was slightly elevated in 2 patients.