

経口用キノロン薬 balofloxacinの呼吸器感染症に対する臨床的検討

和田光一・塚田弘樹・川島 崇・星野重幸・岩田文英・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科*

経口用キノロン薬 balofloxacin の呼吸器感染症に対する臨床的有用性について検討した。対象は肺炎5例、マイコプラズマ肺炎2例、感染を伴った気管支拡張症4例、感染を合併した陳旧性肺結核2例、気管支喘息1例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例、慢性気管支炎の急性増悪2例、急性気管支炎1例の計18例であった。このうち1例は1回服用後、以降の服用をしなかったため全ての評価項目より除外した。残る17例に本剤100mgまたは200mgを1日1回または2回経口投与したところ臨床効果は著効1例、有効16例であった。

起炎菌は11例からグラム陽性菌5株、グラム陰性菌10株の計15株が分離された。そのうち10株が本剤治療により除菌された。本剤によると思われる副作用、臨床検査値異常変動は認められなかった。

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

Balofloxacin (BLFX, 治験略号Q-35)は、中外製薬株式会社で創製され、日本チバガイギー株式会社と共同で開発された新規経口用キノロン薬である。グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌まで幅広い病原細菌に有効で、特にグラム陰性球菌や *Chlamydia*, *Mycoplasma* などに強い抗菌活性を示す。経口吸収に優れ比較的高い血中濃度を維持する。7~8時間の血中半減期を経て、未変化体のまま主に尿中へ排泄される¹⁾。化学構造的に光線照射に対して安定で、光毒性のような副作用は発現していない²⁾。また、他剤併用による痙攣誘発もみられていない³⁾。比較的安全性の高い新規キノロン薬と考えられる。今回、呼吸器感染症患者を対象に、検討したので報告する。

対象は、1992年1月より1993年1月までに新潟大学医学部附属病院および関連施設を受診した呼吸器感染症患者で、治験参加に同意した男性9名、女性9名であった (Table 1)。年齢は20歳から84歳に分布した。

疾患の内訳は、肺炎5例、マイコプラズマ肺炎2例、感染を伴った気管支拡張症4例、感染を合併した陳旧性肺結核2例、気管支喘息1例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例、慢性気管支炎の急性増悪2例、急性気管支炎1例で、軽症11例、中等症7例であった。

BLFXは1日100~400mg(分1または分2)を3~15日間食後に服用した。

有効性の評価は、起炎菌の明かな症例では、細菌の消失の有無と症状の改善度を基に判定した。副作用、臨床検査値異常変動については日本化学療法学会副作用判定

基準検討委員会報告の「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」⁴⁾を参考にして行った。

Table 1に症例一覧を示した。肺炎1例(case no. 4)は患者の申し出により、1回のみ服用であったので、全ての臨床評価から除外した。その他の疾患はいずれも著効または有効であった (Table 2)。起炎菌は12症例から、グラム陽性菌5株、グラム陰性菌11株が分離された。そのうち3例は2~3菌種の混合感染であった (Table 1)。但し、case no. 14では治療後の菌検査が実施されなかったため、*Enterobacter aerogenes* に対する除菌効果は明確ではなかった。残る15株中10株がBLFX治療によって除菌された (Table 3)。

細菌学的効果としては、消失6例、減少または部分消失2例、不変3例であった。本剤によると思われる副作用、臨床検査値異常は認められなかった (Table 4)。

以上のごとく、BLFXを18例の感染症に使用し、有効性と安全性から臨床的有用性を検討したが、有効率は100%と良好な成績が得られた。症例8, 9, 16, 17, 18は起炎菌は完全には消失しなかったが、炎症所見は明らかに改善していたので臨床効果は有効と判定した。細菌学的には、気管支拡張症および気管支炎に対する除菌効果が低かったが、臨床的には改善している。本剤は、グラム陰性菌のみならずグラム陽性球菌によい抗菌力を有する¹⁾。また、マイコプラズマ肺炎に対しても効果が期待できるので^{1,5)}、呼吸器感染症に有用な薬剤である。

Table 1. Clinical effect of balofloxacin to respiratory tract infection

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism*		Effect		Side effects	Remarks
			underlying disease	daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	species	count	clinical	bacteriological		
1	79	M	pneumonia	100 × 2	10	2	normal flora	—	good	unknown	—	—
			diabetes mellitus				normal flora					
2	65	F	pneumonia	100 × 2	15	3	normal flora	—	good	unknown	—	—
			—				not done					
3	32	M	pneumonia	100 × 2	7	1.4	<i>S. pneumoniae</i>	3+	excellent	eradicated	—	—
			—				—					
4	65	M	pneumonia	100 × 1	1	0.1	not done	—	unknown	unknown	—	—
			—				normal flora					
5	21	F	pneumonia	200 × 2	8	3	<i>S. pneumoniae</i>	2+	good	eradicated	—	—
			—				—					
6	33	M	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	200 × 2	10	4.8	normal flora	—	good	unknown	—	—
			—	100 × 2			—					
7	20	F	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	200 × 2	3	3.4	normal flora	—	good	unknown	—	—
			—	100 × 2			—					
8	40	F	bronchiectasis + infection	200 × 2	7	2.8	<i>H. influenzae</i>	3+	good	decreased	—	—
			kartagenar syndrome				<i>S. pneumoniae</i>					
9	38	M	bronchiectasis + infection	200 × 2	6	3.8	<i>H. influenzae</i>	3+	good	unchanged	—	—
			—	100 × 2			7					
10	79	F	bronchiectasis + infection	200 × 2	8	3.2	<i>S. aureus</i>	3+	good	eradicated	—	—
			diabetes mellitus				normal flora					
11	61	F	bronchiectasis + infection	100 × 2	8	1.6	<i>H. influenzae</i>	3+	good	eradicated	—	—
			—				<i>B. catarrhalis</i>					
12	67	M	old tuberculosis + infection	100 × 2	8	1.6	<i>H. influenzae</i>	3+	good	eradicated	—	—
			—				normal flora					
13	65	M	old tuberculosis + infection	200 × 2	7	2.8	normal flora	—	good	unknown	—	—
			—				normal flora					
14	66	F	bronchial asthma + infection	200 × 2	14	5.6	<i>E. aerogenes</i>	+	good	unknown	—	—
			—				not done					
15	64	M	diffuse panbronchiolitis	200 × 2	6	2.4	<i>H. influenzae</i>	3+	good	eradicated	—	—
			—				normal flora					
16	84	M	chronic bronchitis	200 × 2	7	2.8	<i>H. influenzae</i>	3+	good	decreased	—	—
			—				<i>B. catarrhalis</i>					
17	58	F	chronic bronchitis	100 × 2	8	1.6	<i>S. pneumoniae</i>	3+	good	unchanged	—	—
			—				<i>P. aeruginosa</i>					
18	23	F	acute bronchitis	100 × 2	7	1.4	<i>P. aeruginosa</i>	3+	good	unchanged	—	—
			—				<i>H. parahaemolyticus</i>					
							<i>H. parahaemolyticus</i>	+				

* before treatment

after treatment

Table 2. Clinical efficacy of balofloxacin

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
	excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	1	5			6/6
Bronchiectasis + infection		4			4/4
Chronic RTI + infection		5			5/5
Acute bronchitis		1			1/1
Diffuse panbronchiolitis		1			1/1
Total	1	16			17/17 (100%)

Table 3. Bacteriological efficacy of balofloxacin

Causative organisms	Bacteriological efficacy				Eradication rate (%)
	eradicated	decreased	replaced	unchanged	
<i>S. aureus</i>	1				1/1
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			2/4
<i>H. influenzae</i>	5			1	5/6
<i>H. parahaemolyticus</i>				1	0/1
<i>B. catarrhalis</i>	2				2/2
<i>P. aeruginosa</i>				1	0/1
Total	10	2		3	10/15 (66.7)

Table 4-1. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential (%)					PLT (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolyte (mEq/l)			Urine protein	Glucose		
						Eosino.	Baso.	Neutro.	Lympho.	Mono.								Na	K	Cl				
1	B																							
	A	367	13.0	38.2	6800	0.5	0.5	83	12.5	3.5	17.4	19	11	169	0.6	17	0.7						-	+
2	B	388	11.5	35.1	5700	1.5	7.5	49.5	32	6	41.7	63	116	408	0.5	13	0.5	143	5.1	105			-	-
	A	414	12.5	37.0	5800	3.0	1.5	47.0	43	3	41.1	23	30	253	0.4	15	0.5	144	4.9	106			-	-
3	B	528	15.6	49.3	10800	0	3	79	8	10	17.7	16	20	199	1.3	19.6	1.0	140.2	4.07	103.1			±	-
	A	496	14.7	46.1	5200	0	0	65	26	9	30.0	20	26	190	0.4	13.2	1.1	141.2	4.33	104.2			-	-
4	B	390	13.8	44.3	13700	0	2	51	38	9	19.3	21	19	141	1.2	20.5	1.1	137.2	3.43	100.7				
	A*	368	13.0	40.8	9200	0	10	69	13	8	20.4	24	22	260	0.5	21.9	1.0	142.1	4.40	105.3			±	-
5	B	432	11.1	33.5	3700	0	4.0	42.9	44.1	9.0	20.9	20	7	83	0.60	11.1	0.77	138	4.1	101			-	-
	A	414	10.6	32.3	5800	0	3.7	37.5	50.5	8.3	22.3	13	8	72	0.44	11.7	0.91	139	4.2	103			-	-
6	B	566	18.4	56.1	9900	0	4	75	11	10	22.3	25	36	180	0.3	13.5	1.1	140.8	4.07	100.5			+	-
	A	509	16.9	49.0	6900	0	1	49	47	3	27.2	37	52	167	0.8	18.0	1.1	140.1	3.67	104.1			-	-
7	B	438	12.7	39.0	6500	0	1	77	16	6	17.9	35	16	168	0.3	8.1	1.0	137.6	4.17	102.1				
	A	435	13.0	39.6	8100	1	1	63	27	7	37.7	25	25	218	0.3	9.9	0.9	141.3	4.68	104.8			-	-
8	B	388	10.7	32.8	5600	0	1.5	67	28.5	3	22.9	11	8	118	0.4	10	0.6						-	-
	A	378	10.4	32.0	3200	1	0	48.5	45.5	5	21.8	16	13	108	0.5	10	0.6							
9	B	490	14.4	41.7	7300	0.5	1.5	69.5	22	6.5	27.0	19	19	197	0.6	14	0.7	145	3.5	109			-	-
	A	507	14.9	43.3	6800	0	8.5	61.5	22.5	6.5	23.4	20	20	227	0.5	13	0.6	142	3.9	106			-	-
10	B	366	11.0	34.0	6800	0	0.5	62	35	2.5	25.5	18	7	79	0.5	22	0.8	145	5.6	107			-	-
	A	362	10.6	34.1	5600	1	2	45.5	48.5	3	25.8	16	5	74	0.5	20	1.0	145	5.1	109			-	-
11	B	393	11.8	27.6	5000	0.5	0.5	70	26.5	2.5	22.4	18	14	180	0.4	15	0.5	146	3.9	111			-	-
	A	390	11.7	27.2	4000	1.5	0.5	50	39	8.5	22.2	19	17	168	0.4	18	0.5	143	4.1	107			-	-

B: before A: after * after administration minocycline

Table 4-2. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential (%)					PLT (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolyte (mEq/l)			Urine protein	Glucose
						Eosino.	Baso.	Neutro.	Lympho.	Mono.								Na	K	Cl		
12	B	436	13.7	42.0	9400	0	2	72.5	23	2.5	37.0	16	16	178	0.4	15	0.8				-	-
	A	462	14.3	44.1	6100	1.5	1	63	32.5	2	23.0	18	13	160	0.5	12	0.8				-	-
13	B	455	13.3	39.6	8700	0.6	1.4	64.1	24	9.9	35.2	26	16	178	0.29	11.2	1.0	142	3.7	100	-	-
	A	417	12.3	36.3	5600	0.1	2.8	66.7	23.2	7.2	23.1	26	36	141	0.3	20.4	0.81	140	3.9	101	-	-
14	B	403	13.5	39.4	12500	0	0	74	22	4	36.0	26	15	142	0.35	10.0	0.84	136	3.5	96	-	-
	A	347	11.7	34.3	5700	0.5	4.4	46.8	40.3	8	40.7	17	9	123	0.34	3.7	0.91	137	3.7	98	-	-
15	B	411	11.9	36.4	5100	2.2	7.5	55.4	29.6	5.3	26.0	14	8	141	0.5	12	0.7				-	-
	A	416	11.9	36.5	3800	3.7	8.3	41.4	40.5	6.1	32.1	14	4	127	0.5	12	0.8				-	-
16	B	349	8.6	26.6	9900	0	0	80.5	10.5	9	4.3	10	9	137	0.3	11	0.7				-	-
	A											11	7	132	0.3	11	0.6				-	-
17	B	464	13.7	41	6000	0	4.5	49	41.5	3	24.2	22	12	111	0.4	19	0.5	143	4.4	106	-	-
	A	449	13.5	39.8	5500	0	5.5	56.5	35.5	2	17.8	25	13	113	0.4	15	0.6	143	4.6	107	-	-
18	B	467	13.4	40.2	5400	0.5	3.2	51.4	37.2	7.7		15	12	78	0.72	5.2	0.72	140	4.5	102	-	±
	A	435	12.5	37.3	5500	0	3.4	43.1	49.3	4.2	17.4	14	6	69	0.37	9.4	0.69	139	4.6	102	-	-

B: before A: after

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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 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

Studies on the clinical effects of an oral quinolone drug, balofloxacin, on respiratory infectious diseases

Kouichi Wada, Hiroki Tsukada, Takashi Kawashima, Shigeyuki Hoshino,
Fumihide Iwata and Masaaki Arakawa

Department of Internal Medicine (II), Niigata University School of Medicine

1-757 Asahimachitouri, Niigata 951, Japan

The clinical usefulness of an oral quinolone drug, balofloxacin, for respiratory infectious diseases was investigated. The subjects were 5 patients with pneumonia, 2 with mycoplasma pneumonia, 4 with bronchiectasis with infection, 2 with old pulmonary tuberculosis associated with infection, 1 with bronchial asthma, 1 with acute worsening of diffuse panbronchiolitis, 2 with acute worsening of chronic bronchitis, and 1 with acute bronchitis. One of these patients was excluded from evaluation, because the patient did not continue taking the medication after the initial administration. When BLFX was orally administered to the 17 remaining patients once or twice a day at a dose of 100 or 200 mg, clinical efficacy was excellent in 1 and effective in 16.

Five strains of gram-positive bacteria and 10 strains of gram-negative bacteria were isolated as pyogenic bacteria from 11 patients. Ten of them were eradicated by the treatment. No abnormal changes in clinical laboratory test values or side effects probably attributable to the drug were observed in any of the patients.