

呼吸器感染症に対するニューキノロン系合成抗菌薬 balofloxacin の臨床効果の検討

石岡伸一・山木戸道郎
広島大学医学部第二内科*

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臨床的有用性について検討した。急性気管支炎1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3例の計5例に対し，BLFXを1回100mgないし200mg，1日2～3回，7～14日間投与した結果，臨床効果は有効3例，やや有効2例であった。起炎菌は2例から *Haemophilus influenzae* と *Haemophilus parainfluenzae* が分離された。*H. parainfluenzae* は消失したが，*H. influenzae* は存続した。本剤によると思われる副作用や臨床検査値異常変動は全く認められなかった。

Key words : balofloxacin, new quinolone, 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合成され，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新規ニューキノロン系合成抗菌薬である。本剤はキノリン環8位にメトキシ基を導入して，光線照射に対する構造安定性を増し光線過敏症発現の可能性を減じている^{1,2)}。また，7位の3-メチルアミノピペリジン基の導入により，グラム陽性菌への抗菌力を増強している。その幅広い抗菌スペクトラムに加え，*Mycoplasma pneumoniae*³⁾ や *Chlamydia trachomatis*⁴⁾ などの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，非臨床ならびに臨床試験で，問題の少ない事が示されている。

今回われわれは，呼吸器感染症患者5例を対象に本剤の臨床効果，安全性ならびに有用性について検討したので報告する。

対象は，平成4年9月から同年12月まで広島大学医学部第二内科を受診し，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た患者で，本試験参加に同意した5例（全員43歳～72歳の女性，平均57.6歳）であった。疾患内訳は感染を伴う気管支拡張症1例，急性気管支炎1例，慢性呼吸器疾患（肺線維症2例およびリウマチ肺1例）の二次感染3例であった。重症度別では軽症1例，中等症4例で重症の患者は含まれなかった。基礎疾患として，慢性関節リウマチ3例，肺線維症2例を有した。これらの被験者にBLFX 100～200mgを1日2～3回経口投与した。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段階で判定した。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段階で判定した。安全性に関しては，投与開始から終了まで自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。臨床効果は感染を伴う気管支拡張症，急性気管支炎で有効，基礎疾患に肺線維症を有する2例については，有効1例，やや有効1例であった。慢性関節リウマチを有する症例はやや有効であった。

細菌学的効果については，2例で起炎菌が分離され，*Haemophilus parainfluenzae* 1株は消失したが，*Haemophilus influenzae* は存続した。

「やや有効」と判定された肺線維症に中等症の急性増悪を来した症例は，起炎菌は分離されなかった。BLFX 300mg/日を14日間投与したが痰量がやや減ったのみで，血沈値やCRPは改善しなかった。慢性関節リウマチを有する「やや有効」と判定した症例は，通院中に胸痛，咳，痰が増強し来院したが，起炎菌は分離されなかった。BLFX 400mg/日を7日間投与し，胸痛は改善し，痰量も減少したが，CRPは改善しなかった。

本剤によると思われる副作用，臨床検査値異常は1例も認められなかった (Table 2)。

以上，少数例ではあるが，慢性呼吸器疾患5例を対象にBLFXの臨床効果を検討し，3例で「有効」，2例で「やや有効」の成績を得た。「やや有効」の2例では起炎菌が不明で，かつ感染症状も明確でなかった。

本剤の慢性呼吸器疾患を対象とする一般臨床試験の全

Table 1. The clinical effectiveness of balofloxacin administration to the patients with respiratory tract infection

Case no.	Age (yr) Sex BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Causative* organism	Dose (mg × times × days)	BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (μg/dl)	WBC* (/mm ³)	Sputum*	Cough*	Efficacy		Adverse events
											bacterio-logical	clinical	
1	56 F	bronchiectasis with infection	ND	100 × 3 × 12 (3600 mg)	38.4	80	6.6	7800	PM+	-	unknown	good	-
	55	rheumatoid arthritis	ND		36.5	66	5.5	7600	-	-			
2	43 F	acute bronchitis	<i>H. parainfluenzae</i> (#)	200 × 3 × 11 (6600 mg)	ND	72	0.2	6700	PM+	+	eradicated	good	-
	66	rheumatoid arthritis	(-)		ND	76	0.2	4300	-	+			
3	60 F	pulmonary fibrosis with infection	NF	100 × 3 × 14 (4200 mg)	35.5	82	1.4	6200	M+	2+	unknown	fair	-
	52	pulmonary fibrosis			36.0	67	2.4	5600	M+	+			
4	57 F	chronic respiratory disease with infection	NF	200 × 2 × 7 (2800 mg)	36.2	44	4.5	7600	M+	+	unknown	fair	-
	48	rheumatoid arthritis			36.2	ND	5.8	7300	M+	-			
5	72 F	pulmonary fibrosis with infection	<i>H. influenzae</i>	200 × 2 × 11 (4400 mg)	36.5	64	1.1	7700	P+	2+	persisted	good	-
	44	pulmonary fibrosis	<i>H. influenzae</i>		36.2	44	0.5	7000	-	+			

*Before therapy ND: not done NF: normal flora PM: purulent-mucoid M: mucoid P: purulent
After therapy

Table 2. Change of laboratory findings in patients receiving balofloxacin

Case no.		RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	EOS (%)	ESR (mm/1 h)	CRP	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	386	8.7	27.6	7800	-	80	6.6	-	-	-	-	-
	A	410	9.3	28.7	7600	-	66	5.5	-	-	-	-	-
2	B	416	12.7	39.1	6700	-	72	0.2	14	18	7.7	18.8	0.8
	A	445	14.0	41.9	4300	3.0	76	0.2	13	16	8.0	18.3	0.8
3	B	379	11.9	36.8	6200	4.1	82	1.4	15	12	9.3	17.0	0.6
	A	356	10.7	34.8	5600	3.7	67	2.4	16	12	8.6	13.1	0.6
4	B	382	11.1	35.0	7600	0.5	44	4.5	13	5	7.9	15.4	0.7
	A	372	10.9	33.5	7300	1.5	-	5.8	12	5	7.5	13.9	1.0
5	B	393	12.3	37.2	7700	3.3	64	1.1	16	8	9.1	7.3	0.6
	A	393	12.1	38.2	7000	2.7	44	0.5	15	6	8.0	11.4	0.6

B: before A: after

国集計では有効率83.9% (125/149例)と、既知キノロン薬の有効率と比べて遜色ない成績が得られているので、本剤の臨床的有用性については期待できる。

また、本治験における経験も踏まえ、光毒性や他剤併用時の痙攣誘発、中枢作用などの副作用面で、既知キノロン薬より改善されているとすれば臨床上の有用性は高いと考えられる。

文 献

- 1) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T: Photostability and biological activity of
- 2) Marutani K, et al: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992
- 3) Gohara Y, Arai S, Akashi A, Kuwano K, Tseng Cheng-Chuang, Matsubara S, Matsumoto M,

fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992

2) Marutani K, et al: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992

3) 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

4) 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

Studies on the clinical effects of a new quinolone synthetic antimicrobial drug, balofloxacin, on respiratory infectious diseases

Shinichi Ishioka and Michio Yamakido

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

The clinical usefulness of a new quinolone synthetic antimicrobial drug, balofloxacin (BLFX), for respiratory infectious diseases was investigated. BLFX was administered at a dose of 100 or 200 mg twice to three times a day for 7~14 days to 1 patient with bronchiectasis with infection and 3 with infection secondary to chronic respiratory diseases. Clinical efficacy was rated effective in 3 and slightly effective in 2. *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* were isolated as the pyogenic bacteria from 2 patients. *H. parainfluenzae* was eradicated, but *H. influenzae* persisted. No side effects or abnormal changes in clinical laboratory test values probably attributable to the drug were observed in any of the patients.