

経口用キノロン薬balofloxacinの呼吸器感染症に対する臨床効果

徳永尚登・矢野敬文[#]・古賀英之[#]・市川洋一郎・大泉耕太郎

久留米大学医学部第一内科学教室*

(*現 九州医療センター呼吸器科)

新規キノロン系抗菌薬balofloxacin (BLFX)の各種呼吸器感染症に対する有効性および安全性について検討を行った。対象患者は肺炎3例、マイコプラズマ肺炎6例、クラミジア肺炎1例、異型肺炎1例、急性気管支炎1例、慢性呼吸器疾患の二次感染5例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症1例の19例であり、その臨床効果は全体で83.3%であった。

マイコプラズマ肺炎6例のうち、*Mycoplasma pneumoniae*が分離されたのは3例あったが、いずれもBLFX投与後に消失した。

副作用は1例に頭痛および動悸がみられたが、投与中止によって速やかに消失した。また、臨床検査値異常は2例にGPTの上昇がみられたが臨床的には問題はなかった。

Key words : balofloxacin, Q-35, 呼吸器感染症, マイコプラズマ肺炎

Balofloxacin (BLFX; 治験略号 Q-35)は中外製薬株式会社にて合成され、同社と日本チバガイギー株式会社で共同に開発を進めている新規のキノロン系の合成抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、初期経口キノロン薬で作用が弱かったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や肺炎球菌などのグラム陽性球菌のほか、嫌気性菌やマイコプラズマ、クラミジアに対しても強い抗菌活性を持つのが特徴である¹⁻⁴⁾。さらに他剤併用時の痙攣誘発や光毒性が発現しないとされている^{5,6)}。今回、我々は、呼吸器感染症を対象に本剤の臨床的有效性および安全性について検討したのでその成績を報告する。

対象は1992年2月～1994年1月に当科外来を受診した患者で、本治験参加に文書で同意の得られた呼吸器感染症患者19例であった。性別は男性17例、女性2例、年齢は18～69歳(平均48.6歳)であった。疾患の内訳は肺炎3例、マイコプラズマ肺炎6例、クラミジア肺炎1例、異型肺炎1例、急性気管支炎1例、慢性呼吸器疾患の二次感染5例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症1例の計19例で、感染症状はいずれも軽症から中等症であった。被験者はBLFX 1回100mgないし200mgを1回または2回、8～15日間食後に服用した。

臨床効果の判定は、体温、咳嗽、喀痰量および性状、胸部X線像、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標に、著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。細菌学的効果は起炎菌の消長により消失、減少または部分消失、不変、菌交代の4段階で判定した。また、*Mycoplasma pneumoniae*の分離、同定は久留米大学医学部細菌学教室で一括して行った。Table 1に症例の一覧を、Table 2に

疾患別臨床効果を示した。

感染症状不明確例(Case no. 15)を除く18例の臨床効果は、著効6例、有効9例、やや有効3例で、有効率は83.3%(15例/18例)であった。疾患別臨床効果は、肺炎で全て著効、マイコプラズマ肺炎6例では、著効1例、有効5例、クラミジア肺炎1例は著効であった。異型肺炎の1例(Case no. 11)は、本剤1日200mg(分2)、15日間の投与で、咳、喀痰およびCRP、血沈値などの臨床所見は改善したが、胸部X線像の湿潤影が残存したため、「やや有効」と評価した。また、急性気管支炎1例は著効、慢性気管支炎と気管支拡張症の各1例は有効であった。慢性呼吸器疾患の二次感染4例では、有効2例、やや有効2例であった。この「やや有効」2例のうち、1例は塵肺症の二次感染例(Case no. 16)で、本剤100mgを1日1回～2回、15日間投与したが、咳嗽および喀痰の消失はみたものの、胸部X線像はやや改善するにとどまった。また他の1例は陳旧性肺結核の二次感染例(Case no. 18)で、本剤100mgを1日1～2回、15日間投与し、赤沈値とX線像はやや改善したが、37℃台の微熱は残存した。

起炎菌は2例から*Haemophilus influenzae*が、また、マイコプラズマ肺炎6例のうち3例で*M. pneumoniae*が分離されたが、いずれもBLFX投与後に消失した。

副作用は気管支拡張症例1例に、本剤200mg(分2)投与中、2日目より頭痛が、5日目より動悸が出現した。8日後に投与を中止したところ、その症状は消失した。臨床検査値の異常変動は2例にGPTの軽度の上昇(11→52, 33→67)がみられたが、臨床上問題となるものではなかった。

近日、ニューキノロン系抗菌薬の出現によって中等症

Table 1-1. Summary of cases treated with balofloxacin

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose-duration (mg × times × days)	Bacteria before after	BT	Sputum*	Cough	WBC	CRP	ESR (mm/1 h)	**Anti-myc. antibody before after	Effect		Side effect Remarks	Notes
			underlying disease			before after	before after	before after	before after	before after	before after		bacterio- logical	clinical		
1	66	M	pneumonia	100 × 2 × 8	NF	37.0	P(+)	(+)	8200	4.96	51		unknown	excellent	—	
			—			36.2	(-)	(-)	4300	0.65	26					
2	60	M	pneumonia	100 × 1 × 2 100 × 2 × 13	no sputum	37.3	(-)	(-)	7600	13.6	50		unknown	excellent	—	
			—			36.3	(-)	(-)	5300	0.06	29					
3	59	M	pneumonia	100 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	36.3	P(++)	(++)	8600	12.63	19		eradicated	excellent	—	
			chronic bronchitis			35.6	M(+)	(+)	4400	0.08	6					
4	18	F	mycoplasmal pneumonia	200 × 2 × 14	<i>M. pneumoniae</i> ↓ (-)	39.6	(-)	(+)	6800	11.39	54	80	eradicated	excellent	—	
			—			36.1	(-)	(+)	7500	1.69	—	640				
5	22	M	mycoplasmal pneumonia	100 × 2 × 8	<i>M. pneumoniae</i> ↓ (-)	37.4	PM(++)	(++)	7500	4.20	59	1280	eradicated	good	GPT; 11→52→13	
			—			36.4	(-)	(+)	5100	0.43	—	2560				
6	35	M	mycoplasmal pneumonia	100 × 2 × 8	NF	37.4	PM(+)	(+)	8900	8.11	56	<40	unknown	good	—	
			—			36.6	(-)	(+)	7200	0.29	10	<40				
7	22	M	mycoplasmal pneumonia	100 × 2 × 15	<i>M. pneumoniae</i> ↓ (-)	39.3	PM(++)	(+)	7600	3.04	17	<40	eradicated	good	—	
			—			36.2	(-)	(+)	6300	0.02	3	640				
8	21	M	mycoplasmal pneumonia	100 × 2 × 11	NF	37.4	PM(++)	(++)	8700	0.01	18	<4	unknown	good	GPT; 33→48→67	
			bronchial asthma			36.3	PM(++)	(+)	6600	0.07	—	<4				
9	38	M	mycoplasmal pneumonia	100 × 2 × 8	not tested	36.8	(-)	(+)	6400	6.99	73	40	unknown	good	—	
			—			36.5	(-)	(+)	6700	0.64	—	40				
10	56	M	chlamydial pneumonia	200 × 1 × 1 200 × 2 × 12	NF	39.1	P(++)	(+)	8100	26.24	118	<4	unknown	excellent	—	
			—			36.1	(-)	(-)	4700	0.25	42	32				
11	65	M	atypical pneumonia	100 × 2 × 15	NF	37.2	PM(+)	(+)	6500	3.61	25	<40	unknown	fair	—	
			—			36.5	(-)	(+)	6700	0	7	<40				
12	19	M	acute bronchitis	100 × 1 × 6 100 × 2 × 5	no sputum	38.0	(-)	(+)	12700	8.18	4		unknown	excellent	—	
			—			36.0	(-)	(-)	7000	3.20	5					
13	60	M	chronic bronchitis	100 × 1 × 2 100 × 2 × 13	NF	36.5	M(++)	(+)	5500	0.20	17		unknown	good	—	
			—			36.0	(-)	(-)	5800	0	14					
14	69	F	bronchiectasis	100 × 1 × 3 100 × 2 × 5	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	36.6	P(++)	(++)	6800	0.45	23		eradicated	good	headache palpitation	
			old pulmonary respiration			36.4	PM(+)	(-)	6800	0	19					
15	65	M	secondary infection with chronic respiratory	100 × 1 × 2 100 × 2 × 9	no sputum	—	(-)	(+)	6700	2.54	20		unknown	unknown	—	dropout
			pneumoconiosis			—	(-)	(+)	6000	0.88	9					

NF: normal flora * Sputum: P; purulent **IHA: indirect hemagglutination PM; purulent and mucoid M; mucoid (Volume); +; <10 ml, ++; 10~20 ml, +++; >20 ml

Table 1-2. Summary of cases treated with balofloxacin

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose-duration (mg × times × days)	Bacteria before after	BT	Sputum*	Cough	WBC	CRP	ESR (mm/1 h)	**Anti-myc. antibody before	Effect		Side effect Remarks	Notes
			underlying disease			before after	before after	before after	before after	before after	before after	before after	bacterio- logical	clinical		
16	64	M	secondary infection with chronic respiratory	100 × 1 × 2 100 × 2 × 13	no sputum	36.4	M(+)	(+)	8900	0.56	64		unknown	fair	—	
			pneumoconiosis			36.0	(-)	(-)	9000	0.36	60					
17	59	M	secondary infection with chronic respiratory	100 × 1 × 8	NF	37.2	M(+)	(+)	5400	0.03	17		unknown	good	—	
			—			35.9	(-)	(-)	5000	0.01	12					
18	60	M	secondary infection with chronic respiratory	100 × 1 × 2 100 × 2 × 13	NF	37.3	PM(+)	(+)	6900	7.33	109		unknown	fair	—	
			old pulmonary tuberculosis			37.2	PM(+)	(+)	6800	6.89	77					
19	65	M	secondary infection with chronic respiratory	100 × 1 × 2 100 × 2 × 13	NF	37.0	M(+)	(+)	4300	6.18	100		unknown	good	—	
			pulmonary emphysema, postoperated lung cancer			36.3	M(+)	-	5000	2.34	65					

NF: normal flora * Sputum: P; purulent **IHA: indirect hemagglutination PM; purulent and mucoid M; mucoid (Volume); +; <10 ml, ++; 10~20 ml, #; >20 ml

Table 2. Clinical efficacy of balofloxacin classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	
Pneumonia	3	3			3/3
Mycoplasmal pneumonia	6	1	5		6/6
Chlamydial pneumonia	1	1			1/1
Atypical pneumonia	1			1	0/1
Acute bronchitis	1	1			1/1
Chronic bronchitis	1		1		1/1
Bronchiectasis	1		1		1/1
Secondary infection with chronic respiratory	4		2	2	2/4
Total	18	6	9	3	15/18 (83.3)

以下の肺炎や慢性気管支炎は重篤な基礎疾患がない限り外来での治療が可能となった。BLFXはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的であると報告されている¹⁾。特に、気道感染から分離されることの多い*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*などに対して優れた抗菌力を示している。加えて本剤は、*M. pneumoniae*や*Chlamydia*属にも有効とされている。本剤の経口吸収は良好で、高い血中濃度が持続し、喀痰へ良く移行する。

本試験で、呼吸器感染症を対象とするBLFXの臨床効

果は、有効率83.3%と比較的優れた成績が得られた。無効例はなく、特にマイコプラズマ肺炎や1例ではあるがクラミジア肺炎に対して全例で有効以上の成績が示されたことは、本剤の抗菌スペクトルの広さと優れた体内薬物動態を反映しているものと思われる。効果が不十分であったのは、陳旧性肺結核や塵肺症を基礎疾患に持つ二次感染症例であったが、これは経口用抗菌薬の限界であるかもしれない。

副作用としては、1例に頭痛および動悸、2例にGPTの上昇がみられたが、重篤な症状を来したものはなく、安全性面でも問題はないと推測される。

以上の成績より、BLFXは軽症および中等症の呼吸器感染症に対して高い臨床効果を示し、安全性にも問題なく有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) 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
- 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
- 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) 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

Clinical efficacy of balofloxacin, a new quinolone derivative, on respiratory tract infections

Naoto Tokunaga, Takafumi Yano[#], Hideyuki Koga[#], Yoichiro Ichikawa and Kotaro Oizumi

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

([#] Present: Respiratory Division of Kyushu National Medical Center)

67 Asahi-machi, Kurume 830, Japan

We evaluated the therapeutic efficacy and safety of balofloxacin (BLFX), a new quinolone derivative, in the treatment of respiratory tract infections.

Nineteen patients, 3 with bacterial pneumonia, 6 with mycoplasmal pneumonia, 1 with chlamydial pneumonia, 1 with atypical pneumonia, 1 with acute bronchitis, 5 with acute infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases, 1 with chronic bronchitis and 1 with pulmonary infection secondary to bronchiectasis, were treated with BLFX. Doses, given once or twice a day, ranged from 100 mg to 200 mg. The treatment period varied from 8 to 15 days.

Clinical responses were excellent in 6 patients, good in 9 and fair in 3, for an overall efficacy rate of 83.3% (15/18). Two strains of *Haemophilus influenzae* and 3 of *Mycoplasma pneumoniae* were eradicated by the treatment. A patient experienced headache on the 2nd day and palpitation on the 5th day of treatment, and the drug was withdrawn on the 7th day. The symptoms disappeared completely soon after its withdrawal. Transient, mild elevation of sGPT was observed in 2 patients.