

外科領域感染症に対する balofloxacin の臨床的検討

小野成夫・田中豊治・竹中能文・吉野肇一

東京歯科大学外科学講座*

外科領域感染症の26症例を対象に balofloxacin (BLFX) の臨床効果について検討した。感染症の内訳は癰8例、感染性粉瘤10例、瘰癧2例、皮下膿瘍2例、創傷・熱傷等の二次感染2例および肛門周囲膿瘍、乳腺炎の各1例であった。BLFXの1回量200mgを1日2回、5～7日経口投与した。その結果、有効性評価対象の25症例全てが著効または有効と判定され、有効率は100%であった。起炎菌はグラム陽性球菌を主に34菌株が分離されたが、本薬投与により全て除菌され、高度耐性のMRSAや *Pseudomonas aeruginosa* も除菌された。副作用として1例に全身の一過性の蕁麻疹が発現したが、本薬を中止したのみで、特別な処置をすることなく翌日には消失した。他の自他覚的副作用および臨床検査値異常変動は認められなかった。以上の成績より、BLFXは外科領域感染症に対して安全で有用な新規経口キノロン薬であると考えられた。

Key words : balofloxacin, キノロン系合成抗菌薬, 外科領域, 臨床治験

Balofloxacin (BLFX, 治験略号Q-35) は中外製薬株式会社研究所で創製され、日本チバガイギー社と共同で臨床開発された経口用キノロン薬で、キノロン環8位にメトキシ基を導入した新しい化学構造を有している。グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌活性も強い^{1,2)}。服用後の腸管吸収が良好で、血中濃度は比較的高く、かつ長く持続し、そのほとんどは未変化体のまま尿中へ排泄される³⁾。皮膚組織³⁾や汗⁴⁾にもよく移行する。

今回、主に体表の外科領域感染症を対象とし、本薬の有効性、安全性ならびに有用性について臨床的に検討したので報告する。

平成4年9月より平成6年3月までに当科を受診した外科領域感染症の患者で、治験実施の同意を得た18歳から66歳までの男性17例および女性9例であった。疾患の内訳は癰8例、感染性粉瘤10例、瘰癧2例、皮下膿瘍2例、外傷・熱傷の二次感染2例および肛門周囲膿瘍、乳腺炎各1例であった。感染症状はいずれも軽度～中等度で、

重度は含まれなかった。BLFXは1回量200mgを1日2回、5～7日間食後に投与した。

細菌学的検討は、感染巣より採取された検体を直ちにシードチューブ[®]に入れ、速やかに好気性並びに嫌気性培養を行った。

臨床効果の判定は、外科的処置の有無にかかわらず、本薬投与後3日以内に感染症に関する自他覚的症状、所見の改善がみられたものを著効 (Excellent)、同症状、所見の改善に4日以上7日以内を要したものを有効 (Good)、8日以上要したものをやや有効 (Fair)、本薬投与にもかかわらず不変または増悪したものを無効 (Poor) とした。

副作用の検討に関しては、アレルギー性反応、胃腸障害、不眠、眩暈などの神経障害の有無を問診し判定した。また、臨床検査値異常の有無の検討は、投与前後の末梢血、血清GOT、GPT、ALP、BUN、血清クレアチニン、尿所見などの変動より検討した。

Table 1に全26症例の背景と治験成績を一括して示した。このうち、腎部癰の44歳男性 (Case No. 4) は

Table 1-1. Clinical efficacy of balofloxacin

Case no.	Age & Sex	Diagnosis	Balofloxacin treatment		Organisms isolated (Before → After)	Efficacy		Adverse event
			mg × times × days	Total dose (mg)		Bacteriological	Clinical	
1	58M	furuncle (right buttock)	200 × 2 × 5	2000	CNS <i>Corynebacterium</i> sp. → (-)	eradicated	good	(-)
2	65F	furuncle (abdomen)	200 × 2 × 5	2000	<i>Corynebacterium</i> sp. → (-)	eradicated	good	(-)
3	26M	furuncle (buttock)	200 × 2 × 5	2000	not tested	unknown	good	(-)
4	44M	furuncle (left buttock)	200 × 1 × 1	200	not tested	unknown	unknown	rash

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 1-2. Clinical efficacy of balofloxacin

Case no.	Age & Sex	Diagnosis	Balofloxacin treatment		Organisms isolated (Before → After)	Efficacy		Adverse event
			mg × times × days	Total dose (mg)		Bacteriological	Clinical	
5	29M	furuncle (buttock)	200 × 2 × 7	2800	CNS → (—)	eradicated	excellent	(—)
6	43M	furuncle (left buttock)	200 × 2 × 7	2800	<i>S. aureus</i> → (—)	eradicated	good	(—)
7	62M	furuncle (back)	200 × 2 × 7	2800	CNS <i>Peptostreptococcus</i> sp. → (—)	eradicated	good	(—)
8	31F	furuncle (left ear)	200 × 2 × 5	2000	<i>S. epidermidis</i> CNS → (—)	eradicated	good	(—)
9	40M	infected atheroma (back)	200 × 2 × 7	2800	<i>S. epidermidis</i> → (—)	eradicated	good	(—)
10	26M	infected atheroma (neck)	200 × 2 × 5	2000	<i>P. acnes</i> → (—)	eradicated	good	(—)
11	41F	infected atheroma (back)	200 × 2 × 5	2000	<i>S. epidermidis</i> → (—)	eradicated	good	(—)
12*1	31M	infected atheroma (clavicle)	200 × 2 × 5	2000	CNS <i>Peptostreptococcus</i> sp. → (—)	eradicated	good	(—)
13	29F	infected atheroma (clavicle)	200 × 2 × 7	2800	CNS → (—)	eradicated	good	(—)
14	28F	infected atheroma (breast)	200 × 2 × 7	2800	CNS <i>P. acnes</i> → (—)	eradicated	good	(—)
15	53M	infected atheroma (back)	200 × 2 × 7	2800	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i> → (—)	eradicated	good	(—)
16	54M	infected atheroma (face)	200 × 2 × 7	2800	not detected	unknown	good	(—)
17	35M	infected atheroma (right femur)	200 × 2 × 7	2800	CNS → (—)	eradicated	good	(—)
18	66M	infected atheroma (back)	200 × 2 × 7	2800	CNS → (—)	eradicated	good	(—)
19	31M	felon (right ring finger)	200 × 2 × 5	2000	<i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp. → (—)	eradicated	good	(—)
20	55F	felon (right thumb)	200 × 2 × 5	2000	<i>S. epidermidis</i> → (—)	eradicated	good	(—)
21*2	25M	skin abscess (right foot)	200 × 2 × 5	2000	<i>S. aureus</i> → (—)	eradicated	good	(—)
22*3	20F	subcutaneous abscess (left groin)	200 × 2 × 7	2800	anaerobic GPC → (—)	eradicated	good	(—)
23*4	64F	infection after burn (right leg)	200 × 2 × 5	2000	MRSA <i>P. aeruginosa</i> → (—)	eradicated	good	(—)
24*5	23M	phlegmon (right arm)	200 × 2 × 7	2800	<i>S. epidermidis</i> <i>P. magnus</i> → (—)	eradicated	good	(—)
25	45F	purulent mastitis	200 × 2 × 7	2800	<i>S. epidermidis</i> → (—)	eradicated	good	(—)
26	18M	periproctal abscess	200 × 2 × 7	2800	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> → (—)	eradicated	good	(—)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* GPC: gram-positive cocci MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*
 Before medicated with antibiotics *1: cefaclor 750 mg/d × 2d
 *2: cefotiam-hexetil 600 mg/d × 4
 *3: unknown 2d
 *4: ofloxacin 300 mg/d × 2
 *5: cefotiam-hexetil 600 mg/d × 4

200mg1回の服用で全身に蕁麻疹が出現し、本薬と関係ありと考えられたため投与を中止し、有効性判定から除外したが、副作用判定には含めた。

その他の25症例の疾患別の臨床効果をTable 2に示した。臀部癰の29歳男性(Case No. 5)では特に優れた効果が認められ、著効と判定された以外は、いずれも感染症に関する自覚症状、所見が投与開始4~7日以内に改善したため有効と評価し、有効率は100%で、この中には前治療無効例も5症例含まれた(Table 1)。

起炎菌検索は、材料採取できなかった1症例(Case No. 3)を除く24例に施行されたが、Case No. 16は菌陰性であった。23症例から34菌株が分離され、単独菌感染が13例、2菌種感染が9例および3菌種感染が1例であった(Table 1)。その菌種はグラム陽性菌が8菌種31株、グラム陰性菌が3菌種3菌株であった。これら34菌株全てが治療後除菌された。Table 3に分離菌のMIC別除菌効果を示した。特に、熱傷の64歳女性(Case No. 23)ではMRSA (MICはmethicillinに対して100 μ g/ml以上)と*Pseudomonas aeruginosa*の重複感染がみられたものの、

投与後5日間で全ての臨床症状が消失し、培養材料も採取できない状態まで完治した。両菌株のBLFXに対するMICはいずれも3.13 μ g/mlであった。また、肛門周囲膿瘍の18歳男性(Case No. 26)も*Escherichia coli*と*Bacteroides fragilis*の重複感染がみられたが、投与開始8日後の判定では全ての臨床症状が消失した。*E. coli*に対する本薬のMICは0.39 μ g/mlで、*B. fragilis*に対しては1.56 μ g/mlであった。今回の細菌学的検討で本薬に対するMICが6.25 μ g/ml以上の菌株は分離されなかった。

副作用の検討では、前述の如く臀部癰の44歳男性(Case No. 4)で全身性の中等度の蕁麻疹が本薬200mgの1回の服用で発現し、本薬投与を中止し、特に処置を要さずその症状は翌日に消失した。他の25症例では副作用は認めなかった。また、本薬投与前後の臨床検査が実施されたのは21症例であるが、投与後に異常変動は1例も認められなかった(Table 4)。

以上、主に表在性の外科領域の化膿性疾患に対して、BLFXは優れた除菌効果と臨床効果を発揮した。

安全性面では1例で蕁麻疹が一過性に発現した以外

Table 2. Clinical efficacy of balofloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Effective rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Superficial purulent disease						
Furuncle	7	1	6			7/7
Infected atheroma	10		10			10/10
Felon	2		2			2/2
Skin abscess	2		2			2/2
Secondary infection						
Burn	1		1			1/1
Phlegmon	1		1			1/1
Periproctal abscess	1		1			1/1
Purulent mastitis	1		1			1/1
Total	25	1	24	0	0	25/25 (100)

Table 3. MIC and eradication rate of isolated organisms

Organisms	No. of strains	MIC (μ g/ml)								ND	Eradicated rate (%)
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13		
<i>S. aureus</i>	4		2/2	1/1					1/1*		4/4
CNS	9		4/4	3/3	2/2						9/9
<i>S. epidermidis</i>	7		1/1	4/4	1/1					1/1	7/7
<i>Corynebacterium</i> spp.	4		2/2	1/1			1/1				4/4
<i>P. acnes</i>	3		1/1	1/1	1/1						3/3
<i>P. magnus</i>	1		1/1								1/1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	1/1		1/1							2/2
Anaerobic GPC	1									1/1	1/1
<i>E. coli</i>	1					1/1					1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1								1/1		1/1
<i>B. fragilis</i>	1							1/1			1/1
Total	34	1/1	11/11	11/11	4/4	1/1	1/1	1/1	2/2	2/2	34/34 (100)

* This strain grows on the agar containing 100 μ g/ml of methicillin. CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 4. Laboratory values before and after administration of balofloxacin

Case no.	Before After	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	PLT (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-p (KA) (IU/l)*	LDH (U)	γ-GTP (U/l)	LAP (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	B	286	8.8	27.3	6500	21.1	8	2	4.0	255	7.7	37.6	0.3	15.4	0.93	0.7
	A	272	8.3	26.4	6700	19.2	12	4	3.6	280	6.8	6.8	0.2	15.4	0.95	0.2
2	B	427	13.2	40.1	4200	16.3	18	10	7.0	310	14.2	50.2	0.7	11.6	0.47	0.2
	A	421	13.3	39.5	4100	16.4	19	11	7.1	308	13.5	50.9	0.7	12.5	0.56	0.1
3	B	520	15.8	47.0	8900	24.0	15	6	5.3	355	10.6	46.5	0.9	11.2	0.70	
	A	508	15.6	46.6	9000	24.2	10	4	5.1	348	7.6	41.3	0.7	13.4	0.65	
4	B	534	16.6	49.0	6900	25.5	11	10	5.1	247	24.0	51.7	0.6	11.0	0.78	
	A															
5	B	495	14.9	44.5	5900	22.8	20	14	6.2	229	12	52	0.3	19	0.9	0.3
	A	515	15.5	46.7	5200	24.7	22	18	6.4	256	11	53	0.3	18	0.9	0.1
6	B	463	14.5	43.8	12900	22.0	24	22	205*	309	63	72	0.6	13	0.9	3.8
	A	456	14.5	43.5	4700	25.0	27	28	177	271	51	66	0.2	14	0.9	0.1
7	B	446	15.0	43.8	5000	22.8	23	12	224*	352	178	94	0.6	14	0.9	0.4
	A	435	14.7	42.9	4200	22.0	26	12	325	325	170	89	0.7	18	0.8	0.8
8	B	427	12.1	37.5	6500	21.3	25	27	143*	253	6	50	0.2	11	0.8	0.1
	A															
9	B	485	14.5	42.9	8400	20.9	14	13	6.6	308	46.9	57.7	0.8	13.6	0.88	
	A	504	15.3	44.4	7100	25.4	15	14	7.3	308	48.3	59.7	0.6	9.4	0.91	
10	B	527	15.7	45.9	9000	21.9	16	9	5.8	305	13.2	46.4	0.4	10.6	0.87	0.4
	A	527	15.5	45.2	5700	23.0	13	6	5.3	288	9.1	45.2	0.7	11.9	0.91	0.2
11	B	427	13.0	40.4	6000	23.9	12	6	3.2	268	9.3	23.7	0.9	11.9	0.76	0.1
	A	422	13.1	40.3	5500	22.5	16	8	4.0	312	11.2	35.8	0.7	10.5	0.65	0.3
12	B	487	15.0	43.6	7400	33.8	26	35	7.6	287	28.5	40.5	0.4	9.6	0.76	0.2
	A															
13	B	438	12.7	38.9	8900	23.4	10	10	5.4	247	9.8	32.4	0.5	13.9	0.57	0.3
	A	434	12.6	38.9	6800	23.0	10	8	5.3	255	7.3	29.7	0.4	13.0	0.59	0.5
14	B	461	13.3	40.4	8600	27.5	16	10	5.0	319	8.0	28.6	0.5	11.3	0.61	0.3
	A	442	12.8	37.7	4300	28.5	19	11	4.3	316	5.8	27.5	0.6	7.4	0.60	0.2
15	B	430	13.6	41.3	8800	27.9	31	17	7.4	312	286.6	92.8	0.5	12.9	1.06	
	A															
16	B	432	14.6	42.6	5600	21.6	21	18	4.9	251	28.9	56.0	0.5	16.0	0.73	0.3
	A	423	14.3	42.0	5900	21.1	19	15	4.4	219	29.0	47.0	0.5	21.0	0.85	0.2
17	B	475	14.6	43.1	3800	18.0	20	16	7.8	302	55.5	54.9	0.8	15.5	0.79	0.4
	A						20	32	7.2	254	51.2	70	1.0	16	0.8	0.2
18	B	396	13.3	39.5	9800	36.8	20	19	259*	305	159	66	0.2	11	1.2	1.2
	A	382	12.7	37.9	6200	34.0	20	18	218	274	144	60	0.2	10	1.2	0.3
19	B	536	15.8	46.2	6000	22.5	9	7	5.5	280	11.2	46.4	0.6	10.9	0.71	
	A	563	16.5	48.2	5100	24.4	14	10	5.6	301	11.0	47.2	0.9	12.0	0.80	
20	B	428	11.6	36.4	3300	17.6	14	4	4.8	322	4.4	44.1	0.7	14.3	0.8	0.3
	A															
21	B	507	16.8	48.6	9300	21.8	15	14	4.5	238	31.1	60.6	0.8	14.3	0.81	
	A	524	17.0	49.9	5600	20.6	22	21	3.9	251	30.9	61.9	0.8	11.7	0.77	
22	B	454	14.2	42.7	8500	24.2	11	5	6.2	277	5.4	40.1	0.8	9.9	0.71	2.1
	A	438	13.7	40.1	4100	28.5	11	5	5.0	264	6.1	39.2	0.5	14.8	0.70	0.2
23	B	428	12.6	37.6	5300	26.7	11	6	5.0	311	7.8	39.5	0.8	5.8	0.42	
	A	448	13.2	39.8	6100	31.5	14	8	5.2	386	8.1	43.8	0.4	10.6	0.49	
24	B	482	15.5	45.0	4000	23.1	25	15	6.5	238	9	50	0.7	17	1.1	0.8
	A	470	15.2	43.5	3700	23.9	26	18	6.8	302	9	53	0.2	20	1.1	0.1
25	B	412	11.5	35.3	7000	32.2	19	11	202*	387	13	44	0.2	10	0.6	1.6
	A	415	11.5	35.4	4700	38.0	20	10	202	395	14	44	0.2	11	0.7	0.1
26	B	486	15.5	46.0	9400	18.9	12	10	157*	249	5	54	0.7	14	0.8	0.6
	A	507	16.1	47.4	5600	22.9	23	29	163	242	9	55	0.2	18	1.0	0.1

は、副作用ならびに臨床検査値において、問題となる症状・所見はみられなかった。従って、本薬は外科領域感染症に対して安全で有用な新規キノロン薬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) Iwasaki H, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Q-35, a novel fluoroquinolone. *Chemotherapy* 41: 100~112, 1995
- 3) 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
- 4) Matsumoto F, Takahashi S, Matsubara S, Ueda Y: Possible relationship between the distribution of fluoroquinolones into sweat and the development of phototoxicity: Preliminary study in healthy male volunteers. *Proc 18th Int Cong Chemother*, pp. 272~273, 1993

Clinical studies on balofloxacin in the surgical field

Shigeo Ono, Toyoharu Tanaka, Yoshifumi Takenaka, Keiichi Yoshino

Department of Surgery, Tokyo Dental College

5-11-13 Sugano, Ichikawa Chiba 272, Japan

Balofloxacin (BLFX), a new oral quinolone antimicrobial agent, was clinically evaluated in 26 patients with various surgical infections such as infected atheroma, felon, subcutaneous abscess and so on.

Clinical efficacy was excellent in one and good in 24 cases. Clinical evaluation was terminated in one case because of moderate urticaria after one administration.

No abnormal laboratory findings were noted in 24 cases clinically evaluated after treatment.