

## 外科領域感染症におけるbalofloxacinの臨床的検討

草地信也・炭山嘉伸・川井邦彦・有馬陽一・青柳 健・吉田祐一  
東邦大学医学部外科学第三講座\*

新しく開発されたキノロン系合成抗菌薬balofloxacinの外科領域における有用性を検討し、以下の成績を得た。

消化器外科術後の感染症3例、皮膚軟部組織感染症6例、合計9例の外科系感染症に本剤を投与したところ全例著効(9/9)の成績を得た。病巣部から分離された*Pseudomonas aeruginosa* 2株を含む9株は本剤投与により8株が消失(8/9)した。本剤投与によると思われる副作用は認められず、臨床検査値は一過性のGPT軽度上昇が1例に認められた。

**Key words** : balofloxacin, 合成抗菌薬, ニューキノロン薬, 外科領域感染症

Balofloxacin (BLFX, 開発コードQ-35以下本剤)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で共同開発された8位にメトキシ基を導入した新規のフルオロキノロン誘導体で既存のニューキノロンよりグラム陽性菌、嫌気性菌に強く<sup>1-3)</sup>、また、安全面では光線にも安定で<sup>4)</sup>光線過敏症も少なく<sup>5)</sup>痙攣誘発作用も低い<sup>6,7)</sup>と言われている。経口によりすみやかに吸収されて高い血中濃度が得られ、その血中半減期は約8時間で<sup>8)</sup>病巣組織への移行も良好<sup>9)</sup>と報告されている。

今回、われわれは当教室外科系感染症に本剤を用いて臨床効果、細菌学的効果および安全性を検討し若干の知見を得たので報告する。

対象は平成4年12月から平成5年2月の間に当教室外来を受診、または入院した外科領域感染症のうち、同意を得られた9症例である。年齢は24~72歳、平均47.1歳、性別は男性5例、女性4例であった。

疾患は感染性粉瘤2例、下腹部膿瘍1例、右指瘻疽1例、ドレーン感染2例、会陰部創感染1例、肛門周囲膿瘍1例および乳腺炎1例であった。

投与方法は、1日2回を食後に内服、1回量は100mg 2例、200mg 7例であり、投与期間は3~8日(平均4.9日)、総投与量は800~3000mgであった。

臨床的効果の判定は、自覚的所見、他覚的所見および臨床検査値の改善により以下の4段階に判定した。

1. 著効(Excellent) : 自覚的所見の著しい改善が5日以内に得られたもの
2. 有効(Good) : 5日以内にすべての所見または一部の改善が得られたもの
3. やや有効(Fair) : 7日以内に一部の改善がみられたもの
4. 無効(Poor) : 7日以上経過しても症状の改善が認められなかったもの

5. 判定不能(Unknown) : 他剤併用などにより判定不能なもの

細菌学的効果の判定は、起因菌の消長から、1. 消失、2. 減少または部分消失、3. 菌交代、4. 不変、5. 不明の5段階に判定した。

症例の一覧表をTable 1に示す。

症例1, 2は感染性粉瘤で切開排膿後、本剤200mg×2回をそれぞれ4日および5日間投与したところ、いずれも臨床症状が著明に改善したため、著効とした。症例2では*Peptostreptococcus magnus*(以下*P. magnus*)が検出されたが、本剤投与により消失した。*P. magnus*に対する本剤のMICは0.20μg/mlであった。

症例3の下腹部膿瘍、症例4の右指瘻疽からは*Staphylococcus aureus*(以下*S. aureus*)が分離されたが、本剤200mg×2回を4日および8日間投与によりいずれも消失し、臨床症状も著明に改善したので著効とした。*S. aureus*に対する本剤のMICはいずれも0.05μg/mlであった。

症例5, 6は胆石症およびS状結腸癌のドレーン感染でいずれも*Pseudomonas aeruginosa*(以下*P. aeruginosa*)が検出された。まず、症例5をみると*P. aeruginosa*(MIC 6.25 μg/ml)とともに*Klebsiella oxytoca*(以下*K. oxytoca*, MIC 0.2 μg/ml)が検出された。本剤100mg×2回を5日間(800mg)投与したところ*K. oxytoca*は消失したが、*P. aeruginosa*(MIC 3.13μg/ml)は残存した。しかしながら、臨床症状が著明に改善し、薬剤投与後2日目には排膿も消失(菌消失)したので著効とした。症例6では、本剤200mg×2回を5日間(1,800mg)投与した結果*P. aeruginosa*は消失し、臨床症状も著明改善した。

症例7は直腸癌Miles'術施行後の会陰部創感染である。膿より有意な菌は検出されなかったが、本剤1日200mg×2回投与2日後より排膿が減少し、5日後には排膿が認められなくなったため著効とした。この症例ではGPTが

29→53と軽度上昇したが投与終了1週間後には正常に復したため本剤との関連性は「多分関係あり」とした。

症例8の肛門周囲膿瘍では *Staphylococcus epidermidis* (MIC 0.10 $\mu$ g/ml), *Streptococcus agalactiae* (MIC 0.39 $\mu$ g/ml), *Peptostreptococcus* sp. (MIC  $\leq$ 0.025 $\mu$ g/ml) の3菌種が検出されたが本剤100mg $\times$ 2回を5日間(900mg)投与したところいずれも消失し、臨床症状は著明改善した。

症例9は乳腺炎で *P. acnes* が検出された。本剤1日200mg $\times$ 2回を投与したところ、翌日から体温、硬結、疼痛等の改善が認められ、排膿も減少した。更に4日後

にはすべての自覚症状が消失したため著効とした。

本剤による有効率は9例中9例著効であった。

細菌学的効果は *P. aeruginosa* 2株を含む9株の菌の消長が判明し、8株が消失し *P. aeruginosa* 1株が残存した。しかし、その *P. aeruginosa* も投与終了2日後には排膿消失により消失した。

本剤投与による臨床的副作用は認められなかったが、症例7においてGPTが29→53と上昇した(Table 2)。しかしながら本剤投与終了10日後には正常値に復した。

本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌におよぶ幅広い

Table 1. Clinical efficacy of balofloxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Isolated organism		Balofloxacin			Effect		Surgical procedure	Adverse effects	Remarks
				species	MIC ( $\mu$ g/ml)	dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (mg)	clinical	bacteriological			
1	28	M	infectious atheroma	ND ↓ (-)		200 $\times$ 2	4	1,400	excellent	unknown	incision	-	
2	24	M	infectious atheroma	<i>Peptostreptococcus magnus</i> ↓ (-)	0.20	200 $\times$ 2	5	1,800	excellent	eradicated	incision	-	
3	43	F	abdominal wall abscess	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	0.05	200 $\times$ 2	4	1,600	excellent	eradicated	incision	-	
4	58	M	felon of r-finger	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	0.05	200 $\times$ 2	8	3,000	excellent	eradicated	incision	-	
5	72	F	drain infection	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.25 0.20 3.13	100 $\times$ 2	5	800	excellent	decreased or partially eradicated		-	removing tube
6	72	M	drain infection	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ (-)		200 $\times$ 2	5	1,800	excellent	eradicated		-	removing tube
7	37	M	wound infection	ND		200 $\times$ 2	5	1,800	excellent	unknown	-	GPT 29 ↓ 53 ↓ 30	
8	41	F	periproctal abscess	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ (-)	0.10 0.39 $\leq$ 0.025	100 $\times$ 2	5	900	excellent	eradicated	incision	-	
9	28	F	mastitis	<i>Propionibacterium acnes</i> ↓ NT	0.05	200 $\times$ 2	3	1,200	excellent	unknown	incision	-	

ND: not detected

Table 2. Laboratory findings in patients before and after administration of balofloxacin

Case no.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Eosino (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	CRP	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	451	9,800	15.1	NT	NT	3.6	11	17	148	11	0.6
	A	453	5,400	15.2	4.0	44.4	0.2	23	18	150	11	0.7
2	B	435	9,800	16.1	NT	NT	4.2	17	21	161	8.0	0.8
	A	436	7,600	16.1	NT	NT	0.2	16	20	168	8.0	0.6
3	B	445	12,200	13.7	0.0	34.4	6.5	17	16	123	14	0.5
	A	443	9,800	13.5	4.0	33.7	0.0	18	18	120	12	0.5
4	B	477	13,600	15.1	1.0	23.8	8.0	14	10	205	15	0.8
	A	476	8,900	15.1	3.5	28.5	0.2	20	19	193	12	0.9
5	B	364	8,400	12.1	NT	NT	5.9	11	4	150	8	0.5
	A	367	6,400	12.3	2.5	53.3	0.1	11	4	162	8	0.6
6	B	333	7,000	10.3	1.3	81.6	4.0	32	37	230	9	0.5
	A	378	5,200	11.6	2.8	52.0	0.0	15	18	213	9	0.4
7	B	336	9,800	12.7	NT	NT	3.4	14	29	139	5	0.8
	A	403	7,000	13.8	NT	NT	0.3	19	53	170	8	0.7
8	B	373	13,100	13.3	0.0	34.8	4.1	14	9	103	11	0.7
	A	365	8,600	12.8	1.6	29.2	0	17	12	96	11	0.8
9	B	452	11,200	14.4	0.0	22.2	0.1	18	13	88	10	0.4
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

B: before A: after NT: not tested —: abnormal value

抗菌スペクトルを有しているが、とくにグラム陽性菌および嫌気性菌に対して強い抗菌作用があると言われて<sup>2)</sup>。われわれが経験した症例において*S. aureus* 2株、*S. epidermidis* 1株、*S. agalactiae* 1株のグラム陽性菌に対するMICはいずれも $0.39\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、また、嫌気性菌の*P. magnus*, *Peptostreptococcus* sp., *Propionibacterium acnes*のMICはいずれも $0.20\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、*P. acnes*以外の菌6株は本剤の投与によりすべて消失した。一方、比較的弱いと言われているグラム陰性菌に対しても*K. oxytoca* 1株は消失し、*P. aeruginosa*は2株中1株消失した。これは、本剤がグラム陰性菌に対しても臨床的には充分応用し得ることを示唆している。

臨床効果は9例中9例とも著効であり、すぐれた成績であった。また、安全性の面においても副作用はなく、臨床検査値異常も、軽度のGPTの一過性上昇が1例認められただけであった。

本剤は1回100~200mgを1日2回内服という比較的少量で治療効果が期待できることより、患者の負担軽減、薬剤のcomplianceの面からもメリットの一つと考えられる。

以上のことからBLFXは外科領域感染症の治療に有用であると思われる。

## 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) 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) Matsumoto M, Kojima K, Hiroyuki N, 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

5) 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

6) 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

7) 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

- 8) 中島光好, 植松俊彦, 福地美保, 中野真子, 小菅和仁: Balofloxacinの臨床第I相試験 I. 単回経口投与。日化療会誌43(S-5): 115~140, 1995
- 9) 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

## The clinical effects of balofloxacin on infections in the field of surgery

Shinya Kusachi, Yoshinobu Sumiyama, Kunihiko Kawai, Yoichi Arima,  
Ken Aoyagi and Yuichi Yoshida

Third Department Surgery, Toho University School of Medicine  
2-17-6 Oohashi, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

The usefulness of a newly developed quinolone synthetic antimicrobial drug, balofloxacin, in the field of surgery was investigated, with the following results.

When the drug was administered to 9 patients with surgical infections, 3 with postoperative infections in gastrointestinal surgery and 6 with infections of dermal soft tissue, the clinical efficacy was excellent in all 9 of them. Eight of the 9 strains of isolated bacterium from the lesion were eradicated by the administration. No side effects probably attributable to the drug were observed, and a slight temporary elevation of GPT was observed in 1 patient.