

外科領域感染症に対するbalofloxacinの臨床的検討

納賀克彦

川崎市立川崎病院外科*

新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬balofloxacinを外科領域感染症13例(皮下膿瘍4例, 創感染4例, 感染性粉瘤2例, 胸壁膿瘍, 肛門周囲膿瘍, リンパ節炎各1例)に投与した結果, 有効率92.3% (12/13), 細菌消失率100% (13/13)の成績を得た。本剤投与によると思われる副作用は認められず, 臨床検査値の異常変動は1例にGOT, LDHおよびビリルビン(直接, 間接)の上昇が認められた。

Key words : balofloxacin, 外科感染症, ニューキノロン

Balofloxacin (BLFX, 開発コード, Q-35)は中外製薬株式会社で創製され, 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新しいキノロン系の経口用抗菌薬である。

化学的には8位にメトキシ基をはじめて導入し, このため光線に対し安定になり¹⁾光線過敏症も発現しにくい²⁾との報告がされている。

本剤は広い抗菌スペクトルを有しているが, とくにグラム陽性球菌および嫌気性菌に対し, 強い抗菌力を示す³⁾。また, 経口投与により高い血中濃度が得られ, 組織への移行性も良好と言われている³⁾。

今回, 外科領域感染症に本剤を投与し, その有効性, 安全性について検討したので, その成績を報告する。

平成4年9月から平成6年6月までの間に川崎市立川崎病院外科を受診し, 同意を得られた外科領域感染症の患者13例を対象にBLFXを投与し, 臨床効果, 副作用などについて検討した。

対象患者の性別は男性8例, 女性5例で年齢は20~82歳, 平均47.5歳であった。疾患の内訳は皮下膿瘍および創感染がそれぞれ4例, 感染性粉瘤2例, 胸壁膿瘍, 肛門周囲膿瘍, リンパ節炎各1例であった。このうち切開等の外科的処置を施行したのは7例であった。

本剤の投与量は1回100mgまたは200mgを1日2回, 5日間投与を原則としたが, 4日間投与が2例, 10日間投与が1例あった。総投与量は1000mgが9例, 400mg, 500mg, 800mg, 2000mgがそれぞれ1例であった。

臨床効果の判定基準は著効(excellent):投与3日後までに自他覚所見の全ての消失または改善を認めた症例, 有効(good):5日後までに全ての消失または改善を認めた症例, やや有効(fair):5日後までに一部の改善を認めた症例, 無効(poor):5日間以上投与しても症状が改善しないかまたは悪化した症例, とした。また細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された菌株を検討し, 起

炎菌を想定してその消長により消失(eradicated), 減少または部分消失(decreased or partially eradicated), 不変(unchanged), 菌交代(replaced), 判定不能(unknown)とした。なお, 排膿が消失し菌採取が不能となった場合は消失と判定した。

副作用および臨床検査値の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「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。

本剤投与症例の一覧表をTable 1に, 疾患別臨床効果をTable 2に示す。浅在性化膿性疾患である皮下膿瘍, 感染性粉瘤および胸壁膿瘍7例に対して著効および有効それぞれ3例, やや有効1例であったが, やや有効の1例は重症の胃癌患者でありcefepodoxime proxetilにも無効の症例であった。また表在性二次感染症である創感染4例は著効1例, 有効3例であり, 肛門周囲膿瘍1例は著効, リンパ節炎1例は有効であり, 全体としての有効率は92.3% (12/13)であった。

細菌学的効果は13症例中9症例から本剤投与前に15株が検出された(Table 3)。グラム陽性菌は*Staphylococcus aureus* 3株, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus faecalis*各1株の他, 嫌気性の*Peptostreptococcus asaccharolyticus*および*Peptococcus* sp.各1株の計7株であったが, すべて消失した。一方, グラム陰性桿菌は*Pseudomonas aeruginosa* 3株をはじめ, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*およびブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌各1株の計8株であったが, *P. aeruginosa* 2株が投与後菌を未検索であったため, 判定不能となった他は6株すべて消失し, 全体としては15株中消失13株, 判定不能2株であり, 菌消失率100% (13/13)であった。

本剤投与中, 自他覚的な副作用は1例も認められず, 臨床検査値の異常変動はGOT, LDH, ビリルビン(直接お

Table 1. Clinical summary of balofloxacin

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Severity	Surgical procedure	Treatment			Isolated organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effects and abnormal laboratory findings	Remarks
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)	before	MIC (μg/ml)				
1	27 M	subcutaneous abscess (r-clunis) (-)	mild	incision	200 × 1	5	1000	<i>P. asaccharolyticus</i> (-)	0.78	excellent	eradicated	GOT ↑ LDH ↑ T-Bil ↑ D-Bil ↑	
2	50 F	subcutaneous abscess (l-inguen) diabetes	moderate moderate	(-)	100 × 2	10	2000	NT		good	unknown		
3	52 M	subcutaneous abscess (l-ear) diabetes	moderate moderate	puncture	100 × 1	5	500	ND		good	unknown		
4	20 M	subcutaneous abscess (back) (-)	moderate	incision	100 × 2	5	1000	<i>Peptococcus</i> sp. (-)		good	eradicated		no response to CPDX-PR
5	82 F	wound infection (belly) (-)	moderate	(-)	100 × 2	5	1000	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> (-)	0.05 0.78	good	eradicated		
6	64 M	wound infection gastric ulcer hepatitis C hypertension	mild moderate	evulsion of suture thread	200 × 1	4	800	<i>S. aureus</i> (-)	1.56	good	eradicated		
7	51 F	wound infection (-)	mild	evulsion of suture thread	100 × 2	5	1000	<i>P. aeruginosa</i> NT	6.25	good	unknown		
8	28 M	wound infection myodystrophy	mild moderate	(-)	100 × 2	5	1000	<i>S. aureus</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	0.10 0.78 3.13	excellent	eradicated		
9	46 M	infectious atheroma (face) (-)	moderate	incision	100 × 2	5	1000	CNS NFR (-)	0.05 0.1	excellent	eradicated		
10	49 F	infectious atheroma (front chest) (-)	mild	(-)	100 × 2	5	1000	ND		excellent	unknown		
11	77 M	abscess (chest wall) gastric cancer	moderate severe	(-)	100 × 2	5	1000	<i>P. aeruginosa</i> NT	1.56	fair	unknown		no response to CPDX-PR
12	46 M	periproctal abscess (-)	moderate	incision	100 × 1	4	400	<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> (-)	0.1 1.56 0.20	excellent	eradicated		no response to CPDX-PR
13	25 M	lymphadenitis (l-inguen) (-)	mild	(-)	100 × 2	5	1000	ND		good	unknown		

NT: not tested ND: not detected CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* NFR: non fermentative gram-negative rods
CPDX-PR: cefpodoxime proxetil

Table 2. Clinical results of balofloxacin classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Subcutaneous abscess, infectious atheroma and abscess of chest wall	7	3	3	1		6/7
Wound infection	4	1	3			4/4
Periproctal abscess	1	1				1/1
L-inguinal lymphadenitis	1		1			1/1
Total	13	5	7	1		12/13 (92.3)

よび間接)の上昇が1例に認められた(Table 4)。これらの値は投与終了1週間後に正常に復したが、LDHおよびビリルビンの上昇については本剤による溶血の可能性も考えられた。

BLFX 1回100~200mgを1日2回4~10日間投与して、臨床的効果を検討したが、重症の胃癌を基礎疾患として

持つ1例がやや有効であった他はすべて有効以上であり、92.3%と高い有効率が得られた。これは対象患者の重症度が軽症のみでなく、中等症症例が7例あり、総投与量も12例が1000mg以下であることを考えるとすぐれた成績であると考えられる。細菌学的効果では菌の消長が判明した13株が全株消失した。とくに肛門周囲膿瘍

Table 3. Bacteriological response of balofloxacin

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradicated rate (%)
<i>S. aureus</i>	3	3					3/3
CNS	1	1					1/1
<i>E. faecalis</i>	1	1					1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1					1/1
<i>Peptococcus</i> sp.	1	1					1/1
<i>E. coli</i>	1	1					1/1
<i>C. freundii</i>	1	1					1/1
<i>E. cloacae</i>	1	1					1/1
<i>P. mirabilis</i>	1	1					1/1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1				2	1/1
NFR	1	1					1/1
Total	15	13				2	13/13 (100)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* NFR: non fermentative gram-negative rods

Table 4. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	γ-GTP (U/l)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil	LDH	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	496	15.0	45.0	8,900	28.9	22	38	198	36	1.03	0.32	367	12.7	0.9
	A	484	15.0	44.1	4,900	34.6	45	45	166	31	3.19	1.67	1059	9.7	0.8
2	B	511	14.6	45.2	6,200	15.2	11	14	249	33	0.87	0.40	326	19.5	0.5
	A	515	15.1	45.3	5,800	15.3	12	15	242	24	0.77	0.26	255	12.3	0.5
3	B	445	15.7	45.7	5,800	26.1	39	28	324	197	0.91	0.29	411	8.4	0.5
	A	419	14.8	42.1	3,900	23.0									
4	B	514	15.6	46.4	8,400	21.2	24	21	246	44	1.15	0.40	366	11.6	0.9
	A	480	15.0	42.6	7,000	19.1	22	21	245	37	0.93	0.36	295	14.0	0.8
5	B	377	11.2	32.6	4,800	30.3	12	4	164	7	0.83	0.34	400	9.1	0.7
	A	396	11.3	34.3	4,500	31.0	13	4	187	10	0.87	0.25	336	12.0	0.8
6	B	419	13.9	39.7	9,800	24.7	131	67	455	124	1.65	0.93	603	10.8	0.7
	A	411	13.0	39.4	5,200	22.0	84	65	324	90	1.12	0.45	405	12.1	0.9
7	B	370	11.6	34.7	4,300	16.1	14	8	160	18	1.28	0.35	303	18.5	0.7
	A	380	11.9	36.0	4,600	15.5	18	10	158	17	1.14	0.34	317	24.0	0.7
8	B	581	14.9	48.3	8,400		15	18	388	17	0.56	0.26	336	16.0	0.4
	A	598	15.7	49.7	8,600		24	29	449	13			343	14.5	0.4
9	B	428	15.1	44.3	5,500	23.1	79	58	179	317	1.63	0.66	457	8.2	0.8
	A	448	15.8	46.2	6,800	24	74	63	169	288	1.16	0.43	442	14.6	0.8
10	B	430	13.0	39.1	6,200	25.8	10	4	130	16	0.86	0.25	397	15.7	0.6
	A														
11	B	361	12.1	36.7	6,000	33.1	26	11	322	34	0.97	0.35	405	16.7	0.3
	A														
12	B	523	16.2	48.2	8,900	34.6	12	12	177	60	0.79	0.31	302	15.8	1.1
	A	490	14.9	44.1	6,000	37.7	10	14	176	72	0.80	0.52	259	23.7	1.0
13	B	510	15.6	47.0	5,700	18.2	25	18	161	31	0.64	0.22	429	14.8	1.0
	A						25	24	157	34	1.05	0.41	458	16.7	0.8

B: before A: after

の *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, 創感染の *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* の3菌種混合感染が2症例とも菌消滅したことは、本剤の幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力がすぐれた組織移行性³⁾と相俟って臨床に反映されたものと思われる。

以上のことから、BLFXは外科領域の感染症に対して有力な治療剤として期待できると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 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) 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

The clinical effects of balofloxacin on surgical infections

Katsuhiko Noga

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital
12-1 Shinkawadori, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi 210, Japan

When a newly developed quinolone antimicrobial drug, balofloxacin, was administered to 13 patients with infections in the field of surgery (4 with subcutaneous abscess, 4 with wound infection, 2 with infectious atheroma, 1 with abscess of the chest wall, 1 with periproctal abscess and 1 with lymphadenitis), the efficacy rate was 92.3% (12/13), and the bacteriological eradication rate was 100% (13/13). No side effects probably attributable to the drug were observed, but one patient showed elevations of GOT, LDH and direct and indirect bilirubin as abnormal changes in clinical laboratory test values.