

クラミジア性子宮頸管炎に対する経口キノロン薬balofloxacinの臨床的検討

齊藤十一・深間内一孝・桑原慶紀

順天堂大学医学部産婦人科学教室*

新規経口用フルオロキノロン, balofloxacin (BLFX)のクラミジア性子宮頸管炎に対する臨床効果について検討した。クラミジア感染症患者10名に本剤, 1日200mgまたは400mg(b.i.d.)を7~10日間経口投与した結果, 感染症状不明確な2例を除き, 8例全てで*Chlamydia trachomatis* DNAまたは抗原が陰性化した。また, 臨床所見でも症状の改善または消失が全例に認められ, 有効率は100%であった。本剤に起因す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, fluoroquinolones, chlamydial infections, 産婦人科領域感染症

Balofloxacin (BLFX)は中外製薬株式会社研究所において創製され, 同社および日本チバガイギー株式会社によって共同開発された新規フルオロキノロン系経口抗菌薬である。キノロン母核8位をメトキシ基で置換した化学構造上の特徴を有し, 長波長紫外線照射に対する安定性が従来のキノロン薬に比して著しく増大し¹⁾, また, 動物実験における光毒性の発現が抑制されるといわれている²⁾。キノロン薬の光線過敏症はその光安定性と密接に関連しているため³⁾, 本剤は従来のキノロン系抗菌薬で問題とされている光線過敏症に関して, 高い安全性を有するものと考えられる。本剤の抗菌スペクトルはグラム陽性およびグラム陰性の好気性菌や嫌気性菌を広くカバーしているが, 中でもグラム陽性球菌に特に強い抗菌力を示すほか, マイコプラズマやクラミジアに対しても良好な抗菌力を有している⁴⁾。

今回, 我々はクラミジア性頸管炎に対する本剤の臨床検討を行ったので, その成績について報告する。

平成4年10月から平成5年11月までの間に当科でクラミジア感染症と診断された患者のうち, 治験参加に同意の得られた10名を対象とした。患者は21歳から33歳(平均25.0歳)で, 疾患の内訳は子宮頸管炎9例および卵管炎1例であった。基礎疾患・合併症は2例に子宮内膜炎および1例にFitz-Hugh-Curtis症候群を認めた。本剤を投与した10例中, 感染症状不明確な2例を除いた8例の子宮頸管炎症例を臨床効果評価対象とした。本剤は1回100mg, 1日2回を10日間経口投与した。

*Chlamydia trachomatis*の確定診断には抗原検査法としてPACE II (DNA probe法), IDEIA *Chlamydia* (EIA), PCR Roche (polymerase chain reaction)を用い, 検査法により異なる結果が得られた場合には, DNA probe法の成績を優先的に採用した。細菌学的効果は, *C. trachomatis*

の消長により, 消失, 不変および判定不能の3段階で評価した。臨床効果は細菌学的効果に基づいて有効または無効の2段階で評価した。安全性は, 日本化学療法学会の副作用判定基準⁵⁾を参考に, 本剤投与中の随伴症状発現および投与前後の臨床検査値異常変動の有無を勘案して評価した。

Table 1に臨床効果評価対象8例の概要を示す。*C. trachomatis*検索結果は, 投与前にクラミジア陽性だった8例中, 7例がEIA陰性化し, DNA probe法実施4例においては全て陰性化が認められた。投与後もEIA陽性であった1例(症例2)は, 同時に実施したDNA probe法で陰性化しており, 細菌学的効果は全例, 消失と評価された。

臨床効果判定では, 帯下感を訴えた3例全ての臨床症状が消失した他, 子宮頸管分泌物量の減少3例, 消失3例および膿性から漿性への改善1例で, 全例に症状の消失または改善を認めたため, 臨床効果は全例, 有効と評価された。Table 2に臨床検査成績を示した。本剤投与に起因する副作用および臨床検査値の異常変動は全く発現しなかった。

近年, クラミジアの検出は迅速, かつ容易に行えるようになってきた。子宮頸管炎やPIDにおいては症例の29~37%が*C. trachomatis*抗原陽性で, 約50%が抗クラミジアIgA陽性と報告されている⁶⁾。産婦人科領域感染症においては腸内細菌科をはじめとする各種グラム陰性桿菌や, 好気性および嫌気性のグラム陽性球菌など多岐にわたる起炎菌が分離され, 治療はβ-ラクタム系抗菌薬を中心に行っているが, クラミジアに対してはテトラサイクリンやマクロライドが用いられる。*C. trachomatis*はgeneration timeが48~72時間と増殖が遅いため, 完全な除菌に至るまでに10~14日間の投薬継続が推奨されている。

Table 1. Clinical results of balofloxacin

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Dose (mg × times/day × days)	Clinical findings (before/after)		Clinical effect	Examined material	Detection of <i>Chlamydia</i> ** (before/after)	Bacteriological effect	Side effects
				cervical secretion*	vaginal discharge					
1	22	chlamydial cervicitis	100 × 2 × 10	M(+)	(-)	good	cervical smear	probe + PCR+, EIA +	eradicated	(-)
				M(+)	(-)			(-)		
2	24	chlamydial cervicitis	100 × 2 × 10	M(+)	(-)	good	cervical smear	probe + PCR+, EIA +	eradicated	(-)
				(-)	(-)			probe - PCR+, EIA +		
3	22	chlamydial cervicitis (endometriosis)	100 × 2 × 10	M(+)	(-)	good	cervical smear	probe + PCR+, EIA +	eradicated	(-)
				M(+)	(-)			(-)		
4	23	chlamydial cervicitis	100 × 2 × 10	M(+)	(+)	good	cervical smear	EIA +	eradicated	(-)
				M(+)	(-)			(-)		
5	26	chlamydial cervicitis (endometriosis)	100 × 2 × 10	M(+)	(-)	good	cervical smear	probe + EIA +	eradicated	(-)
				(-)	(-)			(-)		
6	33	chlamydial cervicitis	100 × 2 × 10	P(+)	(+)	good	cervical smear	EIA +	eradicated	(-)
				M(+)	(-)			(-)		
7	30	chlamydial cervicitis	100 × 2 × 10	M(+)	(-)	good	cervical smear	EIA +	eradicated	(-)
				(-)	(-)			(-)		
8	21	chlamydial cervicitis	100 × 2 × 10	M(+)	(+)	good	cervical smear	EIA +	eradicated	(-)
				M(+)	(-)			(-)		

*M: mucoidal P: purulent **: probe: DNA probe method PCR: polymerase chain reacton
EIA: enzyme immunoassay method

Table 2. Clinical findings before and after treatment with balofloxacin

Case no.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	403	12.5	38.0	5800	32.8	19	11	133	12	0.60
	403	12.6	37.5	8000	28.9	16	13	142	10	0.60
2	460	12.2	37.0	11400	35.9	19	9	217	13	0.60
	473	12.4	38.4	10100	32.6	20	13	181	11	0.60
3	447	13.0	39.5	6800	28.2	20	13	138	13	0.50
	452	12.9	40.1	7200	28.2	17	13	134	13	0.50
4	447	12.0	36.0	6900	28.7	18	13	/	12	0.60
	436	11.7	34.6	6900	29.6	21	14	200	13	0.53
5	409	12.2	35.8	9900	23.9	14	17	166	10	0.40
	415	12.4	36.9	7300	24.5	/	/	/	/	/
6	407	12.5	36.9	6100	31.4	12	10	170	11	0.46
	426	12.4	38.5	5300	36.4	23	22	170	11	0.47
7	447	13.5	40.6	3700	26.0	16	16	132	13	0.56
	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
8	472	13.6	40.3	4900	19.5	27	32	91	8	0.55
	472	13.6	39.9	7100	20.0	21	35	111	11	0.56
9	425	13.0	38.8	6600	26.4	12	11	181	11	0.56
	424	12.7	38.5	4200	22.0	13	7	171	8	0.49
10	448	12.7	38.7	7400	39.8	12	7	93	13	0.58
	429	12.4	37.3	8400	32.7	22	20	130	15	0.62

before treatment

after treatment

近年では一般の細菌のみならず*C. trachomatis*にも強力な抗菌力を有するキノロン薬が開発され、クラミジア感染症に対する有用性が認識されるに至って、WHOやCDCのSTDに対するガイドラインにも反映されている⁷⁾。BLFXの*C. trachomatis*に対する抗菌力はMIC₉₀が0.125 μg/mlと強力であり⁸⁾、本剤200mg投与時には女性生殖器組織内の最高濃度が2~3 μg/mlに達する⁴⁾ことから、クラミジア感染症に対する良好な臨床効果が期待されたが、今回の我々の臨床検討において、細菌学的効果および臨床効果ともに100%の有効率が得られたことによって裏付けが得られた。

以上、本剤はクラミジア感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

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) 副島林造：第42回日本化学療法学会総会，ミニシンポジウム。Ⅱ「光線過敏症」。福岡，1994
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 松田静治：細菌感染症の変貌と化学療法。松本慶蔵 編，医薬ジャーナル社：157~168, 1993
- 7) Peeling R W, Ronald A R: Use of Quinolones in sexually transmitted diseases. *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd ed (edited by Hooper and Wolfson) 299~327, American society for microbiology, Washington, 1993
- 8) Nagayama A, Nakao T: *In vitro* activities of Q-35 and other newquinolones against *Chlamydia trachomatis*. 32nd ICAAC Abstract No. 1009, 1992

Clinical efficacy of balofloxacin, a newly oral quinolone, against chlamydial cervicitis

Juichi Saito, Kazutaka Fukamauchi and Yoshinori Kuwabara

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine,

2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Clinical studies were carried out on balofloxacin (BLFX), a new fluoroquinolone antibiotic, against chlamydial infections in patients with cervicitis.

BLFX was administered orally 200 or 400 mg (b.i.d.) for 7~10 days. Two patients with equivocal evidence of chlamydial infection were excluded. *Chlamydia trachomatis* DNA or antigen disappeared in 8 cases after the treatment, and the bacteriological response was evaluated as eradicated in 8 cases. With reference to the clinical response, the symptoms of infection improved or disappeared in these cases, and the efficacy rate was therefore evaluated as 100%. No adverse reactions or abnormalities in laboratory findings due to the treatment were recognized.