

## 新しい経口キノロン系抗菌薬balofloxacinの産婦人科領域における有用性の検討

保田仁介・山元貴雄・岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科学教室\*

新しく開発された経口キノロン系抗菌薬であるbalofloxacin (BLFX) について産婦人科領域における臨床的検討を行い以下の結果を得た。

同意の得られた子宮内膜炎3例、子宮留膿腫1例、子宮付属器炎5例、バルトリン腺膿瘍3例の計12例の産婦人科性器感染症に対して、本剤1回200mg、1日1回の投与を7日間行ったところ、臨床効果は付属器炎の1例を除いた11例で有効となり、その有効率は91.7%であった。

細菌学的効果の検討では、本剤投与前にグラム陽性菌5株、グラム陰性菌13株、嫌気性菌3株の計21株が検出されたが、全株が消失し除菌率は100%であった。

また、本剤投与による自他覚的副作用および臨床検査値の異常は1例もみられなかった。

以上のことからBLFXは産婦人科性器感染症に対して有用となり得ると考えられた。

**Key words** : balofloxacin, Q-35, 経口キノロン系抗菌薬, 産婦人科感染症

Balofloxacin (BLFX, 治験略号Q-35) は中外製薬株式会社で合成されたキノリン環8位にメトキシ基, 7位にメチルアミノピペリジン基を導入した新規の経口用キノロン系抗菌薬で、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、特にブドウ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌や嫌気性菌に強い抗菌力を有するとともに、クラミジアやマイコプラズマなどの増殖も強く抑制することが報告されている<sup>1-3)</sup>。

今回、我々はBLFXの産婦人科領域における臨床的検討を行ったので、その有用性および安全性について報告する。

臨床的検討は同意の得られた12例の女性性器感染症患者に対して本剤を投与し行った。

症例の内訳は子宮内膜炎3例、子宮留膿腫1例、子宮付属器炎5例、バルトリン腺膿瘍3例であり、全症例のまとめをTable 1に示した。

本剤の投与は原則として1回200mg、1日1回、7日間とした。

臨床効果の判定は臨床症状、および体温、白血球数、赤沈およびCRPなどの自他覚的所見の改善度を指標とし著効、有効、無効と判定した。

判定において、著効は主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合を、有効は主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合を、また無効は主要自他覚症状が3日を経過しても改善されない場合とした。

なお、無効の判定にあたっては少なくとも3日間は投与を行い判定した。

また、安全性については自他覚的副作用および投与前後の臨床検査値異常変動の有無を併せて判定した。

臨床効果の検討を行った全症例のまとめをTable 1に示した。

症例1から3の子宮内膜炎では、1回200mg、1日1回、7日間の投与がなされたが臨床効果はすべて有効であった。

症例4の子宮留膿腫は子宮内膜炎と同様の投与量で有効であった。

症例5から9の子宮付属器炎では、子宮内膜炎と同様の本剤投与量で、その臨床効果は症例5の無効以外4例は有効であった。

症例10から12のバルトリン腺膿瘍でも、1回200mg、1日1回、7日間の投与に対しいずれも有効であった。

臨床効果のまとめをTable 2に示した。子宮内感染では子宮内膜炎3例、子宮留膿腫1例の計4例でいずれも有効であった。子宮付属器炎では1例の無効例のほかは4例で有効であった。なお無効の1例はその後ciprofloxacin、1回200mg 1日3回、7日間の投与で治癒した。

また、バルトリン腺膿瘍3例はすべて有効であった。全体での本剤の有効率は91.7% (11/12) であった。

各症例の分離菌の消長をTable 1に、細菌学的効果のまとめをTable 3および4に示した。

なお、細菌検査用の検体は子宮内感染では子宮内分泌物を、子宮付属器炎ではダグラス窩穿刺液を、バルトリン腺膿瘍では膿瘍内の膿とした。

分離菌別の臨床効果をTable 3に示した。単独菌感染が3例、複数菌感染が8例(症例10のバルトリン腺膿瘍か

らは乳糖発酵および非発酵のそれぞれの*Escherichia coli*が検出されたのでここでは複数菌感染とした), 起炎菌の不明が1例の計12例の本剤投与例のうち起炎菌の不明の子宮付属器炎は臨床効果無効であったが, 他の11例においては臨床効果は有効であった。

分離菌別細菌効果をTable 4に示した。

好気性グラム陽性球菌では*Staphylococcus epidermidis* 4株,  $\gamma$ -hemolytic streptococcus 1株の2菌種5株が検出された。これらは本剤投与後すべて除菌された。

好気性グラム陰性菌では, *E. coli* 9株(症例10のバルトリン腺膿瘍からは乳糖発酵および非発酵のそれぞれの*E. coli*が検出されたので別株とした), *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Klebsiella oxytoca* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株の4菌種13株が検出されたがいずれも除菌された。

嫌気性菌では*Prevotella bivia* 1株, *Peptostreptococcus*

*anaerobius* 1株および*Peptostreptococcus*属1株の3菌種3株が検出されたが, いずれも除菌された。

症例全体では9菌種21株が分離され, そのすべてが除菌され除菌率は100%であった。

本剤投与中に自他覚的副作用の発現は1例もみられなかった。

また, 本剤投与前後における臨床検査値をTable 5に示したが, 本剤によると考えられる異常値の発現はみられなかった。

産婦人科領域感染症のうち, 内性器感染症では子宮内感染や付属器炎, 外性器感染症ではバルトリン腺炎(膿瘍)などが経口剤による治療の対象である。そしてこれらの起炎菌としてはなおグラム陰性菌や嫌気性菌がその多くを占めている。

また, *S. aureus*などグラム陽性菌もしばしばみられる

Table 1. Clinical effect of balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Diagnosis	Isolated organism	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (mg)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
1	37	endometritis	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> $\gamma$ -hemolytic streptococcus	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
2	21	endometritis	<i>S. epidermidis</i> <i>P. anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
3	21	endometritis	<i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
4	47	pyometra	<i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
5	24	salpingitis	—	200 × 1	4	800	unknown	poor	—
6	22	salpingitis	<i>E. coli</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
7	27	salpingitis	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
8	39	salpingitis	<i>E. coli</i> <i>P. bivia</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
9	26	salpingitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
10	49	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> / <i>E. coli</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
11	20	Bartholin's abscess	<i>S. epidermidis</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—
12	50	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i>	200 × 1	7	1400	eradicated	good	—

Table 2. Summary of clinical effects

Type of infection	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Intrauterine infection	endometritis	3		3		3/3
	pyometra	1		1		1/1
Adnexitis	salpingitis	5		4	1	4/5
External genital infection	Bartholin's abscess	3		3		3/3

とともに、最近では *Chlamydia trachomatis* による付属器炎なども稀ではなくなっている。

そのためクラミジア感染症のようなSTDの可能性のある若年者なども含めた婦人科性器感染症では抗菌力のうえからニューキノロン薬は初期治療に特に有用と考えられる。

今回検討したBLFXは中外製薬株式会社で開発された新

しい経口キノロン系抗菌薬で、幅広い抗菌スペクトルを有しているとされ、臨床分離株に対しては好気性のグラム陽性菌、陰性菌と嫌気性菌に良好な抗菌力を示し、特にMRSA、肺炎球菌やクラミジア、マイコプラズマなどに対して優れた抗菌力を有していることなど、本剤が産婦人科領域で有用となりうる基礎成績が新薬シンポジウムなどで報告されている<sup>1-3)</sup>。

Table 3. Clinical effects of balofloxacin classified by causative isolates

Isolates	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
Monomicrobial infection	<i>S. epidermidis</i>	1	1		
	<i>E. coli</i>	2	2		
	sub-total	3	3		3/3
Polymicrobial infection	<i>K. oxytoca</i> ) <i>E. coli</i> )	2	2		
	<i>S. epidermidis</i> ) <i>P. anaerobius</i> ) <i>Peptostreptococcus</i> sp. )	1	1		
	<i>E. coli</i> ) <i>E. faecium</i> ) $\gamma$ -hemolytic streptococcus )	1	1		
	<i>P. aeruginosa</i> ) <i>E. coli</i> )	1	1		
	<i>E. coli</i> ) <i>P. bivia</i> )	1	1		
	<i>E. coli</i> ) <i>E. coli</i> )	1	1		
	<i>K. pneumoniae</i> ) <i>S. epidermidis</i> )	1	1		
	sub-total	8	8		8/8
	Unknown	1		1	0/1
	Total	12		11	1

Table 4. Bacteriological response to balofloxacin

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Efficacy rate (%)
Gram-positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	4	4		
	$\gamma$ -hemolytic streptococcus	1	1		
	sub-total	5	5		5/5
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	9	9		
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
	<i>K. oxytoca</i>	2	2		
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		
	sub-total	13	13		13/13
Anerobes	<i>P. anaerobius</i>	1	1		
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1		
	<i>P. bivia</i>	1	1		
	sub-total	3	3		3/3
Total	21	21			21/21 (100)

Table 5. Clinical findings before and after treatment with balofloxacin

Case no.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		AL-P (I)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	421	411	8200	5900	30.5	29.6	12.6	12.5	38.1	37.2	14	15	11	10	146	148	12	10	0.7	0.6
2	424	418	9100	6600	29.1	31.1	13.0	12.9	39.4	38.1	11	10	10	8	118	121	11	10	0.4	0.6
3	429	431	8700	7200	19.8	22.1	12.5	12.6	35.1	37.1	10	10	9	10	141	128	16	10	0.5	0.4
4	339	351	9000	7400	18.7	19.1	10.5	11.0	31.2	34.0	16	15	11	10	130	116	18	14	0.8	0.7
5	412	418	8000	9100	24.6	28.1	13.4	13.5	39.4	40.0	15	14	15	10	149	141	10	11	0.5	0.6
6	455	451	8300	7100	28.2	29.8	13.4	13.3	40.2	40.0	14	10	6	8	103	111	6	10	0.6	0.5
7	456	461	9000	6900	25.2	26.9	13.2	13.1	39.8	40.1	11	12	10	10	161	169	11	10	0.4	0.5
8	422	424	10100	7700	31.1	29.9	12.1	12.1	37.8	38.0	11	14	10	10	188	191	14	12	0.6	0.5
9	405	408	8900	6400	41.1	39.1	11.6	11.7	35.9	36.4	16	14	11	12	211	206	14	15	0.5	0.6
10	445	451	7600	4600	24.1	27.2	13.1	13.3	40.5	41.1	16	14	10	8	141	166	10	14	0.6	0.6
11	421	429	8400	5400	40.1	41.6	12.8	12.9	41.6	41.6	17	15	10	10	168	161	10	11	0.6	0.5
12	445	446	7100	5600	24.1	21.0	13.6	13.7	41.5	42.1	11	10	8	10	161	166	11	10	0.5	0.4

B: before A: after

また、本剤の体液、組織移行は良好であり、組織濃度は本剤の新薬シンポジウムで報告された臨床分離株の感受性分布などと比較してみると、産婦人科領域感染症の起炎菌として多く分離されるMRSAを除いた*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae* や嫌気性菌などに対して十分な移行であり、これらによる感染症に対して有効であることが期待された<sup>3)</sup>。

以上のような基礎的検討の報告をふまえて臨床的検討を行った。

今回は3例の子宮内膜炎、1例の子宮留膿腫、5例の子宮付属器炎、3例のバルトリン腺膿瘍の計12例が対象であったが、1回200mg 1日1回、7日間の投与で子宮付属器炎の1例を除いたいずれにも有効で、また細菌学的にも起炎菌不明の付属器炎1例を除いてすべての起炎菌が消失した。

さらに、今回の臨床検討において自他覚的な副作用はみられず、また臨床検査値の異常変動も認められなかった。

キノロン系抗菌薬は胎児への安全性が明らかでないことや、乳汁移行がよいことなどから妊産婦や授乳婦の感染症への使用は今のところ好ましくないが、その抗菌力の広さから、今回の検討では検出例はなかったがクラミ

ジア感染症などのSTDも含めた婦人科性器感染症にはよい適応がある薬剤である<sup>4)</sup>。

今回、新しい経口キノロン薬であるBLFXについて臨床的検討を行ったが、その結果本剤は婦人科領域感染症に対して有用であると考えられ、今後のさらなる検討と臨床応用が期待される。

## 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) Ito T, Kojima K, Koizumi K, Nagano H, Nishino T: Inhibitory activity on DNA gyrase and intracellular accumulation of quinolones: structure-activity relationship of Q-35 analogs. *Biol Pharm Bull* 17: 927~930, 1992
- 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) 岡田弘二, 保田仁介: 婦人科感染症. ニューキノロン剤の正しい使い方(藤井良知, 島田 馨編), 176~182, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991

## Studies on the usefulness of a new oral quinolone, balofloxacin, in obstetrics and gynecology

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

465 Kajii-cho, Hirokoji-Agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

The clinical effects of a newly developed oral quinolone, balofloxacin (BLFX), in the field of obstetrics and gynecology were studied, and the following results were obtained.

BLFX was administered at a dose of 200 mg once a day for 7 days to 12 patients with genital infections: 3 with endometritis, 1 with pyometra, 5 with inflammation of the uterine appendages, and 3 with Bartholin's abscess. Informed consent was obtained from all of them. The clinical effects were rated as good in 11; the exception was one with inflammation of the uterine appendages. The efficacy rate was 91.7%.

Bacteriologically, 5 strains of gram-positive bacteria, 13 strains of gram-negative bacteria and 3 strains of anaerobes were detected, and all of them were eradicated, for an eradication rate of 100%.

No subjective or objective side effects probably attributable to the drug or abnormal changes in laboratory test values were observed.

BLFX was considered useful for genital infections in obstetrics and gynecology.