

Fleroxacinの尿路感染症分離菌に対する抗菌力と単純性、 複雑性尿路感染症に対する臨床的検討

林 謙治・廣瀬崇興・熊本悦明・塚本泰司

札幌医科大学 泌尿器科学教室*

高木良雄・堀田浩貴

函館五稜郭病院 泌尿器科

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌薬fleroxacinについて基礎的、臨床的検討を行った。

基礎的検討として、教室保存の尿路感染症からの分離菌に対するfleroxacin, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX)のMIC値をMIC-2000システムを用いて測定した。FleroxacinのMIC₉₀値は*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole陽性*Proteus* spp., *Enterobacter* spp. に対しては3.13 µg/ml以下の優れた抗菌力を示した。一方, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*に対しては6.25 µg/ml以上を示し, 特に*E. faecium*, *P. aeruginosa*に対しては>100 µg/mlであった。しかし, これらの菌種に対するfleroxacinのMIC₅₀値は, *E. faecium*の6.25 µg/mlを除いてすべて3.13 µg/ml以下であった。他剤と比較すると, CPFXよりは劣るが, NFLX, OFLX, ENXとほぼ同程度の抗菌力であり, これらの細菌による尿路感染症に対して有効性が期待された。

臨床的検討は単純性膀胱炎9例および複雑性膀胱炎19例の計28例を対象として行った。効果判定はUTI薬効評価基準(第3版)に準拠して行った。単純性膀胱炎における臨床効果は3日目で7例中著効4例, 有効3例で有効率100%であり, 細菌学的効果は7株すべてが消失し除菌率100%であった。また, 複雑性膀胱炎における臨床効果は5日目で13例中有効9例, 無効4例で有効率69%であり, 細菌学的効果は20株中18株が消失し除菌率90%であった。自他覚的副作用は28例中, 胃部不快感と発疹が各1例にみられた。また, 臨床検査値は27例において検討したが, 投与後異常変動を示したものはなかった。

Key words : Fleroxacin, 抗菌力, 尿路感染症, 臨床成績

Fleroxacin [6, 8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid] は杏林製薬(株)中央研究所で開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬で, 化学構造上キノロンカルボン酸を基本骨格として, 1位の側鎖および6位, 8位にフッ素を導入している。本薬はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し, なおかつ各種安全性試験において高い安全性が確認されている。

ヒトにおける本薬の血中半減期は約10時間であり, 尿中には単回投与後72時間で約75%が排泄される。また, 投与後24時間にわたってほぼ一定した尿中濃度を示し, 100mg, 200mg, 400mg単回投与でのそれはそれぞれ約50, 100, 150 µg/mlであった¹⁾。

このような特徴を持つ本薬の尿路感染症分離菌に対す

る抗菌力について基礎的検討を行い, また単純性, 複雑性尿路感染症に対する臨床的検討を行う機会を得たので, その結果を以下に報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 基礎的検討

尿路感染症患者の尿より分離した当教室保存株に対するMICの測定を行った。対象とした菌種ならびに株数は, *Staphylococcus aureus* 47株, *Staphylococcus epidermidis* 50株, *Enterococcus faecalis* 50株, *Enterococcus faecium* 45株, *Escherichia coli* 50株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, *Proteus mirabilis* 50株, indole陽性*Proteus* spp. 50株, *Enterobacter* spp. 50株, *Serratia marcescens* 50株, *Pseudomonas aeruginosa* 50株である。

MICの測定はダイナテック社のMIC-2000システムにより, 接種菌量10⁶CFU/mlにおけるfleroxacin, norflo-

* 〒060 札幌市中央区南1条西16丁目

xacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX) のMICを測定し、抗菌力の比較検討を行った。

2. 臨床的検討

1) 対象

1987年3月より1988年3月までの期間に札幌医科大学附属病院泌尿器科ならびに函館五稜郭病院泌尿器科を受診した患者で、試験参加の同意の得られた単純性膀胱炎9例および複雑性膀胱炎19例の計28例である。

2) 薬剤の投与方法

(1) 単純性膀胱炎に対しては以下の投与方法・投与量で、原則として7日間経口投与した。

①1回100mgを1日1回朝食後投与

②1回100mgを1日2回朝、夕食後投与

(2) 複雑性膀胱炎に対しては以下の投与方法・投与量で、原則として10日間経口投与した。

①1回100mgを1日2回朝、夕食後投与

②1回200mgを1日2回朝、夕食後投与

③1回200mgを1日1回朝食後投与

④1回300mgを1日1回朝食後投与

3) 臨床効果判定

単純性膀胱炎症例に対しては投与開始時(0日目)、投与3日目、7日目に症状の観察、膿尿、細菌尿の検査を行い、また複雑性膀胱炎に対しては投与開始時(0日目)、投与5日目、10日目に膿尿、細菌尿の検査を行い、UTI薬効評価基準(第3版)²⁾に準拠して判定した。また、主治医による効果判定を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。なお、今回の臨床的検討で対象患者の尿中より分離された細菌のMIC測定は、日本化学療法学会標準法³⁾によって行った。

安全性に関しては、自他覚的副作用の有無を調査し、さらに本薬投与前後の血液一般および血清生化学的所見を検討した。

Ⅱ. 結 果

1. 基礎的検討成績(抗菌力)

対象とした11菌種に対するMIC測定結果ならびにMIC₅₀およびMIC₉₀をFig. 1~Fig. 11に示したが、以下に菌種ごとに述べる。

1) *S. aureus* (Fig. 1)

FleroxacinのMIC値は42株(89%)が3.13 μ g/ml以下に分布した。最頻値はNFLX, OFLXと同様に0.39 μ g/mlに認めた。Fleroxacinの抗菌力はNFLX, OFLXと近似していた。

2) *S. epidermidis* (Fig. 2)

FleroxacinのMIC値は0.20~25 μ g/mlに分布し、その最頻値は0.78 μ g/mlにあった。Fleroxacinの抗菌力は

ENXと近似していたが、他の3薬剤と比較しやや劣っていた。

3) *E. faecalis* (Fig. 3)

FleroxacinのMIC値は0.78~25 μ g/mlに分布し、その最頻値は3.13 μ g/mlにあった。Fleroxacinの抗菌力はNFLX, OFLX, ENXと近似していたが、CPFXはfleroxacinを含む他の4薬剤より優れていた。

4) *E. faecium* (Fig. 4)

FleroxacinのMIC値は39株(87%)が12.5 μ g/ml以下に分布したが、残りの6株(13%)は100 μ g/mlを超える高度耐性を示した。Fleroxacinの抗菌力はNFLX, ENXと近似していたが、CPFX, OFLXはそれよりやや優れていた。

5) *E. coli* (Fig. 5)

FleroxacinのMIC値は3.13 μ g/mlの1株を除きすべて0.39 μ g/ml以下に分布し、その最頻値は $\leq$ 0.025 μ g/mlおよび0.05 μ g/mlであった。Fleroxacinの抗菌力はENXよりやや優れていたが、他の3薬剤よりやや劣っていた。

6) *K. pneumoniae* (Fig. 6)

FleroxacinのMIC値は6.25 μ g/mlの1株を除いてすべて0.78 μ g/ml以下に分布し、最頻値は0.10 μ g/mlであった。Fleroxacinの抗菌力はCPFXより劣っていたが、他の3薬剤とはほぼ近似していた。

7) *P. mirabilis* (Fig. 7)

FleroxacinのMIC値は6.25 μ g/mlの1株を除きすべて0.78 μ g/ml以下に分布し、最頻値は0.10 μ g/mlであった。5薬剤の中ではCPFXの抗菌力が優れ、次いでNFLXがやや優れており、fleroxacinとOFLXは近似していたがENXはやや劣っていた。

8) Indole陽性*Proteus* spp. (Fig. 8)

FleroxacinのMIC値は $\leq$ 0.025~50 μ g/mlに広く分布した。NFLXとCPFXの抗菌力がやや優れ、fleroxacinを含め他の3薬剤はほぼ近似していた。

9) *Enterobacter* spp. (Fig. 9)

FleroxacinのMIC値は0.05~25 μ g/mlに分布し、最頻値は0.10 μ g/mlであった。Fleroxacinの抗菌力はCPFXよりやや劣っていたが、他の3薬剤とはほぼ近似していた。

10) *S. marcescens* (Fig. 10)

FleroxacinのMIC値は0.05~50 μ g/mlに広く分布した。Fleroxacinの抗菌力はCPFXよりやや劣っていたが、他の3薬剤とはほぼ近似していた。

11) *P. aeruginosa* (Fig. 11)

FleroxacinのMIC値は0.05~>100 μ g/mlに広く分布し、3.13 μ g/ml以下の感受性株は29株(58%)で100 μ g/mlを超える高度耐性株が8株(16%)あった。5薬剤の中ではCPFXの抗菌力がやや優れ、NFLX, OFLX, ENXは

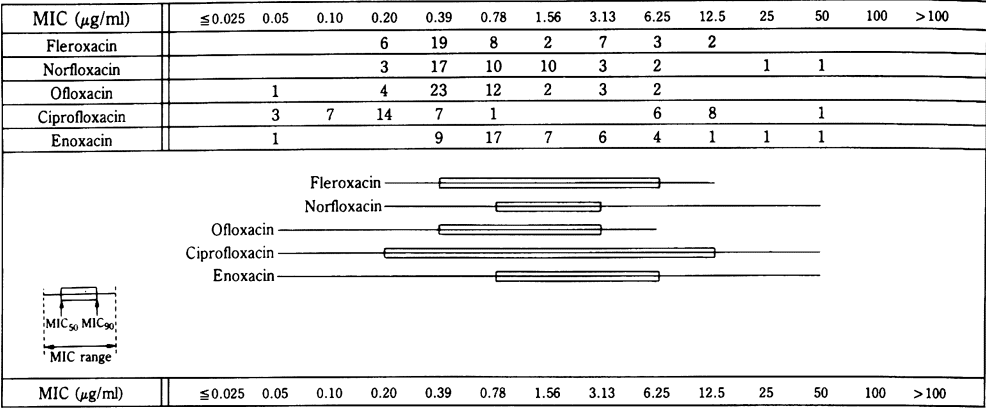


Fig. 1. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Staphylococcus aureus* (47 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

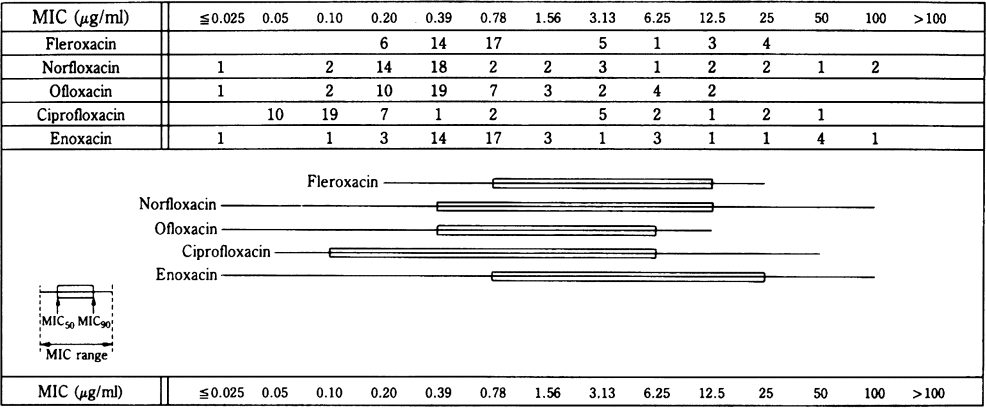


Fig. 2. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Staphylococcus epidermidis* (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

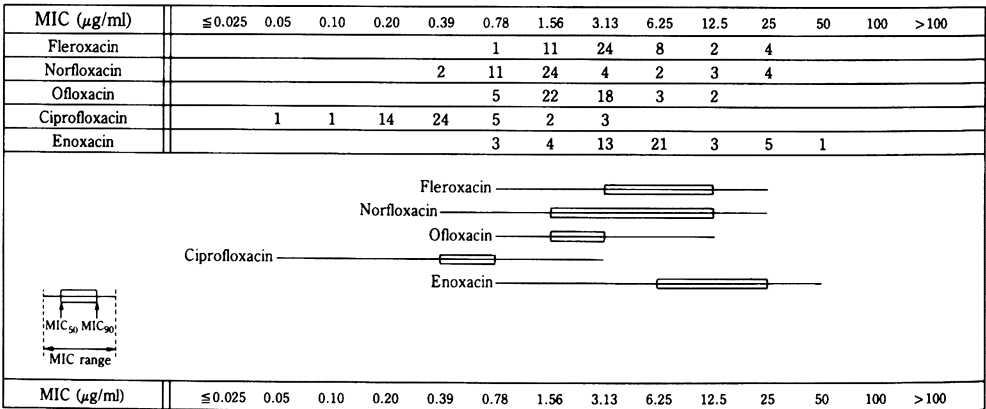


Fig. 3. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Enterococcus faecalis* (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

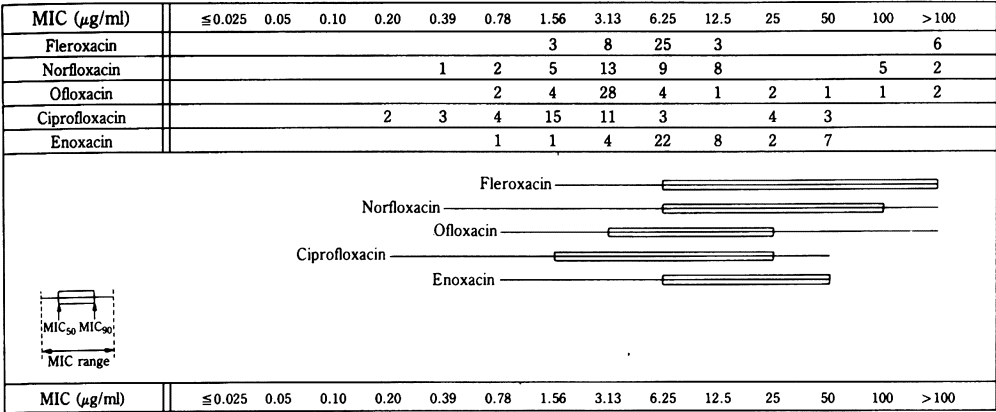


Fig. 4. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Enterococcus faecium* (45 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

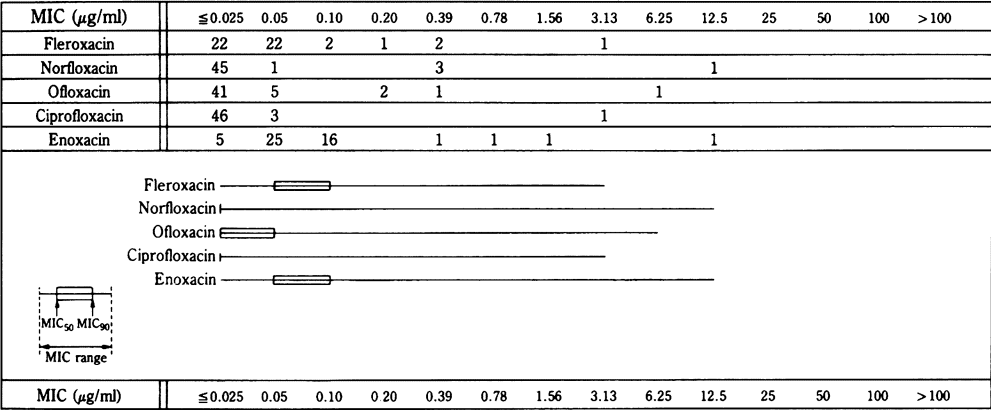


Fig. 5. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Escherichia coli* (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

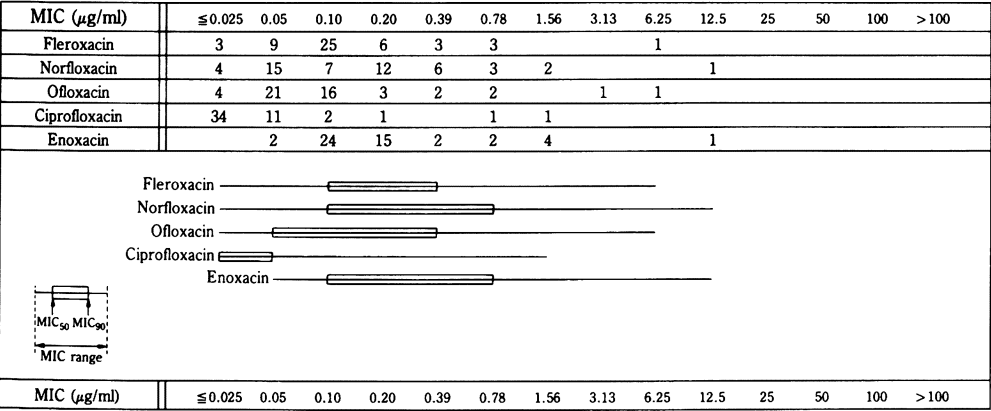


Fig. 6. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Klebsiella pneumoniae* (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

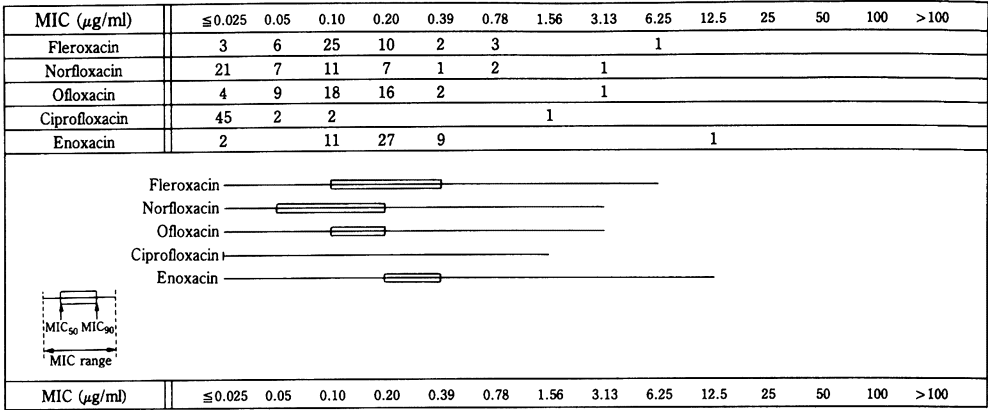


Fig. 7. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Proteus mirabilis* (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

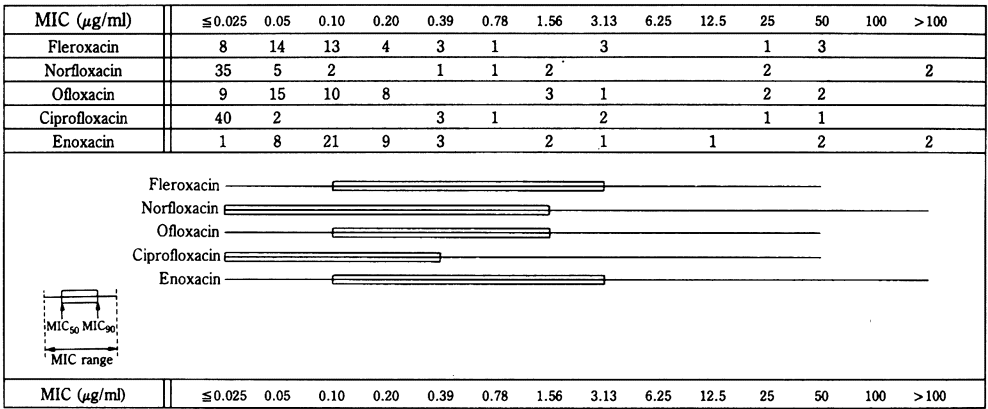


Fig. 8. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against indole-positive *Proteus* spp. (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

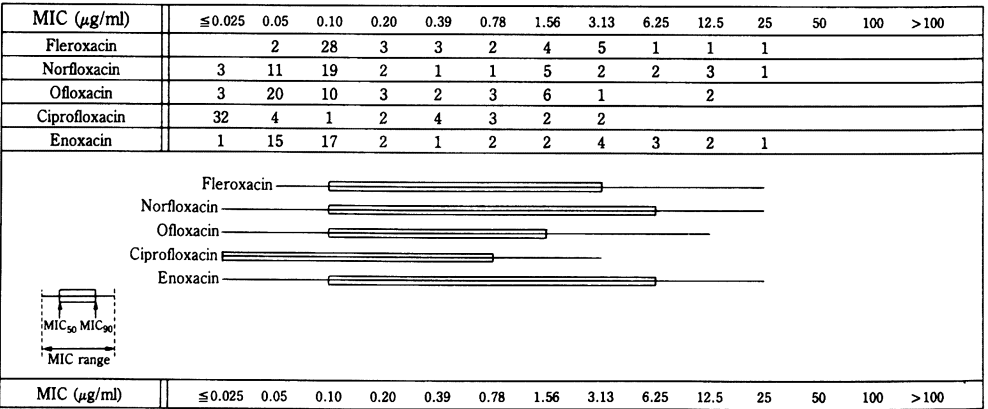


Fig. 9. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Enterobacter* spp. (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

ほぼ近似し、fleroxacinはやや劣っていた。

12) MIC₅₀およびMIC₉₀での抗菌力比較

以上のMIC測定結果をあらためてMIC₅₀、MIC₉₀で比較してみると、グラム陽性球菌（GPC）である*S. aureus*に対してはfleroxacin、NFLX、OFLX、ENXの4薬剤はほぼ同程度の抗菌力を示したが、CPFXではMIC₅₀が他に比べて優れている反面、MIC₉₀は他に比べて劣っていた。他のGPCである*S. epidermidis*、*E. faecalis*、*E. faecium*に対してはCPFXがMIC₅₀、MIC₉₀ともに優れており、次いでOFLXがやや優れていた。Fleroxacin、NFLX、ENXはほぼ同程度のMIC₅₀、MIC₉₀であった。

グラム陰性桿菌（GNR）である*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、indole陽性*Proteus* spp.、*Enterobacter* spp.、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*に対しては、5薬剤中MIC₅₀、

MIC₉₀ともにCPFXが優れ、fleroxacin、NFLX、OFLX、ENXの4薬剤の抗菌力には大きな差はなかった。特に*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*に対しては、どの薬剤もMIC₉₀が0.78 µg/ml以下であった。また、いずれの薬剤も*S. marcescens*、*P. aeruginosa*に対しては抗菌力が弱く、MIC₉₀が6.25 µg/ml未満の薬剤はなかった。しかし、MIC₅₀では*S. marcescens*に対してfleroxacin、OFLX、CPFXが、また、*P. aeruginosa*に対しては5薬剤すべてが3.13 µg/ml以下であり、半数以上が感受性株であった。

2. 臨床的検討成績

各症例の詳細ならびに臨床成績をTable 1、2に示した。Table 1の症例No.1～9は単純性膀胱炎9例であり、Table 2の症例No.10～28は複雑性膀胱炎の19例である。

単純性膀胱炎のUTI薬効評価基準合致症例は症例No.1

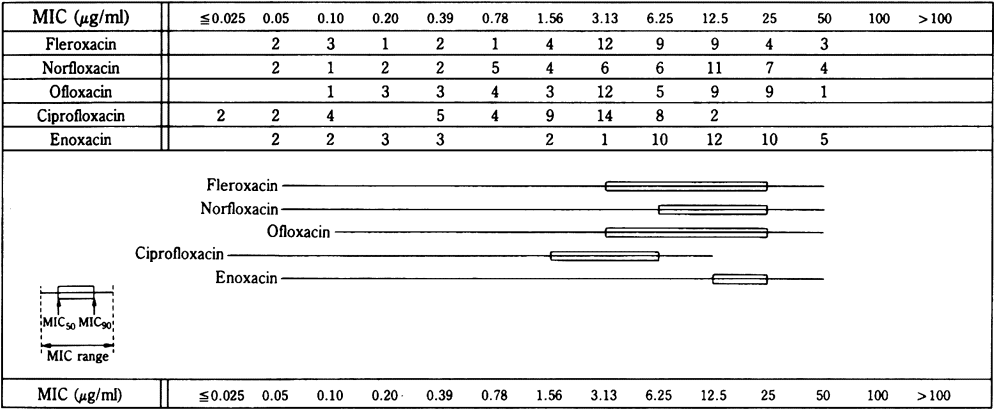


Fig. 10. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Serratia marcescens* (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

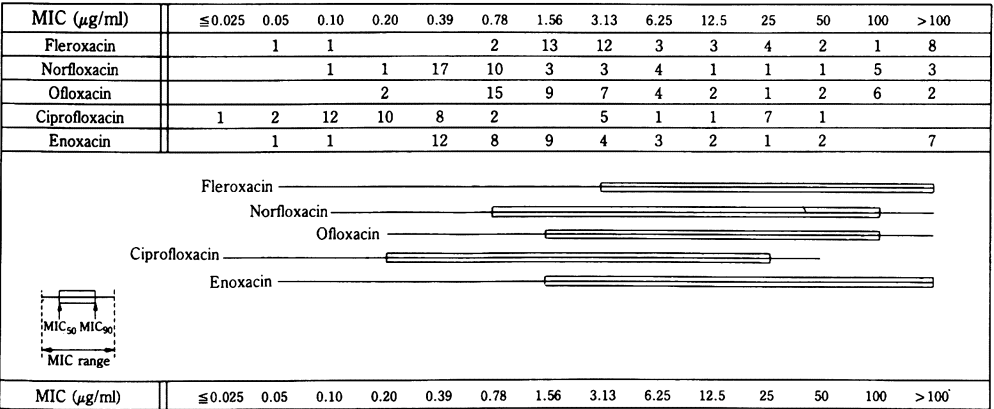


Fig. 11. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains) by MIC-2000 system (10⁵ CFU/ml).

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with fleroxacin

Patient no.	Age (y) · sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Recurrence
			dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI***	Dr***		
1	60 · F	acute cystitis	100 × 1	p.o.	14	++	≠	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—					
						—	—	—	—		excellent	excellent		
						—	—							
2	38 · F	acute cystitis	100 × 1	p.o.	7	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	3.13	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—					
						—	—	—	—		excellent	excellent		
3	29 · F	acute cystitis	100 × 1	p.o.	7	+	≠	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	excellent	excellent	—	no recurrence
						—	—	—	—					
						—	—	—	—		excellent	excellent		
						—	—	—	—					
4	62 · F	acute cystitis	100 × 1	p.o.	7	++	≠	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	good	good	—	reserved assessment
						—	±	—	—					
						—	—	—	—		excellent	excellent		
						—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.1				
5	33 · F	acute cystitis	100 × 2	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	good	good	—	
						+	—	—	—					
6	50 · F	acute cystitis	100 × 1	p.o.	3	++	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	1.56	good	good	—	
						+	—	—	—					
7	62 · F	acute cystitis	100 × 1	p.o.	7	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	good	—	
						—	—	—	—					
						—	—	—	—		excellent	excellent		
8	29 · F	acute cystitis	100 × 2	p.o.	3	++	±	—	—			good	stomach discomfort	
			100 × 1			—	—	—	—					
						—	—	—	—			good		
9	65 · F	acute cystitis	100 × 1	p.o.	7	++	++	—	—			fair	—	
						+	±	—	—					
							—	—	—					
							—				good			

* before treatment
3 days treatment
7 days treatment
14 days

** 3 days treatment
7 days treatment

*** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr: Dr's evaluation

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with fleroxacin

Patient no.	Age (y) · sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
		underlying condition			dose (mg × /day)	route	duration (days)		species	count	MIC	UTI***	Dr***	
10	74 · M	chronic cystitis	+	G-1	200 × 2	p.o.	10	++	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	6.25	good	good	—
		benign prostatic hypertrophy						++	—	—		good	good	
								+	—	—		good	good	
11	56 · M	chronic cystitis		G-4	200 × 2	p.o.	10	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	6.25	good	good	—
		bladder tumor						++	—	—		good	good	
								++	—	—		good	good	
12	58 · M	chronic cystitis		G-4	100 × 2	p.o.	10	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	poor	fair	—
		benign prostatic hypertrophy							<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100			
13	66 · M	chronic cystitis		G-6	200 × 2	p.o.	10	+	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	25 6.25	good	good	—
		benign prostatic hypertrophy						++	—	—		good	good	
								++	—	—		good	good	
14	70 · M	chronic cystitis		G-4	100 × 2	p.o.	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	>100	poor	poor	—
		benign prostatic hypertrophy						++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	>100			
15	61 · M	chronic cystitis		G-6	100 × 2	p.o.	10	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	3.13 50	good	good	—
		benign prostatic hypertrophy (TUR-P)						+	—	—		good	good	
								±	—	—		good	good	
16	73 · M	chronic cystitis		G-4	100 × 2	p.o.	10	++	<i>A. denitrificans</i>	10 ⁵	12.5	good	good	—
		bladder tumor						+	—	—		good	good	
								±	—	—		good	good	
17	66 · M	chronic cystitis		G-6	100 × 2	p.o.	10	±	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.78 6.25	poor	fair	—
		benign prostatic hypertrophy (TUR-P)						+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	>100	poor	fair	
								+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	>100			
18	58 · M	chronic cystitis	—	G-2	200 × 1	p.o.	5	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	6.25	good	good	—
		benign prostatic hypertrophy (TUR-P)						++	—	—				
19	81 · M	chronic cystitis	—	G-6	200 × 1	p.o.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	6.25 >100	good	good	—
		benign prostatic hypertrophy (TUR-P)						+	—	—				
20	71 · M	chronic cystitis	—	G-6	300 × 1	p.o.	5	±	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	6.25 0.78	good	good	—
		prostatic tumor (TUR-P)						±	—	—				
21	76 · M	chronic cystitis	—	G-6	300 × 1	p.o.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	100 0.78	good	good	—
		benign prostatic hypertrophy (TUR-P)						±	—	—				

* before treatment
5 days treatment
10 days treatment

** 5 days treatment
10 days treatment

*** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr: Dr's evaluation

～7までの7例で、症例No.8、9の2例は除外例である。
また、複雑性膀胱炎のUTI薬効評価基準合致症例は症例No.10～22までの13例で、症例No.23以下の6例は除外例である。

複雑性膀胱炎13例のUTI疾患病態群別症例数は、1群（単独菌感染：カテーテル留置症例）が1例、2群（単独菌感染：前立腺術後感染症）が1例、4群（単独菌感染：その他の下部尿路感染症）が4例、6群（複数菌感染：カテーテル非留置症例）が7例である。

臨床効果はUTI薬効評価基準に基づき、単純性膀胱炎では3日間投与後に判定し、さらに7日間投与後にも同基準に準じ判定を行った。また複雑性膀胱炎では5日間投与後に判定し、さらに10日間投与後にも同基準に準じ判定を行った。

1）単純性膀胱炎に対する臨床効果
Table 3にUTI薬効評価基準に基づく3日間投与での評

価可能な7例についての症状、膿尿、細菌尿の改善の有無による総合臨床効果を示した。

成績は著効4例、有効3例、無効なしで、総合有効率は100%であった。投与方法別では100mg×1投与群では著効4例、有効2例、100mg×2投与群では有効1例で、いずれも総合有効率100%であった。

細菌学的検討において分離菌は*S. aureus* 1株、*E. faecalis* 1株、*E. coli* 5株であり、菌消失率は100%であった。また、これらの分離菌のMICはすべて3.13 μg/ml以下であったが、やはり*S. aureus*、*E. faecalis*のMICは*E. coli*のそれに比べ高かった。

さらに投与7日目にも評価可能であったのは5例で、すべて100mg×1投与群であったが、全例著効であった。そのうち1例は3日目判定で有効であったものが7日目に膿尿が正常化し著効となった症例であった。

これらの症例で投与3日目および7日目に新たな菌の

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with fleroxacin

Patient no.	Age (y) · sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects		
		underlying condition			dose (mg × /day)	route	duration (days)		species	count	MIC	UTI***	Dr***			
22	81 · M	chronic cystitis	-	G-6	300 × 1	p.o.	5	++	<i>E. faecium</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁴	50 3.13	poor	good	-		
		benign prostatic hypertrophy (TUR-P)						++	yeast-like organism	10 ⁵	>100					
23	66 · M	chronic cystitis	-		200 × 2	p.o.	10	++	-	-			fair	-		
		bladder stone benign prostatic hypertrophy						++	-	-						
									++	-	-					
24	73 · M	chronic cystitis	+ (urethra)		200 × 2	p.o.	5	++	-	-			poor	rash		
		bladder tumor						++	-	-						
25	66 · M	chronic cystitis			100 × 2	p.o.	10	±	-	-			fair	-		
		benign prostatic hypertrophy (TUR-P)							-	-						
									++	-	-					
26	74 · M	chronic cystitis			100 × 2	p.o.	5	+	<i>E. faecalis</i>	<10 ³			fair	-		
		bladder tumor						+	-	-						
27	69 · M	chronic cystitis			100 × 2	p.o.	5	+	-	-			unknown	-		
		benign prostatic hypertrophy (TUR-P)						+	-	-						
28	67 · M	chronic cystitis			200 × 1	p.o.	5	±	-	-			unknown	-		
		bladder tumor						++	-	-						

* before treatment
5 days treatment
10 days treatment

** 5 days treatment
10 days treatment

*** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr: Dr's evaluation

出現はみられなかった。また、投与7日目に著効であった症例で休薬7日後の膿尿および細菌尿の検査を実施し、再発の検討ができたものは2例であり、1例は再発なし、1例は判定保留であった。

2) 複雑性膀胱炎に対する臨床効果

Table 4はUTI薬効評価基準に基づく5日間投与での評価可能な13例についての総合臨床効果である。成績は有効9例、無効4例で、総合有効率は69%であった。

Table 5は疾患病態群別の総合臨床効果である。単独菌感染症例では4群の2例に対して無効であり、総合有効率は67%、複数菌感染症例では6群の2例で無効であり、総合有効率は71%であった。またカテーテル留置

の有無別で、カテーテル留置例の1例では有効であり、非留置例の12例では67%の総合有効率であった。

Table 6に投与法別の投与5日目の成績を示した。総合有効率は200mg×1投与群、300mg×1投与群、100mg×2投与群、200mg×2投与群で、それぞれ100% (2/2)、67% (2/3)、40% (2/5)、100% (3/3)であった。

Table 7は分離された7菌種20株の起因菌に対する細菌学的効果である。*S. aureus*の3株、*E. faecalis*の8株、*E. faecium*、*Xanthomonas maltophilia*、*Alcaligenes denitrificans*の各1株ではすべて消失した。*S. epidermidis*では4株中3株が消失し、*P. aeruginosa*では2株中1株が消失し

Table 3. Overall clinical efficacy of fleroxacin in acute uncomplicated cystitis
100 mg × 1 or × 2/day, 3 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteri- uria	eliminated	4	1		2						7 (100%)
	decreased (replaced)										0 (0%)
	unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		5 (71%)			2 (29%)			0 (0%)			patient total 7
Effect on pyuria		6 (86%)			1 (14%)			0 (0%)			
Excellent					4 (57%)			overall efficacy rate 7/7 (100%)			
Good					3 (43%)						
Poor (including failure)					0 (0%)						

Table 4. Overall clinical efficacy of fleroxacin in complicated UTI
100 mg × 2, 200 mg × 1 or × 2, 300 mg × 1/day, 5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated			9	9 (69%)
	Decreased				0 (0%)
	Replaced			2	2 (15%)
	Unchanged	1		1	2 (15%)
Effect on pyuria		1 (8%)	0 (0%)	12 (92%)	patient total 13
Excellent				0 (0%)	overall efficacy rate 9/13 (69%)
Good				9 (69%)	
Poor (including failure)				4 (31%)	

た。まとめると合計20株中18株が消失し、消失率は90%であった。また、これら分離菌のMICは0.78～>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、100 $\mu\text{g/ml}$ を超える高度耐性を示した*S. epidermidis*の2株中1株と*P. aeruginosa*の1株が存続した。

Fleroxacin 5日間投与後の新たな出現菌は、2例にお

いて*S. epidermidis*, yeast-like organismが各1株ずつの計2株認められ、本薬のそれらに対するMICはともに100 $\mu\text{g/ml}$ を超えていた。起因菌が残存した2例と新たな出現菌が認められた2例を合わせると、5日間投与後には13例中4例(31%)に菌が残存または新たに出現したことになる。

Table 5. Overall clinical efficacy of fleroxacin classified by type of infection (5 days treatment)

Group		No. of patients (percentage of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 (8%)		1		100%
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (8%)		1		100%
	group 3 (upper UTI)	0 (0%)				
	group 4 (lower UTI)	4 (31%)		2	2	50%
	sub-total	6 (46%)		4	2	67%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 6 (no indwelling catheter)	7 (54%)		5	2	71%
	sub-total	7 (54%)		5	2	71%
Total		13 (100%)		9	4	69%

Indwelling catheter		No. of patients (percentage of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Yes		1 (8%)		1		100%
No		12 (92%)		8	4	67%
Total		13 (100%)		9	4	69%

Table 6. Overall clinical efficacy of fleroxacin classified by dose in complicated UTI (5 days treatment)

Dose (mg $\times$ /day)	No. of patients (percentage of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
200 $\times$ 1	2 (15%)		2		100%
300 $\times$ 1	3 (23%)		2	1	67%
sub-total	5 (38%)		4	1	80%
100 $\times$ 2	5 (38%)		2	3	40%
200 $\times$ 2	3 (23%)		3		100%
sub-total	8 (62%)		5	3	63%
Total	13 (100%)		9	4	69%

さらに投与10日目で評価可能であった6例の総合臨床効果は投与5日目のそれと比べ変化は認められなかった。

3) 副作用

自他覚的副作用はfleroxacinの投与を受けた28例中2例(7.1%)にそれぞれ消化器症状の胃部不快感と皮膚症状の発疹を認めたが、投与を中止するほどのものではなかった。胃部不快感の症例は100mg 1日2回の投与を100mg 1日1回に減量し、胃腸薬を併用することによりその翌日には症状消失した。また発疹の症例は、抗ヒスタミン薬を投与し投与終了後4日目には消失した。これら2例とも本薬との因果関係は多分ありと判定した。

本薬投与前後の血液、生化学所見を27例で検討したところ、本薬による影響と思われる異常変動の発現は認められなかった。

考 察

Fleroxacinは新しいキノロンカルボン酸系の経口合成抗菌薬で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、メチシリン耐性*S. aureus*やゲンタマイシン耐性*P. aeruginosa*に対しても強い抗菌力を有するとされている。本薬は消化管からの吸収が良好で、高い血中濃度が得られ、しかも血中半減期は約10時間と同系薬剤の中で最も長い。また、各種組織への移行も良好であり、尿中へは活性体のまま排泄され高い尿中濃度が持続して得られることが特徴である¹⁾。これら

ことから本薬は尿路感染症の治療において有効性が期待され、教室保存の尿路感染症臨床分離株に対する抗菌力を検討するとともに臨床的検討も行った。

教室保存の臨床分離株に対する抗菌力は、本薬の他にNFLX, OFLX, CPFX, ENXについても測定し比較検討した。FleroxacinはGNRの*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, indole陽性*Proteus* spp., *Enterobacter* spp. に対して強い抗菌力を示し、いずれもMIC₅₀は0.10 µg/ml以下であり、MIC₉₀は3.13 µg/ml以下であった。GPCの*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, GNRの*S. marcescens*, *P. aeruginosa*に対するMIC₅₀は3.13 µg/mlであり、半数以上が3.13 µg/ml以下の感受性株であったが、MIC₉₀は6.25 µg/ml以上で耐性株も多く、特に*P. aeruginosa*では100 µg/mlを超える高度耐性株が16%を占めた。しかし、GPCの*E. faecium*に対してはMIC₅₀が6.25 µg/ml、MIC₉₀が>100 µg/mlと抗菌力は弱かった。このような傾向は比較した他のニューキノロン系抗菌薬も同様であり、5薬剤の抗菌力を比較するとCPFXはfleroxacinを含めた残りの4薬剤よりやや優れた抗菌力を有し、残りの4薬剤はほぼ同程度の抗菌力を有していた。したがってfleroxacinは既存のニューキノロン系抗菌薬と同様に尿路感染症に対し有効性が期待できるものと考えられた。

臨床的検討では単純性膀胱炎9例と尿路に基礎疾患を有する複雑性膀胱炎19例を対象とした。UTI薬効評価基

Table 7. Bacteriological response to fleroxacin in complicated UTI, 5 days treatment (13 patients)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing* after treatment
<i>S. aureus</i>	3	3 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	4	3 (75%)	1	1
<i>E. faecalis</i>	8	8 (100%)		
<i>E. faecium</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1	
<i>X. maltophilia</i>	1	1 (100%)		
<i>A. denitrificans</i>	1	1 (100%)		
Yeast-like organism				1
Total	20	18 (90%)	2 (10%)	2
* regardless of bacterial count			15% (2/13 patients)	15% (2/13 patients)
Percentage of persistently infected patients even after treatment			31% (4/13 patients)	

準に合致した症例でみると、急性単純性膀胱炎は7例すべてが有効以上であり、投与3日目で著効であったものは57%であった。投与3日目で有効であった症例のうち1例は投与7日目に著効となった。細菌学的には起因菌は5例が*E. coli*、他は*S. aureus*と*E. faecalis*が1例ずつであり、MICはすべて3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株で消失率100%であった。Fleroxacinの投与法は6例が100mg 1日1回投与であり、残る1例は100mg 1日2回投与であった。したがって、単純性膀胱炎に対してはfleroxacinの100mg 1日1回投与で十分な臨床効果が得られるものと考えられた。

また、複雑性尿路感染症では13例中9例が有効で有効率69%であった。このうち6例については10日間投与した後も効果判定を行ったが、投与5日目の効果と変わったものはなかった。これらを疾患病態群別にみると単独菌感染群で67%、複数菌感染群で71%であり、ほぼ同程度の有効率であったが、単独菌感染群ではカテーテル留置の1例、前立腺術後感染症の1例はともに有効であった。しかし、複数菌感染群の7例中6例は前立腺術後感染症の症例であり、そのうち2例はともに菌交代しており無効であった。これら13例から分離された起因菌は20株で*E. faecalis*が8株と多かった。このうち18株(90%)が消失したが、存続した*S. epidermidis*、*P. aeruginosa*の各1株はともにMICが100 $\mu\text{g/ml}$ を超える高度耐性株であった。さらに13例中投与後新たに出現した菌は2例(15%)に2株認められ、*S. epidermidis*、yeast-like organismの1株ずつであったが、これらもMICが100

$\mu\text{g/ml}$ を超える高度耐性株であった。投与法別に効果をみるとfleroxacinの200mgまたは300mgの1日1回投与は80%の有効率であり、100mgまたは200mgの1日2回投与は63%であった。1日投与量が同じ200mgだけについてみても、1日1回投与の方が高い有効率であった。ヒトでの体内動態において血中半減期が約10時間と長いことから考えても、fleroxacinは1日1回投与で十分な効果が得られる可能性が示唆される。

自他覚的副作用については特に重篤と思われる症状はみられず、臨床検査値に及ぼす影響もみられなかったことから、本薬の安全性は高いものと考えられた。

以上よりfleroxacinは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、尿路感染症に対して有効性、安全性ともに高く、有用な抗菌薬と考えられる。さらに1日1回の内服ですむということは患者にとっても有益と考えられる。

文 献

- 1) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 2) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN AGAINST URINARY TRACT INFECTIONS

KENJI HAYASHI, TAKAOKI HIROSE, YOSHIAKI KUMAMOTO and TAJI TSUKAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College,
Nishi 16, Minami 1 jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

YOSHIO TAKAGI and HIROKI HORITA

Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital

We investigated the antibiotic and clinical effects of fleroxacin.

The MICs against bacteria isolated from urinary tract infections were measured. Fleroxacin showed excellent antibiotic action against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus* spp. and *Enterobacter* spp., with MIC₉₀ values of 3.13 µg/ml or less. In contrast, against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, the values were 6.25 µg/ml or more. However, MIC₅₀ values of fleroxacin against these bacteria were all 3.13 µg/ml or less, except against *E. faecium* (6.25 µg/ml). The antibiotic activity of fleroxacin was about the same as these of norfloxacin, ofloxacin and enoxacin, though weaker than that of ciprofloxacin. Thus its efficacy against urinary tract infections was expected.

A clinical study was conducted on 9 patients with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 19 with chronic complicated cystitis (CCC). Efficacy was judged according to the criteria of the Japanese UTI Committee. In the 7 AUC cases, the efficacy rate was 100% on day 3 of medication. Bacteriologically, all seven bacterial strains disappeared (eradication rate 100%). In the 13 CCC cases, the treatment was effective in 9 and ineffective in 4 on day 5 (efficacy rate was 69%) and 18 of 20 strains disappeared (eradication rate 90%). Side effects were one case each of stomach discomfort and rash. There were no abnormalities in laboratory data of 27 cases.