

## Fleroxacinにおける髄液移行と臨床的検討

宮北英司・稲土博右・星野英章・河村信夫  
東海大学医学部泌尿器科学教室\*

岡田敬司

東海大学医学部附属大磯病院泌尿器科

新しい合成抗菌剤であるfleroxacinを用いて、その髄液移行と泌尿器科領域感染症に対する臨床成績について検討を行った。

髄液移行は、fleroxacin 200mgを12～15時間の絶食後経口投与し、4時間後に血液および髄液を採取し、濃度測定をHPLC法にて行った。髄液中濃度は0.22～1.26  $\mu\text{g/ml}$ で、髄液中濃度/血清中濃度比は0.10～0.51であった。

臨床的検討においては、対象は急性単純性膀胱炎(AUC)15例、急性単純性腎盂腎炎(AUP)2例、慢性複雑性膀胱炎(CCC)5例および慢性複雑性腎盂腎炎(CCP)2例である。臨床的効果は、主治医判定ではAUCで著効9例、有効6例、AUPで著効2例、CCCで著効1例、有効2例、無効2例、CCPで有効1例、無効1例であった。UTI薬効評価基準による判定では、AUCで著効9例、有効3例、AUPで著効1例、CCCで著効1例、有効2例、無効1例、CCPで有効1例であった。UTI薬効評価基準合致症例での細菌学的効果は、陰性化13例、菌交代4例、不変1例であり、陰性化率は72%であった。菌種としては*Escherichia coli* 12株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株、そのほか*Staphylococcus aureus*、B群 $\beta$ -*Streptococcus*、 $\alpha$ -*Streptococcus*、*Enterococcus* sp.、*Corynebacterium* sp.、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*Proteus mirabilis*、*Serratia marcescens*がそれぞれ1株ずつ検出された。このうち*S. aureus*、*Enterococcus* sp.、*S. marcescens*の3株が存続したが、そのほかはすべて消失し87%の消失率であった。自覚的副作用は口渴が1例認められ、内服中止により軽快した。臨床検査は4例において行われ、すべて異常を認めなかった。

**Key words** : Fleroxacin, 髄液移行, 尿路感染症, 臨床的検討

Fleroxacin [6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid] は杏林製薬中央研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。本剤は経口投与により投与量に比例した血中濃度が得られ、血中半減期は約10時間と既存の同系の薬剤と比較して一番長く、尿中回収率は72時間までに72～77%であった<sup>1)</sup>。

最近ニューキノロン剤の中枢神経系副作用が注目されており、これらの解明の一助となり得ると考え、本剤の髄液移行を検討した。また、泌尿器科領域感染症24症例に本剤を投与し、その臨床的効果および安全性についても検討したので報告する。

### I. 髄液移行に関する検討

#### 1. 対象ならびに方法

東海大学医学部附属病院泌尿器科に入院中の患者で、試験参加の同意の得られた神経学的に異常のない13名(男性9名、女性4名、年齢19～79歳)を対象とした。

試験方法は12～15時間の絶食後患者にfleroxacin 200mgを1回経口投与し、4時間後に血液および髄液を採取し、HPLC法にてfleroxacinの濃度測定を行った。これは泌尿器科の手術および内視鏡検査を行う際に、あらかじめ4時間前に本剤を内服してもらい、腰椎麻酔時に血液および髄液を採取したものである。

#### 2. 結果

Table 1に示すごとく、髄液中濃度は0.22～1.26  $\mu\text{g/ml}$  (平均0.60  $\mu\text{g/ml}$ )であり、髄液中濃度対血清中濃度の比は平均0.23であった。

### II. 臨床的検討

#### 1. 対象ならびに方法

1987年3月から1988年2月までに、東海大学医学部附属病院および附属大磯病院泌尿器科を受診し、試験参加の同意の得られた患者を対象とした。その内訳は急性単純性膀胱炎15例、急性単純性腎盂腎炎2例、慢性複雑性膀胱炎5例および慢性複雑性腎盂腎炎2例の計24例であ

\* 〒259-11 伊勢原市望星台

る。急性単純性尿路感染症の症例では、1回100mgを1日1～3回、複雑性尿路感染症の症例では、1回100～200mgを1日1～2回食後経口投与した。

効果判定はUTI薬効評価基準<sup>2)</sup>に適合する症例については同基準により効果を判定し、さらに主治医判定を全症例について「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

また、尿中分離菌のうち一部のものは日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って本剤のMICを測定した。

## 2. 結果

急性単純性膀胱炎および腎盂腎炎の臨床成績をTable 2に示した。主治医判定では著効11例、有効6例で有効率100%であった。17例中UTI薬効評価基準に合致したものは13例であり著効10例、有効3例で有効率100%であった(Table 3)。

複雑性尿路感染症(膀胱炎5例、腎盂腎炎2例)の臨床成績をTable 4に示した。基礎疾患は尿路結石症、前立腺肥大症、神経因性膀胱、膀胱憩室などであった。7例の主治医判定では著効1例、有効3例、無効3例で有効率57%であった。7例中UTI薬効評価基準に合致したのは5例で、著効1例、有効3例、無効1例であり、その有効率は80%と優れた成績であった(Table 5)。それらを病態群別に分けたものがTable 6である。単独感染群4例でカテーテル留置症例、前立腺術後感染症例はないが、有効率100%であった。複数菌感染群1例は無効であった。

UTI薬効評価基準に適合する単純性尿路感染症13例と複雑性尿路感染症5例に対する細菌学的効果を見たのがTable 7である。単純性尿路感染症では*Escherichia coli*が主体で、15株全株が消失し100%の消失率であった。複

雑性尿路感染症では、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp., *Serratia marcescens*の各1株ずつが存続したが、そのほか5株は消失し63%の消失率であった。

投与後出現菌は、単純性尿路感染症で*Corynebacterium* sp. 3株、*Lactobacillus* sp. 1株の計4株で13症例中3症例に出現し、複雑性尿路感染症では、*S. epidermidis* 2株、B群β-Streptococcus 1株、*Alcaligenes* sp. 1株の計4株で5症例中3症例に出現した。

起因菌に対する本剤のMICを測定したものは、単純性尿路感染症では15症例15株であり、いずれも0.05～0.20 μg/mlと優れたMIC値を示し、全株消失した。複雑性尿路感染症では5症例5株のMICを測定し、*Pseudomonas aeruginosa* 3株に対しては0.78～25 μg/mlと比較的高いMIC値であったが、*P. aeruginosa*の2株を含め5株中4株は消失した。

全24症例中副作用が認められたのは1例(No.17)だけで、投与後2日目より口渇が出現したが継続投与可能であり、3日間の内服終了後1日で消失した。本剤との因果関係はあるかもしれないと判定した。

また、投与前後の臨床検査値を調べたのは4例にすぎなかったが、本剤の影響によると思われる異常値を示したものはなかった。

## 考 察

Fleroxacinはグラム陽性菌、陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力はofloxacinとほぼ同程度であり、enoxacinより若干優れている。しかし、ciprofloxacin(CPFX)に比べると多少劣っているが、methicillin耐性ブドウ球菌、gentamicin耐性グラム陰性菌等の耐性菌にも強い抗菌力を有する。また動物の体内動態において、血中および組織への分布が良好で、しかも大部

Table 1. Fleroxacin concentration in CSF and serum

Patient no., Age (y), Sex	CSF (μg/ml)	Serum (μg/ml)	CSF/Serum
No. 1 19 M	0.38	2.22	0.17
No. 2 28 F	0.22	2.31	0.10
No. 3 46 F	0.66	4.43	0.15
No. 4 77 M	0.46	2.76	0.17
No. 5 63 M	0.32	2.91	0.11
No. 6 78 M	0.86	2.23	0.39
No. 7 68 F	0.97	2.91	0.33
No. 8 71 M	0.60	2.20	0.27
No. 9 65 M	0.51	1.81	0.28
No. 10 45 M	0.46	2.71	0.17
No. 11 40 F	0.76	3.92	0.19
No. 12 52 M	0.36	2.18	0.17
No. 13 79 M	1.26	2.47	0.51
mean	0.60	2.70	0.23

Table 2. Clinical summary of uncomplicated urinary tract infection patients treated with fleroxacin

Patient no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Treatment			Day of observation	Symptom	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side-effects
			dose (mg × times/day)	route	duration (days)				species	count (/ml)	MIC (μg/ml : 10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr	
1	20 F	AUC	100 × 2	p.o.	8	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.1	excellent	excellent	(—)
						4	—	—	(—)	/	/			
2	65 F	AUC	100 × 2	p.o.	3	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	excellent	good	(—)
						3	—	—	<i>Corynebacterium</i> sp.	10 <sup>2</sup>	/			
3	67 F	AUC	100 × 2	p.o.	7	0	+	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	0.2 /	excellent	excellent	(—)
						3	—	—	(—)	/	/			
4	43 F	AUC	100 × 2	p.o.	3	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.05	excellent	excellent	(—)
						3	—	—	(—)	/	/			
5	63 F	AUC	100 × 2	p.o.	3	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	excellent	excellent	(—)
						4	—	—	(—)	/	/			
6	62 F	AUC	100 × 1	p.o.	3	0	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	excellent	excellent	(—)
						3	—	—	(—)	/	/			
7	52 F	AUC	100 × 1	p.o.	3	0	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	excellent	excellent	(—)
						3	—	—	(—)	/	/			
8	45 F	AUC	100 × 1	p.o.	3	0	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	moderate	good	(—)
						3	—	+	(—)	/	/			
9	70 F	AUC	100 × 3	p.o.	3	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	excellent	excellent	(—)
						4	—	—	(—)	/	/			
10	24 F	AUC	100 × 1	p.o.	10	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	moderate	good	(—)
						3	—	—	<i>Lactobacillus</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp.	10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	/			
						10	—	—	/	/	/			
11	40 F	AUC	100 × 1	p.o.	3	0	+	#	<i>P. mirabilis</i> $\alpha$ -Streptococcus	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.1 /	excellent	excellent	(—)
						4	—	—	(—)	/	/			
12	49 F	AUC	200 × 1	p.o.	3	0	+	+	group B $\beta$ -Streptococcus	10 <sup>6</sup>	/	moderate	good	(—)
						3	±	—	<i>Corynebacterium</i> sp.	10 <sup>3</sup>	/			
						8	—	—	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 <sup>2</sup> 10 <sup>2</sup>	/			
13	65 F	AUP	100 × 2	p.o.	3	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	excellent	excellent	(—)
						3	—	—	(—)	/	/			
14	32 F	AUC	100 × 2	p.o.	3	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.2	/	good	(—)
						3	—	—	/	/	/			
						5	—	—	<i>Bacillus</i> sp.	10 <sup>3</sup>	/			
15	25 F	AUC	100 × 2	p.o.	3	0	+	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	/	good	(—)
						3	—	±	<i>Lactobacillus</i> sp.	10 <sup>4</sup>	/			
16	57 F	AUC	100 × 2	p.o.	5	0	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.1	/	excellent	(—)
						5	—	—	(—)	/	/			
17	29 F	AUP	100 × 2	p.o.	3	0	+	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	/	/	excellent	thirst
						3	—	—	(—)	/	/			

AUC: acute uncomplicated cystitis

UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

Dr: Dr's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of feroxacin in acute uncomplicated UTI

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	
Bacteriuria	eliminated	10	1								11 (85%)
	decreased (replaced)	1			1						2 (15%)
	unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		12 (92%)			1 (8%)			0 (0%)			patient total
Effect on pyuria		12 (92%)			1 (8%)			0 (0%)			13
Excellent		10 (77%)			overall efficacy rate 13/13 (100%)						
Moderate		3									
Poor		0									

Table 4. Clinical summary of complicated urinary tract infection patients treated with feroxacin

Pa-tient no.	Age (y) · Sex	Diagnosis underlying disease	UTI group	Treatment			Day of obser-vation	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side-effects
				dose (mg × times/day)	route	duration (days)			species	count (/ml)	MIC (µg/ml : 10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr	
18	62 · F	CCP	G-3	200 × 1	p.o.	5	0	≠	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	25	moderate	good	(—)
		renal stone					5	±	group B <i>β-Streptococcus</i>	10 <sup>5</sup>	/			
19	73 · M	CCC	G-6	100 × 2	p.o.	5	0	+	<i>S. marcescens</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	/	poor	poor	(—)
		BPH post TUR-P					6	++	<i>S. marcescens</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	10 <sup>3</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	/			
20	65 · M	CCC	G-4	200 × 1	p.o.	5	0	≠	<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>	0.2	excellent	excellent	(—)
		neurogenic bladder					6	—	(—)	/	/			
21	85 · M	CCC	G-4	200 × 1	p.o.	5	0	≠	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	moderate	good	(—)
		neurogenic bladder					5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	/			
22	73 · F	CCC	G-4	200 × 1 100 × 1	p.o.	5 5	0	≠	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	moderate	good	(—)
		polycystic kidney vesical diverticulum					5	+	(—)	/	/			
							10	—	/	/	/			
23	32 · M	CCP	G-4	100 × 1	p.o.	5	0	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	0.78 /	/	poor	(—)
		ureteral stone					6	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	/			
24	76 · M	CCC	G-4	100 × 2	p.o.	5	0	++	<i>Candida albicans</i>	10 <sup>4</sup>	/	/	poor	(—)
		BPH					6	±	<i>Candida albicans</i>	10 <sup>4</sup>	/			

CCP: chronic complicated pyelonephritis    BPH: benign prostatic hypertrophy    UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
 CCC: chronic complicated cystitis    TUR-P: transurethral resection of prostate    Dr: Dr's evaluation

分が活性体のまま高濃度に尿および胆汁中に排泄される。ヒトにおいても吸収性および排泄性に優れ、ほとんど活性体のまま尿中に排泄され、血中半減期は既存の同系薬剤と比較して一番長く、血中濃度-時間曲線下面積から良好なbioavailabilityが示唆され、1日1-2回の少ない投与回数で十分な効果が得られると思われる。

髄液移行に関しては、注射用CPFX 200mgを12時間毎に3回投与後の4時間値<sup>4)</sup>との比較をしても、髄液中濃度はfleroxacinの方が平均0.60 μg/mlと高かった。しかし髄液中濃度/血清中濃度比では、fleroxacinの方が低かった。このことからfleroxacinは吸収が良く、血清中での半減時間が長い薬剤であることが考えられた。また、中枢神経系副作用においてCPFXの0.4%<sup>5)</sup>より多い1.8%<sup>1)</sup>であったということは、髄液移行が良いためではないかと考えられたが、詳細については今後の検討課題である。

今回の臨床的検討では、単純性尿路感染症における起

因菌のほとんどが*E. coli*であり、全例有効以上の成績で有効率100%であった。投与量別の有効率をみると、1日100mg投与で著効3例、有効2例、1日200mg投与で著効6例、有効1例、1日300mg投与で著効1例であった。すなわち本剤の抗菌力、体内動態から考えて、単純性尿路感染症には1日200mg以下の投与で十分な効果が期待できると思われた。

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症においては、複数菌感染症の1例では無効であり、単独感染症例の*P. aeruginosa*感染症例では菌交代が起こっているが、4例全例が有効以上であり、総合有効率は80%で良好な成績であった。投与量別の有効率をみると、5例全例が1日200mg投与でそのうち4例が1日1回投与であり、2回に分割投与した1例のみ無効であった。

また細菌学的効果において、単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症各々100%、63%、全体で87%の消失率でほぼ満足すべき結果であった。しかし、前立腺肥大症

Table 5. Overall clinical efficacy of fleroxacin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	1	1		2 (40%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		2		2 (40%)
Unchanged			1	1 (20%)
Effect on pyuria	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	patient total 5
Excellent	1 (20%)		overall efficacy rate 4/5 (80%)	
Moderate	3			
Poor	1			

Table 6. Overall clinical efficacy of fleroxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 2 (post-prostatectomy)	0 (0%)				
	group 3 (upper UTI)	1 (20%)		1		100%
	group 4 (lower UTI)	3 (60%)	1	2		100%
	sub-total	4 (80%)	1	3		100%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 6 (no indwelling catheter)	1 (20%)			1	0%
	sub-total	1 (20%)			1	0%
Total		5 (100%)	1	3	1	80%

Table 7. Bacteriological response to fleroxacin in uncomplicated and complicated UTI

Diagnosis	Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Uncomplicated UTI	$\alpha$ -Streptococcus	1	1 (100%)	
	group B $\beta$ -Streptococcus	1	1 (100%)	
	<i>E. coli</i>	11	11 (100%)	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
	sub-total	15	15 (100%)	0
Complicated UTI	<i>S. aureus</i>	1	( 0%)	1
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	( 0%)	1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1 (100%)	
	<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
	<i>S. marcescens</i>	1	( 0%)	1
	<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)	
	sub-total	8	5 ( 63%)	3
Total		23	20 ( 87%)	3

\* regardless of bacterial count

術後症例の1例で*S. aureus*, *Enterococcus* sp., *S. marcescens* 1株ずつが存続しており, これらに対する本剤のMICを測定できていないため断言はできないが, 本剤使用直前にnorfloxacinが投与されていたことからキノロン耐性株であった可能性も考えられた。

副作用は24例中1例に口渇がみられたが, 軽度で3日間の継続投与が可能であり, その後短期間で消失した。また臨床検査値については4例と少数であるが異常変動は認められなかった。

以上より, 本剤は泌尿器科領域における尿路感染症に対し, 有用な薬剤であると考えられた。

#### 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
- 4) WOLFF M, BOUTRON L, SINGLAS E, CLAIR B, DECAZES J M and REGNIER B: Penetration of Ciprofloxacin into Cerebrospinal Fluid of Patients with Bacterial Meningitis. Antimicrob Agents Chemother 31: 899~902, 1987
- 5) 小林宏行: 新薬シンポジウム (I), BAYo9867, 6. 臨床のまとめおよび副作用。Chemotherapy 33: 814~815, 1985

## FLEROXACIN: PENETRATION INTO CEREBROSPINAL FLUID AND CLINICAL EFFICACY IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIDESHI MIYAKITA, HIROAKI INATSUCHI, HIDEAKI HOSHINO and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine  
Boseidai, Isehara 259-11, Japan

KEISHI OKADA

Department of Urology, Tokai University Oiso Hospital

Fleroxacin, a new oral quinolone, has been developed by Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., Japan. We evaluated the penetration of the drug into cerebrospinal fluid (CSF) and its clinical efficacy in urinary tract infections.

Fleroxacin was administered orally at a single dose of 200 mg, and its concentration in serum and CSF determined 4 h afterwards. The concentration in CSF ranged from 0.22–1.26  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The ratio of CSF to serum concentration ranged from 0.10–0.51.

Fleroxacin was administered to 24 patients with urinary tract infections. In 13 cases of acute uncomplicated urinary tract infections, the overall clinical efficacy rate according to the Japanese UTI Committee's criteria was 100%, and all 15 strains isolated from patients were bacteriologically eradicated. In five cases of chronic complicated urinary tract infections, the overall efficacy rate was 80% according to the same criteria, and 5 of 8 strains (63%) were eradicated.