

新しいキノロン系抗菌剤Fleroxacinの 尿路・性器感染症に対する臨床的検討

鈴木恵三・長田恵弘・堀場優樹
平塚市民病院泌尿器科*

名出頼男・泉谷正伸・月脚靖彦
高梨勝男・石川清仁・篠田正幸
藤田学園保健衛生大学 泌尿器科学教室

新しいキノロン系抗菌剤fleroxacinについて以下の知見を得た。

1. 前立腺液への移行

200mg内服後、1時間で平均0.21 $\mu\text{g/ml}$ 、1.5時間で0.04 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床成績

40例の対象に1日200~600mg（主として400mg、分2）を3~28日間（主として5~14日）投与した。

(1) UTI：UTI薬効評価基準で、単純性膀胱炎5例中5例が、いずれも著効で、著効率100%であった。

複雑性UTI 21例の評価は、14例が有効以上で、有効率66.7%であった。

(2) 性器感染症：慢性前立腺炎2例に対しては有効率50%、慢性副睾丸炎（クラミジア抗体陰性）2例に対しては有効率100%を得た。

3. 安全性

(1) 臨床検査値変動

1例にBUN、S-crの上昇を認めた。

(2) 自他覚的副作用

40例中4例、6件が本剤との関係が推定された。内容は嘔吐1例、1件、中枢神経系障害3例、5件である。これらの副作用は、投与中止、投与中あるいは終了後1~2日で消失し、元に復した。

Key words：Fleroxacin, 尿路感染症, 性器感染症, 前立腺液移行

Fleroxacinは、近年杏林製薬（株）で新たに開発されたいわゆるnew quinolone系抗菌剤（以下NQ）の1つである。本剤の最大の特長は血中滞留時間が長いこと、即ちこれまでの検討¹⁾で血中半減期（ $t_{1/2}$ ）が約10時間と既存の同系剤と比べて最も長いことが知られている。また尿中には72時間までに約73%が排泄される¹⁾。従って臨床的には1日単回投与で、治療が可能であることが示唆されている。我々はこうした特長を臨床的に検討する目的で、本剤を尿路・性器感染症に対する治療に投与して有効性の評価を行った。これと共に安全性についても検討した。なお、基礎的検討として前立腺炎に対する治療上の指標の1つとして、前立腺液（prostatic fluid：PF）への移行濃度を測定した。

なお、臨床ならびに基礎的検討にあたり、全ての対象者に同意を得た上で、薬剤の投与を行った。

I. 検討項目と対象、評価方法

1. PFへの移行濃度

慢性前立腺炎の患者2例に2週間の間隔をおいてそれぞれ本剤200mg投与し、1~1.5時間後に前立腺マッサージを行って、4検体のPFを採取した。これをHPLC法により濃度測定を行った。

2. 臨床的検討

治療対象はいずれも外来症例で、計40例である。年齢分布は19~81歳までで、ピークは60~69歳にあった。性別では男性21例、女性19例で性比は1:0.9である。65歳以上の高齢者は21例で、全体の52.5%を占めた（Table 1）。

疾患の内訳と1日投与量はTable 2に示した。尿路感染症（UTI）は36例（急性単純性膀胱炎、acute uncomplicated cystitis：AUC、7例、慢性複雑性尿路感染症、

* 〒254 平塚市南原1-19-1

Table 1. Background of patients treated with fleroxacin

Age (y)	No. of case (%)	Sex	
		male	female
19	1 (2.5)	0	1
20~29	1 (2.5)	0	1
30~39	3 (7.5)	2	1
40~49	7 (17.5)	4	3
50~59	3 (7.5)	1	2
60~69	13 (32.5)	5	8
70~79	10 (25.0)	7	3
80~81	2 (5.0)	2	0
Total	40 (100)	21	19

chronic complicated UTI : CC-UTI, 29例)である。性器感染症は慢性前立腺炎2例と慢性副睾丸炎2例の計4例である。1日投与量, 投与回数, 投与日数はAUCでは1日100mg×2が, CC-UTIや前立腺炎では200mg×2が主体であった。副睾丸炎の2例は1日300mg 1回投与とした。投与日数は対象疾患によりばらつきがあり, 3~28日と幅が広い。しかし, 5~14日がもっとも多かった。

有効性の評価は全例主治医によって行った。またUTIのうちUTI薬効評価基準(第3版)²⁾で評価できる症例は, この基準でも判定した。安全性は問診, 視診による診察と, 投与前後の末梢血及び肝・腎機能検査により検討した。

II. 成 績

1. PFへの移行濃度 (Table 3)

Table 2. Daily dose and duration of fleroxacin treatment

Diagnosis	Daily dose (mg × time/day)	Duration (days)				Total	
		3~	5~	7~	14~28		
AUC	100 × 2	2		4		6	7
	200 × 2			1		1	
CC-UTI	100 × 2	1	3			3	29
	100 × 2 → 100 × 3 → 100 × 2					1	
	200 × 1				1		
	200 × 1 → 200 × 2			1	1		
	100 × 3			1	1		
	200 × 2	1	13	2	3	19	
200 × 3				1	1		
Chronic prostatitis	200 × 2			1	1	2	2
Chronic epididymitis	300 × 1			1	1	2	2
Total		4	19	11	6	40	

AUC: acute uncomplicated cystitis

CC-UTI: chronic complicated UTI

Table 3. Diffusion of fleroxacin into prostatic fluid

— 200 mg, p.o., 1~1.5 h —

Case		1	2	Average	1	2	Average
Samples collected (h)		1			1.5		
Concentration (µg/ml)	PF	0.30	0.12	0.21	0.04	0.04	0.04
	serum	0.53	0.40	0.47	0.05	ND	0.05*
PF/serum		0.57	0.30	0.44	0.8		0.8*

PF: prostatic fluid

ND: not detect

* value in case 1

1時間後のPF濃度は平均0.21 $\mu\text{g/ml}$ ($n=2$), 1.5時間では0.04 $\mu\text{g/ml}$ であった。PF/serumは1時間で0.44, 1.5時間では1例のみではあるが, 0.8であった。

2. UTI

(1) AUC: 7例のうちUTI基準合致例は5例でいずれも著効であった。主治医のみで評価した2例は著効1例, 有効1例であり, 7例全てでは, 著効3例, 有効4例であった (Table 4)。分離菌種は*E. coli* 4株, *E. faecalis* 1株, CNS 1株の計3種6株で, いずれも除菌された。

(2) CC-UTI: 29症例のうち, UTI基準で評価できた症例は21例で, 成績は著効11例, 有効3例, 無効7例で, 総合有効率は66.7%であった (Table 5, 6)。主治医による評価では計29例で, 著効11例, 有効8例, やや有効1例, 無効8例, 不明1例で, 不明の1例を除き有効率は67.9%であった。評価不明例は嘔吐を生じたため途中で中止した例である。

病態群別有効率 (Table 7) では, 単独菌感染13例に対して, 69.2%, 複数菌感染8例に対して62.5%で, 有効率で差を認めなかった。

細菌学的効果 (Table 8) では, グラム陽性球菌 (gram positive cocci, GPC) 10株, グラム陰性桿菌 (gram negative rods, GNR) 19株の計29株が分離され, 20株, 69.0%が除菌された。除菌効果が劣った菌種は*Alkaligenes*属, *Serratia marcescens*と*Pseudomonas aeruginosa*でそれぞれ2株中0株, 2株中0株, 3株中1株の成績であった。投与後出現菌はGPC 1株が検出された。

MICと細菌学的効果の関係 (Table 9) をみると, MICが0.78 $\mu\text{g/ml}$ までの12の菌株は全て除菌されているが, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上では14株中5株35.7%の除菌に過ぎず, ここにbreaking pointがみられた ($F; P=0.001$)。

UTIに対して投与量別の有効率 (Table 10) を, CC-UTIでみると, 1日200mgと400mgとの比較では, 前者が5例中2例有効で, 有効率40%, 後者では15例中11例有効で, 有効率73.3%であった。

この結果から, 1日200mgと400mgではdose responseがあると思われる成績を得た。

3. 性器感染症

(1) 慢性前立腺炎 (Table 11): 僅か2例の成績であ

Table 4. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with fleroxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom (before/after)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)			Evaluation		Abnormal values or side-effects
				dose (mg \times /day)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC 10^6 CFU/ml ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	doctor	
1	57	F	AUC	100 \times 2	4	++	++	<i>E. coli</i>	10^5	0.05	excellent	excellent	-
						-	-	-					
2	44	F	AUC	200 \times 2	7	\pm	+	<i>E. coli</i>	10^6	ND	excellent	good	-
						-	-	-					
3	19	F	AUC	100 \times 2	4	++	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10^6	6.25 0.1	excellent	good	-
						-	-	-					
4	31	F	AUC	100 \times 2	7	+	+	CNS	10^5	0.78	excellent	good	-
						-	-	-					
5	72	F	AUC	100 \times 2	7	++	##	<i>E. coli</i>	10^5	0.1	/	good	-
						-	\pm	-					
6	20	F	AUC	100 \times 2	7	+	+	<i>E. coli</i>	10^6	0.1	/	excellent	-
						-	-	CNS	$<10^3$	ND			
7	49	F	AUC	100 \times 2	8	+	++	<i>E. coli</i>	$>10^6$	6.25	excellent	excellent	-
						-	-	-					

UTI: criteria of the Japanese UTI Committee
AUC: acute uncomplicated cystitis

CNS: coagulase-negative staphylococci
ND: not done

Table 5-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with floxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)			Evaluation		Abnormal values or side-effects
			underlying condition				dose (mg × /day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μg/ml)	UTI	doctor	
8	61	M	CCC			G-4	200 × 2	14	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	ND	excellent	excellent	—
			NB												
9	53	M	CCC		+	G-1	200 × 2	5	##	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁶	0.10	excellent	excellent	—
			NB												
10	62	F	CCC			G-4	200 × 2	6	±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	1.56	poor	poor	—
			NB												
11	48	M	CCC		/	/	200 × 2	28	++	<i>P. vulgaris</i> <i>A. faecalis</i> <i>A. denitrificans</i>	10 ⁶	0.2 25 1.56	/	excellent	—
			NB												
12	67	F	CCC			G-6	200 × 2	15	##	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶	>100 0.10	excellent	excellent	—
			NB												
13	80	M	CCP		+	G-5	200 × 3	14	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷	0.78 0.39	excellent	excellent	—
			ureterocutaneostomy												
14	81	M	CCC		/	/	200 × 2	7	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	/	good	—
			BPH												
15	67	F	CCC		/	/	100 × 3	7	+	<i>E. faecium</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁶	ND	/	poor	—
			NB												
16	65	F	CCC			G-6	100 × 2	5	±	<i>S. epidermidis</i> CNS	10 ⁴	0.78 0.39	excellent	excellent	—
			urethral stricture												
17	75	M	CCC			G-4	200 × 2	5	##	CNS	10 ⁴	1.56	moderate	good	—
			BPH												
18	73	M	CCC		-	G-4	200 × 2	5	++	<i>E. faecium</i>	10 ⁶	12.5	moderate	good	—
			prostatic cancer												
19	67	M	CCC		+	G-1	200 × 2	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	50	poor	poor	—
			cystostomy												
20	65	F	CCC		-	G-4	200 × 2	5	+	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁴	ND	excellent	excellent	—
			urethral stricture												
21	65	F	CCC		-	G-6	200 × 2	5	++	<i>E. faecium</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶ 10 ³	6.25 0.10	poor	poor	—
			contracted bladder												

UTI: criteria of the Japanese UTI Committee
 CCC: chronic complicated cystitis
 CCP: chronic complicated pyelonephritis

NB: neurogenic bladder
 BPH: benign prostatic hypertrophy
 CNS: coagulase-negative staphylococci

ND: not done

Table 5-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with fleroxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria (before after)	Bacteriuria (before after)			Evaluation		Abnormal values or side-effects
						dose (mg × /day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μg/ml)	UTI	doctor	
22	79	F	CCC	-	G-6	200 × 2	5	≠	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.1 0.2	excellent	excellent	BUN (21→26) S-Cr (0.8→1.2)
			bladder diverticulum					-	-	-	-			
23	64	F	CCC	-	G-4	200 × 2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	-
			urethral stricture					-	-	-	-			
24	72	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	≠	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	-
			BPH					-	-	-	-			
25	74	M	CCP	-	G-3	200 × 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	poor	poor	-
			ureterocutaneostomy					±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100			
26	62	F	CCC	-	G-4	100 × 2	5	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	25	poor	poor	-
			bladder tumor					≠	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	25			
27	71	M	CCC	-	G-6	200 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>M. luteus</i>	10 ⁴	100 100	moderate	good	-
			BPH					-	<i>P. aeruginosa</i>	<10 ³	50			
28	79	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	≠	<i>E. coli</i>	10 ⁷	ND	excellent	good	-
			BPH					-	GPC	<10 ³	ND			
29	67	M	CCC	+	/	200 × 2	3	≠	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	50 50	/	unknown	vomiting
			cystostomy					ND	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁴	50 50			
30	71	M	CCC	-	/	200 × 1	5	±	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³	3.13 50	/	poor	-
			BPH					±	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³	6.25 50			
31	70	F	CCC	-	G-4	200 × 1	5	≠	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	-
			urethral stricture					-	-	-	-			
32	39	M	CCC	-	G-6	200 × 1	5	≠	<i>S. marcescens</i> GPR	10 ⁵ 10 ³	100 50	poor	fair	-
			NB					±	<i>S. marcescens</i>	10 ³	>100			
33	67	M	CCP	-	G-6	200 × 1	6	+	<i>A. faecalis</i> <i>A. denitrificans</i>	10 ⁷	6.25 25	poor	poor	-
			ileal conduit			↓ 200 × 2	↓ 6	+	<i>A. faecalis</i> <i>A. denitrificans</i>	10 ⁷	12.5 25			
34	45	M	CCC	-	/	200 × 2	9	+	-	-	-	/	good	-
			ureteral stone					±	-	-	-			
35	50	F	CCC	-	/	100 × 2	1	+	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁶	0.1 0.2	/	good	headache
			contracted bladder			↓ 100 × 3	↓ 2	++	<i>Corynebacterium</i> sp.	<10 ³	ND			
36	45	F	CCC	-	/	100 × 2	5	-	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁵	ND	/	good	-
			NB					-	GNF-GNR	<10 ³	ND			

UTI: criteria of the Japanese UTI Committee
 CCC: chronic complicated cystitis
 CCP: chronic complicated pyelonephritis

NB: neurogenic bladder
 GPC: Gram-positive cocci
 GNF-GNR: glucose non-fermenting-Gram-negative rods
 BPH: benign prostatic hypertrophy
 GPR: Gram-positive rods

ND: not done

るが前立腺圧出液 (EPS: expressed prostatic secretion) からGPC (未同定) 10^4 /mlと *Acinetobacter calcoaceticus* 10^3 /mlを検出した。細菌学的に前者は菌交代 (と思われる) を示し、後者は除菌できた。しかし、EPS中の白血球の減少はいずれの例でもみられなかった。この結果有効1例、無効1例と判定した。なお、この2例ではほぼ類似した副作用 (後述) がみられた。

(2) 慢性副睾丸炎 (Table 12) : 僅か2例であるが、*Chlamydia trachomatis*抗体 (IgM, IgG) が陰性であった副睾丸炎 (起炎菌不明) に対し、本剤1日300mg1回を10~14日投与した。いずれも症状は軽快または消失し、有効と判定した。

以上、主治医による総合臨床効果判定をTable 13に示した。

4. 安全性

(1) 臨床検査値の変動 (Table 14) : 本剤によると思われる臨床検査値の変動は79歳女性に、2g (総投与量) 投与したところBUN 21(mg/dl)→26, S-cr 0.8(mg/dl)→1.2に上昇した例がみられた (追跡値不詳)。

自覚的副作用 (Table 15) は4例、6件 (発現率40例中4例, 10%) が本剤による可能性があるものと推定された。内容は消化器症状 (嘔吐) 1例, 中枢神経症状3例 (頭痛1, 夜間覚醒/いらいら感1, 夜間覚醒/ふらつき感1) であった。このうち嘔吐をみた例では、発現後直ちに投与を中止した。その後無処置で2日後に症状は消失し、正常に復した。頭痛の1例は、発現後3日目に投与を中止し、翌日に消失した。その他の症例は、症状が軽度であったため、内服を継続して治療を完了した。1例は投与中に、1例は終了後2日目に消失し、元に復した。

Table 6. Overall clinical efficacy of feroxacin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	11	2		13 (61.9%)
Decreased	1			1 (4.8%)
Replaced				
Unchanged	1	1	5	7 (33.3%)
Effect on pyuria	13 (61.9%)	3 (14.3%)	5 (23.8%)	patient total 21
 Excellent		11 (52.4%)		overall efficacy rate 14/21 (66.7%)
 Moderate		3 (14.3%)		
 Poor (including failure)		7		

Table 7. Overall clinical efficacy of feroxacin 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)	2 (9.5%)	1		1	50.0%
	group 2 (post-prostatectomy)	0 (0 %)				
	group 3 (upper UTI)	1 (4.8%)			1	0 %
	group 4 (lower UTI)	10 (47.6%)	6	2	2	80.0%
	sub-total	13 (61.9%)	7	2	4	69.2%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 (4.8%)	1			100 %
	group 6 (no indwelling catheter)	7 (33.3%)	3	1	3	57.1%
	sub-total	8 (38.1%)	4	1	3	62.5%
Total		21 (100 %)	11	3	7	66.7%

Ⅳ. 考 察

PFへの移行濃度は、それぞれ異なった2例の平均が200mg内服後1時間で0.21 $\mu\text{g/ml}$ 、1.5時間で0.04 $\mu\text{g/ml}$ であった。1時間と1.5時間との成績で経時的に差がみられたのは、血中濃度に示されるように、吸収にばらつきがあるものと考えられる。つまり、1.5時間でも場合によっては十分に血中濃度が上がっていない例があることによる。この成績から1時間のみの濃度を類縁剤と比較すると、ほぼnorfloxacin³⁾やciprofloxacin⁴⁾と同程度と考えられる。なお、この薬剤は $t_{1/2}$ が長いので、2時間、3時間程度までの濃度を測定して、改めて評価する必要がある。

臨床の有効性についてみるとUTIのうちAUCについては、問題なく有効性の高い薬剤である。通常の治療では薬動学と抗菌活性からみて、1日100mgまたは200mgを1回、7日間投与するのが適切である。CC-UTIでは、1日投与量が200mg以下だと有効性が劣るので、300~400mgが必要である。400mgの場合、200mgを2回投与すると自覚的副作用の発現が多い傾向がみられ、300mgを1回とするのが適切と思われる。1日1回の場合、薬剤投与の時間は、更に検討の余地があるものの、夜間覚醒

等の中枢障害は、血中濃度のピークが夜間に来ると発現し易いのではないと思われる。従って内服は C_{max} を考慮して朝食後が好ましいのかも知れない。

細菌学的効果では、*Alkaligenes*, *Serratia*, *Pseudomonas*といった菌種には効果が劣る。これは近年NQに対して耐性菌が増加してきたことも一因である⁵⁾が、基礎疾患が重症である例には、経口剤の対象としては不適応と考えるべきである。GNRに対してのbreaking pointについて、本剤は0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 付近にあるものと考えられた。これは最近開発されたlomefloxacin⁶⁾が、やはりGNRに対して0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ ⁷⁾にあるものと推察されるので、ほぼ同等と考えてよい。

前立腺炎に対しては慢性症に僅か2例の投与成績があるから、有効性については更に症例を増やして言及したい。ただしPFへの移行濃度と主たる起炎菌である*Escherichia coli*のMICを対比させると、十分な有効性が期待できる。しかしMIC値の高いGPCには、効果が劣るものと考えられる。

副睾丸炎も僅か2例であるが、クラミジア抗体が陰性なので、これの関与のない細菌性の慢性症と思われる。これらの症例はいずれも有効と判定された。

Table 8. Bacteriological response to feroxacin in complicated UTI

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
	<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100)	
	CNS	2	2 (100)	
	<i>E. faecalis</i>	1	1 (100)	
	<i>E. faecium</i>	2	1 (50)	1
	<i>M. luteus</i>	1	1 (100)	
	GPR	1	1 (100)	
sub-total		10	9 (90)	1
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	5	5 (100)	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	
	<i>E. cloacae</i>	3	2 (66.7)	1
	<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0)	1
	<i>S. marcescens</i>	2	0 (0)	2
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33.3)	2
	<i>A. faecalis</i>	1	0 (0)	1
	<i>A. denitrificans</i>	1	0 (0)	1
sub-total		19	11 (57.9)	8
Total		29	20 (69.0)	9

* Persisted: regardless of bacterial count GPR: Gram-positive rods (not identified)

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to fleroxacin treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size: 10^6CFU/ml													Total (%)
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	ND	
Gram positive bacteria	<i>S. aureus</i>				1/1									1/1 (100)
	<i>S. epidermidis</i>					1/1								1/1 (100)
	<i>Staphylococcus</i> sp.												1/1	1/1 (100)
	CNS				1/1		1/1							2/2 (100)
	<i>E. faecalis</i>												1/1	1/1 (100)
	<i>E. faecium</i>								0/1	1/1				1/2 (50.0)
	<i>M. luteus</i>												1/1	1/1 (100)
	GPR											1/1		1/1 (100)
	sub-total				2/2	1/1	1/1		0/1	1/1		1/1	2/2	1/1
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	1/1	2/2			1/1							1/1	5/5 (100)
	<i>K. pneumoniae</i>			1/1									1/1	2/2 (100)
	<i>K. oxytoca</i>		1/1											1/1 (100)
	<i>E. cloacae</i>		1/1		1/1		0/1							2/3 (66.7)
	<i>E. aerogenes</i>										0/1			0/1 (0)
	<i>S. marcescens</i>										0/1	0/1		0/2 (0)
	<i>P. aeruginosa</i>					1/1							0/2	1/3 (33.3)
	<i>A. faecalis</i>								0/1					0/1 (0)
	<i>A. denitrificans</i>										0/1			0/1 (0)
sub-total	1/1	4/4	1/1	1/1	2/2	0/1		0/1		0/2	0/1	0/3	2/2	11/19 (57.9)
Total (eradication ratio %)	1/1 (100)	4/4 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	1/2 (50.0)		0/2 (0)	1/1 (100)	0/2 (0)	1/2 (50.0)	2/5 (40.0)	3/3 (100)	20/29 (69.0)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated ND: not done CNS: coagulase-negative staphylococci
GPR: Gram-positive rods (not identified)

Table 10. Clinical efficacy by daily dose of fleroxacin

Diagnosis	Daily dose (mg \times time/day)	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (excellent)
AUC	100 \times 2	4	4			100 % (100 %)
	200 \times 2	1	1			100 % (100 %)
	total	5	5			100 % (100 %)
CC-UTI	100 \times 2	2	1		1	50.0% (50.0%)
	200 \times 1	3	1		2	33.3% (33.3%)
	200 \times 2	15	8	3	4	73.3% (53.3%)
	200 \times 3	1	1			100 % (100 %)
	total	21	11	3	7	66.7% (52.4%)

AUC: acute complicated cystitis
CC-UTI: chronic complicated UTI

Table 11. Clinical efficacy of fleroxacin on prostatitis

Case no.	Age (y)	Type of infection	Treatment		Response* on EPS				Symptom*	Evaluation (Dr)	Abnormal values or side-effects
			daily dose (mg × /day)	duration (days)	bacteriology			leucocytes			
					species	count (CFU/ml)	MIC** (µg/ml)				
37	41	chronic	200 × 2	7	GPC	10 ⁴	ND	++	+	poor	disturbed sleep irritation
					<i>S. agalactiae</i>	10 ⁵	6.25	##	+		
38	46	chronic	200 × 2	15	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ³	1.56	++	+	good	disturbed sleep light-headed feeling
					—			++	—		

* before treatment EPS: culture made by seed swab method

after treatment ND: not done

** 10⁶ cells/ml GPC: Gram-positive cocci

Table 12. Clinical summary of epididymitis cases treated with fleroxacin

Case no.	Age (y)	Type	Treatment		Observation day	Fever	Symptoms on testis			Clinical efficacy	Abnormal values or side-effects	Remarks
			daily dose (mg × /day)	duration (days)			swelling	pain	tenderness			
39	34	chronic	300 × 1	14	0	—	++	++	++	good	—	<i>C. trachomatis</i> antibody IgG (-), IgM (-) bacteriuria (-)
					7	—	+	+	+			
					14	—	+	-	-			
40	65	chronic	300 × 1	10	0	—	+	+	+	good	—	<i>C. trachomatis</i> antibody IgG (-), IgM (-) bacteriuria (-)
					10	—	-	-	-			

Table 13. Overall clinical efficacy of fleroxacin by doctor's evaluation

Diagnosis		No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	unknown	
AU-UTI	cystitis pyelonephritis	7	3	4				100
CC-UTI	cystitis pyelonephritis	26	10	8	1	6	1	72.0
		3	1			2		33.3
Prostatitis	chronic	2		1		1		50.0
Epididymitis	chronic	2		2				100
Total		40	14	15	1	9	1	74.4

AU-UTI: acute uncomplicated UTI

CC-UTI: chronic complicated UTI

Table 14. Laboratory abnormal values

Case no.	Age (y) Sex	Total dose	Period of administration (days)	Item	Relation to the drug	Follow-up
22	79 F	2.0 g	5	BUN (mg/dl) : 21 → 26 S-Cr (mg/dl) : 0.8 → 1.2	possible possible	not done not done
Rate of occurrence (no. of cases/no. examined)					1/40 (2.5%)	

Table 15. Side effects

Type of side effect	Severity of symptom	Relation to the drug	Day of appearance (days)
Vomiting	#	probable	2
Headache	++	probable	2
Disturbed sleep ^{1*}	{ + }	{ probable }	3
Irritating feeling ^{1*}	{ + }	{ probable }	
Disturbed sleep ^{2*}	{ + }	{ probable }	3-4
Light-headed feeling ^{2*}	{ + }	{ probable }	9
Total no. of side-effects		6	
Total no. of cases with side-effects (%)		4/40 (10.0)	

1*, 2* same case

drug administration must be discontinued and treatment for adverse reactions needed.

++ drug administration can be continued, although treatment for adverse reactions needed.

+ drug administration can be continued and no treatment for adverse reactions needed.

安全性の面で臨床検査値で1例、79歳の高齢者で腎機能値が軽度上昇した。腎機能障害が予想される例、特に高齢者では、投与量、投与間隔に配慮する必要がある。自覚的副作用では40例中4例に本剤によると思われる訴えを認めた。嘔吐で中止した例はnorfloxacinを以前に投与したことがあるが、この時は異常をみなかった。本剤で嘔吐が発現したことは、本剤が他剤との構造上の差異によるものか、投与量、方法(200mgを1日2回)に適切さを欠いたものかは定かではない。夜間覚醒を主とした副作用の2例でもやはり投与量、投与方法は同じであった。こうした例からすると、本剤は $t_{1/2}$ が長いことから、たとえ2回に分割投与しても1日400mg以上を投与すると副作用の発現が増加する可能性があるのかも知れない。有効性と安全性を考えると複雑性UTIでは300mg(場合によりあえて400mg)1回が適当な投与量、投与方法と思われる。こうした特長を集約すると、fleroxacinは1日1回投与で既存の同系剤と有効性に差がなく、once a day treatmentとしての適応剤である。従って患者にとっては内服回数が少なくすみ、コンプライアンスの高い薬剤であり、これが本剤の最大のメリットであると考えられる。

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: 404-441, 1986
- 3) 鈴木恵三, 他: 細菌性前立腺炎に対するnorfloxacinの臨床的検討。Chemotherapy 34: 597-608, 1986
- 4) 鈴木恵三, 他: 新しい経口合成抗菌剤BAYo9867 (Ciprofloxacin)の泌尿器科領域感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7): 632-669, 1985
- 5) 鈴木恵三, 他: ニューキノロン剤に対する耐性菌増加傾向。感染症 19: 97-101, 1989
- 6) 熊澤浄一, 松田静治: 新薬シンポジウム(Ⅲ), NY-198, 泌尿器科・産婦人科。Chemotherapy 36: 227, 1988
- 7) 鈴木恵三, 長田恵弘: ニューキノロン剤の尿路感染症起炎菌に対するbreaking point。第16回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会, 沖縄, 1990

FLEROXACIN, A NEW QUINOLONE DERIVATIVE, AGAINST GENITO-URINARY TRACT INFECTION

KEIZO SUZUKI, YOSHIHIRO NAGATA and MASAKI HORIBA

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital,
1-19-1 Minamihara Hiratsuka-shi, Kanagawa 254, Japan

YORIO NAIDE, MASANOBU IZUMIDANI, YASUHIKO TSUKIASHI, KATSUO TAKANASHI,

KIYOHITO ISHIKAWA and MASAYUKI SHINODA

Department of Urology, Fugita-Gakuen Health University, School of Medicine

We performed a clinical study on fleroxacin, a newly developed quinolone derivative, with the following results.

1. Diffusion into prostatic fluid (PF)

The concentration of fleroxacin in PFs, which were collected 1.0–1.5 h after a 200 mg administration, ranged from 0.04–0.21 $\mu\text{g/ml}$ (4 specimens from 2 patients).

2. Clinical results

Fleroxacin was used in treating 40 patients at doses of 200–600 mg a day (400 mg, in 2 divided doses, as a rule) for 3–28 days (in many cases 5–14 days).

1) Urinary tract infection

(a) Acute uncomplicated cystitis: all five patients, assessed by the Japanese UTI Committee's criteria, were completely cured after 3 day's administration.

(b) Chronic complicated diseases: of 21 cases, efficacy in 14 (66.7%) was evaluated as excellent or moderate according to the Japanese UTI Committee's criteria.

(c) Genital infection: efficacy in two cases of chronic prostatitis was good and poor. Of two cases of chronic epididymitis (non-chlamydial), the response was good in both after 10–14 day's treatment.

3. Side effects

1) Clinical abnormal values: a transient, mild elevation of BUN and s-Cr was observed in one case.

2) Subjective side effects: there were four cases (six incidences) of side effects probably due to the drug administration: vomiting, headache, disturbed sleep/irritating feeling, and disturbed sleep/light-headed feeling, in one case each.

Except in the case of vomiting, administration was continued. After therapy was completed these side effects spontaneously disappeared within 1–2 days.

We consider that fleroxacin's long half life (about 10 h) makes it useful in treating UTI and genito-urinary tract infections with once daily administration.