尿路感染症に対するFleroxacinの基礎的，臨床的検討および腎機能障害例における体内動態

蟹本雄右・村中幸二・岡田謙一郎
福井医科大学泌尿器科学教室*
（主任：岡田謙一郎教授）

河田幸道
岐阜大学医学部泌尿器科学教室
（主任：河田幸道教授）

斎藤　功
東京共済病院泌尿器科

新しいキノロン系合成抗菌剤fleroxacinについて試験管内膀胱モデルを用いて薬剤の適正投与間隔を検討した。また腎機能障害患者における体内動態および尿路感染症に対する臨床効果の検討を行い以下の結論を得た。

1） Fleroxacin，ciprofloxacin（CPFX），ofloxacin（OFLX）投与時の細菌増殖抑制時間を100mgの単回投与と100mgの2分割投与で試験管内膀胱モデルを用いて検討した。Fleroxacinは単回投与で32時間増殖を抑制し，2分割投与を行うと抑制時間は26時間とむしろ短縮した。しかし，CPFX，OFLXでは2分割投与の方が抑制時間は長かった。以上の試験管内膀胱モデルを用いた検討結果から，本剤は1日1回投与の方が2分割投与より優れた有効性が期待される薬剤と思われた。

2） 本剤100mgを空腹時単回投与し血中，尿中濃度の推移を腎機能軽度障害患者3例，中等度障害患者4例，高度障害患者4例を対象に検討した。本剤は他のキノロン系抗菌剤と同じく，腎排泄型の薬剤であり，腎機能障害患者，特に中等度から高度腎機能障害を有する患者では薬物の排泄遅延など，体内動態に大きな変化が認められた。

3） 急性単純性膀胱炎2例，複雑性尿路感染症16例にfleroxacinを1日100～300 mg，3日から7日間投与した。急性単純性膀胱炎の2例は共に著効，複雑性尿路感染症の16例は主治医判定では12例（75％）が有効以上であった。UTI薬効評価基準に従って判定可能であった14例は著効8例，有効2例，無効4例で総合有効率は71％であった。

4） 投与症例18例について自・他覚的副作用はなく，6例について検討した臨床検査値の変化でも異常変動は認めなかった。

key words：Fleroxacin，試験管内膀胱モデル，腎機能障害，体内動態，尿路感染症

Fleroxacinは杏林製薬研究所で開発された新しい経口キノロン系抗菌剤でnorfloxacin（NFLX），ofloxacin（OFLX），ciprofloxacin（CPFX）と同じ，キノロンカルボン酸を基本骨格とし，1位の側鎖，および6位，8位にフッ素を有している。本剤はグラム陽性およびグラム陰性菌に幅広い抗菌活性を持つと共に[1]，健康成人における血中半減期が約10時間と既存の同系統の薬剤の中では最も長い特徴を持つ[2]。今回われわれは本剤の尿路感染症に対する臨床的有用性の検討と共に，試験管内膀胱モデルを用いて薬剤の適正投与間隔を検討し，さらに腎機能障害を有する患者での体内動態をすでに報告されている健常人の体内動態[2]と比較した。

I．基礎的検討

1．膀胱モデルを使用した検討

1） 方法

菌株は当教室保存の尿路由来*Escherichia coli* ECSA15株を使用した。ECSA15の最小発育阻止濃度（MIC）は液体培地希釈法にてfleroxacinで6.25mg/l，CPFXで3.12 mg/l，OFLXで6.25mg/lとキノロン耐性株である。膀胱モデルの詳細についてはすでに報告したが[3~5]，今回検

* 〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23-3

討した*E. coli* ECSA 15株の実験開始時(percent opacity 100%)のモデル内生菌数は1×10^9cells/ml，抗菌剤添加培地注入開始時(percent opacity 50%)における生菌数は2×10^8cells/mlであった。添加培地内抗菌剤濃度(尿中濃度)の変化は各薬剤50mg，100mgを健康成人に経口投与して得られた薬動力学係数から[2,6,7]，尿中濃度をsimulateして用いた。まずsimulateされた濃度を下記の実験条件でそのまま膀胱モデル内に再現したが，いずれの薬剤においても増殖抑制時間が72時間以上となり，比較検討が困難のため，その1/4濃度を使用した。薬剤の注入パターンは1日1回投与を想定し100mg単回投与後の尿中濃度simulationと，1日2回投与を想定し50mg経口投与後，12時間後に2回目投与を行った。液体培地はEugonbroth(BBL Ltd.)を使用し，膀胱モデルの条件は液体培地添加量(尿量)は1ml/min，排液頻度(排尿回数)は1回/1時間，排液後培地残量(残尿)は20mlとした。また抗菌剤の添加は実験開始後4時間からとし，増殖抑制時間は抗菌剤添加培地の注入を開始してから濁度が一旦低下し，再度50%に回復するまでの時間とした。同一条件の実験をそれぞれ3回繰り返し，その平均値を抑制時間とした。

2) 結果

Fleroxacinはその体内動態の特徴から[2]100mg投与後の尿中最大濃度は他の薬剤に比較して低いものの，持続時間は長く，注入後36時間でも3mg/lの濃度が維持され，増殖抑制時間は32時間であった(Fig. 1)。しかし50mg投与を12時間後に繰り返すと増殖抑制時間はむしろ短縮し26時間となった(Fig. 2)。CPFX，OFLXでも同様の実験を行った結果，いずれの薬剤も100mg投与後の尿中最大濃度はfleroxacinの約2倍の濃度であったが持続時間は短く，24時間から32時間で尿中より薬剤はほぼ消失した。CPFXでは単回投与における増殖抑制時間は22時間，2分割投与しても抑制時間は23時間と大差ない結果であった。またOFLXでは単回投与で25時間，2分割投与で32時間とfleroxacinの結果と逆に分割投与の方が抑制時間は長い結果であった(Table 1)。

2. 腎機能障害患者における体内動態

1) 対象および方法

福井医科大学泌尿器科および東京共済病院泌尿器科に入院中の患者で治験の同意を得た腎機能障害を有する症例11例を対象とした。腎機能障害の程度をgroup 1：軽度障害(Ccr 60～90ml/min)，group 2：中等度障害(Ccr 30～60ml/min)，およびgroup 3：高度障害(Ccr 30ml/min未満)に分け，fleroxacinを空腹時に100mg経口投与し，72時間まで経時的に採血，採尿を行った。血清，尿中の薬剤濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定し，得られたデータをもとにone compartment open modelによる薬動力学的解析を行い，血中，尿中濃度のsimulationを行った。なお，尿中濃度のsimulationにおいて尿量はすべて1ml/min(1日尿量：1440ml)として計算した。

2) 結果

Table 2に検討を行った症例の背景と腎機能を示した。症例10を除き全例男性であり，平均年齢は68歳であった。Table 3に血中濃度の実測値，Fig. 3に血中濃度simulationの結果，さらに薬動力学係数をTable 4に示した。本剤は内服薬であり，薬剤吸収に差があり，背景疾患も異なるためバラツキの多い結果であったが，全体として最高血中濃度にいたる時間(Tmax)は健常人に比較して[2]腎機能障害例では延長し，group 2，3では3～3.5時間となり，最高血中濃度(Cmax)もgroup 2，3では1.83から1.89 μg/mlと上昇する傾向となった。また血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は腎機能の低下とともに増加し，group 2，3では健常人の2～3倍の値となった。さらに血中濃度半減期($T_{1/2}$)は健常人では10.6時間である[2]のに比して腎機能障害患者では延長し，特に中等度から高度腎機能障害では20時間以上の半減期となった。また，個々の症例における$T_{1/2}$とCcrの関係は有意に負の相関を認め，腎機能の低下につれて半減期は延びる傾向を示した。

次に尿中濃度の実測値をTable 5に，尿中濃度simulationの結果をFig. 4に示した。腎機能の低下例，特に中等度から高度の腎機能障害例では最高尿中濃度は低下し，排泄は遅延する傾向を示した。Fleroxacinの尿中排泄率は健常人では70%前後であるが[2]，腎機能の低下につれて尿中排泄率は低下し，高度腎機能障害群では平均23%であった。72時間までのfleroxacinの未変化体およびその代謝産物の尿中排泄量を検討した結果，未変化体は腎機能の低下につれて減少したが，N-demethyl fleroxacinやfleroxacin N-oxideの尿中排泄総量は各々4～5%と腎機能との関連は認められなかった(Fig. 5)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

福井医科大学泌尿器科に入院，または通院中の患者で治験の同意を得た18例にfleroxacinを投与し，その臨床効果と副作用を検討した。内訳は急性単純性膀胱炎2例，複雑性腎盂腎炎2例，複雑性膀胱炎14例である。1日投与量は100mg×2，200mg×1，300mg×1の3通りであり，投与期間は3～7日間である。これらの18例について主治医による効果判定を行ない，さらにUTI薬効評価基準に従って判定可能であった16例について臨床効果を検討した。

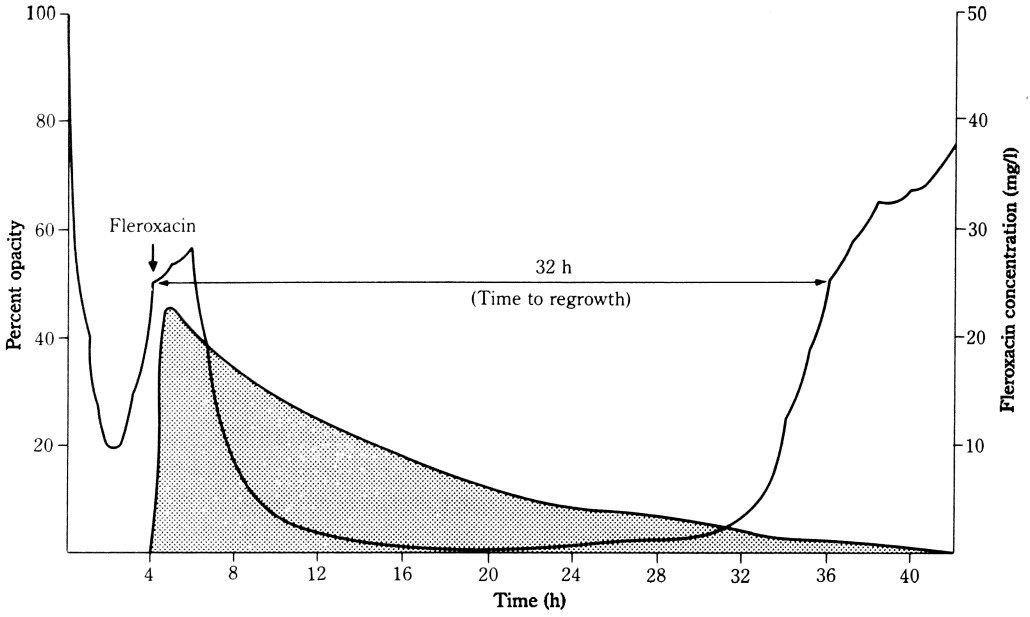

Fig. 1. Continuous opacity recorded in a bladder model simulating a 25% urinary concentration of fleroxacin after a single oral administration of 100 mg.

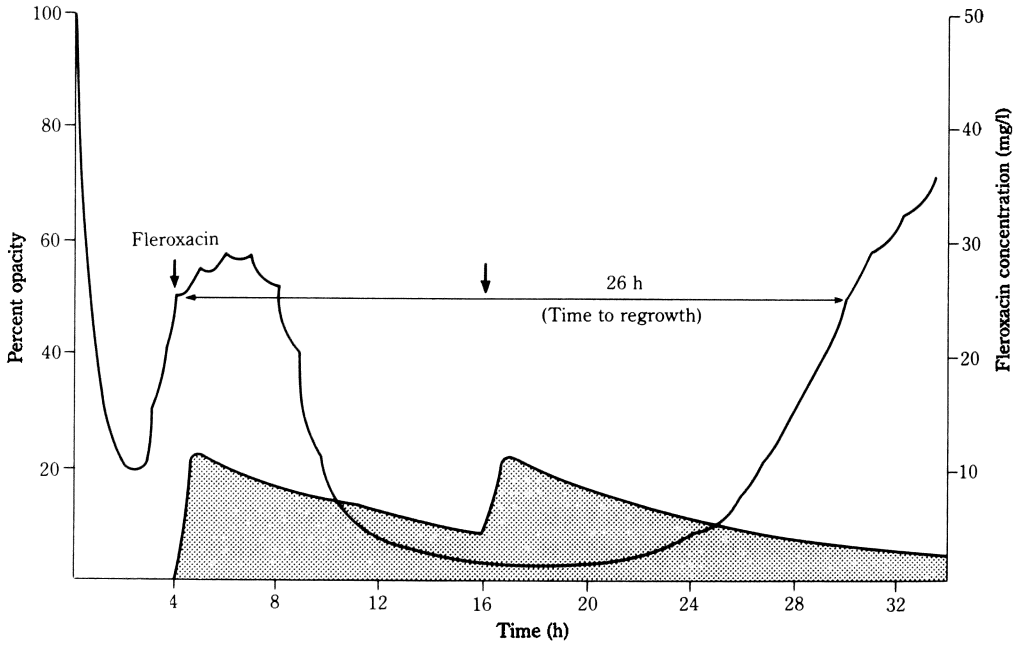

Fig. 2. Continuous opacity recorded in a bladder model simulating a 25% urinary concentration of fleroxacin after repeated oral administration of 50 mg every 12 hours.

2. 成績

急性単純性膀胱炎の2例は症状，膿尿，細菌尿が消失し主治医判定，UTI判定のいずれでも著効であった(Table 6)。複雑性尿路感染症の16例の中で投与期間が7日間であった症例4，5の2例は膿尿，細菌尿ともに消失したため主治医判定では著効と判定した(Table 7)。

Table 1. Suppression of growth of *Escherichia coli* ECSA15 (quinolone-resistant strain) by single and double cycle exposure to quinolones

Agent	Time (h) to regrowth	
	single cycle	double cycle
Fleroxacin	32	26
Ciprofloxacin	22	23
Ofloxacin	25	32

UTI薬効評価基準に従って判定可能であった14例の疾患病態群別臨床効果は単独菌感染の10例では著効5例，有効1例，無効4例であり，複数菌感染の4例では著効3例，有効1例で無効例はなかった。留置カテーテルの有無では留置の1例は著効であり，非留置の13例では著効7例，有効2例，無効4例の結果であった(Table 8)。総合臨床効果は膿尿に対する効果では11例(79%)に改善以上を，細菌尿に対する効果でも9例(64%)に陰性化を認め，全体では著効8例，有効2例で総合有効率は71%であった(Table 9)。原因菌別の細菌学的効果は16例から11菌種21株が分離され，17株(81%)が消失し，存続したのは*Pseudomonas aeruginosa*の5株中3株，*Serratia marcescens* 3株中1株の計4株であった(Table 10)。投与後出現菌としてはFlabobacterium，non-fermentative gram negative rods (NF-GNR)の各1株を認めた。

Table 2. Background characteristics of patients

Group (Ccr ml/min)	Case no.	Sex	Age (y)	Body weight (kg)	PSP 15,	120 min (%)	Ccr (ml/min)	Underlying disease
Group 1 (Ccr 60-90)	1	M	64	68	7,	81	63.1	benign prostatic hyperplasia
	2	M	59	68	32,	76	87.0	bladder tumor
	3	M	75	60	33,	78	61.5	bladder tumor
Group 2 (Ccr 30-60)	4	M	73	40	11,	44	30.0	benign prostatic hyperplasia
	5	M	68	61	2,	35	48.9	bladder tumor
	6	M	88	51	3,	44	45.7	benign prostatic hyperplasia
	7	M	64	46	10,	71	50.0	prostate cancer
Group 3 (Ccr <30)	8	M	43	65	4,	14	6.3	diabetic nephropathy
	9	M	73	64	8,	26	26.0	renal pelvic tumor
	10	F	79	39	1,	24	14.6	bladder tumor
	11	M	60	55	3,	45	26.0	benign prostatic hyperplasia

Table 3. Serum concentrations of fleroxacin

Group (Ccr ml/min)	Case no.	Concentrations of fleroxacin (μg/ml)						
		2	4	8	12	24	48	72 (h)
Group 1 (Ccr 60-90)	1	1.51	1.35	0.99	0.69	0.26	0.09	—
	2	1.37	1.12	0.80	0.62	0.31	0.08	0.03
	3	1.43	1.27	0.94	0.72	0.37	0.11	0.04
Group 2 (Ccr 30-60)	4	1.53	2.04	1.60	1.17	0.86	0.38	—
	5	0.70	0.98	0.94	0.74	0.53	0.22	0.11
	6	0.82	2.61	2.20	1.73	1.09	0.56	0.25
	7	1.68	1.45	1.00	0.77	0.51	0.12	0.06
Group 3 (Ccr <30)	8	0.11	1.52	1.07	—	0.89	0.45	0.31
	9	0.94	1.31	1.02	0.75	0.40	0.12	0.05
	10	2.99	2.72	2.30	1.67	1.02	0.49	—
	11	1.73	1.35	1.15	0.99	0.61	0.29	—

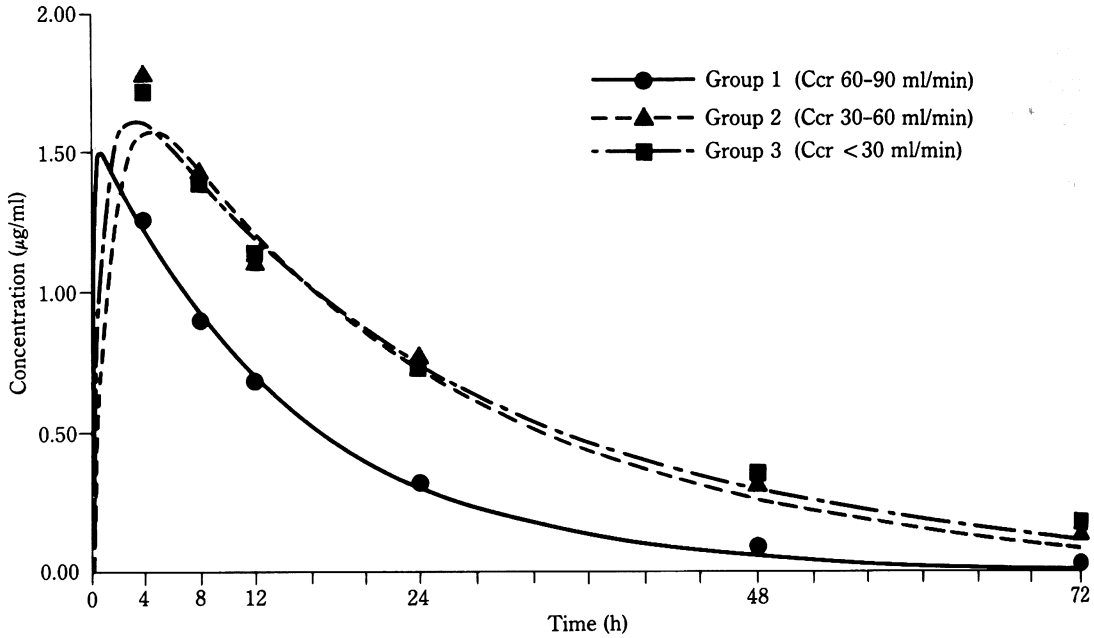

Fig. 3. Simulated serum concentrations of fleroxacin.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of fleroxacin

Group (Ccr ml/min)	Case no.	T_{max} (h)	C_{max} (μg/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·min/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Group 1 (Ccr 60-90)	1	2	1.51	23.7	11.8
	2	2	1.37	22.6	13.4
	3	2	1.43	26.7	14.1
	mean	2	1.44	24.3	13.1
Group 2 (Ccr 30-60)	4	4	2.04	57.2	21.9
	5	4	0.98	33.5	21.4
	6	4	2.61	76.3	22.0
	7	2	1.68	31.8	15.2
	mean	3.5	1.83	49.7	20.1
Group 3 (Ccr <30)	8	4	1.52	62.5	33.8
	9	4	1.31	27.5	14.7
	10	2	2.99	73.6	18.7
	11	2	1.73	42.7	20.2
	mean	3	1.89	51.6	21.9

3. 副作用

Fleroxacinを3日間から7日間投与した18例において，自・他覚的副作用は1例も認めなかった。また6例において臨床検査値の変化を検討したが，本剤によると思われる異常変動は認めなかった(Fig. 6)。

Ⅲ. 考　　案

Fleroxacinの抗菌活性はグラム陽性，陰性のいずれの菌種にも及び，NFLXを始めとする新キノロン抗菌剤とほぼ同程度である[1]。本剤の特徴はその優れた抗菌力とともにその体内動態にあると思われる。健常成人ではfleroxacinは内服後，ほとんど100%吸収され，Tmaxは1～2時間であり，$T_{1/2}$は約10時間とされている[2]。この値は現在頻用されている他の新キノロン剤であるCPFXの2.7時間[6]やOFLXの3.6時間[7]に比較して極めて長い。また，本剤は他の新キノロン剤と同様に腎を主な排泄臓器とし，尿中排泄率は72時間までで70%以上である[2]。この結果，健常人では200mgの1回内服後，72時間でも5.8 μg/mlと高い尿中濃度を維持している。この特徴は各種感染症，特に尿路感染症において投与間隔を延長し，1日1回投与を可能にすると考えられる。このためわれわれは試験管内膀胱モデルを用いてモデル内で各薬剤の健康成人における尿中濃度の推移を再現し，さらに尿路由来の大腸菌を使用して増殖抑制時間をfleroxacin，OFLX，CPFXの各薬剤で1日1回投与と1日2回に2分割投与を行った場合で比較検討した。

膀胱モデルにおける菌の増殖抑制時間を規制するものとしては排尿頻度などの前述の実験条件の他に，抗菌力の強さ，モデル内薬剤のピーク濃度の高さとその持続時間，耐性菌の出現頻度など種々の因子が考えられ，これらの因子を総合した形で増殖抑制時間として測定される。

Table 5. Urinary excretion of fleroxacin

Group (Ccr ml/min)	Case no.	Concentration recovery	Time (h) 0-2	2-4	4-8	8-12	12-24	24-48	48-72
Group 1 (Ccr 60-90)	1	μg/ml	13.9	79.9	17.8	34.4	13.6	5.0	—
		cumulative %	0.58	4.58	12.23	19.11	27.95	35.35	—
	2	μg/ml	29.2	34.0	23.7	19.0	15.4	3.8	1.2
		cumulative %	6.42	12.20	20.50	25.25	33.72	41.51	43.63
	3	μg/ml	116.0	50.3	53.8	32.9	11.5	8.7	2.3
		cumulative %	4.64	10.17	15.01	18.30	30.40	37.36	39.89
	mean	μg/ml	53	54.7	31.8	28.8	13.5	5.8	1.8
		cumulative %	3.88	8.98	15.91	20.89	30.69	38.07	41.76
Group 2 (Ccr 30-60)	4	μg/ml	2.0	32.8	24.9	24.0	18.3	10.0	—
		cumulative %	0.25	1.73	6.19	9.74	18.25	23.25	—
	5	μg/ml	4.2	32.2	25.6	23.2	24.0	13.4	7.8
		cumulative %	—	—	—	—	—	—	—
	6	μg/ml	1.4	16.5	28.4	21.2	20.2	9.4	7.1
		cumulative %	0.35	2.00	7.11	12.62	30.80	39.26	45.65
	7	μg/ml	45.1	33.8	5.8	10.6	16.2	2.2	1.3
		cumulative %	0.45	3.84	7.89	13.72	25.87	29.61	32.08
	mean	μg/ml	13.2	28.8	21.2	19.8	19.7	8.8	5.4
		cumulative %	0.35	2.52	7.06	12.03	24.97	30.71	38.87
Group 3 (Ccr <30)	8	μg/ml	ND	1.3		1.5		2.0	1.3
		cumulative %	0		1.17		2.97	7.17	9.97
	9	μg/ml	5.5	43.9	20.6	13.0	9.3	5.6	1.4
		cumulative %	1.10	3.51	7.63	11.01	26.82	33.82	35.36
	10	μg/ml	0.7	11.2	15.2	12.9	12.8	7.5	—
		cumulative %	0.06	0.93	3.58	5.92	11.44	16.70	—
	11	μg/ml	14.4	28.2	24.0	19.2	11.8	9.2	—
		cumulative %	1.44	3.84	9.77	11.57	11.67	23.63	—
	mean	μg/ml	5.2	21.2	15.3	11.7	8.9	6.1	1.4
		cumulative %	0.65	2.76	5.54	9.50	13.23	20.33	22.67

ND: not done

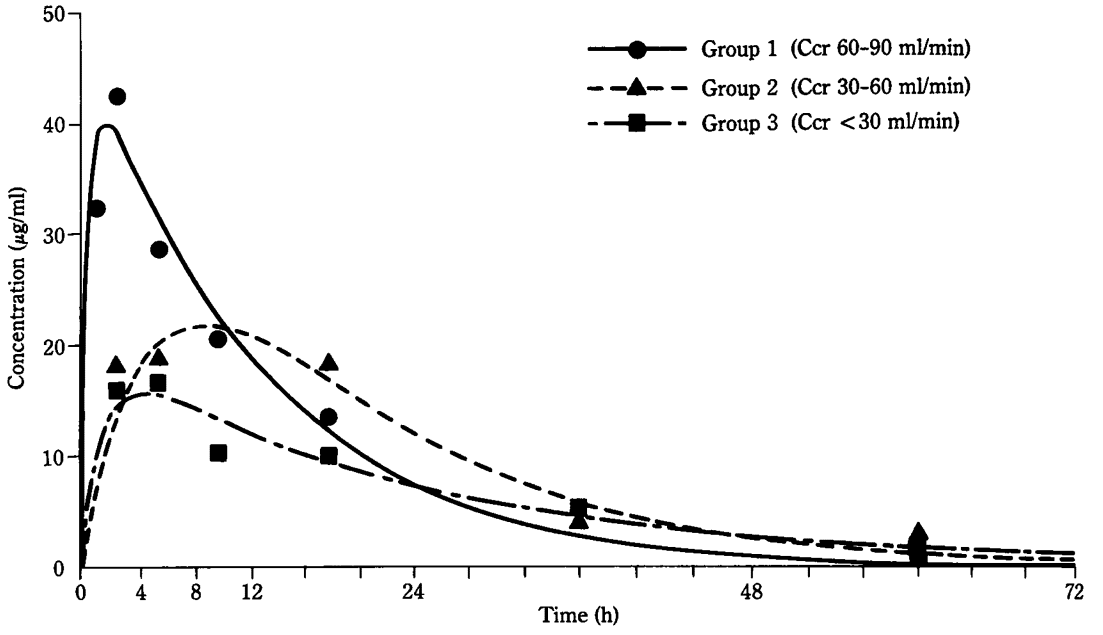

Fig. 4. Simulated urinary concentrations of fleroxacin.

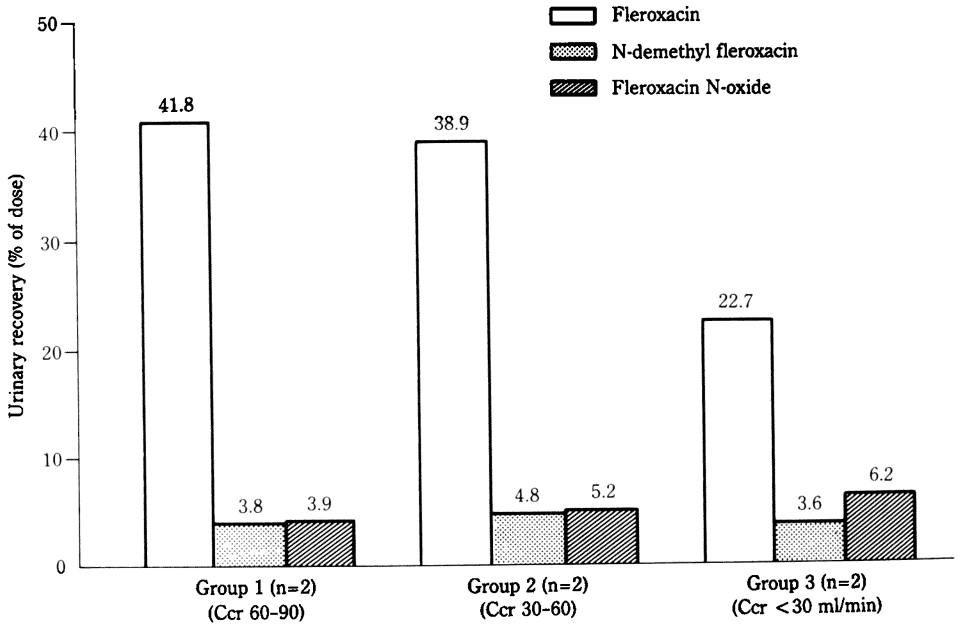

Fig. 5. Urinary recovery of fleroxacin and its metabolites (72 h).

Table 6. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with fleroxacin

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
				dose (g×/day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr	
1	19	F	AUC	0.1×2	p.o	3	++	++	*E. coli*	10^5		excellent	excellent	—
							—	—	—					
2	26	F	AUC	0.1×2	p.o	3	+	+	*E. coli*	10^5	0.1	excellent	excellent	—
							—	—	—					

AUC: acute uncomplicated cystitis * before treatment / after treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr: doctor's evaluation

Table 7. Clinical summary of complicated UTI patients treated with fleroxacin

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
			underlying condition			dose (g×/day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr	
1	79	M	CCC	—	G-4	0.1×2	P.O.	5	+	±	*E. faecalis*	10^5		excellent	excellent	—
			BPH						—	—	—					
2	65	F	CCC	+	G-5	0.1×2	P.O.	5	—	++	*E. faecalis* *A. calcoaceticus*	10^5 10^5	6.25 0.2	excellent	excellent	—
			neurogenic bladder						—	—	—					
3	72	M	CCC	—	G-4	0.1×2	P.O.	5	—	++	*Streptococcus* sp.	10^5		excellent	excellent	—
			neurogenic bladder BPH						—	—	—					
4	69	F	CCC	—	G-4	0.1×2	P.O.	7	+	++	*E. coli*	10^5	0.1		excellent	—
			neurogenic bladder						—	—	—					
5	61	M	CCC	—	G-6	0.1×2	P.O.	7	—	+	*E. faecalis* *Candida* sp.	10^5 10^4			excellent	—
			neurogenic bladder						—	—	—					
6	53	M	CCC	—	G-4	0.1×2	P.O.	5	—	±	*P. aeruginosa*	10^5	100	poor	poor	—
			neurogenic bladder						—	—	*P. aeruginosa* NF-GNR	10^5 10^4	100 50			
7	75	M	CCC	—	G-4	0.1×2	P.O.	5	+	+	*K. oxytoca*	10^5		excellent	excellent	—
			BPH						+	—	—					
8	52	M	CCP	—	G-6	0.2×1	P.O.	5	—	+	*S. aureus* *S. marcescens* *P. aeruginosa*	10^5 10^5 10^5		moderate	excellent	—
			neurogenic bladder urolithiasis						—	—	*Flavobacterium* sp.	10^5				
9	82	F	CCC	—	G-6	0.2×1	P.O.	5	++	+	*E. faecalis* *P. aeruginosa*	10^5 10^5		excellent	excellent	—
			rectal cancer neurogenic bladder						+	—	—					
10	61	F	CCC	—	G-6	0.2×1	P.O.	5	++	+++	*E. coli* *E. aerogenes*	10^5 10^5		excellent	excellent	—
			neurogenic bladder spinal cannal stenosis						—	—	—					
11	78	M	CCC	—	G-4	0.3×1	P.O.	5	—	+	NF-GNR	10^5		moderate	good	—
			BPH						—	±	—					
12	67	M	CCC	—	G-4	0.3×1	P.O.	5	++	±	*S. marcescens*	10^5		excellent	excellent	—
			prostatic cancer						—	—	—					
13	55	M	CCP	—	G-3	0.3×1	P.O.	5	—	+++	*S. marcescens*	10^4		poor	poor	—
			neurogenic bladder						—	+	*S. marcescens*	10^4				
14	69	F	CCC	—	G-4	0.3×1	P.O.	5	—	++	*K. pneumoniae*	10^5		excellent	excellent	—
			neurogenic bladder						—	—	—					
15	80	F	CCC	—	G-4	0.3×1	P.O.	5	+	+	*P. aeruginosa*	10^4		poor	fair	—
			bladder tumor						—	+	*P. aeruginosa*	10^4				
16	80	M	CCC	—	G-4	0.3×1	P.O.	5	+	++	*P. aeruginosa*	10^5		poor	poor	—
			BPH nephrotic syndrome						+	++	*P. aeruginosa*	10^5				

CCC: chronic complicated cystitis
CCP: chronic complicated pyelonephritis
BPH: benign prostatic hypertrophy
NF-GNR: glucose non-fermentative Gram-negative rods

* before treatment / after treatment

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

Table 8. 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)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	1 (7.1%)			1	0%
	group 4 (lower UTI)	9 (64.3%)	5	1	3	66.7%
	sub-total	10 (71.4%)	5	1	4	60.0%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 (7.1%)	1			100%
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (21.4%)	2	1		100%
	sub-total	4 (28.6%)	3	1		100%
Total		14 (100%)	8	2	4	71.4%

Table 9. Overall clinical efficacy of fleroxacin in complicated UTI 0.1 g×2, 0.2 g×1 or 0.3 g×1/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	8		1	9 (64.3%)
Decreased				
Replaced	1			1 (7.1%)
Unchanged	1	1	2	4 (28.6%)
Effect on pyuria	10 (71.4%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)	patient total 14

Excellent	8 (57.1%)	overall efficacy rate 10/14 (71.4%)
Moderate	2	
Poor (including failure)	4	

Table 10. Bacteriological response to fleroxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
S. aureus	1	1 (100%)	
Streptococcus sp.	1	1 (100%)	
E. faecalis	4	4 (100%)	
E. coli	2	2 (100%)	
K. pneumoniae	1	1 (100%)	
K. oxytoca	1	1 (100%)	
E. aerogenes	1	1 (100%)	
S. marcescens	3	2 (66.7%)	1
P. aeruginosa	5	2 (40%)	3
A. calcoaceticus	1	1 (100%)	
NF-GNR	1	1 (100%)	
Total	21	17 (81.0%)	4

* Regardless of bacterial count
NF-GNR: glucose non-fermentative Gram-negative rods

今回の実験においてfleroxacinでは単回投与の方が分割投与に比べて抑制時間が長い結果であったことは，尿中濃度の面からは本剤を尿路感染症に使用する場合，1日1回投与のほうが1日2回に分割するより高い臨床効果が得られる可能性のあることを示唆するものと考えられる。

一方，腎を主な排泄臓器とし血中半減期が長い本剤は腎機能障害患者では，その体内動態が健常人と異なることが予想される。すでに報告された健常人の体内動態と今回検討した腎機能障害例11例の体内動態を比較してみると，軽度腎機能障害例では各種の薬動力学係数は若干の変化を示すものの，大きな差はない。しかし，中等度あるいは高度腎機能障害患者ではCmaxの上昇，AUCの増加，$T_{1/2}$の延長など体内蓄積傾向を示し，尿中濃度も腎機能の低下につれてピーク濃度は低下し，排泄率も低下した。これらの体内動態の変化は本剤が腎機能障害患者に連続投与された時，予想外に高い血中濃度となる可能性があり，副作用の面からも腎機能障害患者に投与するときには投与量の計画的な減量が必要であろう。

また急性単純性膀胱炎2例，慢性複雑性尿路感染症16例にfleroxacinを3日から1週間投与してその有用性を検討した。急性単純性膀胱炎で100%，複雑性尿路感染症では主治医判定で16例中12例(75.0%)，UTI基準をみたした14例では10例(71.4%)の有効率を得た。このうち複雑性尿路感染症では16例中9例で1日1回投与を行って得られた成績であり，比較的除菌されにくいとされる *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, NF-GNR, *S. marcescens*が投与前分離菌の約半数を占めていたことを考えると良好な成績と考えられる。また自・他覚的副作用，臨床検査値の異常変動を認めた症例もなかったことは，今回の臨床的検討対象から腎機能障害患者を除いたこともあるものの，副作用の点で問題となることの多い新キノロン剤としては注目されよう。

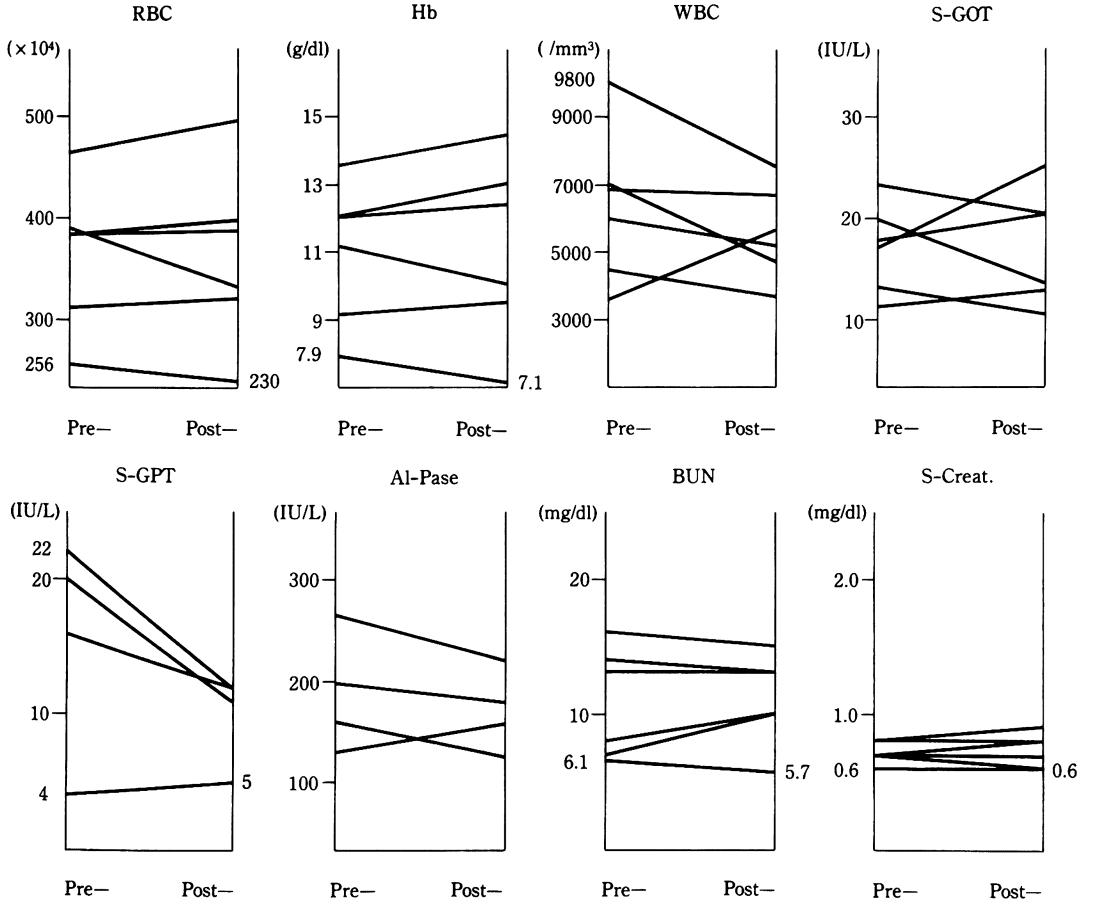

Fig. 6. Changes in laboratory test results.

文　献

1) Hirai K, Aoyama H, Hosaka M, Oomori Y, Niwata Y, Suzue S, Irikura T In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 29 : 1059～1066, 1986

2) Nakashima M, Kanamaru M, Uematsu T, Takiguchi A, Mizuno A, Itaya T, Kawahara F, Ooie T, Saito S, Uchida H, Masuzawa K : Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. J antimicrob Chemother 22 : 133～144, 1988

3) 河田幸道，説田　修，西浦常雄：試験管内膀胱モデルについて。Chemotherapy 29　1143～1149, 1981

4) 説田　修：尿中抗生剤の濃度と細菌増殖抑制効果－Bladder modelによる検討－。Chemotherapy 32 : 985～999, 1984

5) Kanimoto Y, Greenwood D : Activity of fosmidomycin in an in vitro model of the treatment of bacterial cystitis. Infection, 15 : 465～468, 1987

6) 鈴木恵三，玉井秀亀，名出頼男，小川　忠，平林　聡，柳岡正範，森口隆一郎，山越　剛，長久保一朗，置塩則彦，石黒幸一，花井俊典，浅野晴好：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) : 632～670, 1985

7) 一原規方，立澤晴男，津村光義，采　孟，佐藤敬喜：DL-8280の第一相臨床試験。Chemotherapy 32(S-1) : 118～149, 1984

FLEROXACIN: RATIONAL TREATMENT IN AN *IN VITRO* BLADDER MODEL, PHARMACOKINETICS IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION AND CLINICAL EFFICACY IN URINARY TRACT INFECTIONS

Yusuke Kanimoto, Kouji Muranaka and Kenichiro Okada
Department of Urology, Fukui Medical School,
23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-11, Japan

Yukimichi Kawada
Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

Isao Saito
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

We studied fleroxacin, a new fluoroquinolone derivative, for rational treatment in an *in vitro* bladder model, pharmacokinetics in patients with impaired renal function and clinical efficacy in urinary tract infection. The results were as follows.

1. In the bladder model, a single cycle exposure to fleroxacin suppressed the growth of *E. coli* for longer than did double cycle exposure. From the results obtained, once daily treatment appeared rational in treating urinary tract infections.

2. In 11 patients with impaired renal function, blood levels and urinary excretion after oral administration were investigated. Fleroxacin is a drug of the renal excretion type, as are other new quinolone derivatives, and clear differences were observed between patients with impaired renal function and healthy volunteers.

3. The efficacy rate of fleroxacin in two cases of acute uncomplicated cystitis was 100%. In 14 cases of chronic complicated urinary tract infection, it was 71%. No clinical or laboratory adverse reactions were observed.