

## 泌尿器科領域におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討

西谷嘉夫・宇埜 智・山田大介・那須良次・早田俊司  
津川昌也・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室\*

(主任：大森弘之教授)

新規フルオロキノロン系合成抗菌剤fleroxacinの基礎的抗菌力および尿路感染症に対する有用性について検討を行なった。

1) 尿路感染症分離株12菌種185株に対する本剤のMICを測定し、同系薬剤であるofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX)と比較した。本剤の抗菌力は、全体としてOFLXより1管程度劣るもののNFLXとほぼ同等の優れた成績であった。

2) 急性単純性膀胱炎2例、複雑性尿路感染症43例を対象に本剤を経口投与し、臨床効果を検討した。UTI薬効評価基準に準じて判定した総合臨床効果は、急性単純性膀胱炎の1例は有効、また、複雑性尿路感染症41例では、著効24例、有効7例、無効10例で有効率75.6%であった。なお、自・他覚的副作用として顔面のほてり感を1例に、臨床検査値の異常変動としてGOT, GPTの上昇, BUN, s-Crの上昇をそれぞれ1例に認めたが、いずれも軽度かつ一過性であった。

**Key words** : 尿路感染症, Fleroxacin, 抗菌力, 臨床的検討

Fleroxacinは、杏林製薬株式会社で開発された新規フルオロキノロン系合成抗菌剤であり、グラム陽性菌および陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有している。健康成人に投与した場合の血中濃度半減期は約10時間と既存の同系薬剤に比較して最も長く、そのAUC値より良好なbioavailabilityが示唆されている<sup>1)</sup>。今回我々は、本剤の抗菌力、各種尿路感染症における臨床効果、安全性ならびに有用性について検討を行なったので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 対象および方法

尿路感染症由来の教室保存株グラム陽性菌22株、グラム陰性菌163株および標準株4株 (*Escherichia coli* 3株, *Proteus mirabilis* 1株)計189株についてfleroxacinの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じ、接種菌量 $10^6$  cells/mlで測定した。また、同系薬剤であるofloxacin(OFLX)およびnorfloxacin(NFLX)についても併せてMICを測定し、本剤と比較検討した。

## 2. 結果(Table 1)

グラム陽性菌のうち *Staphylococcus epidermidis* (10株)では本剤のMICは0.39~6.25  $\mu$ g/mlの間に分布し、MIC<sub>50</sub>は0.78  $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は6.25  $\mu$ g/mlと、OFLXに比しやや劣るもののNFLXより優れていた。

*Enterococcus faecalis* (12株)では本剤のMICは $\leq$ 0.013~6.25  $\mu$ g/mlの間に分布し、MIC<sub>50</sub>は3.13  $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は6.25  $\mu$ g/mlと、NFLXとほぼ同等、OFLXよりやや劣

っていた。

グラム陰性菌のうち *E. coli* (30株)では本剤のMIC<sub>90</sub>は0.78  $\mu$ g/mlと良好であり、各薬剤ともほぼ同様の優れた抗菌力を示した。

*Klebsiella pneumoniae* (20株)ではMIC<sub>90</sub>は1.56  $\mu$ g/mlと、対照薬剤とほぼ同等の優れた抗菌力が認められた。

*Enterobacter* spp. (19株)については、*Enterobacter aerogenes* (6株)ではMIC<sub>50</sub>は0.20  $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は6.25  $\mu$ g/mlであり、OFLXとほぼ同等、NFLXよりやや劣っていた。*Enterobacter cloacae* (13株)ではMIC<sub>90</sub>は1.56  $\mu$ g/mlとその抗菌力は優れていたが、OFLXに比しやや劣っていた。

*Citrobacter freundii* (19株)では本剤のMICは0.20~100  $\mu$ g/mlと広い範囲に分布し、MIC<sub>50</sub>は6.25  $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は100  $\mu$ g/mlと、対照薬剤とほぼ同等の抗菌力であった。

*Proteus* spp. (30株)については、*P. mirabilis* (20株)に対するMIC<sub>90</sub>は6.25  $\mu$ g/mlと、NFLXと同様の優れた抗菌力を示したが、OFLXよりやや劣っていた。

*Proteus vulgaris* (10株)に対する抗菌力はOFLXとほぼ同等、NFLXよりやや劣っていたが、MIC<sub>90</sub>は1.56  $\mu$ g/mlと良好な成績であった。

*Morganella morganii* (10株)では本剤のMICは0.05~25  $\mu$ g/mlの間に分布し、MIC<sub>90</sub>は12.5  $\mu$ g/mlと対照薬剤と同等であった。

\* 〒700 岡山市鹿田町2-5-1

Table 1. *In vitro* activity of fleroxacin, ofloxacin and norfloxacin against clinical isolates and standard strains

Organism (no. of strains)	Compound	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>S. epidermidis</i> (10)	fleroxacin	0.39 ~ 6.25	0.78	6.25
	ofloxacin	0.2 ~ 3.13	0.39	1.56
	norfloxacin	0.39 ~ 12.5	1.56	12.5
<i>E. faecalis</i> (12)	fleroxacin	$\leq 0.013$ ~ 6.25	3.13	6.25
	ofloxacin	$\leq 0.013$ ~ 3.13	1.56	3.13
	norfloxacin	$\leq 0.013$ ~ 25	3.13	6.25
<i>E. coli</i> (30)	fleroxacin	0.1 ~ 6.25	0.2	0.78
	ofloxacin	0.05 ~ 3.13	0.1	0.39
	norfloxacin	0.1 ~ 3.13	0.1	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (20)	fleroxacin	0.1 ~ 3.13	0.2	1.56
	ofloxacin	0.05 ~ 1.56	0.2	0.78
	norfloxacin	0.05 ~ 3.13	0.2	0.78
<i>E. aerogenes</i> (6)	fleroxacin	0.2 ~ 6.25	0.2	6.25
	ofloxacin	0.1 ~ 3.13	0.2	3.13
	norfloxacin	0.2 ~ 1.56	0.2	1.56
<i>E. cloacae</i> (13)	fleroxacin	0.2 ~ 3.13	0.39	1.56
	ofloxacin	0.2 ~ 1.56	0.2	0.78
	norfloxacin	0.2 ~ 3.13	0.39	3.13
<i>C. freundii</i> (19)	fleroxacin	0.2 ~ 100	6.25	100
	ofloxacin	0.1 ~ 100	6.25	50
	norfloxacin	0.1 ~ 100	6.25	100
<i>P. mirabilis</i> (20)	fleroxacin	0.1 ~ 12.5	0.2	6.25
	ofloxacin	0.1 ~ 12.5	0.1	3.13
	norfloxacin	0.1 ~ 100	0.1	6.25
<i>P. vulgaris</i> (10)	fleroxacin	0.025 ~ 6.25	0.2	1.56
	ofloxacin	0.05 ~ 6.25	0.1	1.56
	norfloxacin	0.05 ~ 25	0.1	0.39
<i>M. morgani</i> (10)	fleroxacin	0.05 ~ 25	1.56	12.5
	ofloxacin	0.1 ~ 12.5	0.39	12.5
	norfloxacin	0.1 ~ 100	1.56	12.5
<i>S. marcescens</i> (19)	fleroxacin	6.25 ~ 50	12.5	25
	ofloxacin	6.25 ~ 25	12.5	25
	norfloxacin	12.5 ~ > 100	50	100
<i>P. aeruginosa</i> (16)	fleroxacin	3.13 ~ > 100	12.5	100
	ofloxacin	1.56 ~ > 100	3.13	50
	norfloxacin	0.39 ~ 100	3.13	50
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	fleroxacin	0.2		
	ofloxacin	0.1		
	norfloxacin	0.1		
<i>E. coli</i> ATCC 27166	fleroxacin	$\leq 0.013$		
	ofloxacin	0.025		
	norfloxacin	0.025		
<i>E. coli</i> KP	fleroxacin	0.2		
	ofloxacin	0.1		
	norfloxacin	0.1		
<i>P. mirabilis</i> TH-4	fleroxacin	0.1		
	ofloxacin	0.05		
	norfloxacin	0.1		

(inoculum size:  $10^6$  cells/ml)

*Serratia marcescens* (19株)では、本剤のMICは6.25～50 µg/mlの間に分布していた。MIC<sub>90</sub>は25 µg/mlと中等度の抗菌力であり、OFLXとはほぼ同等、NFLXより優れていた。

*Pseudomonas aeruginosa* (16株)では、本剤の抗菌力は対照薬剤に比しやや劣っており、16株中4株は100 µg/ml以上のMICを示した。

## II. 臨床効果

### 1. 対象および方法

対象は、1987年1月より1988年2月までの期間において岡山大学泌尿器科を受診し、臨床試験に対する同意を得られた尿路感染症患者45例であり、疾患の内訳は急性単純性膀胱炎2例、複雑性尿路感染症43例(複雑性腎盂腎炎10例、複雑性膀胱炎33例)であった。なお、複雑性尿路感染症の基礎疾患は、神経因性膀胱19例、前立腺肥大6例、腎結石6例、膀胱腫瘍2例、前立腺癌2例、前立腺肥大+神経因性膀胱3例、その他5例であった(Table 2, 3)。

投与方法は、急性単純性膀胱炎に対しては、本剤100mgないし200mgを1日1回7日間、複雑性尿路感染症に対しては1日量200mg～400mgを1～2回で5～14日間それぞれ食後に経口投与した。臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)<sup>3)</sup>に準じて行ない、全例につき自・他覚的副作用の有無を、また、検査可能であった症例については臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

### 2. 結果

#### 1) 急性単純性膀胱炎(Table 2)

主治医判定では著効1例、有効1例で、有効率100%(2/2)であった。このうちUTI薬効評価基準をみたく1例は有効であった。

#### 2) 複雑性尿路感染症(Table 3)

主治医判定では著効24例、有効8例、無効10例、効果

不明1例で有効率76.2%(32/42)であった。

UTI薬効評価基準に準じて行なった総合臨床効果判定では著効24例、有効7例、無効10例で有効率75.6%(31/41)であった。

用法・用量別にみると、1日1回投与例が41例中33例と大半を占めており、1日200mg×1投与群では著効9例、有効2例、無効4例で、有効率73.3%(11/15)であった。一方、1日300mg×1投与群では著効9例、有効4例、無効5例で、有効率72.2%(13/18)と2用量間に差はみられず、いずれも既存の同系薬剤と同程度の有効率であった<sup>5-8)</sup>。なお、1日100mg×2投与群では著効1例、有効1例、無効1例で有効率66.7%(2/3)、1日200mg×2投与群では著効5例で有効率100%(5/5)であった。

細菌尿に対する効果は陰性化29例(70.7%)、菌交代3例(7.3%)、不変9例(22.0%)、膿尿は正常化25例(61.0%)、改善4例(9.8%)、不変12例(29.3%)であり、細菌尿および膿尿のいずれに対しても本剤は優れた効果を示した(Table 4)。

UTI疾患病態群別効果をみると、単数菌感染群37例では、著効21例、有効7例、無効9例で有効率75.7%であり、複数菌感染群4例では著効3例、無効1例で有効率75.0%であった。カテーテル留置症例は、単数菌感染の4症例のみであったが、著効1例、有効1例、無効2例で有効率50.0%であった(Table 5)。

細菌学的効果では、本剤投与前に尿中より分離された45株中36株が消失し、除菌率は80.0%であった。主な菌種に対する除菌効果をみると、*E. faecalis* に関しては40.0%(2/5)の除菌率であったが、*E. coli* (92.3%: 12/13)、*K. pneumoniae* (100%: 3/3)、*Proteus spp.* (80.0%: 4/5)等では高い除菌率が認められた。*S. marcescens* では、2株中2株が除菌され、除菌率は100%であった。*P. aeruginosa* の除菌率は60.0%(3/5)であり、その他の glucose non-fermentative Gram-negative rods

Table 2. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with fleroxacin

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment mg × t/day (days)	Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects and remarks
							species	count	MIC	UTI	Dr	
1	53	F	AUC	200 × 1 (7)	+	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	moderate	good	—
					—	+	—					
2	27	F	AUC	100 × 1 (7)	+	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.10		excellent	—
					—	—	—					

AUC: acute uncomplicated cystitis  
MIC: inoculum size 10<sup>6</sup> cells/ml

\*before treatment  
after treatment

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

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with fleroxacin

Patient No.	Age (y) Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment mg × t/day (days)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects and remarks
							species	count	MIC	UTI	Dr	
1	47 M	CCP	+ (urethra)	G-1	300 × 1 (5)	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	poor	poor	—
		rt-renal stone neurogenic bladder				±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	12.5			
2	68 M	CCC	+ (urethra)	G-1	200 × 2 (7)	+	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 <sup>7</sup>		excellent	excellent	—
		BPH				—	—					
3	75 M	CCC	+ (urethra)	G-1	300 × 1 (7)	±	<i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	moderate	good	GOT 20→33 GPT 23→44
		bladder stone, BPH				±	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 <sup>7</sup>				
4	85 M	CCC	+ (urethra)	G-1	300 × 1 (7)	++	<i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>	>100	poor	poor	BUN 20.0→52.0 s-Cr 1.6→2.5
		BPH				±	<i>C. freundii</i>	10 <sup>5</sup>	>100			
5	84 M	CCC	—	G-2	200 × 1 (5)	±	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>		poor	poor	—
		BPH (post-op.)				+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>				
6	49 F	CCP	—	G-3	300 × 1 (7)	±	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>	0.20	moderate	good	—
		lt-renal stone				±	—					
7	50 F	CCP	—	G-3	100 × 2 (9)	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>		moderate	good	—
		lt-renal stone				+	—					
8	52 F	CCP	—	G-3	300 × 1 (5)	++	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 <sup>4</sup>		moderate	good	facial hot flushes
		rt-renal stone				—	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>3</sup>				
9	55 F	CCP	—	G-3	200 × 2 (5)	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.78	excellent	excellent	—
		blt-renal stone				—	—					
10	68 F	CCP	—	G-3	200 × 1 (14)	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	moderate	good	—
		blt-renal stone				±	—					
11	78 M	CCP	—	G-3	300 × 1 (5)	+	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>4</sup>		poor	poor	—
		blt-renal stone				+	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>6</sup>				
12	18 F	CCC	—	G-4	300 × 1 (7)	±	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>4</sup>	0.10	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					
13	36 F	CCC	—	G-4	300 × 1 (5)	++	<i>E. aerogenes</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					
14	37 M	CCC	—	G-4	100 × 2 (5)	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>		excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					
15	49 F	CCC	—	G-4	300 × 1 (7)	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					
16	53 F	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					
17	54 F	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	poor	poor	—
		neurogenic bladder				+	<i>P. stutzeri</i>	10 <sup>7</sup>				
18	57 F	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					
19	59 M	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					
20	63 F	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	±	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					
21	66 F	CCC	—	G-4	300 × 1 (5)	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	moderate	good	—
		neurogenic bladder				±	—					
22	68 F	CCC	—	G-4	200 × 2 (5)	±	<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>		excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CCC: chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

\*before treatment  
after treatment

rt: right lt: left

\*\*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr: doctor's evaluation

blt: bilateral MIC: inoculum size 10<sup>6</sup> cells/ml

Table 3-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with fleroxacin

Patient No.	Age (y) Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment mg × t/day (days)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects and remarks
							species	count	MIC	UTI	Dr	
23	70 F	CCC	—	G-4	300 × 1 (5)	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.20	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—	—				
24	71 F	CCC	—	G-4	300 × 1 (5)	≠	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	0.20	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—	—				
25	73 F	CCC	—	G-4	200 × 2 (7)	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	excellent	excellent	—
		bladder tumor				—	—	—				
26	75 M	CCC	—	G-4	300 × 1 (7)	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—	—				
27	76 M	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	poor	poor	—
		neurogenic bladder				++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	12.5			
28	76 M	CCC	—	G-4	300 × 1 (9)	≠	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder BPH				—	—	—				
29	77 M	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	≠	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	moderate	good	—
		neurogenic bladder				±	—	—				
30	77 M	CCC	—	G-4	300 × 1 (5)	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup>	0.20	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—	—				
31	77 M	CCC	—	G-4	300 × 1 (7)	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	excellent	excellent	—
		BPH				—	—	—				
32	77 M	CCC	—	G-4	300 × 1 (7)	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	>100	poor	poor	—
		BPH				±	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	>100			
33	78 M	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	++	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	>100	poor	poor	—
		neurogenic bladder BPH				++	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	>100			
34	78 M	CCC	—	G-4	300 × 1 (7)	++	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	>100	poor	poor	—
		neurogenic bladder BPH				+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	>100			
35	83 F	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	≠	<i>C. freundii</i>	10 <sup>5</sup>	0.39	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—	—				
36	84 M	CCC	—	G-4	200 × 1 (5)	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	>100	excellent	excellent	—
		BPH				—	—	—				
37	87 M	CCC	—	G-4	200 × 1 (7)	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	excellent	excellent	—
		prostatic cancer				—	—	—				
38	56 F	CCP	—	G-6	200 × 1 (7)	≠	<i>A. calcoaceticus</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	—
		blt-hydronephrosis				—	—		6.25			
39	61 M	CCP	—	G-6	200 × 1 (7)	≠	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.10	excellent	excellent	—
		rt-hydronephrosis				—	—		0.20			
40	71 M	CCP	—	G-6	200 × 2 (5)	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	excellent	excellent	—
		bladder tumor				—	—					
41	78 M	CCC	—	G-6	100 × 2 (7)	+	<i>S. aureus</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	poor	poor	—
		prostatic cancer				±	<i>A. faecalis</i>		0.78			
42	56 F	CCC	—		100 × 2 (7)	5~6	—	—	—		unknown	—
		neurogenic bladder				2~3	—	—				
43	74 M	CCC	—		300 × 1 (7)	≠	—	—	—	good	—	
		BPH urethral stricture				+	not tested	—	—			

CCP: chronic complicated pyelonephritis \*before treatment \*\*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

CCC: chronic complicated cystitis after treatment Dr: doctor's evaluation

BPH: benign prostatic hypertrophy rt: right blt: bilateral MIC: inoculum size 10<sup>6</sup> cells/ml

NF-GNR: glucose non-fermentative Gram-negative rods

(NF-GNR)では80.0%(4/5)と高い除菌率が認められた (Table 6)。また、存続した菌株のうちMICを測定した7株中、4株までがMICが100  $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌であった。

投与後出現菌としては、*P. mirabilis*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas* sp. 各1株が認められた。

3) 副作用, 臨床検査値の異常変動

副作用については本剤を投与した45例全例について

Table 4. Overall clinical efficacy of feroxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		24	3	2	29 (70.7%)
Decreased					
Replaced		1	1	1	3 ( 7.3%)
Unchanged				9	9 (22.0%)
Efficacy in pyuria		25 (61.0%)	4 (9.8%)	12 (29.3%)	no. of cases total 41
	Excellent	24 (58.5%)		overall efficacy rate 31/41 (75.6%)	
	Moderate	7 (17.1%)			
	Poor or failed	10 (24.4%)			

Table 5. Overall clinical efficacy of feroxacin in complicated UTI classified by type of infection

Group		No. of cases (%)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)
			excellent	moderate	poor	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	4 (9.8)	1	1	2	50.0
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (2.4)			1	0.0
	group 3 (upper UTI)	6 (14.6)	1	4	1	83.3
	group 4 (lower UTI)	26 (63.4)	19	2	5	80.8
	sub-total	37 (90.2)	21	7	9	75.7
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	4 (9.8)	3		1	75.0
	sub-total	4 (9.8)	3		1	75.0
Total		41 (100.0)	24	7	10	75.6

調査し、1例に軽度の顔面のほてり感を認めたが、無処置にて投与終了翌日に消失した。臨床検査に関しては41例について本剤投与前後に実施した。異常変動として1例にGOT, GPTの上昇を、1例にBUN, s-Crの上昇を認めたが、いずれも軽度かつ一過性であった。

### Ⅲ. 考 察

Fleroxacinは、杏林製薬株式会社が開発した新規フルオロキノロン系合成抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、健康成人に投与した場合の血中濃度半減期が約10時間と既存の同系薬剤に比較して最も長いことがその特徴とされている<sup>1)</sup>。

#### 1) 抗菌力

本剤は、尿路感染症におけるいわゆる3大強毒菌である*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対してはOFLXとほぼ同等の優れた抗菌力を示した。*S. epidermidis*, *E. faecalis* のグラム陽性菌ならびに*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *M. morganii* 等の弱毒グラム陰性菌に対しては、OFLXに比してやや劣るもののNFLX

と同等以上の抗菌力が認められた。*C. freundii*では本剤の抗菌力は弱く、MIC<sub>90</sub>は100 µg/mlであったが、対照薬剤においても同様の成績であった。一方、*P. aeruginosa* に対しては、本剤の抗菌力は対照薬剤に比してやや劣っており、16株中4株において100 µg/ml以上の高度耐性株が認められた。従って、*P. aeruginosa* を除けば本剤は既存の同系薬剤とほぼ同等の広範な抗菌スペクトルを有していると言える。

本剤の血清中濃度半減期は約10時間と既存の同系薬剤中最も長く、そのAUCは200mg単回投与後で34 µg·h/mlと同系薬剤中最大である(NFLX: 4.29 µg·h/ml, OFLX: 17.49 µg·h/ml, ENX: 6.66 µg·h/ml, CPFX: 4.32 µg·h/ml, それぞれ200mg単回投与<sup>1)</sup>)。また本剤200mg単回投与後12~24時間における尿中濃度は約60 µg/mlと有効濃度域を維持しており<sup>1)</sup>、これらの体内動態の成績を考慮すれば、本剤は1日1回投与にて既存の同系薬剤に優るとも劣らない*in vivo*効果が期待し得ると言える。

Table 6. Bacteriological response to fleroxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2	
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1	
<i>E. faecalis</i>	5	2	3
<i>E. coli</i>	13	12	1
<i>C. freundii</i>	2	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	3	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>E. aerogenes</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	2	2	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. vulgaris</i>	4	3	1
<i>P. aeruginosa</i>	5	3	2
<i>P. cepacia</i>	1	1	
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
<i>A. faecalis</i>	1		1
NF-GNR	1	1	
Total	45	36 (80.0%)	9 (20.0%)

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

## 2) 臨床成績

UTI薬効評価基準に準じて行なった総合臨床効果判定では、急性単純性膀胱炎の1例は有効、複雑性尿路感染症では41例中著効24例、有効7例、無効10例で、有効率は75.6%と良好な成績であった。疾患病態群別では、単数菌感染群で有効率75.7%、また複数菌感染群でも有効率75.0%といずれも優れた成績であった。これらの成績は、既存の同系薬剤に対する臨床試験における成績とはほぼ同等のものであり<sup>5-8)</sup>、前述した本剤の優れた抗菌力ならびに体内動態に起因するものと考えられる。細菌学的効果を見ると、*C. freundii* (50.0% : 1/2)、*P. aeruginosa* (60.0% : 3/5)等本剤の抗菌力が弱い菌種以外はおおむね良好であり、全体の除菌率は80.0% (36/45)と高い値を示した。

用法・用量別臨床効果では、1日200mg×1投与群では有効率73.3% (11/15)、1日300mg×1投与群では有効率72.2% (13/18)と、今回の成績では2用量間に差は認められなかった。しかし、無効症例からの分離菌のうち本剤に対するMICが $>100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性菌の分離頻度が1日300mg×1投与群においては5株中3株だったのに対し、1日200mg×1投与群では4株中1株であった事、およびカテーテル留置症例はすべて1日300mg×1投与群であった事を考慮すれば、今後の多数症例の集積に伴いdose dependencyが出現してくる可能性は十分にあると思われる。なお、1日100mg×2投与群では著効1例、有効1例で有効率66.7% (2/3)、1日200mg×2投与群では著効5例で有効率100% (5/5)であったが、いずれも症例数が未だ少ないため、至適用法・用量に関する最終的な結論は今後の多数症例の集積結果を待たねばな

らないと考えられた。

以上より、本剤は単純性、および複雑性尿路感染症に対し有用性の高い薬剤であり、特に1日1回の投与にて既存の同系薬剤と同等の臨床効果が得られる点で評価に値する薬剤と考えられた。

## 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), 1989, 和歌山
- 2) 日本化学療法学会MIC小委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法(改定)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) UTI研究会(代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 409~441, 1986
- 4) 斎藤 篤: ニューキノロン剤の体内動態。治療学 22: 613~615, 1989
- 5) 西村洋司: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ, AM-715, 泌尿器科。Chemotherapy 29: 100~101, 1981
- 6) 岸 洋一: 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 臨床-泌尿器科。Chemotherapy 31: 615, 1983
- 7) 守殿貞夫: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ, AT-2266, 臨床的検討: 泌尿器科・産婦人科。Chemotherapy 31: 1022, 1983
- 8) 熊澤浄一: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムⅠ, BAYo9867, 4. 泌尿器科。Chemotherapy 33: 813, 1985

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN IN UROLOGICAL INFECTIONS

YOSHIO NISHITANI, SATOSHI UNO, DAISUKE YAMADA, YOSHITSUGU NASU, SYUNJI HAYATA,  
MASAYA TSUGAWA, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology (Director: Prof. H. Ohmori), Medical School, Okayama University  
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

We studied the antibacterial activity and clinical utility of fleroxacin, a new oral fluoroquinolone, in urological infections.

1. Antibacterial activity: the MICs of fleroxacin against clinical isolates (185 strains of 12 species) from urinary tract infections, were compared with those of ofloxacin (OFLX) and norfloxacin (NFLX). Except against *P. aeruginosa*, the overall antibacterial activity of fleroxacin was excellent and similar to that of NFLX.

2. Clinical efficacy: the overall clinical efficacy according to the criteria of the Japanese UTI Committee was 100% (1/1) in acute uncomplicated cystitis and 75.6% (31/41) in chronic complicated UTI. Bacteriologically, 36 of 45 strains (80.0%) were eradicated.

3. Side effects: facial hot flushes were noted in one patient, but the symptom was mild and transient. With regard to laboratory findings, slight and transient elevations of GOT and GPT and of BUN and s-Cr were seen in one patient.