

泌尿器科領域感染症に対するFleroxacinの臨床的検討

松本哲朗・田中正利・尾形信雄・熊澤浄一
九州大学医学部泌尿器科*

小松 潔・原 三信
三信会原病院泌尿器科

宮崎徳義・鯉川弥須宏・平田 弘
広島赤十字・原爆病院泌尿器科

Fleroxacinを複雑性尿路感染症16例, 単純性膀胱炎1例に投与し, 以下の結果を得た。

- 1) 複雑性尿路感染症のうち, 11例がUTI薬効評価基準に合致し, 著効2例, 有効4例, 無効5例で, 総合有効率54.5%であった。
- 2) 細菌学的には, 14株中9株消失し, 64.3%の菌消失率であった。
- 3) 投与量及び投与回数との関係では, 1回100mg, 1日2回投与で40%, 1回200mg, 1日1回投与で66.7%, 1回200mg, 1日2回投与で66.7%の有効率であった。
- 4) 単純性膀胱炎症例は著効であった。
- 5) 自覚的副作用では胃部不快感と下痢が1例ずつみられた。また, 臨床検査値にて, GOT, GPT, ALPの上昇例を1例にみた。

以上より, 本剤は複雑性尿路感染症を中心とした泌尿器科領域感染症に有用と考えられ, 特に1日1回投与方法が良いと考えられた。

key words : 複雑性尿路感染症, Fleroxacin

Fleroxacinは杏林製薬中央研究所で開発されたニューキノロン系(NQ)合成抗菌剤で, グラム陽性球菌(GPC)及びグラム陰性桿菌(GNR)に幅広い抗菌スペクトラムを有する事が知られている^{1,2)}。本剤の特長は, 血中半減期が約10時間と長く, 尿中排泄も緩徐で72時間までに72~73%程度とされている³⁾。

このような特長を有する本剤を主として複雑性尿路感染症に使用し, 臨床的有用性を検討したので報告する。

I. 投与対象と投与方法

1987年3月より, 1988年2月までに九州大学, 三信会原病院, 広島赤十字・原爆病院泌尿器科にて, 複雑性尿路感染症, 単純性尿路感染症と診断され, 本治験参加に同意の得られた患者17例を対象とした。投与量は1回100mgないし200mgを1日1回ないし2回経口投与した。

II. 臨床効果及び安全性の判定

UTI薬効評価基準(第3版)⁴⁾に準じて, 臨床効果及び安全性の判定を行った。即ち, 複雑性尿路感染症に対しては, 膿尿と細菌尿を指標とし, 投与5日目に判定した。単純性尿路感染症に対しては, 症状, 膿尿, 細菌尿を指標とし, 3日目に判定した。また, 参考として, 臨床症

状, 尿所見等をもとにして, 主治医による判定を, 著効, 有効, やや有効, 無効及び不明と判定した。さらに, 安全性に関しては, 自覚的副作用と臨床検査値により検討した。

III. 成績

1. 複雑性尿路感染症

Table 1に示す如く, 16例の複雑性尿路感染症に本剤を投与した。UTI薬効評価基準合致例は11例で, 症例1, 5, 12, 13, 15はそれぞれ, 投与前菌陰性, 検査日のズレ及び副作用による中止等の理由で除外または脱落とした。臨床効果は著効2例, 有効4例, 無効5例で, 総合有効率は54.5%であった。細菌尿効果は消失54.5%, 菌交代9.1%, 不変36.4%であり, 膿尿効果は正常化18.2%, 減少27.3%, 不変54.5%であった(Table 2)。病態群別には, 全てカテーテル非留置例であり, 単独菌感染では75.0%の有効率を示したが, 複数菌感染の3例は全例無効であった(Table 3)。投与量別にみると, 1回100mg, 1日2回投与で5例中2例有効(有効率40%), 1回200mg, 1日1回投与で3例中著効1例, 有効1例(有効率66.7%), 1回200mg, 1日2回投与で3例中著効1例,

* 〒812 福岡市東区馬出3-1-1

Table 1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with fleroxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria (before after)	Bacteriuria (before after)			Evaluation		Side-effects
				underlying condition			dose (mg × /day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μg/ml)	UTI	doctor	
1	54	F	CCP		-	/	200 × 2	5	+	-			/	unknown	-
			VUR hydronephrosis						ND	ND					
2	72	M	CCC		-	G-6	100 × 2	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	>100 >100	poor	poor	-
			BPH						+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> YLO	10 ⁶	>100 25 >100			
3	42	F	CCP		-	G-3	200 × 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	50	poor	poor	stomach discomfort
			renal stone						+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	100			
4	70	M	CCP		-	G-3	200 × 2	5	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁴	12.5	excellent	excellent	-
			renal stone						-	-					
5	87	M	CCC		-	/	200 × 2	5	++	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	25	/	good	-
			prostatic cancer						-	-					
6	62	F	CCC		-	G-4	200 × 1	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	excellent	excellent	-
			NGB						-	-					
7	78	M	CCC		-	G-6	100 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i>	10 ⁵	>100 >100	poor	poor	-
			ureteral tumor						++	<i>S. marcescens</i> <i>F. indologenes</i>	10 ⁶	50 >100			
8	75	F	CCC		-	G-4	200 × 1	5	++	<i>E. faecium</i>	10 ⁵	50	poor	poor	-
			bladder tumor						++	<i>E. faecium</i>	10 ⁴	100			
9	66	M	CCP		-	G-3	100 × 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	12.5	moderate	good	-
			renal stone						±	-					
10	85	M	CCC		-	G-4	200 × 1	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	6.25	moderate	good	-
			prostatic cancer						±	-					
11	74	M	CCC		-	G-6	100 × 2	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ⁷	100 3.13	poor	poor	-
			urethral stricture						++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	100			
12	51	F	CCP		-	/	200 × 1	5	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.2	/	excellent	-
			renal stone						-	-					
13	60	F	CCC		-	/	100 × 2	4	+++	<i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁷	ND	/	excellent	diarrhea
			VUR						-	-					
14	76	F	CCC		-	G-4	100 × 2	5	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	ND	moderate	good	-
			bladder tumor						+	-					
15	75	M	CCC		+	/	200 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	3.13	/	poor	-
			BPH						+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	>100			
16	66	M	CCC		-	G-4	200 × 2	5	+++	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁵	0.2	moderate	excellent	-
			BPH						±	-					

UTI: criteria of the Japanese UTI Committee

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CCC: chronic complicated cystitis

VUR: vesico-ureteral reflux

BPH: benign prostatic hypertrophy

NGB: neurogenic bladder

YLO: yeast-like organism

ND: not done

有効1例(有効率66.7%)であった。細菌学的効果では、GPCでは7株中3株(42.9%)が消失し、GNRでは7株中6株(85.7%)の消失であった(Table 4)。投与後出現菌は *Serratia marcescens*, *Flavobacterium indologenes* 及び yeast like organismの1株ずつであった。Table 5にMICと菌消失率の関係を表わしている。GPCでは4株がMIC 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示し、4株とも残存した。GNRではMIC 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した *S. marcescens*の1株は残存したが、その

他の株はMIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した株を含め6株は全て消失した。

また、Table 6に臨床分離株に対する本剤と norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) 及び pipemidic acid (PPA)の感受性分布を示した。この結果、本剤は、PPAに比べ感受性が高く、NFLX, OFLX及び ENXとほぼ同等の感受性分布を示した。

2. 急性単純性膀胱炎

Table 2. Overall clinical efficacy of fleroxacin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2	3	1	6 (54.5%)
Decreased				
Replaced			1	1 (9.1%)
Unchanged			4	4 (36.4%)
Effect on pyuria	2 (18.2%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)	patient total 11
 Excellent	2 (18.2%)		overall efficacy rate 6/11 (54.5%)	
 Moderate	4 (36.4%)			
 Poor (including failure)	5			

Table 3. 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)	3 (27.3%)	1	1	1	66.7%
	group 4 (lower UTI)	5 (45.5%)	1	3	1	80.0%
	sub-total	8 (72.7%)	2	4	2	75.0%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (27.3%)	0	0	3	0 %
	sub-total	3 (27.3%)	0	0	3	0 %
Total		11 (100 %)	2	4	5	54.5%

急性単純性膀胱炎は1例で、本剤1回100mg、1日1回投与で、症状、膿尿、細菌尿とも消失し、著効であった。

3. 主治医判定による臨床効果

上記のUTI薬効評価基準による判定とは別に、主治医による独自の判定も行った。急性単純性膀胱炎の1例は著効と判定された。慢性複雑性尿路感染症のうち、膀胱炎の11例は著効3例、有効3例、無効5例で、54.5%の有

効率であり、腎盂腎炎の5例では著効2例、有効1例、無効1例で不明の1例を除き75%の有効率であった。今回治験を行った17例では判定不明の1例を除き、62.5%の有効率となった(Table 7)。

4. 安全性

自他覚的副作用は2例に認められた。胃部不快感と下痢であり、いずれも軽度であったが、下痢を来たした症

Table 4. Bacteriological response to fleroxacin in complicated UTI

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
GPC	<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50)	1
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100)	0
	<i>E. faecalis</i>	3	1 (33.3)	2
	<i>E. faecium</i>	1	0 (0)	1
	sub-total	7	3 (42.9)	4
GNR	<i>E. coli</i>	1	1 (100)	0
	<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100)	0
	<i>S. marcescens</i>	2	1 (50)	1
	<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100)	0
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100)	0
	<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100)	0
	sub-total	7	6 (85.7)	1
Total		14	9 (64.3)	5

* Persisted: regardless of bacterial count

GPC: Gram-positive cocci

GNR: Gram-negative rods

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response to fleroxacin treatment in complicated UTI

Isolates	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*	
GPC	<i>S. epidermidis</i>											0/1	1/1	1/2 (50.0)	
	<i>S. haemolyticus</i>						1/1							1/1 (100)	
	<i>E. faecalis</i>							1/1				0/2		1/3 (33.3)	
	<i>E. faecium</i>										0/1			0/1 (0)	
	sub-total							1/1	1/1			0/1	0/3	1/1	3/7 (42.9)
GNR	<i>E. coli</i>		1/1											1/1 (100)	
	<i>E. aerogenes</i>			1/1										1/1 (100)	
	<i>S. marcescens</i>								1/1		0/1			1/2 (50.0)	
	<i>S. liquefaciens</i>								1/1					1/1 (100)	
	<i>P. aeruginosa</i>											1/1		1/1 (100)	
	<i>P. fluorescens</i>											1/1		1/1 (100)	
sub-total		1/1	1/1						2/2		0/1	2/2		6/7 (85.7)	
Total (Eradication ratio %)			1/1 (100)	1/1 (100)				1/1 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)		0/2 (0)	2/5 (40.0)	1/1 (100)	9/14 (64.3)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated GPC: Gram-positive cocci

* ND: not done

GNR: Gram-negative rods

Table 6. Sensitivity distribution of clinical isolates (10⁶ CFU/ml)

Compound	MIC (μg/ml)														Total
	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100		
Fleroxacin			1	1				1	1	2		2	5	13	
Norfloxacin		1	1				1				1	3	6		
Ofloxacin		1	1			1	1		1	3	1	4			
Enoxacin			1	1					2		1	2	6		
Pipemidic acid						1	1						11		

Table 7. Overall clinical efficacy of fleroxacin according to the evaluation of attending doctors

Diagnosis		No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate
			excellent	good	fair	poor	unknown	
Acute uncomplicated UTI	cystitis pyelonephritis	1	1					100%
Chronic complicated UTI	cystitis pyelonephritis	11	3	3		5		54.5%
		5	2	1		1	1	75%
Total		17	6	4		6	1	62.5%

Table 8. Incidence of clinical adverse reactions

Reaction		No. of adverse reaction				Relation to the drug		
		severity			total (%)*	definite	probable	possible
		#	+	+				
Stomach discomfort				1	1 (5.9)			1
Diarrhea				1	1 (5.9)		1	
Total no. of patients evaluated	total no. of adverse reaction			2	2	2		
	total no. of patient with adverse reaction	2 (11.8)**				2 (11.8)**		

* No. of patients with adverse reactions / total no. of patients evaluated × 100 ** Total no. of patients with adverse reactions / total no. of patients evaluated × 100

- # drug administration must be discontinued and some treatment for the adverse reactions is needed.
 + drug administration can be continued, although some treatment for the adverse reactions is needed.
 + drug administration can be continued and no treatment for the adverse reactions is needed.

例は本剤投与4日目に中止された。*Clostridium difficile*に関する検討は行わなかった(Table 8)。臨床検査値はGOT(41→73), GPT(24→35), ALP(4.1→14.4)が1例で上昇した。本剤との関連が示唆された。尚, その後の追跡調査は, 患者が来院せず, 実施できなかった。

IV. 考 察

FleroxacinはGPC及びGNRに幅広い抗菌スペクトラムを有し, いわゆるNQとしての抗菌力に関する特長を有していると共に, 血中半減期が長く, 尿中排泄も緩徐である。この事は, 安全性に関して注意深い観察を要する反面, 投与回数減少へ絡げることができると思われる。

我々は, 複雑性尿路感染症を中心に本剤の治療成績を検討した。その結果, UTI薬効評価基準による判定で, 複雑性尿路感染症に対して54.5%の有効率であった。投与量別にみると1回100mg, 1日2回投与で5例中2例有効(有効率40%), 1回200mg, 1日1回投与で3例中1例著効, 1例有効(有効率66.7%), 1回200mg, 1日2回投与で3例中著効1例, 有効1例(有効率66.7%)であった。

細菌学的にはGPCに対して42.9%, GNRに対して85.7%の菌消失率であり, 抗菌力はややGNRに傾いていると思われた。

安全性に関しては, 2例の消化器系症状を伴う副作用が観察された。2例とも程度は軽かったが, 1例は投与中止に至っている。また, 臨床検査値上肝機能値の異常

を来した症例が1例認められた。これら3例は, いずれも1回100mgないし200mgの1日2回投与であった。

以上, 本研究では治療効果と安全性を考え合わせると, 本剤の複雑性尿路感染症に対する投与方法としては, 1回200mg, 1日1回投与が適当であると考えられる。

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) Aoyama H, Inoue M, Mitsuhashi S: In-vitro and in vivo antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother* 22 (S-D): 99~114, 1988
- 3) 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 (S-D): 133~144, 1988
- 4) 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

FLEROXACIN IN UROGENITAL INFECTIONS

TETSURO MATSUMOTO, MASATOSHI TANAKA, NOBUO OGATA and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University,
3-1-1, Maedashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

KIYOSHI KOMATSU and SANSHIN HARA

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

NORIYOSHI MIYAZAKI, YASUHIRO KOIKAWA and HIROSHI HIRATA

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

Fleroxacin, a novel new-quinolone, was administered to 17 patients and the results described below were obtained.

1. Of 11 patients with complicated urinary tract infection (UTI), excellent results were observed in 2, moderate in 4 and poor in 5. The overall clinical efficacy rate was 54.5%.
2. In bacteriological response, 9 of 14 strains (64.3%) were diminished.
3. As classified by dose and timing, clinical efficacy rates were 40% in the 100 mg once daily group, 66.7% in the 200 mg once daily group and 66.7% in the 200 mg twice daily group.
4. Clinical efficacy in one case of acute uncomplicated cystitis was excellent.
5. Side effects were stomach discomfort and diarrhea in one case, and abnormal elevation of GOT, GPT and ALP in another.