

尿路感染症におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討

川原和也・川原元司・水間良裕・牧之瀬信一
後藤俊弘・坂本日朗・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室*

川島尚志
肝属郡医師会立病院泌尿器科

萱島恒善・西山賢龍・永田進一
佐賀県立病院好生館泌尿器科

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤であるfleroxacinに対して基礎的・臨床的検討を行った結果、以下の成績を得た。

尿路感染症患者から分離された臨床分離株について本剤の抗菌力を測定し、既存のニュー・キノロン剤であるnorfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX)と比較検討した。教室保存の臨床分離株10菌種、計295株を対象とした。グラム陽性球菌に対する抗菌力はOFLXに劣るが、NFLXよりも優れた成績であった。また、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は*Pseudomonas aeruginosa*では他の2剤に劣るが、*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*の7菌種では同様の成績であった。

31例の尿路感染症(複雑性膀胱炎19例, 複雑性腎盂腎炎11例, 淋菌+クラミジア性尿道炎1例)を対象に、本剤を1回100mg~300mgを1日1~2回、原則として5日間経口投与した。UTI薬効評価基準に合致した症例は18例で、臨床成績は著効6例, 有効5例, 無効7例で総合有効率61.1%であった。淋菌+クラミジア性尿道炎の1例は著効であった。細菌学的には、グラム陽性球菌6株中5株が消失し、グラム陰性桿菌15株中11株が消失した。細菌消失率は76.2%であった。

本剤投与後の自覚的副作用は、嘔気・冷汗が1例, 嘔気・嘔吐が1例, 発疹が1例出現し、投与を中止したのみで特別な処置は要さず速やかに軽快した。本剤投与前後における臨床検査値の異常は認められなかった。

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

このたび、ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の範疇にはいる fleroxacin [6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid]は、杏林製薬株式会社中央研究所において経口薬剤として新たに開発された。化学構造上の特徴はキノリン核を基本骨格として1位の側鎖及び6位, 8位にフッ素を導入したトリフルオロキノロンである。

本剤は細菌学的に、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にわたる幅広い抗菌スペクトラムを有し、メチシリン耐性ブドウ球菌や嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有する点が特徴である¹⁾。

今回基礎的検討として、尿路感染症患者由来の臨床分離株に対する試験管内抗菌力を測定し、norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX)と比較検討した。また臨床

的検討においては、31例の尿路感染症患者に投与した臨床成績並びに安全性について報告する。

I. 実験方法及び材料

1) 試験管内抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌に対するNFLX, OFLXの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法²⁾に準じて測定した。実験に用いた菌種は、*Staphylococcus* sp., *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*でそれぞれ各30株, *Proteus mirabilis*で25株の計295株を使用した。感受性測定培地には、Mueller-Hinton Agar(Difco)を用いた。トリプトソイブイオン(栄研)で前夜培養した各菌株は、10⁶CFU/mlに調整しマイク

* 〒890 鹿児島市宇宿町1208-1

ロプランター(佐久間製作所)で各薬剤の平板希釈系列ごとに接種し、37℃で24時間培養後に判定した。

2) 臨床的検討

昭和62年6月から昭和63年1月までに、鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科並びに関連病院を受診し同意を得た31例の尿路感染症患者を対象とした。対象症例の年齢は17歳から87歳に分布し、性別症例数と平均年齢は男性21名(平均年齢65.4歳)、女性10名(平均年齢55.1歳)であった。症例の内訳は、複雑性膀胱炎19例、複雑性腎盂腎炎11例、淋菌+クラミジア性尿道炎1例であった。投与量及び投与方法は1回100mg～300mgを1日1～2回、原則として5日間経口投与した。本剤の薬効評価にあたってはUTI薬効評価基準(第3版)³⁾に従った。

Ⅱ. 成績

1. 試験管内抗菌力

10菌種に対するfleroxacin, NFLX, OFLXのMICのrangeならびにMIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

Staphylococcus sp. は、fleroxacinに対して6.25 μg/ml以下で全株の発育が阻止された。MIC₉₀はOFLXに2段階劣るが、NFLXより3段階優れた成績であった。

*E. faecalis*は、fleroxacinに対してMIC rangeが1.56 μg/ml～>100 μg/mlと幅広く分布し、他の2剤も同様な成績であった。

*E. coli*は、fleroxacinに対して良好なMIC分布を示し、MIC₅₀, MIC₉₀ともにNFLXと同等であるが、MIC₉₀はOFLXより2段階劣る成績であった。

Table 1. Antibacterial activity of fleroxacin and other agents against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	MIC (μg/ml)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus</i> sp. (30)	fleroxacin	≤0.10～6.25	1.56	6.25
	norfloxacin	≤0.10～100	1.56	50
	ofloxacin	≤0.10～3.13	0.39	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	fleroxacin	1.56～>100	3.13	100
	norfloxacin	1.56～>100	3.13	50
	ofloxacin	0.78～100	3.13	50
<i>Escherichia coli</i> (30)	fleroxacin	≤0.10～3.13	≤0.10	0.39
	norfloxacin	≤0.10～1.56	≤0.10	0.39
	ofloxacin	≤0.10～0.78	≤0.10	≤0.10
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	fleroxacin	≤0.10～12.5	0.39	6.25
	norfloxacin	≤0.10～25	0.20	6.25
	ofloxacin	≤0.10～25	0.78	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	fleroxacin	≤0.10～6.25	0.20	1.56
	norfloxacin	≤0.10～1.56	≤0.10	1.56
	ofloxacin	≤0.10～3.13	0.20	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	fleroxacin	≤0.10～>100	≤0.10	25
	norfloxacin	≤0.10～100	≤0.10	25
	ofloxacin	≤0.10～50	≤0.10	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> (25)	fleroxacin	≤0.10～0.78	0.20	0.20
	norfloxacin	≤0.10～0.20	≤0.10	≤0.10
	ofloxacin	≤0.10～0.78	≤0.10	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	fleroxacin	≤0.10～1.56	≤0.10	0.39
	norfloxacin	≤0.10～1.56	≤0.10	≤0.10
	ofloxacin	≤0.10～1.56	≤0.10	0.20
<i>Serratia marcescens</i> (30)	fleroxacin	3.13～>100	25	100
	norfloxacin	1.56～>100	50	100
	ofloxacin	3.13～>100	25	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	fleroxacin	0.39～>100	3.13	>100
	norfloxacin	0.20～>100	1.56	100
	ofloxacin	0.39～>100	1.56	100

*C. freundii*に対してfleroxacinは他の2剤とほぼ同等の抗菌力であった。

*K. pneumoniae*に対するfleroxacinの抗菌力はOFLXとはほぼ同等の成績であった。

*E. cloacae*は、fleroxacinに対してMICが $\leq 0.10 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、3剤とも同等の成績であった。

*P. mirabilis*に対するfleroxacinの抗菌力はNFLXには劣るが、OFLXとはほぼ同等の成績であった。

*Proteus vulgaris*は、fleroxacinによって $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育が阻止された。

*S. marcescens*に対してfleroxacinは他の2剤とほぼ同等の抗菌力であった。

*P. aeruginosa*はfleroxacinに対して $> 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株が11株(36.7%)存在した。本剤の抗菌力は3剤中最も劣る成績であった。

2. 臨床成績

Fleroxacinを投与した尿路感染症患者31例の臨床成績をTable 2に示した。主治医判定を行った複雑性尿路感染症30例では著効7例、有効8例、やや有効6例、無効6例、不明3例であった。淋菌+クラミジア性尿道炎の1例では著効であった。従って各有効率(有効以上)は複雑性尿路感染症55.6%、淋菌+クラミジア性尿道炎100%であった。

複雑性尿路感染症のうちUTI薬効評価基準に合致した18例の内訳は、複雑性腎盂腎炎8例、複雑性膀胱炎10例であった。本剤の臨床効果は、膿尿に対する効果で正常化8例、改善1例、不変9例、細菌尿に対する効果で陰性化10例、菌交代3例、不変5例であり、総合臨床効果はTable 3に示すように著効6例、有効5例、無効7例と評価され、有効率は複雑性腎盂腎炎で62.5%、複雑性膀胱炎で60.0%であった。

疾患病態群別臨床効果では、単独菌感染群で16例中著効6例、有効4例、無効6例、有効率62.5%、複数菌感染群で2例中有効1例、無効1例、有効率50.0%であった。カテーテル留置群は6例で、著効1例、有効3例、無効2例であり、有効率は66.7%であった。カテーテル非留置症例12例の有効率は58.3%であった(Table 4)。

UTI薬効評価基準に合致した18例に対して細菌学的検討を行った。グラム陽性球菌では6株が分離され、5株が消失(消失率83.3%)、1株が存続した。またグラム陰性桿菌は15株中11株が消失(消失率73.3%)、4株が存続した。全体では21株中16株が消失し(消失率76.2%)、5株が存続した。最も分離頻度の高かった*P. aeruginosa*の消失率(50.0%)が低かった(Table 5)。MICとの相関をみるとMICが $25 \mu\text{g/ml}$ を超える菌株での除菌率が劣る傾向であった(Table 6)。

また、UTI薬効評価基準に合致した18例中4例(22.2%)に投与後の出現菌が認められた。新たな出現菌として*Staphylococcus aureus* 1株、*E. faecalis* 2株、Gram-positive cocci 1株、*Providencia rettgeri* 1株、*Flavobacterium odoratum* 1株、yeast-like organism 2株の計8株が分離された(Table 7)。

本剤投与における安全性について検討した結果、自覚的副作用はCase 7, 10, 15の3例に認められた。Case 7は34歳女性、1回投与量は200mgで、朝夕の2回投与した。投与開始2日目に全身に痒疹感を伴う発疹が出現した。患者は内服を続けたが、発疹の拡大傾向は認められなかった。5日間内服を完了したが、特になんらの治療もせずに投与中止後5日目に軽快した。Case 10は64歳女性、1回100mgを2回内服したところ嘔気・冷汗が出現した。投与を直ちに中止することにより軽快した。Case 15は62歳女性、1回投与量は100mgで朝夕2回投与した。投与開始3日目に嘔気・嘔吐が出現したが、投与を中止することによって軽快した。副作用発現件数は5件で、症例の発現頻度は31例中3例(9.7%)であった。また臨床検査において、好中球減少、血清カリウムの上昇等がみられたが、主治医による判断ではいずれも本剤投与との関連性はなかった。

Ⅲ. 考 察

最近の尿路感染症の起炎菌は、*E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*などのグラム陰性桿菌と*S. aureus*, *E. faecalis*のグラム陽性球菌が主なものであり、使用される抗生剤により年々その分離頻度が変遷してきている⁴⁾。また薬剤の使用状況のみでなく、細菌自体の耐性化に起因すると考えられる場合も多い。泌尿器科領域の感染症で問題となるのは、薬剤耐性緑膿菌の出現である。さらに、入院時における第3世代以降のセフェム剤が繁用されたために、メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)による感染症が外科的手術後に発症し、腹部手術後にしばしば創縁が離開したり、あるいは偽膜性腸炎を併発することが経験されるようになった⁵⁾。

1981年にキノリン環の6位にフッ素、7位にピペラジニル基を導入したNFLX⁶⁾が発表されて以来、ピリドンカルボン酸系抗菌剤が著しく発展を遂げた。すなわちその後、1984年にenoxacin(ENX)⁷⁾、OFLX⁸⁾、1985年にciprofloxacin(CPFX)⁹⁾が相次いで発表され、尿路感染症の分野でも難治性の緑膿菌に対して内服によるコントロールが可能となった。これらの薬剤はニュー・キノロン剤と呼ばれ、化学療法剤の領域で重要な位置を占めるようになった。これらのニュー・キノロン剤の特徴は、既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤との間に交叉耐性がなく、広域な抗菌スペクトラムを有し、細菌外膜透過性

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with fleroxacin

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**			Remarks
						dose (mg × /day)	duration (days)	route			species	count	MIC	UTI	Dr.	Side-effects	
1	63	F	CCP	—	G-3	200 × 1	5	p.o.	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.78	poor	poor	—	
			renal stone ureteral stone						+	+	YLO GPC	10 ⁴ 10 ¹	100<				
2	71	M	CCC	—	G-4	200 × 1	5	p.o.	++	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	100<	poor	poor	—	—
			bladder tumor BPH						++	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	100<				
3	58	F	CCP	—	G-3	200 × 1	5	p.o.	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	—	
			renal stone						—	—	—	—	—				
4	17	F	CCP	+	G-1	200 × 2	5	p.o.	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	—	moderate	good	—	
			P.U.T. stenosis						—	±	—	—	—				
5	57	M	CCC	+	G-1	200 × 1	5	p.o.	++	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	100<	poor	poor	—	—
			bladder tumor						++	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁶	100<				
6	39	F	CCP	—	G-3	200 × 2	5	p.o.	+	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	6.25	poor	fair	—	
			renal stone						—	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ³	3.13				
7	34	F	CCP	+	G-1	200 × 2	5	p.o.	++	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.20	excellent	excellent	eruption	—
			hydronephrosis						—	—	—	—	—				
8	77	F	CCP	—	G-3	100 × 2	5	p.o.	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	poor	fair	—	
			renal stone						—	±	<i>E. faecalis</i> YLO	10 ³ 10 ⁴	—				
9	57	M	CCC	—		200 × 2	5	p.o.	++	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	50		poor	—	—
			bladder tumor						+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	50				
10	64	F	CCC	—		100 × 2	1	p.o.	++	+	<i>S. epidermidis</i>	<10 ²	—		unknown	nausea cold sweat	—
			bladder tumor						—	—	—	—	—				
11	71	M	CCC	—	G-4	100 × 2	5	p.o.	++	++	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	—	excellent	excellent	—	—
			bladder tumor						—	—	—	—	—				
12	69	F	CCC	—		200 × 1	5	p.o.	++	++	YLO	10 ⁴	—		fair	—	
			bladder tumor						+	+	—	—	—				
13	68	F	CCC	—	G-4	300 × 1	5	p.o.	++	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	3.13	moderate	good	—	
			bladder tumor						—	±	—	—	—				
14	23	M	CCP	—	G-3	300 × 1	5	p.o.	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	—	—
			renal stone						—	—	—	—	—				
15	62	F	CCP	—		100 × 2	3	p.o.	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—		fair	nausea vomiting	
			renal stone						+	++	—	—	—				
16	87	M	CCC	—	G-4	200 × 1	5	p.o.	+	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	25	poor	poor	—	
			neurogenic bladder						+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	100<				
17	53	M	CCP	—	G-3	200 × 1	5	p.o.	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	—	—
			renal stone						—	—	—	—	—				
18	65	M	CCC	—		100 × 2	5	p.o.	+	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	—		unknown	—	ESR 10→22
			bladder stone BPH						+	—	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	—				
19	48	M	CCP	—		100 × 2	5	p.o.	+	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	—		good	—	neutro. 53→33 serum K 3.5→5.4
			ureteral stone						—	—	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	—				
20	50	M	CCP	—		100 × 2	5	p.o.	—	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	—		good	—	neutro. 42→32
			renal stone						—	++	—	—	—				
21	85	M	CCC	—		100 × 2	5	p.o.	++	—	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ³ 10 ⁵	—		good	—	—
			bladder tumor						++	++	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	—				
22	75	M	CCC	—		100 × 2	5	p.o.	+	++	<i>E. faecalis</i> YLO	10 ³ 10 ³	12.5 100<		fair	—	
			BPH						—	+	<i>E. faecalis</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	12.5 100<				

CCC: chronic complicated cystitis
CCP: chronic complicated pyelonephritis
BPH: benign prostatic hypertrophy
GPC: Gram-positive cocci
YLO: yeast-like organism

* before treatment
 after treatment
** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 Dr.: Dr's evaluation

が向上したため細菌に対して短時間かつ低濃度で殺菌的作用を及ぼし、抗菌力が増強された点である。

本剤は*in vitro*の抗菌力において、グラム陽性球菌に対してENX、NFLXとほぼ同等、グラム陰性桿菌に対してはNFLX、ENX、OFLXとほぼ同等、嫌気性菌に対してはOFLX、CPFXとほぼ同程度であった。しかし、マウス実験的全身感染モデルにおける*in vivo*の抗菌力は、組織移行性の良さを反映して最も優れた成績を示している¹⁾。

今回、基礎的検討として尿路感染症分離菌に対する抗菌力を、NFLX、OFLXを対照薬として比較検討した。その結果、グラム陽性球菌に対する抗菌力はOFLXに劣るが、NFLXよりも優れた成績であった。また、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は*P. aeruginosa*では他の2剤に

劣るが⁸、*E. coli*、*C. freundii*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*S. marcescens*の7菌種では同様の成績であった。以上の結果から、抗菌力においては既存のニュー・キノロン剤とほぼ同等の抗菌力を有することが判明した。しかし、本剤はヒトにおける体内動態の成績から、上部消化管からの吸収が良好なために、血清中濃度が高いことが証明されている。さらに、代謝に対して安定な上に、組織への移行性に優れているために、感染病巣に対する十分な治療効果が得られている。

OFLXと本剤の二重盲検試験の結果、有効率はOFLXが77.7%、本剤が79.5%であった¹⁾。OFLXが1日200mg×3回の投与量に対して、本剤は1日300mg×1回であり、血中半減期が長いためにabove MICの時間も長いことに起因するものと思われた。

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
						dose (mg × day)	duration (days)	route			species	count	MIC	UTI	Dr.		
23	70	M	CCC	—		200 × 1	7	p.o.	+	≠	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	100		fair	—	
			prostatic stone						+	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	100<				
24	74	M	CCC	—	G-4	100 × 2	5	p.o.	+	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	—	
			BPH						—	—	—	—	—				
25	81	M	CCC	—	G-2	200 × 1	5	p.o.	+	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	1.56	moderate	good	—	
			prostatic tumor						—	—	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	100<				
26	70	M	CCC	—		200 × 1	5	p.o.	+	≠	<i>F. odoratum</i>	10 ⁶	100		poor	—	
			urethral stenosis						—	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	100<				
27	73	M	CCC	—		200 × 1	5	p.o.	—	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	1.56	moderate	good	—	
			neurogenic bladder BPH						—	+	—	—	—				
28	85	M	CCC	—		200 × 1	5	p.o.	—	++	—	—	—		unknown	—	
			prostatic tumor						—	++	—	—	—				
29	76	M	CCC	—		200 × 1	5	p.o.	+	≠	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25	moderate	excellent	—	
			BPH						—	+	<i>F. odoratum</i>	10 ⁷	1.56				
30	81	M	CCC	—		200 × 1	4	p.o.	—	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	25	poor	good	—	
			BPH						—	—	<i>X. maltophilia</i>	10 ⁷	25				
											<i>A. faecalis</i>	10 ⁷	3.13				
											<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	50				

CCC: chronic complicated cystitis
BPH: benign prostatic hypertrophy

* before treatment
after treatment
** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: Dr's evaluation

Table 2-3. Clinical summary of urethritis patient treated with fleroxacin

Patient no.	Age (y)	Diagnosis	Treatment			Day of observation	Symptoms	Urethral discharge	WBC		<i>N. gonorrhoeae</i>		<i>C. trachomatis</i>		Evaluation*		Side-effects	Remarks
			dose (mg × /day)	route	duration (days)				smear	VB ₁	Gram-stain	culture	MIC	chlamydiazyme	Micro Trak	UTI		
31	22	GU + CU	100 × 2	p.o.	5	0	≠	+	+	++	+	+		+	+	excellent	—	
						5	—	—	—	—	—	—	—	—	—			

GU: gonococcal urethritis VB₁: voided bladder 1 *UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
CU: chlamydial urethritis Dr.: Dr's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of fleroxacin in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		6	1	3	10 (55.6%)
Decreased					
Replaced		1		2	3 (16.7%)
Unchanged		1		4	5 (27.8%)
Effect on pyuria		8 (44.4%)	1 (5.6%)	9 (50.0%)	patient total 18
	Excellent	6 (33.3%)		overall efficacy rate 11/18 (61.1%)	
	Moderate	5 (27.8%)			
	Poor (including failure)	7 (38.9%)			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
21	16 (76.2%)	5

* regardless of bacterial count

Table 4. 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)	4 (22.2%)	1	2	1	75.0%
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (5.6%)		1		100 %
	group 3 (upper UTI)	6 (33.3%)	3		3	50.0%
	group 4 (lower UTI)	5 (27.8%)	2	1	2	60.0%
	sub-total	16 (88.9%)	6	4	6	62.5%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (11.1%)		1	1	50.0%
	group 6 (no indwelling catheter)					
	sub-total	2 (11.1%)		1	1	50.0%
Total		18 (100 %)	6	5	7	61.1%

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	6 (33.3%)	1	3	2	66.7%
No	12 (66.7%)	5	2	5	58.3%
Total	18 (100 %)	6	5	7	61.1%

臨床的検討として、UTI薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症に対する治療成績を解析した。教室でのニュー・キノロン剤のUTI薬効評価基準による有効率は、NFLX 71.4%⁶⁾、ENX 66.7%⁷⁾、OFLX 84.0%⁸⁾、CPFX 60.0%⁹⁾、floxacin 61.1%であった。本剤の有効率は、CPFXとほぼ同等の成績であった。本剤の細菌学的効果では、グラム陽性球菌の消失率83.3%、グラム陰性桿菌の消失率73.3%で、全体では76.2%の消失率であった。グラム陰性桿菌の菌消失率が低かったのは、キノロン剤

耐性の緑膿菌による尿路感染症の症例が多かったためと考えられた。

今回の検討で発生した副作用は嘔気2件、嘔吐1件、発疹1件、冷汗1件で、3例に発現した。本剤の副作用の発現率は新薬シンポジウムによると検討症例1182例中53例(4.5%)であったと報告されている。副作用の種類では消化器症状22例(1.9%)で最も多く、次いで中枢神経症状21例(1.8%)、アレルギー症状6例(0.5%)、その他4例(0.3%)であった¹⁾。既存のニュー・キノロン剤の

Table 5. Bacteriological response to floxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	3	3 (100 %)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100 %)	
sub-total	6	5 (83.3%)	1
<i>E. coli</i>	3	3 (100 %)	3
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	6	3 (50.0%)	1
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100 %)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0 (0 %)	
<i>X. maltophilia</i>	1	1 (100 %)	
<i>F. odoratum</i>	1	1 (100 %)	
sub-total	15	11 (73.3%)	4
Total	21	16 (76.2%)	5

* regardless of bacterial count

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to floxacin treatment in complicated UTI

Isolate	MIC (μg/ml)														Not done	Total
	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<		
<i>S. aureus</i>						2/2									1/1	3/3
<i>S. epidermidis</i>						1/1					0/1					1/2
<i>E. faecalis</i>							1/1									1/1
<i>E. coli</i>			2/2												1/1	3/3
<i>P. mirabilis</i>				1/1												1/1
<i>S. marcescens</i>									1/1							1/1
<i>P. aeruginosa</i>							2/2	1/1			0/1			0/2		3/6
<i>A. faecalis</i>								1/1								1/1
<i>A. calcoaceticus</i>									0/1							0/1
<i>X. maltophilia</i>											1/1					1/1
<i>F. odoratum</i>							1/1									1/1
Total			2/2 100%	1/1 100%		3/3 100%	4/4 100%	2/2 100%	1/2 50%		1/3 33.3%			0/2 0%	2/2 100%	16/21 76.2%

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 7. Strains* appearing after fleroxacin treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	1 (12.5%)
<i>E. faecalis</i>	2 (25.0%)
GPC	1 (12.5%)
<i>P. rettgeri</i>	1 (12.5%)
<i>F. odoratum</i>	1 (12.5%)
sub-total	6 (75.0%)
YLO	2 (25.0%)
Total	8 (100 %)

No. of patients in whom strains appeared	4/18 (22.2%)
Total no. of patients evaluated	

GPC: Gram-positive cocci
YLO: yeast-like organism
* regardless of bacterial count

中枢神経系の副作用が，NFLX 0.9%⁹⁾，ENX 1.2%⁷⁾，OFLX 0.6%⁸⁾，CPFX 0.4%⁹⁾であるのに比較するとやや高い発現頻度である。本剤は動物実験において，脳組織内への移行が良いと報告されている¹⁾。そこで，著者らはヒトにおける髄液中への移行性について検討した。その結果，本剤は既存のニュー・キノロン剤に比較して，髄液中への移行性が良く，用量依存性のあることが示唆された。また，3日連続投与すると既存のニュー・キノロン剤と同様に髄液中での濃度は高値に推移することから，中枢神経系の副作用発現との関連性が示唆された¹⁰⁾。また，臨床検査値の異常としてはBUN上昇0.5%，S-GPT上昇0.4%，好酸球上昇0.3%が認められている¹⁾が，同系統薬に比較して低い発現率である。臨床上新に重篤な副作用は認められず，本剤は安全性に関しても問題は無いものと思われた。しかしながら本剤も他のニュー・キノロン剤と同様に，中枢神経系副作用の発現に十分留意した臨床的使用に意を払うべきと思われる。

Ⅳ. 結 語

Fleroxacinの抗菌力及び尿路感染症に対する臨床成績について検討した。

本剤は，グラム陽性球菌，グラム陰性桿菌ならびに嫌気性菌にいたる細菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し，代謝的に安定で組織移行に優れている点が特徴である。臨床成績もその特徴を反映し，高い細菌消失率を得た。安全性の面でも特に重篤な副作用はなく，本剤は1日単回投与で臨床効果が期待でき，尿路感染症に対して極めて有用性の高い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) 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

3) 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

4) 那須良次，他：尿路感染症の年次的変遷と化学療法剤の関連性について。西日本泌 50：557～566，1988

5) 川原元司，古賀啓介，竹 三郎，牧之瀬信一，川原和也，水間良裕，坂本日朗，大井好忠：第37回日本化学療法学会西日本支部総会・一般演題・010，術後MRSA腸炎の1例。Chemotherapy 38：937，1990

6) 大井好忠，他(4施設)：尿路感染症におけるAM-715の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29(S-4)：604～621，1981

7) 川島尚志，後藤俊弘，川原元司，島田 剛，大井好忠，阿世知節夫，坂本日朗，小島道夫：尿路感染症におけるAT-2266の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-3)：864～878，1984

8) 川島尚志，後藤俊弘，大井好忠，川原元司，岡元健一郎，永田進一，小島道夫，島田 剛，陳英輝：尿路感染症におけるDL-8280の基礎的・

- 臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1) : 795~809, 1984
- 9) 川島尚志, 後藤俊弘, 川原元司, 島田 剛, 坂本日朗, 大井好忠, 阿世知節夫, 加治木邦彦, 益田正隆, 永田進一, 梁瀬一郎: 尿路感染症におけるBAYo 9867(ciprofloxacin)の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-7) : 787~802, 1985
- 10) 川原和也: ニュー・キノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究。Chemotherapy 38 : 461~476, 1990

STUDIES ON FLEROXACIN IN URINARY TRACT INFECTIONS (UTI)

KAZUYA KAWAHARA, MOTOSHI KAWAHARA, YOSHIHIRO MIZUMA, SHINICHI MAKINOSE, TOSHIHIRO GOTOU,
NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
1208-1, Usuki-cho, Kagoshima 890, Japan

TAKASHI KAWABATA

Division of Urology, Kimotuki Medical Association Hospital

TSUNEYOSHI KAYAJIMA, KENRYU NISHIYAMA and SHINICHI NAGATA

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

We performed antimicrobial and clinical studies on fleroxacin, a new oral fluoroquinolone, and obtained the following results.

1. Antimicrobial activity of fleroxacin

The antimicrobial activity of fleroxacin against 10 species isolated from urine was compared with that of norfloxacin (NFLX) and ofloxacin (OFLX). Against *Pseudomonas aeruginosa*, fleroxacin was less active than the others. Against *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* and *Serratia marcescens*, fleroxacin showed comparable activity. Against *Staphylococcus* sp. and *Enterococcus faecalis*, the activity of fleroxacin was superior to that of NFLX, but inferior to that of OFLX.

2. Clinical efficacy

Fleroxacin was administered to 31 patients with urinary tract infections (UTI) at 200–400 mg, once daily or b.i.d. for 5 days. The overall clinical efficacy rate was 61.1% (11/18) according to the Japanese UTI Committee's criteria.

3. Bacteriological response

Sixteen of 21 strains (76.2%) isolated from patients with UTI, including 6 Gram-positive cocci and 15 Gram-negative rods, were eradicated.

4. Adverse reactions

Nausea and cold sweat, nausea and vomiting, and eruption occurred transiently in one case each. No abnormal laboratory findings induced by the drug were observed.