

Fleroxacinの泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討

齋藤 功, 西古 靖

東京共済病院泌尿器科*

ニューキノロン系抗菌剤fleroxacinの前立腺組織移行および尿路性器感染症に対する臨床的検討を行った。前立腺組織移行では、200mg内服1, 2, 3, 6時間後の移行値が、細菌性前立腺炎、膀胱炎の主な起炎菌である*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*のMIC₉₀を十分に上回る値であった。臨床的検討では、急性単純性膀胱炎、尿道炎は100%有効であり、複雑性尿路感染症は、75%の有効率であった。なお、安全性についても問題はなかった。

Key words : Fleroxacin, 前立腺組織移行, 尿路感染症, 尿道炎

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抗菌剤で、広範囲のグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対し抗菌スペクトルを有する。本剤は経口投与により、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は約10時間と長いことが最大の特徴である¹⁾。

今回、我々は本剤の前立腺組織移行および尿路性器感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

前立腺組織移行の検討は、昭和62年3月から昭和63年12月までに東京共済病院泌尿器科に入院し、治験の同意を得た前立腺肥大症患者27例を対象とした。患者はすべて腎・肝機能正常であり、手術前2日間以上抗生・抗菌剤は使用しなかった。前立腺の採取はfleroxacin 200mg内服1, 2, 3, 6時間後に経尿道的前立腺切除術(TUR)および恥骨上式前立腺別除術(SP)にて行った。また、前立腺採取と同時に採血を行い、血清分離後-20℃で組織と共に凍結保存した。血清内濃度、組織内濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて行った²⁾。

Fleroxacinの血清内濃度、前立腺組織内濃度および対血清濃度比(P/S)をTable 1に示す。前立腺組織内濃度の平均は投与1時間後1.59 μg/g、2時間後2.31 μg/g、3時間後2.55 μg/g、6時間後2.51 μg/gであり、対血清濃度比の平均はそれぞれ1.29, 1.00, 0.90, 1.02であった。

臨床的検討は、昭和62年3月から昭和63年2月までに東京共済病院泌尿器科を受診し、治験の同意を得た患者を対象とした。総投与例は59例で、その内訳は急性単純性膀胱炎(AUC)23例、慢性複雑性尿路感染症(c-UTI)32例、尿道炎4例であった。投与方法は、AUCについては1回100mg 1日1-2回、c-UTIに対しては1回200mg 1日1-2回、または1回300mg 1日1回、尿道炎に対しては1回200mg 1日2回とした。評価判定はUTI研究会のUTI薬効評価基準(第3版)に準じて行い、また主治医判

定も行った。

AUC 23例、c-UTI 32例中UTI薬効評価基準に合致した症例はそれぞれ20例、16例でその成績をTable 2およびTable 3に示す。AUCについては20例中著効16例(80.0%)、有効4例で総合有効率は100%であった。c-UTI 16例の臨床成績は著効7例(43.8%)、有効5例、無効4例で総合有効率は75.0%であった。病態群別臨床成績はTable 4に示すように、単独感染は14例で有効率は78.6%であり、混合感染は2例でいずれもカテーテル留置症例であり、その有効率は50.0%であった。細菌学的効果については、Table 5に示す。AUCより分離された*Escherichia coli* 16株、*Staphylococcus epidermidis* 4株、*Staphylococcus saprophyticus* 1株、計21株はいずれも陰性化した。c-UTIより分離された18株は*Pseudomonas aeruginosa* 3株中の2株を除き全株陰性化した。投与後出現菌については、coagulase negative *Staphylococci* 2株であった。

主治医判定では、AUCについて1回100mg 1日1回投与群(16例)、1回100mg 1日2回投与群(7例)いずれも100%の有効率であった。c-UTIについては1回200mg 1日1回投与群11例中著効3例、有効6例、やや有効1例、無効1例で有効率は81.8%であった。また、1回200mg 1日2回投与群では14例中著効4例、有効2例、やや有効3例、無効5例で有効率は42.9%とやや低かった。1回300mg 1日1回投与群7例では、投与後菌検査が不十分であった1例を除き、著効1例、有効5例と全例有効であった。

尿道炎については淋菌性2例、クラミジア性1例、非淋菌非クラミジア性1例の計4例に対して投与した。淋菌性尿道炎に対しては1回200mg 1日2回3日間投与でいずれも有効であった。クラミジア性尿道炎については1回200mg 1日2回10日間使用し著効であった。非淋菌非

* 〒153 東京都目黒区中目黒2-3-8

クラミジア性尿道炎の1例については1回200mg 1日2回21日間使用し著効であった。

副作用については59例中, 胃部不快感, 頭痛, 不眠の3例(5.1%)を認めたと, いずれも薬剤の投与中止までには至らず, 特に処置することなく投与終了後改善して

いる。臨床検査値の異常変動は投与前後で検査された13例中1例も認めなかった。

Fleroxacinは強い抗菌力と共に, その半減期が10時間と長いことが特長である。これは薬剤の1日投与回数を減らし, 尿路感染症の有効な臨床効果を可能にしている。

Table 1. Serum and prostatic tissue levels of fleroxacin after a single administration

(200 mg p.o.)						
Case no.	Age (y)	Time* (h)	Operation method	Serum level (μg/ml)	Prostatic tissue level (μg/g)	P/S ratio**
1	73	1	TUR	0.15	0.23	1.53
2	76	1	TUR	2.26	1.97	0.87
3	73	1	TUR	2.73	3.15	1.15
4	72	1	TUR	3.17	2.95	0.93
5	74	1	SP	0.75	1.00	1.33
6	80	1	SP	0.13	0.25	1.92
7	64	2	TUR	1.14	1.53	1.34
8	63	2	TUR	2.56	2.53	0.99
9	77	2	TUR	1.87	1.77	0.95
10	68	2	TUR	2.79	2.18	0.78
11	62	2	SP	1.34	1.50	1.12
12	78	2	SP	3.43	4.07	1.19
13	62	2	SP	3.24	3.48	1.07
14	69	2	SP	2.45	2.04	0.83
15	61	2	SP	2.23	1.71	0.77
16	66	3	TUR	1.95	1.72	0.88
17	73	3	TUR	2.82	2.64	0.94
18	82	3	TUR	3.84	2.67	0.70
19	70	3	SP	2.63	2.56	0.97
20	73	3	SP	2.88	2.78	0.97
21	78	3	SP	3.23	2.93	0.91
22	58	6	TUR	2.17	2.69	1.24
23	86	6	TUR	2.39	2.02	0.85
24	66	6	SP	2.44	2.27	0.93
25	82	6	SP	1.86	2.43	1.31
26	84	6	SP	3.36	2.50	0.74
27	77	6	SP	3.10	3.17	1.02

* Time after administration

TUR: transurethral resection

** Prostatic tissue level/serum level

SP: suprapubic prostatectomy

Table 2. Overall clinical efficacy of fleroxacin in acute uncomplicated cystitis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	
Bacteriuria	eliminated	16	1	1	2						20 (100%)
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		18 (90.0%)			2 (10.0%)						patient total 20
Effect on pyuria		18 (90.0%)			1 (5.0%)			1 (5.0%)			
Excellent		16 (80.0%)						overall efficacy rate 20/20 (100%)			
Moderate		4									
Poor (including failure)											

Table 3. Overall clinical efficacy of feroxacin in complicated urinary tract infection

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	7	1	4	12 (75.0%)
Decreased				
Replaced			2	2 (12.5%)
Unchanged			2	2 (12.5%)
Effect on pyuria	7 (43.8%)	1 (6.3%)	8 (43.8%)	patient total 16
Excellent	7 (43.8%)		overall efficacy rate 12/16 (75.0%)	
Moderate	5			
Poor (including failure)	4			

Table 4. Overall clinical efficacy of feroxacin classified by type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	5 (31.3%)	2	1	2	60.0%
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	2 (12.5%)	1	1		100%
	group 4 (lower UTI)	7 (43.8%)	4	2	1	85.7%
	sub-total	14 (87.5%)	7	4	3	78.6%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (12.5%)		1	1	50.0%
	group 6 (no indwelling catheter)					
	sub-total	2 (12.5%)		1	1	50.0%
Total		16 (100%)	7	5	4	75.0%

Table 5. Bacteriological response to feroxacin

Isolated organism		No. of strains	Eradicated	Persisted*
Uncomplicated UTI	<i>S. epidermidis</i>	4	4	
	<i>S. saprophyticus</i>	1	1	
	<i>E. coli</i>	16	16	
	sub-total	21	21 (100%)	0
Complicated UTI	<i>S. aureus</i>	2	2	
	<i>S. epidermidis</i>	1	1	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	2	2	
	<i>E. coli</i>	5	5	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
	<i>E. cloacae</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2
	<i>P. putida</i>	1	1	
	sub-total	18	16 (88.9%)	2
Total		39	37 (94.9%)	2

* regardless of bacterial count UTI: urinary tract infection

今回我々は, UTI判定を行ったAUCとc-UTIおよび尿道炎に対しいずれも1回100-200mg, 1日1-2回投与でそれぞれ100%, 75%, 100%の有効率を得た。これらのうち1日1回投与例についてみると, AUC 13例, c-UTI 7例のいずれも有効以上の効果が認められた。なお, 主治医判定を行ったc-UTIの1回200mg 1日2回投与症例14例の有効率は42.9%とやや低かったが, これらの症例のうち6例に*P. aeruginosa* (MIC: 6.25 μ g/ml \leq)が認められている。

一般的に, 前立腺組織移行の検討に対しては問題点がいくつか指摘されている。その1つは前立腺検体採取方法および組織像の問題であり, いま1つは薬剤の薬動力学の問題である。検体採取方法には, TURと前立腺切除術があり, それぞれの組織内抗菌剤濃度に差がみられる。これはTURの場合, 灌流液中への薬剤の流出および電気切除による影響が大きいといわれている³⁾。今回, 上記影響を可能な限り除くため, TUR時は比較的厚めに切片を採取し, また, 尿, 灌流液の影響を除くため, 切除後ただちに摘出, 生理食塩水を含むガーゼにてかるく表面を拭った。

今回の検討では, 各時間群中のTUR, SPの症例数が前立腺組織内濃度を比較するには少なく, また, 各時間群でのその割合はほぼ一定であることより, 採取方法別検討は行わず, 採取時間別で組織移行を検討した。この結果, 前立腺組織移行については投与1時間後の平均1.59 μ g/gを除き, 2, 3, 6時間後はいずれも平均2.31 μ g/g-2.55 μ g/gとほぼ同濃度を保った。P/Sは各時間とも平均0.90-1.29の間にあり, 投与後3時間まではofloxacin⁴⁾, ciprofloxacin⁵⁾とほぼ同じ値であった。また, fleroxacinについては6時間後も測定を行い良好な移行が確認された。

前立腺組織内濃度が感染原因菌に対する有効なMICに達するか否かについては, 本剤200mg内服後1-6時間

までの結果から, 尿路感染症, 細菌性前立腺炎の主要原因菌と考えられる*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*などに対してMIC₉₀を十分カバーする濃度であり, 臨床的検討の結果と考え合わせてfleroxacinは細菌性前立腺炎の治療および尿路性器感染症に対して1日1回の投与で有効かつ安全な薬剤であると言える。

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) KUSAJIMA H, OOIE T, KAWAHARA F and UCHIDA H: High-performance liquid chromatographic determination of 6, 8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid and its metabolites in laboratory animals. *J Chromatogr* 381: 137-148, 1986
- 3) 高崎 登, 羅 成奎, 岡田茂樹, 榎原敏彦, 砺波博一, 北川慶幸, 宮崎 重: 化学療法剤の前立腺組織内移行に関する研究, 経尿道切除術による組織採取法の検討。泌尿紀要 32: 969-975, 1986
- 4) ASAKAWA M, and YASUMOTO R: Ofloxacin concentration in human benign prostatic tissue after oral administration. *Acta Urol Jpn* 34: 1097-1099, 1988
- 5) 藤本佳則, 伊藤康久, 張 邦光, 武田明久, 兼松 稔, 坂 義人, 西浦常雄, 土井達朗, 林秀治: BAYo9867 (Ciprofloxacin) の尿路感染菌に対する抗菌力, 前立腺組織移行および尿路感染症に対する有用性について。Chemotherapy 33 (S-7): 671-683, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN

ISAO SAITO and YASUSHI SAIKO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital,
2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

Concentrations of fleroxacin in prostatic tissue measured at 1, 2, 3 and 6 h after oral administration of 200 mg were sufficiently higher than the MIC₉₀ against the main phlogogenic bacteria in bacterial prostatitis and cystitis. Clinical study revealed that the drug's efficacy rate was 100% against acute uncomplicated cystitis and gonococcal and chlamydial urethritis and 75% against complicated urinary tract infections.