

## 尿路感染症に対する grepafloxacin の基礎的・臨床的検討

岩澤晶彦・広瀬崇興・熊本悦明

札幌医科大学医学部泌尿器科\*

新しいニューキノロン系抗菌薬である grepafloxacin (GPFX) について基礎的、臨床的検討を行った。

1) 基礎的検討：教室保存の尿路感染分離菌12菌種559株に対する GPFX の MIC 値を ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX) との間で比較した。グラム陽性球菌である *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* に対する GPFX の MIC<sub>90</sub> 値はおおむね 8 µg/ml 以下で、他の比較薬と比べて優れた抗菌力を示した。一方、グラム陰性桿菌に対する MIC<sub>90</sub> 値は *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* の 32 µg/ml, *Enterobacter* spp. 8.0 µg/ml を除いてはすべて 0.5 µg/ml 以下という優れた抗菌力であった。また、*Chlamydia trachomatis* 標準株 (D株) に対しての MIC range はテトラサイクリン系抗菌薬と同等で 0.031 ~ 0.063 µg/ml であり、キノロン系の中では sparfloxacin と同様に強い抗菌力を示した。

2) 臨床的検討：急性単純性膀胱炎3例および複雑性尿路感染症7例の計10例に本薬を投与した。急性単純性膀胱炎3例は UTI 薬効評価基準判定では全例著効、主治医判定では全例が有効以上であった。細菌学的効果は3株すべてが消失していた。また複雑性尿路感染症では7例中5例が UTI 薬効評価基準により評価可能であり、5日目判定で著効1例、有効1例、無効3例で有効率 2/5 であった。無効例には *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* を含む複数菌感染例が2例含まれていた。自覚的副作用および臨床検査値の異常変動は、今回 GPFX を投与した10例全例で認められなかった。

**Key words** : grepafloxacin, 抗菌力, 急性単純性膀胱炎, 複雑性尿路感染症

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で開発された新しい経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である。本薬は嫌気性を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌などに対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、殺菌的に作用する<sup>1)</sup>。また体内動態では血中半減期が約10~12時間と長い点の特徴であり、組織移行性も良好で、尿から72時間まで未変化体として10~12%排泄されるなどの点の特徴である<sup>2)</sup>。

今回我々は本薬の尿路感染症分離菌および *Chlamydia trachomatis* 標準株 (D株) に対する抗菌力について基礎的検討を行うとともに単純性、複雑性尿路感染症に対する臨床的検討も行った。その結果を以下に報告する。

### I. 対象と方法

#### 1. 基礎的検討

尿路感染症の尿より分離した当教室保存株 (1985~1990年分離) に対する GPFX の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を行った。対象とした菌種ならびに株数は、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 36株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 23株, *Staphylococcus epidermidis* 50株, *Enterococcus faecalis* 50株, *En-*

*terococcus faecium* 50株, *Escherichia coli* 50株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, *Proteus mirabilis* 50株, Indole-positive *Proteus* spp. 50株, *Enterobacter* spp. 50株, *Serratia marcescens* 50株, *Pseudomonas aeruginosa* 50株である。

MIC の測定はダイナテック社 MIC2000 システムにより、接種菌数 10<sup>5</sup> CFU/ml にて行い、同時に ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX) の MIC を測定し、本薬との比較検討を行った<sup>3)</sup>。また、*C. trachomatis* 標準株 (D株) に対して日本化学療法学会標準法にて本薬と比較薬剤である sparfloxacin (SPFX), temafloxacin (TMFX), tosufloxacin (TFLX), levofloxacin (LVFX), OFLX, CPFX, NFLX, minocycline (MINO), doxycycline (DOXY), erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), ampicillin (ABPC) の MIC range を測定し比較検討を行った<sup>4)</sup>。

#### 2. 臨床的検討

##### 1) 対象

1990年10月より1991年10月までに札幌医科大学医学部付属病院泌尿器科外来を受診し本治療に同意を得た女子急性単純性膀胱炎3例 (年齢: 19~32歳), 複雑性尿

路感染症7例(男子5例, 女子2例, 年齢: 51~71歳)の計10例を対象とした。

## 2) 抗菌薬投与方法

急性単純性膀胱炎3例に対しては, GPFX 100mgを1回のみ投与する単回投与療法を行った。また複雑性尿路感染症6例に対しては, 200mg~300mgを1回(朝食後)5日間投与を行った。

臨床効果の判定は, 急性単純性膀胱炎では3日目と7日目に, 複雑性尿路感染症では投与開始後5日目と10日目にUTI薬効評価基準(第3版)に準じて行った<sup>5)</sup>。また今回の臨床的検討で分離された細菌のMIC測定は, 寒天平板希釈法による日本化学療法学会標準法<sup>6)</sup>により行った。

副作用に関しては, 投与終了後に自覚的副作用の有無を調査した。

## II. 結 果

### 1. 基礎的検討(抗菌力)

グラム陽性球菌ならびにグラム陰性桿菌に対するGPFXならびに比較薬のMIC値およびMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>をTable 1, 2に示した。また, *C. trachomatis*標準株(D株)に対するMIC rangeはTable 3に示した。

#### 1) MSSA

MSSAに対するMIC値は, 0.5 $\mu$ g/ml以下のものが83.3%(30/36)を占め, そのピーク値は0.125 $\mu$ g/mlであり, 他の3薬剤に比して優れた抗菌力を有した。

#### 2) MRSA

MIC値は, 0.25 $\mu$ g/ml以下のものは本薬では52.2%(12/23)であり, OFLXの4.3%(1/23), CFPX 17.4%(4/23), NFLX 4.3%(1/23)に比して低いMIC値を示す株が多かった。

Table 1. MIC distribution of grepafloxacin and other quinolones against gram-positive cocci

Isolated organism	Drug	No. of strains	$\leq 0.016$	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64	128	>128	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Grepafloxacin	36	0	0	7	12	4	7	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0.125	4.0
	Ofloxacin	36	0	0	0	1	5	16	7	1	2	2	0	2	0	0	0	0.5	8.0
	Ciprofloxacin	36	0	0	0	3	7	15	3	0	0	5	1	0	1	1	0	0.5	8.0
	Norfloxacin	36	0	0	0	0	0	10	12	5	4	0	2	2	0	1	0	1.0	16
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Grepafloxacin	23	0	0	3	7	2	1	0	1	2	4	3	0	0	0	0	0.25	16
	Ofloxacin	23	0	0	0	0	1	5	5	1	2	1	2	1	4	1	0	2.0	64
	Ciprofloxacin	23	0	0	0	0	4	7	0	0	1	2	0	1	0	3	5	4.0	>128
	Norfloxacin	23	0	0	0	0	1	1	2	7	0	2	1	1	1	1	6	8.0	>128
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Grepafloxacin	50	0	0	2	1	1	5	6	7	7	12	0	0	0	0	0	4.0	8.0
	Ofloxacin	50	0	0	0	0	1	3	4	8	8	10	2	4	3	5	2	8.0	128
	Ciprofloxacin	50	0	0	1	1	1	2	4	3	11	5	10	7	5	0	0	8.0	32
	Norfloxacin	50	0	0	0	0	1	2	7	3	3	7	9	4	7	6	1	16	128
<i>Enterococcus faecalis</i>	Grepafloxacin	50	0	0	0	3	22	6	4	2	4	4	4	0	1	0	0	0.25	8.0
	Ofloxacin	50	0	0	0	0	0	2	11	20	1	4	6	6	0	0	0	2.0	32
	Ciprofloxacin	50	0	0	0	0	0	18	8	3	6	3	10	2	0	0	0	1.0	16
	Norfloxacin	50	0	0	0	0	0	0	1	15	15	3	5	5	5	1	0	4.0	64
<i>Enterococcus faecium</i>	Grepafloxacin	50	0	0	0	1	1	5	11	14	8	5	5	0	0	0	0	2.0	8.0
	Ofloxacin	50	0	0	0	0	0	0	4	20	13	1	6	3	1	2	0	4.0	32
	Ciprofloxacin	50	0	0	0	0	0	6	13	16	4	1	4	4	2	0	0	2.0	32
	Norfloxacin	50	0	0	0	0	0	0	3	15	16	5	2	2	6	1	0	4.0	64

Table 2. MIC distribution of grepafloxacin and other quinolones against gram-negative rods

Isolated organism	Drug	No. of strains	$\leq 0.016$	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64	128	>128	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
<i>Escherichia coli</i>	Grepafloxacin	50	30	9	4	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$\leq 0.016$	0.125	
	Ofloxacin	50	0	13	22	4	5	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.063	0.5
	Ciprofloxacin	50	34	3	3	7	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$\leq 0.016$	0.125
	Norfloxacin	50	1	4	29	3	4	7	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.063	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Grepafloxacin	50	2	21	13	6	3	2	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0.063	0.25	
	Ofloxacin	50	0	5	16	20	3	3	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.125	0.5
	Ciprofloxacin	50	4	26	2	7	6	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0.032	0.25
	Norfloxacin	50	0	4	8	26	5	2	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0.125	0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	Grepafloxacin	50	0	0	6	29	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.125	0.25
	Ofloxacin	50	0	5	19	24	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.125	0.125
	Ciprofloxacin	50	16	30	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.032	0.032
	Norfloxacin	50	0	25	15	6	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.032	0.125
Indole-positive <i>Proteus</i> spp.	Grepafloxacin	50	2	6	15	16	5	1	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0.125	0.5	
	Ofloxacin	50	0	14	14	7	5	2	2	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0.063	2.0
	Ciprofloxacin	50	28	11	2	0	1	3	3	0	0	0	1	0	0	1	0	0	$\leq 0.016$	0.5
	Norfloxacin	50	2	27	12	0	1	1	1	3	1	0	0	0	1	0	1	0	0.032	2.0
<i>Enterobacter</i> spp.	Grepafloxacin	50	0	4	1	4	6	21	7	0	1	2	0	1	1	1	1	0.5	8.0	
	Ofloxacin	50	0	2	4	3	0	9	23	3	2	2	1	1	0	0	0	1.0	4.0	
	Ciprofloxacin	50	2	5	3	3	15	13	2	0	0	2	1	3	0	0	1	0.25	8.0	
	Norfloxacin	50	0	0	5	2	2	5	21	10	3	0	1	0	1	0	0	1.0	2.0	
<i>Serratia marcescens</i>	Grepafloxacin	50	0	0	0	1	3	5	9	7	8	5	3	6	3	0	0	2.0	32	
	Ofloxacin	50	0	0	0	1	1	2	8	9	9	8	8	4	0	0	0	4.0	16	
	Ciprofloxacin	50	0	1	0	3	1	8	8	14	7	6	2	0	0	0	0	2.0	8.0	
	Norfloxacin	50	0	0	0	1	0	3	5	3	9	7	11	7	4	0	0	8.0	32	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Grepafloxacin	50	0	0	0	1	7	6	6	7	3	5	6	7	2	0	0	2.0	32	
	Ofloxacin	50	0	0	0	0	0	6	11	4	8	4	6	4	2	0	5	4.0	64	
	Ciprofloxacin	50	0	0	2	5	4	13	5	0	7	7	4	3	0	0	0	1.0	16	
	Norfloxacin	50	0	0	0	0	6	5	12	3	3	2	7	6	6	0	0	2.0	64	



3抗菌薬との比較ではNFLXに対しては本薬が優れ、OFLXに対してはほぼ同等または本薬がやや優れ、CPFXに対しては同等かやや本薬が劣る成績であった。

## 2. 臨床的検討

### 1) 急性単純性膀胱炎

急性単純性膀胱炎3例の詳細と臨床成績をTable 4に示した。UTI薬効評価では著効3例、主治医判定では、著効2例、有効1例であった。

また、3例より分離された細菌は、*E. coli* 2株、*Citrobacter diversus* 1株でいずれも消失し、*E. coli*のMICは0.024 $\mu$ g/mlであった(*C. diversus*は測定せず)。

### 2) 複雑性尿路感染症

各症例の詳細をTable 5に示す。本薬を投与した複雑性尿路感染症7例中、UTI薬効評価基準による薬効評価可能例は5例であった。病態群別では4群(下部尿路単数菌感染症)が3例、6群(カテーテル非留置複数菌感染症)が2例であった。

5日間投与での総合臨床効果は、著効1例(1/5)、有効1例(1/5)、無効3例(3/5)であり総合有効率は2/5であった(Table 6)。またそれを病態群別に分けて集計すると、4群の3例は、著効、有効、無効が各1例、および6群の2例は、無効であった(Table 7)。

5日間投与後の細菌学的効果および投与後出現菌をTable 8に示した。本薬により7株中5株が消失しており、残存したのはMRSA、*P. aeruginosa*各1株であった。投与後出現菌は*P. aeruginosa*と*E. faecium*の各1株であり、7

例中2例で認められた。7症例で分離された7菌種、7株に対する細菌学的効果とMICとの関係を見ると、0.1 $\mu$ g/ml以下の菌種ではすべて消失したが、25 $\mu$ g/ml以上のMRSAは残在し、また測定はできなかったが、*Enterobacter cloacae*、CNSはともに消失したが、*P. aeruginosa*は残存した(Table 9)。

本薬によると思われる自他覚的副作用および臨床検査値異常変動は投与した10例全例においては認められなかった。

## III. 考 察

尿路感染症に対する治療薬としてニューキノロン系抗菌薬が広く用いられているが、近年半減期が数時間から10数時間と長いものが開発されてきている<sup>7,8)</sup>。そしてこれらは、1日1回または2回の投与で十分な臨床効果が得られるという利点が考えられる。

GPFXは約10~12時間という長い半減期を有し、かつ嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。また消化管からの吸収が良好で比較的高い血中濃度が得られ、各組織への移行性も良好であり、尿から72時間までに未変化体として、10~12%排泄されるなどが特徴である。これらの点から本薬は尿路感染症の治療において高い有効性が期待され、教室保存の尿路感染症臨床分離株に対する抗菌力を検討するとともに臨床的検討を行った。

Table 4. Clinical summary of UTI cases treated with grepafloxacin (uncomplicated UTI)

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria (Before/After)*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (mg $\times$ times)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml) 10 <sup>6</sup> CFU/ml	UTI***	Doctor***		
1	19	F	acute cystitis	100 $\times$ 1	1	(+)	(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.024	excellent	good	(-)	-
						(-)	(-)	(-)	(-)					
2	19	F	acute cystitis	100 $\times$ 1	1	(+)	(+)	<i>C. diversus</i>	10 <sup>6</sup>		excellent	excellent	(-)	-
						(-)	(-)	(-)	(-)					
3	32	F	acute cystitis	100 $\times$ 1	1	(+)	(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.024	excellent	excellent	(-)	-
						(-)	(-)	(-)	(-)					

\*before day 3  
\*day 3  
\*\*day 3  
\*\*day 7  
\*\*\*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
\*\*\*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
Doctor: doctor's evaluation  
\*\*\*day 7  
\*\*\*day 14

Table 5. Clinical summary of UTI cases treated with grepafloxacin (complicated UTI)

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria (Before/After)*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg × times)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml) 10 <sup>6</sup> CFU/ml	UTI***	Doctor***		
1	66	M	cystitis neurogenic bladder	(-)	G-4	200 × 1	5	(#)	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	good	good	(-)	-
								(-)	(-)	(-)	no recurrence				
2	69	M	cystitis postoperative prostatic hypertrophy	(-)	G-4	200 × 1	5	(+)	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>		excellent	excellent	(-)	-
								(-)	(-)	(-)					
3	71	M	cystitis prostatic cancer	(-)	G-4	200 × 1	5	(+)	MRSA	10 <sup>4</sup>	25	poor	poor	(-)	-
								(+)	MRSA	10 <sup>6</sup>	25				
								(+)	MRSA	10 <sup>5</sup>					
4	69	M	pyelonephritis postoperative bladder carcinoma	(-)	G-6	200 × 1	5	(+)	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	0.012 0.10	poor	fair	(-)	
								(+)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	100				
								(+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>4</sup>					
5	56	M	pyelonephritis bladder carcinoma	(-)	G-6	300 × 1	5		<i>P. aeruginosa</i> CNS	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>		poor	fair	(-)	-
									<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>					
									<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>					
6	51	F	cystitis benign bladder tumor	(-)	G-4	200 × 1	5	(+)	(-)				fair	(-)	excluded due to bacteria negative
								(+)	CNS	<10 <sup>3</sup>	12.5				
7	66	F	cystitis neurogenic bladder	(-)	G-4			(+)	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	0.39		unknown		no visit after first consultation

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*  
CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

\*Before treatment  
5 days' treatment  
after treatment

\*\*5 days' treatment  
recurrence

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

Table 6. Overall clinical efficacy of grepafloxacin in complicated UTI 300 mg × 1 or 200 mg × 1/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	1		2
Decreased					
Replaced				1	1
Unchanged		1		1	2
Effect on pyuria		2	1	2	case total 5
	Excellent		1		overall efficacy rate 2/5
	Good		1		
	Poor		3		

Table 7. Overall clinical efficacy of grepafloxacin classified by type of infection  
300 mg × 1 or 200 mg × 1/day, 5 days' treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	3	1	1	1	2/3
	sub total	3	1	1	1	2/3
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	2			2	0/2
	sub total	2			2	0/2
Total		5	1	1	3	2/5
No indwelling catheter		5	1	1	3	2/5
Indwelling catheter		0				

Table 8. Bacteriological response to grepafloxacin in complicated UTI  
300 mg × 1 or 200 mg × 1/day, 5 days' treatment (5 cases)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. marcescens</i>	1	1/1		
<i>E. cloacae</i>	1	1/1		
MRSA	1	0/1	1	
<i>E. coli</i>	1	1/1		
<i>P. mirabilis</i>	1	1/1		
<i>P. aeruginosa</i>	1	0/1	1	1
CNS	1	1/1		
<i>E. faecium</i>				1
Total	7	5	2	2
MRSA: methicillin-resistant <i>S. aureus</i> CNS: coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>			2/7 cases	2/7 cases
Percentage of persistently infected cases after treatment			2/7 cases	

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to grepafloxacin treatment  
in complicated UTI (5 days' treatment)

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ bacteria/ml										Not done	Total
	$\leq 0.5$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	$\geq 25$		
<i>S. marcescens</i>	1/1											1/1
<i>E. cloacae</i>												1/1
MRSA											0/1	0/1
<i>E. coli</i>	1/1											1/1
<i>P. mirabilis</i>		1/1										1/1
<i>P. aeruginosa</i>											0/1	0/1
CNS								1/1				1/1
Total	2/2	1/1						1/1		0/2	1/1	5/7

No. of strains eradicated + replaced/no. of strains isolated

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus* CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

## 1. 基礎的検討

教室保存の尿中分離菌株に対するGPFXの抗菌力をMIC<sub>90</sub>値によりOFLX, CPFX, NFLXと比較した。グラム陽性菌ではMIC<sub>90</sub>値はおおむね8 $\mu$ g/ml以下であり、他の3抗菌薬と比べて2~4段階以上優れた抗菌力を示した。

また、MIC<sub>50</sub>値では、MSSA, MRSAにおいて0.125 $\mu$ g/ml, 0.25 $\mu$ g/mlで他抗菌薬に比して低い値であり、*E. faecalis*においても0.25 $\mu$ g/mlと低く、グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を有することが示された。

一方、グラム陰性桿菌に対するMIC<sub>50</sub>値では、すべての菌種に対し2.0 $\mu$ g/ml以下の低い値を示し、MIC<sub>90</sub>値は*P. aeruginosa*, *S. marcescens*の32 $\mu$ g/ml, *Enterobacter* spp. 8.0 $\mu$ g/mlを除いてはすべて0.5 $\mu$ g/ml以下という低い値を示した。他の3抗菌薬との比較では、*E. coli*, *K. pneumoniae*に対しては、OFLX, NFLXより優れCPFXとほぼ同等の抗菌力を有し、*P. mirabilis*に対しては、CPFX, OFLXには劣るが、NFLXとは同等であり、Indole-positive *Proteus* spp. に対しては、CPFXに次ぐ抗菌力であった。また、*Enterobacter* spp. に対しては、NFLX, OFLXよりは劣るもののCPFXとは同等であり、*S. marcescens*に対してはCPFX, OFLXには劣るもののNFLXとはほぼ同等であり、*P. aeruginosa*ではCPFXに次ぐ抗菌力でOFLX, NFLXより優れていた。

以上より、GPFXはグラム陽性菌、グラム陰性菌の双方に幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌に対してはより抗菌力が強いことが示唆された。したがって、近年尿路感染症起炎菌として増加してきたグラム陽性菌や、既存ニューキノロン系抗菌薬耐性菌による尿路感染症に対しても良好な治療成績が期待されると考えられる。

さらに、*C. trachomatis*標準株(D株)に対してのMIC rangeは、マクロライド系のCAMには劣るものの、テトラサイクリン系のMINO, DOXYと同等、キノロン系の中ではSPFXと同等ではあるが、最も強い抗菌力を示した。

## 2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎に対しては検討症例数が3例と少なかったがUTI薬効評価基準の判定および主治医判定でも、全例有効以上で良好な成績であった。細菌学的効果では3株すべてが消失した。

一方、複雑性尿路感染症に対してUTI薬効評価基準に

よる評価可能である症例数は7例中5例で、著効1例、有効1例、無効3例であったが、無効例には、*E. coli*, *P. aeruginosa*を含む複数菌感染例が2例含まれていた。

副作用および臨床検査値の異常変動は本抗菌薬を投与した10例ではみられず、安全性の点では問題を認めなかった。

以上より、本薬はグラム陽性菌、グラム陰性菌を起炎菌とする単純性および複雑性尿路感染症の治療薬として安全であると考えられた。なお有効性については少数例の検討であるので、さらに検討症例を重ね全国集計成績をみて判断すべきであろうと思われる。

## 文 献

- 1) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 2) 守殿貞夫, 副島林造: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. Grepafloxacin (OPC-17116), 神戸, 1993
- 3) 藤井元広, 榎知果夫, 中野忠実, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC 2000システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度(MIC)測定値の比較検討. *Chemotherapy* 29: 1424, 1981
- 4) クラミジアMIC測定法: 日本化学療法学会標準法(1991年改訂版). *Chemotherapy* 40: 303~307, 1992
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 高橋 悟, 長山義明, 辻野大二郎, 内藤 悟, 染谷一彦, 山田秀雄, 尾熊隆嘉, 島村健治: NY-198のヒトにおける薬物速度論的研究. *Chemotherapy* 36(S-2): 240~250, 1988
- 8) 伊藤直樹, 広瀬崇興, 熊本悦明, 高塚慶次, 佐藤隆志, 渋谷秋彦: 尿路感染症に対するsparfloxacinの基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 39(S-4): 466~480, 1991

## Basic and clinical studies of the effects of grepafloxacin on urinary tract infection

Akihiko Iwasawa, Takaoki Hirose and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, School of Medicine Sapporo Medical University

Nishi 16, Minami 1 jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

A new quinolone antimicrobial agent, grepafloxacin (GPFX), was studied basically and clinically, with the following results.

1) Basic assessment: Minimum inhibitory concentrations (MICs) of GPFX against 559 strains of 12 isolated species from urinary tract infection (UTI) were compared with those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and norfloxacin (NFLX). The minimum 90% inhibitory concentrations (MIC<sub>90</sub>) of GPFX against gram-positive cocci, i.e., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, were generally less than 8 µg/ml. GPFX exhibited excellent antibacterial activity in comparison with other antibiotics. On the other hand, the MIC<sub>90</sub> of GPFX against gram-negative bacilli were lower than 0.5 µg/ml, with the exception of 32 µg/ml for *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*, and 8 µg/ml for *Enterobacter* spp., showing excellent antibacterial activity. The MIC range of GPFX against *Chlamydia trachomatis* standard strain (D strain) was equivalent to that of a tetracycline preparation.

2) Clinical assessment: GPFX was administered to 3 patients with acute uncomplicated cystitis and 7 patients with complicated UTI. Clinical efficacy as rated by the Japanese UTI Committee criteria was excellent in all 3 patients with acute uncomplicated cystitis, and the efficacy by physician's evaluation was excellent or effective in all 3 patients. Bacteriologically, all 3 strains were eradicated by the treatment. Clinical efficacy was evaluable by the Japanese UTI Committee criteria in 5 of the 7 patients with complicated UTI. According to the evaluation at 5 days after treatment, the result was excellent in 1, good in 3, and poor in 3, and the efficacy rate was 2/5. The patients in whom the result was poor included 2 patients with infection with at least two bacteria including *Escherichia coli* and *P. aeruginosa*.

No abnormal changes in clinical laboratory test values or subjective or objective side effects were observed in any of the 10 patients.