

尿路感染症に対するgrepafloxacinの基礎的、臨床的検討

清田 浩・町田豊平・大石幸彦・小野寺昭一・鈴木博雄・後藤博一・
高見澤重教・三谷比呂志・川原 元・五十嵐 宏・遠藤勝久・細部高英・斑目 旬
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室*

Grepafloxacin (GPFX) の尿路感染症に対する有用性を明らかにする目的で、基礎的には本剤の尿中抗菌力と白血球殺菌能に及ぼす影響について、また、臨床的には慢性複雑性尿路感染症に対し本剤を投与し、その有効性と安全性について検討した。

1. 基礎的検討：pHを変化させた健常人の尿を培地として、本剤の*Escherichia coli* NIHJ JC-2および*Pseudomonas aeruginosa* 18sに対する最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration; MBC) を測定したところ、尿培地のpHが高い程、被験菌2株に対するMBCは低くなった。また、好中球と単球の活性酸素産生能に及ぼす本剤の影響をchemiluminescence法により検討したところ、好中球の活性酸素産生能は本剤10 μ g/ml, 100 μ g/ml存在下で増強された。しかし、単球の活性酸素産生能は本剤1.0 μ g/ml, 10 μ g/mlで増強されたものの、100 μ g/ml存在下では逆に抑制された。

2. 臨床的検討：慢性複雑性尿路感染症患者6例(慢性複雑性腎盂腎炎1例, 慢性複雑性膀胱炎5例)に対し本剤100mgから300mgを1日2ないし3回, 5日間投与し、その有効性をUTI薬効評価基準および主治医により判定した。また、本剤投与による自覚的副作用あるいは臨床検査値異常の有無を観察し、本剤の安全性を検討した。UTI薬効評価基準による判定では、著効2例, 有効2例, 無効2例で、総合臨床効果は4/6であった。また、主治医による判定では、著効1例, 有効3例, 無効2例で、有効率4/6であった。本剤投与による自覚的副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上より、本剤は尿路感染症に対する有効性はやや低かったが、尿をアルカリ化することによりその有効性が高められることが期待された。

Key words : grepafloxacin, 尿路感染症, 尿中抗菌力, 白血球殺菌能, 臨床検討

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン薬である。本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する¹⁾。しかし、尿中排泄率が低い¹⁾ことから、果たして本剤が尿路感染症の治療薬となり得るか興味深い。そこで今回われわれは、本剤の尿路感染症に対する有用性を明らかにする目的で、基礎的には本剤の尿中抗菌力と白血球殺菌能に及ぼす影響について検討し、また、臨床的には尿路感染症患者に本剤を投与し、その有効性と安全性について検討した。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

1) 尿中抗菌力：健常人の24時間尿に1/4容のchelating resin (Sigma社) を加え、4 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌し2価陽イオンを除去した。これにマグネシウム濃度, カルシウム濃度が各々が50 μ g/ml, 100 μ g/mlとなるようにMgCl₂, CaCl₂を加えたのち、0.1M HCl, 0.1N NaOHによりpHが5.5, 7.0, 8.0の3種類の尿培地を作製した。この3種類の

尿培地中におけるGPFXの*Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Pseudomonas aeruginosa* 18sに対する最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration; MBC) を American Society for Microbiology の定めた macrodilution procedure²⁾ に準じて測定した。その際、各被験菌株の接種菌量は1 \times 10⁶cfu/mlとし、37 $^{\circ}$ C, 18時間培養後の生菌数をもとめ判定した。そして、pHの異なる3種類の尿培地のMBCを比較することにより、尿のpHがGPFXの抗菌力に及ぼす影響について検討した。

2) 好中球および単球の活性酸素産生能に及ぼす影響：健常人のヘパリン加末梢血より、Mono-Poly Resolving Medium (Flow社) を用いた比重遠心法³⁾により好中球と単球を分離し、saline Gで2回洗浄後、saline G中にこれらを再浮遊させた。そして、trypan blueによる超生体染色を行い、各生細胞数をカウントした。10⁶cellsの好中球あるいは単球を1.0 μ g/ml, 10 μ g/ml, 100 μ g/mlのGPFX存在下あるいは非存在下で刺激し、産生された活性酸素量を33 μ g/mlのluminol (Sigma社) 存在下でche-

miluminescence法により測定した。各白血球の刺激には100ng/mlのphorbol myristate acetate(Sigma社)あるいは0.5mgのオプソニン化zymosan(Sigma社)で行った。各白血球の活性酸素産生量はpeak chemiluminescence値を採用し、GPFX非存在下での活性酸素産生量をcontrolとしてGPFX存在下でのそれらを比較することにより、GPFXの白血球活性酸素産生能に及ぼす影響について検討した。好中球に関しては5回、単球に関しては3回同様の実験を行い、比較には対応のないt-testを用いた。

2. 臨床的検討

試験参加の同意を得た慢性複雑性尿路感染症6例(慢性複雑性腎盂腎炎1例、慢性複雑性膀胱炎5例)を対象とした。対象症例の基礎疾患の内訳は、腎結石、前立腺肥大症と尿道狭窄との合併例、前立腺肥大症と神経因性膀胱との合併例、膀胱腫瘍、前立腺肥大症、神経因性膀胱が各々1例であった。これらに対し、本剤1回100mgから300mgを1日2ないし3回、5日間投与した。そして、本剤の有効性は、臨床症状、膿尿および細菌尿の消長に基づき、主治医によって「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定するとともに、UTI薬効評価基準(第三版)⁴⁾を満足した症例は同基準による判定を行った。

本剤の安全性については、本剤投与開始後に生ずる自覚症状の有無を観察するとともに、本剤投与前後の血

液生化学検査所見を比較し、その臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 尿中抗菌力：GPFXの*E. coli* NIHJ JC-2および*P. aeruginosa* 18sに対するMBCは、Table 1に示すごとく、尿のpHが高い程低値となった。

2) 好中球および単球の活性酸素産生能に及ぼす影響(Table 2)：好中球の活性酸素産生能はPMA、オプソニン化zymosanいずれの刺激によってもGPFX非存在下に比べ10 μ g/ml、100 μ g/mlのGPFX存在下で有意に増強された($p < 0.05$)。しかし、1.0 μ g/mlのGPFX存在下では好中球の活性酸素産生能は影響を受けなかった。一方、単球の活性酸素産生能は、1.0 μ g/ml、10 μ g/mlのGPFX存在下で非存在下のそれに比べ有意に増強された($p < 0.05$)が、100 μ g/mlのGPFX存在下では好中球の場合

Table 1. Influence of urine pH on MBCs of grepafloxacin against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*

Strain	Urine pH		
	5.5	7.0	8.0
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.13	0.2	0.05
<i>P. aeruginosa</i> 18s	50	6.25	3.13

(μ g/ml)

Table 2. Influence of grepafloxacin on superoxide generation of neutrophils and monocytes

Leukocytes	Stimulant	Concentration of grepafloxacin (μ g/ml)	Peak chemiluminescence value (cpm; mean \pm SD)
Neutrophils	PMA	0 (control)	$(3.00 \pm 0.24) \times 10^8$
		1.0	$(2.02 \pm 0.16) \times 10^8$
		10	$(3.77 \pm 0.30) \times 10^8^*$
		100	$(4.34 \pm 0.23) \times 10^8^*$
	opsonized zymosan	0 (control)	$(2.22 \pm 0.13) \times 10^8$
		1.0	$(2.38 \pm 0.27) \times 10^8$
		10	$(4.86 \pm 0.31) \times 10^8^*$
		100	$(3.19 \pm 0.28) \times 10^8^*$
Monocytes	PMA	0 (control)	$(2.88 \pm 0.42) \times 10^7$
		1.0	$(3.53 \pm 0.50) \times 10^7^*$
		10	$(9.24 \pm 1.58) \times 10^7^*$
		100	$(9.33 \pm 0.67) \times 10^{5**}$
	opsonized zymosan	0 (control)	$(2.92 \pm 0.31) \times 10^7$
		1.0	$(3.83 \pm 0.49) \times 10^7^*$
		10	$(8.76 \pm 0.90) \times 10^7^*$
		100	$(7.78 \pm 0.74) \times 10^{6**}$

*: significantly enhanced ($p < 0.05$) compared with control

** : significantly suppressed ($p < 0.05$) compared with control

Table 3. Clinical summary of complicated UTI cases treated with grepafloxacin

Case	Age Sex	Diagnosis underlying disease	UTI- group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (mg × /day)	duration (days)		strain	count	MIC	UTI	Dr.	
1	64 M	CCP	G-3	300 × 2	5	++	<i>Serratia</i> sp.	10 ⁴	50	moderate	good	—
		renal stone				++	<i>Serratia</i> sp.	10 ²				
2	62 M	CCC	G-4	150 × 3	5	##	<i>Klebsiella</i> sp.	10 ⁷	0.05	moderate	good	—
		BPH urethral stricture				+	—					
3	77 M	CCC	G-4	150 × 2	5	##	<i>Klebsiella</i> sp.	10 ⁷	0.024	poor	poor	—
		BPH neurogenic bladder				++	<i>Klebsiella</i> sp.	10 ⁷	6.25			
4	65 M	CCC	G-4	100 × 2	5	++	<i>Enterobacter</i> sp.	10 ⁶	0.78	poor	poor	—
		bladder tumor				##	<i>Enterobacter</i> sp.	10 ⁷				
5	62 M	CCC	G-4	200 × 3	2	+	<i>Klebsiella</i> sp.	10 ⁷	0.05	excellent	good	—
		BPH				—	—					
6	69 M	CCC	G-6	300 × 2	5	##	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.39	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder				—	—					

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CCC: chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

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

とは逆に有意に抑制された ($p < 0.05$)。

2. 臨床的検討 (Table 3): 1回投与量, 1日投与回数は各症例で異なった。症例5は2日間のみの投与となったが, 投与開始5日目で評価することができた。UTI薬効評価基準(第三版)⁴⁾による判定では, 著効2例, 有効2例, 無効2例で, 総合臨床効果は4/6であった。また, 主治医による判定では, 著効1例, 有効3例, 無効2例で, 有効率は4/6であった。細菌学的には5菌種7株が分離されたが, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. 各1株を除く5株が本剤投与により除菌され, 除菌率は71.4%であった。本剤投与後の出現菌は認めなかった。

本剤投与による自他覚的副作用および臨床検査値異常は全例に認めなかった。

Ⅲ. 考 察

GPFXは大塚製薬株式会社で新しく開発された合成ニューキノロン薬である。その抗菌スペクトラムはグラム陽性および陰性菌, そして嫌気性菌にまで幅広くおよび, 試験管内抗菌力も強いことが知られている¹⁾。しかし, その尿中排泄率は低く, 300mgの経口投与でも尿中の最高濃度が数10 μ g/mlまでにとどまることから¹⁾, 本剤が尿路感染症の優れた治療薬となるか否かが興味深い点であった。

今回われわれは, GPFXの尿路感染症に対する有用性を明らかにする目的で, 慢性複雑性尿路感染症に対し本剤を投与したが, その有効率はUTI薬効評価基準(第三版)⁴⁾, 主治医判定いずれによっても4/6と既存の

floxacin⁵⁾などに比べ劣るという印象をうけた。

一方, 基礎的に本剤の*E. coli*, *P. aeruginosa*に対する尿中抗菌力を測定すると, 他のキノロン薬⁶⁾と同様に, 尿のpHが高い程これら2菌株に対する抗菌力が高まることから, 尿をアルカリ化することにより尿路感染症に対する有効性も高められることが期待された。また, 尿路感染症の際に尿中に遊出する白血球の大部分は生きた好中球で, 貪食^{7,8)}, 殺菌能⁹⁾を有することが知られているが, 本剤投与により得られる数10 μ g/mlという尿中濃度では, 尿中の好中球の殺菌能が高められることが今回の基礎的検討で示唆された。

文 献

- 1) 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
- 2) Thrupp L D: Susceptibility Testing of Antibiotics in Liquid Media. In Antibiotics in Laboratory Medicine 2nd Ed. (Lorian V ed.), pp. 138~141, Williams & Wilkins, Baltimore, 1986
- 3) 後藤博一, 清田 浩: 尿中における白血球殺菌能の検討—末梢多形核好中球の尿中におけるスーパーオキシド・アニオン(O₂⁻)産生能について—。感染症誌 65: 718~724, 1991
- 4) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第三版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 5) 後藤博一, 小野寺昭一, 清田 浩, 川原 元,

- 高見澤重教, 三谷比呂志, 遠藤勝久, 五十嵐 宏, 細部高英, 上田正山, 町田豊平, 岡崎武二郎: 尿路・性器感染症に対する Fleroxacin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 38 (S-2): 486~492, 1990
- 6) 遠藤勝久, 清田 浩, 小野寺昭一: 抗菌剤の尿中抗菌力測定の意義。感染症誌 66: 522~528, 1992
- 7) Suzuki Y, Fukushi Y, Origasa S and Kumagai K: Opsonic effect on normal and infected human urine on phagocytosis of *Escherichia coli* and Yeasts by neutrophils. J Urol 127: 356~360, 1982
- 8) Maeda S, Deguchi T, Kamimoto Y, Kuriyama M, Kawada Y and Nishiura T: Studies on the phagocytic function of urinary leukocytes. J Urol 129: 427~429, 1983

Fundamental and clinical studies on grepafloxacin for urinary tract infections

Hiroshi Kiyota, Toyohei Machida, Yukihiro Ohishi, Shoichi Onodera, Hiroo Suzuki, Hirokazu Goto, Shigenori Takamizawa, Hiroshi Mitani, Motoshi Kawahara, Hiroshi Igarashi, Katsuhisa Endo, Takahide Hosobe and Jun Madarame

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine (Chief: Prof. T Machida)

3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

We investigated the antimicrobial activity of grepafloxacin (GPFX) in human urine and the influence of GPFX on the bactericidal activity of leukocytes in a basic study, and examined its clinical efficacy and safety for urinary tract infections, in order to clarify its usefulness.

1. Fundamental study: We measured minimum bactericidal concentrations of GPFX against *Escherichia coli* NIHJ JC-2 and *Pseudomonas aeruginosa* 18s in urine media with different pH. The MBCs of GPFX were low when the urine pH was high. We also investigated the influence of GPFX on the bactericidal activity of neutrophils and monocytes, comparing their superoxide generation in the presence or absence of GPFX by means of the chemiluminescence method. The superoxide generation of neutrophils was significantly enhanced in the presence of 10 μ g/ml or 100 μ g/ml of GPFX. On the other hand, the superoxide generation of monocytes was significantly enhanced in the presence of 1.0 μ g/ml or 10 μ g/ml of GPFX; however, it was reduced in the presence of 100 μ g/ml of GPFX.

2. Clinical study: We administered GPFX 200 mg to 600 mg daily, for 5 days to 6 patients with chronic complicated urinary tract infections. Clinical efficacy was evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee or by doctors. The overall effectiveness rate according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee was 4/6 (excellent in 2, moderate in 2, and poor in 2 patients), and the efficacy rate as evaluated by doctors was 4/6 (excellent in 1, good in 3, and poor in 2 patients). No side effects or laboratory abnormalities were seen in any patients after the administration of GPFX.

These results indicate that GPFX has moderate efficacy, and the alkalization of urine might enhance its efficacy.