Grepafloxacinの泌尿器科領域感染症における基礎的・臨床的検討

斎藤　功・西古　靖
東京共済病院泌尿器科*

ニューキノロン系のgrepafloxacin (GPFX) の*Neisseria gonorrhoeae* 40株 (PPNG 4株を含む), *Chlamydia trachomatis* 8株に対する抗菌力と，尿路感染症における臨床的有用性を検討した。

1. 抗菌力

当院保存の*N. gonorrhoeae* 40株に対するGPFXの抗菌力，MIC rangeは0.0125～1.56μg/mlに分布し，MIC_{90}はtosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX) に次ぎ，ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX) と同等の0.2μg/mlであり，MIC_{50}は0.025μg/mlと他の同系キノロン薬とほぼ同等であった。*C. trachomatis* 8株に対するGPFXの抗菌力，MIC rangeは0.008～0.031μg/mlに分布し，MIC_{50}およびMIC_{90}はそれぞれ0.016μg/mlおよび0.031μg/mlともっとも優れた抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎10例，慢性複雑性膀胱炎15例に投与した。急性膀胱炎には1回 100～300mg，1日1～2回投与，慢性尿路感染症には1回 150～300g，1日1～2回投与した。UTI薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎5例で著効3例，有効2例で有効率は100%であり，複雑性尿路感染症9例では著効3例，有効3例，無効3例で有効率は66.7%であった。また細菌学的効果は6菌種17株中15株が消失し，88.2%の消失率であった。

自・他覚的副作用は1例に上腹部不快感が認められたが，臨床上特に問題となるものではなかった。また臨床検査値異常変動は認められなかった。

以上の成績から尿路感染症に有用性のある薬剤と考えられた。

Key words：grepafloxacin, 抗菌力，尿路感染症

Grepafloxacin (GPFX) はニューキノロン系合成抗菌薬であり，その化学構造式はキノロン環の1位にシクロプロピル基，5位にメチル基，6位にフッ素原子および7位に3-メチルピペラジル基を有している。GPFXは，嫌気性菌を含むグラム陽性菌，グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルをもち，且つ非常に強い抗菌力を有している[1~3]。

本剤の健康成人での血中半減期は約10～12時間と長く，尿中排泄率は0～72時間で10～12%である[4]。

臨床的にはすでに1990年5月より尿路感染症に使用され，良好な結果が得られている。

我々は今回GPFXを尿路・性器感染症に対する臨床応用するため，当院保存の*Neisseria gonorrhoeae* (PPNG 4株を含む) 40株ならびに*Chlamydia trachomatis* 8株に対するGPFXおよび他の同系抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を比較検討するとともに，尿路感染症に対する有用性を検討した。

I. 材料および方法

1. 抗菌力

当院保存の*N. gonorrhoeae* 40株 (PPNG 4株を含む)，ならびに*C. trachomatis* 8株に対してGPFXの最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法[5]に従い測定し，対照薬剤として*N. gonorrhoeae*においては，ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX), amoxicillin (AMPC), erythromycin (EM) およびminocycline (MINO) を*C. trachomatis*においては，OFLX, CPFX, TFLX, SPFXおよびMINOのMICと比較した。

2. 臨床的検討

1991年7月～1992年6月迄の間に東京共済病院泌尿器科に受診した外来，入院患者のうち本研究の同意が得られた急性単純性膀胱炎10例，複雑性尿路感染症15例の計25例に対しGPFXを投与し，その有効性，有用性を検討した。

GPFXの投与量，投与方法については，急性単純性膀胱炎では1回100～300mg, 1日1～2回，1～7日間，複雑性尿路感染症については1回150～300mg, 1日1～2回，3～8日間経口投与を行った。臨床効果については主治医による効果判定を行い，さらにUTI薬効評価基準に従って判定可能であった14例について臨床効果を検討し

*〒130　東京都目黒区中目黒2-3-8

た。また投与中の自他覚的症状の有無，投与開始前および終了後の臨床検査値の変動を観察し，本剤の有効性，安全性を検討した。

Ⅱ. 結　　果

1. 抗菌力

N. gonorrhoeae 40株(PPNG 4株を含む)に対するGPFX, OFLX, CPFX, TFLX, SPFX, LVFX, AMPC, EMおよびMINOのMIC range, MIC_{50}, MIC_{90}をTable 1に示す。GPFXのMIC rangeは0.0125～1.56μg/mlに分布し，MIC_{90}ではTFLX, SPFXより1管劣るものの，CPFX, LVFXの同等の0.2μg/mlを示した。

C. trachomatis 8株に対するGPFX, OFLX, CPFX, TFLXおよびSPFXのMIC range, MIC_{50}, MIC_{90}をTable 2に示す。GPFXのMIC rangeは0.008～0.031μg/mlに分布し，MIC_{50}およびMIC_{90}はSPFXと同等の0.016μg/mlおよび0.031μg/mlともっとも優れた抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

GPFXを投与した25例の症例一覧をTable 3, 4に示す。主治医判定による本剤の疾患別有効率は急性膀胱炎では投与後来院しなかった2例を除く8例中，著効5例，有効3例と全例有効であった。

UTI薬効評価基準に合致し判定可能であった5例の総合臨床効果は著効3例，有効2例で有効率は100%であった(Table 5)。

複雑性尿路感染症15例の主治医判定は投与後来院せずの1例を除くと著効4例，有効5例，やや有効1例，無効4例で有効率は64.2%であった。

UTI薬効評価基準に合致し判定可能であった9例の総合臨床効果は著効3例，有効3例，無効3例で66.7%であった(Table 6)。

細菌学的効果については投与前に6菌種17株が分離されたがこのうち15株(88.2%)が本剤にて消失した(Table 7)。投与後出現菌としては*Enterococcus* sp. 2株を認めた(Table 8)。自・他覚的副作用は1例に上腹部不快感が認められたが臨床上特に問題となるものではなかった。また，臨床検査値の異常変動についても認められなかった。

Table 1. Antibacterial activity of grepafloxacin and other agents against *Neisseria genorrhoeae*

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC (μg/ml) Inoculum size 10^6 CFU/ml		
		range	50%	90%
PPNG (4)	grepafloxacin	0.025～0.2	0.025	0.2
	ofloxacin	0.0125～0.39	0.025	0.39
	ciprofloxacin	0.006～0.2	0.0125	0.2
	tosufloxacin	0.006～0.05	0.0125	0.05
	sparfloxacin	≦0.003～0.1	0.006	0.1
	levofloxacin	0.0125～0.1	0.0125	0.1
	amoxicillin	50～≧100	≧100	≧100
	erythromycin	0.39～1.56	0.78	1.56
	minocycline	0.39～1.56	0.78	1.56
PPNG (4) + *N. gonorrhoeae* (36)	grepafloxacin	0.0125～1.56	0.025	0.2
	ofloxacin	≦0.003～0.78	0.0125	0.39
	ciprofloxacin	≦0.003～1.56	0.006	0.2
	tosufloxacin	≦0.003～0.78	0.0125	0.1
	sparfloxacin	≦0.003～0.39	0.006	0.1
	levofloxacin	≦0.003～0.39	0.0125	0.2
	amoxicillin	0.05～≧100	0.39	6.25
	erythromycin	≦0.003～3.13	0.39	1.56
	minocycline	0.025～3.13	0.78	1.56

PPNG: penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*

Table 2. Antibacterial activity of grepafloxacin and other agents against *Chlamydia trachomatis*

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC (μg/ml) Inoculum size 10^6 CFU/ml		
		range	50%	90%
C.trachomatis (8)	grepafloxacin	0.008～0.031	0.016	0.031
	ofloxacin	0.125～0.5	0.125	0.5
	ciprofloxacin	0.125～0.5	0.125	0.5
	tosufloxacin	0.031～0.063	0.031	0.063
	sparfloxacin	0.016～0.031	0.016	0.031
	minocycline	0.016～0.063	0.031	0.063

PPNG: penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*

Ⅲ. 考　　察

新しく開発されるニューキノロン薬はその幅広い抗菌スペクトラムと抗菌力の強いことが特長であり尿路感染症はもちろん各種感染症に繁用されている。しかし，一つの弱点としてグラム陽性球菌に対する抗菌力がやや不十分であることが挙げられていた。

今回検討したGPFXはグラム陽性球菌，特に*Streptococcus pneumoniae*に対してこの欠点を十分補った抗菌活性が得られると共に体内動態においても優れたデーターが示されている。すなわち健康成人に経口投与した場合は，血漿中濃度は用量依存的に上昇し，血中濃度半減期は10～12時間と長く良好なbioavailabilityが示唆される。

今回，GPFXのこれらの特長が尿路感染症にどのように反映されているのか検討した。抗菌力については，当院保存の*N. gonorrhoeae* 40株（PPNG 4株を含む），*C. trachomatis* 8株に対するMICを各々対照9薬剤，5薬剤と比較検討した。*N. gonorrhoeae*に対するGPFXのMIC rangeは0.0125～1.56μg/mlに分布し，他のニューキノロン薬とほぼ同程度であり，MIC_{50}及びMIC_{90}値についてはLVFX，SPFXには1管程度低いか，CPFX，OFLXとほぼ同じであった。*C. trachomatis*に対するGPFXのMIC rangeは，0.008～0.03μg/mlに分布し，MIC_{50}，MIC_{90}は，各々0.016μg/ml，0.031μg/mlで，SPFXと同等の抗菌力であり対照薬中もっとも優れた抗菌力を示した。これらの値から本剤は淋菌性尿道炎，クラミジア性尿道炎のいずれにも臨床的有効性が示唆される。

尿路感染症の臨床的検討において，UTI薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎5例では，著効3例，有効2例，全例すべて有効以上であり，複雑性尿路感染症9例では，著効3例，有効3例，無効3例であった。細菌学的効果は，7菌種17株中15株が消失し，88.2％の消失率であった。

本剤の尿路感染症からの分離菌に対するMICはグラム陰性菌は勿論グラム陽性菌についても，他のニューキノロン薬と比べすぐれた抗菌力をもっている[5]。

今回複雑性尿路感染症より分離された17株に対し*En-*

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

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment: dose (mg × times)	Treatment: duration (days)	Symptom (before/after)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after): species	Bacteriuria: count (CFU/ml)	Bacteriuria: MIC (μg/ml) 10^6 CFU/ml	Evaluation*: UTI	Evaluation*: Dr.	Side effects
1	54	F	AUC	150×2	7	++ / −	++ / ±	*E. coli* / −	10^6	0.05	moderate	excellent	−
2	65	F	AUC	100×2	7	+ / −	+ / −	*Enterococcus* sp. / *Staphylococcus* sp.	10^6 / 10^3	6.25	−	excellent	−
3	20	F	AUC	100×2	5	++ / −	++ / −	− / −			−	good	−
4	58	F	AUC	100×2	5	++ / +	++ / +	− / −			−	good	−
5	55	F	AUC	300×1	3	+ / −	+ / −	*E. coli* / −	10^6	0.012	excellent	excellent	−
6	18	F	AUC	100×1	3	++ / +	++ / ±	*Staphylococcus* sp. / −	10^5	0.05	moderate	good	−
7	33	F	AUC	100×1	3	++ / −	+ / −	*E. coli* / −	10^5	0.012	excellent	excellent	−
8	30	F	AUC	100×1	3	++ / −	+ / −	*E. coli* / *S. aureus* / −	10^4 / 10^3	0.024	excellent	excellent	−
9	76	F	AUC	300×1	1	+ /	+ /	*P. vulgaris* / −	10^6				
10	26	F	AUC	100×2	5	++ /	+ /	*E. coli* /	10^4	0.05			

AUC: acute uncomplicated cystitis　　* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: doctor's evaluation

terococcus sp.の2株を除きすべて除菌している。残存した*Enterococcus* sp.のMICは1株は6.25μg/mlであったが，他の1株については測定出来なかったが，*Staphylococcus* sp.，*Enterococcus* sp.それぞれ1株を，急性単純性膀胱炎より分離された3株のグラム陽性球菌はいずれも除菌されている。このことから近年，尿路感染症に増加しているグラム陽性球菌に対して期待出来る薬剤であると考えられた。

なお，自・他覚的副作用は1例に上腹部不快感が認められたが，臨床上特に問題となるものではなかった。また，臨床検査値異常変動は認められなかった。

以上の成績から尿路感染症と尿道炎に対するGPFXの有用性が示唆された。

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

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis: Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment: dose (mg × times)	Treatment: duration (days)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after): species	Bacteriuria (before/after): count (CFU/ml)	Bacteriuria (before/after): MIC (μg/ml) 10^6 CFU/ml	Evaluation*: UTI	Evaluation*: Dr.	Side effects
1	65	F	CCC / neurogenic bladder	−	G-4	150 × 2	6	++ / −	*E. coli* / (−)	10^6	0.1	excellent	excellent	−
2	75	F	CCC / neurogenic bladder	−	G-4	150 × 2	7	+ / −	*E. coli* / (−)	10^4	0.024	excellent	excellent	−
3	54	M	CCC / BPH	−	G-4	150 × 2	8	+ / −	*Staphylococcus* sp. / (−)	10^4	12.5	excellent	excellent	−
4	71	F	CCC / neurogenic bladder	−	G-4	150 × 2	7	++ / ++	*M. morganii* / (−)	10^5	0.39	moderate	good	−
5	67	F	CCC / neurogenic bladder	−	G-6	150 × 2	7	++ / ++	*E. coli* *Enterococcus* sp. / *S. epidermidis*	10^6 10^5 / 10^4	0.1 0.1	poor	poor	−
6	66	M	CCC / bladder tumor	−	G-4	150 × 2	7	+ / ++	*Enterococcus* sp. / *Enterococcus* sp.	10^4 / 10^6	6.25	poor	poor	−
7	60	M	CCC / BPH	−	−	150 × 2	7	++ / +	(−) / (−)			−	fair	−
8	66	M	CCC / prostatic tumor	−	G-4	300 × 1	7	++ / +	*Enterococcus* sp. / *Enterococcus* sp.	10^6 / 10^6		poor	poor	−
9	77	M	CCC / BPH	−	G-4	300 × 1	7	++ / +	*P. aeruginosa* / (−)	10^4	0.2	moderate	good	−
10	71	F	CCC / urethral caruncle	−	G-4	300 × 1	7	++ / +	*E. coli* / (−)	10^4	0.024	moderate	good	−
11	80	F	CCC / neurogenic bladder	−	−	300 × 1	7	++ / ±	(−) / (−)			−	good	−
12	83	F	CCC / vesical diverticulum urethral caruncle	−	−	300 × 1	3	++ / −	*E. coli* / (−)	10^4	0.012	−	excellent	abdominal discomfort
13	72	M	CCC / BPH	−	−	300 × 1	5	+ / ±	(−) / (−)			−	good	−
14	67	M	CCC / neurogenic bladder	−	−	300 × 1	7	++ / ++	(−) / (−)			−	poor	−
15	68	F	CCC / neurogenic bladder	−	G-4	300 × 1	7	++	*E. coli*	10^6				−

CCC: chronic complicated cystitis
BPH: benign prostatic hypertrophy
* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: doctor's evaluation

Table 5. Overall clinical efficacy of grepafloxacin in acute uncomplicated cystitis

Symptoms	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Eliminated	3	2								5
Decreased (Replaced)										
Unchanged										
Effect on pain on micturition	5									patient total 5
Effect on pyuria	3									

Excellent	3	Overall efficacy rate 5/5
Moderate	2	
Poor (including failure)	0	

Table 6. Overall clinical efficacy of grepafloxacin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3		3	6
Decreased				
Replaced			1	1
Unchanged			2	2
Effect on pyuia	3		6	patient total 9

Excellent	3	overall efficacy rate 6/9
Moderate	3	
Poor (including failure)	3	

Table 7. Bacteriological response to grepafloxacin

Isolated organisms		No. of strains	Eradicated	Persisted*
Uncomplicated UTI	*S. epidermidis*	1	1	
	Staphylococcus sp.	1	1	
	Enterococcus sp.	1	1	
	E. coli	4	4	
	sub total	7	7	0
Complicated UTI	*Staphylococcus* sp.	1	1	
	Enterococcus sp.	3	1	2
	E. coli	4	4	
	M. morganii	1	1	
	P. aeruginosa	1	1	
	sub total	10	8	2
Total		17	15 (88.2%)	2

* regardless of bacterial count

Table 8. Strains* appearing after grepafloxacin treatment

Isolated organisms		No. of strains
Uncomplicated UTI	*Staphylococcus* sp.	1
Complicated UTI	*S. epidermidis*	1
Total		2

* regardless of bacterial count

文　献

1) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of new quinolone, OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 573～579, 1992
2) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 1310～1315, 1992
3) Wakebe H, Mitsuhashi S: Comparative *in vitro* activities of a new quinolone, OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 36: 2185～2191, 1992
4) 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
5) 日本化学療法学会：最少発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
6) Ohmori K, Kuramoto M, Mukai F, Tamaoka H and Kikuchi M: OPC-17116; A novel broad-spectrum 5-methyl quinolone derivative: therapeutic effects against various infections in amimals. 31th ICAAC, abstract no, 1475, Chicago, October, 1991
7) 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。Fleroxacin (AM-833), 和歌山，1989
8) 河田幸道，原　耕平：第38回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜，1990
9) Taira K, Koga H and Kohno S: Accumulation of a New Developed Fluoroquinolone, OPC-17116, by Human Polymorphonuclear Leukocytes. Antimicrob Agents Chemother 37: 1877～1881, 1993

Fundamental and clinical studies of grepafloxacin in the urological field

Isao Saito and Yasushi Saiko
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital
2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 130, Japan

The antimicrobial effect of grepafloxacin (GPFX), a new quinolone derivative, on 40 strains of *Neisseria gonorrhoeae* (including penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*: PPNG) and 8 strains of *Chlamydia trachomatis* as well as its clinical utility in urinary infections were assessed with the following results:

1. Antimicrobial effects

As for the antimicrobial effects of GPFX on 40 stock strains of *N. gonorrhoeae*, MICs ranged from 0.012 ~1.56μg/ml and the MIC of GPFX was 0.2μg/ml; its value was equal to that of ciprofloxacin (CPFX) and levofloxacin (LVFX) but less than that of tosufloxacin (TFLX) and sparfloxacin (SPFX). The MIC_{50} was, however, as low as 0.025μg/ml.

Against 8 strains of *C. trachomatis*, the antimicrobial effects of GPFX were superior to those of other drugs tested, with an MIC range of 0.08~0.31μg/ml and MIC_{50} and MIC_{90} of 0.016 and 0.031μg/ml, respectively, almost equal to those of SPFX.

2. Clinical utility

In 5 of 10 cases of acute uncomplicated cystitis satisfying the UTI evaluation criteria for drug efficacy, the result was assessed as excellent in 3 cases and effective in 2 cases, an efficacy rate of 100% (all 5 cases). There were 3 excellent, 3 effective, and 3 ineffective cases among 9 cases of complex urinary infections, an efficacy rate of 66.7% (6 of 9 cases). The bacteriological examination revealed that 15 of 17 strains from 6 species disappeared, and the rate of elimination was 88.2%.

As for side effects, only 1 patient complained of upper abdominal discomfort, but this was not a problem clinically.

The results mentioned above indicate that GPFX is useful for the treatment of urinary infections.