

Grepafloxacinの前立腺液移行と尿路感染症に対する臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹・石川清仁

平塚市民病院泌尿器科*

名出頼男・柳岡正範・田中利幸・加藤 忍

藤田保健衛生大学泌尿器科

浅野晴好・日比秀夫

愛知県済生会病院泌尿器科

高梨勝男

福生病院泌尿器科

ニューキノロン系経口抗菌薬grepafloxacinを尿路感染症(UTI)51例と慢性前立腺炎1例の計52例に投与して治療成績と安全性について検討した。また本剤のヒト前立腺液への移行濃度を測定した。

UTIのうち単純性膀胱炎に対しては、主に1日100mgを1回、3～5日間、複雑性には主に300mgを1日1回または分2で、主に5日間投与した。

UTI薬効評価基準による判定では、単純性膀胱炎に11例中11例、100%、複雑性UTI 27例中12例、44.4%の有効率であった。複雑性UTIでの除菌率は、グラム陽性球菌15株中10株、66.7%、グラム陰性桿菌24株中15株、62.5%であった。

前立腺液への移行濃度は200～300mg内服後1～4時間で0.03～0.51 μ g/ml、血清比は0.12～1.71であった。

安全性では、自・他覚的副作用は、消化器症状2例、中枢系障害3例、アレルギー症状1例が認められた。また、臨床検査値の変動は1例に軽度の好中球増多・リンパ球減少・sGOT上昇が認められた。

Key words: 経口ニューキノロン, 前立腺液濃度, 尿路感染症, grepafloxacin

新しく開発された経口ニューキノロン薬grepafloxacin (GPFX)について、ヒト前立腺液(human prostatic fluid, PF)への移行濃度を測定した。臨床的には尿路・性器感染症計52例に対して本剤により治療を行い、有効性と安全性について検討した。

I. 対象と方法

以下の対象患者に対しては、試験の実施に先立ちその内容を説明し、自由意志による同意を得た。

1. PFへの移行濃度

4名の慢性前立腺炎患者にGPFXを200mg又は300mgを1回投与して、1～4時間後に前立腺マッサージを行ってPFを採取した。被検体数は7で、濃度測定は血清と共にを行った。また、測定方法はHPLC法によった。

2. 臨床的検討

52例の性別と年齢構成は、男性20例、女性32例で、最年少は19歳、最高齢は87歳であった(Table 1)。全体

のうち最も多い年齢層は70～79歳の16例、30.8%であった。なお、65歳以上の高齢者は22名で、全体の42.3%を占めた。

対象疾患はUTI 51例、慢性前立腺炎 1例であった。

Table 1. Background of patients treated with grepafloxacin

Age (y)	No. of cases (%)	Sex	
		male	female
19	1 (1.9)	0	1
20～29	5 (9.6)	1	4
30～39	5 (9.6)	1	4
40～49	7 (13.5)	2	5
50～59	7 (13.5)	2	5
60～69	10 (19.2)	3	7
70～79	16 (30.8)	10	6
80～87	1 (1.9)	1	0
Total	52 (100)	20	32

*〒254 平塚市南原1-19-1

UTIの内訳は単純性17例、慢性複雑性34例である。投与量、投与期間は、GPFXの抗菌活性が既開発の類縁剤と比べて強いこと、血中半減期($T_{1/2}$)が10~13時間と長いことを考慮して、単純性UTIでは1日100mgを1回、複雑性UTIでは300mgを1回または2回に分けて投与した例が多かった。期間は3~5日間がほとんどを占めた(Table 2)。薬効評価は、いずれも主治医により効果判定を行うとともに、UTI薬効評価基準¹⁾で評価可能例は、これに基づいて行った。安全性の評価は自・他覚的副作用の他に主な臨床検査を行って、その変動と本剤との影響を考慮した。

Ⅱ. 成績

1. PFへの移行濃度

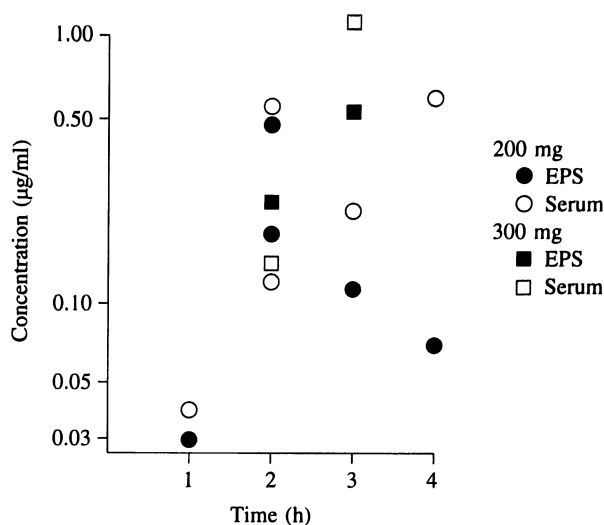
被検した7検体のpHは7.1~7.6であった。PFへの移行濃度はFig. 1に示した。内服後1~4時間後に検体を採取したが、このうち標準的な例として、200mgを投与して2時間後に測定した2例を取りあげた。この例では平均濃度がPF 0.36 μ g/ml、血清0.34 μ g/mlであった。PFと血清と濃度が同じで比率はほぼ両者が同じレベルで、1.18であった。なお、時間との関係、投与量との関係は、検討例が少ないので明らかではなかった。ただPFと血清との比をみると、2時間値が高い傾向がみられた。

2. 臨床的検討

単純性UTIの17例は、1例の腎盂腎炎の他は全て急性単純性膀胱炎(acute uncomplicated cystitis, AUC)であった。全例の概要はTable 3に示した。これらの症例のうちUTI薬効評価基準で評価し得たのは11例であった。その有効率は著効7例、有効4例であり、総合有効率は全例が有効以上となり、100%であった。また主治医判定では、著効10例、有効5例、やや有効1例、無効1例で、有効以上を有効とした有効率は17例中15例、88.2%であった(Table 11)。細菌学的効果では、17例から16例で*Escherichia coli*が分離された。これ等の分離株に対するGPFXのMICは $\leq 0.006 \sim 0.05 \mu$ g/mlと、極めて強い抗

菌活性が認められた。

複雑性UTIの34症例の治療成績の概要はTable 4に示した。7症例がUTI基準から逸脱し、27例が同基準で評価し得た。総合成績はTable 5に示した。著効7例、有効5例、無効15例で、総合有効率は、27例中12例、44.4%



Time after Dosing (h)	1	2	3	4
Dosage (mg)	200	200	300	200
No. of sample (s)	1	2	1	1
PF* (μg/ml)	0.03	$\frac{0.180-0.53^a}{0.36^b}$	0.24	0.12
Serum (μg/ml)	0.04	$\frac{0.130-0.54}{0.34}$	0.14	0.22
PF/Serum	0.75	$\frac{0.98-1.38}{1.18}$	1.71	0.55

PF : prostatic fluid EPS : expressed prostatic secretion

*Range of concentration

^bAverage concentration

^cpH : 7.1-7.6

Detectable assay level : 0.025 μ g/ml

Fig. 1. Concentration of grepafloxacin in prostatic fluid and serum after administration of a 200 mg or 300 mg dose.

Table 2. Daily dose and duration of grepafloxacin treatment

Diagnosis	Daily dose (mg $\times$ time/day)	Duration (days)					Total	
		~2	3~	5~	7~	14~28		
AU-UTI	150 $\times$ 2				1		1	17
	50 $\times$ 1		1	1	1	2	5	
	100 $\times$ 1			10			10	
	150 $\times$ 1			1			1	
CC-UTI	100 $\times$ 1			1			1	34
	150 $\times$ 2		4	3	1	2	10	
	200 $\times$ 1		4	2			6	
	300 $\times$ 1	2	3	12			17	
Chronic prostatitis	300 $\times$ 1			1			1	1
Total		2	12	31	3	4	52	

AU-UTI: acute uncomplicated UTI

CC-UTI: chronic complicated UTI

であった。Table 6はUTI病態群別の成績である。単独菌感染は17例中8例，47.1%，複数菌感染は10例中4例，40.0%のそれぞれの有効率であった。なおカテーテル留

置例は4例あったが，有効例は無かった。主治医による効果判定では，効果判定不能な3例を除いた31例の有効率は，16例が有効以上で51.6%であった (Table 11)。

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

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Treatment*		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects and remarks
			dose (mg × times)	duration (days)			species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Doctor	
1	37 F	AUC	100 × 1	3	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.012	moderate	good	—
					—	±	(—)					
2	19 F	AUC	100 × 1	3	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.012	excellent	excellent	—
					—	—	(—)					
3	39 F	AUC	100 × 1	3	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.006	excellent	excellent	—
					—	—	(—)					
4	42 F	AUC	100 × 1	3	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.012	moderate	good	—
					—	±	(—)					
5	55 F	AUC	100 × 1	3	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.012	excellent	excellent	—
					—	—	(—)					
6	42 F	AUC	100 × 1	3	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.024	excellent	excellent	—
					—	—	(—)					
7	50 F	AUC	100 × 1	3	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.012	excellent	excellent	—
					—	—	(—)					
8	25 F	AUC	50 × 1	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.012	excellent	excellent	—
					—	—	(—)					
9	51 F	AUC	50 × 1	2	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.024	/	good	eruption
					—	±	(—)					
10	20 F	AUC	50 × 1	3	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.012	excellent	excellent	—
					—	—	(—)					
11	44 F	AUC	50 × 1	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.012	moderate	good	—
					—	+	<i>E. coli</i>	10 ¹	0.012			
12	50 F	AUC	50 × 1	3	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.012	moderate	fair	—
					++	±	<i>Micrococcus</i> sp.	10 ²				
13	65 F	AUC	150 × 1	5	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	/	good	—
					—	—	<i>P. vulgaris</i>	<10 ³	0.1			
							CNS	<10 ³	12.5			
							<i>S. aureus</i>	10 ⁴	—			
14	41 F	AUC	100 × 1	5	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.012	/	excellent	—
					—	—	(—)					
15	53 F	AUC	100 × 1	12	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	/	excellent	—
					—	—	(—)					
16	20 F	AUC	100 × 1	5	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	/	excellent	—
					—	—	(—)					
17	36 F	AUP	150 × 2	9	—	+	<i>E. faecalis</i>	10 ³	—	/	poor	—
					—	±	CNS	10 ³	—			
							<i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁵	—			
							CNS	<10 ³	—			
							<i>Corynebacterium</i> sp.	<10 ³	—			

AUC: acute uncomplicated cystitis

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

Table 4-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with grepafloxacin

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects and remarks
		underlying condition			dose (mg × times)	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Doctor	
18	72 M	CCP renal stone	—	G-3	300 × 1	5	≡ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.13 1.56	poor	poor	light feel on head and bilateral lower extremities
19	60 F	CCC ureteral stricture	—	G-4	200 × 1	5	+ ±	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 ⁵	0.024	moderate	good	—
20	87 M	CCC ureteral stricture	+	G-5	100 × 1	5	++ ++	<i>A. calcoaceticus</i> <i>X. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁷	— 3.13 0.78 3.13	poor	poor	—
21	47 F	CCC neurogenic bladder	—	G-6	200 × 1	5	+ —	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> (—)	10 ⁷ 10 ⁷	0.2 0.2	excellent	excellent	—
22	77 M	CCC prostatic hypertrophy	—	G-6	200 × 1	5	≡ —	<i>E. coli</i> <i>S. haemolyticus</i> (—)	10 ⁷ 10 ⁷	0.012 —	excellent	excellent	—
23	52 M	CCP right renal stone left contracted kidney neurogenic bladder	—	G-6	300 × 1	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁴	25 — 25	poor	poor	sleepiness, headache
24	75 F	CCC ureteral stricture	—	G-6	200 × 1	5	+ +	<i>E. faecalis</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ³	— — 0.2	poor	poor	—
25	79 M	CCP cutaneous ureterostomy	—	G-6	300 × 1	5	+ +	<i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁷ 10 ⁷	0.39 — 0.012 1.56	poor	poor	—
26	62 M	CCP bladder tumor	—	G-6	300 × 1	5	++ +	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	0.2 12.5 12.5	poor	poor	—
27	73 M	CCC bladder tumor	—	/	300 × 1	5	≡ ≡	GPC CNS <i>Micrococcus</i> sp.	<10 ³ <10 ³ 10 ²	12.5 — —	/	non-evaluable	—
28	31 M	CCC bladder stone	—	G-4	300 × 1	5	≡ ++	GNR GPC	10 ⁵ 10 ³	— —	poor	good	—
29	72 M	CCC ureteral stricture ureteral stone	—	G-4	300 × 1	5	≡ ≡	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78 0.78	poor	poor	—
30	67 M	CCP ureteral stone bladder stone prostatic hypertrophy	—	G-3	300 × 1	5	++ +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁵	— —	poor	poor	—
31	32 F	CCP right hydronephrosis neurogenic bladder	—	/	200 × 1	1	± +	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> GPC	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	0.39 0.024	/	poor	vomiting
32	70 F	CCC ureteral stricture	—	G-4	200 × 1	5	≡ ++	<i>E. faecium</i> (—)	10 ⁶	—	moderate	fair	—
33	49 M	CCC bladder stone neurogenic bladder	—	G-6	300 × 1	5	++ ++	<i>E. coli</i> <i>β-Streptococcus</i> (—)	10 ⁶ 10 ⁶	0.2 —	moderate	good	anorexia
34	73 M	CCC prostatic hypertrophy	—	G-6	150 × 2	7	≡ +	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁵	3.13 12.5 12.5 12.5 —	poor	good	—

CCP: chronic complicated pyelonephritis CCC: chronic complicated cystitis

Table 4-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with grepafloxacin

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects and remarks
					dose (mg × times)	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Doctor	
35	60 F	CCC neurogenic bladder	—	/	150 × 2	4	— +	<i>E. coli</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁴ 10 ³ < 10 ³	— — —	/	good	—
36	67 F	CCC vesical fistula	+	/	150 × 2	14	— +	<i>C. freundii</i> <i>C. tropicalis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>C. freundii</i> <i>C. tropicalis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁵ 10 ³ 10 ⁵ 10 ⁵	— — — — — —	/	poor	—
37	77 M	CCC neurogenic bladder	+	/	150 × 2	14	— ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp. <i>C. glabrata</i> <i>T. cutaneum</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ < 10 ³	— — — — —	/	good	—
38	79 F	CCP left renal stone	—	G-3	150 × 2	5	— +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁴	6.25 12.5 12.5	poor	poor	—
39	66 F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	150 × 2	5	— —	<i>K. pneumoniae</i> (—)	10 ⁶ —	0.012 —	excellent	excellent	—
40	78 F	CCC neurogenic bladder	+	G-1	150 × 2	5	— ±	<i>C. freundii</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷ 10 ⁷	1.56 12.5	poor	good	—
41	71 M	CCC prostatic hypertrophy	—	G-4	150 × 2	5	— +	<i>P. aeruginosa</i> (—)	10 ⁶ —	0.78 —	moderate	excellent	—
42	78 F	CCC prolapse of bladder	—	G-4	150 × 2	6	— ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.05 1.56	poor	fair	—
43	66 F	CCC left ureteral stricture	—	/	300 × 1	5	— —	(—) (—)	— —	— —	/	non-evaluable	—
44	75 M	CCC neurogenic bladder	+	G-1	300 × 1	5	— —	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	12.5 6.25	poor	poor	—
45	63 F	CCC neurogenic bladder	+	G-1	300 × 1	5	— +	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.05 0.78	poor	fair	—
46	63 M	CCC neurogenic bladder	—	G-4	300 × 1	5	— —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁷ —	0.024 —	excellent	excellent	—
47	75 M	CCC prostatic hypertrophy	—	G-4	300 × 1	5	— —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁷ —	0.1 —	excellent	excellent	—
48	40 M	CCC prostatic calculi	—	/	150 × 2	6	— —	(—) (—)	— —	— —	/	non-evaluable	—
49	26 F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	300 × 1	5	— —	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 ⁶ —	0.2 —	excellent	excellent	—
50	75 F	CCC neurogenic bladder	—	G-6	300 × 1	5	— —	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (—)	10 ⁷ 10 ⁷ —	0.024 0.1 —	excellent	excellent	—
51	52 M	CCC bladder tumor	—	G-4	300 × 1	7	— ++	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁵ —	0.024 —	moderate	good	headache

CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis

臨床成績をAUCと慢性複雑性UTI (chronic complicated UTI, CC-UTI) とに分けて、1日投与量別の成績をUTI基準でみたものがTable 7である。AUCでは50mg又は100mg 1日1回でもいずれも差がみられず、100%の有効率であった。

CC-UTIでは1日投与量を100mg～300mgに分けて検討したが、最高用量の300mgを1日1回投与群の成績が15例中6例で、40.0%の有効率であった。また200mg 1日1回投与群の成績が5例中4例、80.0%の有効率とむしろ

低用量の成績が優り、用量依存的な臨床効果を認めなかった。

前立腺炎の1例はEPS中から *Staphylococcus epidermidis* が検出された。本剤を1日に300mg 1回、14日間投与して、除菌され、症状も軽快し有効と判定した (Table 8)。

UTI基準で評価したCC-UTI症例の細菌学的成績をTable 9に示した。グラム陽性球菌 (gram-positive cocci, GPC) は7種15株が治療前に検出された。このうち10株、66.7%が除菌された。グラム陰性桿菌 (gram-negative

Table 5. Overall clinical efficacy of grepafloxacin in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		7	1	4	12 (44.4%)
Decreased					(%)
Replaced				2	2 (7.4%)
Unchanged			3	10	13 (48.1%)
Efficacy on pyuria		7 (25.9%)	4 (14.8%)	16 (59.3%)	patient total 27
	Excellent	7 (25.9%)			overall efficacy rate 12/27 (44.4%)
	Moderate	5 (18.5%)			
	Poor	15 (55.6%)			

Table 6. Overall clinical efficacy of grepafloxacin 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)	3 (11.1%)			3	0/3
	group 2 (post-prostatectomy)	(%)				
	group 3 (upper UTI)	3 (11.1%)			3	0/3
	group 4 (lower UTI)	11 (40.7%)	4	4	3	8/11 (72.7)
	subtotal	17 (63.0%)	4	4	9	8/17 (47.1)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 (3.7%)			1	0/1
	group 6 (no indwelling catheter)	9 (33.3%)	3	1	5	4/9
	subtotal	10 (37.0%)	3	1	6	4/10 (40.0)
Total		27 (100%)	7	5	15	12/27 (44.4)

Table 7. Clinical efficacy by daily dose of grepafloxacin

Diagnosis	Daily dose (mg × time/day)	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)
AUC	50 × 1	4	2	2		4/4
	100 × 1	7	5	2		7/7
	total	11	7	4		11/11 (100)
CC-UTI	100 × 1	1			1	0/1
	200 × 1	5	2	2	1	4/5
	150 × 2	6	1	1	4	2/6
	300 × 1	15	4	2	9	6/15 (40.0)
	total	27	7	5	15	12/27 (44.4)

AUC: acute uncomplicated cystitis CC-UTI: chronic complicated UTI

Table 8. Clinical efficacy of grepafloxacin on prostatitis

Case no.	Age (y)	Type of infection	Treatment		Response* on EPS				Symptom*	Evaluation (Dr)
			daily dose (mg × /day)	duration (days)	bacteriology			leucocytes		
					species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)			
52	26	chronic	300 × 1	14	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	—	++	+	good
					(—)			+	—	

* before treatment EPS: culture made by seed swab method
 after treatment

Table 9. Bacteriological response to grepafloxacin in complicated UTI

Isolates		No. of strains	Eradicated (eradication rate*)	Persisted
GPC	<i>S. aureus</i>	2	1	1
	<i>S. epidermidis</i>	3	2	1
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1	
	<i>α-Streptococcus</i>	1	1	
	<i>β-Streptococcus</i>	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	6	3	3
	<i>E. faecium</i>	1	1	
	subtotal	15	10 (66.7)	5
GNB	<i>E. coli</i>	8	6	2
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2	1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	
	<i>S. marcescens</i>	3	1	2
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2
	<i>X. maltophilia</i>	1		1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
	<i>C. freundii</i>	2	1	1
	GNR	1	1	
	subtotal	24	15 (62.5)	9
Total		39	25 (64.1)	14

GPC: gram-positive cocci GNB: gram-negative bacteria GNR: gram-negative rod *: no. of eradicated/no. of strains

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response to grepafloxacin treatment in complicated UTI

Isolates		MIC (μg/ml) 10 ⁶ CFU/ml															Not done	Total Eradication rate* (%)
		≤0.006	0.012	0.024	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		
GPC	<i>S. aureus</i>												0/1				1/1	1/2
	<i>S. epidermidis</i>			1/1			1/1						0/1					2/3
	<i>S. haemolyticus</i>																1/1	1/1
	<i>α-Streptococcus</i>																1/1	1/1
	<i>β-Streptococcus</i>																1/1	1/1
	<i>E. faecalis</i>						2/2		1/1				0/1				0/2	3/6
	<i>E. faecium</i>																1/1	1/1
	subtotal			1/1			3/3		1/1				0/3				5/7	10/15 (66.7)
GNB	<i>E. coli</i>		1/1	3/3		1/1	1/1		0/1								0/1	6/8
	<i>K. pneumoniae</i>		1/1		0/1	1/1												2/3
	<i>P. mirabilis</i>						1/1											1/1
	<i>P. vulgaris</i>							1/1										1/1
	<i>S. marcescens</i>									1/1	0/1	0/1						1/3
	<i>P. aeruginosa</i>							1/1		0/1			0/1					1/3
	<i>X. maltophilia</i>									0/1				0/1				0/1
	<i>A. calcoaceticus</i>																1/1	1/1
	<i>C. freundii</i>				0/1					1/1								1/2
	GNR																1/1	1/1
	subtotal		2/2	3/3	0/2	2/2	2/2	1/1	1/2	1/1	1/3	0/1	0/1	0/1	/	/	/	15/24 (62.5)
Total			2/2	4/4	0/2	2/2	5/5	1/1	2/3	1/1	1/3	0/1	0/4	0/1	/	/	/	25/39 (64.1)

*: no. of eradicated/no. of isolates

bacteria, GNB)は10種24株が検出され、15株、62.5%が除菌された。総合的には39株中25株、64.1%の除菌率であった。主な分離株の成績をみると、*Enterococcus faecalis*は6株中3株、50.0%、*E. coli* 8株中6株、75.0%、*Pseudomonas aeruginosa* 3株中1株、33.3%などであった。

MICと除菌効果をTable 10に示した。GPCでは0.78 µg/ml以上のMICの除菌効果が劣った。GNBではややばらつきがあり、0.05 µg/mlのMICを示した2株が除菌されなかったものもみられた。しかしGNBを概括してみると、0.78 µg/ml以上のMICを示した分離株の除菌成績は劣った。この成績からbreak pointを探ると、0.78 µg/ml付近であるが、これ以下でも除菌されない株がみられたのが特長であった。

安全性については、自・他覚的副作用は6例、11.5%に認められた(Table 12)。その内容は、ふらつき、眠気/頭痛、頭痛、発疹、嘔気、食欲不振で、中枢系障害 3例、アレルギー症状1例、消化器症状2例の内訳であった。

ただし、それらの程度は軽～中等度であり、特に重篤なものはない。

また、臨床検査値の変動は、1例に軽度の好中球増多・リンパ球減少・sGOT上昇が認められた(Table 13)。

Ⅲ. 考 察

GPFXのPFへの移行濃度は、他の同系薬と比べると高い方に属すると思われる。PFと血中濃度との対比でみた場合、sparfloxacin (SPFX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX)などのこれまで移行の優れている抗菌薬と評価されているものと比肩するものである^{2,3)}。更には、抗菌活性が極めて強いこと^{4,5)}、組織滞留時間が長いこと⁶⁾が予測されることなどを考慮すると、本剤は細菌性前立腺炎には優れた有効性が期待できる。臨床的に今回は1例だけの検討ではあるが、この例では有効であった。しかし、これだけでは妥当な評価が出来ないのは当然で、本剤が適応疾患であることを確認するには、更に多くの臨床的な検討が必要である。

Table 11. Overall clinical efficacy of grepafloxacin by doctor's evaluation

Diagnosis		No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	unknown	
AU-UTI	cystitis pyelonephritis	16 1	10	5	1	1		15/16 0/1 } 15/17
CC-UTI	cystitis pyelonephritis	27 7	8	8	3	5 7	3	16/24 0/7 } 16/31
Prostatitis	chronic	1		1				1/1
Total		52	18	14	4	13	3	32/49 (65.3)

AU-UTI: acute uncomplicated UTI CC-UTI: chronic complicated UTI *excellent + good/no. of cases unknown

Table 12. Side effects

Type of side effect	Severity of symptom	Relation to the drug	Day of appearance (days)
Light feel on head, bilateral lower extremities	+	probable	2
Sleepiness, headache	+	probable	2
Headache	++	probable	5
Eruption	+	probable	2
Vomiting	++	probable	1
Anorexia	+	possible	2
Rate of occurrence		6/52 (11.5%)	

Table 13. Abnormal laboratory values

Case no.	Age (y) Sex	Total dose	Period of administration (days)	Item	Relation to the drug	Follow-up
37	77 M	4200 mg	14	Neutrophil 51→67 Lymphocyte 44→28 sGOT 14→28	possible possible possible	not done not done not done
Rate of occurrence					1/32 (3.2%)	

UTIに対する臨床的効果は、AUCとCC-UTIで大きな有効率の差がみられた。AUCには1日1回、僅か50mg又は100mg、3日間の投与で全例が有効であった。これに対してCC-UTIには、UTI薬効評価基準で44.4%と有効率が劣った。この差の要因としては、基礎疾患の有無によることの他にGPFXの尿中への排泄が低いことがあげられる。またAUCに比べると、全般にMICが高い分離株がみられることである。尿中排泄については、24時間まで約9%程度、48時間までで約12%程度⁶⁾と報告されており、この系統の薬剤^{7,8)}としては最も尿中排泄が低い薬剤である。UTIの場合当然ながら、有効尿中濃度排泄が有効率に大きく左右する⁹⁾。体内動態が本剤と類似しているSPFXと比べると後者が僅かながら尿中排泄が高いと報告されている¹⁰⁾。SPFXはUTIに対してはCC-UTIを含めて有効性に関して高い評価を受けている^{7,10)}。この両者は抗菌活性が類似していることから、UTIに対しての有効性の差は、尿中排泄が24時間で少なくとも10%を上回る必要があるものと思われる。

GPFXのbreak pointについては、MICと除菌効果をみた成績からみて、0.78 μ g/ml付近にあるものと思われた。しかし、break pointより低いMIC、すなわち0.05 μ g/mlであった*Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*それぞれ1株ずつが除菌されなかったことをみると、MICと除菌効果が必ずしも連動した成績とはいえない点もみられた。おそらく、尿中への排泄が低い本剤は、こうした症例では吸収が更に平均より低く、更に基礎疾患との関連で除菌されなかった可能性がある。一般にニューキノロン薬ではbreak pointがかなりはっきりしており、このような感受性菌が除菌されない例は稀である。またAUCでは*E. coli*に対するMICが $\leq 0.006 \sim 0.05 \mu$ g/mlであったが、CC-UTIでは6株中、0.10 $\sim 0.78 \mu$ g/mlと感受性が劣った3株がみられた。

これらを総合してみると、本剤1日300mg投与では、CC-UTIには十分に満足すべき成績をあげ得なかったものといえる。またこれ以上の投与量の増加は薬剤の性状からみて、安全性に問題が生ずるおそれがある。従って同系薬^{7,8)}との比較の上で、GPFXはCC-UTIに対しての有効性は低いものと評価されると思われた。

安全性についてはキノロン系薬にほぼ共通した副作用がみられたが、重篤なものはみられなかった。また最近特に注目されている光線過敏性は1例も経験しなかった。

文 献

- 1) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 409~441, 1986
- 2) Suzuki K and Horiba M: Penetration of OPC-17116, a new quinolone derivative into human prostatic fluid, OPC-17116 a new quinolone. Posters Presented, 31st ICAAC: 58~59, 1991
- 3) 鈴木恵三: 前立腺炎, 泌尿器科Mook No. 1, 尿路性器感染症: 148~156, 1992
- 4) 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
- 5) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 1310~1315, 1992
- 6) 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
- 7) 鈴木恵三, 堀場優樹, 名出頼男, 他: 尿路感染症に対するニューキノロン系抗菌剤sparfloxacinの臨床的検討。泌尿紀要 37: 1749~1757, 1991
- 8) 鈴木恵三, 長田恵弘, 堀場優樹, 他: 新しいキノロン系抗菌剤Fleroxacinの尿路・性器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 38: 500~516, 1990
- 9) 鈴木恵三, 堀場優樹, 長田恵弘, 他: 腎結石を基礎とする腎盂腎炎について, 抗菌力の異なった薬剤による化学療法の反応の差異に基づいた「局所抗菌力係数」の概念—(局所抗菌力係数の想定を試み)。泌尿紀要 37: 963~968, 1991
- 10) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 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

Penetration of grepafloxacin in prostatic fluid and a clinical study in urinary tract infections

Keizo Suzuki, Masaki Horiba and Kiyohito Ishikawa

Department of Urology Hiratsuka Municipal Hospital

1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

Yorio Naide, Masanori Yanagioka, Toshiyuki Tanaka and Shinobu Kato

Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University School of Medicine

Haruyoshi Asano and Hideo Hibi

Department of Urology, Aichi Prefecture Saiseikai Hospital

Katsuo Takanashi

Department of Urology, Fussa Hospital

A new oral quinolone antibacterial drug, grepafloxacin (GPFX), was administered to a total of 52 patients, including 51 cases of urinary tract infections (UTI) and 1 case of chronic prostatitis, to examine its therapeutic efficacy and safety. In addition, its concentration in prostatic fluid was measured. GPFX was administered to patients with uncomplicated cystitis at a dose of 100 mg once a day for 3~5 days, and for patients with complicated UTI, the drug was given at a doses of 200~300 mg once a day or divided into 2 doses a day for 5 days.

According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the efficacy rate was 100% (11/11) in uncomplicated cystitis, while it was 44.4% (12/27) in complicated UTI. In complicated UTI, the bacterial eradication rate was 10/15 (66.7%) for gram-positive cocci and 15/24 (62.5%) for gram-negative bacteria.

The prostatic fluid concentration of GPFX at 1~4 hours after oral administration at doses of 200~300 mg was 0.03~0.53 μ g/ml, with a serum ratio of 0.12~1.71. In regard to safety, subjective adverse reactions included 2 cases of GI disorder, 3 cases of CNS disorder and 1 case of allergic skin eruption. Abnormal laboratory findings included 1 case of slight elevation of sGOT, increase of neutrophils and lymphocytopenia.