

尿路・性器感染症に対する grepafloxacin の基礎的・臨床的検討

高橋義人・山田伸一郎・米田尚生・岩田英樹・石原 哲・岡野 学・斉藤昭弘・
伊藤康久・兼松 稔・栗山 学・坂 義人・河田幸道
岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

伊藤慎一・土井達朗
岐阜市民病院泌尿器科

新しい合成抗菌薬である grepafloxacin (GPFX) について、抗菌力などの基礎的検討と尿路性器感染症に対する臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討: Norfloxacin, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin を対照薬として Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC を測定した。いずれの菌種に対しても対照薬と同等か、より優れた MIC であった。Minocycline (MINO) と OFLX を対照薬として *Ureaplasma urealyticum* に対する MIC を測定した。GPFX の final MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で、MINO, OFLX より優れていた。また、本剤 200~300mg 単回投与 2~20 時間後に採取した前立腺、精巣、精巣上体の組織内濃度はそれぞれ 0.21~6.70, 2.18~6.24, $1.54\sim 6.27 \mu\text{g/g}$ で対血清濃度比は 0.2~9.3, 2.8~7.9, 2.6~7.0 であった。

2. 臨床的検討: 急性単純性膀胱炎 5 例, 複雑性尿路感染症 20 例, 慢性前立腺炎 2 例, 尿道炎 4 例, 精巣上体炎 1 例に本剤 50~300mg を 1 日 1 回 3~14 日間投与し、有用性を検討した。急性単純性膀胱炎症例において UTI 薬効評価基準による効果判定可能症例は 2 例であり全例著効であった。複雑性尿路感染症において UTI 薬効評価基準による効果判定が可能であった 13 例では著効 9 例, 有効 4 例で総合有効率は 100% であった。慢性前立腺炎 2 例, 精巣上体炎 1 例は共に有効で、尿道炎では著効 3 例, 有効 1 例であった。副作用として、1 例に皮疹の出現を認めたが軽度であった。臨床検査値異常として好酸球増多, GOT 上昇, GPT 上昇を 1 例ずつ認めたが、軽度であった。本剤は尿路由来細菌, *U. urealyticum* に優れた抗菌力, 良好な性器移行を示し、尿路性器感染症に対し有効で安全な薬剤と考えられた。

Key words: grepafloxacin, 試験管内抗菌力, 組織移行, 尿路性器感染症

Grepafloxacin (GPFX) は、大塚製薬株式会社研究所において新しく合成されたニューキノロン系抗菌薬であり、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対し幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する。本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ゲンタマイシン耐性グラム陰性桿菌、さらにナリジクス酸耐性グラム陰性桿菌など、耐性菌に対しても強い抗菌力を示すという特徴を有している¹⁾。一方、本剤は高い血中濃度と組織移行性を有しており各種感染症に対する有用性が期待され、また約 11 時間という長い生物学的半減期を有することが確認されている²⁾ことから、臨床的に 1 日単回投与という投与方法が期待されている。今回、尿路感染症由来の細菌および尿道炎、前立腺炎の病原菌としての可能性が指摘されている *Ureaplasma urealyticum*³⁾ に対する本剤の抗菌力と、

性器・副性器への移行を検討した。また尿路性器感染症に対する臨床的有用性を検討した。

I. 対象および方法

1. 細菌学的検討

検討材料は、尿路感染症原因菌として分離される頻度が高いと思われる菌種について、複雑性尿路感染症患者からの臨床分離株である Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 19 株, Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 25 株, *Staphylococcus epidermidis* 25 株, *Enterococcus faecalis* 30 株, *Escherichia coli* 42 株, *Citrobacter freundii* 36 株, *Klebsiella pneumoniae* 32 株, *Enterobacter cloacae* 16 株, および *Pseudomonas aeruginosa* 29 株の 9 菌種 254 株について GPFX, norfloxacin (NFLX, 杏林薬品), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), ciprofloxacin (CPF, バイ

エル薬品)の4薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。MICの測定は日本化学療法学会標準法¹⁾に従った。被験菌株の前培養にはMueller-Hinton broth (BBL)を、寒天平板にはMueller-Hinton II agar (BBL)を用い、接種菌量は 10^6 CFU/mlで測定した。なお、MSSA, MRSAはmethicillin (DMPPC)に対するMICで判定し、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上をMRSAとした。

また、*U. urealyticum* 23株に対する本剤とminocycline (MINO, 日本レダリー), OFLXのMICをT brothを用いたtube dilution法で、接種菌量は 10^6 CCU/mlで測定した。

2. 組織移行性の検討

前立腺腫瘍で被膜下前立腺切除術もしくは経尿道的前立腺切除術を予定した症例中、同意の得られた15症例を対象に前立腺組織への移行を検討した。また、前立腺腫瘍で両側除睾術を予定した症例中、同意の得られた6症例を対象に精巣、精巣上体への移行を検討した。いずれの症例も腎機能、肝機能に異常はなく、糖尿病など代謝性疾患も有していなかった。術前、絶食状態でGPFX 200~300mgを経口投与し、2~20時間後に組織を摘出し、同時に採血した。経尿道的前立腺切除術施行例では術中に使用する灌流液の影響を可能な限り排除するために、手術開始直後に切除した組織標本を、可及的早期に採取した。組織は血液の付着を取り除き、血液は採血後直ちに血清分離とともに測定に供するまでの間-40℃で凍結保存した。検体中の濃度測定は、HPLC法にて行った。すなわち血清は検体0.2mlに0.1Mリン酸緩衝液(pH7.0) 0.4mlと、 $10\mu\text{l}$ の内標準物質溶液を添加した。さらにクロロホルム5mlを添加後10分間振盪し抽出した後、3000r.p.m.で10分間遠心分離した。さらに、クロロホルム5mlを分取し、減圧下に留去し、その残渣を40mMリン酸・アセトニトリルの7:3の混合液に溶解し、HPLC測定に供した。組織は、検体の約4倍重量の0.1Mリン酸緩衝液(pH7.0)を加え、氷冷下にホモジナイズし、その後遠心分離して得た上清を取り出し、この上清0.2mlに前述の処理をしてHPLC測定に供した。

3. 臨床的検討

1990年7月から1992年3月の間に岐阜大学医学部附属病院泌尿器科、岐阜市民病院泌尿器科を受診した外来患者のうち、本研究参加の同意の得られた尿路性器感染症32例を対象に、本剤の臨床効果と安全性の検討を行った。疾患の内訳は急性単純性膀胱炎5例、複雑性尿路感染症20例(慢性複雑性腎盂腎炎1例、慢性複雑性膀胱炎19例)、慢性前立腺炎2例、精巣上体炎1例、淋菌性尿道炎1例、非淋菌性尿道炎3例である。

薬剤の投与量・投与方法は、急性単純性膀胱炎に対しては1回50~100mgを1日1回昼食後、2~3日間投与した。複雑性尿路感染症に対しては1回100, 200もしくは300mgを1日1回昼食後、原則として5日間経口投与した。

慢性前立腺炎に対しては1回200mgを1日1回昼食後、7日間および14日間投与した。淋菌性尿道炎に対しては1回200mgを1日1回昼食後、7日間投与した。非淋菌性尿道炎に対しては1日1回昼食後、7日間および14日間投与した。急性精巣上体炎では200mg 1日1回7日間投与した。臨床効果は、自覚症状や尿所見の推移を勧告した主治医による判定と、薬剤投与前後の各種所見でUTI薬効評価基準^{5,6)}の条件を満たしたものについては、同基準による判定もあわせて行った。また薬剤投与前後の自覚的副作用の有無や、投薬前後の臨床検査値の変動についても検討した。

II. 結 果

1. 細菌学的検討

尿路由来臨床分離株に対して、各菌種毎のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀の一覧をTable 1に示した。

MSSA 19株に対する本剤のMIC rangeは $\leq 0.05\sim 0.2\mu\text{g/ml}$, MIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ0.1, $0.2\mu\text{g/ml}$ であった。これに対してMRSA 25株ではMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀は0.1~100, 12.5, 50と耐性株が多くみられたが、同時に検討した他のどの薬剤よりも優れた抗菌力であった。

S. epidermidis 25株に対してはMIC₅₀では対照薬に比して低いものであったが、MIC₉₀ではCPF, OFLXより若干耐性側に寄り、そのMIC rangeは広く分布していた。

E. faecalis 30株に対して本剤はMIC₅₀では優れていたが、MIC₉₀ではNFLXと同等で、CPF, OFLXより耐性側に寄っていた。

E. coli 42株に対する本剤のMIC rangeは、 $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下から $50\mu\text{g/ml}$ までの広い範囲にみられたが、MIC₉₀は $0.39\mu\text{g/ml}$ であり、大部分の株はきわめて低いMIC値に分布がみられ、対照薬も同様の分布であったが、本剤はより優れた抗菌力を示した。

C. freundii 36株に対する本剤のMIC rangeは、広い値をとり、その分布は対照薬とほぼ同じで、4剤の中ではCPFが最も優れた分布を示した。

K. pneumoniae 32株に対する本剤のMIC rangeは、狭い範囲に分布しCPFと同等の抗菌力を示し、きわめて優れたものであった。

E. cloacae 16株に対する本剤のMIC rangeはやや広いものであったが、検討した薬剤中最も優れていた。

P. aeruginosa 29株に対する本剤のMIC rangeは $0.2\sim >100\mu\text{g/ml}$ と広く、MIC₅₀は $1.56\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は $>100\mu\text{g/ml}$ であった。これはCPFとほぼ同等の結果であった。

以上の結果を全体的にみると、本剤は他の対照薬と同様に、グラム陽性球菌や緑膿菌を含めたグラム陰性桿菌全般に優れた抗菌力を示し、そのMICの分布は、CPFとほぼ同等でNFLX, OFLXより優れていた。

また*U. urealyticum* 23株に対する、24時間培養後のin-

itial MICのMIC₅₀は本剤, MINO, OFLXの順に0.39, 0.1, 0.78 μ g/ml, 72時間培養後のfinal MICのMIC₅₀は各々0.39, 0.78, 0.78 μ g/mlであった。Initial MICでは本剤はMINOよりやや劣っていたが, final MICではMINO, OFLXより優れていた(Table 2)。

2. 組織移行

1) 前立腺への移行 (Table 3)

本剤300mgの投与後2時間で採取した前立腺組織内濃度は0.28 μ g/g, 血清濃度は1.28 μ g/mlであった。投与後4時間で採取した前立腺7検体のうち200mg投与は2検体, 300 mg投与は5検体であり, 組織内濃度は各々3.67, 1.57 μ g/gであり, 血清濃度の0.64, 0.68 μ g/mlに比して高いものであった。300 mg投与後5.3時間で採取し

た検体では前立腺組織内濃度は0.21 μ g/gであり, 血清濃度は0.60 μ g/mlであった。300mg投与後6時間で採取した検体は4検体で, その組織内濃度は4.27 μ g/gで, 血清濃度0.75 μ g/mlと比較して平均5.7倍であった。300mg投与後8時間, 20時間で採取した各1検体の組織内濃度は各々2.40, 1.73 μ g/gであり, 血清濃度1.01, 0.36 μ g/mlに比して高い濃度を維持していた。

2) 精巣・精巣上体への移行 (Table 4)

精巣, 精巣上体に関する検討において, 200mg投与3時間後に採取したのが各1検体, 200mg投与4時間後に採取したのが3症例5検体, 300mg投与4時間後に採取したのが各1検体, 300mg投与20時間後に採取したのが1症例2検体あり, 計6症例で精巣9検体, 精巣上体9検体

Table 1. Antimicrobial activity of grepafloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (n=19)	grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.1	0.2
	norfloxacin	0.78 \sim 3.13	1.56	3.13
	ofloxacin	0.2 \sim 3.13	0.39	1.56
	ciprofloxacin	0.39 \sim 0.78	0.78	0.78
	methicillin	3.13 \sim 6.25	3.13	6.25
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (n=25)	grepafloxacin	0.1 \sim 100	12.5	50
	norfloxacin	3.13 \sim >100	>100	>100
	ofloxacin	0.39 \sim >100	50	100
	ciprofloxacin	0.78 \sim >100	100	>100
	methicillin	12.5 \sim >100	>100	>100
<i>S. epidermidis</i> (n=25)	grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim$ >100	0.1	100
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim$ >100	1.56	>100
	ofloxacin	0.1 \sim 50	0.39	25
	ciprofloxacin	0.1 \sim 50	0.39	50
<i>E. faecalis</i> (n=30)	grepafloxacin	0.2 \sim >100	0.39	100
	norfloxacin	1.56 \sim >100	6.25	>100
	ofloxacin	1.56 \sim >100	6.25	50
	ciprofloxacin	0.39 \sim 100	1.56	50
<i>E. coli</i> (n=42)	grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 50	0.1	0.39
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 100	0.1	3.13
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 100	0.1	6.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 25	≤ 0.05	1.56
<i>C. freundii</i> (n=36)	grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim$ >100	3.13	>100
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim$ >100	12.5	100
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 100	12.5	50
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 50	3.13	50
<i>K. pneumoniae</i> (n=32)	grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 6.25	≤ 0.05	6.25
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 50	0.2	25
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 25	0.2	12.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 6.25	≤ 0.05	6.25
<i>E. cloacae</i> (n=16)	grepafloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 25	≤ 0.05	25
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim$ >100	0.2	50
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 25	0.1	25
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim$ 50	≤ 0.05	25
<i>P. aeruginosa</i> (n=29)	grepafloxacin	0.2 \sim >100	1.56	>100
	norfloxacin	0.39 \sim >100	3.13	>100
	ofloxacin	0.78 \sim >100	12.5	>100
	ciprofloxacin	0.1 \sim >100	1.56	100

について検討した。同時に血清濃度を測定し得たのは8検体であった。最も検体数が多かったのは200mg投与後4時間で採取したものであり、精巣、精巣上体の組織内濃度は3.80, 3.56 $\mu\text{g/g}$ で、血清濃度0.72 $\mu\text{g/ml}$ に比較し

て平均5.3, 4.9倍であった。投与量、投与後の経過時間を問わず、検討し得た限りにおいて精巣および精巣上体内濃度は血清濃度に比較して高いものであった。

Table 2. Antimicrobial activity of grepafloxacin and other drugs against *Ureaplasma urealyticum*

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>U. urealyticum</i> * (n=23)	grepafloxacin	0.2~0.78	0.39	0.78
	ofloxacin	0.39~1.56	0.78	1.56
	minocycline	≤ 0.05 ~12.5	0.1	0.2
<i>U. urealyticum</i> ** (n=23)	grepafloxacin	0.2~6.25	0.39	1.56
	ofloxacin	0.39~6.25	0.78	1.56
	minocycline	0.2~25	0.78	25

*: 24 h after inoculation **: 72 h after inoculation

Table 3. Penetration of grepafloxacin into prostate

No.	Dose (mg)	Sampling time (h)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Prostate ($\mu\text{g/g}$)	P/S
1	300	2	1.28	0.28	0.2
2	200	4	0.70	4.96	7.1
3	200	4	0.58	2.38	4.1
Mean			0.64	3.67	5.7
4	300	4	0.51	0.21	0.4
5	300	4	0.57	5.32	9.3
6	300	4	1.13	0.79	0.7
7	300	4	0.32	1.09	3.4
8	300	4	0.88	0.43	0.5
Mean			0.68	1.57	2.3
9	300	5.3	0.60	0.21	0.4
10	300	6	0.65	3.03	4.7
11	300	6	0.69	3.97	5.8
12	300	6	0.80	3.36	4.2
13	300	6	0.85	6.70	7.9
Mean			0.75	4.27	5.7
14	300	8	1.01	2.40	2.4
15	300	20	0.36	1.73	4.8

Table 4. Penetration of grepafloxacin into testis and epididymis

No.	Dose (mg)	Sampling time (h)	Concentration of drug ($\mu\text{g/ml}$) or ($\mu\text{g/g}$)				
			serum	testis	T/S	epididymis	E/S
1	200	3	—	6.24	—	4.67	
2	200	4	0.82	(R)5.93 (L)5.38	7.2 6.6	(R)4.95 (L)4.18	6.0 5.1
3	200	4	0.78	(L)2.18	2.8	(L)2.03	2.6
4	200	4	0.57	(R)2.34 (L)3.19	4.1 5.6	(R)4.01 (L)2.62	7.0 4.6
5	300	4	1.13	3.61	3.2	6.27	5.5
6	300	20	0.36	(R)2.85 (L)2.41	7.9 6.7	(R)1.54 (L)1.68	4.2 4.7

3. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎 (Table 5)

5例の臨床効果は主治医判定では、すべて著効であった。UTI薬効評価基準による判定が可能であった2例では、自覚症状は全例消失、膿尿は全例正常化、細菌尿は全例陰性化し、総合臨床効果は全例著効であった。

細菌学的効果は、投与前に分離された *E. coli* 5株すべてが投与後消失した。

2) 複雑性尿路感染症 (Table 6)

症例一覧を Table 6 に示した。慢性腎盂腎炎1例に対しては1日1回300mgを5日間投与した。慢性膀胱炎19例中1日1回100mg 5日間投与が5例、1日1回200mg投与が1例、1日1回300mg 2日間投与が1例、5日間投与9例、7日間投与1例であった。慢性膀胱炎症例で1日1回200mg 1日間投与、1日1回300mg 2日間投与、1日1回300mg 1日間投与がそれぞれ1例ずつ有り (症例6, 16, 18)、これ

Table 5. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with grepafloxacin

Patient no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
			dose (mg × /day)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
1	77 F	AUC	50 × 1	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	/	excellent	—	
					—	—	(-)						
2	73 F	AUC	50 × 1	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.012	/	excellent	—	
					—	—	(-)						
3	66 F	AUC	50 × 1	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—		excellent	excellent	—
					—	—	(-)						
4	40 F	AUC	100 × 1	2	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	/	excellent	—	
					—	—	(-)						
5	63 F	AUC	100 × 1	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.006		excellent	excellent	—
					—	—	(-)						

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

Table 6-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with grepafloxacin

Patient no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					dose (mg × /day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	72 F	CCP	—	G-3	300 × 1	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.024	excellent	good	—
		right hydronephrosis					—	(-)					
2	74 M	CCC	—	G-6	100 × 1	5	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	6.25	moderate	fair	—
		urethral stricture bladder stone					+	<i>S. haemolyticus</i>	10 ³				
							—	<i>Pseudomonas sp.</i> <i>S. simulans</i>					
3	79 F	CCC	—	G-6	100 × 1	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder					—	(-)	0.05				
4	54 F	CCC	—	G-4	100 × 1	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.024	excellent	excellent	—
		urethral stricture					—	(-)					
5	49 F	CCC	—	G-4	100 × 1	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.39	moderate	excellent	—
		left ureter stenotic					±	(-)					

* before treatment after treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 Dr.: doctor's evaluation
 CCP: chronic complicated pyelonephritis CCC: chronic complicated cystitis

らは患者意志による服薬中止例で投与後の検討がなされておらず効果判定が不可能であった。また症例9は皮疹出現による服薬中止例である。症例13, 15, 16, 19は投与前の尿細菌培養が陰性または菌数不足であった。結局、患者意志による服薬中止例3例を除いた17例について主治医判定による臨床効果判定と安全性の検討を行い、こ

れらのうちUTI薬効効果判定基準に合致した13例についてはUTI薬効評価基準による判定も併せて行った。17例の主治医判定による臨床効果は、著効13例、有効2例、やや有効2例であり、著効・有効を合わせた有効率は88%であった。症例9は、皮疹出現により服薬を中止したが、2日間投与で膿尿、細菌尿の消失を認め、やや有

Table 6-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with grepafloxacin

Patient no.	Age Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Underlying condition			dose (mg × /day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
6	54 F	CCC	-	/	200 × 1	1	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.024	/	unknown	unknown
		uterine cancer post op. neurogenic bladder						ND					
7	71 M	CCC	-	G-4	100 × 1	5	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	-
		prostatic hypertrophy					(-)						
8	78 M	CCC	-	G-4	200 × 1	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.006	excellent	excellent	-
		prostatic hypertrophy					(-)						
9	41 F	CCC	-	/	300 × 1	2	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.024	/	fair	eruption Eosino ↑
		neurogenic bladder					(-)						
10	77 F	CCC	-	G-6	300 × 1	5	++	<i>M. morgani</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	-
		bladder cancer					<i>E. faecalis</i>						
11	75 F	CCC	-	G-4	300 × 1	5	#	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁷	0.2	moderate	good	-
		neurogenic bladder					(-)						
12	76 M	CCC	-	G-4	300 × 1	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.012	excellent	excellent	-
		prostatic cancer					(-)						
13	67 F	CCC	-	/	300 × 1	5	++	<i>Alcaligenes</i> sp.	10 ³	0.2	/	excellent	-
		neurogenic bladder					(-)						
14	57 F	CCC	-	G-4	300 × 1	7	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷		excellent	excellent	-
		neurogenic bladder					(-)						
15	76 M	CCC	-	/	300 × 1	5	+	<i>Corynebacterium</i> sp.	10 ³	0.024	/	excellent	-
		bladder tumor					(-)						
16	55 F	CCC	-	/	300 × 1	2	++	(-)			/	unknown	unknown
		neurogenic bladder					ND						
17	48 F	CCC	-	G-4	300 × 1	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷		moderate	excellent	-
		neurogenic bladder					(-)						
18	66 F	CCC	-	/	300 × 1	1	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷		/	unknown	unknown
		neurogenic bladder					ND						
19	76 M	CCC	-	/	300 × 1	5	+	<i>Corynebacterium</i> sp.	10 ³		/	excellent	-
		prostatic hypertrophy bladder cancer					(-)						
20	62 F	CCC	-	G-4	300 × 1	5	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷		excellent	excellent	-
		neurogenic bladder					(-)						

* before treatment
after treatment

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

CCC: chronic complicated cystitis

効と判断した。

UTI薬効評価基準による判定が可能であった13例では、膿尿に対する効果は正常化10例(77%)、減少2例(15%)、不変1例(8%)であり、細菌尿に対する効果は陰性化12例(92%)、菌交代1例(8%)であった。したがって、総合臨床効果は著効9例(69%)、有効4例(31%)、総合有効率は100%であった(Table 7)。疾患病態別に検討すると、第3群で1例中1例、第4群で9例中6例著効、3例有効であり、第6群で3例中2例著効、1例有効であった(Table 8)。

細菌学的効果(Table 9)は、投与前分離された8菌種16株がすべて消失し、消失率は100%であった。また、投与後出現細菌は13例中尿道カテーテル非留置例で100mg 5日間投与の1例(8%)にみられ、*Pseudomonas* spp., *Staphylococcus simulans*が分離された。細菌学的効果とMICとの関係を表10に示した。全株消失したが、MICを測定した菌株はすべて0.39 μ g/ml以下であり、投与後出現菌株のうち*Pseudomonas* sp. は6.25 μ g/mlであった。

3) 慢性前立腺炎(Table 11)

2例有り、本剤200mgを1日1回7日間および14日間投与した。主治医判定では有効2例であった。

4) 尿道炎(Table 12)

病原微生物が尿道swabより分離された症例が3例あり、淋菌性尿道炎1例、*Chlamydia*性尿道炎2例であった。

Table 9. Bacteriological response to grepafloxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	4	4	
<i>S. agalactiae</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	5	5	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>M. morgani</i>	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
Total	16	16	

Persisted*: regardless of bacterial count

Table 7. Overall clinical efficacy of grepafloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		9	2	1	12 (92%)
Decreased					(%)
Replaced		1			1 (8%)
Unchanged					(%)
Efficacy on pyuria		10 (77%)	2 (15%)	1 (8%)	patient total 13
	Excellent	9 (69%)			Overall efficacy rate 13/13 (100%)
	Moderate	4 (31%)			
	Poor (including failure)	(%)			

Table 8. Overall clinical efficacy of grepafloxacin

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	(%)				%
	group 2 (post-prostatectomy)	(%)				%
	group 3 (upper UTI)	1 (8%)	1			100%
	group 4 (lower UTI)	9 (69%)	6	3		100%
sub-total		10 (77%)	7	3		100%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	(%)				%
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (23%)	2	1		100%
	sub-total	3 (23%)	2	1		100%
Total		13 (100%)	9	4		100%

病原微生物が不明なその他の尿道炎が1例あり計4例に本剤を投与した。投与方法は200~300mgを1日1回7日間および14日間投与した。病原微生物が同定された症例では投与後除菌されており、主治医判定で著効と判断した。その他の尿道炎1例は自覚症状の改善を認め、有効と判断した。

5) 精巣上体炎 (Table 13)

1例の急性精巣上体炎に本剤200mgを1日1回7日間投与した。尿培養および尿道swabから分離同定された病原微生物はなく、膿尿を認めたのみであったが、投与後陰嚢部腫脹などの自覚症状の改善とともに、膿尿も改善し、主治医判定で有効と判断した。

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

Isolate	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		
<i>S. epidermidis</i>	1/1								1/1
<i>S. haemolyticus</i>								1/1	1/1
<i>E. faecalis</i>								1/1	4/4
<i>S. agalactiae</i>								1/1	1/1
<i>E. coli</i>	1/1	1/1	2/2					1/1	5/5
<i>K. pneumoniae</i>								2/2	2/2
<i>M. morgani</i>								1/1	1/1
<i>A. calcoaceticus</i>								1/1	1/1
Total	1/1	1/1	2/2	1/1	3/3		3/3	5/5	16/16 (100)

* No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 11. Clinical summary of chronic prostatitis patients treated with grepafloxacin

Patient no.	Age	Treatment			Symptoms	WBC*				Bacteria*									Evaluation**		Side effects		
		dose (g x /day)	route	duration (days)		VB ₁	VB ₂	EPS	VB ₃	VB ₁		VB ₂		EPS			VB ₃			UTI		Dr.	
										Species	count	Species	count	Species	count	MIC	Species	count	MIC				
1	57	0.2 x 1	p.o.	14	+	10-15	-	20-30	20-30	<i>α-Streptococcus</i>	10 ³			<i>S. simulans</i>	10 ³			<i>α-Streptococcus</i>	10 ³			good	S-GOT ↑
					-	-	-	3-4	-					<i>S. haemolyticus</i>	10 ⁴			-					
2	42	0.2 x 1	p.o.	7	+	5-6	-	2-3	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷			<i>E. coli</i>				<i>E. coli</i>	10 ⁵			good	S-GPT ↑
					-	-	-	-	-									-					

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

Table 12. Clinical summary of urethritis patients treated with grepafloxacin

Patient no.	Age	Diagnosis	Treatment			Day of observation	Symptoms	Urethral discharge	WBC		<i>N. gonorrhoeae</i>			<i>C. trachomatis</i> (chramydiazyme)	Evaluation*		Side effects
			dose (mg x /day)	route	duration (days)				smear	VB ₁	gram-strain	culture	MIC		UTI	Dr.	
1	26	GU	200 x 1	p.o.	7	0 7	+	+	+			+		/ excellent	excellent	-	
2	35	CU	200 x 1	p.o.	7	0 7	+	+	+				+	/ excellent	excellent	-	
3	23	CU	300 x 1	p.o.	14	0 7 14	++ - -	+	++ - -					/ excellent excellent	excellent	-	
4	23	NGNCU	200 x 1	p.o.	7	0 7	+	+	++ -				-	/	good	-	

* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr. : doctor's evaluation
GU: gonococcal urethritis CU: chlamydial urethritis NGNCU: non-gonococcal non-chlamydial urethritis

6) 副作用

本剤投与による他覚的副作用としては300 mg 1日1回2日間投与した後に皮疹を認めた症例が1例あったが、投与中止により速やかに改善した。32例中26例に対して薬剤投与後に血液生化学的検討を行ったが、本剤投与が関係したと思われる異常変動は3例(11.5%)あり、300mg 1日1回2日間投与例での好酸球増多、200mg 1日1回14日間投与例でのGOT上昇、200mg 1日1回7日間投与例でGPT上昇を認めたが、いずれも軽度であった(Table 14)。

Ⅲ. 考 察

ピリドンカルボン酸系抗菌薬は1962年LESHERらによってnalidixic acidが開発されたのが最初であり、グラム陰性桿菌にのみ強い抗菌活性を示したため、主として尿路感染症に使用されてきた。しかし、近年ピリドンカルボン酸骨格の6位にフッ素、7位にピペラジニル環を有する新しい誘導体、いわゆるニューキノロン系抗菌薬が続々と開発されてきた⁷⁾。現在、実地臨床上広く用いられているのは、今回対照薬として検討したNFLX, OFLX, CPFXを含め11剤におよぶ。いずれも従来より本系統の薬剤の特徴であったグラム陰性桿菌に対する抗菌活性は増強され、さらにグラム陽性球菌に対しても幅広い抗菌活性を有している。この優れた抗菌活性は、細菌のDNA複製に参与する酵素のDNAジャイレースに対する優れた親和性と優れた外膜透過性に起因すると考えられている⁸⁾。

大塚製薬で開発合成されたGPFXの*in vitro*での抗菌力は他のニューキノロン系抗菌薬に比して優れたものであ

る。MRSAを含めた尿路由来の臨床分離菌9菌種254株を対象にして我々が検討した結果においても、このことが確認できた。とくに、MRSAに対しては他のニューキノロン系抗菌薬より優れた抗菌力を示し特筆に値する。また近年尿道炎、前立腺炎などの病原微生物として注目されている*U. urealyticum*に対するfinal MICは、尿道炎、前立腺炎治療において基準薬剤として使用されることの多いMINO, OFLXよりも優れたものであった。

前立腺、精巣、精巣上体の性器・副性器に対して組織移行性を検討したところ、前立腺においては若干組織移行性にばらつきを認めたが、概ね良好な組織移行を認め、投与長時間経過しても高い組織内濃度を維持していた。また、我々がfleroxacinの精巣・精巣上体移行について検討した結果⁹⁾と比較しても良好な精巣・精巣上体内濃度を示していた。臨床的に検討し得た前立腺炎、精巣上体炎はそれぞれ2例、1例と少数ではあったが、その効果は優れていた。更に症例を集積する必要はあるが、泌尿器科領域における実質臓器感染症である前立腺炎、精巣上体炎などへの有用性が示唆された。

約11時間という長い生物学的半減期を有することから、臨床検討に際して1日単回投与という投与方法が期待され、昼食後1回投与で検討を行った。急性尿路感染症はいうまでもなく慢性複雑性尿路感染症に対しても、主治医判定、UTI薬効効果判定基準ともに優れた有効性であり、投与用量、投与期間による差はみられなかった。本剤の除菌率はすばらしく、治療開始前に検出された細菌は急性尿路感染症、慢性複雑性尿路感染症ともにすべて除菌された。ただし、今回検出された菌種の本剤に対

Table 13. Clinical summary of epididymitis cases treated with grepafloxacin

Patient no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**	Side effects
			dose (mg × /day)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)		
1	55 M	epididymitis —	200 × 1	7	++ —	++ —	(—) (—)	— —	— —	good	—

* before treatment **Evaluation: doctor's evaluation
* after treatment

Table 14. Laboratory adverse reactions

Patient no.	Sex Age (yr)	Dosage	Items and changes in abnormal values	Relation to the drug
1	female 41	300 mg × 1 (2 days)	Eosinophil (3.8→10.4)	definite
2	male 57	200 mg × 1 (14 days)	S-GOT (27→46)	possible
3	male 42	200 mg × 1 (7 days)	S-GPT (21→40)	possible

するMICはすべて0.39 μ g/ml以下であった。本剤の尿中移行は他のニューキノロン系抗菌薬より低く²⁾、もう少し高いMICを有する菌を起炎菌とする尿路感染症に対しては、用量、投与方法を検討する必要があるかも知れない。

本剤投与による自他覚的副作用としては、皮疹の出現を1例に認め、投与中止により軽快しており、また中止にもかかわらず膿尿、細菌尿の消失を認めた。臨床検査値異常を認めた症例は好酸球増多、GOT上昇、GPT上昇が各1例であり、特に処置なく経過観察で軽快しており、問題となるようなものはなかった。しかし、GOT、GPT上昇をきたした症例はいずれも7日間以上投与した症例であり、長期投与に際しては留意する必要があると考えられた。

今回の検討では認められなかったが、ニューキノロン系抗菌薬は中枢神経系の副作用が問題となることがあり、また最近フェンブフェンなどの消炎鎮痛剤との併用における重篤な副作用が指摘されている。本剤は他のニューキノロン系抗菌薬よりその危険性は低いとされている¹⁰⁾が、併用薬の使用に際してより慎重に対処する必要があるものと思われる。

以上の検討から、GPFXは尿路性器感染症に対し基礎的・臨床的に優れた効果を示し、安全性も高く、有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Ohguro K, Ohnishi H, Kubo N, Ohmori K, Tamaoka H and Kikuchi M: OPC-17116, a novel broad-spectrum 5-methyl quinolone derivative: antibacterial activity *in vitro*. 31st ICAAC, abstract, no. 1461, Chicago, October, 1991
- 2) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y and Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone:

Phase I study. 31st ICAAC, abstract no. 1481, Chicago, October, 1991

- 3) 河村信夫, 稲土博右, 肥沼 明, 大原 憲, 川嶋敏文: *Ureaplasma urealyticum*単独感染例の尿中白血球数について。泌尿器外科 2: 601~603, 1989
- 4) MIC測定法委員会(代表 三橋 進): 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効判定基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 6) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効判定基準(第3版)追補。Chemotherapy 39: 894~932, 1991
- 7) 高橋 淳, 松本慶蔵: 合成抗菌剤開発の歩み。治療学 22: 580~583, 1989
- 8) 佐藤謙一, 井上喜雄, 山下 悟, 井上松久, 三橋 進: 大腸菌のDNAジャイレースとPCAs薬剤の阻害。第13回薬剤耐性菌シンポジウム。群馬, 1987
- 9) 高橋義人, 藤広 茂, 栗山 学, 兼松 稔, 坂義人, 河田幸道, 石原 哲, 竹内敏視, 酒井俊助, 永井 司, 谷口光宏, 武田明久, 小口健一, 土井達朗: 急性精巣上体炎に対するfleroxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39: 589~600, 1991
- 10) Hori S, Shimada J, Sakai O and Matsuda M: Effect of OPC-17116, a newly synthesized quinolone on γ -aminobutyric acid receptor binding: A comparative study of epileptogenic activity of quinolone. 31st ICAAC, abstract no. 1480, Chicago, October, 1991

Studies on the antimicrobial activity, penetration into male genital organs and clinical efficacy of grepafloxacin in urogenital infection

Yoshito Takahashi, Shin'ichiro Yamada, Hisao Komeda, Hideki Iwata, Satoshi Ishihara,
Manabu Okano, Akihiro Saitoh, Yasuhisa Itoh, Minoru Kanematsu, Manabu Kuriyama,
Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

Shin'ichi Itoh and Tatsuroh Doi

Department of Urology, Gifu Municipal Hospital

The *in vitro* antimicrobial activity of grepafloxacin (GPFX), a new oral quinolone, against bacteria from urinary tract infection was compared with that of the other quinolones. The *in vitro* anti-*Ureaplasma urealyticum* activity of this drug was also studied. The antimicrobial activity of GPFX was similar to that of ciprofloxacin, and superior to those of norfloxacin and ofloxacin (OFLX). The anti-*U. urealyticum* activity of this drug, based upon the final MIC, was superior to those of minocycline and OFLX.

The penetration of GPFX into prostate, testis and epididymis when given preoperatively to patients undergoing prostatectomy or bilateral orchiectomy was studied. The results indicated effective penetration of GPFX into these organs.

The clinical efficacy of GPFX for various urogenital infections was also investigated. Five patients with acute uncomplicated cystitis and 20 patients with complicated urinary tract infection were treated with GPFX at 50~100 mg/once a day for 3 days and 100, 200 or 300 mg/once a day for five days, respectively. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the overall efficacy rates in acute uncomplicated cystitis and complicated urinary tract infection were 100% and 100%, respectively. Furthermore, in two cases of chronic prostatitis, four of urethritis and one of acute epididymitis, 7 days or 14 days of treatment with GPFX showed excellent clinical efficacy. In conclusion, GPFX is useful in the treatment of various infections.

An adverse reaction, skin eruption, was experienced in only one patient. Abnormal laboratory findings, eosinophilia, elevation of GOT and elevation of GPT, were noted in three patients. Both clinical and laboratory adverse reactions were mild and transient.

It is concluded that GPFX is useful and safe in the treatment of urogenital infection.