

尿路性器感染症におけるgrepafloxacinの基礎的・臨床的検討

山内大司・後藤俊弘・牧之瀬信一・江田晋一・北川敏博・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科*

(主任：大井好忠教授)

川原和也・久保博幸

鹿児島県立大島病院泌尿器科

川島尚志・竹元雅一

今給黎総合病院泌尿器科

経口用キノロン系抗菌薬grepafloxacin (GPFX) の髄液中移行, ならびに尿路感染症 (UTI) に対する有用性を検討した。本剤200mg単回投与3時間後の髄液中濃度は, 8例の平均で $0.100 \pm 0.011 \mu\text{g/ml}$, 対血清比は 0.136 ± 0.015 であった。UTI 23例, 前立腺炎3例, 淋菌性尿道炎1例を対象に, 本剤を1回100~150mg, 1日1~2回, 3~14日間, 食後経口投与し, 臨床効果, 安全性を検討した。UTI薬効評価基準に合致した急性単純性UTI 3例ではいずれも著効, 複雑性UTI 12例では, 著効4例, 有効2例, 無効6例で, 有効率50%であった。前立腺炎3例に対する効果は, 主治医判定で著効2例, 無効1例であった。また, 淋菌性尿道炎1例に対する効果は主治医判定で著効であった。本剤を投与した27例のうち, ふらつき, 胃部不快感が各1例に認められ, 前者では投薬を中止したが, いずれも軽度で処置の必要は無かった。臨床検査値の異常として, 1例に軽度の白血球数減少が認められた。

Key words : grepafloxacin, 髄液中移行, 尿路感染症, 臨床的検討

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬(株)において開発された新しい経口用キノロン系抗菌薬で, 1位にシクロプロピル基, 5位にメチル基, 6位にフッ素, 7位に3-メチルピペラジニル基を有している。本剤は, 既存の同系薬剤に比べ, グラム陽性菌, 嫌気性菌に対して強い抗菌力を示し, 血中半減時間が11時間と極めて長い¹⁾。今回, 本剤の髄液中移行ならびに尿路性器感染症に対する有効性, 安全性を検討したのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 髄液中移行

治験の同意が得られた腰椎麻酔下手術施行患者8例を対象に, 本剤200mgを単回経口投与し3時間後の髄液ならびに血液を採取した。髄液ならびに血清中の薬剤濃度は, HPLC法により測定した。

2. 臨床的検討

1991年8月から1992年3月までに鹿児島大学医学部泌尿器科ならびに関連施設を受診した尿路性器感染症患者で, 治験の同意が得られた27例を対象とし, 本剤の臨床効果, 安全性, 有用性を検討した。対象患者の内訳は, 急性単純性膀胱炎10例(平均年齢56.9歳), 急性単純性腎盂腎炎1例(年齢40歳), 複雑性膀胱炎10例(男性5例,

女性5例, 平均年齢61.1歳), 複雑性腎盂腎炎2例(男性2例, 平均年齢52.5歳), 急性前立腺炎2例(平均年齢57.5歳), 慢性前立腺炎1例(年齢53歳), 淋菌性尿道炎1例(年齢37歳)であった。また, 複雑性尿路感染症の基礎疾患として神経因性膀胱が8例に, 腎結石が2例に, 前立腺肥大症, 放射線性膀胱炎, 萎縮膀胱, 前立腺結石が各1例に認められた。本剤の1回投与量は100~150mgとし, 単純性UTIには1日1回, 3~7日間, 複雑性UTI, 前立腺炎および尿道炎には1日2回, 5~14日間投与した。臨床効果の判定は各主治医が行うとともに, UTI薬効評価基準(第3版)²⁾による判定も行った。

II. 結果

1. 髄液中移行

本剤の髄液中濃度は, 8例の平均で $0.100 \pm 0.011 \mu\text{g/ml}$, 血清中濃度は $0.736 \pm 0.031 \mu\text{g/ml}$ であり, 髄液/血清の濃度比は 0.136 ± 0.015 であった(Table 1)。

2. 臨床的検討

単純性UTI 11例に対する治療成績をTable 2にまとめた。主治医判定では, 著効7例, 有効2例, やや有効1例, 判定不能1例であり, 有効率は90%であった。UTI薬効評価基準に合致した症例は3例と少数であったが, いず

れも著効と判定された。細菌学的には、本剤投与前に分離された9株すべてが消失したが、投与後出現菌として *Enterococcus faecium* が1株分離された (Table 3)。

複雑性UTIのうち、UTI薬効評価基準に合致した12例

Table 1. Concentration of grepafloxacin in cerebrospinal fluid at 3 hours after a single 200 mg

Case No.	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		CSF/serum ratio
	Serum	CSF	
1.	0.75	0.06	0.080
2.	0.82	0.11	0.134
3.	0.68	0.09	0.132
4.	0.84	0.12	0.143
5.	0.58	0.08	0.138
6.	0.78	0.06	0.077
7.	0.77	0.14	0.182
8.	0.67	0.14	0.201
Mean \pm SE	0.736 \pm 0.031	0.100 \pm 0.011	0.136 \pm 0.015

CSF: cerebrospinal fluid

に対する臨床効果は、膿尿の正常化4例 (33.3%)、改善3例 (25.0%)、不変5例 (41.7%)、細菌尿の陰性化6例 (50.0%)、菌交代2例 (16.7%)、不変4例 (33.3%) であり、総合臨床効果は、著効4例、有効2例、無効6例、有効率50%であった (Table 4)。疾患別病態群別検討では、単独菌感染群11例に対し、著効4例、有効2例、無効5例で、有効率54.5%、複数菌感染群1例には無効であった (Table 5)。細菌学的検討では、13株中9株 (69.2%) が本剤の投与により消失し、存続したのは、*Staphylococcus aureus* 2株と *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii* 各1株であった (Table 6)。また、主治医による複雑性UTIに対する臨床効果の判定は、著効5例、有効2例、無効5例で、有効率58.3%であった。

前立腺炎に対する本剤の治療成績をTable 7に示した。主治医による効果判定は、急性の2例でいずれも著効、慢性の1例では無効であった。

淋菌性尿道炎に対しては本剤1回150mg, 1日2回, 14

Table 2. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with grepafloxacin

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				dose (mg \times /day)	duration (days)			species	count	MIC	UTI**	Dr.**	
1	74	F	AUC	100 \times 1	3	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	/	excellent	-
2	68	F	AUC	100 \times 1	3	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.024	excellent	excellent	-
3	38	F	AUC	100 \times 1	3	+	-	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	-
4	78	F	AUC	100 \times 1	1	+	-	-	-	-	/	/	dizziness
5	66	F	AUC	150 \times 1	7	+	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁸	1.56	/	good	pyrosis
6	40	F	AUP	100 \times 1	7	+	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.39	/	fair	-
7	72	F	AUC	100 \times 1	6	-	+	GNF-GNR	10 ⁷	0.39	/	excellent	-
8	63	F	AUC	100 \times 1	7	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	/	excellent	-
9	59	F	AUC	100 \times 1	4	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.012	/	excellent	-
10	32	F	AUC	100 \times 1	3	-	+	-	-	-	/	good	-
11	19	F	AUC	150 \times 1	5	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	-

* before treatment

* after treatment

AUC: acute uncomplicated cystitis

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: chief doctor's evaluation

MIC: 10⁶ CFU/ml

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

Table 3. Bacteriological response to grepafloxacin in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	5	5	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0
<i>E. faecalis</i>	1	1	0
GNF-GNR	1	1	0
Total	9	9	0

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

Table 4. Overall clinical efficacy of grepafloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4	2		6 (50.0%)
Decreased					
Replaced				2	2 (16.7%)
Unchanged			1	3	4 (33.3%)
Efficacy on pyuria	4 (33.3%)	3 (25.0%)	5 (41.7%)	patient total 12	
	Excellent	4 (33.3%)	overall effectiveness rate 6/12 (50.0%)		
	Moderate	2 (16.7%)			
	Poor (including failure)	6 (50.0%)			

Table 5. Overall clinical efficacy of grepafloxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (indwelling catheter)					
	2nd group (post-prostatectomy)					
	3rd group (upper UTI)	1 (8.3%)	1			1/1
	4th group (lower UTI)	10 (83.3%)	3	2	5	5/10 (50.0)
	sub-total	11 (91.7%)	4	2	5	6/11 (54.5)
Polymicrobial infection	5th group (indwelling catheter)					
	6th group (no indwelling catheter)	1 (8.3%)			1	0/1
	sub-total	1 (8.3%)			1	0/1
Total		12 (100%)	4	2	6	6/12 (50.0)

Table 6. Bacteriological response to grepafloxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	2	0	2
CNS	1	1	0
<i>S. saprophyticus</i>	1	1	0
<i>E. coli</i>	3	3	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0
<i>E. sakazakii</i>	1	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1
<i>C. freundii</i>	1	0	1
Total	13	9 (69.2%)	4

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 7. Clinical summary of prostatitis patients treated with grepafloxacin

Patient no.	Age	Sex	Type of infection	Treatment		Symptom*	WBCs in* VB ₂ or VB ₃	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				dose (mg × /day)	duration (days)			species	count	MIC	UTI**	Dr.**	
1	78	M	acute	150 × 2	7	++ --	++ ±				/	excellent	--
2	37	M	acute	150 × 2	14	++ --	-- --	<i>E. cloacae</i> --	10 ⁵		/	excellent	--
3	53	M	chronic	150 × 2	14	-- --	+ ++	CNS CNS	10 ² 10 ⁴		/	poor	--

* before treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee MIC: 10⁶ CFU/ml
 after treatment ** Dr.: chief doctor's evaluation

日間投与し、主治医判定で著効であった。

自覚的副作用が単純性UTIの2例で認められた。薬剤投与開始日にふらつきが認められた1例では投与を中止したが、他の1例は投与終了後の胃部不快感であり、投与は継続可能であった。いずれの症例も処置の必要はなかった。臨床検査値の異常変動として、1例で白血球数が5800から3800/mm³に減少した。

Ⅲ. 考 察

新しく開発された経口用キノロン系抗菌薬であるGPFXは、既存の同系薬剤に比べ、グラム陽性菌、嫌気性菌に対し優れた抗菌力を示すとともに、長い血中半減時間を有しており、泌尿器科領域の感染症に対する有用性が期待される。今回、本剤投与後の髄液中移行と尿路器感染症に対する有効性、安全性を検討した。

本剤200mg単回投与後3時間目の髄液中濃度は、8名の平均で0.100 ± 0.011 μg/mlであり、対血清比は0.136 ± 0.015であった。髄液採取時刻は若干異なるが、教室で過去に検討した同系薬剤の成績²⁻⁵⁾と比較すると、本剤の対血清比はofloxacinの0.167 ± 0.030について高く、新キノロン薬の中では髄液中移行率の高い薬剤の1つと考えられる。一般的に、新キノロン薬は各組織への移行性が高いため、βラクタム薬の効果が期待しがたい慢性前立腺炎にも有効性が高い反面、めまい、ふらつき、不眠、頭痛、痙攣などの中枢神経系に対する副作用の発現頻度が高いことが知られている。痙攣の発現は、キノロン薬によるGABA受容体結合の阻害作用に起因すること、非ステロイド系消炎鎮痛剤の存在下でその作用が増強されることも報告されている⁶⁾。結合阻害作用の強さは、個々の薬剤間に差が認められるため、髄液中の薬剤濃度と痙攣の発現には必ずしも相関性はないが、キノロン薬のヒト髄液中移行の検討は、より安全な薬剤の投与量、投与間隔の設定に有用と考えられる。

臨床的検討では、単純性UTI、前立腺炎、淋菌性尿道炎に対する本剤の有効性は比較的高かったが、複雑性UTIでは50.0%の有効率であり、検討対象からカテーテ

ル留置例を除外したことを勘案すると、必ずしも満足のできる成績ではなかった。細菌学的には、単純性UTIから分離された9株は全株消失したが⁷⁾、複雑性UTIでは13株中9株、69.2%の消失率で、*S. aureus* 2株、*P. aeruginosa*、*C. freundii*各1株が存続した。本剤の尿中排泄率が投与後24時間で10%前後であることから¹⁾、これらの菌種に対しては、本剤の1回投与量が不十分であった可能性が示唆された。

マウスを用いた基礎的検討では、検討された投与(1600mg/kg, p.o.)以下でのフェンブレンと本剤の併用による痙攣誘発作用は認められなかった。しかし、今回の検討でも1例にふらつきが認められており、本剤の血中半減時間は極めて長いため、髄液中での半減時間も長くなると推測される。従って、腎機能低下例における本剤の投与量、投与間隔への配慮、同系他剤と同様に中枢神経系に対する副作用発現への注意も必要と考えられる。

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) UTI研究会(代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~411, 1986
- 3) 川原和也: ニューキノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究。Chemotherapy 38: 461~466, 1990
- 4) 川原和也: Sparfloxacinのヒト髄液中移行について、他ニューキノロン5剤との比較において。Chemotherapy 39(S-4): 149~157, 1991
- 5) 大井好忠, 他: Fluoroquinolone薬のヒト髄液中移行の検討, 第3報 Levofloxacinについて。Chemotherapy 40: 469~473, 1992
- 6) 堀 誠治, 嶋田甚五郎: 新キノロン剤の副作用とその対策。上田 泰編, 新キノロン剤の臨床。ライフ・サイエンス, 東京, 1988

Clinical effect of grepafloxacin in the treatment of genitourinary infections and its penetration into human cerebrospinal fluid

Daichi Yamauchi, Toshihiro Goto, Shinichi Makinose, Shinichi Eta, Toshihiro Kitagawa and Yoshitada Ohi

Department of Urology (Director; Prof Y. Ohi) Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Kazuya Kawahara and Hiroyuki Kubo

Division of Urology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital

Takashi Kawabata and Masakazu Takemoto

Division of Urology, Imakyure General Hospital

We investigated the clinical efficacy of grepafloxacin (GPFX) in the treatment of urinary tract infection (UTI) and prostatitis, and its penetration into human cerebrospinal fluid (CSF). GPFX was given to 8 patients at a single dose of 200 mg 3 hours before lumbar anesthesia. All 8 patients underwent endoscopic surgery for bladder and prostate diseases. The concentration of GPFX in CSF was 0.100 ± 0.011 $\mu\text{g/ml}$ and the CSF/serum concentration ratio was 0.136 ± 0.015 .

GPFX was given to 11 patients with uncomplicated UTI at daily doses of 100~150 mg, and to 15 patients with complicated UTI or prostatitis at daily doses of 200~300 mg. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the clinical efficacy in 3 patients of acute uncomplicated UTI was excellent in all patients, an overall efficacy rate of 100%. In 12 patients of complicated UTI, the efficacy was excellent in 4, moderate in 2 and poor in 6, an overall efficacy rate of 50%.

Subjective adverse reactions were dizziness or pyrosis, noted in 2 of 26 patients treated with GPFX. A slight decrease in the white blood cell count in peripheral blood was observed in one patients.