

尿路感染症に対する pazufloxacin の基礎的・臨床的検討

鈴木伸和・廣瀬崇興・熊本悦明
札幌医科大学医学部泌尿器科学教室*

門野雅夫

済生会小樽北生病院泌尿器科

新しく開発された経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である pazufloxacin(PZFX) について、基礎的・臨床的検討を行った。

1) 基礎的検討：教室保存の尿路感染症分離グラム陽性球菌 5 菌種 (各 32, 35 または 50 株), グラム陰性桿菌 7 菌種 (各 50 株) に対する本薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を ofloxacin (OFLX), tosufloxacin(TFLX) および ciprofloxacin(CPFX) と比較検討した。本薬はグラム陽性球菌及び *Pseudomonas aeruginosa* に対しては OFLX と同程度の抗菌力を示し, *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌に対しては OFLX より優れた抗菌力を示した。

2) 臨床的検討：急性単純性腎盂腎炎 1 例, 女子急性単純性膀胱炎 1 例, 複雑性尿路感染症 16 例に本薬を投与し, 臨床効果ならびに副作用の検討を行った。急性単純性腎盂腎炎では 1 回 100mg を 1 日 3 回 14 日間, 女子急性単純性膀胱炎では 1 回 200mg を 1 日 3 回 4 日間投与し, 効果判定を行った。複雑性尿路感染症では 1 回 100~200mg を 1 日 2~3 回 4~7 日間投与し, 効果判定を行った。急性単純性腎盂腎炎および女子急性単純性膀胱炎においてはいずれも著効であった。複雑性尿路感染症においては, UTI 薬効評価基準に従って効果判定のできた 14 例中著効 9 例, 有効 2 例で, 総合有効率は 78.6%, 著効率は 64.3% と高かった。また尿中分離株も 21 株中 18 株が消失し, 消失率は 85.7% であった。本薬を投与した 18 例中 1 例において白血球の減少が認められたが, 自他覚的副作用は認められなかった。

Key words : PZFX, 尿路感染症, 抗菌力, 臨床的検討

I. 序 論

Pazufloxacin(PZFX) は富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字で開発された新規の経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である。本薬はグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対する広範囲な抗菌スペクトルを有し, 高い血中濃度, ならびに高い尿中回収率を示すという特長を有する¹⁾。

今回我々は本薬の尿路感染症からの分離菌に対する抗菌力について基礎的検討を行うとともに, 単純性および複雑性尿路感染症に対する臨床的検討もあわせて行った。その結果を以下に報告する。

II. 対象と方法

1. 基礎的検討

尿路感染症より 1988~1992 年に分離された当教室保存菌株に対する PZFX の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を行った。対象とした菌種および株数は methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) はそれぞれ 35 株, 32 株, それ以外の *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*

faecalis, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Indole-positive *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* および *P. aeruginosa* をそれぞれ 50 株とした。MIC の測定はダイナテック社 MIC 2000 システムを用いて, 接種菌量 10^5 CFU/ml にて行った²⁾。また同時に ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX) および ciprofloxacin(CPFX) の MIC を測定し, 本薬との比較検討を行った。

2. 臨床的検討

1992 年 3 月から 1993 年 5 月までに, 札幌医科大学病院泌尿器科外来あるいは済生会小樽北生病院泌尿器科外来を受診し, 本治験参加の同意の得られた急性単純性腎盂腎炎 1 例 (年齢: 62 歳), 女子急性単純性膀胱炎 1 例 (年齢: 62 歳), 複雑性尿路感染症 16 例 (男子 5 名, 女子 11 名, 年齢: 42~78 歳) の計 18 例を対象とした。

本薬の投与は以下のように行った。急性単純性腎盂腎炎では 1 回 100mg を 1 日 3 回 (毎食後) 14 日間, 女子急性単純性膀胱炎では 1 回 200mg を 1 日 3 回 (毎食後) 4 日間投与した。また複雑性尿路感染症では 1 回

*〒060 札幌市中央区南一条西 16 丁目

100mg を 1 日 2 回 (朝夕食後) 4 日間, 5 日間あるいは 7 日間投与がそれぞれ 1 例, 3 例, 1 例, 1 回 200mg を 1 日 2 回 (食間) 7 日間投与が 1 例, 1 回 200mg を 1 日 3 回 (毎食後) 5 日間あるいは 7 日間投与がそれぞれ 7 例, 3 例であった。

臨床効果の判定は, UTI 薬効評価基準³⁾に準じ, 急性単純性尿路感染症では投薬開始 3~4 日後に, 複雑性尿路感染症では投薬開始 4~7 日後に行った。また同時に主治医による判定も行った。

細菌学的検討として, 起炎菌を同定し, PZFX および比較薬の MIC を日本化学療法学会標準法⁴⁾に従って測定した。

安全性に関しては, 自他覚的症候の所見と本薬投与前後の血液, 生化学的所見から検討した。

Ⅲ. 結 果

1. 基礎的検討 (抗菌力)

Table 1 に結果を示した。

1) MSSA

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 0.25, 2.0 μ g/ml であり, TFLX より劣るが, OFLX および CPFX より優れた抗菌力を示した。

2) MRSA

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 32, >128 μ g/ml であり, 対照薬よりやや優れた抗菌力を示した。

3) *S. epidermidis*

各対照薬の MIC は幅広い分布を示した。PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 4.0, 128 μ g/ml であり, CPFX より

り劣るが, OFLX と同程度の抗菌力を示した。

4) *E. faecalis*

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 2.0, 64 μ g/ml であり, CPFX より劣るが, OFLX と同程度の抗菌力を示した。

5) *E. faecium*

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 2.0, 128 μ g/ml であり, その抗菌力は OFLX および CPFX よりやや劣っていた。

6) *E. coli*

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 0.032, 0.063 μ g/ml であり, TFLX および CPFX より劣るが, OFLX より優れた抗菌力を示した。

7) *K. pneumoniae*

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 0.032, 0.125 μ g/ml であり, TFLX および CPFX と同程度で, OFLX より優れた抗菌力を示した。

8) *P. mirabilis*

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 0.032, 0.063 μ g/ml であり, CPFX と同程度で, TFLX および OFLX より優れた抗菌力を示した。

9) Indole-positive *Proteus* spp.

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ <0.032, 0.125 μ g/ml であり, CPFX よりやや劣るものの, TFLX および OFLX より優れた抗菌力を示した。

10) *Enterobacter* spp.

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 0.063, 2.0 μ g/ml であり, TFLX および CPFX より劣るが, OFLX と同程度の

Table 1-1. Susceptibility of clinical isolates to pazufloxacin and other quinolones

Isolates	No. of strains	Drugs	MIC (μ g/ml)														MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)	
			<0.032	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64	128			>128
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	35	pazufloxacin				1	17	9	4	1		1	1					0.25	2.0
		ofloxacin				1	13	15	2		1		2			1		0.5	4.0
		tosufloxacin	8	18	3	2		1	1								2	0.032	0.5
		ciprofloxacin				3	13	10	5			1	1	1			1	0.5	8.0
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	32	pazufloxacin				4	2	1	2	1	2	2	2	2	1	4	11	32	>128
		ofloxacin				4	3	1	2	1	2		1	2		11	7	64	128
		tosufloxacin		4	1	2	2	1			3						19	>128	>128
		ciprofloxacin				4	2	4					1	2			19	>128	>128
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	50	pazufloxacin				1	13	4	1	2	5	16	1	1		3	3	4.0	128
		ofloxacin				3	11	5	1	4	9	6	5			2	2	4.0	64
		tosufloxacin	2	9	8		4	1	5	5		4					12	1.0	>128
		ciprofloxacin	9			7	2	2	2	4	4	4	1	4	7		4	2.0	64
<i>Enterococcus faecalis</i>	50	pazufloxacin									28	6			5	8	1	2.0	64
		ofloxacin									16	16	1		14	1	2	2.0	32
		tosufloxacin				4	20	8	1					1			16	0.5	>128
		ciprofloxacin					1	20	11	1			1	6	7	3		1.0	32
<i>Enterococcus faecium</i>	50	pazufloxacin				1	1	2	23	9		1	4	3	1	5	2.0	128	
		ofloxacin				1	4	9	19	5		1	6	3	1	1	2.0	32	
		tosufloxacin			2	4	10	8	12	2		2				10	1.0	>128	
		ciprofloxacin					7	29		1	2	1	1	7	2		0.5	32	

抗菌力を示した。

11) *S. marcescens*

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 0.5, 8.0 μg/ml であり, TFLX および CPFY と同程度で, OFLX より優れた抗菌力を示した。

12) *P. aeruginosa*

PZFX の MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 1.0, >128 μg/ml で

あり, TFLX および CPFY より劣るものの, OFLX と同等の抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

1) 有効性

(1) 急性単純性尿路感染症

各症例の詳細を Table 2 に示した。急性単純性腎盂腎炎 1 例において, 平熱化, 膿尿の正常化ならびに細菌尿

Table 1-2. Susceptibility of clinical isolates to pazufloxacin and other quinolones

Isolates	No. of strains	Drugs	MIC (μg/ml)													MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)		
			<0.032	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64			128	>128
<i>Escherichia coli</i>	50	pazufloxacin	12	29	5		1	3										0.032	0.063
		ofloxacin	2	22	19	3	1	1	1	1								0.063	0.125
		tosufloxacin	42	4	3	1												<0.032	0.032
		ciprofloxacin	43	3		2	1	1										<0.032	0.032
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	pazufloxacin	3	23	15	4		1	2		2							0.032	0.125
		ofloxacin		4	24	14	2	2	1	2		1						0.063	0.5
		tosufloxacin	18	24	3	1		3			1							0.032	0.063
		ciprofloxacin	17	24	3		3	1	1		1							0.032	0.25
<i>Proteus mirabilis</i>	50	pazufloxacin	5	35	7	2					1							0.032	0.063
		ofloxacin	1	6	24	15	3				1							0.063	0.125
		tosufloxacin	2	2	16	26	3	1										0.125	0.125
		ciprofloxacin	29	15	5			1										<0.032	0.063
Indole-positive <i>Proteus</i> spp.	50	pazufloxacin	44			1		2	1	1	1							<0.032	0.125
		ofloxacin	3	19	15	5	3		2		2			1				0.063	0.25
		tosufloxacin	9	11	14	8	4	1	1			2						0.063	0.25
		ciprofloxacin	43	2			1	2				1				1		<0.032	0.032
<i>Enterobacter</i> spp.	50	pazufloxacin	1	12	17	7	2	4	1	1	3		1		1			0.063	2.0
		ofloxacin		4	18	10	5	3	3	4	1	1				1		0.125	2.0
		tosufloxacin	21	9	5	2	10	1		1							1	0.032	0.25
		ciprofloxacin	21	8	4	6	4	1	4		1					1		0.032	1.0
<i>Serratia marcescens</i>	50	pazufloxacin	5	9	3	1	5	8	6	5	1	3	2	1		1		0.5	8.0
		ofloxacin		1	3	14	3	3	7	6	3	3	4	2	1			1.0	16
		tosufloxacin	2	4	12	3	9	3	4	3	2	5						0.25	8.0
		ciprofloxacin	7	10	1	4	5	4	5	5	1	4	2	2				0.25	8.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	pazufloxacin	1		1	1	2	19	5	2	1	3	1	4	1	2	7	1.0	>128
		ofloxacin		1	1		1	9	15	4	1	2		2	5	2	7	1.0	>128
		tosufloxacin		2	2	12	10	5	1	2	1						15	0.25	>128
		ciprofloxacin	3		4	17	5	3	1		1	2	1	10	2		1	0.25	32

Table 2. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with pazufloxacin

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms* (fever)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
			dose (mg × day)	duration (days)			Species	Count	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	UTI	Dr.		
1	62 M	AUP	100 × 3	14	(#)	(+)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	0					
					(-)	(-)	(-)	0					
2	62 F	AUC	200 × 3	4	/	(#)	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	3.13	/	excellent	(-)	(-)
					/	(-)	(-)	0					
					/	(-)	<i>E. faecalis</i>	10 ³	3.13				

* before 3 days treatment, ** 3 days treatment recurrence follow up
 UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 Dr.: doctor's evaluation
 AUP: acute uncomplicated pyelonephritis AUC: acute uncomplicated cystitis

の陰性化が認められ、UTI 薬効評価基準での総合臨床効果および主治医判定はいずれも著効であった。女子急性単純性膀胱炎 1 例において、排尿痛の消失、膿尿の正常化ならびに細菌尿の陰性化が認められ、主治医判定は著効であった。しかし効果判定が投与開始 4 日後のため UTI 薬効評価基準には不適合であった。

(2) 複雑性尿路感染症

各症例の詳細を Table 3 に示した。慢性複雑性腎盂腎炎 2 例と慢性複雑性膀胱炎 14 例の計 16 例のうち、投与前菌陰性であった 2 例を除く 14 例が UTI 薬効評価基準適合例であった。

総合臨床効果を Table 4 に示した。膿尿は正常化 11 例、不変 3 例、また細菌尿は陰性化 10 例、不変 2 例、菌交代 2 例であり、総合臨床効果は、著効 9 例、有効 2 例、無効 3 例であった。主治医判定では著効 8 例、有効 5 例、無効 1 例であった。また疾患群別の総合臨床効果を Table 5 に示した。14 例すべてカテーテル非留置の症例であり、単独菌感染群において有効以上は 90% (9/10) であったが、複数菌感染において有効以上は 4 例中 2 例

であった。

細菌学的効果を Table 6 に示した。投薬前尿中分離菌は *E. coli* 10 株、*E. faecalis* 2 株、*S. epidermidis*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus avium*, *Corynebacterium* sp., *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter calcoaceticus* および *Fravobacterium* sp. 各 1 株の計 21 株であった。このうち、*E. faecalis* 2 株と *E. avium* 1 株を除く 85.7% (18 株) は、投与後陰性化した。投与後出現菌は *S. epidermidis*, CNS および γ -*Streptococcus* 各 1 株の計 3 株であった。菌の存続もしくは交代菌の出現により、投与後に菌が陰性化しなかった症例は 28.6% (4/14) 例であった。分離菌の MIC を Table 7 に示した。MIC0.39 μ g/ml 以下の菌株は 14 株すべて消失したのに対し、MIC3.13 μ g/ml 以上の菌株は 7 株中 3 株存続した。

2) 安全性

本薬を投与した 18 例中 1 例において、PZFX 200mg 1 日 3 回 5 日間投与後に白血球の 4500/mm³ から 2500/mm³ への減少が認められた。また、自他覚的症狀

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with pazufloxacin

Case no.	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Symptoms* (fever)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks	
		Underlying condition		dose (mg x /day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	UTI	Dr.			
1	54 M	CCP	G-3	200 x 3	7	(#)	(#)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	(-)	(-)	
		operated bladder tumor (TUR-BT)				(-)	(-)	(-)	0	/					no recurrence
						(-)	(-)	/	/						
2	60 F	CCC	G-4	200 x 3	5	/	(#)	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	(-)	(-)	
		neurogenic bladder				/	(-)	(-)	0	recurred					recurred
						/	(+)	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷						
3	46 F	CCC	G-4	100 x 2	5	/	(#)	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.025	excellent	excellent	(-)	(-)	
		bladder neck folliculosis				/	(-)	(-)	0	/					no recurrence
						/	/	/	/						
4	58 F	CCC	G-4	200 x 2	7	/	(+)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	(-)	(-)	
		neurogenic bladder				/	(-)	(-)	0	/					no recurrence
						/	/	/	/						
5	56 M	CCC	G-4	100 x 2	7	/	(#)	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁶	6.25	excellent	excellent	(-)	(-)	
		urethral stricture				/	(-)	(-)	0	/					no recurrence
						/	/	/	/						
6	77 F	CCC	G-4	100 x 2	5	/	(+)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	excellent	good	(-)	(-)	
		neurogenic bladder				/	(-)	(-)	0	/					no recurrence
						/	/	/	/						

* before 5~7 days treatment
** 5~7 days treatment recurrence follow up

UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: doctor's evaluation
CCP: chronic complicated pyelonephritis
CCC: chronic complicated cystitis
TUR-BT: transurethral resection of bladder tumor

Table 3-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with pazufloxacin

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms* (fever)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks	
				dose (mg × /day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	UTI	Dr.			
7	42 F	CCC	G-4	200 × 3	5	/	(#)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	(-)	(-)	
		neurogenic bladder				/	(-)	(-)	0						
		/				/	/	/	/						
8	64 F	CCC	G-4	100 × 2	4	/	(++)	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤ 0.025	good	excellent	(-)	(-)	
		bladder neck folliculosis				/	(-)	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	6.25					
		/				/	/	/	/	no recurrence					
9	78 F	CCC	G-4	200 × 3	7	/	(#)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	good	good	(-)	(-)	
		operated bladder tumor (TUR-BT)				/	(++)	(-)	0						
		/				(-)	/	/	/	no recurrence					
10	46 F	CCC	G-4	200 × 3	5	/	(+)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	poor	good	(-)	(-)	
		neurogenic bladder				/	(+)	<i>γ-Streptococcus</i>	10 ³	100					
		/				/	/	/	/	/					
11	67 F	CCP	G-6	200 × 3	7	(++)	(+)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	(-)	(-)	
		neurogenic bladder				(-)	(-)	<i>K. oxytoca</i>		0.05					
		operated renal tuberculosis				(-)	(-)	<i>Flavobacterium</i> sp.		0.10					
		operated vesical tuberculosis				(-)	(-)	<i>Pseudomonas</i> sp.		10 ³					0.78
12	78 F	CCC	G-6	100 × 2	5	/	(+)	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	≤ 0.025	excellent	good	(-)	(-)	
		neurogenic bladder				/	(-)	<i>Corynebacterium</i> sp.		3.13					
		/				/	/	/		/					/
13	68 M	CCC	G-6	200 × 3	5	/	(#)	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	3.13	poor	good	(-)	(-)	
		operated urethral stricture (ureterotomy)				/	(-)	<i>E. coli</i>		≤ 0.025					
		/				/	/	/		/					/
14	76 F	CCC	G-6	200 × 3	5	/	(#)	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	3.13	poor	poor	(-)	(-)	
		bladder tumor				/	(#)	<i>E. avium</i>		6.25					
		/				/	/	/		/					/
15	64 M	CCC	/	200 × 3	5	/	(#)	(-)	0		/	good	(-)	(-)	
		benign prostatic hypertrophy				/	(-)	(-)							0
		/				(-)	/	/							/
16	66 M	CCC	/	200 × 3	5	/	(++)	(-)	0		/	good	(-)	WBC↓ (4500 → 2500)	
		benign prostatic hypertrophy				/	(-)	(-)							0
		operated r-renal tumor (nephrectomy)				/	/	/							/

* before 5 ~ 7 days treatment
 ** 5 ~ 7 days treatment recurrence
 follow up

UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 Dr.: doctor's evaluation
 CCP: chronic complicated pyelonephritis
 CCC: chronic complicated cystitis
 TUR-BT: transurethral resection of bladder tumor
 CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 4. Overall clinical efficacy of pazufloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		9		1	10 (71.4%)
Decreased					
Replaced		1		1	2 (14.3%)
Unchanged		1		1	2 (14.3%)
Effecacy on pyuria		11 (78.6%)		3 (21.4%)	Case total 14
Excellent		9 (64.3%)		Overall effectiveness rate 11/14 (78.6%)	
Good		2 (14.3%)			
Poor (including failure)		3 (21.4%)			

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

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	1 (7.1%)	1			1/1
	group 4 (lower UTI)	9 (64.3%)	6	2	1	8/9
	sub total	10 (71.4%)	7	2	1	9/10 (90.0%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	4 (28.6%)	2		2	2/4
	sub total	4 (28.6%)	2		2	2/4
Total		14 (100%)	9	2	3	11/14 (78.6%)

Table 6. Bacteriological response to pazufloxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	Strains appearing after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1		1
CNS	1	1		1
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
γ - <i>Streptococcus</i>				1
<i>E. faecalis</i>	2		2	
<i>E. avium</i>	1		1	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		
<i>E. coli</i>	10	10		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>P. vulgaris</i>	1	1		
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1		
Total	21	18 (85.7%)	3 (14.3%)	3
			14.3% (2/14 cases)	21.4% (3/14 cases)

Percentage of persistently infected cases after treatment

4/14 (28.6%)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to pazufloxacin treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml										Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5			
<i>S. epidermidis</i>					1/1								1/1
CNS										1/1			1/1
<i>S. agalactiae</i>									1/1				1/1
<i>E. faecalis</i>								0/2					0/2
<i>E. avium</i>									0/1				0/1
<i>Corynebacterium</i> sp.								1/1					1/1
<i>E. coli</i>	6/6	2/2	1/1					1/1					10/10
<i>K. oxytoca</i>		1/1											1/1
<i>P. vulgaris</i>	1/1												1/1
<i>A. calcoaceticus</i>					1/1								1/1
<i>Flavobacterium</i> sp.			1/1										1/1
Total	7/7	3/3	2/2		2/2			2/4	1/2	1/1			18/21 (85.7%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated
CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

は18例全例において認められなかった。

IV. 考 察

PZFXはピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン環の10位に1-アミノシクロプロピル基を有する新規の経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である¹⁾。他のニューキノロン薬と比して、高い血中濃度が得られ、炎症巣移行性も良好であるが、その大部分は速やかに尿中に排泄されるため、高い尿中濃度が得られる。また、選択毒性に優れ、中枢神経系ならびに循環器系に対する作用が弱いという特長を有する。これらの点からPZFXは臨床上優れた有用性を示すものと期待されたため、基礎的・臨床的検討を行い、以下に考察した。

1. 基礎的検討

教室保存の尿路感染症分離株を用いて、PZFXと他のニューキノロン薬の抗菌力をMIC₅₀およびMIC₉₀により比較した。グラム陽性球菌に対してPZFXはTFLX, CPFXに比してやや劣るものの、OFLXと同等の抗菌力を示した。また、グラム陰性桿菌に対してPZFXはTFLX, CPFXとほぼ同等で、OFLXより優れた抗菌力を示した。以上より、PZFXはグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌の双方に幅広い抗菌スペクトルを有し、OFLXと同等以上の強い抗菌力を有することが示唆された。

今回得られた成績のうち、グラム陽性球菌および*P. aeruginosa*に対するMIC₉₀は他の施設で得られた値と比して高い値であったが、その他のMIC₅₀およびMIC₉₀は他の施設で得られた値とほぼ一致した^{1,5,6)}。

2. 臨床的検討

急性単純性腎盂腎炎、女子急性単純性膀胱炎各1例と検討症例数は少なかったものの、UTI薬効評価基準による

評価で著効1例、除外1例、主治医判定ではいずれも著効であり、良好な成績であった。また、複雑性尿路感染症においてもUTI薬効評価基準による評価で、総合有効率78.6%(11/14)、著効率64.3%(9/14)と満足すべき成績であった。今回、無効と判定した3例のうち2例は腸球菌による複数菌感染例であった。腸球菌は複数菌感染の1菌種として分離されることが多いとされていることから⁷⁾、今後腸球菌に対する本薬の効果についてさらなる検討が必要と思われた。

臨床検査値異常として、18例中1例に軽度の白血球減少が認められたが、重篤な変動ではなく、臨床上特に問題はないと考えられた。また、自覚的症状は全例において認めなかった。

以上より、本薬はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌を起炎菌とする尿路感染症に対して有用性の高い抗菌薬であることが推察された。

文 献

- 1) 熊澤浄一, 小林宏行: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. T-3761, 福岡, 1994
- 2) 藤井元宏, 榎知果夫, 中野忠実, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC2000 システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度(MIC)測定値の比較検討. *Chemotherapy* 29: 1424, 1981
- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 4) 日本化学療法学会: 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) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro*

- activity of T-3761, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 36: 2293~2303, 1992
- 6) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 37: 384~392, 1993
- 7) 金 昌弘, 亀井 修, 若月 晶: 尿路感染症における腸球菌の臨床的検討。西日泌尿 50: 487~490, 1988

Basic and clinical studies of pazufloxacin in urinary tract infections

Nobukazu Suzuki, Takaoki Hirose and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, School of Medicine, Sapporo Medical University

Minami 1-Jo, Nishi 16, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Masao Kadono

Department of Urology, Saiseikai Otaru Hokusei Hospital

Microbiological and clinical studies of a new quinolone antimicrobial for oral use, pazufloxacin (PZFX), were performed.

1) Microbiological study; The minimum inhibitory concentrations (MICs) of PZFX were determined against 5 species of gram-positive cocci and 7 species of gram-negative rods which had been isolated from urinary tract infections and stored in our department. The MICs of PZFX were compared with those of ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX) and ciprofloxacin (CPF). The antimicrobial activity of PZFX was about the same as that of OFLX against gram-positive cocci and *Pseudomonas aeruginosa*, which was superior to that of OFLX against gram-negative rods except *P. aeruginosa*.

2) Clinical study; PZFX was administrated to the following patients, and its clinical efficacy and side effects were investigated: 1 patient with acute uncomplicated pyelonephritis at a dose of 100 mg 3 times a day for 14 days, 1 with acute uncomplicated cystitis (a female) at a dose of 200 mg 3 times a day for 4 days, and 16 with complicated urinary tract infections at a dose of 100~200 mg, 2~3 times a day for 4~7 days. The efficacy was excellent in acute uncomplicated pyelonephritis and acute uncomplicated cystitis. Efficacy, as evaluated by the criteria of the Japanese UTI Committee in 14 of 16 patients with complicated urinary tract infections, was excellent in 9 and good in 2 patients. The overall effectiveness rate was 78.6%, showing the rating of 'excellent' in 64.3%. 18 of 21 strains of urinary isolates were eradicated, an eradication rate of 85.7%.

Leucocyte counts were decreased in 1 of a total of 18 patients. No subjective or objective side effects were observed.