

尿路・性器感染症に対する pazufloxacin の基礎的・臨床的検討

後藤博一・小野寺昭一・清田 浩・鈴木博雄・川原 元・遠藤勝久・
五十嵐 宏・細部高英・斑目 旬・大石幸彦
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室*

齋藤賢一・三谷比呂志

国立大蔵病院泌尿器科

尿路感染症に対する pazufloxacin(PZFX)の有用性を明らかにする目的で、基礎的にはPZFXの抗菌力に及ぼす尿のpH、二価陽イオンの影響とPZFXの白血球殺菌能に対する影響について検討し、臨床的には尿路・性器感染症に対するPZFXの有効性と安全性について検討した。

1. PZFXの尿中抗菌力と尿のpH、二価陽イオンの影響

PZFXの試験管内抗菌力を尿を培地として測定し、尿の性状(pH、マグネシウム濃度、カルシウム濃度)の違いによる影響について検討した。被験菌株は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 と *Pseudomonas aeruginosa* 18S の2株である。その結果、*E. coli*に対するPZFXの尿中抗菌力に及ぼす尿のpH、二価陽イオンの影響はあまりみられなかった。*P. aeruginosa*については、尿のpHが低いほどPZFXの尿中抗菌力が低下した。

2. 白血球殺菌能に及ぼすPZFXの影響

健康人1名の末梢血から分離した好中球および単球を、PZFX存在下と非存在下にて phorbol myristate acetate あるいはオプソニン化ザイモザンで刺激し、白血球殺菌能の指標であるスーパーオキシド産生能をケミルミネッセンス法により測定した。その結果、好中球の殺菌能はPZFX存在下で濃度依存的に増強される傾向を認めた。

3. 尿路性器感染症に対するPZFXの臨床的検討

急性単純性膀胱炎1例、急性単純性腎盂腎炎1例、急性前立腺炎2例、複雑性尿路感染症14例の計18例にPZFXを投与し、その有効性と安全性について検討した。UTI薬効評価基準を満たした急性単純性膀胱炎の1例と急性前立腺炎の1例は著効、急性単純性腎盂腎炎の1例は有効であった。複雑性尿路感染症の13例に対する本剤の臨床効果は、著効4例、有効7例、無効2例で、総合有効率は84.6%であった。細菌学的には、複雑性尿路感染症から分離された9菌種23株のうち19株が除菌され、除菌率は82.6%であった。本剤投与による自覚的副作用は、1例に軽度の眩暈が認められた。臨床検査値の異常は全例認められなかった。

以上より、本剤は優れた生体内効果が期待され、尿路性器感染症の治療薬として有用であると考えられた。また、患者の尿のpHに注意しながら、本剤の有効性の予測を考慮すべきと考えられた。

Key words : PZFX, 尿中抗菌力, 白血球殺菌能, 尿路感染症

Pazufloxacin(PZFX)は、富山化学工業株式会社および株式会社ミドリ十字で共同開発された新しい経口用キノロン系抗菌薬である。本剤は、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有しており、殺菌的に作用する¹⁾。また、血中半減期が短いにもかかわらず高い血清中濃度が得られ、尿中には24時間以内に約80%が排泄される²⁾。さらに選択毒性に優れ、中枢神経系や循環器系に対する作用が弱いという特徴も有している³⁾。これらのことから、本剤は尿路感染症に対して優れた経口治療薬となることが

期待される。

一方、尿路感染症の際には尿自体が起炎菌にとり格好の培地となるため、抗菌化学療法の臨床効果を予測するには、尿を培地とした試験管内抗菌力を測定することが合理的であると考えられる。また、感染症においては宿主側の感染防御機構も働いており、これに対する薬剤の影響も考慮しなければならない。

そこで今回われわれは本剤の生体内効果を明らかにする目的で、尿を培地とした本剤の尿中抗菌力を尿の性状

(pH, マグネシウム濃度, カルシウム濃度)を変えて測定し, さらに本剤の白血球殺菌能に及ぼす影響についても基礎的検討を行なった。また, 尿路感染症に対する本剤の有用性を明らかにするため, 尿路感染症症例および性器感染症症例に本剤を投与し, その有効性と安全性について検討した。

I. 対象と方法

1. PZFX の抗菌力に及ぼす尿の pH, 二価陽イオンの影響

1) 被験菌株: 標準株である *Escherichia coli* NIHJ JC-2 と *Pseudomonas aeruginosa* 18S の 2 株を被験菌株とした。

2) 培地: 培地として用いた尿は, 健康成人男子の 24 時間尿を採取し, 0.45 μ m のミリポアフィルターで濾過滅菌したのち使用した。対照培地としては, Müeller-Hinton broth (栄研化学) を用いた。実験に使用した Müeller-Hinton broth と 24 時間尿の pH はそれぞれ 7.2 と 6.0, マグネシウム濃度は各々 4.0 μ g/ml と 100 μ g/ml, そしてカルシウム濃度は各々 4.0 μ g/ml と 50 μ g/ml であった。

培地である尿の組成の調整は, われわれがすでに報告した方法²⁾と同様に行なった。すなわち pH の異なる培地は, マグネシウム濃度, カルシウム濃度が各々 50 μ g/ml, 100 μ g/ml となるように MgCl₂ と CaCl₂ を加えた後, 0.1 N HCl あるいは 0.1 N NaOH を用い pH5.5, 7.0, 8.0 の 3 種を作製した。マグネシウム濃度の異なる培地は, 同様の試薬を用い, カルシウム濃度と pH がそれぞれ 50 μ g/ml, 7.0 となるように調整し, マグネシウム濃度が 50 μ g/ml, 100 μ g/ml, および 500 μ g/ml の 3 種を設定した。カルシウム濃度の異なる培地も同様に, マグネシウム濃度と pH をそれぞれ 100 μ g/ml, 7.0 とし, カルシウム濃度が 10 μ g/ml, 50 μ g/ml および 100 μ g/ml の 3 種を作製した。

3) 対照薬剤: 本剤の対照薬剤として, 同じキノロン系薬剤である norfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin の 4 剤を用いた。

4) 抗菌力の測定: 各菌株は L-broth 中にて 37 $^{\circ}$ C, 一夜振盪培養後, その生菌数を決定し, 試験管内抗菌力測定系の接種が 1 \times 10⁶ cfu/ml となるように滅菌生理食塩水にて希釈し実験に供した。試験管内抗菌力の測定は, 日本化学療法学会の定めた標準法³⁾に準じた macrodilution procedure により行ない, 最小殺菌濃度 (MBC) をもって試験管内抗菌力とした。すなわち, 37 $^{\circ}$ C, 18 時間培養後, 各培養系の 0.1 ml を tripticaysoy agar plate (栄研化学) に播き, 37 $^{\circ}$ C で一夜培養したのち生菌数を決定し, 接種菌量の 99.9% 以上を殺菌する最小薬剤濃度を MBC とした。

以上これらの培地, 方法により, 以下のことに関し検討した。

(1) PZFX の *E. coli*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力に及ぼす尿の pH の影響

(2) PZFX の *E. coli*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力に及ぼすマグネシウムおよびカルシウムの影響

2. 白血球殺菌能に及ぼす PZFX の影響

健康成人 1 名より採取したヘパリン加静脈血 3.5 ml を 3.0 ml の Mono-Poly resolving Medium に重層し, 300G にて 30 分間遠心後, 得られた好中球層と単核球層 (単球とリンパ球) をパスツールピペットにて採取した。これらを Saline G 溶液にて 2 回洗浄後, trypan blue 溶液にて超生体染色し, 単球/リンパ球比を求めた。これらの操作から, 各血球成分中の好中球と単球の生細胞数を算出した。

Saline G 溶液 1 ml 中に 33 μ g の luminol と 1 \times 10⁶ 個の好中球あるいは単球を浮遊させた。これらを PZFX 1 μ g/ml 添加群, 10 μ g/ml 添加群, 100 μ g/ml 添加群, 非添加群の 4 群にわけた後, 100 μ g/ml の phorbol myristate acetate (PMA) あるいは 0.5 mg のオプソニン化サイモザンにより刺激し, 好中球と単球の殺菌能をスーパーオキシド産生能を指標としてケミルミネッセンス法により測定した。スーパーオキシド産生能の測定には, Multi-Biolumat LB 9505 (Biolumat 社) を使用した。

各実験は 5 回行ない, 各群間の比較は Scheffe F テスト⁴⁾を用いた。

3. 尿路・性器感染症に対する PZFX の有効性と安全性の検討

対象症例は, 1992 年 4 月より 1993 年 6 月までに東京慈恵会医科大学病院および関連施設の泌尿器科の外来を受診あるいは入院中に, 治験の参加に同意の得られた急性単純性膀胱炎症例 1 例, 急性単純性腎盂腎炎 1 例, 急性前立腺炎症例 2 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 3 例, 慢性複雑性膀胱炎 11 例の計 18 例である。性別は男性 14 例, 女性 4 例で, 年齢は 32~85 歳 (平均 68.0 歳) であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患の内訳は, 前立腺癌 4 例, 前立腺肥大症 3 例, 神経因性膀胱 3 例, 膀胱癌 1 例, 膀胱及び腎盂癌 1 例, 腎結石 1 例, 腎結石及び水腎症 1 例で, カテーテル留置症例は 1 例であった。本剤の投与方法は, 1 回 50mg~200mg を 1 日 2 回または 3 回, 3 から 14 日間内服させた。本剤の有効性に関しては, 本剤投与前後の自他覚症状, 膿尿, 細菌尿を検討し, UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁵⁾ に順じて 5 日目または 7 日目に, 著効, 有効, 無効の 3 段階に分け評価した。安全性については, 本剤投与後の自他覚的副作用発現の有無と臨床検査値の異常変動を調査した。また, 尿より分離された細菌に対する PZFX の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会の定めた標準法³⁾により測定した。

II. 結 果

1. PZFX の抗菌力に及ぼす尿の pH, 二価陽イオンの影響

1) PZFX の *E. coli* と *P. aeruginosa* に対する試験管内抗菌力に及ぼす尿の pH の影響：尿を培地とした場合、*E. coli* に対する他のキノロン薬の MBC は Müller-Hinton broth 中の MBC に比べ低くなり、さらに pH が高くなるほど低くなる傾向を認めた。しかし、PZFX の尿中における *E. coli* に対する MBC は、pH が 5.5 の場合に 1 管だけ高くなり pH7.0, pH8.0 では変動がなかった。*P. aeruginosa* に対する PZFX の MBC は、Müller-Hinton broth 中に比べて尿中では 3 管以上高くなることを認めた。その傾向は尿の pH が低いほど強く見られ、他のキノロン薬と同様の結果であった (Table 1)。

2) PZFX の *E. coli* および *P. aeruginosa* に対する抗菌力に及ぼす尿中マグネシウム濃度の影響：マグネシウム濃度が 50 μ g/ml, 100 μ g/ml, 500 μ g/ml の 3 種の尿中における PZFX の *E. coli* に対する MBC は、100 μ g/ml までの濃度では Müller-Hinton broth の MBC に比べ 1 管低くなったが、500 μ g/ml では逆に 1 管高くなった。これは、他のキノロン薬でも同様の傾向であった。*P. aeruginosa* に対しては、PZFX を含めた全ての薬剤で Müller-Hinton broth 中の MBC よりも高くなる傾向がみられ、

500 μ g/ml ではその傾向がさらに強くみられた (Table 2)。

3) PZFX の *E. coli* および *P. aeruginosa* に対する抗菌力に及ぼす尿中カルシウム濃度の影響：カルシウム濃度 10 μ g/ml, 50 μ g/ml, 100 μ g/ml の 3 種の尿中における PZFX の *E. coli* および *P. aeruginosa* に対する MBC は、Müller-Hinton broth 中の MBC に比べ高くなる傾向を認めたが、カルシウム濃度の違いによる影響は両者ともそれほどみられなかった。このような傾向は、*P. aeruginosa* においては他の薬剤も同様であったが、*E. coli* においては他の薬剤は逆に MBC が低くなる傾向であった (Table 3)。

2. 白血球殺菌能に及ぼす PZFX の影響

好中球のスーパーオキシド産生能は、PZFX 存在下では薬剤非存在下に比べ PMA 刺激とオプソニン化ザイモザン刺激いずれの場合でも、有意に増強された。さらに、PZFX の濃度が上昇するほど、スーパーオキシド産生能が増強される傾向が認められた (Fig. 1)。単球のスーパーオキシド産生能に及ぼす PZFX の影響は、1 μ g/ml 存在下では認められないが、10 μ g/ml 存在下では

Table 1. Influence of urine pH on MBCs of new quinolones against *Escherichia coli* NIHJ JC-2 and *Pseudomonas aeruginosa* 18S; MBCs in urine were compared with those in Müller-Hinton broth.

Strain	Agent	Müller-Hinton broth (pH7.2)	Urine pH		
			5.5	7.0	8.0
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	pazufloxacin	0.2	0.4	0.2	0.2
	norfloxacin	1.6	0.2	0.2	<0.05
	enoxacin	1.6	0.4	0.1	0.1
	ofloxacin	1.6	0.2	<0.05	<0.05
	ciprofloxacin	0.8	0.2	<0.05	<0.05
<i>P. aeruginosa</i> 18S	pazufloxacin	0.8	25	12.5	6.25
	norfloxacin	3.13	>100	12.5	12.5
	enoxacin	3.13	>100	25	12.5
	ofloxacin	3.13	>100	25	25
	ciprofloxacin	0.8	12.5	3.13	0.8

Table 2. Influence of magnesium concentration of urine on MBCs of new quinolones against *Escherichia coli* NIHJ JC-2 and *Pseudomonas aeruginosa* 18S; MBCs in urine were compared with those in Müller-Hinton broth.

Strain	Agent	Müller-Hinton broth (4.0 μ g/ml)	Mg concentration (μ g/ml)		
			50	100	500
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	pazufloxacin	0.2	0.1	0.1	0.4
	norfloxacin	1.6	0.2	1.6	6.25
	enoxacin	1.6	0.1	0.8	6.25
	ofloxacin	1.6	<0.05	0.2	0.8
	ciprofloxacin	0.8	<0.05	0.05	0.2
<i>P. aeruginosa</i> 18S	pazufloxacin	0.8	12.5	12.5	100
	norfloxacin	3.13	12.5	12.5	50
	enoxacin	3.13	12.5	12.5	50
	ofloxacin	3.13	12.5	12.5	100
	ciprofloxacin	0.8	1.6	1.6	6.25

有意に産生能を増強することが認められた。しかし、 $100\mu\text{g/ml}$ 存在下では逆に有意に産生能が低下することを認めた (Fig. 2)。

3. 尿路・性器感染症に対する PZFX の有効性と安全性の検討

対象となった 18 例のうち UTI 薬効評価基準を満たした症例は、細菌数不足の急性前立腺炎 1 例と、*Candida* sp. の分離された慢性複雑性膀胱炎 1 例を除く 16 例であった。これらのうち急性単純性膀胱炎 1 例と急性前立腺炎の 1 例は著効、急性単純性腎盂腎炎 1 例の成績は有効であった。

Table 4 に複雑性尿路感染症 14 例の臨床成績および

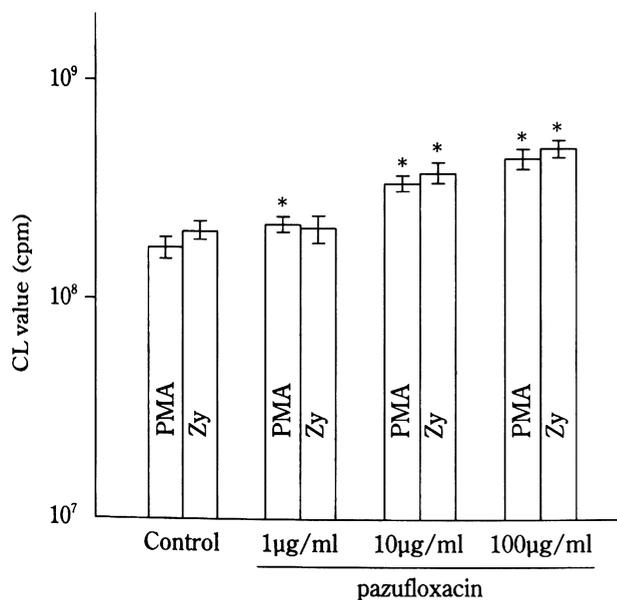
随伴症状の有無を示したが、UTI 薬効評価基準を満足した症例は前述の 1 例を除く 13 例であった。これら 13 例の総合臨床効果は Table 5 に示すごとく、著効 4 例 (30.8%)、有効 7 例 (53.8%)、無効 2 例 (15.4%) で、総合有効率は 84.6% であった。

病態群別にみた臨床効果では、第 1 群、第 3 群の各 1 例が有効、第 4 群の 3 例では著効 2 例、有効 1 例で、単独菌感染症の 5 例全てが有効以上の成績であった。一方、複数菌感染症 8 例はすべてカテーテル非留置例の第 6 群で、著効 2 例、有効 4 例、無効 2 例であった (Table 6)。

細菌学的には、UTI 薬効評価基準を満たした複雑性尿

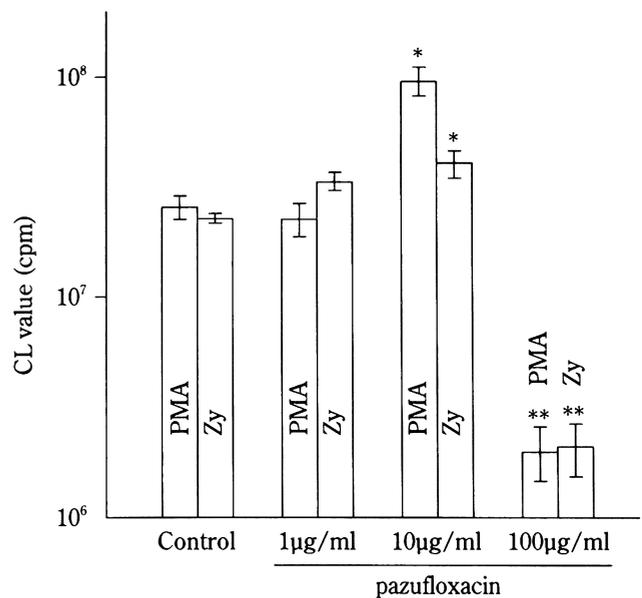
Table 3. Influence of calcium concentration of urine on MBCs of new quinolones against *Escherichia coli* NIHJ JC-2 and *Pseudomonas aeruginosa* 18S; MBCs in urine were compared with those in Müller-Hinton broth.

Strain	Agent	Müller-Hinton broth (4.0 $\mu\text{g/ml}$)	Ca concentration ($\mu\text{g/ml}$)		
			10	50	100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	pazufloxacin	0.2	3.13	6.25	3.13
	norfloxacin	1.6	0.8	0.2	0.2
	enoxacin	1.6	0.8	0.4	0.8
	ofloxacin	1.6	0.8	0.2	0.2
	ciprofloxacin	0.8	<0.05	<0.05	<0.05
<i>P. aeruginosa</i> 18S	pazufloxacin	0.8	12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	3.13	6.25	6.25	6.25
	enoxacin	3.13	6.25	12.5	6.25
	ofloxacin	3.13	6.25	12.5	12.5
	ciprofloxacin	0.8	0.8	1.6	3.13



Zy : opsonized zymosan PMA : phorbol myristate acetate
* : $p < 0.05$

Fig. 1. Superoxide anion generation of polymorphonuclear leukocytes (PMNs) in the presence or absence of pazufloxacin ($n=5$, mean \pm SD).



Zy : opsonized zymosan PMA : phorbol myristate acetate
* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

Fig. 2. Superoxide anion generation of monocytes in the presence or absence of pazufloxacin ($n=5$, mean \pm SD).

Table 4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with pazufloxacin

No.	Age sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
		underlying condition			dose (mg × /day)	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
1	73 M	CCP	—	G-3	100 × 3	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	moderate	excellent	—	
		renal stone					±	—	0	—				
2	80 F	CCC	—	G-4	100 × 3	5	##	<i>E. coli</i>	10 ¹⁰	≤0.025	excellent	excellent	—	
		neurogenic bladder					—	—	0	—				
3	81 M	CCC	—	G-6	100 × 3	7	++	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.1 3.13	moderate	excellent	—	
		BPH					++	—	0	—				
4	72 M	CCC	—	G-6	100 × 3	7	##	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	≤0.025 6.25	moderate	excellent	—	
		prostatic cancer					##	—	0	—				
5	32 M	CCP	—	G-6	200 × 3	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. putida</i>	10 ⁴	0.39 3.13 >100	excellent	excellent	—	
		renal stone (hydronephrosis)					—	—	0	—				
6	66 M	CCC	—	G-6	200 × 3	5	##	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	12.5 3.13	moderate	excellent	—	
		BPH					±	—	0	—				
7	85 M	CCC	—	G-6	200 × 3	5	##	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100 >100	poor	poor	—	
		BPH					++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	>100 >100				
8	63 M	CCC	—	G-4	200 × 3	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	0.78	excellent	excellent	—	
		neurogenic bladder					—	—	0	—				
9	79 M	CCC	—	G-6	100 × 3	5	+	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	3.13 >100	excellent	excellent	—	
		prostatic cancer					—	—	0	—				
10	67 F	CCP	+	(nephro- stomy)	G-1	100 × 3	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	6.25	moderate	good	—
		bladder cancer (pyelic cancer)						—	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	NT			
									—	<i>A. xylosoxydans</i>	10 ⁶			
11	72 M	CCC	—	G-6	100 × 2	7	++	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	10 ⁷	6.25 >100 >100	poor	fair	—	
		prostatic cancer					±	NFGNR <i>E. faecalis</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	10 ⁴	100 50 >100				
12	66 M	CCC	—	G-6	200 × 3	7	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷	>100 6.25	moderate	excellent	—	
		prostatic cancer					+	—	0	—				
13	75 F	CCC	—	G-4	100 × 3	5	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	>100	moderate	excellent	—	
		bladder cancer					++	—	0	—				
14	71 M	CCC	—	/	100 × 3	5	##	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁴	0.78 NT	/	unknown	—	
		neurogenic bladder					##	<i>Candida</i> sp.	10 ⁵	NT				

* before treatment
after treatment

**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: doctor's evaluation
CCP: chronic complicated pyelonephritis
CCC: chronic complicated cystitis
BPH: benign prostatic hyperplasia NT: not tested
NFGNR: glucose non-fermentative gram-negative rods

路感染症症例 13 例から、9 菌種 23 株が分離された。これらのうち、本剤投与により *Enterococcus faecalis* 2 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Alcaligenes* sp. 1 株の計 4 株を除いた 19 株が除菌され、除菌率は 82.6% であった (Table 7)。残存菌株に対する本剤の MIC は、いずれも 100 μ g/ml 以上であった (Table 4)。投与後出現菌は 3 株認められたが、特定の傾向はみられなかった。

安全性に関しては、眩暈が本剤投与開始後 3 日目より 1 例に認められた。程度は軽微であったが患者の希望により投与を中止したところ未処置にて消失した。また臨床検査値の異常は、全 18 例いずれにも認められなかった。

Ⅲ. 考 察

PZFX は新たに開発された経口用キノロン系抗菌薬で、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、細菌に対して殺菌的に作用する¹⁾。また、高い血清中濃度と尿中排泄率が得られ、良好な炎症巣移行性を有する²⁾ことから、尿路性器感染症の治療薬としての有用性が期待される。そこで今回われわれは、尿路性器感染症に対して本剤を投与し、その有効性と安全性について検討した。そ

の結果、UTI 薬効評価基準を満たした単純性尿路感染症および急性前立腺炎の 3 例は全て有効以上、また複雑性尿路感染症の 13 例も著効 4 例 (30.8%)、有効 7 例 (53.8%)、総合有効率 84.6% という成績であった。これは、キノロン系抗菌薬に対する耐性菌が増加しつつある現在の状況を考慮すると、非常に優れた成績であると考えられ、安全性の面からも尿路性器感染症に有用な薬剤

Table 7. Bacteriological response to pazufloxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted* (%)
<i>S. aureus</i>	2	2	
<i>S. epidermidis</i>	2	2	
<i>E. faecalis</i>	8	6	2
<i>E. coli</i>	3	3	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	3	3	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1
<i>P. putida</i>	1	1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1		1
Total	23	19 (82.6%)	4 (17.4%)

* regardless of bacterial count

Table 5. Overall clinical efficacy of pazufloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		4	2	4	10 (77.0%)
Decreased					
Replaced		1			1 (7.7%)
Unchanged			1	1	2 (15.4%)
Efficacy on pyuria		5 (38.5%)	3 (23.1%)	5 (38.5%)	patient total 13
	Excellent		4 (30.8%)		Overall efficacy rate 11/13 (84.6%)
	Moderate		7 (53.8%)		
	Poor (including failure)		2 (15.4%)		

Table 6. Overall clinical efficacy of pazufloxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (indwelling catheter)	1 (7.7%)		1		1/1
	2nd group (post- prostatectomy)					
	3rd group (upper UTI)	1 (7.7%)		1		1/1
	4th group (lower UTI)	3 (23.1%)	2	1		3/3
	sub total	5 (38.5%)	2	3		5/5
Polymicrobial infection	5th group (indwelling catheter)					
	6th group (no indwelling catheter)	8 (61.5%)	2	4	2	6/8
	sub total	8 (61.5%)	2	4	2	6/8
Total		13	4	7	2	11/13 (84.6%)

であると考えられた。

また、一般的に尿路感染症に対する抗菌化学療法は、尿中への排泄率が高く、試験管内抗菌力の優れた薬剤が選択される。したがって、臨床上的起炎菌に対する感受性は、尿中での抗菌力が反映され易いと考えられる。そこで今回われわれは、*E. coli* と *P. aeruginosa* に対する尿中での本剤の抗菌力を、尿の性状 (pH, マグネシウム濃度, カルシウム濃度) を種々の条件に設定して測定した。その結果、本剤の *E. coli* に対する尿中での抗菌力は、尿の pH やマグネシウム濃度の影響をそれほど受けなかった。カルシウム濃度に関しては、Müller-Hinton broth よりも濃度の高い尿中での抗菌力が低下する傾向を認めたが、濃度の変化による影響はあまりなかった。本剤の *P. aeruginosa* に対する尿中の抗菌力は、Müller-Hinton broth 中の抗菌力よりも低下することが認められた。さらに、pH については低くなるほど、マグネシウム濃度については高くなるほど抗菌力が低下する傾向がみられたが、カルシウム濃度の違いによる尿中抗菌力の変化は認めなかった。本剤は、他のキノロン系抗菌薬に比べると、尿の性状の違いによる影響を受け難いことが今回の検討で示されたが、尿路感染症に対しては可及的に尿の pH を高くし、かつマグネシウム濃度、カルシウム濃度を低くすることが本剤の有効性を高めることに繋がると考えられた。

一方、近年は immunocompromised host の増加に伴い、日和見感染症が臨床の場でしばしば問題となっている。泌尿器科領域でも、尿路の通過障害といった局所的要因の他に、白血球機能の低下といった全身的な要因が背景となり⁶⁾、耐性菌の蔓延とあいまって、尿路感染症は難治化、重症化する傾向がある。また、生体内に侵入した細菌に対しては、宿主の体液性因子、細胞性因子が動員され、細菌を殺菌しようとするのが知られている⁷⁾。最近では、抗菌薬がこれら感染防御因子のなかで白血球機能に影響を及ぼすことが明らかにされつつあり、両者の協

力作用が生体内での抗菌薬の効果を左右する因子の一つと考えられる。我々はキノロン系抗菌薬について白血球に及ぼす影響を検討してきたが、白血球の多数を占める好中球に対して低濃度ではその殺菌能を増強させるが、高濃度では逆に阻害すると報告してきた。しかし PZFX は、高濃度でも好中球に対して、その殺菌能を増強させることが認められ、したがって、PZFX は白血球殺菌能が低下しているような immunocompromised host の感染症に対しても有用であることが示唆された。

以上より、本剤は好中球の殺菌能を高めることにより優れた生体内効果が期待され、臨床的検討の成績からも尿路性器感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。さらに本剤の使用にあたっては、患者の尿の pH に注意しながら有効性の予測を行えば、より優れた効果が発揮できるものと期待される。

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) 遠藤勝久, 清田 浩, 小野寺昭一: 抗菌剤の尿中抗菌力測定の意義. 感染症学雑誌 66: 522~528, 1992
- 3) 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
- 4) Scheffe H: A method of judging all contrasts in analysis of variance. Biometrika 40: 87~104, 1953
- 5) 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
- 6) 町田豊平, 清田 浩: 感染防御機構と化学療法の協力. 日本細菌学雑誌 43: 971~980, 1988
- 7) 野本亀久雄: 体内防御機構の変動と感染症成立のかかわりあい. 日本細菌学雑誌 37: 479~495, 1982

Fundamental and clinical studies of pazufloxacin in urinary tract and genital infections

Hirokazu Goto, Shouichi Onodera, Hiroshi Kiyota, Hiroo Suzuki, Motoshi Kawahara,
Katsuhisa Endo, Hiroshi Igarashi, Takahide Hosobe, Jun Madarame and Yukihiko Oishi

Department of Urology, Jikei University, School of Medicine
3-25-8, Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Ken-ichi Saito and Hiroshi Mitani

Department of Urology, Okura National Hospital, Tokyo

We investigated the influence of urine components, such as pH, magnesium concentration and calcium concentration, on the antimicrobial activity of pazufloxacin (PZFX), and the influence of PZFX on the bactericidal activity of leukocytes. We also studied the clinical efficacy of PZFX for urinary tract and genital infections in order to clarify its usefulness in such infections.

1. Influence of urine pH and cations on antimicrobial activity of PZFX

We investigated the antimicrobial activity of PZFX in human urine and the influence of urine components (pH, magnesium concentration and calcium concentration) on the antimicrobial activity of PZFX. Two bacterial strains, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 and *Pseudomonas aeruginosa* 18S, were tested. The MBC of PZFX in urine was higher than in Müeller-Hinton broth against these two strains. However, no influence of urine components on the MBC of PZFX was seen in *E. coli*. On the other hand, the MBC of PZFX against *P. aeruginosa* was low when urine pH was high.

2. Influence of PZFX on bactericidal activity of leukocytes

Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and monocytes isolated from a healthy volunteer were stimulated by phorbol myristate acetate (PMA) or opsonised zymosan in the presence or absence of PZFX, and the superoxide anion generation of PMNs and monocytes was measured by the chemiluminescence method. The bactericidal activity of PMNs was enhanced by PZFX.

3. Clinical study of PZFX in urinary tract and genital infections

PZFX was administered to eighteen patients with urinary tract and genital infections. The clinical efficacy of PZFX was evaluated by determining symptoms, pyuria, bacteriuria and blood test results before and after the administration of PZFX. One patient with acute uncomplicated cystitis and two patients with acute prostatitis showed excellent response, and one patient with acute uncomplicated pyelonephritis showed moderate response. Thirteen patients with chronic complicated urinary tract infections were evaluated according to the criteria of the UTI Committee, and the overall efficacy rate was 84.6% (excellent: 30.8%, moderate: 53.8%, poor: 15.4%). 23 strains of 9 species were isolated from the patients with chronic complicated urinary tract infections, and 19 strains were eliminated. As to side effects, one case of slight dizziness was observed. No abnormal laboratory findings were caused by PZFX.

These results indicated that PZFX enhances the *in vivo* bactericidal effect of leukocytes and is a useful antimicrobial agent for urinary tract and genital infections. We should examine the clinical effect of PZFX on urinary tract infections, paying attention to the urine pH of the patients.