

尿路感染症における pazufloxacin の使用経験

松本哲朗・高橋康一・久保周太・熊澤浄一
九州大学医学部泌尿器科*

市木康久・真崎善二郎
佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

岩坪暎二・岡田英一郎・竹原俊幸・
玉田耕治
総合せき損センター泌尿器科

大藤哲郎・分田裕順・井出久満・
村岡敬介・長田幸夫
宮崎医科大学泌尿器科

平田 弘・宮崎徳義
広島赤十字原爆病院泌尿器科

横尾大輔・柳 宗賢・伊東博巳・
北城守文・種子田洋史・坂本公孝
福岡大学医学部泌尿器科

尾本徹男
九州厚生年金病院泌尿器科

佐藤伸一・中島信能
済生会八幡総合病院泌尿器科

伊東健治
九州労災病院泌尿器科

新しいニューキノロン系薬剤である pazufloxacin(PZFX) を急性単純性膀胱炎, 急性単純性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症の 41 例に投与し, このうち解析可能な 40 例について臨床効果および安全性を検討した。

急性単純性尿路感染症に対しては 1 回 50~200mg の 1 日 2~3 回で 3~4 日間投与し, 複雑性尿路感染症に対しては 1 回 100~200mg の 1 日 2~3 回で 3~10 日間投与した。

UTI 薬効評価基準 (第 3 版)¹⁾ による効果判定結果を以下に示す。

- 1) 急性単純性膀胱炎: 対象症例 6 例中 UTI 薬効評価基準合致例は 3 例で全例著効であった。
- 2) 急性単純性腎盂腎炎: 投与症例 1 例は UTI 薬効評価基準に合致し著効であった。
- 3) 複雑性尿路感染症: 投与症例 34 例のうち UTI 薬効評価基準合致例は 26 例で著効 8 例, 有効 12 例, 無効 6 例で総合有効率は 76.9% であった。細菌学的には 34 株の検出菌株中 31 株 (91.2%) の消失率であった。
- 4) 副作用は 1 例に軽度の軟便, 頻便, 頭痛が認められた。また, 臨床検査値の異常変動は 1 例に好酸球の増多が認められた。

Key words: PZFX, 複雑性尿路感染症, 急性単純性膀胱炎

Pazufloxacin(PZFX) は富山化学工業(株)で創製され, 同社と(株)ミドリ十字で開発されたニューキノロン系合成抗菌薬で, グラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し, その作用は殺菌的である²⁾。また, 本剤の 100~400 mg 経口投与により用量相関性のある良好な吸収を示し最高血中濃度は 0.94~4.51 μg/ml, 血中半減期は 2.0~2.5 時間, 投与後 24 時間までの尿中排泄率は 81.2~85.5% である³⁾。

このような特長を有する本剤を急性単純性膀胱炎およ

び急性単純性腎盂腎炎と複雑性尿路感染症に投与したので, その有効性, 安全性および有用性に対する結果を報告する。

1992 年 2 月から 1993 年 6 月までに, 急性単純性膀胱炎, 急性単純性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症と診断され, 治験参加の同意が得られた 41 例に投与し, 初診後来院しなかった急性単純性膀胱炎の 1 例を除く 40 例について, 臨床効果及び安全性を検討した。

研究機関は九州大学医学部, 佐賀医科大学, 宮崎医科大学泌尿器科および関連 6 施設である。基礎的検討とし

て、本剤投与前に分離された細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を PZFX, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX) および tosufloxacin (TFLX) について、日本化学療法学会標準法により測定した。本剤の投与方法は急性単純性尿路感染症に対しては1回50~200mgの1日2~3回で3~4日間投与、複雑性尿路感染症に対しては1回100~200mgの1日2~3回で3~10日間投与とした。

有効性の判定は、症状に対する効果、細菌尿に対する効果および膿尿に対する効果などを指標としたUTI薬効評価基準(第3版)に準拠し、急性単純性尿路感染症に対しては3日目、複雑性尿路感染症に対しては5日目~7日目に判定した。UTI薬効評価基準による判定とは別に主治医による効果判定も著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能で行った。1日投与量別の有効率および検出された細菌のMICと菌消失率についてはそれぞれ χ^2 検定を行い、危険率 $P < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。安全性に関しては自・他覚的副作用の有無と臨床検査値に及ぼす影響について検討した。自・他覚的副作用については初診以後来院しなかった1例を除く40例を、また、臨床検査値については投薬開始前3日以内及び最終投薬終了後3日以内に検査が実施された38例をそれぞれ解析対象とした。

これらの結果について以下に述べる。

1. MIC 分布

本剤(PZFX), OFLX, CPFX, NFLX および TFLX について投与前検出菌全体のMICを検討した。その結果、

CPFX とほぼ同程度のMIC分布を示した(Fig. 1)。

2. 患者背景

解析対象症例数は40例で、急性単純性膀胱炎5例、急性単純性腎盂腎炎1例、複雑性尿路感染症34例であった。

年齢は19~79歳に分布し、60歳代が最も多く、男性22例、女性18例であった。複雑性尿路感染症の尿路基礎疾患は神経因性膀胱が最も多かった(Table 1)。

3. 臨床効果

1) 急性単純性膀胱炎および急性単純性腎盂腎炎：UTI薬効評価基準に合致した症例は4例ですべて著効であった(Table 2)。

2) 複雑性尿路感染症：複雑性尿路感染症34例中、UTI薬効評価基準に合致した症例は26例で、著効8例、有効12例、無効6例で、総合臨床効果は76.9%であった。

膿尿に対する効果は正常化13例、改善2例、不変11例で膿尿正常化率は50%であり、細菌尿に対する効果は陰性化16例、菌交代7例、不変3例で細菌尿陰性化率は61.5%であった(Table 3)。

疾患病態群別ではカテーテル留置例3例を含む単数菌感染で13/19(68.4%)、複数菌感染で7/7の有効率であった(Table 4)。

また、本剤の1日投与量を300mgと600mgに分けて有効率を比較すると300mg群5/8、600mg群13/16(81.3%)であったが、2群間に有意差は認められなかった(Table 5)。

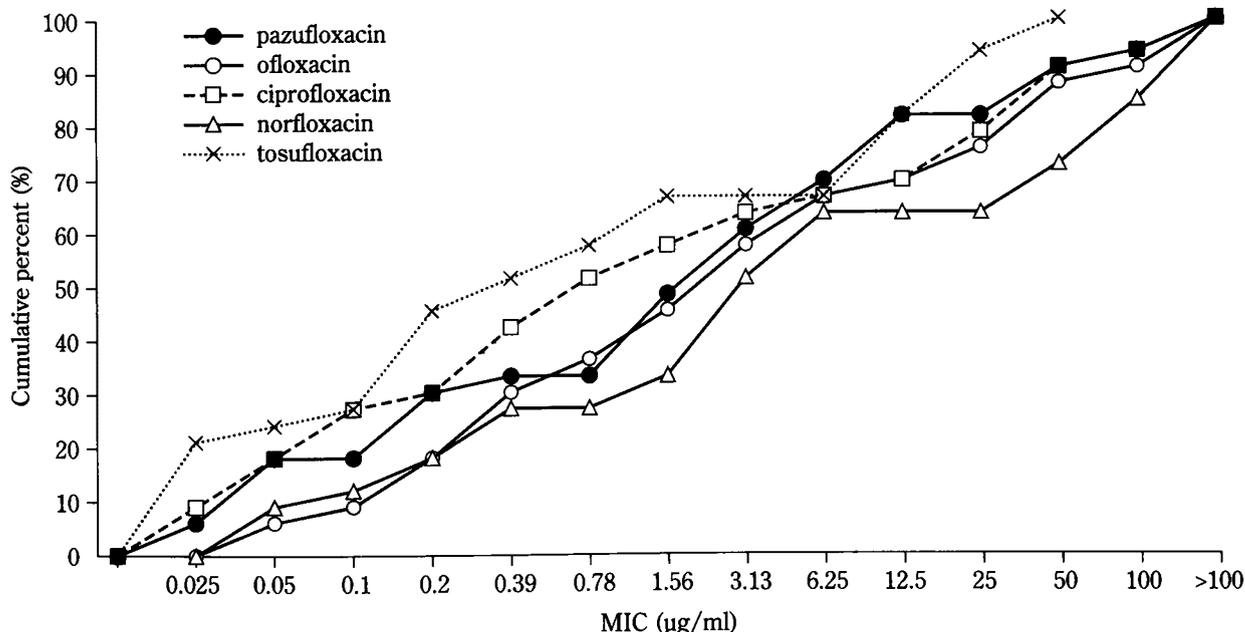


Fig. 1. Distribution of MIC in urinary isolates.

Table 1. Patients characteristics

Diagnosis		Complicated UTI	Uncomplicated UTI
Sex	male	22	0
	female	12	6
Age (yr)	~19	1	
	20~29	4	2
	30~39	2	
	40~49	4	
	50~59	3	1
	60~69	13	2
	70~79	7	1
UTI group	G-1	3	
	G-2		
	G-3	4	
	G-4	12	
	G-5		
	G-6	7	
Diagnosis		CCC 25 CCP 8 PPI 1	AUC 5 AUP 1
Underlying condition	BPH	5	
	NB	16	
	stone	4	
	tumor	2	
	other	7	
Pretreatment bacteriuria	<10 ⁴	5	
	10 ⁴	7	1
	10 ⁵	4	1
	10 ⁶	2	1
	≥10 ⁷	16	3
Pretreatment pyuria	-	1	
	±	1	
	+	10	1
	++	9	2
	#	13	3

UTI: urinary tract infection CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis

PPI: post-prostatectomy infection

AUC: acute uncomplicated cystitis AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

BPH: benign prostatic hypertrophy NB: neurogenic bladder

Table 2. Overall clinical efficacy of pazufloxacin in uncomplicated UTI

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	5								5
	decreased (replaced)									
	unchanged									
Efficacy on pain on urination	5									Case total 5
Efficacy on pyuria	5									
<input type="checkbox"/> Excellent		5			Overall effectiveness rate 5/5					
<input type="checkbox"/> Moderate		0								
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		0								

細菌学的には、34 株中 31 株が消失し、消失率は 91.2%であった (Table 6)。

投与後出現菌はグラム陽性菌 6 株、グラム陰性菌 9 株の計 15 株が 10 例から認められた (Table 7)。

Table 8 に検出された細菌の MIC と菌消失率の関係を示した。MIC が 6.25 μ g/ml 以下の 23 株すべてが消失しているのに対し、MIC が 12.5 μ g/ml の 10 株では 7 株 (70%) しか消失しておらず、この間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

3) 主治医判定：対象症例 40 例に対し、37 例において主治医による判定が行われた。

急性単純性膀胱炎では著効 4 例、有効 1 例であった。また、急性単純性腎盂腎炎 1 例は著効と判定された。複雑性尿路感染症 31 例では著効 11 例、有効 12 例、やや有効 5 例、無効 3 例で有効率は 74.2%であった (Table 9)。

4) 安全性：自・他覚的副作用としては 1 例に軽度の軟便、頻便、頭痛が認められたが無処置で継続投薬可能であった。

また、臨床検査値の異常変動は 1 例に好酸球の軽度の増多が認められた (2%, 160/mm³→6%, 516/mm³)。

PZFX はグラム陽性菌および *P. aeruginosa* を含むグラ

Table 3. Overall clinical efficacy of pazufloxacin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8	2	6	16 (61.5%)
Decreased				
Replaced	4		3	7 (26.9%)
Unchanged	1		2	3 (11.5%)
Efficacy on pyuria	13 (50.0%)	2 (7.7%)	11 (42.3%)	Patient total 26
Excellent	8 (30.8%)		Overall effectiveness rate 20/26 (76.9%)	
Moderate	12 (46.2%)			
Poor	6 (23.1%)			

Table 4. Overall clinical efficacy of pazufloxacin classified by the type of infection

Bacteriuria	Group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (indwelling catheter indwelt)	3		2	1	2/3
	2nd group (post prostatectomy)					
	3rd group (upper UTI)	4	1	2	1	3/4
	4th group (lower UTI)	12	3	5	4	8/12 (66.7)
	sub total	19	4	9	6	13/19 (68.4)
Polymicrobial infection	5th group (indwelling catheter)					
	6th group (noindwelling catheter)	7	4	3		7/7
	sub total	7	4	3		7/7
Total		26	8	12	6	20/26 (76.9)

Table 5. Clinical efficacy rate of pazufloxacin against complicated UTI classified by daily doses

Daily dose	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		excellent	moderate	poor	
300	8	2	3	3	5/8
600	16	4	9	3	13/16 (81.3)

ム陰性菌に対して、広範囲な抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的であるという特長を有する²⁾。また、経口投与後の吸収は良好で血中濃度は高い反面、半減期が短

く、主として尿中に速やかに排泄される³⁾。これらの特長から、泌尿器科領域感染症に対しては有用であろうと推測された。本治験の結果より本剤の複雑性尿路感染症に

Table 6. Bacteriological response to pazufloxacin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1	0
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1	0
CNS	2	2	0
γ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1	0
<i>E. faecalis</i>	7	6	1
<i>E. faecium</i>	1	1	0
<i>E. avium</i>	2	2	0
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	0
<i>E. coli</i>	3	3	0
<i>C. diversus</i>	2	2	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0	1
<i>E. cloacae</i>	1	1	0
<i>P. rettgeri</i>	3	3	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	3	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	0
Total	34	31 (91.2%)	3

* Persisted: regardless of bacterial count CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 7. Strains* appearing after pazufloxacin treatment in complicated UTI

Isolates	MIC	count	No. of strains
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	6.25 12.5	<10 ³ 10 ³	2
<i>E. faecalis</i>	50 100 100	10 ³ <10 ³ <10 ³	3
<i>Corynebacterium</i> sp.	12.5	10 ³	1
<i>P. aeruginosa</i>	>100 >100	10 ⁵ 10 ⁷	2
<i>Pseudomonas</i> sp.	100	10 ⁴	1
<i>A. calcoaceticus</i>	12.5	10 ⁴	1
<i>Alcaligenes</i> sp.	3.13 >100	10 ³ <10 ³	2
<i>F. meningosepticum</i>	12.5	10 ³	1
<i>Flavobacterium</i> sp.	>100	<10 ³	1
Non glucose fermentative gram negative rod	0.78	10 ³	1
Total			15

No. of patients in whom strains appeared/Total No. of patients evaluated: 10/26 (38.5%)

*: Regardless of bacterial count

対する総合有効率は、76.9%であり、我々が尿路感染症に対する効果を既に報告してきた最近のニューキノロン薬である sparfloxacin⁴⁾、fleroxacin⁵⁾ と比較しても同等以上の有効率であった。

細菌学的効果では単純性尿路感染症では *Escherichia coli* 5 株 (すべて MIC \leq 0.025 μ g/ml) と *Staphylococcus epidermidis* 1 株 (MIC 0.20 μ g/ml) の計 6 株がすべて消失し、*in vitro* の MIC の成績と一致した。複雑性尿路感染症の場合にも MIC の成績と臨床の成績とが比較的相関したが、無効 6 例中の分離菌 6 株の MIC は *Enterococcus fae-*

calis が 50, >100 μ g/ml, *Enterobacter aerogenes* 12.5 μ g/ml, *Providencia rettgeri* 0.05 μ g/ml, *P. aeruginosa* が 3.13, >100 μ g/ml で、耐性株もあったがそれ以外の MIC の比較的低い株も認められた。また、薬剤投与対象者が高齢者であることも多く、副作用についても充分留意する必要がある。自・他覚的副作用および臨床検査値異常変動が各 1 例に認められたが、いずれも軽度で特に処置を必要とはしなかった。

以上のことから、本剤は尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to pazufloxacin treatment in complicated UTI

Isolates	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10 ⁶ bacteria/ml										Not done	Total
	\leq 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. aureus</i>					1/1							1/1
<i>S. epidermidis</i>	1/1											1/1
<i>Staphylococcus</i> sp.	1/1											1/1
CNS	1/1					1/1						2/2
γ -haemolytic <i>streptococcus</i>			1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>			2/2	2/2	1/1			1/1		0/1		6/7
<i>E. faecium</i>				1/1								1/1
<i>E. avium</i>			1/1					1/1				2/2
<i>Corynebacterium</i> sp.						1/1						1/1
<i>E. coli</i>	3/3											3/3
<i>C. diversus</i>			1/1								1/1	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	2/2											2/2
<i>E. aerogenes</i>						0/1						0/1
<i>E. cloacae</i>					1/1							1/1
<i>P. rettgeri</i>	2/2								1/1			3/3
<i>P. aeruginosa</i>				1/1		1/1		1/1		0/1		3/4
<i>A. calcoaceticus</i>	1/1											1/1
Total	11/11 (100%)		5/5	4/4	3/3	3/4		3/3	1/1	0/2		31/34 (91.2%)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 9. Overall clinical efficacy of pazufloxacin by doctor's evaluation

Diagnosis		No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate
			excellent	good	fair	poor	
Acute uncomplicated UTI	cystitis	5	4	1			5/5
	pyelonephritis	1	1				1/1
Chronic complicated UTI	cystitis	25	9	9	5	2	18/25 (72.0%)
	pyelonephritis	6	2	3	0	1	5/6
Total		37	16	13	5	3	29/37 (78.4%)

UTI: urinary tract infection

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: 408~441, 1986
- 2) 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
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Tai M, Nakagawa S and Tsuda H: Pharmacokinetics and safety of T-3761 in healthy volunteers. 32nd ICAAC, Anaheim, California, Oct. 11 ~14, 1992
- 4) 松本哲朗, 他: 複雑性尿路感染症および細菌性前立腺炎に対する sparfloxacin(SPFX) の使用経験。Chemotherapy 39 (S-4): 531 ~537, 1991
- 5) 松本哲朗, 他: 泌尿器科感染症に対する Fleroxacin の臨床的検討。Chemotherapy 38 (S-2): 539~545, 1990

Clinical experience with pazufloxacin in urinary tract infection

Tetsuro Matsumoto, Koichi Takahashi, Shuta Kubo and Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Yasuhisa Ichigi and Zenjirou Masaki

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

Tetsuro Ohfuji, Hironobu Wakeda, Hisamitsu Ide, Keisuke Muraoka and Yukio Osada

Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College

Daisuke Yokoo, Soken Yanagi, Hiromi Ito, Morifumi Hojyo, Hiroshi Taneda
and Kimitaka Sakamoto

Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University

Shinichi Sato and Michitaka Nakashima

Department of Urology, Saiseikai Yahata General Hospital

Eiji Iwatsubo, Eiichiro Okada, Toshiyuki Takehara and Kohji Tamada

Department of Urology, Spinal Injuries Center

Hiroshi Hirata and Noriyoshi Miyazaki

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Genbaku Hospital

Tetsuo Omoto

Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital

Kenji Itoh

Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

The clinical effects and safety of pazufloxacin (PZFX), a new quinolone drug, were investigated in 40 patients with acute uncomplicated cystitis, acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection (UTI).

The drug was administered at a dose of 50~200 mg/day to the patients with acute uncomplicated UTI 2~3 times a day for 3~4 days. The drug was administered at a dose of 100~200 mg/day to the patients with complicated UTI 2~3 times a day for 3~10 days.

Clinical efficacy as rated by the Japanese UTI Drug Evaluation Criteria (3rd edition) was as follows:

- 1) Acute uncomplicated cystitis: The effects accorded with the criteria in 3 of 6 patients. The drug was markedly effective in all 3 patients.
- 2) Acute uncomplicated pyelonephritis: The effects accorded with the criteria in one patient. The drug was markedly effective.
- 3) Complicated UTI: The effects accorded with the criteria in 26 of 34 patients. The drug was markedly effective in 8, effective in 12 and ineffective in 6. The overall efficacy rate was 76.9%. Bacteriologically, 31 (91.2%) of 34 strains detected were eradicated.

4) One patient had slightly soft stool, frequent defecation, and headache as associated side effects. Eosinophilia was observed as an abnormal clinical laboratory test finding in one patient.