

## 尿路感染症に対する pazufloxacin の臨床的検討

山下拓郎・松岡 啓・野田進士

久留米大学医学部泌尿器科教室\*

新しく開発されたキノロン系経口抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) の慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性について検討を行い以下の結果を得た。

1) 対象症例7例において、主治医判定では著効3例、有効1例、やや有効1例、無効2例であり、UTI薬効評価基準では著効2例、有効3例、無効2例で総合有効率は5/7であった。

2) 細菌学的には11株中7株(63.6%)が除菌された。

3) 副作用では自他覚的に異常を認めず、臨床検査値の異常変動としては1例に好酸球増多を認めた。

**Key words :** PZFX, キノロン, 尿路感染症

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社で創製され、株式会社ミドリ十字と共同開発された新しいキノロン系経口抗菌薬である。本剤は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力を示し<sup>1-3)</sup>、殺菌的に作用する<sup>3,4)</sup>。また、既存の同系薬剤に比べ半減期が短いが高い血中濃度が得られ、投与後12時間までに尿中に約80%が排泄されることから<sup>3,5)</sup>、尿路感染症に対して高い効果が期待される。今回、本剤の慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

平成5年6月に久留米大学医学部泌尿器科において加療を行い、本試験への参加の同意が得られた慢性複雑性尿路感染症7例を対象とした。性別は男性3例、女性4例、年齢は53~83歳、全例入院患者であった。本剤200mgを1日3回、食後に服薬し、5日間連続服用した後、臨床効果および安全性の判定について検討した。臨床効果の判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)に準じて行った。

対象7例の詳細をTable 1に示す。主治医判定では著効3例、有効1例、やや有効1例、無効2例で有効率は4/7

Table 1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with pazufloxacin

Case no.	Age Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Daily dose duartion (mg × times days)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
							species	count (cfu/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	53 M	CCC renal pelvic tumor	—	G-6	200 × 3 5	+ —	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	>100	moderate	excellent	Eos. ↑
							<i>S. marcescens</i>		50			
							<i>E. faecalis</i>	<10 <sup>3</sup>	>100			
2	64 M	CCC bladder tumor	—	G-6	200 × 3 5	+ —	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	>100	excellent	excellent	—
							<i>P. aeruginosa</i>		>100			
							—	0	—			
3	77 M	CCC ureteral tumor bladder tumor	—	G-4	200 × 3 5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	>100	poor	poor	—
							<i>E. faecalis</i>		>100			
							<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	>100			
4	65 F	CCC vesicovaginal fistula rectovaginal fistula	—	G-4	200 × 3 5	++ —	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.05	excellent	excellent	—
							—	0	—			
5	83 F	CCC bladder tumor	+ (urethra)	G-1	200 × 3 5	# #	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	0.10	moderate	fair	—
							—	0	—			
6	66 F	CCC hydronephrosis	—	G-6	200 × 3 5	# ++	<i>S. aureus</i> (MRSA)	10 <sup>6</sup>	25	poor	poor	—
							<i>S. marcescens</i>		50			
							<i>E. faecalis</i>		>100			
7	60 F	CCC neurogenic bladder renal tumor renal stone	+ (urethra)	G-5	200 × 3 5	+ —	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	moderate	good	—
							<i>S. marcescens</i>		0.10			
							<i>E. faecalis</i>	<10 <sup>3</sup>	3.13			

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

であった。UTI薬効評価基準では著効2例、有効3例、無効2例で総合有効率は5/7であった。総合臨床効果をTable 2に示す。膿尿に対する効果では正常化4例、不変3例、細菌尿に対する効果では菌消失3例、減少2例、不変2例であった。疾患病態群別効果(Table 3)における有効率は、第4群1/2、第6群2/3、またカテーテル留置群においても第1群1/1、第5群1/1の有効率を示した。単独菌感染症においては2/3、複数菌感染症では3/4の有効率であった。細菌学的効果(Table 4)では、投与前分離菌として *Staphylococcus aureus* (MRSA) 1株、*Enterococcus faecalis* 2株、*Escherichia coli* 1株、*Serratia marcescens* 5株、*P. aeruginosa* 2株の計11株が分離され、*E. faecalis* 2株、*S. marcescens* 1株、*P. aeruginosa* 1株を除く7株(63.6%)が除菌された。投与後出現菌では *E. faecalis* 2株が認められた。副作用では自覚的に異常を認めず、臨床検査値の異常変動としては1例(症例1)において好酸球が1%から8%(実数値528/mm<sup>3</sup>)へと軽度の増加が認められた。2週後の追跡調査では好酸球は1%と正常化しており本剤との関係があるかもしれないと思われた。

PZFXは新しく開発されたキノロン系経口抗菌薬で、グラム陽性菌および *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌力を示し<sup>1-3)</sup>、殺菌的に作用する<sup>3,4)</sup>とされている。また、既存の同系薬剤に比べ半減期が短いが高い血中濃度が得られ、投与後12時間までに尿中に80%が排泄されることから<sup>3,5)</sup>、尿路感染症に対して高い効果が期待される薬剤である。今回、我々は慢性複雑性尿路感染症を対象にして本剤の臨床的検討を行い、7例中5例が有効以上の成績であった。症例にはカ

Table 4. Bacteriological response to pazufloxacin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i> (MRSA)	1	1	0
<i>E. faecalis</i>	2	0	2
<i>E. coli</i>	1	1	0
<i>S. marcescens</i>	5	4	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1
Total	11	7 (63.6%)	4

\*Persisted: Regardless of bacterial count

Table 2. Overall clinical efficacy of pazufloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		2		1	3/7
Decreased		2			2/7
Replaced					
Unchanged				2	2/7
Efficacy on pyuria		4/7		3/7	patient total 7
	Excellent		2/7		overall efficacy rate 5/7
	Moderate		3/7		
	Poor (including Failure)		2/7		

Table 3. Overall clinical efficacy of pazufloxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1		1		1/1
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	2	1		1	1/2
	sub total	3	1	1	1	2/3
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1		1		1/1
	group 6 (no indwelling catheter)	3	1	1	1	2/3
	sub total	4	1	2	1	3/4
Total		7	2	3	2	5/7

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response in patients treated with pazufloxacin

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				Inoculum size $10^6$ cells/ml						Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$	
<i>S. aureus</i> (MRSA)							1/1				1/1
<i>E. faecalis</i>				0/1						0/1	0/2
<i>E. coli</i>	1/1										1/1
<i>S. marcescens</i>	2/2							1/2			4/5
<i>P. aeruginosa</i>										1/2	1/2
Total	3/3			0/1			1/1	1/2		2/4	7/11 (63.6%)

no. of strains eradicated/no. of strains isolated

テール留置例が2例含まれていたが、これらについても改善していること、また複数菌感染においても4例中3例が有効以上の効果を示していることより、本剤の臨床効果は高いと考えられる。細菌学的効果については、Table 4に示した様に菌消失率が全体で7/11 (63.6%)であった。各菌株のMICと消長をTable 5に示す。今回検出された11株のうち、7株のMICが $25\mu\text{g/ml}$ 以上であり、なかでも*E. faecalis* 1株、*S. marcescens* 1株、*P. aeruginosa* 2株についてはいずれもMIC  $100\mu\text{g/ml}$ 以上で、これらはofloxacinにおいても同様のMICを示し、キノロン耐性株であった。このように耐性株が多く分離されたことが今回の菌消失率および有効率に反映されているものと考えられた。副作用においては、特に認めず、臨床検査値においても軽度の好酸球増多が認められたのみで、安全性の高い薬剤であると考えられる。以上より、本剤は軽症から中等症の慢性複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

#### 文 献

1) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro*

activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Anti-microb Agents Chemother* 36: 2293 ~ 2303, 1992

2) 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

3) 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

4) Nishino T, Ikeda Y, Hironari H, Imanishi R and Otsuki M: *In Vitro* and *In Vivo* Antibacterial Activity of T-3761, a New Fluoroquinolone. 33rd ICAAC, New Orleans, Louisiana, Oct. 17 ~ 20, 1993

5) 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

## Clinical studies on pazufloxacin for urinary tract infections

Takuro Yamashita, Kei Matsuoka and Shinshi Noda

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

67 Asahi-machi, Kurume 830, Japan

The clinical usefulness of pazufloxacin (PZFX), a newly developed quinolone antimicrobial drug on chronic complicated urinary tract infections (UTI) were investigated, and the following results were obtained.

1) According to the evaluation by the attending doctors, the clinical efficacy of seven patients was excellent in three, good in one, fair in one, and poor in two. On the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the clinical efficacy was excellent in two, moderate in three, and poor in two, for an overall efficacy rate of 5/7.

2) Bacteriologically, 7 (63.6%) of 11 strains were eradicated.

3) There were no side effects, but slight elevation of eosinophilia was observed in clinical laboratory test findings in one patient.