

泌尿器科領域における balofloxacin の基礎的・臨床的検討

竹中 皇・藤田竜二・渡辺豊彦・門田晃一・桜本耕司・林 俊秀・畠 和宏・

小野憲昭・那須良次・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：大森弘之教授)

片山泰弘

玉野市立市民病院泌尿器科

津川昌也

福山市立市民病院泌尿器科

新規ニューキノロン系薬剤 balofloxacin の尿路感染症由来菌に対する抗菌力ならびにその臨床効果を検討した。

1) 抗菌力：尿路感染症由来教室保存株14菌種210株に対する本剤のMICを測定し、同系薬剤である ofloxacin (OFLX) および norfloxacin (NFLX) の抗菌力と比較検討した。

本剤のグラム陽性菌に対する抗菌力は比較対照薬剤に比し優れており、グラム陰性菌に対しては、全体として、OFLXには若干劣るものの、NFLXとほぼ同等の抗菌力を示した。

2) 臨床効果：急性単純性膀胱炎4例、複雑性尿路感染症6例および急性細菌性前立腺炎1例に対し、本剤を1回量100ないし200mg、1日1ないし2回、3から8日間投与し、UTI薬効評価基準に準じて臨床的検討を行った。急性単純性膀胱炎症例では判定可能であった3例のうち2例が著効、1例が有効であった。複雑性尿路感染症に対しては著効3例、有効1例、無効1例であった。急性細菌性前立腺炎の1例に対しては有効であった。複雑性UTIにおける細菌学的効果では12株中11株が消失し、除菌率は91.7%であった。

3) 副作用：自・他覚的副作用は、1例も認めず、臨床検査値の異常変動も認められなかった。

以上の成績より、本剤は尿路感染症に対する有用性が示唆された。

Key words : balofloxacin, 抗菌力, 尿路感染症, 臨床的検討

Balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社研究所で創製された新規ニューキノロン系合成抗菌薬で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範なスペクトルを示し、特にブドウ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌や嫌気性菌に対して強い抗菌活性を有する¹⁾。

また、尿中には経口投与48時間後までに未変化体として70~85%が排泄され、尿路感染症に対しては優れた有効性が期待される。

今回、我々は本剤の抗菌力、尿路感染症に対する臨床効果、安全性ならびに有用性について検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1) 基礎的検討

標準株4株 (*Escherichia coli* 3株, *Proteus mirabilis* 1株) および最近の尿路感染症由来の教室保存210株 (グラム陽性菌26株, グラム陰性菌184株) についてBLFXの最小

発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、接種菌量 10^5 cells/mlで測定した。また、同系薬剤である ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) についても併せてMICを測定し、本剤と比較検討した。

2) 臨床的検討

対象は、1991年10月より1993年3月までの期間に岡山大学泌尿器科および関連施設を受診し、臨床試験参加の同意の得られた尿路感染症患者10例、および急性細菌性前立腺炎患者1例であった。尿路感染症の内訳は急性単純性膀胱炎4例、慢性複雑性尿路感染症6例 (慢性複雑性腎盂腎炎3例、慢性複雑性膀胱炎3例) であった。なお、慢性複雑性尿路感染症の基礎疾患は、両側腎結石1例、神経因性膀胱1例、前立腺肥大症1例、前立腺肥大症術後1例、両側腎嚢胞および二次性膀胱腫瘍1例、尿道下裂1例であった。

投与方法は本剤を1回100ないし200mg、1日1ないし2

回、食後投与した。投与期間は3から8日間であった。

臨床効果判定はUTI薬効評価基準(第3版)³⁾、および追補⁴⁾に準じて行い、併せて主治医による判定も行った。また、全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

Ⅱ. 結 果

1) 基礎的検討

標準株におけるMICは*E. coli* KP, *E. coli* NIHJ JC-2, *E. coli* ATCC27166の3株に対しては $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* TH-4株に対しては $0.10\mu\text{g/ml}$ であった(Table 1)。

臨床分離株について見ると、*Staphylococcus epidermidis* (10株)に対しては高度耐性株は認められず、対照薬剤と比べると、MIC₈₀では4から6管程度優れた抗菌力を示した。

Enterococcus faecalis (16株)に対しては対照薬剤に比し本剤は2から4管程度優れた抗菌力を示した。

E. coli (29株), *Klebsiella pneumoniae* (19株), *Klebsiella oxytoca* (10株)に対する本剤のMIC₈₀はそれぞれ0.10, 1.56, $0.39\mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤と比べ1から2管程度劣るものの、優れた抗菌力を示した。

Enterobacter cloacae (10株)に対しては、比較対照薬剤に比べ本剤はMIC₅₀, MIC₈₀とも1管程度劣るものの、MIC₁₀₀は $0.39\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。

Enterobacter aerogenes (10株)に対しては、対照薬剤とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

Citrobacter freundii (15株)に対しては本剤のMICは0.20から $25\mu\text{g/ml}$ に分布していた。MIC₅₀は $0.39\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀は $3.13\mu\text{g/ml}$ であり、OFLXに比べ1管程度劣るものの、NFLXとほぼ同等の優れた成績であった。

Proteus mirabilis (20株)に対しては、本剤のMIC₅₀は $0.78\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀は $1.56\mu\text{g/ml}$ と対照薬剤に比し3管程度劣っていた。

Proteus vulgaris (9株)に対しては、対照薬剤に比べると2から4管程度抗菌力は劣っていた。

Morganella morganii (9株)に対しては本剤のMICは0.20から $25\mu\text{g/ml}$ に分布しており、対照薬剤と、ほぼ同等の成績であった。

Serratia marcescens (19株)に対しては、本剤のMICは0.20から $400\mu\text{g/ml}$ に分布しており、OFLXには1管程度劣るものの、NFLXに比べ1から2管程度優れた抗菌力を

示した。

Pseudomonas aeruginosa (21株)に対しては、各薬剤とも抗菌力は弱く、本剤のMICは0.78から $400\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。

Pseudomonas putida (10株)に対しては本剤のMICは3.13から $400\mu\text{g/ml}$ に分布し、比較対照薬剤に比してMIC₅₀は2から3管程度劣っていたが、MIC₈₀はNFLXと比し1管程度優れていた(Table 2)。

2) 臨床的検討

(1) 急性単純性膀胱炎 (Table 3)

主治医判定では4例中著効1例、有効3例であり有効率100% (4/4)であった。UTI薬効評価基準による判定では著効1例、有効2例、判定不能1例であった。

(2) 急性細菌性前立腺炎 (Table 4)

主治医判定では著効であったが、UTI薬効評価基準による判定は有効であった。

(3) 複雑性尿路感染症 (Table 5)

主治医判定では、著効3例、有効1例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は66.7% (4/6)であった。このうちUTI薬効評価基準合致例は5例であり、総合臨床効果はTable 6に示すように著効3例、有効1例、無効1例であり、有効率は80.0% (4/5)であった。

なお、症例数は少ないながらも、1日投与量別にみると、1日200mg投与群では、著効1例、無効1例であり、400mg投与群では著効2例、有効1例であった。

疾患病態群別効果をTable 7に示す。単数菌感染症では、著効2例、無効1例であり、複数菌感染症では、1例が著効、1例が有効であった。また、カテーテル留置症例は1例のみであったが、無効であった。

細菌学的効果をTable 8に示す。投与前分離菌は6菌種12株であり、11株が消失し、除菌率は91.7%であった。また、投与後出現菌としては、*E. coli*, *Candida albicans* の2菌種2株が認められた。

(4) 副作用

総投与例11例において、自・他覚的副作用は1例も認めなかった。また、臨床検査値の異常変動も1例も認めなかった。

Ⅲ. 考 察

BLFXは中外製薬株式会社で新規合成されたニューキノロン系経口抗菌薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of balofloxacin against standard strains

Inoculum size: 10^5 CFU/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	balofloxacin	norfloxacin	ofloxacin
<i>E. coli</i> ATCC27166	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>E. coli</i> KP	≤ 0.025	0.05	0.05
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.025	0.05	0.05
<i>P. mirabilis</i> TH-4	0.10	0.05	0.05

菌, 嫌気性菌に対し幅広い抗菌力を有する。本剤の健康成人における体内動態においては, 半減期は7~8時間と長く, その主たる排泄経路は腎であり, 尿中には未変化体として48時間までに70~85%排泄される¹⁾。

今回我々が行った尿路感染症分離菌に対する抗菌力の検討においては, 本薬剤の抗菌力はグラム陽性菌においては, 他の比較検討薬剤に比して, 優れた抗菌力を示した。*S. epidermidis*, *E. faecalis*ともにMICは0.20~12.5 μ g/mlの範囲であり, 他の薬剤で認められた高度耐性株は

認められず, グラム陽性菌による尿路感染症に対し本剤の臨床効果が期待される。しかし, 今回の検討では, 症例数も少なく, それを確認することはできなかった。また, グラム陰性菌においてはOFLXには劣るものの, NFLXとほぼ同等の抗菌力を示した。しかし, *P. aeruginosa*に対する本剤のMIC₅₀は400 μ g/ml以上と高値を示し, 抗菌力からは臨床効果があまり期待できないものと思われた。

今回の検討において, 急性単純性膀胱炎, および急性

Table 2. *In vitro* antibacterial activity of balofloxacin against clinical isolates

Inoculum size: 10⁵ CFU/ml

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μ /ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₈₀
<i>S. epidermidis</i> (10)	balofloxacin	0.20~12.5	1.56	3.13
	norfloxacin	1.56~>400	50	200
	ofloxacin	0.39~100	6.25	50
<i>E. faecalis</i> (16)	balofloxacin	0.20~12.5	3.13	12.5
	norfloxacin	1.56~200	100	200
	ofloxacin	0.78~100	12.5	50
<i>E. coli</i> (32)	balofloxacin	\leq 0.025~3.13	0.10	0.10
	norfloxacin	\leq 0.025~6.25	0.05	0.05
	ofloxacin	\leq 0.025~1.56	\leq 0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i> (19)	balofloxacin	\leq 0.025~50	0.20	1.56
	norfloxacin	\leq 0.025~25	0.10	0.78
	ofloxacin	\leq 0.025~25	0.10	0.39
<i>K. oxytoca</i> (10)	balofloxacin	0.20~1.56	0.20	0.39
	norfloxacin	0.05~1.56	0.10	0.20
	ofloxacin	0.05~0.78	0.10	0.10
<i>E. aerogenes</i> (10)	balofloxacin	0.10~6.25	0.20	0.78
	norfloxacin	0.05~6.25	0.10	0.78
	ofloxacin	\leq 0.025~3.13	0.10	0.39
<i>E. cloacae</i> (10)	balofloxacin	0.20~0.39	0.20	0.39
	norfloxacin	0.10~0.20	0.10	0.20
	ofloxacin	0.05~0.20	0.10	0.10
<i>C. freundii</i> (15)	balofloxacin	0.20~25	0.39	3.13
	norfloxacin	\leq 0.025~25	0.78	1.56
	ofloxacin	\leq 0.025~12.5	0.20	1.56
<i>P. mirabilis</i> (20)	balofloxacin	0.39~12.5	0.78	1.56
	norfloxacin	0.05~12.5	0.10	0.20
	ofloxacin	0.10~3.13	0.10	0.20
<i>P. vulgaris</i> (9)	balofloxacin	0.20~25	0.39	1.56
	norfloxacin	0.05~6.25	0.05	0.10
	ofloxacin	0.05~6.25	0.10	0.39
<i>M. morgani</i> (9)	balofloxacin	0.20~25	0.78	12.5
	norfloxacin	\leq 0.025~50	0.78	12.5
	ofloxacin	0.05~6.25	0.39	6.25
<i>S. marcescens</i> (19)	balofloxacin	0.20~400	6.25	25
	norfloxacin	0.10~200	25	50
	ofloxacin	0.10~50	3.13	12.5
<i>P. aeruginosa</i> (21)	balofloxacin	0.78~>400	>400	>400
	norfloxacin	1.56~>400	100	200
	ofloxacin	3.13~>400	200	200
<i>P. putida</i> (10)	balofloxacin	3.13~>400	6.25	400
	norfloxacin	0.39~>400	0.78	>400
	ofloxacin	0.78~>400	1.56	50

Table 3. Clinical summary of patients with acute uncomplicated cystitis treated with balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms		Pyuria			Bacteriuria			Evaluation*		Side effects
				dose (mg × times)	duration (days)	before	after	before	after	species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
1	48	F	AUC	100 × 1	3	+	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.1	excellent	good	—	
						—	—	—	0							
2	26	F	AUC	100 × 1	3	+	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	moderate	good	—	
						—	±	—	0							
3	61	F	AUC	100 × 1	3	+	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	moderate	good	—	
						—	+	—	0							
4	25	F	AUC	100 × 1	7	+	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	excellent	—		
						—	—	—	0							

AUC: acute uncomplicated cystitis *UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: doctor's evaluation

Table 4. Clinical summary of a patient with acute bacterial prostatitis treated with balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment		Pain on micturition	Fever	Pyuria			Bacteriuria			Evaluation*		Side effects
				dose (mg × times)	duration (days)	before	after	before	after	before	after	species	count	MIC (μg/ml)	UTI	
1	19	M	acute prostatitis	100 × 2	7	+	—	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴		moderate	excellent	—	
						—	—	—	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴					

*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: doctor's evaluation

Table 5. Clinical summary of patients with complicated UTI treated with balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria		Bacteriuria			Evaluation*		Side effects
			Underlying condition			dose (mg × times)	duration (days)	before	after	species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	61	M	CCP	—	G-6	200 × 2	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	excellent	excellent	—
			BPH					—	—	—	—	10 ⁵			
2	77	M	CCP	—	G-6	200 × 2	7	+	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	0.2	moderate	good	—
			Bil. renal apt Secondary bladder tumor					—	—	—	+	<i>E. coli</i>			
3	61	F	CCC	—	—	200 × 2	8	+	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	0.78	no effect	no effect	—
			Neurogenic bladder					—	—	—	+	<i>C. albicans</i>			
4	88	M	CCC	+	G-1	100 × 2	5	+	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	50	no effect	fair	—
			BPH post ope.					—	—	—	±	<i>S. marcescens</i>			
5	25	M	CCC	—	G-4	200 × 2	7	±	±	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	3.13	excellent	excellent	—
			Hypospadias					—	—	—	—	—			
6	59	M	CCP	—	G-3	100 × 2	5	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	3.13	excellent	excellent	—
			Bil. renal stone					—	—	—	—	—			

CCP: chronic complicated pyelonephritis BPH: benign prostatic hypertrophy CCC: chronic complicated cystitis

*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

細菌性前立腺炎では、UTI薬効評価基準合致症例は症例数が少ないものの、全例有効以上であった。また、慢性複雑性尿路感染症においては有効率80%であった。これは、当教室で行った他の同系薬剤の複雑性尿路感染症に対する試験成績 (enoxacin (ENX)⁵⁾ 60.0%, OFLX⁶⁾ 92.0%, ciprofloxacin (CPF)⁷⁾ 80.0%, lomefloxacin (LFLX)⁸⁾ 64.4%, tosufloxacin (TFLX)⁹⁾ 60.0%, fleroxacin (FLRX)¹⁰⁾ 75.6%, sparfloxacin (SPFX)¹¹⁾ 57.9%, tema-

floxacin (TMFX)¹²⁾ 69.2%) と比べて同等、もしくはそれ以上の優れた成績であった。

なお、自・他覚的副作用、ならびに臨床検査値異常変動を認めた症例はなく、本剤は安全性の高い薬剤であると考えられる。

今回は、11例と少数例の検討ではあったが、本剤は泌尿器科領域の感染症治療において有用性が期待できる薬剤と考えられた。

Table 6. Overall efficacy of balofloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		3		1	4
Decreased					
Replaced					
Unchanged			1		1
Effect on pyuria		3	1	1	patient total 5
	Excellent		3		Overall efficacy rate 4/5
	Moderate		1		
	Poor		1		

Table 7. Overall efficacy of balofloxacin classified by the type of infection

Group	No. of patients	Clinical efficacy			Overall efficacy rate
		excellent	moderate	poor	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1		1	0/1
	group 2 (post-prostatectomy)				
	group 3 (upper UTI)	1	1		1/1
	group 4 (lower UTI)	1	1		1/1
	sub total	3	2	1	2/3
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)				
	group 6 (no indwelling catheter)	2	1	1	2/2
	sub total	2	1	1	2/2
Total	5	3	1	1	4/5

Table 8. Bacteriological response to balofloxacin in UTI

Isolate	No. of strain	Eradicated	Persisted*
Gram-positive organisms	<i>S. aureus</i>	2	
	<i>S. epidermidis</i>	1	
	sub total	3	
Gram-negative organisms	<i>E. coli</i>	5	
	<i>C. freundii</i>	1	
	<i>S. marcescens</i>	2	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	
	sub total	9	8
Total (%)	12	11 (91.7)	1 (8.3)

* regardless of bacterial count

文 献

- 1) 熊澤浄一, 松本文夫: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Balofloxacin (Q-35), 福岡, 1994
- 2) 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
- 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) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版) 追補。Chemotherapy 39: 894~932, 1991
- 5) 宮田和豊, 古川正隆, 沖宗正明, 石戸則孝, 赤澤信幸, 公文裕巳, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一: 泌尿器科領域におけるAT-2266の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-3): 796~810, 1984
- 6) 宮田和豊, 沖宗正明, 石戸則孝, 赤澤信幸, 公文裕巳, 大森弘之: 泌尿器科領域におけるDL-8280の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 698~707, 1984
- 7) 水野全裕, 他: 泌尿器科領域におけるBAYo 9867の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-7): 714~728, 1985
- 8) 那須良次, 津川昌也, 岸 幹雄, 水野全裕, 公文裕巳, 大森弘之, 他関連9施設: NY-198の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S-2): 974~998, 1988
- 9) 津川昌也, 他: 泌尿器科領域におけるT-3262の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S-9): 1074~1090, 1988
- 10) 西谷嘉夫, 宇埜 智, 山田大介, 那須良次, 早田俊司, 津川昌也, 公文裕巳, 大森弘之: 泌尿器科領域におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 38(S-2): 531~538, 1990
- 11) 宇埜 智, 西谷嘉夫, 山田大介, 津川昌也, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 岸 幹雄: Sparfloxacinの泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39(S-4): 513~522, 1991
- 12) 畠 和宏, 他: Temafloxacinの泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41(S-5): 537~546, 1993

Antibacterial activity and clinical effect of balofloxacin in the urological field

Tadasu Takenaka, Ryuji Fujita, Toyohiko Watanabe, Kohichi Monden, Kohshi Sakuramoto,
Toshihide Hayashi, Kazuhiro Hata, Noriaki Ono, Yoshitsugu Nasu,
Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Yasuhiro Katayama

Department of Urology, Tamano Municipal Hospital

Masaya Tsugawa

Department of Urology, Fukuyama Municipal Hospital

We studied the antimicrobial activity and clinical efficacy of balofloxacin (BLFX), a new quinolone, in the urological field.

1) Antibacterial activity: The MICs of BLFX were measured against 210 clinical isolates of 14 species from urinary tract infections and compared with those of ofloxacin (OFLX) and norfloxacin (NFLX). In general, the antibacterial activity of BLFX was inferior to that of OFLX, but almost equal to that of NFLX.

2) Clinical efficacy: According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall efficacy rate was 80.0% (4/5) for chronic complicated UTI. Bacteriologically, eleven of the 12 strains isolated (91.7%) were eradicated.

3) Side effects: No clinical adverse reactions and no abnormal laboratory findings were observed.