

尿路感染症における balofloxacin の基礎的・臨床的検討

後藤俊弘・江田晋一・北川敏博・牧之瀬信一・山内大司・水間良裕・
川原和也・川原元司・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室*

新しく開発されたキノロン系抗菌薬である balofloxacin の尿路感染症 (UTI) 分離菌 11 菌種 (各 30 株) に対する抗菌力, 200mg 単回経口投与後の髄液中移行, ならびに UTI に対する有効性・安全性を検討した。

本剤の MIC₉₀ (μg/ml) は, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci (CNS), *Enterococcus faecalis* で各 6.25, 6.25, 3.13 であり, 対照薬の ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX) よりも強い抗菌力を示した。グラム陰性菌に対する本剤の抗菌力は対照薬のそれとほぼ同等であったが, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の MIC₉₀ はいずれも 100 μg/ml 以上であった。本剤 200mg 単回投与 2 時間後の髄液中濃度は, 4 名の平均で 0.10 μg/ml であり, 対血清比は 0.05 であった。

UTI 薬効評価基準に合致した 6 例の急性単純性膀胱炎に対する本剤の総合臨床効果は, 著効 4 例, 有効 2 例であり, 投与前分離菌 9 株は全て除菌された。UTI 薬効評価基準に合致した複雑性 UTI 7 例に対する総合臨床効果は, 著効 3 例, 無効 4 例であった。細菌学的には 7 株中 4 株が除菌されたが, *P. aeruginosa* 2 株と *S. marcescens* 1 株が存続した。自他覚的副作用は 1 例も認められなかったが, 臨床検査値の異常変動として ALP の上昇 (8.1→11.3) が 1 例に認められた。

Key words : Balofloxacin, MIC, 髄液中移行, 尿路感染症

Balofloxacin (BLFX) は幅広い抗菌スペクトルを有し, 特にグラム陽性球菌や嫌気性菌に対し強い抗菌力を示す。また, 血中半減時間が 7~8 時間と長く, 70~80% が代謝を受けずに尿中に排泄される^{1,2)}。今回, 本剤の尿路感染症 (UTI) 患者尿由来の臨床分離株に対する抗菌力, 髄液中移行ならびに尿路感染症に対する有効性・安全性を検討したのでその成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

1991年1月から1992年6月にUTI患者尿から分離された methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci (CNS), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 30 株, 計 330 株に対する BLFX の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法 (agar dilution method)³⁾ に従って測定し, 対照薬とした ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX) の MIC と比較した。

2. 髄液中移行

腰椎麻酔下に経尿道的手術予定の患者で, 腎機能障害が認められず, 本剤の臨床試験の承諾が得られた 5 名を

対象に, BLFX 200mg を単回投与し, 4 名は 2 時間後に, 1 名は 4 時間後に血液と髄液を採取した。BLFX の濃度は HPLC 法により測定した。

本法による BLFX 濃度の測定限界は 0.01 μg/ml であった。

3. 臨床的検討

1992年1月から1993年3月までに鹿児島大学医学部泌尿器科を受診した患者で, 臨床試験の承諾が得られた急性単純性膀胱炎 6 例, 複雑性 UTI 10 例, 計 16 例を対象に, BLFX を 1 回 100~200mg, 1 日 1~2 回, 3~5 日間経口投与し, 有効性, 安全性を検討した。

II. 結 果

1. 抗菌力

検討した各菌種に対する BLFX ならびに対照薬とした OFLX, TFLX の MIC range, MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ を Table 1 に示す。MRSA, CNS, *E. faecalis* に対する BLFX の MIC₉₀ はそれぞれ 6.25 μg/ml, 6.25 μg/ml, 3.13 μg/ml であり, いずれの菌種に対しても対照薬よりも強い抗菌力を示した。一方, グラム陰性菌である *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* に対する BLFX の MIC₉₀ (μg/ml) はそれぞれ 0.39, 12.5, 0.39, 6.25, >100, 0.78, 0.78,

>100であり、対照薬と同等かやや劣る成績であった。

2. 髄液中移行

BLFX 200mg単回投与後の血漿ならびに髄液中濃度をTable 2に示す。投与2時間後の血漿中、髄液中濃度ならびに血清比は4名の平均でそれぞれ $2.12 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$, $0.10 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$, 0.05 ± 0.02 であった。また、投与後4時間目に検体を採取した1例の血漿中、髄液中濃度ならびに血清比はそれぞれ $2.9 \mu\text{g/ml}$, $0.86 \mu\text{g/ml}$, 0.30 であった。

3. 臨床的検討

BLFXを投与した尿路感染症患者16例の臨床経過をTable 3, 4に示した。UTI薬効評価基準⁴⁾に合致した急性単純性膀胱炎6例に対する総合臨床効果は、著効4例、有効2例であり有効率は100%であった。本剤投与前に分離された5菌種9株はいずれも除菌された。

複雑性UTI 10例に対する臨床効果は主治医判定で著効3例、有効2例、無効4例、判定不能1例であった。

UTI薬効評価基準に合致した7例の総合臨床効果は著効3例、無効4例であった(Table 5)。細菌学的には、BLFX投与により7株中4株が消失したが、*P. aeruginosa* 2株と*S. marcescens* 1株が存続し、*P. aeruginosa* 1株が投与後出現菌として分離された(Table 6)。

BLFXを投与した16例全てにおいて自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動として、ALPの軽度上昇が1例で認められた。

Ⅲ. 考 察

Norfloxacin (NFLX)に始まるニューキノロン系抗菌薬の研究、開発の進歩は目覚ましく、既に10薬剤が臨床使用可能である。BLFXは中外製薬株式会社で創製されたニューキノロン系合成抗菌薬で、キノリン環8位への

Table 1. Antibacterial activity of several antibiotics against organisms isolated from patients with urinary tract infections

Organisms (no. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50%	80%	90%
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (30)	balofloxacin	$\leq 0.1 \sim 6.25$	≤ 0.1	1.56	6.25
	ofloxacin	$\leq 0.1 \sim 50$	0.39	12.5	50
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim > 100$	≤ 0.1	100	> 100
Coagulase-negative staphylococci (30)	balofloxacin	$\leq 0.1 \sim 6.25$	1.56	3.13	6.25
	ofloxacin	0.2 ~ 100	12.5	50	50
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim > 100$	3.13	> 100	> 100
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	balofloxacin	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56	3.13
	ofloxacin	1.56 ~ 100	1.56	12.5	25
	tosufloxacin	0.2 ~ > 100	0.2	3.13	100
<i>Escherichia coli</i> (30)	balofloxacin	$\leq 0.1 \sim 0.78$	≤ 0.1	0.2	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.1 \sim 0.78$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.2
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	balofloxacin	$\leq 0.1 \sim 100$	1.56	6.25	12.5
	ofloxacin	$\leq 0.1 \sim 100$	0.39	3.13	6.25
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim > 100$	0.2	1.56	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	balofloxacin	$\leq 0.1 \sim 1.56$	0.2	0.39	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.1 \sim 0.78$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim 0.39$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	balofloxacin	$\leq 0.1 \sim 50$	0.2	1.56	6.25
	ofloxacin	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	1.56	6.25
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim 100$	≤ 0.1	0.39	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (30)	balofloxacin	$\leq 0.1 \sim > 100$	6.25	> 100	> 100
	ofloxacin	$\leq 0.1 \sim > 100$	3.13	> 100	> 100
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim > 100$	1.56	> 100	> 100
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	balofloxacin	0.2 ~ 6.25	0.39	0.78	0.78
	ofloxacin	$\leq 0.1 \sim 12.5$	≤ 0.1	0.39	1.56
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim 6.25$	≤ 0.1	0.2	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	balofloxacin	$\leq 0.1 \sim 1.56$	0.39	0.78	0.78
	ofloxacin	$\leq 0.1 \sim 0.39$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.2
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim 0.39$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	balofloxacin	0.78 ~ > 100	6.25	100	> 100
	ofloxacin	0.78 ~ > 100	3.13	50	100
	tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim > 100$	0.78	> 100	> 100

メトキシ基の導入は光線照射に対する安定性を増し、7位への3-メチルアミノピペリジン基の導入はグラム陽性菌への抗菌力を増加した^{1,2,5)}。また、本剤の吸収は良好で、70~80%が未変化体のまま尿中に排泄される¹⁾。UTI分離菌に対する*in vitro*抗菌力を測定した今回の検討でも、MRSA, CNS, *E. faecalis*のグラム陽性菌には対照薬としたOFLX, TFLXよりも明らかに強い抗菌力を示した。このことはUTI分離菌に占めるグラム陽性菌の割合が増加傾向にある現状を⁶⁾考慮すると、本剤のUTI治療薬剤としての有用性を高めると思われた。一方、本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は対照薬と同等かやや劣る成績であった。ニューキノロン薬は抗緑膿菌作用を示す数少ない経口抗菌薬であり、ニューキノロン剤耐性緑膿菌の増加は憂慮すべき問題である⁷⁾。今回の検討でも、

*S. marcescens*ならびに*P. aeruginosa*のMIC₉₀は検討したいずれの薬剤も100 μ g/ml以上であった。臨床的検討でも*S. marcescens*ならびに*P. aeruginosa*を起炎菌とする複雑性UTI 4例に対する有効率は25%と低く、本剤の良好な吸収、尿中排泄性をもってしても*S. marcescens*ならびに*P. aeruginosa*を起炎菌とする複雑性UTIに対しては十分な治療効果は期待しがたいと考えられた。

抗菌薬の安全性は有効性ととも薬剤の有用性を左右する重要な因子である。BLFXはキノリン環8位へのメトキシ基の導入により光線照射に対する安定性を増し光毒性の問題に対処している¹⁾。また、本剤のGABA受容体結合阻害作用は同系他剤に比べ弱く¹⁾、本剤200mg単回投与後の髄液中濃度は、4名の平均で投与2時間後0.10 \pm 0.03 μ g/ml、対血清比が0.05 \pm 0.02であり、教室

Table 2. Cerebrospinal fluid and serum levels of balofloxacin after oral administration at 200 mg

Case no.	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Sampling time (h)	Concentration (μ g/ml)		C/S * ratio
					Serum	CSF	
1	72	M	55	2	2.50	0.09	0.04
2	53	F	52	2	2.60	0.13	0.05
3	77	M	55	2	1.40	0.11	0.08
4	81	F	46	2	1.98	0.07	0.04
Mean \pm SD					2.12 \pm 0.55	0.10 \pm 0.03	0.05 \pm 0.02
5	81	M	52	4	2.90	0.86	0.30

CSF: cerebrospinal fluid * : CSF level/serum level ratio

Table 3. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with balofloxacin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg \times times)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	39	F	AUC	100 \times 1	3	+	+	CNS <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.05 0.39	moderate	good	—	
						—	—	—	0					
2	45	F	AUC	100 \times 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	excellent	excellent	—	
						—	—	—	0					
3	63	F	AUC	100 \times 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	moderate	excellent	—	
						—	+	—	0					
4	69	F	AUC	100 \times 2	3	+	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. agalactiae</i>	10 ⁶	0.2 0.78 0.2	excellent	good	—	
						—	—	—	0					
5	51	F	AUC	100 \times 2	3	+	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.78	excellent	excellent	—	
						—	—	—	0					
6	51	F	AUC	100 \times 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	—	
						—	—	—	0					

AUC: acute uncomplicated cystitis CNS: coagulase-negative staphylococci

* before treatment UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

* after treatment ** Dr.: doctor's evaluation

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

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition			Dose (mg × times)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	57	F	CCP	+ (ureter)	G-1	200 × 2	5	±	<i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁷	12.5	excellent	excellent	-	
			ureterocutaneostomy contracted bladder					-	-	0					
2	60	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	excellent	excellent	-	
			bladder tumor					-	-	0					
3	62	M	CCP	+ (kidney)	G-1	200 × 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	100	poor	poor	-	
			lt-hydronephrosis bladder tumor					+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	50				
4	68	M	CCP	-	G-3	200 × 2	5	≠	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	poor	poor	-	
			hydronephrosis bladder tumor renal stone					++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100				
5	73	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	≠	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	-	ALP 8.1→11.3
			BPH					-	-	0					
6	34	M	CCP	+ (kidney)	G-1	200 × 2	5	±	<i>X. maltophilia</i>	10 ⁵	12.5	poor	good	-	
			rt-hydronephrosis					±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100				
7	61	F	CCC	-	-	200 × 2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ³	0.78	-	good	-	
			neurogenic bladder					±	-	0					
8	22	F	CCP	-	-	100 × 2	5	≠	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.78	-	unknown	unknown	
			hydronephrosis					NT	NT						
9	54	M	CCP	-	G-3	200 × 2	5	≠	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	-	poor	poor	-	
			neurogenic bladder lt-VUR					≠	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100				
10	72	M	CCP	-	-	200 × 2	5	+	<i>C. albicans</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷	12.5 3.13	-	poor	-	
			prostatic cancer					±	<i>C. albicans</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	12.5				

CCP: chronic complicated pyelonephritis lt: left rt: right

CCC: chronic complicated cystitis

VUR: vesiconreteral reflux

* before treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

after treatment ** Dr.: doctor's evaluation

Table 5. Overall clinical efficacy of balofloxacin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3			3
Decreased				0
Replaced			1	1
Unchanged			3	3
Effect on pyuria	3	0	4	Patient total 7
Excellent	3		Overall efficacy rate 3/7	
Moderate	0			
Poor (including failure)	4			

Table 6. Bacteriological response to balofloxacin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2
<i>X. maltophilia</i>	1	1	
Total	7	4	3

で過去に検討した同系薬剤の中では髄液中移行率は低い部類であった⁸⁻¹¹⁾。しかし、投与後4時間目に検体を採取した1例の髄液中濃度ならびに対血清比はそれぞれ0.86 μ g/ml, 0.30であり、本剤の長い血中半減時間を考慮に入れば、対血清比がさらに高まる可能性はある。その他本剤のテオフィリンとの相互作用、関節毒性も基礎的検討成績から判断する限り同系他剤に比べ軽度である¹⁾。今回の臨床的検討は限られた症例数、投与期間ではあるが、自覚的副作用は認められず、1例にALPの軽度上昇を認めたのみであったことから、本剤は既存の同系薬剤に比べより高い安全性を有することが示唆される。

文 献

- 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
- Ito T, Otsuka M, Nishino T: *In vitro* antimicrobial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 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
- 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
- Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T: Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992
- 江田晋一, 後藤俊弘, 北川敏博, 川原和也, 川原元司, 大井好忠: 尿路感染症におけるブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性。第37回ブドウ球菌研究会抄録集, p. 32, 1992
- 後藤俊弘, 大井好忠, 水間良裕: 緑膿菌性尿路感染症の患者背景とニューキノロン系薬剤を中心とした抗菌剤による治療効果の検討。第25回緑膿菌研究会講演記録, pp. 37~44, 1991
- 川原和也: ニューキノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究。 *Chemotherapy* 38: 461~476, 1990
- 川原和也, 川原元司, 後藤俊弘, 大井好忠: Sparfloxacinのヒト髄液について, 他のニューキノロン5剤との比較において。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 149~157, 1991
- 大井好忠, 後藤俊弘, 川原和也, 川原元司, 川島尚志, 永山一浩: Fluoroquinolone薬のヒト髄液中移行の検討。第3報levofloxacinについて。 *Chemotherapy* 40: 469~473, 1992
- 後藤俊弘, 小濱康彦, 山内大司, 大井好忠, 川原和也, 江田晋一, 尾立源昭, 永田進一: 尿路感染症におけるtemafloxacinの基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 41 (S-5): 571~577, 1993

In vitro activity, penetration to cerebrospinal fluid
and clinical evaluation of balofloxacin in urinary tract infections

Toshihiro Goto, Shinichi Eta, Toshihiro Kitagawa, Shinichi Makinose, Daishi Yamauchi,
Yoshihiro Mizuma, Kazuya Kawahara, Motoshi Kawahara and Yoshitada Ohi

Department of Urology, Kagoshima University

8-35-1 Sakura-gaoka, Kagoshima 890, Japan

We studied the *in vitro* activity, penetration to cerebrospinal fluid and clinical usefulness of balofloxacin (BLFX), a new oral fluoroquinolone.

The *in vitro* activity of BLFX against 30 strains each of 11 species isolated from patients with urinary tract infections (UTI) was measured by the agar dilution method with an inoculum size of 10^6 CFU/ml. The drug showed activity superior to those of ofloxacin and tosufloxacin against gram-positive cocci and comparable with those against gram-negative bacteria.

The mean ratio of cerebrospinal fluid level to serum level 2 hours after a single 200 mg oral dose in 4 patients who underwent transurethral surgery was 0.05.

Six patients with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 10 with chronic complicated UTI were treated with a daily dose of 100 mg to 400 mg of the drug for 3 to 5 days. The clinical efficacy rates of the drug against 6 cases of AUC and 7 cases of chronic complicated UTI as judged by the criteria proposed by the Japanese UTI Committee were 100% and 43%, respectively. No adverse reactions were observed in any of the 16 patients. Slight elevation of alkaline phosphatase was observed in one case.

We conclude that BLFX is a useful drug in the treatment of UTI, especially that caused by gram-positive cocci.