

尿路感染症に対する経口用キノロン薬balofloxacinの臨床効果

松本哲朗・熊澤浄一
九州大学医学部泌尿器科*

関 成人・山口秋人・原 三信
三信会原病院泌尿器科

伊東健治
九州労災病院泌尿器科

安東 定
北九州市立医療センター泌尿器科

中島信能・佐藤伸一
福岡県済生会八幡総合病院泌尿器科

加治慎一・森田一喜朗
国立福岡中央病院泌尿器科

尾本徹男
九州厚生年金病院泌尿器科

新しいキノロン系抗菌薬balofloxacin (BLFX)を泌尿器科領域感染症31例に投与し、その臨床効果、安全性および有用性について検討した。

単純性尿路感染症11例において、主治医判定では著効6例、有効5例であり、またUTI基準合致例6例でも、著効5例、有効1例で、有効率100%であった。複雑性尿路感染症では、17例中著効8例、有効3例、やや有効2例、無効4例でUTI基準合致例10例では著効7例、有効2例、無効1例で、有効率90%であった。急性前立腺炎1例ならびに非淋菌・非クラミジア性尿道炎1例も有効以上であった。

細菌学的には、単純性尿路感染症での9株、複雑性尿路感染症での17株ならびに急性前立腺炎の1株ともに本剤投与後全て消失した。

自他覚的副作用は嘔気、胃部不快感が各1例、頭痛・痒痒感が1例に認められた。

臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上より、BLFXは尿路感染症に有用な経口用キノロン薬であると考えられた。

Key words : balofloxacin, 尿路感染症, 治療

Balofloxacin (BLFX: 開発コードQ-35)は、中外製薬株式会社で創製され、同社および日本チバガイギー株式会社で共同開発されたニューキノロン系合成抗菌薬である。キノロン環の7位にメチルアミノピペリジン基、8位にメトキシ基を有する。グラム陽性菌、嫌気性菌およびクラミジアに対する抗菌力は既存のニューキノロン系薬剤に比して強く、グラム陰性菌に対して同程度とされる¹⁻³⁾。また、経口投与で高い血中濃度が得られ、持続的で、ほとんど尿中へ排泄される²⁾。他剤併用時の痙攣誘発作用や光線過敏症も発現しにくい^{4,5)}。

今回われわれは、このような特徴を有するBLFXを尿路感染症に使用し、臨床効果の判定、安全性および有用性を検討したので、その成績を報告する。

平成4年6月より平成5年2月までに、九州大学ならびに関連6病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者のうち、本治験参加に同意を得られた31例を対象とした。投与方法は、原則としてBLFXを1回100mgまたは

200mgを1日1~2回、3~14日間の経口投与とした。臨床効果は、臨床症状、尿所見等をもとにした主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)⁶⁾に基づいたUTI判定で行った。副作用、臨床検査値の異常変動については、日本化学療法学会副作用判定基準⁷⁾を参考にして行った。

対象症例の内訳は、単純性尿路感染症11例、複雑性尿路感染症18例、急性前立腺炎1例および非淋菌・非クラミジア性尿道炎1例であり、男性12例、女性19例で、年齢は20~83歳であった(Table 1)。

単純性尿路感染症でのUTI薬効評価基準合致例は6例で、著効5例、有効1例で100%の有効率であり(Table 2)。Escherichia coliをはじめとする9株全株とも消失した(Table 3)。

複雑性尿路感染症でのUTI薬効評価基準合致例は10例であり、著効7例、有効2例、無効1例で有効率90%であった(Table 4)。疾患病態群別では第4群は5例中著効4例、無効1例で、第6群は著効3例、有効2例であった(Table

5). 起炎菌は、グラム陽性球菌6株ならびにグラム陰性桿菌11株の計17株が分離され、いずれも投与後消失しており、投与後出現菌は*Pseudomonas aeruginosa* 1株のみであった (Table 6)。これら菌株のMICは、0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低い値に分布していた (Table 7)。

主治医判定による臨床効果判定例は30例であり、急性単純性膀胱炎では、10例中著効6例、有効4例で、単純性腎盂腎炎の1例も有効であり、単純性尿路感染症の総合臨床効果は100%であった。複雑性膀胱炎では、16例中著効8例、有効3例、やや有効2例、無効3例で、複

Table 1. Background of patients treated with balofloxacin

Item		AUP·AUC	CCP·CCC	Urethritis	Prostatitis
Sex	male		10	1	1
	female	11	8		
Age (yrs)	20~29	2			
	30~39	1	1	1	
	40~49	2	1		
	50~59	1	2		
	60~69	5	2		1
	70~79		11		
	80 \leq		1		
Underlying disease	none	11		1	
	BPH		5		
	NB		5		
	tumor		1		
	stone		2		
	other single disease		2		
	2 diseases or more		3		1

BPH: benign prostatic hypertrophy NB: neurogenic bladder

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis AUC: acute uncomplicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis
CCC: chronic complicated cystitis

Table 2. Overall clinical efficacy of balofloxacin in acute uncomplicated cystitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Pyuria										
Bacteriuria	eliminated	5	1							6
	decreased (replaced)									
	unchanged									
Effect on pain on micturition	6									Patient total 6
Effect on pyuria	5						1			
	Excellent			5			Overall efficacy rate 6/6			
	Moderate			1						
	Poor (including failure)									

Table 3. Bacteriological response to balofloxacin in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. faecalis</i>	1	1	
CNS	1	1	
<i>E. coli</i>	5	5	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
Total	9	9	

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

雑性腎盂腎炎の1例は、無効であり、複雑性尿路感染症の総合臨床効果は64.7%であった。急性前立腺炎1例および非淋菌・非クラミジア性尿道炎1例についてはいずれも有効以上の評価であった (Table 8)。

自他覚的副作用は嘔気ならびに胃部不快感がそれぞれ1例に、頭痛・掻痒感が1例に認められたが、いずれも

投与終了あるいは中止することですみやかに消失した。なお、臨床検査値においては本剤に関する異常変動は認められなかった。

BLFXは幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌、クラミジアなどに強い抗菌力を示す。尿中排泄率は70~80%であり、臓器移行も良好である。

Table 4. Overall clinical efficacy of balofloxacin in complicated UTI

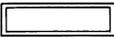
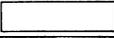
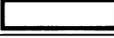
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	7	2		9
Decreased				
Replaced			1	1
Unchanged				
Effect on pyuria	7	2	1	Patient total 10
 Excellent	7		Overall efficacy rate 9/10 (90.0%)	
 Moderate	2			
 Poor (including failure)	1			

Table 5. Overall clinical efficacy of balofloxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0				—
	group 2 (post-prostatectomy)	0				—
	group 3 (upper UTI)	0				—
	group 4 (lower UTI)	5 (50.0%)	4		1	4/5
	Sub-total	5 (50.0%)	4		1	4/5
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0				—
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (50.0%)	3	2		5/5
	Sub-total	5 (50.0%)	3	2		5/5
Total		10 (100 %)	7	2	1	9/10 (90.0%)

Table 6. Bacteriological response to balofloxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
CNS	1	1	
<i>S. agalactiae</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	3	3	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
<i>E. coli</i>	4	4	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>M. morgani</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	3	3	
<i>F. meningosepticum</i>	1	1	
Total	17	17 (100%)	

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI treated with balofloxacin

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								Eradication rate (%)
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	
CNS				1/1					1/1
<i>S. agalactiae</i>		1/1							1/1
<i>E. faecalis</i>						1/1		2/2	3/3
<i>Corynebacterium</i> sp.				1/1					1/1
Sub total		1/1		2/2		1/1		2/2	6/6
<i>E. coli</i>	2/2	1/1				1/1			4/4
<i>P. vulgaris</i>			1/1						1/1
<i>P. mirabilis</i>				1/1					1/1
<i>M. morganii</i>			1/1						1/1
<i>S. marcescens</i>							2/2	1/1	3/3
<i>P. meningosepticum</i>							1/1		1/1
Sub total	2/2	1/1	2/2	1/1		1/1	3/3	1/1	11/11
Total	2/2	2/2	2/2	3/3		2/2	3/3	3/3	17/17 (100)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 8. Clinical efficacy of balofloxacin judged by doctors in charge

Diagnosis	Case no.	Clinical effect				Overall efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Uncomplicated UTI	AUP	1		1		1/1
	AUC	10	6	4		10/10 (100)
Sub-total		11	6	5		11/11 (100)
Complicated UTI	CCP	1			1	0/1
	CCC	16	8	3	2	11/16 (68.8)
Sub-total		17	8	3	2	11/17 (64.7)
Urethritis	1			1		1/1
Prostatitis	1	1				1/1
Total		30	15	9	4	24/30 (80.0)

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis AUC: acute uncomplicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis
CCC: chronic complicated cystitis

今回の治験結果のごとく複雑性尿路感染症のUTI判定で有効率90.0%と良好な成績が得られ、細菌学的にも全て除菌されていることは、本剤の良好な抗菌力と抗菌スペクトラムならびに感染局所の高い薬物濃度を反映しているものと考えられる。以上を総合すると、本剤は複雑性尿路感染症をはじめとする尿路感染症に対して臨床的有用性の期待できる薬剤であると考えられる。

文 献

- Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 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
- 永山在明: Balofloxacinの*Chlamydia trachomatis*に対する*in vitro*抗菌力。日化療会誌43(S-5): 495~497, 1995
- 堀 誠治, 嶋田甚五郎: 新キノロン薬, balofloxacinのGABA受容体結合に及ぼす影響とマウスにおける痙攣誘発作用に関する検討。日化療会誌 43(S-5): 111~114, 1995
- Marutani K, et al: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wave length UV light. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2217~2223, 1993
- 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
- 国井乙彦, 副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。*Chemotherapy* 39: 687~689, 1991

Clinical effects of a quinolone drug for oral use, balofloxacin, on urinary tract infection

Tetsuro Matsumoto and Joichi Kumazawa

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

Kenji Ito

Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

Michitaka Nakajima and Shin-ichi Sato

Department of Urology, Fukuoka Saiseikai Yahata Hospital

Tetsuo Omoto

Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital

Narihito Seki, Akihito Yamaguchi and Sanshin Hara

Department of Urology, Hara Sanshin Hospital

Sadamu Ando

Department of Urology, Kitakyushu City Medical Center

Shin-ichi Kaji and Ichikiro Morita

Department of Urology, Fukuoka National Central Hospital

A new quinolone antimicrobial drug, balofloxacin (BLFX), was administered to 31 patients with urinary tract infections, and the clinical effects, safety and usefulness were investigated.

The efficacy, by doctors in charge, was excellent in 6 and good in five of 11 patients with uncomplicated urinary tract infection, and the efficacy was excellent in five and moderate in one of the six patients in whom the results were consistent with the Drug Evaluation Criteria proposed by the Japanese Urinary Tract Infection Committee, for an efficacy rate of 100%. The efficacy was rated as excellent in eight, good in three, fair in two, and poor in four of the 17 patients with complicated urinary tract infection, according to doctor's evaluation. The efficacy was rated as excellent in seven, moderate in two and poor in one of the 10 patients in whom the results were consistent with the Drug Evaluation Criteria proposed by the Japanese Urinary Tract Infection Committee, for an efficacy rate of 90%. The efficacy was excellent in one patient with acute prostatitis and good in one with non-gonococcal and non-chlamydial urethritis.

Bacteriologically, all clinical isolates, consisting of nine strains from simple urinary tract infection, 17 strains from complex urinary tract infection and one strain from acute prostatitis, were eradicated by administration of the drug.

Nausea and gastric discomfort were observed in one patient each and headache and pruritis were observed in one patient, as subjective and objective side effects.

No abnormal changes in clinical laboratory test values were observed.

These results suggest that BLFX, a quinolone drug for oral use, is useful for treating urinary tract infection.