

女子急性単純性膀胱炎に対する Fleroxacin の治療成績

— 3日間投与と7日間投与の比較検討—

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

石原 哲, 坂 義人, 河田 幸道

岐阜市民病院泌尿器科 (部長: 土井達朗)
伊藤 慎一, 伊藤 康久, 土井 達朗岐阜赤十字病院泌尿器科 (部長: 藤広 茂)
根笹 信一, 藤広 茂揖斐総合病院泌尿器科 (部長: 伊藤文雄)
山羽 正義, 伊藤 文雄松波総合病院泌尿器科 (部長: 長谷川義和)
岩田 英樹, 長谷川義和高山赤十字病院泌尿器科 (部長: 篠田育男)
上野 一哉, 篠田 育男岐阜県立下呂温泉病院泌尿器科 (部長: 小出卓也)
宇野 裕巳, 小出 卓也岐阜県立岐阜病院泌尿器科 (部長: 酒井俊助)
簗島 謙一, 谷口 光宏
竹内 敏視, 酒井 俊助FLEROXACIN TREATMENT FOR ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS
IN WOMEN: COMPARISON OF 3-DAY AND 7-DAY THERAPY

Satoshi ISHIHARA, Yoshihito BAN and Yukimichi KAWADA

*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine*Shin-ichi ITO, Yasuhisa ITO and Tatsuro DOI
*From the Department of Urology,
Gifu Municipal Hospital*Shin-ichi NEZASA and Shigeru FUJIHIRO
*From the Department of Urology,
Gifu Red Cross Hospital*Masayoshi YAMAHA and Fumio ITO
*From the Department of Urology, Ibi General Hospital*Hideki IWATA and Yoshikazu HASEGAWA
*From the Department of Urology,
Matsunami General Hospital*Kazuya UENO and Ikuo SHINODA
*From the Department of Urology,
Takayama Red Cross Hospital*Mitsuhiro TANIGUCHI, Ken-ichi MINOSHIMA,
Toshimi TAKEUCHI and Shunsuke SAKAI
*From the Department of Urology,
Gifu Prefectural Gifu Hospital*Hiromi UNO and Takuya KOIDE
*From the Department of Urology, Gifu Prefectural Gero
Hot Spring Hospital and Medical Institute*

The clinical efficacy of fleroxacin (FLRX), a new fluoroquinolone, for acute uncomplicated cystitis (AUC) in women was assessed. Two regimens, 3-day and 7-day courses of FLRX, 200 mg once a day, were compared. Clinical and bacteriological efficacy were evaluated after the therapy, and recurrence rate was evaluated 1 week and 4 weeks after termination of the therapy.

Of 136 registered subjects, 35 in the 3-day group and 47 in the 7-day group were evaluated. According to the criteria of Japanese UTI Committee (3rd edition), the rate of excellent results was significantly higher in the 7-day group (78.9%) than in the 3-day group (48.6%), but the overall clinical efficacy rate was similar being 100% and 97.9%, respectively. Although no recurrence was seen 1 week after the therapy in either group, recurrence was seen in 14.3% and 7.4% of the cases in the 3-day and 7-day groups, respectively, 4 weeks after the therapy. Adverse reactions were observed in 2 and 3 cases in the 3-day and 7-day groups, respectively.

Both 3-day and 7-day regimens of FLRX treatment showed good efficacy. Although the 7-day treatment was superior to the 3-day treatment as to high rate of excellent results and low rate of recurrence, the 3-day treatment was concluded to be sufficient for AUC.

(Acta Urol. Jpn. 44: 431-436, 1998)

Key words: Acute uncomplicated cystitis, Recurrence, Fleroxacin

緒 言

Fleroxacin (以下 FLRX と略す) はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に優れた抗菌力^{1,2)}を示すニューキノロン系薬剤である。本剤は経口投与後、約2時間で最高血中濃度に達し、血中濃度半減期が約10時間と長い一方、尿路に対する移行もよく、200 mg 服用後4~6時間の尿中濃度は142 µg/ml、12~24時間においても79.1 µg/mlと持続的に高濃度を保つという特徴を有している³⁾。良好な抗菌活性と体内動態の特徴から、1日1回投与で十分な臨床効果が得られると考えられ、事実、尿路感染症では単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に対して高い有用性が認められている⁴⁻⁶⁾。

尿路感染症の中で急性単純性膀胱炎は頻繁に遭遇する疾患であり、抗菌薬による治癒率が高い。最近では抗菌剤の短期間投与や1回投与での成績報告が多いが、一般的に3~7日間の抗菌剤投与による治療が行われているものの、いったん治癒した後に再発を繰り返す症例も少なくないため、その至適投与期間は検討の余地がある。そこで今回われわれは、女子急性単純性膀胱炎に対する FLRX の至適投与期間を検討すべく、3日間投与群と7日間投与群で臨床効果および治療後の再発について比較を行った。

対象と方法

1 対象疾患および患者条件

1995年5月から1996年1月までに岐阜大学ならびに表記各施設の泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎患者を対象とした。患者条件は概ね UTI 薬効評価基準(第3版)⁷⁾に準じ以下の項目を満たすものとした。

- ① 20歳以上70歳未満の女性
- ② 自覚症状については排尿痛、頻尿、残尿感のいずれかを有するもの

- ③ 投与前の膿尿が10/hpf以上
- ④ 投与前の尿中細菌数が 10^4 CFU/ml以上
- ⑤ 発症からの経過が2週間以内

なお、キノロン系薬剤に対するアレルギーの既往歴を有する患者、痙攣性疾患の既往歴を有する患者、妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、重篤な肝・腎機能障害を有するものなどは除外した。

2. 投与方法

FLRX を1回200 mg を1日の1回朝食後経口投与した(ただし投与初日の投与時刻は不問とした)。投与期間は3日間もしくは7日間とし、両群への患者の振り分けは施設ごとに行われた。

3. 尿中分離菌の同定と MIC 値の測定

尿中細菌数は、各施設においてウリカルトEを用いた dip-slide 法にて24時間培養後菌数を測定した。ま

た、細菌の分離同定、FLRX の MIC 測定は株式会社ビーエム・エルにて実施した。

4. 臨床効果、休薬後の再発判定および安全性

1) 投与終了時判定

主治医による判定は自覚症状、膿尿、細菌尿の推移をもとに著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定した。また、UTI 薬効評価基準(第3版)により自覚症状に対する効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、総合臨床効果を判定した。なお、自覚症状は、原則として排尿痛とし、排尿痛を有さない症例は、頻尿、残尿感の症状の重い方を用いた。

2) 再発判定

投与終了時の総合臨床効果が著効または有効であった症例は、UTI 薬効評価基準(第3版)の急性単純性膀胱炎における再発判定基準をもとに、投与を終了し休薬期間をおいた1週間および4週後に再発判定を行った。

3) 安定性

対象は服薬の確認された全症例で、自覚および他覚所見から副作用の有無を検討した。また、副作用が認められた場合には、本剤との関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階で判定した。

5. データの解析

検定法はデータの尺度、性質に応じて Wilcoxon の順位和検定、 χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法を用い、有意水準は両側5%とした。

結 果

1. 評価対象症例 (Table 1)

登録症例は136例、3日間投与群54例、7日間投与群に82例であった。有効性評価は、患者条件に合致しなかった42例、初回のみ来院の8例、投与後検査が不十分であった4例、計54例を除いた82例を対象とした。安全性評価は、初回のみ来院の8例を除いた128例で行った。

2. 患者背景

有効性評価対象症例の患者背景は、年齢、膿尿、菌数、自覚症状、単独感染と複数菌感染のいずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。投与

Table 1. Composition of registered and evaluated cases

	Treatment group		Total
	3-day	7-day	
Total no. of registered cases	54	82	136
No. of cases evaluated for clinical efficacy	35	47	82
No. of cases evaluated for overall safety	52	76	128

Table 2. Isolated bacteria obtained before treatment

	Isolates	3-day	7-day
Gram-positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	1	2
	<i>S. hominis</i>		1
	<i>S. saprophyticus</i>	1	
	<i>S. warneri</i>	2	1
	<i>α-Streptococcus</i> sp.	1	
	<i>Streptococcus</i> sp.		1
	<i>S. agalactiae</i>	1	1
	<i>E. faecalis</i>	6	3
	Subtotal	12	9
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	30	37
	<i>K. pneumoniae</i>	1	
	<i>E. aerogenes</i>		1
	<i>E. cloacae</i>	1	
	<i>P. mirabilis</i>		2
	<i>P. aeruginosa</i>		1
	Subtotal	32	41
	Total	44	50

前の分離菌は両群とも *Escherichia coli* が最も多く, おのおの約70%に認められた (Table 2). 尿中分離菌に対する FLRX の MIC 分布においても両群間に有意

差は認められず, 分離株の約80%が MIC 値 0.78 μg/ml 以下を示した.

3. 臨床効果

1) 投与終了時判定

主治医による判定での有効率は3日間投与群93.9% (31/33), 7日間投与群93.6% (44/47) で両群間に有意差は認められなかった (Table 3).

UTI 薬効評価基準 (第3版) による投与終了時判定は Table 4 に示した. 3日間投与群, 7日間投与群における自覚症状の消失率はおのおの, 80.0% (28/35), 95.7% (45/47), 膿尿に対する効果の正常化率はおのおの, 85.7% (30/35), 91.5% (43/47), 細菌尿に対する効果の陰性化率はおのおの, 77.1% (27/35), 87.2% (41/47) であった. いずれも有意差は認められなかったが, 7日間投与の方が高い結果となった.

総合臨床効果は3日間投与群で著効48.6% (17例), 有効51.4% (18例) であった. 7日間投与群では著効78.7% (37例), 有効19.1% (9例), 無効2.1% (1例) であり, 3日投与率に比べて著効率が有意に高かったが, 有効率 (著効および有効) では両群間に有意差が認められなかった (Table 5).

Table 3. Evaluation by doctors in charge

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical test
3-day	35	20	11	2		2	93.9	N.S.
7-day	47	34	10	2	1		93.6	
Total	82	54	21	4	1	2	93.8	

Table 4. Evaluation of clinical efficacy

	Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Pyuria	3-day	17	1	2	4			3			27 (77.1%)
	7-day	37	2	1	1						41 (87.2%)
Bacteriuria	Decreased (Replaced)	3-day	6	1	1						8 (22.9%)
	7-day	3								1	4 (8.5%)
Unchanged	3-day										
	7-day	2									2 (4.2%)
Effect on symptom	3-day	28 (80.0%)			4 (11.4%)			3 (8.6%)			
	7-day	45 (95.7%)			1 (2.1%)			1 (2.1%)			
Effect on pyuria	3-day	30 (85.7%)			2 (5.7%)			3 (8.6%)			Statistical test Effect on symptom : N.S.
	7-day	43 (91.5%)			2 (4.3%)			2 (4.3%)			
Excellent	3-day				17 (48.6%)						Effect on bac- teriuria : N.S.
	7-day				37 (78.7%)						
Moderate	3-day				18 (51.4%)						Effect on pyuria : N.S.
	7-day				9 (19.1%)						
Poor	3-day										
	7-day				1 (2.1%)						

Table 5. Overall clinical efficacy

Treatment group	Excellent No. of cases (%)	Moderate No. of cases (%)	Poor No. of cases (%)	Total	Excellent (%)	Statistical test	Efficacy rate (%)	Statistical test
3-day	17 (48.6)	18 (51.4)		35	48.6	p<0.05	100.0	N.S.
7-day	37 (78.7)	9 (19.1)	1 (2.1)	47	78.7		97.9	
Total	54 (65.9)	27 (32.9)	1 (1.2)	82	65.9		98.8	

Table 6. Evaluation of recurrence

1 week after treatment					
Pyuria		0-9 cells/hpf		≥10 cells/hpf	
Bacteriuria	<10 ⁴ CFU/ml	3-day	15		
		7-day	28		
	≥10 ⁴ CFU/ml	3-day	5		
		7-day	7		
4 weeks after treatment					
Pyuria		0-9 cells/hpf		≥10 cells/hpf	
Bacteriuria	<10 ⁴ CFU/ml	3-day	7		
		7-day	20	2	
	≥10 ⁴ CFU/ml	3-day	5	2	
		7-day	3	2	

◻: No recurrence, ◻: Reserved assessment, ◻: Recurred.

Table 7. Evaluation of recurrence

	Treatment group	No recurrence No. of cases (%)	Reserved assessment No. of cases	Recurred No. of cases (%)	Total	Statistical test
1 week after treatment	3-day	15 (75.0)	5	0	20	N.S.
	7-day	28 (80.0)	7	0	35	
	Total	43 (78.2)	12	0	55	
4 weeks after treatment	3-day	7 (50.0)	5	2 (14.3)	14	N.S.
	7-day	20 (74.1)	5	2 (7.4)	27	
	Total	27 (65.9)	10	4 (9.8)	41	

FLRXが無効であった症例は、膿尿および自覚症状(頻尿)が改善せず、起炎菌 *Proteus mirabilis* が *Staphylococcus epidermidis* に菌交代した1例であった。

2) 再発判定

投与終了時の総合臨床効果の判定が「有効」以上の症例で、投与終了1週間後および投与終了4週間後に再発判定が可能であった症例の内訳を Table 6 に示す。投与終了1週間後に「再発なし」と判定された症例は3日間投与群で75.0% (15例)、7日間投与群で80.0% (28例)であった。これ以外は「判定保留」で、「再発あり」と判定された症例はなかった。

投与終了4週間後では、3日間投与群の「再発なし」は50.0% (7例)「再発あり」は14.3% (2例)であり、7日間投与群ではそれぞれ74.1% (20例)、7.4% (2例)であった。いずれも、7日間投与群の方が「再発なし」の率が高かったが有意差は認められなかった (Table 7)。

3) 安全性

3日間投与群で胃痛、下痢、嘔気が1例ずつ認められ、7日間投与群では吐き気、上腹部不快感、頸部～両側上肢の湿疹・かゆみが各1例に認められた。副作用発現率は3日間投与群3.8% (2/52)、7日間投与群3.9% (3/76)であった。出現頻度に両群間の有意な差は認められなかった。

考 察

女子急性単純性膀胱炎の治療では、一般に投与薬剤、投与期間にかかわらず、良好な治療成績が得られ、現在は種々の薬剤で単回投与した場合の成績が報告されているなど、投与期間が短縮される傾向にある。少量・短期間投与の傾向は薬剤費削減など医療経済の面、安定性および耐性菌の出現等の観点からは望ましいことであるが、治療終了後に再発を起こす患者が少なくない。一方で、尿中濃度が高濃度で持続する

本剤のような場合は、短期間の投与方法で充分である可能性もあり、今回の検討を行った。

投与終了時の有効率は3日間投与群では100%, 7日間投与群では97.9%であり、いずれも高かった。著効率は7日間投与群で78.7%と、3日間投与群の48.6%に比べて有意に高かった。3日間投与で著効が得られなかった18例の理由を検討してみると、症例は重複するが投与終了日に自覚症状が存続していた症例が7例、膿尿の存続が5例、細菌尿が陰性化しなかった症例が8例であった。このうち、自覚症状と膿尿は1週間後の観察が可能であった全例において、それぞれ消失と正常化が得られた。キノロン系抗菌剤を7日間投与した場合、3日目に著効が得られなくても7日目に著効となる症例が多いことはすでに報告されている⁸⁾が、3日間投与で投与終了時に効果判定することは妥当ではなく、この時点での著効率の差は意義の乏しいものと思われた。この点で、米国のIDSA/FDAガイドライン⁹⁾へのハーモナイゼーションを考慮し、投与終了後1週の判定を重視するようになった本邦のUTI薬効評価基準(第4版暫定案)¹⁰⁾がより合理的と考えられた。

また、細菌尿については陰性化しなかった8例のうち、7例は菌交代で、減少は1例であった。「菌交代」の投与後出現菌はいずれもグラム陽性球菌で腸内細菌属は含まれず、菌数も1例を除き 10^4 CFU/ml以下であった。また「減少」の1例も複数菌感染であった投与前の*E. coli*は消失しており、*S. epidermidis*のみが低菌数で存続していたものであった。IDSA/FDAガイドラインでは、①複数菌感染を除外し、②uropathogenを腸内細菌属、腸球菌属、*Staphylococcus saprophyticus*に限定しているが、これに従うと全例で細菌学的治癒が得られており、この方が実状に即しているように思われた。

投与終了1週間後の判定では、UTI薬効評価基準(第3版)に従えば「再発あり」と判定された症例は、3日間投与群、7日間投与群とも1例も認められず、優れた成績をしめした。なお、UTI薬効評価基準(第4版暫定案)ではこの時点での判定を後期薬効判定としているが、細菌学的消失率は3日間投与で95.0%, 7日間投与で88.9%, 臨床的治癒率は3日間投与で100%, 7日間投与で97.2%であり、いずれも両群間に有意差はなかった。この消失率は、女子急性単純性膀胱炎にlevofloxacinを3日から5日間投与し、IDSA/FDAガイドラインに従って評価した報告¹¹⁾とほぼ一致した。

投与終了4週間後の非再発率は3日間投与群は85.7%, 7日間投与群は92.6%で、7日間投与群の再発率が低い結果を示しているものの、脱落例が増して症例数が減少することもあり、両群間に有意差は認め

られなかった。UTI薬効評価基準(第4版暫定案)に従って治癒判定として検討した場合でも有意差はなかった。欧米ではFLRXを単回投与した場合の検討もなされており、治癒の判断基準が若干異なっているものの、細菌学的治癒率が88%, 臨床的治癒率が93%という優れたものであり¹²⁾、FLRXの投与自体が有効で、投与期間・投与量の差が際だってこないという可能性も考えられた。再発症例には発見されえない基礎疾患の存在する危険性、採尿法の相違による有意の細菌尿の判断などの要因も影響すると考えられ、このような条件をクリアーした症例の蓄積の上での判断が望まれる。今回はUTI薬効評価基準(第3版)での検討であったが、女子急性単純性膀胱炎に対し、本剤は3日間投与でも十分優れた薬剤と思われた。

結 語

FLRXは急性単純性膀胱炎に対して3日間投与と7日間投与のいずれにおいても有効性が高かった。7日間投与は著効率が高く、再発抑制の面でも若干優れているが、有効率は同等で、後者についても統計学的有意差は観察されず、本剤は3日間投与でも十分効果の期待できる薬剤と思われた。

文 献

- 1) 平井敬二, 青山 博, 庭田 寧, ほか: 新キノロン系抗菌剤 Fleroxacin の *in vitro* 抗菌力. *Chemotherapy (Tokyo)* **38**(S-2): 1-10, 1990
- 2) 青山 博, 三橋 進, 井上松久, ほか: 新キノロンカルボン酸系合成抗菌剤 Fleroxacin の細菌学的評価. *Chemotherapy (Tokyo)* **38**(S-2): 11-25, 1990
- 3) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, ほか: Fleroxacin の第1相臨床試験 I. *Chemotherapy (Tokyo)* **38**(S-2) 280-311, 1990
- 4) 河田幸道: 新薬シンポジウム AM-833 (fleroxacin), 臨床, 泌尿器科. *Chemotherapy (Tokyo)* **38**: 862-863, 1990
- 5) 林 謙治, 廣瀬崇興, 熊本悦明, ほか: Fleroxacin の尿路感染症分離菌に対する抗菌力と単純性, 複雑性尿路感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy (Tokyo)* **38**(S-2): 472-485, 1990
- 6) 河田幸道, 熊本悦明, 折笠精一, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Fleroxacin と Ofloxacin の比較検討. *Chemotherapy (Tokyo)* **38**(S-2): 571-590, 1990
- 7) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy (Tokyo)* **34**: 408-441, 1986
- 8) 河田幸道, 藤本佳則, 西浦常雄, ほか: 急性単純性膀胱炎に対する AT-2266 と Pipemidic acid の比較検討. *Chemotherapy (Tokyo)* **32**(S-3): 879-893, 1984

- 9) Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, et al.: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* **15**(suppl 1): S216-S227, 1992
- 10) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会・泌尿器系委員会 (委員長・河田幸道): UTI 薬効評価基準 (第4版暫定案). *日化療会誌* **45**: 203-247, 1997
- 11) 斎藤 功, 吉田雅彦, 廣瀬友信, ほか: 女子急性単純性膀胱炎の治療後長期観察—UTI 薬効評価基準と IDSA 基準との比較—. *日化療会誌* **44**: 896-902, 1996
- 12) Iravani A: Multicenter study of single-dose and multiple-dose fleroxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Am J Med* **94**(suppl 3A): 89S-96S, 1994
(Received on March 10, 1998)
(Accepted on April 8, 1998)