

泌尿器科領域の感染症に対する Tosufloxacin (TFLX) の臨床的検討

- | | |
|---|--|
| <p>横浜市立市民病院泌尿器科 (主任: 福島修司)
 福島 修司*, 森山 正敏, 宮本 浩
 横浜市立大学医学部泌尿器科学教室
 (主任: 穂坂正彦教授)
 穂坂 正彦*, 窪田 吉信*, 木下 裕三*
 野口 和美, 執印 太郎*, 野口 純男
 小田原市立病院泌尿器科 (主任: 吉邑貞夫)
 吉邑 貞夫, 松浦 謙一, 川上 寧
 国立熱海病院泌尿器科 (主任: 井田時雄)
 井田 時雄, 原 芳紀
 藤沢市民病院泌尿器科 (主任: 広川 信)
 広川 信, 増田 光伸, 池田伊知郎
 大和市立病院泌尿器科 (主任: 熊谷治巳)
 熊谷 治巳, 仙賀 裕, 菅野ひとみ</p> | <p>横須賀共済病院泌尿器科 (主任: 里見佳昭)
 里見 佳昭, 菅原 敏道*, 石橋 克夫
 山口 豊明, 岸田 健
 横浜赤十字病院泌尿器科 (主任: 石塚栄一)
 石塚 栄一, 岩崎 皓, 川崎 千尋
 横浜市立港湾病院泌尿器科 (主任: 宮井啓国)
 宮井 啓国, 千葉喜美男
 横浜船員保険病院泌尿器科 (主任: 佐々木紘一)
 佐々木 紘一, 志村 英俊
 横須賀北部共済病院泌尿器科 (主任: 公平昭男)
 公平 昭男, 絵鳩 哲哉, 上村 博司
 神奈川県立足柄上病院泌尿器科 (主任: 中橋 満)
 中橋 満, 北見 一夫
 町立浜岡病院泌尿器科 (主任: 北島直登)
 北島 直登, 佐野 克行</p> |
|---|--|

CLINICAL STUDIES ON TOSUFLOXACIN (TFLX) IN UROLOGY

- Shuji Fukushima, Masatoshi Moriyama and Hiroshi Miyamoto
From the Department of Urology, Yokohama Municipal Citizens Hospital
- Masahiko Hosaka, Yoshinobu Kubota, Yuzo Kinoshita,
 Kazumi Noguchi, Taro Shuin and Sumio Noguchi
From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine
- Sadao Yoshimura, Kenichi Matsuura and Yasushi Kawakami
From the Department of Urology, Odawara Municipal Hospital
- Tokio Ida and Yoshinori Hara
From the Department of Urology, Atami National Hospital
- Makoto Hirokawa, Mitsunobu Masuda and Ichiro Ikeda
From the Department of Urology, Fujisawa Municipal Hospital
- Harumi Kumagai, Yutaka Senga and Hitomi Kanno
From the Department of Urology, Yamato Municipal Hospital
- Yoshiaki Satomi, Toshimichi Sugawara, Yoshio Ishibashi,
 Toyoaki Yamaguchi and Ken Kishida
From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

* は効果判定委員メンバー

Eiichi Ishizuka, Akira Iwasaki and Chihiro Kawasaki

From the Department of Urology, Yokohama Red Cross Hospital

Keikoku Miyai and Kimio Chiba

From the Department of Urology, Yokohama Municipal Kowan Hospital

Koichi Sasaki and Hidetoshi Shimura

From the Department of Urology, Yokohama Seamens Insurance Hospital

Teruo Kodaira, Tetsuya Ebato and Hiroshi Uemura

From the Department of Urology, Yokosuka Hokubu Kyosai Hospital

Mitsuru Nakahashi and Kazuo Kitami

From the Department of Urology, Kanagawa Prefectural Ashigara-kami Hospital

Naoto Kitajima and Katsuyuki Sano

From the Department of Urology, Hamaoka Town Hospital

We clinically evaluated the usefulness of a new oral antimicrobial agent, TFLX, in the field of urology. The dose administered was 150 mg t.i.d and the duration of administration was 3 days. The clinical effect was evaluated according to the criteria of the Japanese UTI committee.

The clinical response obtained on 164 female patients with acute simple cystitis was excellent in 118, moderate in 44 and poor in 2 patients. The efficacy rate was 98.78%. The clinical response obtained on 4 male patients with acute simple cystitis was excellent in 2 and moderate in 2 patients. The efficacy rate was 100%. The clinical response obtained on 3 female patients with simple pyelonephritis was excellent in 2 and moderate in 1 patient. The efficacy rate was 100%. The clinical response obtained on one patient with non-gonococcal urethritis was excellent by doctor's evaluation. The clinical response obtained on 7 patients with complicated UTI was excellent in 3 and moderate in 4 patients. The efficacy rate was 100%. Three patients complained of stomach distress or malaise and 2 patients developed rash. No abnormal laboratory data were observed. Thus, TFLX appears to be safe and suitable for use in the field of urology.

(Acta Urol. Jpn. 38: 501-506, 1992)

Key words: TFLX, New oral antimicrobial agent, Urinary tract infection, Clinical evaluation

緒 言

Tosufloxacin tosilate (TFLX) は新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、一般に使用されている。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌に強い抗菌力を示し、中でもグラム陽性菌、嫌気性菌に対しては従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤よりも優れた抗菌力が示されている。また、経口投与により速やかに血中および各組織へ移行し、しかも尿中に未変化のまま高濃度に排泄されるといわれている¹⁾。

そこで、われわれは泌尿器科領域の感染症に対し本剤を使用し、その有効性と安全性を検討したので報告する。

対象と方法

1990年6月から1991年2月までに横浜市立大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に受診した207例の感染症患者を対象とした。大部分が女性の急

性単純性膀胱炎症例であるが、男性の急性単純性膀胱炎のほか急性単純性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症、非淋菌性尿道炎症例も少数ながら加わっている。

これら患者の年齢分布を Table 1 に示した。

薬剤は1錠 150 mg を1日3回毎食後に服用するものとし、水分摂取を勧めるなど一般的な注意を与えて

Table 1. Background of patients treated with TFLX

Age	male	femal	No. of cases (%)
~19	1	8	9 (4.3%)
20~29	0	29	39 (18.9%)
30~39	2	24	26 (12.6%)
40~49	1	31	32 (15.5%)
50~59	2	33	35 (16.9%)
60~69	0	36	36 (17.4%)
70~79	3	21	24 (11.6%)
80~	1	5	6 (2.9%)
total	10	197	207

経過を追った。

薬剤の有効性の判定は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁹⁾ に従い小委員会 (世話人会) において検討, 判定した。

結 果

TFLX を投与した症例は 207 例であった。しかし, 薬効評価基準に合致しなかった症例が単純性尿路感染症症例で 26 例, 複雑性尿路感染症症例で 2 例みられ, 評価対象から除外した (Table 2)。除外した理由は治療前に細菌が検出されなかったり, 菌量が不足していたり, 尿所見で白血球数が少数であったり, 判定日のずれたことなどである。

1. 女子急性単純性膀胱炎

対象となったのは 164 例である。最年少は 17 歳で, 最高齢は 84 歳で平均年齢は 47.8 ± 1.5 歳 (Mean ± S.E.) であった。

総合臨床効果を Table 3 に示した。臨床症状 (排尿痛) の消失をみたのが 155 例 94.51% と大部分を占め, 軽快したのが 7 例 4.27%, 不変であったのが 2 例 1.22% であった。一方, 膿尿が正常化したのは 128 例 78.05% であった。改善したのは 26 例 15.85% で, 不変は 10 例 6.10% にみられた。細菌尿に関しては陰性化し

たのが 153 例 93.29% か, 減少ないし菌交代となったのが 10 例 6.10% であった。不変であったのが 1 例 0.61% みられた。

以上の結果から総合有効率をみると, 著効が 118 例 71.95% であり, 有効が 44 例 26.83% となって, 有効率としては 164 例中 162 例で 98.7% と高率を示した。

分離検出された原因菌とその消失率は Table 4 に示した。グラム陰性菌は 144 株あって, すべて消失し, 消失率は 100% であった。これに対し, グラム陽性菌は 32 株検出され, この中で Coagulase (-) Staphylococcus が 1 株, グラム陽性球菌の 2 株が存続していた。したがってグラム陽性菌の消失率は 90.6% となった。

薬剤投与後に出現した細菌は 9 株みられた (Table 5)。グラム陽性球菌が 3 株, Coagulase (-) Staphylococcus が 2 株, そのほか Staphylococcus, alpha-Streptococcus などが少数出現していた。

2. 男子急性単純性膀胱炎

男子症例が 4 例あり (Table 6), 女子患者と別に判定したが, 判定基準は同様にした。いずれも大腸菌が検出されていて, 治療によってすべて菌は消失している。症状としては 4 例中 2 例が消失し, 2 例が改善となっている。また膿尿については正常化は 1 例のみで

Table 2. Case distribution

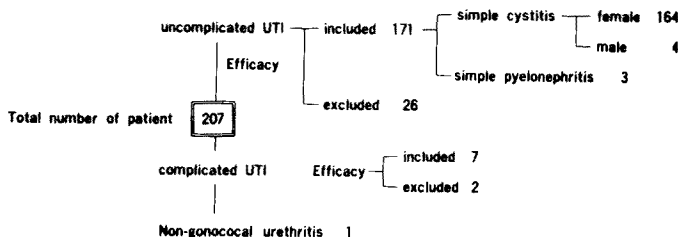


Table 3. Overall clinical efficacy of TFLX in acute female simple cystitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria	
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged		
Bacteriuria	Eliminated	118	23	5	2	1	3			1	153 (93.29%)
	Decreased (Replaced)	6	2		1					1	10 (6.10%)
	Unchanged	1									1 (0.61%)
Effect on pain on micturition	155 (94.51%)			7 (4.27%)			2 (1.22%)			Patient total	164
Effect on pyuria	128 (78.05%)			26 (15.85%)			10 (6.10%)				
<input type="checkbox"/> Excellent		118 (71.95%)									Overall effectiveness rate
<input type="checkbox"/> Moderate		44 (26.83%)									
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		2 (1.22%)									
		162/164 (98.78%)									

Table 4. Bacteriological response to TFLX in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	9	9 (100)	
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	7	6 (85.7)	1
<i>Staphylococcus sp.</i>	4	4 (100)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	4 (100)	
Alph- <i>Streptococcus</i>	1	1 (100)	
Gram (+) Bac.	4	2 (50)	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1 (100)	
total	32	29 (90.6)	3
<i>Escherichia coli</i>	123	123 (100)	
<i>Proteus mirabilis</i>	8	8 (100)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	7 (100)	
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100)	
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2 (100)	
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100)	
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	1 (100)	
total	144	144 (100)	
TOTAL	176	173 (98.3)	3

Table 5. Strains appearing after TFLX treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Gram (+) rods	3
Alph- <i>Streptococcus</i>	1
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	2
Gram (+) coccus	1
<i>Staphylococcus sp.</i>	1
Total	9

改善が3例であった。したがって総合有効率としては著効1例、有効が3例で有効率は100%となった。

3. 急性単純性腎盂腎炎

3例の女子症例があり、Table 7 に示した。発熱

は3例とも平熱化し、膿尿は2例が正常化した。1例は不変であった。細菌尿に対しては、いずれも陰性化した。総合臨床効果としては著効2例、有効が1例となって、総合有効率は100%となった。

尿から検出された原因菌は大腸菌2株、*P. mirabilis* 1株でいずれも治療により陰性化していた。

4. 非淋菌性尿道炎

33歳男子の1例が本剤投与により症状の改善をみ、主治医の判定として有効とされている。

5. 複雑性尿路感染症

男子3例、女子4例の計7例が対象となった。基礎疾患として腎結石症が2例、神経因性膀胱2例、前立腺肥大症2例、それに放射線性膀胱炎の1例が加わっている (Table 8)。いずれの症例もカテーテルは留置されていない。

Table 6. Clinical summary of male patients with acute simple cystitis treated with TFLX

No.	Age	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
		Dose (mg/time)	Duration (Days)			Species	Count	UTI	Dr.	
1.	47	150/3	3	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Modera.	Excell.	-
				+	±	-				
2.	73	150/3	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Modera.	Modera.	-
				-	±	-				
3.	14	150/3	5	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Excell.	Excell.	-
				-	-	-				
4.	53	150/3	10	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Modera.	Modera.	-
				+	+	-				

* Befor treatment /After treatment

** UTI : Criteria proposed by the committee of UTI
Dr. : Dr' s evaluation

Table 7. Clinical summary of acute simple pyelonephritis treated with TFLX

No.	Age/ sex	Treatment		Fever*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
		Dose (mg/time)	Duration (Days)			Species	Count	UTI	Dr.	
1.	20 F	150/4	4	† —	‡ —	E. coli	10 ⁶	Excell.	Excell.	—
2.	53 F	150/4	4	‡ —	‡ —	E. coli	10 ⁷	Excell.	Excell.	—
3.	69 F	150/3	3	‡ —	‡ †	P. mirab.	10 ⁵	Moder.	Moder.	—

* Befor treatment /After treatment
 ** UTI: Criteria proposed by the Committee of UTI
 Dr. Dr.'s evaluation

Table 8. Clinical summary of complicated UTI patients treated with TFLX

No.	Age/ Sex	Diagnosis		Catheter	UTI Group	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria species count*	Evaluation**		Side effects
		Underlying condition	UTI			Dose (mg/time)	Duration (Days)				UTI	Dr.	
1.	46/F	C.C.P. Nephrolithiasis	(-)	G-3	150/4	5	† —	‡ ±	E. coli	10 ⁷	Moder.	Excell.	—
2.	32/M	C.C.P. Nephrolithiasis	(-)	G-3	150/3	3	+ —	+ —	E. coli	10 ⁸	Excell.	Excell.	—
3.	75/F	C.C.C. Post-Radiation	(-)	G-6	150/3	3	‡ —	† ±	E. coli K. pneumoniae M. morgani	10 ⁶	Moder.	Moder.	—
4.	70/M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	150/3	20	— —	‡ ±	E. coli	10 ⁸	Moder.	Moder.	—
5.	74/F	C.C.C. N.G.B.	(-)	G-4	150/3	3	+ —	‡ —	E. coli	10 ⁷	Excell.	Excell.	—
6.	79/F	C.C.C. N.G.B.	(-)	G-4	150/3	3	† —	‡ —	E. coli	10 ⁷	Excell.	excell.	—
7.	84/M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	150/3	17	† +	‡ ‡	S. epidermidis	10 ⁸	Moder.	Excell.	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis
 C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis
 B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy
 N.G.B.: Neurogenic bladder

* Befor treatment /After treatment
 ** UTI: Criteria proposed by the committee of UTI
 Dr.: Dr.'s evaluation

治療効果はまず膿尿に関し、正常化したのが3例、改善が3例で、不変が1例であった。細菌尿に関しては全例が陰性化している。治療前に複数の菌が検出された症例も治療により消失している。

以上の結果から総合有効率をみると、著効が3例で、有効4例となり、有効率は100%となる。

群別でみると第3群が2例あり、第4群が4例みられるが、いずれも著効、有効と半数づつとなっている。第6群となった1例は有効となっている。

検出された原因菌は大腸菌が6株で、K. pneumoniae, M. morgani, S. epidermidis が各1株と合計9株検出されたが、治療により全株消失し、消失率100%となっている。

6. 副作用

全症例207例の中で本剤と関連があると思われた副

作用発現例は5例2.42%にみられた。胃部不快感を訴えたのが2例、胃痛を訴えたのが1例あり、いずれも消化器症状とし計3例となり、その発現率は1.45%となる。この3例は服薬を中断することはなかった。これらとは別に服薬2日目および3日目に各1例発疹をみた症例があった。1例は服薬を直ちに止めている。このアレルギー症状の発現率は0.97%となる。

このほか検査値に異常を示した症例はなかった。

考 察

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は近年あいついで開発され、感染症の治療薬として広く使用されている。TFLXも1987年の化学療法学会新薬シンポジウムにおいて詳細に報告され、有用性が高く評価された。すなわち、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力が示さ

れ、血中および各組織への移行も良く、尿中にも高濃度に排泄されるなどの特徴が挙げられる。

この新薬シンポジウムの際の急性単純性膀胱炎に対する評価が139例中著効109例78.4%、有効30例21.6%で総合有効率は100%となっている。今回われわれの成績では164例の中で著効が118例71.95%、有効が44例26.83%であって総合有効率は98.78%となっていた。

2例1.22%に無効となっているが、優れた治療成績と考える。一般に急性単純性膀胱炎は抗菌剤によく反応して治癒しやすい疾患であるが、本剤によっても高い有効率が示され有用性も高いといえる。

少数例ながら男性の急性単純性膀胱炎、それに腎盂腎炎の症例にも投与して高い有効率がえられ、さらに複雑性尿路感染症にも使用し、やはり100%の有効率となっていた。これら症例の原因菌の大部分が *E. coli* であったことが有効率を上げているとも考えられるが複雑性尿路感染症ではカテーテル非留置例であることも良い成績を示した要因と思われる。鈴木ら⁵⁾も複雑性尿路感染症に使用して、中等症以下の基礎疾患で、特にカテーテル留置例を含まない慢性複雑性尿路感染症には高い有効率が期待出来ることが確認出来たと述べており、自験例も同様な結果となっている。

臨床分離株に対する抗菌活性も新薬シンポジウム^{1,2)} からみると MIC₈₀ ($\mu\text{g/ml}$) が *S. aureus* 0.075, Coagulase (-) *Staphylococcus* 0.138, *E. coli* 0.138, *K. pneumoniae* 0.074 などいずれも抗菌力が優れていることが示されている。また、安野ら⁴⁾ によるとグラム陰性8菌種に対し CPFX, OFLX, NFLX との比較で *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* を除く菌種では TFLX が優れ、ことに *E. coli*, *P. aeruginosa* において他の薬剤より強い抗菌力が示されている。

以上の結果から本剤が尿路感染症には有用性の高い薬剤であると考えられる。

本剤によると思われる副作用の発現が消化器症状3例1.45%、アレルギー症状2例0.97%にみられたが、

新薬シンポジウムでの3,010例の中では消化器症状は、2.33%に、アレルギー症状は0.76%に、全体では4.9%となっていて、発生頻度の上では大差なく安全性には問題ないと思われる。

結 語

横浜市立大学泌尿器科およびその関連施設を加えた13施設で、TFLX を使用して有効性と安全性について検討した。

- 1) 女子急性単純性膀胱炎164例の総合有効率は98.78%であった。
- 2) 男子急性単純性膀胱炎4例、急性単純性腎盂腎炎3例、非淋菌性尿道炎1例、複雑性尿路感染症7例にも投与して100%の有効率がえられた。
- 3) 原因菌の中で、グラム陰性菌は100%の消失率で、グラム陽性菌は90.60%の消失率であった。
- 4) 副作用発現は5例にみられ、その発現率は2.42%であった。

以上の結果から泌尿器科領域の感染症に対し TFLX は有効性、安全性が高い薬剤である。

文 献

- 1) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、T-3262、東京、1987
- 2) 島田 馨、松本文夫、藤森一平、ほか：新薬シンポジウム、T-3262、*Chemotherapy* 36 : 432-435, 1988
- 3) 大越正秋：UTI 薬効評価基準 (第3版)、*Chemotherapy* 34 : 408-442, 1986
- 4) 安野博彦、高木伸介、前田浩志、ほか：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) : 1052-1065, 1988
- 5) 鈴木恵三、長田恵弘：ニューキノロン系抗菌剤；T-3262 の1988年における尿路感染症に対する治療成績。*泌尿紀要* 35 : 717-726, 1989

(Received on November 11, 1991)
(Accepted on November 17, 1991)

(迅速掲載)