

## 慢性細菌性前立腺炎に対する Tosufloxacin の臨床的検討

昭和大学藤が丘病院泌尿器科 (主任: 甲斐祥生教授)

池内隆夫

東海大学医部学泌尿器科学教室

(主任: 河村信夫教授)

河村信夫

平塚市民病院泌尿器科

(部長: 鈴木恵三)

鈴木恵三

東京慈恵会医科大学青戸病院泌尿器科

(主任: 町田豊平教授)

小野寺昭一

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室

(主任: 長田尚夫教授)

長田尚夫

聖マリアンナ医科大学東横病院泌尿器科

(部長: 平野昭彦)

平野昭彦

横須賀共済病院泌尿器科

(部長: 里見佳昭)

里見佳昭

小田原市立病院泌尿器科

(部長: 吉邑貞夫)

吉邑貞夫

市立川崎病院泌尿器科

(部長: 山本泰秀)

山本泰秀

### CLINICAL STUDIES OF TOSUFLOXACIN ON CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Takao Ikeuchi

*From the Department of Urology, Showa University, Fujioka Hospital*

Nobuo Kawamura

*From the Department of Urology, Tokai University*

Keizo Suzuki

*From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital*

Shoichi Onodera

*From the Department of Urology, Jikei University, Aoto Hospital*

Takao Osada

*From the Department of Urology, St. Marianna University*

Akihiko Hirano

*From the Department of Urology, St. Marianna University, Toyoko Hospital*

Yoshiaki Satomi

*From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital*

Sadao Yoshimura

*From the Department of Urology, Odawara Municipal Hospital*

Yasuhide Yamamoto

*From the Department of Urology, Kawasaki Municipal Hospital*

In a multicenter trial at 17 institutions, the usefulness of an oral dose of 300 mg of tosofloxacin (TFLX) twice a day for 14 days were assessed in the management of chronic bacterial prostatitis

(CBP) diagnosed by Meares and Stamey method. Nineteen patients who were evaluated by the UTI criteria were chosen out of the 27 patients diagnosed with CBP. The isolated bacteria from EPS were 18 species and 27 strains. In terms of MICs of isolates, TFLX gave lower MICs than any of the control drugs (CPFX, NFLX, OFLX, CCL). In particular, this tendency was clear for gram-positive coccus and anaerobes. The bacteriological elimination rate obtained for 14 strains and 19 species was 89.5% (17/19) [GPC; 75.0% (6/8), GNR; 100% (7/7), Anaerobes; 100% (4/4)]. The overall clinical efficacy by the UTI criteria was documented in 94.7% (18/19). According to the doctor's evaluation, the overall clinical efficacy rate was 68.4%. Safety evaluation revealed the development of gastrointestinal symptoms in 3 cases, which were not serious, with an incidence rate of 4.0% (3/75), while no laboratory abnormalities were observed. Transference of TFLX into the prostate is slightly lower than in other new quinolones. However, from this study we considered that the higher antibacterial activity of TFLX is one of the reasons for its usefulness for CBP. (Acta Urol. Jpn. 39: 673-678, 1993)

**Key words:** Tosufloxacin, Chronic bacterial prostatitis, MIC, Clinical efficacy

## 緒 言

一般に新世代のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤(ニューキノロン系薬剤)は抗菌活性に優れ、かつ前立腺への薬剤移行が良好なことから細菌性前立腺炎の治療に有用とされている。なかでも Tosufloxacin (Tosufloxacin tosilate: TFLX) は本邦で開発された薬剤で、有効性・安全性・吸収排泄などの構造活性相関の検討より発見された化合物 (Fig. 1) であり<sup>1)</sup>、慢性細菌性前立腺炎に対しても臨床効果が期待される薬剤である。

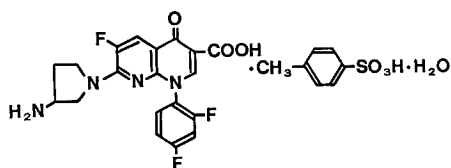


Fig. 1. Chemical structure of tosufloxacin tosilate (TFLX)

本邦では1989年に細菌性前立腺炎に対する薬効評価基準<sup>2)</sup>が制定され、同一の評価法で各薬剤の臨床効果を検討することが可能となった。そこでわれわれは、慢性細菌性前立腺炎と診断した患者に TFLX を投与し、薬効評価基準に準拠した有効性および安全性について検討したので報告する。

## 対象および方法

### 1 対象症例

1991年9月から1992年2月の期間に本研究に参加した17施設 (Table 1) において Meares and Stamey 法<sup>3)</sup>で慢性前立腺炎と診断したのち、TFLX で治療した患者は75症例である。そのうち慢性細菌性前立腺炎 (CBP) は27症例であったが、薬効評価基準に合致

Table 1. Institutes and investigators

(研究参加施設)	(研究者名)
伊勢原協同病院	中村 薫
小田原市立病院	吉 邑 貞 夫
衣 笠 病 院	西 村 清 志
慶 應 義 塾 大 学	出 口 修 宏
昭 和 大 学	吉 田 英 機
昭和大学藤が丘病院	池 内 隆 夫 <sup>1)2)</sup>
市立川崎病院	山 本 泰 秀
聖マリアンナ医科大学	長 田 尚 夫
聖マリアンナ医科大学東横病院	平 野 昭 彦
田園都市厚生病院	池 田 滋
東 海 大 学	河 村 信 夫 <sup>2)</sup>
東海大学大磯病院	岡 田 敬 司
東京液済会病院	遠 藤 勝 久
東京慈恵会医科大学青戸病院	小 野 寺 昭 <sup>1)2)</sup>
日本医科大学	西 村 泰 司
平塚市民病院	鈴 木 恵 三 <sup>2)</sup>
横須賀共済病院	里 見 佳 昭

1) 研究会代表 (論文執筆者) 2) 効果判定委員

した19症例を選択して本剤の有効性を検討した。

### 2. 年齢分布

薬効評価基準合致症例19例の年齢は24歳から66歳。20歳代が4例、30歳代が1例、40歳代が7例、50歳代が3例、60歳代が4例であり、平均は45.3±13.7歳であった。

### 3. 投与方法

Tosufloxacin tosilate 150mg 錠は抗菌活性本体である Tosufloxacin を 102mg 含有している。TFLX の投与方法は 150mg×2/日が2例、150mg×3/日が2例、300mg×2/日が13例、600mg×2/日が2例であり、全例とも14日間以上連日で経口投与した。

### 4. 細菌学的検討

細菌学的検討はすべて前立腺圧出液 (EPS) のシー

Table 2. Sensitivity of clinical isolate from EPS against antibacterial drugs [chronic bacterial prostatitis: 27 cases]

Organism	Drug	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )													
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Staphylococcus spp <sup>1)</sup> (N=4)	TFLX		2					1						1	
	CPFEX				1	1		1						1	
	NFLX					2					1				1
	OFLX				1		1	1						1	
	CCL						1	1	1					1	
Streptococcus spp <sup>2)</sup> (N=6)	TFLX			1	1	1	1	1			1				
	CPFEX						1	1	1	2				1	
	NFLX								1	1			1	1	1
	OFLX							1	1	1	2			1	
	CCL					3	1	1	1						
E. faecalis (N=4)	TFLX				1	2	1								
	CPFEX						1	2	1						
	NFLX								2	1	1				
	OFLX							2	1	1					
	CCL											3		1	
E. coli (N=3)	TFLX	2		1											
	CPFEX	2		1											
	NFLX	1	1			1									
	OFLX		1	1		1									
	CCL									1	2				
K. pneumoniae (N=1)	TFLX			1											
	CPFEX			1											
	NFLX				1										
	OFLX				1										
	CCL							1							
Enterobacter spp <sup>3)</sup> (N=2)	TFLX		1		1										
	CPFEX		1		1										
	NFLX			1		1									
	OFLX				1	1									
	CCL														2
Acinetobacter spp <sup>4)</sup> (N=2)	TFLX			2											
	CPFEX				1	1									
	NFLX						1	1							
	OFLX						1	1							
	CCL								1					1	
Cardiobacterium hominis (N=1)	TFLX	1													
	CPFEX	1													
	NFLX			1											
	OFLX			1											
	CCL				1										
Anaerobic streptococci <sup>5)</sup> (N=4)	TFLX			1	1	2									
	CPFEX						2	1	1						
	NFLX							1		2			1		
	OFLX							1	1	1	1				
	CCL				2	1	1								

TFLX: tosufloxacin CPFEX: ciprofloxacin NFLX: norfloxacin OFLX: ofloxacin CCL: cefaclor

1): S. haemoliticus, S. simulans

2): S. agalactiae, S. mitis, S. sanguis, S. equinus, S. bovis

3): E. cloacae, E. aerogenes

4): A. calcoaceticus, A. lwoffii

5): S. morbilorum, S. constellatus, S. intermedius

ドスワブ法による定量培養<sup>4)</sup>を行い, 東京総合臨床検査センター研究部(部長: 出口浩一氏)に依頼して検査を行った. 分離菌の感受性は TFLX のほかに対照

薬剤として Ciprofloxacin (CPFEX), Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX) および Cefaclor (CCL) を用いて MIC を測定し, 各薬剤を比較し

Table 3. Bacteriological response to TFLX in chronic bacterial prostatitis

Isolates from EPS	No. of strains	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eliminated rate*
Gram (+)	<i>S. haemolyticus</i>	2		2		0/2 (0%)
	<i>S. simulans</i>	1	1			1/1 (100%)
	<i>S. agalactiae</i>	2	2			2/2 (100%)
	<i>S. mitis</i>	1	1			1/1 (100%)
	<i>E. faecalis</i>	2	1		1	2/2 (100%)
	(Subtotal)	8	5	2	1	0
Gram (-)	<i>E. coli</i>	2	2			2/2 (100%)
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/1 (100%)
	<i>E. aerogenes</i>	1	1			1/1 (100%)
	<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1 (100%)
	<i>Acinetob. lwoffii</i>	1	1			1/1 (100%)
	<i>Cardiob. hominis</i>	1	1			1/1 (100%)
	(Subtotal)	7	7	0	0	0
Anaerobes	<i>S. constellatus</i>	1	1			1/1 (100%)
	<i>S. intermedius</i>	1	1			1/1 (100%)
	<i>S. morbillorum</i>	2	2			2/2 (100%)
	(Subtotal)	4	4	0	0	0
Total	19	16	2	1	0	17/19 (89.5%)

\* Eliminated rate (%) : Eliminated + Replaced / No. of strains × 100

Table 4. Overall clinical efficacy of TFLX on chronic bacterial prostatitis by UTI criteria

Bacteria \ WBC	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteria
Eliminated	10	2	4	16 (84.2%)
Decreased	1	1	1	2 (10.5%)
Replaced			1	1 (5.3%)
Unchanged				0 (0%)
Effect on WBC	11 (57.9%)	2 (10.5%)	6 (31.6%)	No. of Cases 19
Excellent	10 (52.6%)	Moderate	Poor	Efficacy rate* 94.7% (18/19)
		8 (42.1%)	1 (5.3%)	

\* Efficacy rate (%) : Excellent + Moderate / No. of cases × 100

た。

## 5. 薬効評価法

薬効評価は「細菌性前立腺炎における薬効評価基準Ⅱ. 慢性前立腺炎」<sup>2)</sup>に準拠して、投薬後14日目に判定した。

## 6. 再発症例の検討

再発症例の検討は TFLX 投与終了1カ月後の時点原則にして3例において観察した。

## 7. 安全性の検討

自覚的副作用の発現頻度は75症例を対象に、臨床検査値の変動は24症例を対象に検討した。

## 結 果

## 1. 分離菌の感受性分布 (Table 2)

CBP 症例27例における EPS からの分離菌18菌種27株の感受性分布をみると、TFLX の MIC はすべての菌種において CPMX, NFLX, OFLX, CCL に比較して最も低く、特にグラム陽性球菌 (GPC) と嫌気性菌に対する抗菌活性が優れている傾向を認めた。

## 2. 細菌学的効果 (Table 3)

薬効評価基準合致症例19例からの分離菌は14菌種19株で、GPC が5種8株・グラム陰性桿菌 (GNR) が6種7株・嫌気性菌が3種4株である。細菌学的効果は陰性化16, 減少2, 菌交代1, 不変0で、陰性化と菌交代を加えた除菌率は89.5% (17/19) となった。また、菌種別効果では GPC 75.0% (6/8)・GNR 100% (7/7)・嫌気性菌 100% (4/4) が除菌された。

Table 5. Follow up study on 3 cases

No.	Name & Age	Term of treat. (days)	Days	WBC in EPS	Bacteria			Follow up course (days off treat.)
					Species	Count	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
1	M.K. 53	14	0	#	<i>K. pneumoniae</i>	$10^8$	0.1	No relapse (-35)
			14	#	<i>Eubact. lentum</i>	$<10^2$	25	
			49	+	<i>S. capitis</i>	$<10^2$	$\leq 0.025$	
					<i>Corynebact. sp</i>	$<10^2$	1.56	
2	I.M. 43	14	0	#	<i>E. aerogenes</i>	$10^5$	0.2	No relapse (-29)
			13	±	<i>E. faecalis</i>	$10^2$	0.39	
			43	-	<i>Eubact. lentum</i>	$10^3$	$>25$	
					<i>S. agalactiae</i>	$<10^2$	1.56	
3	O.S. 40	42	0	+	<i>S. haemolyticus</i>	$10^2$	0.1	No relapse (-35)
			14	±	<i>Cardiob. hominis</i>	$10^4$	$\leq 0.025$	
					<i>S. haemolyticus</i>	$10^2$	$>25$	
			77	±	<i>S. haemolyticus</i>	$<10^2$	25	

### 3. 薬効評価基準による評価 (Table 4)

1) 白血球に対する効果: 正常化11, 改善2, 不変6で, 正常化率は57.9% (11/19)であった。

2) 細菌に対する効果: 陰性化16, 減少2, 菌交代1不変0で, 陰性化率は84.2% (16/19)であった。

3) 総合臨床効果: 著効が10例 (52.6%), 有効が8例 (42.1%), 無効が1例 (5.3%)であり, 総合臨床効果は94.7% (18/19)となった。

### 4. 主治医判定による評価

自覚症状の消長をも含めた主治医による判定では, 著効が3例 (15.8%), 有効が10例 (52.6%), やや有効が4例 (21.1%), 無効が2例 (10.5%)であり, 著効と有効を加えた臨床的有効率は68.4% (13/19)であった。

### 5. 再発症例の検討 (Table 5)

TFLX 投与終了1カ月後の再発を3例で検討したが, 全例とも再発は認めなかった。

### 6. 薬剤の安全性の検討

副作用としては消化器症状 (悪心・胃痛・腹痛) を3例に認めており, 副作用発現率は4.0% (3/75)に相当したが, 重篤なものはない。また, 臨床検査値の異常な変動は特に認めなかった。

## 考 察

ニューキノロン系薬剤は全般に抗菌活性が優れ, かつ前立腺への薬剤移行が良好なことから, 現在では慢性細菌性前立腺炎の治療において第一に選択される薬剤である。本邦における慢性細菌性前立腺炎に対する

ニューキノロン系薬剤の臨床効果については CPFX, NFLX, OFLX などの報告が散見されるが, 薬効評価基準に準拠した臨床成績の報告 (検討症例数10例以上) は比較的少なく<sup>6-9)</sup>, TFLX での報告はみられていない。

TFLX の構造式は特徴的で, ナフチリドン環の1位にジフルオロフェニル基を, 7位にアミノピロジニル基を有し, これによるグラム陽性菌・グラム陰性菌に対する抗菌力の増強と, 嫌気性菌に対する抗菌スペクトル拡大を実現した。さらに, これら置換基の導入により中枢性の副作用の軽減化をめざしている。また, トシル酸塩とすることで溶解性を高め経口吸収の増大を図り, 製剤的な安定性も高めている<sup>1)</sup>。そのため, Tosufloxacin tosilate の150mg錠は Tosufloxacin として102mgを含有している。

本剤の前立腺液への移行濃度に関しては, ほかのニューキノロン系薬剤に比較してやや劣ると報告されている<sup>9,10)</sup>。しかしながら, 本剤は広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し<sup>1)</sup>, 今回の検討でも分離菌のMICはCPFX, NFLX, OFLXに比較して良好であり, 特にGPCと嫌気性菌に対する抗菌活性が優れている点が特長である。一般に慢性細菌性前立腺炎の起炎菌は, 急性の病型と異なりGPCの占める比率が高く, われわれの症例でも51.9% (薬効評価基準合致症例では42.1%)を占めたことを考慮すると, この優れた抗菌活性が慢性細菌性前立腺炎に対して有用である根拠の1つと考えられた。

本剤は, 副作用と臨床検査値異常の検討からも安全

性に優れており、さらに特長的な抗菌活性より現在話題となっている GPC 感染や嫌気性菌 (特に *Anaerobic streptococci*) 感染による慢性細菌性前立腺炎に対しては特に臨床的有用性が高い薬剤と思われる。

慢性細菌性前立腺炎の薬効評価基準においては急性の場合と異なり、自覚症状の改善について評価する項目が削除されている<sup>2)</sup>。この点に関しては、本疾患の治療目標は自覚症状の軽減をはかることであり、薬効評価に自覚症状の改善度を加味した基準が必要とする意見がある<sup>5,7,9)</sup>。さらに、自覚症状の改善度や細菌の消失と炎症の消失との時間差を考慮して14日目判定だけでなく28日目判定が必要とする意見もみられる<sup>5,7)</sup>。今回の検討でも、薬効評価基準による評価と自覚症状の消長をも含めた主治医判定による評価との間に臨床効果の大きな差異を認めており、今後さらに検討の余地があると考えられた。しかしながら、本基準は本来は慢性細菌性前立腺炎の起炎菌に対して使用薬剤が有効か否かを評価する目的で作成された基準であり、本疾患の短期治療における臨床評価法、特に薬効評価法として有効性が高いことが再認識された。

## 結 語

慢性細菌性前立腺炎19症例について TFLX の薬効評価を行うとともに、分離菌の MIC の比較、再発症例、安全性について検討を加えた。

1. 感受性 EPS からの分離菌18菌種27株の MIC は TFLX が CFPX, NFLX, OFLX, CCL に比較して最も低く、特に GPC と嫌気性菌に対する抗菌活性が優れている傾向を認めた。

2. 細菌学的効果：薬効評価基準に合致した19症例からの分離菌は14菌種19株で、除菌率は89.5% (17/19) であった。

3. 薬効評価：白血球の正常化率は57.9% (11/19)、細菌の陰性化率は84.2% (16/19) であり、総合臨床効果は94.7% (18/19) であった。

4. 主治医判定：有効率68.4% (13/19) をえた。

5. 再発症例の検討：TFLX 投与終了1ヵ月後の再発を3例で検討したが、全例とも再発は認めなかった。

6. 安全性 自覚的副作用は消化器症状を3例 (発現

率4.0%) に認めたが、重篤なものはなかった。また、臨床検査値の異常変動は特に認めなかった。

稿を終るにあたり、細菌の分離・同定・感受性についてご協力いただいた東京総合臨床検査センター研究部部长 出口浩一氏に深謝いたします。

本論文の要旨は 4th. International Symposium on New Quinolones (Munich. 1992. 8.) および第57回日本泌尿器科学会東部総会 (筑波, 1992. 9.) において発表した。

## 文 献

- 1) 橋本茂一：ピリドンカルボン酸系菌剤トシル酸トスフロキサシンの体内動態。化の領域 **6** : 1694-1705, 1990
- 2) 守殿貞夫, 荒川創一, 石神襄次, ほか：前立腺炎における化学療法剤の薬効評価法について。泌尿紀要 **35** : 427-445, 1989
- 3) Meares EM and Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol **5**: 492-518, 1968
- 4) 鈴木恵三：各種感染症における起炎菌、前立腺炎。化の領域 **6** : 104-111, 1990
- 5) 池内隆夫：慢性前立腺炎と前立腺炎様症候群の臨床的研究。第3報：薬効評価基準を用いた慢性細菌性前立腺炎の臨床的再検討。泌尿紀要 **36** : 561-568, 1990
- 6) 石川博通, 小磯謙吉, 石川 悟, ほか：前立腺炎に対する Ciprofloxacin の臨床効果。泌尿器外科 **4** : 429-432, 1991
- 7) 吉田謙一郎, 小林信幸, 斎藤 博, ほか：慢性細菌性前立腺炎に対する Ciprofloxacin の臨床効果について。西日泌尿 **53** : 1089-1094, 1991
- 8) Suzuki K, Kawamura N, Ishibashi A, et al.: Ciprofloxacin in treatment of chronic bacterial prostatitis. 17th. International Congress of Chemotherapy, Abstracts: 1304, 1991
- 9) 西谷嘉夫, 宇塾 智, 山田大介, ほか：細菌性前立腺炎に対する Fleroxacin の基礎的・臨床的検討。西日泌尿 **53** : 579-595, 1991
- 10) 鈴木恵三, 堀場優樹：尿路・生殖器感染症に対する Levofloxacin (DR-3355) の臨床的検討。泌尿紀要 **38** : 737-743, 1992

(Received on February 24, 1993)

(Accepted on March 31, 1993)

(迅速掲載)