

尿路感染症に対するロメフロキサシン (LFLX) の臨床的検討

—副作用としての光線過敏症を中心として—

安城更生病院泌尿器科 (部長: 和志田裕人)

戸澤 啓一, 和志田裕人, 本間 秀樹

姜 琪鎬, 山田 泰之

A CLINICAL STUDY OF LOMEFLOXACIN ON THE PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

—FOCUSED ON LOMEFLOXACIN-INDUCED PHOTOSENSITIVITY REACTION—

Keiichi Tozawa, Hiroto Washida, Hideki Honma,

Kiho Kang and Yasuyuki Yamada

From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

Between April and October 1990, photosensitivity reactions were observed in 19 out of 338 patients who were administered lomefloxacin (LFLX) for the treatment of urinary tract infections (UTI) in our hospital. To certify the effectiveness and safety of LFLX to UTI, we carried out a controlled study with fixed dosages and durations. Patients with acute uncomplicated UTI and chronic complicated UTI were enrolled and LFLX dosages of 200 mg b.i.d. for 7 days and 14 days, respectively, were administered. The overall efficacy rates were 100% and 84% respectively. Concerning the bacteriological effect, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were eliminated in every case, while 3 strains of *Enterococcus faecalis* 2 strains of *Pseudomonas aeruginosa* and one strain of *Enterobacter cloacae* persisted. No photosensitivity reaction or noteworthy severe adverse reactions were observed among 200 cases enrolled in this study of restricted dosages and durations. We, urologists, need to be well-informed about photosensitivity reactions induced by quinolone antimicrobial agents. LFLX was proven to be effective in UTI without showing any photosensitivity reactions when administered by our fixed dosages and durations.

(Acta Urol. Jpn. 39: 801-805, 1993)

Key words: Lomefloxacin, UTI, Photosensitivity reaction

緒 言

塩酸ロメフロキサシン (LFLX, 商品名ロメバクト 塩野義製薬) は化学構造上6位と8位にフッ素を有するニューキノロン薬である。

われわれの施設では, 1990年4月から同年10月の間に尿路感染症に対してロメフロキサシン (以下LFLX) が投与された338例中19例に光線過敏症が認められた。この338例について retrospective に患者背景因子, 治療因子の検討を行った。さらに LFLX の尿路感染症に対する効果および安全性を確かめるため投与量, 投与期間を限定して prospective 調査を行い, その結果についても検討したので報告する。

対象と方法

1) retrospective 調査

1990年4月から同年10月の期間に安城更生病院泌尿器科において LFLX が投与された尿路感染症338例 (男性186例, 女性152例) について retrospective に患者背景因子と治療因子の検討を行った。光線過敏症の診断は当院皮膚科にて光パッチテスト, 皮膚生検が行われ確定診断されたもののみとした。

2) prospective 調査

1)の結果より光線過敏症に関して十分に安全と思われる投与量, 投与期間を以下のように設定して尿路感染症に対する効果および安全性を検討した。急性単純性尿路感染症に対しては, 1回 200 mg を1日2回7日間経口投与し, 慢性複雑性尿路感染症に対しては,

1回 200 mg を1日2回14日間経口投与した。年齢は16歳以上、性別は問わず、とした。判定は UTI 薬効評価基準 (第3版)¹⁾ に準じて急性単純性は3日目、慢性複雑性は5日目に行った。

結 果

1) retrospective 調査における光線過敏症

光線過敏症が発現したのは男性が186例中13例、女性が152例中6例であった。年齢別では50歳未満ではまったく発現せず、50歳以上60歳未満が2例、60歳以上が17例であった (Table 1)。疾患別では膀胱炎 (14例)、腎盂腎炎 (5例) で発現し、前立腺炎その他では発現しなかった。

1日投与量 300 mg 以上で投与日数14日以下では2例、15日以上30日未満では3例、30日以上では14例

において光線過敏症が発現した (Table 2)。全例において何らかの薬剤が併用されていた。今回経験した19

Table 1. Incidence of photosensitivity reaction classified by age

Age (years)	Total (%)
15-39	0/ 66 (0)
40-49	0/ 47 (0)
50-59	3/ 58 (5.2)
60-69	7/ 60 (11.7)
70-79	7/ 80 (8.8)
80-90	2/ 27 (7.4)
Total	19/338 (5.6)

(occurred/evaluated)
PSR: photo sensitivity reaction

Table 2. Incidence of photosensitivity reaction classified by duration and daily dosage of LFLX

Dose (mg) \ Duration (days)	1-14 No. of cases (%)	15-29 No. of cases (%)	30-59 No. of cases (%)	60-182 No. of cases (%)	Total No. of cases (%)
100-200	0/ 8 (0)	0/13 (0)	0/14 (0)	0/ 8 (0)	0/ 43 (0)
300-400	0/ 77 (0)	2/33 (6.1)	3/39 (7.7)	7/31 (22.6)	12/180 (6.7)
600-800	2/ 49 (4.1)	1/28 (3.6)	3/23 (13.0)	1/15 (6.7)	7/115 (6.1)
All	2/134 (1.5)	3/74 (4.1)	6/76 (7.9)	8/54 (14.8)	19/338 (5.6)

(occurred/evaluated)

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

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	29	2			4	1				36 (87.8%)
	Decreased (Replaced)	1			3	1					5 (12.2%)
	Unchanged										0 (-)
Effect on pain (Pyrexia) micturition		32 (78.0%)			9 (22.0%)			0 (-)			Patient total 41
Effect on pyuria		33 (80.5%)			7 (17.1%)			1 (2.4%)			
		Excellent			29 (70.7%)			overall effectiveness rate 41/41 (100%)			
		Moderate			12 (29.3%)						
		Poor			0 (-)						

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

Bacteriuria	pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		12	6	2	20 (60.6%)
Decreased		4			4 (12.1%)
Replaced		2	2		4 (12.1%)
Unchanged		2	3		5 (15.2%)
Efficacy on Pyuria		20 (60.6%)	11 (33.3%)	2 (6.1%)	33 Patient total
	Excellent	12 (36.4%)		Overall effectiveness rate 28/33 (84.8%)	
	Moderate	16 (48.5%)			
	Poor (including failure)	5 (15.2%)			

Table 5. Bacteriological response in uncomplicated UTI patients treated with LFLX

Isolates	elimination rate (%)
<i>S. aureus</i>	1/ 1
<i>α-Streptococcus</i>	1/ 2
<i>S. epidermidis</i>	1/ 2
GPR	1/ 1
Sub total	4/ 6
<i>E. coli</i>	34/34 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	2/ 2
Sub total	36/36 (100)
Total	40/42 (95.2)

例について光毒性反応か光アレルギーかの鑑別は困難であった。

2) prospective 調査

総症例数は200例で、そのうち UTI 薬効評価基準に合致した症例は急性単純性尿路感染症が41例で男性16例、女性25例、また年齢は60歳以上10例、60歳未満31例であった。複雑性尿路感染症は33例で男性18例、女性15例、年齢別では60歳以上14例、60歳未満19例であった。

膿尿に対する効果：単純性尿路感染症では、消失33例、減少7例、不変1例で消失率は80.5%であった (Table 3)。これに対し複雑性では膿尿の消失は20例に、減少は11例に、不変は2例にみられ、消失率は60.6%であった (Table 4)。

細菌尿に対する効果：単純性尿路感染症では、陰性

Table 6. Bacteriological response in complicated UTI patients treated with LFLX

Isolates	elimination rate (%)
<i>α-Streptococcus</i>	4/ 4
<i>S. epidermidis</i>	4/ 4
<i>S. agalactiae</i>	4/ 4
<i>E. faecalis</i>	4/ 5
Sub total	14/17 (82.3)
<i>E. coli</i>	9/ 9
<i>K. pneumoniae</i>	1/ 1
<i>P. aeruginosa</i>	1/ 4
<i>E. cloacae</i>	0/ 1
<i>S. marcescens</i>	2/ 2
<i>C. freundii</i>	1/ 1
Sub total	14/18 (77.8)
Total	28/35 (80.0)

化36例、減少または菌交代5例で不変例はみられなかった (Table 3)。また複雑性では、陰性化20例、減少4例、菌交代4例、不変5例であった (Table 4)。

細菌学的効果：混合感染例も含め分離菌種毎に細菌学的効果を検討した結果を Table 5, 6 に示した。菌消失率は単純性尿路感染症で90.9% (Table 5)、複雑性で80.0%であった (Table 6)。菌種別では、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* が全例消失し、*Enterococcus faecalis* 3株, *Pseudomonas aeruginosa* 3株, *Enterobacter cloacae* 1株は存続した。

総合臨床効果：単純性尿路感染症に対しては41例中、29例が著効、12例が有効を示し100%の有効率が

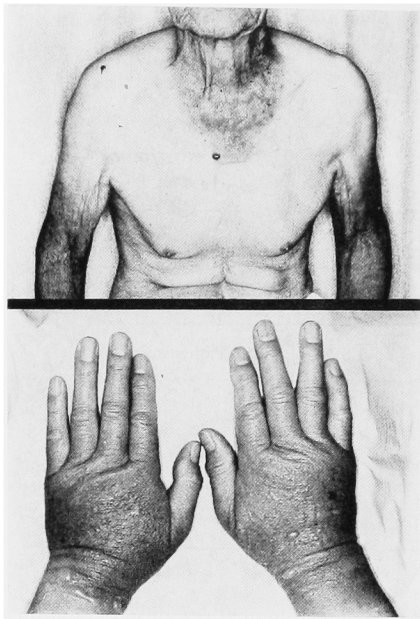


Fig. 1. LFLX induced photosensitivity reaction: 85Y, male

えられた (Table 3). これに対して複雑性尿路感染症では33例中, 著効12例, 有効16例, 悪化を含む無効例は5例で84.8%の有効率がえられた (Table 4).

副作用: 200例中, 光線過敏症が認められた症例は1例もなかった. またその他にも特に問題となるような重篤な副作用は認められなかった.

考 察

LFLX は *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し, ナリジクス酸に比しきわめて強い抗菌力を示し, またグラム陽性菌に対してもある程度の抗菌力を示す^{2,3)}. 最近, キノロン系抗菌剤による副作用として光線過敏症が注目されており, LFLX も例外ではなく前述したような因子がそろえば光線過敏症が出現する (Fig. 1).

光線過敏症とは, 日光による皮膚の病的反応であり, 外的因子 (薬剤, 化学物質) にもとづくものが最も多い. この光線過敏症は, 免疫機序を介しない光毒性反応と介する光アレルギー反応の2つに大別される. 光毒性反応と光アレルギー反応の鑑別は, 光毒性反応の機序が多彩であることや, 人における光毒性を100%検出しようとする実験モデルが完成していない, などの理由により容易ではなく⁴⁻⁶⁾, 今回の検討でもその鑑別はできなかった. LFLX を投与した338症例についての retrospective な検討では光線過敏症の危険因子として(1)高齢, (2)投与日数15日以上, (3)先行抗菌剤

の投与などがあげられたが, 統計学的有意差は認められなかった. この他の要因として, 投与期間が紫外線の強い春から夏であったこと, 地域の特性により農業従事者の患者が多かったことも関係していると思われる. この結果をもとに LFLX の投与基準を1日量 400 mg (分2), 投与期間を14日以内と設定して尿路感染症に対する効果につき prospective な検討を試みた.

総合臨床効果を見ると, 単純性尿路感染症では100%の有効率を, また複雑性尿路感染症に対しては84.8%との高い有効性を示す満足すべき結果がえられた. しかしながら複雑性尿路感染症においては *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* を起因菌とするものには効果が低く菌の存続する例が認められた. 副作用は重篤なものを認めず, 今回設定した用量, 投与期間では高齢者においても光線過敏症は1例もみられなかった.

今日, 泌尿器科領域においてキノロン系抗菌剤は尿路感染症治療の主役となりつつある. しかし, 高齢者やカテーテル留置例に漫然と長期投与がなされていることも少なくない. 今後はわれわれ泌尿器科医も薬剤による光線過敏症に対する認識を深めキノロン系薬剤投与患者に対しては強い日光暴露を避けるよう指導するとともに危険因子をさけて投与する配慮が必要と思われる.

結 語

1. retrospective な検討では LFLX による光線過敏症の危険因子は1) 高齢, 2) 投与日数15日以上, 3) 先行抗菌剤の投与, であった.
2. 1回 200 mg 1日2回投与で LFLX は尿路感染症に対して有用な薬剤であり, 14日間投与までは高齢者でも光線過敏症の発現は認めなかった.
3. われわれ泌尿器科医もキノロン系薬剤による光線過敏症について十分認識する必要がある.

本論文の要旨の一部は第81回日本泌尿器科学会総会にて報告した.

文 献

- 1) UTI 研究会 (大越正秋ら)・UTI 薬効評価基準 (第3版) 追補. *Chemotherapy* 39: 894-932, 1991
- 2) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, NY-198, 盛岡, 1987
- 3) Wadworth AN and Goa KL: Lomefloxacin — A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic

Use. Drugs 42: 1018-1060, 1991

- 4) 徳田安章: 光線過敏症の光生物学的発現機序. 薬剤と光線過敏症, 厚生省医薬品副作用情報. 100: 10-12, 1990
- 5) 堀尾 武: 薬剤による光線過敏症, 光線過敏症. 佐藤吉昭編. 改訂第2版, pp. 79-93, 金原出版,

東京, 1991

- 6) 和志田裕人 安全性からみた経口抗菌薬の光毒性. Pharma Medica 10: 82-85, 1992

(Received on February 16, 1993)

(Accepted on June 7, 1993)

(迅速掲載)