

尿路感染症に対する Norfloxacin の臨床的検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

松 浦 健
栗 田 孝

CLINICAL STUDIES OF NORFLOXACIN IN URINARY TRACT INFECTION

Takeshi MATSUURA and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita)

The clinical effectiveness and safety of norfloxacin were evaluated in 34 patients with urinary tract infections. Out of 13 patients with simple UTI¹⁾ evaluated by the UTI criteria, the results were excellent in 12 cases (92.3%) and moderate in 1 case (7.7%). For complicated UTI evaluated by the UTI criteria, the results were excellent in 7 cases (70%), moderate in 2 cases (20%) and poor in 1 case (10%). The clinical efficacy was satisfactory in the cases of 2 complicated urinary tract infections as well as simple urinary tract infection.

Out of 26 strains of bacteria isolated before treatment, 25 strains (96.2%) were eradicated after treatment.

There were no remarkable adverse effects. Only one patient showed slight elevation of serum transaminase transiently.

From the above results, norfloxacin is considered to be useful and safe in the treatment of urinary tract infection.

Key words: UTI, Norfloxacin

緒 言

Norfloxacin (NFLX) は杏林製薬中央研究所で開発されたピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤で、同系の抗菌剤である nalidixic acid, piromidic acid, pipemidic acid と比較すると、グラム陰性菌に対してさらに強い抗菌力を有するだけでなく、グラム陽性菌にまで抗菌スペクトラムを持つため^{1,2)}、尿路感染症に対する本剤の有用性が期待されている。

われわれは、尿路感染症症例に NFLX を投与し、臨床効果と安全性について検討したので報告する。

対象および投与方法

1984年5月より1985年2月までの10カ月間に近畿大学医学部附属病院泌尿器科を受診した尿路感染症症例

34例に NFLX を投与した。このうち単純性尿路感染症は17例で全例女性の急性単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症は膀胱炎13例、腎盂腎炎4例の17例であった。UTI 薬効評価基準³⁾に合致した症例はそれぞれ13例、10例である (Table 1)。投与方法は1,2の例外を除き、単純性尿路感染性に対しては200 mg を1日3回3日間、複雑性尿路感染症に対しては200 mg を1日4回5日間投与した。UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定するとともに、全例について主治医による効果判定および副作用の検討をおこなった。本剤投与前後に検血 (RBC, WBC)、血液化学 (GOT, GPT, Cr) が施行されているのは24例である。

成 績

1. 単純性尿路感染症

臨床効果を UTI 薬効評価基準にもとづいて判定した13例の詳細を Table 2 に示す。3 日間の本剤投与により排尿痛は13例全例で消失し、膿尿も1例以外で正常化した。

総合臨床効果 (Table 3) は13例中著効12例 (92.3%), 有効1例 (7.7%) で無効症例はなく、有効率100%と判定した。UTI 基準外の症例も含めた17例の主治医判定による臨床効果は、著効13例 (76.5%),

有効2例 (11.8%), 無効2例 (11.8%) で有効率は88.3%であった。

細菌学的効果を Table 4 に示す。投与前にもっとも多く分離された *E. coli* 11 株を含め計15株が薬剤投与後すべて消失し、消失率は100%であった。また、投与後出現菌は認められなかった。

2. 複雑性尿路感染症

UTI 薬効評価基準に適合した症例の詳細を Table 5 に示す。

総合臨床効果は Table 6 に示すごとく、膿尿、細菌尿とも1例 (10%) でのみ改善しなかったが、著効7例 (70%), 有効2例 (20%), 無効1例 (10%) で有効率90%であった。UTI 基準外の症例も含めた17例の主治医判定による臨床効果は、著効9例 (52.9%), 有効5例 (29.4%), 無効3例 (17.6%) で有効率は82.4%であった。症例数が僅少のため、疾患病態群別の効果判定はおこなわなかった。

細菌学的効果 (Table 7) は UTI 基準外の症例も含めた11例で判定した。薬剤投与前に *E. coli* 5 株,

Table 1. UTI cases treated with NFLX.

単純性尿路感染症	
膀胱炎	17例(13例)
複雑性尿路感染症	
膀胱炎	13例(9例)
腎盂腎炎	4例(1例)
計	17例(10例)
計	34例(23例)

(): UTI 薬効評価基準合致症例

Table 2. Clinical summary of simple UTI cases treated with NFLX.

Case No.	Age	Sex	Dose (mg×day)	Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						Species	Count	Sensitivity	U T I	D r	
1	19	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
2	59	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
3	40	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
4	72	F	800×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
5	35	F	600×3	+	+	<i>Staphylococcus sp.</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
6	29	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
7	48	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Moderate	Poor	—
8	86	F	600×3	+	+	<i>Klebsiella Enterobacter Enterococci</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
9	24	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
10	42	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
11	35	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
12	44	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—
13	76	F	600×3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	—

* Before treatment
After treatment

** U T I : Criteria by the committee of UTI
D r : Dr's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of NFLX in acute simple cystitis.

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	12		1							13 (100%)
	Decreased										0
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		13 (100%)			0			0			Case total
Efficacy on pyuria		12 (92.3%)			0			1 (7.7%)			
Excellent		12 (92.3%)			Overall effectiveness rate 13/13 (100%)						
Moderate		1 (7.7%)									
Poor		0 (0%)									

Table 4. Bacteriological response to NFLX in acute simple cystitis.

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>E. coli</i>	11	11 (100%)	0
<i>Staphylococcus sp.</i>	1	1 (100%)	0
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	0
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	0
<i>Enterococci</i>	1	1 (100%)	0
Total	15	15 (100%)	0

K. pneumoniae 2株を含む11株が分離されたが、投与後10株(90.9%)が消失し、存続菌は *S. marcescens* 1株のみであった。また、投与後出現菌として *P. mirabilis* 1株が認められた。

3. 副作用

薬剤投与後の副作用は、臨床症状として特記すべきものは認められなかった。臨床検査値も大きな異常を示したものはなかったが、検討した21例中、複雑性尿路感染症 症例1例に 800 mg 5日間投薬後、一過性軽度の transaminase 値上昇 (GOT : 14→48, GPT : 22→43) を認め、原因として本剤が考えられ

Table 5. Clinical summary of complicated UTI cases treated with NFLX.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Dose mgXday	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
			Underlying condition				Species	Count	Sensitivity	UTI	Dr	
1	73	M	cystitis	G-4	800 X 5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	-
			BPH			-	-	-	/			
2	61	M	cystitis	G-4	800 X 5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	-
			BPH, urethral stricture			-	-	-	/			
3	71	F	cystitis	G-4	800 X 5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	-
			neurogenic bladder			-	-	-	/			
4	66	M	cystitis	G-4	800 X 5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	+	Excellent	Excellent	-
			neurogenic bladder			-	-	-	/			
5	57	M	cystitis	G-4	800 X 5	+	<i>Enterococci</i>	>10 ⁵	+	Moderate	Moderate	-
			prostatic carcinoma			+	-	-	/			
6	54	F	cystitis	G-4	800 X 5	+	<i>Klebsiella, Enterobacter</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	-
			neurogenic bladder			-	-	-	/			
7	57	F	cystitis	G-4	600 X 5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Moderate	Moderate	-
			neurogenic bladder			+	-	-	/			
8	11	F	cystitis	G-4	600 X 5	+	<i>Proteus sp.</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	-
			neurogenic bladder			-	-	-	/			
9	62	M	cystitis	G-2	800 X 5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	+	Poor	Poor	-
			BPH			+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	+			
10	63	F	pyelonephritis	G-3	800 X 5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	-
			vesicoureteral reflux			-	-	-	/			

* Before treatment
After treatment

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

Table 6. Overall clinical efficacy of NFLX in complicated UTI.

	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	1	1	9 (90%)
Decreased				0
Replaced				0
Unchanged		1		1 (10%)
Efficacy on pyuria	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	Case total 10
Excellent	7 (70%)	Overall effectiveness rates		9/10 (90%)
Moderate	2 (20%)			
Poor	1 (10%)			

Table 7. Bacteriological response to NFLX in complicated UTI.

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>Proteus sp.</i>	1	1 (100%)	0
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	0
<i>Enterococci</i>	1	1 (100%)	0
Total	11	10 (90.9%)	1

Table 8. Changes in laboratory test results.

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	21 (100%)	15 (71.4%)		6 (28.6%)			0 (0%)
WBC	21 (100%)	16 (76.2%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)			0 (0%)
GOT	21 (100%)	19 (90.5%)		1 (4.8%)		1 (4.8%)	1 (4.8%)
GPT	21 (100%)	19 (90.5%)		1 (4.8%)		1 (4.8%)	1 (4.8%)
Cr	21 (100%)	19 (90.5%)		2 (9.5%)			0 (0%)
Total	105 (100%)	88 (83.8%)	4 (3.8%)	11 (10.5%)	0 (0%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)

A: Within normal range

B: Improved

* C: Abnormal value (no deterioration)

D: Abnormal value (deterioration)

E: Deterioration from normal range

た (Table 8).

考 察

抗菌剤の開発が最近活発に進められ、抗生物質とともに合成抗菌剤の研究も目覚ましいものがある。Norfloxacin (NFLX) も近年開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤で、グラム陰性桿菌に強い抗菌活性を示すだけでなく、従来の同系抗菌剤の弱点であったグラム陽性球菌にまで抗菌スペクトラムが拡大され^{1,4,5)}、泌尿器科領域においても尿路感染症に対する本剤の有用性が期待されている。今回の検討でも単純性尿路感染症に対して100% (主治医判定88.3%)、複雑性尿路感染症にも90% (主治医判定82.4%)の有効率を示したことは、本剤の強い抗菌力を反映した結果と考えられる。急性単純性膀胱炎は自然治癒の多い疾患で、高い有効率を示したことは当然と思われるが、

複雑性尿路感染症に対しても高い有効率を示したのは、むしろ予想しなかったことである。尿路感染症の原因菌として *E. coli* が最多であったことや、複雑性尿路感染症症例でカテーテル留置症例が1例のみであったことも理由としてあげられるが、本剤はいわゆる第3世代の抗生物質と比肩できる抗菌スペクトラムと抗菌力を有するため、良好な成績が得られたものと考えられる。また、他の nalidixic acid 誘導体と異なり、耐性獲得、自然耐性出現の頻度が低いことも、本剤の特徴のひとつと考えられている⁶⁾。

細菌学的効果も、分離菌26株のうち25株が消失し、消失率は96.2%と良好な成績を示した。今回の検討では *S. marcescens* 1株が存続し、*P. mirabilis* 1株が投与後出現したが、これらに対しても *in vitro* における MIC は低く、有効性が期待できるものと考えられる。

副作用として消化器症状、眩暈、発疹などが報告されている²⁾が、今回の検討では1例に軽度の GOT、GPT の上昇が認められたのみで、投薬を中止しなればならない症例はなかった。少数例で結論はだせないが、本剤はまず安全に使用できると考えてもよいであろう。

血中濃度の上昇の悪いことが本剤の問題点と考えられ、100 mg、200 mg 内服でそれぞれ 0.39、0.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークしか得られていない⁷⁾。また、尿中排泄も24時間で33~48%⁷⁾とやや劣り、尿路感染症の治療には不利な点となるであろう。副作用の問題もあり、血中濃度の上昇が悪いからといって多量投与はできないが、今回の検討において 600~800 mg/日 投与で良好な成績が得られたことは、本剤の強い抗菌力を反映したものと考えられる。

以上、われわれの検討した成績から、本剤の有効性と安全性が期待でき、尿路感染症に対する、とくに経口抗菌剤としての臨床的有用性は高いものと考えられる。

結 語

尿路感染症症例 34例に Norfloxacin を投与した結果を報告した。UTI 薬効評価基準にもとづいて総合臨床効果を判定した単純性尿路感染症13例、複雑性尿路感染症10例の有効率はそれぞれ 100 %、82.4%と満足できる成績であった。

細菌学的効果も、菌消失率が96.2%と良好な結果が得られた。

副作用もほとんどなく、GOT、GPT の一過性軽

度上昇が1例にのみ認められた。

文 献

- 1) Ito A, Hirai K, Inoue M, Koga H, Suzue S, Irikura T and Mitsunashi S : *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob Agents & Chemo.* 17: 103~108, 1980
- 2) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III. AM-715, 東京, 1980
- 3) UTI 研究会(代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準(第2報). *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980
- 4) 五島瑳智子・小川正俊・金子康子・武藤弓子・桑原章吾: 新キノリンカルボン酸系合成抗菌剤 AM-715 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用とマウス血中濃度について. *Chemotherapy* 29 (S-4): 12~26, 1981
- 5) 西野武志・後藤直正・石村富喜子・永田昌宏・松野和弘・谷野輝雄: 新しい合成化学療法剤 AM-715 に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 29 (S-4): 27~48, 1980
- 6) 伊藤 明・平井敬二・井上松久・三橋 進: AM-715 に関する細菌学的検討. *Chemotherapy* 29 (S-4): 1~11, 1981
- 7) 安彦トヨ・石浜淳美・小川暢也・内田 広・村山 哲・平井敬二・大森康男・阿部泰夫・入倉 勉: AM-715 の臨床第1相試験. *Chemotherapy* 29 (S-4): 136~145, 1981

(1985年5月28日迅速掲載受付)