

複雑性尿路感染症に対する OFLX の臨床的効果について

生長会府中病院泌尿器科（部長：西尾正一）

西 尾 正 一

ベルランド病院泌尿器科（部長：西尾正一）

吉 原 秀 高

CLINICAL EVALUATION OF OFLOXACIN AGAINST COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Shoichi NISHIO

*From the Department of Urology, Seichokai Fuchu Hospital
(Chief: Dr. S. Nishio)*

Hidetaka YOSHIHARA

*From the Department of Urology, Bell-land Hospital
(Chief: Dr. S. Nishio)*

Clinical efficacy of ofloxacin (OFLX) against complicated urinary tract infections was examined in 20 patients. OFLX was administrated orally at a dose of 200 mg, three times (daily 600 mg) for 14 to 102 days. The overall clinical efficacy was rated excellent in 8 cases (40%), moderate in 7 cases (35%) and poor in 5 cases (25%) with a total efficacy of 75%. Bacteriological efficacy, 17 out of 24 strains (70.8%) isolated were eradicated after OFLX administration. The strains that appeared after OFLX treatment were *P. cepacia* and *Candida* sp. No severe side effects were found in these patients.

Key words: UTI, OFLX, Clinical efficacy

はじめに

ピリドンカルボン酸系の抗菌剤の一つである Tarivid® (ofloxacin 以下 OFLX) は本邦で開発された新しいタイプの経口抗菌剤で、好気性のグラム陽性菌や緑膿菌を含めたグラム陰性菌のみならず一部の嫌気性菌にまで幅広い抗菌スペクトラムを有するとされている^{1,2)}。またその作用機序は殺菌的³⁾、組織移行性が良く、尿中への排泄も速やかで尿中濃度も従来の同系薬剤に比して高いと報告されている⁴⁾。そこで今回私どもは複雑性尿路感染症を対象として本剤の臨床的効果および安全性について検討を試みた。

対象症例および投与方法

対象とした症例は生長会府中病院泌尿器科に入院あるいは通院治療を受けた複雑性尿路感染症患者20例である。その内訳は男子11例（平均年齢49.1歳）、女子

9例（平均年齢57.8歳）である。また基礎疾患では神経因性膀胱5例、尿道狭窄4例、尿路結石3例、VUR 2例、尿管狭窄2例、前立腺肥大症2例、膀胱癌1例、膀胱頸部硬化症1例となっている。尿路感染症の内訳は慢性複雑性膀胱炎12例（60.0%）、慢性複雑性腎盂腎炎8例（40.0%）であった。投与方法は原則として1回 200 mg 1日3回毎食後に経口投与し、投与期間は14日から102日に及んでいるが臨床効果の判定は原則としてUTI薬効評価基準に従い投与後5日目に行なった。なお副作用に関しては投与開始から終了までの自・他覚的副作用の有無を観察し、かつ投与前後の一般血液検査、生化学的検査を行ない検討した。

成 績

Table 1, 2 は今回検討した20例の背景因子、基礎疾患、カテーテル留置の有無、UTI群別および臨床

Table 1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with OFLX.

No.	Age	Sex	diagnosis underlying condition	catheter (route)	UTI group	Treatment Dose(mg) x days
1	79	M	chr. cystitis BPH	+	1	600 x 102
2	81	F	chr. cystitis neurogenic bl.	+	1	400 x 102
3	36	M	chr. Pyelonephritis VUR	-	6	600 x 102
4	60	M	Pyelonephritis neurogenic bl.	+	1	600 x 52
5	35	M	Pyelitis ureteral cal.	-	3	600 x 14
6	23	M	chr. cystitis urethral stenosis	-	4	600 x 28
7	46	F	chr. Pyelonephritis ureteral stenosis	-	3	400 x 83
8	55	F	chr. Pyelonephritis renal cal.	-	3	600 x 83
9	75	F	chr. cystitis neurogenic bl.	-	6	600 x 76
10	71	F	chr. cystitis neurogenic bl.	+	6	600 x 76
11	58	F	chr. Pyelonephritis renal cal.	-	3	600 x 14
12	30	F	chr. Pyelonephritis ureteral stenosis	+	3	600 x 28
13	48	M	chr. cystitis urethral stenosis	-	1	600 x 14
14	42	F	chr. cystitis neurogenic bl.	-	4	600 x 63
15	63	F	chr. cystitis urethral stenosis	-	6	600 x 63
16	72	M	chr. cystitis BPH	-	2	600 x 53
17	36	M	chr. cystitis BNC	-	3	600 x 53
18	32	M	chr. Pyelonephritis VUR	+	1	600 x 53
19	36	M	chr. cystitis urethral injury	-	1	600 x 53
20	83	M	chr. cystitis bladder car.	+	5	600 x 56

(BPH : Benign Prostatic hypertrophy)
(VUR : Vesicoureteral reflux)
(BNC : Bladder neck contracture)

効果をまとめたものである。まず UTI 基準による臨床効果に関しては Table 3 に示す通りで、細菌尿に対する効果は消失 50.0%, 減少 20.0%, 菌交代 5.0%, 不変 25.0%であった。膿尿に対しては消失 40.0%, 減少 40.0%, 不変 20.0%となっている。細菌尿および膿尿をあわせて判定した場合の結果は excellent 40%, moderate 35%, poor 25%で全体的には 20 例中 15 例 (75.0%) に有効性が認められた。これを UTI 判定基準による感染型に分けてみると、まず UTI 基準による効果は Table 4 に示す通り第 1 群 (6 例) では 66.7%, 第 2 群 (1 例) 100.0%, 第 3 群 (6 例) 100.0%, 第 4 群 (2 例) 100.0% で単独感染症の場合は 15 例中 13 例 (86.7%) に有効性が認められた。一方、混合感染症の場合は 5 例中 2 例 (40.0%) に効果が認められたにすぎなかった。さらに UTI 群別の主治医判定効果について検討すると (fair 以上のものを有効と判断), Table 5 に示した通り第 1 群は 88.3%であったが第 2, 3, 4 群すべて 100

%を示し、単独感染の有効性は 93.3%を示している。一方、混合感染の第 5, 6 群の効果はそれぞれ 100%, 50.0%であった。症例数は少ないが全体的にみると 20 例中 17 例 (85.0%) に有効性が認められた。ついで今回観察された臨床症状に対する効果について個々の症状に分けて検討した。Table 6 は頻尿, 排尿痛, 会陰部痛, 下腹部痛, 残尿感に対する効果をまとめたものである。痛みや残尿感に関する評価は主観的な判断で左右されやすいが、今回の結果でみると膿尿に関しては 85%の有効性が示され、排尿痛, 会陰部痛, 下腹部痛に関しても 70%以上の効果が示された。残尿感についても 80%の有効性が得られた。次に複雑性尿路感染症に対する OFLX の細菌学的効果についても検討した。尿中よりの分離菌は Table 7 に示す通りであり、*E. coli*, *Staph. epi.* に対する効果 (消失率) は 100%, 80%と特に良好であり、*K. pneum.* は 66.7%でこれについていた。しかし *P. aerug.*, *St. faecalis*, *P. vulgaris*, *P. cepacia* に関しては分離菌株数も少な

Table 2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with OFLX.

No.	Symptoms ⁺	Pyuria ⁻	Bacteriuria ⁺		Evaluation ^{1,2}	
			species	count(/ml)	UTI	Dr
1	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excell.	Excell.
2	+	+	<i>St. epi.</i>	10 ⁴	Poor	Good
			<i>Candida Sp</i>	10 ⁴		
3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Moderate	Excell.
			<i>P. vulg.</i>	10 ⁴		
			<i>P. vulg.</i>	10 ⁴		
4	+	+	<i>St. faecalis</i>	10 ⁴	Poor	Poor
			<i>St. faecalis</i>	10 ⁴		
			<i>P. cepacia</i>	10 ⁴		
5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excell.	Excell.
6	+	+	<i>K. pneum.</i>	10 ⁴	Moderate	Fair
			<i>K. pneum.</i>	10 ⁴		
7	+	+	<i>P. aerug.</i>	10 ⁴	Excell.	Good
8	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excell.	Good
9	+	+	<i>St. epi.</i>	10 ⁴	Poor	Poor
			<i>P. aerug.</i>	10 ⁴		
			<i>P. aerug.</i>	10 ⁴		
10	+	+	<i>St. faecalis</i>	10 ⁴	Poor	Poor
			<i>P. cepacia</i>	10 ⁴		
			<i>P. cepacia</i>	10 ⁴		
11	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excell.	Good
12	+	+	<i>St. epi.</i>	10 ⁴	Moderate	Fair
13	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excell.	Excell.
14	+	+	<i>K. pneum.</i>	10 ⁴	Moderate	Good
			<i>P. cepacia</i>	10 ⁴		
15	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Moderate	Good
			<i>St. epi.</i>	10 ⁴		
			<i>St. epi.</i>	10 ⁴		
16	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excell.	Good
17	+	+	<i>St. epi.</i>	10 ⁴	Excell.	Good
18	+	+	<i>P. aerug.</i>	10 ⁴	Moderate	Good
			<i>P. aerug.</i>	10 ⁴		
19	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excell.	Good
20	+	+	<i>Prot. mirab.</i>	10 ⁴	Poor	Fair
			<i>K. pneum.</i>	10 ⁴		
			<i>Prot. mirab.</i>	10 ⁴		

Before treatment UTI: Criteria proposed by the
After treatment UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of OFLX in complicated UTI.

Bacteriuria	Pyuria			effect on bacteriuria
	cleared	decreased	unchanged	
eliminated	8	2		10 (50%)
decreased		3	1	4 (20%)
replaced		1		1 (5%)
unchanged		2	3	5 (25%)
effect on Pyuria	8 (40%)	8 (40%)	4 (20%)	Patient total 20

☒ Excellent 8 (40%)
☐ Moderate 7 (35%)
☐ Poor(including Failure) 5 (25%)

Overall effectiveness rate 15/20 (75%)

く、正確な評価は困難であるが菌の消失率は低く、これらの細菌に対する OFLX の効果は低率であった。今回検討できた分離菌株数24株のすべてでみるとその有効率は70.8%であった。また OFLX による治療の後に出現した菌株について検討すると Table 8 に

示すごとく *P. cepacia* 2株と *Candida sp.* 1株が認められている。本剤の投与によると思われる著明な副作用は認められなかったが、1例において一過性の皮疹が認められた。しかし一般検血所見や血液化学所見に異常を示さず継続投与が可能であった。また全症例の

Table 4. Overall clinical efficacy of OFLX classified by the type of infection (I).

	Group	No. of pts	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group	6	3	1	2	66.7%
	2 nd group	1	1	0	0	100.0%
	3 rd group	6	4	2	0	100.0%
	4 th group	2	0	2	0	100.0%
	subtotal	15	8	5	2	86.7%
Polymicrobial infection	5 th group	1	0	0	1	0%
	6 th group	4	0	2	2	50.0%
	subtotal	5	0	2	3	40.0%
	Total	20	8	7	5	75.0%

Table 5. Overall clinical efficacy of OFLX classified by the type of infection (II).

	Group	No. of pts	Excellent	Good	Fair	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group	6	2	3	0	1	83.3%
	2 nd group	1	0	1	0	0	100.0%
	3 rd group	6	2	3	1	0	100.0%
	4 th group	2	0	1	1	0	100.0%
	subtotal	15	4	8	2	1	93.3%
Polymicrobial infection	5 th group	1	0	0	1	0	100.0%
	6 th group	4	1	1	0	2	50.0%
	subtotal	5	1	1	1	2	60.0%
	Total	20	5	9	3	3	85.0%

Table 6. Effect of OFLX on various clinical symptoms (%).

	pollakisuria	miction pain	perineal pain	lower abd. pain	retention feeling
disappear	5 (25)	5 (25)	6 (30)	7 (35)	6 (30)
improved	12 (60)	9 (45)	7 (35)	7 (35)	10 (50)
unchanged	3 (15)	6 (30)	7 (35)	6 (30)	4 (20)

Table 7. Bacteriological response of OFLX in complicated UTI.

Isolates	No of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	9	9 (100.0%)	0
<i>Staph. epi.</i>	5	4 (80.0%)	1
<i>K. pneum.</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>P. aerug.</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>St. faecalis</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>P. vulgaris</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. cepacia</i>	1	0 (0%)	1
Total	24	17 (70.8%)	7

* persisted: Regardless of bacterial count

Table 8. Strains* appearing after OFLX treatment in complicated UTI.

Isolates	No of strains (%)
<i>P. cepacia</i>	2 (66.7%)
<i>Candida SP.</i>	1 (33.3%)
Total	3 (100.0%)

Regardless of bacterial count

の GOT, GPT などの変化はみられたものの病的異常値を示した症例はなかった。さらに消化器症状についても問診で確認したが本剤によると思われる明らかな症状は認められなかった。

考 察

今回臨床効果について検討する機会を得た OFLX はピリドンカルボン酸系の抗菌剤で、その作用機序は細菌の DNA 合成を特異的に阻害すると考えられている¹⁾。また本剤は経口投与後はほとんど代謝を受けず尿中濃度は投与後 2～4 時間でピークに達し 48 時間以内に投与量の 90% 以上が未変化体のまま尿中に排泄されるといわれている⁴⁾。したがって腎機能が正常な場合かなり高い尿中濃度が期待される。以上の点より本剤は尿路感染症に適した抗菌剤と考えられ、今回私も複雑性尿路感染症を対象として本剤の有効性および安全性に関して検討を試みた。周知の通り複雑性尿路感染症は器質的疾患の存在やカテーテル留置例が多い点、さらに混合感染が多く認められる点などよりきわめて難治性の感染症になる場合が多い。OFLX はその基礎データより広範囲な抗菌スペクトラムを有し、かつ本剤に対する自然耐性菌の出現をみていない点³⁾、さらに前述の尿中排泄がさわめて高いと報告されている点などの状況をふまえて今回の治験を施行した。まず UTI 判定基準による本剤の薬効は 20 例中 15 例 (75.0%) に有効と判定され、かつ著効が 8 例 (40.0%) に認められており、同系列の他剤に比して高い有効率を示したものである。この結果は標準菌株に対する MIC の比較実験や標準菌株の増殖曲線に対する影響など基礎的実験からも明らかにされている¹⁾。一方、UTI の感染型の群別による効果では第 1, 5, 6 群において低い有効率が示されていた。症例数が少ないため明らかなことはいえないが、カテーテル留置群に対する薬効は低い傾向にあったといえる。しかし感染部位別 (上部尿路・下部尿路) の比較では明らかな差は認めなかった。主治医判定による結果もほぼ同様な傾向を示していた。次に各種の臨床症状に対する改善度効果では頻尿 > 残尿感 > 会陰部痛 > 排尿痛 = 下腹部痛の順に有効率が高い傾向が示され、かつ症状の消失率も 25% 以上に認められており本剤の臨床的效果はかなり高いものと考えられた。細菌学的効果では消失率は全菌種でみると 24 株中 17 株 (70.8%) であったが、3 株以上検出された菌種でみるとそれぞれの消失率は *E. coli* (9 例) 100%, *Staph. epi.* (5 例) 80.0%, *K. pneum.* (3 例) 66.7%, *P. aerug.* (3 例) 33.3% でこれらの平均値は 80.0% と高率であっ

投与前後における血液所見を検討したが正常範囲内で

た。今回の薬効判定は UTI 基準によったため投与後 5 日目に行なっているが、投与日数・観察期間はさらに長期間に及んでおりその場合の有効性は前述の結果よりさらに高いことは十分に推測されることを付記しておきたい。しかし *P. cepacia* や、*Candida* に対する効果は弱いものと思われた。複雑性尿路感染症は従来より難治性とされており現在でもかなり治療効果の低い疾患の 1 つと考えられているが、本剤のごとく有効性の高い薬剤の出現にて今後の治療に大いに貢献するものと推測される。もちろん基礎疾患に対する根本的治療の重要性を忘れてはならない。副作用に関しては全例において不快な消化器症状や重篤なものは認められず、1 例において皮疹を認めたが軽微なもので本剤の継続投与が可能であった。また本剤の投与前後における一般血液所見、血液化学検査でも明らかな変化は認められず臨床的に安全な薬剤であると考えられた。以上の結果より OFLX は複雑性尿路感染症に対して満足すべき有効性が示され、かつ本剤に由来すると思われる重篤な副作用が認められず臨床的に有用な薬剤であると判断された。

ま と め

1) 複雑性尿路感染症患者 20 例を対象としてタリビット® (OFLX) の有効性ならびに安全性について検討した。

2) 薬効判定は UTI 判定基準に従って行なった。その結果 overall clinical efficacy は excellent 40.0

%, moderate 35.0%, poor 25.0% で有効率は 75.0 % と判定された。

3) 上部尿路感染、下部尿路感染の別では薬効に明らかな差を認めなかったが、カテーテル留置群では有効率は低下していた。

4) 本剤の投与前後において一般血液所見、血液化学所見について検討したが明らかな変化は認められなかった。また 1 例において本剤の投与後に皮疹を認めたが一過性のもので継続投与が可能であった。

文 献

- 1) 五島瑛智子・藤本輝男・辻 明良・小川正俊・宮崎修一・金子康子・桑原章吾：新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 DL-8280 の in vitro および in vivo における細菌学的評価。Chemotherapy 32 (S-1): 22~45, 1984
- 2) 賀川和宣・沢 赫代・武内美登利・梅村厚志・渡辺邦友・上野一恵：DL-8280 の嫌気性菌に対する in vitro 抗菌作用について。Chemotherapy 32 (S-1): 52~58, 1984
- 3) 佐藤謙一・井上松久・三橋 進：DL-8280 の in vitro および in vivo 抗菌活性評価。Chemotherapy 32 (S-1): 1~12, 1984
- 4) 斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也・山路武久・井原裕宣・加地正伸・奥田新一郎・三枝幹文・宮原 正・上田 泰：DL-8280 にかんする臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-1): 225~238, 1984

(1986年8月21日受付)