

細菌性前立腺炎に対する ofloxacin の
基礎的検討と臨床的評価

平塚市民病院泌尿器科

鈴木 恵三・玉井 秀亀

名古屋保健衛生大学泌尿器科学教室

名出 頼男・安藤 浩二*

練馬総合病院泌尿器科

森 口 隆 一 郎

LABORATORY AND CLINICAL STUDY OF OFLOXACIN IN
TREATMENT OF BACTERIAL PROSTATITIS

Keizo SUZUKI and Hideki TAMAI

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Yorio NAIDE and Koji ANDO

From the Department of Urology, Fujita Gakuen University

Ryuichiro MORIGUCHI

From the Department of Urology, Nerima Sogo Hospital

Ofloxacin (OFLX), a new pyridonecarboxylic acid derivative for oral use, was administered in the treatment of 22 cases of bacterial prostatitis (acute 4, chronic 18).

In advance of the clinical trial, the concentration of OFLX in prostatic fluid (PF) was determined following administration of the drug to 3 patients with chronic bacterial prostatitis at a stationary phase. Assays revealed antibiotic concentrations of a mean level of $1.34 \mu\text{g/ml}$ in 3 PF samples. The ratios to the plasma antibiotic level (R value) averaged approximately 1.10.

In clinical use, the drug was given at a daily dosage of 300–600 mg for 5–21 days. The bacteriological response of the infections caused by gram negative bacteria, in all eight patients (100%) was complete eradication, whereas that in 14 cases (including 5 mild infections) caused by gram positive cocci, was excellent or moderate in 10 (71%) and poor in 4 cases.

Adverse reactions were observed in 2 cases; complaint of diarrhea (drug administration was discontinued in 1 case). No abnormal values such as of kidney or liver functions or of peripheral hematology were encountered.

From the data obtained ofloxacin was concluded to be highly effective, safe and useful in treatment of bacterial prostatitis.

Key words: Ofloxacin, Prostatitis, Prostatic fluid

* 臨床細菌室

緒 言

細菌性前立腺炎（以下前立腺炎と略す）は男子の性器感染症の中では難治性である。この疾患は、しばしば男子の再発を繰返す尿路感染症（UTI）の要因としても重要な意義をもっている。難治性のおもな原因は感染菌にとくに問題があるのではなく、有効な抗菌剤が容易に前立腺組織内に移行しないことによるといわれている。

近年本邦で開発された Pyridonecarboxylic acid 系の新しい経口合成抗菌剤 ofloxacin (OFLX; DL-8280, Fig. 1) は既存の類縁の抗菌剤と比べて、グラム陰性桿菌 (GNB) とグラム陽性球菌 (GPC) の双方に広い抗菌スペクトラムをもち、いちじるしく抗菌活性が増強されているのが特長である¹⁻³⁾。さらにヒト前立腺液 (human prostatic fluid, 以下 PF と略す) への移行も優れている⁴⁾。安全性についても高い評価を受け、有用性が高い^{3,4)}。

われわれはこのような特長をもった OFLX は、前立腺炎の治療における多くの適応条件を満たしているものと考え、22例の前立腺炎の治療に供し、有効性と有用性について検討をおこなった。とくに今回の検討にあたっては、前立腺炎の起炎菌に対する反応を重視しその動向を詳細に観察した。また、一部の症例では、薬剤の PF への移行を測定し、可能な限り分離菌の感受性測定をおこない、評価の資料とした。

対象と方法

1. PF 内濃度移行

〔A〕 対象

- a) 慢性前立腺炎患者：今回の治療対象患者以外で、慢性で増悪のみられない前立腺炎患者3名に、本剤 200 mg を投与し、1時間後の PF

内濃度を測定した。

- b) 治療対象患者：本剤で治療をおこなった患者のうち6例について 100 mg または 200 mg を投与し、1～3時間後に PF 内濃度を測定した。

〔B〕 検体の採取法

薬剤投与後、検体採取まで排尿をさせずに待機させたのち、規定の時間に前立腺マッサージをおこない前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion, EPS) を採り、これをヒト前立腺液 (PF) の検体として扱った。この作業ののち、ただちに採血をおこない、血中濃度測定のための材料とした。PF 採取の過程では、尿の混入の有無を確認する目的で、前立腺マッサージ前に生食水約 10 ml で数回尿道洗浄をおこなった。この生食水中に薬剤が検出されないことを確認した。

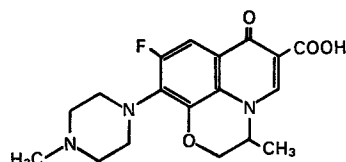
〔C〕 測定方法

E. coli Kp 株を検定菌とし、paper disc 法による bioassay 法を用いた。測定培地は、ミューラーヒントン培地 pH 7.4 (栄研) を用いた。血清標準液は日水のコンセーラ、PF には 0.1M phosphate buffer, pH 7.0 を用いた。

2. 臨床的検討

〔A〕 患者背景 (Table 1)

症例は 25～68 歳におよぶ男性で、年齢構成は



(±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-[(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-1H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid

Fig. 1. Chemical structure of ofloxacin

Table 1. Background of the patients

Age	No. of patients (%)	Type of disease	
		Acute	Chronic
25 ~ 34	6 (27)	2	4
35 ~ 44	3 (14)		3
45 ~ 54	6 (27)	1	5
55 ~ 64	5 (23)	1	4
65 ~ 68	2 (9)		2
Total	22	4	18

Average : 47.3 y

Table 2. Treatment of ofloxacin

Daily dose (mg×/day)	Duration (days)						No. of patients (%)
	4~5	7	10~12	14	17~18	21	
100×3		1		1	1		3 (14)
200×2	1	1	2	2	1	1	8 (36)
200×3	1	3	1		1	3	9 (41)
200×3→100×2					1	1	2 (9)
Total	2	5	3	3	4	5	22

Table 3. Diffusion of ofloxacin into PF

200 mg po ; 1 hour

Case No.	PF (μg/ml)	Serum (μg/ml)	PF / Serum
1	2.06	1.13	1.82
2	0.77	1.71	0.45
3	1.18	0.81	1.46
Average	1.34	1.22	1.10

Table 4. Drug concentration of ofloxacin in PF during the course of treatment

Case No.	Date	Dose (mg)	Time after administration (hr)	Concentration of ofloxacin (μg/ml)		PF / Serum
				PF	Serum	
1	3/15 '83	200	1	1.74	3.86	0.45
2	10/13 '82	200	3	0.22	—	—
5	11/ 4 '82	200	2	0.29	—	—
	11/ 8	200	3	0.31	—	—
	11/15	200	2	0.65	—	—
	11/21	200	2	0.49	—	—
	12/20	200	3	0.42	—	—
	12/27	200	2	1.67	—	—
6	11/ 1 '82	200	2	0.48	—	—
	11/ 8	200	1	0.65	—	—
	12/14	200	1	0.47	—	—
7	2/22 '83	100	2	0.67	1.26	0.53
8	6/17 '83	200	2	0.28	0.84	0.33
22	3/12 '83	100	2	0.66	2.62	0.25

Table 5. Clinical summary of bacterial prostatitis treated with ofloxacin —GNB infection—

Case No.	Age • Weight	Type of disease	Complication	Treatment		Day of evaluation	Symptoms	Characteristics of EPS				Bacteriological response ^{*3}	Clinical efficacy	Side effects	Remarks
				Daily dose (mg×/day)	Period (days)			WBC ^{*1}	Organisms	Count (/ml)	MIC ^{*2} (μg/ml)				
1	33 y • •	Acute	(—)	100×3	14	Pre	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶					
						7	—	#	(—)	—	—	Eradicated	Moderate	(—)	
						14	—	+	(—)	—	—	Eradicated	Excellent		
2	58 y • 75 kg	Acute	Epididymitis	200×3 100×2	7 14	Pre	#	#	<i>E. coli</i> <i>S. saprophyticus</i>	10 ⁵ 10 ⁴	0.20 0.39				
						3	—	±	<i>S. saprophyticus</i>	10 ³	0.39	Eradicated / Decreased	Excellent	(—)	Epididymitis : improved on Day 3
						21	—	±	GPC	<10 ²		Eradicated	Excellent		
3	52 y • 70 kg	Acute	Cystitis	200×3	7	Pre	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10				
						3	—	+	GPC	<10 ³		Eradicated	Excellent	(—)	Cystitis : improved on Day 1
						7	—	+	(—)	—	—	Eradicated	Excellent		
4	29 y • 60 kg	Chronic	(—)	200×3	21	Pre	+	#	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ³ 10 ³					
						21	—	N.O. ^{*4}	N.O.	—	—	Eradicated	Excellent	(—)	
						Pre	+	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ 10 ⁴	0.39				
5	53 y • 64 kg	Chronic	(—)	200×2	21	7	—	+	GPC	10 ³		Eradicated / Decreased	Moderate		
						14	—	±	(—)	—	—	Eradicated	Excellent	(—)	
						21	—	±	(—)	—	—	Eradicated	Excellent		
6	65 y • 75 kg	Chronic	(—)	200×3	5	Pre	#	#	<i>Alcaligenes</i> spp. <i>S. saprophyticus</i>	10 ³ 10 ³	0.39				
						5	—	—	(—)	—	—	Eradicated	Excellent	Diarrhea	
						Pre	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵					
7	62 y • •	Chronic	(—)	100×3	17	3	+	+	Not done	—	—	Eradicated	Moderate	(—)	VB ₃ culture on Day 3 : bacteria (—)
						17	—	N.O.	N.O.	—	—	Eradicated	Excellent		
						Pre	±	+	<i>E. coli</i>	2×10 ³					
8	59 y • •	Chronic	Epididymitis	200×2	4	4	—	#	(—)	—	—	Eradicated	Moderate	Anorexia Diarrhea	Epididymitis : unchanged on Day 4

*1 WBC : ±(5~9 cells/hpf), +(10~20), +(30~)

*2 Inoculum size : 10⁶ cells/ml*3 Eradicated : bacteria (—) or <10³/ml in GPC

*4 N.O. : EPS was not obtained.

Table 1 に示したとおりである。平均年齢は47.3歳であった。炎症の病型別では急性4例、慢性18例であった。

症状としては急性の場合、発熱、頻尿、排尿痛、排尿障害、全身倦怠などがみられた。慢性では会陰部不快感や鈍痛、排尿時や排尿後不快、頻尿、そけい部痛などがおもなものである。なお、合併症として副睾丸炎3例、膀胱炎3例、尿道炎1例を認めた。

〔B〕 治療方法 (Table 2)

本剤を1日200mgを2回または3回与えた例が17例で、全体の77%を占めた。投与期間は副作用のため投与を中止した症例を除くと7～21日にわたっており、とくに限定した期間でなく、症例によって幅をもたせた。

〔C〕 診断方法

細菌学的診断として、EPSの培養により細菌が $\geq 10^3/\text{ml}$ 、または Stamey の診断法⁵⁾にもとづくVB₃(前立腺マッサージ後の尿)培養で $\geq 10^4/\text{ml}$ の菌数を認め、VB₂が陰性のものである。

白血球は、強拡大鏡検(400×)で1視野中10ヶ以上認めることを条件とした。

〔D〕 疾患の分類

22症例の治療前の細菌学的検索にもとずいて以下のように4群に分けて治療成績を観察した。

- 1) GNB 感染症: EPS 中に GNB が検出された症例(菌数は無関係、GPC との複数菌感染を含む); 計8例で、症例 No. 1～No. 8 (Table 5 参照)。
- 2) GPC 感染症(1): EPS 中から GPC が $\geq 10^4/\text{ml}$ 検出された症例; 計6例で、症例 No. 9～No. 14 (Table 6 参照)。
- 3) GPC 感染症(2): VB₃ から GPC が $\geq 10^4/\text{ml}$ 検出され、VB₂(前立腺マッサージ前の尿)で菌陰性の症例; 計3例で、症例 No. 15～No. 17 (Table 7 参照)。
- 4) GPC 感染症(3): EPS から GPC が $10^3/\text{ml}$ 検出された症例; 計5例で、症例 No. 18～No. 22 (Table 8 参照)。

〔E〕 検討事項

- a) 細菌: 全例において投与前、中、後の EPS または VB₃ の細菌学的検討をおこなった。可能な限り分離細菌の MIC を測定した。
- b) 白血球: 前例において、細菌学的検討と同様に EPS または、VB₃ を検体として観察した。
- c) 症状: 治療開始前後での改善の有無を、問診

によって検討した。症状の程度は、慢性症では熊本らの自覚症状⁶⁾を参考とした。急性症では発熱を含む他の症状を総合して、改善の有無を評価した。

- d) 安全性: 自覚的副作用は問診により確認した。臨床検査値については、22例のうち13例について、投与前後の末梢血、肝機能、腎機能を検討した。

〔F〕 効果の判定

細菌学的反応と白血球に対する反応をそれぞれに評価し、これと症状の改善を加味して主治医による総合的有効性の評価をおこなった。有用性については、有効性と安全性との評価から総合的に判定した。

成 績

1. PF 内濃度移行

a) 慢性前立腺炎患者 (Table 3)

3例の PF 内濃度は0.77～2.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲で、平均では1.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。血中濃度は0.81～1.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均で1.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。したがって PF と血清濃度との比は平均1.10となり、若干 PF 内の濃度が血中濃度をうわまわった。

b) 治療対象患者 (Table 4)

6症例の成績は Table 4 に示した。症例5では、計6回にわたり、症例6では3回にわたり EPS を採取した。その他4例では1回ずつである。全体でみるとややばらついているが、投与後1～3時間で0.22～1.74 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲にあり、このかぎりにおいては、時間の経過と濃度推移(薬動学)が判然としなかった。血中濃度は、4検体で測定しているが、PF 内濃度と同様に、やや幅が広がった。

2. 臨床的検討

疾患の分類に従って、4群の各症例ごとの治療成績は Table 5～8 に示した。これにもとづいて、細菌学的効果、白血球に対する効果、臨床的総合効果を以下にまとめた。

〔A〕 細菌学的効果

a) 細菌の動力学的観察 (Table 9)

GNB と GPC に分けて細菌学的効果をみた。効果の判定は GPC が $< 10^3/\text{ml}$ の場合は、菌陰性化として扱った。培養をおこなった日は、症例によってずれがあるので、判定日を治療初期(投与開始3～6日後)、治療中期(7～

Table 6. Clinical summary of bacterial prostatitis treated with ofloxacin —GPC infection (1)—

Case No.	Age • Weight	Type of disease	Complication	Treatment		Day of evaluation	Symptoms	Characteristics of EPS				Bacteriological* ³ response	Clinical efficacy	Side effects	Remarks
				Daily dose (mg×/day)	Period (days)			WBC* ¹	Bacteriology Organisms	Count (/ml)	MIC* ² (μg/ml)				
9	32 y • 50 kg	Acute	Epididymitis Cystitis	200×3	10	Pre	+	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁴	0.20				Epididymitis and cystitis : improved on Day 3
						10	—	—	<i>S. saprophyticus</i>	10 ³	0.39	Decreased	Moderate	(—)	
10	61 y • 63 kg	Chronic	(—)	200×3	7	Pre	+	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁴	0.20				(—)
						8	—	+	(—)	—	—	Eradicated	Excellent		
11	47 y • 61 kg	Chronic	(—)	200×2	17	Pre	+	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁴	0.20				(—)
						15	+	+	(—)	—	—	Eradicated	Moderate		
						17	+	N.O.* ⁴	N.O.	—	—	Eradicated	Moderate		
12	54 y • 60 kg	Chronic	(—)	200×2	10	Pre	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.39				(—)
						4	—	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.39	Decreased	Moderate		
						10	—	N.O.	N.O.	—	—	Eradicated	Excellent		
13	31 y • 60 kg	Chronic	(—)	200×3 100×2	7 10	Pre	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴					(—)
						7	—	±	(—)	—	—	Eradicated	Excellent		
						17	—	±	GPC	<10 ³		Eradicated	Excellent		
14	68 y • 55 kg	Chronic	(—)	200×2	14	Pre	+	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	1.56				(—)
						5	+	—	(—)	—	—	Eradicated	Not evaluable		
						14	+	—	(—)	—	—	Eradicated	Moderate		

*¹ WBC : ± (5 ~ 9 cells/hpf), + (10 ~ 29), ++ (30 ~)*² Inoculum size : 10⁶ cells/ml*³ Eradicated : bacteria(—) or <10³/ml in GPC*⁴ N.O. : EPS was not obtained.

Table 7. Clinical summary of bacterial prostatitis treated with ofloxacin —GPC infection (2)—

(Examinations were done with VB₃.)

Case No.	Age	Type of disease	Complication	Treatment		Day of evaluation	Symptoms	Characteristics of VB ₃				Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects	Remarks	
				Daily dose (mg×/day)	Period (days)			WBC ^{*1}	Bacteriology		Count (/ml)					MIC ^{*2} (μg/ml)
									Organisms							
15	46 y	Chronic	(—)	200×3	21	Pre	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.78			(—)	VB ₂ culture : bacteria (—)	
						7	—	+	(—)	—	—	Eradicated	Moderate			
						21	—	—	(—)	—	—	Eradicated	Excellent			
16	25 y	Chronic	(—)	200×3	21	Pre	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	0.39			(—)	VB ₂ culture : bacteria (—)	
						14	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	0.78	Unchanged	Poor			
						21	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	0.39	Unchanged	Poor			
17	53 y	Chronic	(—)	200×3	18	Pre	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.20			(—)	VB ₂ culture : bacteria (—)	
						6	±	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.39	Unchanged	Poor			
						18	—	+	(—)	—	—	Eradicated	Moderate			

*1 WBC : ± (5 ~ 9 cells/hpf), + (10 ~ 29), ++ (30 ~)

*2 Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Table 8. Clinical summary of bacterial prostatitis treated with ofloxacin —GPC infection (3)—

(Initial bacterial count : 10³/ml)

Case No.	Age • Weight	Type of disease	Complication	Treatment		Day of evaluation	Symptoms	Characteristics of EPS				Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects	Remarks
				Daily dose (mg×/day)	Period (days)			WBC ^{k1}	Bacteriology		MIC ^{k2} Count (/ml) (μg/ml)				
									Organisms						
18	37 y • 55 kg	Chronic	Cystitis	200×2	7	Pre 10	+ —	± ±	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 ³ —	—	Eradicated	Excellent	(—)	Cystitis : improved on Day 3
19	41 y • 55 kg	Chronic	(—)	200×2	12	Pre 12	± —	+ +	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ 10 ³	0.39	Unchanged	Fair	(—)	
20	60 y • 55 kg	Chronic	(—)	200×2	14	Pre 17	± ±	± ±	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ 10 ³		Unchanged	Poor	(—)	
21	40 y • 62 kg	Chronic	Urethritis	200×3	7	Pre 7	± +	± ±	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 ³ —	—	Eradicated	Moderate	(—)	Urethritis : improved on Day 1
22	34 y •	Chronic	(—)	100×3	7	Pre 7	+ —	± +	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> Enterococcus	10 ³ 10 ³		Unchanged	Fair	(—)	

*1 WBC : ± (5 ~ 9 cells/hpf), + (10 ~ 29), ++ (30 ~)

*2 Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Table 9. Bacteriological kinetic study

		No. of strains eradicated / No. of strains isolated (%)		
		Day of evaluation		
Organisms		~ Day 6	~ Day 13	~ Day 21
GNB	<i>E. coli</i>	4 / 4 (100)	6 / 6 (100)	7 / 7 (100)
	<i>Alcaligenes</i> spp.	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)
	Sub total	5 / 5 (100)	7 / 7 (100)	8 / 8 (100)
GPC	<i>S. aureus</i>	—	—	0 / 1 (0)
	<i>S. epidermidis</i> ($\geq 10^4$)*	0 / 2 (0)	3 / 4 (75)	5 / 5 (100)
	<i>S. epidermidis</i> (10^3)*	—	2 / 4 (50)	2 / 5 (40)
	<i>S. saprophyticus</i>	1 / 2 (50)	2 / 3 (67)	4 / 5 (80)
	<i>S. faecalis</i>	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	2 / 2 (100)
	Sub total	2 / 5 (40)	8 / 12 (67)	13 / 18 (72)
Total		7 / 10 (70)	15 / 19 (79)	21 / 26 (81)

* Initial bacterial count (/ml)

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response

Organisms	MIC (μ g/ml)* ¹					Efficacy rate* ² (%)	Undetermined	Efficacy rate (%)
	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56			
<i>E. coli</i>	○	○				2/2 (100)	○○○ ○○	7/7 (100)
<i>Alcaligenes</i> spp.						—	○	1/1 (100)
<i>S. aureus</i>			●			0/1 (0)		0/1 (0)
<i>S. epidermidis</i>		○	○ ○	○		4/4 (100)	○○● ○○●	7/10 (70)
<i>S. saprophyticus</i>		○● ○	○ ○			4/5 (80)		4/5 (80)
<i>S. faecalis</i>					○	1/1 (100)	○	2/2 (100)
Total	1/1	4/5	4/5	1/1	1/1	11/13 (85)	10/13	21/26 (81)

*¹ Inoculum size : 10^6 cells/ml*² Efficacy rate against strains of which MICs were determined

○ Eradicated

● Persisted

13日後)と治療終期(14~21日後)とに分けた。

GNB 2菌種(*E. coli* 7株, *Alcaligenes* spp. 1株)は, 治療初期で検査をおこなった5株全てが除菌された。その後の治療過程で残る3株も除菌され, 最終的には8株中8株, 100%の除菌率を示した。

いっぽう, GPC では4菌種が分離されたが,

治療初期では5株で検索がなされ, 2株40%の除菌率であった。最終的には, 18株中13株, 72%の除菌率であった。

GNB と GPC を併せた総合成績は, 26株中21株が除菌され, 除菌率は81%であった。

b) MIC と細菌学的効果 (Table 10)

分離した6菌種13株の MIC と細菌学的効

Table 11. Response of white cells in EPS

Type of disease	Day of evaluation	No. of cases evaluated	Cleared (%)	Decreased	Unchanged	Cleared + Decreased (%)
Acute prostatitis	3 ~ 6	2		2		100
	7 ~ 13	3	1(33)	1	1	67
	14 ~ 21	2		2		100
	Overall	4	1(25)	3		100
Chronic prostatitis* < C-1 >	3 ~ 6	4	1(25)	2	1	75
	7 ~ 13	3		2	1	67
	14 ~ 21	3	1(33)	2	0	100
	Overall	6	2(33)	3	1	83
Chronic prostatitis (Initial bacterial count : GPC 10 ³ /ml) < C-2 >	3 ~ 6	0				
	7 ~ 13	4		3	1	75
	14 ~ 21	1			1	0
	Overall	5		3	2	60
Total	3 ~ 6	6	1(17)	4	1	83
	7 ~ 13	10	1(10)	6	3	70
	14 ~ 21	6	1(17)	4	1	83
	Overall	15	3(20)	9	3	80

* Excluding 4 cases of EPS not available and 3 cases of VB₃ sampling

Table 12. Overall clinical efficacy classified by the type of disease

Type of disease	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute prostatitis	4	3	1			100
Chronic prostatitis < C-1 >	13	8	4		1	92
Chronic prostatitis (Initial bacterial count : GPC 10 ³ /ml) < C-2 >	5	1	1	2	1	40
Total	22	12	6	2	2	82

果を示した。13株中11株85%が除菌された。除菌されなかった2株は *S. aureus* と、*S. saprophyticus* がそれぞれ1株で、その MIC は 0.39 µg/ml と 0.20 µg/ml であった。

〔B〕白血球に対する効果 (Table 11)

病型別に、急性群、C-1群：慢性で、GPC 10³/ml 感染以外の症例、C-2群：慢性で GPC

10³/ml 感染の症例（前述の GPC 感染 (3) に相当）に分けて EPS を検体とした15症例で効果をみた。Table 11 は判定日ごとに集計したもので、急性群では正常化と減少を合わせた有効率は4例中4例100%であった。慢性症のうちC-1群ではEPS が採取できなかった3例と VB₃ を検体とした4例を除く6例中5例に有効で83%の有効率、

Table 13. Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Type of infection	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
GNB infection (Including GNB+GPC)	8	7	1			100
GPC infection (Initial count : $\geq 10^4$ /ml)	9	4	4		1	89
GPC infection (Initial count : 10^3 /ml)	5	1	1	2	1	40
Total	22	12	6	2	2	82

Table 14. Laboratory findings

Case No.	Age	RBC (10^4 /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet (10^3 /mm ³)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-Pase (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
2	58	486	542	16.3	16.7	48.6	49.4	15900	7500	25.3	27.4	15.2	20.1	11.2	13.7	7.5	7.6	16.7	14.7	1.1	1.2
3	52	526	500	15.9	15.2	46.4	44.0	18000	8400	14.5	18.4	16.7	21.2	10.9	19.8	7.4	8.2	9.4	11.0	0.9	1.0
4	29	497	505	15.0	15.3	43.6	45.3	8100	5300	16.3	12.0	18.9	27.7	20.9	28.9	6.4	6.1	9.0	14.0	0.9	1.1
5	53	426	392	13.6	12.7	40.0	36.2	6300	3900	16.9	15.1	17.8	16.7	17.2	15.3	5.8	5.2	7.5	9.1	1.3	1.3
6	65	458	469	14.0	14.6	41.3	43.4	6100	5700	14.1	16.7	21.7	20.1	11.4	9.4	5.9	6.0	14.1	11.2	1.0	1.0
9	32	421	436	13.0	13.3	38.7	39.7	9600	8300	21.3	26.2	27.8	19.0	14.5	15.5	6.8	6.2	12.0	11.7	0.8	0.9
11	47	424	456	13.2	14.0	38.1	40.7	6500	5000	20.7	17.8	5.8		16.5		8.4		9.5	11.0	0.9	1.3
12	54	368	392	12.6	13.3	37.7	40.2	6900	8700	17.1	21.9	19.1	31.0	7.3	12.7	6.6	7.7	10.2	9.6	1.1	1.0
13	31	488	501	14.9	15.0	45.3	46.1	8700	8700	22.7		26.0	20.0	27.0	18.0	5.5	7.2	17.0	13.0	1.3	1.6
14	68	430	425	13.8	13.7	41.2	41.3	10400	5200	24.9		29.0	16.0	22.0	10.0	89.0*	60.0*	15.0	17.0	1.1	1.0
18	37	555	510	17.1	15.3	49.6	44.9	7000	6200	24.0	34.2	49.5	23.7	44.2	20.3	9.1	5.2	13.7	9.9	1.2	1.1
19	41	525	494	16.0	15.3	47.4	44.6	4100	3800	11.8		26.6	25.5	12.4	13.2	7.5	6.9	13.2	16.8	1.0	0.9
21	40	541	549	16.9	17.0	50.4	50.7	9500	8400	14.7	22.8	20.2	23.2	12.4	12.3	6.8	6.5	11.3	13.4	1.0	1.0

B : Before

A : After

* mU/ml (autoanalyzer)

C-2 群では5例中3例に有効, 60%の有効率であった。総合では15例中12例(正常化3, 減少9)で有効率80%であった。

[C] 総合的臨床効果

a) 疾患の病型別の効果 (Table 12)

急性4例では著効3, 有効1で, 全例有効で有効率100%であった。慢性のうちC-1群13例では, 著効8, 有効4, 無効1で有効率92%を示した。EPSの菌数がGPC 10^3 /mlのC-2群5例では, 著効1, 有効1, やや有効2, 無効1で有効率40%であった。総合では22例に対して, 著効12, 有効6, やや有効2, 無効2で有効率82%であった。

b) 起炎菌群別の効果 (Table 13)

GPC との複数菌感染を含めた GNB 感染8例に対する効果は, 著効7, 有効1で100%の有効率を示した。GPC 感染で $\geq 10^4$ /ml の感染9例では, 著効4, 有効4, 無効1で有効率89%で, 10^3 /ml 感染5例では, 上述したように著効1, 有効1, やや有効2, 無効1で有効率40%であった。

c) 合併症に対する効果

合併症としては急性副睾丸炎が3例(症例2, 8, 9), 膀胱炎が3例(症例3, 9, 18), 尿道炎が1例(症例21)にみられたが, 副作用のため4日間で投与を中止した副睾丸炎合併の1例(症例8)を除いては, すべて治癒した。

3. 安全性

自覚的副作用として消化器異常を2例に認めた。内容は、1例（症例6）が下痢、他の1例（症例8）が食欲不振と下痢である。前者では600 mg 投与2日目から発症し、1日2～3回の軽い下痢であったので、投与継続可能であった。5日後臨床経過良好のため投与を終了した。後者では、1日400 mg 内服後、2日目から、前記症状が発現したので4日目まで投与を中止した。この例では、除菌され、有効と判定した。

臨床検査値はTable 14に示したように13例で検討したが、すべての検査項目において本剤に関連があると思われる異常値はみられなかった。

考 察

前立腺炎は現在までのところ、本邦では診断基準が統一されていないので、各臨床医がおのおのの根拠に従って診断、治療がおこなわれているといっていよい。これまでの抗菌剤による治療の報告をみると⁷⁻⁹⁾、もっとも肝要な点である細菌性（bacterial）か非細菌性（nonbacterial）かといった細菌学的検討を中心としたものがほとんどみられない。病型、症状とEPSまたはVB₃中の白血球の観察によって診断が下され、治療がおこなわれ、有効性について論じられていることが多い。

前立腺炎の病型の分類については、1978年にDrach, Meares, Fair, Stamey らが示しているが¹⁰⁾、これは1) acute bacterial prostatitis, 2) chronic bacterial prostatitis, 3) nonbacterial prostatitis (prostatosis), 4) prostatodynia の4群に分けられている。現在ではこれをもっとも参考にしてよいように思われる。この分類によると、前立腺炎の起炎菌としては、腸内細菌（Enterobacteriaceae）以外は認めていない。

今回われわれがおこなった22症例の分類は、私見によりおこなったが、大別すると2分される。すなわち、GNB感染とGPC感染である。GPC感染はさらに $\geq 10^4/\text{ml}$ 群と $10^3/\text{ml}$ 群とに分けた。なお白血球数は全例EPSまたはVB₃で $\geq 10/\text{hpf}$ であった。したがってStameyらの分類を適用すると、GNB感染は1)または2)に属する。GPC感染の場合はどちらかといえば3)に属すると考えてよいが、菌数が $\geq 10^4/\text{ml}$ と多い群は2)と3)の中間に位置する曖昧な群としておきたい。このうち*S. faecalis*が $10^4/\text{ml}$ 検出された症例14は、この菌種を起炎菌と認めている臨床家もいるので、2)の中に入れてよい。

白血球については、EPSまたはVB₃の数が $\geq 10/$

hpfのものとしたが、荒木によれば、この規定が必ずしも炎症を100%立証するとは限らないとしている¹¹⁾。しかしこの報告では、細菌学検討の詳細がきらかでないで、EPS中の細菌との関連は不明である。

効果判定については本邦では、慢性症では熊本ら⁶⁾が、急性症では大川が河村らに示した私信など¹²⁾に示されているが、いずれもおもな指標は症状と白血球の消長である。これらの判定基準に基づいたものや、私見による抗菌剤の治療成績が散見されるが⁷⁻⁹⁾、細菌学的検討が不十分なので、抗菌剤としての評価が曖昧である。

欧米での抗菌剤の効果はPfauら¹³⁾やMeares¹⁴⁾の報告にみられるように、すべて細菌学的検査が主となっている。これは対象が「細菌性」に限られているからである。

われわれも抗菌剤の有効性を検討するという立場から、対象を細菌性または、現在のところ非細菌性と考えられてはいるが、細菌性の疑いのあるものに標的を絞り、細菌学的検査を中心に検討をおこなった。また、白血球についても細菌と同様に、重要な指標として扱った。しかし症状については急性症を除き、症状の改善は、主治医の総合効果判定の際に考慮するという程度にとどめた。これは慢性症では症状を客観的評価としてとらえがたいこと、inactive placeboでも改善がみられることがあること⁶⁾などを配慮したことによる。

今回のわれわれの臨床成績について、細菌学的反応からみると、*E. coli*を主とするGNB 8株では100%の除菌効果がみられた。GPCでは18株中13株、72%とGNBに比べてやや劣った結果であるが、この種の細菌に対する反応としては優れたものである。

臨床的効果でみると、細菌学的効果を反映してGNB感染では8例すべてが有効であった。GPC感染では $\geq 10^4/\text{ml}$ の群では9例中8例、89%の高い有効率を見たが、 $10^3/\text{ml}$ の群では5例中2例、40%の低い有効率であった。この要因は、 $\geq 10^4/\text{ml}$ 群が細菌感染にもつづいた疾患であるのに対して、 $10^3/\text{ml}$ 群では感染の根拠がはっきりせず、したがって抗菌剤の治療効果があがらなかったことによると思われる。このことから、GPC $10^3/\text{ml}$ 群は尿道常在菌を見ている可能性もあると考えられる。

同様の傾向は白血球に対する効果でもみられ、急性症では100%有効とかなりはっきりとしたものであったが、慢性症では、G-1群では83%、G-2群（GPC $10^3/\text{ml}$ 群）では60%であった。

本試験において優れた治療成績を得た背景は、OF-

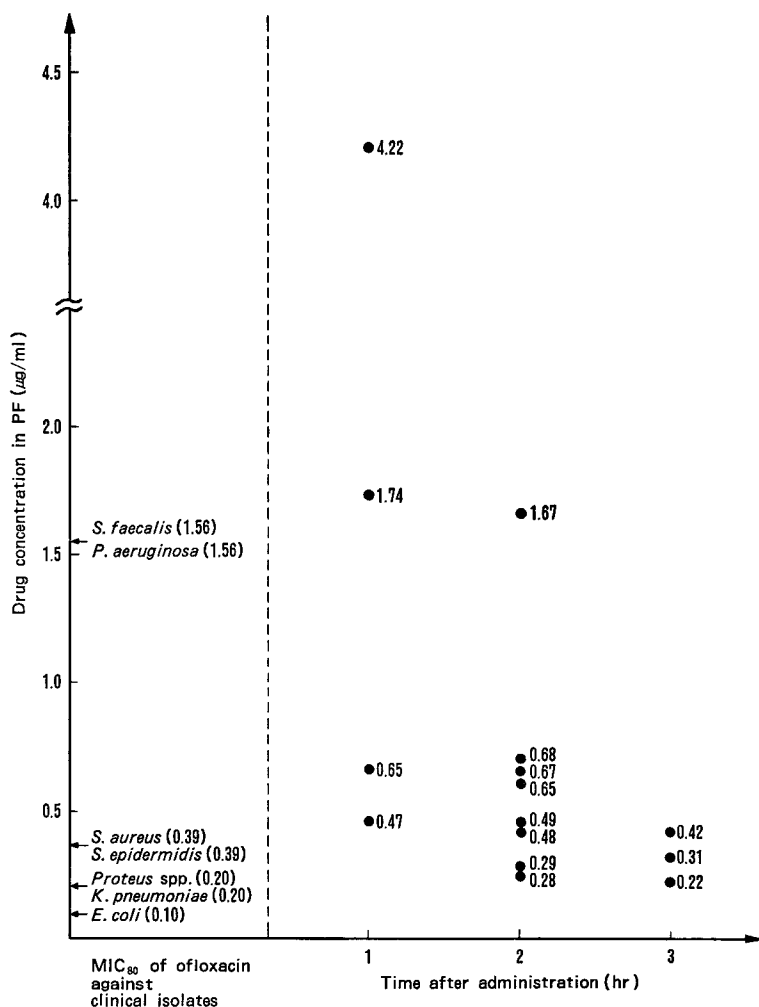


Fig. 2. Drug concentration of ofloxacin in PF (after single dose of 200 mg)

LX が PF への移行に優れていることと、抗菌活性が GNB, GPC いずれにも強いことである。この点についてはそれぞれの項において述べた通りである。今回臨床例から分離された菌種やしばしば前立腺炎の起炎菌として分離される菌種の臨床分離株に対する OFLX の 80% MIC と¹⁻³⁾、PF 内の薬剤濃度とを対比させてみると (Fig. 2), たとえば *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.* の 80% MIC は 0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ であるから、測定した検体のすべてがこれをうわまわる PF 内濃度を示している。*S. aureus*, *S. epidermidis* はほぼ PF 内濃度と近似で、*S. faecalis*, *P. aeruginosa* は若干 MIC の方が高値を示す結果であった。このように *P. aeruginosa* 以外の GNB は容易に除菌されると考えられるが、GPC では若干 GNB に比べて抗菌力が劣るので、その分だけ有効率は劣る

のであろう。

従来 PF への移行については薬動学的検討として、多くの報告がみられる¹⁵⁻¹⁸⁾。このうち前立腺への移行に優れ、抗菌力にも優るものとしては ST 合剤があげられており^{17,19)}、多くの臨床報告もこれを裏付けている^{7,14)}。われわれも PF への移行について各種抗菌剤について検討したが、移行の点では ST 合剤や pipemidic acid (PPA) が優れていた¹⁵⁾。もちろん、移行性が優れていても、抗菌力が劣る薬剤は治療には不適である。逆に移行が低くても、抗菌力が優れば有用である。

OFLX は、PF への移行性、抗菌力ともに優れており、前立腺炎の治療には経口剤としてもっとも有用な薬剤といえるであろう。

OFLX の有用性のもうひとつの大きな根拠は、安

全性への評価である。今回の検討において、消化器症状をみた1例のみ中止したが、ほかの例ではすべて忍容性において問題はなく、血液検査上からも安全性が確認された。ST合剤については、欧米では前立腺炎が適応症として認められているが、本邦では保険の適応とされていないこと、副作用が多種類で、なかには重篤な例もみられ、発現頻度も比較的高いこと²⁰⁾などから、相対的に有用性の評価が低くなる。また、前立腺炎は根治しがたく、長期投与の可能性があり、この点からも安全性の評価がより重要視される。OFLXは、ST合剤に比べて、開発の段階が終ったばかりで薬剤としての歴史が浅い。こうした点で、今後、さらに検討を要する余地があるが、今回の検討では、安全性に関して特記すべき問題はなかった。

以上の成績より、OFLXは細菌性前立腺炎の治療に有用な薬剤であると考えられた。

結 語

Ofloxacinを22例の細菌性前立腺炎の治療に用い、細菌学的検討を主に臨床効果をみた。その結果GNB感染8例に対し、全例100%に有効であった。GPC感染（感染症の疑い5例も含む）14例に対する効果は、有効10例、無効4例で有効率71%であった。副作用として消化器症状（下痢）2例をみたが中止例は1例のみであった。

Ofloxacinは経口合成抗菌剤として、前立腺炎の治療に優れた効果を示し、かつ安全性が高いので有用性に関しても優れた評価が与えられる。

本論文の主旨は第13回国際化学療法学会（ウィーン、1983）において発表した。

文 献

- 1) Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Une T, Osada Y, Ogawa H and Mitsuhashi S: In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 22: 548~553, 1982
- 2) 五島達智子・藤元輝男・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 DL-8280 の in vitro および in vivo における細菌学的評価。 *Chemotherapy* 32 (S-1) : 22~46, 1984
- 3) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム, DL-8280, 1982, 名古屋
- 4) 鈴木恵三・置塩則彦・名出頼男・藤田民夫・浅野晴好・小川 忠・玉井秀亀・柳岡正範：尿路感染症に対する DL-8280 の有効性と安全性に関する臨床的検討 および 前立腺 分泌液移行に 関する検討。 *Chemotherapy* 32 (S-1) : 639~657, 1984
- 5) Meares EM and Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 5: 492~518, 1968
- 6) 熊本悦明・丸田 浩・井川欣市・本間昭雄・寺田雅生・三宅浩次：慢性前立腺炎治療における臨床症状の推移について—消炎剤の二重盲検法による薬効の検討—。 *泌尿紀要* 23: 81~90, 1977
- 7) 天野正道・奥方剛士・斎藤典章・木内弘道・田中啓幹：前立腺炎の臨床的検討。 *西日泌尿* 45: 73~81, 1983
- 8) 河村信夫・長田恵弘・川嶋敏文・宮北英司・泰野直・原 三信：急性前立腺炎及び急性副睪丸炎に対する Cefmetazole の効果。 *Jap J Antibiot* 36: 227~232, 1983
- 9) 井坂茂夫・岩間汪美・島崎 淳：慢性前立腺炎に対する Pipemidic acid の使用経験。 *西日泌尿* 42: 911~913, 1980
- 10) Stamey TA: Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infection, The Williams & Wilkins, Baltimore/London
- 11) 荒木 徹：慢性前立腺炎の診断—EPS と前立腺マッサージ後尿沈渣中白血球数の比較—。 *西日泌尿* 45: 1019~1026, 1983
- 12) 大川光央：急性男子性器感染症に於ける薬効評価基準（私信）
- 13) Pfau A and Sacks T: Chronic bacterial prostatitis: New therapeutic aspects. *British J Urol* 48: 245~253, 1976
- 14) Meares EM Jr: Prostatitis. *Kidney Internat* 20: 289~298, 1981
- 15) Suzuki K, Nagakubo I, Niimura K and Naide Y: Diffusion of antimicrobial drugs into human prostatic fluids, In *Current Chemotherapy (Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy)* 1: 412~415, 1978
- 16) Suzuki K, Naide Y, Okada K, Ohkoshi M and Iki Y: Diffusion into human prostatic fluids of new cephem antibiotic drugs, In *Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy)*: 432~433, 1981
- 17) Madsen PO, Jensen KME and Iversen P:

- Chronic prostatitis: Theoretical and experimental considerations. Urol Res 11: 1~5, 1983
- 18) Sharer WC and Fair WR: The pharmacokinetics of antibiotic diffusion in chronic bacterial prostatitis. The Prostate 3: 139~148, 1982
- 19) Ristuccia AM, Burke A and Cunha MD: Current concepts in antimicrobial therapy of prostatitis. Urology 20: 338~345, 1982
- 20) 医薬品副作用情報 No.39, 1979

(1984年4月9日受付)

フトラフルには、癌の計画治療が実施できるように各種剤形があり、術後長期投与により生存率の向上が得られます。

健康適用

完成6剤形 ● 注、カプセル、スボ、細粒、E顆粒、錠
抗悪性腫瘍剤

フトラフル®

Putraful (FT-207) 一般名 Tegarur



フトラフルズボ スボS
3つの吸収経路

- **フトラフル**はmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
- **フトラフル**には注射剤(注射液、注射用)、胃溶経口剤(カプセル、細粒)、腸溶経口剤(顆粒、錠、カプセル)、坐剤があり、病態に応じた計画治療が実施できます。
- **フトラフル**は殺腫瘍細胞作用様式が時間依存型であり、有効濃度を長時間腫瘍細胞に連続で接触させることにより、腫瘍のtotal cell killが得られます。臨床使用法としては、少量分割連日投与が至適な方法です。



大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田司町2-9