

尿路感染症に対する Tosufloxacin の効果について

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 (主任: 斉藤博教授)

吉田謙一郎, 小林 信幸, 斉藤 博

春日部市立病院泌尿器科 (主任: 根岸壮治部長)

根岸 壮治, 山田 拓巳, 川上 理, 渡辺 徹

埼玉県立がんセンター泌尿器科 (部長: 田利清信)

田利 清信, 佐竹 一郎, 小沢 和紀

大宮赤十字病院泌尿器科 (部長: 大和田文雄)

大和田文雄, 東 四雄, 堀内 晋, 永島弘登志

国立身体障害者リハビリテーションセンター泌尿器科 (部長: 牛山武久)

牛山 武久, 長浜 克志

CLINICAL EFFICACY OF TOSUFLOXACIN ON THE PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

Ken-ichiro Yoshida, Nobuyuki Kobayashi
and Hiroshi Saitoh

From the Department Urology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

Takeharu Negishi, Takumi Yamada, Tohru Watanabe
and Satoshi Kawakami

From the Department of Urology, Kasukabe City Hospital

Kiyonobu Tari, Ichiro Satake and Kazunori Ozawa
From the Department of Urology, Saitama Cancer Center

Fumio Ohwada, Yotuo Higashi, Susumu Horiuchi and Hiroshi Nagashima
From the Department of Urology, Ohmiya Red Cross Hospital

Takehisa Ushiyama and Katushi Nagahama
From the Department of Urology, National Rehabilitation Center for Disabled

We evaluated a newly developed quinolone agent, tosurifloxacin (TFLX), for its safety and clinical efficacy on patients with urinary tract infections (UTI). Among 138 cases satisfying the UTI criteria, 75 cases were acute simple UTI and 63 cases were chronic complicated UTI. In principle, a daily dose of 450 mg of TFLX was administered for 3 days and for 5 days for acute simple UTI and for chronic complicated UTI, respectively. Clinical efficacy of TFLX in these cases was evaluated according to the criteria of Japanese UTI committee.

Bacteriologically, all 80 strains isolated from acute simple UTI were eradicated following TFLX administration. However, 2 gram positive strains and 1 gram negative strain, appeared following the treatment. In cases of chronic complicated UTI, 29 out of 32 gram positive strains and 29 out of 44 gram negative strains were eradicated. Among the isolated strains, *P. aeruginosa* and *S. marcescens* persisted, which suggests that they were less sensitive to TFLX.

Overall clinical effectiveness rate of TFLX on acute simple UTI was 100%, while that on chronic complicated UTI was 73%. Adverse drug side effects were minimum, stomach discomfort and constipation was observed in one case each. These findings indicate that TFLX is a useful agent for the treatment of both simple and complicated UTI.

(Acta Urol. Jpn. 38: 129-134, 1992)

Key words: Clinical study, TFLX, UTI

緒 言

Tosufloxacin tosilate (オセックス®, 以下 TFLX と略) は富山化学工業(株)が開発された抗菌性化学療法剤で、いわゆるニューキノロン剤に属する薬剤である。本剤の構造は Fig. 1 に示すごとく naphthyridine 環の1位に 2,4-difluorophenyl 基, 6位にフッ素, 7位に 38-aminopyrrolidinyl 基, さらに aminopyrrolidyl-基に tosilic acid がイオン結合した構造を有しており、これらの側鎖構造は抗菌力を高め、抗菌スペクトラムを広げるとともに、薬剤の吸収を高める作用を有している。本剤の抗菌スペクトラムは広くグラム陰性菌を始めとして陽性菌に対しても、また嫌気性菌に対しても優れた効果を有している¹⁾。とくに本剤は複雑性尿路感染症で問題とされる *E. faecalis* や *P. aeruginosa* に対しても一定程度の抗菌力を有することが報告²⁾されており、加えて高い尿中排泄率³⁾は単純性尿路感染症のみならず、難治性の複雑性尿路感染症に対しても優れた効果を有することが期待される。そこで今回われわれは本剤を単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症の両者に使用し、本剤の有効性につき検討を行った。

対象症例と薬剤投与法

対象とした症例は1990年6月より12月までの6カ月間に、埼玉医科大学総合医療センター、春日部市立病院、埼玉県立ガンセンター、大宮赤十字病院、国立身

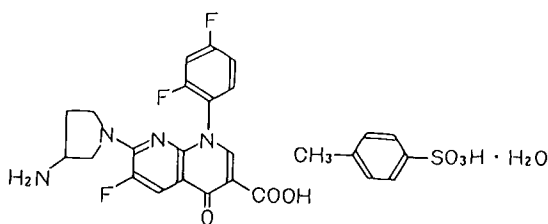


Fig. 1. Tosufloxacin tosilate の構造

体障害者リハビリテーションセンターの各泌尿器科に受診した症例のうち、尿路感染にともなう症状を主訴としかつ他覚的所見を有するものとした。年齢は原則として16歳以上70歳未満としたが、単純性尿路感染症症例では70歳以上であっても複雑性尿路感染となる器質的障害を有することが否定された女性例についてはこれを採用した。これらの症例に対し一律に TFLX (450 mg/day, 分3) 投与を行った。薬剤投与は単純性尿路感染症に対しては3日投与の4日目判定とし、複雑性尿路感染症について5日投与の6日目判定を原則としたが、複雑性尿路感染症の中には6日投与の7日目判定とした症例もあった。Table 1 に各施設の薬剤投与症例数と治療効果判定可能症例数を示す。薬剤投与症例数は161例を数えた。症例はすべて薬剤投与後に再受診しており、臨床的な薬剤効果および副作用の検討は可能であったが、UTI 基準の起炎菌の項を満たさなかった症例、あるいは薬剤投与後に尿培養を施行していない症例が合わせて23例みられた。これらの症例は治療効果の判定症例より除外した。その結果、薬剤効果の評価可能例は単純性尿路感染症75例、複雑性尿路感染症63例の計138例であった。副作用の検討は外来患者については問診にて行い、入院患者については問診に加え血液サンプルをえて、血液生化学や血算を行い検討した。以上のごとく症例の採用や薬剤投与期間については一部 UTI 基準と異なる部分はあるが、薬剤効果の検討は UTI 基準に従い行った。

結 果

症例について

単純性尿路感染症例は75例みられた。全例女性であり、疾患別でみると急性膀胱炎が68例、急性腎盂腎炎が7例であった。年齢でみると前者は40歳代をピークとし、20歳代から50歳代に多くを数えた。また後者も40歳代が多くを数えた。

複雑性尿路感染症例は63例みられた。性別では男性例が多く46例(73%)を占め、女性は17例(27%)で

Table 1. 参加施設と症例数

施設名	薬剤投与症例数	薬剤判定可能症例数*
埼玉医科大学総合医療センター	22	21
春日部市立病院	60	60
埼玉県立ガンセンター	29	16
大宮赤十字病院	30	21
国立身体障害者リハビリテーションセンター	20	20
計	161	138

* UTI 規準に合致する症例数

あった。男性における年齢層は20歳代を中心とした群と70歳を中心とした群とに2分された。これらの基礎疾患についてみると、前者は尿路結石症や神経因性膀胱がおもであり、後者は尿路腫瘍あるいは前立腺肥大症術後がおもであった。これに対し女性例においては年齢にもとづく大きな変動はなく、20歳代から80歳代まで少数ながら均等に分布していた。これら女性例の基礎疾患についてみると若年者では男性同様、神経因性膀胱例が多く、高齢者では子宮癌や膀胱腫瘍が多くみられた。

TFLX 投与にともなう膿尿の推移について

TFLX 投与により単純性尿路感染症では3例を除き全例に膿尿の消失がみられた。これに対し複雑性では膿尿の消失は40例(64%)に、減少は11例(18%)に、また不変は12例(19%)にみられた。

TFLX 投与にともなう細菌の推移について

Table 2, 3 にそれぞれの単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症の起炎菌、および薬剤投与によるその消長を示す。単純性においては複数菌感染が5例にみられるため、80株が起炎菌としてあげられているが、その多くはグラム陰性菌であり、これが66株(83%)を占めた。これに対しグラム陽性菌は14株(17%)と少数であった。グラム陰性菌のなかでも最も多い菌種は *E. coli* で、これが61株(全体の76%)を占めた。TFLX 投与後の細菌の消長をみると、全菌株の消失がみられており、減少および不変例はみられなかった。

複雑性感染症についてはグラム陽性菌と陰性菌の株数はほぼなかばしており、前者は32株、後者は44株を数えた。グラム陽性菌として多い菌種は *E. faecalis* であり、11株認められた。陰性菌としては *E. coli* が多く、12株を数えた。薬剤投与後の起炎菌の消長についてみると、陽性菌32株のうち29株の消失がみられた。不変は *Staphylococcus* sp., *S. agalactiae*, *Corynebacterium* sp. の1株ずつであった。陰性菌についてみると起炎菌44株のうち、29株が消失しており、菌数減少は *S. marcescens* の1株にみられた。菌不変は *Pseudomonas*, *Klebsiella* および *Serratia* を中心に14株にみられた。

薬剤投与後に菌交代現象として出現した菌をみると単純性尿路感染症では *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* の3種3株がみられた。複雑性尿路感染症ではグラム陽性菌として *E. faecium*, *S. aureus*, *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. の4種4株がみられ、グラム陰性菌としては *Flavobacterium* spp. の4株, *P. aeruginosa* の2株のほか、腸内桿菌, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *A. faecalis*, がそれぞれ1株ずつ、計7種11株がみられた。

起炎菌の TFLX 感受性テストについて

TFLX の感受性テストを Table 4 に示す。感受性++以上を感受性有りと判定し、+および-は感受性なしと判定した。単純性尿路感染症ではグラム陽性菌の

Table 2. 分離菌別細菌学的効果(単純性尿路感染症)

分離菌	症例数	細菌学的効果			消失率(%)
		消失	減少	不変	
<i>S. aureus</i>	1	1			1/ 1
<i>Staphylococcus</i> SP.	2	2			2/ 2
B群 <i>Streptococcus</i>	2	2			2/ 2
α - <i>Streptococcus</i>	1	1			1/ 1
γ - <i>Streptococcus</i>	1	1			1/ 1
<i>Corynebacterium</i> SP.	2	2			2/ 2
<i>Lactobacillus</i> SP.	1	1			1/ 1
<i>Micrococcus</i> SP.	1	1			1/ 1
GPR	3	3			3/ 3
小 計	14	14	0	0	14/14 (100)
<i>E. coli</i>	61	61			61/61
<i>P. mirabilis</i>	2	2			2/ 2
<i>Ps. fluorescens</i>	1	1			1/ 1
<i>E. agglomerans</i>	1	1			1/ 1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/ 1
小 計	66	66	0	0	66/66 (100)
合 計	80	80	0	0	80/80 (100)

2種2株を含め、7種44株に感受性テストが行われており、*E. agglomerans*を除き、*E. coli*を中心とした全株に感受性を示した。複雑性尿路感染症ではグラム陽性菌6種9株、グラム陰性菌11種、31株について感受性テストがなされており、このうち陽性菌では *S. epidermidis*, *Corynebacterium* sp., *E. faecalis* の3種3株に感受性がみられなかった。また陰性菌では *P. aeruginosa* ではすべて感受性がみられず、*Serratia* も感受性を示さないものが多くを占めた。結局、検索した尿路感染症の分離菌のうち感受性を示したものは84株中、69株(82%)であった。

総合臨床効果について

単純性、複雑性の総合臨床効果についてそれぞれ Table 5, 6 に示す。単純性尿路感染症に対する本剤の臨床効果は、自覚症状改善では resolved が74例(99%), improved が1例(1%)であり、総合臨床効果では75例中、70例(93%)が著効、5例(7%)

が有効を示し、単純性尿路感染症に対しては100%の有効率がえられた。これに対して複雑性尿路感染症では63例中、著効30例(48%), 有効16例(25%), 悪化を含む無効例は17例(27%)にみられ、73%の有効率がえられた。

副作用については2症例に認められた。いずれも軽微で、胃部不快感と便秘を訴えたものが各1例であった。血液検査値の異常は見られなかった。

考 察

ナリジクス酸の開発から始まるキノロン系薬剤はその基本構造より、以下の4つに分類される。すなわち naphthyridine 環を有し、かつ1位および8位に窒素を含むもの。Pyridopyrimidine 環を有し、かつ1, 6, 8位に窒素を含むもの。quinoline 環を有し、かつ1位に窒素を含むもの。および cinnoline 環を有し、かつ1, 2位に窒素を含むものである。今回われわれ

Table 3. 分離菌別細菌学的効果(複雑性尿路感染症)

分 離 菌	症例数	細菌学的効果			消失率(%)
		消失	減少	不変	
<i>S. aureus</i>	5	5			5/ 5
<i>S. saprophyticus</i>	2	2			2/ 2
MRSA	2	2			2/ 2
<i>Staphylococcus</i> SP.	2	1		1	1/ 2
<i>γ-Streptococcus</i>	1	1			1/ 1
<i>Streptococcus</i> SP.	1	1			1/ 1
<i>S. epidermidis</i>	3	3			3/ 3
<i>S. agalactiae</i>	1			1	0/ 1
<i>E. faecalis</i>	11	11			11/11
<i>E. faecium</i>	1	1			1/ 1
<i>Micrococcus</i>	1	1			1/ 1
<i>Corynebacterium</i> SP.	2	1		1	1/ 2
小 計	32	29	0	3	29/32 (91)
<i>E. coli</i>	12	12			12/12
<i>K. pneumoniae</i>	5	5			5/ 5
<i>K. oxytoca</i>	3	1		2	1/ 3
<i>Ps. aeruginosa</i>	5	3		2	3/ 5
<i>Pseudomonas</i> SP.	3	1		2	1/ 3
<i>A. dentrificans</i>	1			1	0/ 1
<i>M. morganii</i>	1	1			1/ 1
<i>P. mirabilis</i>	3	1		2	1/ 3
<i>E. cloacae</i>	1	1			1/ 1
<i>E. aerogenes</i>	1	1			1/ 1
<i>Enterobacter</i> SP.	1	1			1/ 1
<i>S. marcescens</i>	5	2	1	2	2/ 5
<i>Serratia</i> SP.	1			1	0/ 1
<i>C. freundii</i>	1			1	0/ 1
<i>Acinetobacter</i> SP.	1			1	0/ 1
小 計	44	29	1	14	29/44 (66)
合 計	76	58	1	17	58/76 (76)

Table 4. オゼックスの感受性

単 純 性

分 離 菌	冊	冊	+	-	Effective rate (%)
<i>S. aureus</i>	1				1/ 1
<i>α-Streptococcus</i>	1				1/ 1
小 計	2	0	0	0	2/ 2 (100)
<i>E. coli</i>	37				37/37
<i>P. mirabilis</i>	1	1			2/ 2
<i>Ps. fluorescens</i>	1				1/ 1
<i>E. agglomerans</i>			1		0/ 1
<i>Micrococcus</i>		1			1/ 1
小 計	39	2	1	0	41/42 (98)
合 計	41	2	1	0	43/44 (98)

複 雑 性

<i>S. aureus</i>	1				1/ 1
<i>S. epidermidis</i>				1	0/ 1
<i>S. saprophyticus</i>		2			2/ 2
<i>S. agalactiae</i>		1			1/ 1
<i>E. faecalis</i>	1	1		1	2/ 3
<i>Corynebacterium</i>				1	0/ 1
小 計	2	4	0	3	6/ 9 (67)
<i>E. coli</i>	5	3			8/ 8
<i>K. pneumoniae</i>	1	2	1		3/ 4
<i>K. oxytoca</i>	2	1			3/ 3
<i>S. marcescens</i>		2	1	2	2/ 5
<i>Serratia SP.</i>			1		0/ 1
<i>P. mirabilis</i>		1	1		1/ 2
<i>Ps. aeruginosa</i>			3	1	0/ 4
<i>C. freundii</i>		1			1/ 1
<i>E. aerogenes</i>	1				1/ 1
<i>A. dentrificans</i>				1	0/ 1
<i>Micrococcus</i>	1				1/ 1
小 計	10	10	7	4	20/31 (65)
合 計	12	14	7	7	26/40 (65)

がその臨床効果を検討した TFLX は始めに記した naphthyridine 環を有するニューキノロン剤であり、この naphthyridine 環の側鎖構造を修飾することにより組織移行性の向上、抗菌スペクトラムの拡大、抗菌力の増大が計られている。その結果本剤はきわめて広い抗菌スペクトラムと抗菌力を有することとなり、セフェム系薬剤が無効な *E. faecalis* や耐性菌が問題となる *Pseudomonas spp.* あるいは最近とみに問題化されてきているメリスチン耐性ブドウ球菌についても一定程度有効であることが示されている¹⁾。また副作用は第34回化学療法シンポジウムで報告⁴⁾されているごとく2.9%と低く、加えて本剤ではニューキノロンのある種の薬剤で問題化された非ステロイド

系抗炎症剤であるフェンブフェンやケトロフェンとの併用により痙攣が誘発されたとの報告はみられないことなど、経口剤投与が主となる尿路感染症患者の外來治療薬剤として好ましい特徴を備えている。以上の特性からわれわれは今回 TFLX を尿路感染症に使用し、その効果につき検討を試みた。

総合臨床効果をみるかぎり、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73%との高い有効性を示す満足すべき結果がえられた。しかし症例の中には起炎菌の存続するもの、あるいは病原性を有する新たな細菌の出現したものもみられた。たとえば単純性尿路感染症症例では TFLX 投与によりすべての起炎菌は消失したものの、菌交代現象として *E. faecalis*, *S. epidermidis* および *P. aeruginosa* がみられ、また複雑性においては起炎菌である *K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *P. mirabilis* や *S. marcescens* の存続がみられた。この他に菌交代現象として *P. aeruginosa* の出現がみられている。TFLX はこれらの細菌に一定程度の抗菌力を有するとされているが、上記の結果は TFLX に対しすでに耐性獲得が起きている菌株のあることを示唆したものと考えられる。事実 TFLX 発売までに数種のニューキノロン剤が市販されているが、菌株のなかにはこれらの薬剤に対し cross resistance を示すもののあることが報告⁵⁾されている。本剤はその有効性と安全性から、単純性および複雑性尿路感染症に対し first choice として使用しうる薬剤であるが、前述のごとく細菌の耐性獲得の早さを考えれば TFLX を含め抗菌剤の投与に際しては耐性菌の出現を避けるべく、その薬剤投与量および投与期間については慎重に期すべきであろう。

結 語

単純性尿路感染症75症例、複雑性尿路感染症63症例に対し、TFLX (450 mg/day, 分3) 投与により、つぎのような結果をえた。

1. 単純性では全例に起炎菌の消失をみ、100%の臨床効果がえられたが、グラム陽性菌に菌交代したものが3例みられた。
2. 複雑性では起炎菌の消失は60%にみられ、菌存続は25%に菌交代は14%にみられた。総合臨床効果は73%にみられたが、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* を起炎菌とするものには効果が低かった。
3. 副作用については TFLX 投与の161例につき検討し2例に腹部症状を認めたが、いずれも軽微であり重篤なものは認めなかった。

Table 5. 急性単純性尿路感染症に対する TFLX の総合臨床効果

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	70	2			1					73 (97.3%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (2.7%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain (pyrexia) micturition		74 (98.7%)			1 (1.3%)			0 (0%)			Patient total 75
Effect on pyuria		72 (96.0%)			3 (4.0%)			0 (0%)			
☒	Excellent	70 (93.3%)			Overall effectiveness rate 75/75 (100%)						
☐	Moderate	5 (6.7%)									
☐	Poor	0 (0%)									

Table 6. 複雑性尿路感染症に対する TFLX の総合臨床効果

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	30	5	3	38 (60.3%)
Decreased				
Replaced	5	3	1	9 (14.3%)
Unchanged	5	3	8	16 (25.4%)
Efficacy on pyuria	40 (63.5%)	11 (17.5)	12 (19.0%)	Patient total 63
Excellent	30 (47.6%)		Overall effectiveness rate 46/63 (73.0%)	
Moderate	16 (25.4%)			
Poor (including failure)	17 (27.0%)			

以上より尿路感染症症例に対する TFLX 投与は安全でかつ有用な治療法であると思われた。

文 献

- 1) 藤巻一雄, 能見寿彦, 浜名洋子, ほか: T-3262 の in vitro および in vivo における細菌学的評価. *Chemotherapy* **36**: S-9, 1-18, 1988
- 2) 青木正治, 広瀬崇興, 西島紀子, ほか: 尿路感染症に対する T-3262 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* **36**: S-9, 847-863, 1988

- 3) 橋本茂一: ビリドンカルボン酸系抗菌剤トシル酸トスフロキサシンの体内動態. *化学療法の領域* **6**: 90-101, 1990
- 4) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. T-3262, 東京, 1987
- 5) 坂 義人, 兼松 稔, 土井達朗, ほか: 臨床 — 尿路感染症 —. *化学療法の領域* **7**: 75-83, 1991
(Received on July 17, 1991)
(Accepted on August 16, 1991)
(迅速掲載)