

経口抗菌剤 Ofloxacin (Tarivid®) の再評価

一急性単純性膀胱炎に対する 300 mg, 600 mg 投与の比較一

北海道大学泌尿器科 (主任: 小柳知彦教授)

坂下 茂夫・熊谷 章・窪田 理裕

山崎 秀博・南谷 正水・榊原 尚行

坪 俊輔・富樫 正樹・丸 彰夫

小 柳 知 彦

稚内市立病院泌尿器科 (医長: 中西正一郎)

中 西 正 一 郎

留萌市立病院泌尿器科 (医長: 葛西津世志)

葛 西 津 世 志

旭川市立病院泌尿器科 (医長: 大塚 晃)

大塚 晃・本村 勝昭

旭川厚生病院泌尿器科 (医長: 南 茂正)

南 茂 正

滝川市立病院泌尿器科 (医長: 小杉雅郎)

小 杉 雅 郎

岩見沢市立病院泌尿器科 (医長: 波治武美)

波 治 武 美

釧路市立病院泌尿器科 (医長: 伊藤勇市)

伊藤 勇市・久島 貞一

千歳市立病院泌尿器科 (医長: 有門克久)

有 門 克 久

苫小牧市立病院泌尿器科 (医長: 阿部弥理)

阿 部 弥 理

小樽市立病院泌尿器科 (医長: 川倉宏一)

川 倉 宏 一

札幌市立病院泌尿器科 (医長: 大橋伸生)

大橋伸生・山田智二・平野哲夫

札幌国立病院泌尿器科 (医長: 藤枝順一郎)

藤枝順一郎・大室 博

美唄労災病院泌尿器科 (医長: 高松恒夫)

高 松 恒 夫

釧路労災病院泌尿器科 (医長: 六条正俊)

六 条 正 俊

斗南病院泌尿器科 (医長: 西田 亨)

西田 亨・草階 佑幸

北辰病院泌尿器科 (医長: 工藤哲男)

工藤 哲男・三橋 裕行

函館協会病院泌尿器科 (医長: 寺島光行)

寺 島 光 行

帯広厚生病院泌尿器科 (医長: 松野 正)

松 野 正

札幌厚生病院泌尿器科 (医長: 網野 勇)

網野 勇・兼田 達夫

伊達日赤病院泌尿器科 (医長: 三橋公美)

三 橋 公 美

CLINICAL EVALUATION OF OFLOXACIN IN THE
TREATMENT OF ACUTE CYSTITISShigeo SAKASHITA, Akira KUMAGAI, Michihiro KUBOTA,
Hidehiro YAMAZAKI, Masami NANTANI, Naoyuki SAKAKIBARA,
Syunsuke Tsubo, Masaki TOGASHI, Akio MARU
and Tomohiko KOYANAGIFrom the Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine
(Director: Prof. T. Koyanagi)

Syoichiro NAKANISHI

From the Division of Urology, Wakkanai City Hospital
(Chief: Dr. S. Nakanishi)

Tsuyoshi KASAI

From the Division of Urology, Rumoi City Hospital
(Chief: Dr. T. Kasai)

Akira OTSUKA and Katsuaki MOTOMURA

From the Division of Urology, Asahikawa City Hospital
(Chief: Dr. A. Otsuka)

Shigemasa MINAMI

From the Division of Urology, Asahikawa Kosei Hospital
(Chief: Dr. S. Minami)

Masao KOSUGI

From the Department of Urology, Takikawa City Hospital
(Chief: Dr. M. Kosugi)

Takemi NAMIJI

*From the Department of Urology,
Iwamizawa City Hospital*
(Chief: Dr. T. Namiji)

Yuichi ITO and Sadakazu HISAJIMA

From the Division of Urology, Kushiro City Hospital
(Chief: Dr. Y. Ito)

Yasumichi ABE

From the Division of Urology, Tomakomai City Hospital
(Chief: Dr. Y. Abe)

Koichi KAWAKURA

From the Division of Urology, Otaru City Hospital
(Chief: Dr. K. Kawakura)

Nobuo OHASHI, Tomoji YAMADA
and Tetsuo HIRANO

From the Division of Urology, Sapporo City Hospital
(Chief: Dr. N. Ohashi)

Junichiro FUJIEDA and Hiroshi OMURO

From the Division of Urology, Sapporo National Hospital
(Chief: Dr. J. Fujieda)

Tsuneo TAKAMATSU

From the Division of Urology, Bibai Rosai Hospital
(Chief: Dr. T. Takamatsu)

Masatoshi ROKUJYO

From the Division of Urology, Kushiro Rosai Hospital
(Chief: Dr. M. Rokujo)

Toru NISHIDA and Hiroyuki KUSAKAI

From the Division of Urology, Tonan Hospital
(Chief: Dr. T. Nishida)

Tetsuo KUDO and Hiroyuki MITSUHASHI

From the Division of Urology, Hokushin Hospital
(Chief: Dr. T. Kudo)

Mitsuyuki TERASHIMA

From the Division of Urology, Hakodate Kyokai Hospital
(Chief: Dr. M. Terashima)

Tadashi MATSUNO

From the Division of Urology, Obihiro Kosei Hospital
(Chief: Dr. T. Matsuno)

Isamu AMINO and Tatsuo KANETA

From the Division of Urology, Sapporo Kosei Hospital
(Chief: Dr. I. Amino)

Kimiyoshi MITSUHASHI

From the Division of Urology, Date Red Cross Hospital
(Chief: Dr. K. Mitsuhashi)

Ofloxacin (OFLX) was administered to 236 female patients with acute cystitis. Of them 164 patients who satisfied the criteria proposed by the UTI Committee, Japan were examined for the efficacy of the treatment, but all cases were included in the study of the side effects of the drug.

In the 65 patients who received 300 mg (3 divided doses) of OFLX per day, the overall clinical efficacy was excellent in 66.2% and moderate in 33.8% of the patients. In the 99 patients who received 600 mg (3 divided doses) of OFLX per day, the overall clinical efficacy was excellent in 79% ($P < 0.076$) and moderate in 18.2% of the patients. No failure of the treatment was observed in the two groups.

Of 164 bacterial strains isolated from the urine of the patients, 132 strains were identified as

E. coli. All bacterial strains were eradicated in the urinary specimens by the treatment.

Subjective side effects were observed in 8 (3.4%) of the 236 patients. Gastrointestinal disturbance was complained by 6 patients. No drug-related aggravation in the laboratory test was observed except for one patient who showed mild leukopenia reduced from 3700/mm³ to 2200/mm³.

These results showed that the oral administration of OFLX was excellent and satisfactory in the treatment for acute cystitis.

Key words: Acute cystitis, Ofloxacin

緒 言

Ofloxacin (Tarivid®) —以下 OFLX と略—は第一製薬(株)により開発され、1985年4月製造承認されたピリドンカルボン酸系の抗菌剤である。開発段階における臨床試験により、本薬剤は尿路感染症に対して強い抗菌力を示すことが報告されている¹⁻⁵⁾。今回は急性単純性膀胱炎に対する OFLX の有効性と安全性を再評価するとともに、300 mg 投与と 600 mg 投与の比較を行なったので報告する。

方法と対象患者

対象は1986年2月から6月の間にこの協同研究に参加した施設を受診した236名の女性の急性単純性膀胱炎患者である。患者条件や除外例の条件は、UTI薬効評価基準⁶⁾に従った。

試験方法は OFLX として1日量 300 mg あるいは 600 mg を3回に分割して経口投与した。投与量の選択は主治医の任意とした。投与期間は7日以上とし、自覚症状についての問診、膿尿の程度、細菌検査を投与開始日と投与3日目に行なった。また、血液検査は投与開始日と7日目に行なった。臨床効果判定および副作用の検討は、いずれも UTI 薬効評価基準に従い行なった。

結 果

患者総数は236名で、副作用の検討は全症例で行なったが、臨床効果判定は、UTI 薬効評価基準を満たした164例について行なった。

UTI 薬効評価を行なった164例のうち、300 mg 投与群は65例であり、600 mg 投与群は99例であった。両群の年齢構成を Table 1 に示したが、両群間に有意差はなかった。300 mg 投与群と 600 mg 投与群の UTI 薬効評価基準による効果判定をそれぞれ Table 2, 3 に示した。

自覚症状に対する効果は、排尿痛に対する効果を観察した。1日 300 mg 投与群では65例中52例で排尿痛の消失がみられ、軽快以上の効果は64例(98.5%)

Table 1. 患者背景

	300mg 投与	600mg 投与	合 計
20才以下	5	5	10
21~30才	12	22	34
31~40才	9	18	27
41~50才	7	14	21
51~60才	13	17	30
61才以上	19	23	42
合 計	65	99	164

χ^2
Wilcoxon } N. S.

にみられた。600 mg 投与群での排尿痛の消失は99例中86例にみられ、軽快以上の効果は97例(98.0%)にみられた。両群を合わせた OFLX の急性単純性膀胱炎の排尿痛に対する効果は164例中161例(98.2%)に軽快以上の効果が観察された。1日投与量の違いによる排尿痛に対する効果は、両者に差はなかった。

膿尿に対する効果では、300 mg 投与群では65例中53例が正常化と判定され、改善以上の効果が63例(96.9%)にみられた。600 mg 投与群では消失が99例中83例で、改善以上が93例(94.0%)であり、300 mg 投与群の効果と有意差はなかった。両群を合わせた膿尿に対する効果は、164例中136例(82.9%)で正常化しており、改善以上の有効率は95.1%であった。

細菌尿に対する効果では、投与前分離菌株の陰性化が、300 mg 投与群で65例中64例(98.5%)、600 mg 投与群で99例全例にみられた。不変と判定された例は両群いずれにもみられず、減少および菌交代が 300 mg 群で1例、細菌尿に対する効果にも両群間の有意差はみとめられなかった。

排尿痛、膿尿および細菌尿に対する効果を総合した総合臨床効果は以下のものであった。300 mg 投与群の著効例は43例(66.2%)、有効例は22例(33.8%)で、総合有効率は100%であった。いっぽう、600 mg

Table 2. UTI 薬効評価基準判定による効果 (1日 300 mg 投与群)

排 尿 痛		消 失			軽 快			不 変			細菌尿に
膿 尿		正常化	改 善	不 変	正常化	改 善	不 変	正常化	改 善	不 変	対する効果
細菌尿	陰 性 化	43	7	2	8	3		1			64 (98.5%)
	減少・菌交代				1						1 (1.5%)
	不 変										0 (0 %))
排尿痛に対する効果		52 (80.0%)			12 (18.5%)			1 (1.5%)			総 症 例
膿尿に対する効果		53 (81.5%)			10 (15.4%)			2 (3.1%)			
[] 著 効		43 (66.2%)					総 合 有 効 率 65/65 (100%)				
[] 有 効		22 (33.8%)									
[] 無 効		0									

Table 3. UTI 薬効評価基準判定による効果 (1日 600 mg 投与群)

排 尿 痛		消 失			軽 快			不 変			細菌尿に
膿 尿		正常化	改 善	不 変	正常化	改 善	不 変	正常化	改 善	不 変	に対する効果
細菌尿	陰 性 化	79	6	1	4	4	3			2	99 (100%)
	減少・菌交代										0 (0%)
	不 変										0 (0%)
排尿痛に対する効果		86 (86.9%)			11 (11.1%)			2 (2.0%)			総 症 例
膿尿に対する効果		83 (83.9%)			10 (10.1%)			6 (6.1%)			
79 著 効		79 (79.8%)						総 合 有 効 率 97/99 (98.0%)			
有 効		18 (18.2%)									
無 効		2 (2.0%)									

Table 4. 細菌学的効果の判定 (1日 300 mg 投与群)

起 炎 菌	菌株数	消 失 (%)	存 続
<i>E. coli</i>	56	56 (100%)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2 (100%)	0
アルカレスセス ディスバール	1	1 (100%)	0
不 明	1	1 (100%)	0
	65	65	0

投与群の著効例は79例 (79.8%) とで 300 mg 投与群に比べ高く (χ^2 検定, $P=0.759$), 有効例は18例 (18.2%) で総合有効率は98.0%であった。両群合わせた総合有効率は98.8%であった。

急性単純性膀胱炎の起炎菌は164菌株が分離された。このうちわけは 300 mg 投与群で65菌株が分離

され、600 mg 投与群では99株が分離された。OFLXを1日 300 mg, 600 mg 経口投与による細菌学的効果を Table 4, 5 に示した。起炎菌としては *E. coli* が、132株 (80.5%) 分離されており最も多かった。そのほか、*Staphylococcus* 群が11株、*Proteus* 群と *Klebsiella* 群がそれぞれ6株分離されていた。OFLX

Table 5. 細菌学的効果の判定（1日 600 mg 投与群）

起 炎 菌	菌株数	消 失 (%)	存 続
<i>E. coli</i>	76	76 (100%)	0
<i>Escherichia fergusonii</i>	1	1 (100%)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3 (100%)	0
<i>Proteus sp.</i>	2	2 (100%)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1 (100%)	0
<i>Serratia marcescens</i>	2	2 (100%)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4 (100%)	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	6 (100%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1 (100%)	0
β 溶連菌	1	1 (100%)	0
不 明	2	2 (100%)	0
	99	99	0

Table 6. 臨床検査値の変動（1日 300 mg 投与群）

項 目	検討件数	正常→正常	異常→正常	異常→異常		正常→異常	本剤に関係あり 正常→異常（副作用と推定 された件数）
				改善または 不変	増 悪		
赤血球数	75	72	2	1			
ヘモグロ ビン	75	67	2	3	2	1	
ヘマト クリット	75	70	2	1	2		
白血球数	75	47	13	2	5	8	1
血小板数	59	58				1	
GOT	76	75	1				
GPT	76	73	2			1	
Al-P	64	59		3	2		
γ -GTP	51	50	1				
T-Bil	52	51	1				
BUN	74	70	1	2		1	
クレア チニン	73	71		1		1	
尿 糖	71	69	1	1			
尿蛋白	71	36	30	3	1	1	
件数合計	967	868	56	17	12	14	1
臨床検査値に異常の見られた症例数				26		1	

投与による尿中起炎菌の消失は、164 株全株にみられた。投与後出現菌（交代菌）は、*Pseudomonas aeruginosa* 株で、300 mg 投与群に出現したものであった。

副作用については236 症例全例で検討した。このうち 300 mg 投与群87例中、副作用が発現したのは1例（胃腸症状）のみで、発現率は1.1%であった。600 mg 投与群 149 例でみられた副作用は7例（4.7%）であ

り、胃腸症状が5例（3.4%）、皮疹と不眠が各1例であった。したがって、両群をあわせた OFLX による副作用の発現は、236例中8例（3.4%）であった。いずれの副作用にも重篤なものはなく、服薬の中止と対症的治療により軽快した。また、副作用の発現率は両群間に有意差はなかった。

投与前後の血液検査施行例の検査値の変動を Ta-

Table 7. 臨床検査値の変動 (1日 600 mg 投与群)

項 目	検討件数	正常→正常	異常→正常	異常→異常		正常→異常	本剤に關係あり (副作用と推定 された件数)
				改善または 不変	増悪		
赤血球数	109	102	2	1	2	2	
ヘモグロ ビン	108	98	2	2	1	5	
ヘマト クリット	108	101	1		4	2	
白血球数	108	89	12	2	1	4	
血小板数	103	98	3	1		1	
GOT	111	108	2		1		
GPT	111	104	3	2	1	1	
Al-P	102	99		1	2		
γ-GTP	95	93		1	1		
T-Bil	92	88	2	1		1	
BUN	107	100	4	2	1		
クレア チニン	106	103		1		2	
尿 糖	105	103	1	1			
尿蛋白	115	63	49	3			
件数合計	1,480	1,349	81	18	14	18	0
臨床検査値に異常の見られた症例数						32	0

ble 6, 7 にまとめた。

300 mg 投与群では正常値から投与後異常値となった項目は延べ14件であった。このうち白血球数が8件で最も多かった。うち7件は投与前に比べて白血球数が減少したもので、4,000/mm³ 台までの減少が2件、3,000/mm³ 台までの減少が4件であった。残り1件は3,700/mm³ から2,200/mm³ に減少したもので、主治医により OFLX 投与の副作用と推定された唯一のケースであった。白血球増加例は5,200 から8,200/mm³ と増加したものであった。hemoglobin の異常は1例で12.6 から11.7 g/dl と減少したものであった。このほかの異常は血小板が31 から54 ×10⁴/ml に、GOT が34 から47 U に、BUN が10 から8 mg/dl、Cr が0.7 から0.6 mg/dl へと変動したもので、検査施設の正常値の範囲を越えていたが、主治医により薬剤との関連なしと判定された。また投与前の検査値が異常で投与後増悪した場合が12件あったが、いずれも薬剤との関連なしと判定された。

600 mg 投与群で正常値から投与後異常値となった項目は18件であった。そのうちわけは、末梢赤血球が

380台から360×10⁴/mm³ に減少した2件、hemoglobin が12台から11 g/dl 台に減少したのが5件、Ht が1～2%減少が2件、GPT が23 から38 U、総 bilirubin が1.0 から1.1 mg/dl、Cr が1.5 から1.8、1.0 から1.9へ変動したのが各1件ずつあった。また、末梢白血球の異常は3件が減少で3,000/mm³ 台、2,000/mm³ 台への減少がそれぞれ2件、1件あった。増加例は1件で8,900 から13,000/mm³ へと変動したものであった。血小板の異常は21 から12×10⁴/ml へ減少した1件であった。以上の異常は主治医により薬剤との関連なしと判定された。また投与前後の検査値が異常で投与後増悪した場合が12件あったが、いずれも薬剤との関連なしと判定された。

考 察

成人女子に好発する急性単純性膀胱炎では、基礎疾患を有する尿路感染症の場合とはことなり、抗菌剤投与が治療上の第1選択である。抗菌剤としては、抗生物質のほか種々抗菌化学療法剤が使用されてきた。このような抗菌剤による急性単純性膀胱炎の治療成績

は、基礎疾患を有する尿路感染症のそれに比べ良好であるが、排尿痛や頻尿などの自覚症状はむしろ強いことと、起炎菌の薬剤の感受性の変化すること、外来的な治療が主体であることから、抗菌剤には強い抗菌力と高い安全性が求められてきた。

本研究は最近開発された経口抗菌化学療法剤 OF-LX による急性単純性膀胱炎の治療成績、安全性を多施設にて再評価したものである。合わせて、1日 300 mg 投与と 600 mg 投与の成績を比較したものである。UTI 薬効評価基準に従った総合臨床効果では 98.8%と極めて高い有効率が得られた。また臨床症状、膿尿あるいは細菌尿のそれぞれに対する効果は、300 mg 投与群あるいは 600 mg 投与群のいずれも 95%以上の有効率が得られた。したがって、急性単純性膀胱炎に対する OFLX の投与量は 1日 300 mg 以上の投与で十分有効と考えられた。以上の成績は、石神らの 128 例の急性単純性膀胱炎の治療成績⁷⁾(有効率; 96.9%)を追認したものと思われた。

副作用としては重篤な症状は観察されなかった。また、投与量の違いによる発現率には有為差はなく、症状としては胃腸症状が全体で 6 例 (2.5%) で、すでに報告されている成績⁷⁾ (3.2%) とほぼ同様であった。また、不眠が 1 例 (0.4%) にみられたが、開発時でも 0.6%にみられていた。薬剤の関連が推定された臨床検査値の異常は、本研究では投与期間が短いせいもあり、1 例にみられたにすぎなかった。これは白血球が 3,700 から 2,200/mm³ に減少したものであった。全体をみれば、OFLX の 1日 300 mg および 600 mg 投与による急性単純性膀胱炎の治療には高い

安全性が確認されたと考えた。

文 献

- 1) 富永登志・金子裕憲・押 正也・岸 洋一・新島端夫：泌尿器科領域における DL-8280 の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1):564~586, 1984
- 2) 長谷川義和・伊藤康久・加藤直樹・土井達郎・伊藤文雄・河田幸道・西浦常雄：泌尿器科領域における DL-8280 の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 658~668, 1984
- 3) 原田益義・荒川創一・田寺成範・梅津敬一・片岡陳正・守殿貞夫・石神襄次：泌尿器科領域における DL-8280 の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 687~696, 1984
- 4) 百瀬俊郎・喜峰一博：泌尿器科領域各種感染症に対する DL-8280 の使用経験。Chemotherapy 32 (S-1): 741~767, 1984
- 5) 松野 正・平野哲夫・小柳知彦：オフロキサシン (OFLX) による複雑性尿路感染症の治療経験。西日泌尿 47: 955~961, 1985
- 6) 大越正秋・河村信夫：UTI 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 7) 石神襄次・守殿貞夫・原田益善・百瀬俊郎・妹尾康平：急性単純性膀胱炎に対する DL-8280 の臨床評価—Pipemidic acid との二重盲検比較試験。西日泌尿 46: 967~988, 1984

(1986年10月13日迅速掲載受付)