

細菌性前立腺炎に対する薬効評価法の再検討

—Temafloracin の臨床試験成績を用いた解析—

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：守殿貞夫教授）

荒川 創一*1, 守殿 貞夫*2

札幌医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）

廣瀬 崇興*3, 熊本 悦明

平塚市民病院泌尿器科

鈴木 恵三*3

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：河田幸道教授）

伊藤 康久*3, 坂 義人, 河田 幸道

岡山大学医学部泌尿器科学教室（主任：大森弘之教授）

公文 裕巳*3, 大森 弘之

九州大学医学部泌尿器科学教室（主任：熊澤浄一教授）

田中 正利*3, 松本 哲朗, 熊澤 浄一

*1 : 小委員（論文執筆者）

*2 : 委員長

*3 : 小委員

RE-EXAMINATION OF THE CRITERIA FOR CLINICAL EVALUATION ON BACTERIAL PROSTATITIS

—ANALYSIS OF THE DATA OF THE CLINICAL STUDY ON TEMAFLOXACIN—

Soichi Arakawa and Sadao Kamidono

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Takaoki Hirose and Yoshiaki Kumamoto

From the Department of Urology, School of Medicine, Sapporo Medical University

Keizo Suzuki

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Yasuhisa Ito, Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

From the Department of Urology, Medical School, Okayama University

Masatoshi Tanaka, Tetsuro Matsumoto and Joici Kumazawa

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

The clinical efficacy of temafloxacin (TMFX) was evaluated in the patients with acute prostatitis (AP: 31 cases) and chronic prostatitis (CP: 75 cases), and the criteria for clinical evaluation on bacterial prostatitis by the Japanese UTI Committee were re-examined.

The clinical efficacy of TMFX on prostatitis was examined. The number of the evaluable cases by doctors in charge were 30 and 68 for AP and CP, respectively. The efficacy rates were as high as 96.7% for AP and 80.9% for CP. In the patients whose efficacy could be evaluated by the Committee, the efficacy rates were as high as 100% (15/15) for acute bacterial prostatitis (ABP) and 66.7% (18/27) for chronic bacterial prostatitis (CBP). The bacteriological eradication rates

were 100% (15/15) for ABP and 81.5% (22/27) for CBP.

Adverse drug reactions were observed in 8 of 100 cases (total evaluable cases) but they clinically did not consist any problems. Abnormal laboratory test findings were observed in 9 of 71 cases (total evaluable cases), whose changes were all slight and did not clinically cause any problem. Therefore, TMFX was concluded to be highly useful in the treatment of ABP and CBP. The criteria for clinical evaluation on bacterial prostatitis were re-examined. Concerning the treatment period, comparison of the evaluation at Day 7 with that at Day 14 in ABP revealed that the efficacy was evaluable at Day 7. In the same way, comparison of the evaluation at Day 14 with that at Day 28 in CBP revealed that the efficacy was evaluable at Day 14.

Concerning the pathogens, in ABP, the major pathogens were considered to be GNR as well as *E. coli*. On the other hand, in CBP, GNR and *E. faecalis*, that were generally authorized to be pathogens, were detected in less than half of the patients, and CNS were detected in the other patients.

Among the CNS cases, there were some cases that showed no relationship between improvement of clinical symptoms and bacterial response. Therefore, it is necessary to perform further studies on this matter.

In conclusion, regarding the criteria for clinical evaluation on bacterial prostatitis proposed by the Japanese UTI committee, the treatment period for evaluation of efficacy was appropriate, and it is necessary to perform further studies in order to determine the pathogens in bacterial prostatitis.

(Acta Urol. Jpn. 40: 455-466, 1994)

Key words: Bacterial prostatitis, Temafloxacin

緒 言

前立腺炎は、その病態により1)急性細菌性前立腺炎 (acute bacterial prostatitis, 以下, ABP), 2) 慢性細菌性前立腺炎 (chronic bacterial prostatitis, 以下, CBP), 3) 非細菌性前立腺炎 (non-bacterial prostatitis), 4) prostatodynia の4つに分類される¹⁾.

細菌性前立腺炎の起炎菌については, ABP はそのほとんどが *E. coli* の単数菌感染であり, CBP では, グラム陰性桿菌 (GNR) あるいは *E. faecalis* によるものとされてきた。しかし, 近年, *S. epidermidis* などのグラム陽性球菌 (GPC) の臨床的意義が再検討されている。

細菌性前立腺炎の治療には, ABP では *E. coli* を中心とした GNR に有効な抗菌剤で充分であるが, 難治性の CBP に対しては GPC も含めた幅広い抗菌スペクトルを有するとともに前立腺移行に富む抗菌薬が望まれる。

temafloxacin (TMFX) は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有しており^{2,3)}, また, 前立腺組織への移行も良行である⁴⁾ため, 急性, 慢性を問わず細菌性前立腺炎への効果が期待される。そこで今回, われわれは TMFX を前立腺炎患者に投与し, その有効性, 安全性および有用性を検討するとともに, 以前に筆者らが報告した薬効評価法⁵⁾の妥当性の検討を試みた。

試 験 方 法

1. 対象

対象は1990年8月から1991年7月までの期間に, 全国29施設 (Table 1) を受診し, 臨床診断で急性細菌性前立腺炎および慢性細菌性前立腺炎とされた症例のうち本試験に同意のえられた患者とした。

これらのうち, 「UTI 薬効評価基準 (第3版・追補)」(以下, UTI 基準)⁶⁾の急性および慢性細菌性前立腺炎患者条件を満たす患者をそれぞれ ABP, CBP として取り扱い, 小委員会にて, 同基準による効果を判定し, 客観的評価成績とした。従って, 小委員会により ABP, CBP として取り扱われなかった急性および慢性症例を含め, 一括する場合には, それぞれ急性前立腺炎 (acute prostatitis, 以下 AP), 慢性前立腺炎 (chronic prostatitis, 以下 CP) と表現することとした。

1) ABP

①年齢: 16歳以上70歳未満

②試験薬投与前に 37°C 以上の発熱および排尿痛を有する

③投薬前の VB₁ (初尿) または VB₂ (中間尿) 中の白血球数が 10⁺/hpf 以上

④投薬前の VB₁ または VB₂ 中の生菌数が 10⁴CFU/ml 以上 [ただし, EPS (前立腺圧出液, expressed prostatic secretion) または VB₃ (前立腺マッサージ後尿) がえられた場合は, その所見を採用]

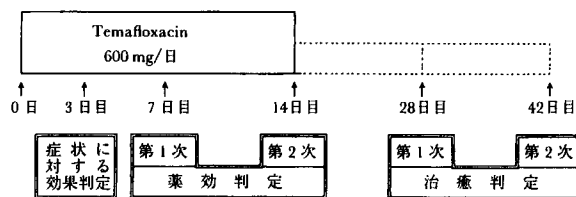


Fig. 1. 投与方法と検査時期 —急性前立腺炎—

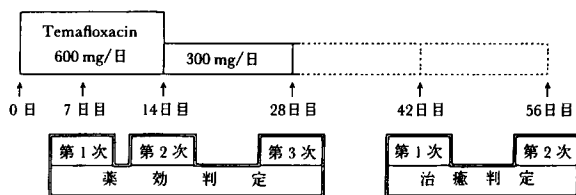


Fig. 2. 投与方法と検査時期 —慢性前立腺炎—

2) CBP

①年齢：16歳以上70歳未満

②投薬前の EPS または VB₃ 中の白血球数が 10³ /hpf 以上

③投薬前の EPS または VB₃ 中の生菌数が 10³ CFU/ml 以上 (ただし, GPC の場合は, 10⁴ CFU/ml 以上)

2. 投与方法および検査時期

1) AP

原則として, Fig. 1 に示すスケジュールに基づいて投薬した. すなわち, TMFX 1回 300mg を朝夕2回3日間投与し, この時点で投薬継続の適否を決めるため, 症状に対する効果を評価した. 有効で継続投与が適当と考えられた場合には, さらに同用量で4日間投与し, 7日目に第1次薬効判定を行った. 所見の改善をみた場合, 引き続き, 同用量を7日間投与し, その時点で, 第2次薬効判定を行った. 14日間の投薬終了後, 14日毎, すなわち28日目と42日目に治療判定のための検査を行った.

2) CP

原則として, Fig. 2 に示すスケジュールに基づいて投薬した. すなわち, TMFX 1回 300mg を朝夕2回7日間投与し, この時点で第1次薬効判定のための検査を行い, 有効で継続投与が適当と考えられた場合にはさらに同用量で7日間投与を継続し, 14日目に第2次薬効判定を行った. 所見の改善をみた場合, TMFX は, 1回 150mg 朝夕2回に減量して14日間投与し, この時点 (28日目) で第3次薬効判定を行った. これら28日間の投薬終了後, 14日毎, すなわち42日目と56日目に治療判定のための検査を行った.

3. 検査項目

自覚症状, 前立腺触診所見および UTI 基準に規定された Meares & Stamey 法でえられた VB₁, VB₂, EPS, VB₃ 中の白血球および細菌の推移を検査した.

4. 症例の取り扱い

小委員会 (委員長: 守殿貞夫, 委員: 廣瀬崇興, 鈴木恵三, 伊藤康久, 公文裕巳, 田中正利, 荒川創一) は, 担当医の記載した全症例の調査表を検討し, 症例の取り扱いを決定した.

判定については主治医判定とは別に UTI 薬効判定基準に準拠した小委員会判定を行った. すなわち本基準における急性および慢性前立腺炎の患者条件に合致する症例を ABP または CBP とし, 同基準により薬効を判定した. その際, 小委員会判定に用いる細菌, 白血球の所見については以下に示す取り決め事項に従うこととした. なお, 慢性前立腺炎の急性増悪例については, 発熱および排尿痛を有する症例は AP として取り扱い, それ以外の症例は CP とした.

1) 細菌の取り扱い

薬効判定に際して, VB₁, VB₂, VB₃ および EPS のいずれの検体における所見を用いるかについては, 以下の選択基準に従った.

(1) ABP

②投与前に EPS および VB₃ の両者が検索されている場合

①患者条件に合致する方の検査所見

②各薬効判定時を通して欠落の少ない方の検査所見

③EPS>VB₃ (>は優先するの意) の優先順で投与前の採用検体を選択する. 投与後については投与前と同一の検体における所見を採用する.

b) 投与前に EPS あるいは VB_3 のどちらか一方のみ検索されている場合

投与後も前と同じ検体を採用する。

c) 投与前に EPS, VB_3 とも検索されていない場合
投与前については $VB_2 > VB_1$ の順で採用する。投

与後については EPS あるいは VB_3 のうち、各薬効判定時を通して欠落の少ないものを採用する。欠落が同数の場合、 $EPS > VB_3$ の順で採用する。

(2) CBP

投与前後も EPS あるいは VB_3 における所見を採用する。

a) 投与前に EPS および VB_3 が検索されている場合

①患者条件に合致する方の検査所見

②各薬効判定時を通して欠落の少ない方の検査所見

③ $EPS > VB_3$

の優先順で投与前の採用検体を選択する。投与後については投与前と同一の検体における所見を採用する。

b) 投与前に EPS あるいは VB_3 のどちらか一方のみ検索されている場合

投与後も前と同じ検体を採用する。

2) 白血球の取り扱い

薬効判定に際して、 VB_1 , VB_2 , VB_3 および EPS のいずれの検体における所見を用いるかについては、以下の選択基準に従った。

(1) ABP

a) 投与前に EPS および VB_3 が検索されている場合

①患者条件に合致する方の検査所見

②各薬効判定時を通して欠落の少ない方の検査所見

③白血球数が多い方の検査所見

④ $EPS > VB_3$ ($>$ は優先するの意)

の優先順で投与前の採用検体を選択する。投与後については投与前と同一の検体における所見を採用する。

b) 投与前に EPS あるいは VB_3 のどちらか一方のみ検索されている場合

投与前後もその検体における所見を採用する。

c) 投与前に EPS, VB_3 とも検索されていない場合

投与前については $VB_2 > VB_1$ の順で採用する。投与後については EPS あるいは VB_3 のうち、各薬効判定時を通して欠落の少ない方を採用する。欠落が同数の場合、白血球数が多い方を採用するが、それも同様の場合は $EPS > VB_3$ の順で採用する。

(2) CBP

投与前後も EPS あるいは VB_3 における所見を採用する。

a) 投与前に EPS および VB_3 が検索されている場合

①患者条件に合致する方の検査所見

②各薬効判定時を通して欠落の少ない方の検査所見

③白血球数が多い方の検査所見

④ $EPS > VB_3$

の優先順で投与前の採用検体を選択する。投与後については投与前と同一の検体における所見を採用する。

b) 投与前に EPS あるいは VB_3 のどちらか一方のみ検索されている場合

投与後も同じ検体を採用する。

結 果

I 臨床成績

1. 症例構成

TMFX 投与症例は、AP 31例（慢性前立腺炎の急性増悪2例を含む）および CP 75例の計106例であった。

主治医により臨床効果が判定された症例（主治医判定例）は AP 30例および CP 68例の計98例であった。副作用の解析対象症例は AP 30例、CP 70例、臨床検査値異常変動については、試験薬投与前後あるいは投与後に臨床検査の行われた AP 25例、CP 46例を解析対象とした。一方、有用性解析対象症例は、AP 30例、CP 68例であった。

小委員会による症例検討の結果、ABP の除外症例は11例で、菌陰性、排尿痛（一）、年齢違反、基礎疾患として前立腺肥大症あるいは尿管結石を有する等の理由であった。

CBP の除外症例は24例で、菌陰性、菌数不足、白血球数不足等の理由であった。脱落症例は ABP で5例、CBP で24例みられ、おもな理由は検査違反、投与日数不足、検査日違反等であった。以上、臨床効果については、上記除外・脱落症例を除いた ABP 15例および CBP 27例の計42例を小委員会判定可能症例とした。

2. 臨床効果 (Table 2,3)

1) AP

(1) 小委員会判定

小委員会判定例すなわち AP のうち ABP とされ、UTI 基準に合致していた15例の投与終了時における臨床効果（小委員会判定）は著効7例、有効8例、有効率100%であった。

(2) 主治医判定

主治医判定のなされていた AP 30例の投与終了時における臨床効果（主治医判定）は著効14例、有効15

Table 1. 試験実施施設一覧

札幌医科大学 泌尿器科	岡山大学 泌尿器科
函館五稜郭病院 泌尿器科	岡山市立市民病院 泌尿器科
北見赤十字病院 泌尿器科	岡山赤十字病院 泌尿器科
平塚市民病院 泌尿器科	岡山中央病院 泌尿器科
岐阜大学 泌尿器科	笠岡市立市民病院 泌尿器科
高山赤十字病院 泌尿器科	姫路聖マリア病院 泌尿器科
神戸大学 泌尿器科	同人会金光病院 泌尿器科
国立神戸病院 泌尿器科	呉共済病院 泌尿器科
市立三木市民病院 泌尿器科	津山中央病院 泌尿器科
社保神戸中央病院 泌尿器科	香川県立中央病院 泌尿器科
西脇市立西脇病院 泌尿器科	九州大学 泌尿器科
兵庫県立加古川病院 泌尿器科	加野病院 泌尿器科
淀川キリスト教病院 泌尿器科	九州中央病院 泌尿器科
	高山泌尿器科病院 泌尿器科
	原三信病院 泌尿器科
	薬院泌尿器科病院 泌尿器科

Table 2. 小委員会判定

	著効	有効	無効	計	有効率*
急性前立腺炎	7	8	0	15	15/15 (100 %)
慢性前立腺炎	5	13	9	27	18/27 (66.7%)

* 有効率=著効+有効/計

例, やや有効 1 例で, 有効率 (有効以上の占める割合) は96.7%であった。このうち上記小委員会判定例15例の投与終了時における臨床効果 (主治医判定) は著効 7 例, 有効 8 例, 有効率100%で小委員会と同様の成績であった。

2) CP

(1) 小委員会判定

小委員会判定例すなわち CP のうち CBP とされ, UTI 基準に合致していた27例の投与終了時における臨床効果 (小委員会判定) は著効 5 例, 有効13例, 無

効 9 例, 有効率66.7%であった。

(2) 主治医判定

主治医判定のなされていた CP 68例の投与終了時における臨床効果 (主治医判定) は著効13例, 有効42例, やや有効 5 例, 無効 8 例, 有効率80.9%であった。一方, 上記小委員会判定例27例の投与終了時における臨床効果 (主治医判定) は著効 6 例, 有効17例, やや有効 1 例, 無効 3 例, 有効率85.2%で小委員会判定に比し無効と判定された症例が少なかった。

3. 細菌に対する効果 (Table 4)

1) ABP

小委員会判定例15例の投与終了時における細菌学的効果は陰性化13例, 菌交代 2 例で菌陰性化率は100%であった。

2) CBP

小委員会判定例27例の投与終了時における細菌学的

Table 3. 主治医判定

	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率*
急性前立腺炎	14 [7]	15 [8]	1 [0]	0 [0]	30 [15]	29/30 (96.7%) [15/15] [100 %]
慢性前立腺炎	13 [6]	42 [17]	5 [1]	8 [3]	68 [27]	55/68 (80.9%) [23/27] [85.2%]

[] 内は小委員会判定可能症例における主治医判定

* 有効率=著効+有効/計

Table 4. 細菌に対する効果

	陰性化	減少	菌交代	不変	計	陰性化率*
急性前立腺炎	13	0	2	0	15	15/15 (100 %)
慢性前立腺炎	13	0	9	5	27	22/27 (81.5%)

* 陰性化率=陰性化+菌交代/計

Table 5. MIC 別細菌学の効果 —急性前立腺炎：15例—

分離菌	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 CFU/ml						計 (消失率*, %)
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	
GPC							
S. epidermidis			1/1				1/ 1 (100)
小 計			1/1				1/ 1 (100)
GNR							
E. coli	10/10	1/1	1/1				12/12 (100)
K. pneumoniae		2/2					2/ 2 (100)
P. aeruginosa						1/1	1/ 1 (100)
Pseudomonas sp.					1/1		1/ 1 (100)
A. calcoaceticus		1/1					1/ 1 (100)
X. maltophilia					1/1		1/ 1 (100)
小 計	10/10	4/4	1/1		2/2	1/1	18/18 (100)
計 (消失率*, %)	10/10 (100)	4/4 (100)	2/2 (100)		2/2 (100)	1/1 (100)	19/19 (100)

* 消失株数/分離菌株数

Table 6. MIC 別細菌学の効果 —慢性前立腺炎：27例—

分離菌	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 CFU/ml								計	
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	25	50	(消失率*, %)
S. epidermidis		3/5	0/1					1/1		4/ 7 (57.1)
CNS	1/1	3/3	5/5				1/1		0/1	10/11 (90.9)
S. agalactiae					1/1					1/ 1 (100)
S. capitis		1/1	1/1							2/ 2 (100)
E. faecalis					1/1	1/1				2/ 2 (100)
E. avium					1/1					1/ 1 (100)
G (+) Group D streptococcus		1/1			1/1					2/ 2 (100)
α -streptococcus					3/3					3/ 3 (100)
γ -streptococcus						1/1				1/ 1 (100)
Corynebacterium sp.	1/1		1/1	3/3	1/1					6/ 6 (100)
Micrococcs sp.						1/1				1/ 1 (100)
sub-total	2/2	8/10	7/8	3/3	8/8	3/3	1/1	1/1	0/1	33/37 (89.2)
E. coli	4/4	2/2								6/ 6 (100)
K. pneumoniae			1/1							1/ 1 (100)
M. morgnii			1/1							1/ 1 (100)
G (-) NFR	1/2		2/2							3/ 4 (75.0)
sub-total	5/6	2/2	4/4							11/12 (91.7)
P. anaerobius		1/1								1/ 1 (100)
P. asacharolyticus							2/2			2/ 2 (100)
Anaero- bius P. magnus			1/1				1/1			2/ 2 (100)
sub-total		1/1	1/1				3/3			5/ 5 (100)
計	7/8	11/13	12/13	3/3	8/8	3/3	4/4	1/1	0/1	49/54
(消失率*, %)	(87.5)	(84.6)	(92.3)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(0)	(90.7)

* 消失株数/分離菌株数

効果は陰性化13例，菌交代9例，不変5例で，菌陰性化率は81.5%であった。

4. MIC 別細菌学の効果

1) ABP (Table 5)

15例から分離された19株すべてが本剤投与により消

失していた。19株の内訳は，*E. coli* 12株，*K. pneumoniae* 2株，その他の菌種が各1株となっていた。これらの MIC は 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており，*E. coli* は12株中10株が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と低い MIC を示していた。

2) CBP (Table 6)

27例から54株が分離され, 全体の消失率は90.7%であった。存続した5株中3株が *S. epidermidis* であり, 他は CNS とブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌 (NFR) が1株ずつであった。

MIC 別に細菌学的効果をみると, グラム陰性菌については MIC が 0.05~0.20 $\mu\text{g/ml}$ で, 存続した NFR の1株の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陽性菌については, MIC が 0.05~50 $\mu\text{g/ml}$ で, 存続した *S. epidermidis* 3株の MIC の内訳は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ が2株, 0.20 $\mu\text{g/ml}$ が1株であり, 同じく存続した CNS の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお, 嫌気性菌はすべて消失していたが, その MIC は 0.10~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5. 安全性

1) 副作用

AP 30例中胃部不快感・頭重感が1例, 胃部不快感が1例に認められ, 発現率は6.7% (2/30) であった。また, CP においては70例中消化器症状が6例 (口唇の浮腫・気分不良1例, 心窩部不快感1例, 下痢1例, 胃部不快感2例, 便秘1例), 皮疹が1例に認められ, 発現率は8.6% (6/70) であった。これらはいずれも重篤なものではなく, 臨床上特に問題と考えられるものはなかった。全体での副作用発現率は8.0% (8/100) であった。

2) 臨床検査値異常変動

AP においては25例中 S-GOT・S-GPT 上昇が2例, S-GPT 上昇が1例, 好酸球上昇が1例計4例に変動が認められ, 発現率は16.0% (4/25) であった。

CP では, 46例中 S-GOT・S-GPT・好酸球の上昇が1例, S-GPT, T-Bil の上昇が1例, S-GPT の上昇が1例, S-Cr の上昇が1例, 白血球の減少が1例計5例にみられ, 発現率は10.9% (5/46) であった。いずれも軽度の変動であり, 臨床上特別問題となるものではなかった。全体の異常変動発現率は12.7% (9/71) であった。

6. 有用性

担当医師が臨床効果と安全性を勘案して, 左端に「非常に満足」, 右端に「非常に不満」と記した 100mm のアナログスケール上で, その有用性を判定した。

1) 主治医判定例 (Table 7)

(1) AP

主治医判定例30例における有用性のスコアは, 平均 $82.5 \pm 15.4\text{mm}$ であり, 60 mm 以上の有用率は93.3%であった。

(2) CP

主治医判定例68例における有用性のスコアは, 平均 $69.6 \pm 24.4\text{mm}$ であり, 60 mm 以上の有用率は76.5%であった。

2) 小委員会判定例 (副作用中止により臨床効果判定

Table 7. 有用性 (主治医判定症例)

疾 患 名	症例数	アナログスケール (mm)					平均±S.D.
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0	
急性前立腺炎	30	20	8	1	1	0	82.5±15.4
		(66.7)	(26.7)	(3.3)	(3.3)		
		28 (93.3)					
慢性前立腺炎	68	30	22	6	6	4	69.6±24.4
		(44.1)	(32.4)	(8.8)	(8.8)	(5.9)	
		52 (76.5)					

Table 8. 有用性 (小委員会判定症例+副作用中止例)

疾 患 名	症例数	アナログスケール (mm)					平均±S.D.
		100～80	79～60	59～40	39～20	19～0	
急性前立腺炎	16	13	2	1	0	0	86.2±12.0
		(81.3)	(12.5)	(6.3)			
		15 (93.8)					
慢性前立腺炎	32	14	8	2	4	4	65.5±28.4
		(43.8)	(25.0)	(6.3)	(12.5)	(12.5)	
		22 (68.8)					

Table 9. 急性前立腺炎における委員会判定の判定日別薬効判定

—7日目と14日目—

		14 日 目			
		著効	有効	無効	計 (有効率)
7 日 目	著効	④	3	0	7
	有効	3	④	0	7
	無効	0	1	①	1
目 計		7	8	0	15
(有効率)		100%		一致率* = 53.3%	

* 一致率 = 両日で判定が一致した症例数 (○印) / 計

—28日目と42日目 (治療判定)—

		42 日 目			
		著効	有効	無効	計 (有効率)
28 日 目	著効	③	0	0	3
	有効	0	①	0	1
	無効	0	0	①	0
目 計		3	1	0	4
(有効率)		100%		一致率* = 100%	

Table 10. 慢性前立腺炎における委員会判定の判定日別薬効判定の比較

—14日目および28日目—

		28 日 目			
		著効	有効	無効	計 (有効率)
14 日 目	著効	②	0	0	2
	有効	1	⑤	1	8
	無効	0	0	②	2
目 計		3	6	3	12
(有効率)		75.0%		一致率* = 83.3%	

* 一致率 = 両日で判定が一致した症例数 (○印) / 計

Table 11. 投与前分離菌 —急性前立腺炎: 15例—

単独菌感染		
12例		
E. coli		10例
K. pneumoniae		1例
P. aeruginosa		1例
複数菌感染		
2 種 2 例 ;		
E. coli + S. epidermidis		1例
E. coli + K. pneumoniae		1例
3 種 1 例 :		
X. maltophilia + Pseudomonas sp. + A. calcoaceticus		1例

不能であった症例を含む, Table 8)

(1) AP

小委員会判定例および副作用中止例の16例における有用性のスコアは, 平均 86.2 ± 12.0 mm であり60mm 以上の有用率は93.8%であった。

(2) CP

小委員会判定例および副作用中止例計32例における有用性のスコアは, 平均 65.5 ± 28.4 mm であり, 60mm 以上の有用率は68.8%であった。

II. 薬効評価法の検討

小委員会判定例 (ABP 15例, CBP 27例) を用い

て UTI 基準の再検討を行った。

1. 投与日数の検討

1) 投与期間の検討

(1) ABP (Table 9)

7日目と14日目の両者で小委員会判定のなされた15例について, 両時点での判定結果を比較すると, 有効率はそれぞれ93.3%および100%で, 判定の一致率(両日で判定が一致した症例数/総症例数)は53.3%であった。また, 14日間投薬ののうち, 休薬14日目と28日目, すなわち投薬開始後28日目と42日目で, 薬効判定上の著効状態, 有効状態, 無効状態のいずれに該当しているかをみると, 両判定日の成績の一致率は100%であった。

(2) CBP (Table 10)

14日目と28日目に小委員会判定例12例について, 両判定日での判定結果を比較すると, それぞれの有効率は83.3%および75.0%で, 判定の一致率は83.3%であった。

2) 起炎菌の検討

(1) ABP (Table 11)

投与前に細菌が分離された15例のうちグラム陽性菌が分離されたのは1例で, E. coli + S. epidermidis の複雑菌感染例であった。他は, 単数菌感染, 複数菌感染ともすべて GNR によるものであった。E. coli が検出された症例は, 単数菌感染が10例, 複数菌感染が2例の計12例で, 全体の80.0%を占めた。

(2) CBP (Table 12)

EPS または VB₃ から投与前に細菌が分離された27例 (単数菌感染10例, 複数菌感染17例) について検討した結果, GNR が分離された症例は, 単数菌感染のうち4例, 複数菌感染のうち7例計11例 (40.7%) であった。一方, S. epidermidis を含む CNS (coagulase negative Staphylococcus) が分離された症例は, 単数菌感染のうち3例, 複数菌感染のうち11例計14例 (51.9%) であった。その他, Corynebacterium sp.,

Table 12. 投与前分離菌 —慢性前立腺炎: 27例—

単独菌感染	
10例	
<i>E. coli</i>	4例
<i>S. epidermidis</i>	2例
CNS	1例
group D strepto.	1例
γ -streptococcus	1例
<i>Corynebacterium</i> sp.	1例
複数菌感染	
2種10例;	
CNS + NFR*	1例
<i>E. coli</i> + <i>E. coli</i>	1例
CNS + <i>M. morgani</i>	1例
CNS + <i>P. asachaloticus</i>	1例
<i>Corynebacterium</i> sp. + <i>P. magnus</i>	1例
<i>E. faecalis</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1例
<i>E. faecalis</i> + NFR	1例
NFR + group D streptococcus	1例
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. agalactiae</i>	1例
<i>S. epidermidis</i> + α -streptococcus	1例
3種4例;	
CNS + CNS + α -streptococcus	1例
CNS + <i>Corynebacterium</i> sp. + <i>S. epidermidis</i>	1例
CNS + <i>S. capitis</i> + <i>S. epidermidis</i>	1例
<i>E. avium</i> + <i>P. asachaloticus</i> + <i>P. magnus</i>	1例
4種3例;	
CNS + <i>Corynebacterium</i> sp. + <i>Micrococcus</i> sp. + NFR	1例
CNS + <i>Corynebacterium</i> sp. + <i>P. anaerobius</i> + <i>S. epidermidis</i>	1例
CNS + <i>Corynebacterium</i> sp. + <i>S. capitis</i> + α -streptococcus	1例

* NFR: non glucose fermentative gram negative rod

Peptostreptococcus sp. 等も分離されている。すなわち、尿路病原菌とされる GNR は少なく、尿道常在菌として扱われる菌種が多く分離されていた。

CP における *S. epidermidis* などの GPC (*E. faecalis* を除く) の起炎性は以前より問題とされており、明確な結論には至っていない。

GPC の起炎性について今回の成績から以下のような解析を試みた。

① 小委員会判定と主治医判定との比較 (Table 13)

投与前に, GNR および *E. faecalis* が分離された症例を GNR 群, それらの菌は分離されずに *S. epidermidis* を含む CNS が分離された症例を CNS 群とし, 14日目における, 小委員会判定および主治医判定の結果を比較した。GNR 群においては, 小委員会判定では72.7%, 主治医判定では90.9%の有効率を示し, これら判定の一致率 (小委員会判定と主治医判定が一致した症例数/総症例数)は81.8%であった。一方, CNS 群においては, 小委員会判定による有効率は45.5%, 主治医判定による有効率は72.7%であり, これら判定の一致率は54.5%であった。

② 白血球および細菌に対する効果の比較 (Fig. 3)

①で群分けした GNR 群および CNS 群について, 白血球に対する効果および細菌学的効果がどのように推移したかをみると, GNR 群においては細菌の陰性化と白血球の正常化はよく相関したが, CNS 群においては細菌の陰性化率は33.3%であるのに対し, 白血球の正常化率は66.7%であった。

考 察

前立腺炎は, その病態が必ずしも一律でないことから, 薬効評価に対する一定の基準を設けることが難しいが, 様々な方向からの解析が試みられ, いくつかの報告がなされてきた^{7,8)}。われわれは, それらを統一すべく, 前立腺炎症例を集積し, 十分な論議を加え, 一つの基準を提案し, すでに本誌に報告した⁹⁾。しかし, 問題がすべて解決していたわけではなく, 判定時期や起炎菌として認めるべき細菌, 特に CP における GPC の取り扱いについては議論の多いところであった。今回, われわれは新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌薬である TMFX を前立腺炎に使用し, その有効性, 安全性および有用性について検討すると

Table 13. 慢性前立腺炎における主治医判定および委員会判定

		・投与前分離菌: GNR + <i>E. faecalis</i>				・投与前分離菌: CNS (<i>S. epidermidis</i> を含む)			
		主治医判定				主治医判定			
		著効	有効	無効*	計	著効	有効	無効*	計
委員会判定	著効	①	0	0	1	①	1	0	1
	有効	0	②	0	7	0	③	0	4
	無効	0	2	①	3	1	2	③	6
	計	1 9		1	11	2 6		3	11
		90.9%		一致率**=81.8%		72.7%		一致率**=54.5%	

* 「無効」=「やや有効」+「無効」

** 一致率=小委員会判定と主治医判定が一致した症例 (○印)/計

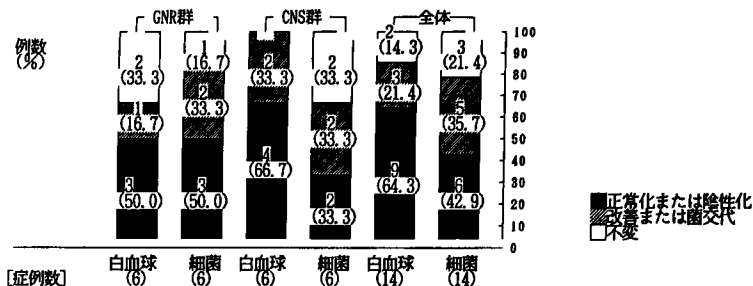


Fig. 3. 群別白血球と細菌に対する群別効果 (投与開始後4週目)

ともに上述の懸案事項に重点をおいて UTI 基準の見直しを試みた。

小委員会の検査見聞の評価に際しては、投与前から終了後まで可能なかぎり EPS 所見を採用することとした。ただし、ABP においては前立腺マッサージが禁忌であるため、投与前のみ VB₁, VB₂ を採用した。

UTI 基準では EPS の所見を優先するとするものの、EPS の所見が欠落している場合、VB₃ の所見を代用するとなっており、結果として投与開始時と判定時に一方は EPS、他方は VB₃ の所見を用いて判定するなど、評価日によって検体が異なることがありえる。この点に関して、CBP では投与開始前に EPS で有意菌が検出されても、VB₃ では菌陰性のことが多かったことから、VB₃ を採用した場合に、菌陰性と判定される事が多いと推測される。今回の集計でも薬効判定時に EPS を用いた場合と VB₃ を用いた場合の成績とを比較すると、後者で著効率、有効率とともに明らかに高くなる傾向が認められた。これらの理由から、小委員会では前述のような規定に基づいて判定することとした。

今回の試験において本剤が投与された症例数は AP 31例、CP 75例の計106例であった。そのうち、主治医判定が可能であった症例はそれぞれ30例および68例で、有効率は96.7%および80.9%と高い数値がえられた。また、小委員会判定が可能であった症例における同判定の有効率は ABP で100%、CBPで66.7%と、良好な成績がえられている。これらの成績はこれまでに報告されている他のニューキノロン薬の成績⁸⁻¹⁰⁾と比較して遜色のないものと考えられた。細菌学的効果については、急性例で100%、慢性例で81.5%と高い菌陰性化率がえられており、本剤の広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を反映する成績と考えられた。

安全性については、副作用が8例、臨床検査値異常変動が9例に認められたが、いずれも重篤なものではなく、臨床的に特に問題となるものではないと考えられた。

以上の成績より、TMFX は急性、慢性を問わず前立腺炎に対し高い有用性を有するものと考えられる。

つぎに、UTI 基準の見直しとして、投薬期間について考察を加えてみたい。UTI 基準で定められている薬効評価のための投薬期間は、ABP が7日間、CBP が14日間とされている。ABP について7日目と14日目の薬効判定成績を比較したところ、その一致率は53.3%とそれほど高くはないものの、有効率は93.3%および100%とほぼ同様であった。

すなわち、7日目と14日目で著効、有効の間で薬効の移動が一部認められたことになる。このことから、薬剤の有効性を判定するという目的からは、7日間の投薬期間で評価可能と考えられた。治癒判定として、休薬14日目と28日目における患者の状態を UTI 基準を参考にして著効状態、有効状態、無効状態の3段階で判定とした。その結果、両者の一致率は100%であり、休薬14日目で治癒判定を行えることが示唆された。

一方、CBP の投薬期間に関しては、14日目と28日目の薬効判定成績を比較すると、判定成績の一致率は83.3%と高く、有効率をみてもおおよそ83.3%、75.0%とほぼ一致していた。このことから、CBP の薬効判定のための投薬期間は14日間で充分と考えられた。

起炎菌については、ABP では GNR がほとんどであり、その中でも *E. coli* の単数菌分離が多く、通常全体の80%程度を占めている。今回の検討でもすべての症例で *E. coli* をはじめとする GNR が分離され、従来の報告と一致した成績であった。一方、CBP では以前より、その起炎菌については議論の別れるところであり、欧米では従来 GNR と *E. faecalis* のみを起炎菌として認めていた。最近、他の GPC、特に *S. epidermidis* を含む CNS の起炎性が問題となっており、肯定する考え¹¹⁾もみられている。今回の試験では、分離菌の内 GNR の占める割合は約41%と ABP に比べ少なく、*S. epidermidis* を含む CNS 分離例が52%と約半数を占めた。そこで症例を GNR

Table 14. *S. epidermidis* が分離された慢性前立腺炎のうち菌の消長と臨床経過が相関していた1例

年 診 断 名 齢	1日用量 (mg) × 日数 (日)	検 査 日	白 血 球				細 菌 学 的 検 査								臨 床 効 果		
			VB ₁	VB ₂	EPS	VB ₃	VB ₁		VB ₂		EPS		VB ₃		委員会 判 定	主治医 判 定	
							菌 種	菌数	菌 種	菌数	採取法	菌 種	菌数	菌 種			菌数
56 歳	慢性 前立腺炎	開始日	—	—	+		(—)	0	(—)	0	シード スワブ	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	(—)	0		
		↓															
		7 日目															
		14 日目	—	—	+		(—)	0	(—)	0	シード スワブ	{—}	0	(—)	0	有 効	有 効
		28 日目	—	—	+		(—)	0	(—)	0	シード スワブ	{—}	0	(—)	0	有 効	有 効
		42 日目	—	—		±	(—)	0	(—)	0				(—)	0		治 癒

群 (*E. coli* をはじめとする GNR および *E. faecalis* の分離された症例) と CNS 群 (*S. epidermidis* を含む CNS の分離された症例で上記 GNR 群以外の症例) に群分けし、解析した。その結果、GNR 群においては小委員会判定と主治医判定とで臨床効果は一致する傾向を示すのに対して、CNS 群では主治医判定に比べ、小委員会判定の有効率が悪く、両者の判定結果の一致率は54.5%と低かった。これは、小委員会判定が細菌の消長を重くみる(細菌学的効果が不変であれば、白血球が正常化していても総合臨床効果は無効となる)のに対し、主治医判定では、臨床症状の推移に重点が置かれるためと考えられた。CNS 群に臨床症状の改善と菌の消長が相関しない例が少なかった原因としては、実際の起炎菌が CNS ではなく、CNS は単に尿道常在性のものを検出しているという可能性も考えられる。事実、MIC と細菌学的効果の関係をみると、*S. epidermidis* では MIC が0.10あるいは0.20 µg/ml と低いものでも除菌されないものが3株みられ、これは感染病巣に由来せず単なる尿道に常在している細菌を検出していることを示唆するものとも解釈しえる。このことは、以前に他の薬剤の臨床試験⁷⁾において著者が指摘していることとも矛盾しない。一方、全体的にみて CNS 以外の菌株は急性では無論、慢性でもほとんどが除菌されており、各分離菌の MIC および本剤の前立腺液中への移行⁴⁾から考えて、ほぼ妥当な成績と考えられる。

なお、上記のように CNS の分離が尿道常在菌を検出していると解釈した場合、このような、いわゆる非細菌性前立腺炎に関する微生物として *Chlamydia*

trachomatis (以下クラミジア) の存在などが考えられる。CBP にはクラミジア性のものがあることについてはこれまでも報告がなされている¹²⁾。今回、クラミジアの検討は行っていないが、本剤はクラミジアに対しても強い抗菌力を有していることから、一般細菌(特に CNS 等尿道常在性のもの)が存続しているにもかかわらず臨床症状および尿中白血球が消失している症例についてはクラミジア性の可能性も考えられる。このように、CNS の起炎性については疑問の残る症例が認められたが、一方で菌の消長と臨床症状および白血球の所見が相関している CNS 分離例もある (Table 14)。

今後、さらに症例を集積し、検討してゆく必要があると考えられた。

以上、ニューキノロン薬 TMFX の急性および慢性前立腺炎に対する臨床的検討を行うとともに前立腺炎の薬効評価基準に再検討を加えた。本剤は前立腺炎全般に満足すべき良好な臨床効果を示し、比較的長期投与でも問題となる副作用および臨床検査値異常変動は認めなかった。また、UTI 薬効評価基準における細菌性前立腺炎に対する薬効評価法に関しては、判定時期などについては妥当性が認められたが、起炎菌の決定については今後さらに検討を要すると考えられた。

結 語

急性前立腺炎 (AP) 31例および慢性前立腺炎 (CP) 75例に対し TMFX を投与し、その臨床効果を検討するとともに、当該疾患に対する薬効評価法の妥当性

の検討を試み、以下の結果をえた。

1. 細菌性前立腺炎に対する TMFX の臨床効果

1) AP および CP のうち主治医判定が可能であった症例はそれぞれ30例および68例で、有効率は96.7% (29/30) および80.9% (55/68) と優れた成績がえられた。また、小委員会判定が可能であった症例における有効率は急性細菌性前立腺炎 (ABP) で100% (15/15)、慢性細菌性前立腺炎 (CBP) で66.7% (18/27) とともに満足すべき成績がえられた。細菌学的効果は ABP で100% (15/15)、CBP で81.5% (22/27) の菌陰性化率であった。

2) 自覚的副作用は、100例中8例にみられたが、おもに消化器症状であり、特に問題となるものは認められなかった。また、臨床検査値異常変動は71例中9例に認められたが、いずれも軽度の変動であり、臨床に特に問題となるものではなかった。

以上より、TMFX は急性および慢性細菌性前立腺炎に対し、有用な経口抗菌剤であると結論づけられた。

2. 薬効評価法の検討

1) 投与期間の検討

ABP については7日目と14日目の薬効判定成績の比較、CBP については14日目と28日目の薬効判定成績の比較から、ABP では7日間、CBP では14日間の投与期間で薬剤の有効性は評価可能であると考えられた。

2) 起炎菌の検討

ABP では *E. coli* をはじめとする GNR がおもな起炎菌と考えられた。一方、CBP については、従来より起炎菌として認められている GNR あるいは *E. faecalis* は半数弱の症例でしか分離されず、他の症例では CNS が検出された。CNS 分離例については臨床症状の改善と菌の消長に相関のみられない症例もあることから、その病原性については、今後さらに検討を要すると考えられる。

以上の如く、従来の UTI 薬効評価基準の細菌性前立腺炎に対する基準に関しては、判定時期などについては妥当性が認められたが、起炎菌については今後さらに検討を要すると考えられた。

文 献

- 1) Drach GW, Fair WR, Meares EM, et al.: Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostaticodynia? *J Urol* 120: 266, 1978
- 2) Beltran JM, Loza E, Creixemes R, et al.: Temafloxacin: Multicentre study of the in vitro activity against gram-negative organisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis-Proceedings 3rd International Symposium on New Quinolones*: 1-6, 1990
- 3) Loza E, Beltran JM, Linares J, et al.: Temafloxacin: Multicentre study of the intrinsic activity against gram-positive organisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis-Proceedings 3rd International Symposium on New Quinolones*: 6-9, 1990
- 4) Fornara P, Schollmayer E, Seelmann R, et al.: Penetration of temafloxacin into prostatic tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis-Proceedings 3rd International Symposium on New Quinolones*: 27-29, 1990
- 5) 守殿貞夫, 荒川創一, 石神襄次, ほか: 前立腺炎における化学療法剤の評価方法について—患者条件および薬効評価基準—. *泌尿紀要* 35: 427-445, 1989
- 6) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第三版) 追補. 第37回日本化学療法学会総会 (1989. 5. 19)
- 7) 守殿貞夫, 藤井 明, 原田益善, ほか: 慢性前立腺炎に関する臨床的研究—細菌性前立腺炎の諸問題とトリメトプリムの薬効—. *西日泌尿* 46: 825-843, 1984
- 8) 熊本悦明, 塚本泰司, 酒井 茂, ほか: Norfloxacin の慢性前立腺炎に対する治療効果. *泌尿紀要* 33: 471-484, 1987
- 9) 西谷嘉夫, 宇野 智, 山田大介, ほか: 細菌性前立腺炎に対する Fleroxacin の基礎的・臨床的検討. *西日泌尿* 53: 579-595, 1991
- 10) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, ほか: 細菌性前立腺炎に対する ofloxacin の基礎的検討と臨床評価. *泌尿紀要* 30: 1505-1518, 1984
- 11) Nickel JC and Costerton JW: Coagulase-negative *Staphylococcus* in chronic prostatitis. *J Urol* 147: 398-401, 1992
- 12) 恒川琢司, 熊本悦明, 林 謙治, ほか: 慢性前立腺炎における前立腺分泌液中抗 *Chlamydia trachomatis* 分泌型 IgA 抗体価の検討. *感染症誌* 65: 262-266, 1991

(Received on November 12, 1993)
(Accepted on December 28, 1993)