

尿路感染症に対する Norfloxacin (NFLX) の臨床使用経験

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：大堀 勉教授）

萬谷 嘉明・船木 広英・高金 弘
丹治 進・阿部 俊和・青木 光
久保 隆・大堀 勉

CLINICAL EXPERIENCE OF NORFLOXACIN IN URINARY TRACT INFECTION

Yoshiaki BANYA, Hiroyoshi FUNAKI, Hiroshi TAKAGANE,
Susumu TANJI, Toshikazu ABE, Hikaru AOKI,
Takashi KUBO and Tsutomu OHORI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University
(Director: Prof. T. Ohori)*

Norfloxacin (NFLX) was administered to outpatients and inpatients with urinary tract infections at our department. Clinical efficacy and safety were evaluated in 50 patients by the criteria for evaluation of clinical efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infection.

Overall clinical efficacy for 17 cases with acute simple cystitis was excellent in 13 cases, moderate in 4 cases with an effectiveness rate of 100 %. The overall clinical efficacy for 33 cases with chronic complicated UTI was excellent in 18 cases, moderate in 6 cases and poor in 9 cases with an effectiveness rate of 73%.

The eradication rate of 21 strains from acute simple cystitis patients was 100 %. Forty four out of 60 strains from chronic complicated UTI patients were eradicated and the eradication rate was 73%.

Neither subjective nor objective adverse reactions were observed in 50 patients. Abnormal changes in laboratory tests were found in 8 patients, but were probably not related to NFLX administration.

Judging from these results, NFLX is considered to be an effective and safe antibacterial for the treatment of UTI.

Key words: Urinary tract infection (UTI), Norfloxacin (NFLX)

緒 言

杏林製薬中央研究所で開発された Norfloxacin（以下 NFLX と略記）は、1962年 Leshner らにより合成された Nalidixic acid (NA) に端を発する一連の Pyridone carboxylic acid 系抗菌剤のひとつであり、Quinolonecarboxylic acid 骨格の6位にフッ素、7位

に Piperazine 環を有することが構造上の特徴である (Fig. 1)。NFLX は既存の同系薬剤に比べ、細菌学的には抗菌スペクトルがグラム陽性球菌にまで拡大し、さらにグラム陰性桿菌に対する抗菌力も増強していること、また体内動態の面では、薬剤の安定性が高まり、体内での代謝物産生率も低く、組織移行性が良好であり、かつ尿中濃度の持続も長いことなどから、尿

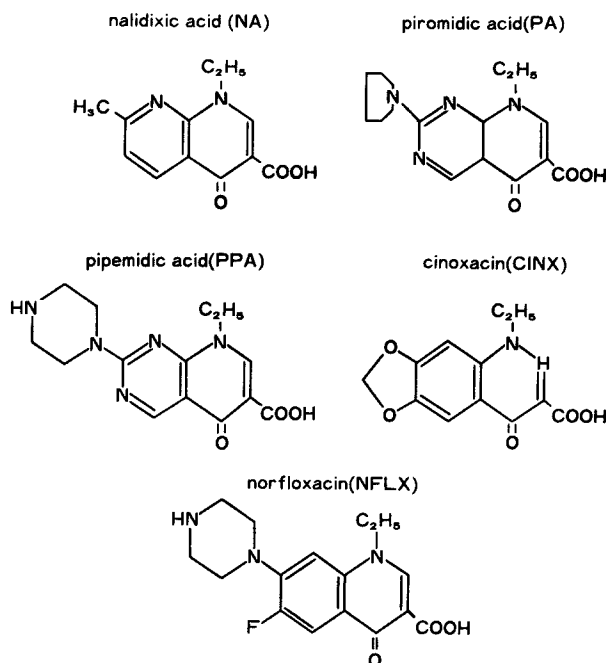


Fig. 1. Chemical structure of pyridone carboxylic acid group

路感染症の治療において大きな有用性を期待できる薬剤である¹⁻³⁾。今回、われわれは尿路感染症の50例に対してNFLXを使用し、その臨床効果について検討する機会を得たので、その成績を報告する。

対象および方法

1) 対象

1984年4月より同年10月までの約半年間に、岩手医科大学医学部付属病院泌尿器科において外来通院もしくは入院加療した単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症患者を対象とした。単純性尿路感染症については、発症からの経過が2週間以内の16~70歳の女性の急性単純性膀胱炎で、NFLX投与前の自覚症状として排尿痛を有し、尿沈渣中の白血球数が強拡大視野(400倍)で10コ/hpf以上の膿尿を認め、尿中細菌培養検査で起炎菌として分離された細菌数が 10^4 コ/ml以上認められた症例に限定した。また複雑性尿路感染症については、性別を問わず16歳以上で尿路になんらかの基礎疾患を有する尿路感染症で、NFLX投与前の尿沈渣中の白血球数が強拡大視野(400倍)で5コ/hpf以上の膿尿と、尿中細菌培養検査で起炎菌として分離された細菌数が 10^4 コ/ml以上認められた症例に限定した。

単純性尿路感染症の内訳はTable 1に示したごとく、急性単純性膀胱炎17例であり、全例が女性で年齢

は19~70歳(平均42歳)であった。複雑性尿路感染症の内訳はTable 2に示したごとく慢性複雑性腎盂腎炎18例および慢性複雑性膀胱炎15例(前立腺摘出術後2例を含む)の計33例であった。基礎疾患としては尿路結石症9例、神経因性膀胱7例、膀胱腫瘍5例(転移性膀胱腫瘍2例を含む)、前立腺肥大症2例、前立腺摘出術後2例、前立腺癌2例、回腸導管2例などが主なものであった。カテーテル留置例は、尿道留置1、尿管皮膚瘻3、腎瘻6の計10例であった。両側の尿管皮膚瘻および腎瘻の症例は前述の規定にあてはまる左右どちらか一方を対象とした。性別は男性23例、女性10例であり、年齢は20~83歳(平均57歳)であった。

2) 投与方法

Table 3にNFLXの1日投与量と投与期間を示した。単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症ともに、NFLXの1日投与量を原則として、400mg(分2、朝・夕食後)もしくは600mg(分3、朝・昼・夕食後)とし、個々の症例の重症度により主治医がどちらかを選択した。なお複雑性尿路感染症33例のうち200mg(分2、朝・夕食後)、300mg(分3、朝・昼・夕食後)の症例が各々1例づつあったが、これらも今回の判定の対象に含めた。1日平均投与量は518mgであった。UTI研究会のUTI薬効評価基準(第2版および補遺)^{4,5)}によれば、単純性尿路感染症

Table 1. Clinical summary of simple UTI cases treated with norfloxacin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria ⁺	Bacteriuria [*]		Evaluation ^{**}		Side effect
				Dose mgx/day	Duration (day)			Species (sensitivity ⁺⁺⁺)	Count	U T I	D r	
1	42	F	ASC ⁺⁺⁺	200 X 2	7	+	+++	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁵ 10 ⁴	Moderate	Moderate	—
2	70	F	ASC	200 X 2	14	—	+	<i>E. coli</i> (++) <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Excellent	—
3	25	F	ASC	200 X 3	7	—	±	<i>E. coli</i> (++) <i>α-hemolytic streptococci</i>	10 ⁵ 10 ⁴	Moderate	Moderate	—
4	37	F	ASC	200 X 3	4	+	—	<i>E. coli</i> (++)	10 ⁵	Moderate	Moderate	—
5	32	F	ASC	200 X 3	5	—	—	<i>E. coli</i> (++)	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
6	59	F	ASC	200 X 3	11	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
7	39	F	ASC	200 X 3	5	—	—	<i>E. coli</i> (++)	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
8	50	F	ASC	200 X 3	14	+	—	<i>E. coli</i> (++)	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
9	35	F	ASC	200 X 3	4	+	+	<i>Streptococcus agalactiae</i> (+)	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
10	24	F	ASC	200 X 3	8	—	+	<i>E. coli</i> (++)	10 ⁴	Moderate	Moderate	—
11	19	F	ASC	200 X 3	7	—	—	<i>E. coli</i> (++) <i>Candida</i>	10 ⁵ < 10 ³	Excellent	Excellent	—
12	22	F	ASC	200 X 3	5	+	+	<i>E. coli</i> (++) <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Excellent	—
13	54	F	ASC	200 X 3	5	—	—	<i>E. coli</i> (—) <i>Citrobacter freundii</i> (—)	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Excellent	—
14	61	F	ASC	200 X 3	7	—	—	<i>E. coli</i> (++)	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
15	53	F	ASC	200 X 3	5	—	—	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (++)	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
16	28	F	ASC	200 X 2	7	—	—	<i>E. coli</i> (++)	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
17	62	F	ASC	200 X 3	5	—	—	<i>E. coli</i> (++)	10 ⁵	Excellent	Excellent	—

※ Before treatment
After treatment

※※ UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr : Dr's evaluation

※※※ sensitivity : Sensitivity of clinical isolated organisms to norfloxacin

※※※※ ASC : Acute simple cystitis

Table 2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with norfloxacin (1)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms ⁺	Pyuria ⁺	Bacteriuria ⁺	Evaluation**		Side effect	
		Underlying condition	Route		Dose mgx/day	Duration (day)			Species(sensitivity***)	Count	U T I		D r
1	62 F	CCP ****	+	5	200 X 2	21	—	+++	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>anitratus</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterococcus</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁵	Poor	Poor	—
		Metastatic bladder tumor	Lt. kidney						<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>anitratus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁵			
2	51 F	CCC *****	—	6	200 X 2	14	+++	+++	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (+++) <i>E. coli</i> (+++) <i>Enterococcus</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁴	Moderate	Moderate	—
		Neurogenic bladder							<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁴			
3	57 F	CCC	—	4	200 X 2	14	+++	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (+++)	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Neurogenic bladder Uterine cancer							—	—			
4	61 M	CCC	—	4	200 X 2	14	+++	++	<i>Enterococcus</i> (+)	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Neurogenic bladder							—	—			
5	73 M	CCC	—	4	200 X 2	14	+++	+++	<i>Serratia marcescens</i> (—)	10 ⁶	Moderate	Moderate	—
		Vesical diverticulum							<i>Serratia marcescens</i>	<10 ³			
6	58 M	CCC	—	6	200 X 2	14	+++	++	<i>Serratia marcescens</i> (+) <i>Enterococcus</i> (++)	10 ⁴ 10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Neurogenic bladder							—	—			
7	70 M	CCC	—	2	200 X 2	14	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Post prostatectomy							—	—			
8	68 M	CCP	—	3	200 X 3	7	+	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
		Bilat. ureteral calculi							—	—			

9	71	CCP	+	5	100X3	9	—	++	<i>Streptococcus mitis</i> <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Poor	—
	F	Bladder tumor	Lt. ureter				—	±	<i>Streptococcus mitis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁴ 10 ⁵ 10 ⁴			
10	83	CCP	—	6	200X3	7	+	++	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Excellent	Excellent	—
	F	Bilat. renal calculi					—	—	—				
11	65	CCC	—	4	200X2	7	≡	++	<i>Citrobacter freundii</i> (++)	10 ⁶	Excellent	Moderate	—
	F	Prostate hypertrophy					+	—	—				
12	54	CCP	—	3	200X3	14	—	≡	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁶	Poor	Poor	—
	M	Rt. renal calculus					—	+	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁴			
13	78	CCP	—	6	200X3	14	—	≡	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	Moderate	Moderate	—
	F	Ileal conduit					—	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<10 ³			
14	35	CCP	+	5	200X2	21	—	+	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>anitratus</i> <i>Pseudomonas maltophilia</i> <i>Candida</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁴	Poor	Moderate	—
	M	Rt. ureteral calculus	Rt. kidney				—	+	<i>Candida</i>	10 ⁴			
15	52	CCP	+	5	200X2	24	≡	≡	<i>Enterococcus</i> (—) <i>α-hemolytic streptococci</i> (+) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (≡) <i>Serratia marcescens</i> (+) <i>Serratia liquefaciens</i> (≡) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (—)	10 ⁵ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁵	Poor	Poor	—
	F	Bladder tumor	Rt. ureter				—	+	<i>Serratia marcescens</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁴ 10 ³			
16	61	CCP	+	5	200X3	44	≡	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+) <i>Pseudomonas maltophilia</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	—
	M	Bladder tumor	Lt. ureter				—	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶			

Table 2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with norfloxacin (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms [†]	Pyuria [†]	Bacteriuria [†]	Evaluation**			Side effect
		Underlying condition	Route		Dose mgx/day	Duration (day)			Species(sensitivity***)	Count	U T I	D r	
17	33 M	CCP	+	1	200 X 2	35	—	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
		Rt. ureteral calculus	Rt. kidney				—	—	—	—			
18	73 M	CCC	—	6	100 X 2	7	≡	±	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Neurogenic bladder	—				+	—	<i>Pseudomonas cepacia</i>	10 ⁶			
19	26 M	CCP	+	1	200 X 3	7	—	±	<i>Enterococcus</i>	10 ⁴	Moderate	Moderate	—
		Lt. ureteral calculus	Lt. kidney				—	—	—	—			
20	63 M	CCP	—	3	200 X 2	28	—	+	<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁶	Moderate	Moderate	—
		Ileal conduit	—				—	±	—	—			
21	20 M	CCC	—	6	200 X 3	14	±	≡	<i>Pseudomonas maltophilia</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
		Neurogenic bladder	—				—	—	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴			
22	66 M	CCC	—	4	200 X 2	21	≡	±	<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
		Prostate hypertrophy	—				—	—	—	—			
23	40 M	CCP	—	3	200 X 3	7	—	+	<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Lt. ureteral calculus	—				—	—	—	—			
24	65 M	CCP	—	3	200 X 3	7	—	±	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Rt. renal calculus	—				—	—	—	—			
25	41 M	CCP	—	3	200 X 3	14	+	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (≡)	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
		Horse-shoe kidney	—				—	—	—	—			

26	36 M	CCP	+	1	200×3	23	—	卅	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
		Rt. hydro-nephrosis	Rt. kidney				—	—	—				
27	68 M	CCC	—	2	200×3	14	卅	卅	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶	Moderate	Moderate	—
		Post prostatectomy					—	±	—				
28	52 F	CCC	—	6	200×3	7	++	卅	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	—
		Neurogenic bladder					++	卅	<i>Serratia marcescens</i>				
29	53 M	CCP	+	1	200×3	14	卅	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Metastatic bladder tumor	Rt. kidney				—	—	—				
30	81 M	CCC	—	4	200×3	21	卅	卅	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁴ 10 ³	Poor	Poor	—
		Prostatic cancer					++	++	<i>Serratia marcescens</i> unidentified non-F GNRs <i>Candida</i>				
31	74 M	CCC	—	6	200×3	14	卅	+	<i>Proteus mirabilis</i> (卅) <i>Enterococcus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Poor	—
		Prostatic cancer					卅	±	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
32	32 F	CCP	—	3	200×2	7	—	+	<i>α-hemolytic streptococci</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
		Bilat. renal calculi					—	—	—				
33	63 F	CCC	+	1	200×3	14	卅	+	<i>Enterococcus</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
		Lt. ureterocele	urethra				—	—	—				

※ Before treatment
※ After treatment

※※ UTI : Criteria by the committee of UTI
※※ Dr : Dr's evaluation

※※※※ CCP : Chronic complicated pyelonephritis

※※※※※ CCC : Chronic complicated cystitis

※※※ sensitivity : Sensitivity of clinical isolated organism to norfloxacin

※※※※※ non-F GNRs : gram-negative glucose non-fermentative bacilli

Table 3. Daily dose and duration

	Daily dose mgx/day	Duration															No. of cases
		3	4	5	6	7	8	9	11	14	21	23	24	28	35	44	
Acute simple cystitis	200X2					2				1							3
	200X3		2	6		3	1		1	1							14
	Sub total		2	6		5	1		1	2							17
Complicated UTI	100X2					1											1
	100X3							1									1
	200X2					2				6	3		1	1	1		14
	200X3					6				8	1	1				1	17
	Sub total					9		1		14	4	1	1	1	1	1	33
Total			2	6		14	1	1	1	16	4	1	1	1	1	1	50

に関しては3日間投与で薬効を判定、複雑性尿路感染症に関しては5日間投与で薬効を判定することとされている。しかし対象症例のほとんどは当科外来で管理中の通院患者であり、1週間単位の投薬を受けてきている症例が多いため、投与期間中は原則として単純性尿路感染症は4日以上、複雑性尿路感染症は7日以上とした。結果としては単純性尿路感染症は平均7日間(4～14日間)、複雑性尿路感染症は平均15日間(7～44日間)の投与期間となった。

3) 効果判定

単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症の臨床効果の判定は、UTI薬効評価基準(第2版および補遺)^{4,5)}に準じ、NFLX投与前後で(1)自覚症状に対する効果、(2)膿尿に対する効果、(3)細菌尿に対する効果の各々についておこない、さらに総合臨床効果は単純性尿路感染症については(1)、(2)、(3)を、複雑性尿路感染症については(2)、(3)を指標としてその推移に基づきおこなった。以上の総合臨床効果の判定に加えて、疾患病態群別の効果、細菌学的効果についても検討をおこなった。なお、尿中細菌培養検査における起炎菌の同定はBergey's manual(第8版)に基づく方法⁶⁾、定量はMcConkey培地と血液寒天培地を用いた10倍希釈法、感受性検査はMullar-Hinton培地を用いたDisk法(トリディスク[®]、栄研、東京)により施行した。

4) 副作用

発現症状として50例全例について投与期間中に悪心・胃部不快感・食欲不振・下痢などの消化器症状、発疹などの皮膚症状、頭痛・浮腫・熱感などの一般全身症状、その他めまい・ふらつき感・四肢のしびれ感などが出現したか否かについて注意深く観察した。また、50例中13例についてNFLX投与前後に末梢血液検査(赤血球数、Hb、Ht、白血球数、血小板数)、肝機能検査(GOT、GPT、AI-P、総ビリルビン)、腎

機能検査(BUN、血清クレアチニン)および血清電解質測定(Na、K、Cl)を実施しその推移について検討した。

成 績

単純性尿路感染症17例および複雑性尿路感染症33例の計50例の臨床効果を検討し、その成績をTable 1, 2, 4～9に示した。Table 1は単純性尿路感染症17例個々について、Table 2は複雑性尿路感染症33例個々について、年齢、性別、疾患名、1日投与量および投与期間、NFLX投与前後の自覚症状の推移、膿尿の推移、尿中細菌の推移(NFLXに対する感受性)、UTI薬効評価基準による総合臨床効果、主治医による効果判定、副作用の有無について示した。なお複雑性尿路感染症では、基礎疾患、留置カテーテルの有無と経路、UTI薬効評価基準による疾患病態群別(1～6群)についても併記した。Table 4, 5は単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症の各々について、UTI薬効評価基準に準じて自覚症状に対する効果(単純性尿路感染症のみ)、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果および総合臨床効果を判定し、その総合有効率(%)を示した。Table 6は複雑性尿路感染症33例の総合臨床効果をUTI薬効評価基準に基づき、第1群:カテーテル留置症例、第2群:前立腺術後感染症、第3群:その他の上部尿路感染症、第4群:その他の下部尿路感染症、第5群:混合感染・カテーテル留置症例、第6群:混合感染・非留置症例の6つの疾患病態群別に集計し、群別の総合有効率(%)を示した。

1) 総合臨床効果

急性単純性膀胱炎17例では、Table 4に示したごとく、自覚症状(排尿痛)の消失16例(94%)、軽快1例(6%)、膿尿の正常化14例(82%)、改善3例(18%)であり、細菌尿は陰性化16例(94%)、菌交代

Table 4. Overall clinical efficacy of norfloxacin in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	13	2		1						16 (94%)
	Decreased (Replaced)		1								1 (6%)
	Unchanged										
Efficacy on Pain on Urination		16 (94%)			1 (6%)						Case total 17
Efficacy on Pyuria		14 (82%)			3 (18%)						
	Excellent	13 (76%)						Overall effectiveness rate 17 / 17 (100%)			
	Moderate	4									
	Poor										

Table 5. Overall clinical efficacy of norfloxacin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	18	1	2	21 (64%)
Decreased		1	1	2 (6%)
Replaced		1	1	2 (6%)
Unchanged		4	4	8 (24%)
Efficacy on pyuria	18(55%)	7 (21%)	8 (24%)	Case total 33
 Excellent	18 (55%)		Overall effectiveness rate 24 / 33 (73%)	
 Moderate	6 (18%)			
 Poor(or Failed)	9 (27%)			

Table 6. Overall clinical efficacy of norfloxacin in each group of complicated UTI

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	5	(15%)	4	1		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	2	(6%)	1	1		100%
	3rd group (Upper UTI)	7	(21%)	5	1	1	86%
	4th group (Lower UTI)	6	(18%)	4	1	1	83%
	Sub total	20	(61%)	14	4	2	90%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5	(15%)			5	0%
	6th group (No catheter indwelt)	8	(24%)	4	2	2	75%
	Sub total	13	(39%)	4	2	7	46%
Total		33	(100%)	18	6	9	73%

1例(6%)であった。総合臨床効果では著効13例(76%)、有効4例(24%)であり、総合有効率は100%であった。

複雑性尿路感染症33例については Table 5 に示し

たが、膿尿に関しては正常化18例(55%)、改善7例(21%)、不変8例(24%)であり、細菌尿に関しては陰性化21例(64%)、減少2例(6%)、菌交代2例(6%)、不変8例(24%)であった。総合臨床効果で

は著効18例(55%),有効6例(18%),無効9例(27%)であり,総合有効率は73%であった。

複雑性尿路感染症33例の群構成率はTable 6に示したごとく,単独感染は20例(61%)であり,その内訳は第1群5例(15%),第2群2例(6%),第3群7例(21%),第4群6例(18%)であった。混合感染は13例(39%)であり,第5群5例(15%),第6群8例(24%)であった。群別総合有効率についてみると,第1群および第2群100%,第3群86%,第4群83%,第5群0%,第6群75%であった。第1~4群の単独感染が90%と高率であるのに対し,第5,6群の混合感染では46%と低率であり,なかでも第1群と第5群とは共にカテーテル留置症例ではあるが,単独感染と混合感染との違いにより100%に対し0%と大きな差が認められた。

複雑性尿路感染症33例について,尿路内のカテーテル留置の有無によりその有効率をみると,カテーテル留置症例は第1群と第5群の10例であり,著効4例(40%),有効1例(10%),無効5例(50%)で有効率50%,非留置症例は第2~4,6群の23例であり,

著効14例(61%),有効5例(22%),無効4例(17%)で有効率83%であった。

1日投与量別にその有効率をみると,Table 7に示したごとく,急性単純性膀胱炎では,400 mg 投与群と600 mg 投与群との間には差が認められず,また複雑性尿路感染症においても,400 mg 投与群と600 mg 投与群との間には,有効率79%に対し71%とほとんど差が認められなかった。Table 8,9は総投与量(1日投与量×投与期間)別にその有効率をみたものだが,急性単純性膀胱炎では差が認められず,複雑性尿路感染症では2.7 g~5.6 gの群16例と8.4 g~26.4 gの群17例とでは,有効率88%に対し59%と差が認められた。

2) 細菌学的効果

尿中細菌培養検査の結果より,菌種別にNFLXの起炎菌に対する効果と,NFLX投与後に出現した菌種について検討した。急性単純性膀胱炎17例の細菌学的効果についてはTable 10に示したが,NFLX投与前の起炎菌としてもっとも多かったものは,*E.coli* 15株で,ついで *Staphylococcus epidermidis* 3株であり, *Enterococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *Citrobacter*

Table 7. Overall clinical efficacy classified by daily dose

	Daily dose mg X /day	No. of cases	Overall clinical efficacy			Overall effectiveness rate (%)
			Excellent	Moderate	Poor	
Acute simple cystitis	200 X 2	3	2	1		3/3 (100%)
	200 X 3	14	11	3		14/14 (100%)
	Sub total	17	13	4		17/17 (100%)
Complicated UTI	100 X 2	1	1			1/1 (100%)
	100 X 3	1			1	0/1 (0%)
	200 X 2	14	8	3	3	11/14 (79%)
	200 X 3	17	9	3	5	12/17 (71%)
	Sub total	33	18	6	9	24/33 (73%)
Total		50	31	10	9	41/50 (82%)

Table 8. Overall clinical efficacy classified by total dose in acute simple cystitis

Total dose (g)	No. of cases	Overall clinical efficacy			Overall effectiveness rate (%)
		Excellent	Moderate	Poor	
2.4	2	1	1		2/2 (100%)
2.8	2	1	1		2/2 (")
3.0	6	6			6/6 (")
3.3	1	1			1/1 (")
4.2	3	2	1		3/3 (")
4.8	1		1		1/1 (")
5.6	1	1			1/1 (")
8.4	1	1			1/1 (")
Total	17	13	4		17/17 (")

Table 9. Overall clinical efficacy classified by total dose in complicated UTI

Total dose (g)	No. of cases	Overall clinical efficacy			Overall effectiveness rate (%)
		Excellent	Moderate	Poor	
2.7	1			1	0/1 (0%)
2.8	3	3			3/3 (100%)
4.2	6	4	1	1	5/6 (83%)
5.6	6	4	2		6/6 (100%)
Sub total	16	11	3	2	14/16 (88%)
8.4	11	5	2	4	7/11 (64%)
9.6	1			1	0/1 (0%)
11.2	1		1		1/1 (100%)
12.6	1			1	0/1 (0%)
13.8	1		1		1/1 (100%)
14.0	1	1			1/1 (100%)
26.4	1			1	0/1 (0%)
Sub total	17	6	4	7	10/17 (59%)
Total	33	17	7	9	24/33 (73%)

Table 10. Bacteriological response to norfloxacin in acute simple cystitis

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strains appearing after treatment (%)*
<i>E. coli</i>	15	15 (100%)		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3 (100%)		
<i>Enterococcus</i>	1	1 (100%)		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1 (100%)		
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1 (100%)		
<i>α-hemolytic streptococci</i>				1 (50%)
<i>Candida</i>				1 (50%)
Total	21	21 (100%)		2 (100%)

※: regardless of bacterial count

freundii は各1株であった。以上の21株のうちグラム陰性桿菌は16株(76%)であり、グラム陽性球菌は5株(24%)であった。NFLX投与によるこれら起炎菌の消失率は100%であり、投与後出現細菌としては α -hemolytic streptococci, *Candida* が各1株ずつ認められた。

複雑性尿路感染症33例についてはTable 11に示したが、起炎菌としては *Enterococcus* 11株がもっとも多く、ついで *Pseudomonas aeruginosa* 9株, *Serratia marcescens* 7株, *E. coli* 6株, *Klebsiella pneumoniae* 4株, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas maltophilia* が各3株, *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus*, α -

hemolytic streptococci が各2株の順であり、他は *Proteus vulgaris*, *Streptococcus mitis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas cepacia*, *Serratia liquefaciens*, *Candida* の各1株であった。以上の60株のうちグラム陰性桿菌は39株(65%)であり、グラム陽性球菌は20株(33%)であった。NFLX投与によりこれら起炎菌60株のうち44株が消失し消失率は73%であった。

各起炎菌別の消失率についてみると、グラム陰性桿菌では *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas maltophilia*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas cepacia*, *Serratia liquefaciens* の8菌種では消失率が100%であったが、

Table 11. Bacteriological response to norfloxacin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strains appearing after treatment (%) *
<i>Enterococcus</i>	11	9 (82%)	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	5 (56%)	4	
<i>Serratia marcescens</i>	7	3 (43%)		2 (40%)
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4 (100%)		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3 (100%)		
<i>Proteus mirabilis</i>	3		3	
<i>Streptococcus agalatae</i>	3	3 (100%)		
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	3	3 (100%)		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>anitratus</i>	2	1 (50%)	1	
α -hemolytic streptococci	2	2 (100%)		
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1 (100%)		1 (20%)
<i>Streptococcus mitis</i>	1		1	
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1 (100%)		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1 (100%)		
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	1 (100%)		
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	1 (100%)		
<i>Candida</i>	1		1	1 (20%)
unidentified non-F GNRs ⁺⁺				1 (20%)
Total	60	44 (73%)	16	5 (100%)

* : regardless of bacterial count

** non-F GNRs : gram-negative glucose non-fermentative bacilli

Table 12. Bacteriological response and overall clinical efficacy classified by sensitivity*

Sensitivity ⁺	No. of strains	Bacteriological response		Bacteriological effectiveness (%)	Overall clinical efficacy			Overall effectiveness (%)
		Eradicated	Persisted		Excellent	Moderate	Poor	
卅	19	18	1	95	12	4	3	84
++	5	5	0	100	4	1	0	100
+	6	4	2	67	3	0	3	50
—	5	3	2	60	2	1	2	60
Total	35	30	5	86	21	6	8	77

* Sensitivity of clinical isolated organisms to norfloxacin

Pseudomonas aeruginosa 56%, *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* 50%, *Serratia marcescens* 43%であり, *Proteus mirabilis* では100%存続した。グラム陽性球菌では *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalatae* および α -hemolytic streptococci が消失率100%, *Enterococcus* 82%であったが, α -hemolytic streptococci の1菌種である *Streptococcus mitis* では100%

存続した。

投薬後出現細菌としては *Serratia marcescens* 2株, *Proteus vulgaris*, *Candida*, unidentified non-F GNRs (いわゆるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 gram-negative glucose non-fermentative bacilli) が各1株づつ認められた。

各起炎菌の NFLX に対する感受性と消失率および

Table 13. Laboratory findings before and after treatment of norfloxacin*

No.	Case No.**	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dℓ)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (K.A.U.)	Total bilirubin (mg/dℓ)	BUN (mg/dℓ)	Creatinine (mg/dℓ)	Na (mEq/dℓ)	K (mEq/dℓ)	Cl (mEq/dℓ)
1	3	382/403	11.1/11.7	33.2/34.5	5300/ 4600	26.7/16.1	162/16	320/ 8	23.2/ 5.0	0.5/0.5	29.1/30.1	1.5/1.5	142.7/145.0	4.0/4.7	107.6/10.0
2	9	272/308	9.3/ 9.5	25.7/28.1	7900/ 5900	/28.7	/21	/ 3	/ 5.7	/0.3	19.4/25.3	1.9/2.0	136.9/141.1	3.1/4.0	100.0/10.9
3	16	338/384	9.0/10.4	27.9/32.2	5700/ 6500	34.5/37.0	21/51	12/27	4.3/20.4	0.3/0.5	12.4/12.2	1.5/1.5	143.3/134.7	4.0/5.1	104.0/ 9.7
4	17	468/462	13.8/13.4	40.6/39.6	6800/ 7100	33.4/37.8	15/13	17/11	6.7/ 6.4	0.5/0.3	17.6/12.4	1.0/1.0	145.7/142.0	3.7/4.1	106.7/10.5
5	18	428/364	11.6/ 9.7	35.8/30.7	6800/ 4100	21.6/24.0	14/10	10/ 6	11.9/ 5.4	0.4/0.3	17.6/ 7.7	1.3/1.1	138.7/141.4	3.2/3.3	96.1/10.9
6	19	502/450	14.7/13.2	41.7/38.1	7500/ 5800	21.6/25.5	14/16	11/35	5.7/ 6.2	0.4/0.4	12.3/ 9.9	1.0/0.9	143.2/141.4	3.5/3.8	106.8/10.8
7	20	467/417	13.9/12.2	41.2/36.1	6300/ 5700	25.5/33.2	15/12	10/ 5	7.3/ 6.3	0.4/0.4	17.7/10.3	1.2/0.9	141.2/142.7	4.0/3.9	107.5/10.0
8	24	381/391	11.7/11.9	35.1/36.0	5300/ 4500	15.3/	45/28	36/29	11.2/10.1	0.6/0.6	11.5/ 9.5	0.9/0.9	140.4/138.0	4.0/3.6	98.0/10.9
9	25	501/453	15.9/14.5	47.4/41.8	13800/ 5500	18.1/31.5	19/13	20/12	5.3/ 4.5	1.1/0.4	26.7/15.6	2.0/1.3	142.1/140.9	3.7/3.7	112.7/ 8.5
10	27	378/377	11.3/11.8	35.3/35.2	9100/ 8800	26.1/	25/87	14/99	5.8/ 7.1	0.9/0.4	9.0/13.9	0.9/1.0	137.3/137.8	4.5/4.5	98.4/ 8.5
11	30	353/408	10.9/12.7	33.6/38.4	7000/11900	23.7/20.2	14/14	6/ 5	3.7/ 3.7	0.3/0.4	12.4/20.9	1.2/1.4	138.9/141.8	4.1/4.7	105.1/15.5
12	31	366/316	11.5/10.2	35.3/30.8	11000/ 7500	13.9/12.0	10/12	6/ 4	6.5/ 6.7	0.3/	29.4/37.4	1.6/1.9	141.5/142.6	4.2/4.9	101.2/ 8.1
13	33	467/400	13.5/12.0	40.8/34.7	6200/ 4200	15.9/12.5	19/15	10/11	7.9/ 6.6	0.4/0.3	19.1/19.8	0.9/0.7	149.2/141.	4.4/4.1	103.3/10.1

※ Before treatment/After treatment ※※ complicated UTI

Table 14. Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to norfloxacin)					Sub total	Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not			
RBC	13 (100%)					1	1 (7.7%)	10 (76.9%)	2 (15.4%)
Hb	13 (100%)					1	1 (7.7%)	6 (46.2%)	5 (38.5%)
Ht	13 (100%)					1	1 (7.7%)	9 (69.2%)	2 (15.4%)
WBC	13 (100%)					1	1 (7.7%)	9 (69.2%)	3 (23.1%)
Platelet	10 (100%)					1	1 (10.0%)	9 (90.0%)	
GOT	12 (100%)					2	2 (16.7%)	8 (66.7%)	2 (16.7%)
GPT	12 (100%)					1	1 (8.3%)	8 (66.7%)	2 (16.7%)
Al-P	12 (100%)					1	1 (8.3%)	8 (66.7%)	3 (25.0%)
Total bilirubin	11 (100%)							10 (91.0%)	1 (9.0%)
BUN	13 (100%)					4	4 (30.8%)	8 (61.5%)	1 (7.7%)
Creatinine	13 (100%)					2	2 (15.4%)	10 (76.9%)	1 (7.7%)
Na	13 (100%)					1	1 (7.7%)	11 (84.6%)	1 (7.7%)
K	13 (100%)					1	1 (7.7%)	11 (84.6%)	1 (7.7%)
Cl	13 (100%)					1	1 (7.7%)	11 (84.6%)	1 (7.7%)
No. of cases with deteriorated laboratory test results		0					8		

総合臨床効果（有効率）との関係について、感受性の記載のあきらかな35株について検討すると（Table 12），感受性（+++）は、*E.coli* 12株，*Klebsiella pneumoniae* 3株，*Serratia liquefaciens*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Staphylococcus epidermidis*，*Proteus mirabilis* 各1株の計19株であり，このうち *Proteus mirabilis* 1株を除く18株が消失し，消失率95%，有効率は48%であった。感受性（++）は *E.coli*，*Staphylococcus epidermidis*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Enterococcus*，*Citrobacter freundii* が各1株の計5株であり，消失率，有効率共に100%であった。感受性（+）は *Serratia marcescens* 2株，*Pseudomonas aeruginosa*，*Enterococcus*，*Streptococcus agalactiae*， α -hemolytic streptococci 各1株の計6株であり，*Serratia marcescens* 1株と *Pseudomonas aeruginosa* 1株が存続し，消失率67%，有効率は50%であった。感受性（-）では *E.coli*，*Citrobacter freundii*，*Serratia marcescens*，*Enterococcus*，*Pseudomonas aeruginosa* 各1株の計5株であり，*Serratia marcescens* 1株と *Enterococcus* 1株が存続し，消失率，有効率共に60%であった。以上より Disk 法の信頼性という問題点もあるが，Disk 法による感受性，消失率，有効率の3者の間には，一応の密接な関係が認められた。

3) 副作用

下痢，発疹，めまいなどの自・他覚的副作用は，今回対象とした50例では1例も認められなかった。臨床検査値への影響については，Table 13 に示したごと

く，複雑性尿路感染症33例のうち13例において，NFLX 投与前後で比較検討した。8例（case No.3, 9,16,18,19,27,30,31）に21件の検査値悪化が認められたが，case No.3,9,16,30,31 の GOT，Al-P，BUN，creatinine の上昇は，いずれも基礎疾患である癌腫の肝・骨転移や局所進行による尿路閉塞が関与していると思われた。また case No.27 は Hbs-Ag 陽性症例であり GOT，GPT の上昇は B型肝炎が関与しているものと思われた。case No.18 の Hb，Ht の低下，case No.19 の GPT の軽度上昇については，両症例とも NFLX との関連は不明であった（Table 14）。

考 察

現在の尿路感染症の抗菌化学療法剤の主軸は，細菌細胞特有の細胞膜成分である murein の生合成を阻害する β -lactam 剤と呼ばれる Penicillin 系および Cephem 系抗生剤である。しかしその頻用とともに β -lactamase 産生菌が増加するなど起炎菌に耐性化を生じ，尿路感染症を難治性とする一方，さらに新しい β -lactam 剤の開発・普及の誘引ともなっている。この新しい β -lactam 剤の開発・普及と密接な関係をもって，尿路感染症の分離菌種自体にも変遷がみられる。従来より尿路感染症の起炎菌は，単純性尿路感染症でも複雑性尿路感染症でも約90%前後は *E.coli* を中心としたグラム陰性桿菌であるとされるが，最近の第2，第3世代の Cephem 系抗生剤の頻用によ

り、とくに複雑性尿路感染症においては、*E.coli* 以外のグラム陰性桿菌すなわち *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, non-F GNRs (gram-negative glucose non-fermentative bacilli; ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌) の増加、および *Streptococcus* などのグラム陽性球菌の増加が生じ、これら菌種による混合感染や菌交代が治療を困難にしている^{7,8)}。

このような状況下において、最近、DNA 合成阻害因子剤である Pyridone carboxylic acid 系の合成抗菌剤がいちじるしく進歩してきた。現在、本邦で発売されている同系抗菌剤は Fig. 1 に示したごとく 5 剤であるが、NFLX はそのうち本邦で開発されたもっとも新しい(発売上)薬剤であり、母核の Quinolincarboxylic acid 骨格の 6 位にフッ素、7 位に Piperazine 環を有することが構造上の特徴である。とくにこのフッ素の導入により、1) 従来の同系抗菌剤が弱いとされるグラム陽性球菌に対しても本格的な抗菌活性を有する。2) 尿路感染症の主たる起炎菌であるグラム陰性桿菌には、*Pseudomonas aeruginosa* を含めて、一段と強い抗菌活性を有する。3) NFLX の菌体内侵入経路が他の薬剤と異なり、ポーリンという孔であると考えられ、Gentamicin, β -lactam 剤などのほか、Nalidixic acid を含め他の薬剤と交叉耐性がない。4) NFLX の DNA 合成阻害作用は DNA ジャイレースに対してより根本的なところで強い阻害作用を示すこと、R 因子に対しても増殖阻害および伝達阻害作用を有することより、耐性菌が少なく、また耐性菌が出にくい。5) NFLX は分子量が約 350 前後と小さく、蛋白結合率が約 10% と低いことから組織移行性が大変良い。また、薬剤の安定性が高まり体内代謝物が少ないことなどから未変化体のまま腎より排泄され尿中濃度の持続も長い。などの特徴があきらかとなっており尿路感染症の抗菌化学療法剤として有用性が期待できるとされている¹⁻³⁾。

今回、当科で検討した急性単純性膀胱炎 17 例の総合臨床効果では、著効 13 例、有効 4 例で総合有効率は 100% であった。西村¹⁾の全国集計(急性単純性膀胱炎 421 例)でも有効率は 98.6% であり、また各施設ごとの報告⁹⁾をみても有効率 94~100% であり、われわれの成績と一致する。以上より NFLX は急性単純性膀胱炎に対して、きわめてすぐれた効果を持つ薬剤であると考えられる。

いっぽう、複雑性尿路感染症 33 例では、著効 18 例、有効 6 例、無効 9 例で総合有効率は 73% であった。この NFLX の複雑性尿路感染症に対する臨床効果は、

急性単純性膀胱炎のそれに劣るが、本剤が経口剤であることを考慮すれば、満足すべき結果であると思われる。疾患病態群別にみると第 1~4 群の単独感染が 90% と高い有効率であるのに対し、第 5、6 群の混合感染では 46% と有効率は低かった。なかでも第 1 群と第 5 群とはともにカテーテル留置症例であるのに、単独感染と混合感染との違いによりその有効率が前者 100% に対し後者 0% と大きな差が認められた。単にカテーテルの留置の有無により有効率を比較した場合も、カテーテルの留置例の有効率 50% に対し、非留置例では 83% と差を認めたが、これはカテーテルの存在もさることながら、混合感染の有効率の低さが大きく関与していると思われた。西村¹⁾の全国集計(複雑性尿路感染症 381 例)では有効率は 68.1% であり、また群別の有効率では、単独感染 70.8%, 混合感染 64.8% であり、なかでも第 5 群が 35.0% ともっとも低く、われわれの成績と同様の傾向を報告している。

この混合感染が単独感染に比較して有効率が低いのは、河田ら¹⁰⁾が指摘しているように細菌尿の判定を総菌数で判定することに問題があると思われるが、加えて今回の複雑性尿路感染症 33 例の患者背景、とくに基礎疾患に注目すると、尿路悪性腫瘍(転移性腫瘍を含む)を基礎疾患とする症例は 7 例あるが、このうち 5 例(71%)が混合感染例(第 5 群: 4 例, 第 6 群: 1 例)であり、全例が無効例であったことから、これはむしろ宿主側の要因による差とも思われた。またこの宿主側の要因による差は、各施設ごとの報告⁹⁾における総合有効率や群別の有効率のパラッキにも関与していると思われた。とくに群別の有効率をみた場合、われわれの報告を含めて各群ごとの検討症例数が少ないため、基礎疾患の違いなどの宿主側の要因による差がより強く反映するのではないかと思われた。

投与量による治療効果への影響すなわち dose response について、熊本³⁾は急性単純性膀胱炎では病態が単純なため、起炎菌の MIC を薬剤の最低尿中濃度が越えてさえいれば有効率に差は出ないが、複雑性尿路感染症においてはカテーテル非留置例の場合で dose response を示し、カテーテル留置例では病態がより複雑化しているためほとんど dose response が認められないと述べている。われわれの成績では、急性単純性膀胱炎 17 例の有効率 100% であり、今回投与量で起炎菌の MIC を十分越える尿中濃度が得られたものと思われた。いっぽう、複雑性尿路感染症 33 例のうち 400 mg 投与群 14 例と 600 mg 投与群 17 例とを比較すると、有効率が各々 79%, 71% でほとんど差が認められなかった。しかしこれをカテーテル留置

の有無でわけると、カテーテル留置例で 400 mg 投与は 4 例、600 mg 投与は 5 例、非留置例で 400 mg 投与は 10 例、600 mg 投与は 12 例であり、その有効率は各々順に 25%、80%、100%、67% となり、カテーテル留置例では 600 mg 投与群の有効率、非留置例では 400 mg 投与群の有効率がそれぞれ高いという結果となった。これはカテーテル留置例で 400 mg 投与の 4 例のうち、無効と判定した 3 例が尿路悪性腫瘍を基礎疾患とする混合感染であったことが、その有効率をいちじるしく低くした原因となっている。複雑性尿路感染症の場合はその病態が複雑化しており、単に投与量そのものが有効率に関係しているとは考えにくいと思われた。

細菌学的効果に関しては、急性単純性膀胱炎 17 例の起炎菌 21 株の消失率は 100% であった。西村¹⁾の全国集計 (435 株) でも消失率 90.0% であり、各施設ごとの報告⁹⁾をみても消失率 94~100% と、NFLX のすぐれた除菌効果が認められた。複雑性尿路感染症 33 例では起炎菌 60 株のうち 44 株が消失し消失率は 73% であった。主な菌種の消失率をみると、グラム陰性桿菌では *E. coli* 6 株、*Klebsiella pneumoniae* 4 株、non-F GNRs 4 株 (*Pseudomonas maltophilia* 3 株、*Pseudomonas cepacia* 1 株) などが消失率 100% とすぐれた除菌効果を認めた。*Pseudomonas aeruginosa* 9 株の消失率は 56% であり、*Serratia marcescens* 7 株では消失率が 43% であった。また *Proteus mirabilis* 3 株は 100% 存続した。グラム陽性球菌では *Staphylococcus epidermidis* 3 株、*Streptococcus agalactiae* 3 株、 α -hemolytic streptococci 2 株が消失率 100% であり *Enterococcus* 11 株も消失率 82% とすぐれた除菌効果を認めた。西村¹⁾の全国集計 (467 株) では消失率 67.9% であった。*Pseudomonas aeruginosa* の消失率は 54.7% であり、また *Serratia marcescens* の消失率は 41.1% であり、われわれの成績と同様の傾向を認めた。*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens* の消失率は、in vitro の抗菌力の成績²⁾程ではなかったが、とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対しては第 3 世代 Cephem 系でもっとも抗緑膿菌作用が強いとされる Cefsulodin (CFS)、Cefoperazone (CPZ) の消失率 60%^{8,11)}に匹敵するほどであり、本剤が経口剤であることを考慮すれば満足すべき除菌効果であると思われた。

NFLX の副作用については、斉藤¹⁾が 2,062 例を集計して報告している。それによると副作用の発現頻度は 78 例 (3.8%)、97 件 (4.7%) であり、女性に多い傾向を示したという。発現症状としては胃部不快感、悪心、食欲不振、下痢などの消化器症状がもっとも多

く 2.9% に認められ、また、同系抗菌剤の特異な副作用といわれるめまいなどの神経症状は 0.9% に認められたが、いずれも従来の同系抗菌剤に比し少ない頻度であったという。われわれの成績では、今回対象とした 50 例についてはなんら自・他覚的副作用を認めなかった。また臨床検査値の異常を 8 例 21 件に認めたが、いずれも本剤の投与と直接の関係はないものと考えている。各施設ごとの報告⁹⁾をみても重篤な副作用を認めておらず、安全に投与しうる薬剤と思われた。

以上の成績から、NFLX は経口合成抗菌剤としては、尿路感染症の治療に有用かつ安全性の高い薬剤と思われる。また、従来より Pyridone carboxylic acid 系抗菌剤は、急性尿路感染症およびそれらの後療法、慢性複雑性尿路感染症に対する維持療法に適切な薬剤とされてきたが、この NFLX は複雑性尿路感染症の第一選択薬剤のひとつとして考慮されるべき薬剤と思われる。

結 語

1984 年 4 月より 10 月までの約半年間に、岩手医科大学医学部付属病院泌尿器科において、外来通院もしくは入院加療した尿路感染症患者のうち、NFLX の投与を受け、かつ UTI 薬効評価基準の対象疾患および患者条件を満足する 50 例について、その有効性と安全性を検討した結果、以下の成績が得られた。

1) 急性単純性膀胱炎 17 例では、著効 13 例、有効 4 例で総合有効率は 100% であった。

2) 複雑性尿路感染症 33 例では、著効 18 例、有効 6 例、無効 9 例で総合有効率は 73% であった。

3) 複雑性尿路感染症 33 例のうち、単独感染症は 20 例 (61%) であり、その総合有効率は 90% であった。混合感染症は 13 例 (39%) であり、その総合有効率は 46% であった。

4) 複雑性尿路感染症 33 例のうち、カテーテル留置例は 10 例 (30%) であり、その総合有効率は 50% であった。非留置例 23 例 (70%) では、総合有効率は 83% であった。

5) NFLX の 1 日投与量別の有効率では、急性単純性膀胱炎と複雑性尿路感染症ともに、400 mg 投与群と 600 mg 投与群との間に差は認められなかった。

6) 急性単純性膀胱炎 17 例の起炎菌 21 株のうち、グラム陰性桿菌は 16 株 (76%)、グラム陽性球菌は 5 株 (24%) であった。NFLX 投与による細菌消失率は 100% であった。

7) 複雑性尿路感染症 33 例の起炎菌 60 株のうち、グラム陰性桿菌は 39 株 (65%)、グラム陽性球菌は 20 株

(33%)であった。NFLX 投与による細菌消失率は73%であった。

8) *Pseudomonas aeruginosa* では56%, *Serratia marcescens* では43%の消失率を認めた。

9) Disk 法による NFLX の感受性と細菌学的効果(消失率)および総合臨床効果(有効率)との間には、密接な関係が認められた。

10) 50例の全症例について自・他覚的副作用はまったく認められなかった。臨床検査値の悪化は8例21件に認められたが、NFLX の投与とは関係がないものと思われた。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ. AM-715, 東京, 1980
- 2) 伊藤 明・平井敬二・井上松久・三橋 進: AM-715 に関する細菌学的検討. *Chemotherapy* **29** (S-4): 1~11, 1981
- 3) バクンダール新発売記念シンポジウム抄録集. ビリドンカルボン酸系抗菌剤の進歩をめぐって. 杏

林製薬株式会社編, 1984

- 4) 大越正秋(UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準—第2版, 1978
- 5) 大越正秋(UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準—第2版. 補遺, 1980
- 6) Buchanan RE and Gibbons NE: *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 8th ed., Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1974
- 7) 酒井 茂・熊本悦明・広瀬崇興: 尿路感染症. *医学と薬学* **9**: 1073~1083, 1983
- 8) 大井好忠: 原因菌の推移と化学療法の実際. *尿路感染症. 臨床と研究* **61**: 1771~1777, 1984
- 9) AM-715 論文特集号. *Chemotherapy* **29** (S-4): 396~630, 1981
- 10) 河田幸道・西浦常雄: 複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について. *日泌尿会誌* **70**: 523~533, 1979
- 11) 大越正秋: 新セフェム系抗生物質の抗緑膿菌作用. *泌尿紀要* **30**: 437~448, 1984

(1985年2月25日受付)