

急性単純性膀胱炎に対する Ofloxacin (OFLX) の 1 日 1 回投与法の検討

大阪大学医学部泌尿器科学教室(主任：奥山明彦教授)

奥山 明彦, 三木 恒治, 小角 幸人

石井記念愛染園附属愛染橋病院泌尿器科
(部長：岸本知己)

岸本 知己, 山田 龍一

大阪警察病院泌尿器科 (部長：藤岡秀樹)

藤岡 秀樹, 黒田 秀也, 高寺 博史
安永 豊

大阪厚生年金病院泌尿器科 (部長：櫻井 勲)

小田 昌良, 三浦 秀信, 梶川 次郎
櫻井 勲

大阪船員保険病院泌尿器科 (部長：中村隆幸)

中村 隆幸, 客野 宮治, 内田 欽也

大阪府立病院泌尿器科 (部長：佐川史郎)

佐川 史郎, 伊藤喜一郎, 小林 義幸

大阪労災病院泌尿器科 (部長：水谷修太郎)

水谷修太郎, 三好 進, 岩崎 明
西村 和郎

岸和田徳州会病院泌尿器科 (部長：岩尾典夫)

岩尾 典夫

協仁会小松病院泌尿器科 (医長：児島康行)

児島 康行

健康保険組合連合会大阪中央病院泌尿器科
(部長：清原久和)

清原 久和, 近藤 宣幸, 高田 剛

公立学校共済組合近畿中央病院泌尿器科

(部長：若月 晶)

若月 晶, 本多 正人

国立大阪病院泌尿器科 (医長：高羽 津)

高羽 津, 岡 聖次, 菅尾 英木
辻村 晃, 西村 憲二, 今津 哲史

市立池田病院泌尿器科 (部長：小出卓生)

小出 卓生, 吉村 一宏

市立堺病院泌尿器科 (部長：坂口 洋)

坂口 洋, 竹山 政美, 本城 充
石川 泰章

住友病院泌尿器科 (部長：板谷宏彬)

板谷 宏彬, 伊東 博, 三宅 修
辻畑 正雄

清恵会病院泌尿器科 (部長：赤井秀行)

赤井 秀行, 宮川 康

東大阪市立中央病院泌尿器科 (部長：武本征人)

武本 征人, 妹尾 博行, 岩佐 厚
菅野 展史

兵庫県立西宮病院泌尿器科 (部長：永野俊介)

永野 俊介, 市川 靖二, 京 昌弘
藤本 宣正

箕面市立病院泌尿器科 (部長：長船匡男)

長船 匡男, 梶川 博司, 原 恒男
原田 泰規

CLINICAL EVALUATION ON OFLOXACIN ADMINISTERED ONCE DAILY IN THE TREATMENT OF ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

Akihiko Okuyama, Tsuneharu Miki
and Yukito Kokado

*From the Department of Urology, Osaka
University Hospital*

Tomomi Kishimoto and Ryuichi Yamada
From the Department of Urology, Aizenbashi Hospital

Hideki Fujioka, Hideya Kuroda,
Hiroshi Takatera and Yutaka Yasunaga

*From the Department of Urology, Osaka
Police Hospital*

Masayoshi Oda, Hidenobu Miura
Jiroh Kajikawa, and Tsutomu Sakurai

*From the Department of Urology, Osaka
Koseinenkin Hospital*

Takayuki Nakamura, Miyaji Kyakuno
and Kinya Uchida

*From the Department of Urology, Osaka
Seamen's Insurance Hospital*

Shiro Sagawa, Kiichirou Itou
and Yoshiyuki Kobayashi

*From the Department of Urology, Osaka
Prefectural Hospital*

Shutaro Mizutani, Susumu Miyoshi,
Akira Iwasaki and Kazuo Nishimura

*From the Department of Urology, Osaka
Rosai Hospital*

Norio Iwao

*From the Department of Urology,
Kishiwadatokushukai Hospital*

Yasuyuki Kojima

From the Department of Urology, Komatsu Hospital

Hisakazu Kiyohara, Nobuyuki Kondou
and Tsuyoshi Takada

*From the Department of Urology, National Federation
of Health Insurance Societies Osaka Central Hospital*

Akira Wakatsuki and Masahito Honda

*From the Department of Urology, Kinki Central
Hospital of The Mutual Aid Association of
Public School Teachers Hospital*

Minato Takaha, Toshitsugu Oka,
Hideki Sugao, Akira Tsujimura,
Kenji Nishimura and Tetsuo Imazu

*From the Department of Urology, Osaka
National Hospital*

Takuo Koide and Kazuhiro Yoshimura

*From the Department of Urology, Ikeda
Municipal Hospital*

Hiroshi Sakaguchi, Masami Takeyama,
Mitsuru Honjoh and Yasuaki Ishikawa

*From the Department of Urology, Sakai
Municipal Hospital*

Hiroaki Itatani, Hiroshi Ito,
Osamu Miyake and Masao Tsujihata

From the Department of Urology, Sumitomo Hospital

Hideyuki Akai and Yasushi Miyagawa

From the Department of Urology, Seikeikai Hospital

Masato Takemoto, Hiroyuki Senoh,
Atsushi Iwasa and Nobufumi Kanno

*From the Department of Urology, Higashiosaka
City Central Hospital*

Shunsuke Nagano, Seiji Ichikawa,
Masahiro Kyou and Nobumasa Fujimoto

*From the Department of Urology, Nishinomiya
Municipal Hospital*

Masao Osafune, Hiroshi Kajikawa,
Tsuneo Hara and Yasunori Harada

From the Department of Urology, Minoh City Hospital

A comparative study of ofloxacin (OFLX), a new oral quinolone, was carried out at the Department of Urology, Osaka University Hospital and its eighteen affiliated hospitals to evaluate the clinical efficacy and safety of daily dose of 300mg, given either once daily dose (SID group), or in three divided doses (TID group), in the treatment of acute uncomplicated cystitis in women.

Clinical efficacy was evaluated in 42 cases from the SID group, and 43 cases from TID group, respectively, according to the criteria by the Japanese UTI Committee. In the SID group, the clinical efficacy was evaluated as excellent in 29 cases, moderate in 12 and poor in 1, with an overall clinical effectiveness rate of 98%. In the TID group, it was evaluated as excellent in 25 cases, moderate in 17 and poor in 1, with an overall clinical effectiveness rate of 98%.

Safety was monitored only by subjective complaints. In the SID group, no subjective side effects appeared (0%). In the TID group, one of the 43 women (2.3%) complained of borborygmi.

These findings suggest that there was no significant difference between the two groups in the safety and efficacy of ofloxacin.

(Acta Urol. Jpn. 40: 1041-1047, 1994)

Key words: Acute uncomplicated cystitis, Ofloxacin, Once-a-day

緒 言

Ofloxacin (OFLX, タリビッド®) は、ニューキノロン剤のなかでも、とりわけ血中濃度が高く、かつ血中半減期が長い^{1,2)}ため、女子の急性単純性膀胱炎に対しては、once-a-day treatment (1日1回投与方法) や single-dose treatment (単回療法) が試みられ、良い結果がえられている^{1,2)}。今回、大阪大学医学部泌尿器科ならびにその18関連施設の泌尿器科で、女子急性単純性膀胱炎に対して、本剤の1日量 300 mg を、1日1回投与 (SID) 法と、従来の1日3回分3投与 (TID) 法とで、効果ならびに安全性を比較検討したのでその結果を報告する。

対象および方法

1. 対象

女子急性単純性膀胱炎を対象にした。すなわち、発症から2週間以内で、前投薬のない症例で、年齢制限は16歳以上70歳未満とし、自覚症状として排尿痛を訴え、有意の膿尿を呈するものを対象とした。妊婦・授乳婦・類似薬剤にアレルギー歴を有するものを除外した。

2. 投与方法

無作為に割りつけた封筒を、8例ずつ、あらかじめ

各施設に配布しておき、上記対象症例と判断する度毎に1週ずつ、順に開封してつぎの適応をさだめた。

SID 群は、1日1回毎朝食後に 300 mg を服用する。TID 群は1回 100 mg を1日3回、毎食後に服用する。両群とも初回の服薬のみ食後服用の制限を設けなかった。投与期間は両群とも3日間、合計 900 mg の服用で統一した (Table 1)。本剤の効果に影響を与える薬剤の併用を避けた。排尿痛を主とした自覚症状、膿尿および細菌尿については、Table 1 のスケジュールに従って観察し、可能な症例は第7病日にも再発に関する検討を行った。その他は薬効評価基準に従うこととした。尿所見と細菌尿については各施設で検索したが、ウリカルトEを用いて細菌数と同定 (三菱油化社) を施行した施設もある。副作用の有無は自覚症状についてのみ問診することとしたが、臨床検査の施行を義務付けなかった。

成 績

1992年10月から1993年3月までに、各施設で急性単純性膀胱炎として本剤を投与した症例は合計126例であった。うち、投与方法が規定に準拠していなかった24例、再診しなかったりして効果と安全性の不明な12例など合計36例を除けば、SID 群も TID 群もともに45例ずつを数えた。さらにそのなかで、UTI 薬効評

Table 1. Schedule of administration of assessment

day		0	1	2	3	4	5	6	7
SID Group 300 mg Once a day	Morning	■	○	○		■	■		■
	Noon	○			■	■			■
	Evening				■	■			■
TID Group 100 mg Thrice a day	Morning	■	○	○	○	■	■		■
	Noon	○	○	○	■	■			■
	Evening	○	○	○	■	■			■

○ : Administration ■ : Laboratory study (■ : Substitution)

Table 2. Patient characteristics

Age (Years)	SID Group	TID Group	Total
16~20	3	0	3
21~30	9	11	20
31~40	7	5	12
41~50	5	7	12
51~60	6	9	15
61~69	12	11	23
mean ± SD	45 ± 18	47 ± 16	46 ± 17

Table 3. Overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis (By the criteria of the UTI Committee) (SID Group)

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	29	2		2	1	1				35 (83%)
	decreased (replaced)		1		1						6 (14%)
	unchanged			1							1 (2%)
Effect on pain on micturition		37 (88%)			5 (12%)			0 (0%)			patient total 42
Effect on pyuria		36 (86%)			4 (9%)			2 (5%)			
Excellent		29 (69%)						Overall efficacy rate 41/42 (98%)			
Moderate		12 (29%)									
Poor (including failure)		1 (2%)									

□ Excellent ■ Moderate ▨ poor (including failure)

Table 4. Overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis (By the criteria of the UTI Committee) (TID Group)

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	25	2	1	1	1		1			31 (72%)
	decreased (replaced)			1	1					1	12 (28%)
	unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		38 (88%)			3 (7%)			2 (5%)			patient total 43
Effect on pyuria		35 (81%)			3 (7%)			5 (12%)			
Excellent		25 (58%)					Overall efficacy rate 42/43 (98%)				
Moderate		17 (40%)									
Poor (including failure)		1 (2%)									

□ Excellent ■ Moderate ▨ poor (including failure)

Table 5. Clinical efficacy assessed by doctors in charge

	SID Group	TID Group	Total
Excellent	29 (69%)	30 (70%)	59 (69%)
Good	10 (24%)	9 (21%)	19 (22%)
Fair	3 (7%)	3 (7%)	6 (7%)
Poor	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
Total	42	43	85
Efficacy rate*	39/42 (93%)	39/43 (91%)	78/85 (92%)

* Efficacy rate : excellent + good / no. of patients × 100 (%)

価基準²⁾に準拠して効果判定の可能な症例は、SID 群 42例と、TID 群 43例の構成となり、有効評価の対象とした。年齢的背景としては両群間に差を認めなかった (Table 2)。

1. SID 群の42例 (1日1回毎食後 300 mg 服用)

(Table 3)

排尿痛の消失は37例 (88%)、軽快は5例 (12%)で、不変は1例もなかった。膿尿に対する効果は、正常化36例 (86%)、改善4例 (9%)、不変2例 (5%)であり、他方、細菌尿に対する効果は、陰性化35例 (83%)、減少もしくは菌交代が6例 (14%)、不変が1例 (2%)であった。

従って総合臨床効果は著効29例 (69%)、有効12例 (29%)、無効1例 (2%)となり、総合有効率は98%であった。主治医判定では、著効29例、有効10例、やや有効3例であり、やや有効以上が100%、有効以上が93%であった (Table 5)。細菌学的効果としては、投与前の尿中に同定された47菌株中46株 (98%)が投与後に消失した。残存した菌株の内訳は *E. coli* が1株であった。投与後に交代して出現した14株の内訳はG (-) 菌1株、G (+) 菌11株、*Candida* spp. 2株

Table 6. Bacteriological response to the treatment

Isolate	SID Group				TID Group			
	no. of strains	Eradicated (%)	Persisted	replaced	no. of strains	Eradicated (%)	Persisted	replaced
<i>E. coli</i>	37	36 (97)	1	1	37	37 (100)		1
<i>C. freundii</i>	1	1						1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1	1		
<i>P. mirabilis</i>								1
<i>Pseudomonas sp.</i>					1	1		
<i>M. morganii</i>					1	1		
<i>G. vaginalis</i>					1	1		
G (−) sub-total	39	38 (97)	1	1	41	41 (100)	0	3
<i>S. aureus</i>	1	1		1	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	2	2			1		1	
<i>S. saprophyticus</i>	1	1			1	1		
<i>Staphylococcus sp.</i>				1				
coagulase (−) <i>S.</i>	1	1						4
<i>E. faecalis</i>	1	1		3	1	1		1
<i>S. agalactiae</i>				3	3	3		3
α -streptococcus								3
β -streptococcus	1	1						
<i>Streptococcus sp.</i>	1	1						
<i>Corynebacterium sp.</i>				1				
<i>Lactobacillus spp.</i>				2				2
G (+) sub-total	8	8 (100)	0	11	7	6 (86)	1	13
<i>C. albicans</i>				1				
<i>C. glabrata</i>				1				1
Total	47	46 (98)	1	14	48	47 (98)	1	17

であった (Table 6). 第 7 病日に再発に関する検討をした症例は41例中19例あり, 再発を認めない症例が16例, 判定を保留したのが3例で, 再発と判断した症例はなかった.

2. TID 群の43例 (1回 100 mg ずつ, 1日3回, 毎食後服用) (Table 4)

排尿痛の消失38例 (88%), 軽快3例 (7%), 不変2例 (5%). 膿尿に対する効果は, 正常化35例 (81%), 改善3例 (7%), 不変5例 (12%) であり, 他方細菌尿に対する効果は, 陰性化31例 (72%), 減少もしくは菌交代が12例 (28%) であった. 総合臨床効果は著効25例 (58%) 有効17例 (40%), 無効1例 (2%) となり, 総合有効率は98%であり, SID 群のそれと同値であった (Table 4). 主治医判定では, 著効30例, 有効9例, やや有効3例, 無効が1例であり, やや有効以上が98% 有効以上が91%であった (Table 5). 細菌学的効果としては, 48菌株中47株 (98%) が消失し, 残存した1株は *S. epidermidis* であった. 投与後に交代して出現した17株の内訳は G (−) 菌3株, G (+) 菌13株, *Candida sp.* 1株であ

った (Table 6). 第 7 病日に再発に関する検討をした症例は42例中19例あり, 再発を認めない症例が17例,

Table 7. Side effects

Treatment Group	SID Group	TID Group	Total
No. of Patients	42	43	85
Borborygmus	0	1	1
Total	0	1 (2.3%)	1 (1.2%)

Table 8. Abnormal laboratory findings

	Total	SID Group	TID Group
No. of patients	31	15	16
No. of patients with abnormal laboratory findings	3	2	1
Eosinophilia	2	2% → 6%	—
Neutrophilia	1	9% → 12.3%	69% → 82%

判定保留が2例、再発と判断した症例はなかった。

3. 自覚的副作用および臨床検査値異常

UTI 薬効評価基準に基づいて効果の検討を施行し、これらに不適応であった症例も含めて検討した

本治療による自覚的副作用としては、TID で43例中腹鳴が1例に認められたが継続投与が可能であった (Table 7)。

投与前後も臨床検査を施行されたのは SID 群で15例、TID 群で16例があり、好酸球増多が SID 群で2例、好中球増多が TID で1例認められたがいずれも継続投与が可能であった (Table 8)。

考 察

1 尿路感染症に対する OFLX 1日量 300mg の SID と TID との臨床効果の比較

大阪大学医学部泌尿器科ならびにその関連施設の合計19施設で、女子急性単純性膀胱炎に対して、1日量の 300 mg を SID (毎朝1回 300 mg を内服)、TID (1回 100 mg を毎食後分3内服)の比較試験をしたところ、全対象症例126件のうち、UTI 薬効評価基準に準拠して効果を比較できる症例は SID 群42例、TID 群43例であった。以下に (SID 群:TID 群)の順に比較すると、排尿痛に対する効果は (100%:95%)、膿尿に対する効果は (95%:88%) 細菌尿に対する効果は (98%:100%)、著効率は (69%:58%)、総合臨床効果は (98%:98%)、有効以上の主治医判定は (93%:91%)、やや有効以上の主治医判定は (100%:98%)、菌消失率では (98%:98%) となり、両群間にほとんど差を認めない結果をえた。第7病日に再発に関する検討をした症例数は半数以下であったが、再発を認めないと判断した症例数も両群間に差をみなかった。

これまでに、OFLX を用いて、同量を分1投与法と分割投与法とで臨床効果を比較した報告は、気道感染症における 300 mg 投与の1件だけであり、単純性尿路感染症で検討されたのは本報が初めてである。他方、1日 300 mg 分1投与と1日 400 mg 分2投与とを、本剤の単純性尿路感染症で検討した報告²⁾では、両群に差を認めなかった。

OFLX と同様に、半減期の比較的長いユーキノロン⁵⁾では、単純感染症のみならず、複雑感染症にも、1日単回投与法が適用されていく傾向にある。他方では、抗菌剤の多くが尿路に排泄されることから、ことに単純性尿路感染症では、セフェム系薬剤でも1日1回投与法が検討され、分割投与法と同等の結果がえられている⁶⁾。1日1回投与法は、服薬コンプ

ライアンスにとって、好ましい方法である。

2. 副作用について

今回の同量比較試験では、臨値の比較検討を施行しておらず、自覚的副作用についてのみ安全性を検討したため、概括安全度について言及することはできない。その自覚的副作用についても、300 mg 3回投与群で、腹鳴を認めたが服薬を継続した1件のみであった。多分本剤による随伴症状であろうと判断され、服薬終了後に自然消失した。

SID 群では初回投与量が多いために、自覚的副作用の出現頻度が TID 群よりも高くなることが想定されたけれども、結果としてはその傾向は認められなかった。高齢者や腎機能障害の含まれる複雑感染症群と異なった対象であったためであると考えられるが、適応に際しては単純感染症においても留意すべき事項である。むしろ、単回投与群でも、1日量を 100 mg ないし 200 mg の低量にして効果を検討することが望ましい^{7,8)}。

結 語

大阪大学医学部泌尿器科ならびにその18関連施設で、女子急性単純性膀胱炎の126例に対し、OFLX 300 mg 1日1回3日間投与と、同薬 100 mg 1日3回3日間投与の比較検討をした。UTI 薬効評価可能なそれぞれ、42例と43例とは、ともに総合臨床効果の98%を呈するなど、自覚症状・膿尿・細菌尿に対する効果も主治医による効果判定にも、あるいは第7病日における再発検討にても、ほとんど両群に差をみとめなかった。自覚的副作用は両群あわせてもわずかに1.2%であり、全例に臨値を検討しなかったため、概括安全度に対する検討は不十分であった。

文 献

- 1) 熊本悦明: 抗菌剤療法の再検討—尿路・生殖器感染症における twice a day および single dose 治療の意義について。化療の領域 5: 1047-1054, 1989
- 2) 後藤俊弘, 大井好忠, 川原和也, ほか: 急性単純性膀胱炎に対する抗菌薬の投与法の検討 Ofloxacin の検討成績。泌尿器外科 4: 859-868, 1991
- 3) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 408-441, 1986
- 4) 木村 丹, 松島敏春, 寒川卓哉, ほか: Ofloxacin の投与方法に関する検討—1日 300 mg, 1回投与と3回分割投与における有用性の比較。化療の領域 8: 129-138, 1992
- 5) 河田幸道, 久住治男, 熊本悦明, ほか: 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin と enoxacin の

- 比較検討. *Chemotherapy* **39** (S-4): 571-588, 1991
- 6) 坂田孝雄, 三宅弘治, 絹川常郎, ほか: 急性単純性膀胱炎に対する Cefixime (CFIX) の1日1回投与法の有用性について. *泌尿紀要* **38**: 1337-1342, 1992
- 7) Raz R, Genesin J, Gonen E, et al.: Single low-dose ofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in young women: *J. Antimicrob. Chemotherapy* **22**: 945-949, 1988
- 8) 三好 進, 宮川 康, 山田竜一, ほか: 尿路感染症に対する Ofloxacin の使用経験: Once a day (単純性) ならびに twice a day (複雑性) 投与法の検討. *診断と治療* **81**: 921-932, 1993
(Received on April 25, 1994)
(Accepted on June 27, 1994)