

急性単純性膀胱炎に対する Norfloxacin の dose response 検討を目的とした二重盲検比較試験

—再発率検討を中心に—

熊本悦明・広瀬崇典・西尾 彰・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科学教室

古 屋 聖 児

北見赤十字病院泌尿器科

本 間 昭 雄

旭川赤十字病院泌尿器科

田 宮 高 宏

砂川市立病院泌尿器科

島 村 昭 吾

札幌通信病院泌尿器科

丹 田 均

三樹会病院泌尿器科

江 夏 朝 松

王子総合病院泌尿器科

鳥 居 恒 明

函館五稜郭病院泌尿器科

水 戸 部 勝 幸

市立酒田病院泌尿器科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

(昭和62年5月25日受付)

Norfloxacin を女子急性単純性膀胱炎患者に投与し、その3日目および7日目の治療効果とその投与後1週間目の再発について検討した。

投与量は Norfloxacin を1日 400 mg, 200 mg, 100 mg の3群とし、朝・夕食後の2回に分割投与した。

1) 患者尿分離菌の80.4%を占める *E. coli* の MIC は92%が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また起炎菌の10.5%を占めるグラム陽性球菌の87.5%は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2) 3日目判定で、1日 400 mg 投与群 (46例)、200 mg 投与群 (53例)、100 mg 投与群 (40例) のいずれにおいても総合臨床効果は各群とも有効率 100% であった。7日目判定において、400 mg 投与群 (37例)、200 mg 投与群 (42例)、100 mg 投与群 (40例) で、やはり総合臨床効果は各群とも全例有効以上であった。群間に自覚症状、膿尿、細菌尿に対する効果も含めて、すべて有意差は認められなかった。

3) 1週間プラセボ服用後の再発の検討では観察可能であった 400 mg 投与群 (25例)、200 mg 投与群 (29例)、100 mg 投与群 (28例)、計 82 例中 400 mg と 200 mg 投与群のそれぞれ 1例

に再発が認められたのみであった。また、それらは再燃と考えられた。それらを含めての総再発率は2.4% (2/82) である。投与群間に有意差は認めなかった。

以上のデータをまとめると、1日投与量400mg, 200mg, 100mgの3日間および7日間の治療効果および治療中止1週間後の再発率には投与群間には全く有意差を認めず、女子急性単純性膀胱炎に対しては1日100mg投与でも充分と考えられた。

新しいquinolone系合成抗菌剤Norfloxacin(NFLX)は、幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性桿菌およびグラム陽性球菌に対しても強い抗菌活性を示すことが特徴である¹⁾。しかも本薬剤の半減期は2時間45分と長く²⁾、尿中濃度もかなり長時間高く保持されるといふ特色をもつ。

そこでわれわれは、本薬剤の投与方法を1日2回とし、かつ投与量を3段階に設定し、女子急性単純性膀胱炎の治療検討を行なった。

薬剤は1週間投与し、3日目および7日目の治療効果を判定すると共に、治療中止後1週間目の再発率をも検討した。

I. 二重盲検法による検討

1. 臨床試験の方法

1) 対象

Table 1に示した10施設の泌尿器科外来を受診した、UTI研究会薬効評価基準(第3版)³⁾の急性単純性膀胱炎患者条件に合致した症例を対象とした。

2) 薬剤の割り付け

コントローラーは札幌医科大学公衆衛生学教室三宅浩次教授が行ない、薬剤の識別不能性、無作為割り付け、Key codeの保管、Key codeの開封および開封後のデータの不変更および統計処理の公平性等に関する保証を行なった。

薬剤は50mg, 100mgおよびプラセボを組み合わせ投与された。各50mg, 100mg錠剤の含有量検定を無作為選択で行ない、99.2~99.8%の範囲内の含量が確かめられた。

3) 観察項目

初診日(0日目)、投与3日目、7日目に自覚症状、腰痛、細菌尿検査を行なった。実施項目およびその記載はすべてUTI研究会薬効評価基準(第3版)³⁾に従って行なった。

尿中細菌は各施設でウリカルト[®](第一化学薬品)にて24時間培養後、菌量を測定し、東京総合臨床検査センターに送付し、細菌の分離同定およびMICの測定を行なった。

また、副作用が発現した場合、その種類、程度、発現日、処置および経過を明記し、回復するまで観察した。

2. 再発に関する検討

1) 対象

薬剤投与7日目にUTI研究会薬効評価基準(第3版)³⁾に準じて判定した著効例に対し、本剤投与終了後7日間プラセボ錠を投与し、休業7日目の再発について検討した。

2) 再発判定

UTI研究会薬効評価基準(第3版)³⁾の急性単純性膀胱炎における再発判定基準に従った。また再発例でも、投与前と投与後の尿中分離菌が同一(菌種のみならず、血清型別、生化学的性状も同一)の場合には「再燃」と考えた。

3. 症例の取り扱いならびに解析方法

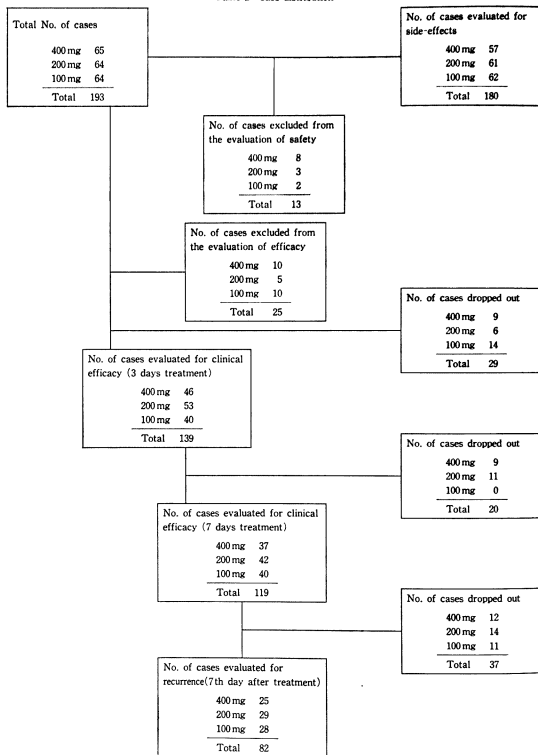
NFLXを投与された総症例は193例で、そのうち臨床効果の判定対象例としたものは、Table 2に示した。本試験終了後、判定委員会および各施設代表者によりKey codeが開かれる前に再確認を行なった。

なお、安全性の評価については、データの完全欠落症例(初診のみ来院し、以後再院しなかった症例)を除き

Table 1 Institutes taking part in the study

Department of Urology, Sapporo Medical College, Sapporo
Department of Urology, Kitami Red Cross Hospital, Kitami
Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital, Asahikawa
Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital, Sunagawa
Department of Urology, Sapporo Teishin Hospital, Sapporo
Department of Urology, Sanjukai Hospital, Sapporo
Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital, Tomakomai
Department of Urology, Muroran Municipal Hospital, Muroran
Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital, Hakodate
Department of Urology, Sakata Municipal Hospital, Sakata

Table 2 Case distribution



評価した。

データの解析には χ^2 検定法 (YATES の補正付き), FISHER の直接解析法を用いて行なった。なお、有意水準は両側 5% を用いた。また検定項目ごとの検定結果には有意水準も付した。

II. 成績

1. 基礎的検討

治療検討に使用した 1 回投与量 200 mg, 100 mg, 50 mg の薬剤投与後、次回投与の 12 時間後までの尿中薬剤濃度を健康成人男子 6 名において Cross over 法により検討した成績をまとめると Fig. 1 になる。

最高投与量 200 mg の 12 時間後の尿中薬剤濃度は $48.5 \pm 14.7 \mu\text{g/ml}$ であり、最低投与量の 50 mg でも 12 時間後の尿中薬剤濃度は $11.8 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ であった。後述するが (Fig. 2), 対象症例分離菌の MIC 分布をみると、 $11 \mu\text{g/ml}$ でも分離菌の 92% の MIC をカバーしていることになる。

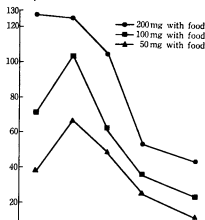
2. 臨床成績

1) 3 日目の治療効果

① 検討症例の背景因子

3 日目の総合臨床効果の評価の対象となった 139 例は、各投与群について年齢、発生時期、発症回数 (過去 1 年間の)、頻尿の程度、残尿感、排尿痛、膿尿、尿中細菌等の背景因子について、その均一性を検討した結果、

Fig. 1 Urinary excretion of NFLX after oral administration to healthy volunteers (n=6), (Urine volume was corrected to 1 ml/min)



Dose	0-2	2-4	4-6	6-8	8-12 (12) (hr)
200	N 89.1±39.6 C 126.2±51.9	151.1±40.9 125.4±48.8	177.5±33.9 104.4±10.5	110.6±33.3 51.3±9.4	63.1±17.2 48.5±14.7
100	N 89.3±26.4 C 71.6±14.6	104.8±22.4 103.4±9.2	74.8±19.4 61.8±6.0	43.3±6.8 35.8±6.7	28.8±4.0 23.2±2.6
50	N 39.2±14.0 C 38.6±11.3	61.2±12.7 66.6±8.4	43.3±10.7 38.2±8.5	29.6±6.2 25.5±4.6	15.9±2.9 11.3±2.2

N: Normal, C: Corrected (1 ml/min), Mean±S.E.

各投与群間に有意差は認められなかった (Table 3)。

② 尿中分離菌についての検討

尿中分離菌について各投与群間の検討を行なった。

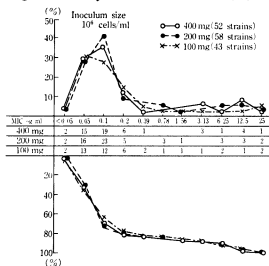
単独感染は、400 mg 投与群 41 例、200 mg 投与群 48 例、100 mg 投与群 37 例で、混合感染はそれぞれ 5 例、5 例、3 例であった。またグラム陰性桿菌はそれぞれ 47 株、51 株、39 株、グラム陽性球菌はそれぞれ 5 株、7 株、4 株と分布していた。

起炎菌別では *E. coli* の単独感染が 110 例 (79.1%) と最も多かったが、グラム陽性球菌の *S. saprophyticus* の単独感染が 9 例、*S. saprophyticus* と *A. hydrophila* の混合感染が 1 例と、*S. saprophyticus* の分離頻度が高かった (Table 4)。

また、今回分離された 153 株について、その MIC 分布を示した (Fig. 2)。接種菌量 10^8 cells/ml での MIC 分布をみると、各投与群とも $0.05 \mu\text{g/ml}$ と $0.1 \mu\text{g/ml}$ にピーク値を示し、全株とも $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した菌種は、グラム陰性桿菌においては *A. calcoaceticus* 1 株 ($12.5 \mu\text{g/ml}$)、*C. freundii* 1 株 ($12.5 \mu\text{g/ml}$)、*K. pneumoniae* 1 株 ($6.25 \mu\text{g/ml}$)、*E. coli* 2 株 ($12.5 \mu\text{g/ml}$) の 5 株であり、グラム陽性球菌では *S. epidermidis* 1 株 ($6.25 \mu\text{g/ml}$)、*E. faecalis* 2 株 ($6.25, 12.5 \mu\text{g/ml}$)、*E. faecium* 1 株 ($25 \mu\text{g/ml}$)、*S. saprophyticus* 10 株 ($6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$) の計 14 株とグラム陽性球菌がグラム陰性桿菌に比べ、MIC 値が高い傾向がみられた。特に *S. saprophyticus* では全株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Table 5)。

③ 総合臨床効果

Fig. 2 Sensitivity distribution of isolated bacteria



MIC (µg/ml)	< 0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
400 mg	2	15	19	6	1			3	1	4	1
200 mg	2	16	23	5		3	1		3	3	2
100 mg	2	13	12	6	2	1	1	1	2	1	2

Table 3 Background characteristics

(3 days' treatment)

Characteristics	400 mg (46)	200 mg (53)	100 mg (40)	Total (139)	Statistical analysis
Age					
16-29	8	11	6	25 (18.0%)	P ₀ =0.146 N.S.
30-39	20	12	8	40 (28.8%)	
40-49	7	11	9	27 (19.4%)	
50-59	8	15	9	32 (23.0%)	
60-69	3	4	8	15 (10.8%)	
Onset of the disease					
0-1	12	23	11	46 (33.1%)	P ₀ =0.246 N.S.
2-3	17	17	17	51 (36.7%)	
4-7	16	9	10	35 (25.2%)	
8-14	1	4	2	7 (5.0%)	
Frequency of cystitis in past one year					
0/year	26	32	28	86 (61.9%)	P ₀ =0.909 N.S.
1/year	15	15	9	39 (28.0%)	
2~/year	1	1	1	3 (2.2%)	
Unknown	4	5	2	11 (8.0%)	
Pollakiuria					
#	6	9	6	21 (15.1%)	P ₀ =0.327 N.S.
+	8	17	9	34 (24.5%)	
+	23	21	14	58 (41.7%)	
-	9	6	11	26 (18.7%)	
Feeling of residual urine					
#	2	9	5	16 (11.5%)	P ₀ =0.517 N.S.
+	13	10	7	30 (21.6%)	
+	14	17	14	45 (32.4%)	
-	17	17	14	48 (34.5%)	
Micturition pain					
#	6	7	9	22 (15.8%)	P ₀ =0.367 N.S.
+	23	22	13	58 (41.7%)	
+	13	22	17	52 (37.4%)	
-	4	2	1	7 (5.0%)	
Pyuria					
#	19	24	22	65 (46.8%)	P ₀ =0.669 N.S.
+	12	16	9	37 (26.6%)	
+	15	13	9	37 (26.6%)	
Bacterial count					
>10 ⁷	5	7	6	18 (12.9%)	P ₀ =0.937 N.S.
10 ⁷	20	18	13	51 (36.7%)	
10 ⁶	8	11	11	30 (21.6%)	
10 ⁵	8	10	7	25 (18.0%)	
10 ⁴	5	7	3	15 (10.8%)	

総合臨床効果は Fig. 3 に示すように、各投与群とも総合有効率（著効+有効）は100%であった。著効率は400 mg, 200 mg, 100 mg 各投与群それぞれ 87.0%, 71.7%, 85.0% で各投与群間に有意差は認められなかった。

それを総合臨床効果、自覚症状、膿尿、細菌尿の各々について、その判定をまとめて示すと Fig. 4 のようになる。すなわち1日 100 mg 投与（50 mg を朝・夕食後服用）でも、極めて有効性の高い成績が得られた。

なお、分離菌の MIC が 1.56 μg/ml (disk 感受性#)に

Table 4 Organisms isolated from urine

Type	Dose	Dose (mg/day)			Total	Statistical analysis
		400	200	100		
Type of infection						
Single infection		41	48	37	126	N.S.
Mixed infection		5	5	3	13	
Gram stain						
Gram-positive		5	7	4	16	N.S.
Gram-negative		47	51	39	137	
Organisms						
<i>E. coli</i>		37	41	32	110	N.S.
<i>P. mirabilis</i>			1	1	2	
<i>K. pneumoniae</i>			1	1	2	
<i>C. freundii</i>		1			1	
<i>Salmonella</i>			1		1	
<i>S. aureus</i>		1			1	
<i>S. saprophyticus</i>		2	4	3	9	
<i>E. coli</i> + <i>E. coli</i>		2	1		3	
<i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>				1	1	
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>			1		1	
<i>E. coli</i> + <i>C. freundii</i>				1	1	
<i>K. ozaenae</i> + <i>A. calcoaceticus</i>		1			1	
<i>E. coli</i> + <i>S. epidermidis</i>			1		1	
<i>E. coli</i> + <i>E. faecalis</i>				1	1	
<i>E. coli</i> + <i>E. faecium</i>			1		1	
<i>P. mirabilis</i> + <i>S. epidermidis</i>			1		1	
<i>A. hydrophila</i> + <i>S. saprophyticus</i>		1			1	
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. faecalis</i>		1			1	

相当)以下の症例と、3.13 µg/ml (disk 感受性 卍に相当)以上の症例に分けて総合臨床効果を検討すると Fig. 5 のとおりであり、投与群間には MIC レベル別の効果で差はなく、また、全体をまとめて MIC 別の MIC 高低による効果の有意差検定でも差は認められなかった。ただ当然のことながら、1.56 µg/ml 以下の方がやや著効率が高めにしている印象を受けた。

2) 7日目の治療効果

① 検討症例の背景因子

7日目判定可能症例は119例であった。内訳は400 mg 投与群 37例、200 mg 投与群 42例、100 mg 投与群 40例であった (Table 2)。

それぞれ119例のすべての背景因子について検討したところ、各投与群間に有意差は認められなかった。

② 総合臨床効果

総合臨床効果は Fig. 6, 7 に示すように、総合有効率 (著効+有効) は各投与群とも100%であった。しかし、著効率は400 mg, 200 mg, 100 mg の各投与群それぞれ 89.2%, 88.1%, 95.0% で、3日目の 87.0%, 71.7%, 85.0% よりやや高率となっている。

総合臨床効果、自覚症状、膿尿、細菌尿に対する効果も各投与群間に有意差はなかった。しかし、3日目における自覚症状および膿尿に対する効果 (Fig. 4) は7日目にてより改善され、自覚症状消失率および膿尿正常化率は、すべて90%台に上昇しており、それが著効率の上昇に影響している。

3. 再発に関する検討効果

1) 症例の構成

7日目 UTI 総合臨床効果の判定症例119例のうち著効であった108例中、本剤投与終了後7日目の再発検討対象症例は82例で、その内訳は400 mg 投与群 25例、200 mg 投与群 29例、100 mg 投与群 28例であった (Table 2)。

2) 再発

7日間の投与による著効例の投与終了後7日目の再発について検討した (Table 6)。

再発率は1日 400 mg, 200 mg, 100 mg においてそれぞれ 4%, 3.5%, 0% であり、合計では 2.4% (2/82) であった。また、初診時と再発検討時の細菌の生化学的性状が同じもので再燃と考えられる症例は Table 6 の

Table 5 Sensitivity distribution classified by isolated organisms

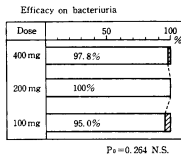
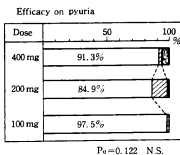
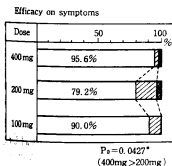
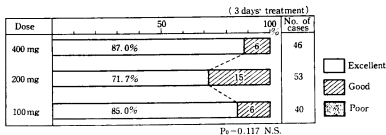
(10⁶ cells/ml)

Organism	Dose (mg/day)	MIC													Total
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	Unknown	
<i>E. coli</i>	400	2	15	18	6						1				42
	200	1	15	23	3		2	1			1				46
	100	2	11	12	6	2		1	1						35
<i>P. mirabilis</i>	400														
	200	1	1												2
	100		2												2
<i>K. pneumoniae</i>	400			1											1
	200				1					1					2
	100						1								1
<i>K. ozaenae</i>	400					1									1
	200														
	100														
<i>C. freundii</i>	400								1						1
	200														
	100										1				1
<i>A. calcoaceticus</i>	400										1				1
	200														
	100														
<i>A. hydrophila</i>	400								1						1
	200														
	100														
<i>Salmonella</i>	400														
	200				1										1
	100														
<i>S. aureus</i>	400								1						1
	200														
	100														
<i>S. epidermidis</i>	400														
	200						1			1					2
	100														
<i>S. saprophyticus</i>	400									1	1	1			3
	200									1	2	1			4
	100									1		2			3
<i>E. faecalis</i>	400										1				1
	200														
	100									1					1
<i>E. faecium</i>	400														
	200											1			1
	100														
Total	400	2	15	19	6	1			3	1	4	1			52
	200	2	16	23	5		3	1		3	3	2			58
	100	2	13	12	6	2	1	1	1	2	1	2			43

Fig. 3 Overall clinical efficacy

Symptom		Resolved			Improved			Persistent			Efficacy on bacteriuria	
Pyuria	Dose	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged		
Bacteriuria	Eliminated	400	40	1	3				1			45 (97.8%)
		200	38	1		7	1	1		2		53 (100%)
		100	34	1		3						38 (95%)
	Decreased (Replaced)	400				1						1 (2.2%)
		200										
		100	1			1						2 (5.0%)
	Unchanged	400										
		200										
		100										
Efficacy on micturition pain	400	44 (95.6%)			1 (2.2%)			1 (2.2%)			Case total 400 mg 46 200 mg 53 100 mg 40	
	200	42 (79.2%)			9 (17.0%)			2 (3.8%)				
	100	36 (90.0%)			4 (10.0%)							
Efficacy on pyuria	400	42 (91.3%)			1 (2.2%)			3 (6.5%)				
	200	45 (84.9%)			7 (13.2%)			1 (1.9%)				
	100	39 (97.5%)			1 (2.5%)							
Excellent	400	40 (87.0%)						Overall clinical rate			400 mg 46/46 (100%)	
	200	38 (71.7%)						200 mg 53/53 (100%)				
	100	34 (85.0%)						100 mg 40/40 (100%)				
Good	400	6									400 mg 46/46 (100%)	
	200	15										
	100	6										
Poor	400										400 mg 46/46 (100%)	
	200											
	100											

Fig. 4 Overall clinical efficacy



Legend for Fig. 4:

Resolving (white), Improved (hatched), Unchanged (dotted)

Legend for Fig. 4:

Cleared (white), Decreased (hatched), Unchanged (dotted)

Legend for Fig. 4:

Eliminated (white), Replaced (hatched), Unchanged (dotted)

Fig. 5 Correlation of MICs and clinical efficacy

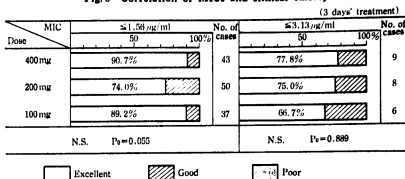


Table 6 Recurrence in acute uncomplicated cystitis after treatment with NFLX

Bacteriuria		Pyuria	
		0-9 cells/hpf	≥ 10 cells/hpf
$< 10^4$ CFU/ml	(mg/day)		
	400	23	
	200	28	
	100	27	
$\geq 10^4$ CFU/ml	400	1	1 (1)
	200		1 (1)
	100	1	

(): Same bacteria

	Dose (mg/day)	
	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> No recurrence	400
200		28/29 (96.6%)
100		27/28 (96.4%)
Total		78/82 (95.1%)
<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Reserved assessment	400	1/25 (4 %)
	200	0/29 (0 %)
	100	1/28 (3.6%)
	Total	2/82 (2.4%)
<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> Recurred	400	1/25 (4 %)
	200	1/29 (3.5%)
	100	0/28 (0 %)
	Total	2/82 (2.4%)

() 内の症例であり、再発ありと判定した2症例はいずれも再燃と考えられた。また、再発率は投与群間には差を認めなかった。

4. 副作用

総投与症例 193 例のうち、初診後来院のなかった 13

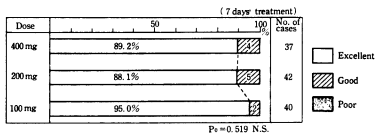
例を除いた 180 例について、本剤の安全性を検討した。

投与後、何らかの症状を訴えた症例は 9 例 (5.0%)、9 症状であった。投与群別にみると、400 mg 投与群では胃部不快感の 1 例 (1.8%)、200 mg 投与群では胃部不快感、胃部膨満感、ねむりが各 1 例の計 3 例 (4.9%)、

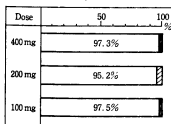
Fig. 6 Overall clinical efficacy

Symptom		Resolved			Improved			Persistent			Efficacy on bacteriuria	
		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged		
Pyuria	Dose											
	400	33	2	1				1			37(100%)	
	200	37	1	1	2						41(97.6%)	
	100	38	1								39(95%)	
Bacteriuria	Eliminated	400										
		200										
		100										
	Decreased (Replaced)	400										
		200										
		100							1			1(2.5%)
Unchanged	400											
	200	1									1(2.4%)	
	100											
Efficacy on micturition pain	400	36(97.3%)						1(2.7%)			Case total 400 mg 37 200 mg 42 100 mg 40	
	200	40(95.2%)			2(4.8%)							
	100	39(97.5%)						1(2.5%)				
Efficacy on pyuria	400	34(91.8%)			2(5.4%)			1(2.7%)				
	200	40(95.2%)			1(2.4%)			1(2.4%)				
	100	38(95.0%)			2(5.0%)							
Excellent	400	33(89.2%)						Overall clinical rate				
	200	37(88.1%)						400 mg				
	100	38(95.0%)						37/37			(100%)	
Good	400	4						200 mg				
	200	5						42/42			(100%)	
	100	2						100 mg				
Poor	400							40/40			(100%)	
	200											
	100											

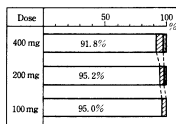
Fig. 7 Overall clinical efficacy



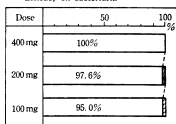
Efficacy on symptoms



Efficacy on pyuria



Efficacy on bacteriuria



Resolved
 Improved
 Unchanged

Cleared
 Decreased
 Unchanged

Eliminated
 Replaced
 Unchanged

Table 7 Side-effects

Dose (mg/day)	400	200	100	Total
No. of cases treated	57	61	62	180
Incidence of side-effects	1	3	5	9
Rate of side-effects (%)	1.8	4.9	8.1	5.0
(Symptoms of side-effects)				
Stomach discomfort	1	1	1	3
Fullness in the stomach		1		1
Vomiting			1	1
Diarrhoea			1	1
Pruritus			1	1
Sleepiness		1		1
Unpleasant sensation in feet			1	1

$P_0=0.329$ N.S.

100 mg 投与群では胃部不快感、嘔気、下痢、疼痛感、足の倦怠感が各1例の計5例(8.1%)にみられた。なお、100 mg 投与群で疼痛感を訴えた症例は、本剤の投与を中止し、1週間後再投与したところ、再び同様の疼痛感を訴えた。

全症例とも本剤投与終了後1週間以内に症状はすべて消失した(Table 7)。

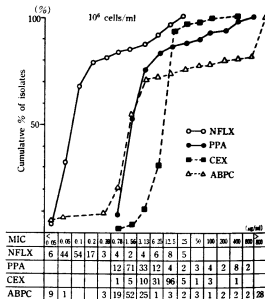
III. 考 察

Norflloxacin の薬理作用は細菌の DNA 合成阻害作用であり、RNA への作用はほとんどなく、蛋白合成に対しても余り作用を示さず⁴⁾、ヒト細胞にも影響は少ないといわれている⁵⁾。そして、本剤は腎の糸球体から主に排泄されていると考えられている。

本試験の検討対象とした女子急性単純性膀胱炎の症例より分離した起炎菌に対する Norflloxacin の MIC は、 10^6 cells/ml で $0.1 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、79% は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、膀胱炎治療に繁用されている Pimedic acid (PPA), Cephalixin (CEX), Ampicillin (ABPC) などよりかなり優れた抗菌活性を示していた(Fig. 8)。

今回、3日目および7日目の総合臨床効果判定において、400 mg, 200 mg, 100 mg 投与群いずれも有効率100%であったのは1回 200 mg, 100 mg, 50 mg 投与12時間後の尿中薬剤濃度がそれぞれ $48.5 \mu\text{g/ml}$, $23.2 \mu\text{g/ml}$, $11.8 \mu\text{g/ml}$ と高く、分離菌の MIC を保持できていることが総合臨床効果を高めている理由と考えられる。また、起炎菌が *E. coli* であるならば、1日 100 mg 投与でもその MIC 分布から考えると十分な臨床効果が得られるはずであるが、女子急性単純性膀胱炎の起炎菌として分離される頻度が10%程度を占めているグラム陽性球菌感染例でも本試験において、全例有効以上であ

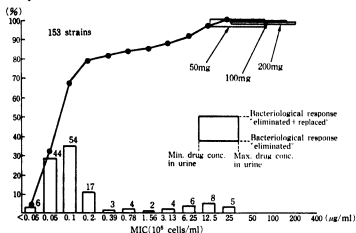
Fig. 8 Sensitivity distribution of isolates from urine



った。グラム陽性球菌に対する MIC は Table 5 に示すように $0.78\sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、なかでも最近話題となっている *S. saprophyticus* においては 10 株全株が $6.25\sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、本試験では各投与群とも有効率は 100% で、1日 100 mg 投与群でも充分満足する効果が得られた。ただ著効率は 400 mg 投与群 66.7%, 200 mg 投与群 50%, 100 mg 投与群 33.3% と投与量を少なくするほど低下した。

なお、分離菌の MIC 累積曲線に各薬剤投与量に応じた尿中最高および最低薬剤濃度と細菌学的陰性化・菌交代をえがいた消失率マスを併記すると、尿中薬剤濃度が

Fig. 9 Correlation of MIC, urinary drug concentration and bacteriological response of NFLX

Table 8 Susceptibility of *E. coli* (before and 7th day after treatment)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
Before treatment	7th day after treatment
0.1	0.1
0.1	0.1

10^6 cells/ml

充分に MIC 累積曲線の 100% 近くのところをカバーし、消失率もそれに応じたものになっていることがわかる (Fig. 9)。

次に再発の問題であるが、本薬剤 1 週間投与による治療を行なった場合、1 週間後の再発は薬剤投与量にかかわらず、1 日 400 mg, 200 mg, 100 mg において 4%, 3.5%, 0% であり、再発保留を入れても 4.8% であった。再発の際、治療前と同一の細菌は再燃扱いにしたところ、再発と判定した 2 例とも再燃と考えられた。

なお、再発時に分離された菌の MIC を列記すると、Table 8 のようになる。一般に治療直後に存在する細菌の MIC 分布は治療前の細菌のものより高くなっているのに対し、再発時分離される細菌は治療前分離菌とほとんど同じ MIC 分布を示しているということを先に報告¹⁾しているが、本データにおいても同様な所見であることは興味深いことである。これは投与抗菌剤に対し、高 MIC を示した細菌が治療に抗して生在して再燃したのではなく、尿道または外陰部のあまり薬剤の到達されないと生在していたものが増殖し、再燃にいたったものと解釈できる。いずれにせよ本試験による再発率

が低かったことは本薬剤の作用が殺菌的であるためといえよう²⁾。

副作用に関しては 400 mg 投与群 < 200 mg 投与群 < 100 mg 投与群 と低投与群に多くみられたが、有意差は認められなかった。本剤の副作用については、全国集計において 4.7% であり³⁾、今回出現した副作用の種類、発症頻度とはほぼ同等であった。

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) 齊藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宜, 北条敏夫, 宮原 正, 上田 泰: AM-715 に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 29(S-4): 202~219, 1981
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 4) HIRAI, K.; A. ITO, S. SUZUE, T. IRIKURA, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Mode of action of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Gunma Reports on Medical Science* 19: 375~392, 1982
- 5) 横田 健, 関口玲子: AM-715 とナリジク酸およびビベミド酸との動物細胞に対する毒性の比較. *Chemotherapy* 29(S-4): 49~55, 1981
- 6) 熊本悦明, 他: 女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療効果の dose response に関する研究: Miloxacin における検討. *Chemotherapy* 28: 563~581, 1980
- 7) 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

A DOSE-RESPONSE STUDY OF NORFLOXACIN ON THERAPEUTIC EFFECTS AND RECURRENCE IN ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS IN WOMEN

YOSHIAKI KUMAMOTO, TAKAOKI HIROSE, AKIRA NISHIO and SHIGERU SAKAI
Department of Urology, Sapporo Medical College, Sapporo

SEIJI FURUYA

Department of Urology, Japan Red Cross Kitami Hospital, Kitami

AKIO HONMA

Department of Urology, Japan Red Cross Asahikawa Hospital, Asahikawa

TAKAHIRO TAMIYA

Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital, Sunagawa

SHOGO SHIMAMURA

Department of Urology, Sapporo Teishin Hospital, Sapporo

HITOSHI TANDA

Department of Urology, Sanjukai Hospital, Sapporo

CHOSYO ENATSU

Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital, Tomakomai

TSUNEAKI TORII

Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital, Hakodate

KATSUYUKI MITOBE

Department of Urology, Sakata Municipal Hospital, Sakata

KOICHI DEGUCHI

Tokyo Clinical Research Center, Tokyo

We conducted a double blind study to evaluate the efficacy of norfloxacin (NFLX) and the recurrence of female uncomplicated cystitis after treatment. Patients were given 400, 200 or 100 mg of NFLX orally b.i.d. for seven days. Clinical efficacy was evaluated at the third and seventh day of treatment. It for the recurrence of cystitis was done at the seventh day after the end of treatment.

1) *E. coli* was found in 80.4% of the strains isolated as causative organisms. The MICs of NFLX were less than 0.2 $\mu\text{g/ml}$ against 92% of *E. coli*. Of the causative organisms, 10.5% consisted of Gram-positive cocci. The MICs against 87.5% of these were greater than 6.25 $\mu\text{g/ml}$.

2) Overall clinical efficacy at the third day of treatment was 100% in the 400 mg group (46 patients), 200 mg (53) and 100 mg group (40). Likewise, it was 100% for all groups at the seventh day of treatment. No significant difference between the groups was observed in the evaluation of overall clinical efficacy, effects on symptoms, pyuria and bacteriuria.

3) Recurrence of cystitis was evaluated in 82 patients; namely, in 25, 29 and 28 patients from the 400, 200 and 100 mg group, respectively. Recurrence was observed in two patients after treatment with 400 or 200 mg. The overall recurrence rate was only 2.4% (2/82).

From the present study we have concluded that 100-400 mg/day of NFLX is effective in the treatment of female acute uncomplicated cystitis, and that the incidence of recurrence is possibly lower than that after treatment with other chemotherapeutic agents.