

複雑性尿路感染症に対するFleroxacinとOfloxacinの比較検討

河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科学教室

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

川村壽一

三重大学医学部泌尿器科学教室

折笠精一

東北大学医学部泌尿器科学教室

吉田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

阿曾佳郎

東京大学医学部泌尿器科学教室

守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

碓井 亞

広島大学医学部泌尿器科学教室

河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科学教室

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

河邊香月

浜松医科大学泌尿器科学教室

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

名出頼男

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

小川暢也

愛媛大学医学部薬理学教室

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤fleroxacinの尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的でofloxacin(OFLX)を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。

対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症、患者条件は5コ/HPF以上の膿尿と 10^4 CFU/ml以上の細菌尿を有する16歳以上の症例とした。Fleroxacinは300mgを1日1回、OFLXは200mgを1日3回、5日間経口投与した後、UTI薬効評価基準に従い臨床効果を判定した。

総投与症例323例中、fleroxacin群の122例、OFLX群の121例を臨床効果の評価対象としたが、これらの症例の背景因子に関して両群間に有意差は認められなかった。総合有効率はfleroxacin群で79.5%、OFLX群で77.7%と両群間に有意差を認めず、これをUTI疾患病態群毎に比較した場合にも、有意差を認めなかった。細菌消失率はfleroxacin群で85.2%、OFLX群で87.2%とやはり差を認めな

* 〒500 岐阜市司町40

った。

副作用はfloxacin群157例中の6例(3.8%)、OFLX群161例中の8例(5.0%)に認められ、また臨床検査値異常変動はfloxacin群の2.2%、OFLX群の3.8%に認められたが、いずれも両群間に有意差を認めず、概括安全度、有用性についても両群間に有意差を認めなかった。

これらの成績から、floxacinの300mg1日1回投与は、複雑性尿路感染症の治療においてofloxacinの200mg1日3回投与と同様に有用であると考えられた。

Key words : Floxacin, 複雑性尿路感染症, 二重盲検比較試験, Ofloxacin

Floxacinは杏林製薬(株)中央研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。

本剤は複雑性尿路感染症の原因菌として尿から分離されることの多い*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*などのグラム陽性球菌から、*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*などのグラム陰性桿菌にわたる幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し^{1,2)}、また体内動態の面では、経口投与後の血中半減期が約10時間と、これまでのピリドンカルボン酸系薬剤には見られない特徴を有している³⁾。一方尿中には72時間までに約77%が排泄され⁴⁾、尿中濃度の持続時間も長いことから、尿路感染症に対しては1日1回の投薬で十分な治療効果を得ることが期待され、このことは基礎的検討の結果からも、その可能性が示唆されている⁵⁾。

本剤については1987年1月から全国規模の研究会在組織され、前期第2相臨床試験において尿路感染症に対する有効性が確認されるとともに、安全性の面でも問題がないことが確認され、これに引き続き行われた臨床用量検討試験⁶⁾では、複雑性尿路感染症に対して300mg1日1回の投与で臨床的に満足できる有効性と安全性を有することが推定されたので、今回、本剤の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、ofloxacin(OFLX)を対照薬とした二重盲検比較試験を行うこととした。

I. 対象および方法

1. 対象疾患および患者条件

本剤の抗菌スペクトルがグラム陽性菌からグラム陰性菌に及ぶ幅広いものであることから、原因菌が多岐にわたる複雑性尿路感染症に対してより高い有用性が期待できると考え、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象疾患とした。

患者条件はUTI薬効評価基準(第3版)⁷⁾に従い、5コ/HPF以上の膿尿と10⁴CFU/ml以上の細菌尿を有する16歳以上の症例とし、性別、入院・外来別およびカテーテル留置の有無は問わないこととした。

これらの症例は1989年4月から同年9月の間に、全国54の共同研究施設を受診し、本検討の実施にあたり十

分な説明を行い、試験参加の同意が得られた症例である。

2. 供用薬剤

検討薬剤として1錠中にfloxacin 150mgを含有する錠剤(杏林製薬株式会社提供)を、また対照薬剤として1錠中にOFLX 100mgを含有する錠剤(第一製薬株式会社提供)を用いた。両剤は外観が異なるため、それぞれの薬剤と外観が全く同一のplacebo錠を用意し、floxacinを投与する群にはfloxacinの実薬とOFLXのplaceboが、またOFLXを投与する群にはOFLXの実薬とfloxacinのplaceboが投与されるように組み合わせるダブルダミー法により、二重盲検法としての厳格性を確保した。

対照薬剤としてOFLXを選んだ理由は、floxacinと同系統のピリドンカルボン酸系薬剤の中で、各科領域の感染症に対して繁用され、また尿路感染症の治療に関してもその有効性と安全性に対する評価が一定していること、今回の比較試験に先立つfloxacinの臨床用量検討試験でもOFLXを対照薬として用いたことなどによる。

各群とも1日分の薬剤は投与初日は2連包、2日目から5日目までは3連包、6日目は1包となっており、ヒートシールには1包毎に服用時期を明示した。1症例分として15包を1箱に収め、組番号とともに薬剤名として「AM-OF(U)」と表示したが、箱の外観は識別不能とした。薬剤の割付けは4症例を1組とし、各組毎にfloxacin群とOFLX群が同数になるようにコントローラー(小川暢也)が無作為に行った。なお、キーコードは検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の品質試験は薬剤の割付け後、コントローラーが無作為に抽出した各薬剤それぞれ30錠について、臨床検討開始前と終了後の2回、星薬科大学薬理学教室(主任:永井恒司教授)に依頼して、含量試験を含む品質試験を行った。なお、含量試験は吸光度測定法により行った。

3. 投与量および投与方法

薬剤は診療当日の昼食後から1包ずつ毎食後1日3回、Fig. 1のような組み合わせで5日間経口投与することとした。すなわちfloxacin群では、実薬を服用初日は昼食後に、翌日からは朝食後に服用することとなり、

OFLX群では初日の昼食後から最終日の朝食後まで、毎食後に実薬を服用することとなる。

従って、1日投与量はfleroxacin群では300mg、OFLX群では600mgとなる。このような投与量を設定した根拠は、fleroxacinに関しては臨床用量検討試験の結果、複雑性尿路感染症に対しては1日200mgよりも300mgが適当と判断されたこと、OFLXについては複雑性尿路感染症に対する投与量として600mgが最も一般的であることによる。

4. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌はdip-slide法（ウリカルト使用）により分離し、各施設において24時間培養後に菌数を判定、判定後直ちに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定とMICの測定に供した。MICの測定は日本化学療法学会標準法⁸⁾に従い、fleroxacinとOFLXのMICを測定した。

5. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI薬効評価基準

Fleroxacin group

	Day 1 noon	Day 1 evening
	● ● □ □	○ ○ □ □
Days 2-5 morning	Days 2-5 noon	Days 2-5 evening
● ● □ □	○ ○ □ □	○ ○ □ □
Day 6 morning		
○ ○ □ □		

Ofloxacin group

	Day 1 noon	Day 1 evening
	■ ■ ○ ○	■ ■ ○ ○
Days 2-5 morning	Days 2-5 noon	Days 2-5 evening
■ ■ ○ ○	■ ■ ○ ○	■ ■ ○ ○
Day 6 morning		
■ ■ ○ ○		

- fleroxacin ○ fleroxacin placebo
- ofloxacin □ ofloxacin placebo

Fig. 1. Administration schedule.

(第3版)に従って総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。また、5日間投薬後の尿培養において新たに出現した菌種を投与後出現細菌とした。これらの判定を行う場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や、規定どおりに投薬が行われなかった症例、所定の時期に所定の検査が行われなかった症例などは除外した。

これらの不完全症例の取り扱いの決定、また検討条件を満たした症例における臨床効果の判定は、研究代表者(河田幸道)、コントローラー、細菌学的検討担当者(上野一恵)および共同研究者の中から選ばれた4名の委員(阿曾佳郎、守殿貞夫、大森弘之、熊澤淨一)から成る小委員会において開鍵前に行った。

またUTI薬効評価基準による判定とは別に、担当医師がそれぞれの判断で「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に臨床効果を判定した。

6. 安全性の検討

自・他覚的副作用の検討は、臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例を評価対象とした。また臨床検査値に及ぼす影響は、投薬前後(3日以内)に臨床検査が実施されたすべての症例を対象として検討した。

副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、UTI薬効評価基準に従って担当医師が投与薬剤との関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階に判定した。なお、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用症例または臨床検査値異常変動症例とした。

自・他覚的副作用および臨床検査値に及ぼす影響を勘案して、担当医師が投与薬剤の概括安全度を「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」の4段階に判定したが、その評価対象は副作用の評価対象のうち、臨床検査が所定の時期に実施され、しかも血液、肝機能、腎機能検査の各項目中最低1項目が実施された症例とした。ただし、副作用発現症例または臨床検査値異常変動症例はすべて評価対象に加えることとした。

7. 有用性の判定

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が投与薬剤の有用性を判定したが、有用性の評価対象は、UTI薬効評価基準による臨床効果の判定が可能で、かつ概括安全度の評価対象となった症例とした。ただし、副作用または臨床検査値の異常変動が認められた症例は、臨床効果の判定が行われていなくとも有用性判定の評価対象に加えることとした。

有用性の判定には一端に「非常に満足」、他端に「非

常に不満」と記した長さ10cmのアナログスケール(visual analogue scale)上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

8. 開鍵

臨床検討期間終了後すべてのケースカードを回収し、記載事項を確認した上で、小委員会において除外および脱落症例の決定を行い、また採用症例についてはUTI薬効評価基準による臨床効果の判定を行った。

これらの判定に対する担当医師の異議がないことを確認した上で、研究参加者が立ち会いのもと、コントローラーがキーコードを開封した。

9. 解析方法

開鍵後の資料の解析はコントローラーの指導のもと、杏林製薬(株)が行ったが、検定にはデータの尺度、性質に応じてWilcoxonの順位和検定、分割表 χ^2 検定、累積 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算などを用い、有意水準は両側5%とした。

II. 成 績

1. 供用薬剤の適合性

臨床検討開始前と終了後の2回にわたって行った含量試験の成績は、表示力価に対して開始前ではfloxacinが100.7%、OFLXが97.9%、また終了後ではfloxacinが98.2%、OFLXが100.2%であり、その他の品質試験項目を含め、いずれも基準に合致するものであった。

またfloxacinおよびOFLXのplacebo錠は、いずれも主薬を全く含有しておらず、外観上もそれぞれの実薬と識別不能であることが確認された。

2. 検討症例数

投薬が行われた症例は全体で323例であったが、除外症例が65例、脱落症例が15例あり、これらを除くfloxacin群の122例、OFLX群の121例を有効性の評価対象とした(Table 1)。

除外および脱落の理由はTable 2に示したが、除外理由としては菌陰性または菌数 10^4 CFU/ml未満の症例が最も多かった。

自・他覚的副作用は初診時以降来院しなかった2例、年齢が15歳であった1例、同一患者に重複して投薬が行われた2例の合計5例を除くfloxacin群の157例、OFLX群の161例を評価対象とした。また臨床検査値に及ぼす影響は、臨床検査が投薬前後に行われなかった症例、検査日が4日以上ずれた症例など53例を除くfloxacin群の137例、OFLX群の133例について検討した。

概括安全度は、副作用または臨床検査値に及ぼす影響の検討から除外された51例のほかに、臨床検査項目が不足した4例を加えた55例を除外し、floxacin群の135例とOFLX群の133例を評価対象とした。

有用性については、有効性と概括安全度ともに採用となった214例に、有効性からは除外されたが臨床検査値異常変動が認められた2例と副作用が認められた4例を加えたfleroxacin群の112例とOFLX群の108例を評価対象とした。

3. 背景因子

有効性の評価対象としたfleroxacin群の122例、OFLX群の121例について、各種の背景因子を比較した成績をTable 3に示したが、いずれの項目に関しても両群間に有意差を認めなかった。また尿中細菌に関しても、Table 4に示したように両群間に有意差を認めず、両群ともに*E. coli*の頻度が最も高く、ついで*E. faecalis*が多い

点でも一致していた。

また尿中細菌に対するMICは、Fig. 2に示したようにfleroxacinのMIC、OFLXのMICのいずれに関しても両群間に有意差を認めず、これらのことから両群はほぼ対等な集団であり、両群の比較可能性は十分と考えられた。

4. 尿中細菌に対するMIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中から分離され、MICが測定されたグラム陽性菌(GPB)155株、グラム陰性桿菌(GNR)211株の合計366株に対するfleroxacinとOFLXのMICは、Table 5に示したようにGPBに対してはOFLXがすぐれていたが、GNRに対してはほぼ同等であった。

Table 1. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group		Statistical test
	fleroxacin	ofloxacin	
Clinical efficacy	122	121	NS
Overall safety rating	135	133	NS
Clinical adverse reaction	157	161	NS
Laboratory adverse reaction	137	133	NS
Clinical value	112	108	NS
Total no. of patients	160	163	

NS: not significant

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out

Reason	Treatment group		
	fleroxacin	ofloxacin	
Exclusion	no underlying disease	1	
	<16 years	1	
	no urine examination before treatment	1	
	pyuria less than 5WBCs/HPF		1
	bacteriuria negative	15	13
	bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/ml	8	13
	infection due to fungi	5	5
duplicate administration		2	
sub-total	30	35	
Drop-out	discontinuance due to side effects	2	1
	short duration of medication	1	2
	complicated with prostatitis	1	
	no further visit to hospital	3	
	no urine examination after treatment		2
	delayed urine examination after treatment	1	
	unknown organisms		2
sub-total	8	7	
Total	38	42	

またMICが100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が占める頻度は、GPBではfloxacinに対して14.8%、OFLXに対しては5.8%と、OFLXにおいて有意に低かったが、GNRではfloxacinに対して10.9%、OFLXに対して9.0%と有意差を認めなかった。なお、floxacinおよびOFLX高度耐性株は、GPBでは*E. faecalis*に、GNRでは*P. aeruginosa*に多く見られた。

5. 臨床効果

1) 総合臨床効果

UTI薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果は、Table 6に示したようにfloxacin群の122例では著効53

例(43.4%)、有効44例(36.1%)、著効と有効をあわせた有効率(以下有効率)は79.5%、OFLX群の121例では著効51例(42.1%)、有効43例(35.5%)、有効率77.7%であり、両群間に有意差を認めず、両群の有効率の差は1.8%と小さかった。

これをUTI疾患病態群毎に比較した場合、第1群、第2群、第5群においては症例数が少なかったため有意性を検討するまでには至らなかったが、第3群、第4群、第6群においてはいずれも有意差を認めなかった。また、両群とも第1群および第5群のカテーテル留置症例に対する効果が低い点でも一致していた。

Table 3. Background characteristics of patients

Characteristics		Floxacin	Ofloxacin	Statistical test
Sex	male	80	74	NS
	female	42	47	
Age (y)	18—29	3	1	NS
	30—39	5	4	
	40—49	7	6	
	50—59	11	15	
	60—69	39	40	
	70—79	41	38	
	80—91	16	17	
Diagnosis	pyelonephritis	25	27	NS
	cystitis	97	94	
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection			NS
	group 1 (indwelling catheter)	6	2	
	group 2 (post-prostatectomy)	3		
	group 3 (upper UTI)	13	18	
	group 4 (lower UTI)	45	46	
	group 5 (indwelling catheter)	7	11	
polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	48	44	
Grade of pyuria	\pm (5~9 cells/HPF)	6	14	NS
	+ (10~29 cells/HPF)	41	30	
	++	32	33	
	###	43	44	
Grade of bacteriuria	10^4 CFU/ml	23	16	NS
	10^5 CFU/ml	19	23	
	10^6 CFU/ml	33	40	
	10^7 CFU/ml	47	42	
Underlying disease	calculus	19	20	NS
	neurogenic bladder	34	42	
	benign prostatic hypertrophy	33	29	
	tumor or cancer	16	17	
	urethral stricture	7	5	
	others	13	8	
Symptom	+	72	67	NS
	-	50	54	

NS: not significant

総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係はTable 7に示したが、膿尿効果、細菌尿効果のいずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。

2) 担当医師が判定した臨床効果

担当医師の判断で判定した臨床効果は、Table 8に示したように両群間に有意差を認めず、両群ともUTI薬効評価基準に従って判定した有効率より僅かに低かった。

3) 症状に対する効果

臨床症状を呈した症例はfleroxacin群に72例(59.0%)、OFLX群に67例(55.4%)あったが、これらの症例における個々の症状に対する効果を、発熱、頻尿、排尿痛について検討した成績をTable 9に示した。

いずれの症状に対する効果も両群間に有意差を認めず、発熱および排尿痛に対する効果は両群ともに高く、頻尿に対する効果はともに低い点でも一致していた。

4) 細菌学的効果

細菌学的効果はTable 10に示したように、fleroxacin

群から分離された196株中167株(85.2%)、OFLX群から分離された196株中171株(87.2%)が消失したが、細菌消失率に関して両群間に有意差を認めず、両群の細菌消失率の差は2.0%であった。これをGPBとGNRに分けて検討した場合には、両群の細菌消失率の差はGPBで3.8%、GNRで0.8%と、GPBにおいて僅かに大きかった。

また菌種毎に比較した場合にも、いずれの菌種の消失率に関しても両群間に有意差を認めず、両群ともに*P. aeruginosa*の消失率が他菌種のそれより低い傾向にあった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 11に示したが、fleroxacin群ではMICが50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上になると細菌消失率は低下する傾向を示し、MIC 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の157株の消失率94.9%に対し、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の23株では21.7%となり、この間に有意差($p < 0.01$)が認められた。またOFLX群ではMICが25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上になると細菌消失率は低下する傾向を示し、MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の152株の消

Table 4. Organisms isolated before treatment

Isolate	Fleroxacin	Ofloxacin	Statistical test
	no. of strains (%)	no. of strains (%)	
GPB ^{a)}	<i>S. aureus</i>	4 (2.0)	3 (1.5)
	<i>S. epidermidis</i>	19 (9.7)	10 (5.1)
	<i>S. haemolyticus</i>	12 (6.1)	9 (4.6)
	<i>Staphylococcus</i> spp.	15 (7.7)	11 (5.6)
	<i>E. faecalis</i>	25 (12.8)	35 (17.9)
	<i>Enterococcus</i> spp.	5 (2.6)	10 (5.1)
	others	4 (2.0)	7 (3.6)
	sub-total	84 (42.9)	85 (43.4)
GNR ^{b)}	<i>E. coli</i>	44 (22.4)	39 (19.9)
	<i>Citrobacter</i> spp.	5 (2.6)	7 (3.6)
	<i>Klebsiella</i> spp.	8 (4.1)	11 (5.6)
	<i>Enterobacter</i> spp.	8 (4.1)	1 (0.5)
	<i>S. marcescens</i>	5 (2.6)	7 (3.6)
	<i>P. mirabilis</i>	1 (0.5)	5 (2.6)
	<i>P. vulgaris</i>	6 (3.1)	2 (1.0)
	<i>P. rettgeri</i>	3 (1.5)	3 (1.5)
	<i>P. aeruginosa</i>	15 (7.7)	14 (7.1)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	3 (1.5)	3 (1.5)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	6 (3.1)	4 (2.0)
	<i>A. faecalis</i>	1 (0.5)	6 (3.1)
	others	7 (3.6)	9 (4.6)
sub-total	112 (57.1)	111 (56.6)	
Total	196 (100)	196 (100)	NS

a) GPB: Gram-positive bacteria

b) GNR: Gram-negative rods

NS: not significant

失率95.4%に対し、25 µg/ml以上の34株では52.9%と、やはりこの間に有意差(p<0.01)が認められている。

5) 投与後出現細菌

薬剤投与後の尿中に新たに出現した細菌はTable 12に示したようにfloxacin群では39例(32.0%)から65株、OFLX群では27例(22.3%)から39株が分離されたが、投与後出現細菌を認めた症例の頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。出現菌種の内訳に関しても両群間に有意差を認めず、両群ともにyeast, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus haemolyticus*などが多かった。

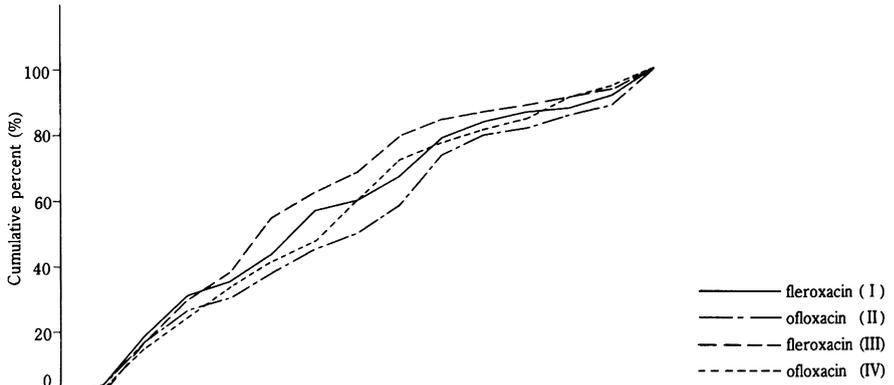
また、GPBとGNRの出現頻度は、floxacin群では

GPB 50.8%, GNR 36.9%, OFLX群ではGPB 41.0%, GNR 43.6%であり、floxacin群ではGPB, OFLX群ではGNRの出現頻度のほうが若干高かった。

6. 安全性

自・他覚的副作用の発現頻度はTable 13のようにfloxacin群では157例中6例(3.8%), 6件, OFLX群では161例中8例(5.0%), 10件であり、両群間に有意差を認めなかった。

副作用の内訳は両群ともに消化器系障害が主体であり、軽度ないし中等度のものが多かったが、このうちfloxacin群の4例, OFLX群の1例で投薬が中止されている。



MICs of	Treatment group	MIC (µg/ml)														Total	Statistical test	Not done
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
Floxacin	floxacin (I)	5	30	21	8	15	24	5	14	21	9	5	2	7	14	180	NS	16
	ofloxacin (II)	5	26	11	13	15	13	11	16	27	12	4	8	6	19	186		10
Ofloxacin	floxacin (III)	2	28	24	15	30	13	13	19	10	2	4	6	4	10	180	NS	16
	ofloxacin (IV)	3	25	16	19	15	11	23	24	10	6	7	13	5	9	186		10

NS: not significant

Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates (10⁶ CFU/ml).

Table 5. MICs of floxacin and ofloxacin for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Geometric mean MIC	Mode	No. of highly resistant strains (%) (MIC ≥ 100µg/ml)	Statistical test
GPB ^{a)}	155	floxacin	0.20 - >100	6.25	>100	4.8	6.25	23 (14.8)	P<0.05
		ofloxacin	0.10 - >100	1.56	50	2.3	3.13	9 (5.8)	
GNR ^{b)}	211	floxacin	≤0.025 - >100	0.20	100	0.5	0.05	23 (10.9)	NS
		ofloxacin	≤0.025 - >100	0.20	50	0.5	0.05	19 (9.0)	
Total	366	floxacin	≤0.025 - >100	0.78	100	1.4	0.05	46 (12.6)	P<0.05
		ofloxacin	≤0.025 - >100	0.78	50	1.0	0.05	28 (7.7)	

a) GPB: Gram-positive bacteria

b) GNR: Gram-negative rods

NS: not significant

Table 6. Overall clinical efficacy of the treatment related to the type of infection

Group	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
group 1 (indwelling catheter)	fleroxacin	6	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	50.0	NS
	ofloxacin	2			2 (100)	0	
group 2 (post-prostatectomy)	fleroxacin	3	1 (33.3)	2 (66.7)		100	-
	ofloxacin						
Monomicrobial infection group 3 (upper UTI)	fleroxacin	13	5 (38.5)	6 (46.2)	2 (15.4)	84.6	NS
	ofloxacin	18	9 (50.0)	7 (38.9)	2 (11.1)	88.9	
group 4 (lower UTI)	fleroxacin	45	27 (60.0)	13 (28.9)	5 (11.1)	88.9	NS
	ofloxacin	46	22 (47.8)	17 (37.0)	7 (15.2)	84.8	
sub-total	fleroxacin	67	34 (50.7)	23 (34.3)	10 (14.9)	85.1	NS
	ofloxacin	66	31 (47.0)	24 (36.4)	11 (16.7)	83.3	
Polymicrobial infection group 5 (indwelling catheter)	fleroxacin	7	1 (14.3)		6 (85.7)	14.3	NS
	ofloxacin	11	2 (18.2)	1 (9.1)	8 (72.7)	27.3	
group 6 (no indwelling catheter)	fleroxacin	48	18 (37.5)	21 (43.8)	9 (18.8)	81.3	NS
	ofloxacin	44	18 (40.9)	18 (40.9)	8 (18.2)	81.8	
sub-total	fleroxacin	55	19 (34.5)	21 (38.2)	15 (27.3)	72.7	NS
	ofloxacin	55	20 (36.4)	19 (34.5)	16 (29.1)	70.9	
Total	fleroxacin	122	53 (43.4)	44 (36.1)	25 (20.5)	79.5	NS
	ofloxacin	121	51 (42.1)	43 (35.5)	27 (22.3)	77.7	

NS: not significant

(%)

Table 7. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	treatment group				
Eliminated	fleroxacin	53	9	16	78 (63.9)
	ofloxacin	51	12	21	84 (69.4)
Decreased	fleroxacin	3	2	2	7 (5.7)
	ofloxacin	1		3	4 (3.3)
Replaced	fleroxacin	9	3	11	23 (18.9)
	ofloxacin	5	1	10	16 (13.2)
Unchanged	fleroxacin	1	3	10	14 (11.5)
	ofloxacin	3		14	17 (14.0)
Effect on pyuria	fleroxacin	66 (54.1)	17 (13.9)	39 (32.0)	patient 122 total 121
	ofloxacin	60 (49.6)	13 (10.7)	48 (39.7)	
Excellent	fleroxacin	53 (43.4)	statistical test effect on pyuria effect on bacteriuria		
	ofloxacin	51 (42.1)			
Moderate	fleroxacin	44 (36.1)			
	ofloxacin	43 (35.5)	NS		
Poor	fleroxacin	25 (20.5)			
	ofloxacin	27 (22.3)			

NS: not significant

(%)

Table 8. Clinical efficacy assessed by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
Fleroxacin	122	54 (44.3)	36 (29.5)	14 (11.5)	18 (14.8)	73.8	NS
Ofloxacin	121	52 (43.0)	37 (30.6)	15 (12.4)	17 (14.0)	73.6	

NS: not significant (%)

Table 9. Effect on symptoms

Symptom	Treatment group	No. of patients	Resolved (%)	Improved	Unchanged	Statistical test
Fever	fleroxacin	12	10 (83.3)	1	1	NS
	ofloxacin	7	7 (100)	0	0	
Urinary frequency	fleroxacin	59	25 (42.4)	12	22	NS
	ofloxacin	45	22 (48.9)	12	11	
Pain on micturition	fleroxacin	35	30 (85.7)	2	3	NS
	ofloxacin	33	29 (87.9)	2	2	

NS: not significant

Table 10. Bacteriological response to the treatment

Isolate	Fleroxacin			Ofloxacin			Statistical test
	no. of strains	eradicated (%)	per-sisted ^{a)}	no. of strains	eradicated (%)	per-sisted ^{a)}	
<i>S. aureus</i>	4	3	1	3	3	0	NS
<i>S. epidermidis</i>	19	14 (73.7)	5	10	7 (70.0)	3	NS
<i>S. haemolyticus</i>	12	9 (75.0)	3	9	8 (88.9)	1	NS
GPB ^{b)} <i>Staphylococcus</i> spp.	15	14 (93.3)	1	11	11 (100)	0	NS
<i>E. faecalis</i>	25	22 (88.0)	3	35	27 (77.1)	8	NS
<i>Enterococcus</i> spp.	5	5 (100)	0	10	10 (100)	0	—
others	4	2	2	7	7 (100)	0	NS
sub-total	84	69 (82.1)	15	85	73 (85.9)	12	NS
<i>E. coli</i>	44	43 (97.7)	1	39	36 (92.3)	3	NS
<i>Citrobacter</i> spp.	5	5 (100)	0	7	7 (100)	0	—
<i>Klebsiella</i> spp.	8	8 (100)	0	11	9 (81.8)	2	NS
<i>Enterobacter</i> spp.	8	7 (87.5)	1	1	1	0	NS
<i>S. marcescens</i>	5	4 (80.0)	1	7	6 (85.7)	1	NS
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0	5	5 (100)	0	—
GNR ^{c)} <i>P. vulgaris</i>	6	6 (100)	0	2	2	0	—
<i>P. rettgeri</i>	3	1	2	3	3	0	NS
<i>P. aeruginosa</i>	15	8 (53.3)	7	14	9 (64.3)	5	NS
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	3	0	3	3	0	—
<i>Acinetobacter</i> spp.	6	5 (83.3)	1	4	4	0	NS
<i>A. faecalis</i>	1	1	0	6	4 (66.7)	2	NS
others	7	6 (85.7)	1	9	9 (100)	0	NS
sub-total	112	98 (87.5)	14	111	98 (88.3)	13	NS
Total	196	167 (85.2)	29	196	171 (87.2)	25	NS

a) regardless of bacterial count

b) GPB: Gram-positive bacteria

c) GNR: Gram-negative rods

NS: not significant

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常変動は、Table 14のようにfleroxacin群では137例中3例(2.2%)に7件、OFLX群では133例中5例(3.8%)に8件認められたが、その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

臨床検査値異常変動の実数値はTable 15に示したが、fleroxacin群ではs-GOT、s-GPTの異常変動が主体であり、一方OFLX群ではむしろ血液学的検査値の異常変動が多かった。

自・他覚的副作用と臨床検査値に及ぼす影響を勘案して担当医師が判定した概括安全度は、Table 16のように両群間に有意差を認めず、安全率はfleroxacin群では93.3%、OFLX群で89.5%であった。

7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が判定した有用性は、Table 17に示したように両群間に有意差を認めず、有用性のスコアはfleroxacin群で平均70.8±28.3、OFLX群で平均70.3±29.6であり、また60点以上の有用率はfleroxacin群で74.1%、OFLX群で72.2%であった。

Ⅲ. 考 察

1. 除外・脱落例について

今回の検討で投薬が行われた323例中65例を除外症例、15例を脱落症例として計80例を有効性の評価対象から除いた。その理由としては菌陰性または菌数10⁴CFU/ml未満の症例が最も多く、両群合わせて49例(15.2%)であり、その半数以上は菌陰性の症例であった。一般に鏡検にて膿尿が5コ/HPF以上の場合、尿路感染症があると考えて差し支えないが、尿の膀胱内貯留時間が短かったり、検査前に化学療法剤の投与を受けていれば、膿尿があっても菌陰性の場合がある。従って、厳密に菌陰性あるいは菌数不足による除外症例を少なくするためには、繰り返して尿培養を実施し尿中細菌数を確認する必要があるが、今回の試験のように外来症例を中心とした検討では繰り返して尿培養を行うことが困難であるため、膿尿の存在のみから判断して対象患者を選択しなければならず、このため菌陰性あるいは菌数10⁴CFU/ml未満の症例が試験対象として組み入れられたと考えられる。

しかし、このようなことは今回の試験に限ったことで

Table 11-1. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC (μg/ml) Inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml													Not done	Total (eradication rate, %)			
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100		
S. aureus	fleroxacin					1/1				1/1					0/1		1/1	3/4 (75.0)	
	ofloxacin					2/2	1/1											3/3 (100)	
S. epidermidis	fleroxacin					2/2	8/10			1/1		0/1	1/1				0/1	2/3	14/19 (73.7)
	ofloxacin					4/4				2/2	1/1	0/1					0/1	0/1	7/10 (70.0)
S. haemolyticus	fleroxacin				1/1	2/3					3/3	2/2	1/1			0/2			9/12 (75.0)
	ofloxacin				3/3	2/2					1/1				1/1			1/2	8/9 (88.9)
GPB ^{a)} Staphylococcus spp.	fleroxacin					2/2	7/7	2/2	2/2			1/1						0/1	14/15 (93.3)
	ofloxacin					2/2	5/5			1/1		1/1	1/1	1/1					11/11 (100)
E. faecalis	fleroxacin									8/8	13/13	1/1					0/3		22/25 (88.0)
	ofloxacin							1/1	9/9	12/14	2/2	1/1		1/4	1/2	0/2			27/35 (77.1)
Enterococcus spp.	fleroxacin									1/1			1/1			1/1	2/2		5/5 (100)
	ofloxacin								1/1	2/2	1/1	1/1	1/1	3/3			1/1		10/10 (100)
others	fleroxacin										1/1						0/1	1/2	2/4 (50.0)
	ofloxacin				1/1		1/1	2/2	1/1	1/1								1/1	7/7 (100)
sub-total	fleroxacin				1/1	7/8	15/17	2/2	12/12	18/18	4/5	3/3	0/1	0/2	1/6	6/9		69/84 (82.1)	
	ofloxacin				6/6	13/13	3/3	12/12	18/20	6/6	3/4	2/2	6/9	1/2	0/3	3/5		73/85 (85.9)	

No. of strains eradicated / no. of strains isolated

a) GPB: Gram-positive bacteria

Table 11-2. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size: 10^6 CFU/ml													Not done	Total (eradication rate, %)	
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
<i>E. coli</i>	floxacin	4/4	22/22	8/8			3/3	1/2			1/1				4/4	43/44 (97.7)	
	ofloxacin	1/2	24/24	5/5	1/1		3/3	0/1		1/1		0/1			1/1	36/39 (92.3)	
<i>Citrobacter</i> spp.	floxacin				1/1	3/3			1/1							5/5 (100)	
	ofloxacin			1/1		1/1	1/1	1/1		1/1					2/2	7/7 (100)	
<i>Klebsiella</i> spp.	floxacin		4/4	3/3	1/1											8/8 (100)	
	ofloxacin		0/1	8/8			1/1			0/1						9/11 (81.8)	
<i>Enterobacter</i> spp.	floxacin		2/2	3/3	1/1					0/1					1/1	7/8 (87.5)	
	ofloxacin			1/1												1/1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	floxacin		1/1		1/1	1/1								0/1	1/1	4/5 (80.0)	
	ofloxacin				2/2				2/2		1/1	0/1	1/1			6/7 (85.7)	
<i>P. mirabilis</i>	floxacin				1/1											1/1 (100)	
	ofloxacin					5/5										5/5 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	floxacin			4/4	2/2											6/6 (100)	
	ofloxacin			1/1	1/1											2/2 (100)	
<i>P. rettgeri</i>	floxacin			1/1									0/1		0/1	1/3 (33.3)	
	ofloxacin				1/1				1/1						1/1	3/3 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	floxacin						1/2		1/1	2/2	1/1	0/1		0/3	3/5	8/15 (53.3)	
	ofloxacin						1/1	5/5				0/1	1/2	1/4	1/1	9/14 (64.3)	
<i>Pseudomonas</i> spp.	floxacin					2/2									1/1	3/3 (100)	
	ofloxacin				1/1			2/2								3/3 (100)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	floxacin				1/1	2/2	1/1				1/1				0/1	5/6 (83.3)	
	ofloxacin				1/1	1/1			1/1						1/1	4/4 (100)	
<i>A. faecalis</i>	floxacin											1/1				1/1 (100)	
	ofloxacin						1/1				1/1	1/1	1/2		0/1	4/6 (66.7)	
others	floxacin	1/1	1/1	2/2							1/1			1/1	0/1	6/7 (85.7)	
	ofloxacin	1/1			1/1		1/1	2/2		1/1		1/1	1/1	1/1		9/9 (100)	
sub-total	floxacin	5/5	30/30	21/21	7/7	7/7	6/7	2/3	2/2	2/3	4/4	1/2	0/1	1/5	3/8	7/7	98/112 (87.5)
	ofloxacin	2/3	24/25	16/16	13/13	2/2	8/8	10/11	4/4	3/4	2/2	2/5	3/4	2/3	2/6	5/5	98/111 (88.3)
Total (eradication rate, %)	floxacin	5/5 (100)	30/30 (100)	21/21 (100)	8/8 (100)	14/15 (93.3)	21/24 (87.5)	4/5 (80.0)	14/14 (100)	20/21 (95.2)	8/9 (88.9)	4/5 (80.0)	0/2 (0)	1/7 (14.3)	4/14 (28.6)	13/16 (81.3)	167/196 (85.2)
	ofloxacin	2/3 (66.7)	24/25 (96.0)	16/16 (100)	19/19 (100)	15/15 (100)	11/11 (100)	22/23 (95.7)	22/24 (91.7)	9/10 (90.0)	5/6 (83.3)	4/7 (57.1)	9/13 (69.2)	3/5 (60.0)	2/9 (22.2)	8/10 (80.0)	171/196 (87.2)

No. of strains eradicated / no. of strains isolated

b) GNR: Gram-negative rods

Table 12. Strains^{a)} appearing after treatment

Isolate	No. of strains (%)		Statistical test	
	fleroxacin	ofloxacin		
<i>S. aureus</i>	2	1	NS	
<i>S. epidermidis</i>	5	1		
<i>S. haemolyticus</i>	6	5		
<i>S. simulans</i>	1	1		
<i>S. hominis</i>	3			
<i>S. xylosus</i>	1			
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	1		
<i>S. agalactiae</i>	1			
<i>S. anginosus</i>	1			
<i>S. sanguis</i>		1		
<i>Streptococcus</i> sp.	1			
<i>E. faecalis</i>	4	2		
<i>E. faecium</i>	1			
<i>E. avium</i>	1	1		
<i>Enterococcus</i> spp.		2		
<i>Micrococcus</i> sp.	1			
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	1		
sub-total	33 (50.8)	16 (41.0)		NS
<i>E. coli</i>	1			NS
<i>E. cloacae</i>		1		
<i>S. marcescens</i>	2			
<i>M. morgani</i>	1			
<i>P. aeruginosa</i>	7	6		
<i>P. putida</i>		1		
<i>X. maltophilia</i>	3			
<i>A. calcoaceticus</i>	1			
<i>A. lwoffii</i>	1			
<i>A. faecalis</i>	2	4		
<i>A. denitrificans</i>	2	2		
<i>F. indologenes</i>		1		
<i>F. odoratum</i>	2	1		
NF-GNR ^{d)}	2	1		
sub-total	24 (36.9)	17 (43.6)	NS	
Yeast	8 (12.3)	6 (15.4)	NS	
Total	65 (100)	39 (100)	NS	
No. of patients in whom strains appeared/ total no. of patients (%)	39/122 (32.0)	27/121 (22.3)	NS	

a) regardless of bacterial count

b) GPB: Gram-positive bacteria

c) GNR: Gram-negative rods

d) NF-GNR: glucose-nonfermenting Gram-negative rods

NS: not significant

はなく、過去においても同様の比較試験で同程度の菌陰性率が経験されている。したがって、通常の臨床試験においてある程度菌陰性の症例が対象患者の中に混入して行くことは避け難く、これが試験成績の信頼性を損うものではないと考えられる。

2. 尿中細菌に対するMICについて

今回の臨床検討に際し、薬剤投与前の尿中より分離された細菌392株中366株についてfloxacinとOFLXのMICが測定されたが、薬剤投与群に関係なくこれら分離菌に対する両剤のMICを比較すると、GPBに対してはOFLXのMICが平均1.1管すぐれ、また100 µg/ml以上のMICを示す高度耐性株の頻度も、OFLXで5.8%と、floxacinの14.8%に比べ有意に少なかった。

しかし先に述べたように、floxacin群ではMIC 50 µg/ml以上、OFLX群ではMIC 25 µg/ml以上になると細菌消失率が低下することから、臨床的にはfloxacinはMIC 50 µg/ml以上、OFLXはMIC 25 µg/ml以上が耐性と考えられるためその頻度を比較すると、今回分離されたGPB 155株中floxacin耐性株は27株(17.4%)、OFLX耐性株は25株(16.1%)であり、floxacin耐性株が若干多いものの、その頻度に関して両群間に有意差は認められなかった。この場合、耐性株としてはいずれも*E. faecalis*が11株で最も多かった。

一方GNRに対しては、両剤のMICはほぼ同等であったが、GNR 211株中floxacin耐性株は29株(13.7%)、

OFLX耐性株は33株(15.6%)であり、OFLX耐性株が若干多いものの両群間に有意差を認めず、耐性株としてはいずれも*P. aeruginosa*が約半数を占め、最も多かった。

これらのことから、複雑性尿路感染症の原因菌に対するfloxacinの抗菌力は、GPBに対してはOFLXより僅かに劣るものの、GNRに対してはOFLXと同等であり、臨床的に細菌消失率が低下するMIC 50 µg/ml以上の耐性株の頻度も、全体で15.3%と低率であることから、複雑性尿路感染症の治療薬剤として、抗菌力の面からの有用性が示されたものと考えられよう。

3. 臨床効果について

今回の検討で得られた総合臨床効果は、floxacin群で79.5%、OFLX群で77.7%の有効率であり、両群間に有意差を認めなかった。

対照薬として用いたOFLXの複雑性尿路感染症に対する臨床効果は、開発当時の一般臨床試験⁹⁾では600mg投与例72例の有効率が79.2%、二重盲検比較試験¹⁰⁾では115例中80.9%と報告されており、今回の成績はこれとほぼ同等であり、妥当な成績と考えられる。

総合臨床効果をUTI疾患病態群毎に比較した場合には、第3群、第4群、第6群のいずれにおいても両群間に有意差を認めなかった。そのほかの第1群、第2群、第5群は症例数が少なく、両群の有意性を検討するまでには至らなかった。なお、両群ともにカテーテル留置症例において効果が低かったことから、経口剤である本剤はカテー

Table 13. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Type of reaction	Day of appearance	Administration of test drug	Treatment	Day of disappearance	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test
Floxacin	75	M	vomiting	2	continued	none	2	+	probable	6/157 (3.8)	
	71	M	anorexia	1	withdrawn	none	5	++	probable		
	68	M	heartburn	1	continued	none	3	+	possible		
	71	M	light-headedness	0	withdrawn	none	4	+	probable		
	24	F	weakness of upper extremities	1	withdrawn	none	3	≠	probable		
	79	M	nausea	3	withdrawn	none	5	+	probable		
Ofloxacin	63	F	appetite decreased	2	continued	stomachic	28	+	probable	8/161 (5.0)	NS
	65	F	numbness of right middle finger	2	continued	none	20	+	possible		
	55	M	stomach discomfort	1	continued	none	6	+	probable		
	52	F	vomiting	1	continued	none	20	+	probable		
	80	F	dizziness	0	withdrawn	instillation*	0	++	probable		
	82	M	headache & tinnitus	3	continued	none	5	+	probable		
	73	F	dizziness & nausea	2	continued	none	6	+	possible		
85	M	stomach discomfort	1	continued	none	3	+	probable			

* The patient was not able to take food due to dizziness.

NS: not significant

Table 14. Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total no. of patients evaluated	Aggravated (relation to the drug)						Unchanged	Improved	
			definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not			sub-total
RBC	fleroxacin	136						1	1	133	2
	ofloxacin	132								129	3
Hb	fleroxacin	136						2	2	132	2
	ofloxacin	132								130	2
Ht	fleroxacin	136						3	3	132	1
	ofloxacin	132								130	2
WBC	fleroxacin	136					2	1	3	119	14
	ofloxacin	132			2	2		1	1	109	20
Baso.	fleroxacin	57								57	
	ofloxacin	61								60	1
Eosino.	fleroxacin	57								55	2
	ofloxacin	61			1	1		1	1	58	1
Neutro.	fleroxacin	57						1	1	52	4
	ofloxacin	61						1	1	54	6
Lympho.	fleroxacin	57								53	4
	ofloxacin	61								55	6
Mono.	fleroxacin	57						2	2	54	1
	ofloxacin	61						1	1	57	3
Platelets	fleroxacin	132						1	1	128	3
	ofloxacin	127			1	1		1	1	125	
S-GOT	fleroxacin	133		2	1	3	2	1	3	124	3
	ofloxacin	132					1	1	2	126	4
S-GPT	fleroxacin	134		2		2	1		1	128	3
	ofloxacin	132								129	3
ALP	fleroxacin	132		1		1				128	3
	ofloxacin	131								126	5
γ-GTP	fleroxacin	106		1		1	2	1	3	100	2
	ofloxacin	105								103	2
D-bilirubin	fleroxacin	45								44	1
	ofloxacin	43			1	1				41	1
T-bilirubin	fleroxacin	64						1	1	62	1
	ofloxacin	59			1	1				57	1
BUN	fleroxacin	134					4	2	6	123	5
	ofloxacin	132					2	8	10	117	5
S-creatinine	fleroxacin	134					3	2	5	126	3
	ofloxacin	132			1	1	1	2	3	127	1
Na	fleroxacin	80								80	
	ofloxacin	84								84	
K	fleroxacin	79								78	1
	ofloxacin	83								82	1
Cl	fleroxacin	80								79	1
	ofloxacin	84						2	2	82	
CRP	fleroxacin	23					1		1	13	9
	ofloxacin	26			1	1				17	8
No. of patients with aggravated laboratory test results (%)			fleroxacin		3/137 (2.2%)						
			ofloxacin		5/133 (3.8%)						
Statistical test			NS								

NS: not significant

テル非留置症例に対して最もよい適応になるものと考えられる。

カテーテル留置症例に対する効果が低かった理由としては、カテーテル留置症例と非留置症例のそれぞれから分離された細菌に対するMICを比較した場合、カテーテル留置症例からの分離菌に対するMICが両剤ともに有意に耐性側に偏っており、fleroxacinはMIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上、OFLXはMIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が占める頻度は、

fleroxacinではカテーテル留置症例からの分離菌23株中11株(47.8%)と、カテーテル非留置症例からの157株中12株(7.6%)に比べ有意に($p < 0.01$)高く、またOFLXでも留置症例からは26株中12株(46.2%)と、非留置症例からの160株中22株(13.8%)に比し有意に($p < 0.01$)高いことが最も大きく影響したものと考えられる。

このようなカテーテル留置症例と非留置症例の間におけるMIC分布の相違は、カテーテル留置症例における特

Table 15. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Items and changes of abnormal values
Fleroxacin	46	M	s-GOT (24 → 49) s-GPT (17 → 41) ALP (241 → 398) γ -GTP (73 → 115)
	75	F	s-GOT (30 → 52)
	75	M	s-GOT (38 → 100) s-GPT (32 → 74)
Ofloxacin	61	M	s-creatinine (1.2 → 1.8)
	76	M	d-bilirubin (0.3 → 0.6) t-bilirubin (0.6 → 1.7)
	64	F	WBC (6900 → 3100 → 4200*) platelets (15.2 → 1.4 → 13.4*)
	77	F	WBC (8900 → 11600) CRP (0.1 → 2.8)
	38	M	eosinophils (2.8 → 16.2)

* follow up results

Table 16. Overall safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Safety rate (%)	Statistical test
Fleroxacin	135	126 (93.3)	2 (1.5)	6 (4.4)	1 (0.7)	93.3	NS
Ofloxacin	133	119 (89.5)	7 (5.3)	7 (5.3)	0	89.5	

NS: not significant

(%)

Table 17. Clinical value

Treatment group	Score	100~80	79~60	59~40	39~20	19~0	Total	Mean \pm SD	Statistical test
	Fleroxacin	57 (50.9)	26 (23.2)	10 (8.9)	6 (5.4)	13 (11.6)	112	70.8 \pm 28.3	
Ofloxacin	54 (50.0)	24 (22.2)	12 (11.1)	5 (4.6)	13 (12.0)	108	70.3 \pm 29.6		

NS: not significant

(%)

有な原因菌分布の偏りによって起きたものであるが、その結果、総合臨床効果に最も大きく影響する細菌尿に対する効果において、細菌尿陰性化率がfloxacin群ではカテーテル非留置症例の68.8%に対し、カテーテル留置症例では23.1%と有意に($p < 0.01$)低く、またOFLX群でも同様に、非留置症例の75.9%に対し、留置症例では15.4%と有意に($p < 0.01$)低くなったものと考えられる。

このほかにもカテーテル留置症例に対する臨床効果が低くなる理由としては、菌交代率が高いこと、膿尿の改善率が低いことなどが挙げられているが¹¹⁾、今回の成績でも同様な傾向が認められている。従って今回の検討で認められた、カテーテル留置症例に対する効果が低いとの成績は、floxacinあるいはOFLXに特有なものではなく、他の薬剤にも共通した現象と考えられる。

細菌学的効果に関しては、GPBの消失率がfloxacin群において僅かに低く、GNRの消失率に関しては全く差を認めなかったが、これは先に述べた両剤のGPB、GNRに対する抗菌力の特徴が、臨床的によく反映した結果と理解されよう。

GNRの消失率を菌種別にみた場合、両群ともに*P. aeruginosa*の消失率が他菌種に比べ幾分低かったが、これは*P. aeruginosa*における耐性株の占める頻度が、floxacinでは15株中8株(53.3%)、OFLXでは13株中7株(53.8%)と、他菌種より高かったことが原因であり、感性*P. aeruginosa*の消失率は、floxacin群で7株中5株(71.4%)、OFLX群で6株中6株(100%)と、ともにすぐれたものであった。

投与後出現細菌を認めた症例の頻度、出現菌種の内訳についても両群間に有意差を認めなかったが、これら出現細菌に対する投与薬剤のMICはいずれも耐性側に偏っており、投与後出現細菌中MICが測定された菌株についてみると、floxacin群では54株中30株(55.6%)までがMIC 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、この30株中29株(96.7%)はOFLXにも25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のMICを示している。またOFLX群では28株中24株(85.7%)がMIC 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、この24株中23株(95.8%)がfloxacinに対しても50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のMICを示していた。

投与後出現細菌の認められた症例のうち、膿尿が5コ/HPF以上、尿中細菌数が 10^4 CFU/ml以上認められた症例は両群とも全体の約40%にすぎず、従ってこれらの投与後出現細菌のすべてが病原的意味を持っている訳ではないが、これらの細菌を目標とした治療が必要となった場合には、同一薬剤を継続投与することは無意味であり、ピリドンカルボン酸系薬剤以外の薬剤を投与することが必要となろう。

4. 安全性について

副作用の発現率に関しても両群間に有意差を認めず、floxacin群における発現率は3.8%であった。これは臨床用量検討試験⁶⁾における発現率3.2%とほぼ同等であり、全国集計成績¹²⁾における発現率4.5%よりやや低率であった。また臨床検査値の異常変動発現率も2.2%と低率であり、これらのことからfloxacinの300mg/日1回投与法は安全な治療法であると考えられた。

従ってfloxacinの300mg/日1回投与法は、複雑性尿路感染症の治療において有用な治療法であり、特に1日1回の投薬ですむことの有用性は高いと考えられた。

謝 辞

本研究に参加された研究施設および担当医師を以下に示し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加された研究施設および担当医師(敬称略)
 札幌医科大学附属病院泌尿器科: 廣瀬崇興, 山崎清仁
 浦河赤十字病院泌尿器科: 林 謙治
 函館五稜郭病院泌尿器科: 大村清隆, 舛森直哉
 東北大学医学部附属病院泌尿器科: 坂井清英
 東京大学医学部附属病院泌尿器科: 押 正也
 東京都立豊島病院泌尿器科: 岸 洋一
 武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤 博
 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科: 小野寺昭一
 東京慈恵会医科大学附属柏病院泌尿器科: 後藤博一
 東京共済病院泌尿器科: 斎藤 功
 東海大学医学部附属病院泌尿器科: 河村信夫
 東海大学医学部附属東京病院泌尿器科: 松下一男
 東海大学医学部附属大磯病院泌尿器科: 岡田敬司, 宮北英司

平塚市民病院泌尿器科: 長田恵弘

藤田学園保健衛生大学医学部

附属病院泌尿器科: 日比秀夫

立川共済病院泌尿器科: 長久保一朗

静岡赤十字病院泌尿器科: 置塩康祐, 柳岡正範

社会保険浜松病院泌尿器科: 鈴木明彦

焼津市立総合病院泌尿器科: 鈴木和雄

榛原総合病院泌尿器科: 畑 昌宏, 石川 晃

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科: 坂 義人, 兼松 稔,

藤広 茂, 高橋義人

岐阜県立岐阜病院泌尿器科: 酒井俊助, 石原 哲

浜松赤十字病院泌尿器科: 田村公一, 山羽正義,

江原英俊

金沢大学医学部附属病院泌尿器科: 徳永周二

福井医科大学附属病院泌尿器科: 蟹本雄右

市立長浜病院泌尿器科：村中幸二
 京都大学医学部附属病院泌尿器科：大石賢二
 国立京都病院泌尿器科：福山拓雄
 京都市立病院泌尿器科：小松洋輔
 滋賀県立成人病センター泌尿器科：岡部達士郎
 大津市民病院泌尿器科：神波照夫
 三重大学医学部附属病院泌尿器科：柳川 眞，奥野利幸
 神戸大学医学部附属病院泌尿器科：荒川創一，高木伸介
 兵庫県立柏原病院泌尿器科：小川隆義
 市立西脇病院泌尿器科：片岡頌雄
 岡山大学医学部附属病院泌尿器科：公文裕巳，山田大介，
 西谷嘉夫

岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一
 岡山中央病院泌尿器科：金重哲三，入江 伸
 笠岡市民病院泌尿器科：岸 幹雄
 津山中央病院泌尿器科：赤枝輝明
 尾道市民病院泌尿器科：赤澤信幸
 広島大学医学部附属病院泌尿器科：上田光孝
 マツダ株式会社マツダ病院泌尿器科：中野 博，
 長岡修司，
 岩佐嗣夫

広島総合病院泌尿器科：藤井元広，角井 徹
 九州大学医学部附属病院泌尿器科：松本哲朗，田中正利
 広島赤十字病院泌尿器科：平田 弘，宮崎徳義，
 田中 誠

三信会原病院泌尿器科：原 三信，小松 潔
 久留米大学医学部附属病院泌尿器科：植田省吾
 大牟田市立病院泌尿器科：田中英裕
 鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科：川原和也
 佐賀県立病院好生館泌尿器科：永田進一，萱島恒善
 国立都城病院泌尿器科：島田 剛，北川敏博
 今給”病院泌尿器科：川島尚志，松迫哲史
 鹿児島県立大島病院泌尿器科：八木静男，山内大司
 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設：渡辺邦友

文 献

- 1) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, IRIKURA T : In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 1059 ~ 1066, 1986
- 2) AOYAMA H, INOUE M, MITSUHASHI S : In-vitro and in-vivo antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 99~114, 1988
- 3) NAKASHIMA M, KANAMARU M, UEMATSU T, TAKIGUCHI A, MIZUNO A, ITAYA T, KAWAHARA F, OOE T, SAITO S, UCHIDA H, MASUZAWA K : Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 133~144, 1988
- 4) 嶋田甚五郎：新薬シンポジウム，AM-833 (Fleroxacin)，2.吸収・分布・代謝・排泄。Chemotherapy 38 : 860~861, 1990
- 5) KANIMOTO Y, MURANAKA K, KAWADA Y, SAITO I : Value of once-a-day treatment with fleroxacin for urinary tract infection. *Reviews of Infectious Diseases* 11 (Suppl. 5) : 1358, 1989
- 6) 河田幸道，熊本悦明，阿曾佳郎，町田豊平，齋藤 功，河村信夫，大越正秋，鈴木惠三，名出頼男，岡田謙一郎，守殿貞夫，大森弘之，碓井亞，熊澤浄一，大井好忠，上野一恵，小川暢也：複雑性尿路感染症に対するfleroxacinの臨床用量の検討。Chemotherapy 38 (Suppl. 2) : 555~570, 1990
- 7) 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
- 8) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 9) 岸 洋一：新薬シンポジウム，DL-8280，臨床泌尿器科。Chemotherapy 31 : 615, 1983
- 10) 岸 洋一，仁藤 博，齋藤 功，西村洋司，新島端夫，大森弘之，田中啓幹，藤田幸利，出口浩一，小川暢也：複雑性尿路感染症に対するDL-8280の薬効評価—Pipemidic acidとの二重盲検比較試験—。泌尿紀要 30 : 1307~1355, 1984
- 11) 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の関係について。日泌尿会誌 70 : 523~533, 1979
- 12) 齋藤 玲：新薬シンポジウム，AM-833 (Fleroxacin)，3.臨床5)副作用。Chemotherapy 38 : 864, 1990

COMPARATIVE STUDY ON FLEROXACIN AND OFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIICHI ORIKASA

Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine

YOSHIO ASO

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

KAZUKI KAWABE

Department of Urology, School of Medicine, Hamamatsu University

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita-Gakuen Health University, School of Medicine

HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

KENICHIRO OKADA

Department of Urology, Fukui Medical School

JUICHI KAWAMURA

Department of Urology, Mie University School of Medicine

OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

SADAO KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School

TSUGURU USUI

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

NOBUYA OGAWA

Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

To evaluate objectively the clinical value of fleroxacin, a new pyridonecarboxylic acid derivative, in the treatment of complicated urinary tract infections, we performed a prospective randomized double-blind comparative study using ofloxacin as a control drug.

Only patients with pyuria of at least 5 WBC/HPF, bacteriuria of at least 10^4 CFU/ml and identifiable underlying urinary tract disease were admitted to the study. Patients were randomly assigned to receive either 300 mg of fleroxacin once daily or 200 mg of ofloxacin t.i.d. for 5 days. Using the criteria of the Japanese UTI Committee, clinical efficacy was evaluated in 122 patients in the fleroxacin group and 121 patients in the ofloxacin group. There were no significant differences in patients' characteristics between the two groups.

Excellent and moderate responses were obtained in 79.5% of 122 patients receiving fleroxacin and in 77.7% of 121 patients receiving ofloxacin. This difference was not statistically significant. The overall bacteriological eradication rate obtained in the fleroxacin and ofloxacin groups was 85.2% and 87.2%, with no statistically significant difference.

The incidence of clinical adverse reactions was 3.8% for fleroxacin and 5.0% for ofloxacin, and of laboratory adverse reactions, 2.2% for fleroxacin and 3.8% for ofloxacin, the differences being not statistically significant. There were also no significant differences between the two groups in the overall safety rating and clinical value.

From our results, we concluded that fleroxacin (300 mg once a day) is as useful as ofloxacin (200 mg t.i.d.) in the treatment of complicated urinary tract infections.