

## 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin と enoxacin の比較検討

河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室\*

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

阿曾佳郎・押 正也

東京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

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

大越正秋・河村信夫

東海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

河邊香月

浜松医科大学泌尿器科学教室

名出頼男

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

久住治男

金沢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

水谷修太郎

大阪労災病院泌尿器科

守殿貞夫・荒川創一

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森弘之・公文裕巳

岡山大学医学部泌尿器科学教室

熊澤浄一・松本哲朗

九州大学医学部泌尿器科学教室

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

中島光好

浜松医科大学薬理学教室

上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) 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 enoxacin (ENX) 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<sup>4</sup> CFU/ml 以上の細菌尿を有する 16 歳以上の症例とした。SPFX は 300 mg を 1 日 1 回、ENX は 200 mg を 1 日 3 回、5 日間投与し、UTI 薬効評価基準に従い臨床効果を判定した。

総投与症例 294 例中、SPFX 群、ENX 群の各 123 例を有効性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を認めなかった。総合有効率は SPFX 群で 80.5%、ENX 群で 76.4% と両群間に有意差を認めなかった。また細菌消失率は SPFX 群で 87.8%、ENX 群で 83.0% とやはり有意差を認めなかった。

副作用は SPFX 群の 144 例中 7 例 (4.9%)、ENX 群の 146 例中 7 例 (4.8%) に認められ、また臨床検査値異常変動は SPFX 群の 4.1%、ENX 群の 3.9% に認められたがいずれも有意差を認めず、概括安全度、有用性についても有意差を認めなかった。

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

**Key words :** Sparfloxacin, Enoxacin, 複雑性尿路感染症, 比較試験

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)総合研究所において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。

本剤はグラム陽性菌から陰性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<sup>1), 2)</sup>, また体内動態の面では、経口投与後の血中半減期が16時間と、fleroxacinよりさらに長い半減期を有している点が特徴とされる<sup>3)</sup>。一方尿中には、72時間までに不変化体として10~13%が排泄され、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1日1回の投薬で十分な臨床効果を得ることが期待されている。

本剤については1988年3月より全国的な研究会が組織され、前期第二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の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<sup>4)</sup>では、複雑性尿路感染症に対する本剤の投与量は1日1回300mgが適当と考えられたので、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、enoxacin (ENX) を対照薬とした二重盲検比較試験を行うこととした。

## 1. 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陰性菌にまで幅広く及んでいることから、原因菌が多岐にわたる複雑性尿路感染症におい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)<sup>5)</sup>に従い、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、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11月から1990年8月の間に、全国42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SPFX 150mgを含有する錠剤(大日本製薬株式会社提供)を、また対照薬剤として1錠中にENX 200mgを含有する錠剤(大日本製薬株式会社提供)を用いた。対照薬剤としてENXを選んだ理由は、SPFXと同系統のニューキノロン剤の中で、norfloxacin, ofloxacinなどと同様に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、

Treatment group	Morning	Noon	Evening
SPFX	● ● △	○ ○ △	○ ○ △
ENX	○ ○ ▲	○ ○ ▲	○ ○ ▲

● : SPFX (150 mg tablet), ○ : SPFX placebo  
▲ : ENX (200 mg tablet), △ : ENX placebo

Fig. 1. Dosage schedule

今回の試験に先立つSPFXの臨床用量検討試験でも、ENXを対照薬として用いていることなどによる。

両剤は外観が異なり、また投与回数もSPFXは1日1回、ENXは1日3回と異なるため、それぞれの薬剤と外観が全く同一のプラセボ錠を用意し、Fig. 1のようにSPFXを投与する群にはSPFXの実薬とENXのプラセボが、またENXを投与する群にはENXの実薬とSPFXのプラセボが投与されるように組み合わせた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。

1回投与分の薬剤を1包とし、3包を1日分として、ヒートシールには1包毎の服薬時期を明記した。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「AT-EN錠」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SPFX群とENX群が同数になるようにコントローラー(中島光好)が無作為に行い、キーテーブルは検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の含量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両薬剤について、星薬科大学薬剤学教室(主任 永井恒司教授)に依頼し、吸光度測定法により行った。

### 3. 投与量および投与方法

薬剤は投薬初日のみ昼食後、夕食後、就寝前の3回、翌日からは毎食後3回、5日間経口投与することとした。したがって1日投与量はSPFX群で300mg、ENX群で600mgとなるが、このような投与量を設定した根拠は、SPFX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のほうが適当と判断されたこと、ENXについては複雑性尿路感染症に対する投与量として1日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、判定後ただちに岐阜大学医学部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<sup>9)</sup>に従い、SPFX と ENX 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 (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、規定通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臨床効果の判定から除外した。

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 (押 正也、荒川創一、公文裕己、松本哲朗) からな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対象として検討した。また臨床検査値に及ぼす影響は、投薬前後それぞれ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あるい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安全性を「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、その評価対象は自・他覚的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、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、その評価対象は、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10 cmのアナログスケール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トを回収し、記載内容を確認した上で、小委員会において除外および脱落症例を決定し、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、研究参加者立ち合いのもと、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開鍵前に定められた項目につきコントローラーの指導のもと、大日本製薬(株)が行ったが、検定にはデータの尺度、性質に応じて Wilcoxon の順位と検定、 $\chi^2$ 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

両薬剤の含量試験の成績は、表示力価に対し SPFX は101.9%、ENX は101.1%であり、いずれも基準に合致するものであった。また、SPFX および ENX のプラセボ錠は、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294例であったが、除外症例が33例、脱落症例が15例あり、これらを除く SPFX 群、ENX 群、各123例を臨床効果の評価対象とした (Table 1)。

除外および脱落の理由は Table 2 に示したが、除外理由としては両群ともに菌数不足が最も多く、また脱落理由としては所定の時期に所定の検査が行われなかった症例が多かった。しかし、除外・脱落率は両群ともに16.3%と、極めて低率であった。

自・他覚的副作用は初診日以降来院しなかった3例と重複投与の1例を除く SPFX 群の144例、ENX 群の

Table 1. Patients studied

Patients	SPFX	ENX	Statistical test
Total number of patients	147	147	/
No. of patients excluded	16	17	
No. of drop-out patients	8	7	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	123	123	
No. of patients evaluated for global safety	124	129	NS
No. of patients evaluated for clinical value	113	113	NS

NS : not significant

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out

Reason		SPFX	ENX	Statistical test
Exclusion	bacteriuria less than $10^4$ CFU/ml	13	14	/
	infection due to fungi	2	2	
	pretreatment with enoxacin		1	
	duplicate administration	1		
sub-total		16	17	NS
Drop-out	concomitant medication with antibiotics		1	/
	delayed urine examination after treatment		4	
	no urine examination after treatment	2	1	
	no further visit to hospital	2	1	
insufficient doses		4		
sub-total		8	7	NS
Total		24	24	NS

146 例を検討対象とした。また臨床検査値におよぼす影響は、所定の時期に臨床検査が行われなかった 43 例と重複投与の 1 例を除外することとしたが、このうち投薬後の臨床検査が 4 日目に行われ、臨床検査値の異常変動が認められ、薬剤との関係があるかもしれないと判定された症例が 1 例あったため、この症例は検討対象に含めることとし、結局 SPFX 群の 122 例、ENX 群の 129 例を検討対象とした。

概括安全度は自・他覚的副作用の検討対象とした 290 例から臨床検査の評価対象から除外した 39 例と、臨床検査項目が不足した 4 例を除き、これに臨床検査の評価対象からは除外されたが副作用が発現した 6 例を加えた SPFX 群の 124 例と ENX 群の 129 例を評価対象とした。

また有用性は、有効性と概括安全度ともに採用となった 219 例に、有効性の評価からは除外されたが副作用が認められた 6 例と、臨床検査値異常が認められた 1 例を加えた SPFX 群、ENX 群各 113 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 SPFX 群、ENX 群各 123 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。また尿中分離菌に関しても、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 *Escherichia coli* の頻度が最も高く、ついで *Enterococcus 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、SPFX の MIC (A : B) ENX の MIC (C : D) 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 128 株、グラム陰性菌 207 株に対する両剤の MIC は、Table 5 に示したよう

Table 3. Background characteristics of patients

Item	Category	No. of patients		Statistical test	
		SPFX	ENX		
Sex	male	73	70	NS	
	female	50	53		
Age (years)	16~19		2	NS	
	20~29	7	4		
	30~39	2	6		
	40~49	10	5		
	50~59	19	17		
	60~69	27	31		
	70~79	39	46		
	80~	19	12		
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection	group 1	2	3	NS
		group 2	3		
		group 3	12	17	
		group 4	60	70	
	polymicrobial infection	group 5	3	2	
		group 6	43	31	
Grade of pyuria	± ( 5~ 9 WBCs/HPF)	3	3	NS	
	+ (10~29 WBCs/HPF)	26	30		
	#	38	43		
	##	56	47		
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10 <sup>4</sup>	13	11	NS	
	10 <sup>5</sup>	18	14		
	> 10 <sup>5</sup>	14	11		
	10 <sup>6</sup>	23	20		
	> 10 <sup>6</sup>	3	3		
	10 <sup>7</sup>	48	59		
	≥ 10 <sup>7</sup>	1			
	> 10 <sup>7</sup>	2	3		
10 <sup>8</sup>	1	2			
Symptom	+	72	70	NS	
	-	51	53		

にいずれに対しても SPFX が優れていたが、とくにグラム陽性菌に対して優れており、全体としてみた場合には、SPFX の MIC が ENX のそれより平均 2 管程度優れていた。

#### 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 SPFX 群の 123 例では著効 55 例 (44.7%)、有効 44 例 (35.8%)、著効と有効をあわせた有効率 (以下有効率) は 80.5%、ENX 群の 123 例では著効 54 例 (43.9%)、有効 40 例 (32.5%)、

有効率 76.4% であり、両群間に有意差を認めず、両群の有効率の差は 4.1% であった。

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 群では症例数が少ないため有意性を検討するまでには至らなかった。また第 3 群、第 4 群、第 6 群ではいずれも SPFX 群の有効率が僅かに高かったが有意差は認めなかった。

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

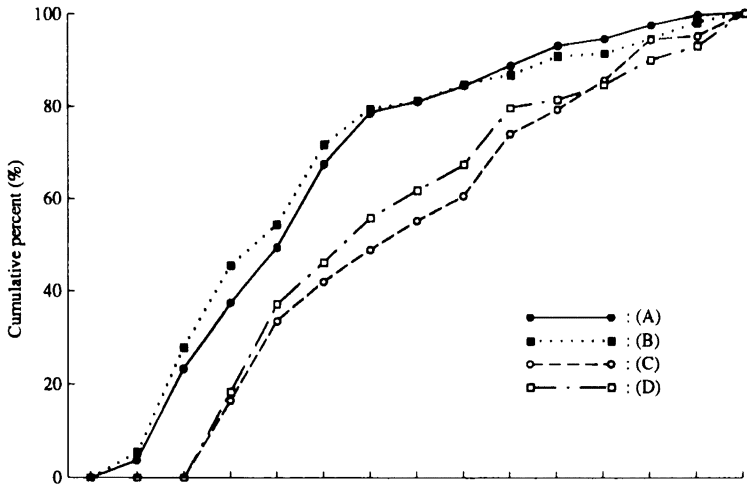
Table 4. Organisms isolated before treatment

Isolate		SPFX No. of strains(%)	ENX No. of strains(%)	Statistical test
GPB	<i>S. aureus</i>	12 (6.3)	4 (2.4)	NS
	<i>S. epidermidis</i>	7 (3.7)	13 (7.9)	
	<i>S. haemolyticus</i>	8 (4.2)	5 (3.0)	
	<i>S. saprophyticus</i>	1 (0.5)		
	<i>S. xylosus</i>	1 (0.5)		
	<i>S. auricularis</i>		1 (0.6)	
	<i>S. simulans</i>	1 (0.5)		
	<i>S. warneri</i>	1 (0.5)		
	<i>Staphylococcus</i> spp.		5 (3.0)	
	<i>S. agalactiae</i>	3 (1.6)	3 (1.8)	
	<i>S. bovis</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
	<i>β-Streptococcus</i>		1 (0.6)	
	<i>E. faecalis</i>	31 (16.4)	26 (15.8)	
	<i>E. faecium</i>	2 (1.1)	1 (0.6)	
	<i>E. avium</i>		1 (0.6)	
	<i>E. durans</i>		1 (0.6)	
	<i>Micrococcus</i> sp.	1 (0.5)		
	<i>Corynebacterium</i> spp. other	6 (3.2)	1 (0.6)	
sub-total	75 (39.7)	63 (38.2)		
GNR	<i>E. coli</i>	51 (27.0)	46 (27.9)	NS
	<i>C. freundii</i>	5 (2.6)		
	<i>C. diversus</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
	<i>K. pneumoniae</i>	8 (4.2)	9 (5.5)	
	<i>K. oxytoca</i>	4 (2.1)	4 (2.4)	
	<i>Klebsiella</i> sp.		1 (0.6)	
	<i>E. aerogenes</i>	1 (0.5)	2 (1.2)	
	<i>E. cloacae</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
	<i>E. agglomerans</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
	<i>E. amnigenus</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
	<i>E. intermedium</i>		1 (0.6)	
	<i>S. marcescens</i>	7 (3.7)	3 (1.8)	
	<i>P. vulgaris</i>	3 (1.6)	2 (1.2)	
	<i>P. mirabilis</i>	4 (2.1)	3 (1.8)	
	<i>M. morgani</i>	4 (2.1)	2 (1.2)	
	<i>P. rettgeri</i>	4 (2.1)	1 (0.6)	
	<i>P. aeruginosa</i>	8 (4.2)	11 (6.7)	
	<i>P. cepacia</i>	2 (1.1)	2 (1.2)	
	<i>P. acidovorans</i>		1 (0.6)	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1 (0.5)		
	<i>X. maltophilia</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
	<i>F. meningosepticum</i>		1 (0.6)	
	<i>Flavobacterium</i> spp.	2 (1.1)	1 (0.6)	
	<i>S. multivorum</i>	1 (0.5)		
	<i>A. calcoaceticus</i>		4 (2.4)	
	<i>A. faecalis</i>	1 (0.5)		
	<i>Achromobacter</i> sp. others	1 (0.5)	1 (0.6) 2 (1.2)	
	sub-total	112 (59.3)	102 (61.8)	
AGNR	<i>Fusobacterium</i> sp.	1 (0.5)		
	<i>B. fragilis</i>	1 (0.5)		
sub-total	2 (1.1)			
Total		189 (100)	165 (100)	

GPB : Gram-positive bacteria

GNR : Gram-negative rods

AGNR : Anaerobic gram-negative rods



MICs of Treatment group	MIC (μg/ml)	MIC (μg/ml)														Total	Statistical test	
		≤0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
SPFX	SPFX (A)	1	6	36	26	22	33	21	4	7	8	8	3	5	4	1	185	N S
	ENX (B)	1	7	34	26	13	26	12	2	6	3	6	1	5	5	3	150	
ENX	SPFX (C)				30	32	15	13	11	10	25	10	12	16	2	9	185	N S
	ENX (D)				27	29	13	14	9	8	19	3	5	8	4	11	150	

Fig. 2. Sensitivity distributions for clinical isolates (10<sup>6</sup>CFU/ml)

Table 5. MICs of sparfloxacin and enoxacin for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Geometric mean MIC	Mode	No. of resistant strains (%) (MIC ≥ 100 μg/ml)
GPB	128	SPFX	0.05~100	0.39	12.5	0.7	0.39	2 (1.6)
		ENX	0.20~>100	6.25	50	6.2	6.25	5 (3.9)
GNR	207	SPFX	≤0.0125~>100	0.1	12.5	0.3	0.05	11 (5.3)
		ENX	0.10~>100	0.2	100	0.7	0.20	21 (10.1)
Total	335	SPFX	≤0.0125~>100	0.2	12.5	0.4	0.05	13 (3.9)
		ENX	0.10~>100	0.78	50	1.6	0.20	26 (7.8)

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、両群ともにUTI薬効評価基準により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SPFX群に72例(58.5%)、ENX群に70例(56.9%)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、発現頻度の高かった発熱、頻尿、排尿痛について検討した。

Table 9に示したように、いずれの症状に対する効

果も両群間に有意差を認めず、ともに良好な効果を示した。

4) 細菌学的効果

細菌学的効果はTable 10に示したように、SPFX群から分離された189株中166株(87.8%)、ENX群から分離された165株中137株(83.0%)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4.8%であった。これをグラム陽性菌と陰性菌に分けて検討した場合にも、いずれも両群間に有意差を認めないが、両群の細菌消失率の差はグラム陽性

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

Type of infection		Treatment group	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)	Statistical test
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	SPFX	2 (1.6)	1	2	1		
		ENX	3 (2.4)		1			
	group 2 (post-prostatectomy)	SPFX	3 (2.4)		2	1		
		ENX	0 (0)					
	group 3 (upper UTI)	SPFX	12 (9.8)	3	7	2	83.3	NS
ENX		17 (13.8)	5	9	3			
group 4 (lower UTI)	SPFX	60 (48.8)	34	19	7	88.3	NS	
	ENX	70 (56.9)	37	19	14			
sub-total		SPFX	77 (62.6)	37	30	10	87.0	NS
		ENX	90 (73.2)	43	29	18	80.0	
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	SPFX	3 (2.4)		1	2		
		ENX	2 (1.6)		1	1		
	group 6 (no indwelling catheter)	SPFX	43 (35.0)	18	13	12	72.1	NS
ENX		31 (25.2)	11	10	10			
sub-total		SPFX	46 (37.4)	18	14	14	69.6	NS
		ENX	33 (26.8)	11	11	11	66.7	
Total		SPFX	123	55	44	24	80.5	NS
		ENX	123	54	40	29	76.4	

Table 7. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	treatment group					
Eliminated	SPFX		55	13	19	87 (70.7)
	ENX		54	15	15	84 (68.3)
Decreased	SPFX				2	2 (1.6)
	ENX		2	1		3 (2.4)
Replaced	SPFX		4	6	7	17 (13.8)
	ENX		4	3	6	13 (10.6)
Unchanged	SPFX		3	3	11	17 (13.8)
	ENX		5	3	15	23 (18.7)
Effect on pyuria	SPFX		62 (50.4)	22 (17.9)	39 (31.7)	patient 123 total 123
	ENX		65 (52.8)	22 (17.9)	36 (29.3)	
Excellent	SPFX		55 (44.7)	statistical test effect on pyuria : NS effect on bacteriuria : NS		
	ENX		54 (43.9)			
Moderate	SPFX		44 (35.8)			
	ENX		40 (32.5)			
Poor	SPFX		24 (19.5)			
	ENX		29 (23.6)			

(%)

菌で10.2%、グラム陰性菌で1.2%と、グラム陽性菌において大きかった。また、同一薬剤投与群内で比較した場合には、SPFX群ではグラム陽性菌の消失率と陰性菌のそれとはほとんど同等であったが、ENX群ではグ

ラム陽性菌の消失率が陰性菌のそれを8.5%下回っていた。

菌種毎に比較した場合にも、有意性を検定可能であったいずれの菌種の消失率に関しても両群間に有意差を認



Table 8. Clinical efficacy assessed by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)	Statistical test
SPFX	123	55	41	14	13	78.0	NS
ENX	123	50	42	14	17	74.8	

Table 9. Effect on symptoms

Symptom	Treatment group	No. of patients	Resolved (%)	Improved (cum. %)	Unchanged	Statistical test
Fever	SPFX	11	10 (90.9)		1	NS
	ENX	12	9 (75.0)	1 (83.3)	2	
Urinary frequency	SPFX	51	34 (66.7)	6 (78.4)	11	NS
	ENX	50	28 (56.0)	15 (86.0)	7	
Pain on micturition	SPFX	41	37 (90.2)	1 (92.7)	3	NS
	ENX	32	27 (84.4)	2 (90.6)	3	

Table 10. Bacteriological response to the treatment

Isolate	SPFX			ENX			Statistical test	
	no. of strains	eradicated (%)	persisted	no. of strains	eradicated (%)	persisted		
GPB	<i>S. aureus</i>	12	9(75.0)	3	4	1	3	-
	<i>S. epidermidis</i>	7	5	2	13	10(76.9)	3	NS
	<i>S. haemolyticus</i>	8	7	1	5	4	1	NS
	<i>Staphylococcus</i> spp.	4	3	1	6	6		-
	<i>Streptococcus</i> spp.	4	4		5	4	1	-
	<i>Enterococcus</i> spp.	33	31(93.9)	2	29	23(79.3)	6	NS
	others	7	7		1	1		-
	sub-total	75	66(88.0)	9	63	49(77.8)	14	NS
GNR	<i>E. coli</i>	51	49(96.1)	2	46	44(95.7)	2	NS
	<i>Citrobacter</i> spp.	6	5	1	1	1		-
	<i>Klebsiella</i> spp.	12	10(83.3)	2	14	11(78.6)	3	NS
	<i>Enterobacter</i> spp.	4	4		6	6		-
	<i>S. marcescens</i>	7	5	2	3	1	2	-
	<i>P. vulgaris</i>	3	3		2	2		-
	<i>P. mirabilis</i>	4	4		3	3		-
	<i>M. morgani</i>	4	4		2	2		-
	<i>P. rettgeri</i>	4	4		1	1		-
	<i>P. aeruginosa</i>	8	3	5	11	6(54.5)	5	NS
	<i>Pseudomonas</i> spp.	3	2	1	3	3		-
	others	6	5	1	10	8(80.0)	2	NS
	sub-total	112	98(87.5)	14	102	88(86.3)	14	NS
AGNR	<i>Fusobacterium</i> sp.	1	1					
	<i>B. fragilis</i>	1	1					
Total	189	166(87.8)	23	165	137(83.0)	28	NS	

Table 11-1. Relation between MIC and bacteriological response (no. of strains eradicated/no. of strains isolated)

Isolate	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													10 <sup>6</sup> CFU/ml	Not done	Total		
		$\leq 0.0125$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50				100	>100
GPB	<i>S. aureus</i>	SPFX			3/3	3/3	2/2					1/4							9/12
	ENX						1/1	0/1						0/2				1/4	
	<i>S. epidermidis</i>	SPFX		1/1	2/2	2/2				0/1							0/1	5/7	
	ENX					3/3	3/4	0/1						2/3	1/1		1/1	10/13	
	<i>S. haemolyticus</i>	SPFX			2/2	1/1		1/1	1/1		1/1	1/1	0/1					7/8	
	ENX					2/2	1/1						0/1				1/1	4/5	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	SPFX			1/1	2/2									0/1				3/4
ENX							1/1	3/3	1/1							1/1	6/6		
<i>Streptococcus</i> spp.	SPFX					3/3							0/1	1/1				4/4	
ENX																	3/3	4/5	
<i>Enterococcus</i> spp.	SPFX						15/16	14/15						1/1	1/1			31/33	
ENX									5/5	12/15	0/1	1/2	2/3	1/1	2/2			23/29	
others	SPFX		1/1			2/2		1/1			1/1	1/1						7/7	
ENX									1/1									1/1	
sub-total	SPFX			2/2	8/8	8/8	22/23	15/16	2/2	0/1	2/5	2/2	2/3	1/2	0/1		2/2	66/75	
ENX							5/5	6/7	3/5	7/7	12/16	1/2	1/3	4/6	1/3	1/1	8/8	49/63	
GNR	<i>E. coli</i>	SPFX	1/1	6/6	31/31	7/7	1/1	2/2		1/1		0/1	0/1					49/51	
	ENX				24/24	15/16	1/1	1/1	1/1								2/3	44/46	
	<i>Citrobacter</i> spp.	SPFX		2/2			2/2	1/1					0/1					5/6	
	ENX				1/1													1/1	
<i>Klebsiella</i> spp.	SPFX		1/1	7/7	2/2	0/1								0/1				10/12	
ENX				1/1	8/8	1/1						0/1		0/2	1/1			11/14	
<i>Enterobacter</i> spp.	SPFX			1/1	3/3				2/2									4/4	
ENX					2/2	1/1		2/2									1/1	6/6	

めなかったが、両群ともに *Pseudomonas aeruginosa* の消失率が他菌種のそれより低かった。

MIC と細菌学的効果との関係は Table 11 に示したが、SPFX 群では MIC が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以上になると細菌消失率が低下する傾向を示し、MIC  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以下の 156 株の消失率が 96.8% であるのに対し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  以上の 29 株の消失率は 37.9% と著明に低下し、この間に有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。また ENX 群では、MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$  以上になると細菌消失率が低下する傾向を示し、MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の 122 株の消失率が 91.0% であるのに対し、 $25 \mu\text{g/ml}$  以上の 28 株では 46.4% となり、やはりこの間に有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。

#### 5) 投与後出現細菌

薬剤投与後の尿中に、治療後新たに出現した細菌は、

Table 12 のように SPFX 群では 23 例 (18.7%) から 35 株が、また ENX 群では 23 例 (18.7%) から 33 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ず、両群ともにグラム陽性菌の出現頻度が、グラム陰性菌のそれより高い点が特徴的であった。

出現菌種の内容に関しても両群間に有意差を認めなかったが、SPFX 群では *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* などの *Staphylococcus* 属が多く、一方、ENX 群では *E. faecalis*, *Enterococcus faecium* などの *Enterococcus* 属が多く認められ、また *P. aeruginosa* が多い点は両群に共通していた。

#### 6. 安全性

自・他覚的副作用は Table 13 のように、SPFX 群では 144 例中 7 例 (4.9%) に 11 件、ENX 群では 146 例

Table 11-2. Relation between MIC and bacteriological response (no. of strains eradicated/no. of strains isolated)

Isolate	Treatment group	MIC (μg/ml)														Total			
		≤0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100	Not done	
GNR	<i>S. marcescens</i>	SPFX				1/1			1/1	1/1	0/1	1/1	1/2						
		ENX					1/1							0/1		0/1			
	<i>P. vulgaris</i>	SPFX							2/2	1/1									
		ENX					1/1	1/1											
	<i>P. mirabilis</i>	SPFX					2/2	2/2											
		ENX						2/2	1/1										
	<i>M. morgani</i>	SPFX				2/2	2/2												
		ENX				1/1	1/1												
	<i>P. reuteri</i>	SPFX					3/3				1/1								
		ENX						1/1											
<i>P. aeruginosa</i>	SPFX							1/1	1/1	0/1	0/1		0/1	1/2	0/1				
	ENX							3/3		0/1	1/1			1/1	0/3	1/2			
<i>Pseudomonas</i> spp.	SPFX					1/1				1/1		0/1							
	ENX						1/1								2/2				
others	SPFX						1/1	1/1		2/2				1/2					
	ENX						1/1	1/1	1/1		1/2	1/1	1/1	1/1	1/2				
sub-total	SPFX	1/1	6/6	34/34	18/18	14/14	9/10	5/5	2/2	5/6	1/3	1/6		1/3	1/3	0/1			
	ENX				27/27	28/29	8/8	7/7	4/4	0/1	2/3	1/1	1/2	1/2	1/1	3/10	5/7		
AGNR	<i>Fusobacterium</i> sp.	SPFX															1/1		
		ENX																1/1	
Total (eradication rate %)	SPFX	ENX	1/1	6/6	36/36	26/26	22/22	31/33	20/21	4/4	5/7	3/8	3/8	2/3	2/5	1/4	0/1	4/4	
		ENX			(100)	(100)	(93.9)	(95.2)											
						27/27	28/29	13/13	13/14	7/9	7/8	14/19	2/3	2/5	5/8	2/4	4/11	13/15	
						(100)	(96.6)	(100)	(92.9)			(73.7)				(36.4)	(86.7)	(83.0)	

中7例(4.8%)に12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。

副作用の内訳では両群ともに消化器系障害が多く、その程度は軽度ないし中等度のものが多かったが、SPFX群の6例、ENX群の3例では投薬が中止されている。

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SPFX群では122例中5例(4.1%)に7件、ENX群では129例中5例(3.9%)に6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、重篤な変動は認められなかった。またENX群ではs-GOT、s-GPTの変動が主体であったが、SPFX群では一定の傾向は認められなかった。

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、「安全である」と「ほぼ安全である」とをあわせた安全率は、SPFX群で95.2%、ENX群で95.3%と、いずれも高いものであった。

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、Fig. 3のように両群間に有意差を認めず、有用性のスコアはSPFX群で平均74.5±25.3、ENX群で平均70.7±27.0であり、また60以上の有用率はSPFX群で74.3%、ENX群で72.6%であった。

III. 考 察

1. 尿中細菌に対するMICについて

Table 12. Strains appearing after treatment

Isolated		No. of strains(%)		Statistical test	
		SPFX	ENX		
GPB	<i>S. aureus</i>	3 ( 8.6)	1 ( 3.0)	NS	
	CNS	1 ( 2.9)	1 ( 3.0)		
	<i>S. epidermidis</i>	4 (11.4)	2 ( 6.1)		
	<i>S. hominis</i>		1 ( 3.0)		
	<i>S. haemolyticus</i>	5 (14.3)	2 ( 6.1)		
	<i>Staphylococcus</i> spp.	2 ( 5.7)	1 ( 3.0)		
	<i>E. faecalis</i>	2 ( 5.7)	4 (12.1)		
	<i>E. faecium</i>		2 ( 6.1)		
	<i>Corynebacterium</i> spp.	2 ( 5.7)	2 ( 6.1)		
	other	1 ( 2.9)			
sub-total		20 (57.1)	16 (48.5)		
GNR	<i>E. cloacae</i>		1 ( 3.0)	NS	
	<i>S. marcescens</i>	1 ( 2.9)			
	<i>P. rettgeri</i>		2 ( 6.1)		
	<i>P. aeruginosa</i>	5 (14.3)	4 (12.1)		
	<i>P. cepacia</i>		1 ( 3.0)		
	<i>P. paucimobilis</i>	1 ( 2.9)			
	<i>Pseudomonas</i> sp.		1 ( 3.0)		
	<i>F. meningosepticum</i>		1 ( 3.0)		
	<i>A. calcoaceticus</i>	1 ( 2.9)			
	<i>A. faecalis</i>	2 ( 5.7)			
	<i>A. xylosoxydans</i>	1 ( 2.9)	2 ( 6.1)		
others		2 ( 6.1)			
sub-total		11 (31.4)	14 (42.4)		
Others	Yeast	2 ( 5.7)	3 ( 9.1)	-	
	YLO	1 ( 2.9)			
	<i>C. albicans</i>	1 ( 2.9)			
	sub-total	4 (11.4)	3 ( 9.1)		
Total		35 (100)	33 (100)		
Patient with strains appearing after treatment(%)		23 / 123 (18.7)	23 / 123 (18.7)	NS	

CNS : coagulase-negative staphylococci

YLO : yeast-like organism

今回の臨床検討に際し、投薬前の尿中より分離された細菌 354 株中 335 株について SPFX と ENX 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、グラム陽性菌に対しては SPFX の MIC が ENX より平均 3.2 管優れ、またグラム陰性菌に対しても SPFX が平均 1.2 管優れており、100  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性を示す株の頻度も、SPFX には 3.9% と、ENX の 7.8% に比べ少なかった。

しかし MIC と細菌学的効果の項で述べたように、SPFX 群では MIC が 6.25  $\mu$ g/ml 以上になると細菌消失率が低下し、また ENX 群では 25  $\mu$ g/ml 以上で細菌消失率が低下することから、臨床的には SPFX は 6.25  $\mu$ g/ml 以上、ENX では 25  $\mu$ g/ml 以上が耐性とえられるため、その頻度を比較してみると、今回分離されたグラム陽性菌 128 株中、SPFX 耐性は 23 株 (18.0

%)、ENX 耐性は 37 株 (28.9%) であり、SPFX 耐性株の頻度が少ない傾向 ( $p < 0.1$ ) を示した。

一方グラム陰性菌 207 株に対しては、SPFX の MIC が ENX のそれより平均 1.2 管優れ、MIC  $\geq$  100  $\mu$ g/ml の高度耐性株の頻度も、ENX の約半数と少なかったが、臨床的耐性株の頻度は SPFX に対して 29 株 (14.0%)、ENX に対して 30 株 (14.5%) と差を認めなかった。これらのことから、尿路感染菌の主体であるグラム陰性菌を中心に考えた場合、今回の臨床検討で SPFX の投与量を ENX の半量に設定したことは妥当であったと考えられる。

SPFX の MIC をグラム陽性菌とグラム陰性菌とで比較すると、グラム陰性菌に対する MIC が平均 1.2 管優れ、一方 ENX でもグラム陰性菌に対する MIC が優れているが、その差は平均 3.2 管と大きかった。これはグラム陽性菌に対する ENX の抗菌力が SPFX ほど強く

Table 13. Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Type of reaction	Day of appearance	Administration	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test
SPFX	F	67	lip and oral redness	starting	discontinued	##	definite	7 / 144 (4.9)	NS
			pain and redness of fingers			##			
	M	80	diarrhoea	starting	discontinued	#	definite		
	F	66	nausea, vomiting	1	discontinued	+	possible		
	F	55	itching	2	discontinued	+	possible		
	F	69	heart burn	2	discontinued	+	probable		
	F	69	headache dull, stiff shoulder, numbness of head	4	discontinued	+	probable		
F	71	epigastric discomfort	starting	continued	+	probable			
ENX	F	70	anorexia, feeling unwell	starting	discontinued	##	probable	7 / 146 (4.8)	NS
			numbness of both hands			+			
	F	75	nausea, vomiting	4	discontinued	#	probable		
	F	60	stomach discomfort, appetite loss, stomatitis	3	resumed*)	+	definite		
	M	69	insomnia	1	continued	+	possible		
	M	58	stomach discomfort	1	continued	+	possible		
	F	49	nausea	starting	continued	+	probable		
M	40	insomnia	1	continued	+	possible			

\* after 1 day pausing

ないためであり、尿路感染菌に対する両剤の抗菌力を比較した場合、SPFX はグラム陽性菌、陰性菌のいずれに対しても ENX より優れ、しかもグラム陽性菌と陰性菌に対する抗菌力に大きな差を示さない、バランスのとれた薬剤であるということができよう。

## 2. 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、SPFX 群で 80.5%、ENX 群で 76.4% 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 ENX の複雑性尿路感染症に対する臨床効果は、ENX の開発時に行われた比較試験<sup>7)</sup>では 129 例中 80.6% と報告されており、今回得られた成績はこれより若干低いものの、背景因子の相違や、その後の耐性菌の増加傾向などを勘案すると、ほぼ妥当な成績と思われる。また、比較試験に先立って行われた臨床用量検討試験の際に得られた ENX の有効率 76.6% ともきわめて近似している。臨床用量検討試験ではカテーテル非留置症例のみを対象としたため、今回の症例のうち、カテーテル非留置の 118 例についてその臨床効果を検討すると、著効および有効は 91 例 (77.1%) であり、カテーテル留置症例が 5 例と少な

かったこともあり、有効率はほとんど変わらず、臨床用量検討試験で得られた有効率とほぼ同等であり、この点からも妥当な成績が得られたと考えられよう。

一方、今回得られた SPFX 群における有効率は全体で 80.5% であり、このうちカテーテル非留置の 118 例では 81.4%、カテーテル留置の 5 例では 60.0% の有効率であった。一般臨床試験における全国集計成績<sup>8)</sup>では、UTI 薬効評価基準により判定された SPFX 1 日 1 回 300 mg 投与例 74 例の有効率は 70.3%、このうちカテーテル非留置の 65 例では 76.9%、カテーテル留置の 9 例では 22.2% の有効率であり、また臨床用量検討試験におけるカテーテル非留置の 48 例では 68.8% の有効率であり、今回の成績はこれらのいずれよりも若干優れた成績であったが、その理由はかならずしも明確ではない。

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は認められなかったが、第 1 群、第 2 群、第 5 群においては症例数が少ないため、有意性を検討するまでには至らなかった。今回の成績では両剤ともカテー

Table 14-1. Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total	Definite	Probable	Possible	Sub-total	Unlikely	Definitely not	Sub-total	Unchanged	Improved
RBC	SPFX	122					1	3	4 (3.3)	113 (92.6)	5 (4.1)
	ENX	128						2	2 (1.6)	121 (94.5)	5 (3.9)
Hb	SPFX	122					1	2	3 (2.5)	115 (94.3)	4 (3.3)
	ENX	128						2	2 (1.6)	123 (96.1)	3 (2.3)
Ht	SPFX	121					2	2	4 (3.3)	113 (93.4)	4 (3.3)
	ENX	128						1	1 (0.8)	124 (96.9)	3 (2.3)
WBC	SPFX	121		1		1 (0.8)	1	3	4 (3.3)	101 (83.5)	15 (12.4)
	ENX	128					1	2	3 (2.3)	107 (83.6)	18 (14.1)
Baso.	SPFX	77								76 (98.7)	1 (1.3)
	ENX	81								81 (100)	
Eosino.	SPFX	77								77 (100)	
	ENX	81								81 (100)	
Neutro.	SPFX	77						1	1 (1.3)	72 (93.5)	4 (5.2)
	ENX	81								74 (91.4)	7 (8.6)
Lympho.	SPFX	77								73 (94.8)	4 (5.2)
	ENX	81								75 (92.6)	6 (7.4)
Mono.	SPFX	77								76 (98.7)	1 (1.3)
	ENX	81								80 (98.8)	1 (1.2)
Platelets	SPFX	117			1	1 (0.9)		1	1 (0.9)	114 (97.4)	1 (0.9)
	ENX	124								123 (99.2)	1 (0.8)
s-GOT	SPFX	119			2	2 (1.7)		1	1 (0.8)	112 (94.1)	4 (3.4)
	ENX	128		2	1	3 (2.3)		4	4 (3.1)	117 (91.4)	4 (3.1)
s-GPT	SPFX	119			1	1 (0.8)				111 (93.3)	7 (5.9)
	ENX	128		2		2 (1.6)	1	2	3 (2.3)	116 (90.6)	7 (6.0)
ALP	SPFX	115								114 (99.1)	1 (0.9)
	ENX	126								121 (96.0)	5 (4.0)

ル留置症例に対する効果はそれ程低くはなかったが、一般臨床試験の成績なども含めて考えると、経口剤である両剤の主たる対象は、やはりカテーテル非留置症例であると言えよう。

細菌学的効果でも両群の細菌消失率に有意差は認められなかったが、グラム陽性菌の消失率はSPFX群においてENX群より10.2%高く、一方グラム陰性菌の消失率もSPFX群において高かったが、ENX群の消失率との差は1.2%にとどまった。

これらはMICの項で述べたように、グラム陽性菌と陰性菌に対するSPFXとENXのMICを比較した場合、いずれに対してもSPFXのMICが優れているが、ENXとの差はグラム陽性菌に対して、より著明であることに関係があり、両剤の抗菌力の面での特徴が、臨床的にも細菌学的効果においてもよく反映されたものと理解できよう。

これらのことから、SPFXの1日300mg、1回投与は、複雑性尿路感染症の治療において、ENXの1回200mg、1日3回投与と同等の有効性を示すものと判断できる。

### 3. 安全性について

今回の検討における自・他覚的副作用の発現頻度は、SPFX群において4.9%、ENXにおいて4.8%であり、両群間に全く差を認めなかった。

これはSPFXの一般臨床試験における全国集計成績<sup>2)</sup>の2754例中133例(4.8%)とほぼ同率であり、臨床用量検討試験における64例中1例(1.6%)よりは高率であった。

また臨床検査値の異常変動発現率に関しても両群間に有意差を認めず、ほとんどが軽度の変動であり、追跡調査可能例ではいずれも一過性の変動であった。これらのことから、SPFXの300mg 1日1回投与法は安全な治療法であると考えられた。

したがって、SPFXの300mg 1日1回投与法は、ENXの1回200mg、1日3回投与法と同様に、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、深甚なる陳意を表します。

本研究に参加された研究施設および担当医師名(敬称

Table 14-2. Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total	Definite	Probable	Possible	Sub-total	Unlikely	Definitely not	Sub-total	Unchanged	Improved
LDH	SPFX	86			1	1 (1.2)		1	1 (1.2)	77 (89.5)	7 (8.1)
	ENX	104					3	1	4 (3.8)	97 (93.3)	3 (2.9)
γ-GTP	SPFX	92					1		1 (1.1)	90 (97.8)	1 (1.1)
	ENX	104					1	1	2 (1.9)	99 (95.2)	3 (2.9)
LAP	SPFX	51						1	1 (2.0)	49 (96.1)	1 (2.0)
	ENX	61							60 (98.4)	1 (1.6)	
D-bilirubin	SPFX	73								72 (98.6)	1 (1.4)
	ENX	71							71 (100)		
T-bilirubin	SPFX	94								92 (97.9)	2 (2.1)
	ENX	103								99 (96.1)	4 (3.8)
T-cholesterol	SPFX	56								55 (98.2)	1 (1.8)
	ENX	64								60 (93.8)	4 (6.3)
Amylase	SPFX	27								27 (100)	
	ENX	28								28 (100)	
BUN	SPFX	120					2		2 (1.7)	114 (95.0)	4 (3.3)
	ENX	129			1	1 (0.8)	1		1 (0.8)	120 (93.0)	7 (5.4)
s-Cr	SPFX	120					1		1 (0.8)	118 (98.3)	1 (0.8)
	ENX	129					1		1 (0.8)	125 (96.9)	3 (2.3)
Na	SPFX	98					1		1 (1.0)	97 (99.0)	
	ENX	109								108 (99.1)	1 (0.9)
K	SPFX	98			1	1 (1.0)		1	1 (1.0)	91 (92.9)	5 (5.1)
	ENX	109								108 (99.1)	1 (0.9)
Cl	SPFX	98						1	1 (1.0)	94 (95.9)	3 (3.1)
	ENX	109								108 (99.1)	1 (0.9)
No. of patients with aggravated laboratory test results (%)	SPFX		5/122 (4.1)				11/122 (9.0)				
	ENX		5/129 (3.9)				14/129 (10.9)				
Statistical test			NS				NS				

(%)

略)

札幌医科大学附属病院泌尿器科：廣瀬崇興、伊藤直樹  
 砂川市立病院泌尿器科：高塚慶次、渋谷秋彦  
 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  
 社会保険埼玉中央病院泌尿器科：石井泰憲  
 同愛記念病院泌尿器科：金子裕憲  
 武蔵野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博  
 三井記念病院泌尿器科：渋谷雅彦  
 東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科：清田 浩、五十嵐宏  
 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科：小野寺昭一  
 東京共済病院泌尿器科：高藤 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大磯病院泌尿器科：岡田敬司  
 平塚市民病院泌尿器科：鈴木惠三  
 浜松医科大学附属病院泌尿器科：太田信隆

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：置塩則彦  
 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科：坂 義人、兼松 稔、伊藤康久  
 岐阜市民病院泌尿器科：土井達朗、小口健一  
 岐阜県立下呂温泉病院泌尿器科：林 秀治  
 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：三輪吉司  
 市立長浜病院泌尿器科：村中幸二  
 健和会大手町病院泌尿器科：清水保夫、河原 優  
 大阪労災病院泌尿器科：水谷修太郎  
 神戸大学医学部附属病院泌尿器科：高木伸介  
 西脇市立西脇病院泌尿器科：片岡頌雄  
 三田・寺杉泌尿器科医院：三田俊彦  
 兵庫県立加古川病院泌尿器科：大島秀夫

Table 15. Patients with laboratory adverse reactions

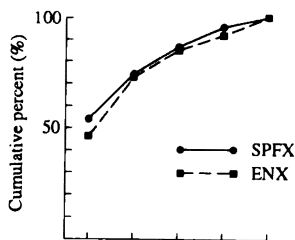
Treatment group	Age	Sex	Items and changes of abnormal values
SPFX	69	F	Platelets(26.0→11.9→27.7*) s-GOT(21→43→22*)
	70	M	K (4.8→5.7)
	85	F	WBC (5000→2700→3500*)
	91	M	LDH (200→235)
ENX	69	M	s-GOT (133→220) s-GPT (103→182)
	53	M	s-GPT (27→87→52*)
	72	M	s-GOT (26→36→32*) s-GPT (31→49→35*)
	69	M	s-GOT (23→44→27*)
	58	M	BUN (17.2→25.2)
	57	F	s-GOT (31→42)

\* follow-up results

Table 16. Global safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Safety rate* (%)	Statistical test
SPFX	124	112	6	5	1	118 / 124 (95.2)	NS
ENX	129	117	6	5	1	123 / 129 (95.3)	

\* Safe+Almost safe/No. of patients



Treatment group	Score	100-80	79-60	59-40	39-20	19-0	Total	Mean ± SD	Statistical test
SPFX		61 (54.0)	23 (20.4)	14 (12.4)	10 (8.8)	5 (4.4)	113	74.5 ± 25.3	NS
ENX		52 (46.0)	30 (26.5)	14 (12.4)	8 (7.1)	9 (8.0)	113	70.7 ± 27.0	

Fig. 3. Clinical value

九州労災病院泌尿器科：伊東健治

三信会原病院泌尿器科：原 三信, 山口秋人, 野口 満  
鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科：後藤俊弘, 川原元  
司

今給黎総合病院泌尿器科：川島尚志

串間国民健康保健病院泌尿器科：今村 章, 永山一浩  
岐阜大学医学部附属病院内菌実験施設：渡辺邦友

文 献

- 1) Nakamura S, et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 2) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob

関西労災病院泌尿器科：広岡九兵衛

岡山大学医学部附属病院泌尿器科：山田大介

岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一

笠岡市立市民病院泌尿器科：岸 幹雄

姫路聖マリア病院泌尿器科：赤木隆文, 山本利樹

九州大学医学部附属病院泌尿器科：田中正利

九州厚生年金病院泌尿器科：尾本徹男



- Agents Chemother Los Angeles, Oct. 23~26, 1988
- 4) 河田幸道, 他 (14 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Sparfloxacin の臨床用量の検討. Chemotherapy 39 (S-4): 555~570, 1991
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 守殿貞夫, 他 (8 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する AT-2266 と pipemidic acid の二重盲検法による比較検討. Chemotherapy 32 (S-3): 894~918, 1984
- 8) 河田幸道: 新薬シンポジウム (2), Sparfloxacin (AT-4140) IV. 臨床 2. 泌尿器科領域. 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 岐阜, 1990
- 9) 那須 勝: 新薬シンポジウム (2), Sparfloxacin (AT-4140) IV. 臨床 5. 副作用. 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 岐阜, 1990

## COMPARATIVE STUDY OF SPARFLOXACIN AND ENOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Yukimichi Kawada

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

Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, Sapporo Medical College

Yoshio Aso and Masaya Oshi

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

Masaaki Ohkoshi and Nobuo Kawamura

Department of Urology, School of Medicine Tokai University

Keizo Suzuki

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Kazuki Kawabe

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

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

Shutaro Mizutani

Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

Sadao Kamidono and Soichi Arakawa

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Hiroyuki Ohmori and Hiromi Kumon

Department of Urology, Okayama University Medical School

Joichi Kumazawa and Tetsuro Matsumoto

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

To objectively evaluate the clinical value of sparfloxacin (SPFX), a new pyridone carboxylic acid derivative, in the treatment of complicated urinary tract infections, we performed a prospective, randomized double-blind comparative study using enoxacin (ENX) as a control drug.

Only patients with pyuria of at least 5 WBCs/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 SPFX once daily or 200 mg of ENX t. i. d. for 5 days. Using the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, clinical efficacy was evaluated in 123 patients in each group. There were no significant differences in patients characteristics between the two groups.

Excellent and moderate responses were obtained in 80.5% of the patients receiving SPFX and in 76.4% of the patients receiving ENX. This difference was not statistically significant. The overall bacteriological eradication rate obtained in SPFX and ENX group was 87.8% and 83.0%, respectively, with no statistically significant difference.

The incidence of clinical adverse reactions was 4.9% for SPFX and 4.8% for ENX, and of laboratory adverse reactions, 4.1% for SPFX and 3.9% for ENX, 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 the results obtained in this study, we concluded that SPFX (300 mg once daily) was as useful as ENX (200 mg t. i. d) in the treatment of complicated urinary tract infections.