

複雑性尿路感染症に対するlevofloxacinの臨床用量の検討

河田幸道

岐阜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

熊本悦明

札幌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

阿曾佳郎

東京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

町田豊平

東京慈恵会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

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

名出頼男

藤田保健衛生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

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科学教室

Ofloxacin(OFLX)の光学活性体であるlevofloxacin(LVFX)の複雑性尿路感染症に対する臨床用量を検討する目的で、OFLXを対照薬とした用量検討試験を行った。

対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で、外来症例、カテーテル非留置症例であることを条件とし、LVFXの100mg 1日2回(LV-200)、100mg 1日3回(LV-300)、200mg 1日2回(LV-400)を、OFLXの200mg 1日3回(OF-600)を対照として、5日間投薬後の臨床効果をUTI薬効評価基準に従って比較した。

総投与症例201例中、LV-200群の39例、LV-300群の39例、LV-400群の41例、OF-600群の43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は、MIC分布に偏りが認められた以外、有意差は認められなかった。

総合有効率はLV-200群で87.2%、LV-300群で84.6%、LV-400群で80.5%、OF-600群で93.0%、細菌消失率はそれぞれ95.7%、91.9%、90.8%、93.4%といずれも4群間に有意差を認めなかった。LVFX投与3群におけるMICの偏りを補正した場合の有効率はLV-200群で83.7%、LV-300群で86.5%、LV-400群で77.7%、細菌消失率はそれぞれ90.2%、95.3%、88.9%となり、いずれもLV-300群において最も高かった。副作用の発現率はLV-200群で2.0%、OF-600群で5.8%、LV-300群とLV-400群では0%であり、4群間に有意差を認めず、また臨床検査の異常値発現頻度にも有意差を認めなかった。これらの成績から、複雑性尿路感染症に対するLVFXの臨床用量は、1日300mgが適当と考えられた。

Key words : Levofloxacin(LVFX), DR-3355, 臨床用量, 複雑性尿路感染症, Ofloxacin

Levofloxacin (LVFX)は、ラセミ体であるofloxacin (OFLX)の一方の光学活性体であり、第一製薬株式会社中央研究所で開発されたニューキノロン剤である¹⁾。本剤はOFLXの活性本体として、OFLXのほぼ2倍の抗菌活性を示し、その抗菌スペクトルはOFLXと全く同様であることが知られている²⁾。

一方臨床第Ⅰ相試験の成績では、本剤100mg経口投与後の血中半減期は約4時間、48時間までの尿中累積排泄率は約85%と報告されており³⁾、本剤の体内動態はOFLXにきわめて類似していることが知られている。また毒性試験、一般薬理試験および臨床第Ⅰ相試験の成績から、本剤の安全性はOFLXとほぼ同程度と推定されている。

したがってOFLXが有用な尿路感染症に対して本剤も有用であることが推測され、抗菌活性がOFLXより強いことから、OFLXより常用投与量を減らすことも可能であり、それにより、より安全に使用できることが期待される。

そこで複雑性尿路感染症に対するLVFXの有効性、安全性および有用性を検討すると同時に、至適臨床用量を検討する目的で、OFLXを対照薬とした臨床用量検討試験を行うこととした。

Ⅰ. 対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

本剤の抗菌スペクトルが、OFLXと同様にグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで幅広くおよんでいることから、本剤は原因菌分布が多種にわたる複雑性尿路感染症においてより有用であろうと考え、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)⁴⁾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歳以上の症例としたが、比較的少数例の比較により臨床用量を検討するという試験の性格から、対象症例の病像をより均一にする必要があると考え、外来症例であること、またカテーテル非留置症例であることも条件として加えた。

これらの症例は1988年5月から同年12月の間に、全国32ヵ所の共同研究施設の泌尿器科外来を受診した症例のうち、本試験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LVFXを50mgおよび100mg含有する錠剤(第一製薬株式会社提供)を、また対照薬剤として1錠中にOFLXを100mg含有する錠剤(第一製薬株式会社提供)を用いた。

対照薬としてOFLXを選んだ理由は、OFLXが各科

領域の感染症の治療に繁用され、尿路感染症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、LVFXはOFLXの活性本体であり、抗菌スペクトル、体内動態の面できわめて類似していることによる。

3. 投与量および投与方法

対照薬として選んだOFLXの複雑性尿路感染症に対する投与方法としては、1回200mg、1日3回が一般的であることから、今回の試験でもこの投与方法を用いることとした。

一方LVFXについては、尿路感染菌に対する本剤の抗菌力がOFLXの約2倍であり、体内動態がOFLXに酷似していることから、1回100mg、1日3回投与が標準的投与方法になる可能性が高いと考えられた。そこでこの投与量を中心として、より低用量の1日200mg、より高用量の1日400mgを設定し、これら3用量について比較検討することとしたが、1日2回投与の可能性についても検討するため、1日200mgおよび400mg投与群ではこれを2回に分けて投与することとした。

LVFXの200mg投与群(LV-200群)と300mg投与群(LV-300群)ではLVFXの50mg錠、またLVFXの400mg投与群(LV-400群)では100mg錠を、OFLXの600mg投与群(OF-600群)ではOFLXの100mg錠を用い、いずれも2錠を1回分として1包に収め、LV-200群とLV-400群では2包、LV-300群とOF-600群では3包を1日分とし、いずれも5日分を1症例分として1箱に収め、組番号とともに薬剤名として「DR-OF(U)」と表示したが、箱の外観は識別不能とした。

投与方法は、担当医師が対象患者の条件に適合することを確認した後に、封筒法により決めることとした。すなわち対象患者を選択した後、コントローラーが作成した封筒の中より組番号の若い順に封筒を選んで開封し、中の投薬指示書に記載された投与方法に従い、割付け番号に対応する薬剤を投与することとした。

薬剤は4症例分を1組とし、各組とも4群が同数となるようにコントローラーが無作為割付けを行い、割り付けたキーコードに従って投薬指示書に対応する組番を付した封筒の中に封入した。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1組を無作為に抽出し、各薬剤群それぞれ1症例分について、星薬科大学薬剤学教室(主任:永井恒司教授)に依頼して、含量試験を含む品質試験を行った。なお、含量試験はHPLC法により行った。

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し、

判定後ただちに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定およびMICの測定に供した。なおMICは、日本化学療法学会標準法⁵⁾に従い、LVFXとOFLXについて測定した。

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)に従い、総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。この場合、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判定の対象から除外した。

これらの不完全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(小川暢也)、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、熊澤浄一)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、初診時以降来院しなかった症例、および担当医が副作用不明と判定した症例を除き、検討可能なすべての症例を評価対象とした。また臨床検査値におよぼす影響は、投薬開始前3日以内および投薬終了後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あるいは臨床検査値異常変動症例とした。

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、しかも臨床検査のうち血液、肝、腎機能のそれぞれについて1項目以上が所定の時期に行われた症例とした。ただし、副作用または臨床検査値異常発現症例は、臨床効果の判定が行われていなくとも有用性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100mm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ドを回収し、記載事項を確認した上で、小委員会において不完全症例の決定を行い、また検討条件を満たした症例については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、小委員会においてコントローラーがキーコードを開封した。

9. 解析方法

開鍵後の成績の解析はコントローラーの指導のもと、第一製薬(株)で行ったが、検定にはデータの尺度、性質に応じてKruskal WallisのH検定、 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算法などを用い、有意水準は両側5%とした。

II. 成績

1. 供用薬剤の適合性

含量試験の成績は、表示力価に対しLVFX 50mg錠は100.5%、100mg錠は100.9%、OFLX 100mg錠は97.7%であり、その他の品質試験に関しても、すべて基準に合致するものであった。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例は全体で201例であったが、不完全症例が39例あったため、有効性の評価対象となった症例はTable 1のようにLV-200群が39例、LV-300群が39例、LV-400群が41例、OF-600群が43例となった。

副作用は初診時以降来院しなかった1例と、担当医師が副作用不明と判断した3例を除く197例を、また臨床検査値におよぼす影響は初診時以降来院しなかった1例、投薬前後とも臨床検査が実施されなかった36例、投薬後の臨床検査が実施されなかった8例、投薬後の臨床検査が4日以上遅れた1例の計46例を除く155例を評価対象とした。

有用性については、有効性の評価対象とした162例のうち、臨床検査値におよぼす影響の検討から除外された35例、および臨床検査項目が不完全であった3例を除き、有効性の評価対象からは除外されたが副作用を認めた1例、臨床検査値異常を認めた1例を加えた126例を評価対象とした。

有効性の評価から除外された理由はTable 2に示したが、投薬前の尿培養で菌が陰性または 10^4 CFU/ml未満の症例が最も多く、これについて真菌分離例が多かった。

3. 背景因子

有効性の評価対象とした症例における各種患者背景因子を4群間で比較したが、Table 3のようにいずれの項目に関しても有意差を認めなかった。

原因菌分布はTable 4に示したが、やはり4群間に有意差を認めず、いずれの群においても*Escherichia coli*が最も多く分離されていた。

原因菌に対するLVFXのMICをFig.1に、OFLXのMICをFig.2に示したが、いずれも4群間に有意差を認

めなかった。しかしLV-200群から分離された細菌には、LVFXに対して50 μ g/ml以上、OFLXに対して100 μ g/ml以上の高度耐性を示す菌株は1株も認められなかった。

そこで、LVFXでは臨床的に除菌が期待できるMICのbreak pointが6.25 μ g/mlと12.5 μ g/mlの間に、またOFLXでは12.5 μ g/mlと25 μ g/mlの間にあると仮定し、MICがbreak pointより上にある菌株を耐性菌として、各群におけるLVFXおよびOFLX耐性株の頻度を検討

Table 1. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group				Statistical test ^{a)}
	LV-200	LV-300	LV-400	OF-600	
Clinical efficacy	39	39	41	43	χ^2 : NS
Clinical adverse reactions	50	48	47	52	χ^2 : NS
Laboratory adverse reactions	41	39	36	39	χ^2 : NS
Clinical value	34	28	31	33	χ^2 : NS
Total no. of patients	51	49	48	53	

^{a)} χ^2 : chi-square test, NS: not significant

LV-200: levofloxacin 200mg group, LV-300: levofloxacin 300mg group,

LV-400: levofloxacin 400mg group, OF-600: ofloxacin 600mg group

Table 2. Reasons for exclusion

Reason	Treatment group			
	LV-200	LV-300	LV-400	OF-600
Disease other than target infection	2	0	0	0
Indwelling catheter	0	1	1	0
Bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/ml	6	5	3	3
Pyuria less than 5 cells/HPF	0	0	0	1
Inpatient	0	1	1	2
Infection due to fungi	2	2	1	2
No further visit to hospital	0	0	0	1
Duration of treatment less than 5 days	2	1	1	0
No urinalysis	0	0	0	1
Total	12	10	7	10

Table 3. Background characteristics of the patients

Characteristics		LV-200	LV-300	LV-400	OF-600	Statistical test ^{a)}
Sex	male	25	25	19	22	χ^2 : NS
	female	14	14	22	21	
Age (yr)	~ 39	2	3	1	1	χ^2 : NS H : NS
	40 ~ 49	2	4	2	1	
	50 ~ 59	5	3	8	8	
	60 ~ 69	5	13	16	13	
	70 ~ 79	20	12	12	18	
	80 ~	5	4	2	2	
	mean (range)	68.7 (29~86)	64.4 (23~87)	65.1 (37~92)	66.1 (38~84)	
Diagnosis	pyelonephritis	7	5	7	8	χ^2 : NS
	cystitis	32	34	34	35	
Type of infection (UTI grouping)	group 2	0	1	0	0	χ^2 : NS
	group 3	6	2	4	5	
	group 4	14	20	23	19	
	group 6	19	16	14	19	
Grade of pyuria	± (5~9 cells/HPF)	3	2	2	1	χ^2 : NS H : NS
	+ (10~29 cells/HPF)	12	8	12	9	
	++	10	14	13	15	
	+++	14	15	14	18	
Grade of bacteriuria	10 ⁴ CFU/ml	5	3	5	5	χ^2 : NS H : NS
	10 ⁵ CFU/ml	12	6	12	14	
	10 ⁶ CFU/ml	8	17	8	10	
	10 ⁷ CFU/ml	14	13	16	14	
Symptom	+	19	15	17	24	χ^2 : NS
	-	20	14	24	19	

^{a)} χ^2 : chi-square test, H : Kruskal-Wallis test, NS : not significant

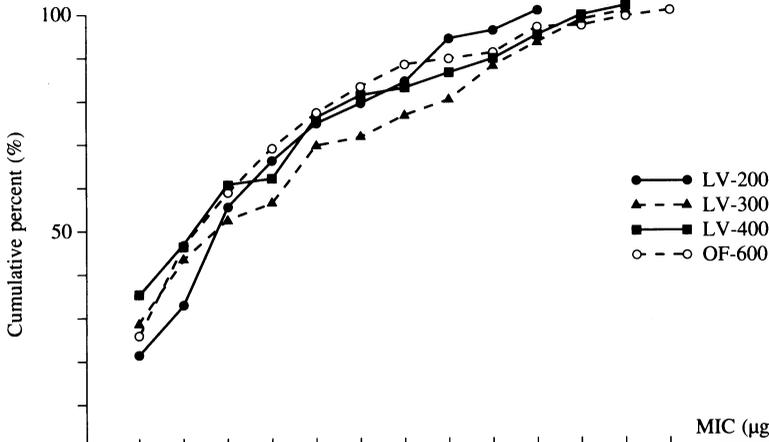
Table 4. Organisms isolated before treatment

Isolate	No. of strains (%)				Statistical test ^{a)}	
	LV-200	LV-300	LV-400	OF-600		
GPB ^{b)}	<i>S. epidermidis</i>	6 (8.7)	6 (9.7)	2 (3.1)	5 (6.6)	χ^2 : NS
	<i>E. faecalis</i>	8 (11.6)	8 (12.9)	7 (10.8)	7 (9.2)	
	others	17 (24.6)	11 (17.7)	14 (21.5)	17 (22.4)	
	sub-total	31 (44.9)	25 (40.3)	23 (35.4)	29 (38.2)	
GNR ^{c)}	<i>E. coli</i>	15 (21.7)	13 (21.0)	18 (27.7)	18 (23.7)	χ^2 : NS
	<i>Klebsiella</i> spp.	4 (5.8)	7 (11.3)	9 (13.8)	9 (11.8)	
	<i>Citrobacter</i> spp.	3 (4.3)	0	2 (3.1)	2 (2.6)	
	<i>P. mirabilis</i>	1 (1.4)	3 (4.8)	0	0	
	<i>Enterobacter</i> spp.	4 (5.8)	2 (3.2)	2 (3.1)	0	
	<i>S. marcescens</i>	3 (4.3)	2 (3.2)	0	1 (1.3)	
	<i>P. aeruginosa</i>	2 (2.9)	7 (11.3)	5 (7.7)	7 (9.2)	
	others	6 (8.7)	3 (4.8)	6 (9.2)	10 (13.2)	
sub-total	38 (55.1)	37 (59.7)	42 (64.6)	47 (61.8)		
Total	69 (100)	62 (100)	65 (100)	76 (100)		

^{a)} χ^2 : chi-square test, NS : not significant

^{b)} GPB : Gram-positive bacteria

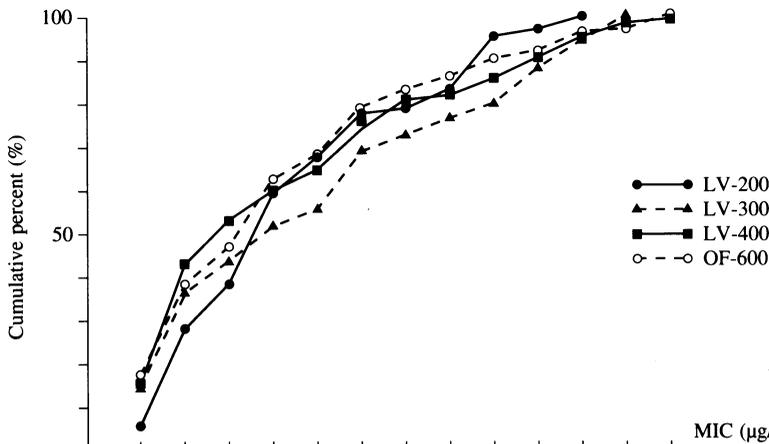
^{c)} GNR : Gram-negative rods



Treatment group	MIC (µg/ml)												Total	Statistical test ^{a)}	Not done	
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				>100
LV-200	14	7	15	7	6	3	3	7	1	3				66	H : NS	3
LV-300	16	9	5	2	8	1	3	2	5	3	3	1		58		4
LV-400	21	7	9	1	9	3	1	2	2	4	2	1		62		3
OF-600	18	14	10	6	6	4	4	1	1	4	1	1	1	71		5

^{a)} H : Kruskal-Wallis test, NS : not significant
 LV-200 : levofloxacin 200mg group, LV-300 : levofloxacin 300mg group,
 LV-400 : levofloxacin 400mg group, OF-600 : ofloxacin 600mg group

Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates to levofloxacin (10⁶ CFU/ml).



Treatment group	MIC (µg/ml)												Total	Statistical test ^{a)}	Not done	
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				>100
LV-200	4	15	6	14	6	6	1	3	8	1	2			66	H : NS	3
LV-300	8	13	4	5	2	8	2	2	2	5	4	3		58		4
LV-400	9	17	6	5	3	7	3	1	2	3	3	2	1	62		3
OF-600	12	15	6	11	4	8	3	2	3	1	3	1	2	71		5

^{a)} H : Kruskal-Wallis test, NS : not significant
 LV-200 : levofloxacin 200mg group, LV-300 : levofloxacin 300mg group,
 LV-400 : levofloxacin 400mg group, OF-600 : ofloxacin 600mg group

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

すると、Table 5のようにLVFX, OFLXのいずれに対する耐性株の頻度もLV-200群において最も低く、LV-300群において最も高くなっており、この間に有意差が認められた。

この耐性株の頻度の偏りが臨床効果、細菌学的効果に影響する可能性は高いと考えられるので、臨床効果を群間で比較する際には、各投与群の原因菌のMIC分布を均一に補正した場合についても比較検討することとした。

4. 原因菌に対する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257株に対するLVFXとOFLXのMICをTable 6に示したが、グラム陽性菌(GPB)、グラム陰性桿菌(GNR)のいずれに対しても、LVFXのMICがOFLXのそれより平均1管程度すぐれていた。

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 7のように、LV-200群の39例では著効21例(53.8%)、有効13例、著効を含めた有効率(以下有効率)は87.2%であり、以下著効率と有効率のみを示すと、LV-300群の39例では著効率46.2%、有効率84.6%、LV-400群の41例では著効率56.1%、有効率80.5%、OF-600群の43例では著効率58.1%、有効率93.0%であり、4群間に有意差を認めなかったが、有効率はOF-600群において最も高く、ついでLV-200群、LV-300群、LV-400群の順であった。

これをUTI疾患病態群毎に比較した場合、第2群、第3群においては症例数がすくないため有意性を検討するには至らなかったが、第4群、第6群においては

Table 5. Incidence of resistant organisms isolated before treatment

Treatment group	No. of isolates	No. of levofloxacin resistant strains (MIC \geq 12.5 μ g/ml)	No. of ofloxacin resistant strains (MIC \geq 25.0 μ g/ml)
LV-200	66	4 (6.1)	3 (4.5)
LV-300	58	12 (20.7)	12 (20.7)
LV-400	62	9 (14.5)	9 (14.5)
OF-600	71	8 (11.3)	7 (9.9)
Statistical test ^{a)}		LV-200 vs LV-300 χ^2 : P<0.05	χ^2 : P<0.05

^{a)} χ^2 : chi-square test

Table 6. MIC of levofloxacin and ofloxacin against clinical isolates before treatment

Organisms	No. of strains	Drug	MIC (μ g/ml)				
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	geometric mean	mode
GPB ^{a)}	101	levofloxacin	\leq 0.05~100	0.78	25	0.90	0.2
		ofloxacin	0.1~100	1.56	50	1.56	1.56
GNR ^{b)}	156	levofloxacin	\leq 0.05~>100	0.1	12.5	0.25	\leq 0.05
		ofloxacin	\leq 0.05~>100	0.1	12.5	0.37	0.1
Total	257	levofloxacin	\leq 0.05~>100	0.2	12.5	0.41	\leq 0.05
		ofloxacin	\leq 0.05~>100	0.39	25	0.64	0.1

^{a)} GPB : Gram-positive bacteria

^{b)} GNR : Gram-negative rods

Table 7. Overall clinical efficacy related to the type of infection

Group	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%) [95% C. I.] ^{a)}	Statistical test ^{b)}	
Monomicrobial infection	group 2 (post-prostatectomy)	LV-200	0	0	0	0	–	H : NS
		LV-300	1	0	1	0	100	
		LV-400	0	0	0	0	–	
		OF-600	0	0	0	0	–	
	group 3 (upper UTI)	LV-200	6	3	2	1	83.3	
		LV-300	2	1	1	0	100	
		LV-400	4	2	1	1	75.0	
		OF-600	5	4	1	0	100	
	group 4 (lower UTI)	LV-200	14	8 (57.1)	5 (35.7)	1 (7.1)	92.9	
		LV-300	20	11 (55.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	90.0	
		LV-400	23	15 (65.2)	3 (13.0)	5 (21.7)	78.3	
		OF-600	19	11 (57.9)	8 (42.1)	0	100	
	sub-total	LV-200	20	11 (55.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	90.0	
		LV-300	23	12 (52.2)	9 (39.1)	2 (8.7)	91.3	
		LV-400	27	17 (63.0)	4 (14.8)	6 (22.2)	77.8	
		OF-600	24	15 (62.5)	9 (37.5)	0	100	
Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	LV-200	19	10 (52.6)	6 (31.6)	3 (15.8)	84.2	
		LV-300	16	6 (37.5)	6 (37.5)	4 (25.0)	75.0	
		LV-400	14	6 (42.9)	6 (42.9)	2 (14.3)	85.7	
		OF-600	19	10 (52.6)	6 (31.6)	3 (15.8)	84.2	
Total	LV-200	39	21 (53.8)	13 (33.3)	5 (12.8)	87.2 [71.8–95.2]		
	LV-300	39	18 (46.2)	15 (38.5)	6 (15.4)	84.6 [68.8–93.6]		
	LV-400	41	23 (56.1)	10 (24.4)	8 (19.5)	80.5 [64.6–90.6]		
	OF-600	43	25 (58.1)	15 (34.9)	3 (7.0)	93.0 [79.9–98.2]		

a) 95% C. I. : 95% confidence interval

b) H : Kruskal-Wallis test, NS : not significant

(%)

いずれも4群間に有意差を認めなかった。

しかしLVFXを投与した3群の中では、投与量の最も低いLV-200群における有効率が最も高かったことから、背景因子の検討において認められた耐性菌の頻度の偏りが影響している可能性を考慮して、3群間における原因菌のMIC分布を均一に補正して有効率を算定することとした。

この場合、単数菌感染例においてはMICと総合臨床効果との間に有意の相関が認められ、また複数菌感染例において複数の細菌についてMICが測定されている時には、高いほうのMICをその症例を代表するMICと考えると、やはりMICと総合臨床効果の間に有意の相関が認められることが確認できたので、このMICの分布が3群間で均一になるように補正した場合の有効率を算定した。

補正有効率はTable 8に示したようにLV-200群で実測有効率よりやや低下して83.7%、LV-300群でやや上昇して86.5%、LV-400群ではやや低下して77.7%となった。この結果補正有効率はLV-300群において最も高く、ついでLV-200群、LV-400群の順となった。

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 9に示したが、膿尿効果、細菌尿効果のいずれに関しても4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

担当医師が判定した臨床効果はTable 10のように、やはり4群間に有意差を認めなかったが、OF-600群の有効率が最も高く、ついでLV-300群、LV-200群、LV-400群の順であり、UTI薬効評価基準で判定した場合はLV-200群、LV-300群の順位が異なっていた。

3) 細菌学的効果

細菌学的効果はTable 11に示したように、LV-200群から分離された69株中66株(95.7%)、LV-300群から分離された62株中57株(91.9%)、LV-400群から分離された65株中59株(90.8%)、OF-600群から分離された76株中71株(93.4%)が消失し、細菌消失率はLV-200群において最も高く、ついでOF-600群、LV-300群、LV-400群の順であったが、4群間に有意差を認めなかった。

LVFXを投与した3群間における原因菌のMIC分布を均一に補正して細菌消失率を算定すると、Table 12のようにLV-300群において最も高く、ついでLV-200群、LV-400群の順になった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 13に示したが、

LVFXを投与した3群を全体として見た場合、MICが25 µg/ml以下の細菌の消失率は161株中156株(96.9%)と良好であるが、MICが12.5 µg/ml以上になると細菌消失率は25株中17株(68.0%)と低下する傾向を示し、この間に有意差($p < 0.01$)が認められた。

一方OF-600群では、MICが12.5 µg/ml以下の細菌の消失率は64株中62株(96.9%)と良好であるが、MICが25 µg/ml以上になると7株中5株(71.4%)と低下し、やはりこの間に有意差($p < 0.05$)が認められた。

4. 投与後出現細菌

投薬後の尿中に新たに出現した細菌は、Table 14のようにLV-200群で39例中5例(12.8%)から6株、LV-300群で39例中5例(12.8%)から8株、LV-400群で41例中7例(17.1%)から9株、OF-600群で43例中5例(11.6%)から8株が分離されたが、その出現頻度に関して4群間に有意差を認めず、また出現菌種の内訳に関しても4群間に有意差を認めなかった。

6. 安全性

自・他覚的副作用はTable 15のようにLV-200群の50例中1例(2.0%)、OF-600群の52例中3例(5.8%)に認められ、LV-300群の48例とLV-400群の47例では1例も認められなかったが、副作用発現頻度に関して4群間に有意差を認めなかった。

これらの副作用の程度はいずれも軽度であり、副作用に対する処置はいずれも行われていないが、心窩部痛の認められたLV-200群の1例においては患者により服薬が中止され、他の3例では投薬が継続されている。

薬剤との関係が疑われた臨床検査値の異常変動はTable 16に示したようにLV-200群に1例(2.4%)1件、LV-300群に2例(5.1%)4件、LV-400群に2例(5.6%)4件、OF-600群に3例(7.7%)3件認められたが、その発現頻度に関して4群間に有意差を認めなかった。検査異常の実数値はTable 17に示したが、いずれも軽度の変動であった。

7. 有用性

臨床効果と安全性とを勘案して担当医師が判定した有用性は、Fig.3のように4群間に有意差を認めず、その平均値はLV-200群で79.2、LV-300群で85.3、LV-400群で76.8、OF-600群で83.4であり、LV-300群において最も高かった。

また有用性60以上の症例が占める頻度は、LV-200群が85.3%、LV-300群が92.9%、LV-400群が74.2%、OF-600群が87.9%となり、やはりLV-300群において最も高かった。

Table 8. Overall clinical efficacy after adjustment of MIC distribution

Treatment group	Actual		Corrected	
	no. of patients	efficacy rate (%)	no. of patients	efficacy rate (%)
LV-200	39	87.2	40.5	83.7
LV-300	39	84.6	40.0	86.5
LV-400	41	80.5	40.5	77.7

Table 9. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria(%)
	Treatment group					
Eliminated	LV-200		21	5	7	33 (84.6)
	LV-300		18	4	9	31 (79.5)
	LV-400		23	1	6	30 (73.2)
	OF-600		25	7	6	38 (88.4)
Decreased	LV-200		0	0	0	0
	LV-300		1	0	0	1 (2.6)
	LV-400		0	0	0	0
	OF-600		2	0	0	2 (4.7)
Replaced	LV-200		1	0	2	3 (7.7)
	LV-300		1	0	2	3 (7.7)
	LV-400		3	0	3	6 (14.6)
	OF-600		0	0	1	1 (2.3)
Unchanged	LV-200		1	0	2	3 (7.7)
	LV-300		1	1	2	4 (10.3)
	LV-400		0	1	4	5 (12.2)
	OF-600		1	0	1	2 (4.7)
Effect on pyuria	LV-200		23	5	11	39 patient 39 total 41 43
	LV-300		21	5	13	
	LV-400		26	2	13	
	OF-600		28	7	8	
 Excellent	LV-200		21 (53.9)	statistical test ^{a)} effect on pyuria H : NS effect on bacteriuria H : NS		
	LV-300		18 (46.2)			
	LV-400		23 (56.1)			
	OF-600		25 (58.1)			
 Moderate	LV-200		13 (33.3)			
	LV-300		15 (38.5)			
	LV-400		10 (24.4)			
	OF-600		15 (34.9)			
 Poor	LV-200		5 (12.8)			
	LV-300		6 (15.3)			
	LV-400		8 (19.5)			
	OF-600		3 (7.0)			

^{a)} H : Kruskal-Wallis test, NS : not significant (%)

Table 10. Clinical efficacy assessed by doctors in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%) ^{a)} [95% C. I.] ^{b)}	Statistical test ^{c)}
LV-200	39	22 (56.4)	11 (28.2)	5 (12.8)	1 (2.6)	84.6 [69.5-94.2]	H : NS
LV-300	39	20 (51.3)	15 (38.5)	3 (7.7)	1 (2.6)	89.7 [75.8-97.2]	
LV-400	41	24 (58.5)	9 (22.0)	2 (4.9)	6 (14.6)	80.5 [65.1-91.2]	
OF-600	43	27 (62.8)	14 (32.6)	1 (2.3)	1 (2.3)	95.3 [84.2-99.5]	

^{a)} Efficacy rate : excellent + good/no. of patients × 100 (%)

^{b)} 95% C. I. : 95% confidence interval

^{c)} H : Kruskal-Wallis test, NS : not significant

Table 11. Bacteriological response to the treatment

Isolate		LV-200	LV-300	LV-400	OF-600	Statistical test ^{a)}
GPB ^{b)}	<i>S. epidermidis</i>	6/6	3/6	2/2	5/5	χ^2 : NS
	<i>E. faecalis</i>	7/8	8/8	7/7	6/7	
	others	16/17	10/11	13/14	16/17	
	sub-total (%)	29/31 (93.5)	21/25 (84.0)	22/23 (95.7)	27/29 (93.1)	
GNR ^{c)}	<i>E. coli</i>	15/15	13/13	17/18	18/18	χ^2 : NS
	<i>Klebsiella</i> spp.	4/4	7/7	9/9	9/9	
	<i>Citrobacter</i> spp.	3/3	0/0	2/2	2/2	
	<i>P. mirabilis</i>	1/1	3/3	0/0	0/0	
	<i>Enterobacter</i> spp.	4/4	2/2	2/2	0/0	
	<i>S. marcescens</i>	3/3	2/2	0/0	1/1	
	<i>P. aeruginosa</i>	2/2	6/7	2/5	7/7	
	others	5/6	3/3	5/6	7/10	
sub-total (%)	37/38 (97.4)	36/37 (97.3)	37/42 (88.1)	44/47 (93.6)		
Total	66/69 (95.7%)	57/62 (91.9%)	59/65 (90.8%)	71/76 (93.4%)	χ^2 : NS	
[95% C. I.] ^{d)}	[87.8-99.1]	[82.2-97.3]	[81.0-96.6]	[85.3-97.8]		

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

^{a)} χ^2 : chi-square test, NS : not significant

^{b)} GPB : Gram-positive bacteria

^{c)} GNR : Gram-negative rods

^{d)} 95% C. I. : 95% confidence interval

Table 12. Eradication rate after adjustment of MIC distribution

Treatment group	Actual		Corrected	
	no. of strains	eradication rate (%)	no. of strains	eradication rate (%)
LV-200	66	95.5	69.5	90.2
LV-300	58	93.1	58.0	95.3
LV-400	62	90.3	62.0	88.9

Table 13-1. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Not done	Total (eradication rate, %)	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i>	LV-200			2/2													2/2 (100)
	LV-300																
	LV-400			2/2							1/1						3/3 (100)
	OF-600				1/1							1/1			1/1		3/3 (100)
<i>S. epidermidis</i>	LV-200			3/3	1/1				2/2								6/6 (100)
	LV-300			2/2					1/1	0/2						0/1	3/6 (50.0)
	LV-400			2/2													2/2 (100)
	OF-600				4/4					1/1							5/5 (100)
<i>S. haemolyticus</i>	LV-200			1/1	1/1			0/1									2/3 (66.7)
	LV-300	1/1	1/1				1/1										3/3 (100)
	LV-400									1/1	1/1						2/2 (100)
	OF-600			1/1		1/1						1/1					3/3 (100)
<i>Staphylococcus</i> spp.	LV-200			4/4	2/2												6/6 (100)
	LV-300			1/1	1/1						0/1				1/1		3/4 (75.0)
	LV-400			2/2						1/1							3/3 (100)
	OF-600		1/1	1/1	2/2	1/1				1/1							6/6 (100)
<i>Streptococcus</i> sp.	LV-200					2/2											2/2 (100)
	LV-300											1/1					1/1 (100)
	LV-400					1/1											1/1 (100)
	OF-600														1/1		1/1 (100)
<i>E. faecalis</i>	LV-200				1/1	2/3	1/1	1/1			1/1				1/1		7/8 (87.5)
	LV-300					5/5		1/1	1/1		1/1						8/8 (100)
	LV-400					5/5	2/2										7/7 (100)
	OF-600			1/1			4/4	1/1							0/1		6/7 (85.7)
<i>Enterococcus</i> sp.	LV-200						1/1										1/1 (100)
	LV-300																
	LV-400					1/1									1/1		2/2 (100)
	OF-600					1/1		0/1									1/2 (50.0)
others	LV-200					1/1					2/2						3/3 (100)
	LV-300			1/1		1/1				1/1							3/3 (100)
	LV-400		1/1			0/1					1/1						2/3 (66.7)
	OF-600			1/1	1/1												2/2 (100)
sub-total	LV-200			10/10	5/5	5/6	2/2	1/2	2/2		3/3			1/1			29/31 (93.5)
	LV-300	1/1	1/1	4/4	1/1	6/6	1/1	1/1	2/2	1/3	1/2		1/1	1/2			21/25 (84.0)
	LV-400		1/1	6/6		7/8	2/2			2/2	3/3			1/1			22/23 (95.7)
	OF-600		1/1	4/4	8/8	3/3	4/4	1/2	1/1	1/1		2/2			2/3		27/29 (93.1)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

a) GPB : Gram-positive bacteria

Table 13-2. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Not done	Total (eradication rate, %)	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	LV-200	13/13		2/2													15/15 (100)
	LV-300	11/11	1/1	1/1													13/13 (100)
	LV-400	13/13		1/1	1/1				1/1		0/1				1/1		17/18 (94.4)
	OF-600	11/11	4/4		1/1		2/2										18/18 (100)
<i>Klebsiella</i> spp.	LV-200	1/1	2/2				1/1								1/1		5/5 (100)
	LV-300	2/2	5/5														7/7 (100)
	LV-400	5/5	3/3														8/8 (100)
	OF-600	1/1	6/6		1/1										1/1		9/9 (100)
<i>C. freundii</i>	LV-200			3/3													3/3 (100)
	LV-300																
	LV-400			2/2													2/2 (100)
	OF-600		1/1	1/1													2/2 (100)
<i>Proteus</i> spp.	LV-200				1/1												1/1 (100)
	LV-300		1/1		1/1										1/1		3/3 (100)
	LV-400		3/3														3/3 (100)
	OF-600																
GNR ^{b)} <i>M. morgani</i>	LV-200																
	LV-300																
	LV-400	1/1															1/1 (100)
	OF-600																
<i>Enterobacter</i> spp.	LV-200		4/4														4/4 (100)
	LV-300	2/2															2/2 (100)
	LV-400	2/2															2/2 (100)
	OF-600																
<i>Serratia</i> spp.	LV-200								3/3						1/1		4/4 (100)
	LV-300									1/1		1/1					2/2 (100)
	LV-400																
	OF-600				1/1												1/1 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	LV-200				1/1			1/1									2/2 (100)
	LV-300					2/2		1/2			1/1	1/1			1/1		6/7 (85.7)
	LV-400					1/1		1/1	0/1			0/1	0/1				2/5 (40.0)
	OF-600					1/1	2/2	1/1		1/1				1/1	1/1		7/7 (100)
GNF-GNR ^{c)}	LV-200		1/1						2/2	0/1					1/1		4/5 (80.0)
	LV-300		1/1							1/1		1/1					3/3 (100)
	LV-400							1/1				0/1					1/2 (50.0)
	OF-600		2/3	1/1					1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1			7/10 (70.0)
sub-total	LV-200	14/14	7/7	5/5	2/2		1/1	1/1	5/5	0/1					2/2		37/38 (97.4)
	LV-300	15/15	8/8	1/1	1/1	2/2		1/2		2/2	1/1	3/3			2/2		36/37 (97.3)
	LV-400	21/21	6/6	3/3	1/1	1/1	1/1	1/1	1/2		0/1	0/2	0/1		2/2		37/42 (88.1)
	OF-600	12/12	13/14	2/2	3/3	1/1	4/4	1/1	1/1	2/2	0/1	0/1	1/1	2/2	2/2		44/47 (93.6)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

^{b)} GNR : Gram-negative rods^{c)} GNF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rods

Table 13-3. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC (µg/ml)													Not done	Total (eradication rate, %)
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Total	LV-200	14/14 (100)	7/7 (100)	15/15 (100)	7/7 (100)	5/6 (83.3)	3/3 (100)	2/3 (66.7)	7/7 (100)	0/1 (0)	3/3 (100)				3/3 (100)	66/69 (95.7)
	LV-300	16/16 (100)	9/9 (100)	5/5 (100)	2/2 (100)	8/8 (100)	1/1 (100)	2/3 (66.7)	2/2 (100)	3/5 (60.0)	2/3 (66.7)	3/3 (100)	1/1 (100)		3/4 (75.0)	57/62 (91.9)
	LV-400	21/21 (100)	7/7 (100)	9/9 (100)	1/1 (100)	8/9 (88.9)	3/3 (100)	1/1 (100)	1/2 (50.0)	2/2 (100)	3/4 (75.0)	0/2 (0)	0/1 (0)		3/3 (100)	59/65 (90.8)
	OF-600	12/12 (100)	14/15 (93.3)	6/6 (100)	11/11 (100)	4/4 (100)	8/8 (100)	2/3 (66.7)	2/2 (100)	3/3 (100)	0/1 (0)	2/3 (66.7)	1/1 (100)	2/2 (100)	4/5 (80.0)	71/76 (93.4)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 14. Strains^{a)} appearing after treatment

Isolate	No. of strains				Statistical test ^{b)}	
	LV-200	LV-300	LV-400	OF-600		
GPB ^{c)}	<i>S. epidermidis</i>	1	1	2	χ^2 : NS	
	<i>E. faecalis</i>			1		
	<i>Enterococcus</i> sp.					1
	others		2	1		1
sub-total	1	3	4	2		
GNR ^{d)}	<i>E. coli</i>		1		1	χ^2 : NS
	<i>M. morgani</i>	1				
	<i>S. marcescens</i>	1				
	<i>P. aeruginosa</i>	1			2	
	<i>Pseudomonas</i> sp.		1			
	<i>X. maltophilia</i>				1	
	<i>A. faecalis</i>	1				
	<i>F. meningosepticum</i>				1	
GNF-GNR ^{e)}			1			
sub-total	4	2	1	5		
Others	Yeast	1	2	3	χ^2 : NS	
	YLO			1		
	<i>Enmycetes</i>		1			
	<i>Candida</i>					1
sub-total	1	3	4	1		
Total	6	8	9	8		
No. of patients in whom strains appeared/total no. of patients [95% C. I.] ^{f)}	5/39(12.8%) [4.3~27.4]	5/39(12.8%) [4.3~27.4]	7/41(17.1%) [7.1~32.1]	5/43(11.6%) [3.9~25.1]	χ^2 : NS	

^{a)} regardless of bacterial count^{b)} χ^2 : chi-square test, NS : not significant^{c)} GPB : Gram-positive bacteria^{d)} GNR : Gram-negative rods^{e)} GNF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rods^{f)} 95% C. I. : 95% confidence interval

Ⅲ. 考 察

1. 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グラム陽性菌(GPB)101株、グラム陰性桿菌(GNR)156株に対するLVFXとOFLXのMICを比較すると、GPB、GNRのいずれに対してもLVFXのMICはOFLXのそれより平均1管すぐれており、今回の用量検討試験におけるLVFXの標準投与量を、OFLXの半量である1日300mg(分3)と設定したことの妥当性が裏付けされた。

細菌学的効果の項目で述べたように、LVFX投与群ではMICが12.5 μ g/ml以上になると細菌消失率が低下し、臨床的な立場からは12.5 μ g/ml以上のMICを示す

株は耐性株と考えられたが、この耐性株はGPBでは101株中16株(15.8%)、GNRでは156株中17株(10.9%)認められ、GPBでは、*Staphylococcus* spp.、GNRでは*Pseudomonas aeruginosa*に耐性株の頻度が高かった。

同様にOFLXでは25 μ g/ml以上のMICを示す株の消失率は低く、OFLX耐性株と考えられたが、このOFLX耐性株はGPBでは101株中16株(15.8%)、GNRでは156株中15株(9.6%)認められ、耐性株の頻度はLVFXとはほぼ同等であり、また耐性菌の種類もLVFXと同様であり、GPBでは*Staphylococcus* spp.、GNRでは*P. aeruginosa*などが多かった。

Table 15. 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 [95% C. I.] ^{a)}	Statistical test ^{b)}
LV-200	70	F	epigastralgia	1	withdrawn	none	4	+	probable	1/50 (2.0%) [0.0~10.6]	χ^2 : NS
LV-300										0/48 (0.0%) [0.0~7.4]	
LV-400										0/47 (0.0%) [0.0~7.5]	
	70	M	stomach discomfort	2	continued	none	6	+	probable		
OF-600	72	F	vomiting dizziness	1	continued	none	5	+	probable probable	3/52 (5.8%) [1.2~15.9]	
	38	F	dizziness	3	continued	none	4	+	probable		

^{a)} 95% C. I. : 95% confidence interval

^{b)} χ^2 : chi-square test, NS : not significant

Table 16. Abnormal findings in laboratory tests

Abnormal finding	LV-200	LV-300	LV-400	OF-600
RBC · Hb · Ht ↓		1		
Eosinocyte ↑	1	1		1
S-GOT ↑				1
S-GPT · Al-P ↑			1	
BUN · S-creatinine ↑			1	
Urobilinogen ↑				1
Incidence ^{a)} [95% C. I.] ^{b)}	1/41(2.4%) [0.0~12.8]	2/39(5.1%) [0.6~17.3]	2/36(5.6%) [0.6~18.7]	3/39(7.7%) [1.6~20.9]
Statistical test ^{c)}	χ^2 : NS			

^{a)} No. of patients with aggravated laboratory test results/no. of patients evaluated

^{b)} 95% C. I. : 95% confidence interval

^{c)} χ^2 : chi-square test, NS : not significant

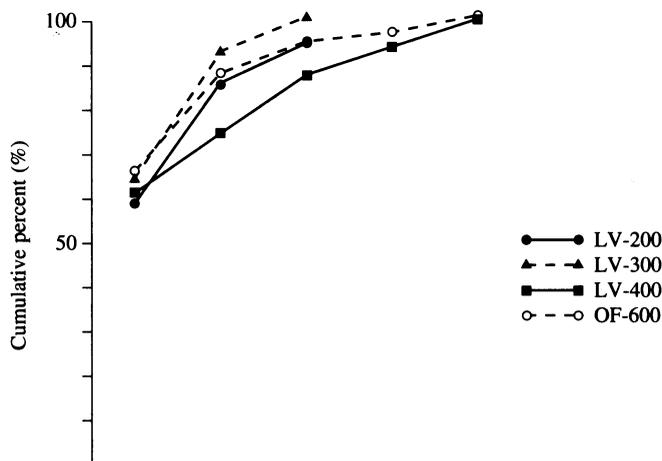
Table 17. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Items and changes of abnormal values		Relation to the drug	Incidence [95% C. I.] ^{a)}	Statistical test ^{b)}
LV-200	82	M	eosino. (%)	1→9	probable	1/14(2.4%) [0.0~12.8]	χ^2 : NS
LV-300	61	F	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	392→344 →379 ^{c)}	possible	2/39(5.1%) [0.6~17.3]	
			Hb (g/dl)	12.7→11.5→12.4 ^{c)}	possible		
	71	M	Ht (%)	37.6→33.5→36.6 ^{c)}	possible		
			eosino. (%)	1→11	possible		
LV-400	61	M	S-GPT (KU)	32→103	possible	2/36(5.6%) [0.6~18.7]	χ^2 : NS
			Al-P (KAU)	2.9→4.1	possible		
	79	M	BUN (mg/dl)	21.7→30.8	possible		
			S-creatinine (mg/dl)	1.6→1.7	possible		
OF-600	68	M	eosino. (%)	7→22	possible	3/39(7.7%) [1.6~20.9]	
	54	M	S-GOT (KU)	25→53	possible		
	70	M	urobilinogen	± → +	possible		

a) 95% C. I. : 95% confidence interval

b) χ^2 : chi-square test, NS : not significant

c) Follow-up results



Treatment group	100~80	79~60	59~40	39~20	19~0	Total	Mean±SD	≥60	Statistical test ^{a)}
LV-200	20 (58.8)	9 (26.5)	3 (8.8)	1 (2.9)	1 (2.9)	34	79.2±3.6	29/34 (85.3%)	H : NS
LV-300	18 (64.3)	8 (28.6)	2 (7.1)	0	0	28	85.3±2.8	26/28 (92.9%)	
LV-400	19 (61.3)	4 (12.9)	4 (12.9)	2 (6.5)	2 (6.5)	31	76.8±5.1	23/31 (74.2%)	
OF-600	25 (75.8)	4 (12.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	33	83.4±3.8	29/33 (87.9%)	

a) H : Kruskal-Wallis test, NS : not significant (%)

Fig. 3. Clinical value.

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、LV-200群で87.2%、LV-300群で84.6%、LV-400群で80.5%、OF-600群で93.0%の有効率であり、4群間に有意差を認めなかったが、有効率は対照群であるOF-600群において最も高く、ついでLV-200群、LV-300群、LV-400群の順であった。

まず、対照薬として用いたOFLXの複雑性尿路感染症に対する有効率は、開発時の一般臨床試験⁶⁾では1日600mg投与群で72例中79.2%と報告されており、今回の成績よりかなり低くなっている。しかし、この中にはカテーテル留置症例や、今回の対象として加えたが実際には1例も投薬されなかった前立腺術後症例も含まれているため、今回の対象と同じ第3群、第4群、第6群にかぎってみると、有効率は39例中87.2%とかなり高くなり、今回の成績に近づくものの、なお若干低くなっている。

また開発時の二重盲検比較試験⁷⁾では、全体では115例中80.9%の有効率であり、同様に第3群、第4群、第6群にかぎってみても有効率は72例中87.5%と、一般臨床試験の成績ときわめて近似しているが、今回の成績よりは若干低くなっている。

さらにごく最近、複雑性尿路感染症を対象として行われたfleroxacin (FLRX) と OFLX の二重盲検比較試験⁸⁾におけるOFLXの成績でも、有効率は全体で121例中77.7%、第3群、第4群、第6群の108例では84.3%となっており、やはり今回の成績はこれを上回っていた。

そこで今回の検討においてOFLX投与群から分離された細菌71株に対するOFLXのMIC分布と、FLRXの二重盲検比較試験においてOFLX投与群から分離された細菌186株に対するOFLXのMIC分布を比較してみると、両群のMIC分布には偏りが認められ、今回の検討で分離された細菌のMICが有意に感性側に偏っていた($p < 0.01$)。その理由としては、今回の検討にはカテーテル留置症例が含まれていなかったことと同時に、対象を外来症例に限ったことが関係しているものと思われる。

したがって、カテーテル非留置の外来症例を対象とし、しかも前立腺術後症例が1例も含まれなかったことが、OF-600群における有効率を従来のものより高くした原因と考えられた。

一方LVFXを投与した3群の中では有意差は認めないものの、最も低用量のLV-200群における有効率が最も高く、ついでLV-300群、LV-400群の順であり、一見矛盾した結果が得られた。

そこで、これら3群における背景因子に偏りの認め

られた耐性菌の頻度が、総合臨床効果に影響した可能性を確認するため、臨床効果におよぼす各種背景因子の影響を重回帰分析により検討したところ、MICが最も強く影響していることが判明した($p < 0.01$)。逆にMICと総合臨床効果との相関を検討したところ、単独感染、複数菌感染のいずれにおいても有意の相関関係が認められた($p < 0.01$)。

背景因子の検討ではLVFXのMICが12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株では細菌消失率が低くなるであろうと考え、臨床的な意味から耐性菌として、その頻度を3群間で比較し、LV-200群とLV-300群との間に有意差を認めた($p < 0.05$)。MICが12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とした理由は、最近複雑性尿路感染症を対象として行ったFLRXの二重盲検比較試験において、対照であるOFLX投与群における細菌消失率がMIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株では152株中95.4%であるのに対し、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると34株中52.9%と有意に低下し、OFLX 600mg投与ではMICのbreak pointが12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあると判断されたので、LVFXではbreak pointは1管下の6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあると仮定し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性菌としたものである。

そこで今回の検討においてもMICのbreak pointについて検討したが、先に述べたようにLVFXでは6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、OFLXでは12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあることが確認できたので、背景因子の検討に際してLVFXのMICが12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌を耐性菌としたことは妥当であったと判断された。

原因菌のMIC分布を、LVFXを投与した3群において同じとなるように補正した場合、総合有効率、細菌消失率は、いずれもLV-300群においてLV-200群またはLV-400群より高いことから、複雑性尿路感染症に対するLVFXの臨床用量は1回100mg、1日3回が適当と考えられたが、このことは理論的に、体内動態がほとんど同一で抗菌力がLVFXの約1/2であるOFLXの、複雑性尿路感染症に対する標準的投与方法が1回200mg、1日3回であることとよく一致するものと思われる。

副作用の発現率に関しても4群間に有意差を認めなかったが、LV-300群、LV-400群では副作用は1例も認められておらず、このためLVFX投与3群をあわせた副作用発現率は145例中1例(0.7%)となり、OF-600群における発現率5.8%に比べ低い傾向を示した($p = 0.057$)。このため、LVFXの副作用発現率はOFLXより低率である可能性も期待され、今後この点についても二重盲検比較試験により検討する予定である。

また臨床効果と安全性を勘案して判定された有用性において、有用性60以上の有用率はLV-300群において92.9%と最も高く、LV-200群より7.6%、LV-400群より18.7%高く、さらにOFLXよりも5%高い結果であった。

これらの成績から、複雑性尿路感染症に対するLVFXの臨床用量は1日300mg(分3)が適当と結論した。

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：広瀬崇興，南部明民
小樽北生病院泌尿器科：門野雅夫

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

武野野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博

東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科：古田 希，

中内憲二

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

藤田保健衛生大学医学部附属病院泌尿器科：星長清隆，

篠田正幸，日比秀夫，石川清仁

平塚市民病院泌尿器科：鈴木恵三，堀場優樹

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科：兼松義人，

篠田育男

高山赤十字病院泌尿器科：藤本佳則

福井医科大学附属病院泌尿器科：蟹本雄右

長浜市立市民病院泌尿器科：村中幸二

神戸大学医学部附属病院泌尿器科：荒川創一

兵庫県立加古川病院泌尿器科：大島秀夫

西脇市立西脇病院泌尿器科：片岡頌雄

加西市立加西病院泌尿器科：泉 武寛

岡山大学医学部附属病院泌尿器科：公文裕巳

岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一

岡山赤十字病院泌尿器科：近藤捷嘉，鎌田日出男

玉野市立市民病院泌尿器科：片山泰弘

津山中央病院泌尿器科：赤枝輝明

九州大学医学部附属病院泌尿器科：松本哲朗，

岩川愛一郎

三信会原病院泌尿器科：原 三信，鷺山和幸，

山口秋人，市木康久

九州労災病院泌尿器科：伊東健治

九州厚生年金病院泌尿器科：尾本徹男

門司労災病院泌尿器科：倉本 博

済生会八幡病院泌尿器科：佐藤伸一，原岡正志

福岡大学医学部附属病院泌尿器科：坂本公孝，

有吉朝美，椎 教次

鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科：川原元司，

川原和也，島田 剛

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設：渡辺邦友

愛媛大学医学部薬理学教室：小川暢也

文 献

- 1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, and Furukawa M: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163~164, 1986
- 2) Atarashi S, Yokohama S, Yamazaki K, Sakano K, Imamura M, and Hayakawa I: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin and its fluoromethyl derivative. *Chem Pharm Bull* 35: 1896~1902, 1987
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers. *Program Abstr. 28th ICAAC*, abst. no. 951, 1988
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 岸 洋一：新薬シンポジウム，DL-8280，臨床—泌尿器科。 *Chemotherapy* 31: 615, 1983
- 7) 岸 洋一，仁藤 博，斎藤 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
- 8) 河田幸道，他(21施設および関連施設)：複雑性尿路感染症に対するFleroxacinとOfloxacinの比較検討。 *Chemotherapy* 38(S-2): 571~590, 1990

DOSE-FINDING STUDY ON LEVOFLOXACIN 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

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

Yorio Naide

Department of Urology, Fujita Health University, School of Medicine

Kenichiro Okada

Department of Urology, Fukui Medical School

Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University Medical School

Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

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

We carried out a prospective randomized multicenter clinical study of levofloxacin (LVFX), an optically active component (ℓ -isomer) of ofloxacin (OFLX), to determine the optimal dose in the

treatment of complicated urinary tract infections, using OFLX as the control drug.

The patients were randomly assigned to receive 100 mg b.i.d., 100 mg t.i.d. or 200 mg b.i.d. of LVFX or 200 mg t.i.d. of OFLX. Out-patients without indwelling catheter, who had pyuria of at least 5 WBCs/HPF, bacteriuria of at least 10^4 CFU/ml and identifiable underlying urinary tract disease, were enrolled in this study, and clinical efficacy was evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee.

The clinical efficacy rate (excellent and moderate) was 87.2% in 39 patients of the LV-200 group, 84.6% in 39 patients of the LV-300 group, 80.5% in 41 patients of the LV-400 group and 93.0% in 43 patients of the OFLX group, with no statistically significant difference. The bacteriological eradication rate was 95.7% in 69 strains, 91.9% in 62 strains, 90.8% in 65 strains and 93.4% in 76 strains, with no statistically significant difference. Because a significant difference in MIC distribution was observed between the three groups receiving LVFX, the clinical efficacy and bacteriological eradication rate in these three groups were also compared after adjustment of MIC distribution. The calculated clinical efficacy rate and bacteriological eradication rate were best in the LV-300 group (86.5% and 95.3%), followed by the LV-200 group (83.7% and 90.2%) and the LV-400 group (77.7% and 88.9%). The incidence of clinical adverse reactions was 2.0%, 0%, 0% and 5.8%, respectively, with no statistically significant difference.

From these results, we conclude that the optimal daily dose of LVFX in the treatment of complicated urinary tract infections is 100 mg t.i.d..