

## 尿路・性器感染症に対するLevofloxacinの有用性の検討

河田幸道<sup>1)</sup>

岐阜大学医学部泌尿器科学教室\*

大里和久

大阪府立万代診療所

村上信乃

旭中央病院泌尿器科

守殿貞夫

神戸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

大森弘之

岡山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

碓井 亜

広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

香川 征

徳島大学医学部泌尿器科学教室

石橋 晃

北里大学医学部泌尿器科学教室

藤田幸利

高知医科大学泌尿器科学教室

河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

熊澤淨一

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

久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

出口浩一

東京総合臨床検査センター 研究部

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科学教室

<sup>1)</sup>論文執筆者

Ofloxacinの一方の光学活性体であるlevofloxacin(LVFX, DR-3355)の泌尿器科領域における各種尿路・性器感染症に対する臨床効果および安全性を多施設共同研究により検討した。

LVFXの1日投薬量は、100mg～600mgとし、3～14日間経口投薬したが、1日300mg(分3)投薬が最も多かった。

主治医判定の全疾患に対する有効率は86.7%(448/517)であった。

また、UTI薬効評価基準による有効率および原因菌の消失率は、単純性尿路感染症で100%(61/61)および100%(67/67)、複雑性尿路感染症で85.9%(110/128)および90%(144/160)、淋菌性尿道炎で100%(28/28)および100%(28/28)、非淋菌性クラミジア性尿道炎で100%(59/59)および100%(59/59)であった。

副作用発現率は530例中2.8%に認められた。また臨床検査値の異常変動は322例中5.6%に認められたが、いずれにおいても臨床上特に問題になるものはなかった。

以上の成績からLVFXは泌尿器科領域の各種尿路・性器感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

**Key words:** Levofloxacin, LVFX, DR-3355, 尿路感染症, 男子性器感染症

Levofloxacin(LVFX, DR-3355)は、ラセミ体であるofloxacin(OFLX)の一方の光学活性異性体であり、第一製薬(株)中央研究所で開発されたニューキノロン剤である<sup>1)</sup>。本剤はOFLXの活性本体であり、各種細菌に対してOFLXの約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<sup>2~4)</sup>。

本剤100mg経口投与後の血中半減期は約4時間、48時間までの累積尿中回収率は約85%と報告されており<sup>5)</sup>、その体内動態はOFLXにきわめて類似している。また毒性試験、一般薬理試験および臨床第一相試験の成績から、本剤の安全性はOFLXとほぼ同程度と推定されている。

本剤については1989年12月から1991年5月まで、全国85施設において泌尿器科領域の一般臨床試験が実施され、尿路・性器感染症に対する本剤の有用性が検討されたが、このうち54施設で検討された539例の臨床成績を集計、解析したので、その成績を報告する。

### I. 対象および検討方法

各種尿路・性器感染症539例に、LVFX 1日100mg~600mgを、原則として3~14日間投薬し、臨床効果、安全性および有用性を検討した。検討に用いた薬剤は、1錠中にLVFX 100mgを含有する錠剤か、1包中にLVFX 100mgを含有する細粒(10倍散)のいずれかとした。

対象とした症例は1989年12月から1991年5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、試験実施の同意が得られた16歳以上の尿路・性器感染症症例である。

臨床効果は、投薬終了時に各疾患に特徴的な自他覚症状・所見の推移をもとに、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、または「判定不能」のいずれかに判定することとし、担当医師による臨床効果の判定が可能であった症例を有用性の評価対象とすることとした。なお、淋菌の検出

はグラム染色法あるいは培養法により、また、クラミジアはマイクロトラック法、クラミジアザイムあるいは細胞培養法により行った。担当医師による臨床効果判定とは別に、単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症、淋菌性尿道炎、非淋菌性クラミジア性尿道炎および前立腺炎でUTI薬効評価基準<sup>6,7)</sup>の条件に合致する症例では、UTI薬効評価基準による臨床効果の判定もあわせて行った。

安全性については、自・他覚的副作用は担当医師により副作用の判定が行われたすべての症例を評価対象とすることとし、臨床検査値の異常については、投薬期間の長短を問わず、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症例を評価対象とすることとした。副作用または臨床検査値異常が認められた場合には、UTI薬効評価基準に従い、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」または「関係なし」の5段階に判定し、このうち「関係あるかもしれない」以上を副作用あるいは臨床検査値異常変動症例とした。

有用性は、担当医師により臨床効果と安全性の判定が行われた症例を評価対象とすることとしたが、副作用または臨床検査値異常変動発現症例は、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。なお、有用性の判定は、UTI薬効評価基準に従い、アナログスケールを用いて行った。

### II. 成 績

#### 1. 検討症例数および投薬量、投薬期間

総投薬症例539例の疾患別内訳および評価対象症例数をTable 1に示した。担当医師による有用性の評価対象とした517例の性別は、男性が350例(67.7%)、女性が167例(32.3%)であり、年齢は10歳代と80歳代を除き、各年齢にはほぼ均等に分布していた。なお、最小年齢は17歳、最高年齢は88歳、平均年齢は50.4歳であった。

投薬方法と投薬期間はTable 2に示したが、投薬方法としては1日300mg(分3)が最も多く、全体の75.2%を占めていた。また最短投薬日数は2日、最長投薬日数は28日であった。なお、錠剤が投薬された症例は373例(72.1%)、細粒が投薬された症例は144例(27.9%)であった。

## 2. 尿中分離菌に対するMIC

尿中より分離された細菌に対するLVFXとOFLXのMICは、東京総合臨床検査センター研究部において一括して測定されたが、今回の検討では、投薬前に分離された細菌については、単純性尿路感染症より分離された64株、複雑性尿路感染症より分離された149株についてMICの測定が可能であった。

その成績はTable 3に示したが、単純性尿路感染症分離菌、複雑性尿路感染症分離菌のいずれに対しても、

LVFXのMICがOFLXのそれより約1管優れていた。またグラム陰性菌に対するLVFXのMICは、グラム陽性菌に対するMICよりも平均4管優れていた。

また単純性尿路感染症分離菌に対するMICは、両剤ともに複雑性尿路感染症分離菌に対するMICよりも全般的に低い傾向であった。

## 3. 単純性尿路感染症

単純性尿路感染症に対しては103例に投薬が行われたが、このうち102例において担当医師による臨床効果の判定が可能であった。

この102例の内訳は、単純性腎孟腎炎が6例、単純性膀胱炎が96例であり、性別は1例が男性であった以外、他はすべて女性であった。

年齢は17~82歳(平均50.2歳)であったが、10歳代と80歳代を除き、各年代にはほぼ均等に分布していた。

Table 1. No. of patients studied

Diagnosis	Total	No. of patients evaluated	
		doctor	committee
Total	539	517	276
Uncomplicated	pyelonephritis	6	3
	cystitis	97	58
Complicated UTI	186	176	128
Gonococcal urethritis	42	40	28
Non-gonococcal urethritis	chlamydial	65	59
	non-chlamydial	49	-
Urethritis	3	0	-
Prostatitis	56	54	-
Epididymitis	35	34	-

Table 2. Daily dose and treatment duration

Daily dose	Treatment duration (days)					No. of patients (percent of total)
	≤ 3	4 ~ 5	6 ~ 7	8 ~ 14	≥ 15	
100mg × 1	1	0	0	0	0	1 ( 0.2 )
100mg × 2	16	17	9	28	7	77 ( 14.9 )
100mg × 3	67	131	57	120	14	389 ( 75.2 )
150mg × 2	0	0	0	1	0	1 ( 0.2 )
200mg × 2	10	5	3	10	0	28 ( 5.4 )
200mg × 3	1	7	2	7	0	17 ( 3.3 )
changed	0	0	0	3	1	4 ( 0.8 )
No. of patients (percent of total)	95 (18.4)	160 (30.9)	71 (13.7)	169 (32.7)	22 (4.3)	517 ( 100 )

1日投薬量は100mg～600mgであったが、1日300mg(分3)投薬例が最も多く、全体の81.4%を占め、ついで1日200mg(分2)投薬例が13.7%であった。また投薬期間は2～12日(平均4.1日)であったが、3日間投薬例が70例(68.6%)と最も多く、ついで7日間投薬例が14例(13.7%)であった。

臨床効果は、単純性腎孟腎炎の6例では著効が5例、有効が1例であり、また単純性膀胱炎の96例では著効が75例(78.1%)、有効が16例(16.7%)、やや有効が5例(5.2%)であり、著効と有効をあわせた有効率(以下有効率)は94.8%であった。

UTI薬効評価基準により、3日間の投薬後に臨床効果の判定が可能であった症例は単純性腎孟腎炎が3例、単純性膀胱炎が58例であったが、このうち単純性腎孟腎炎の3例では、1日300mg(分3)投薬の2例がともに著効、1日600mg(分3)投薬の1例では有効であった。

単純性膀胱炎58例におけるUTI薬効評価基準による判定はTable 4に示したが、いずれも有効以上の成績であり、著効率は84.5%であった。投薬方法との関係はTable 5に示したが、1日200mg(分2)投薬例でも、全例著効が得られた。

単純性腎孟腎炎と単純性膀胱炎における細菌学的効果はTable 6に示したが、投薬前に分離された12菌種、67株は3日間の治療により全株消失した。この67株中

MICが測定された株は64株あったが、いずれも3.13 μg/ml以下であり、さらに0.05 μg/ml以下の株が全体の75%を占めていた。

投薬後出現細菌は61例中3例(4.9%)から3株認められたが、その内訳は*Staphylococcus epidermidis*が1株、真菌が2株であった。

#### 4. 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症に対しては186例に投薬が行われたが、このうち176例において担当医師による臨床効果の判定が可能であった。

この176例の性別は男性が110例(62.5%)女性が66例(37.5%)であり、年齢は21歳～88歳(平均67.4歳)であったが、60歳以上の症例が全体の78.4%を占めていた。

1日投薬量は200mg～600mgであったが、1日300mg(分3)投薬例が132例(75.0%)と最も多く、ついで1日200mg(分2)投薬例が29例(16.5%)であった。また投薬期間は2～20日(平均5.6日)であったが、5日間投薬例が140例(79.5%)と最も多く、ついで7日間投薬例が21例(11.9%)であった。

臨床効果は著効が98例(55.7%)、有効が44例(25.0%)、やや有効が14例(8.0%)、無効が20例(11.4%)であり、有効率は80.7%であった。

UTI薬効評価基準により、5日間投薬後に臨床効果

Table 3. MIC of levofloxacin and ofloxacin against clinical isolates before treatment in uncomplicated and complicated UTI

Diagnosis	Organisms	No. of strains	Drug	MIC (μg/ml)					
				range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	geometric mean	mode	
Uncomplicated UTI	GPB <sup>a)</sup>	11	levofloxacin	0.2～3.13	0.78	3.13	0.78	0.39	
			ofloxacin	0.39～6.25	1.56	6.25	1.66	0.78	
	GNB <sup>b)</sup>	53	levofloxacin	≤0.05～0.39	≤0.05	≤0.05	0.06	≤0.05	
			ofloxacin	≤0.05～0.78	0.1	0.2	0.1	0.1	
	sub-total	64	levofloxacin	≤0.05～3.13	≤0.05	0.39	0.09	≤0.05	
			ofloxacin	≤0.05～6.25	0.1	0.78	0.17	0.1	
Complicated UTI	GPB <sup>a)</sup>	51	levofloxacin	0.2～≥100	1.56	25	2.26	1.56	
			ofloxacin	0.2～≥100	3.13	50	4.45	3.13	
	GNB <sup>b)</sup>	98	levofloxacin	≤0.05～≥100	0.1	25	0.24	≤0.05	
			ofloxacin	≤0.05～≥100	0.2	25	0.43	0.1	
	sub-total	149	levofloxacin	≤0.05～≥100	0.39	25	0.51	≤0.05	
			ofloxacin	≤0.05～≥100	0.78	50	0.97	0.1	
Total		213	levofloxacin	≤0.05～≥100	0.1	12.5	0.31	≤0.05	
			ofloxacin	≤0.05～≥100	0.2	25	0.56	0.1	

<sup>a)</sup> GPB : Gram-positive bacteria

<sup>b)</sup> GNB : Gram-negative bacteria

の判定が可能であった128例における、UTI疾患病態群別総合臨床効果はTable 7に示したように、全体としては著効76例(59.4%)、有効34例(26.6%)、無効18例(14.1%)で、有効率は85.9%であった。また疾患病態群別には、第1群、第5群のカテーテル留置例における臨床効果が、他の4群にくらべやや低率であった。

投薬方法との関係をみるとTable 8のように400mg(分2)投薬例と600mg(分3)投薬例は症例数が少ないので比較は困難であるが、200mg(分2)投薬例と300mg(分3)投薬例の比較では、300mg投薬例における有効率が若干高いものの、大きな差ではなかった。しかし、カテーテル留置の11例中10例までが300mg投薬群に含まれ、200mg投薬群には1例も含まれていないことから、カテーテル非留置症例について比較してみると、有効率は200mg投薬例では17例中82.4%とかわらないが、300mg投薬例では93例中92.5%と

なり、その差は10.1%と拡大した。

細菌学的効果はTable 9に示したように、全体としては160株中144株(90.0%)が消失した。グラム陽性菌とグラム陰性菌の消失率には差が認められなかつたが、菌種別に見た場合、*Pseudomonas aeruginosa*の消失率は15株中66.7%と、他菌種にくらべると若干低率であった。また投薬量との関係では、1日200mg投薬例の18株では83.3%、1日300mg投薬例の130株では92.3%と、300mg投薬例において若干高かった。この場合グラム陽性菌とグラム陰性菌の消失率は、300mg投薬例ではそれぞれ92.7%、92.1%と差を認めなかつたが、200mg投薬例では66.7%、91.7%と、グラム陽性菌の消失率が若干低かった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 10に示したが、MICが12.5μg/ml以下の130株では127株(97.7%)までが消失しているのに対し、MICが25μg/ml以上になると19株中8株(42.1%)しか消失せず、この間に有意差

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

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria	
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged		
Bacteriuria	eliminated	49	5		2						56 (96.6%)	
	decreased (replaced)	2									2 ( 3.4%)	
	unchanged										0 ( 0 %)	
Effect on pain on micturition		56 (96.6%)			2 (3.4%)			0 (0%)			patient total 58	
Effect on pyuria		53 (91.4%)			5 (8.6%)			0 (0%)				
Excellent		49 (84.5%)									overall efficacy rate 58/58 (100%)	
Moderate		9										
Poor(including failure)		0										

Table 5. Overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis related to the daily dose (By the criteria of the UTI Committee)

Daily dose	Overall clinical efficacy			Efficacy rate (%)
	excellent	moderate	poor	
100mg × 1	0	1	0	1/1
100mg × 2	8	0	0	8/8
100mg × 3	39	8	0	47/47 (100)
200mg × 2	2	0	0	2/2
Total	49	9	0	58/58 (100)

Table 6. Bacteriological response in acute uncomplicated UTI (By the criteria of the UTI Committee)

Isolate		Acute uncomplicated UTI		Total (eradication rate, %)
		pyelonephritis	cystitis	
GPB <sup>a)</sup>	<i>S. aureus</i>	1/1	2/2	2/2
	<i>S. epidermidis</i>		2/2	2/2
	<i>S. saprophyticus</i>		4/4	4/4
	<i>S. cohnii</i>		1/1	1/1
	<i>S. xylosus</i>		1/1	1/1
	<i>S. agalactiae</i>		1/1	1/1
	<i>E. faecalis</i>		1/1	1/1
sub-total		1/1	11/11 (100)	12/12 (100)
GNB <sup>b)</sup>	<i>E. coli</i>	1/1	47/47 (100)	49/49 (100)
	<i>P. mirabilis</i>		3/3	3/3
	<i>Salmonella</i> sp.		1/1	1/1
	<i>C. freundii</i>		1/1	1/1
	<i>P. acidovorans</i>		1/1	1/1
sub-total		3/3	52/52 (100)	55/55 (100)
Total		4/4	63/63 (100)	67/67 (100)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

<sup>a)</sup> GPB : Gram-positive bacteria<sup>b)</sup> GNB : Gram-negative bacteriaTable 7. Overall clinical efficacy in complicated UTI related to the type of infection  
(By the criteria of the UTI Committee)

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	5 ( 3.9%)	1	1	3	
	group 2 (post-prostatectomy)	5 ( 3.9%)	0	4	1	
	group 3 (upper UTI)	14 (10.9%)	9	2	3	78.6%
	group 4 (lower UTI)	78 (60.9%)	57	17	4	94.9%
	sub-total	102 (79.7%)	67	24	11	89.2%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	6 ( 4.7%)	1	2	3	
	group 6 (no indwelling catheter)	20 (15.6%)	8	8	4	80.0%
	sub-total	26 (20.3%)	9	10	7	73.1%
Total		128 (100%)	76	34	18	85.9%

Table 8. Overall clinical efficacy in complicated UTI related to the daily dose  
(By the criteria of the UTI Committee)

Daily dose	Overall clinical efficacy			Total (efficacy rate, %)
	excellent	moderate	poor	
100mg × 2	13	1	3	14/17 (82.4)
100mg × 3	61	30	12	91/103 (88.4)
100mg × 2	2	0	1	2/3
200mg × 3	0	3	2	3/5
Total	76	34	18	110/128 (85.9)

が認められた( $p<0.01$ )。

投薬後出現細菌はTable 11のよう、128例中19例(14.8%)から23株が認められたが、出現菌種の内訳ではグラム陽性球菌が全体の65.2%を占め、とくに *Staphylococcus simulans* が8株(34.8%)と最も多かった。これらの投薬後出現細菌中、MICが測定された株は18株あったが、18株中16株(88.9%)までが $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、また *S. simulans* の8株は全株が $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のMICを示した。

## 5. 淋菌性尿道炎

淋菌性尿道炎に対しては42例に投薬が行われたが、このうち40例において担当医師による臨床効果の判定が可能であった。

これら40例はすべて男性であり、年齢は17歳~60歳(平均31.5歳)であり、20歳代~40歳代の症例が全体の90%を占めていた。

1日投薬量は200mg~400mgであったが、300mg(分3)投薬例が30例(75.0%)と最も多かった。また投

Table 9. Bacteriological response in complicated UTI related to the daily dose  
(By the criteria of the UTI Committee)

	Isolate	Daily dose				Total (eradication rate, %)
		100mg × 2	100mg × 3	200mg × 2	200mg × 3	
GPB <sup>a)</sup>	<i>S. aureus</i>	0/1	4/5	1/1	1/2	6/8
	<i>S. epidermidis</i>		5/6		2/2	7/9
	<i>S. simulans</i>		2/2			2/2
	<i>Staphylococcus</i> sp.		1/1		1/1	2/2
	<i>S. agalactiae</i>		3/3			3/3
	<i>S. sanguis</i>		1/1			1/1
	<i>E. faecalis</i>		12/12 (100)		1/1	16/17 (94.1)
	<i>E. faecium</i>		8/8			9/9
	<i>E. avium</i>		1/1			1/1
	<i>E. durans</i>		0/1			0/1
GNB <sup>b)</sup>	<i>Corynebacterium</i> sp.		1/1			1/1
	sub-total	4/6	38/41 (92.7)	1/1	5/6	48/54 (88.9)
	<i>E. coli</i>	5/5	36/37 (97.3)	1/1	0/1	41/42 (97.6)
	<i>C. freundii</i>		3/3			4/5
	<i>C. diversus</i>		1/1			1/1
	<i>K. pneumoniae</i>		6/6			10/10 (100)
	<i>K. oxytoca</i>		6/6			6/6
	<i>E. cloacae</i>		0/1			3/5
	<i>E. aerogenes</i>		3/3			1/1
	<i>S. marcescens</i>		1/1			5/5
GNB <sup>b)</sup>	<i>P. mirabilis</i>		4/4			4/4
	<i>P. vulgaris</i>	1/1	3/3	0/1	1/1	3/3
	<i>P. rettgeri</i>		3/3			2/3
	<i>P. aeruginosa</i>		2/3			10/15 (66.7)
	<i>P. fluorescens</i>		9/14 (64.3)			1/1
	<i>P. stutzeri</i>		1/1			1/1
	<i>X. maltophilia</i>		2/2			2/2
	<i>Alcaligenes</i> sp.		1/1			1/1
	other GNB		1/1			1/1
	sub-total	11/12 (91.7)	82/89 (92.1)	2/3	1/2	96/106 (90.6)
Total		15/18 (83.3)	120/130 (92.3)	3/4	6/8	144/160 (90.0)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

<sup>a)</sup> GPB : Gram-positive bacteria

<sup>b)</sup> GNB : Gram-negative bacteria

薬期間は3~17日(平均5.8日)であったが、3日間投薬例が最も多く、全体の55.0%を占めていた。

臨床効果は著効が18例(45.0%)、有効が22例(55.0%)であり、全例において有効以上の臨床効果が得られた。

UTI薬効評価基準に従って、3日間の投薬後に臨床効果が判定された症例は24例あったが、Table 12のように全例有効以上の成績であり、著効率は45.8%であった。また投薬前に検出された*Neisseria gonorrhoeae*

は、3日間の投薬によりすべて消失した。なお、7日間投薬後にUTI薬効評価基準により臨床効果が判定された4例はいずれも著効であった。

#### 6. 非淋菌性尿道炎

非淋菌性尿道炎に対しては114例に投薬が行われたが、このうち111例において担当医師による臨床効果の判定が可能であった。

その内訳はクラミジア性尿道炎が64例、非クラミジア性尿道炎が47例であり、全例男性であった。年

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI  
(By the criteria of the UTI Committee)

Isolate	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			
GPB <sup>a)</sup>	<i>S. aureus</i>			1/1		2/2	1/1		1/1	1/1	0/2			6/8	
	<i>S. epidermidis</i>		1/1		1/1	1/1		1/1	1/1	0/1	0/1		1/1	7/9	
	<i>S. simulans</i>		2/2											2/2	
	<i>Staphylococcus</i> sp.				2/2									2/2	
	<i>S. agalactiae</i>						2/2						1/1	3/3	
	<i>S. sanguis</i>					1/1								1/1	
	<i>E. faecalis</i>				2/2	4/4	9/10							16/17 (94.1)	
	<i>E. faecium</i>					3/3	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		1/1	9/9	
	<i>E. avium</i>													1/1	
	<i>E. durans</i>						1/1				0/1			0/1	
GNB <sup>b)</sup>	<i>Corynebacterium</i> sp.													1/1	
	sub-total			5/5	3/3	9/9	16/17	3/3	3/3	2/2	4/6		0/3	3/3	48/54 (88.9)
	<i>E. coli</i>	34/34	3/3	1/1							0/1			3/3	41/42 (97.6)
	<i>C. freundii</i>		2/2		1/1						0/1				4/5
	<i>C. diversus</i>	1/1													1/1
	<i>K. pneumoniae</i>		7/7	1/1	1/1	1/1									10/10 (100)
	<i>K. oxytoca</i>	1/1	4/4	1/1											6/6
	<i>E. cloacae</i>		2/2	1/1			0/1								3/5
	<i>E. aerogenes</i>	1/1													1/1
	<i>S. marcescens</i>				1/1			1/1		1/1					5/5
other GNB	<i>P. mirabilis</i>	2/2	2/2												4/4
	<i>P. vulgaris</i>	2/2													3/3
	<i>P. rettgeri</i>	1/1													2/3
	<i>P. aeruginosa</i>					3/3	2/2	2/2							10/15 (66.7)
	<i>P. fluorescens</i>														1/1
	<i>P. stutzeri</i>					1/1									1/1
	<i>X. maltophilia</i>				1/1	1/1									2/2
	<i>Alcaligenes</i> sp.														1/1
	other GNB	1/1													1/1
	sub-total	43/43	18/18	8/8	3/3	6/7	3/3	3/3	1/2	1/1	1/5	2/2	1/3	6/8	96/106 (90.6)
Total		43/43	18/18	13/13	6/6	15/16	19/20	6/6	4/5	3/3	5/11	2/2	1/6	9/11	144/160 (90.0)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

<sup>a)</sup> GPB : Gram-positive bacteria

<sup>b)</sup> GNB : Gram-negative bacteria

齢は17~65歳(平均33.7歳)であったが、20歳代~40歳代の症例が全体の86.5%を占めていた。

1日投薬量は200mg~300mgであったが、300mg(分3)投薬例が90例(81.1%)と大部分を占めており、残りの21例が200mg(分2)投薬例であった。また投薬期間は4~22日(平均13.8日)であったが、14日間投薬例が86例(77.5%)と最も多かった。

臨床効果は、クラミジア性尿道炎の64例では著効が45例(70.3%)、有効が16例(25.0%)、やや有効が3例(4.7%)で有効率は95.3%であった。一方、非クラ

ミジア性尿道炎の47例では著効が24例(51.1%)、有効が10例(21.3%)、やや有効が7例(14.9%)、無効が6例(12.8%)で有効率は72.3%であり、有効率はクラミジア性尿道炎において有意に高かった( $p<0.01$ )。

クラミジア性尿道炎においてUTI薬効評価基準による判定が可能であった症例は59例あり、このうち32例では7日間投薬後に、また27例では14日間投薬後に最終判定が行われた。その臨床効果は、7日間投薬例では著効が27例(84.4%)、有効が5例(15.6%)であり、また14日間投薬例では著効が21例(77.8%)、有効6例(22.2%)と、いずれも有効以上の成績であり、*Chlamydia trachomatis*も全例において消失した。しかし、同一症例において7日目と14日の2回にわたって臨床効果の判定が行われた25例についてみると、Table 13のように7日目の有効率が76.0%であるのに対し、14日目では100%と、14日目の有効率が有意に高く( $p<0.05$ )、また著効率も7日目の44.0%に対し14日目では80.0%と、やはり14日目のほうが有意に高かった( $p<0.05$ )。

#### 7. 前立腺炎

前立腺炎に対しては56例に投薬が行われたが、このうち担当医師による臨床効果の判定が行われた症例は54例であった。その内訳は急性前立腺炎が16例、慢性前立腺炎が38例であり、年齢は28~80歳(平均51.9歳)であったが、40歳代~60歳代の症例が全体の70.4%を占めていた。

1日投薬量は200mg~600mgであったが、300mg(分3)投薬例が最も多く59.3%を占め、ついで400mg(分2)投薬例が22.2%であった。また投薬期間は7~28日(平均12.4日)であったが、急性前立腺炎では7日間投薬例が、また慢性前立腺炎では14日間投薬例が最も多く、それぞれ50.0%, 70.0%を占めていた。

Table 12. Overall clinical efficacy in gonococcal urethritis on the 3rd day  
(By the criteria of the UTI Committee)

<i>N. gonorrhoeae</i>	Cleared	Unchanged	Effect on <i>N. gonorrhoeae</i>	
Eliminated	11	13	24 (100%)	
Unchanged	0	0	0 ( 0%)	
Effect on WBC	11 (45.8%)	13 (54.2%)	patient total 24	
Excellent	11 (45.8%)		overall efficacy rate 24/24 (100%)	
Moderate	13			
Poor (including failure)	0			

急性前立腺炎では7日間投薬後に9例、14日間投薬後に7例、また慢性前立腺炎では7日間投薬後に5例、14日間投薬後に33例がそれぞれ最終判定が行われたが、その成績はTable 14に示したように、急性前立腺炎では100%、慢性前立腺炎では73.7%の有効率であり、投薬期間、投薬方法と臨床効果との関係は明確ではなかった。

UTI薬効評価基準に従い臨床効果判定が可能であった症例は、急性前立腺炎では、16例中、直腸指診にて前立腺に腫大あるいは圧痛を認めなかった症例3例、年齢70歳以上4例、体温37°C未満1例、菌数10<sup>4</sup>コ/ml未満2例の計10例を除く6例であった。慢性前立腺炎では、38例中、尿路に基礎疾患有する症例3例、白血球数10コ/hpf未満5例、菌数10<sup>3</sup>コ/ml未満9例、グラム陽性球菌のみが検出された症例で菌数10<sup>4</sup>コ/ml未満11例、14日後に菌検査が実施されなかつた4例、投与期間不足1例の計33例を除く5例であった。UTI薬効評価基準に従い判定が可能であった症例の成績概

要をTable 15に示した。急性前立腺炎においては細菌に対する効果は全て陰性化であったが、慢性前立腺炎においては、陰性化4例、菌交代1例であった。

#### 8. 精巣上体炎

精巣上体炎に対しては35例に投薬が行われ、このうち34例において担当医師による臨床効果の判定が行われた。

その内訳は急性精巣上体炎が28例、慢性精巣上体炎が6例であり、年齢は20~69歳(平均38.7歳)であったが、20歳代~40歳代の症例が全体の73.5%を占めていた。投薬期間は6~27日(平均12.3日)であったが、14日間投薬例が19例(55.9%)と過半数を占めていた。1日投薬量は200mg~400mgであったが、300mg(分3)投薬例が64.7%を占め、最も多かった。

臨床効果はTable 16に示したように、急性精巣上体炎の28例では著効が17例(60.7%)、有効が8例(28.6%)、やや有効が3例(10.7%)で有効率は89.3%であったが、投薬方法との関係をみると、1日200mg

Table 13. Overall clinical efficacy in non-gonococcal chlamydial urethritis related to the daily dose and the day of evaluation (By the criteria of the UTI Committee)

Daily dose	Day of evaluation	Overall clinical efficacy			Efficacy rate (%)	Statistical test <sup>a)</sup>
		excellent	moderate	poor		
100mg × 2	7	0	0	3	0/3	NS E : P < 0.01 E + M : NS
	14	3	0	0	3/3	
100mg × 3	7	11	8	3	19/22 (86.4)	NS E : P < 0.05 E + M : P < 0.05
	14	17	5	0	22/22 (100)	
Total	7	11	8	6	19/25 (76.0)	NS E + M : P < 0.05
	14	20	5	0	25/25 (100)	

<sup>a)</sup>χ<sup>2</sup> : chi-square test, E : excellent vs. moderate + poor

E + M : excellent + moderate vs. poor, NS : not significant

Table 14. Clinical efficacy in prostatitis related to the day of evaluation (By doctors in charge)

Diagnosis	Day of evaluation	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Acute prostatitis	7	9	3	6	0	0	9/9
	14	7	4	3	0	0	7/7
	sub-total	16	7	9	0	0	16/16 (100)
Chronic prostatitis	7	5	1	4	0	0	5/5
	14	33	5	18	3	7	23/33 (69.7)
	sub-total	38	6	22	3	7	28/38 (73.7)
Total	7	14	4	10	0	0	14/14 (100)
	14	40	9	21	3	7	30/40 (75.0)

(分2)投薬例の有効率は10例中70.0%であるのに対し、1日300mg(分3)および1日400mg(分2)投薬の18例では100%と、1日300mg以上を投薬した際の有効率が高い傾向を示した( $p < 0.1$ )。また慢性精巣上体炎の6例のうち、投薬変更例1例は著効、残り5例は1日300mg(分3)で有効が4例(80.0%)、無効が1例(20.0%)であり、有効率は83.3%であった。

急性および慢性精巣上体炎をあわせた34例について、投薬期間と臨床効果との関係をみると、その有効率は1週間以内の9例では66.7%，10日間以上の25例では96.0%となり、10日間以上投薬群の有効率が有意に高かった( $p < 0.05$ )。

投薬開始前、尿中から $10^4$ コ/ml以上の細菌が検出された症例は、それぞれ急性精巣上体炎3例、慢性精

Table 15. Clinical summary of prostatitis

Case no.	Age (yr)	Diagnosis	Treatment		Fever*	Pain of micturition*	WBC*				Bacteria*			Overall clinical efficacy
			dose (mg×day)	duration (days)			VB <sub>1</sub> <sup>1)</sup>	VB <sub>2</sub>	EPS <sup>2)</sup>	VB <sub>3</sub>	species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	
1	53	AP <sup>3)</sup>	100×3	7	++	++				++	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	$10^5$	0.1 ≤ 0.05 0.39	excellent
					-	-				-	-	0		
2	30	AP	200×2	7	++	++	+	±		++	<i>P. alcaligenes</i>	$10^4$	≤ 0.05	excellent
					-	-	-	-		±	-	0		
3	61	AP	100×3	14	+	+		++	-	++	<i>E. coli</i>	$10^7$		excellent
					-	-	-	-	-	-	-	0		
4	55	AP	200×3	9	++	++		++			<i>K. pneumoniae</i>	$10^7$		good
					-	-		±		++	-	0		
5	49	AP	200×3	14	++	++		++			<i>E. coli</i>	$10^6$		good
					-	-		±		++	-	0		
6	49	AP	100×3	14	+	+		++			<i>E. coli</i>	$10^5$		good
					-	-		-		±	-	0		
7	41	CP <sup>4)</sup>	100×3	28	-	+	-		++	++	<i>E. coli</i>	$10^5$	≤ 0.05	good
					-	+			++	-	<i>S. epidermidis</i>	$10^2$	0.2	
8	54	CP	100×3	14	-	+	-		++	±	<i>S. haemolyticus</i> <i>E. faecalis</i>	$10^4$	0.2 0.78	good
					-	-	-		++	±	<i>E. lentum</i>	$10^2$	12.5	
9	38	CP	100×2	14	-	+				++	<i>E. coli</i>	$10^7$	≤ 0.05	excellent
					-	-				-	<i>S. epidermidis</i>	$10^2$	6.25	
10	64	CP	100×3	14	-	-	-		++	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. agalactiae</i>	$10^5$	1.56 3.13	good
					-	-	-		++	-	<i>S. haemolyticus</i> <i>P. putida</i>	$10^3$	3.13 0.2	
11	52	CP	200×2	14	-	-	-		+	-	<i>E. lentum</i> <i>P. granulosum</i>	$10^3$	0.2 0.39	excellent
					-	-	-		±	-	<i>Corynebacterium</i>	10	0.78	

<sup>1)</sup> VB<sub>1</sub> : voided bladder 1, <sup>2)</sup> EPS : expressed prostatic secretion, <sup>3)</sup> AP : acute prostatitis, <sup>4)</sup> CP : chronic prostatitis

\* Before treatment / after treatment

巣上体炎1例であった。急性精巣上体炎3例からは、*Escherichia coli* 2株、*S. epidermidis* 1株が検出されたが、投薬後いずれの菌株も消失した。慢性精巣上体炎1例からは*Staphylococcus haemolyticus* および*E. coli* が検出されたが、投薬後尿中の細菌検査が未実施であり、その消失は不明であった。

一方、急性精巣上体炎8例より投薬開始前*C. trachomatis*

が検出されたが、投薬終了後全て消失した。

#### 9. 細粒剤の臨床効果

担当医師により臨床効果が判定された517例の使用薬剤の剤型の内訳は、錠剤373例、細粒剤144例であった。細粒剤での検討成績はTable 17に示したように有効率86.8%であった。一方、錠剤での有効率は86.6%であり、剤型による差は認められなかった。

Table 16. Clinical efficacy in epididymitis related to the daily dose (By doctors in charge)

Diagnosis	Daily dose	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test <sup>a)</sup>
		excellent	good	fair	poor		
Acute epididymitis	100mg × 2	4	3	3		7/10 (70.0)	$\chi^2$ : P < 0.1
	100mg × 3	12	5			17/17 (100)	
	200mg × 2	1				1/1	
	sub-total	17	8	3		25/28 (89.3)	
Chronic epididymitis	100mg × 3 changed		4		1	4/5 1/1	
	sub-total	1	4		1	5/6	
	Total	18	12	3	1	30/34 (88.2)	

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  : chi-square test

Table 17. Clinical efficacy related to the daily dose in patients administered granule (By doctors in charge)

Diagnosis	Daily dose						Total	
	100mg × 1	100mg × 2	100mg × 3	150mg × 2	200mg × 2	200mg × 3 changed		
Uncomplicated	cystitis	1/1	7/7	24/24 (100)		2/2	1/1	35/35 (100)
					1/1			1/1
Complicated UTI		14/22 (63.6)	23/29 (79.3)	1/1	1/2	2/2	41/56 (73.2)	
Gonococcal urethritis		2/2	14/14 (100)		4/4		20/20 (100)	
Non-gonococcal urethritis			17/19 (89.5)				17/19 (89.5)	
Prostatitis	acute		3/3		6/6		9/9	
Epididymitis			2/2		0/1		2/3	
Total		1/1	23/32 (71.9)	84/92 (91.3)	1/1	7/8	6/7	3/3 (100)
								125/144 (86.8)

No. of patients assessed excellent and good/no. of patients assessed (Efficacy rate, %)

## 10. 安全性

自・他覚的副作用はTable 18のように、検討可能であった530例中15例(2.8%)に18件認められたが、このうち半数の9件までが消化器系障害であった。その程度は9件が軽度、4件が中等度、5件が高度であり、15例中6例において投薬が中止された。なお、錠剤投薬例における副作用発現率は383例中2.3%，細粒投薬例では147例中4.1%であった。

臨床検査値の異常変動は322例中18例(5.6%)に26件認められたが、その内容はTable 19のように肝機能

異常が14件と最も多く、ついで血液系異常が11件、腎機能異常が1件であった。しかし、これらの変化はいずれも軽度の変動であり、また調べ得たかぎりでは一過性の変動であった。なお、細粒投薬例における検査値異常発現率は77例中8例(10.4%)と、錠剤投薬例における245例中10例(4.1%)にくらべ有意に高かった( $p < 0.05$ )。

## 11. 有用性

疾患毎の有用性をTable 20に示したが、有用性60以上の有用率は単純性尿路感染症、淋菌性尿道炎、急

Table 18. Clinical adverse reactions

Drug form	Sex Age(yr)	Dosage	Type of reaction	Severity of reaction	Day of appearance	Relation to the drug	Administration of levofloxacin
Tablet	female 22	100mg × 3 ( 2days)	stomach discomfort	++	0	probable	withdrawn
	female 43	100mg × 3 ( 3days)	oral dryness	+	1	possible	continued
	male 61	100mg × 3 ( 5days)	stomach feeling heavy	+	1	possible	continued
	male 59	100mg × 3 ( 5days)	diarrhea	+	1	possible	continued
	male 45	100mg × 3 (13days)	stomach heaviness	+	7	possible	continued
	male 52	100mg × 3 (14days)	heartburn	+	11	possible	continued
	male 57	100mg × 3 (11days)	insomnia	++	9	probable	withdrawn
	male 49	100mg × 3 (14days)	stomach discomfort	+	10	probable	continued
	male 69	100mg × 3 (10days)	wooziness anorexia	++ ++	9 9	probable probable	withdrawn
	female 64	100mg × 3 ( 2days)	loss of taste feeling irritated in the mouth	++ ++	0 0	definite definite	withdrawn
Granule	male 59	100mg × 3 ( 2days)	eruption	+	2	probable	continued
	female 67	100mg × 3 ( 3days)	diarrhea	++	3	probable	withdrawn
	male 64	100mg × 3 ( 5days)	stomach discomfort	+	1	probable	continued
	male 27	100mg × 3 ( 7days)	headache insomnia	+	3 3	definite definite	continued
	male 55	200mg × 3 ( 9days)	erythema of face and upper-back	++	7	probable	withdrawn

Incidence in tablet : 9/383 (2.3%), granule : 6/147 (4.1%), total : 15/530 (2.8%)

Table 19. Laboratory adverse reactions

Drug form	Sex Age(yr)	Dosage	Items and changes of abnormal values	Relation to the drug
Tablet	male 51	200mg × 3 ( 5days)	S-GPT (24 → 49)	possible
	female 74	100mg × 3 ( 5days)	PLT (24.8 → 11.1 → 27.9)	possible
	female 78	200mg × 3 ( 5days)	eosino. (3 → 7 → 1)	possible
	male 59	100mg × 3 ( 5days)	BUN (18.8 → 32.9)	possible
	female 45	100mg × 3 ( 5days)	baso. ( 0 → 2) eosino. ( 3 → 7) S-GOT (41 → 52) S-GPT (28 → 45)	possible possible possible possible
	male 50	100mg × 3 (14days)	eosino. (1.0 → 6.0)	possible
	male 38	100mg × 3 (15days)	S-GOT (24 → 69 → 24) S-GPT (40 → 92 → 40)	possible possible
	male 50	100mg × 3 (14days)	T-Bil (0.9 → 1.8)	possible
	male 52	100mg × 3 (14days)	S-GPT (27 → 46)	possible
	male 22	100mg × 3 (10days)	S-GOT (23 → 39) S-GPT (34 → 62)	possible possible
Granule	female 59	100mg × 3 ( 4days)	γ-GTP (22→ 54 → 38)	possible
	female 66	100mg × 3 ( 7days)	T-Bil (1.3 → 1.7)	possible
	female 51	100mg × 3 ( 6days)	WBC (6100 → 3700)	possible
	female 75	100mg × 3 ( 5days)	eosino. (0.3 → 4.6)	possible
	male 69	100mg × 3 ( 5days)	eosino. (2.6 → 6.7)	possible
	male 71	100mg × 3 ( 5days)	eosino. (2.0 → 8.5) mono. (4.6 → 12.9)	possible possible
	male 63	100mg × 3 ( 5days)	eosino. (4.7 → 8.0)	possible
	male 55	200mg × 3 ( 9days)	S-GOT(23 → 38) S-GPT (33 → 104) Al-P (211 → 316)	possible possible possible

Incidence in tablet : 10/245 (4.1%), granule : 8/77 (10.4%), total : 18/322 (5.6%)

性前立腺炎、精巣上体炎においてはいずれも90%以上と高率であり、また全体としての有用率も87.6%と高率であった。

### III. 考 察

#### 1. 尿中分離菌に対するMICについて

今回の臨床検討に際し、投薬前の尿中から分離された細菌213株に対するLVFXとOFLXのMICが測定されたが、これらの分離菌に対する両剤のMICを比較すると、まず単純性尿路感染症からの分離菌64株に対しては、グラム陽性菌11株、グラム陰性菌53株のいずれに対してもLVFXのMICは、OFLXのMICよりほぼ1管優れていた。またグラム陰性菌に対するMICは、両剤ともグラム陽性菌に対するMICより3~4管程度優れていた。

一方複雑性尿路感染症より分離された149株に対しても、グラム陽性菌51株、グラム陰性菌98株のいずれに対してもLVFXのMICがやはり1管優れており、またグラム陽性菌とグラム陰性菌に対するMICの比較でも、同様に両剤ともグラム陰性菌に対するMICが3~4管程度優れていた。

これらのことから、OFLXの活性本体であるLVFXの抗菌力は、単純性および複雑性尿路感染症の原因菌に対してもOFLXの約2倍であり、両剤の体内動態がきわめて類似しており、尿中排泄態度も類似していることを考慮すると、尿路感染症に対するLVFXの投薬量はOFLXの半量で十分であることが推察された。

#### 2. 臨床効果について

今回の検討では、泌尿器科領域の各種尿路・性器感染症539例について検討が行われ、このうち517例に

おいて担当医師による臨床効果の判定が行われたが、その有効率は全体では86.7%ときわめて高く、最も低い慢性前立腺炎でも73.7%，最も高い単純性腎孟腎炎、淋菌性尿道炎、急性前立腺炎では100%の有効率が得られた。これを錠剤投薬例と細粒投薬例に分けてみると、錠剤投薬例の373例では86.6%，細粒投薬例の144例では86.8%の有効率であり、両者間に全く差を認めなかった。

一方、単純性腎孟腎炎、単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症、淋菌性尿道炎、非淋菌性クラミジア性尿道炎については、UTI薬効評価基準による判定もあわせて行ったが、その有効率は全体としては275例中93.5%であり、複雑性尿路感染症で85.9%であった以外、他の疾患ではすべて100%の有効率であった。

また錠剤投薬例の199例では93.9%，細粒投薬例の76例では90.1%の有効率であり、やはり両者間に差を認めなかった。

これらのことからLVFXは、泌尿器科領域の各種尿路・性器感染症に対して幅広く有効な薬剤であり、また錠剤と細粒との間には、有効性に関して差はないものと考えられた。さらに今回の検討における投薬量が、517例中468例(90.5%)までは1日300mg以下であったことを考慮すると、LVFXはOFLXの半量で十分な臨床効果を示すものと考えられ、このことはMICの項目で述べたように、各種細菌に対する本剤の抗菌力がOFLXの約2倍であり、一方両剤は体内動態の面できわめて類似していることを反映したためと考えられた。

つぎに各疾患毎に考察を進めるが、この場合、UTI薬効評価基準による判定が行われた疾患については、

Table 20. Clinical value assessed by doctors in charge

Diagnosis	No. of patients	Clinical value					Mean ± S. D.	Clinical value ( $\geq 60.0\%$ )
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0		
Uncomplicated	cystitis	96	83	8	4	1	0	90.8±14.0 94.8
	pyelonephritis	6	6	0	0	0	0	95.8± 7.3 100
Complicated UTI		176	122	20	14	11	9	80.0±25.7 80.7
Gonococcal urethritis		40	21	19	0	0	0	84.3±12.3 100
Non-gonococcal urethritis		111	84	13	8	3	3	83.0±19.8 87.4
Prostatitis*	acute	16	14	2	0	0	0	91.1± 8.7 100
	chronic	38	22	7	2	6	1	72.9±25.7 76.3
Epididymitis		34	24	8	1	1	0	83.9±16.6 94.1
Total		517	376	77	29	22	13	83.2±21.2 87.6

\* Clinical values were counted on the last day of treatment

UTI薬効評価基準により判定した成績を中心に考察することにしたい。

まず単純性尿路感染症のうち単純性膀胱炎については、58例全例に有効以上の臨床効果が得られ、また細菌消失率も100%であったが、この成績をOFLXと比較すると、OFLX開発時に行われた一般臨床試験<sup>8)</sup>では、単純性膀胱炎246例中著効209例(79.1%)、有効50例(18.9%)、無効1例(0.4%)で有効率は99.6%，細菌消失率は272株中97.8%と報告されており、今回の成績はこれと全く同等と考えられ、高い有効性が期待される。

投薬量に関しては、200mg(分2)でも全例著効が得られていることから、1日200mgで十分と考えられるが、これ以下の投薬量でも十分であるか否かは、該当症例数が少ないため明確ではない。

単純性腎盂腎炎についても、症例が少ないといえ全例に有効以上の臨床効果が得られ、また投薬前の分離菌もすべて消失していることから、本剤の高い有効性が期待される。至適投薬量は必ずしも明確ではないが、おそらく1日300mg(分3)が適当と思われる。

つぎに複雑性尿路感染症では、128例の有効率は85.9%であったが、この成績は先に行われた二重盲検比較試験<sup>9)</sup>におけるLVFXの300mg(分3)投薬群135例中83.7%の有効率ときわめて近似しており、またこの時の対照薬であるOFLXの600mg(分3)投薬群における126例中79.4%の有効率と同等またはそれをやや上回る成績であった。

この場合、カテーテル留置症例における有効率は11例中45.5%と、カテーテル非留置症例117例における有効率89.7%にくらべ有意に低く( $p < 0.01$ )、内服剤である本剤の主たる適応は、やはりカテーテル非留置症例であると考えられた。一方複数菌感染例では、カテーテルが留置されていなければ、有効率は80.0%と高く、これは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まで幅広く及んでいるためと考えられた。

投薬量についてみると、200mg(分2)投薬の17例で有効率は82.4%，300mg(分3)投薬の103例では88.3%と、300mg投薬例において有効率は若干高く、またカテーテル非留置症例についてのみ比較すると、それぞれ82.4%，92.5%と有効率の差はさらに拡がった。先に行われた臨床用量検討試験<sup>10)</sup>の成績でも、背景因子を補正した際の有効率は200mg(分2)投薬の39例で83.7%，300mg(分3)投薬の39例で86.5%とやはり300mg投薬例における有効率が若干高く、これらの成績もあわせて考えると、複雑性尿路感染症に対する

LVFXの投薬方法は、300mg(分3)が適当と考えられた。

今回の検討で得られた細菌学的効果も、細菌消失率は90.0%と高く、この成績は前述のOFLXとの比較検討試験で得られた細菌消失率87.5%に近似しており、またOFLX投薬群で得られた84.8%の細菌消失率と同等、あるいはそれ以上の成績であった。

この場合、グラム陽性菌と陰性菌の消失率には差が認められなかったが、200mg投薬例ではグラム陰性菌の消失率91.7%に対し、グラム陽性菌では66.7%と若干低く、グラム陽性菌に対する抗菌力がグラム陰性菌に対する抗菌力より若干弱いという本剤の抗菌力の上の特徴が、臨床的には低用量投薬群において反映されたものと考えられた。

菌種毎に消失率をみると、消失率が80%未満であった菌種は*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus durans*, *Enterobacter cloacae*, *Providencia rettgeri*, *P. aeruginosa*の6菌種であった。MICと細菌消失率との関係では、MICが25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上になると細菌消失率が有意に低下したが、今回の複雑性尿路感染症からの分離菌でMICが測定された149株中、MICが25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の株は19株(12.8%)認められており、この19株のうち最も多かったのは*P. aeruginosa*の5株、ついで*S. aureus*の3株、*S. epidermidis*と*P. rettgeri*各2株などであり、これらの菌種ではMICが25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超える株があるため、細菌消失率も他菌種より若干低くなったものと考えられた。

投薬後出現細菌を認めた症例は19例(14.8%)と、それ程多くはなかったが、出現菌種の内訳では、グラム陽性菌が65.2%と、グラム陰性菌の13.0%を大きく上回っていた点が特徴的であった。これはグラム陽性菌とグラム陰性菌に対する本剤の抗菌力の相違を反映したためと考えられ、事実、投薬後に出現し、MICが測定されたグラム陽性菌15株中14株まではMICが12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、特に出現頻度の高かった*S. simulans*の8株、*S. epidermidis*の3株はいずれも12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。

淋菌性尿道炎では、グラム染色のみから淋菌陽性と判定された5例、3日目判定が行われなかった7例の合計12例を除く28例についてUTI薬効評価基準に従い判定が行われたが、28例全例に有効以上の臨床効果が得られ、*N. gonorrhoeae*はすべて消失した。これは淋菌に対する本剤の抗菌力がきわめて強くMIC<sub>90</sub>はUne et al.<sup>3)</sup>, Fujimoto et al.<sup>4)</sup>ともに0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったと報告し、淋菌に対してもOFLXの約2倍の抗菌活性を示すことからも当然うなづけよう。

淋菌性尿道炎に対する投薬量は300mg(分3)が標準的と考えられるが、200mg(分2)でも十分と思われる。投薬期間は3日間で十分と思われるが、*C. trachomatis*との混合感染例では、10~14日間が必要であろう。

このように本剤は淋菌性尿道炎に対しても高い有効性を示すが、本剤がペニシリナーゼ産生淋菌(PPNG)に対しても、non-PPNGに対すると同様に強い抗菌活性を示すこと、また淋菌との混合感染をおこし、淋疾後尿道炎の原因となる*C. trachomatis*に対しても抗菌活性を示すことを考えると、淋菌性尿道炎に対する本剤の有用性はきわめて高いと判断される。

非淋菌性クラミジア性尿道炎59例に対しても100%の有効率が得られ、投薬前に分離された*C. trachomatis*はすべて消失したが、これは*C. trachomatis*に対する本剤の抗菌力が、minocyclineには劣るもの、OFLXよりも強い<sup>11)</sup>ことからも当然の結果と考えられよう。投薬量は300mg(分3)が標準的と考えられるが、200mg(分2)でも十分かも知れない。投薬期間については、同一症例における7日目と14日目の成績から、やはり14日間が適当と考えられよう。

非淋菌性非クラミジア性尿道炎については、担当医師による判定のみが行われたが、その有効率は47例中72.3%であり、クラミジア性尿道炎に対する有効率より有意に低かった。これは本剤にかぎらず、他剤でも同様に認められる知見であるが、非淋菌性非クラミジア性尿道炎の原因微生物が不明の現状では、この理由を明確にすることは困難である。おそらく本剤を含め、通常クラミジア性尿道炎に用いる薬剤に耐性を示す原因微生物が、非淋菌性非クラミジア性尿道炎の一部になっているためであろう。

投薬量は200mg(分2)~300mg(分3)が適当と考えられる。投薬期間については、14日以内の投薬例42例における有効率が69.0%であるのに対し、小数例ながら15日以上の投薬例5例では100%となることから、3週間程度の投薬を行うことにより、有効率がより高くなる可能性もあるように思われる。

前立腺炎の治療においては、前立腺移行の良好な薬剤が治療上有利であることは言うまでもない。一般にピリドンカルボン酸系薬剤の前立腺移行は良好であるが<sup>12)</sup>、本剤の前立腺移行も良好とされており<sup>13)</sup>、細菌性前立腺炎の原因となることが多い*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*などに対する本剤の強い抗菌力を勘案すると、治療上十分な濃度が前立腺に移行すると考えられる。

このような本剤の特性を反映して、急性前立腺炎の16例では100%の有効率が得られた。また慢性前立腺

炎の38例では73.7%の有効率であったが、一般に難治性とされる慢性前立腺炎としては評価に値する成績と思われる。投薬期間、投薬方法と臨床効果との間に明確な関係は見出しえなかつたが、本剤にかぎらず、慢性前立腺炎に対する至適投薬期間は未だ確立しているとは言えず、前立腺炎の治療において今後検討を要する課題のひとつであると言えよう。

精巣上体炎では、急性精巣上体炎の28例で89.3%、慢性精巣上体炎の6例で83.3%の有効率が得られたが、1日投薬量は300mg以上、また投薬期間は10日間以上が適当と考えられ、300mg以上の投薬量で10日間以上治療を行った急性および慢性精巣上体炎17例では、全例に有効以上の臨床効果が得られている。

本剤の精巣上体移行は良好で、200mg単回投薬2時間後の精巣上体内濃度は、平均3μg/g以上に達すると報告されている<sup>14)</sup>。また近年、青・壮年層における精巣上体炎の原因菌として*C. trachomatis*が注目されているが<sup>15)</sup>、今回の臨床試験でも投薬前*C. trachomatis*が検出された症例8例全例につき投薬後*C. trachomatis*の消失が認められ、本剤は精巣上体炎の治療においても有用性の高い薬剤であると考えられる。

### 3. 安全性について

今回の検討では、自・他覚的副作用の発現率は530例中2.8%であったが、これは比較試験<sup>9)</sup>における162例中0%、用量検討試験<sup>10)</sup>における145例中0.7%にくらべると高いものの、比較試験の対照薬としてのOFLX群における162例中4.9%、用量検討試験の対照薬としてのOFLX群における52例中5.8%にくらべると低率であった。

錠剤と細粒に分けてみると、錠剤投薬例の383例では2.3%、細粒投薬例の147例では4.1%の副作用発現率であり、細粒投薬例において若干高いようではあるが有意な差ではなく、また副作用の内容でも両剤型投薬群間に差を認めなかつた。

臨床検査の異常値発現頻度は、322例中5.6%であったが、これは比較試験における147例中、2.7%よりも若干高く、用量検討試験における116例中4.3%にほぼ近似していた。この場合、錠剤投薬例では245例中4.1%、細粒投薬例では77例中10.4%と、細粒投薬例において有意に高い異常値発現率であった。検査項目別に検討すると、好酸球の発現頻度に細粒で高い傾向が認められた以外、他の検査項目では有意差は認められなかつた。

このため臨床検査値異常の評価対象例とした錠剤投薬例245例と細粒投薬例77例における各種背景因子を検討したが、いずれの項目に関しても有意差を認めず、

細粒投薬例において臨床検査の異常値発現頻度が高かった理由を明確にすることはできなかった。

しかし細粒が錠剤の内服、嚥下の困難な鼻管栄養患者など、比較的全身状態が不良な患者に投薬される可能性が強いとすれば、十分な注意が必要と思われる。

これらのことからLVFXは、泌尿器科領域の各種尿路・性器感染症に対して幅広く有効な薬剤であり、OFLXの半量でOFLXと同等の有効性を示し、また投薬量がOFLXの半量ですむことにより、安全性はより高まるものと考えられた。したがって、LVFXは、泌尿器科領域の各種尿路・性器感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

### 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)

旭中央病院泌尿器科：村上信乃

東京大学医学部附属病院泌尿器科：亀山同二，

朝蔭裕之，押 正也

武藏野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博

都立豊島病院泌尿器科：岸 洋一

東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科：清田 浩，

川原 元，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：鈴木 明

入間川病院泌尿器科：宮田和豊

宮村医院泌尿器科：宮村隆三

ハマヤ皮膚科泌尿器科医院：浜屋 修

扇屋ビル皮膚泌尿器科診療所：金子興一

山本医院泌尿器科：山本隆司

足立医院泌尿器科：足立卓三

北里大学医学部附属病院泌尿器科：横山英二，

池田 澄

東海大学医学部附属病院泌尿器科：河村信夫

田無病院泌尿器科：星野英章

新宿皮膚泌尿器科：肥沼 明

平塚市民病院泌尿器科：堀場優樹

浜松医科大学医学部附属病院泌尿器科：太田信隆，

平野恭弘

社会保険浜松病院泌尿器科：鈴木明彦，永江浩史

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科：坂 義人，

兼松 稔，斎藤明弘，伊藤康久，篠田育男，  
武田明久

金沢大学医学部附属病院泌尿器科：徳永周二，

打林忠男，中嶋孝夫

福井医科大学附属病院泌尿器科：蟹本雄右，中村直博

市立長浜病院泌尿器科：村中幸二

大阪府立万代診療所泌尿器科：津上久弥

神戸大学医学部附属病院泌尿器科：松本 修，

荒川創一，山本真寿男，高木伸介

明石市立市民病院泌尿器科：大部 亨

国立神戸病院泌尿器科：梅津敬一

新須磨病院泌尿器科：原田益喜

関西労災病院泌尿器科：広岡九兵衛

兵庫県立尼崎病院泌尿器科：濱見 学

淀川キリスト教病院泌尿器科：羽間 稔，仙石 淳

岡山大学医学部附属病院泌尿器科：公文裕巳，

山田大介

岡山赤十字病院泌尿器科：近藤捷嘉，大橋輝明

岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一

玉野市民病院泌尿器科：片山泰弘

津山中央病院泌尿器科：赤枝輝明

笠岡市立市民病院泌尿器科：岸 幹雄

広島大学医学部附属病院泌尿器科：井川幹夫

広島総合病院泌尿器科：廣本宣彦

マツダ病院泌尿器科：中野 博

徳島大学医学部附属病院泌尿器科：上間健造

高松赤十字病院泌尿器科：湯浅 誠

医療法人藤村診療所泌尿器科：藤村宣夫

高知医科大学附属病院泌尿器科：谷村正信，片岡真一，

井上啓史，戦 泰和

高知県立中央病院泌尿器科：池 紀征，牧 佳男

九州大学医学部附属病院泌尿器科：松本哲朗

医療法人三信会原病院泌尿器科：原 三信，鷺山和幸，

山口秋人

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，栗林裕二，

藤井善隆

鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科：牧ノ瀬信一，

後藤俊弘，今村 章，川原元司，小濱康彦

串間市国民健康保険病院泌尿器科：永山一浩

国立都城病院泌尿器科：島田 剛

東京総合臨床検査センター研究部：出口浩一

### 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: 1886~1902, 1987
- 3) Une T, Fujimoto T, Sato K, and Osada Y: *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1336~1340, 1988
- 4) Fujimoto T and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity of DR-3355, the S-(-)-isomer of ofloxacin. *Chemotherapy* 36: 268~276, 1990
- 5) 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. 28 ICAAC*. abst. no. 951, 1988
- 6) 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
- 7) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)追補。*Chemotherapy* 39: 894~933, 1991
- 8) 岸 洋一: 新薬シンポジウム, DL-8280, 臨床 - 泌尿器科。*Chemotherapy* 31: 615, 1983
- 9 ) 河田幸道, 他(19施設): 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin と ofloxacin の比較検討。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 230~248, 1992
- 10) 河田幸道, 他(13施設): 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin の臨床用量の検討。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 210~229, 1992
- 11) 斎藤 功, 鈴木 明, 柳沢光博, 小野一徳, 渡辺邦子: ニューキノロン剤のクラミジアに対する抗菌力・臨床的検討。第39回日本化療法学会総会(演), 東京, 1991
- 12) 河田幸道: 前立腺炎の治療, 抗菌剤。前立腺炎診療マニュアル(前立腺炎シンポジウム組織委員会, 前立腺財団編), p. 79~97, 金原出版, 東京, 1990
- 13) 山下真寿男, 他(4施設): Levofloxacin (DR-3355)の前立腺組織内への移行。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 203~209, 1992
- 14) 斎藤 功, 他(7施設): 急性精巣上体炎に対する Levofloxacin の基礎的・臨床的検討。 *泌尿紀要* 38(5)掲載予定
- 15) 伊藤康久: 急性副睾丸炎における Chlamydia trachomatis と Ureaplasma urealyticum の病原的意義。 *感染症学雑誌*, 63: 293~304, 1989

## STUDIES ON THE CLINICAL VALUE OF LEVOFLOXACIN IN THE TREATMENT OF GENITOURINARY TRACT INFECTIONS

Yukimichi Kawada

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

Shino Murakami

Department of Urology, Asahi General Hospital

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

Akira Ishibashi

Department of Urology, School of Medicine, Kitasato University

Nobuo Kawamura and Masaaki 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

Haruo Hisazumi

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Kenichiro Okada

Department of Urology, Fukui Medical School

Kazuhsisa Osato

Osaka Prefectural Bandai Clinic for STD

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

Susumu Kagawa

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

Yukitoshi Fujita

Department of Urology, Kochi Medical School

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

Koichi Deguchi  
Research Section, Tokyo Clinical Research Center

A multi-center clinical study on the efficacy and safety of levofloxacin (LVFX, DR-3355), the levo-isomer of ofloxacin, was carried out in the treatment of genitourinary tract infections.

Patients received 100 to 600 mg of oral LVFX for 3 to 14 days. The most common dose regimen was 100 mg t.i.d..

Clinical efficacy, assessed by the doctors in charge, was obtained in 86.8% of 517 patients with genitourinary tract infections.

The overall clinical efficacy and the bacteriological eradication, evaluated by the criteria of the Japanese UTI Committee for 276 evaluable patients, were 100% (61/61) and 100% (67/67) for uncomplicated UTI, 85.9% (110/128) and 90% (144/160) for complicated UTI, 100% (28/28) and 100% (28/28) for gonococcal urethritis, 100% (59/59) and 100% (59/59) for nongonococcal chlamydial urethritis.

Clinical and laboratory adverse reactions were experienced in 3.0% and 5.6% of the patients, respectively. Most of these reactions, however, were mild and transient.

We concluded that LVFX was well tolerated and effective in the treatment of genitourinary tract infections at half the usual dose of ofloxacin.