

産婦人科領域感染症に対するLevofloxacin(LVFX)の臨床的研究

松田静治^{1,2)}・王 欣輝・平山博章
江東病院産婦人科*

野口昌良・岡本俊充・保條説彦
中西正美
愛知医科大学産婦人科

清水哲也²⁾・木村広幸・長谷川天洙
西村恒則・山崎知文・溝口久富
川村光弘・柴田繁男・山下幸紀
旭川医科大学産婦人科および関連施設

玉舎輝彦・伊藤邦彦・和泉孝治
山田新尚・伏屋龍夫・高木 博
太田俊治・山際三郎
岐阜大学産科婦人科および関連施設

千村哲朗・森崎伸之・小田隆晴
舟山 達
山形大学産婦人科および関連施設

岡田弘二²⁾・保田仁介・山元貴雄
京都府立医科大学産婦人科

矢嶋 聰・深谷孝夫・吉田仁秋
永井 宏・岡村けい子・高橋 徹
高橋具視
東北大学産婦人科および関連施設

谷澤 修・佐治文隆・古山将康
中室嘉郎・川村泰弘・増田周司
新海恒雄・小尾靖江・脇本 博
柳橋明子・深見和之・中村隆文
大阪大学産婦人科および関連施設

寺島芳輝・楠原浩二・落合和彦
安江育代
東京慈恵会医科大学産婦人科

野田起一郎・淵 勲
近畿大学産婦人科

長 南薫・荒木日出之助・木村武彦
清水 篤・市川敬二・福永完吾
国井勝昭
昭和大学藤が丘病院産婦人科および関連施設

藤原 篤・大浜紘三・村上朋弘
谷岡慶英・加藤浩二・山中伸一郎
坪倉千鳥・山本雅子・吉村 修
広島大学産婦人科および関連施設

岩田嘉行・曾山嘉夫
川崎市立川崎病院産婦人科

加藤 紘・沼 文隆・成松昭夫
野口博史・石橋牧代・高杉信義
吉岡尚美・田村晴代・伊藤武久
山口大学産婦人科および関連施設

岩崎寛和・稲葉淳一・斎藤正博
沖 明典・河野圭子
筑波大学産婦人科および関連施設

白川光一・窪田孝明
福岡大学産婦人科

八神喜昭・花田征治・生田克夫
森田康敬・浅井孝之・木口幹雄
松本祐人
名古屋市立大学産婦人科および関連施設

山邊 徹・吉村秀一郎・松本真理子
浜崎哲史・村上 誠・藤田 晃
秦 知紀・河野雅洋・鈴木公雄
長崎大学医学部産婦人科および関連施設

出口浩一²⁾¹⁾論文執筆者, ²⁾小委員会委員

東京総合臨床検査センター研究部

経口ニューキノロン系抗菌剤levofloxacin(LVFX, DR-3355)の産婦人科領域感染症に対する有効性, 安全性および有用性を全国61施設の共同研究により検討した。

対象疾患は子宮内感染, 子宮付属器炎, バルトリン腺炎・膿瘍, 子宮頸管炎および乳腺炎とし, 投与は1日標準量として, LVFX 200mg(分2)~300mg(分3)7日間連続投与を原則とし, 以下の成績を得た。

1) 総投与症例は290例であり, 小委員会により, 有効性解析対象とされた症例は, 除外・脱落例93例を除く, 197例であった。

2) 臨床効果: 著効, 有効を合わせた有効率は小委員会判定ならびに主治医判定共に93.4%(184/197)であった。

3) 細菌学的効果: 小委員会による細菌学的効果判定症例は116例であり, その陰性化率は88.8%(103/116)であった。

4) 安全性: 副作用は278例中6例(2.2%)に認められ, また, 臨床検査値異常変動は245例中3例(1.2%)に認められたが, いずれの症状も軽度, 一過性であった。

5) 有用性: 極めて有用41例, 有用145例, やや有用8例, 有用でない6例であり, 極めて有用と有用を合わせた有用率は93.0%(186/200)であった。

以上の成績より, LVFXは産婦人科領域感染症のうち, 子宮内感染, 子宮付属器炎, バルトリン腺炎・膿瘍, 子宮頸管炎, 乳腺炎に対して, 臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: Levofloxacin, LVFX, DR-3355, ニューキノロン, 産婦人科領域感染症

Levofloxacin(LVFX, DR-3355)は, 1986年第一製薬株式会社で開発された新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。本剤はラセミ体であるofloxacin(OFLX)の一方の光学異性体 ℓ 体であり, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し, その抗菌活性は総じてOFLXの2倍であり, OFLXの活性本体と考えられている¹⁾。

本剤はOFLXと極めて類似の体内動態を示し, ヒトに経口投与すると, 速やかに吸収され, 血中濃度は用量相関的に上昇し血中半減期4~6時間で減衰し, 投与後48時間までに投与量の85~92%が未変化体として尿中に排泄される²⁾。

産婦人科領域の感染症から分離される細菌はグラム陽性菌, グラム陰性菌から嫌気性菌まで多種類に及ぶが, LVFXはこれらの細菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有しており, OFLXが子宮, 卵巣, 卵管など女性性器組織へ良好な移行を示す³⁾ことより, 本剤についてもこれら組織へ良好な移行を示すことが推定され, 産婦人科領域感染症に対して有用であることが期待された。

本剤の臨床的検討については, 既に複雑性尿路感染症⁴⁾および慢性下気道感染症⁵⁾に対する後期第II相用量検討試験が実施され, LVFX 300mg(分3)はOFLX

600mg(分3)と同程度の有効性を示し, 安全性はより優れていることが確認されている。

今回, 子宮内感染, 子宮付属器炎, バルトリン腺炎・膿瘍, 子宮頸管炎, 乳腺炎を対象とした一般臨床試験を全国61施設の共同研究として実施したのでその成績を報告する。

I. 試験方法

本試験は, 全国18基幹施設ならびにその協力機関, 計61施設において平成元年8月から平成2年10月までの間に実施された。

1. 対象疾患ならびに対象症例

対象疾患は子宮内感染(産褥熱, 産褥子宮内感染, 感染流産, 子宮留膿腫, 子宮内膜炎など), 子宮付属器炎(卵管炎, 卵管留膿腫, 卵巣炎, 卵管卵巣膿瘍など), バルトリン腺炎・膿瘍, 子宮頸管炎(クラミジア性, 淋菌性)で以下の診断基準を満たすものおよび乳腺炎の患者を対象症例とした。

A群: 子宮内感染・子宮付属器炎

患者への問診あるいは腹部の触診による疼痛のほか, 内診により子宮体部あるいは子宮付属器相当部位に明らかに圧痛を有し, 体温37℃以上, あるいは白血球数8000/mm³以上, あるいはCRP(+)以上の症例。

B群: バルトリン腺炎・膿瘍

発赤、腫脹、疼痛を有する症例。バルトリン腺膿瘍については膿汁が証明し得る症例。

なお、子宮頸管炎については子宮頸管よりクラミジアもしくは淋菌が検出された症例を対象とした。

また、下記に該当する症例はあらかじめ対象から除外することとした。

- 1) 16歳未満の症例
- 2) 重症感染症で経口剤による治療では効果が期待できない症例
- 3) 重篤な基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な症例
- 4) 本試験開始前に他の抗菌剤が投与され、既に症状が改善しつつある症例
- 5) キノロン系抗菌剤にアレルギーの既往のある症例
- 6) 高度の心、肝あるいは腎機能障害のある症例
- 7) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人
- 8) その他、主治医が不相当と判断した症例

2. 試験薬剤および投与方法

1) 試験薬剤：LVFX 100mg錠(1錠中LVFX 100mgを含有する)

2) 投与量：標準量として1回1錠(100mg)、1日2～3回(200～300mg/日)を食後に経口投与する。症状により適宜増減して差し支えないが、1日量600mg(分3)を上限とした。

3) 投与期間：原則として7日間連続投与とするが、重篤な副作用が発現した場合は投与を中止することができるものとした。また、治癒のためそれ以上の投与が不要と主治医が判断した場合、あるいは症状の改善がみられず試験薬剤を無効と判断し、他剤に変更する場合でも、最低3日間は投与することとした。

なお、これら投与を中止する場合も投与中止時に所定の検査を行い、中止理由および所見を調査表に記入し、その時点での効果判定を行うこととした。

3. 併用薬剤

他の抗菌剤、抗生物質、ステロイド剤、消炎鎮痛剤など試験薬剤の効果に明らかに影響を与える薬剤の併用は禁止した。ただし、治療上止むを得ず併用を行った場合は、その時点までの結果についての判定を行った上で、併用薬剤名、投与期間などを調査表に記入することとした。

4. 臨床症状の観察および検査項目

1) 臨床症状の観察

観察項目は下記のとおりとし、原則として毎日記録することとするが、少なくとも投与前、投与3日後お

よび7日後(あるいは投与中止後)には必ず記録することとした。所定の日に実施不可能な場合には前日または翌日に実施する。

[A群]

体温：実測値

下腹部痛：なし、時々痛む、常に痛む

腹部からの圧痛：なし、弱い、強い

内診による子宮体部圧痛あるいは付属器部位圧痛の有無：なし、軽度、中等度、強度

[B群]

体温：実測値

腫脹：なし、あり

疼痛：なし、あり

大きさ：なし、2cm未満、2～3cm未満、3cm以上

膿汁(バルトリン腺膿瘍のみ)：なし、あり

副作用については、その症状、程度、発現日、転帰、処置、試験薬剤との因果関係などについて可能な限り詳細に検討し、記録することとした。

2) 検査項目

白血球、CRP、血沈(1時間値)については、投与開始前、投与開始3日後、7日後に必ず測定することとした。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球分類、血小板数、S-GOT、S-GPT、Al-P、 γ -GTP、ビリルビン(直接、総)、BUN、S-クレアチニン、尿蛋白、尿糖などについては、投与開始前および投与終了時に可能な限り測定することとした。

5. 細菌学的検査

薬剤の投与前、投与後に子宮内容物、頸管分泌物、膿汁などの疾患に応じた適切な細菌検査材料を綿棒などにて採取し、採取した検体はケンキポーター[®](クリニカルサプライ)に封入後、速やかに東京臨床検査センター研究部に郵送し、同所において好気性菌、嫌気性菌の分離、同定および試験薬剤に対するMICを日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法⁶⁾および同学会嫌気性菌最小発育阻止濃度(MIC)測定法⁷⁾に従い集中的に測定した。

また、各施設においても可能な限り細菌の分離、同定、感受性試験を実施することとした。

6. 判定

1) 主治医による判定

主治医は独自の判定により、投与開始時の重症度を重症、中等症、軽症の3段階で、また、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能で判定した。副作用については、その重症度、投与継続の可否および薬剤との因果関係について判定した。さ

らに有用性は臨床効果と副作用および臨床検査値異常などを勘案して、極めて有用、有用、やや有用、有用でないの4段階および判定不能で判定した。

2) 小委員会による判定

主治医より提出された調査表を基に、小委員会(委員：清水哲也、松田静治、岡田弘二、出口浩一)において症例の採否が決定され、臨床効果を著効、有効、無効の3段階に、細菌学的効果を陰性化、減少・一部消失、不変、菌交代の4段階および判定不能で判定した。なお、細菌学的効果判定に際し、以下の原則に則り起炎菌が決定され、細菌学的効果が判定された。即ち、子宮内感染では子宮内容、子宮付属器炎では感染局所およびダグラス窩穿刺液より検出された細菌を起炎菌とするが、産褥子宮内感染に限り、悪露あるいは頸管分泌物から検出された細菌も起炎菌とする。*Lactobacillus*, *Bacillus*, *Enterococcus*および*Bifidobacterium*は起炎菌としないが、ダグラス窩穿刺液、腹水、骨盤死腔液より検出された*Enterococcus faecalis*等は起炎菌とする。バルトリン腺膿瘍では投与後に膿汁が消失し、膿汁採取不能の場合は陰性化と判定する。

II. 試験成績

1. 対象症例の検討

解析対象症例の内訳をTable 1に示す。本試験の総投与症例は290例であった。これら290例について、小委員会において解析対象例としての適否が検討され、93例が臨床効果判定より除外された。その内訳は除外症例68例、脱落例25例であった。したがって小委員会臨床効果判定採用症例は197例であった。

有用性は臨床効果判定症例197例に臨床効果判定不採用例のうち副作用の発現を認めた4例と臨床検査値異常変動を認めた1例の計5症例を加えた202例が解析対象とされた。

副作用は初診時以後来院しなかった12症例を除く残りすべての症例278例が解析対象とされた。

臨床検査値異常変動は、投与前後に臨床検査が実施されなかった55例を除いた245例が解析対象とされた。

2. 除外・脱落例とその理由

本剤投与群の除外・脱落理由をTable 2に示す。除外症例は、対象外疾患3例、診断基準違反61例、試験薬剤投与開始直前まで抗菌剤が投与された症例2例、16歳未満投与症例1例、重篤な基礎疾患を有する症例1例の計68例であった。脱落症例は、初診時以後来院しなかった症例12例、併用薬違反症例10例、主治医臨床効果判定不能症例3例の計25例であった。

3. 対象症例の背景因子の検討

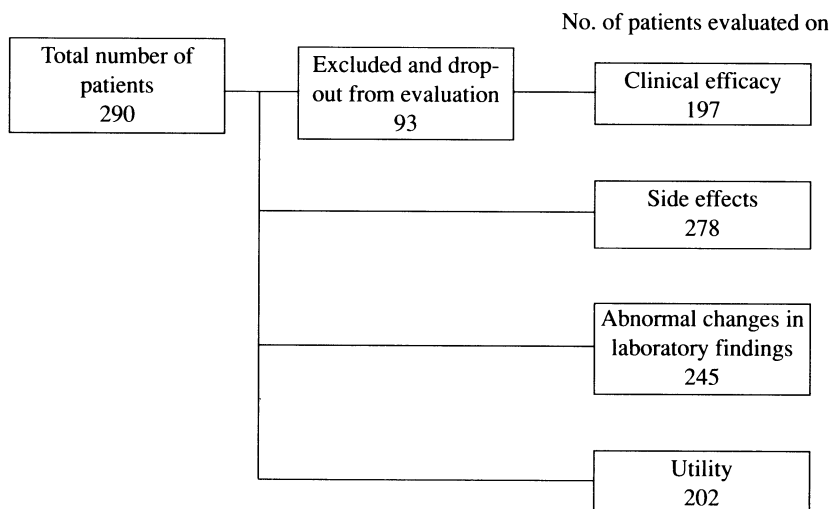
臨床効果解析対象症例197例の各背景因子について検討した(Table 3)。

年齢は20歳代が38.6%を占め、体重は50~60kg未満が50.8%を占めた。1日投与量は80.2%の症例で300mg(分3)投与であり、また投与日数は71.6%の症例で7日間投与であった。

4. 主治医判定による臨床効果

小委員会臨床効果判定採用症例の主治医による臨床効果の成績をTable 4に示した。著効、有効を合わせた有効率は93.4%(184/197)であり、これを疾患別にみると、子宮内感染95.1%(58/61)、子宮付属器炎

Table 1. Number of patients evaluated



85.4% (35/41), バルトリン腺炎・膿瘍98.0% (49/50), 子宮頸管炎93.5% (29/31), 乳腺炎92.9% (13/14)であった。

また, 1日投与量別の有効率は200mg: 98.0% (19/20), 300mg: 93.7% (148/158), 400mg: 91.7%

(11/12), 600mg: 85.7% (6/7)であった。

5. 小委員会判定による臨床効果

1) 疾患別臨床効果

小委員会による判定が行われた197例の疾患別臨床効果を検討した(Table 5)。

Table 2. Reason for exclusion and drop-out from evaluation

Reasons		No. of patients
Exclusion	disease not included in protocol	3
	symptoms not satisfy the diagnosis criteria	61
	administered antibiotics just before treatment	2
	under 16 years old	1
	severe underlying disease	1
sub-total		68
Drop-out	no consultation again	12
	concomitant medication	10
	clinical efficacy judged by doctors in charge was unevaluable	3
sub-total		25
Total		93

Table 3. Background of patients

Item	Intrauterine infection Adnexitis	Bartholinitis Bartholin's abscess	Cervicitis	Mastitis	Total (%)	
Age (yr)	16 ~ 19	9	2	3	1	15 (7.6)
	20 ~ 29	42	8	19	7	76 (38.6)
	30 ~ 39	36	13	7	6	62 (31.5)
	40 ~ 49	12	15	1		28 (14.2)
	50 ~ 59	1	9			10 (5.1)
	60 ~ 69	1	3	1		5 (2.5)
	70 ~	1				1 (0.5)
Body weight (kg)	~ <40		1	1		2 (1.0)
	40 ~ <50	31	14	9	2	56 (28.4)
	50 ~ <60	48	23	20	9	100 (50.8)
	60 ~ <70	10	3		2	15 (7.6)
	70 ~	3		1	1	5 (2.5)
Unknown	10	9			19 (9.6)	
Daily dose	200 mg	8	10	1	1	20 (10.2)
	300 mg	88	35	25	10	158 (80.2)
	400 mg	4	3	5		12 (6.1)
	600 mg	2	2		3	7 (3.6)
Duration of administration (days)	3 ~ 6	10	8		7	25 (12.7)
	7	80	37	18	6	141 (71.6)
	8 ~ 14	11	5	13	1	30 (15.2)
	15 ~	1				1 (0.5)
Total	102	50	31	14	197 (100)	

Table 4. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate* (%)
Intrauterine infection		4			4	100
Puerperal intrauterine infection	2	6			8	100
Infectious abortion		1			1	100
Pyometra				1	1	0
Endometritis	10	35	2		47	95.7
Sub-total	12	46	2	1	61	95.1
Adnexitis	3	11	1	2	17	82.4
Salpingitis	3	17	1		21	95.2
Oophoritis			1		1	0
Tubo-ovarian abscess	1			1	2	50.0
Sub-total	7	28	3	3	41	85.4
Bartholinitis	1	2			3	100
Bartholin's abscess	10	36	1		47	97.9
Sub-total	11	38	1		50	98.0
Cervicitis	4	25		2	31	93.5
Mastitis	5	8		1	14	92.9
Total	39	145	6	7	197	93.4

*Efficacy rate: excellent + good / total

Table 5. Clinical efficacy judged by committee

Diagnosis	Excellent	Good	Poor	Total	Efficacy rate* (%)
Intrauterine infection		4		4	100
Puerperal intrauterine infection		8		8	100
Infectious abortion		1		1	100
Pyometra			1	1	0
Endometritis	2	43	2	47	95.7
Sub-total	2	56	3	61	95.1
Adnexitis		15	2	17	88.2
Salpingitis	1	18	2	21	90.5
Oophoritis		1		1	100
Tubo-ovarian abscess		1	1	2	50.0
Sub-total	1	35	5	41	87.8
Bartholinitis		3		3	100
Bartholin's abscess		46	1	47	97.9
Sub-total		49	1	50	98.0
Cervicitis		28	3	31	90.3
Mastitis	5	8	1	14	92.9
Total	8	176	13	197	93.4

*Efficacy rate: excellent + good / total

全症例では、197例中、著効8例、有効176例、無効13例、有効率93.4% (184/197)であった。

疾患別臨床効果は、子宮内感染では61例中、著効2例、有効56例、無効3例、有効率95.1% (58/61)であり、子宮付属器炎では41例中、著効1例、有効35例、無効5例、有効率87.8% (36/41)であった。バルトリン腺炎・膿瘍では、50例中、有効49例、無効1例、有効率98.0% (49/50)であった。子宮頸管炎では31例中、有効28例、無効3例、有効率90.3% (28/31)であった。乳腺炎では14例中、著効5例、有効8例、無効1例、有効率92.9% (13/14)であった。

2) 1日投与量別臨床効果

1日投与量200mg, 300mg, 400mgおよび600mgにおける有効率はそれぞれ95.0% (19/20), 93.7% (148/158), 91.7% (11/12)および85.7% (6/7)であり、投与量と有効率の間に相関は認められなかった (Table 6)。

6. 小委員会判定による細菌学的効果

1) 疾患別細菌学的効果

小委員会による細菌学的効果をTable 7に示した。解析対象症例197例のうち起炎菌検出例は116例あり、これら症例における細菌学的効果は陰性化103例、減少・一部消失1例、不変4例、菌交代8例で陰性化率は88.8% (103/116)であった。

疾患別では、子宮内感染においては27例中、陰性化18例、減少・一部消失1例、不変1例、菌交代7例であり、陰性化率は66.7% (18/27)であった。子宮付属器炎においては9例中、陰性化8例、菌交代1例で陰性

化率は88.9% (8/9)であった。バルトリン腺炎・膿瘍においては41例中、全例が陰性化しており、陰性化率は100% (41/41)であった。子宮頸管炎では31例中、陰性化28例、不変3例であり、陰性化率は90.3% (28/31)であった。また、乳腺炎では8例全例が陰性化しており、陰性化率は100% (8/8)であった。

2) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別臨床効果の成績をTable 8に示した。

単独菌感染におけるグラム陽性菌感染についてみると、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus agalactiae*など8種類の起炎菌が分離され、その有効率は94.3% (33/35)であった。一方、グラム陰性菌感染についてみると、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*など8種類の起炎菌が分離され、その有効率は96.6% (28/29)であった。また、嫌気性菌感染についてみると *Peptostreptococcus anaerobius*, *Streptococcus constellatus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*など9種類の起炎菌が分離され、その有効率は100% (16/16)であった。

一方、複数菌感染における有効率は100% (16/16)であった。

3) 起炎菌別細菌学的効果

延べ135株の起炎菌の消失率をTable 9に示した。全例での主な菌別の菌消失率は *S. aureus* 100% (10/10), CNS 100% (9/9), *S. haemolyticus* 87.5% (7/8), *E. coli* 100% (17/17), *N. gonorrhoeae* 83.3% (5/6), *K. pneumoniae* 100% (5/5), *P. anaerobius* 100% (4/4),

Table 6. Clinical efficacy judged by committee classified by daily dose

Diagnosis	Efficacy rate * (%)				Total
	daily dose				
	200 mg	300 mg	400 mg	600 mg	
Intrauterine infection	2/2 (100)	54/57 (94.7)	1/1 (100)	1/1 (100)	58/61 (95.1)
Adnexitis	6/6 (100)	27/31 (87.1)	3/3 (100)	0/1 (0.0)	36/41 (87.8)
Bartholinitis and Bartholin's abscess	10/10 (100)	34/35 (97.1)	3/3 (100)	2/2 (100)	49/50 (98.0)
Cervicitis	1/1 (100)	23/25 (92.0)	4/5 (80.0)		28/31 (90.3)
Mastitis	0/1 (0.0)	10/10 (100)		3/3 (100)	13/14 (92.9)
Total	19/20 (95.0)	148/158 (93.7)	11/12 (91.7)	6/7 (85.7)	184/197 (93.4)

* Efficacy rate : excellent + good / total

P. asaccharolyticus 100%(4/4), *Chlamydia trachomatis* 92.9%(26/28)などであった。

また、これら分離菌のうちMIC測定を実施し得、かつ菌の消長を判定し得た87株のLVFXに対するMIC (10^6 CFU/ml)の分布をTable 10に示した。

なお、存続した *Streptococcus morbillorum* および *S. haemolyticus* のMICはそれぞれ0.78 μ g/mlおよび1.56 μ g/mlであった。

7. 副作用および臨床検査値異常

副作用が発現した症例は、278例中6例であり、発現率は2.2%であった。副作用の症状の内訳は嘔気1例、嘔気・口腔内乾燥感1例、薬疹1例、外陰部のかゆみ1例、口角亀裂1例、頭重感1例であった(Table 11)。しかし、これらの副作用には重篤なものは認められず、いずれの症状も投薬中止あるいは投与終了後速やかに消失した。なお、これら副作用の認められた6例の1日投与量は薬疹の発現がみられた1例が200mg、他の5例は300mgであった。

臨床検査値の異常変動を呈した症例は、245例中3例であり、発現率は1.2%であった。その内訳は、白血球数減少1例、好中球および単球の増多1例、S-GPT上昇1例であった(Table 12)。なお、これら3例

の1日投与量は好中球および単球増多の認められた1例が200mg、他の2例が300mgであった。

8. 主治医判定による有用性

主治医により判定された有用性をTable 13に示した。全症例では、202例中、極めて有用41例、有用145例、やや有用8例、有用でない6例、判定不能2例であり、有用率は93.0%(186/200)であった。

III. 考 察

新合成経口抗菌剤LVFXの産婦人科領域感染症に対する有効性、安全性および有用性を検討する目的で一般臨床試験を全国18基幹施設およびその関連施設、計61施設の共同研究により実施した。

産婦人科領域の感染症から分離される細菌は、近年検査法の進歩、普及に伴い、グラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌まで多種類が分離され、それらが複雑に混合していることが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。分離頻度の高い菌種としては、グラム陽性菌としては *E. faecalis*, CNS, *S. aureus* など、グラム陰性菌としては *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* など、また、嫌気性菌としては *Peptostreptococcus magnus*, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius* などがある。本試験においては、単独感染107例(グラム陽性菌35例、グラ

Table 7. Bacteriological efficacy judged by committee

Diagnosis	Eradicated	Partially eradicated	Unchanged	Replaced	Unevaluable	Total	Eradication rate*(%)
Intrauterine infection	2				2	4	2/2 (100)
Puerperal intrauterine infection	1	1			6	8	1/2 (50.0)
Infectious abortion	1					1	1/1 (100)
Pyometra					1	1	
Endometritis	14		1	7	25	47	14/22 (63.6)
Sub-total	18	1	1	7	34	61	18/27 (66.7)
Adnexitis	4			1	12	17	4/5 (80.0)
Salpingitis	4				17	21	4/4 (100)
Oophoritis					1	1	
Tubo-ovarian abscess					2	2	
Sub-total	8			1	32	41	8/9 (88.9)
Bartholinitis	3					3	3/3 (100)
Bartholin's abscess	38				9	47	38/38 (100)
Sub-total	41				9	50	41/41 (100)
Cervicitis	28		3			31	28/31 (90.3)
Mastitis	8				6	14	8/8 (100)
Total	103	1	4	8	81	197	103/116 (88.8)

* Eradication rate: eradicated / total -unevaluable

Table 8. Clinical efficacy judged by committee classified by causative bacteria

Causative bacteria		Efficacy rate* (%)					total
		intrauterine infection	adnexitis	bartholinitis and bartholin's abscess	cervicitis	mastitis	
Monomicrobial infection	Gram positive aerobe						
	<i>S. aureus</i>	1/1	2/2	5/5		1/1	9/9
	<i>S. epidermidis</i>	1/1					1/1
	<i>S. haemolyticus</i>	0/1	1/1	2/2		3/3	6/7
	C N S	5/5	0/1	1/1		1/1	7/8
	<i>S. pneumoniae</i>	1/1					1/1
	<i>S. agalactiae</i>	3/3		4/4			7/7
	α - <i>Streptococcus</i>			1/1			1/1
	<i>E. faecalis</i>		1/1				1/1
	sub-total	11/12 (91.7)	4/5 (80.0)	13/13 (100)		5/5 (100)	33/35 (94.3)
Gram negative aerobe							
<i>E. coli</i>	3/3	1/1	10/10			14/14	
<i>K. pneumoniae</i>	2/2		2/2			4/4	
<i>K. oxytoca</i>			1/1			1/1	
<i>H. influenzae</i>		1/1	2/2			3/3	
<i>N. gonorrhoeae</i>		1/1		2/3		3/4	
<i>K. kingae</i>	1/1					1/1	
<i>C. hominis</i>			1/1			1/1	
<i>X. maltophilia</i>			1/1			1/1	
sub-total	6/6 (100)	3/3 (100)	17/17 (100)	2/3 (66.7)		28/29 (96.6)	
anaerobe							
<i>S. saccharolyticus</i>			1/1			1/1	
<i>S. constellatus</i>	1/1		1/1			2/2	
<i>P. anaerobius</i>	4/4		1/1			5/5	
<i>P. asaccharolyticus</i>	1/1	1/1				2/2	
<i>P. prevotii</i>	1/1		1/1			2/2	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.			1/1			1/1	
<i>E. lentum</i>	1/1					1/1	
<i>P. granulosum</i>					1/1	1/1	
<i>E. corrodens</i>			1/1			1/1	
sub-total	8/8 (100)	1/1 (100)	6/6 (100)		1/1 (100)	16/16 (100)	
<i>C. trachomatis</i>		0/1 (0.0)		24/26 (92.3)		24/27 (88.9)	
Polymicrobial infection	GPC + GPC	1/1		1/1		1/1	3/3
	GPC + GNR	1/1		2/2			3/3
	GNR + Anaerobe	2/2		1/1			3/3
	Anaerobe + Anaerobe	2/2		3/3			5/5
	<i>C. trachomatis</i> + <i>N. gonorrhoeae</i>				2/2		2/2
	GPC + GPC + GNR					1/1	1/1
	GNR + GNR + Anaerobe	1/1					1/1
	sub-total	7/7 (100)		7/7 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	18/18 (100)
Total	32/33 (97.0)	8/10 (80.0)	43/43 (100)	28/31 (90.3)	8/8 (100)	119/125 (95.2)	

* Efficacy rate : excellent + good / total

Table 9. Bacteriological response classified by causative bacteria

Causative bacteria	Eradication rate* (%)					
	intrauterine infection	adnexitis	bartholinitis and bartholin's abscess	cervicitis	mastitis	total
Gram positive aerobe						
<i>S. aureus</i>		2/2	6/6		2/2	10/10
<i>S. epidermidis</i>	2/2					2/2
<i>S. haemolyticus</i>	1/2	1/1	2/2		3/3	7/8
C N S	4/4	1/1	1/1		3/3	9/9
<i>S. pneumoniae</i>	1/1					1/1
<i>S. agalactiae</i>	2/2		4/4			6/6
<i>S. pyogenes</i>			1/1			1/1
<i>S. milleri</i>			1/1			1/1
<i>S. cremoris</i>					1/1	1/1
α - <i>Streptococcus</i>			1/1			1/1
<i>E. faecalis</i>		1/1	1/1			2/2
Sub-total	10/11 (90.9)	5/5 (100)	17/17 (100)		9/9 (100)	41/42 (97.6)
Gram negative aerobe						
<i>E. coli</i>	6/6	1/1	10/10			17/17
<i>K. pneumoniae</i>	3/3		2/2			5/5
<i>K. oxytoca</i>			1/1			1/1
<i>H. influenzae</i>		1/1	2/2			3/3
<i>N. gonorrhoeae</i>		1/1		4/5		5/6
<i>C. freundii</i>			1/1			1/1
<i>A. calcoaceticus</i>			1/1		1/1	2/2
<i>K. kingae</i>	1/1					1/1
<i>C. hominis</i>			1/1			1/1
<i>X. maltophilia</i>			1/1			1/1
Sub-total	10/10 (100)	3/3 (100)	19/19 (100)	4/5 (80.0)	1/1 (100)	37/38 (97.4)
Anaerobe						
<i>S. saccharolyticus</i>			1/1			1/1
<i>S. constellatus</i>	1/1		1/1			2/2
<i>S. intermedius</i>	1/1					1/1
<i>S. morbillorum</i>	0/1					0/1
<i>P. anaerobius</i>	3/3		1/1			4/4
<i>P. asaccharolyticus</i>	2/2	1/1	1/1			4/4
<i>P. prevotii</i>	1/1		1/1			2/2
<i>P. magnus</i>	1/1		1/1			2/2
<i>P. micros</i>			1/1			1/1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.			1/1			1/1
<i>E. lentum</i>			1/1			1/1
<i>P. acnes</i>	1/1					1/1
<i>P. granulosum</i>					1/1	1/1
<i>B. fragilis</i>	1/1					1/1
<i>B. thetaiotamicron</i>	1/1					1/1
<i>B. distasonis</i>			1/1			1/1
<i>B. intermedius</i>			1/1			1/1
<i>E. corrodens</i>			1/1			1/1
Sub-total	12/13 (92.3)	1/1 (100)	12/12 (100)		1/1 (100)	26/27 (96.3)
<i>C. trachomatis</i>				26/28 (92.9)		26/28 (92.9)
Total	32/34 (94.1)	9/9 (100)	48/48 (100)	30/33 (90.9)	11/11 (100)	130/135 (96.3)

* Eradication rate : eradicated / total - unknown

ム陰性菌29例, 嫌気性菌16例, クラミジア27例)のほか混合感染も18例認められた。LVFXはOFLXの一方の光学異性体 ℓ 体であり, グラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に対し, 幅広い抗菌スペクトラムを有しており, その抗菌活性は総じてOFLXの2倍であり, OFLXの活性本体と考えられている¹⁾。また, 本剤と極めて類似の体内動態を示すOFLXの産婦人科領域感染症に対する基礎的研究の成績によると, OFLXはヒト子宮各部位や付属器等, 骨盤内性器組織への移行が優れていることが確認されている³⁾。これらのことより本剤についてもこれら組織への良好な薬剤移行性が推定され, 産婦人科領域感染症に対して有用であることが期待された。以上のような点から, 今回, 本剤の産婦人科領域感染症に対する有効性, 安全性ならびに有用性について検討することとした。

対象疾患は, 本剤が経口抗菌剤であることから通院治療が可能な子宮内感染, 子宮付属器炎, バルトリン腺炎・膿瘍, 子宮頸管炎および乳腺炎とした。

本剤の投与量は本試験に先立ち実施された用量検討試験の成績^{4,5)}より, 至適用量と考えられる1日300mg(分3)を標準用量とし, また, 本剤の安全性を勘案し1日600mg(分3)まで増量可能とした。

本試験においてLVFXが投与された症例は290例であり, このうち小委員会において臨床効果判定解析対象として採用された症例は197例であった。投与症例中除外・脱落症例は93例であり, 全体の32%であった。この除外・脱落の理由の中で最も多かったのは診断基準違反症例であり, 除外・脱落症例中の半数以上

を占め(61例), ついで来院せず(12例), 併用薬違反(10例), 対象外疾患(3例)と続いた。今回, 診断基準違反として除外した61例は, 子宮内感染, 子宮付属器炎において主治医は内診による圧痛等により感染症と診断したが, 白血球数 $8000/\text{mm}^3$ 以上あるいはCRP

Table 11. Side effects judged by committee

No. of patients with side effects		6
No. of patients evaluated		278
Incidence of side effects (%)		2.2
Symptoms	nausea	1
	nausea and feeling of mouth dry	1
	dull headache	1
	drug eruption	1
	progenitalis itching	1
	angulus o'ris rhagades	1

Table 12. Abnormal changes in laboratory findings judged by committee

No. of patients with abnormalities		3
No. of patients evaluated		245
Incidence of abnormalities (%)		1.2
Item	leukopenia	1
	eosinophilia and monocytosis	1
	elevation of S-GPT	1

Table 10. MIC of levofloxacin and bacteriological response

Innoculum size: 10^6 CFU/ml

Diagnosis	Bacteriological response	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												Total
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$	
Intrauterine infection	eradicated	6	3	2	1	4	6	2						24
	persisted					1 ¹⁾	1 ²⁾							2
Adnexitis	eradicated	1		3	1	1								6
	persisted													
Bartholinitis and Bartholin's abscess	eradicated	16		9	4	7	5	2					1	44
	persisted													
Mastitis	eradicated		2	7			1		1					11
	persisted													
Total	eradicated	23	5	21	6	12	12	4	1				1	85
	persisted					1	1							2

¹⁾ *S. morbillorum*, ²⁾ *S. haemolyticus*

+以上という診断基準に合致せず、小委員会で薬効評価に不適と判断されたもので、このような症例を減少させることは今後の課題と思われる。

小委員会臨床効果判定採用症例197例の主治医判定による臨床効果は93.4%の有効率であり、疾患別では子宮内感染95.1%、子宮付属器炎85.4%、バルトリン腺炎・膿瘍98.0%、子宮頸管炎93.5%、乳腺炎92.9%であり、いずれの疾患に対しても高い臨床効果を示した。

小委員会判定による臨床効果をみると、本剤投与による有効率は93.4%であった。疾患別では子宮内感染95.1%、子宮付属器炎87.8%、バルトリン腺炎・膿瘍98.0%、子宮頸管炎90.3%、乳腺炎92.9%であり、主治医判定とはほぼ同様の結果であった。これらの成績を本剤を半量含有するラセミ体であるOFLXと比較すると、amoxicillin (AMPC)との比較試験においては子宮内感染87.0%、子宮付属器炎94.4%、バルトリン腺炎・膿瘍74.2%の有効率であり¹¹⁾、本剤の有効率はこれに優るとも劣らないものであった。

細菌学的効果については、全体で88.8%の陰性化率を示した。疾患別では子宮内感染で66.7%、子宮付属器炎で88.9%、バルトリン腺炎・膿瘍で100%、子宮

頸管炎で90.3%、乳腺炎で100%の陰性化率であり、子宮内感染において若干低い値を示したものの、高い細菌学的効果を示した。また、分離菌別臨床効果については、本剤は単独菌感染、複数菌感染に対してともに高い臨床効果を示した。分離菌別細菌学的効果についてみると、グラム陽性菌11菌種42株、グラム陰性菌10菌種38株、嫌気性菌18菌種27株、さらに*C. trachomatis* 28株に対し、全体で96.3%という高い菌消失率を示した。今回本剤がこのような高い臨床効果と細菌学的効果を示したのは本剤が広範囲なスペクトラムを有するとともに、その強い抗菌活性と良好な性器組織移行性などが反映された結果であると考えられ、本剤の高い有効性を示唆するものである。

副作用の発現率は2.2% (6/278)であった。その内容は嘔気、口腔内乾燥感、頭重感、薬疹、外陰部のかゆみ、口角亀裂であったが、重篤なものは認められず、いずれの症状も投薬中止あるいは投与終了後すべて消失した。臨床検査値異常変動の発現率は、1.2% (3/245)であり、白血球減少、好酸球および単球増多、S-GPT上昇がその内容であったが、特に臨床上問題となるものはなかった。なお、これら副作用、臨床検査値異常変動の発現は1日投与量200mgおよび300mg群

Table 13. Utility judged by doctors in charge

Diagnosis	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Unevaluable	Total	Utility rate*(%)
Intrauterine infection		4				4	4/4 (100)
Puerperal intrauterine infection	2	7				9	9/9 (100)
Infectious abortion		1				1	1/1 (100)
Pyometra	1			1		2	1/2 (50.0)
Endometritis	10	36	2			48	46/48 (95.8)
Sub-total	13	48	2	1		64	61/64 (95.3)
Adnexitis	4	10	2	2		18	14/18 (77.8)
Salpingitis	2	18	1			21	20/21 (95.2)
Oophoritis			1			1	0/1 (0.0)
Tubo-ovarian abscess	1			1		2	1/2 (50.0)
Sub-total	7	28	4	3		42	35/42 (83.3)
Bartholinitis	1	2				3	3/3 (100)
Bartholin's abscess	11	34	1		2	48	45/46 (97.8)
Sub-total	12	36	1		2	51	48/49 (98.0)
Cervicitis	5	24		2		31	29/31 (93.5)
Mastitis	4	9	1			14	13/14 (92.9)
Total	41	145	8	6	2	202	186/200(93.0)

* Utility rate : markedly useful + useful / total - unevaluable

に認められ、400mgおよび600mg投与群には認められなかった。このことから、本剤1日600mg投与は安全性面で特に問題ないものと考えられる。以上のように本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた。

主治医判定による有用性については、202例中極めて有用が41例、有用が145例で有用率は93.0%であった。

以上、子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎・膿瘍、子宮頸管炎、乳腺炎に対するLVFXの有効性と安全性を総合的に評価すると、本剤は産婦人科領域各種感染症に対して有用性の高い薬剤であると結論された。

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) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone in healthy volunteers. 28th Intersci. Conf. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Los Angeles, abstr. no. 951, 1988
- 3) 松田静治, 柏倉 高, 国保健太郎, 高瀬幸子, 野島美知夫: DL-8280の産婦人科領域における臨床応用. *Chemotherapy* 32(S-1): 900~907, 1984
- 4) 河田幸道, 他(13施設および関連施設): 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
- 5) 斎藤 厚, 他(12施設および関連施設): 慢性下気道感染症に対するLevofloxacin(LVFX)の用量比較臨床試験. *Chemotherapy* 40(S-3): 75~96, 1992
- 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) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 8) 松田静治: 感染症領域をめぐる最近の動き. *産婦人科の実際* 31: 59~65, 1982
- 9) 松田静治: 骨盤内感染症. *産婦人科の実際* 31: 959~963, 1982
- 10) 松田静治: 生殖器感染症と嫌気性菌. *日本産婦人科学雑誌* 36: 2647~2652, 1984
- 11) 高瀬善次郎, 他(33施設および協力機関): 産婦人科領域感染症に対するofloxacin(OFLX)とamoxicillin(AMPC)の薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 34: 31~63, 1986

CLINICAL STUDY OF LEVOFLOXACIN (LVFX) ON THE INFECTIOUS DISEASES IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Seiji Matsuda, Kinki Oh and Hiroaki Hirayama
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital,
6-8-5 Ohjima, Kohto-ku, Tokyo 136, Japan

Tetsuya Shimizu, Hiroyuki Kimura, Tenshu Hasegawa, Tsunenori Nishimura,
Tomofumi Yamazaki, Hisatomi Mizoguchi, Mitsuhiro Kawamura, Shigeo Shibata
and Yukinori Yamashita

Department of Obstetrics and Gynecology,
Asahikawa Medical College and Related Hospitals

Tetsuro Chimura, Nobuyuki Morisaki, Takaharu Oda and Tohru Funayama
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Yamagata University and Related Hospitals

Akira Yajima, Takao Fukaya, Hiroaki Yoshida, Hiroshi Nagai, Keiko Okamura,
Tohru Takahashi and Tomomi Takahashi
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Tohoku University and Related Hospitals

Yoshiteru Terajima, Kohji Kusuhara, Kazuhiko Ochiai and Ikuyo Yasue
Department of Obstetrics and Gynecology,
The Jikei University School of Medicine

Nankun Cho, Hidenosuke Araki, Takehiko Kimura, Atsushi Shimizu, Keiji Ichikawa,
Kango Fukunaga and Katsuaki Kunii
Department of Obstetrics and Gynecology,
Showa University Fujigaoka Hospital and Related Hospitals

Yoshiyuki Iwata and Yoshio Soyama
Department of Obstetrics and Gynecology,
Kawasaki Municipal Hospitals

Hirokazu Iwasaki, Junichi Inaba, Masahiro Saito, Akinori Oki and Keiko Kohno
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, University of Tsukuba and Related Hospitals

Yoshiaki Yagami, Seiji Hanada, Katsuo Ikuta, Yasunori Morita, Takayuki Asai,
Mikio Kiguchi and Yuto Matsumoto
Department of Obstetrics and Gynecology,
Nagoya City University Medical School and Related Hospitals

Masayoshi Noguchi, Toshimichi Okamoto, Tatsuhiko Hojyo and Masami Nakanishi
Department of Obstetrics and Gynecology,
Aichi Medical School

Teruhiko Tamaya, Kunihiko Ito, Takaharu Izumi, Yoshitaka Yamada, Tatsuo Fuseya,
Hiroshi Takagi, Toshiharu Ohta and Saburo Yamagiwa
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Gifu University and Related Hospitals

Hiroji Okada, Jinsuke Yasuda and Takao Yamamoto
Department of Obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of Medicine

Osamu Tanizawa, Fumitaka Saji, Masayasu Furuyama, Yoshiro Nakamuro,
Yasuhiro Kawamura, Shuji Masuda, Tsuneo Shinkai, Yasue Obi, Hiroshi Wakimoto,
Akiko Yanagibashi, Kazuyuki Fukami and Takafumi Nakamura
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Osaka University and Related Hospitals

Kiichiro Noda and Isao Fuchi

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine Kinki University

Atsushi Fujiwara, Koso Ohama, Tomohiro Murakami, Yoshihide Tanioka, Koji Kato,
Shin-ichiro Yamanaka, Chidori Tsubokura, Masako Yamamoto and Osamu Yoshimura
Department of Obstetrics and Gynecology,
Hiroshima University School of Medicine and Related Hospitals

Hiroshi Kato, Fumitaka Numa, Akio Narimatsu, Hiroshi Noguchi, Makiyo Ishibashi,
Nobuyoshi Takasugi, Naomi Yoshioka, Haruyo Tamura and Takehisa Ito
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Yamaguchi University and Related Hospitals

Koichi Shirakawa and Takaaki Kubota
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Fukuoka University

Tohru Yamabe, Shuichiro Yoshimura, Mariko Matsumoto, Tetsufumi Hamazaki,
Makoto Murakami, Akira Fujita, Tomonori Hata, Masahiro Kohno and Kimio Suzuki
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Nagasaki University and Related Hospitals

Koichi Deguchi

Research Section, Tokyo Clinical Research Center

We performed a clinical study on levofloxacin (LVFX, DR-3355) a new antimicrobial agent, to evaluate its clinical efficacy, side effects and utility in obstetrical and gynecological infections.

The diseases covered by the study were restricted to intrauterine infection, adnexitis, Bartholinitis and Bartholin's abscess, and mastitis.

Mainly, LVFX was administered to 290 patients for 7 days in a daily dose of 200 mg~300 mg (100 mg b.i.d. or t.i.d.).

The following results were obtained:

- 1) Clinical efficacy: 197 patients were evaluated for the clinical efficacy. The efficacy rate (excellent and good) was 93.4% in the judgments by both the doctors in charge and the committee.
- 2) Bacteriological effect: 116 patients were evaluated for the bacteriological effect. The eradication rate was 88.8% in the judgment by the committee.
- 3) Side effects were noted in 2.2% of 278 patients, and abnormal changes in laboratory findings were recorded in 1.2% of 245 patients treated with LVFX.
- 4) Utility: The utility rate was 93.0% in the judgment by the doctors in charge.

Based on these findings, it is surmised that LVFX is a useful drug for the treatment of obstetrical and gynecological infections.