

尿路・性器感染症に対するgrepafloxacinの有用性の検討

河田幸道

岐阜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

碓井 亞

広島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

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科学教室

香川 征

徳島大学医学部泌尿器科学教室

土田正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

名出頼男

藤田保健衛生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

町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

河邊香月**

浜松医科大学泌尿器科学教室
(*#現 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

阿曾佳郎#

東京大学医学部泌尿器科学教室
(*#現 藤枝市立志太総合病院)

守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

野田進士

久留米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

大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

田中啓幹

川崎医科大学泌尿器科学教室

新しいニューキノロン系抗菌薬grepafloxacin (GPFX)の泌尿器科領域における各種尿路・性器感染症に対する有効性と安全性を多施設共同研究により検討した。GPFXの1日投薬量は50mg~600mgとし、3~14日間投薬したが、1日1回300mg投薬例が最も多かった。

総投薬症例424例中、394例について担当医師による臨床効果の判定が行われたが、全体としての有効率は72.6%であった。

単純性膀胱炎53例、複雑性尿路感染症174例、淋菌性尿道炎20例、非淋菌・クラミジア性尿道炎6例についてはUTI薬効評価基準に従って総合臨床効果が判定されたが、その有効率は単純性膀胱炎で100%、複雑性尿路感染症で59.8%、淋菌性尿道炎で90.0%であり、非淋菌・クラミジア性尿道炎でも6例全例に有効以上の効果が得られた。

細菌消失率は単純性膀胱炎の56株では96.4%、複雑性尿路感染症の220株では71.4%、淋菌性尿道炎の20株では90.0%であり、また*Chlamydia trachomatis*の6株もすべて消失した。

副作用発現率は414例中4.3%、臨床検査値の異常変動発現率は280例中3.2%であったが、いずれにおいても臨床とくに問題となるものはなかった。

以上の成績からGPFXは、複雑性尿路感染症の治療においては有用性が高いとはいえないが、単純性膀胱炎、淋菌性尿道炎、非淋菌・クラミジア性尿道炎の治療においては有用な薬剤であると考えられた。

Key words : grepafloxacin, OPC-17116, GPFX, 尿路・性器感染症, 一般臨床試験

Grepafloxacin (GPFX)は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌に至る幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有している¹⁾。

本剤経口投与後の血中濃度は用量依存的に上昇し、血

中消失半減期は約12時間と長いため、1日1回投与で十分な臨床効果が期待できる点が特徴とされる。本剤の主排泄経路は胆汁を介しての糞中排泄であり、尿中へは投与72時間以内に未変化体として10~12%が排泄される²⁾。

本剤については1990年8月から1992年7月まで、全国41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有用性が検討されたが、このうち40施設で検討された424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424例に、GPFX 1日50mg～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。

対象とした症例は1990年8月から1992年7月の間に、全国40施設の共同研究施設を受診し、本検討の実施に当たり十分な説明を行い、治験参加の同意の得られた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的症状・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、担当医師による判定が可能であった症例を有効性の評価対象とすることとした。担当医師による判定とは別に、単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症、淋菌性尿道炎、非淋菌・クラミジア性尿道炎でUTI薬効評価基準^{3,4)}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。

なお、淋菌の検出はグラム染色法または培養法により、また*Chlamydia trachomatis*はIDEIAクラミジア法またはクラミジアザイム法により行った。

安全性については、随伴症状は担当医師により随伴症状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、また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すべての症例を評価対象とすることとした。随伴症状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」、「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し、「非常に満足」、「満足」、「どちらともいえない」、「不満」、「非常に不満」の5段階に判定することとしたが、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評価対象に加えることとした。

なお、本論文中で集計している症例の一部は、各施設より報告された論文中的の症例と重複している。

II. 成績

1. 検討症例数および投薬量、投薬期間

投薬が行われた424例の疾患別内訳と評価対象症例数をTable 1に示した。担当医師による有効性の評価が行われた症例は394例であったが、その性別は男性が194例(49.2%)、女性が200例(50.8%)、年齢は18～87歳(平均56.2歳)であり、60歳代が最も多く、ついで70歳代、50歳代の順であった。

投薬量、投薬方法と投薬期間はTable 2に示したが、300mg 1日1回投薬例が最も多く、ついで100mg 1日1回投薬例、200mg 1日1回投薬例、150mg 1日2回投薬例の順であった。また、1日投薬量としては300mgが最も多く全体の45.4%を占め、ついで200mgが26.9%、100mgが21.1%であり、1日投薬回数は1回が最も多く70.6%、ついで2回が27.9%、3回が1.0%であった。投薬期間では全体の89.1%までが7日以内であった。

2. 単純性尿路感染症

単純性尿路感染症に対しては114例に投薬が行われ、このうち108例について担当医師による有効性の評価が

Table 1. Number of patients studied

Diagnosis	Total	No. of patients evaluated by	
		doctor	committee
Uncomplicated	pyelonephritis	2	—
	cystitis	112	53
Complicated UTI	243	221	174
Gonococcal urethritis	26	26	20
Non-gonococcal urethritis	chlamydial	9	6
	non-chlamydial	13	—
Prostatitis	acute	6	2
	chronic	11	—
Epididymitis	2	2	—
Total	424	394	255

行われた。その内訳は単純性腎盂腎炎が2例、単純性膀胱炎が106例であり、すべて女性症例であった。年齢は18~79歳(平均46.8歳)で、20歳代から70歳代まで、ほぼ均等に分布していた。

1日投薬量は50mg~300mgであったが、100mg 1日1回投薬例が全体の66.7%を占めて最も多く、投薬期間は1~14日間(平均4.3日)であったが、3日以内が62.0%で最も多く、96.3%までが7日以内の投薬であった。

担当医師により判定された疾患別臨床効果はTable 3に示したように、単純性腎盂腎炎の2例では有効性は認められず、単純性膀胱炎の106例では95.3%の有効率であった。

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単純性膀胱炎53例に対する総合臨床効果をTable 4に示したが、著効が37例(69.8%)、有効が16例(30.2%)で著効と有効をあわせた有効率(以下有効率)は100%であり、50mg 1日1回投薬の9例でも

全例有効以上の効果が得られた。

単純性膀胱炎における細菌学的効果はTable 5に示したように、分離された8菌種56株中、*Staphylococcus aureus* (MIC 0.024 µg/ml) と *Escherichia coli* (MIC 0.012 µg/ml) の各1株を除く54株(96.4%)が消失した。なお、MICが測定された51株は全株が0.2 µg/ml以下であった。

3. 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症に対しては243例に投薬が行われ、このうち221例について担当医師による有効性の評価が行われた。

この221例の性別は男性が130例(58.8%)、女性が91例(41.2%)であり、年齢は19~87歳(平均65.2歳)であったが、60歳以上の症例が75.1%を占めていた。

1日投薬量は100mg~600mgであったが、300mg 1日1回投薬例が78例(35.3%)で最も多く、ついで150mg 1日2回が64例(29.0%)、200mg 1日1回が46例(20.8%)であった。投薬期間は1~21日(平均5.9日)であったが、

Table 2. Daily dose and treatment duration

Daily dose (mg × times)		Treatment duration (days)				Total (%)
		1~3	4~5	6~7	8~21	
50	50 × 1	13	1	1		15 (3.8)
100	50 × 2	1	1		1	3 (0.8)
	100 × 1	47	11	21	1	80 (20.3)
150	50 × 3	1				1 (0.3)
	150 × 1		2	1		3 (0.8)
200	100 × 2	5	19	4	6	34 (8.6)
	200 × 1	5	34	25	8	72 (18.3)
300	100 × 3				1	1 (0.3)
	150 × 2		27	35	9	71 (18.0)
	300 × 1	3	50	39	15	107 (27.2)
400	400 × 1			1		1 (0.3)
450	150 × 3		1			1 (0.3)
600	200 × 3	1				1 (0.3)
	300 × 2		2			2 (0.5)
Changed					2	2 (0.5)
Total (%)		76 (19.3)	148 (37.6)	127 (32.2)	43 (10.9)	394 (100)

Table 3. Clinical efficacy in uncomplicated UTI (by doctors in charge)

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pyelonephritis	2			1	1	0/2
Cystitis	106	69	32	4	1	101/106 (95.3)
Total	108	69	32	5	2	101/108 (93.5)

*:excellent + good/total

4~5日間投薬例が128例(57.9%)と最も多く、ついで6~7日間で76例(34.4%)であり、全体の94.6%までが7日以内の投薬であった。

担当医師による疾患別臨床効果はTable 6に示したように、有効率は複雑性腎盂腎炎の42例で33.3%、複雑性膀胱炎の178例で64.0%、前立腺術後感染症の1例は無効であり、複雑性尿路感染症全体としては221例中57.9%であった。

5~7日間の投薬後に、UTI薬効評価基準による臨床効果の判定が可能であった174例における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71例(40.8%)、有効33例(19.0%)、無効70例(40.2%)で、有効率は59.8%であった。また疾患病態群別には、第1群および第5群のカテーテル留置症例と、第2群の前立腺術後症例における有効率が他群にくらべ低かった。

投薬方法との関係はTable 8のように、1日投薬量と有効率の間に明確な関係は認められなかったが、1日投薬量が同じ場合には、1日2回投薬より1回投薬例における有効率が若干高かった。

細菌学的効果はTable 9に示したように、グラム陽性菌67株中50株(74.6%)、グラム陰性菌153株中107株(69.9%)が消失し、全体としては220株中157株、71.4%の消失率であった。菌種別にみた場合、*E. coli*の消失率が92.6%と最も高かったが、*Staphylococcus epidermidis*、*Enterococcus faecalis*ではいずれも70%台であり、また*Pseudomonas aeruginosa*の消失率は41.4%であった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 10に示したが、MICが0.39 μ g/ml以下の103株では94株(91.3%)までが消失しているのに対し、MICが0.78 μ g/ml以上になると58株中19株(32.8%)が消失したのみであり、この間に有意差が認められた($p < 0.01$)。

投薬後出現細菌はTable 11のように、174例中34例

(19.5%)から39株が認められたが、出現菌種の内訳ではグラム陽性菌が全体の59.0%を占め、*S. epidermidis*、*E. faecalis*などが比較的多く認められた。

4. 淋菌性尿道炎

投薬が行われた26例全例で担当医師による有効性の評価が行われた。全例が男性症例であり、年齢は22~62歳(平均36.3歳)であったが、20歳代~40歳代の症例が88.5%と大部分を占めていた。

1日投薬量は200mg~400mgであったが、200mg 1日1回投薬例が11例、300mg 1日1回投薬例が14例であり、また投薬期間は2~14日間(平均6.3日)であったが、7日間投薬例が10例と最も多かった。

担当医師により判定された臨床効果は、著効14例(53.8%)、有効が8例(30.8%)で有効率は84.6%であつ

Table 5. Bacteriological response in uncomplicated UTI

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPB	<i>S. aureus</i>	2	1	1
	CNS	1	1	0
	<i>S. epidermidis</i>	3	3	0
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1	0
Subtotal		7	6	1
GNB	<i>E. coli</i>	46	45 (97.8)	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0
	<i>C. freundii</i>	1	1	0
	<i>E. aerogenes</i>	1	1	0
Subtotal		49	48 (98.0)	1
Total		56	54 (96.4)	2

GPB: gram-positive bacteria

GNB: gram-negative bacteria

CNS: coagulase-negative staphylococci

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

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	37	5	1		1			1		45 (84.9%)
	decreased (replaced)	5	3								8 (15.1%)
	unchanged										0 (0.0%)
Effect on pain on micturition		51 (96.2%)			1 (1.9%)			1 (1.9%)			patient total 53
Effect on pyuria		42 (79.2%)			10 (18.9%)			1 (1.9%)			
Excellent					37 (69.8%)						overall efficacy 53/53 (100%)
Moderate					16 (30.2%)						
Poor (including failure)					0 (0.0%)						

たが、淋菌単独感染例の22例では86.4%、*C. trachomatis*との混合感染例4例では3例が有効以上であった。

UTI薬効評価基準に従い、3日目の臨床効果が判定された15例の成績はTable 12に示したが、有効率は*C. trachomatis*陽性の3例では全例有効、陰性の12例では91.7%であり、全体としては93.3%であった。なお、7日目に判定が可能であった11例では90.9%の有効率であった。

5. 非淋菌性尿道炎

投薬が行われた22例全例で担当医師による有効性の評価が行われたが、その内訳はクラミジア性が9例、非クラミジア性が13例であった。性別は男性が21例、女性が1例であり、年齢は22~71歳(平均38.5歳)であったが、20歳代~40歳代の症例が86.4%と大部分を占めていた。

1日投薬量は100mg~300mgであったが、200mg 1日

Table 6. Clinical efficacy in complicated UTI (by the doctors in charge)

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pyelonephritis	42	10	4	8	20	14/42 (33.3)
Cystitis	178	75	39	20	44	114/178 (64.0)
Post-prostatectomy infection	1				1	0/1
Total	221	85	43	28	65	128/221 (57.9)

*: excellent + good/total

Table 7. Overall clinical efficacy in complicated UTI classified by 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 (2.9%)			5	0%
	group 2 (post-prostatectomy)	7 (4.0%)		2	5	28.6%
	group 3 (upper UTI)	22 (12.6%)	10	2	10	54.6%
	group 4 (lower UTI)	99 (56.9%)	49	25	25	74.8%
	subtotal	133 (76.4%)	59	29	45	66.2%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	7 (4.0%)		1	6	14.3%
	group 6 (no indwelling catheter)	34 (19.5%)	12	3	19	44.1%
	subtotal	41 (23.6%)	12	4	25	39.0%
Total		174 (100%)	71	33	70	59.8%

Table 8. Overall clinical efficacy in complicated UTI classified by daily dose (by the criteria of the UTI Committee)

Daily dose (mg × times)	No. of patients	Excellent + Moderate (%)
100 × 1	6	5
100 × 2	15	8 (53.3)
200 × 1	40	26 (65.0)
150 × 2	50	27 (54.0)
300 × 1	60	35 (58.3)
150 × 3	1	1
300 × 2	2	2
Total	174	104 (59.8)

1回投薬例(11例)と300mg 1日1回投薬例(9例)が大部分を占めていた。投薬期間は7~16日(平均10.5日)であったが、22例中20例までが14日以内の投薬であった。

担当医師により判定された臨床効果は、クラミジア性の9例では著効6例、有効2例、無効1例で有効率は88.9%、非クラミジア性の13例では著効9例、有効3例、無効1例で、有効率は92.3%であった。

クラミジア性尿道炎において7日間の投薬後に、UTI薬効評価基準に従って判定が行われた症例は6例であるが、その成績はTable 13のように著効3例、有効3例で、

全例において有効以上の成績が得られ、*C. trachomatis*はすべて消失した。なお、14日間の投薬後にUTI薬効評価基準に従って判定が行われた症例は1例のみであったが、この症例では著効が得られた。

6. 前立腺炎・精巣上体炎

前立腺炎と精巣上体炎には19例に投薬が行われ、このうち急性前立腺炎の6例、慢性前立腺炎の9例、精巣上体炎の2例について担当医師による有効性の評価が行われた。

1日投薬量は200mg~300mg、投薬期間は5~14日間

Table 9. Bacteriological response in complicated UTI

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPB	<i>S. aureus</i>	6	2	4
	CNS	2	2	0
	<i>S. epidermidis</i>	14	10 (71.4)	4
	<i>S. haemolyticus</i>	3	3	0
	<i>S. saprophyticus</i>	2	2	0
	<i>Staphylococcus</i> spp.	3	3	0
	<i>S. agalactiae</i>	3	3	0
	α - <i>Streptococcus</i>	1	1	0
	β - <i>Streptococcus</i>	1	1	0
	D group <i>Streptococcus</i>	1	1	0
	<i>E. faecalis</i>	23	18 (78.3)	5
	<i>E. faecium</i>	2	1	1
	<i>Enterococcus</i> spp.	4	1	3
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1	0
	other GPB	1	1	0
Subtotal		67	50 (74.6)	17
GNB	<i>E. coli</i>	54	50 (92.6)	4
	<i>K. pneumoniae</i>	11	9 (81.8)	2
	<i>K. oxytoca</i>	3	3	0
	<i>Klebsiella</i> spp.	3	2	1
	<i>P. mirabilis</i>	6	5	1
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	0
	<i>M. morgani</i>	3	2	1
	<i>P. rettgeri</i>	1	0	1
	<i>Providencia</i> sp.	1	1	0
	<i>S. marcescens</i>	7	5	2
	<i>Serratia</i> spp.	2	0	2
	<i>P. aeruginosa</i>	29	12 (41.4)	17
	<i>P. cepacia</i>	1	1	0
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	0
	<i>X. maltophilia</i>	1	0	1
	<i>F. odoratum</i>	1	1	0
	<i>Flavobacterium</i> sp.	1	0	1
	<i>A. calcoaceticus</i>	5	5	0
	<i>C. freundii</i>	8	1	7
	<i>C. diversus</i>	3	2	1
	<i>Citrobacter</i> sp.	1	0	1
	<i>E. aerogenes</i>	1	1	0
	<i>E. cloacae</i>	5	2	3
<i>E. sakazakii</i>	1	1	0	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	0	1	
other GNR	1	1	0	
NF-GNR	1	1	0	
Subtotal		153	107 (69.9)	46
Total		220	157 (71.4)	63

GNR: gram-negative rod NF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

(平均10.6日)であったが、急性前立腺炎の6例中5例までが7日間投薬、慢性前立腺炎の9例中8例までが14日間投薬であった。

担当医師により判定された臨床効果は、急性前立腺炎の6例では著効が2例、有効が4例、慢性前立腺炎の9例では著効が1例、有効が6例、やや有効が1例、無効が1例、精巣上体炎の2例ではいずれも有効であり、前立腺炎と精巣上体炎をあわせた17例の有効率は88.2%であった。

なお、UTI薬効評価基準により7日間投薬後に判定が可能であった急性前立腺炎の2例では、著効が1例、有効が1例であった。

7. 安全性

投薬が行われた424例中、初診時以降来院しなかったなどの理由で追跡ができなかった10例を除く414例を安全性の評価対象としたが、このうち18例(4.3%)に20件の副作用が認められた。副作用発現症例の一覧をTable

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6CFU/ml																Not done	Total (eradication rate*, %)
	≤ 0.006	0.012	0.024	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
GPB	<i>S. aureus</i>											0/1	0/1				2/4	2/6
	CNS										1/1						1/1	2/2
	<i>S. epidermidis</i>			1/2	2/2	1/1	1/1	0/1		0/1	1/1		0/1				4/4	10/14 (71.4)
	<i>S. haemolyticus</i>													1/1			3/3	3/3
	<i>S. saprophyticus</i>				1/1										1/1		2/2	2/2
	<i>Staphylococcus</i> spp.					1/1								1/1			1/1	3/3
	<i>S. agalactiae</i>				1/1		1/1										1/1	3/3
	α - <i>Streptococcus</i>																1/1	1/1
	β - <i>Streptococcus</i>																1/1	1/1
	D group <i>Streptococcus</i>																1/1	1/1
	<i>E. faecalis</i>						4/4	7/8	4/4	0/1	1/1		0/1	0/1			2/3	18/23 (78.3)
	<i>E. faecium</i>													0/1			1/1	1/2
	<i>Enterococcus</i> spp.													0/1			1/3	1/4
<i>Micrococcus</i> sp.						1/1										1/1	1/1	
other GPB																1/1	1/1	
Subtotal			1/2	4/4	2/2	7/7	7/9	4/4	0/2	2/2	1/1	1/4	1/5				20/25	50/67 (74.6)
GNB	<i>E. coli</i>	8/8	11/11	16/16	4/4	6/7	2/2	1/1	0/1							0/1	2/3	50/54 (92.6)
	<i>K. pneumoniae</i>	1/1	1/1	1/1	1/2	3/3						0/1					2/2	9/11 (81.8)
	<i>K. oxytoca</i>			1/1	1/1												1/1	3/3
	<i>Klebsiella</i> spp.			0/1	1/1												1/1	2/3
	<i>P. mirabilis</i>					1/1	1/1								1/1		2/3	5/6
	<i>P. vulgaris</i>																1/1	1/1
	<i>M. organii</i>						1/1	1/1					0/1				2/3	2/3
	<i>P. rettgeri</i>														0/1		0/1	0/1
	<i>Providencia</i> sp.																1/1	1/1
	<i>S. marcescens</i>						1/1	1/1			1/1	0/1	0/1				2/2	5/7
	<i>Serratia</i> spp.														0/1		0/1	0/2
	<i>P. aeruginosa</i>						3/3	1/1	2/3	1/2	0/1	0/1	0/1	1/4	0/3	0/3	1/2	12/29 (41.4)
	<i>P. cepacia</i>								1/1								1/1	1/1
	<i>Pseudomonas</i> sp.																1/1	1/1
	<i>X. maltophilia</i>											0/1					0/1	0/1
	<i>F. odoratum</i>								1/1								0/1	0/1
	<i>Flavobacterium</i> sp.																0/1	0/1
	<i>A. calcoaceticus</i>		1/1						1/1								3/3	5/5
	<i>C. freundii</i>				0/1	0/1			0/1	0/1	1/1			0/1			0/1	1/8
	<i>C. diversus</i>		1/1						1/1							0/1	0/1	2/3
	<i>Citrobacter</i> sp.																0/1	0/1
	<i>E. aerogenes</i>				1/1												1/1	1/1
	<i>E. cloacae</i>												0/1				2/4	2/5
	<i>E. sakazakii</i>																1/1	1/1
	<i>Enterobacter</i> sp.								0/1								0/1	0/1
	other GNR																1/1	1/1
	NF-GNR																1/1	1/1
Subtotal	9/9	14/14	18/19	8/10	10/12	8/8	6/7	4/8	2/3	1/3	0/3	0/4	1/5	1/6	0/4	1/4	24/34	107/153 (69.9)
Total	9/9	14/14 (100)	19/21 (90.5)	12/14 (85.7)	12/14 (85.7)	15/15 (100)	13/16 (81.3)	8/12 (66.7)	2/5	3/5	1/4	1/8	2/10 (20.0)	1/6	0/4	1/4	44/59 (74.6)	157/220 (71.4)

*: No. of strains eradicated /no. of strains isolated

GNR: gram-negative rod NF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

14に示したが、嘔気、胃部不快感などの消化器系障害が多く、他に頭痛、発疹なども認められた。

18例中12例までが1日300mg投薬例であり、また10例において投薬が中止されたが、副作用の程度は14例が軽度、4例が中等度であり、重度の症例は1例も認められなかった。

臨床検査値の異常変動は、投薬前3日以内、投薬終了後3日以内に臨床検査が実施された280例中9例(3.2%)に14件認められた。その内容をTable 15に示したが、血清トランスアミナーゼ値の上昇が9件で最も多かった。しかし、これらの変動はいずれも軽度の変動であり、また追跡可能なものでは、いずれも一過性の変動であった。

8. 有用性

有効性と安全性いずれもの評価対象となった394例に、有効性の評価対象からは除外されたが、副作用あるいは臨床検査値異常が発現した4例を加えた398例を有用性の評価対象とした。

疾患毎の有用性をTable 16に示したが、「非常に満足」と「満足」をあわせた有用率は単純性膀胱炎、淋菌性および非淋菌性尿道炎などでは高かったが、複雑性尿路感染症では59.2%と低く、全体では72.4%であった。

Ⅲ. 考 察

今回の一般臨床試験では、各種尿路・性器感染症424例について検討が行われ、このうち394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、全体としての有効率は72.6%であった。これを疾患別にみた場合、有効率は単純性膀胱炎で95.3%、淋菌性尿道炎で84.6%、非淋菌性尿道炎で90.9%と良好な成績が得られたが、複雑性尿路感染症では有効率が57.9%と、満足のゆく成績

ではなかった。

一方、単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症、淋菌性尿道炎、非淋菌・クラミジア性尿道炎についてはUTI薬効評

Table 11. Strains appearing after treatment in complicated UTI

Isolate		No. of strains (%)
GPB	<i>S. aureus</i>	3
	<i>S. simulans</i>	1
	CNS	3
	<i>S. epidermidis</i>	4
	<i>A. viridans</i>	1
	α - <i>Streptococcus</i>	1
	<i>E. faecalis</i>	5
	<i>E. faecium</i>	2
	other GPC	2
	other GPR	1
Subtotal		23 (59.0)
GNB	<i>S. marcescens</i>	2
	<i>P. aeruginosa</i>	3
	<i>P. cepacia</i>	1
	<i>P. fluorescens</i>	1
	<i>P. putida</i>	1
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1
	<i>X. maltophilia</i>	1
	<i>Flavobacterium</i> sp.	1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1
<i>C. freundii</i>	2	
Subtotal		14 (35.9)
<i>Candida</i> spp.		2 (5.1)
Total		39 (100)
Patients with strains appearing after treatment (%)		34/174 (19.5)

CNS: coagulase-negative staphylococci

GPC: gram-positive cocci

GPR: gram-positive rod

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

WBC in smear or VB ₁		Cleared	Unchanged	Effect on <i>N. gonorrhoeae</i>	
<i>N. gonorrhoeae</i>					
Eliminated		3	11	14 (93.3%)	
Unchanged			1	1 (6.7%)	
Effect on WBC		3 (20.0%)	12 (80.0%)	patient total 15	
	Excellent	3 (20.0%)		overall efficacy rate 14/15 (93.3%)	
	Moderate	11			
	Poor (including failure)	1			
<i>C. trachomatis</i>	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Positive	3 (33%)		3		100%
Negative	12 (67%)	3	8	1	91.7%
Total	15 (100%)	3	11	1	93.3%

Table 13. Overall clinical efficacy in chlamydial urethritis (by the criteria of the UTI Committee)

<i>C. trachomatis</i>		WBC in smear or VB ₁	Cleared	Unchanged	Effect on <i>C. trachomatis</i>
Eliminated			3	3	6 (100%)
Unchanged					(%)
Effect on WBC			3 (50.0%)	3 (50.0%)	patient total 6
	Excellent		3 (50.0%)		overall efficacy rate 6/6 (100%)
	Moderate		3		
	Poor (including failure)				

Table 14. Adverse clinical reactions

Patient no.	Sex Age (yr)	Dosage	Type of reaction	Severity of reaction	Day of appearance	Relation to the drug	Administration of grepafloxacin	Incidence (%)
1	male 72	300 mg × 1 (5 days)	light-headed feeling	+	2	probable	continued	18/414 (4.3)
2	male 52	300 mg × 1 (5 days)	sleepiness headache	+	2	probable	continued	
3	male 52	300 mg × 1 (7 days)	headache	++	5	probable	withdrawn	
4	female 78	100 mg × 1 (1 days)	light-headed feeling	++	1	definite	withdrawn	
5	female 51	50 mg × 1 (2 days)	eruption	+	2	probable	withdrawn	
6	female 41	300 mg × 1 (2 days)	eruption	++	3	definite	withdrawn	
7	female 32	200 mg × 1 (1 days)	nausea	++	1	probable	withdrawn	
8	male 48	150 mg × 2 (7 days)	nausea	+	7	possible	continued	
9	male 49	300 mg × 1 (5 days)	anorexia	+	2	possible	continued	
10	female 76	150 mg × 2 (6 days)	stomach discomfort	+	2	possible	continued	
11	female 83	300 mg × 1 (3 days)	upper abdominal discomfort	+	3	probable	withdrawn	
12	female 66	150 mg × 1 (7 days)	upper abdominal discomfort	+	4	probable	continued	
13	female 26	100 mg × 1 (2 days)	upper abdominal pain	+	1	possible	withdrawn	
14	female 50	150 mg × 2 (6 days)	oral cavity discomfort	+	1	probable	continued	
15	male 40	300 mg × 1 (8 days)	roughness in the lip facial dryness	+	4	possible	continued	
16	female 58	200 mg × 1 (5 days)	facial edema	+	5	possible	withdrawn	
17	female 60	300 mg × 1 (5 days)	discomfort of left side of body	+	5	possible	withdrawn	
18	male 71	300 mg × 1 (3 days)	general discomfort	+	1	probable	withdrawn	

価基準による判定もあわせて行われたが、その有効率は全体としては255例中71.8%であり、疾患別にみた場合、単純性膀胱炎で100%、淋菌性尿道炎で90.0%、非淋菌・クラミジア性尿道炎で100%とすぐれていたが、複雑性尿路感染症では59.8%と、やはり低率であった。

今回得られた複雑性尿路感染症の成績を、複雑性尿路感染症を対象として最近行われた他のニューキノロン薬の比較試験の成績と比較してみると、tosufloxacin (TFLX)とnorfloxacin (NFLX)の比較試験⁵⁾ではTFLXが79.1%、NFLXが66.1%、fleroxacin (FLRX)とofloxacin

(OFLX)の比較試験⁶⁾ではFLRXが79.5%、OFLXが77.7%、sparfloxacin (SPFX)とenoxacin (ENX)の比較試験⁷⁾ではSPFXが80.5%、ENXが76.4%、levofloxacin (LVFX)とOFLXの比較試験⁸⁾ではLVFXが83.7%、OFLXが79.4%の有効率であり、今回得られた59.8%の有効率は、これらのいずれより低いものであった。

また、投薬量との関係でも、1日200mg投薬群と300mg投薬群の間に有効率に関して差は認められず、したがってこの投薬量の範囲では、複雑性尿路感染症に対する本剤の有用性は低いと考えられた。

Table 15. Adverse laboratory reactions

Patient no.	Sex Age (yr)	Dosage	Items and changes in abnormal values	Relation to the drug	Incidence (%)
1	male 50	150 mg × 2 (7 days)	WBC (5800→3800→4200)	possible	
2	male 65	200 mg × 1 (5 days)	Eosinophil (6→14→1)	probable	
3	female 41	300 mg × 1 (2 days)	Eosinophil (3.8→10.4)	definite	
4	male 77	150 mg × 2 (14 days)	Neutrophil (51→67) Lymphocyte (44→28) S-GOT (14→28)	possible	
5	male 57	200 mg × 1 (14 days)	S-GOT (27→46)	possible	9/280 (3.2)
6	male 42	200 mg × 1 (7 days)	S-GPT (21→40)	possible	
7	female 70	200 mg × 1 (5 days)	S-GOT (33→51) S-GPT (34→51)	possible	
8	male 59	100 mg × 2 (7 days)	S-GOT (24→35→26) S-GPT (26→38→30)	possible	
9	female 30	100 mg × 1 (3 days)	S-GOT (23→45→23) S-GPT (37→79→29)	probable	

Table 16. Clinical value assessed by doctors in charge

Diagnosis	No. of patients	Clinical value					Clinical value*
		VS	S	I	U	VU	
Uncomplicated	pyelonephritis	2			1	1	0/2
	cystitis	108	61	38	5	4	99/108 (91.7)
Complicated UTI	223	79	53	26	53	12	132/223 (59.2)
Gonococcal urethritis	26	3	20		2	1	23/26 (88.5)
Non-gonococcal urethritis	chlamydial	9	3	5		1	8/9
	non-chlamydial	13	4	7	1		11/13 (84.6)
Prostatitis	acute	6	3	3			6/6
	chronic	9		7	1	1	7/9
Epididymitis	2		2				2/2
Total	398	153	135	34	62	14	288/398 (72.4)

VS: very satisfactory S: satisfactory I: intermediate U: unsatisfactory

VU: very unsatisfactory

*: very satisfactory + satisfactory/total

このように複雑性尿路感染症に対する本剤の効果が低かった理由は、MICと細菌学的効果との関係で見られたMICのbreak-pointが $0.39\mu\text{g/ml}$ と低いところにあり、このため臨床的な意味で耐性と考えられる $\text{MIC} \geq 0.78\mu\text{g/ml}$ の株が161株中58株(36.0%)と多くなったためと考えられる。

複雑性尿路感染症を対象とした他のニューキノロン薬の比較試験⁵⁻⁹⁾におけるMICのbreak-pointは、TFLXで $6.25\mu\text{g/ml}$ 、NFLXで $3.13\mu\text{g/ml}$ 、FLRXで $25\mu\text{g/ml}$ 、OFLXで $12.5\mu\text{g/ml}$ 、SPFXで $3.13\mu\text{g/ml}$ 、ENXで $12.5\mu\text{g/ml}$ 、LVFXで $6.25\mu\text{g/ml}$ と報告されており、本剤のbreak-point $0.39\mu\text{g/ml}$ は、これらのいずれよりも低いものであった。

尿路感染症におけるMICのbreak-pointを規制する因子としては尿中濃度が重要と考えられ、事実、尿中排泄の良好な薬剤ではMICのbreak-pointは高く、尿中排泄の低い薬剤ではbreak-pointは低いことから、本剤におけるbreak-pointが低かった理由は、本剤の尿中排泄が低いことが原因と思われる。

このように尿中排泄の低い薬剤は、尿路感染症の治療の面では不利ではあるが、反面、腎機能障害患者に投薬した際にも体内動態の変化が少ないことが知られており、事実、本剤を腎機能障害患者に投薬した場合にも、血中最高濃度、血中消失半減期などの薬動力学係数に変化は認められず、血中蓄積の傾向は認められていない⁹⁾。したがって腎機能障害患者に本剤を投薬する際には、特に投薬量、投薬間隔などを調節する必要はなく、このことは本剤の特徴のひとつといえることができる。

安全性に関しては、今回の検討では自・他覚的副作用は414例中18例(4.3%)に認められたが、消化器系障害が中心であり、いずれも軽度または中等度で重度の症例は1例も認められなかった。全国集計成績¹⁰⁾における副作用発現率は1363例中42例(3.1%)と報告されており、今回の成績はこれより若干高頻度であったが、今回の検討では1日300mg以上の投薬例が約半数を占めて多かったことがその原因と思われる。

臨床検査値の異常変動は280例中9例(3.2%)に認められ、これは全国集計成績の1363例中65例(4.8%)より若干低率であった。またその内容はGOT、GPTの軽度の変動が主体であり、質的にも他のニューキノロン薬で見られる異常と異なる点はなかった。

これらの成績から、GPFXは尿路・性器感染症のうち複雑性尿路感染症の治療に関しては有用性が高いとは言えないが、単純性膀胱炎、淋菌および非淋菌性尿道炎の治療には有用な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。

札幌医科大学医学部 泌尿器科
岩澤晶彦, 廣瀬崇興
秋田大学医学部 泌尿器科
能登宏光, 宮形 滋, 原田 忠
東京慈恵会医科大学 泌尿器科
清田 浩, 小野寺昭一, 後藤博一
都立台東病院 泌尿器科
岡崎武二郎
東京大学医学部 泌尿器科
押 正也
東京共済病院 泌尿器科
西古 靖
東海大学医学部 泌尿器科
星野英章, 田中元章
平塚市民病院 泌尿器科
堀場優樹, 田中利幸, 加藤 忍
福井医科大学 泌尿器科
河原 優, 中村 博, 蛸本雄右
藤田保健衛生大学医学部 泌尿器科
石川清仁
愛知県済生会病院 泌尿器科
浅野晴好, 日比秀夫
福生病院 泌尿器科
高梨勝男
岐阜大学医学部 泌尿器科
高橋義人, 山田伸一郎, 米田尚生,
岩田英樹, 石原 哲, 岡野 学,
斉藤昭弘, 伊藤康久, 兼松 稔,
栗山 学, 坂 義人
岐阜市民病院 泌尿器科
伊藤慎一, 土井達朗
浜松医科大学 泌尿器科
鈴木和雄, 上田大介, 太田信隆
神戸大学 泌尿器科
荒川創一, 桑山雅行[#], 山下真寿男^{##}
([#]現 兵庫県立淡路病院 泌尿器科)
(^{##}現 明石市立市民病院 泌尿器科)
関西労災病院 泌尿器科
広岡九兵衛[#]
([#]現 兵庫県庁福祉部国民健康保険課)
市立加西病院 泌尿器科
泉 武寛

岡山大学医学部 泌尿器科

竹中 皇, 渡辺豊彦, 畠 和宏,
桜本耕司, 林 俊秀, 小野憲昭,
公文裕巳

尾道市立市民病院 泌尿器科

水野全裕

笠岡市民病院 泌尿器科

岸 幹雄

玉野市民病院 泌尿器科

片山泰弘

十全総合病院 泌尿器科

那須良次

川崎医科大学 泌尿器科

山本徳則

広島大学医学部 泌尿器科

嘉手納一志

徳島大学医学部 泌尿器科

上間健造

高松赤十字病院 泌尿器科

湯浅 誠

高知医科大学 泌尿器科

谷村正信

高知県立中央病院 泌尿器科

池 紀征

九州大学医学部 泌尿器科

松本哲朗

筑豊労災病院 泌尿器科

河野博巳

国立別府病院 泌尿器科

坂本泰樹, 長谷川周二

県立宮崎病院 泌尿器科

養田 優

久留米大学医学部 泌尿器科

植田省吾

大牟田市立病院 泌尿器科

田中英裕, 大藪裕司

鹿児島大学医学部 泌尿器科

山内大司, 後藤俊弘, 牧之瀬信一,
江田晋一, 北川敏博

県立大島病院 泌尿器科

川原和也, 久保博幸

今給黎総合病院 泌尿器科

川島尚志, 竹元雅一

文 献

- 1) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 2) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y and Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone: Phase I study. 31st ICAAC, abstract no. 1481, Chicago, October, 1991
- 3) 大越正秋 (UTI研究会 代表): UTI薬効評価基準 (第3版)。 *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 4) 大越正秋 (UTI研究会 代表): UTI薬効評価基準 (第3版) 追補。 *Chemotherapy* 39: 894~925, 1991
- 5) 河田幸道, 他 (30施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と norfloxacin の比較検討。 *Chemotherapy* 37: 646~669, 1989
- 6) 河田幸道, 他 (22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
- 7) 河田幸道, 他 (18施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin と enoxacin の比較検討。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 571~588, 1991
- 8) 河田幸道, 他 (19施設および関連施設): 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
- 9) 河田幸道, 伊藤康久, 山田伸一郎, 嶮本雄右, 岡田謙一郎, 齊藤 功: 腎機能障害患者における grepafloxacin の体内動態に関する検討。 *日化療会誌* 43 (S-1): 190~193, 1995
- 10) 齋藤 玲: 新薬シンポジウム, Grepafloxacin (OPC-17116) IV. 臨床 4. 副作用。第41回日本化学療法学会西日本支部総会 (演) 神戸, 1993

Studies on the clinical value of grepafloxacin in the treatment of
genitourinary 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

Seigi Tsuchida

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

Toyohei Machida

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

Yoshio Aso[#]

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
([#] Present: Fujieda Municipal General Hospital)

Isao Saito

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Nobuo Kawamura and Masaaki Ohkoshi

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

Keizo Suzuki

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Ken-ichiro Okada

Department of Urology, Fukui Medical School

Yorio Naide

Department of Urology, Fujita Health University, School of Medicine

Kazuki Kawabe^{##}

Department of Urology, Hamamatsu University, School of Medicine
(^{##} Present: Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo)

Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University, Medical School

Hiroyoshi Tanaka

Department of Urology, Kawasaki Medical School

Tsuguru Usui

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

Susumu Kagawa

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

Yukitoshi Fujita

Department of Urology, Kochi Medical School

Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

Shinshi Noda

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

A multi-center clinical study on the efficacy and safety of grepafloxacin (GPFX) was carried out in the treatment of genitourinary tract infections.

Patients received 50 mg to 600 mg of oral GPFX for 3 to 14 days. The most common dose regimen was 300 mg once daily.

Clinical efficacy, assessed by the attending doctors, was obtained in 72.6% of 394 patients with genitourinary tract infections.

The overall clinical efficacy rate and the rate of bacteriological eradication, evaluated by the criteria of the Japanese UTI Committee for 255 evaluable patients, were 100% (53/53) and 96.4% (54/56) for uncomplicated cystitis, 59.8% (104/174) and 71.4% (157/220) for complicated urinary tract infection, 90.0% (18/20) and 90.0% (18/20) for gonococcal urethritis and 100% (6/6) and 100% (6/6) for nongonococcal chlamydial urethritis.

Adverse clinical and laboratory reactions were experienced in 4.3% (18/414) and 3.2% (9/280) of the patients, respectively. Most of these reactions, however, were slight or moderate in degree and similar in kind to those seen in the other fluoroquinolones.

We concluded that GPFX, although not so effective for complicated urinary tract infection, is useful in the treatment of uncomplicated cystitis, gonococcal urethritis and nongonococcal chlamydial urethritis.