

ロメフロキサシンによる光線過敏性反応の臨床的検討

戸澤 啓¹⁾・和志田裕人²⁾・本間 秀樹³⁾・山田 泰之⁴⁾・姜 琪鏞

安城更生病院泌尿器科（主任：和志田裕人部長）

¹⁾ 現：名古屋市立大学泌尿器科²⁾ 現：わしだクリニック³⁾ 現：厚生連愛北病院泌尿器科

（平成7年9月14日受付・平成7年10月31日受理）

我々はすでに塩酸ロメフロキサシン（LFLX）の長期間投与を含む使用例に光線過敏性反応が5.6%（338例中19例）に発現したことを報告した。その発現例の解析結果から治療要因としてはLFLXの治療期間30日以上、総投与量30g以上が危険因子であることが判明した。そこで光線過敏性反応発生の軽減を目的として1日投与量を400mg、投与期間を14日以内に限定して症例を集積した。その結果、対象はほぼ同じ患者層でありながら光線過敏性反応は324例中1例（0.3%）と減少した。また有効性の評価が可能であった175例では有効率77.1%、細菌学的効果の判定例では菌消失率84.3%と高く、この使用方法で有効性に問題はないと考えられた。したがって、本剤を含むニューキノロン薬を使用する際には患者に過度の日光曝露を避けるよう指導するとともに必要量を1～2週間投与するにとどめ、長期間投与は慎むべきであると考えられた。

Key words: ロメフロキサシン, ニューキノロン薬, 副作用, 光線過敏性反応

Lomefloxacin はグラム陽性菌および陰性菌に幅広く強い抗菌力を有していること、血中濃度が高く、消失半減期が6～8時間と比較的長いこと、24時間後でも100 μg/ml以上の高い尿中濃度が持続することなどの理由で尿路感染症に対し有効な薬剤である^{1,2)}。我々は本剤をかなり長期間投与したところ338例中19例（5.6%）に光線過敏性反応を経験した³⁾。この19例について光線過敏性反応の発現要因を解析した結果、患者の背景としては「60歳以上」、「既往歴有り」が、治療要因としてはLFLXの「投与期間30日以上、総投与量30g以上、キノロン薬の先行有り」が危険因子であることが判明した³⁾。そこでほぼ同じ患者層を対象として、本剤の適正な使用方法を検討し若干の知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

対象は安城更生病院泌尿器科を1992年10月から1993年2月の間に受診した尿路および性器感染症例である。キノロン薬などに過敏症の患者、小児および妊婦は除外した。また他の抗菌薬およびフェンブフェンなど非ステロイド系消炎鎮痛剤は併用を禁止した。

LFLXの投与量は原則として、1日400mg（分2）14日以内とした。さらに継続投与が必要な場合は、1日200mg就寝前1回投与に減量することとした。臨床効果については、自他覚所見の推移から改善度の判定を「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」または「判定不能」とした。細菌学的効果は起炎菌の推移により、「消失」「減少」「不変」「菌交代」「不明

と主治医が判定した。副作用が発現した場合はその発現状況から本剤との因果関係を「確実」「可能性大」「可能性小」「なし」と判定した。また光線過敏性反応が疑われる皮膚症状が発現した場合は皮膚科を受診させパッチテストなどを実施し光線過敏性反応か否かを判定することとした。

II. 結 果

331例を集積したがそのうち再来なし7例をすべての評価から除外し324例を安全性の評価対象とした。その内訳は男性152例、女性172例、年齢は59歳以下206例、60歳以上118例である。

臨床効果は主治医判定が可能であった175例で評価した。著明改善88例（50.3%）、改善47例（26.9%）、やや改善26例（14.9%）、不変10例（5.7%）、悪化4例（2.3%）であり、改善率は77.1%（135/175例）であった（Table 1）。疾患別でみると、急性膀胱炎は88.7%（47/53例）、複雑性膀胱炎72.7%（40/55例）、複雑性腎盂腎炎75.0%（3/4例）、慢性前立腺炎41.2%（7/17例）、淋菌性尿道炎85.7%（12/14例）、非淋菌性尿道炎84.6%（22/26例）、その他66.7%（4/6例）であった（Table 1）。

細菌学的効果は投与前後に菌検査が実施された116例で検討した。その結果、消失98例（84.5%）、減少6例（5.2%）、菌交代6例（5.2%）、不変6例（5.2%）であった（Table 2）。また、疾患別にみても約80%以上の良好な菌消失率であった。

Table 1. Clinical efficacy of lomefloxacin

| | Excellent | Good | Fair | Poor | Sub-total | Unknown | Total | Efficacy rate* |
|----------------------------|-----------|------|------|------|-----------|---------|-------|----------------|
| Uncomplicated cystitis | 40 | 7 | 5 | 1 | 53 | 31 | 84 | 88.7 % |
| Complicated cystitis | 26 | 14 | 8 | 7 | 55 | 50 | 105 | 72.7 % |
| Complicated pyelonephritis | 3 | - | - | 1 | 4 | 8 | 12 | 75.0 % |
| Chronic prostatitis | 2 | 5 | 8 | 2 | 17 | 34 | 51 | 41.2 % |
| Gonorrheal urethritis | 7 | 5 | - | 2 | 14 | 1 | 15 | 85.7 % |
| Non-gonorrheal urethritis | 8 | 14 | 3 | 1 | 26 | 11 | 37 | 84.6 % |
| Others | 2 | 2 | 2 | - | 6 | 14 | 20 | 66.7 % |
| Total | 88 | 47 | 26 | 14 | 175 | 149 | 324 | 77.1 % |

* (excellent + good) ÷ (total - unknown) × 100

Table 2. Bacteriological response to lomefloxacin

| | Eliminated | Decreased | Replaced | Unchanged | Total | Elimination rate |
|---------------------------|------------|-----------|----------|-----------|-------|------------------|
| Uncomplicated UTI | 26 | 2 | 1 | 0 | 29 | 93.1 % |
| Complicated UTI | 34 | 2 | 3 | 2 | 41 | 90.2 % |
| Gonorrheal urethritis | 9 | 0 | 0 | 2 | 11 | 81.8 % |
| Non-gonorrheal urethritis | 16 | 1 | 1 | 1 | 19 | 89.5 % |
| Acute prostatitis | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 100.0 % |
| Chronic prostatitis | 11 | 1 | 1 | 1 | 14 | 85.7 % |
| Total | 98 | 6 | 6 | 6 | 116 | 89.7 % |

安全性は 324 例を対象とした。副作用は 3.1 % (10 例) にのべ 12 件発現した。その内訳は薬疹が 3 件、痒痒感、浮腫、めまい、胸やけ、便秘、舌苔、GOT 上昇、GPT 上昇、各 1 件ずつであり、いずれも軽度、一過性であった。この他に、光線過敏性反応が 1 例に発現した。その症例は 56 歳女性で反復性膀胱炎の診断により本剤 1 日 400 mg (分 2) 10 日間処方された。10 日目に頭部に痒痒を感じ左右の前腕に発疹がみられたもので、光線過敏性反応を疑い皮膚科にて精査した。その結果 LFLX 原末 20 % によるパッチテスト、フォトパッチテストは、いずれも陰性であった。さらに LFLX 1 回 100 mg 内服による誘発テストを施行したが、陰性であった。以上の諸検査の結果この患者の両前腕の発疹は、多形日光疹 Polymorphous light eruption と診断された。しかし、服薬と症状発現時期からみると本症状と LFLX の因果関係をまったく否定することは困難と考えられたので、本剤による光線過敏性反応として採用した。

III. 考 察

近年ニューキノロン薬の開発が盛んに行われ、抗菌力、組織移行性が良好なことから、従来汎用されていたペニシリン系、セフェム系経口抗菌薬に匹敵する地位を占めるようになってきた。しかし、最近ニューキノロン薬の副作用として光線過敏性反応が注目されており³⁾、我々は LFLX についてもかなり高頻度で発現することを報告した³⁾。その retrospective な要因解析から光線過敏性反応は高齢者、投与期間が 30 日以上、

総投与量が 30 g 以上、先行キノロン薬「あり」などが危険因子と考えられた³⁾。

そこで LFLX の投与方法を 1 日 400 mg とし、投与期間は原則として 14 日以内、それ以上の投与が必要な場合は 1 回 200 mg、1 日 1 回に減量することとして prospective な検討を行った。

有効性については慢性前立腺炎が 41.2% とやや低かったが、その他の疾患については 72 ~ 88% の改善率を示した。また、細菌消失率は 89.7% と高く、この投与方法で満足すべき成績が得られることが確認された。

安全性、特に光線過敏性反応の発現状況についてさきの報告³⁾における retrospective な解析と比較してみた。Table 3 に示すとおり、retrospective study では 5.6% (19/338 例) に発現しており、その内訳では女性の 3.9% に比較して男性は 7.0% とやや高く、年齢別では高齢者に高頻度に発現していた (Table 3)。しかし今回の成績では男女比はほぼ 1:1 であり、60 歳以上の高齢者も 100 例以上含まれていた (Table 3) にもかかわらず、光線過敏性反応は 1 例しか認められなかった。その理由として、LFLX の投与方法を検討してみると、retrospective study では 1 日投与量 300 ~ 400 mg と 600 ~ 800 mg ではそれぞれ 6.7 %、6.1 % とほぼ同頻度であったが、投与期間が 30 日以上および総投与量が 20 g 以上では、8 % 以上の高頻度に発現していた (Table 4)。これに対し今回の検討では、1 日投与量は全例が 400 mg 以下であったこと、また 152 例と約半数は 14 日以内の投与であり、15 日以上投与例は 200

Table 3. Incidence of photosensitive reactions to lomefloxacin classified by sex and age in retrospective^{a)} and prospective studies

| | | Retrospective study | Prospective study |
|-----------|--------|---------------------|-------------------|
| Sex | male | 7.0 % (13/186) | 0.0 % (0/152) |
| | female | 3.9 % (6/152) | 0.6 % (1/172) |
| Age (yrs) | 15-19 | 0.0 % (0/5) | 0.0 % (0/9) |
| | 20-39 | 0.0 % (0/61) | 0.0 % (0/92) |
| | 40-59 | 2.9 % (3/105) | 1.0 % (1/105) |
| | 60-79 | 10.0 % (14/140) | 0.0 % (0/109) |
| | 80-90 | 7.4 % (2/27) | 0.0 % (0/9) |
| Total | | 5.6 % (19/338) | 0.3 % (1/324) |

(No of occurrences/evaluated)

Table 4. Incidence photosensitive reactions classified by use of lomefloxacin in retrospective^{a)} and prospective studies

| | | Retrospective study | Prospective study |
|-----------------|-----------|---------------------|-------------------|
| Daily dose (mg) | 100~200 | 0 % (0/43) | 0 % (0/43) |
| | 300~400 | 6.7 % (12/180) | 0.4 % (1/281) |
| | 600~800 | 6.1 % (7/115) | 0 % (0/0) |
| Duration (days) | 1~14 | 2.9 % (4/136) | 0.7 % (1/152) |
| | 15~29 | 1.4 % (1/72) | 0 % (0/108) |
| | 30~59 | 8.0 % (6/75) | 0 % (0/48) |
| | 60~89 | 10.0 % (3/30) | 0 % (0/7) |
| | 90~182 | 20.0 % (5/25) | 0 % (0/9) |
| Total dose (g) | ~ 5.6 | 2.3 % (3/129) | 0.5 % (1/196) |
| | 5.7~9.9 | 3.9 % (2/51) | 0 % (0/73) |
| | 10.0~19.9 | 2.5 % (2/80) | 0 % (0/46) |
| | 20.0~29.9 | 8.6 % (3/35) | 0 % (0/5) |
| | 30.0~39.9 | 25.0 % (7/28) | 0 % (0/2) |
| | 40.0~ | 13.3 % (2/15) | 0 % (0/2) |
| Total | | 5.6 % (19/338) | 0.3 % (1/324) |

mg への減量が守られていた。したがって総投与量は大部分で 20 g 以下となっていたことなどが前の retrospective 検討とほぼ同じ患者層を対象としながら、今回の検討では光線過敏性反応が 1 例しか発現しなかった理由と考えられた。

副島らが行った LFLX の全国調査⁴⁾ では大部分が軽度または中等度ではあるが 4,276 例中 44 例, 1.03 % に光線過敏性反応が発現していたという。この場合も我々

の retrospective な検討と同様, 30 日以上長期投与された高齢者に, より高頻度であったと報告されている。また, 青木⁵⁾, Wagai N ら⁶⁾, 松岡⁷⁾らは, ラット, マウス, モルモットなど各種の動物を用いた試験を実施し, ほとんどのキノロン系薬剤は程度の差はあれ光線過敏性反応を誘発すると報告している。さらに青木らは, 薬剤投与と紫外線照射の時間的關係を検討した結果, モルモットに LFLX 経口投与後 4 時間経過した後に紫外線を照射して光線過敏反応は発現しなかったと報告している⁵⁾。

最近ではニューキノロン薬は外来の各種感染症の治療に不可欠の薬剤となっている。その対象は慢性複雑性感染症が主であるため高齢者が多く含まれかつ長期間投与されることもまれではない。ニューキノロン薬による光線過敏性反応は日焼けと同程度のものが多く重篤な副作用ではない。しかしかたに軽度とはいえ原疾患でありこの副作用を避けることが必要であろう。そのためには投与期間中は過度の日光曝露を避けるよう指導するとともにニューキノロン薬は長期間投与を行わないことが肝要と考えられる。

本成績の要旨は第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1993 年 12 年神戸) において発表した。

文 献

- 1) 副島林造, 松本文夫: Lomefloxacin. The Japanese Journal of Antibiotics. 44 : 1045 ~ 1061, 1991
- 2) Wadworth A N, Goa K L: Lomefloxacin - A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic Use Drugs 42 : 1018 ~ 1060, 1991
- 3) 戸澤啓一, 和志田裕人, 本間秀樹, 姜 琪 鏞, 山田泰之: 尿路感染症に対するロメフロキサシン (LFLX) の臨床的検討 - 副作用としての光線過敏性反応を中心とした -。泌尿紀要 39 : 801 ~ 805, 1993
- 4) 副島林造, 荒田次郎, 堀尾 武: 塩酸ロメフロキサシンの特別調査 - 光線過敏性反応を中心として -。日本化学療法学会雑誌 (投稿中)。
- 5) 青木康治, 山崎光雄, 他: キノロン系抗菌剤の光線過敏性反応に関する基礎的検討。第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会 (大分), 1991
- 6) Wagai N et al.: Phototoxic potential of quinolon antibacterial agents in Balb/c mice. Toxicol. Lett. 54: 299 ~ 388, 1990
- 7) 松岡信男, 他: Sparfloxacin の光感受性試験 (第 2 報) - ラットを用いた経口投与によく光毒性試験 -。薬理と治療 19 : 1309 ~ 1316, 1991

Clinical study on photosensitivity reactions due to lomefloxacin hydrochloride

Kei-ichi Tozawa, Hiroto Washida, Hideki Honma,
Yasuyuki Yamada and Kiho Kang

Department of Urology, Anjo Kosei Hospital, 12-38 Miyukihonmachi, Anjo, Aichi 446, Japan

Previously we reported that photosensitivity reactions were observed in 5.6% (19 of 338) of patients treated with lomefloxacin hydrochloride (LFLX) for a relatively long period. Analysis of the therapeutic risk factors demonstrated that the incidence of the reactions was higher in patients treated for 30 days or more and with a total dose of 30g. On the basis of those results we investigated the records of patients administered LFLX 400 mg or less daily for 14 days or less, and determined the incidence of photosensitivity reactions. At the reduced dosage photosensitivity reactions were observed in only one of 324 patients (0.3%), even though the backgrounds of the patients were almost the same as those in the previous study. In 175 cases evaluated for clinical efficacy, lomefloxacin at our dosage schedule was effective for treatment of urinary tract infections providing an efficacy rate of 77.1% and a bacteriological elimination rate of 84.3%. In conclusion, we need to instruct patients to avoid excessive exposure to sunlight during treatment with new quinolones including LFLX and we should refrain from administering the drugs for a long time.