

女子急性単純性膀胱炎に対する levofloxacin 単回投与療法

— 3 日間投与法との比較検討 —

森田 辰男¹⁾・坂田 浩一¹⁾・小林 実¹⁾・橋本 紳一¹⁾・村木 淳郎¹⁾・小林 裕¹⁾
中村 昌平¹⁾・徳江 章彦¹⁾・菊地 敬夫²⁾・原 暢助³⁾・石川 真也⁴⁾

¹⁾ 自治医科大学泌尿器科学教室*

²⁾ 佐野厚生総合病院泌尿器科

³⁾ 宇都宮社会保険病院泌尿器科

⁴⁾ 小山市民病院泌尿器科

(平成 8 年 9 月 13 日受付・平成 8 年 10 月 29 日受理)

急性単純性膀胱炎に対する levofloxacin (LVFX) 単回投与法の有用性を客観的に評価するために、本剤 200 mg 単回投与と 1 回 100 mg 1 日 2 回 3 日間投与とを比較検討した。また、尿中 Interleukin-8 (IL-8) を ELISA 法にて測定した。UTI 薬効評価基準の患者条件を満たす臨床効果判定可能症例は 44 例であり、封筒法によって、単回投与群 (22 例) と 3 日間投与群 (22 例) に振り分けた。両投与群の背景因子に有意差はみられなかった。投与後 3 日目および 7 日目における総合有効率は、両投与群ともに 100 % であった。投与後 3 日目および 7 日目における除菌率は、両投与群ともに 100 % であった。治療前の尿中 IL-8 値は高値を示したが、LVFX 投与後 3 日目には尿中 IL-8 値は有意に低下した。また、尿中 IL-8 値は、尿中白血球数と有意な正の相関を示した。副作用およびアンケート調査による再発に関しても検討したが、両投与群とも明らかな副作用あるいは再発を認めなかった。臨床的有效率、副作用および再発率に関して、両投与群間で有意差はなく、LVFX 200 mg 単回投与は、急性単純性膀胱炎に対する治療法として有用であることが明らかとなった。

Key words: levofloxacin, LVFX, 単回療法, 急性単純性膀胱炎, IL-8

急性単純性膀胱炎は、尿路感染症のなかでももっとも頻繁に遭遇する疾患であり、ときには無治療でも自然治癒することがあるが¹⁾、その治療の主流は、3~7 日間の化学療法剤投与である^{2,3)}。近年、急性単純性膀胱炎に対し化学療法剤の単回投与が試みられ、その有効性が報告されている^{4~9)}。単回投与療法の利点に関しては、(1) 治療効果が 3~7 日間投与と比べ、同等に良好である、(2) 投与量が少ないので副作用も少ない、(3) 服薬コンプライアンスが良好である、(4) 正常細菌叢における耐性菌選択頻度が低い、(5) 長期投与によって隠蔽されることがある軽度の基礎疾患を発見する契機となることがある、(6) 医療費の節減にもつながる等の点が指摘されている^{6,7)}。

Levofloxacin (LVFX) は、ofloxacin (OFLX) の活性本体である光学異性体 1 体のニューキノロン (NQ) 剤であり、スペクトラムが広く、さらに抗菌力が強いことから、様々な臓器の感染症での有効性が報告されている。尿路感染症においても LVFX の有効性が明らかにされているが、広瀬らは急性単純性膀胱炎に対して LVFX 単回投与を行い、高い有効率が得られることを報告している⁷⁾。今回、我々は、LVFX 単回投与法の有用性をさらに客観的に評価すべく、急性単純性膀胱炎患者に対して LVFX 200 mg 単回投与ある

いは LVFX 1 回 100 mg 1 日 2 回 3 日間投与を行い、その治療成績を比較検討した。また、尿路感染の指標として治療前後の尿中 Interleukin-8 (IL-8) 値の測定も行ったのであわせて報告する。

I. 対象と方法

1. 対象患者

1994 年 9 月から 1996 年 3 月までに、自治医科大学泌尿器科外来およびその関連 3 施設を受診し、UTI 薬効評価基準¹⁰⁾ による急性単純性膀胱炎の患者条件を満たした 56 例の女子を対象とした。その患者条件は、16 歳から 70 歳の女性で、排尿痛を有し、投薬前膿尿は 10 個/HPF 以上、細菌数は 10⁴CFU/ml 以上で、発症より経過が 2 週間以内のものである。対象患者は、封筒法により LVFX 単回投与群と LVFX 3 日間投与群の 2 群に振り分けられた。単回投与群では、LVFX 200 mg を初診時に 1 回内服、3 日間投与群では、LVFX 100 mg を 1 日 2 回 3 日間で内服させた。治療効果に関しては、治療後 3 日目あるいは 7 日目に UTI 薬効評価基準¹⁰⁾ に準じて治療効果を判定した。副作用は、自覚症状の変化ならびに血液・尿検査にて評価した。また、治療終了 10 日目以降に手紙あるいは電話によるアンケ

ートを行い、再発の有無を確認した。最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) は、日本化学療法学会の定めた標準法により測定した¹¹⁾。治療前後の尿中 IL-8 値を測定するために、LVFX 投与前および投与後 3 日目の尿を採取し、遠心後、上清を -80℃ で凍結保存した。融解後、ELISA 法で尿中 IL-8 値を測定した¹²⁾。本法の検出限界は、10 pg/ml であり、健康人の尿中 IL-8 は、検出限界以下であることを確認している¹²⁾。データの統計学的有意差検定には、t 検定および χ^2 検定を用い、p 値が 0.05 以下を有意とした。

II. 結 果

1. 登録患者

総登録患者 56 例のうち、臨床検査不十分による除外例および初診後來院しなかった脱落例は 12 例で、臨床効果判定可能症例は 44 例であった。その内訳は、単回投与群 22 例、3 日間投与群 22 例であった。

2. 患者背景因子

両投与群における臨床効果判定可能症例の年齢分布、排尿痛の程度、膿尿の程度、細菌尿の程度、投与前検出菌の分布に関して有意差は認められなかった (Table 1)。

3. 総合臨床効果 (Fig. 1)

UTI 薬効評価基準に準じた総合臨床効果に関しては、両投与群とも、投与後 3 日目、7 日目に 100 % の総合有効率を示した。著効率を比較検討すると、投与後 3 日目では、単回投与群で著効 63.2 % であったのに対し

て、3 日間投与群では著効 81.3 % であり、単回投与群で著効率がやや低い傾向がみられたが、有意差は認められなかった。また、投与後 7 日目では、両投与群とも著効 100 % であった。

4. 排尿痛に対する効果 (Fig. 2)

軽快以上 (消失および軽快) の効果は、両投与群で 100 % に認められた。投与後 3 日目における消失の占める割合は、単回投与群で 89.5 %、3 日間投与群では 100 % であった。投与後 7 日目では、両投与群とも消失 100 % であった。いずれの判定日においても両投与群間に有意差は認められなかった。

5. 膿尿に対する効果 (Fig. 3)

改善以上 (正常化および改善) の効果は、投与後 3 日目には、単回投与群で 94.7 %、3 日間投与群では 100 % に認められた。また、投与後 7 日目には、両投与群とも正常化 100 % であった。いずれの判定日においても両投与群間に有意差は認められなかった。

6. 細菌尿に対する効果 (Fig. 4)

投与後 3 日目には、単回投与群で、陰性化 84.2 %、菌交代 15.8 %、3 日間投与群では、陰性化 100 % であった。菌交代は 3 例にみられ、*Enterococcus faecalis* 2 株と *Staphylococcus saprophyticus* 1 株が、いずれも 10^4 CFU/ml 検出された。投与後 7 日目には、両投与群ともに 100 % 陰性化した。いずれの判定日においても両投与群間に有意差は認められなかった。

7. 細菌学的効果

Table 1. Patient characteristics

		Single-dose therapy group	3-day therapy group	Statistical analysis*
No. of patients		22	22	
Age (yr) (mean \pm SD)		45.2 \pm 17.7	46.5 \pm 21.4	NS
Grade of miction pain**	+	9	10	NS
	++	8	10	
	+++	5	2	
Grade of pyuria**	+	2	4	NS
	++	9	9	
	+++	11	9	
Grade of bacteriuria	10^4 CFU/ml	4	4	NS
	10^5 CFU/ml	5	8	
	10^6 CFU/ml	4	3	
	10^7 CFU/ml	9	7	
Organisms isolated before treatment	<i>E. coli</i>	18	16	NS
	<i>E. faecalis</i>	2	2	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	
	<i>S. aureus</i>	1	0	
	<i>S. saprophyticus</i>	0	3	
	<i>C. freundii</i>	1	0	
	<i>K. pneumoniae</i>	0	1	

*chi-square test, **graded by Japanese UTI Committee

NS: not significant

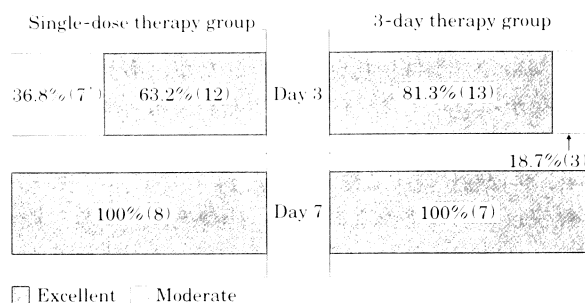


Fig. 1. Overall clinical efficacy.

*No. of patients

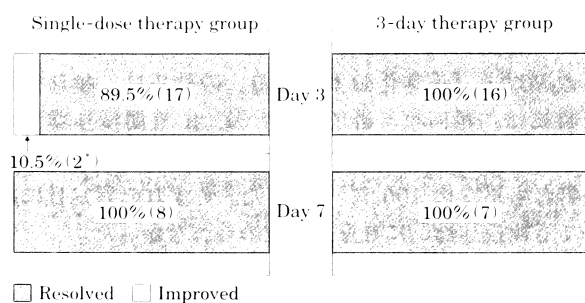


Fig. 2. Effect on miction pain.

*No. of patients

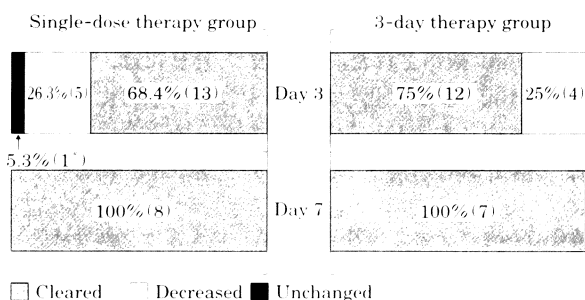


Fig. 3. Effect on pyuria.

*No. of patients

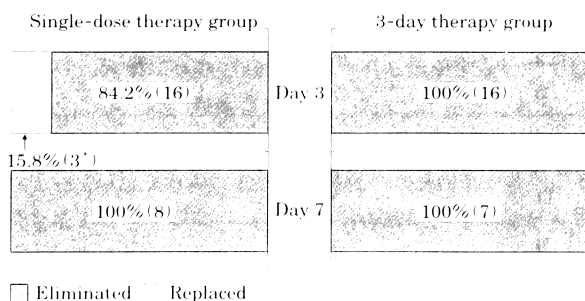


Fig. 4. Effect on bacteriuria.

*No. of patients

投与前分離菌株は、単回投与群では 5 菌種 23 株、3 日間投与群でも 5 菌種 23 株であった (Table 1)。両投与群とも LVFX 投与後 3 日目あるいは 7 日目には全株が消失し、除菌率 100 % であった。LVFX 投与前分離菌に対する MIC の分布を Table 2 に示した。もっとも高い MIC は、単回投与群で分離された大腸菌で、3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 2. MICs of levofloxacin against isolated organisms

	Single-dose therapy group		3-day therapy group	
<i>E. coli</i>	$\leq 0.025^*$	(12/14)**	≤ 0.025	(10/10)
	0.1	(1/14)		
	3.13	(1/14)		
<i>E. faecalis</i>	1.56	(2/2)	0.39	(1/1)
<i>P. mirabilis</i>	≤ 0.025	(1/1)		
<i>S. saprophyticus</i>			0.39	(1/1)

*MIC of levofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)

**No. of strains showing MIC described/No. of strains isolated

8. 尿中 IL-8 の変化

17 例 (単回投与群: 10 例, 3 日間投与群: 7 例) で、LVFX 投与前および投与後 3 日目の尿中 IL-8 を測定した。健康人において尿中 IL-8 は検出されないが¹²⁾、膀胱炎患者では、Fig. 5 に示すように LVFX 投与前の尿中 IL-8 (平均 \pm 標準偏差) は $2,343.8 \pm 3,586 \text{ pg/ml}$ と高値を示した。また、投与後 3 日目には尿中 IL-8 は $42.6 \pm 47 \text{ pg/ml}$ と有意に低下したが ($p < 0.001$)、検出限界以下には低下しなかった。LVFX 投与前の尿中 IL-8 値は尿中白血球数と有意な正の相関を示したが (Fig. 6)、他のファクター (投与群、年齢、排尿痛の程度、細菌尿の程度、検出菌株、細菌学的効果、罹患日数、UTI 効果) との関連は認められなかった。また、投与後 3 日目の尿中 IL-8 値と上記ファクターとの関連も認められなかった。

9. 副作用

単回投与群 22 例と 3 日間投与群 22 例で、自覚症状、血液あるいは尿検査を行い副作用を評価したが、両投与群ともに自・他覚的に明らかな異常所見は認められなかった。

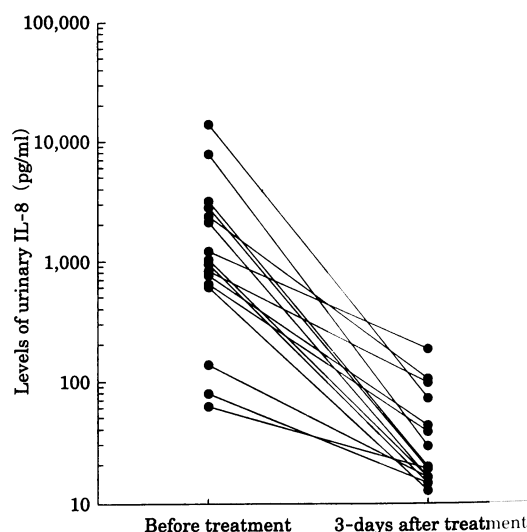
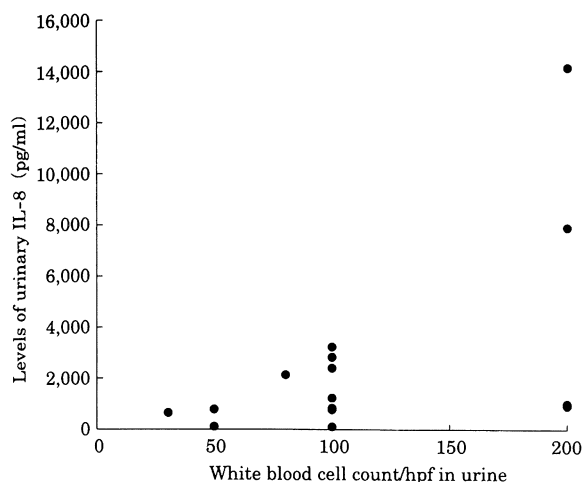


Fig. 5. Comparison of urinary IL-8 levels before and after levofloxacin treatment.



治癒したかと思われても、同様の症状が再出現する症例があり、再感染によるものと、一次治療によって完治せず再燃する再発によるものがある。再感染は別として、後者の防止には、いかに有効率を上げるかが第一義的に重要と考えられる。症例数が少ないという問題はあるものの、本研究では、両投与群ともに総合有効率 100 % であったためか再発は認められず、再発の点からも LVFX 単回投与の有用性が確認された。一方、広瀬らのアンケート調査によると、LVFX 単回投与後 3 か月以内に 40 例中 5 例 (12.5 %) に再発様症状を認め、再発症例を精査したところ膀胱にポリープなどが認められている⁷⁾。さらに、LVFX 単回療法は急性膀胱炎に対する治療的手段ではあるが、同時に、効果不十分症例あるいは再発症例に対し、潜在する軽度の基礎疾患を発見する契機になることを報告している⁷⁾。

以上より、急性単純性膀胱炎に対する LVFX 200 mg の単回投与は、臨床効果ならびに安全性の面でも優れ、臨床上有用な投与方法であると考えられた。

文 献

- 1) 西浦常雄, 高崎悦司, 山本隆司, 河田幸道, 足立卓三, 横山 繁: 尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果 (その 2)。治療 47: 1495~1505, 1965
- 2) 熊澤浄一, 松本哲朗: 尿路感染症の抗生物質療法。産婦治療 61: 908~911, 1990
- 3) 藤田公生, 宗像昭夫, 松島 常, 金子正志, 仲野正博: 女性の急性単純性膀胱炎に対する Lomefloxacin 7 日間療法の検討。西日泌尿 55: 1685~1689, 1993
- 4) 松本哲朗, 他 (7 施設): 急性単純性膀胱炎に対する Ciprofloxacin 単回療法の検討—3 日間投与方法との比較—。西日泌尿 53: 35~41, 1991
- 5) 荒川創一, 他 (22 施設): 急性単純性膀胱炎に対する抗菌薬単回投与および 1 日 1 回投与方法の有用性—ENX 単回投与, 1 日 1 回 3 日間投与, 1 日 2 回 3 日間投与の二重盲検比較試験—。西日泌尿 53: 891~908, 1991
- 6) 清田 浩, 他 (6 施設): 急性単純性膀胱炎に対する tosofloxacin 単回投与療法の検討。感染症誌 66:

529~534, 1992

- 7) 広瀬崇興, 他 (14 施設): 単回療法による女子急性単純性膀胱炎の治療成績—Levofloxacin による検討—。感染症誌 66: 177~188, 1992
- 8) 広瀬崇興, 他 (12 施設): 単回療法による女子急性単純性膀胱炎の治療成績—Sparfloxacin 100 mg と 200 mg の比較検討—。感染症誌 66: 1462~1472, 1992
- 9) 土井 淳, 宮崎善久, 鈴木淳史, 萩野恵三: Ciprofloxacin の単回療法による女子急性単純性膀胱炎の治療成績—3 日間療法との比較—。化学療法の領域 10: 115~119, 1994
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Ko Y C, Mukaida N, Ishiyama S, Tokue A, Kawai T, Matsushima K, Kasahara T: Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. Infect Immun 61: 1307~1314, 1993
- 13) Rubin R H, Fang L S T, Jones S R, Munford R S, Slepack J M, Verga P A, Onheiber L, Hall C L, Tolckoff-Rubin N E: Single-dose amoxicillin therapy for urinary tract infection. JAMA 244: 561~564, 1980
- 14) Cardenas J, Quinn E L, Rooker G, Bavinger J, Pohlod D: Single-dose cephalexin therapy for acute bacterial urinary tract infections and acute urethral syndrome with bladder bacteriuria. Antimicrob Agents Chemother 29: 383~385, 1986
- 15) 戸田恭一: Pae—体内動態から—。化学療法の領域 10: 53~58, 1994
- 16) 森田光哉, 笠原 忠: インターロイキン 8。BIOMedica 8: 42~45, 1993
- 17) Agace W W, Hedges S R, Ceska M, Svanborg C: Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. J Clin Invest 92: 780~785, 1993
- 18) Tullus K, Fituri O, Burman L G, Burman L G, Wretling B, Bruner A: Interleukin-6 and interleukin-8 in the urine of children with acute pyelonephritis. Pediatr Nephrol 8: 280~284, 1994

Single-dose levofloxacin therapy against female acute uncomplicated cystitis

—A comparison with 3-day therapy—

Tatsuo Morita¹⁾, Koichi Sakata¹⁾, Minoru Kobayashi¹⁾, Shinichi Hashimoto¹⁾,
Junro Muraki¹⁾, Yutaka Kobayashi¹⁾, Shohei Nakamura¹⁾, Akihiko Tokue¹⁾
Takao Kikuchi²⁾, Yosuke Hara³⁾ and Shinya Ishikawa⁴⁾

¹⁾ Department of Urology, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan

²⁾ Department of Urology, Sano Welfare General Hospital

³⁾ Department of Urology, Utsunomiya Social Insurance Hospital

⁴⁾ Department of Urology, Oyama Municipal Hospital

The present study was designed to objectively evaluate the clinical usefulness of single-dose therapy with levofloxacin (LVFX) against female acute uncomplicated cystitis in comparison to that of 3-day therapy. Furthermore, urine interleukin-8 (IL-8) in these patients was measured by ELISA. Patients with uncomplicated cystitis who fulfilled the criteria proposed by the Japanese UTI Committee were enrolled in the study and received either a single dose of 200 mg LVFX or 100 mg LVFX twice a day for 3 days by the random allotment technique using the envelope method. The number of cases judged as being evaluable based on UTI Drug Efficacy Evaluation Criteria was 22 in each group. No significant difference was observed between the 2 groups with respect to clinical background factors. Both groups showed an overall clinical efficacy of 100% on day 3 or day 7 after administration. Regarding the bacteriological response, the eradication rate was 100% in both groups. The urinary interleukin-8 (IL-8) level before therapy was initially elevated but decreased significantly with LVFX treatment. A significant correlation was noted between the urinary IL-8 level and the white blood cell count in urine prior to treatment. Neither side effects nor recurrences were observed in either group. Therefore, there were no significant differences in the clinical efficacy, side effect or recurrence rates between the two groups. These results suggest that single-dose therapy with 200 mg LVFX is useful for the treatment of female acute uncomplicated cystitis.