

【原著・臨床試験】

カテーテル留置に伴う複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin の有用性の検討

河田 幸道^{1)a)}・高橋 義人^{1)b)}・斎藤 功^{2)b)}・仁藤 博^{3)b)}・押 正也^{4)b)}・土井 達朗⁵⁾¹⁾岐阜大学医学部泌尿器科学教室*, ²⁾東京共済病院泌尿器科,³⁾武蔵野赤十字病院泌尿器科, ⁴⁾東京都立府中病院泌尿器科,⁵⁾岐阜市民病院泌尿器科*治験総括医師, ^{b)}小委員

(平成 11 年 3 月 23 日受付・平成 11 年 4 月 8 日受理)

カテーテル留置症例に合併した複雑性尿路感染症に対する 8-メトキシキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の有用性を検討した。対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者のうち、20 歳以上、80 歳以下のカテーテル留置症例である。GFLX は 200 mg あるいは 300 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に従って臨床効果を判定し、以下の成績を得た。

1. 総投与症例 47 例 (200 mg 群 26 例, 300 mg 群 21 例) のうち、有効性の評価対象は 200 mg 群 20 例, 300 mg 群 16 例の計 36 例であった。

2. 総合臨床効果における有効率は 200 mg 群で 70.0% (14/20 例), 300 mg 群で 68.8% (11/16 例) であった。

3. 細菌学的効果における菌消失率は 200 mg 群で 88.3% (53/60 株), 300 mg 群で 88.9% (32/36 株) であり、投薬後出現細菌は 200 mg 群で 4 例 (20.0%) から 4 株, 300 mg 群で 6 例 (37.5%) から 6 株が分離された。

4. 副作用は 200 mg 群では 26 例中 2 例 (7.7%) に 2 件, 300 mg 群では 21 例中 2 例 (9.5%) に 2 件認められた。また臨床検査値異常は 200 mg 群の 26 例では 1 例も認められず, 300 mg 群では 16 例中 2 例 (12.5%) に認められた。副作用および臨床検査値異常はいずれも重篤なものではなかった。概括安全度におけるほぼ安全以上の安全率は 200 mg 群で 96.2% (25/26 例), 300 mg 群で 88.9% (16/18 例) であった。

5. 治験担当医師の判定による有用性スコアの平均値は 200 mg 群で 77.0, 300 mg 群で 69.4 であった。

以上の成績から、GFLX はカテーテル留置に伴う複雑性尿路感染症に対して高い臨床効果と安全性が得られる有用な薬剤であり、GFLX の用量としては 1 回 200 mg, 1 日 2 回の投薬で十分であると考えられた。

Key words: gatifloxacin, AM-1155, 複雑性尿路感染症, カテーテル留置症例

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は杏林製薬 (株) 中央研究所で開発された 8-メトキシキノロン系抗菌薬で、既存のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に幅広い抗菌スペクトルを示し、ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌などのグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌およびクラミジア属、マイコプラズマに対する抗菌力は類剤に比べて同程度か、より優れている¹⁻⁵⁾。また、GFLX はキノロン環の 8 位にメトキシ基を導入することにより、光に対する安定性が高くなり、フルオロキノロン系抗菌薬で問題となっている光毒性は動物で見られず⁶⁾、臨床試験においても光線過敏症は認められていない⁷⁾。泌尿器科領域においては複雑性尿路感染症に対する GFLX の用量設定試験、levofloxacin (LVFX) を対照薬とした二重盲検比較試験が実施された。その結果、複雑性尿路感染症に対しては 1 回 200 mg 1 日 2 回の投薬が至適臨床用量⁸⁾とされ、比較試験では GFLX 群で 93.8%, LVFX 群で 86.7% の有効率で両群に有意差はなく、同等性が検証された⁹⁾。こ

れらの試験はいずれもカテーテル非留置症例を対象として検討され、GFLX の有効性と安全性が確認されているが、カテーテル留置症例については十分な検討がなされていない。

そこで、今回カテーテル留置に伴う複雑性尿路感染症に対する GFLX の有効性および安全性を検討することとした。カテーテル留置症例では菌交代症が発現しやすく、かつ難治性の菌種が存在することが報告されている¹⁰⁾ため、至適臨床用量である 1 回 200 mg, 1 日 2 回の他に、1 回 300 mg, 1 日 2 回の用量を設定し、一般臨床試験を実施した。なお、本試験は各施設における治験審査委員会の承認を得るとともに、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守して実施された。

I. 対象および方法

1. 対象疾患および方法

対象疾患は、複雑性尿路感染症 (慢性複雑性腎盂腎炎、慢性複雑性膀胱炎) とした。

患者条件は UTI 薬効評価基準(第3版)¹¹⁾(以下、UTI 基準)に従い、投薬前に5コ/hpf以上の膿尿と10⁴CFU/mL以上の細菌尿を有する20歳以上80歳以下の患者で、カテーテルが留置された症例とし、性別は問わないこととした。なお、両側腎癰または両側尿管皮膚癰の症例では、一側のみを対象とし、対象側の決定はUTI基準の決定法を参考に、治験担当医師があらかじめ行うこととした。ただし、次の患者は対象より除外した。①過去6か月以内に他の治験薬の投薬を受けた患者、②他の抗菌薬併用治療を必要とする患者、③同一感染エピソードにおいて、フルオロキノロン系抗菌薬が無効であった患者、④直前(1週間以内)まで他のフルオロキノロン系抗菌薬を投与していた患者、⑤重篤な基礎疾患、合併症を有し、治験薬の有効性および安全性の評価が困難な患者、⑥前立腺術後、1か月以内の患者、⑦重症感染症などで経口薬による治療が不適当と判断される患者、⑧血清クレアチニン2.0 mg/dL以上の腎機能障害のある患者、⑨高度な心、肝機能障害のある患者、⑩てんかん等の痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者、⑪キノロン系抗菌薬に対し、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者、⑫妊婦、妊娠している可能性がある患者または授乳中の患者、⑬その他、治験担当医師が不適当と判断した患者。

2. 投与量および投与方法

1錠中にGFLX無水物として100 mgを含有するフィルムコーティング錠(杏林製薬株式会社提供)を用いた。1回200 mgあるいは300 mgを、1日2回、朝・夕食後に投薬することとした。ただし、投薬開始日は、昼・夕食後の投薬でもよいこととし、投薬期間は7日間とした。カテーテルの交換は薬剤の投薬開始日に行うこととした。

治験薬の投薬期間中は、他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、 γ -グロブリン製剤、G-CSF製剤、カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤の併用を禁止し、消炎酵素剤など治験薬の薬効評価に影響をおよぼす可能性がある薬剤、光線過敏症発現の可能性のある薬剤の併用を避けることとし、テオフィリン製剤を併用する場合は慎重に投与することとした。

次のような状況が発生した場合には、治験担当医師の判断で投薬を中止して可能な限り所定の検査を実施し、中止の時期、理由を症例記録に記載することとした。①症状・所見の改善が認められず(悪化を含む)、継続投与を不適当と判断した場合、②副作用、臨床検査値異常が出現し、治験継続を不適当と判断した場合、③合併症が増悪または偶発症が発生(不慮の事故を含む)し、治験継続を不適当と判断した場合、④①～③以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合、⑤治験開始後に、対象疾患および患者の選択基準に違反している

ことが判明した場合、⑥患者による同意の撤回がなされた場合、⑦その他、治験担当医師の判断により中止が必要とされる場合である。

3. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌はdip-slide法(ウリカルトE[®]使用)により、各施設において24時間培養後に菌数を判定し、判定後ただちに集中検査施設(杏林製薬株式会社研究センター)に送付して、菌種の同定とMICの測定に供することとした。MICの測定は日本化学療法学会標準法¹²⁾にしたがって行った。

4. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI基準にしたがって総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。また、7日間投薬後の尿培養において新たに出現した菌種を投薬後出現細菌とすることとした。これらの判定を行う場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や、規定どおりに投薬が行われなかった症例、所定の時期に所定の検査が行われなかった症例などは除外することとした。

これらの不完全症例の取り扱いの決定、また条件を満たした症例におけるUTI基準による臨床効果等の統一判定は、治験総括医師(河田幸道)および4名の委員(斎藤 功、仁藤 博、押 正也、高橋義人)からなる小委員会において検討し、問題点について治験担当医師と協議して決定することとした。

また、UTI基準による判定とは別に、治験担当医師が臨床症状、膿尿および細菌尿の推移をもとに、それぞれの判断で臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階、または「判定不能」と判定することとした。

5. 安全性の検討

自・他覚的副作用の検討は、臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例を評価対象とし、また、臨床検査値におよぼす影響は、投薬前後(3日以内)に臨床検査が実施され、一般血液、肝機能、腎機能の項目のうち少なくとも1項目以上が測定されたすべての症例を対象とすることとした。

副作用の程度および臨床検査値におよぼす影響の判定は日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」¹³⁾に準拠して行った。副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、UTI薬効評価基準(第3版)¹¹⁾の安全性に関する基準にしたがって治験担当医師が治験薬との関係を、「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、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された症例を副作用発現症例または臨床検査値異常発現症例とすることとした。

さらに、自・他覚的副作用および臨床検査値におよぼ

す影響を勘案して、治験担当医師が治験薬の概括安全度を「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」の4段階、または「判定不能」と判定したが、その評価対象は副作用および臨床検査値におよぼす影響の評価対象症例として両方採用された症例とすることとした。ただし、副作用発現症例または臨床検査値異常発現症例はすべて評価対象に加えることとした。

6. 有用性の判定

臨床効果および安全性を勘案して、治験担当医師が投与薬剤の有用性を判定したが、有用性の評価対象症例は、臨床効果の判定が可能で、かつ概括安全度の評価対象となった症例とすることとした。ただし、副作用または臨床検査値異常がみとめられた症例は、臨床効果の判定が行われていなくとも有用性判定の評価対象症例に加えることとした。

有用性の判定には左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と記した長さ10 cmのアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いて、左端を100、右端を0として有用性スコアとした。

II. 成 績

1. 検討症例

検討した症例は1996年8月から1997年12月の間に、武蔵野赤十字病院、東京都立府中病院、岐阜大学医学部附属病院、岐阜市民病院を受診した患者で、本検討の実施にあたり本試験の目的、内容などについて十分な説明を行い、自由意志による試験参加の同意を全例文書により得た。

臨床効果（有効性）の評価対象症例は、総症例47例のうち除外・脱落症例11例を除く、200 mg群20例および300 mg群16例であった（Table 1）。除外の理由は年齢違反3例、細菌尿の菌数不足1例、投薬前の尿に真菌の検出2例で、脱落の理由は副作用による投薬中止1例、初回以降来院せず1例、併用禁止薬の使用3例であった。

自・他覚的副作用の評価対象症例は、本試験に組み入れられたすべての症例で200 mg群26例および300 mg群21例であった。また、臨床検査値におよぼす影響は、臨床検査が投薬前後に行われなかった症例や検査日が3

日以上ずれた症例など5例を除く、200 mg群の26例および300 mg群の16例について検討した。

概括安全度は、副作用と臨床検査値におよぼす影響の検討がともに採用となった42例に、臨床検査値におよぼす影響の検討から除外されたが副作用が認められた2例を加えた200 mg群の26例および300 mg群の18例を評価対象症例とした。

有用性については、有効性および概括安全度がともに評価対象となった35例に、有効性の対象から除外されたが副作用が認められた3例を加えた200 mg群21例および300 mg群17例を評価対象症例とした。

2. 背景因子

有効性の評価対象症例とした200 mg群20例および300 mg群16例の患者背景因子は、Table 2に示すように性別、診断名などに偏りがみられた。投薬前の尿中からの分離菌は、Table 3に示すように、両群で *Enterococcus faecalis* がもっとも多く、次いで *Pseudomonas aeruginosa* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が多く観察され、*Escherichia coli* は少なかった。これら分離されたグラム陽性菌（GPB）36株、グラム陰性菌（GNB）56株の合計92株に対するGFLXのMICをTable 4に示したが、200 mg群のGPBに対するMIC₅₀が300 mg群に比べて2管高かったほかは2群間でほぼ同様であった。

3. 臨床効果

1) 総合臨床効果

UTI基準にしたがって判定した総合臨床効果をTable 5に示した。200 mg群の20例では著効6例（30.0%）、有効8例（40.0%）で、著効と有効を合わせた有効率（以下、有効率）は70.0%、一方300 mg群の16例では著効3例（18.8%）、有効8例（50.0%）で、有効率は68.8%であった。総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係を見ると、膿尿の正常化率は200 mg群で50.0%、300 mg群で43.8%、細菌尿の陰性化率は200 mg群で60.0%、300 mg群で56.3%であった。

UTI疾患病態群別臨床効果をTable 6に示した。単独菌感染の第1群では200 mg群、300 mg群ともに全例有効以上であるのに対し、複数菌感染の第5群では200 mg群64.7%、300 mg群50.0%と有効率は低かった。

2) 治験担当医師の判定による臨床効果

治験担当医師が判定した臨床効果はTable 7に示したように、200 mg群の有効率は70.0%、300 mg群の有効率は87.5%であり、UTI薬効評価基準により判定した場合と比べて300 mg群でやや高率であった。

3) 細菌学的効果

臨床効果評価対象症例の投薬前の尿から分離された96株に対する細菌学的効果をTable 8に示した。200

Table 1. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group	
	200 mg b. i. d.	300 mg b. i. d.
Clinical efficacy	20	16
Overall safety rating	26	18
Clinical adverse reactions	26	21
Laboratory adverse reactions	26	16
Clinical value	21	17
Total no. of patients	26	21

Table 2. Patient background characteristics

Characteristics		200 mg b. i. d.	300 mg b. i. d.
Sex	male	11	14
	female	9	2
Age (y)	40-49	2	0
	60-69	5	5
	70-79	11	11
	80	2	0
In/out patient	in	4	2
	out	16	13
	out→in	0	1
Diagnosis	chronic complicated cystitis	10	15
	chronic complicated pyelonephritis	10	1
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection		
	group 1 (indwelling catheter)	3	6
	polymicrobial infection		
	group 5 (indwelling catheter)	17	10
Grade of pyuria	± (5~9 WBCs/hpf)	1	0
	+ (10~29 WBCs/hpf)	8	5
	++	5	6
	+++	6	5
Grade of bacteriuria	10 ⁴ CFU/mL	3	0
	10 ⁵ CFU/mL	1	0
	10 ⁶ CFU/mL	1	1
	10 ⁷ CFU/mL	14	14
	>10 ⁷ CFU/mL	1	1
Symptoms	-	19	14
	+	0	2
	++	1	0
Indwelling site	indwelling urethral catheter	8	15
	cystostomy	2	0
	ureterostomy	9	1
	nephrostomy	1	0
Catheterization	closed system	10	2
	half-closed system	0	8
	opened system	10	6

mg 群からの 60 株中 53 株 (88.3%), 300 mg 群からの 36 株中 32 株 (88.9%) が消失し、全体では 88.5% の菌消失率であった。GPB と GNB に分けて検討したところ、GPB では 200 mg 群で 79.2%, 300 mg 群で 100 %, 全体で 86.8% (33/38 株) の菌消失率であり、GNB では 200 mg 群で 94.4%, 300 mg 群で 81.8%, 全体で 89.7% (52/58 株) の菌消失率であった。また、菌種ごとの消失率をみると、*Staphylococcus aureus* および *Providencia* spp. の消失率が他の菌種のそれより低い傾向にあった。

各分離菌に対する MIC と細菌学的効果の関係を Table 9 に示した。200 mg 群と 300 mg 群を合わせた全株についてみると、MIC が 12.5 μ g/mL 以下の株では 77 株中 74 株 (96.1%) が消失したのに対して、MIC 25 μ g/mL 以上の株では 15 株中 8 株 (53.3%) が消失

したのに止まった。

4) 投薬後出現細菌

投薬終了後の尿中に新たに出現した菌を Table 10 に示した。200 mg 群では 20 例中 4 例から 4 株、300 mg 群では 16 例中 6 例から 6 株が分離された。出現菌種としては両群とも yeast が最も多く、細菌では 5 株中 3 株が *P. aeruginosa* であった。MIC が測定されなかった *Staphylococcus epidermidis* を除き、投薬後出現細菌の MIC はいずれも 25 μ g/mL 以上であった。

4. 安全性

1) 副作用

自・他覚的副作用を Table 11 に示したが、200 mg 群では 26 例中 2 例 (7.7%) に 2 件、300 mg 群では 21 例中 2 例 (9.5%) に 3 件認められ、両群合わせて 47 例中 4 例 (8.5%) であった。副作用の内容は、いずれ

Table 3. Organisms isolated before treatment

	Isolate	200 mg b. i. d.	300 mg b. i. d.
		no. of strains (%)	no. of strains (%)
GPB	<i>S. aureus</i>	6 (10.0)	2 (5.6)
	<i>S. epidermidis</i>	1 (1.7)	
	Coagulase-negative staphylococci	1 (1.7)	
	<i>E. faecalis</i>	8 (13.3)	11 (30.6)
	<i>Enterococcus</i> spp.	4 (6.7)	
	others	4 (6.7)	1 (2.8)
	sub-total	24 (40.0)	14 (38.9)
GNB	<i>E. coli</i>	2 (3.3)	3 (8.3)
	<i>C. freundii</i>	2 (3.3)	1 (2.8)
	<i>Enterobacter</i> spp.	2 (3.3)	2 (5.6)
	<i>S. marcescens</i>	1 (1.7)	
	<i>Proteus</i> spp.	4 (6.7)	1 (2.8)
	<i>M. morganii</i>	5 (8.3)	1 (2.8)
	<i>Providencia</i> spp.	1 (1.7)	4 (11.1)
	<i>P. aeruginosa</i>	7 (11.7)	3 (8.3)
	<i>A. baumannii</i>	2 (3.3)	2 (5.6)
	<i>A. faecalis</i>	3 (5.0)	2 (5.6)
	others	7 (11.7)	3 (8.3)
	sub-total	36 (60.0)	22 (61.1)
Total		60 (100)	36 (100)

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria




Table 4. MICs of gatifloxacin for clinical isolates

organism	No. of strains	Treatment group	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Geometric mean MIC	Mode
GPB	22	200 mg b. i. d.	0.39->100	1.56	25	1.95	0.78
	14	300 mg b. i. d.	0.10-25	0.39	12.5	0.71	0.39
GNB	34	200 mg b. i. d.	0.025->100	0.39	25	0.43	0.2
	22	300 mg b. i. d.	0.0125->100	0.39	25	0.61	0.0125, 0.1
Total	56	200 mg b. i. d.	0.025->100	1.56	25	0.78	0.2
	36	300 mg b. i. d.	0.0125->100	0.39	25	0.65	0.39

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

Table 5. Overall clinical efficacy and relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria		Treatment group	Pyuria			Effect on bacteriuria
			cleared	decreased	unchanged	
Eliminated	200 mg b. i. d.	6	2	6	12 (60.0)	
	300 mg b. i. d.	3		4	9 (56.3)	
Decreased	200 mg b. i. d.					
	300 mg b. i. d.					
Replaced	200 mg b. i. d.	2	1	1	3 (15.0)	
	300 mg b. i. d.	1		1	3 (18.8)	
Unchanged	200 mg b. i. d.	2		3	5 (25.0)	
	300 mg b. i. d.	3		1	4 (25.0)	
Effect on pyuria	200 mg b. i. d.	10 (50.0)	3 (18.8)	10 (50.0)	patient total	
	300 mg b. i. d.	7 (43.8)		6 (37.5)	20	
 Excellent	200 mg b. i. d.	6 (30.0)			overall efficacy rate	
	300 mg b. i. d.	3 (18.8)				
 Moderate	200 mg b. i. d.	8 (40.0)				
	300 mg b. i. d.	8 (50.0)				
 Poor	200 mg b. i. d.	6 (30.0)				
	300 mg b. i. d.	5 (31.3)				
					200 mg b. i. d. 14/20 (70.0)	
					300 mg b. i. d. 11/16 (68.8)	

(%)

Table 6. Overall clinical efficacy related to type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate(%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	200 mg b.i.d.	3	2	1		
		300 mg b.i.d.	6	1	5		
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	200 mg b.i.d.	17	4	7	6	64.7
		300 mg b.i.d.	10	2	3	5	50.0

Efficacy rate(%) : (excellent + moderate)/no. of patients × 100

Table 7. Clinical efficacy assessed by the physician in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
200 mg b.i.d.	20	6	8	4	2	70.0
		(30.0)	(40.0)	(20.0)	(10.0)	
300 mg b.i.d.	16	4	10	1	1	87.5
		(25.0)	(62.5)	(6.3)	(6.3)	

Efficacy rate(%) : (excellent + good)/no. of patients × 100

も消化器症状で 200 mg 群では食欲低下と下痢が各 1 例, 300 mg 群では嘔気・嘔吐と下痢が各 1 例であり, いずれの症状も重篤なものではなかった。

2) 臨床検査値異常

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常は, Table 12 に示すように 200 mg 群では見られず, 300 mg 群において 16 例中 2 例 (12.5%) に認められ, 全体では 4.8 % (2/42 例) の出現率であった。異常値として, S-GPT と γ -GTP の上昇および S-GOT と S-GPT の上昇が各

1 例見られたが, いずれも重篤なものではなく, γ -GTP を除いて追跡調査により正常値に回復した。

3) 概括安全度

自・他覚的副作用と臨床検査値におよぼす影響を勘案した概括安全度は Table 13 に示したが, ほほ安全以上の安全率は 200 mg 群で 96.2%, 300 mg 群で 88.9% であった。

5. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して, 治験担当医師が判定した有用性を Table 14 に示した。有用性スコアの平均値および中央値は, それぞれ 200 mg 群で 77.0 と 86, 300 mg 群で 69.4 と 78 であり, また, 有用性スコアが 60 以上の症例の頻度は 200 mg 群で 71.4%, 300 mg 群で 82.4% であった。

III. 考 察

尿路感染症においては, フルオロキノロン系抗菌薬の使用増加に伴い黄色ブドウ球菌や緑膿菌における耐性菌の増加が指摘されており¹⁴⁾, また, 基礎疾患が存在して

Table 8. Bacteriological response to treatment

Isolate	200 mg b. i. d.			300 mg b. i. d.			Total (eradication rate, %)
	no. of strains	eradicated (%)	persisted	no. of strains	eradicated (%)	persisted	
<i>S. aureus</i>	6	4	2	2	2		6/8
<i>S. epidermidis</i>	1	1					1/1
Coagulase-negative staphylococci	1	1					1/1
GPB <i>E. faecalis</i>	8	6	2	11	11		17/19 (89.5)
<i>Enterococcus</i> spp.	4	3	1				3/4
others	4	4		1	1		5/5
sub-total	24	19 (79.2)	5	14	14 (100)		33/38 (86.8)
<i>E. coli</i>	2	2		3	2	1	4/5
<i>C. freundii</i>	2	2		1	1		3/3
<i>Enterobacter</i> spp.	2	2		2	2		4/4
<i>S. marcescens</i>	1	1					1/1
<i>Proteus</i> spp.	4	4		1	1		5/5
<i>M. morganii</i>	5	5		1	1		6/6
GNB <i>Providencia</i> spp.	1	1		4	2	2	3/5
<i>P. aeruginosa</i>	7	5	2	3	3		8/10 (80.0)
<i>A. baumannii</i>	2	2		2	2		4/4
<i>A. faecalis</i>	3	3		2	1	1	4/5
others	7	7		3	3		10/10 (100)
sub-total	36	34 (94.4)	2	22	18 (81.8)	4	52/58 (89.7)
Total	60	53 (88.3)	7	36	32 (88.9)	4	85/96 (88.5)

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

いる複雑性尿路感染症は単純性尿路感染症に比べて難治性であり、原因菌としてGNBに加えて、*E. faecalis* やコアグラゼ陰性 staphylococci のようなGPBが増加していることが報告されており¹⁵⁾、GPBに対する強力な抗菌作用とGNBを含めた広い抗菌スペクトルを有する薬剤が望まれている。

GFLXは肺炎球菌をはじめとするGPBや嫌気性菌に対する抗菌力が増強され、*in vitro*の抗菌力は従来のフルオロキノロン系抗菌薬で最強の部類であるsparfloxacinと同等かやや優れている¹⁻⁵⁾。また、キノロン環の8位にメトキシ基を導入することにより、GPBに対する作用メカニズムがciprofloxacinと異なることが明らかとなり、GPBへの抗菌力、耐性化機構に差が生じたものと推定している^{2,16)}。今までに複雑性尿路感染症において用量設定試験⁸⁾、第3相比較試験⁹⁾を実施し、GFLXの高い有効性と安全性が確認されたが、いずれもカテーテル非留置症例での検討であり、カテーテル留置症例については十分な検討がなされていない。

そこで、今回は対象患者をカテーテル留置症例に限定して、通常の臨床用量である1回200mg 1日2回の他に、難治性であることを考慮して1回300mg 1日2回の用量を設定し、臨床試験を実施した。

UTI薬効評価基準による総合臨床効果は200mg群で70.0% (14/20例)、300mg群で68.8% (11/16例)の有効率を示した。最近のフルオロキノロン系抗菌薬の比較試験において、カテーテル留置症例が10例以上で評価された臨床試験の結果をみると、カテーテル留置症例での有効率は23~57%であり¹⁷⁻¹⁹⁾、この結果に比べてGFLXの成績は優れたものであった。UTI薬効評価基準による臨床効果は200mg群と300mg群ではほぼ同じであったが、治験担当医師の判定による臨床効果は300mg群の方が有効率で上回っていた。これは、300mg群の症例で複数の尿中細菌のうち一部を残して菌の消失が認められ、膿尿が正常化あるいは改善を認めたために治験担当医師が有効と判断した症例が3例存在したためであった。

Table 9-1. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC (μg/mL) Inoculum size: 10 ⁶ CFU/mL								
		0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13
GPB	<i>S. aureus</i>	200 mg b.i.d.							3/3	
		300 mg b.i.d.			1/1				1/1	
	<i>S. epidermidis</i>	200 mg b.i.d.							1/1	
		300 mg b.i.d.								
	CNS	200 mg b.i.d.					1/1			
		300 mg b.i.d.								
	<i>E. faecalis</i>	200 mg b.i.d.					2/2	1/1	1/1	
		300 mg b.i.d.				1/1	5/5	2/2	1/1	
	<i>Enterococcus</i> spp.	200 mg b.i.d.						2/2	1/1	
		300 mg b.i.d.								
	others	200 mg b.i.d.								
		300 mg b.i.d.			1/1					
	sub-total	200 mg b.i.d.					3/3	3/3	6/6	
		300 mg b.i.d.			2/2	1/1	5/5	2/2	2/2	
GNB	<i>E. coli</i>	200 mg b.i.d.	1/1	1/1						
		300 mg b.i.d.					1/1			
	<i>C. freundii</i>	200 mg b.i.d.			1/1		1/1			
		300 mg b.i.d.				1/1				
	<i>Enterobacter</i> spp.	200 mg b.i.d.	1/1							
		300 mg b.i.d.	1/1	1/1						
	<i>S. marcescens</i>	200 mg b.i.d.								
		300 mg b.i.d.								
	<i>Proteus</i> spp.	200 mg b.i.d.			1/1	1/1				1/1
		300 mg b.i.d.			1/1					
	<i>M. morganii</i>	200 mg b.i.d.		2/2		1/1	2/2			
		300 mg b.i.d.				1/1				
	<i>Providencia</i> spp.	200 mg b.i.d.				1/1				
		300 mg b.i.d.			1/1					1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	200 mg b.i.d.					2/2			1/1
		300 mg b.i.d.					1/1	1/1	1/1	
	<i>A. baumannii</i>	200 mg b.i.d.	1/1		1/1					
		300 mg b.i.d.	1/1		1/1					
	<i>A. faecalis</i>	200 mg b.i.d.								1/1
		300 mg b.i.d.								1/1
	others	200 mg b.i.d.		1/1				3/3	1/1	
		300 mg b.i.d.	2/2							
	sub-total	200 mg b.i.d.	3/3	4/4	3/3	3/3	5/5	3/3	1/1	3/3
		300 mg b.i.d.	3/3	1/1	1/1	3/3	2/2	2/2	1/1	2/2
Total		200 mg b.i.d.	3/3	4/4	3/3	3/3	8/8	6/6	7/7	3/3
		300 mg b.i.d.	3/3	1/1	1/1	5/5	3/3	7/7	3/3	2/2
	Total		3/3	4/4	5/5	8/8	6/6	15/15	9/9	5/5

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, CNS: Coagulase-negative staphylococci

Table 9-2. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC(μ g/mL) Inoculum size:10 ⁶ CFU/mL						Not done	Total (eradication rate, %)
		6.25	12.5	25	50	100	>100		
GPB	<i>S. aureus</i>	200 mg b. i. d.	1/1				0/1	0/1	4/6
		300 mg b. i. d.							2/2
	<i>S. epidermidis</i>	200 mg b. i. d.							1/1
		300 mg b. i. d.							
	CNS	200 mg b. i. d.							1/1
		300 mg b. i. d.							
	<i>E. faecalis</i>	200 mg b. i. d.		1/2	1/2				6/8
		300 mg b. i. d.		1/1	1/1				11/11
	<i>Enterococcus</i> spp.	200 mg b. i. d.		0/1					3/4
		300 mg b. i. d.							
	others	200 mg b. i. d.		1/1	1/1	1/1		1/1	4/4
		300 mg b. i. d.							1/1
	sub-total	200 mg b. i. d.	1/1	2/4	2/3	1/1		0/1	19/24(79.2)
		300 mg b. i. d.		1/1	1/1				14/14(100)
GNB	<i>E. coli</i>	200 mg b. i. d.							2/2
		300 mg b. i. d.		1/1	0/1				2/3
	<i>C. freundii</i>	200 mg b. i. d.							2/2
		300 mg b. i. d.							1/1
	<i>Enterobacter</i> spp.	200 mg b. i. d.		1/1					2/2
		300 mg b. i. d.							2/2
	<i>S. marcescens</i>	200 mg b. i. d.						1/1	1/1
		300 mg b. i. d.							
	<i>Proteus</i> spp.	200 mg b. i. d.				1/1			4/4
		300 mg b. i. d.							1/1
	<i>M. morganii</i>	200 mg b. i. d.							5/5
		300 mg b. i. d.							1/1
	<i>Providencia</i> spp.	200 mg b. i. d.							1/1
		300 mg b. i. d.			0/1		0/1		2/4
	<i>P. aeruginosa</i>	200 mg b. i. d.		1/1	1/1	0/1	0/1		5/7
		300 mg b. i. d.							3/3
	<i>A. baumannii</i>	200 mg b. i. d.							2/2
		300 mg b. i. d.							2/2
	<i>A. faecalis</i>	200 mg b. i. d.		1/1	1/1				3/3
		300 mg b. i. d.		0/1					1/2
	others	200 mg b. i. d.			1/1			1/1	7/7
		300 mg b. i. d.	1/1						3/3
	sub-total	200 mg b. i. d.		3/3	3/3	0/1	1/1	0/1	34/36(94.4)
		300 mg b. i. d.	1/1	1/2	0/1	0/1		0/1	18/22(81.8)
Total		200 mg b. i. d.	1/1	5/7	5/6	1/2	1/1	0/2	53/60(88.3)
		300 mg b. i. d.	1/1	2/3	1/2	0/1		0/1	32/36(88.9)
	Total		2/2	7/10	6/8	1/3	1/1	0/3	85/96(88.5)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, CNS: Coagulase-negative staphylococci

Table 10. Strains appearing after treatment

Isolate	No. of strains	
	200 mg b. i. d.	300 mg b. i. d.
GPB <i>S. epidermidis</i>		1
GNB <i>P. aeruginosa</i>	1	2
<i>A. xylosoxidans</i> subsp. <i>denitrificans</i>	1	
Yeast-like organism	2	3
Total	4	6
No. of patients in whom strains appeared/total no. of patients (%)	4/20 (20.0)	6/16 (37.5)

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

細菌学的効果（菌消失率）は 200 mg 群で 88.3%（53/60 株），300 mg 群で 88.9%（32/36 株）であり，臨床効果より高い値となった。これは，複数菌感染における菌の一部消失が影響した結果であった。また，投薬前の分離菌の MIC と菌消失率の関係をみると，12.5 μ g/mL から存続する株が現れ，MIC が 12.5 μ g/mL 以下の株では 77 株中 74 株（96.1%）が消失したのに対して，MIC 25 μ g/mL 以上の株では 15 株中 8 株（53.3%）が消失したのに止まった。この結果は比較試験⁹⁾と同様の傾向であり，今回の投薬後出現細菌でも，MIC が測定されなかった *S. epidermidis* を除き，MIC はいずれも 25 μ g/mL 以上であった。したがって，細菌学的効果においてはカテーテル留置症例と非留置症例では GFLX の除菌効果にほとんど差はないものと考えられた。

Table 11. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Type of reaction	Day of appearance*	Administration of test drug	Treatment	Day of disappearance	Severity of reaction	Relationship to test drug	Incidence (%)
200 mg b. i. d.	76	F	anorexia	2	continued	none	3	slight	possible	2/26 (7.7)
	54	F	diarrhea	1	continued	fluid therapy	8	moderate	probable	
300 mg b. i. d.	86	M	nausea, vomiting	2	withdrawn	none	5	moderate	possible	2/21 (9.5)
	65	M	diarrhea	1	withdrawn	none	2	moderate	possible	
*Day after administration (Day 0 is the starting date)									Total	4/47 (8.5)

Table 12. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Items and changes to abnormal values	Relationship to test drug	Incidence (%)
200 mg b. i. d.			no abnormal change		0/26
300 mg b. i. d.	73	M	S-GPT (9→47→26*)	possible	
			γ -GTP (26→112→120*)	possible	2/16 (12.5)
	66	M	S-GPT (84→173→27*)	possible	
			S-GOT (85→182→22*)	possible	
*follow-up results					Total 2/42 (4.8)

Table 13. Overall safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Safety rate (%)
200 mg b. i. d.	26	24 (92.3)	1 (3.8)	1 (3.8)		96.2
300 mg b. i. d.	18	14 (77.8)	2 (11.1)	2 (11.1)		88.9

Safety rate (%) : (safe + almost safe) / no. of patients \times 100

Table 14. Clinical value assessed by the physician in charge

Treatment group	No. of patients	Clinical value score						
		100~80 (%)	79~60 (%)	59~40 (%)	39~20 (%)	19~0 (%)	mean \pm SD	median ≥ 60 (%)
200 mg b.i.d.	21	13 (61.9)	2 (9.5)	4 (19.0)	2 (9.5)		77.0 \pm 21.6	86 15/21 (71.4)
300 mg b.i.d.	17	6 (35.3)	8 (47.1)			3 (17.6)	69.4 \pm 29.5	78 14/17 (82.4)

これら GFLX の臨床効果および細菌学的効果は、GFLX の GPB に対する抗菌力の増強を反映しているものと考えられた。

副作用の発現頻度は 200 mg 群で 7.7%, 300 mg 群で 9.5% で両群に差はなく、いずれの副作用も重篤なものではなかった。全体での副作用発現率 8.5% (4/47 例) は比較試験における 7.3%⁹⁾ とほぼ同じであり、副作用の内容としても消化器症状が主であることに変わりがなかった。また今回の臨床試験においても光線過敏症はみられなかった。臨床検査値異常は、200 mg 群では観察されなかったが、300 mg 群で 16 例中 2 例 (12.5%) に血清トランスアミナーゼ値の上昇がみられた。全体では 4.8% (2/42 例) の臨床検査値異常の発現で、比較試験における 5.4%⁹⁾ とほぼ同程度であり、その内容も肝機能系の異常が主であることに違いがなかった。副作用と臨床検査値異常の発現をもとに判定した概括安全度において、安全率は 200 mg 群 96.2%, 300 mg 群 88.9% で、若干 200 mg 群の安全率が上回ったが、両群に差はみられず、300 mg 群においても GFLX は安全性の面で特に問題ないものと考えられた。しかしながら、腎機能障害患者や高齢者において、また併用薬によっては GFLX の体内動態が変動することが考えられるので、高用量を使用する場合はより慎重に使用するべきと考えられた。

臨床効果と安全性を勘案して治験担当医師が判定した有用性において、有用性スコアの平均値、中央値、スコア 60 以上の有用率はそれぞれ 200 mg 群で 77.0, 86, 71.4%, 300 mg 群で 69.4, 78, 82.4% であり、200 mg 群の有用性が若干上回った。これは、200 mg 群と 300 mg 群の有効率には差がなかったが、安全性で 200 mg 群の方が若干上回っていたことが反映した結果と考えられた。

以上のように、GFLX はカテーテル留置症例の複雑性尿路感染症に対して高い臨床効果と安全性が得られる有用な薬剤と考えられた。また、UTI 薬効評価基準による総合臨床効果が 200 mg 群と 300 mg 群とではほぼ同率であり、カテーテル留置症例の複雑性尿路感染症に対しても GFLX の用量としては 1 回 200 mg, 1 日 2 回の投薬で十分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治験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治験担当医師 (敬称略)

武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤 博, 鈴木 明

東京都立府中病院泌尿器科: 押 正也, 金子正志,

栗本重陽

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科: 高橋義人

岐阜市民病院泌尿器科: 土井達朗, 伊藤康久, 伊藤慎一

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 3) Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 4) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
- 5) Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in-vitro and in-vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- 6) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモットおよびマウスにおける光毒性。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 7) 国井乙彦: シンボジウム AM-1155 の基礎及び臨床評価, VII. 安全性。第 43 回日本化学療法学会総会, 東京, 1995 (演)
- 8) 河田幸道, 熊本悦明, 廣瀬崇興, 他: 複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin の用量設定試験。日化療会誌 47 (S-2): 438~451, 1999
- 9) 河田幸道, 坂 義人, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する Gatifloxacin と Levofloxacin の比較検討。日化療会誌 47: 662~679, 1999
- 10) 清水保夫, 西浦常雄: カテーテル留置と尿路感染症。医学のあゆみ 111: 959~966, 1979

- 11) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 401~441, 1986
- 12) 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
- 13) 国井乙彦・副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 14) 中条俊博, 広瀬崇興, 熊本悦明, 他: 尿路分離菌におけるニューキノロン系抗菌薬に対する耐性菌出現状況—その使用量と耐性出現率の年次推移について—。感染症誌 64: 1416~1424, 1990
- 15) 林 秀治, 他: 外来患者における尿路感染症分離菌の変遷と薬剤感受性。西日泌尿 56: 222~227, 1994
- 16) Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K, et al.: Antibacterial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG 5501, BMS-206584), a newly developed fluoroquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant mutants and *norA* transformant of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 1917~1922, 1998
- 17) 河田幸道, 熊本悦明, 阿曾佳郎, 他: 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
- 18) 河田幸道, 熊本悦明, 土田正義, 他: 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
- 19) 河田幸道, 熊本悦明, 折笠精一, 他: 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

Study on the clinical value of gatifloxacin in complicated urinary tract infections associated with indwelling catheters

Yukimichi Kawada¹⁾, Yoshito Takahashi¹⁾, Isao Saito²⁾, Hiroshi Nito³⁾,
Masaya Oshi⁴⁾ and Tatsuro Doi⁵⁾

¹⁾Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan

²⁾Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

³⁾Department of Urology, Musashino Red-Cross Hospital

⁴⁾Department of Urology, Tokyo Metropolitan Fuchu General Hospital

⁵⁾Department of Urology, Gifu Municipal Hospital

We evaluated the clinical value of gatifloxacin (GFLX), a new 8-methoxy quinolone antibacterial agent, in the treatment of complicated urinary tract infections associated with indwelling catheters. Forty-seven patients, 20 to 80 years old, with pyuria of at least 5 WBCs/hpf and bacteriuria of at least 10⁴CFU/mL were enrolled in the study and orally treated with GFLX at doses of 200 mg b.i.d. (200 mg group) or 300 mg b.i.d. (300 mg group) for 7 days. Clinical efficacy was evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee. The overall clinical efficacy rate (excellent and moderate) was 70.0% among the 20 patients in the 200 mg group and 68.8% among the 16 patients in the 300 mg group. The overall bacteriological eradication rate was 88.3% of 60 strains in the 200 mg group and 88.9% of 36 strains in the 300 mg group. The incidence of clinical adverse reactions was 7.7% (2/26 cases) in the 200 mg group and 9.5% (2/21 cases) in the 300 mg group, and the incidence of laboratory adverse reactions was 0% (0/26 cases) in the 200 mg group and 12.5% (2/16 cases) in the 300 mg group. None of the adverse reactions were serious. The overall safety rating was 96.2% (25/26 cases) in the 200 mg group and 88.9% (16/18 cases) in the 300 mg group. Based on the above results, we conclude that GFLX is safe and effective in the treatment of complicated urinary tract infections associated with indwelling catheters, and that 200 mg b.i.d. is a sufficient dosage of GFLX.