

【原著・臨床試験】

前立腺炎に対する gatifloxacin の臨床的検討

津川 昌也^{1)b/e)}・門田 晃一¹⁾・公文 裕巳^{1)e)}・大森 弘之^{1)a)}・近藤 捷嘉²⁾・金重 哲三³⁾
 入江 伸³⁾・西村 元一³⁾・林 俊秀³⁾・赤枝 輝明⁴⁾・牧 佳男⁵⁾・岸 幹雄⁶⁾
 西 光雄⁷⁾・早田 俊司⁸⁾・宇埜 智⁹⁾・西谷 嘉夫¹⁰⁾・畠 和宏¹¹⁾・小野 憲昭¹²⁾
 山田 大介¹³⁾

¹⁾岡山大学医学部泌尿器科学教室*, ²⁾岡山赤十字病院泌尿器科,

³⁾岡山中央病院泌尿器科, ⁴⁾津山中央病院泌尿器科, ⁵⁾金光病院泌尿器科,

⁶⁾笠岡市立市民病院泌尿器科, ⁷⁾香川労災病院泌尿器科, ⁸⁾鳥取市立病院泌尿器科,

⁹⁾十全総合病院泌尿器科, ¹⁰⁾三原赤十字病院泌尿器科, ¹¹⁾日本鋼管福山病院泌尿器科,

¹²⁾倉敷市立児島市民病院泌尿器科, ¹³⁾尾道市立市民病院泌尿器科

^{a)}治験総括医師, ^{b)}論文執筆者, ^{e)}小委員

(平成 11 年 4 月 8 日受付・平成 11 年 9 月 17 日受理)

前立腺炎に対する 8-メトキシキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の臨床効果, 治癒効果, 安全性ならびに前立腺液への移行性を検討した。UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補の患者条件に合致する前立腺炎患者に GFLX 1 回 200 mg, 1 日 2 回の経口投与を 14 日間行い, 7, 14, 28 日目に臨床効果を判定して薬効および治癒効果を評価した。また, 前立腺液への移行は, 健常成人に GFLX 200 mg を単回投与して 2 および 4 時間後に検討し, 次の成績を得た。

1. 前立腺圧出液中の GFLX 濃度は, 投与後 2 時間で 0.65~2.20 $\mu\text{g/mL}$, 4 時間で 1.02~1.56 $\mu\text{g/mL}$ であり, 血清中濃度との比はそれぞれ 0.98, 1.03 であった。

2. 急性細菌性前立腺炎 (慢性細菌性前立腺炎の急性増悪を含む) に対する投与 7 日後の総合臨床効果は有効率 100% (7/7 例: 著効 4 例, 有効 3 例) であった。投与終了時 (14 日後) の有効率は 100% (6/6 例) で休薬 2 週後 (28 日後) において 6 例中 6 例に治癒効果が認められた。

3. 慢性細菌性前立腺炎に対する投与終了時の総合臨床効果は有効率 100% (9/9 例: 著効 6 例, 有効 3 例) であった。休薬 2 週後において 7 例中 7 例に治癒効果が認められた。

4. 副作用発現率は 6.3% (2/32 例) に, 臨床検査値異常発現率は 9.7% (3/31 例) に認められたが, いずれも重篤なものではなかった。

以上の成績から, GFLX は前立腺液への良好な移行性を有し, 前立腺炎の治療において安全かつ有効な薬剤で良好な治癒効果も認められた。

Key words: gatifloxacin, AM-1155, 前立腺炎, 前立腺液移行

細菌性前立腺炎は泌尿器科領域における難治性感染症の 1 つである。その原因菌である *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* などに対して強い抗菌力を示す薬剤はあるが, 難治性であることの主たる理由は尿と比較して前立腺組織, あるいは前立腺液への抗菌薬の移行性が不良であることに起因していた。しかし, フルオロキノロン薬は全般的に良好な前立腺への移行を有しており¹⁾, 細菌性前立腺炎に対する臨床効果も良好な成績が得られている²⁾。

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は, 杏林製薬株式会社が開発された 8 位にメトキシ基を有する新しいタイプのフルオロキノロン薬で, 従来のフルオロキノロン薬と同様に幅広い抗菌スペクトルを有し, 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に対する抗菌力は類薬と同程度ないしより優れている³⁻⁷⁾。また, GFLX は高い経口吸収性と良好な尿中移行性を示し, 代謝的に安定で 80% 以上が未変化体のまま尿中に排泄される⁸⁾。このことから泌尿器科領域の感染症に対する有効性が期待される。さらにこれまでの前立腺移行に関する検討で前立腺組織および前立腺液への良好な移行が認められ^{9,10)}, 前立腺炎に対する有用性が示唆されている¹⁰⁾。

そこで, GFLX の前立腺液への移行性を健常成人で検討するとともに, 前立腺炎に対する臨床的有用性について検討を行った。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, 「医薬品の臨床試験に関する基準」(GCP) を遵守して実施した。

I. 対象および方法

1. 前立腺液移行の検討

1992年12月に岡山大学医学部附属病院泌尿器科とその関連施設において健康成人男子6名を対象に実施した。被験者の年齢は23~36歳(平均 27.5 ± 4.8 歳)で、自由意志による被験者の同意を文書で得た。

被験者にGFLX 200 mgを経口投与し、2時間後ないし4時間後に前立腺マッサージにより前立腺圧出液(expressed prostatic secretion: EPS)を採取した。なお、本剤投与後EPS採取までの間排尿を禁じた。EPS採取時に採血し、血清分離後EPSとともに -20°C に凍結保存した。なお、投与4時間後についての検討は、2時間後についての検討ののち5日間以上の間隔において同一被験者で行った。EPSおよび血清中のGFLX濃度は杏林製薬(株)開発技術センターにてHPLC法¹³⁾により測定した。

本剤投与後に被験者に自・他覚症状が発現した場合、また、投与前後に体温・血圧、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を行って投与後に有意な異常を認めた場合、正常もしくは治験開始時の状態に復するまで追跡調査することとした。

2. 臨床検討

1) 対象

対象は1994年11月から1997年10月までの期間に岡山大学医学部附属病院泌尿器科とその関連施設を受診し、尿路に基礎疾患を有さず病態別に次に示したUTI薬効評価基準(第3版)追補¹²⁾の患者条件を満たす20歳以上原則として70歳未満の前立腺炎患者とすることとし、このうち、本治験への参加について自由意志による同意を文書で得た患者とした。

(1) 急性細菌性前立腺炎(慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例を含む)

- ① 前立腺に腫大・腫脹および圧痛を認めるもの
- ② 37°C 以上の発熱および排尿痛を有するもの
- ③ EPSまたは尿(VB₃: 前立腺マッサージ後尿, VB₂: 中間尿, VB₁: 初尿)中の白血球数10コ/hpf以上
- ④ EPSまたは尿(VB₃, VB₂, VB₁)中の生菌数 10^4 CFU/mL以上

(2) 慢性細菌性前立腺炎(非増悪例)

- ① EPSまたはVB₃中の白血球数10コ/hpf以上
- ② EPSまたはVB₃中の生菌数 10^3 CFU/mL以上(グラム陽性菌のみの場合は 10^4 CFU/mL以上)

(3) 慢性非細菌性前立腺炎

- ① EPSまたはVB₃中の白血球数10コ/hpf以上

2) 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を1回2錠(200 mg)1日2回、原則として朝・夕食後に投与し、投与期間は14日間とした。

治験薬の投与期間中は、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製剤の併用を禁止し、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、チアジド系降圧利尿剤等光線過敏症発現の可能性が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し、治験薬の治療効果に影響をおよぼすと考えられる処置は禁止することとした。また、症状の悪化、重篤な副作用や本剤による臨床検査値異常変動の発現などにより継続投与を不適当と判断した場合、患者による同意の撤回がなされた場合などでは、治験担当医師の判断で投与を中止できることとした。

3) 検査項目および検査時期

検査は、体温、自覚症状(排尿痛、排尿時不快感、排尿困難、会陰部不快感、頻尿・残尿感、下腹部不快感など)、前立腺触診所見(腫脹、圧痛、硬結、波動など)、尿あるいはEPS所見(白血球、細菌学的検査)、クラミジア検査(検体はEPSあるいはVB₃)、臨床検査を行うこととした。

検査は急性細菌性前立腺炎(慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例を含む)の場合は、投与開始時、7日後、14日後および28日後に行った。慢性細菌性前立腺炎(非増悪例)および慢性非細菌性前立腺炎の場合は、投与開始時、14日後、28日後に行い、可能な限り42日後にも行うこととした。

なお、細菌学的検査は各施設で検体をウリカルトEにて24時間培養後に菌数を判定し、集中検査実施施設(杏林製薬(株)製剤技術センター)に送付して細菌の分離・同定、MIC測定を行い、クラミジア検査はシオノギバイオメディカルセンターにて抗原検出を行うこととした。

4) 臨床効果の判定

臨床効果の判定を行う場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や所定の期間に所定の検査が行われなかった症例など不完全症例は評価対象から除外することとした。その取り扱いには治験総括医師(大森弘之)および小委員(公文裕巳、津川昌也)からなる小委員会で検討し、問題点は治験担当医師と協議した上で決定した。

臨床効果の判定は、担当医判定およびUTI薬効評価基準に準じた統一効果判定を行った。

(1) 担当医判定

急性細菌性前立腺炎(慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例を含む)においては、7日後および14日後に体温、自覚症状、前立腺触診所見、尿あるいはEPS所見の成績、また、慢性細菌性前立腺炎(非増悪例)および慢性非細菌性前立腺炎においては、14日後に上記の成績にクラミジア検査を加えて、それらの成績の推移をもとに臨床効果を、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定することとした。

(2) 統一効果判定

UTI 薬効評価基準にもとづいて、小委員会にて、急性細菌性前立腺炎の場合は 7 日後、14 日後の所見から発熱・排尿痛に対する効果、白血球に対する効果、細菌に対する効果、総合臨床効果および細菌学的効果について判定し、また慢性細菌性前立腺炎の場合は 14 日後の所見から白血球に対する効果、細菌に対する効果、総合臨床効果および細菌学的効果について判定することとした。

28 日後（休薬 2 週後）における患者の状態を、UTI 薬効評価基準を参考にして治癒判定を行った。なお、慢性細菌性前立腺炎の場合は 42 日後（休薬 4 週後）においても同様の判定を行うこととした。

3) 安全性の検討

随伴症状の検討は、臨床効果の評価対象から除外された症例を含め、1 回でも服薬しかつ随伴症状の有無が確認できた症例を評価対象とすることとした。また、臨床検査値異常は、投与前後 3 日以内までに臨床検査が実施されたすべての症例を対象とすることとした。

随伴症状の程度および臨床検査値異常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] に準拠して行うこととした。随伴症状または臨床検査値の異常変動が認められた場合には、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」と判定された随伴症状を副作用とし、または異常変動を臨床検査値異常とした。

なお、随伴症状および臨床検査値に明らかな悪化が認められた場合には正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査することとした。

4) 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有用性を判定することとした。臨床効果の判定が行われていなくとも、副作用または臨床検査値異常が認められた症

例は有用性判定の評価可能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と考える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. 前立腺液移行の検討

健常成人における GFLX 200 mg 経口投与時の EPS および血清中濃度を Table 1 に示した。投与 2 時間後の EPS 中濃度は 0.65~2.20 $\mu\text{g/mL}$ 、血清中濃度は 1.32~1.94 $\mu\text{g/mL}$ で EPS/血清の濃度比は 0.43~1.18、平均 0.98 であった。一方、投与 4 時間後では EPS 中濃度 1.02~1.56 $\mu\text{g/mL}$ 、血清中濃度 1.02~1.42 $\mu\text{g/mL}$ で濃度比は 0.86~1.31、平均 1.03 であり、2 時間後も 4 時間後も同等の移行性を認めた。

全例で本剤に起因した自・他覚症状はなく、臨床検査値・体温・血圧にも異常変動は認めなかった。しかし、1 例で 1 回目の投与において LDH の上昇があったが、血液検体が溶血していたため、本剤との因果関係はないものと判断した。

2. 臨床検討

1) 症例構成

GFLX 総投与症例は 32 例で、年齢は急性細菌性前立腺炎（慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例を含む）で 21~72 歳（平均 40.6 ± 17.8 歳）、慢性細菌性前立腺炎で 27~75 歳（平均 49.8 ± 17.8 歳）、慢性非細菌性前立腺炎で 28 歳であった。

UTI 薬効評価基準にしたがって小委員会により検討された臨床効果の評価可能症例は、尿路に基礎疾患を有していた 3 例、合併症のあった 2 例、投与前菌数不足であった 10 例の計 15 例を除く 17 例であった。その内訳は、急性細菌性前立腺炎 6 例、慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例 1 例、慢性細菌性前立腺炎 9 例および慢性非細菌性前立腺炎 1 例であった。

副作用の評価可能症例は 32 例で、臨床検査値異常の評価可能症例は投与終了時の検査日がずれていた 1 例

Table 1. Expressed prostatic secretion and serum concentration of gatifloxacin after a single 200 mg oral administration

Subject no.	Age (yr)	2 hours after administration			4 hours after administration		
		EPS ($\mu\text{g/mL}$)	serum ($\mu\text{g/mL}$)	EPS/serum ratio	EPS ($\mu\text{g/mL}$)	serum ($\mu\text{g/mL}$)	EPS/serum ratio
1	30	0.65	1.50	0.43	1.07	1.19	0.90
2	27	1.70	1.44	1.18	1.22	1.22	1.00
3	36	1.43	1.32	1.08	1.34	1.02	1.31
4	24	2.20	1.94	1.13	1.56	1.42	1.10
5	25	1.88	1.80	1.04	1.23	1.22	1.01
6	23	1.51	1.53	0.99	1.02	1.18	0.86
mean $\pm$ S. D.	27.5 $\pm$ 4.8	1.56 $\pm$ 0.53	1.59 $\pm$ 0.23	0.98 $\pm$ 0.28	1.24 $\pm$ 0.20	1.21 $\pm$ 0.13	1.03 $\pm$ 0.16

EPS: Expressed prostatic secretion

を除く31例であった。有用性の評価可能症例は、臨床効果の統一効果判定が可能な17例に、統一効果判定の対象からは除外されたが副作用および臨床検査値異常が認められた2例を加えた19例であった。

2) 臨床効果

(1) 急性細菌性前立腺炎（慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例を含む）

評価可能症例は、急性細菌性前立腺炎6例および慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例1例の計7例であったが、14日後の判定症例は判定日のずれにより1例を除いた。

① 担当医判定

投与7日後の判定では著効6例、有効1例で、著効と有効を合わせた有効率は100%であった。14日後では著効4例、有効2例の有効率100%であった（Table 2）。

② 統一効果判定

UTI薬効評価基準により判定した臨床効果をTable 3に示した。7日後の判定において、症状（発熱と排尿痛）の消失率、白血球の正常化率、細菌の陰性化率はそれぞれ100%（7/7例）、57.1%（4/7例）、100%（7/7例）で、総合臨床効果は著効4例、有効3例の有効率100%であった。14日後では、症状の消失率、白血球の正常化率、細菌の陰性化率はそれぞれ83.3%（5/6例）、16.7%（1/6例）、100%（6/6例）で、総合臨床効果は有効6例で有効率100%であった。7日後および14日後の成績は担当医判定の成績と同様であった。

(2) 慢性細菌性前立腺炎

投与終了時の評価可能症例は9例であった。

① 担当医判定

投与14日後（投与終了時）の判定では著効3例、有効6例で、有効率は100%（9/9例）であった（Table 2）。

② 統一効果判定

UTI薬効評価基準により判定した臨床効果をTable 4に示したが、14日後の判定において白血球の正常化率および細菌の陰性化率は66.7%（6/9例）と100%（9/9例）で、総合臨床効果は著効6例、有効3例の有効率100%であり、担当医判定と同様の成績であった。

(3) 治療判定

① 急性細菌性前立腺炎

休薬2週後の評価可能症例は6例ですべて治療効果が認められた（Table 3, Day 28 evaluation）。

② 慢性細菌性前立腺炎

休薬2週後の評価可能症例は、投与終了時の評価可能症例から来院なく評価できなかった2例を除く7例であった。なお、休薬4週後の評価可能症例は、上記7例のうち休薬4週後に来院のあった6例と休薬2週後に評価できなかった2例のうち休薬4週後に来院のあ

った1例の計7例であった。休薬2週後の治療判定では、7例すべて治療効果ありと判定された（Table 4, Day 28 evaluation）が、休薬4週後の治療判定では7例中6例が治療効果ありで1例に再燃が認められた（Table 4, Day 42 evaluation）。

③ 慢性非細菌性前立腺炎

Chlamydia trachomatis による慢性非細菌性前立腺炎の1例において、投与前に認められた自覚症状、前立腺触診所見、EPS中の白血球は投与14日後には消失ならびに正常化しており担当医判定の臨床効果は投与14日後で著効と判定された。しかし、14日後には消失していたEPS中のクラミジア抗原は投与28日後に再び検出されたため再燃と判定した。

(4) 細菌学的効果

投与前のEPSあるいはVB₃尿に検出された細菌は、Table 5に示すように、急性細菌性前立腺炎の7例からMIC 0.78 μg/mL以下の8株、慢性細菌性前立腺炎（非増悪例）の9例からMIC 1.56 μg/mL以下の12株であったが、いずれの菌株も消失し、菌消失率は100%であった。

(5) 安全性

副作用は、32例中に心窩部不快・嘔吐が1例、体のだるさが1例に認められ、発現率は6.3%であった。心窩部不快・嘔吐の症例では、投与2日後に心窩部不快が生じたが投与を継続し、3日後に嘔吐により投与を中止した（Table 6）。いずれの副作用も重篤なものではなく、臨床特問題とは考えられるものではなかった。

GFLXとの関連が疑われた臨床検査値の異常は、31例中に白血球減少が1例、γ-GTP上昇が1例、GOT・GPT・Al-Pase・γ-GTP・LAP・総ビリルビンの上昇が1例に認められ、発現率は9.7%であった。いずれも重篤な変動ではなかった（Table 7）。

(6) 有用性

臨床効果と安全性を勘案して担当医が判定した有用性をTable 8に示した。急性細菌性前立腺炎の8例、慢性細菌性前立腺炎（非増悪例）10例、慢性非細菌性前立腺炎1例において、有用性のスコアが60以上であった症例の頻度はそれぞれ87.5%、90.0%、100%、中央値はそれぞれ95、93.5、97と高い値を示した。

III. 考 察

細菌性前立腺炎に対する抗菌薬の治療効果は前立腺液中の抗菌薬濃度および抗菌力に相関するが、一般的には多くの抗菌薬は前立腺間質への移行は認めるものの、前立腺液への移行は不良とされる¹⁾。フルオロキノロン薬は、広い抗菌スペクトルを有し前立腺炎の起炎菌に対しても十分な抗菌力を持ち、安全性にも優れ、前立腺への高い移行性をもつことにより、細菌性前立腺炎に対する薬物療法の中心となっている。

GFLXの前立腺への移行についてはすでに泌尿器科

Table 2. Clinical efficacy in prostatitis assessed by doctor in charge

Type of prostatitis	Day**	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Failure	Efficacy rate(%)
Acute bacterial*	7	7	6	1			100
	14	6	4	2			100
Chronic bacterial	14	9	3	6			100
Chronic nonbacterial	14	1	1				100

Efficacy rate(%): (Excellent + good)/no. of patient × 100

*Including a case of chronic bacterial prostatitis acutely aggravated

**Evaluation date

Table 3. Overall clinical efficacy in acute bacterial prostatitis including a case of chronic bacterial prostatitis acutely aggravated (assessed by the criteria of Japanese UTI Committee)

Day 7 evaluation

	Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteria
	WBC	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	4	1	2							7
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on symptom		7									patient total 7
Effect on WBC		4			1			2			
	Excellent	4						overall efficacy rate 7/7(100%)			
	Moderate	3									
	Poor										

Day 14 evaluation

	Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteria
	WBC	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated		3	2	1						6
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on symptom		5			1						patient total 6
Effect on WBC		1			3			2			
Excellent		6						overall efficacy rate 6/6(100%)			
Moderate											
Poor											

Day 28 evaluation

	Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteria
	WBC	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	2	3	1							6
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on symptom		6									patient total 6
Effect on WBC		2			3			1			
Excellent		2						overall efficacy rate 6/6(100%)			
Moderate		4									
Poor											

Table 4. Overall clinical efficacy in chronic bacterial prostatitis
(assessed by the criteria of Japanese UTI Committee)

Day 14 evaluation					
		WBC			Effect on bacteria
		cleared	decreased	unchanged	
Bacteria	eliminated	6	2	1	9
	decreased				
	replaced				
	unchanged				
Effect on WBC		6	2	1	patient total 9
	Excellent		6		clinical efficacy rate 9/9 (100%)
	Moderate		3		
	Poor (including failure)				

Day 28 evaluation					
		WBC			Effect on bacteria
		cleared	decreased	unchanged	
Bacteria	eliminated	2	1	2	5
	decreased			1	
	replaced		1		
	unchanged				
Effect on WBC		2	2	3	patient total 7
	Excellent		2		clinical efficacy rate 7/7 (100%)
	Moderate		5		
	Poor (including failure)				

Day 42 evaluation					
		WBC			Effect on bacteria
		cleared	decreased	unchanged	
Bacteria	eliminated	5		1	6
	decreased				
	replaced				
	unchanged			1	
Effect on WBC		5		2	patient total 7
	Excellent		5		clinical efficacy rate 6/7 (87.7%)
	Moderate		1		
	Poor (including failure)		1		

領域感染症患者において検討され、200 mg 単回投与後の2~4時間で前立腺組織中濃度は0.68~4.93 (平均2.92) $\mu\text{g/mL}$, 対血清比1.11~2.86 (平均1.80), ま

Table 5. Bacteriological responses in bacterial prostatitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
Acute bacterial prostatitis*			
<i>E. faecalis</i>	1	1 (0.78)	
<i>E. coli</i>	6	6 (0.025-0.05)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (0.025)	
total no. of strains	8	8	
Chronic bacterial prostatitis			
<i>S. aureus</i>	1	1 (n. d. **)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (0.10-1.56)	
<i>E. faecalis</i>	3	3 (0.78)	
<i>E. coli</i>	4	4 (0.025-0.20)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (0.20)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (1.56)	
total no. of strains	12	12	

Figures in the parentheses represent MIC ($\mu\text{g/mL}$) and no. of strains. (MIC distribution)

*Including a case of chronic bacterial prostatitis acutely aggravated

**MIC measurement not done

た、前立腺液中濃度は0.66~1.99 (平均1.18) $\mu\text{g/mL}$, 対血清比0.49~1.35 (平均0.89) であると報告されている^{9,10)}。今回、健康成人において200 mg 単回投与後の2時間および4時間で検討したが、前立腺液中濃度は2時間後でも4時間後でもほぼ一定で (Table 1), 患者での検討と同様の成績であり、GFLX の前立腺液への移行はフルオロキノロン薬のなかでも高い部類に入ると考える¹⁾。

GFLX は、良好な前立腺への移行に加えて前立腺炎の起炎菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* などに対しても強い抗菌力を有し³⁻⁵⁾、臨床的にも慢性細菌性前立腺炎に対しての臨床効果は高いと報告されている¹⁰⁾。そこで、今回 GFLX の前立腺炎に対する有効性、安全性および有用性を検討するとともに前立腺炎治療における治療効果も合わせて検討した。日常の泌尿器科臨床の前立腺炎治療において再発を恐れるあまり、抗菌薬の投与が比較的長期におよぶことが少なくない。しかし、安全性、医療コストなどを考慮すると長期投与は慎むべきである。

UTI 薬効評価基準で定められている薬効評価のための投薬期間は、急性細菌性前立腺炎が7日間、慢性細菌性前立腺炎が14日間¹²⁾とされているが、われわれは、前立腺炎治療に関する報告¹⁴⁾を参考に治療効果を検討するために投与期間として14日間を設定した。急性細菌性前立腺炎 (慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例を含む) に対して GFLX の臨床効果を14日間投与の7日後と14日後とで比較すると、総合臨床効果における有効率は両者100%であった。急性細菌性前立腺炎に対する GFLX の投与期間は14日間投与で満足できる臨床成績

Table 6. Clinical adverse reactions

Patient no.	Age (yr)	Type of reactions	Administration of test drug	Treatment	Severity of reaction	Relationship to test drug	Incidence (%)
1	35	discomfort epigastric vomiting	continued withdrawn	troxipide none	moderate moderate	probable probable	2/32
2	21	malaise	dosage down	none	moderate	probable	(6.3%)

Table 7. Laboratory adverse reactions

Patient no.	Age (yr)	Items and changes of abnormal values	Relationship to test drug	Incidence (%)
1	49	white blood cell (4, 100→ <u>2,900</u> →5, 100*)	possible	
2	75	γ -GTP (30→ <u>50</u>)	possible	
3	35	GOT (25→ <u>95</u> →67*→28*)	probable	3/31
		GPT (<u>38</u> → <u>217</u> →200*→119*→30*)	probable	(9.7%)
		Al-Pase (7.1→ <u>15.6</u> → <u>15.5</u> *→ <u>10.1</u> *→6*)	probable	
		γ -GTP (56→ <u>285</u> → <u>362</u> *→ <u>187</u> *→ <u>72</u> *)	probable	
		LAP (218→ <u>518</u> → <u>575</u> *→ <u>369</u> *→201*)	probable	
		T-bilirubin (1→ <u>1.4</u> → <u>1.7</u> *→0.8*)	probable	

Underlined value is abnormal.

*Follow-up results

Table 8. Clinical usefulness in prostatitis

Type of prostatitis	No. of patients	Usefulness score						Median
		100-80	79-80	59-40	39-20	19-0	≥60(%)	
Acute bacterial*	8	6	1			1	7 (87.5)	95
Chronic bacterial	10	8	1	1			9 (90.0)	93.5
Chronic nonbacterial	1	1					1 (100)	97
Total	19	15	2	1		1	17 (89.5)	94

*Including a case of chronic bacterial prostatitis acutely aggravated

であったが、今後 GFLX 7 日間投与と 14 日間投与と比較して GFLX の投与期間を決めることが望ましいと考えている。なお、7 日間と 14 日間の著効例数の違いは、比較的バラツキの大きい EPS あるいは VB₃ 中の白血球に対する効果に由来していると考えられるが、いずれの時点でも細菌はすべて消失していることから臨床効果としては特に問題はないものと考えられる。同様に、慢性細菌性前立腺炎に対する 14 日後の臨床効果は、担当医判定、統一効果判定ともに有効率 100% で高い臨床効果が認められた。

治療効果についてみると、急性細菌性前立腺炎（慢性細菌性前立腺炎の急性増悪例を含む）では投与終了時の有効率は 100% で、休薬 2 週後の治療率も同様に 100% であった。一方、慢性細菌性前立腺炎では休薬 2 週後の治療判定で評価可能であった 7 例全例に治療効果が認められたが、休薬 4 週後の治療判定では 7 例中 6 例に治療効果が認められ、1 例に投与開始前の *E. fecalis* が検出されたため再燃と判定した。慢性細菌性前立腺炎に対する治療薬剤の投与期間は一般的には 4～8 週間とされている。本治験においては GFLX の投与期間を 2 週間として実施し評価できる成績を得たが、慢性非細菌性（クラミジア性）前立腺炎の 1 例を含めて 2 例の再燃例を認めたことより、症例によっては投与期間が短かったと思われる。今後、治療効果を含めた慢性細菌性前立腺炎に対する GFLX の適切な投与期間を決定するために 2 週投与と 4 週投与との比較検討が望まれる。

安全性については、副作用が 2 例（6.3%）に、臨床検査値異常が 3 例（9.7%）に認められたが、いずれも重篤なものではなく、臨床的に特に問題となるものではないと考えられた。既存の一部のフルオロキノロン薬で光線過敏反応が問題となっているが、今回の治験で 14 日間の比較的長期の投薬を行ったものの光過敏反応等は認められなかった。

以上のことから、GFLX は前立腺炎の治療において安全かつ高い有効性と治療効果を有する有用な薬剤であ

ると考える。

文 献

- 1) 守殿貞夫: 前立腺炎, 精巣上体炎。キノロン薬 (上田泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 他 編) p.182~188, ライフサイエンス, 東京, 1991
- 2) 河田幸道: 泌尿器科領域感染症。化学療法の領域 14: 1774~1782, 1998
- 3) 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
- 4) Wakabayashi E, Mitsunashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in-vitro and in-vivo activity of AM-1155 to anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- 8) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 9) 河田幸道, 熊本悦明, 折笠精一, 他: 泌尿器科領域感染症に対する gatifloxacin の前期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 47 (S-2): 292~307, 1999
- 10) 河田幸道, 熊本悦明, 折笠精一, 他: 泌尿器科領域感染症に対する gatifloxacin の後期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 47 (S-2): 308~322, 1999
- 11) 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌剤 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 12) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補。第 37 回日本化学療法学会総会 (1989.5.19)

- 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) 荒川創一, 守殿貞夫, 廣瀬崇興, 他: 細菌性前立腺炎

に対する薬効評価法の再検討—Terafloxacin の臨床試験成績を用いた解析—。泌尿紀要 40: 455~466, 1994

Clinical study of gatifloxacin in prostatitis

Masaya Tsugawa¹⁾, Koichi Monden¹⁾, Hiromi Kumon¹⁾, Hiroyuki Ohmori¹⁾, Katsuyoshi Kondo²⁾, Tetsuzo Kaneshige³⁾, Shin Irie³⁾, Motokazu Nishimura³⁾, Toshihide Hayashi³⁾, Teruaki Akaeda⁴⁾, Yoshio Maki⁵⁾, Mikio Kishi⁶⁾, Mitsuo Nishi⁷⁾, Shunji Hayata⁸⁾, Satoshi Uno⁹⁾, Yoshio Nishitani¹⁰⁾, Kazuhiro Hata¹¹⁾, Noriaki Ono¹²⁾ and Daisuke Yamada¹³⁾

¹⁾Department of Urology, Okayama University, Medical School, 2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan

²⁾Department of Urology, Okayama Red Cross General Hospital

³⁾Department of Urology, Okayama Central Hospital

⁴⁾Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

⁵⁾Department of Urology, Konko Hospital

⁶⁾Department of Urology, Kasaoka Municipal Hospital

⁷⁾Department of Urology, Kagawa Rosai Hospital

⁸⁾Department of Urology, Tottori Municipal Hospital

⁹⁾Department of Urology, Juzen General Hospital

¹⁰⁾Department of Urology, Mihara Red Cross General Hospital

¹¹⁾Department of Urology, Nippon Kokan Fukuyama Hospital

¹²⁾Department of Urology, Kurashiki City Kojima Municipal Hospital

¹³⁾Department of Urology, Onomichi Municipal Hospital

To evaluate the clinical efficacy, clinical cure effect and safety of gatifloxacin (GFLX), 8-methoxyquinolone derivatives, in prostatitis and the penetration of GFLX into prostatic fluid in healthy volunteers, we performed a clinical study. Six healthy volunteers received 200 mg of GFLX as a single oral dose and the drug's penetration into prostatic fluid at 2 and 4 hours was evaluated. Thirty-two patients orally received 200 mg b.i.d. of GFLX for 14 days and were evaluated on Day 7, 14 and 28, and the clinical efficacy was assessed in accordance with the criteria of the Japanese UTI Committee.

1. The concentrations of GFLX in prostatic fluid ranged from 0.65 to 2.20 and from 1.02 to 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and concentration ratios to serum were 0.98 and 1.03 at 2 and 4 hours, respectively.

2. In acute bacterial prostatitis, including chronic bacterial prostatitis acutely aggravated, the overall clinical efficacy rate (excellent and moderate responses) was 100% (7/7) on Day 7. Also clinical cure rates on Day 14 (time of final dosing) and 28 (2 weeks after dosing) were 100% (6/6).

3. In chronic bacterial prostatitis, the overall clinical efficacy rate was 100% (9/9) on Day 14. On Day 28 (2 weeks after dosing), 7 of 7 patients were clinically cured.

4. The incidence of clinical adverse reactions was 6.3% of 32 patients, and of laboratory adverse reactions was 9.7% of 31 patients. None of the findings in adverse reactions were serious.

From the results of this study, we conclude that GFLX penetrates the prostatic fluid well, and is safe and effective in the treatment of prostatitis.