

【原著・臨床】

前立腺炎における levofloxacin の臨床効果と尿中あるいは
前立腺圧出液中のサイトカインの変動松井 隆・李 勝・酒井 豊・米本 洋次・中野 雄造・樋口 彰宏
宮崎 茂典・郷司 和男・岡田 弘・荒川 創一・守殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科*

(平成 10 年 7 月 24 日受付・平成 11 年 1 月 7 日受理)

目的: 急性および慢性前立腺炎に対する levofloxacin (LVFX) の有効性および安全性, さらにこれら前立腺炎における尿中サイトカイン tumor necrosis factor (以下 TNF)- α , interleukin (以下 IL) 1 β , IL-6, IL-8 の治療前後での変動を比較検討する。

対象および方法:

対象は 1995 年 11 月より 1997 年 3 月までに神戸大学泌尿器科および関係施設泌尿器科で急性または慢性前立腺炎と診断された 19 例とした。方法は急性前立腺炎に対しては, LVFX 200~300 mg/日を 7 日間投与し, 有効例には 100~200 mg/日をさらに 7 日間継続投与した。慢性前立腺炎に対しては LVFX 200~300 mg/日を 14 日間投与し, 有効例にはさらに 100~200 mg/日を 14 日間投与した。有効性と治癒の評価は, 急性で 7, 14, 28, 42 日目, 慢性で 14, 28, 42, 56 日目に行い, いずれも UTI 薬効評価基準 (第 3 版, 追補) に準じ判定した。また LVFX 投与前後で, 急性では VB 1 または VB 2 中の, 慢性では VB 3 中のサイトカインを ELISA 法にて測定した。VB 3 中サイトカインについては健常成人ボランティア 20 名をコントロール群とした。

結果:

疾患別の有効率は急性細菌性前立腺炎 (ABP) 6 例では 7 日目の判定で 6/6, 慢性細菌性前立腺炎 (CBP) 9 例では 14 日目の判定で 4/9 であり, 慢性非細菌性前立腺炎 4 例の 14 日目の白血球の改善率は 3/4 であった。尿中サイトカインについては, コントロール群に比し CBP 群の VB 3 において IL-1 β が有意に上昇しており, ABP 群の VB 1 または VB 2 では測定した全項目において有意な上昇を認めた。また治療前後の比較では, ABP 群で TNF- α の治療後の有意な低下を認めた。

Key words: 前立腺炎, levofloxacin, サイトカイン

男子の尿路性器感染症の中で急性前立腺炎および慢性前立腺炎は比較的頻度の高い重要な疾患である。前者は細菌感染として強い炎症反応を呈するが, 抗菌化学療法に対する反応性はよい。一方, 後者は一般に症状は軽微であるが, 抗菌化学療法に抵抗することが多く, しばしば治療に苦慮する。本症に対する治療としては, 細菌性前立腺炎だけでなく, 細菌が分離されない非細菌性前立腺炎でも, 潜在する細菌感染を想定して, 広い抗菌スペクトルおよび前立腺組織への移行性よりフルオロキノロン薬が使用されることが多い。

フルオロキノロン薬の 1 つである levofloxacin (LVFX) (第一製薬) は, ofloxacin (OFLX) を構成する 2 つの光学異性体のうちの 1 (エル) 体であり, 尿路性器感染症に対して広く臨床で使用されている。

今回われわれは, 前立腺炎患者に対する LVFX の臨床効果を検討するとともに, 炎症性サイトカインである tumor necrosis factor (以下 TNF)- α , interleukin (以下 IL) 1 β , IL-6, IL-8 の前立腺マッサージ後尿中 (急性期においては

初尿中もしくは中間尿) 濃度を治療前後で測定し, 前立腺炎における各種サイトカインの意義について検討を加えた。

I. 材料と方法

1. 臨床試験の対象

対象は 1995 年 1 月~1997 年 3 月の期間に神戸大学および関係施設泌尿器科で急性細菌性前立腺炎 (acute bacterial prostatitis, ABP と略), 慢性前立腺炎 (chronic prostatitis, CP と略) と診断された 19 例である。その内訳は UTI 薬効評価基準 (第 3 版, 追補)¹⁾ に合致した ABP 6 例, 慢性細菌性前立腺炎 (chronic bacterial prostatitis, CBP と略) 9 例および UTI 薬効評価基準には規定されていない慢性非細菌性前立腺炎 (chronic non-bacterial prostatitis, 以下 CNP と略) 4 例であった。なお, 慢性前立腺炎のうち, 試験開始時の細菌学的検査にて上記基準に規定される菌種および菌量が分離されたものを CBP, それ以外を CNP として集計した。患者年齢は ABP で 35~72 (平均 47.9) 歳, CBP で 34~61

*兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2

(平均 45.8) 歳, CNP で 44~69 (平均 57.4) 歳であった。

なお本試験の実施に際し, 試験担当医師は試験の内容などを被験者に説明し, 本試験への参加について被験者本人の自由意志による同意を, 文書または口頭により得て投薬を行った。

2. 投与方法

1) 急性細菌性前立腺炎 (ABP)

本剤を 1 回 100 mg 1 日 3 回, 7 日間投与した。まず 3 日目に症状に対する効果を確認の後, 7 日目に評価し, 有効例で継続投与が適当と考えられた場合は 1 日 2 回に減量して 14 日目まで投与した。なお, 原則どおり 14 日間投与されたものは 4 例, 3 日間および 7 日間投与終了したものがそれぞれ 1 例であった。

2) 慢性細菌性前立腺炎 (CBP) および慢性非細菌性前立腺炎 (CNP)

本剤を 1 回 100 mg 1 日 2 または 3 回, 14 日間投与した。この場合 7 日目に一度評価し, 有効と考えられたものにつき 14 日目まで投与した。14 日目に評価し, 有効例で継続投与が適当と考えられた場合は投与量を減量し (1 回 100 mg を 1 日 1 または 2 回) さらに 28 日目まで投与した。なお, CBP では, 原則どおり 28 日間投与されたものは 5 例, 56 日間投与されたものが 3 例, 57 日間投与されたものが 1 例で, CNP は 4 例とも 28 日間投与された。

3. 薬効と治癒の判定方法

各判定日に, 自覚症状 (発熱, 会陰部痛など) および前立腺触診所見 (腫張, 圧痛, 熱感など) の経過を評価した。

尿および EPS 所見は Meares & Stamey 法にて VB 1 (初尿) および前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion 以下 EPS) を採取し, VB 1, VB 3 (前立腺マッサージ後初尿) は尿沈渣, EPS は塗抹標本強拡大 (400 倍) 鏡検 1 視野の白血球を算定し, その推移を検討した。ただし ABP においては急性期の前立腺マッサージは行わず VB 1 または, VB 2 (中間尿) を検討した。細菌検体採取には, シードスワブ 2 号を用い, VB 1, VB 2, VB 3 の培養にはウリカルト E を使用した。細菌同定は三菱化学ビーシーエルにて行った。

統一判定として, 急性ではまず 3 日目に症状に対する評価を行った後, 7, 14 日目に, 慢性では 7, 14, 28 日目に, 自覚症状, 白血球に対する効果, また細菌性のもは細菌に対する効果も判定し, それらの組み合わせから総合臨床効果を判定した。自覚症状に対する効果, 白血球に対する効果, 細菌に対する効果, 総合臨床効果は, UTI 薬効評価基準 (第 3 版, 追補) の判定方法に準じた。なお CNP は白血球に対する効果を除いて効果を客観的に判定する方法がないため, 参考としてこれのみを判定した。

ABP で主治医が治療を終了してよいと判断した症例については, 休業後に治癒判定を行った。すなわち投薬終了後 14 日目, 28 日目に症状および白血球の推移より治癒, 再燃疑, または再燃のいずれかに判定し, さらに UTI 薬効評価基準の判定方法に準じて, 白血球と細菌の所見から 1. 著効 (状態), 2. 有効 (状態), 3. 無効 (状態), の 3 段階に判定した。CBP では 28 日以上投薬した症例も含めて, 42 日目および 56 日目に同様に治癒判定として評価した。CNP も, 追跡可能な症例について 42 日目および 56 日目に治癒判定した。なお, 統一判定とは別に主治医判定を行った。投薬終了時に薬効判定として, 自覚症状, 他覚所見, 検査所見の推移をもとに, 1. 著効, 2. 有効, 3. やや有効, 4. 無効, 5. 不明, のいずれかに判定した。治癒判定は投薬終了後 28 日目に自覚症状などにより行い, 1. 治癒, 2. 治癒せず, のいずれかとした。

4. 安全性の評価

自他覚的副作用および臨床検査値の異常変動の有無により安全性の評価を行った。副作用は投与期間中および全観察期間中の副作用の有無につき判定した。臨床検査値については投薬前, および投薬終了時に血算, 生化学検査 (肝機能, 腎機能, 血清電解質など) を行い, 異常変動の有無を判定した。

5. サイトカインの検討

尿中サイトカインについては ABP では VB 1 もしくは VB 2 中の, CBP と CNP では VB 3 中のサイトカインを投薬開始直前と終了時に測定した。また対照として, 同意を得たボランティアの健康成人男子 20 名の VB 3 中のサイトカインを測定し比較した。測定したのは TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 の 4 つの炎症性サイトカインで, 投与前値とコントロール群との比較, 投与前後の推移を検討した。サイトカインの測定は尿を -20 °C に保存し, 三菱化学ビーシーエルにて, TNF- α , IL-1 β および IL-6 は Human immunoassay (R & D 社), IL-8 は human IL-8 ELISA kit (TFB 社) を用いて測定した。

II. 結 果

1. 臨床効果

6 例の ABP に対する LVFX の臨床効果 (Tables 1, 2) は, 統一判定では, 3 日目の症状に対する効果では 5/5 の改善率で, 有効率は 7 日目 6/6, 14 日目 3/4 で, 治癒率は, 白血球と症状による判定では 28 日目 1/2, 42 日目 3/3, UTI 基準に準じた判定で 28 日目 1/2, 42 日目 3/3 であった。主治医判定では有効率は 14 日目 5/5 で, 治癒率は 42 日目 2/3 であった。投与前検出菌は *Escherichia coli* が 6 例中 4 例を占めていた。7 日目に coagulase negative staphylococci (CNS) 1 株を除きすべて消失し, 14 日目にはこの CNS も消失していた (Table 3)。

Table 1. Participating hospitals and doctors

Department of Urology, Kobe University school of medicine Takashi Matsui, Masaru Lee, Yutaka Sakai, Yuzo Nakano, Akihiro Higuchi, Sigenori Miyazaki, Isao Hara, Masato Fujisawa, Kazuo Gohji, Hiroshi Okada, Soichi Arakawa, Sadao Kamidono
Department of Urology, Shikaihoken Kobe Central Hospital Noboru Ito, Masashi Shinozaki, Isao Tsuji
Department of Urology, Saiseikai Hyogoken Hospital Kenji Minayoshi, Kenji Oba
Department of Urology, Hyogo prefectural Kakogawa Hospital Osamu Matsumoto, Hirokazu Tanaka, Kei Matsushita
Department of Urology, Kansai Rosai Hospital Nobori Shimatani, Hiroshi Yamazaki, Takaaki Inoue, Hiroyoshi Shimogaki
Department of Urology, Kobe National Hospital Keiichi Umezu, Kazushi Tanaka, Makiko Kunimatsu
Department of Urology, Takasago Municipal Hospital Hitoshi Nagata, Satoshi Maruyama
Department of Urology, Miki Municipal Hospital Kaneyasu Kondo, Osamu Imanishi, Yuichi Sakamoto
Department of Urology, Shinsuma Hospital Masuyoshi Harada, Yoko Inaba, Yasushi Nakano
Department of Urology, Kasai Municipal Hospital Takehiro Izumi, Nobuo Yasui
Department of Urology, Akashi Municipal Hospital Satoshi Ohbe, Masuo Yamashita, Hideo Soga
Department of Urology, Nishiwaki Municipal Hospital Nobuo Kataoka, Takahiro Iwamoto, Koji Hayashi
Department of Urology, Sanda Municipal Hospital Gaku Kawabata, Yasuyuki Okamoto, Yoshihito Mizuno
Department of Urology, Yodogawa Christian Hospital Minoru Hazama, Shojin Ka, Masaki Kominami
Department of Urology, Shinko Hospital Nozomu Yamanaka, Kiyohiko Goto, Yuji Yamada

Table 3. Efficacy and cure rate of ABP

	1 The early evaluation		2 The late evaluation	
	efficacy rate		cure rate	
	day 7	day 14	day 28	day 42
UTI criteria	5/5	3/4	1/2	3/3
WBC & Symptom			1/2	3/3
Doctor incharge		5/5		2/3

Table 4. Bacteriological response in ABP

Isolate	No. of strains	Day 7	
		persisted	eradicated
<i>S. aureus</i>	1		1
G CNS	1	1	
P <i>E. faecalis</i>	2		2
C subtotal	4	1	3
<i>E. coli</i>	3		3
G <i>M. organii</i>	1		1
N NFR	1		1
R subtotal	5	0	5
Total	9	1	8

Table 2. Clinical efficacy for ABP

No.	Age	Dose (mg/day)	Duration (day)	WBC (VB 1 or VB 2)	Bacteria	Count	Evaluation					side effect
							day 3 Symp	day 7 UTI	day 14 UTI doctor	day 28 UTI WBC & symp	day 42 WBC& symp UTI doctor	
1	44	300→200	14	++	<i>E. faecalis</i> CNS <i>S. aureus</i>	>10 ⁵	—	excellent	excellent excellent	— —	— —	—
2	69	300→200	14	+++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>M. organii</i>	>10 ⁵	improved	excellent	poor excellent	cure —	cure moderate cure	—
3	55	300→200	14	+++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	improved	excellent	excellent excellent	— —	cure moderate cure	—
4	62	300→200	3	+++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	resolved	excellent	excellent excellent	— —	— —	—
5	57	300→200	14	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	resolved	—	— excellent	poor relapse susp	cure excellent failure	—
6	25	300→200	7	++	NFR	>10 ⁶	resolved	excellent	— —	— —	— —	—

Table 5. Clinical efficacy for CBP

No.	Age	Dose (mg/day)	Duration (day)	WBC (EPS or VB ₃)	Bacteria	Count	Evaluation					Side effect
							day 7 UTI	day 14 UTI	day 28 UTI doctor	day 42 WBC&symp UTI doctor	day 56 WBC&symp UTI doctor	
1	62	200→100	57	++	<i>Corynebacterium</i> spp. <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁶	poor	poor	moderate moderate	moderate relapse —	relapse poor cure	—
2	36	300→200	28	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	moderate	moderate	poor —	poor relapse —	cure moderate cure	Plt ↓ BUN ↑ Cl ↑
3	50	300→200	28	++	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> CNS	>10 ⁶	poor	moderate	poor excellent	relapse susp excellent poor	— — —	—
4	51	300→200	28	++	<i>E. faecalis</i> NFR	>10 ⁶	moderate	poor	moderate —	— — —	cure poor cure	—
5	35	200→100	28	+	<i>A. calcoaceticus</i> NFR <i>E. faecalis</i>	>10 ⁶	—	moderate	poor —	— — —	— — cure	—
6	72	200→100	56	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	poor	moderate	excellent —	cure moderate —	cure moderate failure	—
7	36	200→100	56	+	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Neisseria</i> spp. <i>Stomatococcus</i> spp. etc	>10 ⁶	moderate	poor	excellent excellent	cure excellent —	cure poor cure	—
8	41	200→100	56	++	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> CNS	>10 ⁶	—	poor	moderate —	— — —	relapse susp poor cure	GPT ↑
9	46	300→200	28	+	NFR	10 ⁴	poor	poor	— —	cure — —	cure excellent cure	—

Table 6. Efficacy and cure rate of CBP

	①The early evaluation			②The late evaluation	
	efficacy rate			cure rate	
	day 7	day 14	day 28	day 42	day 56
UTI criteria	3/7	4/9	5/9	4/5	4/8
WBC & Symptom				3/6	5/7
Doctor incharge			3/3		8/9

9例のCBPに対する臨床効果 (Tables 4, 5) は、統一判定では、有効率は7日目3/7, 14日目4/9, 28日目5/9で、治癒率は、白血球と症状による判定では42日目3/6, 56日目5/7で、UTI基準に準じた判定では42日目4/5, 56日目4/8であった。主治医判定では有効率は28日目3/3で、治癒率は56日目8/9であった。

投与前分離菌は24株で、単数菌感染が2例、複数菌感染が7例であった。*Staphylococcus epidermidis*と*Enterococcus faecalis*はそれぞれ4株が分離された。14日目の細菌学的効果を示す (Table 6)。投与前出現菌24株のうち、19株が消失した。*S. epidermidis*は2/4, *E. faecalis*は3/4, NFRは2/3の消失率であった。

Table 7. Bacteriological response in CBP

Isolate	No. of strains	Day 14	
		persisted	eradicated
<i>S. aureus</i>	1	2	1
<i>S. epidermidis</i>	4		2
<i>S. agalactiae</i>	1		1
CNS	1		1
<i>E. faecalis</i>	4	1	3
α-haemolytic <i>Streptococcus</i>	2		2
γ-haemolytic <i>Streptococcus</i>	1		1
<i>Micrococcus</i> sp.	1		1
<i>Stomatococcus</i>	1		1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	0
subtotal	17	4	13
<i>E. coli</i>	1		1
NFR	3	1	2
<i>H. parainfluenzae</i>	1		1
<i>N. gonorrhoeae</i>	1		1
<i>Neisseria</i>	1		1
subtotal	7	1	6
Total	24	5	19

Table 8. Clinical efficacy for CNP

No.	Age	Dose (mg/day)	Duration (day)	WBC (VB ₃ or EPS)	Evaluation								Side effect	
					day 7	WBC	day 14	WBC	day 28	WBC & symp doctor	day 42	WBC & symp doctor		day 56
1	43	300	28	+	—	cleared	cleared	cleared	—	—	—	—	—	—
2	61	300	28	+	cleared	cleared	cleared	cleared	cure	—	cure	cure	—	—
3	34	300	28	++	—	no change	—	—	—	—	cure	cure	—	—
4	45	300	28	+	cleared	cleared	—	—	relapse susp.	—	cure	—	—	—

Table 9. Efficacy and cure rate of CNP

	1 The early evaluation			2 The late evaluation	
	efficacy rate			cure rate	
	day 7	day 14	day 28	day 42	day 56
WBC	2/2	3/4	2/2		
WBC & Symptom				1/2	3/3
Doctor incharge			3/3		2/2

CNP に対する臨床効果を示す (Tables 7, 8)。統一判定では、白血球に対する効果のみを判定し、有効率は7日目 2/2, 14日目 3/4, 28日目 2/2 で、治癒率は、白血球と症状による判定では42日目 1/2, 56日目 3/3 であった。主治医判定では有効率は28日目 3/3 で、治癒率は56日目 2/2 であった。

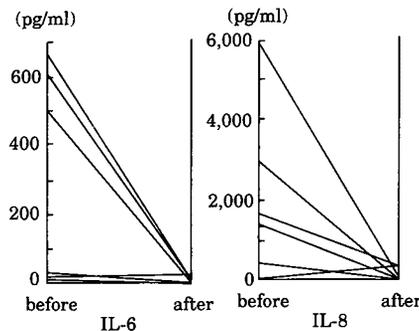
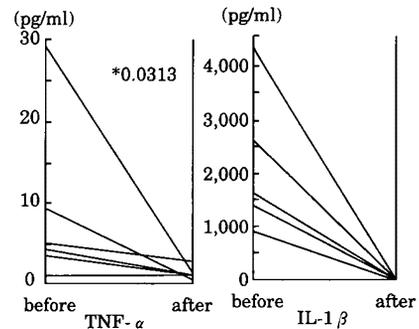
2. 安全性

全例において明らかな副作用の発現は認められなかった。臨床検査値異常変動はCBPの1例において28日目に血小板減少, BUN上昇, Cl上昇, 他の1例において28日目にGPT上昇が認められたが、いずれも軽微なもので、薬剤投与終了後は正常値に復した。

3. サイトカインの検討成績

コントロールとした健常ボランティア20例におけるVB3中各種サイトカイン値は、TNF- α : mean 0.71pg/ml, SD 0.4, IL-1 β : mean 0.56 pg/ml, SD 0.55, IL-6: mean 2.94 pg/ml, SD 2.9, IL-8: mean 29.6 pg/ml, SD 49.4 であった。

各種前立腺炎におけるLVFX投与前尿中サイトカインとコントロール群との平均値を比較すると、ABP群ではTNF- α : mean 8.44 pg/ml, SD 10.57, IL-1 β : mean 1,048 pg/ml, SD 1,186, IL-6: mean 375 pg/ml, SD 312, IL-8: mean 12,469 pg/ml, SD 23,216 で、測定した全項目においてコントロール群に比し有意に上昇していた。CBPおよびCNPではコントロール群に比し明らかな差は認められなかったが、CBP群でIL-1 β (mean 2.4 pg/ml, SD 2.63) のみ有意な上昇を認



*WILCOXON SIGNED RANK TEST

Fig. 1. Urinary cytokines in the patients with ABP before and after treatment.

めた (Table 9)。

ABPにおけるLVFX投与前後でのサイトカインの推移 (Fig. 1) は、投与後 (7日目) では、全例が有効と判定されているのと平行して、測定した全項目が治療後に著明に低下する傾向 (TNF- α のみ有意な変動) を示していた。

CBPにおけるLVFX投与前後でのサイトカインの推移を示す (Fig. 2)。有効例、無効例のいずれにも一定の傾向は認められなかった。ただし、*E. coli* の分離された症例2においてはIL-1 β , IL-6およびIL-8で、他の症例に比べ前値が高く、治療後は著明な低下がみられ、臨床効果と平行しており、炎症の消長はサイトカインの推移に影響していると思われた。

CNPにおけるサイトカインの推移 (Fig. 3) を有効群と無効群に分けたが一定の傾向は認められなかった。

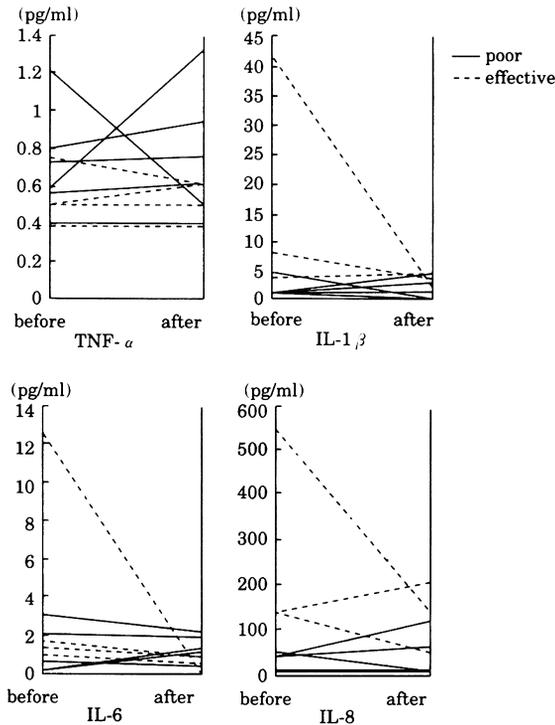


Fig. 2. Urinary cytokines in the patients with CBP before and after treatment.

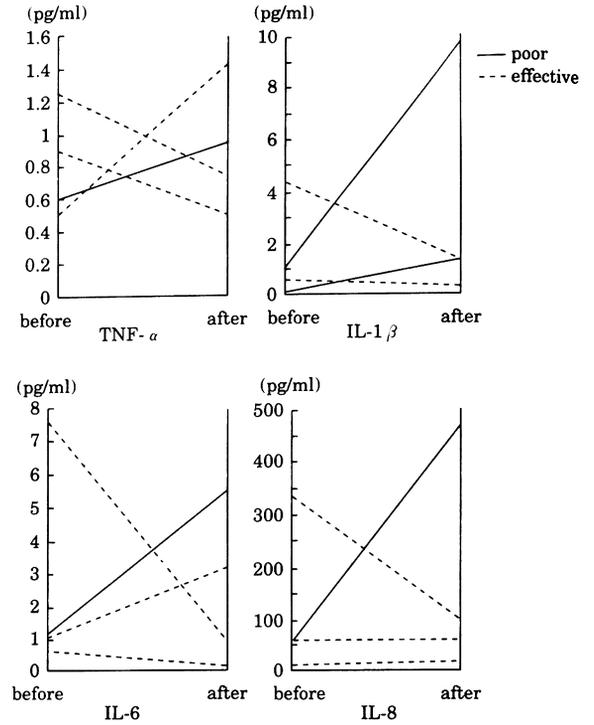


Fig. 3. Urinary cytokines in the patients with CNP before and after treatment.

Table 10. Cytokines in urine before treatment

	Control		ABP			CBP			CNP		
	mean	SD	mean	SD	test	mean	SD	test	mean	SD	test
TNF- α	0.71	0.4	8.44	10.57	0.0004	0.7	0.27	N.S	0.79	0.37	N.S
IL-1 β	0.56	0.55	1,048	1,186	0.0030	2.4	2.63	0.0481	1.52	1.92	N.S
IL-6	2.94	2.9	375	312	0.0030	2.26	3.71	N.S	2.6	3.38	N.S
IL-8	29.6	49.4	12,469	23,216	0.0009	99.6	164.4	N.S	113.7	147.9	N.S

test: WILCOXON SIGNED RANK TEST (vs control)

III. 考 察

フルオロキノロン薬は強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有し、前立腺組織や前立腺液中への移行に優れることから、前立腺炎に対する抗菌化学療法の第一選択薬とされることが多い。LVFXは第一製薬にて創製された経口フルオロキノロン薬であり、OFLXを構成する光学異性体の1(エル)体で、OFLXよりも約1管強い抗菌力を有するとされている。本剤は平成5年に上市され、すでに内外で広く臨床に使用されているが、フルオロキノロン薬のうちでも尿中や前立腺組織および前立腺液への移行に優れており、尿路感染症のみならず前立腺炎に対してもよい適応をもっている。本剤の前立腺炎に対する有用性は市販前の開発治験段階での報告があるが²⁾、今回新たに現時点での評価を行った。CNPについては異論のあるところではあるが、細菌感染巣が存在していてもそれが前立腺の辺縁にあっては、尿管が閉塞している場合にはEPSに反映されないことも考えられる

ことや、クラミジアやウレアプラズマなどの一般細菌以外の微生物の存在も否定できないことから^{3,4)}、抗菌化学療法が行われることが多い。過去にもいくつかのフルオロキノロン薬においてCNPに対する臨床効果が報告されており⁴⁻⁸⁾、本剤についてもその有用性を検討することとした。ただしUTI薬効基準ではCNPについては規定がないため、客観性のある指標として白血球の推移のみを採用し、その結果は参考として呈示するに留めた。

投与と判定のスケジュールに関しては、UTI薬効基準に規定された薬効評価だけでなく、投与終了数週後の再燃、再発の有無を含め広く評価することを目的とし、荒川ら⁹⁾の方法に準じた。

さらに近年、各種炎症とサイトカインの研究が種々行われているが、前立腺炎における報告は少ないことから、本症におけるサイトカインの尿中濃度を測定し、その推移を観察して薬剤治療効果との関係を検討した。

臨床成績は、ABP については3日目での効果判定症例すべてに症状の消失を認め、7日目でも判定症例全例が著効または有効以上と満足すべき成績であった。ABP では前立腺上皮と間質との間のバリアが破壊されて薬剤が前立腺組織へ移行しやすくなり、組織内濃度が通常より高くなると理解されているが、今回の成績でもそれを裏付けるように高い除菌率が得られていた。24日目に菌陽性で再燃が疑われた症例が1例あったが、本例では症状の再燃はなく、分離菌が *Streptococcus agalactiae* で起炎菌の *E. coli* とは異なっており、しかも42日目では消失していたことから常在菌の contamination と考えられた。

CBP では統一薬効判定の有効率が14日目4/9、28日目5/9であり、CBP に関する近年のフルオロキノロン薬の臨床成績 (UTI 基準による有効率: 76.5%~100%)^{4-7,9-12)} と比べると必ずしも高い成績とはいえなかった。今回の対象では *S. epidermidis* をはじめとする CNS が分離された例が多く、いわゆる前立腺組織中の細菌バイオフィルムの存在が想定され、その結果として除菌効果に影響した可能性も示唆される¹³⁾。しかし主治医による治癒判定では8/9と高い評価を得ていたことより臨床的には満足できる効果があったものと思われた。

CNP では統一判定、主治医判定とも有効例が多く、本剤による何らかの効果が認められたが、本症におけるフルオロキノロン薬のこれまでの臨床成績の報告⁴⁻⁷⁾ とは評価方法が一定していないため比較しえなかった。

今回、前立腺炎におけるサイトカインの意義を検討するために、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8の4種の炎症性サイトカインの前立腺マッサージ後の尿中濃度を検討した。これらサイトカインは主にT細胞や感染局所細胞から分泌されるとされており、サイトカインネットワークを介して互いに関与しつつ、マクロファージを中心とした生体の感染防御において重要な役割を担っている。尿路感染症では尿中のIL-6、IL-8が有意に上昇することが知られており¹⁴⁻¹⁸⁾、病態との関連、治癒、再燃の予測因子としての研究が進められている。前立腺炎患者の精液中のサイトカインを測定し、有意な上昇を認めたとする報告⁹⁾もあるが、必ずしも前立腺の炎症のみを反映しているとはいえず、われわれは前立腺炎の指標としては、より直接的と考えられるVB3中のサイトカインを測定した。ABP についてはVB3のそれは測定しえなかったものの、VB1やVB2中のこれらサイトカインが一様に上昇し、健常者VB3に比し有意に高かった。また治療による症状や所見の消失とともに速やかに低下しており、これらサイトカインが炎症を反映するパラメーターとして位置づけられるものと考えられた。しかし、CBP においてはIL-1 β 以外は前立腺炎患者と正常VB3中の間に有意な差がなく、前立腺の炎症は軽微

であることを示唆する成績と思われた。膀胱炎や腎盂腎炎での尿中IL-8が上昇は尿中の白血球に由来し、その数に相関すると考えられているのに対し、本症ではEPSやVB3に白血球が認められるにもかかわらず、IL-8に有意な上昇が見られず、このことは前立腺炎の診断根拠となるEPS中の白血球の存在が、はたしてそれのみで前立腺の炎症の指標としてよいのかという疑問につながる。

なお、サイトカインはEPS中の濃度を測定するのがもっとも妥当と思われるが、検体量が少ないためVB3で代用した。今回は治療前と治療後の2ポイントで測定したが、ABP が治療を反映する結果を示しているのに対し、CPでは治療効果に必ずしも平行しない成績であった。クレアチニン補正の要否などの問題点もあり、今後さらに検討する必要があると思われる。

以上、急性および慢性前立腺炎に対するLVFXの有用性を検討するとともに、それらの治療過程におけるサイトカインの推移につき検討した成績を報告し、考察を加えた。

文 献

- 1) UTI 研究会 (代表: 大越正秋) UTI 薬効評価基準 (第3版) 追補. *Chemotherapy* 39: 894~932, 1991
- 2) 鈴木恵三, 堀場優樹: 尿路・性器感染症に対する Levofloxacin (DR-3355) の臨床的検討—主として慢性前立腺炎に対する有用性—. *泌尿紀要* 38: 737~743, 1992
- 3) 大森弘之: III 治療—わが国における前立腺治療の現状—. 前立腺シンポジウム組織委員会 財団法人前立腺研究財団編: 前立腺炎診療マニュアル, pp.111~112, 金原出版, 東京, 1990
- 4) 熊本悦明, 塚本泰司, 酒井 茂, 他: Norfloxacin の慢性前立腺炎に対する治療効果. *泌尿紀要* 33: 471~478, 1987
- 5) 谷村正信, 片岡真一, 藤田幸利, 他: 慢性前立腺炎に対する Enoxacin の臨床的検討. *西日泌尿* 51: 2065~2070, 1988
- 6) 松本哲朗, 田中正利, 熊澤浄一, 他: Ciprofloxacin (BAYO 9867) の急性および慢性前立腺炎, 急性副睾丸炎に対する臨床効果. *西日泌尿* 49: 673~690, 1987
- 7) 池内隆夫, 河村信夫, 鈴木敬三, 他: 慢性細菌性前立腺炎に対する Tosufloxacin の基礎的・臨床的検討. *泌尿紀要* 39: 673~378, 1993
- 8) 安本亮二, 河野 学, 辻野 孝, 他: 慢性非細菌性前立腺炎症例における精液中サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) とスバルフロキサシン治療での変動について. *泌尿紀要* 41: 771~774, 1995
- 9) 荒川創一, 守殿貞夫, 熊澤浄一, 他: 細菌性前立腺炎に対する薬効評価法の再検討—Temafoxacin の臨床試験成績を用いた解析—. *泌尿紀要* 40: 455~466, 1994
- 10) 西谷嘉夫, 公文裕巳, 大森弘之, 他: 細菌性前立腺炎に対する Fleroxacin の基礎的・臨床的検討. *西日泌尿* 53: 579~593, 1991
- 11) 古賀寛史, 阪本泰樹, 魚住二郎, 他: 慢性前立腺炎・前立腺炎様症候群に対するオフロキサシンの臨床的

- 検討。西日泌尿 55: 1311~1315, 1993
- 12) 鈴木恵三, 堀場優樹, 名出頼男, 他: 細菌性前立腺炎に対する Spafloxacin の臨床的検討。泌尿紀要 38: 121~128, 1992
- 13) 松井 隆, 荒川創一, 守殿貞夫: 慢性前立腺炎に関する基礎的および臨床的研究—難治性因子と細菌バイオフィルム—。西日泌尿 59: 173~180, 1997
- 14) Nicolle L E, Brunka J, Orr P, et al.: Urinary immunoreactive interleukin-1 alpha and interleukin-6 in bacteriuric institutionalized elderly subjects. *J. Urol.* 149: 1049~1053, 1993
- 15) Ko Y C, Jukaide N, Ishiyama S, et al.: Evaluated Interleukin-8 and levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect immun* 61: 1307~1314, 1993
- 16) Hedges S, Anderson P, Lindin-Janson G, et al.: Interleukin-6 response to deliberate colonization of the human urinary tract infections with Gram-negative bacteria. *Infect immun* 59: 421~427, 1991
- 17) Hedges S, Stenqvist K, Lindin-Janson G, et al.: Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in woman with acute pyelonephritis and asymptomatic bacteriuria. *J. Infect Dis* 57: 653~656, 1992
- 18) Dvidoff R, Yamaguti R, Leach G, et al.: Multiple urinary cytokine level of bacterial cystitis. *J. Urol.* 157: 1980~1985, 1997

Clinical study on levofloxacin for prostatitis and cytokines in urine or expressed prostatic secretion of prostatitis patients

Takashi Matsui, Masaru Lee, Yutaka Sakai, Yoji Yonemoto,
Yuzo Nakano, Akihiro Higuchi, Sigenori Miyazaki, Kazuo Gohji,
Hiroshi Okada, Soichi Arakawa and Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University School of Medicine, 7-5-2 Kusunokicho Chuou-ku Kobe city, Japan

The clinical efficacy and safety of levofloxacin (LVFX) were evaluated in 19 patients with acute bacterial, chronic bacterial or chronic non-bacterial prostatitis (ABP, CBP, CNP). We measured urinary cytokines (tumor necrosis factor, TNF- α , interleukin 1 β , IL-1 β , interleukin 6 IL-6, interleukin 8, IL-8) before and after the treatment. LVFX was given to ABP patients at dose of 200-300 mg per day for 14 days and to CBP and CNP at a dose of 100-300 mg per day for 28 days. Efficacy rate for ABP was 6/6 on 7 days by UTI criteria. While that of CBP was 4/9 on 14 day. WBC improved rate of CNP was 3/4 on 14 day. The levels of all cytokines of ABP group and that of IL-1 β in CBP group higher than those of control. The levels of TNF- α of ABP after treatment decreased compare with those before treatment significantly.