

【原著・臨床】

急性単純性膀胱炎に対する sitafloxacin 1 回 100 mg, 1 日 2 回, 3 日間投与法の
有効性に関する多施設共同研究鈴木 鑑¹⁾・小出 晴久¹⁾・吉良慎一郎¹⁾・森武 潤¹⁾・平本有希子²⁾・清田 浩¹⁾
 穎川 晋²⁾・清水 嘉門³⁾・有澤 千鶴⁴⁾・飯村 康正⁴⁾・川村 尚子⁴⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科*²⁾ 東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座³⁾ 清水クリニック⁴⁾ 公益財団法人 東京都保険医療公社東部地域病院泌尿器科

(平成 26 年 3 月 24 日受付・平成 26 年 5 月 12 日受理)

Sitafloxacin (STFX) の女子急性単純性膀胱炎に対する有効性を明らかにする目的で、女子急性単純性膀胱炎 56 例に対し STFX を 1 回 100 mg, 1 日 2 回, 3 日間投与し、尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン第 1 版 (2011) に準じてその有効性を判定した。その結果、STFX 投与終了後 4~9 日後の細菌学的効果は有効 44 例, 無効 12 例 (菌存続 6 例, 菌交代 6 例) で有効率は 78.6% であった。また、臨床効果は有効例 54 例, 無効例 2 例で有効率は 96.4% であった。再発判定が可能であった 32 例では細菌学的効果は有効 23 例, 無効 9 例 (治療前と同一菌種 4 例, 治療前と異菌種 5 例) であり有効率は 71.9% であった。再発判定時の臨床効果は有効例 30 例, 無効例 2 例で有効率は 93.8% であった。分離された大腸菌は 44 株中 39 株 (88.6%) が消失し、STFX の MIC₅₀ および MIC₉₀ はおのおの $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。残存した大腸菌 6 株中 4 株は STFX の MIC は $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。腸球菌は 16 株分離され、除菌率は 93.8%, STFX の MIC₅₀ および MIC₉₀ はおのおの $0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$, $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ と良好な成績であった。以上より、本研究では STFX の女子急性単純性膀胱炎に対する有効性がやや低く、今後は STFX のより長期間投与の有効性を検討する必要があると考えられた。

Key words: sitafloxacin, uncomplicated cystitis, clinical efficacy

女性の急性単純性膀胱炎は *Escherichia coli*, 次いで *Enterococcus faecalis* を主要原因菌とする尿路感染症の代表的疾患で^{1,2)}、日本感染症学会/日本化学療法学会 (以下 JAID/JSC) の感染症治療ガイド 2011 では上記 2 菌種を想定し、第一選択薬には levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX) そして norfloxacin (NFLX) の 3 つの fluoroquinolone 系薬が推奨されている³⁾。しかし、急性単純性膀胱炎の主要原因菌である *E. coli* の fluoroquinolone 系薬に対する耐性化は徐々に進行しつつあり、各年代の節目に行われている大規模サーベイランスでは、*E. coli* の LVFX に対する感受性率は 1994 年では 97.9% であったもの⁴⁾が 2004 年には 81.2%⁵⁾に、2009 年には 70.7% にまで低下しており²⁾、急性単純性膀胱炎の第一選択薬としての地位が脅かされている。

一方、sitafloxacin (STFX) は第一三共株式会社において創製され、わが国では 2008 年 6 月に上市された最も新しい fluoroquinolone 系薬であり、急性単純性膀胱炎から分離された *E. coli* の感受性率は 2009~2010 年の全国サーベイランスでも 98.0% と高い結果が得られている⁶⁾。しかし、STFX も上

市後 5 年が経過しており、開発時の有効性が保たれているかどうかは不明である。そこで今回われわれは、2013 年現在における STFX の急性単純性膀胱炎に対する有効性を明らかにする目的で、女性の急性単純性膀胱炎に対し STFX 100 mg を 1 日 2 回, 3 日間投与しその有効性を検討するとともに、原因菌に対する各種抗菌薬の MIC を測定した。

I. 対象と方法**1. 対象**

2012 年 5 月~2013 年 1 月に東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科、清水クリニックおよび東京都保険医療公社東部地域病院泌尿器科を受診した女性の急性単純性膀胱炎患者で、選択基準は以下の 7 項目を満たすものとした。

- ① 同意取得時の年齢が 20 歳以上の女性であること
- ② 自覚症状として排尿痛, 尿意切迫感, 頻尿, 残尿感などの膀胱刺激症状がある
- ③ 中間尿沈査で 5 個/hpf 以上の膿尿
- ④ 中間尿で 10^4 CFU/mL 以上の細菌尿

*東京都葛飾区青戸 6-41-2

- ⑤発症前 4 週間以内に膀胱炎症状のないこと
- ⑥糖尿病, 免疫抑制剤投与中, ステロイドの長期投与中などの全身的な基礎疾患のないもの
- ⑦尿路に基礎疾患のないもの
また, 除外基準には以下の 11 項目を設けた。
- ①尿路にカテーテルを留置している患者 (ただし, 体内留置カテーテル, 自己導尿は除外基準に抵触しない)
- ②すでに他の抗菌薬が投与され, 症状が改善しつつあるもの
- ③STFX 投与開始前 1 週間以内に STFX が投与された患者
- ④重症感染症で経口投与による治療では効果が期待できない患者
- ⑤重篤な基礎疾患・合併症があり, 試験薬剤の有効性, 安全性の評価が困難な患者
- ⑥Fluoroquinolone 系薬にアレルギーの既往のある患者
- ⑦重度の心機能障害, 肝機能障害のある患者
- ⑧中等度以上の腎機能障害のある患者 (血清 Cr 値 2 mg/dL 以上)
- ⑨てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある患者
- ⑩妊婦, 妊娠している可能性のあるもの, あるいは授乳中のもの
- ⑪その他主治医が不適切と判断した患者
2. 投与方法および投与期間
STFX 1 回 100 mg (2 錠) を 1 日 2 回, 3 日間経口投与した。
3. 投与中止基準
投与中止基準としては以下の 4 項目を設けた。
- ①試験薬剤の効果が期待できないと判断した場合
- ②有害事象が発現し, 継続投与が困難と判断された場合
- ③対象から除外すべき条件に該当することが, 投与開始後に判明した場合
- ④その他試験担当医師が継続投与を不適切と判断した場合
4. 併用薬剤および併用療法
併用禁止薬として以下の 7 項目を設けた。
- ①抗菌薬, 抗結核薬
- ②ヒト免疫グロブリン製剤
- ③コロニー刺激因子製剤
- ④フルルビプロフェンアキセチル静注 (ロビオン)
- ⑤フルルビプロフェンアキセチル静注以外の非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) および解熱鎮痛剤の連用 (頓用は併用可, 抗血栓作用を目的とした低用量アスピリンの併用は可)
- ⑥副腎皮質ステロイド (吸入を含む局所投与は併用可能)
- ⑦アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸剤など, カルシウム剤, 鉄剤と試験薬との同時投与 (試験薬の服用から 2 時間以上の投与間隔を空けた併用は可)

また, 併用禁止療法としては以下の 2 項目を設けた。

- ①薬効評価に影響を与えるような尿路への処置・手術 (カテーテル留置, 体内留置カテーテルの抜去など)
- ②一般細菌に抗菌活性を有する局所療法剤を用いた尿路洗浄 (抗菌活性を有さない尿路洗浄は可)
- さらに, 併用注意薬として, フルルビプロフェンアキセチル静注以外のプロピオン酸系 NSAID, フェニル酢酸系 NSAID) の頓用を設けた。

5. 観察項目, 検査項目および実施時期

尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン (第 1 版)⁷⁾ に準じた。すなわち, 排尿痛, 頻尿, 下腹部痛, 尿意切迫感を必須項目とした臨床症状, 検尿および尿沈査, そして施設における尿の定量培養検査を STFX 投与前, 投与終了後 4~9 日の治癒判定時, そして投与終了後 4~6 週後の再発判定時に行った。

STFX 投与前の原因菌の薬剤感受性試験はウリカルト E[®] を用いた dip slide 法により得た細菌集落を集中検査機関 (三菱化学メディエンス株式会社) に送付し, その分離, 同定および CLSI に準じた微量液体法⁸⁾ による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定を実施した。検討薬剤は, STFX, LVFX, cefcapene (CFPN), cefdinir (CFDN) の 4 剤とし, CLSI で breakpoint が定められていない STFX, CFPN の breakpoint はおのおの CPFX, CFDN の breakpoint を代用した¹⁾。

6. 副作用

試験薬投与中または投与後に発現した有害事象のなかで STFX が被疑薬と判定された事象を調査票に記載した。

7. 倫理的配慮

本試験は東京慈恵会医科大学倫理委員会により審査・承認され (承認番号 23-129 (6590)), UMIN CTR に試験内容を登録した (ID: UMIN000009852)。対象患者には本試験の目的, 方法, 予測される効果と有害事象について同意説明文書を用いて十分に説明し, 同意を得たのち本試験が実施された。

II. 結 果

対象となった症例は 56 例で, その年齢は 31 歳から 86 歳 (平均 67 歳) であった。これらの中間尿から分離された細菌は, *E. coli* 44 株, *E. faecalis* 16 株, *Proteus mirabilis* 3 株, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* および *Staphylococcus saprophyticus* が各 2 株, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus agalactiae* そして他の coagulase-negative staphylococcus が各 1 株の合計 75 株であった (Table 1)。なお, *E. coli* 44 株中 5 株 (11.4%) が基質特異性拡張型 β -lactamase (extended-spectrum β -lactamase: ESBL) を産生していた。

1. 治癒判定

細菌学的効果 (主判定) は有効例 44 例, 無効例 12 例

Table 1. Isolated strains and their eradication rates by STFX

Isolated strains		Total number of isolate	Number of eradicated strains	Number of persisted strains	Eradication rate by STFX (%)
Gram negatives	<i>E. coli</i>	44	39	5	88.6
	<i>K. oxytoca</i>	2	2	0	100
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	100
	<i>C. freundii</i>	2	2	0	100
	<i>C. koseri</i>	1	1	0	100
	<i>E. cloacae</i>	1	1	0	100
	<i>P. mirabilis</i>	3	3	0	100
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	0	100
Total		55	50	5	90.9
Gram positives	<i>E. faecalis</i>	16	15	1	93.8
	<i>S. saprophyticus</i>	2	2	0	100
	Other CNS	1	1	0	100
	<i>S. agalactiae</i>	1	1	0	100
Total		20	19	1	95
All isolates		75	69	6	92

Table 2. Bacteriological failure after administration of STFX

#	Age (yrs)	Isolated strains from urine before administration of STFX	Bacterial count (CFU/mL)	MICs of STFX ($\mu\text{g/mL}$)	Symptom	Pyuria	Persistent strain	Bacterial count (CFU/mL)	Secondary treatment
1	78	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.06	disappeared	persisted	<i>E. coli</i>	10^7	CFPN
2	45	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.06	disappeared	disappeared	<i>E. coli</i>	10^5	none
3	49	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.06	disappeared	persisted	<i>S. agalactiae</i> *	10^4	none
4	81	<i>E. coli</i>	10^6	1	disappeared	disappeared	<i>E. coli</i>	10^7	none
5	75	<i>E. coli</i>	10^6	≤ 0.06	disappeared	persisted	α - <i>Streptococcus</i> *	10^4	none
6	69	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.06	disappeared	disappeared	<i>E. faecalis</i>	10^4	none
		<i>E. faecalis</i>	10^7	0.12	disappeared	disappeared	<i>E. faecalis</i>	10^4	none
7	75	<i>C. koseri</i>	10^7	≤ 0.06	disappeared	disappeared	<i>K. oxytoca</i> *	10^4	none
8	84	<i>C. freundii</i>	10^5	≤ 0.06	disappeared	disappeared	<i>Corynebacterium</i> *	10^6	none
		<i>E. faecalis</i>	10^7	0.25	disappeared	disappeared	<i>Corynebacterium</i> *	10^6	none
9	58	<i>P. mirabilis</i>	10^7	≤ 0.06	disappeared	disappeared	<i>E. coli</i> *	10^4	none
		<i>K. oxytoca</i>	10^7	≤ 0.06	disappeared	disappeared	<i>E. coli</i> *	10^4	none
		<i>E. faecalis</i>	10^7	0.12	disappeared	disappeared	<i>E. coli</i> *	10^4	none
10	66	<i>E. coli</i>	10^7	1	persisted	persisted	<i>E. coli</i>	10^6	FRPM
		<i>E. faecalis</i>	10^7	0.12	persisted	persisted	<i>E. coli</i>	10^6	FRPM
11	75	<i>E. coli</i>	10^5	1	disappeared	disappeared	α - <i>Streptococcus</i> *	10^4	none
12	78	<i>E. coli</i>	10^7	2	persisted	persisted	<i>E. coli</i>	10^7	FRPM

* ; replaced strain

(菌存続6例, 菌交代6例)で, 有効率は78.6%であった (Tables 1, 2)。細菌学的効果無効例12例の一覧を Table 2 に示す。存続菌株は *E. coli* 5株と *E. faecalis* 1株であった。存続菌株のうち, Table 2 中の症例1, 2, 4および10の *E. coli* 4株と症例6の *E. faecalis* 1株に対する STFX の MIC は STFX の breakpoint である $1 \mu\text{g/mL}$ 以下であったにもかかわらず存続していた。また, 菌交代株は α -*Streptococcus* 2株, *S. agalactiae*, *K. oxytoca*, *Corynebacterium*, *E. coli* が各1株であった。これら12例のうち10例の臨床症状は消失しており, 臨床効果は有効例54例, 無効例2例で有効率は96.4%であった。

2. 再発判定

再発判定が可能であった32例では, 細菌学的効果は有

効例23例, 無効例9例(治療前と同一菌種3例, 治療前と異菌種6例)(Table 3)であり, 有効率は71.9%であった。再発時に治療前と同一菌種が分離されたものは, ESBL産生 *E. coli* が2株, ESBL非産生 *E. coli* が1株であった。一方, 再発時に分離された治療前と異なる菌種としては *E. faecalis* が2株, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *S. agalactiae*, ESBL非産生 *E. coli* が各1株であった。再発判定時の臨床効果は有効例30例, 無効例2例で, 有効率は93.8%であった。

3. 分離菌株に対する各種抗菌薬の試験管内抗菌力

分離された75株について, 菌種別に各種抗菌薬の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀, および CLSI の定めた breakpoint に基づく菌種別感受性を Table 4 に示す。

Table 3. Summary of all recurrent cases

#	Age (yrs)	Isolated strains from urine before administration of STFX	Bacterial count (CFU/mL)	MIC of STFX ($\mu\text{g/mL}$)	Symptom	WBC counts in urinary sediment (/HPF)	Isolated strains at recurrence	Bacterial count (CFU/mL)	Additional treatment
1	77	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.06	none	10-19	<i>K. pneumoniae</i>	10^5	none
2	32	<i>E. cloacae</i>	10^7	≤ 0.06	miction pain	many	<i>E. aerogenes</i>	10^6	LVFX
3	64	ESBL-producing <i>E. coli</i>	10^6	1	lower abdominal pain	30-49	ESBL-producing <i>E. coli</i>	10^5	STFX
4	67	<i>E. faecalis</i>	10^6	0.12					
		<i>E. coli</i>	10^7	1	none	1-4	<i>S. agalactiae</i>	10^5	none
		<i>E. faecalis</i>	10^7	0.12					
5	78	ESBL-producing <i>E. coli</i>	10^7	1	none	many	ESBL-producing <i>E. coli</i>	10^4	FRPM
		<i>E. faecalis</i>	10^7	2					
6	81	<i>E. coli</i>	10^7	0.25	none	many	<i>E. coli</i>	10^4	none
7	70	<i>K. oxytoca</i>	10^7	≤ 0.06	none	0-1	<i>E. faecalis</i>	10^7	none
8	75	ESBL-producing <i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.06	none	0-1	<i>E. coli</i>	10^4	none
9	33	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.06	none	0-1	<i>E. faecalis</i>	10^4	none

分離された全菌株のSTFXに対する感受性率は93.3%であり、高い感受性率を示した。また、STFXのMIC₅₀は $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は $1 \mu\text{g/mL}$ であった。*E. coli* 44株のSTFXに対する感受性率は90.0%、MIC₅₀ $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ $1 \mu\text{g/mL}$ であったのに対し、LVFXに対する感受性率は75.0%、MIC₅₀は $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は $16 \mu\text{g/mL}$ であり、*E. coli*のLVFXに対する耐性を認めた。また、*E. coli* 44株中、ESBL産生株が5株分離されたが、それらのSTFXに対する感受性率は100%で、MIC₅₀は $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 、そしてMIC₉₀は $1 \mu\text{g/mL}$ と今回分離されたESBL産生*E. coli*のSTFXに対する感受性は良好であった。一方、*E. faecalis* 16株のSTFXに対する感受性率は93.8%で、MIC₅₀は $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は $0.25 \mu\text{g/mL}$ であったのに対しLVFXに対する感受性率は93.8%で、MIC₅₀は $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は $2 \mu\text{g/mL}$ とこれら両薬剤に対し高い感受性率を示した。

4. 副作用

本研究の対象となった全例にSTFXの副作用の発現は認めなかった。

III. 考 察

急性単純性膀胱炎は尿路感染症のなかでも最もありふれた疾患である。その原因菌には*E. coli*が最も多く、今まで薬剤耐性菌が少なくキノロン系薬あるいは経口セフェム系薬で容易に治癒にいたることが多かったため、現在でもプライマリーケアを行う医療機関では急性単純性膀胱炎を治療する際には薬剤感性*E. coli*を想定し、検尿で膿尿を認めた時には尿の培養検査を行わずにこれらの抗菌薬を投与することが日常的に行われている。事実、日本感染症学会/日本化学療法学会 (JAID/JSC) の感染症治療ガイド2011では急性単純性膀胱炎に対する第一選択薬には原因菌として*E. coli*だけではなく*E. faecalis*も想定しキノロン系薬であるLVFX、CPFX、そしてNFLXが推奨され、第二選択薬としてはキノロン耐性*E. coli*を想定し経口セフェム系薬であるCFPNとCFDN

の2剤が推奨されている。しかし近年、わが国では急性単純性膀胱炎から分離される*E. coli*のLVFXに対する耐性率が12.3%まで上昇し、加えてESBL産生*E. coli*も5%程度まで増加しつつあるという報告もあり⁶⁾、今までプライマリーケアで行われてきた尿培養検査を省いた抗菌化学療法では治癒にいたらない急性単純性膀胱炎も経験するようになってきている。このような状況下で、尿路感染症に適応のあるキノロン系薬のなかで上市後最も新しいSTFXが現時点で急性単純性膀胱炎に対し上市時の優れた有効性を保っているかを明らかにすることは今後の尿路感染症治療の将来を予測するうえで重要であると考え、本研究にいたった。STFXの通常用量は1回50mg、1日2回または1回100mg、1日1回内服であるが、本研究ではJAID/JSC感染症治療ガイド³⁾における急性単純性膀胱炎に対する第一選択薬であるfluoroquinolone系薬の推奨治療期間である3日間とし、そのなかの推奨薬であるLVFXの推奨投与量が1日500mgであることから本試験でのSTFXの1回投与量は高用量である100mgを設定した。

本試験における急性単純性膀胱炎に対するSTFX 1回100mg、1日2回、3日間投与方法の有効性は主判定である治癒判定時の細菌学的効果が78.6%と予想よりやや低かった。その原因として原因菌残存例は5例(8.9%)とそれほど多くはなかったものの、菌交代例が7例(12.5%)と多かったことが原因と考えられた。ただし、これらの細菌学的無効例12例のうち10例(83%)では臨床症状が消失し、7例(58%)では膿尿が消失していた。また、細菌学的無効例12例から分離された17株中16株に対するSTFXのMICは $1 \mu\text{g/mL}$ 以下にもかかわらず、これらのうち*E. coli* 4株すべてが残存していた。そしてこれら4株中3株は65歳以上の高齢者から分離されたものであった。したがって、これらの高齢者では潜在的に腎機能が低下しSTFXの最高血中濃度到達時間(t_{max})の遅延、 $t_{1/2}$ の延長および腎クリアランスの低下が

Table 4. MICs of each antimicrobials against urinary isolates before the treatment with STFX

Strains	Antimicrobials	Range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Susceptibility rate (%)
<i>E. coli</i> (n = 44)	STFX	≤ 0.06-4	≤ 0.06	1	90.9
	LVFX	≤ 0.06-64	≤ 0.06	16	75.0
	CFPN	≤ 0.06-128	0.5	16	84.1
	CFDN	≤ 0.06->128	0.25	128	84.1
ESBL-producing <i>E. coli</i> (n = 5)	STFX	≤ 0.06-1	1	1	100
	LVFX	≤ 0.06-16	8	16	20.0
	CFPN	2-128	64	128	0
	CFDN	2->128	128	128	0
ESBL-nonproducing <i>E. coli</i> (n = 39)	STFX	≤ 0.06-4	≤ 0.06	16	89.7
	LVFX	≤ 0.06-64	≤ 0.06	16	82.1
	CFPN	≤ 0.06-32	0.5	1	84.9
	CFDN	≤ 0.06-128	0.25	128	94.9
<i>K. oxytoca</i> (n = 2)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFPN	0.12-0.5	0.12	0.5	100
	CFDN	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
<i>K. pneumoniae</i> (n = 1)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFPN	0.25	0.25	0.25	100
	CFDN	0.12	0.12	0.12	100
<i>P. mirabilis</i> (n = 3)	STFX	≤ 0.06-0.12	≤ 0.06	0.12	100
	LVFX	≤ 0.06-0.5	≤ 0.06	0.5	100
	CFPN	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFDN	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
<i>C. freundii</i> (n = 2)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFPN	0.5	0.5	0.5	100
	CFDN	0.5	0.5	0.5	100
<i>C. koseri</i> (n = 1)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFPN	1	1	1	100
	CFDN	0.12	0.12	0.12	100
<i>E. cloacae</i> (n = 1)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFPN	1	1	1	100
	CFDN	64	64	64	0
<i>P. vulgaris</i> (n = 1)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFPN	1	1	1	100
	CFDN	64	64	64	0
<i>E. faecalis</i> (n = 16)	STFX	≤ 0.06-2	0.12	0.25	93.8
	LVFX	≤ 0.06-64	1	2	93.8
	CFPN	64->128	>128	>128	0
	CFDN	2-8	4	8	0
<i>S. saprophyticus</i> (n = 2)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	0.5	0.5	0.5	100
	CFPN	1-2	1	2	100
	CFDN	0.25	0.25	0.25	100
<i>S. agalactiae</i> (n = 1)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	0.5	0.5	0.5	100
	CFPN	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFDN	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
Other CNS (n = 1)	STFX	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	LVFX	0.12	0.12	0.12	100
	CFPN	1	≤ 0.06	≤ 0.06	100
	CFDN	0.12	0.12	0.12	100
All strains (n = 75)	STFX	≤ 0.06-4	≤ 0.06	1	93.3
	LVFX	≤ 0.06-64	0.12	16	78.7
	CFPN	≤ 0.06->128	0.5	>128	68.0
	CFDN	≤ 0.06->128	0.5	64	65.3

起こっていた可能性、あるいは腸管での吸収能の低下といった可能性も考えられた^{9,10)}。今後の試験の際には血清クレアチニン値だけではなく eGFR も考慮し、可能であれば Cmax の測定なども行う必要があると思われた。

本試験で分離された *E. coli* に対する STFX の抗菌力は LVFX, CFDN, CFPN より優れていたが、河田ら^{11,12)}により報告された本剤開発時の *E. coli* に対する MIC₉₀ は 0.1~0.2 μg/mL であり、その後松本ら¹⁾により報告された 2010 年の市販後調査での *E. coli* に対する MIC₉₀ は 0.12 μg/mL とこの時点では開発時の抗菌力は維持されていたが、本試験における STFX の *E. coli* に対する MIC₉₀ は 1 μg/mL と上昇していたことから、*E. coli* に対する STFX の抗菌力は徐々に低下している可能性が示唆された。ただし、本試験で認められた ESBL 産生 *E. coli* 5 株の STFX に対する感受性率は 100% であり、STFX 投与後全株が除菌された。われわれがすでに報告した ESBL 産生 *E. coli* 41 株の STFX に対する感受性率も 100% であったことから¹³⁾、現時点で STFX は ESBL 産生 *E. coli* に高い有効性があると考えられた。一方、*E. faecalis* に対する STFX の抗菌力は、開発時に報告された MIC₉₀ 0.2 μg/mL^{9,10)} および 2010 年の市販後調査時¹⁾に報告された MIC₉₀ 0.25 μg/mL と同様に本試験での MIC₉₀ は 0.25 μg/mL であり、*E. faecalis* に対して STFX の優れた抗菌力は維持されていると考えられた。

以上より、現時点で STFX は JAID/JSC 感染症治療ガイド³⁾での推奨薬である LVFX より急性単純性膀胱炎の治療薬として優れていると考えられたが、今後 *E. coli* の STFX に対する耐性化の進行が懸念され、STFX の抗菌力の推移を引き続き監視していくことが重要であると思われた。また、急性単純性膀胱炎ではその原因菌のなかで最も多くを占める *E. coli* の多彩な耐性化が認められる現在、治療開始前に尿の培養検査を行い原因菌の同定と薬剤感受性を明らかにしておくことが初期治療薬無効時に次の抗菌薬を選択する際に必須であると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 松本哲朗, 濱砂良一, 石川清仁, 高橋 聡, 安田 満, 速見浩士, 他：尿路感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する感受性。日化療会誌 2010; 58: 466-81
- 2) Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, et al: The nationwide study of

bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother 2011; 17: 126-38

- 3) 山本新吾, 石川清仁, 中村匡宏, 蓮井正史, 速水浩士, 尾内一信, 他：尿路・生殖器感染症。日本感染症学会/日本化学療法学会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011, ライフサイエンス出版, 東京, 2012; 152-69
- 4) 山口恵三, 大野 章, 樫谷総子, 岩田守弘, 清水義徳, 伊藤 実, 他：日本国内 24 施設から分離された臨床分離株 4,993 菌株のフルオロキノロン系抗菌薬を中心とした各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 1999; 52: 75-92
- 5) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 神田 誠, 他：レボフロキサシン-サーベイランスグループ：2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51
- 6) Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Uehara S, et al: Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during 2009 and 2010: antimicrobial susceptibility of Escherichia coli and Staphylococcus saprophyticus. J Infect Chemother 2013; 19: 393-403
- 7) Yasuda M, Takahashi S, Kiyota H, Takahashi A, Yamamoto S, Arakawa S, et al: Japanese guideline for clinical research of antimicrobial agents on urogenital infections: the first edition. J Infect Chemother 2011; 17: 579-94
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard, 9th ed. M07-A9. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2012
- 9) 中島光好, 河田幸道：Sitafloxacin の腎機能障害患者における体内動態。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 21-4
- 10) 関野久邦：高齢者における Sitafloxacin の体内動態。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 18-20
- 11) 河田幸道, 石原 哲, 松本 隆, 津川昌也, 松本哲朗, 渡邊邦友, 他：複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 81-91
- 12) 河田幸道, 安田 満, 田中一志, 門田晃一, 赤坂聡一郎, 江頭稔久, 他：複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin の用量比較試験。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 92-102
- 13) 吉川晃司, 森武 潤, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩, 他：尿路由来基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討。日化療会誌 2014; 62: 198-203

Clinical efficacy of sitafloxacin, 200 mg daily for 3 days, against female patients with acute uncomplicated patients; A multi-center trial

Kan Suzuki¹⁾, Haruhisa Koide¹⁾, Shinichiro Kira¹⁾, Jun Moritake¹⁾,
Yukiko Hiramoto²⁾, Hiroshi Kiyota¹⁾, Shin Egawa²⁾, Kamon Shimizu³⁾,
Chizuru Arisawa⁴⁾, Yasumasa Iimura⁴⁾ and Naoko Kawamura⁴⁾

¹⁾ Department of Urology, The Jikei University Katsushika Medical Center, 6-41-2 Aoto, Katsushika-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

³⁾ Shimizu Clinic

⁴⁾ Department of Urology, Tobu-chiiki Hospital

In order to clarify the clinical efficacy of sitafloxacin (STFX) against the female patients with acute uncomplicated cystitis (AUC), we tried 3-day regimen of STFX, 200 mg daily, against 56 female patients with AUC. The clinical efficacy of STFX for AUC was evaluated according to the Japanese guidelines of clinical trial for genitourinary tract infections (1st Ed, 2011).

As a result, the bacteriological outcome 4-9 days after administration of STFX was 78.6% with eradication in 44 cases, and failure in 12 cases (6 cases with persistence and 6 cases with replaced). Also, the clinical outcome was 96.4% (54 cases with cure, 2 cases with failure). Among 32 cases that were available for recurrent evaluation, bacteriological response rate was 71.9% (23 cases with eradication, positive in 9 cases (relapse in 5 cases and reinfection in 4 cases), and the clinical response rate was 93.8% (30 cases with cure and 2 cases with failure). Thirty-nine of 44 (88.6%) isolated strains of *Escherichia coli* were eradicated, and MIC₅₀ and MIC₉₀ of STFX were lower than 0.06 µg/mL and 1 µg/mL, respectively. Against 4 strains in 6 persisted strains of *E. coli*, the MICs of STFX was 1 µg/mL or lower. Sixteen strains of *Enterococcus faecalis* were isolated, and their sensitivity rate, MIC₅₀ and MIC₉₀ of STFX were 93.8%, 0.12 µg/mL and 0.25 µg/mL, respectively. From these results, the efficacy of STFX against the female patients with AUC due to *E. coli* was moderately low in this study. Therefore, the longer regimen of STFX might be necessary for AUC.