

## Norfloxacin の男子淋菌性尿道炎に対する 細菌学的検討と臨床効果

東京都立台東病院泌尿器科  
岡 崎 武 二 郎

### BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION OF NORFLOXACIN ON MALE GONORRHEAL URETHRITIS

Takejiro OKAZAKI

From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital

Thirty male patients with gonorrhoeal urethritis were treated with norfloxacin (NFLX) at our urological ward between May and July, 1984, and clinically evaluated. Thirty-nine strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from the clinical specimens of these patients were bacteriologically studied. Of the 39 strains, 3 (7.7%) were PPNG strains and the other 36 strains were non-PPNG strains. The minimum inhibitory concentration (MIC) of penicillin G, PCG to the 3 PPNG strains was 6.25–25 µg/ml and that to the 36 non-PPNG strains was 0.05–3.13 µg/ml. The MIC of NFLX to the PPNG strains was 0.025–0.1 µg/ml and that to the non-PPNG strains was ≤0.0125–0.2 µg/ml. The patients with gonorrhoeal urethritis were given NFLX orally for 3 days at a daily dose of 600 mg.

The clinical efficacy rate was 100%: excellent in 12 and good in 18 cases. All 3 patients with gonorrhoeal urethritis caused by PPNGs were cured. No subjective side effects were found.

**Key words:** Norfloxacin, Gonorrhoeal urethritis, β-lactamase producing, *Neisseria gonorrhoeae*

Norfloxacin は、最近国内で開発されたキノロンカルボン酸系の合成抗菌剤である。従来のこの系統の化学療法剤である nalidixic acid (NA) に比較して、*in vitro* の抗菌活性は一段と強く、グラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性菌にもかなりの抗菌力を示すとされている<sup>1)</sup>。

今回、鳥居薬品株式会社より提供を受けた norfloxacin を男子淋菌性尿道炎に使用し、その臨床効果を検討するとともに淋菌に対する抗菌力についても検討した。

#### 細菌学的検討

##### 1. 対象および方法

細菌学的検討を行なった菌株は、1984年5月から同7月までの3カ月間に、都立台東病院泌尿器科の男子淋病患者から分離された淋菌39株である。これら39株を対象として、norfloxacin (NFLX) および penicillin G (PCG), pipemidic acid (PPA), AT2266

(enoxacin) の4薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、同時に β-lactamase 活性の測定も行なった。

淋菌は、患者の尿道分泌物あるいは前尿沈渣物を GC 培地に接種分離し、グラム染色、オキソダーゼ反応試験、糖分解能試験を行ない同定されたものである。分離同定された淋菌は、20%グリセリンバッファ液を用いて、-20°C で冷凍保存した。

MIC の測定に当っては、10%馬血液加 GC 培地を使用した平板希釈法で行ない、接種菌量は 10<sup>6</sup> cells/ml とし、37°C 48時間ローソク培養後の MIC 値を求めた。β-lactamase 活性の測定は、cephalosporin 87/312 (Glaxo) を使用した変色基質法の変法およびヨウ素澱粉反応法の変法で行ない<sup>2)</sup>、この2方法ともに陽性を示した菌株を β-lactamase 活性陽性とした。

##### 2. 成績

臨床分離淋菌39株の β-lactamase 活性測定で、変色基質法およびヨウ素澱粉反応法ともに陽性を示した

Table 1. Susceptibility of 36 non-PPNG strains and 3 PPNG strains to PCG, PPA, AT2266 and NFLX.

Drug	Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		$\leq 0.0125$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25
PCG	non-PPNG			5	4	8	1	3	6	9			
	PPNG										2	0	1
PPA	non-PPNG							13	13	3	7		
	PPNG							1	2				
AT2266	non-PPNG			6	5	8	7	10					
	PPNG				1	1	1						
NFLX	non-PPNG	6	9	7	5	9							
	PPNG		2	0	1								

$\beta$ -lactamase 産生 淋菌 (PPNG) は、39 株中 3 株 (7.7%) であり、残りの 36 株は non-PPNG であった。

淋菌 39 株に対する各薬剤の MIC 分布を、Table 1 に示した。

PCG の MIC は、non-PPNG 36 株で 0.05~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に、PPNG 3 株で 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。

PPA の MIC は、non-PPNG で 0.8~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に、PPNG で 0.8~1.6  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、non-PPNG では PCG よりも 1 管高い分布を示した。しかし、PPNG では PCG よりも 4 管低い分布を示した。AT2266 の MIC は、non-PPNG で 0.05~0.8  $\mu\text{g/ml}$  に、PPNG で 0.1~0.4  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ともに PCG および PPA よりも数段低い MIC 分布を示していた。

NFLX の MIC は、non-PPNG で  $\geq 0.0125$ ~0.2  $\mu\text{g/ml}$  に、PPNG で 0.025~0.1  $\mu\text{g/ml}$  に分布し AT2266 よりもさらに 2 管低い MIC 分布を示した。

以上の結果をまとめると、non-PPNG に対して抗菌力の強いのは、NFLX>AT2266>PCG>PPA の順であり、PPNG に対しては NFLX>AT2266>PPA>PCG の順であった。

## 臨床的検討

### 1 対象および方法

対象症例は、1984年5月から同7月までの3ヵ月間に都立台東病院を受診した男子淋菌性尿道炎患者30症例である。

NFLX (1錠 200 mg) の投与方法は、1回2錠・1日3回、3日間の経口投与とした。

効果判定は第3病日に行ない、自他覚的所見として尿道症状 (排尿痛、尿道痒感)、尿道分泌物、前尿中白血球および淋菌の推移を指標とした。淋菌の培養同定は、尿道分泌物および前尿沈渣物を検体として、本剤投与前後に行なった。3日目の判定日に淋菌

が消失し、前尿中白血球および尿道分泌物、尿道症状が正常化したものを著効 (excellent)、淋菌は消失したが他の自他覚的所見がまだ完全には正常化しなかったものを有効 (good)、淋菌の消失がみられなかったものは無効 (poor) とした。

### 2. 成績

NFLX 1日 600 mg・3日間経口投与で治療した男子淋菌性尿道炎30症例の臨床経過と分離淋菌に対する PCG および NFLX の MIC を、Table 2 に示した。

患者の年齢は17歳から52歳まで平均35.2歳、体重は 52 kg から 93 kg まで平均 65.7 kg であった。

初診時、排尿痛または尿道痒感を訴えたのは対象症例30例のうち25例で、NFLX 投与によりこれら尿道症状が消失したのは25例中23例 (92%) であった。

尿道分泌物は全例に認められたが、NFLX 投与で分泌物が消失したのは30例中23例 (76.7%) であった。

また、前尿中白血球が正常化したのは30例中12例 (40%) であった。

淋菌の消失は30例全例にみられ、消失率は100%であった。

以上の自他覚的所見からみた本剤の男子淋菌性尿道炎30例に対する臨床効果は、著効12例 (40%)、有効18例 (60%)、無効0で、著効、有効を合わせた有効率は100%であった。

今回の対象症例30例中24例において淋菌に対する MIC を測定できた。この24株中13株 (54.2%) は PCG 耐性株 (MIC  $\geq 0.8 \mu\text{g/ml}$ ) であったが、そのうち3株は PPNG であった。PPNG 3症例の臨床効果は、著効1例、有効2例であった。

### 3. 副作用

全30症例に対する NFLX 1回2錠・1日3回、3日間経口投与において、肝障害、腎障害などの重篤な副作用は1例も認められなかった。また、発疹、発赤、痒感などの過敏症状、悪心、嘔吐、下痢などの

Table 2. Clinical summary of male gonorrheal urethritis treated with NFLX.

Case No.	Name	Age (yrs)	Weight (Kg)	Burning Itching	Discharge	Pyuria	N.gonorrhoeae	Clinical effect	Side effect	MIC( $\mu$ g/ml)	PCG	NFLX
1	H. I	41	75	(+)→(-)	(+)→(-)	(±)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	6.25*	0.025	
2	A. U	30	52	(+)→(-)	(3+)→(-)	(2+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	3.13	0.1	
3	T. K	33	60	(2+)→(-)	(3+)→(-)	(3+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	3.13	0.05	
4	T. K	28	62	(2+)→(-)	(3+)→(-)	(3+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	1.6	0.2	
5	H. Y	52	61	(-)→(-)	(2+)→(-)	(2+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	1.6	0.025	
6	K. H	36	57	(+)→(-)	(+)→(-)	(2+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	0.8	0.025	
7	Y. S	34	62	(-)→(-)	(+)→(-)	(+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	0.8	0.0125 $\geq$	
8	H. S	45	58	(+)→(-)	(+)→(-)	(±)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	0.05	0.05	
9	K. N	33	61	(2+)→(-)	(2+)→(-)	(3+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	0.05	0.0125 $\geq$	
10	T. M	50	62	(+)→(-)	(+)→(-)	(+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	N. T		
11	H. S	30	75	(2+)→(-)	(2+)→(-)	(+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	N. T		
12	K. U	27	68	(2+)→(-)	(3+)→(-)	(3+)→(-)	(+)→(-)	Excellent	(-)	N. T		
13	J. A	33	59	(+)→(-)	(3+)→(-)	(3+)→(-)	(+)→(-)	Good	(-)	25*	0.025	
14	A. K	31	65	(+)→(-)	(3+)→(+)	(3+)→(+)	(+)→(-)	Good	(-)	6.25*	0.1	
15	K. O	49	62	(+)→(-)	(3+)→(+)	(3+)→(2+)	(+)→(-)	Good	(-)	3.13	0.2	
16	T. S	25	73	(+)→(±)	(2+)→(+)	(2+)→(+)	(+)→(-)	Good	(-)	3.13	0.2	
17	A. T	17	80	(2+)→(-)	(3+)→(+)	(3+)→(2+)	(+)→(-)	Good	(-)	3.13	0.1	
18	M. S	41	71	(±)→(-)	(2+)→(-)	(3+)→(+)	(+)→(-)	Good	(-)	0.8	0.025	
19	K. K	37	52	(+)→(-)	(2+)→(-)	(3+)→(±)	(+)→(-)	Good	(-)	0.4	0.025	
20	Y. S	40	60	(2+)→(-)	(3+)→(+)	(3+)→(+)	(+)→(-)	Good	(-)	0.2	0.2	
21	H. S	41	65	(+)→(±)	(2+)→(-)	(3+)→(+)	(+)→(-)	Good	(-)	0.2	0.05	
22	T. S	48	65	(-)→(-)	(2+)→(-)	(3+)→(±)	(+)→(-)	Good	(-)	0.2	0.0125 $\geq$	
23	T. H	22	93	(+)→(-)	(2+)→(+)	(3+)→(±)	(+)→(-)	Good	(-)	0.2	0.0125 $\geq$	
24	H. O	31	75	(2+)→(-)	(2+)→(-)	(3+)→(2+)	(+)→(-)	Good	(-)	0.1	0.2	
25	H. T	28	87	(-)→(-)	(2+)→(-)	(+)→(±)	(+)→(-)	Good	(-)	0.1	0.025	
26	N. Y	41	58	(+)→(-)	(2+)→(-)	(3+)→(±)	(+)→(-)	Good	(-)	0.05	0.025	
27	M. O	33	58	(+)→(-)	(+)→(±)	(+)→(±)	(+)→(-)	Good	(-)	0.05	0.025	
28	J. W	28	63	(-)→(-)	(+)→(-)	(+)→(±)	(+)→(-)	Good	(-)	N. T		
29	T. O	37	70	(+)→(-)	(2+)→(+)	(+)→(±)	(+)→(-)	Good	(-)	N. T		
30	M. M	35	73	(+)→(-)	(2+)→(-)	(2+)→(+)	(+)→(-)	Good	(-)	N. T		

\*: PPNG, N.T: Not tested

消化器症状あるいは眩暈、頭痛、しびれ感などの中枢神経症状もまったく認められなかった。

## 考 察

Norfloxacin (NFLX) は、NA, PPA に類似した構造式を有する新しいキノロンカルボン酸系の合成抗菌剤であるが、従来のこの系統の薬剤の弱点であったグラム陽性球菌群に対する抗菌力が改善され、また、グラム陰性桿菌群に対しても従来のものより数段強い抗菌力を有するとされている<sup>1)</sup>。

淋菌に対する NFLX の抗菌力については、すでに山本ら<sup>2)</sup>の報告があるが、PCG の MIC が 0.013~6.25  $\mu$ g/ml に分布していたのに対し、NFLX の MIC は 0.013~0.78  $\mu$ g/ml に分布し、NFLX は PCG よりも数段強い抗菌力を示している。

今回の淋菌39株に対する検討では、PCG の MIC は 0.05~25  $\mu$ g/ml に分布していたが、NFLX の MIC は  $\leq$ 0.0125~0.2  $\mu$ g/ml に分布し、山本ら<sup>2)</sup>の

報告と同じように PCG よりも数段強い抗菌力であった。

特に、PCG の MIC 6.25~25  $\mu$ g/ml の高値を示す PPNG 3株に対して、NFLX の MIC は 0.025~0.1  $\mu$ g/ml と低い値を示し、PPNG に対しても非常に強い抗菌力を示した。

PPNG による淋症例の治療は、従来の抗生剤の投与では治療が失敗に終る症例が多く、特に経口の  $\beta$ -lactam 剤にその傾向が強い<sup>4)</sup>。そのため注射剤である spectinomycin や第2、第3世代の cephem 剤が臨床的によく用いられている<sup>4)</sup>。

経口剤である NFLX は、PPNG を含めた淋菌に対する抗菌力は著明なものがあることが今回の検討でも認められたが、これは淋菌性尿道炎症例に対する臨床的有効性の成績でも反映された。すなわち、著効40%、有効60%で全例に有効以上という非常に優れた臨床成績であった。しかも PPNG 症例に対しても有効性が実証された。

今回、同時に抗菌力を測定した AT2266 も、PPNG を含む淋菌 39 株に対して強い抗菌力を示したが、すでに AT2266 の淋疾に対する有用性は確認されている<sup>9)</sup>。

このように、経口剤である NFLX や AT2266 などの新しいキノロンカルボン酸系薬剤は、PPNG 症例を始めとする淋疾症例に対して大いに期待される薬剤と思われる。

NFLX 投与による副作用は、消化器症状、中枢神経症状などが知られている<sup>9)</sup>が、今回の30症例ではまったく副作用は認められず、NFLX は安全な薬剤と思われた。

以上の臨床的、細菌学的検討結果から、NFLX は淋菌性尿道炎に対して有用な薬剤と思われた。

### 結 語

1. 1984年5月から同7月までに都立台東病院泌尿器科の男子淋菌性尿道炎患者から分離された淋菌39株に対する NFLX の抗菌力を検討した。

淋菌 39 株中 3 株 (7.7%) が PPNG で、36 株は non-PPNG であった。

PPNG 3 株に対する PGG の MIC は、6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、non-PPNG 36 株では 0.05~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。

NFLX の MIC は、PPNG では 0.025~0.1  $\mu\text{g/ml}$  に、non-PPNG では  $\leq$ 0.0125~0.2  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、PPNG に対しても non-PPNG に対しても優れた抗菌力を示した。

2. 男子淋菌性尿道炎に対する NFLX の臨床的

検討は、1984年5月から同7月までの30症例を対象として行なった。

NFLX の投与方法は、1回2錠1日3回、3日間経口投与であったが、臨床効果は著効12例(40%)、有効18例(60%)で、有効率は100%であった。なお、PPNG 症例が3例含まれていたが、本剤投与により3例とも治癒した。

本剤投与による副作用は、まったく認められなかった。

終りに、東京慈恵会医科大学泌尿器科教授、町田豊平先生の御校閲に感謝致します。

### 文 献

- 1) 第28回、日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム。AM-715, 東京, 1980
- 2) 岡崎武二郎・町田豊平・小野寺昭一・三井一子・鈴野逸雄：淋菌性尿道炎に対する BRL 25,000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2): 413~417, 1982
- 3) 山本泰秀・佐藤和夫・宮崎亮之助・中井秀郎：男子淋菌性尿道炎に対する DL-82809 の臨床的検討。感染症誌 58: 784~789, 1984
- 4) 岡崎武二郎・小野寺昭一：1982年に分離された淋菌の細菌学的研究と男子淋菌性尿道炎の臨床的研究。感染症誌 57: 808~815, 1983
- 5) 小野寺昭一・町田豊平・鈴木博雄・岸本幸一・清田 浩・後藤博一・岡崎武二郎：尿路性器感染症に対する AT-2266 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3): 680~688, 1984

(1986年6月25日受付)