

急性精巣上体炎に対する Norfloxacin (NFLX) の臨床検討

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

荒川創一, 高木伸介, 前田浩志

柯 昭仁, 松本 修, 守殿貞夫

国立神戸病院泌尿器科 (名誉院長: 石神裏次)

梅津敬一, 川端 岳, 石神裏次

神戸労災病院泌尿器科 (部長: 斎藤 博)

斎藤 博, 上野康一

関西労災病院泌尿器科 (部長: 広岡九兵衛)

広岡九兵衛, 島谷 昇, 井上隆朗, 田中宏和

神戸掖済会病院泌尿器科 (医長: 杉本正行)

杉 本 正 行

鐘紡病院泌尿器科 (医長: 田寺成範)

田寺成範, 松井 隆

兵庫県立成人病センター泌尿器科 (部長: 藤井昭男)

藤井昭男, 森下真一, 中村一郎, 岡 泰彦

明石市民病院泌尿器科 (部長: 大部 亨)

大部 亨, 吉村光司

自衛隊阪神病院泌尿器科 (医長: 増田宗義)

増 田 宗 義

兵庫県立柏原病院泌尿器科 (医長: 小川隆義)

小川隆義, 中野正則

CLINICAL STUDY OF NORFLOXACIN IN THE TREATMENT OF ACUTE EPIDIDYMITIS

Soichi ARAKAWA, Shinsuke TAKAGI, Hiroshi MAEDA,
Shojin KA, Osamu MATSUMOTO and Sadao KAMIDONO

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Keiichi UMEZU, Gaku KAWABATA
and Joji ISHIGAMI

From the Department of Urology, Kobe National Hospital

Hiroshi SAITO and Koichi UENO

From the Department of Urology, Kobe Rosai Hospital

Kuhei HIROOKA, Nobori SHIMATANI,

Takaaki INOUE and Hirokazu TANAKA

From the Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

Masayuki SUGIMOTO

From the Department of Urology, Kobe Ekisaikai Hospital

Shigenori TADERA and Takeshi MATSUI

From the Department of Urology, Kanebo Hospital

Akio FUJII, Shin-ichi MORISHITA, Ichiro
NAKAMURA and Yasuhiko OKA

*From the Department of Urology,
Hyogo Medical Center for Adults*

Satoshi OHBE and Koji YOSHIMURA

*From the Department of Urology,
Akashi Municipal Hospital*

Muneyoshi MASUDA

*From the Department of Urology,
Self-Defence Force, Hanshin Hospital*

Takayoshi OGAWA and Masanori NAKANO

*From the Department of Urology,
Hyogo Prefectural Kaibara Hospital*

The efficacy and safety of Norfloxacin were studied in the treatment of 20 patients with acute epididymitis. Norfloxacin was orally administered at a dose of 200 mg 3 times a day for 14 days.

Clinical efficacy rate on the 7th day was 95% (19/20), excellent in 9 cases, moderate in 10 cases and poor in 1 case, and on the 14th day was 95% (18/19), excellent in 12 cases, moderate in 9 cases and poor in 1 case. On the 14th day, fever, pain and swelling had disappeared in 8 cases (in 2 cases on the 7th day). The efficacy on the 14th day was further investigated compared to that on the 7th day. Before treatment with Norfloxacin, in 13 of the 20 patients, pyuria was observed. Cultivating the bacteria was isolated in 4 of the 13 patients. Norfloxacin remarkably affected the treatment of these patients with pyuria and bacteriuria. In the treatment with Norfloxacin, the count of leukocytes, erythrocyte sedimentation rate and CRP were obviously

improved. Side effects and abnormal clinical laboratory findings were not observed. From these results, Norfloxacin 600 mg/day, t.i.d was considered useful and safe in the treatment of acute epididymitis.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1089-1095, 1989)

Key words: Norfloxacin, Epididymitis, Clinical study

緒 言

急性精巣上体炎は、泌尿器科領域の感染症の中では、比較的頻度の高い疾患である。その原因については、従来細菌感染が多いものとされてきた。近年、若年者のそれにおいては *Chlamydia trachomatis* (以下 *C. trachomatis* とする) によるものが報告されている。細菌性急性精巣上体炎では、通常全身性症状すなわち発熱、倦怠感などがみられ、患部局所の腫脹、疼痛も比較的強度といわれる。本症は急性炎症性疾患であることから治療薬としては早期に奏効を示す化学療法剤が要求される。今回、いわゆるニューキノロン系経口抗菌薬で、一般細菌に対し幅広く強い抗菌性を有する Norfloxacin (NFLX) (Fig. 1) の急性精巣上体炎に対する臨床効果を検討したので報告する。

対象および方法

1987年9月から同年12月の間に、表記施設泌尿器科を受診し、臨床的に急性細菌性精巣上体炎と考えられた20例 (Table 1) を対象とした。患者条件 (Table 2) は、16歳以上の男子で、37°C 以上の発熱を有し、精巣上体に疼痛 (自発痛または圧痛) および腫脹を認めるもので、発症から14日以内のものとした。NFLXの投与法は、1日 600 mg 3分割経口とし、原則として14日間投薬した。薬効判定は7および14日目に行った。判定法は河村ら¹⁾の方法に準じ、発熱、疼痛および腫脹の3症状に対する効果を指標として行った。すなわち、これら症状の程度の推移を Table 3 および Table 4 に示す方法により、不変、軽快、消失の3段階に評価し、さらにその組み合わせにより、総合臨床効果 (Table 5) を著効、有効、無効の3段階に判定することとした。また、尿沈渣中白血球数、尿培養成

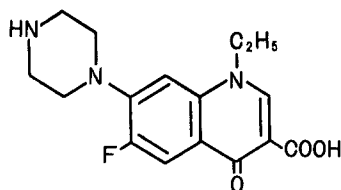


Fig. 1. Norfloxacin の構造式

績、末梢血中白血球数、血沈値、CRP の推移についても検討を加えた。

結 果

(1) 患者背景 (Table 6)

解析の対象となった20例の年齢は19~88歳 (平均47歳) であった。4例に尿路基礎疾患が認められ、その内訳は前立腺肥大症3例および右尿管の異所開口1例であった。また、前立腺肥大症の1例では、尿道にカテーテルが留置されていた。全例、片側性の急性精巣上体炎であり、患側は左11例、右9例であった。

(2) 臨床成績

20例中1例では7日目判定のみ行われており、14日目判定の症例数は19例である。

i) 発熱に対する効果 (Table 7)

7日目で、20例中平熱化18例、軽快1例、不変1例、14日目で、平熱化18例、軽快1例であった。

ii) 疼痛に対する効果 (Table 8)

患部の疼痛に対しては、7日目で消失11例、軽快9例、14日目で消失12例、軽快6例、不変1例となっている。

iii) 腫脹に対する効果 (Table 9)

患部の腫脹に関しては、7日目で消失2例、軽快12例、不変6例であり、14日目で消失8例、軽快9例、不変2例であった。

これら3症状に対する効果をまとめると (Table 10)、発熱および疼痛に関しては7日目ですでに高い頻度で著明な効果が認められているのに対して、腫脹に対しては、その消失率は7日目10%と低く14日目でも42%であった。

iv) 総合臨床効果 (Table 11)

以上の3症状の推移を組み合わせで判定された総合臨床効果は、7日目では著効9例、有効10例、無効1例で有効率95%、14日目では著効12例、有効6例、無効1例で有効率95%であった。特に14日目では、著効例の内容として3症状とも消失したものが8例 (7日目は2例) にみられた。同一症例の7日目から14日目への効果の推移 (Table 12) をみると、有効から著効へと効果の増大したものが4例であり、悪化したも

Table 1. 急性精巣上体炎症例一覧表 (NFLX 600 mg 分3投与)

No	年齢	患側		発熱		疹		痛		腫脹		膿尿		*1 細菌尿		*2 血沈 (mm/h)		CRP (mg/dL)		末梢血中WBC (/mm ³)		総合臨床効果		主治医判定		*3 副臨床値		備考	
		前	1W	2W	前	1W	2W	前	1W	2W	前	1W	2W	前	1W	2W	前	1W	2W	前	1W	2W	床効果	改善度	有用度	作用	異常		
1	38	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
2	33	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
3	39	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
4	74	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
5	27	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
6	22	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
7	19	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
8	76	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
9	63	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
10	69	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
11	88	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
12	56	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
13	24	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
14	62	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
15	56	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
16	33	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
17	20	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
18	64	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
19	38	R	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
20	39	L	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

() 7日判定

*1 膿尿

血球が視野の1/2以上の面積を占める	+
30コ/hpf-視野の1/2未満	+
10-29コ/hpf	+
5-9コ/hpf	+
0-4コ/hpf	+

*2 細菌尿

Et: *E. faecalis*
Pa: *P. aeruginosa*
Ec: *E. coli*
Mo: *Moraxella osloensis*

*3 主治医判定

改善度
著: 著明改善、改: 改善、やや: やや改善、不: 不変、悪: 悪化、判: 判定不能
有用度
極: 極めて有用、有: 有用、やや: やや有用、どちらともいえない、なし: 有用性なし、判: 判定不能

(29コ/hpf以下は数で記載)

のは1例であった。

v) 尿沈渣中白血球数 (Table 13)

投与前, 尿沈渣中白血球が強拡大1視野5個以上認められたものは13例(65%)であり, これら膿尿は7日目で正常化10例, 改善1例, 不変1例となっていた。

vi) 尿培養成績

投与前に尿培養陽性のもは検索された13例中4例

Table 2. 対象および方法

1. 対象	急性精巣上体炎
2. 患者条件	(1) 16才以上の男子 (2) 37℃以上で, 患部に疼痛, 腫脹あり (3) 発症から14日以内
3. 方法	(1) バクシダール 600mg 3分割/日, 14日間投薬 (2) 3, 7, 14日目に効果判定

Table 3. 症状の評価法

症状の程度を卍, 卄, +, -の段階に分ける。

- 発熱: 卍: 39℃以上, 卄: 39℃~38℃, +: 38℃~37℃, -: 37℃未満
- 疼痛: 卍: 高度の疼痛 (圧痛強度で患部自発痛も強く, 何らかの処置を希望する。)
 卄: 中等度の疼痛 (圧痛強度で患部自発痛もあるが何とか我慢できる。)
 +: 軽度の疼痛 (圧痛は軽度であり, 患部自発痛については忘れていくことが多い。)
 -: 疼痛なし
- 腫脹: 卍: 高度の腫脹 (精巣上体の腫脹のために精巣の同定が困難)
 卄: 中等度の腫脹 (精巣の識別は可能であるが, 精巣上体全般に腫脹している。)
 +: 軽度の腫脹 (明らかに腫脹した部分を触れるが比較的限局している。)
 -: 正常 (ただし硬結は残存していてもよい)

Table 4. 臨床効果

- 発熱, 患部の疼痛および腫脹の3種臨床症状に対する効果を指標として判定する。
- これらの程度を卍, 卄, +, -に分け, 下表に従い不変, 軽快, 消失の3段階に判定する。

投与前 \ 投与後	卍	卄	+	-
卍				
卄				
+				

□ 不変, □ 軽快, □ 消失

Table 5. 総合臨床効果

発熱, 疼痛, 腫脹の3種症状の推移に基づき, 下表に従い, 著効, 有効, 無効の3段階に判定する。

発熱		消失			軽快			不変		
疼痛		消失	軽快	不変	消失	軽快	不変	消失	軽快	不変
腫脹	消失									
	軽快									
	不変									

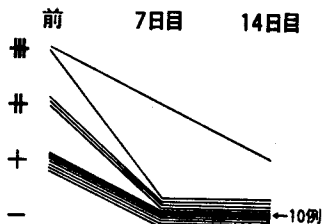
□ 著効, □ 有効, □ 無効

で, その内訳は E. faecalis 1株, E. coli 2株, P. aeruginosa 1株であった。このうち, 経過を追跡

Table 6. 解析対象29例の背景

- 年齢
19~88 (平均 47)歳
- 基礎疾患
4例(20%)で認められた (BPH 3例<うち1例尿道カテーテル留置>)
(尿管異所開口<精のう>1例)
- 患側
左 11 (55%)
右 9 (45%)

Table 7. 発熱に対する効果



しえた E. faecalis 1株, E. coli 2株はすべて7日目で消失している。

vii) 末梢血中の白血球数 (Table 14)

Table 8. 疼痛に対する効果

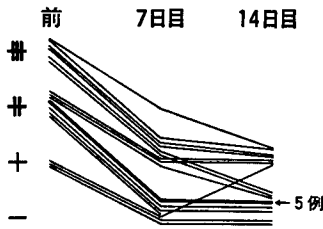


Table 9. 腫脹に対する効果

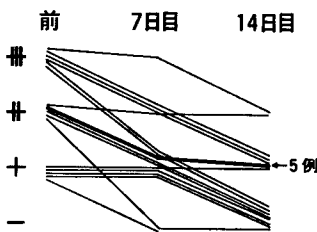


Table 10. 各症状に対する効果

	発熱		疼痛		腫脹	
	7日目	14日目	7日目	14日目	7日目	14日目
消失	18 (90%)	18 (95%)	11 (55%)	12 (63%)	2 (10%)	8 (42%)
軽快	1	1	9	6	12	9
不変	1	0	0	1	6	2

Table 11. 総合臨床効果

	7日目	14日目
著効	9	12
有効	10	6
無効	1	1
有効率	95%	95%

	消失			軽快			不変		
	消失	軽快	不変	消失	軽快	不変	消失	軽快	不変
発熱	8(2)	1							
疼痛	3(7)	4(4)		1					(1)
腫脹	(2)	(3)	1		(1)				

◻ 著効, ◻ 有効, ◻ 無効 (14日目(7日目))

Table 12 総合臨床効果の推移

	7日目	14日目	例
著効	→	著効	8
有効	→	著効	4
有効	→	有効	5
有効	→	無効	1
無効	→	有効	1

Table 13. 尿中白血球数とその推移

投与前	卍	卄	十	一	7日目	14日目
	3	4	3	7	10	10
正常化					1	1
改善					2	1
不変						

陽性率 65% (13/20)

Table 14. 末梢血 WBC 数の推移

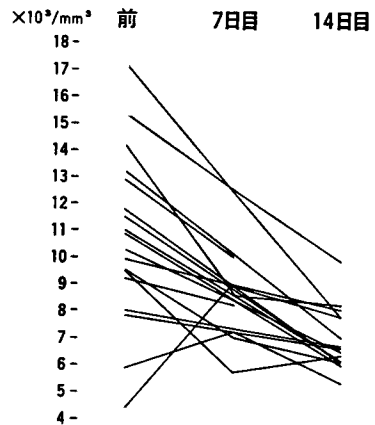
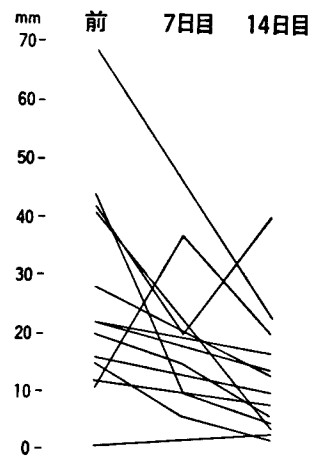


Table 15. 血沈 (1h 値) の推移



末梢血中の白血球数の推移は18例で検索され、投与前 10,000/mm³ を超えていたものが10例認められており、これら全例で本剤投与後に 10,000/mm³ 以下に減少していた。

viii) 血沈値 (Table 15)

血沈値 (1hr) の推移に関しては、検討された13例

中11例で、本剤投与により改善が認められている。

ix) CRP

CRP に関しても、投与前後で測定された15例全例において陰性化または改善が認められている。

x) 安全性

本剤投与によると考えられる副作用は、20例全例で認められず、臨床検査値についても検討された6例全例で異常変動は認められていない。

xi) 主治医による改善度および有用度判定

改善度に関しては、著明改善10例、改善7例、やや改善2例、不変1例で改善率（「著明改善」および「改善」の占める割合）は85%であった。

有用度については、極めて有用9例、有用6例、やや有用1例、どちらともいえない1例で有用率（「著しく有用」および「有用」の占める割合）は85%であった。

考 察

急性精巣上体炎は、泌尿器科領域では比較的高頻度に認められ、外来患者の1~2%を占めるとされている。本疾患の起炎微生物としては、細菌が多く、とくに高年齢層では基礎疾患などの関与もあり、細菌性のものが多いとされる。一方、Berger ら²⁾が35歳以下の若年層では *C. trachomatis* を起炎菌とするものが多いことを報告して以来、本微生物もその一つとして注目されている。本邦でも小島ら³⁾は、発症後の抗クラミジア血清抗体価の上昇から、本微生物感染例の多いことを推測している。これらクラミジア性の急性精巣上体炎は、細菌性のものに比し、軽症で発熱も軽度とされている。今回の検討では、NFLX が *C. trachomatis* の適応を持たないことから、発熱を有し比較的症候の強い細菌性と考えられる急性精巣上体炎を対象とした。結果的に、尿培養でみた限りでは細菌陽性のものは少なく、クラミジアなどの一般細菌以外の感染例の混在も考えられる。発熱の程度別に尿培養成績をみると、38°C 以上の発熱をきたしたものは、5例中3例で尿培養陽性であったのに対し、37°C 台のものでは、尿培養の施行された8例中1例のみで細菌が陽性であったことも、比較的軽症例でのクラミジアなどの他の微生物の関与の可能性を裏づけている。ただし今回の検討例中、血清クラミジア抗体の検索された3例 (Case 1, 2, 20) では投与開始14~33日目でいずれも8倍と低く、クラミジア感染は否定的であった。

急性精巣上体炎では、その起炎微生物の如何にかかわらず、セフェムあるいはペニシリン剤⁴⁾の奏効する

ことが知られているが、今回検討されたニューキノロン剤である NFLX は経口投与で極めて優れた効果を示した。すなわち、1) 1日 600 mg 投与で、7日目で90%の症例が平熱化し、疼痛は全例で消失または改善、腫脹も90%で消失または軽快がみられたこと、2) 14日目ではさらに効果は増大し、著効例が63%（しかも、著効例中、主要3症状が全て消失したものの割合が7日目に比し増加）を占め、無効例は1例のみであったこと、3) 末梢血中白血球数、CRP 値などの炎症所見も臨床症状と平行してすみやかに改善されたことなどから、満足しえる成績と考えられた。本成績は、松本ら⁴⁾による Ciprofloxacin (CPFX) 600 mg 3分割投与による急性精巣上体炎に対する臨床効果検討成績に匹敵するものと思われる。

NFLX は、一般細菌にはグラム陽性、陰性を問わず幅広くすぐれた抗菌性を示すが、*C. trachomatis* に対しては、その MIC は 12.5~25 µg/ml と感受性は低い。しかし、急性炎症時には薬剤が高濃度に病巣へ移行することが考えられることから、クラミジア性の本疾患に対する NFLX の有用性が示唆される。

安全性に関しては、今回の検討対象20例全例で自他覚的副作用は認められず、臨床検査値上も異常はなかったことから、特に問題はないものと考えられた。

結 語

急性精巣上体炎20例に、NFLX を1回 200 mg 1日3回14日間投与し、その臨床効果および安全性につき検討した結果、以下の成績を得た。

(1) 7日目で著効9例、有効10例、無効1例で有効率95%であった。14日目では著効12例、有効6例、無効1例で有効率95%であった。

(2) 14日目では、発熱、疼痛、腫脹すべて消失したものが8例（7日目では2例）と多く、7日目に比し効果の増大が認められた。

(3) 投与前膿尿の認められたものは、20例中13例（65%）。尿培養陽性は13例中4例であった。

これら膿尿および細菌尿に対しても、本剤はすぐれた効果を示した。

(4) 末梢血中白血球数、血沈値、CRP についても本剤投与により、全般に明らかな改善が認められた。

(5) 自他覚副作用および臨床検査値異常変動は全例で認められなかった。

以上の成績より、急性精巣上体炎に対し、Norfloxacin は1日 600 mg (3分割) 投与で有効かつ安全な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 河村信夫, 長田恵弘, 川嶋敏文, 宮北英司, 秦野直, 原 三信: 急性前立腺炎および急性副睾丸炎に対する Cefmetazole の効果. *Jpn J Antibiotics* **36**: 227-232, 1983
- 2) Berger RE, Alexander ER, Harnisch JP, Poulsen CA, Monda GD, Ansell J and Holmes KK: Etiology, manifestations, and therapy of acute epididymitis; prospective study of 50 cases. *J Urol* **121**: 750-754, 1979
- 3) 小島弘敬, 王 三聘: 急性副睾丸炎患者の血清, 精液中の抗クラミジア・トラコマティス抗体の経時的変動. *感染症学雑誌* **58**: 1410-1411, 1984
- 4) 松本哲朗, 田中正利, 熊澤浄一, 原 三信, 岩川愛一郎, 伊東健治, 永芳弘之, 平野 遙, 佐藤伸一, 尾本徹男, 天野拓哉, 副島 司, 陣内謙一, 御厨正夫, 中尾偕主, 南里和成, 平田 弘, 宮崎徳義, 永山在明: 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
(1988年7月15日受付)