

急性精巣上体炎に対する Levofloxacin の基礎的・臨床的検討

東京共済病院泌尿器科 (部長: 齋藤 功)

齋藤 功, 鈴木 明, 西古 靖

東京共済病院微生物検査室

横沢 光博, 小野 一徳

入間川病院泌尿器科

宮 田 和 豊

宮 村 医 院

宮 村 隆 三

ハマヤ皮膚泌尿器科医院

浜 屋 修

扇屋ビル皮膚泌尿器科診療所

金 子 興 一

山 本 医 院

山 本 隆 司

ACUTE NONGONOCOCCAL EPIDIDYMITIS —PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS OF LEVOFLOXACIN—

Isao Saito, Akira Suzuki and Yasushi Saiko

From the Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Mitsuhiro Yokozawa and Kazunori Ono

From the Department of Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

Kazutoyo Miyata

From the Department of Urology, Irumagawa Hospital

Ryuzo Miyamura

From the Department of Urology, Miyamura Clinics

Osamu Hamaya

From the Hamaya Dermato-Urological Clinics

Koichi Kaneko

From the Ohgiya Building Dermato-Urological Clinics

Takashi Yamamoto

From the Department of Urology, Yamamoto Clinics

We performed basic and clinical studies on the effects of a new oral quinolone derivative, levofloxacin (LVFX, Code No. DR 3355) which is an optical *l*-isomer of ofloxacin, in acute epididymitis.

LVFX was administered in a dose of 200 mg to prostatic cancer patients 2 hours before operation. The mean concentration of LVFX in the tissues of testis and epididymis were 4.73 μ g/g and 3.13~3.6 μ g/g, respectively. Tissue/Serum ratios were 1.63 and 1.16~1.32, respectively.

LVFX was administered in a dose of 100 mg three times daily for 13 days to healthy male volunteers. Semen and blood samples were taken 2 hrs after 7th and last day of administration. The concentration of LVFX in semen were 1.19 $\mu\text{g/ml}$ (7th day) and 1.32 $\mu\text{g/ml}$ (13th day). Semen/serum ratios were 1.12 and 1.26, respectively. No affection of LVFX on the sperm was observed.

Antimicrobial activity of LVFX to *C. trachomatis* showed good MICs of 0.25~1.0 $\mu\text{g/ml}$.

LVFX was administered in a dose of 100 mg two or three times daily for 14 days to 23 patients with acute epididymitis. The overall efficacy rate based on a criteria for acute epididymitis showed 100% (excellent: 16, good: 4, 20/20). A better efficacy rate was obtained on the 14th day than 7th day.

No subjective or objective adverse reactions were observed.

(Acta Urol. Jpn. 38: 623-628, 1992)

Key words: Epididymitis, Tissue penetration, Levofloxacin, LVFX, DR-3355

緒 言

急性精巣上体炎の病因については不明な点が多かった。しかし、ここ10年成人における本症の病因についてかなりの進歩がみられている。

すなわち患者の年齢、尿路合併症、尿道炎の有無などより原因微生物が明確となり、病因学的診断が可能となった。この結果、40歳以上で尿路合併症をもつ男性での主たる原因微生物は *E. coli*, *P. aeruginosa* などの尿路感染症の原因微生物であり、40歳以下で尿道炎の既往または所見のあるものでは、*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* など STD に起因する微生物である。

しかし、急性精巣上体炎の治療は臨床診断後、すなわち検体採取後ただちに行わなければならない。これは病因を確認するよりも先に開始するわけである。このため、患者の年齢、合併症、既往歴などが重要な因子となり、40歳未満の急性精巣上体炎の治療では、主たる原因菌を考慮し STD により伝播する微生物を標的とする。淋菌感染症が除外できれば *C. trachomatis* を考えてテトラサイクリン系薬剤 (TCs)、キノロン系薬剤 (Qs) などの使用が望ましい。

グラム陰性桿菌が検出されれば Qs, セフェム系薬剤 (cephems.) などが使用される。

最近開発された ofloxacin (OFLX)¹⁾, tosufloxacin (TFLX)²⁾ などは、*E. coli*, *P. aeruginosa* さらに *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* に対しても抗菌作用を持っていることから精巣上体炎の第1選択剤として有用である。

そこで OFLX の一方の光学活性 *l* 体で、今回あらたに開発された levofloxacin (LVFX, DR-3355)^{3,4)} の急性精巣上体炎に対する基礎的および臨床の有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 基礎的検討

1) 精巣および精巣上体組織移行の検討

前立腺癌で両側精巣摘除術を施行する症例中、同意のえられた4症例を対象に精巣、精巣上体への移行を検討した。

手術前 LVFX 200 mg を内服し、2時間後に両側精巣摘除術を施行、同時に採血した。摘出標本に付着する血液をガーゼにてぬぐいとり、精巣、精巣上体は頭部、体部、尾部をそれぞれ1g程度切除、濃度測定まで -70°C で凍結保存した。また、採血した血液は血清分離後同様に -70°C で凍結保存した。

検体の濃度測定は HPLC にて行った。すなわち、組織は融解後5倍量の phosphate buffer (pH 7.0) を加え homogenate した後、10分間遠沈し、その上清中濃度を測定、組織1g当りに換算して表示した。また血清はそのまま測定に供した⁵⁾。

2) 精液中濃度および精子への影響

健康成人5名(23~37歳、平均27.4%)に対し、LVFX 100 mg 1日3回、13日間連続投与、7日目、13日目の精液中濃度と、精子への影響を検討した。精液中濃度は7日目、13日目の投与2時間後に精液を採取し、HPLC法により測定した⁵⁾、精子の影響については精液量、pH、精子数($\times 10^6/\text{ml}$)、運動率(%), 奇形率(%)を内服前、7日目、13日目それぞれ測定した。

3) *C. trachomatis* に対する MIC

C. trachomatis に対する抗菌力測定については、当科保存株と標準株の計4株を用い、LVFX およびほか7薬剤で行った。MIC測定は HeLa 229 を用いた化療学会法に準じて測定した⁶⁾。

2. 臨床的検討

1990年1月~8月の間に東京共済病院泌尿器科は

Table 1. Criteria for acute epididymitis

Fever		Disappeared (normal temp.)			Unchanged		
Pain		Disappeared	Improved	Unchanged	Disappeared	Improved	Unchanged
Swelling	Disappeared						
	Improved						
	Unchanged						

: Excellent
 : Good
 : poor

Table 2. Concentration of LVFX in testis and epididymis at 2 hrs after oral administration of 200 mg LVFX

Serum*	Testis*			T/S	Head of epididymis*			E(H)/S	Body of epididymis*			E(B)/S	Tail of epididymis*			E(T)/S
	right	left	ratio	ratio	right	left	ratio	ratio	right	left	ratio	ratio	right	left	ratio	ratio
1	2.21	3.28	3.79	1.60	2.62	2.57	1.17	2.58	3.07	1.28	3.26	3.55	1.54			
2	2.46	3.81	3.62	1.51	2.79	2.35	1.04	2.80	3.23	1.23	3.95	3.13	1.43			
3	3.65	7.89	5.69	1.82	3.18	3.84	1.05	3.65	3.63	1.00	4.26	3.70	1.09			
4	3.06	4.60	5.17	1.60	4.45	4.04	1.39	3.81	3.82	1.25	3.79	3.60	1.21			
mean	2.85	4.73		1.63	3.31		1.16	3.32		1.19	3.66		1.32			
±	±	±		±	±		±	±		±	±		±			
S.D.	0.64	1.52		0.13	0.81		0.14	0.48		0.13	0.36		0.20			

* (μg/ml or g), T/S: Tissue/Serum, E(H)/S: Head of epididymis/Serum, E(B)/S: Body of epididymis/Serum, E(T)/S: Tail of epididymis/Serum

か、5施設を受診した外来患者のうち本治験に対し同意のえられた急性精巣上体炎患者で、初診時以降、来院のなかった1例を除く、23例を対象とした。

急性精巣上体炎の診断、患者条件は16歳以上の男子で精巣上体の疼痛および腫脹を認めたものとし、治療前、化学療法剤の使用のあるもの、炎症より14日以上経過しているものは除外した。また、原因菌の検討は尿道炎 UTI の検査を施行、尿道炎では尿道 Swab を検体として Chlamydiazyme, Ureaplasma 培養、一般細菌培養を行った。

薬剤の投与については、LVFX を1回 100 mg 1日2~3回、原則として14日間投与した。

臨床効果の判定法については、定まったものがなくわれわれは今回、自覚症状、局所所見の推移を中心に薬効評価薬を決め、これにより行った (Table 1)。

また、副作用の有無についても検討した。

結 果

1. 基礎的検討

1) 精巣および精巣上体組織移行

薬剤投与2時間後の手術時に採取した精巣、精巣上体(頭部、体部、尾部)と血液中のLVFXの組織内濃度は、Table 2に示すように精巣内濃度 3.28~7.89 μg/g (平均 4.73±1.52 μg/g)、精巣上体頭部 2.35~4.45 μg/g (平均 3.31±0.81 μg/g)、体部 2.58~3.82

μg/g (平均 3.32±0.48 μg/g)、尾部 3.13~4.26 μg/g (平均 3.66±0.36 μg/g) であり、血液濃度は 2.21~3.65 μg/g (平均 2.85±0.64 μg/ml) であった。

精巣、精巣上体各部の濃度はいずれも血液濃度に比べ高い濃度で、対血液比は精巣で 1.63±0.13、精巣上体頭部 1.16±0.14、体部 1.19±0.13、尾部 1.32±0.20 であった。

なお、4例ともに左・右差は認めていない。

2) 精液中濃度および精子への影響

LVFX の精液中移行については、内服7日目平均 1.19±0.08 μg/ml (n=5)、13日目 1.32±0.15 μg/ml であった。対血清比は7日目 1.12±0.11、13日目 1.26±0.14 であった (Table 3)。

精子への影響については、精子数、精液量、運動率については7日目、13日目多少の増減はみられたが、いずれも測定誤差範囲のものであり、薬剤の影響と思われる変動ではなかった。pH、奇形率については7日目、13日目いずれも認むべき変動はなかった (Table 4)。

2) C. trachomatis に対する MIC

LVFX の MIC は 0.25~1.0 μg/ml に分布、MIC₅₀、MIC₉₀ はそれぞれ 0.5 μg/ml、1.0 μg/ml であった。

同系薬剤の MIC については TFLX が高度感受性群に属し、LVFX は OFLX、ciprofloxacin

(CPFX), lomefloxacin (LFLX) などとともに中等度感受性群にあり, norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX) などより MIC は優れていた (Table 5).

2. 臨床的検討

患者背景

解析の対象となった23例の年齢は21~52歳 (平均33歳) であった. 腫脹, 疼痛は23例全例に認め, 左側12例, 右側11例であった. 発熱については 38°C 以上の高熱を認めたものは1例, 37°C 台4例の計5例 (22%) が有熱であった.

UTI の合併については1例 (4%), 尿道炎の合併3例 (13%), このうち, *C. trachomatis* の検査でクラミジアザイム陽性8例, 血清抗体 (IgG) 陽性9例 (ともに陽性5例, クラミジアザイム陽性 IgG 陰性3例, クラミジアザイム陰性 IgG 陽性4例), *C. trachomatis* 性精巣上体炎は12例であり, クラミジアザイム, 血清抗体価をともに測定した20例中, 60%

Table 3. Concentration of LVFX in semen at 2 hrs after oral administration of 100 mg LVFX

Day	No.	Serum*	Semen*	Semen/Serum ratio
7 th day	1	1.31	0.92	0.70
	2	0.95	1.25	1.32
	3	1.08	1.24	1.15
	4	1.11	1.39	1.25
	5	0.99	1.16	1.18
Mean		1.09	1.19	1.12
±SE		0.06	0.08	0.11
13 th day	1	1.20	1.08	0.90
	2	0.88	1.31	1.48
	3	1.14	1.86	1.63
	4	0.98	1.33	1.35
	5	1.04	0.99	0.95
Mean		1.05	1.32	1.26
±SE		0.06	0.15	0.14

* μg/ml

Table 4. Effect of LVFX on sperm after oral administration

	Vol of Semen (ml)			pH			Total number (×10 ⁶ /ml)			Mobility (%)			Malformation (%)		
	0 day	7 day	13 day	0 day	7 day	13 day	0 day	7 day	13 day	0 day	7 day	13 day	0 day	7 day	13 day
1 Y.K	2.5	1.9	3.0	7.2	7.4	7.2	52	61	103	49	72	63	38	51	42
2 H.T	3.0	3.0	3.0	7.6	7.4	7.4	27	15	9	42	57	31	29	31	36
3 S.S	3.4	2.8	4.5	7.6	7.2	7.4	48	60	27	93	91	45	33	52	38
4 Y.H	3.1	3.0	4.0	7.4	7.4	7.4	21	19	43	59	48	84	69	71	73
5 T.S	2.9	2.9	5.0	7.4	7.2	7.6	39	23	60	87	66	77	66	72	61

Table 5. Susceptibility of clinical isolates of *C. trachomatis* to quinolones

MIC (μg/ml)	0.016	0.032	0.063	0.125	0.032	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	
MINO		2	2												
NFLX													1	2	1
OFLX							1	1	2						
ENX												1	2	1	
CPFX									2	2					
TFLX				1	3										
LFLX									1	2	1				
LVFX							1	2	1						

MINO: Minocycline

(12/20) はクラミジアが原因と考えられた.

臨床症状の改善

1) 発熱

発熱については治療前 38°C 以上の高熱1例, 38°~37°C 4例で, 17例は平熱であった. 治療7日目には有熱の5例はいずれも平熱化した.

2) 疼痛

疼痛については自発的に疼痛があり歩行に際し障害・制限のあるものを(卍) 自発痛あるも障害, 制限のないもの(卍), 自発痛は認めないが圧痛のあるものを(+) とした.

治療前(卍) 8例, (卍) 11例, (+) 4例であったが, 7日目(卍) 4例, (+) 12例, 疼痛の消失を

みたもの6例, 14日目(++) 1例, (+) 3例, 消失11例であった。

3) 腫脹

陰のう触診で精巣, 精巣上体が一塊となり区別不能なものを(++), 両者の区別が可能であり精巣上体全体の腫脹を認めるもの(+), 精巣上体の一部の腫脹を認めるものを(+)とした。治療前(+++)は4例, (++) 11例, (+) 8例であったが, 7日目(+++)は1例, (++) 3例, (+) 11例, 腫脹の消失をみたもの6例であった。14日目(+) 5例, 消失11例であった。

4) 総合臨床効果

以上の結果, 主治医判定では著効16例, 有効4例, やや有効3例であり, 有効率は87% (20/23)であった。LVFXの用量別では100mg 1日3回投与群での著効率92% (12/13), 1日2回投与群の著効率40% (4/10)であった。

統一判定では7日目, 著効9例, 有効10例, 無効4例で有効率83% (19/23)であった。14日目では著効16例, 有効4例で有効率100% (20/20)と経過をおえた20例全例有効であった。用量別では100mg 3回投与群の著効率46% (6/13), 有効率100% (13/13)であり, 2回投与群では著効率30% (3/10), 有効率60% (6/10), 14日目判定ではそれぞれ著効11例 (92%), 有効1例 (有効率100%) および著効5例 (63%), 有効3例 (有効率100%)と経過をおえた全例有効であった。

この結果いずれも100mg 1日2回投与群より3回投与群に効果を認めた。

なお, UTI, 尿道炎合併例はいずれも14日治療後改善している。

副作用として投与23例いずれも認むべき自覚は副作用を認めなかった。

考 察

急性精巣上体炎は陰のう内疾患では頻度の高いもので, 起炎菌により特異性, 非特異性に分けられているが, 尿道炎, 前立腺炎, 尿路感染症に続発して発症するとされている。菌の検索は精巣上体から直接採取することが困難なため, 尿道擦過物や尿から分離同定を行い, このため起炎菌が分離されないことも多く, また, 分離されてもどの程度感染に関与した菌が明らかでない。起炎菌の明らかなものとして淋菌性, 結核性精巣上体炎があるが, 近年これらを起炎菌とするものは少なく, 最近では若壮年者の精巣上体起炎菌としてクラミジアが問題となっている。

今回われわれの23例の症例中, クラミジアが原因と考えられた症例は12例であり, これはクラミジアザイム, 血清抗体価をともに測定した20例の60%をしめている。

治療についてはまず起炎微生物の決定が第一であり, 化学療法と局所療法が行われる。また, 小児, 若年, 壮年者, 高齢者により治療法は多少異なり, 小児, 高齢者では尿路感染症と同様の治療が, 若年・壮年者についてはSTDを考慮して治療を行う必要がある。化学療法については単独または消炎剤等との併用が行われるが, 炎症の時期によっては局所の安静と冷湿布も行われる。今回, 淋菌, クラミジアともに抗菌力の優れたLVFXを単独療法にて急性精巣上体炎の治療を行ったが, 同時に精巣上体へのLVFXの移行, クラミジアに対する抗菌力を検討した。

対象の4例はいずれも前立腺癌治療目的にて精巣摘除術を行った症例で, 腎, 肝機能はいずれも正常であった。本剤200mg内服, 2時間後の精巣, 精巣上体への組織移行は血清中と比べいずれも良好な移行がみられた。

クラミジアに対するLVFXの抗菌力はTFLX, SPFXにつぐものであり, クラミジアに良好な臨床成績をあげているOFLXとはほぼ同程度の抗菌力であった。

精液中への薬剤の移行については精巣上体への移行とほぼ同じであった。精子への影響については精液量, pH, 精子数, 運動率, 奇形率で認むべき変動値はなかった。

治療による治療経過は発熱, 自発痛, 圧痛, 腫脹の順に改善するが, 硬結は数週から数カ月残るものがある。LVFXの治療期間については2週間をめぐりに自覚症状の消失, 硬結のみを残す場合, 化学療法を中止, 消炎剤あるいは経過観察で十分である。

今回のクラミジアを原因と考えられた12例は7日目で著効5例, 有効5例, 無効2例, 14日目, 著効9例, 有効2例と経過をおえたものはすべて有効であった。

なお, 精巣上体炎治療に際し, 抗生剤治療と消炎鎮痛剤との併用が一般に行われているが, クラミジアを原因とする本疾患の治療には, キノロン系薬剤の使用が望ましく, 併用における重篤な副作用が指摘されている折, キノロン剤治療の場合単独でも十分臨床効果がえられるので, 併用療法には十分注意が必要である。

本剤投与による自覚的副作用は今回1例も認めなかった。

以上の検討から LVFX は精巣、精巣上体への移行は良好であり、クラミジアを始め、淋菌に対する抗菌力も優れており、急性精巣上体炎に対し優れた臨床効果と高い安全性から有用な薬剤であると考えられた。

結 語

新しい合成抗菌剤 levofloxacin (LVFX, DR-3355) の基礎的および急性精巣上体炎における臨床的有効性と安全性について検討した。

1. 基礎的検討

LVFX 200 mg 内服 2 時間後の精巣および精巣上体の薬剤移行については、組織濃度がそれぞれ 4.57~4.90 $\mu\text{g/g}$, 3.38~3.48 $\mu\text{g/g}$ であり、血清中濃度の 2.85 $\mu\text{g/ml}$ に比し高く、精巣で 1.60~1.72 倍、精巣上体で、1.19~1.22 倍と移行は良好であった。

1 回 100 mg, 1 日 3 回, 13 日間連投による精液中への移行と精子への影響については、精液中への移行: 7 日目 $1.19 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$, 13 日目 $1.32 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ で対血清比はそれぞれ 1.12 ± 0.11 , 1.26 ± 0.14 であった。また、精子への影響は認めなかった。

LVFX のクラミジアに対する MIC は 0.25~1.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布, MIC₅₀, MIC₉₀ はそれぞれ 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ でありキノロン系薬剤の中で良好な MIC であった。

2. 臨床的検討

急性精巣上体炎 23 例に本剤 1 回 100 mg を 1 日 2~3 回投与し、原則として 14 日治療を行った。14 日目の統一判定可能症例では著効 16 例, 有効 4 例で、有効率は 100% (20/20) であった。このうちクラミジアが

原因菌と考えられた 12 例については 7 日目著効 5 例, 有効 5 例, 無効 2 例であったが, 14 日目には著効 9 例, 有効 2 例と, 7 日目と比べ 14 日目の成績は良好で本疾患の治療期間は 14 日間を要すると考えられた。

本剤に起因する自・他覚的副作用は認めなかった。

文 献

- 1) 熊本悦明, 広瀬崇興, 林 謙治, ほか: 男子非淋菌性クラミジア性尿道炎に対する Ofloxacin および Doxyline による治療試験. 日本性感染症 1: 67-74, 1990
- 2) 斎藤 功, 吉田雅彦, 横沢光博, ほか: 尿道炎, 子宮頸管炎に対する T-3262 の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 36: 914-934, 1988
- 3) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, et al.: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 29: 163-164, 1986
- 4) Atarashi S, Yokohama S, Yamazaki K, et al.: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin and its fluoromethyl derivative. Chem Pharm Bull 35: 1896-1902, 1987
- 5) Okazaki O, Aoki H and Hakusui H: High-performance liquid chromatography determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. J Chromatogr 563: 313-322, 1991
- 6) クラミジア MIC 測定法検討委員会: クラミジア MIC 測定法. Chemotherapy 37: 1303-1313, 1989

(Received on November 15, 1991)
(Accepted on January 7, 1992)
(迅速掲載)