

淋菌性尿道炎に対する Norfloxacin の臨床効果

佐久市立国保浅間総合病院泌尿器科 (医長: 三木正也)

三木 正也・神保 進・真下 透

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英寿教授)

山 中 英 寿

CLINICAL EVALUATION OF NORFLOXACIN
ON GONOCOCCAL URETHRITIS

Masaya MIKI, Susumu JINBO and Tohru MASHIMO

From the Department of Urology, Saku City Asama General Hospital

(Chief: Dr. M. Miki)

Hidetoshi YAMANAKA

From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University

(Director: Prof. H. Yamanaka)

Norfloxacin, a new quinolonecarboxylic acid derivative, was administered to 30 male patients with gonococcal urethritis at a daily dose of 600 mg for 7~21 days. The clinical response was evaluated after administration of 7 days as excellent; Negative culture of *N. gonorrhoeae*. WBC < 3/hpf in first voided urine sediment, good; Negative culture, WBC \geq 3/hpf, and poor; Positive culture.

The result was excellent in 14 cases and good in 16 cases. No subjective side effects were observed. The minimum inhibitory concentration (MIC) distribution against the clinically isolated 30 strains of *N. gonorrhoeae* ranged from 0.0096 μ g/ml to 0.34 μ g/ml. Seven of thirty strains were resistant to ABPC. The MIC of these 7 strains ranged from 0.018 μ g/ml to 0.18 μ g/ml.

Seven cases with ABPC resistant strains had a similar clinical response to other cases. Twelve patients (40%) developed post gonococcal urethritis for 7~14 days after treatment.

Clinical observation of this series suggests that a 7 day therapy of Norfloxacin for the patients with gonococcal urethritis is sufficiently effective and that treatment should be changed to other antibacterial agents in the case of post gonococcal urethritis, since continuous administration for more than 7 days of Norfloxacin is not so effective.

Key words: Gonococcal urethritis, Norfloxacin

緒 言

Norfloxacin (NFLX) は、杏林製薬により開発された新しいピリドンカルボン酸系薬剤である。本剤は、Fig. 1 に示す化学構造を有しキノリンカルボン酸の6位にフッ素、7位にピペラジン環を有することがその特徴である。従来のピリドンカルボン酸系薬剤が抗菌力を示さなかったグラム陽性菌に対しても抗菌

力を示すと共にグラム陰性菌に対しては一層強力な抗

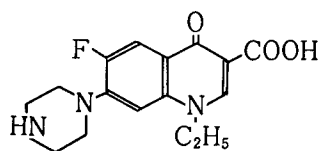


Fig. 1. Chemical structure of Norfloxacin

Table 1. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with Norfloxacin

Case	Name	Age	Dura- tion	7 days after treatment			N.gono- rrhoeae	Sensitivity			Response	Side effects
				Miction pain	Discharge	WBC/hpf *		NFLX(MIC)	ABPC	GM		
1	O E	27	1W	+	##	50~100	+	0.0096	##	##	Good	-
2	F M	25	1W	+	##	5~15	+	0.027	##	##	Good	-
3	T E	27	1W	+	##	>100	+	0.15	##	##	Good	-
4	K M	30	2W	+	##	3~4	+	0.34	##	##	Good	-
5	K H	20	1W	+	##	##	+	0.063	##	##	Good	-
6	K K	32	1W	+	##	-	+	0.051	##	##	Excellent	-
7	O T	23	2W	+	##	5~10	+	0.015	##	##	Good	-
8	M H	24	2W	+	##	-	+	0.078	-	##	Excellent	-
9	S M	41	3W	+	##	-	+	0.051	##	##	Excellent	-
10	S A	30	2W	+	##	-	+	0.015	##	##	Excellent	-
11	I K	29	1W	+	##	0~1	+	0.034	##	##	Excellent	-
12	S Y	25	2W	+	##	5~15	+	0.034	##	##	Good	-
13	H I	24	2W	+	##	>100	+	0.12	-	##	Good	-
14	O M	46	2W	+	##	>100	+	0.12	##	##	Good	-
15	Y Y	27	2W	+	##	-	+	0.27	##	##	Excellent	-
16	T S	29	2W	+	##	0~1	+	0.051	##	##	Excellent	-
17	S S	33	2W	+	##	-	+	0.051	-	+	Excellent	-
18	M J	31	2W	+	##	-	+	0.027	-	##	Excellent	-
19	S T	32	2W	+	##	0~5	+	0.12	-	##	Good	-
20	T T	48	2W	+	##	1~3	+	0.015	##	##	Good	-
21	S T	50	2W	+	##	-	+	0.034	##	##	Excellent	-
22	K Y	27	2W	+	##	-	+	0.18	##	##	Excellent	-
23	M M	34	2W	+	##	-	+	0.18	-	##	Excellent	-
24	U R	36	2W	+	##	3~6	+	0.078	##	##	Good	-
25	T K	26	2W	+	##	10~20	+	0.15	##	##	Good	-
26	N A	27	2W	+	##	0~1	+	0.018	-	##	Excellent	-
27	M Y	28	2W	+	##	>100	+	0.051	##	##	Good	-
28	A T	24	2W	+	##	3~4	+	0.018	##	##	Good	-
29	T D	27	2W	+	##	-	+	0.034	##	##	Excellent	-
30	T K	25	1W	+	##	3~6	+	0.22	##	##	Good	-

Before
After

* First voided urine sediment

菌力を示すとされている。

われわれは、本剤を男子淋菌性尿道炎に使用しその有用性を検討したのでその成績を報告する。

対象および投与方法

対象症例は、1985年1月より1986年2月迄の14カ月間に佐久市立浅間総合病院泌尿器科外来を受診した男子淋菌性尿道炎30例である。これらの症例は、全例新鮮例であった。淋菌性尿道炎の診断には、尿道分泌物をメチレン青にて単染色し多核白血球内双球菌を検出し、チョコレート寒天培地に培養後グラム陰性双球菌を確認、さらにオキシダーゼ反応などにより同定した。

投与方法は、NFLX 1回 200 mg 毎食後3回、1日 600 mg で投与期間は1～3週間である。全例で胃薬を併用したが、その他の併用薬はなかった。治療開始後は、アルコール飲用、性行為を禁じ1週間後に再診させた。再診時、必要な問診を行なうと共に尿道スミア中の淋菌培養を施行し、初尿沈渣中の白血球数を検した。その後は、経過によりNFLXを継続又は他剤に変更し1週間ごとに受診させた。

抗菌力

30名の男子淋菌性尿道炎患者より採取した尿道分泌物より分離された30株に対して、簡単ディスク法（昭和薬品工業）を用いて最小発育阻止濃度（MIC）を測定すると同時にABPC及びGMについても感受性テストを行なった。

効果判定法

全例で、治療開始後1週目に効果判定を行なった。1週目の尿道スミア中の淋菌培養成績、初尿中白血球数を効果判定の指標とした。

著効（Excellent）：淋菌培養陰性、白血球<3/hpf（×400）

有効（Good）：淋菌培養陰性、白血球≥3/hpf（×400）

無効（Poor）：淋菌培養陽性

また、自覚症状として尿道分泌物、排尿時痛、尿道痒痒感の有無をチェックした。

Post gonococcal urethritis

治療開始後1週以降に淋菌を認めないが、初尿で白血球≥10/hpfの場合PGUとすることとした。

成 績

30例の臨床成績をTable 1に示した。上記の効果判定法によれば、30例中著効が14例（47%）、有効が

16例（53%）、無効なしという結果であった。自覚症状は、4例を除いて消失した。自覚症状消失には、ほとんどの症例で4～2日を要した。全患者より分離した*N. gonorrhoeae* 30株についてMICを測定したところ0.0096 μg/ml～0.34 μg/mlと良好な値を示した。尚、7例（23%）にABPC耐性菌が認められたが臨床効果は著効5例、有効2例と良好であった。これら7株のMIC値は、0.018 μg/ml～0.18 μg/mlであった。PGUは、2週間目までの経過で12例（40%）に認められた。

副 作 用

全例特に自覚的副作用を認めなかった。また血液、生化学検査は施行しなかった。

考 察

NFLXは、ピリドンカルボン酸系薬剤としてNA、PA、PPAなどに続き開発された新しい合成抗菌剤である。本剤は、グラム陽性菌にまで抗菌力を有し、緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性菌に対して一層強い抗菌力を示す注目される薬剤である^{1,2)}。本剤を男子淋菌性尿道炎に投与したが、予想通り有効率100%と良好な成績であった。抗菌力については、今回治療症例より分離された淋菌に対して、ディスク法で0.34 μg/ml以下のMIC値を示した。NFLXが、200 mg経口投与の場合その血中濃度は投与1時間後で1.14 μg/mlのピークを示し、4時間後でも0.5 μg/mlの濃度を有するとされている³⁾。その血中濃度が、今回の臨床分離株のMIC値0.0096 μg/ml～0.34 μg/mlより高い値であることは優れた臨床効果を裏づけるものである。また、ABPC耐性淋菌のMIC値は0.018 μg/ml～0.18 μg/mlであり、ABPC感受性菌とほぼ同様な分布を示した。治療効果面でも、ABPC耐性株の症例は感受性株の症例と有意な差は認められず高い有効性を示した。

淋菌性尿道炎の治療過程において、淋菌消失後も分泌物ないし白血球が数日以上残存する場合があることはよく知られている。従って、淋菌性尿道炎の治療において白血球残存の意味の解釈は難しく、淋菌性尿道炎の炎症残存像なのかPGUなのかしばしば問題となる。PGUの判定時期、判定基準は諸説があり一致したものがないのが現状であるが、クラミジアを含めPGUの原因全体が解明されるに従いPGUの診断基準もより明確になっていく可能性があると思われる。今回は、淋病の炎症像がほぼ消退と言われて1週間目以降に淋菌が証明されず、初尿で白血球

Table 2. Clinical summary of the cases with post gonococcal urethritis

Case	Name	Duration	Response	7th day	14th day	21th day	Remarks
2	F M	1W	Good	$\frac{5-15}{-}$			
25	T K	2W	Good	$\frac{10-20}{-}$			
27	M Y	2W	Good	$\frac{>100}{+}$			
1	O E	1W	Good	$\frac{50-100}{-}$	$\frac{-}{-}$		MINO** for 1W from 7th day
5	K H	1W	Good	$\frac{\#}{+}$	$\frac{-}{-}$		MINO for 1W from 7th day
3	T E	1W	Good	$\frac{>100}{+}$	$\frac{>100}{-}$	$\frac{5-10}{-}$	MINO for 1W from 7th day ST for 1W from 14th day
7	O T	2W	Good	$\frac{5-10}{-}$	$\frac{3-4}{-}$		
12	S Y	2W	Good	$\frac{5-15}{-}$	$\frac{5-6}{-}$	$\frac{-}{-}$	MINO for 1W from 14th day
13	H I	2W	Good	$\frac{>100}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{-}{-}$	MINO for 1W from 14th day
14	O M	2W	Good	$\frac{>100}{-}$	$\frac{5-10}{-}$		
8	M H	2W	Excellent	$\frac{-}{-}$	$\frac{5-10}{-}$	$\frac{-}{-}$	MINO for 1W from 14th day
20	T T	2W	Good	$\frac{1-3}{-}$	$\frac{3-10}{-}$		

* $\frac{WBC/hpf}{Complaints}$ ** 200mg/day

$\geq 10/hpf$ の場合一応 PGU とした (Table 2). 1週間目に PGU と判定された症例は10例に達した。そのうち3例は drop out した (case 2, 25, 27)。また, Minomycin に変更し白血球の消失したものは2例あった (case 1, 5)。しかし, 1例は他剤にても治療に抵抗性であった (case 3)。4例では, NFLX を継続投与してみたが, 2週目でも白血球の消失した例はなかった (case 7, 12, 13, 14)。そのうち2例は, Minomycin により白血球は消失した。以上の症例からは, 1週後に初尿で白血球 $\geq 10/hpf$ の所見の場合 PGU と推定してよいと考えられた。これらの PGU の症例では NFLX の効果は今一つであり, NGU に有効とされるテトラサイクリン系薬剤などに変更した方がより効果的と思われた。従って, 淋菌性尿道炎症例に対しては, 本剤の1週以上の投与は意義の少ない場合が多いのではないかと考えられた。一方 NFLX 2週投与例で, 2週目以降に PGU の表面化したケースが2例 (case 8, 20) あり, これは実地臨床上注意すべき点である。PGU は, 全体で

12例 (40%) に認められたことになる。占部らは, PGU の発生率について, ABPC 58.3%, AMPC 46.6%, SPCM 43.8%, DOXY 25%と報告している⁴⁾。これらよりみて, NFLX の40%は決して低い発生率ではなく, PGU 対策は万全に行なわれなければならないと思われる。

わが国における淋疾治療の現況は不明な点も多いがペニシリンを中心とする内服連続投与及び SPCM の one shot 療法が従来治療の中心となっていたと思われる。第2世代, 第3世代セフェム系抗生剤の one shot 療法⁵⁾も PPNG を含め著明な有効率が示されているが, アナフィラキシー・ショックなどをおこす可能性もあり外来においては使用しにくいのが現状ではないかと思われる。その点, ペニシリン耐性株にも高い有効性をもつ新しいピリドンカルボン酸系薬剤の本剤は, 副作用などの面からも使用しやすいものではないかと考える。

ま と め

男子淋菌性尿道炎30例に対して Norfloxacin を600 mg/日、1～3週間投与し、その臨床効果を検討した。

- 1) 淋菌性尿道炎に対する効果は、投与1週目に判定し著効14例、有効16例であり、有効率100%であった。
- 2) ABPC 耐性淋菌による症例にも、良好な臨床効果を示した。
- 3) 分離培養した淋菌30株のMICをディスク法で測定した結果は、0.0096 $\mu\text{g/ml}$ ～0.34 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 4) 投与1週目以降に、初尿で白血球 $\geq 10/\text{hpf}$ の場合PGUと推定され、PGUは40%の症例にみられた。PGUに対しては、NFLX 継続投与より他剤への変更の方が有利と思われた。
- 5) 自覚的副作用を何ら認めなかった。
- 6) 本剤は、淋菌性尿道炎治療薬として有用と考えられた。

稿を終えるにあたり、御協力いただいた当病院細菌検査室大井偉久子、平林久枝両氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 三橋 進・井上松久：第28回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム AM-715 (抗菌力)．東京，1980
- 2) Ito A, Hirai K, Inoue M, Koga H, Suzue S, Irikura T and Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob Agents & Chemoth* 17: 103~108, 1980
- 3) 上田 泰・斉藤 篤・嶋田基五郎・大森雅久・柴孝也・山路武久・井原裕宣・北条敏夫・宮原 正：AM-715に関する臨床的研究．*Chemotherapy* 29 (S-4): 202~218, 1981
- 4) 占部慎二・吉田真一：淋疾に関する研究第2報：淋疾の治療．*西日泌尿* 45: 321~327, 1983
- 5) 斉藤 功：STD一病因・診断・治療—淋菌感染症．One shot 治療について．*臨床と細菌* 11(臨増): 37~43, 1984

(1986年4月2日迅速掲載受付)