

Norfloxacin の慢性前立腺炎に対する治療効果

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）
熊本悦明・塚本泰司・酒井 茂

札幌医科大学微生物学教室（主任：小熊恵二教授）
前川 静枝・小熊 恵二

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科（部長：井川欣市）
井 川 欣 市

札幌通信病院泌尿器科（部長：島村昭吾）
島村 昭吾・恒川 琢司

札幌泌尿器科医院（院長：郷路 勉）
郷 路 勉

辺見医院（院長：辺見 泉）
辺 見 泉

小樽北生病院泌尿器科（部長：門野雅夫）
門野 雅夫・岡山 悟

旭川赤十字病院泌尿器科（部長：本間昭雄）
三宅 正文・本間 昭雄

東札幌三樹会病院（院長：丹田 均）
加藤 修爾・丹田 均

室蘭市立病院泌尿器科（部長：丸田 浩）
丸田 浩・三熊直人・伊藤直樹・氏家 徹

函館五稜郭病院泌尿器科（部長：藤田征隆）
藤田 征隆・山崎 清仁

砂川市立病院泌尿器科（部長：田宮高宏）
宮本 慎一・田宮 高宏

苫小牧王子総合病院泌尿器科（部長：江夏朝松）
江夏 朝松・岩沢 晶彦

北見赤十字病院泌尿器科（部長：横山英二）
横山 英二・西村 昌宏

釧路赤十字病院泌尿器科
青木 正治・南部 明民

THE THERAPEUTIC EFFECT OF NORFLOXACIN
ON CHRONIC PROSTATITIS

Yoshiaki KUMAMOTO, Taiji TSUKAMOTO
and Shigeru SAKAI
From the Department of Urology,
Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)

Sizue MAEKWA and Keiji OGUMA
From the Department of Microbiology,
Sapporo Medical College
(Director: Prof. K. Oguma)

Kinichi IGAWA
From the Department of Urology, The
Ground Self-Defence Force Hospital of Sapporo
(Chief: Dr. K. Igawa)

Shougo SHIMAMURA and Noriaki TANAKA
From the Department of Urology,
Sapporo Teishin Hospital
(Chief: Dr. S. Shimamura)

Tsutomu GOURO
From the Sapporo Urology Clinic
(Chief: Dr. T. Gouro)

Izumi HENMI
From the Henmi Clinic
(Chief: Dr. I. Henmi)

Masao KADONO and Satoru OKAYAMA
From the Otaru Hokusei Hospital
(Chief: Dr. K. Kadono)

Masaumi MIYAKE and Akio HONNMA
From the Asahikawa Red Cross Hospital
(Chief: Dr. A. Honnma)

Shuji KATO and Hitoshi TANDA
From the Higashi Sapporo Sanjukai Hospital
(Chief: Dr. H. Tanda)

Hiroshi MARUTA, Naoto MIKUMA, Naoki ITOH

and Tohru UJIE

*From the Department of Urology,**Muroran City Hospital**(Chief: Dr. H. Maruta)**(Chief: Dr. T. Tamiya)*

Chosho ENATSU and Akihiko IWASAWA

*From the Department of Urology,**Ohji General Hospital**(Chief: Dr. C. Enatsu)*

Masataka FUJITA and Kiyohito YAMAZAKI

*From the Department of Urology,**Hakodate Goryoukaku Hospital**(Chief: Dr. M. Fujita)*

Eiji YOKOYAMA and Masahiro NISHIMURA

*From the Department of Urology,**Kitami Red Cross Hospital**(Chief: Dr. E. Yokoyama)*

Shinichi MIYAMOTO and Takahiro TAMIYA

*From the Department of Urology,**Sunagawa City Hospital*

Masaji AOKI and Akitami NANNBU

*From the Department of Urology,**Kushiro Red Cross Hospital*

The clinical efficacy of norfloxacin (NFLX) was evaluated in 74 patients having chronic prostatitis with the subjective symptoms suggesting the inflammations of prostate and more than five white bloodcells (WBCs)/hpf in their prostatic secretions (EPS).

Of these, gram negative rods with $\geq 10^3$ CFU/ml (GNR group) were isolated from the EPS in 10 patients (13.6%) and gram positive cocci with $\geq 10^3$ CFU/ml (GPC group) were obtained in 46 patients (62.2%). *E. coli* (70.0%) was the most frequent strain isolated among GNR group and *S. epidermidis* (40.4%), *S. aureus* (19.1%), *E. faecalis* (17.0%) and *S. haemolyticus* (14.9%) were frequently isolated among the GPC group.

The overall clinical efficacy of NFLX was determined at the second and fourth week by the three factors, (1) the effect on bacteria, (2) WBCs in the EPS and (3) the subjective symptoms in the patients with bacteria of $\geq 10^3$ CFU/ml being isolated. The overall clinical effectiveness rate was 71.4% and 100%, respectively, in the GNR group. In the GPC group, its rate was 79.3% and 88.0%, respectively. The patients with no bacteria or $< 10^3$ CFU/ml isolated from the EPS had an overall clinical effectiveness rate of 89.8% at the second week and 90.0% at the fourth, when it was evaluated by the effect on WBCs and subjective symptoms.

In the effect of NFLX on bacteria in the EPS, it eliminated them in 75.0% and 83.9% at the second and fourth week, respectively, of all patients with GNR or GPC of $\geq 10^3$ CFU/ml isolated from the EPS. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of NFLX against *E. coli* isolated from the EPS was distributed from 0.025 μ g/ml to 3.13 μ g/ml with most below 0.1 μ g/ml. Those against all other GNR were below 0.78 μ g/ml. NFLX showed good antimicrobial activities against GPC with most of MIC being distributed from 0.78 μ g/ml to 1.56 μ g/ml. NFLX produced the highest eradication rate in bacteriological response not only against GNR such as 100% at the first, the second and fourth week but GPC as 89.2%, 93.8% and 96.0%, respectively.

In the effect of NFLX on WBCs in EPS, 40~50% of patients got free from the inflammation of prostate by NFLX treatment. This became prominent in the GNR group as the treatment was continued although not in the GPC group.

The subjective symptoms were improved by NFLX treatment in most of the patients. Although side effects such as anemia which was not denied the relation to NFLX treatment was found on one patient in this study, it has been reported to be very rare by

the analysis of side effects so far.

These results described above have led us to the conclusion, that NFLX has good clinical efficacy on the patients with chronic prostatitis, especially on the GNR group.

Key words: Chronic prostatitis, Norfloxacin, Therapeutic effect

はじめに

新しい quinolone 系抗菌剤である norfloxacin (NFLX) は、これまでの同系統の抗菌剤に比較するとグラム陰性桿菌 (GNR) およびグラム陽性球菌 (GPC) に対する抗菌スペクトラムが一層増強、拡大されているという特徴を持っている。尿路感染症をはじめとする各種細菌感染症に対する臨床効果も良好で、われわれも尿路感染症に対する臨床的有用性を既に報告した¹⁾。

一方、慢性前立腺炎に対する NFLX の効果は、慢性前立腺炎の病態の複雑性もあってか、これまであまり検討されてはいない²⁾。そこで今回は慢性前立腺炎に対する NFLX の臨床効果を検討したのでその結果を報告する。

対 象

いわゆる慢性前立腺炎によると考えられる自覚症状、すなわち排尿に関する症状としては排尿痛、排尿終末時痛あるいは不快感、排尿困難、残尿感、頻尿、放散痛に関する症状として、会陰部、下腹部、陰囊、睾丸の疼痛ないしは不快感、などを有し、前立腺分泌液 (expressed prostatic secretions=EPS) 中に 400 倍視野 (HPF) で 5 個以上の白血球を認めた 74 例を対象とした。対象症例の年齢分布は 17~75 歳でありその割合を Table 1 に示した。平均年齢は 42.7 歳であった。なお 74 例中 2 例は治療前に自覚症状は認められなかったが、EPS 中白血球数が 50/HPF 以上と著明な炎症所見を認めたため対象症例とし、EPS 中白血球に対する NFLX の効果の検討には加えた。し

Table 1. 対象症例の背景一年齢分布

年 齢	症例数	(%)
~29	8	(10.8%)
30~39	22	(29.7%)
40~49	19	(25.7%)
50~59	19	(25.7%)
60~	6	(8.1%)
合 計	74	(100%)

(年齢分布 19才~75才)

かし、総合臨床効果の検討からは除外した。この 2 例では EPS からは細菌は分離されなかった。また、74 例中 62 例は治療前に FITC 標識 monoclonal 抗体を用いた尿道上皮の直接塗抹鏡検法により *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) の存在が否定できた症例であった。残り 12 例は未施行例であった。

方 法

(1) 投与方法および臨床効果の検討項目

NFLX の投与は 600 mg/日、3 分服とし 28 日間を原則とした。EPS および VB3 の白血球および細菌、自覚症状を検討項目とした (同時に白血球、細菌については VB2 においても検討した)。これらの項目については、原則として治療前、NFLX 投与後 1, 2, 4 週目に検討した (EPS の採取が不可能で VB3 をこれの代りとした例は、治療前は 74 例中 1 例、2 週目では 49 例中 7 例、4 週目では 44 例中 3 例と少数であった)。

副作用の検討は、自覚症状の出現の有無、一般血液検査、血液生化学検査の NFLX 投与前後の所見により行なった。

(2) 細菌学的検討

滅菌綿棒により採取した EPS はシードスワップ 2 号 (栄研) に接種した後、菌数定量、分離菌の同定、NFLX に対する感受性の検討を行なった。同時に採取した VB2, VB3 はウリカルト (第一化学薬品) で培養後菌数定量、分離菌の同定を行なった。分離菌の同定は、API 20, API STAPH, API STREP システム (アスカ純薬) を用いて行なった。また、NFLX に対する分離菌の感受性の検討は、日本化学療法学会標準法に従い接種菌量 10^6 CFU/ml における最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することにより行なった。

(3) 臨床効果の判定基準

慢性前立腺炎 (特に細菌性前立腺炎) に対する治療効果の判定基準は、現在のところ未確立であるため、これまでのわれわれの検討をもとに³⁾、以下のようにその基準を作成した。すなわち EPS 中細菌に対する効果の判定は、治療前の EPS 中細菌数が 10^4 CFU/ml 以上、 10^3 CFU/ml の症例とに分け Table 2 に

Table 2. 前立腺分泌液中細菌および白血球に対する効果判定基準
 — 細菌に対する効果の判定 —

治療前前立腺分泌液中 細菌数 $\geq 10^4$ CFU/ml	
細菌に対する効果	治療後細菌数/ml
陰性化	陰性
減少	$\leq 10^3$ CFU/ml
菌交代	($\geq 10^3$ CFU/ml)*
不変	$\geq 10^4$ CFU/ml

(※他菌種分離)

治療前前立腺分泌液中 細菌数 = 10^3 CFU/ml	
細菌に対する効果	治療後細菌数/ml
陰性化	陰性
減少	$\leq 10^2$ CFU/ml
菌交代	($\geq 10^3$ CFU/ml)*
不変	$\geq 10^3$ CFU/ml

— 白血球に対する効果の判定 —

治療前	治療後																													
	-	±	+	++	+++																									
± (5~9/HPF)	<table border="1" style="width: 100%; height: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">正</td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">常</td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">改</td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">化</td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">善</td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> <td style="background-color: black;"> </td> </tr> </table>					正					常					改					化					善				
正																														
常																														
改																														
化																														
善																														
+	(10~29/HPF)																													
++	(30~49/HPF)																													
+++	(≥ 50 /HPF)																													

示したように行なった。どちらの場合も治療後 EPS から細菌が分離されなかった場合のみを陰性化した。EPS 中白血球に対する効果の判定は、UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症の場合を参考に Table 2 に示した基準で行なった。

自覚症状に対する効果は以下のように判定した。すなわち、われわれの以前の検討結果をもとに Table 3 に示したように自覚症状を点数化し、これが 0 点となった場合を消失、治療前の 50% 以下となった場合を軽快、50% 以上 (50% は含まない) の場合を不変と判定した。

総合臨床効果の判定には、細菌、白血球、自覚症状に対する効果の 3 要因を用い、Fig. 1 に示した基準を採用し、白血球に対する効果をやや重視した判定基準とした。なお、治療前に EPS から細菌が分離されな

Table 3. 自覚症状の点数化および自覚症状に対する効果判定基準

1. 排尿に関する症状		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>なし: 0点</td> <td rowspan="5" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">} 合計点</td> </tr> <tr> <td>軽度: 1点</td> </tr> <tr> <td>中等度: 2点</td> </tr> <tr> <td>高度: 3点</td> </tr> <tr> <td>頻尿</td> </tr> </table>	なし: 0点	} 合計点	軽度: 1点	中等度: 2点	高度: 3点	頻尿
なし: 0点	} 合計点							
軽度: 1点								
中等度: 2点								
高度: 3点								
頻尿								
A. 排尿痛								
B. 排尿終末時痛, 不快感								
C. 排尿困難								
D. 残尿感								
E. 頻尿								
2. 放散痛に関する症状		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>なし: 0点</td> <td rowspan="4" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">} このうちの 最高点</td> </tr> <tr> <td>軽度: 1点</td> </tr> <tr> <td>中等度: 2点</td> </tr> <tr> <td>高度: 3点</td> </tr> </table>	なし: 0点	} このうちの 最高点	軽度: 1点	中等度: 2点	高度: 3点	
なし: 0点	} このうちの 最高点							
軽度: 1点								
中等度: 2点								
高度: 3点								
A. 会陰部痛, 不快感								
B. 下腹部痛, 不快感								
C. 鼠径部痛, 不快感								
D. 陰囊, 睾丸痛, 不快感								

自覚症状の効果判定 (総点数)
 0点: 消失, 治療前の $\leq 50\%$: 軽快, 治療前の $> 50\%$: 不変

自覚症状に対する効果	消失			軽快			不変		
	正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	正常化	改善	不変
細菌に対する効果	陰性化	著効		著効					
	減少			有効					
	菌交代								
	不変								無効

Fig. 1. 総合臨床効果の判定基準

かった症例あるいは 10^3 CFU/ml 未満であった症例と細菌が 10^3 CFU/ml 以上分離された症例に対する NFLX の効果を比較するため、上記の総合臨床効果とは別に白血球、自覚症状に対する効果の2要因から、総合臨床効果の判定基準を作成した。すなわち、白血球が正常化し自覚症状が消失した場合を著効、白血球も自覚症状も不変であった場合を無効とし、これら以外を有効とした。

結 果

(1) 治療前の EPS 中細菌、白血球、自覚症状の検討

1) EPS 中細菌の検討

対象とした74例における EPS からの細菌分離の有無および分離頻度を Fig. 2 に示した。EPS から 10^3 CFU/ml 以上の細菌が分離された症例は56例、75.8%であり、細菌が分離されなかった症例は18例、24.3%であった。前者のうち GNR のみを分離した7例と GNR と GPC ($=10^3$ CFU/ml) とを分離した3例を GNR 群とし、GPC のみを分離した43例、GPC を2菌種同時に分離した1例および GPC と GNR ($=10^2$ CFU/ml) を分離した2例を GPC 群とし、これらは別個に取り扱った (Fig. 2)。

これらの GNR 群、GPC 群における分離細菌とその菌数を Fig. 3 に示した。GNR 群では、*E. coli* の分離頻度が高く全体の70%を占めていた。これらはすべて 10^4 CFU/ml 以上の菌数であった。GNR 群における分離細菌の菌数は1例以外すべて 10^4 CFU/

ml であった。

GPC 群では、*S. epidermidis*、*S. aureus*、*E. faecalis*、*S. haemolyticus* の順に分離頻度が高かった。この群における分離細菌の菌数では 10^3 CFU/ml の割合が全体の25.5%に達しており、菌種別では *S. epidermidis* 31.6% (6/19株)、*S. aureus* 33.3% (3/9株)、*S. haemolyticus* 28.5% (2/7株)、*S. mitis* 100% (1/1株) であった。*E. faecalis* はすべて 10^4 CFU/ml 以上であった。GNR 群における各菌種の菌数の割合と GPC 群におけるそれとは明らかに差が認められ ($p<0.01$)、GNR 群では 10^2 CFU/ml の割合が低かったのに反し、GPC 群ではこの割合が高く 10^5 、 10^7

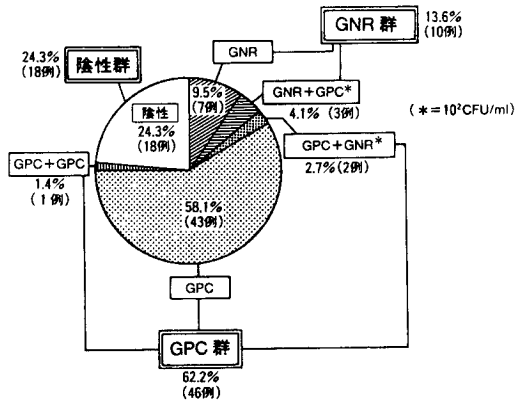


Fig. 2. 慢性前立腺炎74例における治療前前立腺分泌液中細菌の分離頻度 (前立腺分泌液中細菌数 $\geq 10^3$ CFU/ml)

分離細菌群	分離細菌	株数 (%)	細菌数/ml				
			10^3	10^4	10^5	10^6	10^7
GNR 群 (10例)	<i>E. coli</i>	7 (70)		●		●●	●●
	<i>E. aerogenes</i>	1 (10)				●	
	<i>E. cloacae</i>	1 (10)	●				
	<i>A. anitratus</i>	1 (10)		●			
	合計	10 (100)	1 (10)	2 (20)		4 (40)	3 (30)
* : + <i>E. faecalis</i> 10^2 CFU/ml							
GPC 群 (46例)	<i>E. faecalis</i>	8 (17.0)		●●●	●●		
	<i>S. epidermidis</i>	19 (40.4)	●●●	●●●	●●●	●●	
	<i>S. aureus</i>	9 (19.1)	●●	●●	●●		
	<i>S. haemolyticus</i>	7 (14.9)	●●	●●	●●		
	<i>S. hominis</i>	1 (2.1)			●		
	<i>S. agalactiae</i>	2 (4.3)		●	●		
	<i>S. mitis</i>	1 (2.1)	●				
	合計	47 (100)	12 (25.5)	17 (36.2)	16 (34.0)	2 (4.3)	
* : + <i>S. odorifera</i> 10^2 CFU/ml ● : + <i>A. lowffii</i> 10^2 CFU/ml ** p<0.01 (*)							

Fig. 3. 治療前前立腺分泌液分離細菌と細菌数

CFU/ml の割合が低かった。

2) EPS 中白血球の検討

74例の治療前の EPS 中白血球数を検討してみると (Fig. 4), 白血球数が 50/HPF 以上の炎症所見が著明と考えられた症例の割合は, GNR 群が最も高く (60.0%), 次いで陰性群 (33.3%), GPC 群 (15.2%) の順であった。この割合は, GNR 群と GPC 群との間では, 明らかな差が認められた ($p < 0.05$)。白血球数が 5~9/HPF の炎症所見が軽度と思われた症例の割合は GNR 群では 10.0%, GPC 群, 陰性群ではそれぞれ 28.3%, 11.1% であった。

なお, EPS 中白血球数と EPS 中細菌数とは明らかな関係を示さなかった (Fig. 5)。

3) 自覚症状

各群における治療前の自覚症状の点数を EPS 中細菌の菌数, 白血球数毎に Fig. 5 に示した。後述するように治療前の自覚症状の点数は GNR 群 4.1 ± 2.4 (mean \pm S.D., 以下同様), GPC 群 4.5 ± 2.8 , 陰性群 3.5 ± 1.5 と各群における差はあまり認められなかった (Fig. 14)。また自覚症状の点数と EPS 中の細菌数, 白血球数との関係検討において (Fig. 5), GNR 群, GPC 群とも自覚症状の点数と EPS 中細菌数, 白血球数とは一定の関係は示さず, 陰性群においても自覚症状の点数と EPS 中白血球とは平行しない傾向が認められた。

(2) 臨床効果の検討

1) 総合臨床効果

治療前に EPS より 10^3 CFU/ml 以上の細菌を分

離した GNR 群 10例, GPC 群 46例およびこれらを合計した全体の 56例の 2週目, 4週目の総合臨床効果を Fig. 6 に示した。Fig. 7 には, GNR 群, GPC 群, 治療前 EPS より細菌が分離されなかった陰性群の 2週目, 4週目の総合臨床効果を示した。なおこの際の判定基準は, 陰性群を評価したため前述したように, EPS 中の白血球および覚症状のみに基づいて行なった。

治療前に EPS より細菌を分離した例では GNR 群の総合有効率は 2週目 71.4% (5/7例), 4週目 100% (6/6例) であり GPC 群のそれはそれぞれ 79.3% (23/29例), 88.0% (22/25例) であった。GNR 群では著効例が治療経過に伴い著明に増加していたのに対し, GPC 群では, GNR 群と比較すると著効例の増

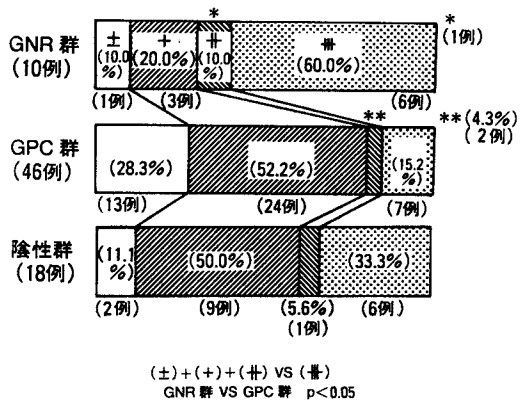


Fig. 4. 治療前前立腺分泌液中白血球数の分布

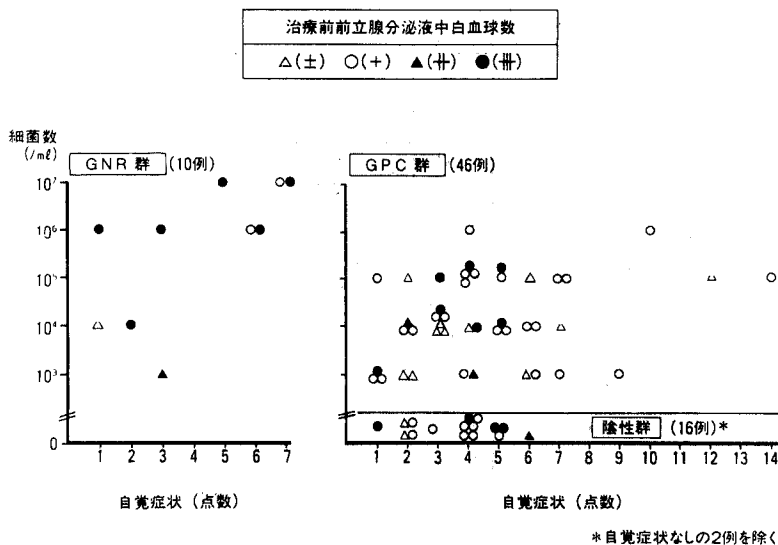


Fig. 5. 治療前前立腺分泌液分離細菌数, 白血球数と自覚症状 (点数) との関係

加の割合は低かった。全体では2週目77.8% (28/36例)、4週目90.3% (28/31例)の総合有効率であり、良好な治療結果が得られた。

陰性群をも含め、EPS 中白血球、自覚症状の2つの要因からの総合臨床効果も2週目、4週目で判定してみると、Fig. 7 に示したように、全体ではEPS 中白血球が正常化し自覚症状も消失した著効例の割合は、2週目14.3% (7/49例)、4週目21.4% (5/23例)に留った。これらがともに不変であった割合は2週目、4週目でそれぞれ10.2% (5/49例)、2.4% (1/42例)と低い割合であったが、後述するように白血球の改善程度と比較すると自覚症状の改善の程度が良好であったため、全体としては無効例の割合は低かったものと思われた。

各群においては、GNR の著効例の割合が治療経過に伴って増加したが、GPC 群、陰性群では2週目と

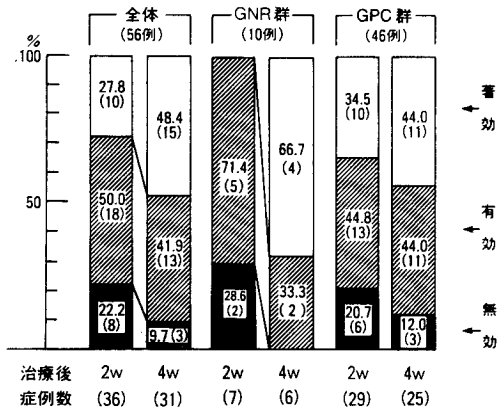


Fig. 6. Norfloxacin の総合臨床効果—治療前立腺分泌液中細菌分離例 ($\geq 10^3$ CFU/ml) (前立腺分泌液中細菌、白血球、自覚症状による判定)

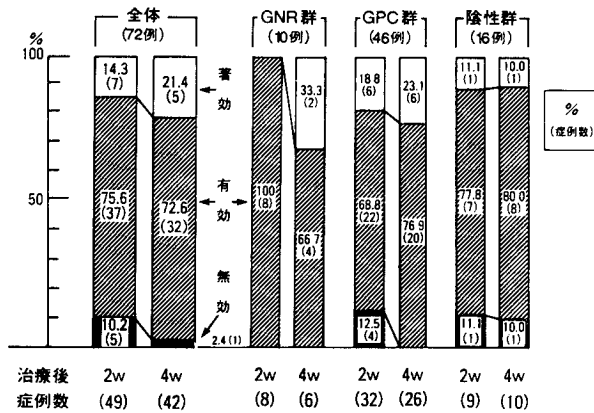


Fig. 7. Norfloxacin の総合臨床効果 (前立腺分泌液中白血球、自覚症状による判定)

4週目の著効例の割合の差は GNR 群より減少していた。

各症例の最終受診時での判定で総合臨床効果を検討したのが Table 4 であるが、治療前に EPS から細菌が分離された例では有効率が 94.5% (52/55例)であった。陰性群において EPS 中白血球に対する効果、自覚症状に対する効果の2つの要因から同様の最終判定を行なってみると、その有効率は93.7% (15/16例)であった。したがって、これら全例での有効率は94.3% (67/71例)であった。

2) EPS 中細菌に対する効果

上記の総合臨床効果をさらに検討するため EPS 中細菌、白血球、自覚症状に対する効果を各要因別に2週目、4週目で検討した (Fig. 8)。

EPS 中細菌に対する効果では、全体の56例におけ

Table 4. Norfloxacin の最終受診時の総合臨床効果

症例群	総合臨床効果			計
	著効	有効	無効	
GNR 群 ¹⁾	4 (40.0)	6 (60.0)	0	10 (100)
GPC 群 ¹⁾	20 (44.4)	22 (48.9)	3 (6.7)	45* (100)
陰性群 ²⁾	3 (18.7)	12 (75.0)	1 (6.3)	16** (100)
計	27 (38.0)	40 (56.3)	4 (5.7)	71 (100)

1) ESP 中細菌、白血球、自覚症状による判定

2) ESP 中白血球、自覚症状による判定

* 治療後細菌学的検査未施行の1例を除く

** 治療前自覚症状なしの2例を除く

る陰性化率は2週目75.0% (27/36例)、4週目83.9% (26/31例)と良好であった。各群別では、GNR 群と GPC 群との間に2週目、4週目における陰性化率に著明な差はなかったが、4週目での GNR 群の陰性

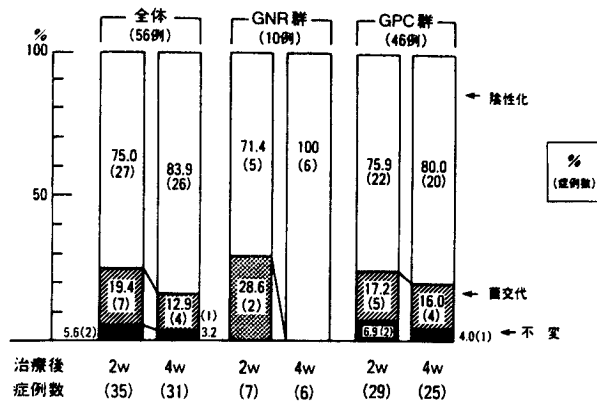


Fig. 8. Norfloxacin の前立腺分泌液中細菌に対する効果—治療前前立腺分泌液中細菌分離例 ($\geq 10^3$ CFU/ml)

Table 5. Norfloxacin の最終受診時の前立腺分泌液中細菌に対する効果

症例群	EPS中細菌に対する効果				計
	陰性化	減少	菌交代	不変	
GNR群	9 (90.0)	0	1 (10.0)		10 (100)
GPC群	39 (86.7)	0	5 (11.1)	1 (2.2)	45* (100)
計	48 (87.2)	0	6 (10.9)	1 (1.9)	55 (100)

(* 治療後細菌学的検査未施行の1例を除く)

(%)

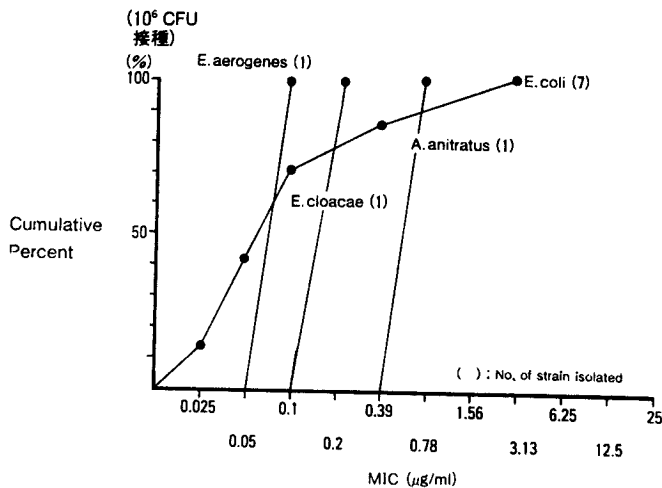


Fig. 9. 治療前分離細菌の MIC-GNR 群

化率は100% (6/6例)であった。EPS 中細菌に対する効果を各症例の最終受診時で判定してみると (Table 5), 陰性化率は87.2% (48/55例)と良好であった。

NFLX の治療前に EPS より分離された細菌 (10^3 CFU/ml 以上) に対する MIC を GNR 群 (Fig.

9). GPC 群 (Fig. 10) に分け示した。GNR 群のうち *E. coli* 7株の MIC は $0.025 \mu\text{g/ml} \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、その peak は $0.05 \mu\text{g/ml} \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ であり、7株中5株 (71.4%) は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *A. anitratus* はそれぞれ1株ずつであるが、いずれも

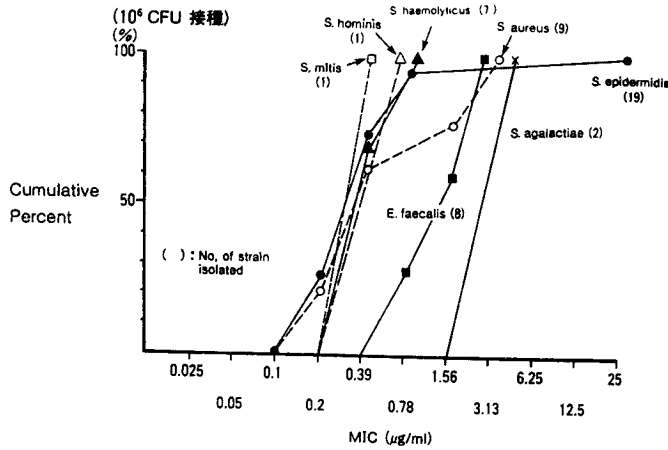


Fig. 10. 治療前分離細菌の MIC—GPC 群

治療前分離菌	除菌率	株数	治療前分離菌の MIC (µg/ml)													
			≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0	100			
E. coli	100%	(6/6)	oooo													
	100%	(5/5)	oooo													
	100%	(5/5)	oooo													
E. aerogenes	100%	(1/1)	o													
	100%	(1/1)	o													
E. cloacae	100%	(1/1)		△												
	100%	(1/1)		△												
A. anitratus	100%	(1/1)					o									
	100%	(1/1)					o									
合計	1週目	100%	(9/9)													
	2週目	100%	(7/7)													
	4週目	100%	(6/6)													

Fig. 11. Norfloxacin の細菌学的効果—GNR 群

0.78 µg/ml 以下の MIC であった。NFLX のこれらの GNR に対する抗菌力は良好であった。

NFLX の GPC 群に対する MIC を検討してみると、分離株数が最も多かった *S. epidermidis* では 0.2 µg/ml~25 µg/ml に MIC の分布が認められたが、19株中18株 (94.7%) は 0.78 µg/ml 以下に分布していた。 *S. aureus* 9株中7株 (77.7%) は 1.56 µg/ml 以下の MIC であった。一方、 *E. faecalis* は *S. epidermidis*, *S. aureus* と比較するとやや高い MIC 分布を示し 0.78 µg/ml~3.13 µg/ml に分布していた。 *S. haemolyticus* の MIC 分布は 0.39 µg/ml~0.78 µg/ml であった。 *S. agalactiae* の2株は 3.13 µg/ml の MIC を示したが、 *S. hominis*, *S. mitis* のそれぞれ1株は 0.78 µg/ml 以下の MIC であった。したがって NFLX は、GPC に対しても比較的良好な抗菌力を示すことが明らかになった。

これらの MIC と治療1週目、2週目、4週目の細菌学的効果との関係を Fig. 11 (GNR 群), Fig. 12 (GPC 群) とに示した。GNR 群ではいずれの株も1週目、2週目、4週目では消失しており100%の除菌率であった。治療前の分離細菌の菌数別 (10⁴ CFU/ml 以上あるいは 10² CFU/ml) に検討しても除菌率の差は認められなかった。GPC 群では、Fig. 12 に示したように治療前の細菌数にかかわらず1週目では89.2%、2週目では93.8%、4週目では96.0%の除菌率が得られた。治療後も存続した細菌と治療前の MIC とには明らかな関係は認められず、存続した菌の NFLX に対する MIC も 0.39 µg/ml~3.13 µg/ml に分布し、必ずしも高い MIC を示さなかった。治療後出現した細菌は (Table 6), GNR 群, GPC 群とも GPC が大部分を占めていた。

3) EPS 中白血球に対する効果

治療前細菌数
 $\geq 10^4/ml$ { ○ 消失 = $10^3/ml$ { △ 消失
 ● 存続 ▲ 存続

治療前分離菌	除菌率	株数	治療前分離菌のMIC ($\mu g/ml$)												
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0	100		
E. faecalis	100%	(7/7)					○	○○	○○○○						
	100%	(5/5)						○○	○○○						
	100%	(5/5)					○	○○							
S. epidermidis	80%	(12/14)		○○○▲	●●●○										
	77.8%	(11/13)		○	●●○○○	○○○								▲	
	100%	(10/10)		○	○○○○▲▲	○○○									
S. aureus	100%	(8/8)		▲○	▲	○		○○	○						
	100%	(8/8)		▲	▲▲○○			○○	○						
	100%	(4/4)			○			○○	○						
S. haemolyticus	80%	(4/5)			▲○○	○○									
	100%	(4/4)			○○○	○									
	80%	(4/5)			▲○○○	○									
S. hominis	100%	(1/1)					○								
	100%	(1/1)					○								
	100%	(1/1)					○								
S. agalactiae	50%	(1/2)							●○						
	100%	(1/1)							○						
合計	1週目	89.2%	(33/37)												
	2週目	93.8%	(30/32)												
	4週目	96.0%	(24/25)												

Fig. 12. Norfloxacin の細菌学的効果—GPC 群

Table 6. Norfloxacin 治療後出現菌の菌種, 株数およびその割合

治療前分離菌群	治療後出現菌	1週目	2週目	4週目
GNR 群	A. lwoffii	2 (50.0)	0	0
	S. epidermidis	1 (25.0)	1 (50.0)	0
	S. aureus	1 (25.0)	0	0
	S. sanguis	0	1 (50.0)	0
	合計	4 (100)	2 (100)	0
GPC 群	A. lwoffii	1 (6.7)	0	1 (20.0)
	A. anitratus	0	1 (14.3)	0
	E. faecalis	1 (6.7)	0	0
	S. epidermidis	5 (33.3)	3 (42.9)	0
	S. haemolyticus	4 (26.7)	1 (14.3)	2 (40.0)
	S. saprophyticus	2 (13.3)	0	0
	S. aureus	1 (6.7)	1 (14.3)	1 (20.0)
	S. sanguis	0	0	1 (20.0)
	S. milleri	0	1 (14.3)	0
	S. agalactiae	1 (6.7)	0	0
合計	15 (100)	7 (100)	5 (100)	

菌数 (%)

EPS 中白血球に対する効果は全体では (Fig. 13), 正常化率は 2, 4 週目とも 40~50%前後 (それぞれ 20/51例, 21/44例) でありこれは細菌に対する陰性化率と比較すると低かった。不変の例は 2, 4 週目とも 40%前後 (それぞれ 21/51例, 17/44例) に認められた。各群において正常化率が治療経過に伴い増加したのは GNR 群であり, GPC 群, 陰性群ではこの割合は治療経過にかかわらずほぼ同様であった。したがって, 不変の例の割合も GNR 群では 2 週目 37.5%

(3/8例) から 4 週目 16.7% (1/6例) と減少したが, GPC 群, 陰性群ではそれぞれ 50.0% (16/32例), 46.2% 7 12/26例) および 18.2% (2/11例), 33.3% (4/12例) と治療経過に伴う減少は明らかではなかった。

4) 自覚症状に対する効果

Fig. 14 に治療前および治療後 2, 4 週目の各群の自覚症状の点数の変化を示した。治療前の自覚症状の点数は GPC 群 (4.5±2.8), GNR 群 (4.1±2.4), 陰性群 (3.5±1.5) の順に低下傾向を認めたがその差は明らかではなかった。治療後の自覚症状では点数の低下傾向が認められ, 特に治療前と治療後 2 週目までの低下が 2 週目から 4 週目までの低下より著明であった。

自覚症状に対する効果では (Fig. 15), 全体の消失の割合が 2 週目 27.5% (15/51例), 4 週目 44.2% (19/43例) とほぼ白血球に対する効果のうち正常化例の割合に一致し, 細菌に対する効果の消失の割合より低かった。しかし, 自覚症状が不変であった例は 2 週目 16.9% (10/51例), 4 週目 4.7% (2/43例) と, 治療後一定程度以上自覚症状が改善した例が大部分であった。各群における自覚症状の消失の割合は 4 週目では GNR 群が最も高く, しかも治療経過に伴うこの割合の増加が, GPC 群, 陰性群と比較すると著明であった。GPC 群, 陰性群では自覚症状の消失例は認められたが, 治療経過に伴う増加傾向は GNR 群と比較すると明らかではなかった。

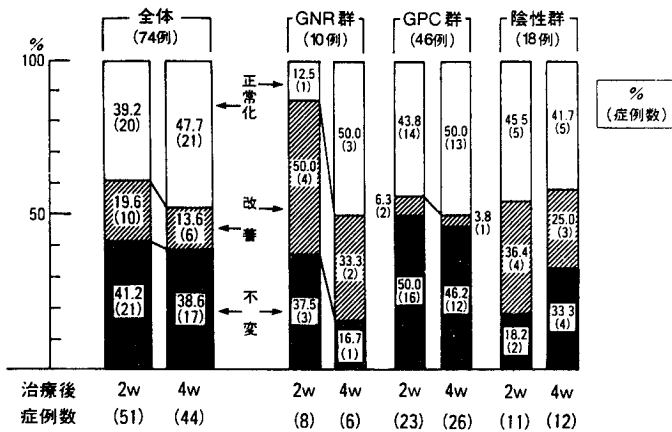


Fig. 13. Norfloxacin の前立腺液中白血球に対する効果

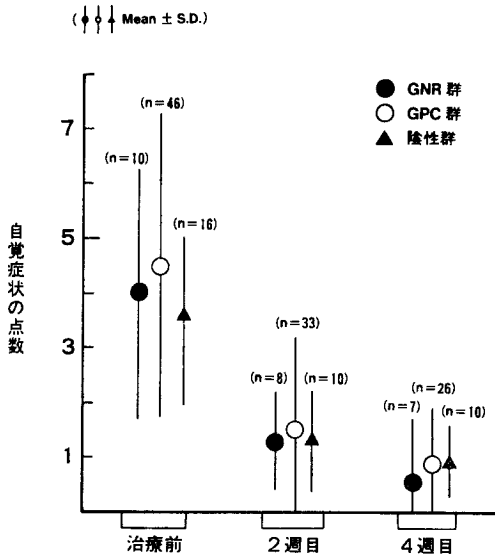


Fig. 14. 自覚症状 (点数) の治療後の推移

(3) 副作用

NFLX 投与中に副作用によると思われる自覚症状の出現を認めた例はなかった。一般血液検査、血液生化学検査を投与前後施行できた15例であったが、治療前の値が正常で治療後異常値を示した症例は2例であった。このうちの1例はALPの軽度の上昇を示したが、これら以外の検査値は正常でNFLX投与との因果関係は明らかではなかった。残りの1例では、投与後4週目の赤血球数の減少(364万/mm³→308万/mm³), hemoglobin 値の低下(12.8 g/dl→10.9 g/dl), hematocrit 値の低下(40.3%→32.9%)が認められた。投与終了8日後の赤血球数は334万/mm³, hemoglobin 値は9.8 g/dl, hematocrit 値は34.8%であったが投与終了2週目ではそれぞれ正常値に復していた。この例ではNFLXによる影響は否定できないと思われた。

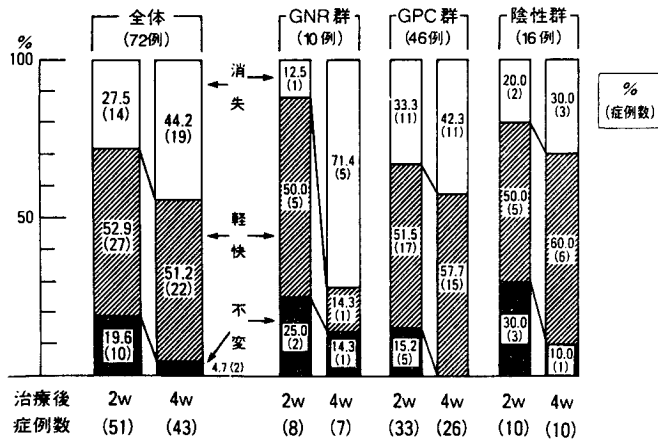


Fig. 15. Norfloxacin の自覚症状に対する効果

考 察

一般にいわれる前立腺炎は、1)急性細菌性前立腺炎、2)慢性細菌性前立腺炎、3)慢性非細菌性前立腺炎 (prostatitis)、4) prostatodynia の4つの病態に分類することが可能であるとされている⁴⁾。しかし、これらを十分に鑑別するためには VB1, VB2, EPS, VB3 の白血球あるいは詳細な細菌学的検討が必須であり、また上記の定義に関しても完全な意見の一致が得られているわけではない。

すなわち、慢性非細菌性前立腺炎 (prostatitis) と prostatodynia を区別する EPS 中の白血球数、あるいは慢性前立腺炎のうち細菌性と非細菌性とを鑑別する EPS からの分離細菌の菌種あるいは細菌数などについては意見の相違がある。

EPS 中の白血球数に関しては 10/HPF 以上を前立腺の炎症所見とする意見と 20/HPF 以上とする意見とがある。Blacklock⁹⁾ は、健康成人における EPS 中白血球の割合は 0/HPF:70%, <5/HPF:13%, ≤10/HPF:6%, >10/HPF:6%であったと報告している。Anderson ら¹⁰⁾ は、より定量的な手法を用いた検討により健康成人の95%は <12/HPF の白血球数を示したとしている。臨床的には EPS 中白血球数の 10/HPF 以上を前立腺に炎症所見が存在すると考えられる場合が多い。

一方、細菌性前立腺炎の定義に関しても VB2 がいわゆる sterile であれば、EPS あるいは VB3 から GNR あるいは GPC のうち *E. faecalis* が分離され、しかも EPS あるいは VB3 の菌数が VB1, VB2 をはるかに上まわる場合とする意見と EPS あるいは VB3 から GNR あるいは GPC のうち *E. faecalis* 以外に時には *S. epidermidis*, *S. aureus* が分離され、EPS あるいは VB3 の菌数が VB1, あるいは VB2 の少なくとも10倍以上になっている場合とする考えがある⁷⁻⁹⁾。いずれの場合も、細菌性前立腺炎と診断するためには細菌の分離同定と細菌数の定量が基本となっている。

今回の検討においては既述したように、いわゆる前立腺炎によると考えられる自覚症状を有し、EPS 中の白血球数が 5/HPF 以上の症例を対象とした。したがって定義によってはこの中には、細菌性あるいは非細菌性前立腺炎、および一部の prostatodynia の症例が含まれていることになる。これらの症例を対象とした理由は以下のごとくである。細菌性前立腺炎以外、特に非細菌性前立腺炎においても現時点における検査技術上の問題から起炎菌を検出できないことは十

分にあり得るわけで、細菌の関与を全くは否定できない。したがって抗菌剤による治療効果とその限界を検討することは臨床上重要と考えられたためである。

これらの症例に対する EPS の細菌学的検討の結果 10³ CFU/ml 以上の細菌が分離された例は全体の 3/4 に達していたが、GNR が主体に分離された例は全体の 1割強のみであった。従来より、細菌性前立腺炎の起炎菌としては GNR うち *E. coli* が主であることが報告されているが²⁾、今回の検討でも GNR 群 10例中 7例に *E. coli* が分離された。一方、EPSから分離された GPC に関しては、既述したようにこれが慢性細菌性前立腺炎の起炎菌となり得るか否かに関しては、種々議論のあるところである。この点をも踏まえ今回は 10³ CFU/ml 以上の GPC を分離した例を 1つの群として抗菌剤の評価を行なった。

NFLX 治療前の EPS 中細菌、白血球数、症状の関係を検討してみると GNR 群、GPC 群、陰性群における白血球数と症状の程度とは平行しない傾向が認められた。すなわち、炎症所見の程度と自覚症状の強さとは必ずしも相関するわけではなく、これらの間には別の要因 (例えば心理的要因など) が関与している可能性が示唆された。しかし、各群における EPS 中の白血球数の割合を比較してみると GNR 群では白血球数が 30/HPF 以上の割合が70%を占めた。これに対し GPC 群、陰性群ではこれらの例は 20~40%のみであった。このことは、仮に GPC が慢性細菌性前立腺炎の起炎菌になる得るとしても、これらによってひきおこされる炎症の程度は GNR の場合と異なり比較的軽度はないかということ推測させる。Drach ら¹¹⁾ は *E. faecalis* 以外の GPC も細菌性前立腺炎の起炎菌となるとする立場をとっているが、GPC による前立腺炎の場合は抗菌剤以外の治療法の必要性も示唆し GNR による場合とは方針をやや異にしている。しかし、治療前の状態のいかにかかわらず NFLX による治療後は、EPS 中細菌、白血球数、症状はいずれの群の場合も程度の差はあるが改善傾向が認められている。すなわち、NFLX による治療効果は、GNR 群、GPC 群では有効率が4週目では 88.0~100%ときわめて良好な結果であった。特に EPS から分離された細菌に対しては除菌率が治療期間を問わず GNR 群では100%、GPC 群では93.1~96.0%ときわめて高かった。

一般に抗菌剤の慢性細菌性前立腺炎における細菌学的効果を問題にする場合には、抗菌剤の前立腺組織および EPS への移行、これらにおける一定の薬剤濃度の持続時間、分離菌の抗菌剤に対する MIC などが問

題となる。鈴木ら^{2,10)}によれば、NFLX は ofloxacin あるいは enoxacin と比較すると前立腺液への移行は必ずしも良好ではないが、GNR の NFLX に対する MIC は低く、NFLX の GNR に対する抗菌力が優れていることを報告している。今回の著者の検討においても GNR のうち分離株数の多かった *E. coli* に対する MIC は 1 株以外の $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下と良好であり、また GPC に対しても比較的良好的な抗菌力を示していた。このことと、前立腺が薬剤の排泄器官ではなく、したがって消失までの時間が比較的長いと推測されることなどが、今回の良好な細菌学的効果が得られた原因と思われる。

NFLX の分離細菌に対する効果と比較すると、白血球、自覚症状に対する効果はやや劣り、前者では正常化例の割合が治療期間にかかわらず40%前に留っていた。換言すれば、治療後も白血球数に変化のない不変の例の割合が多かったということになる。自覚症状では、不変の例の割合は4週目では4.7%と低く、治療により症状の改善が認められる例の割合は高いが、自覚症状が消失する割合は4週目で40%強とほぼ白血球に対する正常化例の割合とほぼ同様であった。さらに注目すべき点は、各群における治療経過に伴う白血球数、自覚症状の検討で、GNR 群では治療経過に伴う白血球の正常化例の割合、自覚症状の消失例の割合い明らかに増加するのに対し、GPC 群、陰性群ではこの傾向が顕著ではなかったことである。このことは、GNR 群では分離菌の陰性化、白血球の正常化、症状の消失が一定の平行関係にあり、したがって、これらの3つの要因の相互関係が比較的存在するのに対し、GPC 群、陰性群ではこの関係が弱い傾向を示している。すなわち GPC 群では全例ではないが、分離された細菌が前立腺炎の起炎菌としては認め難い例が存在することを、あるいは起炎菌と認められたとしても前立腺炎における炎症には、それほど深く関わってはいないのではないかということ推測させる。既述したように GPC 群では治療前の EPS 中の白血球数が $10/\text{HPF}$ 未満 28.3%、 $10\sim 29/\text{HPF}$ 52.2%と GNR 群と比較するとこれらの炎症所見が軽度な例の割合が明らかに多いこともこれを支持する所見ではないかと思われる。

一方、EPS 中から細菌が分離されなかった陰性群では、既述したように前立腺炎の原因として、細菌感染によることを完全には否定できない。しかし、今回の EPS 中白血球の変化の程度からは GPC 群と同様細菌感染とは関係しない症例が存在することが示唆され、それらの起炎微生物としては、*C. trachomatis* や

mycoplasma などが考えられる。われわれも慢性前立腺炎症例の EPS 中の *C. trachomatis* に対する Iga 抗体が20%に陽性であることをすでに報告しているが、前立腺炎に対する *C. trachomatis* の関与については、今後さらに詳細な検討が必要である。

副作用としては、1例に NFLX との因果関係が疑われる貧血の出現症例を認めた。NFLX の副作用報告によれば827例中赤血球数の減少は1例(0.01%)にしか認められておらず¹¹⁾、今回の例は極めて稀な症例であると思われる。この報告では、副作用の出現頻度は8,827例中109例、1.23%に認められるのみであり、このことから NFLX は完全に投与し得る薬剤であると思われた。

結 語

慢性前立腺炎74例に対し NFLX 600 mg/日を原則として4週間投与し、その臨床効果を検討した。

1) 治療前に EPS から 10^3CFU/ml 以上細菌が分離された症例は56例75.8%であり、このうち GNR 分離例は10例13.6%、GPC 分離例は46例62.2%であった。前者では *E. coli* の分離頻度が高く(70.0%)、後者では *S. epidermidis* (40.4%)、*S. aureus* (19.1%)、*E. faecalis* (17.0%)、*S. haemolyticus* (14.9%) などの分離頻度が高かった。

2) これらの症例の総合臨床効果を EPS 中細菌、白血球、自覚症状の3つの要因で判定してみると、GNR 群の総合有効率は2週目71.4%、4週目100%、GPC 群のそれはそれぞれ79.3%、88.0%と良好であった。治療前の EPS 分離細菌数 10^3CFU/ml 未満であった症例の総合臨床効果を EPS 中白血球、自覚症状の2つの要因で判定してみると、その総合有効率は2週目89.8%、4週目90.0%と高かったが、著効例の割合は10~11%であった。

3) EPS 中細菌に対する効果では、GNR 群およびGPC 群の計56例での陰性化率は2週目75.0%、4週目83.9%良好な結果であった。治療前に EPS から分離された細菌に対する NFLX の MIC 分布は、*E. coli* では $0.025 \mu\text{g/ml}\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ でありその多くは $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。また他の GNR でも全て $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。GPC 群に対する MIC も大部分は $0.78 \mu\text{g/ml}\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。これらの分離細菌に対する細菌学的効果の検討では、GNR 群で1、2、4週目すべて100%、GPC 群でそれぞれ89.2%、93.8%、96.0%と高い除菌率が得られた。

4) EPS 中白血球に対する効果では、2、4週目

とも40~50%の正常化例が認められた。このうち、GNR群では治療経過に伴う正常化例の増加が著明であったが、GPC群、陰性群ではこの増加は明らかではなかった。

5) 自覚症状に対する効果では、症状不変例が2週目で19.6%、4週目で4.7%の症例でみられたに過ぎず、多くの例で症状の改善傾向が認められた。

6) 副作用では、1例にNFLXとの因果関係が否定できない貧血の出現を認めたが、これまでの報告での頻度は低く稀な症例と思われた。

7) 以上の結果から、NFLXは慢性前立腺炎に対し臨床的に有効な薬剤であり、特に治療前のEPSから一定数以上のGNRが分離された例に対してはその効果が著明であると考えられる。

文 献

- 1) 塚本泰司・西尾 彰・酒井 茂・長谷川昌子・熊本悦朗：AM-715の尿路感染症における基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4)：396~405, 1981
- 2) 鈴木恵三・高梨勝男・名出頼男・小川 忠・亀井秀男・柳岡正範・長久保一郎・出口浩一：細菌性前立腺炎に対する norfloxacin の臨床的検討。Chemotherapy 34：597~607, 1986
- 3) 熊本悦明・丸田 宏・井川欣市・本間昭雄・寺田雅生・三宅浩次：慢性前立腺炎治療における臨床症状の推移について一消炎剤の二重盲検による薬効の検討一。泌尿紀要 23：81~90, 1977
- 4) Drach GW, Fair WR, Meares EM and Stamey TA : Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? J Urol 120: 266, 1978
- 5) Blacklock NJ : Some observation on prostatitis, In : Advances in the study of the prostate, Edited by Williams, D.D., Briggs, M.H. and Staniford, M., William Heinemann Medical Books, London, 1969, p.37
- 6) Anderson RU and Weller C : Prostatic secretion leukocyte studies in nonbacterial prostatitis (prostatosis). J Urol 121 : 292~294, 1979
- 7) Meares EM: Prostatitis, Urol. Clin. N. Am., 2, 3~27, 1975
- 8) Fair WR : Diagnosing prostatitis. Urology 24: 6~7, 1984
- 9) Drach GW : Chronic bacterial prostatitis : Problems in diagnosis and therapy. Urology 27 (suppl): 26~30, 1986
- 10) 鈴木恵三：尿路感染症をめぐって一前立腺炎, Medico, 17 (2), 14~17, 1986
- 11) 新医薬品等の副作用等の使用成績の調査報告書 (バクシダール錠 100 mg, 第2次) 1986
(1986年10月28日迅速掲載受付)