

## 男子淋菌性尿道炎に対する Fleroxacin の 細菌学的・臨床学的検討

東京共済病院泌尿器科（部長：斎藤 功）

斎 藤 功, 鈴 木 明

東京共済病院微生物検査室

横 沢 光 博, 小 野 一 徳

宮村医院泌尿器科（院長：宮村隆三）

宮 村 隆 三

ハマヤ皮膚泌尿器科医院（院長：浜屋 修）

浜 屋 修

## BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN IN MALE GONOCOCCAL URETHRITIS

Isao Saito and Akira Suzuki

*From the Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital*

Mitsuhiro Yokozawa and Kazunori Ono

*From the Department of Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital*

Ryuzo Miyamura

*From the Department of Urology, Miyamura Clinics*

Osamu Hamaya

*From the Hamaya Dermato-Urological Clinics*

We performed basic and clinical studies on the effects of a new oral antimicrobial agent, fleroxacin (FLRX), a new quinolone derivative in male gonococcal urethritis. The antibacterial activity of FLRX against clinical strains of *Neisseria gonorrhoeae* was roughly comparable to that of norfloxacin and ofloxacin. FLRX was administered to 58 males with gonococcal urethritis. Two different schedules of administration were adopted. One was a single-dose of 300 mg given orally (17 cases) and the other was the oral administration of 200 mg once a day for 3 to 10 days (41 cases). Clinical evaluation was made according to the criteria of the Japanese UTI Committee.

The overall efficacy rate was 98% (49/50). For complications of *Chlamydia trachomatis* (11 cases), the efficacy rate was 90.9% (10/11).

No subjective or objective adverse reaction occurred.

(Acta Urol. Jpn. 37: 663-668, 1991)

**Key words:** Fleroxacin, Gonococcal urethritis

### 緒 言

Fleroxacin (FLRX) は杏林製薬株式会社で合成された新キノロン系抗菌剤であり、他の新キノロン系薬剤同様、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に幅広い抗菌スペクトルを示し、メチシリン耐性黄色ブドウ球

菌、ゲンタマイシン耐性グラム陰性桿菌、ナリジクス酸耐性グラム陰性桿菌などの耐性菌に対し強い抗菌力を持っている<sup>1)</sup>。また、血清中半減期は約10時間と長いことが報告されている<sup>2)</sup>。

今回われわれは本剤を淋菌性尿道炎患者に使用し、その臨床的有効性と安全性ならびに細菌学的効果につ

Table 1. Background of patients with male gonococcal urethritis

| Background               |                | Fleroxacin |          | Total    |
|--------------------------|----------------|------------|----------|----------|
|                          |                | 300 mg×1   | 200 mg×1 |          |
| No. of patients          |                | 17         | 41       | 58       |
| Age (years)              | range          | 19~54      | 17~57    | 17~57    |
|                          | mean±S.D.      | 30.7±9.9   | 29.0±8.5 | 29.5±8.9 |
| Incubation period (days) | range          | 1          | 3~10     | 1~10     |
|                          | mean±S.D.      |            | 6.9±1.3  | 5.1±2.9  |
| Source of infection      | soap-land girl | 3          | 12       | 15       |
|                          | hostess        | 5          | 6        | 11       |
|                          | friends        | 7          | 6        | 13       |
|                          | pick up        | 1          | 10       | 11       |
|                          | wife           |            | 1        | 1        |
|                          | unknown        | 1          | 6        | 7        |
| Previous history         | no             | 15         | 37       | 52       |
|                          | yes            | 2          | 4        | 6        |

Table 2. Criteria proposed by the Japanese UTI Committee

1. Effect on *Neisseria gonorrhoeae*

|                  |            |           |
|------------------|------------|-----------|
| After treatment  | -          | +         |
| Before treatment |            |           |
| +                | Eliminated | Unchanged |

2. Effect on WBC in smear or VB<sub>1</sub>

|                  |             |            |
|------------------|-------------|------------|
| After treatment  | 0~-         | +          |
| Before treatment | (0~4 コ/hpf) | (≥5 コ/hpf) |
| +                | Cleared     | Unchanged  |
| (≥5 コ/hpf)       |             |            |

## 3. Overall clinical efficacy

|                                     |           |           |
|-------------------------------------|-----------|-----------|
| WBC in smear and/or VB <sub>1</sub> | Cleared   | Unchanged |
| N. gonorrhoeae                      |           |           |
| Eliminated                          | excellent | moderate  |
| Unchanged                           | poor      | poor      |

WBC: white blood cell  
VB<sub>1</sub>: voiding bladder 1

いて検討したので報告する。

## 対象と方法

## 1. 臨床的検討

対象は、1990年1月より1990年8月の間に表記施設の泌尿器科外来を受診した男子淋菌性尿道炎患者で、治験に際して同意の得られた58例である。

患者背景：年齢は17~57歳で、平均29.5±8.9歳であった。問診で感染機会の明確でないものは7例(12.1%)で、26例(44.8%)は soapland girl および hostess などの職業女性からの感染であり、ついで友人からの感染が13例(22.4%)となっている。また、

STD (Sexually Transmitted Diseases) 罹患歴は6例(10.3%)認めている (Table 1)。

淋菌性尿道炎の診断：肉眼的に尿道分泌物を排出し、塗抹標本 (smear) または初尿沈渣中の白血球数が≥5コ/hpfを認めるもので、smearのグラム染色で多核白血球 (PMNL) 内にグラム陰性双球菌 (GNDG)を確認でき、さらに GCmedium (selective Thayer-Martin medium) で培養 (CO<sub>2</sub> 培養, 36°C, 48時間)、同定は1% paraamino dimethylaniline hydrochloride を用いた oxidase 反応陽性、糖分解能試験で glucose のみ分解することで確認した。また、輸送検体は同時に Gonozyme (EIA 法) を併用している。Chlamydia trachomatis (クラミジア) の同定は Chlamydiazyme (EIA 法) と、2SP 培地による McCoy 細胞を用いて細胞培養を行った。また、Ureaplasma urealyticum の培養は T-broth を用いた。β-lactamase 活性の測定はディスク法 (Cefinase: BBL) によって行った。

投与方法：本剤を1日1回 200~300 mg (100 mg錠2~3錠) 経口投与した。投与期間は1~10日間であった。

効果判定：主治医判定のほか、UTI 薬効評価判定基準 (第3版追補) による統一判定も行った。

統一判定は、淋菌に対する効果と尿道 smear または初尿沈渣中白血球に対する効果を指標として、その推移に基づき、著効、有効、無効の3段階に判定した (Table 2)。なお、主治医判定は最終受診時の結果から行い、統一判定については治療3日後 (1~5日目)、7日後 (6~10日目) に行った。また、治療7

Table 3. Overall clinical efficacy of fleroxacin in male gonococcal urethritis (300 mg, p.o. single-dose administration)

| WBC in smear and/or VB <sub>1</sub> |  | Cleared | Unchanged | Effect of<br>N. gonorrhoeae           |
|-------------------------------------|--|---------|-----------|---------------------------------------|
| N. gonorrhoeae                      |  |         |           |                                       |
| Eliminated                          |  | 0       | 16        | 16 (100%)                             |
| Unchanged                           |  | 0       | 0         | 0 ( 0%)                               |
| Effect on WBC                       |  | 0 (0%)  | 16 (100%) | patient total<br>16                   |
| Excellent                           |  |         | 0         | overall efficacy rate<br>16/16 (100%) |
| Moderate                            |  |         | 16        |                                       |
| Poor (including failure)            |  |         | 0         |                                       |

| C. trachomatis | No. of (percent)<br>patients (of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall<br>efficacy rate |
|----------------|-----------------------------------------|-----------|----------|------|--------------------------|
| Positive       | 5 (31.3%)                               |           | 5        |      | 100%                     |
| Negative       | 11 (68.8%)                              |           | 11       |      | 100%                     |
| Total          | 16 (100 %)                              |           | 16       |      | 100%                     |

WBC: white blood cell

VB<sub>1</sub>: voiding bladder 1

日以降まで経過の観察できた症例については、後淋菌性尿道炎 (PGU) の検討を行った。PGU の診断は淋菌の消失を認めるも、尿道分泌物の残るもの、あるいは分泌物は認めないが smear 中または初尿沈渣中に白血球を  $\geq 5$  コ/hpf 認める場合を PGU とした。

安全性については本剤投与後、新たに出現した自・他覚症状について検討した。

## 2. 細菌学的検討

淋菌：本治験で得られた臨床分離菌株は、東京共済病院にて一括保存 ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) 後同定した。MIC (最小発育阻止濃度) 測定は、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に基づいて、FLRX の他、norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), lomefloxacin (LFLX), cefaclor (CCL), spectinomycin (SPCM), minocycline (MINO) についても行った。

クラミジア：Chlamydiazyme (EIA 法) および細胞培養を行い、FLRX と OFLX の MIC を日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に基づいて測定した。

## 結 果

### 1. 臨床的検討

投与症例は58症例で、脱落1例 (初回投与後来院せず) と除外7例 (投与前淋菌の確認できなかったもの) を除く50例に対し有効性評価を、また安全性については脱落1例を除く57例に対して行った。

#### 1) 主治医判定

主治医判定は50例中著効34例 (68%), 有効15例 (30%), 無効1例で、有効率は98% (49/50) であった。なお、除外例中培養陰性でもグラム染色で陰性双球菌

を認め、Gonozyne 陽性の4例についてはいずれも著効であった。

#### 2) 統一薬効評価判定

300 mg 単回投与16例については、総合臨床効果は Table 3 のごとく16例全例有効であった。このうち5例はクラミジア混合感染例であった。また、3日目判定可能症例は14例、7日目判定可能症例は3例あり、いずれも判定日において有効であった (Table 4)。1日1回 200 mg 連続投与例は3~10日にわたり、Table 5 のごとく著効24例 (70.6%), 有効9例 (26.5%), 無効1例 (2.9%) で有効率は97.1% (33/34) であった。また、3日目判定可能症例32例については、著効21例 (65.6%), 有効9例 (28.1%), 無効2例、7日目判定可能症例は6例で、著効3例 (50.0%), 有効2例 (33.3%), 無効1例であった (Table 6)。

無効症例の1例は17歳の男子で、淋菌とクラミジアの混合感染であり、1日1回 200 mg、7日間投与であった。治療3日目に膿性尿道分泌物は消失したが膿性尿道分泌物は (+), smear 中の PMNL も (+), グラム染色で GNDC 陽性であるも培養では陰性であった。10日目には膿性尿道分泌物は消失せず、グラム染色、培養でいずれも淋菌陽性となった症例で、本剤の MIC は治療前  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , 治療後  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であった。

#### 3) PGU の検討

治療7日以後も経過を観察できた症例は単回投与5例で、そのうち3例が PGU に移行、このうちクラミジア陽性は2例であり、PGU の移行を見なかった2例はいずれもクラミジア陰性であった。連続投与例

Table 4. Overall clinical efficacy of fleroxacin for 16 patients followed up 3 and 7 days (300 mg, p.o. single-dose administration)

| Efficacy     | N. gonorrhoeae | WBC in smear and/or VB <sub>1</sub> | Day of observation (efficacy rate) |          |                |
|--------------|----------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------|----------------|
|              |                |                                     | 3                                  | 7        | last judgement |
| Excellent    | —              | 0 ~ —                               |                                    |          |                |
| Moderate     | —              | +                                   | 14 (100%)                          | 3 (100%) | 16 (100%)      |
| Poor         | +              | +, 0 ~ —                            |                                    |          |                |
| Patients no. |                |                                     | 14                                 | 3        | 16             |

WBC: white blood cell VB<sub>1</sub>: voiding bladder 1

Table 5. Overall clinical efficacy of fleroxacin in male gonococcal urethritis (200 mg × 1, p.o. 3~10 days administration)

| WBC in smear and/or VB <sub>1</sub> |                                    | Cleared    | Unchanged  | Effect of N. gonorrhoeae               |                       |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------|------------|----------------------------------------|-----------------------|
| N. gonorrhoeae                      |                                    |            |            |                                        |                       |
| Eliminated                          |                                    | 24         | 9          | 33 (97.1%)                             |                       |
| Unchanged                           |                                    |            | 1          | 1 ( 2.9%)                              |                       |
| Effect on WBC                       |                                    | 24 (70.6%) | 10 (29.4%) | patient total<br>34                    |                       |
| Excellent                           |                                    |            | 24 (70.6%) | overall efficacy rate<br>33/34 (97.1%) |                       |
| Moderate                            |                                    |            | 9          |                                        |                       |
| Poor (including failure)            |                                    |            | 1          |                                        |                       |
| C. trachomatis                      | No. of patients (percent of total) | Excellent  | Moderate   | Poor                                   | Overall efficacy rate |
| Positive                            | 6 (17.6%)                          | 4          | 1          | 1                                      | 83.3%                 |
| Negative                            | 28 (82.4%)                         | 20         | 8          |                                        | 100 %                 |
| Total                               | 34 (100 %)                         | 24         | 9          | 1                                      | 97.1%                 |

WBC: white blood cell VB<sub>1</sub>: voiding bladder 1

Table 6. Overall clinical efficacy of fleroxacin for 34 patients followed up 3 and 7 days. (200 mg × 1, p.o. 3~10 days administration)

| Efficacy     | N. gonorrhoeae | WBC in smear and/or VB <sub>1</sub> | Day of observation (efficacy rate) |           |                |
|--------------|----------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------|----------------|
|              |                |                                     | 3                                  | 7         | last judgement |
| Excellent    | —              | 0 ~ —                               | 21 (65.6%)                         | 3 (50.0%) | 24 (70.6%)     |
| Moderate     | —              | +                                   | 9 (28.1%)                          | 2 (33.3%) | 9 (26.5%)      |
| Poor         | +              | +, 0 ~ —                            | 2                                  | 1         | 1              |
| Patients no. |                |                                     | 32                                 | 6         | 34             |

WBC: white blood cell VB<sub>1</sub>: voiding bladder 1

では、無効の1例を除いた27例中4例がPGUとなり、このうち3例はクラミジア陽性であった。PGUに移行しない23例中、クラミジア陽性は1例であった。

#### 4) クラミジアに対する効果

クラミジアとの混合感染症例におけるクラミジアの消退について7日以降の経過について検討すると、単回投与例の5例中7日以後検査のできた症例は2例でいずれも残存した。連続投与例の6例中7日以後検査のできた症例は3例で、消失2例、残存1例であった。

#### 5) 副作用

自・他覚的副作用は、脱落の1例を除いた57例中1例も認めなかった。

#### 2. 細菌学的検討

臨床分離後MICの測定出来た株は44株であり、このうちペニシリン耐性淋菌(PPNG)は5株であった。今回測定した新キノロン系薬剤およびSPCM、MINO各薬剤は、 $\beta$ -lactamaseに対して安定な薬剤のため成績はまとめて述べる。

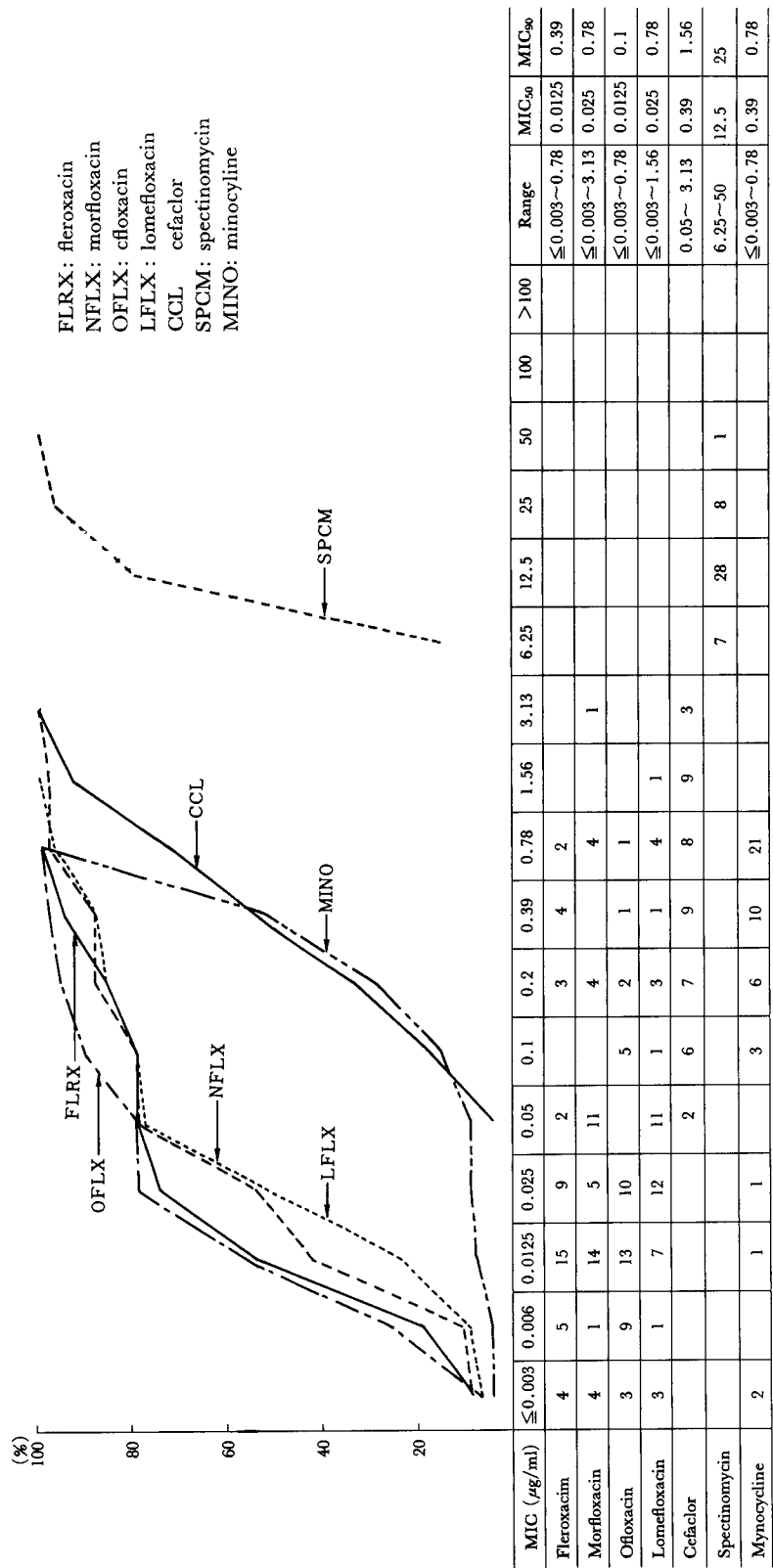


Fig. 1. Susceptibility distribution of *Neisseria gonorrhoeae* to various antimicrobial agents (total: 44 strains)  
FLRX: fleroxacin, NFLX: norfloxacin OFLX: ofloxacin, LFLX: lomefloxacin CCL: cefaclor,  
SPCM: spectinomycin, MINO: minocycline

本剤の MIC は、 $\leq 0.003 \mu\text{g/ml}$ ~ $0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ  $0.0125 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり、PPNG 株と non-PPNG 株との間で MIC の差は認めなかった。他の新キノロン剤の MIC については、Fig. 1 に示すごとく、CCL と比較して本剤、NFLX、OFLX の MIC はいずれも良好であり、有意の差は認めなかった。SPCM は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ ~ $50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC<sub>50</sub> は  $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> は  $25 \mu\text{g/ml}$  であった。MINO については  $\leq 0.003 \mu\text{g/ml}$ ~ $0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC<sub>50</sub> は  $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。

クラミジアの MIC は1株について測定した。本剤の MIC は  $2 \mu\text{g/ml}$ 、OFLX の MIC は  $1 \mu\text{g/ml}$  であった。

## 考 案

Fleroxacin は消化管からの吸収が良好で、用量依存的に高い血中濃度が得られ、血中半減期も約10時間と既存の同系薬剤と比べ最も長い。これらの特長は、淋菌性尿道炎の治療に対し、いずれも適したものである。

淋菌性尿道炎の治療は、近年有用な薬剤の開発、すなわち新キノロン剤、経口セフェム剤の登場により容易になっている。これらの薬剤はすべて淋菌に対し MIC も低く、臨床効果も適正量用いれば、単回投与で100%有効である。しかし、PGU を考えると、単回投与には一抹の不安を抱くことも事実である。特にクラミジアとの混合感染例においては、ペニシリン系薬剤やセフェム系薬剤では PGU は必発であり、新キノロン剤でも単回投与の場合は、OFLX、tosufloxacin<sup>5)</sup> の様にクラミジアに有効な薬剤でも、1週間前後の治療を行わなければ PGU への移行率は高くなる。

一方、ペニシリン系薬剤やセフェム系薬剤を1週間も使用することは、淋菌性尿道炎に対し無駄な薬を使用するだけであり、今後 PGU の原因菌がクラミジア以外でペニシリン系やセフェム系の薬剤でも効果のある細菌、あるいは微生物であるということが明らかになるまでは、単回投与に限り、PGU かクラミジア合併例かが判明次第、新キノロン系薬剤やテトラサイクリン系薬剤を使用することが最も適した方法であろう。

今回使用した fleroxacin の抗菌力は、NFLX や OFLX と比べ MIC で1~2管程度の差であり、ほぼ同程度と思われる。しかし血中半減期が長いことは、淋菌性尿道炎治療における単回投与療法には、より適しているものである。本治験では、臨床的に1日1回 300 mg の単回投与と1日1回 200 mg の連続投与との間で、淋菌性尿道炎に対する有効性に差異は見られなかった。また、クラミジアを合併した1例で無効例があったが、この菌株に対する fleroxacin の MIC は治療前で  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、治療後で  $1.56 \mu\text{g/ml}$  と一管高くなっている。さらにこの菌株に対する他の新キノロン剤の MIC でも、NFLX で  $0.78 \mu\text{g/ml}$  から  $3.13 \mu\text{g/ml}$  に、OFLX で  $0.39 \mu\text{g/ml}$  から  $0.78 \mu\text{g/ml}$  に、LFLX で  $0.78 \mu\text{g/ml}$  から  $1.56 \mu\text{g/ml}$  にと、FLRX 同様治療後にすべて高くなっていた。

Fleroxacin のクラミジアに対する効果は、7日以後の検査が出来た症例で見ると、単回投与の2例では消失せず、連続投与の3例では2例が消失し、1例は存続した。このことから、クラミジアに対する本剤の効果を見るためには、今回の試験では症例数も少ないため、今後さらに症例を追加し、投与量や投与期間等について検討すべきであると考えられた。

副作用については、本剤の投与により自・他覚的異常を見た症例は1例もなかった。

今回の試験成績から、fleroxacin は淋菌性尿道炎に対し、有効かつ安全な薬剤と考えられた。

## 文 献

- 1) 青山 博, 三橋 進, 井上松久: 新キノロンカルボン酸系合成抗菌剤 Fleroxacin の細菌学的評価. *Chemotherapy* **38** (S-2): 11~25, 1990
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, ほか: Fleroxacin の第1相試験 I. *Chemotherapy* **38** (S-2): 280-311, 1990
- 3) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について. *Chemotherapy* **29** 76-79, 1981
- 4) 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
- 5) 斉藤 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** (S-2): 914-934, 1988

(Received on January 31, 1991)  
(Accepted on February 19, 1991)

(迅速掲載)