

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

東京共済病院泌尿器科 (部長: 斎藤 功)

斎藤 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

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

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*

We performed basic and clinical studies in male gonococcal urethritis on a new oral antimicrobial agent, levofloxacin (LVFX, DR-3355), a new quinolone derivative.

The antibacterial activity of LVFX against clinical strains of *Neisseria gonorrhoeae* was roughly comparable to that of ofloxacin, and ciprofloxacin.

LVFX was administered to 10 males with gonococcal urethritis, 200 mg twice a day (8 cases) or 100 mg twice a day for 3 days (2 cases). Clinical evaluation was made according to the criteria of the Japanese UTI Committee.

Overall efficacy rate was 100% (10/10). In the complication of chlamydia trachomatis (2 cases), efficacy rate was 100% (2/2).

No subjective or objective adverse reactions occurred.

(Acta Urol. Jpn. 38: 629-632, 1992)

**Key words:** Gonococcal urethritis, Levofloxacin, LVFX, DR-3355

### 緒 言

levofloxacin (LVFX, DR-3355) はラセミ体である ofloxacin (OFLX) の光学活性体であり, 第一製薬株式会社で開発されたニューキノロン剤である<sup>1)</sup>

本剤は OFLX の活性本体として OFLX のほぼ2倍の抗菌力を示し, その抗菌スペクトルは OFLX とまったく同様であることが知られている<sup>2)</sup>.

100 mg 経口投与後の血中半減期は約4時間, 48時間まで尿中累積排泄率は約83%と報告されている<sup>3)</sup>.

本剤の体内動態, 安全性は OFLX ときわめて類似していることが知られている. したがって OFLX が有用な淋菌性尿道炎に対して本剤も有用であることが推測され, 抗菌活性が OFLX より強いことから OFLX より投与量, あるいは投与回数を減らすこと

が可能であり, 安全性がえられることが期待される.

そこで LVFX の淋菌性尿道炎に対する有効性, 安全性を検討するとともに抗菌力について検討を行った.

### 対 象 と 方 法

#### 1. 臨床的検討

対象は1990年9月~1991年4月の間に当院泌尿器科を受診した男子淋菌性尿道炎患者で, 治療に際し同意のえられた10例である.

患者背景: 年齢は18~60歳, 平均34.3歳であった. 問診で感染機会の明確でないものは2例で4例は soapland girl および hostess などの職業女性からの感染であり, 友人からの感染が4例となっている. また, sexually transmitted diseases (STD) 罹患歴

は、3例認めている (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  $\geq 5$  ケ/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 (GNDC) を確認でき、さらに GC medium (selective Thayer-Martin medium) で培養 ( $\text{CO}_2$  培養,  $36^\circ\text{C}$ , 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。Chlamydia trachomatis (クラミジア) の同定は chlamydiazyme (EIA 法) と、2SP 培地による HeLa 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 (Ce-finesse: BBL) によって行った。

投与方法：本剤 100~200 mg (100 mg 錠 1~2 錠) を 1 日 2 回経口投与した。投与期間は 3 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<sup>4)</sup>) 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。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。

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

Table 1. Background of patients

| Background          |           | No. of cases |
|---------------------|-----------|--------------|
| Age                 | ~19 years | 1            |
|                     | 20~29     | 3            |
|                     | 30~39     | 3            |
|                     | 40~49     | 2            |
|                     | 50~59     | 0            |
|                     | 60~       | 1            |
| mean : 34.3         |           | total : 10   |
| Source of infection |           |              |
| Prostitute          |           | 4            |
| Hostess             |           | 1            |
| Friend              |           | 3            |
| Unknown             |           | 2            |
| Previous STD        | Yes       | 3            |
|                     | No        | 7            |

Table 2. Overall clinical efficacy of LVFX

| N. gonorrhoeae                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | PMNL    |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | cleared | unchanged |
| Eliminated                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5       | 5         |
| Persisted                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0       | 0         |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent           <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Good           <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor         </div> |         |           |

淋菌：1990 年臨床分離株を用い、MIC (最小発育阻止濃度) 測定は、日本化療学会標準法<sup>5)</sup>に基づいて LVFX の他 OFLX, norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), lomefloxacin (LFLX), fleroxacin (FLRX), sparfloxacin (SPFX) についても行った。

## 結 果

### 1. 臨床的検討

1) 主治医判定：主治医判定は 10 例中著効 4 例 (40%)、有効 6 例 (60%)、有効率は 100% (10/10) であった。

### 2) 統一薬効評価判定

1 回 200 mg, 1 日 2 回投与 8 例のうち総合臨床効果の判定ができたのは 7 例で、著効 3 例、有効 4 例であった。このうち 2 例はクラミジア混合感染例であり著効、有効それぞれ 1 例であった。

1 回 100 mg, 1 日 2 回投与例については、著効、有効例はそれぞれ 1 例であった (Table 2)。

### 3) クラミジアに対する効果

クラミジアとの混合感染例におけるクラミジアの消退については LVFX の 3 日投与で 2 例中 1 例はクラミジア陰性化、淋菌、尿道分泌物など、臨床症状はすべて消失している。また、他の 1 例については淋菌は消失したが、分泌物、クラミジアは残った。

### 4) 副作用

自・他覚的副作用は 1 例も認めなかった。

## 2. 細菌学的検討

1990 年度分離保存 52 株の MIC を測定した。このうちペニシリン耐性淋菌 (PPNG) は 7 株であった。今回測定したニューキノロン系薬剤は、LVFX, OFLX, NFLX, ENX, CPFX, TFLX, LFLX, FLRX, SPFX の 9 種であり、β-lactamase に対し安定な薬剤のため成績はまとめて述べる。

本剤の MIC は  $\leq 0.003 \mu\text{g/ml} \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はそれぞれ  $0.0125 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.1 \mu\text{g/ml}$  であり、PPNG と non-PPNG 株との間で MIC の差は認めなかった。他のニューキノロン剤の MIC と比べ Fig. 1 および Table 3 に示すごとく CPFX,

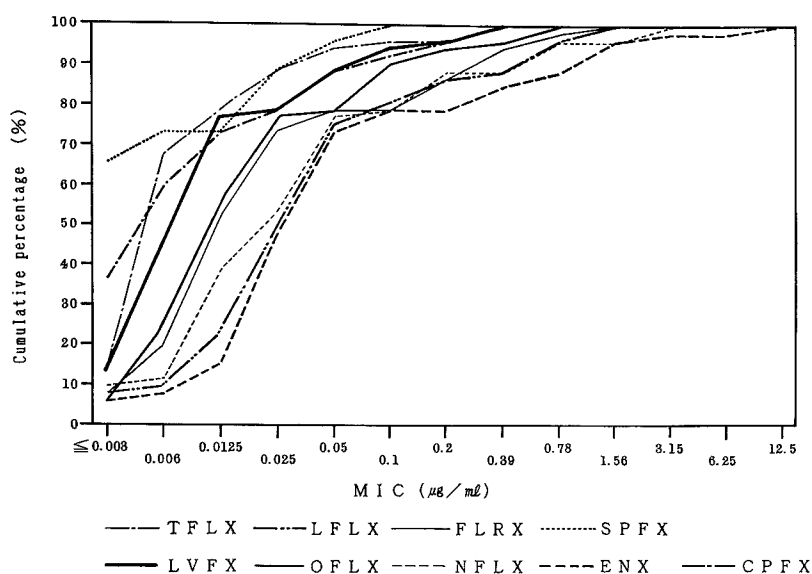


Fig. 1. Susceptibility distribution of *Neisseria gonorrhoeae* to various antimicrobial agents (n=52)

TFLX, SPFX, FLRX, OFLX とほぼ同程度であり, NFLX, ENX, LFLX と比べやや優れていた。

## 考 察

淋菌性尿道炎の治療は, 近年有用な薬剤の開発, すなわちニューキノロン剤, 経口セフェム剤の登場により容易になっている。これらの新しい経口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%近い有効がえられる。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 への移行は必至であり, ニューキノロン剤でもクラミジアに有効な薬剤, OFLX<sup>6)</sup>, TFLX<sup>7)</sup>においても1週間以上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て無駄な薬に長期使用するだけであり, これが本疾患治療の問題点でもある。

今回使用した LVFX は淋菌に対する抗菌力, 血中半減期などの体内動態の特長から淋菌性尿道炎の治療に適した薬剤である。

淋菌に対する MIC については, 今回の臨床検討にさきだち, 1990年当院淋菌保存 52 株について LVFX, OFLX, NFLX, ENX, CPFX, TFLX, LF-

Table 3. Antimicrobial activity of quinolones to *Neisseria gonorrhoeae*

|      | Distribution of MIC <sub>s</sub> | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
|------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| LVFX | 0.003~ 0.39                      | 0.0125            | 0.1               |
| OFLX | 0.003~ 0.78                      | 0.0125            | 0.1               |
| NFLX | 0.003~ 3.13                      | 0.025             | 0.78              |
| ENX  | 0.003~ 12.5                      | 0.05              | 1.56              |
| CPFX | 0.003~ 0.39                      | 0.006             | 0.1               |
| TFLX | 0.003~ 0.39                      | 0.006             | 0.05              |
| LFLX | 0.003~ 1.56                      | 0.025             | 0.78              |
| FLRX | 0.003~ 1.56                      | 0.0125            | 0.39              |
| SPFX | 0.003~ 0.1                       | 0.003             | 0.05              |

LX, FLRX, SPFX のニューキノロン系薬剤 9 種の MIC を比較した。今回の検討では LVFX と OFLX の淋菌に対する MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はいずれも 0.0125 μg/ml, 0.1 μg/ml と差異は認められなかった。ニューキノロンでは淋菌に対しては TFLX, SPFX がいずれも MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> は 0.006~0.003 μg/ml, 0.005 μg/ml と良好であり LVFX はこれにつぐ値であった。この MIC 値および体内動態等より 1 日量, 300~400 mg は適正投与量であると判断された。

なお, 他のキノロン剤同様 LVFX に対する耐性株は認めず, また PPNG と non-PPNG とでの MIC の差異はみられなかった。

LVFX のクラミジアに対する MIC は淋菌同様 OFLX とほぼ同値であり, クラミジアに対しても臨

床的に有用性が示唆されている。このように、淋菌、クラミジアともに適応薬剤であるが、淋菌性尿道炎の場合は第一に淋菌に対する治療、ついで混合感染すなわちクラミジアの合併があればクラミジアの治療をおこなうべきであろう。今回の試験では、1回 100~200 mg, 1日2回, 3日間投与で10例、いずれも有効以上であった。クラミジア合併の2例中1例は3日目淋菌は消失するもクラミジアおよび尿道分泌物を残した。他の1例は3日投与後、2週の経過観察でクラミジアは残るも、淋菌、分泌物および自覚症状はいずれも消失していた。クラミジアに対し抗菌の良い LVFX でも3日間投与ではクラミジアを除菌することは不十分であった。

淋菌感染の8例はいずれも3日間投与で著効4例、有効4例で著効率はアラミジア合併例より高かった。

ウレプラズマの病原性はいまだ確認されていないが、今回、10例に対し治療前後でウレプラズマを検査した。ウレプラズマ陽性5例、陰性5例であり、ウレプラズマ陽性群では著効2例、有効3例、ウレプラズマ陰性群では著効2例、有効3例とウレプラズマの合併による臨床成績への影響はクラミジア程顕著ではない。しかし臨床症状と関係なくウレプラズマは治療後4例で消失、1例は不明であった。

安全性については投与、10例で自・他覚的副作用は1例も認めなかった。

## 結 語

OFLX の光学活性1体である LVFX の淋菌性尿道炎に対する基礎的、臨床的有用性を検討した。

淋菌に対する LVFX の抗菌力は $\leq 0.003 \mu\text{g/ml}$ ~ $0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布、 $\text{MIC}_{50}$   $0.0125 \mu\text{g/ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$   $0.1 \mu\text{g/ml}$  であり CPFX, TFLX, SPFX, FLRX, OFLX とほぼ同程度であり、NFLX, ENX, LFLX と比べやや優れていた。また、PPNG に対する抗菌力は non-PPNG と比べ差はなく  $\beta$ -lactamase に

対する安定性を認めた。

臨床的有用性については対象10例中、LVFX を1回 200 mg, 1日2回を8例に、1回 100 mg, 1日2回を。例に、いずれも3日間投与した。

総合有効率は著効4例、有効4例で全例有効であった。なお、*Chlamydia trachomatis* (クラミジア) 混合感染例は2例あり、ともに有効であった。

副作用の発現は投与10例いずれも認むべき自・他覚的副作用はなかった。

以上から LVFX は淋菌性尿道炎に対し、1回 100~200 mg, 1日2回, 3日間投与で十分有用性が認められた。

## 文 献

- 1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, et al.: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163-164, 1986
- 2) 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
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, et al.: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers. *Program Abstr. 28th ICAAC*, abst. no. 951, 1988
- 4) UTI 研究会: 尿道炎における薬効評価基準, UTI 薬効評価基準 (第3版) 追補: 4~10, 1989
- 5) 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
- 6) 斎藤 功, 横沢光博, 小野一徳, ほか: 淋菌性尿道炎に対する DR-8280 の臨床成績. *西日泌尿* 46: 1461-1465, 1984
- 7) 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 (S-2): 914-934, 1988

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

(迅速掲載)