

Chlamydia trachomatis 尿道炎に対する Ofloxacin の使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

松田 公志, 岡田 謙一郎, 吉田 修

STUDIES OF CLINICAL EFFICACY OF OFLOXACIN AGAINST MALE URETHRITIS CAUSED BY *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Tadashi MATSUDA, Kenichiro OKADA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)

A multiinstitutional clinical study was performed on the efficacy of Ofloxacin against chlamydial urethritis in males between January and June, 1987. *Chlamydia trachomatis* was detected in 68 (38.2%) among 178 patients with male urethritis by the antichlamydial FITC monoclonal antibody technic (Micro Trak). *Neisseria gonorrhoeae* was isolated in 51 patients (28.7%) and *C. trachomatis* was also detected in 8 of them. Ofloxacin was administered at a dosage of 600 mg divided into 3 doses for 14 days. One hundred and forty-eight patients including 53 with chlamydial urethritis were evaluable for clinical efficacy. *C. trachomatis* did not disappear in 6 patients (13.6%) and 2 (8.3%) after the therapy for 7 and 14 days, respectively. After 7 days of therapy, both the pathogen and urethral excretions had disappeared from 79.6% of the patients with chlamydial urethritis, and from 84.8% of those with gonorrheal urethritis; and after 14 days of therapy they had disappeared from 94.1 and 90.9% of the patients, respectively.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, Male urethritis, Ofloxacin

緒 言

男子非淋菌性尿道炎のうち、25~58%は *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) を起炎菌とすることが報告されている^{1,2)}。この *C. trachomatis* 尿道炎は、従来淋菌性尿道炎の第一選択とされてきた Penicillin 系抗生物質がまったく無効であり、かわって Tetracycline 系薬剤が推賞され、良好な治療成績が報告されている³⁾。しかし、アレルギーなどの副作用から Tetracycline 系薬剤の使用できないことがあり、また今後 Tetracycline 耐性株の出現を考慮し、*C. trachomatis* に対する第二、第三の薬剤が求められている。

New quinolone 系抗菌剤は、抗菌スペクトラムが広く、特に β -lactamase 産性淋菌 (PPNG) を含めた淋菌全般に抗菌力が強いこと^{4,5)}から、性行為感染症に対する有用性が期待される。今回われわれは、New quinolone 系薬剤 Ofloxacin の *C. trachomatis* 尿道炎に対する治療効果を検討し、2週間の投与で有

効率94%と臨床的に有用であったので報告する。

対 象 と 方 法

今回の臨床試験に参加したのは、以下に示す11施設である。

医仁会武田総合病院泌尿器科、大阪赤十字病院泌尿器科、津市民病院泌尿器科、北野病院泌尿器科、京都市立病院泌尿器科、京都桂病院泌尿器科、京都大学医学部付属病院泌尿器科、公立豊岡病院泌尿器科、国立京都病院泌尿器科、滋賀県立成人病センター泌尿器科、三品泌尿器科医院。

対象患者は、1987年1月から6月までに、上記各施設を受診した男子尿道炎患者178例のうち、*C. trachomatis* の検出された68例である。うち8例(11.8%)は淋菌との混合感染であった⁶⁾。

尿道炎の診断基準は、

(1) 明らかな尿道分泌物を認める。

(2) 尿道スミアにて polymorphonuclear leu-

Table 1. Criteria of judgment of clinical efficacy.

Bacteria	—			+
Urethral discharge	—		+	
WBC in smear or urine	— *	+ **	+	
Clinical efficacy	Excellent	Good	Fair =	Poor

* 0-4/×400 in first-void urine or 0-4/×1000 in urethral smear.

** ≥5/×400 in first-void urine or ≥5/×1000 in urethral smear.

≡ When bacteriological efficacy is unknown, clinical efficacy is regarded as poor if urethral discharge continues.

kocyte (PMNL) を5個/×1000以上認める。

(3) 初尿中 PMNL を5個/×400以上認める。

とした。

C. trachomatis の検出は、直接塗抹蛍光抗体法 (Micro Trak: 第1化学) を用い、特有の Apple green の蛍光を全視野に5個以上認めた場合、*C. trachomatis* 陽性と判断された。

C. trachomatis 尿道炎68例の年齢分布は19歳から65歳、中央値は28.5歳で、20歳台と30歳台で75%を占めた。尿道炎患者178例全体の年齢分布 (17~65歳、中央値30.5歳) と差を認めなかった。

Ofloxacin の投与は、1回 200 mg、1日3回、14日投与を原則とした。

臨床所見は、尿道分泌物、尿道スミア中 PMNL、初尿中 PMNL について検討、スミア中 PMNL は5個/×1000以上、尿中 PMNL は5個/×400 以上をそれぞれ (+) とし、未満を (-) とした。

効果判定は、7日目と14日目に行った。*C. trachomatis* に対する細菌学的効果は、治療後の *C. trachomatis* の有無で判定した。臨床効果は、著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価、それぞれ Table 1 のように定め、著効+有効を有効率として算出した。治療後に細菌学的検査が施行されていない症例では、尿道分泌物が消失しない場合は無効とし、著効、有効、無効の3段階評価とした。

全尿道炎患者178例のうち、淋菌の検出された43例 (*C. trachomatis* との混合感染8例を除く) と、起炎菌不明の尿道炎 (*C. trachomatis*、淋菌ともに陰性) 67例に対しても Ofloxacin を投与、*C. trachomatis* 尿道炎における有効性と比較検討した。

結 果

C. trachomatis 尿道炎68例中、60例 (88.2%) (そのうち淋菌との混合感染は7例) が効果判定可能であった。効果判定可能症例数は、淋菌単独感染および起炎菌不明の尿道炎では、それぞれ、43例中34例 (79.1%)、67例中54例 (80.6%) であり、全体では178例中148例 (83.1%) となった。

Table 2. Bacteriological efficacy of Ofloxacin on *C. trachomatis* after administration for 7 and 14 days.

	7 days	14 days
Effective	38 (86.4)	22 (91.7)
Ineffective	6 (13.6)	2 (8.3)

(): %

(1) *C. trachomatis* に対する細菌学的効果 (Table 2).

7日目に *C. trachomatis* の有無を検索した44例中、6例 (13.6%) で *C. trachomatis* を再び認めた。5例は *C. trachomatis* 単独感染、1例は淋菌との混合感染であった。14日目には、この6例のうち、3例で *C. trachomatis* 消失、1例陽性、2例は7日目以降検査されていない。7日目に *C. trachomatis* が消失していた38例のうち、1例で14日目に再び *C. trachomatis* 陽性となった。

Table 3. Clinical efficacy of Ofloxacin on male urethritis caused by *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* or unknown pathogen after administration for 7 days.

	<i>C. trachomatis</i>	<i>C. t.</i> + <i>N.g.</i> *	<i>N. gonorrhoeae</i>	Unknown
Excellent	35	5 (71.4)	26	36
Good	4	0	2	4
Fair	2	0	0	0
Poor	8	2 (28.6)	5 (15.2)	7 (14.9)
Total	49 (100)	7 (100)	33 (100)	47 (100)

* *C. trachomatis* + *N. gonorrhoeae* (): %

(2) 臨床効果 (Table 3).

Ofloxacin 投与7日目の臨床効果を、起炎菌別に Table 3 に示す。起炎菌による有効率の差を認めず、全体では有効率は82.4% (112/136) であった。投与14日目の有効率は、*C. trachomatis* 単独感染症では94.1% (32/34)、淋菌と *C. trachomatis* との混合感染では100% (5/5)、淋菌単独感染症では90.9% (10/11)、起炎菌不明の尿道炎では92% (23/25)、全体で

Table 4. Cure rate of symptoms, urethral excretions, and polymorphonuclear leucocytes in first-void urine in urethritis caused by *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and unknown pathogen after administration of Ofloxacin for 7 days.

	<i>C. trachomatis</i>	C.t.+N.g.*	<i>N. gonorrhoeae</i>	Unknown
Subjective symptoms	81.3	83.3	90.3	83.7
Urethral secretion	86.5	71.4	93.9	85.3
PMNL in 1st-void urine	86.1	100	93.1	69.0

* *C. trachomatis* + *N. gonorrhoeae*

No. : %

は93.3% (70/75) であった。

Ofloxacin 投与7日目の臨床効果を, 症状, 尿道分泌物, 初尿中白血球について別個に検討した (Table 4). 起炎菌不明の尿道炎で, 初尿中白血球の消失率が69.0%と有意に低値を示した他は, これら異常所見の改善率に有意な差を認めなかった。

C. trachomatis の残存した6例の7日目の臨床所見は, 6例中5例で自覚症状の消失, 4例で尿道分泌物の消失, 全例で初尿中白血球の正常化が認められた。

副作用

今回 Ofloxacin を投与し, 副作用の有無を判定しえた172例のうち, 7例 (4.1%) に何らかの副作用を認めた。症状は, 皮疹, 下痢, 上腹部痛, 蛋白尿, 貧血などであり, 発疹と下痢を訴えた1例で投薬中止, 下痢, 上腹部痛の2例で投与量を減量した。重篤な状態に至った症例はなく, 全例投与終了後症状の消失を見た。

考 察

C. trachomatis 尿道炎治療上のもっとも大きな問題点は, 淋菌に対して強い抗菌力を持つことから従来男子尿道炎の第一選択剤とされてきた Penicillin, Cephem, アミノ配糖体などの抗生剤が, *C. trachomatis* に対してはまったく無効なことである。近年, 男子尿道炎の中で *C. trachomatis* 尿道炎の比率が増加していること, 淋菌との混合感染も多いこと^{2,7)} などから, 尿道炎の治療にあたっては常に *C. trachomatis* を念頭においた薬剤の選択が要求される。

New quinolone 系抗菌剤の *C. trachomatis* に対する MIC は, Aznar ら¹⁾ の報告では 1~8 µg/ml であり, Tetracycline に比べ高値である。Ofloxacin は, New quinolone 系抗菌剤の中では *C. trachomatis* に対しても強い抗菌力を持つとされるが, その MIC は, Hirai ら⁸⁾ によれば 0.1~0.39 µg/ml であり,

Minocycline の 0.013~0.025 µg/ml と比較すればやはり10倍近い差がある。このように, *C. trachomatis* に対する *in vitro* の抗菌力では, やはり Tetracycline 系薬剤が最も強力と考えられている。一方, Ofloxacin の特徴は吸収性が良好で高い血中濃度がえられることとされ, 100 mg 経口投与にて 1.0 µg/ml の血中濃度が得られる⁹⁾。これは, Hirai ら⁸⁾ の報告による *C. trachomatis* に対する Ofloxacin の MIC を充分越えるものであり, また90%以上が代謝されずに尿中に排泄されること⁹⁾ から, 臨床的には *C. trachomatis* 尿道炎に対しても有効性が期待される。

今回, *C. trachomatis* 尿道炎に対し, Ofloxacin 200 mg を1日3回投与したが, 7日目に86.4%で *C. trachomatis* が消失した。*C. trachomatis* の残存した6例でも, 蛍光顕微鏡でみる *C. trachomatis* の Elemental body の数は治療前に比べ明らかに減少しており, さらに, 臨床所見でも症状の消失, 初尿中白血球の正常化が認められた。少数の *C. trachomatis* が残存したものの治療の過程にあるものと判断し, Ofloxacin の投与を続けたが, 14日目には1例を除いて *C. trachomatis* は消失, 臨床所見も全例で正常化した。

排尿痛, 尿道掻痒感を主とする自覚症状, 尿道分泌物, 初尿中白血球などの臨床所見は, *C. trachomatis* 尿道炎では, Ofloxacin 7日間の投与で80~85%で正常化し, 臨床効果は79.6%で有効と判断された。7日間の投与で無効と判断された10例のうち, Ofloxacin 投与を継続し以後の経過を観察できた8例中6例で, 14日目には有効と判断され, 有効率は94%まで上昇した。このように, *C. trachomatis* 尿道炎にたいしては, Ofloxacin は14日間の投与が必要と考えられる。今回の *C. trachomatis* 尿道炎の治療成績は, 斉藤ら¹⁰⁾ の報告での Ofloxacin の有効率とほぼ一致するものであり, また Tetracycline 系薬剤による治療成績¹¹⁾ と比べても大きな差はない。

New quinolone 系抗菌剤が性行為感染症の治療に有用であるもう一つの理由として, 淋菌に対するきわめて強い抗菌力をあげることができる。その MIC は 0.0015~1.6 µg/ml と報告されており⁴⁾, なかでも Ofloxacin は, MIC 0.05 µg/ml 以下と, Ciprofloxacin について抗菌力が強い⁴⁾。さらに, New quinolone 系抗菌剤は, PPNG に対しても, 従来の β-lactamase 非産性淋菌に対すると同様に強い抗菌力を有することが特徴である^{5,12)}。本邦においても淋菌全体の20%近くで PPNG が分離されており, その多

くが Tetracycline に抵抗性を示す東南アジア型であることは¹³⁾、男子尿道炎の治療に際し *C. trachomatis* と共に考慮すべき点と考えられる。われわれの今回の検討では、淋菌性尿道炎に対する Ofloxacin の臨床効果は、7日間投与で有効率84.8%であった。これは *C. trachomatis* 尿道炎に比べてやや良好な数値であるが、有意な差ではなかった。また、*C. trachomatis* と淋菌の混合感染を8例認めたが、これらの症例での臨床効果および *C. trachomatis* に対する細菌学的効果は、7日間の投与でそれぞれ有効率71.4%、83.3%であり、*C. trachomatis* あるいは淋菌の単独感染症と同様に有効であった。

男子非淋菌性尿道炎の起炎菌として病原性が広く認められているのは、現在 *C. trachomatis* のみであり¹⁴⁾、淋菌も *C. trachomatis* も検出されない場合、起炎菌の同定できない症例が少なくない。このような起炎菌不明の尿道炎の治療に当たっては、広い抗菌スペクトルを持つ薬剤を選択することが大切であり、さらに、近年男子非淋菌性尿道炎との関連が指摘されつつある *Ureaplasma urealyticum*^{15,16)} に対する抗菌力も考慮される必要があらう。Ofloxacin は *Enterococcus*、緑膿菌を含め広い抗菌スペクトルを持ち¹²⁾、また *U. urealyticum* に対しても New quinolone 系抗菌剤の中では比較的強い抗菌力を持つ⁴⁾。今回の起炎菌不明の尿道炎67例の治療においても、7日目の有効率は85.1%、14日目で92%と、淋菌性尿道炎、*C. trachomatis* 尿道炎と同様の成績であった。ただ、初尿中白血球の正常化率が、7日目に69%と淋菌、*C. trachomatis* に比べ有意に低値であり、注目された。これらの症例の起炎菌の同定が急務と考えられる。

このように、Ofloxacin は、*C. trachomatis* 尿道炎を含めたすべての男子尿道炎の治療に適切な特徴を有し、14日間の投与で総合有効率93.3%ときわめて良好であった。特に起炎菌の判明していない段階での第一選択剤として、男子尿道炎の治療上有効と考えられる。

ま と め

1987年1月から6月までの6ヵ月間に京大病院泌尿器科およびその関連施設を受診した男子尿道炎178例のうち、直接塗抹蛍光抗体法(Micro Trak)にて *C. trachomatis* の検出された68例に対し、Ofloxacin を投与し臨床効果を判定した。*C. trachomatis* に対する細菌学的効果は、Ofloxacin 7日投与で有効率86.4%、14日では91.7%、臨床効果は、7日投与で有

効率(著効+有効)79.6%、14日では94.1%であった。淋菌性尿道炎、起炎菌不明の尿道炎に対しても Ofloxacin が投与されたが、その臨床効果は *C. trachomatis* 尿道炎に対する効果とほぼ同等であった。Ofloxacin の副作用は4.1%に認められた。

今回の臨床試験にご協力いただいた各施設の先生がたに感謝致します。

文 献

- 1) Taylor-Robinson D and Thomas BJ: The role of *Chlamydia trachomatis* in genital tract and associated diseases. *J Clin Pathol* 33: 205-233, 1980
- 2) 加藤直樹, 伊藤康久, 出口 隆, 兼松 稔, 坂義人, 河田幸道, 西浦常雄, 鄭 漢彬, 土井達朗, 酒井俊助, 松田聖士: *Chlamydia trachomatis* の尿道炎患者からの分離. 感染症誌 58: 29-37, 1984
- 3) Oriel JD, Reeve P and Nicol GS: Minocycline in the treatment of non-gonococcal urethritis: its effect on *Chlamydia trachomatis*. *J Am Vener Dis Assoc* 2: 17-22, 1975
- 4) Aznar J, Caballero MC, Lozano MC, de Miguel C, Palomares JC and Perea EJ: Activities of new quinoline derivatives against genital pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 76-78, 1985
- 5) 金子康子, 池田文昭, 西田 実, 五島瑳智子, 山井史朗, 小原 寧: ペニシリンアゼ産生淋菌の各種の抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 33: 199-206, 1985
- 6) 松田公志, 岡田裕作, 岡田謙一郎, 吉田 修: *Chlamydia trachomatis* 男子尿道炎の臨床的検討. 泌尿紀要 34: 292-296, 1988
- 7) Arya OP, Mallinson H, Pareek SS and Goddard AD: Post-gonococcal cervicitis and post-gonococcal urethritis. *Br J Vener Dis* 57: 395-399, 1981
- 8) Hirai K and Une T: Antichlamydial activity of Ofloxacin. *Microbiol Immunol* 30: 445-450, 1986
- 9) 一原規方, 立澤晴男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280 の第一相臨床試験. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 1): 118-149, 1984
- 10) 斉藤 巧, 寺田洋子, 国沢義隆: 非淋菌性尿道炎の治療 オフロキサシンの臨床効果の検討. 泌尿紀要 32: 303-309, 1986
- 11) 角井 徹, 大西喜夫, 三田憲明, 世古昭三, 中野博, 仁平寛巳, 林 睦雄: クラミジア感染による非淋菌性尿道炎の Minocycline による治療. 感染症誌 59: 831-835, 1985
- 12) 永山在明, 飯田恭子, 福島利紀: 新合成経口抗菌剤 DL-8280 の新鮮臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 1): 84-

- 89, 1984
- 13) 岡崎武二郎, 小野寺昭一: 1982年に分離された淋菌の細菌学的研究と男子淋菌性尿道炎の臨床的研究. 感染症誌 57: 808-815, 1983
- 14) Felman YM and Nikitas JA: Nongonococcal urethritis. JAMA 245: 381-386, 1981
- 15) Taylor-Robinson D and McCormack WM: The genital mycoplasmas (first of two parts). New Engl J Med 302: 1003-1010, 1980
- 16) Bowie WR, Wang S, Alexander ER, Floyd J, Forsyth PS, Pollock HM, Lin JL, Buchanan TM and Holmes KK: Etiology of nongonococcal urethritis. Evidence for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. J Clin Invest 59: 735-742, 1977
- (1988年1月18日迅速掲載受付)