

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

東京共済病院泌尿器科 (部長: 斉藤 功)

斉	藤	功
寺	田	洋
国	沢	義
		隆

TREATMENT OF NONGONOCOCCAL URETHRITIS

—STUDIES ON CLINICAL EFFECTS OF OFLOXACIN—

Isao SAITO, Yoko TERADA and Yoshitaka KUNISAWA

From the Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

(Chief: Dr. I. Saito)

Clinical effects of ofloxacin (OFLX) in the treatment of chlamydial urethritis was compared with those in the treatment of non-chlamydial urethritis. *Chlamydia trachomatis* was isolated from 33 (39.3%) out of 84 patients with nongonococcal urethritis.

OFLX was administered at a dose of 100 mg, three times daily (300 mg) for 14 days.

In 31 (93.3%) of the 33 patients with chlamydial urethritis, *C. trachomatis* was eliminated within 7 to 14 days after the start of administration, and, in two patients, inclusion bodies decreased in number but persisted.

The subjective and objective clinical symptoms, urethral discharge, polymorphonuclear leucocyte (PMNL) in smears, and pyuria in VB₁ of the patients with chlamydial urethritis, disappeared in 56.0, 57.6, and 63.0% of the cases, and improved in 24.0, 30.0 and 29.6% respectively, whereas those of the patients with non-chlamydial urethritis, urethral discharge, PMNL, and pyuria in VB₁ disappeared in 57.6, 56.9 and 32.9%, and improved in 26.9, 13.7 and 37.9%, respectively. There was no significant difference in the clinical effects of OFLX between cases of chlamydial urethritis and those of non-chlamydial urethritis.

Marked improvement in clinical symptoms were observed between day 7 and day 14 of medication in cases of both chlamydial and non-chlamydial urethritis.

In nine out of 11 cases of non-chlamydial urethritis where OFLX was ineffective, no *Ureaplasma* nor aerobes, nor *C. trachomatis*, were isolated. In the remaining two cases where *Ureaplasma* and *S. epidermidis* were isolated respectively, these two bacteria were eradicated after medication, but urethral discharge and PMNL remained unchanged.

Causes and treatment of nongonococcal urethritis which is negative for both *C. trachomatis* and *Ureaplasma* remain to be studied.

No subjective or objective symptoms of side effects were observed in any of the 84 cases.

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

従来、尿道炎の主流は淋疾であったが近年、非淋菌性尿道炎 (NGU) の占める割合が増加し、その発症頻度、診断、再発を繰り返すケース、後淋菌性尿道炎などむしろ淋疾より問題が多い。

現在 NGU の唯一の病原菌とされる *C. trachomatis* は NGU の 37~58%^{1,2)}、淋疾の 20~30%³⁾ から分離されており、テトラサイクリン系薬剤の有効性が数多く報告されている。

今回われわれは経口新キノロンカルボン酸系抗菌剤 Ofloxacin (OFLX) を Chlamydia 性尿道炎 (C-尿道炎) に使用、その臨床効果を non-Chlamydia 性尿道炎 (non-C-尿道炎) と比較検討した。*C. trachomatis* に対するキノロンカルボン酸系薬剤の臨床検討はまだ少ない。OFLX は既に尿路感染症に広く使用され、その有効性は高く評価されており⁴⁾、淋疾に対しても有効な薬剤であることが報告されている⁵⁾。かつ副作用の少ない利点をもつことが確認されている。これまでテトラサイクリン系薬剤に依存していた C-尿道炎の治療に OFLX の使用が可能であれば、淋疾に有効な本剤は、すべての尿道炎に第 1 選択剤として使用でき、期待される薬剤である。

対象並びに投与方法

対象患者は 1984 年 1 月~1985 年 7 月に東京共済病院泌尿器科を受診した NGU 84 例である。年齢構成などの患者背景は Table 1 のごとくで 19 歳より 53 歳までに分布、性的に活動の盛んな 20~30 歳代は 83.3% とその大半を占めていた。

臨床症状については、尿道分泌物は C-尿道炎では

86.2%, non-C-尿道炎 54.2% に認められ、塗抹標本上の PMNL ≥ 5 コはそれぞれ 97.0%, 98.0% であった。初尿中の膿尿 (≥ 5) については、C-尿道炎では 84.8%, non-C-尿道炎で 51.0% に認められた。

1) 診断方法

NGU の診断は尿道分泌物を認めるか、尿道塗抹標本のグラム染色で全視野観察、最大 3 視野の平均、5 コ以上の PMNL ($\times 1,000$) を認め、淋菌と考えられるグラム陰性双球菌を認めないものとした。なお淋菌培養で淋菌陰性を確認している。また、来院前 1 カ月以上抗生物質などの使用のないもので、最終排尿より 3 時間以上経ていることを条件とした。

2) 検体の採取と *C. trachomatis* の分離方法

検体はまず塗抹標本用スライドにグラム染色用塗抹標本を、ついで滅菌綿棒で尿道分泌物を採取、淋菌培養 (Thayer-Martin Selective Medium)、一般好気性培養 (血液寒天培地) と *U. urealyticum* 培養 (T-broth) をおこなった。ついでクラミジア用化繊性綿棒を外尿道口より 2~3 cm 挿入軽く 2~3 回回転、上皮細胞を擦過剝離し、これを 2-SP transport medium にしぼり出し、培養まで -70°C で凍結保存した。組織培養は⁶⁾ cycloheximide 処理、McCoy cell を用い CMG (complete medium glucose) 培養液中で 37°C 、48 時間培養後、メタノール固定、Giemsa 染色後、暗視野ならびに明視野で封入体の有無を観察、その数をカウントした。最後に初尿 (First Voiding Urine: VB₁) を約 10 ml とり、その沈渣所見中、白血球数を記録した ($\times 400$)。

3) 薬剤の投与方法

Table 1. Background of chlamydial and non-chlamydial urethritis

		C-urethritis n=33		non-C-urethritis n=51
Age (Mean $\pm$ S.D.)		19-50 (32.2 $\pm$ 8.6)		21-53 (32.4 $\pm$ 6.5)
Urethral discharge	-	4		22
	+	10	86.2%	13
	++	12		13
	+++	3		0
	unknown	4		3
PMNL in smears	-	0		0
	$\pm$	1	97.0%	1
	+	2		13
	++	13		23
	+++	17		14
WBC in VB ₁ (cells/field)	0-2	4		12
	3-4	1	84.8%	13
	5-9	6		9
	10-29	17		15
	30-	5		2

OFLX の投与は1回 100 mg, 1日3回食後, 14日間投与した。他剤の併用は全例おこなっていない。

効果判定

臨床効果

尿道炎に対する臨床効果の判定は著効, 有効, 無効の3段階で評価した。

著効: 尿道分泌物, 塗抹標本上の PMNL の消失と VB₁ 中の膿尿の消失。

有効: 尿道分泌物の消失と PMNL の改善, あるいは, PMNL の消失と尿道分泌物の改善, または尿道分泌物と PMNL ともに改善されたもの。

無効: 治療前と変わらないもの。

なお尿道分泌物, 塗抹標本中の PMNL の表示は次のごとく定め, それぞれ2段階以上の改善したものを改善とし1段階改善は不変とした。

尿道分泌物

(-) : 認めず (尿道をしごいても)

(+) : 分泌物は認めないが, 尿道をしごくとなわずかに認める。

(++) : 分泌物は認めないが, 尿道をしごくと中等量以上認める。

(+++): 尿道より自然に分泌物を認める。

塗抹標本中の PMNL (×1,000: 全視野観察最大3視野平均)

(-) なし

(±) 1~4 個/hpf

(+) : 5~9 /hpf

(++) 10~29/hpf

(+++): 30~ /hpf

細菌学的効果

細菌学的効果については治療前後の *C. trachomatis* の培養によって評価した。

効果判定は7日後, 14日後それぞれ follow up したものにつきおこなった。

成績

1) 分離菌

対象患者は84例で, このうち *C. trachomatis* が分離されたC-尿道炎33例 (39.3%), このうちの1例は初診時 (-) であったが, 再来院 (7日目) *C. trachomatis* 陽性であった。non-C-尿道炎51例であった。

C-尿道炎33例中 *C. trachomatis* の単独感染は20例 (60.6%), *C. trachomatis* と他菌との混合感染例は13例で, *S. epidermidis* 11株, *S. aureus* 1株, *U. urealyticum* 4例, *Streptococcus* spp. 1株分離された。ま

Table 2. Isolated organisms from 84 patients with nongonococcal urethritis

Organism	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	33 (39.3%)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	13 (15.5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16 (19.0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (2.4%)
<i>Streptococcus</i>	1 (1.2%)
No significant isolate	36

Table 3. Bacteriological response of OFLX against *Chlamydia trachomatis* cultured before and after treatment

Before	Day 7	Day 14
32/33	2/28	1/22
(97.0%)	(7.1%)	(4.5%)
No. of positive culture/No. of test culture		

た non-C-尿道炎51例中, 15例から *S. epidermidis* 5株, *S. aureus* 1株, *U. urealyticum* 9株分離されたが, 36例は菌陰性であった。これは全体の症例の42.8% (36/84) である (Table 2)。

効果判定のため follow up された患者は, 7日後, 14日後それぞれC-尿道炎28例, 22例, non-C-尿道炎46例, 35例であった。このうち7日後, 14日後ともに follow up できた症例はC-尿道炎17例, non-C-尿道炎32例である。

2) 臨床効果

a) 細菌学的効果

33例のC-尿道炎中7日後 follow up できた28例中26例 (92.9%), 14日後22例中21例 (93.3%) は *C. trachomatis* は消失した (Table 3)。

b) 自・他覚的臨床症状に対する効果

初診時におけるC-尿道炎と non-C-尿道炎の臨床症状は, 尿道分泌物ではC-尿道炎86.2%, non-C-尿道炎54.2%, Smear 中の PMNL の異常では, C-尿道炎97.0%, non-C-尿道炎98.0%, 初尿中の膿尿についてはC-尿道炎84.8%, non-C-尿道炎51.0%であった。

尿道分泌物の改善

C-尿道炎グループでは尿道分泌物の消失したものの25例中14例 (56%), 改善したものの25例中4例 (24%) であった。

また, Smear 中の PMNL については消失33例中19例 (57.6%), 改善33例中10例 (30.3%), 初尿中の膿尿の消失27例中17例 (63.0%), 改善27例中8例 (29.6%)であった。

Table 4. Results of treatment

		C-urethritis	non-C-urethritis
Urethral discharge	Cleared	14/25	15/26
	Improved	4/25	7/26
	Unchanged	—	4/26
	Unknown	4	4
	Normal	4	22
Abnormal Gram-stain PMNL in smears	Cleared	19/33	29/51
	Improved	10/33	7/51
	Unchanged	4/33	15/51
Abnormal first urine findings (VB ₁)	Cleared	17/27	11/29
	Improved	8/27	11/29
	Unchanged	2/27	7/29
	Unknown	—	1
	Normal	6	21

Table 5. Comparison of cure rates for OFLX in nongonococcal urethritis

	C-urethritis	non-C-urethritis
Day 7	19/28 (67.8%)	31/45 (68.9%)
Day 14	21/22 (95.5%)	30/37 (81.1%)
Overall	29/33 (87.9%)	40/51 (78.4%)

Table 6. Comparison of the efficacy rate between Day 7 and Day 14 in the course of 14 days administration

Day 7	Day 14	C-urethritis (n=17)	non-C-urethritis (n=32)
Poor	→ Excellent	3	5
Good	→ Excellent	5	6
Poor	→ Good	3	1
Excellent	→ Excellent	4	11
Good	→ Good	2	3
Poor	→ Poor	0	5
Excellent	→ Good	0	1

Table 7. Comparison of bacteriological response (against *C. trachomatis*) for OFLX and other antibacterial agents

OFLX	MINO	DOXY	CPFX	NFLX	ST	RFP
31/33	38/40	12/13	4/9	2/6	12/12	2/2
93.9%	95.0%	92.3%	44.4%	33.3%	100%	100%
No. of cases eradicated/No. of cases isolated						

Non-C-尿道炎については尿道分泌物の消失26例中15例 (57.6%), 改善26例中7例 (26.9%), Smear中のPMNLの消失51例中29例 (56.9%), 改善51例中7例 (13.7%), 初尿における膿尿の消失29例中11例 (37.9%), 改善29例中11例 (37.9%) であった (Table 4).

総合臨床効果

C. trachomatis の消失と尿道分泌物 (PMNL を含む) からC-尿道炎の総合臨床効果については, 7日後 follow up できた28例中著効9例, 有効10例の計19例 (67.8%) が有効, 14日後 follow up した22例中, 著効15例, 有効6例の計21例 (95.5%) が有効であり, 最終判定として有効は33例中29例 (87.9%) で

あった。

いっぽう, non-C-尿道炎の総合臨床効果は7日後 follow up できた45例中31例 (68.9%) が有効, 14日後 follow up できた37例中30例 (81.1%) が有効であり, 最終判定では51例中40例 (78.4%) が有効であった (Table 5).

7日後, 14日後ともに follow up できたC-尿道炎17例, non-C-尿道炎32例について, 7日目と14日目の治療効果推移をみると, C-尿道炎では7日目無効であったものが, 14日目著効3例, 有効3例と改善され, 7日目有効例からも14日目に著効5例と改善した。なお7日目著効4例, 有効2例の6例は14日目もとくに臨床症状に変化はなかった。なお7日目より14

日目に悪化をみたものはなかった。

いっぽう、non-C-尿道炎では無効より著効に5例、有効より著効6例、無効より有効1例の計12例(34.4%)は7日目より14日目により改善されている。逆に著効より有効にとやや悪化した例を1例認めている(Table 6)。

また、non-C-尿道炎で無効11例中9例は *C. trachomatis*, *Ureaplasma*, 好気性菌などいずれの細菌も分離されなかった。2例は *S. epidermidis*, *U. urealyticum* それぞれ1株分離され、治療後これらの菌はいずれも除菌されたが、尿道分泌物(PMNLを含め)の所見は治療前と変わりなかった。

副作用

OFLX 使用84例について認めるべき自・他覚的副作用は1例もなかった。

考 察

今日、NGUの病原菌として *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Mycoplasma hominis* などが示唆されているが、*C. trachomatis* を除きその病原性は明確でない。NGUにおける *C. trachomatis* の病原性を裏付ける説として、多数の尿道炎患者から *C. trachomatis* が分離されている反面、健康男子尿道からの分離が低いこと、症状発現後10日前後で抗クラミジア抗体の陽性化、ある種の抗性剤(テトラサイクリンなど)による治療で *C. trachomatis* の消失と尿道炎症状の改善が得られることなどから *C. trachomatis* の病原性が支持されている^{7,8)}。

C. trachomatis はNGUの37~58%, 淋疾との合併として20~30%分離されているが、健康ボランティア、あるいは尿道炎のない対照群からの分離は低い^{9,10)}。しかし日本ではこれまで組織培養が困難であることからこの問題について十分解明されていなかったが、ここ2年前より一部の施設で培養が可能となりこの方面の研究がクローズアップされ始めた。

われわれも1983年4月から Cycloheximide 処理 McCoy cell を用いた組織培養を始め現在までに、NGUからおおよそ41%, 淋疾から30%, 副睾丸炎15.8%, 子宮頸管炎から17.6%分離しており¹⁰⁾、尿道炎についてはほぼ欧米と同じ分離率である。

従来より性交性尿道炎の原因菌は大部分淋菌であったが、近年NGUの占める割合の増加は著明であり、とくに *C. trachomatis* によるものの増加が著しい。また、Chlamydia 性尿道炎と、non-Chlamydia 性尿道炎の臨床症状からの鑑別は困難であり、*C. trachomatis* の検出が大切であることはもちろんである。われわれ

の経験では Chlamydia 性尿道炎は non-Chlamydia 性尿道炎に比べ尿道分泌物がやや量的に多い傾向がみられた。すなわち Chlamydia 性尿道炎は29例中25例(86.2%)は尿道分泌物を認め、Smear 中の PMNL ≥ 10 も33例中30例(90.9%)であるのに対し、non-Chlamydia 性尿道炎のそれは尿道分泌物48例中26例(54.1%), PMNL 51例中37例(72.5%)と Chlamydia 性尿道炎に比べ症状が軽く、尿道分泌物の認める NGU からの *C. trachomatis* の分離は50例中24例(48%), 尿道分泌物の認められない NGU からは25例中4例(16%)と少ない。

淋疾では分泌物が増えるにつれ *C. trachomatis* の分離が減少¹¹⁾するが、NGUにおいては逆に尿道分泌物が多いほど、分離は増加¹²⁾することが確認された。

Richmond¹³⁾ は7日以上尿道分泌物がつづいた例に *C. trachomatis* 分離が多いと報告しているが、われわれはこの関連性についてはあきらかにできなかった。また、淋疾は普通2~3カ月で自然に症状が消失するが、Chlamydia 性尿道炎は数カ月にわたりその症状が持続⁸⁾し合併症の危険性があるので、診断された場合治療は必須である。

NGUの治療については、Chlamydia 性尿道炎の場合、淋疾に有効なペニシリン系、セフェム系薬剤、アミノ配糖体系抗生剤は無効であり、*C. trachomatis* 感染の場合テトラサイクリン系薬剤(MINO, DOXY)を中心に、一部マクロライド系、ST合剤などにより治療をおこなっているが、これらの薬剤は逆に淋菌に対し今ひとつペニシリン系、セフェム系に比べ劣る。両者に有効な薬剤は少ない。

また、治療の用量、期間についての意見も一致しておらず、一般には1~3週間にわたる治療がおこなわれている。*C. trachomatis* の成長サイクルが48~72時間周期であること、細胞内寄生と慢性経過をとるため2週間の治療は必要であろう。

近年、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の開発は著しく、淋疾に対してもペニシリン系、セフェム系薬剤と同等あるいはより優れた臨床効果をあげているが、*C. trachomatis* に対しての臨床効果についてはまだ報告は少ない。なお OFLX の抗菌力についての報告はないが、同系抗菌剤 Nalidixic acid (NA), Cinoxacin (CINX), Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX), Ciprofloxacin (CPFX) の抗菌力については、NA, CINX, PPA はいずれも ≥ 50 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁴⁾ であり臨床的にも期待できないが、NFLX (8~16 $\mu\text{g/ml}$), CPFX (0.5~1.0 $\mu\text{g/ml}$) から OFLX の MIC も推察でき、この系統の薬剤が C.

trachomatis に対しても有効であれば淋疾を含めすべての尿道炎に第1選択剤として期待されるものは大きい。このような目的からわれわれは1984年1月より1985年7月までに当院を受診したNGUのうち前記条件に合致した84例にOFLXを1回100mg, 1日3回, 14日間使用その細菌学的効果と臨床症状に対する効果をChlamydia性尿道炎とnon-Chlamydia性尿道炎について検討した。

Chlamydia性尿道炎33例中, 7日後にfollow upされた28例中26例は*C. trachomatis*陰性化し, 14日後に受診した22例中21例に*C. trachomatis*が陰性化されていた。この細菌学的効果はテトラサイクリンにほぼ匹敵する有効率であった。なお7日後残存した2例中1例は14日後陰性化したが, 1例は来院せず結果は不明であった。しかし, 臨床症状, すなわち尿道分泌物, 鏡検によるPMNLの異常, VB₁中の膿尿の異常に対して完全消失は56% (14/25), 57.6% (19/33), 59.3% (16/27), 部分改善を含めるとそれぞれ80%, 87.9%, 88.9%であり, *C. trachomatis*が分離されなかったNGUのそれと比べ有意の差は認められなかった。

治療期間の問題については7日後, 14日後ともにfollow upできた症例の臨床経過から, Chlamydia性, non-Chlamydia性ともに7日後より, 14日後より自・他覚症状の改善がえられたことから, *C. trachomatis*の分離の有無にかかわらずNGUの治療は7日より14日治療が必要である。

また, われわれは1983年4月から1985年3月までの2年間にOFLXをはじめテトラサイクリン系(DOXY, MINO), ST合剤などの抗生剤, 抗菌剤をNGUに使用してきたがTable 7に示すよう, OFLXの効果は細菌学的にも, 自・他覚的症状に対する効果についてもテトラサイクリン系薬剤にほぼ匹敵する有効な薬剤であることが確認された。これはOFLXが β -lactamase産性淋菌を含む淋菌と, *C. trachomatis*両方に有効な薬剤であり, 副作用の少ない点を加え, すべての尿道炎の第1選択剤として用いることができる唯一の薬剤である。

なお今回, 検討症例中*C. trachomatis*をはじめ*U. urealyticum*, 好気性菌いずれも分離されなかった, いわゆる無菌性尿道炎が36例(42.8%)あり, このグループはOFLXに無効の微生物の存在が考えられ, 今後さらにこれら無菌性尿道炎の原因菌追求が必要であらう。

文 献

- 1) Bowie WR, Alexander ER, Stimson JB, Floyd JF and Homes KK: Therapy for nongonococcal urethritis. *An Int Med* 95: 306~311, 1981
- 2) Terho P: *Chlamydia trachomatis* in non-specific urethritis. *Brit J Venereal Dis* 54:251~256, 1978
- 3) Perroun HM and Miedzyrodzka K: Chlamydial infections of the urethra in men. *Brit J Venereal Dis* 54: 45~49, 1978
- 4) 岸 洋一・仁藤 博・斉藤 功・西村洋司・新島端夫・大森弘之・田中啓幹・藤田幸利・出口浩一・小川暢也: 複雑性尿路感染症に対するDL-8280の薬効評価—Pipemidic acid との二重盲検比較試験—。泌尿紀要 30: 1307~1355, 1984
- 5) 斉藤 功・横澤光博・小野一徳・斉藤豊一: 淋菌性尿道炎に対するDL-8280の臨床成績。西日泌尿 46: 1641~1645, 1984
- 6) Evans RT and Taylor-Robinson D: Comparison of various McCoy cell treatment procedures used for detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 10: 198~201, 1979
- 7) Bowie WR, Wang SP, Alexander ER, Floyd J, Forsyth PS, Pollock HM, Lin JS, Buchanan TM and Holmes KK: Etiology of nongonococcal urethritis: Evidence for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Invest* 59: 735~742, 1977
- 8) Felman YM and Nikitas JA: Nongonococcal urethritis: A clinical review. *JAMA* 245: 381~386, 1981
- 9) Oriel JD, Reeve P, Wright JT and Owen J: *Chlamydia* infection of the male urethra. *Brit J Venereal Dis* 52: 46~51, 1976
- 10) Saito I: Diagnosis and treatment for sexually transmitted diseases: *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* infections. *Jpn J Clin Urol* 39: 293~299, 1984
- 11) Swartz SL, Kraus SJ, Herrman KL, Stargel MD, Brown WJ and Allen SD: Diagnosis and etiology of nongonococcal urethritis. *J Infection Dis* 138: 445~454, 1978
- 12) Alani MD, Parougar S, Burns DC, Thin

- RN and Dunn M : Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the male urethra. Brit J Venereal Dis **53**: 88~92, 1977
- 13) Richmond SJ, Milton AL and Clarke SKR: Chlamydial infection Role of *Chlamydia* subgroup A in nongonococcal and post-gonococcal urethritis. Brit J Venereal Dis **48**: 437~444, 1972
- 14) Heessen FW and Muyltjens MR : *In Vitro* activities of ciprofloxacin, norfloxacin, piperimidic acid, cinoxacin, and nalidixic acid against *Chlamydia trachomatis*. Antimicrobial Agents and Chemo **25**: 123~124, 1984

(1985年9月24日受付)