

非淋菌性尿道炎に対するエノキサシンの使用経験

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

中野 悦次・市川 靖二・石橋 道男

奥山 明彦・松田 稔・高羽 津

園 田 孝 夫

健康保険組合連合会大阪中央病院泌尿器科（部長：藤岡秀樹）

藤 岡 秀 樹

松 井 孝 之

CLINICAL EXPERIENCE OF ENOXACIN IN THE
TREATMENT OF NONGONOCOCCAL URETHRITISEtsuji NAKANO, Yasuji ICHIKAWA,
Michio ISHIBASHI, Akihiko OKUYAMA,
Minoru MATSUDA, Minato TAKAHA
and Takao SONODA*From the Department of Urology, Osaka University Hospital**(Director: Prof. T. Sonoda)*

Hideki FUJIOKA and Takayuki MATSUI

*From the Department of Urology, Osaka Central Hospital**(Chief: Dr. H. Fujioka)*

Enoxacin (ENX) is a new derivative of pyridonecarboxylic acid and has a broad spectrum anti-bacterial activity. In this study, the effects of ENX on nongonococcal urethritis (NGU) were examined in 20 patients.

ENX was administered orally 3 times a day at a daily dose of 600 mg for 2-23 days. Before treatment, *Chlamydia trachomatis* was isolated from urethral epithelium in 5 of the 20 patients. Of the 18 patients evaluated in this clinical trial, 15 (83%) responded well, and ENX was effective in 3 of the 5 *Chlamydia* positive cases and in 12 of the 13 *Chlamydia*-negative patients. As adverse reactions, headache was observed in one case and numbness of limbs in another case. No abnormality induced by ENX was recognized in laboratory findings.

It is concluded that ENX is a useful drug in the treatment of patients with NGU, particularly in whom *Chlamydia trachomatis* is not isolated.

Key words: Nongonococcal urethritis (NGU), *Chlamydia trachomatis*, Enoxacin (ENX)

は じ め に

エノキサシン (enoxacin: ENX) はピリドンカルボン酸系の新しい誘導体で、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示す広範囲抗菌

性化学療法剤である (Fig. 1).

ENX はすでに呼吸器・尿路・胆道・腸管感染症、皮膚科領域・耳鼻科領域感染症に対する有用な薬剤として1986年より市販され、広く実地に用いられるようになった。尿路・性器感染症では腎盂腎炎、膀胱炎、

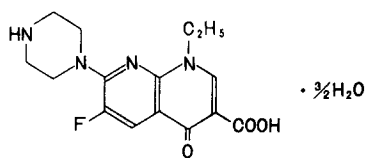


Fig. 1. エノキサシン (Enoxacin) の構造式

淋菌性尿道炎および前立腺炎に対する有効性が認められている¹⁾が、非淋菌性尿道炎 (NGU) に対する有効性は、いまだ十分に検討がなされておらず明らかでない。そこで今回、著者は ENX の NGU に対する臨床的検討を試み、若干の成績を得たので報告する。

対象および試験方法

対象症例は1985年10月から1986年2月までの間に、大阪大学泌尿器科および大阪中央病院泌尿器科の各外来を受診した男子尿道炎患者のうち、尿道分泌物の培養または塗抹染色標本の検鏡によりグラム陰性双球菌を認めない20例である。年齢は17～63歳 (平均32.7歳)、17例は急性例、3例が慢性の急性増悪例であり、15例が中等症、5例が軽症と診断された。

使用薬剤は1錠中に ENX 200 mg (力価) を含有する白色錠 (AT-2266/大日本製薬 (株)) で、1回200 mg を1日3回、2～23日間経口投与した。ENX の投与期間中は他の抗生剤、抗菌剤、消炎鎮痛剤の併用は一切行なわなかった。

観察項目は尿道分泌物の有無とその性状 (膿性、漿液性)、尿中白血球数ならびに自覚症状としての排尿痛、頻尿、および頻尿である。自覚症状の程度は「++ : 高度にあり」、「+ : 普通程度にあり」、「± : 時々あり」、「- : なし」の4段階で判定した。

細菌学的検査は尿道分泌物についての一般細菌検査と、尿道上皮細胞についてのクラミジア (*Chlamydia trachomatis*) 検査を行なった。尿道分泌物は嫌気ポーターに採取し、尿道上皮細胞はクラミジア用培地 (SPG 培地) に接種後直ちに-20°C に保存した。クラミジアの分離・同定は三菱油化メディカルサイエンス社で、モノクローナル抗体 (マイクロトラック[®]) を用いた蛍光抗体法により行なわれた。

安全性の検討のため、副作用症状のチェックと、血液一般 (赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数と分類、血小板数)、血液生化学 (S-GOT, S-GPT, Al-P, 総ビリルビン, LDH, LAP, γ-GTP, 総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, トリグリセライド, 空腹時血糖, BUN, S-Cr, Na, K, Cl) および尿 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈査) の各検

査を行なった。

効果の判定は臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「不明」の5段階で、細菌学的効果を「陰性化」、「菌交代」、「不変」および「不明」の4段階で行ない、効果と安全性の総合評価として有用性を「非常に満足」、「満足」、「まずまず満足」、「不満」および「非常に不満」の5段階で判定した。

臨床効果の判定は尿道分泌物および尿中白血球数に対する効果を中心に、自覚症状に対する効果を加味して次の基準で行ない、分離菌については参考にとどめた。

著効：尿道分泌物の消失、膿尿の陰性化および自覚症状の改善のいずれかが認められる。

有効：尿道分泌物の消失か、膿尿の陰性化のいずれかが認められ、かつ自覚症状の改善が認められる。

やや有効：尿道分泌物の消失、膿尿の陰性化いずれも認められないが、自覚症状の改善は認められる。あるいは、尿道分泌物の消失か膿尿の陰性化のいずれかが認められるが、自覚症状の改善は認められない。

無効：尿道分泌物、膿尿および自覚症状のいずれに対しても効果が認められない。

なお、膿尿陰性とは、UTI 薬効評価基準 (第3版)²⁾ にもとづき、尿沈査所見での白血球数が0～4コ/hpf とした。また、尿道分泌物が無い場合は一般細菌陰性とした。

結 果

治療対象となった20例の年齢、投与期間、治療前後での尿道分泌物、尿中白血球の変化、有効性などを一括して Table 1 に示した。

1) 分離菌 ENX 投与前に一般細菌あるいはクラミジアが分離されたものは7例で、その内訳は *S. epidermidis* 1例 (症例 No. 8), *S. epidermidis* + クラミジア 1例 (症例 No. 6), *E. faecalis* 1例 (症例 No. 19) ならびにクラミジア 4例 (症例 No. 4, 12, 13, 15) であった。すなわち、クラミジア感染陽性は5例 (25%)、一般細菌感染陽性は3例 (15%) であった。

2) 臨床効果 臨床効果は著効8例 (40%)、有効7例 (35%)、無効3例 (15%)、不明2例 (10%) と判定された。不明を除く18例中15例 (83%) に有効以上の効果が得られた。Table 2 にクラミジア感染の有無別臨床効果を示す。陽性例では5例中3例 (60%) が陰性例では13例中12例 (92%) が有効以上の効果を示した。

効果判定の主たる指標とした尿道分泌物は、投与前

Table 1. 非淋菌性尿道炎に対するエノキサシン投与成績一覧表

症例 NO.	症例名 (姓)	年齢 (歳)	病 型	重症度	投与期間(日)	観察日	尿道分泌物 (性状)	尿中白血球数 (/hpf)	自覚症状*	分離菌	カシジ の有無	臨床 効果	細菌学的 効果	副作用	有用性		
							前	あり(膿)	0-0	+	+	+	なし				
1	K.Y.	22	急性	中等症	14	7日目	なし	1-2	-	-	なし	有効	不明	なし	満足		
						14日目	なし	10-15	±	+	なし						
2	T.A.	27	急性	中等症	14	4日目	なし	1-2	-	-	なし	著効	不明	なし	満足		
						14日目	なし	1-2	-	-	なし						
3	S.O.	32	慢性の 急性増悪	中等症	14	前	あり(膿)	2-3	+	+	なし	無効	不明	なし	不満		
						14日目	あり(膿)	2-3	+	+	なし						
4	J.Y.	34	急性	中等症	14	前	あり(膿)	10-15	+	±	-	あり	有効	陰性化	なし	まずまず	
						14日目	あり(膿)	2-3	+	-	-	なし				満足	
5	T.W.	32	慢性の 急性増悪	中等症	7	前	なし	5-8	-	-	+	-	なし	有効	不明	なし	満足
						7日目	なし	0-0	-	-	なし						
6	M.M.	38	急性	軽症	18	前	あり(膿)	10-20	+	+	-	S.epid.(±)	あり				
						3日目	なし	±	±	-	なし	無効	不明	なし	不満		
						10日目	あり(膿)	15-25	±	±	-	なし					
						終了2日目	あり(膿)	15-25	+	+	-	なし					
7	T.T.	48	慢性の 急性増悪	軽症	7	前	あり(膿)	1-2	*	+	±	なし					
						1日目	なし	0-0	-	-	なし	有効	不明	なし	満足		
						7日目	なし	0-0	-	-	なし						
						終了8日目	なし	0-0	-	-	なし						
8	H.T.	48	急性	軽症	4	前	あり(膿)	多数	+	+	-	S.epid.(±)	なし			まずまず	
						1日目	なし	多数	+	+	-	なし	著効	陰性化	頭痛	満足	
						終了4日目	なし	1-3	-	-	なし						
9	M.O.	20	急性	中等症	7	前	あり(膿)	多数	+	+	-	なし				非常に	
						2日目	なし	0-0	-	-	-	なし	著効	不明	なし	満足	
						終了4日目	なし	0-0	-	-	-	なし					
10	T.K.	37	急性	中等症	7	前	あり(膿)	多数	+	+	-	なし	著効	不明	なし	非常に	
						7日目	なし	0-1	-	-	なし					満足	
11	K.G.	63	急性	軽症	23	前	なし	5-10	+	+	-	なし					
						7日目	なし	15-20	-	±	-	なし	有効	不明	なし	満足	
						終了3日目	なし	1-3	-	-	なし						
12	Y.Y.	24	急性	中等症	21	前	あり(膿)	5-10	+	+	-	あり					
						7日目	あり(膿)	10-15	±	±	-	あり	無効	不変	なし	不満	
						21日目	あり(膿)	多数	+	±	なし	あり					
13	H.H.	32	急性	中等症	7	前	あり(膿)	多数	+	+	-	あり	著効	陰性化	なし	満足	
						7日目	なし	4-4	-	-	なし						
14	F.W.	45	急性	中等症	14	前	あり(膿)	20-30	+	±	-	なし					
						8日目	なし	10-20	±	±	-	なし	有効	不明	なし	満足	
						終了4日目	なし	10-20	±	±	-	なし					
15	T.K.	23	急性	中等症	14	前	あり(膿)	20-30	+	+	±	-	あり				
						4日目	なし	10-15	-	-	-	なし	有効	不変	なし	満足	
						7日目	なし	10-15	-	-	-	なし					
						14日目	なし	15-20	±	±	-	あり					
16	T.O.	35	急性	中等症	2	前	あり(膿)	10-15	+	+	±	-	なし	不明	不明	四肢の しびれ	非常に 不満
						1日目	あり(膿)	3-5	+	+	±	-	なし				
						前	あり(膿)	多数	+	+	-	なし					
17	M.D.	31	急性	中等症	7	3日目	なし	-	-	-	-	なし	著効	不明	なし	満足	
						終了3日目	なし	0-0	-	-	-	なし					
18	K.F.	23	急性	中等症	14	前	あり(膿)	30-40	±	+	-	なし				非常に	
						7日目	なし	3-5	-	-	-	なし	著効	不明	なし	満足	
						終了1日目	なし	2-4	-	-	-	なし					
19	H.Y.	22	急性	中等症	14	前	あり(膿)	10-15	+	+	-	E.faec.(±)	なし				
						1日目	なし	4-8	±	±	-	なし	著効	陰性化	なし	非常に	
						7日目	なし	4-8	±	±	-	なし					満足
						終了1日目	なし	0-1	-	-	-	なし					
20	S.B.	17	急性	軽症	7	前	なし	多数	-	+	±	-	なし				
						7日目	来院せず	多数	±	-	-	なし	不明	不明	なし	不満	
						終了8日目	なし	多数	±	-	-	なし					

* : 高度にあり, + : 普通程度あり, ± : 時々あり, - : なし = : 尿道炎

Table 2. 臨床効果

投与前の クラミジア 分離	著効	有効	やや有効	無効	計	不明	計	有効率 ^{a)} (著効+有効)
陽性	1	2	0	2	5	0	5	60%
陰性	7	5	0	1	13	2	15	82%
計	8	7	0	3	18	2	20	83%

不明を除く

に認められなかった3例と判定不能の1例(症例 No. 16)の計4例を除く16例中12例(75%)で投与後消失した。消失は全例投与7日までに認められ、無効例では14日間以上の投与でも消失しなかった。膿尿は投与前より認められなかった3例と判定不能の2例(症例 No. 16, 20)の計5例を除く15例中11例(73%)で投与後陰性化した。

3) 細菌学的効果 一般細菌およびクラミジアの投与後検査を実施しえなかった1例(症例 No. 6)を除き、一般細菌では *S. epidermidis* と *E. faecalis* の各1株が、また、クラミジアは4株中2株が投与後消失した。全体では6株中4株が消失し、細菌学的効果は67%の陰性化率であった。

4) 副作用 副作用は2例に認められた。1例は中等度の頭痛を投与1日目より訴えたが、4日目に投与を中止し症状の消失をみた。他の1例は四肢のしびれを投与1日目に訴えたため、2日目に投与中止し症状の消失をみた。16例について投与前後で血液一般検査、血液生化学検査および尿検査を実施したが、ENXによると思われる異常変動は認められなかった。また、他の2例ではこれらの諸検査を投与後のみ行なったが、いずれも正常であった。

5) 有用性 有用性は非常に満足4例(20%)、満足9例(45%)、まずまず満足2例(10%)、不満4例(20%)、非常に不満1例(5%)であり、非常に満足と満足と合わせた満足率は13例、65%であった。クラミジア陰性例で満足以上に判定されたのは15例中11例、73%であった。

考 察

今日、NGU に対する治療薬としてはドキシサイクリン(DOXY)やミノサイクリン(MINO)などのテトラサイクリン(TC)系抗生剤が最も有効であり、クラミジアに対しても強い抗菌力を示すことが知られている^{3,4)}。Willcox⁵⁾によると、TC系抗生剤のNGUに対する有効率は、MINO 89.6%、TC 81.5%であり、TC系抗生剤の平均有効率は84%と報告されている。

一方、TC系抗生剤による治療でもかなりの症例で再発がみられることや、NGUにクラミジア感染が多

いとはいえ陽性例は約半数と報告されており⁶⁾、残り半数ではトリコモナス、カンジダ、ヘルペスウィルスなどの病原微生物やグラム陽性菌を主とする一般細菌の関与もあり⁷⁾、種々の薬剤が使用されている。

今回対象としたNGUでのクラミジア陽性率は25%(5/20例)であり、加藤ら⁸⁾の51%(30/59例)に比較して約1/2であった。諸家らの報告でも30~60%であり⁹⁾、今回対象例での陽性率は若干低いように思われた。このように陽性率に差がみられたのは、クラミジア検査法の違いによる感度の相違¹⁰⁾と考えられ、今回使用したのは加藤ら⁸⁾の方法に比し感度が低いものである。一般細菌検査では20例中3例にグラム陽性菌を分離したのみで、残る17例、85%は陰性であった。NGUは細菌陰性例の多いこと、また分離菌では *S. epidermidis* や *E. faecalis* などのグラム陽性菌が主であることが一般に知られており⁷⁾、今回も *S. epidermidis* と *E. faecalis* が3例に検出されたにすぎなかった。

ENX 1日600mg(分3)、2~23日間の投与による有効率は、判定不明を除き83%であり、Willcox⁵⁾の報告しているMINOよりもやや低率であった。この両薬剤の有効率の差はクラミジア感染に対する効果の相違によるものであろう。下前らはクラミジアに対するMICをMINO 0.0125 µg/ml、ENX 3.13 µg/mlと報告しており⁴⁾、この薬剤感受性の差が臨床効果の差の要因の一つになっていると思われる。クラミジア感染を除いたNGUに対するENXの有効率は92%であり、極めて良好な成績といえよう。また、菌の分離された3例中、投与後の検査を実施しえなかった1例を除き、2例(1例は *S. epidermidis*、他の1例は *E. faecalis*)では、投与後いずれも陰性化しており、少数例での結果ではあるが、一般細菌に対する効果も満足出来るものであった。

副作用は頭痛と四肢のしびれが各1例にみられたのみであり、臨床検査に異常変動はみられず、安全に使用し得た。

以上より、ENXは経口抗菌剤として、NGU、特にクラミジア陰性例でのNGUに対して有用な薬剤と考える。

結 語

新しいピリドンカルボン酸系誘導体である広範囲抗菌性化学療法剤エノキサシン (ENX) を、20例の非淋菌性尿道炎 (NGU) 患者に、1日 600 mg (分3)、2～23日間経口投与し、有効性と安全性について検討した。

1. 投与前の検査では5例からクラミジアが分離され、25%の陽性率であった。

2. 全例での有効率は83% (15/18例) であったが、クラミジア陰性例では92% (12/13例) と高かった。

3. 副作用は頭痛と四肢のしびれ各1例が認められた。臨床検査値への影響はみられなかった。

4. 有用性は極めて満足と満足を合わせ、65% (13/20例) の満足率であり、クラミジア陰性例に限った場合、満足率は73% (11/15例) であった。

文 献

- 1) AT-2266 (ENOXACIN) 論文特集号: Chemotherapy 32 (Suppl. 3), 1984
- 2) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第3版). Chemotherapy 34: 408～441, 1986
- 3) Johannisson G, Sernryd A and Lycke E:

Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* to antibiotics in vitro and in vivo. Sex Transm Dis 6: 50～57, 1979

- 4) 下前英司・城代明仁・亀本裕徳・櫻木 勉・進藤和彦・斎藤 泰: *C. trachomatis* に対する薬剤感受性の検討. 第34回日本化学療法学会総会 1986
- 5) Willcox RR: How suitable are available pharmaceuticals for the treatment of sexually transmitted disease? 1: Conditions presenting as genital discharges. Brit J V Dis 53: 314～323, 1977
- 6) 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. 感染症学誌58: 29～37, 1984
- 7) 石神襄次: 感染症各論, 細菌感染症: 泌尿器科系, 尿道炎. 日本臨床 43, 春季臨時増刊号, 484～489, 1985
- 8) Schachter J: Chlamydial infections. N Eng J Med 298: 540～549, 1978

(1986年9月3日受付)