

尿道炎に対する Norfloxacin(AM-715) の臨床的検討

石神襄次・守殿貞夫・松本 修・荒川創一・片岡陳正

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(主任：石 神 襄 次)

齊 藤 宗 吾

齊藤クリニック(神戸市)

三 田 俊 彦・寺 杣 一 徳

三田・寺杣泌尿器科医院(神戸市)

原 信 二

原泌尿器科病院(神戸市)

田 中 邦 彦

田中泌尿器科医院(加古川市)

清 岡 政 徳

清岡診療所(神戸市)

末 光 浩

末光泌尿器科医院(神戸市)

(昭和 57 年 3 月 12 日受付)

新しく開発された経口合成抗菌剤 Norfloxacin(AM-715) の尿道炎に対する臨床効果を検討し、以下の結論を得た。

1. 淋菌性尿道炎 35 例, 非淋菌性尿道炎 25 例に AM-715 1 日量 600 mg を 3 回に分割し, 3~7 日間投薬した。総合臨床効果は, 淋菌性尿道炎 35 例では 94.3%(33/35) の有効率であり, 判定不能 1 例を除く非淋菌性尿道炎 24 例では 83.3%(20/24) の有効率であった。

2. グラム陽性球菌臨床分離株に対する AM-715 の MIC は 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, PPA, NA に比べその抗菌性は良好であった。

3. 副作用は 1 例に下痢を認めたのみであった。

以上の結果から, 本剤は尿道炎に対して有用な薬剤であると考えられた。

Norfloxacin(AM-715) は 1977 年杏林製薬(株)中央研究所で新しく開発された quinolinecarboxylic acid 系の合成抗菌剤である (Fig. 1)。本剤の抗菌力は従来の同系統の合成抗菌剤と比べてグラム陰性桿菌に対しては一段と強力となり, またグラム陽性菌に対しても抗菌活性を有するのが大きな特徴である。殊に尿路感染症でしばしば問題となる *P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は *in vitro* で Gentamicin, Ampicillin や Carbenicillin に比べても優っており, 本剤が経口用剤であることも相俟って興味ある薬剤の一つである。

本剤の臨床的研究では, われわれの成績¹⁾も含めて第 28 回日本化学療法学会総会ですでに報告され, 尿路感染症では腎盂腎炎, 膀胱炎に対する有用性が確認されてい

る。

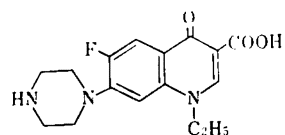
今回, われわれは本剤の淋疾を中心とする尿道炎に対する治療効果を検討したので報告する。

I. 検 討 方 法

1. 研究組織

昭和 55 年 9 月 AM-715 の尿道炎に対する臨床効果を検討する目的で, 参加 7 施設で構成する AM-715 尿

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



道炎研究会(世話人 石神襄次, 斉藤宗吾)を組織し, 治験の実施要綱(プロトコル)を検討し, 参加施設はこれに従って実施した。

2. 対象患者

昭和 55 年 9 月から昭和 56 年 4 月までに 7 施設を受診した急性淋菌性尿道炎 35 例および非淋菌性尿道炎 25 例について検討した。全例男性で, 年齢は急性淋菌性尿道炎では 18~53 歳(平均 29.4 歳), 非淋菌性尿道炎では 18~47 歳(平均 30.5 歳)であった。

3. 投薬方法

AM-715 は 1 錠中に 100 mg の Norfloxacin を含有する錠剤を使用し, 1 日量を 600 mg(6 錠)とし, 分 3 経口投薬した。投薬期間は原則として 7 日間とした。期間中抗生物質および他の合成抗菌剤など薬効の評価に影響を及ぼすと思われる薬剤の使用はひかえた。

4. 観察項目

投薬開始時, 投薬 3 日目および 7 日目に自覚的症状, 尿道分泌物あるいは尿沈渣の鏡検および尿中細菌検査などを行なった。

(1) 自・他覚的症状

自覚症状は排尿痛, 頻尿, 灼熱感, 排尿困難, 尿道異和感および尿道狭窄感の 6 症状を患者の問診によって観察時ごとにその程度を経過表に次のように記録した。

卅: かなり強い

卅: 強い

+: 弱いがある

-: なし

(2) 尿道分泌物

尿道分泌物は色調, 性状および量を経過を追って記録した。

性状: うすい, 粘液性, 膿性

量:

卅(多量) 持続的に自然排膿がある

卅(中量) 単発的であるが自然排膿がある

+(少量) 早朝のみ排膿が認められる

±(微量) 尿道圧迫した時にのみ排膿が認められる

(3) 細菌学的検査

細菌学的検査は尿道分泌物または沈渣をレフレル染色下で鏡検し, 細胞内の双球菌を目的として行なった。その成績は次のように評価された。

① 典型的な双球菌が細胞内に認められたもの。この

場合の菌量を次のように表わした。

卅: 数視野みて全視野に認められる。

卅: 数視野みて半数以上の視野に認められる。

+: 数視野みて 1 視野程度に認められる。

② 典型的な双球菌が細胞外に認められるもの。

③ 非典型的な多形性の双球菌または桿菌が認められるもの。

④ 双球菌は認めないが細菌が存在するもの。

⑤ 全く細菌を認めないもの。

また, 各施設では淋菌以外の細菌を検出する目的で患者の尿中細菌の検査をウリカルトを使用して行なった。菌量は 10^4 cells/ml 以上をもって有意細菌とした。また判定後のウリカルトは神戸大学泌尿器科学教室において MIC 測定と菌種の同定を行なった。

(4) 膿尿

膿尿の程度の表現は UTI 薬効評価基準(第 2 版)²⁾に従って行なった。

5. 効果判定基準

効果判定は, 効果判定委員会(石神襄次, 守殿貞夫, 斉藤宗吾, 三田俊彦, 片岡陳正, 松本 修, 原 信二)において下記に示すような判定基準に基づき判定すると同時に, 参考のために各主治医も独自に効果判定を行なった。

(1) 委員会判定

総合臨床効果判定の要素となる自覚的症状, 膿尿および尿道分泌物(量)についての評価基準を以下のようにとり決めた。

① 自覚症状に対する効果判定基準

排尿痛, 頻尿, 灼熱感, 排尿困難, 尿道異和感, 尿道狭窄感および尿道分泌物の量の 7 項目を投薬前後を比較して, 次の 3 段階で判定した。

消失(Resolved): 投薬前の症状がすべて消失したもの

軽快(Improved): 投薬前の症状の 50% 以上が消失したもの

不変(Unchanged): 投薬前の症状の消失が 50% 未満のもの

② 膿尿に対する効果判定基準

UTI 薬効評価判定基準に従って正常化(Cleared), 改善(Decreased), 不変(Unchanged)の 3 段階で評価した。

③ 尿道分泌物(量)に対する効果判定基準

尿道分泌物(量)を投薬前後で比較して次の 3 段階で評価した。

消失(Eliminated): 投薬前(卅)~(+)が消失(-)となったもの

減少(Decreased): 投薬前(卅), (卅)が投薬後 1 段階または 2 段階減少したもの

不変(Unchanged): 投薬前後で尿道分泌量が不変であったもの

Table 1-1 Gonococcal urethritis

Case No.	Name	Age	Bacteriological examination					Evaluated date	Subjective symptoms					Objective findings			G.I.R.	Objective subjective findings	Overall clinical efficacy			Side effect
			Microscopic examination		Bacteriuria				Miction pain	Pollakuria	Red heat sensation	Miction impediment	Urethral incongruity	Feeling of urethral stricture	Amount of urethrovaginal secretion	Purita			Bacteriological response	Judged day		
			H	3	7	H	A													Count	3rd day	
1	K. I.	41 M	-	-	-	-	-	B	-	-	-	-	+	-	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Poor	Excellent	-
2	Y. I.	25 M	-	-	-	-	-	B	-	-	-	-	-	-	-	-	Excellent	Resolved	Eliminated	Moderate	Excellent	-
3	K. I.	21 M	-	-	-	-	-	B	-	-	-	-	+	-	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Moderate	Excellent	-
4	A. M.	33 M	-	-	-	-	-	B	+	+	-	-	-	-	-	+	Good	Resolved	Eliminated	Poor	Moderate	-
5	A. Y.	27 M	-	-	-	-	-	B	+	+	+	+	-	-	-	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	Diarrhea
6	M. I.	26 M	-	-	-	-	-	B	-	-	-	-	-	-	-	-	Excellent	Improved	Eliminated	Moderate	-	-
7	S. N.	39 M	+	+	+	+	+	B	+	-	-	-	+	+	-	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	-
8	M. S.	53 M	-	-	-	-	-	B	+	+	+	-	-	-	-	-	Excellent	Resolved	Eliminated	Moderate	Excellent	-
9	M. Y.	22 M	-	-	-	-	-	B	+	+	+	-	+	+	-	+	Good	Resolved	Eliminated	Moderate	Moderate	-
10	I. A.	39 M	-	-	-	-	-	B	+	+	-	-	-	-	-	+	Fair	Resolved	Eliminated	Moderate	Moderate	-
11	T. N.	30 M	+	+	+	+	+	B	+	-	-	-	-	-	-	-	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	-
12	M. T.	26 M	+	+	+	+	+	B	+	+	-	-	-	-	-	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	-
13	K. I.	29 M	+	+	+	+	+	B	+	+	-	-	+	-	-	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	-
14	K. Y.	39 M	+	+	+	+	+	B	+	+	-	-	-	-	-	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Poor	Excellent	-
15	T. Y.	21 M	+	+	+	+	+	B	+	+	+	+	-	+	-	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Poor	Excellent	-
16	M. S.	18 M	+	+	+	+	+	B	-	-	+	-	-	-	-	-	Good	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	-
17	A. I.	28 M	+	+	+	+	+	B	+	+	+	-	-	+	-	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Moderate	Excellent	-
18	T. I.	23 M	+	+	+	+	+	B	+	+	+	+	+	-	-	+	Excellent	Improved	Eliminated	Excellent	Moderate	-

Table 1-2 Gonococcal urethritis

Case No.	Age	Bacteriological examination			Evaluated date	Subjective symptoms					Objective findings			Overall clinical efficacy			Side effect			
		Microscopic examination	Bacteriuria			Micturition pain	Pollakiuria	Red heat sensation	Micturition impediment	Urethral incongruity	Feeling of urethral stricture	Amount of urethrosecretion	Pyuria	G.I.R.	Objective and subjective findings	Bacteriological response		Judged day		
			B	A												Count		3rd day	7th day	
19	M. U.	22	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Fair	Improved	Eliminated	Moderate	Moderate	—		
20	R. S.	32	M		B 3	—	—	—	—	—	—	—	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	—		
21	T. I.	30	M		B 3	+	—	—	—	—	—	—	Excellent	Resolved	Eliminated	Moderate	—	—		
22	H. S.	23	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Fair	Unchanged	Eliminated	Moderate	Poor	—		
23	A. Y.	29	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	—	—		
24	M. T.	18	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	—	Moderate	—		
25	H. H.	33	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	—		
26	T. Y.	28	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Poor	Unchanged	Eliminated	Poor	Poor	—		
27	S. J.	25	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Good	Resolved	Eliminated	Moderate	Excellent	—		
28	T. F.	29	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	—	Excellent	—		
29	M. Y.	46	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	—		
30	L. G.	36	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Moderate	Excellent	—		
31	Y. M.	28	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	—		
32	T. F.	24	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Good	Resolved	Eliminated	Moderate	Moderate	—		
33	K. H.	24	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	—		
34	K. N.	22	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Resolved	Eliminated	Excellent	Excellent	—		
35	S. I.	30	M		B 3	+	+	+	+	+	+	+	Excellent	Improved	Eliminated	—	Moderate	—		

* : *Diplococcus* is noted in all fields observed.* : *Diplococcus* is noted in 1/2 v more fields observed.* : *Diplococcus* is noted in one field observed.

None

Table 2-1 Non-gonococcal urethritis

Case No.	Name	Age Sex	Bacteriological examination				Evaluated date	Subjective symptoms					Objective findings			C.I.R.	Overall clinical efficacy			Side effect
			*Microscopic examination	Bacteriuria		Count		Miction pain	Pollakiuria	Red heat sensation	Miction impediment	Urethral incongruity	Feeling of urethral stricture	Amount of urethrosecretion	Pyuria		Objective and subjective findings	Bacteriological response	Judged day	
			B 3 7	B 3 7	A													3rd day	7th day	
36	M. Y.	M	(4) (5)	(5)	—	—	B 3 7	+	—	—	—	+	—	+	+	Fair	Improved	—	Moderate	—
37	K. H.	M	(4) (4)	(5)	—	—	B 3 7	+	+	+	—	+	—	—	+	Good	Resolved	—	Moderate	—
38	Y. H.	M	(2) (4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Fair	Resolved	—	Moderate	—
39	M. N.	M	(5) (5)	(5)	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	—	+	Fair	Resolved	—	Moderate	—
40	S. T.	M	(4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	—	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
41	H. K.	M	(4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
42	H. S.	M	(4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
43	Y. A.	M	(3)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
44	H. S.	M	(5) (5)	(5)	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
45	S. M.	M	(3)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
46	H. A.	M	(4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
47	H. E.	M	(4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
48	T. K.	M	(4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
49	I. S.	M	(4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
50	K. M.	M	(4)	—	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
51	Y. M.	M	(2) (5)	(5)	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
52	T. K.	M	(4) (5)	(5)	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—
53	K. U.	M	(2) (5)	(5)	—	—	B 3 7	+	+	+	—	—	—	+	+	Excellent	Resolved	—	Excellent	—

Table 2-2 Non-gonococcal urethritis

Case No.	Name	Age	Bacteriological examination				Evaluated date	Subjective symptoms				Feeling of urethral structure	Objective findings		Overall clinical efficacy				Side effect	
			Microscopic examination	Bacteriuria	R	A		Count	Micturition pain	Pollakiuria	Red heat sensation		Motion impediment	Urethral incontinuity	Amount of urethral secretion	Purita	G. I. R.	Objective and subjective findings		Bacteriological response
54	S. H.	26	M													Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
55	K. K.	35	M																	
56	S. F.	31	2	5	5															
57	J. L.	27	M																	
58	M. O.	43	M																	
59	Y. U.	31	M																	
60	T. K.	21	M																	

* (2) : Noted typical *Diplococcus* outside of cells. (3) : Noted atypical *Diplococcus*4 : Not noted *Diplococcus* but suggested presence of any bacteria. 5 : Bacteria is not noted

④ 細菌学的効果

淋菌の 35 例は尿道分泌物の投薬後の鏡検で典型的な双球菌が細胞内に認められないものを消失とした。菌量が 1 段階以上減少したが消失しないものを減少とし、それ以外を不変とした。淋菌以外の尿中細菌については、UTI 薬効評価基準に従って判定した。

⑤ 総合臨床効果

投薬中 3 日目および投薬後 7 日目のそれぞれについて、自他覚症状、膿尿および尿道分泌物(量)に対する効果を組み合わせて総合的に判定を行なった。

(2) 主治医臨床効果

主治医は投薬開始から投薬中(3 日目)および投薬終了後の結果を総合的に通覧し、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)および無効(Poor)の 4 段階で臨床効果を判定した。

II. 成績

総投薬症例は 60 例であった。尿道分泌物のレフレル染色鏡検の結果、典型的な双球菌が細胞内に確認されたもの 35 例を本研究会では淋菌性尿道炎とした。残りの 25 例は、典型的な双球菌が細胞外に認められたもの 4 例、双球菌は認められなかったが細菌の存在があったもの 19 例、全く細菌を認めなかったもの 2 例であった。これらを非淋菌性尿道炎として一括した。淋菌性を Table 1 に、非淋菌性を Table 2 にそれぞれ症例別の成績を示した。

1. 委員会判定

(1) 自・他覚症状に対する効果

投薬 3 日目および終了時の自他覚症状の消失率を Table 3 に示した。

淋菌性尿道炎では、3 日目判定で 7 症状すべてが 70% 以上の消失率であり、終了時判定では 90% 以上の消失率であった。

非淋菌性尿道炎では、3 日目判定の消失率は 42~86% と症状間に差があり、7 症状中 5 症状が 70% 以下であったが、終了時判定の消失率は排尿痛 85.7%、尿道異和感 77.8% を除きすべて 90% 以上であった。

(2) 膿尿に対する効果

投薬 3 日目および終了時に行なった膿尿に対する効果判定の結果を Table 4 に示した。

淋菌性尿道炎では、消失率が 3 日目判定 63.6%、終了時判定で 76.7% であった。

非淋菌性尿道炎では、消失率が 3 日目判定 22.7%、終了時判定で 70.8% であった。

(3) 細菌学的効果

Table 5 に細菌学的効果を示した。*N. gonorrhoeae* に対する効果は、3 日目判定で 100% (33/33) 消失し、終

Table 3 Effect on subjective and objective symptoms

Symptoms		3rd day				7th day			
		Resolved	Improved	Unchanged	Percent of resolved	Resolved	Improved	Unchanged	Percent of resolved
Gonococcal urethritis	Urethrosecretion	28	5	0	84.8	29	1	0	96.6
	Miction pain	24	9	0	72.7	28	2	0	93.3
	Pollakiuria	16	4	1	76.2	18	2	0	90.0
	Red heat sensation	28	3	0	90.3	26	2	0	92.8
	Miction impediment	13	0	1	92.8	11	0	1	91.6
	Urethral incongruity	20	1	7	71.4	21	0	0	100.0
	Feeling urethral stricture	8	0	0	100.0	7	0	0	100.0
Nongonococcal urethritis	Urethrosecretion	10	8	4	45.4	19	1	1	90.5
	Miction pain	9	11	1	42.8	18	2	1	85.7
	Pollakiuria	8	10	1	42.1	18	1	0	94.7
	Red heat sensation	9	9	0	50.0	18	2	0	90.0
	Miction impediment	13	1	2	81.2	16	0	0	100.0
	Urethral incongruity	11	2	3	68.7	14	3	1	77.8
	Feeling urethral stricture	6	1	0	85.7	7	0	0	100.0

Table 4 Effect on pyuria

Pyuria	3rd day				7th day			
	Resolved	Improved	Unchanged	Percent of resolved	Resolved	Improved	Unchanged	Percent of resolved
Gonococcal urethritis	21	8	4	63.6 (21/33)	23	3	4	76.7 (23/30)
Nongonococcal urethritis	5	11	6	22.7 (5/22)	17	5	2	70.8 (17/24)

了時判定でも 100%(30/30) の状態が持続していた。投薬 3 日目に検査施行されず、終了時にのみ行なわれた 2 例も全例消失した。

淋菌性尿道炎の 8 例で淋菌以外に 9 株 (*Micrococcus* 2 株, *S. aureus* 4 株, *S. epidermidis* 1 株, *S. faecalis* 2 株) の菌が検出されたが、3 日目または 7 日目ですべて菌陰性化が認められた。

非淋菌性尿道炎で、分泌物より一般細菌が分離された症例は 3 例で 4 株 (*S. epidermidis* 3 株, *S. aureus* 1 株) 検出されたが、3 日目判定ですべて菌陰性化した。

淋菌以外の 13 株についての MIC 測定結果を Table 6 に示した。MIC(10^6 cells/ml) は 0.2~25 μ g/ml に分布していた。

(4) 総合臨床効果

淋菌性尿道炎の総合臨床効果は Table 7 のように、3 日目判定で 84.8%、終了時判定で 94.3% の有効率で

あった。自他覚症状、膿尿および尿道分泌物(量)との関係は Table 8 に示した。なお、終了時判定の行なわれなかった 5 例については、3 日目判定結果を、終了時判定結果として算出した。

非淋菌性尿道炎の総合臨床効果は Table 7 のように、3 日目判定 45.4%、終了時判定 83.3% の有効率であった。自他覚症状、膿尿および尿道分泌物(量)との関係は Table 9 に示した。

両者を合わせた総合臨床効果は、3 日目判定で 69.1%、終了時判定で 89.8% の有効率であった。

2. 主治医による臨床効果

Table 10 に示した。淋菌性尿道炎に対する臨床効果は、著効 26 例 (74.3%)、有効 5 例 (14.3%)、やや有効 3 例 (8.6%) および無効 1 例 (3.0%) で、著効と有効を合わせた有効率は 88.6% であった。

非淋菌性尿道炎では、著効 15 例 (62.5%)、有効 2

Table 5 Bacteriological response

Organisms		Strains	Bacteriological response				
			Elimin.	Decrea.	Unchan.	Unknown	Percent of elimination
Gonococcal urethritis	<i>N. gonorrhoeae</i>	35	35				100.0
	<i>Micrococcus</i>	2	2				100.0
	<i>S. aureus</i>	4	4				100.0
	<i>S. epidermidis</i>	1	1				100.0
	<i>S. faecalis</i>	2	2				100.0
	Sub-total	9	9				100.0
Nongonococcal urethritis	<i>S. epidermidis</i>	3	3				100.0
	<i>S. aureus</i>	1	1				100.0
	Sub-total	4	4				100.0
Total		48	48				100.0

Table 6 Sensitivity distribution against isolates (10^4 cells/ml)

Organisms	Drug	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>S. aureus</i>	AM-715		1	3				1				1
	NA									4		
	PPA						2	1	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	AM-715	1	1	2								
	NA							2	1	1		
	PPA					1	2	1				
<i>S. faecalis</i>	AM-715			1					1			2
	NA											
	PPA									1	1	
<i>Micrococcus</i>	AM-715			1	1							
	NA					1			1			
	PPA					1	1					

Table 7 Overall clinical efficacy by the committee

Diagnosis	Cases	Point of evaluation	Efficacy				Percent of effectiveness
			Excellent	Moderate	Poor	Not evaluable	
Gonococcal urethritis	35	3rd day	14	14	5	2	84.8
		7th day	23	10	2		94.3
Nongonococcal urethritis	25	3rd day	5	5	12	3	45.4
		7th day	16	4	4	1	83.3
Total	60	3rd day	19	19	17	5	69.1
		7th day	39	14	6	1	89.8

Table 10 Global judgement by attending doctor

Diagnosis	Cases	Efficacy					Percent of efficacy
		Excell	Good	Fair	Poor	Unknown	
Gonococcal urethritis	35	26	5	3	1		88.6
Nongonococcal urethritis	25	15	2	5	2	1	70.8
Total	60	41	7	8	3	1	81.4

例 (8.3%), やや有効 5 例 (20.1%), 無効 2 例 (8.3%) および判定不能 1 例で, 有効率は 70.8% であった。

両者を合わせた尿道炎 60 例に対する臨床効果は 81.4% の有効率であった。

3. 副作用

投薬された全例 (60 例) について検討したが, 1 例 (1.7%) に投薬 5 日目に軽度の下痢症状の発現を認めたのみであった。本症例は発現後も本剤を継続投与され, 特別な処置を要するものではなかった。

III. 考 按

Norfloxacin は quinolinecarboxylic acid 系の合成抗菌剤として開発され, グラム陰性桿菌に対する抗菌力の強さと共にグラム陽性菌にもかなりの抗菌力を示すことで, これまで多数の尿路感染症に対する本剤の臨床的検討が報告されている。

第 28 回日本化学療法学会総会でも報告されたその有効率は急性単純性膀胱炎 421 例で 98.6%, 複雑性尿路感染症 368 例で 69.6% であった³⁾。しかし, グラム陽性菌感染症が多いとされている尿道炎に対する検討はほとんど行なわれていない。そこで, われわれは本剤の尿道炎に対する臨床的効果を検討した。

対象は尿道分泌物の検査結果から診断された淋菌性尿道炎 35 例, 非淋菌性尿道炎 25 例であった。本剤 600 mg を 3~7 日間投薬の結果, 主治医判定による臨床効果は前者では 88.6%, 後者では 70.8% の有効率が得られたが, 効果判定委員会の判定による臨床効果は, 前者では 94.3%, 後者では 83.3% と主治医判定を上まわる優れた成績であった。

淋菌性尿道炎では淋菌は投薬 3 日目で全例が菌陰性化し, 投薬 3 日目に来院しなかった 3 例を含め投薬終了時では全例陰性であった。また, 自他覚的症状も投薬 3 日目で著明に消失し, 終了時には殆どどの症状がほぼ完全に消失した。膿尿においても 76.7% の消失を認めた。また淋菌に伴って検出されたグラム陽性球菌もすべて消失した。

一方の非淋菌性尿道炎では, 原因菌が有意に (10^4 cells/ml 以上) 認められた症例は少なかったが, *S. aureus*, *S. epidermidis* のグラム陽性菌はすべて消失した。自他覚的症状は投薬 3 日目では排尿困難, 尿道異感, 尿道狭窄感を除いては 42~50% の消失率であったが, 投薬 7 日目では 77.8~100% の消失率となった。膿尿の消失率も投薬 3 日目は 22.7% と低く, 投薬 7 日目で 70.8% となった。

本治験で検出されたグラム陽性球菌に対する MIC をみると, 対照に用いた NA, PPA に比べて本剤がきわめて優れていた。

今回の委員会効果判定は, 主治医の評価とは別に自他覚症状と膿尿および尿道分泌物の量の 3 つの指標を組み合わせた客観的な評価方法で検討された。その結果, 投薬終了時の評価は淋菌性尿道炎では著効 65.7% (23/35), 有効 28.6% (10/35) となり, 合わせて 94.3% の有効率となった。一方, 非淋菌性尿道炎では著効 66.7% (16/24), 有効 16.7% (4/24), 合わせて 83.3% の有効率であった。尿道炎として全体では 89.8% の成績が得られた。

AM-715 に関するこれまでの尿道炎に対する臨床効果に関しては, 斎藤⁴⁾の本剤 1 日 600 mg 投与により淋菌性尿道炎で 100% (6/6), 非淋菌性尿道炎で 60% (6/10) の有効率が得られ, 淋菌例ではすべて著効であったとの報告がある。また斎藤⁵⁾は 1 日 300~600 mg 投与例では淋菌性尿道炎で 88.9% (8/9), 非淋菌性尿道炎で 40% (6/15) の有効率であり, 淋菌の著効 3 例はいずれも 600 mg 投与例であったと報告している。

従来, 淋菌性尿道炎の治療に第一選択剤として最も多く用いられているのは Penicillin (PC) 系抗生剤であり, 現在でも日常診療における使用頻度は PC 剤が第 1 位であると考えられる⁶⁾。Procaine penicillin あるいは Ampicillin などを比較的大量に Probenecid と併用することにより有効血中濃度を長時間維持し, 1 回投与で本疾患を治癒せしめようとする試みは以前よりなされ,

本法の有効率は 41.7% と低いものもあるが、多くは 80% 以上と報告されており、95% 以上の治療成功率を得たとするものもある⁹⁾。また、内服 PC 剤の連日投与による治療成績として原ら⁷⁾は Pivampicillin 1日 1g 4日間投与で 100% の有効率を得たと報告し、三田ら⁸⁾も同剤で 29 例中 100% に有効を得たと報告している。

しかし一方、Penicillinase 産生淋菌が出現し、Penicillin 無効例も増加していることも事実である⁹⁾。これらに対しては Spectinomycin 1回投与、Tetracycline 経口剤の連日投与等が有効と考えられる。1972 年の米国の成績⁹⁾では前者が 94.8%、後者が 96.2% の治癒を示している。本邦においても三田ら⁸⁾は Spectinomycin one shot 投与にて 91.7% の有効率を得たと報告しており、宮本ら¹⁰⁾の 100%、小野田¹¹⁾の 88.5%、大井ら¹²⁾の 78.3%、斎藤ら¹³⁾の 90% と類似する成績である。また、三田ら⁸⁾は淋疾に対する Doxycycline 投与では 75% の有効率であったと報告している。

一方、AM-715 と同系統のいわゆる Pyridone carboxylic acid 系合成抗菌剤の一種で市販されている PPA の尿道炎に対する効果は、林ら¹⁴⁾の報告では 1日 1,500~2,000 mg 投与で淋菌性尿道炎 6 例で 100%、非淋菌性尿道炎 25 例で 84.0% の有効率となっている。

以上の報告の中には症例数の少ないものもあり、また投与量の差もあり一律に比較できないが、今回、淋菌性尿道炎では概ねこれらの報告と一致するか上回る成績が、非淋菌性尿道炎では、より優れた成績が得られた。PC 剤などにより淋疾を治療する際、淋菌は消失しても非淋菌性尿道炎が残存し症状が遷延するということが往々にしてみられる。AM-715 は上述のように非淋菌性尿道炎に対しても高い有効性を示しており、この面からも尿道炎一般に有用と考えられる。

本剤の安全性については、今回の 60 例のうち 1 例に下痢が認められた以外に副作用の出現はなく、1.7% の発生率であった。これは斎藤ら⁹⁾の副作用に関する全国集計で 2,062 例中 78 例 3.7% をさらに下まわるものであり、本剤の安全性が示唆された。

以上の結果から、AM-715 の尿道炎、特に淋菌性尿道

炎に対する臨床効果は優れたものであり、かつ 1 日量 600 mg の投薬によって十分に効果が期待できることが確認された。

文 献

- 1) 富岡 収, 山中 卓, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における AM-715 の基礎と臨床。Chemotherapy(S-4): 546~565, 1981
- 2) UTI 薬効評価基準(第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III。AM-715, 東京, 1980
- 4) 斎藤 功: 尿道炎に対する AM-715 の臨床的検討。Chemotherapy 29(S-4): 434~436, 1981
- 5) 斎藤豊一: AM-715 の臨床経験。Chemotherapy 29(S-4): 437~444, 1981
- 6) 斎藤 功: 最近の淋疾の動向。臨泌 32: 207~217, 1978
- 7) 原 三信, 原 孝彦, 南里和成, 山口秋人: 急性淋疾に対する Spectinomycin の使用経験。Jap. J. Antibiotics 29: 921~927, 1976
- 8) 三田俊彦, 末光 浩, 藤井昭男, 杉本正行, 石神襄次, 林 法信, 原 信二: 男子急性淋菌性尿道炎に対する Spectinomycin の One-shot 療法。Jap. J. Antibiotics 29: 917~920, 1976
- 9) 占部慎二, 吉田真一: ペニシリナーゼ産生淋菌 (PPNG) による淋疾の 6 例。西日泌尿 43: 937~941, 1981
- 10) 宮本慎一, 熊本悦明, 阿部厚三, 清水光博, 郷路勉: Spectinomycin 1 回投与による男子急性淋菌性尿道炎の治療。Jap. J. Antibiotics 29: 902~905, 1976
- 11) 小野田洋一: Spectinomycin による急性疾病の 1 発療法効果について 第 1 報。Jap. J. Antibiotics 29: 909~913, 1976
- 12) 大井好忠, 川島尚志, 岡元健一郎, 福崎三彦, 永田耕一, 片平可也, 富山哲郎: 男子淋菌性尿道炎の治療 Spectinomycin の One shot 療法について。Jap. J. Antibiotics 29: 928~932, 1976
- 13) 斎藤 薫, 浜野耕一郎, 米田勝紀: 男子急性淋菌性尿道炎に対する Spectinomycin(Trobicin) の使用経験。泌尿紀要 27: 1271~1275, 1981
- 14) 林 法信, 三田俊彦, 石神襄次: 尿道炎に対する Pipemidic acid の臨床効果に関する検討。診療と新薬 13: 2121~2127, 1976

EFFICACY OF NORFLOXACIN (AM-715) FOR THE TREATMENT OF ACUTE URETHRITIS

JOJI ISHIGAMI, SADA0 KAMIDONO, OSAMU MATSUMOTO

SOICHI ARAKAWA and NOBUMASA KATAOKA

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Chief : Prof. JOJI ISHIGAMI)

SOHGO SAITO

Saito Clinic (Kobe City)

TOSHIIKO MITA and KAZUNORI TERASUMA

Mita-Terasuma Clinic (Kobe City)

SHINJI HARA

Hara Hospital (Kobe City)

KUNIIKO TANAKA

Tanaka Urological Clinic (Kakogawa City)

MASANORI KIYOOKA

Kiyooka Clinic (Kobe City)

HIROSHI SUEMITSU

Suemitsu Urological Clinic (Kobe City)

Norfloxacin (AM-715), a new oral antibacterial agent, was evaluated clinically for the patients with urethritis and the following results were obtained.

(1) Thirty-five patients with gonococcal urethritis and 25 patients with non-gonococcal urethritis were administered at daily dose of 600 mg divided 3 times for a duration of 3 to 7 days. Overall clinical efficacy rate was 94.3%(33/35) in patients with gonococcal urethritis and 83.3%(20/24) in patients with non-gonococcal urethritis except for one case.

(2) MIC values of AM-715 against clinical isolated gram-positive coccus were distributed from 0.2 μ g/ml to 25 μ g/ml. These MIC values were superior to those of NA and PPA.

(3) Side effect was observed in only one case as complaint of diarrhoea. It was concluded that AM-715 was an useful agent for the treatment of urethritis.