

細菌性前立腺炎に対する norfloxacin の臨床的検討

鈴木 恵三・高梨 勝男

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男・小川 忠・玉井 秀亀・柳岡 正範

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

長久保一朗・青木 清一・平野 功

立川共済病院泌尿器科

置 塩 則 彦・花 井 俊 典

静岡赤十字病院泌尿器科

浅野 晴好・米津 昌宏

愛知県済生会病院泌尿器科

森 口 隆 一 郎

練馬総合病院泌尿器科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

(昭和 61 年 3 月 8 日受付)

グラム陰性桿菌 (GNB) に基づく細菌性前立腺炎 15 例に対して norfloxacin (NFLX) を投与し、有効性と安全性について検討した。

基礎的検討として、本剤のヒト前立腺液 (PF) への濃度移行の測定と、前立腺圧出液 (EPS) から分離した細菌の感受性を検討した。

1. PF への移行: NFLX 200 mg を慢性前立腺炎患者に投与した時の、1 時間後の PF 内濃度は 0.05~0.44 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.16 $\mu\text{g/ml}$, $n=6$) であった。血清濃度の平均は 0.60 $\mu\text{g/ml}$ であるから、血清との比は 0.26, すなわち 26% の移行比であった。

2. EPS からの分離菌は, *E. coli* 13 株, *K. pneumoniae* 1 株, *E. cloacae* 1 株であった。*E. coli* に対する NFLX の MIC は 0.025~0.10 $\mu\text{g/ml}$ で、ピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。*K. pneumoniae* は 0.20 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

3. 臨床的には、急性 10 例、慢性 5 例の 15 例の細菌性前立腺炎患者 (平均年齢 43.5 歳) に NFLX を 1 日 600 mg 投与して、4~10 日 (I 期), 11~19 日 (II 期), 20~29 日 (III 期) 後に効果を見た。細菌学的には 15 株中 14 株, 93.3% の除菌率を示した。この他に白血球, 症状の消長を総合的に評価すると、著効 7 例, 有効 6 例, 無効 2 例で、総合有効率は 86.7% であった。

4. 安全性: 全例に自覚的副作用をみなかった。投与前後の末梢血, 肝, 腎機能検査でも、全例本剤によると思われる異常をみなかった。

5. NFLX は GNB による細菌性前立腺炎の治療に有効で、かつ安全性に問題がなく、有用性が高い抗菌剤であると評価できた。

第 3 世代ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 norfloxacin (NFLX) は、これまでの同系抗菌剤に比べて抗菌活性が著しく増強され、かつ抗菌スペクトラムはグラム陰性桿菌 (GNB) とグラム陽性球菌 (GPC) に広く及ぶ

という特徴をもっている。本剤はすでに感染症の治療に広く供用されており、その有用性については高い評価を受けている¹⁻⁴⁾。

今回われわれは、本剤を GNB に基づく細菌性前立腺

炎の治療に投与して、有効性と安全性について検討を行なった。基礎的検討としては、ヒト前立腺液 (human prostatic fluid, PF) への濃度移行を測定した。また、前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion, EPS) から分離された細菌について、本剤に対する感受性を測定し、これらを臨床的検討の資料とした。

I. 対象と方法

1. PF 内濃度移行

1) 対象：今回の治療対象者以外の慢性で、増悪のみられない前立腺炎患者6名に本剤を200 mg 内服で投与し、1時間後のPF内濃度を測定した。

2) 検体の採取法：薬剤投与後検体採取まで排尿をさせずに待機させた後、規定の時間にマッサージを行ないEPSを採り、これをPFの検体として扱った^{注-1)}。この後ただちに採血を行ない、血清中濃度測定の試料とした。

PF採取の過程では、尿の混入の有無を確認する目的で前立腺マッサージ前に生水約10 mlで数回尿道洗浄を行なった。この生水中に薬剤が検出されないことを確認した^{注-2)}。

3) 濃度測定方法：濃度測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により行なった。装置は日立製655形を用い、カラム充填剤にTSK gel ODS-120 T (東洋曹達工業)を使用した。0.01% 1-octanesulfonate sodiumを含むアセトニトリル：0.01 M KH_2PO_4 (2:8) (pH 3.0)を移動相とし、流速を1.5 ml/minとした。検出にはUV検出器 (日立638-41形, UV 280 nm)を用いた。

定量時には服用前試料に既知量のNFLX標品を添加し、内部標準とのピーク高比を用いて検量線を作成し、これを用いて定量した。

2. 臨床的検討

1) 患者背景 (Table 1)：症例は23歳～64歳に及ぶ男性で年齢構成はTable 1に示した通りである。平均年齢は43.5歳であった。炎症の病型別では急性が10例、慢性が5例であった。急性のうち2例は3～7日前に症状の増悪期があったが、本剤の投与開始時には緩解期にあった。症状としては急性の場合、発熱、排尿困難、頻尿、排尿痛、全身倦怠などがみられた。慢性では会陰部不快や鈍痛、排尿時や排尿後の不快感や痛み、頻尿などが主な症状である。

2) 診断方法：細菌性前立腺炎の診断は、初診時にお

注-1) EPSは前立腺内に含まれるPFの一部である。

注-2) EPS採取まで、しばしば尿道内に尿の混入があり、尿中の薬剤とEPS中の薬剤とが混合することがあるので、このような方法をとった。

Table 1 Background of the patients

Age (year)	No. of cases (%)
20~29	3 (20.0)
30~39	3 (20.0)
40~49	3 (20.0)
50~59	3 (20.0)
60~	3 (20.0)
Total	15

23~64 (years old)

Average : 43.5 (years old)

Fig. 1 Technique for obtaining EPS

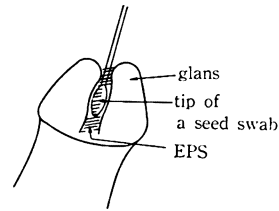


Table 2 Daily dose and duration

Daily dose (mg)	Duration (day)			No. of cases
	12~16	20~29	51	
600	8	6		14
600→300			1	1
Total	8	6	1	15

いては原則として STAMEY の診断方法⁵⁾を採用した。このうちEPSの培養は、Fig. 1に示した方法で採取し、シードスワブ2号 (栄研)に接種した後、この検体を東京総合臨床検査センターにおいて培養を行ない、菌種、菌数の検討とともに感受性の測定を行なった。なお、2回目以後の検査ではEPS中の細菌学的検討を主体とし、この他にEPS中の白血球の消長と症状の推移を観察した。

3) 治療対象：初診時のEPSの培養において、EPS中にGNBが $\geq 10^4$ /mlで、白血球が(+)以上(≥ 10 個/1 hpf)を認め、かつ前立腺炎に起因すると思われる症状を有するものに対して本剤による治療を行ない、薬効評価の対象とした。

4) 治療方法：本剤1回200 mgを3回、計1日600 mgを与えた。投与期間、および投与方法の変更はTable 2に示したごとくで、全例において他の抗菌剤の併用は行っていない。

5) 効果判定：投与開始後4～10日 (I期)、11～19日 (II期)、20～29日 (III期)後に効果を観察した。効果判定のパラメーターでは、細菌学的検討を最も重視した。次いで白血球の消長を、そして最後に症状の順とし

Table 3 Criteria of evaluation on bacteria, leukocytes in EPS and symptoms

Bacteria		Leukocytes in EPS		Symptoms (Subjective symptom and palpation on prostate)	
Eliminated	(cells/ml) $\geq 10^4 \rightarrow \leq 10^2$ $10^3 \rightarrow -$	Cleared	$\left. \begin{array}{l} \# \\ \# \\ + \end{array} \right\} \rightarrow -$	Disappeared	$\left. \begin{array}{l} \# \\ \# \\ + \end{array} \right\} \rightarrow -$
Decreased	$\geq 10^4 \rightarrow \leq 10^3$ $10^3 \rightarrow \leq 10^2$	Improved	$\left. \begin{array}{l} \# \rightarrow +, \pm \\ \# \rightarrow \pm \end{array} \right\}$	Improved	$\left. \begin{array}{l} \# \rightarrow +, \pm \\ \# \rightarrow \pm \end{array} \right\}$
Replaced*	$\geq 10^3 \rightarrow \geq 10^3$	Unchanged	$\left. \begin{array}{l} \# \rightarrow \#, \# \\ \# \rightarrow \#, \#, + \\ + \rightarrow \#, \#, \\ +, \pm \end{array} \right\}$	Unchanged	$\left. \begin{array}{l} \# \rightarrow \#, \# \\ \# \rightarrow \#, \#, + \\ + \rightarrow \#, \#, + \end{array} \right\}$
Unchanged	$\geq 10^4 \rightarrow \geq 10^4$ $10^3 \rightarrow \geq 10^3$	* Replaced by another strains after administration.			

Table 4 Criteria of evaluation on overall clinical efficacy

		Leukocytes in EPS		
		Cleared	Improved	Unchanged
Bacteria	Eliminated			Good
	Decreased	Fair	Fair	Good
	Replaced	Fair	Fair	Poor
	Unchanged	Poor	Poor	Poor

Excellent Good
 Fair Poor

Table 5 Diffusion of NFLX into PF

(200mg p.o.; 1 hour)

Patient	Concentration of NFLX ($\mu\text{g/ml}$)			PF/Serum ratio
	Serum	Urine	PF	
A	0.61	20.76	0.05	0.08
B	0.81	33.47	0.27	0.33
C	0.37	11.41	0.07	0.19
D	0.13	5.55	0.05	0.38
E	0.42	39.27	0.10	0.24
F	1.28	39.28	0.44	0.34
Average	0.60	21.46	0.16	0.26

た。これら3つのパラメーターに関する効果判定基準は Table 3 に示した通りである。これに基づいて総合的な効果判定基準 (Table 4) をつくり判定を行なった。症状については、自覚症状のうち最も強いもののうち一つと、他覚症状として前立腺の触診時の圧痛または腫脹などのうち最も症状の大きいものを一つとりあげて、それぞれを総合効果判定の参考資料とした。

II. 成績

1. PF 内濃度移行 (Table 5)

6例の PF 内濃度移行は $0.05 \sim 0.44 \mu\text{g/ml}$ の範囲で、平均では $0.16 \mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度は $0.13 \sim 1.28 \mu\text{g/ml}$ で、平均では $0.60 \mu\text{g/ml}$ であった。PF 内濃度と血清濃度との比は平均で 0.26、すなわち血中の 26% が PF に移行した成績であった。

2. 臨床的検討

Table 6 は 15 症例の臨床成績の一覧を示したものである。これをもとに分離菌種のみをまとめたものが Table 7 である。菌種別では *E. coli* 13 株、*K. pneumoniae* 1 株、*E. cloacae* 1 株であり、圧倒的に *E. coli*

が主体であった。なお 15 例中 2 例は GPC との複数菌感染を認めたが、GPC の菌数がいずれも $10^2/\text{ml}$ と少なく、起炎菌としては除外した方がよいと考えたので、すべて GNB による感染として扱った。

a) 分離菌の感受性: 15 症例の EPS から分離された菌種は Table 7 に示した通りであるが、このうち *E. coli* 13 株についての MIC と累積分布曲線を Fig. 2 に示した。なお *E. coli* の MIC の対照としては、本剤の開発当初における分離菌 101 株を用いた^{1,2)}。EPS からの 13 株の *E. coli* は MIC が $0.025 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し、そのピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。この結果から、EPS から分離された *E. coli* は対照に比べてピークは同じであるが、すべて $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ の低い MIC 領域にあった。なお、*E. coli* 以外の *K. pneumoniae* 1 株と *E. cloacae* 1 株に対する本剤の MIC はそれぞれ $0.2 \mu\text{g/ml}$ と $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、いずれも優れた感受性であった。

b) 分離菌の MIC と PF 内の薬剤濃度との対比 (Fig. 3): EPS から分離された 15 株の GNB に対する NFLX の MIC と PF 内の薬剤濃度平均を対比させて

Table 6-1 Clinical features of bacterial prostatitis

Case No. (Age (Wt.))	Type of disease	Treatment		Days after treatment	EPS *1				Leukocytes *3	Symptoms		Overall clinical efficacy	Side effects
		Daily dose (mg)	Duration (day)		Bacteriology		MIC of isolates *2 (μ g/ml)	Subjective symptom		Palpation on prostate			
					Species	Count (cells/ml)							
1 (45y.) (55kg)	Acute ¹⁾	600	14	0	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10^7 10^2	0.1 0.39	+	#	#			
				7	<i>E. coli</i>	10^7	0.1	+	+	+	Poor		
				14	<i>E. coli</i>	10^7	0.1	+	+	+	Poor		
2 (38y.) (50kg)	Acute	600	12	0	<i>E. coli</i> <i>S. mitis</i>	10^7 10^2	0.05 3.13	#	#	#			
				7	N.D.			+	-	+			
				12	<i>S. warneri</i>	10^2	25	+	-	-	Excellent		
3 (40y.) (54kg)	Chronic	600	22	0	<i>E. coli</i>	$>10^7$	0.1	#	None	+			
				7	<i>S. epidermidis</i>	10^2	0.39	#	-	-	Good		
				15	N.D.			#	-	-			
4 (60y.) (53kg)	Acute	600	28	22	Negative			#	-	-	Good		
				0	<i>K. pneumoniae</i>	10^7	0.2	#	#	#			
				4	<i>K. pneumoniae</i>	10^5	0.2	#	-	+	Poor		
5 (64y.) (65kg)	Acute	600	28	14	Not obtained			-	-	-	Excellent		
				28	Not obtained			-	-	-	Excellent		
				0	<i>E. coli</i>	10^7	0.05	#	#	#			
				7	<i>S. epidermidis</i>	10^3	12.5	-	-	+	Good		
				14	<i>S. epidermidis</i>	10^2	12.5	-	-	-	Excellent		
				28	N.D.			N.D.	-	-			

*1 EPS: Expressed prostatic secretion.

N.D.: Not done.

*2 MICs of NFLX with inoculum of 10^6 cells/ml.

1): Resolving stage of acute bacterial prostatitis.

*3 Leukocytes: ± (5-9 cells/hpf), + (10-29), # (30-49), ## (50-).

Table 6-2 Clinical features of bacterial prostatitis

Case No. (Age Wt.)	Type of disease	Treatment		Days after treatment	EPS *1				Symptoms		Overall clinical efficacy	Side effects	
		Daily dose (mg)	Duration (day)		Bacteriology		MIC of isolates *2 ($\mu\text{g/ml}$)	Leukocytes *3	Subjective symptom	Palpation on prostate			
					Species	Count (cells/ml)							
6 (42y., 70kg)	Acute	600	28	0	<i>E. coli</i>	10^7	0.05	##	#	#	Excellent	—	
				4	<i>S. epidermidis</i>	10^2	0.2	+	—	+			Excellent
				14	Negative			+	—	—			
7 (25y., 61kg)	Acute ¹⁾	600	14	28	<i>E. faecalis</i>	10^3	3.13	—	—	—	Good	—	
				0	<i>E. coli</i>	10^7	0.025	##	##	##			Good
				7	<i>E. coli</i>	10^3	0.05	±	+	+			
8 (35y., 60kg)	Chronic	600	20	14	<i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	10^3 10^2	3.13 0.78	—	—	—	Good	—	
				0	<i>E. coli</i>	10^5	0.025	##	#	None			Fair
				6	<i>S. epidermidis</i>	10^3	N.D.	+	+	—			
9 (50y., 65kg)	Chronic	600 →300	51	20	N.D.			N.D.	—	—	Good	—	
				0	<i>E. coli</i> ²⁾	10^6	0.05	+ ²⁾	#	#			Good
				9	Negative			±	—	—			
10 (39y., 65kg)	Chronic	600	16	17	Negative ²⁾			+ ²⁾	—	—	Good	—	
				24	Negative ²⁾			+ ²⁾	—	—			Good
				0	<i>E. cloacae</i>	10^5	0.78	+	#	#			
				16	<i>S. epidermidis</i>	10^3	0.78	—	—	—	Good	—	

*1 EPS: Expressed prostatic secretion.

*2 MICs of NFLX with inoculum of 10^6 cells/ml.

*3 Leukocytes: ± (5~9 cells/hpf), + (10~29), ## (30~49), # (50~).

N.D.: Not done.

¹⁾: Resolving stage of acute bacterial prostatitis.²⁾: Specimens: VB₃.

Table 6-3 Clinical features of bacterial prostatitis

Case No. (Age, Wt.)	Type of disease	Treatment		Days after treatment	EPS *1				Symptoms		Overall clinical efficacy	Side effects
		Daily dose (mg)	Duration (day)		Bacteriology		Leukocytes *3	Subjective symptom	Palpation on prostate			
					Species	Count (cells/ml)				MIC of isolates *2 ($\mu\text{g/ml}$)		
11 (23y., 85kg)	Chronic	600	29	0	<i>E. coli</i>	10^7	0.05	+	#	#	Poor	—
				8	<i>E. faecalis</i>	10^3	6.25	±	—	+		
				15	<i>E. faecalis</i>	$<10^2$	6.25	+	—	+		
				29	<i>E. faecalis</i>	10^3	6.25	±	—	—		
12 (55y., 62kg)	Acute	600	16	0	<i>E. coli</i>	10^7	0.05	#	#	#	Good	—
				7	Negative			+	—	—		
				16	Negative			—	—	—		
13 (53y., 61kg)	Acute	600	15	0	<i>E. coli</i>	10^6	0.025	#	#	#	Excellent	—
				8	Negative			+	—	—		
				15	<i>S. sapitis</i>	10^2	0.2	—	—	—		
14 (23y., 72kg)	Acute	600	14	0	<i>E. coli</i>	10^6	0.05	#	#	#	Good	—
				7	<i>A. calcoaceticus</i>	10^4	6.25	—	—	—		
				14	<i>A. calcoaceticus</i>	10^4	6.25	—	—	—		
					<i>E. faecalis</i>	10^3	6.25	—	—	—		
15 (60y., 56kg)	Acute	600	14	0	<i>E. coli</i>	10^8	0.05	#	#	#	Excellent	—
				7	<i>S. haemolyticus</i>	10^2	0.39	±	—	+		
					<i>E. faecalis</i>	10^2	6.25					

*1 EPS : Expressed prostatic secretion.

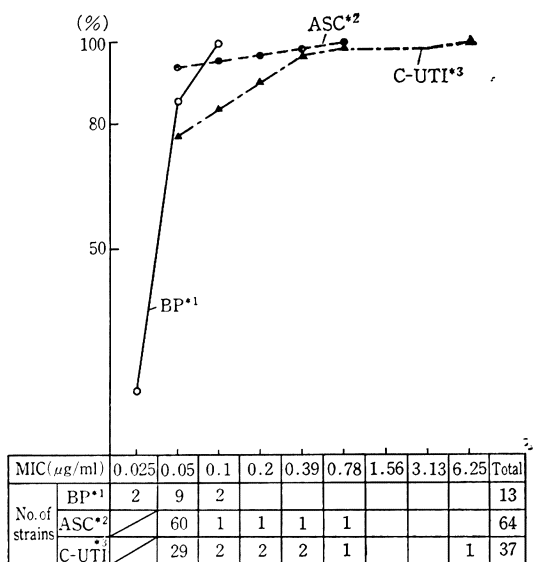
*2 MICs of NFLX with inoculum of 10^6 cells/ml.

*3 Leukocytes : ± (5-9 cells/hpf), + (10-29), # (30-49), ## (50-)

Table 7 Isolated organisms from EPS (viable count $\geq 10^4$ /ml)

Organisms	No. of strains	Type of disease	
		Acute	Chronic
<i>E. coli</i>	13	9	4
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1		1
Total	15	10	5

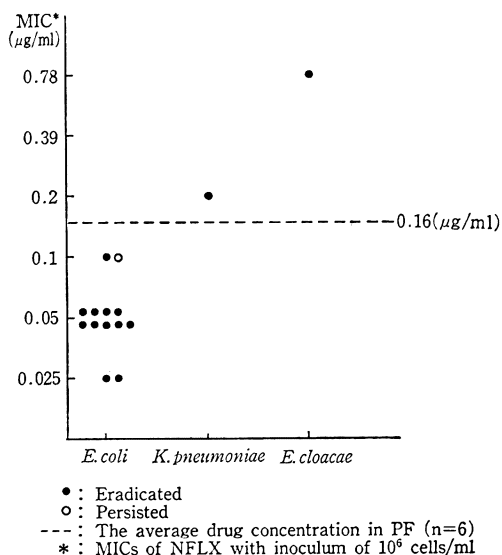
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to NFLX



*1 BP: Bacterial prostatitis
 *2 ASC: Acute simple cystitis
 *3 C-UTI: Complicated urinary tract infections

みると、PF 内濃度が MIC を上回った株は 13 株であり、MIC が PF 内濃度を上回った株は 2 株であった。このうち除菌されなかった株は 1 株であり、他の菌株はすべて除菌された。残存した 1 株の MIC は 0.1 μg/ml と、感受性はすぐれていた。なお、MIC が PF 内濃度を上回った 2 株の感受性は 0.2 μg/ml と 0.78 μg/ml で、PF 内濃度との差はわずかであった。

Fig. 3 Relation between MIC and bacteriological response in contrast to the average drug concentration in PF



c) 細菌学的効果・I 期, II 期, III 期の 3 つの観察期間における細菌学的効果を Table 8 に、症例ごとの細菌の推移と効果を Table 9 にそれぞれ示した。細菌学的効果でみると、I 期で 76.9% (10/13), II 期で 92.3% (12/13), III 期で 100% (5/5) の除菌率を示し、症例ごとの最終評価時における除菌率は 93.3% (14/15) であった。細菌の推移と効果をみると、I 期では消失と減少を合わせた効果は 13 例中 7 例, 53.8% であった。これに菌交代を合わせると 13 例中 11 例, 84.6% の効果であった。II 期では消失と減少を合わせて 13 例中 9 例, 69.2% であり、菌交代を加えた成績は 13 例中 12 例, 92.3% であった。III 期まで評価し得た症例は 5 例と少ないが、このうち 3 例, 60.0% が消失し、菌交代を合わせると 5 例中 5 例, 100% の効果を示した。治療開始時と最終評価時とを総合的にみると、15 例中 9 例, 60.0% が消失し、これに菌交代を加えると 15 例中 14 例, 93.3% に効果を認めた。

Table 8 Bacteriological response on original organisms

Organisms	Eradicated (%)			
	Phase I	Phase II	Phase III	Final
<i>E. coli</i>	10/12 (83.3)	10/11 (90.9)	4/4 (100)	12/13 (92.3)
<i>K. pneumoniae</i>	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>E. cloacae</i>	—	1/1 (100)	—	1/1 (100)
Total	10/13 (76.9)	12/13 (92.3)	5/5 (100)	14/15 (93.3)

Phase I : 4~10; II : 11~19; III : 20~29 days after treatment.

Table 9 Bacteriological response and efficacy

Phase (day)	No. of observed cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Efficacy rate (%)	
						Eliminated + Decreased	Eliminated + Decreased + Replaced
I (4~10)	13	6	1	4	2	7/13 (53.8)	11/13 (84.6)
II (11~19)	13	9	0	3	1	9/13 (69.2)	12/13 (92.3)
III (20~29)	5	3	0	2	0	3/5 (60.0)	5/5 (100)
Final	15	9	0	5	1	9/15 (60.0)	14/15 (93.3)

Table 10 Response on leukocytes in EPS

Phase (day)	No. of observed cases	Cleared	Improved	Unchanged	Cleared + Improved rate (%)
I (4~10)	13	2	6	5	8/13 (61.5)
II (11~19)	13	7	3	3	10/13 (76.9)
III (20~29)	4	2	0	2	2/4 (50.0)
Final	14	8	3	3	11/14 (78.6)

Table 11 Response on symptoms

Item	Phase (day)	No. of observed cases	Disappeared	Improved	Unchanged	Disappeared + Improved rate (%)
Subjective symptom	I (4~10)	13	10	1	2	11/13 (84.6)
	II (11~19)	13	12	0	1	12/13 (92.3)
	III (20~29)	6	6	0	0	6/6 (100)
	Final	14	13	0	1	13/14 (92.9)
Palpation on prostate	I (4~10)	13	5	4	4	9/13 (69.2)
	II (11~19)	13	11	0	2	11/13 (84.6)
	III (20~29)	6	6	0	0	6/6 (100)
	Final	14	12	1	1	13/14 (92.9)

d) 白血球に対する効果 (Table 10): I期における白血球に対する効果は、13例中正常化2例、改善6例、不変5例であった。正常化と改善を合わせた有効率は61.5%であった。以下、II期では13例中正常化7例、改善3例、不変3例で有効率は76.9%、III期では4例

中正常化2例、不変2例で有効率は50.0%、最終評価時では14例中正常化8例、改善3例、不変3例で78.6%の有効率であった。

e) 症状に対する効果 (Table 11): 自覚症状に対する効果は、I期で13例中消失10例、軽快1例、不変

Table 12 Overall clinical efficacy

Leukocytes	Bacteria			Efficacy on bacteria
	Cleared	Improved	Unchanged	
Eliminated	4	3	2	9 (60.0%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	4		1	5 (33.3%)
Unchanged			1	1 (6.7%)
Efficacy on leukocytes in EPS	8 (53.3%)	3 (20.0%)	4 (26.7%)	Case total 15
Excellent		7 (46.7%)	Overall effectiveness rate 13/15 (86.7%)	
Good		6 (40.0%)		
Fair		0 (0%)		
Poor		2 (13.3%)		

2例で、消失と軽快とを合わせた有効率は84.6%であった。以下、Ⅱ期では13例中12例、92.3%、Ⅲ期では6例中6例、100%、最終評価時では14例中13例、92.9%の有効率であった。触診所見では、Ⅰ期では13例中9例、69.2%、Ⅱ期では13例中11例、84.6%、Ⅲ期では6例中6例、100%、最終評価時では14例中13例、92.9%の有効率であった。

f) 総合成績 (Table 12): Table 4 に示した基準により総合効果判定を行なうと、著効7例、有効6例、無効2例で有効以上の総合有効率は86.7% (13/15) であった。

3. 安全性

本剤によると思われる自覚的副作用は、全例において認められなかった。臨床検査値は Table 13 に示したが、被験12例において、検査項目すべてについて本剤によると考えられる異常を認めなかった。

III. 考察

前立腺炎という臨床診断名は、急性型はともかく、慢性型では古来泌尿器科医の間では多分に曖昧に用いられてきた傾向がある。しかし、最近 STAMEY や MEARES らによって細菌学的検討を骨子とした診断方法の確立がなされ⁹⁾、本邦でもようやく前立腺炎として扱ってきた多くの病像を示す対象がそれぞれの基準に従って分類され、相応の治療が行なわれるようになってきた。

われわれも前立腺炎を対象として、これまでの検討⁹⁾から少なくとも化学療法の対象となるべき疾患と、これ以外の治療対象となる疾患とをできるだけ明確に区別しようとの努力を行なってきた。その結果、DRACH らの分類⁹⁾を参考にして、私案に基づく分類を示した⁹⁾。

今回、NFLX の細菌性前立腺炎に対する臨床的検討では、臨床的に“前立腺炎”と診断した多くの症例の中から、初診時に EPS から $\text{GNB} \geq 10^4/\text{ml}$ を検出した15例をとりあげて、解析を行ない評価を行なった。菌数がこれに満たない症例や GPC を検出した症例については、対象から除外した。その理由は、抗菌剤の有効性を評価するという見地から、内外に異論のない対象のみをとりあげることが、最も妥当であるという考えに基づいたからである。

さて、抗菌剤の有効性を論ずる根拠としては、薬剤の前立腺組織や PF への移行、分離菌とそれに対する感受性などの検討が重要である。われわれはこのうち、PF への移行と分離菌の MIC についての測定を行なった。

PF への移行は、200 mg 投与1時間後で平均 0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を得た。この濃度は同系剤の ofloxacin⁹⁾ や enoxacin の移行¹⁰⁾と比較すると低い値である。これは本剤が同系剤の中では体内への移行が低いことを反映した結果であると考えられる。しかし、分離菌の MIC と対比させると、本剤はきわめて抗菌活性が強く15株中

Table 13 Laboratory findings before and after administration

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Pt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	453	12.9	38.4	3,300	17.5	29	17	6.2	12	0.9
	A	489	13.9	40.6	5,400	28.3	15	14	7.3	14	0.9
3	B	510	15.2	44.1	4,100	19.2	16	18	6.1	15.0	1.0
	A	486	14.5	42.1	4,100	18.2	25	29	7.1	15.0	1.1
4	B	505	16.2	49.3	20,200	16.9	13	10	8.1	14	1.1
	A	446	14.3	42.6	6,100	20.3	22	24	6.9	11	0.9
5	B	484	15.0	44.7	14,400	12.6	31	18	8.1	12.1	1.1
	A	495	15.3	45.1	6,800	13.4	37	28	6.8	11.4	1.2
6	B	480	15.1	44.2	5,300	15.7	23	20	8.1	14	0.9
	A	497	15.2	46.1	13,500	27.8	13	18	9.9	14	1.0
7	B	491	14.5	44.4	4,800	18.4	13	9	142*	14.4	1.1
	A	532	15.1	46.0	4,700	17.9	18	27	140*	15.0	1.4
8	B	473	14.0	41.6	6,900	14.1	14	12	5.2	10	0.8
	A	478	14.2	41.9	6,500		16	14	5.5	13	0.9
10	B	486	15.6	46.3	9,200	16.6	16	6	8.0	14	1.1
	A	481	15.3	45.9	6,700	15.5	16	6	7.9	14	0.9
11	B	553	15.8	45.5	7,500	30.1	38	61	5.7	12.6	1.0
	A	544	15.5	45.1	6,400	28.9	43	50	8.0	11.4	1.2
12	B	508	15.9	46.3	13,900	23.1	32	16	6.6	10.4	1.1
	A	493	15.3	45.2	5,900	27.1	29	15	6.2	12.9	0.9
13	B	487	16.9	48.8	9,300	16.6	16	14	7.9	17	1.1
	A	480	16.5	47.7	5,500	17.8	21	21	7.5	12	1.0
15	B	433	13.6	41.1	13,300	8.7	17	11	6.0	13	1.2
	A	469	14.6	44.5	5,800	15.8	30	24	6.4	19	1.2

B: Before, A: After.

*: IU/ml.

13 株で PF 内濃度が MIC 値を上回っていた。この結果は、臨床的に有効率が高かったことを裏づけるものであると考えられた。

臨床的有効性の判定のパラメーターとして、われわれは3つのものを取り上げた。それは分離菌、白血球、症状の推移である。このうち分離菌については特に正確で、詳細な検討を行なった。EPS の分離菌の定量法については、本邦ではいまだ確立された方法はない。今回われわれは、シードスワブ2号(栄研)を用いて EPS 中の生菌数を測定した。これによると、保存が可能でかつ正確な定量培養が可能であると思われた。なおこの問題については、別誌において報告する予定である。

今回対象として取り上げた15症例のGNBによる細菌性前立腺炎には、病型別では急性症10例、慢性症5例が含まれている。この臨床成績をまず細菌学的効果からみると、治療初期(I期)では除菌率76.9%、II期92.3%、III期100%で、最終評価時までの除菌率は93.3%ときわめて高い成績を得た。また、細菌学的な推

移と効果では、I期の有効率84.6%、II期92.3%、III期100%、最終評価時93.3%と高い有効率を得た。これは先にも触れたように、本剤がMICを上回るPFへの移行を示した結果によると思われる。なお、残存した*E. coli*1株のMICは0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、感受性からみれば有効性が期待された。この残存した理由は、bioavailabilityが劣ったか、炎症組織への薬剤の移行が劣ったのかもしれない。逆に、MICがPF内濃度を上回った例では、個体のbioavailabilityが優れていたことが関与したとも考えられる。

白血球に対する効果は、細菌学的効果に比べて全体として有効率はやや低かった。これは、前立腺炎という実質臓器の感染に特徴的な反応であって、このような短期間における治療では、ある程度当然な結果ともいえる。この成績はこれまでに、ofloxacin⁶⁾やceftazidime⁷⁾において検討した成績とはほぼ同様な結果であった。

症状に対する効果は、評価の指標としては最も低いランクとしたが、治療開始時から最終観察時までの自覚症

状に対しては、有効率 92.9%，触診所見では有効率 92.9% であった。この成績は除菌効果を反映した成績であると考えてよく、本剤の優れた有効性を示唆したものである。

総合成績では 15 例中著効 7 例、有効 6 例、無効 2 例であり、有効以上の有効率は 86.7% であった。除菌効果が 93.3% で総合有効率に差があるのは、菌交代と白血球が不変であった 1 例を無効と判定したことによる。この 1 例は、治療前の EPS からの分離菌は *E. coli* が $10^7/\text{ml}$ であった。治療後 8 日、15 日、29 日目の細菌は *E. coli* が消失し、*E. faecalis* がそれぞれ $10^3/\text{ml}$ 、 $<10^2/\text{ml}$ 、 $10^3/\text{ml}$ 検出された。白血球は (+) から (±)、(+), (±) の変化を示した。症状は自覚症状、触診所見いずれも消失した。こうした結果から、主治医の印象では有効であったが、規定 (Table 4) により無効と判定した。今後こうした症例の効果判定には、更に検討の余地があると思われる。

総合的にみて、今回の成績は細菌性前立腺炎に対する優れた臨床成績であると評価できた。なお今回の臨床成績では急性型が 10 例含まれていたが、本来こうした対象は全身症状を伴うので、経口剤でなく適応な注射用抗菌剤と輸液による治療の方が、一般的に速効性で有用である。しかし、本剤のような強い抗菌活性と治療に対応できる移行がある経口抗菌剤は、急性型にも充分治療が可能である。ただし、できれば急性型のうちでも全身症状が比較的軽い例に対して治療を行なうことが、経口剤として最も適応であると思われる。

投与量と投与期間については、今回 1 日 600 mg を投与したが、この量でほぼ充分な治療効果が得られたと考えられる。成績にも示したように、通常 1 週間以内に除菌される。以後、1 週間から 2 週間の間は消炎と完治を目的としたものになるが、通常 4 週間程度の投与期間が妥当であると思われる。投与中止時期の目安は細菌消失、症状の消失と緩解、更に白血球の正常化、または減少などである。このうち白血球の改善を完全に得るまでの期間は隙限がない例があるので、これは参考程度にとどめておく。

安全性については、本剤が既に一般に供用されてから 2 年が経過しており、この間における安全性には、問題のないことが認められている¹¹⁾。更に今回の検討でも本

剤に起因すると思われる自他覚的副作用、臨床検査値異常を認めなかった。以上のことから、本剤は GNB に基づく細菌性前立腺炎に対する有効性に優れ、かつ安全性についても問題がないので有用性が高い薬剤であると結論できる。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 他 (8 施設): 急性単純性膀胱炎に対する Norfloxacin (AM-715) と Pipemidic acid の二重盲検試験法による比較検討。Chemotherapy 30: 1159~1181, 1982
- 2) 守殿貞夫, 他 (8 施設): 複雑性尿路感染症に対する Norfloxacin (AM-715) と Pipemidic acid の二重盲検試験法による比較検討。Chemotherapy 30: 1182~1211, 1982
- 3) 岩沢武彦, 他 (11 施設): 急性腺窩性扁桃炎に対する Norfloxacin (NFLX) の薬効評価—Amoxicillin との二重盲検比較試験一。耳鼻咽喉科展望 25: 278~308, 1982
- 4) 藤田恵一, 他 (15 施設): Norfloxacin の浅在性化膿性疾患に対する臨床評価—L-Cephalexin を対照薬とした二重盲検比較試験一。臨床評価 11: 133~154, 1983
- 5) MEARES, E. M. & T. A. STAMEY: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Investigative Urology 5(5): 492~518, 1968
- 6) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 安藤浩二, 森口隆一郎: 細菌性前立腺炎に対する ofloxacin の基礎的検討と臨床的評価。泌尿紀要 30(10): 1505~1518, 1984
- 7) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男: 細菌性前立腺炎に対する Ceftazidime の有効性と安全性に関する検討。Chemotherapy 32: 870~881, 1984
- 8) DRACH, G. M., E. M. MEARES, W. R. FAIR & T. A. STAMEY: Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia?. J. Urol. 120: 266 1978
- 9) 玉井秀亀: 前立腺炎の細菌学的ならびに免疫組織化学的研究。藤田学園医学会誌学位論文集, 投稿中
- 10) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 藤田民夫, 小川忠, 柳岡正範: 新経口合成抗菌剤 AT-2266 のヒト前立腺液移行と尿路感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 32(S-3): 724~740, 1984
- 11) 新医薬品等の副作用等の使用成績の調査報告書 (バクシダール錠 100 mg, 第 1 次)。1985

CLINICAL STUDIES ON NORFLOXACIN IN THE TREATMENT OF BACTERIAL PROSTATITIS

KEIZO SUZUKI and KATSUO TAKANASHI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, TADASHI OGAWA, HIDEKI TAMAI and MASANORI YANAOKA

Department of Urology, Fujita Gakuen University

ICHIRO NAGAKUBO, SEIICHI AOKI and ISAO HIRANO

Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

NORIIHIKO OKISHIO and TOSHINORI HANAI

Department of Urology, Shizuoka Red-cross Hospital

HARUYOSHI ASANO and MASAHIRO YONEZU

Department of Urology, Aichi Saiseikai Hospital

RYUICHIRO MORIGUCHI

Department of Urology, Nerima Sogo Hospital

KOICHI DEGUCHI

Tokyo Generalized Clinical Laboratory Center

A study was made to assess the clinical efficacy of norfloxacin (NFLX), a member of the 3rd generation quinolones, on bacterial prostatitis.

Prior to the treatment, the diffusion of NFLX into human prostatic fluids (PF) was assayed in using expressed prostatic secretions (EPS). When administering 200 mg of the drug, an average concentration after one hour was 0.16 $\mu\text{g/ml}$ ($n=6$).

The clinical study involved 15 patients with 10 acute and 5 chronic bacterial prostatitis. The isolates from EPS totally consisted of gram-negative bacilli (GNB) i. e., 13 of *E. coli*, 1 of *K. pneumoniae* and 1 of *E. cloacae*. The MIC of NFLX on the strains of *E. coli* was sensitive in a range from 0.025 to 0.1 $\mu\text{g/ml}$.

NFLX was administered at a dosage of 600 mg a day for 12~51 days depending on the clinical courses. The bacteriological eradication was obtained in 14 out of 15 isolates throughout the treatment. The overall clinical efficacy was evaluated as excellent in 46.7%, good in 40.0% and poor in 13.3%, effectiveness rate being 86.7% in total.

There were no side effects and no abnormal laboratory findings throughout the treatment in all cases.

From the result obtained, NFLX was considered to be a successful and safe antimicrobial drug in the treatment of bacterial prostatitis.