

急性精巣上体炎に対する fleroxacin の基礎的・臨床的検討

高橋 義人・藤 広 茂・栗 山 学
兼 松 稔・坂 義 人・河田 幸道
岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

石 原 哲・竹内 敏視・酒井 俊助
岐阜県立岐阜病院泌尿器科

永 井 司・谷口 光宏・武田 明久
高山赤十字病院泌尿器科

小 口 健 一・土 井 達 朗
岐阜市民病院泌尿器科

(平成3年2月9日受付・平成3年3月20日受理)

新しい合成抗菌剤である fleroxacin について、基礎的検討および急性精巣上体炎における臨床的有効性、安全性について検討を行い、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討: Fleroxacin 300 mg を経口投与し、精巣、精巣上体への薬剤移行を検討した。投与後4時間で採取した精巣、精巣上体の組織内濃度は $7.59 \pm 1.13 \mu\text{g/g}$ 、 $6.71 \pm 1.51 \mu\text{g/g}$ であり、血清濃度 $4.36 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ に比して高く、精巣で平均1.74倍、精巣上体で平均1.54倍の濃度であった。投与後6時間で採取した時の精巣、精巣上体濃度は各々 $13.6 \pm 3.39 \mu\text{g/g}$ 、 $12.3 \pm 1.63 \mu\text{g/g}$ で血清濃度 $2.94 \mu\text{g/ml}$ と比較してそれぞれ平均4.63倍、4.17倍でさらに移行は良好となっていた。

2. 臨床的検討: 急性精巣上体炎18例に原則として本剤300 mgを1日1回5日間投与し、臨床効果、細菌学的効果および副作用を検討した。著効14例、有効2例、やや有効2例であり、有効以上の有効率は89%であった。細菌学的検討をなし得た10例中8例で完全に除菌されており、1例では菌種と菌数の減少を認め、1例のみ細菌尿が在続し投与後出現菌を認めた。自覚的副作用として18例中1例のみに上腹部痛を認めたが、分割して服用することで症状は軽快し、投与逐行が可能であった。本剤に起因すると考えられる臨床検査値異常は認めてなかった。

本剤は急性精巣上体炎に対して、有効で安全な薬剤であると考えられた。

Key words: fleroxacin, 精巣上体, 組織移行, 精巣上体炎

Fleroxacin は杏林製薬(株)中央研究所において新しく開発されたニューキノロン系合成抗菌剤であり、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する^{1,2)}。本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ゲンタマイシン耐性グラム陰性桿菌、さらにナリジクス酸耐性グラム陰性桿菌など、各種耐性菌に対しても強い抗菌力を示し²⁾、血中半減期が約10時間と同系剤と比べて長いという特徴を有している³⁾。我々はさきに尿路感染症に対する有用性を検討し報告したが⁴⁾、性器および副性器感染症に関する報告はいまだみられないため、今回、精

巣および精巣上体への組織移行を検討し、また精巣上体炎に対する臨床的有用性を検討した。

I. 対象および方法

1. 基礎的検討

前立腺癌で両側除勢術を予定した症例中、同意の得られた4症例を対象に精巣、精巣上体への移行を検討した (Table 1)。すなわち、術前絶食状態で fleroxacin 300 mg を経口投与し、4時間後もしくは6時間後に両側除勢術を施行し、同時に採血した。摘出標本は可及的早期に血液の付着していない部分を1g切除

* 岐阜市司町 40

Table 1. Background data in examination of penetration to testis and epididymis

Case no.	Age (y)	Lesion	S Cr (mg/dl)	Ccr (ml/min)
1	69	Prostatic cancer	1.0	44.5
2	89	Prostatic cancer	0.9	56.0
3	74	Prostatic cancer	1.1	41.5
4	69	Prostatic cancer	1.1	60.1

し、測定に供するまでの間 -40°C で凍結保存した。また採血後ただちに血清分離し、やはり測定に供するまでの間 -40°C で凍結保存した。検体中の濃度測定は、HPLC法にて行った⁹⁾。すなわち、血清は検体0.5 mlに0.5 Mリン酸緩衝液(pH 7.0) 0.4 mlと0.1 mlの内標準物質溶液を添加し、そこにクロロホルム6 mlを添加後10分間振盪し抽出した後、3,000 r.p.mで10分間遠心分離し、クロロホルム5 mlを分取した。クロロホルムを減圧下に留去し、その残渣を40 mMリン酸・アセトニトリルの7:3の混合に溶解し、HPLC測定に供した。組織は、検体に約4倍重量の1/15リン酸緩衝液(pH 7.0)を加え、氷冷下にホモジナイズし、その後遠心分離して得た上清を分取し、この上清0.5 mlに前述の処理をしてHPLC測定に供した。

2. 臨床的検討

1989年4月から1990年9月の間に岐阜大学医学部附属病院泌尿器科、岐阜県立岐阜病院泌尿器科、高山赤十字病院泌尿器科および岐阜市民病院泌尿器科を受診した外来患者のうち、本研究参加の同意の得られた急性精巣上体炎18例を対象に、本剤の臨床効果と安全性の検討を行った。なお、今回の検討においては、精巣上体炎に特徴的な局所所見以外に毎視野5個以上の有意の膿尿、細菌尿を認めた症例は細菌性精巣上体炎とした。細菌性精巣上体炎では薬剤投与前後で自覚症状の変化、膿尿の変化を検討し、中間尿の一般細菌培養を施行した。細菌性精巣上体炎の条件を満たさない症例では、薬剤の投与前後で自覚症状の変化以外に、尿道swabを検体としてFITC標識クラミジアモノクロナール抗体(Micro Trak™)を用いた直接塗抹法にて*Chlamydia trachomatis*抗原の検討と培養による*Ureaplasma urealyticum*の検討も施行した。

薬剤の投与量・投与方法は、原則として本剤300 mgを1日1回昼食後に5日間経口投与した。

臨床効果は、全症例に対して自覚症状と局所所見の

変化を中心にした主治医による判定を行った。細菌性精巣上体炎では自覚症状、所見、膿尿、細菌尿を勘案した薬効判定基準(Table 2)を考案して検討を加えた。中間尿の一般細菌培養により検出された細菌に対してMICの検討も施行した。また自覚的副作用の有無や、投薬前後の臨床検査値の変動についても検討した。

II. 結 果

1. 基礎的検討 (Table 3)

投与後4時間で採取した精巣、精巣上体各6検体の組織内濃度は $7.59 \pm 1.13 \mu\text{g/g}$ 、 $6.71 \pm 1.51 \mu\text{g/g}$ であり、血清濃度 $4.36 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ に比して高く、精巣で平均1.74倍、精巣上体で平均1.54倍の濃度であった。投与6時間で採取した際の精巣、精巣上体各2検体の濃度は各々 $13.6 \pm 3.39 \mu\text{g/g}$ 、 $12.3 \pm 1.63 \mu\text{g/g}$ で血清濃度 $2.94 \mu\text{g/ml}$ と比較してそれぞれ平均4.63倍、4.17倍でさらに移行は良好となっていた。

2. 臨床的検討

対象は陰嚢内容物の腫脹あるいは疼痛を主訴として来院し臨床症状、尿所見などから急性精巣上体炎と診断された18例である(Table 4)。なお、いずれの症例においても、外尿道口からの排膿などの尿道炎様症状は認めなかった。症例1から症例12までは、有意の膿尿とともに少なくとも尿沈渣において細菌尿を認めた細菌性精巣上体炎であった。症例13は*Mycoplasma-U. urealyticum*性精巣上体炎、症例14、15は*Chlamydia*性精巣上体炎、症例16、17、18は起炎微生物不明の精巣上体炎である。

投与方法は、細菌性精巣上体炎12例に対しては100 mg 1日2回5日間投与が1例、300 mg 1日1回5日間投与が9例、300 mg 1日1回3日間投与とそれに続く100 mg 1日3回2日間投与が1例、150 mg 1日1回2日間とそれに続く300 mg 1日1回7日間投与が1例である。*Chlamydia*性精巣上体炎2例と*Mycoplasma-U. urealyticum*性精巣上体炎1例に対

Table 2. Criteria for evaluation of clinical efficacy in the treatment of acute bacterial epididymitis

Symptom*		Resolved			Improved			Persisted		
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged
Bacteriuria	eliminated	excellent	moderate	moderate	moderate	moderate	moderate	moderate	moderate	poor
	decreased or replaced	moderate	moderate	moderate	moderate	moderate	poor	moderate	moderate	poor
	unchanged	moderate	moderate	poor	moderate	poor	poor	poor	poor	poor

* Symptoms were evaluated according to Ohkawa's criteria
 "Resolved" means that all symptoms were eliminated.
 "Improved" means that some symptoms were improved, but some remained.
 "Persisted" means that there was no improvement.

Table 3. Concentrations of fleroxacin in testis, epididymis and serum after oral administration of 300 mg of fleroxacin

No.	Interval (hours)	Serum (µg/ml)	Testis (µg/g)	T/S ratio	Epididymis (µg/g)	E/S ratio
1	4	4.08	6.27	1.54	7.72	1.89
			7.26	1.78	5.48	1.34
2	4	4.37	6.99	1.60	4.63	1.06
			7.29	1.67	6.36	1.46
3	6	2.94	16.0	5.44	11.1	3.78
			11.2	3.81	13.4	4.56
4	4	4.64	9.51	2.05	8.68	1.87
			8.23	1.77	7.41	1.60
Mean	4	4.36 ±0.28	7.59	1.74	6.71	1.54
			±1.13	±0.18	±1.51	±0.32
±SD	6	2.94	13.6	4.63	12.3	4.17
			±3.39	±1.15	±1.63	±0.55

しては 300 mg 1 日 1 回 5 日間投与を行い、その他の精巣上体炎 3 例に対しては 300 mg 1 日 1 回 5 日間投与を 2 例に、300 mg 1 日 1 回 7 日間投与を 1 例に行った。

臨床症状は、37°C 以上の発熱、陰嚢内容物腫脹、陰嚢部疼痛が主なものであり、細菌性精巣上体炎で各々 9 例、12 例、10 例に認め、その他の精巣上体炎

で各々 1 例、4 例、5 例に認めた (Table 5)。なお、発熱は 37°C 未満を－、37°C 以上 38°C 未満を＋、38°C 以上 39°C 未満を＝、39°C 以上を≡とした。陰嚢内容物腫脹は触診上精巣と精巣上体が判別可能で精巣上体のみが腫脹しているのを＋、陰嚢内容物が一塊になり腫脹しているものを＝、さらに陰嚢皮膚の発赤などをともなうものを≡とした。陰嚢部疼痛については

Table 4-1. Clinical summary of acute epididymitis treated with fleroxacin

Case no.	Age (yrs)	Treatment		Symptoms*					Pyuria*	Isolated pathogen*				Evaluation**		Remarks
		Dose (mg × /day)	Duration (days)	Fever	Swelling	Pain	Others	Species		Count	MIC	Dr	Criteria			
1	69	300 × 1	5	+	+	-	+	-	#	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent		
2	60	300 × 1	5	#	+	#	-	-	#	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	25	excellent	moderate		
3	71	300 × 1	5	+	+	-	-	-	#	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	50 100 25	fair	poor		
4	74	300 × 1	5	+	+	#	-	-	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	NE	excellent	moderate		
5	74	300 × 1	5	-	#	#	-	-	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	3.13	excellent	moderate		
6	61	300 × 1 100 × 3	3 2	-	+	#	-	-	10-11 3-4	<i>S. haemolyticus</i>	10 ⁷	25	excellent	moderate	epigastralgia	
7	60	300 × 1	5	#	+	#	#	-	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	excellent	moderate		

NE: not examined

* Before treatment

* After treatment

** "Dr." means evaluation by doctor in charge

** "Criteria" means evaluation by newly-made criteria

Table 4-2. Clinical summary of acute epididymitis treated with feroxacin

Case no.	Age (yrs)	Treatment		Symptoms*				Pyuria*	Isolated pathogen*			Evaluation**		Remarks
		Dose (mg × /day)	Duration (days)	Fever	Swelling	Pain	Others		Species	Count	MIC	Dr	Criteria	
8	80	300×1	5	-	#	+	-	+	<i>S. epidermidis</i> CNS <i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ — — <10 ³	100 >100 >100 100	good	moderate	
9	58	300×1	5	+	#	+	-	5-10	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	excellent	moderate	
10	26	300×1	5	+	#	+	-	10-11 3-4	<i>S. haemolyticus</i>	10 ⁶	0.39	excellent	moderate	
11	73	100×2	5	+	#	+	-	# 3-4	NE NE	— —	— —	excellent	-	
12	64	150×1 300×1	2 7	# -	# -	# -	-	10-15	- -	— —	— —	excellent	-	
13	40	300×1	5	# -	# -	# -	#	5-6 2-3	<i>Mycoplasma urealyticum</i>	10 ⁴ 3×10 ⁴	NE NE -	excellent	-	

NE: not examined

* Before treatment
* After treatment

** "Dr." means evaluation by doctor in charge

"Criteria" means evaluation by newly made criteria

Table 4-3. Clinical summary of acute epididymitis treated with feroxacin

Case no.	Age (yrs)	Treatment		Symptoms*					Pyuria*	Isolated pathogen*			Evaluation**		Remarks	
		Dose (mg × /day)	Duration (days)	Fever	Swelling	Pain	Others	Species		Count	MIC	Dr	Criteria			
14	23	300 × 1	5	-	-	#	#	-	-	-	-	-	-	excellent	-	<i>C. tracomatic</i> antibody ↑
15	36	300 × 1	5	-	-	#	#	-	-	-	-	-	-	excellent	-	<i>C. tracomatic</i> antibody •
16	23	300 × 1	5	-	#	#	-	10-11	-	-	-	-	-	excellent	-	
				-	+	-	-	0-1	-	-	-	-	-			
17	34	300 × 1	5	-	+	+	-	3-5	-	-	-	-	-	fair	-	
				-	+	-	-	NE	-	-	NE	-	-			
18	75	300 × 1	7	-	+	-	#	0-1	-	-	-	-	-	good	-	
				-	-	-	+	2	-	-	-	-	-			

NE: not examined

• Before treatment

After treatment

** "Dr" means evaluation by doctor in charge

"Criteria" means evaluation by newly-made criteria

Table 5. Overall clinical efficacy of fleroxacin in cases of acute epididymitis

– Effect on symptoms –

Symptom*	Acute bacterial epididymitis				Other acute epididymitis			
	total	resolved	improved	persisted	total	resolved	improved	persisted
Fever	9	9	0	0	1	1	0	0
Swelling	12	5	7	0	4	2	1	1
Pain	10	8	2	0	5	5	0	0
Others	2	2	0	0	4	2	2	0

* Including inguinal regional pain and symptoms on voiding

– Effect on pyuria –

Pyuria**	Acute bacterial epididymitis				Other acute epididymitis			
	total	cleared	decreased	unchanged	total	cleared	decreased	unchanged
±	1	1	0	0	1	0	0	1
+	4	4	0	0	1	1	0	0
#	0	0	0	0	0	0	0	0
##	7	4	3	0	0	0	0	0

** According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee

In this summary four cases were excluded because pyuria counts were not recorded before treatment.

ごく軽度の痛みを+, 持続する疼痛を#, 痛みのために歩行障害などの活動制限を認めるのを##とした。これらの症状の程度は主治医判定の際に参考とした。その他鼠径部痛などをあわせて認めた症例も細菌性精巣上体で2例, その他の精巣上体炎で3例であった。本剤投与後, 発熱は全例で消失した。陰嚢内容物腫脹は細菌性精巣上体炎12例中5例で消失, 7例で軽減しており, その他の精巣上体炎では4例中2例で消失, 1例で軽減, 1例では不変であった。また陰嚢部疼痛は細菌性精巣上体炎10例中8例で消失, 2例で軽減しており, その他の精巣上体炎では5例全例で消失した。その他の症状もほとんど消失しており, 精巣上体炎の病態にかかわらず臨床症状に関してはすべての症例で効果を認めた。本剤投与前に毎視野5個以上の有意の膿尿を認めた症例が細菌性精巣上体炎で12例, その他の精巣上体炎で2例あった。細菌性精巣上体炎の9例(75%)で正常化し, 3例(25%)で膿尿は減少した。その他の精巣上体炎では1例消失し, 1例は不変であった。細菌性精巣上体炎12例中, 本剤投与前に中間尿培養にて 10^4 CFU/ml以上の細菌を分離した症例が10例あり, 1例で菌種, 菌数の減少を

認め, 1例で菌の在続と薬剤投与後の出現菌を認めたが, 残り8例では細菌は消失していた(Table 6)。菌種と菌数が減少した1例は, 投与前 *Staphylococcus epidermidis*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Staphylococcus haemolyticus* が 10^7 CFU/ml 検出されていたが, 投与後 *S. epidermidis* のみが残存し, 菌数は 10^3 CFU/ml 未満となった。細菌尿が持続した症例では, 投与前 $50 \mu\text{g/ml}$ のMICを示す *Enterobacter aerogenes* が 10^7 CFU/ml 検出されており, 投与後 *E. aerogenes* に加え *Alcaligenes faecalis* が 10^7 CFU/ml 検出された。また, 薬剤投与後 *E. aerogenes* のMICは $100 \mu\text{g/ml}$ に上昇していた(Table 4)。細菌学的効果とMICとの関係をTable 7に示した。投与前に分離された12菌種中10菌種が消失し, 消失率は83%であった。細菌性精巣上体炎の条件を満たさなかった6例に対して尿道swabを検体として *C. trachomatis* の検出を試みたが, *C. trachomatis* 抗原は検出されなかった。しかし, Chlamydia性精巣上体炎2例では, 薬剤投与後の検査ではあったが血清抗 *C. trachomatis* 抗体(IgG分画)が160倍以上に上昇していた。Mycoplasma-*U. urealyticum* 性

Table 6. Effect on bacteriuria in acute bacterial epididymitis

Total case	After treatment		
	eliminated	decreased	unchanged
10	8	1	1

According to the criteria for bacteriuria proposed by the Japanese UTI Committee

In this summary eight cases were excluded, because no bacteria were isolated.

Table 7. Relation between MICs and bacteriological response to fleroxacin treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size: 10^6 bacteria/ml												Not done	Total
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. epidermidis</i>											0/1		1/1	1/2
<i>S. haemolyticus</i>			1/1						1/1			1/1		3/3
CNS												1/1		1/1
<i>E. faecalis</i>						1/1								1/1
<i>E. coli</i>	1/1				1/1									2/2
<i>E. aerogenes</i>		1/1							1/1	0/1				2/3
Total	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	1/1 (100%)			2/2 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	10/12 (83%)

No. of strains eradicated / no. of strains isolated

精巣上体炎では、同時に施行した尿道 swab を検体とした培養にて *Mycoplasma* 10^4 CCU/ml, *U. urealyticum* 3×10^4 CCU/ml を検出したが、薬剤投与後には消失していた。

以上の結果、細菌性精巣上体炎における自覚症状を中心とした主治医判定は著効 10 例、有効 1 例、やや有効 1 例、有効以上を含めた有効率は 92% であった。このうち、今回作成した薬剤判定を用いての検討が可能であったのは、中間尿培養未施行例と尿沈渣で細菌尿を認めながら中間尿培養にて細菌が検出されなかった例を除いた 10 例であり、9 例は本剤 300 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した症例で、1 例は本剤 300 mg を 1 日 1 回 3 日間投与の後、分 3 で 2 日間投与した症例であり、全例総投与量は 1,500 mg であった。著効 1 例、有効 8 例で有効以上を含めた有効率は 90% であった (Table 8)。また、Chlamydia 性精巣上体炎 2 例、*Mycoplasma-U. urealyticum* 性精巣上体炎 1 例での主治医判定は全例著効であった。起炎微生物不明の精巣上体炎 3 例における主治医判定は著効 1 例、有

効 1 例、やや有効 1 例であった。

本剤によると考えられる自覚的副作用としては、300 mg 1 日 1 回投与の 1 例に上腹部痛を認めたのみであった。この症例では 4 日目に症状が出現し、以後分 3 で服用を継続したところ症状は軽快し、薬剤の服用完遂が可能であった。

本剤投与前後に臨床検査を実施した 9 例では、本剤に起因すると考えられる異常値を認めなかった。

III. 考 察

従来の nalidixic acid などのキノロン剤が主としてグラム陰性桿菌に対して有用性を示していたのに対し⁶⁾、グラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌に対しても幅広い抗菌活性を有し、加えて従来よりグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が増強されたニューキノロン剤が続々と開発されてきている。杏林製薬(株)にて新たに開発合成された fleroxacin は、同社が先に開発した norfloxacin (NFLX) をもとに、種々の化学修飾を加えた化合物における検討を経て合成されたもので、1 位の側鎖および 6 位、8 位にフッ素を有してい

Table 8. Overall clinical efficacy of feroxacin in acute bacterial epididymitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria	Eliminated	1			1					8 (80%)
	Decreased or Replaced									
	Unchanged				1					
Effect on symptoms										
		2 (20%)			8 (80%)					
Effect on pyuria										
		7 (70%)			3 (30%)					Patient total
										10
Excellent					1 (10%)					overall efficacy rate 9/10 (90%)
Moderate					8 (80%)					
Poor (including failure)					1 (10%)					

る⁷⁾。本剤の大きな特徴は約10時間という長い生物学的半減期にあり、ニューキノロン剤の先駆となったNFLXの4～5時間⁸⁾というそれと比して驚異的に長く、投与間隔の延長の可能性が考えられた。本剤は殺菌的に作用し、嫌気性菌を含むグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対して広範囲のスペクトラムと強い抗菌活性を有している。我々は、本薬剤がグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌のいずれに対しても、ciprofloxacin (CPFX) に若干劣るものの、NFLX、ofloxacin (OFLX) と同等以上の抗菌活性を示し、臨床分離株に対して高度耐性株が少ないことを検討確認の上、尿路感染症に対して本剤が1日1回のみの投与でNFLX、OFLX、CPFX以上の臨床効果を示すことを報告した⁴⁾。

今回は、精巣、精巣上体への本剤の組織移行を検討した上で、急性精巣上体炎に対する有用性を検討した。ヒトの精巣、精巣上体への抗菌剤の移行に関する検討⁹⁾や精巣上体炎に対するニューキノロン剤の検討¹⁰⁻¹²⁾は散見されるもののいまだ充分とは言えず、詳細な検討が待たれるところである。今回の組織移行に関する検討の対象症例は全例未治療前立腺癌であり、除手術施行前の腎機能、肝機能などを含めた全身状態は良好であった。複雑性尿路感染症で常用量とされている300 mg¹³⁾を両側除手術施行前に投与し、3例は投与後4時間で、1例は投与後6時間で精巣、精巣上体を摘出した。少数例での検討であるが、いずれにおいても精巣、精巣上体への良好な移行を示した。また投与後経過時間が長くなるとともに移行率は上昇しており、本剤の約10時間という血中半減期を考慮すると、長時間にわたって高い組織内濃度が維持されるものと推測された。

従来、急性精巣上体炎は尿道炎か尿路感染症に続発するものとされており¹⁴⁾、精巣上体炎の病原微生物は尿道炎もしくは尿路感染症の病原微生物と同一として扱われている。これに対し、直接精巣上体より病原微生物を採取分離する試みもなされている¹⁵⁾が、精巣上体炎症例に対し炎症を起こしている精巣上体を穿刺することは患者に対する侵襲を考慮すると、実地臨床において必ずしも有用とは言いがたく、病原微生物が同定できないこともある。今回の検討では、精巣上体炎に特徴的な局所症状である陰嚢内容物腫脹もしくは陰嚢部疼痛を主訴として来院した症例で、諸検査で急性精巣上体炎と診断された症例を対象に検討を行った。臨床症状において発熱は特徴的であるとされている¹⁴⁾が、*C. trachomatis* を病原微生物とする精巣上体炎の検討では必ずしも発熱をきたすとは限らない¹⁵⁾ことを

考慮して、臨床効果判定の指標として必須とはしなかった。実際今回検討した18例中8例(細菌性精巣上体炎3例、その他の精巣上体炎5例)で発熱を認めておらず、これらを除外すると実地臨床から逸脱した検討になる危険性があると考えられた。臨床的に精巣上体炎と考えられた症例中、有意の膿尿と少なくとも尿沈渣において細菌尿を認めた症例を細菌性精巣上体炎とし、中間尿より分離された細菌を起炎微生物として扱った。そして、細菌性精巣上体炎の臨床効果を判定するにあたって、大川らの自覚症状の変化に基づく基準¹⁶⁾を用いた精巣上体炎の検討で5日間投与で臨床効果判定が可能であるという報告¹⁷⁾を参考にして、細菌性精巣上体炎のより客観的な治療効果判定を目的に、UTI薬効評価基準の急性膀胱炎(acute uncomplicated cystitis)における薬効評価基準¹⁸⁾に準じて、薬効判定基準を作成し5日間投与で判定した。この薬効判定基準は精巣上体に特徴的な臨床症状である発熱、陰嚢内容物腫脹、陰嚢部疼痛の推移と、膿尿の推移、細菌尿の推移の3者を勘案したものである。前述のように臨床症状に関しては、陰嚢内容物腫脹もしくは陰嚢部疼痛といった局所所見は必須であるが、発熱は必須とはせずこれら臨床症状の変化を検討することとした。

主治医判定で著効10例、有効1例、やや有効1例、有効以上を含めた有効率は92%であった。著効10例中9例は本剤200 mgまたは300 mgの5日間投与のみで治癒しており、従来抗生剤の静脈内投与が治療の主体であった急性精巣上体炎に対する有効性は高かった。このうち、今回作成した薬効評価基準を用いての検討が可能であったのは10例であり、著効1例有効8例で90%の有効率を認め、自覚症状を中心になされた主治医判定と大きな隔たりはなく、少数例での検討ではあるがこの薬効判定基準が急性精巣上体炎の臨床効果判定に有用であると考えられた。

投与前に中間尿より細菌が分離された10例について検討を加えると、8例では除菌されており、中でも本剤のMICが25 µg/ml以上である*S. haemolyticus* 2菌株、*E. aerogenes* 1菌株 CNS 1菌株は除菌され、MIC 100 µg/mlである*S. epidermidis* 1菌株で菌数の減少を認めたことは、本剤の精巣上体への良好な移行を反映して長時間高い組織内濃度が維持されることによるものと考えられた。菌の存続、投与後出現菌を認めた1例では、投与前MIC 50 µg/mlの*E. aerogenes* が検出されており、投与後この菌種に対するMICは100 µg/mlに上昇しており、さらに*A. faecalis* が薬剤投与後に出現した症例である。本剤は急性精巣上体炎

において80% (10例中8例)に細菌学的有効性が認められた。

一方、細菌性精巣上体炎の条件を満たさなかった精巣上体炎のうち、尿道swabを検体として病原微生物が同定可能であったのは、*Mycoplasma U. urealyticum*性精巣上体炎1例のみであった。*Mycoplasma, U. urealyticum*の精巣上体炎における病原性については現在なお確定していないが、少なくともこの症例においては臨床経過から判断すると *Mycoplasma, U. urealyticum* が起炎微生物であると考えられた。また、起炎微生物は検出されなかったが、血清抗 *C. trachomatis* 抗体の上昇を認めた2例は臨床的には急性精巣上体炎であり、*Chlamydia*性精巣上体炎と診断した。病原微生物がまったく検出されず、血清抗 *C. trachomatis* 抗体の検討が未施行の3例は起炎微生物不明の精巣上体炎と診断した。精巣上体炎の診断は、陰嚢部の腫脹、疼痛、発熱といった特徴的な症状から困難さは少ない¹⁴⁾が、前述のごとく病原微生物決定には困難な症例もみられる。精巣上体炎で膿尿を認めたにもかかわらず、尿の一般細菌培養にて起炎菌が同定できなかつたのは39%という報告もあり¹⁹⁾、今回の検討でも44% (18例中8例)で病原微生物は決定できなかつた。近年、精巣上体炎の起炎菌として *C. trachomatis* が注目されており、特に若年者の精巣上体炎での関与が指摘されている¹⁵⁾。前立腺炎同様精巣上体炎も sexual transmitted disease の一つとしてとらえ検討していく必要があるものと考えられた。

主治医判定で *Chlamydia* 性精巣上体炎2例、*Mycoplasma-U. urealyticum* 性精巣上体炎1例全例著効であり、また起炎微生物不明の精巣上体炎3例における主治医判定は著効1例、有効1例やや有効1例であることから、今後 *C. trachomatis*、*U. urealyticum* などによる精巣上体炎に対しても本剤は有効である可能性が示唆された。

本剤投与による自他覚的副作用として300mg 1日1回投与1例において上腹部痛が認められたが、症状出現以後は分割して服用することで軽快し、総投与量としては予定量を完遂できた。また投与終了前に症状は消失しており、治療の完遂に困難さはなかった。

臨床検査成績については、本剤に起因すると考えられる異常値は認めなかった。

以上の検討から、floxacin は良好な精巣、精巣上体への移行を示し、急性精巣上体炎に対し優れた臨床効果と高い安全性を示し、有用な薬剤と考えられた。ただし、ニューキノロン剤は中枢神経系の副作用が問

題になることがあり、また最近フェンノフェンなどの消炎鎮痛剤との併用における重篤な副作用が指摘されている²⁰⁾。急性精巣上体炎の治療に際してしばしば消炎鎮痛剤が併用されるが、より慎重に対処する必要があるものと思われる。

文 献

- 1) 平井敬二, 青山 博, 庭田 寧, 安江徳太郎, 福田秀行, 鈴江清君, 入倉 勉: 新キノロン系抗菌剤 Fleroxacin の *in vitro* 抗菌力. *Chemotherapy* 38 (S-2) 1~10, 1990
- 2) 青山 博, 三橋 進, 井上松久: 新キノロンカルボン酸系合成抗菌剤 Fleroxacin の細菌学的評価. *Chemotherapy* 38 (S-2): 11~25, 1990
- 3) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 板谷武彦, 金丸光隆, 川原富美男, 大家 毅, 斉藤静樹, 保坂雅喜, 内田 広, 増澤国泰: Fleroxacin の第1相試験 I. *Chemotherapy* 38 (S-2): 280~311, 1990
- 4) 高橋義人, 林 秀治, 武田明久, 藤広 茂, 兼松稔, 坂 義人, 河田幸道, 山羽正義, 江原英俊, 田村公一: 尿路感染症に対する Fleroxacin の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 38 (S-2): 511~519, 1990
- 5) Kusajima H, Ooie T, Kawahara F, Uchida H: High-performance liquid chromatographic determination of 6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid and its metabolites in laboratory animals. *J Chromatogr* 381: 137~148, 1986
- 6) 高橋 淳, 松本慶蔵: 合成抗菌剤開発の歩み. *治療学* 22: 580~583, 1989
- 7) 原 正元, 宮原守雄, 杉崎九彦, 神岡秀雄, 上條信二, 斉藤英司: Fleroxacin の化学構造及び物理化学的性質. *医薬品研究* 21: 1270~1277, 1990
- 8) 安彦トヨ, 石浜淳美, 小川暢也, 内田 宏, 村山哲, 平井敬二, 大森康男, 阿部泰夫, 入倉 勉: AM-715 の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 29 (S-4): 136~145, 1981
- 9) 中島 登, 西澤和亮, 星野英章, 木下英親, 河村信夫: 急性副睾丸炎に対する Cefmetazole の効果. *泌尿器外科* 3: 1143~1147, 1990
- 10) 西澤和亮, 田中元章, 中島 登, 宮北英司, 川嶋敏文, 白水 幹, 勝岡洋治, 木下英親, 河村信夫, 日原 徹, 岡田敬司, 谷川克巳, 松下一男, 大越正秋: 尿路感染症, 男子生殖器感染症に対する NY-198 の臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-2): 879~888, 1988
- 11) 張 邦光, 林 秀治, 兼松 稔, 坂 義人, 河田幸道, 武田明久, 土井達郎, 長谷川義和: 新ピリドンカルボン酸系抗菌薬 NY-198 の泌尿器感染症に対する有用性の評価. *Chemotherapy* 36 (S-2): 909~919, 1988

- 12) 藤村宜夫, 湯浅健司, 金山博臣, 小倉邦博, 淡河洋一, 黒川一男: 泌尿器科領域の尿路・性器感染症に対する DL-8280 の臨床的検討 *Chemotherapy* 32 (S-1): 716 ~ 724, 1984
- 13) 河田幸道 (16 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Fleroxacin の臨床用量の検討. *Chemotherapy* 38 (S-2): 555 ~ 570, 1990
- 14) Berger R E: Sexually transmitted disease - Epididymitis- In Campbell's Urology 5th ed. (Cann C W B ed.) p.909 ~ 912, Saunder's Co., Philadelphia 1986
- 15) 伊藤康久: 急性副睾丸炎における *Chlamydia tracomatis* と *Ureaplasma urealyticum* の病原的意義. *感染症学雑誌* 63: 293 ~ 304, 1989
- 16) 大川光夫, 池田彰良, 折戸松男, 菅田敏明, 黒田恭一, 亀田健一, 打林忠雄: Cefotaxime の体内動態および尿路性器感染症に対する臨床的検討 *Chemotherapy* 28 (S-1): 716 ~ 725, 1980
- 17) 江川雅之, 島村正喜, 宮城徹三郎: 石川県立中央病院における 1985 年より 1988 年までの急性副睾丸炎の臨床的検討. *泌尿器外科* 3: 277 ~ 280, 1990
- 18) UTI 研究会 (代表大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版). *Chemotherapy* 34: 408 ~ 441, 1986
- 19) 福岡 洋, 五島明彦: 副睾丸炎の臨床的観察. *神奈川医学会誌* 13: 263 ~ 268, 1986
- 20) 竹尾 剛, 渋谷統寿, 本村政勝, 金沢 一, 宍戸春美: ニューキノロン系抗菌剤による瘻管の発症: 症例報告と瘻管発症の実験的研究. *Chemotherapy* 37: 1154 ~ 1159, 1989

PENETRATION OF FLEROXACIN TO TESTIS AND EPIDIDYMITIS AND CLINICAL EFFICACY IN ACUTE EPIDIDYMITIS

Yoshito Takahashi, Shigeru Fujihiro, Manabu Kuriyama,
Minoru Kanematsu, Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada
Department of Urology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi Gifu 500, Japan

Satoshi Ishihara, Toshimi Takeuchi and Shunsuke Sakai
Department of Urology, Gifu Prefectural Hospital

Tsukasa Nagai, Mitsuhiro Taniguchi and Akihisa Takeda
Department of Urology, Takayama Red-cross Hospital

Kenichi Oguchi and Tatsuro Doi
Department of Urology, Gifu city Hospital

The penetration of fleroxacin to testis and epididymis was examined in four patients with advanced prostatic cancer. Before bilateral orchiectomy as anti-androgen therapy for prostatic cancer, 300 mg of fleroxacin were administered. During orchiectomy a serum sample was taken. The concentrations in serum, testis and epididymis were determined using the HPLC method. At 4 h after administration, the concentrations in serum, testis and epididymis were $4.36 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$, $7.59 \pm 1.13 \mu\text{g/g}$ and $6.71 \pm 1.51 \mu\text{g/g}$. At 6 h after administration these were $2.94 \mu\text{g/ml}$, $13.6 \pm 3.39 \mu\text{g/g}$ and $12.3 \pm 1.63 \mu\text{g/g}$. The penetration of fleroxacin to testis and epididymis was good. Eighteen patients with acute epididymitis were treated with fleroxacin at 300 mg once daily for 5 days in principle. According to the attending doctor's evaluation, the efficacy was 89%. In patients with bacterial epididymitis, clinical efficacy was evaluated in terms of improvement in symptoms, pyuria and bacteriuria. The clinical efficacy rate was 90% in ten patients evaluated by these criteria. The only adverse reaction was epigastralgia in one case. This improved without treatment. No abnormal laboratory findings were observed. We conclude that fleroxacin is effective and safe in the treatment of acute epididymitis.