

男子尿道炎に対するgrepafloxacinの基礎的・臨床的検討

岡崎武二郎

東京都立台東病院泌尿器科*

1991年8月から1992年1月までの6ヵ月間に都立台東病院泌尿器科を受診した40名の男子尿道炎患者を対象としてgrepafloxacinを投与した。尿道炎の内訳は淋菌性尿道炎24例、非淋菌性クラミジア性尿道炎5例、非淋菌性非クラミジア性尿道炎11例であった。

本剤の投与は1日1回とし、1回200mg(100mg錠2錠)もしくは300mg(150mg錠2錠)を2~16日間投与した。また、今回の淋菌性尿道炎症例で臨床分離された*Neisseria gonorrhoeae* 23株についてのMIC測定も行った。

淋菌性尿道炎24例のうち22例(91.2%)において*N. gonorrhoeae*が消失した。*N. gonorrhoeae*が消失した症例での本剤のMICはすべて0.20 μ g/ml以下であり、MIC 0.39 μ g/mlと0.78 μ g/mlを示した2株は存続した。最近は多数のニューキノロン薬に耐性を示す*N. gonorrhoeae*が散見されており、淋菌性尿道炎に対する本剤の臨床応用は再検討の必要があるものと思われた。

非淋菌性クラミジア性尿道炎5例では*Chlamydia trachomatis*は全て消失、また非淋菌性非クラミジア性尿道炎11例では10例が有効以上を示し、本剤は非淋菌性尿道炎においては臨床応用が可能と思われた。なお、本剤を投与した全40例において副作用を来した症例は1例もなく、本剤は安全な薬剤と思われた。

Key words : grepafloxacin, 男子尿道炎, ニューキノロン耐性, 淋菌, 臨床検討

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で開発された新しいニューキノロン系の合成抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、特にグラム陽性菌には既存のニューキノロン薬より強い抗菌力を示し、また、組織移行性に優れている¹⁾とされている。

今回、GPFXを男子尿道炎に使用し、その臨床効果を検討するとともに*Neisseria gonorrhoeae*に対する本剤の抗菌力についても検討した。

I. 対象及び方法

1. 臨床的検討

対象症例は、1991年8月から1992年2月までの6ヶ月間に東京都立台東病院泌尿器科を受診し同意の得られた40例の男子尿道炎患者で、その内訳は淋菌性尿道炎24例、非淋菌性クラミジア性尿道炎5例、非淋菌性非クラミジア性尿道炎11例であった。

本剤の投与は原則として1日1回とし、1回200mg(100mg錠2錠)もしくは300mg(150mg錠2錠)を2~14日間投与した。

効果判定は、UTI薬効評価基準(第3版)追補²⁾に基づいて行った。なお、*Chlamydia trachomatis*の検出は初尿を検体としたIDEIAクラミジア[®]で行った。

2. 細菌学的検討

細菌学的検討を行った菌株は、本剤を投与した24例

の淋菌性尿道炎症例から分離された*N. gonorrhoeae*のうち23株である。これら23株を用いて、本剤及びnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX)の5薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

MICの測定はチョコレート寒天培地による平板希釈法で行い、接種菌量は10⁶cells/mlとし、10%CO₂存在下で35℃20時間培養後のMIC値を求めた。

II. 成 績

1. 臨床的検討

1) 淋菌性尿道炎に対する臨床成績

GPFXを投与した淋菌性尿道炎の24症例をTable 1に示した。

投与量は1日200mg投与が11例、1日300mg投与が13例であった。200mg投与の11例中2例において3日目判定で*N. gonorrhoeae*が存続した。この2例のうち1例(No. 7)は、本剤の1日400mg追加投与にて治癒した。300mg投与13例において*N. gonorrhoeae*が存続したのは1例で、12例では*N. gonorrhoeae*は消失した。結局、本剤での最終的な*N. gonorrhoeae*消失率は91.7%であった。

*C. trachomatis*合併例が24例中4例あったが、4例はすべて200mg投与例であった。これら4例中3例で*C. trachomatis*は消失し、*C. trachomatis*が存続した1例は本剤を2日間のみ(400mg)服用した症例であった。

2) 非淋菌性クラミジア性尿道炎に対する臨床成績
本剤を投与した非淋菌性クラミジア性尿道炎 5例を Table 2 に示した。

本剤の投与量は1日200mgが3例、1日300mgが2例であったが、*C. trachomatis*は全例7日間投与で消失し、本剤での*C. trachomatis*消失率は100%であった。

3) 非淋菌性非クラミジア性尿道炎に対する臨床成績

本剤を投与した非淋菌性非クラミジア性尿道炎11例

を Table 3 に示した。

本剤の投与量は1日200mgが6例、1日300mgが5例であった。本剤を投与しても尿道分泌物が消失しなかった無効例は11例中1例のみで、本剤の有効率は90.9% (11例中10例)であった。無効例1例は1日200mg投与例で、7日間投与しても症状の改善がなく、他剤に変更した。

4) 副作用

GPFXを投与した全40症例において、発疹、発赤、掻痒感等の過敏症状や悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状な

Table 1. Clinical summary of male gonococcal urethritis patients treated with grepafloxacin

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Administration of grepafloxacin		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Chlamydia trachomatis</i>			Urethral discharge			PMNL in smear			First urine PMNL			Evaluation*		Side effects		
			daily dose (mg × time)	duration (day)	0d	3d	7d	0d	3d	7d	0d	3d	7d	0d	3d	7d	0d	3d	7d	Dr.			UTI	
																				3d	7d		3d	7d
1	41	54	200 × 1	3	+	-		-	-		3+	+	+	+	+	+	F		M		-			
2	31	71	200 × 1	5	+	+		-	-				+	+	+	+	P		P		-			
3	29	60	200 × 1	7	+	-	-	-	-		3+	-	+	-	-	+	E	E	E	E	-			
4	55	65	200 × 1	7	+	-	-	-	-		3+	+	+	+	+	+	F	E	M	E	-			
5	30	60	200 × 1	7	+	-	-	-	-		3+	-	+	+	-	+	F	E	M	E	-			
6	42	82	200 × 1	8	+	-	-	-	-		3+	+	+	+	-	+	F	E	M	E	-			
7	31	-	200 × 1	9	+	+	-	-	-		+	+	+	+	-	+	P	E	P	E	-			
8	39	55	300 × 1	7	+	-	-	-	-		3+	-	+	-	-	+	E	G	E	M	-			
9	62	64	300 × 1	7	+	-	-	-	-		3+	-	+	-	-	+	G	E	M	E	-			
10	48	61	300 × 1	8	+	-	-	-	-		3+	+	+	+	+	+	F	G	M	M	-			
11	36	64	300 × 1	9	+	-	-	-	-		3+	-	+	+	-	+	G	E	M	E	-			
12	28	68	300 × 1	10	+	-	-	-	-		3+	+	+	+	-	+	F	E	M	E	-			
13	24	65	200 × 1	2	+	-		+	+		3+	-	+	+	+	+	G		M		-			
14	49	60	200 × 1	3	+	-		+	-		+	-	+	-	+	+	G		M		-			
15	24	73	200 × 1	3	+	-		+	-		3+	+	+	+	+	+	F		M		-			
16	47	55	200 × 1	7	+	-	-	+	-	-	2+	-	+	+	-	+		E		E	-			
17	29	85	300 × 1	4	+	-		-	-		3+	-	+	+	-	+	G		M		-			
18	26	70	300 × 1	4	+	+		-	-		3+	2+	+	+	+	+	P		P		-			
19	30	65	300 × 1	7	+	-	-	-	-		3+	-	+	+	-	+		G		M		-		
20	22	59	300 × 1	7	+	-	-	-	-		3+	-	+	-	-	+	G	E	M	E	-			
21	27	68	300 × 1	4	+	-		-	-		3+	-	+	+	+	+	G		M		-			
22	34	57	300 × 1	7	+	-	-	-	-		3+	-	+	+	-	+	G	E	M	E	-			
23	60	70	300 × 1	4	+	-		-	-		3+	-	+	+	-	+	G		M		-			
24	36	64	300 × 1	4	+	-		-	-		3+	-	+	-	-	+	E		E		-			

PMNL: polymorphonuclear leukocyte E: excellent G: good M: moderate F: fair P: poor

* Dr.: doctor's evaluation

* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Table 2. Clinical summary of *Chlamydia trachomatis*-positive male non-gonococcal urethritis patients treated with grepafloxacin

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Administration of grepafloxacin		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Chlamydia trachomatis</i>			Urethral discharge			PMNL in smear			First urine PMNL			Evaluation*		Side effects		
			daily dose (mg × time)	duration (day)	0d	7d	14d	0d	7d	14d	0d	7d	14d	0d	7d	14d	0d	7d	14d	Dr.			UTI	
																				7d	14d		7d	14d
25	29	67	200 × 1	7	-	-		+	-		+	-	+	+	+	+	G		M		-			
26	44	65	200 × 1	16	-	-	-	+	-		2+	-	+	-	-	+	E	E	E	E	-			
27	60	72	200 × 1	14	-	-	-	+	-		+	-	+	-	-	+	G	E	M	E	-			
28	22	72	300 × 1	8	-	-	-	+	-		2+	+	+	+	-	-	G		M		-			
29	48	63	300 × 1	14	-	-	-	+	-		2+	-	+	+	-	+	G	E	M	E	-			

PMNL: polymorphonuclear leukocyte E: excellent G: good M: moderate F: fair P: poor

* Dr.: doctor's evaluation

* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

副作用は全例認められなかった。

2. 細菌学的検討

今回の症例から臨床分離された *N. gonorrhoeae* 23株に対する NFLX, OFLX, ENX, CPFX および GPFX の MIC を Table 4 に示した。

GPFX の MIC は $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ から $0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、NFLX, OFLX, ENX よりも強く、CPFX とほぼ同等の抗菌

力を示した。

GPFX の MIC 値と臨床効果の関連をみてもみると、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ および $0.39 \mu\text{g/ml}$ を示した株が各々1株あったが、ともに *N. gonorrhoeae* は存続し、無効であった。MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ の菌株は5株あったが、そのうち1株は本剤の1日200mg投与で無効であり、1日400mgに増量投与して *N. gonorrhoeae* が消失した症例 (No. 7) であった。その他の

Table 3. Clinical summary of *Chlamydia trachomatis*—negative male non-gonococcal urethritis patients treated with grepafloxacin

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Administration of grepafloxacin		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Chlamydia trachomatis</i>			Urethral discharge			PMNL in smear			First urine PMNL			Evaluation*		Side effects
			daily dose (mg x time)	duration (day)	0d	7d	14d	0d	7d	14d	0d	7d	14d	0d	7d	14d	0d	7d	14d	7d	14d	
30	43	64	200 x 1	7	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	E	-	
31	22	62	200 x 1	7	-	-	-	-	-	-	2+	2+	-	+	+	+	+	+	+	P	-	
32	30	64	200 x 1	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	G	-	
33	37	60	200 x 1	7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	G	-	
34	43	69	200 x 1	14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	E	E	
35	40	58	200 x 1	14	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	+	-	-	+	-	-	E	E	
36	66	67	300 x 1	7	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	-	
37	71	57	300 x 1	7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	E	-	
38	44	76	300 x 1	14	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	+	-	-	+	+	-	G	E	
39	40	67	300 x 1	14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	E	E	
40	38	65	300 x 1	16	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	E	E	

PMNL: polymorphonuclear leukocyte E: excellent G: good F: fair P: poor

* Dr.: doctor's evaluation

Table 4. Susceptibility of clinically isolated *Neisseria gonorrhoeae* to quinolones

Case no.	MIC ($\mu\text{g/ml}$) againsts:				
	grepafloxacin	norfloxacin	ofloxacin	enoxacin	ciprofloxacin
1	0.012	0.024	0.024	0.05	≤ 0.006
2	0.39	6.25	0.78	6.25	0.39
3	0.012	0.05	0.05	0.1	0.012
4	0.2	1.56	0.39	3.13	0.2
5	≤ 0.006	0.05	0.024	0.1	0.012
6	0.2	3.13	0.78	6.25	0.39
7	0.2	3.13	0.78	3.13	0.39
8	0.012	0.1	0.024	0.1	0.024
9	≤ 0.006	0.05	0.024	0.1	≤ 0.006
10	0.012	0.1	0.05	0.1	0.024
12	≤ 0.006	0.1	0.024	0.1	0.012
13	0.012	0.024	0.024	0.05	≤ 0.006
14	0.024	0.1	0.1	0.2	0.024
15	0.1	1.56	0.78	3.13	0.39
16	0.2	1.56	0.78	3.13	0.39
17	0.024	0.1	0.1	0.1	0.024
18	0.78	6.25	1.56	12.5	0.39
19	0.012	0.05	0.024	0.024	≤ 0.006
20	0.1	1.56	0.39	1.56	0.2
21	0.012	0.05	0.024	0.05	0.012
22	0.2	1.56	0.39	3.13	0.2
23	0.012	0.1	0.05	0.1	0.024
24	0.012	0.1	0.1	0.1	0.024
range	$\leq 0.006 \sim 0.78$	0.024 ~ 6.25	0.024 ~ 1.56	0.024 ~ 12.5	$\leq 0.006 \sim 0.39$
MIC ₅₀	0.012	0.1	0.1	0.1	0.024
MIC ₉₀	0.2	3.13	0.78	6.25	0.39

0.2 μ g/ml以下を示した*N. gonorrhoeae* 20株はすべて消失した。

Ⅲ. 考 察

性行為感染症が全般的に激減している最近の状況のなかで、クラミジア感染症だけは減少傾向が鈍く、相変わらず多くの症例がみられている³⁾。*C. trachomatis*に有効な薬剤は、テトラサイクリン系、マクロライド系およびニューキノロン薬の一部などある⁴⁾が、ニューキノロン薬であるGPFXもtosufloxacinやsparfloxacinと同等の*C. trachomatis*に対する強い抗菌力を有する¹⁾とされており、その臨床応用が期待される。今回の臨床症状で、淋菌性尿道炎に合併したクラミジア感染症4例と非淋菌性クラミジア性尿道炎5例、合計9例のクラミジア感染症があり、そのうち8例は7日以内に*C. trachomatis*が消失した。*C. trachomatis*が消失しなかった1例は*N. gonorrhoeae*に合併した症例で、2日間(合計400mg)のみの少量服用後に判定したものであり、他の8例の成績から類推して、7日間服用していれば*C. trachomatis*は消失したものと思われる。したがって、本剤の*C. trachomatis*に対する臨床効果は満足すべきものと思われた。また、非淋菌性非クラミジア性尿道炎でも90%以上の高い有効率を示し、臨床的に使用可能な成績であった。

淋菌性尿道炎の最近の問題点としてニューキノロン薬耐性*N. gonorrhoeae*の出現がある。従来、ニューキノロン薬は淋菌性尿道炎に対して100%有効であったが、1991年頃より臨床的に無効例が散見されるようになり、抗菌力も低下していた⁵⁾。今回のGPFXのMICは $\leq 0.006 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ENX, NFLX, OFLXよりも強く、CPFXとほぼ同等の抗菌力を示していたが、MIC 0.78

$\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示した株および0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した5株のうちの1株は*N. gonorrhoeae*が存続した。これらの菌株では他のニューキノロン薬のMICも高い値を示しており、ニューキノロン薬は全体的に耐性化が進行しているものと思われた。なお、ニューキノロン薬において開発治験段階での無効症例を経験したのは本剤が初めてであった。

以上の非淋菌性尿道炎および淋菌性尿道炎に対する今回の成績から、本剤は*C. trachomatis*を含めた非淋菌性尿道炎には充分であるが、淋菌性尿道炎に対しては再検討の余地があるものと思われた。なお、副作用が発現した症例はなく、本剤は安全な薬剤と思われた。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 副島林造: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Grepafloxacin (OPC-17116), 神戸, 1993
- 2) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版) 追補。Chemotherapy 39: 894 ~ 932, 1991
- 3) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, 清田 浩: 男子尿道炎の疫学的検討。日性感染症誌 4: 23 ~ 33, 1993
- 4) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一: 男子尿道炎の治療に関する臨床的検討。日性感染症誌 3: 100 ~ 109, 1992
- 5) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, 清田 浩: ニューキノロン剤耐性淋菌の検出。日性感染症誌 4: 88 ~ 95, 1993

Fundamental and clinical studies of grepafloxacin in male urethritis

Takejiro Okazaki

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital

3-20-5 Senzoku, Taito-ku, Tokyo 111, Japan

Grepafloxacin (GPFX) was administered to 40 male patients with urethritis who visited the Department of Urology, Municipal Taito Hospital, from August 1991 to January 1992. The subjects consisted of 24 cases of gonococcal urethritis, 5 cases of non-gonococcal *Chlamydia* urethritis, and 11 cases of non-gonococcal non-*Chlamydia* urethritis. GPFX was administered at a dose of 200 or 300 mg/day for 2~16 days. In addition, MICs were determined for 23 strains of *Neisseria gonorrhoeae* from the patients with gonococcal urethritis.

N. gonorrhoeae disappeared in 22 of 24 cases (91.2%) of gonococcal urethritis. In diminished cases, the MIC of GPFX was 0.20 μ g/ml or below, while 2 strains showed MIC values of 0.39 and 0.78 μ g/ml, respectively. Since some *N. gonorrhoeae* have recently been found to be resistant to many new quinolone drugs, reexamination of the clinical application of GPFX to gonococcal urethritis seems necessary in the near future.

In 5 patients with non-gonococcal *Chlamydia* urethritis, the pathogen disappeared. Furthermore, 10 of 11 cases of non-gonococcal non-*Chlamydia* urethritis responded effectively, suggesting the possible application of GPFX to non-gonococcal urethritis. In addition, no adverse reaction was observed in any of the 40 patients treated with GPFX. Thus the drug was considered to be very safe.