

【原著・臨床試験】

淋菌性および非淋菌性尿道炎に対する gatifloxacin の臨床効果

河田 幸道^{1)a)}・出口 隆^{1)b)}・安田 満¹⁾・斎藤 功^{2)b)}・吉田 雅彦²⁾・前田 真一³⁾
 鄭 漢彬⁴⁾・原田 吉将⁴⁾・松田 聖士⁵⁾・長谷 行洋⁵⁾・小島 弘敬⁶⁾・田原 達雄⁷⁾
 細井 康男⁷⁾・河村 毅⁸⁾・国沢 義隆⁹⁾・宮村 隆三¹⁰⁾

¹⁾岐阜大学医学部泌尿器科学教室*, ²⁾東京共済病院泌尿器科, ³⁾トヨタ記念病院泌尿器科,

⁴⁾長浜赤十字病院泌尿器科, ⁵⁾彦根市立病院泌尿器科, ⁶⁾日本赤十字社医療センター泌尿器科,

⁷⁾大和病院泌尿器科, ⁸⁾同愛記念病院泌尿器科, ⁹⁾国沢泌尿器皮膚科, ¹⁰⁾宮村医院泌尿器科

^{a)}治験総括医師, ^{b)}小委員

(平成 11 年 4 月 8 日受付・平成 11 年 6 月 18 日受理)

8 位メトキシ基を特徴とする新しいフルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の男子尿道炎に対する臨床的検討を行った。淋菌性尿道炎 45 例, 淋菌性クラミジア性尿道炎 7 例, クラミジア性尿道炎 75 例および非淋菌・非クラミジア性尿道炎 44 例の計 171 例を対象として, GFLX 1 回 200 mg を 1 日 2 回, 淋菌性尿道炎には 3~7 日間, 非淋菌性尿道炎には 7~14 日間投薬し, UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補にしたがって臨床効果を判定し, 以下の成績を得た。

1. 投薬前に分離された淋菌 36 株に対する GFLX の MIC₉₀ は 0.063 μg/mL であり, ciprofloxacin および ofloxacin の 4~8 倍強い抗菌力を示した。

2. 淋菌性尿道炎に対しては 3 日後において 100% (36/36 例) の有効率であった。

3. 非淋菌性クラミジア性尿道炎に対しては 7 日後 97.0% (32/33 例), 14 日後 100% (35/35 例), 非淋菌・非クラミジア性尿道炎に対しては 7 日後 83.3% (25/30 例), 14 日後 100% (20/20 例) の有効率であった。

4. 副作用は, 160 例中 6 例 (3.8%) に 7 件認められた。また, 臨床検査値の異常変動は 83 例中 5 例 (6.0%) に 6 件認められた。いずれも重篤なものではなく臨床に特に問題となるものはなかった。

以上の成績より, 本剤は淋菌およびクラミジアに起因する男子尿道炎の治療において安全で有効性の高い薬剤と考えられた。

Key words: gatifloxacin, AM-1155, 臨床的検討, 男子尿道炎

Gatifloxacin (GFLX) は, 杏林製薬(株)中央研究所で創製された 8 位にメトキシ基を有する新しいタイプのフルオロキノロン系抗菌薬である。GFLX はグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマ, クラミジア, レジオネラなどに幅広い抗菌スペクトルを有し, 特にブドウ球菌, 腸球菌をはじめとするグラム陽性菌や嫌気性菌に対しては, ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) に比べ数倍強い抗菌力を示すことが報告されている^{1,2)}。また, GFLX は高い経口吸収性と良好な組織移行性を示し, 代謝的に安定で 80% 以上が未変化体のまま尿中に排泄されることが確認されている³⁾。さらに, GFLX はキノロン環の 8 位にメトキシ基を導入したことにより, 光に対する安定性が高まり, フルオロキノロン系抗菌薬で課題となっていた光毒性の低減が動物実験で認められている⁴⁾。

これまでの基礎的検討において, GFLX は淋菌ならびにクラミジアに対し類薬に比べ同等かより強い抗菌力を示し, 特にキノロン耐性淋菌にも良好な抗菌力が認められている^{5,6)}。

臨床的にも, 後期第 II 相臨床試験において GFLX の男子尿道炎に対する有効性が示唆されている⁷⁾。

そこで今回, GFLX の淋菌性尿道炎, ならびにクラミジア性尿道炎を中心とした非淋菌性尿道炎に対する臨床的有用性を検討した。なお, 本治験は施設における治験審査委員会の承認を得るとともに, 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守して実施された。

I. 対象および方法

1. 対象疾患および患者条件

対象は淋菌性尿道炎あるいはクラミジア性を中心とした非淋菌性尿道炎とした。

患者条件は, 20 歳以上, 原則 70 歳以下の男性で, 肉眼的に尿道分泌物を排出し, 投薬前の尿道スミアまたは初尿沈渣中白血球数が 5 コ以上/hpf の患者とした。なお, 投薬前尿道分泌物塗抹標本の鏡検にてグラム陰性双球菌の存在をスクリーニングし, 淋菌性あるいは非淋菌性の予備診断を行ったが, 確定診断は培養法および

DNA-probe 法により行った。ただし、次の患者は対象から除外することとした。(1)他の抗菌薬併用治療を必要とする患者、(2)本治験の直前(1週間以内)までフルオロキノロン系抗菌薬を投薬していた患者、(3)重篤な基礎疾患、合併症を有し、治験薬の薬効の評価が困難な患者、(4)高度な心、肝、腎機能障害のある患者、(5)てんかんなどの痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者、(6)キノロン系抗菌薬に対し、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者、(7)その他、治験担当医師が不適当と判断した患者。

2. 投薬量および投薬方法

1回200mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与することとした。ただし、薬剤交付日は昼・夕食後でもよいこととした。投薬期間は、淋菌性尿道炎の場合原則として3日間としたが、諸症状の改善傾向が乏しいときは、さらに4日間追加することとした。また、非淋菌性尿道炎の場合は14日間(7日間単位)とした。

GFLXの投薬期間中は、他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、 γ -グロブリン製剤、G-CSF製剤の併用を禁止し、カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤、チアジド系降圧利尿薬、スルフォニルウレア系経口糖尿病薬、フェノチアジン誘導体(向精神薬、抗ヒスタミン薬)、抗腫瘍薬の併用を避け、テオフィリン製剤の併用は慎重に行うこととした。

次のような状況が発生した場合は、治験担当医師の判断で投薬を中止して可能な限り所定の検査を実施し、中止の時期、理由を症例記録に記載することとした。(1)症状が悪化し、継続投薬が不適当と判断された場合、(2)重篤な副作用が出現した場合、(3)合併症が悪化した場合、(4)治療方針の変更を必要とした場合、(5)前記(1)~(4)以外の理由で試験実施計画書の遵守が不可能になった場合、(6)試験開始後に、対象疾患および患者の選択基準に違反していることが判明した場合、(7)患者による同意の撤回がなされた場合、(8)その他治験担当医師の判断により中止が必要とされた場合。

3. 細菌学的検査

淋菌の確認検査は、Thayer-Martin培地による培養法およびDNA-probe法を用い、検出された菌株に対してはGFLXのMICを測定することとした。方法は日本化学療法学会標準法⁹⁾に準じ、GFLXの他、CPFX、OFLXおよびceftriaxone(CTRX)についても測定することとした。菌株の β -lactamase活性の測定はディスク法(ニトロセフィン)によって行うこととした。また、クラミジアの検索は初尿によるEIA法(IDEIA-Chlamydia)を用いることとした。これらの細菌学的検査は集中検査施設(株式会社三菱化学ビーシーエル)にて行うこととした。なお、各施設においても可能な範囲で細菌学的検査を実施することとした。

4. 有効性の検討

臨床症状の観察および細菌学的検査は、淋菌性尿道炎の場合は投薬開始日、投薬3日後、さらに追加投与を行った患者においては7日後に、非淋菌性尿道炎の場合は投薬開始日、投薬7日後および14日後に実施することとした。

治験担当医師は、臨床症状、白血球数の推移、細菌学的検査の成績をもとに臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階、または「判定不能」に判定することとした。さらに投薬終了後有効以上であった症例について、できる限り終了7日~14日後の来院を患者に促し、再発の有無を調査し、「再発なし」、「再発疑い」、「再発あり」の3段階、または「検討せず」、「判定不能」に判定することとした。

また、治験担当医師による臨床効果判定とは別に、UTI薬効評価基準(第3版)追補¹⁰⁾(以下、UTI基準)による総合臨床効果、細菌学的効果などの統一効果判定を行うこととした。非淋菌・非クラミジア性尿道炎については、Table 1に示した基準に従い統一効果判定を行うこととした。

5. 安全性の検討

自・他覚的副作用の検討は、臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例を評価対象とした。また、臨床検査値におよぼす影響は、投薬前後(3日以内)に臨床検査が実施され、一般血液、肝機能、腎機能の項目のうち少なくともそれぞれ1項目以上が測定されたすべての症例を対象とすることとした。

随伴症状の程度および臨床検査値異常の採択は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」¹⁰⁾に準じて行い、「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階に判定することとした。さらに、随伴症状および臨床検査値異常についてUTI基準の安全性に関する基準にしたがって、治験担当医師がGFLXとの因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」または「関係なし」の5段階に判定することとし、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用または治験薬剤による臨床検査値異常とすることとした。

Table 1. Criteria for evaluating the clinical efficacy in nongonococcal-nonchlamydial urethritis

		WBC in smear or first voided urine	
		cleared	unchanged
Urethral discharge	resolved		
	improved		
	persisted		

Excellent
 Moderate
 Poor (including failure)

副作用および治験薬剤による臨床検査値異常の有無を勘案し、概括安全度を「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」の4段階、または「判定不能」に判定することとした。

6. 有用性の検討

臨床効果および概括安全度を勘案して、治験担当医師が投与薬剤の有用性を判定したが、有用性の評価対象症例は、臨床効果の判定が可能で、かつ概括安全度の評価対象となった症例とすることとした。ただし、副作用または臨床検査値異常が認められた症例は、臨床効果の判定が行われていなくとも有用性判定の評価対象症例に加えることとした。

有用性の判定は、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と記した長さ10 cmのアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いて、左端を100、右端を0として有用性のスコアとした。

II. 成績

1. 検討症例

検討された症例は、1995年1月～1997年3月の間に岐阜大学医学部附属病院泌尿器科をはじめとする10の医療機関を受診した尿道炎患者のうち、本研究の実施にあたり本試験の目的、内容などについて十分な説明を行い、自由意志による同意が得られた症例である。臨床評価のため本試験に組み入れられた症例は171例で、124例が文書による同意で、47例が口頭による同意であった。

疾患の内訳は淋菌性尿道炎45例、淋菌性クラミジア性尿道炎7例、非淋菌性クラミジア性尿道炎75例および非淋菌・非クラミジア性尿道炎44例であった。

2. 患者背景

1) 淋菌性尿道炎: 投薬が行われた50例中、原資料の不備2例、対象基準違反6例、投薬量違反2例、来院せず3例、検査不十分1例を除く36例について評価が可能であった。評価対象例の患者背景は、年齢20歳から65歳で、20～30歳代が30例(83.3%)と多かった。潜伏期間は0～120日で平均12.0日であった。感染源は職業女性が75.0%ともっとも多く、次いで素人(16.7%)であった(Table 2)。

2) 非淋菌性尿道炎: 投薬が行われた121例中、対象基準違反7例、投薬量違反10例、来院せず8例、併用禁止薬の使用5例、検査不十分17例を除く74例(クラミジア性42例、非クラミジア性32例)について評価が可能であった。評価対象例の患者背景は、年齢20歳から51歳で、20～30歳代が65例(87.8%)と多かった。潜伏期間は1～30日で平均13.6日であった。感染源は素人が60.8%ともっとも多く、次いで職業女性(25.7%)であった(Table 3)。

3. 淋菌の臨床分離株に対するMIC

分離された淋菌36株に対するMICをTable 4に示

した。GFLX, CPFX, OFLXおよびCTRXのMIC₉₀はそれぞれ0.063, 0.25, 0.5および0.031 μg/mLであり、GFLXの抗菌力は、CPFX, OFLXよりも4～8倍強いものであったが、CTRXよりもやや劣った。なお、いずれの分離株においてもβ-lactamase活性は陰性であった。

4. 有効性

1) 淋菌性尿道炎に対する効果

3日後の統一効果判定での総合臨床効果は、著効30例、有効6例で有効率は100%であり、淋菌は全例において消失を認めた(Table 5)。また、36例中クラミジアの混合感染を認めた3例に関しては、いずれも3日後にクラミジアの消失を認めた。

担当医臨床効果をTable 6に示した。36例における3日後の臨床効果は、著効24例、有効11例および無効1例で、有効率は97.2%であった。無効と判定された症例は、淋菌は消失したが白血球数に変化が認められなかった。なお、これら36例のうち、休薬後7～21日の間にfollow upできた5例についてはいずれも再発を認めなかった。

2) 非淋菌性尿道炎に対する効果

① クラミジア性尿道炎

クラミジア性尿道炎において、評価可能であった症例は42例であったが、7日後判定、14日後判定はそれぞれ33例、35例であった。

統一効果判定での総合臨床効果は、7日後判定では著効25例、有効7例および無効1例、14日後判定では著効34例、有効1例であり、有効率はそれぞれ97.0%、100%であった(Table 7)。また、同一症例において7日後と14日後の両時点で判定ができた26例についてみると、7日後の有効率は96.2%であり、14日後の有

Table 2. Backgrounds of patients with gonococcal urethritis

No. of patients	36	
Age (years)	20-29	22
	30-39	8
	40-49	5
	50-59	
	60-69	1
Incubation period (days)	mean ± S. D. range	12.0 ± 21.2 0-120
Source of infection	CSW	27*
	amateur	6
	wife	2
	unknown	1
History of STD	yes	5
	no	31

CSW: commercial sex worker, STD: sexually transmitted diseases

*included cases with two sources, CSW or amateur, and CSW or wife

Table 3. Backgrounds of patients with nongonococcal urethritis

Background		Chlamydia (+)	Chlamydia (-)	Total
No. of patients		42	32	74
Age (years)	20-29	28	15	43
	30-39	9	13	22
	40-49	4	3	7
	50-59	1	1	2
Incubation period (days)	mean \pm S. D.	15.5 \pm 7.9	11.0 \pm 7.8	18.6 \pm 8.1
	range	1-30	2-30	1-30
Source of infection	CSW	7	12*	19
	amateur	32	13	45
	wife	1	2	3
	unknown	2	5	7
History of STD	yes	5	10	15
	no	37	22	59

CSW: commercial sex worker, STD: sexually transmitted diseases

*included case with two sources, CSW or amateur

Table 4. Antibacterial activity of several antimicrobials against *Neisseria gonorrhoeae* isolated from patients

Isolate (no. of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μ g/mL)			Geometric mean MIC	Mode
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (36)	gatifloxacin	0.002-0.25	0.008	0.063	0.012	0.008
	ciprofloxacin	0.002-0.5	0.008	0.25	0.016	0.004
	ofloxacin	0.008-1.0	0.016	0.5	0.041	0.016
	ceftriaxone	\leq 0.001-0.063	0.008	0.031	0.007	0.004

Table 5. Overall clinical efficacy in gonococcal urethritis on the 3rd day

WBC in smear or urine*	<i>N. gonorrhoeae</i>		Effect on <i>N. gonorrhoeae</i>
	Cleared	Unchanged	
Eliminated	30	6	36 (100%)
Unchanged			
Effect on WBC	30 (83.3%)	6 (16.7%)	patient total 36
Excellent	30 (80.3%)	overall efficacy rate 36/36 (100%)	
Moderate	6		
Poor (including failure)			

*urine: first voided urine

Table 6. Clinical efficacy assessed by doctor in charge

Diagnosis	Day of observation	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
GU	day 3	36	24	11		1	97.2
	day 7	2	2				100
CU	day 7	33	19	11	3		90.9
	day 14	35	33	2			100
NG/NCU	day 7	30	18	9		3	90.0
	day 14	20	20				100

GU: gonococcal urethritis, CU: chlamydial urethritis, NG/NCU: nongonococcal-nonchlamydial urethritis

効率は100%であった。

担当医臨床効果はTable 6に示したとおり、7日後判定において著効19例、有効11例およびやや有効3例であり、有効率は90.9%であった。やや有効の3例中2例はクラミジアの消失を認めたが、白血球数が不変であった。1例は7日後にクラミジアが検出された。14日後判定は著効33例、有効2例であり有効率は100%であった。なお、これらクラミジア性尿道炎の症例において休薬後7~21日の間にfollow upできた3例についてはいずれも再発を認めなかった。

(2) 非クラミジア性尿道炎

非クラミジア性尿道炎において、評価可能であった症例は32例であったが、7日後判定、14日後判定はそれ

ぞれ30例、20例であった。

統一効果判定での総合臨床効果は、7日後判定では著効25例、無効5例、14日後判定では全例が著効であり、有効率はそれぞれ83.3%、100%であった(Table 8)。7日後判定時の無効例は、いずれも白血球数が不変であった。また、同一症例において7日後と14日後の両時点で判定が行われた18例についてみると、7日後の有効率は83.3%であるのに対し、14日後の有効率は100%と14日後の有効率が高かった。

担当医臨床効果はTable 6に示したとおり、7日後判定において著効18例、有効9例および無効3例で有効率は90.0%、14日後判定では全例が著効で有効率は100%であった。なお、これら非クラミジア性尿道炎の症例

Table 7. Overall clinical efficacy in chlamydial urethritis

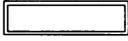
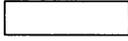
		Day of observation	WBC in smear or first voided urine		Effect on <i>C. trachomatis</i>
			cleared	unchanged	
<i>C. trachomatis</i>	eliminated	day 7	25	7	32 (97.0%)
		day 14	34	1	35 (100%)
	unchanged	day 7	1		1 (3.0%)
		day 14			
Effect on WBC		day 7	26 (78.8%)	7 (21.2%)	patient total
		day 14	34 (97.1%)	1 (2.9%)	33
	Excellent	day 7	25 (75.8%)		overall efficacy rate
		day 14	34 (97.1%)		
	Moderate	day 7	7		
		day 14	1		
	Poor	day 7	1		day 7: 32/33 (97.0%)
		day 14			day 14: 35/35 (100%)

Table 8. Overall clinical efficacy in nongonococcal-nonchlamydial urethritis

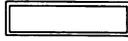
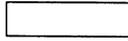
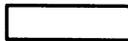
		Day of observation	WBC in smear or first voided urine		Effect on urethral discharge
			cleared	unchanged	
Urethral discharge	resolved	day 7	25	3	28 (93.3%)
		day 14	20		20 (100%)
	improved	day 7		1	1 (3.3%)
		day 14			
	persisted	day 7		1	1 (3.3%)
		day 14			
Effect on WBC		day 7	25 (83.3%)	5 (16.7%)	patient total
		day 14	20 (100%)		30
	Excellent	day 7	25 (83.3%)		overall efficacy rate
		day 14	20 (100%)		
	Moderate	day 7			
		day 14			
	Poor	day 7	5		day 7: 25/30 (83.3%)
		day 14			day 14: 20/20 (100%)

Table 9. Clinical adverse reactions

Age (yr)	Type of reaction	Day of appearance*	Administration of test drug	Treatment	Day of disappearance*	Severity of reaction	Relationship to test drug	Incidence (%)
48	diarrhea	3	continued	none	5	slight	probable	
37	swollen abdomen flatulence	2	continued	none	7	slight	possible	
24	rash	2	withdrawn	none	4	slight	possible	6/160 (3.8)
26	urticaria	0	continued	none	0	slight	possible	
55	numbness of right leg	0	continued	none	15	slight	probable	
36	diarrhea	3	continued	antidiarrheic agent	9	slight	probable	

*Day after administration (Day 0 is the start date)

Table 10. Laboratory adverse reactions

Age (yr)	Items and changes of abnormal values	Relationship to test drug	Incidence (%)
25	proteinuria (- → + → - *)	possible	
37	proteinuria (- → +) WBC (7,700 → 10,100)	possible possible	
26	WBC (7,700 → 9,800)	possible	5/83 (6.0)
22	S-GPT (19 → 45)	possible	
41	S-GPT (38 → 65)	possible	

*Follow up result

Table 11. Overall safety rating

No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Safety rate* (%)
85	75 (88.2)	8 (9.4)	2 (2.4)		97.6

* (safe + almost safe) / no. of patients

において休業後 7~21 日の間に follow up できた 3 例についてはいずれも再発を認めなかった。

5. 安全性

1) 副作用

投薬の行われた 171 例中、原資料の不備 2 例および来院せず 9 例を除く 160 例を評価対象とした。自・他覚的副作用は、6 例 (3.8%) に 7 件認められた。その内容は Table 9 のように消化器系症状 3 例 (下痢 2 例、腹部膨満感・放屁 1 例)、皮疹 2 例 (発疹 1 例、蕁麻疹 1 例) および右下肢内側のしびれ 1 例であったが、重篤なものはなく、服薬を中止した 1 例を含め、全例が投薬終了後に回復した。

2) 臨床検査値異常

臨床検査が投薬前後に行われなかった症例や検査日が 3 日以上ずれた症例など 88 例を除く 83 例を評価対象とした。GFLX との関連性が疑われた臨床検査値の異常は 5 例 (6.0%) に 6 件認められた (Table 10)。その内容は白血球増多、蛋白尿、血清 GPT の上昇がそれぞれ 2 件であったが、いずれも軽微な変動であった。

3) 概括安全度

副作用と臨床検査値におよぼす影響の検討がともに採用となった 83 例に、臨床検査値におよぼす影響から除

外されたが副作用が認められた 2 例を加えた 85 例を評価対象とした。その結果、安全である 75 例、ほぼ安全である 8 例、やや問題がある 2 例であり、問題があると判定された症例はなかった (Table 11)。ほぼ安全である以上の安全率は、97.6% であった。

6. 有用性

有効性および概括安全度がともに評価対象となった 67 例に有効性の対象から除外されたが副作用が認められた 3 例を加えた 70 例を評価対象とした。有効性と安全性を勘案して治験担当医師が判定した有用性スコアは Table 12 に示したように分布し、その中央値は淋菌性尿道炎で 88.5、非淋菌性クラミジア性尿道炎で 87、非淋菌・非クラミジア性尿道炎で 90 と高い値であった。

III. 考察

フルオロキノロン薬は一般に淋菌に対して強い抗菌力を示し、またペニシリナーゼ産生淋菌に対しても有効であること、一部のフルオロキノロン薬は *Chlamydia trachomatis* にも抗菌力を示すことから、本邦においては男子尿道炎の治療に繁用されてきた。しかし、近年、繁用ともなうフルオロキノロン耐性淋菌の増加が問題となりつつあり、フルオロキノロン薬による淋菌性尿道炎の治療失敗例も報告されるに至っている¹³⁾。

今回検討した GFLX は、淋菌に対して従来のフルオロキノロン薬より強い抗菌力を示すことが報告されており、キノロン耐性の原因とされる DNA ジャイレースの *gyrA* 遺伝子、トポイソメラーゼ IV の *parC* 遺伝子に変

Table 12. Clinical values assessed by doctor in charge

Diagnosis	No. of patients	Clinical value score					Median	≥60 (%)
		100~80 (%)	79~60 (%)	59~40 (%)	39~20 (%)	19~0 (%)		
GU	22	19 (86.4)	2 (9.1)	1 (4.5)			88.5	21/22 (95.5)
CU	29	20 (69.0)	3 (10.3)	5 (17.2)	1 (3.4)		87	23/29 (79.3)
NG/NCU	19	15 (78.9)	4 (21.1)				90	19/19 (100)

GU: gonococcal urethritis, CU: chlamydial urethritis, NG/NCU: nongonococcal-nonchlamydial urethritis

異を有する株に対しても強い抗菌力を示すことが報告されている⁹⁾。事実、今回の臨床例から分離された淋菌36株に対するGFLXのMICは、MIC₉₀が0.063 µg/mLと、CPFX、OFLXに比べ4~8倍強い抗菌力が確認された。また、CPFXに0.5 µg/mL、OFLXに1.0 µg/mLを示す低感受性株が2株みられたが、GFLXはこれら2株に対していずれも0.125 µg/mLのMICを示しており、GFLXは他のフルオロキノロン薬に低感受性の株に対しても良好な抗菌力を示すことが確認された。

今回の臨床検討において、3日間の投薬で36例全例に淋菌の消失が認められたことは、GFLXの淋菌に対する強い抗菌力と良好な体内動態が反映されたものと考えられ、淋菌性尿道炎に対するGFLXの投薬方法は、今回用いた1回200 mg、1日2回、3日間で十分と思われる。

一方、クラミジア性尿道炎に対しても7日間の投薬で97.0%、14日間で100%と、高い有効率ならびに除菌率が得られ、十分満足できる成績であり、クラミジア性尿道炎に対しては1回200 mg、1日2回、7日間の投薬が推奨されよう。また、非淋菌・非クラミジア性尿道炎の原因菌として、近年、*Mycoplasma genitalium*が注目されているが¹²⁾、その頻度はわが国では非淋菌・非クラミジア性尿道炎の20%弱とされており、多くの症例において原因菌はいまだ不明である。その治療はクラミジア性尿道炎に準じて行われているが、クラミジア性尿道炎に対する有効率より10%程度低く、14日間の投薬を行っても無効例が存在することが多いため、3週間程度の投薬が行われる症例も少なくない。しかし今回の検討では、14日間の投薬で全例が著効となっていることから、非淋菌・非クラミジア性尿道炎に対するGFLXの投薬方法は1回200 mg、1日2回、14日間で十分と思われる。このことは従来の薬剤ではみられなかった本剤の特徴と思われるが、残念ながら現状では、淋菌とクラミジア以外の微生物はいまだ尿道炎の原因菌と特定する微生物学的根拠が乏しく、この成績の理論的根拠は不明である。今後、非淋菌・非クラミジア性尿道炎の原因菌検索とその薬剤感受性を検討することによ

て、本症に対するGFLXの有用性が確立されよう。

なお、全体を通じて6例に副作用が認められたが、これらはフルオロキノロン薬に共通の副作用であり、また、いずれも軽度であった。フルオロキノロン薬の副作用として課題となっている光毒性は認められなかった。

以上より、GFLXは淋菌性およびクラミジア性尿道炎、また非淋菌・非クラミジア性尿道炎の治療において有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- Wakabayashi E, Mitsushashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacinのモルモットおよびマウスにおける光毒性試験。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- Deguchi T, Yasuda M, Nakano M, et al.: Comparison of in vitro antimicrobial activity of AM-1155 with those of tosufloxacin and fleroxacin against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* harboring quinolone resistance alterations in GyrA and ParC. *Chemotherapy (Basel)* 43: 239~244, 1997
- Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
- 河田幸道, 熊本悦明, 折笠精一, 他: 泌尿器科領域感染症に対する gatifloxacin の後期第II相臨床試験。日化療会誌 47(S-2): 308~322, 1999
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 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
- 国井乙彦・副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による

- 治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 11) Deguchi T, Yasuda M, Saito I, et al.: Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Infect. Chemother.* 3: 73~84, 1997
- 12) Deguchi T, Komeda H, Yasuda M, et al.: *Mycoplasma genitalium* in non-gonococcal urethritis. *Int. J. STD AIDS* 6: 144~146, 1995

Clinical study of gatifloxacin in the treatment of male urethritis

Yukimichi Kawada¹⁾, Takashi Deguchi¹⁾, Mitsuru Yasuda¹⁾, Isao Saito²⁾,
Masahiko Yoshida³⁾, Shinichi Maeda⁴⁾, Kanhin Tei⁴⁾, Yoshimasa Harada⁴⁾,
Seiji Matsuda⁵⁾, Yukihiko Nagatani⁶⁾, Hiroyuki Kojima⁶⁾, Tatsuo Tahara⁷⁾,
Yasuo Hosoi⁷⁾, Takeshi Kawamura⁸⁾, Yoshitaka Kunisawa⁹⁾
and Ryuzo Miyamura¹⁰⁾

¹⁾Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan

²⁾Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

³⁾Department of Urology, Toyota Memorial Hospital

⁴⁾Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital

⁵⁾Department of Urology, Hikone Municipal Hospital

⁶⁾Department of Urology, Japanese Red Cross Medical Center

⁷⁾Department of Urology, Yamato Hospital

⁸⁾Department of Urology, Doai Memorial Hospital

⁹⁾Kunisawa Urological-Dermato Clinic

¹⁰⁾Department of Urology, Miyamura Clinic

The clinical efficacies of gatifloxacin (GFLX), a new 8-methoxyquinolone, on male urethritis were investigated. The subjects were 45 patients with gonococcal urethritis, 7 with gonococcal-chlamydial urethritis, 75 with chlamydial urethritis and 44 with nongonococcal-nonchlamydial urethritis. GFLX was administered orally at a dose of 200 mg twice a day for 3 days to the patients with gonococcal urethritis, and for 7 to 14 days to those with chlamydial urethritis and nongonococcal-nonchlamydial urethritis. Thirty-six patients with gonococcal urethritis, 33 patients with chlamydial urethritis and 20 patients with nongonococcal-nonchlamydial urethritis were assessable according to the criteria of the Japanese UTI Committee. The overall clinical responses were excellent in 30 cases and moderate in 6 cases with gonococcal urethritis, excellent in 25 cases, moderate in 7 cases and poor in 1 case with chlamydial urethritis, and excellent in all cases with nongonococcal-nonchlamydial urethritis, showing an overall efficacy rate of 100%, 97.0%, and 100%, respectively. MIC₉₀ of GFLX against 36 strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in this study, was 0.063 µg/mL, and its activity was 4- to 8-times higher than that of ciprofloxacin and ofloxacin, respectively. The incidence of clinical adverse reactions was 3.8% (6/160), and of laboratory adverse reactions 6.0% (5/83), and all adverse reactions were slight in degree. The results suggest that GFLX is an effective and safe drug in the treatment of both gonococcal and chlamydial urethritis.