尿道炎に対する治療と薬剤効果判定法の検討

今井 強一, 関原 哲夫, 真下 正道

山中 英寿, 北浦 宏一*, 登丸 行雄*

小屋 淳**, 矢島 久徳**, 黒沢 功***

熊坂 文成***

群馬大学医学部泌尿器科 (教授: 山中英寿)

*桐生厚生病院泌尿器科 (医長: 北浦宏一)

**前橋赤十字病院泌尿器科 (医長: 小屋 淳)

***黒沢病院 (院長: 黒沢 功)

(平成2年1月16日 受付)

緒 言

性行為感染症 (STD) における尿道炎に対する薬剤の効果の評価するための問題として, (1)疾患が悪性腫瘍等に比較し軽症の事もあって経過途中での脱落例が多い事, (2)いわゆる尿路感染症の判定基準¹⁾を適応するには治療5日後の判定はSTDの様な外来通院症例には難しい事, (3)尿道炎治療効果判定は尿道分泌物によってなされるべきと考えるが, 治癒期における同検体採取は困難である事が上げられる。今回, 我々は尿道炎症例に対し独自の基準に基づく効果判定を行ない, 主治医各自の判定との比較を行なった。また, 我々の結果を含め文献的にも尿道炎治療効果判定法の問題を検討した。

最近, ピリドンカルボン酸系薬剤が尿道炎に使用され^{2,5-10,12,13)}, 優れた臨床効果を上げている。本研究もこの一種である Ofloxacin (OFLX) を用いて行なった。

対象と方法

我々は群馬県におけるSTDの実態調査を開始するための一段階として, 1大学・2(準)公立・1私立の4病院よりなる小研究チームを結成した。このプロジェクトにて1989年1月より同年3月の間に発見された86例の尿道炎症例中 OFLX にて治療された57症例を対象とした。我々臨床家は尿培養あるいは血清抗体等の検査結果を待たずに本疾患の治療

を開始するので, 臨床症状並びに経過よりSTDと考えられた尿道炎を対象とした。よって, これら尿道炎症例中にはSTDとして認められた病原体を起炎菌とするもの以外も含まれている。

症例は診断とともに OFLX 600mg/日が投与された。以下の判定に必要とされた項目を記載した。また, 主治医にはそれぞれの治療印象による臨床効果の判定を依頼した。主治医判定は報告書に現れない所見を評価できる可能性があるものの, 客観性に欠けるので, 委員会を組織し主治医よりの報告書を基に以下の細菌培養・白血球数・尿道分泌物量・尿道痛の4所見を対象とした統一総合判定を行なった。

細菌学的評価として, 尿ないしは分泌物の培養によって細菌の消失した時は著効・減少時は有効・変わらない時は不変・増多した時は増悪の4段階法を採用した。尿と分泌物所見が不一致の時は評価が悪い方を採用した。尿あるいは尿道分泌物中の白血球数所見・尿道分泌物の量・尿道痛は(+++)から(一)までの4段階表記にて行ない, 正常化した時は著効・2段階以上の改善には有効・1段階改善には稍効・変わらない時は不変・悪化時は増悪とした。統一総合評価は, 4所見のうち最低2所見以上の記載がない場合は不明とした・評価項目すべてが著効の時は著効・著効並びに有効の和が稍効の数以上で不変がない時は有効・著効並びに有効の和が稍効の数以上であるが不変が含まれているときは稍効・不

変が含まれ悪化がない時は不変・1所見でも悪化となされれば増悪とした。治療前に所見がない時は悪化した時のみを増悪として判定した。判定の時期は投薬期間を主治医に一任したので主治医判定ではまちまちであったが, 統一総合判定では7から14日の間の最終所見より評価した。

文中使用した薬剤の略名は SPCM (Spectinomycin), NFLX (Norfloxacin), MINO (Minocycline), ENOX (Enoxacin), CPFX (Ciprofloxacin) であった。

結 果

尿道炎起炎菌別分類は STD 病原体として淋菌10例 (内混合感染1例), クラミジア18例 (内混合感染5例), ストレプトコッカス2例であった。他はスタフィロコッカス等21例, 菌検出認めないもの1例, 菌培養未施行のもの5例であった (表1)。治療前後の菌種別効果は8例に施行され全例著効であった (表2)。

尿あるいは尿道分泌物中の白血球数に対する効果は27例に著効, 10例に有効, 2例に稍効が認められた (表3)。奏効率は著効以上で64%, 有効以上で88%, 稍効以上で93%の改善が認められた。有効以下の反応を示した8症例に更に OFLX 投与を続けた時3週目に著効を示した例は4例, 4週では6例となった。

尿道分泌物量に対する効果は著効23例, 有効8例であった (表4)。奏効率は著効以上で61%, 有効以上で82%であった。

37例の尿道痛を訴えた症例はすべて2週間以内に

表1 起炎菌

Neisseria gonorrhoeae	単独	9
	混合	1
Chlamidia trachomatis	単独	13
	混合	5
Staphylococcus	単独	13
Group B Streptococcus	単独	2
その他	単独	8
未施行		5
検出せず		1
計		57

表2 OFLY の細菌学的評価

菌 名	著効	有効	不変	悪化
Neisseria gonorrhoeae	3	0	0	0
Staphylococcus epidermidis	3	0	0	0
Chlamidia trachomatis	1	0	0	0
Peptococcus spp	1	0	0	0

症状の消失を認めた (結果割愛)。

統一総合判定では著効17例, 有効17例, 稍効8例, 不変1例であった (表5)。奏効率は著効以上で40%, 有効以上79%, 稍効以上98%であった。菌種別にみると淋菌性尿道炎に対して OFLX の奏効率は高かった。

主治医判定では著効5例, 有効19例, 稍効13例, 不変4例であった (表6)。奏効率は著効以上で12%, 有効以上46%, 稍効以上90%であった。これら奏効率は全て統一総合効果判定のそれよりも低く, 有効

表3 OFLX の尿・尿道分泌物中白血球数に対する効果

		著効	有効	稍効	不変	悪化	判定不能
Neisseria gonorrhoeae	単独	6	1	0	0	0	2
	混合	0	0	0	0	0	1
Chlamidia trachomatis	単独	7	1	1	1	0	3
	混合	3	1	0	0	0	1
Staphylococcus群	単独	5	2	1	0	0	3
その他		4	2	0	2	0	4
不 明		2	3	0	0	0	0
無 菌		0	0	0	0	0	1
計		27	10	2	3	0	15

表4 OFLX の尿道分泌物量に対する効果

		著 効	有 効	稍 効	不 変	悪 化	判定不能
Neisseria gonorrhoeae	単独	6	0	0	0	0	3
	混合	0	0	0	0	0	1
Chlamidia trachomatis	単独	5	3	0	2	0	3
	混合	1	0	0	0	0	4
Staphylococcus群	単独	5	1	0	2	0	3
その他		3	3	0	3	0	3
不 明		3	1	0	0	0	1
無 菌		0	0	0	0	0	1
計		23	8	0	7	0	19

表5 OFLX の尿道炎に対する総合判定

		著 効	有 効	稍 効	不 変	悪 化	判定不能
Neisseria gonorrhoeae	単独	6	1	0	0	0	2
	混合	0	0	0	0	0	1
Chlamidia trachomatis	単独	4	4	3	0	0	2
	混合	1	2	0	0	0	2
Staphylococcus群	単独	3	3	2	0	0	3
その他		1	4	3	1	0	3
不 明		2	3	0	0	0	0
無 菌		0	0	0	0	0	1
計		17	17	8	1	0	14

表6 OFLX の尿道炎に対する主治医判定

		著 効	有 効	稍 効	不 変	悪 化	判定不能
Neisseria gonorrhoeae	単独	2	4	0	0	0	3
	混合	0	0	0	0	0	1
Chlamidia trachomatis	単独	1	3	4	3	0	2
	混合	0	3	1	0	0	1
Staphylococcus群	単独	1	5	3	0	0	2
その他		1	2	4	1	0	4
不 明		0	2	1	0	0	2
無 菌		0	0	0	0	0	1
計		5	19	13	4	0	16

表7 判定法別評価の比較

		主 治 医 判 定				
		著効	有効	稍効	不変	不明
統一総合効果判定	著効	5	8	1	1	2
	有効	0	8	7	0	2
	稍効	0	2	4	1	1
	不変	0	0	0	1	0
	不明	0	1	1	1	11

以上で30%以上の差が両判定法間に認められた。

両判定とも悪化症例がなかったのをこれを割愛し両判定結果を比較してみると(表7), 主治医判定では, 統一総合判定の約半数が一段階下に評価されていた。特に2段階低く評価された統一総合判定にて著効の2例の原因を探った。主治医の判定理由として尿ないし分泌物中の白血球は1週以内に消失することを著効判定の必要条件としてあげていた。又, 統一総合判定で稍効とされ主治医判定で有効とされた2例はいずれも症状改善をその判定理由としてい

た。統一総合判定の著効症例中3例と有効症例中4例は3~4週にて検尿所見の悪化を認めるようになり, 主治医はこれを有効ないしは稍効と低く評価した。

報告された症例中, 特に重篤な副作用はなかった。

考 察

尿路感染症に対する治療効果判定法はUTI基準¹⁾によってなされる事が多いが, STDにおける尿道炎に対する評価法は報告によって異なっている^{2~14)}。諸家は如何に取り扱っているのかをみるため, 国内の代表的泌尿器科雑誌である西日本泌尿器科並びに泌尿器科紀要の2誌より1984-1988年の間に発表された主だった文献をまとめた(表8)。判定時期は淋菌性尿道炎の場合は3日目にて評価が開始され, 以後7日目評価が主流である。クラミジアに代表される非淋菌性尿道炎はこれより遅く, 7より14日目に評価され論文によっては21日目まで評価期日に含まれていた。我々の結果でも示した様に治療期間が長くなると薬剤の奏効率が上がるので, 一定

表8 尿道炎に対する効果判定

病 原 体	薬 剤	評 価 方 法							参考 文献
		時 期(日)	白 血 球 数		病 原 体	自 覚 症 状	段 階	主 治 医	
			尿道分泌物	尿					
淋 菌	OFLX	3, 7, 14	○	無	○	参考	3	無	2
淋菌および U.urealyticum	CS-807	3	○	○	○	無	3	併	3
淋 菌	SPCM	3, 7	○*	無	○	無	4,2**	無	4
淋 菌	NFLX	3	○	○	○	○	3	無	5
淋 菌	NFLX	3, 7	○*	○	○	○	3	無	6
クラミジア	OFLX	7, 14	○*	○	○	無	4	併	7
クラミジア	OFLX	7, 14	○*	○	○	無	4	無	8
クラミジアおよび非淋菌性細菌	OFLX	7, 14	○*	○	○	無	3	無	9
クラミジア	OFLX	7, 14, 21	○	○	○	無	3	無	10
クラミジア	MINO	7-14	○*	無	○	無	3	併	11
クラミジア	OFLX	14	分泌物量のみ	○	○	○	3	無	12
クラミジアおよび非淋菌性細菌	ENOX	7, 14, 21	分泌物量のみ	○	無	無	4	無	13
クラミジアおよび非淋菌性細菌	CPFX	7, 14	○	○	○	無	3	無	14

*: 分泌物の性状ないしは量を併用, **: 薬効評価

の期日で評価しない限り薬効の比較は論文間で支障をきたす場合がある。尿道分泌物のみならず尿中の白血球数を評価対象としたものが多かった事は本疾患の治癒期病態を考えれば当然であろう。1論文は尿道をしごく事で尿道分泌物を採取しているが⁴⁾採取難しい場合は尿所見の評価の方が遙かに易しいと思われる。もっとも病原体の変化に主眼を置くこれら研究では検体中の白血球あるいは自覚症状は効果ありとした評価を更に著効・有効(時には稍効を含む)と区分けする一助でしかありえない事を考えれば、余り大きな問題ではないといえよう。効果は3段階評価が約70%を占めていたが、我々の増悪を含んだ5段階評価は稀であろう。しかし、実際の結果では増悪例がなかった事並びに疾患に対する治癒率を考えれば不変と悪化は無効として処置することが望ましい。主治医判定を併用した論文もあったが、統一判定を主として考察され判定間の不一致点について解析されていない。

治療効果の評価のもう一つ重要な問題として、奏効期間あるいは根治性がある。我々の症例でも数例に再発を認めている。再感染との判別の難しさもあろうが、尿道炎治療評価の一つに加えなければいけない項目と思われる。

われわれの症例において治療前後に病原体の評価がなされたものが8例のみしかいなかった。また、他の3所見についても記載のないものが見られた。統一総合判定は可能な限り数多くの症例を評価するために少なくとも2所見の記載がある症例を評価対象とした。しかし薬剤の病原体への効果を検討するためには、この評価法が適切でないと著者自らも認めざるをえない。

初診時に患者を診た時その起炎菌を決定する事は淋菌を除いて難しい。本研究の参加施設では通常1週間以上後にそれを知る。よって第一選択薬剤は広い抗菌作用を有する薬剤が愛用されてきた。そういった意味においてはOFLXは優れており¹⁵⁾、我々の結果でも79%と高い奏効率(有効以上、統一総合判定)が得られ、雑多な病原体に対しほぼ満足のいく結果であった。今回、有用性を求めなかったが、治療を中止するような副作用も認められなかった事より奏効率とほぼ同様な有用率となるものと思われる。

文 献

- 1) 大越正秋他：UTI 薬効評価基準(第3版) Chemotherapy, 34:408-441, 1986.
- 2) 斉藤 功, 横沢光博, 小野一徳, 斉藤豊一：淋菌性尿道炎に対するDL-8280の臨床効果. 西日泌尿, 46:1461-1465, 1984.
- 3) 藤井 明, 前田浩志, 荒川創一, 松本 修, 守殿貞夫他：CS-807の男子淋菌性尿道炎に対する臨床的および基礎的検討. 西日泌尿, 50:2113-2122, 1988.
- 4) 酒井 茂, 熊本悦明, 恒川琢司, 広瀬崇興, 田端重男他：淋菌感染症の疫学的治療学的研究. 泌尿紀要, 33:157-168, 1987.
- 5) 岡崎武二郎：Norfloxacinの男子淋菌性尿道炎に対する細菌学的検討と臨床効果. 泌尿紀要, 33:968-971, 1987.
- 6) 三矢英輔, 瀬川昭夫, 前川 昭, 小林峰生他：淋菌性尿道炎に対するNorfloxacinの使用経験. 泌尿紀要, 35:705-709, 1989.
- 7) 田中正利, 尾形信雄, 松本哲朗, 熊沢浄一, 原三信他：クラミジア性尿路性器感染症に対するOfloxacinの臨床効果の検討. 西日泌尿, 50:1785-1791, 1988.
- 8) 松田公志, 岡田謙一郎, 吉田 修：Chlamydia trachomatis尿道炎に対するOfloxacinの使用経験. 泌尿紀要, 34:569-573, 1988.
- 9) 斉藤 功, 寺田洋子, 国沢義隆：非淋菌性尿道炎の治療, オフロキサシンの臨床効果の検討. 泌尿紀要, 32:303-309, 1986.
- 10) 米田健二, 田丁貴俊, 西本憲治, 川下英三, 白石恒雄他：Chlamydia trachomatisに対するOfloxacinの臨床検討. 西日泌尿, 50:1793-1798, 1988.
- 11) 田中正利, 尾形信雄, 松本哲朗, 熊沢浄一, 原三信他：クラミジア性尿路性器感染症における血清抗体価の検討と塩酸ミノサイクリン投与の臨床効果. 西日泌尿, 51:753-760, 1989.
- 12) 由利和也, 寺崎豊博, 北森伴人, 東 勇志, 渡辺 洩, 荒木博孝：クラミジア性尿道炎に対するOfloxacinの治療効果. 泌尿紀要34:1687-1690, 1988.
- 13) 野垣譲二, 塙 研司, 峰矢隆彦, 布施卓郎, 川添和久他：非淋菌性尿道炎に対するEnoxa-

cin の臨床効果. 西日泌尿, 50 : 319-322, 1988.
 14) 斉藤 功, 横沢光博, 小野一徳: 非淋菌性尿

道炎に対する Ciprofloxacin の臨床有用性について. 西日泌尿, 49 : 661-671, 1988.

TREATMENT AND DRUG-EVALUATION FOR URETHRITIS

**KYOICHI IMAI, TETSUO SEKIHARA, MASAMITI MASHIMO,
 HIDETOSHI YAMANAKA, KOICHI KITAURA*, YUKIO TOMARU*,
 ATSUSHI KOYA**, HISANORI YAZIMA**, ISAO KUROSAWA***,
 HUMINARI KUMASAKA*****

Department of Urology, Gunma University School
 of Medicine, 371, Maebashi, Japan
 (Director : Hidetoshi Yamasaka)

*Department of Urology, Kiryu Kosei Hospital,

**Department of Urology, Maebashi Red Cross Hospital

***Kurosawa Hospital

The effect of Ofloxacin (OFLX) administrated orally at a dose of 600mg for 7 to 14 days in 57 patients with gonococcal and/or non gonococcal urethritis were investigated. The effect of OFLX on symptom, white blood cell count in urine or urethral discharge, volume of urethral discharge and bacteria was evaluated. Overall clinical efficacy was approximately 80%. We also analyzed the difficulty and problems encountered in drug evaluation studies on STD, comparing some reports published in Japan.