

非淋菌性尿道炎に対するレボフロキサシンの有効性と安全性

小野寺昭一

富士市立中央病院

尾上泰彦

宮本町中央診療所

細部高英

細部医院

加藤哲朗・吉田正樹

東京慈恵会医科大学感染制御科

(2012年11月5日受付)

非淋菌性尿道炎に対するレボフロキサシン (LVFX) 500mg 1日1回投与の有効性及び安全性を検討した。

対象は、20歳以上の男性で、尿道炎症状を有し、微生物検査で *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) または *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) が検出された患者とした。LVFX の投与量は、1回500mg 1日1回経口投与とし、投与期間は原則として7日間とした。22例を安全性ならびに有効性解析対象症例とした。22例の内訳は、*C. trachomatis* 性尿道炎が17例、*M. genitalium* 性尿道炎が4例、*C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染が1例であった。主判定は、投与終了2~4週後の細菌学的効果とした。全体の菌消失率は、86.4% (19/22) であった。*C. trachomatis* 性尿道炎、*M. genitalium* 性尿道炎、*C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染の菌消失率は、各々94.1% (16/17)、50.0% (2/4)、100% (1/1) であり、3群間に有意差は認められなかった。投与終了2~4週後の臨床効果は、全体で90.9% (20/22) であった。*C. trachomatis* 性尿道炎、*M. genitalium* 性尿道炎、*C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染の有効率は各々100% (17/17)、50.0% (2/4)、100% (1/1) であり、*M. genitalium* 性尿道炎の有効率が有意に低かった ($P=0.0071$)。

安全性解析対象症例22例中、有害事象が認められた症例はなかった。以上の成績から、LVFX 500mg 1日1回投与法は、非淋菌性尿道炎に対して、有効かつ安全な投与法であることが示された。

性感染症の治療においてニューキノロン系薬は重要な薬剤であるが、近年使用できる薬剤は減少傾向にある。日本性感染症学会が公表している「性感染症診断・治療ガイドライン2008¹⁾」におい

て、ニューキノロン系薬が治療薬として推奨されているのは、性器クラミジア感染症におけるレボフロキサシン (LVFX) (100mg×3回/日, 7日間) とトスフロキサシン (150mg×2回/日, 7日間) の2剤のみである。また、非クラミジア非淋菌性尿道炎については、2006年版に治療薬として記載されていたガチフロキサシンが販売中止 (2008年9月) になったことで、ニューキノロン系薬の記載はなくなっている。さらに、近年発売されたニューキノロン系薬も、尿道炎、子宮頸管炎など性感染症の適応症を取得しているのはシタフロキサシンのみであり、モキシフロキサシン、ガレノキサシンには尿路感染症および性感染症の適応はない。

このような状況の中、LVFXはPK-PD理論に基づき、用法・用量の変更が行われ、2009年7月より100mg 1日3回投与から500mg 1日1回投与となった。濃度依存性に殺菌作用を示すニューキノロン系薬は、治療効果がAUC/MIC、耐性化の抑制がC_{max}/MICに相関するとされており、1回の投与量を増やしAUCおよびC_{max}を上昇させることが効果の増強や耐性菌の出現抑制に有効とされている。そのため、LVFXが500mg 1日1回投与になったことで、クラミジア性尿道炎に対する有効性が向上するとともに、*Mycoplasma genitalium* 等が原因菌とされる非クラミジア性非淋菌性尿道炎においても治療薬の選択肢の中に入ってくる可能性が期待される。

しかしながら、LVFX 500mg 1日1回投与製剤の開発治験^{2,3)}は、日本では尿路感染症 (複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎) を対象とする臨床試験は実施されたものの、性感染症 (尿道炎、子宮頸管炎) を対象とした臨床試験は実施されなかった。そこで、開発治験時に臨床試験を実施できなかった非淋菌性尿道炎に対するLVFX 500mg 1日1回投与の有効性、安全性を検討し、治療薬としての評価を行うことが必要であると考えた。

なお、本臨床試験は、「臨床研究に関する倫理指

針」(平成20年度版) を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

2010年6月から2012年5月に、東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部、宮本町中央診療所、細部医院を受診した非淋菌性尿道炎患者で、試験参加に同意が得られた患者を対象とした。

選択基準は、年齢が20歳以上の男性で、非淋菌性を疑う尿道炎症状を有し、微生物検査で *C. trachomatis* または *M. genitalium* が検出された患者とした。

また、以下の除外基準に該当する患者は対象から除外した。①鏡検、微生物検査等により淋菌が検出された患者、②試験薬剤投与開始前に他の抗菌薬が投与され、既に症状が改善しつつある患者、③試験薬剤投与開始前1週間以内にキノロン系抗菌薬が投与された患者、④重症感染症で経口投与による治療では効果が期待できない患者、⑤重篤な基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の評価が困難な患者、⑥キノロン系抗菌薬にアレルギー既往のある患者、⑦重度の心機能障害、肝機能障害のある患者、⑧中等度以上の腎機能障害のある患者 (血清クレアチニン値が2mg/dL以上を目安)、⑨てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある患者、⑩その他主治医が不相当と判断した患者。

2. 投与方法および投与期間

試験薬として、クラビット錠500mg (LVFXを500mg含有するフィルムコーティング錠) およびクラビット錠250mg (LVFXを250mg含有するフィルムコーティング錠) を用いた。試験薬の投与方法は、1回500mg (1錠) または250mg (2錠) を1日1回経口投与した。なお、投与開始日については服用時刻を問わないこととし、開始日翌日以降は可能な限り朝に服用することとした。投与

期間は原則として7日間とした。

3. 投与の中止

次の項目のいずれかに該当する場合は、速やかに該当患者への試験薬投与を中止し、他の治療法に変更するなど、患者に対して適切な処置を行うこととした。また、投与中止時点で所定の検査を実施し、中止の年月日、理由および中止後の経過・処置について調査した。①試験薬剤の効果が期待できないと判断した場合、②有害事象が発現し、継続投与が困難と判断された場合、③対象から除外すべき条件に該当することが、投与開始後に判明した場合、④その他、試験担当医師が継続投与を不適当と判断した場合。

4. 併用禁止薬

試験薬の投与期間中は、薬効評価に及ぼす影響を考慮して、他の抗菌薬およびすべての抗結核薬の全身投与、ヒト免疫グロブリン製剤、顆粒球コロニー刺激因子製剤 (G-CSF 製剤等)、副腎皮質ステロイドは併用禁止とした。ただし、他の抗菌薬の局所投与は併用可とした。また、副腎皮質ステロイドについては、吸入を含む局所投与は併用可とした。

安全性に及ぼす影響を考慮して、フルルビプロフェンアキセチル静注 (ロピオン) は併用禁止とした。フルルビプロフェンアキセチル静注以外の非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) および解熱鎮痛剤の連用も併用禁止としたが、頓用での併用および抗血栓作用を目的とした低用量アスピリンの併用は可とした。

アルミニウムを含有する制酸剤、マグネシウム製剤、鉄剤は試験薬の吸収を低下させ、効果を減弱させるおそれがあるため、試験薬の服用から2時間以上の間隔を空けた場合を除いて併用禁止とした。

5. 調査項目および観察スケジュール

調査項目および観察スケジュールは、Fig. 1の通りである。

1) 患者背景

患者識別番号 (カルテ番号等)、患者イニシャル、性別、生年月日 (年齢)、配偶者の有無、身長、体重、入院・外来の区分、感染症診断名、潜伏期間、発症から来院までの期間、STI疾患の既往 (有無, 「有」の場合は各疾患名と回数)、合併症 (有無, 「有」の場合は各疾患名)、薬物アレルギー

Fig. 1. 観察時期ならびに検査スケジュール

観察・検査項目	実施時期		
	投与開始前	初期薬効判定 投与終了・中止時	後期薬効判定 投与終了後2～4週
患者背景	●	-	-
臨床症状・所見	●	●	●
尿道スミア中白血球数	●	●	●
微生物検査 ¹⁾	●	●	●
臨床検査	○	○	○
服用状況確認	<----->		
有害事象	<----->		

●: 必ず実施 ○: 必要に応じて実施

1) *C. trachomatis* はTMA、SDA、PCR法などの核酸増幅法
N. gonorrhoeae, *M. genitalium* はPCR法

ギー（有無と内容）、試験薬投与開始前7日以内の抗菌化学療法の有無（「有」の場合は薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間、中止理由）について調査した。

2) 臨床症状・所見

診察または問診により、以下の基準に従って、排尿痛、排尿時不快感、尿道掻痒感、尿道分泌物の量および性状を確認した。

「排尿痛」

- ：なし
- ＋：排尿時に痛いと感じるが、たいした苦痛ではない
- 2＋：排尿時に相当痛いと感じるが、辛抱できる
- 3＋：排尿時に飛び上がるほど痛くて、なんらかの処置を希望する

「排尿時不快感」

- ：なし
- ＋：排尿時に気持ち悪いことに気づくが、すぐに忘れてしまう
- 2＋：排尿時に気持ち悪いが、なんとか辛抱できる
- 3＋：気持ち悪くて、何らかの処置を希望する

「尿道掻痒感」

- ：なし
- ＋：時々痒いと感じるが、忘れてることが多い
- 2＋：かなり痒いことがあるが、なんとなく辛抱できる
- 3＋：かゆみが強くて何らかの処置を希望する

「尿道分泌物」

- ：なし
- ＋：しごく少量の排出あり
- 2＋：しごく多量の排出あり
- 3＋：自然排出あり

3) 尿道スミア中白血球数

尿道スミアはスタンピング法により採取し、鏡

検により沈渣中の白血球数が5個以上あるかどうかを確認した。

4) 微生物検査

検体は尿道分泌物がある場合には尿道分泌物、採取できない場合には初尿を用い、三菱化学メディエンス株式会社にて集中検査を実施した。*C. trachomatis*はTMA, SDA, PCR法などの核酸増幅法、*Neisseria gonorrhoeae*, *M. genitalium*はPCR法などを用いて検索した⁴⁾。

5) 臨床検査

日常診療範囲内において、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画（好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球）、血小板数、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、ALP、総ビリルビン、CK (CPK)、BUN、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Cl)、血糖、CRP、尿蛋白（定性）および尿糖（定性）の検査を実施した。

6) 有害事象

試験薬投与中または投与後に生じたあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気を有害事象とした。有害事象が発現した場合には、有害事象名、発現日、重症度、重篤度、処置の有無、処置の内容（試験薬の投与継続・中止・用法用量の変更、処置薬、処置療法など）、転帰、因果関係を調査した。

6. 有効性の評価

有効性に関わる判定事項について「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第1版—」⁵⁾に準じて投与終了・中止時および投与終了2週後に判定した。

なお、主判定は投与終了2週～4週後の細菌学的効果とした。

1) 細菌学的効果

*C. trachomatis*または*M. genitalium*の推移（投薬前と同一検査法）により、「有効」「無効」の2

Table 1. 患者背景

項目	<i>C. trachomatis</i> 性尿道炎		<i>M. genitalium</i> 性尿道炎		<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> 性尿道炎		合計
	n=17	n=4	n=4	n=1	n=22		
年齢(歳)	mean ± SD	37.6 ± 8.5	43.0 ± 15.2	30	38.2 ± 10.3		
身長(cm)	mean ± SD	172.6 ± 6.7	172.8 ± 4.5	182	173.1 ± 6.5		
体重(kg)	mean ± SD	73.7 ± 10.3	63.0 ± 5.4	82	72.1 ± 10.5		
入院/外来		17 (100 %)	4 (100.0 %)	1 (100.0 %)	22 (100.0 %)		
	入院	0 (0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
	mean ± SD	9.4 ± 4.9	10.3 ± 3.9	不明	9.6 ± 4.7		
潜伏期間(日)	mean ± SD	13.6 ± 11.3	5.0 ± 0.7	不明	11.9 ± 10.7		
発症から来院までの期間(日)							
STIの既往歴	なし	13 (76.5 %)	3 (75.0 %)	1 (100.0 %)	17 (77.3 %)		
	あり	4 (23.5 %)	1 (25.0 %)	0 (0.0 %)	5 (22.7 %)		
基礎疾患・合併症	なし	17 (100 %)	4 (100.0 %)	1 (100.0 %)	22 (100.0 %)		
	あり	0 (0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
前治療抗菌薬	なし	17 (100 %)	4 (100.0 %)	1 (100.0 %)	22 (100.0 %)		
	あり	0 (0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
排尿痛	-	2 (11.8 %)	0 (0.0 %)	1 (100.0 %)	3 (13.6 %)		
	+	3 (17.6 %)	2 (50.0 %)	0 (0.0 %)	5 (22.7 %)		
	2+	9 (52.9 %)	1 (25.0 %)	0 (0.0 %)	10 (45.5 %)		
	3+	3 (17.6 %)	1 (25.0 %)	0 (0.0 %)	4 (18.2 %)		
排尿時不快感	-	2 (11.8 %)	0 (0.0 %)	1 (100.0 %)	3 (13.6 %)		
	+	4 (23.5 %)	1 (25.0 %)	0 (0.0 %)	5 (22.7 %)		
	2+	8 (47.1 %)	2 (50.0 %)	0 (0.0 %)	10 (45.5 %)		
	3+	3 (17.6 %)	1 (25.0 %)	0 (0.0 %)	4 (18.2 %)		
尿道掻痒感	-	4 (23.5 %)	0 (0.0 %)	1 (100.0 %)	5 (22.7 %)		
	+	2 (11.8 %)	2 (50.0 %)	0 (0.0 %)	4 (18.2 %)		
	2+	10 (58.8 %)	1 (25.0 %)	0 (0.0 %)	11 (50.0 %)		
	3+	1 (5.9 %)	1 (25.0 %)	0 (0.0 %)	2 (9.1 %)		
尿道分泌量	-	2 (11.8 %)	0 (0.0 %)	1 (100.0 %)	3 (13.6 %)		
	+	3 (17.6 %)	2 (50.0 %)	0 (0.0 %)	5 (22.7 %)		
	2+	11 (64.7 %)	2 (50.0 %)	0 (0.0 %)	13 (59.1 %)		
	3+	1 (5.9 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	1 (4.5 %)		
尿道分泌物性状	漿液性	14 (82.4 %)	3 (75.0 %)	0 (0.0 %)	17 (77.3 %)		
	膿性	1 (5.9 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	1 (4.5 %)		
	未記載・不明	2 (11.8 %)	1 (25.0 %)	1 (100.0 %)	4 (18.2 %)		
尿道スミア中白血球数	4~1/hpf (×1000)	1 (5.9 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	1 (4.5 %)		
	≥5/hpf (×1000)	14 (82.4 %)	4 (100.0 %)	0 (0.0 %)	18 (81.8 %)		
	未記載・不明	2 (11.8 %)	0 (0.0 %)	1 (100.0 %)	3 (13.6 %)		

段階で判定した。

「有効」：核酸増幅法により *C. trachomatis* および *M. genitalium* が検出されない場合

「無効」：核酸増幅法により *C. trachomatis* または *M. genitalium* が検出、または抗菌薬の変更・追加投薬を行った場合

2) 臨床効果

臨床症状の推移により、「有効」「無効」の2段階で判定した。

「有効」：尿道炎に由来する症状が認められなかった場合

「無効」：尿道炎に由来する症状が認められた、または抗菌薬の変更・追加投薬を行った場合

7. 安全性の評価

試験薬投与開始後に発現した有害事象の重症度を、有害事象に対する処置および有害事象発現後の試験薬の投与状況に基づき「軽度」「中等度」「重度」の3段階で判定した。また、重篤度は「非重篤」「重篤」の2段階で判定した。試験薬との因果関係は「関連あり」「関連なし」の2段階で判定し、「関連あり」と判定された事象を副作用として取り扱った。

8. 統計解析方法

細菌学的効果および臨床効果を層別に検討する際は、 χ^2 検定を用いて区分間の一様性を評価し

た。有意水準は両側5%とした。

II. 結果

1. 症例構成

臨床試験に組み入れられた24例のうち、微生物検査で *C. trachomatis* および *M. genitalium* が検出されなかった2例を除いた22例を安全性ならびに有効性解析対象症例とした。

2. 患者背景

患者背景を Table 1 に示す。非淋菌性尿道炎22例の内訳は、*C. trachomatis* 性尿道炎が17例、*M. genitalium* 性尿道炎が4例、*C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染が1例であった。年齢は 38.2 ± 10.3 歳、全例が外来治療であり、潜伏期間は 9.6 ± 4.7 日、発症から来院までの期間は 11.9 ± 10.7 日であった。STIの既往歴ありの患者は5例で、その内訳は淋菌感染症、クラミジア性咽頭炎、精巣上体炎、非淋菌性尿道炎、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎が各1例であった。排尿痛、排尿時不快感は「-」が3例で、「2+」以上が14例であった。尿道分泌物の分泌量は「-」が3例、「2+」以上が14例で、性状は「膿性」が1例、その他は「漿液性」であった。尿道スミア中白血球数は1例が1~4/hpf (×1000) であったが、その他

Table 2. 原因菌の分離頻度

感染症名	原因菌	症例数 (%)
<i>C. trachomatis</i> 性尿道炎	<i>C. trachomatis</i>	15 (68.2)
	<i>C. trachomatis</i> + <i>U. parvum</i>	1 (4.5)
	<i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i>	1 (4.5)
<i>M. genitalium</i> 性尿道炎	<i>M. genitalium</i>	3 (13.6)
	<i>M. genitalium</i> + <i>U. urealyticum</i>	1 (4.5)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> 性尿道炎	<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> + <i>U. parvum</i>	1 (4.5)
合 計		22 (100)

は ≥ 5 /hpf ($\times 1000$) であった。

C. trachomatis, *M. genitalium* 以外の病原体の感染状況を Table 2 に示す。*C. trachomatis* 性尿道炎 (17例) の内訳は, *C. trachomatis* 単独感染が 15例と最も多く, *C. trachomatis* と *Ureaplasma parvum*, *C. trachomatis* と *Ureaplasma urealyticum* との混合感染が各 1例であった。*M. genitalium* 性尿道炎 (4例) は, *M. genitalium* 単独感染が 3例, *M. genitalium* と *U. urealyticum* の混合感染が 1例であった。*C. trachomatis* + *M. genitalium* 性尿道炎の症例は, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. parvum* の混合感染例であった。

3. 細菌学的効果

主判定である投与終了 2 週~4 週後の細菌学的効果を Table 3 に示す。全体の有効率は 86.4% (19/22) であった。*C. trachomatis* 性尿道炎, *M. genitalium* 性尿道炎, *C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染の有効率は各々 94.1% (16/17), 50.0% (2/4), 100% (1/1) であり, 3 群間に有意差は認

められなかった ($P=0.0633$)。

投与終了・中止時の細菌学的効果は, 全体で 81.8% (18/22) であった (Table 4)。*C. trachomatis* 性尿道炎, *M. genitalium* 性尿道炎, *C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染の有効率は各々 82.4% (14/17), 75.0% (3/4), 100% (1/1) であった ($P=0.8393$)。

4. 臨床効果

投与終了 2 週~4 週後の臨床効果を Table 5 に示す。全体の有効率は 90.9% (20/22) であった。*C. trachomatis* 性尿道炎, *M. genitalium* 性尿道炎, *C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染の有効率は各々 100% (17/17), 50.0% (2/4), 100% (1/1) であり, *M. genitalium* 性尿道炎の有効率が有意に低かった ($P=0.0071$)。

投与終了・中止時の臨床効果は, 全体で 95.5% (21/22) で, *C. trachomatis* 性尿道炎, *M. genitalium* 性尿道炎, *C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染の有効率は各々 100% (17/17), 75.0% (3/4),

Table 3. 投与終了 2 週~4 週後の細菌学的効果

感染症名	症例数	有効	無効	有効率(%) (95%CI)	検定結果
<i>C. trachomatis</i> 性尿道炎	17	16	1	94.1 (71.3,99.9)	
<i>M. genitalium</i> 性尿道炎	4	2	2	50.0 (6.8,93.2)	P=0.0633
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> 性尿道炎	1	1	0	100.0	
合 計	22	19	3	86.4 (65.1,97.1)	—

Table 4. 投与終了・中止時の細菌学的効果

感染症名	症例数	有効	無効	有効率(%) (95%CI)	検定結果
<i>C. trachomatis</i> 性尿道炎	17	14	3	82.4 (56.6,96.2)	
<i>M. genitalium</i> 性尿道炎	4	3	1	75.0 (19.1,99.4)	P=0.8393
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> 性尿道炎	1	1	0	100.0	
合 計	22	18	4	81.8 (59.7,94.8)	—

Table 5. 投与終了2週～4週後の臨床効果

感染症名	症例数	有効	無効	有効率(%) (95%CI)	検定結果
<i>C. trachomatis</i> 性尿道炎	17	17	0	100.0	
<i>M. genitalium</i> 性尿道炎	4	2	2	50.0 (6.8,93.2)	P=0.0071
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> 性尿道炎	1	1	0	100.0	
合 計	22	20	2	90.9 (70.8,98.9)	—

Table 6. 投与終了・中止時の臨床効果

感染症名	症例数	有効	無効	有効率(%) (95%CI)	検定結果
<i>C. trachomatis</i> 性尿道炎	17	17	0	100.0	
<i>M. genitalium</i> 性尿道炎	4	3	1	75.0 (19.1,99.4)	P=0.0947
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i> 性尿道炎	1	1	0	100.0	
合 計	22	21	1	95.5 (77.2,99.9)	—

100% (1/1) であった (P=0.0947)。

5. 安全性

安全性解析対象症例22例中、有害事象が認められた症例はなかった。

III. 考察

本臨床試験は*C. trachomatis*および*M. genitalium*を原因菌とした非淋菌性尿道炎に対するLVFX 500mg 1日1回投与の有効性、安全性を検討することを目的として実施した。

*C. trachomatis*性尿道炎に対しては、「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第1版—」⁵⁾で主判定となっている投与終了2週～4週後の細菌学的効果が94.1% (16/17)、臨床効果が100% (17/17)と極めて高い有効率を示

したことから、*C. trachomatis*性尿道炎に対してLVFX 500mg 1日1回7日間投与が有効であることが確認された。この結果は、S. TAKAHASHIらの報告⁶⁾とほぼ同様な成績であった。

一方、*M. genitalium*性尿道炎の投与終了2週～4週後の細菌学的効果は50.0% (2/4)で、臨床効果も50.0% (2/4)であった。また、*C. trachomatis*と*M. genitalium*混合感染の1例は、投与終了2週～4週後の細菌学的効果、臨床効果とも「有効」であったが、*C. trachomatis*性尿道炎と比較すると*M. genitalium*性尿道炎の有効率は低かった。

*M. genitalium*は非淋菌性尿道炎の難治性と関連が強いことが報告されている⁷⁾。LVFX 100mg ×3回/日投与時の成績では、*M. genitalium*の菌消失率は7日間投与時で33.3% (4/12)⁷⁾、14日間投与した場合でも50% (8/16)⁸⁾であった。現時点でLVFXは*M. genitalium*の適応はないが、用法・用

量が500mg 1日1回投与に増量となったことで治療効果の向上が期待される。また、*M. genitalium* に対するLVFXのMICは0.125~2 μ g/mL⁹⁾であり、抗菌活性の点からも、臨床効果はある程度期待できるものと考えられる。今回の検討では、細菌学的効果、臨床効果ともに50.0%と前田らの報告と同様の成績であったが、検討症例数が4例と少なかったことから、今後症例を重ねて検討する必要があると考える。

主判定である投与終了2週~4週後の細菌学的効果が「無効」であった3例について、詳細を検討した。*C. trachomatis*性尿道炎の1例は、*C. trachomatis*単独感染の症例で投与終了時の細菌学的効果は「陰性」であったが、投与終了2週~4週後の細菌学的効果で*C. trachomatis*が「陽性」となった。これはPCR法検出限界以下の少量の*C. trachomatis*が残存していたためと推定され、再増殖により、投与終了2週~4週後のPCR法で「陽性」となった可能性が高いと考えられる。しかし、PCR法は病原体の検出感度が高いため、死菌を検出することにより偽陽性となることも報告¹⁰⁾されており、本症例の臨床効果は、投与終了時ならびに投与終了2週~4週後とも「有効」であったことから、偽陽性であった可能性も否定できない。*M. genitalium*性尿道炎の「無効」2例は、いずれも*M. genitalium*単独感染の症例であった。1例は投与終了時の細菌学的効果は「陰性」であったが、投与終了2週~4週後の細菌学的効果で*M. genitalium*が「陽性」となっていた。臨床効果も投与終了時は「有効」であったが、投与終了2週~4週後に「無効」となっていたことから、投与終了後に*M. genitalium*が再増殖したものと考えられた。他の1例は、投与終了時、投与終了2週~4週後の細菌学的効果、臨床効果とも「無効」の症例であった。

安全性に関しては、安全性解析対象22例中、有害事象は認められず、LVFX 500mg 1日1回投与

の安全性に問題は認められなかった。1日投与量が300mgから500mgに増量となったことで、副作用発現率等が上昇することを懸念したが、本試験では、検討症例が22例であったことから、十分な検討は行えなかった。しかしながら、堀らの報告によるとLVFX 500mg 1日1回投与の使用成績調査では副作用発現率は1.61% (482/29,880)¹¹⁾であり、旧用法・用量の副作用発現率1.26% (203/16,117)¹²⁾と大きな違いは認められなかったことから、LVFX 500mg 1日1回投与の安全性に大きな問題はないと考える。

以上より、*C. trachomatis*性尿道炎に対して、LVFX 500mg 1日1回7日間投与は細菌学的効果、臨床効果ともに高い有効率を示したことから、高い治療効果が期待でき、適切な治療法と考えられた。一方、*M. genitalium*性尿道炎に関しては、検討症例数が4例と少なかったことから、今後も症例を集積し、LVFXによる治療の是非について検討を継続していく。

参考文献

- 1) 日本性感染症学会編：性感染症診断・治療ガイドライン2008。日本性感染症学会誌19: 57~60, 2008
- 2) 松本哲朗, 安田 満, 荒川創一, 他：複雑性尿路感染症に対するLevofloxacin 500mg 1日1回投与の臨床効果。日本化学療法学会雑誌57(S-2): 34~46, 2009
- 3) ZHANG, Y. Y.; H. H. HUANG, Z. Y. REN, *et al.*: Clinical evaluation of oral levofloxacin 500mg once-daily dosage for treatment of lower respiratory tract infections and urinary tract infections: a prospective multicenter study in China. *J. Infect. Chemother.* 15: 301~311, 2009
- 4) YOSHIDA, T.; S. MAEDA, T. DEGUCHI, *et al.*: Phylogeny-based rapid identification of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* from urethritis. *J. Clin. Microbiol.* 40: 105~110, 2002
- 5) 松本哲朗, 高橋 聡, 清田 浩, 他：尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイ

- ドライン (第1版)。日本化学療法学会雑誌57: 511~525, 2009
- 6) TAKAHASHI, S.; K. ICHIHARA, J. HASHIMOTO, *et al.*: Clinical efficacy of levofloxacin 500mg once daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J. Infect. Chemother.* 17: 392~396, 2011
- 7) 前田真一, 久保田恵章, 玉木正義, 他: 非淋菌性尿道炎難治例におけるマイコプラズマの関与。日本性感染症学会誌15: 139~143, 2004
- 8) 前田真一, 小島圭太郎, 玉木正義, 他: 男子尿道炎における *M. genitalium* の検出状況と *M. genitalium* 尿道炎に対する各抗菌薬の細菌学のおよび臨床効果。日本性感染症学会誌12: 74~78, 2002
- 9) HAMASUNA, R.; J. S. JENSEN & Y. OSADA: Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53: 4938~4939, 2009
- 10) クラミジア性非淋菌性尿道炎の抗菌薬7日間治療の成績と治療後の Polymerase Chain Reaction 法によるクラミジア検出の問題点。日本性感染症学会誌13: 81~86, 2002
- 11) 堀 誠治, 内納和浩, 山口広貴, 他: Levofloxacin 500mg 1日1回経口投与の安全性・有効性。日本化学療法学会雑誌59: 614~633, 2011
- 12) YAMAGUCHI, H.; H. KAWAI, T. MATSUMOTO, *et al.*: Post-marketing surveillance of the safety of levofloxacin in Japan. *Chemotherapy* 53: 85~103, 2007

Efficacy and safety of levofloxacin to non-gonorrhoeal urethritis

SHOICHI ONODERA

Fuji City General Hospital

YASUHIKO ONOE

Miyamotocho Central Clinic

TAKAHIDE HOSOBÉ

Hosobe Clinic

TETSURO KATO and MASAKI YOSHIDA

Department of Infectious Diseases and Infection Control,
The Jikei University School of Medicine

We investigated the efficacy and safety of levofloxacin (LVFX) 500mg once a day in patients with non-gonorrhoeal urethritis.

Men, aged 20 years or older, with urethritis symptoms, and detection of *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) or *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) by a microbiological examination were eligible for this study. Patients were administered LVFX 500mg, orally, once a day and the dosage period was seven days.

We assumed 22 patients for a safety and efficacy analysis. In 22 patients, 17 patients had urethritis with *C. trachomatis*, 4 patients urethritis with *M. genitalium*, and one patient mixed infection of *C. trachomatis* and *M. genitalium*. In the clinical study, the primary endpoint was set as the bacteriological eradication rate at two to four weeks after completion of treatment. The

bacterial eradication rate in the urethritis was 86.4% (19/22). The bacterial eradication rate in the urethritis with *C. trachomatis*, *M. genitalium*, and mixed infection of *C. trachomatis* and *M. genitalium* were 94.1% (16/17), 50.0% (2/4), 100% (1/1), respectively. A significant difference was not recognized among the three groups. The clinical efficacy at two to four weeks after completion of treatment was 90.9% (20/22). The clinical efficacy rates in the urethritis with *C. trachomatis*, *M. genitalium*, and mixed infection of *C. trachomatis* and *M. genitalium* were 100% (17/17), 50.0% (2/4), 100% (1/1), respectively. The efficacy rate of urethritis with *M. genitalium* was significantly low. No adverse drug reactions were observed. These results suggest that once-a-day levofloxacin (500 mg) is effective and safe treatment for non-gonorrheal urethritis.