

# 非淋菌性尿道炎に対する 1 日 200 mg sitafloxacin 投与方法

和田耕一郎<sup>1)</sup>・定平 卓也<sup>2)</sup>・荒木 元朗<sup>2)</sup>・渡邊 豊彦<sup>2)</sup>・那須 保友<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学\*  
(現：東京女子医科大学病院泌尿器科)

<sup>2)</sup> 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

受付日：2018 年 4 月 9 日 受理日：2019 年 10 月 21 日

臨床的に遭遇する頻度の高い尿道炎は、初診時に淋菌性か非淋菌性が鑑別してマネジメントを行う。非淋菌性尿道炎 (Non-gonococcal urethritis, NGU) の場合にはクラミジア性尿道炎をまず想定するが、保険収載の関係から淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、クラミジア (*Chlamydia trachomatis*) 以外の病原微生物に関する検査は行うことができない。検査の性格上、一次治療を開始したあとに *C. trachomatis* の有無が判明する。治療失敗例では、*Mycoplasma genitalium* など、*C. trachomatis* 以外の病原体の存在を考慮して二次治療を開始する。その際、*M. genitalium* の薬剤感受性が低下していることや治療失敗例が報告されており、薬剤の選択には十分な注意が必要である。わが国のガイドラインでは、NGU に対して sitafloxacin (STFX) が推奨薬の一つとして挙げられており、良好な治療効果も報告されている。現時点では NGU に対して azithromycin (AZM) を第一選択、STFX を第二選択として使用されることが一般的であるが、AZM による治療失敗例だけでなく、症例によっては初期から STFX が採用されるべきである。

**Key words:** non-gonococcal urethritis, *Mycoplasma genitalium*, sitafloxacin

## はじめに

尿道炎は最も頻度の高い性感染症の一つであり、泌尿器科医に限らず内科医や救急医など多くの臨床医が日常的に遭遇する疾患である。尿道炎のうち、*Neisseria gonorrhoeae* 以外の病原微生物を原因とする非淋菌性尿道炎 (Non-gonococcal urethritis, NGU) は、病原微生物の種類が多岐にわたり、薬剤感受性の低下、検査・治療における保険適応の問題、パートナーの治療など、多くの課題が存在する。フルオロキノロン (FQ) 系抗菌薬の一つである sitafloxacin (STFX) は、ガイドラインではセカンドラインとして位置づけられているが、多くの細菌をカバーしており耐性菌も少ない。近年は *Myco-*

*plasma genitalium* の薬剤感受性が低下していることや治療失敗例の報告が増加しており、STFX の使用法について議論のあるところである。そこで、病原微生物の種類や薬剤感受性に関する報告をふまえて STFX 200 mg/day による NGU の治療について検討した。

## I. NGU

尿道炎のうち、淋菌性尿道炎 (Gonococcal urethritis, GU) は潜伏期間や症状、グラム染色で初診時に鑑別が容易であるが、NGU においては臨床像から原因微生物を判別することは困難である。NGU の原因微生物として最も頻度が高いのは *Chlamydia trachomatis* であるが、*N. gonorrhoeae* も *C. trachomatis* も検出・分離されない非クラミジア性非

\*岡山県岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 番 1 号

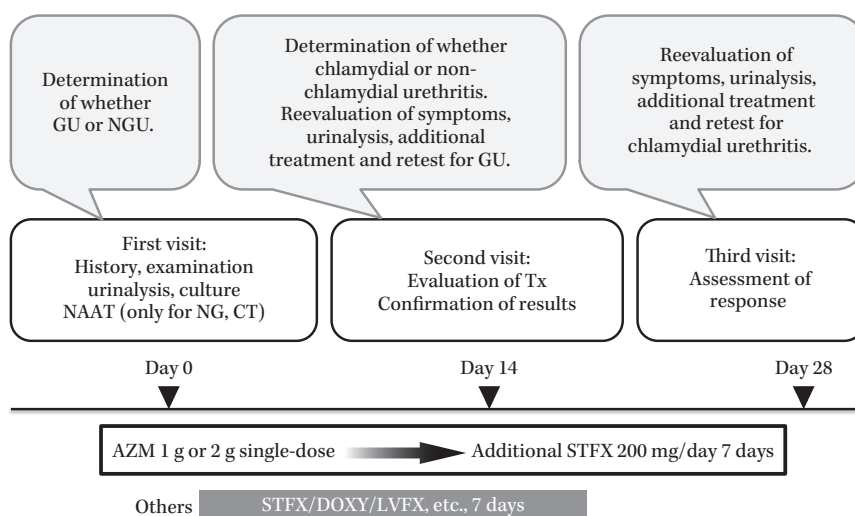


Fig. 1. Actual medical practice for non-gonococcal urethritis (NGU)

淋菌性尿道炎 (Non-chlamydial NGU, NCNGU) も尿道炎全体の 30% 以上を占めている<sup>1)</sup>。NCNGU の原因微生物として、*M. genitalium* や *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* や *Haemophilus influenzae*, ウイルスなどが候補として挙げられている。また、われわれは 2010 年に、モルモットの封入体結膜炎における原因菌である *Chlamydia caviae* が男性尿道炎および子宮頸管炎患者から分離されたことを報告している<sup>2)</sup>。このように、NGU の原因として *C. trachomatis* 以外に多くの微生物を考慮すべきであるが、臨床的には初診時に保険適応となっている範囲内で検査を行うと同時に、原因微生物の種類や薬剤感受性を推測して治療を開始することとなる。

## II. NGU の診療

実臨床においては、初診時に尿道炎を疑って問診や検査所見から GU か NGU かの鑑別を行う。前述したように、性的接触からの期間や症状の強さ、尿道分泌物の性状や膿尿の程度などから病原微生物の判別は困難であるが、GU と NGU を鑑別することは比較的容易に可能である。初診時の尿で細菌学的検査もしくは拡散増幅検査 (Nucleic acid amplification test, NAAT) を行い、保険診療として認められている *N. gonorrhoeae* や *C. trachomatis* を分離・検出して確定診断される。しかし、性感染症スクリーニングではなく、初診時に症状がある場合には尿道炎に対する治療が必要であり、確定診断するまえに治療を開始する必要がある。NGU の場合に

は、後述するように azithromycin (AZM) の単回投与もしくはその他の薬剤の 7 日間投与が行われる。その初診から 2 週間以降に再診し、症状に関する問診や診察、培養や NAAT 結果が説明され、NCNGU の診断はこの時点で下されるのが一般的である (Fig. 1)。症状や膿尿の残存があれば、薬剤感受性に注意すべき *M. genitalium* などによる NCNGU として、また *N. gonorrhoeae* や *C. trachomatis* が陽性であっても *M. genitalium* などの合併例として追加の抗菌薬投与が行われる。追加の抗菌薬投与には薬剤の種類を十分吟味することが求められ、最も臨床医が悩まされるポイントといえる。すなわち、尿道炎の診療において考慮すべき重要な点は、①確定診断のために保険で認められている病原微生物に限りのある点、②診断前に治療を開始しなければならない点、③複数の病原微生物の合併を考慮しなければならない点、④病原微生物の薬剤感受性を考慮した抗菌薬の選択を行わなければならない点であり、それらを見誤ると治療成績の低下とさらなる拡散をもたらす、ということである。

## III. 現行のガイドライン

2016 年に改訂された「性感染症 診断・治療ガイドライン 2016」<sup>3)</sup>では、クラミジア性尿道炎に対して AZM を中心としたマクロライド系、テトラサイクリン系、FQ 系抗菌薬が推奨されており、STFX 200 mg/day も AZM や他の抗菌薬と同列に採用されている。NCNGU に対しては AZM を第一選択薬とし、治療失敗例に対して STFX 200 mg/day が推

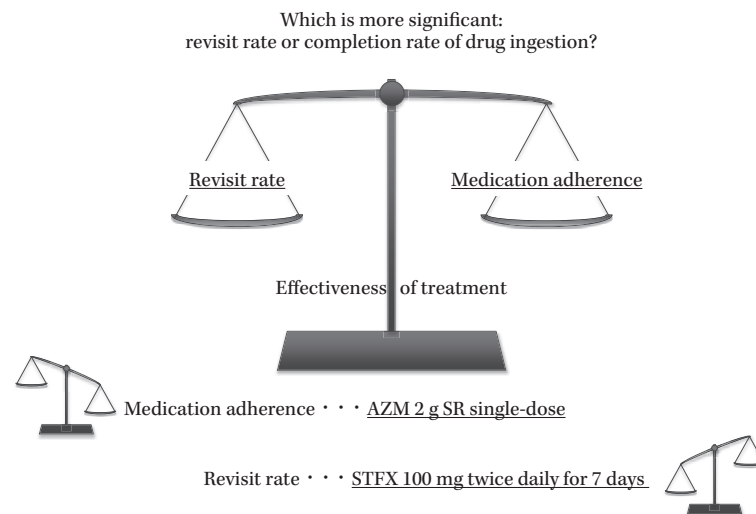


Fig. 2. Effectiveness of treatment for non-gonococcal urethritis, including revisit rate and medication adherence

奨されている。初診時に概ね GU との判別が可能な NGU に *C. trachomatis* による症例が多く含まれることを考慮すると、NGU に対する第一選択薬として AZM が使用されるのが現状では一般的であると考えられる。NGU で AZM による治療失敗例では、*M. genitalium* の存在を考慮し、NCNGU として STFX を投与することが推奨されている。

#### IV. NGU に関する臨床的な課題

NGU の原因として頻度の高い *C. trachomatis* と *M. genitalium* の薬剤感受性に関して、国内外から興味深い報告がなされている。治療失敗例や反復感染例から分離された *C. trachomatis* 株に、従来感受性のあった抗菌薬への耐性が認められたことが海外から報告されている<sup>4-6)</sup>が、国内でのサーベイランスや最近の報告では *C. trachomatis* の AZM や STFX を含む薬剤感受性は保たれている<sup>7,8)</sup>。一方、*M. genitalium* については AZM に対する感受性が低下していることが国内でも問題となっており<sup>9-12)</sup>、*N. gonorrhoeae*、*C. trachomatis* とともに感受性が高いとされてきた AZM の頻用が拍車をかけている可能性が考えられる。さらに、FQ 系抗菌薬の標的である Topoisomerase IV の *parC* 遺伝子に変異した *M. genitalium* も報告<sup>12,13)</sup>されており、STFX を含めた FQ 系抗菌薬への耐性株がさらに増加してくる可能性も危惧される。

#### V. STFX 200 mg/day 投与

広域スペクトラムを示す FQ 系抗菌薬は濃度依存

性に殺菌作用を示し<sup>14)</sup>、尿路性器感染症において広く使用されているが、近年は多くの細菌における FQ 系抗菌薬への耐性化が問題となっている。一方、2008 年に販売開始となった FQ 系抗菌薬の一つである STFX は、他の FQ 系抗菌薬よりもターゲット酵素である DNA gyrase の阻害活性が高く、一般細菌における FQ 耐性株においても薬剤感受性が保たれている。また、FQ 系抗菌薬は尿や前立腺、精巣上体への移行性も高い<sup>15,16)</sup>ことから、性感染症においても有効であると考えられる。STFX の NGU に対する効果については、*C. trachomatis*、*M. genitalium* や *U. urealyticum* に対して高い有効性が報告されている<sup>12,17,18)</sup>。NGU における治癒率を比較した場合には、AZM よりも STFX のほうがより有効であると考えられ、初期から有効性の高い抗菌薬を投与するという意味では STFX をファーストラインの治療に位置づけることができる。それに対して、AZM と比較して STFX は内服期間が長く (7 日)、1 日の服用回数が多い (200 mg 分 2) ことからアドヒアランスの低い患者では服薬を完遂できるかが問題となる (Fig. 2)。NGU 患者にそのまま置き換えることはできないが、GU 患者では治療後の再診率が低い (59%) という報告<sup>19)</sup>もあり、高い再診率はやはり期待できないと考えられる。そのような状況で、AZM より高いアドヒアランスを必要とする STFX の投与を初診時から行って治療効果判定の機会が得られず、さらに STFX を含めた FQ 系抗菌

薬への耐性化を助長させる可能性を考慮すると、現実的にはガイドラインのように AZM を第一選択とした治療が今後も行われると予測される。しかし、臨床医の判断で個々の症例の病状やキャラクターを押し量り、症例に応じてより効果的な治療を行うことができれば、STFX によって治療成功率をより高くすることが可能になる。

NGU に対する STFX のエビデンスが十分とはいえないが、より大規模で前向きな研究や、より高用量、単回投与に関する報告が増加すれば、さらに STFX が使用される機会が増加すると考えられる。

#### おわりに

NGU に対する STFX の使用方法に関しては議論のあるところであるが、AZM による治療失敗例や、初期治療でもアドヒアランスの高い症例については STFX が最も効果の高い治療法として採用されるべきである。

なお、本論文の要旨は、第 65 回日本化学療法学会総会（2017 年、東京）にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文献

- 1) Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, et al: Male nongonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Urol* 2016; 23: 325-31
- 2) Murao W, Wada K, Matsumoto A, Fujiwara M, Fukushi H, Kishimoto T, et al: Epidemiology of *Chlamydia caviae*-like *Chlamydia* isolated from urethra and uterine cervix. *Acta Med Okayama* 2010; 64: 1-9
- 3) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン 2016. *日性感染症会誌* 2017; 27(Suppl): S1-176
- 4) Jones R B, Van der Pol B, Martin D H, Shepard M K: Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics. *J Infect Dis* 1990; 162: 1309-15
- 5) Somani J, Bhullar V B, Workowski K A, Farshy C E, Black C M: Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000; 181: 1421-7
- 6) Misyurina O Y, Chipitsyna E V, Finashutina Y P, Lazarev V N, Akopian T A, Savicheva A M, et al: Mutations in a 23S rRNA gene of *Chlamydia trachomatis* associated with resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1347-9
- 7) Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K, Hayami H, Uehara S, et al: Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Chlamydia trachomatis* from male urethritis in Japan. *J Infect Chemother* 2016; 22: 581-6
- 8) Kai S, Wada K, Sadahira T, Araki M, Ishii A, Watanabe T, et al: Antimicrobial susceptibilities of *Chlamydia trachomatis* isolated from the urethra and pharynx of Japanese males. *J Infect Chemother* 2017; 23: 512-6
- 9) Hagiwara N, Yasuda M, Maeda S, Deguchi T: In vitro activity of azithromycin against *Mycoplasma genitalium* and its efficacy in the treatment of male *Mycoplasma genitalium*-positive nongonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2011; 17: 821-4
- 10) Hamasuna R: Identification of treatment strategies for *Mycoplasma genitalium*-related urethritis in male patients by culturing and antimicrobial susceptibility testing. *J Infect Chemother* 2013; 19: 1-11
- 11) Hamasuna R: *Mycoplasma genitalium* in male urethritis: diagnosis and treatment in Japan. *Int J Urol* 2013; 20: 676-84
- 12) Kikuchi M, Ito S, Yasuda M, Tsuchiya T, Hatazaki K, Takanashi M, et al: Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2376-82
- 13) Deguchi T, Kikuchi M, Yasuda M, Ito S: Sitafloxacin: antimicrobial activity against ciprofloxacin-selected laboratory mutants of *Mycoplasma genitalium* and inhibitory activity against its DNA gyrase and topoisomerase IV. *J Infect Chemother* 2015; 21: 74-5
- 14) Uegami S, Ikawa K, Ohge H, Nakashima A, Shigemoto N, Morikawa N, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenous pazufloxacin in the bile of patients undergoing biliary pancreatic surgery. *J Chemother* 2014; 26: 287-92
- 15) 定平卓也, 和田耕一郎, 上原慎也, 山本満寿美, 光畑律子, 能勢宏幸, 他: Levofloxacin 500 mg 単回投与における前立腺組織移行性の検討. *日化療会誌* 2015; 63: 406-10
- 16) Sadahira T, Wada K, Ikawa K, Morikawa N, Kurahashi H, Yoshioka T, et al: Clinical pharmacokinetics of oral levofloxacin and sitafloxacin in epididymal tissue. *J Infect Chemother* 2017; 23: 214-7
- 17) Ito S, Yasuda M, Seike K, Sugawara T, Tsuchiya T, Yokoi S, et al: Clinical and microbiological outcomes in treatment of men with non-gonococcal urethritis with a 100-mg twice-daily dose regimen of sitafloxacin. *J Infect Chemother* 2012; 18: 414-8
- 18) Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Ito S, Ito K, Kawai S, et al: Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother* 2013; 19: 941-5
- 19) 小島宗門, 矢田康文, 早瀬喜正: 淋菌性尿道炎に対する単回投与治療後の再診状況についての検討. *日性感染症会誌* 2008; 19: 98-102

## Administration of sitafloxacin (200 mg/day) for non-gonococcal urethritis

Koichiro Wada<sup>1)</sup>, Takuya Sadahira<sup>2)</sup>, Motoo Araki<sup>2)</sup>,  
Toyohiko Watanabe<sup>2)</sup> and Yasutomo Nasu<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata, Kita-ku, Okayama, Okayama, Japan

(Present: Department of Urology, Tokyo Women's Medical University Hospital)

<sup>2)</sup> Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Male urethritis is a common disease encountered by clinicians, and at the initial visit to an outpatient clinic, male urethritis is diagnosed as gonococcal urethritis or non-gonococcal urethritis (NGU) and treated with antimicrobial agents. In patients with NGU, *Chlamydia trachomatis* is the most common pathogen; however, examination for pathogens other than *Neisseria gonorrhoeae* and *C. trachomatis* is not approved by insurance providers in Japan. In general, diagnosis of chlamydial/non-chlamydial urethritis is made after first-line antimicrobial administration to patients with NGU. Clinicians should administer second-line treatment for non-gonococcal or treatment-refractory urethritis cases in which *Mycoplasma genitalium* or other drug-resistant pathogens are likely. According to Japanese guidelines, sitafloxacin (STFX) is recommended as the first-line drug for chlamydial urethritis and as the second-line regimen for non-chlamydial NGU. Randomized controlled trials in Japan have reported superior outcomes with STFX as compared to azithromycin (AZM) in patients with NGU. Thus, although AZM is the first-line therapy of choice for NGU, including non-chlamydial NGU, STFX should be used not only for treatment-refractory patients, but also as first-line therapy for selected cases of NGU.