

T-1220 による男子急性淋菌性尿道炎の治療

大井好忠・岡元健一郎・川島尚志

角田和之・後藤俊弘

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岡元健一郎教授)

福崎三彦

福崎医院

片平可也

片平医院

永田耕一

永田医院

富山哲郎

富山医院

男子急性淋菌性尿道炎（以下淋疾と略す）はいうまでもなく性病のうちの代表的疾患であり、性交により感染するので、社会的風紀の乱れが著しい年代に多発する。第二次世界大戦後世界的に増加し、以後減少していたが、1957年頃に再増加し¹⁾、1967年以降また増加の傾向を示している²⁾。とくに10代の患者の増加が欧米でも本邦でも社会的問題となっている。

本症の起炎菌である *Neisseria gonorrhoeae* は Penicillin の出現とともに自然界から消滅してしまうであろうといわれる程に、Penicillin は淋疾に対して有効であった。しかし Penicillin によるアナフィラキシー・ショックのために、医療過誤が大きな社会問題となる今日では、一般医家では淋疾に対して Penicillin が使用される機会は皆無となっている。また Penicillin の本菌に対する感受性の低下も指摘されている³⁾。したがって淋疾を確実に治癒せしめ得る他の薬剤の検索が必要になってくる。

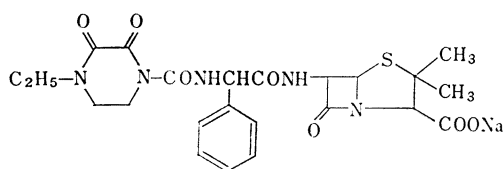
その意味で著者らも諸種抗生物質について検討を行ってきた^{4)~8)}。

今回 T-1220, 1g 1日1回筋注法により淋疾に対する効果を検討したので、その成績について報告する。

I. T-1220 について

T-1220 は富山化学工業 K. K. 総合研究所で開発された新しい半合成ペニシリン系抗生物質であり、ABPC の誘導体である。その化学構造は Fig. 1 のごとくである。本剤はグラム陽性および陰性菌に有効で、*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus* にすぐれた抗菌力を有するとされている。著者らが検討した結果、本剤の緑膿菌に対する感受性は極めてすぐれたものであり、感受性分布

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



のピークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ にあり、アミノ配糖体系抗生物質に匹敵する抗菌力を示した⁹⁾。しかし淋菌に対する抗菌力は今のところ検討されていない。

II. T-1220 1g 筋注時の吸収・排泄

健康成人2名を対象として本剤1gを専用の溶解液に溶解後上腕外側に筋注し、30分、1、2、4、6時間後の血中濃度、2、4、6時間までの尿中濃度ならびに尿中排泄量を測定した。

測定方法は薄層カップ法を用い、使用培地は heart infusion agar (栄研) pH 7.0、検定菌には *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を用いた。

標準曲線の作製にあたっては、本剤純末を 1/15 M, PBS, pH 7.0 に溶解し、ヒト血清で稀釈したものを血中濃度測定用、1/15 M, PBS で倍数稀釈したものを尿中濃度測定用とした。

血中濃度のピークは筋注後30分に認められ、2例平均 $12.25 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $9.5 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後 $4.5 \mu\text{g/ml}$ であるが、4時間後には $1.2 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後には $0.3 \mu\text{g/ml}$ と減衰した (Fig. 2)。

尿中排泄量は2例平均で2時間までに 172.8 mg 、2~4時間に 65.7 mg 、4~6時間に 16.4 mg であり、6時間までの尿中回収量は 254.9 mg 、回収率は 25.5% で

Fig. 2 Serum level of T-1220
(1 g i. m. n=2)

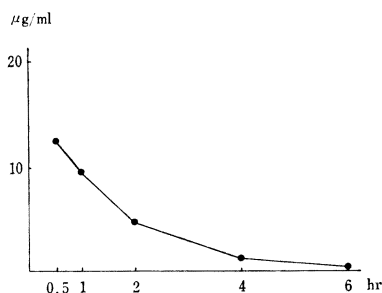


Fig. 3 Urinary excretion of T-1220
(1 g i. m. n=2)

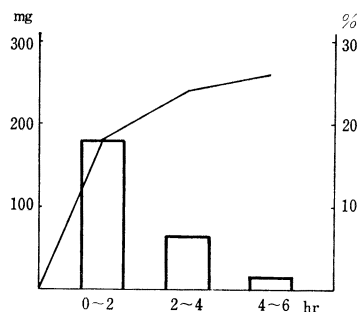
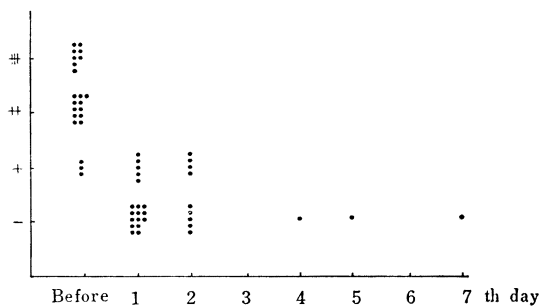


Fig. 4 Follow up of *Gonococcus* after administration of T-1220



あった。尿中濃度は6時間まで最低70 µg/ml, 最高1,300 µg/mlを示した (Fig. 3)。

III. 投与方法および対象

鹿児島市内の片平医院, 福崎医院, 永田医院, 富山医院を受診した男子の急性淋菌性尿道炎患者を対象として, 本剤1gを1日1回筋注3日間投与することを原則とした。患者は感染機会の問診と自覚所見の確認の後, 分泌液の塗抹標本をメチレン青染色し, 鏡検して白血球内双球菌を確認した後, 本剤が投与された。念のため大部分の症例では分泌液を滅菌綿棒にてトランスグロー培地 (Difco) に塗抹し, 35°Cで24時間培養し, 斜面の露滴上コロニーを確認した。

本剤投与の対象となった症例は22例であり, その年齢は20歳から49歳に分布した。

IV. 臨床成績

22例の男子急性淋菌性尿道炎に対する本剤1日1回1g筋注法の成績をTable 1に示した。投与は原則として3日間とした。

効果判定は分泌液または尿中の淋菌が, 治療開始翌日を第1日 (24時間) として, 第1日目に消失したものを細菌学的に著効 (++) とし, 第2日目に消失したものを有効 (+), それ以上経って消失が確認されたものをや

や有効 (±) とした。淋菌の表示は各視野多数の淋菌を認めるものを (≡), 各視野に数個のものを (++) とし, (+) は全視野に数個の淋菌とした。

細菌学的効果は22例中著効13例 (59.1%), 有効5例 (22.7%) であり, 有効率 (投与開始48時間までに淋菌が消失したことが確認された症例) は22例中18例 (81.8%) となる。やや有効3例であり, 症例15は4日目, 症例21は5日目, 症例22は7日目に淋菌の消失が確認されたが, いずれも不規則来院例であり, それ以内に淋菌が消失した可能性は充分ある。これらを含めると症例7の保留例を除き全例淋菌が消失したことになる。Fig. 4に示すごとく, 24時間後に淋菌のごくわずかな残存を認めたものが5例, 48時間後に認めたものが4例あるが, 24時間以内に淋菌の消失が認められるものが多く, 患者の追跡が確実にされれば, 72時間以内に淋菌は消失するものと思われた。

分泌液中白血球の消長は Fig. 5 のように, 淋菌の消失よりも1ないし2日遅れる傾向にある。24時間以内に白血球が消失したものが2例 (9.1%), 48時間以内に消失が確認されたものが14例 (63.6%) であり, 72時間以内に白血球が消失したものは22例中15例 (68.2%) であった。

自覚症状として排尿痛は22例中16例 (72.7%) が48時間以内に, 18例 (81.8%) が72時間以内に改善された (Fig. 6)。4日以内には19例 (86.4%) に排尿痛の消失が認められた。排膿の改善は24時間後に分泌液が粘液性となり, 48時間後には消失する傾向が Fig. 7 からうかがわれる。4日以内に17例 (77.3%) の排膿消失が確認された。白血球は (≡) は1視野20以上, (++) は10~20, (+) は0~10とし, 1,000×で観察した。白血球, 排尿痛, 排膿の消長で臨床効果を判定し, すべての所見がおおよそ3日以内に消失したものを著効 (++) , 1~2の所見がほぼ3日以内に消失したものを有効 (+) とし, 他は無効とした。臨床効果は22例中著効16例

Table 1 Efficacy of T-1220 on acute gonococcal urethritis in man

No.	Case	Age	BW (kg)	Dose g×day	Before				Treatment day of disapp.				Response		Side effect
					G	W	P	D	G	W	P	D	Bacterial	Clinical	
1	M. T.	26	62	1×3	++	++	+	+	1	2	1	2	++	++	-
2	H. I.	22	80	1×3	+++	++	+	+	2	2	2	2	+	++	-
3	T. Y.	25	55	1×3	+++	+++	++	++	1	1	4	2	++	++	-
4	S. H.	35	52	1×3	+++	+++	++	++	1	2	2	2	++	++	-
5	E. N.	28		1×3	++	++	+	+	2	2	1	2	+	++	-
6	A. K.	29	62	1×3	++	+++	+	++	1	2	1	2	++	++	-
7	J. H.	25	54	1×3	++	+++	++	++	2 <	2 <	2 <	2		+	-
8	T. S.	22		1×3	++	++	+	+	2	2	2	2	+	++	-
9	H. O.	20		1×3	++	++	+	+	2	2	2	2	+	++	-
10	T. K.	30	58	1×3	+++	+++	++	++	1	3	1	2	++	++	-
11	H. K.	21	50	1×3	+++	+++	++	++	1	2	3	3	++	++	-
12	T. I.	25	52	1×3	+	++	+	+	1	2	2	2	++	++	-
13	Y. T.	30	61	1×2	++	+++	++	++	1	1 <	1 <	1 <	++	++	-
14	H. N.	41		1×2	++	+	+	+	1	2	2	2	++	++	-
15	K. N.	25	67	1×2	++	++	+	+	4 >	4 <	4 <	4 <	±	-	-
16	M. O.	31	53	1×3	+++	+++	++	++	2	2 <	3	4	+	+	-
17	R. I.	24	55	1×3	+	+	++	+	1	2 <	2	2 <	++	+	-
18	S. H.	20	60	1×3	++	+++	++	++	1	2	2	2	++	++	-
19	K. A.	44	48	1×3	++	++	++	++	1	2	2	2	++	++	-
20	K. K.	49		1×3	+	+	++	++	1	1	2	2 <	++	+	-
21	K. T.	29		1×3	+++	++	++	++	2 <	2 <	2	2	±	++	-
22	H. K.	22		1×3	+++	+++	++	++	2 <	2 <	2	2 <	±	-	-

G ; *Gonococcus* P ; Micturition pain
W ; WBC D ; Urethral discharge

Fig. 5 Follow up of leucocytes after administration of T-1220

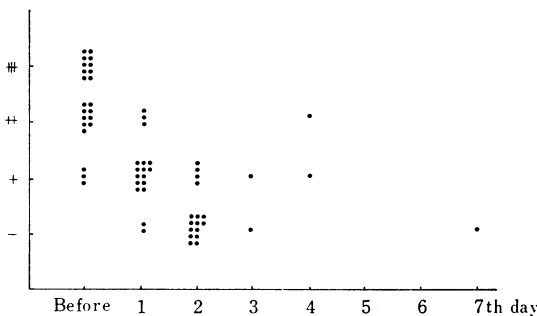
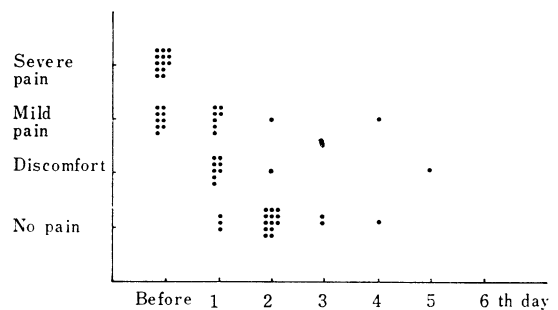


Fig. 6 Follow up of micturition pain after administration of T-1220

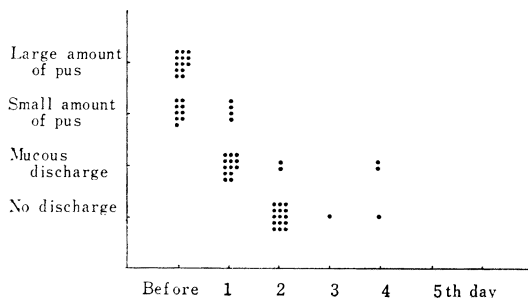


(72.7%), 有効 5 例 (22.7%) であり, 有効率は 95.5% となる。症例 13 は淋菌の消失が 24 時間で得られており 経験的に著効とした。今回の症例では再燃と考えられるものは経験しなかった。なお今回は淋病患者の他覚的副作用の検討は行なっていないが, 自覚的副作用は全く認められず, 注射部痛の訴えもなかった。

V. 考 察

緒言で述べたごとく淋疾の増加は社会的問題であり, 淋疾に対して有効と考えられる Penicillin が実地医家において実際に使用されないという事実から考えれば, 本症の治療剤として種々の他の抗生物質が検討されなければならぬことは当然といえよう。しかしいっぽう淋菌

Fig. 7 Follow up of urethral discharge after administration of T-1220



の Penicillin に対する耐性の獲得とともに 1940 年代にみられた Penicillin G の本症に対する dramatic な効果が得られ難くなった事実は、実地医家における非淋菌性尿道炎との誤診率を割引いて考えても、米国 Public Health Service における Penicillin G 240 万単位筋注療法における治療不成功率が 15% に達している事実から推定できる。他の薬剤としては Tetracycline 系薬剤は 1960 年代には 95% の治療率であったものが、現在では 59~93% に下降していることが指摘されている¹¹⁾。

1965 年から 1972 年の間に鹿児島大学泌尿器科を受診した男子淋疾 54 例に対する検討では ST 合剤 1 日 6 錠投与、ABPC 1 日 1g、KM 1 日 1g、RFP 1 日 1.2g 投与群の成績がすぐれていた⁴⁾⁻⁸⁾。

国情の差異から欧米とくに米国では淋疾に対して 1 回投与法が試みられている¹⁰⁾¹¹⁾。われわれも Spectinomycin 1 日 2g 1 回筋注療法を試み、有効率 78.3% の成績を得たが⁶⁾、わが国では淋疾の徹底的治療と撲滅のために one shot 療法のみでなく追加治療が必要であることを述べた⁶⁾。

T-1220 1 日 1 回 1g を原則として 3 日間投与した今回の成績では細菌学的効果は全例に認められ、48 時間以内に 81.8% が淋菌の消失を示し、臨床的效果は有効率 95.5% であり、本剤が淋疾に充分有効であることを示唆した。淋疾の治療にあたっては血中濃度が高いことが必要条件であることは既に指摘したところであり⁷⁾、本剤の静注が筋注よりも高い血中濃度が得られること⁸⁾から考えると、静注投与を行えば、さらに良好な成績が得られるものと期待される。

ま と め

22 例の男子急性淋菌性尿道炎に T-1220 を 1 日 1 回 1g 筋注投与した結果、全例に細菌学的効果が認められ、臨床的效果は 95.5% であり、本剤が淋疾に有効な薬剤であることを報告した。

文 献

- 1) 大越正秋：淋疾の最近の傾向(その 1)。治療 44：1986~1994, 1962
- 2) SAVAGE, G. M. : Spectinomycin related to the chemotherapy of gonorrhoea. Infection 1 : 227~233, 1973
- 3) MARTIN, J. E., Jr. ; A. LESTER, E. V. PRICE & J. P. SCHMALE : Comparative study of gonococcal susceptibility to Penicillin in the United States, 1955~1969. J. Inf. Dis. 122 : 459~463, 1970
- 4) 岡元健一郎, 角田和之, 福崎三彦：男子急性淋症に対する Kanamycin 0.5g の治療効果。皮と泌 30 : 783~785, 1968
- 5) 角田和之, 坂本日朗：Viccillin S に関する基礎的ならびに臨床的検討。西日本泌尿器科 31 : 432~438, 1969
- 6) 角田和之, 坂本日朗, 福崎三彦：泌尿器科領域における Cephalexin の使用経験。西日本泌尿器科 31 : 688~692, 1969
- 7) 角田和之, 大井好忠, 坂本日朗, 福崎三彦, 片平可也：男子急性淋菌性尿道炎に対する治療—Rifampicin と SF-837 を中心として—。西日本泌尿器科 34 : 277~282, 1972
- 8) 大井好忠, 川島尚志, 岡元健一郎, 福崎三彦, 永田耕一, 片平可也, 富山哲朗：男子淋菌性尿道炎の治療, Spectinomycin の One shot 療法について。Jap. J. Antibiotics 29 : 928~932, 1976
- 9) 大井好忠, 川島尚志, 角田和之, 後藤俊弘, 坂本日朗, 岡元健一郎：尿路感染症における T-1220 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 25 (5) : 1413~1419, 1977
- 10) HOLMES, K. K. ; W. W. KARNEY, J. P. HARNISCH, P. J. WIESNER, M. TURCK & H. B. PEDERSEN : Single dose aqueous procaine penicillin G therapy for gonorrhoea. Use of probenecid and cause of treatment failure. J. Inf. Dis. 127 : 455~460, 1973
- 11) WIESNER, P. J. ; K. K. HOLMES, P. F. SPARLING, M. J. MANESS, D. M. BEAR, L. N. GUTMAN & W. W. KARNEY : Single dose of methacycline and doxycycline for gonorrhoea. A cooperative study of the frequency and cause of treatment failure. J. Inf. Dis. 127 : 461~466, 1973

TREATMENT OF GONOCOCCAL URETHRITIS IN MEN :
CLINICAL EVALUATION OF INTRAMUSCULAR
ADMINISTRATION OF T-1220

YOSHITADA OHI, KENICHIRO OKAMOTO, TAKASHI KAWABATA,
KAZUYUKI TSUNODA and TOSHIHIRO GOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

MITSUHIKO FUKUZAKI

Fukuzaki Clinic, Kagoshima City

YOSHIYA KATAHIRA

Katahira Clinic, Kagoshima City

KOICHI NAGATA

Nagata Clinic, Kagoshima City

TETSURO TOMIYAMA

Tomiyama Clinic, Kagoshima City

Intramuscular administration of T-1220 1 g per day was given to 22 cases of acute gonococcal urethritis in men visited clinics in Kagoshima city.

Serum level of T-1220 after 1 g intramuscular injection reached to peak at 12.25 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes later. Enough concentration of the drug in the urine was also proved.

Disappearance of *Gonococci* was studied in all cases except a case follow up was interrupted. Clinical response was proved at 95.5%.

T-1220 was thought to be useful for the treatment of acute gonococcal urethritis in men. No subjective side effect was noticed.