

男子淋菌性尿道炎に対する Cefoxitin 1 回注射療法の基礎的、臨床的検討

(特に、 β -lactamase 産生淋菌に対する効果について)

岡 崎 武 二 郎

都立台東病院泌尿器科

三 井 一 子・鈴 野 逸 雄

同 検査科

(昭和 58 年 3 月 11 日受付)

1982 年 7 月から同 10 月の間に都立台東病院泌尿器科を受診した男子淋菌性尿道炎 34 症例および臨床分離淋菌 50 株に対する CFX の臨床的・細菌学的検討を行なった。

淋菌 50 株中 10 株 (20%) の PPNG が認められ、この 10 株に対する PCG および CER の MIC は、ほとんどが 100 μ g/ml 以上であった。一方、CFX の MIC は、PPNG 10 株を含む 50 株全株に対し、0.2~6.25 μ g/ml の値を示し、特に PPNG に対して優れた抗菌力を示した。

男子淋菌性尿道炎 34 症例に対し CFX 2 g 1 回筋注と probenecid 1 g 経口投与の併用治療を行なったが、治療成績は著効 14 例 (41%)、有効 18 例 (53%)、無効 2 例 (6%) で、有効率は 94% であった。特に、8 例の PPNG による症例に対しては 100% の有効率であった。

本剤による副作用は、1 例に軽度の shock 様症状がみられたが、特別な処置を必要とせず間もなく回復した。その他の症例には、副作用は認められなかった。

最近、 β -lactamase 産生淋菌 (以下 PPNG と略す) が、国外^{1,2)}を始めとして国内^{3,4)}でも数多く報告され、さらに国外では spectinomycin 耐性淋菌⁵⁾も報告されている。

最近われわれの施設でも難治性淋疾症例が増加しているので、今回 β -lactamase に安定な第 2 世代の cephem 剤 cefoxitin の男子淋菌性尿道炎に対する臨床効果および分離淋菌の細菌学的検討を行なった。

I. 研究 方 法

1) 細菌学的研究

1982 年 7 月より同 10 月までの 4 か月間に、都立台東病院泌尿器科の男子淋病患者より臨床分離された淋菌 50 株を対象として penicillin G (PCG), cephaloridine (CER) および cefoxitin (CFX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、同時に β -lactamase 活性の測定も行なった。

淋菌は、患者の尿道分泌物を直接 GC 培地に接種分離し、グラム染色、オキソダーゼ反応試験、糖分解能検査を行ない同定した。分離同定された淋菌は、20% グリセリンバッファー液を用いて、-20°C で冷凍保存した。

MIC の測定に使用した培地は 10% 馬血液加 GC 培地で、接種菌量は原液接種とし、ローソク法で 37°C 24 時間培養後の MIC 値を求めた。

β -lactamase 活性の測定は、chromogenic cephalosporin 法の変法およびヨウ素澱粉反応法の変法で行なった⁶⁾。 β -lactamase 活性の判定は、この 2 つの方法ともに陽性を示した菌株を β -lactamase 活性陽性とした。

2) 臨床的研究

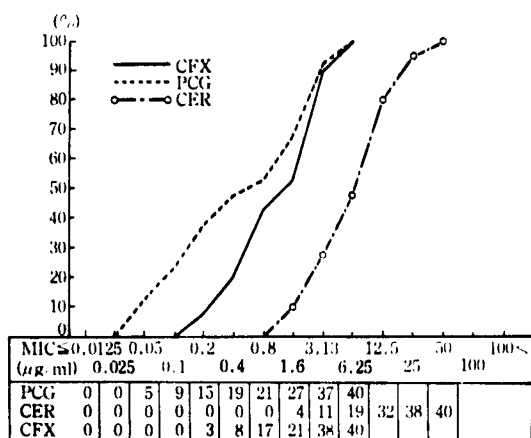
CFX を投与した症例は、1982 年 7 月から同 10 月までに、都立台東病院泌尿器科を受診した男子淋菌性尿道炎患者 74 例のうち 42 例であった。今回の臨床検討では、この 42 例のうち 1 週間以内に再受診して、その臨床効果を判定できた 34 症例を対象例とした。

CFX の投与方法は、初診時に 1 回投与のみとし、本剤 2 g を 0.5% リドカイン液 4 ml で溶解し腎筋内に注射した。また、probenecid 1 g を CFX 筋注 5~10 分前に経口投与した。

なお、他の抗生剤の併用投与は一切行なわなかった。また、CFX 投与にあたっては、あらかじめ薬剤アレルギーなどの既往について充分な問診を行なった。

効果判定は、本剤 1 回注射後 2 日から 7 日目以内に行ない、他覚的所見として淋菌と尿中白血球の推移、自覚的所見として尿道分泌物、尿道症状 (排尿痛、尿道掻痒感) の推移を指標とした。判定日に淋菌が消失し、尿中白血球および自覚症状が正常化したものを著効 (Excellent)、淋菌は消失したが、ほかの自覚的、他覚的所見が

Fig. 1 Susceptibility of 40 non-PPNG strains to PCG, CER and CFX



まだ完全には正常化しなかったものを有効 (Good), 淋菌の消失がみられなかったものは無効 (Poor) とした。

II. 成績

1) 細菌学的研究

臨床分離淋菌 50 株の β -lactamase 活性の測定で chromogenic cephalosporin 法とヨウ素澱粉反応法とともに陽性を示した PPNG は、50 株中 10 株 (20%) であり、非 PPNG は 40 株であった。

非 PPNG 40 株に対する各薬剤の MIC 累積分布は、Fig. 1 に示した。非 PPNG では、PCG の MIC は、0.05 から 6.25 μ g/ml に分布していた。CER の MIC は、1.6 から 50 μ g/ml に分布し、PCG よりも 3 ないし 5 管耐性側に分布していた。CFX の MIC は、0.2 から 6.25 μ g/ml に分布し、PCG よりも耐性側に分布していたが、CER よりも約 3 管感受性側に分布していた。

PPNG 10 株に対する各薬剤の MIC 累積分布は、Fig. 2 に示した。PPNG では、PCG の MIC は、6.25 から 100 μ g/ml 以上に、また CER の MIC も 50 から 100 μ g/ml に分布し、ともに高い MIC 値を示していた。一方、CFX の MIC は、0.4 から 6.25 μ g/ml に分布し、PCG および CER よりも数段強い抗菌力を示していた。

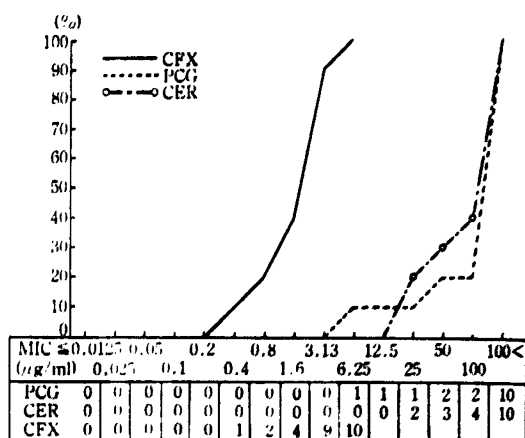
2) 臨床的研究

CFX 1 回注射と probenecid の併用で治療した男子淋菌性尿道炎 34 例の臨床経過と MIC 値を、Table 1 に示した。

患者の年齢は 20 歳から 72 歳まで平均 36 歳、体重は 45 kg から 110 kg まで平均 64.6 kg であった。

男子淋菌性尿道炎 34 例に対する本治療の臨床効果は、著効 14 例 (41.2%)、有効 18 例 (52.9%)、無効

Fig. 2 Susceptibility of 10 PPNG strains to PCG, CER and CFX



2 例 (5.9%) で、著効、有効を合わせた有効率は 94.1% であった。

今回の 34 例中 30 例において淋菌を純粋分離したが、30 株中 8 株が PPNG であった。これら PPNG 症例 8 例はすべて CFX 投与で著効または有効を示し、PPNG 症例に対する有効率は 100% であった。非 PPNG 22 例中 2 例の無効例がみられたが、この 2 例の CFX の MIC は、それぞれ 6.25、0.8 μ g/ml であった。

3) 副作用

34 例中 1 例に CFX 筋注後、shock 様症状がみられた。

この症例 (症例 11) は、CFX 注射 5 分後に気分不快を訴え、収縮期血圧が 90 mmHg まで下降したが、特別な処置もせず間もなく正常に回復し、大事には至らなかった。

その他の症例には、副作用は全く認められず CFX 筋注時の疼痛も軽度で、また probenecid 経口投与による副作用も認められなかった。

III. 考察

近年、諸外国^{1,2)}はもとよりわが国^{3,4)}でも PPNG の存在が報告されるようになり、従来の β -lactam 剤による淋疾の治療率は低下の傾向にある⁷⁾。今回のわれわれの細菌学的検討でも、最近 4 か月間の臨床分離淋菌 50 株のうち 10 株 (20%) が PPNG であった。これら PPNG による淋疾症例に対しては、spectinomycin が第 1 次選択剤として推奨されている⁸⁾が、国外では既に spectinomycin に高度耐性を示す淋菌⁹⁾が報告されており、淋疾の治療はますます困難になりつつある。アメリカ CDC⁸⁾は、spectinomycin 無効例に対して CFX 投与

Table 1-1 Results of treatment of male gonococcal urethritis with cefoxitin given concomitantly with probenecid

Case No.	Name	Age (yrs)	Weight (kg)	Day of judgement	Burning, itching	Urethral discharge	Pyuria	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Clinical effects	Side effects	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
											PCG	CFX
1	K. K.	47	57	3 rd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	100<PPNG	3.13
2	A. K.	36	80	4 th day	B- A-	B+ A+	B+ A+	B+ A+	Poor	(-)	6.25	6.25
3	S. S.	22	59	4 th day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	100 PPNG	3.13
4	M. S.	41	53	3 rd day	B+ A+	B+ A-	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	NT	NT
5	G. S.	72	70	2nd day	B- A-	B+ A-	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	NT	NT
6	T. O.	26	64	2nd day	B- A-	B+ A+	B+ A-	B+ A-	Good	(-)	NT	NT
7	Y. K.	50	60	3 rd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	100<PPNG	3.13
8	T. M.	35	76	7 th day	B- A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	0.05	0.4
9	U. W.	20	75	7 th day	B+ A-	B+ A-	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	3.13	3.13
10	K. S.	46	72	6 th day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	100<PPNG	0.8
11	T. N.	27	50	5 th day	B+ A+	B+ A+	B+ A+	B+ A-	Good	Mild shock	0.2	0.4
12	A. S.	28	55	2nd day	B+ A-	B+ A-	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	100<PPNG	0.4
13	K. Y.	30	63	3 rd day	B+ A-	B+ A-	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	0.8	0.8
14	K. K.	42	64	2nd day	B+ A-	B+ A+	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	6.25 PPNG	3.13
15	M. M.	23	57	2nd day	B- A-	B+ A-	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	3.13	3.13
16	T. M.	26	63	2nd day	B+ A-	B+ A+	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	100<PPNG	6.25
17	K. O.	38	68	3 rd day	B+ A-	B+ A+	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	0.2	0.4

Table 1-2 Results of treatment of male gonococcal urethritis with cefoxitin given concomitantly with probenecid

Case No.	Name	Age (yrs)	Weight (kg)	Day of judgement	Burning, Itching	Urethral discharge	Pyuria	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Clinical effects	Side effects	MIC (μ g/ml)	
											PCG	CFX
18	A. N.	29	70	3 rd day	B+ A-	B+ A±	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	1.6	3.13
19	J. S.	23	65	3 rd day	B+ A-	B+ A+	B+ A+	B+ A+	Poor	(-)	0.1	0.8
20	F. Y.	28	59	3 rd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	0.2	0.4
21	F. S.	33	65	2nd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	0.05	0.4
22	Y. S.	36	58	2nd day	B+ A-	B+ A±	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	3.13	3.13
23	K. K.	35	70	2nd day	B- A-	B+ A-	B+ A±	B+ A-	Good	(-)	3.13	3.13
24	M. M.	27	55	2nd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	0.4	1.6
25	G. S.	72	70	2nd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A±	Good	(-)	NT	NT
26	S. T.	25	110	2nd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	0.1	0.8
27	H. S.	20	67	4 th day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	3.13	3.13
28	T. N.	41	55	3 rd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	0.2	0.8
29	T. T.	70	45	2nd day	B- A-	B+ A-	B+ A±	B+ A-	Good	(-)	1.6	1.6
30	K. S.	32	60	3 rd day	B+ A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	3.13	3.13
31	K. S.	46	72	4 th day	B- A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	50 PPNG	1.6
32	T. K.	33	72	2nd day	B+ A±	B+ A-	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	0.2	0.8
33	H. E.	21	57	7 th day	B+ A-	B+ A-	B+ A+	B+ A-	Good	(-)	0.1	0.8
34	S. U.	44	62	3 rd day	B- A-	B+ A-	B+ A-	B+ A-	Excellent	(-)	3.13	3.13

Note. B: Before the administration of CFX; A: After the administration of CFX; NT: Not tested

を推奨しており、既に CFX は、国外では優れた淋疾治療薬として高く評価されている。

CFX の淋菌に対する抗菌力については、1980 年 BAKER ら⁹⁾が淋菌 50 株に対する MIC 測定を行ない、CFX の MIC は $4 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、特に PPNG において ABPC および第 1 世代の cephem 剤より優れていたと報告しており、また、1979 年 BERG ら¹⁰⁾も同様の報告を行なっている。

今回われわれの病院で臨床分離された淋菌 50 株では、CFX の MIC は 0.2 から $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、PCG および CER よりも強い抗菌力を示していた。特に PPNG 10 株では、PCG および CER の MIC は、ほとんどが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高値を示していたが、CFX の MIC は 10 株すべてが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、BAKER ら⁹⁾、BERG ら¹⁰⁾の報告と同じく、CFX の PPNG に対する強い抗菌力が示された。

CFX は probenecid との併用効果があり¹¹⁾、CFX 2 g 筋注と probenecid 1 g 経口投与の併用で血中濃度は 2 時間後に最高値 $42.1 \mu\text{g/ml}$ に達し、6 時間後でも $10.7 \mu\text{g/ml}$ の濃度が維持される¹¹⁾ことから、この投与量と投与方法で臨床的に十分な効果が期待できると思われる。既に 1979 年 BERG ら¹⁰⁾は、CFX 2 g 筋注と probenecid 1 g の併用で PPNG 症例 21 例を含む 54 例を治療し、100% の治療成績を報告している。今回われわれも 34 例の淋疾を CFX 2 g 筋注と probenecid 1 g の併用で治療したが、その有効率は 94% であり、BERG ら¹⁰⁾の 100% の有効率には及ばなかったが、優れた治療成績であった。また、PPNG 症例が 8 例認められたが、8 例の PPNG 症例全例が CFX で治癒しており、PPNG 症例に対する CFX の優れた治療効果が示された。

今回、無効例が 2 例あったが、CFX の MIC はそれぞれ 6.25 、 $0.8 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし、CFX の MIC $6.25 \mu\text{g/ml}$ で有効を示した症例も認められており、臨床効果は宿主側の条件にも左右されるものと思われる。

今回の臨床症例 34 例で、淋菌は消失したが、尿中白血球や尿道分泌物が残り、尿道炎が完治しなかった症例が 53% と多かった。このような症例では *Chlamydia* などの淋疾後性尿道炎の可能性も考慮する必要がある。引き続き適切な後治療を行なう方がよいと思われる。われわれは、主に tetracycline 剤を後治療剤として約 1 週間経口投与したが、これによりほとんどの症例が完治した。

副作用は、軽度の shock 様症状が 1 例に認められた。幸に、大事には至らなかったが、アレルギー症状としての shock は、時には致命的なものとなる場合があり、

CFX など β -lactam 剤の投与にあたっては、細心の注意が必要である。

(本論文の要旨は、第 29 回化学療法学会東日本支部会総会で報告した。また、本論文を御校閲いただいた東京慈恵会医科大学泌尿器科教授 町田豊平先生に感謝致します)。

文 献

- 1) PHILIPS, I.: β -lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 2: 656~657, 1976
- 2) ASHFORD, W. A.; R. G. GOLASH, V. G. HEMMING: Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 2: 657~658, 1976
- 3) 小原 寧, 山井志郎, 新川隆康, 下田祐子, 宮本泰, 小野田洋一, 芦沢正見: 国内で分離されたペニシリン耐性淋菌の薬剤感受性。神奈川県衛生研究所年報 27: 31, 1978
- 4) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一: 1981 年に分離された淋菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生淋菌について。感染症誌 57: 205~211, 1983
- 5) THORNSBERRY, G.; H. JAFFEE, S. T. BROWN, T. EDWARDS, J. W. BIDDLE, S. E. THOMPSON: Spectinomycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *JAMA* 237: 2405~2406, 1977
- 6) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, 三井一子, 鈴野逸雄: 淋菌性尿道炎に対する BRL 25000 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (Suppl. 2): 413~417, 1982
- 7) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一: 男子淋疾の最近の動向。臨泌 36: 433~438, 1982
- 8) CDC Recommended Treatment Schedules, 1979: Sex Transm. Dis. 6 (Suppl.): 89~92, 1979
- 9) BAKER, C. N.; C. THORNSBERRY, R. N. JONES: *In vitro* antimicrobial activity of Cefoperazone, Cefotaxime, Moxalactam (LY 127935), Azlocillin, Mezlocillin, and other β -lactam antibiotics against *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus influenzae*, including β -lactamase-producing strains. *Antimicrob. Ag. Chemotherapy* 17: 757~761, 1980
- 10) BERG, S. W.; M. E. KILPATRICK, W. O. HARRISON, J. A. MCCUTCHAN: Cefoxitin as a single-dose treatment for urethritis caused by penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *N. Engl. J. Med.* 301: 509~511, 1979
- 11) VLASSES, P. H.; A. M. HOLBROOK, J. J. SCHROGIE, J. D. ROGERS, R. K. FERGUSON, W. B. ABRAMS: Effect of orally administered probenecid on the pharmacokinetics of cefoxitin. *Antimicrob. Ag. Chemotherapy* 17: 847~855, 1980

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION OF A SINGLE 2-G ADMINISTRATION OF CEFOTAXIME ON MALE GONOCOCCAL URETHRITIS

TAKEJIRO OKAZAKI

Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital

KAZUKO MITSUI and ITSUO SUZUNO

Clinical Testings, Tokyo Metropolitan Taito Hospital

34 male patients with gonococcal urethritis were treated with cefotaxime administered concomitantly with probenecid at the Urological Ward of Tokyo Metropolitan Taito Hospital during the period from July to October in 1982, and clinically evaluated. 50 strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from the clinical specimens of these patients were bacteriologically studied.

Of the 50 strains, 10(20%) were PPNGs and MICs of PCG and CER to the 10 strains were higher than 100 µg/ml. While MICs of CFX to the 50 strains were 0.2~6.25 µg/ml. CFX was susceptible to the PPNGs.

Those patients with gonococcal urethritis were given a single 2 g intramuscular dose of CFX and a single 1 g oral dose of probenecid.

The following clinical findings were obtained:

- 1) The clinical efficacy rate of 34 cases was 94%: excellent in 14, good in 18 and poor in 2 cases.
- 2) All 8 patients with gonococcal urethritis caused by PPNGs were cured with the treatment.
- 3) An allergic reaction (a mild shock) was observed in one patient with CFX, but the patient soon recovered.

No other adverse effect were found.