

## 男子淋菌性尿道炎に対する Cefmenoxime の臨床効果と細菌学的検討

岡崎 武二郎  
東京都立台東病院泌尿器科

(昭和 59 年 7 月 30 日受付)

1983 年 8 月より 1984 年 5 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を対象として、CMX および CZX の治療効果を検討し、同時に臨床分離淋菌に対する PCG, CMX, CZX などの抗菌力を測定した。

臨床分離淋菌 145 株中 15 株 (10.3%) が PPNG で、130 株は non-PPNG であった。

淋菌 145 株に対する PCG の MIC は、0.0125~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。一方、CMX の MIC は  $\leq 0.003$ ~0.2  $\mu\text{g/ml}$  に、CZX の MIC は  $\leq 0.003$ ~0.05  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、CMX および CZX は PPNG に対しても、non-PPNG に対しても優れた抗菌力を示した。

臨床的検討の治療方法は、すべて one shot 療法で、CZX 0.5 g 筋注、CMX 0.5 g 筋注、CMX 1 g 筋注、CMX 0.5 g 筋注と probenecid 1 g 経口投与の 4 方法であった。

臨床効果は、CZX 0.5 g 投与 27 症例では著効 7 例 (25.9%)、有効 18 例、無効 2 例で有効率は 92.6%、CMX 0.5 g 投与 8 症例では著効 1 例、有効 2 例、無効 5 例で有効率は 37.5%、CMX 1 g 投与 30 症例では著効 10 例 (33.3%)、有効 19 例、無効 1 例で有効率は 96.7% であった。一方、CMX 0.5 g と probenecid 1 g 併用 30 症例では著効 17 例 (56.7%)、有効 13 例で有効率は 100% であり、最も優れた臨床成績を示した。

CMX および CZX one shot 治療による副作用は、全く認められなかった。

Cefmenoxime (CMX) は、最近、国内で開発された第 3 世代のセフェム系抗生物質で、グラム陰性菌に対する強い抗菌力のもとより、グラム陽性菌に対しても抗菌力が認められている<sup>1)</sup>。

今回、CMX 1 g、0.5 g および 0.5 g と probenecid の併用の 3 群に分けて男子淋菌性尿道炎を治療し、その臨床効果を検討するとともに、Ceftizoxime (CZX) 0.5 g 投与群の治療効果との比較を行なった。また、Penicillin G (PCG)、CMX、CZX、その他合計 6 薬剤の淋菌に対する抗菌力も検討した。

### I. 臨床分離淋菌の細菌学的検討

#### 1) 対象および方法

1983 年 8 月より 1984 年 5 月までの 9 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 145 株を対象として、PCG、Cephaloridine (CER)、Cefoxitin (CFX)、Cefoperazone (CPZ)、CZX および CMX の 6 薬剤について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、同時に  $\beta$ -lactamase 活性の測定も行なった。

淋菌は、患者の尿道分泌物を modified THAYER-MARTIN 培地に<sup>2)</sup>、または前尿を GC 培地に接種分離し、

グラム染色、オキシダーゼ反応試験、糖分解能検査を行ない同定した。分解同定された淋菌は、20% グリセリンバッファー液を用いて、 $-20^{\circ}\text{C}$  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  $10^8$  cells/ml とし、ローソク法で  $37^{\circ}\text{C}$  48 時間培養後の MIC 値を求めた。

$\beta$ -lactamase 活性の測定は、cephalosporin 87/132 (Glaxo) を使用した変色基質法の変法およびヨウ素澱粉反応法の変法で行ない<sup>3)</sup>、この 2 方法ともに陽性を示した菌株を  $\beta$ -lactamase 活性陽性とした。

#### 2) 成績

臨床分離淋菌 145 株の  $\beta$ -lactamase 活性測定で陽性を示した  $\beta$ -lactamase 産生淋菌 (PPNG) は、145 株中 15 株 (10.3%) であり、残りの 130 株は non-PPNG であった。

Non-PPNG 130 株、PPNG 15 株に対する各薬剤の MIC 分布を Table 1 に示した。

PCG の MIC は、non-PPNG 130 株では 0.0125~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に、PPNG 15 株では 1.6~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC 0.8  $\mu\text{g/ml}$  以上を示した耐性株は 145 株中 77 株 (53.1%) であった。

Table 1 Sensitivity distributions of *Neisseria gonorrhoeae* strains to PCG, CER, CFX, CPZ, CMX and CZX  
(non-PPNG : 130 strains, PPNG : 15 strains)

Drug		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
		$\leq 0.003$	0.006	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50
PCG	non-PPNG			2	4	13	25	8	16	23	21	18				
	PPNG										3	3	3	2	2	2
CER	non-PPNG									10	15	28	24	33	20	6
	PPNG											5	3	1		
CFX	non-PPNG						10	30	22	16	16	31	5			
	PPNG							2	2	3	3	3	2			
CPZ	non-PPNG	20	11	7	3	16	28	20	23	2						
	PPNG					2	2	6	2	3						
CMX	non-PPNG	23	16	30	12	13	24	12								
	PPNG	5	1	6	0	2	1									
CZX	non-PPNG	32	25	31	15	27										
	PPNG	6	3	3	3											

CER の MIC は、non-PPNG で  $0.8 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、PCG よりも 3 管高い分布を示した。PPNG では  $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、PCG と同じく高い分布を示した。

CFX の MIC は、non-PPNG では  $0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、PCG よりも 1 管高い分布を示したが、PPNG では  $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、PCG よりも 3 管低い分布を示した。

CPZ の MIC は、non-PPNG では  $\leq 0.003 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$  に、PPNG では  $0.05 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$  に分布し、CFX よりも 3 管低い分布を示した。

CMX の MIC は、non-PPNG では  $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  に、PPNG では  $\leq 0.003 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  に分布し、CPZ よりも 2~3 管低い分布を示した。

CZX の MIC は、non-PPNG では  $\leq 0.003 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$  に、PPNG では  $\leq 0.003 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$  に分布し、CMX よりも更に 2 管低い分布を示した。

以上の結果をまとめると、non-PPNG に対して抗菌力の強いのは、 $\text{CZX} > \text{CMX} > \text{CPZ} > \text{PCG} > \text{CFX} > \text{CER}$  の順であり、PPNG に対しては、 $\text{CZX} > \text{CMX} > \text{CPZ} > \text{CFX} > \text{PCG}$ , CER の順であった。

## II. 臨床的検討

### 1) 対象および方法

1983 年 8 月から 1984 年 5 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に対して、CZX および CMX の one shot 治療を行なった。治療後 1 週間以内に再度受診し、臨床効果を判定できた症例に限って検討対象とした。対象症例を CZX および CMX の投与量、投与方法でみると、CZX 0.5g 単独

筋注 27 例、CMX 0.5g 単独筋注 8 例、CMX 1g 単独筋注 30 例、CMX 0.5g 筋注と probenecid 1g 経口投与 30 例で、合計 95 症例である。

CZX および CMX の溶解は、各 0.5g は 0.5% リドカイン液 3ml で、CMX 1g の溶解は同じく 6ml で行ない、臀筋内に注射した。Probenecid 1g は、CMX 0.5g 筋注 5~10 分前に経口投与した。なお、全症例、他の抗性剤の併用投与は一切行なわず、また、あらかじめ薬剤アレルギー等の既往について充分な問診を行なった。

効果判定は、one shot 治療後 1 日目から 7 日目以内に行ない、自他覚的所見として淋菌と前尿中白血球の推移、尿道分泌物、尿道症状（排尿痛、尿道癢痒感）の消長を指標とした。判定日に淋菌が消失し、自他覚的所見が正常化したものを著効 (Excellent)、淋菌は消失したが、他の自他覚的所見が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。

また、one shot 治療前後に前尿を普通寒天培地に接種し、淋菌以外の分離菌 (Other isolates) についても検討した。Other isolates で  $10^3/\text{ml}$  以上を示したものについては、同定を行なった。

### 2) 成績

各 one shot 治療による臨床症例の経過と PCG, CMX および CZX の MIC 値を Table 2~5 に示した。前尿中白血球数が正常化した症例で尿道症状および尿道分泌物が存続した症例はなく、著効と有効の差は、結果的には前尿中白血球の推移に左右された。したがって、尿道症状および尿道分泌物の推移は省略した。

Table 2 Clinical summary of male gonorrheal urethritis treated with CZX 0.5g

Case No.	Name	Body weight (kg)	Day of judgement	Pyuria	N.gono-rrhoecae	Other isolates (/ml)	Clinical effect	Side effect	MIC( $\mu$ g/ml) of N.gonorrhoeae		
									PCG	CMX	CZX
1	T.S.	65	1st day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.4	0.1	0.05
2	T.K.	53	3rd day	(2+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	1.6	0.05	0.025
3	T.S.	66	3rd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.1	0.1	0.025
4	A.M.	56	3rd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	(-) → GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	1.6	0.1	0.025
5	T.Y.	60	2nd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	1.6	0.1	0.025
6	T.M.	65	3rd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	S.epi. 10 <sup>4</sup> →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.4	0.025	0.025
7	Y.U.	62	3rd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	1.6	0.0125	0.0125
8	Y.T.	60	5th day	(+) →(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.8	0.0125	0.0125
9	M.H.	55	3rd day	(2+)→(±)	(+)→(-)	S.epi. 10 <sup>3</sup> →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.8	0.025	0.0125
10	M.M.	63	2nd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	S.epi. 10 <sup>3</sup> →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.8	0.0125	0.0125
11	T.S.	55	2nd day	(2+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.8	0.05	0.0125
12	K.A.	72	2nd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.8	0.006	0.0125
13	Y.T.	68	3rd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	(-) → GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.4	0.006	0.0125
14	H.E.	62	4th day	(3+)→(±)	(+)→(-)	S.epi. 10 <sup>3</sup> →(-)	Good	(-)	0.4	0.0125	0.0125
15	M.K.	65	3rd day	(2+)→(±)	(+)→(+)	(-) → GPC 10 <sup>3</sup> >	Poor	(-)	0.1	0.0125	0.0125
16	K.S.	59	5th day	(+) →(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.1	0.025	0.006
17	A.Y.	75	3rd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.8	0.0125	0.006
18	T.T.	79	2nd day	(2+)→(±)	(+)→(-)	(-) → GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.4	0.0125	0.006
19	K.K.	72	2nd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.2	0.0125	0.006
20	K.N.	63	5th day	(2+)→(+)	(+)→(+)	GPC 10 <sup>3</sup> > →(-)	Poor	(-)	0.1	0.0125	0.006
21	M.Y.	54	1st day	(2+)→(+)	(+)→(-)	S.epi. 10 <sup>3</sup> →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	1.6PPNG	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
22	K.M.	65	3rd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →S.epi. 10 <sup>3</sup>	Good	(-)	1.6PPNG	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
23	T.H.	52	3rd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.2	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
24	T.K.	75	3rd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.1	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
25	J.N.	53	3rd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	S.epi. 10 <sup>3</sup> →S.epi. 10 <sup>3</sup>	Good	(-)	0.1	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
26	S.F.	55	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	NT		
27	T.S.	63	3rd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	NT		

S.epi.: *Staphylococcus epidermidis*, GPC: Gram positive coccus, NT: Not tested.

CZX 0.5g one shot 治療の 27 例は、Table 2 に示した。

患者の体重は、52 kg から 79 kg まで平均 62.7 kg であった。

この治療方法で前尿中白血球数が正常化したのは、27 例中 7 例 (25.9%)、淋菌の消失がみられたのは 27 例中 25 例 (92.6%) で、以上の所見を総合した臨床効果は、著効 7 例 (25.9%)、有効 18 例 (66.7%)、無効 2 例 (7.4%) で、有効率は 92.6% であった。

27 例中 25 例に MIC を測定できたが、無効例 2 例 (No. 15, No. 20) は non-PPNG 症例で、CZX の MIC は、それぞれ 0.0125  $\mu$ g/ml、0.006  $\mu$ g/ml と低い値の株であった。この 2 症例は、判定日に分泌物は漿液性で、量はごく少量であり、その中にグラム陰性双球菌は検出できなかったが、前尿培養で淋菌が検出され無効と判定した。なお、PPNG 症例が 2 例あったが、ともに有効を示した。

淋菌以外の一般分離菌 (Other isolates) は、初診時 27 例中 10 例 (37.0%) に検出されたが、再診時には

27 例中 12 例 (44.4%) で初診時よりも多かった。

CMX 0.5g one shot 治療の 8 例は、Table 3 に示した。

患者の体重は、55 kg から 72 kg まで平均 62.3 kg であった。

この治療方法で前尿中白血球数が正常化したものは、8 例中 1 例 (12.5%)、淋菌の消失がみられたのは 8 例中 3 例 (37.5%) で、臨床効果は、著効 1 例 (12.5%)、有効 2 例 (25%)、無効 5 例 (62.5%) で、有効率は 37.5% であった。

なお、無効例 5 例のうち 4 例は、再受診時尿道分泌物の性状、量に改善がみられず、分泌物中にグラム陰性双球菌が検出され、培養でも淋菌が検出された。

MIC は全例に測定できたが、CMX の MIC が 0.05  $\mu$ g/ml 以上を示した 5 例は、すべて淋菌が存続し、0.0125  $\mu$ g/ml 以下を示した 3 例は淋菌の消失をみた。

Other isolates は 8 例中 4 例に分離され、この 4 例中 2 例が消失した。

CMX 1g one shot 治療の 30 症例は、Table 4 に示

Table 3 Clinical summary of male gonorrheal urethritis treated with CMX 0.5g

Case No.	Name	Body weight (kg)	Day of judgement	Pyuria	<i>N.gono-rhlocae</i>	Other isolates (/ml)	Clinical effect	Side effect	MIC( $\mu$ g/ml) of <i>N.gonorrhoeae</i>		
									PCG	CMX	CZX
1	T.T.	58	4th day	(3+)→(3+)	(+)→(+)	(-) → (-)	Poor	(-)	1.6	0.2	0.05
2	Y.H.	60	5th day	(3+)→(3+)	(+)→(+)	GPC 10 <sup>3</sup> > →GPC 10 <sup>3</sup> >	Poor	(-)	3.13	0.1	0.05
3	K.M.	60	3rd day	(3+)→(+)	(+)→(+)	<i>S.epi.</i> 10 <sup>3</sup> → <i>S.epi.</i> 10 <sup>3</sup>	Poor	(-)	1.6	0.05	0.0125
4	M.W.	64	4th day	(3+)→(+)	(+)→(+)	GPC 10 <sup>3</sup> > →(-)	Poor	(-)	1.6	0.05	0.025
5	Y.K.	68	2nd day	(3+)→(3+)	(+)→(+)	(-) → (-)	Poor	(-)	0.4	0.05	0.025
6	T.K.	72	3rd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.4	0.0125	0.006
7	M.H.	62	2nd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.4	0.006	0.006
8	S.F.	55	3rd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →(-)	Excellent	(-)	0.05	0.003	0.003

*S.epi.*: *Staphylococcus epidermidis*, GPC: Gram positive coccus.

Table 4 Clinical summary of male gonorrheal urethritis treated with CMX 1g

Case No.	Name	Body weight (kg)	Day of judgement	Pyuria	<i>N.gono-rhlocae</i>	Other isolates (/ml)	Clinical effect	Side effect	MIC( $\mu$ g/ml) of <i>N.gonorrhoeae</i>		
									PCG	CMX	CZX
1	N.M.	68	2nd day	(+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	3.13	0.1	0.05
2	N.M.	68	3rd day	(+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	3.13	0.1	0.05
3	N.W.	63	2nd day	(2+)→(-)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →(-)	Excellent	(-)	1.6	0.1	0.025
4	S.O.	83	4th day	(+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.8	0.1	0.025
5	Y.I.	58	2nd day	(2+)→(±)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	3.13	0.1	0.025
6	S.O.	50	2nd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	3.13	0.1	0.05
7	T.T.	52	1st day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	1.6	0.1	0.05
8	S.M.	50	2nd day	(2+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	1.6	0.1	0.05
9	K.O.	57	3rd day	(2+)→(2+)	(+)→(+)	(-) → (-)	Poor	(-)	3.13	0.1	0.025
10	S.T.	58	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	<i>S.epi.</i> 10 <sup>4</sup> →(-)	Excellent	(-)	1.6	0.05	0.025
11	S.T.	70	2nd day	(2+)→(-)	(+)→(-)	GNR 10 <sup>3</sup> > →(-)	Excellent	(-)	12.5PPNG	0.0125	0.0125
12	T.S.	52	3rd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →(-)	Excellent	(-)	0.8	0.0125	0.0125
13	U.O.	57	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	<i>S.epi.</i> 10 <sup>3</sup> →GPC 10 <sup>3</sup> >	Excellent	(-)	0.2	0.0125	0.006
14	M.T.	57	4th day	(3+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	25 PPNG	0.0125	0.0125
15	J.M.	62	1st day	(2+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.8	0.0125	0.006
16	S.M.	57	3rd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.1	0.006	0.003
17	R.S.	65	2nd day	(2+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.05	0.006	0.003
18	K.M.	70	3rd day	(2+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	6.25PPNG	0.006	0.003
19	K.K.	52	2nd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.4	0.006	0.006
20	T.F.	65	3rd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.4	0.006	0.006
21	S.S.	71	2nd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.025	0.006	0.003
22	F.K.	63	1st day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.025	0.006	0.003
23	S.K.	78	2nd day	(3+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	3.13PPNG	0.003	0.003
24	I.O.	50	5th day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.1	0.003	0.003
25	M.K.	58	2nd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.05	0.003	0.003
26	T.N.	45	3rd day	(3+)→(2+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.05	0.003	0.003
27	F.T.	56	2nd day	(2+)→(2+)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →(-)	Good	(-)	NT		
28	M.N.	52	5th day	(3+)→(3+)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> > →GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	NT		
29	K.K.	65	2nd day	(+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	NT		
30	S.M.	57	3rd day	(+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	NT		

*S.epi.*: *Staphylococcus epidermidis*, GPC: Gram positive coccus, GNR: Gram negative rod, NT: Not tested.

した。

患者の体重は、45 kg から 83 kg まで平均 60.3 kg であった。

この治療方法で前尿中白血球数が正常化したのは、30 例中 10 例 (33.3%)、淋菌が消失したのは 30 例中

29 例 (96.7%) であり、臨床効果は、著効 10 例 (33.3%)、有効 19 例 (63.3%)、無効 1 例 (3.3%) で、有効率は 96.7% であった。

30 例中 26 例に MIC を測定できたが、無効例 1 例は non-PPNG 症例で、CMX の MIC は 0.1  $\mu$ g/ml

であった。しかし、CMX の MIC 0.1  $\mu\text{g/ml}$  を示した他の 8 例は、淋菌の消失をみた。なお、PPNG 症例が 4 例あったが、すべて著効または有効を示した。

Other isolates は、初診時 30 例中 9 例 (30%) に分離され、再受診時に分離されたのは 30 例中 4 例 (13.3%) であった。

CMX 0.5 g one shot 筋注と probenecid 1 g で治療された 30 症例は、Table 5 に示した。

患者の体重は、48 kg から 85 kg まで平均 62.6 kg であった。

効果判定日は、1 日目が 11 例、2 日目が 14 例、3 日目が 5 例であった。

この治療方法で、前尿中白血球数が正常化したのは 30 例中 17 例 (56.7%)、淋菌の消失をみたのは 30 例全例 (100%) で、臨床効果は著効 17 例 (56.7%)、有効 13 例 (43.3%)、無効 0 で、有効率は 100% であっ

た。

30 例中 24 例に MIC を測定できたが、CMX の MIC 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以上を示した症例が 10 例みられた。この 10 例はすべて淋菌が消失し、また、PPNG 症例 2 例も治療した。

なお、1 日目判定 11 例中 4 例 (36.4%) および 2 日目判定 14 例中 10 例 (71.4%) が著効を示した。3 日目判定 5 例では 3 例 (60%) が著効を示した。

Other isolates は、初診時 30 例中 9 例 (30%) にみられ、再診時に検出されたのは 30 例中 2 例 (6.7%) であった。

### 3) 副作用

全 95 症例に対する CZX, CMX 筋注および probenecid 1 g 経口投与で、重篤な副作用を示した症例はなく、また、発熱、発疹などのアレルギー症状、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状も全く認められなかった。

Table 5 Clinical summary of male gonorrheal urethritis treated with CMX 0.5g and probenecid

Case No.	Name	Body weight (kg)	Day of judgement	Pyuria	<i>N.gonorrhoeae</i>	Other isolates (/ml)	Clinical effect	Side effect	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of <i>N.gonorrhoeae</i>		
									PCG	CMX	CZX
1	T.I.	56	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	3.13	0.2	0.05
2	N.Y.	58	1st day	(2+)→(-)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> >→(-)	Excellent	(-)	3.13	0.2	0.05
3	K.K.	48	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	3.13	0.2	0.05
4	H.S.	52	2nd day	(2+)→(-)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> >→(-)	Excellent	(-)	1.6	0.2	0.05
5	T.K.	50	1st day	(3+)→(2+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	3.13	0.2	0.05
6	T.S.	85	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	3.13	0.1	0.025
7	K.T.	68	3rd day	(2+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.8	0.1	0.025
8	K.I.	58	1st day	(3+)→(2+)	(+)→(-)	(-) → GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	0.8	0.1	0.025
9	M.U.	60	2nd day	(+) →(-)	(+)→(-)	<i>S.epi.</i> 10 <sup>4</sup> →(-)	Excellent	(-)	6.25PPNG	0.05	0.025
10	Y.N.	50	1st day	(2+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.8	0.05	0.0125
11	M.F.	78	1st day	(+) →(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.8	0.025	0.0125
12	M.K.	56	1st day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.05	0.025	0.0125
13	T.T.	70	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.4	0.0125	0.006
14	K.S.	55	1st day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	50 PPNG	0.0125	0.0125
15	M.Y.	85	2nd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.4	0.0125	0.003 $\geq$
16	N.O.	61	2nd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.05	0.0125	0.0125
17	H.F.	73	3rd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.1	0.006	0.003 $\geq$
18	M.N.	62	2nd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.1	0.006	0.003 $\geq$
19	Y.N.	60	1st day	(3+)→(+)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> >→(-)	Good	(-)	0.025	0.006	0.003 $\geq$
20	Y.N.	74	1st day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.1	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
21	F.O.	49	2nd day	(2+)→(-)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> >→(-)	Excellent	(-)	0.025	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
22	S.Y.	55	3rd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	0.0125	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
23	M.T.	74	1st day	(3+)→(+)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.1	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
24	Y.T.	82	1st day	(2+)→(±)	(+)→(-)	(-) → (-)	Good	(-)	0.0125	0.003 $\geq$	0.003 $\geq$
25	T.K.	63	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	(-) → (-)	Excellent	(-)	NT		
26	T.S.	57	2nd day	(3+)→(-)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> >→(-)	Excellent	(-)	NT		
27	K.H.	50	2nd day	(2+)→(-)	(+)→(-)	<i>S.epi.</i> 10 <sup>3</sup> →(-)	Excellent	(-)	NT		
28	S.K.	67	3rd day	(3+)→(+)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> >→(-)	Good	(-)	NT		
29	H.T.	65	2nd day	(2+)→(+)	(+)→(-)	GPC 10 <sup>3</sup> >→(-)	Good	(-)	NT		
30	K.K.	56	3rd day	(3+)→(2+)	(+)→(-)	(-) → GPC 10 <sup>3</sup> >	Good	(-)	NT		

*S.epi.* : *Staphylococcus epidermidis*, GPC : Gram positive coccus, NT : Not tested.

CZX および CMX 筋注時の疼痛は軽度で、強い疼痛や持続する疼痛を訴えた症例もなかった。

### III. 考 察

CMX は第3世代のセフェム系抗生物質に属し、CZX と同様にグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有し、一方、グラム陽性菌に対してはCZX よりも1~2 管強い抗菌力をもつとされている<sup>1)</sup>。

淋菌に対するCMXの抗菌力については、1983年 OBAID<sup>ら</sup>が non-PPNG 126 株の MIC 測定を行ない、PCG の MIC が  $\leq 0.01 \sim 0.64 \mu\text{g/ml}$  に分布していたのに対し、CMX の MIC は  $\leq 0.01 \sim 0.02 \mu\text{g/ml}$  に分布し、CMX は PCG よりも数段優れた抗菌力を示すと報告している。

今回の都立台東病院で分離された淋菌 145 株では、PPNG 15 株を含め PCG 耐性株 (MIC 0.8  $\mu\text{g/ml}$  以上) は 77 株 (53.1%) で、PCG の MIC は 0.0125~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布していたが、CMX の MIC は  $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  に分布し、OBAID<sup>ら</sup>の報告と同じように PCG よりも数段強い抗菌力であった。

著者は<sup>9)</sup> 1983 年、CPZ, Cefotaxime (CTX), CZX などの淋菌 80 株 (PPNG 12 株) に対する抗菌力について、CTX の MIC は  $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  に分布し、CPZ ( $\leq 0.003 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ ) よりも強く、CZX ( $\leq 0.003 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ ) に次ぐ強い抗菌力を示すことを報告した。今回の CMX の MIC は  $\leq 0.003 \sim 0.2$

$\mu\text{g/ml}$  に分布し、CPZ よりも強く、CZX に次いで2番目に強い抗菌力を示し、淋菌に対するCMXの抗菌力はCTXとほぼ同等と思われた。

CPZ<sup>9)</sup>, CTX<sup>9)</sup>, CZX<sup>9)</sup> および CMX<sup>1)</sup> の各 0.5 g 単独筋注時の血中濃度動態を Fig. 1 にまとめた。CMX の血中濃度のピークは 9.86  $\mu\text{g/ml}$  で、CTX と同様に CZX, CPZ より低く、また半減期も 77.4 分で CTX とほぼ同じであり、CMX と CTX の血中濃度動態は似かよっている。CZX の血中濃度は、ピークが 17.9  $\mu\text{g/ml}$ 、半減期が 90.6 分で、CMX より 1.8 倍高いピーク値と 1.2 倍長い半減期を示すことが特徴である。

今回の臨床成績で、CMX 0.5 g 単独投与群 8 例の有効率は 37.5% (3 例) と低く、62.5% (5 例) は無効であった。MIC 値との関連をみると、CMX の MIC 0.05~0.2  $\mu\text{g/ml}$  を示した 5 例は、淋菌が存続し、MIC  $\leq 0.003 \sim 0.0125 \mu\text{g/ml}$  を示した 3 例は淋菌が消失しており、CMX 0.5 g 単独投与での CMX の耐性値が 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以上にあることが推測される。

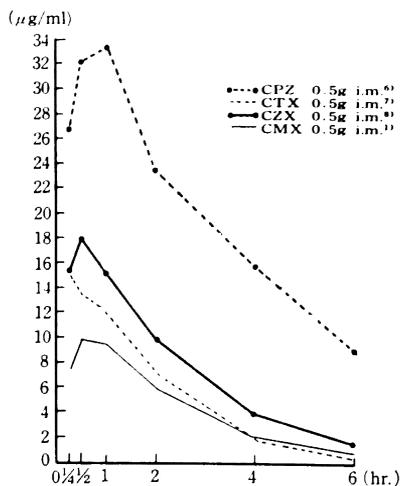
CZX 0.5 g 単独投与群 27 例では、92.6% (25 例) と高い有効率であった。この群での CZX の MIC 上限値は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  で 1 例あったが、この症例 (No. 1) は有効を示した。無効例 2 例の MIC 値は、0.0125  $\mu\text{g/ml}$  および 0.006  $\mu\text{g/ml}$  で比較的低い MIC 値を示した症例であった。

CZX と CMX の MIC 上限値には 2 管の差があるが、今回 CZX 0.5 g と CMX 0.5 g 投与群の間の有効率の大きな差は、この 2 薬剤の血中濃度動態の違いから生じたものと思われる。

CMX 1 g 単独投与群では 30 例中 96.7% (29 例) の高い有効率で、CMX 0.5 g 単独投与群の有効率 37.5% に比べ明らかに有意の差が認められた。CMX 1 g 筋注の血中濃度のピークは、0.5 g 筋注時の約 3 倍に達する<sup>1)</sup>。1979 年 JAFFE<sup>ら</sup>は、淋疾に対するペニシリンの有効性は血中濃度動態に反映すると報告している。CMX においても 0.5 g と 1 g 筋注で有効率に有意の差が認められているが、これは JAFFE<sup>ら</sup>の報告と同様に血中濃度の差が反映したものと思われる。

CMX 0.5 g 筋注と probenecid 1 g 経口投与群では、30 例中著効 56.7% (17 例)、有効 43.3% (13 例)、有効率は 100% で、CMX 0.5 g 単独投与群の有効率 37.5% よりも有意に優れていた。CMX には probenecid 併用効果が認められており<sup>10)</sup>、ここでも血中濃度の差が、有効率の差に反映したものと思われる。また、CMX 0.5 g と probenecid 1 g 併用群は、CZX 0.5 g 単独投与群と比較しても、著効率で CZX 0.5 g 投与群の 25.9% (27 例中 7 例) より有意に優れていた。この 2

Fig. 1 Serum levels of CPZ, CTX, CZX, and CMX



	1/4	1/2	1	2	4	6	Half life
CPZ	26.4	32.0	33.4	23.5	15.8	9.0	154 min.
CZX	15.5	17.9	15.4	9.9	3.9	1.5	90.6 min.
CTX	15.1	13.6	12.1	7.2	1.9	0.3	74.4 min.
CMX	7.51	9.86	9.48	5.94	2.05	0.69	77.4 min.

i.m.: intramuscular injection

群間で淋菌以外の分離菌 (Other isolates) を検討すると、CZX 0.5 g 投与群では治療前には 27 例中 10 例 37.0% に、治療後では 12 例 44.4% に *S. epidermidis* またはグラム陽性球菌が検出された。一方、CMX 0.5 g と probenecid 併用群では治療前には 30 例中 9 例 30% に、治療後には 2 例 6.7% と少なかった。この差は、CMX の CZX よりも 1~2 管強いグラム陽性球菌に対する抗菌力<sup>1)</sup>が反映したものである。しかし、今回分離されたグラム陽性球菌の菌数は  $10^3$ /ml 以下がほとんどであり、これらが淋菌性尿道炎との共存あるいは淋疾後尿道炎の起炎菌として検出されたのか、または単に尿道常在菌が検出されたのかは判断とせず、2 期間の著効率の差に関与したとは断定できなかった。

なお、CMX 0.5 g と probenecid 1 g 併用群は、CMX 1 g 単独投与群の著効率 33.3% (30 例中 10 例) よりも有意に優れており、今回の治療方法 4 群の中で臨床的に最も優れていた。すでに、著者は 1983 年、CZX 0.5 g 筋注と probenecid 1 g 経口投与で 41 例の男子淋菌性尿道炎を治療し、著効 58.5% (24 例)、有効 39.0% (16 例)、無効 2.4% (1 例)、有効率 97.6% の治療成績を報告したが、今回の CMX 0.5 g と probenecid 1 g 経口投与は、その治療成績に優るとも劣らない治療成績を示した。

アメリカ CDC は、PPNG 症例に対して CTX 1 g 単独筋注を推奨している<sup>11)</sup>。今回の CMX 1 g 投与群で PPNG 症例が 4 例、CMX 0.5 g と probenecid 併用群および CZX 0.5 g 投与群で各 2 例ずつ、合計 8 例の PPNG 症例がみられたが、これら PPNG 症例は各治療法ですべて著効または有効を示した。今回の細菌学的検討でも CMX および CZX の MIC は、non-PPNG よりも PPNG に対しての方が 1 管強い抗菌力を示しており、CTX とほぼ同じ抗菌力と血中濃度動態を示す CMX および最も強い抗菌力を示した CZX は、アメリカ CDC が推奨する CTX と同じように PPNG 症例に対する有用性は大きいものである。

副作用は、全 95 症例において全くなく、CMX および CZX one shot 治療は、淋疾に対して安全な治療法と思われた。

今回の細菌学的、臨床的検討結果から CMX および CZX などの第 3 世代のセフェム系抗生物質は、PPNG、non-PPNG に対して第 1、第 2 世代のセフェム系抗生

物質および PCG よりもはるかに優れた抗菌力を有していた。また、one shot 治療薬剤は、その高い血中濃度が長く保たれることが淋菌性尿道炎の治療には有利であり、CMX 0.5 g と probenecid 1 g の併用投与は、CZX 0.5 g、CMX 1 g、CMX 0.5 g 単独投与よりも優れた治療法と思われた。

終りに、東京慈恵会医科大学泌尿器科教授・町田豊平先生の御校閲に感謝致します。

#### 文 献

- 1) 第 28 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム II。SCE-1365, 1980 (東京)
- 2) THAYER, J. D., Ph. D. & J. E. Jr. B. A. MARTIN: Improved Medium selective for Cultivation of *N. gonorrhoeae* and *N. meningitidis*. Public Health Reports 81: 559~562, 1966
- 3) 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 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30(S-2): 413~417, 1982
- 4) OBAID, S. R.; M. Y. KHAN, M. L. SIMPSON, R. P. GRUNINGER & D. I. WIGREN: Comparative Efficacy of Cefmenoxime versus Penicillin in the treatment of Gonorrhoea. Antimicrob. Agents Chemother. 23: 349~351, 1983
- 5) 岡崎武二郎: 男子淋菌性尿道炎に対する Cefprozime の臨床効果と細菌学的検討。Jap. J. Antib. 36: 3336~3342, 1983
- 6) 第 27 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム I。T-1551, 1979(福岡)
- 7) 第 27 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム III。Cefotaxime(HR 756), 1979(福岡)
- 8) 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。Ceftizoxime(FK 749), 1979(東京)
- 9) JAFFE, H. W.; A. L. SCHROETER, G. H. REYNOLDS, A. A. ZAIDI, J. E. Jr. MARTIN & J. D. THAYER: Pharmacokinetic Determinants of Penicillin Cure of Gonococcal urethritis. Antimicrob. Agents Chemother. 15: 587~591, 1979
- 10) SENNELLO, L. T.; D. QUIN, D. E. ROLLINS, K. G. TOLMAN & R. C. SONNERS: Effect of probenecid on the pharmacokinetics of Cefmenoxime. Antimicrob. Agents Chemother. 23: 803~807, 1983
- 11) Centers for Disease Control(CDC): Sexually transmitted Diseases Treatment Guidelines 1982. MMWR 31(S-2): 35~62, 1982

## BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION OF A SINGLE DOSE ADMINISTRATION OF CEFMENOXIME ON MALE GONORRHEAL URETHRITIS

TAKEJIRO OKAZAKI

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital

95 male patients with gonorrheal urethritis were treated with cefmenoxime (CMX) and ceftizoxime (CZX) from August 1983 to May 1984, and clinically evaluated. 145 strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from the clinical specimens of these patients were bacteriologically studied.

Of the 145 strains, 15 (10.3%) were penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) strains and the other 130 strains were non-PPNG strains.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of penicillin G to the 145 strains were 0.0125~50 µg/ml. While MICs of CMX to the 145 strains were  $\leq 0.003\sim 0.2$  µg/ml and MICs of CZX were  $\leq 0.003\sim 0.05$  µg/ml.

95 cases were assigned to one of four treatment regimens: CZX 0.5 g intramuscularly (group A); CMX 0.5 g intramuscularly (group B); CMX 1 g intramuscularly (group C); CMX 0.5 g intramuscularly after probenecid 1 g orally (group D).

The cure rate was 92.5% (25 of 27) in group A; 37.5% (3 of 8) in group B; 96.7% (29 of 30) in group C; and 100% (30 of 30) in group D.

No side effects were found.