

淋菌性尿道炎, 淋菌性子宮頸管炎に対する Azthreonom の細菌学的・臨床的検討

齋藤 功・寺田 洋子

東京共済病院泌尿器科

横沢 光博・小野 一徳・山口 景子・高橋久美子

東京共済病院微生物検査科

西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

田原 達雄

大和病院泌尿器科

福島 修司

横浜市民病院泌尿器科

細田 和成

都立大久保病院泌尿器科

塚田 修

亀田総合病院泌尿器科

金子 興一

扇屋診療所

浜屋 修

浜屋医院

山本 隆司

山本医院

足立 卓三

足立医院

宮村 隆三

宮村医院

淋菌感染症に対する Azthreonom (AZT) 治療の効果と安全性につき検討した。

淋菌性尿道炎, 淋菌性子宮頸管炎の計 86 例に AZT 1g 筋注, 24 時間後淋菌に対する細菌学的効果を検討, 52 例は更に 1g 投与, 13 例には 1g 計 3 日連用し, それぞれの群の総合臨床的效果を 7 日後に検討し次のような結果を得た。

1) 測定できた臨床分離 64 株の AZT に対する MIC は, 全株 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布していた。 β -lactamase 産生株は 7 株あったが特に MIC との相関はなかった。

2) 1g 筋注 24 時間後 follow up した 60 例中, 53 例は鏡検, 培養共に淋菌は陰性であった。7 例 (11.7%) は鏡検でグラム陰性双球菌を認めたが培養ではいずれも陰性であった。

3) Follow up できた 1g one shot 治療群 (11 例), 1g 2 日投与群 (29 例), 1g 3 日投与群 (11 例) の 7 日後の総合臨床効果はいずれも 100% 有効であった。

4) Postgonococcal urethritis (PGU) の発生については 7 日後に follow up できた 48 例中, PGU 13 例 (27.1%) 認めたが, 治療前 *Chlamydia trachomatis* が分離された 9 例中 7 例 (77.8%), *C. trachomatis* が分離されなかった 39 例中 6 例 (15.4%) が PGU に移行し *C. trachom*

matis が分離された症例に高率に PGU は発生した。

5) AZT 1~3g 使用, 7日後に副作用の検討できた 51 例についてアレルギー反応, 皮膚発疹などを認めたものは1例もなかった。

Azthreonom (AZT) は monobactam 系抗生物質であり, その特徴は *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌, および球菌に対し強い抗菌力を示すとともに, 各種 β -lactamase およびデヒドロペプチダーゼに対しては極めて安定である。

AZT は尿路感染症の治療に有効であることはすでに知られている¹⁾。しかし尿道炎, 特に淋疾に対する効果についての報告はない。

Penicillin や他の抗生剤に耐性淋菌株が増えてきた現今, 従来の治療法に代わってこの疾患に有効な新抗生剤の臨床評価が必要となっている。

本研究の目的は淋菌感染症に対し AZT の one shot 治療と 2~3 日連続投与治療との臨床成績の比較を行なうとともに, *C. trachomatis* との混合感染による Postgonococcal urethritis (PGU) について検討したので報告する。

I. 対象ならびに検査方法

1) 対象症例と淋菌の検査方法

対象症例は 1983 年 9 月~11 月までの 3 か月間に各泌尿器科外来を受診した淋菌感染症 86 例で, 年齢は 18 歳~66 歳 (平均 30.7 歳), 5 例は女性であった。感染機会より受診までの期間は 1 日~20 日 (平均 5.5 日) である (Table 1)。

Table 1 Gonococcal infections

No. of patients	86		
Male	81		
Female	5		
Age (years)			
Mean \pm S.D.	30.7 \pm 8.80		
Range	18~66		
Incubation period (days)			
Mean \pm S.D.	5.5 \pm 2.85		
Range	1~20		
Source of infection			
Soap-land girl	38	Girl friend	13
Prostitute	17	Husband	5
Pick-up	8	Unknown	5

淋菌性尿道炎, 淋菌性子宮頸管炎の診断は尿道分泌物ならびに子宮頸管粘液中の多核白血球 (PMNL) 内にグラム陰性双球菌を確認, 培養 (modified Thayer-Martin medium など) で淋菌を同定した。また他施設よりの検体は一旦 Transgrow medium で一晩培養後, 東京共済

病院に転送培養同定した。

2) 淋菌の薬剤感受性

分離した淋菌株は AZT, Penicillin G (PCG), Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC), Cefoperazone (CPZ), Spectinomycin (SPCM) の 6 剤に対する MIC を化学療法学会標準法で測定した。使用培地は GC medium を Base に 1% Haemoglobin を加えた。また β -lactamase 活性の検出はディスク法 (Cefinase; BBL) によって行なった。

3) *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) の分離

C. trachomatis の分離は淋菌の検出と同時に進んだ。方法は EVANS, TAYLOR-ROBINSON²⁾ の法に準じ, まず綿棒で淋菌用の swab を採取培養後, 2 本目の swab を尿道内に 2~3cm 挿入, 2~3 回, 軽く回転させ, 粘膜上皮を擦過し一旦 2-SP 保存培地で -80°C に保存, cycloheximide 処理, McCoy cell で組織培養後, Giemsa 染色で暗視野と明視野で観察した。

II. 治療方法ならびに効果判定

AZT の投与は 1g one shot 群 (Group A), 1g 2 日連用群 (Group B), 1g 3 日連用群 (Group C) の 3 群に分けいずれも生理食塩水 5ml に AZT 1g を溶解し筋注によった。

効果判定は Group A, B, C, の 3 群共 1g 筋注 24 時間後, 3~4 日後, 7 日後の 3 回を follow up し, PGU については更に follow up した。効果判定基準は下記によった。

著効: 淋菌の消失と尿道分泌物の消失 (塗抹標本上, PMNL も認めず)

有効: 淋菌の消失と尿道分泌物の改善

無効: 淋菌の消失の得られなかったもの

なお, PGU の診断については治療 7 日後尿道分泌物の残るもの, または尿道塗抹標本で PMNL \geq 5 \square (high power field \times 1000: 全視野観察最大 5 視野の平均) 認められ, かつ培養, 鏡検で淋菌陰性であった場合のほか, 再感染の機会のない者とした。

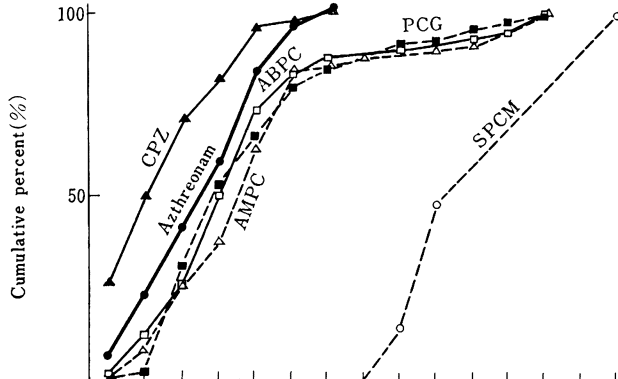
III. 成績

1) 細菌学的成績

臨床分離 64 株の AZT, PCG, ABPC, AMPC, CPZ, SPCM に対する MIC と β -lactamase 活性の測定を行なった。

PPNG 株は 64 株中 7 株 (10.9%) で non-PPNG 株は 57 株であった (Fig. 1)。MIC の累積分布を Fig. 1

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *N. gonorrhoeae* (inoculum size : 10⁶ cells/ml)



Antibiotics	No. of strains	MIC (µg/ml)														
		≤ 0.0125	0.025	0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PCG	54		1	16	12	7	7	3		1	1 ⁽¹⁾	2 ⁽²⁾	1 ⁽¹⁾	2 ⁽²⁾	1 ⁽¹⁾	
ABPC	53	1	6	7	13	12	5	2		1 ⁽¹⁾		2 ⁽²⁾	1 ⁽¹⁾	3 ⁽³⁾		
AMPC	53		4	10	6	14	10	1	1		1 ⁽¹⁾	1 ⁽¹⁾	4 ⁽⁴⁾	1 ⁽¹⁾		
CPZ	64	17 ⁽¹⁾	15 ⁽²⁾	14 ⁽²⁾	7	9 ⁽²⁾	1	1								
SPCM	64										8 ⁽¹⁾	23 ⁽¹⁾	32 ⁽⁵⁾			1
Azthreonom	64	4	11 ⁽¹⁾	11 ⁽¹⁾	12 ⁽³⁾	16	8 ⁽²⁾	2								

() : β-lactamase(+) 7 strains

に示す。AZT に対する MIC の分布は ≤0.0125 から 0.78 µg/ml に分布し PPNG 株は特に MIC の高い株に分布する傾向はみられない。

ABPC, AMPC は同じ傾向を示し, 0.0125~50 µg/ml に分布, PPNG 株はいずれも 3.13 µg/ml 以上の MIC 株に一致し耐性株と非耐性株が 2 群に分かれていた。

SPCM は 3.13~12.5 µg/ml に分布していたが, 1 株のみ 100 µg/ml であった。CPZ は全株 ≤0.78 µg/ml に分布, AZT に比べ 1 管低い値を示すパターンであった。

2) 臨床成績

AZT 1 回投与と 2~3 日連続投与との臨床成績を検討した。

AZT 投与は 1g one shot 群 (A), 1g 1 日 1 回, 2 日投与群 (B), 1g 1 日 1 回, 3 日投与群 (C) の 3 群に分け検討した。A 群は 21 例, B 群は 52 例, C

群は 13 例の計 86 例である (Table 2)。

24 時間後判定可能症例は 60 例, 3~4 日後効果判定可能症例 51 例, 7 日後は 51 例が効果判定され, 著効 35 例 (68.6%), 有効 16 例 (31.4%) と follow up し得た症例はすべて有効であった (Table 3)。

投与方法別による成績については, 淋菌に対して 1g one shot 注射 24 時間後, 3 群合わせ 60 例 follow up し 53 例は鏡検, 培養共に淋菌陰性, 7 例 (11.7%) は鏡検でグラム陰性双球菌を認めた。ただしこの 7 例は培養では全例陰性であった。治療 3~4 日後, A, C 群は全例鏡検, 培養共に淋菌陰性, B 群に 1 例 (3.2%) 鏡検でグラム陰性双球菌を認めているが培養では陰性であった。治療 7 日後, 3 群共に follow up された症例はすべて鏡検, 培養共に淋菌陰性であった。

尿道分泌物については 1g one shot 治療後分泌物の消失したものの 8 例 (13.3%) で 52 例は改善は認められた

Table 2 Treatment schedules for gonorrhoea

	Regimen	No. treated	After treatment follow up	
			1 day	7 days
Group A	1g × 1 day	21	14	11
Group B	1g × 2 days	52	36	29
Group C	1g × 3 days	13	10	11
	Total	86	60	51

Table 3 Overall clinical efficacy of Azthreonom in gonorrhoea

	After treatment		
	1 day	3~4 days	7 days
Excellent	8 (13.3%)	20 (39.2%)	35 (68.6%)
Good	45 (75.0%)	30 (58.8%)	16 (31.4%)
Poor	7 (11.7%)	1 (2.0%)	
	60	51	51

Table 4 Efficacy to urethral secretion

	After treatment		
	1 day (n: 60)	3 day~4 day (n: 51)	7 day (n: 51)
A Group	Excellent 8 (13.3%)	Excellent 3 (37.5%) Good 5 (62.5%) Poor 0	Excellent 7 (63.6%) Good 4 (36.4%) Poor 0
B Group	Good 45 (75.0%)	Excellent 15 (48.4%) Good 15 (48.4%) Poor 1 (3.2%)	Excellent 22 (75.9%) Good 7 (24.1%) Poor 0
C Group	Poor 7 (11.7%)	Excellent 2 (16.7%) Good 10 (83.3%) Poor 0	Excellent 6 (54.5%) Good 5 (45.5%) Poor 0

の消失は得られなかった。3~4日後A群 37.5%, B群 48.4%, C群 16.7% が分泌物の消失をみ、治療7日後にはそれぞれ 63.6%, 75.9%, 54.5% と消失率は増加している (Table 4)。

3) *C. trachomatis* の分離

C. trachomatis の培養は治療前 64 例につき施行, 12 例 (18.8%) から分離された。

7日後 follow up できた 48 例中治療前に *C. trachomatis* が分離された症例は 9 例であった。

4) PGU について

治療7日後に尿道分泌物に残ったもの、または塗抹標本中、PMNL \geq 5 コ (hpf) のものを PGU と定めると、48 例中 13 例 (27.1%) が PGU と診断される。治療前 *C. trachomatis* が分離された 9 例中 7 例 (77.8%), *C. trachomatis* が分離されていなかった 39 例中 6 例 (15.4%) が治療後、PGU に移行した (Table 5)。

Table 5 Number of patients with gonococcal urethritis (GU) and postgonococcal urethritis (PGU)

Initial GU	Number		64
	Chlamydia-positive		12
	Chlamydia-negative		52
	Follow up 48		
	No PGU	PGU	Not followed up
Number	35	13	16
Chlamydia-positive	2	7	3
Chlamydia-negative	33	6	13

5) 副作用

副作用については投与期間が短いため laboratory examination は実施しなかった。

自覚的、他覚的に副作用と考えられる症状を呈したものは 1 例もなかった。

IV. 考 察

今回我々が用いた monobactam 系抗生剤 AZT は各種感染症に応用され、第3世代の cephem 系抗生剤と同程度、あるいはそれ以上の効果が認められているが淋菌性感染症への応用はまだ行なわれていない。今回我々は同薬剤を淋菌性尿道炎および淋菌性子宮頸管炎に使用する機会を得たので、1g one shot 治療群と、1日 1g 2~3 日使用群との効果について比較検討した。

欧米では淋疾の治療は one shot 治療が今日でも主流であるが、本邦は各種抗生剤の使用が比較的案にできること、また、投与日数も通常尿路感染症と同じレベルで化学療法剤を投与しているのが現状である。One shot 治療の基本は淋菌に対して抗菌力のある薬剤を 1 回投与で血中濃度を高め、かつ MIC を超える濃度を保つことが大切である。いたずらに低用量を何日も使用する方法は耐性菌を増すだけで余り効果のないことはすでに知られた事実である。今回我々の用いた投与方法は one shot 治療 (A 群) のほか、2~3 日連続投与群 (B, C 群) との比較を 7 日後に検討した。AZT 1g 投与 24 時間後に follow up できた 60 例 (A, B, C 3 群共 24 時間後の場合同一条件である) 中 53 例で淋菌は鏡検、培養共に陰性であり、7 例 (11.7%) が鏡検でグラム陰性双球菌の存在を僅かに認めたがいずれも培養では陰性であった。また尿道分泌物については、同一条件ではあるが A 群 21.4%, B 群 11.1%, C 群 10% がそれぞれ消失していた。

次に follow up 7 日目の菌培養と尿道分泌物の改善経過は淋菌については、A, B, C, いずれの投与群もすべて培養陰性であり鏡検でも認めなかった。尿道分泌物については A 群は 21.4% \rightarrow 37.5% \rightarrow 63.6%, B 群 11.1% \rightarrow 48.4% \rightarrow 75.9%, C 群 10% \rightarrow 16.7% \rightarrow 54.5% といずれも治療終了後明らかに改善されている。このような治療経過から one shot 群 (A) では 24 時間後

著効例は 21.4% であったが、7日目には 63.6% と増加、治療を 2~3 日つけた B, C 群と比較して有意の差はなかった ($\chi^2=1.845$)。

しかしいずれの群も 7日後 25~45% 尿道分泌物あるいは PMNL ≥ 5 残り、これは PGU を考えるケースである。

治療前後で淋菌と同時に *C. trachomatis* を組織培養した 64 例中、*C. trachomatis* 陽性 12 例 (18.8%) であり、これは欧米諸国からの報告とほぼ同じ検出率である³⁻⁴⁾。

淋疾の治療で最も一般的に使用される penicillin, cephem 系抗生剤, Spectinomycin などは *C. trachomatis* に対して効果をあげることはできない。今回我々の症例中 PGU と診断された症例は 48 例中 13 例 (27.1%) で治療前 *C. trachomatis* が分離された 9 例中 7 例 (77.8%)、また治療前 *C. trachomatis* が分離されなかった 39 例中 6 例 (15.4%) が治療後 PGU を続発している (Table 5)。

このように *C. trachomatis* が検出された症例は治療後ほとんど PGU に進行している。WILLCOX (1979)⁵⁾ は APPC, ABPC で治療後それぞれ 28.9%, 28.5% の PGU を、また TERHO (1978)⁶⁾ は経過を follow up できた 72 例の淋疾中 50 例 (69%) が PGU に、そしてこの中の 30 例 (60%) は *C. trachomatis* 陽性であり *C. trachomatis* 陰性例からの PGU は 22 例中 1 例 (4.5%) であったと報告している。

このようなことから今後、淋疾の治療に PGU を充分に考慮した治療法を採用すべきではないかと考える。

淋菌と *C. trachomatis* 共に有効な薬剤はない (Tetracycline はこれに最も近い)。このことから先ず淋菌に対して有効な薬剤で one shot 治療を行ない、次いで *C. trachomatis* に効く薬剤を 7 日間使用する方法が最も理想に近い治療と考える。

(本論文の要旨は第 32 回日本化学療法学会総会(札幌, 1984)にて報告した)

文 献

- 1) 第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, AZTHREONAM (SQ 26, 776), 東京 1983
- 2) EVANS, R. T. & D. TAYLOR-ROBINSON: Comparison of various McCoy cell treatment procedures used for detection of *Chlamydia trachomatis*. J. Clin. Microbiol. 10:198~201, 1979
- 3) RICHMOND, S. J.; A. L. HILTON & S. K. R. CLARKE: Chlamydial infection. Role of chlamydia subgroup A in nongonococcal and postgonococcal urethritis. Brit. J. Vener. Dis. 48:437~444, 1972
- 4) ARYA, O. P.; H. MALLINSON, S. S. PAREEK & A. D. GODDARD: Post-gonococcal cervicitis and post-gonococcal urethritis. Brit. J. Vener. Dis. 57:395~399, 1981
- 5) WILLCOX, R. R.: Epidemiological importance of concealed nongonococcal urethritis. Brit. J. Vener. Dis. 55:149~153, 1979
- 6) TERHO, P.: *Chlamydia trachomatis* in gonococcal and postgonococcal urethritis. Brit. J. Vener. Dis. 54:326~329, 1978

BACTERIAL AND CLINICAL STUDY ON AZTHREONAM IN GONORRHEA

ISAO SAITO, YOKO TERADA, MITSUHIRO YOKOZAWA*, KAZUNORI ONO*,
KEIKO YAMAGUCHI* and KUMIKO TAKAHASHI*

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital (*Clinical Laboratories)

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

TATSUO TAHARA

Department of Urology, Yamato Hospital

SYUJI FUKUSHIMA

Department of Urology, Yokohama City Hospital

KAZUSHIGE HOSODA

Department of Urology, Okubo Municipal Hospital

OSAMU TSUKADA

Department of Urology, Kameda General Hospital

KOICHI KANEKO

General Practitioner Ohgiya

OSAMU HAMAYA

General Practitioner Hamaya

TAKASHI YAMAMOTO

General Practitioner Yamamoto

TAKUZO ADACHI

General Practitioner Adachi

RYUZO MIYAMURA

General Practitioner Miyamura

The purpose of this study was to determine the susceptibility of *N. gonorrhoeae* to Azthreonom (AZT). The MIC of AZT against 64 strains of *N. gonorrhoeae* was examined, and all strains showed MIC of $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$, including 7 β -lactamase producing strains.

The effect of treatment with AZT was compared in 86 patients with uncomplicated gonorrhoea.

A single-dose regimen of 1.0 g AZT i. m., a two-dose regimen of 1.0 g and 1.0 g, and a three-dose regimen of 1.0 g, 1.0 g and 1.0 g (one day apart) were given. Three group regimens were equally effective with an overall cure rate of 100%. In patients harbouring β -lactamase producing gonococci the infection was cured.

During the follow-up (7 days after treatment) of 48 patients postgonococcal urethritis (PGU) was diagnosed in 13 (27.1%) patients. Seven (77.8%) out of 9 patients with *Chlamydia trachomatis* positive cultures who were followed up developed PGU, while only 6 (15.4%) of 39 patients with *Chlamydia trachomatis* negative culture developed PGU. No subjective side effects were observed.