

男子淋菌性尿道炎に対する NY-198 の細菌学的・臨床学的検討

斎藤 功・吉田雅彦

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 微生物検査室

宮村隆三

宮村医院

浜屋 修

ハマヤ皮膚科泌尿器科医院

金子興一

扇屋ビル皮膚泌尿器科診療所

1986年7月から1987年1月迄に各外来を受診した男子淋菌性尿道炎患者45例を対象として NY-198 の治療効果と当科保存淋菌に対する NY-198, ofloxacin (OFLX), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), amoxicillin (AMPC), minocycline (MINO) 6 剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, 下記の如き結果を得た。保存淋菌48株中 β -lactamase 産生株 (PPNG) は16株である。

48株の各薬剤に対する MIC については, NY-198 は $\leq 0.003 \mu\text{g/ml} \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し, 同系薬剤 OFLX の MIC は $\leq 0.003 \mu\text{g/ml} \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ と同程度の MIC であった。CCL $\leq 0.003 \mu\text{g/ml} \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, CFIX $\leq 0.003 \mu\text{g/ml} \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, AMPC $0.0125 \mu\text{g/ml} \sim > 100 \mu\text{g/ml}$, MINO $\leq 0.003 \mu\text{g/ml} \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ分布していた。また, 今回治験症例から分離した27株の淋菌についても同様の結果を得た。治療成績については, NY-198 1回200mg 1日2回, 3日間投与群40例, 1回100mg 1日2回, 3日間投与群5例の45例につき検討した。臨床効果は3日後で著効20例, 有効23例, 無効1例, 7日後は著効24例, 有効5例であった。淋菌に対する細菌学的効果は3日, 7日後に follow up できた全例培養陰性であったが, 3日後1例はグラム染色で陰性双球菌を多核白血球内に検出している (培養では陰性)。PPNG 株はいずれも non-PPNG 株と同様の経過をとった。今回検討した45例について *Chlamydia trachomatis* を培養した結果, 8例から *C. trachomatis* が分離された。これら8例の症例はいずれも臨床効果は有効であり, 7~14日後 follow up できた34例中4例は後淋菌性尿道炎 (PGU) を発症した。以上の成績に加え, 認むべき副作用は1例もなく, NY-198 は淋菌性感染症に対し有用な薬剤と考えられる。

NY-198 は北陸製薬 KK で新合成された経口用抗菌剤で, その化学構造式は Fig. 1 の如くキノロンカルボン酸を基本骨格にして1位にエチル基, 6位および8位にフッ素原子, 7位に3-メチルピペラジノ基を有する。本剤は殺菌的に作用し, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌, 陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有し, さらに種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する¹⁾。淋菌に対する抗菌力も ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX) とほぼ同程度であることが確認されている。

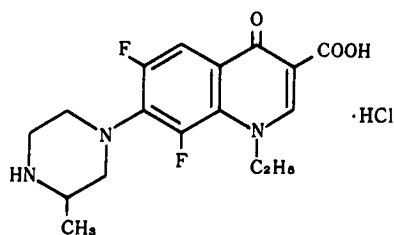


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

Table 1. Background of patients with gonococcal urethritis

| Background | | NY-198 | | Total |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | | 200mg×2 | 100mg×2 | |
| No. of patients | Male | 40 | 5 | 45 |
| Age (years) | Range | 19 ~ 68 | 26 ~ 60 | 19 ~ 68 |
| | Mean ± S. D. | 31.7±10.9 | 37.2±13.4 | 32.3±11.2 |
| Incubation period (days) | Range | 1 ~ 30 | 3 ~ 7 | 1 ~ 30 |
| | Mean ± S. D. | 6.8±6.4 (Unknown) 4 cases | 5.8±1.9 (Unknown) 1 case | 6.7±6.1 (Unknown) 5 cases |
| Source of infection | Prostitute | 21 | 2 | 23 |
| | Hostess | 4 | | 4 |
| | Friend | 5 | | 5 |
| | Pick up | 4 | 1 | 5 |
| | Wife | 1 | | 1 |
| | Others | 4 | 1 | 5 |
| | Unknown | 1 | 1 | 2 |
| Previous history | Gonococcal urethritis | 4 | 1 | 5 |
| | Nongonococcal urethritis | 2 | | 2 |
| | Others | 1 | | 1 |
| | None | 33 | 4 | 37 |

今回、我々はNY-198の淋菌性尿道炎に対する有効性、安全性を検討し、あわせて臨床分離の淋菌の抗菌力を検討したので報告する。

I 対象と方法

1. 細菌学的検討

当科保存のβ-lactamase産生淋菌16株と非産生淋菌32株の計48株についてNY-198, OFLX, cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), amoxicillin (AMPC) および minocycline (MINO) の6剤に対するMICを測定した。また今回の治験例、すなわち、1986年7月から1987年1月迄の7カ月間に当院ならびに表記の施設より送付された臨床分離の淋菌27株についてはNY-198, OFLX, NFLX, ENX, AMPC, MINO, spectinomycin (SPCM) の7剤に対するMICを測定すると共に、β-lactamase活性の測定をDisc法(Cefinase : BBL)によって行なった。

2. 臨床的検討

対象患者は1986年7月から1987年1月までに当院ならびに表記泌尿器科外来を受診した患者で、治験に際し同意の得られた男子淋菌性尿道炎45例である。

NY-198の投与方法は1回200mg 1日2回内服3日間

を中心とし、1部の症例では1回100mg 1日2回、3日間治療とした。NY-198投与中は他の抗菌剤の併用は行なわなかった。

患者背景因子はTable 1にそれぞれ示す。年齢は19歳～68歳で平均32.3±11.2歳であった。問診での感染機会はないものが2例(4.4%)あった。約半数以上はsoap-land girl, hostess等の職業婦人からの感染であり、友人、配偶者からの感染は6例(13.3%)である。潜伏期間は不明5例を除くと1～30日で平均6.7±6.1日であった。既往歴の明らかなものでは淋菌性尿道炎5例、非淋菌性尿道炎2例の計7例(15.6%)は尿道炎の既往を認めた。

淋菌性尿道炎の診断は尿道分泌物のグラム染色で多核白血球(PMNL)内にグラム陰性双球菌を確認できた症例で、さらに尿道分泌物をGC medium, trans grow medium, selective Thayer Martin mediumで培養(CO₂培養, 36℃, 48時間)、同定は1% paraamino dimethylaniline hydrochlorideを用いたoxidase反応陽性、糖分解試験でglucoseのみを分解することで淋菌を確認した。なお、当院以外の施設より送付される菌株は途中死滅のおそれがありGonozymeを併用している。このため淋菌の診断は培養で陽性、あるいは培養で陰性であっても塗抹染色標本中の白血球内にグラム陰性

双球菌の存在を認め、かつ、Gonozyme 陽性のいずれかの場合を淋菌陽性としている。

鑑別診断としての *Chlamydia trachomatis* の培養は cycloheximide 処理、McCoy 細胞を用い組織培養を行なった。また、同時に EIA 法 (Chlamydiazyme 法) を併用している。この他 *Ureaplasma urealyticum* の培養は T-broth を用い、一般好気性菌は血液寒天培地を用い培養した。

3. 臨床効果判定

臨床効果判定は、臨床所見を主体として著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した主治医判定と、下記の基準により著効、有効、無効の3段階判定を行なった統一判定で行なった。この統一判定基準は日本泌尿器科学会、尿路感染症研究会 (UTI 研究会：代表大越正秋教授) のもとにすすめられている尿道炎研究会の仮試案であり、尿道分泌物中の淋菌の消長および尿道分泌物と smear 中の PMNL の推移を指標として、自覚症状、初尿所見は参考としている。尿道分泌物、PMNL はそれぞれ以下の如く分類している。

- 尿道分泌物：
 - 卍 自然排出がある。
 - 卍 自然排出は認めないが、しごとと多量に排出する。
 - + 自然排出は認めないが、しごとと少量排出する。
 - 全く認めず。
- PMNL :
 - 卍 30/hpf 以上認める。
 - 卍 10~29/hpf 認める。
 - + 5~9/hpf 認める。
 - ± 1~4/hpf 認める。
 - 全く認めず。

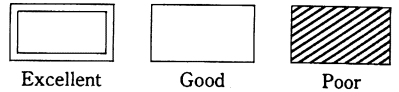
判定基準は次のように定めた (Table 2)。

- 著効：淋菌および尿道分泌物が消失し、かつ塗沫標本中の PMNL が ± となったもの。
- 有効：淋菌の消失は得られたが、尿道分泌物および PMNL の一方が消失するも他方が改善にとどまるか、または両方ともに改善したもの。
- 無効：淋菌の消失が認められないもの。

効果判定日は、主治医判定では3日目、3日目の観察がない場合は7日目を採用し、統一判定では3日目、7日目共に判定日としている。なお、治療開始後7日目以降で淋菌の消失は得られたが、尿道分泌物の残存あるいは PMNL が 5/hpf 以上の場合には後淋菌性尿道炎 (PGU) と定めた。

Table 2. Criteria for evaluation of clinical effect on gonococcal urethritis by committee members

| | Urethral discharge | PMNL | PMNL | |
|----------------------|--------------------|------|-----------|------|
| | | | - ± | + < |
| <i>N.gonorrhoeae</i> | + | - | Excellent | Good |
| <i>N.gonorrhoeae</i> | - | + | Good | Poor |
| | + | + | Poor | Poor |



II 成績

1. 細菌学的検討

1) 保存淋菌における薬剤感受性

1986年臨床分離の保存淋菌のうち β-lactamase 産生株 (PPNG) 16株、非産生株 (non-PPNG) 32株の計48株について NY-198, OFLX, CCL, CFIX, AMPC, MINO の6剤に対する MIC を測定した。成績は48株全体のものを Fig. 2 に、PPNG16株のものを Fig. 3 にそれぞれ示す。

NY-198は ≤ 0.003μg/ml ~ 0.39μg/ml に分布し、同系の OFLX は ≤ 0.003μg/ml ~ 0.2μg/ml とほぼ同程度であり、CCL は ≤ 0.003μg/ml ~ 3.13μg/ml, CFIX は ≤ 0.003μg/ml ~ 0.39μg/ml を示していた。AMPC は 0.0125μg/ml ~ > 100μg/ml に分布し、PPNG株は 12.5μg/ml ~ > 100μg/ml となり耐性株と一致していた。

2) 臨床分離淋菌における薬剤感受性

今回の治験例から分離された淋菌27株は PPNG 2株 (7.4%) を含み、NY-198, OFLX, NFLX, ENX, AMPC, MINO, SPCM の7剤に対する MIC を測定した。成績は Fig. 4 に示すが、NY-198は 0.006μg/ml ~ 0.2μg/ml, OFLX は ≤ 0.003μg/ml ~ 0.1μg/ml, NFLX は 0.006μg/ml ~ 0.2μg/ml, ENX は 0.025μg/ml ~ 0.39μg/ml, AMPC は 0.1μg/ml ~ 25μg/ml, MINO は 0.1μg/ml ~ 3.13μg/ml, SPCM は 6.25μg/ml ~ 12.5μg/ml に分布し、保存淋菌の MIC と同様の傾向がみられた。

2. 臨床的検討

男子淋菌性尿道炎と診断された45例の淋菌検出状況は Table 3 に示す如く、培養、グラム染色共に陽性が26例、グラム染色陰性で培養陽性が1例およびグラム染色、Gonozyme 共に陽性であったが、輸送後の培養で陰性が18例あった。

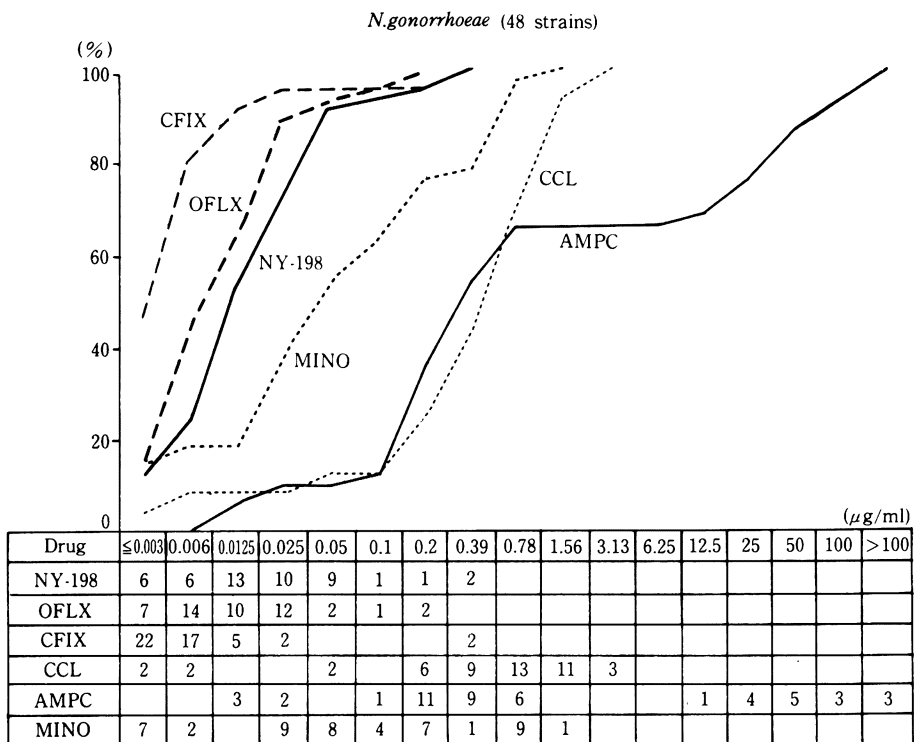


Fig. 2. Susceptibility distribution of clinical isolates

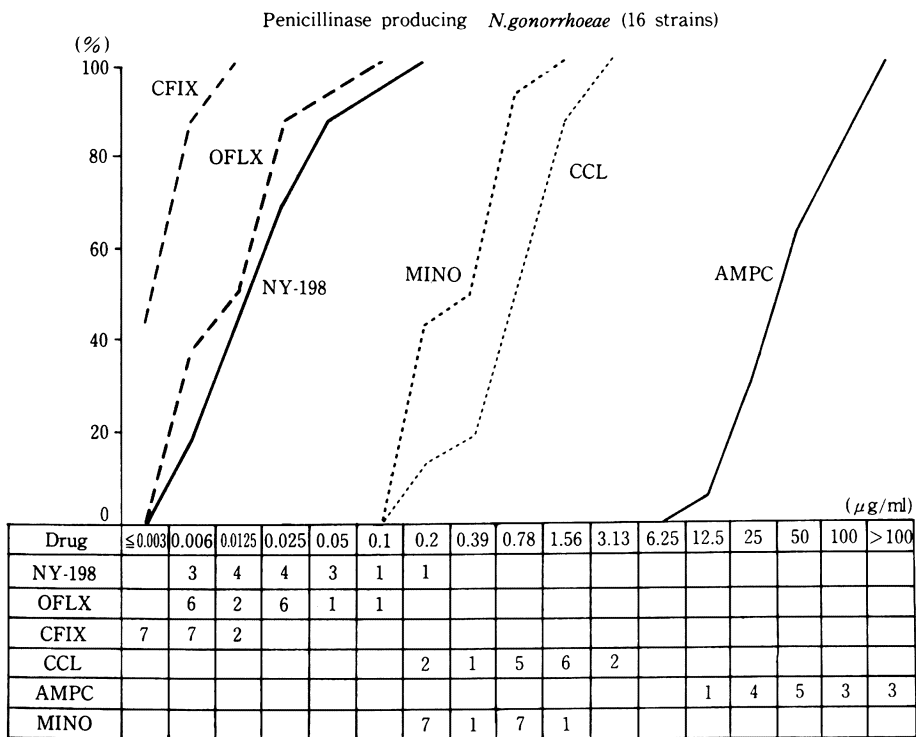


Fig. 3. Susceptibility distribution of clinical isolates

N.gonorrhoeae (27 strains)

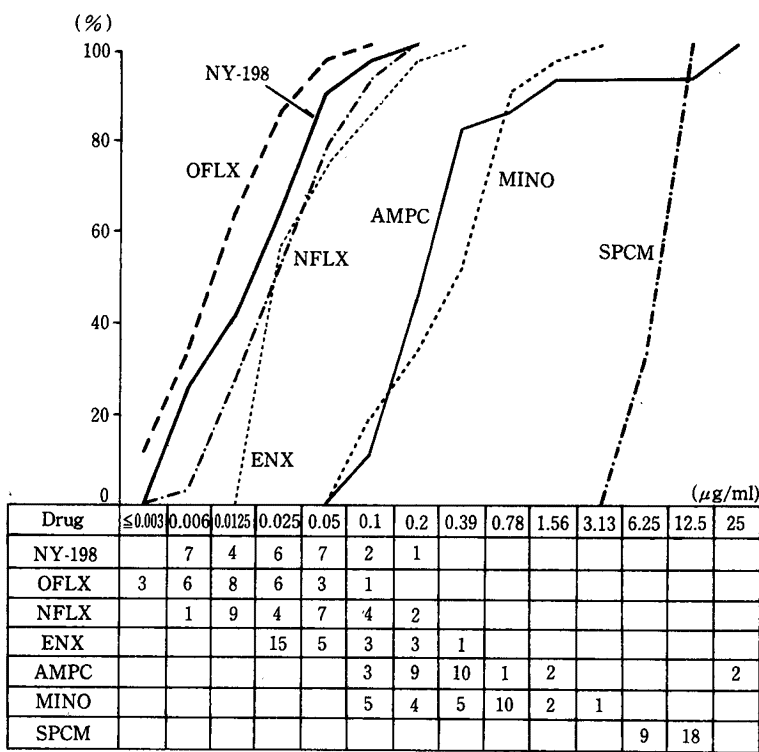


Fig. 4. Susceptibility distribution of clinical isolates

Table 3. Bacterial findings of gonococcal urethritis

| | | Gram-stain | |
|---------|----------|------------|----------|
| | | Positive | Negative |
| Culture | Positive | 25 (1) | 1 |
| | Negative | 14 (4) | 0 |

(): 100mg × 2

1) 主治医判定

45例の主治医判定を分離菌別にまとめたものを Table 4 に示す。著効32例, 有効12例, 無効1例となり, 有効率97.8%であった。

2) 統一判定

45例の治療の概要を Table 5 に示す。尿道炎研究会による統一判定基準案に従った総合臨床効果については Table 6 にまとめて示す。全体で治療3日後著効20例, 有効23例, 無効1例で, 有効率97.7%, 治療7日後では著効24例, 有効5例で, 有効率100%であった。また, 3日後, 7日後共に follow up できた症例は28例あり, 著

効例は3日後14例 (50.0%), 7日後24例 (85.7%) で経日と共に著効例が増加した (Table 7)。

3) 尿道分泌物の改善

尿道分泌物は治療前 (++) ~ (+++) が80%であったが治療3日後 (++) 1例 (2%), (+) が13例 (30%) となり68%は消失した。7日後には93%が消失している。このように治療3日後尿道分泌物は急激に改善する傾向があるが, 30%前後の症例ではなお炎症所見としての尿道分泌物を認めている (Table 8)。一方, PMNLについては, 治療前全例 ≥ 10PMNL (×1000) を認めたが, 3日後には23例 (52%), 7日後には24例 (83%) は消失した (Table 9)。

4) 淋菌に対する細菌学的効果

淋菌に対する NY-198の細菌学的効果については治療3日後に1例でグラム陰性双球菌を PMNL 中に認めたが, 培養では陰性であった。他の follow up できた全例はグラム染色, 培養共に陰性であった。

5) β-lactamase 産生株 (PPNG) の治療経過

今回2株の PPNG が分離されたが, いずれも非産生株 (non-PPNG) と同様に治療によく反応した。

6) *C. trachomatis* 分離症例とその臨床効果 淋菌

Table 4. Clinical effect on classified types of infection evaluated by doctors in charge

| Type of infection | No. of cases | Clinical effect | | | | Efficacy rate (%) |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|--------|-------|-------|-------------------|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 25 (3) | 19 (1) | 6 (1) | | (1) | 96.4 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i> | 3 (1) | 1 | 2 (1) | | | 100.0 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>U. urealyticum</i> | 8 (1) | 7 (1) | 1 | | | 100.0 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i> | 4 | 3 | 1 | | | 100.0 |
| Total | 40 (5) | 30 (2) | 10 (2) | 0 (0) | 0 (1) | 97.8 |

() : 100mg×2

と *C. trachomatis* の混合感染例は 8 例 (18%) あり、この症例の臨床効果は著効または有効であった。このグループからの Post gonococcal urethritis (PGU) は 2 例認めている。

7) PGU について

7~14日後迄 follow up でき、*C. trachomatis* の培養を行なった症例 34 例 (*C. trachomatis* 陽性例 7 例) につき PGU の検討を行なった。PGU は 4 例に認めたが、このうち *C. trachomatis* 陽性例は 2 例であり、*C. trachomatis* 陽性例中の PGU 発生率は 2/7 (28.6%) であり、陰性例での PGU 発生率は 2/27 (7.4%) となり、*C. trachomatis* 分離例に PGU の発生率は高率であった。

8) 副作用

副作用については 45 例中、特に自覚的症候を認めた例は 1 例もなかった。

III 考 案

淋菌性尿道炎の治療は従来 penicillin 系、cephem 系薬剤、SPCM 等が繁用され、one shot 投与が主体に行なわれていた²⁾。近年キノロン系薬剤の開発が著しく、淋菌に対する抗菌力も強いことから淋菌性尿道炎治療にキノロン系薬剤の使用が期待されている。最近開発される新しいキノロン系薬剤の中で、淋菌との混合感染で問題となっている *C. trachomatis* に対しても臨床的に淋菌同様有効なものがあり、尿道炎治療に対し第一選択剤として注目されているものがある³⁾。

NY-198 は既存の同系薬剤と比べグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し優れた抗菌力の成績が報告されている。淋菌に対する抗菌力は当科保存株および今回の治験で分離された株につき MIC を測定したが、いずれの株も PPNG を含め $\leq 0.003 \mu\text{g/ml} \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC₅₀ 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と OFLX、CFIX とほぼ同程度であり、CCL、AMPC、MINO と比べ数管強い抗菌力であった。また、PPNG 株についても

0.006 $\mu\text{g/ml} \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ であり、 β -lactamase に極めて安定であることが証明されている。

臨床的検討を行なった 45 例については 3 日後判定で 97.7%、7 日後判定で 100% の有効率であった。

淋菌性尿道炎の治療は初回投与量が大切であり、またこれからの問題は PGU の予防をも加味しなければならない。この意味から penicillin 系、cephem 系薬剤、SPCM で従来行なわれていた one shot 治療は淋菌性尿道炎の治療には十分であるが、PGU 特に *C. trachomatis* 合併例には問題が生じている。すなわち、淋菌性尿道炎治療は PPNG の問題、*C. trachomatis* との合併例の問題を考慮しなければならない。penicillin 系、cephem 系薬剤、SPCM はいずれも *C. trachomatis* には抗菌力がなく、これらの薬剤で治療した場合は約半数の例で tetracycline、quinolone 系薬剤により非淋菌性尿道炎 (NGU) の治療が必要となる。尿道炎の治療に際して淋菌には勿論、*C. trachomatis* にも有効な薬剤による治療は理想的であるが、この場合 one shot よりまず淋菌に対し 3 日間程度治療して淋菌の消失を確認し、*C. trachomatis* の合併が判明した症例については更に 3~4 日間投与し計 7 日間前後の治療が必要である。*C. trachomatis* の合併がない場合、治療 3 日後で多少の炎症症状 (尿道分泌物、PMNL) が残るか経過観察していると数日で炎症症状も消失する。淋菌性尿道炎の治療については近年、*C. trachomatis*、*Ureaplasma* との混合感染の場合、治療薬剤がこれらの微生物、細菌に効果が弱い時には炎症反応の改善は長びく可能性がある。

我々は、淋菌性尿道炎の効果判定については *C. trachomatis*、*Ureaplasma* など NGU の原因菌との合併が明らかになって来た今日、淋菌の消失、残存のみの判定で十分でないかと考えるが、臨床効果となると従来よりの細菌学的効果の他尿道分泌物、塗沫標本中の PMNL の所見も加味して判定する必要がある。今回検討の 45 例の細菌学的効果については、治療 3 日後検討した 44 例

Table 5-1. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with NY-198

| Case No. | Name | Age | NY-198 | | Urethral * discharge | PMNL * | Isolated organism * | <i>C. trachomatis</i> * | <i>U. urealyticum</i> * | ** Evaluation | Side-effects |
|----------|------|-----|-------------------------|-----------------|----------------------|--------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|--------------|
| | | | Daily dose (mg × times) | Duration (days) | | | | | | | |
| 1 | K.M. | 23 | 200 × 2 | 1 | +++ | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | - | - | Good | - |
| | | | 100 × 3 | 10 | - | ## | - | - | - | Good | - |
| 2 | J.M. | 20 | 200 × 2 | 2 | ## | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | + | + | Good | - |
| | | | | | - | ## | - | - | - | | |
| 3 | Y.T. | 19 | 200 × 2 | 3 | ## | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | + | - | Good | - |
| | | | 100 × 3 | 7 | + | ## | - | + | - | Good | - |
| 4 | F.N. | 24 | 200 × 2 | 3 | ## | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | - | - | Excellent | - |
| | | | | | - | ## | ± | - | - | - | |
| 5 | K.K. | 24 | 200 × 2 | 3 | + | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | - | - | Excellent | - |
| | | | | | - | ## | - | - | - | - | |
| 6 | Y.K. | 34 | 200 × 2 | 3 | + | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | - | - | Excellent | - |
| | | | | | - | ## | - | - | - | - | |
| 7 | T.Y. | 26 | 200 × 2 | 3 | ## | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | - | + | Good | - |
| | | | | | + | ## | + | - | - | - | Good |
| 8 | T.M. | 41 | 200 × 2 | 10 | + | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | + | + | Good | - |
| | | | | | - | ## | - | - | - | - | Excellent |
| 9 | S.F. | 68 | 200 × 2 | 3 | ## | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | - | - | Good | - |
| | | | | | - | ## | + | - | - | - | Excellent |
| 10 | K.I. | 24 | 200 × 2 | 3 | ## | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | - | + | Good | - |
| | | | 100 × 3 | 4 | - | ## | - | - | - | - | Excellent |
| 11 | H.O. | 40 | 200 × 2 | 10 | ## | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | + | + | Good | - |
| | | | | | + | ## | ± | - | - | - | Excellent |
| 12 | M.A. | 46 | 200 × 2 | 3 | ## | ## | <i>N. gonorrhoeae</i> | + | - | Good | - |
| | | | 200 × 3 | 10 | - | ## | + | + | - | - | Good |

* Before treatment
 After 3 days
 After 7 days

** After 3 days
 After 7 days

Table 5-2. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with NY-198

| Case No. | Name | Age | NY-198 | | Urethral * discharge | PMNL * | Isolated organism * | <i>C. trachomatis</i> * | <i>U. urealyticum</i> * | Evaluation ** | Side-effects |
|----------|-------|-----|-------------------------|-----------------|----------------------|--------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| | | | Daily dose (mg × times) | Duration (days) | | | | | | | |
| 13 | T. K. | 35 | 200 × 2 | 3 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Good | — |
| 14 | A. S. | 25 | 200 × 2 | 7 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | + — | — — | Excellent Excellent | — |
| 15 | Y. O. | 33 | 200 × 2 | 7 | ## ± — | ## ± — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | + — | Excellent Excellent | — |
| 16 | T. N. | 30 | 200 × 2 | 7 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Excellent Excellent | — |
| 17 | T. S. | 22 | 200 × 2 | 10 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | + — | Excellent | — |
| 18 | T. E. | 47 | 200 × 2 | 7 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Excellent | — |
| 19 | Y. T. | 23 | 200 × 2 | 8 | ## ± — | ## ± — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Good Excellent | — |
| 20 | T. E. | 19 | 200 × 2 | 7 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Excellent Excellent | — |
| 21 | T. K. | 28 | 200 × 2 | 4 | ## + | ## + | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Good | — |
| 22 | Y. I. | 32 | 200 × 2 | 7 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | + — | Excellent Excellent | — |
| 23 | S. K. | 39 | 200 × 2 | 7 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Excellent Excellent | — |
| 24 | M. S. | 31 | 200 × 2 | 7 | ## — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Excellent Excellent | — |

* Before treatment
After 3 days
After 7 days

** After 3 days
After 7 days

Table 5-3. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with NY-198

| Case No. | Name | Age | NY-198 | | Urethral * discharge | PMNL * | Isolated organism * | <i>C. trachomatis</i> * | <i>U. urealyticum</i> * | ** Evaluation | Side-effects |
|----------|-------|-----|-------------------------|-----------------|----------------------|--------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| | | | Daily dose (mg × times) | Duration (days) | | | | | | | |
| 25 | M. M. | 22 | 200 × 2 | 7 | + — | ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — | — — | Excellent | — |
| 26 | S. Y. | 26 | 200 × 2 | 7 | + + — | ## + — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | — — — | Good Excellent | — |
| 27 | K. S. | 22 | 200 × 2 | 7 | + — — | ## — — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | — — — | Excellent Excellent | — |
| 28 | H. A. | 36 | 200 × 2 | 7 | ## — — | ## ± — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | + — — | Excellent Excellent | — |
| 29 | T. S. | 31 | 200 × 2 | 7 | ## — — | ## + — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | + — — | Good Excellent | — |
| 30 | K. S. | 22 | 200 × 2 | 7 | ## — — | ## ± — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | + — — | Excellent Excellent | — |
| 31 | K. I. | 36 | 200 × 2 | 7 | ## — — | ## — — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | — — — | Excellent Excellent | — |
| 32 | K. T. | 21 | 200 × 2 | 7 | ## — — | ## ± — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | — — — | Excellent Excellent | — |
| 33 | S. T. | 48 | 200 × 2 | 7 | ## — — | ## + ± | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | — — — | Good Excellent | — |
| 34 | K. O. | 40 | 200 × 2 | 7 | ## + — | ## + — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | — — — | Good | — |
| 35 | N. I. | 22 | 200 × 2 | 7 | ## + — | ## + — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | — — — | Good | — |
| 36 | K. H. | 44 | 200 × 2 | 6 | ## + — | ## + — | <i>N. gonorrhoeae</i> — | + + | + + | Good | — |

* Before treatment
After 3 days
After 7 days

** After 3 days
After 7 days

Table 5-4. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with NY-198

| Case No. | Name | Age | NY-198 | | Urethral * discharge | PMNL * | Isolated organism * | C. trachomatis * | U. urealyticum * | ** Evaluation | Side-effects |
|----------|-------|-----|-------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------------|--------------|
| | | | Daily dose (mg x times) | Duration (days) | | | | | | | |
| 37 | E. U. | 21 | 200 x 2 | 7 | ++ + — | ## + — | <i>N. gonorrhoeae</i> — — | — — — | — — — | Good Excellent | — |
| 38 | I. S. | 32 | 200 x 2 | 10 | + + — | ## ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — — | — — — | — — — | Good | — |
| 39 | M. N. | 54 | 200 x 2 | 6 | ## + — | ## ± — | <i>N. gonorrhoeae</i> — — | — — — | — — — | Good Excellent | — |
| 40 | E. S. | 38 | 200 x 2 | 7 | + — — | ## + — | <i>N. gonorrhoeae</i> — — | — — — | — — — | Good | — |
| 41 | S. S. | 60 | 100 x 2 | 3 | ## + — | ## ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> — — | — — — | — — — | Good | — |
| 42 | T. H. | 37 | 100 x 2 | 7 | ## — — | ## — — | <i>N. gonorrhoeae</i> — — | — — — | — — — | Excellent Excellent | — |
| 43 | A. S. | 34 | 100 x 2 | 7 | ## — — | ## — — | <i>N. gonorrhoeae</i> — — | — — — | + — — | Excellent Excellent | — |
| 44 | Y. T. | 29 | 100 x 2 | 7 | ## + + — | ## ± ## ## | <i>N. gonorrhoeae</i> — — — | + + + | — — — | Good Good | — |
| 45 | K. I. | 26 | 100 x 2 | 3 | ## ## — | ## ## — | <i>N. gonorrhoeae</i> <i>N. gonorrhoeae</i> — | — — — | — — — | Poor | — |

* Before treatment
 After 3 days
 After 7 days

** After 3 days
 After 7 days

Table 6. Overall clinical effect evaluated by committee members

200mg×2

| Observation | No. of cases | Clinical effect | | | Efficacy rate (%) |
|--------------|--------------|-----------------|------|------|-------------------|
| | | Excellent | Good | Poor | |
| After 3 days | 39 | 18 | 21 | | 100.0 |
| After 7 days | 26 | 22 | 4 | | 100.0 |

100mg×2

| Observation | No. of cases | Clinical effect | | | Efficacy rate (%) |
|--------------|--------------|-----------------|------|------|-------------------|
| | | Excellent | Good | Poor | |
| After 3 days | 5 | 2 | 2 | 1 | 80.0 |
| After 7 days | 3 | 2 | 1 | | 100.0 |

Total

| Observation | No. of cases | Clinical effect | | | Efficacy rate (%) |
|--------------|--------------|-----------------|------|------|-------------------|
| | | Excellent | Good | Poor | |
| After 3 days | 44 | 20 | 23 | 1 | 97.7 |
| After 7 days | 29 | 24 | 5 | | 100.0 |

Table 7. Overall clinical effect on 28 patients followed up after 3 and 7 days.

| Clinical effect | <i>N. gonorrhoeae</i> | Urethral discharge | PMNL | After 3 days | After 7 days |
|-----------------|-----------------------|--------------------|----------|--------------|--------------|
| Excellent | - | - | - | 8 (2) | 20 (2) |
| | | | ± | 4 | 2 |
| Good | - | - | + | 3 | 2 |
| | | | ++ ~ ### | 3 | 1 |
| | | + | - | 2 (1) | (1) |
| | | | ± | 3 | |
| Poor | + | | + | 2 | |
| | | | ++ ~ ### | | |
| Total | | | | 25 (3) | 25 (3) |

() : 100mg×2

Table 8. Changes of urethral discharge

| Volume | Before | After 3 days | After 7 days |
|--------|----------|--------------|--------------|
| — | | 30 (68%) | 27 (93%) |
| + | 9 (20%) | 13 (30%) | 2 (7%) |
| ++ | 15 (33%) | | |
| +++ | 21 (47%) | 1 (2%) | |
| Total | 45(100%) | 44(100%) | 29(100%) |

中1例でグラム染色のPMNL中にグラム陰性双球菌を認めたと、培養では陰性であり、他の43例はグラム染色、培養共に陰性であった。また、7日後の29例でも全例淋菌陰性であり、PPNG株を含めNY-198の淋菌消失率は100%であった。一方、炎症反応である尿道分泌物の改善については、3日後30例(68%)、7日後27例(93%)が消失したが、外尿道口の塗沫標本中のPMNLは3日後15例(34%)、7日後22例(76%)と分泌物が消失しているにもかかわらず炎症症状の残る症例が多い。このような炎症症状の残る例は他の薬剤で治療した場合でも同様に見られる^{4,5)}が、治療後尿道分泌物が消失しても塗沫標本中のPMNLを検査することは大切である。これはPGUあるいはパートナーへの膣炎や子宮頸管炎の蔓延、本人のくり返すNGUの原因となる。

今回の検討では、NY-198の淋菌に対する臨床効果の他、*C. trachomatis*によるPGUの検討も同時に検討する意味からone shotをとらず、7~10日間の連続投与を試みた。このためNY-198の投与方法は1回200mg、1日2回投与を中心に検討した。結果として*C. trachomatis*との合併例は8例あり、このうち7~14日後迄follow upできた症例は7例であった(34例中)。PGUは4例(12%)に生じ、他剤による治療例と比べPGU発生率は低かった。PGU 4例中2例は*C. trachomatis*分離例で、*C. trachomatis*分離例でのPGU発生率は2/7(28.6%)、*C. trachomatis*非分離例でのPGU発生率は2/27(7.4%)と*C. trachomatis*分離例からのPGU発生率は高かった。NY-198の*C. trachomatis*に対する微生物学的効果については、*C. trachomatis*分離例8例中1例は2日間内服後来院せず、1例は3日後*C. trachom-*

Table 9. PMNL in urethral discharge

| PMNL | Before | After 3 days | After 7 days |
|--------|----------|--------------|--------------|
| — | | 15 (34%) | 22 (76%) |
| ± | | 8 (18%) | 2 (7%) |
| + | | 9 (20%) | 3 (10%) |
| ++~+++ | 45(100%) | 12 (27%) | 2 (7%) |
| Total | 45(100%) | 44(100%) | 29(100%) |

*matis*は残存したが、10日後の受診時*C. trachomatis*の検査未実施で、効果を検討できた症例は6例であった。6例中7日後*C. trachomatis*の消失は3例(50%)に見られ、いずれも1回200mg、1日2回投与した例である。*C. trachomatis*の残存した3例中1例は1日400mg投与は3日間のみで以後は1日200mg投与であり、1例は1日200mgを7日間投与しており、1日400mg、7日間投与した症例は1例のみであった。この結果、NY-198は*C. trachomatis*を治療するには、1日200~300mgでは臨床効果は得られず、1日400~600mgが必要であろうと推察できるが今後の問題点であろう。

副作用については、45例の検討で特別なアレルギー症状、消化器症状を含め異常を認めた例はなく、NY-198は安全性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム(3)、NY-198。盛岡、1987
- 2) 斎藤 功：One shot治療について、STD-病因、診断、治療-。臨床と細菌(臨増)：37~43、1984
- 3) 斎藤 功、吉田洋子、国沢義隆：非淋菌性尿道炎の治療、オフロキサシンの臨床効果の検討。泌尿紀要 32：303~309、1986
- 4) 斎藤 功、吉田洋子、横沢光博、小野一徳、山口景子、高橋久美子、横山正夫、東海林文夫、柳沢良三、浜屋 修：淋菌性尿道炎に対するBAYo9867の細菌学的、臨床的検討。Chemotherapy 33(S-7)：621~631、1985
- 5) 斎藤 功、吉田洋子、横沢光博、小野一徳、山口景子、高橋久美子、浜屋 修、宮村隆三：淋菌性尿道炎に対するCefixime(CFIX)の細菌学的、臨床的検討。Chemotherapy 33(S-6)：559~575、1985

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON NY-198
IN GONOCOCCAL URETHRITIS

ISAO SAITO and MASAHIKO YOSHIDA

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

MITSUHIRO YOKOZAWA, KAZUNORI ONO, KEIKO YAMAGUCHI and KUMIKO TAKAHASHI

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

RYUZO MIYAMURA

Miyamura Clinic, Urawa

OSAMU HAMAYA

Hamaya Dermatological & Urological Clinic, Tokyo

KOICHI KANEKO

Ogiya Building, Dermatological & Urological Clinic, Tokyo

The purpose of this study was to determine the susceptibility of *N. gonorrhoeae* to NY-198 and to confirm the drug's therapeutic effect.

The MICs of NY-198 against 48 clinical strains of *N. gonorrhoeae* were ≤ 0.003 - $0.39 \mu\text{g/ml}$, including 16 β -lactamase producing strains.

Forty-five patients with uncomplicated gonococcal urethritis were treated for 3 days with a daily dose of 400 mg (40 cases) or 200 mg (5 cases) in 2 divided doses.

The overall clinical efficacy rate was 100%, and even in patients harbouring β -lactamase producing gonococci, the infection was cured.

Chlamydia trachomatis was isolated in 8 cases out of 45 cases. Clinical effects of this 8 cases were completely good.

Post-gonococcal urethritis developed in 4 of 34 cases (12%) whose clinical course was followed on day 7 or later.

No subjective side-effects were observed in any of the patients.