

男子淋菌性尿道炎に対する Cefodizime(THR-221) one shot 静注療法の 細菌学的・臨床的検討

鷲山和幸・中洲 肇・原 三信

三信会原病院泌尿器科

男子淋菌性尿道炎に対するセフェム系抗生剤 Cefodizime(THR-221)の細菌学および臨床効果について検討した。

淋菌性尿道炎25例に THR-221の 2g を one shot 静注し、評価可能症例22例について下記の様な結果を得た。

1. 臨床分離株22株のうち β -lactamase 産生株は 5 株(22%)をしめた。22株のうち MIC の測定し得た 9 株の淋菌の THR-221に対する MIC はすべて $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、そのうち 8 株(88.9%)は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。 β -lactamase 産生株は 2 株あったが、特にこれらの MIC が高いところに分布しているということはない。
2. 淋菌に対する効果は 3 日後、7 日後判定いずれにおいても全例消失していた。
3. 臨床効果は 3 日後判定で有効以上 80%, 7 日後判定では有効以上 100% であった。
4. 自覚的、他覚的副作用は全例25例において 1 例もなかった。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤は Fig. 1 に示すとおり、セファロsporin 骨格の 7 位に CTX と同様の *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有し、同時に 3 位に mercaptothiazolyl 基を配したため、代謝を受けず長い半減期を有し、一部の第三世代セフェム系抗生物質にみられる disulfiram 様作用、血液凝固系への影響がみられない。本剤は広域抗菌スペクトルを有し、Enterobacteriaceae の他 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示し、各種 β -lactamase に対しても安定である。

今回、我々は男子淋菌性尿道炎に対し、本剤の one shot 静注療法を行い、その細菌学および臨床効果について検討したので報告する。

尿道炎 1 例、子宮頸管炎 1 例、再感染 1 例であった。男子淋菌性尿道炎22例の年齢は17~64歳で、平均30.7歳であった(Table 2)。感染機会より症状発現までの期間は2~14日、平均 6.3 ± 3.6 日であり(Table 3)、感染源は過半数が特殊浴場であった(Table 4)。

淋菌性尿道炎の診断は尿道分泌物中の多核白血球(PMNL)内にグラム陰性双球菌を確認、Thayer Martin 培地による培養で淋菌を同定した。

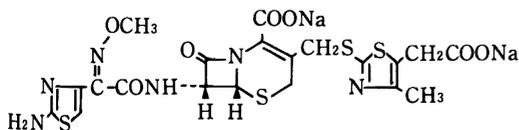
2. 淋菌の薬剤感受性

分離した淋菌株は東京総合臨床検査センター研究部において、Cefotaxime(CTX), Cefotetan(CTT), Cefotiam(CTM), Ampicillin(ABPC)および Cefodizime(THR-221)の 5 剤に対する MIC を化学療法学会標準法で測定した。また、 β -lactamase 活性の検出はディスク法(トリディスク:栄研)で行った。

3. *Chlamydia trachomatis*(*C. trachomatis*)および *Ureaplasma urealyticum*(*U. urealyticum*)の検出

C. trachomatis の検出は、モノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法(マイクロトラック クラミジアダイレクトテスト:第一化学)による *C. trachomatis* 抗原の検索により行った。*U. urealyticum* については 10-B ウレアプラスマ用培地を用い、培養を行った。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



I. 材料と方法

1. 対象症例と淋菌の検査法

1986年5月より7月までの3ヵ月間に三信会原病院泌尿器科外来を受診した淋疾と思われる25例に THR-221 を投与し、そのうち男子淋菌性尿道炎22例を対象症例とした(Table 1)。除外した3例については、非淋菌性尿

II. 治療方法ならびに効果判定

Cefodizime(THR-221)は初診時の one shot 静注のみとして、投与量は 2g とした。投与方法は本剤の 2g を生理食塩水 20 ml に溶解し、2分をかけて静注した。また、

Table 1-1 Clinical summary of gonococcal infections

Case No.	Age (y. o.)	Incubation period (days)	Day of observation	Urethral discharge*	PMNL**	N. gonorrhoeae				C. trachomatis (/hpf)	U. urealyticum (ccu)	Clinical evaluation	Doctors evaluation	Post-chemotherapy	Side-effects
						Gram-stain	Culture	β -lactamase	MIC ₁ (μ g/ml)						
1	40	4	0 3	## -	## ##	+	-	-	-	-	Good	Excellent	DOXY*** OFLX	-	
2	23	5	0 4	## -	## ##	+	-	0.025	-	-	Good	Excellent	MINO	-	
3	64	2	0 3 10	+ + -	## ## -	+	-	-	-	-	Fair Excellent	Good	OFLX	-	
4	27	4	0 6	## -	## ##	+	-	-	-	-	Good	Excellent	DOXY	-	
5	19	Unknown	0 3	## +	## ##	+	-	-	-	10 ⁴	Fair	Good	DOXY	-	
6	44	5	0 4 7	## + -	## ## ±	+	-	-	-	10 ² 10 ⁵	Fair Excellent	Good	OFLX*** DOXY	-	
7	36	10	0 3	## -	## ##	+	-	0.025	-	-	Good	Excellent	DOXY*** OFLX	-	
8	26	6	0 3	## -	## ±	+	-	0.025	-	-	Excellent	Excellent	-	-	
9	21	10	0 3	## -	## ##	+	-	-	-	10 ⁵ 10 ³	Good	Excellent	DOXY	-	
10	27	3	0 3	## -	## -	+	-	0.025	-	-	Excellent	Excellent	DOXY***	-	
11	27	3	0 3	## -	## ##	+	-	0.05	-	10 ⁶ 10 ⁴	Good	Excellent	OFLX***	-	

* ## : Spontaneous discharge
 # : Profuse discharge when expressed
 + : A little discharge when expressed
 ± : No discharge

** : Polymorph nuclear leucocytes
 # : ≥ 30 /hpf
 # : 10-29/hpf
 + : 5-9/hpf
 ± : 1-4/hpf
 - : 0/hpf

*** : Evaluated after post-chemotherapy

Table 1-2 Clinical summary of gonococcal infections

Case No.	Age (y. o.)	Incubation period (days)	Day of observation	Urethral discharge*	PMNL**	N. gonorrhoeae			MIC (µg/ml)	C. trachomatis (/hpf)	U. urealyticum (ccu)	Clinical evaluation	Doctors evaluation	Post-chemotherapy	Side-effects
						Gram ⁻ stain	Culture	β-lactamase							
12	28	5	0 3	# -	# #	+	-					Good	Excellent	-	-
13	27	12	0 8	# -	# -	+	-					Excellent	Excellent	-	-
14	47	13	0 3	# -	# #	+	-	0.0125			10 ³	Good	Excellent	-	-
15	48	6	0 3	# -	# -	+	-		+			Excellent	Excellent	MINO	-
16	22	7	0 3	# -	# ±	+	-		+		10	Excellent	Excellent	DOXY	-
17	20	3	0 3	# -	# #	+	-					Good	Excellent	DOXY	-
18	23	14	0 3	# -	# #	+	-		+		10 ⁴	Good	Excellent	OFLX***	-
19	24	2	0 3	+ -	# #	+	-	0.0125	+			Good	Excellent	OFLX	-
20	17	7	0 3	+ +	# #	+	-		-			Fair	Good	MINO	-
21	40	7	0 4	+ -	# #	+	-	0.0125	-			Good	Excellent	DOXY	-
22	26	5	0 3	# -	# #	+	-	0.0125	+			Good	Excellent	OFLX	-

* #: Spontaneous discharge
 # : Polymorph nuclear leucocytes
 + : Profuse discharge when expressed
 - : A little discharge when expressed
 ± : No discharge

** : Polymorph nuclear leucocytes

: ≥30/hpf
 + : 10-29/hpf
 ± : 5-9/hpf
 - : 1-4/hpf
 0/hpf

*** : Evaluated after post-chemotherapy

原則的に効果判定日まで他剤の併用は行わなかった。

効果判定は薬剤投与の3日後(3~4日)と7日後(6~10日)に行った。細菌学的効果(薬効評価)の判定基準は、起炎微生物(淋菌)がグラム染色および培養で陰性となったものを消失とした。臨床効果の判定基準は下記によった。

著効(Excellent): 淋菌の消失、肉眼的尿道分泌物の消失および尿道スミア(1視野1000倍)または初尿(1視野400倍)中白血球数が1視野に4個以下(±)~(-)。

行効(Good): 淋菌が消失、肉眼的尿道分泌物も消失するが、尿道スミアまたは初尿中白血球数が1視野に5個以上(+)-(卅)。

やや有効(Fair): 淋菌が消失するが、肉眼的尿道分泌物が残存するもの。

無効(Poor): 淋菌が消失しないもの。

なお、個々の症例については総合的に主治医による判定を行った。

Ⅲ. 成 績

1. 細菌学的成績

臨床分離22株中5株(23%)がPPNG株であった。分離22株中9株のCTX, CTT, CTM, ABPCおよびTHR-

221に対するMICを測定したが、そのMICの累積分布をFig. 2に示す。

THR-221に対するMICの分布は0.0125から0.05 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、PPNG株が特にMICの高い部分に分布する傾向はみられなかった。

CTXは ≤ 0.0125 から0.025 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、THR-221に比べ1管低いパターンであった。

CTTは0.1から0.39 $\mu\text{g/ml}$ に、CTMは0.2から0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。ABPCでは7株が0.025から0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが、残りの2株は $>100 \mu\text{g/ml}$ にあり、これらはいずれもPPNG株であった。

2. 細菌学的効果(薬効評価)

3~4日後に判定を行った症例が20例、6~10日後に判定を行ったものが2例であったが、淋菌はすべての症例で消失しており、消失率は100%であった(Table 5)。

C. trachomatis 混合感染が3例(No. 20~22)(13.6%), *U. urealyticum* 混合感染が6例(No. 5・6・9・11・16・18)(27.3%)にみられたが、3ないし4日後に判定可能であった*C. trachomatis* 混合感染3例(No. 20~22)のうち1例(No. 22)(33.3%), *U. urealyticum* 混合感染4例(No. 6・9・11・16)のうち1例(No. 16)(25.0%)で病原体が消失していた。

Table 2 Age distribution

Age	No.
~19	2
20~29	13
30~39	1
40~49	5
50~59	0
60~69	1
Total	22

Table 3 Incubation period (days)

Mean \pm SD	6.3 \pm 3.6
Range	2 ~ 14

Table 4 Source of infection

Soap-land girl	12
Prostitute	7
Girl friend	3
Total	22

3. 臨床効果

3日後(3~4日)判定ができた20例のうち著効4例(20%), 有効12例(60%), やや有効4例(20%), 7日後(6~10日)判定ができた4例では著効3例(75%), 有効1例(25%)であった(Table 6)。

主治医判定できた22例では著効18例(81.8%), 有効4例(18.2%)であった。

4. 臨床検査値および副作用

除外症例3例を含む25例において臨床検査値の異常および自覚的, 他覚的に副作用と考えられる症状を示した例はなかった。

IV. 考 察

今回, 我々は第三世代のセフェム系抗生剤の一つであるCefodizime(THR-221)を淋菌性尿道炎について使用する機会を得た。

る機会を得た。

欧米では淋疾の治療はone shot治療が広く行われており好結果を得ている¹⁾。本邦ではこれまで, 各種の抗生剤が通常の尿路感染症と同様の日数で投与されているのが現状であるが²⁾, 最近one shot治療の有効性も報告されている^{3,4)}。one shot治療においては, 淋菌に対し抗菌力のある薬剤の1回投与で血中濃度を高め, かつMICを越える濃度を保つことが重要である。今回, 我々はCefodizime(THR-221)2gを静脈内にone shot投与した。Cefodizime(THR-221)を静脈内投与した場合, 淋菌性尿道炎22例のうち3日目判定ができたのは20例であるが, 20例すべてでグラム染色および培養で淋菌は認められなかった。残り2例は7日目判定であったが, いずれも淋菌は消失していた。すなわち, 細菌学的効果は100%有効であった。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *N. gonorrhoeae*

Inoculum size : 10⁶cells/ml

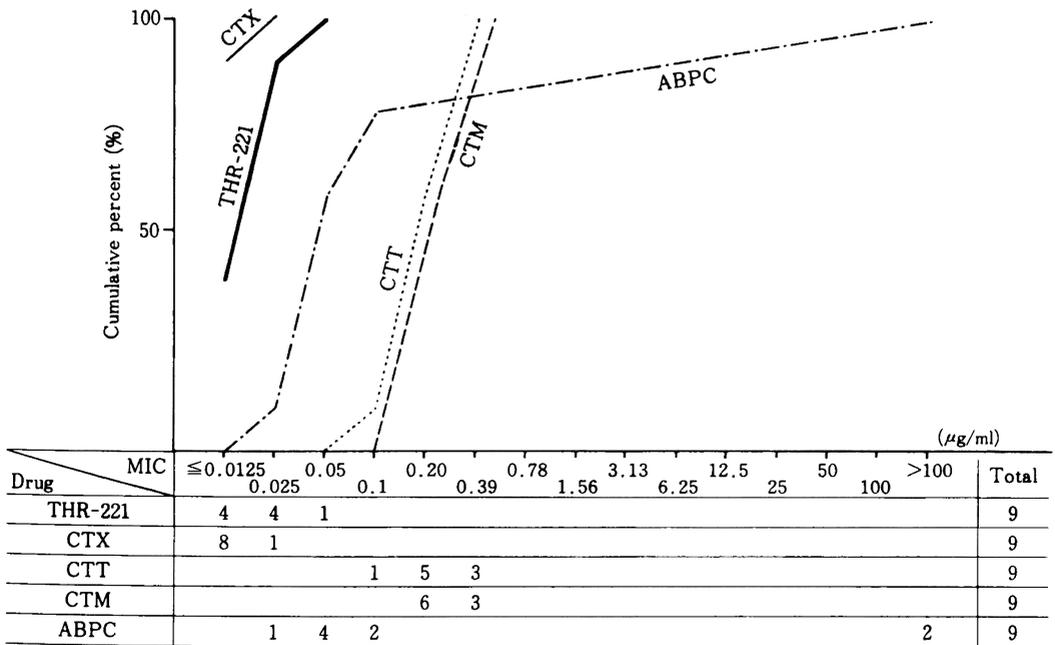


Table 5 Bacteriological efficacy of THR-221 on *N. gonorrhoea*

	After treatment	
	3~4 days (%)	6~10 days (%)
Eradicated	20 (100)	2 (100)
Persisted	0	0

Table 6 Overall clinical efficacy of THR-221 on gonococcal urethritis

	After treatment	
	3~4 days (%)	6~10 days (%)
Excellent	4 (20)	3 (75)
Good	12 (60)	1 (25)
Fair	4 (20)	0
Poor	0	0

細菌学的効果に肉眼的尿道分泌物および尿道スミアまたは初尿中白血球数の推移を加味した臨床効果では、3日目判定で肉眼的分泌物が消失した有効以上の症例は20例中16例(80.0%)であり、淋菌は消失したものの肉眼的尿道分泌物の残存したものが4例(No. 3・5・6・20)(20.0%)にみられた。ただし、3日目にみられたのは少量の漿液性分泌物であり、4例のうち2例(No. 5・6)に *Ureaplasma urealyticum*, 1例(No. 20)に *Chlamydia trachomatis* の感染が合併していた。これらの4例には Mincycline(MINO)や Doxycycline(DOXY)または Ofloxacin(OFLX)の投与が行われており、7日目での判定ができた2例(No. 3・6)では、いずれも肉眼的尿道分泌物は消失し、初尿および尿道スミア中の白血球数は1視野中0または4個以下と改善をみた。

今回、後淋菌性尿道炎(postgonococcal urethritis, PGU)の予防および治療をかねて、3日目または7日目判定日から18例に MINO や DOXY の100~200 mg または OFLX 400~600 mg の7ないし14日間投与を行った。このうち、それ以後に再来院したのは6例であったが、いずれも尿道スミアまたは初尿所見は完全に改善していた。また *U. urealyticum* 混合感染の6例、*C. trachomatis* 混合感染3例のうち、*U. urealyticum* 混合感染の3例のみが MINO や DOXY または OFLX 投与後7日目に再来したが、これら3例ではいずれも病原体が消失、尿道スミアまたは初尿の白血球も4/hpf以下に改善していた。なお、再来院しなかった症例はおそらく、そのまま治癒したものが大部分と推測される。

今回、3日目判定日以降に指示どおり再診したのは22例中8例(36.4%)であり、このように3日目以降の再診率がきわめて低いことを考慮に入れると、淋菌性尿道炎に対する one shot 治療後3日目判定時点で予防的に

MINO や DOXY または OFLX を投与することは、PGU の予防ひいては *C. trachomatis* や *U. urealyticum* の蔓延予防に有効と考えられる。

Cefodizime(THR-221) one shot 治療22例のうち、自覚的副作用は1例も認められなかった。淋菌性尿道炎の患者は青年層に圧倒的に多く、アルコール摂取の機会も多いことから、Antabuse 様作用のない Cefodizime(THR-221)は GU の治療に非常に有用な薬剤と思われる。

V. 謝 辞

稿を終るにあたり御指導、御校閲を戴いた九州大学泌尿器科熊澤浄一教授に深甚の謝意を表します。

また、御協力を戴いた東京総合臨床検査センター研究部各位および三信会原病院臨床検査室の薬師寺博士氏、福田千恵子氏、鶴永和幸氏に深謝いたします。

文 献

- 1) EVANS, D. T. P., CROOKS, A. J. R., JONES, C., HOLMAN, R. A. & PRICE, S. W.: Treatment of uncomplicated gonorrhoea with single dose aztreonam. *Genitourin. Med.* 62: 318~320, 1986
- 2) 安本亮二, 他: 淋菌性尿道炎に対する pipemidic acid の臨床効果について。泌尿紀要 31: 193~196, 1985
- 3) 上野雅人, 他: 男子淋菌性尿道炎に対する Cefoperazone one shot 静注療法の臨床成績。西日泌尿 48: 1047~1049, 1986
- 4) 斉藤 功, 他(11施設): 淋菌性尿道炎, 淋菌性子宮頸管炎に対する Aztreonam の細菌学的, 臨床的検討。Chemotherapy 33: 713~717, 1985

IN BOLUS INJECTION OF CEFODIZIME(THR-221)
IN MALE GONORRHOEAL URETHRITIS

KAZUYUKI SAGIYAMA, HAJIME NAKASU and SANSHIN HARA
Division of Urology, Sanshinkai Hara Hospital, Fukuoka

We studied cefodizime(THR-221), a cephem antibiotic, for its bacteriological and clinical effects in male gonorrhoeal urethritis.

Two grams of THR-221 in an i.v. bolus injection was given to 25 patients with gonorrhoeal urethritis, and the following results were obtained for 22 evaluable cases:

1. Five strains (22%) of 22 clinical isolates were β -lactamase producing. The MIC distribution for *N. gonorrhoeae* was $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ in 9 of 22 isolates, and was $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ in 8 of these 9 strains, two of which were β -lactamase producing. The MICs of these 2 strains were, however, not in the high value range.
2. *N. gonorrhoeae* was eradicated in all cases both on days 3 and 7.
3. Clinical efficacy was good and excellent in 80% on day 3, and in 100% on day 7.
4. No subjective or objective adverse reactions occurred.