

淋菌感染症の疫学的・治療学的研究  
—Cefotiam hexetil による検討—

林 謙治・熊本悦明・酒井 茂・広瀬崇興  
札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）\*  
本間昭雄・三宅正文  
旭川赤十字病院泌尿器科  
青山龍生  
青山泌尿器科医院（院長：青山龍生）  
阿部厚三  
阿部皮膚泌尿器科医院（院長：阿部厚三）  
森田茂豊  
森田医院（院長：森田茂豊）  
清水光博  
清水皮膚泌尿器科医院（院長：清水光博）  
上野 了・毛利和弘  
第一臨床検査センター（所長：藤林光男）  
出口浩一  
東京総合臨床検査センター（部長：出口浩一）

新しい経口セファロsporin系抗生剤である cefotiam hexetil (CTM-HE) を用いて、旭川市における男子淋菌性尿道炎 43 例を対象に基礎的、臨床的検討を行い、同時に疫学的検討も行った。年齢分布は、18 歳～70 歳に分布し、ピークは 20 代であった。主な感染源は 20 代前半までは素人が 80% を占め、20 代後半以降はホステス、特殊浴場従業員女子が大半を占めた。Cefotiam (CTM) の *Neisseria gonorrhoeae* に対する MIC 分布は 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にピークをもち、0.05～0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布した。PPNG (penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*) は 41 株中 5 株 (12.2%) であったが、これらの MIC は全株 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

Cefotiam hexetil 600 mg, 7 日間投与による男子淋菌性尿道炎における有効率は、3 日目で 100% であり、淋菌感染症に対する化学療法剤として高い有用性が認められた。*Chlamydia trachomatis* 合併例 (16 例) では、cefotiam hexetil 投与後、*C. trachomatis* 非合併例より尿道分泌物の残存率が高く、引き続き *C. trachomatis* に対する化学療法を必要とした。Cefotiam hexetil 投与による副作用は全く認めず、本剤は、淋菌性尿道炎に対し、高い有用性を有する薬剤と考えられた。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 淋菌感染症, 疫学, 治療

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品の注射用セファロsporin系抗生剤 cefotiam (CTM) のエステル化、特に 1-(cyclohexyloxy carbonyloxy)

ethyl 基によるエステル化により、消化管吸収の改善された経口用セファロsporin系抗生剤である。

CTM-HE は、経口投与により消化管より吸収され、

\* 〒060 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

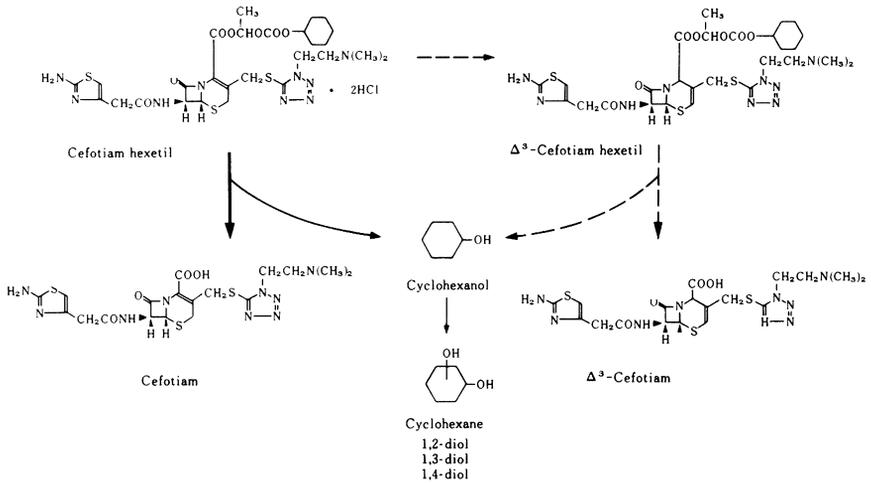


Fig. 1 Chemical structure of [<sup>14</sup>C] cefotiam hexetil and its metabolite

血中では CTM として存在し、抗菌力活性を発揮する。Fig. 1 に CTM-HE とその代謝物の化学構造式を示す。Cefotiam はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、既存の経口セファロsporin系抗生剤より優れた抗菌力を示し、淋菌に対しても MIC が低く、効果が期待できる。

そこで我々は、北海道第 2 の都市である旭川市における淋菌感染症例について疫学的検討を行い、同時に本剤により基礎的、臨床的検討を行ったので、その詳細を報告する。

### 対象および方法

#### 1. 対象症例

1986 年 8 月より 1987 年 4 月まで、旭川市の泌尿器科医療機関 (5 施設) を受診した男子淋菌性尿道炎 43 例 (うち 3 例は初診日以降受診せず、有効性評価可能例は 40 例) を検討の対象とした。淋菌感染症の診断は、尿道分泌物の塗抹グラム染色標本にて、グラム陰性双球菌が存在し、分泌物の分離同定検査にて、*Neisseria gonorrhoeae* (以下 *N. gonorrhoeae*) の存在を確認することにより行った。

#### 2. 細菌学的検討

症例により得られた分泌物を Transgrow 培地 (Difco) に塗布し、これを旭川第一臨床検査センターにて 37°C、24~48 時間培養し、形成されたコロニーの生化学的性状により *N. gonorrhoeae* と同定し

た。分離した *N. gonorrhoeae* は、活性炭入りゼラチンディスク用半流動培地にて -70°C で保存し、東京総合臨床検査センターへ輸送し、各種抗菌剤の *N. gonorrhoeae* に対する MIC の測定、および β-lactamase 産生能の検討を行った。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法により寒天平板希釈法により行い、検試薬剤は、CTM-HE では CTM として、他に cefaclor (以下 CCL), cephalixin (以下 CEX), ampicillin (以下 ABPC), doxycycline (以下 DOXY) の 5 薬剤である。また β-lactamase の検討は、β-lactamase detection papers (Oxoid) を用いた acidimetry により行った。*Chlamydia trachomatis* に関する検討は、尿道スミアを採取し、FITC 標識モノクローナル抗体 (Micro trak, 第一化学薬品) による直接塗抹鏡検法<sup>1)</sup>にて行った。

#### 3. 臨床的検討

CTM-HE の治療成績は、CTM-HE を 1 日 600 mg (食後 3 分服) の 7 日間投与により検討した。治療効果は、投与開始 3 日目、7 日目に検討を行った。治療効果判定を Table 1 のごとく STD 研究会の判定基準 (試案) により行った。すなわち、淋菌消失例を有効 (effective)、残存例を無効 (poor) とし、さらに有効群を尿道分泌物の肉眼的、顕微鏡的所見により著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効

Table 1 Criteria for evaluation of clinical efficacy

Clinical evaluation (Bacteriological efficacy)	Good (Eradicated)			Poor (Persisted)
	Excellent	Good	Fair	Poor
Over all clinical efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	-	+
Urethral discharge (Macroscopic finding)	-	-	+	+ or -
* Urethral discharge (Microscopic finding)	0~-	+	+	+

\* WBC finding in urethral smear (stamping method) or initial urine

WBC findings	0	-	+
WBC in initial urine	0	1 ~ 4 / × 400 H.P.F.	≥ 5 / × 400 H.P.F.
WBC in urethral smear	0	1 ~ 4 / × 1000 H.P.F.	≥ 5 / × 1000 H.P.F.

(fair) の3段階に分け、総合的に4段階に分けて判定した。

また、初診時の尿道スミアよりクラミジア陽性例に対しては、可能な限り7日目にクラミジアの検査を再施行するとともに DOXY 200 mg/日 を続けて、7~14日間投与し、その治療効果を評価した。途中脱落例を評価に入れるために、生命表法の考えを応用した actuarial method による成績も、同時に検討に加えた。CTM-HE の副作用は投与終了後に自他覚所見の有無により検討した。

## 結 果

### 1. 疫学的検討

#### (1) 年齢分布 (Fig. 2)

男子 (43例) では18歳から70歳に分布し、20歳代にピークを示し、その数は50%に達している。

#### (2) 感染源 (Fig. 3)

10歳代から20歳代前半では素人が最も多く80%を占め、20歳代後半以上では、特殊浴場従業員、ホステスなどの歓楽街の女性からの感染の頻度が高い。しかし札幌市における従来の成績と比べ、30歳以上では、特殊浴場従業員よりホステスが主感染源となる傾向を認めた。

#### (3) 潜伏期間 (Fig. 4)

潜伏期間は、不明例を除くと5日以内が43.2%、6~10日が48.6%と大半を占め、11日~20日が8.1%であった。

#### 2. 尿道分泌物の性状 (Table 2)

分泌物の性状を *C. trachomatis* 感染合併の有無により分類した。*C. trachomatis* 合併例は全体の39.5%と従来の成績より高い分離率であり、17例中2例に漿液性分泌物を認めたが、大半は膿性分泌物であり、*C. trachomatis* 検出の有無と分泌物の性状との間に関連を認めなかった。

### 3. 分離菌の細菌学的検討 (Fig. 5~8)

MIC および  $\beta$ -lactamase 産生の有無を検討し得た *N. gonorrhoeae* 41株の成績を示す。

(1)  $\beta$ -lactamase 産生淋菌 (penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*, 以下 PPNG) の分離頻度 (Fig. 5)

*N. gonorrhoeae* 41株中 PPNG は5株 (12.2%) であり、年度別には1986年、87年それぞれ13.6%、10.5%の分離頻度であった。この成績は86年度の札幌 STD 研究会の各施設での分離頻度13.3% (15/113) と同程度であった。

(2) *N. gonorrhoeae* 41株の MIC 累積分布 (Fig. 6~8)

接種菌量  $10^6$  CFU/ml の成績である。Fig. 6 に PPNG 株5株を含む41株の MIC 累積分布を示した。

CTM の MIC は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  にピークを示し、 $0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布し、良好な抗菌力を有した。これに対して CCL, CEX, DOXY は、CTM より高い MIC を示した。また ABPC の MIC 分布は、2峰性を示した。次に non-PPNG, PPNG 株に分けた MIC 分布を Fig. 7, 8 に示した。non-PPNG

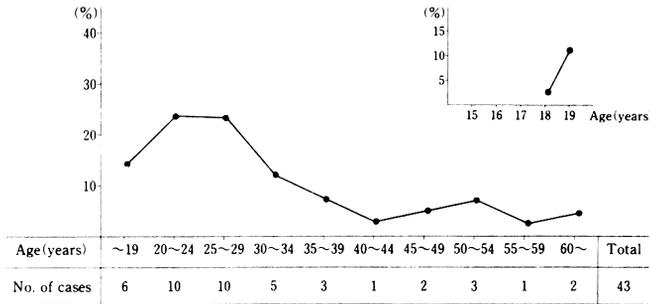


Fig. 2 Age distribution of 43 *Neisseria gonorrhoeae* infected cases (1986. 8~1987. 4)

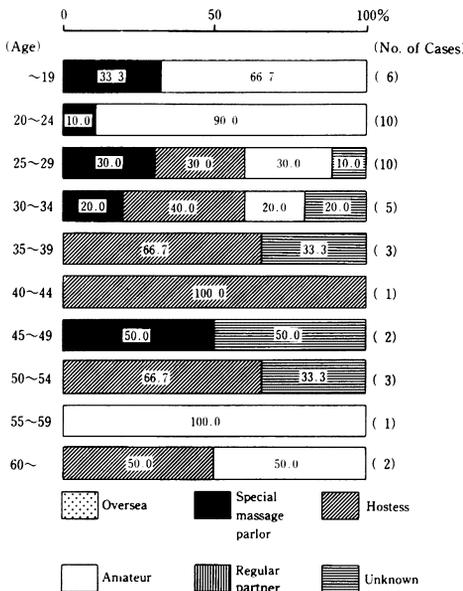


Fig. 3 Source of infection in 43 cases of male gonococcal urethritis (Asahikawa)

36株では、CTMのMICは0.05~0.39 μg/mlに分布したのに対し、ABPCのMICは0.025 μg/mlをピークとし、0.0125~0.39 μg/mlに分布し、ABPCの方がCTMより抗菌力が強い傾向を示した。しかしPPNG 5株では、CTMに対するMICは全株0.39 μg/mlを示し、ABPCを含む他の4剤よりも強い抗菌力を示した。したがってCTMは*N. gonorrhoeae*に対してβ-lactamase産生の有無にかかわらず、十分な抗菌力を有し、臨床効果が期待される。

4. 治療成績

(1) 男子淋菌性尿道炎症例の治療成績 (Fig. 9~

11)

CTM-HE 600 mg を3日間および7日間投与した治療成績をFig. 9に示した。実際に受診した症例の成績について述べると、投与3日目では評価可能例は40例であり、全例淋菌の消失を認め、著効35.0%、有効5.0%、やや有効60.0%であった。投与7日目では評価可能例は、34例であり、著効76.5%、有効2.9%、やや有効20.6%と良好な成績を示した。次に actuarial method による40例の成績を述べると、投与3日目の成績は前者の成績と同じであった。しかし、投与7日目では、著効75.0%、有効3.8%、やや有効21.2%の成績であった。次に *C. trachomatis* 合併の有無での治療成績をFig. 10, 11に示す。淋菌単独尿道炎では実際に受診した症例について投与3日目で淋菌は全例消失し、3日目の治療成績は、著効45.8%、有効8.3%、7日目では著効95.0%であったが、5.0%に分泌物の残存を認めた。次に actuarial method による成績について、投与3日目の成績は前者の成績と同じであった。投与7日目では、著効93.8%、有効2.0%、やや有効4.2%の成績であった。これに対し、*C. trachomatis* 合併尿道炎では実際に受診した症例について3日目で淋菌は全例消失するも分泌物の残存を3日目で81.3%、7日目で42.9%に認めた。次に actuarial method による成績について、投与3日目の成績は前者の成績と同じであった。投与7日目では、著効41.7%、有効11.5%、やや有効46.8%の成績であった。

(2) 男子淋菌性尿道炎におけるCTM-HE投与後の尿道分泌物の性状の変化 (Fig. 12)

脱落例を含む43例を*C. trachomatis*合併の有無により分けて、分泌物の性状の変化を検討した。

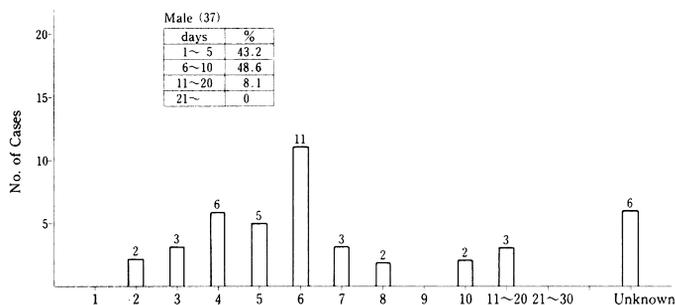


Fig. 4 Distribution of incubation period in *Neisseria gonorrhoeae* infected cases (1986. 8~1987. 4)

Table 2 Property of discharge in gonococcal infections (Male urethritis : 43 cases)

Property of discharge	Prulent	Serous	Total
<i>C. trachomatis</i>	⊕	15	2 (39.5%)
	⊖	26	0 (60.5%)
Total	41 (95.3%)	2 (4.7%)	43

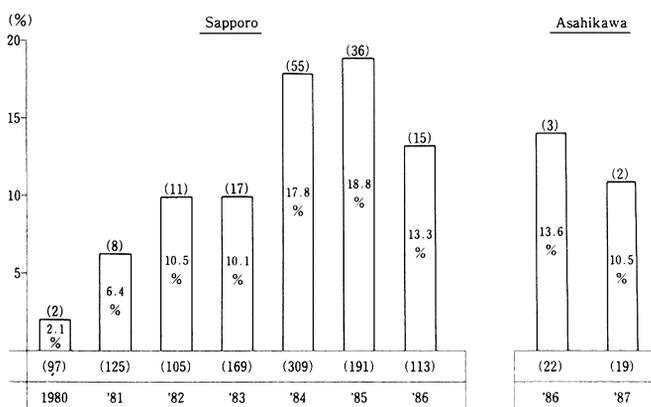


Fig. 5 Isolation rate of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) in male gonococcal urethritis (Comparison between Sapporo (1,500,000) and Asahikawa (360,000))

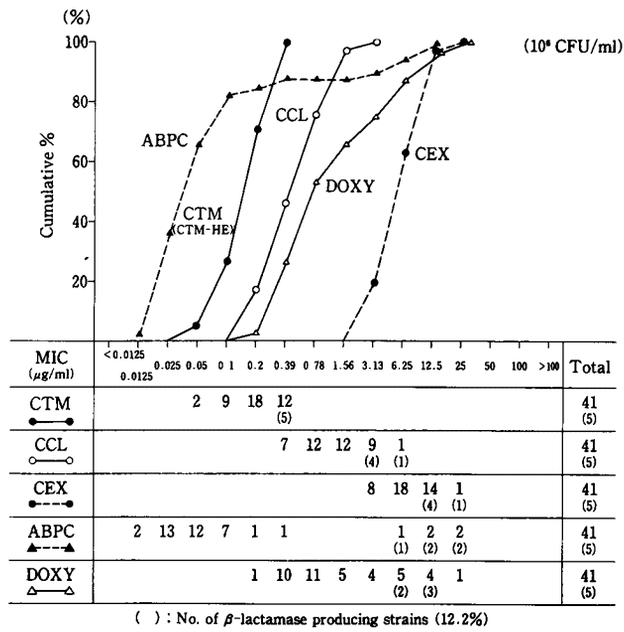


Fig. 6 Sensitivity (MIC) distribution of *Neisseria gonorrhoeae*  
 CTM : cefotiam, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, ABPC : ampicillin, DOXY : doxycycline

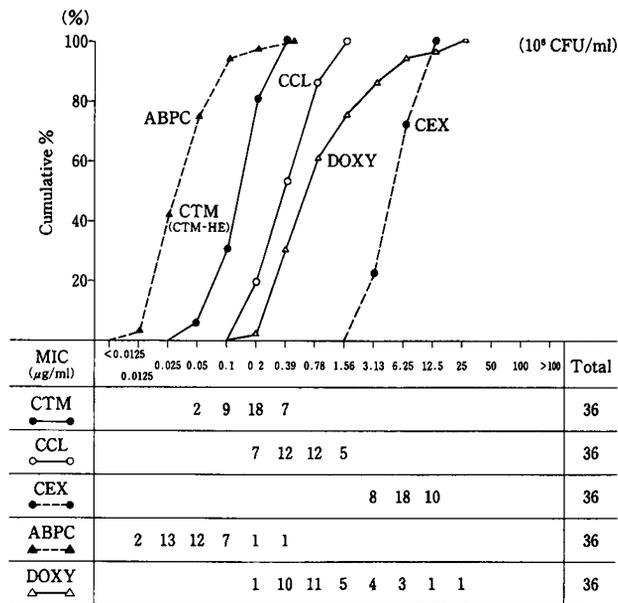


Fig. 7 Sensitivity (MIC) distribution of *Neisseria gonorrhoeae* (non-PPNG)  
 CTM : cefotiam, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, ABPC : ampicillin, DOXY : doxycycline

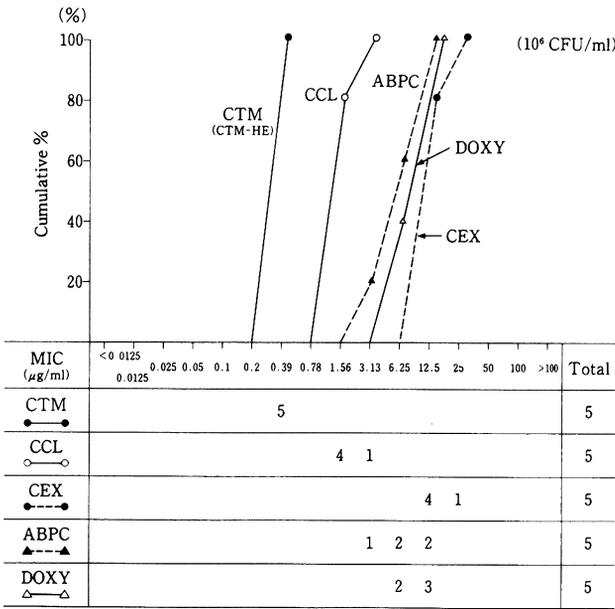


Fig. 8 Sensitivity (MIC) distribution of *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG)  
 CTM : cefotiam, CCL : cefaclor, CEX : cephalexin, ABPC : ampicillin, DOXY : doxycycline

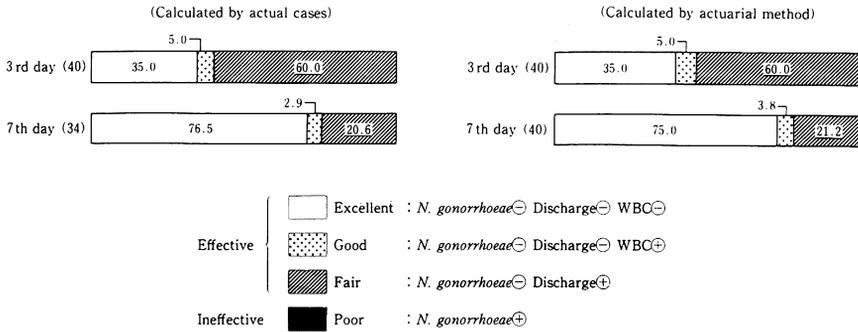


Fig. 9 Clinical efficacy of cefotiam hexetil in male gonococcal urethritis

*C. trachomatis* 合併例では治療前、膿性分泌物を 88.2%に、漿液性分泌物を 11.8%に認めた。投与 3 日目には膿性分泌物は 5.9%、漿液性分泌物は 70.6%となり 7 日目でも漿液性分泌物の残存を 35.3%認め、これは、*C. trachomatis* の残存による症状と考えられた。これに対し、*C. trachomatis* 非合併例では、投与前には全例が膿性分泌物を有していたが、3 日目では漿液性分泌物が 42.3%となり、7 日目で

は漿液性分泌物が残存する例は 3.8%にすぎなかった。

(3) *C. trachomatis* 合併例 (16 例) の臨床経過 (Fig. 13)

CTM-HE 投与後、7 日目または 14 日目に *C. trachomatis* の消失の評価可能な 7 例では、全例が *C. trachomatis* 陽性であり、本剤は *C. trachomatis* に対しては、効果が期待できないと思われた。その

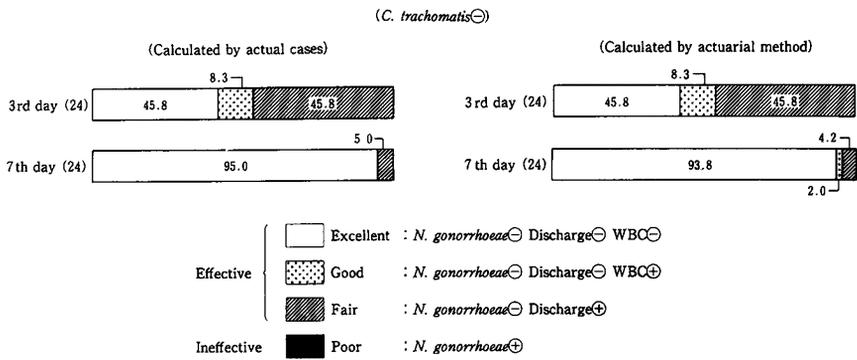


Fig. 10 Clinical efficacy of cefotiam hexetil in male gonococcal urethritis

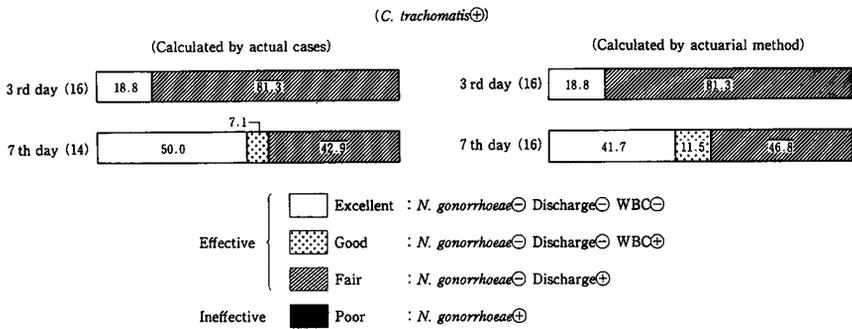


Fig. 11 Clinical efficacy of cefotiam hexetil in male gonococcal urethritis

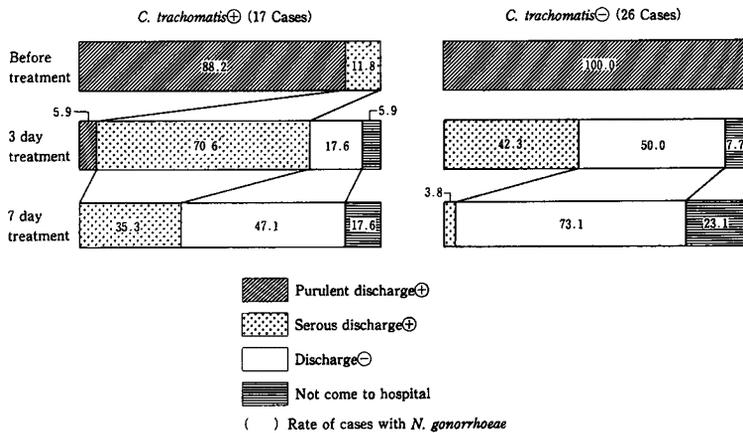


Fig. 12 Change of urethral discharge in male gonococcal urethritis

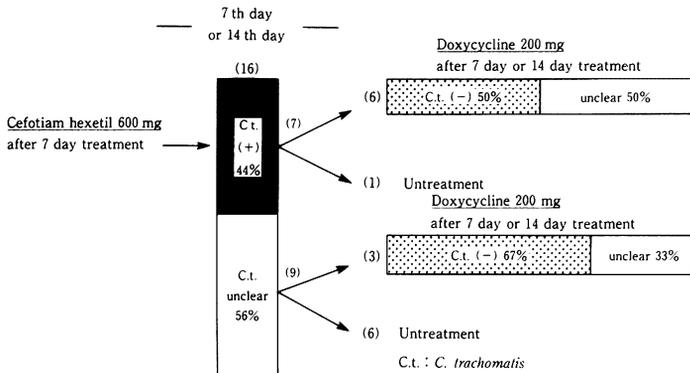


Fig. 13 Clinical course of 16 cases of gonococcal urethritis with *Chlamydia trachomatis* antigen

後 DOXY 200 mg/日を7日ないし14日間投与した9例では、*C. trachomatis* の消失の評価可能な5例全例で *C. trachomatis* は陰性化した。

5. 副作用

副作用に関して投与前および投与終了時に自他覚症状の有無により副作用を検討したが、今回対象とした40例においてCTM-HE投与によると考えられる副作用は全く認められなかった。

考 察

淋菌感染症は病原体の明らかなSTDの中で、最も高頻度な疾患である。今回我々は、淋菌感染症に対する化学療法剤として、武田薬品の注射用セファロsporin系抗生剤CTMのエステル化により消化管吸収の改善された経口セファロsporin系抗生剤であるCTM-HEを用いて、旭川市における淋菌感染症例について疫学的検討を行い、同時に基礎的臨床的検討を行った。疫学的には、旭川市においても年齢分布は20歳代が最も多く、感染源としては、20歳代前半までは素人、20歳代後半以降ではホステス、特殊浴場女子が大半を占め、札幌での成績<sup>2,3)</sup>と同様であった。分離した *N. gonorrhoeae* に対する細菌学的検討としてβ-lactamase産生株(PPNG)の分離頻度および各種抗菌剤のMICを検討した。今回の旭川市での検討では、*N. gonorrhoeae* 41株中PPNGは5株(12.2%)であり、また年度別には、1986年、87年でそれぞれ13.6%、10.5%の成績であった。

この成績は、1986年度の札幌STD研究会での13.3%と同程度の分離頻度であった。

札幌市におけるPPNGの分離頻度を検討すると1982年、83年には10%、84年以後はさらに増加傾向<sup>2-8)</sup>を示し85年には18.8%となり、86年にはやや減少するも13.6%にPPNGが分離されている。

この減少の原因は、近年にPPNGに強い抗菌力を有する、新キノロン系経口合成抗菌剤の使用頻度が増加したせいかもしれない。しかし、今後もPPNGの動向を注目することは、重要であると考えられる。

CTM-HEはCTMとして、グラム陰性菌、陽性菌に対して幅広い抗菌力を有し、今回の *N. gonorrhoeae* に対する抗菌力も、従来のCCL、CEXよりも低いMICを示し、またPPNG株に対しても0.39 μg/mlと低いMICであり、CTMは *N. gonorrhoeae* に対してnon-PPNG、PPNGいずれにも十分な抗菌力を有し臨床効果が期待される。以上基礎的検討成績に基づきCTM-HE 600 mg(3分服)、7日間投与にて、男子淋菌性尿道炎における治療成績を検討した。実際に受診した症例の成績とactuarial methodを用いた成績において、投与3日目にて淋菌は両者の方法において、100%消失し、著効35.0%であり、7日目では実際に受診した34例では、著効76.5%、またactuarial methodによる40例では著効75.0%と臨床経過が上昇するため7日間投与が望ましい。しかしながら、CTM-HEは *C. trachomatis* 合併では投与後、*C. trachomatis* は残

存し、CTM-HE は *C. trachomatis* 感染症に対しては、治療効果は期待できないと思われた。また今回 *C. trachomatis* 合併率は、43 例中 17 例 (39.5%) であり、これまで我々のグループ<sup>1)</sup>での報告における *C. trachomatis* 合併率 21.7% より高い値であった。したがって、淋菌感染症において 1/4 程度は、*C. trachomatis* が合併していると考えられるため、本剤のような *C. trachomatis* に無効と思われる薬剤を用いる時は必ず初診時および経過中に *C. trachomatis* の検索を行い、陽性例においては、*N. gonorrhoeae* が消失しても引き続き *C. trachomatis* に抗菌力を有する薬剤に変更し、治療する必要があると考えられた。

なお、CTM-HE 投与による副作用は、全例において認めず、安全に投与できると考えられた。したがって、CTM-HE は淋菌性尿道炎において有用性が、高い薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 恒川琢司, 熊本悦明, 酒井 茂: FITC 標識 monoclonal antibody を用いた直接塗沫蛍光染色による *Chlamydia trachomatis* 尿路生殖器感染症の臨床的検討。感染症誌 59: 47~485, 1985
- 2) 酒井 茂, 熊本悦明, 他 15 名: 淋菌感染症の疫学的・治療学的研究—Norfloxacin による検討—。泌尿紀要 32: 1747~1761, 1986
- 3) 熊本悦明, 他 13 名: 淋菌感染症の疫学的・治療学的研究—Enoxacin による検討—。泌尿紀要 32: 1185~1202, 1986
- 4) 熊本悦明: 淋菌感染症の臨床, Sexually transmitted disease 一病因・診断・治療。臨床と細菌増刊号, 西浦常雄, 岡本昭二, 五島瑳智子編集: 15~36, 近代出版, 1984
- 5) 熊本悦明, 他 12 名: 淋菌性感染症の疫学的治療学的研究—持続性アモキシシリン (L-AMPC) による検討—。泌尿紀要 29: 1537~1564, 1983
- 6) 熊本悦明, 他 14 名: 淋菌性感染症の疫学的治療学的研究—Aztreonam による one shot 療法の検討—。泌尿紀要 31: 2090~2104, 1985
- 7) 熊本悦明, 酒井 茂, 郷路 勉, 辺見 泉, 玉手広時, 田端重男, 猪野毛健男, 丹田 均: 淋菌性感染症の疫学的治療学的研究—Sultamicillin による検討—。泌尿紀要 31: 151~161, 1986
- 8) 酒井 茂, 熊本悦明, 西村昌宏: 淋菌感染症—細菌学的検討。Progress in Medicine 6: 1321~1334, 1986

EPIDEMIOLOGIC AND THERAPEUTIC STUDY ON  
GONOCOCCAL INFECTIONS :  
CLINICAL EFFICACY OF CEFOTIAM HEXETIL

KENJI HAYASHI, YOSHIKI KUMAMOTO

SHIGERU SAKAI and TAKAOKI HIROSE

Department of Urology (Director : Prof. Y. KUMAMOTO), Sapporo Medical College,  
Minami-1-jo, Nishi-17-chome, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

AKIO HONMA and MASAFUMI MIYAKE

Department of Urology,

Japan Red Cross Asahikawa Hospital, Asahikawa

TATSUO AOYAMA

Aoyama Clinic, Asahikawa

(Chief : Dr. T. AOYAMA, )

KOHZO ABE

Abe Clinic, Asahikawa

(Chief : Dr. K. ABE)

SHIGETOYO MORITA

Morita Clinic, Asahikawa

(Chief : Dr. S. MORITA)

AKIHIRO SHIMIZU

Shimizu Clinic, Asahikawa

(Chief : Dr. A. SHIMIZU)

TOHRU UENO and KAZUHIRO MOHRI

Daiichi Clinical Research Center, Sapporo

(Chief : Dr. M. FUJIBAYASHI)

KOHICHI DEGUCHI

Tokyo Clinical Research Center, Tokyo

(Chief : Dr. K. DEGUCHI)

We performed a pre-clinical, clinical and epidemiological study on cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephalosporin antibiotic, with which we treated 43 men with gonorrheal urethritis in the city of Asahikawa. The patients ranged in age from 18 to 70 years, with a peak in the 20s. The major sources of infection in 80% of the patients were non-professional contacts aged up to 25 years, and bar hostesses and prostitutes, in the majority of those over 25.

The MICs of cefotiam against *Neisseria gonorrhoeae* were between 0.05 $\mu$ g/ml and 0.39 $\mu$ g/ml, with a peak at 0.2 $\mu$ g/ml. PPNG was found in 5 (12.2%) of 41 strains, all of which showed an MIC of 0.39 $\mu$ g/ml. Cefotiam hexetil given in doses of 600mg for 7 days showed an efficacy rate of 100% at day 3 and was thus highly useful as a chemotherapeutic agent against gonorrheal urethritis. The 16 patients in whom *Chlamydia trachomatis* was also detected exhibited a higher residual rate of secretion following the treatment with cefotiam hexetil than did the patients without this bacterium, requiring continued chemotherapy. Cefotiam hexetil was thought to be a safe drug with no side effects.