

男子淋菌性尿道炎に対する塩酸 lenampicillin の
治療効果についての検討

植田 省吾・山下 拓郎・江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：江藤耕作教授)

林 健 一

済生会福岡総合病院泌尿器科

吉 武 信 行

大牟田市立病院泌尿器科

飯 田 収

飯田医院

三 原 謙

三原皮膚泌尿器科医院

鈴 木 卓

鈴木泌尿器科医院

上 村 計 夫

上村泌尿器科医院

河 田 栄 人

河田泌尿器科産婦人科医院

薬 師 寺 道 則

薬師寺泌尿器科クリニック

(平成元年4月10日受付)

男子淋菌性尿道炎に対する治療効果について、塩酸レナンピシリン (LAPC) を用いて検討し、以下の結果を得た。

- 1) LAPC の MIC のピーク値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) PPNG を 7.1% に認めた。
- 3) 淋菌の消失率は3日目、7日目とも変わらず、93% であった。
- 4) 主治医判定と UTI 判定を3日目、7日目のそれぞれにおいて比較すると、3日目では UTI 判定 91.7%，主治医判定 78.1% の有効率であり、7日目では UTI 判定 90.5%，主治医判定 82.4% であった。
- 5) *Chlamydia trachomatis* の合併は 17.9% に認められたが、その合併は有効率に影響しなかった。
- 6) 副作用では悪心、頭痛、発疹をそれぞれ1例ずつに認め、臨床検査値では1例に S-GOT の軽度上昇が認められた。いずれも軽微で、本剤の中止後、正常に復した。

Key words : 淋菌性尿道炎, 淋菌, 治療, 薬効評価

近年、全国的に、男子淋菌性尿道炎は再増加傾向にあり、特に β -lactamase 産生淋菌 (PPNG) や *Chlamydia trachomatis* の合併に関する報告が多く見られる。これに対する薬効評価について UTI 研究会によって guideline が示され、今後は、各種薬剤の薬効評価が一定の基準のもとに比較検討できるとと思われる。

今回、男子淋菌性尿道炎に対する治療効果について ampicillin (ABPC) の prodrug である塩酸レナンピシリン (LAPC) を用いて、その治療効果について検討を加えたので報告する。

I. 対象と方法

診察時に肉眼的に尿道分泌物を排出し、分泌物塗抹標本にてグラム陰性双球菌が確認された 16 歳以上の男子患者 132 例を対象とした。

LAPC 250 mg を 1 日 4 回、毎食後および就寝前に連続 7 日間経口投与し、3 日目および 7 日目に治療効果の判定、副作用の検討を行ない、可能な限り 14 日目においても同様な検討を行なった。観察項目は自覚症状 (排尿痛、尿道掻痒感、その他) の推移、尿道分泌物量および性状、尿道スミアまたは初尿中白血球数、淋菌および *C. trachomatis* の検索、自覚的な副作用および臨床検査値異常について検討した。

淋菌の検索はグラム染色による鏡検と共に、培養法 (Trans grow medium, Thayer-Martin medium), gonozyme™ (DAINABOT) による菌体抗原検出を行なった。また、淋菌に対する ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), cephalexin (CEX) の最小発育阻止濃度を化学療法学会標準法で測定した。同時に β -lactamase 産生の有無をディスク法 (cefina™ : BBL) で調べた。また、*C. trachomatis* 合併の有無については chlamydiazyme™ (DAINABOT) を用いて検討した。

治療効果の判定は、主治医判定と UTI 薬効評価基準によった。すなわち、主治医判定は主治医の各々の判定に任せ、UTI 判定は淋菌が消失し、尿道分泌物が 0~4/hpf となったものを著効、淋菌が消失し、尿道分泌物が 5/hpf 以上であったものを有効、淋菌が存続したものを無効とした。

II. 結果

総投与症例は 132 例で、有効性の判定は淋菌培養にて淋菌が証明されなかった 19 例と未検査 1 例を除外して、112 例にて検討を行なった。また、安全性については、投薬後來院しなかったなどの理由で判定がされなかった 5 例を除く 127 例で行なった。男子淋菌性尿道炎 112 例の年齢は 28 ± 7.9 歳、潜伏期間は 9 ± 15.3 日であった。

淋菌に対する各種薬剤の MIC をみてもみると、ABPC の MIC ピーク値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり、同時に測定した AMPC より 1~2 管、CEX より 3~5 管すぐれていた (Fig. 1)。また、PPNG は 8 株 (7.1%) に認められ、ABPC, AMPC の MIC はすべて $50 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、CEX の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ が 4 株、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ が 3 株、 $25 \mu\text{g/ml}$ が 1 株であった。

治療前、治療中、および治療後において得られた 299 検体より培養法と gonozyme との関係を検討した。培養で陽性で、gonozyme で陰性であったものは 1 検体、培養で陰性で gonozyme で陽性であったものは 2 検体で、計 3 検体のみが不一致であり、陽性一致率 99.2%、陰性一致率 99.8%、全体で 99.0% の一致率であった (Table 1)。

男子淋菌性尿道炎のうち、3 日目および 7 日目いずれにおいても判定が可能であったのは 67 例であった。主治医判定では 3 日目で著効 29 例 (43.3%)、有効 24 例

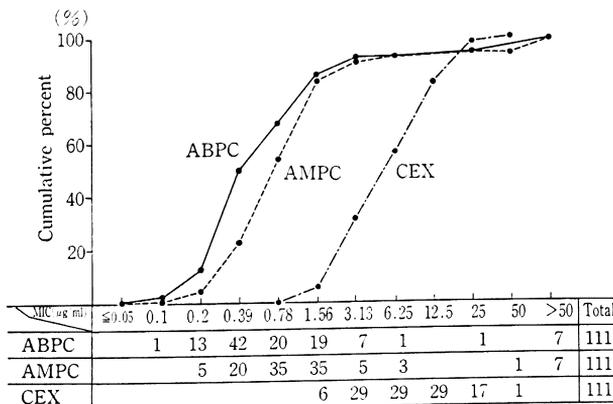


Fig. 1. Sensitivity distribution of *Neisseria gonorrhoeae* (10^8 cells/ml)

Table 1. Relationship between culture and gonozyme in *Neisseria gonorrhoeae*

		Gonozyme		
		(+)	(-)	total
Culture	(+)	128	1	129
	(-)	2	168	170
	total	130	169	299

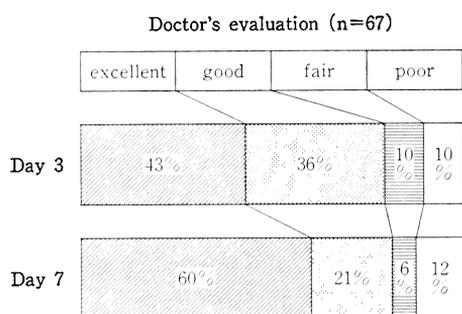
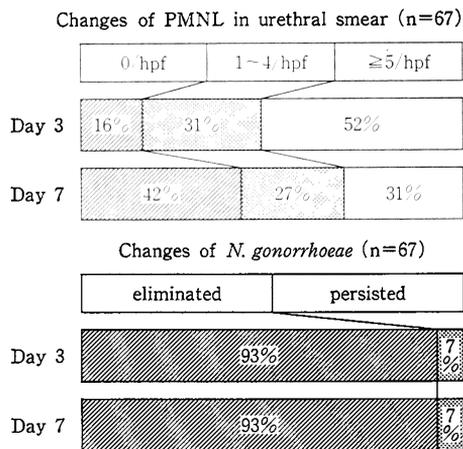


Fig. 2. Clinical efficacy of lenampicillin in male gonococcal urethritis

Fig. 3. Effect of lenampicillin on PMNL and *Neisseria gonorrhoeae*

(35.9%), やや有効 7例 (10.4%), 無効 7例 (10.4%) であり, 7日目判定では著効 40例 (59.7%), 有効 14例 (20.9%), やや有効 4例 (6.0%), 無効 8例 (11.9%), 不明 1例 (1.5%) であった (Fig. 2). この 67例において尿道スミアまたは初尿中の白血球に対す

る効果についてみると, 3日目に 0/hpf となったものが 11例 (16.4%), 1~4/hpf が 21例 (31.3%), 5/hpf 以上が 35例 (52.2%) であり, 7日目で 0/hpf となったものが 19例 (41.8%), 1~4/hpf が 18例 (26.7%), 5/hpf 以上が 21例 (31.3%) であり, 膿球の正常化率は 7日目が高く, 特に 0/hpf となる症例が増加した。また, 淋菌に対する効果では 3日目, 7日目のいずれにおいても同様で, 62例 (95.5%) が消失した (Fig. 3)。

3日目または 7日目に判定が可能であった症例は 3日目で 96例, 7日目で 74例であった。これらの症例において UTI 薬効評価基準による判定と主治医判定とを比較すると, 3日目では UTI 判定で著効 47例 (49.0%), 有効 41例 (42.7%), 無効 8例 (8.3%) で, 有効率は 91.7% であり, 主治医判定では著効 46例 (47.9%), 有効 29例 (30.2%), やや有効 9例 (9.4%), 無効 12例 (12.5%) で, 有効率は 78.1% であった。7日目では UTI 判定で著効 49例 (66.2%), 有効 18例 (24.3%), 無効 7例 (9.5%) で, 有効率は 90.5% であり, 主治医判定では著効 45例 (60.8%), 有効 16例 (21.6%), やや有効 4例 (5.4%), 無効 8例 (10.8%), 不明 1例 (1.4%) で, 有効率は 82.4% であった。3日目および 7日目にいずれにおいても UTI 判定と主治医判定はよく一致したが, UTI 判定の有効率がやや高い傾向にあった (Table 2)。また, PPNG が分離された 8例のうち, 5例は 3日目, 7日目いずれも無効であり, 3例は 3日目に無効のため, 他剤へ変更された。

尿道分泌量と尿道スミアまたは初尿中白血球数との関係を各治療日別にみると, 治療開始日は 98.2% と高い一致率であるのに対し, 3日目, 7日目では尿道分泌物が肉眼的にならなっている症例で, 顕微鏡的には白血球が認められる症例が多く認められた (Table 3)。

C. trachomatis 合併例は 112例中 20例 (17.9%) であり, 薬効評価可能症例は *C. trachomatis* 非合併例は 3日目で 80例, 7日目で 60例であり, *C. trachomatis* 合併例は, 3日目で 16例, 7日目で 14例であった。*C. trachomatis* 合併例においても, 有効率は 3日目で 100%, 7日目で 92.8% であり, *C. trachomatis* 合併, 非合併とも, ほぼ同様の有効率であった (Fig. 4)。また, *C. trachomatis* を合併した 20例において, *C. trachomatis* の消長を見てみると, 3日目では 9例が消失, 7例が存続, 4例が未検査であり, 7日目では 17例が消失, 1例が存続, 2例が未検査であった。さらに, 14日目に検索された 4例のすべてから *C. trachomatis* は検出されなかった。また, 初診時に *C. trachomatis* が検出されず, その後に陽性となったものは 2例で, それぞ

Table 2. Clinical efficacy of lenampicillin in male gonococcal urethritis

Day 3

		Doctor's evaluation				
		excellent	good	fair	poor	total
U T I	excellent	36	9	1	3	47
	moderate	10	20	8	1	41
	poor				8	8
	total	46	29	9	12	96

Day 7

		Doctor's evaluation					
		excellent	good	fair	poor	unknown	total
U T I	excellent	41	6	1		1	49
	moderate	2	10	3	3		18
	poor	2			5		7
	total	45	16	4	8	1	74

れ3日目, 7日目に陽性となった。

再発については40例が主治医にて検討され, 35例(87.5%)が再発を認めず, 4例(10%)が再発疑いで, 1例(2.5%)が淋菌を認める再発であった。投与終了時の判定は再発1例のみが, 著効で, 他はすべて有効であった。

副作用では悪心, 頭痛, 発疹をそれぞれ1例ずつに認め, 程度は軽度から中等度であり本剤と多分関係ありとの思われた。その後, 3例とも本剤中止にて短期間で消失した。臨床検査値では1例にS-GOTが24 K. U. から52 K. U. へと軽度上昇し, 本剤と多分関係ありと思われたが, 本剤の中止後, 17 K. U. へと正常値に復した。

III. 考 案

男子淋菌性尿道炎は岡崎ら²⁾は, 1979年より増加傾向にあると報告したが, その後, エイズショックより, 一時的な減少をみたものの, 再増加傾向にあると思われる。一方, 治療学の面においては, 男子淋菌性尿道炎の薬効評価について, UTI研究会による検討がなされ, その方向づけが決定した。今回, その評価基準と主治医判

定とを両者を比較検討し, LAPCの男子淋菌性尿道炎についての臨床効果について検討した。従来より淋菌性尿道炎に対し, basicな薬剤として用いられていたABPCは経口投与では吸収があまり良好でなく, 食事の影響を受けやすいという欠点があった³⁾。これに対し, LAPCはABPCのprodrugで, 良好な消化管吸収を示し, 高い血中濃度が得られ尿中排出も多くなるという利点を有し, また, 胃腸障害などの副作用の少ない抗生物質と言われている^{4,5)}。抗菌力でもLAPCのMIC₉₀はABPCとほぼ同様で0.21 µg/ml程度とされている⁶⁾。これらのことより男子淋菌性尿道炎に対しLAPCは有用な薬剤であると期待される。今回の検討において, ABPCのMICのピーク値は0.39 µg/mlであり, AMPC, CEXよりもすぐれた成績であった。また, PPNGは8株(7.1%)に認められた。ABPCのPPNGに対するMIC₉₀は25 µg/ml程度と高く⁷⁾, 熊本ら⁸⁾は札幌での検討でPPNGの占める割合は20.9%, 占部ら⁹⁾は福岡市近郊でのPPNGの占める割合は14.6%と述べている。今回の検討がなされた筑後地区は福岡市より約40 km離れた地域で, これらより低い比率であり, 地域による

Table 3. Relationship between urethral discharge and PMNL in urethral smear

		PMNL		
		0/hpf	1~4/hpf	≥5/hpf
Before				
Discharge	(+)		2	110
	(-)			
Day 3				
		PMNL		
		0/hpf	1~4/hpf	≥5/hpf
Discharge	(+)		2	19
	(-)	20	26	35
Day 7				
		PMNL		
		0/hpf	1~4/hpf	≥5/hpf
Discharge	(+)			5
	(-)	32	20	19

性的環境の差とも考えられる。しかし、熊本ら¹⁰⁾の以前の報告では PPNG の比率が 8.4% であったことを考慮すると、今後の動向に注意を要すると考えられる。

投薬期間と有効率について検討すると、主治医判定では、3日目と比較して7日目は有効率は変わらないものの、著効率が增加し、また、淋菌の尿道スミアまたは初尿中の白血球に対する効果は同様に7日目で上がるものの、淋菌の消失率は変わらなかった。以上のことから、3日目での薬効評価は妥当であると考えられる。

主治医判定と UTI 判定を3日目、7日目のそれぞれにおいて比較すると、3日目では UTI 判定で 91.7%、主治医判定で 78.1% の有効率であり、7日目でも UTI 判定で 90.5%、主治医判定で 82.4% と、いずれも UTI 判定が高い有効率を示した。個々の症例について検討すると、UTI 判定では有効であった症例が、主治医判定でやや有効と判定された例が多く認められ、さらに、尿道分泌物の肉眼的所見と顕微鏡的所見における主治医による臨床評価の違いが、両者の差としてあらわれ

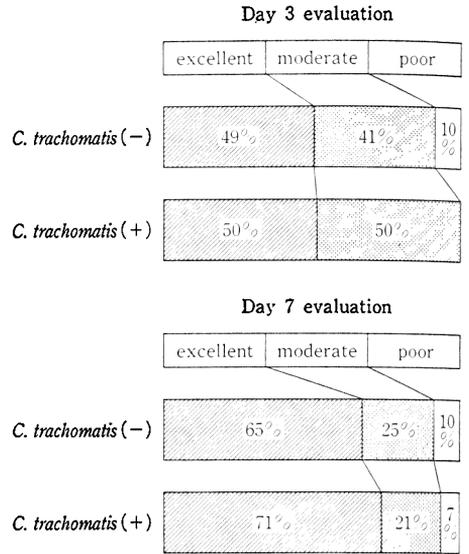


Fig. 4. Clinical efficacy of lenampicillin in male gonococcal urethritis with and without *Chlamydia trachomatis*

たとえられた。

LAPC 開発時の全国集計¹¹⁾では、淋菌性尿道炎の投与症例が 19 例と少なく、73.7% の有効率であった。今回は UTI 判定と主治医判定のいずれにおいても、これより良好な結果であった。寺尾¹²⁾の報告によると ampicillin の有効率は 67.4% であり、今回の検討よりかなり低い有効率であったが、この有効率の差は LAPC の吸収排泄の良さに起因するものかもしれない。

C. trachomatis の合併は 17.9% に認められ、斎藤ら¹³⁾の 29.3% より低く、酒井ら¹⁴⁾の 16.3% とほぼ同率であった。合併、非合併にかかわらず、LAPC の臨床効果には 3日目、7日目において差は認めなかった。しかも、*C. trachomatis* の多くが LAPC による治療によって消失したことは注目に値する。淋菌性尿道炎の初期治療において *C. trachomatis* を考慮して、テトラサイクリン等の薬剤を初めから用いるかについては意見の分かれるところであるが、今回の結果を踏まえ、さらに検討を要すると考えられる。また、PPNG が分離された 8 例のすべては 3日目において無効であり、本剤の適応外であると考えられる。しかし、本剤の淋菌に対する効果は 3日目で 91.7% と高く、副作用も少数、軽度であることから、LAPC は男子淋菌性尿道炎に対し、有用かつ安全な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) UTI 研究会：男子淋菌性尿道炎に対する抗菌剤薬効評価基準，口演抄録，第 36 回日本化学療法

- 学会西日本支部総会。高知，1988
- 2) 岡崎武二郎，町田豊平：最近の男子淋疾の疫学的研究。感染症誌，57：803～807，1983
 - 3) CABANA B E, WILLHETE L E, BIERWAGEN M E: Pharmacokinetic evaluation of the oral absorption of different ampicillin preparations in beagle dogs. *Antimicrob. Agent & Chemother.* 1969: 35～41, 1970
 - 4) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム I, KBT-1585。佐賀，1983
 - 5) 斎藤 玲，加藤康道，石川清文，小田柿栄之輔，笹原正英，福原有男，富沢磨須美，中山一朗，森田香代子，佐藤 清：Lenampicillin (KBT-1585) の体内動態および臨床成績。Chemotherapy 32 (S-8) 209～221, 1984
 - 6) 中村和則，井上松久，三橋 進：Lenampicillin (KBT-1585) の *in vitro* 抗菌活性の検討。Chemotherapy 32 (S-8) 1～13, 1984
 - 7) 金子康子，池田文昭，西田 実，五島瑛智子，山井志朗，小原 寧：ペニシリナーゼ産生淋菌の各種抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 33: 199～206, 1985
 - 8) 熊本悦明，他：淋菌感染症の疫学的治療学的研究—T-2588 による検討—。泌尿紀要 32: 1511～1572, 1986
 - 9) 占部慎二，吉田真一：1984 年度に診察した淋疾の臨床的・細菌学的検討。西日泌尿 48: 1557～1564, 1986
 - 10) 熊本悦明，他：淋菌性感染症の疫学的・治療学的研究 (1)—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
 - 11) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム I, KBT-1585。佐賀，1983
 - 12) 寺尾暎治：急性淋菌性尿道炎に対する Lividomycin の治療効果。Jap. J. Antibiotics. 27: 671～674, 1974
 - 13) 斎藤 功，他：淋菌性尿道炎に対する BAYo 9867 の細菌学的・臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7) 621～631, 1985
 - 14) 酒井 茂，他：淋菌感染症の疫学的・治療学的研究—Spectinomycin による one-shot 療法の検討—。泌尿紀要 33: 157～168, 1987

CLINICAL STUDIES OF LENAMPICILLIN ON MALE GONORRHEAL URETHRITIS

SHOGO UEDA, TAKURO YAMASHITA and KOSAKU ETO
Department of Urology, Kurume University School of Medicine,
67 Asahi-machi, Kurume 830, Japan
(Director : Prof. K. Eto)

KEN-ICHI HAYASHI
Division of Urology, Saiseikai Fukuoka General Hospital

NOBUYUKI YOSHITAKE
Division of Urology, Oomuta City Hospital

OSAMU IIDA
Iida Clinic

KENN MIHARA
Mihara Dermato-Urological Clinic

TAKASHI SUZUKI
Suzuki Urological Clinic

KAZUO UEMURA
Uemura Urological Clinic

TAKATO KAWADA
Kawada Urological and Gynecological Clinic

MICHINORI YAKUSHIJI
Yakushiji Urological Clinic

We investigated the therapeutic efficacy of lenampicillin (LAPC) in the treatment of 112 cases of male gonorrheal urethritis. The following results were obtained.

- 1) The peak of MICs of LAPC against *Neisseria gonorrhoeae* was 0.39 $\mu\text{g/ml}$.
- 2) The isolation rate of PPNG was 7.1%.
- 3) The eradication rate of *Neisseria gonorrhoeae* was 93% with both 3-day and 7-day treatment.
- 4) The efficacy rate was 91.7% on day 3 and 90.5% on day 7 according to the Japanese UTI Committee's criteria and 78.1% on day 3 and 82.4% on day 7 according to the doctor's evaluation.
- 5) Eighteen percent of the cases were associated with *Chlamydia trachomatis* and the efficacy rate in these was the same as in cases without.
- 6) As to adverse effects, 1 case each of nausea, headache and eruption were observed. Transient elevation of GOT was also observed in one case.