

## 7432-Sの男子淋菌性尿道炎に対する細菌学的検討と臨床効果

岡崎武二郎

東京都立台東病院 泌尿器科\*

町田豊平・小野寺昭一・清田 浩・後藤博一

東京慈恵会医科大学 泌尿器科\*\*

1986年8月から1987年1月の6ヵ月間に東京都立台東病院泌尿器科の男子淋病患者から分離された淋菌48株(PPNG 4株, Non-PPNG 44株)を用いて, PCGと7432-Sの抗菌力を測定した。

PCGのMICはPPNG 4株で3.13~100  $\mu\text{g/ml}$ に, Non-PPNG 44株で0.0125~3.13  $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが, 7432-SのMICはPPNGで0.006~0.0125  $\mu\text{g/ml}$ に, Non-PPNGで0.003~0.1  $\mu\text{g/ml}$ に分布し, PPNGに対してもNon-PPNGに対しても7432-SはPCGよりもはるかに強い抗菌力を示した。

1986年11月から1987年1月までの3ヵ月間に都立台東病院泌尿器科および東京慈恵会医科大学泌尿器科を受診した24例の男子淋菌性尿道炎患者に7432-Sを投与した。

淋菌性尿道炎24例に対する7432-Sの投与方法は, 1日300mg投与が14例, 1日400mg投与が10例であった。各投与群ともPPNG症例が1例ずつ含まれていたが, 無効例はなく, 有効率はともに100%であった。

副作用は, 全例認められなかった。

**Key words :** 7432-S, 男子淋菌性尿道炎, PPNG, Non-PPNG

7432-Sは塩野義製薬株式会社で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質である。

7432-Sは広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対して抗菌スペクトルを有し, 各種の $\beta$ -ラクタマーゼに安定である<sup>1)</sup>とされている。

今回, われわれは7432-Sを男子淋菌性尿道炎に使用し, その臨床効果を検討するとともに淋菌に対する7432-Sの抗菌力についても検討した。

## I 対象及び方法

## 1. 細菌学的検討

細菌学的検討を行った菌株は, 1986年8月から1987年1月の6ヵ月間に東京都立台東病院泌尿器科の男子淋病患者から分離された淋菌48株である。これら48株を用いて $\beta$ -lactamase活性の測定を行い, また, Benzylpenicillin (PCG)と7432-Sの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

淋菌は, 患者の尿道分泌物あるいは初尿をModified THAYER-MARTIN培地およびGonococcal (GC)培地に接種, 分離し, グラム染色, オキシダーゼ反応試験,

糖分解能検査を行い同定した。分離同定された淋菌は, いったん20%グリセリンバッファー液を用いて, -70°Cで冷凍保存した。

$\beta$ -lactamase活性の測定は, Cephalosporin 87/132 (Glaxo)を使用した変色基質法で行った。

MICの測定は10%馬血液加GC培地による平板希釈法で行い, 接種菌量は $10^8$  cells/mlとし, ローソク法で37°C 24時間培養後のMIC値を求めた。

## 2. 臨床的検討

対象症例は, 1986年11月から1987年1月までの3ヵ月間に東京慈恵会医科大学泌尿器科および東京都立台東病院泌尿器科を受診した24名の男子淋菌性尿道炎患者である。

淋菌性尿道炎患者に対する7432-Sの投与方法は, 1回1錠(100mg) 1日3回(300mg)投与が14例, 1回2錠(200mg) 1日2回(400mg)投与が10例であった。投与日数は, 原則として7日間としたが, 2日間投与例が2例, 3日間投与例が3例, 5日間投与例が3例あった。

効果判定は淋菌, クラミジアなどの起因病原体の消長,

\* 〒111 東京都台東区千束3-20-5

\*\* 〒105 東京都港区西新橋3-19-18

Table 1. Criteria for evaluation of clinical efficacy

Gonococcal urethritis				
Evaluation	Good			Poor
Evaluation of clinical efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>N. gonorrhoeae</i>	(-)	(-)	(-)	(+)
Urethral discharge (macro)	(-)	(-)	(+)	(+)or(-)
Urethral discharge * (micro)	0~(-)	(+)	(+)	(+)

\* Polymorphonuclear leukocytes (PMNL) of urethral smear and first urine

	0	(-)	(+)
First urine	0	1~4/hpf	≥5/hpf
Urethral smear	0	1~4/hpf	≥5/hpf

Table 2. Standard criteria of judgement of urethral discharge and PMNL

Urethral discharge	PMNL
(3+) many discharge without express	4 ≥30/hpf
(2+) many discharge with express	3 29~10/hpf
(+) a few discharge with express	2 9~ 5/hpf
(-) (-)	1 4~ 1/hpf
	0 0/hpf

尿道分泌物と性状、分泌物(スミア)中の白血球数、初尿白血球数などを指標として、STD研究会の基準(試案)に基づき Table 1 の方法で臨床効果および薬効の判定を行った。効果判定の指標の表示方法は、Table 2 に示した。また、効果の判定日は、3日目および7日目とした。

なお、クラミジアの検出はクラミジアザイム®で行った。

## II. 成 績

### 1. 細菌学的検討

臨床分離淋菌 48 株の  $\beta$ -lactamase 活性測定で陽性を示した  $\beta$ -lactamase 産生淋菌 (Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*, PPNG) は 48 株中 4 株 (8.3%) であり、残りの 44 株は Non-PPNG であっ

た。

淋菌 48 株に対する PCG と 7432-S の MIC 分布を Table 3 に示した。

PCG の MIC は Non-PPNG 44 株で 0.0125~3.13  $\mu$ g/ml に、PPNG 4 株で 3.13~100  $\mu$ g/ml に分布しており、MIC 0.8  $\mu$ g/ml 以上の PCG 耐性淋菌は 48 株中 17 株 35.4%であった。

7432-S の MIC は Non-PPNG 44 株で 0.003~0.1  $\mu$ g/ml に PPNG 4 株で 0.006~0.0125  $\mu$ g/ml に分布し、Non-PPNG に対しても PPNG に対しても 7432-S は PCG よりもはるかに強い抗菌力を示した。

### 2. 臨床的検討

7432-S を 1 回 2 錠 (200 mg) 1 日 2 回 (400 mg) 投与した 10 症例を Table 4 に示した。

Table 4. Gonococcal urethritis treated with 7432-S 400 mg/day

Case No.	Name	Age	B.W.	7432-S		Isolated organism	C. trachomatis	Urethral discharge	PMNL	First urine WBC	Evaluation**	Side effects	MIC	
				Daily dose mg×times	Duration day								N. gonorrhoeae PCG	7432-S
1	TK	30	54	200×2	3	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	###	+	Good	-	0.05	0.05
						-	-	+	-					
						-	-	-	-					
2	MS	33	63	200×2	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	###	##	Good Excellent	-	0.4	0.1
						-	-	##	+					
						-	-	+	-					
3	YS	50	61	200×2	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	###	##	Fair Good	-	0.25	0.0125
						-	-	##	+					
						-	-	+	+					
4	HS	45	74	200×2	3	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	##	+	Excellent	-	0.25	0.0125
						-	-	+	+					
						-	-	-	-					
5	SK	35	58	200×2	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Good Good	-	0.4	0.0125
						-	+	+	##					
						-	+	+	+					
6	KH	32	56	200×2	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	###	###	Good Good	-	25	Ⓢ 0.006
						-	+	+	+					
						-	+	###	##					
7	SS	48	56	200×2	3	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	###	##	Excellent	-	0.4	0.05
						-	-	+	+					
						-	-	-	-					
8	KH	30	53	200×2	2	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Fair	-	0.1	0.1
						-	+	##	##					
						-	-	-	-					
9	AS	42	65	200×2	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	+	##	###	###	Fair Good	-	0.025	0.003≥
						-	+	+	##					
						-	+	-	##					
10	TY	33	65	200×2	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Good Fair	-	0.0125	0.003≥
						-	-	+	+					
						-	+	-	###					

\* Before treatment  
 After 3 days  
 After 7 days

\*\* After 3 days  
 After 7 days

Ⓢ PPNG

Table 5. Gonococcal urethritis treated with 7432-S 300 mg/day

Case No.	Name	Age	B.W.	7432-S		Isolated organism*	C. trachomatis	Urethral discharge	PMNL	First urine WBC	Evaluation**	Side effects	MIC <i>N. gonorrhoeae</i>		
				Daily dose mg x times	Duration day								PCG	7432-S	
1	KH	27	62	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	##	Good	-	100	0.0125	⊕
						-	-	+	+	+	Fair				
						-	+	+	+	+					
2	MS	28	50	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	###	##	Good	-	0.0125	0.003 ≥	
						-	-	+	+	+	Excellent				
						-	-	+	+	+					
3	HM	28	67	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	###	###	Good	-	0.8	0.1	
						-	-	+	+	+	Fair				
						-	-	###	+	+					
4	SO	46	62	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	##	##	Fair	-	1.6	0.05	
						-	-	+	+	+	Good				
						-	-	-	-	+					
5	FK	52	66	100 x 3	2	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Fair	-	0.0125	0.0125	
						-	-	+	+	+					
						-	-	+	+	+					
6	HU	29	52	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	###	###	Good	-	0.8	0.05	
						-	-	-	##	+	Excellent				
						-	-	-	-	+					
7	UK	53	58	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Fair	-	3.13	0.1	
						-	+	+	###	##	Fair				
						-	+	+	+	+					
8	YK	34	49	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	##	Good	-	0.8	0.05	
						-	-	-	###	##	Good				
						-	-	-	##	+					
9	HK	35	65	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	##	Excellent	-	0.1	0.003 ≥	
						-	-	-	+	+	Excellent				
						-	-	-	+	+					
10	KT	58	60	100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Good	-	0.1	0.006	
						-	-	-	+	+	Good				
						-	-	-	##	+					
11	HI	34		100 x 3	5	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Excellent	-			
						- ***	-	-	-	-					
						-	-	-	-	-					
12	TY	27		100 x 3	7	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Excellent	-			
						-	-	-	-	-					
						-	-	-	-	-					
13	MI	39		100 x 3	5	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Good	-			
						- ***	-	-	-	-					
						-	-	-	-	-					
14	KY	45		100 x 3	5	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	##	###	###	Excellent	-			
						- ***	-	-	-	-					
						-	-	-	-	-					

\* Before treatment  
 After 3 days  
 After 7 days

\*\* After 3 days  
 After 7 days

\*\*\* After 5 days

⊕ PPNG

Table 3. Sensitivity distribution of *Neisseria gonorrhoeae* to benzylpenicillin and 7432-S (Non-PPNG 44 strains, PPNG 4 strains)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		0.003 $\geq$	0.0125	0.05	0.2	0.8	3.13	12.5	50
		0.006	0.025	0.1	0.4	1.6	6.25	25	100 $\leq$
PCG	Non-PPNG		3 6 5 6	6 5 7 3 3					
	PPNG						1 0 0 1 1 1		
7432-S	Non-PPNG	5 2	13 12	5 7					
	PPNG	0 1	3						

この10症例において、淋菌は3日目に全て消失し、本剤の薬効評価は100%の有効率であった。

PPNG症例は1例あったが、3日目でPPNGは消失した。

初診時にクラミジアが検出された症例が1例あったが、この症例でクラミジアは3日目および7日目にも存続した。また、初診時にはクラミジアは検出されなかったが、3日目あるいは7日目に初めて検出された症例が4例あった。

7432-Sを1回1錠(100 mg) 1日3回(300 mg) 投与した14症例をTable 5に示した。

3日目判定ができたのが10例、5日目判定が3例、7日目判定のみが1例であった。

この14症例において、淋菌は初回判定日に全例消失し、薬効評価は100%の有効率であった。

PPNG症例は1例あったが、これらも3日目で消失した。

クラミジアは14例中10例に検査したが、初診時にクラミジアが検出された症例はなかった。しかし、本剤投与中の3日目あるいは7日目になって陽性になった症例が2例みられた。

### III. 副作用

7432-Sを投与した全24例において肝障害、腎障害等の重篤な副作用は1例も認められなかった。また、発疹、発赤、掻痒感等の過敏症状や悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状も全く認められなかった。

### IV. 考察

7432-Sは*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*に極めて強い抗菌力を有し、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. cepacia*, *B. catarrhalis*, *S. pyogenes*に対する抗菌力も強い。し

かし、*Enterococci*, *Staphylococci*はほとんど感受性がなく、*P. aeruginosa*および嫌気性菌に対する抗菌力は弱い。また、各種の $\beta$ -ラクタマーゼに安定である<sup>1)</sup>とされている。

上記の特徴から、本剤は注射用の第3世代のセフェム剤に相当する経口剤と思われる。

われわれは、第1世代のセフェム剤は淋菌に対する抗菌力が弱く、第3世代のセフェム剤の淋菌に対する抗菌力が極めて強い<sup>2)</sup>ことを既に報告している。今回の抗菌力測定でも7432-Sは従来の第3世代のセフェム剤と同等の強い抗菌力を示し、特にPPNGに対しては、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用を持たないPCGのMICが3.13~100  $\mu\text{g/ml}$ の高い値を示したのに対し、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用を有する7432-SのMICは、0.006~0.0125  $\mu\text{g/ml}$ の低い値を示していた。

本邦でのPPNGは、1979年小野田<sup>3)</sup>の最初の報告以来増加しており、最近の頻度は10~20%と言われている。また、従来のセフェム系経口剤による淋疾の治療成績は50%未満で非常に低く<sup>4)</sup>、この系統の経口薬剤でPPNG症例を含めた淋疾に十分な治療効果のある薬剤が求められていた。今回の7432-Sの、特にPPNGに対しての優れた抗菌力から、本剤は経口でも淋菌性尿道炎の治療に充分期待できるものと思われた。

今回の臨床的検討で、本剤の投与量は1日300 mgと400 mgの2群に分けられ、各々PPNG症例を1例ずつ含んでいたが、有効率はともに100%で満足すべき治療成績であった。また、300 mg投与群と400 mg投与群の間に治療成績の差はなかった。この良好な治療成績は、本剤の淋菌に対する優れた抗菌力から予想された通りの成績であった。

淋疾後尿道炎の起炎病原体としてクラミジアが問題になっている。今回の臨床的検討では、20症例中初診時にクラミジア陽性であったのは1例のみであったが、こ

れは本剤で消失しなかった。また、初診時陰性でも再診時には陽性になった症例が8例あり、本剤はクラミジアに対しての治療効果はないものと思われた。

なお、初診時クラミジア陰性でも再診時には陽性に変化した症例があったことから、淋疾に合併するクラミジア感染症を検索する場合、初回のみで判定せず繰り返し検査する必要があるものと思われた。

今回の全24症例で副作用は全くなく、7432-Sは臨床的に安全な薬剤と思われた。

以上の淋菌性尿道炎に対する良好な臨床成績と安全性から、7432-Sは淋菌性尿道炎に有用な経口薬剤と思われる。

#### 文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 7432-S. 鹿児島, 1987
- 2) 岡崎武二郎, 小野寺昭一: 1982年に分離された淋菌の細菌学的研究と男子淋菌性尿道炎の臨床的研究. 感染症誌 57: 808~816, 1983
- 3) 小野田洋一, 三井一子, 小原 寧, 他: 国内での $\beta$ -lactamase産生淋菌(PPNG)の検出について. Chemotherapy 27: 265~268, 1979
- 4) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一: 男子淋疾の最近の動向. 臨泌 36: 433~438, 1982

## ANTIMICROBIAL EVALUATION AND CLINICAL EFFECTS OF 7432-S IN MALE GONOCOCCAL URETHRITIS

TAKEJIRO OKAZAKI

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital, Tokyo  
3-20-5, Sensoku, Taito-ku, Tokyo 111, Japan

TOYOHEI MACHIDA, SHOICHI ONODERA, HIROSHI KIYOTA and HIROKAZU GOTO

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo  
3-19-18, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

The antimicrobial activity of benzyl penicillin (PCG) and 7432-S was measured against a total 48 strains of *Neisseria gonorrhoeae* (4 strains of PPNG, 44 strains of non-PPNG) isolated from male patients with gonorrhoea who had been seen at the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital between August 1986 and January 1987.

Against four strains of PPNG, the MICs of PCG ranged from 3.13~100  $\mu$ g/ml, and against 44 strains of non-PPNG from 0.0125~3.13  $\mu$ g/ml. In contrast, the MICs of 7432-S against PPNG and non-PPNG were distributed from 0.006~0.0125  $\mu$ g/ml, and  $\geq$  0.003~0.1  $\mu$ g/ml. Thus the antimicrobial activity of 7432-S was far more potent than that of PCG both against PPNG and non-PPNG.

A total of 24 male patients with gonococcal urethritis who had been seen at the Department of Urology, Metropolitan Taito Hospital and the Department of Urology, The Jikei University School of Medicine from November 1986 to January 1987, were given 7432-S.

In 24 cases of gonococcal urethritis, a group of 14 patients were given 7432-S at 300 mg/day and another group of 10 patients were given the drug at 400 mg/day. In each group, one case of PPNG was included, but there were no case in which no medicinal effect noted, hence the efficacy rate was 100% for either dosage.

No side effects were observed in any of the cases.