

男子淋菌性尿道炎に対する7432-Sの細菌学的、臨床的検討

齊藤 功

東京共済病院 泌尿器科*

山本隆司

山本医院**

足立卓三

足立医院***

横沢光博・小野一徳

東京共済病院微生物検査室*

新しい経口用セフェム系抗生物質7432-Sについて淋菌に対する細菌学的検討と男子淋菌性尿道炎に対する治療効果の検討を行った。

細菌学的検討では当科臨床保存48株に対する7432-SのMICは $\leq 0.003 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。 β -lactamase産生株と非産生株との間に感受性の差異は認めなかった。

淋菌性尿道炎14例に1日200mg, 400mgをそれぞれ分2で3日間経口投与した結果、3日目と7日目における総合臨床効果はいずれも全例有効以上であった。

PGUは7日目まで経過観察出来た7例中1例も認めなかった。

副作用は14例中自覚的副作用を認めた例は1例もなかった。

Key words: 7432-S, 淋菌, 感受性, 淋菌性尿道炎

7432-Sは塩野義製薬研究所で合成された経口用セフェム系抗生物質である。化学構造式をFig. 1に示す。本剤は腸内細菌を含む広範囲のグラム陰性菌と一部のグラム陽性菌に対して良好な抗菌力を示し、 β -lactamaseに安定である¹⁾。

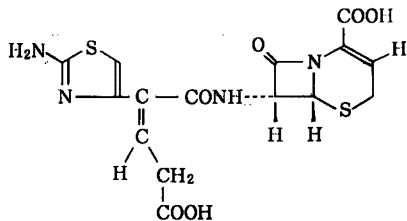


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

各種尿路感染症に対する臨床効果と有用性についてはすでに報告されている¹⁾が、今回我々は本剤の淋菌に対する臨床効果を検討したのでその成績を報告する。

I. 方 法

1. 細菌学的検討

1986年から1987年に当科にて臨床分離保存した淋菌48株に対し、7432-S, Cefixime (CFIX), Cefaclor (CCL), Amoxicillin (AMPC), Ofloxacin (OFLX) および Minocycline (MINO) の6剤に対する最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法により接種菌量 10^8 CFU/mlで測定した。

2. 臨床的検討

対象患者は昭和61年9月から12月までに表記各泌尿器科外来を受診した患者で、治療に対し同意の得られた男子淋菌性尿道炎患者14例である。患者背景をTable 1に示すが、年齢は17歳~55歳で平均32.8歳であった。

問診での感染機会については不明の2例を除く12例中 soap-land girl (特殊浴場勤務女子)からの感染が6例と半数を占めた。潜伏期間は不明の2例を除くと最短2日から20日で平均7.2日であり、本剤投与前抗生

* 〒153 東京都目黒区中目黒2-3-8

** 〒161 東京都新宿区下落合4-23-21

*** 〒198 青梅市野上町4-9-21

剤を使用された症例はなかった。

淋菌性尿道炎の診断は尿道分泌物塗抹標本でグラム陰性双球菌を多核白血球 (PMNL) 内に確認された症例で、さらに GC 培地, Transgrow 培地で輸送後, Thayer-Matin 培地で培養し同定した。なお、輸送症例については Gonozyme 法を同時に併用した。*Chlamydia trachomatis* 培養については Cycloheximide 処理後, McCoy 細胞を用い組織培養し、また、Chlamydiazyme 法を併用した。なお、検体の輸送には 2-SP 培地を用

い、培養まで -70°C で保存した。*Ureaplasma urealyticum* の培養は T-broth を用いた。

薬剤の投与方法については、7432-S 1回 100 mg, 1日2回投与 (5例), 1回 200 mg, 1日2回投与 (9例) の2群で共に原則として3日間内服させた。

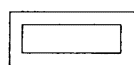
効果判定は臨床所見を主体として著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した主治医判定と下記の基準により著効, 有効, 無効の3段階判定を行った委員会判定 (案) で行った。委員会判定は、尿道分泌物と smear

Table 1. Background of patients with gonococcal urethritis

Background		7432-S		Total
		200 mg \times 2	100 mg \times 2	
No. of patients	Male	9	5	14
Age(years)	Range	17~55	25~46	17~55
	Mean \pm S.D.	33.1 \pm 11.2	32.2 \pm 8.4	32.8 \pm 10.0
Incubation period(days)	Range	2~13	3~20	2~20
	Mean \pm S.D.	6.3 \pm 3.4 (Unknown) (2 cases)	8.4 \pm 7.1	7.2 \pm 5.1 (Unknown) (2 cases)
Source of infection	Prostitute	3	3	6
	Hostess	3	2	5
	Pick up	1		1
	Unknown	2		2
Previous history	Gonococcal urethritis	1		1
	None	8	5	13

Table 2. Criteria for evaluation of clinical efficacy in gonococcal urethritis by committee members

<i>N. gonorrhoeae</i>	Urethral discharge	PMNL	PMNL	
			-, \pm	+<
<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-		
	-	+		
	+		(Hatched area)	



Excellent



Good



Poor

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た。尿道分泌物およびPMNLはそれぞれ以下のごとく分類した。

- 尿道分泌物 # : 自然排出がある。
 # : 自然排出は認めないが、しごくと多量に排出する。
 + : 自然排出は認めないが、しごくと少量排出する。
 - : 全くなし。
- PMNL # : 30/hpf以上認める。
 # : 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、塗抹標本中の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、委員会判定では3日目、7日目を主体とした。なお、治療7日目以降で淋菌の消失はえられたが、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) と定め検

討した。

II. 成績

1. 細菌学的検討

β -lactamase 非産生淋菌 32 株と産生淋菌 (PPNG) 16 株の計 48 株の MIC 分布を Fig. 2 に示す。7432-S の MIC 分布は $\leq 0.003 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ にあり、同系の CFIX は $\leq 0.003 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, CCL は $\leq 0.003 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, AMPC $0.0125 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, OFLX $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, MINO $\leq 0.003 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。一方、PPNG 16 株の MIC 分布は Fig. 3 に示すが、7432-S は $0.006 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$, CFIX $\leq 0.003 \sim 0.0125 \mu\text{g/ml}$, CCL $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, AMPC $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, OFLX $0.006 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$, MINO $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、7432-S の MIC 分布は β -lactamase 活性との相関は認めなかった。

2. 臨床的検討

検討した淋菌性尿道炎 14 例の概要を Table 3 に示す。また、淋菌の検討結果を Table 4 に示す。淋菌性尿道炎と診断された 14 例中グラム染色、培養共に陽性の例は 7 例で、他の 7 例はグラム染色、Gonozyne 共に陽性であったが、輸送後の継代培養不能 (死滅) が 4 例、コロニーを認めないものが 3 例あった。

これらはいずれも輸送上の不利な条件のため菌の発育を認めなかったものと断定した。

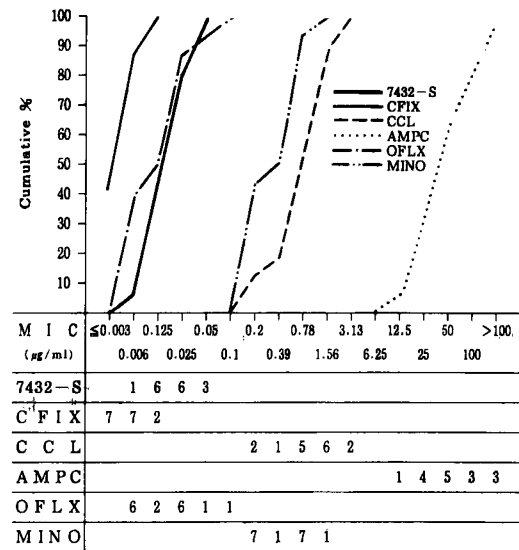
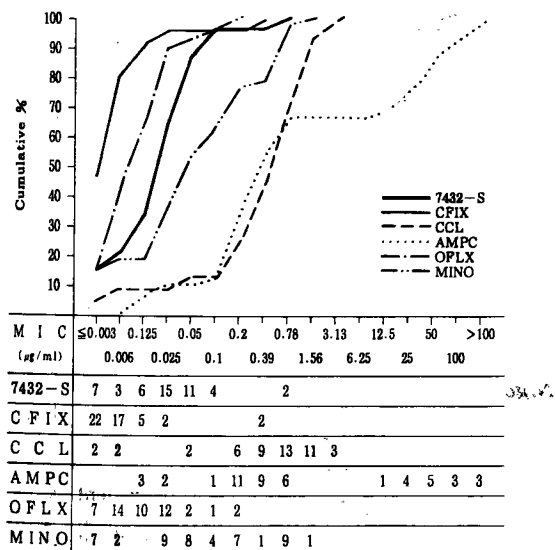


Fig. 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*, 48 strains.

Fig. 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of β -lactamase-producing *Neisseria gonorrhoeae*, 16 strains.

Table 3. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with 7432-S

Case No.	Name	Age	7432-S		Urethral discharge*	PMNL*	Isolated organism*	<i>C. trachomatis</i>	<i>U. urealyticum</i>	Evaluation**	Side effects
			Daily dose (mg×time)	Duration (day)							
1	KB	33	200×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Good	-
					+	±	-	-	Excellent		
					-	-	-	-	-		
2	KA	17	200×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	+	-	Good	-
					+	##	-	+	-		
					-	-	-	-	-		
3	YS	55	200×2	4	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Excellent	-
					-	-	-	-	Excellent		
					-	±	-	-	-		
4	TN	34	200×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	+	-	Good	-
					##	##	-	+	-		
					-	-	-	-	-		
5	HS	37	200×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Excellent	-
					-	±	-	-	Excellent		
					-	-	-	-	-		
6	IS	43	200×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	Excellent	-
					-	±	-	-	+		
					-	-	-	-	-		
7	YS	27	200×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Excellent	-
					-	-	-	-	-		
					-	-	-	-	-		
8	MM	29	200×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Excellent	-
					-	±	-	-	-		
					-	-	-	-	-		
9	KU	23	200×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	Excellent	-
					-	±	-	-	+		
					-	-	-	-	-		
10	KM	46	100×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Excellent	-
					-	±	-	-	-		
					-	±	-	-	-		
11	EI	26	100×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	Good	-
					+	##	-	-	-		
					-	-	-	-	-		
12	RI	25	100×2	3	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	Excellent	-
					-	±	-	-	-		
					-	-	-	-	-		
13	IY	31	100×2	7	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Good	-
					+	##	-	-	-		
					-	-	-	-	-		
14	SH	33	100×2	7	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Excellent	-
					-	±	-	-	-		
					-	-	-	-	-		

* Before treatment
 After 3 days
 After 7 days

** After 3 days
 After 7 days

1) 主治医判定

淋菌性尿道炎 14 例の感染状況別主治医判定の臨床効果を Table 5 に示す。臨床効果は著効 8 例、有効 3 例、やや有効 2 例、無効 1 例で 78.6% の有効率であった。感染状況別には淋菌のみの単独感染 8 例は全例有効以上、淋菌と *C. trachomatis* の混合感染 2 例ではやや有効と無効、淋菌と *U. urealyticum* の混合感染 4 例では著効 3 例とやや有効 1 例であった。

2) 委員会判定

淋菌性尿道炎研究会で定めた判定委員会試案によって行なった総合臨床効果は Table 6 に示す。1 日投与量 200 mg, 400 mg の 3 日目、7 日目観察において全例著効または有効であった。3 日目、7 日目共に follow up できた同一症例 7 例の臨床効果を Table 7 に示す。3 日目では著効 5 例、有効 2 例であったが、7 日目には全例著効となった。

3) 尿道分泌物の改善

尿道分泌物は治療前は全例 # であったが、治療 3 日目 9 例は消失し、7 日目では観察しえた 7 例全例が消失した (Table 8) 一方、PMNL については治療前全例 # ~ # であったが、治療 3 日目では 14 例中消失が 2 例、± が 8 例と改善し、7 日目には観察しえた 7 例全例が消失または ± となった。

4) *C. trachomatis* 分離症例の臨床効果

淋菌と *C. trachomatis* との混合感染例は 2 例あり、いずれも 3 日目に淋菌は消失していたが、尿道分泌物、PMNL 共に改善はみられなかった。なお、2 例共に 7 日目の受診はなく、その後の経過は不明である。また、*U. urealyticum* 分離の 4 例については分離しなかった症例との間で症状の改善について差はみられなかった。

5) 後淋菌性尿道炎 (PGU) の発症

淋菌と *Chlamydia*, *Ureaplasma* を共に培養し、7 日以後まで経過観察しえた症例は 7 例であったが、*Chlamydia* が分離された症例はなく、*Ureaplasma* を分離したものが 1 例であった。しかし、この 7 例はいずれも尿道分泌物、PMNL 共に改善しており、PGU を認めた症例はなかった。

6) 副作用

7432-S の投与を行なった 14 例中自他覚的副作用を認めたものは 1 例もなかった。

III. 考 察

淋菌性尿道炎 (淋疾) 治療薬の開発は著しいものがある。従来、ペニシリン系、セフェム系薬剤、スペクチノマイシンなどの注射剤による one shot が繁用されていたが、ここ数年新キノロン系薬剤、β-lactamase に安定なセフェム系薬剤、β-lactamase inhibitor を附加したペニシリン系薬剤などの内服治療薬の登場が相いつ

Table 4. Bacterial findings of gonococcal urethritis

		Gram-stain	
		Positive	Negative
Culture	Positive	7 (2)	0
	Negative	7 (3)	0

() : 100 mg × 2

Table 5. Clinical efficacy classified by type 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>	8 (3)	5 (3)	3			100.0
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	2			1	1	0.0
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>U. urealyticum</i>	4 (2)	3 (1)		1 (1)		75.0
Total	14 (5)	8 (4)	3	2 (1)	1	78.6

() : 100 mg × 2

Table 6. Overall clinical efficacy evaluated by committee members

200 mg × 2

Observation	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
After 3 days	9	6	3		100.0
After 7 days	3	3			100.0

100 mg × 2

Observation	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
After 3 days	5	3	2		100.0
After 7 days	4	4			100.0

Total

Observation	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
After 3 days	14	9	5		100.0
After 7 days	7	7			100.0

Table 7. Overall clinical efficacy in 7 patients followed up after 3 and 7 days

Clinical effect	<i>N. gonorrhoeae</i>	Urethral discharge	PMNL	After 3 days	After 7 days
Excellent	-	-	-	1	5 (3)
			±	4 (3)	2 (1)
Good	-	-	+		
			# ~ #		
		+	-	1	
			±		
			+	1 (1)	
			# ~ #		
Poor	+				
Total				7 (4)	7 (4)

() : 100 mg × 2

Table 8. Changes of urethral discharge

Volume	Before	After 3 days	After 7 days
-		9 (64%)	7 (100%)
+		4 (29%)	
##	14 (100%)	1 (7%)	
Total	14 (100%)	14 (100%)	7 (100%)

Table 9. Changes of PMNL in urethral discharge

PMNL	Before	After 3 days	After 7 days
-		2 (14%)	5 (71%)
±		8 (57%)	2 (29%)
+			
##~###	14 (100%)	4 (29%)	
Total	14 (100%)	14 (100%)	7 (100%)

ぎ、いずれも優れた臨床効果をあげている。

今回試みた 7432-S は β -lactamase に極めて安定な経口用セフェム系薬剤であり、淋菌に対しても従来のセファロスポリン系薬剤より明らかに優れた抗菌力を持っていることが示されている。本剤の淋菌に対する抗菌力は PPNG 株を含めた臨床保存株で $\leq 0.003 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{90} は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、同系の CFIX と比べほぼ同等であり、CCL, MINO 等と比べ数倍強い抗菌力であった。この傾向は特に PPNG 株では著明であった。

淋疾の治療について近年 *C. trachomatis*, *U. urealyticum* との混合感染の場合、治療薬剤がこれらの微生物に効果が弱い場合炎症反応は消え難い面もあり、この場合の効果判定には種々議論されている。淋疾の薬効判定には淋菌の消失、存続のみで判定は十分であるが、従来より我々は細菌学的効果の他尿道分泌物 (smear 中の多核白血球を含めて) の変化を加味した条件で判定を行なっている。現在、UTI 薬効判定委員会でもこの件について検討中であり、今回は主治医判定の他、この判定委員会試案で判定している。

今回検討を行なった 14 例は委員会判定で全例有効以上となり、特に、投与 3 日目、7 日目を共に観察しえた 7 例では 7 日目において全例著効であった。また、1 日 200 mg, 400 mg の投与群間での有効率に対する差は認められていない。以上の結果から本剤は淋菌に対して 1 回 100 mg, 1 日 2 回投与の 3 日間で十分な治療効果を上げることが出来る薬剤であることが確認された。しかし、本剤を含めてセフェム系薬剤は *C. trachomatis* に対して抗菌力が弱く臨床成績も問題が多いが、今回 2 例の症例で *C. trachomatis* との混合感染があり、いずれも淋菌の消失はえられたが、炎症症状は 3 日目の観察では改善しなかった。この 2 例は 7 日後に観察できなかったことを考えると本剤を one shot または 3 日間投与し、その後は *C. trachomatis* に有効な薬剤で更に治療を継続する必要がある、これは *Chlamydia* の感染を予防する上にも大切な問題である。

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

7432-S IN GONOCOCCAL URETHRITIS

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital
2 - 3 - 8, Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, JapanTAKASHI YAMAMOTO
Yamamoto ClinicTAKUZO ADACHI
Adachi ClinicMITSUHIRO YOKOZAWA and KAZUNORI ONO
Department of Clinical Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

We determined the susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to 7432-S, a new oral cephem antibiotic, and evaluated the therapeutic effect of the drug in male gonococcal urethritis.

The MICs of 7432-S against 48 isolated strains of *N. gonorrhoeae* were $\leq 0.003\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, and the MIC₉₀ was $0.05 \mu\text{g/ml}$. β -lactamase-producing strains also proved sensitive to the drug.

7432-S was administered to 14 patients with *N. gonorrhoeae* at a dose of 100 mg or 200 mg b. i. d. orally for 3 days. The overall clinical efficacy was good or excellent in all cases at 3 and 7 days after the treatment.

No post-gonococcal-urethritis (PGU) was found during a 7 day follow up.

No side-effects were noted in any of the 14 patients observed.