

男子淋菌性尿道炎に対する 7432-S の細菌学的・臨床的検討

鷺山和幸・原 三信
三信会原病院泌尿器科*

熊澤浄一
九州大学 泌尿器科

男子淋菌性尿道炎に対する 7432-S の細菌学的及び臨床効果について検討した。

淋菌性尿道炎 23 例に 7432-S を 1 日 200 mg を分 2 で 3～7 日間投与し下記の様な結果を得た。

1. 臨床分離 23 株のうち β -lactamase 産生株は 2 株 (8.7%) を占めた。23 株のうち MIC の測定し得た 7 株の淋菌の 7432-S 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 6 株 (80%) は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。
2. 淋菌は 3 日目、7 日目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 日目、7 日目判定いずれも有効以上 100% と良好であった。
4. 自覚的、他覚的、副作用は全例 23 例において 1 例もなかった。

Key words : 淋菌性尿道炎, 7432-S, 治療

7432-S は、塩野義製薬研究所で合成、スクリーニングされた経口用セフェム系抗生物質で、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、*Bacteroides fragilis* を除く各種細菌産生の β -lactamase に安定である。本剤の化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

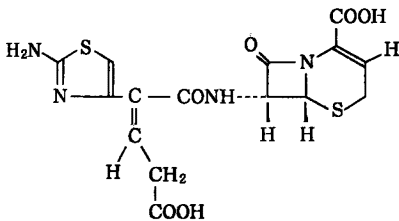


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

また、7432-S は、*Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) に対しては従来の経口用セフェム剤に比して強い抗菌力を有していることが確認されている。今回、我々は淋菌性尿道炎に対する有効性、安全性を検討し、併せて臨床分離 *N. gonorrhoeae* の抗菌力を他剤と比較したので報告する。

I. 材料と方法

1) 対象症例と淋菌の検査法

1986年11月より1987年1月までの3ヶ月間三信会

原病院泌尿器科外来を受診した患者で、治療に際して同意の得られた男子淋菌性尿道炎 23 例を対象とした (Table 1)。年齢は、19 歳から 58 歳までで、平均 32.3 ± 9.9 歳であった。感染源は過半数が soaplandgirl を中心とした prostitute からの感染であり、国外からの感染はなかった (Table 2)。潜伏期間は、2 日～30 日、平均 6.8 ± 6.1 日であった。23 例の対象症例中、尿道炎の既往歴のあったものは、6 例 (26%) であった。

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、さらに、サイアマーチン改良培地 (日水) で培養、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、7432-S、Cefaclor (CCL)、Penicillin G (PC-G)、Amoxicillin (AM-PC)、Doxycycline (DOXY)、Ofloxacin (OFLX)、NY-198 の 7 剤に対する最小発育阻止濃度 (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

Table 1-1. Clinical summary of gonococcal infections

Case No.	Age (y.o.)	Incubation period (days)	Day of observation/discharge	Urethral discharge*	PMNL**	N. gonorrhoeae		C. trachomatis (/hpf)	U. urealyticum (cfu)	Clinical evaluation	Doctor's evaluation	Post-chemotherapy	Side-effects	
						Gram stain	Culture β -lactamase MIC (μ g/ml)							
1	31	5	0	#	#	+	-	-	10 ⁵	Good	Good	-	-	
			3	-	#	-	-	-	10 ⁶	Good	-	-	-	
			7	-	#	-	-	-	-	10 ⁶	Good	-	-	-
2	21	Unknown	0	+	#	+	-	-	10 ⁷	(Excellent)	Good	OFLX	-	
			8	NA	-	-	-	-	-	10 ⁵	(Excellent)	Good	-	-
3	38	7	0	#	#	+	-	-	-	Excellent	Good	-	-	
			3	-	±	-	-	-	-	-	Excellent	Good	-	-
4	49	5	0	+	#	+	-	-	-	Excellent	Excellent	DOXY	-	
			4	-	±	-	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-	-
5	30	3	0	#	#	+	-	-	10 ⁵	Good	Good	OFLX	-	
			3	-	#	-	-	-	10 ⁶	Excellent	Good	-	-	
			7	-	-	-	-	-	-	10 ⁶	Excellent	Excellent	-	-
6	58	7	0	#	#	+	-	-	-	Excellent	Excellent	-	-	
			3	-	-	-	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-	-
7	38	Unknown	0	#	#	+	-	-	-	Good	Good	-	-	
			3	-	-	-	-	-	-	-	Good	Good	-	-
8	19	30	0	+	#	+	-	-	-	Good	Good	-	-	
			3	-	#	-	-	-	-	10 ⁶	Good	Good	-	-
			7	-	±	-	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-	-
9	31	2	0	+	#	+	-	-	-	(Good)	Good	-	-	
			5	-	+	-	-	-	-	10 ⁷	(Good)	Good	-	-
10	21	8	0	#	#	+	-	-	-	Good	Good	OFLX	-	
			4	-	+	-	-	-	-	-	Good	Good	-	-
11	29	10	0	#	#	+	-	-	-	Good	Good	-	-	
			2	-	+	-	-	-	-	-	Excellent	Good	-	-
			9	-	-	-	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-	-

** : Polymorpho nuclear leucocytes

: ≥ 30 /hpf

: 10-29/hpf

+ : 5-9/hpf

± : 1-4/hpf

- : 0/hpf

* : Spontaneous discharge

: Profuse discharge when expressed

+ : A little discharge when expressed

- : No discharge

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 (cfu)	Clinical evaluation	Doctor's evaluation	Post-chemotherapy	Side-effects
						Gram stain	Culture							
12	23	3	0 3 7	# -	# # #	+	-		-	-	Good Good	Good	-	-
13	37	7	0 7	# -	# -	+	-		-	-	Excellent	Excellent	-	-
14	24	12	0 2 9	+ -	# -	+	-		-	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent Excellent	Excellent	-	-
15	38	4	0 3 7	# -	# ± ±	+	-		-	-	Excellent Excellent	Excellent	-	-
16	24	4	0 3	# +	# #	+	-		-	10 ⁴ 10 ⁴	Good	Good	-	-
17	25	4	0 3	# -	# ±	+	-		-	-	Excellent	Excellent	-	-
18	28	3	0 3	+ -	# #	+	-	<0.0125	-	-	Good	Good	-	-
19	37	10	0 7	# -	# +	+	-		-	-	Good	Good	-	-
20	36	3	0 3	+ -	# -	+	-	0.0125	-	10 ⁴	Excellent	Good	DOXY	-
21	32	Unknown	0 3	# -	# ±	+	-	0.0125	-	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Good	-	-
22	48	4	0 3	+ -	# #	+	-	0.05	-	-	Good	Good	-	-
23	25	5	0 3 9	# +	# # #	+	-		-	-	Good Good	Fair	OFLX	-

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

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

Table 2. Source of infection

Prostitute	12
Pick-up	4
Wife	2
Girl friend	1
Unknown	4
Total	23

Table 3. Bacteriological efficacy of 7432-S in *Neisseria gonorrhoeae*

	After treatment	
	2-4 days(%)	5-9 days*(%)
Eradicated	19(100)	4(100)
Persisted	0	0

*cases with administration of 3 or 5 or 7 days

索により行った。*U. urealyticum* については、10-8 Uレアプラズマ用培地を用い、培養を行った。

II. 治療方法並びに、効果判定

7432-Sの投与法は100 mg含有カプセルを用い、1回1カプセル、1日2回朝夕食後に投与した。なお、本剤投与中、他の抗生剤、抗炎症剤の併用は行わなかった。投与期間は原則として7日間とした。

効果判定は薬剤投与開始日を0日とし、開始後3日目(2~4日)と7日目(7~9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、どちらか或は両方で陽性となったものは存続とした。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個以下に正常化したもの。

有効(Good): 淋菌は消失したが、尿道スミアまたは初尿中白血球数が1視野に5個以上みられたもの。

無効(Poor): 淋菌が消失しなかったもの。

III. 成績

1) 細菌学的成績

臨床分離23株中、ペニシリン耐性淋菌(PPNG)は2株(8.7%)で、他はnon-PPNG株であった。分離

Table 4. Overall clinical efficacy of 7432-S in gonococcal urethritis

	After treatment	
	2-4 days(%)	7-9 days*(%)
Excellent	8(42)	6(60)
Good	11(58)	4(40)
Poor	0	

*cases with administration of 7 days, (administration of 3 or 5 days are excluded)

23株中、7株の各薬剤に対するMICの累積分布をFig. 2に示す。

CCLのMICは0.2から1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、PC-Gは、0.025から50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、AM-PCは、0.05から25 $\mu\text{g/ml}$ 、DOXYは0.39から12.5 $\mu\text{g/ml}$ と高い値に分布、NY-198は、0.025~0.1 $\mu\text{g/ml}$ と中等度に分布した。これに対し、7432-SのMICは<0.0125~0.05 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、OFLXと同等の近い値に分布を示した。ピークは0.0125 $\mu\text{g/ml}$ にあり、OFLXとともに、他の薬剤よりも抗菌力が優れていた。また、PPNG株に対する7432-SのMICは、0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$ のやや高い値に分布していた。

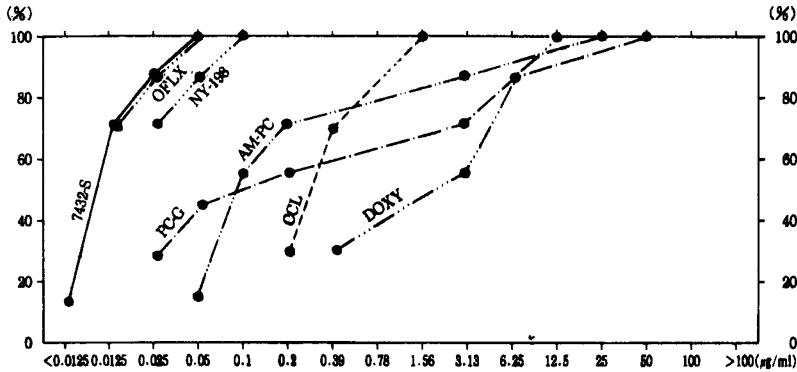
2) 薬効評価(細菌学的効果)

3日目(2~4日)に判定を行った症例が19例、このうち11例は、以後の来院がなく、8例は引続き計7日間服薬し7日目判定(7~9日)も行い得た。3日間服薬し、8日目に判定したものが1例、5日間服薬し5日目に判定したものが1例、残りの2例は7日間服薬し、7日目判定(7~9日)のみ行い得た。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 3)。

C. trachomatis 混合感染は1例もみられなかった。*U. urealyticum* 混合感染が6例(26%)にみられ、全例3日目には*U. urealyticum*は存続し、さらに7日目にも判定を行い得た2例でも引き続き検出された。なお、投薬開始日に*U. urealyticum*の感染がみられなかった3例に、3日目に感染が認められた。

3) 臨床効果

3日目(2~4日)に判定ができた19例のうち、著効8例(42%)、有効11例(58%)であった。また、7日間服薬した症例のうち7日目判定(7~9日)を行った10例では、著効6例(60%)、有効4例(40%)、したがって有効率は3日目で19例中19例、7日目で10例中10例といずれも100%であった。



Drug	Minimum inhibitory concentration (µg/ml)															
	<0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
7432-S	1	4	1(1)	1(1)												
CCL						2	3		2(2)							
PC-G			2	1		1				1	1(1)				1(1)	
AM-PC				1	3	1				1(1)				1(1)		
DOXY							2			2	2(1)	1(1)				
OFLX		5(1)	1	1(1)												
NY-198			5(1)	1	1(1)											

(): PPNG, 2 strains

Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*, 7 strains.

尚、3日間服薬し、8日目に判定できた1例は著効であり、5日間服薬し5日目に判定した1例は有効であった (Table 4)。

4) 副作用

投与期間が短いため、laboratory examinationは、実施しなかった。今回の23症例において自覚的、他覚的に副作用と考えられる症状を示した症例はなかった。

IV. 考 察

今回使用した7432-Sは、β-lactamaseに安定な内服セフェム系薬剤であり、その抗菌力からPPNG株を含めた淋菌感染症に有効であろうと推測される。

淋菌に対する7432-Sの抗菌力は、今回7株の新鮮臨床分離株についてMICを測定したが、PPNG株を含め<0.0125から0.05 µg/mlに分布、ピークは0.0125 µg/mlであった。MIC₉₀は約0.025 µg/mlであり、同時に測定したOFLXとはほぼ同様の抗菌力であった。また、NY-198より1管ほど、CCL、PC-G、AM-PC、DOXYと比べて数管強い抗菌力であり、淋菌に対する強力な抗菌力が全体においても期待できると考えられる。

淋菌性尿道炎の治療日数について必ずしも意見の一致をみていないが、欧米ではone shotが主流であり¹⁾、本邦でも短期間治療が多くなっている²⁾。経口剤の場合、斎藤³⁾の報告などから、3日間の治療で十分であると考えられる。

今回、7432-Sを1回100 mg、1日2回、3日間ないし7日間の投与を行った。3日目判定(2~4日後)の行いえた19例の総てで、鏡検、培養ともに淋菌は陰性化した。残る4例も、7日目判定であったが、淋菌は陰性化していた。また、肉眼的尿道分泌物は、3日目判定19例のうち17例(90%)が消失、2例(10%)が膿性から漿液性に改善したものの残存した。この2例のうち1例は7日目も残存した。外尿道口スミア中のPMNLの推移についてみると、投与前、19例総てが一視野30個以上(≡)であったが、3日目判定で、(≡)のまま変化がないものが、19例中6例(32%)、一視野10から29個(+)残存したものが5例(26%)、一視野5から9個(±)になったものはなく、一視野4個以下(±)、(-)の改善が、8例(42%)のみであった。7432-Sは、クラミジアやウレアプラズマには無効とされており、今回の治験では肉眼的尿道分泌物のみられない

い症例でも尿道スミア, 初尿中に PMNL が残存していた。ウレアプラズマと PMNL の残存との間に明確な関連性はみられなかったが, PMNL の存在する事実から淋菌性尿道炎の 7432-S による治療に際しては, 後淋菌性尿道炎 (Postgonococcal urethritis, PGU) に注意して Follow-up する必要がある。

文 献

- 1) VERDON, M. S., JUDSON, F. N., EHRET, J. M., ROOT, C. J., HOOK III, E. W., McCORMACK, W. M., FRANCES, C. A., DRAAFT, K., SHANDS, J. W. and HANSFIELD,

H.H. : Treatment of uncomplicated gonorrhoea with single-dose imipenem-cilartation. *Antimicrob. Agents and Chem.* 32 : 773~774, 1988

- 2) 鷺山和幸, 中洲 肇, 原 三信: 男子淋菌性尿道炎に対する Cefodizime (Thr-221) one shot 静注療法の詳細学的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 36 : 727~733, 1988
- 3) 齊藤 功, 他 (7 施設): 男子淋菌性尿道炎に対する Cefuroxime axril (CXM-AX) の細菌学的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 34 (S-5) : 678~692, 1986

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON 7432-S IN MALE GONORRHOEAL URETHRITIS

KAZUYUKI SAGIYAMA and SANSHIN HARA

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital, Fukuoka
1-8, Ohirocho, Hakata-ku, Fukuoka 812, Japan

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Kyushu University

We studied 7432-S, a cephem antibiotic, for its bacteriological and clinical effects in male gonorrhoeal urethritis.

7432-S was given orally to 23 patients with gonorrhoeal urethritis for 3-7 days, at 200 mg daily in 2 divided doses, and the following results were obtained.

1. Two strains (8.7%) of 23 clinical isolates were β -lactamase producing.

The MIC distribution for *Neisseria gonorrhoeae* was $<0.05 \mu\text{g/ml}$, in 7 examined isolates, and $<0.025 \mu\text{g/ml}$, in 6 of these 7 strains.

2. *N. gonorrhoeae* was eradicated in all cases, both on day 3 and 7.
3. Clinical efficacy was good or excellent in 100% of the cases both on day 3 and 7.
4. No subjective or objective adverse reactions occurred.