

## 男子淋菌性尿道炎に対する Cefdinir の細菌学的・臨床的検討

斉藤 功・吉田雅彦  
東京共済病院泌尿器科\*

横沢光博・小野一徳・山口景子  
東京共済病院微生物検査室

金子興一  
扇屋ビル皮膚泌尿器科診療所

宮村隆三  
宮村医院

浜屋 修  
ハマヤ皮膚科泌尿器科医院

男子淋菌性尿道炎に対する cefdinir (CFDN) の細菌学および臨床効果について検討した。淋菌性尿道炎 5 例に CFDN 200mg を 1 回内服, 24 例に 1 回 100mg, 1 日 3 回, 3~9 日間内服治療し下記の様な結果を得た。

1. 臨床分離 24 株のうち  $\beta$ -lactamase 産生株は 1 株 (4.2%) であった。淋菌の CFDN に対する MIC はすべて  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下に分布, このうち 23 株は  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  であった。
2. 淋菌に対する細菌学的効果は, 1 回投与群, 連用群共に 3 日後, 7 日後判定でいずれも全例消失した。
3. 臨床効果はいずれの投与群でも 3 日後, 7 日後判定共に有効以上 100% であった。
4. 治療した 29 例中自・他覚的副作用は 1 例も認めなかった。

**Key words** : Cefdinir, 淋菌性尿道炎, MIC, 臨床

$\beta$ -lactamase に安定な内服用セフェム剤は淋菌性疾患の治療に優れた効果をあげている。

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口セフェム剤であり, 本剤の構造式は下記の如く 7-アミノセファロスポラン酸の 3 位にビニル基を, 7 位にアミノチアゾリル基とヒドロキシイミノ基を有すものである (Fig 1)。

本剤はグラム陽性, 陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し, 各種  $\beta$ -lactamase に対しても安定である。

今回, われわれは CFDN を用い淋菌性尿道炎の治療を行い, その細菌学および臨床効果について検討したので報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 対象

1987年8月から1988年4月までに表記外来を受診し, 淋菌性尿道炎と診断された男子 29 例である (Table 1)。投与開始にあたっては患者の同意を得た。年齢は 17 歳~47 歳で平均 30.7 歳であった。問診で感染機会の不明 1 例を除くと 16 例は soap-land girl (特殊浴場勤務女子) からであり, 他 hostess などを含めた職業女性からの感染は 22 例 (78.6%) であった。潜伏期間は感染機会翌日から 15 日まで平均 6.1 日であった。

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 (GNDC) を確認, 培養で淋菌を同定した。

*Chlamydia trachomatis* は Chlamydiazyme 法 (EIA 法) を用いて確認した。

*Ureaplasma urealyticum* の培養は T-broth を用いた。今回の対象症例から分離された淋菌については,

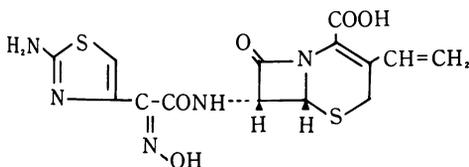


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

CFDN, cefixime (CFIX), cephalixin (CEX), spectinomycin (SPCM), amoxicillin (AMPC) の MIC を日本化学療法学会標準法に基づいて測定し、 $\beta$ -lactamase 活性を benzylpenicillin を基質とする  $\beta$ -lactamase detection paper (Oxoid) を用いた acidometry, cephalosporin87/313 (Glaxo) を基質とする chromogenic method で測定した。

Table 1. Background of gonococcal urethritis

No. of patients	29	
Age (years)	17~19	3
	20~29	11
	30~39	9
	40~47	6
	mean range	30.7 17~47
Incubation period (days)	mean	6.1
	range	1~15
Source of infection	prostitute hostess	1
	"soap-land"	16
	others	5
	friend	6
	unknown	1

## 2. 治療方法

CFDNの投与方法は100mg (力価) カプセルを用い、200 mg 1回投与並びに、1回100mg, 1日3回, 3~7日間投与を主とした連用の2群について行った。投与時期はすべて食後とした。また、CFDN内服中、他の抗生剤・抗菌剤の併用は行わなかった。

## 3. 効果判定

効果判定は投与後3日目(2~4日目)と7日目(5~9日目)に行い、この期間中性行為を禁じた。細菌学的効果の判定基準は、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とした。臨床効果の統一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( $\times 900\sim 1000$ )で、PMNLの消失したもの。

有効(good): 淋菌が消失, 尿道スミアにてPMNLが消失しないもの(1視野5ヶ以上)。

無効(poor): 淋菌が消失しないもの。

なお、個々の症例については臨床所見を主体として著効、有効、無効の3段階判定した主治医判定を行った。

## II. 臨床成績

### 1. 細菌学的検討

今回の対象症例から分離されMICを測定し得た臨床分離24株の *Neisseria gonorrhoeae* 中 penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) 株は1株で他は non-PPNG 株であった。分離24株に対するCFDN, CFIX, CEX, SPCM, AMPCのMICの累積分布をFig 2に示す。

CFDNのMICは23株が $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ で、1株のみ $0.05\mu\text{g/ml}$ であった。CFIXは24株ともに $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ であった。CEXは $0.39\sim 25\mu\text{g/ml}$ に分布し、SPCM $6.25\sim 25\mu\text{g/ml}$ , AMPC $\leq 0.025\sim 100\mu\text{g/ml}$ であった。

なお、当科臨床分離保存54株(1985年~1987年株)に対するCFDN, CFIX, cefaclor(CCL), AMPCのMICについても検討しているが、これによると、CFDNの淋菌に対するMICはCFIX同様、non-PPNG株, PPNG株共に $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ であり、PPNG株に対してもMICは低かった(Fig 3)。

また、今回検討した症例中の細菌学的効果をTable 2に示す。1回投与群, 連用群共に3日目(24例)7日目(20例)判定された症例は全例淋菌は消失し、除菌率は100%であった。

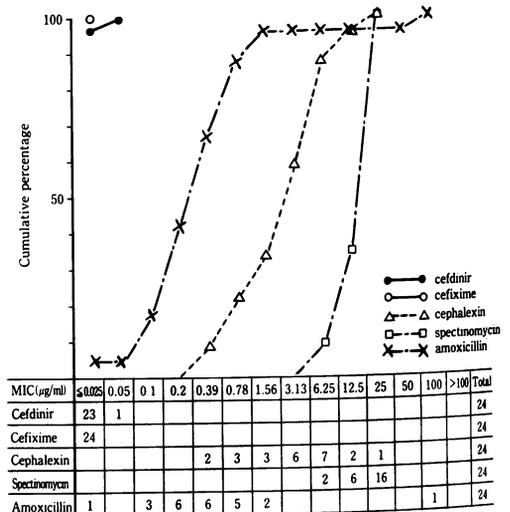
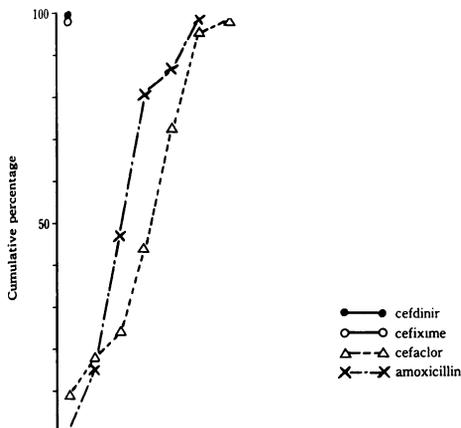


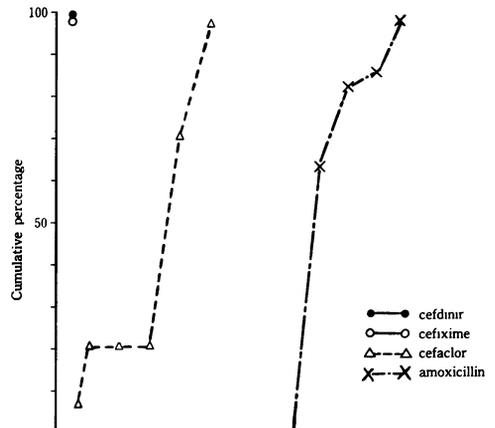
Fig. 2. Distribution of MICs of CFDN and other drugs against *Neisseria gonorrhoeae* (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml) (clinical isolates in this study).

Non-penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*



MIC (μg/ml)	≤0.06	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Cefdinir	34													34
Cefixime	34													34
Cefaclor	3	3	2	7	10	8	1							34
Amoxicillin		5	11	12	2	4								34

Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*



MIC (μg/ml)	≤0.06	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Cefdinir	20													20
Cefixime	20													20
Cefaclor	1	3			10	6								20
Amoxicillin											13	3	1	3

Fig. 3. Distribution of MICs of CFDN and other drugs against *Neisseria gonorrhoeae* (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml).

Table 2. Bacteriological efficacy of CFDN on *Neisseria gonorrhoeae*

Bacteriological efficacy	Day of observation	
	day 3	day 7
Eradicated	24 (3)	20 (2)
Persisted	0	0
Total	24	20

( ): 200 mg p.o. single-dose administration

2. 臨床的検討

1) 主治医判定

男子淋菌性尿道炎29例に対する主治医判定の臨床効果を Table 3, 4 に示す。1回投与治療群5例では3日目に3例が判定され、いずれも有効であり、7日目判定は2例で、著効、有効各1例であった。また連用群では著効18例、有効6例で全例有効以上であった (Table 5)。

2) 統一判定

統一判定により判定した総合臨床効果は Table 6, 7 に示す。

1回投与治療群については3日目判定した3例はいずれも有効であり、7日目判定の2例は著効1例、有効1例と follow した症例はいずれも100%有効であった。

連用群については3日目判定では13例著効 (61.9%)、

8例有効と follow した21例はいずれも有効～著効であった。7日目判定では16例著効 (88.9%)、2例有効と、これも follow 出来た症例はすべて有効～著効であった。

3) Postgonococcal urethritis (PGU)

7日以降の観察日においても尿道分泌物あるいはスミア中に白血球を5コ/視野以上認めた症例をPGUと判定した。7日まで follow できた症例は1回投与群2例、連用群は19例あり、このうちPGUと診断した症例は、3例 (症例No. 3, 26, 28) であった。1回投与群の1例は *C.trachomatis* を分離、連用群でPGUを発症したのは2例あり、ともに *C.trachomatis* を分離した。

4) 副作用

今回投与後に検討を行った29例中、自・他覚的に認むべき副作用は1例もなかった。

III. 考 察

淋疾治療薬の開発は近年著しい。しかし、淋疾の治療には淋疾における疫学的、細菌的動向を十分知ることが大切である。特に、 $\beta$ -lactamase 産生株か、クラミジアとの混合感染かを知ることである。

現在のPPNG株の割合は本邦では凡そ10%前後と考えられており、特に分離頻度の増加傾向はみられていない<sup>2)</sup>。また、セフェム系抗生物質は *C.trachomatis* に対して抗菌力がないため *C.trachomatis* を合併する淋疾には引き続き *C.trachomatis* に有効な薬剤で治療を必要とす

Table 3. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with CFDN  
(200 mg p.o. single-dose administration)

Case No.	Age (y) Sex	Dose (mg × times/day) × duration (days)	Day of observation	<i>N. gonorrhoeae</i>			<i>C. tra. chomatis</i>	<i>U. urea. lyticum</i>	Urethral discharge	PMNL* in smear	WBC* in VB <sub>1</sub> (cells/hpf)	Clinical evaluation		Side effects
				culture	gonozyme	CFDN MIC [ $\mu\text{g/ml}$ ( $10^6$ cells/ml)]						doctor	day 3** day 7**	
1	46 M	200 × 1 × 1	0	+		≤ 0.025	-	-	+	###	##	excellent		(-)
			7	-			-	-	-	+	+		excellent	
2	31 M	200 × 1 × 1	0	+	+	≤ 0.025	-	+	##	###	##	good	good	(-)
			3	-			-		+	##	##			
3	18 M	200 × 1 × 1	0	+	+		+	-	##	###	##	good		(-)
			8	-			+	-	+	##	##		good	
4	23 M	200 × 1 × 1	0	+	+	≤ 0.025	+	-	##	###	###	good	good	(-)
			3	-			+	-	+	##	##			
5	39 M	200 × 1 × 1	0	+	+	≤ 0.025	+	-	##	###	##	good	good	(-)
			3	-			+	-	-	##	##			

PMNL: polymorphonuclear leukocyte, VB<sub>1</sub>: voiding bladder 1, \*: ###; ≥ 30/hpf, ##; 29~10/hpf, #; 9~5/hpf, +; 4~1/hpf, -; 0/hpf, \*\*: evaluation by our criteria

Table 4-1. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with CFDN  
(100 mg × 3, p.o. 3~9 days administration)

Case No.	Age (y) Sex	Dose (mg × times/day) × duration (days)	Day of observation	<i>N. gonorrhoeae</i>			<i>C. tra. chomatis</i>	<i>U. urea. lyticum</i>	Urethral discharge	PMNL* in smear	WBC* in VB <sub>1</sub> (cells/hpf)	Clinical evaluation		Side effects
				culture	gonozyme	CFDN MIC [ $\mu\text{g/ml}$ ( $10^6$ cells/ml)]						doctor	day 3 day 7	
6	20 M	100 × 3 × 3	0	-	+		-	-	+	###	##	excellent	good	(-)
			2 17	-			-	-	-	##	+			
7	17 M	100 × 3 × 4	0	+	+	≤ 0.025	-	-	##	###	###	excellent	excellent	(-)
			3	-			-		-	-	+			
8	25 M	100 × 3 × 3	0	+	+	≤ 0.025	-	-	##	###	###	excellent	excellent	(-)
			3 6	-			-	-	-	-	##		-	
9	45 M	100 × 3 × 3	0	+	+	≤ 0.025	-	-	##	###	##	excellent	excellent	(-)
			3	-			-	-	-	-	-			
10	19 M	100 × 3 × 7	0	+	+	≤ 0.025	-	-	##	###	###	excellent	excellent	(-)
			3	-			-	-	-	+	-			
11	24 M	100 × 3 × 3	0	+	+	≤ 0.025	-	-	##	###	###	excellent	good	(-)
			1 3 7	-			-	-	-	##	##		##	
12	26 M	100 × 3 × 3	0	+		≤ 0.025	-	-	##	###	##	excellent	good	(-)
			3 6	-			-	-	+	##	##		excellent	
13	47 M	100 × 3 × 6	0	-	+		-	-	##	###	##	excellent	excellent	(-)
			3	-			-	-	-	+	-			

Table 4-2. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with CFDN  
(100 mg×3, p.o. 3~9 days administration)

Case No.	Age (y) Sex	Dose (mg× time/day) × duration (days)	Day of obser- vation	<i>N. gonorrhoeae</i>			<i>C. tra- chomatis</i>	<i>U. urea- lyticum</i>	Urethral discharge	PMNL in smear	WBC in VB <sub>1</sub> (cells/hpf)	Clinical evaluation		Side effect
				cult- ure	gono- zyme	CFDN MIC ( $\mu$ g/ml 10 <sup>6</sup> cells/ml)						doctor	day 3 day 7	
14	37 M	100×3×3	0 1 3 7	+	+	≤0.025	-	-	+	###	###	excellent	good excellent	(-)
15	42 M	100×3×3	0 5 7	+	+	≤0.025	-	-	+	###	###	excellent	excellent	(-)
16	32 M	100×3×7	0 4 7	+	+	≤0.025	-	-	##	###	###	excellent	excellent excellent	(-)
17	32 M	100×3×7	0 3 7	+	+	≤0.025	-	-	##	###	###	excellent	excellent excellent	(-)
18	25 M	100×3×3	0 1 7	+	-	≤0.025	-	-	+	###	###	excellent	excellent	(-)
19	22 M	100×3×7	0 4 7	+	+	0.05	-	-	##	###	+	excellent	excellent excellent	(-)
20	31 M	100×3×3	0 2	+	+	≤0.025	-	-	+	###	###	good	good	(-)
21	41 M	100×3×3	0 4 7	+	+	≤0.025	-	-	+	###	##	good	good excellent	(-)
22	39 M	100×3×3	0 2 3 7	-	-		-	-	+	###	##	excellent	excellent excellent	(-)
23	26 M	100×3×7	0 3 7	+	+	≤0.025	-	-	##	###	###	excellent	excellent excellent	(-)
24	27 M	100×3×7	0 3 7	+	+	≤0.025	+	-	##	###	+	excellent	excellent excellent	(-)
25	21 M	100×3×9	0 3 9	+	+	≤0.025	-	-	##	###	##	excellent	excellent excellent	(-)
26	38 M	100×3×7	0 3 7	+	+	≤0.025	+	-	##	###	###	good	good good	(-)
27	23 M	100×3×7	0 3 7	+	+	≤0.025	-	-	##	###	###	good	good excellent	(-)
28	41 M	100×3×7	0 3 7	+	+	≤0.025	-	-	##	###	###	good	excellent good	(-)
29	33 M	100×3×4	0 8	-	+		+	-	+	###	+	good	excellent	(-)

Table 5. Clinical evaluation of gonococcal urethritis (doctor)

Dosage	No. of patients	Clinical evaluation				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
200 mg single-dose administration	5	1	4	0	0	5/5 (100%)
100 mg × 3/day 3~9 days administration	24	18	6	0	0	24/24(100%)
Total	29	19	10	0	0	29/29(100%)

Table 6. Overall clinical efficacy of CFDN in gonococcal urethritis (200 mg, p.o. single-dose administration)

Item Evaluation	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Urethral discharge	*PMNL in smear	Day of observation	
				day 3	day 7
Excellent	-	-	-	0	1 (50.0%)
Good	-	+ or -	+	3 (100.0%)	1 (50.0%)
Poor	+	/	/	0	0
Total				3	2

- : eliminated (\* < 5/hpf) PMNL: polymorphonuclear leukocytes  
+ : unchanged

Table 7. Overall clinical efficacy of CFDN in gonococcal urethritis (100 mg × 3, p.o. 3~9 days administration)

Item Evaluation	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Urethral discharge	PMNL in smear	Day of observation	
				day 3	day 7
Excellent	-	-	-	13 (61.9%)	16 (88.9%)
Good	-	+ or -	+	8 (38.1%)	2 (11.1%)
Poor	+	/	/	0	0
Total				21	18

る。

今回検討したCFDNは淋菌に対するMICはCFIX同様<sup>3)</sup>、臨床分離株、保存株共にすべて0.05μg/ml以下とすぐれたものであり、臨床的にも200mg 1回投与、あるいは100mg 1日3回、3~9日間内服でいずれの場合も淋菌に対する除菌率は100%であった。なお今回の投与例でβ-lactamase産生株は1株であったが、他の非産生株同様その臨床効果は良好であった。

CFDNは200mg内服で4時間後最高血中濃度(1.59μg/ml)に達し、12時間後も0.1μg/ml以上を保ち淋菌のMICを十分カバーする濃度である<sup>1)</sup>。このようなことを

ふまえ、5例に200mg 1回投与と治療を行ったがいずれも著効~有効であった。しかし、7日後までfollow出来た2例のうち*C. trachomatis*陽性例1例はPGUへ移行していた。連用群では3日目、7日目、いずれも淋菌は陰性化した。著効例は3日目13例(61.9%)、7日目16例(88.9%)と経日と共に著効例は増えている。また、連用群のPGUについては19例中2例に認められた。1回投与群、連用群ともPGUは*C. trachomatis*合併例であり、淋菌単独例には認められなかった。

以上の結果から、本剤は淋疾に対し200mg 1回経口投与で治療可能な理想的な薬剤であると考えられる。しか

し、*C. trachomatis* 合併例に対しては診断がつき次第 *C. trachomatis* に対する治療を行わなければならない。

文 献

- 1) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK482, 高知, 1988
- 2) 齊藤 功: STD: Sexually Transmitted Diseases 実地医家のための診断と治療。新興医学出版社, 1988
- 3) 齊藤 功, 寺田洋子, 横沢光博, 小野一徳, 山口景子, 高橋久美子, 浜屋 修, 宮村隆三: 淋菌感染症に対する Cefixime (CFIX) の細菌学的・臨床学的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 559~576, 1985

## BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR IN GONOCOCCAL URETHRITIS

ISAO SAITO and MASAHIKO YOSHIDA

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital  
2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

MITSUHIRO YOKOZAWA, KAZUNORI ONO and KEIKO YAMAGUCHI

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

KOICHI KANEKO

Ogiya Building, Dermatological & Urological Clinic, Tokyo

RYUZO MIYAMURA

Miyamura Clinic, Urawa

OSAMU HAMAYA

Hamaya Dermatological & Urological Clinic, Tokyo

We studied cefdinir (CFDN), a cephem antibiotic, for its bacteriological and clinical effects on gonococcal urethritis in males.

CFDN was given orally in single dose of 200mg to 5 patients and 100mg t.i.d. 3~9 days to 24 patients. The following results were obtained.

1. One  $\beta$ -lactamase-producing strain was noted in 24 clinical isolates. The MIC distribution of *N.gonorrhoeae* was  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  in 23 of the 24 isolates, and was  $0.05 \mu\text{g/ml}$  in one strain.
2. *N.gonorrhoeae* was eradicated in all cases on days 3 and 7.
3. Clinical efficacy was good and excellent in all cases on days 3 and 7.
4. No subjective or objective adverse reactions occurred.