

男子淋菌性尿道炎に対する ceftriaxone single-dose 静注療法の細菌学的・臨床的検討

市木 康久・鷺山 和幸・原 三 信

三信会原病院泌尿器科*

(平成元年6月15日受付・平成元年8月31日受理)

男子淋菌性尿道炎に対するセフェム系抗生剤 ceftriaxone (CTRX) の細菌学および臨床的効果について検討した。

男子淋菌性尿道炎 23 例に CTRX 1 g を single-dose 静注し、下記の結果を得た。

1. 臨床分離 23 株中 18 株に対する CTRX の MIC を測定した。これらはすべて 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、そのうち 16 株 (88.9%) は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また 23 株のうち β -lactamase 産生株は 2 株 (8.7%) あったが、その MIC は他より高くなかった。
2. 淋菌は 3 日後および 7 日後判定ともに全例消失していた。
3. 臨床効果は 3 日後判定で著効 42%、有効 58%、7 日後判定で著効 25%、有効 75% であった。
4. 自他覚ともに明らかな副作用を認めなかった。

Key words : 男子淋菌性尿道炎, Ceftriaxone, Single-dose 静注療法

Ceftriaxone (CTRX) はスイス・ロシュ社で開発された第三世代注射用セフェム系抗生物質である。本剤は、セファロsporin 骨格の 7 位側鎖に cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX) と同様の aminothiazol 基, methoxyimino 基を有し *in vitro* ではこれらとほぼ同様の抗菌力および抗菌スペクトラムを示す。さらに 3 位には triazin 環を有し、これにより非常に長い血中濃度半減期を得ている (Fig 1)。また antabuse 作用がなく、各種 β -lactamase に対して安定である。

今回、我々は男子淋菌性尿道炎に対し本剤の single-dose 静注療法を行ない、その細菌学および臨床的効果について検討したので報告する。

I. 材料と方法

1) 対象症例

1988 年 5 月より 12 月までに三信会原病院泌尿器科を受診した男子淋菌性尿道炎患者で ceftriaxone (CTRX) の投与を受けたものが 44 例あり、そのうち予定どおり効果判定が可能であったもの 23 例を対象とした (Table 1)。

年齢は、17～49 歳に分布し平均 29.3 \pm 9.3 歳であった (Table 2)。感染より症状発現までの期間、つまり潜伏期が明らかなものは 23 例中 18 例あり平均

6.87 \pm 3.9 日であった。また、感染源は特殊浴場を含めた風俗営業女性が 23 例中 13 例と過半数を占めていた (Table 3)。

2) 淋菌性尿道炎の診断

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し、また Thyer Martin 培地による培養で淋菌を同定した。

3) 淋菌の薬剤感受性

分離した淋菌株に対し、東京総合臨床検査センター研究部で ceftriaxone (CTRX), aztreonam (AZT), ampicillin (ABPC), penicillin-G (PCG), spectinomycin (SPCM) の 5 剤の MIC を化学療法学会標準法で測定し、感受性検査とした。

4) *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直接塗抹法 (マイクロトラックラミジアダイレクトテスト; 第一化学) により行なった。また、*U. urealyticum* は、10-B ウレアプラズマ用培地で培養を行なった。

5) 薬剤の投与方法

CTRX の投与は、初診時の single-dose のみとし本剤 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解しゆっくり静注し

*福岡市博多区大博町 1-8

Table 1-1. Clinical summary of gonococcal infections

Case no.	Age (y.o.)	Incubation period (days)	Day of observation	Urethral discharge*	PMNL**	Neisseria gonorrhoeae				Chlamydia trachomatis	Ureaplasma urealyticum	Clinical evaluation	Post-chemotherapy	Side effects
						Gram stain	Culture	β -lactamase	MIC					
1	48	9	0 3	## -	## ##	+	-	-	0.025	-	-	good	OFLX	-
2	25	4	0 3	+ -	## #	+	-	-	<0.025	-	+	good	-	-
3	49	14	0 3	# -	## +	+	-	-	<0.025	-	-	good	-	-
4	31	3	0 3	# -	## ##	+	-	-	<0.025	-	-	good	-	-
5	33	2	0 3	# -	## +	+	-	-	0.05	-	-	good	OFLX	-
6	19	2	0 3	# -	## #	+	-	-	<0.025	-	-	good	-	-
7	22	unknown	0 3	# -	## #	+	-	-	<0.025	+	-	good	CPFX	-
8	21	7	0 3	+ -	## ±	+	-	-	0.025	-	-	excellent	-	-
9	38	10	0 4	+ -	## -	+	-	-	0.025	-	-	excellent	-	-
10	25	3	0 3	# -	## -	+	-	+	<0.025	-	-	excellent	-	-
11	47	7	0 4	+ -	## -	+	-	-	0.025	-	-	excellent	MINO	-
12	39	unknown	0 3	+ -	## -	+	-	-	<0.025	-	-	excellent	-	-

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

** : Polymorphonuclear leucocytes : # : ≥ 30 /hpf, # : 10~29/hpf, + : 5~9/hpf, ± : 1~4/hpf, - : 0/hpf

OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin, MINO : minocycline

Table 1-2. Clinical summary of gonococcal infections

Case no.	Age (y.o.)	Incubation period (days)	Day of observation	Urethral discharge*	PMNL**	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>				<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Clinical evaluation	Post-chemotherapy	Side effects
						Gram stain	Culture	β -lactamase	MIC					
13	31	10	0 7	# -	# #	+	+	-	0.05	-	-	good	OFLX	-
14	29	unknown	0 7	# -	# #	+	+	+	0.025	-	-	good	OFLX	-
15	25	unknown	0 7	+ -	# #	+	+	-	0.025	-	-	good	-	-
16	22	14	0 3	# -	# ±	+	+	-	<0.025	-	-	excellent	ENX	-
17	24	10	0 2	+ -	# -	+	+	-	<0.025	-	-	good	-	-
18	31	unknown	0 3	+ +	# #	+	+	-	<0.025	-	-	good	DOXY	-
19	34	10	0 4	# -	# -	+	+	-		-	-	excellent	-	-
20	24	9	0 3	+ -	# ±	+	+	-		-	-	excellent	DOXY	-
21	17	3	0 3	# -	# -	+	+	-		-	-	good	-	-
22	20	3	0 3	# -	# -	+	+	-		-	-	good	CPF	-
23	19	4	0 5	# -	# -	+	+	-		-	+	excellent	DOXY	-

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

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

OFLX : ofloxacin, CPF : ciprofloxacin, ENX : enoxacin, DOXY : doxycycline

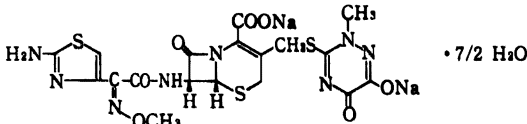


Fig. 1. Chemical structure of ceftriaxone

Table 2. Age distribution

Age (y.o.)	No.
~ 19	3
20 ~ 29	10
30 ~ 39	7
40 ~ 49	3
50 ~	0
Total	23

Table 3. Source of infection

"Soap-land" girl	10
Prostitute	3
Spouse	3
Girl friend	2
Pick-up	2
Unknown	3
Total	23

た。原則的に効果判定日まで他剤の併用を行なわなかった。

6) 効果判定

効果判定は薬剤投与の2~4日後(以下3日目判定とした)と5~7日後(以下7日目判定とした)の2回行なった。

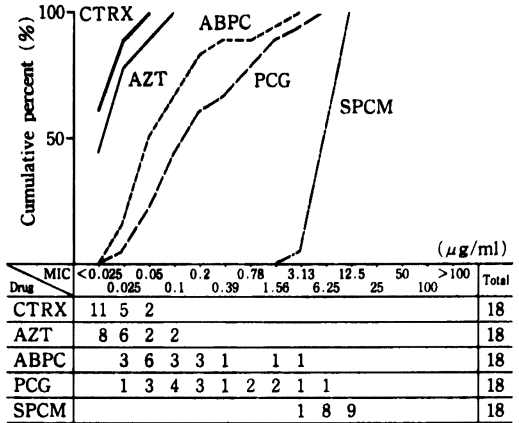
細菌学的効果の判定は病原微生物である淋菌が、グラム染色および培養で陰性になったものを有効、存続しているものを無効とした。

また、臨床的效果の判定は下記のように行なった。

著効(excellent): 淋菌が消失し、尿道スミア(1,000倍)または初尿中(400倍)白血球数が1視野4個以下(±~)となったもの。

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5個以上(+~#)認めるもの。

無効(poor): 淋菌が消失しないもの。



CTR X : ceftriaxone, AZT : aztreonam, ABPC : ampicillin, PCG : penicillin-G, SPCM : spectinomycin

Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* Inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 4. Bacteriological efficacy of ceftriaxone on *Neisseria gonorrhoeae*

	After treatment	
	2 ~ 4 days	7 days
Excellent	19 (100%)	4 (100%)
Poor	0	0

Table 5. Overall clinical efficacy of ceftriaxone on gonococcal urethritis

	After treatment	
	2 ~ 4 days	7 days
Excellent	8 (42%)	1 (25%)
Good	11 (58%)	3 (75%)
Poor	0	0

II. 成 績

1) 細菌学的成績

臨床分離 23 株中 2 株 (8.7%) が PPNG 株であった。分離 23 株中 18 株に対する CTRX, AZT, ABPC, PCG, SPCM の MIC を測定しその累積分布をみると (Fig. 2), CTRX の MIC は, <0.025 から 0.05 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。またこの値は PPNG

株とは無関係であった。AZTは0.025から0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CTRXよりわずかに高いMICの分布を示した。ABPCは0.025から3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、PCGは0.025から6.15 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、両者ともPPNG株はMICの値が高値であった。

2) 細菌学的効果 (薬効効果)

効果判定が可能であった23例中3日目判定を行なった症例が19例、7日目判定を行なった症例が4例であったが、淋菌は全症例で消失しており有効率は100%であった (Table 4)。

*C. trachomatis*の混合感染が1例 (No. 7) (4.3%)にみられ、3日目判定日より ciprofloxacin (CPFX) 400 mg/dayの7日間投与により本菌は消失した。また *U. urealyticum*の混合感染が2例 (Nos. 2, 23) (8.7%)にみられ1例 (No. 23)は、CTRX投与5日目の判定日に消失していたが、他の1例についてはその後の経過は不明である。

3) 臨床効果

3日目判定を行なった19例中、著効8例 (42%)、有効11例 (58%)、7日目判定を行なった4例中、著効1例 (25%)、有効3例 (75%)であった (Table 5)。

4) 副作用

Laboratory examinationを行なわなかったが自覚的および他覚的に副作用と思われる症状を認めなかった。

III. 考 察

淋菌性尿道炎に対する治療は、従来から行なわれている経口剤の連続投与、欧米で広く行なわれている注射剤の single-dose 療法^{1, 2)}、single-dose 療法と経口剤の併用の3つが主な方法であるが、最近日本でも single-dose 療法の有用性を示した報告がしばしば見られるようである^{3, 4)}。

Single-dose 療法は、淋菌に有効な抗菌剤の1回投与で血中濃度および組織濃度をMICを越える値で一定時間保つことを目標としており、経口剤の連続投与に比べると患者への投与も確実である。また外来での投与であるためにアルコール摂取の可能性を考えて antabuse 作用のない薬剤が適当と思われる。

今回我々は、淋菌性尿道炎に対して血中濃度半減期が7~8時間と非常に長く、しかも antabuse 作用がないCTRX 1gの single-dose 静注療法を行なった。

細菌学的効果は、3日目判定 (19例) および7日目判定 (4例)の全例で有効であり有効率は100%であった。臨床効果は3日目判定 (19例)では、著効8例 (42%)、有効11例 (58%)、7日目判定 (4例)では、著効1例 (25%)、有効3例 (75%)であり無効例はみられなかった。

この成績は、spectinomycin 2g筋注¹⁾、cefoxitin 2g筋注²⁾、cefoperazone 2g静注、2g筋注あるいは1g筋注³⁾、cefodizime (THR-221) 2g静注⁴⁾と比較して投与量、投与方法の差はあるが同等あるいはそれ以上の優れた成績と思われる。

効果判定日にごく少量ではあるが尿道よりの膿液性の分泌物が認められたものが1例 (No. 18)あり後淋菌性尿道炎 (postgonococcal urethritis, PGU)と思われたが、病原微生物は同定できず doxycycline (DOXY) 200 mg/dayの6日間投与を行なったが症状の改善を見なかった。この症例はその後来院なく経過は不明である。また *Chlamydia trachomatis*の混合感染が1例に、*Ureaplasma urealyticum*が2例に見られ、*Chlamydia trachomatis*はCPFXの投与により消失した。

今回、判定日以降に後淋菌性尿道炎の治療および発生子防のために ofloxacin (OFLX) (300~600 mg/day×3~14日間)、ciprofloxacin (CPFX) (400~800 mg/day×7~14日間)、enoxacin (ENX) (600 mg/day×7日間)等の新ピリドンカルボン酸系抗菌剤が7例に、minocycline (MINO) (200 mg/day×21日間)、doxycycline (DOXY) (200 mg/day×7~14日間)等のテトラサイクリン系抗生物質が4例に投与された。これら11例のうち再来したものは4例で、症例No. 18以外 (Nos. 1, 7, 11)は症状の改善を見た。また再来しなかった他の7例はおそらく自覚症状も消失し治癒したものと推測した。

淋菌性尿道炎の治療においてはこれまで各種の抗菌剤がいろいろな方法で投与されているが、ceftriaxone (CTRX) 1gの single-dose 静注療法は明らかに有効な治療法の一つである。ただし、実際の外来診療上初診日以後来院しない患者も多数みられ *C. trachomatis*などの混合感染に対する対策も必要である。そのためには、まずこのような薬剤の single-dose 療法により淋菌を確実に消失させ、single-dose 療法直後より前述したような新ピリドンカルボン酸系あるいはテトラサイクリン系抗菌剤を7~14日投与することが治療成績の向上およびPGUの対策のために考えなければならない方法と思われる。これらは今後の課題としてさらに検討を行なう必要がある。

文 献

- 1) HANDSFIELD H H, MURPHY V L: Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. Lancet 1983/II, 67~70
- 2) ZAJDOWICZ T R, SANCHES P L, BERG S W, KERBS S B, NEWQUIST R L, HARRISON W O: Comparison of ceftiaxone with cefoxitin in

the treatment of penicillin-resistant gonococcal urethritis. Br J Vener Dis 59, 176 ~ 178, 1983

- 3) 岡崎武二郎, 他: 男子淋菌性尿道炎に対する cefoperazone one shot 注射療法の臨床成績。泌尿紀要 29: 855 ~ 860, 1983

- 4) 鷺山和幸, 他: 男子淋菌性尿道炎に対する cefodizime (THR-221) one shot 静注療法の細菌学的・臨床的検討。Chemotherapy 36: 727 ~ 733, 1988

SINGLE-DOSE INJECTION OF CEFTRIAXONE IN MALE GONORRHOEAL URETHRITIS

YASUHISA ICHIGI, KAZUYUKI SAGIYAMA and SANSHIN HARA

Division of Urology, Sanshinkai Hara Hospital, Fukuoka, 1-8
Taihakumachi, Hakataku, Fukuoka 812, Japan

We studied ceftriaxone (CTRX), a cephem antibiotic, for its bacteriological and clinical effects in male gonorrhoeal urethritis.

One gram of CTRX in an i. v. single-dose injection was given to 23 patients with gonorrhoeal urethritis, and the following results were obtained:

1. The MICs for *Neisseria gonorrhoeae* were evaluated for 18 of 23 isolates. The MIC was $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ in all 18, and $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ in 16 of these 18 strains. Two strains (8.7%) of 23 clinical isolates were β -lactamase producing, but their MICs were not in the high value range.
2. *N. gonorrhoeae* was eradicated in all cases both on days 3 and 7.
3. Clinical efficacy was good in 58% and excellent in 42% on day 3, and good in 75% and excellent in 25% on day 7.
4. No subjective or objective adverse reactions occurred.