

男子淋菌性尿道炎に対する S-1108 の基礎的・臨床的検討

岡崎武二郎

東京都立台東病院泌尿器科*

1990年9月から1991年2月までの6カ月間に都立台東病院泌尿器科を受診した30名の男子淋菌性尿道炎患者を対象として、S-1108を投与した。S-1108の投与方法は、1回1錠(100mg)、1日3回(300mg)・2~4日間投与が20例、1回300mg(100mg錠・3錠)のみのsingle dose投与が10例であった。

本剤の1日300mg連続投与症例20例のうち3例、1日300mgのsingle dose投与症例10例のうち2例、合計5例はPPNG症例であった。

連続投与症例20例において、本剤投与で淋菌はすべて消失し、有効率は100%であった。Single dose投与症例10例では、9例が淋菌消失、1例は淋菌が存続し、有効率は9/10であった。無効を示した1例は、Non-PPNGであった。

副作用は、全30症例において1例も認められなかった。

今回の淋菌性尿道炎症例で臨床分離された淋菌29株についてMIC測定をpenicillin G (PCG), cefaclor (CCL), ceftam (CFTM), S-1006の4薬剤について行なった。

臨床分離淋菌29株のうち5株がPPNGであり、24株はnon-PPNGであった。これら29株に対してPCGは0.025~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 、CCLは0.20~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の幅広いMIC分布を示したが、S-1006とCFTMのMICは $\leq 0.025 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$ に分布し、PCG、CCLよりも強い抗菌力を示した。

今回検討した本剤の抗菌力および淋菌性尿道炎に対する良好な臨床成績と安全性から、S-1108の1回100mg、1日300mg連続投与は、男子淋菌性尿道炎に対して有用で安全な治療方法と思われた。

key words : S-1108, 淋菌性尿道炎

S-1108は、塩野義製薬株式会社で開発された新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である。S-1108は、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性体であるS-1006として血中・組織内に分布する。また、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、各種の β -ラクタマーゼに安定である¹⁾とされている。

今回、われわれはS-1108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S-1006の抗菌力についても検討した。

1. 対象及び方法

1. 臨床的検討

対象症例は、1990年9月から1991年2月までの6カ月間に東京都立台東病院泌尿器科を受診した30例の本剤投与の同意を得た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S-1108の投与方法は、1回1錠(100mg)1日3回(300mg)2~4日間投与が20例、1回300mg(100mg錠・3錠)のみのsingle dose投与が10例であった。

効果判定は、UTI薬効評価基準(第3版)追補²⁾に基づいて行なった。なお、クラミジアの検出は1990年の症例の連続投与群ではクラミジアザイムTMで、1991年の症例のsingle dose投与群ではIDEIAクラミジア[®]で行なった。

2. 細菌学的検討

細菌学的検討を行なった菌株は、本剤を投与した30例の淋菌性尿道炎症例から分離された淋菌のうち29株である。これら29株を用いて β -lactamase活性の測定を行ない、また、benzylpenicillin (PCG)とceftam (CCL), ceftam (CFTM)およびS-1006の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

*〒111 東京都台東区千束3-20-5

β -lactamase 活性の測定は, cephalosporin 87/132 (Glaxo) を使用した変色基質法で行ない, 陽性を示した淋菌を β -lactamase 産生淋菌 (PPNG) とした。MIC の測定はチョコレート寒天培地による平板希釈法で行ない, 接種菌量は 10^6 cells/ml とし, 10% CO_2 存在下で 35°C 20 時間培養後の MIC 値を求めた。

II. 成績

1. 臨床的検討

S-1108 を 1 回 1 錠 (100 mg) 1 日 3 錠 (300 mg)

2~4 日間投与した 20 症例を Table 1 に示した。この 20 症例において, 淋菌は 2~4 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 症例が 3 例あったが, PPNG は全株消失した。

初診時にクラミジアが検出された症例が 3 例あったが, クラミジアは全例存続した。また, 初診時にはクラミジアは検出されなかったが, 3 日目に初めて検出された症例が 1 例あった。

S-1108, 1 回 300 mg のみの single dose 投与例 10 症例を Table 2 に示した。

この 10 症例において, PPNG 2 株を含め 9 株の淋

Table 1. Gonococcal urethritis treated with S-1108, 300 mg/day, 2-4 days

Case no.	Name	Age	BW	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	PPNG	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Urethral* discharge	PMNL in* smear	First urine* PMNL	Clinical efficacy	Side effects
1)	TH	34	62	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	Excellent	(-)
2)	KH	39	73	(+) (-)	PPNG	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
3)	SS	22	58	(+) (-)	PPNG	(-) (-)	(2+) (-)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
4)	MF	39	76	(+) (-)	(-)	(+) (+)	(2+) (-)	(+) (+)	(-) 0	Good	(-)
5)	KT	58	69	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
6)	HM	21	70	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (+)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
7)	KS	40	55	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(2+) (-)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
8)	IT	50	55	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(2+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
9)	TS	48	46	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
10)	KS	43	63	(+) (-)	(-)	(-) (+)	(+) (+)	(+) (+)	(-) (-)	Good	(-)
11)	MA	25	62	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	Excellent	(-)
12)	TT	26	50	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (-)	(+) (+)	Good	(-)
13)	SI	19	60	(+) (-)	(-)	(+) (+)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
14)	AW	41	70	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
15)	MH	39	70	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(2+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	Excellent	(-)
16)	TH	50	57	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(2+) (-)	(+) (-)	(+) (+)	Good	(-)
17)	TM	25	53	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(2+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
18)	HT	43	57	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
19)	MS	53	54	(+) (-)	PPNG	(-) (-)	(+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
20)	KT	34	62	(+) (-)	(-)	(+) (+)	(+) (-)	(+) (-)	(+) (-)	Excellent	(-)

BW : Body weight (kg). PPNG : Penicillinase - producing *Neisseria gonorrhoeae*

PMNL : Polymorphonuclear leukocyte

* (+), (-), 0 : Classified by the criteria of the Japanese UTI Committee

Table 2. Gonococcal urethritis treated with S-1108 in a single dose of 300 mg

Case no.	Name	Age	BW	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	PPNG	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Urethral* discharge	PMNL in* smear	First urine* PMNL	Clinical efficacy	Side effects
21)	YA	32	63	(+) (+)	(-)	(-) (-)	(3+) (+)	(+) (+)	(+) (-)	Poor	(-)
22)	MI	46	71	(+) (-)	PPNG	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
23)	HY	36	68	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
24)	TA	30	62	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(-) (-)	Good	(-)
25)	HY	22	65	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
26)	KS	27	63	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(2+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
27)	KT	28	67	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(3+)(2+)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
28)	NN	41	63	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(+) (-)	(+) (+)	(+) (+)	Good	(-)
29)	MH	39	70	(+) (-)	(-)	(-) (-)	(+) (+)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)
30)	MH	21	65	(+) (-)	PPNG	(-) (-)	(2+) (-)	(+) (+)	(+) (-)	Good	(-)

BW : Body weight (kg). PPNG : Penicillinase - producing *Neisseria gonorrhoeae*

PMNL : Polymorphonuclear leukocyte

* (+), (-), 0 : Classified by the criteria of the Japanese UTI Committee

菌は消失したが、1株は存続し、薬効評価は9/10の有効率であった。存続した1株はNon-PPNGであった。

クラミジアは、治療の前後で全例検出されなかった。

S-1108を投与した全30症例において、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など副作用は全例認められなかった。

2. 細菌学的検討

臨床分離淋菌29株のうちPPNGが5株、non-PPNGは24株であった。

今回の症例から臨床分離された淋菌29株に対するPCG, CCL, CFTMとS-1006のMICをTable 3, MIC分布をTable 4に示した。

今回、唯一の無効例(症例No. 21)は、Non-PPNGで、S-1006のMICは0.2 μ g/mlを示し、S-1006の

上限値であった。

PCGのMICは、Non-PPNG 24株で $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu$ g/mlに、PPNG 5株で $3.13 \sim \geq 100 \mu$ g/mlに分布しており、MIC 0.78 μ g/ml以上のPCG耐性淋菌は29株中17株(58.6%)であった。CCLのMICは0.2 \sim 6.25 μ g/mlに分布していたが、S-1006とCFTMのMICはPPNGもNon-PPNGも $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu$ g/mlに分布し、CCLよりも強い抗菌力を示した。

III. 考 察

ニュー・セフェム剤の淋菌に対する抗菌力は極めて強く、また、淋菌性尿道炎に対する効果も良好であることを既にわれわれは³⁾報告した。S-1108¹⁾もグラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌にも抗菌力が及び、各種細菌の β -lactamaseに対して安定なニュー・セ

Table 3. Susceptibility of clinically isolated *Neisseria gonorrhoeae* to benzyl penicillin, cefaclor, cefteram and S-1006

Case no.	Name	PPNG	benzyl penicillin	cefaclor	cefteram	S-1006
1)	TH	(-)	0.20	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025
2)	KH	PPNG	>100	6.25	0.10	0.10
3)	SS	PPNG	50	3.13	0.05	0.05
4)	MF	(-)	0.10	0.20	≤ 0.025	≤ 0.025
5)	KT	(-)	≤ 0.025	0.20	≤ 0.025	≤ 0.025
6)	HM	(-)	0.10	3.13	0.10	0.10
7)	KS	(-)	0.05	1.56	0.05	0.05
8)	IT	(-)	0.10	0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
9)	TS	(-)	0.78	0.78	0.05	0.05
10)	KS	(-)	0.78	1.56	0.05	0.05
11)	MA	(-)	0.78	0.78	0.05	0.05
12)	TT	(-)	0.78	1.56	0.05	0.05
13)	SI	(-)	0.39	1.56	≤ 0.025	≤ 0.025
14)	AW	(-)	0.78	0.39	0.05	≤ 0.025
15)	MH	(-)	0.20	0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
16)	TH	(-)	1.56	3.13	0.20	0.10
17)	TM	(-)	0.20	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025
18)	HT	(-)	N. T	N. T	N. T	N. T
19)	MS	PPNG	100	0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
20)	KT	(-)	≤ 0.025	0.20	≤ 0.025	≤ 0.025
21)	YA	(-)	0.78	1.56	0.10	0.20
22)	MI	PPNG	3.13	6.25	0.20	0.20
23)	HY	(-)	3.13	1.56	0.10	0.10
24)	TA	(-)	0.39	0.20	≤ 0.025	≤ 0.025
25)	HY	(-)	1.56	1.56	0.05	0.10
26)	KS	(-)	0.20	0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
27)	KT	(-)	0.78	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025
28)	NN	(-)	0.78	0.78	≤ 0.025	0.05
29)	MH	(-)	0.78	0.39	≤ 0.025	0.05
30)	MH	PPNG	50	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025

N. T : not tested

Table 4. Sensitivity distribution of *Neisseria gonorrhoeae* to benzyl penicillin, cefaclor, ceftam and S-1006 (Non-PPNG 24 strains, PPNG 5 strains)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
(PPNG)													
S-1006	2	1	1	1									
CFTM	2	1	1	1									
CCL					1	1	0	1	2				
PCG								1	0	0	0	2	2
(Non-PPNG)													
S-1006	12	7	4	1									
CFTM	13	7	3	1									
CCL				4	5	6	7	2					
PCG	2	1	3	4	2	9	2	1					

PCG : benzyl penicillin, CCL : cefaclor, CFTM : ceftam

フェム剤で、淋菌性尿道炎に対しての効果が期待される。

今回の臨床的検討で、本剤の投与量は1日300 mgの連続投与例と、300 mg single dose 投与例の2群に分けられた。連続投与群ではPPNG 症例3例を含む淋菌全株が消失し、100%の満足すべき治療成績であった。今回の抗菌力測定で本剤は既存のニュー・セフェム剤 CFTM と同等の強い抗菌力を示し、 β -lactamase 阻害作用を持たない PCG と CCL の MIC が、それぞれ $\leq 0.025 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の低い値を示したのに対し、 β -lactamase に安定な本剤の MIC は $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ の低い値を示していた。この強い抗菌力は、今回の連続投与群の優れた臨床成績を裏付けるものである。

本剤の MIC 上限値 $0.2 \mu\text{g/ml}$ を示した株は2株で、ともに single dose 投与群であり、1株はPPNG、1株は non-PPNG であった。PPNG の1株は消失したが、non-PPNG 株は存続し、本剤の1回300 mg single dose 投与による淋菌治療には一抹の不安が残った。

今回、連続投与群で3例、single dose 投与群で2例、合計5例のPPNGがあったが、PPNGは全株消失した。本邦での最近のPPNG頻度は⁴⁾、10~20%前後であるが、今回のS-1108の、特にPPNGに対しての優れた抗菌力から、本剤は淋菌性尿道炎の治療に充分期待できるものと思われた。

淋菌に合併する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、30症例の淋菌性尿道炎のうち初診時にクラミジア陽性であったのは3例であったが、クラミジアは3例とも存続した。また、クラミジアが初診時陰性ながら再診時には陽性になった症例が1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。現在、PPNGを含めた淋菌症例に対しての有効な薬剤は多いが、淋菌に効果があり、しかもクラミジアに全く効果のない薬剤はセフェム剤とニュー・キノロン剤の一部と思われる。Sparfloxacin⁵⁾など淋菌にもクラミジアにも有効な薬剤を淋菌性尿道炎に初診時から投与すると、隠れていたかもしれないクラミジアが検出されないまま治療が終わることが予想される。淋菌に合併し、淋菌よりも遅れて発症することの多いクラミジアを確認しなければならない症例において、淋菌に有効でクラミジアには無効の本剤は特に適している。

今回の全30症例で副作用は全くなくS-1108は臨床的に安全な薬剤と思われた。

以上のPPNGを含めた淋菌に対する優れた抗菌力と淋菌性尿道炎に対する良好な臨床成績と安全性から、S-1108の1回100 mg 1日300 mg 連続投与は、男子淋菌性尿道炎に対して有用で安全な治療方法と思われた。

文 献

- 1) 由良二郎, 齋藤 篤: 第40回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. S-1108, 名古屋, 1992
- 2) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版) 追補. Chemotherapy 39: 894~932, 1991
- 3) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, 清田 浩, 後藤博一: 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, Chemotherapy 37 (S-1): 413~418, 1989
- 4) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一: 男子尿道炎の疫学的検討: JASTD 2: 123~133, 1991

- 5) 小野寺昭一, 清田 浩, 後藤博一, 川原 元, 五十嵐 宏, 町田豊平, 岡崎武二郎: 尿路・性器感染症に対する sparfloxacin の臨床的検討, *Chemotherapy* 39 (S-4): 481~488, 1991

Antimicrobial evaluation and clinical effects
of S-1108 in male gonococcal urethritis

Takejiro Okazaki

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

The clinical response of S-1108 was evaluated in 30 male patients with gonococcal urethritis using dosage regimens of single dose of 300 mg (10 patients, including 2 patients with PPNG infection) or for 2 to 4 days (20 patients, including 3 patients with the PPNG) between September 90 and February 91.

In 20 patients on the 100 mg t. i. d. for 2 to 4 day regimen, S-1108 eradicated *Neisseria gonorrhoeae* isolated from the patients, and the clinical efficacy rate was 100%. In 10 patients on the single dose of 300 mg regimen, S-1108 also eradicated the bacteria in 9 cases, while they persisted in one case in which they were identified as non-PPNG, and the efficacy rate was 9/10. No adverse reactions were observed in any patients. The MICs of PCG, CCL, CFTM and S-1006 were determined against a total 29 clinical isolates of *N. gonorrhoeae* (5 strains PPNG, 24 strains non-PPNG). The MICs of PCG against the 29 strains, ranged from 0.025 to 100 $\mu\text{g/ml}$, and those of CCL ranged from 0.20 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$. The MICs of S-1006 and CFTM had a narrower range, 0.025~0.20 $\mu\text{g/ml}$, and were superior to PCG and CCL. Thus, the activities of S-1006 and CFTM were more potent than those of PCG or CCL. Based on these findings, we consider S-1108 to be a useful and safe oral antibiotic in the repeated treatment of urinary tract infections, such as male gonococcal urethritis.