

淋菌感染症の疫学的・治療学的研究

—Norfloxacin による検討—

(札幌STD研究会)

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

酒井 茂・熊本悦明・恒川琢司・広瀬崇興

田端皮膚泌尿器科医院 (院長: 田端重男)

田 端 重 男

札幌泌尿器科医院 (院長: 郷路 勉)

郷 路 勉

いのけ医院皮膚泌尿器科 (院長: 猪野毛健男)

猪 野 毛 健 男

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科 (院長: 井川欣市)

井 川 欣 市 ・ 田 付 二 郎

辺見医院皮膚泌尿器科 (院長: 辺見 泉)

辺 見 泉

東札幌三樹会病院泌尿器科 (院長: 丹田 均)

丹 田 均 ・ 加 藤 修 爾

吉尾病院産婦人科 (院長: 吉尾 弘)

吉 尾 弘

いけがき皮膚泌尿器科医院 (院長: 生垣舜二)

生 垣 舜 二

第一臨床検査センター (所長: 藤林光男)

上 野 了 ・ 毛 利 和 弘

東京総合臨床検査センター (部長: 出口浩一)

出 口 浩 一

EPIDEMIOLOGIC AND THERAPEUTIC STUDY ON
GONOCOCCAL INFECTIONS

—CLINICAL EFFICACY OF NORFLOXACIN—

Shigeru SAKAI, Yoshiaki KUMAMOTO,

Takuji TSUNEKAWA and Takaoki HIROSE

*From the Department of Urology, Sapporo Medical College**(Director: Prof. Y. Kumamoto)*

Shigeo TABATA

*From the Tabata Clinic**(Chief: Dr. S. Tabata)*

Tutomu GOHRO

*From the Sapporo Urology Clinic**(Chief: Dr. T. Gohro)*

Takeo INOKE

*From the Inoke Clinic**(Chief: Dr. T. Inoke)*

Kinichi IGAWA and Jiro TAZUKI

*From the Department of Urology, Self-Defense Force Sapporo Hospital**(Chief: Dr. K. Igawa)*

Izumi HENMI*From the Henmi Clinic**(Chief: Dr. I. Henmi)***Hitoshi TANDA and Shuji KATO***From the Higashi Sapporo Sanjukai Hospital**(Chief: Dr. H. Tanda)***Hiroshi YOSHIO***From the Yoshio Clinic**(Chief: Dr. H. Yoshio)***Shunji IKEGAKI***From the Ikegaki Clinic**(Chief: Dr. S. Ikegaki)***Tohru UENO and Kazuhiro MOHRI***From the Daiichi Clinical Research Center**(Chief: Dr. M. Fujibayashi)***Kohichi DEGUCHI***From the Tokyo Clinical Research Center**(Chief: Dr. K. Deguchi)*

We studied 1) the basic and clinical effects of norfloxacin (NFLX) in 120 patients with gonococcal infections (110 men with urethritis and 10 women with cervicitis)— all residents at Sapporo City; and 2) epidemiologically analyzed the sources of their infections.

The male patients were between 16 and 67 years old and the female patients were between 20 and 61 years old, with a peak in the early 20s both for sexes.

70.6% of the male patients in their 10s were infected from their girl friends or so-called pick-up friends and 50% of the female patients from their husbands. The other half of the female were workers serving at so-called special massage parlors.

The minimum inhibitory concentration (MIC) of NFLX against *N. gonorrhoeae* distributed was 0.0125~3.13 $\mu\text{g/ml}$, with a peak at 0.025 $\mu\text{g/ml}$. NFLX inhibited 93.3% of the clinical strains of this species at less than 0.1 $\mu\text{g/ml}$ and 96.2% at less than 1 $\mu\text{g/ml}$, where the inoculation was 10^6 CFU/ml. Twenty one (20.2%) of the 104 *N. gonorrhoeae* strains were penicillinase-producing one (PPNG). NFLX inhibited 18 of these PPNG (85.7%) at less than 0.1 $\mu\text{g/ml}$ and the other 3 strains at 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$. Oral administration of 200 mg NFLX showed the average peak serum level of 0.72 $\mu\text{g/ml}$ in 2 hours and the average peak level in the urethral secretions of 0.5 $\mu\text{g/ml}$ in one hour. These two concentrations of NFLX covered 95.2% of the MIC distribution against *N. gonorrhoeae*.

The clinical efficacy of 600 mg NFLX (peros) was 97.4 and 93.1% for a 3- and 7-day treatment for male urethritis; and 100% for both 3- and 7-day treatment for female cervicitis.

Complicated urethritis with *C. trachomatis* was noticed in 32.7% of the male urethritis and in 20% of the female cervicitis cases. Urethral secretions among about half of these patients were observed even after treatment with NFLX. As a subsequent treatment, another effective chemotherapeutic is required against *C. trachomatis*.

No adverse reactions were detected with NFLX.

All the above results demonstrate that NFLX is a highly effective and safe chemothera-

peutic agent for treatment of gonorrhoea.

Key words: Gonococcal infections, Epidemiology, Therapy, Norfloxacin

緒 言

世界的な性意識の開放傾向や性風俗の変化により、性行為感染症 (sexually transmitted diseases, 以下 STD) の流行が指摘されている。わが国においても、欧米におけると同様に、性の開放傾向や性産業の隆盛により若年者のみならず各年齢層にわたって STD が増加し、とりわけ淋菌感染症の増加が指摘されており、公衆衛生学および臨床医学の問題となっている。

従来、淋菌感染症の治療においては、主として penicillin 系抗菌剤が第一選択剤として用いられ、さらに tetracycline, spectinomycin など用いられてきたが、1976年の欧米における報告^{1,2)}、また1979年のわが国における報告³⁾以来、 β -lactamase 産生淋菌 (penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*, 以下 PPNG) が分離されるようになり、これら PPNG による淋菌感染症に対しては penicillin 剤の治療効果が期待できず、 β -lactamase により分解されない抗菌剤で治療をする必要がある。そこでわれわれは、最近臨床での使用が可能になり、しかも β -lactamase に分解されない pyridone carboxylic acid 系合成抗菌剤である norfloxacin (以下 NFLX) を用いて、淋菌感染症に対する治療効果を検討するとともに、札幌市における淋菌感染症の疫学について検討した。

また最近、*Chlamydia trachomatis* (以下 *C. trachomatis*) による感染症 (非淋菌性尿道炎, 子宮頸管炎など) が STD のなかで大きな部分を占めていることが明らかになりつつあり、淋菌と *C. trachomatis* との混合感染もかなりの頻度で認められるようになっている。したがって、今回の検討においては、淋菌感染症における *C. trachomatis* の混合感染についても検討し、あわせて *C. trachomatis* 感染合併の有無と淋菌感染症における NFLX の治療効果および臨床所見の推移について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象症例

1984年9月から1985年1月までの間に、札幌 STD 研究会に所属する医療機関を受診した淋菌感染症 120 例 (男子尿道炎 110 例, 女子子宮頸管炎 10 例) を検討

の対象とした。淋菌感染症の診断は、尿道分泌物または子宮頸管分泌物の塗抹グラム染色標本にて、グラム陰性双球菌が存在し、分泌物の分離培養同定検査にて、*Neisseria gonorrhoeae* (以下 *N. gonorrhoeae*) の存在を確認することにより行なった。

2. 細菌学的検討

症例より得られた分泌物を Transgrow 培地 (Difco) に塗布し、これを第一臨床検査センターにて 37°C, 24~48 時間培養し、形成されたコロニーの生化学的性状により *N. gonorrhoeae* と同定した。分離した *N. gonorrhoeae* は、活性炭入りゼラチンディスク用半流動培地にて -70°C で保存し、東京総合臨床センターへ輸送し、各種抗菌剤に対する MIC の測定、および β -lactamase 産生能の検討を行なった。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾ により寒天平板希釈法により行ない、検討薬剤は, NFLX, ofloxacin (以下 OFLX), amoxicillin (以下 AMPC), doxycycline (以下 DOXY), spectinomycin (以下 SPCM) の 5 薬剤である。また β -lactamase の検討は、 β -lactamase detection papers (Oxoid) を用いた acidometry により行なった。

C. trachomatis に関する検討は、FITC 標識モノクローナル抗体を用いた直接鏡検法⁵⁾ により行なった。すなわち、滅菌綿棒にて採取した尿道または子宮頸管上皮をスライドガラスに塗抹し、FITC 標識モノクローナル抗体 (MicroTrak, 第一化学薬品) と反応させ、蛍光顕微鏡にて基本小体の有無を検討した。

3. 血清, 尿道分泌物中濃度, および尿道分泌物中 *N. gonorrhoeae* の時間的推移に関する検討

男子淋菌性尿道炎 6 例において、NFLX の血清、および尿道分泌物中濃度を測定した。NFLX 200 mg を経口投与 1 時間後、2 時間後、4 時間後に血清および尿道分泌物を採取し、NFLX の濃度を測定した。濃度測定は *E. coli* NIHJ JC-2 株を用いた *diao* assay に行ない、血清中濃度の測定は薄層カップ法にて、分泌物中濃度の測定は paper disk 法にて行なった。

尿道分泌物中の *N. gonorrhoeae* の時間的推移に関する検討は、男子淋菌尿道炎 10 例において、NFLX 200 mg を経口投与 2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、24 時間後に尿道分泌物を採取し、分泌物の鏡検、および培養法にて *N. gonorrhoeae* の有無を検

討した。

4. 臨床的検討

NFLX の治療成績は、NFLX を1日 600 mg (食後3分服) の7日間投与により検討した。治療効果は、投与開始3日目、7日目に検討を行なったが、特に3日目に重点をおいた検討を行なった。また可能なかぎり、投与開始1日目の治療効果についても検討した。治療効果判定は、分泌物の残存するかぎり、その培養と塗沫標本のグラム染色鏡検を行ない、STD研究会の判定規準(試案)により行なった。すなわち、淋菌消失例を有効 (effective)、淋菌残存例を無効 (ineffective or poor) とし、さらに有効群を下記のように著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair) の3段階に分け、総合的には4段階に分けて判定した。

- (著効 excellent) 淋菌および分泌物ともに消失
- (有効 good) 淋菌消失、漿性分泌物残存
- (やや有効 fair) 淋菌消失、膿性分泌物残存
- (無効 poor) 淋菌残存

NFLX の副作用は、投与終了後に自他覚所見の有無により検討した。

結 果

1. 疫学的検討

(1) 年齢分布 (Fig. 1)

男子 (110例) では、16歳から67歳に分布し、女子

(10例) では、20歳から61歳に分布した。年齢分布は、男女とも20代前半にピークを示し、男子では25.5%、女子では50%に達している。男子では、20代前半に続き、20代後半 (20.9%)、30代前半 (16.4%)、10代 (15.5%) がこれに続いている。女子では、30代後半が2人 (20%) あり、その他では、30代前半、40代後半、60代が各々1人 (10%) であった。

(2) 感染源 (Fig. 2, Fig. 3)

男子の年齢別感染源を Fig. 2 に示した。男子では、10代は girl friend, pick-up といった素人が最も多く70.6%を占め、20代前半でも素人が42.9%を占めている。これに対し、20代前半以上では、特殊浴場従業女子、ホステスなどの歓楽街の女性からの感染が増加している。20代後半以上では、特殊浴場従業女子からの感染が最も高頻度となり、特に30代後半以上では40~50%が特殊浴場従業女子からの感染となっている。また海外での感染は、30代前半で1例、50代後半で1例のみであった。これらの感染源に関する検討は、札幌市における従来よりの検討成績と同様な傾向である。

女子の年齢別感染源を Fig. 3 に示した。女子では20代前半の4例と30代前半の1例の計5例 (50%) が、患者自身が特殊浴場従業女子であり、残りの5例 (50%) は配偶者からの感染であった。

(3) 潜伏期間 (Fig. 4)

潜伏期間は、男子では不明例を除くと、5日以内が

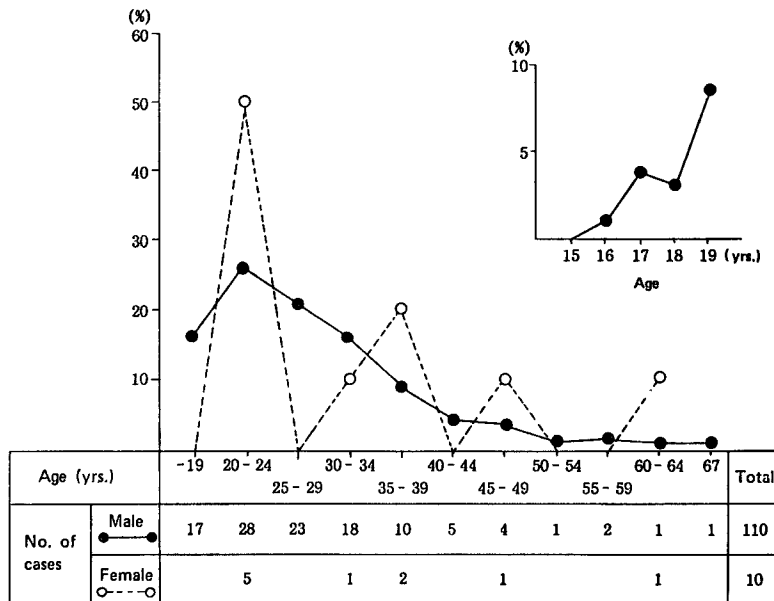


Fig. 1. Age distribution of 120 *N. gonorrhoeae* infected cases (1984, 9~1985, 1)

41.3%, 6~10日が38.8%, 11~20日が8.8%, 27日以上が11.3%であった。女子では10例中9例が不明であった。

4 分泌物の性状 (Table 1)

分泌物の性状を, *C. trachomatis* 感染合併の有無により分類したが, 男子症例では膿性分泌物が98.2%, 女子症例では膿性分泌物が100%であり, 分泌物の性状と, *C. trachomatis* 検出の有無との間に関連は認められなかった。

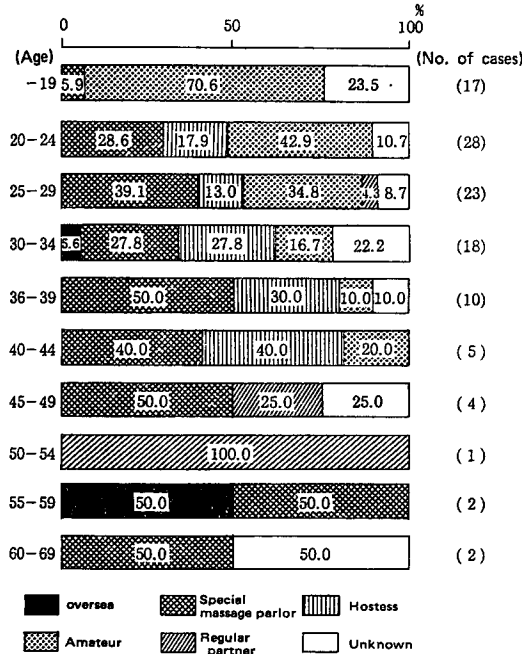


Fig. 2. Source of infection in 110 cases of male gonococcal urethritis

3. 分離菌の細菌学的検討 (Fig. 5, 6)

MIC および β -lactamase 産生の有無を検討し得た *N. gonorrhoeae* 104 株中, β -lactamase 産生株 (PPNG) は21株 (20.2%) であった。PPNG の分離症例を男女別に分けてみると, 男子よりの分離株では, PPNG は96株中18株 (18.8%), 女子よりの分離株では, 8 株中3 株 (37.5%) であった。従来よりのわれわれの検討において特殊浴場従業女子からの PPNG 分離率が高いことが明らかになっているが, 今回の検討においても, 女子分離株 8 株中 4 株は特殊浴場従業女子から分離したものであり, しかもそのなか 2 株 (50%) が PPNG であった。

分離した *N. gonorrhoeae* 104 株の MIC 累積分布を Fig. 5, 6 に示した。Fig. 5 は接種菌量 10^6 CFU/ml の成績であるが, これらの薬剤のなかでは, NFLX, OFLX の pyridone carboxylic acid 系

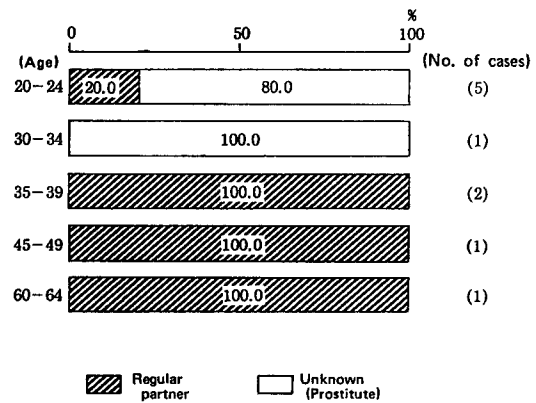


Fig. 3. Source of infection in 10 cases of female gonococcal cervicitis

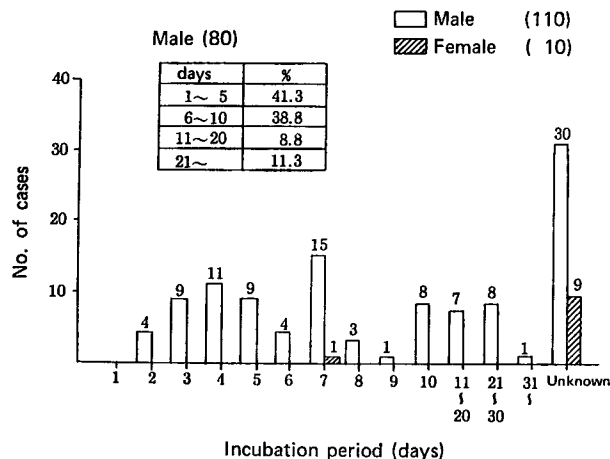


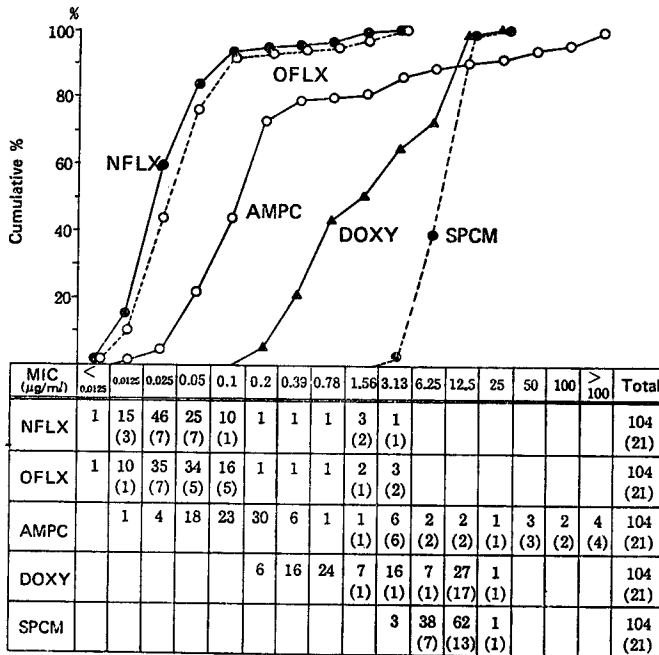
Fig. 4. Distribution of incubation period in *N. gonorrhoeae* infected cases (1984, 9~1985, 1)

Table 1. Property of discharge in gonococcal infections
(Male urethritis : 110 cases)

Property of discharge	Purulent	Serous	Total
<i>C. trachomatis</i>	⊕	36	36 (32.7%)
	⊖	72	74 (67.3%)
Total	108 (98.2%)	2 (1.8%)	110

(Female cervicitis : 10 cases)

Property of discharge	Purulent	Serous	Total
<i>C. trachomatis</i>	⊕	2	2 (20.0%)
	⊖	8	8 (80.0%)
Total	10 (100%)	0 (0%)	10



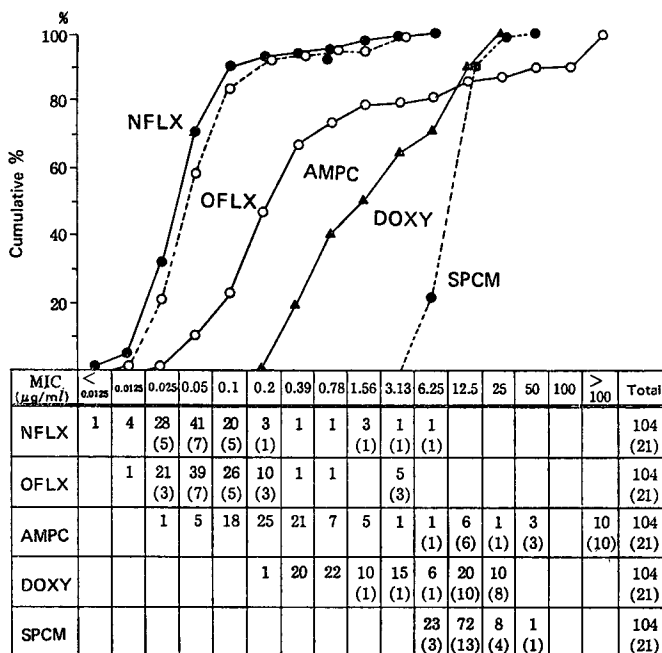
() : No. of β-lactamase producing strains 21/104 (20.2%)

Fig. 5. Sensitivity (MIC) distribution of *N. gonorrhoeae* (10⁶ CFU/ml)

抗菌剤が最も低い MIC を示し、これら 2 薬剤に対しては、10⁶ CFU/ml の接種菌量にて 0.025 μg/ml にピークをもち 0.0125 μg/ml 以下から 3.13 μg/ml までに分布したが、NFLX では 93.3% は 0.1 μg/ml 以下に、96.2% は 1 μg/ml 以下に分布した。また PPNG は、21 株中 18 株 (85.7%) は 0.1 μg/ml に分布し、3 株 (14.3%) が 1.56~3.13 μg/ml に分

布した。

β-lactam 系抗生剤 AMPC に対しては、0.2 μg/ml と 3.13 μg/ml にピークをもち、0.0125~100 μg/ml 以上の幅広い MIC 分布を示したが、1.56 μg/ml 以上の株は全て PPNG であった。したがって non-PPNG 83 株 (79.8%) は全て 0.78 μg/ml 以下の MIC を示した。



() : No. of β-lactamase producing strains 21/104 (20.2%)
 Fig. 6. Sensitivity (MIC) distribution of *N. gonorrhoeae* (10⁸ CFU/ml)

DOXY に対しては、0.2~25 μg/ml と幅広い分布を示したが、PPNG は全て DOXY に対しても 1.56~25 μg/ml と高い MIC を示した。

SPCM に対しては、12.5 μg/ml にピークをもち 3.13~25 μg/ml に分布した。

接種菌量 10⁸ CFU/ml による MIC の成績は、Fig. 6 に示した。NFLX, OFLX, DOXY, SPCM は、10⁸ CFU/ml の場合より約1段高い MIC を示すものの、ほぼ同様な分布を示している。また AMPC に対しては、PPNG が全て 6.25 μg/ml 以上に分布し、特に 100 μg/ml 以上の高度耐性株も10株 (9.6%) 認められた。

4. NFLX の血清・尿道分泌物中濃度 (Fig. 7)

NFLX 200 mg 経口投与後の血清中濃度を、男子淋菌性尿道炎 6 例で測定したが、平均血清中濃度は 1 時間後 0.62 μg/ml, 2 時間後 0.70 μg/ml, 4 時間後 0.51 μg/ml であり、投与 2 時間後に濃度のピークを認めた。また尿道分泌物中濃度は 5 例において測定可能であり、平均尿道分泌物中濃度は、1 時間後 0.51 μg/ml, 2 時間後 0.43 μg/ml, 4 時間後 0.43 μg/ml であり、尿道分泌物中濃度のピークは投与 1 時間後に認められた。Fig. 5 に示した *N. gonorrhoeae* の NFLX に対する MIC 分布曲線からみると、血清中濃度のピーク 0.70 μg/ml および尿道分泌物中濃

度のピーク 0.51 μg/ml も MIC 累積曲線の95.2% をカバーしている。この体内動態の成績からみても NFLX の淋菌性尿道炎に対する十分な治療成績が期待される。

5. 男子尿道炎における *C. trachomatis* の陽性率と検査回数 (Fig. 8)

男子尿道炎においては、*C. trachomatis* が尿道上皮中に存在するために、*C. trachomatis* の検出には尿道上皮を確実に採取する必要がある。そこでわれわれは、尿道炎における *C. trachomatis* の検出には、受診のたびに複数回尿道上皮を採取し、*C. trachomatis* の有無を検討している。男子淋菌性尿道炎 110 例における *C. trachomatis* の陽性率は、1 回目 (初診時) の検査で24.5%であったが、1 回目の検査で陰性であっても 2 回目の検査でさらに 8 例 (7.3%)、3 回目の検査で 1 例 (0.9%) が陽性となり、全体としての陽性率は32.7%であった。

これに対し、同時期に集計した非淋菌性尿道炎10例においては、陽性率は30%であり、陽性例は全て 1 回目の検査にて *C. trachomatis* を検出することができた。このことは、淋菌性尿道炎においては治療には多量の尿道分泌物が存在するために *C. trachomatis* を検出するための尿道上皮の採取は必ずしも容易ではなく、治療により尿道分泌物が減少するに従い、分泌

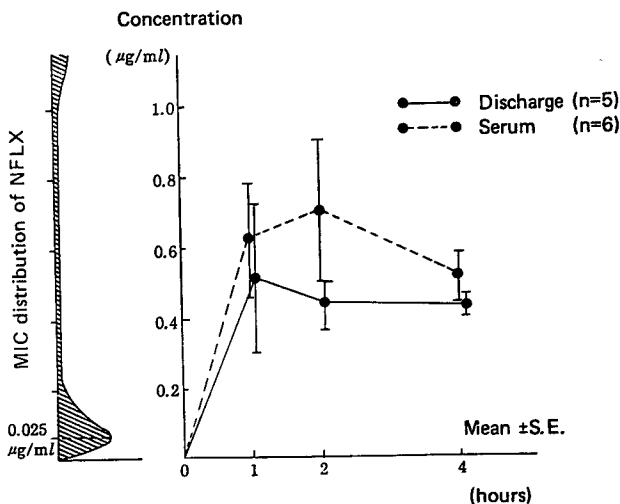


Fig. 7. Concentration of norfloxacin in urethral discharge and serum (norfloxacin 200 mg, oral administration)

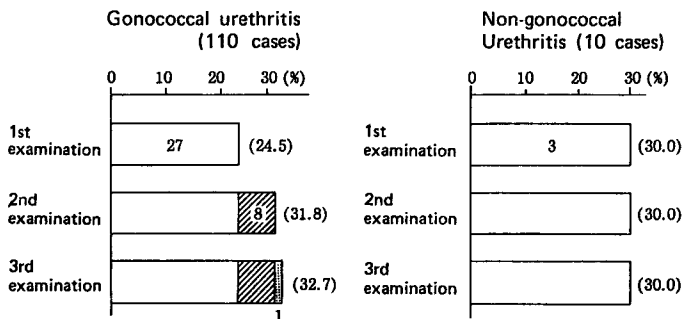
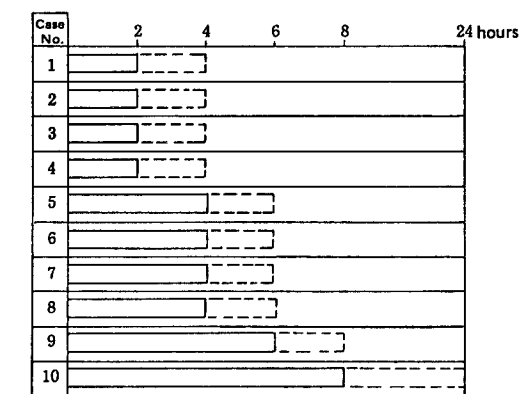


Fig. 8. Frequency of examination and positive rate of *C. trachomatis* in male urethritis



N. gonorrhoeae still detected from urethral discharge
 N. gonorrhoeae not detected from urethral discharge

Fig. 9. Bacteriological efficacy of norfloxacin (200 mg) just after oral administration (Male gonococcal urethritis: 10 cases)

物が多量に存在した時には採取できなかった例においても採取が可能になり、*C. trachomatis* の陽性率が上昇するものと考えられる。

6. 治療成績

(1) 淋菌消失までに要する時間—尿道分泌物中 *N. gonorrhoeae* の時間的推移 (Fig. 9)

男子尿道炎10例において、NFLX 200 mg 経口投与後の尿道分泌物中の *N. gonorrhoeae* の時間的推移を投与2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、24時間後に検討した。NFLX 投与後の尿道分泌物中の *N. gonorrhoeae* の存在は、2時間まで存在したものの4時間で消失したものの4例、4時間まで存在したものの6時間で消失したものの4例、6時間まで存在したものの8時間で消失したものの1例、8時間まで存在したものの24時間では消失したものの1例であった。なお *N. gonorrhoeae* の存在は、4時間まで存在した1例において、鏡検陽性、培養陰性であったが、他の9例は

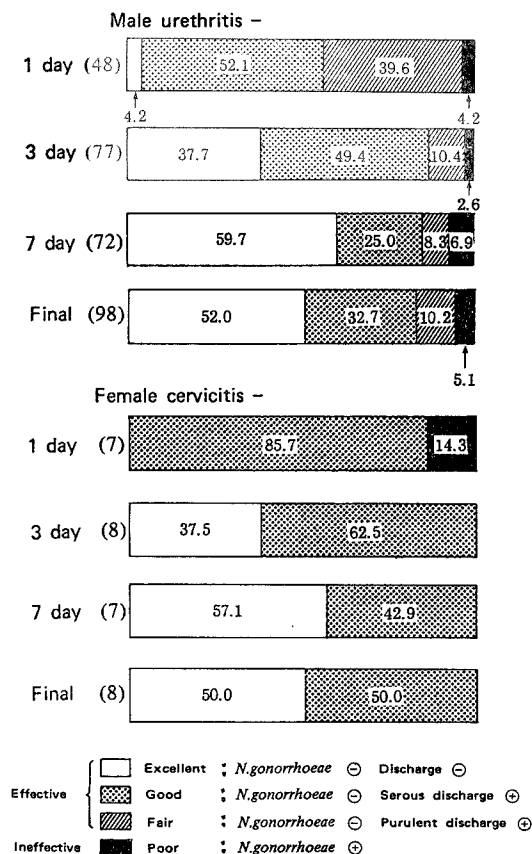


Fig. 10. Clinical efficacy of norfloxacin in gonococcal infections

全て鏡検・培養ともに *N. gonorrhoeae* が陽性であることにより確認した。

(2) 男子症例の治療成績 (Fig. 10~12, Table 2)

NFLX 600 mg を1日間, 3日間, および7日間投与した場合の治療成績を Fig. 1 に示した。男子淋菌性尿道炎では98例で治療成績の判定を行なった。投与1日目には48例において治療成績の判定が可能であり, 著効2例 (4.2%), 有効25例 (52.1%), やや有効19例 (39.6%), 無効2例 (4.2%) であり, *N. gonorrhoeae* の消失は46例 (95.8%) でみられた。

投与3日目には77例において治療成績の判定が可能であり, 著効29例 (37.7%), 有効38例 (49.4%), やや有効8例 (10.4%), 無効2例 (2.6%) であり, *N. gonorrhoeae* の消失は75例 (97.4%) でみられている。また投与7日目では72例において治療成績の判定が可能であり, 著効43例 (59.7%), 有効18例 (25.0%), やや有効6例 (8.3%), 無効5例 (6.9%) であり, *N. gonorrhoeae* の消失は67例 (93.1%) でみられている。

症例毎の最終判定時における成績についてみると98例中 (1日目判定6例, 3日目判定20例, 7日目判定72例) 著効51例 (52.0%), 有効32例 (32.7%), やや有効10例 (10.2%), 無効5例 (5.1%) であり *N. gonorrhoeae* の消失は93例 (94.9%) でみられている。

この治療成績を β -lactamase 産生の有無により分けて検討した結果を Fig. 11 に示した。投与1日目に治療成績の判定が可能であった症例中, β -lactamase の産生の検討ができた症例は42例であり, non-PPNG 36例では全て菌の消失をみたが, PPNG 6例では1例 (16.7%) で菌の残存をみており, 無効と判定した。また投与3日目において治療成績の判定が可能であった症例中 β -lactamase 産生の検討ができた症例は66例であり, non-PPNG 54例では全て菌の消失をみたが, PPNG 12例では1例 (8.3%) に菌の残存をみており無効と判定した。また投与7日目において治療成績の判定が可能であった症例中 β -lactamase 産生の検討ができた症例は63例であり, non-PPNG では2例 (4.0%) に, PPNG では2例 (15.4%) に菌の残存をみており無効と判定した。

これら無効症例は, 一覧表にして Table 2 に示したが, これらの症例より分離した *N. gonorrhoeae* のNFLX に対する MIC は, PPNG・non-PPNG ともに 0.025~0.1 μ g/ml と低く, NFLX の7日間投与にても菌の残存をみた理由は, 分離菌がNFLX に耐性であるためではなく, 他の理由によるのではないかと考えられる。すなわち, これら4例の臨床的背景や服薬状況などを検討してみると2例 (症例1, 4) では治療期間中の再感染が, また1例 (症例3) では指示どおりの服薬がなされていないことが推測され, NFLX のように起炎菌に対して強い抗菌力をもつ薬剤を投与しても菌の消失をみない場合には, 服薬確認や生活態度を詳細にチェックすることが必要とされよう。

次に投与3日目および7日目に受診した症例における治療成績の推移に関して検討した (Fig. 12)。投与3日目に治療成績を判定し得た症例は77例であったが, これらの症例の投与3日目における治療成績は, 著効29例 (37.7%), 有効38例 (49.4%), やや有効8例 (10.4%), 無効2例 (2.6%) であった。3日目に著効の29例では, 7日目にも69%は著効であったが, 27.6%は来院せず, また1例 (3.5%) において再び *N. gonorrhoeae* が検出された。3日目に有効の38例では, 14例 (36.8%) が著効になり, 10例 (26.3%) が有効のままであったが, 11例 (28.9%) が来院せず, また2例 (5.2%) において再び *N. gonorrhoeae* が検

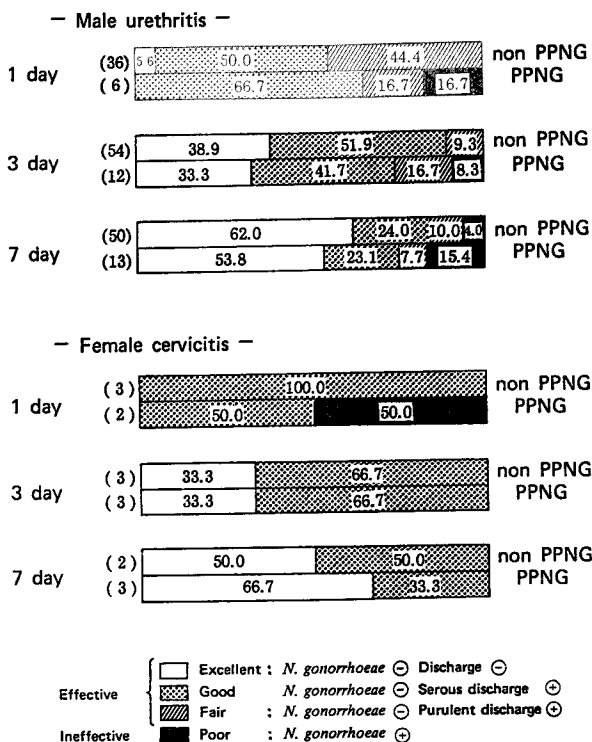


Fig. 11. Clinical efficacy of norfloxacin in gonococcal infections

- 3 day treatment -

- 7 day treatment -

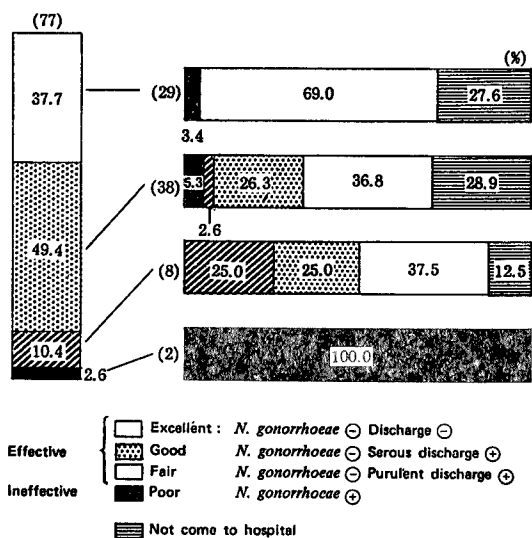
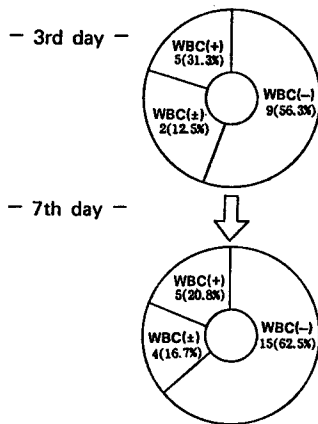


Fig. 12. Change of clinical efficacy in male gonococcal urethritis by norfloxacin oral administration

Urinary findings in excellent cases



出された。3日目にやや有効の8例では2例(25%)がやや有効のままであったが、2例(25%)は有効に、3例(37.5%)が著効となり、1例(12.5%)は来院しなかった。

3日目に無効の2例は7日目に菌消失に至らず、7日目に無効であった。これら無効例の詳細は Table 2 に示したが、3日目に菌消失した症例で7日目に再び菌を検出した症例では、その原因として再感染ある

Table 2. Clinical course of poor cases by norfloxacin 7 day treatment

Case	Discharge	<i>N.gonorrhoeae</i> (MIC)	β -lac.	Additional treatment	Result	Remarks
1. 30y.o.	Purulent	(+) (0.05)	(-)	NFLX.600mg, 5 days	<i>N.gonorrhoeae</i> (-)	Reinfection(?)
	(-)	(-)	(-)		Discharge(-)	
2. 25y.o.	Serous	(+) (0.2)	(+)	DOXY 200mg, 7 days	<i>N.gonorrhoeae</i> (-)	
	Purulent	(+) (0.1)	(-)		Discharge(-)	
	Serous	(-)	(-)			
3. 38y.o.	Serous	(+)	(+)	DOXY 200mg, 3 days	<i>N.gonorrhoeae</i> (-)	Incomplete
	Purulent	(+) (0.05)	(+)	BAPC 750mg, 7 days	Discharge(+)	
	Serous	(-)	(-)		<i>N.gonorrhoeae</i> (-)	Taking(?)
	Purulent	(+)	(+)		Discharge(-)	
4. 51y.o.	Purulent	(+) (0.025)	(-)	DOXY 200mg, 14 days	<i>N.gonorrhoeae</i> (-)	Reinfection(?)
	Purulent	(+) (6.25)	(+)		Discharge(-)	
	Purulent	(+)	(+)			
5. 35y.o.	Purulent	(+)	(-)	AMPC 1.5g, 7 days	Unknown	
	Purulent	(+)	(-)			
	Purulent	(+)	(+)			

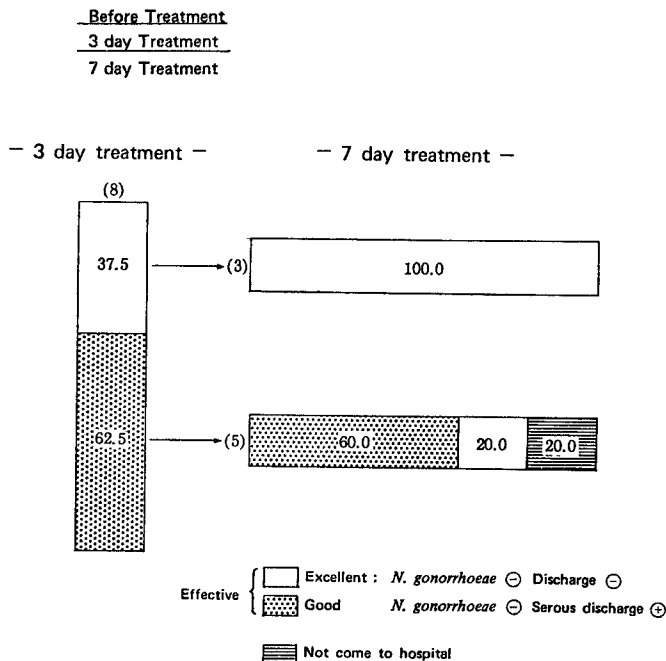


Fig. 13. Change of clinical efficacy in female gonococcal cervicitis by norfloxacin oral administration

いは不十分な服薬が推測された。著効例，有効例においては，およそ3割が7日目に来院せず，これらの症例はおそらくは完全治癒ではないにしろ，膿性分泌物の消失もしくは少量の漿水性分泌物の残存は気にかげず，来院しなかったものと考えられ，これらの症例が7日目も完全に followup されれば7日目の有効率（または著効率）はさらに上昇するものと考えられる。

投与3日目，7日目の著効例，すなわち分泌物が完全に消失した例においては，炎症の治癒程度をみるために可能なかぎり初尿中白血球を検討した（Fig.

12）。投与3日目，7日目とも受診した症例において，3日目の著効例の中16例において初尿中白血球を検討したが，白血球数は（+）（ ≥ 10 /HPF）5例（31.3%），（±）（9~5/HPF）2例（12.5%），（-）（ ≤ 4 /HPF）9例（56.3%）であった。また投与7日目には著効例の24例において初尿中白血球を検討したが，白血球数は（+）5例（20.8%），（±）4例（16.7%），（-）15例（62.5%）であった。治療により分泌物が完全に消失しても，尿道に炎症が残存しているか否かは初尿中白血球を検討することにより明ら

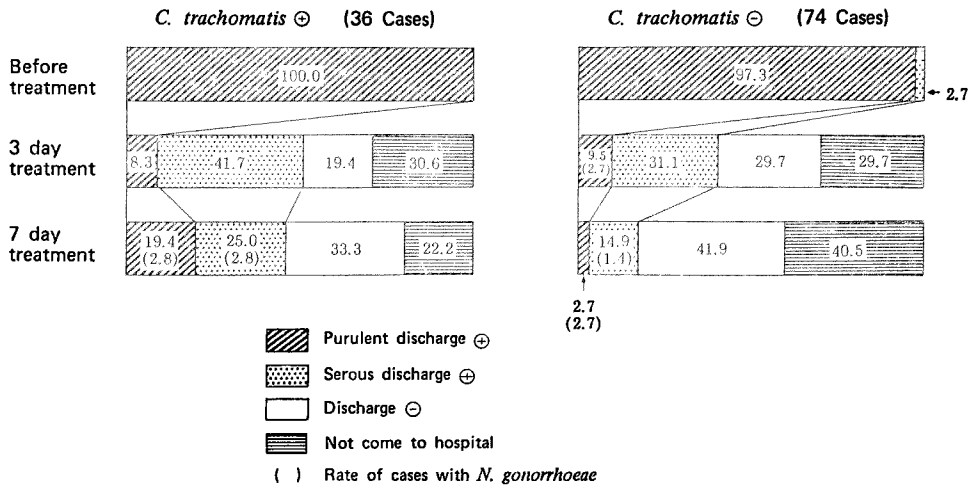


Fig. 14. Change of urethral discharge in male gonococcal urethritis

かにすることができるが、今回の検討では、分泌物が完全に消失しても投与3日目で31.3%，7日目でも20.8%に初尿中白血球が認められた。したがって男子淋菌性尿道炎においては、菌と分泌物が完全に消失しても20～30%程度に尿道の炎症が残存しているものと考えられる。

一方、既に述べたように、男子淋菌性尿道炎においては、32.7%に *C. trachomatis* 感染の合併をみており (Fig. 8)，これらの症例においては、*N. gonorrhoeae* に抗菌力を有するものの *C. trachomatis* には抗菌力を有しない抗菌剤による治療では、*C. trachomatis* が残存し、尿道炎の治療が十分になされないことが考えられる。今回 NFLX を投与した症例を、*C. trachomatis* 感染の合併の有無により分け、治療効果、特に尿道分泌物の消長を検討してみた (Fig. 14)。 *C. trachomatis* 陽性36例では、投与3日目で3例 (8.3%) で膿性分泌物を、15例 (41.7%) で、漿性分泌物を認め、NFLX の3日間投与では50%で分泌物の残存が認められた。また7日間でも7例 (19.4%) で膿性分泌物が (1例は *N. gonorrhoeae* も陽性)、9例 (25.0%) で漿性分泌物を認め (1例は *N. gonorrhoeae* も陽性)、7日目でも44.4%に分泌物の残存が認められた。

一方、*C. trachomatis* 陰性の74例においては、投与3日目で7例 (9.5%) で膿性分泌物を (2例は *N. gonorrhoeae* も陽性)、23例 (31.1%) で漿性分泌物を認め、NFLX に3日間投与では40.6%で分泌物の残存を認めた。また7日目では、2例 (2.7%) で膿性分泌物を (2例は *N. gonorrhoeae* も陽性)、11例 (14.9%) で漿性分泌物を認め (1例は *N. gonorrhoeae*

も陽性)、7日目でも17.6%に分泌物の残存が認められた。分泌物の残存率を、*C. trachomatis* 感染の合併の有無と比較してみると、投与3日目の残存率は *C. trachomatis* 陽性率よりも約10%高いのみであったが、7日目では陰性群の17.6%に対し、陽性群では44.4%と有意に高い成績であった。

(3) 女子症例の治療成績 (Fig. 10, 11, 13)

女子淋菌性子宮頸管炎においては8例で治療成績の判定を行なった。男子尿道炎におけると同様に1日間投与、3日間投与、7日間投与による治療成績を検討した。投与1日目に7例、投与3日目に8例、7日目に7例において治療成績の判定が可能であった。投与1日目では有効6例 (85.7%)、無効1例 (14.3%) であり、1例で菌の残存をみたが、投与3日目では著効3例 (37.5%)、有効5例 (62.5%) であり、投与3日目および7日目では全例で菌の消失をみた。症例ごとの最終判定時における成績についてみると8例中 (3日目判定1例、7日目判定7例) 著効4例 (50.0%)、有効4例 (50.0%) であった (Fig. 10)。

この治療成績を β -lactamase 産生の有無により分けてみると、投与1日目には PPNG の1例 (50.0%) で菌の残存をみており、無効と判定したが、投与3日目および7日目では β -lactamase 産生の有無に関わらず *N. gonorrhoeae* は全て消失し、3日間以上の NFLX の投与にて良好な治療成績が得られた (Fig. 11)。また投与3日目と7日目の治療成績はよく相関し、特に3日目の著効例は7日目も全てが著効であり、3日目の有効例は、7日目には有効3例 (60%)、著効1例 (20%)、来院なし1例 (20%) と治療成績は上昇している。

4. 副作用

副作用に関しては、投与前および投与終了時に自覚症状の有無により、副作用を検討したが、今回検討の対象とした106例においては、NFLX 投与によると考えられる副作用は全く認められなかった。

考 察

STD には性行為によって感染する多くの疾患が含まれるが、STD のなかで病原体の明らかなものでは淋菌感染症が最も多いものである。しかも性風俗の変化とともに STD 全体も、また淋菌感染症も増加傾向にあることが明らかになっており、正確ではないがわが国の唯一の全国統計である、性病予防法に基づく届け出患者数においても、1979年以降明らかな増加傾向が認められている⁶⁾。淋菌感染症の届け出で患者数は1984年で13,511人であり、人口10万人当たり11.2人であるが、実数としては届け出数の少なくとも10倍はあるのではないかと考えられており⁷⁾、最近の増加傾向については、このような比較的正確な統計からも推測することができる。

淋菌感染症の疫学的事項についてみると、男子における年齢分布は20代が最も多く、30代、10代がこれに次いでいるが、このことは従来よりの札幌市における傾向と同様であり、先に全国規模で検討した時の本州や九州における年齢分布⁸⁾と比較すると10代の占める割合は、これらの地域より高くなっている。女子例では、今回集めた得症例の50%が患者自身が特殊浴場従業員女子であったためか、20代が50%、30代が30%と20代・30代が大半を占めた。従来札幌市における淋菌感染症において、女子例のかんりの部分を占めていた10代女子は、今回の検討では全く認められず、患者の職業、感染源などの背景により年齢分布も異なると考えられた。

感染源については、男子では10代は girl friend, pick-up などの素人が70.6%と大半を占め、従来の傾向と同様であった。また年齢が高くなるに従い、特に30代後半以上ではおよそ半数が特殊浴場従業員女子からの感染であり、若年者では素人の女子が、30代後半以上では特殊浴場従業員女子やホステスなどが主要な感染源となっている。女子例は、今回集計した症例は、特殊浴場従業員女子と主婦が各々5例であり、それらの感染源は、不明（不特定多数の男子）および配偶者である。

分離した *N. gonorrhoeae* に対する細菌学的検討は、 β -lactamase 産生の有無および各種抗菌剤に対する MIC を検討した。検討期間に集め得た *N. gonorrhoeae*

cae 104株中 PPNG は21株 (20.2%) であり、われわれが札幌市において検討を始めて以来、PPNG の最も高い分離頻度であった。この PPNG の検討結果からみると、わが国においては、淋菌感染症において1/5は penicillin 剤による治療が無効となる可能性があり、従来よりの penicillin 剤よりは β -lactamase に分解されない抗菌剤あるいは β -lactamase を阻害する薬剤が推奨されつつある^{7,9)}。

NFLX は、グラム陰性菌・グラム陽性菌に幅広く強い抗菌力を有する pyridone carboxylic acid 系合成抗菌剤である。*N. gonorrhoeae* に対する抗菌力に関しては、われわれが検討した NFLX に対する MIC を Fig. 5, 7 に示したが、NFLX は検討した8薬剤のなかでは最も低い MIC 分布を示し、 10^6 CFU/ml の接種菌量では全株とも 3.13 μ g/ml 以下に分布している。また PPNG も3株 (14.3%) が 1.56 および 3.13 μ g/ml の MIC であったが、残りの18株 (85.7%) は 0.1 μ g/ml 以下に分布し、NFLX は PPNG に対しても強い抗菌力を有している。

NFLX の *N. gonorrhoeae* に対する抗菌力に関しては、佐藤ら¹⁰⁾、Noble ら¹¹⁾ も検討しており、佐藤らの検討では95%が 0.1 μ g/ml 以下に分布し、残りの5%が 6.25~12.5 μ g/ml に分布している。また Noble らは MIC と栄養要求型 (auxotype) の関連を検討し、いずれの型の株も NFLX に対する MIC は全て 0.06 μ g/ml 以下に分布したことを報告している。われわれの検討成績とこれらの報告からみると、NFLX の MIC はごく一部の株を除いてほぼ 1 μ g/ml 以下に分布しており、NFLX は淋菌感染症に対する化学療法剤としての有効性が期待される。

このように *N. gonorrhoeae* に対する強い抗菌力を有する NFLX に関して臨床成績の検討を行なう前に、NFLX の体内動態および、実際に NFLX を投与した場合の尿道分泌物中の *N. gonorrhoeae* の経時的推移に関して検討を行ない、その成績は Fig. 7, 9 に示した。NFLX を 200 mg 経口投与した場合、血中濃度は投与後2時間に、尿道分泌物中濃度は投与後1時間にピークに達しており、しかもその濃度は、いずれも *N. gonorrhoeae* の NFLX に対する MIC 分布の96~97%をカバーする濃度であった。したがってこの体内動態に関する成績は、NFLX の1回200 mg 投与で淋菌感染症に対しては十分な治療効果が得られると考えられた。

さらに、実際に NFLX 200 mg を投与した場合の、尿道分泌物中の *N. gonorrhoeae* の経時的推移を

みると、NFLX 投与10例中9例は4～8時間で消失し、残りの1例も24時間までに消失した。したがってNFLX は投与後短時間のうちに尿道分泌物中の *N. gonorrhoeae* を消失させることができ、この成績はこれまでにわれわれが検討した β -lactam 系抗菌剤 (AMPC, Azthreonam), β -lactamase 阻害剤を配合した Augmentin, および NFLX と同系統の pyridone carboxylic acid 系抗菌剤 (Enoxacin) とほぼ同等の成績である⁷⁾。

以上の基礎的検討の成績にもとづき、NFLX 1日600 mg (3分服), 7日間投与にて、淋菌感染症における治療成績を検討した。男子淋菌性尿道炎においては、3日間投与にて97.4%に *N. gonorrhoeae* の消失をみており、3日間投与にて高い有効率が得られた。一方、7日間投与では、93.1%に *N. gonorrhoeae* の消失をみており、3日間投与よりはやや低い有効率であった (Fig. 10)。これら無効例の詳細は Table 2 に示したが、3日目で無効であった2例は7日目も無効であった。これらの症例においては、NFLX を用いた淋菌感染症の治療がそもそも無効であったと考えられ、NFLX による治療においても、菌に対する有効性は3日間投与にて判断し、適切な抗菌剤への変更がなされるべきであろう。

また3日目に *N. gonorrhoeae* が消失したものの、7日目に再び菌を検出した3例では、1例で再感染の疑いがあり、また他の1例で服薬が主治医の指示どおりなされていない可能性があった。淋菌感染症においては、指示どおりの服薬を確認し、また治療期間中に症状の改善をみても感染の機会をもたないように患者を指導する必要がある。また男子尿道炎における著効率は、3日間投与の37.7%に対し、7日間投与では59.7%と著効率は明らかに高くなっており、臨床所見の推移も観察して治療成績を検討するためには、NFLX も7日間は投与し、分泌物中の *N. gonorrhoeae* の消長とともに分泌物の推移を検討するのが適当と考えられる。以上の治療成績に関する検討から、NFLX は、基礎的検討から推測されたように、淋菌感染症に対して高い有効性をもち、有用な抗菌剤として臨床的に使用できると考えられた。

淋菌感染症の治療成績を検討するうえで、分泌物の残存が単なる炎症の残像であるか *C. trachomatis* 感染の合併によるものであるか鑑別することは重要である。今回われわれは、*C. trachomatis* 感染合併の有無を全症例において検討したが、男子淋菌性尿道炎症例では32.7%、女子子宮頸管炎症例で20%の陽性率であり、しかも複数回の検査により、陽性率が上昇すると

いう結果が得られた (Fig. 8)。この成績は、われわれが既に報告した男子淋菌性尿道炎における *C. trachomatis* の陽性率21.7%⁶⁾ より高い陽性率であるが、淋菌感染症においては症例の1/4～1/5には *C. trachomatis* 感染が合併していると考えられており、*C. trachomatis* に対する検索を行なうことはきわめて重要である。淋菌感染症においては、初診時には膿性分泌物が *C. trachomatis* の観察に十分な上皮の採取を阻害し、淋菌感染症に対する化学的療法により分泌物が減少もしくは消失するに従い、上皮細胞中の *C. trachomatis* の観察が容易になるためと考えられ、*C. trachomatis* 感染の合併を正確に評価するためには複数回の検査が必要とされよう。

NFLX による淋菌感染症治療の推移と *C. trachomatis* 感染の関連について検討してみると、Fig. 14 に示すように、*C. trachomatis* 陽性例ではおよそ50%は、*N. gonorrhoeae* が消失しても3日目および7日目にも分泌物の残存があり、後淋菌性尿道炎 (post-gonococcal urethritis, PGU) の状態となっている。これに対し、*C. trachomatis* 陰性例では3日目で40%で分泌物の残存をみても、7日目には17%に分泌物の残存をみるのみであり、特に7日目における分泌物の残存率は、*C. trachomatis* 陽性例における残存率よりも明らかに低くなっている。

NFLX は、*N. gonorrhoeae* には強い抗菌力を有するものの、*C. trachomatis* に対しては8～32 μ g/ml と高い MIC を示すことが報告されており^{12,13}、*C. trachomatis* 感染症に対する治療効果はほとんど期待できない。したがって、淋菌感染症の治療において *C. trachomatis* 感染に有効でない抗菌剤を用いる場合には、初診時や経過中に必ず *C. trachomatis* の検索を行ない、陽性例においては *N. gonorrhoeae* が消失しても引続き *C. trachomatis* に抗菌力を有する薬剤を投与する必要がある。また *C. trachomatis* に対する検索が行ない得ない場合でも、淋菌感染症に対し7日間の化学療法を行ない、淋菌の消失をみても分泌物の残存する例では、そのかなりの部分に *C. trachomatis* 感染が合併していると考えられ、引続き適切な抗菌剤により *C. trachomatis* に対する治療を行なうことが、STD の治療と予防にとって重要と考えられる。

NFLX による副作用に関しては、全症例において副作用と考えられる自他覚症状は全く認められず、NFLX は安全に投与できる薬剤と考えられる。

む す び

札幌市における淋菌感染症120例（男子尿道炎110例，女子子宮頸管炎10例）について，症例の疫学的検討を行なうとともに，NFLXの淋菌感染症に対する基礎的，臨床的検討を行ない，次の結果を得た。

1. 年齢は，男子が16～67歳，女子が20～61歳に分布し，男女とも20代前半にピークを認めた。
2. 感染源は，男子では10代は girl friend, pick-up などの素人が70.6%を占め，女子では配偶者が50%，患者自身が特殊浴場従業員女子であるものが50%であった。
3. NFLXの *N. gonorrhoeae* に対する MIC 分布は，0.025 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもち，0.0125～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し，93.3%は0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下に，96.2%が1 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した（接種菌量 10^6 CFU/ml）。PPNGは症例より分離した *N. gonorrhoeae* 104株中21株（20.2%）であったが，これらのNFLXに対するMICは，18株（85.7%）が0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下に，3株（14.3%）が1.56～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。
4. NFLX 200 mg 経口投与後の血清中濃度は，投与2時間後に平均0.72 $\mu\text{g/ml}$ とピークに達し，また尿道分泌物中濃度は投与1時間後に平均0.5 $\mu\text{g/ml}$ とピークに達した。これらの濃度はNFLXの *N. gonorrhoeae* に対するMIC分布の95.2%をカバーする濃度であった。
5. NFLX 600 mg，7日間経口投与による淋菌感染症に対する治療成績は，男子尿道炎における有効率は，3日間投与で97.4%，7日間投与で93.1%であり，女子子宮頸管炎における有効率は，3日間投与，7日間投与とも100%であり，NFLXは淋菌感染症に対する化学療法剤として高い有効性が認められた。
6. 淋菌感染症における *C. trachomatis* 感染の合併は，男子尿道炎で32.7%，女子子宮頸管炎で20%であり，これらの症例においては，NFLXによる治療後も陰性例よりも分泌物の残存率が高く，引続き *C. trachomatis* に対する化学療法が必要と考えられた。
7. NFLX 投与による副作用は，全く認められず，NFLXは安全に投与できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Philips I : β -lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 2 : 656～657, 1976
- 2) Ashford WA, Golash RG and Hemmings VG : Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 2: 657～658, 1976
- 3) 小野田洋一・三井一子・小原 寧・山井志朗・宮本 泰・芦沢正見・国内での β -lactamase 産生淋菌 (PPNG) の検出について. *Chemotherapy* 27: 265～268, 1979
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76～79, 1981
- 5) 恒川琢司・熊本悦明・酒井 茂：FITC 標識 monoclonal antibody を用いた直接塗沫蛍光染色による *Chlamydia trachomatis* 尿路生殖器感染症の臨床的検討. *感染症誌* 59: 478～485, 1985
- 6) 厚生省の指標・臨時増刊, Vol. 32, No. 9, 国民衛生の動向・昭和60年, 厚生統計協会
- 7) 熊本悦明：淋菌感染症の臨床. 臨床と細菌 (臨時増刊): p 15～35, 1984
- 8) 熊本悦明・酒井 茂・郷路 勉・辺見 泉・玉手 広時・田端重男・猪野毛健男・丹田 均：淋菌感染症の疫学的・治療学的研究—Sultamicillin による検討—, *泌尿紀要* 32: 151～161, 1986
- 9) 小野寺昭一：ペニシリン耐性淋菌. *臨泌* 39: 113～119, 1985
- 10) 佐藤謙一・井上松久・三橋 進：DL-8280 の in vitro および in vivo 抗菌活性評価. *Chemotherapy* 32 (S-1) 1～12, 1984
- 11) Noble RC and Parekh MC : Susceptibility of different auxotypes of *Neisseria gonorrhoeae* to norfloxacin, cefotaxime, cefuroxime, and erythromycin. *Sex Transm Dis* 11: 152～155, 1984
- 12) Heessen FWA and Muijtjens HL : In vitro activities of ciprofloxacin, norfloxacin, piperidic acid, cinoxacin, and nalidixic acid against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob. Agents Chemother* 25: 123～124, 1984
- 13) 加藤直樹・武田明久・張 邦光・斎藤昭弘・伊藤康久・兼松 稔・坂 義人・西浦常雄・鄭 漢彬： *Chlamydia trachomatis* の薬剤感受性 (第一報) Giemsa 染色と MicroTrak 法の比較. *Chemotherapy* 33: 682～687, 1985

(1986年7月14日迅速掲載受付)