

淋菌感染症の疫学的・治療学的検討

—Cefetamet pivoxil を用いた検討—

<札幌 STD 研究会>

札幌医科大学泌尿器科 (主任: 熊本悦明教授)

西村昌宏, 熊本悦明, 広瀬崇興

林 謙治, 塚本泰司

札幌泌尿器科医院 (院長: 郷路 勉)

郷路 勉

いけがき泌尿器科医院 (院長: 生垣舜二)

生垣 舜二

光星泌尿器科医院 (院長: 上戸文彦)

上戸 文彦

いのけ医院 (院長: 猪野毛健男)

猪野毛 健男

辺見医院 (院長: 辺見 泉)

辺見 泉

田端皮膚泌尿器科医院 (院長: 田端重男)

田端 重男

陸上自衛隊札幌地区病院 (部長: 田付二郎)

田付二郎, 清水俊次

三樹会病院 (院長: 丹田 均)

丹田 均

吉尾病院 (院長: 吉尾 弘)

吉尾 弘

札幌医科大学公衆衛生学 (教授: 三宅浩次)

森 満

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 CEFETAMET PIVOXIL—

Masahiro Nishimura, Yoshiaki Kumamoto,

Takaoki Hirose, Kenji Hayashi

and Taij Tsukamoto

*From the Department of Urology,
Sapporo Medical College*

Tsutomu Gohro

From the Sapporo Urology Clinic

Shunji Ikegaki

From the Ikegaki Clinic

Humihiko Kamito

From the Kohsei Urology

Takeo Inoke

From the Inoke Clinic

Izumi Henmi

From the Henmi Clinic

Shigeo Tabata

From the Tabata Clinic

Jiroh Tatsuki and Shunji Shimizu

*From the Department of Urology,
Self-Defense Force Sapporo Hospital*

Hitoshi Tanda

From the Sanjukai Hospital

Hiroshi Yoshio

From the Yoshio Clinic

Mitsuru Mori

*From the Department of Public Health,
Sapporo Medical College*

Kohichi Deguchi

From the Tokyo Clinical Research Center

We studied the epidemiology of 109 cases of gonococcal infections (105 males with urethritis and 4 females with cervicitis), together with the basic and clinical effects of cefetamet pivoxil in the cases.

The peak of age distribution of the male patients was in the younger half of their twenties,

and all of the 4 female cases were between 20 and 39 years old.

The major source of infections in the males younger than 25 years old was their girl friends or so-called pick-up friends, and that of the males older than 25 years old workers serving at an amusement center, for example, bars and so-called special massage parlor, which accounted for about three fourths of the male cases between 35 and 44 years old.

The distribution of the MIC (inoculum size; 10^6 CFU/ml) of Cefetamet against β -lactamase non penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (non-PPNG) ranged from 0.025 to 0.1 μ g/ml and that against β -lactamase producing *Neisseria gonorrhoeae* ranged from 0.025 to 0.05 μ g/ml. The isolation rate of PPNG was 10.2% (9/88).

In male patients with gonococcal urethritis, the efficacy rate was 100% on days 3 and 7 for 1,000 mg single dose and 7-day treatment and 500 mg single dose treatment. One of the cases treated with 250 mg single dose therapy was unchanged at 3, but the efficacy rate of the remaining cases was 100% at day 7.

Complicated urethritis with *C. trachomatis* was noticed in 25.7% (5/105) of the male urethritis and in 25.0% (1/4) of the female cervicitis cases.

The only side effect was diarrhea observed in 1 of the 124 case (0.8%).

(Acta Urol. Jpn. 36: 851-859, 1990)

Key words: Sexually transmitted disease, Gonorrheal infections, Cefetamet pivoxil, Single dose therapy

緒 言

世界的な性意識の開放傾向や性風俗の変化により、性感染症 (sexually transmitted diseases, 以下 STD) の流行が指摘されている。この傾向はわが国においても同様であり若年者のみならず各年齢層にわたって STD が増加し、その中で淋菌感染症は非淋菌性感染症よりも頻度が少ないものの依然として代表的な疾患である¹⁾。

淋菌感染症の治療に際しては、その有効性から従来よりペニシリン製剤が広く用いられてきた。しかし1976年に欧米で^{2,3)}、また1979年には本邦においても⁴⁾ penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (以下 PPNG) が報告されて以来、PPNG にも有効な抗菌薬が望まれてきた。また実際の臨床上的問題点としては、淋菌罹患症例の内、初診時1回のみを受診でその後は受診しない症例が相当数存在することがあげられる。欧米ではこのような患者の compliance や、治療の cost を考慮して淋菌感染症に対する単回投与療法 (single dose therapy) が一般化しており、本邦においてもかなりの検討報告⁵⁻⁸⁾ がなされてきている。われわれも1984年に注射薬を用いて single dose therapy を試みて以来、経口薬を含めた数種の抗菌薬でその治療成績を検討報告してきた^{5,10)}。今回は新しいセフェム系経口抗菌薬である cefetamet pivoxil の淋菌感染症に対する有用性を、基礎的および single dose therapy による成績を含めて臨床的に検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象症例

1987年から1988年10月までの1年3カ月の間に札幌 STD 研究会に所属する医療機関を受診した淋菌感染症109例 (男子尿道炎105例, 女子子宮頸管炎4例) を検討の対象とした。淋菌感染症の診断は、尿道または子宮頸管スミアの培養同定検査, enzyme immunoassay (GonozyneTM) 法, またはグラム染色標本で淋菌陽性の場合とした。

2. 細菌学的検討

淋菌培養には Transgrow 培地 (Difco) を用い、輸送には活性炭入りゼラチンディスク用半流動培地を用い、 -70°C で保存の上、東京総合臨床検査センター (出口浩一郎) で、MIC および β -lactamase 産性能の測定を行った。なお、比較抗菌薬は cefixime (以下 CFIX), cefteram (以下 GFTM), amoxicillin (以下 AMPC), spectinomycin (以下 SPCM), ofloxacin (以下 OFLX) とした。

あわせて *Chlamydia trachomatis* (以下 *C. trachomatis*) についても enzyme immunoassay 法 (ChlamydiazymeTM) により同時に検討した。

3. 化学療法

淋菌感染症に対し cefetamet pivoxil 1000 mg を1日1回7日間連続投与群を1000 mg 単回投与群 (single dose therapy) の間で治療成績を比較した。また single dose therapy では投与量を変えて 500 mg 投与, 250 mg 投与の治療も行い、本抗菌薬の dose response についても検討した。

1000 mg を 7 日間連続投与例は男子 27 例, 女子 3 例の計 30 例, 1000 mg による single dose therapy 例は男子 57 例, 女子 1 例の計 58 例であり, また 500 mg による single dose therapy 例は男子のみで 11 例, 250 mg による single dose therapy 例は男子のみで 10 例であった。

4. 治療効果判定

投与後 3 日目, 7 日目に自覚症状および細菌学的検討を行い治療成績を検討した。治療効果判定は UTI 研究会薬効評価基準第 3 版追補¹¹⁾の判定基準に従った。

①男子淋菌性尿道炎

著効: 淋菌消失および初尿または尿道スミアに白血球を認めないか, 1~4/hpf の場合

有効: 淋菌消失および初尿または尿道スミアに白血球が 5/hpf 以上の場合

無効: 淋菌が存続した場合

②女子淋菌性子宮頸管炎

著効: 淋菌消失および頸管分泌物が消失した場合

有効: 淋菌消失するも頸管分泌物が残存する場合

無効: 淋菌が存続した場合

結 果

1. 疫学的検討

(1) 年齢分布 (Fig. 1)

全症例 109 例の年齢分布を男女別に Fig. 1 に示した。男子 (105 例) では 20~24 歳に 39.0% とピークを示し, 年齢とともに漸減する傾向であった。また 10 歳代も 8.6% を占め, 10 歳代および 20~24 歳を合わせると 47.6% とほぼ半数を占めていた。

女子は今回の検討では 4 例と少なく, 20~24, 25~29, 30~34, 35~39 歳に各 1 例ずつ認められたのみであった。

(2) 感染症 (Fig. 2)

男子の感染源を Fig. 2 に示した。24 歳以下の若年者では素人からの感染が多いが, 25 歳以降はホステスや特殊浴場接客婦などのいわゆる歓楽街の女性からの感染機会が多くなり, 30~44 歳では 71.4% を占めていた。

女子の感染源については女子例が 4 例と少ないため図には示さなかったが, 配偶者からの感染が 2 例, 素人からの感染が 1 例でありもう 1 例は症例自身が特殊浴場接客婦で来客から感染を受けたと考えられる症例であった。

(3) 潜伏期間 (Fig. 3)

潜伏期間は, 男子では不明例を除くと 5 日以内が 55.1%, 6~10 日が 34.7%, 11~20 日が 8.2%, 21 日以上が 2.0% であった。女子では全例とも潜伏期間は不明であった。

2. 分離菌の細菌学的検討 (Fig. 4, 5)

Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) は検討した 88 株中 9 株 (10.2%) であった。分離した *N. gonorrhoeae* の各種抗菌薬に対する MIC 累積分布曲線を 10^6 CFU/ml の接種菌量による成績を Fig. 4 に, 10^8 CFU/ml の接種菌量による成績を Fig. 5 に PPNG と non-PPNG に分けて示した。接種菌量 10^6 CFU/ml (Fig. 4) の場合 cefetamet では, non-PPNG に対して <0.025 μ g/ml ~ 0.1 μ g/ml に分布し, 特に 0.025 μ g/ml 以下が 77.2% を占め良好な抗菌力を示した。また PPNG 9

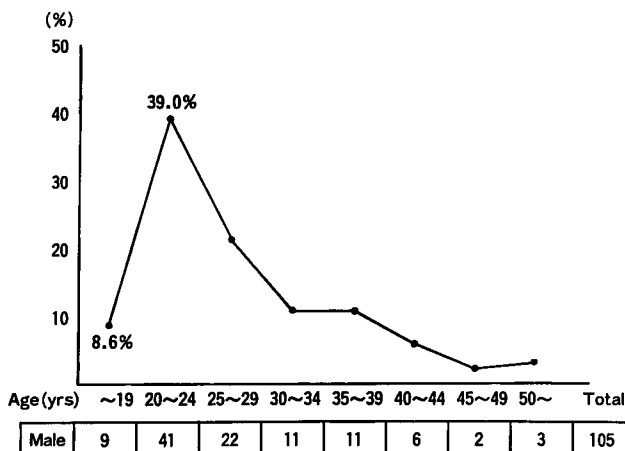


Fig. 1. Age distribution in 105 cases of male gonococcal urethritis

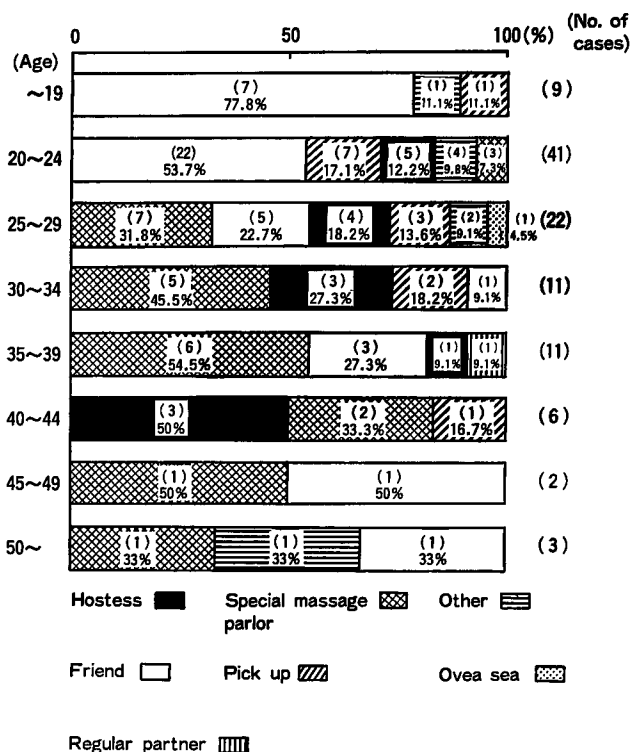


Fig. 2. Source of infection in 105 cases of male gonococcal urethritis

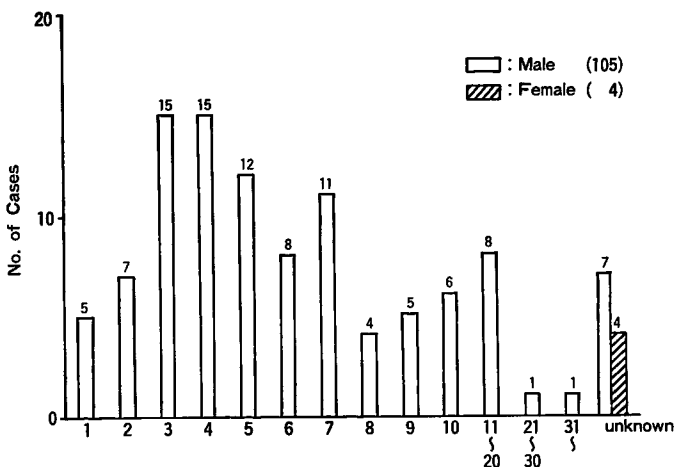


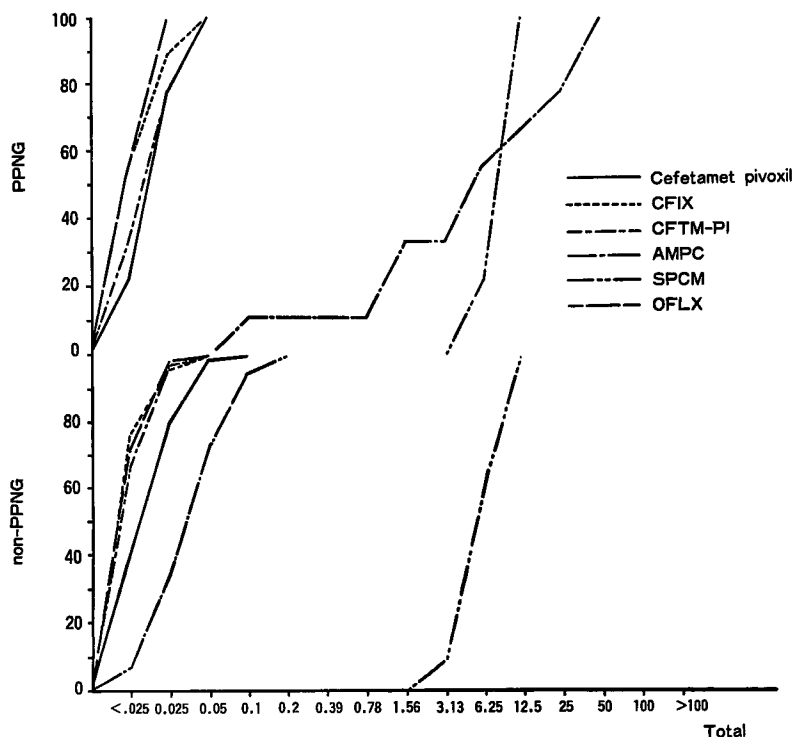
Fig. 3. Distribution of incubation period in 109 N. gonorrhoeae infected cases

株に対してはすべて 0.05 μg/ml 以下であり CFIX, CFTM とほぼ同等の MIC 分布であった。10⁸ CFU/ml (Fig. 5) の場合も non-PPNG に対しては、10⁶ CFU/ml の場合と同様に <0.025 μg/ml~0.1 μg/ml に分布し、CFTM とほぼ同等の MIC 分布であった。また PPNG に対しては 0.025 μg/ml~0.2 μg/ml

と、10⁶ CFU/ml と比較して 1~2 段階 MIC 分布が高かった。

3. 淋菌感染症における C. trachomatis の陽性率 (Fig. 6)

Chlamydiazyme™ を用いて検討した淋菌感染症における C. trachomatis の混合感染率を Fig. 6 に



																		Total
Cefetamet pivoxil	+	2	5	2														9
	-	31	31	16	1													79
CFIX	+	5	3	1														9
	-	61	15	3														79
CFTM-PI	+	3	4	2														9
	-	53	24	2														79
AMPC	+				1			2		2	1	1	2					9
	-	5	20	31	19	4												79
SPCM	+								2	7								9
	-							7	41	31								79
OFLX	+	5	4															9
	-	56	22	1														79

Fig. 4. Sensitivity (MIC) distribution of *N. gonorrhoeae* (10^8 CFU/ml)

示した。男子淋菌性尿道炎では25.7% (25/105), 女子淋菌性子宮頸管炎で25.0% (1/4)であった。また同時期に検討した非淋菌性性器感染症においては男子では33.3% (3/9), 女子では0% (0/6)の陽性率であった。

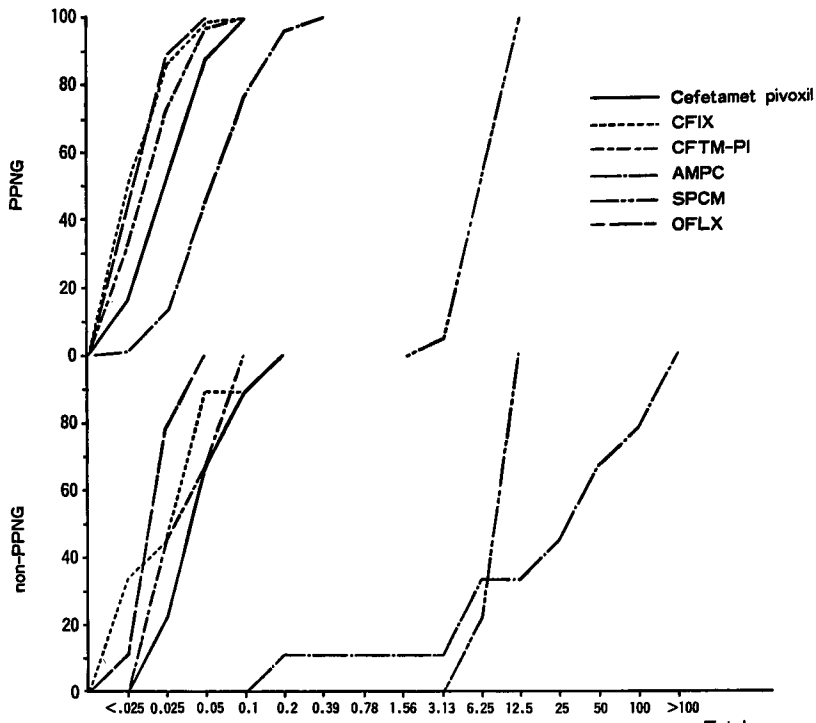
4. 男子淋菌性尿道炎における cefetamet pivoxil による治療成績 (Fig. 7, 8)

男子淋菌性尿道炎に対して cefetamet pivoxil 1000 mg 単回投与群 (57例) と, 1000 mg を1日1回7日間連続投与群 (27例) との治療成績を Fig. 7 に示した。投与後3日目の治療成績は, 単回投与群では19例 (44.2%), 有効24例 (55.8%) であり無効例は認めなかった。また連続投与群では, 著効7例 (38.9%),

有効11例 (61.1%) であり無効例は認めず, 3日目の治療成績では単回投与群と連続投与群との間に有意差はなかった。つぎに7日目の治療成績は, 単回投与群で著効22例 (71.0%), 有効9例 (29.0%) であり無効例は認めなかった。また連続投与群では, 著効7例 (63.6%), 有効4例 (36.4%) であり無効例は認めず, 7日目の治療成績でも単回投与群と連続投与群との間に有意差はなかった。

このように cefetamet pivoxil 1,000 mg 単回投与においては, 1000 mg 7日間連続投与と比較して同等の有効な治療成績が得られた。

つぎに投与量を減らして単回投与した場合の治療成績を検討した。Fig. 8 に 1,000 mg 単回投与と比較



																		Total
Cefetamet pivoxil	+		2	4	2	1												9
	-	12	28	28	11													79
CFIX	+	3	1	4		1												9
	-	39	30	9	1													79
CFTM-PI	+		4	2	3													9
	-	25	33	19	2													79
AMPC	+					1			2		1	2	1	2				9
	-	1	9	25	25	16	3											79
SPCM	+								2	7								9
	-							4	38	37								79
OFLX	+	1	6	2														9
	-	34	37	8														79

Fig. 5. Sensitivity (MIC) distribution of *N. gonorrhoeae* (10^8 CFU/ml)

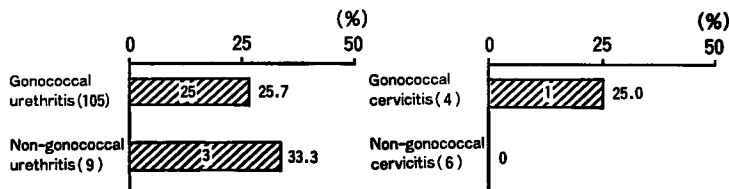


Fig. 6. Positive rate of *C. trachomatis* in male urethritis and female cervicitis

して、男子淋菌性尿道炎に対し 500 mg (11例), 250 mg (10例) を単回投与した場合の治療成績を示した。3日目の治療成績は、500 mg 単回投与群で、著効3例 (37.5%), 有効5例 (62.5%) で無効例は認めず、1,000 mg 単回投与群と同等の成績が得られた。また

250 mg 単回投与群では、著効4例 (44.4%), 有効5例 (55.6%) であったが、1例 (11.1%) に無効例を認めた。一方7日目の治療成績は、500 mg 単回投与群では、著効2例 (66.7%) 有効 (33.3%) で無効例は認めず、また 250 mg 単回投与群においても、著

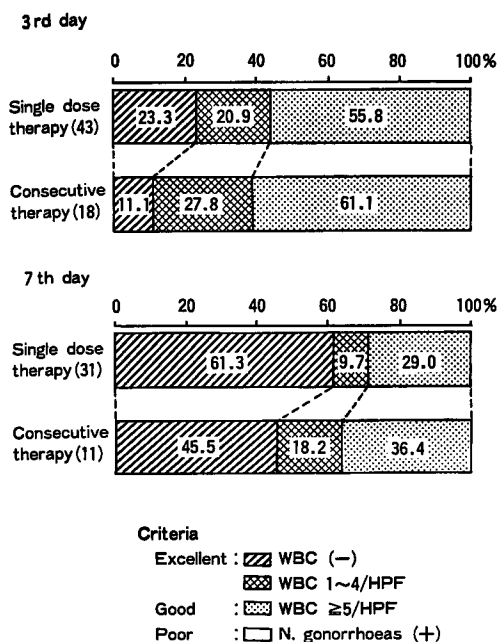


Fig. 7. Clinical efficacy of cefetamet pivoxil in male gonococcal urethritis (total 84 cases)

Table 1. Number of recurrence cases in male gonococcal urethritis by cefetamet pivoxil one shot therapy

Dose (mg)	Number of recurrence cases (day)
250	2 (3rd, 11th*)
500	1 (14th)
1000	1* (11th)

*Reinfection (?)

Table 2. Incidence of side effect (No. of cases evaluated for the safety; 124 cases)

Side effect	Date of appearance	No. of cases	Treatment
Diarrhoeas	Day 2	1 (0.8%)	1000mg/single dose

効3例(60.0%), 有効2例(40.0%)で無効例は認めず, いずれの投与量の場合においても1,000mg単回投与と比較してほぼ同等の治療成績が得られた。

また女子例は4例と症例数が少ないためその治療成績は図には示さなかったが, 1,000mg単回投与の1例は投与後3日目で有効, 7日目で著効であり, 1,000

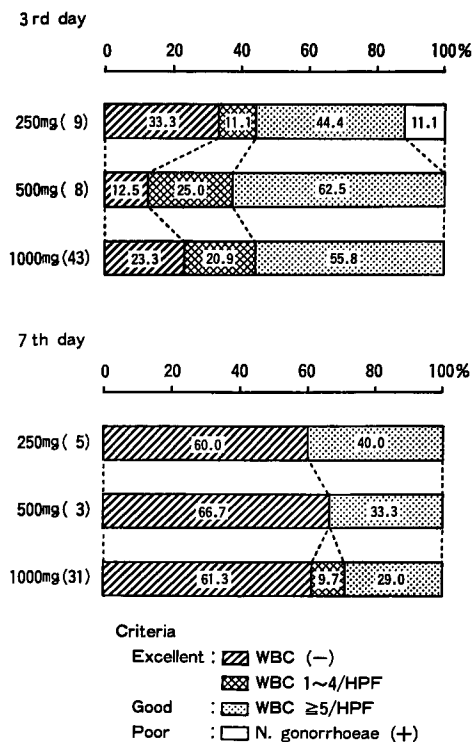


Fig. 8. Clinical efficacy of single dose therapy of cefetamet pivoxil in male gonococcal urethritis (Total 78 cases)

mg 連続投与の3例は, 3日目で著効1例, 有効2例, 7日目で著効2例, 有効1例であった。

5. 再発症例の検討 (Table 1)

今回の single dose therapy の検討で再発を来したと考えられる症例は Table 1 に示したごとく4例であった。その内, 再燃を来したと考えられる症例は250mg投与の1例, 500mg投与の1例であり, 他の2例は再感染が疑われた症例であった。

6. 安全性の検討 (Table 2)

今回 cefetamet pivoxil を投与した124例中副作用出現例は下痢が1例(0.8%)に認められたのみであり (Table 2), 臨床的にも重篤なものではなかった。

考 察

N. gonorrhoeae は比較的多くの抗菌薬に対して良好な感受性を示し, 抗菌薬投与後短時間のうちに菌の消失を見ることが多い¹⁰⁾。抗菌薬の投与方法としては主に経口抗菌薬の連続投与が従来より行われてきた。しかし欧米においてはおもに1980年以降有効な抗菌薬を用いた単回投与治療 (single dose therapy) が,

治療の cost や、患者の服薬を確実に把握できることなどから一般的となっている¹²⁻¹⁶⁾ また本邦においてもそのような単回投与による治療成績がいくつか報告されてきている⁵⁻⁹⁾。われわれも今までに注射薬である aztreonam (AZT)⁹⁾ および spectinomycin (SPCM)¹⁰⁾ を用いた single dose therapy の治療成績を検討した。この結果3日目判定ではともに90%以上、7日目判定ではともに100%近い有効率が得られたことを報告した。さらに経口薬でも未発表 data ではあるがニューキノロン系抗菌薬である lomefloxacin (LFLX) を用いた single dose therapy で3日目判定では90%以上、7日目判定では100%の有効率が得られている。これらの結果から penicillinase に分解されない *N. gonorrhoeae* に有効な抗菌薬を用いれば、注射薬、経口薬を問わず single dose therapy が可能であると考えられる。

新しいセフェム系経口抗菌薬である cefetamet pivoxil は、PPNG を含め *N. gonorrhoeae* に対し強い抗菌力を有する¹⁷⁾。今回はこの抗菌薬を用いて淋菌感染症に対する治療成績を検討した。その結果1,000 mg による single dose therapy においても1,000 mg を7日間連続投与した場合と同等の治療成績が得られ、PPNG に対し強い抗菌力を有するセフェム系経口抗菌薬でも single dose therapy が充分可能であると考えられた。また1,000 mg といった高投与量ではなく、投与量を減らした場合の dose response の検討も試みたが、250 mg で1例ではあるが無効例を認めたもの500 mg 投与では1,000 mg 投与とほぼ同等の治療成績が得られた。1,000 mg 投与で1例ではあるが、本抗菌薬による副作用と考えられる下痢を認めたことを考慮すると、淋菌感染症に対する single dose therapy としては、500 mg 投与が適当であると考えられた。

ところで淋菌感染症においてはその20~30%に *C. trachomatis* を合併することが知られている。今回の検討でも男子淋菌性尿道炎の25.7% (25/105) に、女子淋菌性子宮頸管炎の25.0% (1/4) に *C. trachomatis* の合併を認めた。*C. trachomatis* の混合感染がある際に、*C. trachomatis* に対する治療が不完全に行われることにより症状の遷延化や post gonococcal urethritis への移行が問題となり危惧される。たとえ *C. trachomatis* に有効な抗菌薬が投与されても、single dose therapy では *C. trachomatis* を完全に消失させることはそのライフサイクルを考慮すると不可能であろう。さらに、*C. trachomatis* に有効でないまたセフェム系抗菌薬の投与では、特に single

dose therapy の場合には *C. trachomatis* に対してほとんど影響を与えないものと考えられる。以上の点から淋菌感染症に対しては初めに single dose therapy を行い、淋菌のみを死滅させた後、*C. trachomatis* の混合感染を明らかにした上で、あらためて有効な抗菌薬を充分量投与する治療法が望ましいと考えられる。

文 献

- 厚生省保健医療局感染症対策室：感染症サーベイランス事業年報。昭和63年
- Ashford WA, Golash RG and Hemming VG: Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 2: 657-658, 1976
- Philips I: β -lactamase-producing penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 2: 656-657, 1976
- 小野田洋一, 三井一子, 小原 寧, 山井志郎, 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
- 占部慎二, 吉田真一: 淋疾に関する研究. 第2報: 淋疾の治療. *西日泌尿* 45: 321-327, 1983
- 岡崎武二郎, 三井一子, 鈴野逸雄: 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
- 斎藤 功, 寺田洋子, 横沢光博, 小野一徳, 山口景子, 高橋久美子, 西村洋司, 田原達雄, 福島修司, 細田和成, 塚田 修, 金子興一, 浜屋 修, 山本隆司, 足立卓三, 宮村隆三: 淋菌性尿道炎, 淋菌性子宮頸管炎に対する Aztreonam の細菌学的・臨床的検討. *Chemotherapy* 33: 713-718, 1985
- 近藤元彦: 男子淋菌性尿道炎に対する Aztreonam One shot 療法について検討. *Prog Med* 5: 2095-2099, 1985
- 熊本悦明, 酒井 茂, 玉手広時, 郷路 勉, 猪野毛健男, 田端重男, 丹田 均, 井川欣一, 田付二郎, 辺見 泉, 生垣舜二, 吉尾 弘, 上野了, 出口浩一: 淋菌感染症の疫学的治療学的研究—Aztreonam による one shot 療法の検討—. *泌尿紀要* 31: 2090-2104, 1985
- 酒井 茂, 熊本悦明, 恒川琢司, 広瀬崇興, 田端重男, 郷路 勉, 猪野毛健男, 井川欣一, 辺見 泉, 丹田 均, 生垣舜二, 吉尾 弘, 上野了, 上野了, 毛利和弘, 出口浩一: 淋菌感染症の疫学的治療学的研究—Spectinomycin による One shot 療法の検討—. *泌尿紀要* 33: 157-167, 1987
- UTI. 薬効評価基準 (第3版) 追補, 1989
- Spengler PJ and Edward LD: Comparative study of bacampicillin and ampicillin in the treatment of uncomplicated gonorrhoeae. *Br J Vener Dis* 56: 151-155, 1980
- Atia, WA, Emmerson AN and Holmes, D: Sulutamicillin in the treatment of gonor-

- rhoeae caused by penicillin sensitive and penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* **59**: 193-197, 1983
- 14) Chan, ASO, Tang, KC and Fung KK : Single dose Ofloxacin in treatment of uncomplicated gonorrhoeae. *Infection* **14**: 314-315, 1985
- 15) Ariyarit, C, Panikabutra, K, Chitwarakorn, A, Wongba, C and Buatiang A : Efficacy of Ofloxacin in uncomplicated gonorrhoeae. *Infection* **14**: 311-313, 1985
- 16) Rajakumar MK, Ngeow, YF Khos, BS and Lim, KF : Ofloxacin, a newquinolone for the treatment of gonorrhoeae. *Sex Transm Dis* **15**: 25-26, 1988
- 17) 第37回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム "Cefetamet pivoxil" 資料, 1989年10月

(Received on February 1, 1990)
(Accepted on March 8, 1990)

(迅速掲載)