

淋菌感染症の疫学的・治療学的研究

—NY-198 (Lomefloxacin) の単回投与療法の検討—

札幌医科大学泌尿器科 (主任: 熊本悦明教授)
熊本悦明, 恒川琢司, 酒井 茂, 林 謙治

田端皮膚泌尿器科 (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 (院長: 猪野毛健男)
猪野毛 健 男

陸上自衛隊札幌地区病院 (院長: 木村文宏)
木 村 文 宏

辺見医院 (院長: 辺見 泉)
辺 見 泉

東札幌三樹会病院 (院長: 丹田 均)
丹 田 均

吉尾病院 (院長: 吉尾 弘)
吉 尾 弘

いけがき医院 (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

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

EPIDEMIOLOGICAL AND THERAPEUTIC STUDY ON GONORRHEAL INFECTION

—STUDY ON NY-198 (LOMEFLOXACIN) SINGLE ADMINISTRATION THERAPY—

<Sapporo Clinical Research Group for STD>

Yoshiaki Kumamoto (representative),
Takuji Tsunekawa, Shigeru Sakai
and Kenji Hayashi

*From the Department of Urology, Sapporo
Medical College*

Shigeo Tabata
From Tabata Clinic

Tsutomu Gohro
From Sapporo Urology Clinic

Takeo Inoke
From Inoke Clinic

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

Izumi Henmi
From Henmi Clinic

Hitoshi Tanda and Shuji Kato
From Higashi Sapporo Sanjukai Hospital

Hiroshi Yoshio
From Yoshio Obstetrics and Gynecology Hospital

Shunji Ikegaki
From Ikegaki Clinic

Fumihiko Kamito
From Kosei Urology Clinic

Tohru Ueno and Kazuhiro Mohri
From the Daiichi Clinical Research Center

Kohichi Deguchi
From the Tokyo Clinical Research Center

The efficacy of single administration of NY-198 in the treatment of gonococcal infections was studied employing male patients with gonorrhoeal urethritis and female patients with gonorrhoeal cervicitis. The clinical efficacy was evaluated on the basis of the efficacy rates which was estimated on each observation day for each patient.

In the male patients, NY-198 was administered in a dose of 200 mg in 25 cases and a dose of 400 mg in 65 cases. The rate of eradication of *N. gonorrhoeae* (i.e efficacy) on the 3rd day of administration was 96% in the 200 mg administration group and 100% in the 400 mg administration group. On the 7th day after administration, the eradication rate was 100% in both the 200 mg and 400 mg administration groups. When the eradication rate on the 7th day was statistically estimated for patients who returned to the hospital only on the 3rd day, it was 97.9% in the 200

mg administration group. In the female patients, NY-198 was administered in a dose of 200 mg to 4 cases and a dose of 400 mg to 5 cases. The eradication rate on each observation day was 100% in both dosage groups. In conclusion, single administration of NY-198 in a dose of 200 mg or 400 mg was highly effective, and considered to be a therapeutic method highly useful clinically. (Acta Urol. Jpn. 36: 969-977, 1990)

Key words: STD, Gonorrhoeal infection, NY-198

緒 言

本邦における淋菌感染症に対する化学療法は、主に penicillin 剤などの経口抗菌剤の3~7日間投与が行われているのが現状である。しかし、Neisseria gonorrhoeae (以下 N. gonorrhoeae と略す) は多くの抗菌剤に良好な感受性を示すことから、抗菌剤の単回投与により淋菌感染症を治癒させることが可能と考えられる。また、このような STD に罹患する患者を頻回に通院させることは必ずしも容易でないことから、欧米においては抗菌剤の単回投与が広く行われている。

しかも、β-lactamase 産生 N. gonorrhoeae (以下 PPNG) のように、従来の治療に抵抗を示す N. gonorrhoeae も認められ、これに対しても有効な抗菌剤の投与が望まれるところである。

新 quinolone 系経口抗菌剤である NY-198 (Fig. 1) は、淋菌に対する MIC が低値¹⁾であるとともに、血中半減期が8~8.5時間²⁾と長くかなり長期に渡り有効血中濃度が維持されるという特徴がある。

そのような所見をもとに、本剤は単回投与により十分淋菌感染症に有効性が期待できるわけで、今回われわれは 400 mg および 200 mg 単回投与を行い、淋菌感染治療の必要投与量の検討を行ったのでここに報告する。

対象および方法

1. 対象および投与方法

1986年6月から11月までに札幌 STD 研究会に所属する医療機関を受診した男子淋菌性尿道炎症例91例、女子子宮頸管炎症例9例、計100例に NY-198 を 200

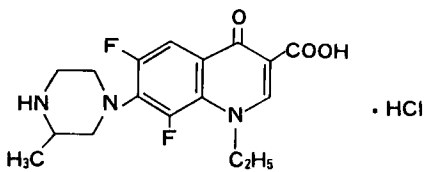


Fig. 1. Chemical structure of NY-198 (Lomefloxacin)

mg または 400 mg の1回経口投与により治療を実施し、その効果を判定した。ただし、男子淋菌性尿道炎症例91例中1例は安全性のみ判定した。全症例の年

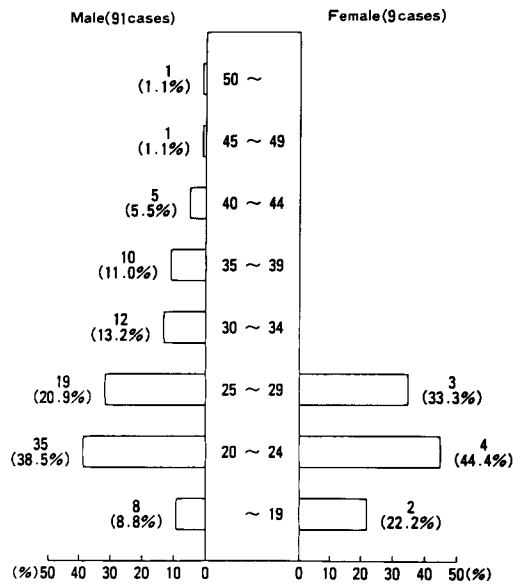


Fig. 2. Distribution of age

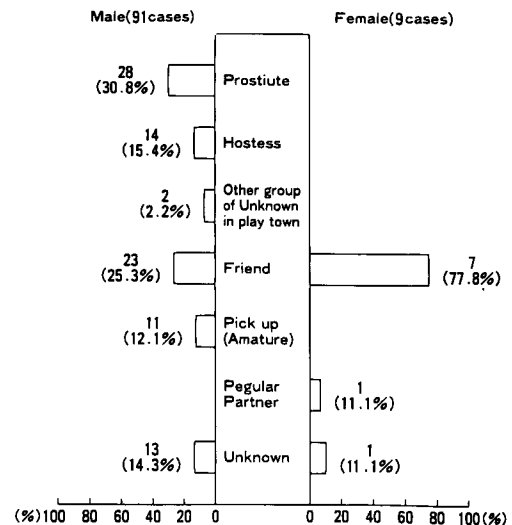


Fig. 3. Distribution of infection source

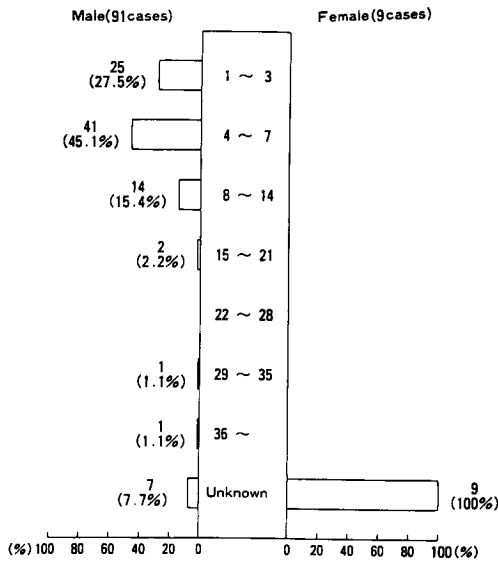


Fig. 4. Distribution of incubation period (day)

Table 1. Criteria for male gonococcal urethritis

Clinical Efficacy	Excellent	Good	Poor
	+	+	-
N. gonorrhoeae	-	-	+
Urethral Discharge (Macroscopic Finding)	-	-	+ or -
*WBC in Discharge or First Voided Urine	0 ~ -	+	+
*Recording Rule	0	-	+
WBC in First Voided Urine	0 1~4/×400Field	≥5/×400Field	
WBC in Smear of Discharge	0 1~4/×1000Field	≥5/×1000Field	

Table 2. Criteria for female gonococcal cervicitis

Bacteriological Response	Eliminated		Persisted
	Excellent	Good	Poor
N. gonorrhoeae	-	-	+
Discharge (Macroscopic Finding)	-	+	+ or -

Table 3. Efficacy rate calculated by proportional distribution method

Group	Oday	3rd day	7th day
A	+	+	+
B	+	+	-
C	+	+	(1)
D	+	-	+
E	+	-	-
F	+	-	(2)
G	+	(3)	+
H	+	(4)	-

- (1) In Group C, data for the 7th day were missing. The (+)/(-) ratio on the 7th day as calculated from Groups A and B was used to estimate the number of patients positive and negative for gonococcus in Group C because the results on the 3rd day were the same (+) in all three groups.
- (2) In Group F, data for the 7th day were missing. The (+)/(-) ratio on the 7th day as calculated from Groups D and E was used to estimate the number of patients positive and negative for gonococcus in Group F because the results on the negative for gonococcus in Group F because the results on the 3rd day were the same (-) in all three groups.
- (3) In Group G, data for the 3rd day were missing. The (+)/(-) ratio on the 3rd day as calculated from Groups A and D was used to estimate the number of patients positive and negative for gonococcus in Group G because the results on the 7th day were the same (+) in all three groups.
- (4) In Group H, data for the 3rd day were missing. The (+)/(-) ratio on the 3rd day as calculated from Groups B and E was used to estimate the number of patients positive and negative for gonococcus in Group H because the results on the 7th day were the same (-) in all three groups.

年齢分布は男性91例においては20~24歳が38.5%と最も多く、25~29歳、30~34歳の順であった。女性9例では、20~24歳が44.4%と最も多かった (Fig. 2)。

感染源調査で見ると、男性例では特殊浴場、その他の play town 女性が48.4%を占めていた。女性では77.8%が友人からの感染であった (Fig. 3)。

潜伏期間は男性例で4~7日が45.1%と最も多くあり、7日以内で72.6%を占めた。女性例は全例不明であった (Fig. 4)。

これらの症例中有効性評価可能症例数は、NY-198 200 mg 投与群29例 (男子25例, 女子4例), NY-198 400 mg 投与群70例 (男子65例, 女子5例) であった。

2. 治療効果の判定

治療効果の判定は、男子尿道炎においては原則として Table 1 に示すように、UTI 研究会の「淋菌性尿道炎における診断および治療効果判定基準案」に従い評価判定した。

また、女子子宮頸管炎においては Table 2 に示すように分類し判定した。

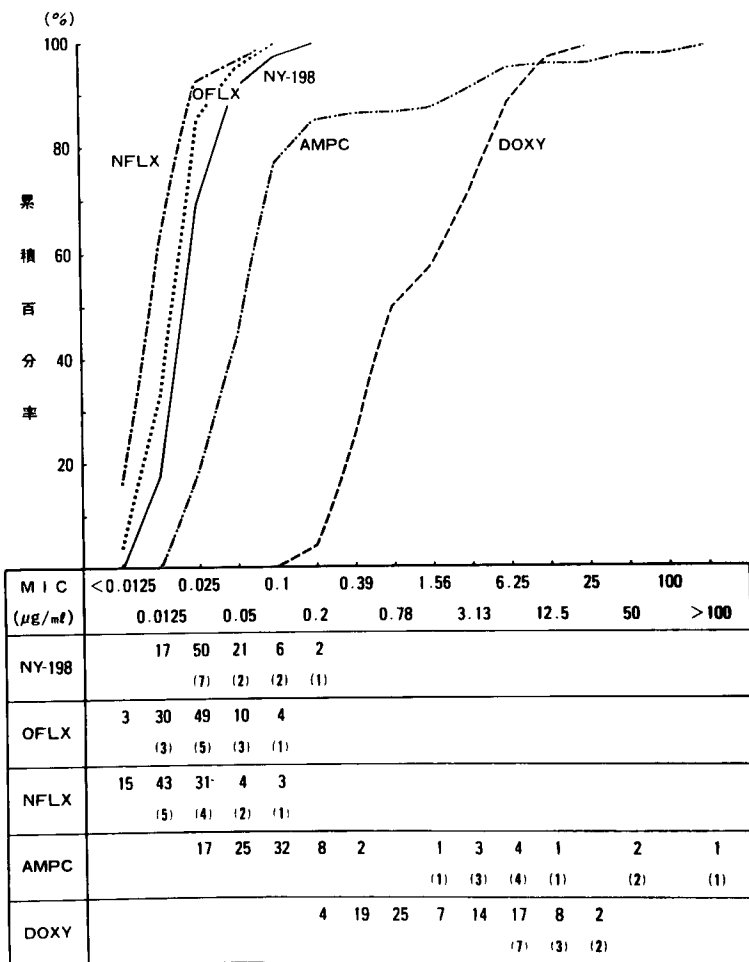
治療効果の判定日は、投与3日目、7日目を必須としたが、可能な限り投与1日目および14日目も受診させ治療効果を判定した。なお、それぞれの受診日における判定は、その前後1日に受診した症例も含め、3日目とは2~4日目、7日目とは5~8日目、14日目とは9~20日目受診例における判定を総合したものである。

3. 推定有効率の算定法

有効率の算定は、化学療法後、3日目(2~4日目)および7日目(5~8日目)に来院した症例内での検討を行うと共にその判定日のいずれかで受診しなかった症例も加えた全症例での3日目および7日目の成績を推定算出した。3日目または7日目に来院しなかった症例の成績も反映させるため Table 3 に示すごとき比例配分法により非来院日の成績の推定を行い、欠測 data を補正した上で、3日目および7日目の全症例の臨床効果を算定した。

4. *C. trachomatis* 混合感染例に対する検討

すべての淋菌感染症に対して *C. trachomatis* の混合感染の有無を確認するための FITC 標識モノクローナル抗体 (Micro Trak™) を用いた直接鏡検法により、治療開始日、3日目、7日目に *C. trachomatis* の検出検査を行った。



() : β-actamase 産生 *N. gonorrhoeae* (PPNG)

Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *N. gonorrhoeae* 96 strains (10⁶ cfu/ml)

結 果

(1) 基礎的検討

分離淋菌の薬剤感受性 10^6 cfu/ml 接種による MIC および 10^8 cfu/ml の接種による MIC をそれぞれ Fig. 5, 6 に示した.

図に見られるごとく, NY-198 の MIC は 10^6 , 10^8 cfu/ml 接種時で MIC ピーク値は $0.025 \mu\text{g/ml}$ とかなり低値を示しており, 菌量を 10^8 cfu/ml と接種量を増加してもほとんど MIC 分布の上昇はみられない. MIC_{50} は 10^6 接種で $0.025 \mu\text{g/ml}$, 10^8 接種で $0.05 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は 10^6 接種で $0.05 \mu\text{g/ml}$, 10^8 接種で $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった.

また PPNG における MIC も non PPNG における MIC と同じ MIC 分布を示した. また, 他

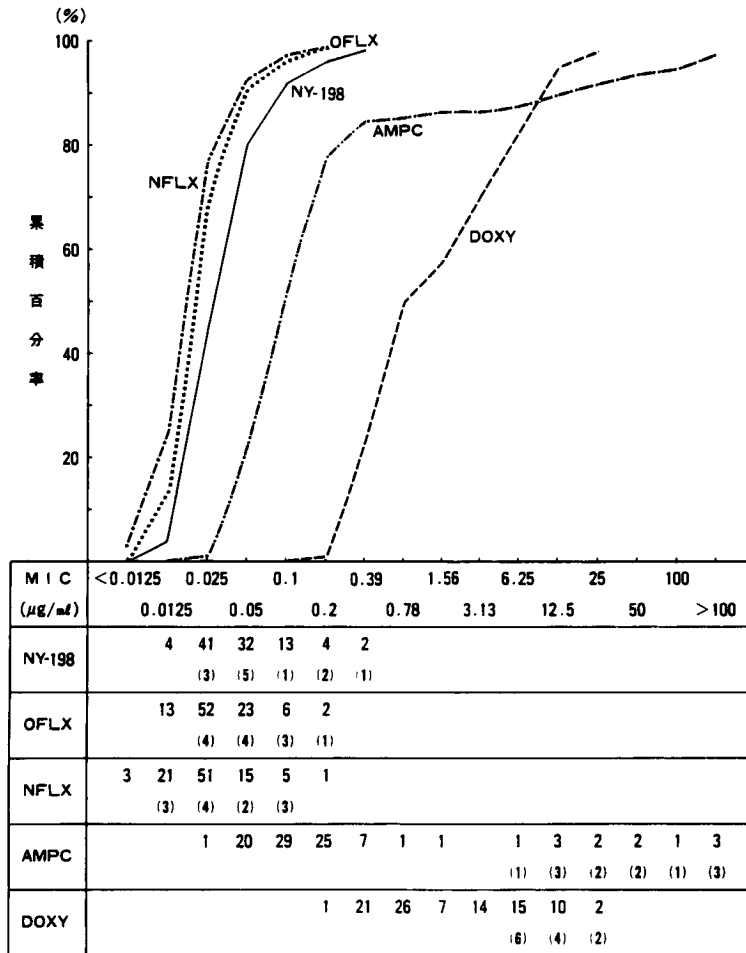
の new quinolone 剤 ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) と MIC 分布はほぼ同じ level であることが示された.

(2) 本剤の尿道分泌液内濃度の検討

20歳代男子 3 例において, NY-198 400 mg 単回投与時の尿道分泌液内濃度の推移を検討したところ Fig. 7 のようになった. 同時に血中濃度の推移も示した.

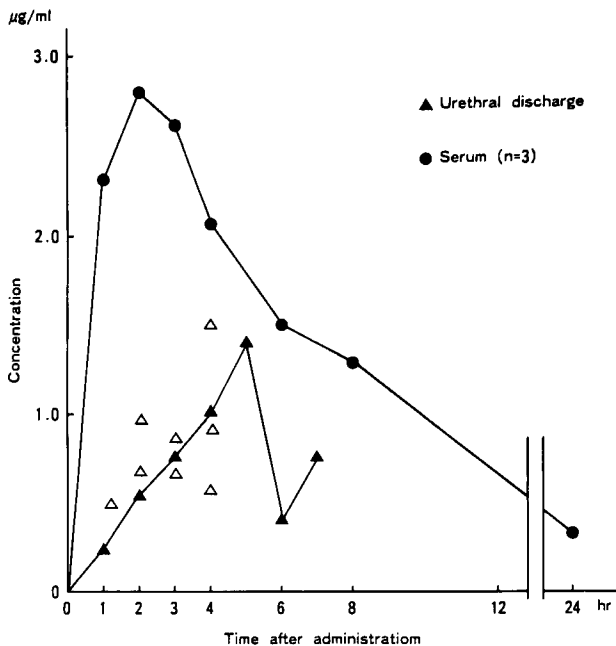
尿道分泌物中の濃度は, かなりバラツキはあるが $0.5 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ 前後の薬剤濃度となり, 血中値の $1/2 \sim 1/5$ の値となり, Fig. 2, 3 の MIC 値と比較検討してみると, 服用数時間後においても MIC 値をカバーする十分な濃度になっていることが示されていた.

(3) クラミジア混合感染例の検出



() : β -lactamase 産生 *N. gonorrhoeae* (PPNG)

Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *N. gonorrhoeae* 96 strains (10^8 cfu/ml)



Time (hr)	1	2	3	4	5	6	7	8	24
Serum (n=3)	2.32 ±0.42	2.81 ±0.36	2.64 ±0.44	2.09 ±0.24		1.51 ±0.05		1.30 ±0.03	0.34
Urethral discharge	0.25 ±0.25 (n=2)	0.56 ±0.29 (n=3)	0.78 ±0.10 (n=2)	1.03 ±0.28 (n=3)	1.42 (n=1)	0.42 (n=1)	0.78 (n=1)		

mean ± S. E. (µg/ml)

Fig. 7. Serum and urethral discharge level after NY-198 single administration (400 mg)

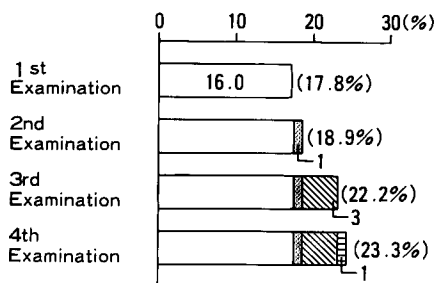


Fig. 8. Positive rate of *C. trachomatis* and frequency of examination in male (90 cases)

男子淋菌性尿道炎における、クラミジア混合感染率を検討したところ、初診時での陽性率は17.8% (16/90)であったが、その後、頻回に検査を重ねることにより陽性率は上昇し、最終的には Fig. 8 に示した通り、23.3% (21/90) のクラミジア混合感染となっている。(4) 男子淋菌性尿道炎における NY-198 単回投与後の治療成績

男子淋菌性尿道炎における成績を観察日ごとの受診例における有効率と、投与3日目、7日目の推定有効率を Fig. 9, 10 に示す。

<NY-198 200 mg 投与群> 来院症例のみでの算出有効率は、1日目(14例)は有効14.3%, 有効率100%, 3日目(23例)は著効69.6%, 有効率95.6%, 7日目(12例)は著効58.3%, 有効率100%, 14日目は著効100%で有効率100%であった。全症例(25例)を対象とした比例配分法で算出した推定有効率は3日目95.8%, 7日目97.9%であった (Fig. 9)。

<NY-198 400 mg 投与群> 1日目は著効22.7%, 有効率100%, 3日目は著効63.6%, 有効率100%, 7日目は著効78.4%, 有効率100%, 14日目は著効100%であった。全症例65例を対象とした推定有効率は、3日目で100%, 7日目においても同じく100%に達した (Fig. 10)。

(5) 女子淋菌性子官頸管炎における NY-198 単回投与後の治療成績

女子子宮頸管炎は症例数が少なく、NY-198 200

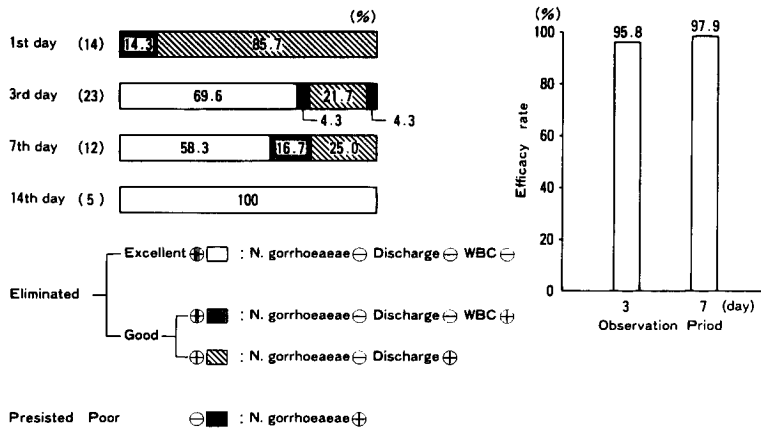


Fig. 9. Clinical efficacy of NY-198 200 mg in male gonococcal urethritis (total 25 cases)

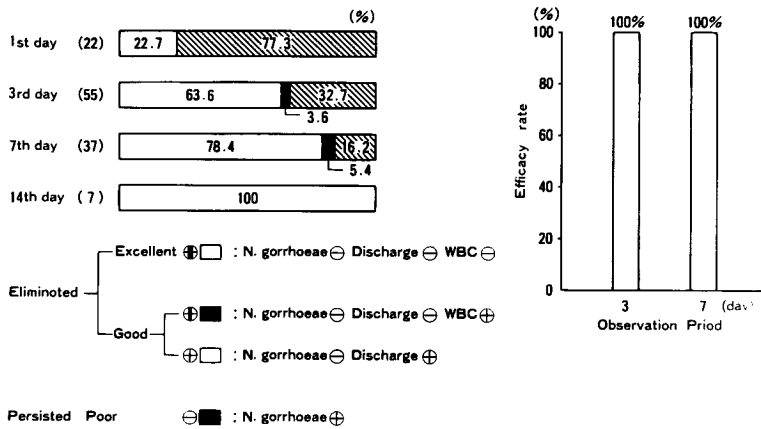


Fig. 10. Clinical efficacy of NY-198 400 mg in male gonococcal urethritis (total 65 cases)

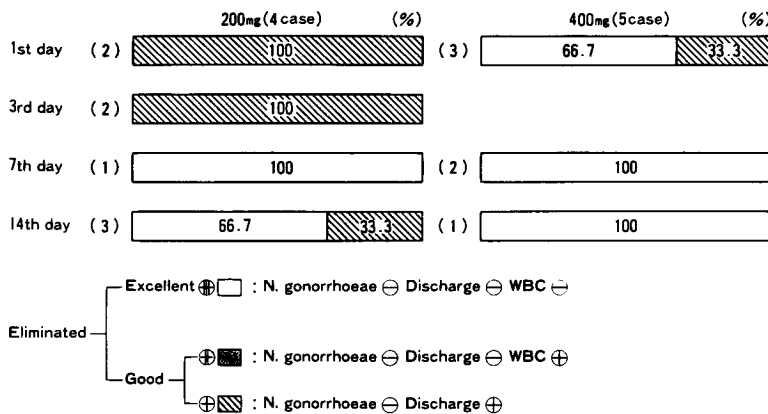


Fig. 11. Clinical efficacy of NY-198 200 mg in gonococcal cervicitis

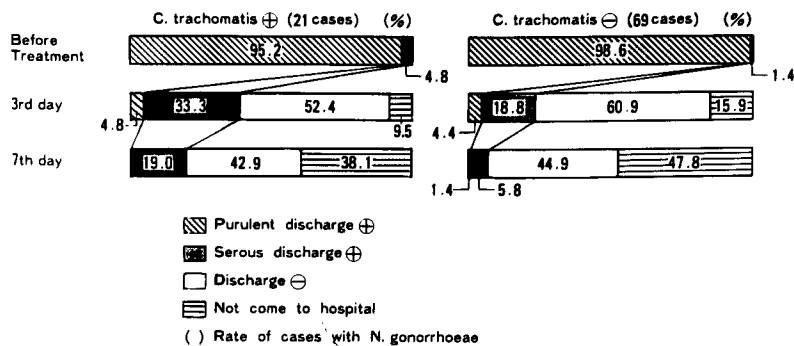


Fig. 12. Change of Urethral discharge in male gonococcal urethritis

mg 投与群 4 例および 400 mg 投与群 5 例であった。各観察日での有効率は、すべて有効以上であり、3 日目、7 日目の有効率は 100% であった (Fig. 11)。

(6) C. trachomatis の陽性率および治療成績

男子淋菌性尿道炎 90 症例中 C. trachomatis との混合感染症例は 21 例 (23.3%) であった。また女子淋菌性子宮頸管炎 9 例においては 4 例 (44.4%) において C. trachomatis 陽性であった。

C. trachomatis の有無に分け、臨床効果を検討したのが Fig. 12 である。C. trachomatis+ の例の方が分泌物残存例の割合が多くなっていることがわかる。

なお、C. trachomatis 陽性男子淋菌性尿道炎 21 例中 NY-198 単回投与 3 日後または 7 日後に C. trachomatis に対する検査を行えたのはそれぞれ 19 例、13 例であったが、そのうちそれぞれ 42.1%、30.8% は依然 C. trachomatis の残存が認められている。

考 察

N. gonorrhoeae は最近 PPNG の出現により使用する治療薬が次第に変わりつつある。PPNG の産生する β -lactamase に影響されない第 3 世代のセファロスポリン系の薬剤や β -lactamase inhibitor とペニシリン系薬剤の混合剤、さらにスペクチノマイシンなどが賞用されていた。

しかし、最近 new quinolone 剤が臨床使用されるようになり、new quinolone 剤⁹⁾での治療がかなり一般化されてきた。しかも、それら薬剤の淋菌に対する MIC が Fig. 6, 7 に示すようになりかなり低値であることから、臨床効果はかなり高くなっている。われわれの治療成績においても ENX, NFLX での男子淋菌性尿道炎に対する治療効果は 90% に達して

いる。しかし、これら薬剤の投与形式は、3 日間連続投与が一般的であった。

ところが本剤のごとく、T_{1/2} の長い薬剤の出現により単回投与による治療が広く臨床応用されるようになりつつある。もちろん、このような半減期の長くない薬剤においても欧米においては単回投与が普及しつつあったが、半減期の長い薬剤の方がより高い有効率が期待されるのは当然である。セファロスポリン系の薬剤で、半減期の長いセフトリアキソン (注射剤) が、CDC の STD 治療ガイドライン (1986) で単回投与薬剤として勧められている。

しかし、そのような注射剤より本剤のごとく、半減期の長い経口剤の方が臨床応用上より簡便で有用であるため、一般に賞用されるものと期待される。

そこで、われわれは本剤のごとく半減期が長くかつ抗菌力の高い経口剤による単回投与での検討を行ったわけであり、また上述のごとく十分な臨床効果を証明することができた。今後はこのような半減期が長く抗菌力の高い経口薬剤による single dose 治療が淋菌感染症の治療の主流になるものと考えられる。

淋菌感染症において、クラミジアの混合感染が 1/4 ~ 1/3 あることが知られており、今回の検討症例においても 24% のクラミジア混合感染が検出された。そのような症例を見落とさないためにも、クラミジアに対しあまり影響を与えない形で、淋菌を治療し、その後クラミジアを検出し、クラミジアに対して改めて有効薬剤の長期投与を行わなければならない。

クラミジアの潜伏期が淋菌よりやや長いため、混合感染があってもクラミジアが検出されるのは淋菌検出より遅れる可能性が高い。そのため、クラミジア検査は初診時だけでなく 3 および 7 日目での時点での再検でクラミジアが検出される可能性がある。このため、もし淋菌治療薬を 3 ~ 7 日間連続投与していると、

たとえクラミジアに対してさして有効でない薬剤としてもある程度クラミジアに対して抑制効果を示し, クラミジアの検出を抑えてしまうこともあると考えられる. そのような点を考慮すれば, 淋菌に対しては, 薬剤の単回投与で治療可能な薬剤を使用し, クラミジアまで影響を与えず, その検出率を高めて治療方針が, 強調されなければならない.

そのような意味で, 本剤のごとく 400 mg 単回投与での有効性が確認されたことは臨床上興味あることと考えられる.

文 献

- 1) 斎藤 功, 吉田雅彦, 横沢光博, 小野一徳, 山口景子, 高橋久美子, 宮村隆三, 浜屋 修, 金子興

一: 男子淋菌性尿道炎に対する NY-198 の細菌学的・臨床学的検討. *Chemotherapy* 36 (S-2): 816-878, 1988

- 2) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳弘, 金丸光隆, 久保信治, 高原義男, 桶崎英一, 永田 治: NY-198 の第1相臨床試験. *Chemotherapy* 36 (S-2): 201-239, 1988
- 3) 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, 加藤修爾, 坂 大敏, 辺見 泉, 生垣舜二, 田村利勝, 佐藤良美, 出口浩一: 淋菌性感染症の疫学的治療学的研究—Enoxacin による検討—泌尿紀要 32:1185-1202, 1986

(Received on March 16, 1990)

(Accepted on March 21, 1990)

(迅速掲載)