

## 淋菌感染症の疫学的・治療学的研究

—Enoxacin 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）

熊本 悦明（代表）・酒井 茂

玉手皮膚泌尿器科医院（院長：玉手広時）

玉 手 広 時

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

田端皮膚泌尿器科医院（院長：田端重男）

田 端 重 男

東札幌三樹会病院（院長：丹田 均）

丹田 均・加藤 修爾・坂 丈敏

辺見医院（院長：辺見 泉）

辺 見 泉

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科（部長：生垣舜二）

生 垣 舜 二

第一臨床検査センター（所長：藤村光男）

田 村 利 勝・佐 藤 良 美

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 STUDIES ON  
GONORRHEAL INFECTIONS

—USE OF AT-2266—

〔Sapporo Clinical Research Group for STD〕

Yoshiaki KUMAMOTO (representative) and Shigeru SAKAI

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

Hirotoki TAMATE

*From Tamate Clinic**(Chief: Dr. H. Tamate)*

Tsutomu GOHRO

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

Takeo INOKE

*From Inoke Clinic*

*(Chief: Dr. T. Inoke)*

Shigeo TABATA

*From Tabata Clinic*

*(Chief: Dr. S. Tabata)*

Hitoshi TANDA, Shuji KATO and Taketoshi SAKA

*From Higashi Sapporo Sanjukai Hospital*

*(Chief: Dr. H. Tanda)*

Izumi HENMI

*From Henmi Clinic*

*(Chief: Dr. I. Henmi)*

Shunji IkeGAMI

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

*(Chief: Dr. S. Ikegami)*

Toshikatsu TAMURA and Yoshimi SATOH

*From Daiichi Clinical Research Center*

*(Chief: Dr. M. Fujibayashi)*

Koichi DEGUCHI

*From Tokyo Clinical Research Center*

*(Chief: Dr. K. Deguchi)*

From August of 1982 through February of 1983, the Sapporo Clinical Research Group for STD treated 131 cases of male gonorrheal urethritis at its affiliated clinical facilities in Sapporo City. The therapeutic efficacy of AT-2266 was investigated, together with an epidemiological study on the cases and bacteriological studies on the isolated strains of gonococcus. In addition, a few cases of female gonorrheal cervicitis were treated, and the therapeutic results for 3 of these cases evaluated.

AT-2266 was administered at a daily dosage of 600 mg in one dose to 14 patients, 2 doses to 10 patients and 3 doses to 98 patients. At the end of 3 days of this therapy, the gonococci had been eliminated in all of the cases, but there was variation in the status of disappearance of the secretion. The "excellent" efficacy rates for these three regimens were thus 7.7%, 50% and 57%, respectively. These results showed that administration of the total dosage in two or more divided doses maintained higher minimum concentrations of the antibiotic in the blood and the urine, and were thus more clinically beneficial than when the dosage was given as one daily dose.

Of the patients who were treated with 600 mg/day of AT-2266 in 3 divided doses, 93 were evaluated for the therapeutic efficacy. At the end of 3 days 57.0% were "excellent" cases, 39.8% were "good" cases and 3.2% were "fair" cases, and at the end of 7 days of therapy, 67 patients were 74.6% "excellent" cases, 23.9% were "good" cases and 1.5% were "fair" cases. The clinical efficacy rate was thus quite high. Those cases in which the secretion and leukocytes had not disappeared from the urine even at the end of the 7 days of therapy were probably cases of mixed infection involving *Chlamydia*, etc.

Eight of the 77 gonococcal isolates (10.4%) were  $\beta$ -lactamase producers. The MIC of AT-2266 hardly differed with the size of the bacterial inoculum. With an inoculum of  $10^6$ CFU/ml, the MIC distribution showed two peaks, i.e., at 0.05–0.2  $\mu$ g/ml and 3.16–12.5  $\mu$ g/ml. Only 11.7% of the

strains were found to have high MICs. The distribution of these high MICs was found to be unrelated to the ability to produce  $\beta$ -lactamase.

Mild side effects of AT-2266 were seen in 2 out of 128 patients. (1.6%), an extremely low incidence.

**Key words:** Gonococcal infection, Epidemiology, Antibiotic susceptibility, Therapeutic result, Enoxacin

はじめに

AT-2266 は大日本製薬株式会社により開発された6位の位置に弗素(F)の入った新しい Pyridone carboxylic acid 誘導体である。同系統の合成抗菌剤の構造上の相関関係を図示すると、Fig. 1 のごとくにな

る。抗菌 spectrum は広く、Gram 陽性及び陰性の両細菌群にわたるうえに抗菌力も強く、しかも経口投与剤であることから外来的に使用可能のため、臨床応用上注目されている新開発薬剤の一つである<sup>1)</sup>。

殊に本剤が  $\beta$ -lactamase 産生株が急増しつつある淋菌に対し MIC が低く、しかも作用機序からいっ

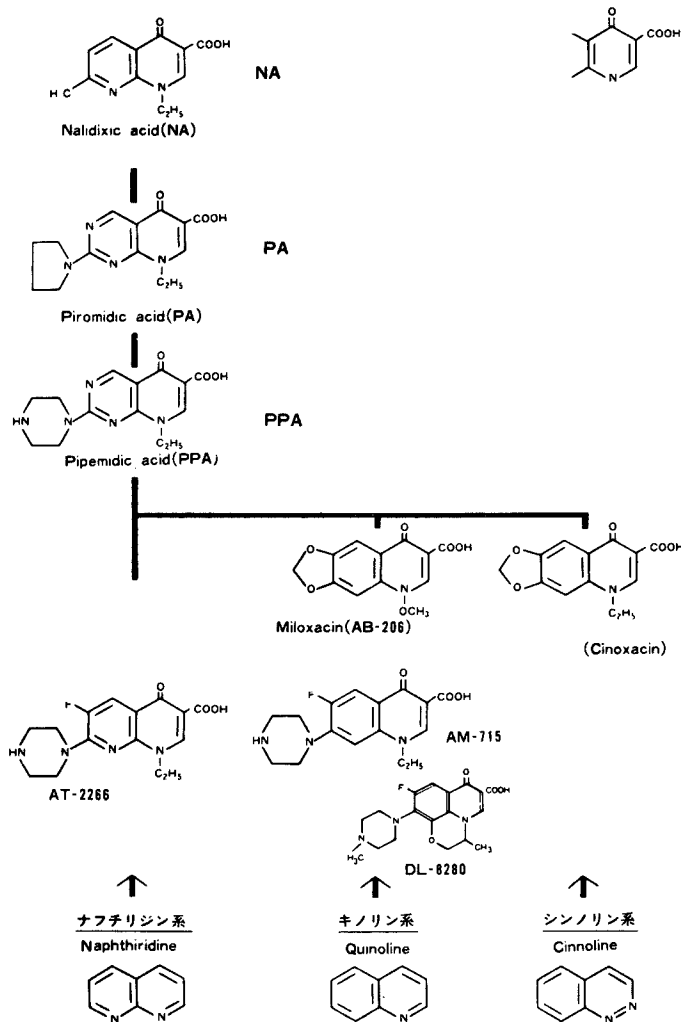


Fig. 1. ピリドンカルボン酸系薬剤 (Pyridone carboxylic acid)

て  $\beta$ -lactamase に抗菌力が影響されないという利点があり、新しい sexually transmitted disease の流行が始まりつつあるとされる現状において、意義あるものとする。

そこで本剤の淋菌感染症に対し、実際臨床上的治療成績を検討すべく、われわれ札幌 STD 研究 group において、治療治験を行なった。予想されたような良好な臨床成績を得たが、その詳細を報告する。

対 象

1982年6月より1983年5月までわれわれ札幌 STD 研究 group の診療施設を受診した16歳以上の男子淋菌性尿道炎症例(131例)を対象とした。ただし、腎・肝機能障害を有する症例は除外した。

診断基準は炎症性尿道刺激症状とともに尿道より膿性分泌物があり、かつそれよりグラム陰性双球菌を検出しうるものとした。なお、分泌物培養により淋菌が検出されることを原則としたが、鏡検上 Gram 陰性双球菌を確認したにもかかわらず、培養技術上の問題からか菌検出・同定不能のものがあつた。なお、一部(予備試験の症例)は Transgrow 培地の入手が遅れ、それでの培養ができなかったためマイクロカルト GC (マイルス・三共)にて、菌の同定確認を行なった。

それら症例の背景因子を検討すると Fig. 2~3, Table 1 のごとくなる。年齢分布は Fig. 2 のご

とく、10歳代がかなりの割合(10.7%)を占め、高校生(16~18歳)で罹患しているものも少なくないことがわかる。

感染源を年齢別にまとめたものが Fig. 3 であるが、経済的余裕の出てくる年齢になるにつれ歓楽街の女性が占める割合が高くなっている。全体で、感染源の明らかな130例中45%が特殊浴場であり、公衆衛生上放置できないデータといえよう。

潜伏期間を Table 1 にまとめたが、感染期間の明らかな症例122例中7日以内79.5%、14日以内14.8%であり15日間以上は5.7%に見られている。27~35日の症例が4例(3.3%)あるが、無症候性感染が問題になっている現在注目すべきものとする。

なお、わずか3例ではあるが、女子症例(子宮頸管炎)についても検討したので、その治療成績も付記する。

治療効果検定法

淋菌性尿道炎

《淋菌の分離・同定》

- a) 膿性尿道分泌物の塗抹標本を Gram 染色し、Gram 陰性双球菌を確認する。
- b) 分泌物を Transgrow 培地(Difco)に接種培養し、淋菌を分離同定する。同時にブイヨン入り試験管にも分泌物を接種培養し混合感染菌を分離同定する。

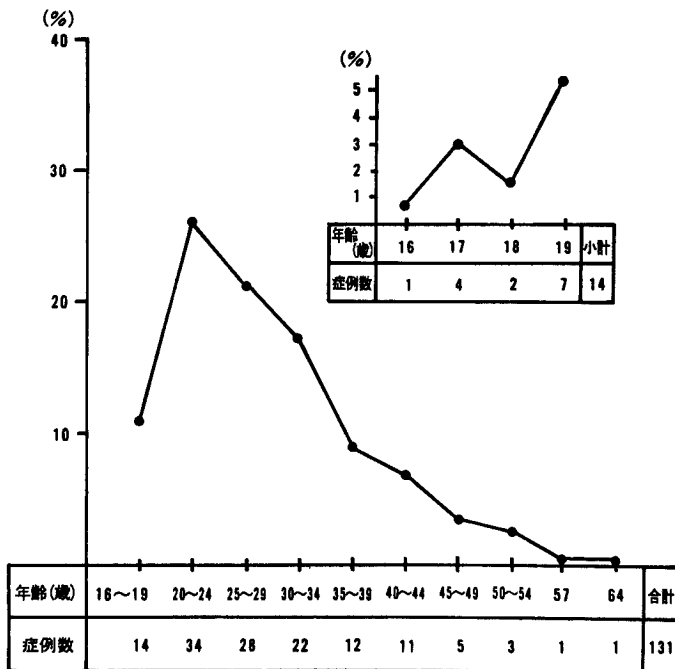


Fig. 2. 年齢分布

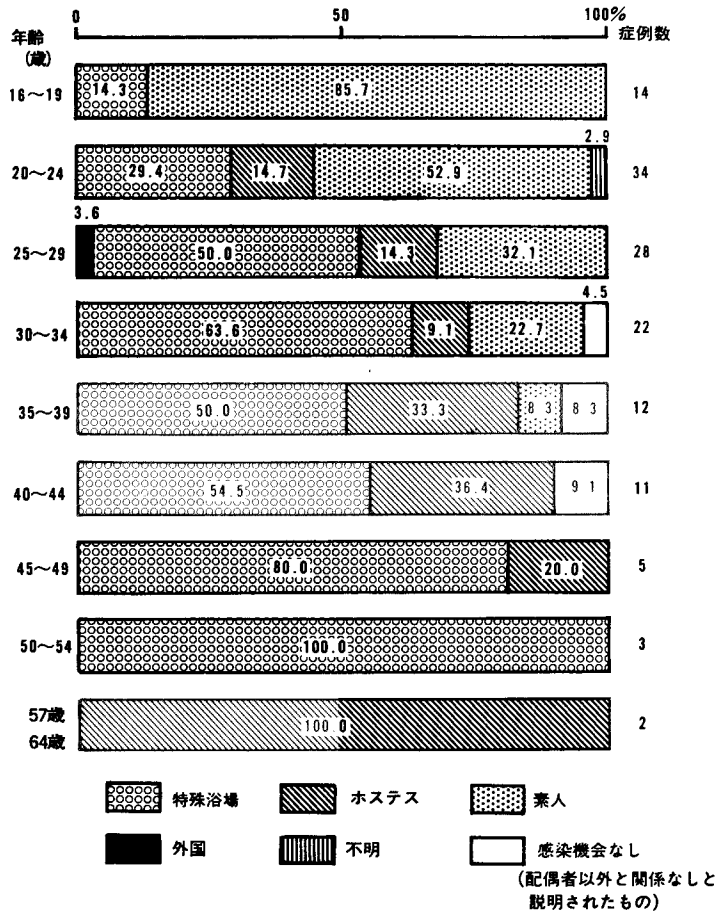


Fig. 3. 年齢別感染源の分布

(なお Transgrow 培地に生えた混合感染菌も同様に同定する。)

《経過観察スケジュール》

初診時、治療3日後、7日後に来診させ、自・他覚症状の変化を聴取するとともに分泌物の有無をチェックした。分泌物が残存すれば、その鏡検・培養を行ない、なければ尿中白血球を検索した。

《治療効果判定基準》

われわれの用いている判定基準は、Table. 2 にまとめている。

薬剤投与方法の検討

AT-2266 200 mg 1回投与後、どのくらいの時間で尿道分泌物から淋菌が消失するか検討した。6例につき2時間おきにチェックしたところ Table 3 に示すごとく、早いもので2時間以内に、遅くも8時間以内に消失を見ている。200 mg 1回投与で早急に菌消失をみる事が明らかにされた。

しかし、症例により治療効果にバラツキもあると考えたので、1日 600 mg を投与することにし、その投与方法を検討してみた。まず患者の服用上の便利さを考え、投与回数を少なくすることがどのような影響を治療効果に与えるかを検討するため 600 mg を朝1回投与と朝夕2回分割投与(300 mg 2回)に分けて治療効果を比較検討してみた。

Fig. 4 に示すごとく、治療開始翌日とともに菌消失を見ているが分泌物の完全消失はない。そして、両群間に治療効果の差はなかった。3日目になると分泌物消失例が出てくるが、2分割投与例にそれがより多くなっている。7日目になると、その差が更に顕著となっている。一般複雑性尿路感染症症例でも 600 mg を1日1回投与、2分割投与、3分割投与に分けて成績を検討したデータ<sup>1)</sup>では、有効率がそれぞれ47.8%、62.0%、73.4%となっている。やはり分割投与が多く、最低血中及び尿中濃度をより高く保持する方法がより有効率が高いという成績であり、分割投与が有利であ

ることが明らかにされた。そこで、われわれもより有効率を上げるべく 600 mg を3分割投与するとともに、それを1週間服用させ治療成績を検討することにした。

Table 1. 潜伏期間

| 潜伏期間  | 症 例 数       |
|-------|-------------|
| 1日    | 1           |
| 2日    | 10          |
| 3日    | 17          |
| 4日    | 29          |
| 5日    | 8           |
| 6日    | 12          |
| 7日    | 20          |
| <hr/> |             |
| 8日    | 2           |
| 9日    | 4           |
| 10日   | 6           |
| 11日   | 1           |
| 14日   | 5           |
| <hr/> |             |
| 15日   | 1           |
| 19日   | 1           |
| 21日   | 1           |
| 27日   | 1           |
| 28日   | 1           |
| 30日   | 1           |
| 35日   | 1           |
| <hr/> |             |
| 小計    | 122 (100.0) |
| <hr/> |             |
| 不明    | 9           |
| <hr/> |             |
| 合計    | 131         |

( ) : %

細菌学的検討

対象症例中 Transgrow 培地ににて起炎菌を培養検討しえた男子症例は107例で、その培養同定成績は Table 4 のごとくである。臨床各施設で患者の尿道分泌物を Transgrow 培地に接種後 37°C incubator に数時間放置しておく。それを、車で回収し、検査センターで更に 24時間 37°C で培養した。その後菌を同定した成績である。この経過で107例中8例7.5%に淋菌の分離に失敗しているが、環境状態に弱い淋菌の分離率としては、他の方法に比較しても、市内にちらばる医療施設から車で回収するという条件下ではかな

Table 2

|      | 淋菌培養 | 膿性分泌物 | 漿性分泌物 | 尿中白血球  |
|------|------|-------|-------|--------|
| 著効   | 消失   | 消失    | 消失    | + or - |
| 有効   | 消失   | 消失    | 残存    |        |
| やや有効 | 消失   | 残存    |       |        |
| 無効   | 残存   | 残存    |       |        |

Table 3. *N. gonorrhoeae* に対する細菌学的効果の経時的検討

| 症例             | 時間 | AT-2266 200mg ↓ |   |   |   |   |    |
|----------------|----|-----------------|---|---|---|---|----|
|                |    | 0               | 2 | 4 | 6 | 8 | 24 |
| No. 1<br>(19歳) |    | +               | - | - | - | - | -  |
| No. 2<br>(20歳) |    | +               | + | - | - | - | -  |
| No. 3<br>(33歳) |    | +               | + | + | + | - | -  |
| No. 4<br>(24歳) |    | +               | + | - | - | - | -  |
| No. 5<br>(25歳) |    | +               | + | - | - | - | -  |
| No. 6<br>(27歳) |    | +               | + | - | - | - | -  |

+ : *N. gonorrhoeae* 残存

- : *N. gonorrhoeae* 消失

〔A：600mg×1/日、14例，B：300mg×2/日、10例〕

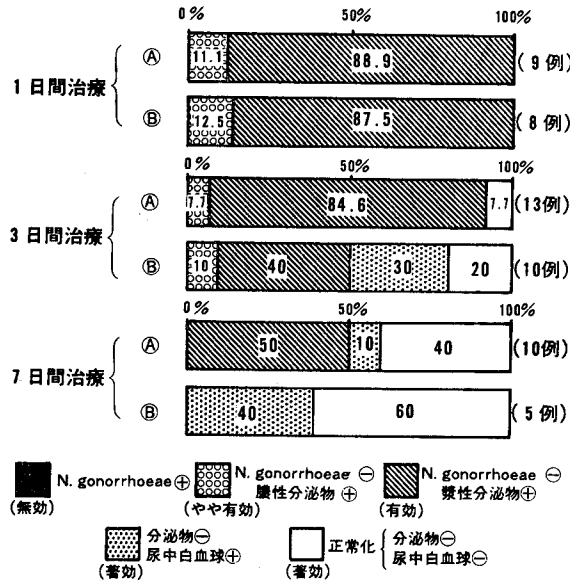


Fig. 4. 予備試験成績

Table 4. 投与前菌の分布

| 菌種                                     | 症例数       |
|--|-----------|
| N. gonorrhoeae                         | 90 (84.1) |
| N. gonorrhoeae + S. epidermidis        | 9 (8.4)   |
| S. epidermidis                         | * (1.9)   |
| 菌陰性                                    | 6* (5.6)  |
| 小計                                     | 107       |
| マイクロカルトGCにより<br>N. gonorrhoeaeと同定した分離菌 | 24        |
| 合計                                     | 131       |

( ) : %  
 \* : いずれも検鏡にてグラム陰性  
 双球菌は確認された症例  
 培養の技術的問題で検出しなかった  
 ものと解釈している。

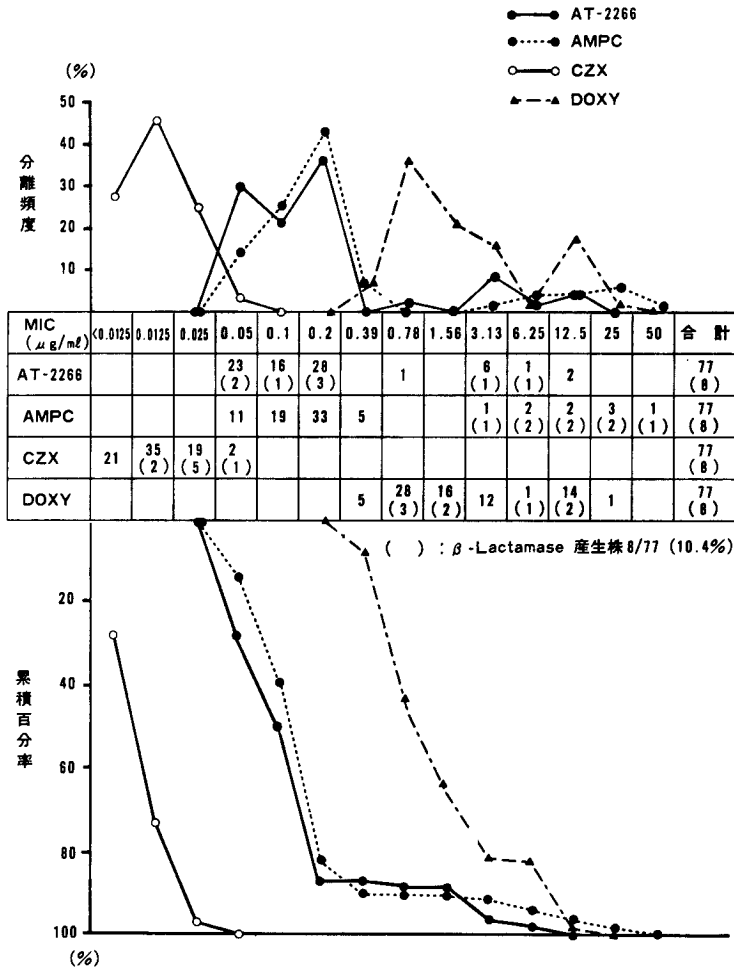


Fig. 5. *N. gonorrhoeae* に対する MIC の分布 ( $10^6\text{CFU/ml}$ )

り高率の成績と考えている。

淋菌分離例99例中 (9.1%) に *S. epidermidis* の同時分離を見ている。 *S. epidermidis* は尿道常在菌でもあり、それが分離されたことの意義は明らかでないが、後述するように治療成績にやや差があった。

分離された淋菌は、20%グリセリンバッファーに接種し、 $-70^\circ\text{C}$  で保存した。まとめて東京総合臨床検査センターに送り、MIC、 $\beta$ -lactamase 産生能を調査した。

$\beta$ -lactamase 産生能は Pc-G を基質とした  $\beta$ -lactamase detection paper (Oxoid) と cepharosporin 87/313 (Nitrocefim) を基質とした chromogenic method で検索した。MIC は  $10^6\text{CFU/ml}$  と  $10^8\text{CFU/ml}$  で測定した。その成績は Fig. 5, 6 に示した。

$\beta$ -lactamase 産生株は77株中8株 (10.4%) であ

った。 $10^6\text{CFU/ml}$  での AMPC の MIC が  $3.13\mu\text{g/ml}$  以上であった9株中の8株がそれであった。AT-2266 の MIC 分布は  $0.05\sim 0.2\mu\text{g/ml}$  に高い peak を持つ山がある。ただ一部の株、すなわち9株 (11.7%) は別に  $3.13\mu\text{g/ml}$  を中心に低い peak を持つ高値域に分布する山を持つという二峰性分布を示していた。しかし  $\beta$ -lactamase 産生能とその MIC 分布とは無関係であった。また、 $10^8\text{CFU/ml}$  でも  $10^6\text{CFU/ml}$  での MIC 分布との間に大差はなく、AMPC とは MIC 分布上の性格の差がはっきり見られている。

AT-2266 と AMPC 及び doxycycline との MIC の分布の相関性を見たのが Fig. 7~10 であり、AT-2266 と AMPC 及び doxycycline との間に MIC 上の相関性は余り認められていない。



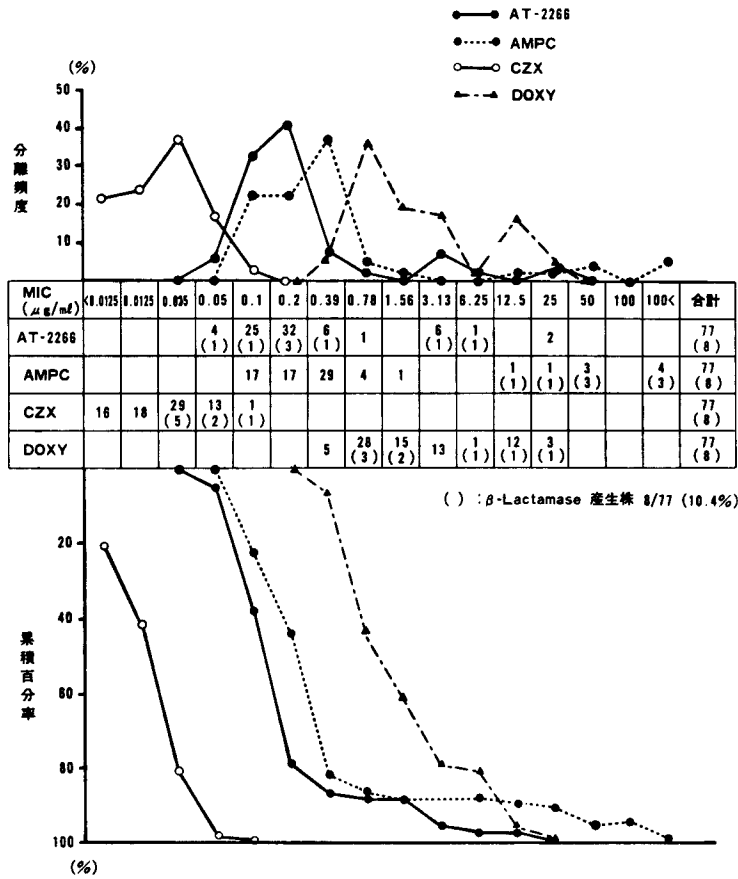


Fig. 6. *N. gonorrhoeae* に対する MIC の分布 (10<sup>8</sup>CFU/ml)

### 臨床治療成績

1日 600 mg 3分割投与，7日間治療を原則として治療効果の検討を行なった。治療成績をまとめると Table 5 のごとくなる。一応3日以上治療効果を判定しえたものは，計98例である。来診検査は3及び7日治療後としたが Table 6 に示したように，症例により来診した日が必ずしも一律にいなかった。疾患の性質や症例の年齢構成上，このような来診状態になったことはやむをえないものといえよう。

これを症例数はまちまちであるが，3日及び7日治療にそれぞれに来診した症例でまとめて，治療効果を検討すると Fig. 11 のごとくなる。前述の投与方法を決めるため行なった予備的治療検討の項の Fig. 4 に示したように 600 mg の1日投与でも，淋菌が全例消失していた。そのことから考えれば当然の成績かもしれないが，3日以上治療したこれら男子98症例では淋菌残存例は全くなかった。

3日間治療例93例の成績は3例(3.2%)は菌消失

・膿性分泌物残存(やや有効)，37例(39.8%)は漿性分泌物のみ残存(有効)，53例(57%)は分泌物消失(著効)となっている。なお，著効例でも尿中に白血球が残存したものが，その58.5%に見られた。

7日間治療効果判定例は67例。3日間より有効率は高くなっており，(やや有効):1.5%，(有効):23.9%，(著効):74.6%となっている。著効例中の尿中白血球残存も16.0%と低くなっている。

7日治療でなお所見の残る症例ははっきりした data はないが *Chlamydia* や *Ureaplasma* などが混合感染しているのではないかと考えられる。

次に，その治療効果と分離細菌との関係で検討したのが Table 7 である。3日間治療の成績をみると，症例数に差があり断定的なことはいえないが，淋菌単独群より *S. epidermidis* が混合感染している場合，その存在が炎症増悪因子となっているような所見となっている。

ちなみに Table 8 に初診時分泌物中細菌所見が治療後どのような所見になるかをまとめてある。淋菌単

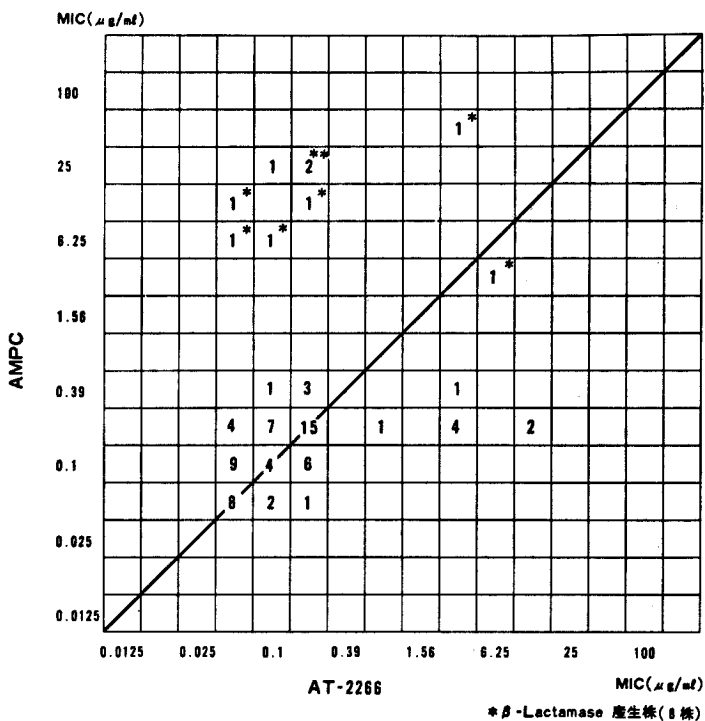


Fig. 7. *N. gonorrhoeae* に対する感受性相関 (10<sup>6</sup>CFU/ml)

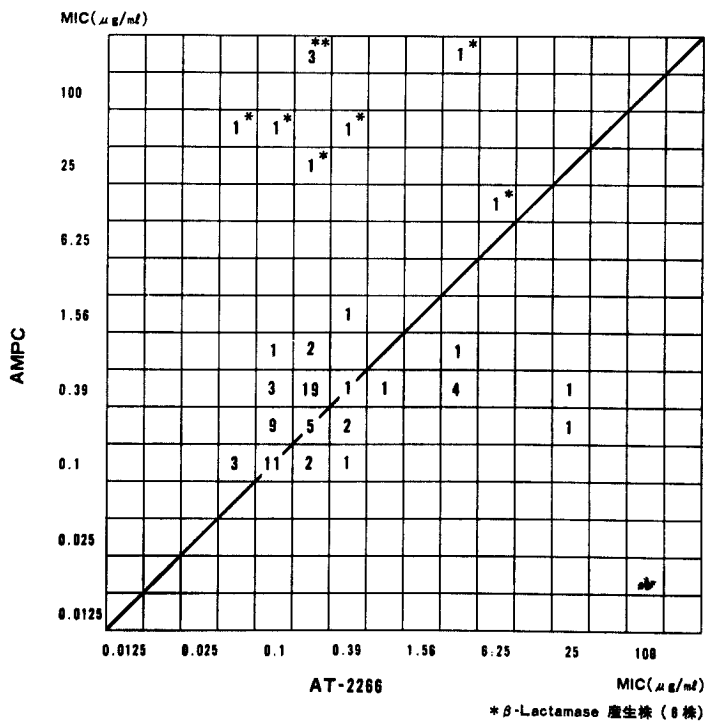


Fig. 8. *N. gonorrhoeae* に対する感受性相関 (10<sup>8</sup>CFU/ml)

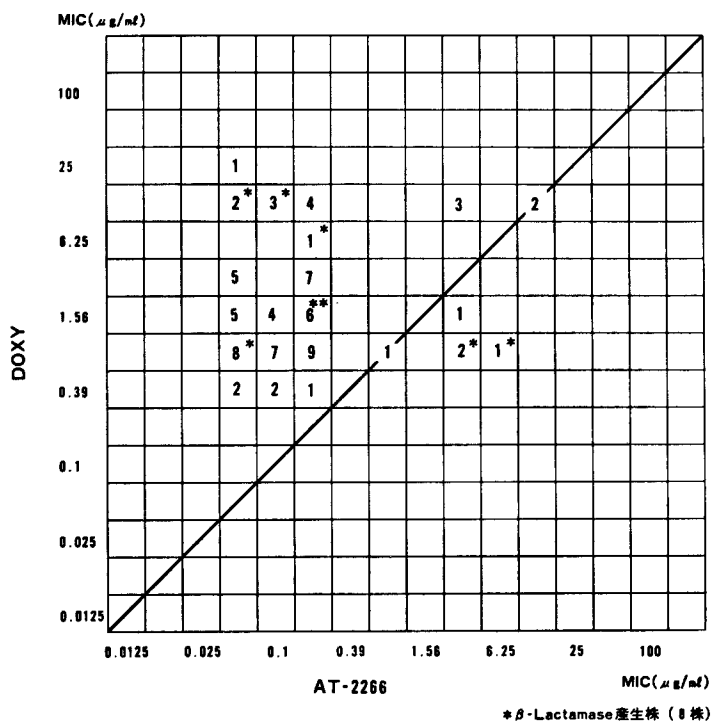


Fig. 9. *N. gonorrhoeae* に対する感受性相関 ( $10^6$ CFU/ml)

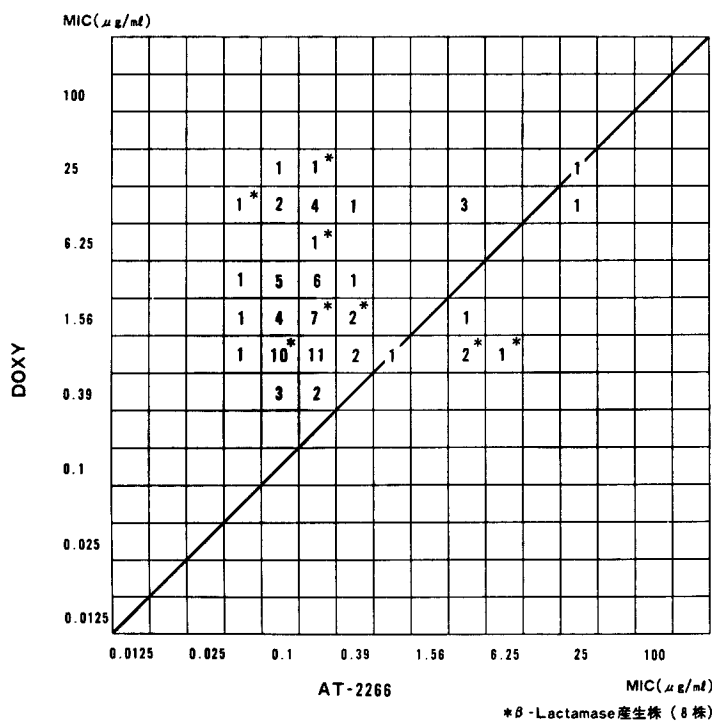


Fig. 10. *N. gonorrhoeae* に対する感受性相関 ( $10^8$ CFU/ml)

Table 5. 総合効果

| 治療期間 | 著効                   | 有効           | やや有効 | 無効 | 合計 |
|------|----------------------|--------------|------|----|----|
| 3 日  | 53<br>(57.0)         | 37<br>(39.8) | 3    | 0  | 93 |
|      | └── 90 ──┘<br>(96.8) |              |      |    |    |
| 7 日  | 50<br>(74.8)         | 16<br>(23.9) | 1    | 0  | 67 |
|      | └── 66 ──┘<br>(98.5) |              |      |    |    |

( ) : %

## 〔著効例の内訳〕

| 治療期間 | 症例数 | 尿 中<br>白血球 | 症 例 数     | 前立腺液<br>中白血球 | 症例数 |
|------|-----|------------|-----------|--------------|-----|
| 3 日  | 53  | —          | 22 (41.5) | —            | 3   |
|      |     | +          | 31 (58.5) | +            | 6   |
|      |     |            |           | 不明           | 13  |
| 7 日  | 50  | —          | 42 (84.0) | —            | 10  |
|      |     | +          | 8 (16.0)  | +            | 14  |
|      |     |            |           | 不明           | 18  |

( ) : %

独分離例でも一部に淋菌消失後 *S. epidermidis* が分離されるようになっていた。 *S. epidermidis* 残存例の治療効果はすべて分泌物がその時点で残存している。このうち *N. gonorrhoeae*+*S. epidermidis* 混合感染例中3日間治療で *S. epidermidis* が残存している2例のうち1例は、膿性分泌物残存で臨床効果判定は“やや有効”であった。その他の *S. epidermidis* 残存の8例(3日及び7日間治療後)はすべて膿性分泌物残存で“有効”と判定されている。いずれにせよ *S. epidermidis* が残存する例は分泌物が残存し、完治していないわけである。

次に分離された淋菌の  $\beta$ -lactamase 産生能の、本剤の治療効果に対する影響の有無を検討してみたのが Table 9, 10 である。  $\beta$ -lactamase 産生菌分離例が少ないため、断定的な比較検討はし難いが、少なくとも  $\beta$ -lactamase 産生菌分離例の治療効果は、  $\beta$ -lactamase 非産生株分離例とほとんど差がないことがわかる。AMPCに見られるような有効率の差は全く見られていない。

なお、わずか3例であるが女子症例(淋菌性子官頸管炎)の治療成績を示すと Table 11のごとくなる。3日間治療で頸管分泌液中より3例とも淋菌は消失し、7日間治療で膿性分泌物もすべて改善している。男子と同じ判定基準で治療効果を判定すると Table 12のごとくなり、7日間で3例とも有効という成績と

なった。

## 薬剤の副作用

AT-2266 を投与した症例男子131例中副作用の観察が可能であった125例及び女子3例の計128例で、そのうち2例(1.6%)に軽いながら副作用が見られている。すなわち痒痒1例、食欲不振1例であった。しかし、薬剤中止をするほどの症状でなく、7日間投薬を続けた。

## 考 察

淋菌感染症の罹患率は、penicillin の臨床応用の普及に伴い、世界的に減少していた。しかし、欧米においては、1950年代後半から性的自由化の社会的風潮に助けられて再び増加傾向が見られるようになってきた。殊にアメリカでは多数のヴェトナム戦争帰還兵が持ち帰ることで、その傾向に拍車がかかり、1975年には罹患率が人口あたり0.45%、ことに20~24歳男子に限れば、2.5%という驚くべき統計成績が発表されている<sup>2)</sup>。

しかも問題なのは、淋菌に対する penicillin の平均 MIC が徐々に上昇しつつあったところに、1976年には  $\beta$ -lactamase 産生株 (PPNG) が出現し<sup>3)</sup>、しかもその後検出率が急激に高まりつつあることである。例えば、1981年には、はやアメリカ・サンジエゴ

Table 6. 来診日別総合臨床効果

| 群  | 来診日   | 3 日 間 治 療 |        |      |    | 7 日 間 治 療 |        |        |    |
|----|-------|-----------|--------|------|----|-----------|--------|--------|----|
|    |       | 著効        | 有効     | やや有効 | 無効 | 著効        | 有効     | やや有効   | 無効 |
| a  | 0     |           | 16     | 12   | 1  | 0         |        |        |    |
|    | ↓     | ⊖         | ⊕      |      |    |           |        |        |    |
|    | 3日    | 8         | 8      |      |    |           |        |        |    |
|    | (29例) | (55.2)    | (41.4) |      |    |           |        |        |    |
| b  | 0     |           | 28     | 16   | 0  | 0         | 37     | 6      | 1  |
|    | ↓     | ⊖         | ⊕      |      |    |           | ⊖      | ⊕      |    |
|    | 3日    | 10        | 18     |      |    |           | 32     | 5      |    |
|    | (44例) | (63.6)    | (36.4) |      |    |           | (84.1) | (13.6) |    |
| c  | 0     |           | 9      | 9    |    |           | 11     | 7      |    |
|    | ↓     | ⊖         | ⊕      |      |    |           | ⊖      | ⊕      |    |
|    | 3日    | 4         | 5      |      | 0  | 0         | 9      | 2      | 0  |
|    | (18例) | (50.0)    | (50.0) |      |    |           | (61.1) | (38.9) |    |
| d  | 0     |           |        |      |    |           |        |        |    |
|    | ↓     |           |        |      |    |           |        |        |    |
|    | 3日    |           |        | 2    | 0  |           |        |        |    |
| e  | 0     |           |        |      |    |           | 1      |        |    |
|    | ↓     |           |        |      |    |           | ⊖      | ⊕      |    |
|    | 7日    |           |        |      |    |           | 1      | 0      | 2  |
| f  | 0     |           |        |      |    |           | 1      |        |    |
|    | ↓     |           |        |      |    |           | ⊖      | ⊕      |    |
|    | 7日    |           |        |      |    |           | 0      | 1      | 1  |
| 合計 |       | 53        | 37     | 3    | 0  | 50        | 16     | 1      | 0  |

⊖：尿中白血球なし  
 ⊕：尿中白血球あり  
 ( )：%

で60%，タイ42%，フィリピン50%などのごとき高率検出が報告されている<sup>4)</sup>。検討対象によりその検出率はかなりバラツキが生ずることは当然としても、PPNG 急増の傾向は否定できない。更に臨床注目すべきことは、欧米において無症候性感染例が最近増加しつつあるということである。そのような背景の、淋菌感染症が、隠れたる流行となっていると言われて久しい。そしてその事実を示唆する所見として、アメリカの family planning program などによる一般

婦人の子宮頸管 smear の検査でも、平均2%に及ぶ淋菌検出率が報告されている<sup>2)</sup>。

このような淋菌感染増大の世界的な流れに呼応するように、本邦においてもここ1978年頃より、不正確な届出での厚生省統計ではあるが、やはり増加傾向が明らかになってきている。届出率は約6~10%とされていることから考えると、1982年には届出数10,409人から推定すると17~10万人位の罹患例がいたことになる。これを人口10万あたりの罹患率に換算すれば約100人と

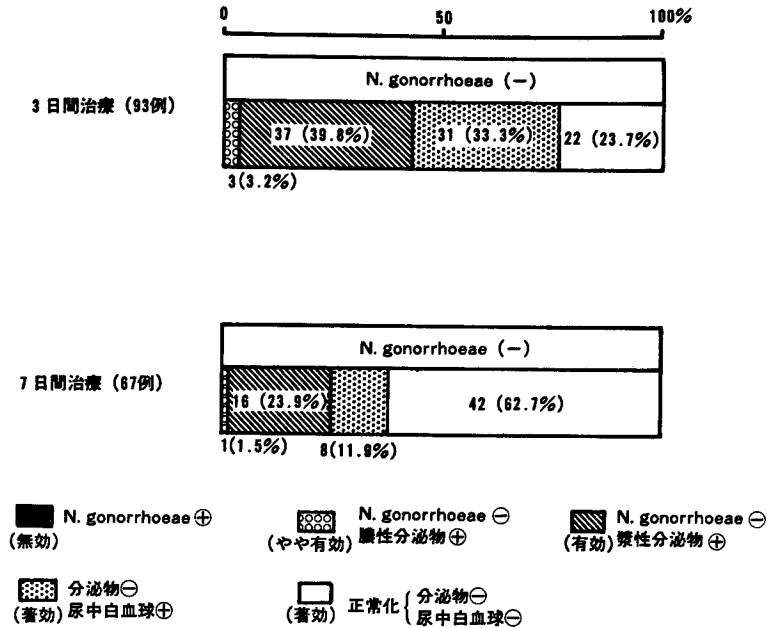


Fig. 11. 総合臨床効果 (3日間及び7日間治療)

なる。1974年の data ではあるが人口10万人あたりの外国の罹患率がイギリス126, アメリカ392, デンマーク323, スウェーデン489となっており, それらと比較しても決して少ない値でないことがわかる<sup>2)</sup>。

また東南アジア等への旅行から持ち帰られたと考えられる PPNG の検出も1977年に東京で報告されて以来次第に増えつつあり, 最近では10数%台の報告が京浜及び京阪地区で報告されている<sup>3)</sup>。しかし, いまだ正確な淋菌に関する疫学的・細菌学調査は, 本邦においてなされておらず今後早急に検討されねばならぬ公衆衛生学上の研究テーマと考えている。

そこでわれわれは札幌において1980年より札幌 STD 研究会を作り, 淋菌感染症の疫学的治療学的研究を行ない, その増加傾向の実態を調査しており, 本論文もその研究の一環である。患者数の増加もさることながら (正確な増加率は算出できないゆえ),  $\beta$ -lactamase 産生菌は徐々に増加していることが明らかになっている。すなわち, 1980年夏から1981年冬までに集めた淋菌227株では正確な  $\beta$ -lactamase 産生能の検索はしていないが,  $10^6$ CFU/ml の AMPC の MIC が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以上の菌 (最近のわれわれの研究データでは,  $\beta$ -lactamase 産生菌のほとんどは, AMPC の MIC が  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上) が227株中わずか4株 (4.4%) であった。それが1981年10月から1982年2月までの期間になると  $\beta$ -lactamase 産生株は154株中13株 (8.4%) となり<sup>6)</sup>, そして本治療研

究期間中の分離株77株では8株, すなわち PPNG 検出率が10.4%と上昇している。本州での  $\beta$ -lactamase 産生株検出率に近づきつつあることがわかる。

感染源としては特殊浴場従業員女子をはじめとする歓楽街の女性の占める割合が多いことがわれわれの data から明らかであるが, それら女性達が長期に淋菌を保有温存し, しかもその温床の中に  $\beta$ -lactamase 産生菌が蔓延しつつあると考える。そのため淋菌罹患症例数の急速な増加, 更に治療抵抗性の  $\beta$ -lactamase 産生株の分離率の上昇が起きているといて過言ではない。この隠れた流行の兆しは臨床治療学的又公衆衛生学的見地から, 大きな問題をほらんでおり, 何らかの対策が望まれるところである。

しかしそのような  $\beta$ -lactamase 産生株に対しても, AT-2266 の抗菌作用は  $\beta$ -lactamase と無関係の DNA 合成阻害によるため, 何ら影響を受けず淋菌消失率は100%と高い有効率を示している。このデータは淋菌感染症治療上有効な薬剤であることを示していると考えられる。 $10^6$ CFU/ml でも  $10^8$ CFU/ml でも菌量の増減で MIC の値に変動がないことは, 興味深い所見である。なお, 本剤の MIC 分布曲線が高値域にも低い peak の分布をする二峰性の分布を示している点は注目されるところであるが, 治療成績では  $12.5 \mu\text{g/ml}$  と MIC 高値域のある株でも  $600 \text{mg/day}$  3日間投与ですべて消失し治療効果は問題はなかった。

Table 7. 投与前菌別総合臨床効果

| 治療期間   | 投与前に分離された菌種                           | 著効                  | 有効           | やや有効 | 無効 | 合計 |
|--------|---------------------------------------|---------------------|--------------|------|----|----|
| 3<br>日 | N. gonorrhoeae                        | 48<br>(59.3)        | 31<br>(38.3) | 2    | 0  | 81 |
|        |                                       | └── 79 ─┘<br>(97.5) |              |      |    |    |
|        | N. gonorrhoeae<br>+<br>S. epidermidis | 2<br>(25.0)         | 5<br>(62.5)  | 1    | 0  | 8  |
|        |                                       | └── 7 ─┘<br>(87.5)  |              |      |    |    |
|        | S. epidermidis*                       | 2                   | 0            | 0    | 0  | 2  |
|        | 菌陰性*                                  | 1                   | 1            | 0    | 0  | 2  |
| 7<br>日 | N. gonorrhoeae                        | 44<br>(77.2)        | 12<br>(21.1) | 1    | 0  | 57 |
|        |                                       | └── 56 ─┘<br>(98.3) |              |      |    |    |
|        | N. gonorrhoeae<br>+<br>S. epidermidis | 3                   | 1            | 0    | 0  | 4  |
|        |                                       | └── 4 ─┘            |              |      |    |    |
|        | S. epidermidis*                       | 2                   | 0            | 0    | 0  | 2  |
|        | 菌陰性*                                  | 1                   | 3            | 0    | 0  | 4  |

( ) : %

\* : いずれも検鏡にてグラム陰性

双球菌は確認された症例

培養の技術的問題で検出しなかったものと解釈している。

ただ、7日間の治療においても、なお膿性分泌物の残存する例が25.4%に見られ、また分泌物消失例の中にも尿中白血球が認められるものがその16%にあった。すなわち全症例の37.3%に何らかの炎症残存があったことになる。これは、淋菌感染性炎症の完全治癒に時間がかかることの他に、別のわれわれの臨床dataからも認められている淋菌感染症例の約3割にChlamydiaの混合感染があるという事実から考えても当然予想されることである。更にUreaplasma感染の合併もありうる。そのような淋菌以外の病原微生物による後淋菌性尿道炎の残存を予防するためには、7日間淋菌感染治療後、分泌物または尿中白血球残存例には念のためtetracycline系薬剤(MinocyclineやDoxycyclineなど)の投与を追加しておく必要があるとよい。現在、そのChlamydiaの存在を尿道smearで直接的に蛍光標識モノクローナル抗体で確認する手段が臨床応用されるようになり、その治療方針決定をより正確なものにする

ことができるようになるものと期待されている。ただ、AT-2266もTC系薬剤ほどでなくとも、Chlamydiaなどへも抗菌力がある程度はあると考えられるが、いまだ検索されておらず、今後の研究が期待される場所である。

なお、AT-2266の副作用の出現率は軽度のものが1.6%に見られるのみであったことは、本薬剤の臨床応用にその面で問題のないことを示す所見と考えている。

## ま と め

札幌市内に診療施設を持つ札幌STD研究groupにおいて、1982年6月より1983年5月までの期間、男子淋菌性尿道炎症例131例、AT-2266 1日600mg、7日間投与し、その治療効果を検討するとともに、それら症例の疫学的検討及び分離淋菌の細菌学的検討を行った。なお、女子淋菌性子宮頸管炎症例についても少数例ではあるが3例に対しても治療検討したので付

Table 8. 菌の推移

| 初診時分離菌                                     | 3日間治療                       | 7日間治療                       |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| N. gonorrhoeae<br>82                       | S. epidermidis<br>5<br>(81) | S. epidermidis<br>2<br>(57) |
| N. gonorrhoeae<br>+<br>S. epidermidis<br>9 | S. epidermidis<br>2<br>(8)  | —<br>(4)                    |
| S. epidermidis*<br>2                       | —<br>(2)                    | —<br>(2)                    |
| 菌陰性*<br>5                                  | —<br>(2)                    | —<br>(4)                    |
| 合計   | 98                          | (93) (67)                   |

( ) : 観察例数

\* いずれも検鏡にてグラム陰性  
双球菌は確認された症例  
培養の技術的問題で検出しえなかった  
ものと解釈している。

Table 9.  $\beta$ -Lactamase 産生の有無と総合臨床効果

| 治療期間 | 分離淋菌の<br>$\beta$ -Lactamase産生 | 著効                   | 有効           | やや有効 | 無効 | 合計 |
|------|-------------------------------|----------------------|--------------|------|----|----|
| 3日   | +                             | 5<br>(71.4)          | 2<br>(28.6)  | 0    | 0  | 7  |
|      |                               | └── 7 ──┘<br>(100.0) |              |      |    |    |
| 7日   | -                             | 48<br>(55.8)         | 35<br>(40.7) | 3    | 0  | 86 |
|      |                               | └── 83 ──┘<br>(96.5) |              |      |    |    |
| 7日   | +                             | 3                    | 0            | 0    | 0  | 3  |
|      |                               | 47<br>(73.4)         | 16<br>(25.0) | 1    | 0  | 64 |
|      |                               | └── 63 ──┘<br>(98.4) |              |      |    |    |

 $\beta$ -Lac $\oplus$ :  $\beta$ -Lactamase産生株 $\beta$ -Lac $\ominus$ :  $\beta$ -Lactamase非産生株

記した。

その成績をまとめると次のごとくなる。

(1) 1日 600 mg を1日1回投与 (14例), 2分割投与 (10例), 3分割投与 (98例) を行なったところ, 3日間治療成績は, すべて淋菌消失は見られるものの, 分泌物消失に差があり, そのため著効率がそれぞれ,

7.7%, 50%, 57% となった。1回投与よりそれを分割投与し, 最低血中・尿中濃度を高く保持することのほうが臨床上有利であることが明らかになった。

(2) 600 mg/day 3分割治療群での治療効果は, 3日間治療 (93例) で著効57.0%, 有効39.8%, やや有効3.2%であり, 7日間治療 (67例) で著効74.6%, 有



Table 10.  $\beta$ -Lactamase 産生の有無と来診日別総合臨床効果

| 来診日   | 判定   | 3日間治療                 |                        | 7日間治療                 |                        |
|-------|------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|       |      | $\beta$ -Lac $\oplus$ | $\beta$ -Lac $\ominus$ | $\beta$ -Lac $\oplus$ | $\beta$ -Lac $\ominus$ |
| 0     | 著効   | 3                     | 13                     |                       |                        |
| ↓     | 有効   | 1                     | 11                     |                       |                        |
| 3日    | やや有効 | 0                     | 1                      |                       |                        |
| (29例) | 無効   | 0                     | 0                      |                       |                        |
| 0     | 著効   | 1                     | 27                     | 1                     | 36                     |
| ↓     | 有効   | 0                     | 16                     | 0                     | 6                      |
| ↓     | やや有効 | 0                     | 0                      | 0                     | 1                      |
| (44例) | 無効   | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| 0     | 著効   | 1                     | 8                      | 2                     | 9                      |
| ↓     | 有効   | 1                     | 8                      | 0                     | 7                      |
| ↓     | やや有効 | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| ↓     | 無効   | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |
| (18例) | 無効   | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      |

$\beta$ -Lac $\oplus$ :  $\beta$ -Lactamase 産生株

$\beta$ -Lac $\ominus$ :  $\beta$ -Lactamase 非産生株

Table 11. 淋菌性子宮頸管炎症例の頸管分泌物の推移

| 治療期間 | N. gono  | 分泌物所見 |                      |                 |
|------|----------|-------|----------------------|-----------------|
|      |          | 膿性    | 漿液性                  | 分泌物消失           |
| 初診時  | (+)<br>3 | 3     | 0                    | 0               |
| 3日   | (-)<br>3 | 1     | 尿中白血球<br>1<br>[不明] 1 | [ $\ominus$ ] 1 |
| 7日   | (-)<br>3 | 0     | 尿中白血球<br>2<br>[不明] 2 | [ $\oplus$ ] 1  |

Table 12. 淋菌性子宮頸管炎に対する総合効果

| 治療期間 | 判定 |    |      |    |  | 合計 |
|------|----|----|------|----|--|----|
|      | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 |  |    |
| 3日   | 1  | 1  | 1    | 0  |  | 3  |
| 7日   | 1  | 2  | 0    | 0  |  | 3  |

効23.9%, やや有効1.5%となっており, かなり臨床上有効性が高かった. なお, 7日間治療後も分泌物や尿中白血球残存は *Chlamydia* などの混合感染による所見と推定している.

(3)分離した淋菌に細菌学的検査を施行したが, 検討しえた77株中8株(10.4%)に  $\beta$ -lactamase 産生を認めた.

AT-2266 の MIC は, 接種菌量ではほとんど変化なく,  $10^6$ CFU/ml で 0.05~0.2  $\mu$ g/ml と 3.16~12.5  $\mu$ g/ml に peak のある二峰性分布を示した. ただ高MIC 域の細菌はわずか11.7%にとどまっている. なお, その分布には  $\beta$ -lactamase 産生能とは無関係であった.

(4) AT-2266 の副作用は軽度のもものが128例中2例1.6%に認められたのみで極めて低率の出現であった.

## 文 献

- 1) 新薬シンポジウム資料「AT-2266」, 第31回日本化学療法学会, 大阪, 1983
- 2) Rein MF: Epidemiology of gonococcal in-

fections. *od The gonococcus*, Roberts RB, p.1~31, John Wiley & Sons, 1977

- 3) Philips J:  $\beta$ -lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 2: 656, 1976
- 4) Berg SW and Harrison WO: Spectinomycin as primary treatment of gonorrhoea in area of high prevalence of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 8: 38~39, 1981
- 5) 岡崎武二郎・町田豊平・小野寺昭一: 1981年に分離された淋菌の薬剤感受性および  $\beta$ -lactamase と産生淋菌について. *感染症誌* 57: 205~211, 1983
- 6) 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・坂 丈敏・辺見泉・生垣舜二・田村利勝・佐藤良美・出口浩一: 淋菌感染症の疫学的, 治療学的研究(1)—持続性アモキシシリン(L-AMPC)による検討—. *泌尿紀要* 29: 1537~1564, 1983

(1986年1月4日迅速掲載受付)