

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—

〔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（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（部長：井川欣市）

井 川 欣 市

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・加藤 修爾

いけがき医院（院長：生垣舜二）

生 垣 舜 二

吉尾病院（院長：吉尾 弘）

吉 尾 弘

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 STUDIES ON GONOCOCCAL INFECTIONS

—ONE SHOT THERAPY BY SPECTINOMYCIN—

〔Sapporo Clinical Research Group for STD〕

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 GORO

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

Takeo INOKE

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

Kin-ichi IGAWA

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 Sanjukai Hospital

(Chief: Dr. H. Tanda)

Shunji IKEGAKI

From the Ikegaki Clinic

(Chief: Dr. S. Ikegaki)

Hiroshi YOSHIO

From the Yoshio Hospital

(Chief: Dr. H. Yoshio)

Fumihiko KAMITO

From the Kohsei Urology Clinic

(Chief: Dr. F. Kamito)

Tohru UENO and Kazuhiro MOHRI

From the Daiichi Clinical Research Center

(Chief: Dr. M. Fujibayashi)

Koh-ichi DEGUCHI

From the Tokyo Clinical Research Center

(Chief: Dr. K. Deguchi)

From January through March of 1985, the Sapporo Clinical Research Group for STD treated 69 cases of gonococcal infections (61 cases of male gonococcal urethritis and 8 cases of female gonococcal cervicitis) at its facilities in Sapporo City. The therapeutic efficacy of one shot therapy of Spectinomycin (SPCM) was investigated, and an epidemiological study on the cases and bacteriological studies on the isolated strains of *Neisseria gonorrhoeae* were made.

The male patients were between 19 and 55 years old, with a peak age distribution in the younger half of the twenties. The female patients were between 18 and 40 years old. The major source of infections was a so-called special massage parlor which accounted for 36.1% of male cases. The isolation rate of PPNG were 16.7% (11/66). The MIC (inoculum size; 10^6 CFU/ml) of SPCM ranged from 3.13 to 25 μ g/ml regardless of β -lactamase production.

In male patients, the eradication rate (efficacy rate) of *N. gonorrhoeae* by SPCM was 94.7% on the first day, 93.6% on the third day and 100% on the seventh day after 2 g one shot therapy. In female patients, the rate was 100% on the third and seventh day after 2 g one shot therapy, and 75% on the first day, 66.7% on third day and 100% on seventh day after 4 g one shot therapy. We considered that one shot therapy of SPCM was effective for gonococcal infection also in the present time. Especially SPCM was effective for infections by PPNG, since it was not resolved by β -lactamase of *N. gonorrhoeae*.

Positive rate of *Chlamydia trachomatis* was 16.3% in male gonococcal urethritis, and the serous discharge tended to remain longer in the positive patients than in the negative patients.

There was only one side effect (1.4%), therefore SPCM was recognized to be a safely administered antimicrobial agent.

Key words: Gonococcal infections, Spectinomycin, One shot therapy, Therapeutic efficacy

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上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 剤が第一選択薬剤として用いられ、治療法としては、欧米においては注射剤または経口剤の1回投与が、またわが国においては、経口剤の3～7日間程度の投与が行なわれてきた。また1970年代後半の penicillinase 産生 *Neisseria gonorrhoeae* (以下 PPNG) の報告以来、*Neisseria gonorrhoeae* (以下 *N. gonorrhoeae*) の penicillin 剤に対する感受性の低下が指摘され、tetracyclines, 第3世代 cephem 剤, spectinomycin (以下 SPCM) など β -lactamase に分解されない抗菌剤による治療も推奨されている。

SPCM は、1961年に米国で開発された aminocyclitol 系抗生剤であり、*N. gonorrhoeae* に対しては比較的高い MIC を示すものの、 β -lactamase に分解されず、また one shot 投与にて高い血中濃度が長時間にわたって持続することから、淋菌感染症における one shot 投与治療剤として、特に欧米を中心として用いられている。わが国における SPCM の淋菌感染症に対する有用性については、既に1976年からいくつかの施設より報告され、淋菌感染症治療剤として有用であり、臨床においても広く使用されている。

近年わが国においても PPNG の報告をはじめとして、*N. gonorrhoeae* の各種抗菌剤に対する感受性の変化が指摘されつつある。われわれは淋菌感染症の疫学的検討を行なうとともに、現時点において淋菌感染症に対する SPCM の基礎的・臨床的検討を行なったので、以下に報告する。

対象および方法

1. 対象症例

1985年2月から5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69例 (男子尿道炎61例、女子子宮頸管炎8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、*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、東京総合臨床検査センターへ輸送し、各種抗菌剤に対する MIC 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による寒天平板希釈法により行ない、検討薬剤は、SPCM, amoxicillin (AMPG), doxycycline (DOXY), ceftizoxime (CZX), ciprofloxacin (CPFX) の5薬剤である。また β -lactamase の検討は、 β -lactamase detection papers (Oxoid) を用いた酸測定法 (acidometry) により行なった。

最近 *Chlamydia trachomatis* (以下 *C. trachomatis*) が STD の病原体として注目されており、淋菌感染症においても *N. gonorrhoeae* との混合感染がかなりの頻度で存在することが明らかになっている。そこで今回の検討においても、モノクローナル抗体を用いた直接鏡検法により、*C. trachomatis* に関する検討を行なった。検討方法は、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 (Micro Trak, 第一化学薬品製) 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. 尿道分泌物中 *N. gonorrhoeae* の時間的推移に関する検討

尿道分泌物中 *N. gonorrhoeae* の時間的推移に関しては、男子淋菌性尿道炎4例において、SPCM 2g を one shot 筋肉内投与し、投与2, 4, 6, 8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

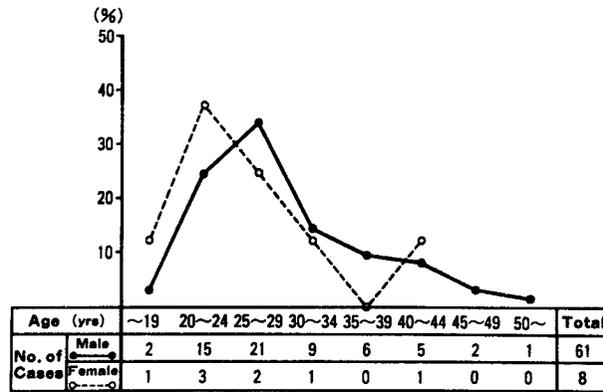


Fig. 1. Age distribution of 69 *N.gonorrhoeae* infected cases

SPCM の治療成績は、男子淋菌性尿道炎では SPCM 2g を one shot 筋肉内投与、女子子宮頸管炎では SPCM 2g または 4g を one shot 筋肉内投与し、投与 3 日目、7 日目に自覚症状および細菌学的検討を行ない、治療成績を検討した。また可能なかぎり投与 1 日目の治療効果についても検討した。また投与 7 日目に *N. gonorrhoeae* の消失を認め著効または有効と判定した症例については、可能なかぎり 14 日目にも受診させ再発の有無を検討した。治療効果の検討は、分泌物の存在する限り、その培養と塗抹標本のグラム染色標本を行ない、札幌 STD 研究会の判定基準により行なった。すなわち、治療効果判定は以下の 4 段階に分類した。

著効 Excellent：淋菌および分泌物とも消失したもの

有効 Good：淋菌消失するも、漿性分泌物が残存したもの

やや有効 Fair：淋菌消失するも、膿性分泌物が残存したもの

無効 Poor：淋菌が残存したもの

また SPCM に対する薬効評価は、以下の 2 段階に分類した。

有効 Effective：淋菌が消失したもの

無効 Ineffective：淋菌が残存したもの

また SPCM の副作用は、投与後に自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 (61 例) では、19 歳から 55 歳に分布し、女子では 18 歳から 40 歳に分布した。年齢分布は、男子では 20

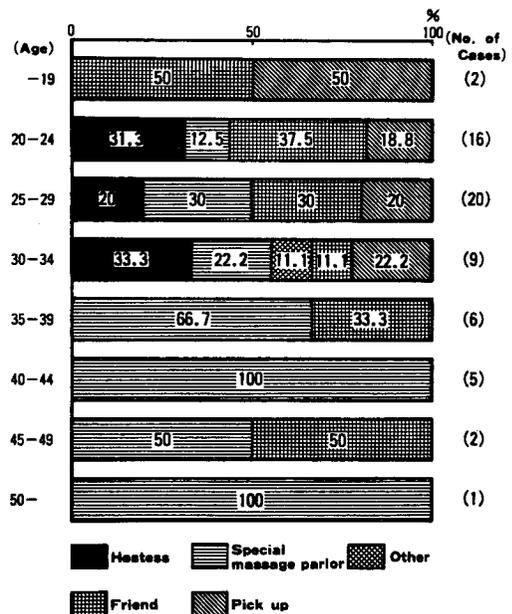


Fig. 2. Source of infection in 61 cases of male gonococcal urethritis

代後半が 34.3% とピークを示し、女子では 20 代前半が 37.5% とピークを示した。男子では、20 代後半に続き、20 代前半 (24.6%)、30 代前半 (14.8%)、30 代後半 (9.8%) がこれに続いており、20 代、30 代の性的活動期の年代が患者の大半を占めた。女子では、20 代前半が 37.5% と最も多く、20 代後半が 25% とこれに次いでおり、20 代が 62.5% を占めた。

(2) 感染源 (Fig. 2, 3)

男子の感染源 (Fig. 2) は、全体としては特殊浴場従業員からの感染が 36.1% と最も多く、友人 (27.9%)、ホステス (19.6%)、Pick-up (14.8%) であっ

た。札幌における男子淋菌性尿道炎の感染源は、girl friend, pick-up といった素人が多くの部分を占めていたのが従来からの特徴であるが、今回の検討では特に特殊浴場従業女子からの感染が増加している。年代別では、20代では girl friend, pick-up などの素人からの感染がおよそ半分を占めているが、30代以降では特殊浴場従業女子やホステスなどの歓楽街の女性からの感染が大部分を占めるようになっていく。

女子の感染源 (Fig. 3) は、全体では患者自身が特殊浴場従業女子であるものが50%を占めているため、これらでは感染源を特定できないが、この他では配偶者からの感染が25%、友人からの感染が25%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55.9%、6~10日が25.4%、11~20日が10.2%、21日以上が8.5%であった。女子では全例とも潜伏期間は不明であった。

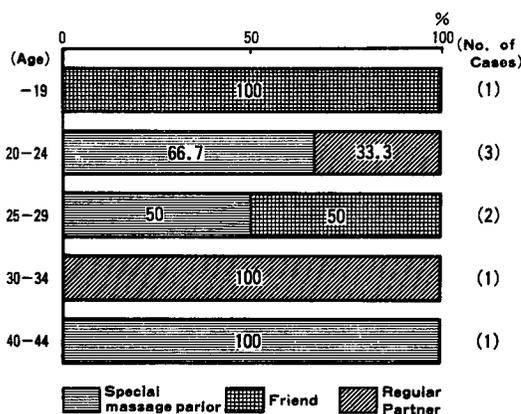


Fig. 3. Source of infection in 8 cases of female gonococcal cervicitis

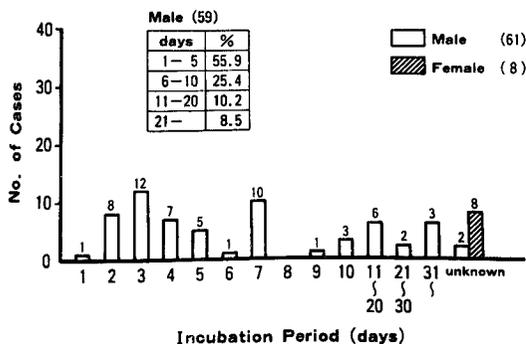
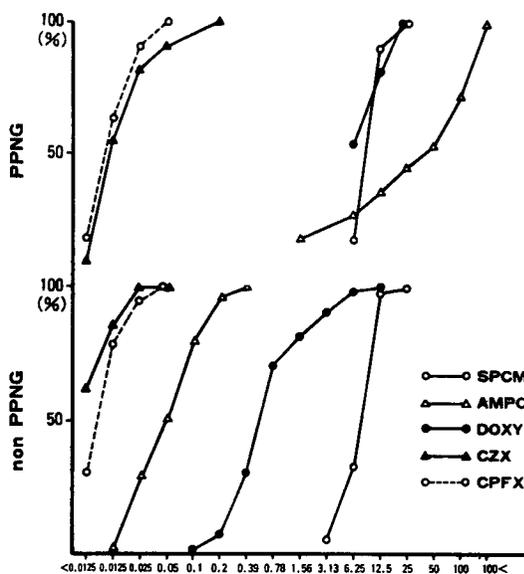


Fig. 4. Distribution of incubation period in *N. gonorrhoeae* infected cases



Antibiotic	+	1	5	3	1	1	3	13	22	6	5	4	1	2	8	1	1	1	2	1	3	
SPCM	+														2	8	1					
AMPC	+		1	15	12	16	9	2						2	1	1	1					
DOXY	+																					
CZX	+	1	5	3	1																	
CPFY	+	2	5	3	1																	

+ : No. of PPNG 11 (16.7%) strains
 - : No. of non PPNG 55 (83.3%) strains

Fig. 5. Sensitivity (MIC) distribution of *N. gonorrhoeae* (10^6 CFU/ml)

2. 分離菌の細菌学的検討 (Fig. 5, 6)

β -lactamase 産生 *N. gonorrhoeae* (PPNG) は検討した66株中11株(16.7%)であった。分離した *N. gonorrhoeae* の各種抗菌剤に対する MIC 累積分布曲線を、 10^6 CFU/ml の接種菌量による成績を Fig. 5 に、 10^8 CFU/ml の接種菌量による成績を Fig. 6 に、PPNG と non-PPNG に分けて示した。

接種菌量 10^6 CFU/ml (Fig. 5) では、SPCM に対しては PPNG, non-PPNG にかかわらず、12.5 μ g/ml にピークをもち 3.13~25 μ g/ml に分布した。AMPC に対しては、 β -lactamase 産生の有無により明らかな 2 峰性分布を示し、non-PPNG は 0.0125~0.39 μ g/ml と低い MIC 分布を示したが、PPNG は全株とも 1.56~100 μ g/ml 以上に分布した。DOXY に対しては、non-PPNG は 0.1~12.5 μ g/ml と比較的幅広い分布を示したものの、PPNG は全て 6.25~25 μ g/ml と高い MIC 分布を示した。また CZX, CPFY に対しては、 β -lactamase 産生の有無にかかわらず今回検討した 5 薬剤の中で最も低い MIC を示し、CZX に対しては 1 株を除いては全て 0.05 μ g/ml 以下に分布し、CPFY に対しては全

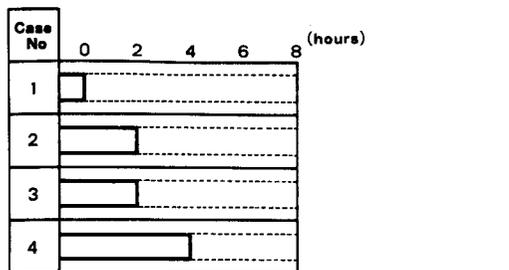


Fig. 8. Bacteriological efficacy of spectinomycin just after administration (male gonococcal urethritis 4 cases)

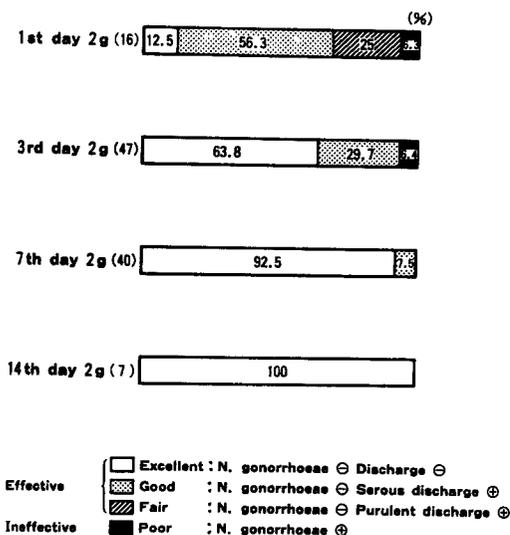


Fig. 9. Clinical efficacy of spectinomycin in male gonococcal urethritis

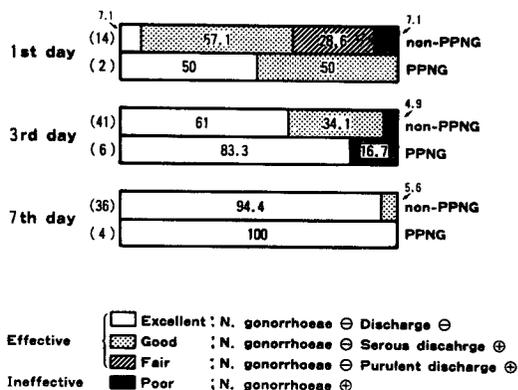


Fig. 10. Clinical efficacy of spectinomycin in male gonococcal urethritis classified by β -lactamase production

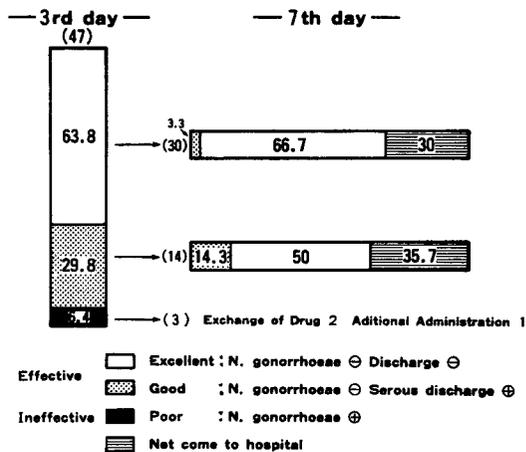


Fig. 11. Change of clinical efficacy in male gonococcal urethritis by spectinomycin

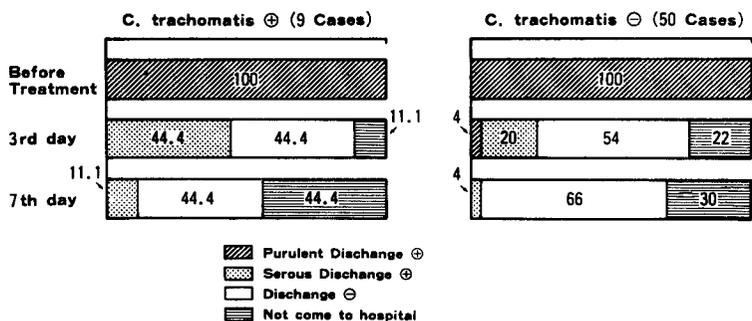


Fig. 12. Change of urethral discharge in male gonococcal urethritis

無効6.3%, 3日目では有効93.6%, 無効6.4%, 7日目では有効100%であった。

この治療成績を投与1日目, 3日目, 7日目において, β -lactamase産生の有無により分けて検討した

Table 1. Clinical courses of poor cases by spectinomycin

Case	discharge	N. gonorrhoeae (MIC)	β -lac.	Additional Treatment	Result
1. 33y.o. ♂	Purulent	(+) 25	(-)	spectinomycin 2g 1shot (3rd day)	N. gonorrhoeae (-) Discharge (-)
	Purulent	(+)	(-)		
	Purulent	(+) 25	(-)		
	(-)	(-)	(-)		
2. 20y.o. ♂	Purulent	(+) 6.25	(-)	BAPC 750mg/day 7days (3rd day)	N. gonorrhoeae (-) Discharge (-)
	Purulent	(+)	(-)		
3. 27y.o. ♂	Purulent	(+) 6.25	(+)	DOXY 200mg/day 7days (3rd day)	N. gonorrhoeae (+) Discharge (-)
	(-)	(+) 6.25	(+)		
	(-)	(+)	(+)		
4. 22y.o. ♀	Serous	(+) 12.5	(-)	Norfloxacin 600mg/day 7days (5th day)	unknown
	Serous	(+) 12.5	(-)		
	Serous	(+)	(-)		
		Before Treatment			
		1st day			
		3rd day			
		7th day			

成績を Fig. 10 に示した。投与1日目では、non-PPNG を分離した14例では著効1例(7.1%)、有効8例(57.1%)、やや有効4例(28.6%)、無効1例(7.1%)であった。投与3日目では、non-PPNG を分離した41例では著効25例(61.0%)、有効14例(34.1%)、無効2例(4.9%)であり、有効率は95.1%であったが、PPNG を分離した6例では、著効5例(83.3%)、無効1例(16.7%)であった。また投与7日目では、non-PPNG を分離した36例では、著効34例(94.4%)、有効2例(5.6%)であり、PPNG を分離した4例においては著効4例(100%)であった。また SPCM の薬効評価における有効率は、non-PPNG では投与1日目92.9%、3日目95.1%、7日目100%であり、PPNG においても投与1日目100%、3日目83.3%、7日目100%であった。

SPCM は、従来より淋菌感染症に対する化学療法剤として広く用いられており、またその高い有効性も報告されているが、今回のわれわれの検討において、*N. gonorrhoeae* の残存を認める無効例が投与1日目1例、3日目で3例認められたため、それら無効例の詳細を Table 1 に示した。症例1, 2は、SPCM 投与3日目にも分泌物の残存を認め、培養または鏡検にて *N. gonorrhoeae* の存在が認められた。これらの症例においては、症例1に対しては治療3日目に SPCM 2g の追加投与が行なわれ、また症例2に対しては bacampicillin (BAPC) 750 mg を7日間投与し、これらの2例とも菌の消失をみた。症例3は SPCM 投与3日目に分泌物は消失したが、初尿の培養にて *N. gonorrhoeae* が検出された症例であり、

doxycycline (DOXY) 200 mg、7日間の投与にても菌は存続した。

次に SPCM 投与3日目、7日目の治療成績の推移を検討し Fig. 11 に示した。3日目の著効例30例は、7日目では9例(30.0%)が来院せず、20例(66.7%)の著効のままであり、1例(3.5%)において再び膿性分泌物が出現し有効と判定した。3日目の有効例14例は、7日目では5例(35.7%)が来院せず、7例(50.0%)が著効となり、2例(14.3%)が有効のままであった。3日目無効の3例は、Table 1 に示したように、SPCM の追加投与または DOXY, BAPC の他剤への変更を行ない、上述したような成績であった。すなわち、7日目の来院なし例ではおそらく完全治癒でないにしろ尿道炎はほぼ治癒しているものと推測される。したがって SPCM 投与3日目の著効・有効例は、7日目にはほとんどの症例は分泌物も消失し、炎症が治癒しているものと考えられる。しかし3日目にても菌の消失をみない無効例では、SPCM の追加投与や他の抗菌剤の投与により *N. gonorrhoeae* の消長を観察していくことが必要とされる。

一方、既に述べたように男子淋菌性尿道炎においては、16.3%において *C. trachomatis* 感染の合併をみており (Fig. 7)、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ることが考えられる。今回 SPCM 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た (Fig. 12). *C. trachomatis* 陽性9例では、投与3日目で4例 (44.4%) に、また7日目では11.1%に膿性分泌物を認めた。また *C. trachomatis* 陰性50例では、投与3日目では4%で膿性分泌物を、また20%で漿性分泌物を認めたが、7日目では4%に漿性分泌物を認めるのみであった。しかも投与3日目で膿性分泌物の残存を認めた2例 (4%) は、いずれも *N. gonorrhoeae* の残存した無効例であり、*C. trachomatis* 感染の合併例では、*N. gonorrhoeae* が消失しても膿性分泌物の残存がかなりの頻度で認められるといえることができる。

(3) 女子淋菌性子宮頸管炎における治療成績 (Fig. 13~15)

女子淋菌性子宮頸管炎における、SPCM 2~4g 投与1日目、3日目、7日目の治療成績を Fig. 13 に示した。2g 投与例では、投与3日目2例、7日目1例において治療成績の判定が可能であり、いずれも有効であり、有効率は100%であった。また4g 投与例では、投与1日目に4例、3日目に3例、7日目に2例において治療成績の判定が可能であり、投与1日目では、著効2例 (50%)、有効1例 (25%)、無効1例 (25%) で有効率75%、3日目では著効1例 (33.3%)、有効1例 (33.3%)、無効1例 (33.3%) で有効率66.7%、7日目では著効2例 (100%) で有効率100%であった。また治療成績と β -lactamase 産生の有無との関係を見ると、女子例からの分離株は全て non-PPNG であり、投与1日目、3日目における無効例は全て non-PPNG であった (Fig. 14)。

SPCM 投与後3日目、7日目の治療成績の推移を検討し、Fig. 14 に示した。3日目の著効1例は7日目も著効であり、3日目の有効3例は、7日目には1

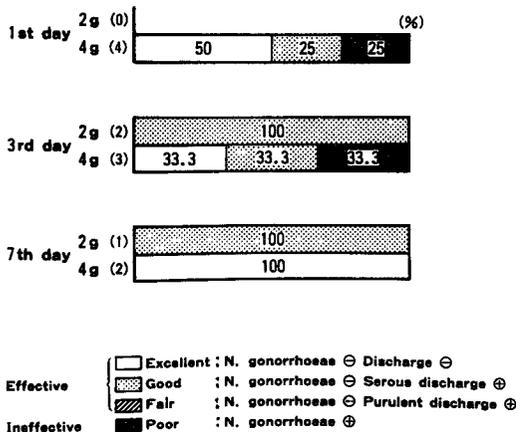


Fig. 13. Clinical efficacy of spectinomycin in female gonococcal cervicitis

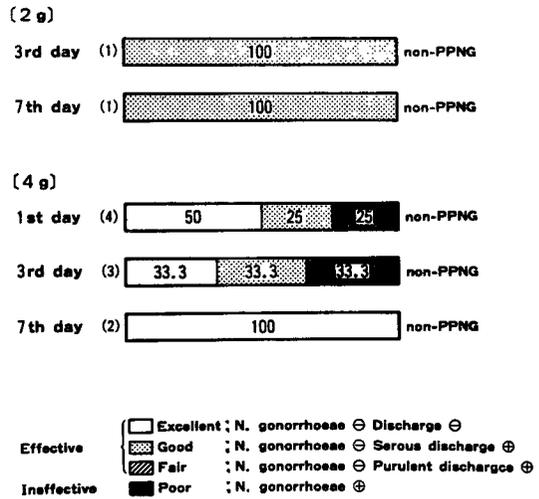


Fig. 14. Clinical efficacy of spectinomycin in female gonococcal cervicitis classified by β -lactamase production

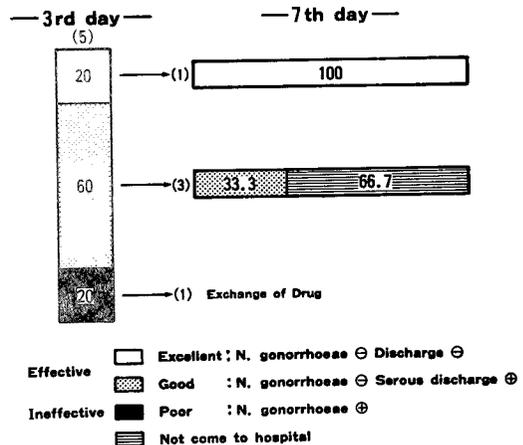


Fig. 15. Change of clinical efficacy in female gonococcal cervicitis by spectinomycin

例は有効のまま、2例は来院をしなかった。また3日目に無効の1例はその後他剤 (BAPC) にきりかえ、淋菌の消失をみた (Table 1)。

5. 副作用

SPCM を投与した69例において、投与後自覚所見により副作用の有無をみたが、69例中1例 (1.4%) において全身の発疹を認めたが、対症的処置により消退し、その他に臨床的に問題となるような副作用は認められなかった。

考 察

淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) は、比較的多くの抗菌剤に対して感受性を示し、淋菌感染症に対する抗菌剤

としては、従来より penicillins, tetracyclines, aminoglycosides, ST 合剤などが用いられている。特に penicillin 剤は、高い有効性及び安全性の点から、淋菌感染症の第一選択剤として世界的に広く用いられてきた。一方1976年の欧米における β -lactamase (penicillinase) 産生淋菌 (PPNG) の報告以来、わが国も含めて世界的に PPNG の増加が指摘されるようになり、また PPNG に対しては、penicillin 剤の有効性が低いことから、 β -lactamase に分解されない抗菌剤の使用が推奨されるようになってきている。これまで淋菌感染症の化学療法剤として用いられ、 β -lactamase により分解されない抗菌剤としては tetracyclines, SPCM, ST 合剤、第2・第3世代 cephem 系抗菌剤、また最近では monobactam, quinolone 系抗菌剤も用いられるようになり、それらの有効性が報告されている。特に、SPCM, aminoglycosides, 注射用 cepheims, monobactam などの注射用剤は、one shot 治療剤として世界的にも広く用いられている。

SPCM は、1961年に開発されたグラム陰性菌に広範囲な抗菌力をもつ抗菌剤であり、主に米国での検討では、淋菌感染症に対して男子 2g, 女子 4g の one shot 筋注にて90%以上の臨床効果が得られている¹⁾。SPCM の抗菌力および抗菌スペクトラムに関しては、既に SPCM がわが国に導入された時期に中山ら²⁾ や大槻³⁾ により検討されており、SPCM は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae* などに抗菌力を有している。SPCM の *N. gonorrhoeae* に対する MIC は、大槻によれば PCG に対する MIC が 0.011~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対して、3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い MIC 分布を示している³⁾。また最近では、岡崎ら⁴⁾ は、1982年分離株の SPCM に対する MIC は β -lactamase 産生にかかわらず、3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布することを報告しており、また金子ら⁵⁾ は、1981年から1983年に分離した PPNG が 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布することを報告している。今回われわれが分離し MIC を測定し得た66株についても、SPCM に対する MIC は、PPNG, non-PPNG とも 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもち 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他の報告とほぼ同様な MIC 分布を示した。

N. gonorrhoeae の抗菌剤感受性の変化については、特に penicillinase 産生淋菌が世界各地で分離されるようになるに従い、penicillin 剤に対する感受性の低下が指摘されている。われわれの札幌における検討でも、1980年~1985年の分離株の15.2%が、また1985年

の分離株では18.8%が PPNG であり⁶⁾、わが国においても *N. gonorrhoeae* の penicillin に対する感受性の低下が顕著となっている。一方、*N. gonorrhoeae* の SPCM に対する感受性の変化は、わが国においてはほとんど認められていない。

欧米においては既に1973年 Reyn らの報告⁷⁾以来、SPCM 耐性 *N. gonorrhoeae* の報告が散見され、Clyde らが Atlanta で分離した SPCM 耐性 *N. gonorrhoeae* は、2,048 $\mu\text{g/ml}$ 以上のきわめて高い MIC を示す高度耐性株である⁸⁾。その後欧米においては、 β -lactamase を産生することにより penicillin に耐性を示すとともに、SPCM に対しても耐性を示す SPCM 耐性 PPNG の存在が問題になっている。1981年 Ashford らは、カリフォルニアにおいてフィリピンを感染源とする SPCM 耐性 PPNG を検出し、その MIC が SPCM に対しては 2,048 $\mu\text{g/ml}$ 以上、ABPC に対しては 32 $\mu\text{g/ml}$ 、PCG に対しては 16 $\mu\text{g/ml}$ であることを報告し⁹⁾、また1983年 Ison らは、ロンドンで分離した SPCM 耐性 PPNG 10株の全てが、4.4 Mdal のペニシリン耐性 plasmid をもち、また栄養要求型も全てが proline 要求型であったことから、これらの株はアジア型 PPNG が SPCM 耐性も合わせもっているものであると述べている¹⁰⁾。

これら SPCM 耐性 *N. gonorrhoeae* の耐性機序は、染色体上の突然変異 (chromosomal mutation) により、SPCM の作用部位である ribosome の変化によるとされている¹¹⁾。また SPCM 耐性はペニシリン耐性とは異なり、plasmid により伝達されるものではないことから、PPNG のような急速な増加は考えられてはいない。PPNG の増加とともに、SPCM の淋菌感染症治療剤としての重要性はむしろ高まっており、特に PPNG による感染が明らかな例や PPNG の流行地域における淋菌感染症においては、SPCM が第一選択剤として推奨されている¹²⁾。したがって、今後淋菌感染症の治療において SPCM の使用が増加することは予測され、*N. gonorrhoeae* の SPCM に対する感受性の変化に関しては十分な注意が必要とされる。

SPCM は、*N. gonorrhoeae* に対して比較的高い MIC を示すものの、筋肉内投与により比較的高い血中・尿中濃度が長時間持続するために、淋菌感染症に対する one shot 治療剤としての検討が早くから行なわれ、また実際に臨床においても用いられてきた。淋菌感染症に対する治療効果については、欧米においては既に1970年から検討が行なわれており、その有効率

は、1回 2~4g の筋肉内投与にて男子で90~100%、女子でも84~100%ときわめて高い有効率が報告されている¹³⁾。

わが国においても、SPCM が導入された1976年以降、われわれも含めて多くの施設で淋菌感染症に対する治療効果が検討されている。1976年におけるわれわれの検討¹⁴⁾では、男子淋菌性尿道炎において SPCM 2g one shot 投与により、投与2日目・7日目とも100%の有効率を得ている。この成績は、技術上の問題から分泌物の鏡検所見により菌の消失、残存を判定した成績であるが、培養検査に基づき治療成績を検討した他の施設における検討でも、男子尿道炎で88.5~100%^{13,15,16)}、女子子宮頸管炎でも90%以上¹⁷⁾の有効率が得られている。これらの成績は、いずれも男子では SPCM 2g、女子では4g の one shot 筋肉内投与の成績であるが、今回われわれの検討による成績と同等であり、したがって SPCM は現時点においても淋菌感染症に対する one shot 療法剤として高い有効性を維持していると考えられる。

一方、Table 1 に示すように、SPCM 投与3日目または7日目でも計4例において菌の残存をみており、臨床的には SPCM の無効例であるが、その分離菌の SPCM に対する MIC は 6.25~25 µg/ml で必ずしも SPCM 耐性 *N. gonorrhoeae* による感染ではない。MIC が他の症例からの分離菌と同様でも、SPCM の投与が無効である理由は明らかではないが、SPCM を one shot で筋肉内投与した場合の組織内移行や排泄などの体内動態の個体差が推測される。無効例に対する処置としては、われわれの検討において他の抗菌剤への変更が行なわれ、DOXY を投与した1例を除いては菌の消失をみている。SPCM の one shot 投与が無効であった場合の治療としては、他の抗菌剤への変更とともに SPCM の追加投与も考慮すべき治療法の一つと考えられる。

SPCM は β -lactamase に分解されない特徴をもつ抗菌剤であり、したがって PPNG の増加とともに penicillin の淋菌感染症に対する有効性の低下にもかかわらず、SPCM は依然として有効性を維持している。また SPCM は、Fig. 10 に示すように、PPNG に対しても有効であり、CDC のガイドライン¹²⁾でも推奨されているように、特に PPNG による淋菌感染症において、他の β -lactamase に分解されない抗菌剤と同様に、今後とも有用と考えられる。一方、欧米を中心として SPCM 耐性 *N. gonorrhoeae* の報告もみられており、それらの耐性菌には当然 SPCM は無効であることから、*N. gonorrhoeae* の SPCM に対する

感受性についての細菌学的な検討が継続される必要であろう。

SPCM の生体に対する毒性は低く、アレルギー、腎毒性、聴器毒性ともきわめて弱いとされている。われわれの今回の検討でも、SPCM を投与した69例中1例(1.4%)に発疹をみたのみであり、SPCM は副作用の点からも引き続き安全に投与できる薬剤である。

む す び

1985年2月から5月までの間に、札幌において淋菌感染症69例(男子淋菌性尿道炎61例、女子淋菌性子宮頸管炎8例)について、症例の疫学的検討を行なうとともに、SPCM 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、男子は19~55歳、女子は18~40歳に分布し、男子では20代後半に、女子では20代前半にピークを認めた。

2. 感染源は、男子では特殊浴場従業員女子からの感染が36.1%と最も多く、友人、ホステス、pick-up がこれに次いでいる。女子では、患者自身が特殊浴場従業員女子で感染源を特定できないものが50%を占め、その他は配偶者、友人からの感染であった。

3. SPCM の *N. gonorrhoeae* に対する MIC 分布は、PPNG、non-PPNG にかかわらず 12.5 µg/ml にピークをもち 3.13~25 µg/ml に分布した (10⁶ CFU/ml)。PPNG の分離率は症例より分離した *N. gonorrhoeae* 16.7% (11/66株) であり、これらの SPCM に対する MIC も 6.25~25 µg/ml に分布した。

4. 男子尿道炎に対し、SPCM の2g を one shot で筋肉内投与した場合の有効率は投与1日目94.7%、投与3日目93.6%、投与7日目100%であった。また女子子宮頸管炎に対し、SPCM の2g または4g を one shot で筋肉内投与した場合の有効率は、2g 投与群では投与3日目、7日目とも100%であり、4g 投与群では、投与1日目75%、投与3日目66.7%、投与7日目100%であった。現在においても、SPCM は淋菌感染症の治療において β -lactamase 産生の有無にかかわらず、有効性の高い抗菌剤と考えられた。

5. 淋菌感染症における *Chlamydia trachomatis* の陽性率は、男子尿道炎においては16.3%に陽性であり、また陰性例と比較して投与3日目、7日目とも分泌物の残存率が高い傾向が認められた。

6. SPCM の投与による副作用は1例(1.4%)にみられたのみであり、SPCM は安全に投与できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 斉藤 功: 淋菌感染症—One shot 治療について. 臨床と細菌(臨時増刊号—STD—病因・診断・治療) p. 37~43, 1984
- 2) 中山一誠・岩井重富・川辺隆道・坂田育弘・村田郁夫・大橋 満・水足裕子・石山俊次: Spectinomycin の抗菌力, 吸収排泄, 臓器内分布および生体内代謝について. Jap J Antibiotics 29:783~788, 1976
- 3) 大槻雅子: 淋菌に対する Spectinomycin と Penicillin G の in vitro 抗菌作用ならびにその併用効果について. Jap J Antibiotics 29 : 789~800, 1976
- 4) 岡崎武二郎・小野寺昭一: 1982年に分離された淋菌の細菌学的研究と男子淋菌性尿道炎の臨床的研究. 感染症誌 57 : 808~815, 1983
- 5) 金子康子・池田文昭・西田 実・五島瑳智子・山井志朗・小原 寧: ペニシリナーゼ産生淋菌の各種の抗菌剤に対する感受性. Chemotherapy 33: 199~206, 1985
- 6) 酒井 茂・熊本悦明・西村昌宏: 淋菌感染症—細菌学的検討. Progress in Medicine 6 : 1321~1334, 1986
- 7) Reyn A, Schmidt H and Trier M: Spectinomycin hydrochloride (Trobicin) in the treatment of gonorrhoeae: Observation of resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. Br J Vener Dis 49: 54~59, 1973
- 8) Clyde T, Harold J, Stuart TB, Teresa E, James WB and Summer ET: Spectinomycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. JAMA 237 : 2405~2406, 1977
- 9) Ashford WA, Potts DW, Adames HJ, English JC, Johnson SR, Biddle JW, Thornsberry C and Jaffe HW: Spectinomycin-resistant penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. Lancet 2: 1035~1037, 1981
- 10) Ison CA, Littleton K, Shannon KP, Easmon CS and Phillips I: Spectinomycin resistant gonococci. Brit Med J 287:1827~1829, 1983
- 11) Zureko GE : Spectinomycin : A review of biological characteristics and bacterial resistance mechanisms. Ed. P. Piot, Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*, Proceeding of a workshop at the 14th international congress of chemotherapy, Kyoto, 1985. p. 7~13, Organizing committee of the 14th international congress of chemotherapy, 1985
- 12) Centers for Disease Control:STD treatment guideline 1985. MMWR, Supplement, Vol. 34, No. 4S, 1985
- 13) 小野田洋一: Spectinomycin による急性淋病の1発療法効果について. Jap J Antibiotics 29: 909~913, 1976
- 14) 宮本慎一・熊本悦明・阿部厚三・清水光博・郷路勉: Spectinomycin 一回投与による男子淋菌性尿道炎の治療. Jap J Antibiotics 29 : 902~905, 1976
- 15) 三田俊彦・末光 浩・藤井昭男・杉本正行・石神襄次・林 治信・原 信二: 男子急性淋菌性尿道炎に対する Spectinomycin の one-shot 療法. Jap J Antibiotics 29 : 917~920, 1976
- 16) 原 三信・原 孝彦・南里和成・山口秋人: 急性淋疾に対する Spectinomycin の使用経験. Jap J Antibiotics 29: 921~927, 1976
- 17) 松田静治・丹野幹彦・柏倉 高: Spectinomycin による女子急性淋疾の治療. Jap J Antibiotics 29: 933~938, 1976

(1986年9月29日迅速掲載受付)