

難治性の男子淋菌性尿道炎に対する Spectinomycin の臨床効果と細菌学的検討

東京慈恵会医科大学泌尿器科 (主任：町田豊平教授)

岡崎 武二郎*・町田 豊平・南 孝明

EVALUATION OF SINGLE-DOSE SPECTINOMYCIN TREATMENT FOR INTRACTABLE GONOCOCCAL URETHRITIS IN MEN AND BACTERIOLOGICAL STUDY OF *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Takejiro OKAZAKI*, Toyohei MACHIDA and Takaaki MINAMI

*From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Tokyo
and the Department* of Urology, Taito Metropolitan Hospital*

Twenty-six male patients with intractable gonococcal urethritis were treated with an intramuscular injection of spectinomycin 2.0 g.

Overall clinical efficacy was 84.6%: excellent in 18 cases and good in 4. The response was poor in 4 cases. These 4 poor cases, however, were cured with an additional injection of spectinomycin 4.0 g. No subjective side effects were observed.

In antibacterial activity tests, spectinomycin and penicillin G were comparatively examined as to their MICs against 33 clinically isolated strains of *N.gonorrhoeae*. MICs of penicillin G ranged widely from 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ to 100 $\mu\text{g/ml}$, 48.5% of the isolates being resistant. MICs of spectinomycin ranged from 1.6 $\mu\text{g/ml}$ to 100 $\mu\text{g/ml}$, and 42.4% of the isolates were sensitive at 6.25 $\mu\text{g/ml}$.

No correlation in sensitivity was noted between the two antibiotics.

わが国の淋疾は、従来諸外国に比較してその患者数は少なく、また罹患してもペニシリン剤に良く反応するため、臨床的に軽視されがちな疾患であった。しかし、最近日常診療で男子淋菌性尿道炎患者の増加が目立っており、同時に治療に抵抗する難治性の症例も多数経験するようになってきている。

spectinomycin は、1961年米国アップジョン社において開発されたアミノサイクリトール系抗生物質で、国外、国内において優れた淋疾治療薬としてすでに高く評価されている。

今回、われわれは他剤無効例の難治性男子淋菌性尿道炎に対して spectinomycin 2.0 g の one shot injection による治療を試みたので、その臨床成績を報告する。あわせて、臨床より分離された淋菌に対する

本剤の抗菌力についても検討したので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象

対象症例は、1978年9月より1980年8月までの2年間に慈恵医大泌尿器科外来および都立台東病院泌尿器科外来を受診した男子淋菌性尿道炎26例である。

今回の対象症例はいずれも spectinomycin 以外の抗生剤投与にて治療しなかった他剤無効例であり spectinomycin 投与前の使用薬剤は ABPC 経口投与7例、CEX 経口投与5例、CED 経口投与2例、DOXY 経口投与7例、CP 経口投与1例、KM 筋注と ABPC 経口投与の併用1例、DKB 筋注と ABPC 経口投与の併用1例、不詳2例であった (Table 1)。

2. 方法

淋菌性尿道炎の診断は、尿道分泌物のグラム染色に

* 現都立台東病院泌尿器科

Table 1. Summarized information about 26 clinical cases of gonococcal urethritis

No.	Case	Age	Pretreatment	Dysuria, itching	Urethral discharge	Pyuria	N.gonorr- hoeae	Effective- ness	Side- effects	
1	KA	34	KM ABPC 7days	B - A -	B + A +	B + A +	B + A +	Poor	(-)	Cured with additional spectinomycin 4g.
2	TJ	39	CEX 7days	B - A -	B + A +	B + A +	B + A +	Poor	(-)	Cured with additional spectinomycin 4g.
3	HN	30	CED 5days	B + A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
4	HK	25	CEX 7days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
5	HK	30	(CED)	B + A ±	B + A +	B + A +	B + A -	Good	(-)	
6	YK	26	unknown	B - A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
7	YN	38	(CEX)	B + A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
8	HY	30	ABPC 7days	B - A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
9	TI	28	ABPC 7days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
10	ST	40	ABPC 7days	B + A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
11	TH	27	CEX 7days	B + A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
12	TT	53	ABPC 5days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
13	MY	25	DOXY 7days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
14	SI	26	DOXY 7days	B ± A ±	B + A -	B + A ±	B + A -	Good	(-)	
15	MI	28	DOXY 7days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
16	NY	25	DOXY 7days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
17	SM	42	ABPC 7days	B ± A ±	B + A +	B + A +	B + A +	Poor	(-)	Cured with additional spectinomycin 4g.
18	HS	29	DOXY 7days	B - A -	B + A +	B + A +	B + A +	Poor	(-)	Cured with additional spectinomycin 4g.
19	MN	35	DKB ABPC 7days	B - A -	B + A -	B + A ±	B + A -	Good	(-)	
20	SK	45	DOXY 7days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
21	SY	36	(DOXY 5days)	B + A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
22	AO	55	(CP)	B - A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
23	KM	36	unknown	B - A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
24	KY	34	ABPC 7days	B - A -	B + A -	B + A ±	B + A -	Good	(-)	
25	KS	29	CEX 7days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	
26	KN	32	ABPC 7days	B ± A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)	

(): treated previously elsewhere

B: before spectinomycin administration
A: after spectinomycin administration

Table 2. Effect of clinical symptoms and laboratory findings

Clinical symptoms and laboratory findings		Efficacy	Cases, (%)
Burning on urination urethral itching	17 cases	Cleared	14 (82.4)
		Decreased	1 (5.9)
		Unchanged	2 (11.8)
Urethral discharge	26 cases	Cleared	21 (80.8)
		Decreased	3 (11.5)
		Unchanged	2 (7.6)
Pyuria	26 cases	Cleared	18 (69.2)
		Decreased	3 (11.5)
		Unchanged	5 (19.2)

加えて、前尿または分泌物の培養を本剤投与前後に行ない確定診断とした。

spectinomycin の投与方法は、本剤 2.0 g を臀筋内に one shot injection し、併用薬剤は使用しなかった。

3. 効果判定

効果判定は原則として本剤 1 回注射後 7 日目に行ない、淋菌の消長を第一とし、その他、自覚的所見として尿中白血球、尿道分泌物、尿道症状（排尿痛、尿道痒感）の推移を指標とした。判定日に淋菌が消失し、自覚的所見が正常化したものを著効 (excellent)、淋菌は消失したが、自覚的所見が完全には正常化しなかったものを有効 (good)、淋菌が消失しなかったものは無効 (poor) とした。

4. 治療成績

男子淋菌性尿道炎 26 例の治療成績一覧を、Table 1 に示した。患者の年齢層は 25 歳から 55 歳までで、平均 33.7 歳であった。

全 26 症例の自覚的所見の推移を Table 2 にまとめた。

26 症例のうち、初診時に排尿痛または尿道痒感を訴えたのは 17 例であった。これら尿道症状に対する本剤の効果は、症状消失 14 例 (82.4%)、症状改善 1 例、不変 2 例であった。

尿道分泌物は、初診時程度の差はあったが全例に認められており、尿道分泌物に対する本剤の効果は、消失 21 例 (80.8%)、減少 3 例、不変 2 例であった。

また尿中白血球に対する本剤の効果は、正常化 18 例 (69.2%)、改善 3 例、不変 5 例であった。

淋菌の消長については Table 3 に示した。全例において spectinomycin 2.0 g 投与前に淋菌が証明され

Table 3. Effect on *N. gonorrhoeae*

Eradicated	22 Cases (84.6%)
Persisted	4 " (15.4%)

Table 4. Overall clinical efficacy

Excellent	18 cases (69.2%)	22 cases (84.6%)
Good	4 " (15.4%)	
Poor	4 " (15.4%)	

たが、本剤 2.0 g 1 回注射により淋菌が消失したものは 26 例中 22 例 (84.6%)、淋菌が持続したものは 4 例 (15.4%) であった。

総合臨床効果として淋菌の消長、自覚的所見の推移を合わせた成績を Table 4 に示した。男子淋菌性尿道炎 26 例に対する本剤の総合臨床効果は、著効 18 例 (69.2%)、有効 4 例 (15.4%)、無効 4 例 (15.4%)、で有効率は 26 例中 22 例、84.6% であった。なお、無効症例が 4 例あったが、その後 spectinomycin 4.0 g を追加投与して全例治癒した。

5. 副作用

本剤筋注時に注射部局所の疼痛は、程度の差こそあったが全例に認められた。しかし、疼痛が持続した症例はなくすべて一過性のものであった。また、腎機能障害や肝機能障害は認められず、聴器障害をきたした症例もなく、重篤な副作用は全く認められなかった。

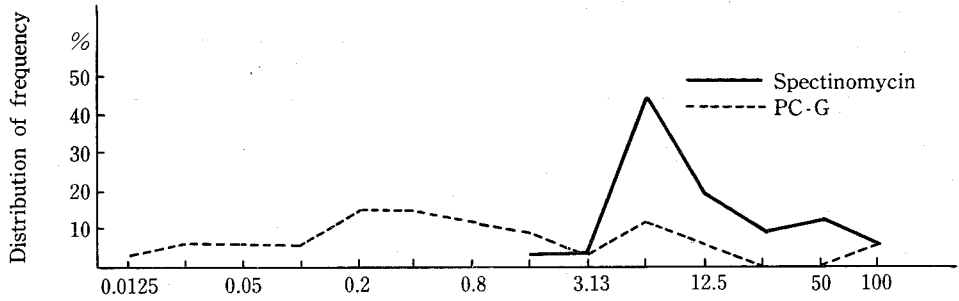
II. 細菌学的検討

1. 対象

細菌学的検討に用いた菌株は、1980 年 9 月以降に慈恵医大泌尿器科および都立台東病院泌尿器科の淋病患者より分離された淋菌 33 株である。これら 33 株を対象として spectinomycin と penicillin G の最少発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

2. 方法

使用培地は 10% 馬血液加 GC 培地 (栄研) で、液体培地としては 10% 馬血液加肉汁ブイオンを使用し、培養法はローソク法で行なった。接種菌量は原液接種とし、寒天平板希釈法により 37°C 24 時間培養後の



MIC	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100
Spectinomycin								1	1	14	6	3	4	2
Penicillin G	1	2	2	2	5	5	4	3	1	4	2			2

MIC (μg/ml) number of strains

Fig. 1. Sensitivity distribution of stains of *N. gonorrhoeae* to spectinomycin and penicillin G.

MIC 値を測定した。

3. 成績

淋菌33株に対する感受性分布は Fig. 1 に示したが、spectinomycin では MIC は 1.6~100 μg/ml の比較的狭い範囲に分布し、MIC のピークは 6.25 μg/ml にあり、このピークは33株中14株 (42.4%) を占めていた。一方 penicillin G では MIC は 0.0125~100 μg/ml と幅広く分布し、0.8 μg/ml 以上の耐性を示す株が33株中16株、48.5%と約半数を占めていた。

spectinomycin と penicillin G の感受性相関は、Fig. 2 に示したが、縦軸に、penicillin G、横軸に spectinomycin の MIC を示している。これら2剤間に感受性相関は認められなかった。

III. 考 察

近年、諸外国はもとより国内においてもペニシリン剤に抵抗を示す淋疾症例が増加していることが注目されている。Fig. 3 は、慈恵医大泌尿器科と都立台東病院泌尿器科における最近の男子淋疾の治療成績を示しているが、ABPC 単独経口投与では約35%に無効例がみられ、CEX, TC では治癒率はさらに低くなっており、従来考えられていた以上に淋疾の治療が困難になってきていることを示している。

spectinomycin による男子淋疾の治療成績は、すでに国外¹⁻⁴⁾、国内⁵⁻¹¹⁾ で報告されてきているが、その多くが90%以上の良い治癒率である。今回、われわれは他剤無効の難治性男子淋菌性尿道炎26例に対して、spectinomycin 2.0 g one shot injection による治療を行なったが、有効率85%と良い治癒成績が得られ

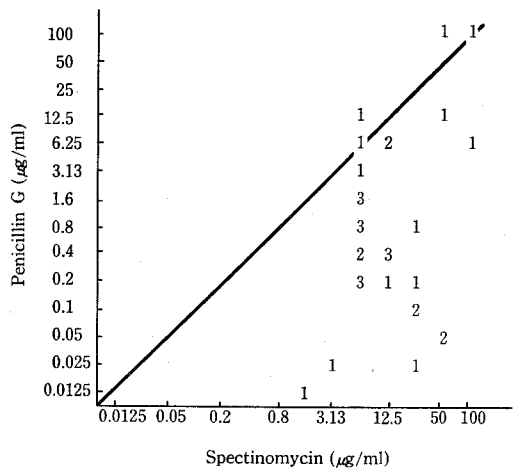


Fig. 2. Cross sensitivity of *N. gonorrhoeae* 33 strains to spectinomycin and penicillin G.

た。さらに、4例の無効例に対し 4.0 g 追加投与したところ4例とも治癒し、結局 spectinomycin で難治性の男子淋菌性尿道炎を 100%治癒せしめ、満足のいく結果であった。

臨床症状については、排尿痛、尿道分泌物などの自覚症状は80%以上消失したが、尿中白血球の正常化は70%であり、自覚症状の消失率に比べてやや低かった。園田ら¹¹⁾も指摘しているように、尿中白血球の正常化が遅れる症例に対しては淋後性尿道炎の消炎治療も含めて、本剤の追加投与あるいは他の経口剤の投与などが望ましいと思われた。

副作用に関しては、本剤はアミノ配糖体に類似する

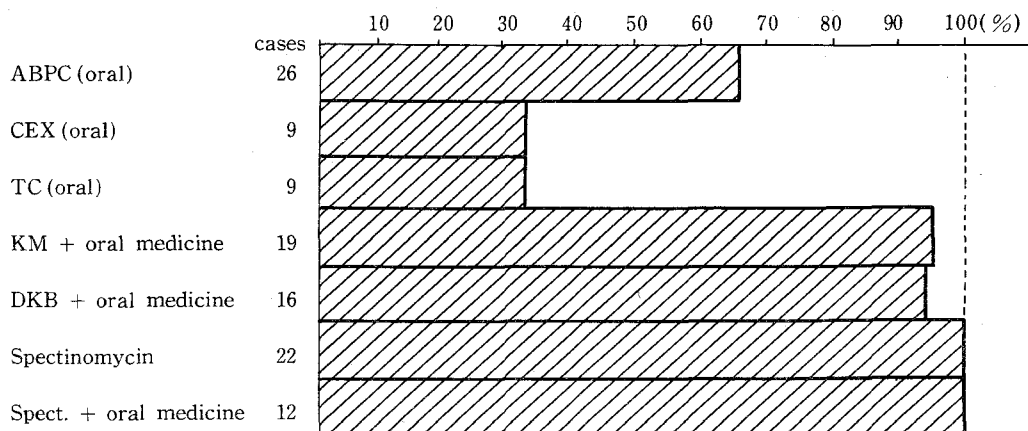


Fig. 3. Cure rate of various treatments for male gonorrhoeae
 Taito Metropolitan Hospital: 60 cases, } 109 cases
 Jikei Univ. School of Medicine: 49 cases } (1979 January-1980 June)

薬剤なので腎機能障害や聴器障害などが懸念されたが、本剤の使用法が 2.0 g の one shot ということもあり、諸家の報告⁶⁻¹¹⁾どおり筋注時の疼痛があったのみで重篤な副作用はなく、臨床上安全な薬剤と思われた。

今回の33株の淋菌に対する抗菌力測定において、spectinomycin の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に高いピークがあり、全体的に penicillin G の MIC より高い範囲にあった。しかし中山ら¹²⁾によれば、spectinomycin 2.0 g 筋注時の血中濃度は、1 時間後に 100 $\mu\text{g/ml}$ 近くまで達し、半減期は 4 時間と長く、6 時間後においても 20.1 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を有するとされており、MIC が比較的高い範囲に分布していても十分な治療効果が期待できるものと思われた。

難治性の淋疾が増加しつつある現在、われわれの臨床成績は 100% の治療効果を示したが、さらに本剤による副作用のないこと、1 回の注射で有効性が高いことなどから、spectinomycin は淋疾の初回治療剤としてのみならず、難治性淋疾の治療にも有用な優れた薬剤と思われた。

IV. 結 語

1. 東京慈恵会医科大学泌尿器科外来および都立台東病院泌尿器科外来を受診した難治性の男子淋菌性尿道炎26症例に対して spectinomycin 2.0 g の one shot injection による治療を行なった。

本剤の臨床効果は、著効18例、有効4例、無効4例で有効率は26例中22例、84.6%であった。なお、無効例4例は本剤 4.0 g 追加投与にて全例治癒した。

副作用は、本剤筋注時の一過性の疼痛のみで、他に臨床上問題となる副作用は全例に認められなかった。

2. 臨床分離淋菌33株に対する抗菌力 (MIC) は、penicillin G では幅広く分布し、48.5%に MIC 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が認められたが、spectinomycin では MIC は比較的狭い範囲に分布し、42.4%が6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示していた。また、2 剤間に感受性相関は認められなかった。

文 献

- 1) Cornelius CE, Domescik G: Spectinomycin hydrochloride in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Brit J Vener Dis* 46: 212~213, 1970
- 2) Smithurst BA: Spectinomycin for the treatment of gonorrhoea at Brisbane, Australia. *New Zealand Med J* 75: 82~84, 1972
- 3) Savage GE: Spectinomycin related to the chemotherapy of gonorrhoea. *Infection* 1: 227~233, 1973
- 4) Willcox RR: Spectinomycin in the treatment of gonorrhoea in mals. *Brit J Vener Dis* 50: 294~297, 1974
- 5) 小野田洋一: Spectinomycin による急性淋病の1発療法効果について. 第一報 *Jap J Antibiotics* 29: 909~913, 1976
- 6) 三田俊彦・ほか: 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

- 7) 大井好忠・ほか：男子淋菌性尿道炎の治療：Spectinomycin の One shot 療法について. Jap J Antibiotics 29: 928~932, 1976
- 8) 水間圭祐・ほか：急性淋疾に対する Spectinomycin 1 発注射療法について. Jap J Antibiotics 29: 906~908 1976
- 9) 原 三信・ほか：急性淋疾に対する Spectinomycin の使用経験. Jap J Antibiotics 29: 921~927, 1976
- 10) 宮本信一・ほか：Spectinomycin 1 回投与による男子急性淋菌性尿道炎の治療. Jap J Antibiotics 29: 902~905, 1976
- 11) 園田孝夫・ほか：急性淋疾に対するトロピシン (Spectinomycin dihydrochloride Pentaglydrate) One shot 療法の効果. 泌尿紀要 26: 695~698, 1980
- 12) 中山一誠・ほか：Spectinomycin の抗菌力, 吸排泄力, 臓器分布および生体内代謝について. Jap J Antibiotics 29: 783~788, 1976
- (1981年5月25日迅速掲載受付)

Table 2 の Urethral discharge を Urethral discharge に訂正いたします.