

淋菌感染症の疫学的治療学的研究

—T-2588 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・酒井 茂・恒川琢司・岡山 悟

札幌泌尿器科医院（院長：郷路 勉）

郷 路 勉

いのけ医院皮膚泌尿器科（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

東札幌三樹会病院泌尿器科（院長：丹田 均）

丹田 均・加藤 修爾

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

辺見医院皮膚泌尿器科（院長：辺見 泉）

辺 見 泉

光星泌尿器科医院（院長：上戸文彦）

上 戸 文 彦

いけがき皮膚泌尿器科医院（院長：生垣舜二）

生 垣 舜 二

吉尾病院産婦人科（院長：吉尾 弘）

吉 尾 弘

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 GONORRHEAL INFECTIONS

—CLINICAL EFFICACY OF T-2588—

〔Sapporo Clinical Research Group for STD〕

Yoshiaki KUMAMOTO, Shigeru SAKAI, Takuji TSUNEKAWA
and Satoru OKAYAMA*From the Department of Urology, Sapporo Medical College**(Director: Prof. Y. Kumamoto)*

Tsutomu GOHRO

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

Takeo INOKE

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

Shigeo TABATA

*From the Tabata Clinic**(Chief: Dr. S. Tabata)*

Hitoshi TANDA and Shuji KATO

*From the Higashi Sapporo Sanjukai Hospital**(Chief: Dr. H. Tanda)*

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)

Fumihiko KAMITO

From the Kosei Urology Clinic

(Chief: Dr. F. Kamito)

Shunji IKEGAKI

From the Ikegaki Clinic

(Chief: Dr. S. Ikegaki)

Hiroshi YOSHIO

From the Yoshio Clinic

(Chief: Dr. H. Yoshio)

Tooru UENO and Kazuhiro MORI

From the Daiichi Clinical Research Center

(Chief: Dr. M. Fujibayashi)

Koh-ichi DEGUCHI

From the Tokyo Clinical Research Center

(Chief: Dr. K. Deguchi)

T-2588, a new oral cephalosporin antibiotic, for gonorrheal infections, was administered to 146 patients with gonorrheal infection cases (140 urethritis cases in males, 6 cervicitis cases in females). Twenty three strains (20.9%) out of 110 clinically isolated gonococci were PPNG. The MICs of T-2588 for the clinically isolated gonococci strains showed a distribution peak at 0.025 $\mu\text{g/ml}$ and ranged between 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ to 0.1 $\mu\text{g/ml}$ when an inoculum size of 10^6 CFU/ml was used. The distribution of MICs of PPNG also showed a peak at 0.025 $\mu\text{g/ml}$ and the maximum MIC was 0.2 $\mu\text{g/ml}$, which is one dilution tube higher than the maximum MIC of non-PPNG. The rate of complication by Chlamydia trachomatis was 20.9% in male and 33.3% in female.

At the dose of 400 mg given 2 times a day, the efficacy rate for the males on the 3rd and 7th day was 90.5% (efficacy rate against PPNG, 73.3%) and 95.3% (80.0%), respectively. At the dose of 300 mg given 3 times a day, it was 93.3% and 100%, respectively, and at the dose of 600 mg given 3 times a day, it was 100% and 100%, respectively.

Therefore, the administration of T-2588 3 times a day resulted in a higher efficacy rate than that given 2 times a day. This effect was extremely marked in the case of patients with PPNG. The best clinical results were obtained at a daily dose of 600 mg t.i.d.

Although the female patients were few, in number and no conclusion can be drawn, the best results were obtained with a daily dose of 600 mg t.i.d. (100%).

There were three mild side effects (1.7%), which could not be attributed to the administration of T-2588 in the present study.

In conclusion, T-2588 can be expected sufficiently clinically effective against gonorrheal infections, including PPNG, at a daily dose of 600 mg t.i.d for 3 days.

Key words: STD, Gonorrheal infections, T-2588

は じ め に

最近 β -lactamase 産生淋菌 (PPNG) による感染が世界的に増加傾向にあり，ことに本邦近隣の韓国，フィリピン，東南アジアの諸国における PPNG 分離

率は数10%にも達するようになっている。これら地域からの PPNG 持帰りの確率が高いことや、本邦内における特殊浴場などの性産業の繁栄を背景に、PPNG の増加がかなり注目されるようになってきている。札幌において1980年以来 PPNG 分離率の年次推移を検

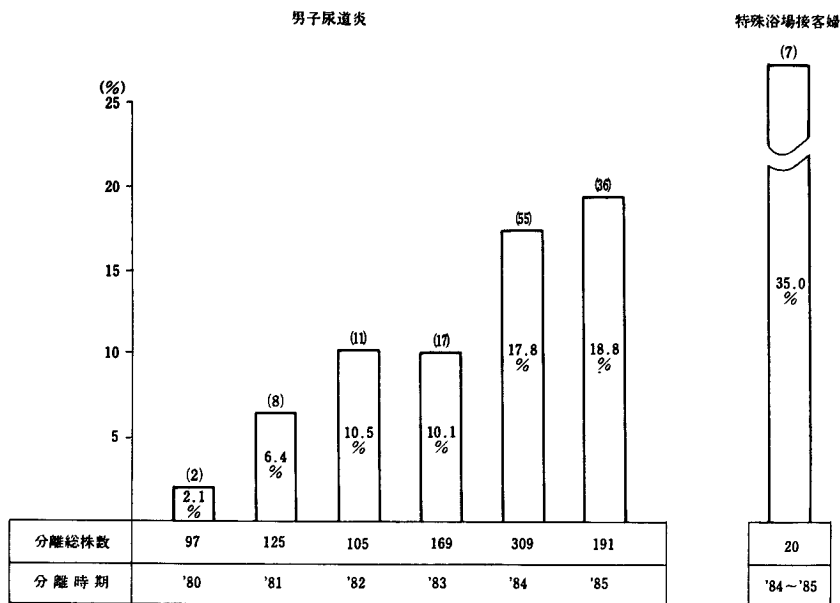
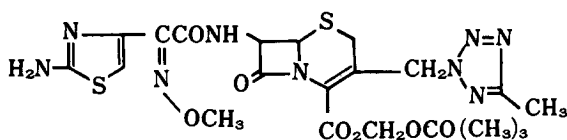


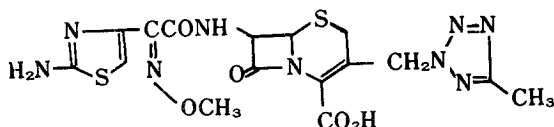
Fig. 1. 札幌市における β -lactamase 産生 *N. gonorrhoeae* の分離頻度

T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6*R*, 7*R*)-7-[(*H*)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[5-methyl-2*H*-tetrazol) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-2-carboxylate

T-2525



(+)-(6*R*, 7*R*)-7-[*Z*]-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methy-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

Fig. 2. T-2588 および T-2525 の化学構造式

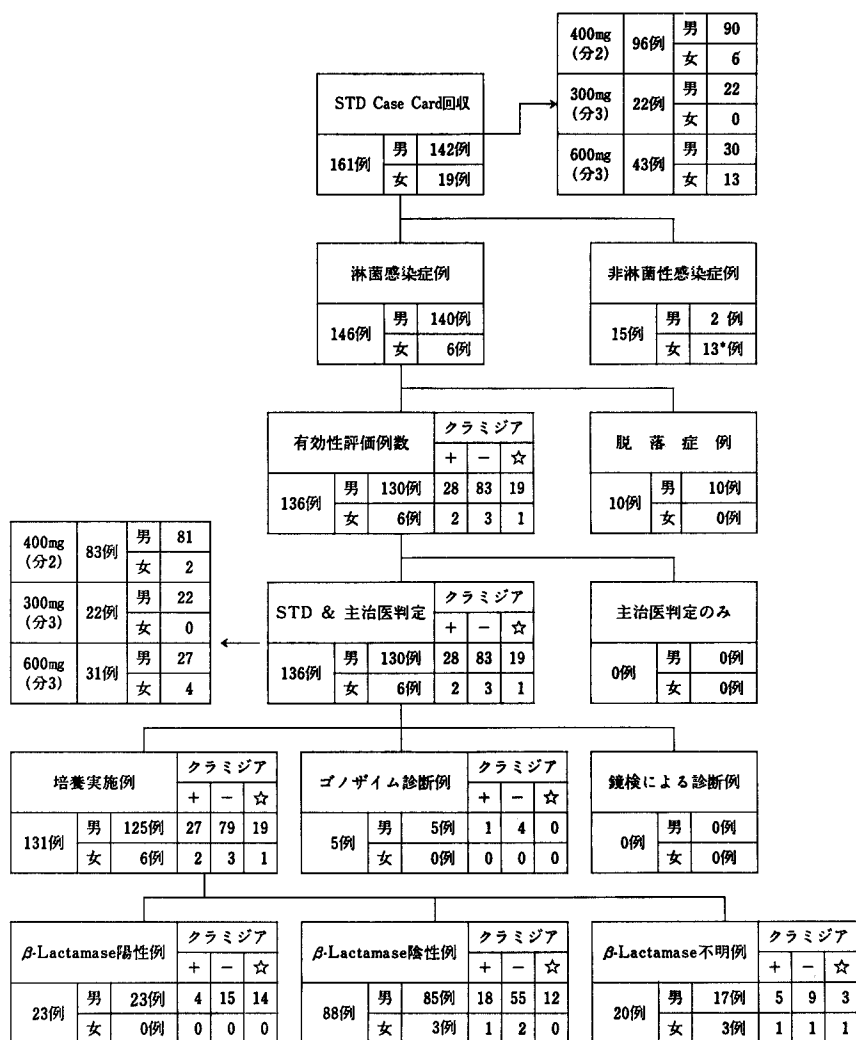
討しているが、その成績を図示すると、Fig. 1 のごとくなる。1980年ではわずか2.1%であったものが、82年、83年には10%、84年以後は10数%で20%にせまりつつある¹⁻⁶⁾。本邦における他地区においても10%内外の分離率が報告されており、PPNG は治療学上無視し得ない存在になっている。

ことに現在の淋菌感染症の感染源の主たるものが特殊浴場従業員女子であることから考えると、それら女子従業員から分離される淋菌のうち PPNG の占める割合が35%にもなっているという Fig. 1 に示すデータ

は公衆衛生学上注目すべきものといっても過言ではない。

そのような PPNG に対しても MIC が低く有効性が高いと考えられる第3世代セファロスポリン系経口剤である T-2588 (構造式を Fig. 2 に示す) が最近開発された⁷⁾。そこでその経口剤 T-2588 による淋菌感染症の治療治験を行ない、臨床効果を検討したので報告する。ことに PPNG 感染例においても所期の治療効果をあげたので、その治療効果の詳細について述べる。

Table 1. 症例の構成



脱落理由の内訳

脱落例：初診以後来院せず (9例)

記載不十分 (1例)

・3例、初診以後来院せず脱落

☆クラミジア不明例数

対 象 と 方 法

1) 症例

1985年3月より11月の期間に、われわれ札幌 STD 研究会メンバーの診療施設外来をおとずれた男子淋菌性尿道炎140例,女子子宮頸管炎6例,計146例に対し治療を行なった。なお同時に初診時医師が臨床症状から淋菌性感染を疑い治療を開始したが,検査により淋菌が証明し得なかった,非淋菌性子宮頸管炎10例についても治療効果を検討し得たので付記する (Table 1)。

2) 細菌学的検討

淋菌感染の確定診断は,分泌物の培養同定による淋菌存在の確認により行なった。なお一部(5症例)は gonozyme (Abbot 社)による菌体抗原検出 (EIA 法)により診断した。もちろん分泌物塗抹標本でのグラム陰性双球菌の確認もルーチンに施行しているが,そのみでは確定診断の資料とはしなかった。

なお,淋菌の培養同定症例より得られた分泌物を,ただちに Transgrow 培地に塗布し,これを札幌市内の第一臨床検査センターに送付した。そこで 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淋菌を同定した。分離した淋菌は増菌後活性炭炭ゼラチンディスク用半流動体培地 (-70°C)に保存し,東京総合臨床検査センターにて一括して β -lactamase 産生能および各種抗菌剤に対する MIC の測定を施行した。MIC 測定は,日本化学療法学会標準

法の寒天平板希釈法により行なった。検討した薬剤は T-2588 の活性物質である T-2525 および penicillin-G (PCG), amoxicillin (AMPC), doxycycline (DOXY), midcamycin (MOM) の5薬剤である。なお β -lactamase 産生能の検討は β -lactamase detection paper (Oxoid™)を用いた acidometry にて施行した。

Chlamydia trachomatis 感染の確認は尿道または子宮頸管上皮の擦過標本にて FITC 標識モノクローナル抗体 (Micro Trak™), 蛍光染色による基本小体検出により行なった。

3) 尿道分泌物濃度の測定

男子尿道炎症例5例において, T-2588 の血清および分泌物中濃度を bioassay にて測定した。分泌物を所定のサイズの paper に吸収することで尿道分泌物の採取を行ない, paper disk 法にて分泌物中濃度を測定した。

4) 治療効果判定

T-2588 の治療試験は, 次のような治療群にて施行した。(1) T-2588 を1日2回投与する群すなわち1日 400 mg 分2投与群と,(2)1日3回分服する群すなわち 300 mg 分3投与群および 600 mg 分3投与群。治療効果の検討は投与開始1日目, 3日目, 7日目に行ない, 特に3日目に重点をおいて検討した。

薬効判定は尿道または子宮頸管部の塗抹 Swab (一部 gonozyme による抗原検出)による菌消失確認に

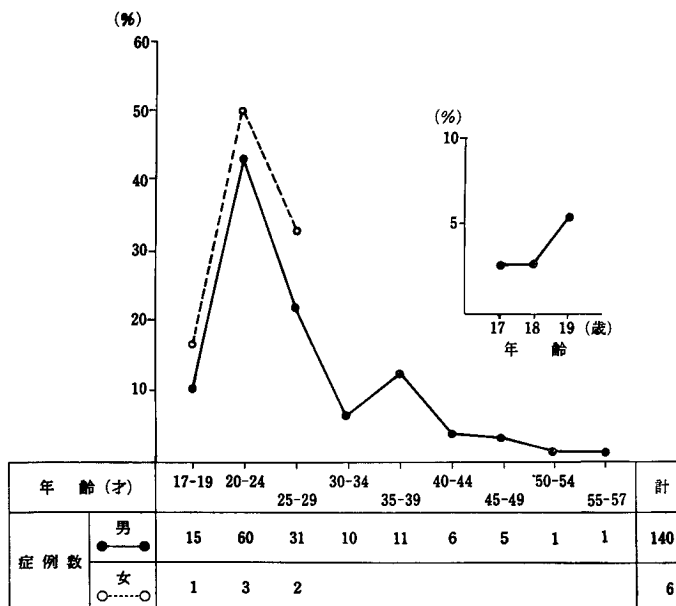


Fig. 3. 性・年齢分布 (1985.3~1985.11)

より行なった。すなわち、淋菌消失例を有効 (effective), 淋菌残存例を無効 (ineffective or poor) とした。

なお、有効群を臨床効果を検討する立場からさらに著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair) の3段階に分けて判定した。すなわち著効は淋菌および分泌物ともに消失, 有効は淋菌消失するも膿性分泌物残存, やや有効は淋菌消失するも膿性分泌物残存, とした。

なお、著効例については、初尿所見でさらに下記のごとく4段階にわけて記載した。

判定	初尿中白血球 (/HPF 400×)
A	0
B	1~4
C	5~9
D	10<

T-2588 の副作用は、投与終了後に自他覚的所見の有無により検討を行なった。

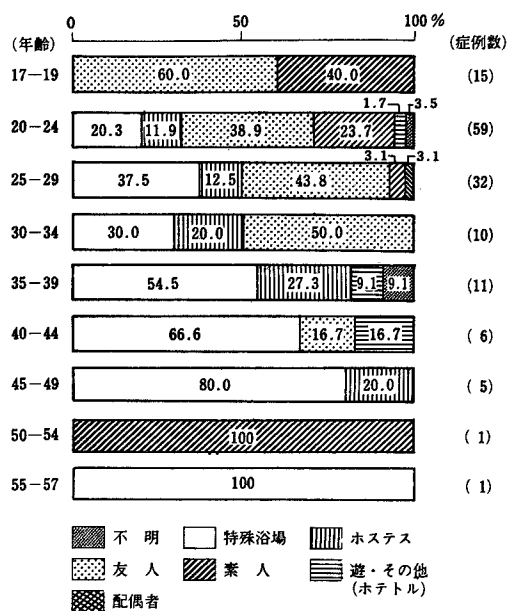


Fig. 4. 年齢別・感染機会別症例分布 (男性)

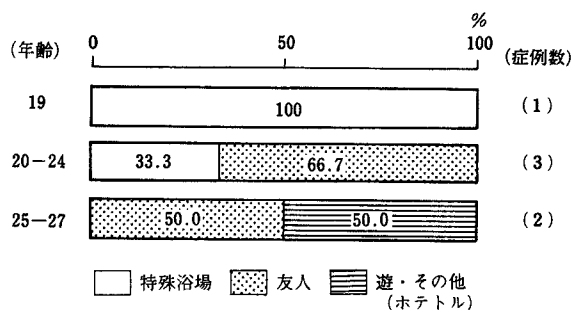


Fig. 5. 年齢別・感染機会別症例分布 (女性)

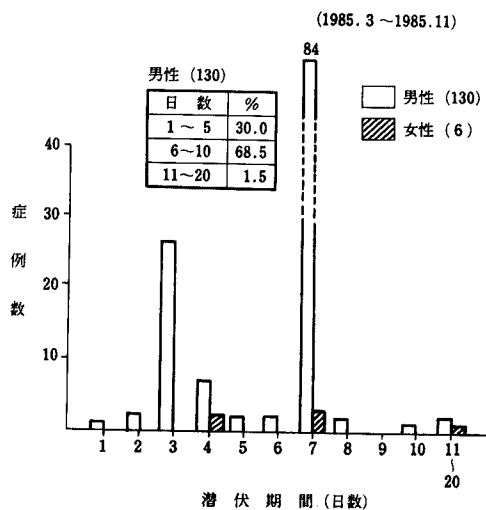


Fig. 6. 潜伏期間の分布

Table 2. 分泌物の性状

男子尿道炎 (130例)			
分泌物性状	膿性	漿性	計
⊕	27	1	28 (21.5%)
C.trachomatis ⊖	81	2	83 (63.8%)
unknown	18	1	19 (14.6%)
計	126 (96.9%)	4 (3.1%)	130
女子子宮頸炎 (6例)			
分泌物性状	膿性	漿性	計
⊕	2	0	2 (33.3%)
C.trachomatis ⊖	1	2	3 (50.0%)
unknown	0	1	1 (16.7%)
計	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6

Table 3. 細菌・Chlamydia 検査（脱落例も含む）

淋菌性尿道炎および子宮頸管炎（％）				
菌 株	男	女	計	
<i>N. gonorrhoeae</i> 単独	83 (6)	2	85 (6)	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. epidermidis</i>	19 (2)	1	20 (2)	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>B. subtilis</i>	1	0	1	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>A. calcoaceticus</i>	2 (1)	0	2 (1)	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	0	1	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>Streptococcus</i> sp.	2	0	2	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. marcescens</i>	2	0	2	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Streptococcus</i> sp.	1	0	1	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>E. faecalis</i>	0	1	1	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>Chlamydia</i>	22 (1)	2	24 (1)	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Chlamydia</i>	7	0	7	
小 計	29 (20.7) (1)	2 (33.3)	31 (21.2) (1)	
合 計	140 (100) (10)	6 (100)	146 (100) (10)	

() 脱落例

結 果

1) 疫学的検討

1)-(i) 年齢分布

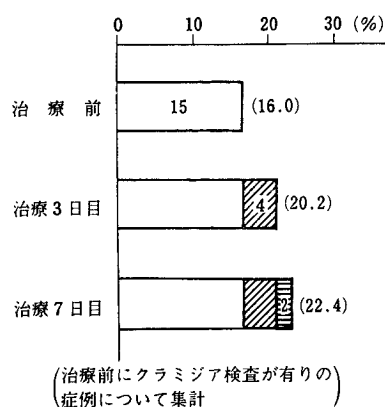
男子症例140例，女子症例6例の年齢分布を Fig. 3 に示した。男子症例においては10歳代症例が15例(10.7%)であり，最年少は17歳であった。20歳代前半の症例が最も多く60例(42.9%)であり，年齢とともに増減し最高50歳代前半までの症例が見られた。女子症例では症例が少なく，年齢分布云々し得るほどではないが，10歳代を含めて20歳代の若年層に限られていた。

1)-(ii) 感染源

男子の年齢別感染源分布を Fig. 4 に示す。10歳代はすべて友人または素人からの感染であり，20歳代から次第に特殊浴場またはホステスなどからの罹患率が徐々に増加している。ことに30歳代後半から40歳代にかけてはほとんどがそれらホステスからの罹患が特徴的で，10歳代の感染源とは対照的な所見となっていた。

140例中1例のみ外国（メキシコ）旅行での罹患例が認められたが他はすべて本邦内における感染であった。

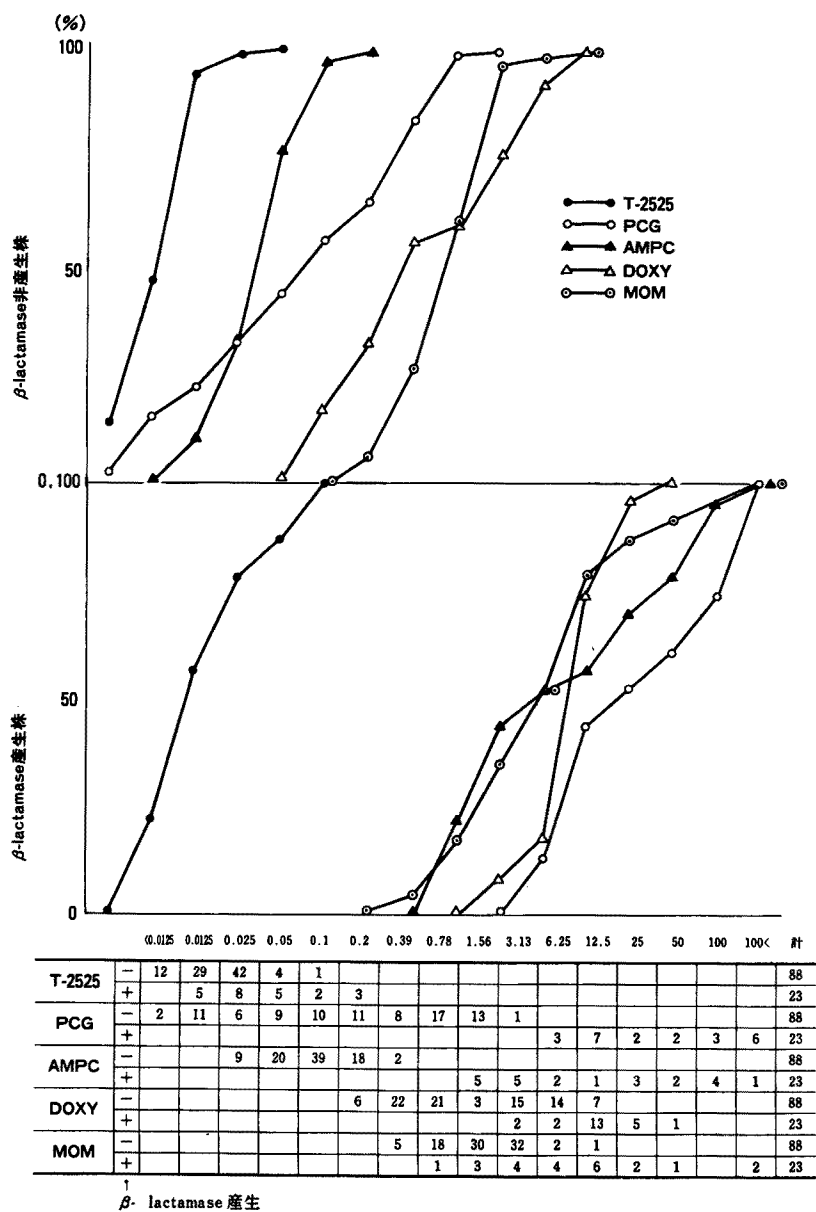
1)-(iii) 潜伏期間

Fig. 7. 男性尿道炎患者よりの *C. trachomatis* の検出率 (94例)

潜伏期間は Fig. 6 に示すごとく潜伏期間の明らかな男子130例中30%は5日以内であったが，68.5%が6～10日間であり，11日～20日が1.5%であった。

2) 分泌物の性状

Table 2 に分泌物の性状をまとめたが，男子130例中96.9%は膿性分泌物であり，3.1%に漿性分泌物を認めている。*C. trachomatis* の感染の有無による分泌物の性状の差は特に認められなかった。

Fig. 8. *N. gonorrhoeae* の MIC の分布 (10^6 cells/ml)

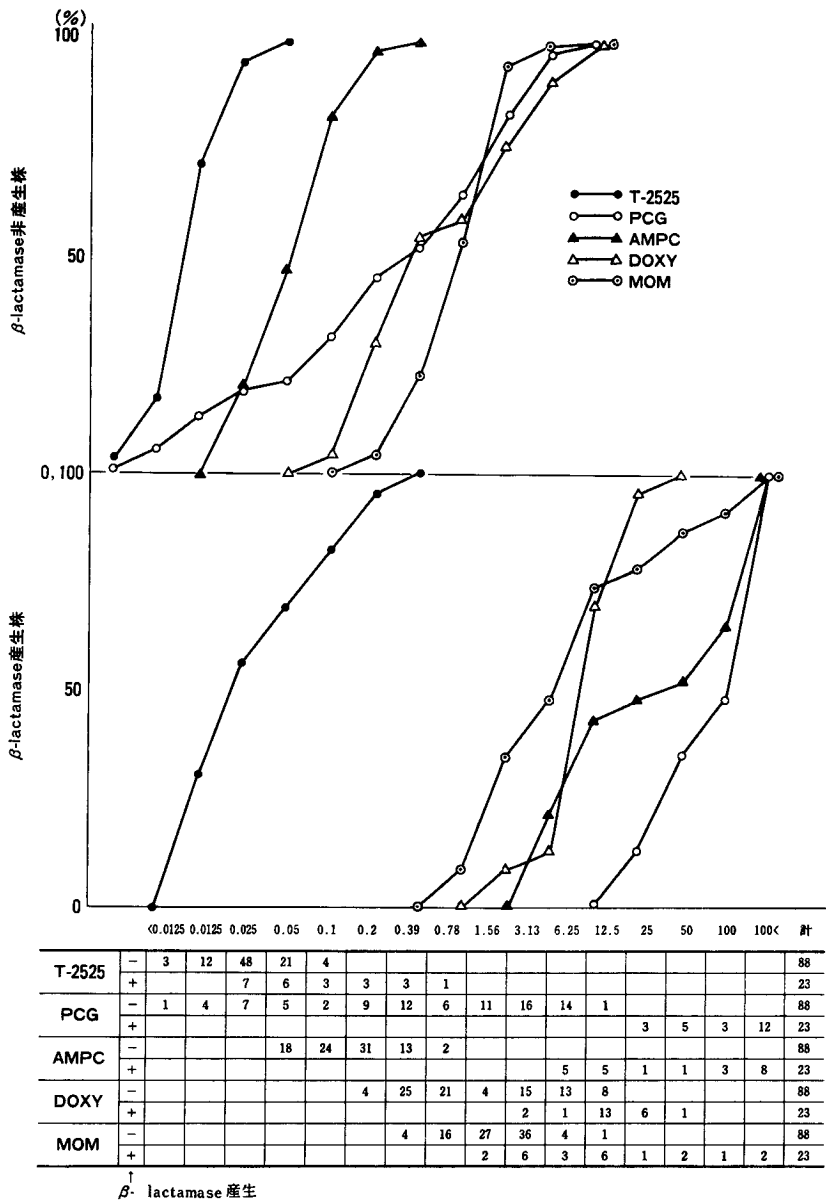


Fig. 9. N. gonorrhoeae の MIC 分布 (10⁸ cells/ml)

女子においては、膿性、漿性3例ずつであった。

3) 分離菌の細菌学的検討

分離菌を分離し得た男子140例、女子6例における細菌の分離状況をまとめたのが Table 3 である。男子140例中 *C. trachomatis* 感染合併の認められたものは29例(20.7%)であった。女子では6例中2例(33.3%)に *C. trachomatis* の合併があった。

淋菌とともに分離された諸細菌は Table 3 にみられるごとく多岐にわたるが、それら諸細菌の尿道炎発症に関する病原性に関しては断定し得なかった。

なお、*C. trachomatis* の検出に関しては、淋菌と *C. trachomatis* との潜伏期間の違い、および淋菌性尿道炎における膿汁分泌の多量さによる尿道上皮採取の困難などにより、初診時では検出率がやや低くなっている。Fig. 7 に示すごとく、治療前における検出率が16%であるのに対し、治療3日後では4.2%の陽性率の増加、7日目の検査でさらに2.2%の検出率の増加がみられた。すなわち治療前における検査での検出率が16%であるのに対し、治療7日目の検出率が22.4%と6.4%もの検出率増加がみられている。この事実は、淋菌感染症症例における *C. trachomatis* 検出検査は、なるべく2～3回の施行が望ましいことを示し

ている。ことに対淋菌治療を終える治療後7日目において、それまで検出し得なかった症例についての検査施行は必須と考えられる。その時点での自覚症状がほとんどなくとも *C. trachomatis* 感染のあるものがあり、*C. trachomatis* を確認せず放置して潜在的移行へ結び付ける危険があるわけで、確実なる *C. trachomatis* 合併の確認と適切な治療の施行が疫学的立場から望まれるわけである。

PPNG の検出率は MIC を検討し得た110株中23株の20.9%であった。感染源が特殊浴場の従業婦に限った男子尿道炎患者からの分離菌の PPNG 分離率は42例中10例の23.8%であった。

MIC の分布を Fig. 8, 9 に示した。T-2525(T-2588 の活性物質)での MIC 分布は non-PPNG では 0.1～0.0125 $\mu\text{g/ml}$ であり、ピークは 0.025 $\mu\text{g/ml}$ と著しく低値を示した。PPNG でもピークは 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であり最高値が non-PPNG より1管高い 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にとどまった。それに反し、同時に検討した PCG, AMPC, DOXY, MOM では PPNG での MIC は著しく高くなっていることが示された。10⁶ CFU 1 ml および 10⁸ CFU 1 ml 接種菌量における MIC 分布の差は T-2525 においては1

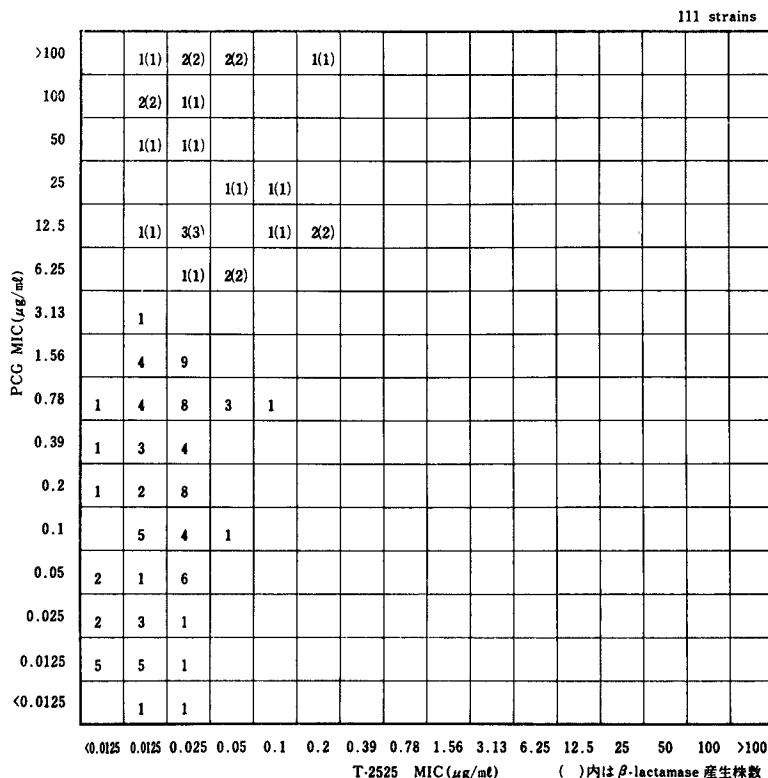
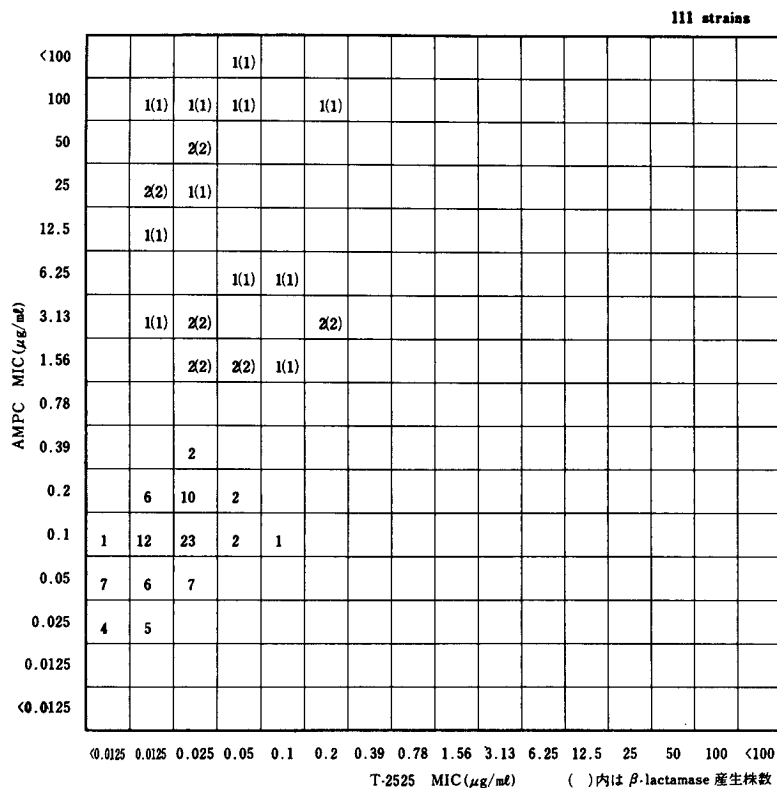
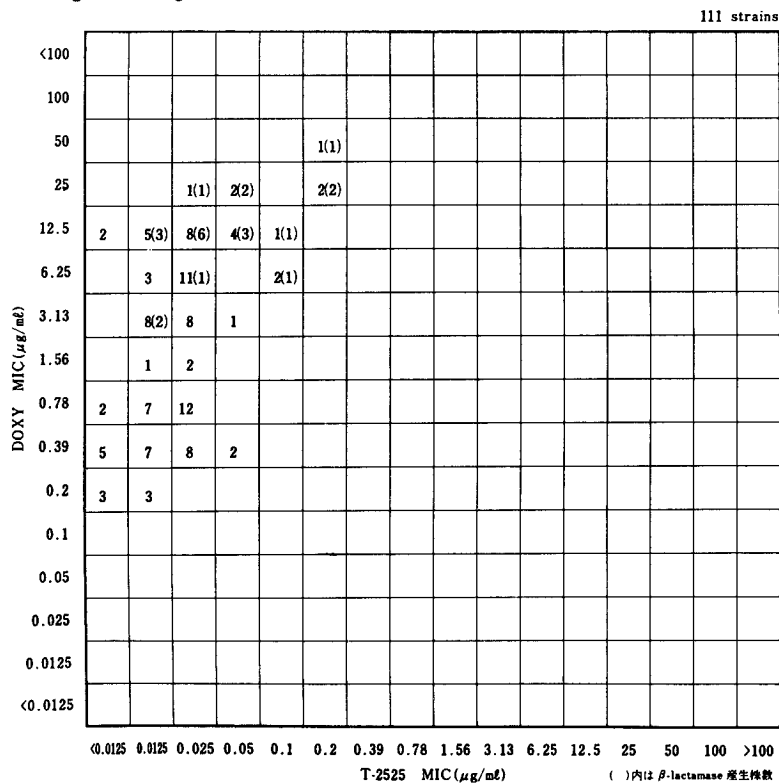
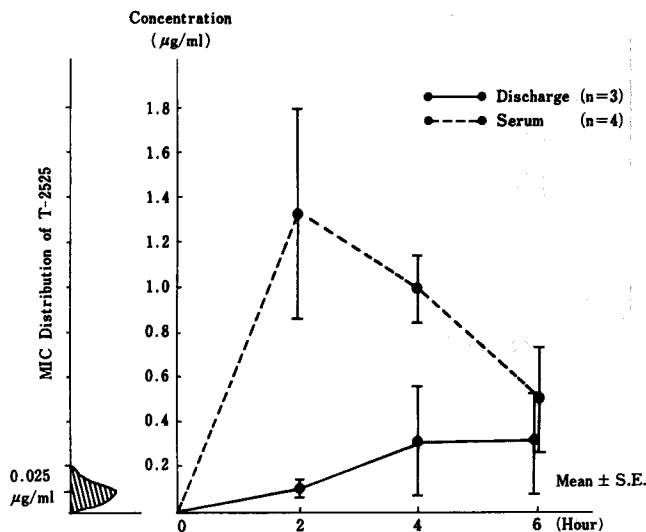


Fig. 10. *N. gonorrhoeae* の感受性相関, T-2525 と PCG との比較

Fig. 11. *N. gonorrhoeae* の感受性相関, T-2525 と AMPC との比較Fig. 12. *N. gonorrhoeae* の感受性相関, T-2525 と DOXY との比較



(200mg P.O.)

	No.	S.T.	I.K.	I.Y.	N.M.	S.H.	Mean ± SE
Serum		N.D.	N.D.	—	N.D.	N.D.	—
	2h	0.025	1.66	—	1.37	2.26	1.33 ± 0.47
	4h	0.88	0.54	—	1.12	1.32	0.97 ± 0.17
	6h	1.17	0.14	—	0.36	0.32	0.50 ± 0.23
Discharge		0.041	N.D.	N.D.	<0.025	—	—
	2h	0.045	0.20	0.04	—	—	0.10 ± 0.05
	4h	0.54	N.D.	0.08	—	—	0.31 ± 0.23
	6h	0.69	0.03	0.21	—	—	0.31 ± 0.20

Fig. 13. 尿中分泌物中および血清中濃度 (T-2588 200 mg, 経口投与)

症 例

No.	年齢	β-lac.	2	4	6	8	24時間
1	20	—	[+]				
2	22	+	[+]				
3	20	—	[+]				
4	19	—	[+]				
5	23	—	[+]				
6	21	—	[+]	[+]	[+]		

[+] 淋菌残存
[] 淋菌消失

Fig. 14. T-2588 の淋菌に対する経時的検討

管程度であった。

また、T-2525 と PCG, AMPC および DOXY との感受性相関を Fig. 10~12 に示した。いずれの薬剤に対しても T-2525 の感受性が勝っており、特に PPNG においては、はっきりとした差が認められた。

4) 血清および尿道分泌液中 T-2588 の濃度

Fig. 13 に示すごとく、200 mg (100 mg 錠 × 2) を経口投与後の血中濃度(平均)は 2 時間で 1.33 μg/ml, 4 時間で 0.97 μg/ml, 6 時間で 0.5 μg/ml であった。

同時に測定した尿道分泌液中の濃度(平均)は、2 時間値で 0.1 μg/ml, 4 時間値 0.3 μg/ml, 6 時間値 0.31 μg/ml で、ほぼ血清濃度の 4~6 時間で 1/2~1/3 の

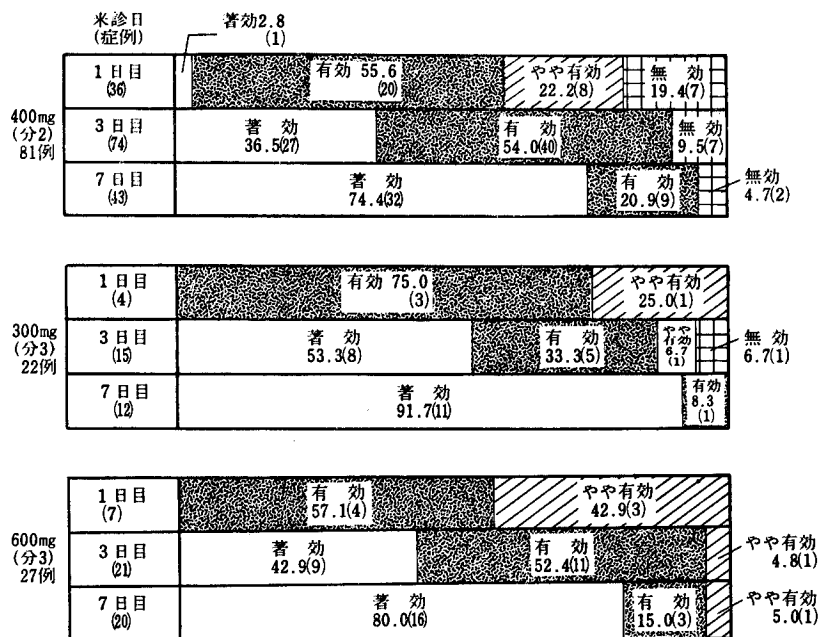


Fig. 15. 1日投与量別 STD 判定 (男性) 130例

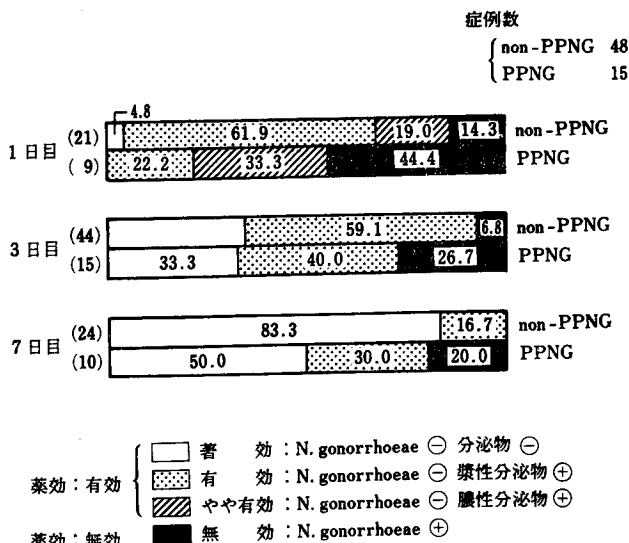


Fig. 16. 男子淋菌性尿道炎に対する臨床効果の推移 (400 mg)

濃度が得られた。

5) 治療成績

5)-(i) 淋菌消失までに要する時間の検討

男子淋菌性尿道炎 6例に対し 200 mg 服用後尿道分泌物中より淋菌の消失に要する時間の検討を行なった。Fig. 14 に示すごとく、5例では2時間目の検査においてすでに淋菌の消失を認めたが、1例のみ8時間目の検査において淋菌消失が認められた。なお、

β -lactamase 産生株 (症例 No. 2) においても2時間以内の淋菌消失を認めていることは興味深い所見である。

5)-(ii) 男子症例の治療成績

治療効果を判定し得た男子症例 130 例について来院日別および投与量別に1日、3日、7日目に来院したもののについて治療効果を判定し、集計したものを Fig. 15 に示した。投与量別有効率を比較してみる

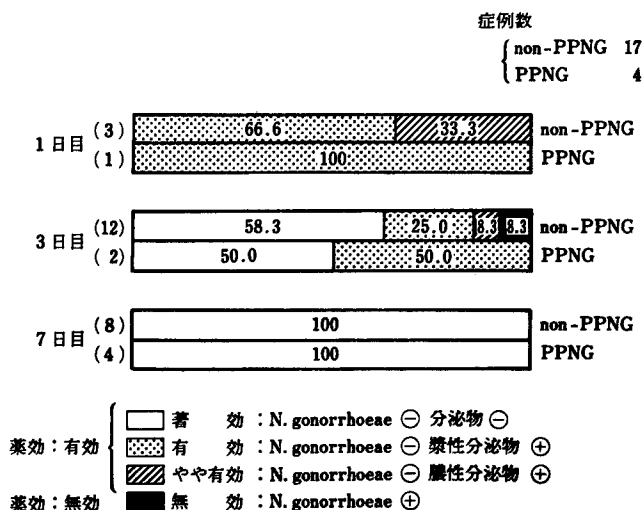


Fig. 17. 男子淋菌性尿道炎に対する臨床効果の推移 (300 mg)

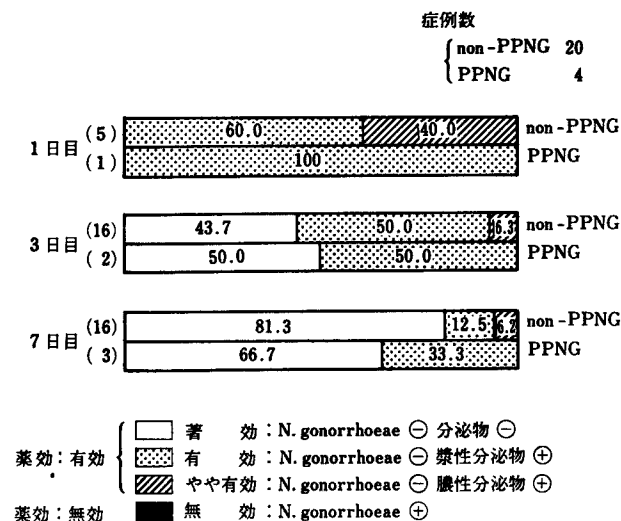


Fig. 18. 男子淋菌性尿道炎に対する臨床効果の推移 (600 mg)

と、1日 400 mg 分2投与群では1日目 80.6%，3日目 90.5%，7日目 95.3%となっている。1日 300 mg 分3投与群では1日目に検査し得た症例は、わずか4例であったが全例に菌消失を認め、3日目で93.3%，7日目100%であった。1日 600 mg 分3投与群においては1日目からすべて菌消失をみ、有効率100%であった。全体として分3投与群 (300 mg, 600 mg 投与) が分2投与群 (400 mg) より有効率は若干高くなっていた。分3投与群の中では1日投与量の差すなわち 300 mg と 600 mg の差はあまり認められないほどであるが、やはり 600 mg 投与群の方が無効例がなく臨床的には1日 600 mg (分3) が推奨し得るも

のと考えられた。

PPNG および non-PPNG での治療効果の比較を β -lactamase 産生能の有無で分けて検討したものが Fig. 16~18 である。400 mg 分2投与群における治療成績は、PPNG 群では著明に有効率が低かった。すなわち1日目 non-PPNG 群では85.7%，PPNG 群では55.6%，3日目 non-PPNG 群では93.2%であるのに対し、PPNG 群では73.3%，7日目でも non-PPNG は100%であるのに対し PPNG は80%であった。この投与方法においては全体的に成績が悪く、特に PPNG における成績はあまり良好ではなかった (Fig. 16)。

Table 4. 男性淋菌性尿道炎に対する T-2588 による治療効果（クラミジア陰性，陽性別），3日目および7日目の比較

400mg投与												{ クラミジア陰性 55例 (クラミジア陽性) 16例	
3 日目			7 日目		著 効				有 効		無効	来 院 せ ず	3 日 目 成 績
					初尿中白血球数				尿道分泌物		淋菌		
			0	1~4	5~9	10<	未検	漿性	膿性	残存			
著 効	初 尿 中 白 血 球 数	0	1(2)	(1)								3(1)	4(4)
		1~4		2		1	1				1	5	
		5~9	1	2(1)							1	4(1)	
		10<	1	(1)						2	3(1)		
有 効	分 尿 道 物	未 検		1								1	2
		漿 性	5(1)	2(1)	1	3	4	3(3)			13(4)	31(9)	
		膿 性											
		無効 淋菌残存									2	4(1)	6(1)
7 日目成績			8(3)	7(4)	1	3	5	4(3)		2	25(6)	55(16)	
判定外14例													

300mg投与												{ クラミジア陰性 10例 (クラミジア陽性) 2例	
3 日目			7 日目		著 効				有 効		無効	来 院 せ ず	3 日 目 成 績
					初尿中白血球数				尿道分泌物		淋菌		
			0	1~4	5~9	10<	未検	漿性	膿性	残存			
著 効	初 尿 中 白 血 球 数	0	1									1	
		1~4											
		5~9											
		10<											
有 効	分 尿 道 物	未 検	1									2(2)	3(2)
		漿 性					1				3	4	
		膿 性						1				1	
		無効 淋菌残存									1	1	
7 日目成績			2				1	1			6(2)	10(2)	
判定外11例													

600mg投与												{ クラミジア陰性 12例 (クラミジア陽性) 5例	
3 日目			7 日目		著 効				有 効		無効	来 院 せ ず	3 日 目 成 績
					初尿中白血球数				尿道分泌物		淋菌		
			0	1~4	5~9	10<	未検	漿性	膿性	残存			
著 効	初 尿 中 白 血 球 数	0		(1)							1	1(1)	
		1~4											
		5~9	(1)									(1)	
		10<											
有 効	分 尿 道 物	未 検	1		1		1	1				4	
		漿 性	(1)	1(1)			1	1			3(1)	6(3)	
		膿 性					1					1	
		無効 淋菌残存											
7 日目成績			1(2)	1(2)	1		3	2			4(1)	12(5)	
判定外11例													

{ クラミジア陰性 55例
(クラミジア陽性)16例{ クラミジア陰性 10例
(クラミジア陽性) 2例{ クラミジア陰性 12例
(クラミジア陽性) 5例

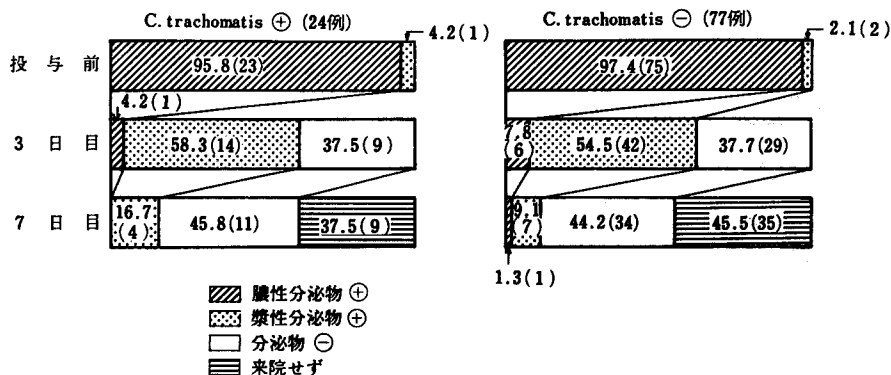


Fig. 19. 男子淋菌性尿道炎治療における分泌物性状変化

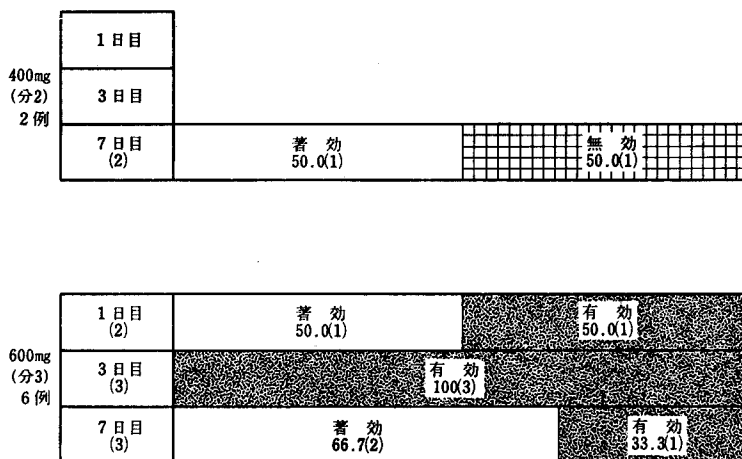


Fig. 20. 1日投与量別 STD 判定 (女性) 6例

ところが投与量は少ないが分3投与の300mg投与群における成績はFig. 17のごとく3日目のnon-PPNGで1例のみ無効例を認めただけであった。

次に同じく600mg分3投与群ではPPNG, non-PPNGにかかわらず、検討した症例すべてが有効例(菌消失)であった(Fig. 18)。

以上のデータを総合して治療効果を薬剤投与量と投与法より考察すると、投与量が400mg(分2)のように血中濃度が一時期(4~5時間)、菌のMICレベルを下まわる投与法ではnon-PPNGにおいても3日で数%に無効例が認められ、PPNGにおいては7日間治療後においてもなお無効例が認められた。しかし、1日3回投与群では1回100mg投与においてさえもPPNG, non-PPNGにかかわらず、ほとんどの場合、菌消失をみた。特に200mg3回投与では、血中濃度が最低1.1μg/ml以上を常に保ちほとんどの細菌のMICをカバーし得るため、有効率が

100%になったと考えられる。要するに投与法により血中濃度のMICカバー率が不十分の場合にはnon-PPNGとPPNGとの間に有効率の差が明確に出るが、血中濃度が十分に起炎菌のMICをカバーし得るレベルまで上げられている場合にはnon-PPNGとPPNGとの間に有効率の差はなく100%の菌消失をみるという結果になったと考えられる。

次に、3日目の治療効果所見が連続して治療を続けた場合7日目に、どのように改善するかを検討するためにまとめたのがTable 4, Fig. 19である。全投与群において3日目よりも7日目における成績がより高くなっているが、3日目で症状がかなり軽快した症例が7日目の再検時に来院しない率が高くなっている。またC. trachomatis合併症例数を()で示した合併例および非合併例での治療成績の日時的推移をまとめたTable 4, Fig. 19をみると、全体としてC. trachomatis合併例と非合併例でほとんど差がなか

Table 5. 非淋菌性疾患症例一覧表

女性10例

Na	患者名	診 断 名	年 齢	1日投与量	潜伏期間	菌 種	クラミジア	7日目判定
1	K.M	非淋菌性子宮頸管炎	21	400	不明	陽性球菌, 桿菌	—	有効
2	H.S	非淋菌性子宮頸管炎	20	600	不明	<i>L.acidophilus</i>	—	やや有効(12日目)
3	Y.N	非淋菌性子宮頸管炎	29	600	不明	陽 性 桿 菌	—	有効
4	T.K	非淋菌性子宮頸管炎	45	600	不明	β -streptococcus	—	著効(3日目)
5	R.K	非淋菌性子宮頸管炎 骨 盤 内 感 染 症	22	600	不明	<i>S.epidermidis</i>	—	著効
6	Y.K	非淋菌性子宮頸管炎	46	600	不明	<i>S.epidermidis</i>	—	著効
7	M.I	非淋菌性子宮頸管炎	24	600	不明	<i>L.acidophilus</i> <i>S.epidermidis</i>	+	著効
8	H.S	非淋菌性子宮頸管炎	25	600	不明	陽 性 桿 菌	—	著効
9	M.H	非淋菌性子宮頸管炎	31	600	不明	<i>Streptococcus sp.</i> <i>S.epidermidis</i>	+	著効(3日目)
10	M.O	非淋菌性子宮頸管炎	22	600	不明	β -streptococcus	—	著効

った。

5)-(iii) 女子症例の治療成績

女子症例は全体として6例であり、症例数が少なく治療効果を一般論として論ずることは必ずしも妥当ではないと考えるがやはり 400 mg (分2) 投与では7日間投与において2例中1例が無効であった。この無効症例はさらに1週間の投与で菌消失をみ、有効と判定された。それに対し、600 mg (分3) 投与においては翌日から有効となっており、女子症例においても600 mg (分3) 投与が治療法としては妥当と考えられる (Fig. 20)。

なお、女子症例の子宮頸管炎の臨床所見は、必ずしも淋菌性と非淋菌性の判別が容易でなく、かつ分泌物のグラム染色の鏡検においても男子尿道炎分泌物のように容易に淋菌を確認し得ず、必ずしも正確な判定が容易でない。正確な診断は培養所見によらざるを得ない。やはり今回の試験においても、初診時所見で淋菌性と考へて積極的に薬剤により治療したが、淋菌を証明し得なかった女子症例が10例認められた。それら症例の治療成績を Table 5 に示した。投与量は1例が400 mg、他の9例は600 mg 投与であった。分離菌は Table 5 に示すごとく種々の細菌を認めたが、7日目において7例著効、2例有効、1例やや有効という好成績を示していたことを付記しておく。

5)-(iv) 最終治療判定効果

本疾患の患者の特徴として、治療完了時までの来院は必ずしも期待し得ないことが多い。本試験対象症例においても、試験途中において自覚症状などが改善し完治しない状態においても来院しなくなる症例が少なくなかった。また、各症例の来院日がまちまちであり総括的に同一日に治療効果を判定することが不可能で

あったため、各症例の投与日数を勘案して最終来院日での所見をわれわれ研究会の判定基準に基づいて判定を行ない最終治療効果判定とした。それを Table 6 にまとめている。

総括で得た 400 mg 投与 (分2) では3日目無効率11.4%、7日目無効率4.8%であり、300 mg 投与 (分3) では3日目無効率11.1%、7日目0%、600 mg 投与 (分3) では3日目および7日目の両検査日において無効率は0%であった。

5)-(v) 無効症例

無効症例は前述のごとく 400 mg 投与群において6例、300 mg 投与群において1例認められるが、それらの症例の無効と判定した時点での分泌物所見および排尿痛所見をまとめたのが Table 7 である。全症例において症例6を除き、他薬剤に変更し軽快している。症例6は Table 7 に示すごとく3日目において分泌物は消失し、初尿中白血球が2~3コのみ状態まで改善したが尿道スミアの培養により菌が検出された症例で、薬剤投与をさらに続け7日に再診を命じたが来院しなかった症例であり、おそらくは症状軽快のため不参(来院せず)になったものと考え、無効と判定することには問題あると考えるが、一応無効と判定して計算した。

6) 主治医判定

最後に、われわれ研究会の判定基準に基づいた判定とは別に主治医判定を Table 8 に示した。本判定においても600 mg (分3) 投与は、男子27例、女子4例すべて有効と判定されており、この data から600 mg (分3) 投与が妥当であると結論される。

7) 副作用

副作用を検討できないいわゆる安全性評価可能症例は

Table 6. 最終治療効果判定

投 与 量		判定日	() 女性					
例	数	効果	1	3	7	14	計	
400mg (分2) { 81例 (2)	著 効	non-PPNG		9	19 ^{a)} (1) ^{b)}	1 ^{c)}	29(1)	
		PPNG		2	5		7	
		不 明		3	7	(1) ^{d)}	10(1)	
	有 効	non-PPNG	1	11	4		16	
		PPNG		1	3		4	
		不 明	1	5	2		8	
	やや有効	non-PPNG	1				1	
		PPNG						
		不 明						
	non-PPNG 48(1) PPNG 15 不 明 18(1)	無 効	non-PPNG		2			2
			PPNG		2	2		4
			不 明					
300mg (分3) { 22例 (6)		著 効	non-PPNG		4	7		11
			PPNG			4		4
			不 明					
		有 効	non-PPNG		3	1	1 ^{e)}	5
			PPNG					
			不 明		1			1
		やや有効	non-PPNG					
			PPNG					
			不 明					
	non-PPNG 17 PPNG 4 不 明 1	無 効	non-PPNG		1			1
			PPNG					
			不 明					
600mg (分3) { 27例 (4)		著 効	non-PPNG		2	12(2)		14(2)
			PPNG			2		2
			不 明		1	1		2
		有 効	non-PPNG		3	2 ^{f)}		5
			PPNG	1		1		2
			不 明		2	(1) ^{d)}		2(1)
		やや有効	non-PPNG			1		1
			PPNG					
			不 明					
	non-PPNG 20(2) PPNG 4 不 明 3(2)	無 効	non-PPNG					
			PPNG					
			不 明					

a : 3 日投与 1 例 d : 15 日投与 (7 日無効)
b : 4 日投与 e : 5 日投与
c : 7 日投与 f : 4 日投与

a : 3日投与 1例 d : 15日投与 (7日無効)
 b : 4日投与 e : 5日投与
 c : 7日投与 f : 4日投与

159例であるが、そのうち副作用出現は、3例(1.9%)に認められた(Table 9)。

1例は食欲不振、2例は下痢であり、3例とも2日目に発現したが、症状は軽度であり、治療は継続され、問題なく治療を完了した。

考 察

最近 STD が著しく増加していることは世界的な傾向であり、アメリカにおける統計では1980年度の淋菌感染例は2億2000万人中200万人、10万人中900人(0.9%)の罹患率とされている。しかも20万人以上の都市はそれ以下の都市より罹患率が3～5倍とされており、大都市での罹患率はかなり高くなっている。一方、日本においては淋菌症例の正確な統計はなく、厚生省の届出登録はかなり不十分な data である。1985

年の統計では10万人当たり11.2人であり、実数としてあまりに低く、ほぼその10倍近くは潜在しているものと推定されている。この推定よりすると、日本の罹患率はアメリカの10分の1という結果になるが、最近の増加傾向からすればもう少し多い(ことに大都会においては)とも考えられ、今後さらに積極的な疫学的調査が望まれるところである。最近われわれが全国的なSTD患者集計を泌尿器科および産婦人科医師の協力によって行なった患者統計をTable 10に示したが、男子においては外来患者217,000例の7.1%(15,554例)がSTD患者であり、その中33.6%が淋菌患者である。また女子外来患者156,000例中のSTD症例は2.7%(4,330例)であり、その症例中淋菌の占める割合が25.4%であった。男女を合わせるとほぼSTD患者の1/3(31.8%)が淋菌感染症であるということ

Table 7. 無効症例の分布

症 例	投与量 (mg×day)	day	淋 菌	β-lac.	分 泌 物	排尿痛	治 療 薬 剤	結 果	備 考
1. 47.M. M	400×3	0	(+) (0.025)		膿 性	+	NFLX×600mg 7日	N.gonorrhoeae (-)	
		3	(+)	+	膿 性	+		Discharge (-)	
2. 24.K. M	400×7	0	(+) (0.1)		膿 性	#	DOXY×200mg 7日	N.gonorrhoeae (-)	
		3	(+) (0.1)	+	膿 性	+	SPCM×2g 2日	Discharge (-)	
		7	(+) (0.1)		膿 性	#			
3. 20.M. T	400×4	0	(+) (0.2)		膿 性	#	1) BAPC×1g 7日	{ N.gonorrhoeae (+) Discharge (+)	
		3	(+) (0.2)	+	膿 性	-	2) SPCM×2g 2日	{ N.gonorrhoeae (-) Discharge (-)	
4. 28.Y. M	400×7	0	(+) (0.05)		膿 性	#	1) BAPC×1g 7日	{ N.gonorrhoeae (+) Discharge (+)	
		3	(+) (0.05)	+	膿 性	-	2) SPCM×2g 2日	{ N.gonorrhoeae (-) Discharge (-)	
		7	(+) (0.05)		膿 性	-			
5. 35.M. I	400×4	0	(+) (0.025)		膿 性	+	SPCM×2g 1日	N.gonorrhoeae (-)	
		3	(+) (0.025)	-	膿 性	+	MOM×600mg 11日	Discharge (-)	
6. 21.K. T	400×3	0	(+) (0.025)		膿 性	+			下 痢
		3	(+) (0.025)	-	(尿中白血球2~3)	-			
7. 26.S. M	300×3	0	(+) (0.05)		膿 性	#	SPCM×2g 1日	不 明	
		3	(+) (0.05)	-	膿 性	-			

Table 8. 主治医判定

		()女性				
1日投与量	症例数	効果				有効率(%) (著効+有効+やや有効) 総 数
		著効	有効	やや有効	無効	
400mg (分2)	81 (2)	40 (2)	33	2	6	92.6 (100)
300mg (分3)	22	12	6	1	3*	86.4
600mg (分3)	27 (4)	13 (3)	14 (1)	0	0	100 (100)

* 1例 STD判定では有効

** 1例 3日目判定有効

Table 9. 副作用発現症例

安全性評価症例数 159例

副作用発現症例数 3例 (1.9%)

No.	患者名	性別	年齢	副作用の種類	程度	発現日	薬剤との関係	経過
1	K. S	男	42	下 痢	+	2日目	関係あるかもしれない	継続
2	K. T	男	21	下 痢	+	2日目	多分関係あり	継続
3	Y. S	男	24	食欲不振	+	2日目	関係あるかもしれない	継続

Table 10. STD 疾患別患者数 (1985年1月～12月全国集計)

	男	女	計
淋菌感染症	5,228(33.6)	1,154(25.5)	6,382(31.8)
非淋菌性尿道炎	6,913(44.4)		
〃 子宮頸管炎		2,343(51.7)	9,256(46.1)
尖形コンジローマ	1,454(9.3)	252(5.6)	1,706(8.5)
性器ヘルペス症	754(4.8)	276(6.1)	1,030(5.1)
早期梅毒	332(2.1)	154(3.4)	486(2.4)
軟性下疳	4(0.03)	3(0.07)	7(0.03)
毛 虱	465(3.0)	132(2.9)	597(3.0)
疥 癬	404(2.6)	219(4.8)	623(3.1)
総 計	15,554	4,533	20,087
	↑ 7.1%	↑ 2.7%	↑ 5.4%
外来総患者数	217,961	156,140	374,101

() : %

になっている。

われわれの札幌における検討では罹患率が人口当りで他の北海道内における地方都市の2倍であるというデータもあり、歓楽街をかかえる大都会を中心に淋菌をはじめとする STD 症例が潜在的流行を示していることが考えられる。感染源としては、若年者においては素人同士がかなりの率を示しているが、20歳以上になると特殊浴場を中心とした性産業からの罹患率がかなり高くなることは注目すべき事実と考える。

一方、本治験において分離された淋菌の細菌学的検討で β -lactamase 産生株が20%にもおよび、今後徐々にその分離率が上昇する可能性もあり、警戒を要するところと考えている。

また、*C. trachomatis* 合併率が男子において20.7%、女子において33.3%となっており *C. trachomatis* との混合感染率の高いことも臨床上注意すべきことである。1985年の CDC の STD 治療ガイドライン⁸⁾によれば、治療開始から淋菌に対する治療薬と同時にテトラサイクリンまたはマイクロライド系の *C. trachomatis* 治療薬の併用の必要性が強調されているが、日本においてもこのような高率な合併率から考えて両病原菌に対する治療方針を当初より開始することが望まれるようになると思われる。

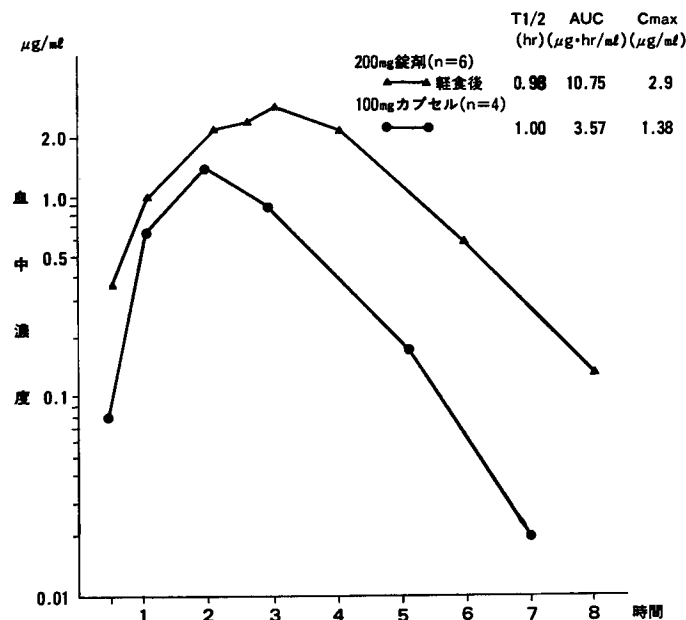
それにしても淋菌における PPNG の分離率が 1/5 に達しているということから考え、淋菌治療における選択薬剤として β -lactamase 抵抗性のある薬剤が今後第1選択とならざるを得ないと考えている。これらの立場から T-2588 は PPNG においてもあまり β -lactamase の影響を受けず、MIC の上昇がわずか1

管程度にとどまることから PPNG に対する治療薬として適当なものと考えられる。本治験は従来の日本における治療方針である経口1週間投与の方針に従って検討されているが、今後欧米なみの大量1回投与による治療効果検討ということも考慮されなければならないものと考えている。同時に CDC の STD ガイドラインのごとく同時に *C. trachomatis* 用の治療薬の併用も積極的に考慮される必要がある。ただ、*C. trachomatis* 用薬剤の併用を CDC の方針通り治療開始時から行なうか、また治療1週間目での検査所見によって開始するかについては今後議論のあるところであるが、治療途中から脱落し7日目に受診しない例がかなり多い。今回の検討でも3日に来院したもののうち4割は7日には受診していない (Table 11)。この事実を考えると欧米の治療方針の通り初回から両病原菌に対する治療を考慮する必要性が *C. trachomatis* 流行の増加とともに今後強まると考えている。

T-2588 の投与量および投与間隔については、本治験での成績からみると1回 200 mg/日3回投与での治療が最も淋菌に対する治療効果が期待されるものと考えている。すなわち、Fig. 21 に示されるように 100 mg 投与の場合は7時間目の血中濃度が $0.02 \mu\text{g/ml}^{19)}$ となり、それ以後の血中濃度は分離菌の MIC をカバーしておらず、ことに PPNG に対するカバー率はかなり悪くなる。一方、200 mg 投与の場合は、8時間目の血中濃度も $0.15 \mu\text{g/ml}^{19)}$ でありほぼ PPNG の MIC の最高値を維持しているわけで、8時間おきの投与を続ければ全投与期間中血中濃度が PPNG の MIC 相当ないしそれを上まわるものになると考

Table 11. 来診日別症例数

再診回数	来 診 日	症例数(%)	投薬中止後 来院例(14日目)
1 回	1	4 (2.9%)	1
	3	31 (22.8%)	12
	7	19 (14.0%)	2
2 回	1—3	19 (14.0%)	6
	1—7	1 (0.7%)	
	3—7	37 (27.2%)	4
3 回	1—3—7	25 (18.4%)	
計		136 (100%)	



投与量	0.5	1	2	2.5	3	4	5	6	7	8hr
200mg	0.36±0.14	1.0 ±0.21	2.2 ±0.19	2.4 ±0.24	2.9 ±0.29	2.2 ±0.30		0.59±0.12		0.13±0.03
100mg	0.08±0.03	0.63±0.05	1.33±0.09		0.88±0.10		0.17±0.03		0.02±0.02	

Fig. 21. T-2588 経口投与後の血中濃度の推移

えられるだけに 3 回投与が理論的に妥当であると同時に今回の治療成績もこれを期せずして裏付けるものとなったと解釈している。ただ問題なのは本治療薬の投与期間はわれわれは 7 日間で検討したが、治療成績から考えると必ずしも 7 日治療を要せず 3 日間投与で十分であったとも考えられる。前述の欧米の one shot 療法との関係から高投与量の短期間治療に治療方針がかわって行く流れの中で、本薬剤の 1 日 200 mg 3 回 3 日間投与が今後検討され、推奨されるようになることが予想される。

女子の治療方針に関しては、今回の治療症例数が少なく十分な結論を見出すことは困難であるが、やはり男子のデータと同様に 600 mg (分 3) 投与が有効率 100 % であり男子同様の治療方針が推奨されるものと考えている。

本薬剤の副作用は軽症の食欲不振、下痢が 1.9 % に見られていたが、臨床ほとんど問題なく治療を完了している。淋菌感染症の治療が長くて 7 日程度であることから考えて、この程度の副作用は臨床問題にならないといえよう。

ま と め

第3世代セファロスポリン系抗生物質の軽口剤である T-2588 を用いて淋菌感染症に対する臨床治験をしたところ、以下のような成績を得た。

1. 男子尿道炎140例、女子子宮頸管炎6例計146例の淋菌感染症例を対象とした。

2. 分離淋菌の110株中23株(20.9%)は、PPNGであった。

3. T-2588 の分離菌に対する抗菌力(MIC)は、接種菌量 10^6 CFU/ml で $0.1 \sim 0.0125 \mu\text{g/ml}$ (peak $0.025 \mu\text{g/ml}$) であった。PPNG でも peak は $0.025 \mu\text{g/ml}$ と、最高値は non-PPNG より1管高い $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

4. *C. trachomatis* 感染合併例は男子20.9%、女子33.3%であった。

5. 男子症例に対する治療効果(有効率)を投与方法別にまとめると次のごとくなる。

なお、()内%は PPNG 分離例での有効率である。

投与量	3 日	7 日
1日2回投与……400 mg	90.5% (73.3%)	95.3% (80.0%)
1日3回投与… { 300 mg { 600 mg	93.3% 100% (100%)	100% 100% (100%)

1日2回投与に比して1日3回投与が良好であったが、ことに PPNG 感染例での効果の差が著しかった。投与量別では 600 mg (分3) 投与が最も良い成績を示していた。

6. 女子症例は症例数が少ないので結論づけること

はできないが、やはり 600 mg (分3) 投与がよい成績(100%)であった。

7. 副作用は軽度のもので、3例(1.7%)にみられたが治療はそのまま続けられた。

以上の結果から淋菌感染症例に対する T-2588 での治療は、1日分3投与 600 mg 3日間投与で PPNG と関係なく充分なる臨床効果を期待できると考えている。

文 献

- 1) 熊本悦明：淋菌感染症の臨床。Sexually transmitted disease—病因・診断・治療、臨床と細菌増刊号、西浦常雄・岡本昭二・五島瑳智子編集、15～36、近代出版、1984
- 2) 熊本悦明・ほか：淋菌性感染症の疫学的治療学的研究—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
- 3) 熊本悦明・ほか：淋菌性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
- 4) 熊本悦明・ほか：淋菌性感染症の疫学的治療学的研究—Sultamicillin による検討—。泌尿紀要 31：151～161、1986
- 5) 熊本悦明・ほか：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
- 6) 酒井 茂・熊本悦明・ほか：淋菌性感染症の疫学的治療学的研究—Norfloxacin による検討—。泌尿紀要投稿中
- 7) T-2588 新薬シンポジウム抄録：第33回日本化学療学会総会、1985
- 8) 1985 STD treatment guide lines, CDC, 1985
(1986年5月27日迅速掲載受付)