

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—

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）

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科（部長：井川欣市）

熊本 悦明・酒井 茂

井川 欣市・田付 二郎

玉手皮膚泌尿器科医院（院長：玉手広時）

辺見医院皮膚泌尿器科（院長：辺見 泉）

玉 手 広 時

辺 見 泉

札幌泌尿器科医院（院長：郷路 勉）

いけがき皮膚泌尿器科医院（院長：生垣舜二）

郷 路 勉

生 垣 舜 二

いのけ医院皮膚泌尿器科（院長：猪野毛健男）

吉尾病院産婦人科（院長：吉尾 弘）

猪 野 毛 健 男

吉 尾 弘

田端皮膚泌尿器科医院（院長：田端重男）

第一臨床検査センター（所長：藤林光男）

田 端 重 男

上 野 了

東札幌三樹会病院泌尿器科（院長：丹田 均）

東京総合臨床検査センター（部長：出口浩一）

丹田 均・加藤 修爾

出 口 浩 一

EPIDEMIOLOGIC AND THERAPEUTIC STUDY ON
GONORRHEAL INFECTIONS

—ONE SHOT THERAPY BY AZTREONAM—

Yoshiaki KUMAMOTO and Shigeru SAKAI

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

Hirotoki TAMATE

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

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)

Kinichi IGAWA and Jiro TAZUKI

*From the Department of Urology, Self-Defense Force Sapporo Hospital**(Chief: Dr. K. Igawa)*

Izumi HENMI

From the Henmi Clinic (Chief: Dr. I. Henmi)

Shunji IKEGAKI

From the Ikegaki Clinic (Chief: Dr. S. Ikegaki)

Hiroshi YOSHIO

From the Yoshio Clinic (Chief: Dr. H. Yoshio)

Tooru UENO

From the Daiichi Clinical Research Center (Chief: Dr. M. Fujibayashi)

Kohichi DEGUCHI

From the Tokyo Clinical Research Center (Chief: Dr. K. Deguchi)

A clinical study of a new monocyclic β -lactam antibiotic, AZTREONAM (hereafter referred to as AZT) for gonorrheal infections as well as epidemiologic study of gonorrheal infections were made

Epidemiology:

There was a reflection of the increasing sexual activity of the younger generation; both male and female patients in their twenties were most frequent (male 49.5%, female 43.7%) and the percent of teen age patients was 15.1% (male) and 34.4% (female).

Forty two strains (17.2%) out of 244 clinically isolated gonococci were PPNG.

Residue of serous secretion was observed in a little less than 20% suggesting a complication by *Chlamydia trachomatis*.

Clinical Result:

One shot (1~2 g) therapy by AZT was given to 244 gonorrheal infection cases (212 urethritis cases of males, 32 cervicitis cases of females) with the following highly effective rate.

Although β -lactamase producing MIC of AZT at 10^6 CFU/ml showed a peak of 0.025 μ g/ml and ranged between less than 0.0125 μ g/ml to 0.2 μ g/ml.

The time required for the elimination of gonococci was studied by the administration of 1 g and 2 g AZT. Gonococci became extinct in 1~8 hours or 4~4.5 hours on average. The difference between 1 g and 2 g was scarcely observed.

Clinical effect of 1 g one shot and 2 g one shot AZT was examined on the 3rd treatment day for 244 male and females cases. The effective rate was high; 90.7% by 1 g, 97.1% by 2 g for male urethritis, 100% by 1 g also by 2 g for female cervicitis. This therapeutic efficacy was kept even in PPNG, isolated cases.

There were two side effects (0.8%), one case each of numbness and, redness and swelling of both hands, out of 244 cases, but both of them were minor ones without clinical complication.

Key words: STD, Gonorrheal infections, Aztreonam, One shot therapy

は じ め に

最近の STD の流行傾向は世界的に注目されており、医学界のみならず一般ジャーナリズムにおいてさえも問題視されつつある。

本邦の約2倍の人口2億2千万人をもつアメリカにおける STD の年間新患者症例数が Chlamydia 感染1,000~300万、淋菌感染200万、尖形 Condyloma (Venereal warts) 100万、陰部 herpes 30~20万、梅毒9万という報告がでている。

そのような世界的な流れに呼応するように本邦にお

いてもかなりの STD 罹患率の増加が認められるようになり、臨床上 STD に対する関心が高まりつつある。ことに性産業の繁栄や若年層における性の自由化に加えて、STD に関する知識の不足から、隠れた STD の流行がおきつつあるといっていよい。

本邦では欧米ほど正確な統計資料がないので実数は把握できていないが、淋菌感染例が1979年頃より急増しつつあるという各地の報告があり、しかも Penicillinase 産生株 (PPNG) もはや1979年には分離されている。

そこで、淋菌感染症治療において、PPNG に有効

な薬剤が重要視されるようになってきた。

もうひとつの臨床上的問題として、淋菌罹患症例のかなりのものが初診時のみの来院で、あとの follow up が不可能であることがあげられる。治療が不完全のままに放置されていることになる。

そこでそのような症例に対しても治療学上、より万全であるいわゆる one shot 療法が欧米では一般化している。本邦においても最近採用されるようになってきている。

そのような背景を勘案してか、PPNG にも有効でしかも one shot 治療が可能な薬剤をという、臨床要求が高まりつつある。

そこで、そのような条件を充すと考えられる新しい単環系 β -ラクタム抗生物質、AZTREONAM をとりあげ、淋菌感染症における有効性を one shot 療法にて臨床的に検討してみた。そこでその所見を基礎的臨床的に分析検討したので、ここにその詳細を報告する。

対 象 と 方 法

1. 症 例

1983年12月より1984年5月までの期間、札幌市内の札幌 STD 研究会メンバーの診療施設（泌尿器科および産婦人科）に来院、治療を受けた淋菌感染症 244 例を検討対象とした。

尿道または子宮頸管分泌物を Trasgrow 培地（Difico）で培養し、淋菌を同定確認しえた症例男子尿道炎 212 例、女子子宮頸管炎 32 例である。

2. 細菌学的検討

症例の分泌物を塗布した Transgrow 培地を札幌市内の第一臨床検査センターに集め、培養同定した。それを増菌後活性炭入セラチンディスク用半流動培地にいれて -70°C 保存し、東京総合臨床検査センター（出口浩一担当）に輸送し、MIC および β -lactamase 産生能の測定をおこなった。

3. 治療法

Aztreonam 1g または 2g 筋注による one shot 治療を施行した。治療検討期間の初め 2 カ月はすべて 1g 筋注、あとの 4 カ月は 2g 筋注を試みた。筋注局所の疼痛は軽度で臨床問題となった症例はなかった。

Aztreonam 1g 注射群は男子 73 例、女子 7 例の計 80 例、2g 注射群は男子 139 例、女子 25 例の計 164 例で、全検討症例数は 244 例となった。

4. 治療効果判定

3 日目の治療効果に重点をおいた検討をおこなった

が可能なかぎり治療 1 日目、3 日目、7 日目に来院させそれぞれの時点での治療効果の判定もおこなった。

分泌物があるかぎり、その培養と塗抹標本のグラム染色検査を施行し、以下の判定基準に従って治療効果を判定した。淋菌残存例を（non-effective or poor 無効）とし、淋菌消失例を（effective 有効）とした。

そして有効群をさらに下記のように 3 段階に臨床的に分けて判定した。

（Excellent 著効）淋菌および分泌物ともに消失

（good 有効）淋菌消失、膿性分泌物残存

（fair やや有効）淋菌消失、膿性分泌物残存

なお、Excellent 著効例については、初尿所見でさらに下記のごとく 3 段階にわけた。

判 定	初 尿 中 白 血 球 ($\nearrow$ HPF 400 $\times$)
A	0~ 4
B	5~ 9
C	>10

症例背景因子

1. 年齢分布 (Fig. 1)

全症例 244 例と男女別に、年齢分布をまとめたものが Fig. 1 である。男女とも 20 歳代が多いが 10 歳代も少なくなく、男子で 15.1%、女子では 34.4% と全体の 1/3 を占めている。10 歳代の男女のうち 16 歳（高校 1~2 年生）が 4~3 割おり、性の若年化を示す資料といえよう。女子症例の内訳を後述する Table 2 で詳しく検討すると、特殊浴場従業員女子が 32 例中 12 例を占めており、それを除いた 20 例の中では 10 歳代が 9 例（45%）となり、一般女子での 10 歳代罹患率がさらに高いことが示されている。

2. 感染源 (Table 1, 2)

男子の感染源を Table 1 に示してあるが、10 歳代では、友人または pick up がほとんどを占めていることがわかる。女子症例で上述の prostitute 以外の来診例が少ない割にはそのような若年素人女性から罹患した男子が多いことはつぎのように考えられる。すなわち、一般に女子の臨床症状が著明でないため、それら感染女子が自らの罹患を自覚しないまま無治療のまま放置し、しかも多くの男性友人達と交渉をもって感染源となっているのではないだろうか。

男子が 20 歳以上になると、収入が多くなることもあって、歓楽街ことに特殊浴場での女性からの罹患率が急増してくる。それが、さらに 40 歳代になると特殊浴

全症例(244症例)

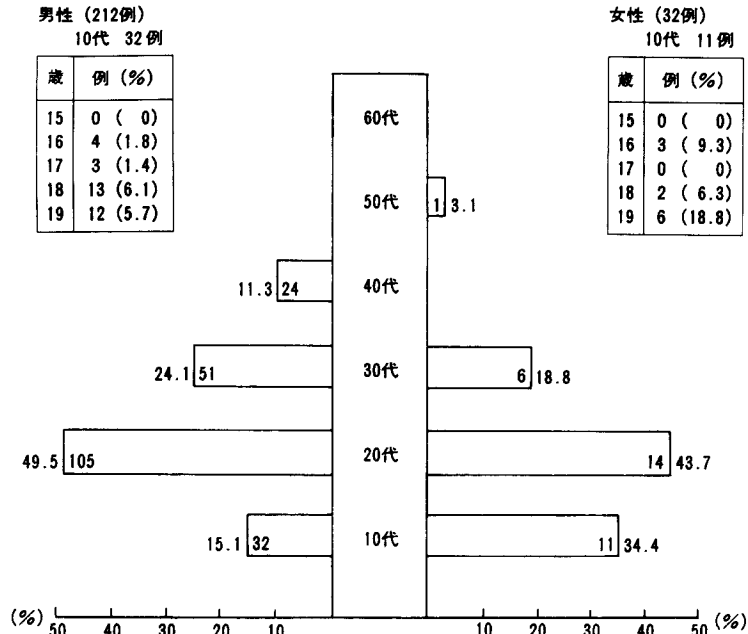


Fig. 1. 性・年齢分布

Table 1. 年齢別・感染機会別症例数 (男性)

感染機会	年齢	～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	計
ホステス			9 (8.7)	9 (17.6)	8 (38.1)			26
特殊浴場		3 (9.4)	41 (39.4)	28 (54.9)	9 (42.9)			81
友人		15 (46.9)	21 (20.2)	4 (7.8)	1 (4.8)			41
Pick-up		14 (43.8)	30 (28.8)	7 (13.7)	2 (9.5)			53
配偶者			1 (1.0)					1
国外			1 (1.0)	1 (2.0)	1 (4.8)			3
その他			1 (1.0)	1 (2.0)				2
不明				1 (2.0)				1
計		32	104	51	21			208

(但し感染機会無し の 4 例は除いた)

場従業員女子のみではなく、より金のかかるいわゆるホステスよりの罹患率がかなり高くなっている。これらの事実は社会学的にも興味のあるところといえよう。

札幌では国外での罹患は、本州に比して非常に少ないことはひとつの特徴ある data である。

3. 潜伏期間 (Fig. 2)

女子は不明が多いのが特徴である。男子では不明を

除くと5日以内が60.6%，6～10日が26.9%，11～20日が7.3%となっている。

4. 分泌物の性状

男子症例の尿道分泌物は膿性のものが98.1%でほとんどであるが、一部に漿性のものが1.9%にみられた。

また、女子症例の子宮頸管分泌物も膿性のものが75%とともに漿性のものが25%も認められている。

Table 2. 年齢別・感染機会別症例数 (女性)

感染機会	年齢	～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	計
ホステス								
特殊浴場		2 (5.5)	8 (57.1)	2 (33.3)				12
友人		8 (72.7)	6 (42.9)	2 (33.3)				16
Pick-up								
配偶者				2 (33.3)		1 (100)		3
国外								
その他		1 (0.9)						1
不明								
計		11	14	6		1		32

全症例 244

男性 (212例)

女性 (32例)

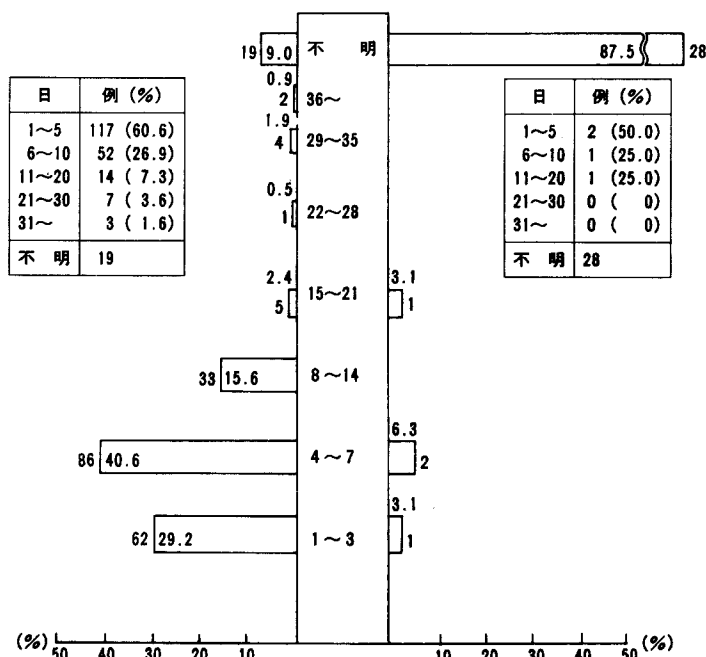


Fig. 2. 潜伏期間の分布 (日)

5. 分離菌の細菌学的検討

分離淋菌 244 株中 β -lactamase 産性菌は 42 株で、分離株の 17.2% にあたる。それを分離症例の男女別でまとめてみると、男子分離株 213 株中 36 株 16.9%、女子分離株 31 株中 6 株 19.4% となっている。

前述の Table 2 のごとく、女子症例 31 株中 12 株は

特殊浴場従業女子でそれからの分離株中 3 株 25% が β -lactamase 産生株である。やはり prostitute の保有株が PPNG である可能性が高いことがわかる。

この全分離淋菌株 244 株の Aztreonam, AMPC Spectinomycin, Ceftizoxime, Doxycycline に対する MIC を検討したものが Fig. 3, 4 である。

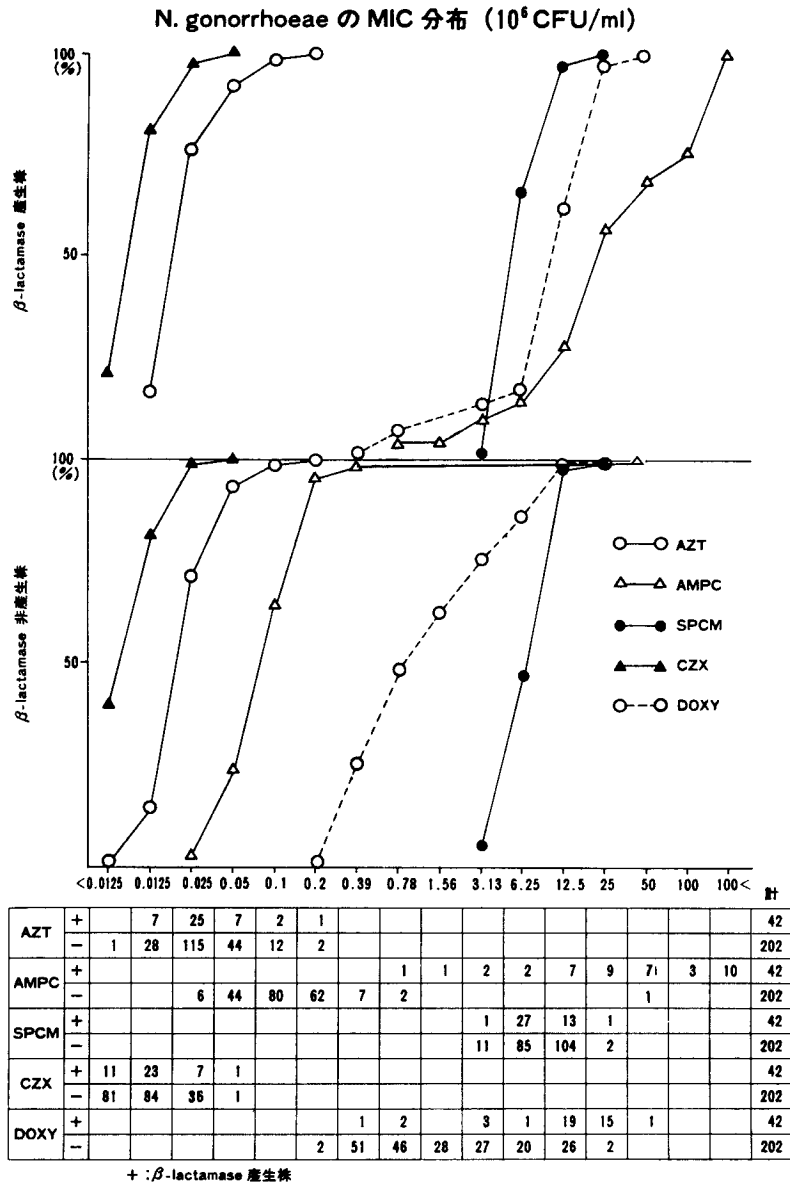


Fig. 3

AMPC の 10⁶ CFU/ml での MIC を検討してみると、PPNG では 0.75 µg/ml から 100 µg/ml 以上までと高値域に分布するが、non-PPNG では 0.025 µg/ml～0.78 µg/ml と低値域に分布し、当然のことながら、β-lactamase 産生能で分布に大きな差がみられている。

いっぽう本研究に用いた Aztreonam の 10⁶ CFU/ml での MIC は β-lactamase 産生能とまったく無関係に 0.025 µg/ml を peak に 0.0125 µg/ml 以下～0.2 µg/ml のかなり低値域に分布している。現在20

%弱にまで迫りつつある PPNG 分離率を考えると、このような β-lactamase 産生能に無関係に MIC が低くかつ分布が狭い薬剤は、臨床上的意義あるものと考えられる。

第3世代のセフェム系薬剤である Ceftizoxime の MIC の分布も、やはり低値域かつ、狭い分布域 0.0125 µg/ml 以下～0.05 µg/ml であり、また β-lactamase 産生能と無関係の分布を示していることは注目されることである。

Spectinomycin は、β-lactamase 産生能とは無関

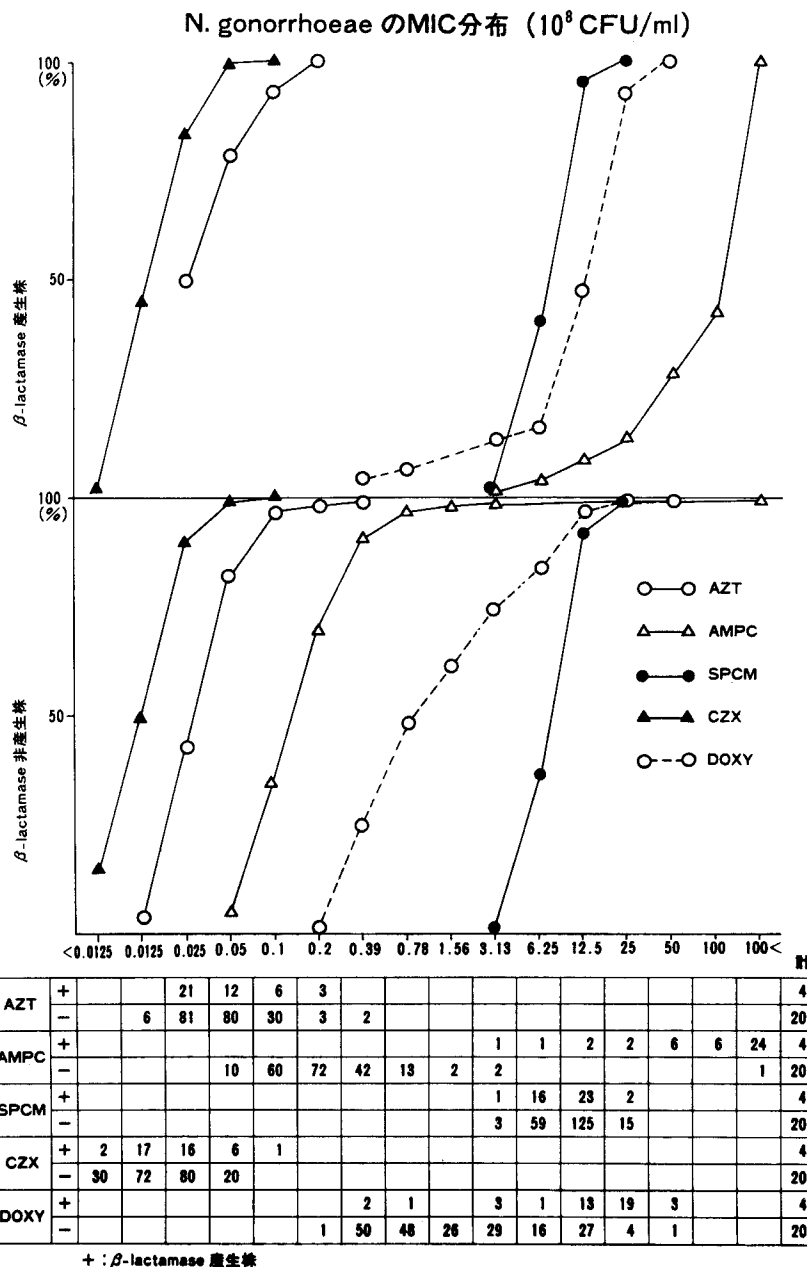


Fig. 4

係に 3.13 μg/ml 以下～25 μg/ml とかなり高値域に分布している。この高値域にもかかわらず、現在まで淋菌感染症 one shot 治療の主要有効薬剤とされていることは興味深い。β-lactamase 系薬剤と作用機序が異なる、細胞質内代謝障害剤であることが、高 MIC でも有効性を高くしているのかもしれない。今後検討すべき興味ある研究テーマと考えている。

Doxycycline の MIC について検討してみると、

PPNG のほとんどが、高値域に分布している。このように PPNG でかつ Tetracycline 系薬剤への MIC の高いのは、東南アジア株系 PPNG とされていることは周知のことであろう。ただおもしろいのは PPNG 42 株中 3 株が 0.39 μg/ml～0.78 μg/ml と MIC が低いことである。アフリカ株系 PPNG は一般的にこのような MIC 分布を示すとされておりそのような株が発見されることは注目すべきことと考え

Table 3. Aztreonam の淋菌に対する経時的検討

		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24h	48h
1g 投 与 群	No. 1	+	—	—	—	—	—	—
	No. 2	+	+	+	—	—	—	—
	No. 3	+	+	+	—	—	—	—
	No. 4	+	+	+	—	—	—	—
	No. 5	+	+	+	—	—	—	—
	No. 6	+	+	+	+	—	—	—
	No. 7	+	+	+	+	—	—	—
	No. 8	+	+	+	+	+	—	—
2g 投 与 群	No. 9	+	+	—	—	—	—	—
	No. 10	+	+	—	—	—	—	—
	No. 11	+	+	—	—	—	—	—
	No. 12	+	+	+	—	—	—	—
	No. 13	+	+	+	+	—	—	—
	No. 14	+	+	+	+	+	—	—

⊕：淋菌残存 ⊖：淋菌消失

Table 4. Aztreonam one shot 療法の治療効果（男子尿道炎）

判定日	g	著 効				有 効 やや有効 無 効				合 計
		ス ミ ア〔初尿中白血球数〕				漿性分泌物 膿性分泌物 淋 菌				
		0 (0~4)	1~4 (5~9)	5~(10~)	未 検	残 存	残 存	残 存	残 存	
1 日目	1g	4 (7.4)	4 (7.4)	4 (7.4)		33(61.1)	5 (9.3)	4 (7.4)		54
	2g	8 (8.6)	5 (5.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	63(67.6)	11(11.8)	3 (3.2)		93
3 日目	1g	17(31.5)	4 (7.4)	2 (3.7)		25(46.3)	1 (1.8)	5 (9.3)		54
	2g	34(33.0)	10(9.7)	3 (2.9)	2 (1.9)	49(47.6)	2 (1.9)	3 (2.9)		103
7 日目	1g	11(55.0)	1 (5.0)			6 (30.0)		2 (10.0)		20
	2g	34(33.0)	10(13.2)	4 (5.3)	3(3.9)	24(31.6)		1 (1.3)		76
14日目	1g	7 (70.0)				3 (30.0)				10
	2g	14(70.0)	1 (5.0)			5 (25.0)				20

(STD判定集計結果)

ている。

治 療 成 績

1. 淋菌消失に要する時間—経時的検討 (Table 3)

Aztreonam が有効な場合、投与後どのくらいの時間で淋菌が消失するが、臨床上興味ある点である。そのため、男子淋菌性尿道炎症例14例を入院させ、薬剤投与後経時的に尿道分泌物を培養検査した。1g 投与は8例、2g 投与は6例で、淋菌消失までに要する時間を検討した。

Table 3 にみられるごとく、1g 投与で1～8時間平均4.6時間、2g 投与で2～8時間平均4時間で淋菌消失をみている。2g 投与がやや早い消失を示すようにもみえるが有意の差があるとはいえない。

このように早急に淋菌消失をみる薬剤を多数例に使用した場合の臨床効果を検討したのが以下の成績である。

2. 男子症例の治療成績 (Table 4, Fig. 5)

男子212例中1g one shot 投与例は73症例、2g one shot 投与例は139例である。それら症例を1日

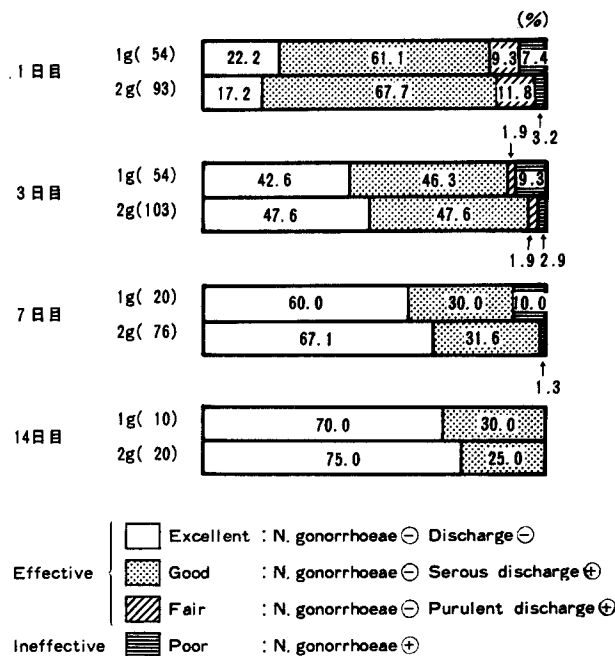


Fig. 5. Aztreonam one shot 療法臨床効果の推移 (男子淋菌性尿道炎 212 cases)

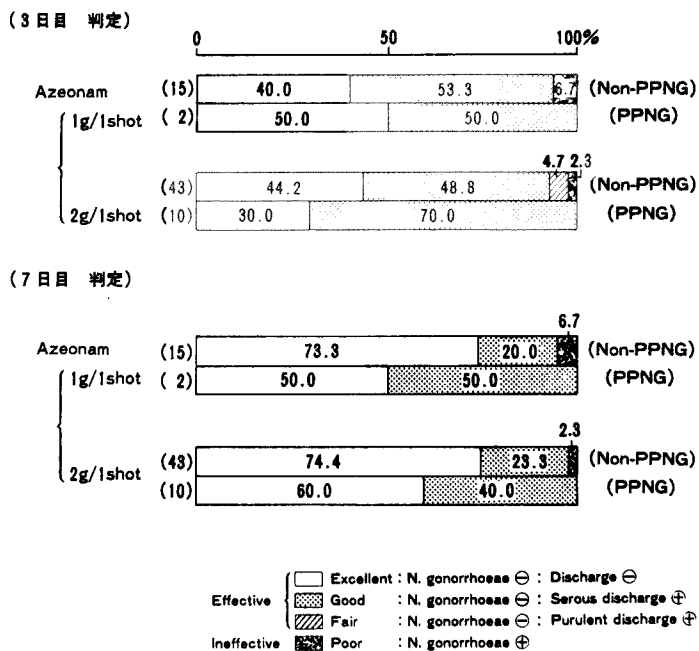


Fig. 6. 男子淋菌性尿道炎臨床効果

目, 3日目, 7日目, 14日目と経日的に治療効果をお
 っていくことができれば興味深い臨床 data が得ら
 れるはずであるが, この種の疾患 (STD) 罹患例は

ほとんどの場合身勝手な面が強く, 医師の指示どおり
 の通院をさせることはきわめて難しい. そのためそ
 れぞれの日に来院した症例での治療効果を一応まとめ

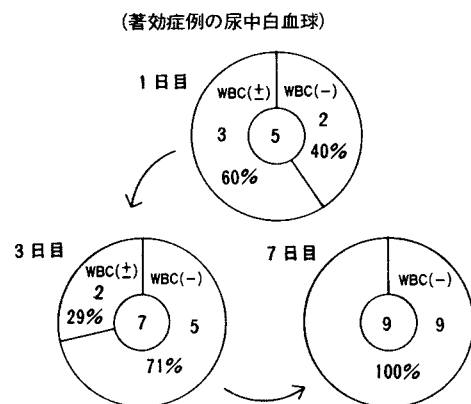


Fig. 7(I). Aztreonam 1 g one shot 療法臨床効果の推移 (男子淋菌性尿道炎)

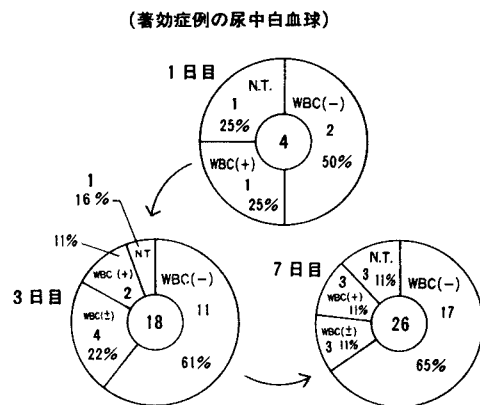
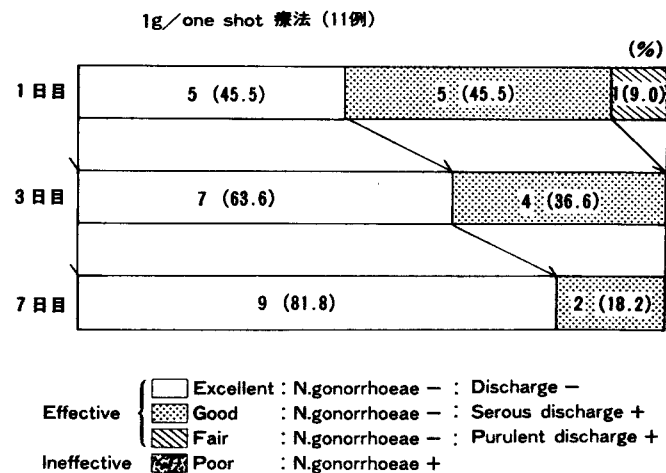
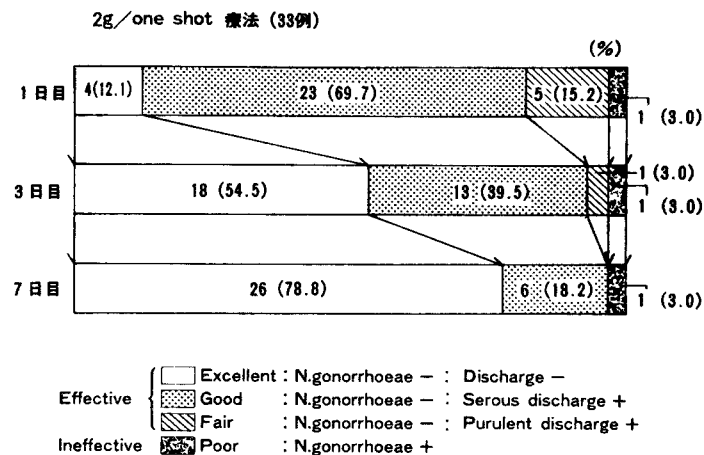


Fig. 7(II). Aztreonam 2 g one shot 療法臨床効果の推移 (男子淋菌性尿道炎)



てみると、Table 4のごとくなる。来院症例のばらつきが必ずしも連続性がないなどで断定的な結論をだすことは適当でないかもしれないが、1gより2gのほうが成績が良いと言えるような成績となっている。これを図示したものがFig. 5である。

治療効果をどの時点で判断すべきか意見の分かれるところであるが、いろいろな点を勘案して、3日目の時点での成績で臨床判定すべきであるという意見が強い。著者もその考えを支持している。その点についてはさらに詳細に後述するが、3日で治療効果判定をすれば1g投与54例中著効42.6%、有効46.3%、やや有効1.9%で、淋菌残存の無効は9.3%であった。2g投与103例では、著効47.6%、有効47.6%、やや有効1.9%、淋菌残存の無効は2.9%となり、かなりの臨床効果を得られていると考えている。

この有効率を β -lactamase産生能の有無で別々に検討してみたのがFig. 6である。PPNG分離症例数が少ないので、断定的な結論を出すのはやや躊躇せざるをえないが、Fig. 6にみられるように症例数の関係からnon-PPNGのほうにむしろ無効例がみられており、逆にPPNG分離症例といえども、non-PPNG分離症例とかわらない高い有効率を示しているといえよう。

前述のFig. 3に示したとおりPPNGでもMICが低いというdataを臨床的に裏づけている成績と考えている。

以上は各判定日の症例数がまちまちで一貫性にやや欠ける点があったので、同一症例で3回の判定日にすべて来院しえた症例についてのみ経日的に臨床経過をまとめてみた。Fig. 7 (I)は1g投与群、Fig. 7 (II)は2g投与群を示す。経過をおえた2g投与群に1例のみ無効例が認められたが、ここでは両群の有効率の差はないと考え、むしろ全体としての治癒経過を分析検討してみたい。

注射後1日より3日、さらに7日となるにしたがい、分泌物消失度も高くなり、7日目では約20%の膿性分泌物残存のみとなる。この膿性分泌物残存はおそらくChlamydia trachomatis感染合併のためと考えられる。この治療検討群ではまだChlamydia検査はルーチンに施行できなかった時点のものであるため、その正確な合併率は確認されていない。しかしわれわれの最近の検討では淋菌尿道炎症例の20~30%にChlamydia trachomatis感染合併があり、それらのほとんどが膿性分泌物を残存させる後淋菌性尿道炎になることがあきらかになっている。そのdataから考えると、ここに示した20%弱の膿性分泌物残存例はその

ような合併症と考えたい。ただ臨床問題なのは、淋菌感染症のすべての症例を7日まで完全にfollow upしえないことである。

Table 5は3日目来院症例の7日目所見を示したものであるが、同時に7日目不参例数をも示している。かなりの症例が7日目不参で、これらがすべて完治しての不参ではなく、症状軽快で完治ではないが膿性分泌物激減をみて安心してしまい少量の膿性分泌物の残存は気にせず来院しなくなったものと考えられる。これら不完全治癒のChlamydia trachomatis感染例を放置しておけばそのまま自覚のないままpartnerを感染させる結果となり、隠れたる流行を作る原因ともなっているといつて過言でない。少なくとも3日の時点で、Chlamydiaの検出をおこない、Doxycycline または Minocycline などによる積極的なChlamydia trachomatis治療を施行しなければならぬことを強調しておきたい。

3日の時点が判定上重要なことは、もうひとつ、注射翌日の時点では一応菌が消えて有効と判定されていたが、不完全抑制のため再び菌出現をみるような症例もあることである。それらの症例はほぼ3日目にははや、Table 6にみられるように、菌が再検出されるようになる。無効例をそのまま経過を送っても、治癒するわけではないので、前述の初めからの無効例も含めてその3日の時点で薬剤を変更し治療方針を変えなければならぬ。

このような事実をふまえて3日で治療効果判定をおこない、必要ならば適当な処置をおこなうのが、淋菌感染症治療の基本方針となるべきものと考えている。

なお無効症例のMICおよび β -lactamase産生能をTable 6で示してあるが、とくに有効例群との差がみられていない。これは炎症局所への本薬剤到達になんらかのbarrierがあったためと考えられる。他薬剤への変更で菌消失をみていることからすれば、そのbarrierはすべての薬剤に対するものとはいえない。

しかしわれわれが検討しているほとんどすべての薬剤で、たとえMIC分布が低いものでも3日判定で数%前後の無効症例が出ていて、しかもそれを他薬剤で治療すると有効となっている。これは淋菌感染症における臨床上の問題点のひとつともいえるが、なぜそのような結果になるのか今後研究すべき興味ある点と私考している。

3. 女子淋菌性子宮頸管炎の治療成績 (Table 7, 8)

女子における淋菌性子宮頸管炎の治療成績をまとめた

Table 5. 男子淋菌性尿道炎に対する Aztreonam による治療効果
〈3日目および7日目の比較〉

(1g)

3日目 \ 7日目		著 効(初尿中白血球数)				有 効	やや有効	無 効	来 院 せ ず	合 計
		(0~4)	(5~9)	(10~)	未 検	漿 性 分泌物 残 存	膿 性 分泌物 残 存	淋 菌 残 存		
著 効	(0~4)	5							12	17
	(5~9)	2							2	4
	(10~)								2	2
	未 検								0	0
有 効	漿 性	4	1			4			16	25
やや有効	膿 性								1	1
無 効	淋 菌							1	4	5
合 計		11	1			4		1	37	54

(2g)

3日目 \ 7日目		著 効(初尿中白血球数)				有 効	やや有効	無 効	来 院 せ ず	合 計
		(0~4)	(5~9)	(10~)	未 検	漿 性 分泌物 残 存	膿 性 分泌物 残 存	淋 菌 残 存		
著 効	(0~4)	10	1	1	2				20	34
	(5~9)	5							5	10
	(10~)	1		1					1	3
	未 検				1				1	2
有 効	漿 性	9	4	1		14			21	49
やや有効	膿 性		1	1					0	2
無 効	淋 菌							1	2	3
合 計		25	5	4	3	14		1	50	103

Table 6. Aztreonam 無効症例の分析

症例 No.	投与群	統一判定推移				判定理由	A Z T	β -lactamase
		1日目	3日目	7日目	14日目		MIC (10 ⁶)	産生有無
1	1g		無 効			培養(+)	0.1	無
2	1g	有 効	無 効			3日目再発 培養(+)	0.025	無
3	2g		無 効			培養(+)	0.025	無
4	2g	無 効	無 効	無 効		培養(+)	0.025	無
5	1g	やや有効		無 効		培養(+)	0.025	無
6	1g	有 効	無 効			鏡検(+)	0.025	無
7	1g	やや有効	無 効			鏡検(+)	0.025	無
8	2g	有 効	無 効			培養(+)	0.1	無
9	1g		無 効	無 効		培養(+)	0.025	無

ものが Table 7 である。症例数が充分でなく、あまり結論的なことはいえないが、その成績を図示した Fig. 8 でもあきらかなように男子尿道炎と同様に 1g

投与より 2g 投与のほうがやや成績が良く、また日数を経過するにつれて、所見改善度が高くなることが示されているといえよう。女子症例では β -lactamase

Table 7. Aztreonam one shot 療法の治療効果 (女子子宮頸管炎)

判定日	g	著 効				有 効	やや有効	無 効	合 計
		ス ミ ア(初尿中白血球数)				漿 性 分泌物 残 存	膿 性 分泌物 残 存	淋 菌 残 存	
		0 (0~4)	1~4(5~9)	5~(10~)	未 検				
1 日 目	1g				1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)		4
	2g				1 (6.2)	11(68.8)	4 (25.0)		16
3 日 目	1g				2 (40.0)	3 (60.0)			5
	2g				10(55.6)	8 (44.4)			18
7 日 目	1g				1 (50.0)	1 (50.0)			2
	2g				10(83.3)	2 (16.7)			12
14日 目	1g				2 (100.0)				2
	2g				4 (57.1)	3 (42.9)			7

(STD判定集計結果)

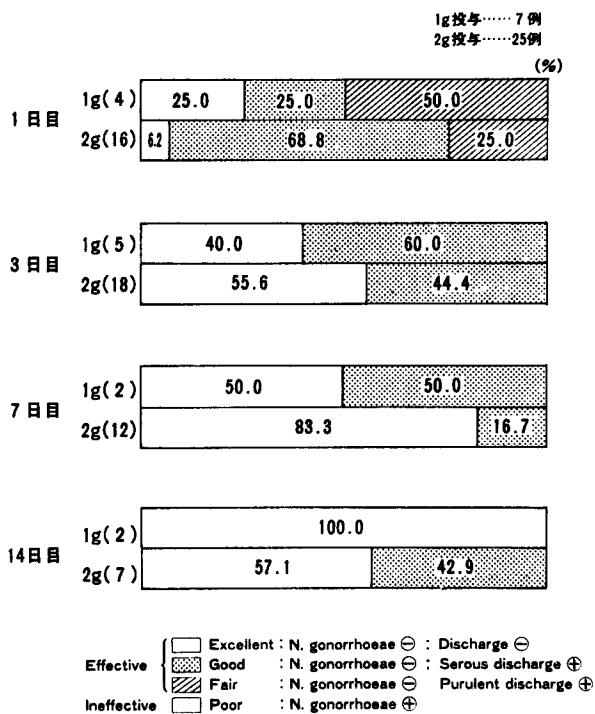


Fig. 8. Aztreonam one shot 療法の臨床効果 (女子淋菌性子宮頸管炎32例)

Table 8. 副作用発現頻度

安全性評価症例数	244例
副作用発現症例数	2例(0.8%)
しびれ、両手の発赤、腫脹、	1例(0.4%)
倦怠感	1例(0.4%)

(いずれも注射直後に出現している)

産生例で治療効果判定可能なものがなかったの、その点での検討はできなかった。

Aztreonam の副作用

244例中副作用出現例は2例(0.8%)であり、その内容を示すと Table 8 のごとくである。軽度のしびれ感、両手の発赤腫脹、また倦怠感の2例であった。両者とも重篤なものではなく、臨床さして問題となる副作用ではなかった。

考 察

現在の淋菌感染症治療上、問題となっているものをあげれば、つぎのようなものがある。

1. 本邦においても PPNG 分離率が約20%に近づきつつあるため、PPNG にも有効な薬剤を選ばなければならなくなってきている。

2. One shot 療法が良いのか、連続薬剤投与が良いのか、また連続といっても何日ぐらい続けるべきかという点である。そして、患者が何日間、きちんと薬剤を服用することを期待してよいかということも論点となる。

3. Chlamydia trachomatis の合併が20~30%の男女にあると考えられる現在、Chlamydia trachomatis の検査および治療を、淋菌治療とのからみでどのようなスケジュールでやるべきかということを確定しておく必要がある。

4. 無症候性感染症が欧米なみに本邦で存在するかどうかということが重大な関心事である。ことに自覚症状が少なく、しかも感染性はけって低くない女子感染例にどの程度その無症候性のものがあるのか、本邦ではほとんど調査されていない。

以上の4点のうち、1のPPNGに対し有効な薬剤は今日検討したAztreonamをはじめ、第3世代のセフェム系抗生物質や、Spectinomycin、さらには、弗素をもつキノロンカルボン酸系合成抗菌剤などがあり、あまり大きな問題ではなくなりつつある。むしろ2の治療方式のほうが臨床問題となっている。

Cefoxitin 1~2g で今回の臨床研究と同様 one shot 療法での報告があるが³⁾、そのさい Probenecid 1g が併用され良好な成績を得ている。本邦ではβ-lactam 系薬剤に Probenecid を併用することは欧米ほど賞用されていないが、one shot 治療のような場合は、併用をおこなうべきではないかと考えている。

Aztreonam 筋注と同時に Probenecid 1g 経口投与をおこなえば、われわれの治療成績も、さらに高ま

るものと考えている。Aztreonam 1g 筋注を2回連続投与したさいの治療効果がほぼ100%になっている報告があるがその証左といえよう⁴⁾。

そのいずれにしても3日間をめぐりに治療効果を判定して治療をおこなうとすれば、one shot でも(経口剤も1回大量投与をおこなうこともある)、連続投与でも(もちろん注射剤で連日注射する場合もある)、好みの問題となり、あまり議論する必要もないと考える。

本邦では今まであまり one shot 療法は、Spectinomycin 以外は普及していなかったが、患者の便利さを考えかつ follow up 不能例での治療を確実なものにしておくことなどを考えると、one shot 療法は今後、本邦においても欧米なみに臨床場で愛用されるようになると思料している。有効率は one shot でも連続投与でもほとんどが差がないことを考えれば、1回でことが済む one shot がより良いのではないかという欧米の doctor 達の意見は傾聴に値するものといえよう。

3のChlamydia trachomatis との合併、またはその可能性をどのようにに検索治療していくかが今後の淋菌感染症治療学上の最大の問題点ではないかと考えている。初診または3日目に必ず FITC 標識モノクローナル抗体を用いての蛍光染色をおこない、Chlamydia の検索をおこなわなければならない。その検索なしには、もはや淋菌感染症治療学は成立しないほどになってきている。しかしその問題は本論文のテーマをこえているものであり、別に論ずることにしたい⁵⁾。

また4の無症候性感染の潜在例もわれわれの現在進行している調査では、かなりあると考えられる成績になっている。今後全国的に積極的な field survey が衛生学的立場から進められれば欧米にさして劣らない頻度で見られることがあきらかになってくるものと考えている。

淋菌感染症とならんで、STD の双壁といえる Chlamydia trachomatis は、すでに一般家庭婦人の出産婦で欧米なみの5%前後に検出され、しかもそれらが無自覚であるというわれわれの data をはじめとする2、3の本邦の報告がある。それから一概に淋菌について推論することは危険であるが、無症候性淋菌感染例も欧米なみに近い頻度で見られる可能性は否定できないものと私考している。

今後そのような症例発見のための積極的な field survey が必要であることを強調しておきたい。

お わ り に

淋菌性感染症244例（男子尿道炎212例，女子子宮頸管炎32例）に対し，Aztreonam one shot（1～2 g）治療を試み，かなり高い有効率を得たことを報告した。

今回報告した成績をまとめてみるとつぎのごとなる。

1. 症例より分離した淋菌 244 株中42株（17.2%）が PPNG であった。

2. Aztreonam の 淋菌に対する 10^6 CFU/ml での MIC は β -lactamase 産生に関係なく，0.025 μ g/ml に peak をもち，0.0125 μ g/ml 以下から 0.2 μ g/ml に分布していた。

3. Aztreonam 1 g および 2 g 投与による淋菌の消失時間を経時的に検討したところ，1～8時間，平均4～4.5時間の間に消失をみており，1 g と 2 g の間にほとんど差は認められなかった。

4. Aztreonam 1 g one shot, 2 g one shot による臨床効果を男女 244 例について検討したが，3日所見で判定すると，PPNG でも治療効果は変わらず有効率は男子尿道炎では 1 g 90.7%，2 g 97.1%，女子子宮頸管炎では 1 g, 2 g とも100%となり，かなり高い有効率となった。

5. Aztreonam の副作用は244例中しびれ，両手に発赤，腫脹1例，倦怠感1例の計2例（0.8%）にみられたがいずれも軽度であり，臨床上問題となることは考えられなかった。

文 献

- 1) 熊本悦明：淋菌感染症の臨床 Sexually transmitted disease, 一病因・診断治療. 臨床と細菌増刊号. 西浦 他, 15～36, 近代出版, 1984
- 2) 斉藤 功：One shot 治療について. Sexually transmitted disease, 一病因・診断治療. 臨床と細菌 増刊号, 西浦 他, 37～44, 近代出版, 1984
- 3) Jones RB, Stimson J, Count GW and Holmes KK: Cefoxitin in the treatment of gonorrhea. Sexually Transmitted Diseases 6: 239, 1979
- 4) 恒川 琢司・熊本悦明・酒井 茂：FITC 標識 monoclonal antibody を用いた塗株標本蛍光染色（直接法）による *Chlamydia trachomatis* 尿路性器感染症の臨床的検討. 感染症誌 59: 478～485, 1985

（1985年6月10日迅速掲載受付）