

淋菌性感染症の疫学的・治療学的研究 (I)

—持続性アモキシシリン (L-AMPC) 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

玉 手 広 時

札幌泌尿器科医院

郷 路 勉

いのけ医院

猪 野 毛 健 男

田端皮膚泌尿器科医院

田 端 重 男

東札幌三樹会病院

丹田 均・坂 丈敏

辺見医院

辺 見 泉

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科

生 垣 舜 二

第一臨床検査センター

田村 利勝・佐藤 良美

東京総合臨床検査センター

出 口 浩 一

EPIDEMIOLOGICAL AND THERAPEUTIC STUDIES OF
GONORRHEAL INFECTIONS (I)

—CLINICAL EFFICACY OF LONG ACTING AMOXICILLIN (L-AMPC)—

〔Sapporo Clinical Research Group for STD〕

Yoshiaki KUMAMOTO (representative) and Shigeru SAKAI

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

Hirotoki TAMATE

From the Tamate Clinic

Tsutomu GOHRO

From the Sapporo Urology Clinic

Takeo INOKE

From the Inoke Clinic

Shigeo TABATA

From the Tabata Clinic

Hitoshi TANDA and Taketoshi SAKA

From the Higashi Sapporo Sanjukai Hospital

Izumi HENMI

From the Henmi Clinic

Shunji Ikegaki

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

Toshikatsu TAMURA and Yoshimi SATOH

From the Daiichi Clinical Research Center

Kohichi DEGUCHI

From the Tokyo Clinical Research Center

During the period from October of 1981 through March of 1982, our research group in Sapporo treated 178 patients (158 males and 20 females) for gonorrheal infections. We performed epidemiological and therapeutic studies on these patients.

The youngest of the 158 male patients with acute gonorrheal urethritis was 15 years old. The age distribution was 32 patients (20.3%) under 20 years, 46 patients (29.1%) aged 20 to 24, 34 patients (21.5%) aged 25 to 29, 22 patients (13.9%) aged 30 to 34, 10 patients (6.3%) aged 35 to 39, and 14 patients (8.9%) aged 40 to 54. The fact that 20% of gonorrheal urethritis occurred in youths under 20 years of age, is especially noteworthy.

The infection in the teenage boys was found to be picked up mostly from girls met at discos, etc., On the other hand, the patients in their 20s, were infected more frequently by contact with hostesses at massage parlors and bars, these sources making up the majority of male patients who were 25 years or older. These findings are quite interesting because they reflect the socio-economic status of the patients. In addition, the fact that hostesses working at massage parlors are a frequent source of gonorrheal urethritis infections can represent a considerable problem in terms of public hygiene.

The 20 female patients with gonorrheal infections were all found to be cases of cervicitis, except for a 1-year-old girl with gonorrheal infection of external genitals. The fact that about half of these female patients were teenagers, aged 16 to 19 years is worth special note.

The duration of the latent period was less than 5 days in 83 male patients (58.9%) with urethritis, 6~10 days in 39 patients (27.7%), 11~20 days in 13 patients (9.2%), 21~30 days in 4 patients (2.8%), and over 30 days in 2 patients (1.4%). It can thus be said that the number of cases showing a long incubation period is increasing.

The MICs of 154 gonococci strains isolated from the urethral or vaginal discharge were determined. Thirteen (8.4%) of these clinically isolated strains were found to be β -lactamase producers. When a bacterial inoculation level of 10^6 cells/ml was used in the *in vitro* MIC determination, the MIC was 1.56 μ g/ml or higher for 12 of these β -lactamase-producing strains; the MIC of the 13th strain was 0.78 μ g/ml.

At the same time, the MICs of these β -lactamase-producing strains to doxycycline were also high; 1.56 μ g/ml or higher. These results indicate that there is a close relationship between the mechanisms by which resistance to amoxicillin and doxycycline is acquired.

The following clinical results were obtained when therapy was carried out with 1 g of long-lasting AMPC (L-AMPC) per day (2 doses of 500 mg each) for 3 days.

a) Gonorrheal infections caused by non β -lactamase producing strains (67 cases): excellent efficacy [normalized cases] in 67.2%, good [bacterial culture (-), serous exudate (+)] in 26.9%, fair [bacterial culture (-), purulent exudate (+)] in 1.5%, and poor [bacterial culture (+)] in 4.5%.

In addition, in 15 (35.7%) of the 42 patients who had normalized bacterial culture, white blood cells were still detected in the urine.

b) Gonorrheal infections caused by β -lactamase producing strains (4 cases): excellent in 25% (1 case), and poor in 75% (3 cases).

The following clinical results were obtained when therapy was carried out for 3 days with L-AMPC, administering 3 g (2 doses of 1,500 mg each) on the first day and 1 g on each of the last 2 days.

a) Infections caused by non β -lactamase producing strains (19 cases): excellent in 73.7% (14 cases), good in 21.1% (4 cases), and poor in 5.3% (1 case). Moreover, white blood cells were still found in the urine of 3 (25.0%) of the 12 patients in whom the drug therapy was evaluated as showing excellent efficacy.

b) Infections caused by β -lactamase producing strains (5 cases): excellent in 40% (2 cases), good in 20% (1 case), and poor in 40% (2 cases).

The above data revealed that the administration of 3 g of the antibiotic on only the first day resulted in a slightly higher efficacy rate than 1 g administration on all 3 days of therapy, but this difference was not statistically significant.

For some of the patients whose bacterial cultures still yielded gonococci at the completion of 3 days of L-AMPC therapy, regimen of 1 g/day of L-AMPC was continued for another 4 days. The clinical results as evaluated at the end of the total of 7 days of this antibiotic therapy were as follows.

a) The results in the patients suffering from gonorrheal infections from which non- β -lactamase producing strains were isolated were insufficient. But it is surmised that the gonococci may have at least disappeared.

b) The β -lactamase-producing strains had not disappeared even at the end of 7 days of L-AMPC administration.

On the basis of the results described above, it is concluded that the following approach should be taken when using L-AMPC for therapy of gonorrheal infections. At first, three days of L-AMPC dosing (1 g/day) should be performed, a dose of 3 g being administered on the first day is not significantly more effective. In about half of the patients in whom the causative gonococci were not eliminated by this regimen, the isolates are considered to be β -lactamase producers.

From the recent tendency of increasing incidence of β -lactamase-producing strains, in the future most of the such cases are presumed to be due to β -lactamase producers. With this in mind, it is recommended that, when the culture for the gonococci is still positive at the end on the 3 days of L-AMPC therapy, the antibiotic being administered should be changed. When an effect is seen with 3 days of treatment, the treatment should be continued for at least another 4 days.

When the 1 g/day regimen of L-AMPC was continued for a total of 7 days for those patients in whom the bacterial culture had become negative at the end of 3 days of dosing, a serous urethral discharge was still detected in about 10% of the patients. White blood cells

were still detected in the urine of about 15% of the patients with normalized bacterial culture.

Side effects were not found to develop in any of the treated patients. In addition, there were no cases of abnormal laboratory test values that could be attributed to the administration of the L-AMPC used in the present study.

Key words: Gonococcal infection, β -lactamase, L-AMPC, DOXY, CZX

は じ め に

近年、性の自由化にともない淋菌性感染症の蔓延度がかかなり高くなりつつあるとされている。しかも、そのペニシリン耐性の淋菌の出現も話題になり、臨床治療上の問題点となっている^{1,2)}。そこでわれわれは札幌における淋菌性感染症の実態を調査するとともに淋菌の各種薬剤に対する感受性の検討をおこなった。同時にそれらに対して持続性アモキシシリン (L-AMPC) [胃溶性顆粒:腸溶性顆粒 = 3:7 (力価比)] による治療をおこない淋菌性感染症に対する治療成績の検討をし、あわせてペニシリン耐性との関係をも検討した。

対象および方法

1981年10月～1982年2月までの期間に札幌市内の泌尿器科専門病院または医院に受診した男子淋菌性尿道炎症例158例、および女子淋菌性頸管炎症例(ただし1例は幼児の膣外性器炎)20例、計178例について背景因子の分析およびL-AMPCによる治療効果の検討をおこなった。治療効果については、初診日だけしか来院しなかったもの25例、再感染の機会のあったものの3例、投与後細菌検査不施行2例、計30例は除き、残りの男子133例、女子15例を対象として臨床的検討をおこなった。また、安全性の検討は再感染の機会のあったもの、および投与後細菌検査不施行の計5例を加えた153例についておこなった。

細菌学的検討: 尿道または頸管よりの分泌物をトランスグロー培地(ディフィコ社)に塗布し、第一臨床検査センターに集め分離同定をおこなった。淋菌の分離は、分泌物をチョコレートカンテン培地(BBL)およびThayer Martin培地(日水)に塗布し、キャンドルジャー法により37℃、24～48時間培養をおこなった。培地上に形成された集落において、Oxidase 反応陽性、炭水化物分解試験にて、glucous 陽性、Maltose 陰性、Succrose 陰性のものを *N. gonorrhoeae* と同定した。なお、分離しえた淋菌は増菌後グリセリンバッファーに浮遊後凍結保存し(－78℃)、

まとめて東京総合臨床検査センターにおいてMICを測定した。

β -lactamase 産生の有無は、東京総合臨床検査センターにて、(1) β -lactamase Detection papers (Oxoid) を用いた paper method³⁾ および、(2) Cephalosporin を用いた chromogenic method (変色気質法)⁴⁾ により検討した。

治療は次のA群あるいはB群のどちらか一方の薬剤投与スケジュールにておこなった。

A群: 1g (力価) 2分服(朝夕食後) 7日間投与

B群: 第1日目3g (力価) 2分服(朝夕食後) 1日間投与

第2日目～7日目1g (力価) 2分服(朝夕食後) 6日間投与

男子 A群 105症例(うち5例は治療効果の検討より除外)

B群 33症例

女子 A群 12症例

B群 3症例

計 153症例

治療効果判定のため治療開始後3日目および7日目に、尿道分泌物の有無とその性状をチェックするとともに、尿道分泌物の細菌学的検索をおこなった。なお、分泌物所見は膿性および漿液性に分類した。また、尿道分泌物の消失した男子症例においては、可能なかぎり初尿をとり尿中白血球の有無をチェックした。

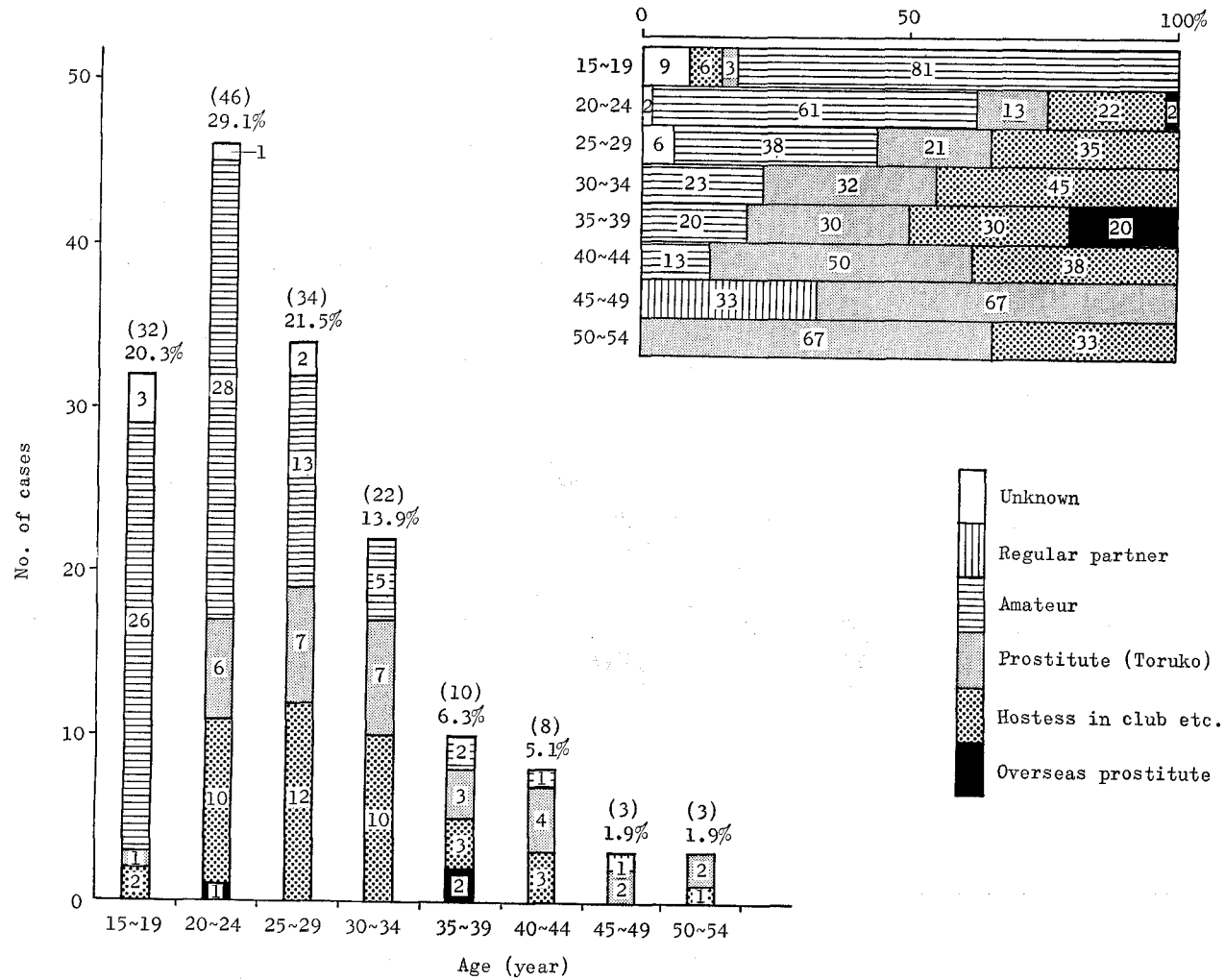
効果判定は原則として3日目および7日目におこない、判定日に淋菌消失、分泌物消失を認めたものを《著効》(正常化)、淋菌消失するも漿液性分泌物の残存するものを《有効》、淋菌消失するも膿性分泌物の残存するものを《やや有効》、淋菌の存続を認めたものを《無効》とした。なお、著効例の尿中白血球の有無は参考データにとどめた。

成 績

1. 症例背景因子

(1) 年齢分布および感染源 (Fig. 1～4)

Fig. 1. Relationship between age and infectious source in 158 cases of male gonorrheal urethritis



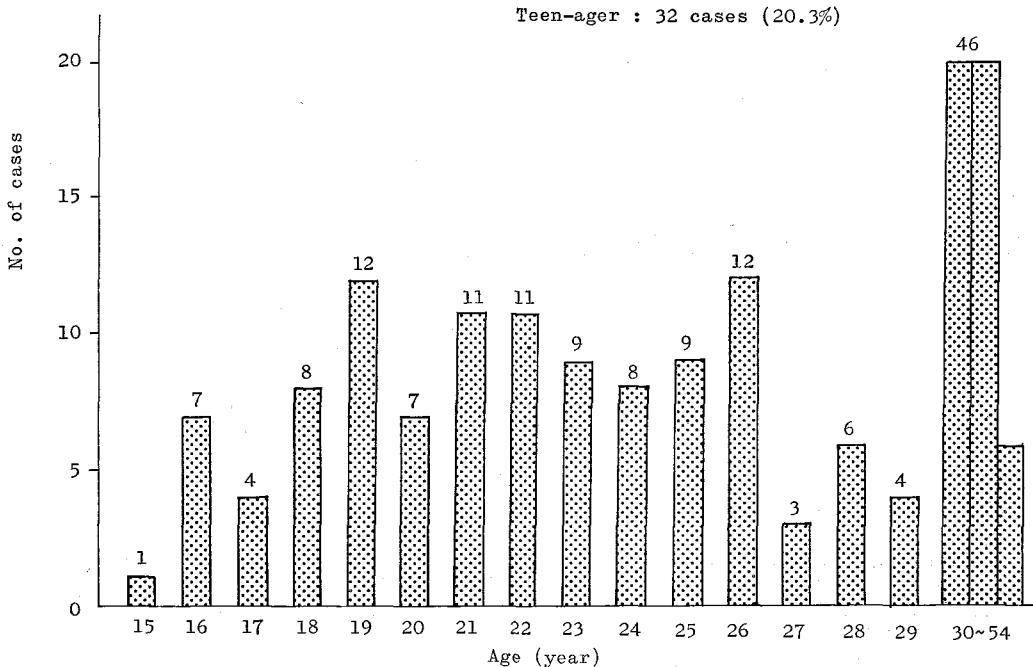


Fig. 2. Age distribution in 158 cases of male gonorrheal urethritis

男子症例：淋菌が分離された男子急性尿道炎患者158例の年齢分布は Fig. 1 のとおりで、20歳代前半がもっとも多く、高齢になるにしたがい減少している。最高齢者は54歳であった。なお19歳以下も全体の20.3%と少なくなく、20歳代後半の頻度とほぼ同数になっていることが注目される。さらに詳しく19歳以下の年齢分布をみると Fig. 2 に示されるように18~19歳が多いが、16歳例も少なくなく、15歳例（中学3年生）も1例みられていた。ティーンエイジャーの症例が全淋菌性尿道炎患者の20.3%を占めていたことは注目すべきデータといえよう。

なお、これらの症例の感染源を分析したものも同時に Fig. 1 に示してあるが、ほとんどがディスコなどで知り合ったガールフレンドである。患者年齢が20歳以上と高くなるにつれ、パー、クラブなどのホステスまたはトルコ風呂接客婦の占める割合が多くなり、25歳以上ではいわゆる“ガールフレンド”の割合よりも多くなっている。45~49歳例の1例ではあるが、感染源が妻であったことは注目すべきことと考える。海外旅行先における感染例数は、北海道という地理的条件のためか九州や本州地区などと異なり、比較的少なくわずか4例（2.5%）に認められるのみであった。

男子症例の感染源がガールフレンドまたは妻以外のいわゆる接客婦であった場合、その職種を分類してみると、Fig. 3 のごとくなる。近年増加がいちじる

しいにもかかわらず公衆衛生的に放置されているトルコ風呂での罹患率がかなり高く、遊び感染の57.9%を占めていることは、大きな社会問題として警鐘をたたく必要があろう。

女子症例：女子は自覚症状のある顕性症例が少ない上に、われわれの研究会メンバーが泌尿器科専門医に偏っていたためか、検討した症例数はわずか20例（全検討症例の11.2%）と少なかった。Fig. 4 および Fig. 5 にみられるごとく、その年齢分布は、19歳以下のティーンエイジャーが50%、20~24歳が25%と若年者にいちじるしく偏っている点特徴的である。若年者の年齢分布を詳しく検討してみると、患者数は16~21歳まで各年齢における感染例がほぼ同数であり、このような未成年女子でも決して少なくないことは近年の性道徳の乱れを如実に示すものといえよう。なお、この治療検討からは除外してあるが、1歳の幼児で淋菌性尿道炎を持つ父親といっしょに入浴したため淋菌性膣炎を罹患したという症例も1例あった。

全体の75%を占める16~29歳までの症例の感染源は、すべてボーイフレンドであった。いっぽう、30歳以上になると感染源はすべて夫となり、しかも35歳後半にもうひとつの症例頻度の山がみられていることは興味深い。

(2) 潜伏期間

男子症例：Fig. 6 に示すごとく2~3日がもっと

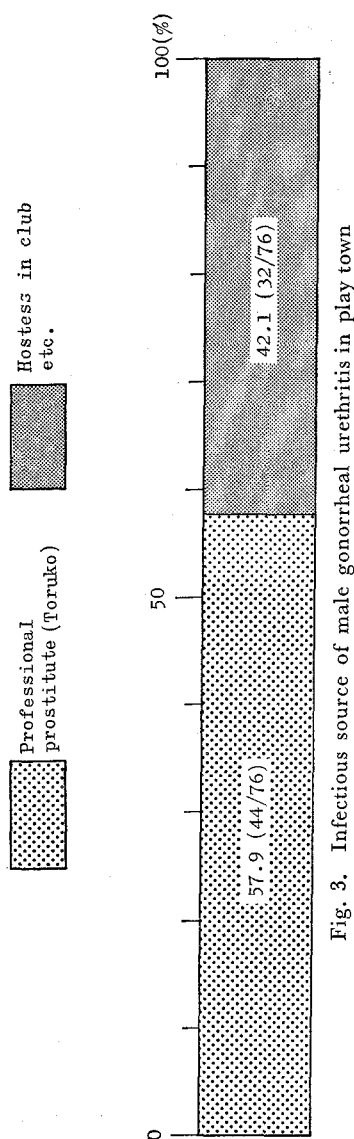


Fig. 3. Infectious source of male gonorrheal urethritis in play town

も多く、7日までに大部分が発症している。しかし、10日以上潜状期間をもったものが全症例の3割弱にみられ、さらに一部ではあるが3～4週間以上のものさえみられる。近年、欧米において病原性の強い淋菌が減って無症候性淋菌感染症の増加とともに顕性例においても潜状期間が長引きつつあると言われているが⁵⁾、われわれのデータもそのような傾向を示唆しているものといえよう。

女子症例：ほとんどの症例は若年者で、罹患対象が複数かつ感染機会が頻回であるためか、罹患日が不明のものが大部分である。わずかに罹患日のあきらかな症例でも6日以上のもが多い。

2. 分離菌の細菌学的検討

(1) 淋菌

分離された154株の淋菌 MIC を Amoxicillin (AMPC), Doxycycline (DOXY) および Ceftriaxime (CZX) について検討した。接種菌量 10^8 cells/ml の場合と 10^6 cells/ml の場合とのデータを Fig. 7, 8 に示す。

淋菌の β -lactamase 産生株13株（全分離菌の8.4%）に*印を付けたが、 10^8 cells/ml 接種の場合、AMPC の MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の細菌のすべての株と $6.25 \mu\text{g/ml}$ の2株のうち1株に β -lactamase 産生株が認められている。 10^6 cells/ml 接種の場合では、AMPC の MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ の7株のうち1株、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上のすすべてに β -lactamase 産生能を認めた。 10^6 cells/ml における MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性菌とすると、該当する12株（7.8%）がすべて AMPC 耐性菌ということになる。なお、AMPC の場合、MIC 値は接種菌量によりかなり影響されており、 10^8 cells/ml 接種での MIC 値は、 10^6 cells/ml 接種時に比べ全体として一管程度高くなっている。ことに β -lactamase 産生菌の場合では、接種菌量の影響を強く受け菌量増加による MIC 上昇がいちじるしいことが目立っている。

いっぽう、DOXY は接種菌量 10^8 cells/ml、 10^6 cells/ml の両者において MIC 分布にいちじるしい差はなく、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ をピークにもつ同様な分布パターンを示している。

CZX では、そのほとんどの菌株に対する MIC は $0.0125 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、接種菌量 10^8 cells/ml の場合でも MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、AMPC や DOXY に比べると、この第3世代セフェム系抗生剤の MIC の低さが注目される。

なお、AMPC と DOXY の MIC の相関性を検討してみたのが、Fig. 9 および Fig. 10 である。 β -lactamase 産生耐性菌（図中●）は、AMPC の MIC が高いばかりでなく DOXY の MIC も $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \mu\text{g/ml}$ の高い値に分布している。その相関性をより詳細に検討するため、AMPC および DOXY において、MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上のものを一応耐性菌、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下のものを感受性菌として次のように4群に分類し、その割合を円グラフにして Fig. 9, 10 に示した。

I 群：AMPC 感受性-DOXY 感受性

II 群：AMPC 感受性-DOXY 耐性

III 群：AMPC 耐性-DOXY 感受性

IV 群：AMPC 耐性-DOXY 耐性

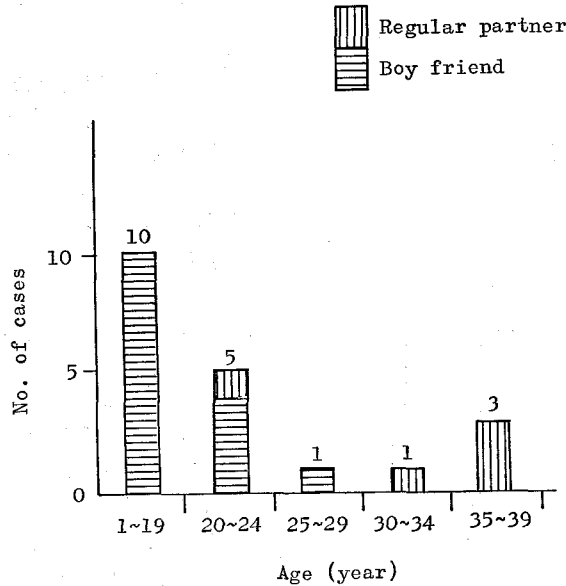


Fig. 4. Relationship between age and infectious source in 20 cases of female gonorrheal cervicitis

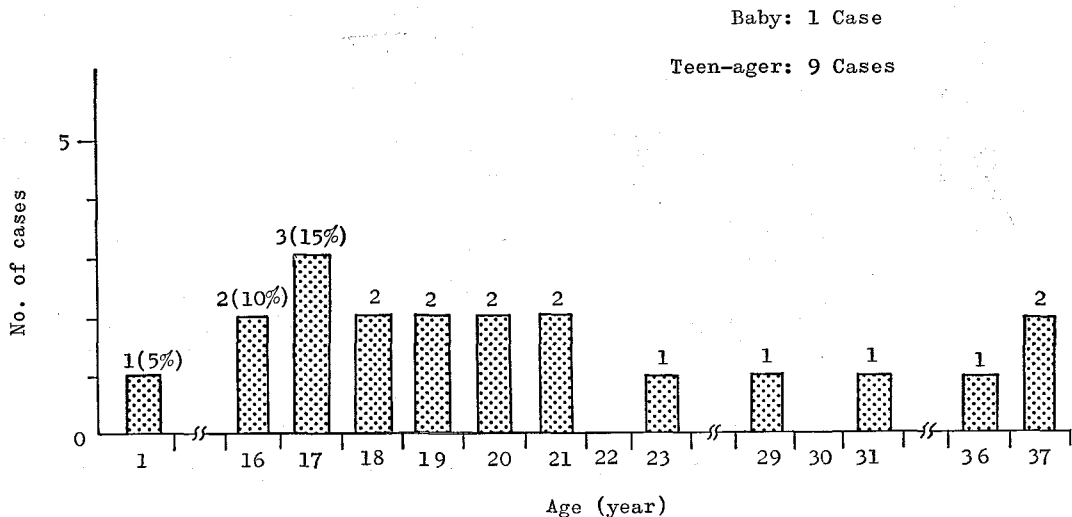


Fig. 5. Age distribution in 20 cases of female gonorrheal cervicitis

β -lactamase 産生株のほとんどが両薬剤耐性のⅣ群に入っていることは AMPC の耐性獲得機序とはなんらかの相関があることを示す所見といえる。

(2) 淋菌と共存していたその他の菌種

初診時の膿性分泌物をトランスグロー培地で培養した際、淋菌以外に同定された細菌は25株ですべてがグラム陽性球菌 (G.P.C.) であった。その一部は単なる尿道常在菌であった可能性も考えられ、それらがすべて混合感染菌としての病原性をもっていたとすることは、必ずしも妥当とはいえないかもしれない。いずれ

にせよそれら G.P.C. に対する MIC 分布をまとめると Fig. 11 および Fig. 12 のようになる。AMPC の MIC は2峰性であり、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが 10^6 cells/ml では12/25 (48.0%) であり、 10^8 cells/ml では18/25 (72.0%) であった。全体として MIC 分布は淋菌よりも高いと言えよう。

3. 治療効果

(1) 淋菌の消失時間

L-AMPC 1回 500 mg 投与により、男子尿道分泌物中の淋菌消失速度を経時的に検討したものが Table 1

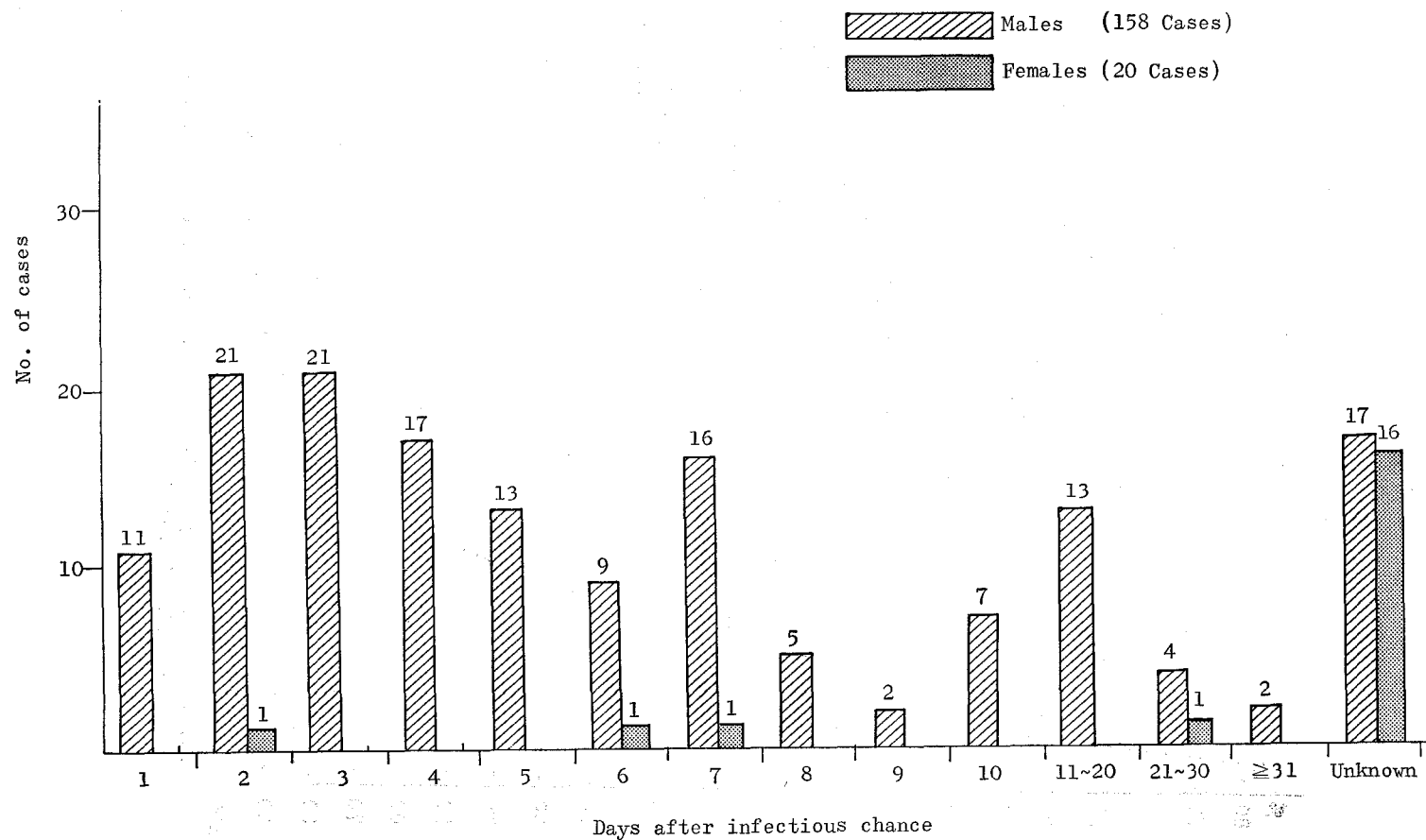


Fig. 6. Distribution of incubation period in cases of gonorrheal infection (178 cases)

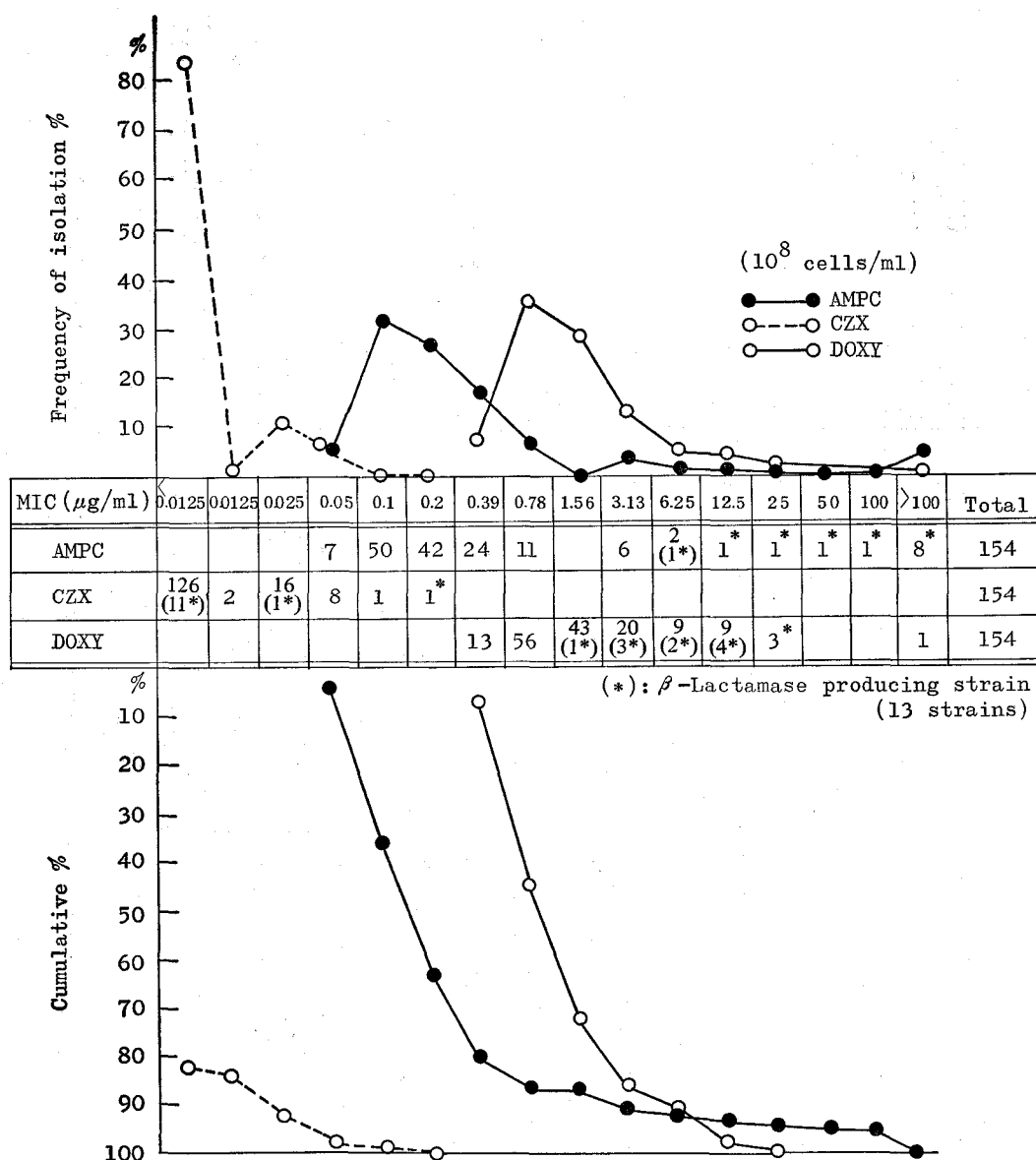


Fig. 7. Sensitivity (MIC) distribution of *N. gonorrhoeae* to AMPC, CZX and DOXY (154 strains)

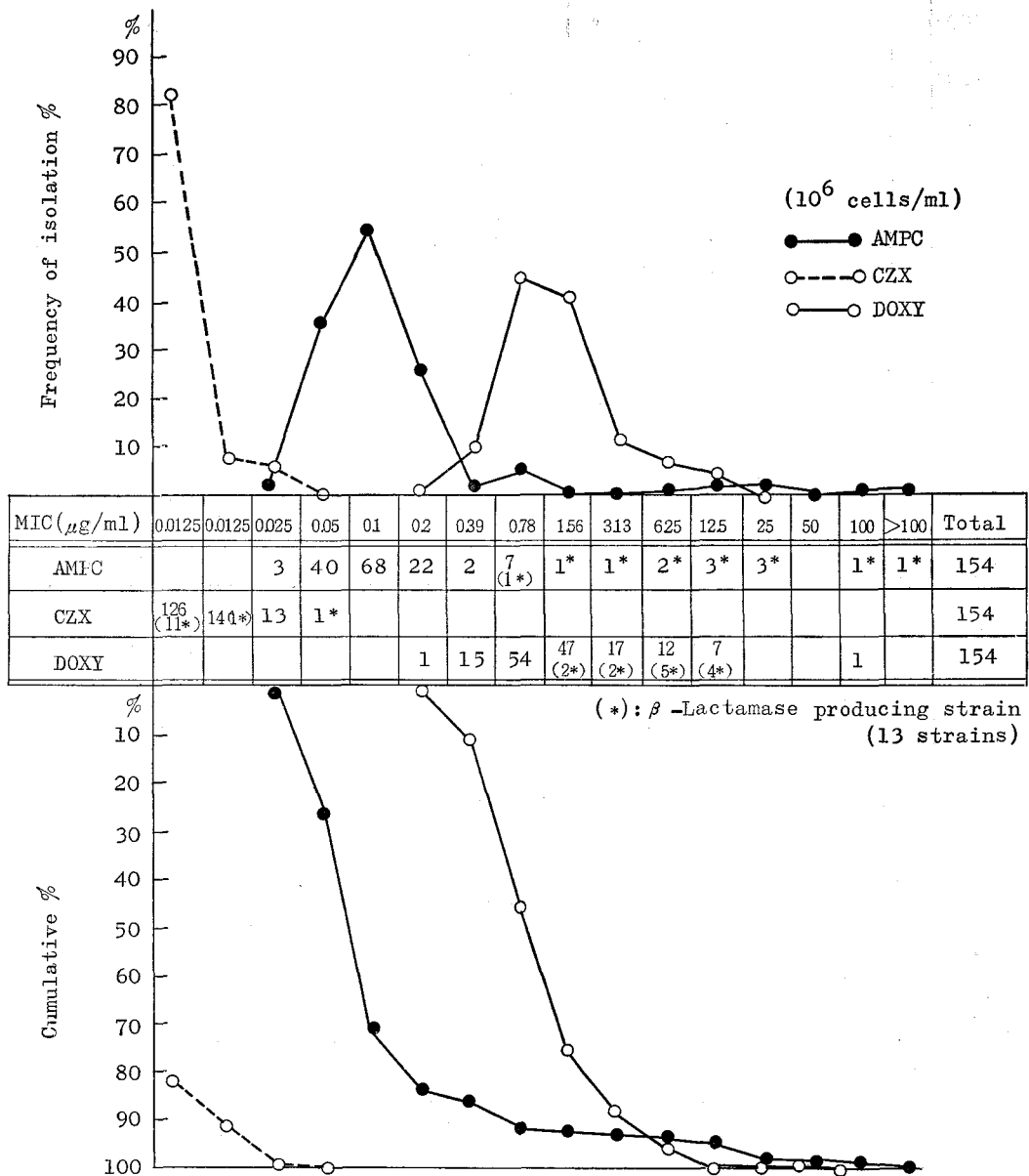


Fig. 8. Sensitivity (MIC) distribution of *N. gonorrhoeae* to AMPC, CZX and DOXY (154 strains)

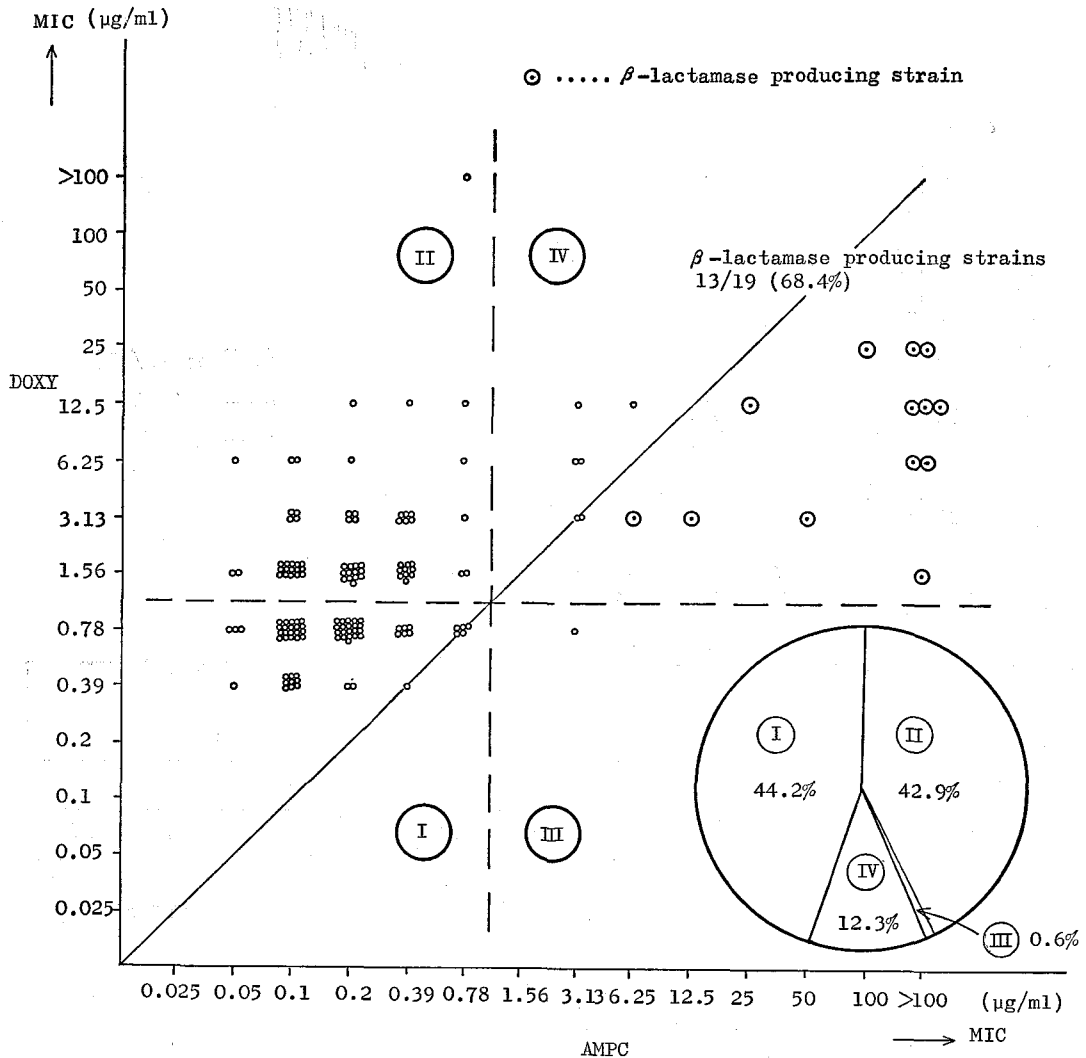


Fig. 9. Correlation between MICs of AMPC and DOXY (Inoculum size: 10^8 cells/ml) (154 strains)

である。4例中1例は2時間目には早くも菌の消失を認め、他の3例でも6時間目にはすべて菌の消失をみている。本薬剤によりかなり短時間に分泌物中の淋菌の消失をみるという所見は臨床に興味あるところである。

このデータに基づき基本的治療処方として、A群に対し1回500mg、1日2回、計1日1g、1週間投与を採用した。ただし、一部の症例(B群)に対しMICの高い耐性菌および混合感染菌の存在を考え、初日のみその3倍量(1日3g)投与をおこなった。

(2) 臨床治療効果

〔男子淋菌性尿道炎〕

Table 2 に全症例133例のA、B両群の成績をまと

めて示した。

〔3日間治療成績〕: 検討しえた109例では、著効70例(64.2%)、有効27例(24.8%)、やや有効2例(1.8%)、無効10例(9.2%)となっていた。菌消失は99例(90.8%)にみられている。

これを初日投与量1g(A群)と3g(B群)の投与量別に、また分離菌のβ-lactamase産生の有無に、それぞれ分けて治療成績を分析しTable 3およびTable 4にまとめた。さらにそれをわかりやすくまとめて図示するとFig. 13のごとくなる。

β-lactamase産生株感染例での成績では、A群4例、B群5例と症例数が少ないため、統計上のバラツキが大きいのはやむをえない。菌消失をみない無効例

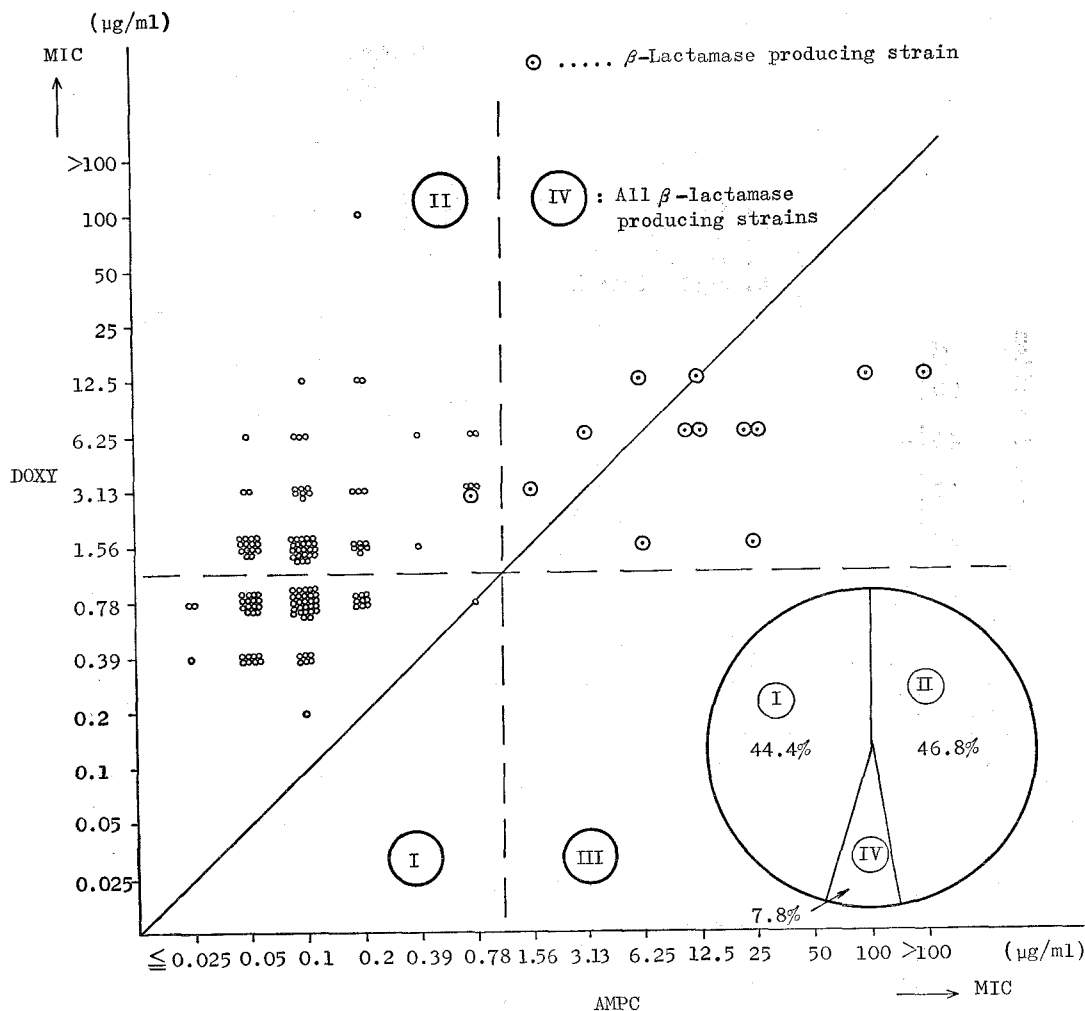


Fig. 10. Correlation between MICs of AMPC and DOXY (Inoculum size: 10^8 cells/ml) (154 strains)

は約半数にみられ、さらに菌消失をみたものでもその半数（全体の1/4）にはなお漿液性分泌物の残存がみられている。成績はややB群の方が良いが、少ない症例なので優劣の断定はむづかしい。

いっぽう、 β -lactamase 非産生株感染例での成績についてみると、A群（67例）では菌残存率4.5%、膿性分泌物のみの残存率1.5%、漿液性分泌物のみ残存率26.9%、正常化（著効）67.2%であり、B群（19例）では菌残存率5.3%、漿液性分泌物のみの残存率21.1%、正常化（著効）73.7%という成績となっている。B群の著効率が73.7%とA群の67.2%に比してわずかに高いという程度の差しかなかった。

なお、尿道分泌物が消失し著効としたものの中に、分泌物が一見消失したようにみえても自覚されない軽

度の分泌物がなお残っているものもいるはずである。それがあれば尿中に白血球が混入している。そこで両著効群の尿中白血球を検査してみたところ、両群とも白血球陰性例はA群64.3%、B群75.0%に止まり、A群、B群ともほぼ1/3にはなお炎症の残像である白血球がみられていた。

以上の成績をまとめると、3日間治療の成績では初日投与量1gのA群と3gのB群との間にさしたる効果の差はないと考えられる。A群、B群を加えた淋菌の β -lactamase産生有無別の有効率はFig. 13の下に図示したとおりである。

すなわち、 β -lactamase 非産生株例（86例）では著効68.6%（59例）、有効25.6%（22例）、やや有効1.2%（1例）、無効4.7%（4例）であるのに対し、産生株

S. epidermidis: 16
S. aureus: 3
S. faecalis: 1
S. agalactia: 1

S. pyogenes: 1
Micrococcus sp: 2
Micrococcus luteus: 1

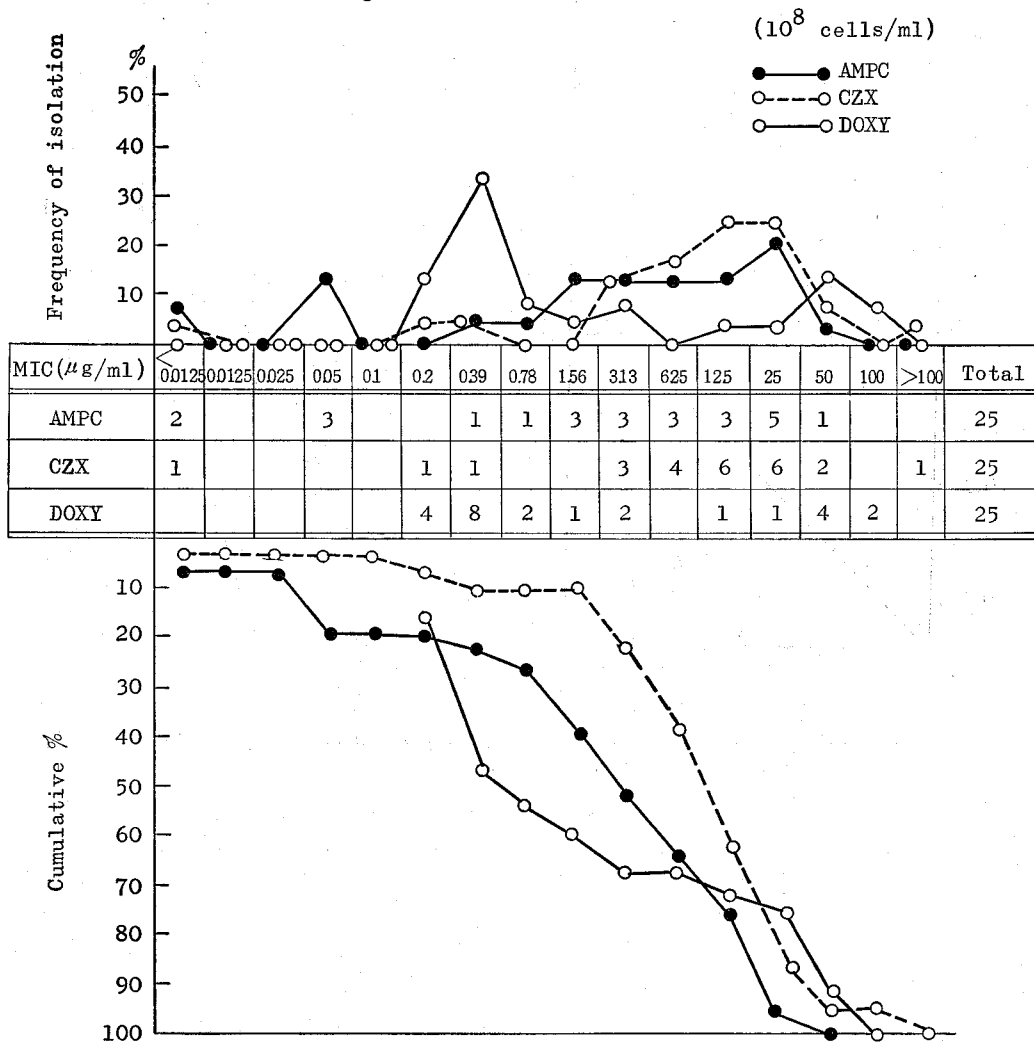


Fig. 11. Sensitivity (MIC) distribution of other organisms yielded with *N. gonorrhoeae* to AMPC, CZX and DOXY (25 strains)

S. epidermidis: 16 *S. pyogenes*: 1
S. aureus: 3 *Micrococcus* sp: 2
S. faecalis: 1 *Micrococcus luteus*: 1
S. agalactia: 1

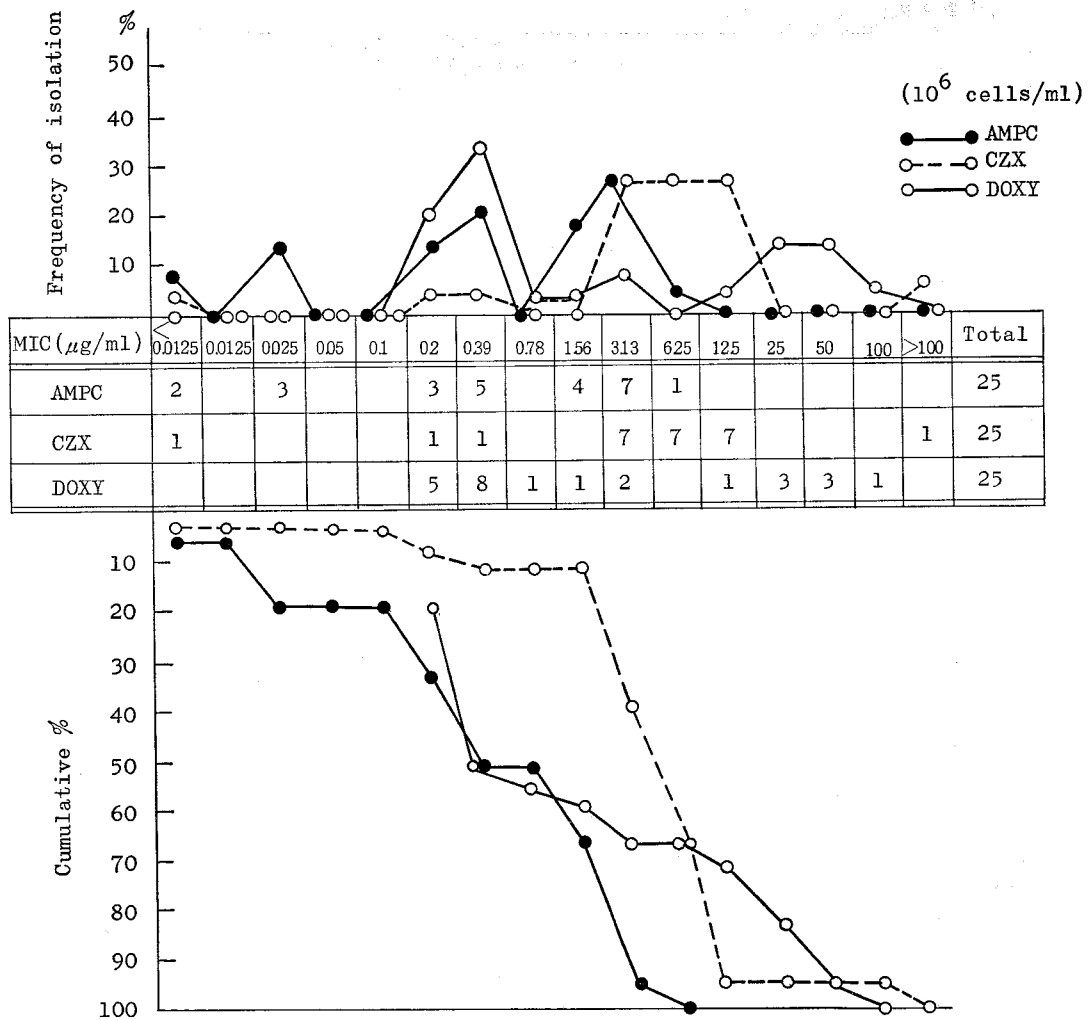


Fig. 12. Sensitivity (MIC) distribution of other organisms yielded with *N. gonorrhoeae* to AMPC, CZX and DOXY (25 strains)

Table 1. Bacterial efficacy of L-AMPC just after oral administration

Case	Age (yrs)	Weight (kg)	L-AMPC ↓ 500mg				L-AMPC ↓ 500mg			
			Hours							
			0	2	4	6	8	12	24	
1 Y.T.	18	50	+	+	+	—	—		—	
2 T.H.	20	62	+	+	+	—	—		—	
3 T.S.	24	60	+	+	+	—	—		—	
4 S.H.	18	48	+	—	—	—	—		—	

+ : Gonococcus still detected from urethral secretion

- : Gonococcus didn't detect urethral secretion

Table 2. Therapeutic efficacy of L-AMPC on male gonorrheal urethritis
(No. of cases treated: 133 cases)

Period of treatment	Clinical evaluation	Date of clinical examination		Total
		Day 3	Day 7	
3 days I — (3)	Excellent Good Fair Poor	32 4 — 5*	— — — —	41 cases
7 days I — (7)	Excellent Good Fair Poor	— — — —	22 2 — —	24 cases
7 days I — (3) — (7)	Excellent Good Fair Poor	38 23 2 5	56 6 2 4	68 cases
Total	Excellent Good Fair Poor	70 (64.2%) 27 (24.8%) 2 (1.8%) 10 (9.2%)	78 (84.8%) 8 (8.7%) 2 (2.2%) 4 (4.3%)	133 cases
		109 cases	92 cases	

* 5 cases 4 cases : drug changed by another antibiotics
1 case : drug unchanged, but not come again

例 (9例) ではいちじるしく有効率が低く著効33.3% (3例), 有効11.1% (1例), 無効55.6% (5例) となっている。細菌学的効果のみでみると, A および B 群あわせて (Table 3, 4 参照) β -lactamase 非産生株例での菌消失率は94.2% (81/86), 産生株例での菌消失率は44.4% (4/9) と大差が認められる。 β -lactamase 産生株が増加しつつある現状では注目すべき所見といつてよい。

[7日間治療成績]: 1日 1g 投与を7日間続けた後に再び検索をおこなった。その結果, 92例中著効78例 (84.8%), 有効8例 (8.7%), やや有効2例 (2.2%), 無効4例 (4.3%) であり菌消失は88例 (95.7%)

であった (Table 2)。

つぎに A 群および B 群における β -lactamase 非産生株例で淋菌消失をみた症例について尿道分泌物の性状の変化と尿道分泌物消失例の尿中白血球の有無を3日間治療後の成績と比較して Fig. 14 に示した。7日間治療後においても漿液性分泌物残存が A 群, B 群ともになお約10%にみられている。また, 尿道分泌物消失例の尿中白血球陽性率は A 群, B 群それぞれ15.7%, 7.7%と3日間治療後成績に比しともに小さくなっていた。

なお, β -lactamase 非産生株感染症例でも3日目に淋菌残存したものが A 群3例, B 群2例があったが,

Table 3. Therapeutic efficacy of L-AMPC on male gonorrheal urethritis (group A: 100 cases)

Period of treatment	Clinical evaluation	Date of clinical examination						Total
		Day 3			Day 7			
		β -Lac $\ominus$	β -Lac $\oplus$	β -Lac ?	β -Lac $\ominus$	β -Lac $\oplus$	β -Lac ?	
3 days I — (3)	Excellent Good Fair Poor	19 3 3 (0.1,0.2,0.1)	 1 (6.25)	3 	— — — —	— — — —	— — — —	29 cases
7 days I — (7)	Excellent Good Fair Poor	— — — —	— — — —	— — — —	16 2 	 	1 	19 cases
7 days I — (3) — (7)	Excellent Good Fair Poor	26 15 1 (0.1) 	1 (1.56) 2	2 4 1 	37 5 	1 2	6 1 	52 cases
Total	Excellent	45 (67.2%)	1	5	53 (88.3%)	1	7	100 cases
	Good	18 (26.9%)		4	7 (11.7%)			
	Fair	1 (1.5%)		1			1	
	Poor	3 (4.5%)	3			2		
		67	4	10	60	3	8	
		81 cases			71 cases			

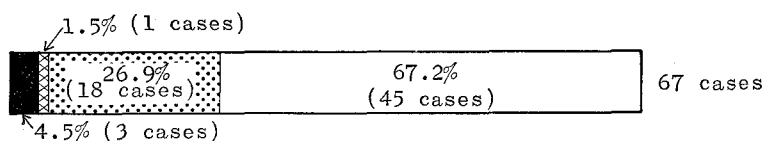
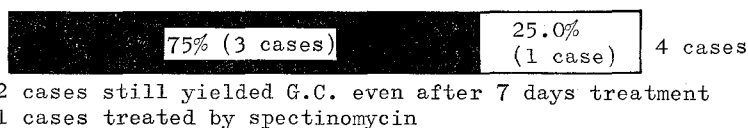
() : MIC ($\mu\text{g/ml}$) of AMPC, 10^6 cells/ml β -Lac $\oplus$: β -Lactamase producing strains β -Lac $\ominus$: β -Lactamase non-producing strains β -Lac ? : Unknown about β -lactamase production

Table 4. Therapeutic efficacy of L-AMPC on male gonorrheal urethritis (group B: 33 cases)

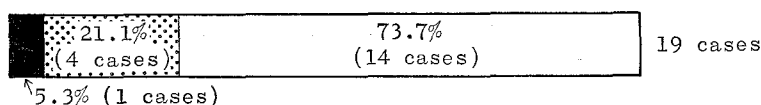
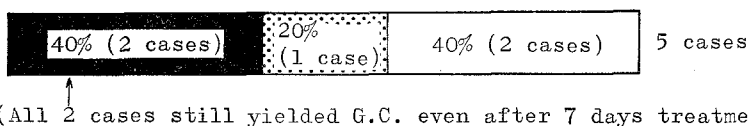
Period of treatment	Clinical evaluation	Date of clinical examination						Total
		Day 3			Day 7			
		β -Lac $\ominus$	β -Lac $\oplus$	β -Lac $\textcircled{?}$	β -Lac $\ominus$	β -Lac $\oplus$	β -Lac $\textcircled{?}$	
3 days I — $\textcircled{3}$	Excellent Good Fair Poor	7 1 — 1 (0.78)	2 (3.13) — — —	— — — —	— — — —	— — — —	11 cases	
7 days I — $\textcircled{7}$	Excellent Good Fair Poor	— — — —	— — — —	— — — —	4 — — —	— — — —	1 — — —	5 cases
7 days I — $\textcircled{3}$ — $\textcircled{7}$	Excellent Good Fair Poor	7 3 — —	1 (12.5) — — 2 (25,100)	3 — — 1	9 1 — —	1 (12.5) — — 2 (25,100)	3 1 — —	17 cases
Total	Excellent	14 (73.7%)	2	3	13 (92.9%)	1	4	33 cases
	Good	4 (21.1%)	1	—	1 (9.1%)	—	—	
	Fair	—	—	—	—	—	1	
	Poor	1 (5.3%)	2	1	—	2	—	
		19	5	4	14	3	5	
		28 cases			22 cases			

() : MIC ($\mu\text{g/ml}$) of AMPC, 10^6 cells/ml β -Lac $\oplus$: β -Lactamase producing strains β -Lac $\ominus$: β -Lactamase non-producing strains β -Lac ? : Unknown about β -lactamase production

[A Group (L-AMPC 1 g/day)]

a. Cases yielding non β -lactamase producing isolatesb. Cases yielding β -lactamase producing isolates

[B Group (L-AMPC Day 1 : 3 g/day, after day 2 : 1 g/day)]

a. Cases yielding non β -lactamase producing isolatesb. Cases yielding β -lactamase producing isolates

[All cases]

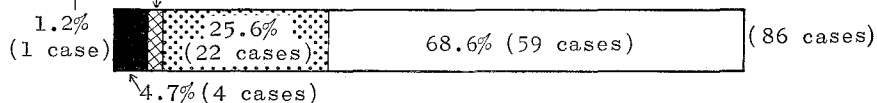
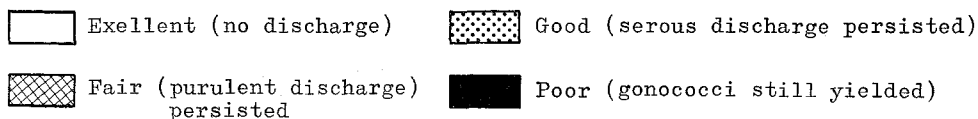
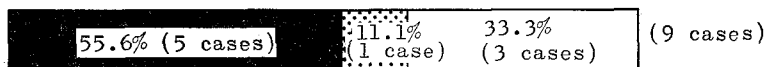
a. Cases yielding non β -lactamase producing isolatesb. Cases yielding β -lactamase producing isolates

Fig. 13. Therapeutic results of L-AMPC in male gonorrheal urethritis

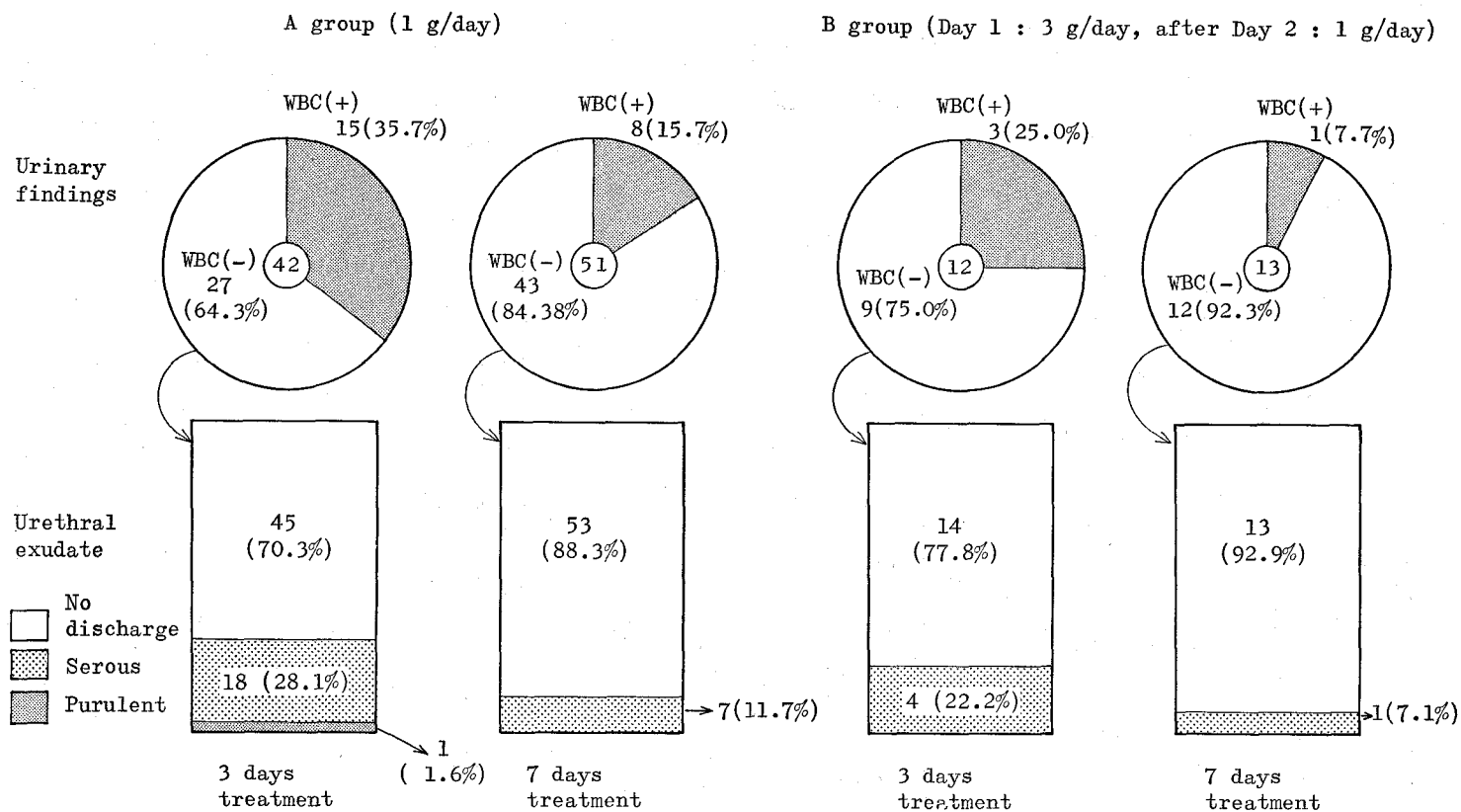
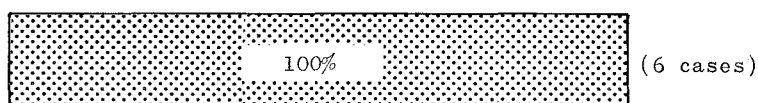
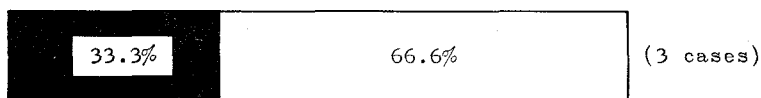


Fig. 14. Efficacy of L-AMPC on urethral discharge and urinary findings in male gonorrhoeal urethritis yielding non- β -lactamase producing strains

Table 5. Therapeutic efficacy of L-AMPC on compound coccus (Gonorrheal and other coccus) urethritis

Clinical evaluation	Date of clinical evaluation	
	Day 3	Day 7
Excellent	7 (36.8%)	16 (84.2%)
Good	7 (36.8%)	3 (15.8%)
Fair	5 (26.3%)	
Poor		
Total	19 (100.0%)	19 (100.0%)

I. 3 days treatment

a. Cases yielding non β -lactamase producing isolatesb. Cases yielding β -lactamase producing isolates

All cases became "good" after 7 days treatment

II. 7 days treatment

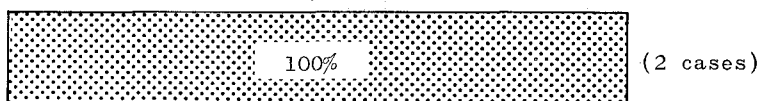
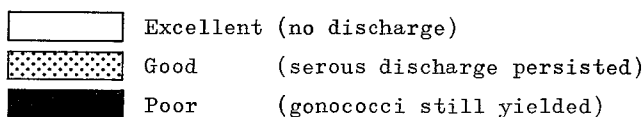
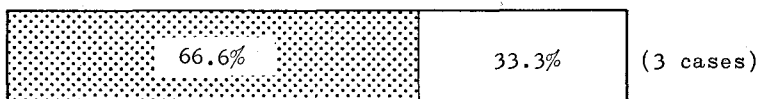
a. Cases yielding non β -lactamase producing isolatesb. Cases yielding β -lactamase producing isolates

Fig. 15. Therapeutic results of L-AMPC in female gonorrheal cervicitis—Comparison of 3- and 7-day treatments—

Table 6. Therapeutic efficacy of L-AMPC on female gonorrheal cervicitis (No. of cases treated: 15 cases)

Period of treatment	Clinical evaluation	Date of clinical examination						Total
		Day 3			Day 7			
		β -Lac $\ominus$	β -Lac $\oplus$	β -Lac ?	β -Lac $\ominus$	β -Lac $\oplus$	β -Lac ?	
3 days I — (3)	Excellent Good Fair Poor	5		1	— — — —	— — — —	— — — —	6 cases
7 days I — (7)	Excellent Good Fair Poor	— — — —	— — — —	— — — —	1		2	3 cases
7 days I — (3) — (7)	Excellent Good Fair Poor	1	2(0.78,12.5)	1	1	1 (0.78) 2 (12.5)	1 1	6 cases
Total	Excellent					1		15 cases
	Good	6	2	2	2	2	3	
	Fair		1	1			1	
	Poor							
		6	3	3	2	3	4	
		12 cases			9 cases			

() : MIC (μ g/ml) of AMPC, 10^6 cells/ml β -Lac $\oplus$: β -Lactamase producing strains β -Lac $\ominus$: β -Lactamase non-producing strains β -Lac ? : Unknown about β -lactamase production

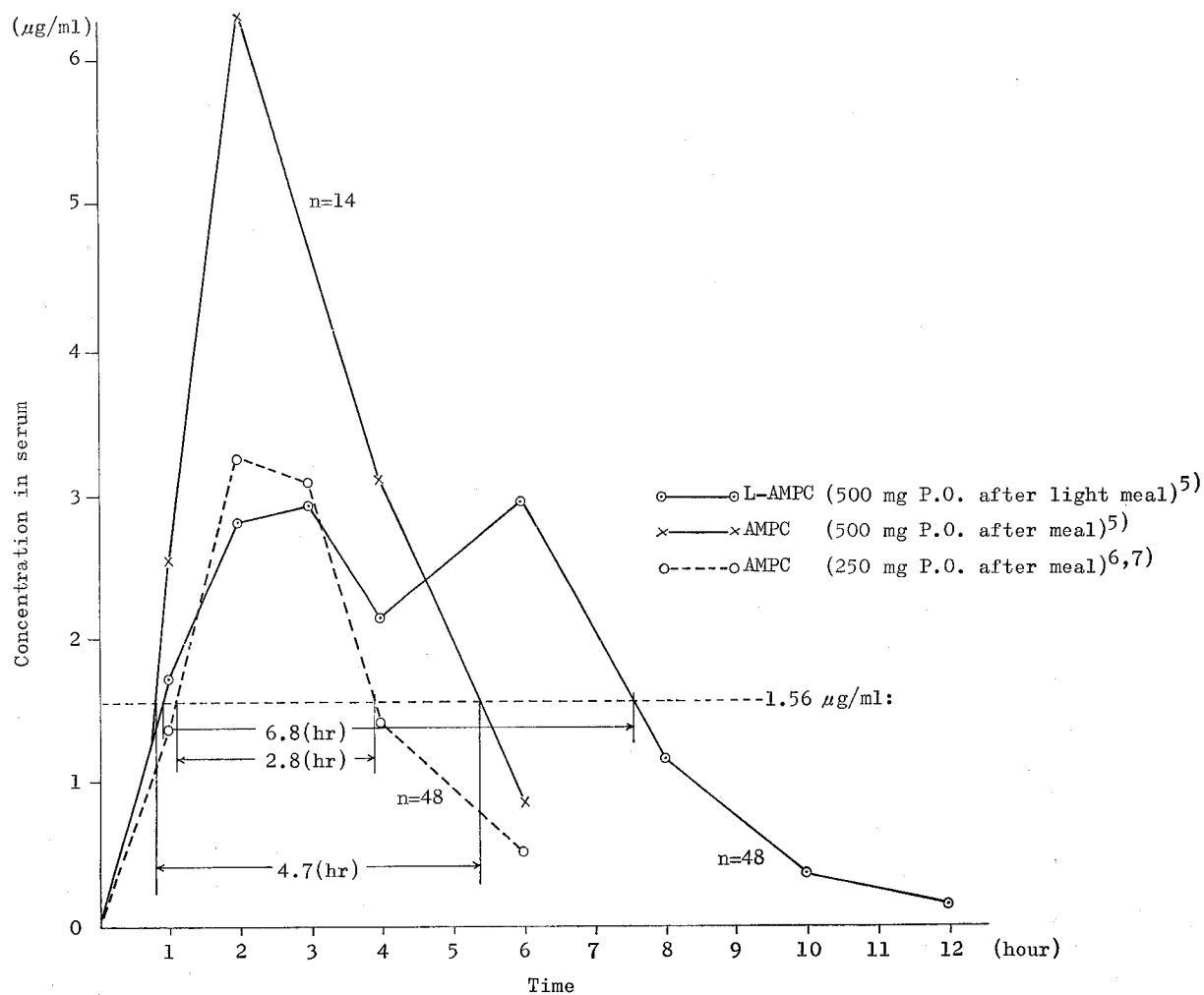


Fig. 16. Comparison between L-AMPC and AMPC of the time the effective serum concentration is maintained.

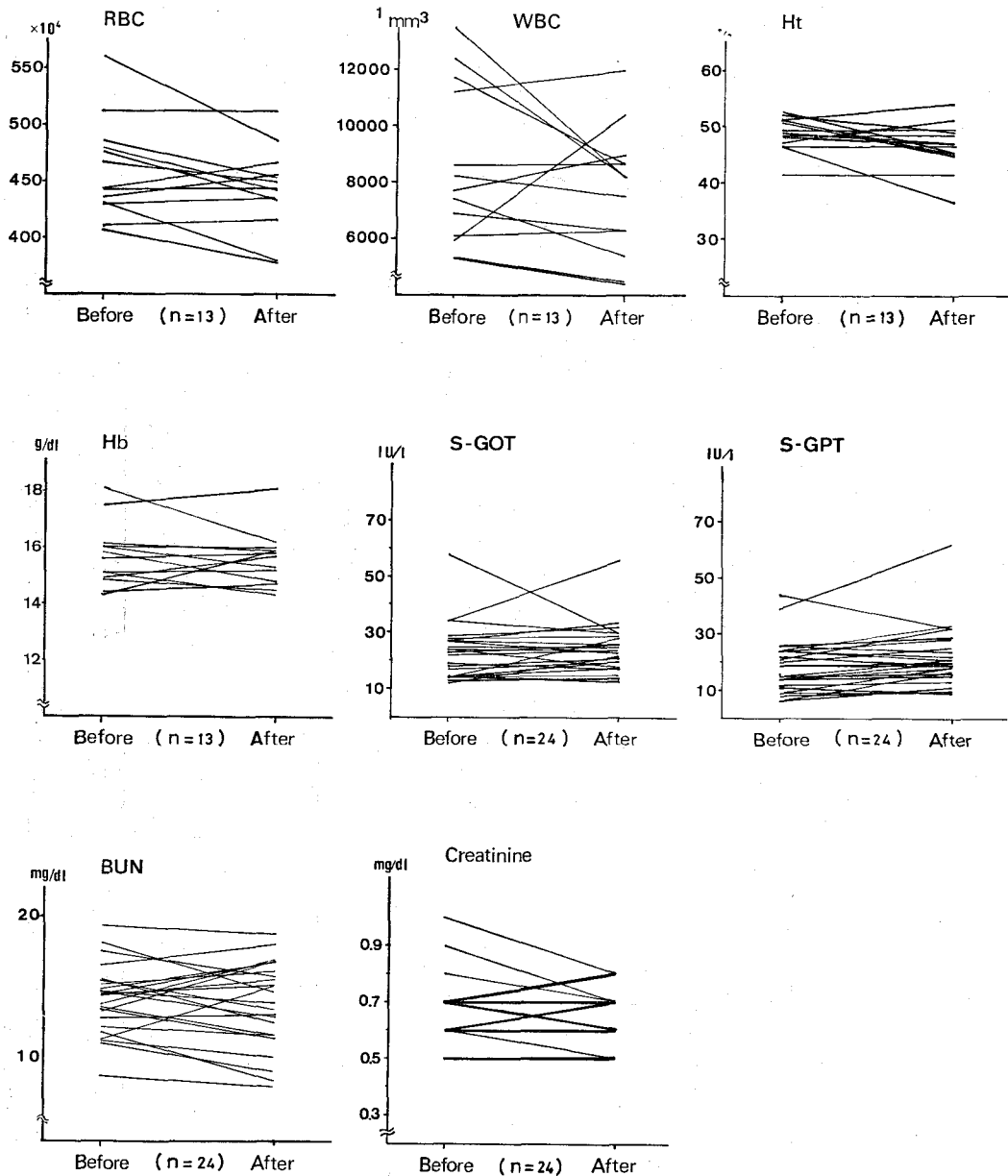


Fig. 17. Effect of L-AMPC administration on blood examination data

それらの予後をまとめると次のごとくなる。A群の3例中2例は Spectinomycin 投与に切りかえ、そのまま投薬をつづけた。残り1例は7日目来院しなかった。B群の2例中1例は7日目まで治療を続けて菌消失（漿液性分泌物は残存）となり、残り1例は7日目に来院しなかった。来院しなかった例は、投与薬剤（1日 1g）は3日目以後も服用させているので、おそらく自覚症状が消失したために来院しなかったものと推定している。増悪または不変のために他医院へ移

った可能性は考えられない。

ところが β -lactamase 産生株感染例で3日目にもなお菌残存のある例は、上記同様治療を7日目まで続けていたが、全例そのまま菌は残存し、排膿が続いた。以上の詳細は、Table 2～4 に表示してある。

なお、淋菌以外の球菌も分離された症例の治療効果を別にまとめてみると Table 5 のごとくである。混合感染例が特に治療反応性が悪いという所見にはなっていなかった。

〔女子の淋菌性頸管炎〕

男子の淋菌性尿道炎に比べ難治性が高いといわれているが、Fig. 15 および Table 6 のごとくであった。全体の成績としては、菌消失は男子例には劣りはあるが比較的高率にみられている。しかし、漿液性分泌物まで消失させることはかなり難しいという所見になっている。それを少し詳しく分析すると症例が少ないのが次のごとくなる。3日間治療成績は、 β -lactamase 非産生株感染例（6例）ではすべて菌消失したが漿液性の頸管分泌物が残った。 β -lactamase 産生株感染例（3例）では1例が菌残存（無効）、2例が菌消失・漿液性分泌物残存（有効）となっている。7日間治療後では β -lactamase 非産生株感染例は2例とも菌消失・漿液性分泌物残存（有効）、 β -lactamase 産生株感染例は3例とも菌消失し、そのうち2例が漿液性分泌物残存（有効）、1例が分泌物消失（著効）になっていた。

(3) 副作用および臨床検査値への影響

男女症例 153 例について副作用の検討をおこなったところ、あきらかに副作用の出現したものはまったく認められなかった。

臨床検査値では、投与の前後に赤血球、白血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニンの測定をおこないえた症例についての臨床検査成績は Fig. 17 に示すとおりである。1例に GOT、GPT の軽度上昇を認めた以外はまったく異常は認めなかった。

考 察

1. 淋菌性感染症の問題点

4～5年前から淋菌性感染症の増加傾向が認められている。淋菌性感染症は一応届出感染症とされているが、実際に保健所に届けられ発表されているケースは少なく疫学的統計上の実数は氷山の一角にすぎないと考えられる。

この現状において、淋菌性感染症の実体を調査研究することが、公衆衛生学上の急務といえよう。ことに性の自由化による若年者の性道徳の低下や、トルコ風呂を中心とするかくれたる売春行為の公然たる黙認、また、いわゆる海外へのセックス・ツアーの流行などにより、淋菌性感染症をはじめとする STD の蔓延は、かなりのものであるといえる。

巷間、淋菌性感染症はペニシリンなどにより簡単に治療できるから安心して心配いらないという誤った認識をもつものが多く、感染を恐れないムードが一般化しているといっても過言でない。

しかし、欧米において近年問題になりつつあるペニシリン耐性菌の増加傾向は日本においてもそのきざしが見られるようになってきている。

そのような観点から、われわれは札幌における淋菌性感染症の実体を調査するとともに、現在もっとも一般的に用いられている AMPC による治療効果の検討をおこなってみた。

札幌における淋菌性感染症例をすべて検討したわけではないが、本研究が札幌市内の中心地に分布する主たる第一線泌尿器科医グループで実施されていることから、一部分のサンプリングとはいえ、その年齢分布、感染源、潜伏期間などに関するデータは、ほぼ札幌の淋菌性感染性の実態を物語るものといっても大過ではない。

罹患年齢の若年化がいわれているが、本研究データでも20歳以下の症例の多さが目立つし、男子で15歳、女子で16歳で性的交渉から感染している例がある。19歳以下の12例が男子の20%、女子の50%ということは社会的にも大きな問題と言えよう。

また、感染源に関してトルコ風呂を中心とした淋菌温床地帯が医学的立場からみて放置された状態で、しかもますます増加しつつある現状は公衆衛生学上にはなほ大きな問題を残しているわけである。

東南アジアを中心に出現したペニシリン耐性菌は世界に蔓延しつつあるが、日本でも海外旅行の普及にともないそれが持ち帰られる頻度も高くなっている。上記の温床地帯でさらに“増殖”されつつ、その“汚染”の裾がひろげられつつあるといってもよい。海外よりの持ち込み株がわずか2.5%のみの札幌でさえも、はや β -lactamase 産生菌が154株中13株（8.4%）にものぼっている状況は今日の耐性菌流行のきざしが見え始めていると考えられる。

女子の罹患例が比較的症狀に乏しいにもかかわらず、感染源として充分な役割をはたしていることも、この問題をより解決し難いものになっている訳である。

2. 淋菌の薬剤感受性について

淋菌の薬剤耐性菌を MIC 1.56 μ g/ml 以上 (10^6 cells/ml) とすると、AMPC では154株中12株（7.8%）がその中に入り、しかもそれが β -lactamase 産生菌であった。いっぽう、DOXY では154株中84株（54.5%）がその耐性菌となっていた。

Perine⁶⁾によれば、ペニシリン耐性はプラスミド上のR因子が関与し、小さいプラスミドの場合はペニシリンとTCの耐性ができるものが比較的多く、大きいプラスミドの場合はペニシリンのみの耐性になるとされている。前者は東南アジア株に、後者はアフリカ

株に発見されることが多いと報告されている。そのデータから考えれば、日本のものはアメリカ同様、東南アジア株に似た耐性傾向を示しているといえよう。

なお、 β -lactamase 産生株は分離された全淋菌 154 株中 13 株 (8.4%) にみられている。 10^6 cells/ml 接種の AMPC の MIC は 1 株 0.78 μ g/ml、他はすべて 1.56 μ g/ml 以上となっている。そして 10^8 cells/ml 接種では、すべて 6.25 μ g/ml 以上と高値を示していた。本邦においてもこのような β -lactamase 産生株がしだいに、高頻度に見られるようになりつつあることは臨床とくに注目すべき点である。

いっぽう、第 3 世代のセフェム系抗生物質の 1 つ CZX の MIC がいちじるしく低く、ほとんどは 0.0125 μ g/ml 以下、高くても 0.05 μ g/ml である点が注目される。欧米では、淋菌性感染症に対するいわゆる“一発療法”（筋注）に用いられかなりの有効率を上げているとされているが、本邦ではその様な注射用薬剤での一発療法があまり実施されていない。しかし、症例によっては一般抗菌剤抵抗例に対して Spectinomycin 以上に有効な薬剤であるわけで、今後その臨床応用はしだいに普及していくものと考ええる。

3. L-AMPC の特徴

使用薬剤は、AMPC の胃溶性と腸溶性の混合顆粒よりなる L-AMPC を用いた。本薬剤の特長は有効血清中濃度を比較的長く維持できる点である。ペニシリン系薬剤の有効性はピーク値の高さより有効濃度の長さに相関するといわれていることから、本薬剤を採用したひとつの理由である。

Fig. 16 にみられるように、500 mg (力価) 服用後 β -lactamase 非産生淋菌の治療である。それは通常の AMPC 製剤 250 mg (力価) 服用時の 2.8 時間の 2.4 倍、500 mg (力価) 服用時の 4.7 時間の 1.7 倍にもなっている⁷⁻⁹⁾。そのため、本剤 1 日 500 mg (力価) 2 回服用で、通常 AMPC 製剤 250 mg (力価) 4 回服用時よりは有効血清中濃度の保持時間が長くなり、臨床効果がより高くなることが期待できるわけで臨床意義深い。また、3~4 回服用する薬剤を 1 週間投与すると、治療症例の 1/4 位の症例は必ず何回か服用を忘れ、しかもその服用忘れが昼間服用すべきところのものが多かったと報告されている¹⁰⁾。とくに昼間、仕事をめつ働き盛りの症例が多い淋菌性感染症例では朝夕 2 回服用ですめば 1 日 3~4 回服用させねばならぬ薬剤より、簡単であると同時に、より確実な服用が期待できるわけである。

4. L-AMPC による・治療効果

前述のごときペニシリン耐性菌の出現は、ペニシリン

系薬剤による治療効果をどの程度落しているかが臨床問題となる。今回おこなった L-AMPC での男子淋菌性尿道炎に対する治療成績は、3 日間治療で無効が A、B 両群合わせて 109 例中 10 例 (9.2%) である。 β -lactamase 産生株のほぼ半数、非産生株の数 % が治療に抵抗して菌残存すると考えれば良い。そのため β -lactamase 産生株の頻度次第で淋菌性感染症に対する L-AMPC の有効率に差が出てくることになるが、札幌でのその頻度がまだ 8.4% 程度なので、淋菌症例全体としての無効率が今回 10% 前後となったのは妥当なところと言える。

3 日間治療でなお菌が残存する症例でも β -lactamase 非産生株では、さらに続けて治療すると 7 日間治療後には少なくとも菌は消失すると考えられるデータであるが、 β -lactamase 産生株では 7 日間の治療でも菌消失を見ていない。このデータからすると L-AMPC の 3 日間治療で、なお菌残存を見る例は一部に β -lactamase 非産生株があるにしても大部分は β -lactamase 産生株であると解釈して、別の薬剤たとえば Spectinomycin や第 3 世代セフェム系薬剤などの注射などに切り変えるべきであると考ええる。

L-AMPC を初日 1 g 投与した場合 (A 群) と 3 g 投与した場合 (B 群) とでは、淋菌の消失にさしたる差はない。漿液性分泌物残存率でも A 群の方がわずかに良いという程度である。また、分泌物が無い例での尿中白血球残存率でも同じような所見になっている。使用量の 1 日のみの増加ではあまり臨床差が出てこないのかもしれない。漿液性分泌物とか尿中白血球という炎症所見の残存率が、3 日間より 7 日間治療した方が低くなっているのは、3 日間治療では組織内にある混合感染菌をふくめて、病原菌を完全に消失させていないためであったのか、また局所の炎症変化の治療がおくれた単なる残像が徐々に時とともに少なくなっていくことによるのかははっきり鑑別することはむづかしい。そのため、いずれにせよ 7 日間程度の薬剤投与の方が臨床安全度が高いと考えて良い。

なお、7 日間治療後でも、尿中に白血球が認められ、急性炎症の残像が長く続くものがあつた。これに関しては、淋菌または混合感染細菌による感染ばかりでなく Chlamydia などの感染で後淋菌性尿道炎を起こしているのではないかと推察されている。しかし、Chlamydia は分離同定などの技術的な問題で実際臨床で容易に検索できない現状では、断定できず残念ながらその点の検討は今後のテーマとして残るものと考えている。

なお、L-AMPC による治療検討中あきらかに本製

剤によると思われる副作用はまったく認められなかった。臨床検査値については1例に GOT, GPT の軽度上昇を認めたが、本製剤によるものかどうかは不明であった。

結 語

1) 1981年10月～1982年2月までわれわれ研究グループが札幌市において集めえた淋菌性感染症178例(男子158例, 女子20例)を対象に疫学的, 治療学的研究をおこなった。

2) 男子淋菌性感染症158例はすべて急性尿道炎で来院した。年齢分布は最年少は15歳で, 10歳代が32例(20.3%), 20～24歳が46例(29.1%), 25～29歳が34例(21.5%), 30～34歳が22例(13.9%), 35～39歳が10例(6.3%), 40～54歳が14例(8.9%)となっている。10歳代が全症例の2割も占めていることは注目すべき点である。

3) 男子症例の感染源は, ティーンエイジャーはほとんどがディスコなどで pick up したかりそめの女友達で占められるが, 20歳代になるとトルコ, パーなどの接客婦(いわゆる水商売女子)が増え, 25歳以上ではそれが半数以上となる。この所見は患者の社会的・経済的条件を反映したものとして興味深い。ことに最近増え続けるトルコ風呂接客婦の占める割合がかなり多いことは, 公衆衛生学上の大きな問題点と考える。

4) 女子淋菌性感染例20例は, 1歳の膣外性器炎1例を除き子宮頸管炎であった。年齢分布はその1歳例は別にして16歳から19歳のティーンエイジャーが約半数を占めていることは注目される。

5) 潜伏期のはっきりしている男子症例141例中, 5日以内が83例(58.9%), 6～10日が39例(27.7%), 11～20日が13例(9.2%), 21～30日が4例(2.8%), 30日以上が2例(1.4%)と, 潜伏期の長いものが増えつつあると言って良い。

6) 患者分泌物より分離した淋菌で, MIC 測定し得た154株中, β -lactamase 産生株は13株(8.4%)であった。菌量 10^6 cells/ml 接種において MIC 1.56 μ g/ml 以上の12株すべてが β -lactamase 産生株というデータになっていた(1株は 0.78 μ g/ml)。

7) その β -lactamase 産生株は同時に Doxycycline (DOXY) の MIC も高く, やはりすべて 1.56 μ g/ml 以上となっており, AMPC と DOXY との耐性獲得機序の相関性を示唆していた。

8) 男子133例, 女子15例について持続性アモキシシリン(L-AMPC) 1g/日(500mg $\times$ 2)原則とし

て7日間投与し, その治療成績を検討した(一部症例には初日のみ3g/日投与した)。そのうち3日間治療後に所見がとれたものの成績は次のごとくであった。

男子(109例)	著効(菌消失, 分泌物なし)
	64.2% (70例)
	有効(菌消失, 漿液性分泌物残存)
	24.8% (27例)
	やや有効(菌消失, 膿性分泌物残存)
	1.8% (2例)
	無効(菌残存)
	9.2% (10例)
女子(12例)	有効(菌消失, 漿液性分泌物残存)
	83.3% (10例)
	無効(菌残存)
	16.7% (2例)

9) これを症例の多い男子例について β -lactamase 産生の有無に分けて, 成績を分析してみた。

β -lactamase 非産生株感染例(86例)

著効	68.6% (59例)
有効	25.6% (22例)
やや有効	1.2% (1例)
無効(菌残存)	4.7% (4例)

β -lactamase 産生株感染例(9例)

著効	33.3% (3例)
有効	11.1% (1例)
無効(菌残存)	55.6% (5例)

当然のことながら β -lactamase 産生株感染例の治療成績が著明に悪いことがわかる。

10) 男子症例における持続性アモキシシリン(L-AMPC) 初日投与量の差の検討

A. 初めから 1g [500mg (力価) $\times$ 2] で3日間治療の成績

A—a. β -lactamase 非産生株感染例(67例)

著効(正常化)	67.2% (45例)
有効(菌消失, 漿液性分泌物のみ残存)	26.9% (18例)
やや有効(菌消失, 膿性分泌物のみ残存)	1.5% (1例)
無効(菌残存)	4.5% (3例)

なお, 著効例中, 尿中白血球を検討しえた42例のうち15例(37.5%)にその残存を認めた。

A—b. β -lactamase 産生株感染例(4例)

著効 25% (1例), 無効 75% (3例)

B. L-AMPC 初日 3g [1500mg (力価) $\times$ 2] あとはA群と同じ1日1gで, 3日間治療の成績

B—a. β -lactamase 非産生株感染例(19例)

著効 73.7% (14例), 有効 21.1%

(4例), 無効 5.3% (1例)
著効例中尿中白血球を検討しえた12例
ではその25% (3例)に残存を認めた。

B—b. β -lactamase 産生株感染例 (5例)

著効 40% (2例), 有効 20%
(1例), 無効 40% (2例)

11) 以上のデータから考えると, 初日のみ 3g 投与した群の有効率は, 始めから 1g 投与を3日間続けたものに較べてごくわずかに高くなっているが, 推計学的に有意な程の有効率の上昇は認められないといえる。

12) 3日間治療後も淋菌の残存をみた症例

A. β -lactamase 非産生株感染例 4例中2例は他剤にきりかえられ, 残り2例は以後来院しなかったが一応, 来院しないものは少なくとも菌消失で良くなかったからと推定している。

B. β -lactamase 産生株感染例 5例中1例は他剤にきりかえ正常化した。残り4例はその後も L-AMPC を投与し続けたが, 7日間治療後も菌消失をみていない。

13) これらデータから L-AMPC (1g/日) による淋菌性感染症の治療プランは次のように立てるべきであると考えられる。まず3日間の治療をおこなう。(この際初日のみ 3g 投与する程度の増量ではさしたる有効な効果の上昇は期待できないようである) その治療で淋菌の消失しないものの半数以上が β -lactamase 産生株であり, また今後その β -lactamase 産生株検出の頻度がさらに増加する可能性が高いことを考えれば, 残存菌のほとんどが β -lactamase 産生株であるとして対処すべきものと言えよう。そのため3日間の L-AMPC (1g/日) 治療で淋菌消失をみないものは, すぐ薬剤を切り替えていくべきものと考えられる。

14) 3日間治療で淋菌消失をみたものでも, そのまま 1g 投与を続け, 計7日間は治療すべきと考え

る。尿道の漿液性分泌物残存は10%前後となる。また, 分泌物の消失した正常化例の尿中白血球残存が15%前後となる。1週間後でもこれら炎症所見の残る原因はなんであるかが議論のあるところであるが, このような淋菌性尿道炎の病態分析の今後臨床上の大きな問題点となると考えている。

15) 副作用発現症例は1例もなく, 臨床検査値でも本薬剤によると思われる異常は認められなかった。

文 献

- 1) 占部慎二・ほか: ペニシリンーゼ産生淋菌 (PPNG) による淋疾の6例, 西日泌尿 43: 937~941, 1981
- 2) Jaffe H W et al: National gonorrhea therapy monitoring study. New Eng J Med 294: 5~9, 1976
- 3) Toodugbemi M D et al: Penicillinase producing Neisseria gonorrhea. Brit Med J 20: 500, 1977
- 4) 澤井哲夫・ほか: β -ラクタマーゼ活性測定法とその応用. 蛋白質核酸酵素 23: 391~400, 1978
- 5) Handsfield H H et al: Asymptomatic gonorrhea in men. New Eng J Med 290: 117~123, 1974
- 6) Perine P L et al: Evidence for two distinct types of penicillinaseproducing Neisseria gonorrhea. Lancet 1: 993~995, 1977
- 7) 斉藤 玲・ほか: Personal communication
- 8) 上田 泰・ほか: Amoxycillin に関する研究. Chemotherapy 21: 1446~1454, 1973
- 9) 三本文雄・ほか: Amoxycillin に関する基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy 21: 1504~1517, 1973
- 10) 杉本欣司・ほか: 外来患者の服薬状態の調査. 医薬ジャーナル 18: 87~98, 1982

(1983年5月16日受付)