

男子淋菌性尿道炎に対する Cefoperazone One shot 注射療法の臨床成績

都立台東病院泌尿器科

岡 崎 武 二 郎

都立台東病院検査科

三井 一子・鈴野 逸雄

EVALUATION OF SINGLE-DOSE CEFOPERAZONE TREATMENT FOR GONOCOCCAL URETHRITIS

Takejiro OKAZAKI

From the Department of Urology, Taito Metropolitan Hospital Tokyo

Kazuko MITSUI and Ithuo SUZUNO

From the Department of Laboratory, Taito Metropolitan Hospital

Thirty male patients with gonococcal urethritis were treated with a single injection of either cefoperazone 2 g i.v. (4 cases), cefoperazone 2 g i.m. (4 cases) or cefoperazone 1 g i.m. (22 cases). Overall clinical efficacy was 96.7%; excellent in 16 cases and good in 13. The response was poor in one case treated with cefoperazone 1 g i.m. This patient, however, was cured with an additional dose of cefoperazone 2 g i.m. No subjective side effects were observed.

Key words: Cefoperazone, Clinical efficacy, Gonococcal Urethritis

淋疾の治療薬として、従来から Penicillin 剤が主流になっており、現在も有効な薬剤である。しかし、最近では Penicillin 剤に抵抗する難治性の淋疾症例が増加し、従来考えられていた以上に淋疾の治療は困難になってきている。

Cefoperazone は、最近国内で開発された第3世代のセフェム系抗生物質で、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し¹⁾、 β -lactamase に対して安定²⁾であり、また高い血中濃度が長時間保たれる³⁾という特徴をもっている。このため本剤は、淋疾に対して1回注射で有効な成績が期待される。

今回、われわれは Cefoperazone を台糖ファイザー株式会社より提供を受け、男子淋菌性尿道炎を対象として本剤の One shot 治療をおこなったので、その臨床成績を報告する。

対象症例、治療方法および効果判定

対象症例は、1982年1～4月までの4カ月間に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30例である。

淋菌性尿道炎の診断は、尿道分泌物のグラム染色に加えて、前尿または分泌物の培養による菌の同定により確定した。

Cefoperazone 投与は、初診時の One shot 注射のみとし、投与方法として、投与量、投与経路によって2g 静注、2g 筋注、1g 筋注の3群にわけた。静注投与群は、本剤を生理食塩水 20 ml で溶解し、約3分の時間をかけて注射した。筋注投与群は、本剤をリドカイン液 3 ml で溶解し臀筋内に注射した。なお、ほかの薬剤の併用投与はおこなわなかった。また、Cefoperazone 投与にあたっては、あらかじめ薬剤アレルギーの既往について充分な問診をおこなった。

効果判定は、本剤 One shot 注射後2～5日

Table 1. Clinical summary of male gonorrhoea with Cefoperazone

No.	Case	Age	Body weight	Dose	Route	Day of judgement	Burning, itching	Urethral discharge	Pyuria	N.gonorrhoeae	Evaluation	Side effect
1	MF	24y	58Kg	2g	iv	2days	B + A ±	B # A +	B # A #	B + A -	Good	(-)
2	HA	19y	78Kg	2g	iv	2days	B + A ±	B # A -	B # A #	B + A -	Good	(-)
3	NK	46y	70Kg	2g	iv	3days	B + A ±	B # A -	B # A #	B + A -	Good	(-)
4	KA	38y	72Kg	2g	iv	3days	B + A -	B # A -	B # A ±	B + A -	Good	(-)
5	TT	28y	60Kg	2g	im	3days	B ± A -	B # A -	B # A ±	B + A -	Good	(-)
6	MI	32y	55Kg	2g	im	3days	B + A -	B # A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)
7	UH	31y	65Kg	2g	im	4days	B + A -	B # A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
8	MK	29y	88Kg	2g	im	3days	B # A -	B # A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
9	HN	31y	49Kg	1g	im	4days	B - A -	B + A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
10	SI	31y	72Kg	1g	im	4days	B + A -	B # A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
11	TK	31y	75Kg	1g	im	3days	B - A -	B + A #	B + A ±	B + A -	Good	(-)
12	MM	28y	70Kg	1g	im	5days	B + A -	B # A ±	B # A #	B + A -	Good	(-)
13	HT	22y	60Kg	1g	im	5days	B + A ±	B # A -	B # A #	B + A -	Good	(-)
14	SN	28y	70Kg	1g	im	5days	B + A -	B + A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
15	YN	28y	56Kg	1g	im	3days	B + A -	B # A ±	B # A #	B + A -	Good	(-)
16	US	44y	55Kg	1g	im	3days	B + A -	B # A ±	B # A +	B + A -	Good	(-)
17	MK	43y	58Kg	1g	im	3days	B - A -	B + A -	B + A -	B + A -	Excellent	(-)
18	JK	26y	62Kg	1g	im	3days	B + A ±	B # A -	B # A ±	B + A -	Good	(-)
19	YH	34y	53Kg	1g	im	3days	B + A -	B # A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
20	FO	34y	62Kg	1g	im	3days	B - A -	B # A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
21	NK	46y	70Kg	1g	im	3days	B - A -	B + A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
22	AS	57y	50Kg	1g	im	3days	B - A -	B + A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
23	KM	45y	68Kg	1g	im	3days	B - A -	B + A ±	B ± A ±	B + A +	Poor	(-)
24	HM	31y	60Kg	1g	im	2days	B + A -	B # A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
25	TS	28y	60Kg	1g	im	2days	B - A -	B + A -	B ± A -	B + A -	Excellent	(-)
26	MS	31y	74Kg	1g	im	2days	B - A -	B + A -	B ± A -	B + A -	Excellent	(-)
27	MW	34y	65Kg	1g	im	2days	B - A -	B # A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
28	SK	52y	54Kg	1g	im	3days	B + A -	B # A -	B # A -	B + A -	Excellent	(-)
29	HK	34y	67Kg	1g	im	5days	B + A -	B # A -	B # A ±	B + A -	Good	(-)
30	HH	20y	65Kg	1g	im	4days	B + A -	B # A -	B # A ±	B + A -	Good	(-)

iv:intravenous injection
im:intramuscular injection

B:before treatment
A:after treatment

No antabuse effect was seen although patient indulged alcohol post-therapy
Cured with additional Cefoperazone 2g im.

目の間におこない、他覚的所見として淋菌の消失と尿中白血球の推移、また自覚的所見として尿道分泌物、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、尿中白血球および自覚症状が正常化したものを著効（Excellent）、淋菌は消失したが、ほかの自覚的、他覚的所見がまだ完全には正常化しなかったものを有効（Good）、淋菌の消失がみられなかったものを無効（Poor）とした。

成 績

男子淋菌性尿道炎30症例を Table 1 に示した。患者の年齢は19～57歳まで平均33.8歳、体重は49～88kgまで平均64.0kgであった。

Cefoperazone の投与は2g 静注4例、2g 筋注4例、1g 筋注22例であった。効果判定は、Cefoperazone 投与後2日のもの6例、3日16例、4日4例、5日4例であった。

全30症例の自覚的、他覚的所見の推移を Table 2 にまとめた。

30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20例であり、これら尿道症状に対する本剤の効果は、症状消失15例（75%）、改善5例（25%）、不変0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、尿道分泌物からみた本剤の効果は、分泌物消失23例（76.7%）、減少4例（13.3%）、不変

3例（10%）であった。

また、尿中白血球からみた本剤の効果は、正常化16例（53.3%）、改善4例（13.3%）、不変10例（33.3%）であった。

淋菌の消長は Table 3 に示した。

全30例において、本剤 One shot 注射で淋菌が消失したものは29例（96.7%）、淋菌が消失しなかったものは1例であった。

総合臨床効果として、淋菌の消長、自覚的・他覚的所見の推移を合わせた成績を Table 4 に示した。

すなわち、男子淋菌性尿道炎30例に対する本剤の総合臨床効果は、著効16例（53.3%）、有効13例（43.3%）無効1例（3.3%）で、著効、有効をあわせた有効率は96.7%であった。

また Cefoperazone の投与量、投与経路別の総合臨床効果を Table 5 に示した。

本剤2g 静注4例では著効例はなく、4例すべてが有効を示したが、2g 筋注4例では著効3例（75%）、有効1例であった。また、1g 筋注22例では著効13例（59.1%）、有効8例（36.4%）、無効1例であった。

なお、全30症例中無効例が1g 筋注症例（No 23）に1例あったが、この症例も本剤2g 筋注の追加投与にて治癒した。

副 作 用

全30症例に対する本剤の One shot 治療において、

Table 2. Clinical response of male gonorrhoea to Cefoperazone

Clinical symptoms and laboratory findings	Number of cases	Response	Cases (%)
Burning on urination urethral itching	20cases	Disappeared	15 (75)
		Decreased	5 (25)
		Unchanged	0
Urethral discharge	30cases	Cleared	23 (76.7)
		Decreased	4 (13.3)
		Unchanged	3 (10)
Pyuria	30cases	Cleared	16 (53.3)
		Decreased	4 (13.3)
		Unchanged	10 (33.3)

Table 3. Bacteriological response of N. gonorrhoeae to Cefoperazone

Eradicated	29cases	(96.7%)
Persisted	1case	(3.3%)

肝障害、腎障害等の重篤な副作用は1例も認められず、また、発疹、発熱などのアレルギー症状、悪心、下痢などの消化器症状もまったく認められなかった。

本剤注射時の疼痛は、静注、筋注ともに軽度で、著明な疼痛や持続する疼痛を訴えた症例はなかった。

Table 4. Overall clinical efficacy of Cefoperazone in male gonorrhoea

Excellent	16cases	(53.3%)	} 29cases (96.7%)
Good	13cases	(43.3%)	
Poor	1case*	(3.3%)	

* Cured with additional dose of cefoperazone 2g i.m.

Table 5. Route of administration, daily dose and clinical efficacy

2g	iv	4cases	Excellent	0
			Good	4
			Poor	0
2g	im	4cases	Excellent	3
			Good	1
			Poor	0
1g	im	22cases	Excellent	13
			Good	8
			Poor	1*

* Cured with additional dose of cefoperazone 2g i.m.

とくに、症例 No 22 は Cefoperazone 1g 筋注当日より連日アルコールを暴飲し、3日後に再受診した症例であるが、この症例でも頭痛、顔面紅潮、呼吸困難などの症状は出現せず、Antabuse 作用は認められなかった。

考 察

淋疾に対する One shot 治療は、欧米では広くおこなわれている方法³⁾である。

one shot 治療薬の動態として、十分な血中濃度が長時間持続することが必要であり、そのため排泄の早い Penicillin G などの1回大量投与では、その血中濃度維持をはかるために Probenecid の併用投与などがおこなわれている。最近では Penicillin 耐性淋菌による淋疾に対して Spectinomycin⁴⁾や第2世代、第3世代の新しいセフェム系注射剤 Cefoxitin⁵⁾、Cefotaxime⁶⁾などの One shot 治療がおこなわれている。

わが国では、現在淋疾の One shot 治療薬としておもに Spectinomycin^{7,8)}が使用され、諸外国のように Penicillin G による One shot 治療はほとんどおこなわれていないものと推測される。

今回、男子淋菌性尿道炎30症例を対象として Cefoperazone の One shot 注射による治療をおこなったが、その臨床成績は著効53.3%、有効43.3%、両者あわせて96.7%の高い有効率であった。この Cefope-

razone 単独 One shot 注射による高い治療成績は、Spectinomycin^{4,7,8)}あるいは Cefoxitin⁵⁾、Cefotaxime⁶⁾の One shot による治療成績と比較して同等以上の優れた治療成績であった。

Cefoperazone の投与量、投与経路から臨床効果を検討した結果は、筋注症例の方がより良い成績と思われた。これは Cefoperazone の吸収排泄動態を静注投与²⁾と筋注投与³⁾と比較してみて、筋注投与は静注投与よりも排泄が遅く、その血中濃度が長時間維持されるためと思われる。とくに筋注投与の場合1g 筋注でも2g 筋注でもその有効率にほとんど差はなく、男子淋疾に対しては1g 筋注で十分な治療効果が得られた。淋疾の治療に対しては、従来から、また現在でも Penicillin G が充分有効であることは世界的に承認されている。しかし、最近では Penicillin 耐性淋菌がときどきみられるようになってきている。

その現象を臨床分離淋菌 53株で検討した結果は Figs. 1, 2に示した。

抗菌力測定で Penicillin G MIC 1.6 µg/ml 以上を示す淋菌は53株中31株(58.5%)で、5株(9.4%)は β-lactamase 産生淋菌であった。いっぽう、Cefoperazone では MIC 値は53株全株が 0.8 µg/ml 以下を示していた。

こうした細菌学的成績は、国内で Penicillin 耐性淋菌が増加し、β-lactamase 産生淋菌も出現してきた

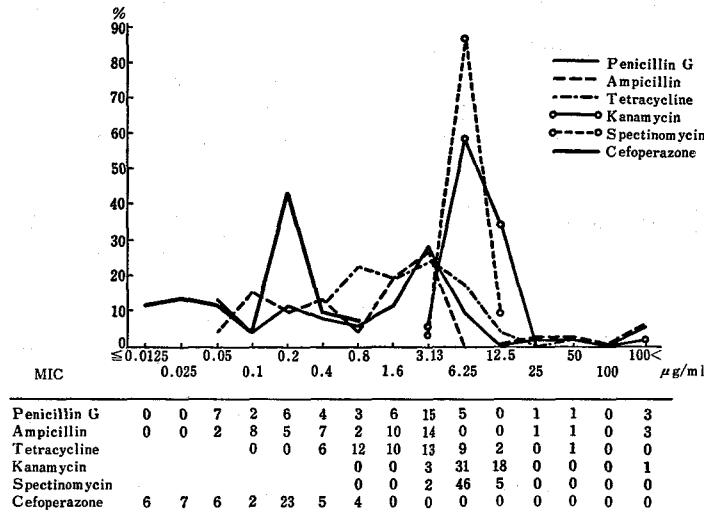


Fig. 1. Sensitivity distribution of *N. gonorrhoeae* 53 strains to Penicillin G, Ampicillin, Tetracycline, Kanamycin, Spectinomycin and Cefoperazone

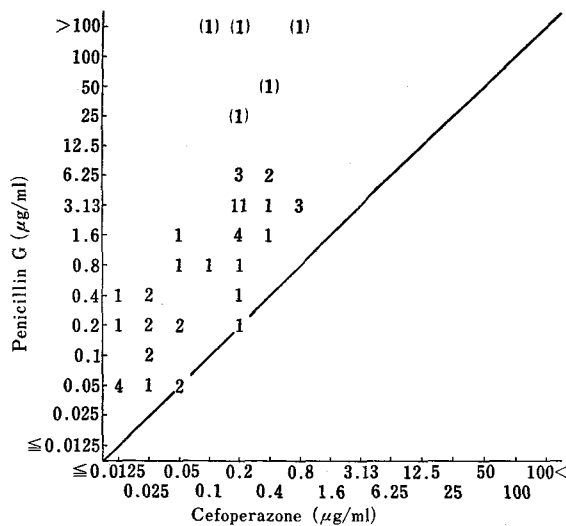


Fig. 2. Correlogram of Cefoperazone and Penicillin G against *N. gonorrhoeae* 53 strains
(): β -lactamase producing *N. gonorrhoeae*

が、これら Penicillin 耐性淋菌に対しても Cefoperazone は高い有効性を有していることを示すものである。そして Cefoperazone は 1g 単独筋注⁹⁾で 6 時間後でも 21.0 $\mu\text{g/ml}$ の高い血中濃度が保たれ、Cefoperazone の淋菌に対する MIC 0.0125~0.8 $\mu\text{g/ml}$ よりもはるかに高い濃度であるから、細菌学的にも有効性が予測される。

今回 Cefoperazone は、男子淋菌性尿道炎 30 例に対して One shot 注射で 100% 近い治療成績をあげた。

そして副作用もほとんどなく、また β -lactamase 産生淋菌に対しても優れた抗菌力を示していた。淋病患者の増加傾向¹⁰⁾と、いっばうでは治療に抵抗する淋疾症例が増加している現状^{8,10)}を考えると、Cefoperazone の One shot 治療は難治性淋疾を含めた淋疾治療に有効な治療法と思われた。

結 語

都立台東病院泌尿器科外来を受診した男子淋菌性尿

道炎患者30例に対して Cefoperazone 2g 静注, 2g 筋注, 1g 筋注による One shot 注射の治療をおこなった。

本剤の臨床効果は, 著効16例, 有効13例, 無効1例で, 有効率は96.7%であった。なお無効例1例も本剤の追加投与にて治療した。

临床上, とくに問題となる副作用はなかった。

おわりに, 東京慈恵会医科大学泌尿器科教授町田豊平先生の御校閲に感謝致します。

なお, 本論文の一部は, 1981年度厚生科学研究費補助金によった。

文 献

- 1) 南 新三郎・松原信之・村岡拓己・ほか: Cefoperazone (T-1551) の in vitro および in vivo 抗菌作用について, *Chemotherapy* 28 (S-6): 1~13, 1980
- 2) 中山一誠・秋枝洋三・水足裕子・ほか: 新半合成セファロスポリン系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について, *Chemotherapy* 28 (S-6): 595~608, 1980
- 3) 斉藤 功: 最近の淋疾の動向, *臨泌* 32: 207~217, 1978
- 4) Duncan WC, Holdor WR, Roberts DP, et al: Treatment of Gonorrhoeae with spectinomycin hydrochloride: Comparison with standard penicillin schedules, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1 No. 3: 210~214, 1972
- 5) Berg SW, Kilpatrick ME, Harrison WO et al: Cefoxitin as a single-dose treatment for urethritis caused by penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*, *New Engl J Med* 301: 509~511, 1979
- 6) Boakes AJ, Barrow J, Eykyn SJ et al: Cefotaxime for spectinomycin resistant *Neisseria gonorrhoeae*, *Lancet* 11: 96, 1981
- 7) 園田孝夫・岩佐賢二・江里口渉・ほか: 急性淋疾に対するトロビシン (Spectinomycin dihydrochloride pentahydrate) One-shot 療法の効果, *泌尿紀要* 26: 695~698, 1980
- 8) 岡崎武二郎・町田豊平・南 孝明: 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, *泌尿紀要* 27: 1553~1558, 1981
- 9) 才川 勇・保田 隆・渡辺 泰雄・ほか: Cefoperazone (T-1551) の吸収, 分布および排泄について, *Chemotherapy* 28 (S-6): 163~172, 1980
- 10) 岡崎武二郎・町田豊平・小野寺昭一: 男子淋疾の最近の動向, *臨泌* 36: 433~438, 1982

(1983年1月26日受付)