

ペニシリン無効の淋疾に対するケフロジンの治験

日本大学医学部性病科教室 (主任：大熊博雄教授)

赤坂哲治郎

片庭義雄

寺坂清士

SUCCESSFUL TREATMENT OF PENICILLIN-RESISTANT
GONORRHEA WITH KEFLODIN

Tetsujirō AKASAKA, Yoshio KATANIWA and Kiyoshi TERASAKA

From the Department of Venereology, Nihon University School of Medicine

(Chairman: Prof. H. Ōkuma, M.D.)

Gonorrhea has gradually decreased probably due to penicillin and other antibiotics as well as to social changes since a rise in the immediate post-World War-II era. It is, however, again increasing recently. Decrease of sensitivity of penicillin against the *Neisseria* is now becoming universal, and incidence of unsuccessful treatment with penicillin is increasing. Some cases shows penicillin sensitivity in the *in vitro* study but do not clinically respond to it. For five cases of such, keflodin was administered intramuscularly for 3 to 4 days at dosage of 1,000 mg/day. All the cases were cured. Literature was reviewed about penicillin-resistant gonorrhea.

緒 言

戦後急激に増加した淋疾は、そのご社会秩序の安定とペニシリン（以下 Pc と略）およびその他の淋疾に有効な抗生物質の出現により、しだいに減少してきたが近年ふたたび増加しているといわれている。

われわれの教室でおこなった、全国の大学病院、官公立病院、および東京都内の開業医を対象としたアンケートによる調査では¹⁾、淋疾患者数の統計学的結果は、1961～1965年までは横ばいの状態であり、1966、1967、1968年の3年度間に推計学的に有意の増加を示し、淋疾増加の最近の世評をうらづけた。

一方 Pc 抵抗性淋疾の報告も散見されるが、前述したわれわれの調査²⁾では Pc 耐性淋菌はきわめてまれであり、Pc が依然として、淋疾に対する第1選択の薬剤としての座を失っていないことを明らかにした。しかしわれわれも

Pc に対して *in vitro* で感受性を示しながら臨床的には Pc 無効であり、ケフロジンの投与により治癒せしめえた症例を経験したので報告し、あわせて Pc 抵抗性淋疾について若干の考察をおこなった。

使 用 薬 剤

合成 cephalosporin C 系薬剤であるケフロジン（以下 CER と略）を塩野義製薬の提供により使用した。本剤の特性としては、つぎのようなものがあげられる。

- 1) broad spectrum を持つ。
- 2) 各種抗生物質耐性菌にもすぐれた抗菌作用を示し、Pc 耐性菌にも有効である。
- 3) 筋注により急速に高い血中濃度が得られる。
- 4) 尿中に高濃度に有効型で排泄される。
- 5) 副作用も少ない。したがって臨床的に広く使用されており、淋疾に対してもその有効性が認められている。

自 験 例

症例 1. 30才 男子 会社員 既婚

初診：1969年7月13日

現病歴：6月28日に感染機会あり，7月3日ごろより排膿および排尿痛を自覚し，近医を受診し，クロマイ，合成 Pc を内服したが症状軽快せず来院。

現症：外尿道口は軽度発赤し圧迫により排膿を認める。睾丸，副睾丸，前立腺は正常。2杯分尿法で1杯目のみ混濁，グラム陰性双球菌多数，培養で淋菌と同定された。

治療および経過：PAM 60万単位，3日間筋注後排尿痛は軽快したが排膿が止まらず，培養も依然淋菌を認めたので，CER 1g，3日間筋注した。筋注後第1日目には排膿は消失し，淋菌も陰性となった。そのご数回の検査をおこなったが，淋菌は毎回陰性であった。

症例 2. 25才 男子 会社員 未婚

初診：1968年10月25日

現病歴：10月15日に芸者と感染機会を有し，10月20日ごろより，軽度の排尿痛を自覚したが放置していた。排尿痛はしだいに増強し，排膿を見るようになったので来院。

現症：外尿道口は発赤腫脹し，膿性分泌物を認める。睾丸，副睾丸，前立腺は正常。2杯分尿法は1杯目のみ混濁，グラム陰性双球菌多数，培養で淋菌と同定され同時に表皮ブドウ球菌も証明された。

治療および経過：PAM 60万単位3日間筋注したが，症状軽快せず，Pc の血中濃度を上げる目的で，水性 Pc 30万単位+PAM 60万単位筋注を3日間追加した。排尿痛は軽快したが，膿の排出は不変，培養で淋菌，ブドウ菌とともに証明したので，CER 1g 筋注を4日間おこなった。投与後2日目では排膿は消失し，培養で淋菌，ブドウ球菌ともに陰性となった。そのご再発はみられない。

症例 3. 24才 男子 会社員 未婚

初診：1969年12月9日

現病歴：11月13日，11月20日と台湾で感染機会あり，12月3日ごろより，早朝下着の汚染に気づいたが放置していた。初診の2日前より軽度の排尿痛と排膿を自覚したので来院。

現症：外尿道口は軽度発赤し，圧迫により排膿を認める。睾丸，副睾丸，前立腺は正常。2杯分尿法は1杯目のみ混濁，グラム陰性双球菌多数，培養で淋菌，表皮ブドウ球菌を検出。

治療および経過：PAM 60万単位3日間筋注したが症状不変。CER 1g，3日間筋注で，排膿は消失し，培養でも淋菌，ブドウ球菌ともに認められなくなった。

Table 1

症 例	性	年 令	治 療 前				治 療 中				治 療 後				CER 投 与 後				感 受 性 (3 濃 度)				備 考					
			自覚症		他覚所見		自覚症		他覚所見		自覚症		他覚所見		自覚症		他覚所見		Pc		Disc							
			P	S	G	W	P	S	G	W	P	S	G	W	P	S	G	W	Pc	EM	SM	CM		TC	KM	CER		
1	♂	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	来院前 CM, 合成 Pc 内服
2	♂	25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	表皮ブドウ球菌 と混合感染
3	♂	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	表皮ブドウ球菌 と混合感染
4	♂	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	来院前アルビオ シン内服
5	♂	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	来院前 CM, TC 内服

P : 排膿 G : 淋菌 S : 排尿痛 W : 膿球

症例 4. 27才 男子 会社員 未婚

初診：1968年11月24日

現病歴：10月20日にトルコ風呂で感染機会を有し、4日後に排尿痛と排膿を自覚し近医を訪れ、アルビオンTの投与を受けていたが症状軽快せず来院。

現症：外尿道口は軽度発赤し、圧迫により排膿を認める。睾丸、副睾丸、前立腺は正常。2杯分尿法は1杯目のみ混濁、グラム陰性双球菌多数、培養で淋菌と同定された。

治療および経過：PAM 60万単位、3日間筋注したがい依然として排膿を認めるので、CER 1g、3日間筋注した。排膿は全く消失し、淋菌も培養で証明されなくなった。そのご再発はみられない。

症例 5. 30才 男子 会社員 未婚

初診：1969年5月26日

現病歴：現在同棲中（モデル）であるが、他の女性との感染機会は否定。5月初旬より排膿と排尿痛に気づき、近医を訪れ、クロマイ、アクロマイシンの投与を受けていたが症状不変のため精査を希望し来院。

現症：外尿道口は軽度発赤腫脹し、少量の膿性分泌物を認める。睾丸、副睾丸、前立腺は正常。2杯分尿法は1杯目のみ混濁、グラム陰性双球菌多数、培養で淋菌と同定された。

治療および経過：PAM 60万単位3日間筋注したが症状は改善されず、CER 1g、3日間筋注で、自他覚症とともに軽快し、淋菌も培養で陰性となった。そのご再発はみられない。

考 按

淋菌のPcに対する感受性の低下の文献を大観すると、1943年 Herrell et al.³⁾ がサルファ剤抵抗性淋疾をPcを用いて治癒させたという報告ののち、数年にしてFranks (1946)⁴⁾、Duemling & Horton (1947)⁵⁾ がPcに対する淋菌の感受性が低下していることを報告している。諸文献によれば1955年ごろまでは、最小発育阻止濃度（MIC）が0.05 u/ml以下の菌株がほとんどで、Pc抵抗性淋菌はないという諸家の意見が圧倒的であった。

そのご各国において、それ以上のMICを示す菌株の増加が目立ち、Durel et al.⁶⁾ が1958～1959年に淋菌327株について調査した結果によるとMICの分布域は、0.008～1.0 u/mlであったと述べている。またLucas et al. (1966)⁷⁾ はPc抵抗性淋疾患者より分離した菌株の

MICは、0.3～4.0 u/mlであったと報告している。

一方、わが国においても年々感受性の低下がみられており、その成績も諸外国の文献とほぼ等しい成績を示している。藤田 (1957)⁸⁾ が東京の業態婦より分離した菌株では、MIC 0.06～2.0 u/mlと高い成績を報告しているが、水野 (1965)⁹⁾ は売春容疑者より得た菌株のMICは0.016～0.25 u/mlで、感受性の低下は否定できないが、Pcは淋疾に対する第1選択の薬剤であることには変りないとしている。Phillips et al. (1970)¹⁰⁾ が分離した96株のMICは0.007～0.5 μg/mlであったと述べている。

このように淋菌のPc感受性低下により、Pcの淋疾治療の不成功率は、年とともに大きくなっていく傾向を示している。これについての報告も種々あるが、Pcの使用量、使用方法、種類が一定していないので、断定できないが、Willcox¹¹⁾ がPAMを用いて治療した例をあげると、1952年15万単位、1954年30万単位、1955年60万単位、1957年120万単位と使用量を増しているにもかかわらず、不成功率は、9.0%、4.6%、17.9%、17.9%と上昇している。Thayer et al. (1961)¹²⁾ はPc抵抗性を示す菌株のMICは全例0.1 u/ml以上であったと述べ、Curtis & Wilkinson (1958)¹³⁾ は1,116例をPc-G、PAM、30万単位で治療し、その不成功率は11.1%で、MICが0.03 u/ml以下のものには不成功例もなかったと述べ、Pcの血中濃度1 u/ml、24時間以上持続させるような製剤をくふうすべきであるとしている。

その他の報告でもMICが0.1 u/ml以上を示す菌株には不成功例が多い。しかしこれらの例は、Pcの1回注射による報告がほとんどで、諸家の述べるごとく以前に比したしに淋菌の抵抗性は増してきたが、Pcの投与方法、投与量を検討して使用すれば、急性淋疾に対しては、じゅうぶんな効果を挙げることができると考えられる。

淋疾に対してPcが無効である理由として大越¹⁴⁾のまとめたものを引用するとつぎの諸事項があげられる。

- 1) 誤診
- 2) Mimea の感染
- 3) Pc 耐性菌の混合感染
- 4) 菌交代症
- 5) Pc の血中濃度がじゅうぶんでない。
- 6) 淋菌の抵抗性の上昇および L 型淋菌。

そして対策としては、原因菌の細菌学的同定、Pc の血中濃度を高くするくふう、Pc 無効と判定したならば他剤に変えることなどが必要であると述べている。

われわれの症例も、Pc が無効であったので CER に変え、著効をみたものである。CER の淋菌に対する MIC は $0.2 \sim 4.0 \mu\text{g/ml}$ (Lilly Laboratories)¹⁵⁾で、Lucas et al. (1966)⁷⁾は $0.4 \sim 12.6 \mu\text{g/ml}$, Martin et al. (1968)¹⁶⁾は $0.5 \sim 20.0 \mu\text{g/ml}$ であると報告している。CER の淋疾治験例としては、Lucas et al. (1966)⁷⁾ Jouhar & Fowler (1968)¹⁷⁾、わが国では、石神¹⁸⁾、大越¹⁹⁾の報告があり、淋疾に対してすぐれた効果を示すことが知られている。しかし血中濃度の持続にやや難があり、小野田²⁰⁾は 500 mg 筋注後 6 時間間隔で 1,000 mg の注射をおこなうとよいと述べている。

われわれの症例はいずれも Pc に対して、*in vitro* で感受性を示したにもかかわらず、臨床的には Pc が無効であったが、CER 1,000mg 筋注 3 日間で著効をみた。自験例の第 2 例、第 3 例は、ブドウ球菌の混合感染であり、Gentale et al.²¹⁾の述べているごとく、ペニシリナーゼ産生のため治癒の遷延したものと思われる。とくに大越²²⁾の述べているように、ペニシリナーゼ産生能の強い表皮ブドウ球菌の混合感染であることに注目したい。その他の 3 例は、当科を訪れる前に他医で抗生剤の内服を受けており、これが Pc 抵抗性淋疾への一因となったであろうと推定される。常に指摘されることであるが、不適当な薬剤あるいは不じゅうぶんな投与量によって治療された淋疾が、自覚症を欠く潜在的感染源となる危険をもつために、薬剤の選択および投与量にはじゅうぶんの留意を払う必要がある。

CER は高価であるという欠点があるが、副作用も少なく、Pc 無効の淋疾に対して最も有効な薬剤というべきであろう。

結 語

Pc 無効の淋疾 5 例に対して CER を投与し著効をみたことを報告し、あわせて Pc 抵抗性淋疾に若干の文献的考察をおこなった。

ご校閲くださった、大熊博雄教授、水間圭祐助教授に深く感謝する。

文 献

- 1) 大熊・ほか：VD, 48 : 47, 1965.
- 2) 赤坂・戴：VD, 49 : 76, 1966.
- 3) Herrell et al. : JAMA, 122 : 289, 1943.
- 4) Franks, A. G. : Amer. J. Med. Sci., 211 : 553, 1946.
- 5) Duemling, W. W. & Horton, S. H. : U. S. Navy Med. Bull., 47 : 605, 1947.
- 6) Duel et al. : Bull. Wld. Hlth. Org., 24 : 343, 1961.
- 7) Lucas et al. : JAMA, 195 : 919, 1966.
- 8) 藤田：臨産婦, 11 : 233, 1957.
- 9) 水野：Chemotherapy, 13 : 176, 1965.
- 10) Phillips et al. : Lancet, 7 : 263, 1970.
- 11) Willcox, R. R. : Bull. Wld. Hlth. Org., 24 : 307, 1961.
- 12) Thayer et al. : Bull. Wld. Hlth. Org., 24 : 327, 1961.
- 13) Curtis et al. : Brit. J. Venere. Dis., 34 : 70, 1958.
- 14) 大越：治療, 44 : 1986, 1962.
- 15) 塩野義製薬：ケフロジン文献集.
- 16) Martin et al. : Appl. Microbiol., 18 : 21, 1969.
- 17) Jouhar & Fowler : Brit. J. Venere. Dis., 44 : 223, 1968.
- 18) 石神：J. Antibiot., 18 : 292, 1965.
- 19) 大越：J. Antibiot., 18 : 482, 1965.
- 20) 小野田：産婦の世界, 19 : 425, 1967.
- 21) Gentale et al. : Acta Derm. Vener., 40 : 256, 1960.
- 22) 大越：治療, 44 : 2166, 1962.

(1970年8月31日特別掲載受付)