

注射剤である CTRX、CDZM、SPCM の単回投与の他に、内服の抗菌薬を併用した場合に効果が得られるかどうかを *in vitro* において検討した。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学付属病院ならびに首都圏の関連病院を受診した男子淋菌性尿道炎患者由来の *Neisseria gonorrhoeae* 計 281 株 (1999 年 : 41 株、2000 年 : 57 株、2001 年 : 24 株、2003 年 : 58 株、2004 年 : 101 株) を対象とした。

β -lactamase 活性はニトロセフィン法を用いて測定し、CFIX、CFTM、CTRX、CDZM、SPCM、LVFX、PCG、CVA/AMPC、AZM、TC、AZT に対する感受性を NCCLS (M100-S9) に準じて測定した。各薬剤に対する感受性率では、それぞれの薬剤の break point を CFIX ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CFTM ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CTRX ($\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$)、CDZM ($\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$)、SPCM ($\leq 32 \mu\text{g/ml}$)、LVFX ($\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$)、PCG ($\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$)、CVA/AMPC ($\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$)、TC ($\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$) とした。

また臨床分離株 281 株のうち、Cefixime (以下 CFIX) MIC 0.25~0.5 $\mu\text{g/ml}$ および Cefteram pivoxil (以下 CFTM) MIC 0.5~1 $\mu\text{g/ml}$ を示したセフェム低感受性株 10 株を選択し (図 10)、これに対する経口マクロライド系抗菌薬と経口 β -ラクタム系抗菌薬との *in vitro* における併用効果を検討した。薬剤の組み合わせは Clarithromycin (以下 CAM) + Clavulanic acid-Amoxicillin (以下 CVA/AMPC)、CAM+CFIX、CAM+CFTM および Azithromycin (以下 AZM) + CVA/AMPC、AZM + CFIX、AZM + CFTM とした。

NCCLS M100-S14 に準じた寒天平板希釈法および checkerboard 法により測定した MIC 値より、FIC index を算出した。FIC index ≤ 0.500 は相乗、 $0.500 < \text{FIC index} < 1.000$ は部分的相乗、FIC index = 1.000 は相加、FIC index > 1.000 は拮抗とした。

さらに 1/2MIC の CAM 併用時における CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の MIC 値および 1/2MIC の AZM 併用時における CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の MIC 値についても検討した。また CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の FIC index 中で最も効果を示した時の濃度下での CAM および AZM の MIC 変化についても検討した。

(倫理面への配慮)

一般外来患者の尿および尿道分泌物からの淋菌の分離および感受性検査は、治療を進めるうえで不可欠の検査であり、一般的に外来診療で通常に行われているものであるため、倫理面では問題はないと判断した。

C. 研究結果

β -lactamase 産生菌は 1999 年に 1 株、2003 年に 3 株そして今回 5 株認められたが、増加傾向は認められなかった。

1999 年、2000 年、2001 年、2003 年、2004 年の主な薬剤の MIC₉₀ 値は、CFIX がそれぞれ 0.03、0.25、0.25、0.25、0.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CTRX が 0.015、0.06、0.03、0.06、0.06 $\mu\text{g/ml}$ 、CDZM が 0.06、0.06、0.06、0.12、0.12 $\mu\text{g/ml}$ 、SPCM が 16、4、 >8 、16、8 $\mu\text{g/ml}$ 、LVFX が 8、4、 >8 、8、8 $\mu\text{g/ml}$ であり、2000 年以降の大きな変化は認められなかった。

2004 年の各薬剤に対する感受性率では、

図1に示すように、注射剤である CTRX、CDZM および SPCM は 100%であったが、経口薬である CFIX、CFTM はそれぞれ 94.1%、79.2% であり、LVFX は 23.8%であった。

各薬剤の感受性率の推移を見ると、図4、図5、図6に示すように、注射剤である CTRX、CDZM および SPCM は 1999 年以降 100%が続き、今回も 100%と感受性率の低下は認められなかった。一方、図2、図3に示すように経口セフェム剤である CFIX、CFTM の感受性はそれぞれ 2003 年 96.3%、77.6%、2004 年 94.1%、79.2%と有意な低下は認められなかったものの、低い値を示していた。また図7に示すように経口ニューキノロン剤である LVFX は、1999 年以降年々低下し、今回では 23.8%まで低下していることが認められた。

図9に示すように、今回 2004 年の分離株 101 株のうち 4 株が咽頭より分離され、このうち 3 症例は尿道からも淋菌が分離された。この 3 症例について尿道分離株と咽頭分離株の MIC を比べてみると、ほとんど同等であったが、症例により咽頭分離株の方が数種類の薬剤に対し 1 管程度高い MIC 値を示した。

図11、図13に示すように、CAM と CVA/AMPC の組み合わせでは 10 株中 7 株、CAM と CFTM の組み合わせでは 10 株中 6 株に併用効果（相乗または部分的相乗）が認められた。AZM と CVA/AMPC の組み合わせでは 10 株中 8 株、AZM と CFTM の組み合わせでは 10 株中 8 株に併用効果（相乗または部分的相乗）が認められた。

一方、図12に示すように、CAM と CFIX の組み合わせでは 10 株中 9 株が相加または拮抗を示し、併用効果が認められたのは 10

株中 1 株のみであった。AZM と CFIX の組み合わせでも 10 株中 7 株が相加または拮抗を示し、併用効果が認められたのは 10 株中 3 株のみであった。

図14に示すように、CAM の 1/2MIC 存在下では、CVA/AMPC の MIC 値は 10 株中 9 株で 1/2 以下、10 株中 2 株で 1/4 以下となった。また CFTM の MIC 値は 10 株中 9 株で 1/2 以下、10 株中 6 株で 1/4 以下となった。一方、CFIX の MIC 値が 1/2 以下となったのは、10 株中 2 株のみであった。

図15に示すように、AZM の 1/2MIC 存在下では、CFTM の MIC 値は 10 株中 8 株で 1/4 以下となった。一方、CFIX の MIC 値が 1/4 以下となったのは 10 株中 1 株、CVA/AMPC の MIC 値が 1/4 以下となったのは 10 株中 3 株のみであった。

図16に示すように、CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の FIC index 中で最も効果を示した時の濃度下での CAM の MIC 変化では、CVA/AMPC との組み合わせで、10 株中 9 株で 1/2 以下、6 株で 1/4 以下となり、CFTM との組み合わせでは 10 株中 9 株で 1/2 以下、5 株で 1/4 以下となった。一方 CFIX との組み合わせでは 1/2 以下となったのは 10 株中 2 株、1/4 以下となったのは 10 株中 1 株のみであった。

図17に示すように、CVA/AMPC、CFIX、CFTM の各薬剤の FIC index 中で最も効果を示した時の濃度下での AZM の MIC 変化では、CVA/AMPC との組み合わせで、10 株中 9 株で 1/2 以下、8 株で 1/128 以下となり、CFTM との組み合わせでは 10 株中 10 株全てで 1/2 以下、6 株で 1/4 以下となった。一方 CFIX との組み合わせでは 1/2 以下となったのは 10 株中 7 株、1/4 以下と

なったのは 10 株中 3 株のみであった。

D. 考察

今回、淋菌治療の第一選択薬であり注射剤である SPCM、CTRX、CDZM の感受性率には変化は認められず 100% であった。一方、経口セフェム剤である CFIX では、MIC₉₀ に変化は認められないものの、感受性率では 94.1% と 95% 以下の値であった。以上より現在淋菌治療の第一選択薬としては、SPCM、CTRX、CDZM の注射剤のみであることが確認された。

そこで内服薬による治療の道が残されているかどうかを、*in vitro* において内服薬の併用による効果を検討した結果、CAM または AZM と CVA/AMPC または CFTM との併用で効果が認められ、今後臨床的に有効な治療方法となる可能性が示唆された。

また 4 症例で咽頭より淋菌が分離され、このうち 3 症例で尿道からも同時に淋菌が分離された。今後は淋菌性尿道炎と診断された症例では、咽頭内淋菌の検索も同時に行うべきであることが示唆された。

E. 結論

- ① 1999 年から 2004 年まで注射剤の CTRX、CDZM、SPCM の感受性率は 100% であった。
- ② LVFX の耐性は若干進行していた。
- ③ 経口セフェムの耐性は進んでいなかったが、MIC は 2003 年以降低い値を示し、今後、感受性の低下がさらに進む可能性が示唆された。
- ④ セフェム低感受性 *N. gonorrhoeae* に対する併用効果は CAM または AZM と CVA/AMPC または CFTM との併用で効果が認められ、今後臨床的に有効な

治療方法となる可能性が示唆された。

- ⑤ 咽頭由来株が 4 株認められ、MIC 値では尿道由来株とほとんど同等であったが、薬剤により MIC 値が 1 管ほど高かった。今後は淋菌性尿道炎と診断された症例では、咽頭内淋菌の検索も同時に行うべきであることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 遠藤勝久、小野寺昭一
淋菌感染症に対する薬物療法
医薬ジャーナル 40(3):86-91, 2004
- 2) 各務 裕、遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一
男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性
—1999~2004 年分離株の比較—
日本化学療法学会雑誌 53(8):
483-487, 2005

2. 学会発表

- 1) 遠藤勝久、小野寺昭一
Neisseria gonorrhoeae の経口セフェム薬耐性について
第 7 回東京性感感染症 (STD) 研究会
2003 年 3 月 13 日 東京
- 2) 遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一
男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性
—1999~2003 年分離株の比較—
第 16 回日本性感感染症学会学術大会
2003 年 12 月 6 日 長野
- 3) 各務 裕、遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一
男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する

各種抗菌薬の感受性

—1999～2004年分離株の比較—

第17回日本性感染症学会学術大会

2004年12月5日 東京

- 4) 遠藤勝久、鈴木博雄、各務 裕、清田 浩、小野寺昭一

セフェム低感受性 *N. gonorrhoeae*

に対するマクロライド+ β -ラクタム薬の併用効果の検討

第18回日本性感染症学会学術大会

2005年12月3日 北九州

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無

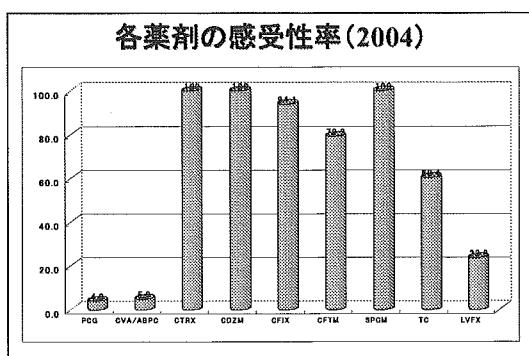
2. 実用新案登録

無

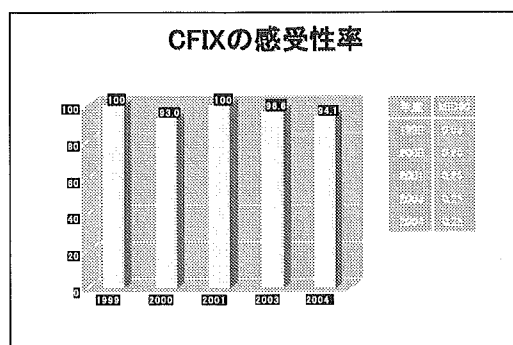
3. その他

無

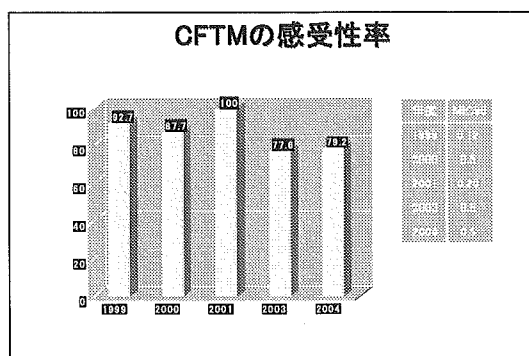
(図 1)



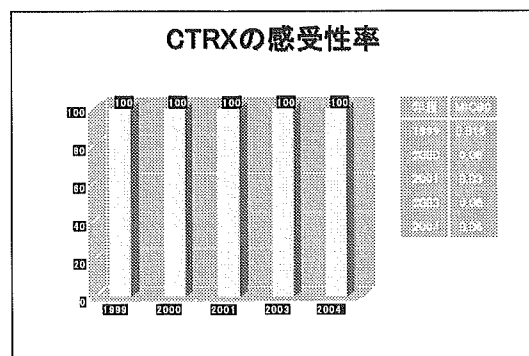
(図 2)



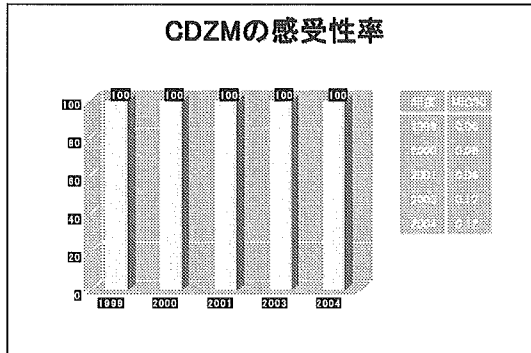
(図 3)



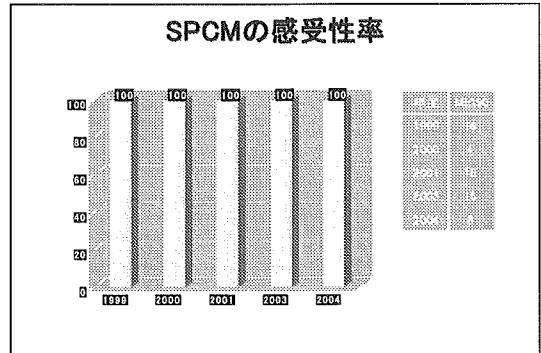
(図 4)



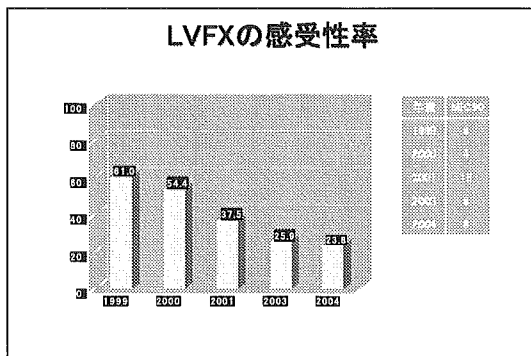
(図5)



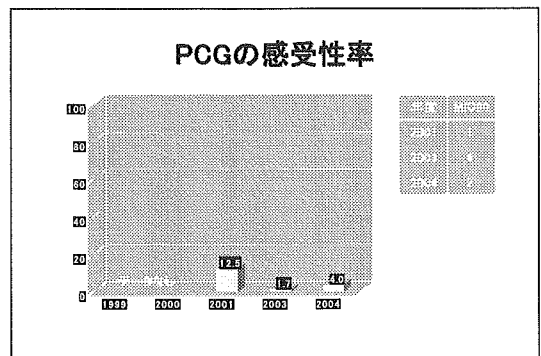
(図6)



(図7)



(図8)



(図 9)

咽頭由来株のMIC

No.	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
	Penicillin G	Clindamycin	Amoxicillin	Cefazolin	Cefixime	Cefuroxime	Ceftriaxone	Acetaminophen	Spectinomycin	Tetracycline	Linezolid	Acetaminophen
0	1	0.5	0.015	0.015	0.03	0.06	0.12	0	1	4	0.08	→
17	2	0.6	0.09	0.015	0.06	0.12	0.12	18	1	4	0.26	→
29	1	0.25	0.015	0.008	0.03	0.06	0.25	16	1	2	0.25	→
36	2	0.6	0.06	0.25	0.06	0.6	0.25	0	1	4	4	→

(図 10)

使用10株のMIC

菌株No.	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
	CAM	AZM	CVA/AMPC	CFIX	CFTM	LVFX*
①	1	0.25	2	0.25	0.5	8
②	1	0.25	2	0.25	0.5	8
③	1	0.25	2	0.25	1	8
④	1	0.12	2	0.5	1	4
⑤	0.5	0.12	2	0.25	0.5	0.5
⑥	0.5	0.12	2	0.5	1	4
⑦	1	0.25	2	0.25	1	0.25
⑧	1	0.25	2	0.5	1	8
⑨	1	0.25	1	0.25	1	16
⑩	1	0.12	2	0.25	1	8

(図 11)

**マクロライド系抗菌薬と
CVA/AMPCの併用効果**

	FIC index		(株数/10株)		
	mean	range	部分的相乗 (または相乗)	相加	拮抗
CAM+ CVA/AMPC	0.819	≦0.501- 2.000	7	2	1
AZM+ CVA/AMPC	0.705	≦0.504- 2.000	8	1	1

(図 12)

**マクロライド系抗菌薬と
CFIXの併用効果**

	FIC index		(株数/10株)		
	mean	range	部分的相乗 (または相乗)	相加	拮抗
CAM+CFIX	1.775	0.750-2.000	1	1	8
AZM+CFIX	1.177	0.508-2.000	3	4	3

(図 13)

	FIC index		(株数/10株)		
	mean	range	部分的相乗 (または相乗)	相加	拮抗
CAM+CFTM	0.913	0.625-2.000	6	3	1
AZM+CFTM	0.710	0.531-1.000	8	2	0

(図 14)

抗菌薬	CAM存在下(1/2MIC濃度)における 各種抗菌薬のMIC			
	(株数)			
	CAM併用時 MIC / 単独時 MIC			
	1	1/2	1/4	≤ 1/8
CVA/AMPC	1	7	1	1
CFIX	8	2	0	0
CFTM	1	3	5	1

(図 15)

抗菌薬	AZM存在下(1/2MIC濃度)における 各種抗菌薬のMIC			
	(株数)			
	AZM併用時 MIC / 単独時 MIC			
	1	1/2	1/4	≤ 1/8
CVA/AMPC	1	6	3	0
CFIX	3	6	1	0
CFTM	0	2	4	4

(図 16)

No.	各薬剤併用時における CAMのMIC変化			
	CAM 単独時 MIC (μ g/mL)	CAMのMIC変化(倍)		
		CVA/AMPC	CFIX	CFTM
①	1	1/4	1	1/2
②	1	1/2	1	1/2
③	1	1/8	1	1/4
④	1	1/2	1/4	1/8
⑤	0.5	≤ 1/512	1/2	1
⑥	0.5	1/2	1	1/2
⑦	1	≤ 1/256	1	1/2
⑧	1	1/4	1	1/4
⑨	1	1	1	1/8
⑩	1	≤ 1/256	1	1/8

(図 17)

No.	各薬剤併用時における AZMのMIC変化			
	AZM 単独時 MIC (μ g/mL)	AZMのMIC変化 (倍)		
		CVA/AMPC	CFIX	CFTM
①	0.25	$\leq 1/256$	1/2	1/4
②	0.25	$\leq 1/256$	1	1/2
③	0.25	$\leq 1/256$	1	1/16
④	0.12	$\leq 1/512$	1/128	1/4
⑤	0.12	$\leq 1/512$	1/2	1/2
⑥	0.12	1/2	1/2	1/2
⑦	0.25	$\leq 1/256$	1/4	1/16
⑧	0.25	1/128	1/128	1/2
⑨	0.25	1	1/2	1/32
⑩	0.12	$\leq 1/128$	1	1/16

厚生労働科学研究費補助金（無症候性 STI に関する研究）

総合 研究報告書

淋菌性咽頭感染の実態と治療に関する研究

分担研究者 松本哲朗 産業医科大学医学部泌尿器科 教授

研究要旨

近年性行動の多様化により、淋菌が咽頭に感染している例が報告されている。多くの場合、無症候に経過し、無治療となる場合が多く、咽頭を介して拡散している。また、生殖器淋菌感染症に対して、治療を受けた場合でも、咽頭の淋菌は除菌されにくく、生殖器感染と同様の治療法では咽頭から確実に消失させることは出来ない。本研究では、淋菌感染症の効果的な蔓延防止策として、無症候性咽頭感染者に注目し、咽頭から淋菌を除菌する効果的な抗菌薬およびその投与方法について検討を行った。

cefodizime 1g 単回投与による治療効果を検討したが、cefodizime は、生殖器淋菌感染症に対して、1g 単回静注投与で十分な治療効果を有するが、咽頭感染に対しては、除菌率 64% (16/25) となり、投与量不足であると考えられた。これらのデータを踏まえて、咽頭淋菌感染者を対象とした 2g 単回静注投与を実施した。咽頭の淋菌に対しては、cefodizime を 2g に増量した場合でも、単回投与では臨床効果は 55% (6/11) にとどまった。 β -lactam 系薬剤の作用は、Time above MIC と相関することが知られているため、投与量ではなく、投与回数を増やす必要があると考えられた。これまでの無効例に対する治療結果より、連日投与を行えば、咽頭の淋菌は除菌可能であるが、咽頭に淋菌が感染している場合でも、自覚症状がないため、来院しなくなってしまうことが問題点である。

これらの結果より、咽頭へ感染した淋菌を消失させる治療法確立を目的として、2004 年 6 月に保険適応となった ceftriaxone 1g 単回投与の治療効果を検討した。その結果、ceftriaxone 1g 単回投与は、生殖器淋菌感染症患者 41 例中 41 例淋菌消失、咽頭淋菌感染患者 15 例中 15 例消失させた。また、咽頭感染患者に関する成績は、15 例と少ないものの、現在のところ有用な薬剤であると考えられた。今後症例数を増やし検討する予定である。淋菌咽頭感染は、自覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須であり、確実な治療法の確立が必要である。

分担研究者 松本哲朗 産業医
科大学医学部泌尿器科 教授

A. 研究目的

淋菌は、主に男性で尿道炎、女性では子宮頸管炎を起こす。男性では尿道分泌物排出と排尿痛により発症するが、女性子宮頸管に感染した場合には、しばしば無症候性となる。しかし、女性で尿道炎を併発する例もまれではなく、その場合、男性と同様の強い排尿時痛を伴い尿道分泌物が認められる場合もある。女性子宮頸管炎の場合は、多くの場合無症候または軽症で経過する。無症候性の感染は、咽頭と直腸でもしばしば認められ、まれに男性の尿道でも認められる。これらの無症候性感染者がキャリアとなり、重要な感染源となる。近年性行動の多様化により、淋菌が咽頭に感染している例が報告されている。多くの場合、無症候に経過し、咽頭を介して淋菌が拡散している。男性淋菌性尿道炎患者の大半がコマーシャルセックスワーカー（CSW）によるオーラルセックスからの感染であることから明らかである。

また我々は、キノロン耐性株の増加の後、切り札的存在であった経口セフェムや Aztreonam に耐性を示す株の出現および増

加を報告している。この耐性株の出現により、淋菌感染症の経口薬による治療は、困難となり、日本性感染症学会の治療ガイドラインの推奨薬からも、経口薬は削除された。本研究では、淋菌感染症の効果的な蔓延防止策として、無症候性咽頭感染者に注目し、咽頭から淋菌を除菌する効果的な抗菌薬およびその投与方法について検討を行った。

B. 研究方法

北部九州地区を中心とした多施設共同研究として、16歳以上の男女で、生殖器に淋菌が感染している患者または感染していることが疑われる患者を対象とした。

投与薬剤、投与方法、実施期間は以下のとおりである。

2001年2月～2003年4月
cefodizime 1g 単回静注投与、

cefixime 400mg 3日間投与

2004年1月～2004年8月
cefodizime 2g 単回静注投与

2004年8月～2005年12月
ceftriaxone 1g 単回静注投与

抗菌薬投与直前と投薬終了3から14日後にスワブにて、咽頭後壁より検体を採取した。咽頭の淋菌は、trimethoprim 含有 Thayer Martin 寒天培地または、New York City 寒天培地による培養法にて検出した。

(倫理面の配慮) 本研究の目的を説明した上で、咽頭の淋菌検査およびデータを研究に使用すること、その際、個人情報は一切使用しないことを説明し、文書同意が得られた場合のみ、本試験に組み入れている。本治療法は保険診療の範囲内であり、危険性および倫理面での問題はない。

C. 研究結果

Cefodizime 1g 単回静注投与、cefixime 400 mg 3日間投与の治療成績

期間中に生殖器または咽頭の淋菌陽性患者は、132例が登録されたが、そのうち咽頭の淋菌検査がなされた患者は、101例であった。101例のうち、生殖器淋菌陽性患者 99例であり、そのうち咽頭淋菌陽性者 32例(32.3%)で、女性 29/82(35.4%)、男性 3/17(17.6%)であった。また、生殖器淋菌陰性で、咽頭淋菌陽性者が 2名(男女各 1例)存在した。

Cefodizime 1g 単回静注投与がなされた 87例中治療効果が判定可能であった 77例の生殖器淋菌消失率は、100%(77/77)であった。Cefixime が投与された 14例のうち治療効果が判定可能であった 10例の生殖器淋菌消失率は、90%(9/10)であっ

た。

Cefodizime 1g 単回静注投与の咽頭淋菌消失率は 64%(16/25)であった。無効例 9例の転帰は、以後来院せず 3例、CDZM 1g 追加投与にて消失 3例、存続 2例(CDZM 1g さらに追加投与により 2例とも消失)、CDZM 2g 追加投与にて消失 1例であった。Cefixime 400mg 3日間投与の咽頭淋菌消失率は 100%(4/4)であり、感受性により分類すると、経口セフェム感受性菌では、3/3、耐性菌(CZRNG)では、1/1であったが cefixime 400mg 3日間投与については、CZRNG による生殖器淋菌感染症に対してこれまでも無効例を経験しており、今回 CZRNG による生殖器淋菌感染症において、無効例を 1例経験した時点で、倫理的にふさわしくないと判断し、中止とした。今回の結果より、cefodizime は、生殖器淋菌感染症に対しては、1g 単回静注投与で十分な治療効果を有するが、咽頭感染に対しては、投与量不足であると考えられた。

Cefodizime 2 g 単回静注投与の治療成績

期間中に咽頭の淋菌陽性患者は、11例登録された。11例のうち 3例は他院にて spectinomycin を 1または 2回投与された患者

であり、生殖器の淋菌は消失していた。患者の希望により、11例とも cefodizime 2g 単回静注投与がなされ、6例で消失が認められたが、5例では淋菌が再度検出された。無効例5例のうち3例は cefodizime 2g 再投与により、消失した。5例のうち1例は、cefodizime 2g 3日間投与により、消失した。残りの1例は、1週間間隔で4回投与したが、淋菌は消失せず、以後再来しなかった。

咽頭の淋菌に対しては、cefodizime を2gに増量した場合でも、単回静注投与では臨床効果は55%にとどまった。患者は初回治療では、全員単回静注投与を希望したため、連日投与に関する検討を行うことは出来なかった。1名を除いて、cefodizime の再投与により淋菌は消失したため、連日投与を行えば、淋菌は除菌可能である。

現在のところ、cefodizime 複数回投与により、淋菌を消失させることは可能であるが、咽頭に淋菌が感染している場合でも、自覚症状がない場合には、連日の来院に対して同意が得られないことが問題点である。淋菌咽頭感染は、自覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須であり、確実な治療法の確

立が望まれる。

Ceftriaxone 1g 単回静注投与の治療成績

期間中に57例がエントリーされ、47例で咽頭の淋菌検査に同意が得られた。生殖器淋菌陽性者54例中、再来院が得られたのは、41例であり、全例淋菌消失が認められた。生殖器淋菌が検出された患者における咽頭淋菌陽性者は、男性2/27例(7.4%)、女性11/17例(64.7%)であった。また、生殖器淋菌陰性であったが、咽頭より淋菌が検出された患者が3例存在した。咽頭の淋菌陽性患者16例中15例で再来院が得られ、15例全例で淋菌消失が確認された。

D. 考察

現在淋菌に保険適応を有する薬剤で、耐性菌が存在しないかまたは、非常にまれであると考えられる薬剤は、注射薬である cefodizime と spectinomycin に加え、2004年6月に、保険適応となった ceftriaxone だけである。また、spectinomycin は、生殖器淋菌感染に対する効果は認められるものの咽頭の淋菌に対する除菌効果が劣ることが報告されている。今回の検討では、cefodizime 単回静注投与では、1回投与量(1g, 2g)に関わらず

除菌率が悪く、複数回投与が必要であった。複数回投与により、除菌は可能であるが、無症候であることもあり、再来院の同意が得られない。したがって、注射薬であれば単回静注投与、連日投与であれば経口薬による治療が望まれるわけであり、確実な治療法を確立することが急務と考えられた。今回 ceftriaxone 1g 単回静注投与による咽頭の淋菌除菌効果は、治療後の検査が可能であった 15 例全例で淋菌の消失を確認することが出来た。cefodizime と ceftriaxone の抗菌力はほぼ同等であり、この 2 剤でもっとも異なるところは、生物学的半減期である。cefodizime も β -lactam 系薬剤の中では比較的長い 2.4 時間と報告されているが、ceftriaxone は 8.1 時間と報告されている。Cefodizime と ceftriaxone の単回静注時の咽頭後壁での濃度推移のデータが必要であるが、cefodizime 無効例に関しても、複数回投与により咽頭の淋菌を消失させることが可能であったことから考えても、この半減期の違いが咽頭の淋菌消失率に影響している可能性が考えられる。

E. 結論

今回の結果より、咽頭の淋菌を消失させるためには、

cefodizime 1g 2~3 日間投与、ceftriaxone 1g 単回静注投与が有効であると考えられた。Ceftriaxone 1g 単回静注投与については、まだ 15 例での検討であり、今後例数を増やして、検討する必要があるが、現在のところ、もっとも有効な治療法であると考えられた。淋菌咽頭感染は、自他覚症状の有無に関わらず、パートナーへ感染させる可能性が高いため、除菌は必須であり、確実な治療法の確立が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto T, Muratani T, et al. Single dose of cefodizime completely eradicated multi-drug resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae* in urethritis and uterine cervicitis. *Journal of Infection and Chemotherapy* in press.

Matsumoto T, Muratani T, et al. Multiple dose of cefodizime is necessary for the treatment of pharyngeal infection of *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Infection and Chemotherapy*. submitted

2.学会発表

安藤由起子、村谷哲郎、小林とも子、松本哲朗。淋菌性咽頭感染に対する cefodizime 単回静注投与の除菌効果。日本性感染症学会第 17 回学術大会、2004 東京

稲富久人、村谷哲郎、安藤由起子、川井修一、西昇平、吉村和晃、赤坂聡一郎、平賀紀行、吉村誠、松本哲朗。淋菌性尿道炎および子宮頸管炎に対する Ceftriaxone 1g 単回静注投与の治療効果。日本性感染症学会第 18 回学術大会、2005 北九州

March 4, '06 慈恵医大

**性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究
(主任研究者 慈恵医大 小野寺昭一)**

**分担研究報告書
無症候性STIに関する研究
淋菌性咽頭感染の実態と治療に関する研究**

分担研究者 産業医科大学医学部泌尿器科 松本哲朗

研究協力者

分担研究者 産業医科大学医学部泌尿器科 松本哲朗

高橋康一(新水巻病院／泌尿器科部長)
伊東健治(泌尿器科いとうクリニック／院長)
川井修一(かわい泌尿器科クリニック／院長)
安藤由起子(安藤ゆきこレディースクリニック／院長)
倉島雅子(さとうレディースクリニック／院長)
佐藤祐司(さとう耳鼻咽喉科／院長)

村谷哲郎(産業医科大学医学部泌尿器科／助手)
赤坂聡一郎(産業医科大学医学部泌尿器科／助手)
山田陽司(産業医科大学医学部泌尿器科／講師)

背景および目的

淋菌は、性行動の多様化により、生殖器だけでなく咽頭に感染している例が増加している。咽頭感染は多くの場合、無症候に経過し、感染を拡大させる要因となっている。咽頭感染の実体を調べるとともに、cefodizimeの除菌効果について検討したので報告する。

対象

対象

咽頭に淋菌が感染していることが予測される患者。または、生殖器淋菌感染症であるかまたは強く疑われる患者。

選択基準

1. 年齢: 15才以上
2. 性別: 不問
3. 再診日までの間、性交渉(Oral sexを含む)を行わないことに同意した患者

患者の同意

咽頭の淋菌検査を行うことおよび本試験によるデータを研究に使用することに関する同意を文書にて得る。

第一期: 2001年2月～2003年4月 cefodizime 1g単回投与

第二期: 2004年1月～2004年8月 cefodizime 2g単回投与

方法

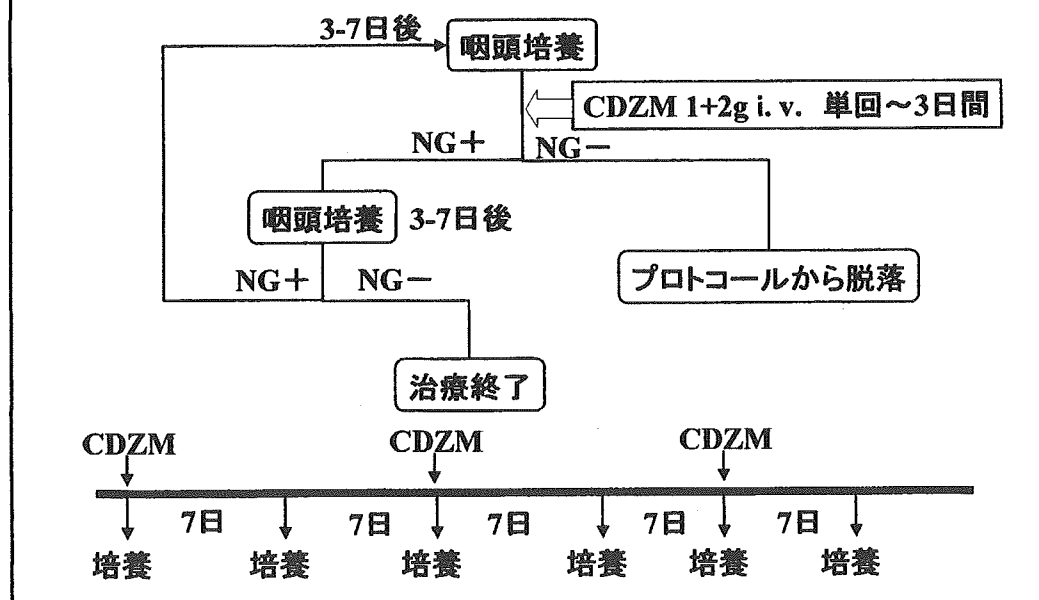
投薬方法

cefodizime皮内反応試験により、陰性であることを確認し、1gを生理食塩液10~20mlに溶解し、1または2gを2~10分かけて静注または、点滴静注する。

割付方法

問診により、翌日来院可能である場合は、2または3日間投与を選択し、不可能である場合は2g単回投与を選択する。

単回投与を選択した場合



第一期の結果

登録症例:132

生殖器淋菌感染症（投薬終了後の淋菌培養検査実施症例）

セフォジジム(ケニセフ)1g 単回投与:全例淋菌消失 (74/74)

咽頭淋菌感染

生殖器淋菌陽性患者 99名中、咽頭淋菌陽性者32名 (32.3%)

生殖器淋菌陰性、咽頭淋菌陽性者 2名

セフォジジム 1g 単回投与

咽頭淋菌に対する治療効果16/25 (64%)（投薬終了後の検査実施症例）

経口セフェム感受性菌 11/13 (84.6%)、耐性菌 5/12 (41.7%)

無効例9例の転帰

来院せず 3例

CDZM 1g追加投与にて消失 3例、存続2例(CDZM 1gさらに追加投与により消失)

CDZM 2g追加投与にて消失 1例

第二期の実施背景および目的

第一期の結果より、cefodizimeは、生殖器淋菌感染症に対しては、1g単回静注投与で十分な治療効果を有するが、咽頭感染に対しては、投与量不足であると考えられた。

1g単回投与無効の場合でも、複数回投与することにより、除菌可能であることより、連日投与が望ましいと考えられる。

しかしながら、多くの場合無症候性であることから、連日の来院に同意が得られない。

これらのデータを踏まえて、淋菌咽頭感染患者を対象とした cefodizime 2g単回静注投与 cefodizime 1～2g静注2-3日間投与 のいずれかを患者に選択させるという臨床試験を計画した。

第二期の結果

CDZM 2g単回投与または1または2g 3日間投与 11例完全症例
(安藤LC 5, いとう泌尿器科 2, 佐藤LC 2, かわい泌尿器科 1, 産業医大 1)
11例とも単回投与を選択

17~41歳 (M1, F10)

1回投与 6/11例(55%)有効

単回有効6例 MIC of CDZM 0.0039-0.25 μ g/ml

単回無効5例 MIC of CDZM 0.0078-0.125 μ g/ml

存続菌のMICは初回分離菌とほぼ同じ

無効例5例の転帰

1~2週後に2回め投与 3/4例有効

1回目無効の1例は、2g x 3日間投与にて消失(CSW)

1例は、さらに数週間後に4回め投与したが、以後来院なし

Cefodizime 2g, 2回投与によっても 除菌できなかった症例

17歳女性

3/13初診 生殖器 淋菌陽性

直腸 淋菌陽性

尿道口 淋菌陽性

咽頭 淋菌陽性

Cefodizime 2g単回投与

3/19 生殖器、直腸、尿道口の淋菌消失

咽頭 淋菌存続

Cefodizime 2g再投与

4/02 咽頭 淋菌存続

Cefodizime 2g再投与

4/16 咽頭 淋菌存続

Cefodizime 2g再投与

以後来院なし