

Chlamydia trachomatis による尿路性器 感染症に対する Doxycycline の臨床効果

西 浦 常 雄・加 藤 直 樹

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

熊 本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科学教室

橋 爪 壮

千葉大学看護学部病態学教室

村 上 信 乃

旭中央病院泌尿器科

斎 藤 功

東京共済病院泌尿器科

小 島 弘 敬

日本赤十字社医療センター泌尿器科

長 田 尚 夫

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室

中 村 正 夫

聖マリアンナ医科大学臨床検査医学教室

中 野 博

広島大学医学部泌尿器科学教室

(昭和 60 年 4 月 18 日 受付)

Chlamydia trachomatis による尿路性器感染症に doxycycline を投与し、*C. trachomatis* に対する効果とともに臨床効果についても総合的に検討を行なった。

投与対象は 204 例で、治療前に *C. trachomatis* が培養陽性であった症例は 106 例であったが、そのうち治療後も *C. trachomatis* の培養が行なわれ、臨床的解析が可能であった症例は 96 例であった。症例のほとんどは、1 日 200 mg、分 2 の経口投与で 7~14 日間治療された。*C. trachomatis* に対する効果は、培養法では 7 日目で 90% 以上、14 日目で 100% の消失率であったが、MicroTrak 直接塗抹法では 14 日目を除き培養法より低い消失率を示した。また、子宮頸管炎や淋菌との混合感染例では、*Chlamydia* 性尿道炎よりやや消失時期が遅れる傾向がみられた。排膿と排尿痛の自覚症状は培養法における *C. trachomatis* の消長とほぼ同じ推移を示した。分泌物のうち、肉眼的所見はやはり培養法による *C. trachomatis* の消失と比較的一致した成績であったが、直接塗抹標本や初尿中の多形核白血球 (PMN) の消失はこれより約 1 週間ほど遅れた推移をみせた。*C. trachomatis*、分泌物 (PMN を含む) および自覚症状を組み合わせた総合臨床効果では、いずれの基準でも 14 日目で 90% 以上の有効率が得られた。副作用は 191 例で検討され、消化器障害が 2.6% (5 例) にみられたのみであった。以上より、本剤は *C. trachomatis* による尿路性器感染症に安全かつ有用な抗菌薬と考えられた。

Chlamydia trachomatis は非淋菌性尿道炎 (NGU) などの sexually transmitted diseases (STD) の主要な病原体の一つとして近年にわかに注目を集めている¹⁾。治療には tetracycline (TC), doxycycline (DOXY), minocycline (MINO) などの tetracycline 系抗生剤や erythromycin (EM) などの macrolide 系抗生剤の使用が欧米において推奨されているが²⁾、本邦ではこれらの抗菌薬の有用性に関して検討した報告はほとんどみられない。今回、われわれは *C. trachomatis* による尿路

性器感染症の比較的多数例に DOXY を投与し、その治療効果を検討する機会を得たのでその詳細を報告する。

I. 対象および検討方法

1. 対象症例

昭和 59 年 9 月から昭和 60 年 2 月の間に、それぞれの研究参加機関およびその関連病院 (Table 1) の外来に来院した *C. trachomatis* 感染が疑われる尿路性器感染症例 204 例を対象とした。

2. 投与薬剤, 投与方法および投与期間

Table 1 Institutes and doctors attended to the study

Institute	Doctors
Department of Urology, Sapporo Medical College	TAKUJI TSUNEKAWA, SHIGERU SAKAI, KENJI HAYASHI and YOSHIKI KUMAMOTO
Sapporo Urology Clinic	TSUTOMU GOHRO
Department of Pathobiology, Faculty of Nursing, Chiba University	HANAKO YOSHIZAWA and So HASHIZUME
Department of Urology, Asahi General Hospital	TATSUO IGARASHI, MASANOBU TAKAHARA, TOMONORI YAMANISHI, KAORU OTANI and SHINO MURAKAMI
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital	ISAO SAITO
Department of Urology, Japan Red Cross Medical Center	CHUZO MORI and HIROYUKI KOJIMA
Department of Urology, St. Marianna University School of Medicine	MASANARI YAMAGOE, MARIKO GOTO and TAKAO OSADA
Department of Laboratory Medicine, St. Marianna University School of Medicine	SHIN-ICHI NISHIDA and MASAO NAKAMURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine	NAOKI KATO, YASUHISA ITO, AKIHISA TAKEDA, MINORU KANEMATSU, YOSHITO BAN and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu Prefectural Gifu Hospital	SHUNSUKE SAKAI
Department of Urology, Gifu Municipal Hospital	SHIGERU FUJIHIRO and TATSUO DOI
Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital	KANHIN TEI
Hatano Hospital	KOHICHI HATANO
Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine	TOHRU SUMII, YOSHITO OHNISHI, NORIAKI MITA, SHOZO SEKO, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA
Tanaka Urologic Hospita.	HIROMI TANAKA

doxycycline の錠剤 (台糖ファイザー (株) より提供, 1 錠中 100 mg 力価含有) を 1 回 1 錠 1 日 2 回, 14 日間連続経口投与することを原則としたが, 主治医の判断により途中で適宜に減量されたものもある。また, 抗炎症剤や解熱鎮痛剤の併用はなかったが, 抗菌薬に関しては淋菌感染が疑われた NGU の 1 例と *C. trachomatis* の混合感染例 2 例で Spectinomycin の 2 g 1 回の併用がなされた。また子宮頸管炎で淋菌との混合感染例の 1 例で amphotericin B の 1 日 300 mg と amoxicillin (AMPC) の 1 日 1 g が 7 日間併用された。

3. *C. trachomatis* に関する検討

各症例における *C. trachomatis* の確認は, 全例細胞培養法³⁾を用いて, 原則として本剤の投与前と 3 日目, 7 日目・14 日目のいずれか, もしくはできるだけ複数回に行なうようにした。

参考として MicroTrak 法⁴⁾により病巣部の擦過検体の直接塗抹標本から *C. trachomatis* 粒子を検出する方法も多く症例で併せて行なった。なお, 淋菌の培養もしくは鏡検による検査は, 投与前と必要に応じて投与中, 投与終了後にも行なった。

4. 自・他覚的症狀の観察

本剤使用開始前・3 日目・7 日目・14 日目または投与終了後に, ①排膿, 排尿痛などの自覚症状, ②肉眼的尿道・子宮頸管分泌物の有無, 性状 (膿性または漿性), ③直接塗抹標本中の多形核白血球 (PMN) の有無, ④初尿中の PMN の有無を検討した。

5. 総合臨床効果判定

検討日ごとに, *C. trachomatis*, 分泌物 (肉眼的所見, 直接塗抹標本中および初尿中の PMN) および自覚症状の有無により, Excellent, Respectable, Promising, Poor or No の 4 段階で効果判定を行なった (Table 2)。なお, Excellent と Respectable を合わせたものを総合有効率として表現した。効果判定に際して (-) とは, *C. trachomatis* の培養では封入体が一つも検出されず, MicroTrak 法では *C. trachomatis* の粒子が全くみられ

ないこと, 分泌物の項では肉眼的にみられないか, 直接塗抹の染色標本上 (1,000 倍の視野) もしくは初尿の生標本上 (400 倍の視野) PMN がみられないこと, 自覚症状の項においては, 排膿, 排尿痛などがいずれも認められないこととした。

これとは別に主治医によって, 投与終了時に全経過を通じての薬効を, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。

6. 副作用

自覚的副作用の他に, 一部の症例では血液・生化学検査による副作用の検討も行なった。

II. 結 果

1. 検討症例

本剤投与 204 例中投与前の *C. trachomatis* 培養陽性例は 109 例であった。

投与後も *C. trachomatis* の培養が行なわれて, 治療効果の判定が可能であった症例は 96 例で, うち 4 例は淋菌陽性例であったが, これらについても DOXY の臨床効果を判定した。副作用は DOXY が投与された全症例の中で投与後の経過を観察しえた 191 例について検討した。

男女別および疾患別内訳および投与量, 投与期間の内訳は Table 3 に示した。男性の NGU (淋病後尿道炎; PGU も含む) において 1 日 200 mg, 分 2 の投与量で投与期間が 7 日間以下の症例は 13/82 (16%), 8 日間以上の症例は 60/82 (73%), 1 日 200 mg, 分 2 が 7 日間以下でその後 1 日 100 mg, 1 回に変更した症例は 9/82 (11%) であった。

子宮頸管炎では 1 日 200 mg, 分 2 で 7 日間以下の症例が 1/10 (10%), 8 日間以上が 6/10 (60%), 途中で 1 日 100 mg, 1 回投与に変更した症例が 3/10 (30%) であった。

淋菌との混合感染例においては, 男性淋菌性尿道炎 (GU) では 1 日 200 mg, 分 2 で 7 日間投与例が 1 例, 15 日間以上の投与例が 2 例であり, 子宮頸管炎では同じ投与量で 15 日間以上が 1 例であった。全体として,

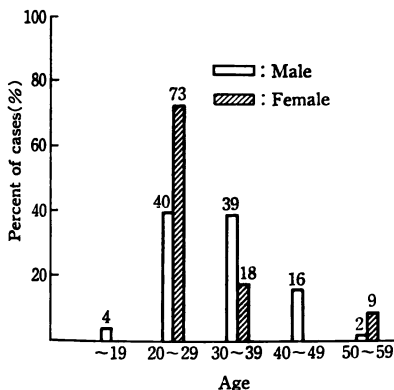
Table 2 Criteria for evaluation of clinical efficacy of doxycycline on chlamydial genitourinary tract infections

Effect on	Grade	Overall clinical efficacy			
		Excellent	Respectable	Promising	Poor or No
<i>C. trachomatis</i>		-	-	-	+
Discharge		-	-	+	+
Subjective symptoms		-	+	+ or -	+ or -

Table 3 Cases evaluated for clinical efficacy of doxycycline

Sex	Infection	Treatment with DOXY	No. of cases evaluated
Male	NGU	100mg×2/day, 3~6 days	3
		100mg×2/day, 7 days	10
		100mg×2/day, 10~13 days	4
		100mg×2/day, 14 days	43
		100mg×2/day, ≥15 days	13
		100mg×2/day, 3~7 days followed by 100mg×1/day, 1~11days	9
		Subtotal	82
Male	GU	100mg×2/day, 7 days (one case with 2g, once SPCM treatment)	1
		100mg×2/day, ≥15 days (one case with 2g, once SPCM treatment)	2
		Subtotal	3
		Total	85
Female	Cervicitis	100mg×2/day, 3~6 days	1
		100mg×2/day, 12~13 days	2
		100mg×2/day, ≥15 days	4
		100mg×2/day, followed by 100mg×1/day, 1~11days	3
		Subtotal	10
	Cervicitis with gonococci	100mg×2/day, ≥15 days & (Amphotericin B, 300mg/day, 7 days & AMPC, 1g/day, 7 days)	1
		Total	11
		Sum total	96

Fig. 1 Age distribution



1日 200mg, 分2で7日間以内の例が 15/96 (16%), 8日間以上の例が 69/96 (72%), 投与量の途中変更例が 12/96 (13%) であった。

2. 症例の背景因子

1) 年齢

評価可能例の平均年齢は男性で 31.5±8.8 歳, 女性で 28.3±8.0 であった。また年齢分布は, Fig.1 のとおり

で, 男性では 20 歳台と 30 歳台がそれぞれ 40% と 39% でピークをなし, 女性では 20 歳台が 73% でピークを示した。

2) 自覚症状

初診時の男性症例 85 例において排膿は 67/75 (85%) に, 排尿痛は 53/79 (67%) にみられ, 排膿の方が多くみられた。なお, 自覚症状不明例が 6 例みられた。

女性症例 11 例では排膿は 2/3 (67%) にみられたが, 排尿痛のあった症例はなく, 9 例は自覚症状不明であった。

3) 分泌物および PMN

初診時の分泌物は男性では 72/78 (92%) が陽性で, 不明例は 7 例みられた。性状としては, 膿性が 18 例 (23%) で漿性は 54 例 (69%) であった。分泌物の直接塗抹標本および初尿中の PMN の数の分布は Fig.2 のとおりで, 男性で PMN が (-) であった例は直接塗抹標本では 1/68 (1%), 初尿では 4/72 (6%), 1~4/hpf の例はそれぞれ 10% と 35% で, 全体として初尿の方が PMN 数が少なかった。

女性症例では分泌物陰性例はなく, 膿性が 3 例 (50%), 漿性が 3 例 (50%) であった。また 5 例は不明で

Fig. 2 Distribution of PMN counts in direct smear and in first-voided urine at first visit

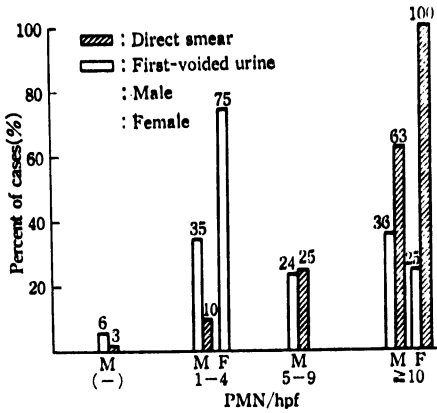


Fig. 3 Source of infection

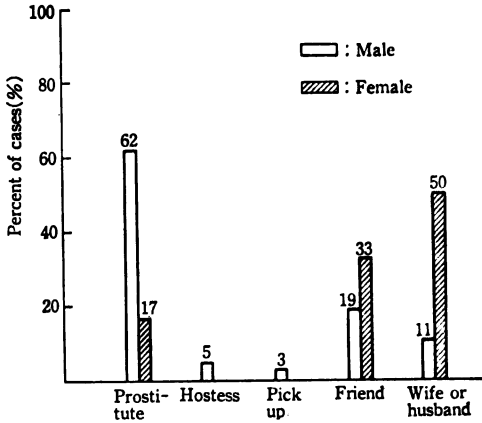
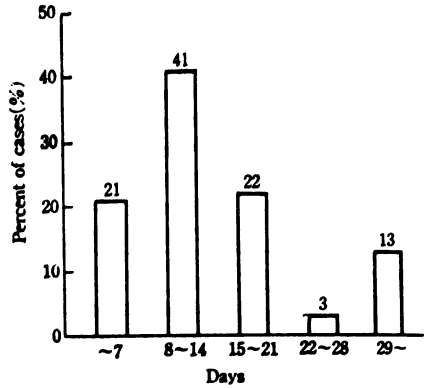


Fig. 4 Incubation period



あった。直接塗抹標本中の PMN 数では検査できた6例全例が、初尿中에서도4例全例が陽性で(-)例はみられなかった (Fig. 2)。

4) 感染機会および潜伏期間

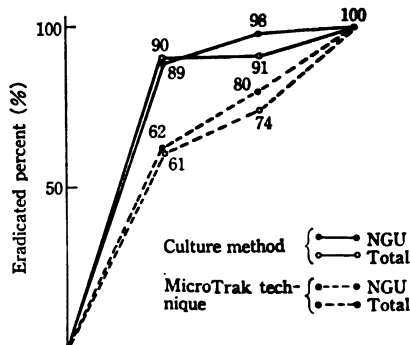
男性における感染機会は、不明の11例を除くと、特殊浴場の43例(58%)が一番多く、次いで友人の14例(19%)、配偶者の8例(11%)の順であった (Fig. 3)。

潜伏期間は Fig. 4 に示したが、不明の17例を除くと2週間以内のものが42例、62%、それ以上が26例、38%と2週間以上の長期にわたるものが約4割みられた。

3. *C. trachomatis* に対する効果および検出法による相違

各判定日ごとの *C. trachomatis* の消失率の推移を培養法および MicroTrak 法別に、また症例全体および

Fig. 5 Effect on *C. trachomatis*



Observation interval		Day 0	Day 3	Day 7	Day 14	
No. of cases evaluated	Culture method	NGU	80	28	49	45
		Total	96	29	57	51
	MicroTrak technique	NGU	85	26	35	47
		Total	85	28	42	50

Table 4 Relation between culture method and MicroTrak technique for detection of *C. trachomatis* - before treatment

Detection method		MicroTrak technique		Total
		+	-	
Culture method	+	68 (93%)	5	73
	-	4	22 (85%)	26
Total		72	27	99

Sensitivity of MicroTrak : 68/73, 93%
Specificity of MicroTrak : 22/26, 85%

Table 5 Relation between culture method and MicroTrak technique for detection of *C. trachomatis*—on 3rd day results

Detection method		MicroTrak technique		Total
		+	-	
Culture method	+	1 (50%)	1	2
	-	8	16 (67%)	24
Total		9	17	26

Sensitivity of MicroTrak : 1 / 2, 50%
Specificity of MicroTrak : 16/24, 67%

Table 6 Relation between culture method and MicroTrak technique for detection of *C. trachomatis*—on 7th day results

Detection method		MicroTrak technique		Total
		+	-	
Culture method	+	5 (100%)	0	5
	-	9	37 (80%)	46
Total		14	37	51

Sensitivity of MicroTrak : 5 / 5, 100%
Specificity of MicroTrak : 37/46, 80%

Table 7 Relation between culture method and MicroTrak technique for detection of *C. trachomatis*—on 14th day results

Detection method		MicroTrak technique		Total
		+	-	
Culture method	+	0	0	0
	-	0	53 (100%)	53
Total		0	53	53

Specificity of MicroTrak : 53/53, 100%

NGUのみを別にして Fig. 5 に示した。子宮頸管炎や淋菌との混合感染例の入った症例全体では NGU よりやや消失率が悪くなっていた。培養法と MicroTrak 法の比較では、MicroTrak 法による検出の方が、3 日目、7 日目の消失率が悪かった。

DOXY を投与された全症例の中で、*C. trachomatis* の培養と同時に MicroTrak 直接法が施行された症例について、薬剤投与前における両法の相関を検討してみると、MicroTrak 法の培養法に対する sensitivity は 68/73, 93% と極めて高く、specificity も 22/26, 85% と高かった (Table 4)。薬剤投与後の各判定日ごとの成績は、3 日目では培養陰性、MicroTrak 陽性例が多く (8/24, 33%)、7 日目ではこの不一致例が減少し (9/46,

20%)、14 日目では両法が全く一致していた (Table 5, 6, 7)。

4. 自覚症状に対する効果

男性症例における排膿と排尿痛の自覚症状に対する治療効果を判定日ごとに Table 8 に示した。女性においてはほとんど無症状者で評価しえなかった。排膿、排尿痛ともに 7 日目で 90% 以上の消失率であり、14 日目ではほぼ完全に消失した。また、排尿痛の方がやや早く消失する傾向にあった。

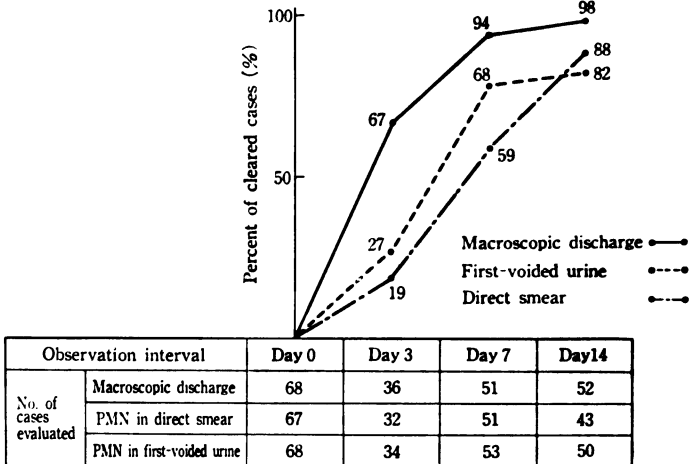
5. 分泌物に対する効果

男性症例において、肉眼的分泌物は判定日が後になるに従い消失率が良くなり、3 日目では 67% とまだ不十分であるが、7 日目では 94%、14 日目では 98% とほ

Table 8 Effect on subjective symptoms

Efficacy of treatment	Days after					
	3		7		14	
	Discharge	Pain on urination	Discharge	Pain on urination	Discharge	Pain on urination
Resolved	21(62%)	26(81%)	46(92%)	37(95%)	45(100%)	38(97%)
Improved	6(18%)	1(3%)	2(4%)	2(5%)	0	0
Persisted	7(21%)	5(16%)	2(4%)	0	0	1(3%)
Total	34	32	50	39	45	39

Fig. 6 Effect on macroscopic discharge and polymorphonuclear cells in direct smear and in first-voided urine in male patients



Observation interval		Day 0	Day 3	Day 7	Day 14
No. of cases evaluated	Macroscopic discharge	68	36	51	52
	PMN in direct smear	67	32	51	43
	PMN in first-voided urine	68	34	53	50

ば全例で消失した (Fig. 6)。

直接塗抹標本と初尿中の PMN の消長に関しては、両者であり差はみられないものの、肉眼的分泌物よりは消失率は悪く、3日目では 30% 未満、7日目では 70% 未満、14日目では 90% 未満と、PMN が全例で消失することは 14日目でもみられなかった (Fig. 6)。

女性症例においては、肉眼的分泌物は 3日目で 33% (1/3 例)、7日目でも 33% (2/6 例) でのみ消失をみた。14日目は 1例しか検討されず、この 1例は分泌物が消失しなかった。PMN に関しては直接塗抹標本では 3日目 3例、7日目 6例、14日目 1例と検討されたがいずれも存続した。また、初尿においては 7日目に 4例、14日目に 1例検討されたが、消失したのは 7日目判定の 1例のみであった。

6. 主治医による臨床効果評価

疾患別、投与期間別の成績は Table 9 に示した。

淋菌の検出されなかった *C. trachomatis* 感染のみの症例のうち、82例の男性尿道炎症例では、3日間投与の 1例で無効と 16日間投与の 1例でやや有効がみられたのみで有効以上の有効率は 98% (80例) と極めて高い成績であった。投与期間別では、有効率にはほとんど差はみられないものの、著効率では 7日間以内の症例では 31% (4/13) と低いのに対し、14日間以上の 56例では 89% (50例) が著効と高い値であった。女性子宮頸管炎症例 10例では、1日 200mg (分 2) の 7日間投与に引き続き 1日 100mg の 1日投与例 1例が無効であったのみで、有効率は 90% (9/10) であった。

男性と女性を合わせた有効率は 98% (89/92) と極めて

Table 9 Doctor's evaluation

Infection	Duration of treatment	No. of cases evaluated	Excellent	Good	Fair	Poor	Overall effectiveness rate	
<i>C. trachomatis</i>	Urethritis	3 ~ 6 days	3	0	2	0	1	2 / 3 (67%)
		7 days	10	4	6	0	0	10/10(100%)
		10~13 days	4	4	0	0	0	4 / 4 (100%)
		14 days	43	40	3	0	0	43/43(100%)
		≥15 days	13	10	2	1	0	12/13(92%)
	3 ~ 7 days +100mg treatment	9	7	2	0	0	9 / 9 (100%)	
	Subtotal		82	65	15	1	1	80/82(98%)
	Cervicitis	3 ~ 6 days	1	1	0	0	0	1 / 1 (100%)
		12~13 days	2	2	0	0	0	2 / 2 (100%)
		≥15 days	4	3	1	0	0	4 / 4 (100%)
3 ~ 7 days +100mg treatment		3	0	2	0	1	2 / 3 (67%)	
Subtotal		10	6	3	0	1	9 / 10(90%)	
Total		92	71	18	1	2	89/92(98%)	
<i>C. trachomatis</i> + Gonococci	Urethritis	7 days	1	0	1	0	0	1 / 1 (100%)
		≥15 days	2	1	0	1	0	1 / 2 (50%)
	Subtotal		3	1	1	1	0	2 / 3 (67%)
	Cervicitis	≥15 days	1	0	1	0	0	1 / 1 (100%)
Total		4	1	2	1	0	3 / 4 (75%)	
Sum total		96	72	20	2	2	92/96(96%)	

Table 10 Overall clinical efficacy 3 days after treatment

Infection	Discharge (PMN)	No. of cases evaluated	Excellent	Respectable	Promising	Poor	Overall effectiveness rate* (%)	Eradication rate of <i>C. trachomatis</i> ** (%)
NGU	Macroscopic	22	9 (41%)	7 (32%)	4(18%)	2 (9%)	73	91
	Smear	20	2 (10%)	2 (10%)	13(65%)	3 (15%)	20	85
	Urine	22	4 (18%)	0	15(68%)	3 (14%)	18	86

* : Rate of excellent plus respectable.

** : Rate of excellent plus respectable plus promising.

良い成績であった。*C. trachomatis* と淋菌との混合感染例4例(男性3例, 女性1例)では, 男性尿道炎症例のうち, 21日間投与の1例がやや有効で, 有効率は75%とやや低かった。また, 著効率は25%(1/4)と*C. trachomatis* 単独感染例に比べ低かった。

7. 総合臨床効果

分泌物の検討方法が各機関により異なっていたため, 1) 肉眼的所見, 2) 直接塗抹標本中のPMN, 3) 初尿中のPMNの3つの症例群に分けて検討し, それぞれの群の成績に分けて示した。

1) 3日目判定 (Table 10)

判定可能であった症例はすべて男性のNGUであった。*C. trachomatis*, 分泌物, 自覚症状のいずれも消失したExcellent例は, 分泌物を肉眼的所見によって判定した群では41%(9/22), 直接塗抹標本によって判定した群では10%(2/20), 初尿群では18%(4/22)と低かった。総合有効率, すなわち*C. trachomatis* と分泌物が消失したものの比率は, 肉眼的所見群では73%(16/22), 直接塗抹標本群では20%(4/20), 初尿群では18%(4/22)と, 肉眼的所見群の場合を除きExcellent率との

Table 11 Overall clinical efficacy 7 days after treatment

Infection		Discharge (PMN)	No. of cases evaluated	Excellent	Respectable	Promising	Poor	Overall effectiveness rate* (%)	Eradication rate of <i>C. trachomatis</i> ** (%)
<i>C. trachomatis</i>	Urethritis	Macroscopic	39	31(79%)	4(10%)	3(8%)	1(3%)	90	97
		Smear	37	18(49%)	1(3%)	17(46%)	1(3%)	51	97
		Urine	41	22(54%)	4(10%)	15(37%)	0	63	100
	Cervicitis	Macroscopic	4	0	0	2(50%)	2(50%)	0	0
		Smear	4	0	0	2(50%)	2(50%)	0	0
		Urine	4	0	0	2(50%)	2(50%)	0	0
	Subtotal	Macroscopic	43	31(72%)	4(9%)	5(12%)	3(7%)	81	93
		Smear	41	18(44%)	1(2%)	19(46%)	3(7%)	46	93
		Urine	45	22(49%)	4(9%)	17(38%)	2(4%)	58	96
<i>C. trachomatis</i> + Gonococci	Urethritis	Macroscopic	3	2(67%)	0	0	1(33%)	67	67
		Smear	3	1(33%)	0	1(33%)	1(33%)	33	67
		Urine	2	1(50%)	0	0	1(50%)	50	50
	Cervicitis	Macroscopic	1	0	0	0	1(100%)	0	0
		Smear	1	0	0	0	1(100%)	0	0
		Urine	2	1(50%)	0	0	1(50%)	50	50
	Subtotal	Macroscopic	4	2(50%)	0	0	2(50%)	50	50
		Smear	4	1(25%)	0	1(25%)	2(50%)	25	50
		Urine	2	1(50%)	0	0	1(50%)	50	50
Total	Macroscopic	47	33(70%)	4(9%)	5(11%)	5(11%)	79	89	
	Smear	45	19(42%)	1(2%)	20(44%)	5(11%)	44	89	
	Urine	47	23(49%)	4(9%)	17(36%)	3(6%)	57	94	

* : Rate of excellent plus respectable.

** : Rate of excellent plus respectable plus promising.

差はあまりなかった。*C. trachomatis* は消失したにもかかわらず、分泌物が残った例の比率は肉眼的所見による判定症例では 91% (20/22), 直接塗抹標本による判定例では 85% (17/20), 初尿によって判定された症例では 86% (19/22) といずれの場合でも 85% 以上の高い有効率であった。

2) 7日目判定 (Table 11)

C. trachomatis のみの感染例において、男性尿道炎の Excellent 例は肉眼的所見の場合 79% (31/39), 直接塗抹標本で 49% (18/37), 初尿で 54% (22/41) と 3日目判定よりはいずれの場合も良い成績であった。総合有効率は、肉眼的所見群では 90%, 直接塗抹標本群では 51%, 初尿群では 63% と、いずれの場合も Excellent 率との差は 11% 以内であった。*C. trachomatis* の消失率は、いずれの群でも 100% もしくはそれに近い値であった。女性症例では自覚症状や分泌物が完全に消失することはいずれの例いづれの判定法でもみられなく、総合有効率は 0% (0/4) であった。しかし、*C. trachomatis* 消失は 2例 50% (2/4) でみられた。

淋菌との混合感染例において、Excellent 例は肉眼的

所見群で 67% (2/3), 初尿群で 50% (1/2) であった。総合有効率は Excellent 率と全く同じで、*C. trachomatis* の消失率は直接塗抹標本で 67% (2/3) と上昇した以外は Excellent 率と同じであった。

子宮頸管炎は 1例で、*C. trachomatis* は消失せず、Poor であった。混合感染例では、*C. trachomatis* 感染のみの例と比べ、いずれの有効率もやや低値であった。

3) 14日目判定 (Table 12)

効果判定ができたのはいずれも男性尿道炎症例であった。*C. trachomatis* 感染のみの例においては、Excellent 率は肉眼的所見群の場合 98% (41/42), 直接塗抹標本群では 88% (29/33), 初尿群では 83% (35/42) と、いずれの判定法でも 7日目判定時よりさらに良い成績であった。総合有効率はいずれの群でも Excellent 率と同じで、分泌物と自覚症状の消失が一致している結果であった。*C. trachomatis* の消失率は、いずれの判定法でも 100% であった。淋菌との混合感染例は 1例が検討され、Excellent であった。

なお、治療開始 4~7日間を 1日 200mg (分2) 投与とし、以降 7日間以上を 1日 100mg, 1回の投与を

Table 12 Overall clinical efficacy in male patients 14 days after treatment

Infection	Discharge (PMN)	No. of cases evaluated	Excellent	Respectable	Promising	Poor	Overall effectiveness rate* (%)	Eradication rate of <i>C. trachomatis</i> ** (%)
<i>C. trachomatis</i>	Macroscopic	42	41 (98%)	0	1 (2%)	0	98	100
	Smear	33	29 (88%)	0	4 (12%)	0	88	100
	Urine	42	35 (83%)	0	7 (17%)	0	83	100
<i>C. trachomatis</i> + Gonococci	Macroscopic	1	1 (100%)	0	0	0	100	100
Total	Macroscopic	43	42 (98%)	0	1 (2%)	0	98	100
	Smear	33	29 (88%)	0	4 (12%)	0	88	100
	Urine	42	35 (83%)	0	7 (17%)	0	83	100

*: Rate of excellent plus respectable.

**: Rate of excellent plus respectable plus promising.

Table 13 Overall clinical efficacy in NGU evaluated 3 days, 7 days and 14 days after treatment

Discharge (PMN)	Days after	No. of cases evaluated	Excellent	Respectable	Promising	Poor	Overall effectiveness rate* (%)	Eradication rate of <i>C. trachomatis</i> ** (%)
Macroscopic	3	16	10 (63%)	3 (19%)	1 (6%)	2 (13%)	81	88
	7	16	16 (100%)	0	0	0	100	100
	14	16	16 (100%)	0	0	0	100	100
Smear	3	12	1 (8%)	0	9 (75%)	2 (17%)	8	83
	7	12	5 (42%)	0	7 (58%)	0	42	100
	14	12	12 (100%)	0	0	0	100	100
Urine	3	20	5 (25%)	0	13 (65%)	2 (10%)	25	90
	7	20	14 (70%)	0	6 (30%)	0	70	100
	14	20	18 (90%)	0	2 (10%)	0	90	100

*: Rate of excellent plus respectable.

**: Rate of excellent plus respectable plus promising.

行なった症例では、4例が Excellent で、1例は *C. trachomatis* が消失したものの、PMN が直接塗抹標本、初尿中とも残った。

4) 同一症例における3日目、7日目、14日目判定の成績 (Table 13)

20症例のうち、肉眼的所見群では16例、直接塗抹標本群では12例、初尿群では20例が解析できた。

C. trachomatis は3日目では2例が残ったが、7日目、14日目では全例で消失した。総合有効率は、肉眼的所見群では3日目で81%、7日目で100%と高いものの、直接塗抹標本群および初尿群では3日目、7日目判定では高い値は得られなかった。しかし、14日目判定ではいずれの群も90%以上の高い値であった。Excellent 率に関しては、肉眼的所見群の3日目で違いがある

のみで、残りすべては総合有効率と同一で、分泌物所見より排膿と排尿痛の自覚症状が後になっても残ることはなかった。

5) 投与後判定に MicroTrak 直接法を用いた成績 (Table 14)

C. trachomatis の検出を投与前は培養法により、投与後は MicroTrak 法により、また分泌物は肉眼的所見をもって判定した際の総合臨床効果を検討した。

子宮頸管炎では例数が少ないこともあり差はみられないが、男性尿道炎においては、3日目、7日目判定においては、投与後判定に培養法を用いた場合よりも、Excellent 率、総合有効率および *C. trachomatis* 消失率は悪い値であった。しかし、14日目判定では差はみられず、極めてよい成績であった。

Table 14 Overall clinical efficacy using MicroTrak technique for detection *C. trachomatis* after treatment

Infection		Days after	No. of cases evaluated	Excellent	Respectable	Promising	Poor	Overall effectiveness rate* (%)	Eradication rate of <i>C. trachomatis</i> ** (%)
<i>C. trachomatis</i>	Urethritis	3	22	2 (9%)	4 (18%)	4 (18%)	12 (55%)	27	46
		7	24	13 (54%)	3 (13%)	1 (4%)	7 (29%)	67	71
		14	40	39 (98%)	0	1 (3%)	0	98	100
	Cervicitis	7	4	0	0	2 (50%)	2 (50%)	0	50
		14	1	0	0	1 (100%)	0	0	100
		Subtotal	3	22	2 (9%)	4 (18%)	4 (18%)	12 (55%)	27
		7	28	13 (46%)	3 (11%)	3 (11%)	9 (32%)	57	68
		14	41	39 (95%)	2 (5%)	0	95	100	
<i>C. trachomatis</i> + Gonococci	Urethritis	7	2	1 (50%)	0	0	1 (50%)	50	50
		14	1	1 (100%)	0	0	0	100	100
	Cervicitis	3	1	0	0	0	1 (100%)	0	0
		7	1	0	0	0	1 (100%)	0	0
	Subtotal	3	1	0	0	0	1 (100%)	0	0
		7	3	1 (33%)	0	0	2 (67%)	33	33
		14	1	1 (100%)	0	0	100	100	
Total		3	23	2 (9%)	4 (17%)	4 (17%)	13 (57%)	26	44
		7	31	14 (45%)	3 (10%)	3 (10%)	11 (35%)	55	65
		14	42	40 (95%)	0	2 (5%)	0	95	100

* : Rate of excellent plus respectable.

** : Rate of excellent plus respectable plus promising.

8. 副作用

自覚的副作用は191例で検討された。副作用発現例数は5例(2.6%)で、心窩部痛や嘔気がみられた。しかしめまいなどの神経症状は全くみられなかった。

臨床検査値の変動では、GOT、GPTの上昇が28例中、それぞれ2例(7%)と1例(4%)にみられたが、本剤との関係はないものと思われた。また、血液検査、腎機能検査値には異常はみられなかった。

III. 考 按

1. *C. trachomatis* の消失と投与期間

C. trachomatis はグラム陰性菌に似た細胞壁を有するものの、 β -lactam系抗生剤には一般的に感受性をあまり持たないとされている。とくに、近年開発されたセフェム系抗生剤には *in vitro* においてはほとんど感受性を示さない⁹⁾。

DOXY は、一般細菌では ribosome 30 S subunit に働き、蛋白質の合成を阻害するが、*Chlamydia* においても同様の作用機序により Chlamydicidal に働くものと考えられる。

今回の DOXY を1日 200 mg 用いた検討では、治療後早期の *C. trachomatis* の消失率が検出方法により

大きく異なっていた。すなわち、NGU では培養法により検出した場合、7日目ではほぼ100%に近い値でみられなくなったが、MicroTrakを用いた検討では、治療後は培養法より高い検出率で、14日目では100%の消失率となったが、7日目では70%未満の消失率であった。培養法とMicroTrak法の一致率をみると、投与後日数が多くなるにつれて一致率が高くなった。

これは、投与早期においては培養法では検体中のDOXYの影響によるか、もしくはすでにDOXYにより *Chlamydia* が不活化されていて、培養法では封入体が形成されず陰性と判定される時点においても *C. trachomatis* を抗原として検出するMicroTrak法ではこれらの影響を受けないために検出されることによるものと思われる。この点から考えると、薬剤投与後の *C. trachomatis* の検索にはMicroTrak直接法が有利と考えられる。これらのことから男性尿道炎においては *C. trachomatis* の完全な除去には少なくとも7日間以上の投与が必要と思われた。また、子宮頸管炎は検討症例数は少ないものの、男性尿道炎より消失が遅くなる傾向がみられ、2週間以上の投与が必要と思われた。

NGU治療に関するJOHANNISSONら⁹⁾の報告では、

DOXYの初日 200 mg, 以降 1日 100 mg の 6日間投与により, 1/57例(2%)で *C. trachomatis* が再分離されている。

DOXY と *in vitro* における抗菌力が似ているMINOの投与では, 6日間に総量 1.3g の投与で 1/76例(1%)⁷⁾, 1日 100 mg の 7日間投与で 0/24例(0%)⁸⁾ で再分離されている。また TC の投与では, 1日 1g, 分4の7日間投与で 1/26例(4%)⁹⁾ と 0/16例(0%)¹⁰⁾ に *C. trachomatis* の再分離をみている。

一方, 女性においては, 一般に 2~3週間の投与期間による検討が多く, 0/24例(0%)¹¹⁾, 2/70例(3%)¹²⁾ という再分離成績が報告されている。これらの成績は, われわれの培養法による成績とほぼ同じであり, 男性の場合には少なくとも 1週間, 女性の場合にはそれよりやや長い期間の投与により, ほとんどの症例で *C. trachomatis* は再分離されなくなるが, MicroTrak 法の成績からは 2週間の投与ではじめて *C. trachomatis* が陰性になるものと考えられる。

2. 自覚症状の消長と投与期間

男性症例では *C. trachomatis* 感染による自覚症状は比較的明かた, 排膿や排尿痛が主であった。治療開始後 7日目にはこれらの症状は 90% 以上の症例で, 14日目には 1例を除いて全例で消失しており, 培養法による *C. trachomatis* の消長とよく一致していた。一方, 女性症例においては自覚症状が乏しく, 治療効果の指標となる成績は得られなかった。

諸家の検討では, DOXY の投与により 48/57 (84%) に自覚症状の消失をみている⁹⁾。また, 他の tetracycline 系抗生剤のうち, MINO の投与で 1/12例(8%)¹³⁾ に分泌物が残り, TC の投与では 37/48例(77%)¹⁰⁾ で臨床症状がみられなくなっている。今回のわれわれの成績はこれらと比較すると, 7日目, 14日目ともに優れた成績である。これは, 諸家の検討では 1日の投与量が DOXY と MINO においてはわれわれの半量であり, また期間が 1週間と短いことが考えられる。

治療効果の指標として男性尿道炎における自覚症状は, 抗菌薬による治療に充分反応することから有用と考えられる。しかし, 女性の子宮頸管炎では諸家の報告でも排膿などの自覚症状の出現率は低く¹⁴⁾, 治療効果の評価に自覚症状を加えることは不適切と思われた。

3. 分泌物所見と投与期間

診察時の分泌物は, 肉眼的分泌物のほかに, 塗抹標本または初尿中の PMN の有無によっても表現される。

肉眼的な分泌物は, 淋菌性尿道炎と異なり, Chlamydial urethritis ではみられないことがあり, 炎症の有無は正常値を超えた PMN 数に準拠する方法もとられる。

今回は, 分泌物を肉眼的所見とともに直接塗抹標本と初尿中の PMN の有無の 3種類の方法で評価した。

男性尿道炎において, 治療効果は肉眼的所見で最も簡明にみられ, 培養法による *C. trachomatis* とよく似た消長を示し, 7日目で 90% 以上の消失率と優れた効果であった。PMN に関しては, 今回はかなり厳しい判定法であるが PMN が全くみられない(-)のものを陰性として評価したところ 2つの方法とも比較的よく似た推移を示し, 肉眼的所見ほど優れた消失率は得られなかった。

尿道の直接塗抹標本と初尿中の PMN 数の異常値についてはいくつかの報告がみられる。現在, 最も広く支持されている異常値は, 直接塗抹標本では ≥ 4 個/ $(\times 1,000)$ ¹⁵⁾, 初尿では ≥ 15 個/ $(\times 400)$ である。しかし, これらの値以下であれば正常であるとはいえない。また, これらの成績は, 尿道マッサージの有無やその手技の熟練度, *Chlamydia* 用の尿道 swab の挿入の前か後か, 前に排尿してから時間, 初尿の量および採取方法, 鏡検方法などによりどのような影響を受けるのか詳細な検討が必要であると思われる。

女性においては炎症性疾患のない場合でも PMN が子宮頸管にみられ¹⁶⁾, 今回の成績では治療により PMN が減少はしても消失することはなかった。子宮頸管の PMN が臨床効果の判定に利用できるか否かは, さらに検討が必要であろう。

4. 投与量と臨床効果

治療初日より 1日 200 mg 以下の投与量で検討した症例がないため, 1日投与の適正量に関しては明言できない。しかし, 1日 200 mg, 分2の投与量の成績は, 少なくとも投与開始後 7日間に関しては投与量の積極的な減量を支持するものと思われない。また, 1日 100 mg 投与と比べ副作用の発生率の上昇やその内容が変わった結果は認められなかった。諸家の報告では MINO の 1日 100 mg, 分2の 7日間投与により 24例全例で *C. trachomatis* は再分離されなかったものの, 臨床効果は 78% (53/68例) というやや低い成績であった⁸⁾。また, CDC の治療指針²⁾では, NGU は DOXY 1日 200 mg, 分2の最少 7日間, pelvic inflammatory disease は同じ投与量で最少 14日間投与となっている。以上のことから, 1日 200 mg 分2の投与量は一つの妥当な投与量と考えられる。

5. 総合臨床効果と投与期間

主治医による最終的な効果判定では DOXY は 96% の有効率で, *C. trachomatis* による尿道炎と子宮頸管炎には極めて有用な抗菌薬と思われた。

C. trachomatis, 分泌物および自覚症状の有無の組合せから行なった総合臨床効果の成績では, 著効率は 14

日目でほぼ 90% に達し、総合有効率は同じく 14 日目で 90% 以上、*C. trachomatis* の消失率は 7 日目で約 90%、14 日目で 100% となり、14 日目ではいずれの効果率も極めて高い値となった。

一般に感染症の治療経過においては、原因微生物が消失しても炎症所見の消失にはなお多少の日数が必要となる。したがって分泌物所見が全く正常化するまで薬剤の投与が要求されるものではない。しかし、*C. trachomatis* は細胞内で分裂、増殖し、48 時間～72 時間の増殖サイクルを有する¹⁾。また、DOXY はヒト細胞内への移行が少ないとされていることから、微生物学的、薬理学的に *C. trachomatis* 感染症には淋菌感染症で行なわれているような短期治療は不適當であると考えられる。今回の検討では自覚症状や分泌物所見は 7 日目で約 90% の消失をみているが、MicroTrak 法を用いた検討からは 7 日目でも 20～25% 程の症例で *C. trachomatis* の抗原が検出されており、この時点での投薬中止は再燃や潜伏感染への危険性をはらむことも考えられる。これらのことから、今回用いた 1 日 200 mg、分 2 の投与方法では、男性尿道炎のより完全な治療のためには 7 日間の投与期間では不足と考えられ、やはり 14 日間の投与が望ましいものと思われる。

今回は分泌物の検討が 3 つの異なった方法で行なわれていたが、これらの 3 群の成績を勘案すると、DOXY の投与期間は尿道炎では一般的には少なくとも 14 日以上は必要としないように思われる。

子宮頸管炎では症例数が少なく、さらに検討が必要であるが、投与後 7 日目においても 4 例中 2 例で *C. trachomatis* が残存していることから、男性尿道炎よりも長い投与期間が必要と思われる。

6. 副作用

1 日 200 mg、分 2 の投与量における 2.6% の自覚的副作用の発現率は他の tetracycline 系抗生剤や経口抗菌薬に比べ、比較的低い値であり、まためまいなどの神経症状がないことから、安全に使用できる抗菌薬と思われた。

おわりに

DOXY は 1 日 200 mg、分 2 の 7～14 日間投与を主体とした治療により、*C. trachomatis* に対し優れた除菌効果を示し、臨床的にも 14 日間の投与により 90% 以上の治療効果で、副作用の発現率も低かった。したがって、本剤は *C. trachomatis* による尿路生殖器感染症に極めて有用かつ安全な抗菌薬と思われた。

文 献

1) TAYLOR-ROBINSON, D. & B. J. THOMAS: The role of *Chlamydia trachomatis* in genital-tract

and associated diseases. *J. Clin. Pathol.* 33: 205～233, 1980

- 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 1982, *MMWR* 31(2 S): 33～60 S, 1982
- 3) ORIEL, J. D. & G. L. RIDGWAY: Current topics in infection series 2. Genital infection by *Chlamydia trachomatis*. Edward Arnold, London, 1982
- 4) 西浦常雄, 加藤直樹, 中尾 亨, 熊本悦明, 橋爪 壮, 北川龍一, 林 康之, 中村正夫, 長田尚夫, 小島弘敏, 赤尾順幸, 萩原敏且, 藤森一平, 高瀬 善次郎: FITC 標識モノクローナル抗体 (MicroTrak™ 法) による *C. trachomatis* の検出. 感染症誌 58: 1305～1314, 1984
- 5) HAMMERSCHLAG, M. R. & A. GLEYZER: *In vitro* activity of a group of broad-spectrum cephalosporins and other β -lactam antibiotics against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 493～494, 1983
- 6) JOHANNISSON, G.; A. SERNYD & E. LYCKE: Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* to antibiotics *in vitro* and *in vivo*. *Sex. Transm. Dis.* 6: 50～57, 1979
- 7) MUNDAY, P. E.; B. J. THOMAS, A. P. JOHNSON, D. G. ALTMAN & D. TAYLOR-ROBINSON: Clinical and microbiological study of non-gonococcal urethritis with particular reference to non-chlamydial disease. *Br. J. Vener. Dis.* 57: 327～333, 1981
- 8) ORIEL, J. D. & G. L. RIDGWAY: Comparison of tetracycline and minocycline in the treatment of non-gonococcal urethritis. *Br. J. Vener. Dis.* 59: 245～248, 1983
- 9) JUVAKOSKI, T.; C. ALLGULANDER & A. LASSUS: Rosaramicin and tetracycline treatment in *Chlamydia trachomatis*-positive and -negative non-gonococcal urethritis. *Sex. Transm. Dis.* 8: 12～15, 1981
- 10) DARNE, J. F.; G. L. RIDGWAY & J. D. ORIEL: Rosaramicin and tetracycline in the treatment of non-gonococcal urethritis. A comparison of clinical and microbiological results. *Br. J. Vener. Dis.* 58: 117～120, 1982
- 11) ORIEL, J. D.; P. REEVE & C. S. NICOL: Minocycline in the treatment of non-gonococcal urethritis: its effect on *C. trachomatis*. *J. Am. Vener. Dis. Assoc.* 2: 17～22, 1975
- 12) ORIEL, J. D. & G. L. RIDGWAY: Comparison of erythromycin and oxytetracycline in the treatment of cervical infection by *C. trachomatis*. *J. Infect.* 2: 259～262, 1980
- 13) PRENTICE, M. J.; D. TAYLOR-ROBINSON & G. W. CSONKA: Non-specific urethritis. A placebo-controlled trial of minocycline in conjunction with laboratory investigations. *Br. J. Vener.*

- Dis. 52 : 269~275, 1976
- 14) ORIEL, J. D.; A. L. JOHNSON, D. BARLOW, B. J. THOMAS, K. NAYYAR & P. REEVE : Infection of the uterine cervix with *Chlamydia trachomatis*. J. Infect. Dis. 137 : 443~451, 1978
- 15) SWARTZ, S. L.; S. J. KRAUS, L. HERRMANN, M. D. STARGEL, W. J. BROWN & S. D. ALLEN : Diagnosis and etiology of non-gonococcal urethritis. J. Infect. Dis. 138 : 445~454, 1978
- 16) BOWIE, W. R. : Comparison of Gram stain and first-voided urine sediment in the diagnosis of urethritis. Sex. Transm. Dis. 5 : 39~42, 1978

CLINICAL EFFICACY OF DOXYCYCLINE IN UROGENITAL INFECTIONS CAUSED BY *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

TSUNEO NISHIURA and NAOKI KATO

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

SO HASHIZUME

Department of Pathobiology Faculty of Nursing, Chiba University

SHINO MURAKAMI

Department of Urology, Asahi General Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

HIROYUKI KOJIMA

Department of Urology, Japan Red Cross Medical Center

TAKAO OSADA

Department of Urology, St. Marianna University School of Medicine

MASAO NAKAMURA

Department of Laboratory Medicine, St. Marianna University School of Medicine

HIROSHI NAKANO

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

The clinical efficacy of doxycycline (DOXY) in *Chlamydia trachomatis*-positive urogenital infections was investigated. Of 204 cases, 106 cultures were found to be positive for *C. trachomatis* before treatment and of these, 96 cases were microbiologically and clinically evaluable. Side effects were monitored in 191 cases. Most of the cases were given 100 mg DOXY twice daily for 7 to 14 days. *C. trachomatis* was not isolated in more than 90% of the cases on day 7 and in 100% of the cases on day 14 of treatment. When MicroTrak technique (direct smear test) was employed, however, *C. trachomatis* became detectable on days 3 and 7 but not on day 14. *C. trachomatis* tended to be eradicated later in cervicitis and gonococcal urethritis than in Chlamydial urethritis. When *C. trachomatis* was identified by culture, the disappearance of subjective symptoms paralleled eradication of the pathogen. Polymorphonuclear cells (PMN) in direct smear and first-voided urine as well as macroscopic discharge were also evaluated. Discharge as a macroscopic finding disappeared at the same time as *C. trachomatis* following administration of the antibiotic. However, PMN were cleared in most cases approximately one week later than the macroscopic discharge. The overall clinical efficacy rate of DOXY as assessed by eradication of *C. trachomatis* and elimination of subjective symptoms and discharge (including PMN) was over 90% on day 14 for each of these parameters. Side effects, all gastrointestinal, were noted in 5 cases (2.6%). In this investigation, DOXY was microbiologically and clinically effective in the treatment of Chlamydial infections.