

## TE-031の男子尿道炎に対する臨床効果

村上信乃・五十嵐辰男・山城 豊・藤田良一

旭中央病院泌尿器科

鈴木玲子・阿部庸正

旭中央病院細菌検査室

吉沢花子・橋爪 壮

千葉大学看護学部病態学講座

新規マクロライド系抗生物質 TE-031を各種の男子尿道炎47例に使用して、その有用性を検討した。投与方法は淋菌性尿道炎では、400～800 mg/日、1日2回食前内服を原則として3～14日間投薬した。一方非淋菌性尿道炎には300～400 mg/日を14日間投薬し、各々投薬終了時に効果判定をした。

1. 淋菌単独感染症14例では、著効6例、やや有効1例、無効7例で有効率42.9%であった。またクラミディアの混合感染を伴った淋菌性尿道炎5例では、著効1例、やや有効4例で、有効率は20%であった。

2. クラミディア性非淋菌性尿道炎17例では、全例が著効の100%の有効率であった。そして非クラミディア性非淋菌性尿道炎11例でも、著効9例、有効1例、やや有効1例の有効率90.9%であった。

3. 以上の結果より、本剤は非淋菌性尿道炎に有用であると考えられた。

近年、男子尿道炎患者は淋菌性尿道炎(GU)、非淋菌性尿道炎(NGU)を問わず、何処の施設でも増加しているようである<sup>1,2)</sup>。淋菌とNGUの主たる原因である *Chlamydia trachomatis*(CT)では有効な薬剤が異なっているため、従来本症の治療で、初診時にGUとNGUの鑑別がつかない時は、最初から各々に有効な2種の抗菌剤を使用するか、あるいは病原性の強い淋菌に有効な薬剤を先ず使用して、尿道分泌物の培養検査の結果を待つのが普通であった。しかし最近ではGUの20～30%がCT混合感染例であることが各所より報告されているため<sup>3)</sup>、両者に有効で尿道炎の第1選択薬として使える薬剤の出現が待たれていた。今回、MICよりみて淋菌とCTの両者に有効と期待される新規マクロライド系抗生物質 TE-031を<sup>4)</sup>、当院の男子尿道炎患者に使用する機会があったので、その治療成績を報告する。

## I. 対象および方法

対象症例は昭和61年1月から昭和61年11月までに、尿道分泌物と共に排尿痛、尿道不快感などの症状で旭中央病院泌尿器科外来を受診した成人男子の内、尿道スメア鏡検の強拡大視野で白血球が5コ以上認められた、17歳から57歳迄(平均年齢30.3歳)の47例である。

これらの初診時、外尿道口スタンプ法で尿道スメア塗抹標本を作成した後、白金耳で分泌物を採取し、サイア

マーチン、BTB、チョコレート寒天、血液寒天の4種の培地に塗抹、培養した。なお、48時間10% CO<sub>2</sub>下のサイアマーチン培地で分離された淋菌の一部は、スキムミルクゼラチン培地にて東京総合臨床検査センターに移送し、各種抗菌剤に対するMICを測定した。次いで綿棒を外尿道口より約3cm挿入し、1～2回回転させ粘膜上皮細胞を擦過剝離し、Micro Trak用の一穴スライドグラスに塗抹した後、綿球部を輸送用保存液(SPGA液)に切り落とし、培養まで-80℃で凍結保存した。更に2本目の綿棒でChlamydiazyme用の検体を採取し、保存チューブに入れて4℃に保存し、後に抗原検出を行った<sup>5)</sup>。なお、後にある数の検体をまとめて行ったCT培養は、Hela細胞を用いたWangの方法に準じて行った<sup>6)</sup>。

以上の各種検体を採取した後、初診時に尿道スメア塗抹標本の鏡検で、淋菌の認められたGUの一部には、TE-031を800 mg/日を1日2回食前内服を原則として3日間投薬し、3日後の鏡検で効果の認められた時には、更に4日間400 mg、分2に減量して投薬を続行した。それ以外のGUとNGUは300～400 mg/日、分2を原則として14日間投薬し、投薬終了時に再度上記の検査を行い、当施設での効果判定基準(Table 1)に従って、治療効果を判定した。

なお、ここに言うGUとは、尿道スメアの成績と無関係に淋菌が分離培養されたもののみとし、CT性NGU

は、上記3種のCT検索の1つでも陽性であったものとするように定義した。

## II. 結 果

47例の男子尿道炎の種類は、GU 19例で、その内5例はCT混合感染例であった。なおこれら19例の分離された淋菌の内、4例はペニシリナーゼ産生菌であった。残りの28例のNGUの内、CT性尿道炎は17例であった。これら各種尿道炎の種類別治療成績をまとめて表示する(Table 2)。

淋菌単独感染症14例の内、7例には1日800mgの本剤を原則として3日間投薬したが、4例が著効で、3例が無効であった。400mgを14日間投薬した残りの7例は、著効2例、やや有効1例、無効4例であり、この群の有効率は42.9%であり、投薬量による効果の差は認められなかった。

淋菌とCT混合感染症5例では、著効1例、やや有効4例で、有効率は20%であった。なお後者の4例は全例、1または2週目の検査でCTは検出されなかったが、淋菌が分離されたためやや有効に分類したものである。

以上の両群合わせて19例の分離された淋菌の内、11例に本剤のMICを測定したが、全例0.05から0.78 $\mu$ g/mlと本剤への感受性を示した。しかし臨床効果は0.1 $\mu$ g/ml以下の4例中2例のみが著効であった以外、全例やや有効あるいは無効であった(Table 3)。

CT性のNGU 17例の内、1日400mg投薬群では著効が11例中11例、300mg投薬群でも6例全例が著効と、2週間目の効果判定で、投薬量に関係なく100%の有効率を示した。

一方、3種の検査でCTの証明されなかった非CT性のNGU 11症例では、400mg投薬群で著効6例、やや有効1例、300mg投薬群で著効3例、有効1例であり、この群での有効率は90.9%であった。

なお、以上の投薬期間中やその後にも、本剤による副作用と思われる症状は一切出現しなかった。

## III. 考 察

我国で一時遅れていたCTの検査技術も、最近では進歩して、本邦でも欧米並にNGUの過半がCT性であることや、GUの中にもCT混合感染例の少なくないことな

Table 1 Original criteria for overall efficacy rating

	Excellent	Good	Fair	Poor
Isolated organisms <i>Gonococci</i> and or <i>Chlamydia trachomatis</i>	—	—	—	+
WBC in urethral smear	—	—	+	+
Symptom	—	+	+ or —	+ or —

Table 2 Clinical efficacy of TE-031

Diagnosis	Dose	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (Excellent + Good)
Gonococcal urethritis	800mg	4	0	0	3	6/14 (42.9%)
	400mg	2	0	1	4	
Gonococcal and chlamydial urethritis	800mg	0	0	3	0	1/5 (20.0%)
	400mg	1	0	1	0	
Chlamydial urethritis	400mg	11	0	0	0	17/17 (100%)
	300mg	6	0	0	0	
Non-gonococcal and non-chlamydial urethritis	400mg	6	0	1	0	10/11 (90.9%)
	300mg	3	1	0	0	

どが明らかになって来た<sup>3,7)</sup>。その結果 NGU の治療は CT に有効なテトラサイクリン系抗生剤が第 1 選択薬として広く使われるようになった<sup>8,9)</sup>。但しこれらの薬剤は淋菌に対してあまり効果が無いため、初診時に GU と NGU の鑑別困難な例や、CT 感染を合併した GU の治療には、先ず淋菌に有効な薬剤を使用した後、上記の薬剤を使用するか、最初から各々に有効な 2 種の抗生剤を使用しており、両者に共通して有効な薬剤の出現が待たれていた。

今回開発されたマクロライド系抗生物質 TE-031 は、MIC で、淋菌と CT の両者に良好な感受性を示したので、このような尿道炎の第 1 選択薬剤に成り得るものと期待された。われわれの分離された淋菌に対する MIC の成績でも、本剤の高い尿中回収率よりみて、臨床的に十分効果の期待出来る低い値を示した。しかし実際は、淋菌単独感染例では 42.9%、CT 感染を合併した GU では 20% と低い有効率で、少なくとも淋菌感染症に対する期待は裏切られた。このことは *in vitro* の MIC の成績が、かならずしもそのまま臨床試験効果と結びつかない典型例の一つであろう。しかし MIC が 0.05 から 0.1 と極めて低い値の 4 例では、2 例が著効であったので、MIC の成績は全く無視すべきものではなく、ある程度薬剤選択の参考になり得るものと考えられる。

いずれにせよ淋菌感染症に対しては、期待を裏切られた本剤ではあるが、NGU に対しては、CT 性が 100% の有効率を認めるなど、極めて良好な有効性を示した。本剤が NGU に対する第 1 選択薬となり得る可能性を示す成績と言えよう。また特に妊婦の CT 感染症に関しては、最近無症候性感染例の少なくないことが明らかになり、母児感染の危険が警鐘されているが<sup>10)</sup>、テトラサイクリン系抗生物質は催奇形性の危険があるため使用出来なかった。今回そのような副作用のないマクロライド系抗生物質の本剤が、CT 感染症に対して高い有効率を示したことは、このような妊婦にとって朗報であろう。

一方、非 CT 性の NGU にも 90.9% の有効率を示した

ことは、本剤の NGU 全般に対する有効性を示すと共に、この群の起炎菌の中には、MIC よりみて本剤が有効と考えられるマイコプラズマ感染症がかなり含まれている可能性を示すものと考えられる。現在限られた施設でしか検索し得ないマイコプラズマやウレアプラズマの、NGU における病原性に関しては議論のあるところである。しかし病原性の可能性があるかぎりは、それらに有効な薬剤を使用するのが、われわれ臨床医の務めである。その意味でも本剤は、原因不明の NGU に対しての有効性を持っているものと考えられる。

## 文 献

- 1) 土井達朗, 武田明久, 岡野 学, 藤広 茂, 波田野紘一, 加藤直樹, 坂 義人: 岐阜市民病院における最近 8 年間の尿道炎患者の臨床的観察。泌尿紀要 33: 724~729, 1987
- 2) 秋元 晋, 和田隆弘, 藤田道夫, 村上信乃: 旭中央病院における最近 5 年間の男子尿道炎の臨床的観察。臨泌 36: 1133~1136, 1982
- 3) 酒井 茂, 他(11施設及び関連施設): 淋菌感染症の疫学的・治療学的研究。泌尿紀要 32: 1747~1761, 1986
- 4) 三橋 進: 抗菌力のまとめ。第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, TE-031: 17~63, 1987
- 5) 吉沢花子, 原尻真理, 橋爪 壮, 大谷かおる, 村上信乃: Chlamydiazyme を用いた *Chlamydia trachomatis* 尿路性器感染症からの抗原検出。臨床とウイルス 14: 313~317, 1986
- 6) 吉沢花子, 原尻真理, 橋爪 壮: *Chlamydia trachomatis* の分離培養法の検討と分離成績。臨床とウイルス 13: 247~252, 1985
- 7) 村上信乃, 五十嵐辰男, 高原正信, 山西友典: 非淋菌性尿道炎の臨床的検討。泌尿紀要 31: 1965~1969, 1985

Table 3 Comparison with susceptibility of and effect on *N. gonorrhoeae*

(10<sup>6</sup>cells/ml)

MIC ( $\mu$ g/ml)	Excellent	Good	Fair	Poor
0.05~0.1	2	0	2	0
0.2	0	0	1	2
0.39	0	0	0	1
0.78	0	0	1	2

- 8) 西浦常雄, 他(9施設及び関連施設): *Chlamydia trachomatis* による尿路性器感染症に対する Doxycycline の臨床効果。Chemotherapy 33 : 712~725, 1985
- 9) 齊藤 功, 小野一徳: クラミジア感染症に対する Minocycline の治療効果。西日泌尿 47 : 1005~1011, 1985
- 10) 熊本悦明編: クラミジア感染症 小児科領域における実態と対策。ライフサイエンス : 69~79, 1985

## CLINICAL EFFECT OF TE-031(A-56268) ON MALE URETHRITIS

SHINO MURAKAMI, TATSUO IGARASHI, YUTAKA YAMASHIRO and RYOICHI FUJITA  
Department of Urology, Asahi General Hospital, Chiba

REIKO SUZUKI and YASUMASA ABE  
Clinical Laboratory, Asahi General Hospital, Chiba

HANAKO YOSHIKAWA and SO HASHIZUME  
Department of Microbiology and Pathology, School of Nursing, Chiba University, Chiba

TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, was evaluated for clinical efficacy and safety in 47 male patients with various kinds of urethritis. As a rule, in gonococcal urethritis, the drug was given orally in a dose of 400~800 mg/day b.i.d. before meals for 3~14 days. In non-gonococcal urethritis, 300~400 mg/day was given for 14 days. The effect of the drug was evaluated at the end of administration in both cases.

1. In 14 cases of gonococcal urethritis, clinical efficacy was excellent in 6, fair in 1, and poor in 7, the efficacy rate being 42.9%. In 5 cases of gonococcal urethritis complicated by *Chlamydia trachomatis* infection, clinical efficacy was excellent in 1 and fair in 4, the efficacy rate being 20%.

2. In the 17 cases of non-gonococcal urethritis caused by *Chlamydia trachomatis*, clinical efficacy was excellent in all cases, with an efficacy rate of 100%. In 11 cases of non-gonococcal urethritis caused by unknown microbes, clinical efficacy was excellent in 9, good in 1, and fair in 1, with an efficacy rate of 90.9%.

3. Based on the above results, we consider TE-031 useful for treatment of non-gonococcal urethritis.