

TE-031の男子尿道炎に対する臨床的検討

岡崎武二郎

東京都立台東病院泌尿器科

町田豊平・小野寺昭一・清田 浩・後藤博一

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

1986年2月から同10月までの9ヵ月間に都立台東病院泌尿器科および東京慈恵会医科大学泌尿器科を受診した15例の男子淋菌性尿道炎患者および29例の非淋菌性尿道炎患者にTE-031を投与した。

淋菌性尿道炎15例に対するTE-031の投与方法は、1日300mg投与が1例、1日400mg投与が3例、1日800mgが11例であったが、有効率は15例中9例(60.0%)と低かった。

非淋菌性尿道炎29例に対するTE-031の投与方法は、1日300mg投与が5例、1日400mg投与が22例、800mg投与が2例であった。クラミジア陽性症例は29例中9例であったが、本剤投与により全例クラミジアは消失し、100%のクラミジア消失率であり、クラミジア陰性症例20例もすべて有効を示し、本剤の非淋菌性尿道炎に対する有効率は100%であった。

副作用は全例認められなかった。

TE-031は、大正製薬株式会社で新しく開発されたマクロライド系抗生物質で、Erythromycin(EM)から合成されたものである。

*In vitro*の抗菌力はEMとほぼ同等であるが、諸組織への移行性および尿中排泄がEMより高いなどの特徴があるとされている。

今回、我々はTE-031を男子の淋菌性および非淋菌性尿道炎に使用し、その臨床効果を検討した。

I. 対象および方法

対象症例は、1986年2月から同10月までの9ヵ月間に、東京都立台東病院泌尿器科および東京慈恵会医科大学泌尿器科を受診した男子淋菌性尿道炎患者15名と男子非淋菌性尿道炎患者29名である。淋菌性尿道炎患者に対するTE-031の投与方法は、1回150mg 1日2回(300mg)投与が1例、1回200mg 1日2回(400mg)投与が3例、1回400mg 1日2回(800mg)投与が11例であった。非淋菌性尿道炎患者に対するTE-031の投与方法は、1回150mg 1日2回(300mg)投与が5例、1回200mg 1日2回(400mg)投与が22例、1回400mg 1日2回(800mg)投与が2例であった。

効果判定は淋菌、クラミジアなどの起因病原体の消長、尿道分泌物の量と性状、分泌物またはスミア中の白血球数、初尿白血球数などを指標として、UTI研究会の基準(試案)を基にしてTable 1の方法で臨床効果および薬効の判定を行った。上記の指標の表示方法は、Table 2に示した。

効果の判定日は、原則として淋菌性尿道炎では3日目と7日目、非淋菌性尿道炎では7日目と14日目とした。また、可能な症例には、本剤投与終了約2週間後に再発のcheckも行った。

II. 成績

TE-031を投与した淋菌性尿道炎症例の成績をTable 3に示した。

1日300mg・3日間投与症例は1例(No. 1)で、これは分泌物の極く少ない症例であり、3日目判定で淋菌は消失し、著効であった。

1日400mg・7日間投与症例は3例で、3日目判定が出来た2例は、ともに淋菌が残存し無効であった。このうち症例No. 2は、初診時分泌物の量が少量の症例で、3日目判定で分泌物は消失し、初尿中白血球数は正常化していたが、初尿の培養で淋菌が検出され無効と判定した。この症例は、TE-031 1日400mgを継続投与したが、7日目で淋菌は消失し、臨床効果は著効を示した。症例No. 3は3日目判定で分泌物の性状、量に改善が見られず、グラム陰性双球菌が多数認められ、本剤の継続投与では治癒しないと判断し、Spectinomycin(SPCM)を併用した。症例No. 4は、初診時、分泌物は肉眼的には認められなかったが、尿糸が認められたので非淋菌性尿道炎として本剤を7日間投与した。しかし、初尿沈渣の培養で淋菌が検出され、確定診断は淋菌性尿道炎であった。この症例は、7日目で来院時には分泌物は膿性で量も多く、グラム陰性双球菌が多数検出され、本剤を7日間

投与したにもかかわらず典型的な淋菌性尿道炎に変化しており、全くの無効例であった。

1日800 mg 投与例は症例No. 5 からNo.15までの11例であった。3日目判定で淋菌が消失したのは、11例中7例(63.6%)であった。

クラミジア合併例が全15例中4例あり、そのうち2例は3日目判定でクラミジアが存続、2例は消失した。クラミジアが存続した2例に関しては3日目判定のみで、7日目判定は行われていなかった。

結局、本剤の淋菌性尿道炎に対する最終総合判定は、15例中著効7例、有効2例、無効6例で、有効率は60.0%(15例中9例)であった。

非淋菌性尿道炎症例では統一効果判定が出来た27症例をTable 4に示した。

1日300 mg 投与症例5例ではクラミジア陽性例は3例であり、7日間投与後クラミジアは全て陰性化した。クラミジア陰性症例は2例で、7日目にはともに有効を示した。すなわち、1日300 mg 投与群5例での薬効は、有効率100%であった。

1日400 mg 投与症例22例ではクラミジア陽性例は6例で、7日間投与後クラミジアは全て陰性化し、著効2例、有効4例で、100%の有効率であった。有効4例も

14日間投与ですべて著効を示した。クラミジア陰性例16例も7~14日目には著効あるいは有効を示した。すなわち、1日400 mg 投与群22例での薬効は有効率100%であった。

1日400 mg 投与症例22例中再発を check できた3例のうち1例(No. 9)は初診時クラミジア陽性であったが、この症例は再発はなく、クラミジアも再検出されなかった。他の2例はクラミジア陰性症例であり、そのうち1例(No.17)に分泌物の再発がみられたが、クラミジアは陰性であった。

結局、クラミジア陽性症例9例を含めた非淋菌性尿道炎27例では全例著効または有効を示し、本剤の薬効は100%の有効率であった。

TE-031の投与量、投与日数や検査日などが規定どおり行われておらず、統一効果判定が出来なかった2症例をTable 5に示した。統一効果判定が出来なかった2症例では主治医判定を採用した。この2例はいずれもクラミジア陰性例で、1例は1日800 mg・3日間と400 mg・4日間の投与であり、7日目判定で有効であった。もう1例は、1日800 mg・3日間のみでの投与であったが、3日目判定でこれも有効であった。

Table 1 Criteria of clinical evaluation by committee's assessment

(1) Gonococcal urethritis and chlamydial urethritis

Efficacy evaluation Clinical efficacy evaluation	Good			Poor
	(Excellent)	(Good)	(Fair)	
Isolated organism	(-)	(-)	(-)	(+)
Urethral discharge (macroscopic)	(-)	(-)	(+)	(+) or (-)
Urethral discharge* (microscopic)	0 ~ (-)	(+)	(+)	(+)

(2) Non-gonococcal urethritis and non-chlamydial urethritis

Efficacy evaluation Clinical efficacy evaluation	Good		Poor
	(Excellent)	(Good)	
Urethral discharge (macroscopic)	(-)	(-)	(+)
Urethral discharge* (microscopic)	0 ~ (-)	(+)	(+)

* : PMNL counts in urethral smear or in first voided urine

	0	-	+
First voided urine	0	1~4/hpf	≥5/hpf
Urethral smear	0	1~4/hpf	≥5/hpf

Ⅲ. 副作用

TE-031を投与した全44例において肝障害、腎障害等の重篤な副作用は1例も認められなかった。また、発疹、発赤、痒痒感等の過敏症状や悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状も全く認められなかった。

Ⅳ. 考察

TE-031は、EMから合成された新しいマクロライド系薬剤で、EMと同様グラム陰性桿菌に対する抗菌力は弱い、グラム陽性球菌に対してはEMと同程度ある

は1~2管強い¹⁾。

尿道炎の起炎病原体である *C. trachomatis* に対してTE-031はEMより4管強く、Minomycinとはほぼ同等の抗菌力がある¹⁾とされ、淋菌に対する抗菌力もMIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$ から3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり¹⁾、淋菌性尿道炎に対しても効果が期待できる。

最近の国内でのクラミジアの分離頻度は、非淋菌性尿道炎で40~45%、淋菌性尿道炎で10~30%と報告されており²⁻⁴⁾、クラミジアの関与する尿道炎は多く、当然、

Table 2 Criteria for evaluating on urethral discharge and PMNL

Urethral discharge	PMNL in urethral smear
	PMNL in first voided urine
3+ : Natural discharge	4 : ≥ 30 /hpf
2+ : Considerable amount of discharge when squeezed	3 : 29~10/hpf
1+ : Small amount of discharge when squeezed	2 : 9~ 5/hpf
0 : No discharge	1 : 4~ 1/hpf
	0 : 0/hpf

Table 3 Gonococcal urethritis treated with TE-031

No.	Age	Treatment Dose \times Duration (mg) (days)	<i>N. gonorrhoeae</i>			<i>C. trachomatis</i>			Urethral discharge			PMNL in urethral discharge			PMNL in first voided urine			Clinical effect*	Side-effects
			0	3	7	0	3	7	0	3	7	0	3	7	0	3	7		
1	43	300 \times 3	+	-		-	-		+	-		4	0		4	0		Ex.	-
2	24	400 \times 7	+	+	-	-	-	-	+	-	-				2	0	0	Poor \rightarrow Ex.	-
3	26	400 \times 3 \rightarrow 400 \times 4 + SPCM 2g	+	+	-	-	-	-	2+	+	-	4	3		4	1	0	Poor	-
4	22	400 \times 7	+		+	-	-		-		3+	1		4	1	4		Poor	-
5	53	800 \times 3 \rightarrow 400 \times 4	+	-	-	-	-	-	+	-	-	3	2	1	1	1	0	Good \rightarrow Ex.	-
6	26	800 \times 3 \rightarrow 400 \times 3	+	-	-	-	-	-	3+	+	-	4	3	0	3	1	0	Fair \rightarrow Ex.	-
7	26	800 \times 3 \rightarrow 400 \times 5	+	-		+	+		2+	-	-				4	3	1	Good	-
8	35	800 \times 3	+	-		+	+		+	-					4	4		Good	-
9	28	800 \times 3 \rightarrow 400 \times 4	+	-		N.T.			2+	+	-				4	3	1	Fair \rightarrow Ex.	-
10	37	800 \times 3 \rightarrow 400 \times 4	+	-		-	-		2+	-	-				4	1	1	Ex.	-
11	30	800 \times 3	+	-		-			+	-					4	1		Ex.	-
12	49	800 \times 3	+	+		-	-		3+	2+		4	4		4	4		Poor	-
13	26	800 \times 3 \rightarrow 400 \times 11 + SPCM 2g	+	+	-	+	-	-	3+	+	-	4	4	0	4	3	1	Poor	-
14	23	800 \times 3	+	+		-	-		3+	2+		4	4		2	3		Poor	-
15	32	800 \times 3	+	+		+	-		+	-					4	4		Poor	-

N.T. : Not tested Ex. : Excellent

* : Committee's assessment

クラミジアによる子宮頸管炎も多い⁵⁾。従来からクラミジア感染症に対してはテトラサイクリン剤が第一次選択薬剤として使用されているが、テトラサイクリン剤は肝機能障害や催奇性などの副作用があり、肝機能障害のある患者や妊婦には使用できない。これらの患者にも安心して投与でき、しかも十分な効果が期待できる薬剤が求められている。さらに、淋菌とクラミジアの合併する感

染症に単剤で有効であれば申し分ない。

今回、クラミジア陽性の9症例を含む29症例の非淋菌性尿道炎に本剤を投与した。その成績をみると、クラミジアは7日間で全例陰性化し、非クラミジア症例20例も7日あるいは14日目には全例有効を示し、非淋菌性尿道炎に対しては期待どおりの効果が得られた。

淋菌性尿道炎に対しては15例中9例60.0%の有効率で、

Table 4 Non-gonococcal urethritis treated with TE-031

No.	Age	Treatment Dose×Duration (mg) (days)	<i>C. trachomatis</i>				Urethral discharge				PMNL in urethral smear			PMNL in first voided urine			Clinical effect*			Side-effects		
			0	7	14	21	0	7	14	21	0	7	14	0	7	14	21	7	14		Re.	
1	29	300 × 7	+	-			+	-			3	1			3	1			Ex.			-
2	35	300 × 14	+	-	-		+	-	-		3	1	0		3	1	0		Ex.	→Ex.		-
3	33	300 × 14	+	-	-		+	-	-		3	1	0		3	1	0		Ex.	→Ex.		-
4	24	300 × 14	-	-	-		+	-	-						2	2	1		Good	→Ex.		-
5	28	300 × 14	-	-	-		+	-	-		2	1	1		3	2	2		Good	→Good		-
6	40	400 × 14	+	-	-		+	-	-		3	2	0		3	2	1		Good	→Ex.		-
7	30	400 × 14	+	-	-		2+	-	-		4	3	1		3	1	0		Good	→Ex.		-
8	20	400 × 14	+	-	-		2+	-	-		3	1	1		2	1	1		Ex.	→Ex.		-
9	52	400 × 14	+	-	-	-	+	-	-	-					3	0	0	0	Good	→Ex.	→(-)	-
10	32	400 × 14	+	-	-		2+	-	-		3	2	1		1	1	1		Good	→Ex.		-
11	35	400 × 14	+	-	-		2+	-	-		3	2	1		3	1	1		Good	→Ex.		-
12	34	400 × 14	-	-	-		+	-	-		3	1	0		1	1	0		Ex.	→Ex.		-
13	34	400 × 14	-	-	-		+	-	-		2	1	1		1	1	1		Good	→Ex.		-
14	22	400 × 14	-	-	-		+	-	-		1	1	0		1	1	1		Ex.	→Ex.		-
15	39	400 × 14	-	-	-		+	-	-		4	1	1		1	2	1		Good	→Ex.		-
16	30	400 × 14	-	-	-		+	-	-		3	1	0		1	1	0		Ex.	→Ex.		-
17	25	400 × 14	-	-	-	-	+	-	-	+					3	0	0	3	Ex.	→Ex.	→(+)	-
18	21	400 × 14	-	-	-	-	+	-	-	-					2	0	0	0	Ex.	→Ex.	→(-)	-
19	52	400 × 14	-	-	N.T.		2+	-	-		3	1	1		2	1	1		Ex.	→Ex.		-
20	56	400 × 14	-	-	N.T.		+	-	-		2	1	1		1	1	0		Ex.	→Ex.		-
21	32	400 × 14	-	-	N.T.		-	-	-		2	1	1		1	1	0		Ex.	→Ex.		-
22	26	400 × 7	-	-			+	-							4	0			Ex.			-
23	41	400 × 7	-	-			+	-							1	0			Ex.			-
24	47	400 × 14	-	-	N.T.		2+	-	-		4	3	1		4	2	1		Good	→Ex.		-
25	43	400 × 14	-	-	N.T.		2+	-	-		3	2	2		3	2	1		Good	→Good		-
26	30	400 × 7	-	-			+	-			4	3			2	1			Good			-
27	26	400 × 7	-	-			2+	-			4	3			1	1			Good			-

N.T. : Not tested Ex. : Excellent Re : Recurrence

* : Committee's assessment

Table 5 Non-gonococcal urethritis treated with TE-031

No.	Age	Treatment Dose×Duration (mg) (days)	<i>C. trachomatis</i>			Urethral discharge			PMNL in first voided urine			Clinical effect*	Side-effects
			0	3	7	0	3	7	0	3	7		
1	40	800 × 3 → 400 × 4	-	-	N.T.	+	-	-	3	2	1	Good	-
2	21	800 × 3	-	-		+	-		4	1		Good	-

* : Doctor's judgement N.T. : Not tested

淋菌に対してある程度の抗菌力があるにもかかわらず有効率が低かったのは、今回の投与量では血中濃度が充分上昇しなかったためと思われる。

今回の全44症例で副作用は全くなく、TE-031は臨床的に安全な薬剤と思われた。

以上の非淋菌性尿道炎に対する良好な臨床成績と安全性から、TE-031は尿道炎、特に、クラミジア感染症に有用な薬剤と思われた。

文 献

1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。

TE-031, 盛岡, 1987

- 2) 加藤直樹, 伊藤康久, 出口 隆 他: *Chlamydia trachomatis* の尿道炎患者からの分離。感染症誌 58: 29~38, 1984
- 3) 斉藤 功: STD の臨床 クラミジア感染症—男性。周産期医学 17: 335~340, 1987
- 4) 岡崎武二郎, 小野寺昭一, 清田 浩, 後藤博一, 町田豊平: 男子尿道炎の臨床統計。感染症誌 61 (臨時増刊号): 136, 1987
- 5) 植村一郎: 古くて新しいSTD 淋病。周産期医学 17: 387~392, 1987

TE-031(A-56268) AGAINST MALE URETHRITIS

TAKEJIRO OKAZAKI

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital, Tokyo

TOYOHEI MACHIDA, SHOICHI ONODERA, HIROSHI KIVOTA and HIROKAZU GOTO

Department of Urology, School of Medicine, Jikei University, Tokyo

TE-031(A-56268) was given to 15 males with gonococcal and 29 with non-gonococcal urethritis who visited the Departments of Urology of Tokyo Metropolitan Taito Hospital or Jikei University during the 9 months from February to October 1986.

In 15 cases of gonococcal urethritis, TE-031 was given at daily doses of 300 mg to 1 patient, 400 mg to 3, and 800 mg to 11 patients. The efficacy rate was low, i.e., the drug was effective in only 9 of 15 cases (60.0%).

In 29 cases of non-gonococcal urethritis, TE-031 was given at a daily dose of 300 mg to 5 patients, 400 mg to 22 and 800 mg to 2. In 10 of the 29 cases which were *Chlamydia*-positive, the bacterium was eradicated, and the eradication rate was 100%. TE-031 was also effective in the 20 *Chlamydia*-negative cases. Accordingly, the efficacy rate against non-gonococcal urethritis was 100%. No side-effects were observed.