

## 新マクロライド系抗生剤 TE-031の *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* および *Campylobacter* に対する抗菌力

加藤直樹・山岡一清・渡辺邦友・上野一恵  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

兼松 稔・坂 義人・河田幸道  
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

性行為感染症の原因微生物として知られる *Chlamydia trachomatis* および *Ureaplasma urealyticum* と感染性下痢症の病原体として重要な *Campylobacter* spp. に対する TE-031 の抗菌力を他剤との比較を通じて検討した。TE-031 の *C. trachomatis* 臨床分離株 3 株に対する MIC はいずれも  $0.06 \mu\text{g/ml}$  以下で、主要代謝産物である 14-hydroxy-TE-031 の 3 株に対する MIC も  $\leq 0.03 \mu\text{g/ml}$  であり、Minocycline (MINO) と同等の抗菌力を示した。*U. urealyticum* 21 株に対する MIC は  $0.125\sim 2 \mu\text{g/ml}$  に分布し、これは MINO よりやや劣っていたが、Erythromycin (EM) よりは優っていた。また MINO に  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$  の MIC 値を示す耐性株に対し、TE-031 は  $1\sim 2 \mu\text{g/ml}$  の MIC を有していた。MIC と MBC の比較検討では、MINO と同様に、MBC は MIC よりほぼ 16 倍高い値を示した。

*Campylobacter* spp. 14 株の TE-031 に対する MIC は  $\leq 0.05\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に幅広く分布したが、これは EM とほぼ同様な成績であった。

Macrolide 系抗生剤の抗菌スペクトラムは、現在、臨床的に繁用されている  $\beta$ -lactam 系抗生剤とは異なり、一般に好気性 Gram 陰性桿菌には効力が及ばず、Gram 陽性球菌や特殊な病原体である *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Legionella* あるいは腸管感染菌の *Campylobacter* spp. などに有効であることが特徴としてあげられている。

われわれは、これらの特殊微生物のうち、性行為感染症の原因微生物として重要な *Chlamydia trachomatis* と *Ureaplasma urealyticum* および感染性下痢症の病原体として重要な *Campylobacter* spp. を選び、これらの新規 macrolide 系抗生剤である TE-031 に対する感受性を測定した。

### I. 材料と方法

#### 1. *C. trachomatis* と *U. urealyticum*

抗菌力測定に用いた *C. trachomatis* 3 株と *U. urealyticum* 21 株は、ともに岐阜大学医学部泌尿器科学教室で尿道炎患者から分離された臨床分離株である。

#### 2. *Campylobacter* spp.

県立岐阜病院で下痢症患者の糞便から分離された *Campylobacter* spp. 14 株を使用した。

#### 3. 使用薬剤

TE-031 (大正製薬,  $0.980 \text{mg/mg}$ ) およびその主要代謝産物である 14-hydroxy-TE-031 (大正製薬,  $0.990 \text{mg/}$

$\text{mg}$ ) と、対照薬剤として Erythromycin (EM, Pierrel,  $0.985 \text{mg/mg}$ ), Midecamycin (MDM, 明治製薬,  $1.000 \text{mg/mg}$ ), Rokitamycin (RKM, 東洋醸造,  $0.980 \text{mg/mg}$ ) および Minocycline (MINO, 日本レダリー,  $0.853 \text{mg/mg}$ ) を用いた。

#### 4. *C. trachomatis* の薬剤感受性試験

方法の詳細は先に報告した<sup>1)</sup>。細胞は McCoy cell を用い、平底チューブに培養した細胞を感受性試験に用いた。薬剤は TE-031, 14-hydroxy-TE-031, MDM, MINO の 4 剤を用いた。*C. trachomatis* は  $10^2\sim 10^3$  inclusion forming unit (ifu)/cover slip になるよう接種し、 $4,500 \text{rpm}$  ( $2,850 \text{g}$ ) で 1 時間遠沈後、1 時間放置し、2 倍段階希釈された薬剤を含む CMG 培養液にかえ、 $37^\circ\text{C}$  で 48 時間培養した。封入体の検出は *C. trachomatis* 用 MicroTrak (第一化学) により染色して行った。MIC は封入体が検出できなくなった最小薬剤濃度として求めた。

#### 5. *U. urealyticum* の薬剤感受性測定

先に報告した方法に従った<sup>2)</sup>。接種菌量は  $10^2\sim 10^3$  color changing unit (ccu)/ml とし、培地は T-broth を用いた。薬剤は TE-031, EM, MINO を用いた。培養は microtiter plate (コーニング) で行った。感受性は、薬剤を含む培地で  $37^\circ\text{C}$ 、3 日間培養後、*Ureaplasma* の発育による培地の赤変化がみられなくなる最小薬剤濃度 (MIC) として求めた。

最小殺菌濃度 (MBC) 測定は MIC 測定に引き続き行っ

た。ただし、薬剤との接触時間である培養時間は24時間とし、この時 T-broth が *Ureaplasma* の発育により赤変している microtiter plate の最小薬剤濃度の well 1 つを含み、赤変していない well から培養液を0.1ml 採取し、これを抗菌薬を含まない新しい T-broth 10ml に接種して、3日間培養して行った。MBC はこの操作により *Ureaplasma* の増殖がみられなかった最小薬剤濃度とした。

使用薬剤は TE-031 と MINO で、使用菌株は MIC の測定により得られた成績から、TE-031 と MINO に両剤の MIC<sub>80</sub> である 1 µg/ml を MIC とする 5 株とした。

#### 6. *Campylobacter* spp. の薬剤感受性試験

深見らの方法<sup>3)</sup>に準じて行った。薬剤は TE-031, EM, RKM の 3 剤を用いた。接種菌は 5% ヒツジ血液加 Brucella 寒天培地 (BBL) に 37℃ で 48 時間、微好気的条件下で培養された *Campylobacter* spp. を Brucella broth (BBL) に 10<sup>8</sup> cfu/ml になるように調整し、作製した。なお微好気的環境は、Campy Pak (BBL) を用いて作製した。感受性測定用培地は Mueller Hinton Agar II (BBL) に 5% の割合にウマ血液 (日本生物材料センター) を加えたものを用いた。MIC の測定は日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に準じて行った。培養は Campy Pak を用いて 37℃, 24 時間行った。

## II. 結 果

### 1. *C. trachomatis*

TE-031 および比較薬剤の抗菌力は Table 1 に示すごとく、MIC は 0.06 µg/ml 以下を示し、MINO とはほぼ同等で、MDM よりは優れていた。TE-031 の主要代謝産物である 14-hydroxy-TE-031 の MIC は 3 株とも ≤ 0.03 µg/ml で、未変化体と同様に優れた抗菌力を持っていた。

### 2. *U. urealyticum*

TE-031 は *Ureaplasma* に対し EM より優れた抗菌力を示し、21 株中 20 株に対しては 1 µg/ml 以下の MIC であ

た (Fig. 1)。MINO との比較では、TE-031 はやや劣る成績であったが、MINO でみられた ≥ 32 µg/ml の耐性株 (21 株中 4 株) は認められなかった。

TE-031 と MINO の MIC 相関は Fig. 2 に示した。MINO の MIC が 1 µg/ml 以下の株では TE-031 の方がやや MIC が高かったが、MINO に ≥ 32 µg/ml の耐性株に対しては TE-031 は 1~2 µg/ml の MIC を示し、比較的良い抗菌力であった。

MIC と MBC の比較検討では TE-031 の MIC と MBC の開きは 4~32 倍で、MINO の 16~32 倍の開きとはほぼ同様であった (Table 2)。

### 3. *Campylobacter* spp.

下痢症患者由来の *Campylobacter* spp. の感受性は Fig. 3 に示した。TE-031 の MIC は ≤ 0.05~0.78 µg/ml に分布し、RKM よりは劣るものの、EM とはほぼ同等の抗菌力であった。

## III. 考 按

*C. trachomatis* は尿道炎、慢性前立腺炎、特発性副睾丸炎、子宮頸管炎、卵管炎などの尿路・性器感染症のほか、トラコーマ、封入体結膜炎、肺炎をひき起こすことが知られており<sup>5)</sup>、最近では喉頭炎との関連も検討されている。一方、*U. urealyticum* は非淋菌性尿道炎の病原体の 1 つとして重要であると考えられており、これらの治療薬としては tetracycline 系抗生剤が推奨されている<sup>6)</sup>。しかし、耐容性の問題から他の薬剤の使用が望まれる症例があり、また妊婦や授乳中の産婦、小児においては tetracycline 系抗生剤の使用はむずかしい。これらの症例に対しては、従来より macrolide 系抗生剤の EM が使用されているが、TE-031 はさらに有効な抗菌薬として期待される。

今回の検討では、*C. trachomatis* に対し TE-031 は 0.06 µg/ml 以下の MIC を示し、MINO に匹敵する優れた成績であった。また、macrolide 剤は生体内で一部または

Table 1 Susceptibility of clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* to TE-031 and other agents

Antimicrobials	MIC (µg/ml)							No. of strains tested
	≤ 0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	
TE-031	2	1						3
14-hydroxy-TE-031*	3							3
Midecamycin			1	3	2			6
Minocycline	3	3						6

\* : main metabolite of TE-031 in human

大半が代謝されて抗菌活性を示すことが知られているが、TE-031の主要代謝産物である14-hydroxy-TE-031は*C. trachomatis*に対し未変化体のTE-031に劣らぬ抗菌力を持つ成績であり、*in vivo*においても十分に抗クラミジア効果が期待できるものと思われる。

他の報告では、BOVIEら<sup>7)</sup>は5株の臨床分離株に対しTE-031は0.03~0.125 μg/mlのMICを示したとしており、われわれの成績と比較的一致していたが、SEGRETIら<sup>8)</sup>は11株の*C. trachomatis*のMICは0.002~0.008 μg/mlであったと、低いMIC値を報告している。この成績の相違は、使用株や測定方法の違いによることも考えられるが、tetracycline系抗生剤のMIC値は、われわれの成績も含めお互いに大きな差はみられないことから、TE-031の溶解法などに起因するものかもしれない。

*U. urealyticum* に対してはTE-031はMINOに匹敵するMICであった。また、MINOに $\geq 32$  μg/mlの耐性株に対しTE-031は2 μg/ml以下のMICであり、tetracycline耐性株にも有効であることが示唆された。*U. urealyticum*の尿道炎における病原性に関しては種々の議論がみられるが<sup>9-11)</sup>、欧米においてはその病原的意義は広く認められている<sup>12-14)</sup>。いずれにしても、TE-031はEMとは異

なり、*U. urealyticum* に対してもMINOに匹敵する抗菌力を有することは、尿道炎の治療に使用しやすいと言え

Fig. 2 Correlation between MICs of TE-031 and Minocycline against *Ureaplasma urealyticum*

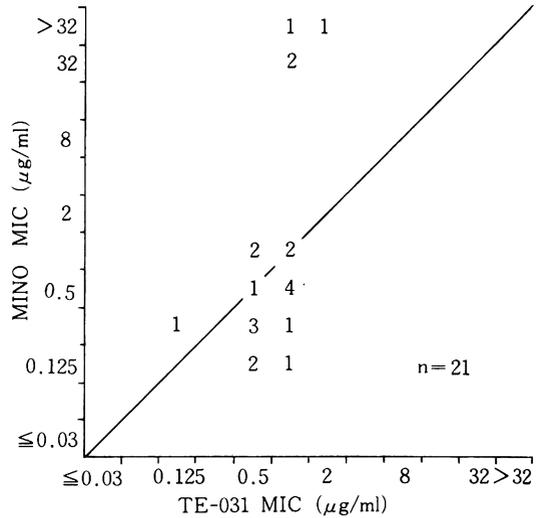


Fig. 1 Susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* to TE-031, Erythromycin and Minocycline

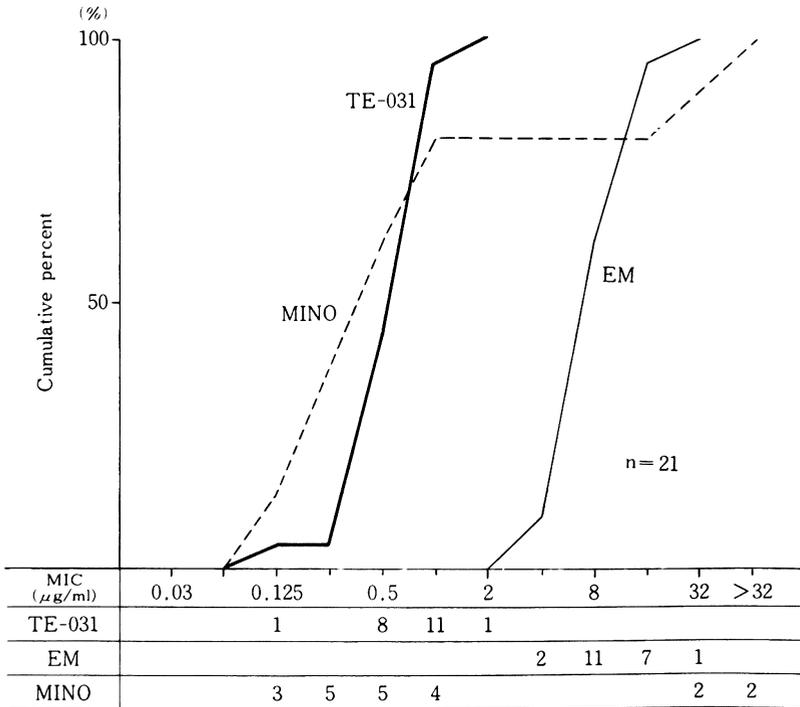
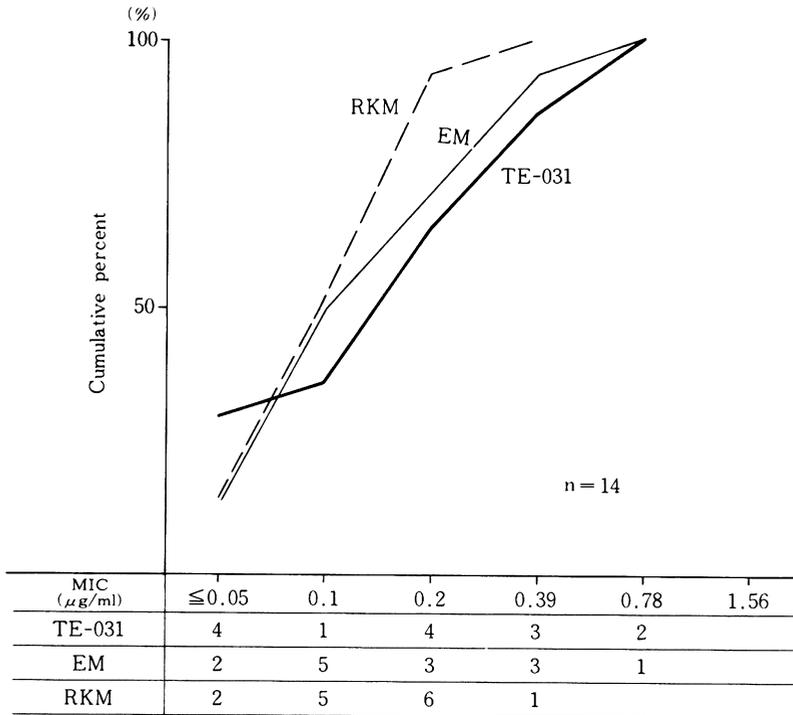


Table 2 Comparison between MICs and MBCs of TE-031 and Minocycline against *Ureaplasma urealyticum*

Strain	TE-031		Minocycline	
	MIC*	MBC*	MIC*	MBC*
GU 102	1	16	0.5	16
GU 103	1	16	1	16
GU 104	1	4		
GU 110	1	32		
GU 125			1	16

\*  $\mu\text{g/ml}$ Fig. 3 Susceptibility of *Campylobacter* spp. to TE-031, Erythromycin and Rokitamycin

よう。

ヒトの下痢症に関与する *Campylobacter* 属菌としては *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* が知られている。これらはいずれも EM に高い感受性を示し<sup>15)</sup>、治療薬として有効性が認められている<sup>16)</sup>。TE-031 は今回使用した下痢症由来 *Campylobacter* spp. に対して EM とほぼ同等の抗菌力を示したことから、臨床的にも有効であることが示唆された。ただし、EM と同様に *Salmonella*、*Shigella* や *Escherichia coli* などの下痢原性の Gram 陰性桿菌には抗菌力を持たないことから、近年増加が伝えられる他菌種との複数菌感染例<sup>3)</sup> や *Salmonella* 感染などが否

定できない例では、TE-031 は無効の可能性が強いことは留意すべきである。

#### IV. おわりに

TE-031 は *C. trachomatis* と *U. urealyticum* に対し、MINO とほぼ同等の抗菌力を示し、とくに *U. urealyticum* では MINO に  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示す耐性株にも優れた抗菌力を有していることから、臨床的有用性が示唆された。また、感染性下痢症の重要な病原体である *Campylobacter* spp. にも EM に匹敵する抗菌力が認められた。

## 文 献

- 1) 加藤直樹, 武田明久, 張 邦光, 齊藤昭弘, 伊藤康久, 兼松 稔, 坂 義人, 西浦常雄, 鄭 漢彬 : *Chlamydia trachomatis* の薬剤感受性(第1報)Giemsa 染色と MicroTrak 法の比較。Chemotherapy 33 : 682~687, 1985
- 2) 加藤直樹 : 非淋菌性尿道炎における *Ureaplasma urealyticum* と *Clostridium difficile* の病原的意義。感染症学雑誌 59 : 687~700, 1985
- 3) 深見トシエ, 鴻巣晶子, 彦坂恵子, 柏真知子, 右田琢生, 西川慶繁, 村田三紗子, 今川八束, 齊藤誠 : 散発下痢患者を対象とした *Campylobacter* 属菌の検出状況と *Campylobacter jejuni* に対する37薬剤の抗菌力について。感染症学雑誌 58 : 613~627, 1984
- 4) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 5) ORIEL, J. D. ; G. L. RIDGWAY : Current topics in infection, Series 2 Genital infection by *Chlamydia trachomatis*. Edward Arnold, London, 1982
- 6) CDC : Sexually transmitted diseases treatment guidelines 1985, MMWR 34(4S) : 8~13, 1985
- 7) BOVIE, W. R. ; C. E. SHAW, D. G. W. CHAN & W. A. BLACK : *In vitro* activity of Ro 15-8074, Ro 19-5247, A-56268 and Roxithromycin(RU28965) against *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. Antimicrob. Agents Chemother. 31 : 470~472, 1987
- 8) SEGRETI, J. ; H. A. KESSLER, K. S. KAPPELL & G. M. TRENHOLME : *In vitro* activity of A-56268(TE-031) and four other antimicrobial agents against *Chlamydia trachomatis*. Antimicrob. Agents Chemother. 31 : 100~101, 1987
- 9) BENNETT, A. H. ; R. B. KUNDSIN & S. R. SHAPIRO : T-strain mycoplasmas, the etiologic agent of non-specific urethritis : a Venereal disease. J. Urol. 109 : 427~429, 1973
- 10) HOLMES, K. K. ; H. H. HANDSFIELD, S.-P. WANG, B. B. WENTWORTH, M. TURCK, J. B. ANDERSON & E. R. ALEXANDER : Etiology of nongonococcal urethritis. N. Engl. J. Med. 292 : 1119~1205, 1975
- 11) VIARENGO, J. ; F. HEBRANT & P. PIOT : *Ureaplasma urealyticum* in the urethra of healthy men. Br. J. Vener. Dis. 56 : 169~172, 1980
- 12) COUFALIK, E. D. ; D. TAYLOR-ROBINSON & G. W. CSONKA : Treatment of nongonococcal urethritis with rifampicin as a mean of defining the role of *Ureaplasma urealyticum*. Br. J. Vener. Dis. 55 : 36~43, 1979
- 13) TAYLOR-ROBINSON, D. ; G. W. CSONKA & M. J. PRENTICE : Human intraurethral inoculation of *Ureaplasma*. Q. J. Med. N. Series 46 : 309~326, 1977
- 14) BRUNNER, H. ; W. WEIDNER & H.-G. SCHIEFER : Quantitative studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* in non-gonococcal urethritis and chronic prostatitis. Yale. J. Biol. Med. 56 : 545~550, 1983
- 15) FLIEGELMAN, R. M. ; R. M. PETRAK, L. J. GOODMAN, J. SEGRETI, G. M. TRENHOLME & R. L. KAPLAN : Comparative *in vitro* activities of twelve antimicrobial agents against *Campylobacter* species. Antimicrob. Agents Chemother. 27 : 429~430, 1985
- 16) SKIRROW, M. B. : *Campylobacter* enteritis : A "new" disease. Br. Med. J. 2 : 9~11, 1977

IN VITRO ACTIVITY OF A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, TE-031(A-56268),  
AGAINST *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*,  
*UREAPLASMA UREALYTICUM* AND *CAMPYLOBACTER* SPP.

NAOKI KATO<sup>1</sup>, KAZUKIYO YAMAOKA<sup>1</sup>, KUNITOMO WATANABE<sup>1</sup>, KAZUE UENO<sup>1</sup>,  
MINORU KANEMATSU<sup>2</sup>, YOSHIHITO BAN<sup>2</sup> and YUKIMICHI KAWADA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Anaerobic Bacteriology and <sup>2</sup>Department of Urology, School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan

The *in vitro* activity of TE-031 (A-56268) against *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*, both known as causal microbes of sexually transmitted diseases (S.T.D.), and *Campylobacter* spp., a significant microbe of infectious diarrhea, was examined in comparison with other drugs. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of TE-031 were 0.03  $\mu\text{g/ml}$  against 2 of 3 strains of clinically isolated *C. trachomatis* and 0.06  $\mu\text{g/ml}$  against the remaining strain, while the MICs of 14-hydroxy-TE-031, a major metabolite of TE-031, were 0.03  $\mu\text{g/ml}$  against all 3 strains. These activities were equal to those of minocycline (MINO). The MICs of TE-031 against 21 strains of *U. urealyticum* were 0.125~2  $\mu\text{g/ml}$ , being 1  $\log_2$  dilution inferior to those of MINO but 4  $\log_2$  dilutions superior to those of erythromycin (EM). MINO-resistant strains of *U. urealyticum* with MICs of 32  $\mu\text{g/ml}$  or more were inhibited at 1~2  $\mu\text{g/ml}$  of TE-031. Minimum bactericidal concentrations of TE-031 against *U. urealyticum* were nearly 16 times higher than the MICs, as in the case of MINO. In a sensitivity test of 14 strains of *Campylobacter* spp. to TE-031, the MICs were widely distributed from  $\leq 0.05$  ~0.78  $\mu\text{g/ml}$ , giving nearly the same results as for EM.