

男子尿道炎に対する TE-031 の臨床的検討

村中幸二・磯松幸成・河田幸道

福井医科大学泌尿器科学教室

嶋津良一

彦根市立病院泌尿器科

男子尿道炎に対する TE-031 の臨床効果および安全性を検討した。内訳は淋菌性尿道炎 3 例、クラミジア性尿道炎 3 例、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎 4 例の計 10 例である。本剤 1 日 300～800 mg を 3～14 日間経口投与し、淋菌、クラミジアの消長、臨床症状の推移について検討した。淋菌、クラミジアは本剤投与後全例消失した。総合臨床効果は淋菌性尿道炎 3 例中著効 2 例、やや有効 1 例、クラミジア性尿道炎の 3 例では著効、有効、やや有効がそれぞれ 1 例、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎 4 例は全例が著効であった。副作用は 1 例において本剤投与後 2 日目に下肢に発疹を認めたが、血液生化学検査において異常を認めたものはなかった。

大正製薬株式会社で Erythromycin (EM) から合成された新しいマクロライド系抗生物質 TE-031 は、従来のマクロライド系抗生物質が酸に対して不安定であるという弱点が改良され、酸に極めて安定になったため経口投与により高い血中濃度とその持続を示す。また、組織移行性も良好で EM と比較すると数倍から数十倍の組織濃度が得られることも特徴の一つである。一方、抗菌力に関しては EM と同等もしくは若干強いが、グラム陰性桿菌に対しては殆ど抗菌力を有していない。しかし、*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* に対してはすぐれた抗菌力を示すため、泌尿器科領域の中でも尿道炎に対して有用性が高いと考えられる。そこで我々は、本剤の男子尿道炎に対する有効性および安全性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象および検体採取

対象患者は福井医科大学泌尿器科および彦根市立病院泌尿器科を受診した男子尿道炎患者 10 例である。臨床症状としては全例に尿道刺激症状および尿道分泌物の排出を認めた。排尿前の尿道分泌物または尿道スミアをスライドグラスにとり、レフレル染色標本を鏡検するとともに淋菌培養にも供した。また、クラミジア検出用検体としては綿棒を外尿道口より 2～3 cm 挿入して上皮細胞を擦過し、これを 2-SP transport medium にとり、-70℃ で凍結保存した。細胞培養は McCoy cell を用い、Complete medium glucose 培養液中で 37℃、48 時間培養したのち、メタノール固定、ギムザ染色を施し、暗視野および明視野にて封入体の有無を観察した。

2. 投与方法

原則として淋菌性尿道炎に対しては本剤を 1 回 400 mg、1 日 2 回、3 日間、非淋菌性尿道炎に対しては 1 回 200 mg、1 日 2 回、7～14 日間の食前投与としたが、淋菌性尿道炎の 1 例は 1 回 200 mg、1 日 2 回、7 日間、非淋菌性尿道炎の 1 例は 1 回 100 mg、1 日 3 回、14 日間の投与であった。

3. 効果判定基準

臨床効果の判定は著効、有効、やや有効、無効の 4 段階にて評価した。症状、尿道分泌物の量、尿道分泌物または尿道スミア中の白血球数の表示は以下の如く定めた。①症状：(卅)極めて強い、(++)強い、(+)軽度、(-)なし。②尿道分泌物：(卅)自然排出あり、(++)尿道をしごく中等量以上認める、(+)尿道をしごく少量以上認める、(-)なし。③塗抹標本の白血球数(×1000)：(卅)30/hpf 以上、(++)10～29/hpf、(+)5～9/hpf、(±)1～4/hpf、(-)なし。いずれも 2 段階以上改善したものを改善とし、1 段階の改善は不変とした。我々が行った総合臨床効果の判定基準を Table 1 に示した。すなわち淋菌性およびクラミジア性尿道炎においては淋菌およびクラミジアが存続すれば無効、消失すればやや有効以上とし、著効、有効、やや有効は症状・尿道分泌物・スミア中の白血球の三つの指標の推移により表の如く定めた。また、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎においては、三つの指標のみにて表の如く著効～無効と定めた。

II. 成績

1. 臨床効果

10 例の内訳は淋菌性尿道炎 3 例、クラミジア性尿道炎 3 例、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎 4 例であり、

Table 2に一覧した。なお、症例7はレフレル染色で白血球内に双球菌を認めたが、培養では陰性であったため淋菌性尿道炎との確定診断ができず、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎に分類した。淋菌性尿道炎の3例では淋菌はすべて消失し、2例は著効であったが、症例3は自覚症状、スミア中の白血球数が不変であり、やや有効であった。クラミジア性尿道炎の3例もすべて *C. trachomatis* は消失し、1例は著効であったが他の2例は尿道分泌物、スミア中白血球の改善が認められず、1例は有効、1例はやや有効であった。非淋菌性・非クラミジア性尿道炎は4例ともに症状・尿道分泌物・スミア中の白血球数の改善が認められ、全例著効であった。著効・有効を含めた有効率は淋菌性尿道炎で67%、クラミジア性尿道炎で67%、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎で100%であった(Table 3)。

2. 副作用

自覚的副作用としては症例9において本剤投与後2日目に下肢に軽度の発疹を認めた。発疹は軽度であったので無処置のまま投薬を継続したが、発疹は翌日には消失した。発疹出現は本剤と関係があるかも知れないと考えられた。また、血液生化学検査を4例に施行したが、いずれも投与前後の検査値に異常を認めなかった(Table 4)。

Ⅲ. 考 察

性行為感染症の一つである尿道炎の病原菌として、*N. gonorrhoeae* と *C. trachomatis* の病原性は明確にされており、このため尿道炎は淋菌性尿道炎、クラミジア性尿道炎、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎の3つに分類される。

淋菌性尿道炎は penicillinase 産生株の出現以後、各種抗生剤耐性株が増加しているが、それに対して β -lactamase 阻害剤の配合剤やキノロン系薬剤など、淋菌にす

ぐれた抗菌力を有する薬剤が市販されてきている。一方従来のマクロライド系抗生剤である EM, Josamycin (JM), Midecamycin (MDM) の淋菌に対する MIC も EM, JM, MDM とともに $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ とすぐれた抗菌力を有している¹⁾。本剤はこれらの薬剤よりさらに1管程度すぐれた抗菌力を有し、しかも酸に安定のため腸管からの吸収も良好で高い血中濃度も得られることから、淋菌性尿道炎に対しても本剤の有効性が期待できる。我々の検討でも3例とも本剤投与後、淋菌はすべて消失し、良好な結果を得ている。しかし、全国集計¹⁾では淋菌の消失率57.0%、有効率51.6%であり、本剤の抗菌力が臨床的に反映されていなかった。淋菌性尿道炎は社会的および医学的立場からも、ほぼ100%の淋菌消失率を有する薬剤での治療が必要と考えられ、われわれの検討では症例数が少ないとはいえ良好な結果であったが、全国集計からみると TE-031 の淋菌性尿道炎への有用性は少ないと考えるのが妥当と思われた。

一方、クラミジア性尿道炎に対しては、現在、*C. trachomatis* に抗菌力を有するテトラサイクリン系薬剤を主体とした治療がなされている。しかしマクロライド系抗生剤の *C. trachomatis* に対する抗菌力もすぐれており、EM, MDM の MIC は $0.1 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ という報告がある²⁻⁴⁾。本剤の *C. trachomatis* に対する抗菌力もすぐれており、MIC が $0.03 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ であり¹⁾、Doxycycline の MIC $0.06 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ ⁴⁾ に匹敵する抗菌力を有している。我々の検討でも全例 *C. trachomatis* は消失しており良好な結果を得ている。全国集計¹⁾でも、1日400 mg、14日間投与で、*C. trachomatis* の消失率95.9%、有効率91.7%とすぐれた成績であった。我々の成績と全国集計の成績からみても、本剤はクラミジア性を含めた非淋菌性尿道炎に対する有用性は高いものと考えられた。

副作用に関しては、1例において本剤投与後2日目に下肢に発疹が出現し、本剤と関係があるかも知れないと

Table 1 Criteria for the evaluation of clinical efficacy

Efficacy	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i>	Symptoms · Urethral discharge · WBC in urethral smear
Excellent	Eradicated	All parameters are cleared or improved
Good	Eradicated	Two parameters are cleared or improved
Fair	Eradicated	Only one parameter is cleared or improved
Poor	Persisted	All parameters are unchanged

Table 2 Clinical summary of male urethritis patients treated with TE-031

Case No.	Age	Diagnosis	Dose (mg/day)	Duration (days)	Symptom*	Urethral* discharge	WBC in* urethral smear	N. gonorrhoeae*		C. trachomatis* (culture)	Clinical evaluation	Side-effects
								(stain)	(culture)			
1	30	G.U.	800	3	+	+	##	+	+	-	Excellent	-
2	21	G.U.	400	7	+	+	##	+	+	-	Excellent	-
3	44	G.U.	800 400	3 4	+	+	##	+	+	-	Fair Fair	-
4	46	N.G.U.	400	7	+	+	##	-	-	+	Fair	-
5	31	N.G.U.	400	14	+	##	##	-	-	+	Good	-
6	45	N.G.U.	400	14	+	+	##	-	-	+	Excellent	-
7	21	N.G.U.	800 400	3 9	-	+	##	-	-	-	Excellent	-
8	43	N.G.U.	400	7	+	+	##	-	-	-	Excellent	-
9	36	N.G.U.	300	14	-	##	##	-	-	-	Excellent	Skin rash on leg
10	20	N.G.U.	400	14	+	+	##	-	-	-	Excellent	-

* : Before treatment G.U. : Gonococcal urethritis
After treatment N.G.U. Non-gonococcal urethritis

Table 3 Clinical efficacy

Diagnosis	Excellent (%)	Good	Fair	Poor	Total
Gonococcal urethritis	2 (67)		1		3
Chlamydial urethritis	1 (33)	1	1		3
Non-gonococcal Non-chlamydial > urethritis	4 (100)				4
Total	7 (70)	1	2	0	10

Table 4 Laboratory findings before and after administration of TE-031

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	505	14.9	8400	11	10	7.8	14	0.8
	After	523	15.3	7300	13	12	7.9	11	0.9
8	Before	478	15.0	7200	16	14	5.5	12	1.0
	After	498	15.5	7700	12	12	5.4	13	1.0
9	Before	499	15.2	4300	19	16	6.2	13	0.8
	After	492	14.7	5000	15	11	5.8	10	0.7
10	Before	553	16.1	8500	14	13	8.8	11	1.0
	After	530	15.4	6300	18	12	8.1	13	0.9

考えられたが、他の症例では14日間投与例でも自他覚的副作用は認められなかった。血液生化学検査でも異常を認めた症例はなく、本剤は比較的安全性の高い薬剤と考えられた。*C. trachomatis* は細胞内寄生性であり、成長サイクルが48~72時間と比較的長い周期をとるため、治療薬剤の投与は2週間程度は必要であると思われ、この点においても薬剤の安全性の問題は重要である。

以上より、TE-031は非淋菌性尿道炎に対して臨床的に有用性が高い薬剤と考えられた。

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) BOWIE, W. R. ; C. K. LEE & R. E. ALEXANDER : Prediction of efficacy of antimicrobial agents in treatment of infections due to *Chlamydia trachomatis*. J. Infect. Dis. 138 : 655~659, 1978
- 3) RIDGWAY, G. L. ; J. M. OWEN & J. D. ORIEL : The antimicrobial susceptibility of *Chlamydia trachomatis* in cell culture. Br. J. Vener. Dis. 54 : 103~106, 1978
- 4) 加藤直樹, 武田明久, 張 邦光, 斉藤昭弘, 伊藤康久, 兼松 稔, 坂 義人, 西浦常雄 : *Chlamydia trachomatis* の薬剤感受性。Chemotherapy 33 : 682~687, 1985

CLINICAL STUDY ON TE-031(A-56268) AGAINST MALE URETHRITIS

KOJI MURANAKA, YUKISHIGE ISOMATSU and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School, Fukui

RYOICHI SHIMAZU

Department of Urology, Hikone City Hospital, Shiga

We examined the clinical effect and safety of TE-031(A-56268) in male urethritis. The subjects were 3 patients with gonococcal, 3 with chlamydial and 4 with non-gonococcal non-chlamydial urethritis. TE-031 was given at a daily dose of 300~800 mg for 3~14 days, after which we examined the patients for gonococci and chlamydiae, and assessed clinical progress. Gonococci and chlamydiae were eradicated in all cases after administration of TE-031.

As to global clinical effect, TE-031 was markedly effective in 2 and slightly effective in 1 of 3 cases of gonococcal urethritis. In 3 cases of chlamydial urethritis, the drug was markedly effective, effective and slightly effective in 1 case each, and in 4 cases of non-gonococcal non-chlamydial urethritis, markedly effective in all cases.

As to side-effects, rash was observed in the lower extremities of one patient on the second day of administration, but blood biochemistry was normal in all cases.