

淋菌性および非淋菌性尿道炎に対する TE-031 の有用性に関する検討

伊藤康久・米田尚生・小林克寿・兼松 稔・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

山羽正義・酒井俊助

岐阜県立岐阜病院泌尿器科

武田明久・土井達朗

岐阜市民病院泌尿器科

鄭 漢彬

長浜赤十字病院泌尿器科

淋菌性尿道炎 4 例, 非淋菌性尿道炎 31 例と非淋菌性子宮頸管炎 2 例に TE-031 を 1 日 200~400 mg, 1~2 週間投与し臨床効果を検討した。

淋菌は 4 例中 2 例が消失し, 総合臨床効果は 50% であった。

クラミジアは非淋菌性尿道炎 31 例中 13 例 (42%) に認められたが, 治療により全例消失した。総合臨床効果は 100% であった。

非淋菌性・非クラミジア性尿道炎では, 分泌物は肉眼的に 16 例中 13 例 (81%) に消失がみられ, 臨床効果は 89% であった。

非淋菌性子宮頸管炎は 2 例とも無効であった。

自覚的副作用はいずれの症例にも認められなかった。

18 例中 1 例に臨床検査値の悪化がみられ, 多分薬剤に起因したものとされた。

以上のことより, 本剤は淋菌性尿道炎に対する有効率はやや低いが, 非淋菌性尿道炎の治療に有用かつ安全な薬剤と思われた。

近年 Sexually transmitted diseases (STD) の流行とともに, 淋菌感染症やクラミジア感染症が増加してきており, 有効な治療法の確立が待たれている。

TE-031 は新しく開発されたマクロライド系の抗生剤で, 従来のマクロライド系抗生剤に比し, 胃酸に対する安定性が増し, 経口投与により高い血中濃度を持続するとともに, *Neisseria gonorrhoeae* や *Chlamydia trachomatis* にすぐれた抗菌力を有している。

今回われわれは, 淋菌性および非淋菌性尿道炎に対する TE-031 の臨床的有用性の検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1986年1月から1986年10月までの期間に, 岐阜大学泌尿器科および関連病院を受診し, 男子尿道炎あるいは女子子宮頸管炎と診断された症例とした。

淋菌性尿道炎の診断は, 尿道分泌物のグラム染色で多核白血球内にグラム陰性双球菌が見られ, Thayer-Mar-

tin 培地による淋菌培養で陽性であるものとし, 非淋菌性尿道炎の診断は, 尿道分泌物中に多核白血球を認めるが, グラム染色および淋菌培養検査で *N. gonorrhoeae* が認められないものとした。

C. trachomatis の検出は, McCoy 細胞を用いた組織培養を行い, Giemsa 染色により *C. trachomatis* の封入体の有無を観察した。また *Ureaplasma urealyticum* の培養も併せて行った。

2. 投与方法

尿道炎および一部子宮頸管炎に対して, 本剤を 1 回 150 mg または 200 mg, 朝・夕, 1 日 2 回, 食前に投与し, 投与期間は 7 日から 14 日間を原則とした。

3. 効果判定

臨床効果の判定は, 主治医による判定と下記のような STD 研究会の薬効判定基準案に従って行った。

1) 淋菌性尿道炎薬効判定基準案

i) 著効: 淋菌消失, 分泌物消失

ii) 有効: 淋菌消失, 膿性分泌物消失, 漿性分泌物

残存

- iii) やや有効: 淋菌消失, 膿性分泌物残存
 iv) 無効: 淋菌残存
- 2) 非淋菌性尿道炎薬効判定基準案
- i) 著効: 微生物消失, 肉眼的および検鏡的に分泌物消失
 ii) 有効: 微生物消失, 肉眼的に分泌物消失するも検鏡で分泌物残存(スメア中白血球5個以上/hpf または初尿尿中白血球10個以上/hpf)
 iii) やや有効: 微生物消失, 分泌物残存
 iv) 無効: 微生物残存

II. 成績

男子尿道炎の35例(淋菌性4例, 非淋菌性31例)と子宮頸管炎の2例に本剤が投与された。これらの症例の年齢は17歳から48歳までで平均年齢は29.1歳であった。

1. 淋菌性尿道炎

淋菌性尿道炎と診断された症例は4例で, うち1例(Case 4)は *N. gonorrhoeae* と *C. trachomatis* との混合感染であった。また, *U. urealyticum* も2例(Case 2, 4)に認められた(Table 1)。

全例に膿性の分泌物を認め, 分泌物の消失した症例は1例で, 膿性分泌物が2例, 漿性分泌物が1例に残存した。また, *N. gonorrhoeae* は2例消失したが, 2例に残存した。

薬効判定基準案による判定では, 著効1例, 有効1例, 無効2例と有効率は50%であった。

2. 男子非淋菌性尿道炎および子宮頸管炎

1) クラミジア性尿道炎

非淋菌性尿道炎31例から *C. trachomatis* を分離した症例は13例(42%)であった(Table 2)。

肉眼的に排膿の見られた症例は12例であったが, このうちの11例は漿性の分泌物で, 膿性分泌物は1例に見られたのみであった。

C. trachomatis は5日目以降の検査においてすべて消失し, 消失率は100%(13/13例)であった。また, 自覚症状の消失率は92%(11/12例), スメア中の白血球消失率は92%(11/12例)であった。

臨床効果は, 主治医判定で著効9例, 有効4例とすべて有効以上の成績であり, 薬効判定基準案でも著効10例, やや有効2例と有効率100%であった(Table 3)。

投与量別の有効率に特に大きな差は認めなかったが, 300 mg 投与で著効率が67%(4/6例), 400 mg 投与で著効率が100%(6/6例)と400 mg 投与群の方が, 300 mg 投与群に比して著効例が多くみられた。

2) 非クラミジア性男子尿道炎および子宮頸管炎

C. trachomatis 陰性の男子非淋菌性尿道炎は18例であった。このうち8例から *U. urealyticum* が分離された。

肉眼的に排膿がみられた症例は16例で, 漿性分泌物が13例に, 膿性分泌物が3例に認められた。

U. urealyticum の分離された8例は, 本剤投与後全例において *U. urealyticum* が消失した。

臨床効果は, 主治医判定で著効1例, 有効15例, やや有効2例で, 有効以上を有効とすると有効率は89%であった。

Table 1 Clinical summary of gonococcal urethritis treated with TE-031

Case No.	Age	Sex	Treatment		Urethral* discharge	PMNL* (Urethral smear)	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> * (Inclusion bodies / Cover slip)	<i>U. urealyticum</i> * (cfu/ml)	Evaluation**		Side-effects
			Dose (mg×/day)	Duration (days)						STD	Dr.	
1	25	M	100×2	5	##(purulent)	##	+	-	-	Poor	Poor	-
					+ (purulent)	##	+	-	-			
2	24	M	150×2	7	##(purulent)	##	+	-	+(10 ²)	Moderate	Moderate	-
					+ (serous)	±	-	-	-			
3	32	M	200×2	6	##(purulent)	##	+	-	-	Poor	Poor	-
					##(purulent)	##	+	-	-			
4	17	M	200×2	7	##(purulent)	##	+	+(113)	+(10 ³)	Excellent	Excellent	-
					-	-	-	-	-			

*: Before treatment
 After treatment

** STD: Criteria recommended by the STD committee
 Dr. . Dr's evaluation

非淋菌性子宮頸管炎の2例は、いずれも非クラミジア性であり、臨床効果は主治医判定でいずれも無効であった(Table 4)。

3. 副作用

自覚的副作用はいずれの症例にも認められなかったが、臨床検査値の検討で1例にGPTの悪化(48 IU/L→70 IU/L)が認められた。

Ⅲ. 考 案

尿道炎は淋菌性尿道炎(gonococcal urethritis : GU)と非淋菌性尿道炎(non-gonococcal urethritis : NGU)に大別され、GU、NGUともに近年増加傾向にある^{1,2)}。

GUの治療には従来からペニシリン系抗生剤が使用されることが多いが、これらの薬剤は一般的にスペクチノマイシンも含めてNGUの主たる原因微生物である*C. trachomatis* に対しては抗菌力を持たないものが多い³⁾た

Table 2 Clinical summary of chlamydial urethritis treated with TE-031

Case No.	Age	Sex	Treatment		Urethral* discharge	PMNL* (Urethral smear)	<i>C. trachomatis</i> * (Inclusion bodies / Cover slip)	<i>U. urealyticum</i> * (cfu/ml)	Evaluation**		Side-effects
			Dose (mg×/day)	Duration (days)					STD	Dr.	
1	28	M	150×2	12	+(serous)	+	+ (2.8×10 ⁴)	+ (10 ²)	Excellent	Excellent	-
					-	-	-	-			
2	32	M	150×2	14	+(serous)	+	+ (22)	-	Excellent	Excellent	-
					-	-	-	-			
3	38	M	150×2	8	+(purulent)	+	+ (2.2×10 ³)	-	Excellent	Moderate	-
					-	±	-	-			
4	21	M	150×2	14	+(serous)	+	+ (2.4×10 ²)	-	Fair	Moderate	-
					+(serous)	+	-	-			
5	29	M	150×2	14	+(serous)	+	+ (3.8×10 ²)	-	Excellent	Excellent	-
					-	-	-	-			
6	27	M	150×2	14	+(serous)	+	+ (126)	+ (10 ⁵)	Fair	Moderate	-
					+(serous)	±	-	-			
7	43	M	200×2	7	+(serous)	±	+ (6.4×10 ²)	-	/	Excellent	-
					-	-	-	-			
8	17	M	200×2	7	+(serous)	+	+ (2×10 ³)	-	Excellent	Excellent	-
					-	±	-	-			
9	22	M	200×2	14	+(serous)	+	+ (11)	+ (10 ⁵)	Excellent	Excellent	-
					-	-	-	-			
10	33	M	200×2	14	+(serous)	+	+ (1)	-	Excellent	Excellent	-
					-	-	-	-			
11	35	M	200×2	14	-	+	+ (2.5×10 ⁴)	-	Excellent	Excellent	-
					-	-	-	-			
12	48	M	200×2	14	+(serous)	+	+ (1.6×10 ⁴)	+ (6×10 ²)	Excellent	Excellent	-
					-	-	-	+ (5×10 ²)			
13	21	M	200×2	14	+(serous)	+	+ (1×10 ³)	-	Excellent	Moderate	-
					-	-	-	-			

* Before treatment
After treatment

** STD : Criteria recommended by the STD committee
Dr. : Dr's evaluation

め、NGUの治療にはテトラサイクリン系抗生剤が第一選択薬として用いられている。しかしテトラサイクリン系抗生剤は妊婦や小児に対しては不適であり、このような場合にはマクロライド系薬剤が選択される。尿道炎の治療にあたっては、淋菌性か非淋菌性かの鑑別が薬剤選択の上で大切となるが、今回検討したTE-031は、*C. trachomatis* に対して $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ のMICを示しErythromycin (EM)よりはかなりすぐれ、Minocycline (MINO)と同等あるいはそれ以上の抗菌力を示すとともに、*N. gonorrhoeae* に対しても $\text{MIC}_{80} : 0.87 \mu\text{g/ml}$ を示し、GUとNGUの両者に対しても有効性が期待されていた。

そこで本剤の臨床応用を試みたが、GUに対しては50%の有効率しか得られなかった。熊本⁵⁾によればTE-031のGUに対する有効率は、投与量300 mg以下の場合26.3%、400 mg投与で45.5%、800 mg投与で74.1%とdose dependentな有効率が得られており、この点からすれば今回のわれわれの投与量200~400 mg/日での有効率50%は妥当な成績と思われた。さらに有効率を上げるためには増量が必要と思われるが、800 mg投与でも100%にはほど遠い有効率で、また副作用の問題もあり、GUに対してはやや力不足と思われた。

NGUの自覚症状は、*C. trachomatis*の有無を問わずGUに比べ軽度で、尿道分泌物も漿性であることが多い。

クラミジア性尿道炎症例における*C. trachomatis*の消失率は100% (13/13例)で、分泌物の消失率は、本剤300 mg投与群で67% (4/6例)、400 mg投与群で100% (6/6例)、スミア中の白血球消失率も300 mg投与群で83% (5/6例)、400 mg投与群で100% (6/6例)といずれも400 mg投与群の方がすぐれており、クラミジア性尿道炎に対しては400 mg投与が適当と思われた。

一方投与期間に関しては、尿道分泌物の消失率が7日目判定で80% (4/5例)、14日目判定で100% (8/8例)、スミア中の白血球消失率も7日目判定で75% (3/4例)、14日目判定で100% (9/9例)、と*C. trachomatis*は消失しても尿道分泌物の消失が遅れる症例が見られることより、14日間投与が望ましいと思われた。

Centers for Disease ControlのSTD治療指針⁶⁾によれば、クラミジア感染症の第一選択薬としてTetracycline hydrochloride 500 mgを1日4回、最短7日間またはDoxycycline (DOXY) 100 mgを1日2回、最短7日間、第二選択薬としてEM 500 mgを1日4回、最短7日間の治療を推奨しているが、今回われわれの検討したTE-031のクラミジア性尿道炎に対する総合臨床効果は、100%とすぐれたものでありクラミジア性尿道炎に対するDOXYの臨床効果⁷⁾に匹敵する成績であった。

NGUの起炎菌として*C. trachomatis*以外に*U. urealyticum*の関与も考えられている。TE-031の*U. urealyticum*に対する MIC_{80} は $1.0 \mu\text{g/ml}$ とすぐれており、本剤投与により*U. urealyticum*は81% (13/16例)が消失した。

非淋菌性・非クラミジア性尿道炎に対しても分泌物の消失が81% (13/16例)に見られ、臨床効果は89% (16/18例)と高い有効率が得られており、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎にも有用と思われた。

非淋菌性子宮頸管炎に対しては、主治医判定で2例とも無効であったが、症例数が2例と少なく、TE-031の非淋菌性子宮頸管炎に対する治療効果は不明であった。

以上のことより、TE-031はGUに対しては有効率がやや低い、NGUに対しては、クラミジア性のみならず非クラミジア性に対してもすぐれた効果が期待され、かつ安全な薬剤と考えられた。

Table 3 Overall clinical efficacy of TE-031 classified by the type of infection

Diagnosis		No. of patients	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Overall efficacy rate (%)
Gonococcal urethritis	Single infection	3		1		2	33
	Mixed infection with <i>C. trachomatis</i>	1	1				100
	Total	4	1	1		2	50
Non-gonococcal urethritis	Chlamydial urethritis	12	10		2		100

Table 4 Clinical summary of non-gonococcal non-chlamydial urethritis and cervicitis treated with TE-031

Case No.	Age	Sex	Treatment		Urethral* discharge	PMNL* (Urethral smear)	<i>C. tra.*</i> chomatis	<i>U. urealyticum*</i> (cfu/ml)	Dr's evaluation	Side-effects
			Dose (mg×/day)	Duration (days)						
1	28	M	150 × 2	14	+ (serous)	±	—	+ (3×10 ³)	Moderate	—
					—	—	—			
2	28	M	150 × 2	14	+ (purulent)	##	—	—	Moderate	—
					—	—	—	/		
3	29	M	150 × 2	7	+ (serous)	##	—	—	Moderate	—
					—	+	—	—		
4	22	M	150 × 2	14	## (serous)	±	—	+ (10 ²)	Moderate	—
					—	—	—	—		
5	29	M	150 × 2	7	## (purulent)	##	—	—	Moderate	—
					—	—	—	—		
6	29	M	200 × 2	7	+ (purulent)	##	—	—	Excellent	—
					—	—	—	—		
7	31	M	200 × 2	7	+ (serous)	##	—	—	Fair	—
					+ (serous)	+	—	—		
8	31	M	200 × 2	11	+ (serous)	±	—	—	Moderate	—
					—	—	—	—		
9	37	M	200 × 2	11	—	##	—	—	Moderate	—
					—	—	—	—		
10	25	M	200 × 2	14	+ (serous)	##	—	+ (10 ³)	Moderate	—
					+ (serous)	±	—	—		
11	28	M	200 × 2	14	—	##	—	—	Moderate	—
					—	±	—	—		
12	33	M	200 × 2	14	## (serous)	+	—	+ (10 ⁴)	Moderate	—
					—	—	—	—		
13	40	M	200 × 2	14	## (serous)	+	—	—	Moderate	—
					—	—	—	—		
14	29	M	200 × 2	14	+ (serous)	+	—	—	Fair	GPT 48 → 70
					+ (serous)	—	—	—		
15	23	M	200 × 2	14	+ (serous)	##	—	+ (10 ²)	Moderate	—
					—	—	—	—		
16	30	M	200 × 2	14	## (serous)	+	—	+ (8×10 ³)	Moderate	—
					—	±	—	—		
17	17	M	200 × 2	14	+ (serous)	##	—	+ (10 ²)	Moderate	—
					—	—	—	—		
18	32	M	200 × 2	12	+ (serous)	##	—	+ (5×10 ³)	Moderate	—
					—	—	—	—		
19	30	F	200 × 2	14	— #	+ ##	—	—	Poor	—
					—	+	—	+ (5×10 ⁴)		
20	34	F	200 × 2	14	— #	## ##	—	+ (3×10 ³)	Poor	—
					—	±	—	+ (5×10 ⁴)		

* Before treatment
 After treatment
 # : Vaginal discharge
 ## : PMNL (Vaginal smear)

文 献

- 1) 占部慎二, 吉田真一: 淋疾に関する研究第一報 淋疾の最近の動向。西日泌尿, 45: 313~320, 1982
- 2) 斎藤 功: 最近の淋疾の動向。臨泌, 32: 207~217, 1978
- 3) ORIEL, J. D. & G. L. RIDGWAY: Genital infection by *Chlamydia trachomatis*: current topics in infection (series 2), p. 14~19, London, Edward Arnold, 1982
- 4) 三橋 進: 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。TE-031(抗菌力), 盛岡, 1987
- 5) 熊本悦明: 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。TE-031(臨床: 泌尿器科領域, 産婦人科領域), 盛岡, 1987
- 6) Centers for Disease Control: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Morbid. and Mortal. Week. Rep., 34 No. 4(suppl.), 1985
- 7) 伊藤康久, 加藤直樹, 武田明久, 兼松 稔, 坂義人, 西浦常雄, 酒井俊助, 藤広 茂, 土井達朗, 鄭 漢彬, 波多野紘一: クラミジア性尿道炎に対する doxycycline の臨床効果。Jap. J. Antibiot., 39: 9~16, 1986

TE-031(A-56268) AGAINST GONOCOCCAL AND NON-GONOCOCCAL URETHRITIS

YASUHISA ITO, HISAO KOMEDA, KATSUTOSHI KOBAYASHI, MINORU KANEMATSU and YOSHIHITO BAN
Department of Urology, School of Medicine, Gifu University, Gifu

MASAYOSHI YAMAHA and SHUNSUKE SAKAI
Department of Urology, Gifu Prefectural Hospital, Gifu

AKIHISA TAKEDA and TATSUO DOI
Department of Urology, Gifu Municipal Hospital, Gifu

KANHIN TEI
Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital, Shiga

TE-031(A-56268) was given to 4 patients with gonococcal urethritis, 31 with non-gonococcal urethritis and 2 with non-gonococcal cervicitis, at a dose of 200~400 mg a day for 1~2 weeks and its clinical effect was examined. Gonococci were eradicated in 2 of the 4 cases, the global clinical efficacy rate being 50%.

All chlamydiae observed in 13 of 31 cases with non-gonococcal urethritis(42%) were eradicated by the treatment, the global clinical efficacy rate being 100%. In cases with non-gonococcal non-chlamydial urethritis, the discharge macroscopically disappeared in 13 of 16 cases(81%), the clinical efficacy rate being 89%. In the 2 cases with non-gonococcal cervicitis, TE-031 was ineffective. No subjective or objective side-effects were noticed. Aggravation of laboratory findings ascribable to TE-031 was revealed in 1 of 18 cases.

From the above results, TE-031 is considered useful and safe in the treatment of non-gonococcal urethritis, though slightly less effective against gonococcal urethritis.