

クラミジアによる男子尿道炎および子宮頸管炎に対する TE-031の臨床的検討

三田憲明・瀬尾一史・世古昭三・角井 徹
中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

クラミジア性男子尿道炎25例、およびクラミジア性子宮頸管炎4例の合計29例のクラミジア感染症に対してTE-031の臨床効果を検討した。投与方法は1回100 mg, 150 mg または200 mg 内服を1日2回、10~18日間投与した。総投与量は、2,800 mg から6,800 mg であった。

総合臨床効果はクラミジア性男子尿道炎に対しては著効22例、有効3例で有効率100%であった。またクラミジア性子宮頸管炎に対しても著効1例、有効3例で、有効率100%であった。本剤投与による副作用は胃部不快感を1例認めたのみであった。

性行為により伝達される疾病、いわゆるSTD(Sexually transmitted disease)も多様化し、今日では25種類以上の病原体が知られている。その中で最近最も増加しているのが*Chlamydia trachomatis*(以下*C. trachomatis*と略す)感染症である。*C. trachomatis*は非淋菌性尿道炎の原因の約50%を占めるといわれており¹⁾、著者らの施設でも非淋菌性尿道炎は淋菌性尿道炎よりもはるかに多く、淋菌性尿道炎においても多数の患者に*C. trachomatis*の重複感染を認めている²⁾。また不妊症や新生児の結膜炎、肺炎など、種々の疾患をひきおこすことがわかり^{3,4)}、本邦においても近年注目されはじめています。

C. trachomatis 感染症に対する治療としてはTetracycline系薬剤、ST合剤、Erythromycinなどが効果的であるといわれている^{3,5,6)}。今回我々はErythromycinから合成された新規のMacrolide系抗生剤であるTE-031をクラミジア性男子尿道炎およびクラミジア性子宮頸管炎に投与してその有用性を検討した。

I. 対象と方法

1. 対象患者

昭和61年1月から同年10月までの間に広島大学医学部附属病院泌尿器科を受診した*C. trachomatis*感染症患者で、淋菌の感染を合併していないクラミジア性男子尿道炎およびクラミジア性子宮頸管炎の29名(平均年齢33.5歳)を対象とした。そのうち男性は25名で、年齢は19~54歳、平均33.8歳であった。女性は4名で、年齢は21~39歳、平均31.3歳であった。

2. *C. trachomatis* 感染症の診断法

男性患者では排尿前の尿道Swabを用いて、女性患者では子宮頸管のSwabを用いて、いずれもEnzyme immunoassay法(ChlamydiazymeTM、ダイナボット社)にて

判定した。

3. 投与量および投与方法

男性、女性ともにEnzyme immunoassay法で陽性と判定された症例で、培養により分泌物中に淋菌の存在しないことが確認された症例をTE-031投与の対象とした。29例中6例はTE-031を1回100 mg 1日2回内服、14~16日間、平均14.7日間連続投与した。1例は1回100 mg 1日2回内服、8日間投与後に1回150 mg 1日2回投与に変更して7日間投与を追加した。

14例は1回150 mg 1日2回内服、10~18日間、平均14.9日間投与した。また8例は1回200 mg 1日2回内服、14~17日間、平均14.8日間投与した。総投与量は2,800 mg から6,800 mg、平均4,514 mgであった(Table 1)。

4. 効果判定法

男性患者においては、TE-031投与後7日目および14日目に、細菌学的効果判定として*C. trachomatis*の消長を、臨床効果判定として排尿痛、排尿異和感などの自覚症状と分泌物あるいは初期尿中の白血球数を観察し総合臨床効果判定を行った。すなわち*C. trachomatis*が消失し、尿道分泌物あるいは初期尿中の白血球が陰性化したものを著効、*C. trachomatis*は消失したが尿道分泌物あるいは初期尿中の白血球が残存しているものを有効、尿道分泌物や初期尿中の白血球数とは関係なく、*C. trachomatis*が消失しなかったものは無効とした。

女性患者においても投与開始後7日目、14日目に、*C. trachomatis*の消長と子宮頸管分泌物の性状とで判定した。

5. 副作用の検討

TE-031によると思われる自・他覚的異常所見の有無を検討した。

II. 成績

1. 細菌学的効果

Table 1に示すように投与開始14日後または投与終了時に*C. trachomatis*の検査を行い得たのは28例であり、全例*C. trachomatis*が消失していた。そのうち9例は27~33日後に追跡調査を行ったが、いずれも*C. trachomatis*は陰性であった。

投与終了時に来院しなかった1例(症例16)は投与終了後13日目に追跡調査を行ったが、*C. trachomatis*は消失していた。

2. 臨床効果

自覚症状の改善と、分泌物あるいは初期尿中の白血球数を対象とした臨床効果について検討した。クラミジア性男子尿道炎25例において、TE-031投与1週間後には

Table 1 Clinical summary of genitourinary infections caused by *Chlamydia trachomatis* treated with TE-031

Case No.	Sex	Age	<i>C. trachomatis</i>			Administration			Subjective symptoms		WBC count*		Clinical efficacy	Side-effects
			B	A	Follow-up	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	B	A	B	A		
1	M	34	+	-	N.D.	150×2	16	4.8	+	-	##	-	Excellent	-
2	M	30	+	-	-	150×2	16	4.8	+	-	##	-	Excellent	Gastric discomfort
3	M	54	+	-	-	150×2	17	5.1	+	-	##	-	Excellent	-
4	M	35	+	-	N.D.	150×2	18	5.4	+	-	##	-	Excellent	-
5	M	42	+	-	N.D.	150×2	14	4.2	+	-	##	-	Excellent	-
6	M	37	+	-	N.D.	150×2	11	3.3	+	-	##	-	Excellent	-
7	M	32	+	-	N.D.	150×2	16	4.8	+	-	##	-	Excellent	-
8	M	37	+	-	-	100×2	16	3.2	+	-	##	-	Excellent	-
9	M	30	+	-	-	100×2	15	3.0	+	-	##	-	Excellent	-
10	M	40	+	-	-	100×2	15	3.0	+	-	##	-	Excellent	-
11	M	28	+	-	N.D.	100×2 150×2	8 7	3.7	+	-	##	-	Excellent	-
12	M	35	+	-	N.D.	150×2	13	3.9	+	-	##	-	Excellent	-
13	M	35	+	-	N.D.	150×2	14	4.2	+	-	##	+	Good	-
14	M	33	+	-	N.D.	150×2	18	5.4	+	-	##	+	Good	-
15	M	30	+	-	-	150×2	14	4.2	+	-	##	-	Excellent	-
16	M	23	+	N.D.	-	150×2	14	4.2	+	-	##	-	Good	-
17	M	46	+	-	N.D.	150×2	10	3.0	+	-	##	-	Excellent	-
18	M	28	+	-	-	150×2	17	5.1	+	-	##	-	Excellent	-
19	M	30	+	-	N.D.	200×2	17	6.8	+	-	##	-	Excellent	-
20	M	43	+	-	N.D.	200×2	15	6.0	+	-	##	-	Excellent	-
21	M	34	+	-	N.D.	200×2	14	5.6	+	-	##	-	Excellent	-
22	M	27	+	-	N.D.	200×2	15	6.0	+	-	##	-	Excellent	-
23	M	38	+	-	N.D.	200×2	14	5.6	+	-	##	-	Excellent	-
24	M	26	+	-	N.D.	200×2	15	6.0	+	-	##	-	Excellent	-
25	M	19	+	-	N.D.	200×2	14	5.6	+	-	##	-	Excellent	-
26	F	21	+	-	-	100×2	14	2.8	-	-	##	##	Good	-
27	F	39	+	-	N.D.	200×2	14	5.6	+	-	+	-	Excellent	-
28	F	33	+	-	-	100×2	14	2.8	-	-	##	+	Good	-
29	F	32	+	-	N.D.	100×2	14	2.8	+	+	##	-	Good	-

B: Before administration A: After administration N.D.: Not done

*: WBC count in urethral discharge or initial urine

##: ~10/hpf #: 5~9/hpf +: 1~4/hpf -: 0/hpf

全例で自覚症状は消失していたが(Table 2), 分泌物あるいは初期尿中の白血球数は, 消失11例, 改善13例および不変1例であった。しかし, 投与終了時に分泌物あるいは初期尿中に白血球の残存がみられたのは2例のみであった(Table 3)。投与経過における一般的傾向として, まず自覚症状が改善し, それに続いて尿道分泌物あるいは初期尿中の白血球数が減少する傾向がみられた。

クラミジア性子宮頸管炎の4例において, 2例は投与開始時から自覚症状がなく, また症状のあった2例のうち1例が改善, 1例が不変であった。分泌物中の白血球に関しては改善3例, 不変1例であった。しかし, 追跡調査できた2例で *C. trachomatis* は検出されておらず, 頸管スメア中の白血球は *C. trachomatis* 感染のためだけによるとは考えにくかった。

3. 総合臨床効果

投与開始後14日目の細菌学的効果および臨床効果の兩者において総合臨床効果判定を行った。なお症例16は14日目に判定できなかったが, 7日目に自覚所見が消失しており, 27日目の追跡調査で *C. trachomatis* が消失していることから有効と判断した。その結果, 総合臨床効果は, クラミジア性男子尿道炎症25例においては著効22例,

有効3例で有効率100%であった(Table 4)。またクラミジア性子宮頸管炎4例においても, 著効1例, 有効3例で有効率100%であった(Table 5)。症例数が少なく統計学的検討はできなかったが, 投与量によって臨床効果に差はないように思われた。

副作用としては, 胃部不快感が1例にみられたが, 内服を中止する程ではなかった。他には本剤の内服によると思われる自・他覚的異常所見はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

TE-031は Erythromycin (EM) から合成された新規の Macrolide 系抗生物質であり, 従来の Macrolide 系抗生物質と同様に, グラム陽性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマおよびレジオネラ, インフルエンザ, ナイセリア等の一部のグラム陰性菌, さらに *C. trachomatis* に抗菌スペクトルを有し, その抗菌力は Macrolide 系抗生物質の中で最も強力とされている EM と同等もしくは若干強いという特徴を持つ。

また従来の EM 系抗生物質と比較して, TE-031は酸に極めて安定であり, 経口投与により高い血中濃度と持続性を有しており, 組織移行性も高く, 活性体の形での尿

Table 2 Subjective symptoms of chlamydial urethritis treated with TE-031

Day of observation	No. of cases	Resolved	Improved	Persisted
Day 7	25	25	0	0
Day 14	24	24	0	0

Table 3 WBC count in urethral discharge or initial urine of chlamydial urethritis treated with TE-031

Day of observation	No. of cases	Cleared	Improved	Persisted
Day 7	25	11	13	1
Day 14	24	22	2	0

Table 4 Clinical efficacy of TE-031 in chlamydial urethritis

Daily dose (mg/day)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
200	3	3				3/3 (100)
200→300	1	1				1/1 (100)
300	14	11	3			14/14 (100)
400	7	7				7/7 (100)
Total	25	22	3	0	0	25/25 (100)

Talbe 5 Clinical efficacy of TE-031 in chlamydial cervitis

Daily dose (mg/day)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
200	3		3			3/3 (100)
400	1	1				1/1 (100)
Total	4	1	3	0	0	4/4 (100)

中排泄率も高いという特徴も有している⁷⁾。

C. trachomatis 感染症に対する治療には Tetracycline 系薬剤, ST 合剤, Erythromycin などが効果的であるとされている^{3,5,6)}。今回我々は TE-031 をクラミジア性男子尿道炎25例とクラミジア性子宮頸管炎4例に対して使用したが、クラミジア性男子尿道炎においては著効22例, 有効3例であり、クラミジア性子宮頸管炎においては著効1例, 有効3例で、いずれも有効率は100%であった。また TE-031 の *C. trachomatis* に対する MIC をみても $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ と, Minomycin, Erythromycin と比較しても優れた抗菌力を有している。

投薬量に関しては1回100~200 mg 内服1日2回投与としたが、投薬量によって臨床効果に差はみられなかった。しかし投薬期間に関しては、投与7日後に *C. trachomatis* が消失せず、14日後に消失した症例が3例あることと、分泌物あるいは初期尿中の白血球の推移から考えて、2週間連続投与が必要であると考えられた。

C. trachomatis 感染症はSTDであるのでパートナーの治療も同時に行うことが必要であり、これが行われないと再感染を起こすこととなる。今回の検討では、投与中止後1週間目あるいはそれ以後に *C. trachomatis* の追跡調査を行い得た症例は29例中10例と十分ではなかったが、追求めた範囲では再発例は1例も認めなかった。

副作用は1例に胃部不快感を認めたが、TE-031 を中止する程ではなく、また治療を要する必要もなかった。他には本剤の内服によると思われる自・他覚的異常所見は認めなかった。

以上のことより、TE-031 は *C. trachomatis* 感染による

男子尿道炎および子宮頸管炎に対して、非常に有用かつ安全性に優れた薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) BRONSON, J. G. & L. D. SABATH: Sexually transmitted disease in the 1980s. Urogenital infections with *Chlamydia trachomatis*. World Urology Vol. 1. pp. 2~7, 1983
- 2) 中野 博, 角井 徹: クラミジア感染症に対する抗生剤の適応. Prog. Med. 5: 2891~2894, 1985
- 3) FELMAN, Y. M. & J. A. NIKITAS: *Chlamydia trachomatis* in sexually transmitted disease. Urology 18: 327~336, 1981
- 4) TERHO, P.: *Chlamydia trachomatis* and clinical genital infections: A general review. Infection 10: 5~9, 1982
- 5) SCHEIBEL, J. H., J. K. KRISTENSEN, B. HENTZER, L. SECHER, S. ULLMAN, J. VERDICH & K. WEISMANN: Treatment of chlamydial urethritis in men and *Chlamydia trachomatis*-positive female partners. Comparison of erythromycin and tetracycline in treatment course of one week. Sex. Transm. Dis., 9: 128~131, 1982
- 6) BRUCE, A. W., P. CHADWICK, W. S. WILLET & M. O'SHANGHANESSY: The role of Chlamydiae in genitourinary disease. J. Urol., 126: 625~629, 1981
- 7) 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

TE-031 (A-56268) IN GENITOURINARY INFECTIONS
CAUSED BY *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

NORIAKI SANDA, KAZUSHI SEO, SHOZO SEKO, TOHRU SUMII, HIROSHI NAKANO, and HIROMI NIHIRA
Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima

We studied the clinical efficacy of TE-031 (A-56268) in chlamydial infections, by treating 29 patients : 25 with non-gonorrheal urethritis and 4 with cervicitis, all caused by *Chlamydia trachomatis*. TE-031 was administered at a dose of 100, 150 or 200 mg orally twice daily for 10~18 days. The total dose ranged from 2.8~6.8 g.

As to the overall clinical efficacy in chlamydial male urethritis, evaluation was excellent in 22 and good in 3, with an efficacy rate (excellent + good cases) of 100%. In cases of chlamydial cervicitis, the effect was excellent in 1 case and good in 3, with an efficacy rate of 100%. One side-effect caused by TE-031 was gastric discomfort in one case.