

尿路性器感染症における TE-031 の基礎的・臨床的検討

田中正利・尾形信雄・松本哲朗・熊澤浄一
九州大学医学部泌尿器科学教室

鷺山和幸・原 三信
三信会原病院泌尿器科

占部慎二
占部医院

中山 宏
中山泌尿器科医院

宮崎良春
薬院泌尿器科病院

中尾偕主
中尾医院

田縁晴子・永山在明
佐賀医科大学微生物学教室

新しいマクロライド系抗生物質 TE-031 につき基礎的および臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. *in vitro* 抗菌力: *Chlamydia trachomatis* (以下 *C. trachomatis* と略す) 標準株 D 株に対する TE-031 の MIC, MLC はそれぞれ 0.006 $\mu\text{g/ml}$, 0.025 $\mu\text{g/ml}$, F 株に対する MIC, MLC はそれぞれ 0.006 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, 臨床分離 14 株に対する TE-031 の MIC は全株が 0.006 $\mu\text{g/ml}$ で, MLC は 0.025~0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 比較薬剤の Erythromycin (EM), Josamycin (JM), Tetracycline (TC), Minocycline (MINO) に比べ強い抗菌力を示した。

2. 臨床成績: 淋菌性尿道炎 10 例, 非淋菌性尿道炎 34 例 (このうちクラミジア性 22 例), 非淋菌性子宮頸管炎 5 例に本剤を 1 日 300 mg 分 2, 3~14 日間投与した。主治医判定による有効率は淋菌性尿道炎 20.0% (2/10), 非淋菌性尿道炎 79.4% (27/34), このうちクラミジア性 77.3% (17/22), 非淋菌・非クラミジア性 83.3% (10/12), 非淋菌性子宮頸管炎 100% (5/5), このうちクラミジア性 100% (4/4), 非淋菌・非クラミジア性 100% (1/1) であった。尿道炎における淋菌の消失率は 20.0% (2/10), クラミジアの消失率は 95.0% (19/20), 子宮頸管炎におけるクラミジアの消失率は 75.0% (3/4) であった。自覚的副作用および臨床検査の異常変動は 1 例も認められなかった。

以上より, TE-031 はクラミジア感染による男子尿道炎, 子宮頸管炎に対して有用な薬剤と考えられた。

TE-031 は大正製薬で開発された新しい経口マクロライド系抗生物質であり, エリスロマイシン (EM) の 6 位の水酸基をメトキシ基で置換した半合成マクロライド系抗生物質である。その構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤は従来のマクロライド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, ウレアプラ

ズマ, クラミジア, ナイセリア等に抗菌力を有し, その抗菌力は EM と同等もしくは若干強い。また, 本剤は従来のマクロライド系抗生物質に比べ胃酸に極めて安定であり経口投与により高い血中濃度が得られ, その半減期は 3.5~4.9 時間と持続的で, 尿中回収率は投与後 24 時間までに約 40~50% と良好であり, EM に比べ血中濃度は

約2倍、尿中回収率は約10倍といわれている¹⁾。

今回我々は、このような特徴を有する TE-031 の *C. trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力を測定するとともに、男子尿道炎および子宮頸管炎に対する臨床効果ならびに安全性につき検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. *C. trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力

C. trachomatis D株(D/UW-3/Cx)およびF株(F/UW-6/Cx)の2株を標準株とし、この治験の間に臨床材料から分離された14株の合計16株に対する抗菌力を測定した。宿主細胞としては McCoy 細胞を用い、抗菌力の測定はすでに報告した方法²⁾に準じて行った。 4×10^4 cells/well の McCoy 細胞に 1×10^4 IFU の *C. trachomatis* 各株を遠心により感染させ、希釈した TE-031, EM, Josamycin(JM), Tetracycline(TC), Minocycline(MINO)の5種薬剤を加えた DMEM 維持培地を加え、CO₂ インキュベーターを用いて35°Cで培養し、感染72時間後の封入体の形成を阻止する各薬剤の最小濃度を MIC(minimal inhibitory concentration)とした。また別の感染細胞では感染72時間後に薬剤を洗浄除去し、被験薬剤を含まない DMEM 培地に置換して48時間経過した後に、可逆的に増殖した elementary body(EB)の存在を検討し、薬剤除去後においても EB の増殖を完全に阻害した薬剤の最小濃度を MLC(minimal lethal concentration)とした。

2. 臨床的検討

昭和61年1月から昭和61年9月までに九州大学医学部泌尿器科および関連施設の外来を受診した男子尿道炎44例、子宮頸管炎5例、合計49例に TE-031 を使用した。年齢は男子では20歳から52歳まで分布し、平均31.2歳、女子では24歳から44歳まで分布し、平均30.8歳であり、ほとんどが性的活動の盛んな20ないし30歳代であった。投与方法は本剤を1回150 mg 1日2回朝・夕食前に内

服し、投与期間は淋菌感染症では3~7日間、非淋菌感染症では7~14日間を原則とした。

淋菌の検出は、尿道または子宮頸管分泌物のグラム染色で多核白血球(PMN)内にグラム陰性双球菌を確認し、さらに分泌物を trans grow, Thayer-Martin, Microcult-GC などの培地で培養し、各施設で分離・同定を行った。また、そのコロニーの一部を活性炭入り保存培地に入れ十分混和した後、-20°Cで凍結保存し東京総合臨床検査センターに送付し、同センターでも同定した。

C. trachomatis の検出は、尿道または子宮頸管に swab を挿入し、軽く回転させ粘膜上皮を擦過剝離し、直接塗布法(Micro Trak 法)および細胞培養法を行うことを原則とした。

直接塗布法は標本全視野に5個以上の EB を認める場合を陽性、1~4個の場合は疑陽性、全く確かめられない場合を陰性とした。なお、今回の検討では疑陽性も陽性とし集計した。細胞培養法は、採取した検体を2SP-transport medium に入れ、-80°Cに凍結保存後、佐賀医大微生物学教室に送付し、McCoy 細胞を用いて行った。さらにウレアプラズマ、一般細菌についても各施設で可能な限り検索した。

効果判定は臨床所見を主体とし、主治医が著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階で判定し、さらに尿道炎に関しては、UTI 研究会統一判定試案に準拠して統一判定も行った。統一判定は起炎微生物の消失の有無、分泌物の量および初尿中または smear 中の PMN の推移を指標として判定した。Table 1 にその判定基準を示した。分泌物および PMN は、それぞれ以下のごとく分類した。

分泌物の量

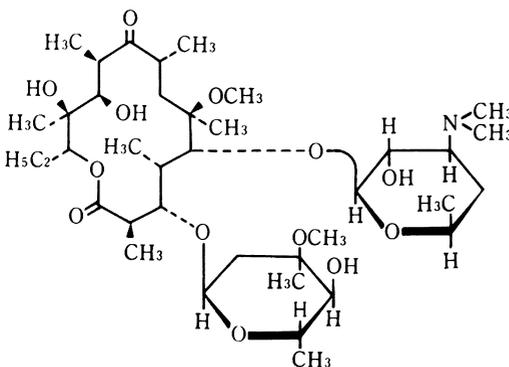
- ♯: ♂ 自然排出あり
- ♀ 極めて多い
- ♯: ♂ しごくと多量に排出あり
- ♀ 多い
- + ♂ しごくと少量の排出あり
- ♀ 少しある
- : なし

初尿中または smear 中 PMN

- 4: ≥ 30 /hpf
- 3: 29~10/hpf
- 2: 9~5/hpf
- 1: 4~1/hpf
- 0: 0/hpf

効果判定日は淋菌性尿道炎においては主治医判定、統一判定とも3日目、非淋菌性尿道炎においては主治医判定では投与終了日、統一判定では7日目とした。また子

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



官頸管炎では投与終了日に判定した。

安全性については本剤の投与された49例において、自他覚症状の観察、また一部の症例においては血液生化学的検査値の変化にもとづく検討も行った。

II. 成績

1. *C. trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力

TE-031, EM, JM, TC, MINO の *C. trachomatis* 標準株(D株およびF株)に対する MIC, MLC を Table 2 に示した。TE-031 の D 株に対する MIC, MLC はそれぞれ 0.006 $\mu\text{g/ml}$, 0.025 $\mu\text{g/ml}$ で最も強い抗菌力を示し、比較薬剤と比べ MIC は3~5管, MLC は4~6管優れていた。また、F 株に対する MIC, MLC もそれぞれ 0.006 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で最も強い抗菌力を示し、薬剤間の比較では D 株とほぼ同様の傾向を示した。次に臨床分離14株に対する MIC, MLC 分布を Fig. 2, 3 に示した。本剤の MIC は全株が 0.006 $\mu\text{g/ml}$, MLC は 0.025~0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、臨床分離株に対しても標準株同様に比較薬剤と比べ強い抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

淋菌性尿道炎10例、非淋菌性尿道炎34例および子宮頸管炎5例の症例一覧を、それぞれ Table 3~5 に示した。

1) 主治医判定

主治医判定による本剤の淋菌性尿道炎10例に対する臨床効果は有効2例、やや有効1例、無効7例で有効率20.0%であった。非淋菌性尿道炎34例に対する臨床効果は著効16例、有効11例、やや有効5例、無効2例で有効率79.4%であった。非淋菌性子宮頸管炎5例に対する臨床効果は著効4例、有効1例で有効率100%であった (Table 6)。さらに非淋菌性尿道炎においては起炎微生物別に臨床効果を検討した。クラミジア性が34例中22例 (64.7%) で最も多く、その臨床効果は著効10例、有効7例、やや有効4例、無効1例、で有効率77.3%であった。また非淋菌・非クラミジア性は12例あり、その臨床効果は著効6例、有効4例、やや有効1例、無効1例で有効率は83.3%であった (Table 7)。なお非淋菌性子宮頸管炎5例においては、クラミジア性4例、非淋菌・非クラミジア性1例で、有効率はともに100%であった。

Table 1 The committee's criteria for evaluating clinical efficacy in male urethritis

Bacteriological response		Eradicated			Persisted
Clinical efficacy		Excellent	Moderate	Fair	Poor
Organism		—	—	—	+
Urethral discharge	Macroscopic	—	—	+	+ or —
	Microscopic*	0 or —	+	+	+

* Polymorphonuclear leucocytes (PMN) in urethral smear or first voided urine

PMN	0	—	+
Urethral smear ($\times 1000$)	0	1~4/hpf	≥ 5 /hpf
First voided urine ($\times 400$)	0	1~4/hpf	≥ 5 /hpf

Table 2 Antimicrobial activity of TE-031 against *C. trachomatis*

Antibiotics	Type D		Type F	
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MLC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MLC ($\mu\text{g/ml}$)
TE-031	0.006	0.025	0.006	0.1
EM	0.2	0.39	0.1	1.56
JM	0.1	0.78	0.1	1.56
TC	0.2	1.56	0.1	3.13
MINO	0.05	0.39	0.025	0.78

Inoculum size : 1×10^4 IFU/4 $\times 10^4$ cells

Test strain : D/UW-3/Cx strain and F/UW-6/Cx strain

Host cell : McCoy cell

Fig. 2 Distribution and cumulative curve of MIC of TE-031 against clinically isolated *C. trachomatis* (14 strains)

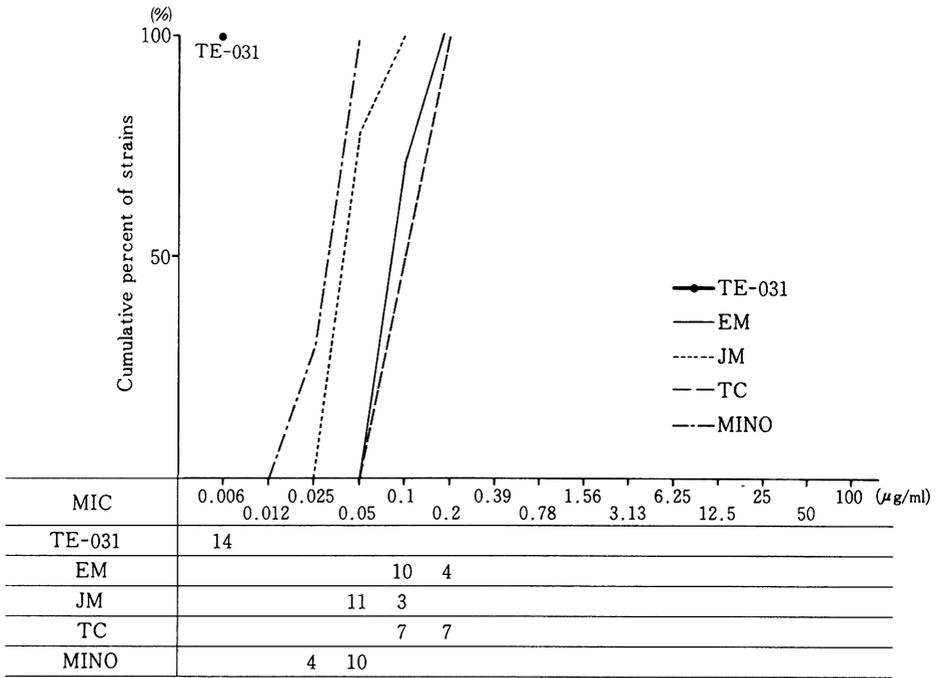
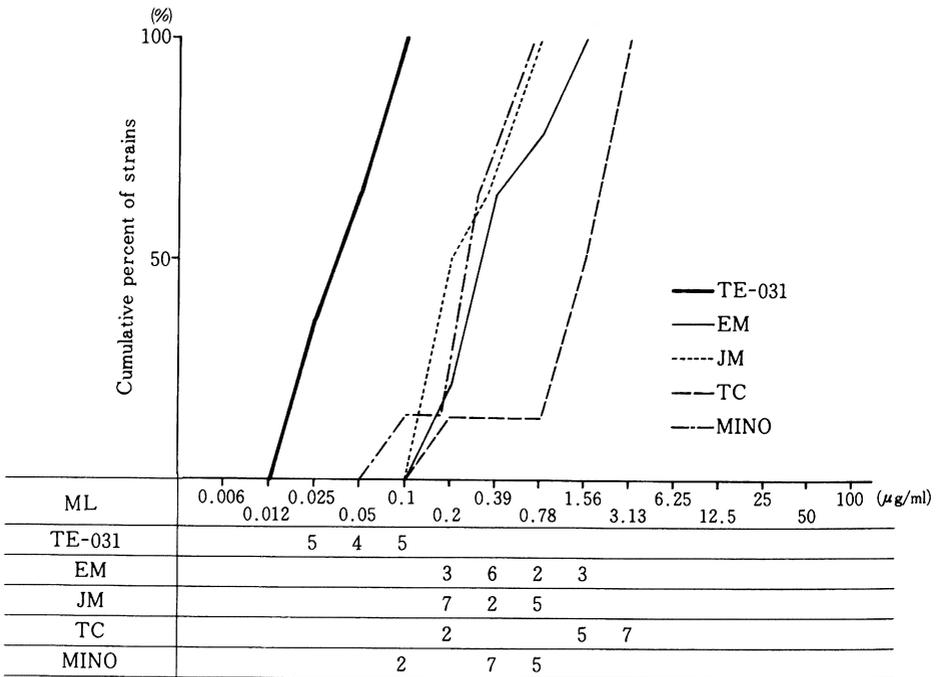


Fig. 3 Distribution and cumulative curve of MLC of TE-031 against clinically isolated *C. trachomatis* (14 strains)



2) 統一判定

UTI 研究会統一判定試案により評価可能であった淋菌性尿道炎は10例で、3日目判定による臨床効果は著効1例、有効1例、無効8例で総合有効率20.0%であった (Table 8)。非淋菌性尿道炎の統一判定は症例数の多いクラミジア性尿道炎について示した。評価可能症例は17例で、7日目判定による臨床効果は著効12例、有効1例、やや有効2例、無効2例で総合有効率76.5%であった (Table 9)。

3) 微生物学的効果

3日目判定による淋菌の消失率は10株中2株消失し、20.0%であった。*C. trachomatis* の微生物学的効果について細胞培養法が行われていない症例においては、Mic-

ro Trak 法の結果を採用した。両検査法の結果が一致しなかった症例では、どちらか一方の検査で陽性であれば *C. trachomatis* 陽性として集計した。以上の結果、尿道炎患者より検出された *C. trachomatis* のうち微生物学的効果が評価可能であったものは、淋菌合併1株 (No. 9) を含め20株あり、7日目判定されたものは18株で、その消失率は18株中16株消失し、88.9%であった。また3日目判定 (No. 32)、14日目判定 (No. 18, 27, 30) されたものが、それぞれ1株、3株あり消失率はともに100%であった。以上より終了日判定による消失率は20株中19株消失し、95.0%であった。また、*U. urealyticum* の7日目判定による消失率は2株中2株消失し100%であった (Table 10)。一方クラミジア性子宮頸管炎における終了

Table 3 Clinical summary of gonococcal urethritis treated with TE-031

No.	Age	Sex	Treatment		Urethral discharge*	PMN*	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> *		Clinical efficacy		Side-effects
			Dose (mg)	Duration (days)				Culture	Micro Trak	Doctor's judgement	Committee's assessment	
1	31	M	300	3	##	4	+	N.T.	-	Poor	Poor	(-)
					##	4	+		N.T.			
2	20	M	300	8	##	4	+	N.T.	N.T.	Poor (3)	Poor	(-)
					+ + (3)* (8)*	4 4 (3) (8)	+ + (3) (8)					
3	20	M	300	3	##	4	+	N.T.	N.T.	Poor	Poor	(-)
					##	4	+					
4	30	M	300	7	##	4	+	N.T.	-	Poor (3)	Poor	(-)
					## (3)	4 (3)	+ (3)		N.T.			
5	22	M	300	7	##	4	+	N.T.	N.T.	Good (3)	Excellent	(-)
					- - (3) (7)	1 1 (3) (7)	- - (3) (7)					
6	41	M	300	7	##	4	+	N.T.	-	Poor (3)	Poor	(-)
					## (3)	4 (3)	+ (3)		N.T.			
7	30	M	300	3	##	4	+	N.T.	+	Good	Moderate	(-)
					-	2	-		N.T.			
8	29	M	300	3	##	4	+	-	-	Poor	Poor	(-)
					##	4	+	N.T.	N.T.			
9	32	M	300	7	##	3	+	N.T.	+	Fair (3)	Poor	(-)
					- (3)	0 (3)	+ (3)		-			
10	24	M	300	3	##	4	+	N.T.	N.T.	Poor	Poor	(-)
					+	3	+					

* : Before treatment
After treatment

: The day of evaluation N.T. : Not tested

Table 4-1 Clinical summary of non-gonococcal urethritis treated with TE-031

No.	Age	Sex	Treatment		Urethral discharge*	PMN*	Isolated organism*	<i>C. trachomatis</i> *		Clinical efficacy		Side-effects
			Dose (mg)	Duration (days)				Culture	Micro Trak	Doctor's judgement	Committee's assessment	
11	38	M	300	7	+	4	-	+	N.T.	Excellent	Excellent	(-)
					-	1	-	-				
12	35	M	300	7	+	4	-	+	N.T.	Excellent	Excellent	(-)
					-	0	-	-				
13	36	M	300	7	+	4	-	+	N.T.	Excellent	Excellent	(-)
					-	0	-	-				
14	24	M	300	7	+	4	-	+	N.T.	Excellent	Excellent	(-)
					-	0	-	-				
15	42	M	300	7	+	4	-	+	N.T.	Excellent	Excellent	(-)
					-	0	-	-				
16	35	M	300	14	+	3	-	-	+	Excellent (14)	Excellent	(-)
					- - (7)* (14)#	0 0 (7) (14)	-	-	-			
17	20	M	300	7	+	4	-	+	N.T.	Good	Excellent	(-)
					-	0	-	-				
18	26	M	300	14	+	4	-	+	N.T.	Good (14)	Excellent	(-)
					- - (7) (14)	1 1 (7) (14)	-	- - (7) (14)				
19	23	M	300	7	+	4	-	+	N.T.	Good	Excellent	(-)
					-	1	-	-				
20	26	M	300	7	+	3	-	-	±	Good	Excellent	(-)
					-	0	-	N.T.	-			
21	21	M	300	7	+	4	<i>U. urealyticum</i>	+	+	Excellent	Excellent	(-)
					-	0	-	-	-			
22	26	M	300	7	+	4	GPC	+	+	Excellent	Excellent	(-)
					-	0	N.T.	-	-			
23	32	M	300	7	+	4	-	+	+	Fair	Moderate	(-)
					-	4	-	-	-			
24	26	M	300	7	+	1	-	-	±	Fair	Fair	(-)
					+	0	-	N.T.	-			
25	44	M	300	7	+	4	-	+	N.T.	Poor	Fair	(-)
					+	4	-	-				
26	48	M	300	7	+	4	-	+	+	Fair	Poor	(-)
					-	0	-	-	+			
27	30	M	300	14	+	3	-	+	+	Good (14)	Poor	(-)
					+ + (7) (14)	4 1 (7) (14)	-	-	+ - (7) (14)			

* $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$

The day of evaluation N.T. : Not tested

Table 4-2 Clinical summary of non-gonococcal urethritis treated with TE-031

No.	Age	Sex	Treatment		Urethral discharge*	PMN*	Isolated organism*	<i>C. trachomatis</i> *		Clinical efficacy		Side-effects
			Dose (mg)	Duration (days)				Culture	Micro Trak	Doctor's judgement	Committee's assessment	
28	48	M	300	5	+	4	-	+	N.T.	Good	/	(-)
					+	1	-	N.T.				
29	49	M	300	2	+	4	-	+	N.T.	Good	/	(-)
					+	2	-	N.T.				
30	35	M	300	14	+	3	-	N.T.	+	Excellent (14)	/	(-)
					-	1	0		-			
31	36	M	300	14	+	4	-	+	-	Excellent	/	(-)
					-	0	-	N.T.				
32	20	M	300	3	+	4	GPC	+	+	Fair	/	(-)
					-	4	N.T.	N.T.	-			
33	31	M	300	7	+	4	<i>U. urealyticum</i>	-	-	Excellent	Excellent	(-)
					-	0	-	N.T.	N.T.			
34	32	M	300	3	+	3	GPC	-	-	Fair	/	(-)
					-	1	N.T.	N.T.	-			
35	24	M	300	7	+	4	-	-	N.T.	Excellent	/	(-)
					-	1	-	-				
36	28	M	300	7	+	4	-	-	-	Excellent	/	(-)
					-	0	-	-				
37	52	M	300	7	+	4	-	-	-	Excellent	/	(-)
					-	0	-	-				
38	20	M	300	7	+	3	-	-	-	Excellent	/	(-)
					-	1	-	-				
39	42	M	300	7	+	4	-	N.T.	-	Excellent	/	(-)
					-	1	-		-			
40	24	M	300	14	+	4	-	-	N.T.	Good	/	(-)
					-	1	-	-				
41	27	M	300	10	+	4	-	-	N.T.	Good	/	(-)
					-	0	-	-				
42	30	M	300	19	+	0	-	N.T.	-	Good	/	(-)
					-	0	-		-			
43	26	M	300	14	+	4	-	-	-	Good	/	(-)
					-	2	-	-				
44	36	M	300	14	+	4	-	-	N.T.	Poor	/	(-)
					+	3	-	-				

* Before treatment
After treatment

The day of evaluation N.T. . Not tested

Table 5 Clinical summary of non-gonococcal cervicitis treated with TE-031

No.	Age	Sex	Treatment		Discharge*	PMN*	Isolated organism*	<i>C. trachomatis</i> *		Clinical efficacy	Side-effects
			Dose (mg)	Duration (days)				Culture	Micro Trak		
45	24	F	300	7	+	4	-	-	N.T.	Excellent	(-)
					-	1	-	-			
46	34	F	300	7	±	4	-	+	N.T.	Excellent	(-)
					-	1	-	-			
47	44	F	300	14	+	3	-	-	±	Excellent	(-)
					-	0	-	-			
48	28	F	300	14	±	1	-	-	N.T.	Excellent	(-)
					+	0	-	-			
49	24	F	300	7	+	4	-	+	N.T.	Good	(-)
					-	1	-	+			

* Before treatment
After treatment

N.T. : Not tested

Table 6 Clinical efficacy of TE-031 in urethritis and cervicitis

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Gonococcal urethritis	10		2	1	7	20.0
Non-gonococcal urethritis	34	16	11	5	2	79.4
Non-gonococcal cervicitis	5	4	1			100
Total	49	20	14	6	9	69.4

Table 7 Clinical efficacy of TE-031 in non-gonococcal urethritis

(Doctor's evaluation)

Isolated organism		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
<i>C. trachomatis</i>	<i>C. trachomatis</i>	19	8	7	3	1	78.9
	<i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i>	1	1				100
	<i>C. trachomatis</i> + GPC	2	1		1		50.0
	Sub-total	22	10	7	4	1	77.3
Others	<i>U. urealyticum</i>	1	1				100
	GPC	1			1		0
	Non-bacterial	10	5	4		1	90.0
	Sub-total	12	6	4	1	1	83.3
Total		34	16	11	5	2	79.4

日判定によるクラミジアの消失率は4株中3株消失し、75.0%であった(Table 11)。

4) 安全性

安全性に関しては本剤が投与された49例について検討したが、自他覚的副作用は1例も認められなかった。また臨床検査値の異常変動は12例中1例も認められなかった(Table 12)。

Ⅲ. 考 察

今回我々は、新しいマクロライド系抗生物質であるTE-031の*C. trachomatis*に対する*in vitro*抗菌力ならび

に男子尿道炎および子宮頸管炎に対する臨床効果を検討した。従来よりマクロライド系およびテトラサイクリン系抗生物質は*C. trachomatis*に対して強い*in vitro*抗菌力を有し、臨床的にも有効であることが知られている。そこで*C. trachomatis*標準株2株および臨床分離14株に対する本剤の抗菌力をマクロライド系のEM, JM, テトラサイクリン系のTC, MINOの4剤と比較検討した。本剤の標準株D株に対するMIC, MLCはそれぞれ0.006 $\mu\text{g/ml}$, 0.025 $\mu\text{g/ml}$ で最も強い抗菌力を示し、比較薬剤と比べMICは3~5管, MLCは4~6管優れていた。またF株に対してもほぼ同様な傾向であった。次に本

Table 8 Overall clinical efficacy of TE-031 in gonococcal urethritis

Bacteriological response		Eradicated			Persisted
		Excellent	Moderate	Fair	Poor
Clinical efficacy					
<i>N. gonorrhoeae</i>		—	—	—	+
Urethral discharge	Macroscopic	—	—	+	+ or —
	Microscopic	0 or —	+	+	+
No. of cases		1	1	0	8

Overall efficacy rate : 2/10 (20.0%)

Table 9 Overall clinical efficacy of TE-031 in chlamydial urethritis

Bacteriological response		Eradicated			Persisted
		Excellent	Moderate	Fair	Poor
Clinical efficacy					
<i>C. trachomatis</i>		—	—	—	+
Urethral discharge	Macroscopic	—	—	+	+ or —
	Microscopic	0 or —	+	+	+
No. of cases		12	1	2	2

Overall efficacy rate : 13/17 (76.5%)

Table 10 Bacteriological response to TE-031 in urethritis

Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>N. gonorrhoeae</i>	10	2	8	20.0
<i>C. trachomatis</i>	20	19	1	95.0
<i>U. urealyticum</i>	2	2	0	100
Total	32	23	9	71.9

Table 11 Bacteriological response to TE-031 in cervicitis

Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>C. trachomatis</i>	4	3	1	75.0

剤の臨床分離14株に対するMICは全株が $0.006 \mu\text{g/ml}$, MLCは $0.025 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ に分布し、臨床分離株に対しても標準株同様に比較薬剤と比べ強い抗菌力を示した。さらに本剤は淋菌にも *in vitro* で抗菌力を示す¹⁾と言われており、STDとしての尿道炎および子宮頸管炎に対する有効性が期待され、臨床的に検討してみた。

今回我々は本剤を1日300 mg、淋菌感染症では3~7日間、クラミジア感染症を主とする非淋菌感染症では7~14日間投与することを原則とした。主治医判定による疾患別有効率は淋菌性尿道炎20.0%(2/10)、非淋菌性尿道炎79.4%(27/34)、このうちクラミジア性77.3%(17/22)、非淋菌・非クラミジア性83.3%(10/12)、非淋菌性子宮頸管炎100%(5/5)、このうちクラミジア性100%(4/4)、非淋菌・非クラミジア性100%(1/1)であった。また統一判定による淋菌性尿道炎ならびにクラミジア性尿道炎の有効率はそれぞれ20.0%(2/10)、76.5%(13/17)であり主治医判定とはほぼ同様な値を示した。微生物学的効果では尿道炎における淋菌、クラミジアの消失率はそれぞれ20.0%(2/10)、95.0%(19/20)であり、子宮頸管炎におけるクラミジアの消失率は75.0%(3/4)であった。以上よりクラミジア性尿道炎および子宮頸管炎に対しては、今回我々が検討した *in vitro* の抗菌力が反映され良好な臨床効果を示した。一方淋菌性尿道炎に対しては *in vitro* で示された抗菌力¹⁾に比べ思った程の臨床効果を示さなかった。

現在クラミジア感染症に対しては、テトラサイクリン系薬剤のMINOとDOXYがfirst choiceとされており、妊婦、乳児およびテトラサイクリン系薬剤に対してアレルギーのある患者に対しては、EMが推奨されている。クラミジア性尿道炎におけるこれら3薬剤の臨床効果を見ると、報告者によりクラミジアの検出法、薬剤の投与量、投与期間などがやや異なっているが、MINO、DOXYでは1日200 mg、7~14日間投与の症例が多く、MINOでは有効率95.5~100%、消失率95.7~100%^{3,4)}、DOXYでは有効率88~100%、消失率88~100%^{5,6)}、またEMも1日1000 mg 7日間投与で消失率95%⁷⁾と高い臨床効果を示すことが報告されている。今回我々が検討した本剤のクラミジア性尿道炎の有効率は主治医判定で77.3%、クラミジア消失率は95.0%であり、上記3薬剤に比較しても、ほぼ満足のゆく成績であった。

副作用は49例中1例も認められず、また臨検値の異常変動も12例中1例もなく、本剤は安全性の高い薬剤と考えられた。

以上よりTE-031は *C. trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力は極めて良好で、クラミジア感染による男子尿道炎、子宮頸管炎に対して有効で、安全性の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。

Table 12 Laboratory findings before and after administration of TE-031

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
	18	563	530	17.0	15.9	49.5	47.6	8.3	9.6	18	18	6	9	8.3	9.2	9.9	14.4	
21	473	488	13.4	13.9	42.9	44.3	5.1	4.6	8	14	6	8	7.2	6.9	13.8	16.8	1.09	1.18
23	525	557	15.5	16.1	47.5	50.0	5.3	7.3	14	20	14	20	6.1	6.3	10.6	13.4	1.14	1.18
24									17	19	12	9	7.8	7.0	13.0	18.0	1.0	1.0
30	509	491	14.9	14.5	46.0	44.4	6.9	4.7	23	22	39	23	8.8	8.7	11.7	12.4	1.34	1.31
31	460	461	13.2	13.1	41.8	41.3	4.3	6.4	15	19	6	9	5.3	5.9	13.0	11.5	1.23	1.22
33	555	563	17.3	17.4	52.6	53.2	6.7	4.8	21	24	19	20	5.1	6.4	11.3	15.5	1.21	1.25
39	483	505	14.4	14.8	44.7	46.6	5.0	5.7	15	16	10	17	5.9	7.0	18.5	19.0	1.23	1.18
40	537	525	15.7	15.4	48.0	45.0	6.1	4.6	25	23	18	13	8.4	6.2	14.4	15.0		
42	488	505	16.4	17.7	49.5	49.9	3.5	3.6	45	17	22	11	78	83	12.0	9.0	0.8	0.9
43	542	532	16.5	15.9	48.2	47.1	6.1	4.4	14	12	19	16	6.2	7.0	14.0	14.5	1.41	1.23
44	533	535	17.4	17.8	49.9	52.0	6.0	7.0	16	18	15	17	7.2	6.9	17.7	17.6		

B : Before treatment A : After treatment

- TE-031, 盛岡, 1987
- 2) 永山在明, 田縁晴子, 中尾偕主, 熊澤浄一: キノリンカルボン酸抗菌剤の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力。西日泌尿49: 537~541, 1987
 - 3) 斎藤 功, 小野一徳: クラミジア感染症に対する Minocycline の治療効果。西日泌尿47: 1005~1011, 1985
 - 4) 小島弘敬, 森 忠三: *Chlamydia trachomatis* 生殖器感染症の Minocycline 内服による治療成績。感染症学雑誌 59: 824~830, 1985
 - 5) 西浦常雄, 加藤直樹, 他(9施設): *Chlamydia trachomatis* による尿路性器感染症に対する Doxycycline の臨床効果。Chemotherapy 33: 712~725, 1985
 - 6) 天野正道, 他: *Chlamydia trachomatis* に対する Doxycycline による治療効果。西日泌尿48: 1767~1775, 1986
 - 7) Erythromycin against *Chlamydia trachomatis* infections. WORM, A. M., AVNSTORP, C. and PETERSEN, C. S. Danish Medical Bulletin 32: 269~271, 1985

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON TE-031(A-56268) IN URINARY TRACT AND GENITAL INFECTIONS

MASATOSHI TANAKA, NOBUO OGATA, TETSURO MATSUMOTO, JOICHI KUMAZAWA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

KAZUYUKI SAGIYAMA, SANSHIN HARA
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital, Fukuoka

SHINJI URABE
Urabe Clinic, Fukuoka

HIROSHI NAKAYAMA
Nakayama Urological Clinic, Fukuoka

YOSHIHARU MIYAZAKI
Yakuin Urological Hospital, Fukuoka

TOMOKAZU NAKAO
Nakao Clinic, Saga

HARUKO TAEN, ARIAKI NAGAYAMA
Department of Microbiology, Saga Medical School, Saga

We evaluated TE-031(A-56268), a new semisynthetic macrolide, for its *in vitro* antimicrobial activity against *C. trachomatis* and its clinical usefulness. The following results were obtained.

1. Antimicrobial activity

The *in vitro* antimicrobial activity of TE-031 against 2 standard and 14 clinically isolated strains of *C. trachomatis* was determined and compared with the activities of erythromycin, josamycin, tetracycline and minocycline. The minimal inhibitory concentration(MIC)and the minimal lethal concentration(MLC)of TE-031 against D strain of *C. trachomatis* were 0.006 $\mu\text{g/ml}$ and 0.025 $\mu\text{g/ml}$, and against F strain its MIC was the same, while its MLC was 0.1 $\mu\text{g/ml}$. Against 14 clinically isolated strains, TE-031's MICs were all 0.006 $\mu\text{g/ml}$, while its MLCs showed a range of 0.025~0.1 $\mu\text{g/ml}$. TE-031 activity against the standard and clinically isolated strains of *C. trachomatis* was superior to the activities of the 4 control drugs.

2. Clinical study

TE-031 was orally administered to 44 male patients with urethritis and 5 female patients with cervicitis at a daily dose of 300 mg in 2 divided doses for 3~14 days. Out of 44 patients with urethritis, 10 were gonococcal, 22 were chlamydial and 12 were non-gonococcal non-chlamydial urethritis. Out of 5 patients with cervicitis, 4 were chlamydial and 1 was non-gonococcal non-chlamydial cervicitis.

Clinical efficacy rates in urethritis were 20.0% (2/10) for gonococcal, 77.3% (17/22) for chlamydial, 83.3% (10/12) for non-gonococcal non-chlamydial urethritis. Clinical efficacy rates in cervicitis were 100% (4/4) for chlamydial and 100% (1/1) for non-gonococcal non-chlamydial cervicitis.

The eradication rates of *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis* in urethritis were 20.0% (2/10) and 95.0% (19/20). The eradication rate of *C. trachomatis* in cervicitis was 75.0% (3/4). There were neither side-effects nor abnormal laboratory findings after TE-031 therapy.

Our conclusion, based on the results of this study, is that TE-031 is a useful antibiotic in chlamydial urethritis and cervicitis.