

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

Case No.	Sex Age	Organism	Dose (mg/day)	Duration	Miction pain	Discharge	WBC	Gonococcus	Chlamydia		Evaluation	Side-effects
									Micro Trak	Zyme		
1	M 24	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : - A : -	B : # A : +	B : # A : #	B : + A : +	B : A :	B : A :	Poor	-
2	M 35	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : + A : +	B : # A : #	B : # A : #	B : + A : +	B : A :	B : A :	Poor	-
3	M 24	<i>N. gonorrhoeae</i>	800 400	3 3	B : # A : -	B : # A : -	B : # A : -	B : + A : -	B : A :	B : A :	Excellent	-
4	M 34	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : + A : +	B : # A : #	B : # A : #	B : + A : +	B : A :	B : A :	Poor	-
5	M 31	<i>N. gonorrhoeae</i>	800 400	3 4	B : # A : -	B : # A : -	B : # A : -	B : + A : -	B : - A :	B : - A :	Excellent	-
6	M 37	<i>N. gonorrhoeae</i>	800 400	3 4	B : # A : -	B : # A : -	B : # A : -	B : + A : -	B : - A :	B : - A :	Excellent	-
7	M 35	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : + A : -	B : # A : -	B : # A : -	B : + A : -	B : - A :	B : - A :	Excellent	-
8	M 38	<i>N. gonorrhoeae</i>	800 400	2 4	B : # A : -	B : # A : +	B : # A : #	B : + A : +	B : - A :	B : - A :	Poor	-
9	M 31	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A :	B : # A :	B : # A :	B : + A :	B : A :	B : A :	Drop out	-
10	M 19	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	5	B : # A : -	B : # A : -	B : # A : +	B : + A : -	B : A :	B : A :	Excellent	-
11	M 30	<i>N. gonorrhoeae</i>	800 400	3 5	B : + A : -	B : # A : -	B : # A : -	B : + A : -	B : A :	B : A :	Excellent	-
12	M 35	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A :	B : # A :	B : # A :	B : + A :	B : A :	B : A :	Drop out	-
13	M 23	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A : #	B : # A : #	B : # A : #	B : + A : +	B : A :	B : A :	Poor	-
14	M 23	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A : +	B : + A : +	B : # A : #	B : + A : -	B : A :	B : A :	Fair	-
15	M 27	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	4	B : + A : -	B : # A : -	B : # A : -	B : + A : -	B : A :	B : A :	Moderate	-
16	M 21	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	4	B : + A : -	B : # A : -	B : # A : -	B : + A : -	B : A :	B : A :	Excellent	-
17	M 31	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A : -	B : # A : +	B : # A : #	B : + A : +	B : A :	B : A :	Poor	-
18	M 25	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A : +	B : # A : +	B : # A : #	B : + A : +	B : A :	B : A :	Poor	-
19	M 35	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A :	B : # A :	B : # A :	B : + A :	B : - A :	B : - A :	Drop out	-
20	M 34	<i>N. gonorrhoeae</i>	800 400	4 5	B : + A : -	B : # A : ±	B : # A : +	B : + A : -	B : - A :	B : A :	Excellent	-
21	M 35	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A : -	B : # A : +	B : # A : #	B : + A : +	B : A :	B : A :	Poor	-
22	M 24	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A : +	B : # A : #	B : # A : #	B : + A : +	B : - A : -	B : - A : -	Poor	-
23	M 36	<i>N. gonorrhoeae</i>	800	3	B : # A : -	B : # A : +	B : # A : #	B : + A : +	B : - A :	B : - A :	Poor	-
24	M 31	<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	800 400	3 4	B + A -	B : # A -	B : # A -	B + A -	B A	B + A	Excellent	-
25	M 28	<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	800	7	B + A #	B : # A : #	B : # A : #	B : + A : +	B + A	B - A	Poor	-
26	M 23	<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	800	3	B + A +	B : # A : #	B : # A : #	B + A +	B + A	B A	Poor	-
27	M 23	<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	800 400	4 4	B + A -	B : # A : -	B : # A -	B + A -	B - A	B + A	Excellent	-
28	M 34	<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	800 400	3 4	B + A -	B : # A ±	B : # A -	B + A -	B - A -	B + A -	Moderate	-
29	F 25	<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	400 800	7 4	B - A -	B : # A +	B : # A +	B + A -	B ± A -	B + A -	Moderate	-

B: Before treatment
A: After treatment

本剤の投与方法は、淋菌性では原則として1日量800mg, 3~7日間, 非淋菌性尿道炎では1日400mg, 14日間投与とした。

2. 方法

1) グラム染色, レフレル染色

患者の分泌物をスライドグラスにとり, グラム染色, あるいはレフレル染色により白血球内双球菌を認めたものを淋菌性とした。

2) Micro Trak 法

外尿道口から2~4cmの部位にナイロン綿棒(日本綿棒K.K.)を挿入し, ゆっくり回転させて尿道上皮を擦過し, *Chlamydia trachomatis* Specimen Slide (Syva Co., USA)上のwell内に塗布し, 乾燥後アセトンで固定し-20℃に保存した。女子では頸管上皮を採取した。検査時, *C. trachomatis* 蛍光標識モノクローナル抗体(*Chlamydia trachomatis* Direct Specimen Test; Micro Trak™, Syva Co., USA)を滴下し, 15分間室温に放置し, 蒸留水で洗浄後, Nikon 落射式蛍光顕微鏡を用い倍率400~1000倍で基本小体を観察した。スメア全視野に10個以上の基本小体があれば+, 10個未満の場合を±と判定した。

3) Chlamydiazyme 法

尿道上皮を擦過した綿棒を検体保存液100 μ lの入ったチューブに入れ, 冷凍保存し, 相互生物医学研究所(BML)へ検査依頼した。

Micro Trak 法, Chlamydiazyme 法のどちらか一方でも陽性であれば, *C. trachomatis* 陽性と判定した。

II. 成績

1. 臨床成績

淋菌性尿道炎症例28例と淋菌性子宮頸管炎症例1例に

対する成績をTable 1に示した。尿中あるいはスメア中の白血球については1~4/hpf(+), 5~9/hpf(#+), 10~29/hpf(##), 30 \leq /hpf(###)で示した。症例9, 12, 19は服薬中止後の受診日が遅れたため判定から除外した。したがって評価可能症例は26例となった。主治医による効果判定は著効10例(38.5%), 有効3例(11.5%), やや有効1例(3.8%), 無効12例(46.2%)であった。臨床効果をTable 2に示した。自覚症状は24例中16例(66.7%)が消失した。初尿あるいはスメア中白血球に対しては38.5%の有効率が認められ, 分泌物に対しては46.2%の有効率であった。*Chlamydia* の検査が行われたものは14例であったが陽性例は6例(42.9%)であった。

非淋菌性尿道炎に対する治療成績をTable 3に一覧した。年齢は20歳から60歳で, すべて男性例であった。主治医判定では著効6例(33.3%), 有効11例(61.1%), 無効1例(5.6%)であった。有効と判定された症例はすべて軽度の漿液性分泌物が残存したものである。無効と判定された症例1は初尿中の白血球が+で, Micro Trak 法により基本小体が数個残存した。臨床効果をTable 4に示した。非淋菌性尿道炎18例中自覚症状を有するものは13例(72.2%)であったが, 全例自覚症状の消失をみとめた。初尿中の白血球, 分泌物に対しては, 各々83.3%, 100%の有効率を示し, きわめて優れた成績であった。Table 5にChlamydiazyme 法とMicro Trak 法を比較した成績を示す。Chlamydiazyme 陽性例は11例で, そのうち8例(72.7%)がMicro Trak 陽性であった。またMicro Trak 陽性例は12例で, うち8例(66.7%)がChlamydiazyme 陽性であった。

今回検討した男子尿道炎と子宮頸管炎に対する総合臨床効果をTable 6にまとめた。女子1例をふくむ淋菌感

Table 2 Clinical result of TE-031 on gonococcal urethritis

	Resolved or Cleared	Improved or Decreased	Persisted or Unchanged	Efficacy rate (%)
Symptom	16	0	8	16/24 (66.7)
Pyuria	10	0	16	10/26 (38.5)
Secretion	10	2	14	12/26 (46.2)

	Before	After
Resolved or Cleared		—
Improved or Decreased	##	±
	+	±
	+	±
Persisted or Unchanged :		+
	±	±

Table 3 Clinical summary of non-gonococcal infections treated with TE-031

Case No.	Sex Age	Organism	Dose (mg/day)	Duration	Miction pain	Discharge	WBC	Gonococcus	Chlamydia		Evaluation	Side-effects
									Micro Trak	Zyme		
1	M 32	<i>C. trachomatis</i>	400	14	B + A :-	B + A :-	B : # A : +	B - A :-	B + A ±	B A :	Poor	-
2	M 30	<i>C. trachomatis</i>	400	14	B - A -	B + A :-	B : # A :-	B - A :-	B + A :-	B + A :-	Excellent	-
3	M 37	<i>C. trachomatis</i>	800	5	B # A :-	B : # A :-	B : # A :-	B - A :-	B + A :-	B - A :-	Excellent	-
4	M 32	<i>C. trachomatis</i>	400	10	B + A :-	B : # A :-	B : # A :-	B - A :-	B - A :-	B : + A :-	Excellent	-
5	M 37	<i>C. trachomatis</i>	400	6	B + A :-	B : # A :-	B : # A :-	B :- A :-	B + A :-	B + A :-	Excellent	-
6	M 27	<i>C. trachomatis</i>	400	6	B : + A :-	B + A :-	B + A :-	B - A :-	B + A :	B - A :-	Excellent	-
7	M 56	<i>C. trachomatis</i>	400	14	B - A :-	B + A : ±	B # A : +	B - A :-	B + A :-	B A :-	Moderate	-
8	M 28	<i>C. trachomatis</i>	400	7	B : # A :-	B : # A : ±	B # A :-	B - A :-	B + A :-	B + A :-	Excellent	-
9	M 37	<i>C. trachomatis</i>	400	13	B + A :-	B + A : ±	B # A :-	B - A :-	B + A :-	B + A :-	Moderate	-
10	M 37	<i>C. trachomatis</i>	400	14	B + A :-	B : + A : ±	B : # A :-	B - A :-	B + A :-	B + A :-	Moderate	-
11	M 25	<i>C. trachomatis</i>	400	14	B + A :-	B + A : ±	B # A :-	B - A :-	B - A :-	B + A :-	Moderate	-
12	M 38	<i>C. trachomatis</i>	400	22	B - A :-	B + A : ±	B # A :-	B - A :-	B ± A :-	B - A :-	Moderate	-
13	M 20	<i>C. trachomatis</i>	400	23	B + A :-	B # A : ±	B : # A :-	B - A :-	B : ± A :-	B - A :	Moderate	-
14	M 44	<i>C. trachomatis</i>	400	7	B + A :-	B + A : ±	B # A :-	B - A :-	B ± A :-	B + A :-	Moderate	-
15	M 60	<i>C. trachomatis</i>	400	14	B + A :-	B # A : ±	B # A :-	B - A :-	B + A :-	B + A :-	Moderate	-
16	M 42	<i>C. trachomatis</i>	400	14	B + A :-	B + A ±	B # A :-	B - A :-	B + A :-	B + A :-	Moderate	-
17	M 37	<i>C. trachomatis</i>	400	14	B - A :-	B + A ±	B # A : +	B - A :-	B - A :-	B + A :-	Moderate	-
18	M 26	Non-N. gonorrhoeae + Non-C. trachomatis	400	11	B - A :-	B + A : ±	B # A :-	B - A :-	B - A :-	B - A :-	Moderate	-

B: Before treatment

A: After treatment

染症に対しては26例中13例(50.0%), *Chlamydia* 性尿道炎では17例中16例(94.1%)の有効率を示した。

淋菌と *Chlamydia* 感染の合併が認められた6例中, 本剤による治療前後に *Chlamydia* の消長が検討された2例(No. 28, 29)はいずれも淋菌・*Chlamydia* 両者が消失した。

2. 副作用

副作用の検討としては自他覚症状の問診を全例について詳細に行ったが, 何らの異常も認められなかった。

Ⅲ. 考 察

一般にマクロライド系薬剤は, 血中濃度, 尿中回収率

Table 4 Clinical result of TE-031 on non-gonococcal urethritis

	Resolved or Cleared	Improved or Decreased	Persisted or Unchanged	Efficacy rate (%)
Symptom	13	0	0	13/13 (100)
Pyuria	15	0	3	15/18 (83.3)
Secretion	6	12	0	18/18 (100)

	Before	After
Resolved or Cleared	—	—
Improved or Decreased	卅	±
	卅	±
	+	±
Persisted or Unchanged		+
	±	±

Table 5 Comparison of Chlamydiazyme and Micro Trak

		Micro Trak		Total
		+	-	
Chlamydiazyme	+	8	3	11
	-	4	1	5
Total		12	4	16

Zyme-Micro Trak-positive coincidence ratio 8/11(72.7%)

Micro Trak-Zyme-positive coincidence ratio 8/12(66.7%)

Table 6 Overall clinical efficacy of TE-031 on STD

Organism	No. of patients	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
<i>N. gonorrhoeae</i>	26	10	3	1	12	13/26 (50.0)
<i>C. trachomatis</i>	17	6	10	0	1	16/17 (94.1)
Non- <i>N. gonorrhoeae</i> + Non- <i>C. trachomatis</i>	1	0	1	0	0	1/1 (100)
Total	44	16	14	1	13	30/44 (68.2)

が低く、臓器内濃度が高いことが知られている。本剤は他のマクロライド系薬剤に比し、血中濃度が高く、尿中回収率も24時間で約50%と良好な成績であり、*N. gonorrhoeae* に対する MIC も優れている³⁾ ことから淋症に対する有効性が検討された。しかし、評価可能症例26例の淋症における有効率は50%に過ぎなかった。そのため本剤は淋菌感染症においては第一選択剤とはなり得ないと判断された。淋菌感染症と *C. trachomatis* の合併は、検討した14例中6例(42.9%)に認められた。加藤ら⁴⁾ は細胞培養を用いて検討し98例中22例(22.4%)、大川ら⁵⁾ は Micro Trak 法で28例中7例(25.0%)の淋菌感染症患者に *C. trachomatis* を検出しており、淋菌と *C. trachomatis* はおよそ20-30%の患者において共存していると思われる。

非淋菌性尿道炎に対する本剤の有効率は94.4%ときわめて優れた成績であった。新薬シンポジウム³⁾ における本剤の *C. trachomatis* に対する抗菌力は検討された26株すべてが $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、臨床効果はこの結果を反映したものとなった。非淋菌性尿道炎18例中17例(94.4%)に *C. trachomatis* 陽性であったが、これは各主治医が、本剤の使用を分泌物鏡検所見から *Chlamydia* 性尿道炎に的をしぼったことが原因と思われる。本邦においては、恒川ら⁶⁾ は21例中8例(38.1%)、また斉藤⁷⁾ は41.2%に非淋菌性尿道炎から *C. trachomatis* を分離している。非淋菌性尿道炎における臨床症状の検討では18例中5例(27.8%)は排尿痛などの固定症状を欠いており、無症状の期間中にパートナーへ感染させる危険性がある。*C. trachomatis* に対する確実な診断、治療が必要と思われた。熊本ら⁸⁾ は無自覚の一般婦人の6.5%に、また未婚の妊娠中絶患者の16.9%に *C. trachomatis* を検出し、密かな流行を危惧している。

今回、*C. trachomatis* の検索は Micro Trak 法と Chlamydiazyme 法を行った。角井ら⁹⁾ は両者と細胞培養法を比較して90%以上の陽性一致率を見、信頼性の高い検査法としている。また松本ら¹⁰⁾ は Chlamydiazyme 法と Micro Trak 法を同時に行い、93.1%の一致率を得た。今回の検討では Chlamydiazyme-Micro Trak 陽性一致率は72.7%、Micro Trak-Chlamydiazyme 陽性一致率は66.7%とやや低いものであった。症例数が少なく断定的なことは言えないが、不一致例の可能性として、擦過上皮細胞のスライドグラスへの不適切な塗布、蛍光顕微鏡による基本小体を確認する未熟さがあげられる。

自他覚的副作用の問診は全症例について検討されたが、全く認められなかった。本剤の新薬シンポジウムにおける全国集計での副作用発現頻度は1850例中42例(2.27%)であり、安全性の高い薬剤と考えられた。

IV. ま と め

新しく開発されたマクロライド系抗生物質である TE-031 を男子尿道炎および子宮頸管炎患者に投与して、有用性を検討した。本剤は淋菌感染症に対しては有用性は少ないが、*C. trachomatis* による尿道炎に対し、きわめて有効であり、安全性の高い薬剤と思われた。

文 献

- 1) 加藤直樹, 西浦常雄: STD-病因・診断・治療-クラミジアおよびウレアプラズマと尿道炎。臨床と細菌(臨時増刊): 75-91, 1984
- 2) TERHO, P.: *Chlamydia trachomatis* in gonococcal and postgonococcal urethritis. Br. J. Vener. Dis. 54: 326, 1978
- 3) 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
- 4) 加藤直樹, 他: *Chlamydia trachomatis* の尿道炎患者からの分離。感染症誌 58: 29-38, 1984
- 5) 大川光央, 徳永周二, 島村正喜, 久住治男: *Chlamydia trachomatis* の FITC 標識モノクローナル抗体(Micro Trak™)を用いた尿道炎患者からの検出。泌尿紀要 32: 1121-1127, 1986
- 6) 恒川塚司, 熊本悦明, 酒井 茂: FITC 標識 monoclonal antibody を用いた直接塗抹標本蛍光染色による *Chlamydia trachomatis* 尿路性器感染症の臨床的検討。感染症誌 59: 478-485, 1985
- 7) 斉藤 功: 性行為感染症(STD)の診断と治療, IV. クラミジア, ウレアプラズマ。臨泌 39: 293-299, 1985
- 8) 熊本悦明: STD の大きな流行をめぐって-STD シンポジウムの序言として-, STD の現況と問題点。ライフサイエンス: 1-7頁, 1987
- 9) 角井 徹, 中野 博, 仁平寛巳, 大西喜夫: 尿路性器感染症における Chlamydiazyme™ の有用性の検討。西日泌尿 48: 1515-1518, 1986
- 10) 松本哲朗, 他: Chlamydiazyme の使用経験。西日泌尿 49: 279-281, 1987

TE-031(A-56268)IN GONORRHEAL AND CHLAMYDIAL INFECTION

TAKESHI SHIMADA, TOSHIHIRO GOTO, MOTOSHI KAWAHARA, NICHIRO SAKAMOTO, TAKAO SHIMOINABA, MITSUHIKO FUKUZAKI, YOSHIYA KATAHIRA, KOICHI NAGATA, TETSURO TOMIYAMA and YOSHITADA OHI
Department of Urology(Director : Prof. Y. OHI), Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

SETSUO AZECHI and MICHIAKI IKOMA
Division of Urology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima

TE-031(A-56268), a new oral erythromycin derivative, has been developed by Taisho Pharmaceutical Co. in Japan.

We evaluated the clinical usefulness of this drug in male urethritis. TE-031 was administered orally at 400~800 mg per day for 3~22 days to 29 patients with gonorrheal infection, 17 with chlamydial infection and 1 with other urethritis. One female patient with gonorrheal and chlamydial infection was included.

Evaluation of clinical efficacy in 26 cases of gonorrheal infection disclosed excellent results in 10(38.5%), moderate in 3(11.5%), fair in 1(3.8%) and poor in 12 cases(46.2%) by the physician's evaluation. Though the drug was ineffective in gonococcal infection, it was evaluated as effective in 16 of 17 cases(94.1%) of chlamydial infection. No subjective side-effects were noticed.