

TE-031の産婦人科領域における臨床応用

—淋菌およびクラミジア・トラコマチスによる子宮頸管炎の治療成績—

松田静治・鈴木正明・宮崎亮一郎

高瀬幸子・王 欣暉

順天堂大学医学部産婦人科学教室

江東病院産婦人科

新経口マクロライド系抗生剤 TE-031の淋菌性およびクラミジア分離子宮頸管炎に対する臨床応用を試みた。

投与方法は、淋菌性子宮頸管炎に対しては1日200～800 mgを7～10日間、クラミジア分離子宮頸管炎に対しては1日200～400 mgを7～14日間投与した。その結果、淋菌性子宮頸管炎6例では、著効1例、有効4例、無効1例で有効率83.3%、クラミジア分離子宮頸管炎17例では著効10例、有効6例、無効1例で有効率94.1%の成績を得た。特記すべき副作用は認められなかった。

TE-031は大正製薬でErythromycin(EM)より合成された新しい経口用マクロライド系抗生剤である。本剤の抗菌力はEMとほぼ同等で好気性グラム陽性菌、淋菌などのグラム陰性菌、嫌気性菌に抗菌スペクトルを有するほか、クラミジア・トラコマチス(*C. trachomatis*)にも抗菌力を示す。その他の特徴として本剤はEMより血中濃度が約2倍と高く、尿中への排泄や組織移行性の良好なことがあげられ、実験感染における治療効果もEMより優れていると言われる。

今回われわれは淋菌およびクラミジア・トラコマチスを分離した子宮頸管炎に対する本剤の臨床応用を試みたので、以下その成績を報告する。

I. 対象と投与方法

TE-031の臨床応用として産婦人科領域の性器感染症のうち、淋菌およびクラミジア・トラコマチスの分離された子宮頸管炎23例に使用した。内訳は淋菌性子宮頸管炎6例、クラミジア性子宮頸管炎17例である。

投与量は1日200 mg, 300 mg, 400 mg, 800 mgと1日量を変え、用量別の効果を検討した。

投与方法は1日2～3回食前に経口投与を行った。投与期間は7～14日間である。

II. 臨床効果の観察と細菌学的検討

子宮頸管炎患者に対し、子宮頸管内材料の鏡検、一般細菌の培養とともに淋菌の分離培養を行った。

また併せてクラミジアザイム、Microtrakを用いて頸管上皮からのクラミジア抗原の検出を試みた。これらの細菌学的検査は治療中および治療後適宜に実施した。

淋菌およびクラミジア・トラコマチスを分離した子宮

頸管炎患者に対して自覚症状、他覚所見(子宮頸管分泌物の性状など)の観察と治療後の再発の有無を追究した。

効果判定は、本剤の投与終了後に前記の自覚所見と菌の消長より、著効、有効、無効と判定した。すなわち、原則として投与7日後淋菌もしくはクラミジア・トラコマチスの消失(陰性)と頸管分泌物の消失(肉眼的所見)を認めた場合著効、淋菌もしくはクラミジア・トラコマチスの消失をみるも頸管分泌物の認められるものを有効、淋菌もしくはクラミジア・トラコマチスが陽性で且つ分泌物が陽性かまたは認められないものを無効とした。

III. 臨床成績

1. 淋菌性子宮頸管炎

本剤を6例の淋菌性子宮頸管炎に1日200～800 mg, 7～10日間投与し、著効1例、有効4例、無効1例の成績を得た(Table 1, 2)。本症の頸管帯下(分泌物)は膿性～漿液性を呈したが、無効例を除き本剤投与後は消失ないし減少がみられ、淋菌も3日後の検査で陰性のもの2例、7日後の検査で陰性のもの3例、10日以後の検査で陰性のもの3例であった。無効例(症例4)は本剤1日800 mg投与(後に400 mgに変更→副作用のため)で7日後菌消失をみず、頸管分泌物にも変化がみられなかった。症例3は軽熱と、下腹痛を訴え、子宮頸管炎と子宮付属器炎の合併を疑わせる症例であったが、自覚所見の改善、消失(発熱の平熱化、下腹痛と付属器の軽度圧痛、抵抗の消失)のほか3日後の検査で淋菌陰性となった。しかし、本例はその後クラミジア頸管炎を発症した。そのほか症例2は淋菌+クラミジア子宮頸管炎で、投与後自覚所見消失し、10日後の検査で両菌とも検出されずに有効と判定した。1日投与量別の効果をみると800 mg投

与例で4例中3例有効であり、ほかに1日400 mg(症例1), 200 mg(症例2)投与例にも本剤の効果が認められた。

2. クラミジア分離子宮頸管炎

クラミジア・トラコマチスを分離した子宮頸管炎17例に本剤を1日200~400 mg, 7~14日間経口投与を行い、著効10例, 有効6例, 無効1例の結果を得た(Table 3)。

本剤を14日投与した群(15例)で7日後のクラミジアの消長と頸管分泌物(肉眼的所見)の推移をみると、いずれも消失(陰性)したものが10例に認められている。有効例の頸管分泌液の推移をみると、膿性→消失, 膿性→漿液性, 漿液性→消失, 漿液性→減少のパターンが認められ、一方クラミジアの消失は3日後の検査を施行した8例中7例が抗原陰性であった(無効1例を除く)。さらに14日後の検査施行13例では全例陰性, 21日後の検査の3例においても引き続き陰性であった。

本剤の1日投与量別効果をみると1日200 mg投与群では著効2例, 有効2例, 1日300 mg投与群(150 mg 1日2回4例, 100 mg 1日3回1例)では著効2例, 有効2例, さらに1日400 mg投与群では著効6例, 有効2例, の成績を得た(Table 4)。

3. 副作用

経口投与による副作用として、悪心・下痢, 胃痛, 下腹部不快感を訴えた3例以外に特記すべきものを認めなかった。また、一部の症例では投与前後に血液学的検査および尿検査(尿蛋白ほか)を実施したが、特に異常を認めなかった。

IV. 考 察

近年わが国でも性行為感染症(STD)が明らかに増加傾向にあり、新しい疾患としてクラミジア感染症が脚光を浴びており、直接抗原検出法(Chlamydiazyme, Microtr-

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

No.	Age	Symptom		Cervical discharge	Vaginal erosion	Treatment			Isolated organism	Clinical effect	Side-effects
		Discharge	Itching			Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)			
1	27	+→-	-	S(+)→S(-)	+	400	7	2.8	N. G (+) → (-) [3]* → (-) [7]	Excellent	-
2	27	#+→-	-	P(+)→S(+)	+	200	7	1.4	N. G (+) C. T. (+) → (-) [10]	Good	-
3	32	+→+ Fever \ Abdominal pain \	-	P(+)→P(+)	-	800	7	5.6	N. G (+) → (-) [3] → (-) [10]	Good	-
4	31	#+→+	-	S(+)→S(+)	-	800 400	2 5	3.6	N. G (+) → (+) [7]	Poor	Vomiting Diarrhea
5	20	+→-	-	P(+)→S(+)	-	800	10	8.0	N. G (+) → (-) [7] → (-) [10]	Good	-
6	36	#+→-	-	P(+)→S(+)	-	800 400	4 4	4.8	N. G (+) → (-) [7]	Good	-

S : Serous N. G : *N. gonorrhoeae* []* : The day of evaluation
P : Purulent C. T. : *Chlamydia trachomatis*

Table 2 Clinical efficacy of TE-031 in gonococcal cervicitis

Daily dose (mg)	No. of cases	Excellent	Good	Poor
200	1		1	
400	1	1		
800	4		3	1
Total	6	1	4	1

Table 3 Clinical summary of chlamydial cervicitis treated with TE-031

No.	Age	Symptom		Cervical discharge	Vaginal erosion	Treatment			Isolated organism	Clinical effect	Side-effects
		Discharge	Itching			Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)			
1	37	#+--	-	S(+)->S(+)	+	200	14	2.8	C.T. (+) -> (-) [7]* -> (-) [14]	Good	-
2	30	+>--	-	S(+)->S(-)	+	200	14	2.8	C.T. (+) -> (-) [7] -> (-) [21]	Excellent	-
3	35	+>--	-	S(+)->S(-)	-	200	14	2.8	C.T. (+) -> (-) [7] -> (-) [14]	Excellent	-
4	27	+>--	+>--	S(+)->S(+)	-	200	14	2.8	C.T. (+) -> (-) [14]	Good	Abdominal distension
5	19	#+>--	-	P(+)->S(-)	+	400	14	5.6	C.T. (+) -> (-) [7] -> (-) [14]	Excellent	-
6	36	#+>--	-	P(+)->S(-)	+	300	14	4.2	C.T. (+) -> (-) [3] -> (-) [7] -> (-) [14]	Excellent	-
7	23	##>#	-	P(+)->S(+)	-	400	7	2.8	C.T. (+) -> (-) [3] -> (-) [7]	Good	-
8	25	#+>#	-	P(+)->S(+)	-	300	7	2.1	C.T. (+) -> (+) [3] -> (+) [7]	Poor	-
9	34	#+>--	-	S(+)->S(+)	-	300	14	4.2	C.T. (+) -> (-) [3] -> (-) [7] -> (-) [21]	Good	-
10	23	##>+	-	P(##)->S(-)	-	300	14	4.2	C.T. (+) -> (-) [3] -> (-) [7] -> (-) [14]	Excellent	-
11	26	+>--	-	S(+)->S(-)	-	400	14	5.6	C.T. (+) -> (-) [3] -> (-) [7] -> (-) [14]	Excellent	-
12	21	#+>#	-	S(+)->S(-)	-	400	14	5.6	C.T. (+) -> (-) [3] -> (-) [7] -> (-) [14]	Excellent	Stomach pain
13	37	#+>+	-	P(+)->S(+)	-	300	14	4.2	C.T. (+) -> (-) [3] -> (-) [7] -> (-) [14]	Good	-
14	32	+>--	-	P(+)->S(-)	-	400	14	5.6	C.T. (+) -> (-) [7] -> (-) [14] -> (-) [21]	Excellent	-
15	33	+>--	-	S(+)->S(-)	+	400	14	5.6	C.T. (+) -> (-) [7] -> (-) [14]	Excellent	-
16	27	+>+	-	S(+)->S(+)	+	400	14	5.6	C.T. (+) -> (-) [7] -> (-) [14]	Good	-
17	29	#+>+	+	P(##)->S(-)	-	400	14	5.6	C.T. (+) -> (-) [7] -> (-) [14]	Excellent	-

S : Serous P : Purulent C. T. . *Chlamydia trachomatis* () * : The day of evaluation

Table 4 Clinical efficacy of TE-031 in chlamydial cervicitis

Daily dose (mg)	No. of cases	Excellent	Good	Poor
200	4	2	2	
300	5	2	2	1
400	8	6	2	
Total	17	10	6	1

ak)の登場により、その実態が明らかになりつつある。クラミジア感染症が産婦人科領域で問題となるのは、子宮頸管炎や子宮付属器炎の原因となるほか産道を介して児に垂直感染を起こすことや不妊症との関係などがあげられる²⁾。ことにクラミジアによる子宮頸管炎は最も頻度の高い疾患であり、淋菌性頸管炎の場合も20~40%の割合でクラミジアが同時に分離されるとの報告もみられる²⁾。一般に婦人のクラミジア感染症では症状の軽いものが多く、なかには男性に比べ特別の所見のみられないものがある。この点、不適切な治療により、症状の遷延や罹患率の増加を招き易いことに注意する必要がある²⁾。

今回われわれは淋菌ならびにクラミジアを分離した子宮頸管炎を対象に新しいEM系製剤であるTE-031の臨床応用を試みた。

今回検討したTE-031の抗菌力はEMとほぼ同等とされている。*N. gonorrhoeae* についてみると、MIC₅₀ ≤ 0.05 μg/ml の株が約1/3を占め、MIC₉₀ は0.78 μg/ml とEMに匹敵した抗菌力を示し、JMよりもMICは低い¹⁾。

C. trachomatis の場合、EMに比べ本剤の抗菌力は一段と低く、第35回日本化学療法学会新薬シンポジウムでは被検26株の全株が≤0.025 μg/ml と報告されている¹⁾。さらに本剤の空腹時投与による吸収は良好とされ、尿中回収率もEMの約10倍と報告されている¹⁾。

臨床応用の成績であるが、本剤を淋菌性子宮頸管炎6例、クラミジア分離子宮頸管炎17例、計23例に使用した成績は、淋菌性頸管炎では7~10日間投与し83.3%の有

効率であり、クラミジア分離子宮頸管炎では7~14日投与し、有効率は94.1%(有効以上)となり、後者つまりクラミジア感染症に対する効果が優れた結果を得た。投与量別の効果をみると、淋菌性の場合例数が少なく、速断し得ないが、淋菌とクラミジアの混合感染例では1日200 mg投与で奏効した例がある反面、800 mg投与例でも無効例がみられている。

クラミジアを分離した子宮頸管炎では1日200 mg(4例)、300 mg(5例)投与群にくらべ、400 mg投与群(8例)で著効6例、有効2例と臨床効果が優れている傾向がうかがわれた。新薬シンポジウム¹⁾の集計結果では、90例のクラミジア頸管炎の有効率(有効以上)86.7%、淋菌性(10例)のそれは70.0%で、クラミジア頸管炎の有効率が淋菌性を上回る結果が得られている。

結局今回の臨床応用の結果から本剤の子宮頸管炎に対する効果が立証されたが、特にクラミジア感染症に対する有用性はその抗菌力からみても十分に期待できるものであり、初期治療として少なくとも14日間の投与が望ましいと考えられる。なお、副作用として、経口剤に共通の訴えが僅かに認められるにすぎなかった。

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) 松田静治：産婦人科感染症の動向とその治療。臨産、40、413~420、1986

TE-031(A-56268)IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
— therapeutic efficacy in gonococcal and chlamydial cervicitis —

SEJI MATSUDA, MASAOKI SUZUKI, RYOICHIRO MIYAZAKI, SACHIKO TAKASE and KINKI OH

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital, Tokyo

We investigated the clinical applicability of TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, in the treatment of gonococcal and chlamydial cervicitis.

TE-031 was orally administered to 6 patients with gonococcal cervicitis at a daily dose of 200~800 mg for 7~10 days. In 17 cases of cervicitis from which *Chlamydia* was isolated, TE-031 was administered in a daily dose of 200~400 mg for 7~14 days. Clinical efficacy in gonococcal cervicitis was excellent in 1, good in 4, and poor in 1 case, with an overall efficacy rate of 83.3%. Similarly, in chlamydial cervicitis, efficacy was excellent 10, good 6, and poor 1, with an overall efficacy rate of 94.1%. There were no noteworthy side-effects.