

産婦人科領域における *Chlamydia trachomatis* 感染症に対する TE-031の感受性に関する臨床的検討

野口昌良・山崎 健・秋田敏行
岡本俊充・伊藤直子・石原 実
愛知医科大学産婦人科学教室

新しく開発されたマクロライド系抗生物質である TE-031 をクラミジア性子宮頸管炎に投与し、良好な成績を得たので報告する。

子宮頸管炎もしくはその合併症を有する婦人に 1 日 200~400 mg の TE-031 を投与し、7 日後、14 日後のクラミジアの消失状態を検討したところ、非クラミジア性子宮頸管炎を含めて 46 例を対象とし、このうち 16 例のクラミジア陽性例は、1 例のみ 7 日後にもクラミジア抗原を検出したが、他は全て投与 7 日後にはクラミジアは消失し、14 日後には残る 1 症例からもクラミジア抗原は消失し、TE-031 がクラミジア性子宮頸管炎に極めて有効であることが確認できた。

欧米において 1980 年代の性病といわれている *Chlamydia trachomatis* (以下クラミジア) による生殖器感染症がわが国^{1,2)} においても注目されるようになってきたが、とりわけ簡便で確実なクラミジア抗原検出法が開発³⁾ されたからは、子宮頸管など女性性器からの検出が可能になりそれとともに患者数も確実に増加し、欧米における報告と大差のない感染状況が知られるようになってきた。そのため妊娠、出産をひかえた女性をも含めた治療対象に安全かつ有効なクラミジアに対する薬剤の開発は急務となってきた。そこで今回われわれは子宮頸管からクラミジア抗原が検出された症例に対して、TE-031 を投与してその治療効果について検討したので報告する。

I. 対象及び投薬方法

対象は当科外来でクラミジア感染を疑ってまず Chlamydiazyme 法及び culture 用に、また一部にマイクロトラック法用にも検体採取を行い、同時にその日より TE-031 200~400 mg/day を 46 症例に投与開始し、そ

の後各検査法にてそれぞれクラミジア感染の確認された症例について、その後 1~2 週間の治療効果を検討した。なお、クラミジアの陽性が確認された症例の内訳は、子宮頸管炎 6 例の他、膣炎を合併するもの 2 例、骨盤腹膜炎を合併するもの 5 例、膣炎と骨盤腹膜炎を合併するもの 1 例、また分娩直前に子宮頸管炎を認めてクラミジア陽性であり分娩後治療を開始した褥婦 3 例の合計 17 症例である (Table 1)。

クラミジアの検出は投薬前、投薬 7 日後、投薬 14 日後に、Chlamydiazyme 法等により抗原検出を行い、併せて McCoy cell による細胞培養法により封入体の確認を行った。

クラミジア陽性例の投薬は TE-031 1 回 100 mg を 1 日 2 回で 14 日間としたもの 12 例、また 5 例については 1 日 3 回 14 日間継続投与した。

II. 検討方法

治療による臨床効果の観察項目は自覚症状として、

Table 1 Complications in patients studied

Diagnosis	No. of patients	Positive patients
Cervicitis only	10	6
Colpitis	9	2
PID	22	5
Colpitis + PID	1	1
Perinatal period	4	3
Total	46	17

PID: Pelvic inflammation disease

Table 2-1 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment		Observation (day)	Subj. symptoms		Secretion			<i>C. trachomatis</i>			Clinical effect	Side-effects
			Daily dose (mg × time)	Duration (days)		Itching	Leukorrhoea	Quantity	Character	Vaginal erosion	Culture	Micro Trak	Chlamydiazyme		
1	24	PID	100 × 2	14	Before	-	#	#	P	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	-	-	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	S	-	-	-	Very satisfied		
2	19	Colpitis	100 × 2	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	-	-	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	S	-	-	-	Very satisfied		
3	36	Colpitis	100 × 2	14	Before	-	#	#	S	+	+	+	Excellent	-	
					7	-	+	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	S	+	-	-	Very satisfied		
4	23	Perinatal periods	100 × 2	14	Before	-	#	#	B	-	+	+	Good	-	
					7	-	+	#	B	-	-	+			+
					14	-	+	-	B	-	-	-	Satisfied		
5	23	PID Colpitis	100 × 2	14	Before	-	+	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	-	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	+	S	-	-	-	Very satisfied		
6	31	Perinatal periods	100 × 2	14	Before	-	+	+	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	-	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	+	S	-	-	-	Very satisfied		
7	25	Perinatal periods	100 × 2	14	Before	-	-		B	+	+	+	Excellent	-	
					7	-	-		B	-	-	-			-
					14	-	-		S	-	-	-	Very satisfied		
8	19	Cervicitis only	100 × 2	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	+	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	-	-	-	-	Very satisfied		
9	27	Cervicitis only	100 × 2	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	+	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	S	-	-	-	Very satisfied		
10	25	PID	100 × 2	14	Before	-	+	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	-	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	+	S	-	-	-	Very satisfied		
11	23	Cervicitis only	100 × 2	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Good	-	
					7	-	-								
					14	-	-				-	-	Satisfied		
12	30	Cervicitis only	100 × 2	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	+	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	S	-	-	-	Very satisfied		
13	34	Cervicitis only	100 × 3	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	-	-	-	-	-	-			-
					14	-	-	-	-	-	-	-	Very satisfied		
14	37	Cervicitis only	100 × 3	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	+	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	-	-	-	-	Very satisfied		
15	24	PID	100 × 3	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	-	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	S	-	-	-	Very satisfied		
16	29	PID	100 × 3	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	-	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	-	-	-	-	Very satisfied		
17	38	PID	100 × 3	14	Before	-	#	#	S	-	+	+	Excellent	-	
					7	-	+	+	S	-	-	-			-
					14	-	-	-	S	-	-	-	Very satisfied		

PID : Pelvic inflammation disease

Table 2-2 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment		Observation (day)	Subj. symptoms		Secretion			<i>C. trachomatis</i>			Side-effects
			Daily dose (mg×time)	Duration (days)		Itching	Leukorrhoea	Quantity	Character	Vaginal erosion	Culture	Micro Trak	Chlamydiazyme	
18	17	PID	100 × 2	14	Before 7 14		-	+ S	-	-	-	-	-	-
19	31	PID	100 × 2	7	Before 7 14	-	# +	# S + S	-	-	-	-	-	-
20	20	PID	100 × 2	7	Before 7 14	-	# -	# S + S	-	-	-	-	-	-
21	22	PID	100 × 2	7	Before 7 14	-	# +	+ S - S	-	-	-	-	-	-
22	26	PID	100 × 2	14	Before 7 14		# -	# P -	-	-	-	-	-	-
23	21	PID	100 × 2	14	Before 7 14		# + -	+ + +	-	-	-	-	-	-
24	21	PID	100 × 2	14	Before 7 14		# -	# P + +	-	-	-	-	-	-
25	31	PID	100 × 2	14	Before 7 14		+ -	S S	-	-	-	-	-	-
26	22	PID	100 × 2	14	Before 7 14		# # -	P P +	+	-	-	-	-	-
27	21	Cervicitis only	200 × 2	14	Before 7 14		# + -	# S + S - S	-	-	-	-	-	-
28	17	Cervicitis only	200 × 2	14	Before 7 14		# # -	P P P	+	-	-	-	-	-
29	21	Perinatal period	200 × 2	14	Before 7 14		# + -	S S S	-	-	-	-	-	-
30	31	Colpitis	100 × 2	7	Before 7 14		+ -			-	-	-	-	-
31	24	PID	200 × 2	14	Before 7 14		# + -	S S S	+	-	-	-	-	-
32	23	PID	100 × 2	7	Before 7 14	-	+ -	S S	-	-	-	-	-	-
33	24	PID	100 × 2	14	Before 7 14		# # -	# S + S - S	+	-	-	-	-	-
34	19	Colpitis	200 × 2	14	Before 7 14	+	# # -	# S + S -	-	-	-	-	-	-

PID : Pelvic inflammation disease

帯下感、外陰部痒痒感、分泌物の量及び性状、子宮腔部ビランの様子を観察しさらに尿所見をも検討した。また全例検査毎に淋菌の存在も検討した。クラミジアについては前述のように、Chlamydiazyme 法と培養法また一部にマイクロトラック法を併せて行った。

治療効果の判定は投与7日後、14日後のクラミジア検出の有無及び頸管の分泌物の変化により判定し、TE-031投与開始より7日後までにクラミジアが消失し、分泌物の改善がみられたものを著効とし、14日後までにこのような点が改善したものを有効とした。またTE-031投薬前後の血液検査により臨床検査値の変動の有無についても検討するとともに自他覚的副作用の有無についても確認した。

Ⅲ. 成 績

1. クラミジア検出成績

クラミジア感染が確認された17症例についての臨床症

状の推移と検査結果の変化を Table 2-1に、またクラミジアが検出されなかった26例の背景を Table 2-2, 2-3に示した。なお、子宮頸管炎2例および膣炎を合併した1例は投与後来院せず、その後の確認ができなかった。

クラミジアの検出された17例中1例(Case 4)は、培養が投与7日後に陰性となったが、Chlamydiazyme 法、マイクロトラック法ともに陽性であった。しかし、2週間には全ての検査は陰性となった。この他の16例は全て投与前の陽性が投与7日後には陰性となりそれぞれ一致した結果を示した。従って投与前の検査の一致率は100%であり、投与7日後では一致率93.8%(15/16)、14日後では100%の一致率であった。

2. 治療効果

TE-031投与によるクラミジアの消失は、極めてすみやかであり投与7日後で1日200 mg 投与した群では12例中11例は培養、Chlamydiazyme 法ともに陰性となった。どちらか一方の検査法が陽性のものは陽性としてクラミ

Table 2-3 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment		Durationa (day)	Subj. symptoms		Secretion			C. trachomatis			Side-effects
			Daily dose (mg × time)	Duration (days)		Itching	Leukorrhea	Quantity	Character	Vaginal erosion	Culture	Micro Trak	Chlamydiazyme	
35	20	PID	100 × 2	14	Before		#		S	-	-	-	-	-
					7		#		S	-	-	-		
					14		+		S	-	-	-		
36	21	Colpitis	100 × 2	14	Before		#					-	-	-
					7		+							
					14		-							
37	31	Colpitis	100 × 2	13	Before		#		#	S	-	-	-	-
					7		+		+	S	-	-	-	
					14		-		-	S	-	-	-	
38	23	PID	100 × 2	14	Before		+		+	S	-	-	-	-
					7		+		+	S	-	-	-	
					14		+		-	S	-	-	-	
39	35	PID	100 × 2	7	Before		#		+	S		-	-	-
					7		-		-	S				
					14									
40	19	Colpitis	100 × 2	14	Before		-	#	#	S	-	-	-	-
					7		-	+	-	S	-	-	-	
					14		-	-	-	-	-	-	-	
41	28	Colpitis	100 × 2	14	Before		-	#	+	S	-	-	-	-
					7		-	+	+	S		-	-	
					14		-	-	-	-	-	-	-	
42	20	PID	100 × 2	7	Before		-	#	#	S	-	-	-	-
					7		-	-	-	-				
					14									
43	34	PID	100 × 2	7	Before		-	#	+	S	-	-	-	-
					7		-	-	+	S	-			
					14									

PID : Pelvic inflammation disease

ジア消失率は、11/12、91.7%であり、投与14日後では100%の消失率であった。また、1日300mg投与群5例では、全て7日後には陰性となり消失率100%であった。

これらの症例は3ヶ月以上経過し臨床的には再感染と考えられた1例を除いて全てに再発はみられていない。

Table 3にChlamydiazyme法の検査結果の推移を示した。症例4は、投与7日後になお陽性範囲内にあるがその他は全て陰性となったことを示している。

自覚的症狀においても投与7日後には症狀の改善が認められた症例が多く、臨床効果としては著効15例、有効2例で全例有効以上の成績であった。

3. 副作用

投薬した43例において消化器症狀、神経症狀などの副作用は認められず、また投薬前後に行った臨床検査においても異常は認められなかった。

IV. 考 察

TE-031は大正製薬株式会社総合研究所でエリスロマイシンから合成された新規のマクロライド系の抗生物質である。この薬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、マイコプラズマ及びレジオネラ、インフルエンザ、ナイセリア等一部のグラム陰性菌に抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はマクロライド系の抗生物質のうちで最も強力であるとされているものである。従来のエリスロマイシン系薬剤と異なり、酸(胃酸)に対して極めて安定であり、従って経口投与により高い血中濃度とその持続性を有している。また、TE-031は尿中への排出も十分であり尿路系感染症にも有用性が期待され、特殊なライフサイクルをもつ*Chlamydia trachomatis*にも感受性があることが判明し、今回のわれわれの検討が企画されるようになった次第である。

*Chlamydia trachomatis*による感染症が古くから知られていた眼疾患としてではなく、STDの原因として少なからざる役割を演じていることが明らかになって日もまだ浅い。泌尿器科領域での尿道炎の原因には、淋菌の見出せないいわゆる非淋菌性尿道炎があり、近年この疾患は次第に数を増し、ついには淋菌性尿道炎をも上まわる数になってきているとのことである。その上これら非淋菌性尿道炎の半数以上が、検出法の簡易化、確実化によ

Table 3 Changes in Chlamydiazyme results

Case No.	Diagnosis	Chlamydiazyme (0.100 < Net A ₄₉₂ > 2.000)		
		Before	After 1 week	After 2 weeks
1	PID	0.161	0.027	0.002
2	Colpitis	0.152	0.008	0.008
3	Colpitis	0.483	0.004	0.010
4	Perinatal period	1.987	0.139	0.015
5	PID	1.983	0.014	0.004
6	Perinatal period	0.110	0.019	0.005
7	Perinatal period	2.000	0.018	0.005
8	Cervicitis only	0.171	0.010	0.004
9	Cervicitis only	2.000	0.020	0.010
10	PID	0.112	0.001	0.001
11	Cervicitis only	0.172		0.002
12	Cervicitis only	0.242	0.111	0.121
13	Cervicitis only	1.934	0.007	0.003
14	Cervicitis only	0.901	0.008	0.032
15	PID	0.571	0.011	0.003
16	PID	0.171	0.031	0.002
17	PID	0.307	0.011	0.021

Cases No. 1~No.12: 200mg/day treatment

PID: Pelvic inflammation disease

Cases No.13~No.17: 300mg/day treatment

りクラミジアによることがはっきりしてきた。その結果、産婦人科領域においてもSTDとして考えるとき、男性の尿道炎にあたる子宮頸管炎においてクラミジアの重要性が目されるようになってきた。子宮頸管からのクラミジアの分離成績は、われわれの教室の1000例をこす検討⁴⁾ではほぼ10%の陽性率であった。

この陽性例の中心は子宮頸管炎だけではなく、骨盤腹膜炎や膣炎の他に全く症状を自覚しない妊婦の例もほぼ同じ比率で検出されている。従って骨盤内感染による将来不妊症の原因となったり、妊婦の陽性例に関してはすでによく知られている産道感染による新生児の封入体性結膜炎や肺炎の発症も懸念されるところである。このようなことから考えれば、無症状患者からの検出とその陽性例に対する適切な治療が強く望まれるところとなってきている。

クラミジア感染症の治療においては、以前よりテトラサイクリン系統の薬剤とエリスロマイシン系統の抗生物質の投与が効果的であることは判明していた。しかしながら妊婦などが対象となる場合には、テトラサイクリンは胎児の影響を考えるとあまり推奨はできず、エリスロマイシンに頼らざるを得ないのが現状であった。しかしながら短期間の投与で確実に治療効果があり、しかもエリスロマイシン系統の薬剤が期待されていたわけであるがここにTE-031の登場で、この点の問題点も解決されるものと思われる。

そのマクロライド系抗生物質TE-031をわれわれはクラミジアが検出された非淋菌性子宮頸管炎に投与して検討したが、全17症例においてクラミジアが消失した。自覚症状を訴える患者では特に帯下を訴える患者が最も多いのであるが、本剤投薬により良好の改善がみられた。

このようにTE-031が産婦人科領域において子宮頸管からクラミジアが検出された症例を対象にして、クラミジアの消失と自覚症状の改善という点において満足すべき結果が得られた。

V. 結 語

17例の子宮頸管におけるクラミジア陽性の子宮頸管炎また子宮頸管炎と膣炎、骨盤腹膜炎の併発例などに対して、TE-031 1日200 mgもしくは300 mgの14日間投与を行い著効15例、有効2例、有効率100%の成績を得た。なお、自他覚的副作用、臨床検査値の異常変化はみられなかった。

このような結果からTE-031は産婦人科領域におけるクラミジア感染症に有効な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 野口昌良, 秋田敏行, 山崎 健, 稗田茂雄, 鈴木正利, 石原 実: Chlamydiazyme 法による産婦人科領域における骨盤腹膜炎を中心とした *Chlamydia trachomatis* 感染症の検討。産婦の世界, 38: 459-466, 1986
- 2) 保田仁介, 山元貴雄, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科周産期におけるクラミジア感染症の検討。日産婦誌, 37: 799-800, 1985
- 3) 加藤直樹他: *Chlamydia trachomatis* 感染症診断薬としてのChlamydiazymeの有効性—尿路性器感染症における検討—。感染症学雑誌, 60: 378-386, 1986
- 4) 野口昌良他: 第39回日本産婦人科学会講演要旨, 1987, 4, 東京

TE-031(A-56268) IN OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL INFECTIONS OF *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

MASAYOSHI NOGUCHI, KEN YAMAZAKI, TOSHIYUKI AKITA, TOSHIMICHI OKAMOTO, NAOKO ITO and MINORU ISHIHARA
Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University, Aichi

A newly developed macrolide antibiotic, TE-031 (A-56268), was administered to patients with chlamydial cervicitis. The results are described below.

Female patients with cervicitis or its complications were treated with TE-031 in a daily dose of 200-400 mg, and eradication of *Chlamydia* was evaluated after 7 or 14 days of administration. Subjects were 46 patients including 30 with non-chlamydial cervicitis. In 16 *Chlamydia*-positive cases, *Chlamydia* was eradicated after 7 days, except in one patient in whom it was eradicated after 14 days. We conclude that TE-031 is a useful antibiotic in the treatment of chlamydial cervicitis.