

## 非淋菌性尿道炎に対する RU 28965の基礎的および臨床的検討

齊藤 功

東京共済病院泌尿器科

非淋菌性尿道炎に対する RU 28965の基礎的および臨床的検討を行った。*Chlamydia trachomatis* に対する RU 28965の MIC は0.05~0.1  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ミノマイシンに劣るもののエリスロマイシンより優れた結果であった。非淋菌性尿道炎28例に RU 28965 1日300~600 mg, 7~14日間投与した結果、投与前に *Chlamydia trachomatis* が検出された症例は14例で、有効以上の有効率は主治医判定では92.9% (13/14)、統一効果判定による7日目判定では71.4% (10/14)であった。また、*Chlamydia trachomatis* の消失率は85.7%であった。*Chlamydia trachomatis* が検出されない症例は14例で、主治医判定の有効率は85.7% (12/14)であった。副作用、臨床検査値異常は全例に認められなかった。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社において開発された新しいマクロライド系抗生物質であり、エリスロマイシンの9位を2-methoxyethoxy-methylximeで置換したものである。本剤の抗菌スペクトラムおよび抗菌活性はエリスロマイシンとほぼ等しく、*Chlamydia trachomatis* に対しても優れた抗菌活性を示すことが報告されている<sup>1)</sup>。また、本剤は胃酸抵抗性に優れると同時に吸収が良く、最高血中濃度はエリスロマイシンあるいはジョサマイシンの5~6倍であり、血中濃度半減期も約7時間と長く、体内で代謝を受ける割合が少ないという特徴を有している<sup>2)</sup>。

従来、尿道炎の主流は淋疾であったが、非淋菌性尿道炎(Non-Gonococcal Urethritis: NGU)の占める割合が増加し、その発症頻度、診断、再発を繰り返すケース、後淋菌性尿道炎などむしろ淋疾よりも問題が多い。

今回、我々は非淋菌性尿道炎に対して RU 28965を使用した結果について、基礎的(*Chlamydia trachomatis* に対する MIC を検討)および臨床的検討を行ったので報告する。

### I. 基礎的検討

#### 1. 対象と方法

東京共済病院泌尿器科において、非淋菌性尿道炎の患者より分離した *Chlamydia trachomatis* 5株を McCoy cell で培養、測定薬剤(RU 28965, エリスロマイシン, ミノマイシン)は遠心吸着後に加え、35°C, 48時間培養後、封入体形成の有無をギムザ染色後、暗視野で観察し、MICを測定した。

#### 2. 結果

*Chlamydia trachomatis* に対する RU 28965, エリスロマイシン(EM), ミノマイシン(MINO)の MIC を Table 1 に示した。

RU 28965の *Chlamydia trachomatis* に対する MIC は0.05~0.1  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、MINOに比して劣ったが、EM(0.1~0.2  $\mu\text{g/ml}$ )に対しては1管程優れた抗菌力を示した。

### II. 臨床的検討

#### 1. 対象並びに方法

##### 1) 対象

対象患者は、昭和60年12月~昭和61年6月に東京共済病院泌尿器科を受診した NGU 28例である。患者背景は Table 2のごとくで、18歳より40歳までに分布していた。

臨床症状については、尿道分泌物はクラミジア性尿道炎(C-尿道炎)では92.9%、非クラミジア性尿道炎(Non-C-尿道炎)は57.1%に認められ、塗抹標本上 PMNL  $\geq 5$  コはそれぞれ100%、100%であった。初尿中の膿尿( $\geq 5$ )については、C-尿道炎では78.6%、Non-C-尿道炎で42.9%に認められた。

##### 2) 診断方法

NGUの診断は尿道分泌物を認めるか、尿道塗抹標本のグラム染色で全視野観察、最大視野で平均5コ以上のPMNLを認め、淋菌と考えられるグラム陰性双球菌を認めないものとした。なお淋菌培養で淋菌陰性を確認している。

##### 3) 検体の採取と *Chlamydia trachomatis* の分離方法

検体はまず塗抹標本用スライドにグラム染色用塗抹標本を、ついで滅菌綿棒で尿道分泌物を採取、淋菌培養(Thayer-Martin Selective Medium)、一般好気性培養(血液寒天培地)と *U. urealyticum* 培養(T-broth)を行った。ついでクラミジア用化繊性綿棒を外尿道口より2~3 cm 挿入軽く1~2回回転、上皮細胞を擦過剝離し、これを2-SP transport medium にしぼり出し、培養まで-70°C で凍結保存した。組織培養<sup>3)</sup>は cycloheximide 処理、Mc-

Coy cell を用い CMG (complete medium glucose) 培養液中で 37°C, 48 時間培養後, メタノール固定, Giemsa 染色後, 暗視野並びに明視野で封入体の有無を観察, その数をカウントした。最後に初尿 (First Voiding Urine ; VBi) を約 10 ml とり, その沈渣所見中, 白血球数を記録した。

#### 4) 薬剤の投与方法

RU 28965 の投与は 1 日量 300~600 mg, 7~14 日行った。また, 他剤の併用は全例行っていない。

#### 5) 効果判定

非淋菌性尿道炎 (クラミジア性, 非クラミジア性) に対する主治医の臨床効果は, 著効, 有効, 無効の 3 段階で評価した。また, クラミジア性尿道炎に関しては, 主治医判定の他に Table 3 に示す統一判定基準により 7 日目判定 (follow up 出来る症例に対しては 14 日目判定も実施) を行った。

なお, *Chlamydia trachomatis* に対しての微生物学的効果については, 治療前後の培養および Chlamydiazyme によって評価した。

### 2. 結果および成績

#### 1) 分離菌

対象患者は 28 例で, このうち *Chlamydia trachomatis* が分離された C-尿道炎は 14 例 (50%) で, このうち 1 例は培養では (-) であったが, Chlamydiazyme では陽性であった。Non-C-尿道炎は 14 例であった。

C-尿道炎 14 例中 *Chlamydia trachomatis* 単独感染は 10 例 (71.4%), 残り 4 例はすべて *S. epidermidis* との混合感染例であった。また, Non-C-尿道炎 14 例中 *S. epidermidis* が 4 例, *Ureaplasma urealyticum* が 1 例, また *S. agalactiae* と *Ureaplasma* の混合感染が 1 例あった。7 例は菌陰性であった。これは全体の症例の 25% であった。

#### 2) 臨床効果

##### i) 主治医判定

主治医判定による C-尿道炎および Non-C-尿道炎の臨床効果は Table 4 に示すごとくである。C-尿道炎では著効 7 例, 有効 6 例, 無効 1 例で有効率 92.9% であった。また Non-C-尿道炎は 7 例, 有効 5 例, 無効 2 例で有効率 85.7% であった。

##### ii) 統一効果判定による C-尿道炎の判定

統一効果判定による 7 日目, 14 日目判定は Table 5 に示すごとくである。7 日目判定では著効 6 例, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で有効率 71.4% であった。14 日目まで follow up 出来た症例は 6 例で, そのうち著効 5

例, 有効 1 例で有効率 100% であった。

#### 3) クラミジアに対する微生物学的効果

Table 6 に *Chlamydia trachomatis* に対する効果を示す。7 日目判定による *Chlamydia trachomatis* の消失率は 85.7% であった。

#### 4) 自・他覚的臨床症状に対する効果

初診時における C-尿道炎と Non-C-尿道炎の臨床症状は, 尿道分泌物では C-尿道炎 92.9%, Non-C-尿道炎 57.1%, smear 中の PMNL の異常は C-尿道炎, Non-C-尿道炎ともに 100% であった。

Table 7 に自・他覚症状に対する効果を示す。C-尿道炎では, 尿道分泌物の消失したものは 13 例中 11 例 (84.6%) であった。また, smear 中 PMNL については消失は 14 例中 9 例 (69.2%) であった。Non-C-尿道炎では, 尿道分泌物は 8 例中全例消失したが, 1 例, 投与前 (-) であったが投与後に陽性になった症例があった。また, smear 中 PMNL については消失したものは 14 例中 13 例 (92.9%) であった。

#### 5) 副作用

自・他覚的副作用は 1 例も認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

従来, 性交性尿道炎の原因菌は大部分淋菌であったが, 近年 NGU の占める割合の増加は著明であり, とくに *C. trachomatis* によるものの増加が著しい。NGU の治療については, *Chlamydia* 性尿道炎の場合, 淋菌に有効なペニシリン, セフェム系薬剤, アミノ配糖体系抗生剤は無効であり, *C. trachomatis* 感染の場合, テトラサイクリン系薬剤を中心に一部マクロライド系, ST 合剤などにより治療を行っている。

今回, 我々はフランスで *Chlamydia* 性尿道炎に対して優れた治療成績が得られている RU 28965 の治療効果を知る目的で, 非淋菌性尿道炎について検討した。

*Chlamydia* 性尿道炎 14 例中, 主治医による判定では有効率 92.9% であり, *Chlamydia* の消失率は 7 日目判定で 85.7% であった。また, 統一効果判定 (7 日目判定) では 71.4% であった。非 *Chlamydia* 性尿道炎においても, 14 例中主治医判定で有効率 85.7% であった。この効果はテトラサイクリン系薬剤に MIC 結果では劣るものの, ほぼ匹敵するものと思われる。

また, 副作用も全例に認められなかったことから, 本剤 RU 28965 は非淋菌性尿道炎に対して有用な薬剤であると考えられる。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Chlamydia trachomatis* (5 strains, 10<sup>4</sup> cells/ml)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	<0.013	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13
Drugs										
RU 28965				1	4					
EM					2	3				
MINO	5									

Table 2 Background of chlamydial and non-chlamydial urethritis patients

		C-urethritis n = 14	Non-C-urethritis n = 14
Age (Mean $\pm$ S.D.)		18~40 (30.2 $\pm$ 6.7)	26~39 (32.0 $\pm$ 4.5)
Urethral discharge	- + # ##	1 7 6 ] 92.9%	6 7 1 ] 57.1%
PMNL in smear	0 1~ 4/hpf 5~ 9/hpf 10~29/hpf $\geq$ 30/hpf	7 7 ] 100%	3 9 2 ] 100%
WBC in VB <sub>1</sub>	0 1~ 4/hpf 5~ 9/hpf 10~29/hpf $\geq$ 30/hpf	3 4 6 1 ] 78.6%	8 1 4 1 ] 42.9%

Table 3 Criteria of evaluation (day 7 or day 14)

Bacteriological response	Eradicated			Persisted
Clinical efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>C. trachomatis</i>	-	-	-	+
Urethral discharge	-	-	+	
PMNL of smear or VB <sub>1</sub> *	0 ~ -	+	+	

\* PMNL of smear or VB<sub>1</sub> - :  $\leq$ 4/hpf  
+ :  $\geq$ 5/hpf

Table 4 Clinical efficacy evaluated by physician

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
C-urethritis	14	7	6	1	92.9
Non-C-urethritis	14	7	5	2	85.7

Table 5 Clinical efficacy evaluated by criteria (C-urethritis)

Criterion	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Day 7	14	6	4	2	2	71.4
Day 14	6	5	1	0	0	100

Table 6 Bacteriological response of RU 28965 against *Chlamydia trachomatis* (day 7)

No. of cases	Eradicated	Persisted	Comment
14	12	2	One persisting case Day 7 (+) Day 14 (-) Another persisting case (+) Unchanged

Eradication rate (Day 7) : 85.7 %

Table 7 Results of treatment

Diagnosis	No. of cases	Urethral discharge			No. of cases	PMNL in smears		
		Cleared	Improved	Unchanged		Cleared	Improved	Unchanged
C-urethritis	13	11	1	1	14	9	5	0
Non-C-urethritis	8	8	0	0	14	13	1	0

### 文 献

- 1) DUTILH, B ; B. DE BARBEYRAC, C. LAFFERRIÈRE & C. BÉBÉAR : Activité comparée *in vitro* d'un nouveau macrolide RU 28965 et de l'érythromycine vis-à-vis *Chlamydia trachomatis*. Pathologie Biologie. 34(5) : 445~447, 1986
- 2) 第35日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅣ。RU 28965, 盛岡, 1987
- 3) EVANS RT & TAYLOR-ROBINSON D : Comparison of various McCoy cell treatment procedures used for detection of *Chlamydia trachomatis*. J. Clin. Microbiol. 10 : 198~201, 1979
- 4) VAN DER WILLIGEN, A. H. & K. H. TIJAM et al. : Evaluation of Roxithromycin in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. Eur. J. Clin. Microbiol. 5 (6) : 612~614, 1986

## RU 28965 IN NON-GONOCOCCAL URETHRITIS

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

We performed basic and clinical studies on the effect of RU 28965 in non-gonococcal urethritis. The MIC of RU 28965 for *Chlamydia trachomatis* was 0.05~0.1  $\mu\text{g/ml}$ , which was inferior to minomycin, but superior to erythromycin.

RU 28965 was administered to 28 patients with non-gonococcal urethritis at a daily dose of 300~600 mg for 7~14 consecutive days. *Chlamydia trachomatis* was detected in 14 cases at the preadministration stage. The efficacy rate evaluated by the attending physician was 92.9% (13/14), and by day 7 evaluation according to the committee's criteria was 71.4% (10/14). The elimination rate of *Chlamydia trachomatis* was 85.7%. No *Chlamydia trachomatis* was detected in the remaining 14 cases at the preadministration stage, and the efficacy rate evaluated by the attending physician was 85.7% (12/14). Neither side-effect nor abnormal laboratory finding was observed.