

RU 28965の尿路性器感染症における基礎的・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

原 三信

三信会原病院泌尿器科

中山 宏

中山泌尿器科医院

占部慎二

占部医院

南里和成

南里泌尿器科医院

中尾借主

中尾医院

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 RU 28965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: *C. trachomatis* 標準株 2 株および臨床分離 14 株に対する RU 28965 の抗菌力を測定した。標準株とした D 株に対する MIC, MLC はそれぞれ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。また F 株に対する MIC, MLC はそれぞれ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、両株に対し強い抗菌力を示した。臨床分離 14 株に対する MIC は 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、比較薬剤の JM とほぼ同等で、MINO と EM・TC との中間的抗菌力を示した。MLC は 0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、JM とほぼ同等で、MINO, EM より 1 管ほど優れ、TC より 4 管ほど優れていた。

2. 臨床的検討: RU 28965 を男子尿道炎および子宮頸管炎患者に 1 日 300~400 mg 分 2, 3~14 日間投与し、臨床効果を検討した。主治医判定による有効率は淋菌性尿道炎 16.7% (2/12), 非淋菌性尿道炎 81.8% (18/22), このうちクラミジア性尿道炎 80.0% (12/15), 淋菌性子宮頸管炎 0% (0/1), クラミジア性子宮頸管炎 83.3% (5/6) であった。尿道炎における 3 日目判定による淋菌の消失率は 22.2% (2/9), 7 日目判定によるクラミジアの消失率は 88.9% (8/9) であった。

副作用は 45 例中 1 例のみに頭痛, 食欲不振, 腹部膨満感が認められた。臨床検査値の異常変動は GOT および GPT の軽度上昇, ビリルビンの軽度上昇がそれぞれ 1 例に認められた。

RU 28965 はフランス, ルセル, ユクラフ社研究所で開発された新しい経口マクロライド系抗生物質である。本剤はエリスロマイシンの 9 位を 2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換したものであり、その化学構造式を Fig. 1 に示した。本剤の特徴は胃酸抵抗性に優れ、従来のマクロライド系抗生物質よりも吸収が良く、半減

期が長いとされている。また抗菌スペクトラム, 抗菌活性はエリスロマイシンとほぼ等しく、*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* 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。

今回、われわれはこのような特徴を有する RU 28965 の *C. trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力を測定すると

もに、男子尿道炎および子宮頸管炎に対する有効性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株に対する本剤の抗菌力を測定した。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⁹⁾に準じて行った。4×10⁴ cells/well の McCoy 細胞に1×10⁷ IFU の *C. trachomatis* 各株を遠心により感染させ、希釈した RU 28965, Erythromycin(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℃で培養し、感染72時間後の封入体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てい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3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42例、子宮頸管炎8例、合計50例に RU 28965 を使用した。投与方法は本剤を1回150 mg ないし200 mg、1日2回、朝・夕食前に経口投与した。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。

淋菌の同定は、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)内のグラム陰性双球菌の有無で検討し、さらに分泌物を trans grow などの培地で培養し、各施設で分離・同定を行った。さらに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℃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細胞を擦過剝離し、直接塗抹法(Micro Trak 法)および細胞培養法で行うことを原則とし、そのいずれかが陽性のものを *C. trachomatis* 感染症と診断した。細胞培養法は、採取した検体を 2 SP-transport medium に入れ-80℃に凍結保存後、佐賀医科大学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中心とし、主治医が著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階で判定した。さらに淋菌性およびクラミジア性尿道炎においては、それぞれ UTI 研究会統一判定基準試案に準拠し、統一判定も行った。統一判定は起炎微生物の消失の消無、分泌物の量および初尿中(400倍視野)または smear 中(1000倍視野)の PMN の推移を指標とした。判定基準は Table 1のごとくである。分泌物の量、PMN の表示は下記のごとく定めた。効果判定日は主治医判定では終了日、統一判定では淋菌性尿道炎の場合原則として3日目、クラミジア性尿道炎の場合原則として7日目とした。

分泌物の量

- ♂ 自然排出あり
- 卍: ♀極めて多い
- ♂しごとく多量の排出あり
- 卍: ♀多い
- ♂しごとく少量に排出あり
- +: ♀少しある
- : なし

初尿または smear 中 PMN

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

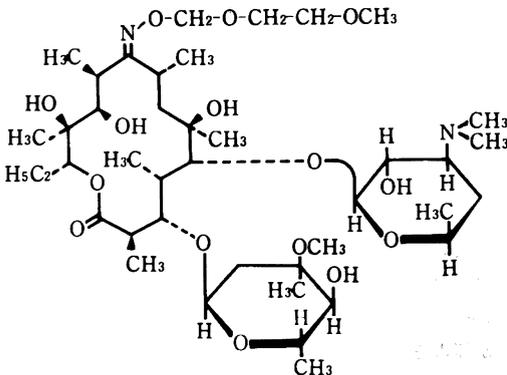
安全性については自他覚的副作用の他に、一部の症例では血液・生化学的検査値の変化に基づく検討も行った。

II. 成績

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

RU 28965, EM, JM, TC, MINO の *C. trachomatis* 標

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



9-[O-[(2-Methoxyethoxy) methyl] oxime] erythromycin

準株 D 株および F 株に対する MIC, MLC を Table 2 に示した。RU 28965 の D 株に対する MIC, MLC はそれぞれ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり, MIC は比較薬剤の JM と同等で, MINO と EM・TC との中間的抗菌力を示した。MLC は最も優れ, 比較薬剤と比べ 1~3 管ほど優れていた。

また F 株に対する本剤の MIC, MLC はそれぞれ, 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり, 薬剤間の比較では D 株とほぼ同様な傾向を示した。

次に臨床分離 14 株に対するこれら 5 薬剤の MIC, MLC 分布をそれぞれ Fig. 2, 3 に示した。本剤の MIC は 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, JM とほぼ同等で, MINO と EM・TC との中間的抗菌力を示した。また MLC は 0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり, JM とほぼ同等で, MINO, EM より 1 管ほど優れ, TC より 4 管ほど優れていた。

2. 臨床的検討

本剤が投与された 50 例のうち主治医による臨床効果の判定が可能であった症例は, 淋菌性尿道炎 12 例, 非淋菌

性尿道炎 22 例, 子宮頸管炎 7 例で, 合計 41 例であった。副作用は 50 例中投与後の経過を観察し得た 45 例について検討した。この 45 例の疾患別の症例一覧を Table 3~5 に示した。男性 38 例, 女性 7 例, 平均年齢は男性 34.2 歳, 女性 27.9 歳であり, 多くが性的活動の盛んな年代であった。

1) 主治医判定

淋菌性尿道炎 12 例のうち淋菌単独感染は 8 例, 淋菌 + クラミジア感染は 3 例, 淋菌 + ウレアプラズマ感染は 1 例であった。本剤の臨床効果は有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 8 例で, 有効率 16.7% であった (Table 6)。非淋菌性尿道炎 22 例のうちクラミジア単独感染は 12 例, クラミジア + ウレアプラズマ感染は 2 例, クラミジア + 細菌感染は 1 例, 細菌単独感染は 2 例, 微生物の検出されなかったものは 5 例であった。本剤の臨床効果は著効 9 例, 有効 9 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で, 有効率 81.8% であった。このうちクラミジア性尿道炎 15 例に対する本剤の臨床効果は著効 4 例, 有効 8 例, やや有効 1 例, 無効 2 例で, 有効率 80.0% であった。また非淋菌・非クラミ

Table 1 Criteria for evaluating clinical efficacy in male urethritis by committee's assessment

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 RU 28965 against *C. trachomatis*

Antibiotic	Type D		Type F	
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MLC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MLC ($\mu\text{g/ml}$)
RU 28965	0.1	0.2	0.05	0.78
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 / 4×10^4 cells

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

Host cell McCoy cell

Table 3 Clinical summary of gonococcal urethritis cases treated with RU 28965

Case No.	Age Sex	RU 28965 treatment		Urethral** discharge	PMN** (Smear or VB ₁)	Isolated organism**	C. trachomatis**		Evaluation		Adverse reactions
		Dose (mg)	Duration* (days)				Culture	Micro Trak	Doctor's judgement	Committee's assessment	
1	43 M	400	3	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	-	Poor	Poor	GOT 24→61 GPT 16→58
			3	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	N.D.			
2	40 M	400	3	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Poor	Poor	
			3	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.			
3	22 M	400	3	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	N.D.	Poor	Poor	
			4	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.			
4	43 M	400	3	+	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	-	Poor	Poor	
			3	+	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.			
5	25 M	400	5,10	+	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	-	Poor	Poor	
			7	+(5) -(10)	4(5) 0(10)	-(5) -(10)	N.D.	N.D.	Good (10)	Fair (5)	
6	38 M	400	3	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	Poor	Poor	
			3	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.			
7	21 M	400	3	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	+	-	Poor	Poor	
			3	+	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.			
8	57 M	400	3	+	3	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	Fair	Excellent	
			7	-	1	-	N.D.	N.D.			
9	49 M	400	2	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Poor	Poor	
			3	+	4	<i>Ureaplasma sp.</i>	N.D.	N.D.			
10	27 M	400	7	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Poor	Poor	
			7	+	4	<i>Ureaplasma sp.</i>	N.D.	N.D.			
11	33 M	400	7	##	3	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Good	Good	
			7	-	0	-	N.D.	N.D.			
12	33 M	400	6	##	3	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	Fair	Fair	
			7	+	2	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.			
13	26 M	400	1	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-			
			7	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.			
14	30 M	400	1	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-			
			7	##	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.			

* : Day of evaluation ** : Before treatment
 * : Overall days of treatment ** : After treatment
 VB₁: First voided urine N.D.: Not done

Table 4-1 Clinical summary of non-gonococcal urethritis cases treated with RU 28965

Case No.	Age Sex	RU 28965 treatment		Urethral** discharge	PMN** (Smear or VB ₁)	Isolated organism**	C. trachomatis**		Evaluation		Adverse reactions
		Dose (mg)	Duration* (days)				Culture	Micro Trak	Doctor's judgement	Committee's assessment	
15	49 M	300	8	+	2	N.D.	-	+	Good	Excellent	-
			9	-	0	N.D.	-	-			
16	34 M	300	7,14	+	3	N.D.	+	+	Good	Fair (7)	-
			14	+(7) -(14)	3(7) 0(14)	N.D.	-(7) N.D.(14)	-(7) -(14)			
17	21 M	300	7,14	+	3	N.D.	+	+	Poor (14)	Poor (7)	-
			17	-(7) +(14)	0(7) 2(14)	N.D.	+(7) +(14)	+(7) -(14)			
18	33 M	300	10	+	3	N.D.	+	+	Good (18)	Excellent (10)	-
			19	-(10) -(18)	0(10) 0(18)	N.D.	N.D.(10) N.D.(18)	-(10) -(18)			
19	26 M	400	7	+	3	-	+	N.D.	Good	Excellent	-
			7	-	0	N.D.	-	N.D.			
20	30 M	400	7	+	4	<i>Ureaplasma</i> sp.	+	+	Excellent	Excellent	-
			7	-	1	N.D.	N.D.	-			
21	18 M	400	7	+	3	<i>Ureaplasma</i> sp.	+	+	Good	Moderate	-
			7	-	2	-	N.D.	-			
22	25 M	300	7,13	+	4	GPC +	-	+	Good (13)	Moderate (7)	-
			14	-(7) -(13)	4(7) 0(13)	N.D.(13)	-(7) N.D.(13)	-(7) -(13)			
23	33 M	400	9	+	4	-	+	-	Excellent	Excellent	-
			16	-	0	N.D.	-	-			
24	27 M	300	18	+	3	-	+	-	Fair	/	-
			14	-	0	N.D.	-	+			
25	40 M	400	15	+	4	-	+	+	Poor	/	-
			7	+	4	N.D.	+	N.D.			
26	46 M	400	12	+	4	-	+	+	Excellent	Excellent	-
			7	-	1	N.D.	+	-			

Day of evaluation

** : Before treatment

After treatment

Overall days of treatment

VB₁ : First voided urine

N.D. : Not done

GPC : Gram-positive cocci

Table 4-2 Clinical summary of non-gonococcal urethritis cases treated with RU 28965

Case No.	Age Sex	RU 28965 treatment		Urethral** discharge	PMN** (Smear or VB ₁)	Isolated organism**	C. trachomatis**		Evaluation		Adverse reactions
		Dose (mg)	Duration* (days)				Culture	Micro Trak	Doctor's judgement	Committee's assessment	
27	46 M	400	7	+	4	-	+	-	Good	/	-
			7	-	0	N.D.	N.D.	-	Good	/	-
28	35 M	400	7	-	2	-	+	-	Good	/	-
			14	-	0	N.D.	N.D.	-	Good	/	-
29	24 M	400	14	+	2	-	N.D.	+	Excellent	/	-
			14	-	0	-	N.D.	-	Excellent	/	-
30	31 M	300	7,14	+	3	GPC · GNR +	-	-	Excellent (14)	/	-
			14	-	0(7) 0(14)	N.D.(7) N.D.(14)	-	-	Excellent (16)	/	-
31	27 M	300	7,16	+	4	GPC +	-	-	Excellent (16)	/	-
			14	+	1(7) 1(16)	N.D.(7) N.D.(16)	-	-	Excellent (16)	/	-
32	34 M	400	7	-	4	-	-	N.D.	Fair	/	-
			7	-	1	N.D.	N.D.	-	Fair	/	-
33	44 M	400	7	+	4	-	-	N.D.	Excellent	/	-
			7	-	0	-	N.D.	-	Excellent	/	-
34	31 M	400	9	+	4	-	-	N.D.	Excellent	/	-
			7	-	0	-	N.D.	-	Excellent	/	-
35	51 M	400	7	-	2	-	-	N.D.	Good	/	-
			7	N.D.	0	N.D.	N.D.	-	Good	/	-
36	23 M	400	7	+	3	-	-	-	Excellent	/	-
			7	-	1	-	-	-	Excellent	/	-
37	54 M	400	2	+	2	-	-	N.D.	Abdominal fullness Anorexia, Headache	/	-
			2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-	Abdominal fullness Anorexia, Headache	/	-
38	29 M	400	11	+	3	-	-	+	T-Bil ↑ 1.42→2.52	/	-
			7	+	4	+	-	-	-	T-Bil ↑ 1.42→2.52	/

* : Overall days of treatment ** Before treatment / After treatment
 VB₁ : First voided urine N.D. : Not done GPC : Gram-positive cocci
 GNR : Gram-negative rods

Table 5 Clinical summary of cervicitis cases treated with RU 28965

Case No.	Age Sex	RU 28965 treatment		Vaginal** discharge	PMN** (Smear)	Isolated organisms**	C. trachomatis**		Evaluation Doctor's judgement	Adverse reactions
		Dose (mg)	Duration* (days)				Culture	Micro Trak		
39	26 F	450	3	†	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.	Poor	—
			4	†	4	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.D.	N.D.		
40	33 F	400	7	+	4	—	+	N.D.	Poor	—
			17	+	4	N.D.	N.D.	N.D.		
41	29 F	400	7	+	4	—	+	N.D.	Good	—
			15	—	1	N.D.	N.D.	N.D.		
42	27 F	400	7	+	4	—	+	N.D.	Good	—
			7	—	1	N.D.	N.D.	N.D.		
43	26 F	400	7	†	4	—	+	N.D.	Excellent	—
			9	—	1	N.D.	N.D.	N.D.		
44	22 F	300	7	†	3	N.D.	+	+	Good	—
			8	—	1	N.D.	N.D.	N.D.		
45	32 F	300	8	+	—	N.D.	+	+	Good	—
			8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		

* : Day of evaluation

** : Before treatment

N.D. : Not done

* : Overall days of treatment

** : After treatment

ジア性尿道炎7例に対する臨床効果は著効5例、有効1例、やや有効1例で、有効率85.7%であった(Table 7)。

子宮頸管炎7例のうち淋菌感染は1例、クラミジア感染は6例であった。淋菌性子宮頸管炎1例に対する本剤の臨床効果は無効1例で有効率0%、クラミジア性子宮頸管炎6例に対する臨床効果は著効1例、有効4例、無効1例で、有効率83.3%であった(Table 8)。

2) 統一判定

UTI研究会統一判定基準試案により評価可能であった淋菌性尿道炎は9例で、3日目判定による臨床効果は著効1例、やや有効1例、無効7例で、総合有効率11.1%であった(Table 9)。

クラミジア性尿道炎は9例が評価可能であり、7日目判定による臨床効果は著効5例、有効2例、やや有効1例、無効1例で、総合有効率77.8%であった(Table 10)。

3) 微生物学的効果

尿道炎における微生物学的効果は統一判定に準拠し、淋菌の消失率は原則として3日目判定、*C. trachomatis* およびその他の微生物は原則として7日目判定で検討した。淋菌の消失率は9株中2株消失し、22.2%であった。*C. trachomatis* については、細胞培養法が行われていない症例においてはMicro Trak法の結果を採用し、両検査の結果が一致しなかった症例では、どちらか一方の検査が陽性であれば*C. trachomatis* 陽性とし集計した。*C. trachomatis* の消失率は9株中8株消失し、88.9%であった(Table 11)。

子宮頸管炎における3日目判定による淋菌の消失率は1株中消失なく0%、*C. trachomatis* の7日目判定による消失率は2株中1株消失し、50.0%であった(Table 12)。

Table 6 Clinical efficacy of RU 28965 in gonococcal urethritis

Isolated organism	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>N. gonorrhoeae</i>	8		2	1	5	2/8 (25.0)
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	3			1	2	0/3 (0)
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>Ureaplasma</i> sp.	1				1	0/1 (0)
Total	12	0	2	2	8	2/12 (16.7)

Table 7 Clinical efficacy of RU 28965 in non-gonococcal urethritis

Isolated organism	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>C. trachomatis</i>	12	3	6	1	2	9/12 (75.0)
<i>C. trachomatis</i> + <i>Ureaplasma</i> sp.	2	1	1			2/2 (100)
<i>C. trachomatis</i> + Other bacteria	1		1			1/1 (100)
Sub-total	15	4	8	1	2	12/15 (80.0)
Other bacteria	2	2				2/2 (100)
Non-bacteria	5	3	1	1		4/5 (80.0)
Sub-total	7	5	1	1	0	6/7 (85.7)
Total	22	9	9	2	2	18/22 (81.8)

Table 8 Clinical efficacy of RU 28965 in cervicitis

Isolated organism	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>N. gonorrhoeae</i>	1				1	0/1 (0)
<i>C. trachomatis</i>	6	1	4		1	5/6 (83.3)
Total	7	1	4	0	2	5/7 (71.4)

Table 9 Overall clinical efficacy of RU 28965 in gonococcal urethritis by committee's assessment

(3 days' treatment)

Bacteriological response		Eradicated			Persisted
Clinical efficacy		Excellent	Moderate	Fair	Poor
<i>N. gonorrhoeae</i>		—	—	—	+
Urethral discharge	Macroscopic	—	—	+	+ or —
	Microscopic	0 or —	+	+	+
No. of cases		1	0	1	7

Overall efficacy rate : 1/9 (11.1%)

Table 10 Overall clinical efficacy of RU 28965 in chlamydial urethritis by committee's assessment

(7 days' treatment)

Bacteriological response		Eradicated			Persisted
Clinical efficacy		Excellent	Moderate	Fair	Poor
<i>C. trachomatis</i>		—	—	—	+
Urethral discharge	Macroscopic	—	—	+	+ or —
	Microscopic	0 or —	+	+	+
No. of cases		5	2	1	1

Overall efficacy rate 7/9 (77.8%)

Table 11 Bacteriological response to RU 28965 in urethritis

Isolated organism	Bacteriological response		Eradication rate (%)
	Eradicated	Persisted	
<i>N. gonorrhoeae</i>	2	7	2/9 (22.2)
<i>C. trachomatis</i>	8	1	8/9 (88.9)
<i>Ureaplasma</i> sp.	1	1*	1/2 (50.0)
Other bacteria	1		1/1 (100)
Total	12	9	12/21 (57.1)

* : 3 days' treatment

Table 12 Bacteriological response to RU 28965 in cervicitis

Isolated organism	Bacteriological response		Eradication rate (%)
	Eradicated	Persisted	
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	1	0/1 (0)
<i>C. trachomatis</i>	1	1	1/2 (50.0)
Total	1	2	1/3 (33.3)

Table 13 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Differential (%)				Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	AI-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP	
				Eosino	Baso	Neutro	Lympho											Mono
1	Before	486	2700	0	6	47	42	11	15.1	46.3	15.5	24	16	4.7	0.42	1.19	13.5	-
	After	476	2800	1	1	49	32	17	14.8	46.2	15.8	61	58	5.0	0.72	1.07	12.3	-
6	Before	507	12000	1	1	84	12	2	15.3	46.5	22.3	17	25	8.9	1.53	1.05	13.1	-
	After	477	7400	2	6	74	15	6	15.3	46.2	26.1	18	28	6.6	0.76	1.13	13.7	-
9	Before	484	7100	0	1	55	38	6	15.4	47.7	26.5	43	90	9.0	0.68	1.22	14.7	±
	After	484	6200	1	4	36	51	8	15.5	47.2	32.6	32	48	8.8	0.90	1.25	17.1	-
11	Before	425	6200						14.2		14	10			0.90	11.0		-
	After	400	5800						14.6		16	12			1.00	12.0		-
13	Before	398	5800						14.8		20	18			1.00	16.0		-
	After	420	6200						14.4		18	12			1.00	18.0		-
14	Before	400	9800						14.6		14	8			1.00	18.0		-
	After	410	7200						14.0		16	14			1.00	20.0		-
15	Before	499	9100	0	0	53	43	4	15.0	45.5	23.0	16	11	5.2	0.40	1.00	11.0	
	After	511	7200	0	2	43	53	2	15.0	45.0	31.1	22	20	5.3	0.50	1.00	11.0	
18	Before																	
	After	460	6200						15.3	45.5	17.7	14	10	4.6	0.90	0.90	8.0	-
21	Before	555	5700	2	1	61	31	5	15.4	47.3	19.1	18	14	9.6	0.56	1.12	14.1	
	After	559	4900	1	5	66	21	7	15.2	47.4	20.9	15	11	10.2	0.66	1.13	16.7	
26	Before	515	7000	0	0	86	12	2	14.6	46.0	17.2	17	8	6.4	0.44	1.26	16.1	±
	After	507	4200	0	0	58	35	7	14.5	45.6	16.0	22	12	5.9	0.56	1.18	15.3	-
29	Before	513	8400	1	6	51	34	6	15.4	46.8	23.0	21	17	4.0	0.73	1.09	13.6	-
	After	489	7800	0	4	51	34	11	14.7	45.7	20.7	13	14	5.5	1.03	1.09	14.1	-
35	Before	466	4200	0	5	37	43	15	14.7	43.5	18.4	22	22	4.2	0.86	1.19	18.5	-
	After	467	4200	2	5	49	38	6	14.4	44.3	16.8	21	12	3.9	1.01	1.06	16.2	-
36	Before																	
	After	511	4600	0	3	71	23	3	14.0	43.6	29.3	13	10	9.6		1.11	12.7	
38	Before	537	4400	0	5	63	28	4	16.2	48.4	16.8	23	20	3.9	1.42	1.09	16.9	-
	After	539	10900	0	1	81	14	4	16.2	48.3	18.4	21	16	5.5	2.52	1.05	15.0	1+

4) 安全性

安全性に関しては45例で検討した。副作用は45例中1例(Case No. 37)(2.2%)にのみ頭痛, 食欲不振, 腹部膨満感が認められた。臨床検査値の異常変動はGOTおよびGPTの軽度上昇(Case No. 1), ビリルビンの軽度上昇(Case No. 38)がそれぞれ1例に認められた(Table 13)。

Ⅲ. 考 察

RU 28965は新しい経口マクロライド系抗生物質であり, 抗菌スペクトルおよび*in vitro* 抗菌力はEMとほぼ等しいが, 胃酸に安定なこと, 吸収に優れていること, さらに良好な組織移行を示すことなどから, *in vivo* 抗菌力は従来のマクロライド系薬剤に比し2~50倍優れている。本剤をヒトに経口投与した場合には, 従来のマクロライド系薬剤に比し高い血中濃度が得られ, 7~10時間の血中半減期を示し, 12時間までの尿中回収率は6~9%である¹⁾。以上のような特徴を有する本剤の*C. trachomatis*に対する*in vitro* 抗菌力を測定するとともに, STDとしての男子尿道炎および子宮頸管炎に対する有効性ならびに安全性につき検討した。

*C. trachomatis*に対する*in vitro* 抗菌力を測定した結果, 標準株としたD株に対する本剤のMIC, MLCはそれぞれ0.1 μg/ml, 0.2 μg/ml, またF株に対するMIC, MLCはそれぞれ0.5 μg/ml, 0.78 μg/mlであり, 両標準株に対し強い抗菌力を示した。次に臨床分離14株に対する本剤のMICは0.05~0.1 μg/ml, MLCは0.1~0.78 μg/mlに分布し, MICは比較薬剤のJMとほぼ同等で, MINOとEM・TCとの中間的抗菌力を示した。MLCはJMとほぼ同等で, MINO, EMより1管ほど優れ, TCより4管ほど優れていた。また本剤は*in vitro* で*N. gonorrhoeae*にも抗菌力を有しており¹⁾, STDとしての男子尿道炎および子宮頸管炎に臨床効果が期待でき, 検討を行った。

今回, われわれは本剤を1日300~400 mg, 淋菌感染症では3~7日間, クラミジア感染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。主治医判定による尿道炎における有効率は淋菌性16.7%, 非淋菌性81.8%, このうちクラミジア性80.0%であった。子宮頸管炎における有効率は淋菌性0%, クラミジア性83.3%であった。また尿道炎に対する新薬の効果を一定の基準に基づいて評価するため, 現在UTI研究会で検討中の尿道炎判定基準案に準拠して統一判定を行った。判定基準はTable 1に示したごとくである。判定日は淋菌性は原則として3日目, 非淋菌性は原則として7日目である。今回, 非淋菌性に関してはクラミジア性のみ判定可能であった。統一判定による総合有効率は淋菌性

11.1%, クラミジア性77.8%であり, 主治医判定とほぼ同等の値を示した。

微生物学的効果は尿道炎における淋菌の消失率は22.2%, クラミジアの消失率は88.9%, また子宮頸管炎における淋菌の消失率は0%, クラミジアの消失率は50.0%であった。以上の結果より, クラミジア感染症に対しては本剤の*in vitro* 抗菌力がよく反映され, 高い臨床効果が認められた。しかし淋菌感染症に対しては, *in vitro* で示された抗菌力に比べ期待された程の臨床効果は認められなかった。*C. trachomatis*に対する*in vitro* 薬剤感受性試験においては, TC, DOXY, MINOなどのテトラサイクリン系薬剤やEMなどのマクロライド系薬剤が, β-ラクタム系やアミノ配糖体系薬剤と比べ強い抗菌力を示す^{2,4)}。現在のところ, クラミジア感染症に対してはMINOとDOXYがfirst choiceとされており, 妊娠, 乳児およびテトラサイクリン系薬剤に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対するこれら3薬剤の有効率およびクラミジアの消失率をみると, 報告者によりクラミジア検出法, 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日間の症例が多く, MINOでは有効率96.2~100%, クラミジア消失率95.7~100%^{5,6)}, DOXYでは有効率88~100%, クラミジア消失率88~100%^{7,8)}と, 両薬剤とも高い有効率およびクラミジア消失率を示している。またEMも1日1000 mg, 7日間投与でクラミジアの消失率は95%⁹⁾と優れた値を示している。今回, われわれが検討したRU 28965のクラミジア性尿道炎における有効率は主治医判定で80.0%, 統一判定で77.8%, クラミジアの消失率は88.9%と良好であった。また本剤の欧米での成績でも, 1日300 mg 7日間投与によるクラミジアの消失率は92%ないし100%¹⁰⁾と優れた値を示しており, クラミジア性尿道炎における本剤の臨床効果は上記3薬剤にほぼ匹敵するものと考えられた。

副作用は45例中1例(2.2%)にのみ頭痛, 食欲不振, 腹部膨満感が認められたが, 重篤なものはない。臨床検査値の異常変動はGOTおよびGPTの軽度上昇, ビリルビン値の軽度上昇がそれぞれ1例に認められたのみであった。

以上得られた諸成績より, RU 28965は*C. trachomatis*に対する抗菌力は良好で, STDとしてのクラミジア性尿道炎をはじめとする非淋菌性尿道炎・子宮頸管炎に有効かつ安全な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム

- IV. RU 28965, 盛岡, 1987
- 2) 永山在明, 田緑晴子, 中尾備主, 熊澤浄一: キノリンカルボン酸系抗菌剤の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力。西日泌尿49 : 537~541, 1987
 - 3) RIDGWAY, G. L., OWEN, J. M., ORIEL, J. D. : The antimicrobial susceptibility of *Chlamydia trachomatis* in cell culture. Brit. J. Vener. Dis. 54 : 103~106, 1978
 - 4) BOWIE, W. R., LEE, C. K. : Prediction of Efficacy of Antimicrobial Agents in Treatment of Infections Due to *Chlamydia trachomatis*. J. Infect. Dis. 138 : 655~659, 1978
 - 5) 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
 - 6) 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 : 829~830, 1985
 - 7) 天野正道, 他: *Chlamydia trachomatis* 尿道炎に対する Doxycycline による治療成績。西日泌尿48 : 1767~1775, 1986
 - 8) 西浦常雄, 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
 - 9) WORM, A. M., AVNSTORP, C., PETERSON, C. S. : Erythromycin against *Chlamydia trachomatis* infections. Pan. Med. Bull. 32 : 269~271, 1985
 - 10) VAN DER WILLIGEN, A. H., TIJAM, K. H., WAGENROORT, J. H. T., POLAK-VOGELZANG, A. A., MICHEL, M. F., STOIZ, E. : Evaluation of Roxithromycin in the Treatment of Non-Gonococcal Urethritis in Males. Eur. J. Clin. Microbiol. 5 : 612~614, 1986

RU 28965 IN UROGENITAL INFECTIONS

MASATOSHI TANAKA, NOBUO OGATA, TETSURO MATSUMOTO and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

SANSHIN HARA

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

HIROSHI NAKAYAMA

Nakayama Urological Clinic

SHINZI URABE

Urabe Clinic

KAZUNARI NANRI

Nanri Urological Clinic

TOMOKAZU NAKAO

Nakao Clinic

ARIAKI NAGAYAMA

Department of Microbiology, Saga Medical School

The authors performed basic and clinical studies on RU 28965, a new macrolide. The following results were obtained.

1. *In vitro* antimicrobial activity :

The antimicrobial activity of RU 28965 against 2 standard strains and 14 clinical isolates of *C. trachomatis* were determined. The MIC and MLC of RU 28965 were 0.1 and 0.2 $\mu\text{g/ml}$ for standard strain D and 0.05 and 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for standard strain F. Thus RU 28965 showed high antimicrobial activity against both strains. The MICs against 14 strains of clinical isolates were distributed from 0.05–0.1 $\mu\text{g/ml}$, which was similar to the range of the control drug, JM, intermediate between MINO and EM+TC. The MLCs were distributed from 0.1–0.78 $\mu\text{g/ml}$, almost the same as JM and superior to MINO and EM by 2-fold and to TC by 16-fold.

2. Clinical study :

RU 28965 was administered to male patients with urethritis and female patients with cervicitis at a daily dose of 300–400 mg for 3–14 consecutive days. The results revealed that the clinical efficacy rate determined by the attending physicians was 16.7% (2/12) for gonococcal urethritis, 81.8% (18/22) for nongonococcal urethritis including 80.0% (12/15) for chlamydial urethritis, 0% (0/1) for gonococcal cervicitis and 83.3% (5/6) for chlamydial cervicitis. The eradication rate of *N. gonorrhoeae* was 22.2% (2/9) in urethritis, measured on day 3 while the rate of *C. trachomatis* was 88.9% (8/9), measured on day 7.

As adverse reactions, headache, anorexia and flatus were observed in only one case out of 45. As abnormal laboratory findings, mild elevation of GOT, GPT and bilirubin was observed in one case each.