

外科領域における皮膚・軟部組織感染症に対する新マクロライド系 経口抗生物質 TE-031の臨床的検討

中山一誠

日本大学医学部第三外科学教室

山地恵美子・川村弘志・川口 広

日本大学医学部総合健診センター細菌研究室

秋枝洋三

秋枝病院外科

渡辺哲弥

板橋中央総合病院外科

鈴木俊明

要町病院外科

糸川冠治

瀬谷中央病院外科

上野一恵・渡辺邦友・金沢照子

岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設

新経口マクロライド系抗生物質 TE-031について、皮膚・軟部組織感染症に対して臨床的検討を行った。対象疾患は皮下膿瘍、感染性粉瘤、癰疽、蜂巣炎、疔、外傷後創感染、術後創感染、リンパ管炎・リンパ節炎、爪囲炎、肛門周囲膿瘍、化膿性乳腺炎、化膿性汗腺炎、感染性血栓性静脈炎、化膿性毛嚢炎、および癰などの疾患110症例である。主治医判定による臨床効果は、110症例中著効13例、有効75例、やや有効12例、無効10例であり、有効率80.0%であった。一方、統一判定基準による皮膚・軟部組織感染症の臨床効果は110症例中、著効34例、有効51例、やや有効13例、無効12例であり、有効率77.3%であった。細菌学的検討では、単独感染39例における細菌の消失率は100%を示し、一方混合感染34例では97.1%の消失率を示した。前投薬剤に対し無効症例に対する本剤の臨床効果は14例中10例に有効以上の成績を示し、71.4%の有効率であった。副作用に関しては、110例中2例に軟便、1例に発疹、1例に小丘疹、1例に心窩部痛が認められたが軽症であった。臨床検査値異常に関しても特に異常は認められなかった。臨床材料より分離された34種98株について MIC を検討した結果98株中69株(70.4%)は本剤の3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止された。

TE-031は新しい経口マクロライド系抗生物質であり、大正製薬株式会社研究所において Erythromycin より合成した新規マクロライド系抗生物質である¹⁾。化学構造上、Erythromycin の6位の水酸基をメトキシ基で置換した半合成の Erythromycin 誘導体である (Fig. 1)。

本剤の特徴は、従来のマクロライド系抗生物質に比較して、その構造的な特徴より酸に対して極めて安定であるため吸収が良好である。

健康成人に200 mg 空腹時経口投与した場合 Erythromycin や Josamycin の約3倍高い最高血清中濃度を示し、血中半減期 ($T_{1/2}$) は約3.6時間である^{1,2)}。各組織への移行性は良好であり連続投与でも蓄積性は認められていない^{1,3,4)}。

本剤の抗菌力は Erythromycin とほぼ同等であり、好気性グラム陽性菌、陰性菌の一部、嫌気性菌、*Campylobacter*、*Mycoplasma*、*Chlamydia*、*Ureaplasma* および *Legi-*

onellaなどに抗菌スペクトルを有する^{1,5,6)}。

本剤は白色の粉末であり、臭いはほとんどなく味は苦い。溶解性に関しては、クロロホルムに溶けやすく、エーテル、エタノール、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

今回 TE-031 に関して主として、皮膚・軟部組織感染症に対する臨床効果、安全性および有用性について検討すると共に、これらの疾患より分離された起炎菌の同定および感受性試験についても検討した。

本試験は日本大学医学部第三外科学教室、日本大学医学部総合健診センター細菌研究室、秋枝病院外科、板橋中央総合病院外科、要町病院外科、瀬谷中央病院外科および岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設との共同研究である。

I. 試験方法

昭和61年5月より昭和61年12月までに当科および関連4機関を受診した皮膚・軟部組織感染症110例に対して TE-031 を投与し臨床検討を行った。対象疾患は皮下膿瘍、感染性粉瘤、瘰癧、蜂巣炎、癰、外傷後創感染、術後創感染、リンパ管炎・リンパ節炎、爪囲炎、肛門周囲膿瘍、化膿性乳腺炎、化膿性汗腺炎、感染性血栓性静脈炎、化膿性毛嚢炎、癰、などの症例であり、主として浅

在性および深在性の皮膚・軟部組織感染症である。本剤使用症例の効果判定はそれぞれの機関の判定基準(主治医判定)および統一判定基準(皮膚軟部組織感染症)によった。

II. 臨床分離株の同定と MIC の測定

臨床材料はすべてケンキボーターに採取し、岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設に送付し、分離菌の同定と MIC の測定を行った。

同定に関しては Bergey's manual of systematic bacteriology (新版) および Manual of clinical microbiology (ASM) を主に参考として施行し、MIC の判定は日本化学療法学会標準法⁷⁾に従った。最終的な細菌学的検討と統一判定基準による効果判定に関しては、中山一誠と上野一恵とにより実施した。

III. 臨床検討

臨床試験を開始するにあたり、概略以下のように実施要項を定めた。

1. 対象

昭和61年5月から昭和61年12月までの期間に上記施設を受診した皮膚軟部組織疾患を有する患者を主対象とする。

対象患者の条件は原則として年齢16歳以上の成人とするが、次の項目に該当する患者は除外する。

- 1) 極めて重篤な症例
- 2) 高度の腎および肝機能障害のある症例
- 3) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
- 4) 授乳中の婦人
- 5) その他、主治医が本剤の投与を不適当と判断した症例

原則として、投薬に先立ち被験者に本試験の主旨を説明し、同意を得た上で投薬する。

2. 薬剤および投与方法

製剤としては TE-031 1錠100 mg (力価) を使用する。投与方法は、通常1日量200~400 mg を分2にて食前経口投与とする。投与期間は原則として5~7日間とする。但し、疾患の重症度により投与量、投与期間は主治医が調整できる。

併用薬剤に関しては原則として他の抗菌剤の併用は行わない。また解熱剤、消炎鎮痛剤、トロージ剤の併用も原則として行わない。なお、患者の状態によりやむを得ず他の製剤を併用した場合には、薬剤名、投与量、投与期間などを記録する。

3. 検討内容

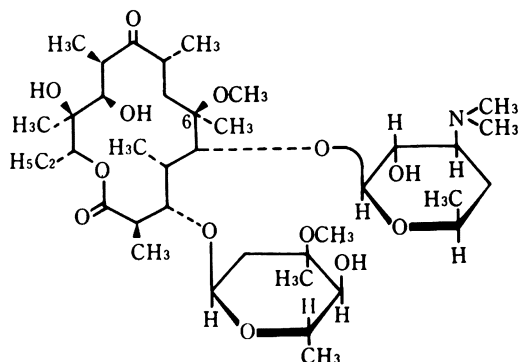
1) 検討項目

Fig. 1 Chemical structure of TE-031

1) Chemical name :

(-)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione

2) Chemical structure



3) Molecular formula : $C_{38}H_{59}NO_{13}$

4) Molecular weight : 747.96

i) 自・他覚的所見: 発赤, 疼痛, 硬結, 熱感, 腫脹, 排膿の6項目について初診時(0日目), 3日目, 5日目および7日目に観察を行う。これらの項目は $\equiv$, $\equiv$, $+$, $-$ の4段階に評価する。

ii) 外科的処置: 切開排膿などの外科的処置を施行した場合, その内容を必ず記録する。

iii) 細菌学的検索: 細菌の分離, 同定およびMICの測定をTE-031投与前後に行う。

iv) 臨床検査: TE-031投与前後に施行する。

v) 副作用: 試験期間中に異常と考えられる症状, 検査値が発現した場合は, その症状, 程度, 発現期間, 処置および経過, 治験薬との因果関係を判定し, 本剤投与中止後もできる限り正常に復するまで追跡する。

2) 検計時期

初診時(0日目), TE-031投与3日目, 5日目および7日目を行う。

4. 投与の中止

無効例, 副作用発生例など, 主治医が投与継続を不適当と判断した場合は, 本剤の投与を中止し, 中止時に所定の検査を行う。

5. 効果判定

1) 主治医判定

外科的処置の有無, 臨床症状の推移, 菌の消長などから, 各主治医が著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定する。

2) 統一判定

i) 細菌学的効果判定

投与前後の細菌学的検査により, 消失, 減少, 菌交代, 不変, 不明に判定する。なお, 投与前に検査が実施されなかったか陰性であった場合, あるいは投与前に菌が検出され投与後に排膿があるにもかかわらず, 検査が実施されなかった場合は不明とする。また, 投与前に菌が検出され, 投与後に排膿消失のため, 検査が実施できなかった場合は消失と判定する。

ii) 総合効果

各臨床症状に, その程度に応じて $\equiv$: 3点, $\equiv$: 2点, $+$: 1点, $-$: 0点の評点を与えて0日目, 3日目, 5日目の各観察日毎に評点を合計し, 下記のようにその評点の推移から著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定する。この際3日目の所見がない場合には4日目を, 5日目の所見がない場合には6日目の所見を採用することとした。

判定基準設定にあたっては, 以下の点に留意した。すなわち, 3日目判定では初診時評点の軽快率に重点を置き, 初診時評点の3/4, 1/2および1/4以上が軽快, および3/4以上が残存の4段階に区分した。また5日目判定

では評点の残存(治療の程度)に重点を置き, 残存臨床症状の合計評点が0(完治), 1~3点, 4~6点, 7~9点および10点以上の5段階に区分し, 3日目と5日目判定とを組み合わせで判定した。また, 効果判定に際して外科的処置の併用は症状の軽快度に与える影響が大きいと考えられるため, 外科的処置を併用しなかった場合より基準を厳しくした。

a) 外科的処置を併用しない場合

著効: 3日目判定で初診時評点の3/4以上が軽快し, さらに5日目判定の評点が3点以下のもの, および3日目判定で1/2以上が軽快し, 5日目判定では完治(評点0)したもの。

有効: 3日目判定で初診時評点の1/2以上が軽快し, さらに5日目判定の評点が6点以下のもの, および3日目判定で1/4以上が軽快し, 5日目判定で完治(評点0)したもの。

やや有効: 3日目判定で初診時評点の1/2以上が軽快したが, 5日目判定の評点が7~9点残存するもの, および3日目判定で1/4以上が軽快するもの, 5日目判定での評点が1~3点残存するもの。

無効: 上記以外のもの。

b) 外科的処置を併用した場合

著効: 3日目判定で初診時評点の3/4以上が軽快し, さらに5日目判定で完治(評点0)したもの。

有効: 3日目判定で初診時評点の3/4以上が軽快し, さらに5日目判定での評点が1~3点残存するもの, および3日目判定で初診時評点の1/2以上が軽快し, さらに5日目判定での評点が3点以下のもの。

やや有効: 3日目判定で初診時評点の1/2以上が軽快するもの, 5日目判定での評点が4~6点残存するもの, および3日目判定で1/4以上が軽快するもの, 5日目判定での評点が3点以下のもの。

無効: 上記以外のもの。

なお, 皮膚軟部組織疾患病巣での菌の推移と臨床症状の推移とは必ずしも一致しないことがあるため, 細菌学の効果は参考にとどめて総合効果に関する今回の統一判定には用いなかった。

IV. 成績

1. 患者の背景

疾患別内訳は皮下膿瘍17例, 感染性粉瘤16例, 瘰癧15例, 蜂巣炎14例, 癰12例, 外傷後創感染12例, 術後創感染6例, リンパ節炎・リンパ管炎3例, 爪囲炎3例, 肛門周囲膿瘍3例, 化膿性乳腺炎3例, 化膿性汗腺炎2例, 感染性血栓性静脈炎2例, 化膿性毛嚢炎1例, および難1例の計110例である(Table 1)。

Table 1-1 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10 ⁶ (μg/ml)					
1	13	M	Subcutaneous abscess (R. leg)	100 × 2	5	1.0	<i>S. aureus</i>	0.39	Puncture	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
2	37	M	Subcutaneous abscess (Groin)	100 × 2	7	1.4	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i> <i>B. asaccharolyticus</i> G.P.R. ↓ (-)	0.10 ≤0.025 - ≤0.025	Incision	Eradicated	Poor	Unsatisfactory	(-)
3	57	M	Subcutaneous abscess (R. buttock)	200 × 2	3	1.2	<i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	0.20 6.25	Puncture	Eradicated	Excellent	Very satisfactory	(-)
4	66	M	Subcutaneous abscess (Neck)	200 × 2	9	3.6	<i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus</i> sp. <i>P. acnes</i>	25 >100 ≤0.025	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
5	38	F	Subcutaneous abscess (R. auricle)	200 × 2	4	1.6	Unknown	-	(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
6	16	M	Subcutaneous abscess (Buttock)	200 × 2	7	2.8	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	-	Incision	Eradicated	Fair	Unsatisfactory	(-)
7	48	M	Subcutaneous abscess (R. palm)	200 × 2	7	2.8	<i>Streptococcus</i> sp.	0.20	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
8	22	M	Subcutaneous abscess (R. foot sole)	200 × 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Streptococcus</i> sp. G.P.R. ↓ (-)	0.39 0.20 0.20 ≤0.025	Incision	Eradicated	Fair	Fairly satisfactory	Small papules
9	27	M	Subcutaneous abscess (L. buttock)	200 × 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.39	Incision	Eradicated	Excellent	Satisfactory	(-)
10	37	F	Subcutaneous abscess (Abdominal wall)	200 × 2	7	2.8	<i>P. micros</i> <i>P. granulorum</i>	0.78 ≤0.025	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)

Table 1-2 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg × times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10 ⁶ (μg/ml)					
11	57	F	Subcutaneous abscess (Face)	200 × 2	7	2.8	(-)		Incision	Unknown	Poor	Unsatisfactory	(-)
12	25	M	Subcutaneous abscess (R. armpit)	200 × 2	5	2.0	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>P. cepacia</i> <i>P. granulorum</i>	0.10 100 ≤0.025	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
13	34	M	Subcutaneous abscess (L. submaxilla)	200 × 2	5	2.0	(-)		(-)	Unknown	Excellent	Very satisfactory	(-)
14	22	F	Subcutaneous abscess (Pudenda)	200 × 2	4	1.6	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	0.10 0.20 0.20	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
15	20	M	Subcutaneous abscess (R. L. lower limb)	200 × 2	4	1.6	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	0.39 >100	(-)	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
16	23	M	Subcutaneous abscess (R. armpit)	200 × 2	5	2.0	<i>S. aureus</i> <i>P. cepacia</i> <i>Propionibacterium</i> sp.	0.20 - ≤0.025	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
17	27	M	Subcutaneous abscess (L. buttock)	200 × 2	5	2.0	(-)		Incision	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
18	40	F	Infected atheroma (R. neck)	100 × 2	7	1.4	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.39	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
19	33	M	Infected atheroma (R. auricle)	100 × 2	8	1.6	<i>S. epidermidis</i>	0.05	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
20	60	M	Infected atheroma (R. neck)	100 × 2	6	1.2	<i>P. mirabilis</i>	100	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	Stools loose
21	56	M	Infected atheroma (Back)	100 × 2	7	1.4	<i>A. lwoffii</i> <i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	0.78 >100	Incision	Eradicated	Fair	Fairly satisfactory	(-)
22	22	M	Infected atheroma (Face)	100 × 2	7	1.4	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	-	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)

Table 1-3 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10 ⁶ (μg/ml)					
23	34	F	Infected atheroma (Back)	100 × 2	11	2.2	Unknown		Incision	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
24	27	M	Infected atheroma (R. auricle)	100 × 2	7	1.4	<i>S. epidermidis</i> ↓ (—)	0.10	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
25	19	M	Infected atheroma (R. buttock)	100 × 2	4	0.8	<i>S. hominis</i>	0.05	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
26	46	M	Infected atheroma (Back)	200 × 2	5	2.0	(—)		Incision	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
27	34	F	Infected atheroma (Neck)	200 × 2	5	2.0	<i>S. aureus</i>	0.39	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
28	43	F	Infected atheroma (R. shoulder)	200 × 2	5	2.0	(—)		Puncture	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
29	49	M	Infected atheroma (L. forearm)	200 × 2	7	2.8	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (—)	—	Incision	Eradicated	Poor	Unsatisfactory	(—)
30	35	M	Infected atheroma (Back)	200 × 2	7	2.8	<i>S. epidermidis</i> ↓ (—)	—	Incision	Eradicated	Poor	Unsatisfactory	(—)
31	30	M	Infected atheroma (L. auricle)	200 × 2	7	2.8	<i>S. epidermidis</i>	—	Incision	Eradicated	Good	Fairly satisfactory	(—)
32	49	F	Infected atheroma (Chest)	200 × 2	6	2.4	<i>S. aureus</i> Yeast ↓ (—)	0.10 —	Incision	Eradicated	Good	Fairly satisfactory	(—)
33	26	F	Infected atheroma (R. armpit)	200 × 2	7	2.8	<i>K. oxytoca</i> ↓ (—)	100	Incision	Eradicated	Excellent	Very satisfactory	(—)
34	34	F	Felon (R. middle finger)	100 × 2	10	2.0	<i>S. aureus</i>	≤0.025	Incision	Eradicated	Fair	Fairly satisfactory	(—)
35	72	M	Felon (L. middle finger)	100 × 2	7	1.4	Yeast	—	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)

Table 1-4 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg × times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10 ⁶ (μg/ml)					
36	42	M	Felon (R. thumb)	100 × 2	7	1.4	<i>S. aureus</i> <i>S. warneri</i> ↓ <i>S. aureus</i>	0.20 0.39	Incision	Persisted	Fair	Fairly satisfactory	(-)
37	78	M	Felon (L. little toe)	100 × 2	11	2.2	<i>S. aureus</i>	0.39	(-)	Eradicated	Fair	Faily satisfactory	(-)
38	46	F	Felon (L. ring finger)	100 × 2	3	0.6	<i>Enterococcus</i> sp. Yeast	0.05 -	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
39	57	F	Felon (L. middle finger)	100 × 2	4	0.8	<i>Kluyvera</i> sp. G.P.R.	50 0.10	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
40	46	F	Felon (R. middle finger)	100 × 2	4	0.8	<i>K. oxyloca</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	50 100 1.56	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
41	47	F	Felon (R. thumb)	200 × 2	5	2.0	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>Streptococcus</i> sp. Yeast	100 0.78 - -	Incision	Eradicated	Excellent	Very satisfactory	(-)
42	16	M	Felon (R. hallux)	200 × 2	5	2.0	Unknown		(-)	Unknown	Fair	Fairly satisfactory	(-)
43	54	F	Felon (R. thumb)	200 × 2	5	2.0	(-)		Incision	Unknown	Fair	Satisfactory	Stools loose
44	14	M	Felon (R. hallux)	200 × 2	5	2.0	Unknown		(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
45	20	M	Felon (R. thumb)	200 × 2	4	1.6	<i>H. alvei</i> <i>E. coli</i> <i>P. penneri</i> <i>Enterococcus</i> sp.	25 12.5 >100 0.20	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
46	20	M	Felon (R. thumb)	200 × 2	4	1.4	<i>K. pneumoniae</i> ss. <i>pneumoniae</i> <i>E. coli</i> G.P.R.	50 12.5 0.39	Incision	Eradicated	Good	Very satisfactory	(-)

Table 1-5 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg ×times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10 ⁶ (μg/ml)					
47	51	F	Felon (R middle finger)	200 × 2	4	1.6	Unknown		(—)	Unknown	Excellent	Satisfactory	(—)
48	39	F	Felon (R hallux)	200 × 2	5	2.0	<i>S. hominis</i>	0.10	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
							<i>Staphylococcus</i> sp.	0.20					
							<i>E. faecalis</i>	—					
							<i>K. pneumoniae</i>	—					
49	38	M	Phlegmon (L. foot)	100 × 2	3	0.6	(—)		Incision	Unknown	Poor	Unsatisfactory	Eruption
50	34	M	Phlegmon (R. instep)	100 × 2	5	1.0	Unknown		(—)	Unknown	Excellent	Very satisfactory	(—)
51	37	M	Phlegmon (R. mammary gland)	100 × 2	4	0.8	Unknown		(—)	Unknown	Excellent	Very satisfactory	(—)
52	28	M	Phlegmon and lymphangitis (R. instep)	200 × 2	5	2.0	Unknown		(—)	Unknown	Excellent	Very satisfactory	(—)
53	42	F	Phlegmon (L. instep)	200 × 2	5	2.0	<i>S. aureus</i> G.P.R.	≤0.025 1.56	(—)	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
54	14	M	Phlegmon (R. foot sole)	200 × 2	5	2.0	Unknown		(—)	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
55	46	M	Phlegmon (R. leg)	200 × 2	8	3.2	<i>Streptococcus</i> sp. ↓ (—)	0.10	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
56	50	F	Phlegmon (R. thigh)	200 × 2	7	2.8	<i>S. sanguis</i>	0.05	(—)	Eradicated	Good	Very satisfactory	(—)
							<i>Streptococcus</i> sp.	0.20					
							<i>Bacteroides</i> sp.	0.20					
57	63	M	Phlegmon and lymphadenitis (R. groin)	200 × 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. pyogenes</i>	0.39 0.20 0.20	(—)	Eradicated	Excellent	Very satisfactory	(—)

Table 1-6 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10 ⁶ (μg/ml)					
58	28	F	Phlegmon (R. foot)	200 × 2	4	1.6	<i>E. cloacae</i>	>100	(—)	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
							<i>K. pneumoniae</i> ss.	100					
							<i>S. agalactiae</i>	0.20					
							<i>S. aureus</i>	0.39					
							<i>P. magnus</i>	1.56					
59	18	F	Phlegmon (L. ankle joint)	200 × 2	8	3.0	Unknown		Puncture	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
60	47	M	Phlegmon (R. foot sole)	200 × 2	6	2.4	Unknown		Incision	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
61	21	F	Phlegmon (R. leg)	200 × 2	4	1.6	<i>S. aureus</i>	0.39	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
							<i>S. epidermidis</i>	>100					
							<i>P. cepacia</i>	—					
62	35	M	Phlegmon and lymphangitis (R. foot)	200 × 2	7	2.8	Unknown		Incision	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
63	28	M	Furuncle (Abdomen)	100 × 2	7	1.4	<i>S. epidermidis</i> ↑ (—)	—	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
64	17	F	Furuncle (R. thigh)	100 × 2	4	0.8	<i>S. aureus</i>	0.20	(—)	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
							<i>Staphylococcus</i> sp.	0.39					
65	49	F	Furuncle (R. nasal cavity)	200 × 2	3	1.2	Unknown		(—)	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
66	21	F	Furuncle (Chest)	200 × 2	7	2.8	<i>P. micros</i> ↑ (—)	—	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
67	77	F	Furuncle (L. groin)	200 × 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> ↑ (—)	—	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
68	64	M	Furuncle (Scrotum)	200 × 2	7	2.8	<i>S. epidermidis</i>	—	Incision	Eradicated	Fair	Fairly satisfactory	(—)

Table 1-7 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10^6 (μ g/ml)					
69	23	M	Furuncle (Buttock)	200 $\times$ 2	7	2.8	<i>S. milleri</i> ↑ (-)	0.78	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
70	39	M	Furuncle (L. thigh)	200 $\times$ 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> ↑ (-)	0.39	Incision	Eradicated	Poor	Unsatisfactory	(-)
71	37	M	Furuncle (Face)	200 $\times$ 2	4	1.6	Unknown		(-)	Unknown	Excellent	Very satisfactory	(-)
72	47	M	Furuncle (R. loin)	200 $\times$ 2	7	2.8	<i>S. aureus</i>	0.39	(-)	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
73	45	M	Furuncle (L. forearm)	200 $\times$ 2	4	1.6	<i>S. aureus</i>	>100	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
74	34	F	Furuncle (R. knee)	200 $\times$ 2	4	1.6	<i>S. aureus</i>	0.20	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
75	16	M	Traumatic wound infection (L. leg)	100 $\times$ 2	5	1.0	<i>S. aureus</i>	0.20	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
76	31	M	Traumatic wound infection (R. hand)	100 $\times$ 2	4	0.8	<i>P. aeruginosa</i> <i>Achromobacter</i> group VD	100 12.5	(-)	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
77	18	M	Traumatic wound infection (L. elbow)	100 $\times$ 2	5	1.0	(-)		(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
78	17	F	Traumatic wound infection (R. elbow)	200 $\times$ 2	5	2.0	<i>S. aureus</i>	0.39	(-)	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
79	39	F	Traumatic wound infection (R. thigh)	200 $\times$ 2	5	2.0	Unknown		Drainage	Unknown	Poor	Unsatisfactory	Epigastric pain
80	15	F	Traumatic wound infection (R. leg)	200 $\times$ 2	8	3.2	Unknown		Drainage	Unknown	Good	Fairly satisfactory	(-)

Table 1-8 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10 ⁶ (μg/ml)					
81	59	M	Traumatic wound infection (L. leg)	200 × 2	5	2.0	Unknown		(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
82	38	F	Traumatic wound infection (L. index finger)	200 × 2	3	1.2	Unknown		(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
83	67	M	Traumatic wound infection (L. hand back)	200 × 2	4	1.6	<i>Streptococcus</i> sp.	0.20	(-)	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
84	27	F	Traumatic wound infection (R. instep)	200 × 2	4	1.6	(-)		(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
85	29	F	Traumatic wound infection (L. hand)	200 × 2	4	1.6	(-)		(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
86	54	M	Traumatic wound infection (L. palm)	200 × 2	4	1.6	(-)		(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
87	43	F	Postoperative wound infection (Abdominal wall)	100 × 2	7	1.4	<i>Streptococcus</i> sp. G.P.R. ↓ (-)	0.10 0.10	Incision	Eradicated	Fair	Fairly satisfactory	(-)
88	45	F	Postoperative wound infection (Abdominal wall)	100 × 2	4	0.8	(-)		(-)	Unknown	Good	Satisfactory	(-)
89	75	M	Postoperative wound infection (Abdominal wall)	200 × 2	7	2.8	<i>P. aeruginosa</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	- -	Incision	Eradicated	Poor	Unsatisfactory	(-)
90	40	F	Postoperative wound infection (R. thigh)	200 × 2	5	2.0	<i>P. cepacia</i>	100	(-)	Eradicated	Good	Very satisfactory	(-)

Table 1-9 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage			Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg X times)	Duration (day)	Total (gt)	Species	MIC 10 ⁶ (μ g/ml)					
91	47	F	Postoperative wound infection (L. little finger)	200 X 2	5	2.0	<i>P. cepacia</i>	—	(—)	Eradicated	Good	Very satisfactory	(—)
92	52	F	Postoperative wound infection (L. forearm)	200 X 2	4	1.6	(—)		Drainage	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
93	16	F	Lymphangitis (R. lower limb)	200 X 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	0.39 0.20	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
94	25	F	Lymphadenitis (L. neck)	200 X 2	7	2.8	(—)		Incision	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
95	28	M	Lymphangitis (L. groin)	200 X 2	5	2.0	Unknown		(—)	Unknown	Good	Satisfactory	(—)
96	23	M	Paronychia (R. hallux)	100 X 2	7	1.4	<i>S. aureus</i>	0.20	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
97	38	M	Paronychia (R. hallux)	200 X 2	5	2.0	<i>P. cepacia</i>	—	(—)	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
98	25	M	Paronychia (L. hallux)	200 X 2	4	1.4	<i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	0.39 0.10	Cut of nail	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
99	44	F	Periproctal abscess	100 X 2	5	1.0	<i>S. cohnii</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	>100 >100 >100	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
100	53	F	Periproctal abscess	200 X 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> ss. <i>pneumoniae</i>	0.10 100	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
101	22	F	Periproctal abscess	200 X 2	6	2.4	Yeast	—	Incision	Eradicated	Good	Satisfactory	(—)
102	46	F	Suppurative mastitis (R.)	100 X 2	8	1.6	<i>P. magnus</i> G.P.R.	0.78 —	Puncture	Eradicated	Excellent	Very satisfactory	(—)
103	42	F	Suppurative mastitis (R.)	100 X 2	7	1.4	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. milleri</i>	100	Incision	Replaced	Fair	Fairly satisfactory	(—)

Table 1-10 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Site)	Dosage		Clinical isolate		Surgical procedure	Bacteriological effect	Clinical effect	Usefulness	Side-effects
				Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC 10 ⁶ (μg/ml)				
104	31	F	Suppurative mastitis (R.)	200 × 2	4	1.6	Unknown		Unknown	Excellent	Very satisfactory	(-)
105	32	M	Suppurative hydradenitis (L. buttock)	200 × 2	7	2.8	<i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.78	Eradicated	Poor	Unsatisfactory	(-)
106	25	M	Suppurative hydradenitis (R. buttock)	200 × 2	7	2.8	<i>P. magnus</i> ↓ (-)	-	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)
107	75	M	Infectious thrombophlebitis (L. leg)	100 × 2	5	1.0	Unknown		Unknown	Good	Satisfactory	(-)
108	58	F	Infectious thrombophlebitis (L. leg)	200 × 2	4	1.6	Unknown		Unknown	Poor	Unsatisfactory	(-)
109	21	F	Folliculitis (L. armpit)	200 × 2	5	2.0	Unknown		Unknown	Good	Satisfactory	(-)
110	59	M	Carbuncle (Abdominal wall)	100 × 2	7	1.4	<i>P. asaccharolyticus</i> <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.10 0.20	Eradicated	Fair	Fairly satisfactory	(-)

性別は男性60例(54.5%), 女性50例(45.5%)であり男女比は6:5である。年齢は13~78歳に分布しており平均年齢は37.9歳であった(Table 2)。

性別と体重との関係は、男性群では60例中36例(60.0%)は60~69 kgに分布し、次いで50~59 kgに16例(26.7%), 70~79 kgに3例(5.0%)の順序であった。一方、女性群では50~59 kgに50例中25例(50.0%)が分布し、次いで40~49 kgに18例(36.0%), 60~69 kgに4例(8.0%)の順序であった。平均体重は56.8 kgであ

った(Table 3)。

投与日数は3日より最長11日間であり、平均5.7日であった。

投与日数と臨床効果との関係は3~4日群(30例)の有効率93.3%, 5~6日群(34例)は91.2%, 7~8日群(42例)は64.3%, 9日以上群(4例)は50.0%の有効率を示した(Table 4)。

1日投与量は100 mg×2回群が110例中33例(30.0%), 200 mg×2回群が77例(70.0%)であった(Table 5)。

Table 2 Distribution of sex and age

Age \ Sex	Male	Female	Total (%)
~ 15	3	1	4 (3.6)
16 ~ 19	5	4	9 (8.2)
20 ~ 29	17	10	27 (24.5)
30 ~ 39	13	11	24 (21.8)
40 ~ 49	8	15	23 (20.9)
50 ~ 59	5	8	13 (11.8)
60 ~ 69	5	0	5 (4.5)
70 ~	4	1	5 (4.5)
Total	60	50	110

Table 3 Distribution of sex and weight

Weight (kg) \ Sex	Male (%)	Female (%)	Total (%)
30 ~ 39	2 (3.3)		2 (1.8)
40 ~ 49	2 (3.3)	18 (36.0)	20 (18.2)
50 ~ 59	16 (26.7)	25 (50.0)	41 (37.3)
60 ~ 69	36 (60.0)	4 (8.0)	40 (36.4)
70 ~ 79	3 (5.0)	3 (6.0)	6 (5.5)
80 ~	1 (1.7)		1 (0.9)
Total (%)	60 (54.5)	50 (45.5)	110

Mean : 56.8 kg

Table 4 Clinical efficacy of TE-031 classified by duration of administration

Duration (days)	No. of cases (%)	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
3 ~ 4	30 (27.3)	5	23		2	28/30 (93.3)
5 ~ 6	34 (30.9)	4	27	2	1	31/34 (91.2)
7 ~ 8	42 (38.2)	4	23	8	7	27/42 (64.3)
9 ~	4 (3.6)		2	2		2/4 (50.0)
Total	110	13	75	12	10	88/110 (80.0)

総投与量は0.6 gより3.6 gまでであり、平均1.92 gであった。

併用薬剤に関しては本剤以外の抗菌剤の併用は施行していないことを確認した。

2. 総合効果

1) 主治医判定による臨床効果は110例中、著効13例、有効75例、やや有効12例、無効10例であり、有効率(著効+有効)は80.0%であった。

疾患別有効率は皮下膿瘍17例中13例(76.5%)、感染性粉瘤16例中13例(81.3%)、瘰癧15例中10例(66.7%)、蜂巣炎14例中13例(92.9%)、癰12例中10例(83.3%)、外傷後創感染12例中11例(91.7%)、術後創感染6例中4例(66.7%)、リンパ節炎・リンパ管炎3例中3例(100.0%)、爪囲炎3例中3例(100.0%)、肛門周囲膿瘍3例中3例(100.0%)、化膿性乳腺炎3例中2例(66.7%)、化膿性汗腺炎2例中1例(50.0%)、感染性血栓性静脈炎2例中1例(50.0%)であり、化膿性毛嚢炎1例は有効、および癰1例はやや有効の成績であった。

外科的処置の有無による有効率は「あり」では73例中54例(74.0%)、「なし」では37例中34例(91.9%)が有効以上の成績であった(Table 6)。

2) 統一判定基準による臨床効果は皮膚・軟部組織感

染症110例中、著効34例、有効51例、やや有効13例、無効12例であり有効率77.3%であった。

疾患別有効率に関しては、皮下膿瘍82.4%、感染性粉瘤62.5%、瘰癧80.0%、蜂巣炎64.3%、癰91.7%、外傷後創感染58.3%、術後創感染100.0%、リンパ節炎・リンパ管炎100.0%、爪囲炎100.0%、肛門周囲膿瘍66.7%、化膿性乳腺炎100.0%、化膿性汗腺炎100.0%、感染性血栓性静脈炎50.0%、化膿性毛嚢炎100.0%、および癰100.0%の成績であった。

外科的処置の有無による有効率は「あり」では73例中56例(76.7%)、「なし」では37例中29例(78.4%)が有効以上の成績であった(Table 7)。

3) TE-031投与前に他の抗菌剤による化学療法で無効と判定された14例についてTE-031の効果を検討した。その結果Cefaclor(CCL)無効例4例中2例(50.0%)に有効、Cephalexin(CEX)無効例3例中3例(100.0%)に有効の成績が主であり、14例中、著効1例(7.1%)、有効9例(64.3%)、やや有効3例(21.5%)、無効1例(7.1%)であり、TE-031の他剤無効例に対する有効率は14例中10例で71.4%の成績を示した(Table 8)。

3. 細菌学的効果

疾患別細菌学的効果は、110例中、消失71例、不変1

Table 5 Clinical efficacy of TE-031 classified by daily dose

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy rate		Total (%)
		200 mg/day	400 mg/day	
Subcutaneous abscess	17	1/2	12/15	13/17 (76.5)
Infected atheroma	16	7/8	6/8	13/16 (81.3)
Felon	15	4/7	6/8	10/15 (66.7)
Phlegmon	14	2/3	11/11	13/14 (92.9)
Furuncle	12	2/2	8/10	10/12 (83.3)
Traumatic wound infection	12	3/3	8/9	11/12 (91.7)
Postoperative wound infection	6	1/2	3/4	4/6 (66.7)
Lymphangitis, Lymphadenitis	3		3/3	3/3
Paronychia	3	1/1	2/2	3/3
Periproctal abscess	3	1/1	2/2	3/3
Suppurative mastitis	3	1/2	1/1	2/3
Suppurative hydradenitis	2		1/2	1/2
Infectious thrombophlebitis	2	1/1	0/1	1/2
Folliculitis	1		1/1	1/1
Carbuncle	1	0/1		0/1
Total	110	24/33 (72.7)	64/77 (83.1)	88/110 (80.0)

↑ ——— χ^2 test ——— ↑
N.S.

Table 6 Clinical efficacy of TE-031 (Physician's assessment)

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		
		Excellent	Good	Fair	Poor	Surgical procedure		Total
						Without	With	
Subcutaneous abscess	17	3	10	2	2	3/3	10/14 (71.4)	13/17 (76.5)
Infected atheroma	16	1	12	1	2		13/16 (81.3)	13/16 (81.3)
Felon	15	2	8	5		2/4	8/11 (72.7)	10/15 (66.7)
Phlegmon	14	4	9		1	8/8 (100)	5/6 (83.3)	13/14 (92.9)
Furuncle	12	1	9	1	1	4/4	6/8 (75.0)	10/12 (83.3)
Traumatic wound infection	12		11		1	9/9 (100)	2/3	11/12 (91.7)
Postoperative wound infection	6		4	1	1	3/3	1/3	4/6 (66.7)
Lymphangitis, Lymphadenitis	3		3			1/1	2/2	3/3
Paronychia	3		3			1/1	2/2	3/3
Periproctal abscess	3		3				3/3	3/3
Suppurative mastitis	3	2		1		1/1	1/2	2/3
Suppurative hydradenitis	2		1		1		1/2	1/2
Infectious thrombophlebitis	2		1		1	1/2		1/2
Folliculitis	1		1			1/1		1/1
Carbuncle	1			1			0/1	0/1
Total	110	13	75	12	10	34/37 (91.9)	54/73 (74.0)	88/110(80.0)

Table 7 Clinical efficacy of TE-031 (Attending committee's assessment)

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		
		Excellent	Good	Fair	Poor	Surgical procedure		Total
						Without	With	
Subcutaneous abscess	17	4	10	1	2	3/3	11/14 (78.6)	14/17 (82.4)
Infected atheroma	16	1	9	5	1		10/16 (62.5)	10/16 (62.5)
Felon	15	8	4	1	2	2/4	10/11 (90.9)	12/15 (80.0)
Phlegmon	14	6	3	2	3	6/8 (75.0)	3/6 (50.0)	9/14 (64.3)
Furuncle	12	4	7	1		4/4	7/8 (87.5)	11/12 (91.7)
Traumatic wound infection	12	5	2	2	3	6/9 (66.7)	1/3	7/12 (58.3)
Postoperative wound infection	6	1	5			3/3	3/3	6/6 (100)
Lymphangitis, Lymphadenitis	3	1	2			1/1	2/2	3/3
Paronychia	3	2	1			1/1	2/2	3/3
Periproctal abscess	3		2	1			2/3	2/3
Suppurative mastitis	3	1	2			1/1	2/2	3/3
Suppurative hydradenitis	2		2				2/2	2/2
Infectious thrombophlebitis	2	1			1	1/2		1/2
Folliculitis	1		1			1/1		1/1
Carbuncle	1		1				1/1	1/1
Total	110	34	51	13	12	29/37 (78.4)	56/73 (76.7)	85/110(77.3)

Table 8 Clinical effect of TE-031 against cases pretreated with other antibiotics

Drug of pretreatment	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
TAPC	1	1				1/1
CBPZ	1		1			1/1
CEX	3		3			3/3 (100)
CDX	1		1			1/1
CCL	4		2	2		2/4 (50.0)
LCM	1		1			1/1
OFLX	3		1	1	1	1/3 (33.3)
Total	14	1	9	3	1	10/14 (71.4)

例, 菌交代 1 例, 不明37例であり, 消失率は73例中72例消失, 98.6%であった。

外科的処置の有無による検討では, 「あり」では59例中58例が消失し, 消失率98.3%であった。「なし」では14例中全例が消失し, 消失率100.0%であった(Table 9)。

110症例中, 細菌が検出された症例は73症例である。単独感染, 混合感染による検討では, 単独感染39例中38例消失, 1例菌交代であり, 消失率は39例中全例が消失し, 100.0%であった。また混合感染34例では消失33例, 不変1例であり, 消失率は34例中33例が消失し, 97.1%

の成績を示した(Table 10, 11)。

分離菌別では単独感染において比較的分離頻度の高い *S. aureus* では15株中14株消失, 1株菌交代であり, 消失率100.0%であった。*S. epidermidis* 8株では全例消失し, 消失率100.0%であった。

4. 副作用

本剤投与により見られた副作用は110例中5例(4.5%)であった。その内訳は軟便2例, 小丘疹1例, 発疹1例および心窩部痛1例である。いずれの症例も投与後あるいは投与中止後に症状は軽快した。

Table 9 Bacteriological efficacy of TE-031 calssified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological efficacy					Eradication rate (%)		
		Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown	Surgical procedure		Total
							Without	With	
Subcutaneous abscess	17	13				4	1/1	12/12(100)	13/13 (100)
Infected atheroma	16	13				3		13/13(100)	13/13 (100)
Felon	15	10		1		4	1/1	9/10(90.0)	10/11 (90.9)
Phlegmon	14	6				8	4/4	2/2	6/6 (100)
Furuncle	12	10				2	2/2	8/8 (100)	10/10 (100)
Traumatic wound infection	12	4				8	3/3	1/1	4/4
Postoperative wound infection	6	4				2	2/2	2/2	4/4
Lymphangitis, Lymphadenitis	3	1				2		1/1	1/1
Paronychia	3	3					1/1	2/2	3/3
Periproctal abscess	3	3						3/3	3/3
Suppurative mastitis	3	1			1	1		2/2	2/2
Suppurative hydradenitis	2	2						2/2	2/2
Infectious thrombophlebitis	2					2			
Folliculitis	1					1			
Carbuncle	1	1						1/1	1/1
Total	110	71	0	1	1	37	14/14(100)	58/59 (98.3)	72/73 (98.6)

Table 10 Bacteriological efficacy of TE-031 classified by clinical isolates

Clinical isolate (Monomicrobial)	No. of cases	Bacteriological efficacy					Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown	
<i>S. aureus</i>	15	14			1		15/15 (100)
<i>S. epidermidis</i>	8	8					8/8 (100)
<i>S. hominis</i>	1	1					1/1
<i>Streptococcus</i> sp.	3	3					3/3
<i>P. cepacia</i>	3	3					3/3
<i>P. aeruginosa</i>	1	1					1/1
<i>K. oxytoca</i>	1	1					1/1
<i>P. mirabilis</i>	1	1					1/1
<i>P. magnus</i>	2	2					2/2
<i>P. micros</i>	1	1					1/1
<i>S. milleri</i>	1	1					1/1
Yeast	2	2					2/2
Total	39	38	0	0	1	0	39/39 (100)

Table 11 Bacteriological efficacy of TE-031 classified by clinical isolates

Clinical isolate (Polymicrobial)	No. of cases	Bacteriological efficacy					Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown	
<i>S. aureus</i> + <i>Staphylococcus</i> sp.	3	3					3/3
<i>S. aureus</i> + <i>S. warneri</i>	1			1			0/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. marcescens</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + G.P.R.	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + Yeast	1	1					1/1
<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>P. aeruginosa</i>	1	1					1/1
<i>Streptococcus</i> sp. + G.P.R.	1	1					1/1
<i>Enterococcus</i> sp. + Yeast	1	1					1/1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Achromobacter</i> group VD	1	1					1/1
<i>A. lwoffii</i> + <i>P. mirabilis</i>	1	1					1/1
<i>Kluyvera</i> sp. + G.P.R.	1	1					1/1
<i>P. granulosum</i> + <i>P. micros</i>	1	1					1/1
<i>P. asaccharolyticus</i> + <i>P. magnus</i>	1	1					1/1
<i>P. magnus</i> + G.P.R.	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Staphylococcus</i> sp.	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>Staphylococcus</i> sp. + <i>P. acnes</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>P. cepacia</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> + <i>E. faecalis</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>P. cepacia</i> + <i>Propionibacterium</i> sp.	1	1					1/1
<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>P. granulosum</i> + <i>P. cepacia</i>	1	1					1/1
<i>S. sanguis</i> + <i>Streptococcus</i> sp. + <i>Bacteroides</i> sp.	1	1					1/1
<i>E. faecalis</i> + <i>K. oxytoca</i> + <i>C. freundii</i>	1	1					1/1
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> + G.P.R.	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Streptococcus</i> sp. + G.P.R.	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	1	1					1/1
<i>S. epidermidis</i> + <i>P. acnes</i> + <i>P. asaccharolyticus</i> + G.P.R.	1	1					1/1
<i>S. hominis</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>K. pneumoniae</i> + Yeast	1	1					1/1
<i>S. cohnii</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>	1	1					1/1
<i>Streptococcus</i> sp. + <i>E. faecalis</i> + <i>K. pneumoniae</i> + Yeast	1	1					1/1
<i>Enterococcus</i> sp. + <i>E. coli</i> + <i>P. penneri</i> + <i>H. alvei</i>	1	1					1/1
Total	34	33	0	1	0	0	33/34 (97.1)

Table 12-1 Laboratory findings in TE-031 treated cases

No.	Case No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm ³)	Differential count (%)					Plts. (10 ⁹ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KALU)	γ-GTP (mU/dl)	LDH (W.U)	T.P. (g/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Protein	Sugar	Electrolytes (mEq/L)		
						Baso	Eosino	Neutro	Lympho	Mono												Na	K	Cl
1	17	B																		—				
	A																			—				
2	25	B																		—				
	A																			—				
3	37	B	270	10.0	30.0	6700	0	2	85	11	2	17.0	12	4	3.5	9	325	6.0	8.0	—	136	3.8	92	
	A	260	9.6	32.0	5500	0	11	58	30	1	30.4	23	8	4.0	5	405	6.4	11.0	0.6	—	134	4.6	86	
4	38	B	396	12.2	39.7	5300						12	11	4.7						—				
	A	396	12.3	38.3	6500						20.0	11	15	4.1	17	316	7	16.0	0.8	—	136	3.9	104	
5	39	B																		—				
	A																			—				
6	62	B			11900															—				
	A				6000															—				
7	71	B																		—				
	A																			—				
8	72	B																		—				
	A																			—				
9	73	B																		—				
	A																			—				
10	74	B																		—				
	A																			—				
11	75	B																		—				
	A																			—				
12	76	B																		—				
	A																			—				
13	77	B																		—				
	A																			—				

B : Before treatment A : After treatment

Table 12-2 Laboratory findings in TE-031 treated cases

No.	Case No.	RBC ($\mu\text{P/mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	Differential count (%)					Plts. ($10^9/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (kAU)	γ -GTP (mU/dl)	LDH (WU)	T.P. (g/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Protein	Sugar	Electrolytes (mEq/L)		
						Baso	Eosino	Neutro	Lympho	Mono												Na	K	Cl
14	84	B A	344 370	10.4 11.2	32.7 34.8	5000 6300	0 1	3 2	46 50	48 42	3 5	28 35	25 30	4.4 4.9			6.4 7.1	11.0 10.5	0.6 0.6	— —	— —	143	3.8	109
15	86	B A																		— —	— —			
16	88	B A																		— —	— —			
17	92	B A																		— —	— —			
18	95	B A																		— —	— —			
19	98	B A	440 470	14.1 14.6	47.0 46.0	6300 5700	0 1	6 3	53 62	39 34	2 0	22.8 21	14 19	6.0 7.0	58 48	350 350	7.4 7.2	10.0 11.0	0.9 1.0	— —	— —			
20	99	B A				8500	1	0	75	22	2	19	11	4.5		300		11.0	0.8					
21	100	B A	487 4500	14.1	43.3	14700														— —	— —			
22	101	B A				12400 6500														— —	— —			
23	104	B A				14100 5400																		
24	107	B A																		— —	— —			
25	108	B A	384 363	12.4 11.7	38.0 34.9	4800 4900	1 0	3 3	49 59	38 33	9 5	13 19	12 15	5.8 5.3			7.4 7.0	27.5 19.4		— —	— —	140	3.8	106

B : Before treatment A : After treatment

臨床検査値の異常に関しては10症例について検討した結果、特に異常値を示す症例は認められなかった(Table 12)。

5. 臨床分離株の感受性

臨床分離株のうち MIC を測定し得た菌株は34種98株である。その結果98株中69株(70.4%)の MIC は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した(Table 13)。

特に分離頻度の比較的高い *S. aureus* 30株では、 10^6 cells/ml の接種菌量では3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC に27株(90.0%)が分布し、 10^8 cells/ml の接種菌量でも同様に27株(90.0%)がMIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、いずれも EM, JM およびCCL より優れた成績を示した(Fig. 2, 3)。

V. 考 案

EMは临床上、長い間使用され大変優れた薬剤であるが、経口投与の場合胃酸による影響を受け、化学構造上 lacton 6 位が代謝され ketalization という現象を生じ lacton 環が開裂する。そのためヒトにおける血清中濃度は極めて低い。EM 200 mg を空腹時にヒトに投与しても、その最高血清中濃度は0.38 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。EMの生体内における代謝機構を防御すべく登場したのが本剤である。

化学構造上 EM 6 位の水酸基をメトキシ基で置換した半合成の EM誘導体である。

本剤の特徴は、従来のマクロライド系抗生物質に比較して、その構造的特徴より酸に対して極めて安定であるため吸収が良好である。

健康成人に200 mg 空腹時経口投与した場合 Erythromycin や Josamycin の約 3 倍高い最高血清中濃度を示し、

Table 13 MICs of TE-031 against clinical isolates (10^6 cells/ml)

Clinical isolate	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
<i>S. aureus</i>	2		3	7	15						1		1	1	30
<i>S. epidermidis</i>		1	2	2										1	6
<i>S. hominis</i>		1	1												2
<i>S. cohnii</i>														1	1
<i>S. warneri</i>					1										1
<i>Staphylococcus</i> sp.			2	2	1				1					1	7
<i>S. agalactiae</i>				2											2
<i>S. pyogenes</i>				1											1
<i>S. sanguis</i>		1													1
<i>Streptococcus</i> sp.			2	4											6
<i>E. faecalis</i>				1		1	1							1	4
<i>Enterococcus</i> sp.		1		1											2
<i>K. oxytoca</i>												1	1		2
<i>K. pneumoniae</i>												1	3		4
<i>P. mirabilis</i>													1	2	3
<i>P. penneri</i>											1				1
<i>P. aeruginosa</i>													1		1
<i>P. cepacia</i>													2		2
<i>E. coli</i>										2					2
<i>E. cloacae</i>														1	1
<i>Enterobacter</i> sp.														1	1
<i>Achromobacter</i> group VD										1					1
<i>A. lwoffii</i>							1								1
<i>S. marcescens</i>														1	1
<i>C. freundii</i>													1		1
<i>Kluyvera</i> sp.												1			1
<i>P. magnus</i>				1		2	1								4
<i>P. asaccharolyticus</i>			1												1
<i>P. micros</i>						1									1
<i>P. acnes</i>	2														2
<i>P. granulosum</i>	2														2
<i>Propionibacterium</i> sp.	1														1
<i>S. milleri</i>						1									1
<i>Bacteroides</i> sp.				1											1
Total	7	4	11	22	17	5	3	0	1	3	2	3	10	10	98

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to TE-031 (10^6 cells/ml)

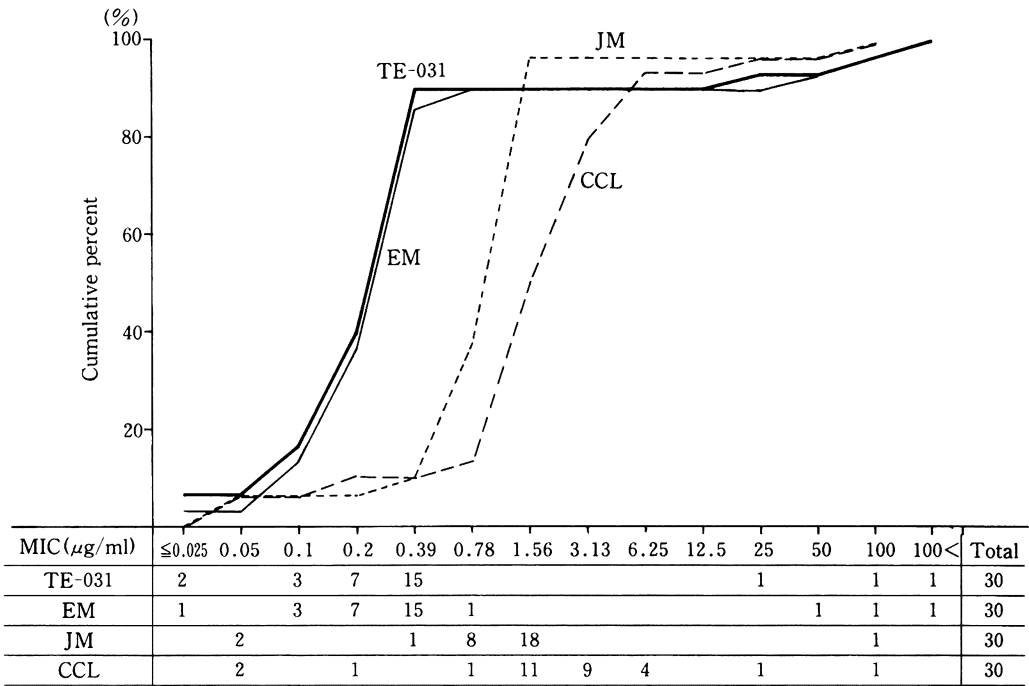
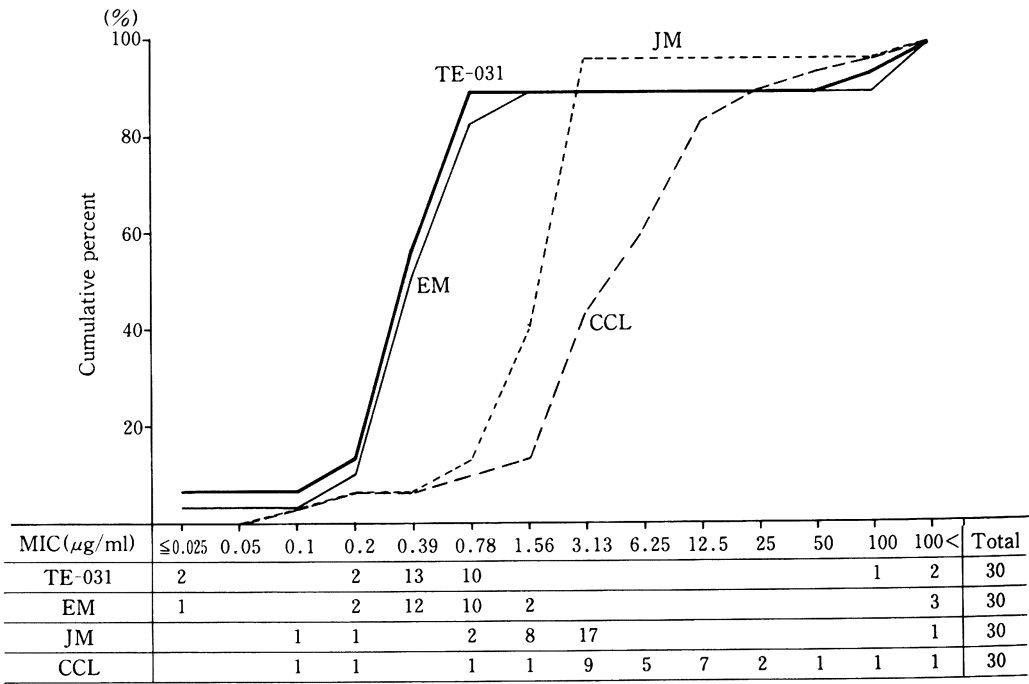


Fig. 3 Susceptibility of *S. aureus* to TE-031 (10^8 cells/ml)



血中半減期($T_{1/2}$)は約3.6時間と長く、胆汁移行も良好である。各組織への移行性は良好であり連続投与でも蓄積性は認められていない。

抗菌力に関しては、EMと同様ないしより幅広い抗菌スペクトルを示し、*in vitro* 抗菌力もEMと同様ないし1~3段階優れている。グラム陽性菌のうち *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* や嫌気性菌, *Mycoplasma*, *Chlamydia* および *Legionella* などに本剤は良好な抗菌力を示す。

本剤の臨床検討の対象疾患は皮下膿瘍、感染性粉瘤、瘰癧、蜂巣炎、癰、外傷後創感染、術後創感染、リンパ節炎・リンパ管炎、爪囲炎、肛門周囲膿瘍、化膿性乳腺炎、化膿性汗腺炎、感染性血栓性静脈炎、化膿性毛嚢炎、および癰などの疾患110症例である。

主治医判定による臨床効果は110例中、著効13例、有効75例、やや有効12例、無効10例であり、有効率80.0%であった。

一方、統一判定基準による皮膚・軟部組織感染症の臨床効果は、110症例中著効34例、有効51例、やや有効13例、無効12例であり、有効率77.3%であった。

投与量別臨床効果に関しては、1日投与量200 mg 群の有効率72.7%、400 mg 群の有効率83.1%の成績であり推計学的に有意差は認められなかった。

細菌学的検討では、単独感染39例における細菌の消失率は100%を示し、一方混合感染34例では97.1%の消失率を示した。

今回臨床材料より分離された34種98株についてMICを測定した結果、98株中69株(70.4%)は本剤の3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で阻止された。

前投薬剤に対し無効であった症例に対する本剤の臨床効果は、14例中10例に対し有効以上の成績を示し71.4%の有効率を示した。

副作用に関しては、110例中2例に軟便、1例に発疹、1例に小丘疹、1例に心窩部痛が認められたが軽症であった。臨床検査値異常に関しても特に異常は認められなかった。

以上の成績より、TE-031は皮膚・軟部組織感染症に

対し1日量200~400 mgの投与により有効かつ安全な薬剤と考えられる。また副作用に関しても特に問題のない薬剤と考えられる。

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) Y. MIZUSHIMA and H. HIRATSUKA : FIRST STUDY ON THE PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF TE-031 (A-56268) IN VOLUNTEERS, ABSTRACT 418, 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
- 3) T. SUWA, H. YOSHIDA, S. YOSHITOMI and K. KAMEI : METABOLISM OF TE-031 (A-56268), A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, IN RAT, DOG, MONKEY AND MAN, ABSTRACT 414, 26th ICAAC, New Orleans, 1986
- 4) T. SUWA, H. YOSHIDA, Y. KOHNO, K. FUKUSHIMA and H. KOBAYASHI : HIGH DISTRIBUTION OF TE-031 (A-56268), A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, IN THE LUNG, ABSTRACT 417, 26th ICAAC, New Orleans, 1986
- 5) S. MITSUHASHI, T. ONO, T. NAGATE, K. SUGITA and S. OMURA : A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, TE-031 (A-56268); *IN VITRO* AND *IN VIVO* ANTIBACTERIAL ACTIVITIES, ABSTRACT 412, 26th ICAAC, New Orleans, 1986
- 6) T. NAGATE, T. ADACHI, T. OTAKE, H. YOSHIDA, J. MIYAJI, E. SEKIGUCHI, S. MORIMOTO and S. OMURA : A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, TE-031 (A-56268); STRUCTURES AND ACTIVITIES OF METABOLITES, ABSTRACT 410, 26th ICAAC, New Orleans, 1986
- 7) 日本化学療法学会総会：最小発育阻止濃度(MIC)の測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

CLINICAL STUDY ON TE-031(A-56268), A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, IN SKIN AND SOFT-TISSUE INFECTIONS IN THE FIELD OF SURGERY

ISSEI NAKAYAMA

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University, Tokyo

EMIKO YAMAJI, HIROSHI KAWAMURA and HIROSHI KAWAGUCHI

Center of Health Science, Microbiological Section, School of Medicine, Nihon University, Tokyo

YOZO AKIEDA

Department of Surgery, Akieda Hospital, Tokyo

TETSUYA WATANABE

Department of Surgery, Itabashi Chuo Sogo Hospital, Tokyo

TOSHIAKI SUZUKI

Department of Surgery, Kanamecho Hospital, Tokyo

KANJI ITOKAWA

Department of Surgery, Seya Chuo Hospital, Tokyo

KAZUE UENO, KUNITOMO WATANABE and TERUKO KANAZAWA

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine, Gifu

We carried out a clinical study on TE-031(A-56268), a new oral macrolide antibiotic, in the treatment of surgical skin and soft tissue infections.

TE-031 was administered to 110 patients with infections including subcutaneous abscess, infected atheroma, felon, phlegmon, furuncle, post-traumatic and post-operative wound infection, lymphangitis, lymphadenitis, paronychia, periprosthetic abscess, suppurative mastitis, suppurative hidradenitis, infectious thrombophlebitis, folliculitis and carbuncle.

The results of the evaluation of clinical efficacy by the physicians-in-charge were : excellent 13, good 75, fair 12 and poor 10. The overall clinical efficacy rate was 80.0%.

On the other hand, when the evaluation was carried out in accordance with a uniform set of evaluation criteria(i.e., the Committee's assessment), the results were : excellent cases 34, good 51, fair 13 and poor 12, the overall clinical efficacy rate being 77.3%.

Bacteriologically, the eradication rate of causative bacteria was 100% in 39 cases of single infection, and 97.1% in 34 cases of mixed infection.

In 14 cases which had not responded to previous antibiotic therapy, good or excellent results were obtained in 10, the clinical efficacy rate being 71.4%.

With regard to side-effects in the 110 cases, loose stool was noted in 2 cases, and eruption, small papules and epigastric pain in one case each. All these side-effects were mild. No particular abnormalities were observed in laboratory findings.

MICs against 98 strains of 34 clinically isolated organisms revealed that 69 of 98 strains(70.0%)were inhibited by a concentration of 3.13 $\mu\text{g/ml}$ or less.