

外科領域における TE-031の基礎的, 臨床的検討

由良二郎・品川長夫・水野 章
真下啓二・保里恵一
名古屋市立大学医学部第一外科学教室

渡辺 晋
名古屋市立緑市民病院外科

榊原 修・細野 進・桜井 敏
菰野厚生病院外科

犬飼昭夫・松垣啓司
員弁厚生病院外科

新しいマクロライド系抗生物質である TE-031について, 外科領域における基礎的, 臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

1. 抗菌力

外科病巣分離の3菌種を対象として測定したところ, *Staphylococcus aureus* に対しては Erythromycin(EM)と同等で, Josamycin(JM), Ampicillin(ABPC)より優れた抗菌力を呈したが, グラム陰性桿菌の *Escherichia coli* と *Klebsiella pneumoniae* では他のマクロライド系の薬剤と同様に多くが耐性株であった。

2. 臨床使用成績

皮膚軟部組織感染症26例を対象として著効8例, 有効12例, やや有効5例, 無効1例であり, 有効率は76.9%であった。副作用は1例も認めなかったが, 臨床検査値異常では, 1例に軽度の GOT, GPT の上昇を来した。

TE-031は, 新しく開発されたマクロライド系の経口抗生物質でありその化学構造式は Fig. 1 に示した。本剤は従来のエリスロマイシン系抗生物質と異なり, 酸(胃酸)に対してきわめて安定であり, 経口投与により高

い血中濃度と持続性を示す。その抗菌スペクトルは従来のマクロライド系抗生物質と同様であり, 抗菌力は EM と同等もしくは若干強い。本剤の安全性については, 一般毒性, 催奇形性, 抗原性, 一般薬理作用についてすでに検討され, 特に問題となることはないと報告されている¹⁾。

今回我々は本剤の提供を受けたので外科領域における基礎的, 臨床的検討を行ない, 若干の結果を得たので報告する。

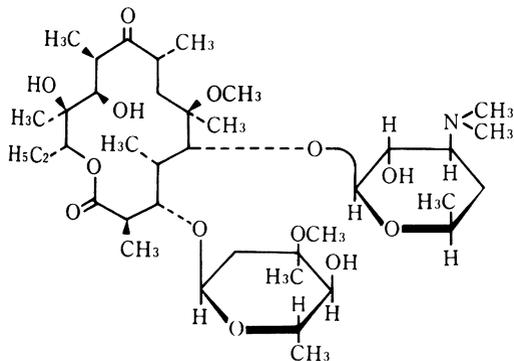
I. 対象と方法

1. 抗菌力

病巣より分離された *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* について最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

また, EM, JM²⁾, ABPC³⁾ に対する MIC も同時に測定し, 比較検討した。その測定は, MIC 2000 システムを用いたマイクロブイオン希釈法により行ない, 接種菌量は 10^6 個/ml とした。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



2. 臨床的検討

皮膚軟部組織感染症を中心とした外科的感染症26例に本剤を使用し、その臨床効果、安全性を検討した。年齢は20歳から74歳、平均50.1歳で各年齢層に均等に分布し、男女比は19:7であった(Table 1)。投与方法としては、全例が1日2回分割経口投与とし、1日量300 mgが21例、1日量400 mgが5例であった。疾患別に見ると、感染性粉瘤が13例と最も多く、次いで皮下膿瘍5例、瘰癧4例、蜂巣炎、創感染、肛門周囲膿瘍、尿管管遺残感染が各1例であった。

臨床効果判定は教室の効果判定基準にしたがって行な

った。すなわち、著効とは投与3日間以内で主要症状の2/3以上が消失したものの、有効とは投与5日間以内で主要症状の2/3以上が消失したものの、無効とは7日間以上の投与にてもなら症状の改善を認めないもの、または悪化したものとした。

II. 結 果

1. 抗菌力

S. aureus 10株, *E. coli* 20株, *K. pneumoniae* 20株について本剤およびEM, JM, ABPCに対するMICを測定した。測定結果はFig. 2~4に示した。*S. aureus* 対

Table 1 Age and sex of patients

Age (years)	Male	Female	Total
20 ~ 29	2	2	4
30 ~ 39	2	2	4
40 ~ 49	3	1	4
50 ~ 59	4	0	4
60 ~ 69	5	1	6
70 ~ 79	3	1	4
Total	19	7	26

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (10 strains)

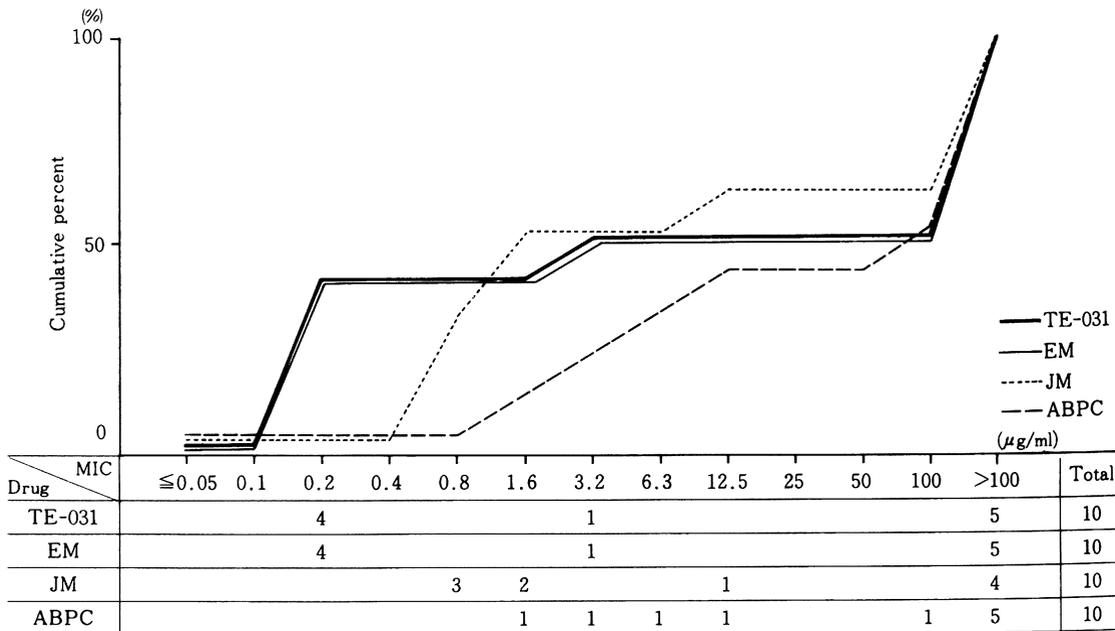


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli* (20 strains)

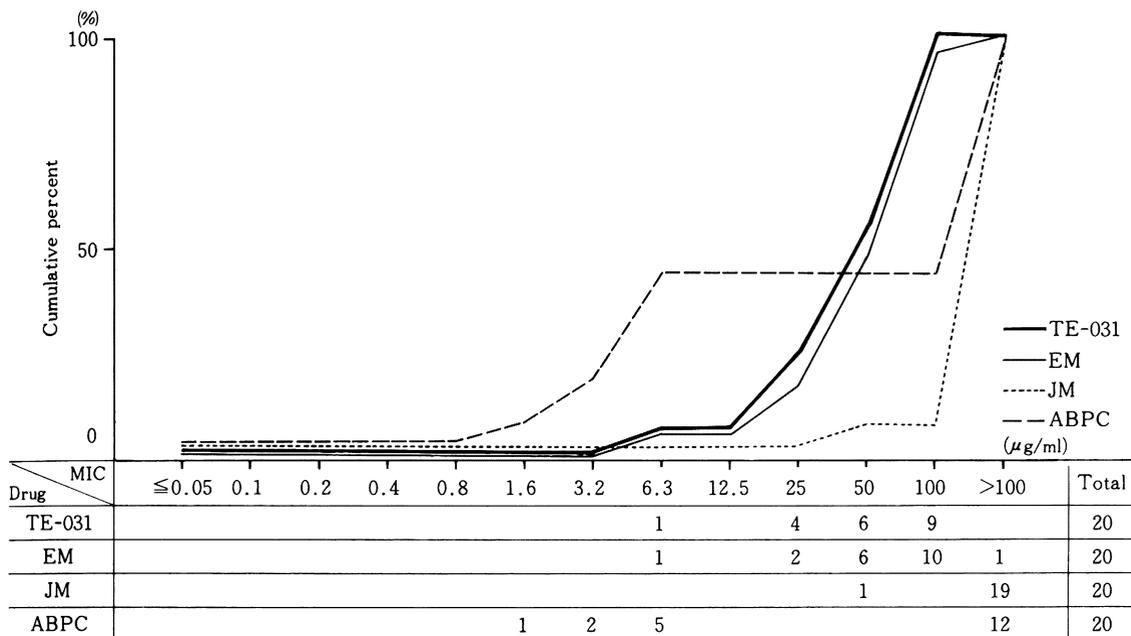
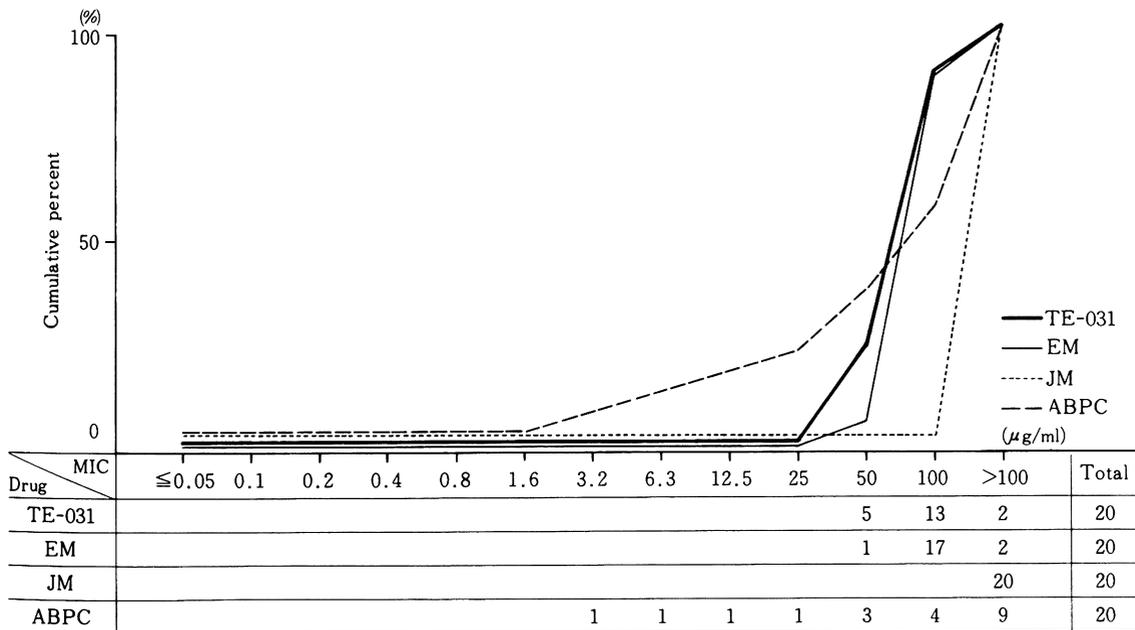


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates of *K. pneumoniae* (20 strains)



してはEMと全く同じMICカーブを示した。すなわち、10株中5株は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であるが、残る5株の感受性株のMICは0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。これはJMよりは2倍程度、ABPCよりは3~6倍程度優れた値であった。

*E. coli*においては、JMには19株(95%)が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であったが、TE-031はEMとほぼ同等で、6.3 $\mu\text{g/ml}$ の感受性株が1株(5%)と25~50 $\mu\text{g/ml}$ の中等度耐性株が8~10株(40~50%)認められた。ABPCは6.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株が8株(40%)認められ、マクロライド系よりは良好な抗菌力を示した。

*K. pneumoniae*においても、4薬剤ともに抗菌力は不良であるが、このうちではABPCで6.3 $\mu\text{g/ml}$ の感受性菌を2株認めるのみで、TE-031, EM, JMでは全株が中等度から高度の耐性を示した。

2. 臨床使用成績

Table 2に各症例を示した。症例1~13は感染性粉瘤であり、その効果は著効4例、有効7例、やや有効1例、無効1例であった。13例中11例よりグラム陽性球菌が分離され、主としてブドウ球菌であった。細菌学的には菌消失が10例、不変が2例、菌交代が1例であった。なお、全例に外科的処置として切開を施行した。症例14~18は皮下膿瘍の5例であり、やはり全例に切開処置をほどこした。嫌気性菌および好気性グラム陰性桿菌が分離されたが、著効2例、有効2例、やや有効1例の効果を得た。症例19~22は瘻疽の4例であり、3例に爪部分切除等の外科的処置が加えてある。細菌学的には3株のグラム陽性球菌が分離されすべて消失したが、効果判定では著効、有効が各1例、やや有効が2例であった。やや有効の2例は、基礎疾患としてサルコイドーシスを持ちPrednisolone 20 mg/日を内服中の1例と、外科的処置を未施行の1例であった。症例23は刺創受傷後の蜂巣炎であり、本剤投与により腫脹、疼痛等のすみやかな改善を見たため、著効とした。症例24は直腸癌術後、肝転移を基礎疾患として持ち、犬による咬創受傷後の創感染を来した症例である。分離された*P. cepacia*には感受性はなく、やや有効にとどまった。症例25は肛門周囲膿瘍で、本剤投与開始時に切開を行っており、*P. cepacia*, *S. intermedius*を分離し、細菌学的効果の上では菌交代となったが、臨床的には腫脹、疼痛、排便等の改善を認め有効とした。症例26は遺残尿管管に感染を合併したものであり、分離された*P. mirabilis*は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であったが十分ドレナージが効き、効果判定では有効となった。

以上、26例にTE-031を使用し、その臨床効果は著効8例、有効12例、やや有効5例、無効1例であり、有効以上の有効率は20/26(76.9%)であった(Table 3)。

細菌学的検討:全31株から*Candida albicans*の1株と不明1株を除いた29株のうち、好気性のグラム陽性球菌が15株中13株(86.7%)、グラム陰性桿菌が7株中4株(57.1%)、嫌気性菌では7株中5株(71.4%)が消失し、全体としての消失率は22/29(75.9%)であった(Table 4)。

また、症例単位での消失率では、感染性粉瘤が13例中11例(84.6%)、皮下膿瘍が2例中1例(50%)、瘻疽が3例中3例(100%)等であり、全体では21例中16例、76.2%であった。

分離された菌種別の臨床効果を見ると、*S. aureus*では3例中2例(66.7%)、*Staphylococcus spp.*では7例中5例(71.4%)の有効率であった。また、混合感染の8例では、全例有効以上の効果を得た(Table 5)。

投与量別に有効率を見ると、300 mg投与群では21例中17例81.0%、400 mg投与群では5例中3例60.0%であった。400 mg投与群の症例数が十分ではないが、投与量依存の傾向は見られなかった(Table 6)。

副作用・臨床検査値異常:特に本剤によると考えられる自覚的副作用は認められなかった。また、本剤の投与前後における臨床検査値の変動を見ると、症例23においてのみ、おそらく本剤との関連があると考えられるごく軽度のGOT(36 IU)、GPT(45 IU)の上昇を来したが、投与終了後すみやかに回復しており、特に治療を必要とはしなかった(Table 7)。

Ⅲ. 考 察

新しく開発されたマクロライド系の経口抗生物質であるTE-031について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行なった。まず抗菌力について、外科病巣分離3菌種を対象として測定した。*S. aureus*に対してはEMと同等、JMより2倍、ABPCより3~6倍程度低いMICを示したが、半数の株は耐性であった。グラム陰性桿菌である*E. coli*, *K. pneumoniae*では他のマクロライド系の薬剤と同様にほとんどが耐性株であった。臨床使用成績では皮膚軟部組織感染症26例を対象とし、有効率76.9%と良好な結果を得た。また消失率においても菌株単位で75.9%、症例単位で76.2%と、臨床の有効率とほぼ同値を示し比較的良好な成績であった。安全性については全例において副作用を認めず、臨床検査値では1例にのみごく軽度のGOT、GPTの上昇を認めたが、特に治療を必要とせず、問題とはならなかった。

以上のような結果に加え、本剤が酸に対して安定で、良好な血中濃度および組織移行を示すという特性から、本剤はグラム陽性球菌を主な起炎菌とする皮膚軟部組織感染症に対して有用性、安全性があるものと考えられる。

Table 2-1 Clinical efficacy of TE-031 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (TE-031)			Isolated organism	MIC 10 ⁶ (mg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reaction
					Dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)					
1	26	F	Infected atheroma (Lt axilla)	-	150×2	5	1.5	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.	1.56 >100	Replaced	Good	-
2	34	F	Infected atheroma (Lt femur)	-	150×2	7	2.1	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.1	Eradicated	Excellent	-
3	36	F	Infected atheroma (Lt chest)	-	150×2	7	2.1	<i>E. faecalis</i>	3.13	Eradicated	Excellent	-
4	23	M	Infected atheroma (Rt pinna)	-	150×2	6	1.65	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	0.05 0.1	Eradicated	Excellent	-
5	34	M	Infected atheroma (Lt back)	-	150×2	7	2.1	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>B. corrodens</i>	0.05 0.1	Eradicated	Good	-
6	52	M	Infected atheroma (Rump)	-	150×2	7	2.1	<i>Micrococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	<0.025 0.2	Eradicated	Good	-
7	56	M	Infected atheroma (Pinna)	-	150×2	7	2.1	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	100 0.1	Eradicated	Excellent	-
8	64	M	Infected atheroma* (Rt crus)	-	150×2	10	3.0	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.05	Eradicated	Good	-
9	72	F	Infected atheroma (Face)	-	200×2	7	2.8	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.025	Eradicated	Poor	-
10	45	M	Infected atheroma (Back)	-	200×2	7	2.8	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	0.05 ↓ 0.05	Unchanged	Good	-
11	59	M	Infected atheroma (Back)	Cardiac failure Old pulmonary tuberculosis	200×2	7	2.8	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.025	Eradicated	Good	-
12	60	M	Infected atheroma (Occiput)	-	200×2	7	2.8	<i>Staphylococcus</i> sp. ↓ <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp.	0.05 ↓ 0.05 0.025	Unchanged	Good	-
13	71	M	Infected atheroma (Rt pinna)	-	200×2	7	2.8	<i>S. aureus</i>	0.05	Eradicated	Fair	-
14	45	F	Abscess (Back)	-	150×2	7	2.1	<i>B. asaccharolyticus</i>	0.1	Unknown	Fair	-

Table 2-2 Clinical efficacy of TE-031 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (TE-031)			Isolated organism	MIC 10 ⁶ (mg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reaction
					Dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)					
15	57	M	Abscess (Rt rump)	-	150×2	7	2.1	<i>E. coli</i> <i>P. anaerobius</i> ↓ <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	>100 >100 ↓ 100 >100	Unchanged	Excellent	-
16	60	M	Abscess (Abdomen)	Sigmoid colon cancer Diabetes mellitus	150×2	5	1.5	<i>E. cloacae</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	>100 0.05	Eradicated	Good	-
17	62	M	Abscess (Rt interdigit)	-	150×2	3	0.75	<i>C. albicans</i>	-	Unknown	Excellent	-
18	64	M	Abscess (Abdomen)	-	150×2	7	2.1			Unknown	Good	-
19	20	F	Felon (Rt thumb)	-	150×2	7	2.1	<i>S. aureus</i>	>100	Eradicated	Good	-
20	65	F	Felon (Both first toes)	Sarcoidosis	150×2	7	2.1			Unknown	Fair	-
21	36	M	Felon (Rt first toe)	-	150×2	7	2.1	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.05	Eradicated	Fair	-
22	74	M	Felon (Lt first toe)	-	150×2	5	1.5	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.1	Eradicated	Excellent	-
23	48	M	Phlegmon (Rt foot)	-	150×2	5	1.5			Unknown	Excellent	-
24	73	M	Wound infection (Lt upper arm and back)	Rectal cancer	150×2	8	2.4	<i>P. cepacia</i> ↓ <i>P. cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	>100 ↓ >100 >100 0.2	Unchanged	Fair	-
25	46	M	Periproctal abscess	-	150×2	8	2.4	<i>P. cepacia</i> <i>S. intermedius</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	50 0.2 ↓ >100 100 >100	Replaced	Good	-
26	21	M	Infected persistent urachus	-	150×2	8	2.4	<i>P. mirabilis</i> <i>P. prevotii</i>	>100 0.05	Decreased	Good	-

Table 3 Clinical efficacy of TE-031

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Infected atheroma	13	4	7	1	1	11/13 (84.6)
Abscess	5	2	2	1		4/5 (80)
Felon	4	1	1	2		2/4 (50)
Phlegmon	1	1				1/1 (100)
Wound infection	1			1		0/1 (0)
Periproctal abscess	1		1			1/1 (100)
Infected persistent urachus	1		1			1/1 (100)
Total	26	8	12	5	1	20/26 (76.9)

Table 4 Bacteriological effect of TE-031

Organisms	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Efficacy rate (%)
<i>S. aureus</i>	3	2		1		2/3 (66.7)
<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/1 (100)
<i>S. haemolyticus</i>	1	1				1/1 (100)
<i>Staphylococcus</i> sp.	8	7		1		7/8 (87.5)
<i>E. faecalis</i>	1	1				1/1 (100)
<i>Micrococcus</i> sp.	1	1				1/1 (100)
Sub-total	15	13		2		13/15 (86.7)
<i>E. cloacae</i>	1	1				1/1 (100)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1				1	1/1 (100)
<i>P. cepacia</i>	2			1	1	1/2 (50)
<i>E. coli</i>	2	1		1		1/2 (50)
<i>P. mirabilis</i>	1		1			0/1 (0)
Sub-total	7	2	1	2	2	4/7 (57.1)
<i>S. intermedius</i>	2	1			1	2/2 (100)
<i>P. anaerobius</i>	1			1		0/1 (0)
<i>P. prevotii</i>	1		1			0/1 (0)
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1				1/1 (100)
<i>B. corrodens</i>	1	1				1/1 (100)
<i>B. fragilis</i>	1	1				1/1 (100)
Sub-total	7	4	1	1	1	5/7 (71.4)
Total	29	19	2	5	3	22/29 (75.9)

Table 5 Clinical response to TE-031 classified by species of bacterial isolates

	Isolates	No. of strains	Clinical response				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Single infection	<i>S. aureus</i>	3		2	1		66.7
	<i>Staphylococcus</i> sp.	7	2	3	1	1	71.4
	<i>E. faecalis</i>	1	1				100.0
	<i>P. cepacia</i>	1			1		0.0
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1			100.0
	<i>B. asaccharolyticus</i>	1			1		0.0
Mixed infection	<i>S. haemolyticus</i>	1	1				100.0
	<i>S. epidermidis</i>						
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1		1		100.0	
	<i>B. corrodens</i>						
	<i>Micrococcus</i> sp.	1		1		100.0	
	<i>S. intermedius</i>						
	<i>E. coli</i>	1	1			100.0	
	<i>B. fragilis</i>						
	<i>E. coli</i>	1	1			100.0	
	<i>P. anaerobius</i>						
	<i>E. cloacae</i>	1		1		100.0	
	<i>P. asaccharolyticus</i>						
	<i>P. cepacia</i>	1		1		100.0	
<i>S. intermedius</i>							
<i>P. mirabilis</i>	1		1		100.0		
<i>P. prevotii</i>							
<i>C. albicans</i>	1	1				100.0	
Total		23	7	11	4	1	78.3

Table 6 Comparison of clinical effect between 300mg and 400mg per day

Daily dose (mg)	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
300	21	8	9	4		81.0
400	5		3	1	1	60.0
Total	26	8	12	5	1	76.9

Table 7 Laboratory findings before and after administration of TE-031

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	AI-P (I.U.)	T-Bil (mg/dl)	LDH (I.U.)	γ -GTP (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	B	431	13.4	40.7	9100	30.0								-
	A	425	13.2	39.4	6800	27.5								-
6	B	410	13.9	39.1	14800									+6
	A	428	14.0	39.4	12600									
9	B	402	11.3	35.0	4600	10.3	16	102	0.4	365		12.6		-
	A	375	11.5	34.0	5500	39.7	20	112	0.3	359		10.9		-
10	B	475	14.8	44.0	7700	33.8	13	201	0.6	345		11.5		
	A	521	15.1	39.0	7600	48.7	14	177	0.6	379		13.0		
11	B	407	13.9	42.0	5900	21.2	18	175	0.6	321		15.9		-
	A	426	13.2	40.0	6000	33.4	22	164	0.5	513		18.3		-
12	B	392	13.0	41.0	7300	20.6	15	212	0.4	270		11.9		-
	A	386	12.8	41.0	7500	23.0	21	242	0.4	314		12.4		
13	B	432	14.1	44.0	6200	17.2	15	204	0.7	326		11.9		+
	A	488	14.5	44.0	5600	25.6	15	177	0.6	335		17.1		-
18	B	444	14.2	41.3	5900	14.3	22	76	0.5	358	19			
	A	441	13.7	40.6	5100	14.4	22	70	0.4	331	27	20.7	1.3	+
23	B	467	15.1	44.9	14600	33.0	19	79	1.0	151	36	10.0	0.9	+2
	A	466	14.9	45.2	9200	36.5	36	75	0.5	163	41	12.0	0.9	\pm
24	B	388	13.7	40.0	5400	20.8	46	60	0.4	295	34	20.0	1.3	
	A	368	13.5	38.6	7700	13.2	109	68	0.6	301	53	22.0	1.5	
25	B	528	16.9	49.0	8100	18.5	26	55	0.4	283	11	10.3	1.0	-
	A	512	16.2	47.5	7600	18.6	9	44	0.8	229	10	14.3	1.0	-

B : Before treatment A : After treatment

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) 柴田清人, 伊藤忠夫, 渡辺 晋, 犬飼昭夫: 外科領域における Josamycin の基礎および臨床使用成績。Chemotherapy, 17(4): 690~693, 1969
- 3) 柴田清人, 加藤剛美, 斉藤道夫: Aminobenzyl penicillin の外科領域における使用経験。Chemotherapy, 16(5): 699~701, 1968

CLINICAL STUDY ON TE-031(A-56268)IN SURGERY

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO, KEIJI MASHITA and KEIICHI HORI
First Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University, Aichi

SUSUMU WATANABE
Department of Surgery, Nagoya Municipal Midori City Hospital, Aichi

OSAMU SAKAKIBARA, SUSUMU HOSONO and SATOSHI SAKURAI
Department of Surgery, Komono Kosei Hospital, Mie

AKIO INUKAI, KEIJI MATSUGAKI
Department of Surgery, Inabe Kosei Hospital, Mie

We conducted Preclinical and clinical studies on TE-031 (A-56268), a new macrolide antibiotic, in surgery, and obtained the following results.

1. Antibacterial activity

This was determined in relation to 3 species of bacteria that were isolated from surgical materials. The antibacterial activity of TE-031 against *Staphylococcus aureus* was comparable to erythromycin(EM)and superior to josamycin(JM)and ampicillin(ABPC). Two Gram-negative bacteria, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, were found to include many strains resistant to TE-031 as well as to other macrolides.

2. Clinical efficacy

TE-031 was administered to 26 patients with infections of the skin and soft tissues. Clinical efficacy evaluation showed 8 excellent cases, 12 good, 5 fair and one poor case ; an overall efficacy rate of 76.9%. None of the patients experienced side-effects, though GOT and GPT were slightly elevated in one patient.