

呼吸器感染症に対するTE-031の臨床的検討

鶴浦哲郎・増田昌文・武内健一・伊藤隆司・田村昌士
岩手医科大学第三内科学教室

結城隆俊・五味和俊・守屋克良・倉光 宏
北上済生会病院内科

宮 一路
八戸赤十字病院第三内科

経口用マクロライド系抗生物質TE-031の呼吸器感染症に対する臨床的検討を行なった。

1. 呼吸器感染症(細菌性肺炎12例, マイコプラズマ肺炎3例, オウム病1例, 気管支拡張症1例, びまん性汎細気管支炎1例, 上気道炎5例)に対する本剤の臨床的効果は, 著効1例, 有効21例, やや有効1例であった。
2. 細菌学的効果は, 10例で起炎菌が分離され, *S. pneumoniae* 5株, *S. aureus* 1株, *H. influenzae* 3株, *B. catarrhalis* 1株ですべて菌消失を認めた。
3. 本剤投与による副作用はなく, 臨床検査値の異常はGOT, GPTの上昇3例, GPTの上昇1例, 好酸球数増多2例であったが, 何れも軽度であり投与終了後正常に復した。以上より, 本剤は呼吸器感染症に対し有用な薬剤と思われる。

TE-031は, 大正製薬株式会社で開発された新しい経口用マクロライド系抗生物質であり, Fig. 1 に示した化学構造式を有し, グラム陽性菌, レジオネラ, インフルエンザ, ナイセリア等の一部のグラム陰性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマおよびクラミジアに抗菌スペクトルを有する。

TE-031の特徴は胃酸に対して極めて安定なことであり, 経口投与により高い血中濃度と持続性を示す。さらに組織移行性はEMと比較して数倍から数十倍の濃度を示し, そのうち特に肺への移行性に優れている。抗菌力はEMと同等もしくは若干強いとされている¹⁾。

本研究では呼吸器感染症に対し, 本剤の有効性と安全性について検討した。

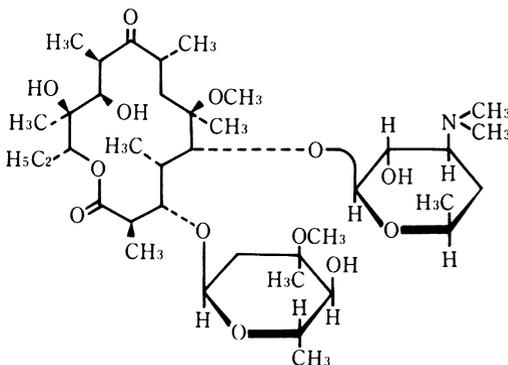
I. 対象および投与方法

対象は1986年4月より8月までに当科および関連施設に通院または入院中の患者25例を対象とした。うち1例は初診時重症例, 1例は細菌以外の感染が疑われたため臨床効果判定から除外, 安全性のみ検討し, 23例について臨床効果判定を行なった。その内訳は男12例, 女11例で, 年齢は16歳より82歳であり, 平均47.2歳であった。呼吸器感染症の内訳は細菌性肺炎12例, マイコプラズマ肺炎3例, オウム病1例, 気管支拡張症1例, びまん性汎細気管支炎1例, 上気道炎5例である。以上のうち基礎疾患を有する症例は, 細菌性肺炎で高血圧症2例, 糖尿病1例, 糖尿病, 塵肺, 気管支喘息等を有する者1例, マイコプラズマ肺炎, 気管支拡張症では陈旧性肺結核各1例, 上気道炎では糖尿病1例, 気管支喘息1例である。本剤の投与はすべて経口投与であり, 1回100 mg, 150 mgないし200 mg, 1日2回の投与を行なった。1日の投与量では200 mgが6例, 300 mgが11例, 400 mgが6例であった。

II. 有用性の判定

本剤投与後の, 臨床的効果および細菌学的効果, なら

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



びに副作用および臨床検査値の異常の出現の有無などを総合的に勘案し、有用性の判定を行なった。臨床的效果の判定は、体温、咳嗽、喀痰(量、性状)、呼吸困難などの臨床症状と、胸部ラ音、胸部X線所見および白血球数、CRP、赤沈値などの検査値の改善度を参考にし、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階判定を行なった。細菌学的効果の判定は、患者の喀痰より分離された細菌で起炎菌と認められたものについて菌消失、菌減少、不変、菌交代の判定を行なった。副作用の観察は、本剤投与後の自覚症状(発疹、胃腸症状、発熱など)と臨床検査値(白血球数、血色素量、血小板数、白血球数およびその分画などの血液学的検査、GOT、GPT、Al-Pなどの肝機能検査さらにBUN、クレアチニン、尿所見など)について異常値出現の有無を観察した。以上、臨床的效果、細菌学的効果、副作用の有無、臨床検査値の異常値の出現の有無とその程度などにより総合的観察を行ない、有用性について、非常に満足、満足、まづまづ満足、不満、非常に不満の5段階に評価した。

Ⅲ. 成績

1. 臨床的效果

臨床的效果は Table 1 に示すとおり、著効1例、有効21例、やや有効1例であり、著効、有効をあわせた有効率は95.7%であった。やや有効の1例は、症例2で上気道炎の患者である。82歳の男性で300 mg 3日間の投与で検査値の改善を認めたが、喀痰などの臨床症状の改善が認められず投与を中止している。上気道炎では、上記の1例を除き有効であり有効率は80.0%であった。他の疾患では、細菌性肺炎12例、マイコプラズマ肺炎3例、オウム病1例、気管支拡張症1例、びまん性汎細気管支炎1例のすべての症例で有効以上を示し、有効率100%であった。投与量別、基礎疾患の有無による臨床効果の差はなかった。

2. 細菌学的効果

喀痰の喀出がなかった症例や分離された細菌が正常細菌叢に属するもの、すなわち起炎菌不明の症例が13例あった。起炎菌が判明したものは *S. pneumoniae* 5株、*S. aureus* 1株、*H. influenzae* 3株、*B. catarrhalis* 1株であり、すべて菌消失を認めた。よって、菌の消失率は100%であった。

3. 副作用および臨床検査値の異常

本剤の投与中および投与後に、異常と思われる自覚症状を認めた症例はなかった。しかし、臨床検査値については Table 2 に示すように、3例で GOT、GPT の上昇、1例で GPT の上昇、2例で好酸球数の増多がみら

れた。GOT、GPT の上昇はいずれも軽度であり、投与終了後に正常に復した。好酸球数増多の症例はその後再来せず追跡調査はできなかった。

4. 有用性

各症例について臨床効果と副作用の両面より勘案した結果、非常に満足1例、満足21例、まづまづ満足1例であり、有用率は95.7%であった。

Ⅳ. 考 案

現在のマクロライド系抗生物質の開発は、従来と変わらぬ抗菌力を持ちながら、代謝過程や胃酸に対する安定性を増し吸収をよくすることにより、高い血中濃度、組織移行性と持続性を示すものを狙って進められている²⁾。TE-031は、冒頭にも述べたようにこのような条件を満たす新しい抗生物質である。

呼吸器感染症で、経口用抗生物質投与の対象となる疾患は上気道感染症、軽症ないし中等症の肺炎または肺化膿症、および急性ないし慢性気道感染症であり、通院患者に投与される頻度が高い。呼吸器感染症における起炎菌は時代とともに変遷するが、通院患者においては肺炎球菌、レンサ球菌などのグラム陽性菌、インフルエンザ菌とともにマイコプラズマやクラミジアによる感染症が関与することも多い。本剤は、これらに対して優れた抗菌力を持ち通院治療の第一選択になりうる。われわれの成績でも、分離された *S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis* についてすべて菌消失を認め、またマイコプラズマ肺炎、オウム病の4例に対してすべて有効であった。

第35回日本化学療法学会総会における本剤の資料¹⁾では、内科領域403例の解析で、急性上気道炎84.8%、マイコプラズマ肺炎・オウム病100%、細菌性肺炎84.6%、慢性気道感染症72.0%の有効率である。分離菌別の細菌学的効果では *S. aureus* 92.9%、*S. pneumoniae* 88.1%、*H. influenzae* 62.9%、*B. catarrhalis* 77.8%などの菌消失率である。今回のわれわれの成績は、有効率95.7%と非常に優れていたが、われわれの症例において慢性気道感染症が少なかった為と思われる。臨床的效果がやや有効であった1例は、投与期間が3日間であり総投与量は0.9gと他の症例に比べて少量の投与しかされていない。喀痰などの臨床症状の改善が認められず、やや有効と判定されたが、投与継続によりこれらの改善が認められた可能性もあると思われる。臨床上で異常な自覚症状を示す副作用は認められなかった。臨床検査値の異常も軽度であり、安全性の面で特に留意すべき異常所見は認められなかった。

以上の結果より、TE-031は呼吸器感染症に対して高

Table 1 Results of clinical trial with TE-031

No.	Age Sex	Body weight	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side- effects	Utility
				Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After				
1	71 F	58	Upper respiratory infection (Diabetes mellitus)	150×2	9	2.7	<i>H. influenzae</i>	N.F.	Eradicated	Good	—	Useful
2	82 M	53	Upper respiratory infection (—)	150×2	3	0.9	N.F.	N.F.	Unknown	Fair	—	Slightly useful
3	25 M	73	Upper respiratory infection (—)	150×2	8	2.4	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
4	53 M	55	Upper respiratory infection (Bronchial asthma)	150×2	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Good	Eosino. ↑	Useful
5	25 M	53	Upper respiratory infection (—)	150×2	8	2.4	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
6	30 F	41	D.P.B. (D.P.B.)	100×2	16	3.2	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
7	43 F	45	Bronchiectasis (Old L. Tbc.)	100×2	14	2.7	<i>B. catarrhalis</i>	N.F.	Eradicated	Good	—	Useful
8	33 F	46	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (—)	100×2	15	3.0	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
9	54 F	44	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (Old L. Tbc.)	150×2	7	2.1	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
10	33 M	63	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (—)	200×2	10	4.0	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
11	47 F	65	Psittacosis pneumonia (—)	200×2	12	4.8	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
12	57 M	60	Bacterial pneumonia (—)	150×2	14	4.2	<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Good	—	Useful
13	54 M	49	Bacterial pneumonia (Diabetes mellitus)	100×2	14	2.8	<i>S. aureus</i>	N.F.	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑	Useful
14	33 F	50	Bacterial pneumonia (—)	150×2	12	3.6	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
15	30 F	58	Bacterial pneumonia (—)	150×2	8	2.4	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
16	68 M	—	Bacterial pneumonia (—)	100×2	15	3.0	<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑	Useful
17	79 F	34	Bacterial pneumonia (—)	150×2	9	2.7	<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Good	—	Useful
18	56 M	70	Bacterial pneumonia (Hypertension)	200×2	14	5.6	N.F.	N.F.	Unknown	Good	GOT ↑ GPT ↑	Useful
19	24 M	75	Bacterial pneumonia (—)	200×2	12	4.8	<i>H. influenzae</i>	N.F.	Eradicated	Good	GPT ↑	Useful
20	35 F	46	Bacterial pneumonia (—)	200×2	14	5.6	<i>H. influenzae</i>	N.F.	Eradicated	Good	—	Useful
21	74 M	51	Bacterial pneumonia (Pneumoconiosis Bronchial asthma Atrial fibrillation Thrombocytopenia Diabetes mellitus)	200×2	14	5.6	N.F.	N.F.	Unknown	Good	—	Useful
22	16 F	34	Bacterial pneumonia (—)	100×2	15	3.0	N.F.	N.F.	Unknown	Good	Eosino. ↑	Useful
23	64 M	52	Bacterial pneumonia (Hypertension Arterial sclerosis)	150×2	15	4.5	<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Excellent	—	Remarkably useful

N.F. : Normal flora

Table 2 Laboratory findings before and after TE-031 treatment

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (10 ³ /mm ³)		Eosino (%)		Platelets (10 ⁴ /mm ³)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (I.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	470	470	15.2	14.3	46.0	45.0	12.3	6.2	1.8	1.3	30.3	30.4	7	15	11	10	126	123	14.6	13.6	0.6	0.8	
2	415	381	13.1	12.7	40.4	35.8	10.7	8.6	0.7	1.6	23.8	32.1	—	20	—	14	—	80	—	—	19.1	—	0.7
3	500	508	16.3	15.6	46.8	47.3	10.6	6.3	2.1	2.6	28.2	34.2	14	17	10	10	112	—	10.8	14.2	1.1	1.0	
4	449	464	15.0	15.4	43.0	45.0	10.6	5.9	0.4	9.1*	15.1	17.3	46	67	98	84	105	98	11.0	12.2	0.8	1.3	
5	486	448	14.8	13.8	44.4	39.5	11.6	4.6	0.4	2.4	24.8	50.0	23	23	10	19	85	—	14.4	12.8	1.3	1.0	
6	497	489	13.9	13.6	42.0	41.5	11.0	5.6	1.0	3.0	33.5	18.6	20	19	12	10	7.6*	6.6*	14.7	12.4	0.8	0.7	
7	547	507	15.0	14.2	46.5	42.5	10.5	8.4	1.0	3.0	27.9	23.0	19	25	14	12	7.3*	5.9*	12.3	12.6	0.8	0.8	
8	419	373	12.6	11.2	36.8	32.6	4.0	5.8	0	3.0	21.1	21.1	23	25	15	28	5.0*	4.4*	14.9	8.6	0.6	0.6	
9	451	440	13.0	13.5	41.1	39.5	8.0	4.1	0.8	2.9	20.2	20.9	18	24	16	21	90	111	20.6	16.4	0.5	0.7	
10	527	534	16.4	15.4	46.7	48.4	9.1	8.2	9.4	6.7	37.7	37.1	13	18	19	30	124	106	18.0	19.2	0.9	0.8	
11	465	461	14.7	14.4	42.9	44.5	9.1	6.5	4.0	5.6	45.4	41.0	17	18	12	13	79	67	15.2	19.3	0.6	0.9	
12	446	430	14.4	13.6	41.0	41.0	11.2	4.7	0	3.0	17.5	32.9	12	17	9	11	6.0*	7.0*	25.6	13.4	1.0	0.9	
13	428	452	12.8	13.6	38.5	41.5	21.9	4.7	1.0	2.0	21.0	27.8	13	53*	17	59*	9.5*	9.4*	29.2	27.8	1.4	1.2	
14	439	454	11.6	11.9	37.5	38.5	7.5	4.8	2.0	0	26.0	18.1	24	24	21	14	6.7*	6.0*	8.8	12.3	0.7	0.8	
15	451	441	13.0	12.7	38.7	38.2	6.4	7.1	7.0	2.0	28.7	29.4	15	21	18	20	4.6*	5.8*	6.4	—	0.8	—	
16	384	392	12.3	12.1	35.9	36.9	10.2	6.1	0	1.0	34.3	29.3	29	38*	31	34*	—	7.8*	15.4	13.8	0.9	0.9	
17	444	404	12.8	12.9	39.9	36.6	7.0	6.0	5.0	2.1	20.7	23.7	17	19	10	10	115	129	24.8	22.8	0.7	0.8	
18	460	441	15.1	14.1	43.9	41.4	4.7	6.0	0.9	5.0	18.4	34.0	32	66*	27	60*	90	113	14.4	14.6	0.9	1.1	
19	493	482	13.9	14.5	41.7	42.6	5.9	5.4	2.0	3.0	19.1	39.1	25	32	31	66*	63	66	14.2	10.0	0.7	0.9	
20	426	378	13.2	12.1	38.5	34.9	5.9	3.7	1.7	3.1	31.4	23.9	13	12	11	6	69	58	10.8	9.3	0.8	0.8	
21	515	471	15.5	14.0	46.5	42.6	15.3	8.7	1.9	2.7	7.0	17.8	21	16	22	12	184	166	25.0	8.0	0.8	0.6	
22	421	396	12.0	11.5	37.1	34.1	10.7	4.5	0.5	12.0*	42.8	20.3	28	16	25	7	9.3*	10.5*	5.5	6.4	0.7	0.7	
23	410	434	14.1	14.9	41.4	43.8	9.6	6.0	0	2.0	25.7	24.4	585	29	168	24	15.9*	6.4*	21.7	—	0.8	—	
24	467	484	12.6	12.5	38.0	39.7	6.2	9.7	3.5	0.2	37.7	56.2	13	8	3	2	116	106	8.1	8.4	0.5	0.5	
25	436	398	14.0	12.1	40.6	36.6	6.2	4.0	1.7	1.2	28.4	23.5	14	15	8	7	56	—	9.2	15.5	0.9	0.9	

B : Before A After * : K.A.U. #: Abnormal value

い有効性と安全性を有しており、極めて有用な経口抗生物質であると思われる。

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) 原 耕平: 呼吸器外来患者におけるマクロライド系抗生剤の使用法。Physicians' therapy manual, Vol.3, 2(3)Nov: 2~3, 1986

CLINICAL STUDY ON TE-031(A-56268) AGAINST RESPIRATORY INFECTIONS

TETSURO UNOURA, MASAFUMI MASUDA, KENICHI TAKEUCHI, TAKASHI ITOH and MASAO TAMURA
Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College, Iwate

TAKATOSHI YUKI, KAZUTOSHI GOMI, KATSURA MORIYA and HIROSHI KURAMITSU
Department of Internal Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital, Iwate

KAZUMICHI MIYA
Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital, Aomori

We carried out a clinical study on an oral macrolide antibiotic, TE-031(A-56268).

1. Clinical effect of TE-031 against respiratory infections (bacterial pneumonia 12 cases, mycoplasma pneumonia 3, psittacosis pneumonia 1, bronchiectasis 1, diffuse panbronchiolitis 1 and upper respiratory infection 5) was excellent in 1 case, good in 21, and fair in 1.

2. Bacteriologically, of causal bacteria isolated from 10 cases, 5 strains of *S. pneumoniae*, 1 of *S. aureus*, 3 of *H. influenzae* and 1 of *B. catarrhalis*, completely disappeared after administration.

3. No side-effect caused by TE-031 was observed. Abnormal laboratory findings were increased GOT and GPT in 3 cases, increased GPT in 1, and eosinophilia in 2, all of which were slight and recovered to normal after the end of administration.

From the above results, TE-031 is considered a useful drug against respiratory infections.