

呼吸器感染症におけるTE-031の使用経験

青沼清一・徳江 豊・北村直人・本田芳宏・小野玲子

渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

長井弘策

古川市立病院内科

新しい Macrolide 系抗生物質 TE-031の呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。疾患の内訳は急性咽頭炎1例、急性気管支炎10例、慢性気道感染症4例（慢性肺気腫、気管支拡張症、陳旧性胸膜炎、陳旧性肺結核それぞれ1例ずつ）、肺炎2例で、男性13例、女性4例、年齢分布は23歳から83歳である。本剤を1回150 mg、1日2回、5日から14日間経口投与した。臨床効果は有効10、やや有効3、無効4であり、有効率は58.8%であった。細菌学的効果は、*P. vulgaris* が消失、*S. pneumoniae* が *H. influenzae* に、*E. faecalis* が *K. pneumoniae* に交代し、*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* は不変であった。副作用および臨床検査値の異常化はみられなかった。

TE-031は大正製薬(株)研究所で Erythromycin(EM)から合成された新しい Macrolide 系抗生物質で Fig. 1 の構造を有する。本剤の *in vitro* 抗菌力は EM、Josamycin(JM)など既存の Macrolide 剤と同等かやや優れ、また酸に対して安定であるので血中濃度もやや高く、諸組織への良好な移行性および尿中排泄が高いなど興味ある体内動態が示され、*in vivo* 抗菌活性も優れている¹⁻³⁾。

今回私どもは、呼吸器感染症患者に TE-031を経口投与して、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討したので報告する。

I. 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症17例に TE-031を投与して、その臨床効

果、細菌学的効果および副作用について検討した。投与対象の内訳は、急性咽頭炎1例、急性気管支炎10例、慢性肺気腫・気管支拡張症・陳旧性胸膜炎・陳旧性肺結核の感染性急性増悪それぞれ1例ずつ、肺炎2例で、年齢分布は23歳から83歳、性別は男性13例、女性4例であり、体重は47kgから76kgである。薬剤は1回150 mgを1日2回、朝・夕に経口投与した。投与日数は5日から14日間、総投与量は1.5 gから4.2 gであった。

II. 臨床成績

臨床効果の判定に際しては、臨床症状(発熱、咽頭痛、咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部レ線写真所見など)の改善を指標とし、おおむね次の判定基準に従った。

著効: 起炎菌が消失し、臨床症状および検査所見の改善が速やかでかつ著しく、投与開始3日目には改善傾向が認められたもの、およびこれに準ずるもの。

有効: 起炎菌が消失または著明に減少し、臨床症状および検査所見の改善が投与開始5日目には認められたもの、およびこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的効果を認めるが、臨床症状および検査所見の改善が少なかったもの、または細菌学的効果は認められないが、臨床症状および検査所見の改善が投与終了時に認められたもの。

無効: 細菌学的効果、臨床症状および検査所見の改善が認められないもの、または悪化したもの。

なお、臨床症状として咽頭炎の場合は咽頭痛を、急性

Fig. 1 Chemical structure of TE-031

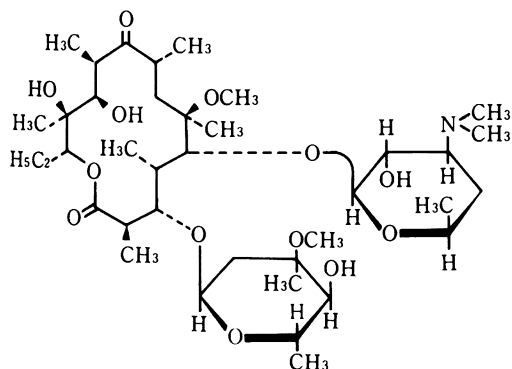


Table 1 Therapeutic effect of TE-031 on respiratory tract infections

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg×day)	Organism	Clinical effect	Side-effects	Abnormality in lab. find.
1	59 • F	50	Pharyngitis	(—)	300×6	N.F. ↓ N.F.	Fair	(—)	(—)
2	43 • M	61	Bronchitis	(—)	300×6	N.F. ↓ N.F.	Good	(—)	(—)
3	34 • M	64	Bronchitis	(—)	300×5	N.F. ↓ N.F.	Good	(—)	(—)
4	39 • M	76	Bronchitis	(—)	300×6	N.F. ↓ N.F.	Good	(—)	(—)
5	74 • M	64	Bronchitis	(—)	300×5	N.F. ↓ N.F.	Good	(—)	(—)
6	23 • M	54	Bronchitis	(—)	300×5	N.F. ↓ N.F.	Good	(—)	(—)
7	54 • M	54	Bronchitis	(—)	300×5	<i>E. faecalis</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	Good	(—)	(—)
8	70 • M	58	Bronchitis	Cerebral infarction	300×5	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	Good	(—)	(—)
9	83 • F	60	Bronchitis	Heart failure	300×7	N.F. ↓ N.F.	Good	(—)	(—)
10	69 • M	58	Bronchitis	Cerebral infarction	300×5	N.F. ↓ N.F.	Fair	(—)	(—)
11	63 • M	68	Bronchitis	(—)	300×5	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	Poor	(—)	(—)
12	61 • M	54	Acute exacerb.	Pulmo. emphysema	300×5	<i>P. vulgaris</i> ↓ N.F.	Good	(—)	(—)
13	59 • F	48	Acute exacerb.	Bronchiectasis	300×7	N.F. ↓ N.F.	Poor	(—)	(—)
14	67 • M	47	Acute exacerb.	Old pleuritis	300×5	N.F. ↓ N.F.	Poor	(—)	(—)
15	61 • M	72	Acute exacerb.	Old pulmo. tbc.	300×7	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	Poor	(—)	(—)
16	58 • M	54	Pneumonia	Old pulmo. tbc.	300×14	N.F. ↓ N.F.	Good	(—)	(—)
17	80 • F	45	Pneumonia	Anemia	300×6	N.F. ↓ N.F.	Fair	(—)	(—)

N.F. : Normal flora

Table 2 Laboratory findings before and after administration of TE-031

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosinophils (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.U)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	395	11.9	36	15.8	4900	0	15	9	8.8	15.2	1.3
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	373	11.3	34	13.4	4100	0	15	8	7.6	15.1	1.0
2	535	14.2	43	22.6	5000	0	35	30	8.0	↓	↓
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	546	14.4	44	34.1	5800	1	43	39	8.9	11.1	1.2
3	508	15.3	47	35.7	9200	0	33	41	18.2	8.9	1.4
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	514	15.3	47	37.1	7100	1	27	26	14.8	10.7	1.3
4	500	15.8	46	21.7	4700	1	17	9	9.0	10.0	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	488	15.3	45	21.4	4900	0	25	13	7.1	7.8	1.2
5	457	14.9	44	24.2	6800	4	18	11	10.6	13.1	1.4
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	425	13.9	↓	23.2	6000	1	19	13	↓	13.3	1.4
6	488	14.8	↓	26.9	5200	1	12	5	10.0	10.6	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	468	14.4	44	22.8	5600	1	14	9	9.5	8.5	1.2
7	467	15.0	47	30.0	9700	1	17	13	11.8	6.8	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	459	15.1	↓	30.1	8300	2	15	12	9.5	7.1	1.2
8	450	14.6	↓	13.1	4500	0	22	14	11.5	10.3	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	441	14.5	43	15.5	6800	0	19	13	9.8	9.1	1.2
9	448	14.0	↓	21.0	10500	0	20	14	11.6	15.1	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	440	13.6	39	23.4	7500	0	24	16	15.1	20.0	1.4
10	462	12.4	38	19.6	8900	4	13	9	8.5	16.1	2.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	458	12.0	37	18.9	5600	3	14	9	10.7	20.4	1.9
11	405	13.1	40	20.1	6000	2	19	9	10.2	12.2	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	388	12.7	39	21.6	5600	0	20	9	9.2	8.6	1.1
12	541	17.8	54	12.1	12000	0	60	44	↓	14.1	1.5
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	495	16.3	50	27.9	6500	0	23	29	5.6	8.4	1.2
13	429	13.3	39	10.5	4800	4	26	23	11.5	12.2	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	417	13.3	38	8.7	4200	2	22	20	10.6	14.0	1.0
14	445	14.1	43	19.3	4800	5	20	15	7.4	9.7	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	436	14.2	43	18.6	7400	3	13	7	7.0	13.1	1.5
15	426	13.4	41	25.3	7600	0	23	13	12.9	14.0	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	424	13.3	42	27.0	5800	0	18	15	10.7	10.2	1.0
16	440	15.2	44.6	26.3	6200	2.5	48	31	168*	10.7	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	454	15.5	45.4	17.0	6800	3	49	42	153*	14.0	1.0
17	327	9.1	↓	42.9	7000	1	13	9	9.6	22.3	↓
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	321	8.7	28	30.5	4000	1	14	5	7.4	18.4	↓

* : I.U.

気管支炎の場合は咳嗽を, 慢性気道感染症の場合は喀痰の性状と量を, また肺炎の場合は胸部レ線所見を特に重視した。

Table 1に症例の一覧を示した。TE-031の臨床効果は、有効10, やや有効3, 無効4であり, 有効以上の有効率は58.8%であった。

本剤投与前の喀痰から5株の病原細菌が分離された。本剤の投与により, *P. vulgaris* 1株は消失, *S. pneumoniae* は *H. influenzae* に, *E. faecalis* は *K. pneumoniae* に交代し, *K. pneumoniae* 1株と *P. aeruginosa* 1株は存続した。

発疹・消化器症状等の副作用はみられず, また臨床検査値の異常化もみられなかった(Table 2)。

Ⅲ. 考 按

TE-031はEMから合成された新しいMacrolide系抗生物質であるが, 酸に対して安定なため従来のMacrolide剤よりも腸管からの吸収が良好で, 高い血中濃度が得られる^{1,2)}。また各種細菌に対する抗菌力はEMと同等かやや強く, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* などに対してもEMより強い^{1,2)}。さらに動物実験で肺への

移行が良好であり³⁾, また喀痰への移行も良好なことから¹⁾, 呼吸器感染症の治療に際し有用な薬剤であると言える。しかしながら, *H. influenzae* に対する抗菌力は十分とは言えず, 投与量の増量など検討すべき問題も残されている。

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) S. MITSUHASHI; T. ONO, T. NAGATE, K. SUGITA & S. OMURA: A New Macrolide Antibiotic, TE-031(A-56268); *In vitro* and *in vivo* Antibacterial Activities., 26th ICAAC, New Orleans, La., official Abstract. 412, 1986
- 3) T. SUWA; H. YOSHIDA, Y. KOHNO, K. FUKUSHIMA & H. KOBAYASHI: High Distribution of TE-031(A-56268), a New Macrolide Antibiotic, in the Lung., 26th ICAAC, New Orleans, La., official Abstract. 417, 1986

TE-031(A-56268) IN TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SEIICHI AONUMA, YUTAKA TOKUE, NAOTO KITAMURA, YOSHIHIRO HONDA, REIKO ONO, AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University, Miyagi

KOSAKU NAGAI

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital, Miyagi

TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, was administered to patients with respiratory tract infections, and its clinical and bacteriological efficacy and safety were investigated. The 17 patients(13 males and 4 females, ranging in age from 23~82 years)consisted of one case of acute pharyngitis, 10 of acute bronchitis, 4 of chronic respiratory tract infection(one each of chronic emphysema, bronchiectasis, inveterate pleurisy and inveterate pulmonary tuberculosis), and 2 of pneumonia.

TE-031 was orally administered in a dose of 150 mg twice a day for 5~14 days. The evaluation of clinical efficacy was 10 good, 3 fair, and 4 poor cases, with an efficacy rate of 58.8%. Studies on bacteriological efficacy revealed that one strain of *P. vulgaris* was eradicated, while one of *S. pneumoniae* was replaced by *H. influenzae* and one of *E. faecalis* by *K. pneumoniae*, and one each of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* remained unchanged. None of the patients developed side-effects or abnormal laboratory test values.