

呼吸器感染症に対する TE-031 の使用経験

林 泉・大沼菊夫

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

呼吸器感染症12例に対し、TE-031の臨床的有用性を検討した。

対象は男性3例、女性9例で年齢は36歳から79歳であった。投与量は1日300 mg 分2であった。投与期間は3日間2例、7日間5例、10日間1例、14日間3例、21日間1例であった。

本剤投与前喀痰から *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* が各1株分離され、投与後 *S. aureus*, *K. pneumoniae* は消失し、*S. pneumoniae* は減少した。臨床効果は著効3例、有効8例、無効1例であり、有効率91.7%であった。副作用、臨床検査値の異常は1例にもみられなかった。

以上の結果より、TE-031は有効かつ安全で有用な薬剤と考えられた。

TE-031は、大正製薬株式会社で開発されたマクロライド系抗生剤である。その母体はErythromycin A(EM)であり、化学構造はFig. 1に示す通りで、EMに近似している。

In vitro の抗菌力はEMとほぼ同等であるが、EMと異なる点は、EMが胃酸に対する安定性において個人差が大きく、吸収も良くないのに対して、TE-031は酸性溶液中の安定性が高いことである¹⁾。

TE-031を内服すると、食後投与より空腹時投与の方が血清中濃度が高くなる。200 mg 空腹時投与では2時間後にピーク値(Cmax)0.97 $\mu\text{g/ml}$ となる。これはEMを200 mg 内服したときの2倍程度である。また、 β 相における半減期は3.6時間と比較的長い。

排泄は主に尿中に行われるが、回収率は40~50%で、EMの約10倍である。

喀痰、気管支分泌物、唾液などへの移行性は良好で、血中レベルと同等またはそれ以上の濃度が認められている。胆汁への移行も良く、200 mg 単回投与で2~4時間後68.7 $\mu\text{g/ml}$ であった¹⁾。

抗菌力、体力動態の上からEMと異なり、下気道感染症にも使用範囲が拡大できると考え、慢性気道感染症に多く用い臨床検討を行った。

I. 対象および方法

1. 対象

当院外来を受診した36歳から79歳までの成人男性3例、女性9例、計12例の呼吸器感染症で、急性気管支炎1例、咽・喉頭炎1例、肺炎2例、慢性気道感染症8例である(Table 1)。

2. 投与方法・量・期間

TE-031 1回150 mg を1日に2回経口投与した。投与期間は3日間2例、7日間5例、10日間1例、14日間3例、21日間1例であった(Table 1)。

3. 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を、以下の基準にもとづき本剤投与前、3日後、7日後、14日後に判定した。投与が14日間に満たないものは投与終了時に行った。

著効: 起炎菌が3日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESRなどの臨床検査値が3日以内に改善したもの。

有効: 起炎菌が7日以内に消失するか著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常に戻ったもの。

やや有効: 起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効: 14日たっても菌の減少がみられなかったり菌交代症を来たしたものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031

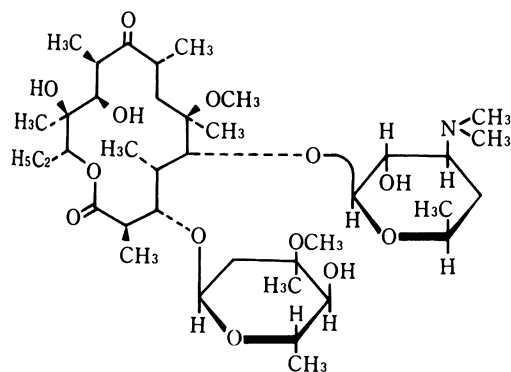


Table 1 Clinical results of TE-031 on RTI

No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg × times × days)	Organism isolated		Clinical effect	Side- effects
					Before	After		
1	39.F	Acute bronchitis	(-)	150 × 2 × 7	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
2	79.F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	150 × 2 × 7	N.F.	N.F.	Good	(-)
3	48.F	Pneumonia	Bronchiectasis	150 × 2 × 21	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
4	50.F	Pneumonia	Metastatic lung cancer	150 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)
5	36.F	Pharyngolaryngitis	(-)	150 × 2 × 3	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
6	49.F	Chronic bronchitis	Pulmonary fibrosis	150 × 2 × 7	N.F.	N.F.	Good	(-)
7	52.F	Chronic bronchitis	(-)	150 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)
8	56.M	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	150 × 2 × 14	<i>S. pneumoniae</i> (‡)	<i>S. pneumoniae</i> (+)	Good	(-)
9	63.F	Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema	150 × 2 × 10	N.F.	N.F.	Good	(-)
10	69.M	Chronic bronchitis	Old tbc Pulmonary emphysema	150 × 2 × 7	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
11	72.M	Chronic bronchitis	Pulmonary tbc	150 × 2 × 7	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)
12	75.F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	150 × 2 × 3	N.F.	N.F.	Poor	(-)

N.F. : Normal flora

No.	B/A	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC	Hb	Eo (%)	Plt ($10^4/\text{mm}^3$)	ESR (60min)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN	Cr
1	B	428	5300	10.7	0	33.2	15	+2	16	10	114	9.1	0.7
	A	400	4100	9.9	0	32.0	10	(-)	15	11	103	8.6	0.7
2	B	421	4900	12.7	2	34.3	6	(-)	15	10	141	15.5	0.8
	A	411	4600	12.6	1	32.2	4	(-)	21	16	133	12.3	0.7
3	B	475	12900	14.7	1	35.2	27	+4	16	10	105	11.2	0.7
	A	480	9600	14.7	2	33.8	32	(-)	23	14	117	13.5	0.6
4	B	395	3100	13.4	0	8.8	6	(-)	120	96	238	12.1	0.7
	A	362	3100	11.9	2	6.8	2	(-)	140	102	229	16.9	0.7
5	B	403	5000	10.7	0	21.8	20	(-)	14	8	80	12.0	0.6
	A	407	4400	10.9	0	21.2	27	(-)	14	9	87	9.8	0.8
6	B	438	8500	12.6	5	37.2	38	+1	26	11	100	16.3	0.6
	A	418	9400	11.9	6	38.0	50	(-)	25	10	89	9.4	0.6
7	B	428	6100	13.0	2	34.2	8	+2	11	10	87	12.0	0.7
	A	442	4200	13.3	2	21.2	5	(-)	15	8	96	13.8	1.0
8	B	515	9300	15.4	1	39.0	2	(-)	26	15	93	14.4	1.0
	A	501	10000	14.7	1	30.1	2	(-)	29	19	91	16.9	1.1
9	B	445	5600	13.5	4	28.1	16	(-)	22	16	92	12.9	0.7
	A	434	5600	12.9	2	29.7	4	(-)	22	19	84	17.0	0.9
10	B	448	4400	13.5	5	23.0	8	+4	21	11	292	11.4	0.7
	A	470	5000	14.4	5	26.4	6	(-)	24	15	293	16.2	0.7
11	B	523	7500	14.4	5	34.3	65	+2	18	13	159	11.0	0.8
	A	529	8000	14.4	5	45.5	17	+1	21	14	151	18.3	0.8
12	B	381	2500	12.1	0	13.3	15	+1	23	9	105	6.7	0.7
	A	394	5100	12.2	0	13.3	33	+3	24	7	94	10.7	0.7

B : Before treatment A : After treatment

II. 成 績

1. 細菌学的効果

TE-031投与前に喀痰から分離された起炎菌は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* 各1株であったが、*S. aureus*, *K. pneumoniae* は消失し、*S. pneumoniae* は著明に減少した。

2. 臨床効果

著効3例、有効8例、無効1例であった(有効率91.7%)。無効の1例は気管支拡張症の感染であるが、3日間の投与でも改善の傾向がないため中止したものである(Table 1)。

3. 副作用

本剤による臨床的副作用はなかった。また、臨床検査値に異常を来たしたものもなかった(Table 2)。

III. 考 察

昭和57年に第Ⅲ世代セフェム剤が発売となり、入院患者を中心に多用されるようになった。そのためグラム陰性菌感染症が減少しつつあることは喜ばしいことである。しかし、反面、MRSAの台頭やムコイド型緑膿菌の増加、 β -lactamase産生株の増加など種々の問題も出て来ている。また一方では *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Legionella* などの感染症が新たな展開を示して来ていることは注目しなければならない。更に、医療の現状から、感染症に対する抗菌剤の投与の上でも cost effectiveness を考慮する傾向にあると言える。以上のような背景の下に、NFLXをはじめとするニューキノロン剤が開発されるに及び、「注射剤を越えた経口抗菌剤」と言われるようになった。また、キノロン剤の安全性に関する弱点を考慮し、経口セフェムの新たな発展もなされつつあり、CFIX, T-2588, CS-807, 7432-S, SCE-2174, FK-482などが発売または開発中である。しかしこうしたニューキノロン剤やニュー経口セフェム剤にも弱点があり、*Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Legionella* には不十分である。これらの諸微生物に対しては従来、EMなどのマクロライド系抗菌剤が良いとされている。しかし、EMは胃酸に対し不安定であるため、消化管からの吸収にばらつきがあり、血中濃度はあまり高くなり個人差があった。TE-031はEMと比較してほぼ同等ないし1~2管強い抗菌力を有すると共に、酸に安定であるため消化管での変化が少なく、吸収も優れていること、また、組織移行に優れていることが特徴である。従ってEMでは不十分とされていた下気道感染症も治療可能範囲に入ってきた。これはRU-28965²⁾にも言える特徴であり、

フランスのRU-28965と日本のTE-031は“ニューマクロライド剤”として高く評価されている。

今回の我々の12例中、上気道炎、急性気管支炎は著効を示し、肺炎の2例も有効であった。8例の慢性気道感染症に対しても、著効1例、有効6例、無効1例と良好な成績であった。

呼吸器感染症に多いとされる幾つかの菌の中で、TE-031のMIC₅₀($\mu\text{g/ml}$)は、*H. influenzae* 3.13, *S. pneumoniae* ≤ 0.05 , *S. aureus* 0.20, *S. pyogenes* ≤ 0.05 , *B. catarrhalis* ≤ 0.05 と言われているが¹⁾、*Peptostreptococcus*, *B. fragilis*などの嫌気性菌にも有効であるとされる。新薬シンポジウムにおける内科系の成績からその細菌学的効果を見ると、*H. influenzae* 62.9%, *S. pneumoniae* 88.1%, *S. aureus* 92.9%, *B. catarrhalis* 77.8%と良好な除菌率を示し、我々の成績と考え合わせると、慢性下気道感染症にも十分使用可能と考えられる。しかし、本剤は *P. aeruginosa* には無効である。

H. influenzae がかわる呼吸器感染症に対する臨床効果は74.5%であるのに対し、除菌率は62.9%と10%以上の差があること、本剤は喀痰内移行率が良いこと、*H. influenzae* のMIC₅₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ であることなどを考慮すると、*H. influenzae* の感染症に対しては1回投与量を300 mg以上にすれば更に良い成績をあげられる可能性があり検討を要する。

RU-28965が主に胆汁排泄をするのに対し、TE-031は主に尿路を介して排泄される。しかし、胆汁への移行も良いため、肝に対する副作用も考慮しなければならない。しかし、我々の検討では副作用・臨床検査値異常の出現は認められていない。新薬シンポジウムの成績でもEMと大差ない結果であった。

本剤はマクロライド系抗菌剤であるから、*Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* など、ニューキノロン剤やニュー経口セフェム剤の及びにくい分野の感染症に first choice となるのみならず、好気性菌、嫌気性菌の分野でもEMよりはるかに良い成績を上げ得るため、本剤の存在価値は大きいものがある。

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) 林 泉, 大沼菊夫:呼吸器感染症に対するRU-28965の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 投稿中

CLINICAL EXAMINATION OF TE-031(A-56268)IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

IZUMI HAYASHI and KIKUO OHNUMA

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Fukushima

We clinically evaluated TE-031(A-56268)in 12 patients(3 males and 9 females, aged from 36~79 years)with respiratory tract infection.

TE-031 was given orally in daily doses of 300 mg divided in two portions. The duration of administration was 3 days in 2 cases, 7 days in 5, 10 days in 1, 14 days in 3 and 21 days in 1 case.

A total of three strains, comprising one strain each of *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *K. pneumoniae*, were identified in sputum before administration. *S. aureus* and *K. pneumoniae* were eradicated and *S. pneumoniae* was diminished.

The clinical efficacy rate was 91.7 % (11/12) : excellent 3 cases, good 8, and poor 1. There were no side-effects or abnormal findings.

From the above results, we conclude that TE-031 is an effective, safe and useful new macrolide.