

TE-031に関する基礎的および臨床的検討

武田博明・押谷 浩・米田泰幸・小林宏行
杏林大学医学部第一内科学教室

新しいマクロライド系抗生剤である TE-031 について、基礎的ならびに臨床的に検討し、以下の成績を得た。

ラット肺内濃度は、EM に比しはるかに高い濃度が示された。

家兎リンパ液への移行は、EM に比し優れていた。

臨床的には、36 例の呼吸器感染症(慢性気管支炎 8 例、気管支拡張症 7 例、びまん性汎細気管支炎 5 例、気管支喘息+感染 6 例、肺炎 2 例、急性気管支炎 8 例)に 300 mg から 600 mg の経口投与を行なった。

臨床効果は、慢性気管支炎では全例有効以上であり、慢性気道感染症全体としても 75% の有効率が得られた。

また今回検討の 36 例のうち有効以上が 28 例であり有効率は 77.8% であった。

副作用は 1 例に軽度の嘔気が認められたのみであり、臨床検査値異常は GPT の軽度の上昇が 2 例に認められ、そのうち 1 例は AI-P の上昇も伴っていた。

以上の成績より、本剤は各種の呼吸器感染症に安全に使用可能であり、かつ効果が期待できる薬剤であると考えられた。

TE-031 は、エリスロマイシン(EM)の誘導体であり、EM の 6 位の水酸基をメトキシ基に置換した新しいマクロライド系抗生剤である。

その抗菌スペクトラムは、*in vitro* では EM とほぼ同等であるが、抗菌活性は EM より優れている。

さらに EM に比し酸に対する安定が得られたこと、各組織移行性、とくに肺組織への移行に極めて優れていること、また尿中排泄が高いことなど極めて興味ある抗生剤といえよう。

著者らは、本剤の吸収・排泄に関する基礎的観察および臨床的検討より、有用性に関する成績を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. ラットを用いての肺内濃度の検討

平均体重 200 g の雄ラット 12 匹を、6 匹ずつ 2 群に分け TE-031, EM 各 20 mg/kg を経静脈的にそれぞれの群に投与した。

投与 5 分後、60 分後に各群 3 匹ずつから採血後脱血死させ、肺を摘出ホモジュナイズし、両群の血漿中濃度と肺内濃度を微生物学的定量法にて測定し、比較検討した (Fig. 1)。

TE-031 群では投与 5 分後の血漿中濃度の平均は 2.02 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分後では 0.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値に比し、肺内濃度は 5 分後では 66 $\mu\text{g/ml}$ と有意に高濃度

であり、60 分後においても 42 $\mu\text{g/ml}$ と依然高濃度が持続された。一方 EM 群では、投与 5 分後の血漿中濃度の平均は 0.7 $\mu\text{g/ml}$ と TE-031 の 60 分後と同値であり、60 分後では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。また肺内濃度の平均は、5 分後では 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、60 分後では 3.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値は TE-031 の濃度に比し、はるかに低濃度であった。

2. 家兎を用いてのリンパ液中濃度の検討

著者らは、血液—組織間液—リンパ液という薬剤の組織移行を考慮し、血清中とリンパ液中の薬剤濃度を測定することにより、組織間液中での TE-031 の濃度を EM と比較検討した。

3.0 kg の成熟白色家兎に腰椎プロク施行後、左右のリンパ本幹と左股動脈にカテーテルを挿入留置した。

前採血後、TE-031, EM 各 20 mg/kg を各々の家兎に経静脈的に投与した。

薬剤投与直後に採血をし、その後は両群ともに血液および左右のリンパ液を 240 分まで、30 分毎に採取した。薬剤濃度は、微生物学的定量法により測定した (Fig. 2)。

TE-031 投与群では、本剤静注直後に最高血中濃度が示され、平均 5.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後濃度は漸次低下し、240 分後では 0.85 $\mu\text{g/ml}$ であった。

リンパ液中濃度は右リンパ液では、投与後 150 分に最高濃度が示され、平均 1.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。また 240 分

Fig. 1 Pulmonary tissue and plasma levels of TE-031 in rats (20mg/kg, i.v.)

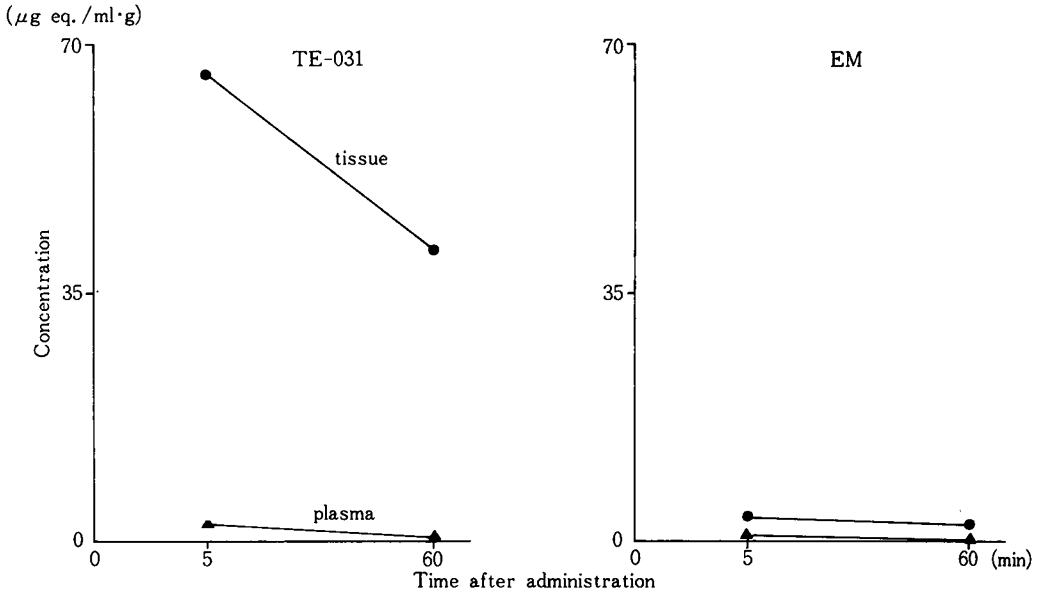
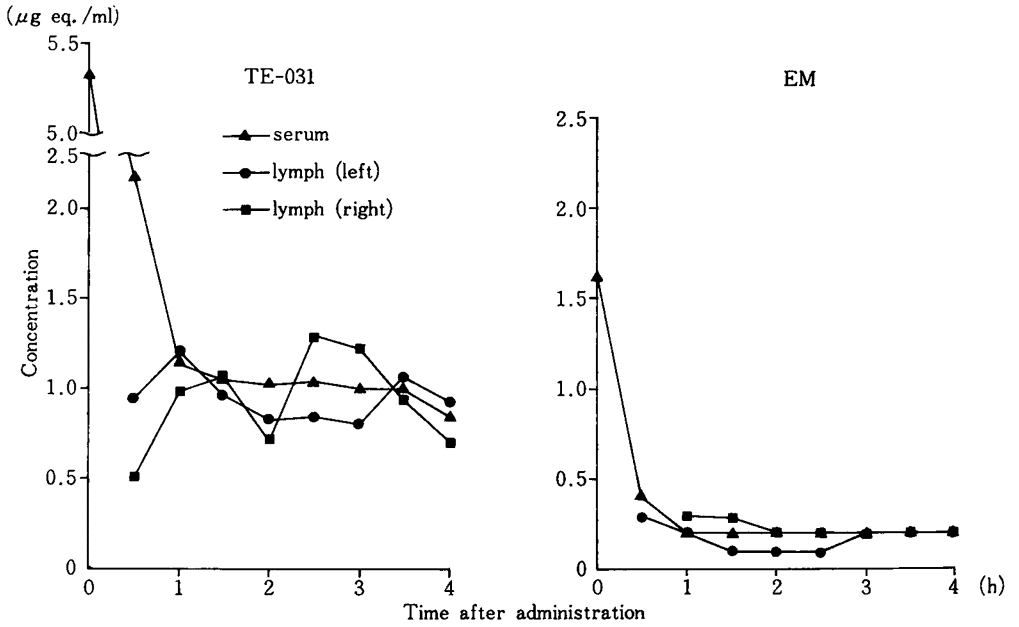


Fig. 2 Pulmonary lymph and serum levels of TE-031 in rabbits (20mg/kg, i.v.)



後で、 $0.7 \mu\text{g/ml}$ であった。また左リンパ液中濃度の最高値は、投与後60分後に示され、平均 $1.2 \mu\text{g/ml}$ であり、240分後では $0.9 \mu\text{g/ml}$ であった。

血清中濃度とリンパ液中濃度の比の最高値は、右リンパ液では1.24であり、左リンパ液では1.05と算出された。

一方EM群では、血清中濃度はやはり投与直後が最高値であり $1.6 \mu\text{g/ml}$ であった。この値は投与30分後には $0.4 \mu\text{g/ml}$ と急激に低値となった。しかしながら240分後までの検討では、その後の値の低下は軽度であり、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ を維持した。

またリンパ液中濃度は、右リンパ液では60分後に最高濃度が示され $0.3 \mu\text{g/ml}$ であった。さらに左リンパ液では30分後に、 $0.3 \mu\text{g/ml}$ の最高濃度が得られた。そして血清中との比の最高値は右リンパ液では1.5、左リンパ液では1.0と算出された。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

対象は19歳から83歳まで、平均57歳の呼吸器感染症患者37例(男性16例、女性19例)である。

疾患の内訳は、慢性気管支炎9例(うち症例1の1例は、臨床的に気道感染症状が明確でなかったため効果判定より除外)、気管支拡張症7例、びまん性汎細気管支炎5例、気管支喘息を基礎に有する例に併発した気道感染6例、肺炎2例、急性気管支炎8例である。

本剤の投与方法は、原則として難治化傾向の強い慢性気道感染例には $400 \sim 600 \text{ mg/日}$ 、それ以外の症例では 300 mg/日 を中心に投与した。投与回数は1日2回投与である。ただし症例24のみは1日3回投与であった。

投与日数は、最短4日から最長32日間であった。

原則として、本剤投与前後における末梢血液所見および臨床症状をできる限り詳細に観察し、効果判定の資料とした。

効果判定は、本剤投与終了後に検査所見、臨床症状を十分に検討し行なった。

2. 成績

1) 症例の背景分析

臨床効果判定が可能であった例は、いずれも軽度ないし中等度の発熱を伴い、咳嗽、喀痰(膿性～膿粘性)が認められ呼吸器感染症状を有する例であった。

2) 臨床症状・所見の変化

体温、喀痰量とその性状、血沈値、CRPなどの変化を観察し、可能な限り喀痰中細菌検索も施行し効果判定の根拠とした。

喀痰量は 50 ml/日 以上を(卅)、 $50 \sim 10 \text{ ml}$ を(卅)、 10 ml 以下を(+)として記載した(Table 1)。

3) 起炎菌の検討(Table 2)

可能な限り喀痰中細菌検索を施行したが、症例のほとんどが外来症例ということもあり、起炎菌として推定可能な菌が検出されたのは10例(症例4, 9, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 28)のみであった。

これらのうち、*S. pneumoniae* 1例、*H. influenzae* 4例、*H. ophrophilus* 1例はいずれも消失がみられたが、*P. aeruginosa* 喀出例2例では不変であった。

単独感染例の菌の消失率は8例中6例消失で75.0%であった。また症例20は、*H. influenzae*、*P. aeruginosa*の混合感染と考えられ、本剤投与後*H. influenzae*は消失し、*P. aeruginosa*は菌量の減少がみられた。

4) 疾患別臨床効果(Table 3)

各疾患別に臨床効果を検討してみると、慢性気管支炎8例では著効2例、有効6例であり全症例で有効性が示された。

気管支拡張症7例では、有効3例、やや有効1例であったが、無効例が3例みられた。無効の3例はいずれも高齢であり、臨床経過が長く気道系の器質的変化が著明な症例であり、極めて難治化傾向の強い症例であった。

びまん性汎細気管支炎5例では、著効1例、有効3例、無効1例であった。無効の1例は、起炎菌として*P. aeruginosa*の喀出例であり、やはり難治傾向の強い症例であった。

以上の慢性気道感染症全体としての有効率は、75.0%であった。

気管支喘息症例に併発した気道感染では、6例中4例が有効であり、有効率は66.7%であった。

肺炎の2例では、1例が有効であり残りの1例はやや有効との結果が得られた。

急性気管支炎の8例は、いずれも有効との成績が得られた。

III. 考 案

TE-031はEMの誘導体であり、EMの6位の水酸基をメトキシ基に置換した新しいマクロライド系抗生剤である。

本剤はEMに比し血中濃度が約2倍であり、尿中排泄は活性体として24時間で50%程度という成績が得られている。

その抗菌スペクトラムは、EMとほぼ同等であるが、臨床分離株に対しての抗菌力はEMに比し1～3管強いとされている¹⁾。

また本剤は組織移行性が非常に良好であり、とくに肺組織への移行が極めて良好なことが非常な特徴といえよう。

Table 1-1 Clinical results of TE-031 treatment

No.	Age Sex	Diagnosis	Causative organism.	Dosage (Form) (mg×times×days)	Sputum	Temp.	WBC	CRP	ESR	Hb	PLT	Eosino	GOT	GPT	Al-P	BUN	Crea.	Side- effects	Clinical effect
1	62 F	CB (Mi)	N.F.	200×2×4 (cap)	m+	37.6	5700	-	-	12.7	22.0	2	14	8	194	8.0	0.7	-	Unknown
2	73 F	CB (Mo)	N.F.	200×2×7 (cap)	m+	36.6	4600	-	-	12.9	28.1	1	18	12	174	11.0	0.9	-	-
3	61 F	CB (Mo)	N.F.	150×2×7 (tab)	m+	37.2	10700	+	-	14.2	28.2	1	21	13	239	22.0	1.3	-	Good
4	57 F	CB (Mi)	<i>P. aeruginosa</i> (#)	200×2×7 (tab)	m+	36.4	6800	-	34	12.7	16.5	1	14	9	178	14.1	0.8	-	Good
5	78 M	CB (Mi)	-	200×2×14 (tab)	m+	36.4	10600	2.0	34	13.6	49.4	1	14	14	171	17.0	0.9	-	Good
6	83 M	CB (Mi)	-	300×2×7 (tab)	m+	36.4	7600	0.3	25	13.8	42.4	1	14	14	171	17.0	0.9	-	Good
7	60 F	CB (Mo)	N.F.	300×2×7 (tab)	m+	36.8	5800	0.3	14	12.8	25.9	5	15	14	176	16.3	1.0	-	Good
8	68 F	CB (Mo)	N.F.	300×2×7 (tab)	P#	36.6	5400	0.3	10	13.2	28.7	1	14	8	155	17.1	0.8	-	Good
9	40 F	CB (Mo)	<i>S. pneumoniae</i> (#)	300×2×7 (tab)	P#	37.0	12200	6.2	77	12.4	-	0	14	9	119	22.4	0.9	-	Excellent
10	30 F	BE (Mo)	N.F.	200×2×7 (cap)	m+	36.6	7100	0.3	35	12.7	-	2	17	9	102	-	-	-	Excellent
11	52 M	BE (Mo)	<i>H. influenzae</i> (#)	150×2×5 (tab)	m+	37.4	9900	+	91	11.7	30.1	0	22	6	116	8.0	0.6	-	Good
12	56 F	BE (Mo)	<i>H. influenzae</i> (#)	200×2×14 (tab)	m+	36.4	4500	-	118	11.5	31.6	2	16	10	107	14.0	0.7	-	Good
13	65 F	BE (Mo)	-	200×2×14 (tab)	m+	36.6	6000	7.8	36	13.4	17.1	1	15	11	186	11.3	1.0	-	Good
14	71 M	BE (Mo)	-	200×2×14 (tab)	m+	37.4	6500	10.5	38	12.0	28.5	2	14	14	166	10.5	0.8	-	Good
15	73 M	BE (Mo)	-	300×2×3 (tab)	m+	36.6	6500	0.4	18	12.3	24.7	5	14	16	177	10.6	0.9	-	Good
16	64 F	BE (Mo)	<i>P. aeruginosa</i> (#)	300×2×14 (tab)	m+	37.5	8100	7.6	112	10.7	71.6	1	15	4	221	6.7	0.7	-	Poor
17	67 F	DPB (Mo)	<i>P. aeruginosa</i>	150×2×6 (cap)	m+	37.4	10800	6.7	98	10.7	67.6	1	7	4	194	6.6	0.6	-	Poor
18	64 F	DPB (Mo)	<i>H. influenzae</i> (#)	300×2×14 (tab)	m+	38.3	17000	-	-	10.7	25.3	14	17	171	31.0	3.3	-	-	Poor
19	61 M	DPB (Mo)	<i>H. influenzae</i> (#)	300×2×14 (tab)	m+	38.0	9800	31.0	-	9.9	27.4	-	-	-	-	31.2	3.6	-	-
						37.0	7900	2.2	119	12.5	41.3	0	8	7	191	11.5	0.8	-	Poor
						36.8	11300	0.2	86	13.2	38.9	0	13	10	186	12.3	0.9	-	Poor
						37.4	14200	11.2	115	11.9	46.6	4	22	19	174	12.9	0.8	-	Fair
						36.6	15800	1.6	98	11.8	29.9	2	14	17	154	18.2	0.7	-	Fair
						36.8	6300	-	98	10.7	21.6	1	18	2	138	35.6	2.2	-	Poor
						37.7	8800	-	102	11.2	22.4	0	14	1	36.1	2.3	-	-	Poor
						37.6	12700	23.7	108	12.3	30.7	1	30	17	193	16.1	0.8	-	Excellent
						36.5	6100	0.8	59	12.6	30.8	1	15	10	194	10.2	0.9	-	Excellent
						37.4	14300	3.4	40	13.2	33.2	6	9	13	137	17.3	1.0	-	Good
						36.5	8800	0.7	15	13.2	26.4	1	13	6	123	18.3	1.0	-	Good

CB : Chronic bronchitis
 BE : Bronchiectasis
 DPB : Diffuse panbronchiolitis
 Mi : Mild
 Mo : Moderate
 N.F. : Normal flora

Table 1-2 Clinical results of TE-031 treatment

No.	Age Sex	Diagnosis	Causative organism	Dosage (Form) (mg X times X days)	Sputum	Temp.	WBC	CRP	ESR	Hb	PLT	Bosimo	GOT	GPT	AI-P	BUN	Crea.	Side-effects	Clinical effect
20	45 F	DPB (Mo)	<i>H. influenzae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	300×2×7 (tab)	Pm # m+	37.0 36.6	8600 5600	1.6 0.5	12 17	13.0 12.6		1	16	22	167	12.7	0.7	-	Good
21	53 F	DPB (Mo)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	300×2×12 (tab)	Pm # m+	36.8 36.2	7400	0.1	14	13.0	20.2		23	15	158	16.1	0.9	-	Good
22	65 M	Asthma + Infect(Mi)	-	150×2×14 (tab)	Pm+ -	37.0 36.4	5700 5800	0.2 0	29 15	14.6 14.7	18.4	4	31	33	213	17.9	1.1	-	Good
23	81 F	Asthma + Infect.(Mo)	-	150×2×14 (tab)	Pm+ m+	37.2 36.4	5400 6400	0.6 0.2	8 8	13.7 13.7	27.2	2	18	32	177	15.4	1.0	-	Good
24	44 M	Asthma + Infect.(Mo)	-	150×3×14 (tab)	Pm+ m+	37.8 36.6	8700 5600	0.2 0.1	2 2	15.9 21.7	21.7	6	17	15	140	14.3	1.0	-	Good
25	62 M	Asthma + Infect.(Mi)	-	200×2×14 (tab)	Pm+ m+	37.0 36.6	5200 6200	0.4 0.5	23 20	15.4 15.0	34.2	7	35	27	183	17.2	0.9	-	Fair
26	50 F	Asthma + Infect.(Mo)	-	200×2×32 (tab)	Pm+ m+	37.2 37.6	5300 9200	-	17 25	13.2 14.6	21.2	4	16	17	104			-	Poor
27	39 M	Asthma + Infect.(Mo)	-	300×2×7 (tab)	Pm+ m+	37.6 36.6	7500	0	14	15.0		11	18	26		14.7	1.2	-	Good
28	36 M	Pn (Mi)	<i>H. aphrophilus</i> N.F.	150×2×7 (cap)	Pm+ m+	37.5 36.5	11900 5700	-	11	14.9 15.5	32.5	4	15	17	9.0*	10.3	1.0	-	Good
29	43 M	Pn (Mo)	-	150×2×5 (cap)	Pm+ m+	37.2 36.6	14300 10400	9.9 6.7	40 96	14.6 14.3	25.1	1	20	29	322	10.8	1.1	Nausea GPT ↑ AI-P ↑	Fair
30	54 F	AB (Mi)	-	150×2×4 (cap)	Pm # m+	37.0 36.7	5100 5500	±	12 9	12.9 12.8	15.2	8	22	16	10.0*	16.6	0.8	-	Good
31	47 M	AB (Mi)	-	150×2×7 (cap)	Pm # m+	36.8 36.4	6100 5500	0	2	14.9 14.4	24.2	10	9	20	92	14.9	1.0	-	Good
32	72 M	AB (Mi)	N.F.	150×2×5 (cap)	Pm+ m+	37.4 36.5	7300 6800	3+ -	32 14	11.1 12.3	18.8	2	17	12	85	17.6	1.0	-	Good
33	51 F	AB (Mo)	N.F.	150×2×7 (cap)	Pm # -	37.4 36.4	13000 6900	+ -	43	14.0 13.5	31.7	1	25	44	124	11.5	0.7	-	Good
34	22 F	AB (Mi)	-	150×2×7 (tab)	Pm+ -	38.0 36.4	7400 4500	4.1 0.2	40 38	12.2 12.3	23.8	1	9	6	104	11.1	0.8	-	Good
35	63 M	AB (Mi)	-	150×2×5 (tab)	m+ m+	37.0 36.6	5600 6600	5.1 0.1	9 11	15.5 15.6	19.5	4	15	14	101	13.6	1.3	GPT ↑	Good
36	19 M	AB (Mi)	-	200×2×4 (cab)	Pm+ -	38.5 36.8	6900 6000	2+ -	15 17	15.4 15.1	21.7	1	20	16				-	Good
37	73 F	AB (Mi)	N.F.	300×2×7 (tab)	Pm+ -	37.0 36.6	5000 3900	0.1 0	16 16	12.8 11.9	26.9	4	12	5	163	16.1	0.8	-	Good

* KU

Mi : Mild
Mo : Moderate
N.F. : Normal Flora

DPB : Diffuse panbronchiolitis
Ph : Pneumonia
AB : Acute bronchitis

著者らも、ラットを用いて肺内濃度を検討したが、20 mg/kg 静注後5分で血漿中濃度はEMの約3倍の高値であったが、肺内濃度は実に約20倍との成績が得られた。さらに60分後においても両群には明らかな差がみられTE-031は、血中に移行後はすみやかに肺組織内に移行し、その高濃度は肺組織内で持続することが推定された。

さらに本剤の肺内高濃度の分布を検討する目的で、家兎を用いてリンパ液中の濃度を測定した。

家兎におけるリンパ本幹は、右は右肺のリンパを反映し、左は主に左肺および腹部臓器など全身のリンパを反映している。

今回の検討は、当初経口投与にての検討を試みたが、血中濃度が非常に低値を示していたため、静注法を用いての検討に切りかえて行なった。

結果としては、EMに比し明らかに血清中および左右リンパ液中濃度は高値を呈しており、EMよりはリンパ液移行は良好であった。

以上のラットおよび家兎を用いての基礎的検討を考慮すれば、本剤の肺組織内濃度分布は、肺胞間質よりはむしろ肺胞内にその局在がある可能性が推定されよう。しかしながら、本薬剤の肺内分布に関しては、まだ推論にすぎずさらに検討の必要があろう。

以上の基礎的検討結果を考慮しつつ臨床治験を試みた。

本剤の特徴を勘案し、慢性気道感染例を中心に検討を行なったが、慢性気道感染例全体としての有効率は75%と比較的良好な成績が得られた。とくに、慢性気管支炎8例は全例が有効以上であり特筆すべき成績であった。

さらに最近DPBに対するEMの長期投与の検討がなされているが、DPBに対しての著者らの成績も5例中4例が有効以上であり、十分治療効果が期待できうる成績であり、さらに検討を加えたいと考えている。

またマクロライド系抗生剤には、下垂体-副腎系を介しての抗炎症作用があるとの報告がみられる²⁾。この抗炎症効果を期待し、気管支喘息を有する気道感染例に本剤を試みたが、有効率は66.7%であった。

今回のこの検討では、症例数も少なく十分な検討とはいえないが、かかる領域での使用も本剤では考慮できると考えられた。

また、本剤の使用にあたっては、1日量300 mg, 400 mg, 600 mgを主に検討したが、いずれの量においても効果が認められた。

しかしながら、その使用量に関しては、それぞれの症例の背景因子や臨床像など、その病態を十分に検討した上で慎重に選択することが重要であろう。

一方、本治験においては1例(症例29)に軽度の嘔気を認めた他は、特別な副作用の発現は認められなかった。

Table 2 Bacteriological results of TE-031

Isolated pathogen	No. of cases	Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
<i>S. pneumoniae</i>	1	1				100
<i>H. influenzae</i>	4	4				100
<i>H. aphrophilus</i>	1	1				100
<i>P. aeruginosa</i>	3			2	1	0
Total	9	6		2	1	75.0

Table 3 Clinical response to TE-031

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	
Chronic airpassage infection	Chronic bronchitis	8	2	6			100	75.0
	Bronchiectasis	7		3	1	3	42.9	
	Diffuse panbronchiolitis	5	1	3		1	80.0	
Asthma and infection		6		4	1	1	66.7	
Pneumonia		2		1	1		50.0	
Acute bronchitis		8		8			100	
Total		36	3	25	3	5	77.8	

また臨床検査値異常は、2例(症例29, 35)にGPTの異常値が出現した。さらに症例29はAl-Pの上昇も伴っていた。しかし、いずれも軽度であり特に処置なく正常化した。

以上の結果より、本剤は急性から慢性難治性呼吸器感染症まで広く、安全に使用可能でありかつその効果も期待できる薬剤と考えられた。

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) F. FRASCHINI, F. SCAGLIONE, F. FERRARA, O. MARELLI, P. C. BRAGA, F. TEODORI: Evaluation of the immunostimulating Activity of Erythromycin in man. *Chemotherapy* 32: 286~290, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON TE-031(A-56268)

HIROAKI TAKEDA, HIROSHI OSHITANI, YASUYUKI YONEDA and HIROYUKI KOBAYASHI
First Department of Internal Medicine, Kyorin University, Tokyo

We carried out basic and clinical studies on TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, and obtained the following results.

The concentration of TE-031 in pulmonary tissue of rats was much higher than that of EM. The transfer of TE-031 into the lymph of rabbits was also superior to the transfer shown by EM.

In a clinical study, TE-031 was orally administered at 300~600 mg/day to 36 cases of respiratory tract infection (chronic bronchitis 8, bronchiectasis 7, diffuse panbronchiolitis 5, bronchial asthma 6, pneumonia 2, and acute bronchitis 8). Evaluation of clinical efficacy showed good or excellent results in all the chronic bronchitis cases, and a 75% efficacy rate for all cases of chronic respiratory infection.

Good or excellent clinical efficacy was achieved in 28 of the 36 patients, with an overall clinical efficacy rate of 77.8%.

The only side-effect was mild nausea in one patient. In the laboratory tests, a slight GPT elevation was detected in 2 patients, in one of whom it was associated with elevation of Al-P.

On the basis of the above results, we believe that TE-031 is an antibiotic which can be safely and effectively administered in various respiratory tract infections.