

呼吸器感染症における TE-031 の検討

蝶名林直彦・野口昌幸・吉村邦彦・中谷龍王
中森祥隆・中田紘一郎・谷本普一
虎の門病院呼吸器科

杉 裕子
虎の門病院細菌検査室

マクロライド系抗生物質 TE-031 を、呼吸器感染症 17 例に使用し、その臨床効果及び副作用を検討した。疾患の内訳は、肺炎 2 例、気管支拡張症 8 例を含む気道感染症 10 例、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 4 例を含む気道・中間領域感染症 5 例である。臨床的有効率は、肺炎では有効 2 例で有効率 100%、気道感染症では、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例で有効率 70%、気道・中間領域感染症では、有効 3 例、無効 2 例で有効率 60% であり、全体の有効率は、71% であった。

起炎菌別にみると、複数菌感染を含め、グラム陽性菌である *Streptococcus pneumoniae* 2 株及び β -*Streptococcus* 2 株は全例消失したが、後者の内 1 例は、*S. pneumoniae* および *Enterococcus* に菌交代した。グラム陰性菌では、*Haemophilus influenzae* 6 株中 1 株が消失したのみで、他は除菌できず、*Escherichia coli* 1 株及び *Pseudomonas aeruginosa* 2 株は除菌し得なかった。

副作用及び検査値異常は認めなかった。

本剤の臨床評価に際し、グラム陽性菌に対して、その有用性は充分評価し得るが、*H. influenzae* を含む陰性菌に対しては、細菌学的效果は期待できないものの、特に DPB においては、本剤の細菌学的效果以上に、著明な臨床効果を得たものがあり、DPB に対する本剤の有用性の機序については、今後検討を要する。

TE-031 は、Erythromycin から合成されたマクロライド系の抗生物質であり、特に従来のマクロライド系に比して、酸(胃酸)に対して安定性をもち、経口投与により高い血中濃度と、その持続性を示すことを特徴とする¹⁾。

今回、TE-031(以下本剤)を、呼吸器感染症 17 例に使用し、その臨床効果及び副作用を検討したので報告する。

I. 対象患者

対象は、昭和 61 年 2 月から同年 10 月まで当科へ受診した 17 例の呼吸器感染症患者である。男女比は 9:8 であり、年齢は 41 歳から 84 歳まで、平均 59 ± 10 歳である。疾患の内訳は、肺炎 2 例、気道感染症 10 例(気管支拡張症 8 例、気管支喘息 1 例、慢性気管支炎 1 例)、気道・中間領域感染症 5 例(びまん性汎細気管支炎(以下 DPB) 4 例、肺気腫症 1 例)である。

起炎菌の同定基準として、気道感染症では、喀痰から(+)以上(培地の表面 2/3 以上を菌が被う場合)、肺炎では(+)以上(表面 1/3 以上を菌が被う場合)有意菌が検出された場合とした。

本剤使用前に同定された起炎菌は、グラム陽性菌では、*Streptococcus pneumoniae* 2 株、 β -*Streptococcus* B 及び G 群

各 1 株、グラム陰性菌では、*Haemophilus influenzae* 6 株、*Escherichia coli* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株である。但し、4 症例については、同時に 2 種類の起炎菌が同定された複数菌感染と考えられ、8 例は不明であった。

II. 研究方法

TE-031 の投与は、経口的に 1 回 100 mg を 1 日 2 回計 200 mg(3 例)、1 回 150 mg を 1 日 2 回計 300 mg(1 例)、1 回 200 mg を 1 日 2 回計 400 mg(8 例)、及び 1 回 200 mg を 1 日 3 回計 600 mg(5 例)の 4 通りで行った。投与日数は、7 日から 43 日まで平均 15.3 ± 8.1 日、総投与量は、1.4 g から 17.2 g まで平均 6.3 ± 3.6 g であった。なお、本剤投与中は、他の抗生素の併用は行わなかった。

治療効果判定の基準について、臨床症状、痰中起炎菌及び炎症所見を反映する血液検査成績(血沈・白血球数・CRP など)の推移を、本剤投与前、投与期間中及び投与後について評価するとともに、肺炎症例では、特に胸部 X 線所見を、気道感染症あるいは気道・中間領域感染症では 1 日痰量の変化を重視した。

更に、本剤投与による副作用の有無及び血液像、血小板数、肝・腎機能を中心とする臨床血液検査値の異常の

有無について調べた。

III. 臨床成績

本剤投与による症例毎の治療成績をTable 1に示す。臨床効果について、研究方法で述べた治療効果判定基準に従い4段階(著効・有効・やや有効・無効)に判定し、疾患別の有効率(著効例数+有効例数/疾患別症例数、%)を示した(Table 2)。肺炎では有効2例(症例1, 2)で有効率100%, 気道感染症では有効7例(症例3, 4, 7, 8, 9, 11, 12), やや有効2例(症例5, 10), 無効1例(症例6)で有効率70%, 気道・中間領域感染症では、有効3例(症例13, 14, 17), 無効2例(症例15, 16)で有効率60%であった。

一方喀痰より明らかにできた起炎菌13株については、1症例から2種類以上起炎菌の検出された複数菌感染例をも含め結果をTable 3に示した。即ち*S. pneumoniae* 2株は双方とも除菌、*β-Streptococcus* は2株とも除菌されたが1株は*S. pneumoniae* および*Enterococcus* に菌交代、*H. influenzae* 6株中1株は除菌されたが、残りの5株は除菌できなかった。また*E. coli* 1株は減少、*P. aeruginosa* 2株は1株減少したが、他方は除菌されなかった。なお、*E. coli* 及び*P. aeruginosa* に対する本剤のMICは極めて高く、上記の結果は、その当然の帰結と考えられる。更に、当初起炎菌不明であったが、本剤使用後*H. influenzae* の出現を認めたDPBの1例が存在する。

以下に本剤が有効であった肺炎症例(症例2)及び気道・中間領域感染症(DPB)(症例13)につき提示する。

症例2: H.O., 56歳、女、急性肺炎(Fig. 1~3)

生来健康であったが、昭和61年8月初旬より咳・痰が出現、8月下旬37℃台の発熱を認め、更に咳・痰が続くため9月初め当科初診、胸部X線で右中葉に肺炎様陰影あり(Fig. 2), 喀痰より*S. pneumoniae* 及び*H. influenzae* を検出、両菌による肺炎と診断。9月9日より本剤1回200mg 1日3回の経口投与を開始した。3日後より下熱、約1週間後より喀痰もほぼ消失し、血沈正常化、本剤14日間使用し、その後の胸部X線(Fig. 3)でも陰影消失しており、本剤治療は有効と考えられた。なお、マイコプラズマ抗体価の有意な上昇は認めなかった。

本例は、肺炎が中葉に限局している点、中葉の含気がやや低下している点(Fig. 2右)、また発熱にいたるまで、やや経過が遷延している点などは、中葉症候群の合併を否定できず、それによる肺炎とも考えられた。

症例13: T.G., 54歳、男、DPB(Fig. 4, 5)

昭和55年頃より咳・痰出現、翌年より息切れを自覚した。昭和57年当科へ初回入院し、1日痰量約30ml(緑黄色)、*H. influenzae* 検出、臨床症状及び胸部X線所見等

よりDPBと診断。

その後、主に*H. influenzae* によると考えられる気道感染を繰り返しつつ、病状は進行した。なお、昭和59年以降DMのためInsulinを開始した。昭和61年5月から痰量増加50~60ml/日、及び微熱が出現、痰より*H. influenzae*(+)検出したため、5月6日より本剤1回200mg 1日2回の経口投与を開始した。開始約1週間後には、痰量が約1/2となり、また微熱も消失。その状態が継続し、本剤43日間使用後の血沈、CRP軽度改善、痰中*H. influenzae* は残存していたが、本剤の臨床効果は、有効と判定した。

以上、本剤の臨床成績を肺炎、気道感染症及び気道・中間領域感染症の3群に分けて述べたが、全体としては、17例中、有効12例、やや有効2例、無効3例で有効率71%であった。

除菌率については、本剤感受性菌(*S. pneumoniae*, *β-Streptococcus* B & G, *H. influenzae*)のみに限ると10例中5例(Eradicated + Changed), 50%であった。

IV. 副作用及び臨床検査値異常

本剤によると考えられる副作用及び臨床検査値異常は、すべてに認められなかった(Table 4)。

V. 考案

従来マクロライド系抗生物質は、多種類の起炎菌を持ち、かつ菌交代を起こす呼吸器感染症²⁾に対しては、一部の有効な起炎菌(*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*等)を除いては、第一選択薬足り得るとは考えにくい現状であった³⁾。

しかし、その血中濃度、組織移行性が良好となれば、その抗菌スペクトラムから考えて、主にグラム陽性菌と*H. influenzae* を対象とした呼吸器感染症に対しては、効果を発揮しうる可能性が考えられる。

今回、対象とした呼吸器感染症は、大別すると、肺実質感染症である急性肺炎と、気道及び気道・中間領域感染症である。

肺炎の起炎菌について、TTA(transtracheal aspiration)を施行した130例についての筆者らの成績⁴⁾で、単一菌検出52例の内、最も多いのが、*S. pneumoniae*(28.8%), 次いで*Mycoplasma pneumoniae*(17.3%)その他嫌気性菌、*S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*であるが、*P. aeruginosa*と*K. pneumoniae*は基礎疾患有する患者にのみ発症しており、これら2菌種と嫌気性菌を除くと、外来で遭遇する肺炎の多くが、本剤感受性菌となる。また4年毎にあるマイコプラズマ肺炎流行年⁵⁾においては、マクロライド系薬剤はきわめて有効であり、

Table 1 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Treatment		Course	Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effects
					Dose, (mg × times × days)	Duration (times × days)				
1	62	M	pneumonia (pulm. emphysema)	N.F.→sputum (-)	100 × 2 × 14	2.8	15 0	† 4	good	unknown
2	56	F	pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> (+), <i>H. influenzae</i> (+) →sputum (-)	200 × 3 × 14	8.4	10 0	— 14	good	eradicated
3	64	M	bronchiectasis	N.F.→N.F.	200 × 2 × 14	5.6	50 30	38 27	good	unknown
4	64	F	bronchiectasis	<i>E. coli</i> (#)→(+) <i>P. aeruginosa</i> (#)→(+)	200 × 2 × 14	5.6	80 50	84 82	good	decreased
5	66	M	bronchiectasis	N.F.→N.F.	200 × 2 × 14	5.6	30 20	26 19	fair	unknown
6	51	F	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> (#)→(#)	200 × 2 × 14	5.6	80 60	17 17	poor	persisted
7	64	M	bronchiectasis	Unknown→N.F.	200 × 3 × 7	4.2	† †	19 12	good	unknown
8	84	M	bronchiectasis	β - <i>Streptococcus</i> B(+)→ <i>Enterococcus</i> sp. (+), <i>S. pneumoniae</i> (#)	200 × 3 × 14	8.4	35 15	94 71	good	changed
9	67	F	bronchiectasis	β - <i>Streptococcus</i> G(+)→N.F.	200 × 3 × 10	6.0	† —	20 24	good	eradicated
10	53	F	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> (#)→(#) <i>S. pneumoniae</i> (#)→(—)	200 × 3 × 14	8.4	† †	70 40	fair	partially eradicated
11	44	F	airway infection (bronchial asthma)	N.F.→N.F.	100 × 2 × 14	2.8	20 10	22 11	good	unknown
12	57	M	chronic bronchitis (pneumoniosis)	<i>H. influenzae</i> (#)→(#)	200 × 2 × 14	5.6	30 5	69 63	good	persisted
13	54	M	diffuse panbronchiolitis	<i>H. influenzae</i> (#)→(+) N.F.→N.F.	200 × 2 × 43	17.2	50 5	26 19	good	—
14	54	F	diffuse panbronchiolitis	N.F.→N.F.	200 × 2 × 14	5.6	70 20	15 6	good	unknown
15	54	F	diffuse panbronchiolitis	N.F.→ <i>H. influenzae</i> (+)	150 × 2 × 14	4.2	100 100	21 21	poor	changed
16	41	M	diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i> (#)→(#) <i>H. influenzae</i> (#)→(#)	200 × 2 × 25	10.0	80 30	18 24	poor	persisted
17	65	M	airway infection (pulm. emphysema)	N.F.→sputum (-)	100 × 2 × 7	1.4	10 0	20 8	good	unknown

N.F. : normal flora

肺炎に対し、Erythromycin より更に肺組織移行のよい¹⁾本剤の有用性は、今回の検討例を含め充分に評価し得る。

気道感染症について、本研究では、主にDPBを中心とする気道・中間領域感染症と、気管支拡張症などを含む通常の気道感染症に分けて評価した。その理由として、現在、特にDPBに対するマクロライド系薬剤の臨床効果が、それを純粋な化学療法薬剤として考えた以上の効果を持っていることが推定されている⁶⁾からである。

通常の気道感染症について、今回の成績では、臨床的有效率は70%であったが、細菌学的評価では、慢性気道感染症の起炎菌として重要な *H. influenzae* 6株中除菌は1株のみであり、本剤の *H. influenzae* に対する MIC の多くが1.56 μg/ml 以上である¹⁾ことに起因すると考えられる。また今回の検討には含まれなかった *S. aureus* について、井上⁷⁾らは、その臨床分離菌119株について、約40~60%にマクロライド耐性菌の存在することを報告

している。

一方 Erythromycin について、慢性気管支炎での血中濃度と喀痰中濃度を比較した成績では、両者はかならずしも相関していないことが報告され⁸⁾、マクロライド系の肺組織移行には、血中濃度以外に個体差の存在することが示唆される。

以上の成績からマクロライド系抗生剤を慢性気道感染症に使用する際には、その臓器内濃度と、本剤の目的とする菌種を充分に考慮する必要がある。

DPBを中心とする気道・中間領域感染症では、Erythromycin 療法により、起炎菌が消失しないにもかかわらず著効例を示す例のあること⁹⁾は既に述べたが、今回の検討で本剤を使用した4例のDPBのうち、症例提示した1例を含む2例(症例13, 14)は有効、他の2例(症例15, 16)は無効であった。有効であった症例13は、本剤中止後も、それまで1日50~60 ml あった痰が、ほとん

Table 2 Clinical response with TE-031

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
pneumonia	2		2			100
bronchiectasis	8		5	2	1	63
diffuse panbronchiolitis	4		2		2	50
bronchial asthma	1		1			100
chronic bronchitis	1		1			100
pulmonary emphysema	1		1			100
Total	17	0	12	2	3	71

Table 3 Bacteriological results of TE-031

Isolated pathogen	Total	Eradicated	Decreased	Persisted	Changed	Unknown
<i>S. pneumoniae</i>	2	2				
β-Streptococcus B	1				1	
β-Streptococcus G	1	1				
<i>H. influenzae</i>	6	1		5		
<i>E. coli</i>	1		1			
<i>P. aeruginosa</i>	2		1	1		
unknown	8				1	7
Total	21*	4	2	6	2	7

* : includes four cases of mixed infection

Fig. 1 Case 2 56y.o., F, pneumonia

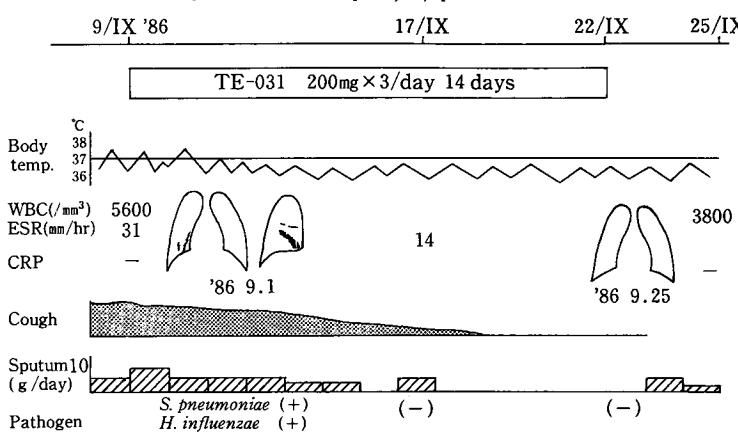


Fig. 2 56y.o., F, acute pneumonia

Patchy infiltration was noticed in the right middle lobe before treatment with TE-031

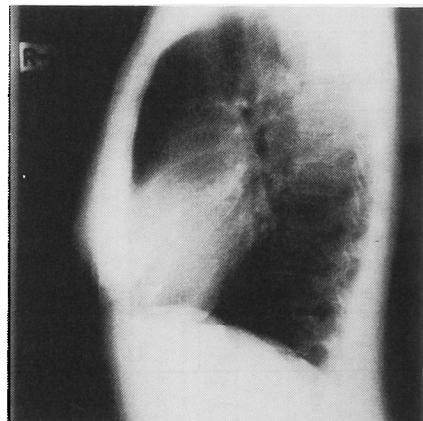
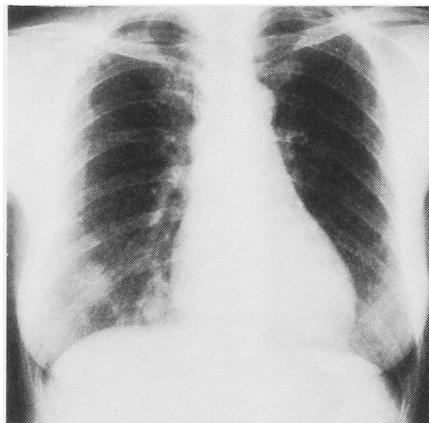


Fig. 3 56y.o., F, acute pneumonia
Infiltrative shadow was significantly improved in this film

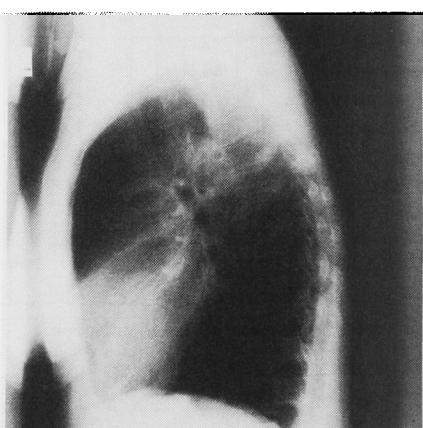
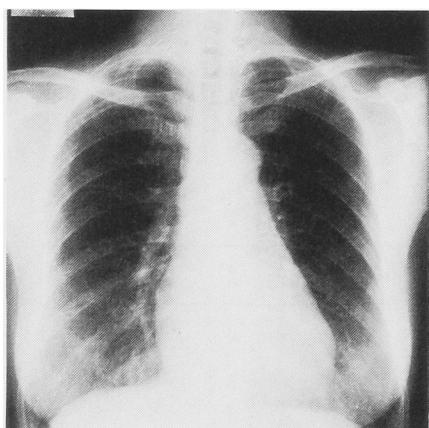


Fig. 4 Case 13 54y.o., M, DPB

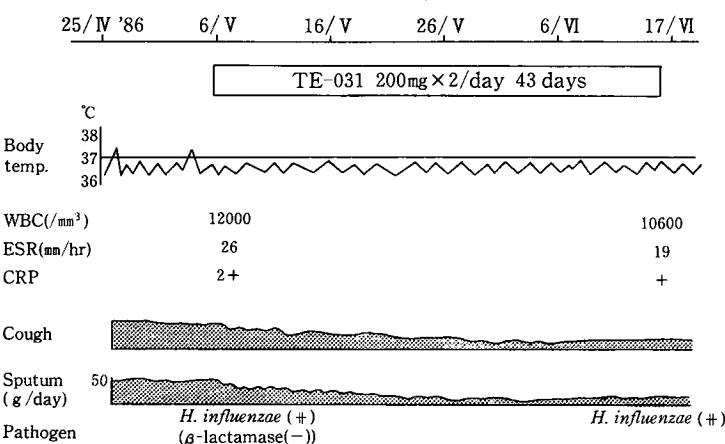
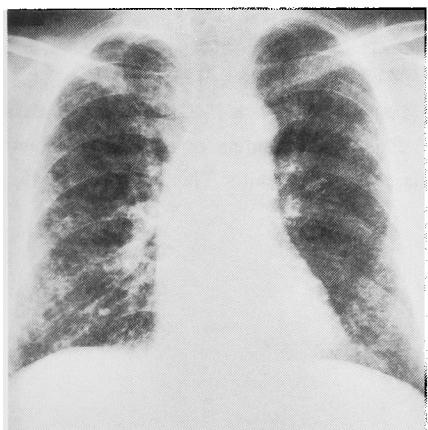


Fig. 5 54y.o., M, diffuse panbronchiolitis
Reticulonodular shadows were scattered
throughout both lung fields



と消失しており、本剤中止後約1年経過した現在でも、臨床症状及び胸部X線は改善した状態が続いている。しかし、その後も痰からは、*H. influenzae* が検出されることから、今後本剤の作用機序として、抗菌剤としての活性以外、別の側面からそのメカニズムを追求していくかねばならない。また、有効例と無効例との差についての解析も急務である。

副作用について、マクロライド系薬剤は、従来副作用

が少ないとされているが、エステル化された製品では、肝障害の頻度が比較的高いとされる。今回本薬剤を7日から43日間投与し、最高総量17.2gを使用した症例もあるが、それらの症例を含め、副作用はもちろんのこと検査値異常は、全く認められず、本剤は、従来のマクロライド系薬剤と同様に安全性を示すものと考える。

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) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 肇, 野口行雄, 鈴木 寛, 力富直人:難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン。日内会誌 70 : 534~545, 1981
- 3) MAESEN, F. P. V. ; DAVIES B. I., BROUWERS J. & RUBINGH G. : Erythromycin and bromhexine in acute exacerbations of chronic bronchitis. Eur. J. Respir. Dis. 63 : 325~329, 1982
- 4) 谷本普一, 中森祥隆, 中谷龍王, 中田紘一郎:内科疾患最新の治療—肺炎。内科58 : 283~291, 1986
- 5) 蝶名林直彦, 中森祥隆, 鈴木幹三, 立花昭生, 中田紘一郎, 岡野 弘, 谷本普一, 松岡ひろ子:急性肺炎204例の起炎微生物の種類と年次別推移。日胸疾会誌20 : 89~96, 1982
- 6) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓:慢性下気道感染症におけるErythromycin長期化学療法の検討—第2報:Pse-

Table 4 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of TE-031

Case No.	WBC (/mm ³)		Eosino (%)		Platelets (×10 ⁴ /mm ³)		GOT (KU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	9600	9400	1	0	31.2	23.9	11	15	6.3	5.0	16	16
2	5600	3800	1	1	18.8	15.4	11	10	5.5	5.7	20	19
3	7800	5900	1	0	28.9	25.0	16	13	7.3	5.8	17	14
4	7700	7200	3	4	39.9	36.9	11	10	4.5	4.2	17	15
5	9400	9800	5	1	21.9	24.5	5	7	4.0	4.4	14	17
6	8900	6500	2	0	31.9	29.5	10	9	7.4	7.1	14	8
7	6500	5800	0	1	21.4	21.5	12	13	5.4	5.7	20	20
8	9500	8300	1	2	6.4	11.7	9	12	6.0	4.9	15	21
9	7900	6600	2	4	24.1	23.5	8	9	5.3	4.5	15	13
10	18000	15600	0	0	42.2	45.0	9	9	6.1	5.6	15	14
11	9300	8800	2	4	30.7	36.5	6	8	3.8	3.2	9	12
12	6700	4600	2	1	31.3	39.7	19	16	8.0	8.0	13	13
13	12000	10600	0	0	21.0	19.5	11	11	5.8	6.2	11	16
14	15900	7700	0	1	23.7	22.4	9	11	6.5	6.0	18	10
15	7200	12400	5	0	26.6	25.9	15	14	5.3	5.3	9	7
16	8500	7500	0	1	29.6	30.7	11	13	5.7	6.3	13	17
17	4800	5000	1	0	30.8	28.1	8	8	3.3	3.4	14	14

udomonas 感染例も含めて一。感染症学雑誌60 :

45~50, 1986

- 7) 井上松久, 大久保豊司: 感染症治療法—マクロライド系。日本臨床43(春季臨時増刊号), 「感染症

学の進歩」 178~183, 1985

- 8) MARLIN G. E.; DAVIS P. R., RUTLAND J. & BEREND N.: Plasma and sputum erythromycin concentration in chronic bronchitis. Thorax 35 : 441~445, 1980

CLINICAL STUDY OF TE-031(A-56268) IN THE TREATMENT OF 17 PATIENTS WITH RESPIRATORY INFECTIONS

NAOHIKO CHONABAYASHI, MASAYUKI NOGUCHI, KUNIHIKO YOSHIMURA, TATSUO NAKATANI,
YOSHITAKA NAKAMORI, KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO

Department of Chest Clinics, Toranomon Hospital, Tokyo

HIROKO SUGI

Department of Bacteriology, Toranomon Hospital, Tokyo

TE-031(A-56268), a new macrolide derivative, was used for the treatment of 17 patients with respiratory disease including 2 with acute pneumonia, 10 with airway infection and 5 with small airway infection.

Small airway infections consisted of diffuse panbronchiolitis 4, and pulmonary emphysema 1. TE-031 was effective in 100% of the patients with pneumonia, in 70% of those with airway infection and in 60% of those with small airway infection. The total efficacy rate was 71%.

Bacteriologically, 13 pathogens were isolated from sputum before treatment. TE-031 showed excellent effect against infections due to *Streptococcus pneumoniae* and β -*Streptococcus* though the pathogen was not eradicated in 5 of 6 cases with *Haemophilus influenzae*, 1 case with *E. coli* and 2 with *Pseudomonas aeruginosa*. As to side-effects and laboratory examinations, no abnormal findings were observed.

In conclusion, this drug should be effective against infections caused by Gram-positive cocci. However, as we observed considerable difference between clinical response and the bacteriological efficacy of the drug against infections due to Gram-negative rods (especially diffuse panbronchiolitis), further study of the mechanism of this drug in small airway infections is necessary.