

TE-031の基礎的・臨床的検討

片平潤一・深田智子・熊田徹平・清水喜八郎

東京女子医科大学内科学教室

TE-031はエリスロマイシンから半合成されたマクロライド系抗生物質である。吸収が良いために血中濃度・組織内濃度が高いことをその特徴とする。第1相試験で白血球、血小板、ヘモグロビンの減少が各々若干名でみられたため、コロニー法によるクロナールアッセイでヒト造血幹細胞に対するTE-031の影響をみた。その結果、TE-031は顆粒球系、巨核球系、赤芽球系幹細胞および混合コロニー形成幹細胞を抑制した。対照としたエリスロマイシンは後期赤芽球系幹細胞(CFU-E)のみを抑制した。臨床成績では1例でヘモグロビンが減少した。これらのことは、TE-031が造血幹細胞を抑制して血球減少症を引き起こす可能性を示唆するものと思われる。呼吸器感染症に対する臨床効果では有効率64%で有用な新薬と思われた。

第1相試験^{1,2)}においての血液一般検査データから、TE-031投与前の値に対する投与後の各時点での値を比較したところ、65例中ヘモグロビン値が1g/dl以上の減少を1時点以上で示した例が14例あり、同様に網状赤血球の40%以上増加を示した例が34例あった。両方の異常を同時点で示したものは9例であった。また、血小板値の20%以上減少を1時点以上で示した例は13例、白血球の20%以上減少を示した例は9例であった。白血球減少を示した9例のうち、5例はその時点でリンパ球が20%以上減少しており、6例は顆粒球が20%以上減少し

ていた。また、2例はその時点で顆粒球、リンパ球とも20%以上減少していた。

ヘモグロビン、血小板および白血球の3系列ともに減少していた例はなかった。これらの変化は、投与量や投与期間とは平行しておらず、投与後どの時点でおこるかも不定であった(Table 1)。

こうした血球減少の原因を調べるために *in vitro* におけるTE-031の各種造血幹細胞に対する作用を検討した。さらに臨床試験においてどのような影響があるかを調べた。

Table 1 Hematological effect after administration of TE-031 in phase I study

Study		Dose	Administration condition	No. of volunteers	Decrease in Hb.	Increase in Retic.	Decrease in Hb. and increase in Retic.	Decrease in platelets	Decrease in WBC
Type	sen'es								
Single	1	100mg×1	Fasting	6	0	0	0	2	0
	2	200mg×1	Fasting and After meal	8 (cross-over)	1	4	0	2	1
	3	300mg×1	Fasting and After meal	8 (cross-over)	6	7	5	1	2
	4	400mg×1	Fasting	6	1	1	0	1	1
Multiple	5	200mg×2/day	After meal	6	0	3	0	0	1
	6	200mg×2/day 7 days	After meal	8	0	3	0	2	0
	7	200mg×2/day 14 days	Before meal	8	1	7	1	3	2
	8	300mg×2/day 7 days	Before meal	7	1	6	1	2	1
	9	400mg×2/day 3 days	Before meal	8	4	3	2	0	1
Total				65	14	34	9	13	9

I. 基礎的検討

方法: 正常ヒト骨髓血を防腐剤の混入していないヘパリン加シリンジで採取し、フィコール・コンレイ(比重1.077)に重層して比重遠心法にて単核細胞を分離した。この 2×10^5 /mlをPHA刺激ヒト白血球培養上清, エリスロポイエチン, 2-メルカプトエタノール, 牛血清アルブミン, ヒトAB血漿などと共にメチルセルロースに植込んだ。5% O₂, 5% CO₂の条件下で14日間培養し倒立相差顕微鏡で *in situ* で各造血幹細胞由来コロニー数をカウントした(Fig. 1)。CFU-Eについては図に示すような方法で実験した(Fig. 2)。この際, TE-031, EM, CETを1 μg/mlから10 μg/mlの各濃度で単核細胞と牛胎児血清存在下で30分間孵置, または直接培地に添加した。

結果: TE-031は各種造血幹細胞を抑制した。前孵置と直接添加で結果はほぼ同じであった。即ち顆粒球系幹細胞は10 μg/mlで20~30%, 巨核球系幹細胞は1 μg/mlから抑制して30%, 混合コロニーは10 μg/mlで60%抑制し(Fig. 3), 赤血球系幹細胞に対しても前期赤芽球バースト(BFU-E)は10 μg/mlで40%, 後期赤芽球バースト(CFU-E)は前孵置で1 μg/mlから抑制して50%の抑制がみられた(Fig. 4)。対照薬剤であるEMは顆粒球系, 巨核球系, 混合コロニー系幹細胞に対してはコントロールと差がなく, 赤血球系に対してもBFU-Eは抑制しなかったが, CFU-Eは5 μg/mlから抑制し40%程度抑制した。CETは赤血球系幹細胞は抑制しなかったが, 顆粒球系幹細胞は軽度抑制した。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

対象患者は昭和61年1月から昭和61年11月までに来院し同意の得られた患者11名である。男性3名, 女性8名で, 年齢は19歳から64歳, 平均は42歳であった。疾患の内訳は急性咽喉炎1名, 急性気管支炎8名, 慢性気管支炎急性増悪2名である。全例軽症であった。起炎菌は *H. parainfluenzae* が2例で検出されたが, 他は正常菌叢であった。投与方法は全例が150 mg×2回, 投与日数は2例が14日間で残りは7日間であった。総投与量は2100 mgから4200 mgであった。

2. 成績

効果判定は以下のごとく行った。細菌学的には起炎菌が消失し, 臨床症状, 検査所見の改善が著しかったものを著効, 起炎菌が消失または著明に減少し, 臨床症状, 検査所見に改善が認められたものを有効, 起炎菌の消失または減少を認めるが臨床症状, 検査所見の改善が少なかったもの, あるいは起炎菌の消失は認められないが,

臨床症状, 検査所見に改善が認められたものをやや有効, 起炎菌および臨床症状, 検査所見に改善が認められなかったものを無効と判定した。結果の概要は図示する通りである(Table 2)。咽喉炎はやや有効, 急性気管支炎は著効1例, 有効4例, やや有効1例, 無効2例で有効率63%, 慢性気管支炎急性増悪は2例ともに有効であった。全体としての有効率は64%であった。細菌学的には, *H. parainfluenzae* は1例で減少したが, 他の1例では不明

Fig. 1 Method of the assay for hematopoietic progenitors except CFU-E

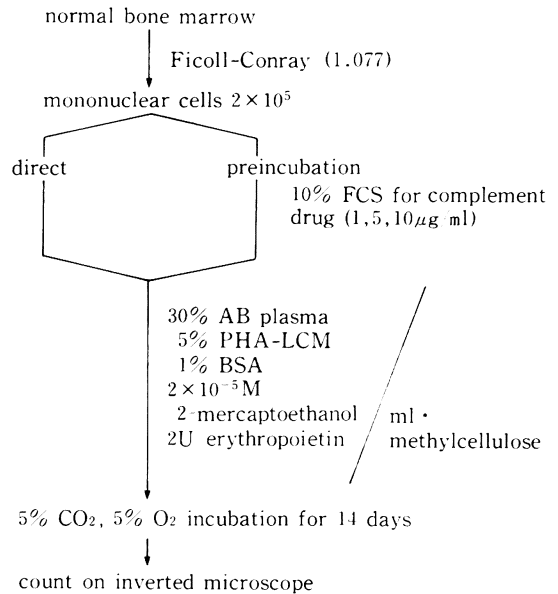


Fig. 2 Method of the assay for CFU-E

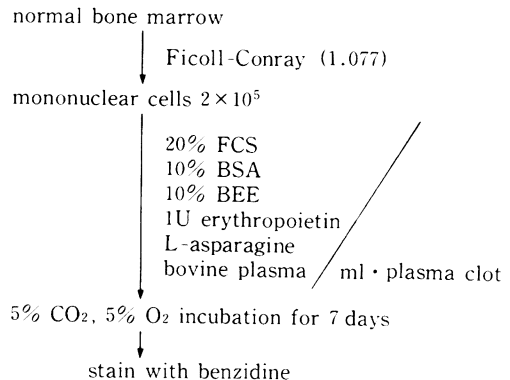


Fig. 3-1 Influence on CFU-G colony growth

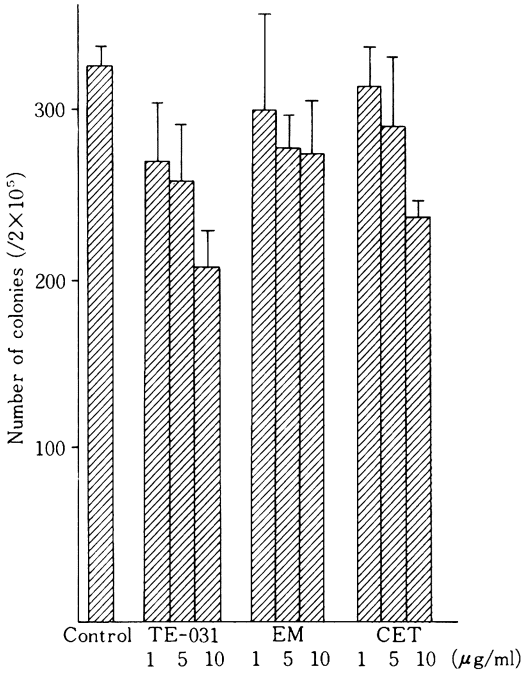


Fig. 3-2 Influence on CFU-Mφ colony growth

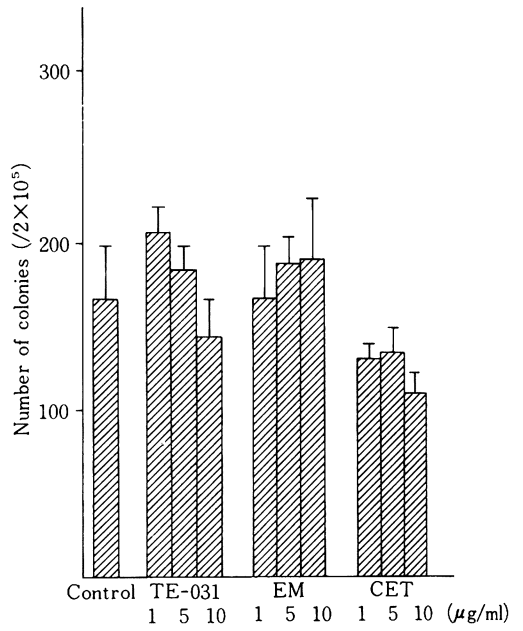


Fig. 3-3 Influence on CFU-Mgk colony growth

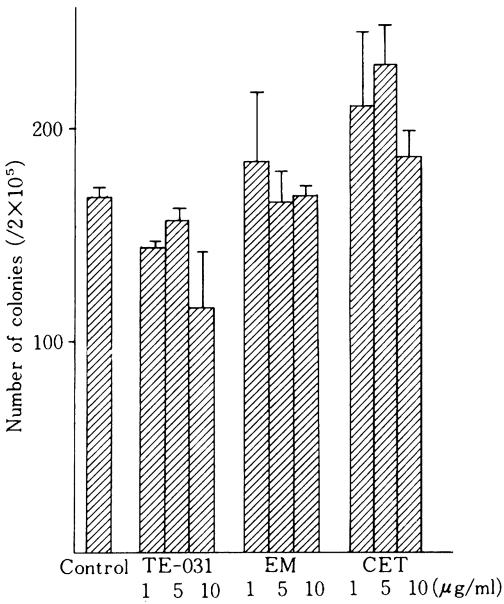


Fig. 3-4 Influence on CFU-Mix colony growth

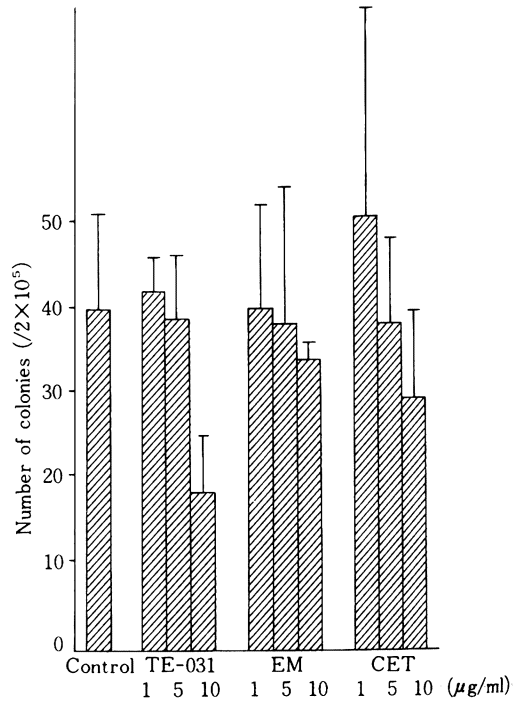
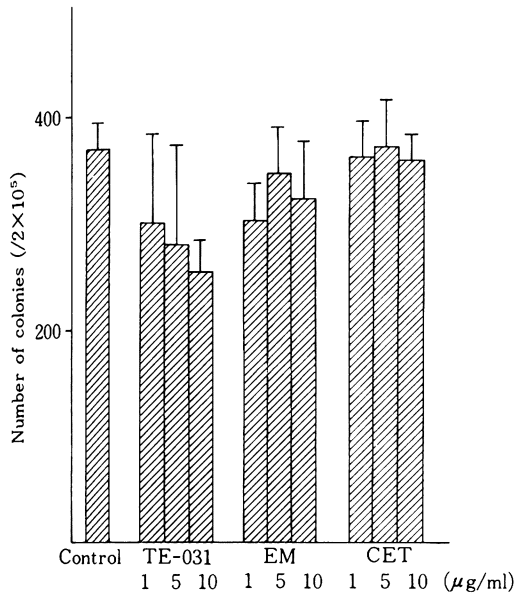


Fig. 4-1 Influence on BFU-E colony growth



であった。副作用は認められなかった。臨床検査値では1例でLDHが228から267に上昇したが、その後フォローアップはなされていない。また1例でヘモグロビンが14.0から13.0 g/dlへ、他の1例で14.6から13.7 g/dlに減少した(Table 3)。

Ⅲ. 考 察

TE-031はEMとはほぼ同様な抗菌力、抗菌スペクトルを持っているが、胃酸抵抗性で吸収が良く、*in vivo*抗菌力は従来のマクロライド剤をかなり上回っている。我々も急性気管支炎、慢性気管支炎急性増悪に本剤を投与し、良好な臨床効果を得た。また副作用もみられず、十分な忍容性があるものと思われる。しかしながら、*in vitro*において、本剤が顆粒球系、巨核球系、赤血球系のすべての造血幹細胞を抑制し、それらより幼若と考えられる混合コロニーをさらに強く抑制した。前孵置と直接添加で同様に抑制が起こったため、本剤は造血幹細胞に直接働いてごく短時間で増殖力を抑えることが示唆された。EMは後期赤芽球コロニー(CFU-E)を軽度抑制したのみであった。またCETは顆粒球系前駆細胞のみを抑制したが、これは臨床上市にみられる顆粒球減少症を

Fig. 4-2 Influence on CFU-E colony growth

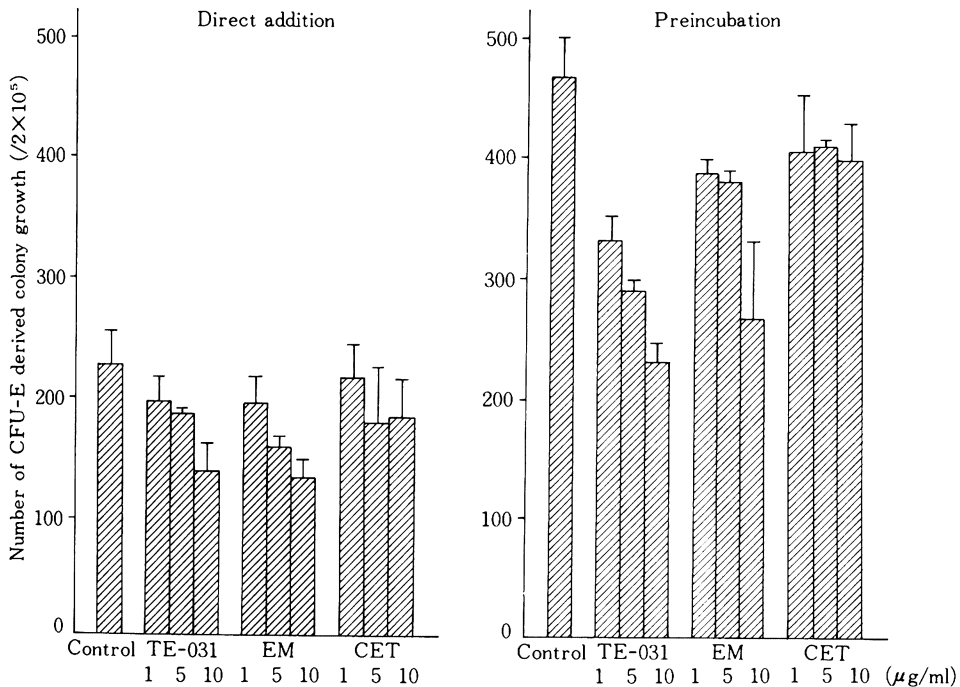


Table 2 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
			Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	42 M	Acute pharyngitis	150×2	14	4.2	<i>H. parainfluenzae</i>	Decreased	Fair	(-)
2	64 F	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	<i>H. parainfluenzae</i>	Unknown	Excellent	(-)
3	31 F	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	(-)
4	40 M	Acute bronchitis (Hemolytic anemia)	150×2	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	(-)
5	27 F	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	Normal flora	Unknown	Poor	(-)
6	23 F	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	(-)
7	19 F	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	LDH ↑ (228→267)
8	64 F	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	Normal flora	Unknown	Poor	(-)
9	28 M	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	Normal flora	Unknown	Fair	(-)
10	58 F	Chronic bronchitis	150×2	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	(-)
11	63 F	Chronic bronchitis	150×2	14	4.2	Normal flora	Unknown	Good	(-)

Table 3 Laboratory findings

Case No.		CRP	ESR (60')	WBC (/mm ³)	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb. (g/dl)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	LDH (u/ml)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	Before	0.1						22	12	6.1	252	21.8	1.2
	After*	0.0						18	13	5.6	220	19.2	1.2
2	Before	0.0	12	5200	22.1	469	14.0	17	8	7.1	249	16.7	1.0
	After	0.0	15	6000	24.0	456	13.0	17	9	6.9	197	13.7	1.0
3	Before	0.5	36	5500	38.8	494	14.6	13	4	5.3	245	19.6	0.9
	After	0.0		8000	37.0	476	13.7	13	4	4.6	208	14.5	0.9
4	Before	1.3	63	6700	14.0	268	9.4	20	12	7.0	356	20.6	1.3
	After	1.5		4500	18.1	270	9.2	21	15	7.2	325	21.9	1.2
5	Before	0.0	6	10300	32.2	453	13.2	9	7	4.1	239	10.5	1.0
	After	0.0		7500	31.8	466	13.4	12	8	4.1	189	10.0	0.9
6	Before	0.0		4400	24.2	484	12.6	9	5	3.9	126	9.8	0.9
	After	0.0		5800	28.0	501	13.1	13	6	4.2	210	12.3	1.0
7	Before	6.1	19	8500	25.2	429	13.1	11	5	6.0	228	12.5	1.0
	After	0.2	22	5700	34.9	437	12.8	12	6	5.5	267		
8	Before	0.0	26	4200	21.5	382	11.8	22	16	7.4	292	14.5	0.9
	After	0.0	6	4100	22.9	395	12.2	16	10	8.1	267	10.4	1.0
9	Before	0.0	2	5800	33.0	457	13.6	15	12	5.0	190	7.7	1.1
	After	0.0	1	5100	30.6	440	13.1	22	8	4.6	186	9.5	1.1
10	Before	6.0	52	7300	34.1	447	12.0	19	10	9.6	392	14.4	1.3
	After	0.2	24	8100	46.3	416	12.2	11	9	9.3	289	18.7	1.3
11	Before	0.0	14	3400	27.1	340	11.2	22	11	8.1	342	14.9	0.9
	After	0.0	10	3600	24.3	358	11.9	23	12	9.8	248		

* : 7 days after

説明するものであり、また既報告と一致する所見である。臨床試験においてヘモグロビンの低下を1例で認め、さらに第一相試験において22%でヘモグロビンの減少、20%で血小板の減少、14%で白血球の減少をみたことは興味深い。これらの血球減少の発生は、投与量や期間とは平行しておらず、正常範囲内の技術上の誤差であることは否定できないが、*in vitro*の結果とよく一致する成績であり、今後より多数の例で注意深い観察が必要であろう。EMもCFU-Eを軽度抑制したが、EMは吸収がよくないために常用投与量の200 mg経口で約0.3 $\mu\text{g/ml}$ 程度の血中濃度しか得られない。このことが実際にEMで血球減少症の報告がみられないことを説明するのも知れない。しかし本剤の場合は、造血幹細胞三系列ともに抑制作用を示し、さらに200 mg投与で1 $\mu\text{g/ml}$, 400

mg投与で2 $\mu\text{g/ml}$ 以上に血中濃度が上昇する。高齢者では、200 mg投与で4 $\mu\text{g/ml}$ に達する。ヒトでは造血幹細胞のほとんどは骨髓内に存在し、この骨髓内での濃度測定はされていないが、本剤の組織移行性は良好であるために血清中濃度に近いことが推定される。そのため本剤投与の際は特に投与量の兼ね合いで十分な観察が必要と思われる。

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) 水島 裕, 平塚秀雄: TE-031第一相臨床試験。Chemotherapy 投稿中

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

JUNICHI KATAHIRA, TOMOKO FUKADA, TEPPEI KUMADA and KIHACHIRO SHIMIZU
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

TE-031(A-56268) is a semi-synthetic macrolide derivative of erythromycin. Its most important characteristic is that, because of good absorption after oral administration, it achieves high concentrations in blood and various tissues. In a Phase-I trial on TE-031, decrease in WBC, platelets, and hemoglobin contents were detected in a few cases. We therefore investigated the effects of the drug on human hematopoietic stem cells by clonal assay, using the colony method. We found that TE-031 suppressed the granulocyte and megakaryocyte series, erythroid stem cells and mixed colony-forming stem cells. Erythromycin, the control drug, suppressed only late-stage erythroid stem cells(CFU-E). In a clinical study, the hemoglobin level dropped in one subject. This suggests that TE-031 may cause hematocytopenia by suppressing hematopoietic stem cells. The clinical efficacy rate of TE-031 in the treatment of respiratory tract infections was 64%, and we conclude that it is a useful new antibiotic.