

呼吸器感染症におけるTE-031の臨床成績

工藤宏一郎・駒瀬裕子・小和田暁子・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

肺炎4例, 急性気管支炎4例, 気管支肺炎1例, マイコプラズマ肺炎1例, 肺化膿症1例, 気管支拡張症の急性増悪1例, 中葉症候群1例の計13例にTE-031錠を投与し, 臨床効果ならびに副作用について検討した。

1回量100, 200あるいは300 mgを1日2回, 6~21日間投与し, 有効10例, やや有効3例, 有効率76.9%の臨床効果が得られた。臨床検査値でGPTの軽度上昇1例がみられた他には副作用は認められなかった。

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物質であり, エリスロマイシン6位の-OH基が-OCH₃基に変換された構造を有する。酸に安定であり, 高い血中濃度, 組織内濃度を示し, 特に肺組織への移行に優れている。本剤はエリスロマイシン(EM)と同等の抗菌スペクトルを有し, *in vitro* 抗菌力はEMと同等ないしは1~2管程強いが, *in vivo* 抗菌力は組織移行の良好なことより, EMに比較し優れている¹⁾。

われわれは本剤を呼吸器感染症13例に投与し, 有効性と安全性の検討を加えたので, その結果を報告する。

I. 対象患者および投与方法

対象は昭和61年5月より10月まで, 国立病院医療センター呼吸器科を受診し外来治療を行った12例と入院治療を行った1例の計13例である。その内訳は, 肺炎4例, 急性気管支炎4例, 気管支肺炎1例, マイコプラズマ肺炎1例, 肺化膿症1例, 気管支拡張症の急性増悪1例, 中葉症候群1例であり, 年齢は17~88歳(平均52.3歳), 男7例, 女6例であった(Table 1)。重症度はすべて軽症から中等症のものであった。

TE-031は1回100, 200あるいは300 mgを1日2回, 食前あるいは食後に経口投与した。投与期間は6~21日間であった。

II. 効果判定

治療効果の判定は本剤投与後, 症状の速やかな改善をみたものを著効, 明らかな症状の改善をみたものを有効, 多少の改善をみたものあるいは症状の改善後再び悪化傾向のみられたものをやや有効, 症状の改善がみられなかったものを無効とした。

また, TE-031投与前後に喀痰の細菌学的検査を行い, 細菌学的効果を判定した。

安全性検討を目的として, TE-031投与前後に自覚症

状の観察と末梢血液像, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿検査を実施した。

III. 治療成績

TE-031投与による臨床効果は, 肺炎4例では有効2例, やや有効2例, 急性気管支炎4例では全例有効, 気管支肺炎1例はやや有効, 残るマイコプラズマ肺炎, 肺化膿症, 気管支拡張症の急性増悪, 中葉症候群各1例は有効であった。全体では13例中10例が有効となり, 有効率は76.9%であった(Table 2)。

TE-031投与前の細菌検査で菌が検出された(+以上)症例は8例あり, 内7例が*H. influenzae*, 1例が*M. pneumoniae*であった。本剤投与後, *H. influenzae* 7例中2例が除菌され, 3例が減少, 1例が不変, 残りの1例が菌交代(→*K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp.)の結果であった。

以下各症例についての概要を示す。

症例1 62歳, 男 基礎疾患: 気管支喘息

カゼ症状に引続いて, 湿性咳嗽, 38℃の発熱, 胸痛と喘息発作をきたし来院した。胸部レ線, 右下肺野に肺炎陰影を認めた。喘息の治療と共に本剤400 mgを分2で6日間投与した。下熱と本剤投与前に喀痰から検出された*H. influenzae* 菌は消失したものの, 喀痰から*K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. が有意菌として検出され, レ線上の陰影の改善が認められなかったため, 臨床効果はやや有効と判定した。

症例2 25歳, 男

1週間位の湿性咳嗽と38.5℃の発熱のため来院した。胸部レ線では右下肺野の一部に肺炎像と喀痰からは*H. influenzae* が検出された。本剤300 mg分2で10日間投与された後, 臨床症状は消失, レ線上の陰影もほぼ消失, *H. influenzae* も除菌されたため有効と判定した。

症例3 79歳, 男 基礎疾患: 気管支拡張症

Table 1 Clinical results with TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organisms (Before)→(After)	Effect		Side effect
				Daily dose (mg) (200×2)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	62	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	400 (200×2)	6	2.4	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>Enterobact.sp.</i> (#)	Fair	Replaced	—
2	25	M	Pneumonia	300 (150×2)	10	3.0	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ (-)	Good	Eradicated	—
3	79	M	Pneumonia (Bronchiectasis)	300 (150×2)	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ (+)	Fair	Decreased	—
4	56	F	Acute bronchitis (Chronic hepatitis)	300 (150×2)	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
5	47	F	Pneumonia	300 (150×2)	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
6	51	F	Acute bronchitis Paranasal sinusitis (Bronchial asthma)	300 (150×2)	8	2.4	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ (#)	Good	Decreased	—
7	22	M	Acute bronchitis	400 (200×2)	14	5.6	N.F.	Good	Unknown	GPT ↑
8	88	M	Acute bronchitis (Hypertension)	400 (200×2)	13	5.0	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ (#)	Good	Decreased	—
9	62	M	Bronchopneumonia	600 (300×2)	12	7.2	N.F.	Fair	Unknown	—
10	17	F	Mycoplasma pneumonia	400 (200×2) 600 (300×2)	14 7	9.8	<i>M. pneumoniae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	—
11	36	M	Lung abscess	300 (150×2)	15	4.5	N.D.	Good	Unknown	—
12	70	F	Bronchiectasis (Diabetes mellitus)	400 (200×2)	15	6.0	<i>H. influenzae</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (+) → (-)	Good	Eradicated	—
13	65	F	Middle lobe syndrome	600 (300×2)	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ (#)	Good	Unchanged	—

N.F. : Normal flora
N.D. : Not done

大量の喀痰と咳嗽、発熱をきたし来院した。胸部レ線では右中下肺野、左下肺野に肺炎陰影を認め、気管支拡張症に *H. influenzae* による感染増悪、肺炎をきたしたものと判断された。本剤300 mg を分2で7日間投与されたが、喀痰中の *H. influenzae* が減少したものの臨床症状、胸部レ線の陰影の改善はあまり認められなかった。しかし臨床検査値の改善をみたのでやや有効と判定した。

症例4 56歳、女 合併症：慢性肝炎
既往歴：40歳肺結核により右上葉切除
咽頭痛、湿性咳嗽、微熱のため来院した。本剤300 mg を分2で7日間投与したところ、臨床症状が消失し有効と判定した。

症例5 47歳、女
発熱と湿性咳嗽をきたしたため来院した。胸部レ線では右中肺野に肺炎陰影を認めた。本剤300 mg を分2で7日間投与したところ、臨床症状、胸部レ線異常陰影の消失をみたので有効と判定した。

症例6 51歳、女 基礎疾患：気管支喘息
カゼ症状に引続いて湿性咳嗽と38℃の発熱、黄色鼻汁増加をきたしたため来院した。本剤300 mg を分2で8日間投与したところ、投与前に喀痰から検出された *H. influenzae* 菌の減少と臨床症状の消失をみたため有効と判定した。

症例7 22歳、男
微熱、湿性咳嗽が約1週間続いたため、外来で

AMPC 1.5 g を分3で7日間投与されたが改善せず、本剤400 mg を分2で14日間投与に変更したところ臨床症状の消失をみ、有効と判定された。

症例8 88歳、男 合併症：高血圧

湿性咳嗽と微熱、食欲不振をきたし来院した。胸部レ線では左下肺野に肺炎陰影をみた。

本剤400 mg を分2で13日間投与したところ、レ線上の改善をあまり認められなかったものの臨床症状、臨床検査値の改善を認めたので有効と判定した。

症例9 62歳、男

発熱、湿性咳嗽、胸痛をきたしたため来院した。胸部レ線では右中肺野に肺炎陰影を認めた。本剤600 mg を分2で12日間投与したところ臨床症状と胸部レ線陰影の改善を認めた。判定はやや有効とした。

症例10 17歳、女

約1週間の発熱と激しい乾性咳嗽をきたしたため来院した。胸部レ線では右中葉の浸潤陰影を認め、マイコプラズマ肺炎を疑い本剤400 mg を分2で14日間、更に600 mg を分2で7日投与した。本剤投与2~3日後には発熱、咳嗽はほぼ消失した。受診時マイコプラズマ抗体価は8倍であったが、2週間後には256倍と高値を示した。また咽頭培養からマイコプラズマ菌も同定された。胸部レ線の陰影は本剤投与21日目ではほぼ消失した。以上より有効と判定した。

症例11 36歳、男

Table 2 Clinical effect of TE-031 on respiratory diseases

Disease	Effect			
	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia		2	2	
Acute bronchitis		4		
Bronchopneumonia			1	
Mycoplasma pneumonia		1		
Lung abscess		1		
Bronchiectasis		1		
Middle lobe syndrome		1		
Total		10	3	

カゼ症状に引続いて黄色痰を伴う咳、発熱をきたし近
 医でCXD 14日間投与されたが改善せず来院した。胸部
 レ線上、左中肺野に空洞を伴う浸潤陰影を認め入院治療
 となった。本剤300 mgを分2で15日間投与したところ、
 臨床症状の消失と、レ線上陰影のほぼ消失に近い改善を
 認めた。以上より有効と判定した。

症例12 70歳、女 合併症：糖尿病

以前より気管支拡張症、中葉症候群の症状をくり返し、
 抗生物質などの投与で治療されていたが、湿性咳嗽と胸
 部レ線上の陰影増悪のため当科にconsultationを受けた。
 喀痰から *H. influenzae* と少数の *P. aeruginosa* が検出され、
 レ線上右下肺野に tram line 像と浸潤陰影を認めた。本
 剤400 mgを分2で15日間投与したところ、*H. influenzae*
 菌の消失と臨床症状、胸部レ線陰影の改善を認めたため
 有効と判定した。

症例13 65歳、女

2、3年前より湿性咳嗽をくり返していたが、2~3週

間前より増強したため来院した。胸部レ線では右中葉の
 無気肺を認め、喀痰から *H. influenzae* が検出された。本
 剤600mgを分2で7日間投与したところ右中葉無気肺の
 解除と臨床症状の軽快をみた。喀痰中からは依然として
H. influenzae 菌が検出されたが、臨床的効果としては有
 効と判定した。

IV. 副作用

13例全例とも副作用は認められなかった。本剤と関係
 があるかもしれない臨床検査値異常は、GPTの軽度上
 昇が1日400 mgを14日間投与後認められた1例(症例
 7)だけであった(Table 3)。

V. 考察

近年呼吸器感染症の起炎菌の変貌とともにグラム陰性
 桿菌感染症の増加が指摘されているものの、グラム陽性
 菌も呼吸器感染症において重要な位置を占めていること

Table 3 Laboratory findings before and after TE-031 treatment

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/ mm^3)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	CRP	ESR (mm/h)
1	Before	501	13.6	15,000	38.5	13	14	106	21	1.2	7.4	65
	After	445	11.8	6,100	34.4	20	10	100	12	1.2	3.0	62
2	Before	453	12.8	8,700	30.7						6.7	
	Middle*	457	13.2	6,100	35.5						0.9	
3	Before	408	13.4	10,900	34.2	5	14	128	24	1.4	2.6	77
	After	397	13.0	8,100	33.1	21	11	132	23	1.3	0.8	75
4	Before	443	13.3	4,400	16.7	53	79	114	16	0.8	0.6	13
	After	441	13.1	5,700	17.2	36	64	115	15	0.8	0.4	10
5	Before	416	13.1	6,500	26.9	18	12	81	7	0.7	0.5	14
	After	379	12.0	4,700	25.4	14	6	78	14	0.8	0.5	14
6	Before			11,100	20.6						0.6	
	After	415	12.2	8,700	24.0						2.3	
7	Before	553	16.8	10,000	34.6	24	25	110	12	1.1	0.5	0
	After	569	17.2	8,000	31.5	37	51	104	13	1.1	0.4	2
8	Before	471	14.1	12,100	28.4						11.2	98
	After	422	12.3	6,600	36.9	33	24	99	18	1.5	3.7	82
9	Before	454	14.4	7,600	26.6	29	35	81	14	0.7	0.4	24
	Middle*	443	13.9	4,900	28.0	29	34	74	15	0.8	0.2	14
10	Before	459	13.3	3,800	31.3	13	8	81	8	0.8	6.8	88
	Middle*	455	13.2	7,100	29.4	24	16	90				14
11	Before	496	15.3	5,400	57.6	40	96	87	13	1.1	0.9	49
	Middle*	539	15.2	5,400	36.4	22	34	85	17	1.2	0.5	2
12	Before	359	10.9	8,600	35.1	21	20	74	17	1.4	1.1	129
	After	380	11.3	5,900	30.4	13	20	66	24	1.2	0.2	102
13	Before	389	11.2	7,600	30.9	15	6	70	13	0.8	0.6	22
	After	370	10.9	9,100	30.0	16	9	68	15	0.9	0.3	21

* : In case of no examination after administration

には変わりはない。従来のEMをはじめとするマクロライド系抗生物質は、一般にグラム陽性菌、嫌気性菌やその他マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ感染症に対しても強い抗菌作用を有するが、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は弱いとされていた。その理由に、従来の同系の薬剤は胃酸に対して不安定であり、大量かつ頻回の服用でないと高い血中濃度が得られないということにも起因していると考えられる。TE-031は本邦の大正製薬で開発されたマクロライド系の抗生物質であるが、EM 6位の-OH基が-OCH₃基に変換された構造となっただけで酸に安定で、吸収が良く高い血中濃度と組織内移行を有するという特徴をもつ。そうした利点をもつ本剤は従来の同系の薬剤に比較して、少量でかつ投与回数を少なくしても高い血中濃度を保つことができ、グラム陽性菌感染症はもちろん、緑膿菌を除く一部のグラム陰性桿菌感染症に対しても、その臨床的な抗菌力がどうかと注目された。

我々は今回、そうした特徴をもつ本剤 TE-031を呼吸器感染症13例に使用する機会を得た。13例中7例に、慢性呼吸器感染症グラム陰性桿菌の中で起炎菌として最も頻度の高い *H. influenzae* が検出されたが、それらに対する臨床的効果は2例が除菌、3例で減少、1例が不変、1例が菌交代であった。TE-031の *in vitro* の抗菌力は大体EMと同等であったが、細菌学的に有効例が少ないながら存在したことは、*in vivo* での高い血中濃度が維持できる薬剤の利点が活かされているのかもしれない。*H. influenzae* 菌が検出された7例に対する臨床的効果は5例が有効(肺炎1例、急性気管支炎・副鼻腔炎1、急性気管支炎1、気管支拡張症1、中葉症候群1)、やや有効2例(肺炎2)とまずまずの成績である。しかし、*H. influenzae* 菌に対する抗菌力という点では我々の少数例からみた限りでは本剤は特に優れているとはいえない。これは血中濃度が上がると抗菌力の弱さをある程度カ

バーはするが、決定的な強さを発揮するまでには至らないということであろう。

我々の経験した13例中、グラム陽性菌が起炎菌として検出された例は1例もなく、グラム陽性菌に対する本剤の抗菌力、臨床効果を述べる材料はもち合わせてないが、本剤の性質からみて当然ながら有効であろうと推察される。

マイコプラズマ肺炎に対しても然りである。我々の経験した1例においては本剤の投与2~3日後に激しい咳が軽快し、下熱した。血沈、CRP等も一週間後にほぼ正常化し、咳は9日目より消失した。胸部レ線上の浸潤陰影は本剤投与21日目ではほぼ消失した。

これらの臨床症状の改善が従来のEM系の薬剤の効果に比べて特に際立っていることは断定できないが、速やかな効果をみたことは事実であり、マイコプラズマ感染に対して本剤は従来のマクロライド系の薬剤に優るとも劣らない薬効を発揮するだろうと推察されよう。

本剤の特徴の一つに投与回数が少なくて(1日2回)すむということは、患者の薬剤に対するコンプライアンスを上げるという利点も見逃せないことであろう。

また本剤投与によると思われる副作用は認められず、臨床検査値の異常として1例においてのみGPTの一過性の軽度上昇をみた。少数例からではあるが、本剤の安全性についても評価できると思われる。

以上より、少数の経験ではあったが呼吸器疾患13例に本剤を投与し、有効率76.9%(10/13)の成績を示した。本剤の性質上 *H. influenzae* 菌に対する抗菌力では若干の不満は残るものの、総合的にみてマクロライド系薬剤として呼吸器感染症にとって有用な薬剤と判断される。

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

A CLINICAL STUDY OF ORAL TE-031 (A-56268) IN RESPIRATORY INFECTIONS

KOICHIRO KUDO, YUKO KOMASE, AKIKO KOWADA, JUNZABURO KABE
Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital, Tokyo

We studied the clinical efficacy and safety of TE-031 (A-56268) in 13 patients with respiratory infection (pneumonia 4, acute bronchitis 4, bronchopneumonia 1, mycoplasma pneumonia 1, lung abscess 1, middle lobe syndrome 1, and exacerbated bronchiectasis 1), who were treated with oral TE-031 at a daily dose of 200 mg, 400 mg or 600 mg for 6~21 days.

Overall clinical efficacy was 76.9% (10/13) : good in 10 cases and fair in 3. No clinical side effect was observed. A slight increase in serum GPT level in one case was the only abnormal laboratory finding.