

TE-031の臨床的検討

渡辺一功・池本秀雄

順天堂大学医学部内科学教室

TE-031は大正製薬株式会社で新規に開発された14員環マクロライド系抗生物質で、6位の水酸基をメトキシ基に置換することにより、従来のこの系統の抗生物質の弱点である酸に対する不安定性が改善され、肺組織への良好な移行、尿中への移行も良好となった。

今回、TE-031を呼吸器感染症15例に投与し、その臨床効果と副作用などについて検討した。

対象症例は男性8例、女性7例、年齢分布は56歳より78歳(平均年齢67.6歳)におよび、疾患の内訳は急性気管支炎9例、感染を伴った気管支拡張症、慢性気管支炎各3例である。

投与方法は、1回150 mg、1日2回が7例、200 mg、1日2回が7例、1回300 mg、1日2回が1例であり、投与日数は最短7日、最長14日(平均投与日数9.8日)、総投与量は2.1 gより5.6 g(平均総投与量3.5 g)である。

臨床効果は有効11例、無効4例で、有効率は、73.3%であった。疾患別では急性気管支炎9例中8例有効、感染を伴った気管支拡張症3例中有効1例、無効2例、慢性気管支炎3例中有効2例、無効1例である。細菌学的検討は10例に喀痰培養を試み、起炎菌として3例からインフルエンザ菌、2例に緑膿菌、1例に肺炎桿菌、1例に黄色ブドウ球菌を分離したが、本剤投与でインフルエンザ菌1例、黄色ブドウ球菌1例が除菌できたのみであった。

副作用としての発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢などは全例認めず、また臨床検査値も本剤投与前後で、特に異常値は認めなかった。

TE-031は、大正製薬株式会社総合研究所でエリスロマイシン(EM)から合成された新規の14員環マクロライド系抗生物質であり、Fig. 1にその化学構造式を示すようにEMの6位の水酸基をメトキシ基に置換したEMの誘導体である¹⁾。

従来のこの系統の抗生物質が酸(胃酸)に対して不安定であったのに対し、TE-031は酸に対して極めて安定で、特殊な製剤化を必要とせず経口投与により高い血中濃度と持続性を示し、組織移行もEMに比較して数倍から数十倍の濃度を示し、そのうち特に肺への移行が優れている。さらにTE-031は活性体として数十%が尿中に排泄されることから従来のマクロライド系抗生物質と異なり尿路感染症に対する有効性も期待されている。

またTE-031は従来のマクロライド系抗生物質と同様に、グラム陽性菌、グラム陰性菌の一部、嫌気性菌、カンピロバクター、マイコプラズマ、クラミジア、ウレアプラズマなどにも抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はマクロライド系抗生物質の内でも最強力とされているEMと同等もしくは若干強い²⁾。

今回、我々は呼吸器感染症15例にTE-031を使用する機会を得たので、その臨床成績、副作用などについて報告する。

I. 対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学医学部内科に通院または入院中の呼吸器感染症患者である(Table 1)。年齢分布は56歳より78歳におよび、その平均年齢は67.6歳と比較的高齢者が多かった。男女比は男性8例、女性7例である。疾患の内訳はTable 1に示すごとくで、急性気管支炎9例、感染を伴った気管支拡張症3例、慢性気管支炎3例の計15例である。

投与方法は1回150 mg、1日2回経口投与が7例、1

Fig. 1 Chemical structure of TE-031

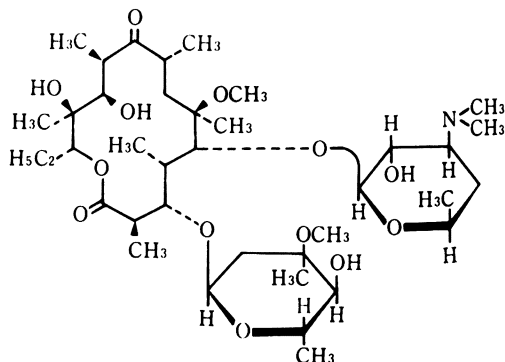


Table 1 Clinical trial of TE-031

No.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism Before ↓ After	Effect		Side- effects
		Underlying disease				Bacteriological	Clinical		
1.	66 F	Bronchiectasis	150×2	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	Reduced	Poor	(-)
2.	75 M	Acute bronchitis	200×2	7	2.8	N.D. ↓ N.D.	Unknown	Poor	(-)
		Pulmonary emphysema Prostatic hypertrophy							
3.	56 F	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	N.D. ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
4.	60 F	Chronic bronchitis	150×2	14	4.2	<i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+)	Persisted	Good	(-)
		Iron deficiency anemia							
5.	63 F	Acute bronchitis	150×2	14	4.2	<i>S. aureus</i> (+) ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
		Bronchial asthma							
6.	74 M	Bronchiectasis	200×2	14	5.6	<i>H. influenzae</i> (##) <i>S. aureus</i> (+) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	Persisted	Good	(-)
		Old pulmonary tuberculosis Hypertension Secondary polycythemia							
7.	71 M	Acute bronchitis	300×2	7	4.2	N.F. ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
		Polycythemia							
8.	69 F	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	N.D. ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
		Hypertension							
9.	75 F	Bronchiectasis	150×2	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	Persisted	Poor	(-)
		Cerebral arteriosclerosis Osteoarthritis of the spine							
10.	66 F	Chronic bronchitis	200×2	7	2.8	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>K. oxytoca</i> (+)	Persisted	Poor	(-)
		Liver cirrhosis							
11.	57 M	Acute bronchitis	200×2	7	2.8	N.D. ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
		Hypertension							
12.	71 M	Acute bronchitis	150×2	7	2.1	N.D. ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
		Diabetes mellitus							
13.	78 M	Chronic bronchitis	200×2	14	5.6	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ N.F.	Eradicated	Good	(-)
		Pulmonary emphysema							
14.	61 M	Acute bronchitis	200×2	7	2.8	<i>S. aureus</i> (+) ↓ N.F.	Eradicated	Good	(-)
		Bronchial asthma							
15.	72 M	Acute bronchitis	200×2	14	5.6	N.F. ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
		Bronchial asthma							

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

回200 mg, 1日2回投与が7例, 1回300 mg, 1日2回投与が1例であり, 投与日数は最短7日より最長14日で, 14日間投与例は6例であり, 平均投与期間は9.8日である。総投与量は2.1 gより5.6 gで, 平均総投与量は3.5 gであった。

臨床効果の判定は, 自覚症状のほか, 白血球数, CRP, 赤沈値, 胸部 X 線像などの臨床検査成績と起炎菌の推移なども合わせて総合的に判断し, 著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair)および無効(Poor)とした。

II. 成績

臨床成績のまとめは Table 2 に示すごとくで, 有効11例, 無効4例で, 有効率は73.3%(11/15)であった。疾患別では急性気管支炎9例中有効8例, 無効1例, 感染を伴った気管支拡張症3例中有効1例, 無効2例, 慢性気管支炎3例中有効2例, 無効1例であり, 無効の4例は肺炎腫に併発した急性気管支炎, 緑膿菌が起炎菌の気管支拡張症, 慢性気管支炎の各1例, インフルエンザ菌を起炎菌とした気管支拡張症の1例である。

投与量別の有効率は1日300 mg 投与例では有効5例, 無効2例, 1日400 mg 投与例では有効5例, 無効2例, 1日600 mg 投与例では1例に有効であった。

細菌学的効果は本剤投与前に10例に喀痰培養を行い起炎菌の推定につとめたが, 症例1, 6, 13でインフルエンザ菌を, 症例4で肺炎桿菌, 症例9, 10で緑膿菌, 症例14で黄色ブドウ球菌を分離したが, その他は正常細菌叢のみであった。TE-031の投与により症例13のインフルエンザ菌, 症例14の黄色ブドウ球菌は除菌できたが, その他は除菌できず症例4では肺炎桿菌の他に緑膿菌も出現した。急性気管支炎5例(症例3, 7, 8, 11, 12)では, 症例7の喀痰培養は正常細菌叢, その他は喀痰培養は施行していないが, 全て膿性痰を認め, 細菌感染の合併が示唆された症例であり, 本剤の投与により全例臨床的に有効であった。

III. 副作用

本剤投与によると思われる発熱, 発疹, 嘔気, 嘔吐, 下痢などの副作用は全例に認められなかった。

血液生化学的検査は Table 3 に示すごとくであるが, 本剤投与前後で特記すべき検査異常値は認めていない。末梢血液検査は Table 4 に示すが特記すべき異常値は認められていない。

IV. 考 按

TE-031は大正製薬株式会社総合研究所で EM から合成された新規の14員環マクロライド系抗生物質であり, 従来のマクロライド系抗生物質が酸(胃酸)に対して不安定であることが最大の弱点であったのに対し, TE-031は EM の6位の水酸基をメトキシ基に置換した酸に極めて安定な構造的特徴をもっている¹⁾。

TE-031は好気性グラム陽性菌, 嫌気性菌, インフルエンザ菌, ブランハメラ, ナイセリアを含む一部の好気性グラム陰性菌, マイコプラズマ, レジオネラ, クラミジア, ウレアプラズマ, カンピロバクターなどに抗菌スペクトルを有する。TE-031の抗菌作用機序は EM と同様に静菌的ないし殺菌的であり, マクロファージ内でも菌の増殖を抑制する²⁾。

さらに TE-031の組織移行性は EM と比較して数倍から数十倍の濃度を示し, そのうち特に肺への移行性に優れている^{3,4)}。また, マクロライド系抗生物質は尿中排泄が数%と低く, 尿路感染症に対する有効性は期待されていなかったが, TE-031は活性体として数十%尿中に排泄されるため, STD(特にクラミジア感染症)などにもその効果が期待されている²⁾。

今回, 我々は呼吸器感染症15例に TE-031を投与して, 有効11例, 無効4例, 有効率73.3%の成績を得たが, 第35回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムの成績²⁾では, 総検討症例1850例中, 有効性評価対象例1821例における有効率は77.0%(1402/1821)であり, 肺炎, 慢性気道感染症などの呼吸器感染症ならびに尿道炎をはじめ

Table 2 Summary of clinical trial of TE-031

Diagnosis	Total	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	9		8		1
Bronchiectasis	3		1		2
Chronic bronchitis	3		2		1
Total	15	0	11	0	4

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of TE-031

No.	Age	Sex	GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		Al-P (K-AU)		BUN (mg/dl)		Creat (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	66	F	18	16	13	6	11.7	10.5	12.1	10.3	0.8	0.9
2.	75	M	11	16	5	15	7.3	6.6	23.7	17.6	1.5	1.0
3.	56	F	18	14	14	20	12.8	7.8	11.9	10.5	0.9	0.7
4.	60	F		19		4		9.4		11		0.6
5.	63	F	16	16	5	8	7.3	6.9	12	14	0.7	0.8
6.	74	M	28	21	12	13	9.3	8.9	18	16	1.1	0.9
7.	71	M	15	23	6	25	9.0	9.5	13.4	17.5	1.2	1.2
8.	69	F		20		9		9.2		15		1.1
9.	75	F	13	26	7	22	9.8	10.0	17.2	14.4	0.9	0.9
10.	66	F	19	30	8	11	11.5	12.1	13	19	0.8	0.9
11.	57	M	68	19	57	18	8.1	6.7	10.0	12.3	1.6	1.2
12.	71	M	24	35	18	38	6.2	6.5	21.5	21.7	1.3	1.1
13.	78	M	15	24	5	10	5.9	5.9	25.6	21.2	1.6	1.4
14.	61	M	20	20	17	12	5.4	3.5	14.0	17.0	1.0	1.0
15.	72	M	18	15	6	10	8.2	6.6	16.7	15.5	1.2	1.4

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

No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		Hb (g/dl)		Htc (%)		Plts. ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		Eosino (%)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	66	F	440	440	13.5	13.3	38.4	39.1			1	2
2.	75	M	423	405	13.3	12.8	37.8	36.4			7	4
3.	56	F	376	411	12.4	13.9	35.5	38.9			2	1
4.	60	F	382	379	10.9	10.7	34.3	33.8	33.3	34.3	4	2.5
5.	63	F	439	407	13.0	12.4	39.3	36.5	25.3	21.3	1	4
6.	74	M	609	569	17.5	16.7	52.3	49.5	26.3	23.4	0.5	0.5
7.	71	M	728	748	14.5	15.2	47.7	48.9			2.5	2
8.	69	F	384	386	11.3	11.5	34.2	35.2			1	4
9.	75	F	353	357	10.5	11.0	33.5	34.0			1	4
10.	66	F	454	441	13.5	13.3	41.9	40.0	16.2	17.3	2	0
11.	57	M	580	558	17.0	16.3	52.1	49.8	22.4	24.6	0	3
12.	71	M	429	435	13.6	13.8	40.8	41.2		32.4	0	2
13.	78	M	465	471	13.7	13.9	43.1	43.1		23.8	0	1
14.	61	M	459	485	14.4	14.7	42.8	44.7	13.2	20.2	0	3
15.	72	M	451		14.9		36.9				1	

とする各種の感染症に対して優れた臨床効果が示され、このうちペニシリン系、セフェム系などが無効であった症例に対しても70.5%の有効率が得られている。呼吸器感染症403例の有効率は80.4%(324/403)であり、急性上気道炎84.8%(117/138)、マイコプラズマ肺炎・オウム病100%(16/16)、細菌性肺炎84.6%(77/91)、慢性気道感染症72%(113/157)の有効率であったと報告されている。

細菌学的検索では、我々の15例の症例ではインフルエンザ菌を3例、緑膿菌を2例、肺炎桿菌を1例、黄色ブドウ球菌を1例検出し、1例のインフルエンザ菌および1例の黄色ブドウ球菌は除菌可能であったが、これ以外は除菌できなかった。新薬シンポジウムの成績²⁾でも、グラム陽性菌に対しては88.5%(69/78)、グラム陰性菌のうちインフルエンザ菌、ブランハメラに対しては各々62.9%(39/62)、77.8%(7/9)の菌消失率であった。

副作用に関しては、我々の15例の検討では自他覚的な副作用、臨床検査値の異常は全例に認めなかったが、新薬シンポジウムの成績²⁾では、安全性検討症例1850例中、副作用は42例(2.27%)、44件(2.38%)に認められ、その種類は下痢、軟便、胃部不快感などの消化器症状がほと

んどであり、皮疹は4例(0.22%)と低率であり、いずれも重篤な症状は認められなかったという。また臨床検査値の異常は、好酸球増多(2.3%)、GOTあるいはGPTの上昇(2.1%)が主なものであり、いずれも検査値異常に関連すると思われる症状を呈した症例はなかったという。

以上のことなどから、TE-031は従来のEMの適応呼吸器感染症はもとより、若干MIC値が高く示されているインフルエンザ菌による気道感染症、また尿中移行性が良好な点などからSTDなどにもその有効性が期待できる。

文 献

- 1) 河野 茂：マクロライド。化学療法の領域3：1025～1032, 1987
- 2) 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
- 3) 井上松久，大久保豊司：マクロライドおよび類似剤。日本臨牀44：835～840, 1986
- 4) 那須 勝，後藤 純：喀痰と分泌物。化学療法の領域3：825～830, 1987

CLINICAL STUDY ON TE-031(A-56268)

KAZUYOSHI WATANABE and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic with a 14-membered ring, was developed by the Taisho Pharmaceutical Co. by replacing the hydroxyl group of the 6-position with a methoxyl group. Instability of conventional macrolides to acids and transfer of the drug into lung tissue and urine were improved.

The present study was carried out to examine the clinical efficacy and side-effects of TE-031 in 15 patients with respiratory infection. Subjects were 8 males and 7 females, 56～78 years old(mean age 67.6). Diseases were acute bronchitis 9, bronchiectasis with infection 3, and chronic bronchitis 3.

The dosages of TE-031 were 150 mg twice daily for 7 patients, 200 mg twice daily for 7, and 300 mg twice daily for 1 patient, for 7～14 days(mean 9.8 days), with a total of 2.1～5.6 g(mean total dosage 3.5 g).

Clinically, the effect was good in 11 cases and poor in 4, with an overall efficacy rate of 73.3%. Categorized by disease, TE-031 was good in 8 of 9 cases of acute bronchitis, good in 1 and poor in 2 of 3 cases of bronchiectasis with infection, and good in 2 and poor in 1 of 3 cases of chronic bronchitis. Sputum from 10 patients was cultured for bacteriologic examination. *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* and *S. aureus* were isolated from 3, 2, 1 and 1 cases, respectively. After administration, *H. influenzae* and *S. aureus* were eradicated in only 1 case each.

No side-effects(such as drug eruption, fever, nausea, vomiting, and diarrhea)were observed, and laboratory values were normal before and after administration of TE-031.