

呼吸器感染症における TE-031 の臨床的検討

小田切繁樹・千場 純・鈴木周雄・室橋光宇
高橋 宏・木内充世・福田 勉・綿貫裕司
神奈川県立長浜病院呼吸器科

新規のマクロライド系抗生物質 TE-031 を呼吸器感染症19症例に投与し、臨床的検討を行った。投与量は1日300～600 mg を食後2～3回に分割し、3～21日間使用した。疾患の内訳は慢性呼吸器疾患の感染病態12例(気管支拡張症5, 慢性気管支炎3, 気管支喘息3, 慢性肺気腫症1), 肺炎5例(細菌性4, マイコプラズマ1), 急性気管支炎・急性咽頭炎各1例であった。

臨床効果は著効3例, 有効10例, やや有効2例, 無効2例, 不明2例で著効率17.6%, 有効率76.5%であった。

副作用は自覚的なものは全くみられなかったが、臨床検査値では、1例にS-GPTと血清総ビリルビンの軽度上昇を認めた。

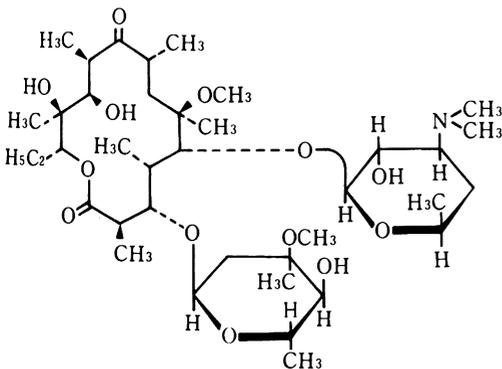
TE-031は、大正製薬(株)で開発された新規のマクロライド系抗生物質であり、構造的特徴により酸に対して極めて安定である。その構造式はFig. 1に示す通りである。

本薬剤は、好気性グラム陽性菌、陰性菌の一部、嫌気性菌、キャンピロバクター、マイコプラズマ、クラミジア、ウレプラズマ等に抗菌スペクトルを有し、抗菌力はEMと同等もしくは若干強い。抗菌作用様式はEMと同様、静菌的ないし殺菌的である。

本剤を健康成人に空腹時経口投与した場合、1.5～2時間後に用量依存的に最高血中濃度を示し、血中半減期は3.5～4.9時間で、持続的であった。また、各組織への移行は良好であり、尿中には24時間で約40～50%回収されている。

今回我々は、呼吸器感染症に対し本薬の投与を行い、その臨床的有用性ならびに安全性について検討したので、以下に報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



I. 投与対象および投与方法

対象症例は昭和61年2月から昭和62年1月までの当院における外来10名と入院9名、計19名の呼吸器感染症患者であった(Table 1)。疾患の内訳は慢性呼吸器疾患の感染病態12例(気管支拡張症5, 慢性気管支炎3, 気管支喘息3, 慢性肺気腫症1), 肺炎5例(細菌性4, マイコプラズマ1), 急性気管支炎・急性咽頭炎各1例であった(Table 2)。患者背景はTable 3に示す如くで、このうち年齢は17～78歳にわたるが、50歳以上が57.9%と半数以上を占めた(Table 4)。

TE-031の投与量は、1回100～300 mg(100 mg 1例, 150 mg 1例, 100 mg から200 mg に増量1例, 200 mg 13例, 300 mg 3例)を食後1日2～3回(3回は1例のみ)服用した。投与日数は3～21日にわたるが、7～14日が68.4%, 同様に、総投与量は1.2～12.6 gと症例により大差があるが、2.4～5.6 gが73.7%と大部分を占めた(Table 5)。

臨床効果の判定は、臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」(Excellent)とし、速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」(Good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(Fair)、全く改善を認めなかったものを「無効」(Poor)と判定した。

また、本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長をもとにして、細菌学的効果を「消失」(Eliminated), 「存続」(Persisted)と判定した。

副作用および臨床検査値異常の有無は、自覚症状ならびに末梢血, 尿, 血液生化学的肝・腎機能に関する検査を行い判定した。

Table 1 Cases of respiratory tract infection treated with TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and Complication	Treatment			Causative organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effect	Abnormal laboratory findings	In or out patient
					Daily dose (g X times)	Duration (days)	Total dose (g)						
1	64	F	Bronchiectasis	Polypoid vocal cord	0.2 X 2	4	1.6	<i>H. influenzae</i> (##) → (##)	Poor	Persisted	(-)	(-)	In
2	78	M	Bronchiectasis	Arteriosclerosis	0.2 X 2	14	5.6	<i>H. influenzae</i> (##) → (-)	Excellent	Eliminated	(-)	(-)	In
3	57	M	Bronchiectasis	(-)	0.1 X 3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> (##) → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)	In
4	72	M	Bronchiectasis	CRF	0.2 X 2	21	8.4	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Fair	Eliminated	(-)	(-)	In
5	70	M	Bronchiectasis	Lung tuberculosis CRF	0.3 X 2	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i> (##) → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)	Out
6	57	M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	0.2 X 2	14	5.6	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	Excellent	Eliminated	(-)	(-)	Out
7	75	M	Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema	0.2 X 2	3	1.2	Unknown	Unknown	Unknown	(-)	(-)	Out
8	63	M	Chronic bronchitis	CRF	0.2 X 2	9	3.6	Unknown	Poor	Unknown	(-)	(-)	Out
9	26	F	Bronchial asthma + infection	Bronchial asthma	0.15 X 2	11	3.3	<i>H. influenzae</i> (##) → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)	Out
10	45	F	Bronchial asthma + infection	Bronchial asthma	0.1 X 2 0.2 X 2	8 7	4.4	Unknown	Good	Unknown	(-)	(-)	Out
11	49	M	Bronchial asthma + infection	Bronchial asthma	0.3 X 2	7	4.2	Unknown	Good	Unknown	(-)	(-)	In
12	57	M	Pulmonary emphysema + infection	CRF	0.2 X 2	14	5.6	Unknown	Good	Unknown	(-)	(-)	In
13	17	M	Acute pharyngitis	(-)	0.2 X 2	12	4.8	Unknown	Good	Unknown	(-)	(-)	Out
14	44	F	Acute bronchitis	(-)	0.2 X 2	14	5.6	Unknown	Good	Unknown	(-)	(-)	Out
15	51	M	Pneumonia	DM	0.2 X 2	6	2.4	Unknown	Fair	Unknown	(-)	(-)	In
16	37	F	Pneumonia	(-)	0.2 X 2	7	2.8	Unknown	Unknown	Unknown	(-)	(-)	Out
17	25	F	Pneumonia	(-)	0.2 X 2	14	5.6	Unknown	Good	Unknown	(-)	(-)	Out
18	60	M	Pneumonia	(-)	0.2 X 2	14	5.6	Unknown	Good	Unknown	(-)	(-)	Out
19	17	M	Mycoplasma pneumonia	(-)	0.3 X 2	21	12.6	Unknown	Excellent	Unknown	(-)	S - GPT ↑ T - Bil. ↑	In

II. 成 績

臨床効果は、疾患別では先ず、本治験症例群中の最大部分を占める慢性呼吸器疾患の感染病態の症例についてみると、気管支拡張症5例では著効1例、有効2例、やや有効1例、無効1例、同様に、慢性気管支炎3例は著効1例、無効1例、不明1例、感染を伴った気管支喘息

3例は有効3例、感染を伴った肺気腫1例は有効であった。次に、肺炎5例については、細菌性肺炎4例では有効2例、やや有効1例、不明1例、マイコプラズマ肺炎1例は著効であり、急性気管支炎・急性咽頭炎各1例は共に有効であった。19症例全体では著効3例、有効10例、やや有効2例、無効2例、不明2例で、著効率17.6%

Table 2 Cases classified by diagnosis

Locality	Diagnosis		No. of cases	Total	
	Acute	Chronic			
Respiratory airway	Acute	Upper	Pharyngitis	1	2
		Lower	Bronchitis	1	
	Chronic	Bronchiectasis		5	12
		Bronchitis		3	
		Bronchial asthma + infection		3	
Pulmonary emphysema + infection		1			
Lung	Acute	Pneumonia		4	5
		Mycoplasma pneumonia		1	
Total				19	

Table 3 Background of patients treated with TE-031

Item	Background
In or out patient	Outpatients 10, Inpatients 9
Age	17~78, 50≤11 patients (57.9%)
Sex	Male 13, Female 6
Underlying disease and complication	12 (63.2%) (CRF, Asthma, Emph., Pulm. tbc., DM, Sclerosis etc.)

Table 4 Cases classified by age and sex

Age \ Sex	Sex		Total	%
	Male	Female		
10~<20	2		2	42.1
20~<30		2	2	
30~<40		1	1	
40~<50	1	2	3	
50~<60	4		4	57.9
60~<70	2	1	3	
70~<80	4		4	
Total	13	6	19	100

有効率76.5%であった。(Table 6)。

細菌学的効果は、分離原因菌7株中 *S. aureus* 2株, *S. pneumoniae* 1株の球菌3株は全株消失し, *H. influenzae* 4株は3株消失したが1株は不変であった。7株全体では消失6株(消失率85.7%), 不変1株であった(Table 7)。

これら7株中の2株に対し、本剤, EM, JM および

ABPCで測定したMICの成績をTable 8に示すが, *S. aureus* 2株では本剤のMICは低値で, EMとは全く同等であるが, JMより優れ, ABPCより格段に優れていた。

本剤による副作用は全く認められず(Table 9), 臨床検査成績はTable 10~14に示す如く, 1例に血清GPTと総ビリルビンに軽度の上昇をみたが, 臨床的に問題となるものはなかった。

Table 5 Cases classified by total dose and duration

Duration (weeks) \ Total does (g)	Duration (weeks)						Total	%	
	< 1	1	< 2	2	< 3	3			
< 2	2						2		
2 ~ < 3	1	1					2	73.7	
3 ~ < 4			2				2		
4 ~ < 5		1	1	1	1		4		
5 ~ < 6				6			6		
6 ~ < 8							0	100	
8 ~ < 10				1		1	2		
10 ~						1	1		
Total	3	2	3	8	1	2	19	100	
%		13						68.4	
							100		

Table 6 Clinical effect classified by diagnosis

Locality \ Diagnosis	Clinical effect		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	
	Upper	Lower							Excellent	Excellent + Good
Respiratory airways	Acute	Upper Pharyngitis	1	2	1				0	100
		Lower Bronchitis	1		1					
	Chronic	Bronchiectasis		5	1	2	1	1	18.2	72.7
		Bronchitis		3	1			1		
		Bronchial asthma + infection		3		3				
	Pulmonary emphysema + infection		1		1					
Lung	Acute	Pneumonia		4		2	1	1	25.0	75.0
		Mycoplasma pneumonia		1	1					
Total			19	3	10	2	2	2	17.6	76.5

Table 7 Bacteriological effect on causative organisms

Causative organism		No. of strains	Bacteriological effect		Eliminated rate (%)
			Eliminated	Persisted	
Cocci	<i>S. aureus</i>	2	2		100
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1		100
Bacilli	<i>H. influenzae</i>	4	3	1	75.0
Total		7	6	1	85.7

Table 8 MICs of causative organisms

Case No.	Before or after treatment	Causative organism	MIC (μ g/ml)							
			TE-031		EM		JM		ABPC	
			10 ⁸ (cfu/ml)	10 ⁶ (cfu/ml)						
1	Before	<i>H. influenzae</i>	N.D.							
	After	<i>H. influenzae</i>	N.D.							
2	Before	<i>H. influenzae</i>	N.D.							
	After	—								
3	Before	<i>H. influenzae</i>	N.D.							
	After	—								
4	Before	<i>S. aureus</i>	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78	0.39	25	3.13
	After	—								
5	Before	<i>S. pneumoniae</i>	N.D.							
	After	—								
6	Before	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.39	0.39	100	12.5
	After	—								
9	Before	<i>H. influenzae</i>	N.D.							
	After	—								

N.D. : Not detected

Table 9 Side-effects

No. of cases	No. of symptoms	Incidence (%)
19	0	0

Table 10 Abnormal laboratory findings

No. of cases	No. of symptoms	Incidence (%)
19	1	5.3

Breakdown of abnormal laboratory findings

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dose	Appearance date	Item	Value	Drug relationship
						Before → After	
19	17 M	Mycoplasma pneumonia	0.6g/day ×21days	One day after treatment	S-GPT T-Bil.	7 → 42 0.76 → 1.35	Possible

Table 11 Laboratory findings (Hematology)

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro		Lympho (%)	Mono (%)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	ESR (mm/h)
								Stabs (%)	Segs (%)				
1	B	476	13.9	42.5	10700	1.0	1.5	4.0	71.0	19.5	3.0	33.5	
	A	462	12.0	40	10900	0.5	2.5	4.0	54.5	37.0	1.5	39.7	
2	B	390	12.3	40.5	11700	0.5	1.5	1.0	77.0	19.0	1.0	25.4	31
	A	404	12.3	38	4900	3.0	6.0	3.0	41.0	44.0	3.0	25.2	13
3	B	467	13.1	42	11600	0	0.5	0.5	68.0	29.0	2.0	29.2	78
	A	512	14.2	42	11400	0.5	0	1.0	61.0	32.0	5.5	33.5	43
4	B	434	12.6	39.7	7600	0	3.5	0.5	54.0	39.0	3.0	38.3	31
	A	471	13.2	43.5	8800	0	3.0	1.5	62.5	32.5	0.5	27.5	11
5	B	418	11.8	42.5	9500	0	0.5	8.5	87.0	3.0	1.0	22.1	64
	A	427	12.0	45.4	4300	1.0	5.0	2.5	58.5	31.5	1.5	21.1	37
6	B	521	15.9	50	13500	0	0	5.5	68.5	15.5	0.5	30.4	4
	A	498	15.9	49	9200	0	1.0	1.5	75.0	20.0	2.5	29.5	4
7	B	507	15.9	49.9	10000	0	1.5	1.5	41.5	54.5	1.0	21.0	6
	A			47.8	7000	1.0	2.5	0.5	38.0	54.0	4.0		
8	B	478	14.1	46.7	7300	0.5	3.5	3.5	58.0	33.5	1.0	18.7	7
	A	466	13.9	44.7	9000	0	4.5	4.5	56.5	30.5	4.0	22.6	47
9	B	451	12.3	41.9	10800		2.5	0.5	73.5	20.5	2.0	35.0	30
	A	447	12.2	41.2	8700	0.5	0.5		76.5	17.0	5.0		18
10	B	517	15.7	51.8	9200	1.5	9.0	0	62.5	27.0	0	27.5	1
	A	445	13.4	45.1	6200	4.0	27.5	0.5	42.0	26.0	0	18.6	3
11	B	530	17.2	55.4	11200	0	0.5	1.5	88.0	10.0	0	22.9	0.5
	A	467	14.7	50.1	6600	0.5	8.0	0	42.5	46.0	3.0	23.2	3
12	B	459	14.4	44.8	8000	0	2.5	0.5	75.5	20.5	1.0	19.2	17
	A	455	13.9	44.2	6200	3.5	8.5	1.5	59.0	27.0	0.5	19.8	12
13	B	534	16.1	49.9	13200	0.5	1.0	2.5	73.5	20.5	2.0	24.0	14
	A	533	16.1	50.1	8600								0.5
14	B	381	11.9	38	8300	0.5	1.0	4.0	65.5	26.0	3.0	22.7	34
	A	384	10.0	36	4100	0	5.0	5.0	48.5	40.5	1.0	22.1	15
15	B	464	17.1	46.5	11500	0	0.5	0	68.0	30.5	1.0	38.4	59
	A	426	13.5	43	13300	0	2.0	0.5	60.5	34.0	3.0	34.9	57
16	B	417	13.1	40.5	5200	0	0	0	72.5	25.5	2.0	21.8	6
	A	468	13.5	41	6300	0	0	5.0	70.0	23.5	1.5	22.2	5
17	B	403	12.1	39.7	7600	3.0	6.5	2.5	36.5	49.5	2.0	29.8	21
	A	403	12.1	40.2	7000	1.5	5.5	0.5	42.0	46.0	4.5	22.5	4
18	B	412	13.2	41.9	4300	0.5	2.0	16.5	51.0	28.5	1.5	16.4	24
	A	417	13.1	42.2	3500	1.0	4.0	1.5	44.0	48.5	1.0	18.2	5
19	B	511	15.0	46.9	7700	2.0	6.0	8.0	57.0	27.0	0	29.6	33
	A	517	15.6	47.9	6000	1.5	3.5	1.0	57.0	37.0	0	22.3	3

B Before treatment

A After treatment

Table 12 Laboratory findings (Blood chemistry)

Case No.		S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	γ -GTP (mU/ml)	TP (mg/dl)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
1	B	14	10	199	21	7.6	0.71	12	0.5	143	3.7	101
	A	13	10	220	33	7.0	0.55	12	0.6	137	3.6	95
2	B	22	13	228	23	6.4	0.47	15	1.0	143	4.4	103
	A	22	17	189	26	5.9	0.32	15	1.1	139	4.6	104
3	B	10	4	262	18	7.5	0.53	12	0.7	139	4.7	100
	A	8	5	225		7.5	0.51	12	0.9	139	5.0	96
4	B	11	4					16	1.0	142	4.1	100
	A	12	3									
5	B	7	4	146		7.1	0.82	11	0.7	140	4.0	96
	A	10	3	135		7.5	0.45	7	0.7	140	4.2	99
6	B	8	4	236			0.42	8	0.8	142	4.1	97
	A	15	7	180			0.30	14	1.0			
7	B	17	12	120		7.8	0.56	15	0.8	140	4.5	103
	A											
8	B	14	8	150		7.4	0.79	14	1.0	140	3.8	106
	A	16	8	180		7.2	0.7	16	1.0	140	3.8	103
9	B	12	10	146			0.35	8	0.5			
	A	12	11	113			0.26	12	0.7			
10	B	15	10	121		6.9	0.51	11.8	0.9	140	4.2	104
	A	14	8	103		6.5	0.76	9	0.8	143	4.1	107
11	B	19	15	161	9	7.8	1.29	14	1.0	141	4.4	101
	A	15	12	122	10	6.2	2.13	16	1.0	143	3.9	106
12	B	14	8	186	21	7.3	1.18	10	0.7	145	4.6	100
	A	22	11	177		6.9	0.53	9	0.8	141	4.2	104
13	B	17	21	202	20	7.7	1.04	12	0.9	141	4.4	99
	A	18	20	218	15	7.6	0.49	14	0.9	142	3.9	105
14	B	11	8	103		7.1	0.38	7	0.5	142	3.7	101
	A	19	11	93		6.8	0.59	14	0.6	141	3.9	104
15	B	8	6	141	26	6.4	0.51	14	1.0	138	4.6	102
	A	10	14	153	22	6.5	0.35	14	1.0	135	4.7	99
16	B	13	7	92		7.5	0.51	12	0.6	140	3.9	102
	A											
17	B	11	7	102		7.4	0.36	7	0.7	145	4.6	101
	A	12	12	104		6.7	0.49	10	0.7	139	3.8	106
18	B	66	19	164		6.9	0.74	15	0.9			
	A	11	8	130	5	6.7		14	0.9	140	4.3	104
19	B	15	7	106		7.1	0.76	14	0.8	141	4.4	104
	A	32	42	146	11	7.4	1.35	11	0.8	142	4.2	104

B : Before treatment

A : After treatment

Table 13 Laboratory findings (Urinalysis)

Case No.	pH	Protein	Sugar	Urine sediment				
				RBC (/hpf)	WBC (/hpf)	Cast (/hpf)	Epithel (/hpf)	
1	B	6	+	-	50/F	50/F	5~ 7/AF	Innumerable
	A	7	-	±	3~ 4/F	2~ 3/F	0	0
2	B	7	±	-	31~33/F	6~ 7/F	0	1~ 2/F
	A	7	-	-	3~ 4/F	1~ 2/F	0	1~ 2/F
4	B	6	±	-	1~ 2/F	1~ 2/F	0	1~ 2/F
	A	6	-	-	0	0~ 1/F	0	0~ 1/SF
5	B	7	±	-	5~ 6/AF	1~ 2/AF	0	2~ 3/AF
	A	5	±	-	0	2~ 3/AF	1~ 2/AF	1~ 2/AF
6	B	6	±	-	1/F	1~ 3/F	0	3/F
	A	6	-	-	1~ 2/SF	2~ 3/SF	0	0
8	B	6	-	-	7~ 8/F	10~12/F	0	2~ 3/SF
	A	5	±	-	6~ 7/F	1~ 2/F	0	1/SF
10	B	6	-	-	0	2~ 3/F	0	1~ 2/AF
	A							
11	B							
	A	6	-	-	1~ 2/SF	1~ 2/SF	0	0
12	B	7	-	-	0~ 1/F	0~ 1/F	0~ 1/F	0~ 1/F
	A	7	-	-	3~ 4/F	1~ 2/F	0	3~ 4/AF
13	B	7	-	-	3~ 5/F	3~ 5/SF	0	4~ 5/SF
	A	6	-	-	0	0~ 1/SF	0	0~ 1/SF
14	B	8	±	-	9~11/F	4~ 6/F	0	1/SF
	A	6	-	-	7~ 9/F	3~ 4/F	0	1/SF
15	B	6	±	##	2~ 3/SF	1~ 2/F	0	0
	A	7	-	##	1/F	2~ 3/F	0	0
16	B	7	-	-	1~ 2/F	4~ 6/F	0	1/SF
	A							
17	B	8	-	-	0	0~ 1/SF	0	0~ 1/F
	A	7	-	-	2~ 3/SF	2~ 3/F	0	7~ 8/F
18	B	6	-	-	8~10/F	1~ 2/F	0~ 1/AF	1~ 2/SF
	A	5	-	-	0	1/SF	0	0

B Before treatment

A : After treatment

Ⅲ. 症 例

症例 No. 2: T.E., 78歳, M, 気管支拡張症(Fig. 2)

4~5年前より喀痰・咳嗽増強す。気管支拡張と診断され近医に入院していたが、数日来喀痰更に増量かつ膿性となり、微熱も加わって当科を紹介さる。来院時体温は37.4℃、理学的には胸部、両・中下部で湿性ラ音+, WBC(至急検査)11,700。化学療法の適応病態として即日入院し、本剤を投与す。投与3日目に下熱を認め、投与1w後には喀痰消失、白血球数の正常化を認めた。細菌学的には、本剤投与直前に検出した *H. influenzae* は、喀痰の消失により細菌学的効果消失とした。その後の経過は Fig. 2 に示す如くであり、著効と判定した。副作用はなく、臨床検査値では末梢血好酸球(%)が1.5(本剤投与直前)→3.5(中)→6.0(本剤終了直後)と増加したが、この時の好酸球総数 $4,900 \times 0.06 = 294 < 500$ であり、且つ、本剤投与中止2w後でも7.5%と殆ど変化ないことより、この好酸球増加は本剤との関係はないらしいと考えている。

症例 No. 6: T.U., 57歳, M, 慢性気管支炎(合併症

気管支喘息)(Fig. 3)

5~6年来、慢性気管支炎+気管支喘息にて当科外来に入院していた。この間、時に慢性気管支炎の急性増悪、気管支喘息発作などにて何回か入院治療を行ってきた。今回は発熱、P痰出現にて来院す。現症では体温37.5℃、胸部は両・下部で湿性・乾性ラ音聴取(右>左)す。WBC(至急検査)13,500。レ線的には右下肺野に区域性の拡がりを有する索状影を認めた。化学療法の適応として本剤400mg・分2を投与す。以後の経過は Fig. 3 に示す如く、喀痰量漸次減少し、その性状も次第に改善した。検査成績でもCRPは陰性化し、細菌学的にも原因菌 *S. aureus* は消失し、著効と判定した。副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

症例 No. 19: M. I., 17歳, M, マイコプラズマ肺炎(Fig. 4)

10日前より微熱(37.2℃)・軽度咳嗽出現、症状漸次増強し、4日後には体温38.5℃に上昇す。某医を受診し、胸部レ線的に右上肺野の浸潤影と血清マイコプラズマ抗体価の上昇を指摘され、当科に紹介入院す。マイコプラ

Table 14 Laboratory findings (Serology)

Case No.	CRP	CAR	Mycoplasma antibody	
			CF	IHA
1 B	6 +			
A	4 +			
2 B	6 +			
A	-			
3 B	6 +			
A	1 +			
4 B	1 +			
A	±			
5 B	6 +	128	4	
A	1 +	64	4	
6 B	4 +	512		160
A	-	512		40
7 B	-	32	< 4	
A				
8 B	-	4	8	
A	3 +	16		
9 B	±	16		< 40
A	-	8		
10 B	-	4	4	
A	-	32	4	

Case No.	CRP	CAR	Mycoplasma antibody	
			CF	IHA
11 B	-	16		
A	-	8		
12 B	3 +	4	< 4	< 40
A	-	16	< 4	< 40
13 B	5 +	4		
A	-			
14 B	1 +	256	4	
A	-	256		
15 B	4 +		4	
A	1 +		4	
16 B	-	256	4	
A	-			
17 B	±	128	4	
A	-	32	16	
18 B	5 +	16	< 4	
A	-		4	
19 B	3 +	32	32	1280
A	-		32	1280

B : Before treatment A : After treatment

Fig. 2 Case 2: 78y.o., M. Bronchiectasis

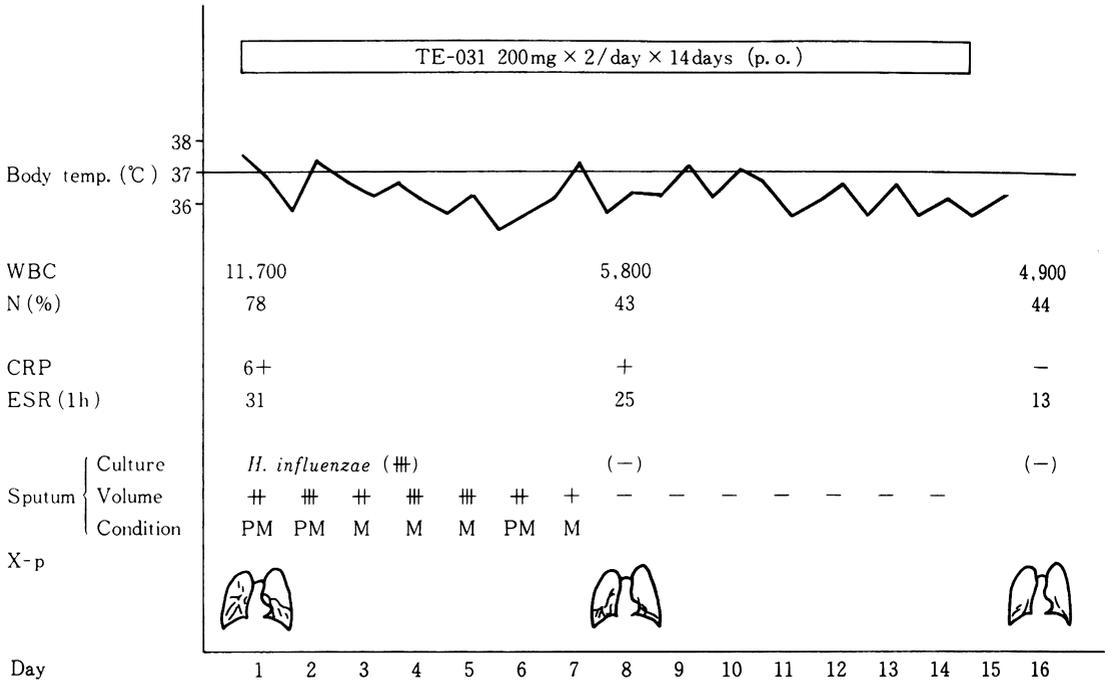
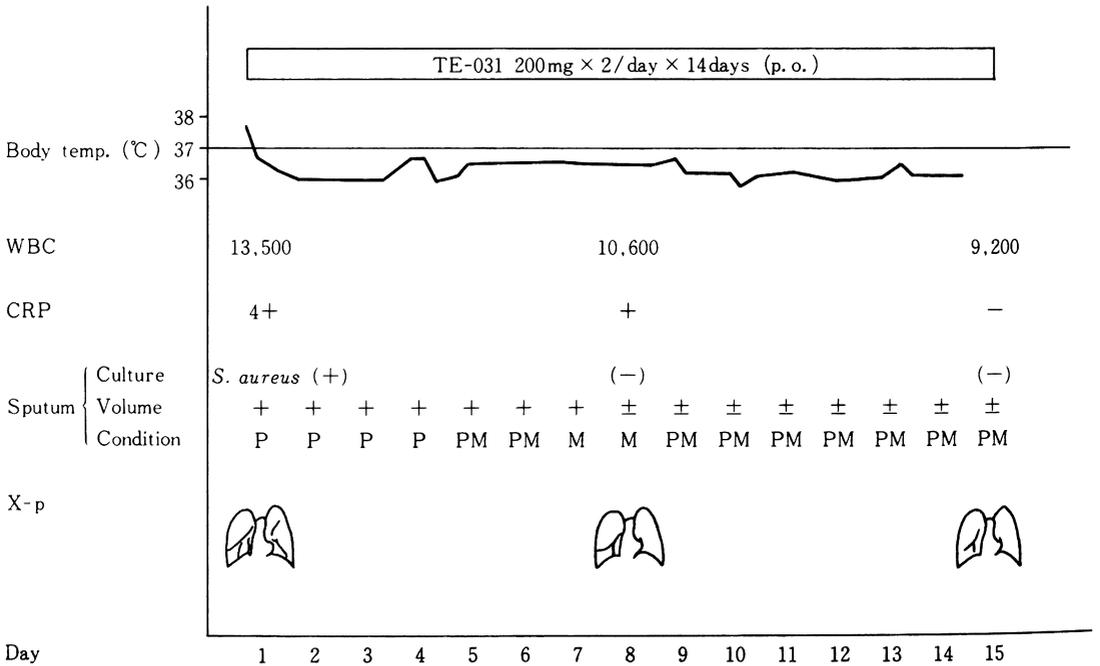


Fig. 3 Case 6: 57y.o., M. Chronic bronchitis + Bronchial asthma



ズマ肺炎として本剤600 mg・分2の投与を開始す。以後の経過は Fig. 4 に示す如くで、浸潤影は消失し、検査成績でも CRP の陰性化、赤沈値の正常化を認め著効と判定した。原因菌は血清学的にマイコプラズマ抗体価の明確な上昇を認めたことより、マイコプラズマ肺炎と診断した。副作用はなかったが、臨床検査成績では血清 GPT の軽度上昇〔7(本剤投与直前)→6(中)→10(中)→42(本剤終了直後)〕と血清総ビリルビンの軽度上昇〔0.76(本剤投与直前)→0.85(中)→0.80(中)→1.35(本剤終了直後)〕を認めた。これらは臨床上特に問題はなく、その後患者が来院しないため本剤との因果関係は明確ではないが、臨床的には因果関係はあり得ると考えるべきであろう。

IV. 考 案

本治験では慢性呼吸器疾患の感染病態が、気管支拡張症5例、慢性気管支炎3例、気管支喘息+感染3例、慢性肺気腫症+感染1例の計12例と RTI 19例の6割強を占めた。

本感染病態の原因菌は一般に *H. influenzae* を主とするグラム陰性桿菌が中心であり、気道の解剖学的変化の進展した陳旧例では *P. aeruginosa* の関与が増加し、球菌では *S. pneumoniae* が多いとされている。一方、本剤の抗菌力は、好気性菌では球菌に良好であり、グラム陰性

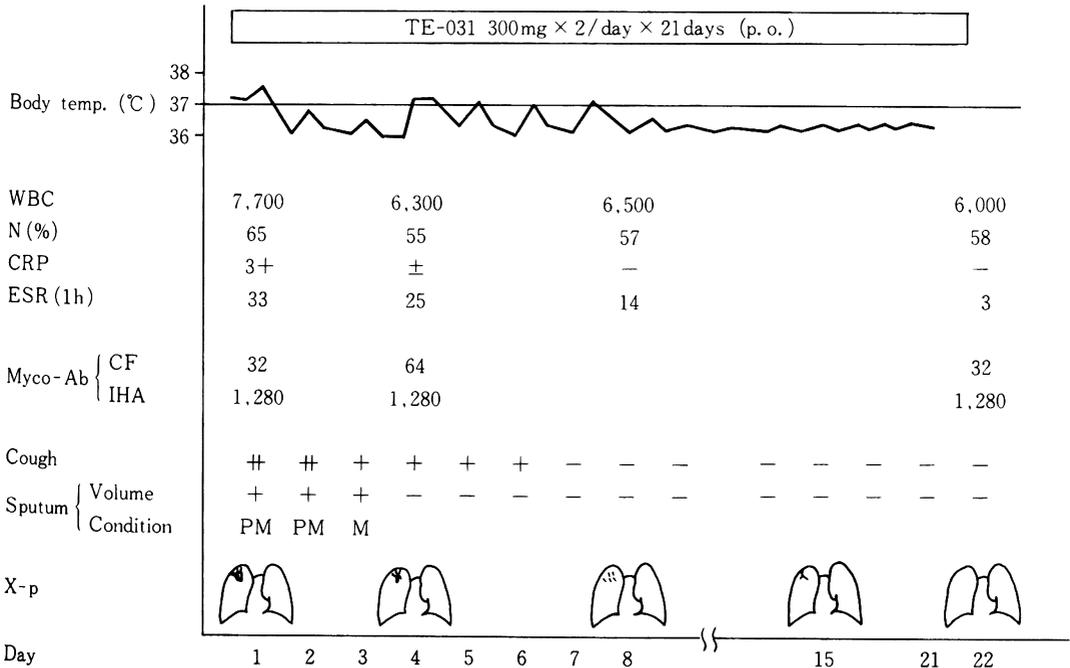
桿菌には不良であるが、*H. influenzae* に対してはその MIC₅₀ は3.13で或る程度の効果は期待できると考えられる。

従ってグラム陰性桿菌が原因菌として多い慢性呼吸器疾患の感染病態には、本剤は好適の薬剤とはいえないわけであるが、既述の Table 6 に示す如く、19症例全体の臨床効果は有効率76.5%と比較的良好な成績であった。

そこで、以下、この理由について検討を加えてみたい。

先ず、全症例の最大部分を占める感染性慢性呼吸器疾患群12症例についてみると、原因菌の判明した症例は7例で、その内訳は *H. influenzae* 4例、*S. aureus* 2例、*S. pneumoniae* 1例である。*H. influenzae* に対する本剤の抗菌力からみれば、本菌に対しては一般に1日用量は400~600 mg・分2が必要と考えられるが、本菌感染症例に対する本治験の1日用量は400 mg・分2 2例(Case 1, 2), 300 mg・分2 1例(Case 9), 300 mg・分3 1例(Case 3)で、用量の少ない300 mg 投与の2症例はいずれも臨床効果有効、細菌学的効果も消失が得られたのに対し、用量の多い400 mg 投与症例2例では、1例は臨床効果著効、細菌学的効果も消失であったが、1例は臨床効果無効、細菌学的効果不変であった。この症例は気管支造影は施行していないが、胸部レ線的には既存構造の解剖学的変化は軽度且つ限局性である。本株の MIC 測定がなされていないので、明確な事は述べるこ

Fig. 4 Case 19: 17y.o., M. Mycoplasma pneumonia



とはできないが、既述の症例群との比較、胸部レ線所見から推定される本剤の病巣濃度等からみて、本株に対する本剤の抗菌力は弱かった(MIC 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$?)と考えられる。

残る3症例(*S. aureus*の2例, *S. pneumoniae*の1例)については、*S. aureus*の2症例(Case 4, 6)はそのMIC(Table 8)からみて、*in vitro*の成績が臨床に反映されたと考えられる。*S. pneumoniae*の1例は本株のMICは測定されていないが、一般に本剤の本菌に対する抗菌力からみれば当然の成績であろう。

12症例中、原因菌の判明しない5症例(慢性気管支炎2例, 気管支喘息+感染2例, 肺気腫+感染1例)については、原因菌不明のためMICの議論はできないわけであるが、慢性気管支炎2例(投与量は共に400 mg・分2)の1例(Case 7)は喀痰(+) (M痰), WBC 10,000(N 43%), 胸部X-Pで右下肺野にconsolidationを認め本剤を投与したが、CRP(-), ESR 6 mm/1hと感染の存在不明確(喀痰もM痰で、Nも43%)のため、本剤の投与(3日間)を中止した。他の1例(Case 8)は既存構造の破壊が高度で、これを基盤として感染が反復性に続発し、この修復による線維化の進展のため、本例の原因菌にたとえ本剤が抗菌力を有していても、有効な病巣濃度が得られがたいと思われる。気管支喘息+感染の2例(Case 10, 11)は既存構造の器質的変化はないので、本剤感性原因菌を反映した結果であろう。肺気腫+感染(Case 12)は肺紋理の減少高度で慢性呼吸不全病態にあり、本剤病巣濃度は*in vitro*を反映できないが、それにも拘らず有効な臨床効果が得られたことより、本症例原因菌のMICは極めて良好であったと考えられる。

次に、肺炎群4症例についてみると、全例が原因菌不明で、患者背景に問題はなく(Case 15はDMがあるがコントロールされており、従って易感染病態ではない)、1日用量は400 mg・分2であった。このうちCase 17は所謂 community-acquired pneumoniaで、従って、原因菌は本剤が抗菌力を発揮しやすいGPCの可能性が大である。Case 18は高熱を伴って発症、外来でNFLXが投与されたが奏効しないため、入院下で本剤を投与した。本例は咳嗽強く、白血球増多もないことからマイコプラズマ肺炎が疑われたが、血清学的にこれを証明し得ず(血清学的にはウイルス、クラミジアも否定)、従って、

本剤感性の細菌感染に因ると考えざるを得ない。Case 15はDMあるもコントロールされており、易感染病態ではない。本剤400 mg・分2を6日間投与し、CRP 4+ \rightarrow 1+と改善するもWBC, ESR, 胸部レ線所見も全く改善がみられなかったことより、原因菌は本剤に対し低感性のものであろうと考えられる。Case 16は咳嗽・喀痰、胸部異常影より肺炎と診断し、本剤を投与したが、後日判明した本剤投与開始日のWBC 5,200, CRP(-), ESR 6 mm/1hと感染の存在が明確でなく、胸部レ線所見も不変(新しいものではない)のことより、非感染と断定し本剤の投与を中止、臨床効果不明とした。Case 19はマイコプラズマ肺炎であり、本剤が著効をもたらしたことは当然であろう。

最後に、急性気管支炎(Case 14)と急性咽頭炎(Case 13)の各症例についてみると、一般にこれらの疾患はprimaryにはウイルス感染が多く、細菌感染はsecondaryとして時に発症するとされている。Case 13は発熱、P痰、WBC 13,200等より、secondaryにせよ細菌感染の存在は確実であり、本剤感性菌による感染と考えられる。Case 14は、微熱はあったがM痰で、白血球増多、好中球増多もないことよりウイルス性の可能性が強く唆され、従って、臨床効果「有効」は本剤の効果というより自然治癒の可能性が大きいと考えるべきであろう。

以上、本治験の治験成績は、本剤が好適とはいえない慢性呼吸器疾患の感染病態が多くを占めていたにも拘らず、上述のごとく良好であり、さらに、本薬剤は内服剤のため主として外来で服用され、従って、一般には急性感染がもっと多いので、原因菌は本剤が好適のGPCがもっと多いであろうことを考慮するならば、より良好な治験成績が期待できるわけである。

副作用は既述の如く、これを認めた症例は皆無で、臨床検査値の異常はその項で述べた如く、1例(Case 19)に血清GPTと血清総ビリルビンの軽度上昇を認めたが、これらは臨床上特に問題はなかった。

以上より、本剤は、呼吸器感染症に対する内服化療剤として有用な薬剤の一つといえよう。

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

CLINICAL STUDIES OF TE-031(A-56268)IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

SHIGEKI ODAGIRI, JUN CHIBA, KANEO SUZUKI, KOHU MUROHASHI, HIROSHI TAKAHASHI, MITSUYO KIUCHI,
TSUTOMU FUKUDA and YUJI WATANUKI

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital, Kanagawa

A new macrolide antibiotic, TE-031(A-56268), was clinically studied in 19 cases with respiratory tract infection. The drug was given after meals in a daily dose of 300~600 mg in 2 or 3 divided doses for 3~21 days. The diseases were 12 cases of infection in chronic respiratory disease(bronchiectasis 5, chronic bronchitis 3, bronchial asthma 3, and chronic pulmonary emphysema 1), pneumonia 5(bacterial pneumonia 4, mycoplasma pneumonia 1), and acute bronchitis and acute pharyngitis 1.

Clinical effect was excellent 3 cases, good 10, fair 2, poor 2 and unknown 2, so that the excellence rate was 17.6% and the efficacy rate 76.5%.

As to side-effects, neither subjective nor objective effects were observed, while laboratory tests showed a slight increase in S-GPT and total serum bilirubin in 1 case.