

TE-031の気管支肺胞洗浄液中移行および臨床効果の検討

加藤政仁・林 嘉光・松浦 徹・伊藤 剛
多代友紀・吉友和夫・武内俊彦
名古屋市立大学医学部第一内科学教室

花木英和・宇佐美郁治・黒木秀明
名古屋市立東市民病院内科

新しい経口用マクロライド系抗生剤である TE-031 について基礎的、臨床的に検討した。

1. 基礎的検討: ラットを用い、TE-031の肺内移行および気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (BAL) 液中移行を正常群と感染群とで比較検討した。TE-031は血中濃度に比して肺内濃度が高く、さらに肺炎群では正常群に比して約2倍の肺内濃度を示した。BAL 液中濃度も高い肺内濃度を反映して高値を示した。しかし BAL 液中濃度は肺内濃度と異なり正常群と感染群とで差がみられなかった。

2. 臨床的検討: 肺炎6例、急性気管支炎8例、慢性気道感染症急性増悪8例の各種呼吸器感染症22例に TE-031 を使用した。男性15例、女性7例。1日投与量は200 mg が2例、300 mg が18例、600 mg が2例であり、すべて分2で食前空腹時に投与した。投与日数は3~14日(平均9.3日)、総投与量は0.9~8.4 g (平均3.0 g)であった。臨床効果は肺炎では有効5例、無効1例であり有効率88.3%、急性気管支炎では著効1例、有効7例であり有効率100%、慢性気道感染症急性増悪では有効4例、やや有効2例、無効2例であり有効率50.0%、全体では有効率77.3%であった。細菌学的には *H. influenzae* 1株が除菌され、*S. pneumoniae* 1株が *S. aureus* に菌交代し、*P. aeruginosa* 1株が不変であった。また1例 normal flora から *S. marcescens* に菌交代した。自覚的副作用は認めなかったが、臨床検査値異常として1例軽度の白血球減少がみられた。

以上の結果より TE-031は各種呼吸器感染症治療に有用性が高いと考えた。

TE-031は大正製薬株式会社総合研究所で Erythromycin A (EM) から合成された新規マクロライド系の抗生物質である。その抗菌スペクトルは従来のマクロライド系抗生物質と同様であるが、その抗菌力はマクロライド系の抗生物質のうちで最も強力とされている EM と同等もしくは若干強い。また従来のマクロライド系抗生物質は胃酸に対して不安定であるが、TE-031は酸に極めて安定であるため、経口投与により胃酸で分解されず高い血中濃度と持続性を示す。さらに組織移行性は EM と比較すると数倍から数十倍の濃度を示し、特に肺への移行性が優れている¹⁾。

このような特徴を有する TE-031 について基礎的、臨床的に検討したので報告する。

I. 方 法

1. 基礎的検討

ラットを用い、TE-031の肺内移行および気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (BAL) 液中移行を正常群と感染群とで比較検討した。

1) 実験動物

specific pathogen free の SD 系ラット(体重200~250 g)を用い、1群5匹とした。なおラットは購入後飼育室に最低2週間飼育し、健康を確認後実験に供した。

2) BAL の方法

以前に報告したごとく²⁾、エーテル麻酔下に腹部大動脈より脱血し屠殺、気管切開にて挿管し BAL を施行した。BAL の方法は、pH 7.2、1/15 M の生食加リン酸バッファー(PBS)を15 cm 水柱圧で自然落下により肺内に注入し、落下終了後直ちに15 cm 水柱圧の自然落下により回収した。BAL を10回行いそれぞれ個々に BAL 液中の TE-031濃度を測定した。正常群での PBS の注入量および回収量は Fig. 1 のごとく、1回目は8.0 ml が注入され、6.0 ml 回収、2回目以降は7.6 ml 注入、7.6 ml 回収であり、10回目は死腔部分も回収し、回収量は9.0 ml となった。

3) TE-031投与方法および投与量

TE-031のラクトビオン酸塩を大腿部に TE-031換算20 mg/kg 筋注し、30分後の肺内および BAL 液中の濃度を測定した。

4) 肺臓器内総 TE-031量

肺臓器内 TE-031濃度を正常群、肺炎群ともに BAL を施行していない別の群で測定した。すなわち正常ラットおよび肺炎ラットを脱血屠殺し、左右の全肺を摘出し重量を測定後4倍量の PBS を加え全肺をホモジネートし、遠沈後その上清の TE-031の濃度を測定した。そして肺の重量から肺内総 TE-031量を計算した。

5) TE-031濃度測定法

M. luteus ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で行った。標準希釈液の調整には血清中濃度はコーンセラを、BAL 液中濃度および肺組織内濃度には PBS を使用した。

6) 肺炎ラットの作製

噴霧感染装置を用い *P. aeruginosa* IFO 3445 10^9 /ml を 20 ml 噴霧し、24時間後に実験に供した。

2. 臨床的検討

1) 対象症例

投与対象は昭和61年3月から昭和61年10月までに、名古屋市立大学医学部第一内科および関連病院である名古屋市立東市民病院内科に外来通院および入院し、試験参加の同意を得た22例であった。男性15例、女性7例で年齢は24~79歳(平均54.2歳)。疾患の内訳は肺炎6例、急性気管支炎8例、慢性気道感染症急性増悪8例であった。

2) 投与量および投与方法

1日投与量は200 mg が2例、300 mg が18例、600 mg が2例であり、それぞれ1日2回に分割し朝食前および夕食前30分に経口的に投与した。投与日数は3~14日(平均9.3日)、総投与量は0.9~8.4 g (平均3.0 g)であった。

3) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰の量および性状、胸部 X-P 所見、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効(Excellent): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効(Good): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

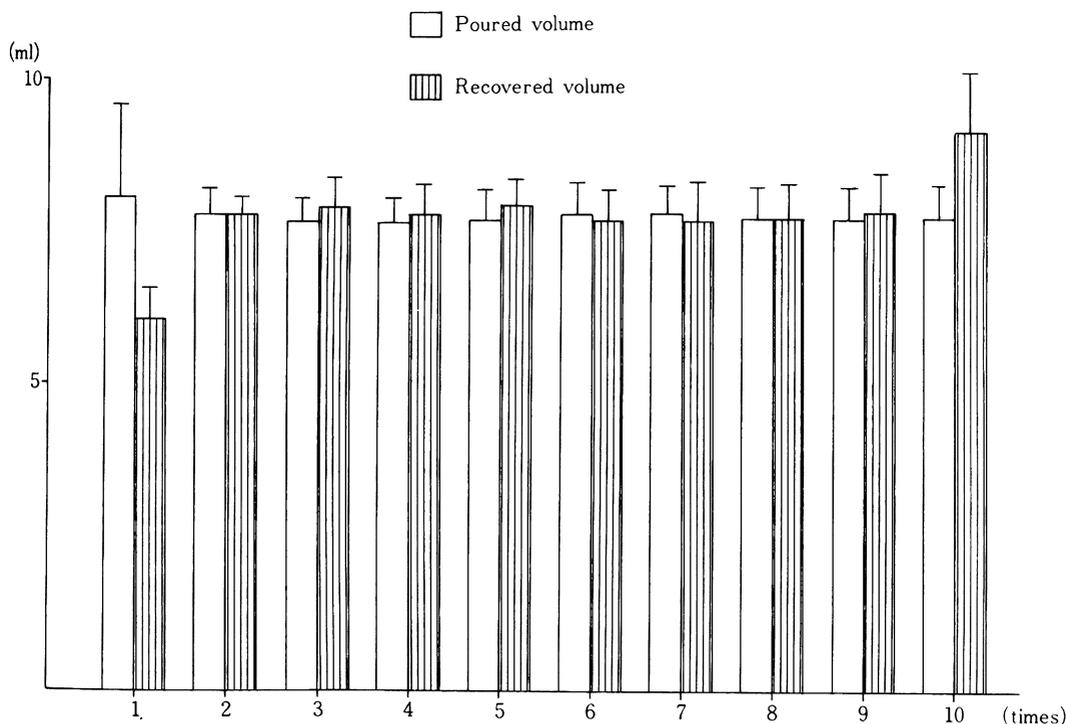
やや有効(Fair): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効(Poor): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能(Unknown): 臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失(Eradicated)、減少(Decreased)、菌交代(Replaced)、不変(Unchanged)、不明(Unknown)に判定した。

Fig. 1 Recovery of lavage fluids



II. 成績

1. 基礎的検討

1) BALによるTE-031回収濃度の推移

正常群では、BAL 1回目の濃度は $0.69 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ であり、その後BAL液中濃度は急速に低下し、BAL 5回目には $0.11 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ となり以後同程度の濃度が持続した。肺炎群では、BAL 1回目の濃度は $0.96 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ であり正常群に比して若干高い値を示した。その後BAL液中濃度は正常群と同様急速に低下し、BAL 6回目には $0.12 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ となり以後同程度の濃度が持続した(Fig. 2)。

2) 血清中TE-031濃度(Table 1)

正常群 $1.8 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 、肺炎群 $1.6 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ であり両者間に差を認めなかった。

3) BALによるTE-031の総回収量(Table 1)

それぞれのBALによる回収量とそのTE-031濃度

Fig. 2 The progress of TE-031 concentration with each lavage at 0.5h after administration of TE-031 20mg/kg

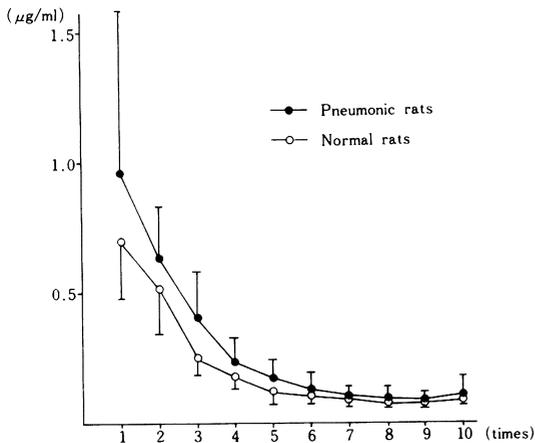


Table 1 Serum concentration of TE-031, amount of recovered TE-031 and amount of TE-031 in lungs at 0.5h after 20mg/kg administration

	Serum concentration of TE-031 ($\mu\text{g/ml}$)	Amount of TE-031 recovered by 10 lavages (μg)	Amount of TE-031 in lungs (μg)
Normal rats	1.8 ± 0.4	15.2 ± 3.6	$27.3 \pm 6.3^*$
Pneumonic rats	1.6 ± 0.4	19.3 ± 7.6	$59.0 \pm 12.3^*$

* : $P < 0.01$

Data expressed as mean \pm S.D.

の成績から、10回BALによるTE-031の総回収量を計算すると、正常群 $15.2 \pm 3.6 \mu\text{g}$ 、肺炎群 $19.3 \pm 7.6 \mu\text{g}$ であり両者間に差を認めなかった。

4) 肺内総TE-031量(Table 1)

正常群 $27.3 \pm 6.3 \mu\text{g}$ 、肺炎群 $59.0 \pm 12.3 \mu\text{g}$ であり肺炎群が高値を示した($p < 0.01$)。なお肺炎群の肺の重量は正常群に比して平均で1.17倍であった。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果

肺炎6例は有効5例、無効1例であり有効率は83.3%であった。急性気管支炎8例は著効1例、有効7例であり有効率は100%であった。慢性気道感染症急性増悪8例は有効4例、やや有効2例、無効2例であり有効率は50.0%であった。全体の有効率は77.3%であった(Table 2)。

2) 細菌学的効果

Case 5で分離された*H. influenzae*は除菌された。Case 6は*H. influenzae*が分離されたが、本剤投与後の喀痰培養が施行されていないので細菌学的効果は判定不能とした。Case 9はnormal floraから*S. marcescens*に菌交代した。Case 19は*S. pneumoniae*から*S. aureus*に菌交代した。Case 21で分離された*P. aeruginosa*は持続した。Case 22は*K. pneumoniae*が分離されたが、本剤投与後の喀痰培養が施行されていないので細菌学的効果は判定不能とした。

3) 副作用

TE-031が原因と考えられる自覚的な副作用は認めなかった。臨床検査値異常として、Case 10の慢性肝炎を基礎疾患にもつ症例で軽度の白血球減少($4600 \rightarrow 3100$)が認められ、本剤との因果関係があると考えられた。また、Case 1, 4, 12, の3例に本剤投与後に血清の中性脂肪が高値を示した。血清の中性脂肪の値は食事内容や食後採血までの時間に大きく影響を受けるので、本剤との因果関係は不明とした(Table 3)。

Table 2 Results of clinical trials with TE-031

Case No.	Age · Sex	Diagnosis	Underlying disease (Complication)	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
1	57 · M	Pneumonia	—	150 × 2	14	4.2	N.F.	Good	Unknown	—
2	33 · M	Pneumonia	—	150 × 2	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
3	66 · F	Pneumonia	—	150 × 2	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
4	35 · M	Pneumonia	—	150 × 2	5	1.5	N.F.	Good	Unknown	—
5	27 · M	Pneumonia	—	150 × 2	7	2.1	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	Good	Eradicated	—
6	74 · M	Pneumonia	Diffuse panbronchiolitis	150 × 2	3	0.9	<i>H. influenzae</i>	Poor	Unknown	—
7	42 · F	Acute bronchitis	—	150 × 2	7	2.1	N.F.	Excellent	Unknown	—
8	24 · M	Acute bronchitis	—	150 × 2	14	4.2	N.F.	Good	Unknown	—
9	51 · F	Acute bronchitis	—	150 × 2	14	4.2	N.F. ↓ <i>S. marcescens</i>	Good	Replaced	—
10	58 · M	Acute bronchitis	Chronic hepatitis	150 × 2	14	4.2	N.F.	Good	Unknown	—
11	31 · M	Acute bronchitis	Bronchial asthma	150 × 2	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
12	72 · M	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema	300 × 2	7	4.2	N.F.	Good	Unknown	—
13	71 · M	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema	150 × 2	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
14	32 · F	Acute bronchitis	Bronchiectasis	150 × 2	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
15	63 · M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	150 × 2	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
16	67 · M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	150 × 2	14	4.2	N.F.	Good	Unknown	—
17	73 · M	Acute exacerbation	Pulmonary emphysema	100 × 2	7	1.4	N.D.	Good	Unknown	—
18	79 · M	Acute exacerbation	Bronchiectasis	150 × 2	14	4.2	N.F.	Poor	Unknown	—
19	63 · F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	150 × 2	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. aureus</i>	Good	Replaced	—
20	54 · M	Acute exacerbation	Bronchiectasis	150 × 2	14	4.2	N.F.	Fair	Unknown	—
21	54 · F	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	300 × 2	14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	—
22	66 · F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	100 × 2	7	1.4	<i>K. pneumoniae</i>	Fair	Unknown	—

N.F. : Normal flora

Table 3 Laboratory findings in patients before and after administration of TE-031

Case		ESR	CRP	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosino (%)	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creatinine	Cholesterol	Triglyceride
1	B	46	+	468	8400	26.6	1	20	26	150	18	0.7	248	175
	A	18	-	462	8500	27.8	0	22	26	128	18	0.7	255	431
2	B	42	5+	448	4600	15.7	4	25	25	190	18	0.9	184	78
	A	6	\pm	432	5300	20.9	0	10	18	167	18	0.8	161	73
3	B	22	+	478	5300	29.1	0	14	13	117	14	0.7	223	62
	A	26	-	414	4300	36.7	1	13	14	99	13	0.7	172	62
4	B	78	4+	457	8800	44.4	5	12	19	174	18	0.7	248	107
	A	47	\pm	479	6200	41.0	1	14	23	173	19	0.8	246	339
5	B	3	\pm	541	4700	20.4	4	24	26	171	12	0.9	174	
	A	3	-	546	5200	20.3	2							
6	B	4	4+	430	10100	15.1	0	16	10	172	22	0.9	238	76
	A	68	+	399	4400	24.3	1	20	13	155	19	0.9	182	60
7	B	9	+	499	6500	28.8	0	22	19	83	7	0.9	183	122
	A	10	-	461	5800	33.4	0	8	16	57	11	0.7	174	99
8	B	43	3+	411	10500	21.1	1	8	16	75	10	0.9	172	99
	A	50	-	397	6900	22.7	0	18	15	81	9	0.7	147	76
9	B	13	-	413	5500	19.8	0	18	15	90	16	0.8	248	70
	A	13	-	424	4400	21.9	4	17	17	87	19	0.8	238	73
10	B	6	\pm	441	4600	9.5	3	30	30	50	18	1.3		
	A	8	-	413	3100	14.5	0	40	36	59	17	1.3		
11	B	3	\pm	562	11700	29.8	8	18	26	68	5	0.9		
	A	7	-	479	5800	24.6	10	17	20	52	7	0.9	133	43
12	B	35	6+	481	19400	34.4	0	20	12	53	18	1.0	209	90
	A	8	-	500	9400	42.1	0	14	20	85	19	0.8	243	227
13	B	11	4+	412	8400	22.6	1	20	10	171	20	0.9	166	47
	A	18	\pm	443	5100	30.9	4	12	11	162	17	0.8	173	104
14	B	72	4+	428	10100	33.6	0	11	9	218	4	0.6	155	48
	A	22	\pm	448	5200	40.3	4	16	13	213	9	0.6	183	75
15	B	8	4+	405	8900	23.3	1	10	10	144	13	1.0	151	
	A	5	\pm	402	5700	31.2	3	14	12	141	18	1.0	141	130
16	B	48	2+	444	7300	24.7	2	17	23	118	27	1.7	303	272
	A	72	+	471	6800	24.4	2	20	38	125	27	1.7	321	264
17	B	13	+	397	7600	37.8	4	17	17	161	9	0.8	125	102
	A	17	+	427	8200	49.0	4	17	14	153	13	0.8		
18	B	94	2+	304	5000	23.9	12	18	15	105	18	0.9	207	107
	A	68	+	331	5100	21.0	0	15	10	82	20	1.0	240	105
19	B	58	5+	451	9900	30.6	3	25	18	221	15	0.6	206	
	A	39	+	483	4900	44.5	5	13	8	181	19	0.7	209	106
20	B	110	+	397	9200	33.1	0	12	8	116	11	1.0	157	82
	A	80	-	407	6100	36.1	0	17	19	130	18	1.0	166	73
21	B	26	2+	454	5800	23.5	6	21	24	79	14	1.0	202	58
	A	20	+	471	12300	26.4	4	21	22	82	18	0.9	189	64
22	B	83	+	421	6700	27.6	1	77	60	381	18	0.6	183	
	A	93	2+	415	5500	31.6	1							

B : Before

A : After

Ⅲ. 代表例の紹介

Case 2: 33歳 男性 肺炎

4~5日前から発熱、咳嗽、喀痰あり近医で投薬を受けていたが症状改善せず血痰を伴うようになり来院、胸部X-Pにて左下肺野に浸潤影を認め入院となった。本剤1回150 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、CRP 5+→±となり、胸部X-P所見、聴診所見の改善もみられ有効と判定した。

Case 5: 27歳 男性 肺炎

5~6日間前から咳嗽、喀痰持続し来院、胸部X-Pにて左下肺野に淡い浸潤影を認め本剤を投与した。1回150 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、CRP ±→-となり、胸部X-P所見の改善もみられ有効と判定した。また喀痰から分離された *H. influenzae* は本剤投与により除菌された。

Case 8: 24歳 男性 急性気管支炎

5~6日前から発熱、咳嗽、喀痰持続し来院。本剤1回150 mg, 1日2回, 14日間投与により自覚症状改善し、白血球数10500→6900, CRP 3+→-となり有効と判定した。

Case 12: 72歳 男性 急性気管支炎

肺気腫にて外来治療中、発熱、咳嗽、喀痰の出現とともに呼吸困難状態となった。本剤1回300 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、喀痰は膿性痰から粘性痰に変わり、白血球19400→9400, CRP 6+→-となり有効と判定した。

Case 14: 32歳 女性 急性気管支炎

気管支拡張症にて外来で経過観察中、約1週間前から発熱、咳嗽、喀痰が持続した。平生には喀痰のみられないことから急性気管支炎と診断し本剤を投与した。1回150 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、喀痰は膿性痰から粘膿性痰に変わり、白血球数10100→5200, CRP 4+→±となり有効と判定した。

Case 15: 63歳 男性 慢性気道感染症急性増悪

慢性気管支炎にて外来治療中、4~5日前から発熱、咳嗽、喀痰の膿性化とともに呼吸困難状態となり本剤を投与した。1日150 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、喀痰も消失、白血球数8900→5700, CRP 4+→±となり有効と判定した。

Case 19: 63歳 女性 慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症にて外来治療中、3日前から発熱、咳嗽、喀痰の膿性化とともに呼吸困難状態となり本剤を投与した。1回150 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、喀痰は膿性痰から粘膿性痰に変わり、白血球数9900→4900, CRP 5+→+となり有効と判定した。喀痰から *S. pneumoniae* が分離されたが、本剤投与後 *S. aureus*

に菌交代した。分離された *S. pneumoniae* に対する TE-031の MIC は0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、*S. aureus* に対する MIC は50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Ⅳ. 考 案

市中感染による呼吸器感染症の原因菌は *S. pneumoniae*, *S. aureus* などのグラム陽性球菌の頻度が高い。またマイコプラズマ肺炎の流行時期には若年者の肺炎の約半数は *M. pneumoniae* が原因菌と考えられている。そのため市中感染による呼吸器感染症に対して第一選択すべき抗生物質は、これらの菌種に抗菌力を持つマクロライド系抗生物質である。既存のマクロライド系抗生物質は酸に対して不安定であるため、経口投与されると胃酸により分解され高い血中濃度が得られなかったが、TE-031は酸に極めて安定であるため、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が得られ、さらに組織移行性はEMと比較して数倍から数十倍の濃度を示し、特に肺への移行性が優れていると報告されている¹⁾。TE-031の抗菌スペクトルは従来のマクロライド系抗生物質と同様に、グラム陽性球菌、嫌気性菌、マイコプラズマおよびレジオネラ、ナイセリア等の一部のグラム陰性桿菌におよんでおり、その抗菌力はEMと同等もしくは若干強いといわれている¹⁾。

私どもはラットを用い、TE-031の肺内移行および気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (BAL) 液中移行を正常群と感染群とで比較検討した。その結果、TE-031は血中濃度に比して肺内濃度が高く、さらに肺炎群では正常群に比して約2倍の肺内濃度を示した。BAL液中濃度も高い肺内濃度を反映して高値を示した。しかしBAL液中濃度は肺内濃度と異なり正常群と感染群とで差がみられず、これはTE-031の炎症巣への高い親和性のため肺胞間質からBAL液中への拡散が少なく、臓器内濃度とBAL液中濃度が平行しなかったものと考えられた。肺炎は肺実質である肺胞腔内に炎症の主座があり、そのため同部への抗生剤の移行の良否は肺炎治療に重要な意味を持つ。BALにより回収される抗生剤は肺胞腔内に存在するもののみでなく、BALの際に間質から拡散によりBAL液中に移行したものも含まれる。したがってBALによる検討は厳密な意味では肺胞腔内のみの情報を反映していないが、肺炎という病態が肺胞腔内に炎症性浸出液が充満した状態であり、BAL液で満たされた肺胞と似た状態であると考えることが出来るため、BAL液中移行は肺炎という病態では意味があると私どもは考えている²⁾。したがってTE-031の高いBAL液中濃度は肺炎治療において重要な意味を持っていると考えた。

TE-031の臨床面での有用性を検討するため、肺炎6例、急性気管支炎8例、慢性気道感染症急性増悪8例の計22例に本剤を使用した。その結果、有効率は肺炎88.3%、急性気管支炎100%、慢性気道感染症急性増悪50.0%であり、全体で77.3%であった。個々に検討すると、肺炎での無効例はびまん性汎細気管支炎が基礎疾患にある症例であり、肺に基礎疾患のない肺炎では100%の有効率であった。また急性気管支炎例では気管支喘息、肺気腫、気管支拡張症等の基礎疾患がある例も含めて100%の有効率であったことから、基礎疾患の有無にかかわらず急性の呼吸器感染症に対しTE-031は高い有効率が得られたことになる。一方、慢性気道感染症急性増悪の有効率は低値であったが、対象菌種でない*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae*が原因菌の例を除くと66.7%の有効率であり比較的よい成績と考えた。細菌学的には本剤投与により*H. influenzae*、*S. pneumoniae*が除菌され、投与後に*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*が分離された。分離された*S. aureus*に対するTE-031のMICは

50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、細菌学的効果は抗菌力とよく相関した結果であった。TE-031が原因と考えられる自覚的な副作用は認めなかった。臨床検査値異常として軽度の白血球減少が認められ本剤との因果関係があると考えられた。

以上の結果より、TE-031は各種呼吸器感染症治療に有用かつ安全性の高いものと考えられる。

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) 加藤政仁，多代友紀，吉友和夫，林 嘉光，都筑瑞夫，伊藤 剛，宇佐美郁治，松浦 徹，黒木秀明，山本和英，足立 暁，岸本明比古，武内俊彦。Ampicillinの肺胞腔内移行におよぼす炎症の影響について—ラットにおける気管支肺胞洗浄法による検討—。Chemotherapy 35: 394~397, 1987

TRANSFER OF TE-031 (A-56268) INTO SOLUTION FOR BRONCHOALVEOLAR LAVAGE AND CLINICAL STUDY

MASAHITO KATO, YOSHIMITSU HAYASHI, TORU MATSUURA, GO ITO,
TOMONORI TASHIRO, KAZUO YOSHITOMO and TOSHIHIKO TAKEUCHI
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University, Aichi

HIDEKAZU HANAOKI, IKUJI USAMI and HIDEAKI KUROKI
Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital, Aichi

We evaluated a new oral macrolide antibiotic, TE-031 (A-56268), basically and clinically.

1. Basic study : transfer of TE-031 into lung and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was examined in a normal group and compared with that in an infected group of rats. The TE-031 level in lung was higher than in blood, and lung levels of the pneumonia group were twice as high as in the normal group. Reflecting the high lung levels, the concentration in BALF was also high, but did not differ between the normal and infected groups, in contrast to the lung levels.

2. Clinical study : TE-031 was given to 22 patients with various respiratory infections : pneumonia 8, acute bronchitis 8, and acutely exacerbated chronic respiratory tract infection 8. The subjects were 15 males and 7 females. Daily doses were 200 mg in 2 cases, 300 mg in 18, and 600 mg in 2, administered twice daily before meals. The administration period ranged from 3~14 days (mean 9.3 days) and the total dose was 0.9~8.4 g (mean 3.0 g).

Clinical effect against pneumonia was good in 5 cases and poor in 1 (efficacy rate 83.3%). In acute bronchitis, the drug was excellent in 1 case and good in 7 (100%), and in acutely exacerbated chronic respiratory tract infection, it was good in 4 cases, fair in 2 and poor in 2 (50.0%). Overall, the efficacy rate was 77.3%.

Bacteriologically, 1 strain of *H. influenzae* was eradicated, 1 of *S. pneumoniae* was replaced by *S. aureus*, and 1 of *P. aeruginosa* was unchanged. In 1 case, normal flora was replaced by *S. marcescens*. Although there were no subjective side-effects, a slight decrease in the white blood cell count was observed in one case.

From the above results, TE-031 was considered useful for treating various respiratory infections.