

TE-031の高齢者における基礎的、臨床的検討

足立 暁・山本和英・鈴木幹三・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

新しいマクロライド系抗生物質 TE-031について高齢者において基礎的、臨床的に検討し、以下の成績を得た。

1. TE-031 200 mg 食前投与時の血清中濃度の推移は高齢者3名の平均で、ピークは投与2時間後にみられ $3.57 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$ で、半減期は4.2時間であった。

2. 尿中濃度の推移は0~2時間 $8.3 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ 、2~4時間 $155 \pm 47.5 \mu\text{g/ml}$ 、4~6時間 $118 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ 、6~8時間 $158 \pm 63.6 \mu\text{g/ml}$ 、8~12時間 $164 \pm 96.8 \mu\text{g/ml}$ と持続性を示し、12時間までの平均尿中回収率は29.5%であった。

3. 臨床成績は呼吸器感染症9例(急性気管支炎4例、肺炎2例、気管支拡張症、気道感染症、扁桃炎各1例)において、著効1例、有効6例、やや有効2例で、有効率は78%であった。

4. 細菌学的効果では*H. influenzae* 2株中1株は消失、1株は不変、*K. pneumoniae* 1株は不変、*P. aeruginosa* 1株は菌交代した。

5. 副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

以上の成績から、TE-031は中等度以下の呼吸器感染症に対し、有用かつ安全な薬剤と考えられた。

TE-031は大正製薬で開発された新規のマクロライド系抗生物質であり、グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマなどに対し優れた抗菌力を示し、エリスロマイシン(EM)に比して組織移行性が良好で、特に肺への移行率が高いことが特徴とされている¹⁾。

今回、このTE-031の高齢者における体内動態、臨床効果および安全性を検討した。

I. 高齢者での体内動態

1. 対象および方法

体内動態は当院入院中の重篤な基礎疾患のない66歳~82歳(平均72.2歳)の女性3名で、その背景因子はTable 1に示す。

TE-031の投与は、朝食前に200mgを経口投与し、採血は投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に行い、血清を分離した。尿中排泄は0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12時間まで、各々の全尿を回収して尿量測定後、その1部を測定に供し、尿中濃度および尿中回収率を求めた。血清および尿中濃度は、*Micrococcus luteus* ATCC 9326を検定菌とするDisc法で測定した。薬動学的パラメーターはone-compartment modelにより解析した。

2. 成績

高齢者3名の血清中濃度の推移をTable 2, Fig. 1に示す。症例1では投与3時間後に $2.20 \mu\text{g/ml}$ とピークを示したのに対し、症例2, 症例3はほぼ同様の推移を示したが、ピークは2時間後に認め、それぞれ $4.73 \mu\text{g/ml}$ 、

$4.23 \mu\text{g/ml}$ であった。3例の血清中濃度の平均は2時間 $3.57 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$ 、4時間 $2.33 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ 、6時間 $1.81 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ 、8時間 $1.25 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$ 、12時間 $0.69 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。

各症例の薬動学的パラメーターは症例毎に差がみられたが、その平均値は $C_{\text{max}} 3.72 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{\text{max}} 2.3$ 時間、 $T_{1/2} 4.2$ 時間、 $\text{AUC } 19.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった(Table 3)。

各症例における尿中濃度のピーク時間、ピーク値および0~12時間までの排泄率は、症例1では4~6時間で $116 \mu\text{g/ml}$ 、24.2%、症例2は6~8時間で $125 \mu\text{g/ml}$ 、26.9%、症例3は8~12時間で $355 \mu\text{g/ml}$ 、37.4%であり、ピーク時間、ピーク値に個体差が著しかった(Table 4)。

平均尿中濃度および回収率の推移をみると、ピーク尿中濃度は8~12時間で $164 \pm 96.8 \mu\text{g/ml}$ であり、12時間までの尿中回収率は平均29.5%であった(Fig. 2)。

II. 臨床的検討

1. 対象患者

対象患者は、昭和61年4月から5月までに当科に入院した81歳から95歳までの高齢者(平均89.3歳)男性3例、女性6例の計9例である。疾患の内訳は急性気管支炎4例、肺炎2例、気道感染症、気管支拡張症、扁桃炎各1例であり、その重症度は中等症3例、軽症6例であった。基礎疾患は全例に認め、脳血管障害後遺症、脳動脈硬化症などの脳血管疾患が最も多かった(Table 5)。

細菌学的には9例中4例で*H. influenzae* 2株、*K. pne-*

Table 1 Characteristics of elderly subjects

Case No.	Sex	Age (yrs.)	Height (cm)	B.W. (kg)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Ccr. (ml/min)
1	F	66	150	40	11.2	0.9	96.9
2	F	70	151	31	11.0	1.0	50.0
3	F	82	139	24	12.7	0.7	35.0
Mean		72.7	147	31.7	11.6	0.87	60.6

Table 2 Serum concentration

Case No.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
	0	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h
1	<0.05	0.77	1.74	2.20	2.14	1.55	0.99	0.52
2	<0.05	<0.05	4.73	3.70	2.69	1.77	1.17	0.69
3	<0.05	0.09	4.23	3.46	2.16	2.10	1.58	0.85
Mean	0	0.29	3.57	3.12	2.33	1.81	1.25	0.69
$\pm$ S.E.		± 0.24	± 0.92	± 0.47	± 0.18	± 0.16	± 0.17	± 0.10

Fig. 1 Serum concentration of TE-031 (p.o. 200mg, n = 3)

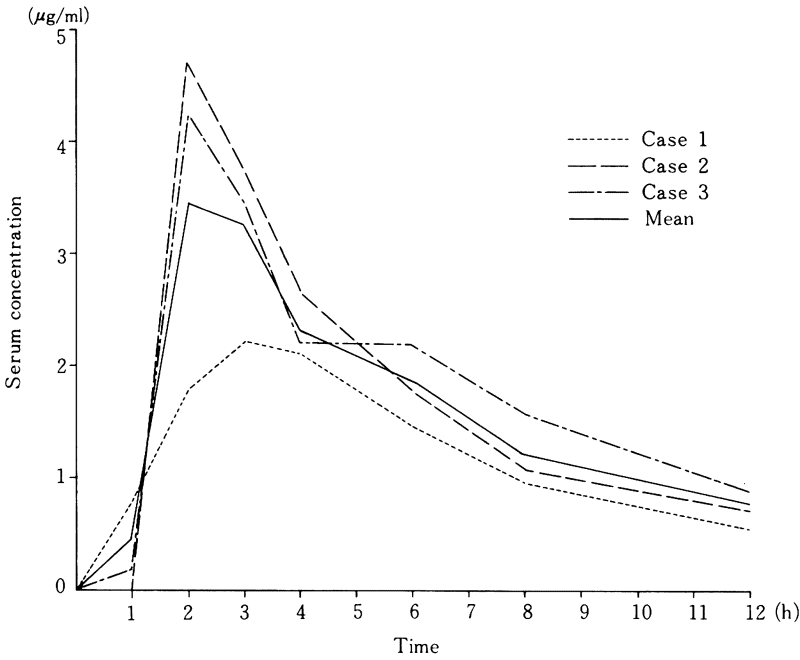


Table 3 Pharmacokinetic parameters of TE-031 after single oral administration of TE-031 (200mg)

Case No.	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T 1/2 (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
1	2.20	3	3.9	15.03
2	4.73	2	3.8	20.90
3	4.23	2	5.0	21.66
Mean	3.72	2.3	4.2	19.20

umoniae, P. aeruginosa 各1株を検出した(Table 5)。

2. 投与方法ならびに判定基準

臨床的には TE-031を1回100 mg あるいは150 mg 1日2回食後に投与した。投与日数は5日から13日(平均7.4日), 総投与量は1.0 g から3.9 g(平均2.0 g)であった。治療効果の判定は, 下記の判定基準に従った。

著 効: 薬剤投与3日以内に明らかに解熱し, 1週以内にCRPを含めた炎症所見が消失したもの。

有 効: 1週以内に解熱し, CRPを含めた炎症所見が改善したもの。

やや有効: 解熱傾向は認められるが, 1週間後も完全に37℃以下にならず, CRPを含めた炎症所

見の改善が少ないもの。

無 効: 解熱傾向なく, 薬剤投与を継続していても発熱, その他の所見になんらの改善が得られなかったもの。

副作用に関しては, 発熱, 発疹, 消化器症状などの臨床症状, 末梢血液所見, 肝, 腎機能などをTE-031投与の前後で観察した。

3. 臨床成績

臨床効果は急性気管支炎4例中有効2例, やや有効2例, 肺炎2例中著効1例, 有効1例, 気道感染症, 気管支拡張症, 扁桃炎各1例は有効であり, 有効率は78%であった(Table 5)。

細菌学的効果は H. influenzae 2株中1株は消失, 1株

Table 4 Urinary excretion

Case No.	Urinary concentration (μg/ml)					Cumulative recovery rate (%)
	0~2h	2~4h	4~6h	6~8h	8~12h	
1	12.6	104	116	68.2	42.5	24.2
2	9.3	111	111	125	93.6	26.9
3	3.1	250	127	281	355	37.4
Mean	8.3	155	118	158	164	29.5
±S.E.	±2.8	±47.5	±4.7	±63.6	±96.8	±4.0

Fig. 2 Urinary excretion of TE-031 (p.o. 200mg, n = 3)

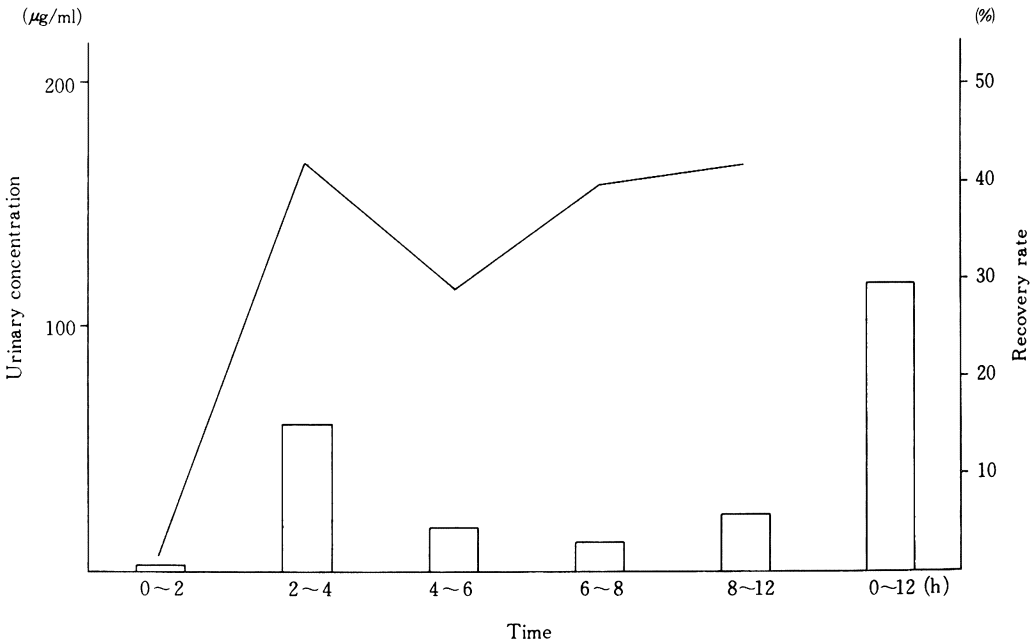


Table 5 Clinical effect of TE-031 on respiratory infectious disease

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg × times)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
1	91	F	Acute bronchitis	Arteriosclerosis	Normal flora <i>S. marcescens</i> (■)	150 × 2	p.o.	7	Good	(-)
2	94	M	Acute bronchitis	Mitral insufficiency	(-) Not examined	150 × 2	p.o.	13	Good	(-)
3	85	F	Acute bronchitis	Dementia	<i>H. influenzae</i> (a few) (-)	100 × 2	p.o.	7	Fair	(-)
4	81	M	Acute bronchitis	CVD Old pulmonary tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i> (■) <i>K. pneumoniae</i> (■)	150 × 2	p.o.	7	Fair	(-)
5	89	F	RTI	CVD Old pulmonary tuberculosis Anemia	(-) <i>K. pneumoniae</i> (■)	100 × 2	p.o.	7	Good	(-)
6	95	F	Pneumonia	Arteriosclerosis	Normal flora Normal flora	150 × 2	p.o.	7	Excellent	(-)
7	89	F	Pneumonia	CVD	<i>P. aeruginosa</i> (a few) <i>S. aureus</i> (a few) <i>S. marcescens</i> (a few)	150 × 2	p.o.	7	Good	(-)
8	86	F	Bronchiectasis	Sinusitis paranasalis	<i>H. influenzae</i> (+) <i>H. influenzae</i> (■)	150 × 2	p.o.	5	Good	(-)
9	94	M	Tonsillitis	Emphysema Anemia	(-) Not examined	100 × 2	p.o.	5	Good	(-)

Before treatment

Causative organism .
After treatment

RTI : Respiratory tract infection

CVD Cerebral vascular disease

は不変, *K. pneumoniae* 1 株は不変, *P. aeruginosa* 1 株は菌交代した。

次に著効であった 1 例を呈示する。

症例 6 95 歳, 女, 肺炎 (Fig. 3)

基礎疾患に脳動脈硬化症を有し, 寝たきりであったところ, 昭和 61 年 5 月 13 日より微熱が出現, 翌日には 39℃ 迄上昇, 胸部 X 線像上右下肺野に陰影を認め, 肺炎と

診断した。同日より TE-031 150 mg 1 日 2 回経口投与を開始し, 起炎菌は検出できなかったが, 本剤開始後, 翌日には解熱し, 7 日間の使用により胸部 X 線所見ならびに臨床検査成績ともに軽快し, 著効と判定した。

臨床的副作用はみられず, 本剤投与前後での末梢血液および血液生化学検査も異常を認めなかった (Table 6)。

Fig. 3 Case 6 95 y. o., F., Pneumonia

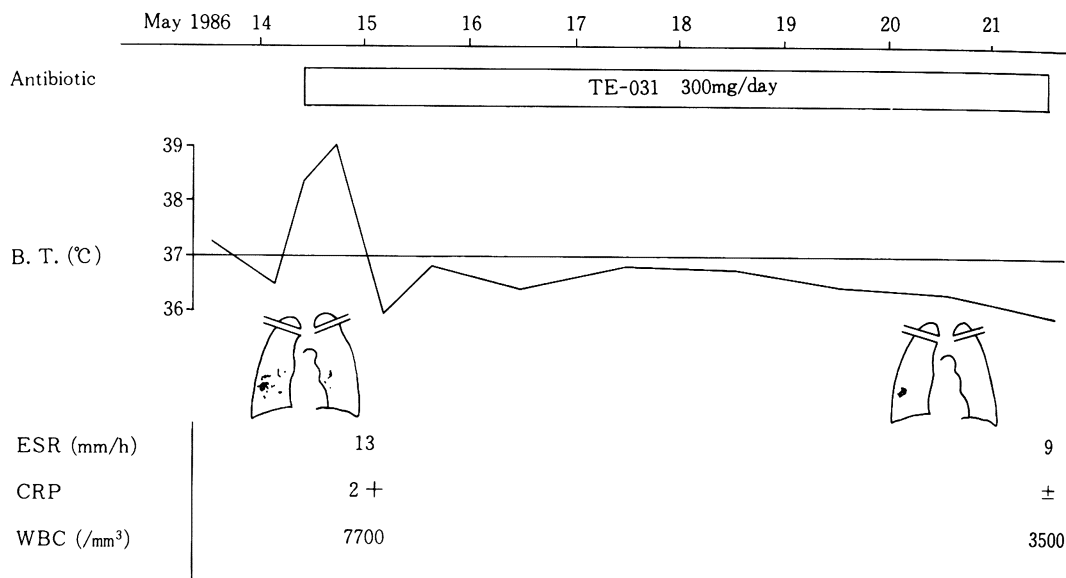


Table 6 Laboratory findings before and after TE-031 therapy

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plts. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	B	393	11.7	10500	1	24.8	3	19	8.3	15.7	0.9
	A	370	10.8	6900	1	31.6	17	8	6.2	6.6	0.8
2	B	408	12.3	17400	0	16.0	20	7	6.6	19.3	1.4
	A	377	11.0	6200	4	25.8	25	18	6.9	23.7	1.3
3	B	403	11.9	6800	3	28.6	24	32	18.1	15.6	0.8
	A	428	11.9	5300	4	32.2	23	18	15.3	17.2	0.8
4	B	358	10.6	7200	3	15.7	21	12	9.4	22.4	1.4
	A	405	11.5	11700	0	19.3	21	10	7.4	19.7	1.3
5	B	261	7.2	10500	3	21.1	14	6	4.8	18.6	0.9
	A	273	7.5	6000	3	19.6	12	7	5.1	23.6	0.8
6	B	383	11.6	4400	0	28.0	30	17	12.3	16.6	0.8
	A	369	10.7	3500	0	16.1	19	10	9.2	14.5	0.6
7	B	362	9.4	5200	1	24.5	26	16	6.5	14.1	0.9
	A	382	10.1	5100	1	26.0	21	7	6.7	15.7	1.1
8	B	361	10.3	3900	5	24.0	25	8	7.2	15.6	1.1
	A	330	9.5	3900	9	26.5	13	6	7.1	13.4	1.1
9	B	276	8.7	4500	9	15.8	20	9	6.5	14.2	1.1
	A	298	9.5	4700	6	15.0	20	10	7.0	13.6	1.1

B : Before treatment

A : After treatment

Ⅲ. 考 察

EM から合成された新規のマクロライド系抗生物質である 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、嫌気性菌、マイコプラズマおよびナイセリア等の一部のグラム陰性菌に抗菌スペクトルを有し、マクロライド系のうちで最も強力とされている EM と同等の抗菌力を持つといわれている。ラットにおける実験成績から、TE-031 と EM の経口投与時の組織内濃度、組織 AUC は、いずれも TE-031 で高値を示し、特に肺でのピーク濃度は 36 倍、AUC は約 70 倍であり、肺への高い移行性が特徴とされている¹⁾。

健康成人における本剤 200 mg 食前投与時の薬動力学的パラメーターは、Cmax 0.83 $\mu\text{g/ml}$ 、Tmax 2.3 時間、 $T_{1/2}$ 3.82 時間、AUC 7.04 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であり、尿中濃度は 2~4 時間で 99.2 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、0~12 時間までの排泄率は 47.5% と報告されている²⁾。

高齢者では健康成人に比し、Cmax は 3.72 $\mu\text{g/ml}$ で 4.5 倍、Tmax は 2.3 時間で同一、 $T_{1/2}$ は 4.2 時間でほぼ同一、AUC は 19.20 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ で 2.7 倍であった。また、尿中濃度は 8~12 時間で 164 $\pm$ 96.8 $\mu\text{g/ml}$ とピークに達し、0~12 時間までの排泄率は 29.5% であり、今回は検討していないが 12 時間以後さらに遅れてピークに達する可能性も考えられ、成人に比し排泄の遅延が認められた。

高齢者での体内動態の検討において、血清中濃度、尿中濃度ならびに尿中排泄率に個体差がみられたことは、対象における年齢、体重およびクレアチニン・クリアランス値に差が認められたことが最も大きな要因と考えられた。特に、Cmax の増大は単位体重当たりの投与量が多かったこと以外に、高齢者における胃液の低酸傾向³⁾により、本剤の酸安定性が増加し¹⁾、腸管吸収が増大した可能性が考えられた。また、AUC の増大は、Cmax の増大に伴うものと考えられ、尿中ピーク時間の延長、排泄率の低下の原因の一つとして加齢に伴う潜在的腎機能の低下^{4,5)}が考えられた。

臨床的に検討した 9 例の重症度は中等症以下であったが、平均年齢 89.3 歳と高齢であり、脳血管障害後遺症な

どの基礎疾患を有しており、咳嗽、去痰能力が低下し、気道分泌物の喀出が不十分となり⁶⁾、加齢による免疫能力の低下⁷⁾、あるいは気道クリアランスの低下⁸⁾の存在も考えられた。このように Compromised host と考えられる対象において本剤 1 日 200~300 mg、平均 7.4 日の投与で有効率 78% の成績が得られたことは、本剤の強力な抗菌力と高い肺への移行性の結果と思われる。

起炎菌が確定できなかった症例においては、グラム陽性球菌の関与していた可能性が推察され、また症例 7、8 は臨床効果は有効であり、検出された *P. aeruginosa*、*H. influenzae* 以外の菌が起炎菌であった可能性も考えられる。

以上の成績から、TE-031 は高齢者において高い血中および尿中濃度を示し、臨床的には気道感染症を中心とする中等症以下の呼吸器感染症に高い有効率が得られ、副作用、検査値異常を認めなかったことより、本剤は有用かつ安全な抗生物質と考えられる。

文 献

- 1) 大正製薬株式会社、TE-031 の概要。1986
- 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) 長谷川和夫、青葉安里：老年者における薬物療法総論。臨床老年医学大系、33~38 頁、情報開発研究所。1984
- 4) 山本俊幸、鈴木幹三：宿主要因と化学療法、老人。抗生物質から化学療法の領域、1：44~49、1986
- 5) 鈴木幹三、山本和英、足立暁、山本俊幸：臓器別の感染症の化学療法のあり方、高齢者感染症。現代医学、35：27~31、1987
- 6) 山本俊幸、鈴木幹三：高齢者の呼吸器感染症。カレントセラピー、4：57~64、1986
- 7) 原耕平、朝長昭光：これからの老年医学、肺炎。Geriatr. Med. 20：225~230、1985
- 8) 原澤道美、福地義之助、矢野清隆：高齢者の呼吸器疾患。日本胸部臨床、43：171~175、1984

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON TE-031(A-56268)IN ELDERLY SUBJECTS

SATORU ADACHI, KAZUhide YAMAMOTO, KANZO SUZUKI and TOSHIYUKI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital, Nagoya

Preclinical and clinical studies were carried out on TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, in elderly patients. The results are summarized below.

1. When 200 mg of TE-031 was orally administered before a meal and the concentration of the drug in serum was monitored with the passage of time, the mean data for 3 elderly subjects showed that the peak level occurred 2 hours after dosing and was $3.57 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$; the half-life was 4.2 hours.

2. The concentration of TE-031 excreted in urine was monitored and showed mean values of $8.3 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ for the 0~2 hours period, $155 \pm 47.5 \mu\text{g/ml}$ for the 2~4 hours period, $118 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ for the 4~6 hours period, $158 \pm 63.6 \mu\text{g/ml}$ for the 6~8 hours period and $164 \pm 96.8 \mu\text{g/ml}$ for the 8~12 hours period; these data indicate a persisting high level of TE-031 in urine after a single dose. The mean urinary recovery rate of the administered TE-031 during the first 12 hours after dosing was 29.5%.

3. Clinically, TE-031 was orally administered to 9 patients with respiratory tract infection (acute bronchitis 4, pneumonia 2, and one each of bronchiectasis, airway infection and tonsillitis). Evaluation showed 1 excellent, 6 good and 2 fair results, with a clinical efficacy rate of 78%.

4. Studies on bacteriological efficacy of TE-031 showed that 1 of 2 strains of *H. influenzae* was eradicated while the other was unchanged, 1 strain of *K. pneumoniae* was unchanged, and 1 strain of *P. aeruginosa* underwent microbial replacement.

5. No side-effects or abnormal laboratory test values were noted in any of the patients.

On the basis of the findings described above, we consider that TE-031 is a useful and safe antibiotic for treating mild or moderate respiratory tract infections.