

TE-031に関する臨床的検討

三木文雄・生野善康・井上英二・村田哲人
谷澤伸一・坂元一夫・田原 旭・河瀬吉男
多根病院内科

新しいマクロライド系経口抗生物質、TE-031を呼吸器感染症患者に投与し、有効性と安全性の検討を行い、以下の成績を得た。

急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例、気管支喘息+感染1例、気管支拡張症+感染1例、肺炎4例、マイコプラズマ肺炎3例、肺臓炎1例、計13例に対して、TE-031を1回200 mg 宛、1日2回、5~20日間、朝夕食後に経口投与した。

肺臓炎と経過不明の気管支喘息+感染を除いた11例中著効2例、有効7例、やや有効1例、無効1例(有効率81.8%)の臨床効果が認められた。

全症例において、自他覚的副作用は認められず、TE-031投与に起因した疑いのもたれた臨床検査値の異常化として、GOT・GPT・Al-P・ γ -GTPの一過性上昇、好酸球増多が各1例認められた。

TE-031, (-)-(3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione は、大正製薬株式会社において Erythromycin から合成された新しいマクロライド系抗生物質であり、酸に対して極めて安定であり、経口投与によって高い血中濃度が持続し、組織内濃度も高く、とくに肺への移行性が優れていることが特徴とされている。

今回このTE-031を呼吸器感染症患者に投与し、有効性ならびに安全性の検討を実施したので、その成績を報告する。

I. 研究対象ならびに研究方法

昭和61年1月から同年6月の間に、多根病院内科を受診した急性気管支炎2例、慢性気管支炎急性増悪1例、感染を伴った気管支喘息1例、感染を伴った気管支拡張症1例、肺炎4例、マイコプラズマ肺炎3例、肺臓炎(肺炎の疑い)1例、計13例の呼吸器感染症患者に対して、TE-031 1回200 mg 宛(1例に対しては1回150 mg 宛)、1日2回、5~20日間、朝夕各食後に経口投与した。

Table 1にTE-031投与症例の年齢、性別、原因菌、TE-031投与量を一括表示した。

治療効果の判定に際して、TE-031投与開始後極めて速やかに症状の改善を認め、TE-031投与中止後も症状の再燃を見ない場合を著効、TE-031投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、TE-031投与後症状

の改善傾向を認めた場合、あるいはTE-031投与により明らかに症状の改善を認めてもTE-031投与中止後症状の再燃を見た場合をやや有効、TE-031投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また、TE-031投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。一方、治療効果の判定と併行して、TE-031の副作用有無の検討を目的として、自他覚症状の観察を行うとともに、TE-031投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの臨床検査を実施した。

II. 成績

TE-031投与13例の治療成績はTable 1に示したとおりである。

症例13は当初マイコプラズマ肺炎の診断のもとにTE-031の投与を開始したが後に肺臓炎と判明したため、効果判定から除外した。また症例4はTE-031投与後受診せず効果判定不能のため脱落とした。これら2例を除いた11例中著効2例、有効7例、やや有効1例、無効1例、有効率81.8%の臨床効果が認められた。治療開始前に起炎菌を把握し得た症例は4例であり、このうち3例において細菌学的効果を検討し得たが、*S. pneumoniae* 2株中1株消失、1株不変、*H. influenzae* 1株はTE-031投与によって消失した。以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例1:48歳、女、急性気管支炎

約1週間前から咳嗽、膿性痰の喀出、38℃前後の発熱を訴えて来院した。Amoxicillin 1日1g、5日間投与したが症状改善せずTE-031の投与に変更した。TE-031投与3日目に喀痰は非膿性化し、1週間後には全ての症状

Table 1 Clinical details of patients treated with TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease Complications	Causative organism	Administration of TE-031 (Daily dose, Duration)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
1	48	F	acute bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	200mg X2, 14 days	good	eradicated	—
2	45	F	acute bronchitis	hypotension	?	200mg X2, 14 days	poor	?	—
3	69	M	chronic bronchitis acute exacerbation	hypotension	<i>S. pneumoniae</i>	200mg X2, 14 days	fair	persisted	—
4	43	F	infected bronchial asthma	—	<i>S. aureus</i>	200mg X2, 7 days	drop out	drop out	—
5	69	F	infected bronchiectasis	hypotension	?	200mg X2, 14 days	good	?	—
6	32	F	pneumonia	—	?	200mg X2, 7.5 days	good	?	—
7	37	M	pneumonia	hemiplegia (l) hepatic dysfunction	?	200mg X2, 18 days	good	?	—
8	44	M	pneumonia	—	?	200mg X2, 13.5 days	excellent	?	—
9	72	M	pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	100mg X4, 6.5 days 200mg X2, 8 days	good	eradicated (<i>k. pneumoniae</i> appeared)	—
10	68	M	mycoplasmal pneumonia	—	—	150mg X2, 20 days	good	?	—
11	15	M	mycoplasmal pneumonia	—	—	200mg X2, 11.5 days	excellent	?	—
12	25	F	mycoplasmal pneumonia	—	—	200mg X2, 11 days	good	?	—
13	38	M	pneumonia	—	—	200mg X2, 5 days	excluded	excluded	—

が消失した。TE-031投与前、喀痰から*H. influenzae* を分離したがTE-031投与後喀痰消失のため*H. influenzae* も消失したものと判定した。

症例2:45歳, 女, 急性気管支炎

発熱, 咽頭痛, 咳嗽を訴え, 急性気管支炎として, 約1ヵ月前に1週間 Erythromycin 1日1.2g 経口投与したが症状不変のため中止, その後も咳嗽, 膿性痰が持続するためTE-031を投与した。TE-031投与後も症状の改善が認められず, 無効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例3:69歳, 男, 慢性気管支炎急性増悪

かなり以前から咳嗽, 喀痰が出発していた。7ヵ月前症状増悪のため Cefuroxime axetil の投与を行い一時軽快していたが, 約2ヵ月前から再び咳嗽喀痰が出現、症状持続し, 喀痰より *S. pneumoniae* を分離したためTE-031を投与した。TE-031投与後1週間は症状の改善がわずかであり, 症状消失にはほぼ2週間を要したので, やや有効と判定した。なお, TE-031投与によって喀痰中の *S. pneumoniae* を除菌し得なかった。

症例4:43歳, 女, 感染を伴った気管支喘息

約1ヵ月前から咳嗽, 黄色の膿性痰を訴え, 喘鳴を伴っていた。喀痰から *S. aureus* を分離し, TE-031の投与を開始したが, TE-031投与後来院せず効果判定不能となった。なお, 本患者は後日受診し, TE-031の服薬は7日間実行したこと, 服薬中は喀痰の膿性度が減じ喀痰量も減少したが, 服薬中止によって再び症状の増悪をきたしたことが判明したが, 投薬終了時に受診せず臨床検査成績も不明に終わったので, 脱落例とした。

症例5:69歳, 女, 感染を伴った気管支拡張症

左肺下葉に気管支拡張が存在し, 時々感染増悪を反復している患者である。約10日前から咳嗽が強くなり, 粘膿性痰を喀出するようになった。喀痰から起炎菌を分離することが不可能であったが, TE-031投与によって急速に症状の改善が認められた。

症例6:32歳, 女, 肺炎

5日前から右前胸部に重圧感があり, 軽度の呼吸困難を訴えるようになった。その2日後血痰, 37.2℃の発熱を訴えるようになった。症状はその後殆ど消失したが, 胸部レ線像で右下野に浸潤影を認め肺炎と診断した。TE-031投与によって1週間後には症状消失, 胸部異常陰影も殆ど消失した。起炎菌は不明に終わった。

症例7:37歳, 男, 肺炎

軽度肝機能障害で経過観察中, 約20日前に感冒様症状あり, 約1週間で症状軽快したが, 2日前から発熱, 咳嗽, 喀痰を訴えるようになり受診した。胸部レ線像で右下野に浸潤影を認め肺炎と診断した。TE-031投与によって5日後には無熱化し, 胸部異常陰影も徐々に吸収し

17日後には消失した。起炎菌は不明であった。

症例8:44歳, 男, 肺炎

約10日前から微熱が持続し, 3日前から40℃内外の高熱を発し, 近医を受診したが発熱持続のため受診した。胸部レ線像で左中下野に浸潤影を認めた。TE-031投与によって3日後には無熱化し, 胸部異常陰影も消失した。著効と判定した。起炎菌は不明であった。なお, 本症例において, TE-031投与3日目に, GOTが26→47, GPTが20→71, Al-Pが8.0→18.5, γ -GTPが40→133と上昇したが, いずれもTE-031投与中に低下を示し, TE-031投与中止時には正常値に回復した。

症例9:72歳, 男, 肺炎

1週間前から咳嗽, 喀痰が持続するため受診した。発熱はなかったが, 胸部レ線像で右下野に肺炎陰影を認めたためTE-031を投与した。TE-031投与後胸部レ線陰影は徐々に吸収された。TE-031投与前喀痰から *S. pneumoniae* が分離されたが, TE-031投与後消失, 代わって *K. pneumoniae* が出現した。なお, 本症例に対するTE-031の投与は, 当初指示の不徹底のために1回100mg 宛1日4回の投与が行われていたが, 7日目からは1回200mg 宛1日2回投与に変更した。

症例10:68歳, 男, マイコプラズマ肺炎

約1週間前から38℃内外の発熱, 咳嗽が持続するため受診した。喀痰(-)。胸部レ線像で両側下野に肺炎陰影を認め, Oxacillin と Ampicillin の配合剤の点滴静注を5日間実施したが解熱せず, 胸部レ線像も悪化したためTE-031の投与に変更した。TE-031投与によって解熱し, 胸部レ線陰影も徐々に消失した。TE-031投与前の血清マイコプラズマCF抗体価は64倍であった。なお, 本症例の末梢血中好酸球はTE-031投与前1%(53/mm³)であったものがTE-031投与終了時には11%(440/mm³)と増加が認められた。

症例11:15歳, 男, マイコプラズマ肺炎

1週間前から発熱, 全身倦怠感持続, 4日前から咳嗽喀痰を訴えるようになり, 近医受診, Cephalexin の投与を受けたが39~40℃の弛張熱が持続するため, 紹介されて当科受診, 入院した。胸部レ線像で左下野に浸潤影を認め肺炎と診断し, TE-031投与を開始した。TE-031投与翌々日には全く無熱化し, 胸部レ線陰影も急速に消失し, 著効と判定した。治療開始前4倍以下であった血清マイコプラズマCF抗体価が1週間後32倍に上昇を示したのでマイコプラズマ肺炎と診断した。なお, 血清GOT, GPTがTE-031投与3日目に65, 39と軽度の上昇を示したがTE-031投与中に正常値に回復した。

症例12:25歳, 女, マイコプラズマ肺炎

1週間前から全身倦怠, 発熱持続のため当科受診し,

胸部レ線像で左上肺野に浸潤影を認め肺炎と診断し直ちに入院、Oxacillin と Ampicillin の点滴静注を行ったが38℃内外の弛張熱が持続し、レ線陰影も改善が認められないのでTE-031投与に変更した。TE-031投与後体温は徐々に低下し、4日後からは無熱となり、胸部レ線陰影も1週間後にはほぼ完全に消失した。TE-031投与前の血清マイコプラズマCF抗体価は4倍以下であったが、10日後には64倍に上昇しマイコプラズマ肺炎と判明した。

症例13: 38歳, 男, 肺臓炎

1週間前、悪寒をともって熱発、全身倦怠、咳嗽、背部痛を訴え、発熱持続のため入院、胸部レ線像で両肺野に浸潤影を認めたため肺炎の診断のもとにOxacillin と Ampicillin の点滴静注を行ったが症状改善せず、マイコプラズマ肺炎を疑ってTE-031を投与した。しかし37℃内外の発熱が持続し、胸部レ線像も改善しないので

TE-031の投与を中止しPrednisoloneの投与に変更した。Prednisolone投与開始後直ちに解熱し、胸部レ線陰影も消失し、肺臓炎であることが判明したため、TE-031の効果判定より除外した。なお、本症例において、GOT・GPT・Al-PがTE-031投与前から高値を示し、TE-031投与後さらに上昇傾向を示したが、これは肺臓炎を惹起した基礎疾患によるもので、TE-031投与とは無関係であると判断された。

以上13例について、TE-031投与前後に実施した臨床検査成績はTable 2に示したとおりである。症例8において、TE-031投与中一過性にGOT・GPT・Al-P・γ-GTPの上昇を認めたが、TE-031投与継続中に正常値に復した。症例10において、TE-031投与終了時に軽度の好酸球増多が認められ、症例11ではTE-031投与開始初期に一過性のGOT・GPT軽度上昇が認められたが、

Table 2 Laboratory findings before and after administration of TE-031

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (K.A)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	416	12.8	9200	2	18	24	14.8	11	0.7
	After	—	—	—	—	19	11	6.0	—	—
2	Before	476	14.4	5700	4	15	10	6.1	13	0.8
	After	442	13.6	7700	1	16	8	5.3	16	0.8
3	Before	368	11.6	9900	0	31	16	8.5	21	0.9
	After	356	11.4	5000	0	39	17	9.8	21	1.0
4	Before	433	13.9	5600	4	14	6	3.3	18	0.8
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	Before	—	—	—	—	27	20	7.2	15	0.7
	After	421	13.4	3500	3	32	20	8.1	15	0.8
6	Before	436	13.2	8100	0	12	9	5.5	11	0.7
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	Before	492	15.4	7300	2	85	90	9.6	10	0.7
	After	495	15.7	5000	0	115	127	8.3	11	0.8
8	Before	427	13.7	11000	0	26	20	8.0	20	1.0
	After	452	14.5	6400	0	21	23	8.7	16	0.9
9	Before	430	13.6	9800	2	11	4	5.8	15	1.0
	After	395	12.7	8300	2	15	6	5.4	12	1.0
10	Before	315	10.4	5300	1	23	18	6.6	17	1.0
	After	349	11.3	4000	11	27	13	7.0	18	1.1
11	Before	487	13.6	6200	0	27	8	7.1	7	0.9
	After	470	13.3	6600	2	34	36	7.4	9	0.7
12	Before	469	13.7	8000	0	17	10	4.4	8	0.7
	After	438	13.6	5500	1	12	14	5.7	11	0.7
13	Before	508	15.6	10000	0	52	39	19.6	14	0.9
	After	420	13.1	13600	0	37	49	39.7	14	0.6

これはTE-031投与によるものではなく、マイコプラズマ肺炎それ自体に起因するものと考えられた。なお、TE-031投与全症例において、自他覚的異常反応は全く認められなかった。

Ⅲ. 総括ならびに考案

TE-031は、その *in vitro* 抗菌力が Erythromycin とほぼ同等であり、一方、酸に対して極めて安定化された結果、経口投与時の血清中濃度が高くしかも長時間持続し、さらに組織移行性に優れ、とくに肺内濃度が高値を示すことが特徴とされている^{1,2)}。

これらのTE-031の基礎的な特徴によって呼吸器感染症に対する高い有効性が期待されるので、13例の呼吸器感染症患者に対してTE-031の投与を行い、その有効性と安全性の検討を実施した。

TE-031は1回200 mg 宛(1例のみは1回150 mg 宛)1日2回、5~20日間、経口投与した。

TE-031投与後の経過観察不十分の1例と投与後肺臓炎であることが判明した1例を除いた11例に対するTE-031の臨床効果は、急性気管支炎2例中有効1例、無効1例、慢性気管支炎急性増悪1例はやや有効、感染を伴った気管支拡張症1例は有効、肺炎4例中著効1例、有効3例、マイコプラズマ肺炎3例中1例著効、2例有効であり、著効と有効を併せた有効率は81.8%と優れた成績であった。この成績は、TE-031の投与量が1日400 mg と、既存のマクロライド系抗生物質の一般的な投与量に比較してかなり少量であったことと考え併せて、TE-031の吸収性の良さ、肺組織内濃度の高さを反映し

たものと考えられた。

なお、起炎菌を把握でき、細菌学的効果を判定し得た症例が3例と極めて少なかったが、*H. influenzae* 1株は消失、*S. pneumoniae* 2株中1株残存、1株は消失したが代わって *K. pneumoniae* が喀痰から分離された。

TE-031投与に伴う自他覚的の異常反応は全く認められず、TE-031投与と因果関係の疑われた臨床検査値の異常化は、GOT・GPT・Al-P・ γ -GTPの一過性上昇の1例と、軽度の好酸球増多の1例のみであり、安全性の上でとくに問題点は認められなかった。

以上の成績から、TE-031は、本剤に感受性を示す病原体による呼吸器感染症の治療に、かなり有用な薬物であると考えられた。

(本論文の要旨は第35回日本化学療法学会総会において発表した。)

文 献

- 1) S. MITSUHASHI ; T. ONO, T. NAGATE, K. SUGITA & S. OMURA : A New Macrolide Antibiotic, TE-031 (A-56268) ; *In vitro* and *In vivo* Antibacterial Activities., 26th ICAAC, New Orleans, La., Official Abstract, 412, 1986
- 2) T. SUWA ; H. YOSHIDA, Y. KOHNO, K. FUKUSHIMA & H. KOBAYASHI : High Distribution of TE-031 (A-56268), a New Macrolide Antibiotic, in the Lung., 26th ICAAC, New Orleans, La., Official Abstract, 417, 1986

CLINICAL STUDY ON TE-031(A-56268)

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, AKIHITO MURATA, SHINICHI TANIZAWA,
KAZUO SAKAMOTO, AKIRA TAHARA and YOSHIO KAWASE
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital, Osaka

TE-031(A-56268), a new oral macrolide antibiotic, was administered to patients with respiratory tract infections, and the efficacy and safety of the drug were investigated. The following results were obtained.

TE-031 was administered to a total of 13 patients, comprising acute bronchitis 2, chronic bronchitis 1, infected bronchiectasis 1, pneumonia 4, mycoplasmal pneumonia 3, pneumonitis 1 and infected bronchial asthma 1. The dosage of TE-031 was 200 mg, twice a day, for 5~20 days. The drug was ingested after morning and evening meals.

The pneumonitis and the infected bronchial asthma cases were excluded from the efficacy evaluation. The evaluation of the remaining 11 patients showed 2 excellent, 7 good, 1 fair and 1 poor result, giving an overall clinical efficacy rate of 81.8%.

None of the patients experienced subjective or objective side-effects. However, as abnormal changes in the laboratory test values which might have been due to TE-031, there was one case showing transient elevation of GOT, GPT, Al-P and γ -GTP values and one case of eosinophilia.