

TE-031の臨床的研究

副島林造・二木芳人・日野二郎
中川義久・角 優・岸本寿男
川崎医科大学呼吸器内科学教室

松本 明

川崎医科大学微生物学教室

新しい経口マクロライド剤 TE-031につき、*C. trachomatis*、*C. psittaci* に対する MIC を測定し、さらに呼吸器感染症10例に本剤を使用してその有用性および安全性を検討した。

1. *C. psittaci* MP 株および臨床分離株 3 株に対する TE-031 の MIC はいずれも 0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、*C. trachomatis* B, E, L₂ 株に対する MIC は 0.1~0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり、MINO, RFP には劣るが、EM, RKM, MDM には勝る成績であった。

2. 急性気管支炎 3 例、急性細菌性肺炎 3 例、オーム病 1 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症の感染増悪 1 例の計 10 例の呼吸器感染症に、本剤 1 回 150~300 mg、1 日 2 回、7~15 日間使用した結果、著効 1、有効 6、やや有効 1、無効 2 の有効率 70.0% の成績を得た。

3. 副作用は全例にみられず、臨床検査成績では 1 例に軽度の GOT, GPT および LDH 上昇を認めたのみであった。

TE-031 は、大正製薬で開発された新しい 14 員環経口マクロライド系抗生物質であり、その構造は Fig. 1 に示す如くである。

本剤の抗菌スペクトルは Erythromycin (EM) と類似したものでグラム陽性菌、嫌気性菌あるいは *Chlamydia*、*Mycoplasma*、*Legionella* などに勝れた抗菌力を示すとされている。

また、本剤は胃酸に安定で、この為吸収性も良好であり、組織移行性も EM に比して良好であると報告されている。

今回我々は、本剤の *C. psittaci*、*C. trachomatis* に対する MIC を測定し、他剤と比較検討した。さらに、呼吸器感染症 10 例を対象に本剤を投与して、その有効性、安全性の検討を行ったので、以下にその成績を報告する。

I. 実験方法

1. *Chlamydia* に対する MIC 測定

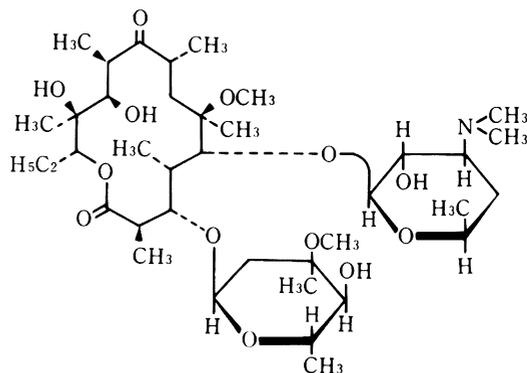
使用株は、*C. psittaci* の標準株 MP 株および患者飼育鳥より分離した IZAWA, NOSE, YOKOYAMA 株の 3 株。*C. trachomatis* は、標準株 B, E, L₂ 株を用いた。

Culture dish well 内の 10% 牛胎児血清 (FCS) 含有 Eagles MEM 培地で培養した単層 L 細胞に、各々 $10^7 \sim 10^8$ inclusion forming unit (IFU)/ml の *Chlamydia* を接種し、*C. psittaci* は 3~6 時間の静置吸着、*C. trachomatis* は $600 \times \text{g}$ で 1 時間の遠心吸着を行って感染を成立させた。

感染後、各 well 内へ 2% FCS 含有 Eagles MEM 培地で濃度調整した抗生物質を添加し、*C. psittaci* は 37°C、5% CO₂ インキューベーター内で 30~48 時間、*C. trachomatis* は 35°C、5% CO₂ インキューベーター内で 48 時間の培養後、細胞をエタノール固定し、*C. psittaci* はギムザ染色、*C. trachomatis* はヨード染色を行い、顕微鏡下で封入体形成の有無を確認、封入体形成のみられない最小薬剤濃度を MIC と判定した。

同時に EM, Rokitamycin (RKM), Midecamycin (MDM), Minocycline (MINO), Doxycycline (DOXY), Refampicin (RFP), Ofloxacin (OFLX) および Norfloxacin (NFLX) の

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



MICを測定し、比較検討した。

なお、*C. psittaci* IZAWA株をL細胞を用いて16時間培養後、EM 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (MICの2倍相当)、TE-031 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (MICの4倍相当)添加して、さらに30時間培養後、電顕による形態学的変化を検討した。

2. 臨床的検討

対象は、1986年2月から同年12月の間に当川崎医科大学呼吸器内科を受診した10症例(外来9例、入院1例)で、男性4例、女性6例、年齢は13~67歳、平均49.3歳であった。

疾患の内訳は、急性気管支炎3例、肺炎4例(内1例がオーム病)、慢性気管支炎2例、気管支拡張症の感染増悪1例であった。

TE-031は、1回150~300 mg、1日2回、朝夕食後内服とし、7日から15日間使用し、臨床的有効性と副作用の有無について検討した。臨床効果は、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、胸部X線所見、赤沈値、CRP

値、白血球数の正常化ないしは改善の程度、ならびに起炎菌の消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

さらに、本剤投与中の自他覚症状、投与前後の臨床検査成績を検討し、安全性についても評価した。

II. 成績

1. *Chlamydia* に対する MIC

*C. psittaci*の各株に対するTE-031のMICはTable 1に示す如く、いずれも0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり、RKMに1~2段階、EMには5段階程度勝れており、DOXYとはほぼ同等の成績であった。

*C. trachomatis*に対しても本剤のMICは0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、MINO、DOXY、RFPにはやや劣るが、EM、MDM、RKMには2~4段階勝っていた。

EMおよびTE-031添加後の封入体の電顕写真をFig. 2に示した。EM添加では、封入体内部に基本小体、中

Table 1 MICs of TE-031 against *Chlamydia*
C. psittaci

Strain Drug	MP	IZAWA	NOSE	YOKOYAMA
TE-031	0.025~0.05	0.025~0.05	0.025~0.05	0.025~0.05
EM	1.56	1.56	N. T.	N. T.
RKM	0.05~0.1	0.05~0.1	0.05~0.1	0.05~0.1
MDM	0.18~0.78	0.18~0.78	0.18~0.78	0.18~0.78
MINO	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
DOXY	0.05	0.1	0.025	0.025
RFP	0.025	0.025	0.025	0.025
OFLX	0.78	0.78	0.78	0.78
NFLX	3.13	3.13	3.13	3.13

C. trachomatis

Strain Drug	B	E	L ₂
TE-031	0.05	0.05	0.1
EM	0.78	0.78	1.56
RKM	0.39	0.18	0.18
MDM	0.78	0.78	0.78
MINO	<0.025	<0.025	<0.025
DOXY	<0.025	<0.025	<0.025
RFP	<0.025	<0.025	<0.025
OFLX	0.39	0.39	0.39
NFLX	12.5	12.5	12.5

間体、網様体が多数認められ、抗生剤無添加のコントロールとはほぼ同様の所見が認められた。しかしTE-031添加では、封入体内部に基本小体や中間体は全く認められず、膨化し、marginal condensationの像を呈する網様体のみが認められているにすぎない。この所見は、MINO添加の場合の変化に類似していた。

2. 臨床的検討

TE-031投与症例の年齢、性、診断名、起炎菌、投与量ならびに細菌学的、臨床的効果を一括してTable 2に示した。

症例1~3の急性気管支炎の3例は、いずれも起炎菌を明らかにし得なかったが、本剤1回150 mg、1日2回投

Fig. 2 Inclusion bodies of *C. psittaci* (Izawa strain)

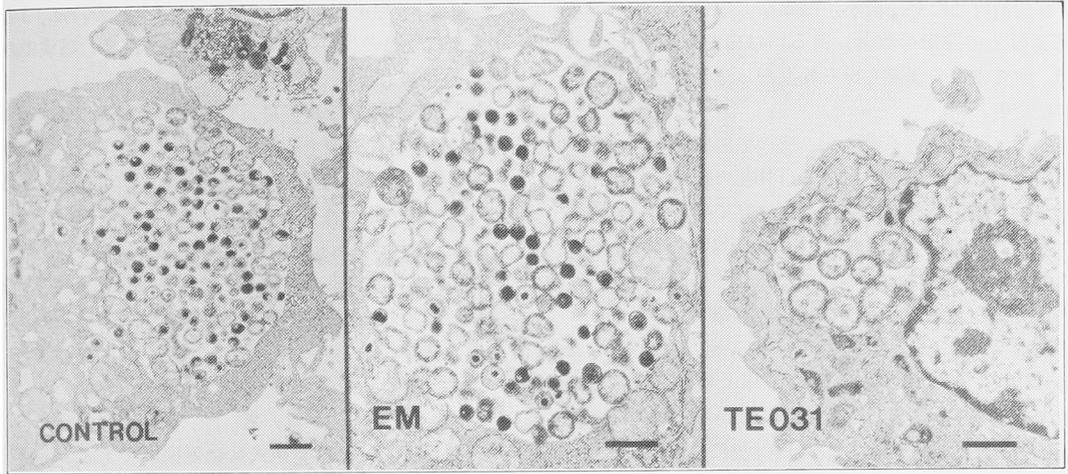


Table 2 Clinical efficacy of TE-031

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or Complication	Isolated organism	Daily dose and Duration (mg × time × days)	Evaluation		Side-effects
						Bacteriological	Clinical	
1	67 F	Acute bronchitis	Hypothyroidism	N. D.	150 × 2 × 7	Unknown	Fair	—
2	57 M	Acute bronchitis	Asthma	Normal flora	200 × 2 × 7	Unknown	Good	—
3	13 M	Acute bronchitis	None	N. D.	200 × 2 × 10	Unknown	Good	—
4	64 F	Pneumonia	None	<i>S. pneumoniae</i>	200 × 2 × 14	Eradicated	Good	—
5	64 F	Pneumonia	None	<i>H. influenzae</i>	150 × 2 × 14	Eradicated	Good	—
6	38 F	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis	N. D.	200 × 2 × 7	Unknown	Poor	—
7	47 M	Psittacosis	None	—	300 × 2 × 15	—	Excellent	—
8	61 M	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	Normal flora	200 × 2 × 7	Unknown	Good	—
9	45 F	Chronic bronchitis	Dermatomyositis	<i>S. aureus</i>	150 × 2 × 14	Decreased	Good	GOT ↑ GPT ↑ LDH ↑
10	37 F	Bronchiectasis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i>	200 × 2 × 7	Persisted	Poor	—

N. D. : Not detected

与の症例1でやや有効, 1回200 mg, 1日2回投与の症例2, 3ではいずれも有効の結果であった。

急性細菌性肺炎の症例4~6は, 2例で *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が夫々起炎菌と考えられ, 1例は起炎菌不明であった。起炎菌の明らかであった2例は, 1回150~200 mg, 1日2回の2週間投与で菌陰性化も得られ, いずれも有効であった。しかし, 陳旧性肺結核に合併した起炎菌不明の肺炎例では, 1回200 mg, 1日2回投与で7日間治療したが, 発熱, 咳嗽などの症状も不変で, 胸部X線上の陰影の改善, あるいは白血球数やCRP値など, 検査成績の改善も得られなかったので無効とし, 他剤に変更した。

症例7は, 47歳男子のオーム病の症例である。11月25日に飼育インコが死亡し, その11日後の12月6日より, 全身倦怠, 咽頭痛および38.5℃の発熱で発症, 翌12月7日, 当院救急部を受診, 肺炎の診断で即日入院となったものである。入院後の経過はFig. 3に示したが, 病歴, 経過より当初からオーム病を疑い, 本剤1回300 mg, 1日2回の投与を開始したところ, 3日後には解熱, 白血球数, CRP, 赤沈値さらに胸部X線上の陰影は速やかに改善し著効と判定された。発病12日目, microplate immunofluorescence antibody (MFA)法による *Chlamydia* 抗体価は, *C. psittaci* MP株に対し256倍, *C. trachomatis* L₂株に対しては128倍であり, 血清学的にもオーム病の

診断を確定した。

症例8~10は慢性下気道感染症であり, 慢性気管支炎の2例では, 本剤1回150~200 mg, 1日2回, 7~14日間使用していずれも臨床的には有効であった。しかし, 症例9では起炎菌と考えられた *S. aureus* は消失せず, また本剤投与後 GOT, GPT ならびに LDH の軽度上昇が認められた。

症例10の気管支拡張症の二次感染増悪例は, *H. influenzae* が起炎菌であったが, 本剤1回200 mg, 1日2回, 7日間の投与でも症状改善せず, また喀痰中の *H. influenzae* も存続していたので, 無効と判定した。

以上10例の臨床評価は, 著効1例, 有効6例, やや有効1例, 無効2例で有効率は70.0%であった。細菌学的効果は, 肺炎例での *S. pneumoniae* と *H. influenzae* は除菌されたが, 慢性下気道感染症例での *S. aureus*, *H. influenzae* はいずれも除菌し得なかった。

臨床的副作用は全例にみられず, 臨床検査値の異常は前述の症例9で, 軽度の肝機能検査異常をみたのみであった (Table 3)。

Ⅲ. 考 察

TE-031は大正製薬株式会社研究所でEMから合成された新しいマクロライド系抗生物質であり, 標準菌株ならびに臨床分離 *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*,

Fig. 3 Clinical course of case 7, 47y.o., Male, Psittacosis

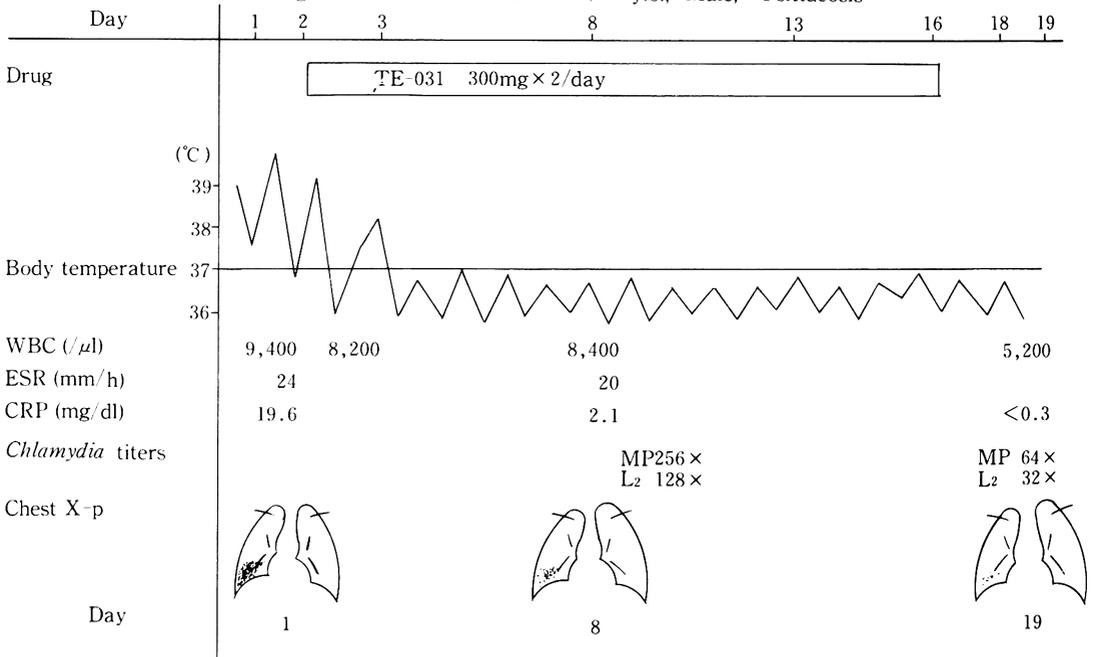


Table 3 Laboratory findings of patients treated with TE-031

Case No.		Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	S-GPT (I. U.)	S-GOT (I. U.)	Al-P (I. U.)	LDH (I. U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	39.2	13.3	447	9,600	2	17	13	46	136	13	0.8
	A	37.9	12.6	426	7,800	1	10	13	34	98	12	0.7
2	B	43.9	15.0	448	7,300	9	15	14	42	96	11	1.0
	A	44.6	15.2	473	6,600	0	20	11	38	91	16	1.0
3	B	36.6	12.6	406	11,500	0	—	—	—	—	—	—
	A	36.4	11.9	399	7,800	1	—	—	—	—	—	—
4	B	34.0	11.0	397	8,300	1	10	8	50	81	13	0.5
	A	35.9	11.5	417	7,000	2	7	10	45	—	14	0.5
5	B	32.8	10.6	364	9,200	1	20	16	45	—	14	0.7
	A	34.0	11.2	379	7,700	0	20	17	46	—	15	0.7
6	B	37.0	12.0	427	10,600	0	17	13	76	92	10	0.6
	A	37.9	11.8	436	9,900	3	14	11	77	82	10	0.7
7	B	44.2	14.6	518	9,400	0	52	37	86	119	9	1.0
	A	41.8	14.0	486	5,200	2	59	20	73	87	15	0.9
8	B	42.6	14.7	459	8,000	0	12	11	40	100	18	0.9
	A	44.2	15.3	479	6,900	1	13	12	48	88	15	1.1
9	B	36.0	12.2	412	5,200	3	14	13	41	86	12	0.7
	A	35.7	12.0	405	5,100	1	66	46	48	111	12	0.6
10	B	36.7	12.0	397	9,300	3	10	9	47	93	12	0.7
	A	38.0	12.6	413	12,200	4	5	11	52	—	—	—

B : Before treatment A : After treatment

N. gonorrhoeae, *B. catarrhalis*, *Legionella* sp. および *M. pneumoniae* に対する抗菌力を測定し, EM, Josamycin, RKM と比較した成績¹⁾でほぼ同等ないしは若干勝れた成績が得られている。さらに本剤の構造的特徴より酸に安定で, 吸収性もよく EM に比し組織移行性も良好で²⁾, *in vivo* における感染治療実験で EM に勝る効果が得られている³⁾。

ところで近年ペット鳥ブームに伴う *C. psittaci* によるオーム病の増加あるいは Sexually transmitted diseases (STD) としての *C. trachomatis* による感染症が問題視されている。治療としては, テトラサイクリン系やマクロライド系あるいは Rifampicin が有効であるといわれているが, EM の効果は必ずしも満足すべきものでないのが現状である^{3,4)}。

今回我々は, TE-031 の抗クラミジア作用を検討するために, 患者飼育インコより分離した *C. psittaci* ならびに *C. trachomatis* 標準株 B, E, L₂ 株に対する MIC を測定した結果, *C. psittaci* に対しては 0.025~0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *C. trachomatis* に対しては 0.05~0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育阻止が認められ, ほぼ DOXY, MINO に匹敵する成績であり, 同じマクロライド系の EM, RKM, MDM に勝る成績であった。

さらに透過電顕により薬剤添加後の形態変化を検討した結果でも, TE-031 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (MIC の 4 倍相当) 添加によりほぼ完全に基本小体の形成が阻止されていた⁵⁾。

さらに 1 例にすぎないが, オーム病患者に TE-031 を使用した成績でも著効を呈しており, クラミジア感染症に対して十分有効性が期待出来る薬剤であると考えられた。

その他, 急性気管支炎, 肺炎, 慢性気管支炎などの細菌性呼吸器感染症患者 9 例に使用した結果, 6 例に有効であった。

副作用は, 全例に認められず, 1 例のみに軽度の GOT, GPT, LDH の上昇を認めたのみであった。全国で検討された成績⁶⁾でも有効率 77% で, 副作用出現率も 2.27% と低率であり, 安全性も比較的高い有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) MITSUHASHI, S. : T. ONO, T. NAGATE, K. SUGITA and S. OMURA A new macrolide antibiotic TE-031 (A-56268) ; *In vitro* and *in vivo* activities. 26th Intersci. : Conf. Antimicrob. Agents Chemother., New Orleans, Abstract No. 412, 1986
- 2) MIZUSHIMA, Y. and H. HIRATSUKA First study on the pharmacokinetics and safety of TE-031 (A-56268) in volunteers. 26th Intersci. : Conf. Antimicrob. Agents Chemother., New Orleans, Abstract No. 418, 1986
- 3) 副島林造, 安達倫文, 日野二郎: クラミジア感染

- 症に対する抗生剤の適応, 各科領域における抗生剤の使い方 2. 内科領域。Progress in Medicine 5 (12): 2903~2906, 1985
- 4) 副島林造, 日野二郎, 中川義久: クラミジア肺炎。Pharma Medica 4 (3): 93~100, 1986
- 5) 副島林造, 田坂佳千: 新しいマクロライド系抗生剤の使い方, マイコプラズマ・クラミジア感染症を中心に。Progress in Medicine 6 (12) 3187~3191, 1986
- 6) 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 ON TE-031(A-56268)

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI, JIRO HINO, YOSHIHISA NAKAGAWA,

MASARU SUMI, TOSHIO KISHIMOTO and AKIRA MATSUMOTO*

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Okayama

*Department of Microbiology, Kawasaki Medical School, Okayama

We tested the *in vitro* activity of TE-031(A-56268), a new oral macrolide antibiotic, against *C. trachomatis* and *C. psittaci*. Also, TE-031 was administered to 10 patients with respiratory tract infection to evaluate its clinical usefulness and safety.

1. The MICs of the *C. psittaci* MP-strain and three wild strains were 0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$. The MICs of *C. trachomatis* B, E, L₂ strains were 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ and were inferior to those of minocycline and rifampicin but superior to those of erythromycin, rokitamycin and midecamycin.

2. TE-031 was orally administered to 10 patients with respiratory tract infection (acute bronchitis 2, bacterial pneumonia 3, psittacosis 1, chronic bronchitis 2, bronchiectasis 1), at 150~300 mg twice a day for 7~15 days. The overall clinical effect was excellent in 1, good in 6, fair in 1 and poor in 2 and the efficacy rate was 70.0%.

3. There were no adverse reactions. Slight elevation of GOT, GPT and LDH was observed in one case.