

TE-031に関する基礎的・臨床的研究

古賀宏延・井上祐一・平 和茂・増本英男
真崎美矢子・山下京子・増山泰治・道津安正
宮崎幸重・須山尚史・林 敏明・河野 茂
山口恵三・広田正毅・原 耕平
長崎大学医学部第二内科学教室

能田一夫・下口和矩・菅原和行・臼井敏明
長崎大学医学部附属病院検査部

鶴川陽一・鈴山洋司
長崎大学医学部第二内科関連施設

マクロライド系抗生物質である TE-031 について基礎的・臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1. 抗菌力: 標準菌株29株および臨床分離株11菌種368株について、本剤と EM, JM, MOM, RKM, AMPC の MIC を測定し比較検討した。その結果、本剤はグラム陽性菌に対しては他剤と同等かあるいは1~5管優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌に対しては、RKM より2管程劣ったが、他剤とはほぼ同等の抗菌力を示した。*M. pneumoniae* に対する本剤の MIC のピークは0.0078 $\mu\text{g/ml}$ で、EM より1管劣り、RKM よりは2管優れていた。

2. *in vivo* 抗菌作用: *M. pneumoniae* を噴霧感染させたハムスターの治療実験では、EM よりは若干劣ったものの、明らかにマイコプラズマの肺内生菌数の減少がみられた。

3. 血中および喀痰中濃度: 慢性気道感染症患者3例に本剤を投与し、最高喀痰中濃度/血中濃度比が0.83~2.14と高値を示し、本剤の喀痰中への移行が良好であることが確認された。

4. 呼吸器感染症に対する臨床効果および副作用: 呼吸器感染症24例を対象とし、本剤の臨床効果と副作用について検討した。有効率は85.7%で、主に急性呼吸器感染症に有効であった。細菌学的には、グラム陽性菌に対して除菌効果が優れていた。副作用として、1例に軽度の GOT, GPT の一過性の上昇が認められた。

TE-031は、Erythromycin(EM)の6位のOHをOCH₃に置換した新規のマクロライド系抗生物質で、大正製薬株式会社で合成、開発された。本剤の特徴は、従来の14員環マクロライドに比し、抗菌スペクトルや抗菌力はEMと同等もしくは若干強い程度であるが、胃酸に対する安定性が優れているために高い血中濃度を持続させることができ、さらには組織移行性、特に肺への移行性に優れている点などである。

今回私達は、基礎的研究として、本剤の *in vitro* における抗菌力を他の近縁抗生物質のそれと比較するとともに、マイコプラズマ感染ハムスターの治療効果についても検討した。また慢性気道感染症患者を対象に本剤を投与し、血中および喀痰中濃度を測定するとともに、各種の呼吸器感染症24例に本剤を投与して、その臨床効果ならびに副作用について検討を加えた。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室保存の標準菌株29株と、当検査部において各種の臨床材料から最近分離されたグラム陽性菌243株(*Staphylococcus aureus* 35株, *Staphylococcus epidermidis* 35株, *Streptococcus pneumoniae* 34株, *Streptococcus pyogenes* 32株, *Streptococcus agalactiae* 38株, *Listeria monocytogenes* 35株, *Enterococcus faecalis* 34株), およびグラム陰性菌125株(*Branhamella catarrhalis* 32株, *Haemophilus influenzae* 33株, *Clostridium difficile* 19株, *Bacteroides fragilis* 41株)の計397株を用いて、本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、本剤と近縁の抗生物質である EM, Josamycin(JM), Acetylmidecamycin(MOM), Rokitamycin(RKM)およびペニシリン系抗生物質の Amoxicillin(AMPC)のそれと比較した。

Table 1 Antibacterial spectrum of TE-031 and other antibiotics

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	TE-031	EM	MOM	AMPC
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.05	0.05	0.39	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.05	0.1	0.2	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.1	0.2	1.56	0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.2	0.2	0.78	3.13
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	0.1	0.2	0.78	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.025	≤ 0.025	0.1	≤ 0.025
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.05	0.1	0.39	0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	25	25	>50	3.13
<i>Escherichia coli</i> BHN	6.25	6.25	12.5	0.78
<i>Escherichia coli</i> Kp	25	25	50	3.13
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	50	0.05	>50	3.13
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	1.56	1.56	25	0.39
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW10	6.25	6.25	>50	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW14	>50	>50	>50	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW29	12.5	25	25	0.78
<i>Shigella sonnei</i> EW35	25	25	50	0.78
<i>Salmonella typhi</i> H901	12.5	25	>50	0.78
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	>50	>50	>50	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	6.25	6.25	25	>50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	25	25	>50	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	>50	>50	>50	>50
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	>50	>50	>50	25
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	>50	>50	>50	50
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	>50	>50	>50	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	>50	>50	>50	6.25
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	6.25	6.25	>50	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	>50	>50	>50	>50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>50	>50	>50	>50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>50	>50	>50	>50

Medium : Mueller-Hinton Broth (Difco) supplemented with $\text{Mg}^{2+} 25 \mu\text{g/ml}$ and $\text{Ca}^{2+} 50 \mu\text{g/ml}$

Method : MIC-2000

MICの測定はMIC 2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイオン希釈法を採用し、接種菌量は 10^5 cfu/mlとなるように調整した²⁾。

また、*Mycoplasma pneumoniae* 20株(標準株2株、臨床分離株18株)について、TE-031のMICを測定し、EMおよびRKMのそれと比較した。MICの測定は寒天平板法にて行ない、接種菌量は $10^4 \sim 10^5$ cfu/plateとした。

2) 実験成績

教室保存の標準菌株29株に対する本剤のMICは、グラム陽性菌に対してはEMやAMPCと同等あるいは1管優れ、MOMより2~4管優れており、*S. aureus* に対しては、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の良好な成績であった。

しかしグラム陰性菌に対しては、EMやMOM同様強い抗菌活性は認められなかった(Table 1)。

臨床分離株11菌種368株に対する本剤および他5薬剤の抗菌活性の成績を、MIC分布ならびに累積曲線でFig.1~11に示した。

S. aureus に対する本剤のMICは、0.1 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、EM、RKMより1管、JM、MOMより3管優れていた。しかし35株中8株に50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性がみられた(Fig. 1)。

S. epidermidis に対しては、EM、RKMと同等の0.2

$\mu\text{g/ml}$ にMICのピークがみられ、JM、MOMより2管優れていた。しかし35株中11株に50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性がみられた(Fig. 2)。

S. pneumoniae に対しては、AMPCと同等の0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にMICのピークがみられ、他4薬剤より1~4管優れていた。耐性菌は34株中2株に認められた(Fig. 3)。

S. pyogenes に対しては、AMPCと同等の0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にMICのピークがみられ、他4薬剤より1~4管優れていた(Fig. 4)。

S. agalactiae に対しては、0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にMICのピークがみられ、他5薬剤より1~5管優れていた(Fig. 5)。

L. monocytogenes に対しては、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株発育が阻止され、他5薬剤より1~4管優れていた(Fig. 6)。

E. faecalis に対しては、各薬剤ともに幅広いMIC分布がみられ、本剤はEMとほぼ同等の抗菌活性を示した。34株中13株に耐性菌がみられた(Fig. 7)。

B. catarrhalis に対しては0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にMICのピークがみられ、他のマクロライド系薬剤より2~5管優れていた(Fig. 8)。

H. influenzae に対しては、3.13 $\mu\text{g/ml}$ にMICのピークがみられ、AMPCより2管、EMより1管劣ったもの

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* against various antibiotics (35strains)

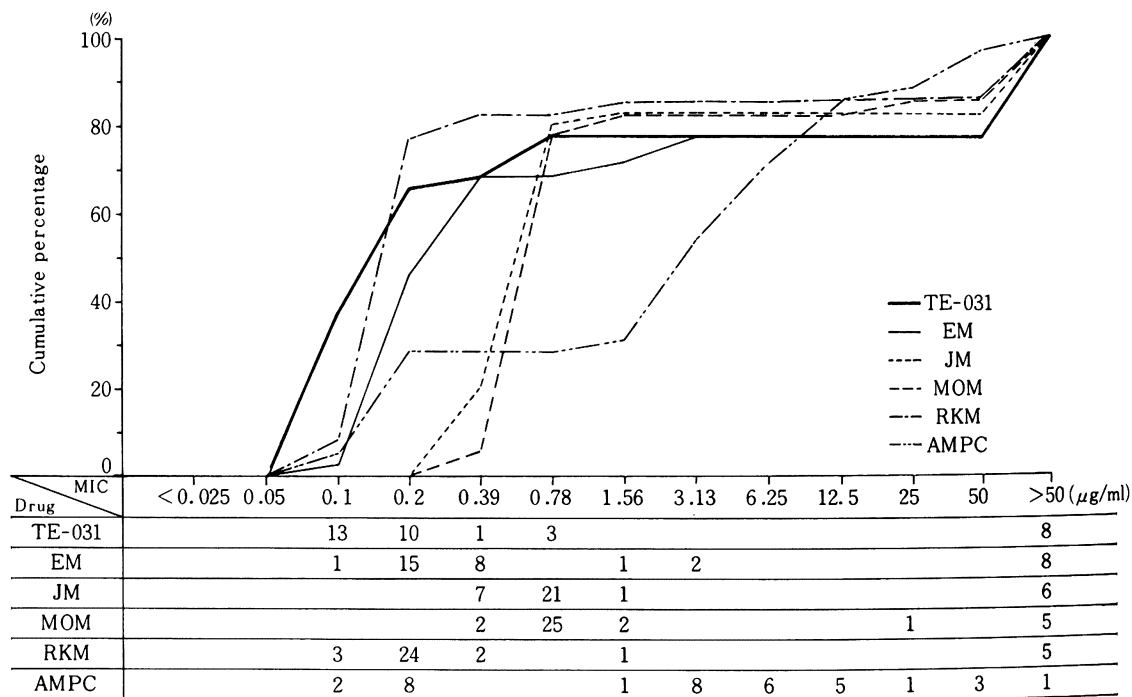


Fig. 6 Susceptibility of *L. monocytogenes* against various antibiotics (35 strains)

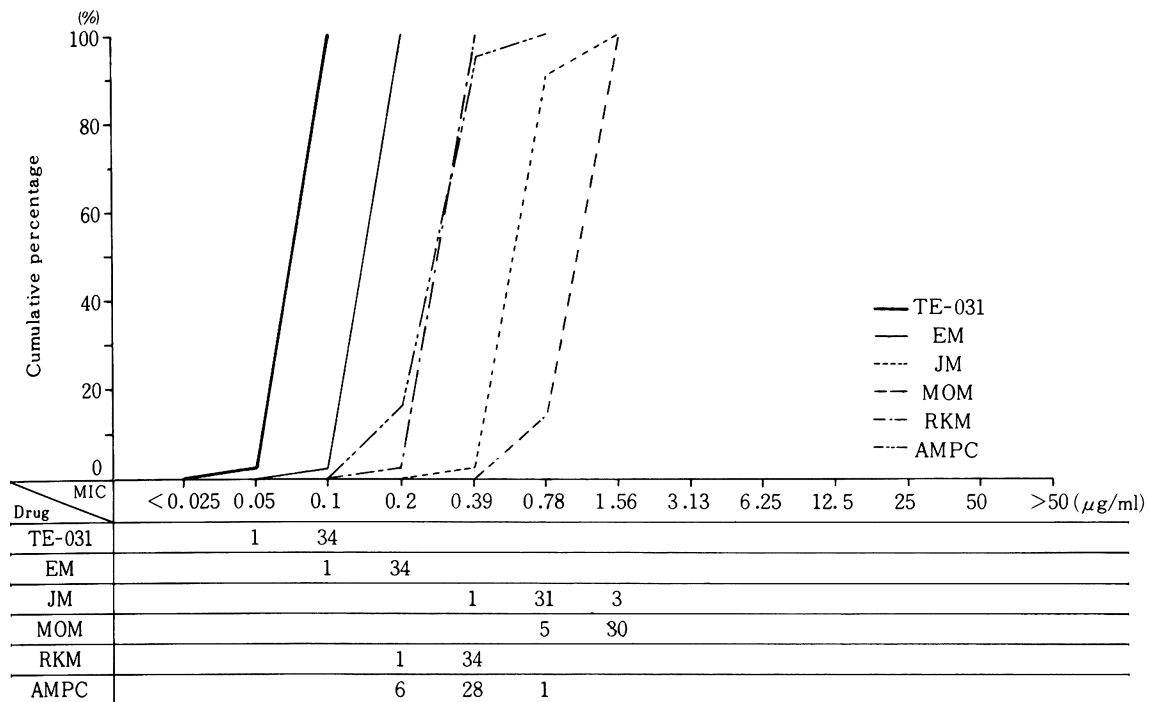


Fig. 7 Susceptibility of *E. faecalis* against various antibiotics (34 strains)

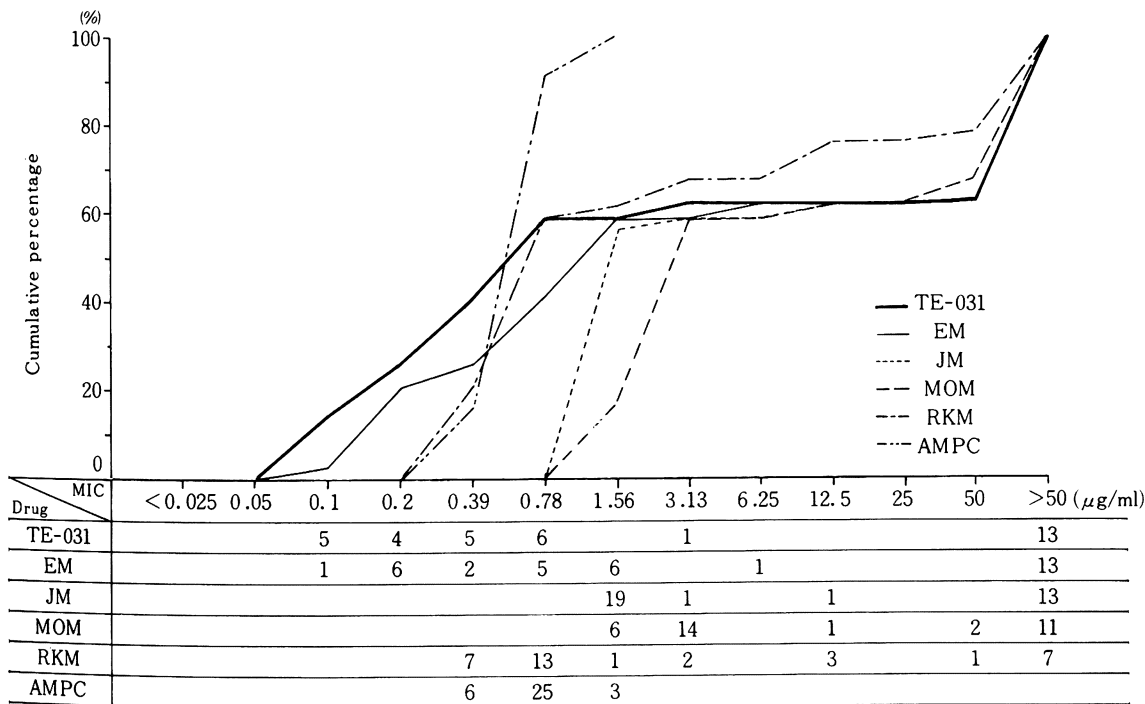


Fig. 8 Susceptibility of *B. catarrhalis* against various antibiotics (32strains)

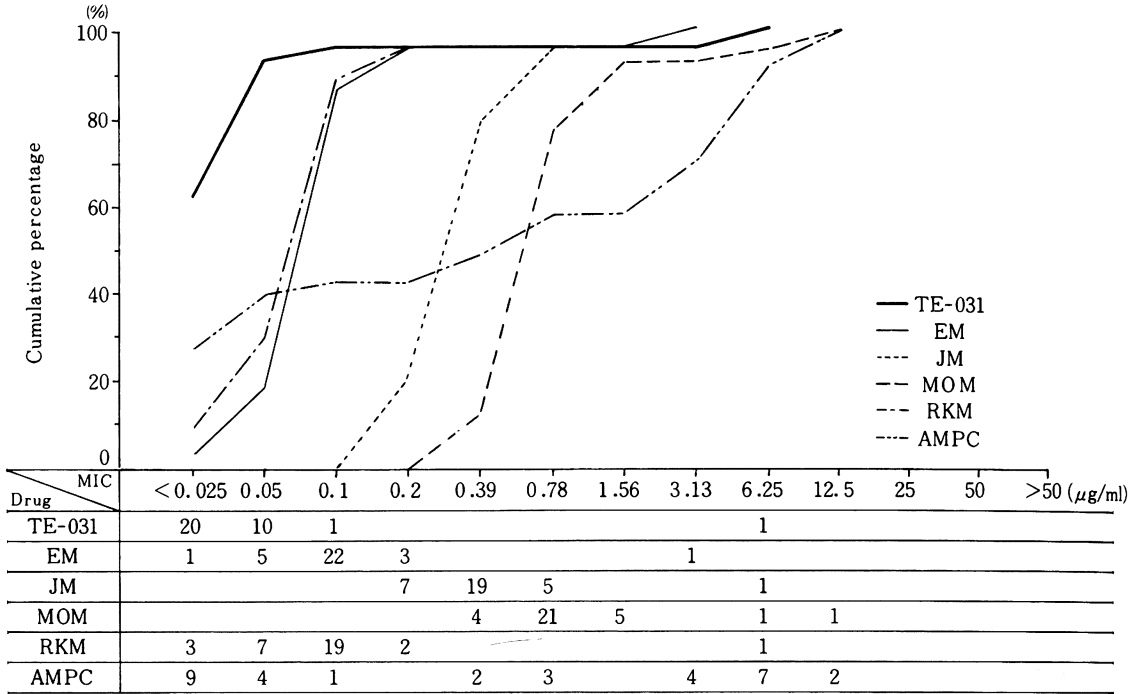


Fig. 9 Susceptibility of *H. influenzae* against various antibiotics (33strains)

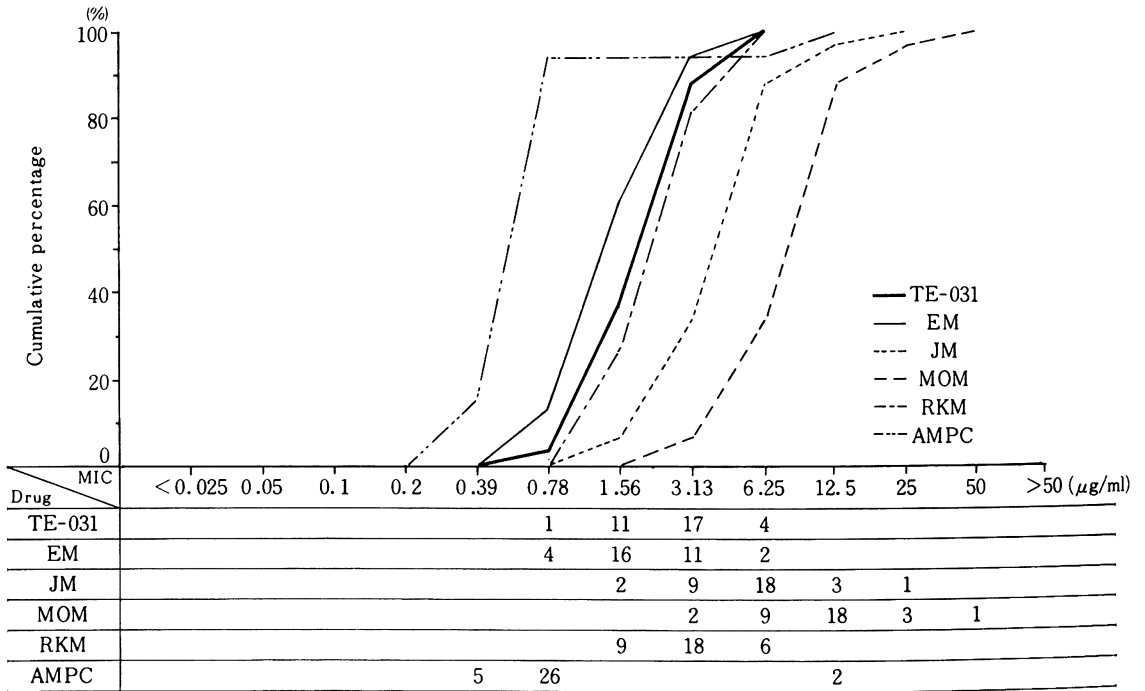


Fig. 10 Susceptibility of *C. difficile* against various antibiotics (19 strains)

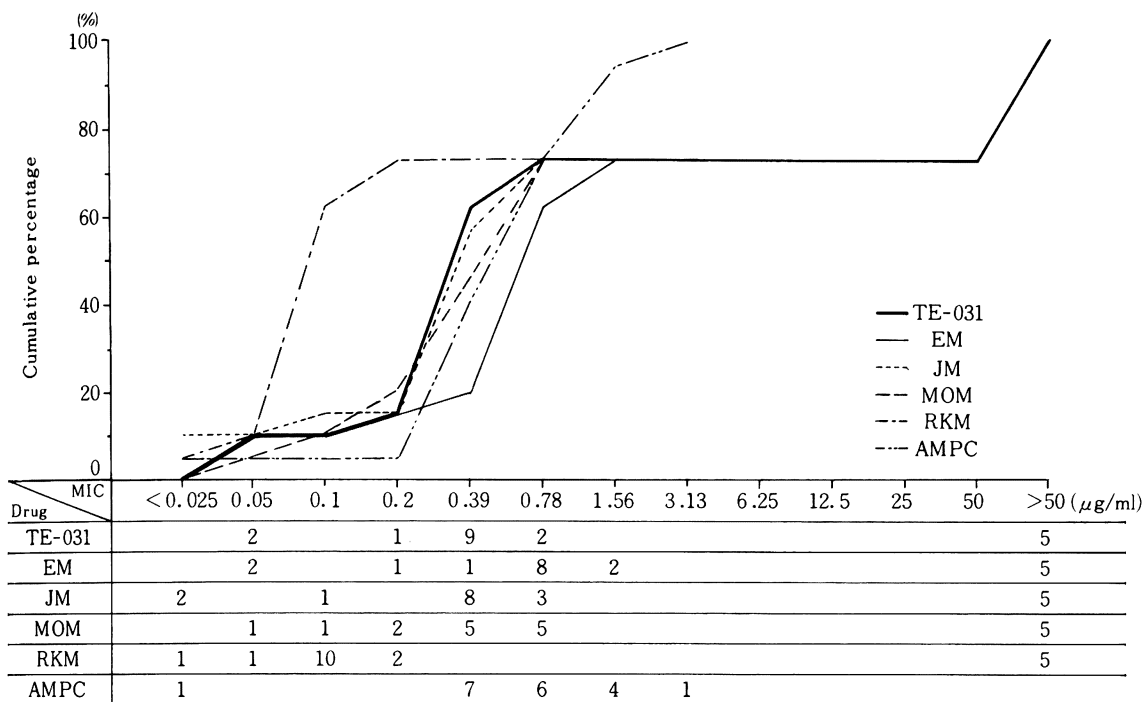
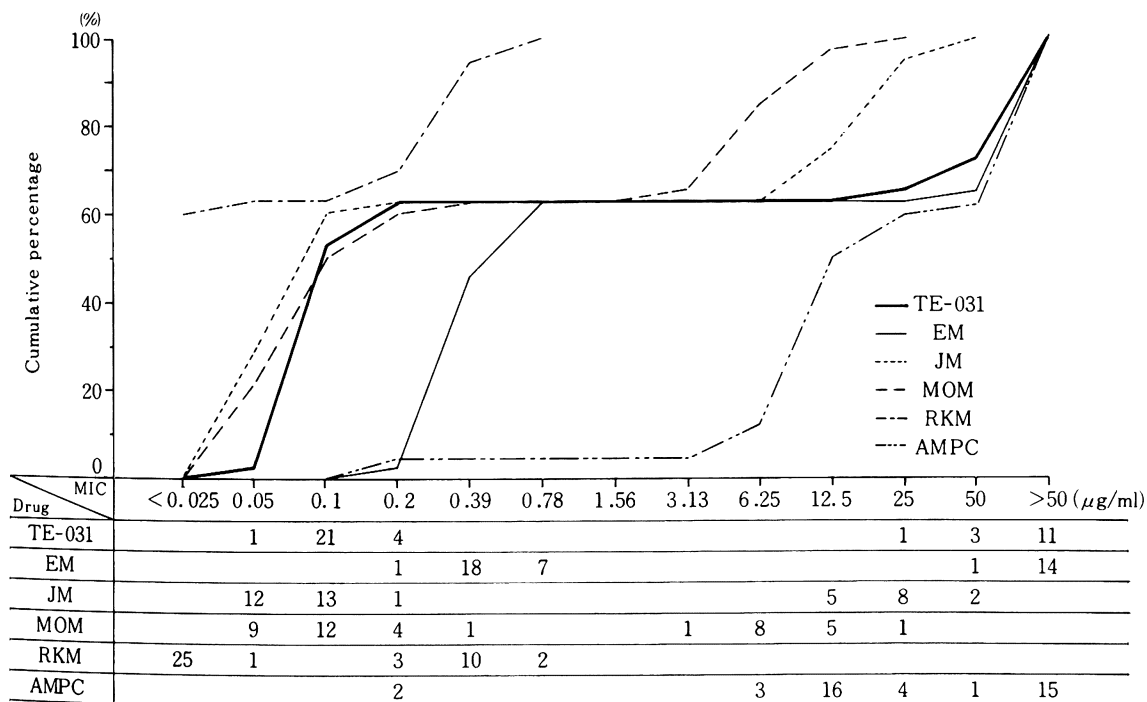


Fig. 11 Susceptibility of *B. fragilis* against various antibiotics (41 strains)



の、RKM とほぼ同等、JM より1管、MOM より2管優れた成績であった(Fig. 9)。

C. difficile に対しては、各薬剤とも幅広い MIC 分布がみられ、本剤のピークは0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは RKM よりは2管劣り、他薬剤とはほぼ同等の成績であった。5種のマクロライド系薬剤すべてに対し、各々5株の耐性菌が認められた(Fig. 10)。

B. fragilis に対しては0.1 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがみられたものの、41株中15株に25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性がみられた。RKM よりは2管劣り、JM、MOM とほぼ同等、EM よりは2管優れた成績であった(Fig. 11)。

以上の成績をまとめてみると、グラム陽性菌に対して

は、本剤は他のマクロライド系4薬剤と同等あるいは数管優れた成績であった。

一方グラム陰性菌に対しては、RKM より若干劣ったが、他の3薬剤とはほぼ同等の成績であった。

M. pneumoniae に対する本剤の MIC は0.0078 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、EM より若干劣ったが、RKM よりは2管優れていた(Fig. 12)。

2. *in vivo* 抗菌作用

1) 実験方法

M. pneumoniae 標準株(Mac 112)を試験菌とし、生後3~4週目のゴールデンハムスター各群25匹に噴霧感染させ、感染後7日目より本剤およびEMによる治療を開始

Fig. 12 Susceptibility of *M. pneumoniae* against various antibiotics (20 strains)

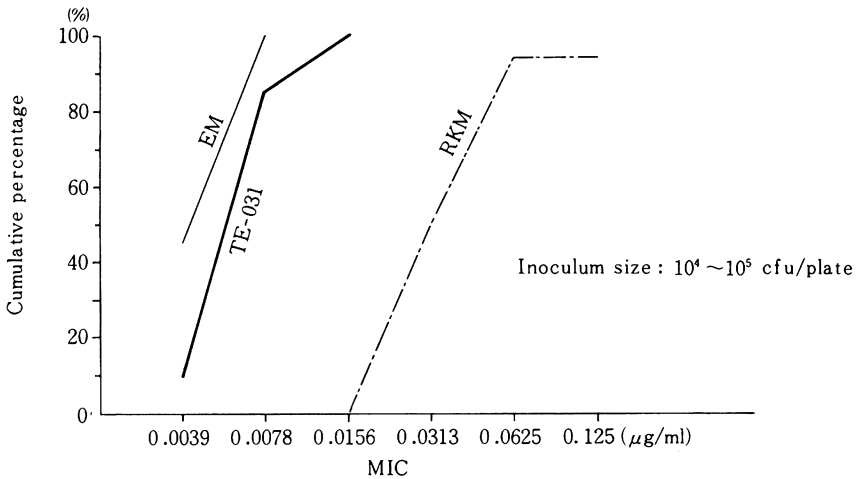


Fig. 13 Viable count of *M. pneumoniae* in lung of hamsters inoculated intranasally with *M. pneumoniae* (Mac 112) and treated with antibiotics

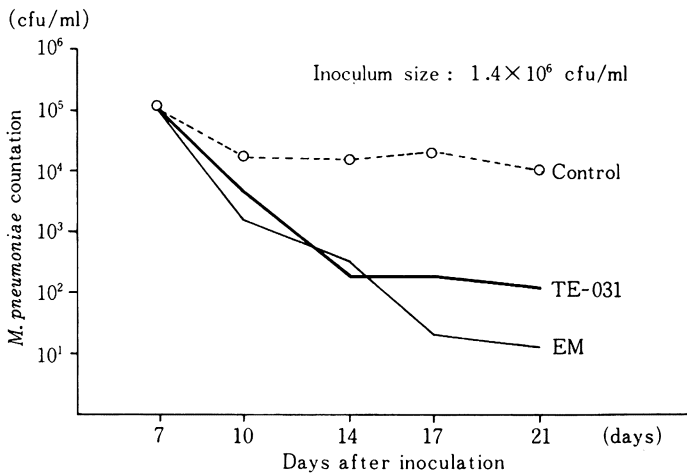
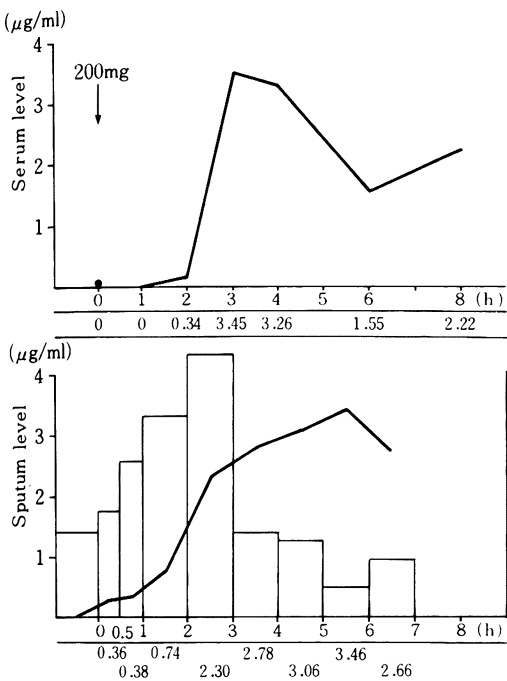
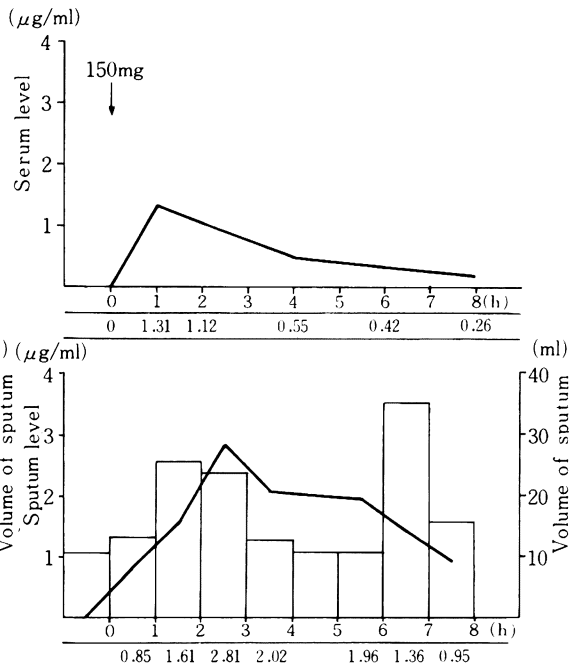


Fig. 14 Serum and sputum levels of TE-031

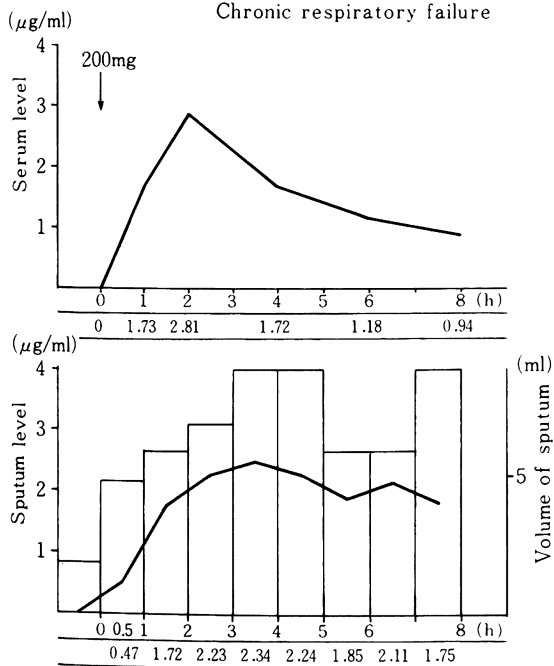
a) 28y.o. M. 53kg (200mg p.o. after meal)
Dx: Diffuse panbronchiolitis



b) 38y.o. M. (150mg p.o. after meal)
Dx: Diffuse panbronchiolitis



c) 63y.o. M. (200mg p.o. after meal)
Dx: Bronchiectasis,
Chronic pulmonary emphysema,
Chronic respiratory failure



した。

接種菌量は 1.4×10^6 cfu/mlで、感染後7、10、14、17、21日目にそれぞれ5匹ずつ屠殺し、肺内の菌数を測定した。薬剤投与量は5 mg/匹/日とし、1日1回経口投与を行なった。

2) 実験成績

*M. pneumoniae*を噴霧感染させたハムスターに対する本剤およびEMの治療効果をFig.13に示した。本剤はEMより若干劣ったものの、コントロール群に比し、明らかに肺内生菌数の減少がみられた。

3. 血中および喀痰中濃度

1) 実験方法

慢性気道感染症患者3例(びまん性汎細気管支炎2例、気管支拡張症1例)に対して本剤150~200 mgを朝食後経口投与し、投与後経時的に採血および1時間毎の蓄痰を施行した。各々の検体について *Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌としたペーパーディスク法によって薬剤濃度を測定した。

2) 実験成績

その成績をFig.14に示した。血清中濃度のピークは1~3時間目にみられ、1.31~3.45 µg/mlの濃度を示した。また喀痰中濃度のピークは2~6時間目にみられ、濃度は

Table 2-1 Clinical and bacteriological efficacy of TE-031

No.	Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR				Chest X-P	Effect	Side-effects Remarks
1	37. F. 34	Bronchiectasis	150mg×2	<i>S. aureus</i> (+)	36.5	6900	(+)	50	Not examined	Fair	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.1g	N.F.	36.9	9200	2(+)	42			
2	66. F. 45	Chronic bronchitis	150mg×2	<i>S. pneumoniae</i>	38.5	7900	4(+)	10	Not examined	Good	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.1g	N.F.	36.7	9700	2(+)	20			
3	44. M. 49	Bronchiectasis	200mg×2	<i>P. aeruginosa</i> (mucoid)	36.0	4900	(+)	76	Unchanged	Poor	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.8g	N.D.	37.2	3700	(+)	67			
4	59. M. 62	Chronic bronchitis	200mg×2	N.F.	36.5	7500	(±)	3	Unchanged	Fair	GOT ↑ (30→44) GPT ↑ (28→64)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.8g	N.F.	36.5	7300	(-)	1			
5	63. F.	Chronic bronchitis	150mg×2	N.F.	38.0	19000	6(+)	68	Unchanged	Good	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.1g	N.F.	37.1	6900	2(+)	85			
6	27. M. 51	Pneumonia	200mg×2	<i>S. pneumoniae</i> (##)	37.6	6300	2(+)	57	Remarkably improved	Excellent	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.8g	N.F.	36.2	4800	(-)	20			
7	23. F. 72	Mycoplasma pneumoniae	200mg×2	N.F.	37.1	4700	(+)	20	Moderately improved	Good	(-)
			(8)	↓	↓	↓	↓				
			3.0g	N.F.	36.2	5100	(-)	13			
8	31. F. 47	Psittacosis pneumoniae	150mg×2	N.F.	37.4	4400	2(+)	36	Remarkably improved	Good	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.1g	N.F.	36.2	6500	(-)	19			
9	38. F. 37	Bronchiectasis	150mg×2	<i>S. aureus</i> (+)	37.5	5300	(+)	65	Not examined	Good	(-)
			(14)	↓	↓	↓	↓				
			4.2g	(-)	36.2	6300	(-)	42			
10	63. F. 44	Pneumonia	200mg×2	<i>K. pneumoniae</i> (+)*	37.0	10200	3(+)	95	Moderately improved	Good	(-)
			(14)	↓	↓	↓	↓				
			5.6g	N.D.	N.D.	5100	(±)	63			
11	64. F. 47	PIE	150mg×2	N.F.	36.9	6300	6(+)	48	Unchanged	Unevaluated	(-)
			(6)	↓	↓	↓	↓				
			1.65g	N.F.	37.2	6600	3(+)	140			
12	63. F. 47	Pneumonia	150mg×2	N.F.	N.D.	5700	2(+)	70	Moderately improved	Good	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.1g	(-)	N.D.	5500	(-)	25			

*: 1 day after administration

Table 2-2 Clinical and bacteriological efficacy of TE-031

No.	Age,Sex,B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Effect	Side-effects Remarks
13	22. M. 61	Pneumonia	150mg×2	N.D.	38.5	3600	2(+)	46	Remarkably improved	Good	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.1g	N.D.	36.4	4200	(-)	18			
14	41. F. 47	Pneumonia	100mg×4	N.F.	36.8	7900	1(+)	37	Remarkably improved	Good	(-)
			(5)	↓	↓	↓	↓				
			2.0g	N.F.	N.D.	6500	(-)	25			
15	38. F. 39	Psittacosis pneumonia (Suspected)	200mg×3	N.F.	36.6	3500	(±)	15	Moderately improved	Good	(-)
			(8)	↓	↓	↓	↓				
			4.6g	N.F.	36.8	3600	(-)	13			
16	63. F. 38	Organized pneumonia	150mg×2	N.F.	37.0	3500	(-)	23	Slightly improved	Unevaluated	Unclearness of inflammatory reaction
			(15)	↓	↓	↓	↓				
			4.5g	N.F.	36.6	3300	(-)	28			
17	16. M. 51	Acute bronchitis	150mg×2	N.F.	37.8	7600	2(+)	39	Not examined	Good	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.1g	N.F.	36.3	5300	(±)	21			
18	28. F. 49	Acute bronchitis	200mg×2	N.F.	N.D.	12900	(+)	N.D.	Normal	Good	(-)
			(7)	↓	↓	↓	↓				
			2.8g	(-)	N.D.	9000	(-)	N.D.			
19	17. F. 45	Acute bronchitis	150mg×2	<i>S. aureus</i> (+)**	37.1	13200	(+)	20	Normal	Excellent	(-)
			(8)	↓	↓	↓	↓				
			2.4g	N.F.	35.9	4800	(-)	N.D.			
20	77. M. 56	Chronic bronchitis	300mg×2	<i>S. pneumoniae</i> (+)	35.0	5800	(+)	60	Slightly improved	Good	(-)
			(18)	↓	↓	↓	↓				
			10.5g	N.F.	35.5	5600	N.D.	90			
21	63. F. 46	Chronic bronchitis	200mg×3	<i>S. pneumoniae</i> (+)	N.D.	10400	2(+)	70	Moderately improved	Good	(-)
			(4)	↓	↓	↓	↓				
			2.4g	<i>E. cloacae</i> (+)	N.D.	7500	(-)	49			
22	32. M	Bronchiectasis	300mg×2	<i>H. influenzae</i> (+)	N.D.	7300	(-)	3	Not examined	Good	(-)
			(6)	↓	↓	↓	↓				
			3.6g	N.F.	N.D.	5900	(-)	8			
23	59. M. 47	Bronchiectasis	300mg×2	<i>S. aureus</i> (+)**	37.2	7100	6(+)	73	Moderately improved	Excellent	(-)
			(12)	↓	↓	↓	↓				
			7.2g	N.F.	N.D.	5300	(-)	15			
24	15. F. 50	TBC	150mg×2	N.F.	36.9	6100	(-)	30	Unchanged	Unevaluated	(-)
			(9)	↓	↓	↓	↓				
			2.55g	N.F.	36.8	4500	(-)	24			

* * : 3days after administration

2.34~3.46 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値を症例毎の最高喀痰中濃度/血清中濃度比で表わすと、0.83~2.14と高値を示し、本剤の喀痰中への移行が良好であることが示された。

II. 臨床的検討

1. 対象症例、投与方法および投与量

長崎大学医学部第二内科およびその関連病院における、入院および外来の呼吸器感染症患者24名(男性8名, 女性16名)を対象とした。症例の内訳は、急性気管支炎3例, 肺炎7例(マイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎各1例を含む。), クラミジア肺炎の疑い1例, 慢性気管支炎5例, 気管支拡張症5例, PIE症候群1例, 器質化肺炎1例および肺結核1例であった。投与方法は1回量100~300 mgを1日2~4回経口投与し、投与期間は4~15日間で、総投与量は1.65~7.2 gであった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の自覚症状、胸部X線写真、喀痰内細菌検査、白血球数、CRP、赤沈値、体

温などの検査所見を参考にして、総合的に著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階にて判定した。

3. 臨床成績

24例の総合的な臨床成績をTable 2, 3に示した。全例軽症ないしは中等症の症例が選ばれたが、そのうちPIE症候群の1例(症例11)と器質化肺炎(症例16)の1例および肺結核1例(症例24)は適応外と考えられたため、いずれも判定不能(Unevaluated)とした。

臨床効果判定可能であった21例中著効は3例で、有効15例、やや有効2例、無効1例であり、有効以上は18例で、その有効率は85.7%であった。

疾患別有効率をみると、肺炎、急性気管支炎およびクラミジア肺炎(疑い)は全例が有効以上で、有効率は100%であった。慢性気管支炎では5例中4例が有効で、有効率80%であった。気管支拡張症では5例中3例が有効以上で、有効率60%であった。無効例は気管支拡張症の1例にみられ、本剤投与後の熱発および炎症所見の改善がみられなかったために無効とした。

Table 3 Clinical efficacy of TE-031

Diagnosis	Effect				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	1	6			7
Acute bronchitis	1	2			3
Chronic bronchitis		4	1		5
Bronchiectasis	1	2	1	1	5
Psittacosis pneumonia (Suspected)		1			1
Total	3	15	2	1	21

Table 4 Bacteriological effect of TE-031

Isolate	No. of strains	Eradicated	Appeared
<i>S. aureus</i>	4	4 (100%)	
<i>S. pneumoniae</i>	4	4 (100%)	
<i>H. influenzae</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1		1
Total	10	9	1

Table 5-1 Laboratory data before and after administration of TE-031

No.	RBC	Hb	E. (%)	PLTS	GOT	GPT	Al-P	LDH	BUN	Creat.	Remarks
1	417	12.8	2	26.1	23	9	194	N.D.	12.2	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
2	394	12.0	0	24.6	35	15	192	N.D.	11.1	0.6	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
3	477	13.2	1	12.7	24	7	61	655	8.0	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
4	479	13.7	0	12.7	22	10	48	438	11.7	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
5	486	14.1	4	29.6	18	12	160	308	12	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
6	470	13.6	7	27.1	22	15	N.D.	N.D.	12	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
7	591	17.8	5	20.0	30	28	179	380	17	1.1	* : Probably drug-related
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
8	555	16.9	6	21.5	44*	64*	192	310	17	1.0	GOT:44→19(2wks) GPT:64→14(after)
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
9	373	10.3	0	28.5	29	11	212	265	16	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
10	408	10.9	0	37.8	16	5	203	219	17	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
11	485	14.6	3	23.7	9	3	183	186	8	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
12	507	14.7	2	24.0	14	13	194	209	9	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
13	451	12.5	5	21.3	9	3	150	321	11	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
14	451	12.6	2	26.1	11	5	167	315	13	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
15	426	12.0	2	18.7	13	4	123	282	13.8	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
16	449	13.1	2	25.1	14	7	164	229	14.2	0.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
17	401	11.7	1	25.5	20	12	190	237	9.9	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
18	415	12.1	0	25.7	27	11	178	285	13.9	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
19	394	11.8	3	24	12	5	115	291	13.9	0.5	Probably not drug-related
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	28.6*	↓	
20	393	11.6	1	27	16	7	135	311	14.7**	0.6	* : 1wk after ** : 2wks after
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
21	434	12.4	3	32.1	35	25	227	353	12	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
22	377	10.7	3	38.7	11	10	176	265	8	0.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
23	417	12.9	1	30.1	19	6	156	369	7.4	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
24	423	12.9	2	43.2	17	5	139	358	7.6	0.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	

N.D. : Not done

Table 5-2 Laboratory data before and after administration of TE-031

No.	RBC	Hb	E. (%)	PLTS	GOT	GPT	Al-P	LDH	BUN	Creat.	Remarks
13	452	13.6	0	19.0	21	28	139	652	7.5	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
14	446	13.4	2	18.4	17	24	126	324	8.2	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
15	455	13.6	0	20.9	18	7	147	N.D.	N.D.	N.D.	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
16	427	12.8	2	24.1	16	6	127	N.D.	N.D.	N.D.	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
17	397	11.5	3	24.4	18	11	89	253	14	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
18	393	11.5	0	24.9	16	7	83	210	14	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
19	417	11.9	5	18.4	17	7	141	312	15	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
20	389	11.7	3	20.1	23	16	123	263	15	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
21	502	14.8	2	18.5	12	6	162	244	18.6	1.1	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
22	450	14.4	6	18.6	21	8	226	316	20.0	1.2	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
23	453	13.0	2	27.0	21	11	109	307	10.9	0.7	* : Probably not drug-related
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
24	473	14.0	5	35.0	18	10	104	428*	11.6	0.6	TG : 144 → 293
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
25	595	16.7	8	16.0	9	6	138	279	12.2	0.7	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
26	462	13.4	13	19.0	11	7	130	300	9.9	0.7	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
27	344	10.3	2	13.4	19	18	200	297	51.6	3.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
28	355	10.7	5	12.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	64.1	3.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
29	395	12.4	0	53.2	18	14	152	263	5	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
30	427	13.9	2	32.0	19	13	136	N.D.	7	0.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
31	517	15.5	0	21.3	19	16	213	367	20.9	1.3	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
32	487	14.9	1	20.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
33	421	12.9	0	18	11	2	94	262	9.7	0.5	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
34	476	14.7	N.D.	N.D.	14	4	103	278	15.1	0.4	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
35	444	12.7	6	28.2	8	8	203	280	16	0.8	* : Probably not drug-related
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
36	427	12.4	11*	31.4	10	8	213	246	13	0.9	E.(%) : 11 → 7 (1wk after)
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	

N.D. : Not done

細菌学的除菌効果を Table 4 に示した。ここには喀痰から分離された菌種のうち、 α -*Streptococcus* と *Neisseria* を除いたものを示している。グラム陽性菌が多く分離されたが、グラム陰性菌も含めて全株が除菌された。

なお治療後に新しく出現した菌は *E. cloacae* の 1 株だけであった。

Ⅲ. 副作用

本剤を投与した 24 例全例において安全性を評価した。Table 2 の右端に各症例の自他覚的な副作用を示し、Table 5 に本剤投与前後における血液検査 (RBC, Hb, 好酸球百分率, 血小板数), 肝機能 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能 (BUN, Cr) の変動を示した。

自他覚的な副作用を示した症例は認められなかったが、臨床検査値の変動としては、症例 4 において本剤に起因すると思われる GOT と GPT の軽度の一過性上昇がみられた。また症例 10 において BUN の軽度上昇, 症例 18 において LDH と TG の軽度上昇, 症例 24 において好酸球の増加がみられたが、いずれも本剤との関係は無いものと思われた。

Ⅳ. 考察

TE-031 は、大正製薬株式会社総合研究所で新しく EM から合成されたマクロライド系抗生物質である。EM とは若干の化学組成の相違はあるが、抗菌力においても EM と同等以上を示し、ことに胃酸に対する安定性を増したために、吸収が良く、高い血中濃度を得るとされている。さらに特徴的なことは、肺への臓器移行性が優れており、従来の同系統の抗生物質に比べて高濃度に肺および喀痰中へ移行するために、特に呼吸器感染症の治療薬としては最適と考えられる。

本剤の抗菌活性に関して、教室保存の標準菌株と臨床

分離株で MIC を検討したが、主にグラム陽性菌とマイコプラズマに対して強い抗菌力がみられ、他のマクロライド系抗生物質と同等かそれ以上であった³⁾。

また、慢性気道感染症患者に本剤を投与し、血中および喀痰中の濃度を測定した結果でも、やはり喀痰中濃度が血中濃度に比し高値を示し、肺への移行性の良さがうかがわれた。

臨床的に本剤を 24 例の呼吸器感染症に投与し (評価例は 21 例), 85.7% の有効率を得た。特に急性呼吸器感染症に対して優れた効果を示し、細菌学的にはグラム陽性球菌およびインフルエンザ菌に対して除菌効果がみられた。

副作用としては、1 例に軽度の一過性の GOT, GPT の上昇がみられたが、その他に特記すべきものはなかった。

以上述べたごとく、TE-031 は、主にグラム陽性菌に優れた抗菌力を有し、肺への移行性が良好で、副作用が少ないため、主に急性の呼吸器感染症が治療の対象になるものと思われた。またクラミジアやマイコプラズマ感染症に対しても効果が充分期待でき、またその抗菌性の面からレジオネラにも効果があるものと考えられ、本剤の有用性は高く評価できるものと思われた。

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) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 3) 小森宗敬 他: TMS-19-Q に関する基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32(S-6): 346~357, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TE-031(A-56268)

HIRONOBU KOGA, YUICHI INOUE, KAZUSHIGE TAIRA, HIDEO MASHIMOTO, MIYAKO MASAKI, KYOKO YAMASHITA,
YASU HARU MASUYAMA, YASUMASA DOTSU, TAKASHIGE MIYAZAKI, NAOFUMI SUYAMA, TOSHIKI HAYASHI,
SHIGERU KOHNO, KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA, KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

KAZUO NODA, KAZUNORI SHIMOGUCHI, KAZUYUKI SUGAWARA, TOSHIKI USUI
Nagasaki University Hospital, Nagasaki

YOHICHI TSURUKAWA, YOHJI SUZUYAMA

Affiliated Hospital of the Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

Laboratory and clinical studies on TE-031(A-56268), a new antimicrobial agent, were carried out and the results were as follows:

1. Antibacterial activity : the *in vitro* activity of TE-031 was determined against 29 standard strains and 368 clinical isolates, including 11 different species, by a microbroth dilution method and compared with those of erythromycin(EM), josamycin(JM), acetylmidecamycin(MOM), rokitamycin(RKM)and amoxicillin(AMPC).

Against Gram-positive cocci, TE-031 showed excellent activity, i.e. was equally or 2~32 times more effective than the others. On the other hand, its activity against Gram-negative bacilli was about the same as that of the others.

MICs of TE-031 against *Mycoplasma pneumoniae* (2 standard strains and 18 clinical isolates) were 0.0039~0.0156 $\mu\text{g}/\text{ml}$. These levels were close to those of EM and 4 times more effective than those of RKM.

2. The therapeutic effect of TE-031 against experimental pneumonia in hamsters infected with *M. pneumoniae* (Mac 112) was almost the same as that of EM.

3. Serum and sputum levels of TE-031 in patients with chronic respiratory infection: three patients were given 150~200 mg of TE-031 orally. The peak serum levels were 1.31~3.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1~3 hours after administration, and the peak sputum levels 2.34~3.46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2~6 hours. Accordingly, high concentrations in sputum and serum were observed.

4. Clinical effect and adverse reactions : 24 patients with respiratory infection were included in this trial. In 21 evaluable patients the overall efficacy rate was 85.7%. As an adverse reaction, transient slight elevation of GOT and GPT was noted in one patient.