

呼吸器感染症における TE-031の臨床的検討

泉川欣一・籠手田恒敏・坂本裕二・猿渡勝彦
佐世保市立総合病院内科

大正製薬株式会社総合研究所で Erythromycin(EM)より合成された新規のマクロライド系抗生物質である TE-031を呼吸器感染症20例に投与し、その臨床効果と副作用について検討したので、その成績を報告した。

対象症例は呼吸器感染症20例で、男性13例、女性7例、年齢分布は19歳から84歳(平均年齢50.1歳)であった。症例の内訳は肺炎7例、慢性呼吸器疾患の増悪10例(慢性気管支炎5例、気管支拡張症4例、びまん性細気管支炎1例)および急性気管支炎3例であった。

投与方法は1回量100～200 mgを1日2回経口投与し、投与期間は6～15日間(平均8.2日間)、総投与量は1.2 gから4.5 g(平均2.5 g)であった。

臨床効果は著効5例、有効10例、やや有効4例、無効1例で有効率75.0%であった。疾患別では肺炎例において有効率85.7%、慢性呼吸器疾患の増悪例で70.0%、急性気管支炎で66.7%の有効率を示した。

細菌学的効果は *S. pneumoniae* が4例全例消失、*S. aureus* 1例消失、*B. catarrhalis* 1例消失、*H. influenzae* 8例中消失5例、減少1例、不変1例、菌交代が1例であった。

副作用は軽度の腹部膨満感が1例に認められたが投与中改善した。臨床検査値では好酸球増多が1例に認められた。

TE-031は、大正製薬株式会社総合研究所で EM から合成され、同社と米国アボット社で共同開発を行っている新規のマクロライド系の抗生物質である。

その化学構造は Fig. 1 に示すごとくで、EM 6位の-OH基を-OCH₃基に置換した構造式を有するものである。

本剤は、好気性グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマおよびレジオネラ、インフルエンザ桿菌などの一部の好気性グラム陰性菌などに抗菌スペクトラムを有し、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いとされている EM と同等ないしはやや優れた成績が得

られている¹⁾。

抗菌作用様式は、好気性グラム陽性菌の *S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae* に対しては静菌的作用が主体であるが、グラム陰性菌の *H. influenzae* に対しては殺菌的作用とされている。

吸収、排泄においては、従来マクロライド系抗生物質が酸(胃酸)に対し不安定であったが、本剤は酸に極めて安定で、経口投与により高い血中濃度と持続性を示す。さらに、組織移行性は、EMの数倍から数十倍の濃度を示し、とくに肺への移行性に優れている。また、尿中排泄については従来のマクロライド系が数%と低濃度であったが、本剤は未変化体として数十%尿中に排泄される。

今回、私達は本剤を呼吸器感染症の20例に使用する機会を得たので、その臨床成績について報告する。

I. 対象ならびに方法

対象症例は佐世保市立総合病院に入院および外来患者20症例であり、男性13例、女性7例、年齢分布は19歳から84歳で、平均年齢50.1歳である。対象疾患の内訳は肺炎7例、慢性気管支炎5例、気管支拡張症4例、びまん性細気管支炎1例および急性気管支炎3例である。

II. 投与方法および効果判定

投与方法は Table 1に示すごとく症例1、14の2例で

Fig. 1 Chemical structure of TE-031

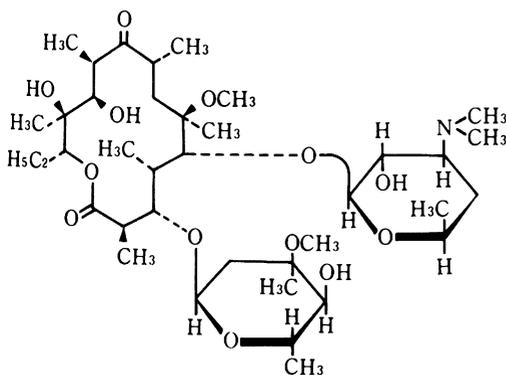


Table 1-1 Clinical and bacteriological effect of TE-031

No.	Age:Sex	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Evaluation		Side-effects Remarks
									Clinical	Bacteriological	
1	23.M	Acute bronchitis	0.1g×2 (7) 1.4g	N.D.	36.7 ↓ 36.0	5,200 ↓ 5,000	1(+) ↓ (-)	26 ↓ 12	Good	Unknown	(-)
2	52.F	Acute bronchitis	0.15g×2 (6) 1.8g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ N.F.	36.3 ↓ 36.5	5,700 ↓ 5,300	2(+) ↓ (-)	18 ↓ 16	Fair	Eradicated	(-)
3	48.F	Acute bronchitis	0.15g×2 (8) 2.4g	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ N.F.	37.1 ↓ 36.4	9,800 ↓ 6,200	1(+) ↓ (-)	26 ↓ 14	Good	Eradicated	(-)
4	58.M	Exacerbation of chronic bronchitis	0.15g×2 (11) 3.3g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ N.F.	36.8 ↓ 36.0	6,500 ↓ 5,900	1(+) ↓ 2(+)	22 ↓ 30	Fair	Eradicated	(-)
5	69.M	Exacerbation of chronic bronchitis	0.2g×2 (6) 2.4g	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	37.3 ↓ 36.4	7,100 ↓ 5,800	2(+) ↓ (-)	17 ↓ N.D.	Good	Changed	(-)
6	64.F	Exacerbation of chronic bronchitis	0.2g×2 (7) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ N.F.	38.2 ↓ 36.2	11,300 ↓ 9,600	5(+) ↓ 2(+)	61 ↓ 26	Good	Eradicated	(-)
7	84.M	Exacerbation of chronic bronchitis	0.15g×2 (7) 2.1g	<i>B. catarrhalis</i> (##) ↓ N.F.	≤36.5 ↓ ≤36.5	17,400 ↓ 9,500	4(+) ↓ (-)	52 ↓ 12	Fair	Eradicated	(-)
8	64.M	Exacerbation of chronic bronchitis Pulmonary emphysema	0.15g×2 (7) 2.1g	N.F. ↓ N.F.	36.9 ↓ 36.4	6,900 ↓ 6,300	1(+) ↓ (-)	40 ↓ 21	Good	Unknown	(-)
9	19.M	D.P.B	0.15g×2 (10) 3.0g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	≤37.0 ↓ ≤37.0	8,300 ↓ 4,900	2(+) ↓ (-)	36 ↓ 10	Good	Unchanged	(-)
10	62.F	Exacerbation of chronic bronchiectasis	0.15g×2 (7) 2.1g	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ (-)	39.3 ↓ 36.2	11,400 ↓ 3,500	5(+) ↓ (-)	80 ↓ 18	Excellent	Eradicated	(-)

N.D. : Not done

N.F. : Normal flora

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

No.	Age, Sex	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Evaluation		Side-effects Remarks
									Clinical	Bacteriological	
11	66, M	Exacerbation of chronic bronchiectasis	0.15g×2 (15) 4.5g	<i>S. aureus</i> (+) ↓ N.F.	37.2 ↓ 36.2	6,500 ↓ 8,300	2(+) ↓ (-)	32 ↓ N.D.	Good	Eradicated	(-)
12	36, F	Exacerbation of chronic bronchiectasis	0.15g×2 (8) 2.4g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ N.F.	36.7 ↓ 36.4	8,900 ↓ 7,600	1(+) ↓ 2(+)	65 ↓ 60	Good	Eradicated	Flatulence
13	70, M	Exacerbation of chronic bronchiectasis	0.15g×2 (8) 2.25g	N.F. ↓ N.F.	38.3 ↓ 38.7	6,400 ↓ 4,500	2(+) ↓ 3(+)	135 ↓ N.D.	Poor	Unknown	(-)
14	58, M	Pneumonia	0.1g×2 (6) 1.2g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ N.F.	36.7 ↓ 36.5	7,700 ↓ 6,600	2(+) ↓ (-)	35 ↓ 12	Excellent	Eradicated	(-)
15	34, M	Pneumonia	0.2g×2 (7) 2.8g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N.F.	36.2 ↓ 36.6	6,200 ↓ 4,400	3(+) ↓ (-)	34 ↓ 7	Excellent	Eradicated	Eosino ↑ (0%→9%)
16	31, F	Pneumonia	0.15g×2 (7) 2.1g	N.F. ↓ N.D.	37.2 ↓ 36.6	6,300 ↓ 5,700	2(+) ↓ (-)	20 ↓ 10	Excellent	Unknown	(-)
17	30, M	Pneumonia	0.15g×2 (7) 2.1g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ (-)	36.8 ↓ N.D.	7,600 ↓ 7,000	2(+) ↓ (-)	25 ↓ 20	Good	Eradicated	(-)
18	29, M	Pneumonia	0.2g×2 (8) 3.2g	N.F. ↓ N.D.	36.4 ↓ 36.3	6,000 ↓ 4,300	2(+) ↓ (-)	26 ↓ 7	Good	Unknown	(-)
19	61, F	Pneumonia	0.15g×2 (7) 2.1g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	37.4 ↓ 36.6	8,200 ↓ 6,500	3(+) ↓ 3(+)	50 ↓ 62	Fair	Decreased	(-)
20	43, M	Pneumonia	0.15g×2 (14) 4.2g	N.F. ↓ N.D.	37.8 ↓ N.D.	8,300 ↓ 5,200	2(+) ↓ (-)	41 ↓ 10	Excellent	Unknown	(-)

N.D. : Not done

N.F. : Normal flora

本剤100 mg を1日2回, 症例5, 6, 15, 18の4例で200 mg を1日2回, その他の14例では150 mg を1日2回経口投与した。投与日数は6日から15日(平均8.2日)であり, 総投与量は1.2 g から4.5 g(平均2.5 g)である。

臨床効果の判定は自覚症状の改善度, 白血球, CRP, 血沈などの臨床検査値の推移, 胸部X線陰影の消長, 喀痰検出細菌の推移を考慮し総合的に判断した。本剤投与後3日以内に臨床的に自・他覚症状の改善を認め, 次いで検査成績も改善したものを著効(Excellent), 自・他覚症状が7日以内に改善し, 検査成績も改善したものを

有効(Good), 自・他覚症状はある程度まで改善したが, 治癒にはいたらず, 検査成績もやや改善し無効といえないものをやや有効(Fair), 自・他覚症状, 検査成績ともに不変または増悪したものを無効(Poor)とした。

Ⅲ. 成績

1. 治療効果

Table 1, 2に示したように, 著効5例, 有効10例, やや有効4例, および無効1例で, 呼吸器感染症における本剤の有効以上の有効率は75.0%であった。有効率を疾

Table 2 Clinical efficacy of TE-031

		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Bronchitis	Acute		2	1		3
	Exacerbation of chronic		2	2		4
Exacerbation of chronic bronchitis + Pulmonary emphysema			1			1
D.P.B			1			1
Exacerbation of chronic bronchiectasis		1	2		1	4
Pneumonia		4	2	1		7
Total		5	10	4	1	20

Table 3 Bacteriological effect of TE-031 with regard to various isolates

Isolate	Total	Eliminated	Decreased	Persisted	Eliminated rate (%)
<i>S. aureus</i>	1	1			100
<i>S. pneumoniae</i>	4	4			100
<i>B. catarrhalis</i>	1	1			100
<i>H. influenzae</i>	8*	5	1	1	75.0
Total	14*	11	1	1	85.7

* : Replaced in one case (*H. influenzae* → *S. pneumoniae*)

患別で見ると肺炎で85.7%，慢性気管支炎60.0%，気管支拡張症75.0%，急性気管支炎66.7%であった。

細菌学的効果を Table 3に示した。本剤投与前の喀痰から分離された菌種は *H. influenzae* が8株と最も多く、*S. pneumoniae* 4株、*S. aureus*、*B. catarrhalis* はそれぞれ1株であった。投与後 *H. influenzae* は8株中5株が消失、1株減少、1株が存続、1株が *S. pneumoniae* に交代し、消失率75.0%であった。*S. pneumoniae* は4株全株が消失し、消失率100%であった。*S. aureus*、*B. catarrhalis* は消失した。全体的には14株中12株が除菌され、除菌率は85.7%であった。

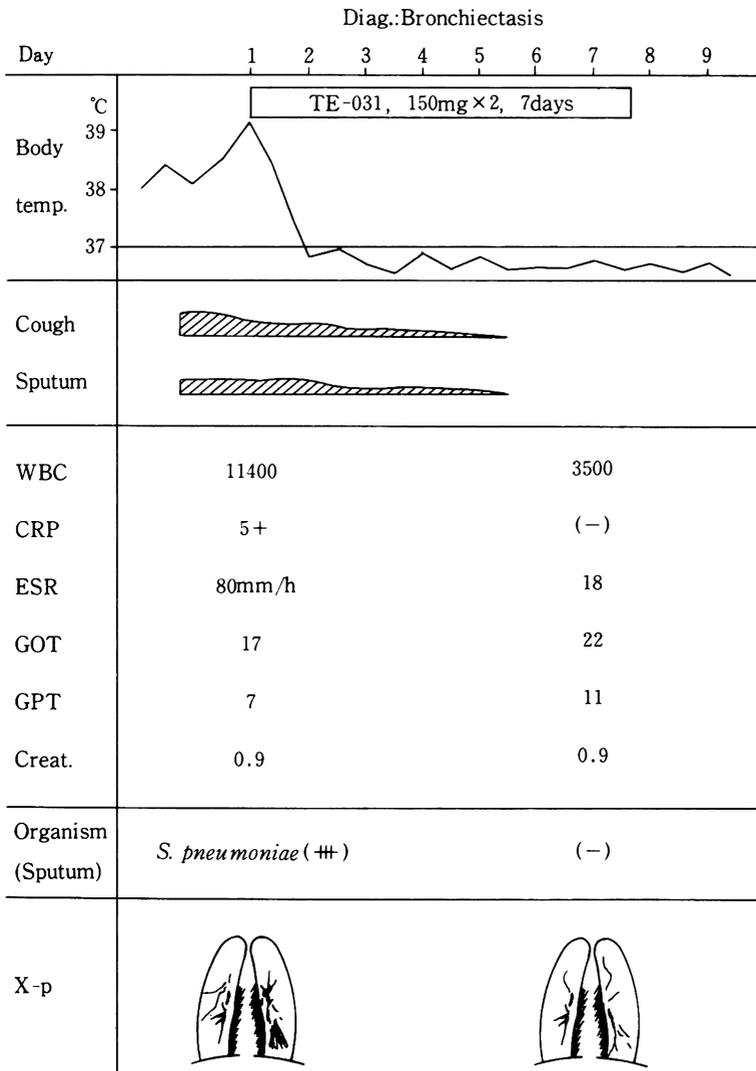
2. 症例

症例10: Y. T., 62歳, 女性(Fig. 2)

4~5年前より貧血と気管支拡張症のため通院中であった。61年1月下旬より感冒様症状あり、2月1日より37℃台の発熱と膿性痰、咳嗽を認めるようになり、39℃台の高熱を呈したため、本院受診した。受診時、胸部X線上、左中下肺野の陰影の増強、血沈80 mm/hr、白血球数11400(好中球79%)、CRP 5(+)などが認められ、気管支拡張症の増悪と診断した。

本剤150 mgを1日2回、7日間投与し、その結果、投与開始後2日目には解熱し、咳嗽、喀痰も3日目頃よ

Fig. 2 Case 10, 62yo., Female



り軽減、消失し、胸部X線上認められた新陰影は7日後には改善した。喀痰細菌検査では投与前 *S. pneumoniae* (卅) が検出されたが、投与後消失した。血液検査でも、投与後血沈18 mm/hr、白血球数3500(好中球56%)、CRP(-)と改善した。著効と判定した。

症例15: S.T., 34歳, 男性(Fig. 3)

61年5月中旬より咳嗽、喀痰を認め、5月20日頃より発熱、血痰も出現したため6月9日入院。胸部X線上、左下肺野に浸潤影を認め、血沈34 mm/hr、CRP 3(+), などより肺炎と診断した。本剤200 mg, 1日2回投与、7日間投与後、胸部X線陰影の改善、血沈7 mm/hr、

CRP(-)と改善したため著効と判定した。

3. 副作用

自・他覚的には、腹部膨満感1例(症例12)が認められた。

Table 4 に本剤投与前後における血液生化学的検査値の推移を示した。軽度の好酸球増多が症例15にみられたが、その他の症例では血液、生化学とも異常値は認められなかった。また、腎機能も正常であった。

IV. 考 察

今回新しく EM から合成されたマクロライド系抗生剤

Fig. 3 Case 15, 34yo., Male

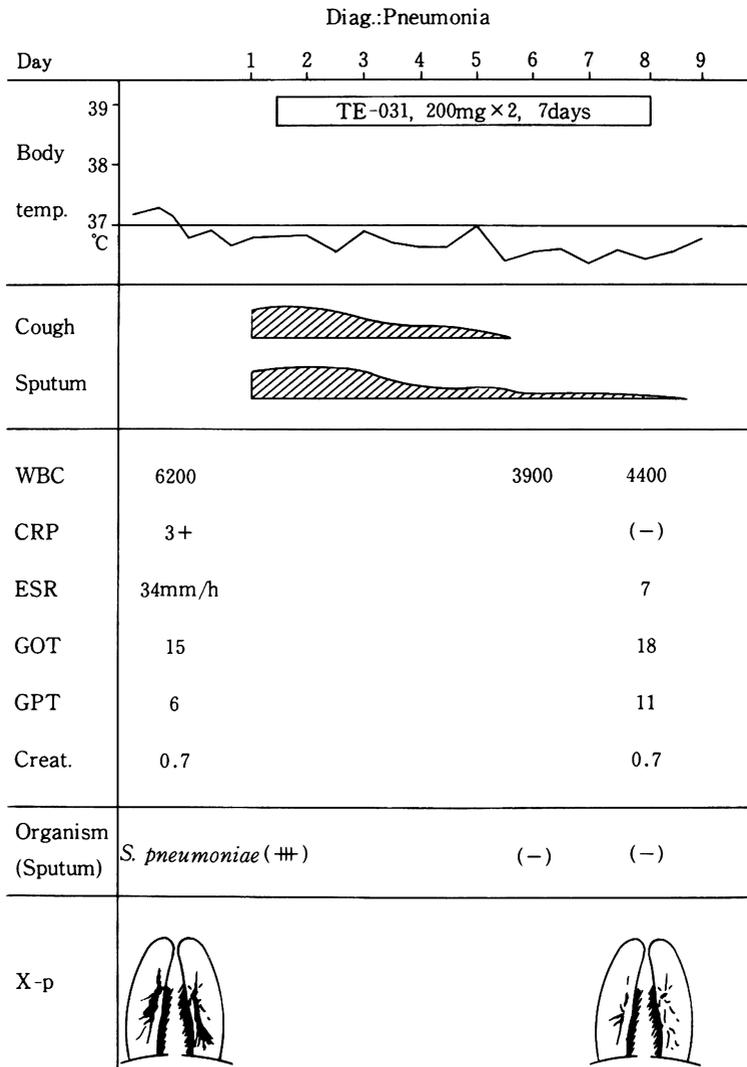


Table 4 Laboratory data before and after administration of TE-031

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Eosino (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Remarks
1	476	14.6	0	23.0	15	10	119*	23.7	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	N.D.	N.D.	N.D.	21.0	12	10	N.D.	20.1	0.6	
2	427	12.9	5	27.7	18	13	7.2	17.7	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	441	13.1	5	26.1	16	11	7.1	16.1	0.9	
3	467	14.4	3	24.2						
	↓	↓	↓	↓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	452	14.1	5	21.4						
4	485	14.3	3	30.2	20	21	5.7	11.9	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	462	14.2	2	31.3	13	10	5.5	14.6	1.0	
5	513	15.9	1	23.5	21	16	6.0	16.3	1.1	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	501	15.0	0	22.0	20	13	6.2	19.2	1.1	
6	402	11.2	0	28.0	14	17	17.5	9.6	0.7	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	390	11.2	2	33.7	12	9	13.4	5.1	0.8	
7	446	14.8	0	33.5	14	21	8.3	24.0	1.2	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	468	13.9	7	36.7	21	23	7.3	18.7	0.9	
8	495	15.2	8	32.0						
	↓	↓	↓	↓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	482	15.2	1	30.5						
9	509	15.4	0	25.0	18	9		13.4	1.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	N.D.	↓	↓	
	486	14.7	3	20.6	21	10		12.9	1.0	
10	377	12.1	0	11.8	17	7	4.7	14.5	0.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	360	11.2	1	22.1	22	11	3.8	12.3	0.9	
11	497	13.2	4	29.2	15	15	228*	15.5	0.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	461	12.7	1	28.0	17	13	225*	15.8	0.9	
12	425	12.7	4	35.9	13	10	125*	10.7	0.7	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	416	13.0	3	34.1	16	11	120*	10.1	0.6	
13	269	8.1	6	25.2	25	15	7.4	40.0	1.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	249	7.5	6	29.7	21	12	6.8	37.6	1.7	
14	468	14.6	3	17.9	27	27	168*	12.8	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	26	21	N.D.	N.D.	N.D.	
15	422	13.0	0	21.3	15	6	172*	12.9	0.7	□ Probably drug related (2wks after)
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	433	13.4	9	28.1	18	11	160*	11.5	0.7	
16	468	11.8	13	20.1	18	15	185*	14.2	0.7	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	431	10.9	7	26.5	17	12	180*	13.8	0.6	
17	602	14.9	4	23.4	25	18	87.2	22.5	0.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	N.D.	N.D.	6	N.D.	22	16	86.1	18.6	0.8	
18	427	13.6	3	29.0	12	6	5.3	10.9	1.0	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	444	14.1	7	22.5	17	14	6.1	14.8	1.0	
19	534	15.9	2	24.3	46	44	301*	13.7	0.8	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	492	14.4	2	26.5	24	28	N.D.	9.9	0.8	
20	428	13.4	2	20.1	9	6	138*	16.5	0.9	
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	419	14.1	0	30.9	12	14	116*	15.7	0.8	

* : IU N.D. : Not done

TE-031は、EMと同等またはそれ以上に好気性グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、レジオネラなどに強い抗菌力を有し、低濃度で増殖抑制作用を示すとされている。さらに、組織移行性も高く、とくに肺への移行性は優れて、EMの数倍から数十倍の濃度を示すとされている。

このような特性を有するTE-031を呼吸器感染症20例に1回100～200 mg、1日2回に投与して、その臨床効果を検討したところ、優れた臨床効果と細菌学的効果が得られた。肺炎では85.7%、慢性気管支炎では60.0%、気管支拡張症では75.0%および急性気管支炎66.7%と、

優れた臨床効果が得られた。細菌学的には *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* などに対して除菌、菌減少など効果が認められ、疾患の治癒または寛解をもたらすものと示唆された。また、重篤な副作用がみられなかった点も加え、本剤の有用性、安全性が示されたものと考えられた。

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

CLINICAL STUDY ON TE-031(A-56268) IN TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KINICHI IZUMIKAWA, TSUNETOSHI KOTEDA, YUJI SAKAMOTO and KATSUHIKO SAWATARI
Department of Internal Medicine, Sasebo General Hospital, Nagasaki

TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic synthesized from erythromycin(EM) by the Research Center of Taisho Pharmaceutical Co., was administered to 20 patients with respiratory tract infection. The clinical efficacy and side-effects of the therapy were investigated, and the results were as follows.

Twenty patients, 13 males and 7 females aged 19～84 years(mean age : 50.1 years) had pneumonia 7, aggravation of chronic respiratory disease 10(chronic bronchitis 5, bronchiectasis 4, and diffuse panbronchiolitis 1) or acute bronchitis 3.

TE-031 was orally administered in two daily doses of 100～200 mg each, for a period of 6～15 days(mean duration : 8.2 days). The total dose ranged from 1.2～4.5 g(mean : 2.5 g).

The clinical efficacy evaluation results were : excellent 5, good 10, fair 4 and poor 1.