

呼吸器感染症に対する TE-031 の臨床的検討

菅 守隆・安藤正幸・伊藤清隆・田中不二穂
坂田哲宣・杉本峯晴・荒木淑郎
熊本大学第一内科学教室

新規のマクロライド系抗生剤である TE-031 を呼吸器感染症患者 10 名、気管支拡張症 5 例、慢性気管支炎 3 例、気管支肺炎 1 例、急性気管支炎 1 例に投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

臨床効果は著効 3 例、有効 7 例で、全例有効以上の極めて優れた成績であった。細菌学的効果は、起炎菌と推定された 4 株、*H. influenzae* 2 株、*S. pneumoniae* 1 株、*S. aureus* 1 株のすべてが消失した。

臨床的副作用は 1 例に下痢が認められたが、臨床検査値異常は全例認められなかった。以上の成績より、TE-031 は呼吸器感染症の治療剤として非常に有用であると考えられた。

TE-031 は、エリスロマイシン(EM)から合成された新しいマクロライド系抗生剤である(Fig. 1)。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が得られ、特に肺への移行性に優れていることが明らかにされている¹⁾。本剤の抗菌スペクトルは、好気性グラム陽性菌、嫌気性菌、インフルエンザ菌を含む一部のグラム陰性菌の他、マイコプラズマ、レジオネラなどに抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は EM と同等もしくは若干強いとされる²⁾。そこで、今回我々は呼吸器感染症患者に TE-031 を投与し、本剤の臨床効果、副作用、細菌学的効果及び有用性を検討したので報告する。

I. 対象及び方法

対象症例は熊本大学第一内科を受診した外来患者 10 名で、男性 3 例、女性 7 例、年齢は 29 歳から 72 歳(平均年齢 54.3 歳)であった。疾患内訳は気管支拡張症 5 例、慢性気管支炎 3 例、気管支肺炎 1 例、急性気管支炎 1 例であった。これらの重症度は軽症 6 例、中等度 4 例で、基礎疾患として狭心症と胸郭形成術(症例 3)、僧帽弁狭窄症(症例 4)、本態性高血圧(症例 7)、甲状腺癌の術後(症例 8)、進行性全身性硬化症(症例 9)を有していた。投与量は、1 日 400 mg を朝・夕 2 回に分けて投与した。投与期間は 7 日から 14 日間であった。

臨床効果の判定は、自覚症状、他覚所見が投与後 3 日以内に著明な改善が認められるか、他剤無効例においては 7 日以内に著明な改善が認められた症例を著効とし、7 日以内に改善したものを有効、7 日を過ぎて 14 日までに軽度の改善を見たものをやや有効、不変及び悪化したものは無効とした。

細菌学的効果は、投与前、7 日後、投与終了後に喀痰培養を行い、投与前に検出された起炎菌の消長及び菌交

代を見た。

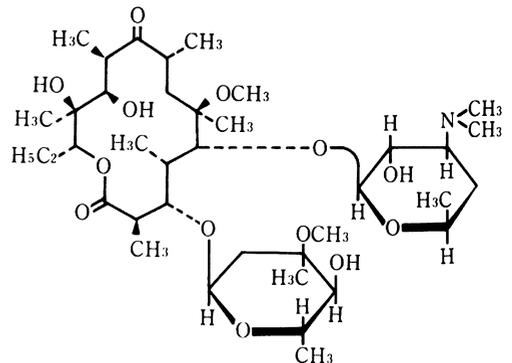
副作用の有無は自覚症状及び他覚所見より判定し、更に本剤投与前後に可能なかぎり血液像、肝機能、腎機能などの検査を行った。

II. 成績

呼吸器感染症 10 例における臨床効果及び細菌学的効果を Table 1 に示した。臨床効果は著効 3 例、有効 7 例で、全例有効以上の極めて優れた成績であった。

疾患別臨床効果は、気管支拡張症 5 例中著効 1 例、有効 4 例、慢性気管支炎 3 例中著効 1 例、有効 2 例、気管支肺炎 1 例は有効、急性気管支炎 1 例は著効であった。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



(-)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-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

細菌学的効果は、起炎菌と推定される細菌が喀痰より分離された症例は4例で、*H. influenzae* 2株、*S. pneumoniae* 1株、*S. aureus* 1株であり、これらは全て消失した。しかし、投与前の喀痰からは有意な起炎菌が検出されなかった気管支拡張症患者において、本剤投与7日後の喀痰から *P. aeruginosa* が分離された。

起炎菌別臨床効果は、*H. influenzae* を起炎菌とする気管支拡張症2例は何れも有効であり、*S. pneumoniae* の気管支拡張症1例は著効、*S. aureus* の慢性気管支炎は有効であった。

副作用は、1例に本剤投与3日目より1日1~2回の下痢が見られたが、投与を中止することなく7日間投与し、投与終了翌日より軽快した。臨床検査値異常は全例認められなかった(Table 2)。

著効例を提示する。

症例3: 胸郭形成術と狭心症が基礎疾患にあり、著明な労作時呼吸困難を伴う慢性呼吸不全状態の気管支拡張症の感染症例である。発熱、膿性痰50 ml 以上、呼吸困

難の増強があり、本剤を投与したところ投与3日目より自覚症状の著明な改善を認め、投与前の白血球数16,000が7日後には8,300となり、CRPの正常化、喀痰中の *S. pneumoniae* 10^8 /mlが消失したため、著効と判定した。

症例8: 2年前甲状腺癌の手術既往のある慢性気管支炎の急性増悪患者である。膿性痰20 ml 以上、咳嗽、炎症反応持続が2か月以上続き、この間セフェム系、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の断続的投与がなされたが全て無効であった。起炎菌は不明であったが、本剤投与後3日目より自覚症状の改善が見られ、7日後には完全に改善し、炎症反応も正常化したため、著効と判定した。

症例10: 基礎疾患はなく、本剤投与10日前より咳嗽、微熱があり、2日前より睡眠障害を来す強い咳嗽、39℃の高熱となった急性気管支炎症例で、投与2日目より解熱し、咳嗽も改善された。喀痰は殆ど喀出されず起炎菌不明であったが、臨床症状の著明な改善より著効と判定した。

Table 1 Clinical summary of cases treated with TE-031

Case No.	Age·Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dose (mg)×(/day)	Isolated organism	Clinical efficacy	Side-effects
				Duration (days)	Before		
					After		
1	57·F	Bronchiectasis		200×2	<i>H. influenzae</i> 10^8	Good	(—)
				7	(—)		
2	29·F	Bronchiectasis		200×2	Normal flora	Good	(—)
				7	<i>P. aeruginosa</i> 10^8		
3	72·M	Bronchiectasis	Angina pectoris	200×2	<i>S. pneumoniae</i> 10^8	Excellent	(—)
				14	(—)		
4	70·M	Bronchiectasis	Mitral stenosis	200×2	<i>H. influenzae</i> 10^8	Good	(—)
				7	(—)		
5	52·F	Bronchiectasis		200×2	Normal flora	Good	(—)
				7	Normal flora		
6	72·F	Chronic bronchitis		200×2	<i>S. aureus</i> 10^8	Good	(—)
				7	(—)		
7	56·M	Chronic bronchitis	Hypertension	200×2	Normal flora	Good	(—)
				7	Normal flora		
8	68·F	Chronic bronchitis	Thyroid ca.	200×2	Normal flora	Excellent	(—)
				7	Normal flora		
9	31·F	Bronchopneumonia	Progressive systemic sclerosis	200×2	N.T.	Good	(—)
				11			
10	36·F	Acute bronchitis		200×2→1	(—)	Excellent	Diarrhea
				7	(—)		

N.T.: Not tested

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with TE-031

Case No.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	Plts. ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	γ -GTP (U/L)	LDH (U/L)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (mm/h)
1	B	397	12.5	36.5	9.0	22.5	21	73	23	126	0.4	14	0.9	0.98	63
	A	395	12.8	37.4	6.1	25.6	25	65	20	114	0.6	19	0.6	0.5↓	52
2	B	472	13.2	40.5	6.5	23.1	25	49	25	145	0.4	8	0.6	1.17	65
	A	475	13.7	40.8	6.5	24.6	24	65	25	163	0.6	12	0.6	0.5↓	60
3	B	477	15.5	45.2	16.0	24.7	20	83	19	187	0.8	18	1.0	2.86	
	A	447	14.6	42.9	8.8	27.7	29	70	21	184	0.3	17	1.1	0.5↓	
4	B	370	11.8	35.3	6.2	18.0	48	168	46	236	0.7	15	1.0	1.31	94
	A	339	10.6	32.2	4.9	19.3	35	139	42	229	0.5	17	1.1	0.5↓	90
5	B	445	14.4	42.7	7.9	21.2	22	60	19	166	0.4	17	0.7	0.5↓	42
	A	444	14.2	42.2	5.4	22.8	28	51	22	160	0.3	19	0.8	0.5↓	26
6	B	447	13.6	40.4	5.6	23.6	20	69	28	218	0.4	13	0.7	0.5↓	15
	A	479	14.5	42.2	6.4	27.1	21	75	27	221	0.5	13	0.8	0.5↓	10
7	B	437	14.5	42.6	5.5	19.2	21	60	41	139	0.9	13	1.1	0.5↓	12
	A	453	14.8	43.6	5.4	21.6	21	59	48	146	0.9	13	1.2	0.5↓	12
8	B	410	13.7	39.2	6.6	26.3	20	115	21	193	0.3	14	0.9	1.54	50
	A	423	13.7	40.3	4.8	27.7	15	102	23	170	0.3	17	0.9	0.5↓	26
9	B	404	12.3	34.1	15.6	47.0	21	55	14	222	1.0	14	0.9	0.91	
	A	439	12.5	37.3	7.1	58.0	26	50	15	245	0.5	20	0.9	0.5↓	20
10	B	443	13.5	40.5	5.9	22.0	38	53	16	160	0.3	10	0.9	0.5	8
	A	474	14.3	43.4	4.0	26.9	21	55	13	152	0.6	10	0.7	0.5↓	5

Ⅲ. 考 案

今回、我々はエリスロマイシンから合成された新規のマクロライド系抗生剤である TE-031 の臨床的検討を行い、極めて優れた成績を得た。TE-031 は従来のマクロライド系抗生剤と比較して酸に対して安定で高い血中濃度と組織移行性、特に肺への移行性が優れている¹⁾ことが、今回の優れた成績に反映しているものと考えられる。対象となった呼吸器感染症のうち 8 例が慢性気道感染症であり、とくに症例 3、8 の症例のごとく、重症度が中等症で慢性呼吸不全状態の患者やセフェムおよびピリドンカルボン酸系抗菌剤の無効例にも著効を示したことは、本剤の呼吸器感染症における有用性が、従来のマクロライド系抗生剤より、より広いことを示唆する成績と考えられる。本剤の新薬シンポジウムの成績においても慢性気道感染症の有効率が 72% であり、また、マクロライド系抗生剤の特徴であるグラム陽性菌に対する強い抗菌力より、肺炎を含む急性感染症の有効率が約 85% であることから、本剤は慢性気道感染症を含む呼吸器感染症全般に有用性があると考えられる。これは慢性気道感染症の

起炎菌として頻度の高い *H. influenzae* の MIC が、ほぼ 1.56 から 3.13 で他のマクロライド系に比し優れているが、ABPC やピリドンカルボン酸系抗菌剤等に比較すると劣っている²⁾にもかかわらず、今回の成績が良かったのは、前述のごとく組織移行性の高いことによると考えられる。

症例 2 において投与前の喀痰からは有意の起炎菌が検出されず、投与後 *P. aeruginosa* が分離され、菌交代と判定した。本症例は気管支拡張症で、感染症状の無い時期にも時に *P. aeruginosa* が喀痰より分離され、これまでの急性増悪時の起炎菌としては *H. influenzae* が多い症例である。

副作用として、症例 10 に投与 3 日目より 1 日 1~2 回の下痢を見たが投与を中止することなく 7 日間投与可能であり、他には臨床検査値異常を含め副作用はなく、安全性には問題ないと考えられた。

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 STUDIES ON TE-031 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO, KIYOTAKA ITO, FUJIHO TANAKA,

TETSUNOBU SAKATA, MINEHARU SUGIMOTO, SUKURO ARAKI

First Department of Internal Medicine, Medical School, Kumamoto University, Kumamoto

TE-031, a new macrolide antibiotic, was administered to 10 patients with respiratory tract infection (bronchiectasis 5, chronic bronchitis 3, bronchopneumonia 1 and acute bronchitis 1) to evaluate its clinical efficacy.

Clinical response was excellent in 3 cases and good in 7. Bacteriologically, 4 strains of the causative organisms (*H. influenzae* 2, *S. pneumoniae* 1 and *S. aureus* 1) were eradicated. The only side-effect was diarrhea in one patient. No abnormal laboratory findings were observed.

These results suggest that TE-031 is very useful for the treatment of respiratory tract infections.