

耳鼻咽喉科領域における TE-031 の基礎的、臨床的検討

新川 敦・田村嘉之・清水浩二・三宅浩郷
東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室

本邦で開発された新しい経口マクロライド系薬剤である TE-031 の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討を試みた。

臨床成績では、急性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪症、急性腺窩性扁桃炎、急性咽喉頭炎、慢性副鼻腔炎急性増悪症、急性副鼻腔炎の計36例に本剤の1回150 mg 1日2回の3～14日間の経口投与を行い、著効、有効併せて20例(有効率55.6%)の成績を得た。

急性症患だけに限って検討すると19例中14例が有効以上(73.7%)であったのに対し、慢性炎症または慢性疾患の急性増悪症例の17例では6例のみが有効以上であり、有効率は35.3%と低くなる結果が得られた。また副作用は3例に認められたがいずれも軽度で薬剤の投与続行には支障はなかった。

この結果から、本剤の使用はその安全性の高い点を考え、急性疾患新鮮例での first choice として有用性の高い薬剤であることが考えられた。

TE-031 は大正製薬株式会社研究所で開発された新規のマクロライド系内服用抗生剤である。本剤は従来のエリスロマイシン(EM)とほぼ同様の抗菌スペクトルを有するが、諸組織への良好な組織移行性、及び尿中排泄が高い点など興味ある体内動態が示唆されている。そのためその抗菌力の推移が注目される薬剤である。また1回100～200 mg 1日2回投与の用法、用量で十分な治療効果が期待できることから、従来のマクロライド系抗生剤で問題となった肝障害が、その1日投与量の低減に伴い、より安全性の期待できる薬剤と考えられる。

今回我々は TE-031 について耳鼻咽喉科領域感染症に対する効果、安全性を検討し、また耳鼻咽喉科領域の組織内への移行の検討を行ったので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象

昭和61年4月から6月までに当科外来を受診した耳鼻咽喉科感染症36例について、全ての症例で TE-031 1回150 mg を1日2回経口投与し、その臨床効果及び副作用について検討した。年齢は13歳から58歳まで平均36歳であった。TE-031 投与前後には血液一般検査、肝機能検査、尿検査を可能な限り実施し、これらに対する影響の有無についても検討した。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は原則として以下の基準で行った。自覚的、他覚的所見、起炎菌の消失が4日以内に認められた場合を著効とし、自覚所見が7日以内に消失したものを有効、2週間以内に自覚所見が改善傾向を示したものをやや有効、所見に変化を認めないものを無効とし

た。

3. 成績

臨床成績を検討した36例の一覧表を Table 1 に示した。症例1～4が急性中耳炎、症例5～8が慢性中耳炎、症例9～17が慢性化膿性中耳炎急性増悪症、症例18～19の2例が急性副鼻腔炎、症例20～23の4例が慢性副鼻腔炎急性増悪症、症例24が急性咽喉頭炎、症例25～36が急性化膿性扁桃炎である。以下に各疾患別にその臨床成績を詳述する。

1) 急性中耳炎

大学病院へ受診する成人の中耳炎で急性のものは比較的希であり、それも完全に新鮮例ではなく、他の耳鼻咽喉科医からの紹介患者が多い。今回の検討でも2例が他医からの紹介で難治の症例であるとのことであった。我々の検索した結果、1例(症例4)で *P. aeruginosa* が検出されており、その他の2例はいずれも有効以上、*H. influenzae* が検出された1例は無効であった。

2) 慢性化膿性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪症

本疾患13例について1回150 mg 1日2回内服にて4～8日間投与した結果、Table 1 に示す如く、耳漏の完全停止、耳内の発赤、鼓室内粘膜腫脹の改善をみた著効、有効症例は著効1例、有効3例で有効率は30.8%であった。またやや有効の3例、無効の6例についてその検出菌を検討するとやや有効の3例は *K. pneumoniae*、*S. aureus* (MIC >100) などが検出されており、本剤の抗菌力を有しない菌が検出されている。また無効症例でも耐性の *S. aureus* が2例、*P. vulgaris* が1例、*P. aeruginosa* が2例、*P. putida* が1例に検出され、これも有効な菌種ではないことが判明している。

Table 1-1 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	Severity	Administration			Organisms (MIC : TE-031 10 ⁶ cfu/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
					Dose (mg/day)	Term (days)	Total dose(g)				
1	M	50	Acute otitis media	Moderate	300	4	1.2	<i>S. aureus</i> (0.1)	Eradicated	Excellent	(-)
2	F	17	Acute otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (3.13)	Unchanged	Poor	(-)
3	F	28	Acute otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> (50)	Eradicated	Good	(-)
4	M	39	Acute otitis media	Moderate	300	4	1.2	<i>S. epidermidis</i> <i>S. haemolyticus</i> (0.1) <i>P. aeruginosa</i> (>100)	Eradicated	Good	(-)
5	F	54	Chronic otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> <i>B. catarrhalis</i> (1.56)	Unknown	Good	(-)
6	F	27	Chronic otitis media	Moderate	300	5	1.5	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. ascorbata</i> (12.5) <i>Corynebacterium</i> sp.	Unchanged	Fair	(-)
7	M	18	Chronic otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>P. vulgaris</i> (>100)	Unknown	Poor	(-)
8	F	54	Chronic otitis media	Moderate	300	4	1.2	<i>S. aureus</i> (>100)	Unchanged	Poor	(-)
9	M	32	Exacerbation of chronic otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Good	(-)
10	M	36	Exacerbation of chronic otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> (>100)	Unchanged	Poor	(-)
11	F	47	Exacerbation of chronic otitis media	Moderate	300	8	2.25	<i>S. aureus</i> (0.1)	Eradicated	Good	(-)
12	M	40	Exacerbation of chronic otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> (>100)	Reduced	Fair	(-)
13	M	16	Exacerbation of chronic otitis media	Severe	300	5	1.5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i> (>100)	Unchanged	Poor	(-)
14	F	57	Exacerbation of chronic otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.05)	Unchanged	Fair	(-)
15	M	53	Exacerbation of chronic otitis media	Moderate	300	5	1.5	<i>A. xyloxydians</i> <i>P. putida</i> (>100)	Unchanged	Poor	(-)
16	M	42	Exacerbation of chronic otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> (>100) <i>Corynebacterium</i> sp.	Unchanged	Poor	Stomach pain
17	M	51	Exacerbation of chronic otitis media	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.1)	Eradicated	Excellent	(-)
18	F	35	Acute paranasal sinusitis	Moderate	300	7	2.1	<i>S. marcescens</i> (>100)	Eradicated	Good	(-)

Table 1-2 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	Severity	Administration			Organisms (MIC: TE-031 10 ⁶ cfu/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
					Dose (mg/day)	Term (days)	Total dose(g)				
19	M	38	Acute paranasal sinusitis	Moderate	300	14	4.2	<i>H. influenzae</i> <i>E. cloacae</i> (100)	Unknown	Good	(-)
20	M	50	Exacerbation of chronic paranasal sinusitis	Moderate	300	10	3.0	<i>Staphylococcus</i> sp. (0.1)	Unchanged	Fair	(-)
21	M	43	Exacerbation of chronic paranasal sinusitis	Moderate	300	7	2.1	<i>S. marcescens</i> (>100)	Eradicated	Excellent	(-)
22	F	24	Exacerbation of chronic paranasal sinusitis	Moderate	300	9	2.7	<i>S. marcescens</i> (>100) <i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i>	Unknown	Fair	(-)
23	M	28	Exacerbation of chronic paranasal sinusitis	Moderate	300	14	4.2	<i>S. marcescens</i> (>100) <i>S. pneumoniae</i>	Unknown	Good	(-)
24	F	49	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	300	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (0.1) <i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	(-)
25	M	26	Acute tonsillitis	Moderate	300	7	2.1	<i>Streptococcus</i> Group G (0.2)	Eradicated	Fair	(-)
26	M	35	Acute tonsillitis	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.2)	Eradicated	Excellent	(-)
27	F	21	Acute tonsillitis	Moderate	300	3	0.9	α - <i>Streptococcus</i> sp.	Eradicated	Excellent	(-)
28	M	29	Acute tonsillitis	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.1)	Changed	Fair	(-)
29	F	58	Acute tonsillitis	Moderate	300	8	2.4	<i>Streptococcus</i> Group G (0.2)	Eradicated	Excellent	Stomach pain
30	M	13	Acute tonsillitis	Moderate	300	6	1.8	<i>H. influenzae</i> <i>S. agalactiae</i> (0.2)	Eradicated	Excellent	(-)
31	M	33	Acute tonsillitis	Moderate	300	12	3.6	<i>Streptococcus</i> Group C	Eradicated	Good	(-)
32	F	50	Acute tonsillitis	Moderate	300	5	1.5	<i>S. agalactiae</i> (0.2)	Unchanged	Poor	(-)
33	F	25	Acute tonsillitis	Moderate	300	4	1.2	<i>Streptococcus</i> Group G <i>S. pyogenes</i> (0.2)	Eradicated	Poor	Diarrhea Stomach pain
34	M	29	Acute tonsillitis	Moderate	300	6	1.8	<i>S. aureus</i> <i>B. catarrhalis</i> (0.2)	Eradicated	Good	(-)
35	F	31	Acute tonsillitis	Moderate	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.2) <i>Streptococcus</i> Group C	Eradicated	Excellent	(-)
36	M	24	Acute tonsillitis	Slight	300	4	1.2	<i>H. parahaemolyticus</i>	Eradicated	Excellent	(-)

3) 急性副鼻腔炎

急性副鼻腔炎は2例に使用し、いずれも有効の判定であった。本剤の急性疾患それも新鮮例での有効性が高いことが示されている。

4) 慢性副鼻腔炎急性増悪症

本疾患4例に対して1日300 mg、7~14日投与を行ったが、4例中2例が有効以上であり、50.0%の有効率であった。やや有効の2例でも臨床的には頭痛の減少、鼻漏の減少などが認められたが、完全には消失しないため、効果の判定基準からやや有効と判定した。

5) 急性咽喉頭炎

急性咽喉頭炎は1例に使用した。検出菌は *Streptococcus* sp. が多い分野であるが、本症例でも *S. pneumoniae* が検出されており有効であった。

6) 急性腺窩性扁桃炎

12例の症例のうち著効6例有効2例で有効率は66.7%であった。著効症例が多いことが目立つ。やや有効の2例、無効の2例の菌検索ではいずれも臨床効果が期待できる菌種であり、またその抗菌力もあったが、臨床効果と結びつかなかった。その原因を検討したが、追求することができなかった。

以上の臨床成績をまとめると、Table 2の通りとなり、治療効果判定可能の36例では、著効9例、有効11例、やや有効7例、無効9例との結果であり、有効以上の有効率でみると55.6%であった。また急性感染症のみでは19例中有効以上は14例であり、有効以上は73.7%の良好な成績が得られた。

細菌学的効果でみると、単独感染、混合感染の別でみ

たものが Table 3の通りであり、単独感染の有効率が54.5%であり、混合感染の有効率は57.1%との成績が得られた。

また菌種別の検討では Table 4の通りであり、グラム陽性菌では *S. aureus* での消菌率が66.7%であり、グラム陽性菌全体での71.4%と同様の消菌率が得られている。

グラム陰性菌についてみると、本薬剤に有効な菌種は少ないが、それでも全体で46.7%の消菌率が得られている。

副作用がみられた症例は症例番号16の42歳の男性と症例29の58歳女性、症例33の25歳女性の3例にみられた。この詳細は Table 5に示した。いずれも軽度のものであったため、薬剤は全例で継続可能であった。その他の重大な副作用は認められなかった。

また検索しえた10例の症例のなかで、臨床検査値異常は1例もなかった。

II. 基礎的検討

1. 耳鼻咽喉科感染症で手術を施行した7例について TE-031内服後の血清中濃度及び組織内濃度を測定した。

2. 投与方法、材料採取方法

手術において組織を摘出する予定の2時間前に TE-031 150 mg を内服させ、手術によって摘出した組織を検査対象とし、さらに組織採取と同時に血液を採取し、併せて血清中濃度を検討した。採取した血液は直ちに血漿を分離し、組織は周辺に付着する血液を生食水で軽く洗浄してそれぞれ-80度で凍結保存し、一括測定に備えた。

Table 2 Clinical efficacy

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	4	1	2		1	
	Chronic	4		1	1	2	
	Exacerbation of chronic	9	1	2	2	4	
	Sub-total	17	2	5	3	7	41.2
Paranasal sinusitis	Acute	2		2			
	Exacerbation of chronic	4	1	1	2		
	Sub-total	6	1	3	2		66.7
Acute tonsillitis		12	6	2	2	2	66.7
Acute pharyngolaryngitis		1		1			
Total		36	9	11	7	9	55.6

Table 3 Clinical effectiveness classified by pattern of organisms

Pattern of organisms		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Single infection	Gram (+)	16	5	4	5	2	54.5
	Gram (-)	6	2	1		3	
	Sub-total	22	7	5	5	5	
Mixed infection	Gram (+) · (+)	3	1			2	57.1
	Gram (+) · (-)	5	1	4			
	Gram (-) · (-)	3		1		2	
	Gram (+) · (-) · (-)	2			2		
	Gram (+) · (+) · (-)	1		1			
Sub-total	14	2	6	2	4	57.1	
Total		36	9	11	7	9	55.6

Table 4 Bacteriological response

Organism	No. of Strains	Eradicated	Reduced	Unchanged	Eradication rate (%)
<i>S. haemolyticus</i>	1	1			71.4
<i>S. aureus</i>	12	8	1	3	
<i>S. epidermidis</i>	2	2			
<i>S. pyogenes</i>	1	1			
<i>S. agalactiae</i>	2	1		1	
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			
<i>Streptococcus</i> Group C	2	2			
<i>Streptococcus</i> Group G	3	3			
<i>Staphylococcus</i> sp.	1			1	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1			
<i>Corynebacterium</i>	2			2	
Sub-total	28	20	1	7	
<i>S. marcescens</i>	2	2			
<i>P. aeruginosa</i>	3	1		2	
<i>P. putida</i>	2			2	
<i>H. influenzae</i>	3	2		1	
<i>H. parahemolyticus</i>	1	1			
<i>B. catarrhalis</i>	1	1			
<i>A. xylosoxydans</i>	1			1	
<i>K. pneumoniae</i>	1			1	
<i>K. ascorbata</i>	1			1	
Sub-total	15	7	0	8	
Total	43	27	1	15	62.8

採取した耳鼻咽喉科領域の組織は扁桃4例、上顎洞粘膜2例、中耳粘膜1例の合計7例である。

3. 測定法

TE-031の濃度測定については *M. luteus* ATCC 9341を検定菌とするペーパーディスク法でおこなった。

4. 成績

TE-031の血清中の濃度は TE-031 150 mg 投与後2時間にて0.09~1.45 $\mu\text{g/ml}$ を示し、平均0.50 $\mu\text{g/ml}$ であった。それに対し、組織内では1.80~6.30 $\mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示し、平均3.26 $\mu\text{g/g}$ であった。その組織への移行率は1.7~20.0倍(Table 6)を示した。

Ⅲ. 考 案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、その検出菌種及び薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗生剤を使用する医師側もそれに応じて、投与薬剤を変更していく必要がある。

最近における耳鼻咽喉科領域の細菌の変化は、耐性ブドウ球菌と *K. pneumoniae*, *proteus* sp., *Serratia*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌が増加してきていることであろう。このような原因菌に対し、セフェム系薬剤とアミノグリコシド系薬剤またごく最近ではニューキノロン

Table 5 Adverse reactions

Case	Dose	Diagnosis	Item (Degree)	Drug relationship
58F	300mg/day×8days	Acute tonsillitis	Stomach pain (Slight)	Probable
25F	300mg/day×4days	Acute tonsillitis	Diarrhea (Slight)	Probable
			Stomach pain (Slight)	Definite
42M	300mg/day×7days	Exacerbation of chronic otitis media	Stomach pain (Slight)	Probable

Table 6 Concentration of TE-031 in serum and tissue

Case No.	Dose (mg)	Sampling time after administration (h)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Ratio (Tissue/Serum)
1	150	2	Tonsil R 4.85	0.39	12.4
2	150	2	Tonsil L 1.80	0.09	20.0
3	150	2	Tonsil L 2.40	1.45	1.7
4	150	2	Tonsil 2.75	0.50	5.5
5	150	2	Mucous membrane of maxillary sinus 4.75	0.43	11.0
6	150	2	Mucous membrane of maxillary sinus <1.95	0.09	—
7	150	2	Granulation tissue of antrum 6.30	0.53	11.9

系薬剤が開発及び販売されて、有効性を高めている。

一方、マクロライド系薬剤は近年の耐性菌の増加に伴い、徐々に使用頻度が減少する傾向にある。しかしまだ安全性の高い薬剤として根強い人気を保ち続けているのが現状と考える。

TE-031はエリスロマイシン(EM)から合成された新しい合成マクロライド系抗生剤であり、その吸収の良さ、半減期の長さからみて、使用量がEMが1200 mg程度であるに対し、1回150 mgないし200 mgの1日2回の用法用量で十分な治療効果が期待できる薬剤であるとされる。そのためにマクロライド系抗生剤で問題であった肝機能障害が軽減され、さらに安全性の高い薬剤であることが推定できるとされている。

我々は耳鼻咽喉科領域への薬剤の組織移行性を手術材料を使用し検討してみた。その結果は非常に高い組織への移行性を示し、当初の予想された吸収の良さが証明されたものと考えている。

今回またその臨床的検討を行って見たが、耳鼻咽喉科感染症の分離菌の変化から、本剤に対して耐性を有する菌株が増加し、感受性を持たない菌群が多く検出されている。これはTable 4に示した通りである。従って近年におけるマクロライド系薬剤の使用法としては、あくまでも急性疾患でかつ、他院で治療のされていない新鮮例に対してその有用性があると考えられる。これは我々の結果でも、急性疾患に対しては73.7%、慢性疾患または慢性疾患の急性増悪症に対しては35.3%という有効率の差となっていることでも裏付けできるものと考えている。

副作用は我々の検討した36例中3例(8.3%)に軽度の胃腸障害が認められた。しかしこれらはいずれも軽度であり、薬剤を中止することなく投与を継続可能であった症例である。したがって安全性の高い薬剤であることが推定される。

我々の検討では臨床検査値異常は1例も認められていない。TE-031の総合成績ではGOT, GPTの上昇を1~2%に認めたとの報告があり、抗生剤を使用するには絶対安全な薬剤はないといえる。

当初副作用が少なく、安全性の高い薬剤であるとされていたニューキノロン系薬剤も、一部の市販されたニューキノロン系薬剤と他剤とくに消炎剤(フェンブフェン)との併用により、痙攣という強い中枢神経症状を副作用として持つことが知られてきた。またペニシリン系、セフェム系薬剤もそのアレルギー性ショックの報告が追加されている。こういったことを考えると、本剤の如きマクロライド系薬剤は長い臨床使用経験があり、他剤との併用においても安全性の高い薬剤であることが実証されている。こういった経緯を考えると、臨床例で安全性を第一にすべき例、また急性疾患で新鮮例については、本剤はfirst choiceの薬剤として有用性の高い薬剤であると考えられる。

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

TE-031(A-56268) IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

ATSUSHI SHINKAWA, YOSHIYUKI TAMURA, KOJI SHIMIZU and HIROSATO MIYAKE
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Tokai University, Kanagawa

We studied the clinical effect of TE-031(A-56268), a new macrolide developed in Japan, in the field of otorhinolaryngology.

TE-031 150 mg was administered orally twice daily for 4~14 days to 36 patients with acute tympanitis, acute aggravation of chronic tympanitis, acute lacunar tonsillitis, acute laryngopharyngitis, acute aggravation of chronic sinusitis, or acute sinusitis, with moderate efficacy in 20 patients(a positive results ratio of 55.6%).

In 19 cases of acute illness, 14 showed effective or better(73.7%). In 17 cases of acute aggravation of chronic inflammation or chronic disease, the drug was effective or better in only 6 cases, so that the positive ratio was lower(35.3%). Side-effects were observed in 3 cases but were slight, allowing continuance of administration.

From the above results, we consider TE-031 a very safe and useful drug, and recommend it as first choice in new cases of acute otorhinolaryngological disease.