

TE-031の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討

征矢野 薫・馬場駿吉・森 慶人・鈴木賢二

島田純一郎・稲垣光昭・小林武弘

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科教室

丸尾 猛・伊藤晴夫

愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

TE-031の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行い下記の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 24株に対して Erythromycin とほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症30例に対して実施した臨床成績は、著効12例、有効12例、やや有効3例、無効3例で有効率は80.0%であった。

3. 副作用

副作用は全症例において認められなかった。

TE-031は、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マクロライド系の抗生物質である。その構造式は (Fig. 1) に示すようである。

その抗菌力はマクロライド系抗生物質では従来もっとも強力とされている EM と同等もしくは若干強く、また従来のエリスロマイシン系抗生物質が酸(胃酸)に対して不安定であることが最大の弱点であったのに対し、TE-031は酸に極めて安定であり、経口投与により高い血中濃度と持続性を示すため、その臨床的な有用性が期待されている¹⁾。

今回我々は、耳鼻咽喉科領域感染症における TE-031 の基礎的ならびに臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

I. 抗菌力

標準菌株8株と臨床分離の *S. aureus* 24株について日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、その最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、併せて Erythromycin (EM) と比較検討した。

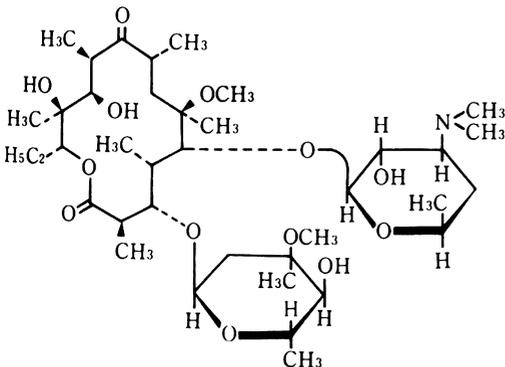
標準菌株に対する MIC は Table 1 に示すように、他のマクロライド系抗生物質と同様にグラム陽性球菌属には優れた抗菌力を認め、マクロライド系抗生物質では従来最も強力とされていた EM と同等であったが、グラム陰性桿菌群にはほとんど抗菌力を示さなかった。また臨床分離の *S. aureus* 24株に対する MIC は Fig. 2 に示すようであった。24株中21株(87.5%)が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止されており EM より優れた MIC を示した。

II. 臨床成績

昭和61年4月より62年3月までに名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科外来、愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科外来を受診した、急性化膿性中耳炎6例、慢性中耳炎急性増悪7例、急性副鼻腔炎7例、慢性副鼻腔炎急性増悪2例、急性扁桃炎2例、その他(耳癩等)7例、合計31例について TE-031 100 mg 錠を用い臨床的検討を行った。投与対象の年齢は13~69歳で、男13例、女18例であり、用法及び用量は1日200~400 mg を分2毎食前投与し、投与期間は3~14日間とした。なお、外耳道炎1例(症例29)は、感染症状が不明確であったため効果判定から除外した。

効果判定については、おおむね下記の基準に従った。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



著効：薬剤投与後3日後までに主な症状が消失し所見に著しい改善が見られたもの。

有効：薬剤投与後6日後までに主な症状が消失し所見の改善が見られたもの。

やや有効：薬剤投与後7日を越えて症状の消失ならびに所見の改善が見られたもの。あるいは6日後までに症状は改善しても所見の改善が充分でないもの。

無効：薬剤投与後も主な症状が消失せず所見の改善もみられないもの。

各疾患別の概要は Table 2 に示した。

30例の臨床成績を疾患別に一括すると Table 3 に示すとおりである。

急性化膿性中耳炎では著効2例、有効2例、無効2例

と66.7%の有効率を得た。慢性中耳炎の急性増悪では、著効1例、有効3例、やや有効2例、無効1例であり57.1%の有効率を示した。急性扁桃炎は2例と少数ではあったが2例とも著効を示した。耳、鼻瘻は5例中著効5例で有効率100%と良好な成績であった。副鼻腔炎感染症について、急性副鼻腔炎では著効1例、有効6例、慢性副鼻腔炎の急性増悪では有効1例、やや有効1例であり、有効率88.9%と良い成績であった。急性咽喉頭炎は著効1例という成績を得た。これらの成績を総合すると、著効12例、有効12例、やや有効3例、無効3例であり、有効率は80.0%であった。副作用は全例に認められず、臨床検査についても本剤によると思われる検査値の異常は認められなかった。

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* (24 strains)

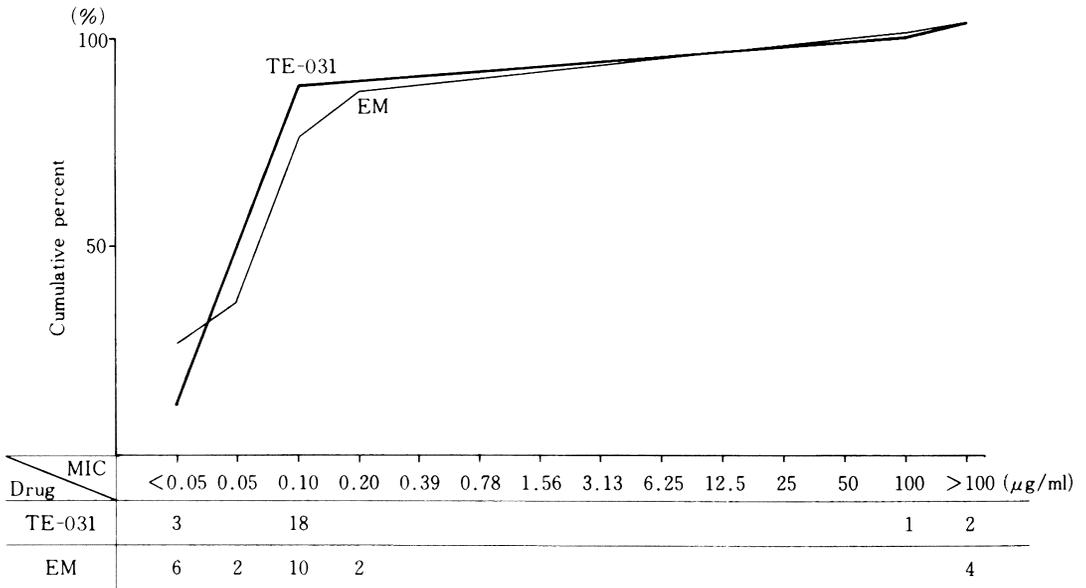


Table 1 Antibacterial spectra of TE-031 and EM

Organism	TE-031	EM
<i>S. aureus</i> FDA 209P	≤0.05	≤0.05
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	≤0.05	50
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤0.05	≤0.05
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	25	25
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	25	50
<i>P. vulgaris</i> OX-19	100	>100
<i>M. organii</i> IFO 3848	>100	>100

Table 2-1 Clinical studies of TE-031

No. Age	Sex	Diagnosis	Organisms Before After	Method of administration			Clinical effect	Side- effects
				Daily dose (mg)	Term (days)	Total dose (g)		
1 38	F	L)Acute otitis media	<i>S. aureus</i> (+)	400	7	2.8	Poor	(-)
			<i>S. aureus</i> (++)					
			<i>E. coli</i> (++)					
2 59	F	L)Acute otitis media	<i>S. pneumoniae</i> (++)	300	4	1.2	Excellent	(-)
			(-)					
3 45	M	R)Acute otitis media	CNS (+)	400	7	2.8	Poor	(-)
			<i>S. aureus</i> (+)					
4 25	M	R)Acute otitis media	<i>S. aureus</i> (###)	300	4	1.2	Excellent	(-)
			(-)					
5 29	F	R)Acute otitis media	<i>S. pneumoniae</i> (++)	300	7	2.1	Good	(-)
			(-)					
6 42	F	R)Acute otitis media	<i>S. aureus</i> (###)	400	7	2.8	Good	(-)
			(-)					
7 42	F	R)Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (###)	400	7	2.8	Good	(-)
			(-)					
8 37	M	R)Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (###)	300	7	2.1	Good	(-)
			(-)					
9 35	F	L)Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (###)	200	7	1.4	Excellent	(-)
			(-)					
10 43	F	L)Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>A. calcoaceticus</i> (++)	200	7	1.4	Poor	(-)
			<i>S. aureus</i> (+)					
11 60	F	L)Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> (###)	400	7	2.8	Fair	(-)
			<i>P. aeruginosa</i> (###)					
12 53	M	L)Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (###)	400	7	2.8	Good	(-)
			(-)					
13 69	M	R)Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (++)	400	7	2.8	Fair	(-)
			<i>S. aureus</i>					
14 46	F	Bs)Acute sinusitis	<i>B. catarrhalis</i> (+)	300	7	2.1	Good	(-)
			(-)					
15 13	F	R)Acute sinusitis	<i>H. influenzae</i> (+)	200	7	1.4	Good	(-)
			<i>S. aureus</i> (++)					
			(-)					
16 36	F	Bs)Acute sinusitis	<i>H. influenzae</i>	400	7	2.8	Excellent	(-)
			<i>S. pneumoniae</i>					
17 40	M	Bs)Acute sinusitis	<i>S. aureus</i> (+)	400	7	2.8	Good	(-)
			(-)					
18 35	M	R)Acute sinusitis	No growth	300	7	2.1	Good	(-)
			(-)					

Table 2-2 Clinical studies of TE-031

No. Age	Sex	Diagnosis	Organisms Before After	Method of administration			Clinical effect	Side-effects
				Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)		
19 21	M	R)Acute sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> (+) (-)	300	7	2.1	Good	(-)
20 41	F	L)Acute sinusitis	<i>H. influenzae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) (-)	200	8	1.6	Good	(-)
21 34	F	Bs)Chronic sinusitis (Acute exacerbation)	<i>H. influenzae</i> (+) <i>S. aureus</i> (+)	400	7	2.8	Good	(-)
22 41	F	Chronic sinusitis (Acute exacerbation)	CNS (+) (-)	300	14	4.2	Fair	(-)
23 26	F	Acute tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> (+) (-)	200	5	1.0	Excellent	(-)
24 17	M	Acute tonsillitis	α - <i>Streptococcus</i> sp. (-)	300	7	2.1	Excellent	(-)
25 50	F	R)Ear fruncle	CNS (+) (-)	200	3	0.6	Excellent	(-)
26 61	M	R)Ear fruncle	<i>S. aureus</i> (+) (-)	200	3	0.6	Excellent	(-)
27 20	F	L)Ear fruncle	<i>S. epidermidis</i> (-)	200	4	0.8	Excellent	(-)
28 16	M	L)Ear fruncle	CNS (+) (-)	200	4	0.8	Excellent	(-)
29 36	M	R)Acute otitis externa	CNS (+) (-)	200	7	1.4	Unkown	(-)
30 44	F	Nose fruncle	<i>S. aureus</i> (+) (-)	200	3	0.6	Excellent	(-)
31 36	M	Acute pharyngolaryngitis	<i>S. pyogenes</i> (+) (-)	300	4	1.2	Excellent	(-)

Table 3 Clinical effectiveness efficacy

Diagnosis	Clinical effect				Total efficacy (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute otitis media	2	2		2	4/6 (66.7)
Acute exacerbation of chronic otitis media	1	3	2	1	4/7 (57.1)
Acute sinusitis	1	6			7/7 (100)
Acute exacerbation of chronic sinusitis		1	1		1/2 (50.0)
Acute lacunar tonsillitis	2				2/2 (100)
Others	6				6/6 (100)
Total	12(40.0)	12(40.0)	3(10.0)	3(10.0)	24/30 (80.0)

Ⅲ. 考 察

従来のマクロライド系抗生物質は、酸に対して不安定であることが最大の弱点であったが、今回開発されたTE-031は酸に極めて安定であり経口投与によって高い血中濃度と持続性を示す。我々は、標準菌株と臨床分離の *S. aureus* 24株に対する本剤の抗菌力をEMと比較した。その成績は前述したように標準菌株では、他のマクロライド系抗生物質と同様、グラム陽性球菌群には優れた抗菌力を示す傾向が見られた。臨床分離の *S. aureus* 24株では21株(87.5%)が0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、臨床分離の *S. aureus* に対してはEMより優れたMICを示した。他の菌種については検討していないが、他のグラム陽性菌群についてもEMとほぼ同等あるいは若干すぐれた抗菌力を有すると思われる。

耳鼻咽喉科領域感染症30例に対する臨床成績は著効12例、有効12例、やや有効3例、無効3例で有効率80.0%であり良好な成績を得た。

分離菌別細菌学的効果でも *S. aureus* で不変2例と *P. aeruginosa* 不変1例を認めたと、その他は良好な効果

を示した。

副作用は全症例に認められず、本剤に関連のあると思われる臨床検査値の異常も認められなかった。

近年グラム陰性菌群感染症が注目されているが、耳鼻咽喉科領域では他の領域と異なり現在もなおグラム陽性菌群の検出率は高く、グラム陽性菌群に高い抗菌力を示すマクロライド系抗生物質の中でも従来もっとも強力とされてきたEMと同等ないし若干優れた抗菌力を有し、かつ、弱点とされていた酸に対しても極めて安定であり、高い血中濃度と持続性を示す新マクロライド系抗生物質である本剤の有用性が大きく期待される。

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
- 2) MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

TE-031(A-56268)IN OTORHINOLARYNGOLOGY

KAORU SOYANO, SHUNKICHI BABA, YOSHITO MORI, KENJI SUZUKI, JUNICHIRO SHIMADA,
MITSUAKI INAGAKI and TAKEHIRO KOBAYASHI

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Nagoya City University, Nagoya

TAKESHI MARUO and HARUO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Aichi Prefectural Koseiren Showa Hospital, Aichi

We carried out basic and clinical studies on TE-031(A-56268) in the field of otorhinolaryngology. The results are described below.

1) Antibacterial activity

TE-031's antibacterial activity against 24 clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus* was comparable to that of erythromycin.

2) Clinical results

TE-031 was administered to 30 patients with otorhinolaryngological infections. The results of the evaluation of clinical efficacy were excellent 12, good 12, fair 3, and poor 3. The overall efficacy rate was thus 80.0%.

3) side-effects

None were experienced.