

TE-031の耳鼻咽喉科領域における臨床的効果

鈴木 衛・田頭宣治・平川勝洋・夜陣紘治・原田康夫
広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

野田益弘

広島赤十字病院耳鼻咽喉科

築家大介

広島総合病院耳鼻咽喉科

黒川道徳

尾道総合病院耳鼻咽喉科

二宮優子

吉田総合病院耳鼻咽喉科

菊屋義則

中国労災病院耳鼻咽喉科

TE-031(1回150 mg, 1日2回, 1週間経口投与)の耳鼻咽喉科領域における有用性を臨床効果, 細菌学的効果の面より検討した。疾患全体としての有効率は80.0%で, このうち著効が66.7%であった。疾患別では, 中耳炎では有効以上が81.0%あり, 扁桃炎ではさらに有効率が高かった。病型別の有効性では, 急性症で効果が高く, 全体で91.3%の有効率であった。細菌学的には, *S. aureus* で92.3%, *S. pyogenes* で100%の菌消失を示した。なお, 特記すべき副作用はみられなかった。

TE-031は, 大正製薬でエリスロマイシン(EM)から合成された新規のマクロライド系の抗生物質である。従来のEM系薬剤に比べて酸に安定で, 経口投与により高い血中濃度と持続性を有する。また, 抗菌スペクトルは, 従来のマクロライド系抗生物質と同様にグラム陽性菌, 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, ナイセリア等の一部のグラム陰性菌に及び, その抗菌力はEMと同等またはそれ以上といわれている。すでに各種薬理学的試験および, 臨床第一相試験によりその安全性が確認されている。

今回我々はTE-031を耳鼻咽喉科領域の各種感染症に使用し, その臨床効果について検討を加えたので報告する。

I. 試験方法

1. 対象

対象は, 昭和61年3月より同年10月までの8カ月間に, 広島大学医学部耳鼻咽喉科, およびその関連病院の耳鼻咽喉科を訪れた男18例, 女27例, 合計45例である。全症

例の一覧表をTable 1~3に, 年齢分布をTable 4に示した。疾患の内訳は, 中耳炎(急性症, 慢性症の急性増悪)21例, 扁桃炎(急性症, 慢性症の急性増悪)19例, 副鼻腔炎(急性症, 慢性症の急性増悪)4例, 急性咽喉頭炎1例であった。

2. 薬剤投与方法

TE-031は1回150 mgを1日2回原則として食前に経口投与した。投与期間は原則として7日間とし, 併用薬は投与しないこととしたが, 疼痛の強い症例にのみ頓用で鎮痛剤を使用した。

3. 臨床症状の評価

自覚症状については, 薬剤の投与前後に観察し, 3(非常に強い), 2(中等度), 1(軽度), 0(無)の4段階で判定した。

他覚症状はTable 5に示した項目を観察し, 4段階で評価した。

4. 効果の判定

1) 臨床効果

臨床症状, 臨床検査値の推移をもとに, 著効, 有効,

Table 1 Clinical response of TE-031 to otitis media

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6)	Bacterio- logical response	Clinical response	Side- effects
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
1	33 M	Acute otitis media (Crohn's disease)	Moderate	150 × 2	7	<i>P. aeruginosa</i> (100) <i>S. sanguis</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
2	76 F	Acute otitis media (Dermatitis)	Moderate	150 × 2	4	<i>S. aureus</i> (0.1) <i>P. aeruginosa</i> (>100) ↓ —	Eradicated	Good	—
3	71 M	Acute otitis media	Moderate	150 × 2	7	<i>S. haemolyticus</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
4	81 M	Acute otitis media	Moderate	150 × 2	5	<i>S. aureus</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
5	50 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>S. aureus</i> (>100) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
6	37 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>S. aureus</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
7	33 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Severe	150 × 2	7	<i>S. aureus</i> (>100) ↓ —	Eradicated	Good	—
8	30 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>S. marcescens</i> (>100) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
9	60 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	4	<i>S. aureus</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
10	36 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Mild	150 × 2	7	<i>S. aureus</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
11	42 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	3	<i>Corynebacterium</i> sp. ↓ —	Eradicated	Excellent	Flatulence
12	48 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Severe	150 × 2	4	<i>S. aureus</i> (>100) ↓ <i>S. aureus</i> (>100) ↓ <i>S. aureus</i> (0.2) ↓ —	Persisted	Poor	—
13	40 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>S. aureus</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
14	46 F	Chronic otitis media acute exacerbation (DM)	Moderate	150 × 2	6	<i>S. aureus</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
15	46 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Mild	150 × 2	7	<i>S. aureus</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
16	54 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>P. aeruginosa</i> (>100) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
17	71 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>S. aureus</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
18	55 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>P. aeruginosa</i> (>100) <i>E. faecalis</i> (1.56) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (>100)	Persisted	Poor	—
19	30 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Mild	150 × 2	4	<i>Corynebacterium</i> sp.(0.025)	Unkown	Fair	—
20	39 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	5	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (0.025) ↓ <i>S. aureus</i> (100) Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (>100)	Replaced	Poor	—
21	76 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	150 × 2	5	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (>100) ↓ —	Eradicated	Excellent	—

Table 2 Clinical response of TE-031 to oto-laryngological disease

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6)	Bacteriological response	Clinical response	Side-effects
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
1	21 F	Acute tonsillitis	Severe	150 × 2	4	<i>S. pneumoniae</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
2	56 M	Acute tonsillitis	Severe	150 × 2	3	<i>S. pneumoniae</i> (0.1)	Unknown	Poor	—
3	23 F	Acute tonsillitis	Mild	150 × 2	4	<i>S. mitis</i> (0.78) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
4	15 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	4	<i>Streptococcus</i> group G (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
5	37 M	Acute tonsillitis	Severe	150 × 2	3	<i>S. pneumoniae</i> (0.05) ↓ —	Unknown	Fair	—
6	29 F	Acute tonsillitis	Mild	150 × 2	7	<i>S. anginosus</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
7	38 F	Acute tonsillitis	Mild	150 × 2	7	<i>S. agalactiae</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
8	50 M	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	6	<i>S. pyogenes</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
9	31 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	7	<i>S. pyogenes</i> (>100) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
10	62 F	Acute tonsillitis	Mild	150 × 2	7	<i>S. pyogenes</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
11	35 M	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	3	<i>B. catarrhalis</i> (0.39) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
12	30 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	7	<i>S. pyogenes</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
13	25 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	7	<i>Streptococcus</i> group G (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
14	20 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	4	<i>B. catarrhalis</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
15	18 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	7	<i>H. influenzae</i> (1.56) ↓ —	Eradicated	Good	—
16	21 M	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	7	<i>S. agalactiae</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Good	—
17	30 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	5	<i>S. pyogenes</i> (0.1) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
18	27 M	Chronic tonsillitis acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>S. pyogenes</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
19	26 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	Moderate	150 × 2	7	<i>S. pyogenes</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Good	—
20	55 M	Acute pharyngolaryngitis (DM)	Moderate	150 × 2	7	N.D.	Unknown	Good	—

やや有効，無効の4段階で判定した。

2) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長をもとに，消失，減少，不変，菌交代の4段階で判定した。

3) 副作用

副作用については，投与前後で末梢血検査，GOT，GPT，総ビリルビン，LDHなどの肝機能検査，ならびにBUN，クレアチニンについて可能な限り測定を行い比較した。さらに，消化管症状，アレルギー症状についても投与中詳細な問診を行った。

Table 3 Clinical response of TE-031 to paranasal sinusitis

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6)	Bacteriological response	Clinical response	Side-effects
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
1	10 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	150 × 2	14	<i>S. aureus</i> (50) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
2	55 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	Moderate	150 × 2	14	No growth	Unknown	Fair	—
3	67 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	Moderate	150 × 2	5	<i>E. faecalis</i> (6.25) <i>S. intermedius</i> (>100) ↓ <i>E. faecalis</i> (6.25) <i>S. intermedius</i> (>100)	Persisted	Poor	—
4	55 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	Severe	150 × 2	5	<i>P. mirabilis</i> (>100)	Unknown	Fair	—

Table 4 Distribution of sex and age

Age \ Sex	Sex		Total (%)
	Male	Female	
~ 15		2	2 (4.4)
16 ~ 19		1	1 (2.2)
20 ~ 29	2	6	8 (17.8)
30 ~ 39	7	6	13 (28.9)
40 ~ 49		5	5 (11.1)
50 ~ 59	4	4	8 (17.8)
60 ~ 69	1	2	3 (6.7)
70 ~	4	1	5 (11.1)
Total (%)	18 (40.0)	27 (60.0)	45

Table 5 Evaluated objective clinical symptoms and findings

Otitis media	Paranasal sinusitis	Tonsillitis, Pharyngitis & Laryngitis
Otorrhea	Rhinorrhea	Redness
Volume	Volume	Swelling
Property	Property	Coating
Perforation of ear drum	Post nasal drip	
Redness	Redness	
Swelling	Swelling	

Ⅱ. 結 果

全般的臨床効果を Table 6 に示した。疾患全体としての有効率は、45 例中 36 例 (80.0%) で、このうち著効は 30 例 (66.7%) だった。疾患別の臨床効果では、中耳炎では有効以上が 21 例中 17 例 (81.0%) あり、扁桃炎ではさらに有効率が高かった。これに対して副鼻腔炎では有効率が 25.0% と低い傾向にあった。

病型別の有効性は、Table 7 に示したように急性症で有効性が高く、全体では 23 例中 21 例 (91.3%)、中耳炎では 100%、扁桃炎では 88.2% であった。これに対して、急性増悪症では、全体で有効率 22 例中 15 例 (68.2%)、また中耳炎でも 76.5% と低く、副鼻腔炎では 3 例すべてや有効以下のスコアであった。

Table 8 に投与期間別の有効性を示した。投与期間が 5 日以内のものでは、有効率は 61.1% であったが、6~7 日では 96.0% と大多数の例に効果があった。

細菌学的効果は、Table 9 のように *S. aureus* で 92.3%、*S. pyogenes* で 100% の消失率を示した。一方症例数は少ないものの、*P. aeruginosa* も 75.0% の消失率であった。

副作用としては、1 例 (2.2%) に軽度の腹部膨満感が生じたが、薬剤を中止することですみやかに消失した。

Ⅲ. 考 察

TE-031 は新しく EM より合成された新規のマクロライド系の抗生物質で、酸にきわめて安定で、経口投与により高い血中濃度と持続性を示す薬剤である。さらにその組織移行性は、EM に比べて数倍から数十倍で、特に肺への移行性に優れているという。細菌学的には従来のマクロライド系抗生物質と同様グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマならびに一部のグラム陰性桿菌に抗菌スペクトルを有するという¹⁾。今回の臨床検討でもグラム陽性菌の検出率が高い中耳炎、扁桃炎の急性症に特に有

Table 6 Clinical response to TE-031

Diagnosis	No. of cases	Clinical response				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Otitis media	21	15	2	1	3	81.0
Tonsillitis	19	14	3	1	1	89.5
Paranasal sinusitis	4	1		2	1	25.0
Pharyngitis & Laryngitis	1		1			100
Total	45	30	6	4	5	80.0

Table 7 Clinical response to TE-031 classified by type of disease

Diagnosis		No. of cases	Clinical response				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute disease	Otitis media	4	3	1			100
	Tonsillitis	17	13	2	1	1	88.2
	Paranasal sinusitis	1	1				100
	Pharyngitis & Laryngitis	1		1			100
	Sub-total	23	17	4	1	1	91.3
Chronic disease	Otitis media	17	12	1	1	3	76.5
	Tonsillitis	2	1	1			100
	Paranasal sinusitis	3			2	1	0
	Sub-total	22	13	2	3	4	68.2
Total		45	30	6	4	5	80.0

Table 8 Clinical response to TE-031 classified by duration of administration

Duration (days)	No. of cases	Clinical response				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
~ 3	4	2		1	1	50.0
4 ~ 5	14	8	1	2	3	64.3
6 ~ 7	25	19	5		1	96.0
8 ~ 14	2	1		1		50.0
Total	45	30	6	4	5	80.0

Table 9 Bacteriological response of TE-031

Clinical isolate	No. of cases	Bacteriological response			Eradication rate (%)
		Eradicated	Persisted	Unknown	
<i>Staphylococcus</i> sp.	2	1	1		50.0
<i>S. aureus</i>	13	12	1		92.3
<i>S. haemolyticus</i>	1	1			100
<i>Streptococcus</i> group G	2	2			100
<i>S. pneumoniae</i>	3	1		2	100
<i>S. pyogenes</i>	7	7			100
<i>S. agalactiae</i>	2	2			100
<i>S. mitis</i>	1	1			100
<i>S. anginosus</i>	1	1			100
<i>S. sanguis</i>	1	1			100
<i>P. mirabilis</i>	1			1	—
<i>E. faecalis</i>	2	1	1		50.0
<i>Corynebacterium</i> sp.	2	1		1	100
<i>S. intermedius</i>	1		1		0
<i>B. catarrhalis</i>	2	2			100
<i>P. aeruginosa</i>	4	3	1		75.0
<i>H. influenzae</i>	1	1			100
<i>S. marcescens</i>	1	1			100
Total	47	38	5	4	88.4

効であった。

一方、慢性症の急性増悪では、急性症に比べて有効率がやや低かった。耳鼻咽喉科領域の慢性感染症では、グラム陽性球菌以外にグラム陰性桿菌の検出率が高くなることが知られている²⁾。おそらくこのために、急性増悪症に対してはTE-031の有効率がやや低くなったものと考えられた。

投与期間別の検討では、7日間投与した例で、有効率が高く、最低7日程度投与して病態の消退をはかることが望ましいと思われた。

副作用としては、軽度の腹部膨満感が1例にみられたに過ぎず、TE-031は耳鼻咽喉科領域の急性感染症に対して有効で、安全に使用しうる薬剤であると考えられた。

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
- 2) 馬場駿吉：抗生物質の選択と用法用量。耳喉51，815～825，1979

TE-031(A-56268) IN OTORHINOLARYNGOLOGY

MAMORU SUZUKI, NOBUHARU TAGASHIRA, KATSUHIRO HIRAKAWA, KOJI YAJIN and YASUO HARADA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima

MASUHIRO NODA

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Red Cross Hospital, Hiroshima

DAISUKE CHIKUIE

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital, Hiroshima

MICHINORI KUROKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Onomichi General Hospital, Hiroshima

YUKO NINOMIYA

Department of Otorhinolaryngology, Yoshida General Hospital, Hiroshima

YOSHINORI KIKUYA

Department of Otorhinolaryngology, Chugoku Rosai Hospital, Hiroshima

We investigated the usefulness of TE-031(A-56268) by administering it orally for seven days at 150 mg b. i. d. to patients with otorhinolaryngological infections, and assessed its clinical and bacteriological efficacy. The overall clinical efficacy (good + excellent) rate was 80.0%, the overall excellence rate being 66.7%. Classified by disease, the efficacy rates were 81.0% for otitis media and even higher for tonsillitis. Classified by type of disease, efficacy was greater in acute cases, with an overall efficacy rate of 91.3%. The bacteriological efficacy rate, calculated on the basis of eradication of the causative microbe, was 92.3% for *S. aureus* and 100% for *S. pyogenes*. There were no side-effects worthy of note.