

皮膚科領域感染症に対する TE-031錠の臨床的検討

谷口康彦・西嶋攝子・朝田康夫

関西医科大学皮膚科学教室

新しく開発されたマクロライド系抗生物質 TE-031を用いて浅在性化膿性疾患の治療を行った。対象疾患は毛嚢炎6例、集簇性瘰癧1例、癰4例、癰腫症1例、皮下膿瘍2例、感染性粉瘤1例、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染3例の計18例であった。病巣分離菌は主に黄色ブドウ球菌であったが、本剤のMICはErythromycin(EM)とほぼ同等であった。

副作用として1例にGOT, GPTの軽度上昇を認めたが、投与中止とともに軽快した。

本剤の有効性は18例中、極めて有用4例、有用9例、やや有用4例、有用とは思われない1例で有用以上の有用率は72.2%であった。

TE-031は大正製薬株式会社総合研究所で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の抗生物質である。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力とされているエリスロマイシンと同等もしくは若干強く、しかも数倍から数十倍の組織移行性を示すとされている。今回我々は、TE-031を浅在性化膿性皮膚疾患に用い、その臨床効果、細菌学的効果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 試験方法

1. 対象疾患ならびに対象患者

昭和61年4月より9月まで関西医大皮膚科を受診した患者(外来および入院)のうち18例を対象とした。男性6例、女性12例で年齢は16歳から77歳である。対象疾患の内訳は、I群:毛嚢炎6例、集簇性瘰癧1例、II群:癰4例、癰腫症1例、V群:皮下膿瘍2例、感染性粉瘤1例、VI群:外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染3例である。

2. 投与量, 用法, 投与期間

TE-031, 1回100mgから200mgを1日2回, 食前に経口投与した。原則として投与期間は14日間を目標とし、最短4日, 最長21日, 平均10.7日であった。

3. 併用薬剤および外科的処置

他の化学療法剤, 抗炎症剤, 解熱剤の併用は行わず, 局所処置も白色ワセリン軟膏以外の外用は原則として行わなかった。外科的処置として皮下膿瘍以外は行わないこととした。やむを得ず併用薬剤を使用した場合や外科的処置を行った場合はケースカートの所定の欄に薬剤名または外科的処置法等を記載することとした。

4. 投与中止

治験期間中に以下の理由により, 継続投与が不可と考えられた場合には投与を中止してもよいこととした。

- 1) 治癒により投与が必要でないと判断された場合
- 2) 症状あるいは病巣の改善がみられず, または悪化した場合
- 3) 副作用, 臨床検査値異常の発現により投与継続が不可能と判断された場合
- 4) その他主治医が投与中止が必要であると判断した場合

5. 検査・観察項目

1) 自・他覚所見

観察日は投与開始日, 3日後(2~4日後), 7日後(5~8日後), 10日後(9~11日後), 14日後(12~14日後)とした。

疾患群別の評価項目を下記の通りとした。

第I群: 丘疹, 膿疱, 硬結

第II群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫張

第III群: 水疱, びらん, 発赤, 発疹新生

第IV群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫張

第V群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫張

第VI群: 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫張, 膿苔附着, 浸出液

2) 細菌学的検査

病巣の細菌学的検査は, 投与開始日, 可能ならば投与3日または7日後, 投与終了後に実施し, その菌の本剤に対する感受性(平板希釈法によるMICおよびDisc法による方法)を測定した。

6. 臨床検査

投与前・中・後において下記の検査を行った。

- 1) 血液検査: 赤血球数, 血色素量, Ht値, 白血球数, 白血球像, 血小板数, プロトロンビン時間など
- 2) 血液生化学検査: S-GOT, S-GPT, Al-P, ビリルビン(直接, 間接, 総), LDH, γ -GTP, 総蛋白, BUN, 血清クレアチニン, PSP, クレアチニンク

Table 1 Summary of 18 cases treated with TE-031

No.	Age	Sex	Group	Diagnosis	Complication Underlying disease	Organisms MIC (μ g/ml) 10^6	Bacteriological effect	Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical effect	Utility	Side- effects
1	16	M	I	Folliculitis	—	<i>S. aureus</i> (0.2)	Eradicated	100×2	7	Extremely effective	Extremely useful	—
2	69	F	I	Folliculitis	—	<i>Staphylococcus</i> sp. (0.05)	Eradicated	100×2	14	Extremely effective	Extremely useful	—
3	28	F	I	Folliculitis	—	<i>S. aureus</i> (>100)	Unknown	100×2	8	Slightly effective	Slightly useful	—
4	54	M	I	Folliculitis	—	<i>Micrococcus</i> sp. (0.025)	Unknown	100×2	4	Slightly effective	Slightly useful	—
5	27	F	I	Folliculitis	—	<i>Candida albicans</i> (—)	Unknown	150×2	14	Slightly effective	Slightly useful	—
6	41	M	I	Folliculitis	—	N.F.	Unknown	100×2	16	Effective	Useful	—
7	20	M	I	Acne conglobata	—	N.F.	Unknown	150×2	21	Effective	Useful	—
8	70	M	II	Furuncle	Gastric ulcer Hypothyroidism	<i>S. aureus</i> (0.2) <i>S. agalactiae</i> (0.78)	Replaced	150×2	14	Effective	Useful	GOT ↑ GPT ↑
9	65	F	II	Furuncle	—	<i>S. aureus</i> (>100) <i>E. faecalis</i> (>100)	Reduced	150×2	12	Extremely effective	Extremely useful	—
10	21	F	II	Furuncle	—	N.F.	Unknown	100×2	5	Effective	Useful	—
11	44	F	II	Furuncle	DM Nephropathy	<i>S. aureus</i> (>100)	Unknown	150×2	11	Ineffective	Not useful	—
12	71	F	II	Furunculosis	—	<i>S. aureus</i> (0.05)	Eradicated	200×2	16	Effective	Useful	—
13	31	F	V	Subcutaneous abscess	—	<i>S. aureus</i> (>100)	Unknown	200×2	5	Effective	Useful	—
14	59	F	V	Subcutaneous abscess	—	<i>S. aureus</i> (>100)	Eradicated	100×2	4	Effective	Useful	—
15	77	M	V	Infectious atheroma	—	<i>S. haemolyticus</i> (0.1)	Reduced	200×2	10	Slightly effective	Slightly useful	—
16	23	F	VI	Secondary infection	—	N.F.	Unknown	150×2	11	Extremely effective	Extremely useful	—
17	18	F	VI	Secondary infection	—	<i>Staphylococcus</i> sp. (>100)	Eradicated	100×2	13	Effective	Useful	—
18	36	F	VI	Secondary infection	Burn	<i>S. aureus</i> (>100)	Eradicated	150×2	7	Effective	Useful	—

リアランス, 血清電解質(Na, K, Cl), 総コレステロール, トリグリセライドなど

- 3) 尿検査: pH, 蛋白, 糖, 沈渣など
4) その他の検査: CRP, 血沈(60分), クームス試験など

7. 副作用

投与開始後, 各観察日ごとに副作用の有無を観察した。

8. 効果判定(主治医判定)

1) 全般改善度

各観察日ごとに, 自覚症状を試験開始前と比較し次の7段階で判定した。

- (1)治癒 (2)著しく改善 (3)かなり改善 (4)やや改善
(5)不変 (6)増悪 (7)著しく増悪

2) 臨床効果

投与終了時に臨床症状(全般改善度)および臨床検査値の推移をもとに, 次の4段階で判定した。

- (1)著効 (2)有効 (3)やや有効 (4)無効

3) 細菌学的効果

起炎菌が確定した場合, 次の4段階で判定した。

- (1)消失 (2)一部消失 (3)不変 (4)菌交代

患部が治癒閉塞し, 検査材料が採取不能となった場合は消失とする。

4) 有用性

臨床効果, 細菌学的効果および副作用をもとに, 次の5段階で判定した。

- (1)極めて有用 (2)有用 (3)やや有用 (4)有用とは思われない (5)好ましくない

II. 臨床成績

全症例18例のまとめ, 全般改善度を Table 1, 2に示す。著効4例, 有効9例, やや有効4例であり, “有効”以上を有効率とした場合は72.2% “やや有効”以上は94.4%と良好な成績であった。又無効が1例あったが, 糖尿病, 腎不全にて透析中の患者に使用したものであり病巣の大きさに比し使用量も少なく, 患者の免疫能の低下も考慮すると疑問の残るところである。

臨床的副作用として1例にGOT, GPTの軽度上昇を認めたが, 他の諸検査に異常なく, 2週間後の検査では正常に改善された。以上より本剤は臨床的に安全性の高い薬剤と考えられる。

菌検索は18例中4例を除く14例から行われ *S. aureus* 9株, *Staphylococcus* sp. 2株, *Micrococcus* sp. 1株, *S. agalactiae* 1株, *E. faecalis* 1株, *S. haemolyticus* 1株, *Candida albicans* 1株, 計16株が検出された。

細菌学的効果は18例中菌消失6例, 一部消失2例, 菌交代1例, 不明9例であった。本剤のMICは Table 3に示すように Erythromycin とほぼ同等であった。

有用性の判定は Table 4のように極めて有用4例, 有用9例, やや有用4例, 有用とは思われない1例で, 有用以上の有用率は72.2%であった。

III. 考 案

浅在性化膿性皮膚疾患の原因菌の大部分は黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌であり, その他に頻度は少ないが溶血性連鎖球菌などの好気性グラム陽性菌である¹⁾。こ

Table 2 Clinical effect of TE-031

Group	Diagnosis	No. of cases	Extremely effective	Effective	Slightly effective	Ineffective
I	Folliculitis	6	2	1	3	
	Acne conglobata	1		1		
II	Furuncle	4	1	2		1
	Furunculosis	1		1		
V	Subcutaneous abscess	2		2		
	Infectious atheroma	1			1	
VI	Secondary infection (Trauma, Burn and Operation)	3	1	2		

Table 3 Sensitivity of organisms against TE-031 and other antibiotics

Isolated organism	MIC(μ g/ml)							
	TE-031		EM		JM		ABPC	
	10^8 cfu/ml	10^6 cfu/ml	10^8 cfu/ml	10^6 cfu/ml	10^8 cfu/ml	10^6 cfu/ml	10^8 cfu/ml	10^6 cfu/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	0.05	0.05	0.05	0.2	0.2	>100	100
	0.2	0.2	0.2	0.1	0.78	0.78	12.5	3.13
	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78	0.78	1.56	0.39
	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50
	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50
	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50
>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.39	0.2	<0.025	<0.025
<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase-negative)	0.1	0.05	0.1	0.05	0.2	0.2	25	3.13
	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6.25	1.56
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1.56	0.78	1.56	0.78	6.25	3.13	0.2	0.1
<i>Enterococcus faecalis</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.78	0.39
<i>Micrococcus</i> sp.	0.025	0.025	0.025	0.025	0.1	0.1	<0.025	<0.025

Table 4 Utility rating of TE-031

Group	Diagnosis	No. of cases	Extremely useful	Useful	Slightly useful	Not useful	Undesirable
I	Folliculitis	6	2	1	3		
	Acne conglobata	1		1			
II	Furuncle	4	1	2		1	
	Furunculosis	1		1			
V	Subcutaneous abscess	2		2			
	Infectious atheroma	1			1		
VI	Secondary infection (Trauma, Burn and Operation)	3	1	2			

これらの疾患の多くは外来で治療することがほとんどで、薬剤の抗菌力とともに副作用の少ない内服薬が要求される。今回大正製薬より提供されたTE-031は、上記菌種に対し高い感受性を示し、又従来のマクロライド系抗生物質と比較し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とされている⁹⁾。さらに組織移行性はEMと比較して数倍から数十倍の濃度を示し、特に肺への移行性に優れている。

有用性は72.2%(有用以上)であったが、これはI群の毛嚢炎の有用率が50%(3/6)と低いことが影響していると思われる。これは疾患の性質として毛嚢内に抗生物質

が到達し難いことが挙げられており、すべての抗生剤に共通であると考えられている。

投与期間において14日以上内服を継続した例が18例中6例あり、GOT、GPTの軽度上昇例1例を除いて、胃部不快感や下痢などの副作用および臨床検査値の異常はみられなかった。以上の成績よりTE-031は、副作用が少なく、皮膚科領域において優れた臨床効果のある薬剤であると思われる。

文 献

- 1) FITZPATRICK, T. B.; A. Z. EISEN, K. WOLFF, I. M.

FREEDBERG & K. F. AUSTEN : Dermatology in
General Medicine 2nd Edition Chapter 142,
General Considerations of Bacterial Diseases
(WEINBERG, A. N. & M. N. SWARTZ) · pp. 1415 ~

1426 McGraw-Hill, 1979
2) 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) TABLETS IN TREATMENT OF DERMATOLOGICAL INFECTIONS

YASUHIKO TANIGUCHI, SETSUKO NISHIJIMA and YASUO ASADA
Department of Dermatology, Kansai Medical University, Osaka

We performed a therapeutic study on TE-031(A-56268), a newly-developed macrolide antibiotic, in the treatment of superficial purulent infections. We treated a total of 18 patients with the following diseases : folliculitis(6), acute acne conglobata (1), furuncle (4), furunculosis (1), subcutaneous abscess (2), infectious atheroma (1) and superficial secondary infection of a skin injury (trauma), burn and operation (1 each). In most cases, the microbe isolated from the site of infection was *Staphylococcus aureus*. The MICs of TE-031 for these bacteria were comparable to those of erythromycin.

As side-effects, slight increase in GOT and GPT were recorded in one patient, but these values returned to normal when therapy was discontinued.

TE-031 therapy was evaluated as extremely useful in 4 cases, useful in 9, slightly useful in 4 and not useful in 1. The utility rate (useful + extremely useful) was thus 72.2%.