皮膚科領域における TE-031の臨床的検討

高橋 収・武田克之
徳島大学医学部皮膚科学教室

新しい経口マクロライド系抗生物質，TE-031の皮膚科領域における浅在性化膿性疾患に対する有効性，安全性，有用性を検討した。対象疾患は毛嚢炎2，集簇性痤瘡2，癤4，癤腫症1，化膿性爪囲炎1，化膿性汗腺炎1，感染性粉瘤4例の計15例であった。有効性は15例中，著効4例，有効6例，やや有効2例，無効3例で有効率は有効以上66.7％であった。副作用は1例に下痢を認めたが，投与中止とともに消失した。また，臨床検査値の所見では1例にGOT，GPTが軽度上昇したのみであった。

TE-031は大正製薬株式会社で開発された新しいマクロライド系抗生物質であり，EMの6位のOH基をOCH_3基へ変換した構造を有し，この改変によりEMに比べ酸に対し極めて安定化された(Fig. 1)。

抗菌力は*in vitro*では，マクロライド系抗生物質の中で最も抗菌力の強いEMに比べ同等ないし1管程度良好であるが，*in vivo*ではEMに比べ数倍から数十倍優れた効果を示すとされている。これは酸に対する安定化に加え，体内利用率および組織への移行率が高まったためと考えられている[1]。

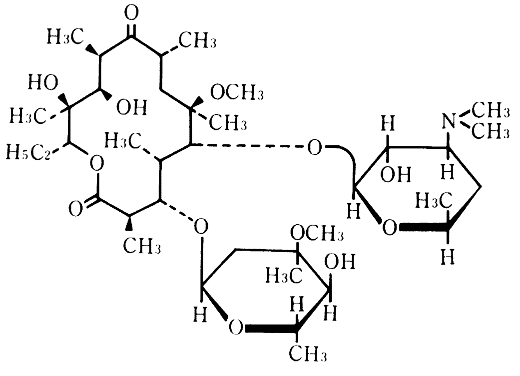
我々は，このような特徴をもったTE-031を使用する機会を求め，若干の知見を得たので報告する。

I．試験方法

1．対象

昭和61年5月から同年10月までに当科を受診した18歳から65歳までの浅在性化膿性皮膚疾患患者15例(男性11例，女性4例)を被験対象とした。疾患の内訳は，I群(毛嚢炎2例，集簇性痤瘡2例)4例，II群(癤4例，癤腫症1例)5例，IV群(化膿性爪囲炎1例)1例，V群(化膿性汗腺炎1例，感染性粉瘤4例)5例である。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



2．投与薬剤，用法，用量，投与期間

TE-031は1錠中に100 mgないし150 mg(力価)を含有する白色錠で，原則として1日200 mgの場合は食前に，1日300～400 mgの場合は食後に1日2回分割経口投与した。投与期間は14日間を目標とし，治癒あるいは副作用による投与中止を除き，原則として7日間以上服薬させた。

3．効果判定

1）自他覚所見

観察日は治療開始日，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。対象群別に評価項目を下記のとおりとした。

I群：丘疹・膿疱・硬結

II，IV，V群：硬結・自発痛・圧痛・発赤・腫張

III群：発赤・水疱・びらん・発疹新生

VI群：自発痛・圧痛・発赤・腫張・膿苔付着・浸出液

2）症状の程度

5段階で調査表に記入した。0：なし，1：軽度，2：中等度，3：高度，③：高度から増悪

3）重症度

投与開始時の皮膚所見や症状の程度，あるいは全身症状から重症度を評価した。1：軽症，2：中等症，3：重症

4）全般改善度

観察日ごとに投与前と比較した自他覚所見の改善を次の7段階で評価した。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

5）副作用

治療開始後，各評価日ごとに副作用の有無，程度を次のとおり確認した。1：なし，2：軽度，3：中等度，4：高度

Table 1 Clinical results of TE-031 treatment

No.	Age	Sex	Group	Diagnosis	Severity	Pretreatment	Administration: Daily dose (mg) × Duration (days)	Administration: Total dose (g)	Complication Underlying disease	Surgical treatmemt	Organism	MIC*	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects	Utility
1	36	M	I	Folliculitis	Mild	−	300×5	1.5	−	−	*S. aureus* (++)	0.2	Eradicated	Excellent	−	Remarkably useful
2	36	M	I	Folliculitis	Mild	−	300×4	1.2	−	−	Not done	−	Unknown	Poor	Diarrhea	Not useful
3	27	M	I	Acne conglobata	Moderate	−	400×7	2.8	Aplastic anemia	−	Not done	−	Unknown	Fair	−	Fairly useful
4	18	M	I	Acne conglobata	Moderate	CLDM (Poor) CVA/AMPC (Poor)	400×10	4.0	−	−	*P. acnes* (++) *P. prevotii* (+)	0.025 0.05	Eradicated	Fair	−	Fairly useful
5	36	F	II	Furuncle	Mild	−	300×14	4.2	−	−	Not done	−	Unknown	Good	−	Useful
6	57	M	II	Furuncle	Mild	−	300×5	1.5	−	Puncture (before adm.)	*Staphylococcus* sp. (+)	0.1	Unknown	Good	−	Useful
7	33	M	II	Furuncle	Mild	−	200×7	1.4	−	Puncture (before adm.)	*S. aureus* (++)	0.05	Eradicated	Excellent	GOT ↑ GPT ↑	Remarkably useful
8	54	F	II	Furuncle	Mild	−	200×7	1.4	Hypertension	−	Not done	−	Unknown	Excellent	−	Remarkably useful
9	57	M	II	Furunculosis	Moderate	−	300×10	3.0	Rectal cancer	Puncture (before adm.)	No growth	−	Unknown	Poor	−	Not useful
10	24	M	IV	Bacterial paronychia	Mild	−	400×14	5.6	−	Puncture (before adm. 2nd day 6th day)	*Staphylococcus* sp. (++)	0.025	Eradicated	Good	−	Useful
11	63	F	V	Hidradenitis suppurativa	Moderate	NFLX (Poor)	400×10	4.0	−	Puncture (before adm. 3rd day 6th day)	*S. aureus* (+++)	>100	No change	Poor	−	Not useful
12	43	M	V	Infected atheroma	Moderate	−	300×14	4.2	−	Incision (before adm.)	*Staphylococcus* sp. (+)	0.05	Eradicated	Good	−	Useful
13	65	M	V	Infected atheroma	Moderate	−	300×10	3.0	Non Hodgkin lymphoma	Incision (before adm. 3rd day 6th day)	*Staphylococcus* sp. (+)	0.1	Unknown	Good	−	Useful
14	34	M	V	Infected atheroma	Mild	−	200×6	1.2	−	Incision (before adm. 3rd day)	*Corynebacterium* sp. (+)	<0.025	Eradicated	Excellent	−	Remarkably useful
15	23	F	V	Infected atheroma	Mild	CVA/AMPC (Poor)	200×10	2.0	−	Puncture (before adm.) Incision (4th day 7th day)	*K. oxytoca* (++)	−	Eradicated	Good	−	Useful

* : TE-031, inoculum size 10^6 cfu/ml

6）臨床検査所見

治療開始時，投与終了時に血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査を行った。

7）細菌学的効果

細菌学的検査は可能な限り治療開始時，投与終了時に行い，細菌学的効果を次のとおり評価した。1：消失，2：一部消失，3：不変，4：菌交代，5：不明。ただし患部が治癒閉塞し，検査材料の採取不能となった時は消失とした。

8）臨床効果

投与終了時の改善度をもとに次の4段階で評価した。1：著効，2：有効，3：やや有効，4：無効

9）有用性

臨床効果，副作用などを勘案して薬剤の治療における有用性を次の5段階で評価した。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．成　　績

1．臨床効果

全症例15例の臨床成績をTable 1に示す。

全体の臨床効果は，著効4例（26.7％），有効6例（40.0％），やや有効2例（13.3％），無効3例（20.0％）で有効以上の有効率は66.7％であった。

疾患群別の有効率では，I群25％（1/4），II群80％（4/5），IV群100％（1/1），V群80％（4/5）であり，II群，IV群，V群の成績が良好であった。

2．細菌学的検討

15例中細菌学的検査を施行した11例から菌が検出された。分離された菌は14株で *S. aureus* 3株，coagulase negative *Staphylococci*（CNS）5株，*K. oxytoca* 1株，*Corynebacterium* sp. 1株，嫌気性菌4株であった。これらの症例より分離された菌株に対するTE-031，EM，JM，ABPCのMICを日本化学療法学会標準法に準じて測定した。その結果をTable 2およびFig. 2に示す。

好気性グラム陽性菌に対してはTE-031，EMが最も優れ，嫌気性菌についてはABPCが最も優れ，TE-031はEMと同等の抗菌力であった。

細菌学的効果は，不明例を除く8例中消失7例，不変1例で菌消失率は87.5％であった。消失7例において分離菌はすべてTE-031感受性菌（MIC 0.2 μg/ml以下）であり，不変1例において分離菌は非感受性菌（MIC 100

Table 2 Sensitivity of organisms to TE-031 and other antibiotics

No.	Isolated organism	MIC (μg/ml)							
		TE-031		EM		JM		ABPC	
		10^8cfu/ml	10^6cfu/ml	10^8cfu/ml	10^6cfu/ml	10^8cfu/ml	10^6cfu/ml	10^8cfu/ml	10^6cfu/ml
1	*S. aureus*	0.1	0.05	0.1	0.05	0.2	0.1	6.25	1.56
2	*S. aureus*	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78	0.39	≧100	12.5
3	*S. aureus*	≧100	≧100	≧100	≧100	≧100	≧100	≧100	50
4	CNS	0.05	≦0.025	0.05	≦0.025	0.2	0.1	≦0.025	≦0.025
5	CNS	0.05	0.05	0.05	0.05	0.39	0.2	≦0.025	≦0.025
6	CNS	0.2	0.1	0.2	0.1	0.39	0.39	≧100	50
7	CNS	0.2	0.1	0.2	0.1	0.39	0.39	3.13	0.78
8	CNS	≧100	≧100	≧100	≧100	≧100	≧100	50	6.25
9	*Corynebacterium* sp.	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025	0.1	0.05	≦0.025	≦0.025
10	*P. acnes*	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025	0.1	0.1	≦0.025	≦0.025
11	*P. acnes*	0.05	≦0.025	0.05	≦0.025	0.1	0.1	≦0.025	≦0.025
12	*P. prevotii*	0.05	0.05	0.05	0.05	0.2	0.1	≦0.025	≦0.025
13	*S. morbillorum*	0.2	0.1	0.2	0.1	0.39	0.2	≦0.025	≦0.025
14	*K. oxytoca*	≧100	≧100	≧100	≧100	≧100	≧100	≧100	50

μg/ml 以上)であった。

3．副作用

副作用として1例が投与4日後に下痢を訴えたが，投与中止後速やかに消失した。また，治療開始前および投与終了後に臨床検査を実施した11例中1例でGOT，GPTが軽度上昇し本剤との関係が疑われたが，本症例は6ヶ月前まで非A非B型肝炎で治療を受けており，また，追跡調査も施行されていないため断定はできない(Table 3)。

4．有用性

有用性の判定は，極めて有用4例，有用6例，やや有用2例，有用とは思われない3例で有用以上が66.7%であった。

Ⅲ．考　　察

最近の感染症の起炎菌として非発酵性グラム陰性桿菌の台頭があげられているが，皮膚浅在性化膿性疾患の起炎菌はMRSAの増加があるものの，依然として感受性のある *S. aureus*, *S. epidermidis* 等の *Staphylococcus* 属や嫌気性菌が主体となっている。

今回の検討において分離された臨床分離株14株中12株が *Staphylococcus* 属および嫌気性菌であった。臨床分離株の感受性分布をみるとMIC 0.2 μg/ml以下はTE-031，EMが約80%であるのに対し，JMは約60%，ABPCは50%と，TE-031，EMが優れていた。

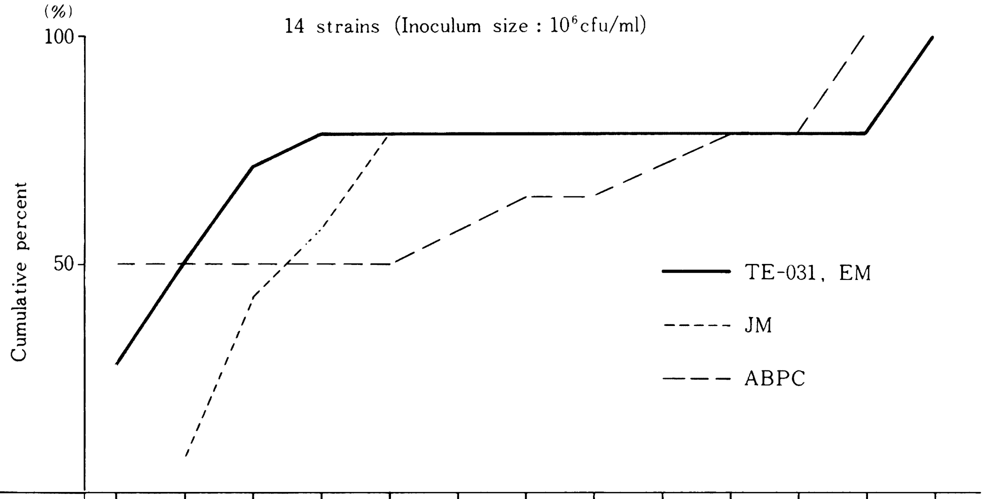
臨床効果は，集簇性痤瘡において2例ともやや有効であったが，症例No.4はCLDM無効例であり，また細菌学的には本剤投与により *P. acnes* および *P. prevotii* が消失した。他のマクロライド系薬剤より嫌気性菌に対する抗菌力に優れる[1]との報告もあり，本剤は集簇性痤瘡に対しても効果を期待し得ると思われた。Ⅱ，Ⅳ，Ⅴ群については有効率80%以上であり，浅在性化膿性疾患に対する有効性が示唆された。TE-031は本領域特有な起炎菌に対する抗菌力に優れ，また，皮膚組織へも良好な移行性を示す[1]ことが今回の臨床効果に反映されているものと考えられる。

副作用は一過性で重篤なものではなく安全性に問題はないと考えた。

浅在性化膿性疾患の多くは外来(通院)治療によることが多く、抗菌力とともに安全性の高い内服薬が要望されるので，本剤は有用性の高い薬剤であると考えた。

Fig. 2 Sensitivity distribution of all clinical isolates

14 strains (Inoculum size : 10^6cfu/ml)



MIC (μg/ml)	≦0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≦
TE-031	4	3	3	1									3
EM	4	3	3	1									3
JM		1	5	2	3								3
ABPC	7					1	1		1	1		3	

Table 3 Laboratory findings before and after TE-031 treatment

No.	RBC ($10^4/mm^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($10^3/mm^3$)		Eosino (%)		Platelets ($10^4/mm^3$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (I.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	554	562	15.9	16.3	50.2	50.9	7.5	6.6	2	2	28.4	26.9	58	87	126	142	154	140	18.4	18.7	1.1	1.1
2	500	531	15.5	16.3	46.3	50.6	7.8	8.8	1	0	17.7	19.4	21	22	21	20	145	144	10.9	15.1	0.9	1.0
3	169	158	6.9	6.2	19.2	18.6	5.4	2.8	1	2	2.4	1.7	52	74	225	340	83	87	11.0	11.0	0.8	0.8
4	515	528	15.0	15.5	47.8	49.1	7.5	6.1	3	5	24.1	23.4	18	19	7	8	190	190	14.1	14.7	0.9	0.9
5	415	319	12.5	9.9	37.3	29.3	6.1	3.9	0	1	21.9	17.5	14	18	14	20	43	42	13.3	14.0	0.6	0.7
7	528	494	15.7	15.5	48.0	45.8	7.3	6.5	2	0	29.7	26.7	25	76	50	156	203	231	11.0	12.0	1.0	0.8
8	453	473	13.8	14.7	42.9	47.1	6.4	5.0	0	0	28.5	29.8	13	17	7	6	102	169	9.3	12.0	1.0	0.9
9	326	—	10.3	—	34.2	—	6.6	—	—	—	36.4	—	51	—	65	—	275	—	17.1	—	1.5	—
10	619	569	19.0	18.6	58.1	54.0	11.3	10.1	2	5	21.3	17.1	35	57	72	138	148	136	7.2	7.4	0.9	0.8
11	467	471	13.4	13.7	42.0	42.4	8.2	6.9	0	1	29.7	26.6	20	16	14	11	93	110	14.2	10.1	0.8	0.9
13	433	—	14.0	—	42.5	—	4.5	—	3	—	17.5	—	21	—	31	—	187	—	14.2	—	0.9	—
14	530	516	16.3	15.9	49.5	49.3	5.1	5.1	2	0	18.6	18.5	27	28	34	36	193	208	16.7	16.0	0.9	0.9
15	433	424	12.6	12.0	41.4	40.5	6.7	4.6	1	0	20.6	17.6	12	13	7	12	129	114	7.2	10.6	0.7	0.7

B : Before A : After

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 DERMATOLOGY

OSAMU TAKAHASHI and KATSUYUKI TAKEDA

Department of Dermatology, School of Medicine, Tokushima University, Tokushima

We examined the efficacy, safety, and usefulness of a new macrolide antibiotic, TE-031(A-56268), in superficial purulent infections. The diseases involved were folliculitis in 2 cases, acne conglobata in 2, furuncle in 4, furunculosis in 1, bacterial paronychia in 1, hidradenitis suppurativa in 1 and infected atheroma in 4 ; a total of 15 cases.

Excellent results were observed in 4, good in 6, fair in 2, and poor in 3, so that the clinical efficacy rate was 66.7%, good or better results included. The only side-effect observed was diarrhea, which disappeared when administration was stopped. Laboratory tests revealed slight increase in GOT and GPT in one case.