

皮膚科領域細菌感染症に対する TE-031の臨床的検討

松田哲男・松本忠彦・占部治邦

九州大学医学部皮膚科学教室

マクロライド系抗生物質である TE-031を皮膚科領域の細菌感染症に対する有効性、安全性および有用性について検討するため、経口投与による臨床試験を行った。皮膚の細菌感染症をそれぞれ近縁にあると考えられる6群に分け検討した。23例(男12例、女8例、脱落1例、除外2例)について1日200~300 mg(分2、食前)、7日、14日もしくは28日間経口投与し、臨床効果、細菌学的効果を観察した。

臨床効果は20例中、著効6例、有効8例、やや有効3例、無効3例で有効率は70.0%であった。細菌学的効果を検討した19例では、10例で原因菌が消失した。

自覚的副作用はなく、臨床検査値の異常変動は1例で GOT、GPT 値の上昇が見られた。

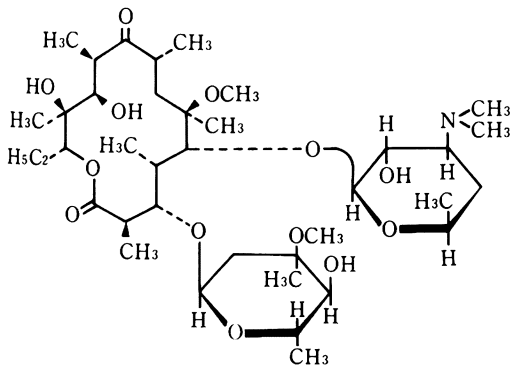
TE-031は大正製薬株式会社で開発された新しいマクロライド系抗生物質であり、エリスロマイシン(EM)の6位の-OH基を-OCH₃基に変換した構造を有する(Fig. 1)。

抗菌スペクトルは従来のマクロライド系と同様であるが、抗菌力は最も強力とされているEMと同等もしくは若干強いと考えられている。

本剤は酸に極めて安定であり、特殊な製剤化を必要とせず経口投与により高い血中濃度と持続性を示すとともに、EMに比較して数倍から数十倍と優れた組織移行性を有し、皮膚組織へも血中レベルと同等以上の高い移行性が認められている¹⁾。

今回、われわれは皮膚科領域の細菌感染症に対して本剤を使用し、臨床・細菌学的効果、安全性を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



I. 対象および方法

1. 対象

昭和61年4月から同年9月までに九州大学医学部附属病院皮膚科を受診し、皮膚の細菌感染症と診断を受けた16歳以上の患者を6群に分け対象とした(Table 1)。なお、妊婦および授乳中の婦人、重篤な心・肝・腎機能障害のある患者、マクロライド系薬剤にアレルギー既往のある患者、その他主治医が本剤の投与を不適当と考えた患者は除外とした。

2. 投薬方法、併用薬剤、外科的処置

1錠中にTE-031 100 mgあるいは150 mg(力価)を含む白色フィルムコーティング錠を使用した。原則として1日量200~300 mgとし、1回1錠を1日2回、朝夕の食前に服薬させた。

投与期間は原則として14日間連続投与とした。ただし、治癒により投薬を中止した例については、14日以内の投薬例であっても採用した。

他の化学療法剤の併用は行わないこととした。また、Ⅱ、Ⅴ群のうち特に観察が必要と認めたもの以外は穿刺、切開などの外科的処置を行わないこととした。

3. 評価および判定基準

皮膚の細菌感染症はその発症機序、感染の場によって症状が多岐にわたるため、自覚症状はそれぞれ群別に分けて評価した(Table 2)。

観察日は投与開始日、3、7、10、14日目とし、評価項目ごとに0:なし、1:軽度、2:中等度、3:高度、③:高度から増悪の5段階で評価した。また観察日ごとに投薬前と比較した自覚症状、他覚所見の推移を以下の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

投薬終了時(但し、15日以上との投与の場合は14日後)の判定をもって全般改善度とした。臨床効果の判定は各観察項目の改善にもとづき、著効、有効、やや有効および無効の4段階で判定した。

また、副作用に関しては、症状観察日に問診で有無を調べた。臨床検査は投与前、中、後に血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を可能な限り実施した。

細菌学的検査は原則として投与前、後に行った。菌の

分離・同定は東京総合臨床検査センターにより実施された。細菌学的効果の判定は、起炎菌の判明した症例について、その消長により下記の4段階で判定した。1:消失(検体採取が不能となった場合も含む)、2:一部消失、3:不変、4:菌交代、但し、判定不能のものは不明とした。

臨床効果、細菌学的効果、副作用を考慮し、有用性の判定を次の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

Table 1 Target infection

| Group | Diagnosis |
|-------|---|
| I | Folliculitis |
| | Acne conglobata |
| II | Furuncle |
| | Furunculosis |
| | Carbuncle |
| III | Impetigo contagiosa |
| | Bacterial eczema |
| IV | Erysipelas |
| | Phlegmon |
| | Superficial lymphadenitis |
| | Whitlow |
| | Suppurative paronychia |
| | Infected thrombophlebitis |
| | Chronic pyoderma |
| V | Subcutaneous abscess |
| | Sweat gland abscess |
| | Infected atheroma |
| | Periproctal abscess |
| VI | Secondary infection of traumatic injury, burn, or operative wound |
| | Decubitus with secondary infection |

II. 臨床成績

1. 解析対象

投与症例は23例であったが、対象年齢に達しない症例(No.10)、投与中に妊娠の可能性を訴え途中で投与を中止した症例(No.13)を除外、また、所定の観察日に来院しなかった症例(No.9)を脱落として、効果判定より除いた(Table 3)。臨床効果の解析対象となった20例の内訳は男12例、女8例で年齢は16歳から77歳であり、群別症例数は第I群7例、第II群3例、第III群1例、第V群6例、第VI群3例であった。重症度別では重症1例、中等症15例、軽症4例であった。

1日200 mg 投与が1例、他は全て1日300 mg 投与と

Table 2 Group of symptoms

| Group | Symptom |
|-------|---|
| I | Papules, Pustules, Induration |
| II | Induration, Spontaneous pain, Tenderness, Redness, Swelling |
| III | Bulla, Erosion, Redness, New lesion(s) |
| IV | Spontaneous pain, Tenderness, Redness, Swelling, Coating, Exudate |
| V | Induration, Spontaneous pain, Tenderness, Redness, Swelling |

Table 3 Clinical and bacteriological effect of TE-031

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Severity | Daily dose (mg × times) | Duration (days) | Isolated organism | Bacteriological effect | Clinical effect | Side-effects |
|----------|-----|-----|------------------------------------|----------|-------------------------|-----------------|--|-------------------------|-----------------|----------------------------|
| 1 | 22 | M | Folliculitis | + | 150 × 2 | 14 | <i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp. | Unknown | Fair | — |
| 2 | 22 | M | Folliculitis | + | 150 × 2 | 14 | <i>E. aerogenes</i> | Eliminated | Excellent | — |
| 3 | 29 | M | Folliculitis | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. | Eliminated | Good | — |
| 4 | 35 | M | Folliculitis | + | 150 × 2 | 14 | N.D. | Unknown | Excellent | — |
| 5 | 22 | F | Folliculitis | + | 100 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. | Eliminated | Excellent | — |
| 6 | 29 | F | Folliculitis | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. | Replaced | Poor | — |
| 7 | 17 | M | Acne conglobata | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. | Unknown | Poor | — |
| 8 | 23 | M | Furuncle | + | 150 × 2 | 28 | <i>S. aureus</i> | Eliminated | Good | — |
| 9 | 36 | F | Furuncle | + | 150 × 2 | 7 | | | | |
| 10 | 13 | M | Furunculosis | + | 150 × 2 | 14 | | | | GOT(16→60) GPT(12→68) ↓ |
| 11 | 27 | M | Furunculosis | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. | Eliminated | Excellent | — |
| 12 | 19 | F | Furunculosis | + | 150 × 2 | 14 | <i>S. aureus</i> | Unknown | Fair | — |
| 13 | 32 | F | Furunculosis | + | 150 × 2 | 7 | | | | |
| 14 | 19 | M | Bacterial eczema | + | 150 × 2 | 14 | <i>S. aureus</i> | Eliminated | Excellent | — |
| 15 | 16 | M | Infected atheroma | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. <i>A. calcoaceticus</i> | Persisted Eliminated | Poor | — |
| 16 | 20 | M | Infected atheroma | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. | Eliminated | Good | — |
| 17 | 21 | M | Infected atheroma | + | 150 × 2 | 7 | <i>S. cerevisiae</i> | Eliminated | Good | — |
| 18 | 22 | M | Infected atheroma | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. | Eliminated | Good | — |
| 19 | 34 | F | Infected atheroma | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. <i>E. avium</i> | Unknown | Fair | — |
| 20 | 55 | F | Infected atheroma | + | 150 × 2 | 14 | <i>Staphylococcus</i> sp. | Eliminated | Excellent | — |
| 21 | 72 | F | Decubitus with secondary infection | + | 150 × 2 | 14 | <i>S. aureus</i> | Persisted | Good | — |
| 22 | 72 | F | Decubitus with secondary infection | + | 150 × 2 | 14 | <i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i> | Decreased Persisted | Good | — |
| 23 | 77 | F | Decubitus with secondary infection | + | 150 × 2 | 14 | <i>S. aureus</i> | Persisted | Good | — |

N.D.: Not done Case No.9: Dropped out Cases No.10,13: Excluded

した。投与期間は7日間1例, 14日間18例, 28日間1例であった。

2. 臨床効果

疾患群別の臨床効果は第Ⅰ群(7例)では, 著効3例, 有効1例, やや有効1例, 無効2例, 第Ⅱ群(3例)では著効1例, 有効1例, やや有効1例, 第Ⅲ群(1例)では著効1例, 第Ⅴ群(6例)では著効1例, 有効3例, やや有効1例, 無効1例, 第Ⅵ群(3例)では全例有効であった(Table 4)。合計すると20例中有効以上が14例で有効率70.0%を得た。

重症度別の有効率をみると, 重症1例においては0%, 中等症15例においては66.7%, 軽症4例においては100%と軽症例ほど良好な改善を示した。

3. 細菌学的効果

臨床検討した20例中19例の病巣から投与前に延べ23株の細菌を分離した(Table 3)。最も多く分離されたのが *S. aureus* の6株であり, 本剤投与後, 消失2株, 不変3株, 不明(投与後検査せず)1株の結果であった。*S. aureus* を除く *Staphylococcus* 属は11株分離され, 消失6株, 不変1株, 交代1株, 不明3株であった。*A. calcoaceticus*, *S. cerevisiae*, *E. aerogenes* は各1株ずつ分離され, いずれも消失した。残り *S. agalactiae* 1株は減少, *E. avium* 1株と *E. faecalis* 1株に対しては不明であった。不明例を除く17株についての菌消失率は64.7%(11/17)

であった。

4. 副作用

全症例(23例)に自覚的副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動で本剤との関係が疑われたものはGOT, GPTの上昇を認めた1例であった。

5. 有用性

対象の20例に対し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用などをもとに有用性評価を行った結果, 5例で極めて有用, 9例で有用と考えられ, 有用率70.0%を得た。

Ⅲ. 考 察

TE-031はマクロライド系の新しい経口抗生物質であり, 皮膚科領域で分離頻度の高い *S. aureus*, *S. epidermidis* などに対し強い抗菌力を有し, 皮膚病巣へも血中レベルと同等以上の高い移行性を示すことが確認されている。

今回, 各種皮膚科領域感染症に本剤を投与したところ, 著効6例, 有効8例, やや有効3例, 無効3例で有効率70.0%の成績を得た。細菌学的にも, 病巣より分離した23株のうち, 不明例を除く17株中11株が消失し, 消失率は64.7%であった。

自覚的副作用は認められず, 臨床検査値の異常で本剤との関係が疑われたものはGOT, GPTの上昇例1例であった。

Table 4 Clinical results classified by diagnosis

| Group | Diagnosis | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Poor |
|-------|------------------------------------|--------------|-----------|------|------|------|
| I | Folliculitis | 6 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | Acne conglobata | 1 | | | | 1 |
| II | Furuncle | 1 | | 1 | | |
| | Furunculosis | 2 | 1 | | 1 | |
| III | Bacterial eczema | 1 | 1 | | | |
| V | Infected atheroma | 6 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| VI | Decubitus with secondary infection | 3 | | 3 | | |
| Total | | 20 | 6 | 8 | 3 | 3 |

以上の成績より、TE-031は、皮膚科領域における各種感染症に対し、安全性の高い有用な経口抗生物質であると評価される。

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

TE-031(A-56268)IN BACTERIAL INFECTIONS OF THE SKIN

TETSUO MATSUDA, TADAHIKO MATSUMOTO and HARUKUNI URABE

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

We administered TE-031(A-56268)orally to patients in a clinical study investigating the clinical efficacy, safety, and usefulness of this macrolide antibiotic in bacterial infections of the skin. Cases were classified into 6 groups. TE-031 was orally administered to 23 patients(12 males, 8 females, 1 drop-out and 2 excluded)in a daily dose of 200~300 mg(b.i.d., before meals)for 7, 14, or 28 consecutive days, and the bacteriological efficacy was observed.

The evaluation of clinical efficacy showed 6 excellent cases, 8 good, 3 fair and 3 poor, with an efficacy rate of 70.0%. Bacteriological efficacy was investigated in 19 cases, and the causative bacteria were eradicated in 10.

There were no subjective side-effects, though laboratory tests detected abnormally elevated values for GOT and GPT in one patient.