

TMS-19-Q の耳鼻咽喉科感染症に於ける臨床的検討

川久保 淳・沖倉 一彰・秋鹿 美子

厚生中央病院耳鼻咽喉科

新しく開発された 16 員環マクロライド系抗生物質 TMS-19-Q について、細菌学的検討ならびに耳鼻咽喉科領域感染症に対し臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 臨床分離株に対する TMS-19-Q の MIC は対照として用いた Josamycin (JM), Midecamycin (MDM) および Erythromycin (EM) のそれよりも優れていた。特に対照薬剤に対し高度耐性を示した株に対しても、TMS-19-Q は低い MIC を示した。

2. TMS-19-Q・GC 錠を 21 例の耳鼻咽喉科感染症に投与し、有用性を検討した。有効以上の有効率は 85.7% と優れた成績が得られた。

3. 全例において副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

TMS-19-Q は新しく開発された 16 員環マクロライド系抗生物質であり、従来のマクロライド系抗生物質に比べて、グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマにより優れた効果を示すことが報告されている。さらに製剤に緩衝作用をもたせることで安定で低酸下でもよく溶解する製剤面での工夫をこらし、血中濃度は同系統薬剤に比べ一般に高く、ヒトにおいては 30 分後にピークを示すといわれている¹⁾。

さて、耳鼻咽喉科領域の感染症の起炎菌は primary infection では通常、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, 殊に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌および *Haemophilus influenzae* などが多く^{2,3)}、この意味でも安全かつ有効なマクロライド系抗生物質の開発は、期待されている。

今回、著者らは各種の耳鼻咽喉科感染症に対し、TMS-19-Q を内服投与し、その有用性について臨床的に検討したので報告する。

I. 耳鼻咽喉感染病巣分離菌の抗菌力試験

本試験対象も含めて、昭和 56 年 7 月より 58 年 12 月までの間に当院耳鼻咽喉科を受診した 49 例の耳鼻咽喉感染症患者の病巣（耳 18 例、咽喉 27 例、鼻 3 例、その他 1 例）より分離された起炎菌につき、TMS-19-Q, EM, MDM, JM の 4 種のマクロライド系抗生物質の MIC を測定した。

なお、測定はすべて東京総合臨床検査センター出口浩一博士により行なわれ、その成績を集計した。

常在菌を除く分離菌および TMS-19-Q の MIC について Table 1 に表示する。

全 42 株の内、*Staphylococcus* 15 株、*Streptococcus* 14 株で、この両者で 70% 近くを占めている。

表に示すようにこの両菌群の TMS-19-Q の MIC は

0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあるものが多く、当科領域の感染症に TMS-19-Q が有用であることを示している。

これに反し、*Pseudomonas* や *Klebsiella* などでは当然のことであるが MIC は $>100 \mu\text{g/ml}$ を示し、これは EM, MDM, JM とともにマクロライドでは同様の成績を示している。

前述した当科領域の代表的な起炎菌である *Staphylococcus* および *Streptococcus* についてグラフを作って精細に検討してみると、Fig. 1 の *Staphylococcus* 15 株において TMS-19-Q の抗菌力は MDM および JM より優れ、EM にほぼ匹敵する事実が示されている。

しかも興味あることは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が EM, JM, MDM いずれの薬剤にも認められるのに比べ、TMS-19-Q では 1 株も認められないことである。

この関係を Fig. 2 のように EM と TMS-19-Q のコロログラムを作ってみると、ほとんどの菌株は MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 内にあり、EM と TMS-19-Q ではほとんど変わらないと考えられるが、EM では $>100 \mu\text{g/ml}$ を示す 3 例があり、すなわち耐性を示す菌株に対して、TMS-19-Q は 0.20, 6.25, 50 $\mu\text{g/ml}$ と明らかな MIC の低下を示している。

同様の検討を Fig. 3 のように *S. aureus* 12 株にかぎってみても 100% に対する MIC は他剤に比べて低値であり、EM 耐性菌にも奏効し得ることを示している。

Streptococcus 14 株についても Fig. 4 のように同じ傾向が示されている。

このように耳鼻咽喉炎症病巣からの分離菌の MIC から検討してみても、TMS-19-Q が EM とほぼ同等の効果と、さらにその耐性菌に対しても有効なことが如実に示された。

Table 1 Sensitivity distribution of TMS-19-Q against clinical isolated

Organism	No. of cases	MIC values of TMS-19-Q(10 ⁶ CFU/ml)
<i>S.aureus</i>	12	0.20~6.25
<i>S.epidermidis</i>	3	0.20~50
<i>S.pneumoniae</i>	7	0.20~0.39
<i>S.pyogenes</i>	3	0.39
β - <i>Streptococcus</i>	4	0.39~1.56
<i>Pseudomonas</i>	4	>100
<i>Klebsiella</i>	1	>100
<i>Serratia</i>	1	>100
<i>Enterobacter</i>	1	>100
<i>Acinetobacter</i>	3	12.5~25
<i>H. influenzae</i>	1	6.25
<i>Micrococcus</i>	1	0.05
<i>Corynebacterium</i>	1	0.20

Fig. 1 Susceptibility of *Staphylococcus* 15 strains

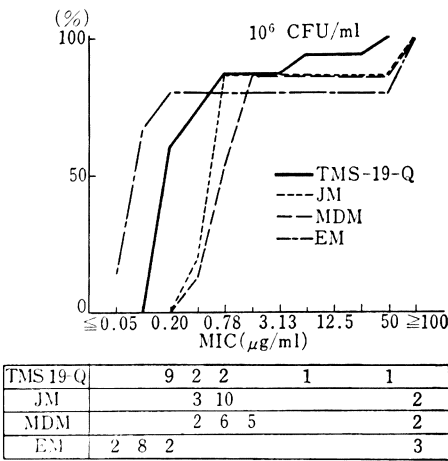


Fig. 2 Correlogram between TMS-19-Q and EM

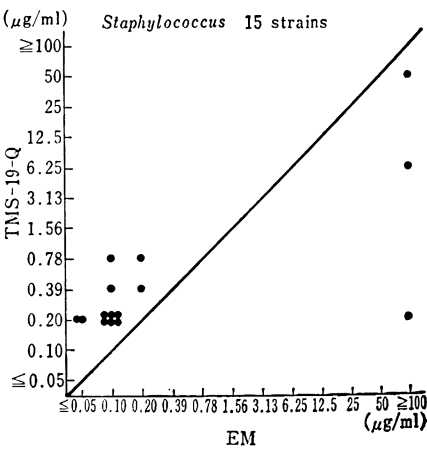


Fig. 3 Susceptibility of *S. aureus* 12 strains

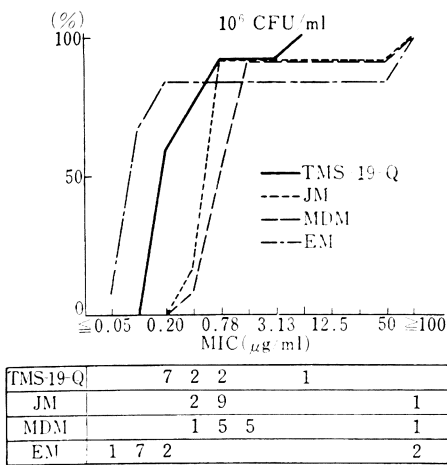
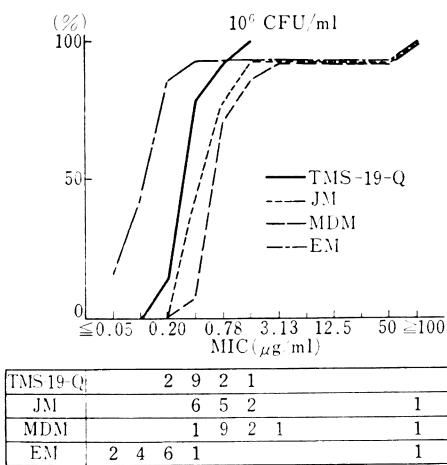


Fig. 4 Susceptibility of *Streptococcus* 14 strains



II. 臨床試験

1) 試験対象および投与法

昭和57年6月15日より12月21日までの間に、厚生中央病院耳鼻咽喉科外来を受診した感染症22例のうち、ウイルス感染で除外した1例を除いた21例について有用性を検討した (Table 2)。

対象は男9例、女12例、年齢は20~60歳、平均40.9歳であり、疾患内訳は扁桃炎8例、咽喉頭炎6例、中耳炎4例 (急性2例、急性増悪2例)、副鼻腔炎3例である。

また、原則としてTMS-19-Qの単独投与により効果を判定するため、穿刺、切開などの処置または他剤の併用を必要とする重症例は避け、重症度分類では中等症、軽症疾患を対象とした。

薬剤は1錠中100mg力価含有錠剤を1回2ないし3として1日2ないし3回食前空腹時に内服させた。

2) 治療成績

臨床効果の判定については、おおむね下記の基準に従って行なった。

著効：薬剤投与後3日目まで主な症状が消失し、所見に著しい改善がみられるもの。

有効：薬剤投与後6日目まで主な症状が消失し、所見の改善がみられたもの。

やや有効：薬剤投与後6日目を超えて漸く症状、所見の改善がみられたもの、あるいは6日目までに症状は軽減したが、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、所見の改善も少ない、あるいは症状、所見の悪化したもの。

臨床効果をTable 3のようにまとめると、著効4例、有効14例、無効3例となる。すなわち、著効、有効を合わせて有効率は85.7%である。

疾患別にこれを検討すると、扁桃炎の7例87.5%、咽喉頭炎の4例66.7%、中耳炎の4例100%、副鼻腔炎の3例100%に有効であった。

治療効果を1日投与量から検討すると、Table 4のように、1日900mg投与群では100%の有効率を示し、内2例40%が著効例である。

これに反し、400mg投与群では有効率は75%であり、著効例は認められない。

600mg投与群では総症例の有効率とほぼ近似しており、83.3%の有効率であり、著効例は2例16.7%認められる。

次に本対象の起炎菌について検討すると、初診時採取された材料より検出された細菌はTable 2に記載しているように *Streptococcus* 7、*S. aureus* 4、*S. epidermidis* 1、*H. influenzae* 1、*A. calcoaceticus* 2、*P. cepacia* 1であり、常在菌しか分離されなかったものが5症例である。

投与終了時に細菌学的な検討を行ない得た15例について、その成績をTable 5のように菌消失、減少、菌交代、不変および不明に分類し、臨床成績と対比すると、細菌学的にはほとんどの菌株において菌の消失がみられる。

無効例について検討すると *S. anginosus* 分離例 (No. 9) では投与後に *S. aureus* が出現している。また *S. aureus* の1例 (No. 5) では投与後には菌が消失しており、細菌学的には有効であったと考えられた。残り1例 (No. 12) は常在菌であり、確かな起炎菌を確認できなかった。

3. 副作用の検討

Table 2-1 Clinical result of TMS-19-Q

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Grade of illness	Underlying disease	TMS therapy			Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)	Organism (Count)	MIC (TMS 10 ⁶ CFU)			
1	N.T.	F	22	Acute tonsillitis	Mild	—	200×3	6	3,600	<i>S. pyogenes</i> (H)	0.39	Eradicated	Good	—
2	K.A.	M	49	Acute tonsillitis	Mild	—	200×3	7	4,200	<i>S. pyogenes</i> (H)	0.39	Eradicated	Good	—
3	T.K.	M	21	Acute tonsillitis	Mild	—	200×3	6	3,600	<i>S. pneumoniae</i> (H)	0.39	Eradicated	Good	—
4	K.N.	M	66	Acute tonsillitis	Mild	—	200×3	11	6,600	Normal flora		Unknown	Good	—
5	H.Y.	F	21	Acute tonsillitis	Moderate	—	200×3	11	6,600	<i>S. aureus</i> (H)	0.39	Eradicated	Poor	—
6	T.L.	M	43	Acute tonsillitis	Mild	—	200×3	5	3,000	<i>S. agalactiae</i> (H)	1.56	Eradicated	Excellent	—
7	K.O.	F	27	Acute tonsillitis	Moderate	—	300×3	5	4,500	<i>S. pyogenes</i> (H)	0.39	Eradicated	Good	—
8	Y.F.	F	66	Acute tonsillitis	Moderate	—	200×2	8	3,200	Normal flora		Unknown	Good	—
9	H.K.	M	23	Acute pharyngitis	Moderate	—	200×3	6	3,600	<i>S. anginosus</i> (H) → <i>S. aureus</i>	0.39	Replaced	Poor	—
10	I.N.	M	29	Acute pharyngitis	Mild	—	200×3	7	4,200	Normal flora		Unknown	Good	—
11	Y.M.	F	52	Acute pharyngitis	Moderate	—	300×3	7	6,300	Normal flora		Unknown	Excellent	—

Table 2-2 Clinical result of TMS-19-Q

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Grade of illness	Underlying disease	TMS therapy			Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)	Organism (Count)	MIC (TMS 10 ⁶ CFU)			
12	H.T.	F	20	Acute pharyngitis	Mild	—	200 × 2	5	2,000	Normal flora		Unknown	Poor	—
13	O.T.	F	62	Acute pharyngitis	Mild	—	200 × 2	6	2,400	<i>H. influenzae</i> (++)	6.25	Eradicated	Good	—
14	S.K.	M	54	Acute pharyngitis	Mild	—	200 × 2	6	2,400	<i>S. pneumoniae</i> (++)	0.39	Eradicated	Good	—
15	K.M.	M	30	Acute pharyngitis	Moderate	—	200 × 3	7	4,200	—		Unknown	Unknown	—
16	M.K.	F	20	Acute otitis media	Mild	—	200 × 3	8	4,800	<i>S. aureus</i> (++)	0.2	Eradicated	Good	—
17	S.H.	F	20	Acute otitis media	Moderate	—	200 × 3	9	5,400	<i>S. aureus</i> (++)	0.2	Eradicated	Good	—
18	N.K.	M	35	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	—	300 × 3	7	6,300	<i>S. epidermidis</i>		Eradicated	Good	—
19	C.M.	F	46	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	—	300 × 3	8	7,200	<i>S. aureus</i> (++) <i>A. calcoaceticus</i> (++)	0.2 25	Eradicated	Excellent	—
20	T.N.	F	59	Acute sinusitis	Moderate	—	200 × 3	14	8,400	<i>A. calcoaceticus</i> (++)	25	Eradicated	Good	—
21	H.S.	F	64	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	Moderate	—	200 × 3	16	9,600	<i>P. cephalica</i> (++)	>100	Unchanged	Excellent	—
22	H.M.	M	60	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	Moderate	—	300 × 3	8	7,200	No growth		Unknown	Good	—

Table 3 Clinical effect of TMS-19-Q administration in otorhinolaryngological infections

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Tonsillitis	8	1	6		1	87.5
Pharyngolaryngitis	6	1	3		2	66.7
Otitis media	4	1	3			100.0
Sinusitis	3	1	2			100.0
Total	21	4	14		3	85.7

Table 4 Clinical result and daily doses

Daily doses	No. of cases	Clinical result				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
300mg × 3	5	2	3	0	0	100.0
200mg × 3	12	2	8	0	2	83.3
200mg × 2	4	0	3	0	1	75.0
Total	21	4	14	0	3	85.7

全 22 例ともに特に問題となる副作用は 1 例も認められなかった。

また、投与前および投与終了時に、赤、白血球数、Hb、Ht、血小板数、血液像、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、クレアチニンおよび尿検査を施行できた 12 例についても投与前後の測定値に特に問題となる変化は認めていない。

Fig. 5 のように炎症の改善に伴って白血球数は正常値に復帰し、また時に Eosino. 細胞数の増加する症例をみるが、いずれも正常範囲内の変化であり、投与前、既に高値を示していた 2 例についても特に投与後意味のある変化を認めていない。

また、Fig. 6 の S-GOT、S-GPT、BUN についても投与前から高値であった症例の他はすべて正常値内での

変動であり、本剤服用により異常値がもたらされたと思われる症例は認められなかった。

III. 考案ならびに結語

TMS-19-Q は東洋醸造株式会社により開発された新しい 16 員環マクロライド系抗生物質である。殊に製剤面での新しい工夫により胃液酸性度による影響が比較的少なく、よく溶解吸収されるユニークな薬剤である。

また基礎的研究によっても、その抗菌力は従来のマクロライド系抗生剤に比べ、グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマなどに良好な成績を示すことが報告されている¹⁾。

この事実、当院を受診した耳鼻咽喉感染症病原材料より検出された起炎菌の抗菌力試験によっても証明され、殊に耳鼻咽喉科起炎菌として通常最も多く認められ

Table 5 Bacteriological and clinical effects of TMS-19-Q·GC tab. administration

Organism	Bacteriological effects					Clinical effects			
	Eradicated	Reduced	Replaced	Unchanged	Unknown	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>S. pyogenes</i>	3						3		
<i>S. pneumoniae</i>	2						2		
<i>S. agalactiae</i>	1					1			
<i>S. anginosus</i>			1						1
<i>S. aureus</i>	4					1	2		1
<i>S. epidermidis</i>	1						1		
<i>H. influenzae</i>	1						1		
<i>A. calcoaceticus</i>	2					1	1		
<i>P. cepacia</i>				1		1			
Normal flora					5	1	3		1
No growth					1		1		

Fig. 5 Laboratory findings

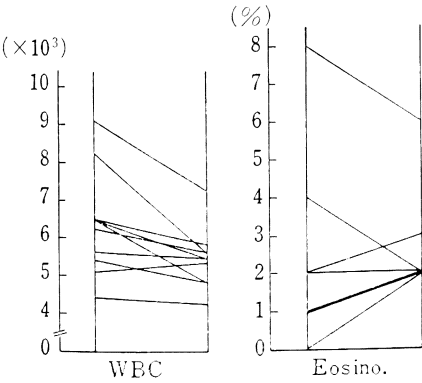
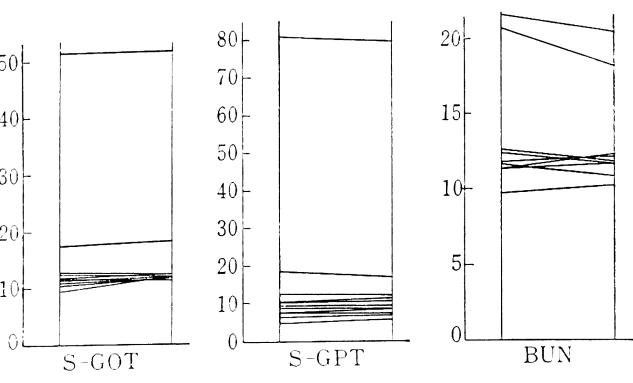


Fig. 6 Laboratory findings



る *Streptococcus* および *Staphylococcus* に対し、他のマクロライド系抗生物質を凌駕する効果を、その MIC から類推することができた。

21 例の治療成績を検討してみると、著効 4 例、有効 14 例であり、有効率は 85.7% という優れた成績が得られた。また細菌学的検討によっても有効例のほとんどに菌の消失を認めている。

疾患別にこれを見ると常在菌検出例の多い咽喉頭炎よりは起炎菌の確認し易い扁桃炎に有効例が多く 87.5% の有効率を認める。

また中耳炎、副鼻腔炎は例数が少ないが、それぞれ 100% の有効例を認めた。

1 日投与量別にこの成績をみると 400mg/day では若干有効率が低く、600mg/day にて 83.3%, 900mg/day にて 100% と投与量の増量に伴って有効例も増えるようである。

また 5 日～16 日間平均 7.90 日、投与総量 2,000mg～9,600mg、平均 4,895mg の投与を行なったが、本剤服用によると思われる副作用は 1 例も認められず、投与前および終了時の臨床諸検査によっても薬剤服用によって惹起された異常値を認めた症例はない。

以上の成績から本剤は安全かつ有用なマクロライド系抗生物質と考えられた。

文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムⅣ。TMS-19-Q、大阪、1983
- 2) 馬場駿吉：細菌感染症の当科における最近の動向—耳鼻咽喉科領域感染症における検出菌の変遷—耳鼻臨床 71(5)：505～527, 1978
- 3) 杉田麟也、他：Primary Care Hospital における急性化膿性中耳炎検出菌とその季節的な特徴について。耳鼻臨床 75(4)：921～926, 1982

CLINICAL EVALUATION ON TMS-19-Q IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTION

JUN KAWAKUBO, KAZUAKI OKIKURA and YOSHIKO AIKA

Department of Otorhinolaryngology,
Kohsei Chuo General Hospital

The laboratory and clinical studies on TMS-19-Q, a new macrolide antibiotic, were performed in the otorhinolaryngical field. The following results were obtained.

1) MIC values of TMS-19-Q, EM, MDM, and JM were determined against clinical isolates in the field of otorhinolaryngology with inoculum size of 10^6 cells/ml (42 strains). The MIC of TMS-19-Q was superior to those of EM, MDM and JM against *Staphylococci*.

2) TMS-19-Q-GC tablet was used clinically in 21 cases of various infections in otorhinolaryngical field, and its efficacy rate was 85.7%.

3) Side effect was not observed in all these patients.