

耳鼻咽喉科領域感染症に対する TMS-19-Q の臨床的検討

調 所 廣 之・山 本 賢 之・小 林 一 女・白 倉 真 人

関東労災病院耳鼻咽喉科

新マクロライド系抗生物質 TMS-19-Q・GC 錠について臨床的検討を行なったところ、次のような結果を得た。

1) 臨床試験成績：耳鼻咽喉科感染症 57 例に TMS-19-Q・GC 錠を、1 日 600mg 経口投与し、うち対象外疾患の 2 例を除外した 55 例について臨床効果を検討したところ、著効 21 例、有効 21 例、やや有効 5 例、無効 8 例で、有効率は 76.4% であった。無効症例 8 例のうち 6 例は、慢性中耳炎急性増悪例で、5 例から *Pseudomonas* および *Proteus* が検出され本剤非感受性例であった。

2) 細菌学的検討：中耳炎の分離菌には GNB が多くみられ、その他の疾患からは GPC が高率に分離された。また、GPC 全株における消失率は 80% と良好な成績であった。*S. aureus*, *Streptococcus* に対する TMS-19-Q の MIC のピークはともに 0.39 µg/ml にあり、Erythromycin (EM) にはやや劣るものの、Josamycin (JM), Midecamycin (MDM) よりは勝る成績であった。さらに、TMS-19-Q が耐性率が最も低いという特徴が見出された。特にマクロライド耐性菌の増加が指摘されている *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* の EM 耐性菌に対し、TMS-19-Q は良好な抗菌力を示した。

3) 副作用：これらの臨床症例のうち、1 例に悪心、嘔吐が認められたが、本剤投与継続中に消失し本剤との因果関係は不明であった。臨床検査値異常は S-GOT, S-GPT, BUN および好酸球の軽度上昇が各 1 例、計 4 例に認められたにすぎなかった。

以上の結果から、TMS-19-Q は耳鼻咽喉科領域の軽症から中等症の感染症の治療に有用な薬剤と思われた。

TMS-19-Q は macrolide 系抗生剤である Kitasamycin (以下 LM) の一成分である LM A₅ の 3'' 位に propionyl 基を導入した新半合成 macrolide 系抗生剤である。抗菌スペクトラムは他の macrolide 系薬剤と同様で、グラム陽性菌 (GPC) グラム陰性菌 (GNB) の一部、嫌気性菌、マイコプラズマ、およびクラミジアなどに抗菌力を有し、また新病原菌として注目をあびているレジオネラおよびキャンピロバクターに対しても強い抗菌力を有する優れた薬剤である¹⁾。

しかも、一部の macrolide 耐性菌に対しても抗菌力を有する、従来の macrolide 系薬剤にないユニークな特徴を有し、その上、TMS-19-Q・GC 錠は吸収の面でも、製剤学的に種々工夫がなされ、macrolide 系薬剤の大きな問題点であった吸収のバラツキを是正した優れた製剤であり、従来の薬剤の半量投与で十分な効果が期待できるといわれている。

今回、われわれは、TMS-19-Q・GC 錠を臨床的に使用する機会をえ、化膿性中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎などの耳鼻咽喉科領域感染症に幅広く試用し、若干の知見を得た。さらに、病巣分離細菌を加え、細菌学的検討も実施したので報告する。

I. 対 象

昭和 57 年 5 月より昭和 58 年 1 月までに関東労災病院耳鼻咽喉科外来を受診した感染症患者 57 例を対象とした。その内訳は、急性中耳炎 7 例、慢性中耳炎急性増悪 8 例、急性外耳道炎 3 例、耳癰 1 例、急性副鼻腔炎 14 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 7 例、急性扁桃炎 10 例、および急性咽喉頭炎 7 例であり、この内 *Aspergillus* が分離された急性副鼻腔炎の 1 例と、伝染性単核球症を合併した急性扁桃炎の 1 例の計 2 例を除外し、以下の解析は（副作用の検討は除く）55 症例で行なった (Table 1-1~1-3)。

年齢は 12 歳から 74 歳までに及び、平均年齢は 33.9 ± 14.6 歳、年代層では 30 歳代が 18 例と最も多かった。性別は男性 25 例、女性 30 例であった。

II. 薬剤、および投与方法

TMS-19-Q・GC 錠は、1 錠中に TMS-19-Q を 100 mg 含有する白色楕円球錠である。

投与量は 1 日 600mg とし、毎食前 3 回に分割経口投与した。

投与期間は、急性中耳炎では 4~13 日、平均 8.0 日、

Table 1-1 (a) Clinical results of TMS-19-Q (Otitis media and other otic infection)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Administration		Isolated organism	MIC (10 ⁶) TMS	Symptoms and progress	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect	Others
					Term (day)	Total dose (g)							
1	A.S.	30 F	L) Acute suppurative otitis media	Mild	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (+)	0.39	Otalgia Redness Swelling (#)→(-) (+)→(-) (#)→(-) 7 d 3 d 7 d	Eradicated	Excellent	-	
2	Y.K.	31 M	L) Acute suppurative otitis media	Moderate	6	3.6	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.20	Otorrhea Otalgia Pus (#)→(-) (#)→(-) (#)→(-) 3 d 3 d 3 d	Eradicated	Excellent	Eosino. ↑ 102→530	
3	T.S.	43 F	R) Acute suppurative otitis media	Mild	7	4.2	<i>S. aureus</i> (##)	0.39	Otorrhea Perforation Pus (#)→(+) (#)→(##) (#)→(+) 7 d 7 d 7 d	Persisted	Fair	-	
4	A.K.	18 F	L) Acute suppurative otitis media	Mild	11	6.6	<i>E. coli</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>S. salinarum</i> (##)	>100 >100 6.25	Otorrhea Otalgia Redness (#)→(-) (#)→(-) (#)→(-) 11d 8d 11d	Eradicated	Excellent	-	
5	K.S.	36 F	L) Acute suppurative otitis media	Mild	4	2.4	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.39	Otorrhea Otalgia Pus (+)→(-) (+)→(-) (+)→(-) 3d 3d 3d	Eradicated	Excellent	-	
6	M.T.	39 M	L) Acute suppurative otitis media	Moderate	8	4.8	<i>S. aureus</i> (##)	0.39	Otorrhea Otalgia Redness (+)→(+) (#)→(-) (#)→(+) 8d 8d 8d	Persisted	Fair	-	
7	K.T.	36 M	L) Acute suppurative otitis media	Moderate	7	4.2	<i>P. incanstans</i> (##) <i>P. nelleri</i> (+) <i>P. asaccharolyticus</i> (##)	>100 >100 0.20	Otorrhea Otalgia Redness (#)→(+) (#)→(-) (#)→(+) 7d 7d 7d	Persisted	Fair	-	
8	S.M.	46 F	L) Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	8	4.8	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>S. epidermidis</i> (+)	>100 0.20	Otorrhea Redness (+)→(+) (+)→(+) 7d 7d	Reduced	Poor	-	
9	A.O.	32 F	L) Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	11	6.6	<i>P. mirabilis</i> (##)	>100	Otorrhea Redness Pus (#)→(+) (#)→(+) (#)→(+) 11d 11d 11d	Persisted	Fair	-	
10	H.K.	13 M	R) Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	5	3.0	<i>S. aureus</i> (##)	6.25	Otorrhea Redness Pus (+)→(+) (#)→(+) (+)→(+) 4d 4d 4d	Persisted	Poor	-	

Table 1-1 (b) Clinical results of TMS-19-Q (Otitis media and other otic infection)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Administration		Isolated organism	MIC (10 ⁶)	Symptoms and progress	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect	Others
					Term (day)	Total dose (g)							
11	T.N.	41 M	R) Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	4	2.4	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.20	Otorrhea Otalgia Redness (+)→(-) (+)→(-) (+)→(-) 3d 3d 3d	Eradicated	Excellent	-	
12	R.T.	16 F	R) Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	5	3.0	<i>P. aeruginosa</i> (#)	>100	Otorrhea Perforation Pus (+)→(+) (#)→(#) (+)→(+) 5d 5d 5d	Persisted	Poor	-	
13	D.T.	40 M	L) Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	11	6.6	<i>P. putida</i> (+)	>100	Otorrhea Redness (#)→(+) (#)→(+) 11d 11d	Persisted	Poor	-	
14	M.H.	18 F	R) Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	13	7.8	<i>P. incessans</i> (#) <i>P. intermedium</i> (+)	>100 0.39	Otorrhea Redness Perforation (+)→(+) (#)→(+) (#)→(#) 13d 13d 13d	Reduced	Poor	-	
15	T.S.	46 F	R) Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	9	5.4	<i>K. ozonae</i> (#) <i>P. magnus</i> (#)	>100 0.39	Otorrhea Redness Perforation (+)→(+) (#)→(+) (#)→(#) 9d 9d 9d	Reduced	Poor	GPT ↑ 10→42→29	
16	Y.T.	19 F	R) Acute otitis externa	Moderate	4	2.4	<i>P. aeruginosa</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (#)	>100 >100	Otorrhea Otalgia Redness (#)→(-) (#)→(-) (#)→(-) 4d 4d 4d	Eradicated	Excellent	-	
17	M.I.	12 M	R) Acute otitis externa	Mild	4	2.4	<i>P. aeruginosa</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (#)	>100 >100	Otorrhea Otalgia Swelling (+)→(-) (#)→(-) (#)→(+) 3d 3d 3d	Eradicated	Excellent	-	
18	M.O.	23 M	R) Acute otitis externa	Mild	3	1.8	<i>P. aeruginosa</i> (#) <i>S. aureus</i> (#)	>100 0.78	Otorrhea Otalgia (+)→(+) (#)→(+) (#)→(+) 3d 3d	Reduced	Good	-	
19	E.O.	19 F	L) Otofuruncle	Mild	8	4.8	<i>S. aureus</i> (#)	0.39	Otorrhea Otalgia Redness (#)→(+) (#)→(+) (#)→(+) 7d 4d 7d	Reduced	Good	-	

Table 1-2 (a) Clinical results of TMS-19-Q (Sinusitis)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Administration		Isolated organism	MIC (10 ⁶) TMS	Symptoms and progress	X-ray Maxillary sinus Ethmoidal sinus	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect	Others
					Term (day)	Total dose (g)								
1	S.O.	58 M	Acute paranasal sinusitis	Moderate	11	6.6	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.20	Rhinorrhea Postnasal drip Redness (+)→(-) 4d (#)→(-) 4d (#)→(-) 11d	Improved	Eradicated	Good	—	
2	K.S.	30 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	10	6.0	<i>H. influenzae</i> (#)	3.13	Rhinorrhea Postnasal drip Redness (#)→(+) 9d (#)→(+) 9d (#)→(-) 9d	Improved Improved	Eradicated	Good	—	
3	H.O.	22 F	Acute paranasal sinusitis	Mild	7	4.2	<i>S. sanguis</i> II (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	>100 0.20	Rhinorrhea Postnasal drip Redness (#)→(+) 7d (+)→(+) 7d (#)→(+) 7d	Unchanged Unchanged	Unknown	Fair	BUN ↑ 12→24	
4	M.S.	40 F	Acute paranasal sinusitis	Mild	5	3.0	<i>S. sanguis</i> II (+) <i>K. pneumoniae</i> (#)	0.39 >100	Rhinorrhea Postnasal drip Redness (#)→(-) 4d (#)→(-) 4d (#)→(-) 4d	Improved Improved	Eradicated	Excellent	—	
5	K.H.	72 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	7	4.2	<i>Aspergillus</i> sp (+)		Postnasal drip Swelling (+)→(-) 4d (+)→(-) 4d	Unchanged Unchanged	—	—	—	Aspergillus infection drop out
6	K.I.	74 M	Acute paranasal sinusitis	Mild	10	6.0	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.20	Rhinorrhea Postnasal drip (#)→(+) 10d (+)→(-) 10d	Improved	Eradicated	Good	—	
7	K.S.	54 M	Acute paranasal sinusitis	Mild	5	3.0	<i>H. influenzae</i> (#)	6.25	Rhinorrhea Postnasal drip Swelling (#)→(+) 4d (+)→(-) 4d (#)→(+) 4d	Remarkably improved Remarkably improved	Reduced	Excellent	—	
8	A.F.	34 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	8	4.8	<i>S. aureus</i> (#) <i>S. pneumoniae</i> (#)	0.20 0.20	Rhinorrhea Postnasal drip Redness (#)→(-) 7d (#)→(-) 7d (#)→(+) 7d	Improved Improved	Eradicated	Excellent	—	
9	C.M.	23 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	14	8.4	<i>S. aureus</i> (#)	0.20	Rhinorrhea Postnasal drip Swelling (#)→(-) 14d (+)→(-) 9d (#)→(-) 9d	Remarkably improved Improved	Eradicated	Excellent	—	
10	K.Y.	64 M	Acute paranasal sinusitis	Mild	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (#)	0.20	Rhinorrhea Redness (#)→(+) 6d (#)→(+) 6d	Improved Unchanged	Eradicated	Good	—	

Table 1-2 (b) Clinical results of TMS-19-Q (Sinusitis)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Administration		Isolated organism	MIC (10 ⁶) TMS	Symptoms and progress	X-ray Maxillary sinus Ethmoidal sinus	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect	Others
					Term (day)	Total dose (g)								
11	T.K.	34 F	Acute paranasal sinusitis	Mild	8	4.8	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.20	Rhinorrhea (+)→(-) 7d Postnasal drip (+)→(-) 3d Redness (#)→(+) 7d	Remarkably improved	Eradicated	Excellent	—	
12	A.K.	43 M	Acute paranasal sinusitis	Mild	7	4.2	<i>S. aureus</i> (#)	0.20	Postnasal drip. (+)→(-) 7d Redness (#)→(+) 7d Nasal obstruction (#)→(-) 7d	Remarkably improved	Eradicated	Excellent	—	
13	H.N.	19 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	5	3.0	<i>S. pneumoniae</i> (+)	0.20	Rhinorrhea (#)→(-) 5d Postnasal drip (+)→(-) 2d Redness (#)→(-) 5d	Remarkably improved	Eradicated	Excellent	—	
14	K.S.	30 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	5	3.0	<i>S. pneumoniae</i> (+) <i>H. influenzae</i> (+)	0.20 6.25	Rhinorrhea (+)→(-) 4d Postnasal drip (+)→(-) 4d Redness (+)→(+) 4d	—	Eradicated	Good	—	
15	Y.T.	42 M	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Moderate	4	2.4	<i>H. influenzae</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	6.25 0.20	Rhinorrhea (#)→(-) 4d Postnasal drip (+)→(-) 4d Swelling (#)→(-) 4d	Unchanged Unchanged	Eradicated	Good	—	
16	A.N.	39 F	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Mild	8	4.8	<i>S. aureus</i> (#)	0.20	Rhinorrhea (+)→(-) 6d Postnasal drip (+)→(-) 3d Redness (+)→(-) 6d	—	Eradicated	Good	—	
17	A.T.	41 F	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Mild	7	4.2	<i>P. mirabilis</i> (#) <i>P. magnus</i> (+)	>100 0.20	Rhinorrhea (#)→(-) 6d Postnasal drip (+)→(-) 3d Swelling (#)→(+) 6d	Unchanged Unchanged	Eradicated	Good	—	
18	S.K.	29 F	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Moderate	4	2.4	<i>S. aureus</i> (+)	0.39	Redness (#)→(+) 3d Swelling of cheek (+)→(-) 3d Postnasal drip (+)→(-) 3d	—	Eradicated	Excellent	—	
19	H.T.	16 M	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Mild	7	4.2	<i>Corynebacterium</i> sp. (+) <i>P. intermedium</i> (+)	0.20 0.39	Rhinorrhea (#)→(-) 6d Postnasal drip (+)→(-) 2d Redness (+)→(+) 6d	Unchanged Unchanged	Eradicated	Good	—	
20	T.T.	57 M	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Mild	8	4.8	<i>P. mirabilis</i> (#) <i>Propionibacterium</i> sp. (#)	>100 0.20	Rhinorrhea (#)→(+) 8d Postnasal drip (+)→(-) 4d Redness (+)→(+) 8d	Unchanged Improved	Eradicated	Good	—	
21	T.S.	41 M	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Moderate	7	4.2	<i>S. epidermidis</i> (+)	>100	Rhinorrhea (#)→(+) 7d Postnasal drip (+)→(+) 7d Nasal obstruction (#)→(-) 7d	Improved Unchanged	Eradicated	Good	—	

Table 1-3 (a) Clinical results of TMS-19-Q (Tonsillitis, Pharyngolaryngitis)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Administration		Isolated organism	MIC (10 ⁶) TMS	Symptoms and progress	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect	Others
					Term (day)	Total dose (g)							
1	Y.O.	31 M	Acute tonsillitis	Moderate	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (H)	6.25	Sore throat Swelling Pussy plug (H)→(H) (H)→(H) (+)→(-) 8d 8d 8d	Eradicated	Poor	-	
2	Y.T.	20 F	Acute tonsillitis	Moderate	5	3.0	Normal flora	-	Sore throat Redness (H)→(-) (H)→(+) (+)→(+) 4d 4d 4d	Unknown	Good	-	
3	S.T.	16 F	Acute tonsillitis	Moderate	4	2.4	<i>S. pneumoniae</i> (H)	0.39	Redness Swelling Pussy plug (H)→(+) (H)→(+) (H)→(-) 4d 4d 4d	Eradicated	Good	-	
4	K.H.	18 F	Acute tonsillitis	Moderate	7	4.2	<i>S. agalactiae</i> (H)	25	Sore throat Swelling Pussy plug (+)→(-) (H)→(-) (+)→(-) 3d 6d 3d	Persisted	Good	-	
5	M.I.	33 M	Acute tonsillitis	Moderate	6	3.6	<i>H. influenzae</i> (H)	3.13	Sore throat Redness (H)→(-) (H)→(-) (+)→(-) 6d 6d 2d	Eradicated	Good	Nausea Vomiting	
6	M.S.	30 F	Acute tonsillitis	Moderate	4	2.4	Normal flora	-	Sore throat Swelling Pussy plug (H)→(-) (H)→(-) (H)→(-) 1d 4d 1d	Unknown	Excellent	-	
7	J.I.	20 F	Acute tonsillitis Infectious mononucleosis	Moderate	2	1.0	<i>S. pyogenes</i> (H)	0.39	Sore throat Redness (H)→(H) (H)→(H) 2d 2d	-	-	-	Drop out
8	T.O.	30 M	Acute tonsillitis	Moderate	4	2.4	Normal flora	-	Sore throat Swallowing pain (H)→(-) (H)→(-) (H)→(-) 4d 4d 4d	Unknown	Excellent	-	
9	M.T.	17 F	Acute tonsillitis	Moderate	5	3.0	<i>S. aureus</i> (H)	0.39	Sore throat Swelling (H)→(-) (H)→(-) 4d 4d	Eradicated	Excellent	-	
10	H.M.	25 M	Acute tonsillitis	Moderate	8	4.8	<i>S. pyogenes</i> (H)	0.39	Sore throat Redness Swallowing pain (H)→(+) (H)→(+) (H)→(-) 8d 8d 4d	Persisted	Good	GOT ↑ 15→41	

Table 1-3 (b) Clinical results of TMS-19-Q (Tonsillitis, Pharyngolaryngitis)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Administration		Isolated organism	MIC (10 ⁶) TMS	Symptoms and progress	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect	Others
					Term (day)	Total dose (g)							
11	T.H.	34 M	Acute pharyngitis	Severe	5	3.0	<i>S. pneumoniae</i> (H)	0.39	Sore throat Redness Pussy plug (H)→(+) 3d (H)→(H) 3d (+)→(-) 3d	Eradicated	Good	-	
12	S.Y.	42 M	Acute pharyngitis	Mild	4	2.4	<i>S. aureus</i> (H)	0.20	Sore throat Swelling (+)→(-) 4d (+)→(-) 4d	Eradicated	Good	-	
13	T.Y.	63 F	Acute pharyngitis	Mild	7	4.2	Normal flora	-	Sore throat Swallowing pain Swelling (H)→(-) 7d (H)→(-) 7d (H)→(-) 7d	Unknown	Excellent	-	
14	H.N.	39 F	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	4	2.4	<i>S. pneumoniae</i> (H)	0.39	Sore throat Redness Swelling (H)→(H) 4d (H)→(H) 4d (H)→(H) 4d	Eradicated	Poor	-	
15	M.S.	32 F	Acute pharyngolaryngitis	Mild	4	2.4	<i>S. pneumoniae</i> (H)	0.20	Sore throat Redness Swelling (H)→(-) 4d (H)→(+) 4d (+)→(-) 4d	Eradicated	Excellent	-	
16	H.I.	43 M	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	9	5.4	Normal flora	-	Sore throat (H)→(-)→(+) 9d Swallowing pain (H)→(-) 3d Swelling (H)→(H) 3d	Unknown	Good	-	
17	M.H.	18 M	Acute pharyngolaryngitis	Severe	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (H)	0.39	Sore throat Redness Swelling (H)→(-) 7d (H)→(-) 7d (H)→(+) 7d	Eradicated	Excellent	-	

慢性中耳炎急性増悪は 4~13 日, 平均 8.3 日, 急性外耳道炎, 癰は 3~8 日, 平均 4.8 日, 急性副鼻腔炎は 5~14 日, 平均 8.0 日, 慢性副鼻腔炎急性増悪は 4~8 日, 平均 6.4 日, 急性扁桃炎は 4~11 日, 平均 5.9 日, 急性咽喉頭炎は 4~10 日で平均 5.9 日であった。

総投与量は最少 1,800mg, 最大 8,400mg で平均 4,190 mg であった。

III. 症 状 観 察

疾患ごとに下記症状を投与開始時, 3 日目, 5 日目, および 7 日目は可能な限り観察記録するようにした。

- a) 急性中耳炎, 慢性中耳炎急性増悪など
 - (1) 体温
 - (2) 自覚症状: 耳漏, 耳閉, 耳痛
 - (3) 他覚症状: 鼓膜, 鼓室粘膜の発赤, 腫脹, 膨隆, 鼓膜穿孔, 中耳分泌物の性状・量
- b) 急性副鼻腔炎, 慢性副鼻腔炎急性増悪など
 - (1) 体温
 - (2) 自覚症状: 鼻漏, 後鼻漏, 鼻閉, 頭重, 頭痛, 悪臭感
 - (3) 他覚症状: 鼻粘膜発赤, 浮腫, 腫脹, 鼻汁の性状・量, 後鼻漏
 - (4) X線検査: 投与前後に単純撮影法により顔部正面・側面およびウォーターズ位の三方向について撮影した。
- c) 急性扁桃炎, 急性咽喉頭炎など
 - (1) 体温
 - (2) 自覚症状: 咽頭痛, 嚥下痛
 - (3) 他覚症状: 発赤, 腫脹, 膿苔

IV. 細 菌 検 査

投与開始時, 終了時の検体は, 中耳炎, 副鼻腔炎などの場合は, 穿刺もしくは金属綿棒により採取し, あらかじめ準備した TCS ポーターに接種し, 扁桃炎・咽喉頭炎の場合は, カルチュレットの綿棒により病巣部を圧迫し, 分泌液を綿棒にしみ込ませた後, カルチュレットの培地部分に接種し, 東京総合臨床検査センターへ送付した。細菌の分離, 同定, MIC の測定は東京総合臨床検査センターにて実施した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じて実施し, 接種菌量は 10^6 CFU/ml とした。

V. 臨床検査, および副作用

本剤投与前後に, 肝機能検査として S-GOT, S-GPT, Al-P, 総ビリルビン, 腎機能検査として BUN, 血清クレアチニン, 一般血液検査としてヘモグロビン, ヘマトクリット, 赤血球, 血小板, 白血球, 白血球分画像, 血沈, 尿検査として尿蛋白, 尿ウロビリノーゲン, 尿糖を可能な限り測定した。

また, 問診により副作用の有無をチェックした。

VI. 効 果 判 定

臨床効果の判定は, 症状観察日ごとの自他覚症状の推移により, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。

VII. 臨 床 成 績

臨床試験の結果を一括して Table 1-1~1-3 に示した。

急性化膿性中耳炎 7 例では *S. epidermidis* が分離された 2 例, *S. pneumoniae* の 1 例, および *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. salivarius* の 3 菌種が分離された 1 例の計 4 例が著効を示し, *S. aureus* の 2 例, および *P. inconstans*, *P. rettgerii*, *Peptococcus asaccharolyticus* の 3 菌種が分離された 1 例の計 3 例がやや有効であった。著効例はいずれも発症後 3 日以内に治療を開始しており, 感受性のある *S. aureus* が分離されたにもかかわらずやや有効であった 2 例は, 発症後 30 日, および 16 日と治療開始までにかなりの日数がたっており, 遷延例での効果が劣るようであった。

慢性中耳炎急性増悪例 8 例では, 感受性のある *S. epidermidis* が分離された 1 例のみ効果が認められ, 無効の 7 例からは, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, 耐性 *S. epidermidis* などの TMS-19-Q に非感受性の菌が分離されて, 無効効果が裏付けられた。

急性外耳道炎 3 例では, いずれも *Pseudomonas* が分離されているにもかかわらず, 著効 2 例, 有効 1 例と全例に効果が認められており, 外耳癰の 1 例でも有効であった。

急性副鼻腔炎 13 例では, 著効 7 例, 有効 5 例, やや有効 1 例で, 有効率 92.3% と良好な成績が得られた。やや有効例では *S. sanguis* II の TMS-19-Q 耐性菌と *S. epidermidis* が混合分離され, 有効例では *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* などが分離された。

慢性副鼻腔炎急性増悪例でも優れた治療効果が得られ, 著効 1 例, 有効 7 例と全例に効果が認められた。嫌気性菌が 3 例より分離され, うち 2 例が GNB と混合分離されたにもかかわらず有効例であったことが注目された。

急性扁桃炎 9 例では, 著効 3 例, 有効 5 例, 無効 1 例で有効率 88.9% で, 無効例からは *H. influenzae* が分離された。

急性咽喉頭炎は 7 例では, 著効 3 例, 有効 3 例, 無効 1 例で有効率 85.7% であった。

耳鼻咽喉科領域感染症 55 例をまとめると, 著効 21

Table 2 Clinical effect classified by type of disease

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Acute otitis media	7	4		3		57.1
Chronic otitis media (acute exacerbation)	8	1		1	6	12.5
Acute otitis externa Otofuruncle	4	2	2			100.0
Acute sinusitis	13	7	5	1		92.3
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	7	1	6			100.0
Acute tonsillitis	9	3	5		1	88.9
Acute pharyngolaryngitis	7	3	3		1	85.7
Total	55	21	21	5	8	76.4

例、有効 21 例、やや有効 5 例、無効 8 例で、有効率 76.4% であった (Table 2)。

また、TMS-19-Q・GC 錠投与前に他抗生剤で治療がなされ、あまり効果が認められなかった症例が 8 例含まれており、Cefaclor (CCL), Amoxicillin (AMPC), Ampicillin (ABPC), Dicloxacillin (MDIPC) 合剤の β -lactam 系薬剤が投与されていた 3 例では全例有効、Minocycline (MINO) 投与例では著効、Fradiomycin (FRM) 投与例ではやや有効の成績であった。前投薬剤名が不明な 3 例では著効 2 例、有効 1 例であり、前投与薬剤無効例 8 例全例をまとめると著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例、有効率 87.5% と優れた治療成績であった。

副作用は、薬剤投与 3 日目に悪心・嘔吐を訴えたが、投与を継続してもその後は症状消退し、本剤との因果関係ははっきりしない急性扁桃炎の 1 例が認められただけにすぎなかった。

臨床検査値は Table 3 に示すとおりで、“本剤と関係あるかもしれない”以上の異常上昇例は S-GOT, S-GPT, BUN, および好酸球の軽度の上昇が各 1 例認められたにすぎず、本剤は臨床検査値に対する影響はあまり認められなかった。

VIII. 細菌学的検討

疾患別分離菌は、Table 4 に示すとおりで、中耳炎からは *Pseudomonas* (18.2%), *Proteus* (18.2%) などの GNB が比較的高率に分離され、特に慢性中耳炎急性増悪例ではその比率が 54.5% と半数以上を占めていた。副鼻腔炎では中耳炎と異なり、*H. influenzae* を除く GNB が 3 株 (10.7%) と少なく、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* などの GPC が高率 (60.7%) に分離され、*H. influenzae* が 4 株 (14.3%) 分離された。急性扁桃炎、咽喉頭炎では GPC が 81.8% と大半を占め、その他は *H. influenzae* が 2 株分離されただけにすぎなかった。急性咽喉頭炎では分離株 5 株中 4 株が *S. pneumoniae* であった。

分離菌別細菌学的効果、および臨床効果は Table 5, 6 に示すように、*S. aureus* は副鼻腔炎、急性扁桃炎、咽喉頭炎では全株消失し、全例有効であったが、中耳炎では全株不変で臨床効果も認められなかった。全株での消失率は 66.7% とやや低い結果であったが、臨床効果は 75.0% (以下 [] 内は臨床効果) とまずまずの成績であった。*S. epidermidis* は中耳炎でも消失率 75.0% [75.0%], 副鼻腔炎では 100% [83.3%] と、かなり高い効果が得られ、全株でも消失率 88.9% [80.0%] と良好な成績であった。*S. pneumoniae* は全株消失し、臨床効果も 90.0% と良好であり、GPC 全株では消失率

Table 3 Changes in laboratory test results

Item	No. of cases	Relation to the drug					
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not
S-GOT	42		1		1 (2.4%)		
S-GPT	42		1		1 (2.4%)		
Al-P	40						
T-Bil.	39						1
BUN	39		1		1 (2.6%)		
S-Cr.	38						
RBC	45						
Hb	45						
Ht	45						
Platelet	45						1
WBC	45						
Eosino.	43		1		1 (2.3%)		
Baso.	43						
Neutro.	43						
Lymph.	43						
Mono.	43						
Cl ⁻	37					1	

80.0%, 有効率 81.1% であった。TMS-19-Q に 3.13~6.25μg/ml の MIC を示した *H. influenzae* は、副鼻腔炎での菌消失率 83.3% [83.3%] と良好な成績であった。なかでも急性副鼻腔炎症例 2, および 7 は *H. influenzae* が単独で分離されており、症例 2 は AMPC 無効例で TMS-19-Q・GC 錠の投与により菌も消失し奏効し、症例 7 では菌が著しく減少し著明な効果が得られており、興味ある結果であった。TMS-19-Q に感受性を示さない他の GNB は *Proteus* 33.3% [33.3%], *Pseudomonas* 42.9% [57.1%], *Klebsiella* 75.0% [75.0%] などと *Klebsiella* 以外は低い成績であった。GNB は大多数の株が、他の菌株と混合分離されてお

り、この除菌効果は TMS-19-Q・GC 錠の直接効果とは考えにくかった。全株高度感受性を示した嫌気性菌は、中耳炎、副鼻腔炎より分離され 83.3% と高い消失率であったが、臨床効果は 50.0% と低く、全株他菌株と混合分離されたことを考え合えると、嫌気性菌の起炎性については疑問がもたれた。

手持ちの臨床分離株を加え、*S. aureus* 23 株、*Streptococcus* 28 株 (*S. pneumoniae* 13 株、*S. pyogenes* 7 株、その他 8 株) で他の macrolide 系抗生剤との抗菌力の比較を行なった。*S. aureus* (Fig. 1) では TMS-19-Q は 0.39μg/ml に感受性ピークを有し、EM の 0.10μg/ml より劣るが、JM、MDM の 0.78μg/ml よ

Table 4 Clinical isolates classified by type of disease

Organisms	Otitis media		Acute otitis externa Otofuruncle	Sinusitis		Acute tonsillitis	Acute pharyngo-laryngitis	Total
	Acute	Chronic (acute exacerbation)		Acute	Chronic (acute exacerbation)			
<i>S. aureus</i>	2 (2)	1 (1)	2 (1)	3 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	12 (10) 17.6%
<i>S. chidomidis</i>	2 (2)	2 (1)		4 (3)	2 (1)			10 (7) 14.7%
<i>S. pyogenes</i>						1 (1)		1 (1) 1.5%
<i>S. pneumoniae</i>	1 (1)			4 (2)		1 (1)	4 (4)	10 (8) 14.7%
<i>Streptococcus</i> sp.	1			2		1 (1)		4 (1) 5.9%
<i>Corynebacterium</i>					1			1 1.5%
<i>H. influenzae</i>				3 (2)	1	2 (2)		6 (4) 8.8%
<i>E. coli</i>	1							1 1.5%
<i>Klebsiella</i>		1	2	1				4 5.9%
<i>Proteus</i>	2	2 (1)			2			6 (1) 8.8%
<i>Pseudomonas</i>	1	3 (2)	3					7 (2) 10.3%
Anaerobes	1	2			3			6 8.8%
Total	11 (5)	11 (5)	7 (1)	17 (9)	11 (3)	6 (6)	5 (5)	68 (34)

() Single infections

Table 5 Clinical effect classified by type of clinical isolates

Organisms	Otitis media				Otitis externa Otofuruncle				Sinusitis				Tonsillitis pharyngo- laryngitis				Total				Efficacy rate(%)
	#	+	±	-	#	+	±	-	#	+	±	-	#	+	±	-	+	±	-		
<i>S. aureus</i>			2 (2)	1 (1)		2 (1)			4 (3)	1 (1)			1 (1)	1 (1)			5 (4)	4 (3)	2 (2)	1 (1)	75.0
<i>S. epidermidis</i>	3 (3)			1					1 (1)	4 (3)	1						4 (4)	4 (3)	1	1	80.0
<i>S. pyogenes</i>														1 (1)				1 (1)			
<i>S. pneumoniae</i>	1 (1)								2 (1)	2 (1)			2 (2)	2 (2)	1 (1)		5 (4)	4 (3)		1 (1)	90.0
<i>Streptococcus</i> sp.	1								1		1		1 (1)				2	1 (1)	1		75.0
<i>Corynebacterium</i>										1								1			
<i>H. influenzae</i>									1 (1)	3 (1)			1 (1)	1 (1)	1 (1)		1 (1)	4 (2)		1 (1)	83.3
<i>E. coli</i>	1																1				
<i>Klebsiella</i>				1		2			1								3			1	75.0
<i>Proteus</i>			3 (1)	1						2								2	3 (1)	1	33.3
<i>Pseudomonas</i>	1			3 (2)		2	1										3	1		3 (2)	57.1
Anaerobes			1	2						3								3	1	2	50.0

+: Excellent, +: Good, ±: Fair, -: Poor
() Single infections

Table 6 Bacteriological effect classified by type of clinical isolates

Organisms	Otitis media			Otitis externa Otofuruncle			Sinusitis			Tonsillitis pharyngo- laryngitis			Total			Rate of eradication(%)
	E	P	U	E	P	U	E	P	U	E	P	U	E	P	U	
<i>S. aureus</i>		3 (3)		1	1*(1)		5 (4)			2 (2)			8 (6)	4 (4)		66.7
<i>S. epidermidis</i>	3 (3)	1				1	5 (4)						8 (7)	1	1	88.9
<i>S. pyogenes</i>											1 (1)			1 (1)		
<i>S. pneumoniae</i>	1 (1)						4 (2)			5 (5)			10 (8)			100.0
<i>Streptococcus</i> sp.	1						1		1		1 (1)		2	1 (1)	1	66.7
<i>Corynebacterium</i>							1						1			
<i>H. influenzae</i>							3 (1)	1*(1)		2 (2)			5 (3)	1 (1)		83.3
<i>E. coli</i>	1												1			
<i>Klebsiella</i>		1		2			1						3	1		75.0
<i>Proteus</i>		4 (1)					2						2	4 (1)		33.3
<i>Pseudomonas</i>	1	3 (2)		2	1								3	4 (2)		42.9
Anaerobes	2	1					3						5	1		83.3
Total	9 (4)	13 (6)		5	2 (1)		25(11)	1 (1)	2	9 (9)	2 (2)		48 (24)	18 (10)	2	72.7
Rate of eradication(%)	40.9			71.4			96.2			81.8						

E : Eradicated, P : Persisted, U : Unknown
• Reduced
() Single infections

Table 7 MIC of TMS-19-Q and other macrolides against *Streptococcus* sp.

Organisms	MIC 10 ⁶ CFU/ml			
	TMS-19-Q	JM	MDM	EM
<i>S. pneumoniae</i>	0.20	0.39	0.39	0.10
<i>S. pneumoniae</i>	0.20	0.39	0.78	0.05
<i>S. pneumoniae</i>	0.20	0.39	0.78	0.10
<i>S. pneumoniae</i>	0.20	0.39	0.78	0.10
<i>S. pneumoniae</i>	0.20	0.39	0.78	0.10
<i>S. pneumoniae</i>	0.20	0.39	0.78	0.20
<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.39	0.78	0.10
<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.78	0.78	0.10
<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.78	0.78	0.20
<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.78	0.78	0.20
<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.78	0.78	25
<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.78	1.56	0.20
<i>S. pneumoniae</i>	0.78	0.78	0.78	0.20
<i>S. pyogenes</i>	0.20	0.39	0.78	0.10
<i>S. pyogenes</i>	0.20	0.39	0.78	0.10
<i>S. pyogenes</i>	0.39	0.78	0.78	0.10
<i>S. pyogenes</i>	0.39	0.78	0.78	0.20
<i>S. pyogenes</i>	0.39	0.78	1.56	0.20
<i>S. pyogenes</i>	0.78	>100	>100	>100
<i>S. pyogenes</i>	0.78	0.78	1.56	0.20
β - <i>Streptococcus</i> group G	0.78	0.78	1.56	0.20
β - <i>Streptococcus</i> group G	1.56	1.56	3.13	0.39
β - <i>Streptococcus</i> group G	3.13	3.13	3.13	0.39
β - <i>Streptococcus</i> group G	3.13	3.13	6.25	1.56

Fig.1 Susceptibility of *S. aureus* 23 strains

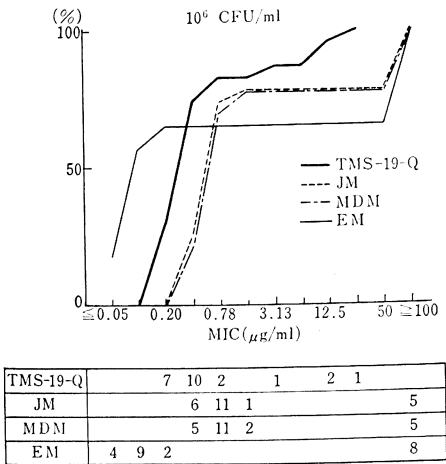


Fig.2 Correlogram between TMS-19-Q and EM

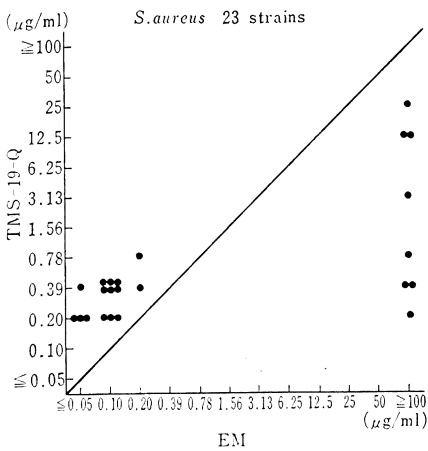
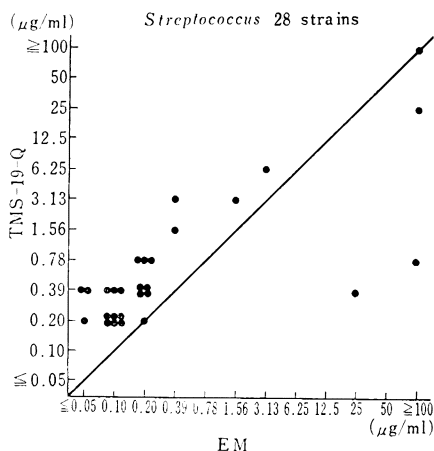


Fig. 3 Correlogram between TMS-19-Q and EM



りやや勝っていた。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は EM では 34.8%, JM 21.7%, MDM 21.7% も認められたが, TMS-19-Q では全株 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下と高度耐性菌は認められず, 耐性については従来の薬剤と違った性質を有していることが確認された。*Streptococcus* (Table 7) でも *S. aureus* と同様の結果が得られ, 抗菌力は $\text{EM} > \text{TMS-19-Q} > \text{JM} > \text{MDM}$ の順であり, 耐性の面では TMS-19-Q が他の薬剤にない特徴を有していた。TMS-19-Q と EM の感受性相関を示したものが Fig. 2, 3 であり, 感受性菌においては EM がやや勝るが, EM 高度耐性株で TMS-19-Q が交叉耐性を示さない株が多数あることが認められた。

IX. 考 案

近年, macrolide 耐性菌の増加が著明であるといわれており, 小酒井ら²⁾は, 順天堂大学病院検査室の 1979 年分離株の EM 耐性 *S. aureus* は 74.2%, Lincomycin (LCM) 耐性は 55.1% にも認められたと報告している。しかし, 一方, 出口³⁾は, 東京総合臨床検査センター 1980 年分離株では, EM 耐性 *S. aureus* は 25.0%, LCM 耐性は 21.0% であったと報告しており, macrolide 耐性 *S. aureus* の分離頻度は報告施設により, かなり大きなへだたりがあることがうかがえる。今回のわれわれの成績では EM では 34.8%, TMS-19-Q では 13.0% の耐性菌が認められており, 出口の結果に近い成績であった。小酒井らの成績は大学病院の検査結果であり, 治療難治例, 入院患者例よりの分離株が大きなウェートを占めていると考えられるが, われわれのような第一線病院の外来感染症患者の分離株の感受性とは, かなり様相を異にするためではないかと推察された。実

際, 経口用 macrolide 剤が適応となるのは, 外来感染症患者が主であり, これらの患者より分離される菌の耐性率は, 出口, およびわれわれの成績に近いのではないかと考えられ, 未だ macrolide 剤が充分に適応できることが考えられる。しかも TMS-19-Q では EM 耐性菌の一部にも有効であり, その耐性率は 13.0% と低く, 他の常用抗生剤, Cephalexin (CEX), AMPC に比べても高い耐性率とは思われなかった。

S. pyogenes においても, 小酒井ら²⁾は 29.0%, 出口³⁾は 23.0% の EM 耐性を報告しているが, われわれの成績では 7 株中 1 株に EM 耐性が認められたにすぎず, しかも, この株は TMS-19-Q には感受性を示した。小酒井ら²⁾は *S. pneumoniae* の EM 耐性菌の出現を報告し, 今後増加するであろうと予測しているが, われわれの成績でも 1 株 EM 耐性菌が認められた。われわれの株も, 前述の *S. pyogenes* と同様, TMS-19-Q には感受性を示しており, 今後 macrolide 耐性菌の増加が指摘されている。*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* の EM 耐性菌に TMS-19-Q が交叉耐性を示さないという非常に興味ある結果が得られた。

今回, TMS-19-Q-GC 錠を, 各種耳鼻咽喉科領域感染症に使用して, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* などが高率に分離された副鼻腔炎, 急性扁桃炎, 急性咽頭炎では, それぞれ 95.0%, 88.9%, 85.7% の高い有効率が得られ, これらの感染症に対しては第一選択薬として充分に使用できるのではないかとと思われる。しかし, TMS-19-Q に感受性を有さない GNB が高率に分離された中耳炎, 特に慢性中耳炎急性増悪例ではその治療効果は低く, これらの疾患では, 感受性試験を実施した上での使用が望ましいと考えられた。

副作用としては 1 例 (発現率 1.75%) に悪心, 嘔吐が一過性に認められたのみで, 臨床検査値異常も, S-GOT, S-GPT, BUN, および好酸球の一過性の軽度上昇が各 1 例計 4 例に認められたにすぎず, TMS-19-Q-GC 錠は安全性の高い薬剤であり, 本領域の中等症から軽症感染症の治療薬として適した薬剤と思われた。

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) 小酒井 望, 岡田 淳, 小栗 豊子: 各種病原菌の抗菌薬感受性の現状と将来。日本臨床 39(1): 121~134, 1981
- 3) 出口 浩一: 臨床分離菌株の Lincomycin 系および Macrolide 系に対する感受性。Jpn. J. Antibiot. 34(3): 419~424, 1981

CLINICAL STUDIES ON TMS-19-Q IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

HIROYUKI ZUSHO, KENSHI YAMAMOTO, HITOME KOBAYASHI
and MASATO SHIRAKURA

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Rosai Hospital

The clinical effects of a new macrolide antibiotic, TMS-19-Q, were examined and the following results were obtained.

1) Clinical effects : TMS-19-Q·GC tablet, 600mg/day, was orally administered to 57 cases of infections in otorhinolaryngological field, and the clinical effects were examined in 55 cases except for 2 cases.

The results obtained were excellent in 21 cases, good in 21 cases, fair in 5 cases and poor in 8 cases, and an efficacy rate was 76.4%. Six of 8 non-effective cases were acute exacerbation of chronic otitis media, from 5 cases of whom *Pseudomonas* and *Proteus* were detected to which this drug has no activity.

2) Bacteriological effects : GNB was detected in many of the clinical isolates from otitis media, whereas GPC was frequently isolated from other diseases. The disappearance rate in all the strains of GPC was as high as 80%. The peak level of MIC of TMS-19-Q against both *S. aureus* and *Streptococcus* was 0.39 μ g/ml, i. e., the antibacterial activities of this drug were superior to JM and MDM and slightly inferior to EM.

It was found that TMS-19-Q had a interesting characteristic of the lowest resistant rate. In particular, TMS-19-Q showed the excellent antibacterial activities against *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* which are EM-resistant bacteria and against which an increase in macrolide resistant bacteria has been indicated.

3) Side effects . As with side effects, nausea and vomiting were observed in 1 case but these symptoms were disappeared without interruption of medication and the causal relationship to this drug was unknown. Laboratory examination revealed no abnormal findings except for slight increase in S-GOT, S-GPT, BUN and eosinocytes which were found in each one case.

From the results of the present study, TMS-19-Q seemed to be useful for treatment of mild or moderate infections in otorhinolaryngological field.