

TMS-19-Q の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討

木下 治二・馬場 駿吉・森 慶人

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科教室

波多野 努

豊橋市民病院耳鼻咽喉科

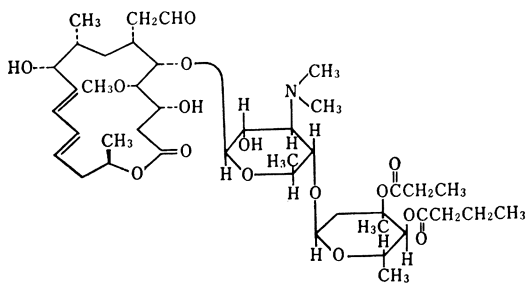
TMS-19-Q の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行ない、下記の結果を得た。

- 1) 抗菌力：臨床分離の *Staphylococcus aureus* 17 株に対して、Josamycin, Erythromycin, Midecamycin, Leucomycin A₅, Leucomycin A₇ とほぼ同等の抗菌力を示した。
- 2) 組織内濃度：空腹時 600mg 経口投与，60 分後に扁桃組織内濃度はピークを示し，その値は 0.86 $\mu\text{g/g}$ であった。
- 3) 臨床成績：耳鼻咽喉科領域感染症 19 例に対して実施した臨床成績は，著効 8 例，有効 5 例，やや有効 4 例，無効 2 例で，有効率は 68.4% であった。
- 4) 副作用：副作用は全症例において認められなかった。

TMS-19-Q はマクロライド系抗生物質キタサマイシンの一成分であるロイコマイシン A₅ の 3'' 位を化学的にプロピオニル化して得られた誘導体 3''-propionylleucomycin A₅ (Fig. 1) で，既存のマクロライド系抗生物質と同様に，主にグラム陽性菌群に対して，優れた抗菌力を有する経口内服剤である。従来のマクロライド系抗生物質に比べ，経口投与により速やかに吸収され，個体差も少なく高い血中濃度が得られ，その臨床的な有用性が期待されている¹⁾。

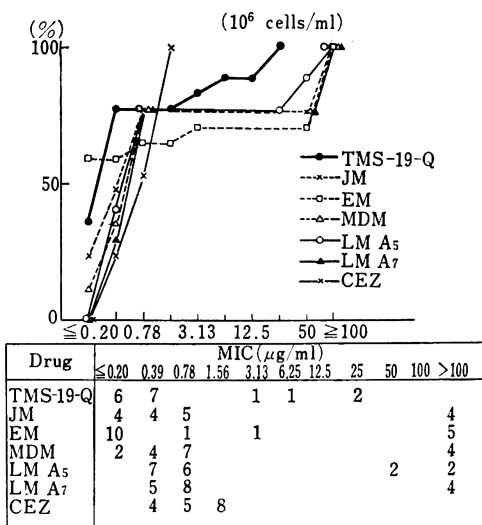
今回，我々は耳鼻咽喉科領域感染症における TMS-19-Q の基礎的・臨床的検討を行ない，若干の成績を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



I. 抗 菌 力

標準菌株 11 株と臨床分離の *S. aureus* 17 株について，日本化学療法学会標準法²⁾に準じ，その最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し，併せて，Josamycin (JM), Erythromycin (EM), Midecamycin (MDM), Leucomycin A₅ (LMA₅), Leucomycin A₇ (LMA₇), Cefazo-

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* to 17 strains

lin (CEZ) と比較検討した。

標準菌株に対する MIC は Table 1 に示すように，他のマクロライド系抗生物質と同様にグラム陽性球菌群には優れた抗菌力を認めたが，グラム陰性桿菌群にはほとんど抗菌力を示さなかった。また，臨床分離の *S. aureus* 17 株 (Fig. 2) に対する MIC は，0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 13 株 (76%) が発育阻止されたが，3.13 $\mu\text{g/ml}$ および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ 1 株ずつ，25 $\mu\text{g/ml}$ には 2 株と中等度の抗菌活性を示す株も散見された。抗菌力は，JM, EM, MDM とほぼ同等と考えられるが，

Table 1 Antibacterial spectra of TMS-19-Q, JM, EM, MDM, LM A₅, LM A₇, CEZ against standard strains (10⁶ cells/ml)

	TMS-19-Q	JM	EM	MDM	LM A ₅	LM A ₇	CEZ
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	3.13
<i>S. aureus</i> FDA 209P	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	0.39	0.39	0.78
<i>B. subtilis</i> PCI 219	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	0.39	0.78	0.78
<i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i>	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	0.39	0.39	100
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	6.25
<i>P. vulgaris</i> MB 838	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	12.5
<i>E. coli</i> NIHJJC-2	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	6.25
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 29665	> 100	> 100 ,	> 100	> 100	> 100	> 100	3.13
<i>K. pneumoniae</i> 10031	6.25	12.5	6.25	25	12.5	6.25	3.13

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

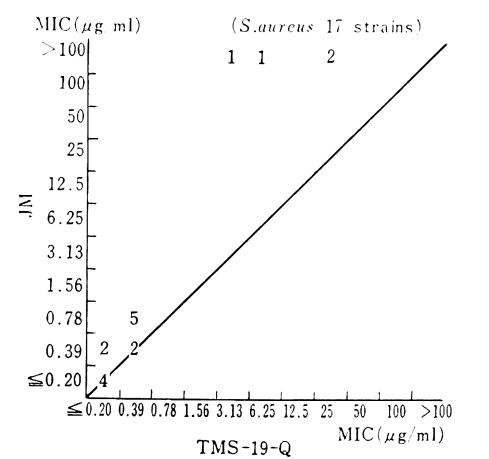


Fig. 4 Correlogram between TMS-19-Q and EM

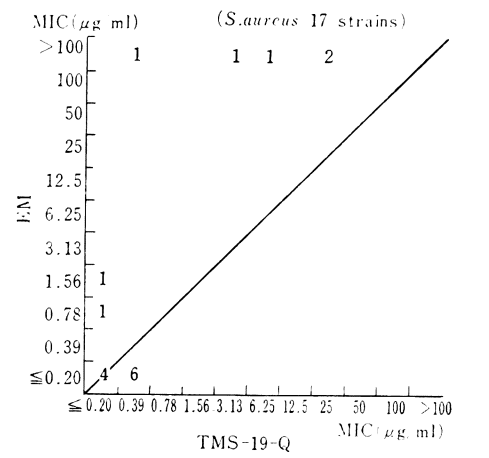


Fig. 5 Correlogram between TMS-19-Q and MDM

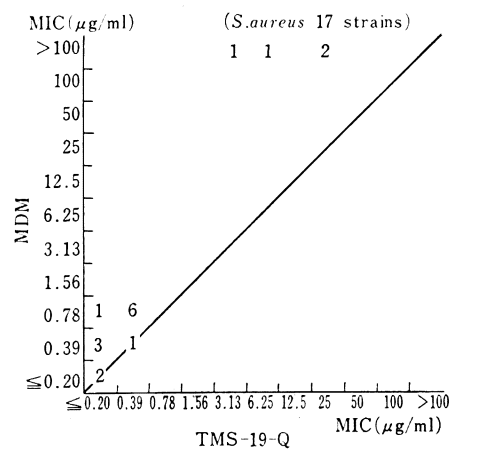


Table 2 Tonsil and plasma levels of TMS-19-Q (600 mg p.o. in fasting)

Case No.	Age (yrs)	Sex	B.W. (kg)	Time (min.)	Concentration	
					Plasma (μg/ml)	Tonsil (μg/g)
1.	30	M	75	30	0.56	≤0.03
2.	36	M	74	30	0.44	≤0.04
3.	26	M	79	45	2.35	0.49
4.	37	M	76	45	0.13	≤0.10
5.	24	M	66	60	0.76	0.71
6.	12	F	48	60	1.28	1.01
7.	19	F	54	90	0.70	0.85
8.	16	M	55	90	0.71	0.25
9.	12	F	46	120	0.53	0.32
10.	16	M	65	120	0.80	0.53
11.	34	M	70	240	0.14	0.13

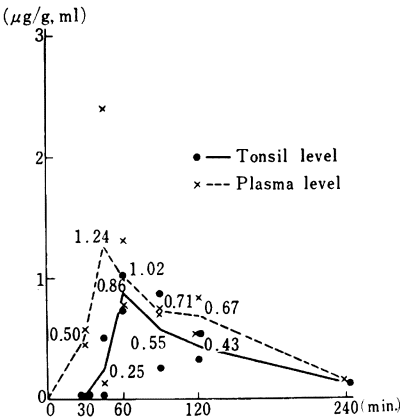
100 μg/ml 以上の高度耐性株は本剤には認められず、このことは JM, EM, MDM との Correlogram (Fig. 3, 4, 5) からもうかがい知ることができた。これらの結果からみて、*S. aureus* に対しては、他のマクロライドとほぼ同等の抗菌活性を示すが、一部の株においては、JM, EM, MDM との交叉耐性を示さず、この点において本剤の抗菌力是他の 3 剤にやや優るとの印象を受けた。

II. 口蓋扁桃組織内移行濃度

口蓋扁桃摘出を目的として入院した患者 11 名に対し、改良処方製剤である TMS-19-Q・GC 錠 600mg を空腹時経口投与後、30 分、60 分、90 分、120 分、240 分に口蓋扁桃を摘出し、同時に採血し、扁桃組織内濃度および血漿中濃度を測定した。摘出した扁桃は、ヘパリンおよび D. F. P. (Diisopropylfluorophosphate in Isopropanol) を加え、ホモジナイズし、その上清を CH₃CN にて抽出後検体とし、血漿も同様の処理を行なった。検定菌には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用い、Agar well 法の Bioassay にて測定した。Standard curve 作成には血漿用として 90% Human plasma を、また扁桃用として 1/15 M Phosphate buffer solution pH 6.5 を用いた。

その成績は Table 2 に示した。本剤 600mg 空腹時経口投与後 30 分値は 2 例平均血漿 0.50 μg/ml、扁桃 ≤0.04 μg/g、45 分値平均血漿 1.24 μg/ml、扁桃 0.25 μg/g、60 分値平均血漿 1.02 μg/ml、扁桃 0.86 μg/g、90 分値平均血漿 0.71 μg/ml、扁桃 0.55 μg/g、120 分値平均血漿 0.67 μg/ml、扁桃 0.43 μg/g、240 分値血漿

Fig. 6 Tonsil and plasma levels of TMS-19-Q (600mg p.o. in fasting)



0.14 μg/ml、扁桃 0.13 μg/g であった。これらの成績を図示したものが Fig. 6 であるが、血漿中濃度のピーク値は 45 分後で、1.24 μg/ml を示し、ややおくれて 60 分後に扁桃組織内移行のピーク値 0.86 μg/g を認めた。そして、血漿中濃度および扁桃組織内濃度はその後漸減し、両者はほぼパラレルな関係にあるように思われた。各ポイントにおいてややばらつきがあるが、本剤の扁桃組織内への移行の概括的な傾向を知ることができた。

III. 臨床成績

昭和 57 年 7 月より同年 12 月までに名古屋市立大学医学部、豊橋市民病院の耳鼻咽喉科外来を訪れた、急性化膿性中耳炎 1 例、慢性化膿性中耳炎急性増悪 3 例、急性

Table 3-1 Clinical studies of TMS-19-Q

Case No. Age	Name Sex	Diagnosis	Organisms Before → After	Method of administration			Symptoms and progress	Response	Side effect
				Daily dose(mg)	Term (day)	Total dose(g)			
1 69	S. Y. F	L) Chronic otitis media (Acute exacerbation)	GPR (#) S. epidermidis (+) → (-)	600	7	4.2	Otorrhea (#) $\xrightarrow{3T}(-)$ Otalgia (#) → (-)	Excellent	(-)
2 45	K. N. F	R) Chronic otitis media (Acute exacerbation)	S. aureus (##) → (-)	600	3	1.8	Otorrhea (+) $\xrightarrow{3T}(-)$	Excellent	(-)
3 16	H. S. M	L) Acute otitis media	P. aeruginosa (##) → (-)	600	7	4.2	Otorrhea (##) $\xrightarrow{3T}(-)$ Redness (##) $\xrightarrow{7T}(-)$ Pus (#) $\xrightarrow{7T}(-)$	Good	(-)
4 40	M. I M	R) Chronic otitis media (Acute exacerbation)	P. putrefaciens (###) → Not performed	600	3	1.8	Otorrhea (##) $\xrightarrow{3T}(+)$ Pus (##) → (##)	Poor	(-)
5 20	Y. I. M	R) Acute otitis externa	S. aureus (##) P. aeruginosa (#) → (-)	600	7	4.2	Otorrhea (+) $\xrightarrow{3T}(-)$ Otalgia (##) $\xrightarrow{7T}(+)$ Redness (##) → (##)	Fair	(-)
6 26	M. O. M	Acute tonsillitis	Normal flora	600	7	4.2	Sore throat (+) $\xrightarrow{3T}(-)$ Redness (+) → (-) Pussy plugs (+) $\xrightarrow{7T}(-)$	Good	(-)
7 27	H. S. M	Acute tonsillitis	S. pyogenes (##) H. influenzae (##) → (-)	600	6	3.6	Sore throat (##) $\xrightarrow{6T}(-)$ Redness (##) → (-) Pussy plugs (##) → (+)	Good	(-)
8 18	H. W. F	Acute tonsillitis	S. aureus (##) → (-)	600	3	1.8	Pussy plugs (+) $\xrightarrow{3T}(-)$ Sore throat (+) → (-)	Excellent	(-)
9 56	T. U. F	Acute tonsillitis	Normal flora	600	7	4.2	Pussy plugs (##) $\xrightarrow{6T}(-)$ Sore throat (##) → (-)	Good	(-)
10 26	O. T. M	Acute tonsillitis	Normal flora	600	6	3.6	Pussy plugs (##) $\xrightarrow{6T}(-)$ Sore throat (##) → (-)	Good	(-)

Table 3-2 Clinical studies of TMS-19-Q

Case No. Age	Name Sex	Diagnosis	Organisms Before → After	Method of administration			Symptoms and progress	Response	Side effect
				Daily dose(mg)	Term (day)	Total dose(g)			
11 31	F.K. F	Acute tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> (♯) → (—)	600	11	6.6	Pussy plugs (♯) $\frac{11T}{-}$ (—) Sore throat (♯) → (—)	Fair	(—)
12 38	T.A. F	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> (♯) → (—)	600	4	2.4	Pussy plugs (♯) $\frac{4T}{-}$ (—) Sore throat (♯) → (+)	Excellent	(—)
13 39	T.M. M	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> (♯) → (—)	600	4	2.4	Pussy plugs (♯) $\frac{3T}{-}$ (—) Sore throat (♯) → (—)	Excellent	(—)
14 39	S.M. M	L) Acute sinusitis	<i>S. pyogenes</i> (+) → (—)	600	21	12.6	X-P Opacity L) maxi. (♯) $\frac{21T}{-}$ (+) L) ethe. (+) → (+)	Fair	(—)
15 31	T.S. F	R) Acute sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> (+) → (—)	600	14	8.4	R) maxi. (+) $\frac{14T}{-}$ (+) R) ethe. (+) → (+)	Fair	(—)
16 29	H.O. M	R) Chronic sinusitis (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (♯) → (—)	600	14	8.4	R) maxi. (+) $\frac{7T}{-}$ (+)	Excellent	(—)
17 46	T.K. M	L) Chronic sinusitis (Acute exacerbation)	<i>Peptostreptococcus intermedius</i> (♯) → (—)	600	7	4.2	L) maxi. (♯) $\frac{7T}{-}$ (—)	Excellent	(—)
18 18	F.I. F	L) Chronic sinusitis (Acute exacerbation)	No growth	600	7	4.2	L) maxi. (♯) $\frac{7T}{-}$ (♯)	Poor	(—)
19 25	C.I. F	L) Suppuration of maxillary cyst	<i>S. pneumoniae</i> (♯) → (—)	600	7	4.2	Pain (♯) $\frac{3T}{-}$ (—) Swelling (+) → (—)	Excellent	(—)

Table 4 Clinical results

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute suppurative otitis media		1			1
Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	2			1	3
Acute otitis externa			1		1
Acute tonsillitis	3	4	1		8
Acute sinusitis			2		2
Chronic sinusitis (Acute exacerbation)	2			1	3
Suppuration of maxillary cyst	1				1
Total	8	5	4	2	19

外耳道炎 1 例，急性陰窩性扁桃炎 8 例，急性副鼻腔炎 2 例，慢性副鼻腔炎急性増悪 3 例，上顎嚢胞化膿症 1 例の合計 19 例について，TMS-19-Q・GC 錠を用い臨床的検討を行なった。投与対象の年齢は 16～69 歳で，男 10 例女 9 例であり，用法および用量は 1 日 600mg を毎食前経口投与した。なお投与期間は 3～21 日間であった。効果判定については，おおむね下記の基準に従った。

著効：薬剤投与後 3 日目までに主な症状が消失し，所見に著しい改善がみられたもの。

有効：薬剤投与後 6 日目までに主な症状が消失し，所見の改善がみられたもの。

やや有効：薬剤投与後 7 日を超えて症状の消失ならびに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ても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，所見の改善もみられないもの。

各症例の概要は Table 3 に示した。

19 例の臨床成績を疾患別に一括すると，Table 4 に示すとおりであり，急性化膿性中耳炎 1 例は有効，慢性化膿性中耳炎急性増悪症 3 例では著効 2 例，無効 1 例と少数例ながら中耳炎には良い成績を得たが，急性外耳道炎 1 例はやや有効であった。急性扁桃炎 8 例では著効 3 例，有効 4 例，やや有効 1 例で有効率 87.5% と良好な成績であった。副鼻腔炎感染症では急性副鼻腔炎 2 例はやや有効，慢性副鼻腔炎急性増悪症 3 例は著効 2 例，無効 1 例，上顎嚢胞化膿症 1 例は著効を収めた。これらの

成績を総合すると，著効 8 例，有効 5 例，やや有効 4 例，無効 2 例で，有効率は 68.4% であった。このうち，一般に抗生物質の内服療法単独ではなかなか良好な成績を得られにくい慢性副鼻腔炎急性増悪症症例で著効と判定し得た症例について臨床経過を記述する。

症例 No. 17 46 歳，男性，左慢性副鼻腔炎急性増悪。

約 6 か月前より後鼻漏があり，7 日前より左頬部鈍痛を訴えるようになった。レントゲン写真では左上顎洞に

Fig. 7 Case No. 17, 46 y. o., Sinusitis

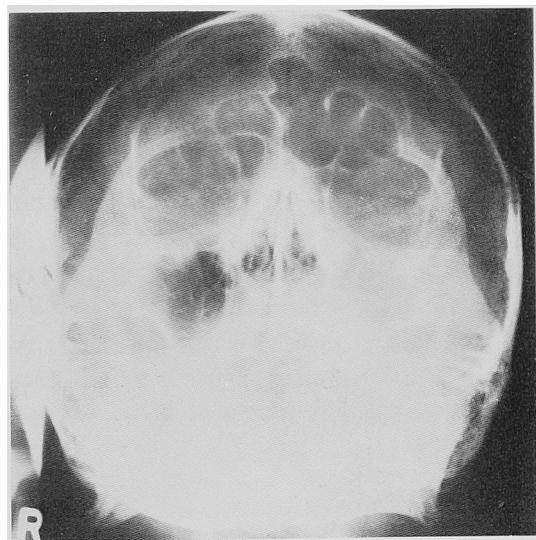
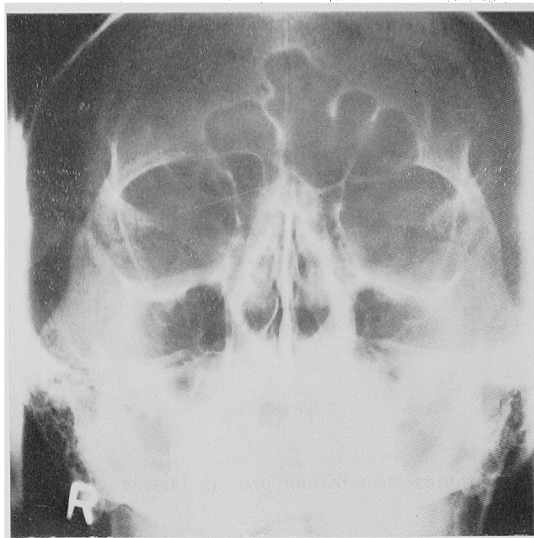


Fig. 8 Case No. 17, 46 y. o., Sinusitis



びまん性陰影を認めた (Fig. 7)。上顎洞穿刺にて、悪臭を伴う膿性分泌物を吸引し、*Peptostreptococcus intermedius* (卅) を検出した。本剤 600mg/日を7日間投与し、主症状は改善し、陰影は消失した (Fig. 8)。なお、本菌株に対する本剤の MIC は $0.20 \mu\text{g/ml}$ (10^6 CFU/ml) であった。

副作用は全症例特に認められず、臨床検査についても本剤によると思われる検査値の異常は認められなかった。

IV. 考 按

既存のマクロライド系抗生物質はその吸収において個体差があり、起炎菌に対する抗菌力がそのまま臨床効果に反映するかどうかやや不安な面があった。しかしながら、今回開発された新マクロライド剤 TMS-19-Q・GC 錠は吸収が速やかであり、個体差も少なく、これらの点の解決がされるものと期待される¹⁾。

我々は標準菌株と臨床分離の *S. aureus* に対する本剤の抗菌力を JM, EM, MDM, LMA_s, LMA_r, CEZ のそれと比較検討した。その成績は前述したように、標準菌株では、他のマクロライド系抗生物質と同様、グラム陽性球菌群には優れた抗菌力を示す傾向がみられた。臨床分離の *S. aureus* 17 株では、13 株 (76%) が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。また、他のマクロライド系抗生物質には $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株も数株認められたが、本剤はこれらの株には交叉耐性を示さず、中等度の抗菌活性を有しており、本剤の一つの特徴

と思われた。他の菌種については検討していないが、好気性および嫌気性グラム陽性球菌群についても他のマクロライド系抗生物質とほぼ同等の抗菌力を有すると思われる¹⁾。

口蓋扁桃組織内移行について、本剤を 600mg を空腹時経口投与し、その経時変化について検討したが、血漿中濃度のピークは 45 分後にあり、 $1.24 \mu\text{g/ml}$ を示し、ややおくれた 60 分後に、扁桃組織内移行のピーク値は $0.86 \mu\text{g/g}$ に認められ従来のマクロライド系薬剤に比べ、体内動態を明確に知ることができた。これは TMS-19-Q・GC 錠が剤型上工夫され、安定した吸収が得られるようになったことの反映であると考えられ、この点においても従来のマクロライド剤に比べ、優れていると考えられた。

耳鼻咽喉科領域感染症 19 例に対する臨床成績は、著効 8 例、有効 5 例、やや有効 4 例、無効 2 例で、有効率は 68.4% であり前掲の副鼻腔炎症例のように、本剤の抗菌範囲内にある細菌感染症には良好な成績が期待される。なお、今回の成績中、急性化膿性中耳炎症例で、*Pseudomonas aeruginosa* が検出されたものに有効性が認められたり、逆に急性副鼻腔炎で検出菌が感受性菌でありながらやや有効にとどまった症例のように、細菌学的な成績と臨床成績との間にギャップのあるものも少数例みられたが、おそらく、症例個々の何らかの特殊な因子によるものと考えられる。

副作用は全症例に認められず、本剤に関連のある臨床検査値の異常も認められなかった。

近年、第3世代セフェム系抗生物質の登場により、グラム陰性菌群感染症の治療が注目されているが、耳鼻咽喉科領域は、他科領域と異なり、現在もなおグラム陽性菌群の検出率は高く^{3,4)}、前述のような新しい特徴を有する新マクロライド系抗生物質である本剤の有用性が大きく期待される。

文 献

- 1) 第13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) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 馬場駿吉：抗生物質の選択と用法用量、耳鼻科 50: 10, 815-825, 1979
- 4) 馬場駿吉、他：急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する 9,3''-diacetyl-midecamycin (MOM) の薬効評価：Chemotherapy 31(4): 411-433, 1983

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TMS-19-Q IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

HARUJI KINOSHITA, SHUNKICHI BABA and YOSHITO MORI

Department of Otorhinolaryngology, Medical School, Nagoya City University

TSUTOMU HATANO

Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi Municipal Hospital

From the laboratory and clinical studies on TMS-19-Q, the following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of TMS-19-Q was compared with those of josamycin, erythromycin, midecamycin, leucomycin A₅, leucomycin A₇, cefazolin against 17 strains of *S. aureus*.

TMS-19-Q had the same antibacterial activity as the other macrolides.

2) Tissue concentration

The peak of palatine tonsil level was 0.86 $\mu\text{g/g}$ at 60 minutes after 600mg p.o. in fasting.

3) Clinical results

TMS-19-Q was used clinically in 19 cases of various infections in otorhinolaryngological field.

The results were excellent in 8 cases, good in 5 cases, fair in 4 cases and poor in 2 cases. Its effectiveness rate was 68.4%.

4) Adverse reaction

No adverse reactions were observed in any cases.