

耳鼻咽喉科急性感染症に対する TMS-19-Q・GC 錠の臨床的検討

深水浩三・坂本邦彦・小川和昭・大堀八洲一
花田武浩・伊東一則・上野員義・内菌明裕
田淵えり子・松永信也・森山一郎・大山 勝
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

耳鼻咽喉科領域における代表的感染症 23 例に対して、マクロライド系新抗生物質製剤 TMS-19-Q・GC 錠を経口投与し、その臨床効果を検討した結果次のような成績が得られた。

1) 臨床成績では、著効 5 例、有効 16 例、無効 2 例であり、その有効率は、23 例中 21 例の 91.3% であった。

2) *S. aureus* に対して Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), Erythromycin (EM) と本剤との MIC をそれぞれ比較した結果、本剤は一部のマクロライド耐性株に対しても優れた抗菌力を示すことが予想された。

3) グラム陽性菌感染症では、従来のマクロライド系薬剤の半量で卓効が得られ、一方グラム陰性桿菌が検出された 2 例においても、1 例に効果が認められた。

4) 忌むべき副作用は認められなかった。

これらの成績から、本剤は本領域の急性感染症に対して第一選択薬として用いて、効果の期待できるものと考えられた。

耳鼻咽喉科領域の感染症においては中耳腔、口腔、扁桃、咽喉頭、食道、唾液腺などの感染症例および術後症例に対する抗生物質の使用頻度が高い。また、この場合、起炎菌として、*S. aureus*, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* などの一連のグラム陽性菌群が、その感染病巣から分離同定される例が少ない。したがって、このような急性炎症性疾患に対しては、その第一選択剤として、抗グラム陽性菌抗生物質（ペニシリン系、セファロスポリン系、テトラサイクリン系、およびマクロライド系）を使用する場合が当然多くなって来る¹⁾。しかし、一方では、近年多剤耐性ブドウ球菌が多くの施設で証明されるに至り、これらに対処するために従来のそれとは違った薬効を示す薬剤の登場が期待されていた。

このたび従来のマクロライド系抗生物質と同様の抗菌

スペクトルを有するが、MIC や血中濃度などの点で遙かに優れたマクロライド系抗生物質 (TMS-19-Q)^{2,3)} が東洋醸造株式会社により開発された。今回、我々は本剤を、耳鼻咽喉科領域の急性感染症に使用し、その臨床効果ならびに細菌学的効果を検討する機会を得たので報告する。

薬剤の特徴：本剤の化学構造式は Fig. 1 に示すとおりで、好気性グラム陽性球菌、嫌気性菌、マイコプラズマ⁴⁾ および L 型菌⁵⁾ に対し抗菌力を示し、また一部のマクロライド耐性株に対しても優れた抗菌力を示した。経口投与により速やかに吸収され、高い血中濃度を得ている。この傾向は大動物になるほど顕著で、ヒトでは JM の約 2 倍のピーク値を得たという。しかし生体内代謝は既存のマクロライド系抗生物質とほぼ同一のパターンを示した。一方、一般毒性、特殊毒性試験などの結果では極めて毒性の低い化合物とされている⁶⁾。

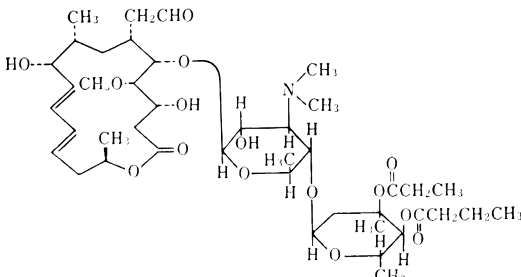
I. 使用方法

1. 対象

対象は、昭和 57 年 5 月から昭和 57 年 7 月までの 3 か月間に鹿児島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科にて加療した耳鼻咽喉科急性感染症患者である。

原則として、15 歳以上を対象に年齢、性別、入院外来の別は問わず使用した。ただし、全身状態の極めて重篤な症例、マクロライド系薬剤に対しアレルギー反応のあ

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



TMS-19-Q (3'-propionylleucomycin A₅)

Table 1-1 Clinical results of TMS-19-Q

No.	Case		Diagnosis	Underlying disease and complication	Severity	Dose (mg × days)	Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	
	Name	Age									Sex
1	H.T.	38	Male	Acute otitis media	None	Severe	600, 3	<i>S. aureus</i>	Unchanged	Poor	None
2	M.N.	32	Female	Acute otitis media	None	Mild	600, 4	—	Unknown	Excellent	None
3	T.N.	30	Male	Acute otitis media	None	Moderate	600, 6	—	Unknown	Good	None
4	S.M.	37	Male	Acute otitis media	None	Moderate	600, 4	—	Unknown	Good	None
5	K.A.	36	Male	Acute otitis media	None	Moderate	600, 3	—	Unknown	Good	None
6	M.H.	26	Male	Acute otitis media	None	Moderate	600, 5	<i>S. aureus</i>	Cleared	Good	None
7	Y.U.	15	Female	Acute otitis media	None	Moderate	600, 5	—	Unknown	Good	None
8	T.M.	15	Male	Acute otitis media	None	Mild	600, 3	—	Unknown	Good	None
9	S.N.	50	Female	Acute otitis media	None	Moderate	600, 6	<i>P. aeruginosa</i>	Cleared	Excellent	None
10	K.T.	50	Female	Acute otitis media	None	Severe	600, 6	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. inconstans</i>	Unchanged	Poor	None
11	A.I.	46	Male	Acute tonsillitis	None	Moderate	600, 10	—	Unknown	Good	None
12	M.M.	27	Female	Acute tonsillitis	None	Moderate	600, 6	—	Unknown	Good	None

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

No.	Case		Diagnosis	Underlying disease and complication	Severity	Dose (mg × days)	Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
	Name	Age								
13	S.O.	58	Female	Peritonsillar abscess	Moderate	600, 10	—	Unknown	Good	None
14	M.Y.	56	Female	None	Moderate	600, 7	<i>β-Streptococcus</i> Group G	Cleared	Good	None
15	T.K.	37	Female	Chronic pharyngolaryngitis	Moderate	600, 10	—	Unknown	Good	None
16	M.A.	25	Female	None	Moderate	600, 6	—	Unknown	Excellent	None
17	R.N.	28	Female	None	Mild	600, 3	—	Unknown	Excellent	None
18	N.S.	16	Male	Nasal allergy	Moderate	600, 5	—	Unknown	Good	None
19	S.M.	37	Male	None	Moderate	600, 4	—	Unknown	Excellent	None
20	S.I.	58	Male	Chronic rhinitis	Moderate	600, 8	—	Unknown	Good	None
21	S.N.	34	Male	None	Moderate	600, 7	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. intermedium</i>	Cleared	Good	None
22	T.T.	50	Female	None	Moderate	600, 5	<i>S. salivarius</i> <i>P. intermedium</i>	Cleared	Good	None
23	T.T.	15	Female	None	Mild	600, 5	<i>H. influenzae</i> <i>P. intermedium</i>	Cleared	Good	None

る症例、妊婦および授乳中の症例、重篤な肝・腎機能障害をもっている症例は対象より除外した。

上記条件を満足した対象例は、男性 11 例、女性 12 例の計 23 例で、年齢は 15~58 歳であった。疾患別内訳は急性中耳炎 10 例、急性扁桃炎 6 例、急性咽喉頭炎 4 例、急性副鼻腔炎 3 例であった。

2. 投与方法

通常 3'-propionylleucomycin A₃ 100mg (力価) 含有する TMS-19-Q-GC 錠を 1 日 6 錠、600mg (力価) 食前 30~60 分に 3 回分服、経口投与を行なった。また投与期間は最低 3 日以上とし、原則として 14 日間を限度とした。

3. 観察項目

使用開始前に疼痛、発赤、腫脹、分泌物(性状、量)、膿苔その他、対象疾患によっては、耳閉塞感、難聴、鼻閉、悪臭感などの自覚症状を観察し調査表に記入することとした。また可能な限り本剤の投与前後に病巣部から採取した検査材料について菌検索を行ない、菌の分離、同定および MIC による感受性試験を行なった。患者の臨床検査については、血液一般検査、GOT、GPT などの肝機能検査、BUN、クレアチニンなどの腎機能検査などを中心に可能な限り検討した。

4. 効果判定

投与前後の自覚症状、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。すなわち、著効は投与 1 週間以内に自覚症状とも消失したもので、有効は投与期間に主病変も含めて症状のかなりの改善をみたもの、やや有効は自覚症状の両者あるいはいずれかの改善はみたが、その程度の弱いもの、無効は殆ど不変または悪化したものとした。

II. 治療成績

全症例の臨床成績に関する一覧は、Table 1 に示すとおりである。その疾患別内訳は急性中耳炎 10 例、急性扁桃炎 6 例、急性咽喉頭炎 4 例、急性副鼻腔炎 3 例であった。投与日数は最低 3 日から長期のもので 10 日間、平均 5.7 日間であった。総投与量は 1,800~6,000mg であった。その各臨床的成績は Table 2 に示すとおりである。

自覚的効果では、著効 12 例 (52.2%)、有効 8 例 (34.8%)、やや有効 1 例 (4.3%)、無効 1 例 (4.3%) で有効率 91.3% であった。また他覚的効果では、著効 6 例 (26.1%)、有効 14 例 (60.9%)、やや有効 1 例 (4.3%)、無効 2 例 (8.7%) でその有効率は 87.0% となっていた。これらを総合した治療効果は、著効 5 例 (21.7%)、有効 16 例 (69.6%)、無効 2 例 (8.7%) で、有効率は 91.3% であった。

Table 2 Clinical effectiveness

Effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Subject	12	9	1	1	91.3
Object	6	14	1	2	87.0
Clinical	5	16	0	2	91.3

細菌学的には、*S. aureus*、*P. intermedius*、*H. influenzae*、*P. aeruginosa* などの菌が検出された。

以上の成績を疾患別に解析すると、Table 3 のように急性中耳炎 10 例では、投与日数 3~6 日で平均 4.5 日となっており、著効 2 例 (20%)、有効 6 例 (60%)、無効 2 例 (20%) で有効率 80% であった。検出された細菌は、*S. aureus* が 2 例、*P. aeruginosa* が 2 例にみられた。

急性扁桃炎 6 例では、投与日数 6~10 日で平均 8.17 日間であった。10 日間投与した症例 13 は投与 5 日目で扁桃周囲膿瘍を併発し、切開排膿し、その後消炎鎮痛剤、止血剤を併用したものであった。その 1 例を除くと自覚的症状は 3~5 日で消失し、他覚的所見の扁桃の発赤、腫脹はその改善消失に 5~7 日以上を要した。しかし、著効 1 例 (16.7%)、有効 5 例 (83.3%) で、有効率 100% であった。細菌学的には β -*Streptococcus* group G が検出されており、感受性は良好であった。

急性咽喉頭炎 4 例では、投与日数は 3~8 日で、平均 5 日間となっていた。臨床的治療効果は、著効 2 例 (50%)、有効 2 例 (50%) で、有効率 100% であった。細菌学的には、検出されたものの多くが常在菌叢であり、判定不能であった。

急性副鼻腔炎 3 例では、投与日数 5~7 日で、平均 5.7 日間となっていた。いずれも有効で、有効率 100% という結果であった。これら 3 症例は、自他覚所見がすべて消失したがなお X 線所見で軽度陰影を認めた 1 例、すべての症状が消失し、かつ、X 線所見でもかなりの改善の認められた 1 例、そして、X 線所見上では改善をみたが、粘膜の発赤や一部の症状が残存した 1 例からなっていた。細菌学的には、全例に *P. intermedius* を認めたほか、*H. influenzae* を 1 例に、*K. pneumoniae* を 1 例、*S. salivarius* を 1 例に認めた。

副作用に関しては、本剤の使用により頭痛や胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状を訴えたものは 1 例もなく、また、発疹の出現をみたものも全くなかつ

Table 3 Clinical response of TMS-19-Q classified by diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate(%)
Acute otitis media	2	6	0	2	10	80.0
Acute tonsillitis	1	5	0	0	6	100.0
Acute pharyngolaryngitis	2	2	0	0	4	100.0
Acute sinusitis	0	3	0	0	3	100.0

た。臨床検査値上においても、GOT, GPT の上昇など異常値を呈したものは皆無であった。

III. 考 考

耳鼻咽喉科領域で扱う急性化膿性疾患は、その大半がグラム陽性球菌単独、あるいは、それを主体とする混合感染である。とりわけ *S. aureus*, *S. pyogenes* の関与する割合が非常に大きいとされている^{1,5)}。したがって本領域の急性感染症例では、グラム陽性菌に対して強力で、かつ抗菌スペクトルの広い抗生物質が第一選択薬として推奨されてきた。そして、過去マクロライド系抗生物質は副作用が少ないことから、臨床的に有用とされてきたが、近年、多剤耐性ブドウ球菌や嫌気性菌などの問題がクローズアップされ、改めてその対応が求められていた。ところで本剤は、マクロライド系薬剤の Kitasamyacin の一成分である Leucomycin A₅ を、化学的にプロピオニル化して得られた誘導体である^{2,3)}。抗菌スペクトルは、従来のマクロライド系薬剤と同様であるが、経口投与で速やかに吸収され、従来の抗生物質に比べ、かなり高い血中濃度を呈している。さらには MIC が、JM, MDM より 1~2 管低値であり、しかも副作用が少なく、本領域の急性感染症の治療に対しては、特に格好の薬剤といえよう。また本剤は、一部のマクロライド耐性株に対しても抗菌力を発揮するなどが明らかにされ、一躍注目を惹いて来た。

今回我々は、TMS-19-Q・GC 錠を用い、耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症である急性中耳炎、急性扁桃炎、急性咽喉頭炎、急性副鼻腔炎に対して試用した結果、投与量 600mg と既存のマクロライド系薬剤の半量にもかかわらず、有効率 91.3% とかなりの高い有効率を得た。疾患別では、急性扁桃炎と急性咽喉頭炎では、100% の有効率となっている。これは、古田ら⁶⁾ がいう 9,3'-diacetylmidcamycin の成績 (75%) と比較してもかなり優れたものといえよう。また、急性中耳炎に関して

は、有効率 80% で、他の部位に比較し、やや有効率はおちるが、それでも従来のマクロライド系抗生物質の報告^{5,6)} と比べると、同等もしくは卓越している。自覚症状などの臨床症状改善に比べて鼓膜発赤などの改善に時間を要すること、また、これらの所見の把握には、主治医の主観が影響するなどの各成績を直接的に比較することは困難であるが、少なくとも投与量が従来の半量ほどで卓効の得られたことは、特筆に値するものと考えられる。特に軽症~中等症例に対し、今後第一選択薬として極めて有用と考える。

ところで、病巣より採取し分離培養した菌別に治療効果を判定すると、急性扁桃炎においては、 β -Streptococcus group G が検出され、その MIC も 0.39 μ g/ml と有効率の高さを裏付けるものとなっていた。急性中耳炎で *S. aureus* の検出された中の 1 例に無効症例が認められた。Fig. 2 は、過去当教室で扱った感染症から分離された *S. aureus* 17 株について本剤の MIC と JM, MDM, EM 等々のそれらとを比較検討したものである。Fig. 2-a は、JM との比較成績である。両者ともに耐性の 1 株を除くと JM 耐性株 3 株に対しても本剤は、12.5~25 μ g/ml とやや高値ではあるが、抗菌力を呈しており、また、他の 13 株に対しては、JM より本剤の方が 1~2 管低値を示している。MDM との比較成績 (Fig. 2-b) も同様である。また、Fig. 2-c のように EM との比較では、両者に耐性の 1 株を除き、EM 耐性 5 株に対し本剤の MIC は、0.2~25 μ g/ml であった。他の株に関しては、EM より 1~2 管 MIC が高値ではあるが、その MIC は 0.78 μ g/ml 以下で、本剤でも充分に抗菌力を発揮しうることを示している。Fig. 2-d に以上をまとめ示す。

ところで、今回の対象症例中、急性中耳炎で 2 例に *P. aeruginosa* が検出され、本剤の抗菌スペクトルからは、効果が期待できないものが含まれていた。しかし、

Fig. 2-a Correlogram of MICs between TMS-19-Q and JM

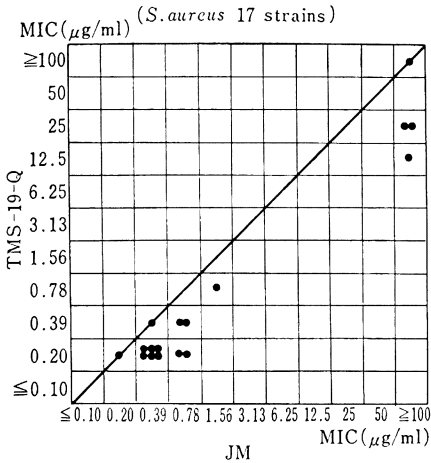


Fig. 2-c Correlogram of MICs between TMS-19-Q and EM

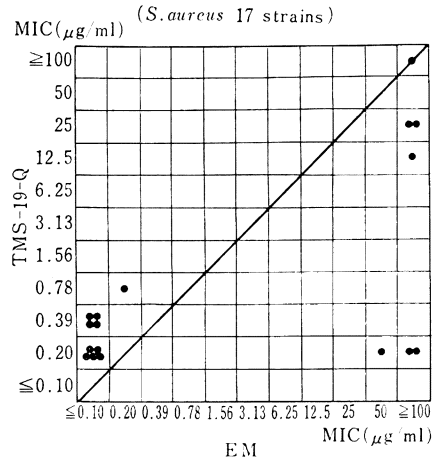


Fig. 2-b Correlogram of MICs between TMS-19-Q and MDM

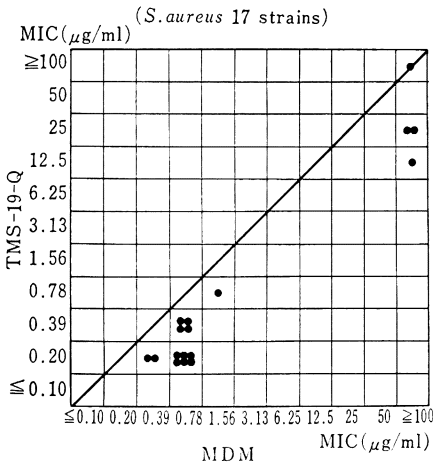
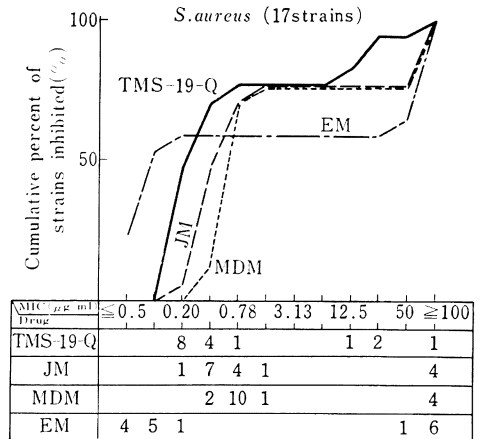


Fig. 2-d MICs of TMS-19-Q and other macrolides against clinical isolates



1例は無効であったが、他の1例では、3日目ではかなりの改善をみており、7日目では、自覚症状とも完全消失し著効例となっている。In vitro の成績では、その効果は期待できないにもかかわらず、このような結果となったことは、必ずしも *P. aeruginosa* のみが主たる起炎菌ではなく、おそらくそれ以外に他の菌が存在していたことも否定できない。いずれにしても今後検討に値すべき興味ある問題であろう。

最後に、副作用は全く認められなかった。本剤の毒性が、極めて低いことを示唆するものである。

以上の成績を総合するとき、TMS-19-Q・GC錠は、従来のマクロライド系薬剤の半量程度で抗菌力を発揮し、副作用が少なく一部の耐性ブドウ球菌にも感受性を示す等々の点で、耳鼻科領域感染症に対しては、臨床的に有用性の高い抗生物質として推奨しうるものである。

文 献

- 1) 馬場駿吉: 抗生物質の選択と用法用量。耳鼻喉科, 50(10): 815~825, 1979
- 2) SAKAKIHARA, H. et al.: Acyl derivatives of 16-membered macrolides I. Synthesis and biological properties of 3'-O-propionylleucomycin A₅ (TMS-19-Q). J. Antibiotics 34(8): 1001~1010, 1981
- 3) IZUMIKAWA, K. et al.: Efficacy of TMS-19-Q, a new semisynthetic, macrolide antibiotic, in *Mycoplasma pneumoniae* infection, 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 1981
- 4) 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, 1983, 大阪
- 5) 馬場駿吉, 他 (15施設及び関連施設): 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'-diacetylmidecamycin (MOM) の薬
効評価。Chemotherapy 31(4) : 411~433, 1983
- 6) 古田 茂, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対する Mide-

camycin 誘導体 MOM 錠の使用小験。耳展, 23
(6) : 39~46, 1980

CLINICAL STUDY OF TMS-19-Q ON THE INFECTIOUS DISEASES IN OTOLARYNGOLOGICAL FIELD

KOHZO FUKAMI, KUNIHICO SAKAMOTO, KAZUAKI OGAWA,
YASUICHI OHORI, TAKEHIRO HANADA, KAZUNORI ITOH,
KAZUYOSHI UENO, AKIHIRO UCHIZONO, ERIKO TABUCHI,
SHINYA MATSUNAGA, ICHIRO MORIYAMA
and MASARU OHYAMA

Department of Otolaryngology, Kagoshima University
School of Medicine

Clinical studies of TMS-19-Q·GC tablet on 23 cases with otolaryngological infections have been carried out. The results obtained as follows ;

- 1) The therapeutic effects of these patients were excellent in 5 patients, good in 16 patients and poor in 2 patients showing clinical efficacy of 91.3%.
- 2) Against *Staphylococcus aureus*, MICs of this antibiotics were lower by 1 to 2 grades than those of JM and MDM. And also the *in vitro* activity of this drug showed more efficacy against some of those strains which have been resistant to JM, MDM and EM.
- 3) Throughout this study, there were no side effects and no abnormal findings of laboratory examinations.