

## 皮膚科領域における TMS-19-Q・GC 錠の基礎的・臨床的研究

渡辺晋一・川島 真・窪田泰夫・下妻道郎・久木田 淳

東京大学医学部皮膚科学教室

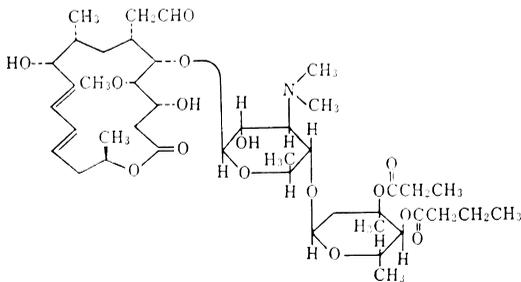
諸種の浅在性皮膚感染症患者 70 例の膿汁より菌を分離し、分離菌の検討を行なった。菌は 97 株分離され、その内訳は *S. epidermidis* 33 株, *S. aureus* 32 株, 嫌気性菌 24 株で、以上の三菌種で全分離株の 91.8% も占めていた。この 97 株の TMS-19-Q の MIC は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にピークが認められ、約 90% の株が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下であった。

TMS-19-Q・GC 錠の血漿および皮膚組織内移行を調べる目的で成人 17 例 (男 5, 女 12) に対し TMS-19-Q・GC 錠 400mg を空腹時に内服させ、内服後の血中および皮膚組織内の薬剤濃度を Agar well 法にて測定した。結果は血漿中では  $0 \sim 2.10 \mu\text{g/ml}$  で、皮膚組織内では  $0 \sim 0.79 \mu\text{g/g}$  でばらつきがみられた。

また、諸種の浅在性皮膚感染症を対象として TMS-19-Q・GC 錠の臨床検討を行なった。対象患者は 26 例 (性別: 男 17, 女 9; 年齢: 19~80 歳) で、対象疾患の内訳は毛嚢炎 7 例, 癩 6 例, 癰腫症 2 例, 癬 1 例, 蜂窩織炎 3 例, 化膿性爪囲炎 1 例, 感染性粉瘤 6 例であった。本薬剤は 1 回 200mg, 1 日 3 回食前 (空腹時) に経口投与とし、投与期間は 5~15 日であった。臨床効果は治癒 17 例, 著しく改善 9 例で、有効率 100% という好成績をおさめ、細菌学的効果でも、菌交代現象, 耐性菌の出現はみられなかった。また、自覚的副作用は認められず、一般臨床検査にて軽度の肝機能異常が 2 例みられたにすぎなかった。

TMS-19-Q は東洋醸造株式会社において開発された 16 員環マクロライド系抗生物質で (Fig. 1), 本剤の抗菌力は従来の 16 員環マクロライド系抗生物質に比べ、グラム陽性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマなどで 1~2 管良好な成績を示し, しかも急性・悪急性・慢性毒性試験, および一般薬理試験の結果から安全性の高い薬剤であることが示唆された<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



また製剤面でも、製剤に緩衝作用をもたせることにより、より安定で、しかも低酸下でもよく溶解する製剤の開発に成功し、そのため、血中濃度の個体差を少なくし得た薬剤である。

そこで今回我々は、黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌などのグラム陽性菌の分離される頻度が高い皮膚感染症に

対し、本剤の有効性と安全性を確認するために治験を行ない、若干の治療成績を得、また臨床分離株に対する本剤および他の数種の抗生物質の抗菌活性を比較検討した。

また本剤の血中濃度は一般に高く、ヒトにおいては 30 分後にピークを示すとされている<sup>1)</sup>が、本剤の皮膚組織内への移行に関しては詳細なデータはない。そこで我々は本剤の皮膚組織内への移行濃度を検討してみたので併せて報告する。

## I. 細菌学的検討

## 1. 材料と方法

当科を受診した浅在性皮膚感染症患者 70 例の膿汁を採取し、その膿汁より菌の分離・同定を行ない、浅在性皮膚感染症の原因菌の検討を行なった。また、分離菌に対する TMS-19-Q の感受性を他のマクロライド系抗生物質、Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), および Erythromycin (EM) を対照薬として検討した、MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じて行ない、接種菌量は  $10^6 \text{CFU/ml}$  とした。

## 2. 結果

70 例の検体より 97 株分離された (Table 1)。最も高率に分離された菌種は *S. epidermidis* で 33 株 (34.0%) であり、次いで *S. aureus* 32 株 (33.0%) と *Staphylococcus* 属で 67% と半数以上を占めていた。次い

Table 1 Clinical isolates of 70 patients with various suppurative dermatosis

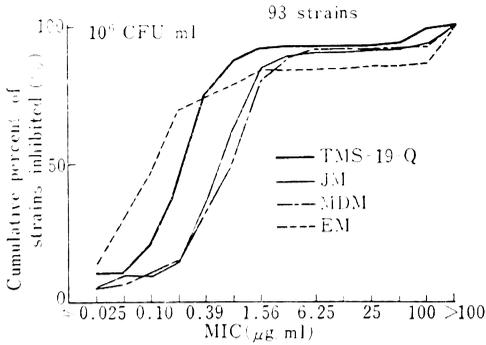
Organisms	Number of strains	Percent of total
Aerobes		
<i>S. aureus</i>	32	33.0%
<i>S. epidermidis</i>	33	34.0%
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	1	} 4.1%
$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	1	
<i>S. faecalis</i>	2	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1.0%
<i>Bacillus</i> sp.	1	1.0%
<i>E. coli</i>	1	} 2.1%
<i>P. mirabilis</i>	1	
Anaerobes		
<i>Peptococcus</i> sp.	1	} 24.7%
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	
<i>P. magnus</i>	1	
<i>Streptococcus</i> sp.	3	
<i>S. intermedius</i>	2	
<i>P. parvulus</i>	1	
<i>Propionibacterium</i> sp.	1	
<i>P. acnes</i>	1	
<i>V. parvula</i>	4	
<i>Bacteroides</i> sp.	2	
<i>B. capillosus</i>	2	
<i>B. fragilis</i>	1	
<i>B. putridinis</i>	1	
Not identified	3	
Total	97	100.0%

で嫌気性菌が 24 株 (24.7%) と高率に分離され、以上、三菌種で全分離株の 91.8% をも占めていた。その他 *Streptococcus* が 4 株 (4.1%), *Corynebacterium* 1 株, *Bacillus* 1 株であり、GNR は、*E. coli*, *Proteus* が各 1 株の計 2 株 (2.1%) に分離されたにすぎなかった。また、*S. epidermidis*, *S. aureus*, 嫌気性菌のうち、いずれかの菌種が分離された症例は、全症例 70 例中 67 例 (95.7%) にも及んでおり、嫌気性菌の病原性に関し

てはまだ不明な点が多いが、浅在性皮膚感染症の起因菌は、このいずれかの菌であるといっても過言ではないと思われた。

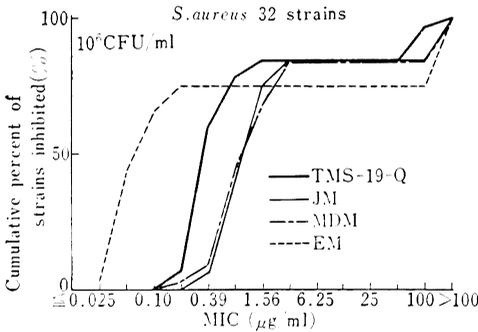
以上の臨床分離株のうち、MIC を測定し得た 93 株 (EM は 90 株) の感受性分布は、Fig. 2 に示すとおりであり、高感受性群においては EM がややまさるように思われるが、全般的にみると今回検討し得たマクロライド系薬剤の中では TMS-19-Q が最も優れているように

Fig. 2 Sensitivity of TMS-19-Q, JM, MDM and EM against clinical isolated organisms



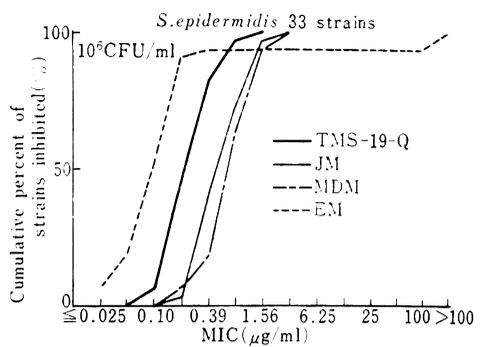
TMS-19-Q	10	10	20	20	11	4	1	1	5	1	93	
JM	5	4	5	20	25	20	4	1	1	2	6	93
MDM	5	1	4	4	6	28	26	8	3	1	7	93
EM	12	6	25	20	4	4	5	1	1	12	90	

Fig. 3 Sensitivity of TMS-19-Q, JM, MDM and EM against clinical isolated organisms



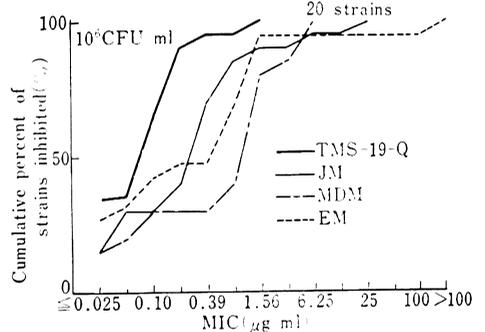
TMS-19-Q	2	17	6	2	4	1	32		
JM		2	11	11	3		5	32	
MDM		1	2	11	8	5		5	32
EM	1	13	7	3				8	32

Fig. 4 Sensitivity of TMS-19-Q, JM, MDM and EM against clinical isolated organisms



TMS-19-Q	2	13	12	5	1	33		
JM		1	12	11	8	1	33	
MDM		2	4	15	10	2	33	
EM	2	4	10	12	1		2	33

Fig. 5 Sensitivity of TMS-19-Q, JM, MDM and EM against clinical isolated anaerobes



TMS-19-Q	7	6	5	1	1	20			
JM	3	3	2	6	3	1	1	20	
MDM	3	1	2		2	8	1	3	20
EM	5	1	2	1	4	5		1	19

思われた。殊に高度耐性株 (MIC 100 μg/ml 以上) が EM の 12 株に比べ 1 株と著明に少なく、また、JM の 6 株、MDM の 7 株に比べても少なく、既存のマクロライド剤と耐性の面では異なった様相を呈していることが認められた。また、TMS-19-Q は、MIC 0.78 μg/ml 以下に全株の 87.1%、MIC 1.56 μg/ml 以下では 91.4% と非常に高い感受性率を示し、EM、JM、および MDM よりも優れた成績であった。

また、上記菌株中の *S. aureus*、*S. epidermidis*、および嫌気性菌の各種マクロライドに対する感受性分布は Fig. 3, 4, 5 に示すとおりであり、*S. aureus*、*S. epidermidis* では EM が最もまさり、次いで TMS-19-Q であり、JM、MDM はやや劣る結果であった。しかし EM では TMS-19-Q に比べ、耐性菌の出現が高くなっ

ているのが目立った。嫌気性菌においては、TMS-19-Q、JM、EM、MDM の順であり、TMS-19-Q が一番優れていることが示された。

## II. TMS-19-Q・GC 錠投与後の血中および皮膚組織内への TMS-19-Q の移行

### 1. 材料と方法

当科を受診した皮膚疾患患者のうち、内科的には異常がみられず、かつ皮膚生検もしくは切除の必要のある成人 17 例 (男 5 例、女 12 例) に対し TMS-19-Q・GC 錠 400mg を内服させ、内服 29 分～2 時間 10 分後に採血および皮膚生検もしくは切除を行ない、血漿および皮膚組織内の TMS-19-Q の濃度を測定した。

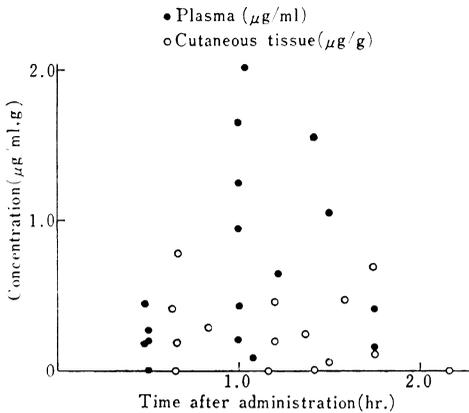
### 2. 測定方法

血中濃度測定ではヘパリン採血後、血液に 0.3 M Di-

Table 2 Plasma and cutaneous tissue concentration of TMS-19-Q-GC after oral administration of 400mg.

Case	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Location	Concentration			
						Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	Time (hr : min)	Skin ( $\mu\text{g/g}$ )	Time (hr : min)
1	F	47	54	Dermatofibroma	Calf	<0.10	30	0.41	38
2	M	45	81	Seborrheic keratosis	Lower leg	0.18	29	<0.18	39
3	F	20	48	Psoriasis vulgaris	Rt. ankle	0.20	30	0.79	40
4	M	32	78	Prurigo nodularis	Fore arm	0.27	30	0.29	50
5	F	41	43	Blue nevus	Buttock Back	0.45	29	0.19 0.10	39 1 : 12
6	F	25	63	Atheroma	Lt. inguinal area	0.21	1 : 00	<0.11	1 : 10
7	F	46	43	Nevus cell nevus	Anterior chest	2.10	1 : 02	0.46	1 : 12
8	F	24	52	Atheroma	Rt. neck	1.25	1 : 00	0.54	1 : 15
9	F	72	53	Lichen planus	Lt. arm	1.65	1 : 00	0.62	1 : 15
10	F	63	50	Nevus cell nevus	Rt. neck	0.94	1 : 00	<0.24	1 : 15
11	F	26	52	Nevus cell nevus	Rt. chest	0.64	1 : 13	0.23	1 : 22
12	F	35	52	Atheroma	Lt. cheek	0.09	1 : 05	<0.24	1 : 25
13	M	30	60	Lipoma	Fore head	0.43	1 : 00	0.05	1 : 30
14	F	19	45	Atheroma	Scalp	1.05	1 : 30	0.47	1 : 35
15	F	20	53	Calcifying epithelioma	Rt. temple	1.55	1 : 25	0.69	1 : 45
16	M	18	64	Soft-fibroma	Scrotum	0.41	1 : 45	0.11	1 : 45
17	M	69	70	Atheroma	Neck	0.16	1 : 45	<0.07	2 : 10

Fig. 6 Plasma and cutaneous tissue concentration of TMS-19-Q·GC after oral administration of 400mg



isopropylfluorophosphate/Isopropanol を加え、遠沈後血漿を分離し、それを  $\text{CH}_3\text{CN}$  へ滴下し、TMS-19-Q およびその代謝物を抽出した。遠沈後その上清を減圧下乾固し、20%  $\text{CH}_3\text{CN}/1/15\text{M}$  リン酸緩衝液 (pH 6.5) に溶解し、Agar well 法にて Bioassay した。

皮膚内濃度測定では、切除した皮膚を3倍量のメタノールを加え氷冷下ポリトロンでホモジネイトし、その上清を減圧下乾固して、20%  $\text{CH}_3\text{CN}/1/15\text{M}$  リン酸緩衝液 (pH 6.5) に溶解し、上記のように Agar well 法で測定した。

検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用い、培地は日抗基培地: I-2-(1)-①-i (ペプトン 6g, 酵母エキス 3g, 肉エキス 1.5g, ブドウ糖 1g, 寒天 15g を蒸留水に溶かし 1,000ml とする, pH 6.5) を使用した。

標準曲線の作成は、最初 TMS-19-Q をメタノールに溶解後 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.5) で希釈し、これを stock solution とし、血中濃度測定には stock solution を新鮮血漿で希釈し、皮膚内濃度測定には stock solution を 20%  $\text{CH}_3\text{CN}/1/15\text{M}$  リン酸緩衝液 (pH 6.5) で希釈し、それぞれ標準曲線を作成した。

### 3. 結果

結果は Table 2 に示すとおりで、これをグラフにすると Fig. 6 のようになる。TMS-19-Q·GC 錠 400mg 内服後の血中濃度は 0~2.10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、平均 0.68  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。1例のみが血中に TMS-19-Q を検出できなかったが、他の 16 症例では、多少のばらつきがあるものの比較的高い血中濃度を示した。TMS-19-Q 内服 30 分後における血中濃度の平均は 0.22  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、これに対し内服約 1 時間後の平均は 0.95  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。このことから TMS-19-Q·GC 錠 400mg 内服では、

血中濃度のピークは 30 分後というより、むしろ 1 時間あるいはそれ以降の時期と思われた。

一方、皮膚組織内濃度は 0~0.79  $\mu\text{g}/\text{g}$  で、平均は 0.28  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。TMS-19-Q 内服約 40 分後における組織内濃度の平均は 0.35  $\mu\text{g}/\text{g}$  で、内服約 75 分後における平均は 0.28  $\mu\text{g}/\text{g}$  であったことより、比較的早い時期より皮膚組織内における TMS-19-Q の濃度は飽和状態になっていると考えられた。ただし、皮膚組織中に TMS-19-Q を検出できなかったものが 18 例中 5 例あり、皮膚内濃度にはかなりばらつきがみられた。これには個人差あるいは切除した皮膚の部位あるいは血流の豊富さなどが複雑に関与しているためではないかと思われた。また血中濃度と皮膚組織内濃度との間には相関関係は見出し得なかった。

## III. 臨床成績

### 1. 症例および使用方法

昭和 57 年 5 月から昭和 58 年 1 月までに東京大学医学部皮膚科を受診した浅在性皮膚感染症患者 26 名に対し、TMS-19-Q·GC 錠を 1 回、200mg、1 日 3 回食前 (空腹時) に経口投与し、臨床効果、細菌学的効果および一般臨床検査を含む自他覚的副作用を観察した。本剤の投与期間は 5~15 日で、内服薬の併用は、本剤の効果判定に影響を及ぼすものは避け、開放創が多い関係上若干の外用剤を用いたが、原則として抗菌力のないものを使用した。

対象患者の内訳は男 17 名、女 9 名で、年齢は 19~80 歳であった。対象疾患は毛嚢炎 7 例 (第 1 群)、癬 6 例、癰腫症 2 例、癰 1 例 (第 2 群)、蜂窩織炎 3 例、化膿性爪囲炎 1 例 (第 4 群)、感染性粉瘤 6 例 (第 5 群) であった。

### 2. 効果判定

細菌性皮膚感染症に対する抗菌剤の有効性の判定は自他覚所見、臨床検査成績、原因菌の減少ないし消失などを考慮して行なわれる。ここでは対象群別に以下の評価項目を観察し、最終全般改善度を治癒、著しく改善、かなり改善、やや改善、不変、増悪、著しく増悪の 7 段階で評価した<sup>2)</sup>。

第 1 群 丘疹、膿疱、硬結

第 2 群 硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹

第 3 群 水疱、びらん、発赤、発疹新生

第 4 群 硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹

第 5 群 硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹

ただし、本治験の効果判定は上記の基準に沿って総合的に下された主治医の判断によった。

### 3. 治療成績

Table 3, 4, 5 に全症例の内訳分離菌および各種抗生

Table 3-1 Clinical effect of TMS-19-Q-GC tablet

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Surgical treatment	Isolated organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	Y.I.	55	M	60	Folliculitis	(-)	(-)	<i>S. aureus</i> →(-)	600	7	Cured	(-)
2	K.S.	23	M	60	Folliculitis	(-)	(-)	<i>S. aureus</i> →(-)	600	7	Cured	(-)
3	E.S.	35	M	55	Folliculitis	(-)	(-)	<i>S. aureus</i> →(-)	600	7	Cured	(-)
4	F.N.	23	F	50	Folliculitis	(-)	(-)	<i>S. epidermidis</i> →(-)	600	7	Cured	(-)
5	U.S.	22	M	60	Folliculitis	Atopic dermatitis	(-)	<i>S. epidermidis</i> →(-)	600	7	Markedly improved	(-)
6	Y.S.	44	F	41	Folliculitis	(-)	(-)	<i>S. aureus</i> →(-)	600	7	Cured	GOT ↑, GPT ↑
7	K.S.	46	F	65	Folliculitis	(-)	(-)	<i>S. epidermidis</i> →(-)	600	7	Cured	(-)
8	H.Y.	19	M	64	Furuncle	(-)	(-)	<i>S. epidermidis</i> →(-)	600	14	Markedly improved	(-)
9	K.T.	41	M	53	Furuncle	(-)	(-)	<i>S. epidermidis</i> →(-)	600	7	Cured	(-)
10	A.T.	49	M	67	Furuncle	(-)	Incision	<i>S. aureus</i> →(-)	600	7	Markedly improved	(-)
11	K.M.	45	M	65	Furuncle	(-)	(-)	<i>S. epidermidis</i> →(-)	600	5	Markedly improved	(-)
12	J.S.	24	F	52	Furuncle	(-)	(-)	<i>S. epidermidis</i> →(-)	600	7	Cured	(-)
13	S.M.	26	M	56	Furuncle	(-)	(-)	Unknown →(-)	600	7	Markedly improved	(-)
14	F.S.	19	M	55	Furunculosis	(-)	Punctura	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> →(-)	600	14	Cured	(-)
15	Y.S.	21	M		Furunculosis	(-)	(-)	Unknown →(-)	600	7	Markedly improved	(-)
16	K.F.	48	F	55	Carbuncle	(-)	(-)	<i>S. aureus</i> →(-)	600	8	Markedly improved	(-)

Table 3-2 Clinical effect of TMS-19-Q-GC tablet

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Surgical treatment	Isolated organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
17	T.I.	57	F	43	Bacterial paronychia	(-)	(-)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> → (-) <i>Bacillus</i> sp.	600	8	Cured	(-)
18	K.M.	25	M	78	Phlegmone	(-)	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	600	7	Cured	(-)
19	S.H.	80	F	40	Phlegmone	(-)	(-)	Unknown → (-)	600	7	Cured	(-)
20	N.S.	36	M	64	Phlegmone	(-)	(-)	Unknown → (-)	600	7	Markedly improved	(-)
21	T.K.	53	M		Inflammatory atheroma	(-)	(-)	<i>P. magnum</i> → (-)	600	7	Cured	(-)
22	T.M.	51	M		Inflammatory atheroma	(-)	(-)	<i>S. epidermidis</i> → (-)	600	15	Cured	(-)
23	K.N.	20	M	82	Inflammatory atheroma	(-)	(-)	<i>E. coli</i> <i>a-Streptococcus</i> <i>P. parvulus</i> → (-) <i>B. capillosus</i>	600	7	Cured	(-)
24	M.S.	30	F	52	Inflammatory atheroma	(-)	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	600	7	Markedly improved	(-)
25	K.U.	71	M	60	Inflammatory atheroma	(-)	(-)	Not tested → (-)	600	14	Cured	(-)
26	K.S.	25	F	64	Inflammatory atheroma	(-)	Punctura	<i>S. epidermidis</i> → (-)	600	7	Cured	GPT ↑

Table 4 Sensitivity of organisms against TMS-19-Q and other antibiotics

Case No.	Isolated Organism	MIC( $\mu$ g/ml)											
		TMS-19-Q		JMI		MDMI		EM		ABPC		CEX	
		$10^8$ CFU/ml	$10^6$ CFU/ml	$10^8$ CFU/ml	$10^6$ CFU/ml	$10^8$ CFU/ml	$10^6$ CFU/ml	$10^8$ CFU/ml	$10^6$ CFU/ml	$10^8$ CFU/ml	$10^6$ CFU/ml	$10^8$ CFU/ml	$10^6$ CFU/ml
1	<i>S. aureus</i>	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	3.13
2	<i>S. aureus</i>	0.39	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39	0.10	>100	>100	1.56	6.25	3.13
3	<i>S. aureus</i>	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	0.10	0.10	50	50	1.56	3.13	3.13
4	<i>S. epidermidis</i>	0.20	0.39	0.39	0.39	0.39	0.20	0.10	0.10	0.10	0.05	3.13	3.13
5	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	0.20	0.20	0.05	0.05	$\leq 0.0063$	0.78	0.05
6	<i>S. aureus</i>	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39	0.20	>100	>100	1.56	3.13	3.13
7	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39	0.20	0.025	0.025	$\leq 0.0063$	0.78	0.025
8	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	0.05	0.05	0.05	0.05	3.13	3.13
9	<i>S. epidermidis</i>	0.10	0.39	0.20	0.78	0.78	0.025	$\leq 0.0063$					
10	<i>S. aureus</i>	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	0.10	0.10	>100	>100	6.25	12.5	6.25
11	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	>100	>100	100	100	1.56	12.5	6.25
12	<i>S. epidermidis</i>	0.39	1.56	0.78	3.13	0.78	0.39	0.20	0.05	0.05	0.05	1.56	1.56
14	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	0.20	0.10	0.10	12.5	12.5	0.20	3.13	3.13
16	<i>S. aureus</i>	0.78	3.13	3.13	3.13	0.20	0.10	0.10	0.78	0.10	0.10	3.13	3.13
17	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39	0.20	0.20	0.10	0.05	1.56	1.56
17	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	0.20	0.20	0.20	0.10	6.25	3.13
17	<i>S. epidermidis</i>	0.39	3.13	1.56	1.56	0.78	0.78	0.20	0.05	0.05	0.05	1.56	1.56
17	<i>S. epidermidis</i>	0.39	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	0.20	0.20	0.20	0.05	1.56	1.56
18	<i>Bacillus</i> sp.	0.10	0.20	0.20	0.39	0.20	0.10	0.025	0.025	0.0125	0.025	0.39	0.39
18	<i>S. aureus</i>	0.39	1.56	0.78	0.78	0.78	0.39	0.10	12.5	12.5	0.78	6.25	3.13
21	<i>P. magnus</i>	0.05	0.20	0.78	—	—	1.56	—	0.05	0.05	—	3.13	—
22	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	3.13	0.39	0.39	0.39	0.20	0.10	0.10	0.05	3.13	3.13
23	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	0.20	0.78	0.20	0.10	0.10	0.10	$\leq 0.0063$	3.13	3.13	0.39	50	25
23	<i>P. parvulus</i>	0.39	0.39	0.20	1.56	1.56	0.05	0.05	0.39	0.39	0.39	6.25	6.25
23	<i>B. capillosus</i>	1.56	50	>100	6.25	6.25	>100	>100	50	50	0.39	6.25	3.13
24	<i>E. coli</i>	50	>100	>100	>100	>100	50	25	6.25	6.25	0.39	6.25	3.13
24	<i>S. aureus</i>	0.39	3.13	1.56	0.78	0.78	0.20	0.20	6.25	6.25	3.13	50	6.25
26	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78	0.20	0.10	>100	>100	3.13	6.25	3.13
26	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78	0.20	0.10	0.39	0.39	0.10	12.5	3.13

Table 5 Clinical results classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Cured	Markedly improved	Moderately improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Markedly aggravated
Folliculitis	7	6	1					
Furuncle	6	2	4					
Furunculosis	2	1	1					
Carbuncle	1		1					
Bacterial paronychia	1	1						
Phlegmone	3	2	1					
Inflammatory atheroma	6	5	1					
Total	26	17	9	0	0	0	0	0

剤に対する MIC と治療成績のまとめを示した。大部分の症例は、約1週間の投与により略治状態となったが、約2週間の長期投与を要するものが4例あった。前記の基準に従って効果判定すると、対象患者26例中治癒17例、著しく改善9例で、無効例は1例もなかった。かなり改善以上を有効として有効率を算出すると100%となり、非常に優れた好成績をおさめた。また、分離菌は *S. aureus* が8株、*S. epidermidis* 13株、嫌気性菌3株、 $\alpha$ -*Streptococcus* 1株、*Bacillus* 1株、*E. coli* 1株分離されたが、*E. coli* の1株以外はすべて TMS-19-Q に感受性であり、TMS-19-Q・GC 錠投与により全株消失し良好な治療効果が得られた。*E. coli* 1株は感染性粉瘤の患者より、 $\alpha$ -*Streptococcus* と嫌気性菌と共に混合分離されたが、他の菌と同様、TMS-19-Q・GC 錠投与により消失した。

#### 4. 副作用

本剤の副作用と思われる自覚症状の異常はなかったが、本剤使用前、使用後の臨床検査で、GPT の上昇の認められたものが1例、GOT、GPT の上昇の認められたものが1例あった (Table 6)。しかし、いずれも軽度の上昇であった。

#### IV. 考 察

マクロライド系抗生物質はもともとブドウ球菌に効力を有する薬剤として開発されてきたものであるが、現在すでに30~40%のブドウ球菌が耐性となっているといわれている<sup>3)</sup>。したがってブドウ球菌の分離されることが多い皮膚感染症では、現在マクロライド系抗生物質は第一選択薬としては用いられないことが多く、もっぱらマイコプラズマ、肺炎球菌感染症のほか、*Campylobacter* 下痢症などに第一選択薬として用いられている。また最近では、在郷軍人病に対しても有効であることが示されている。しかし、今回、東洋醸造株式会社より開発された TMS-19-Q は、我々が種々の浅性皮膚感染症から分離したブドウ球菌に対し高い抗菌活性を示し、大部分の原因菌がブドウ球菌である浅性皮膚感染症に対し、第一選択薬になりうることが示唆された。

他の抗生物質との比較では、TMS-19-Q は他のマクロライド系抗生物質 JM, MDM より抗菌力が優れているが、大部分の臨床分離菌に対しては、EM の方が TMS-19-Q より抗菌力が強いようにみえる。しかし EM に対する耐性菌の出現が比較的多いのに対し、TMS-19-Q では耐性菌が少数しかみられなかったことより、総合的にみると TMS-19-Q の方が優れていると考えられた。事実、TMS-19-Q・GC 錠内服による治療成績では、無効例は1例もなく、すべて有効というすばらしい治療成績をおさめたが、これは今回行った治療では

Table 6-1 Laboratory findings before and after administration of TMS-19-Q-GC

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT	S-GPT	Al <sup>-</sup> Pase	T-Bil. (mg dl)	BUN (mg dl)	S-Cr. (mg dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
1	Before	454	14.8		3,300	3	0	65	28	4	23	25	12	7.7*	0.9	11.1	1.1	140	4.8	100
	After	550	14.5	45	6,100	2	0	62	28	8	19	29	17	9.9*	0.4	14.6	1.1	142	4.1	104
2	Before	520	14.9	46.5	7,500	3	3	46	40	8	17	31	22	6.8*	0.6	9.2	1.1	140	4.2	103
	After	500	14.7	43.0	5,100	3	0	54	39	4	15	34	34	8.0*	0.6	9.8	0.9	140	3.7	103
3	Before	480	15.0	4.7	5,800	2	0	53	32	13	26	29	18	11.8*	0.5	21.3	0.9	140	4.7	104
	After																			
4	Before	424	13.2	42.0	6,300	1	0	54	42	3	17	18	9	4.4*	1.2	15.5	0.8	138	5.2	100
	After	500	13.4	42.0	7,900	2	0	53	42	3	30	17	7	4.2*		12.6	0.8	139	4.4	100
5	Before	473	14.9	45.7	7,500	10	1	71	14	4	19.7	25	22	106	0.3	13	1.1	144	4.7	104
	After	477	15.0	45.1	5,200	3	0	56	35	6	23.3	23	20	95	0.3	13	1.3	144	4.5	103
6	Before	469	10.1	34.5	6,100	1	1	50	46	2	26.8	27	27	51	0.1	14	1.0	141	4.1	105
	After	511	10.9	38.0	8,700	1	0	64	32	3	32.4	99	165	57	0.3	14	0.9	143	4.0	105
7	Before	421	13.0	40.5	11,100	0	1	69	25	5	27.4	21	15	57	0.4	18	0.9	144	4.0	108
	After	435	13.5	41.0	10,600	1	1	61	33	4	28.4	16	15	57	0.6	15	0.8	139	3.5	102
8	Before	472	15.0	45.5	7,400	3	0	63	29	5	24	26	15	11.8*	0.4	11.5	1.0	142	4.0	106
	After	600	15.5	48	9,400	3	0	72	19	6	26	30	18	11.4*	0.9	14.5	1.0	141	4.5	101
9	Before	490	13.4	41	5,200	6	0	53	30	11	22	17	10	5.4*	0.5	10.8	1.0	138	4.8	100
	After	470	13.0	40	5,000	5	0	50	33	12	23	18	12	5.6*	0.4	11.2	1.2	140	4.2	101

\*: K.A. unit.

Table 6-2 Laboratory findings before and after administration of TMS-19-Q-GC

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (U/ml)	S-GPT (U/ml)	Al-Pase (U/ml)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl (mEq/l)
10	Before	500	14.5	44	9,200	6	0	58	29	7	25	19	22	8.9*	0.6	8.6	0.9	145	4.4	105
	After	510	15.0	44	7,000	4	1	57	32	6	27	18	15	9.4*	1.0	12.8	1.0	142	4.2	102
11	Before	450	13.5	44	15,300	0	0	62	32	6	7	30	17	12.3*	0.3	12.6	0.9	141	4.3	107
	After																			
12	Before	400	13.3	42.0	8,700	1	2	67	24	6	24.6	23	19	51	0.7	12	0.8	138	3.8	101
	After	402	13.3	41.0	6,400	3	3	61	28	5	30.3	29	26	45	0.3	13	0.7	140	4.1	103
13	Before	500	14.9	46	6,000	0	0	74	25	1	31	23	11	7.3*	0.4	18.2	1.1	142	4.4	104
	After																			
14	Before	530	15.3	48	5,900	0	0	62	29	9	25	15	12	7.6*	0.7	10.6	0.9	137	5.0	103
	After	460	15.5	47	5,900	3	0	58	38	1	24	20	11	8.3*	0.6	9.4	0.9	142	3.9	106
15	Before	465	14.8	45	4,100	6	1	37	52	4	27	26	14	7.4*	0.8	11.6	1.1	144	3.9	102
	After	495	14.8	44.5	6,500	1	0	44	48	7	33	27	10	5.4*	0.6	14.7	1.1	141	3.8	101
16	Before	519	14.3	45.0	9,000	8	0	64	22	6	39.1	17	16	95	0.3	14	0.8	143	4.8	101
	After	491	13.5	43.0	6,500	4	0	66	29	1	27.6	22	12	85	0.7	12	0.9	142	4.3	102
17	Before	434	13.4	40.5	5,000	1	0	58	39	2	32.1	14	18	87	0.5	19	0.9	139	4.5	103
	After	427	12.8	39.5	7,300	6	1	68	21	4	35.7	22	21	82	0.5	21	0.7	144	4.3	105
18	Before	525	16.5	50.5	9,400	4	1	59	33	3	29	26	27	7.5*	0.6	17.1	1.2	139	5.0	103
	After	560	16.5	48	5,800	0	1	59	34	6	27	38	40	8.1*	0.6	16.0	1.1	143	3.9	106

\* : K. A. unit.

Table 6-3 Laboratory findings before and after administration of TMS-19-Q-GC

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>12</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (S-GPT)	Al-Pase	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)	
19	Before	397	12.0	37.5	4,500	8	1	61	28	2	20.3	18	19	86	0.4	17	0.8	115	4.0	109
	After	406	12.7	40.0	5,200	7	0	57	33	3	38.3	19	21	102	0.3	23	0.7	144	5.2	106
20	Before	468	14.1	43.5	16,600	1	3	86	8	2	27	28	10	7.3*	0.7	18.8	1.0	142	4.2	105
	After	460	15.0	42.0	9,700	1	2	75	20	2	28	26	12	7.0*	0.8	16.0	1.2	140	4.0	101
21	Before	540	14.9	45	7,800	1	0	55	40	4	25	29	20	10.2*	0.5	12.5	1.0	142	3.9	103
	After	419	13.9	42	7,400	1	1	42	52	4	23	25	12	10.1*	0.7	19.3	1.0	144	4.5	105
22	Before	520	16.8	50	8,000	2	0	47	45	6	27	32	23	8.8*	0.7	22.3	1.0	143	3.6	100
	After	504	17.1	50	7,000	0	2	55	41	2	27	36	31	9.0*	0.7	16.1	1.0	145	3.5	104
23	Before	580	15.1	48	6,800	2	1	74	12	5	21	18	17	7.9*	0.5	13.5	1.0	144	4.2	103
	After	550	15.7	46	7,100	4	0	65	27	4	23	18	14	7.8*	0.7	12.0	1.0	145	3.7	103
24	Before	407	13.7	41.5	8,000	2	1	61	32	4	34.5	12	10	52	0.4	8	0.9	142	3.8	105
	After																			
25	Before	443	13.9	43.0	7,200	4	0	56	39	1	24.8	24	12	84	0.5	17	1.1	146	4.8	109
	After	437	13.7	42.0	9,000	2	0	49	46	3	23.2	28	20	88	0.3	16	1.1	141	3.9	101
26	Before	437	12.1	39.0	6,700	3	1	60	26	10	17.4	14	7	58	0.6	9	0.8	142	3.7	105
	After	447	12.6	39.5	5,700	4	1	51	37	4	18.5	16	56	52	0.6	7	0.7	139	3.5	106

\* : K.A. unit.

TMS-19-Q に対する耐性菌が分離されなかったためであると思われた。また皮膚感染症における嫌気性菌の役割はまだ不明の点が多いが、今回皮膚感染症病巣より分離された嫌気性菌に対しては TMS-19-Q の抗菌活性が最も高く、このことも優れた臨床効果の要因になっているのかもしれない。

従来より一つのマクロライド系抗生物質に対する耐性菌は他のマクロライド系抗生物質に対しても耐性を示すとされていた<sup>9)</sup>が、我々の MIC の測定結果では必ずしもそうでないことが示され、従来よりあるマクロライド系抗生物質に無効な症例に対しても、TMS-19-Q が有効である可能性もあると考えられた。

一般にマクロライド系抗生物質は吸収が不定で、血中濃度より肺や肝の臓器内濃度の方が高いという特徴を有している。このことはマクロライド系抗生物質が肺や肝の感染症に対し有効であるという利点をもつ反面、副作用の点で、肝における薬剤濃度が上昇して肝障害が起きやすいという欠点をも有することを意味する。今回我々

が行なった治験で、GOT, GPT の軽度の上昇が2例みられたのもこのためかもしれない。

血中および皮膚組織内濃度測定の結果より TMS-19-Q・GC 錠は腸管からの吸収も比較的安定で、血中への移行も良いことが示され、また皮膚組織内への移行は症例によりばらつきがあるものの、早期より皮膚組織内へ移行していることが示された。

以上より TMS-19-Q・GC 錠は、副作用の点で軽度の GOT, GPT の上昇が認められたものもあったが、重篤な副作用はなく、またその臨床効果が著しく、皮膚科領域でも非常に有用な薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム N. TMS-19-Q, 大阪, 1983
- 2) TMS-19-Q 皮膚科領域臨床試験計画書, 1982
- 3) 石山俊次, 日野原重明, 阿部正和編: 今日の治療指針 1982, V. マクロライド剤, その類似物質およびリンコマイシン系薬剤 (紺野昌俊), 1022 頁, 医学書院, 1982

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF TMS-19-Q IN DERMATOLOGICAL FIELDS

SHINICHI WATANABE, MAKOTO KAWASHIMA, YASUO KUBOTA,  
MICHIRO SIMOZUMA and ATSUSHI KUKITA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University

TMS-19-Q, a new macrolide antibiotic, was studied experimentally and clinically.

Minimal inhibitory concentrations of TMS-19-Q, JM, MDM and EM against *S. aureus*, *S. epidermidis*,  $\alpha$ -*Streptococcus*, *Bacillus* sp., *E. coli* and anaerobes isolated clinical specimens were measured. TMS-19-Q was found to be more active than JM and MDM against most of isolated clinical specimens.

In pharmacokinetical studies of TMS-19-Q, the concentration of TMS-19-Q in plasma and cutaneous tissue was estimated after oral administration of 400mg of TMS-19-Q・GC tablet into 17 patients received skin biopsy for non-suppurative dermatosis. Plasma concentration ranged from 0 to 2.1  $\mu\text{g/ml}$ , and cutaneous tissue concentration ranged from 0 to 0.79  $\mu\text{g/g}$ .

In a clinical field, TMS-19-Q・GC tablet was administered orally to 26 patients with various suppurative dermatosis: folliculitis (7 cases), furuncle (6 cases), furunculosis (2 cases), carbuncle (1 case), phlegmone (3 cases), bacterial paronychia (1 case) and inflammatory atheroma (6 cases). Clinical results obtained were excellent 17 cases, good in 9 cases and poor in no cases. The overall efficacy rate was 100%. No significant side effects were found on clinico-laboratory findings, although there were 2 cases with mild liver dysfunction.