

皮膚科領域感染症に対する TMS-19-Q・GC 錠の臨床試験成績

井村 真・戸田 浄

東京通信病院皮膚科

皮膚浅在性化膿性疾患患者 19 例に対して、TMS-19-Q・GC 錠の臨床効果、安全性、有用性を検討し以下の結論を得た。

1. 平均有効率は 89.5% であった。
2. 11 例から菌を分離同定したが、表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、嫌気性菌が主な分離菌であった。
3. 11 例中全例に菌の陰性化をみた。
4. 分離菌に対する MIC は Josamycin (JM) や Midecamycin (MDM) よりも明らかに優位を示した。
5. 副作用として 1 例に胃部不快感を認めたが、投与中止とともに軽快した。臨床検査では 1 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めたのみであった。

以上より TMS-19-Q・GC 錠は十分な臨床効果を期待でき、しかも副作用少なく、安全かつ有用な薬剤であると考えられる。

TMS-19-Q は東洋醸造株式会社により開発された 16 員環マクロライド系経口用抗生物質で、その抗菌力は従来のマクロライド系抗生剤に比べてグラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマなどで優れた成績を示すことが確認されている¹⁾。しかも TMS-19-Q・GC 錠は TMS-19-Q・O 錠に比べ幅広い pH 領域で速やかに溶出するよう特別な処方が施されている²⁾。

今回我々は浅在性化膿性皮膚疾患に対する本剤の有効性、安全性、有用性を評価すべく、検討を加え、良好な成績をおさめたので報告する。

I. 試験方法

1. 対象疾患ならびに対象患者

昭和 57 年 5 月から同年 8 月までに浅在性化膿性皮膚疾患で当科外来を受診した 16 歳以上の男女を対象とした。ただしマクロライド剤過敏症患者、重篤な肝機能、腎機能障害のある患者、基礎疾患が重篤で治験の継続または判定に影響があると思われる患者、直前(2 日前)まで化学療法剤を使用していた患者、妊娠および授乳中の婦人は対象から除外した。患者総数は 19 例でその内訳は 1 群(毛嚢炎) 2 例、2 群(癩、癩腫症、癰) 6 例、3 群(伝染性膿痂疹、膿痂疹性湿疹) 2 例、4 群(蜂窩織炎、丹毒、表在性リンパ管炎、化膿性爪囲炎) 5 例、5 群(皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤) 4 例である。年齢は 21 歳から 61 歳に分布し、性別では男 15 例、女 4 例であった。その他各症例の背景因子を Table 1 に示す。

2. 投与薬剤、用法、用量、投与期間

被験薬 TMS-19-Q・GC 錠は 1 錠中に主成分 100mg (力価) を含有する錠剤で、原則として 1 回 200mg (力価) を 1 日 3 回食前(空腹時) 経口投与とした。投与期間は 14 日間を目標とし、原則として 7 日間以上服薬させた。

3. 併用療法および外科的処置

他の化学療法剤(抗生物質、合成抗菌剤)、抗炎症剤、解熱剤の併用は行わず、局所投与も白色ワセリン軟膏以外の外用は原則として行なわなかった。外科的処置も原則として皮下膿瘍以外は行なわないこととした。止むを得ず併用療法および外科的処置が行なわれた場合はケースカードの所定の欄に薬剤名または外科的処置名を記入することとした。

4. 投薬の中止

治験期間中に下記のような事例が生じた場合には主治医の判断で投薬の中止ができることとした。

- 1) 治癒により投薬が必要でないと判断されたとき。
- 2) 重篤な副作用が発生してこれ以上の投薬続行が不可能と判断されたとき。
- 3) 症状あるいは病巣の改善がみられず、または増悪し、治験の続行が不可能と判断されたとき。
- 4) 服薬が規定より著しく逸脱した症例。
- 5) その他。

5. 評価および検査項目

1) 自覚所見

観察日は治療開始日、3 日目(2~4 日目)、7 日目(5~8 日目)、10 日目(9~11 日目)、14 日目(12~15 日

Table 1 Clinical summary

Case No.	Name	Age	Sex	P. W. (kg)	Group of disease	Diagnosis	Severity	Status of disease	Duration of disease (days)	Complication: Underlying disease	Surgical treatment	Administration			Clinical effect	Side effect	Utility
												Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	M. K.	30	F	50	1	Folliculitis	Mild	Stationary	7	--	--	600	7	4.0	##	--	1
2	Y. I.	41	M	60	1	Folliculitis	Mild	Stationary	5	--	--	600	7	4.2	+	--	3
3	T. C.	44	M	60	2	Carbuncle	Severe	Aggravated	10	--	Incision (0 day)	600	14	8.0	##	--	2
4	K. E.	23	M	60	2	Furuncle	Mild	Aggravated	3	--	Incision (0 day)	600	7	4.0	##	--	1
5	S. M.	21	M	63	2	Furuncle	Moderate	Aggravated	5	--	Incision (0 day)	600	5	3.0	##	--	2
6	T. I.	22	M	58	2	Furuncle	Moderate	Aggravated	3	--	Puncture (0 day)	600	7	4.0	##	--	1
7	M. K.	25	M	60	2	Furuncle	Moderate	Aggravated	7	--	--	600	14	8.0	##	--	2
8	Y. H.	52	M	54	2	Furuncle	Mild	Aggravated	4	--	Incision (0 day)	600	9	5.4	##	GOT↑ GPT↑	2
9	S. F.	45	M	63	3	Impetigo contagiosa	Mild	Stationary	7	--	--	600	5	3.0	##	--	2
10	S. M.	34	F	48	3	Impetigo contagiosa	Mild	Aggravated	4	--	--	600	7	4.0	##	--	1
11	Y. E.	61	F	65	4	Bacterial paronychia	Mild	Aggravated	20	--	--	600	7	4.0	##	--	1
12	K. I.	27	F	57	4	Bacterial paronychia	Mild	Stationary	14	--	--	600	7	4.0	+	--	3
13	Y. T.	40	M	56	4	Superficial lymphangitis	Moderate	Stationary	4	Timea	--	600	7	4.0	##	--	1
14	S. M.	45	M	58	4	Superficial lymphangitis	Moderate	Aggravated	4	--	--	600	3	1.8	##	Stomach discomfort	3
15	T. Y.	33	M	61	4	Superficial lymphangitis	Moderate	Aggravated	4	Timea	--	600	7	4.0	##	--	2
16	M. Y.	28	M	57	5	Infectious atheroma	Moderate	Remarkably aggravated	3	--	Incision (0 day)	600	10	6.0	##	--	1
17	M. T.	38	M	58	5	Infectious atheroma	Mild	Aggravated	2	--	Incision (0 day)	600	7	4.0	##	--	1
18	S. K.	37	M	67	5	Infectious atheroma	Moderate	Remarkably aggravated	3	--	Incision (0 day)	600	15	9.0	##	--	2
19	K. F.	33	M		5	Infectious atheroma	Mild	Aggravated	7	--	Incision (0 day)	600	7	4.0	##	--	1

目)とした。対象群別に評価項目を下記のとおりにした。

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

2) 症状の程度

5段階で調査表に記入した。0：なし，1：軽度，2：中等度，3：高度，③：高度より増悪

3) 重症度（投与開始時）

皮膚所見や症状の程度，あるいは全身症状から重症度を評価した。1：軽症，2：中等症，3：重症

4) 全般改善度

観察日ごとに投薬前と比較した自覚所見の改善を次の7段階で評価した。卍：治癒，卍：著しく改善，卍：かなり改善，＋：やや改善，○：不変，×：増悪，××：著しく増悪

5) 副作用（評価日ごとの）

治療開始後，各評価日ごとに副作用の有無，程度を次のとおり確認した。－：なし，＋：軽度，卍：中等度，卍：高度。

6) 臨床検査

治療開始日，投与終了時に下記の臨床検査を行なった。

血液学的検査：赤血球数，Hb，Hct，血小板数，白血球数，白血球分画像，赤沈。

血液生化学的検査：S-GOT，S-GPT，Al-P，総ビリルビン，BUN，S-Cr，Na，K，Cl

尿検査：蛋白，糖，ウロビリノーゲン

7) 細菌学的検査

病巣の細菌学的検査は可能な限り治療開始日，3日目，7日目に行なった。検査材料を GAM 半流動培地に滅菌綿棒で接種し速やかに -70°C に保存，菌の分離同定，

TMS-19-Q，JM，MDM の MIC を測定した。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 10^8 および 10^9 CFU/ml とした。

8) 細菌学的効果

判定は次の4段階で行なった。1：陰性化，2：菌交代，3：不変，4：不明。ただし患部が治癒閉塞し，検査材料の採取不能となった時は菌陰性化とした。

9) 最終全般改善度（臨床効果）

投与終了時の改善度をもとに次の7段階で評価した。卍：治癒，卍：著しく改善，卍：かなり改善，＋：やや改善，○：不変，×：増悪，××：著しく増悪。

10) 概括安全度

全投薬期間を通じて副作用が生じた場合および臨床検査値に異常が出現した場合に次の4段階で評価を行なった。－：副作用なし，＋：副作用はあったが治療続行，卍：副作用あり，他の治療を要した。卍：副作用あり，投薬中止。

11) 有用性

最終全般改善度，概括安全度などを勘案して薬剤の治療における有用性を次の5段階で評価した。1：極めて有用，2：有用，3：やや有用，4：有用とは思われない，5：好ましくない。

II. 成績

1. 臨床成績

全症例 19 例に対する本剤の最終全般改善度は Table 2 に示すように，治癒 8 例 (42.1%)，著しく改善 8 例 (42.1%)，かなり改善 1 例 (5.3%) およびやや改善 2 例 (10.5%) であり“かなり改善”以上を有効と判定した場合の有効率は 89.5% と良好な成績であった。

疾患群別では，1 群有効率 50% (1/2)，2 群 100% (6/6)，3 群 100% (2/2)，4 群 80% (4/5)，および 5 群 100% (4/4) であり，2 群，5 群の成績が良好であった。

2. 細菌学的検討

19 例中細菌学的検査を施行した 11 例から菌が検出さ

Table 2 Clinical effect classified by type of disease

Group of disease	Number of disease	Clinical effect							Efficacy rate (%)
		Cured	Markedly improved	Moderately improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Markedly aggravated	
1	2	1			1				50.0
2	6	1	5						100.0
3	2	1	1						100.0
4	5	2	1	1	1				80.0
5	4	3	1						100.0
Total	19	8	8	1	2				89.5

Table 3 Bacteriological effect and MIC of TMS-19-Q and other macrolides against isolated organisms

Case No.	Name	Group of disease	Sample	Bacteriological effect	Organisms	TMS-19-Q		JM		MDM	
						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	M. K.	1	Pus	Eradicated	<i>S. aureus</i> (+) <i>S. aureus</i> (#)	>100 0.39	>100 0.20	>100 0.78	>100 0.39	>100 1.56	>100 0.39
3	T. C.	2	Pus	Eradicated	<i>S. aureus</i> (#)	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78	1.56
4	K. E.	2	Pus	Eradicated	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>P. janssenii</i> (#) <i>B. fragilis</i> (#)	0.39 0.20 0.10	0.20 0.05 0.10	1.56 0.20 0.78	0.78 0.20 0.78	1.56 0.39 1.56	0.78 0.39 1.56
5	S. M.	2	Pus	Eradicated	<i>S. epidermidis</i> (#) <i>P. magnus</i> (#)	0.20 0.20	0.20 0.20	0.39 3.13	0.39 0.78	1.56 6.25	0.39 6.25
6	T. I.	2	Pus	Eradicated	<i>Moraxella</i> sp. (+) <i>Moraxella</i> sp. (+)	1.56 1.56	0.78 1.56	100 25	100 25	>100 >100	>100 >100
7	M. K.	2	Pus	Eradicated	β - <i>Streptococcus</i> (+) <i>B. melanigenicus</i> (+)	0.20 0.025	0.10 0.025	0.39 0.025	0.10 0.025	0.78 0.05	0.20 0.05
8	Y. H.	2	Pus	Eradicated	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.20	0.20	0.78	0.39	0.78	0.78
16	M. Y.	5	Pus	Eradicated	<i>P. magnus</i> (#)	0.20	0.20	1.56	0.78	6.25	6.25
17	M. T.	5	Pus	Eradicated	<i>M. morgani</i> (+) AN (#) AN (#)	>100 0.025 0.025	>100 — —	>100 0.025 0.025	>100 — —	>100 0.05 0.05	>100 — —
18	S. K.	5	Pus	Eradicated	<i>B. fragilis</i> (#)	0.10	0.10	0.39	0.39	1.56	1.56
19	U. F.	5	Pus	Eradicated	<i>S. epidermidis</i> (#)	0.20	0.20	0.39	0.39	0.78	0.39

AN : Anaerobe

れた。その疾患群別の内訳は、1群1例、2群6例、5群4例である。起因菌として分離された菌は19株で、*S. aureus* 3株、*S. epidermidis* 4株、その他のGPC 1株、GNB 3株、嫌気性菌8株であった (Table 3)。

11例のうち、単独分離例は5例、混合分離例は6例であり、それらの細菌学的効果は、全例において患部が治癒し、検査材料が採取不能となったため菌陰性化と判定した。

これらの症例より分離された菌株に対する TMS-19-Q, JM, MDM の MIC を日本化学療法学会標準法に準じて測定した (Table 3)。TMS-19-Q は JM, MDM に比べ明らかに優れた値を示していた。

3. 副作用

1例に投与3日目、総投与量 1,800mg で胃部不快感を認めたが投与中止とともに軽快した。また、治療開始前、投与終了後に実施した臨床検査でも全症例 19 例中 1例に GOT 19→41, GPT 12→34 と上昇を認め、薬剤との関係が示唆されるが、投与中止後の検査値の追跡や再現テストが施行されていないため断定はできない。

4. 有用性判定

有用性は概括安全度を勘案して評価したが、全例が“やや有用”以上を示し、内訳は極めて有用 9例 (47%)、有用 7例 (37%)、やや有用 3例 (16%) であった。

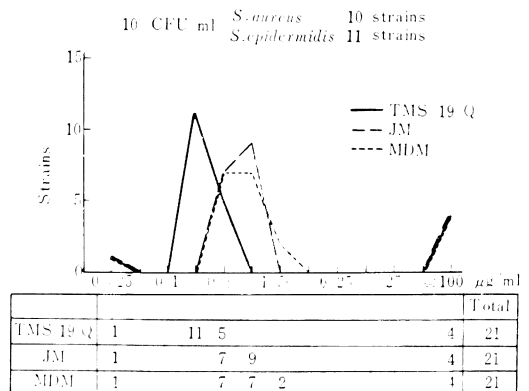
III. 考 案

皮膚浅在性化膿性疾患の起因菌は依然として *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* やある種の嫌気性菌が主体をなしている^{2,3)}。またこれらの疾患は全身症状を伴うことが稀で、大半は外来で治療されるが、その意味で薬剤は内服投与できることが望ましい。今回東洋醸造株式会社より提供を受けた TMS-19-Q・GC 錠は皮膚化膿性疾患の起因菌として考えられる上記菌種に対して良好な感受性を示す点、錠剤である点でこの条件を満たしている。また本剤は、胃内 pH の差によると考えられる吸収の個体差を解消させるような製剤処方なされており、経口で速やかに吸収され、血中濃度も従来のマクロライド系抗生剤に比べ、高いといわれている。

本治験は実際には当施設を含む 13 施設で症例総数 216 例について行なわれ、すでにその臨床成績は第 31 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムⅣで報告されている。それによれば最終全般改善度からみた疾患群別有効率は 1群 83.7%、2群 86.8%、3群 100%、4群 83.9%、5群 94.5%、平均 88.0% で自験 19 例の平均有効率 89.5% と近似した数値を示しており、有効性は確認できたものと思われる。

起因菌と推定される各種細菌に対する TMS-19-Q の

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Staphylococcus*



MIC も JM や MDM のそれに比べて明らかな優位を示している。試みに 3 剤に対する *Staphylococcus* 計 21 株の感受性分布を検討すると Fig. 1 に示す結果が得られた。MIC 測定に供した *S. aureus*, *S. epidermidis* の各々の株数 10 株、11 株は今回の治験で得られたものに TMS-19-Q・O 錠の治験の際に分離されたものも加えたものである。TMS-19-Q が他の 2 剤に比べて 1~2 管優れていることがわかる。また、今回、症例 No. 6 より分離された *Moraxella* sp. 2 株はいずれも JM, MDM に耐性を示したのに対し、本剤には感受性を示し、従来のマクロライド剤と交叉耐性を示さない株が認められたことは興味深い。

従来からマクロライド系抗生物質は副作用の少ない安全な薬剤といわれているが本治験では副作用として 1 例に胃部不快感、1 例に GOT, GPT の軽度上昇がみられたのみで、TMS-19-Q・GC 錠は安全性の高い薬剤であることが確認された。以上の結果より TMS-19-Q・GC 錠は JM や MDM の半量で十分な臨床効果を得られ、安全性も高い薬剤であると考えられる。

文 献

- 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
- FITZPATRICK, T. B.; A. Z. EISEN, K. WOLFF, I. M. FREEDBERG & K. F. AUSTEN: *Dermatology in General Medicine* 2nd Edition Chapter 142, General Considerations of Bacterial Diseases (WEINBERG, A. N. & M. N. SWARTZ) pp. 1415~1426. McGraw-Hill, 1979
- 酒井克治, 他: 皮膚軟部組織感染症に対する 9, 3"-diacetyl-midecamycin (MOM) の薬効評価。Chemotherapy 31 (2): 231~251, 1983
- 渡辺晋一, 他: TMS-19-Q・O 錠の皮膚科領域感染症に対する治療効果の検討。投稿中

CLINICAL EFFECTS OF TMS-19-Q·GC TABLET ON DERMATOLOGICAL INFECTIONS

MAKOTO IMURA and KIYOSHI TODA

Department of Dermatology, Tokyo Teishin Hospital

The patients with superficial pyodermitis were divided into 5 groups and the clinical effects, safety and utility of TMS-19-Q·GC tablet on each group were investigated. The results obtained were satisfactory.

The patients were 19 adult patients who visited our department from May 1982 to August 1982, consisting of 2 cases in Group 1, 6 cases in Group 2, 2 cases in Group 3, 5 cases in Group 4 and 4 cases in Group 5, whose ages ranged from 21 to 61 years. They were 15 males and 4 females.

The drug was administered in a dose of 200 mg, 3 times a day before every meal, for 5 to 14 days (mean 7.7 days).

The evaluation was made on subjective and objective findings, overall improvement, side effects, clinical examination, bacteriological examination, overall safety and utility according to the protocol.

The efficacy rates were 50% (1/2) in Group 1, 100% (6/6) in Group 2, 100% (2/2) in Group 3, 80% (4/5) in Group 4 and 100% (4/4) in Group 5. The mean efficacy rate was 89.5%.

Bacteria were isolated from 11 cases and identified. Five cases were single species infection and others were mixed infection. The main bacteria isolated were *S. aureus*, *S. epidermidis* and anaerobic bacteria. In all of 11 cases, bacteria became negative and MIC of this drug was found to be superior or similar to JM and MDM.

Regarding side effects, gastric discomfort was observed in 1 case but disappeared following interruption of the drug. In laboratory examination, slight rises in GOT and GPT were observed in 1 case. No other subjective or objective abnormal findings were observed.