

皮膚科領域における TMS-19-Q の基礎的ならびに臨床的検討

細川 宏・朝田康夫

関西医科大学皮膚科教室

畑中美和子・伊庭仁樹

同附属洛西ニュータウン病院皮膚科

白井教文

河内総合病院皮膚科

新しいマクロライド系抗生剤である TMS-19-Q の基礎的ならびに臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

臨床分離 *Staphylococci* 25 株を用いた細菌学的検討では、本剤の MIC のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ (接種菌量 10^6 cells/ml), $0.78 \mu\text{g/ml}$ (同 10^3 cells/ml) であり、その抗菌力は EM には劣るものの、JM, MDM には優り、感受性率では前記 3 剤より優っていた。また、三橋らのいう構成型マクロライド耐性 *S. aureus* 8 株のうち 4 株に TMS-19-Q 感受性増強株が認められた。

各種の細菌性皮膚感染症 13 例に対する臨床効果は、治癒 3 例、著しく改善 6 例、かなり改善 3 例、増悪 1 例の有効率 92.3%、有用率 84.6% であった。臨床検査値を含む自他覚所見から本剤によると思われる副作用は全く認められなかった。

TMS-19-Q は新しい 16 員環マクロライド系抗生物質で、本剤の抗菌力は従来のマクロライド系抗生剤に比べ、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、またレジオネラやキャンピロバクターにも良好な感受性を示すとされている¹⁾。また、*S. aureus* のマクロライド耐性株を用いた研究では、本剤は、全マクロライド剤に耐性を示す菌株の一部に対しても抗菌力を示すことが報告されている²⁾。

本剤の副作用は消化器症状が主で、一部に発疹がみられたが、総計 1,000 余例におけるその発現率は 3% 未満であったと報告されている¹⁾。

今回われわれは TMS-19-Q を細菌性皮膚感染症に用い、その臨床的、細菌学的検討を行なったので報告する。

I. 細菌学的検討

1. 研究対象および方法

本臨床試験対象患者から分離されたものを含む細菌性皮膚感染症病巣より採取した *Staphylococci* 25 株 (*S. aureus* 16 株, *S. epidermidis* 9 株) について、TMS-19-Q, Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), Erythromycin (EM) を用いて細菌学的検討を行なった。MIC の測定は寒天平板を用い日本化学療法学会標準法³⁾ に準じて行ない、接種菌量は 10^6 および 10^3 cells/ml で実施した。

2. 成績

Table 1, 2 に示すように、マクロライド感受性菌が 12 株 48% (Table 1), 耐性菌 13 株 52% (Table 2) であり、耐性株が半数以上に認められた。感受性菌では、TMS-19-Q は接種菌量 10^6 cells/ml では $0.39 \mu\text{g/ml}$ に、 10^3 cells/ml では $0.78 \mu\text{g/ml}$ に感受性のピークが認められ、各マクロライド系薬剤の抗菌力の強さは、EM > TMS-19-Q > JM > MDM の順であった。

三橋らのグループは、マクロライド耐性 *S. aureus* を A, B, C の 3 群に分類した^{4,5)}。それをもとに今回の研究での耐性菌を分類すると、マクロライド多剤に耐性を示す A 群 (構成型耐性) に分類される株が 8 株 (Table 2 No. 5~12), EM にのみ耐性を示す C 群に分類される株が 3 株 (Table 2 No. 1~3) 認められた。A 群に分類された 8 株のうち、TMS-19-Q 感受性増強株が 4 株 (Table 2 No. 5~8) に認められた。また、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下を感受性とする TMS-19-Q の *Staphylococci* に対する感受性率は 72.0% (18 株/25 株) で、EM の 48.0% (12 株/25 株) に比べてかなり高い感受性率であった。

Fig. 1, 2, 3 は、TMS-19-Q と JM, MDM および EM との感受性相関である。JM および MDM に対しては、ほとんど大部分の株で TMS-19-Q がまさり、特に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の株での TMS-19-Q の感受性の増強が目玉された。EM ではほぼ全株が高度感受性株と高度

Table 1 Susceptibility of macrolide-sensitive Staphylococci to TMS-19-Q, JM, MDM and EM

No.	Organism	10 ⁵ CFU/ml				10 ⁸ CFU/ml			
		TMS	JM	MDM	EM	TMS	JM	MDM	EM
1	<i>S. aureus</i>	0.39	0.39	0.78	0.20	0.39	0.78	1.56	0.20
2	<i>S. aureus</i>	0.39	0.78	1.56	0.10	0.78	1.56	3.13	0.39
3	<i>S. aureus</i>	0.39	1.56	1.56	0.20	0.39	1.56	1.56	0.20
4	<i>S. aureus</i>	0.39	0.78	1.56	0.10	0.39	1.56	3.13	0.20
5	<i>S. aureus</i>	0.78	1.56	1.56	0.20	0.78	1.56	3.13	0.39
6	<i>S. epidermidis</i>	0.10	0.39	0.39	0.10	0.39	0.78	0.78	0.20
7	<i>S. epidermidis</i>	0.20	0.39	0.78	0.10	0.78	1.56	3.13	0.39
8	<i>S. epidermidis</i>	0.20	0.78	0.78	0.05	0.39	1.56	1.56	0.20
9	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	0.78	0.05	0.78	1.56	1.56	0.39
10	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	1.56	0.05	0.78	1.56	1.56	0.39
11	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	1.56	0.05	0.78	0.78	1.56	0.20
12	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	3.13	0.20	0.78	3.13	3.13	0.78

Table 2 Susceptibility of macrolide-resistant Staphylococci to TMS-19-Q, JM, MDM and EM

No.	Organism	10 ⁵ CFU/ml				10 ⁸ CFU/ml			
		TMS	JM	MDM	EM	TMS	JM	MDM	EM
1	<i>S. aureus</i>	0.20	0.78	0.39	50	0.20	1.56	0.78	>100
2	<i>S. aureus</i>	0.20	0.78	0.39	>100	0.39	1.56	0.78	>100
3	<i>S. aureus</i>	0.39	0.39	0.39	3.13	0.39	1.56	1.56	>100
4	<i>S. epidermidis</i>	0.39	3.13	1.56	>100	0.78	1.56	3.13	>100
5	<i>S. aureus</i>	0.20	100	>100	>100	6.25	>100	>100	>100
6	<i>S. aureus</i>	3.13	100	>100	>100	6.25	>100	>100	>100
7	<i>S. aureus</i>	12.5	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
8	<i>S. aureus</i>	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	<i>S. aureus</i>	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
10	<i>S. aureus</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
11	<i>S. aureus</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
12	<i>S. aureus</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
13	<i>S. epidermidis</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

耐性株に大別され、高度耐性株での TMS-19-Q の感受性の増強が、JM、MDM の場合よりも高率に認められた。

II. 臨床的検討

1. 症例および使用方法

昭和57年8月から58年1月までに関西医科大学皮膚科、同附属洛西ニュータウン病院皮膚科、河内総合病院皮膚科を受診した患者のうち諸種の細菌性皮膚感染症患者13例について TMS-19-Q・GC 錠の投与を行ない、臨床効果ならびに副作用について検討を行なった。

症例の内訳は癬4例、癰腫症5例、癰、毛のう炎、伝染性膿痂疹、感染性粉瘤各1例であり、全症例とも合併症および基礎疾患を有していない。

投与方法は、本剤 200mg を1日3回(11例)、4回(2例)食前に経口投与した。投与日数は5~14日(平均7.8日)、総投与量は3,600~8,400mg(4,900mg)であった。内服薬の併用は、本薬剤の効果判定に影響を及ぼすものを避け、外用剤を用いる場合は原則として白色ワセリンの貼布を行なった。

なお、できる限り投与前後に血液、血液化学的検査、

Fig. 1 Sensitivity correlogram

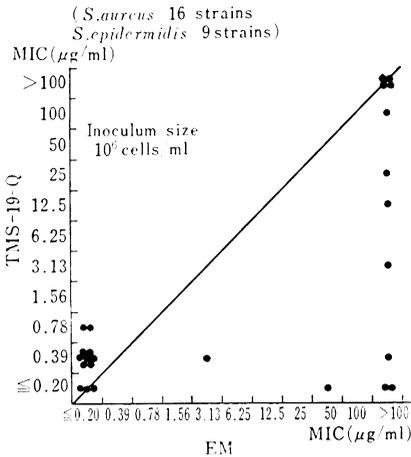


Fig. 2 Sensitivity correlogram

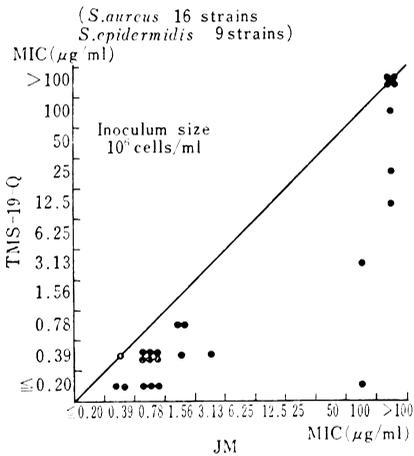
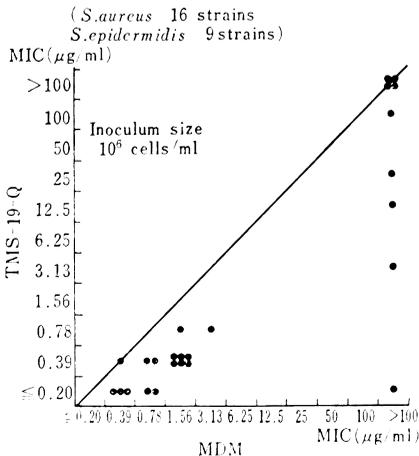


Fig. 3 Sensitivity correlogram



尿検査を実施し、さらに自覚症状についても観察を行った。

2. 効果判定

効果判定については、本剤の臨床試験計画にのっとり、各細菌性皮膚感染症を5群に分類し、各群別に定められた3～5項目の自覚所見の改善度によった。

1) 臨床効果(最終全般改善度)

投与終了時(治癒の場合はその時点で)の改善度をもとに最終全般改善度を以下の7段階で評価し、それをもって臨床的效果とした。

臨床効果(最終全般改善度): 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。

2) 有用性

有用性の判定は、各主治医が個々の症例について臨床効果と副作用を勘案し、以下の5段階で評価した。

有用性: 極めて有用, 有用, やや有用, 有用とは思われない, 好ましくない。

3. 治療成績

Table 3 に全症例の内訳と治療成績のまとめを示した。癬, 癬腫症, 癬(第2群)では、治癒3例, 著しく改善5例, かなり改善1例, 増悪1例, かなり改善以上を有効とすると有効率(以下有効率)は90%であった。その他の3例では、毛嚢炎(第1群), 伝染性膿痂疹(第3群)各1例はかなり改善, 感染性粉瘤(第5群)1例は著しく改善であった。以上をまとめると、増悪した癬腫症の1例を除き、13例中12例がかなり改善以上であり、その有効率は92.3%であった。

有用性については、第2群10例中、極めて有用2例, 有用7例, 有用とは思われない1例であり、有用以上を有効とすると有効率(以下有用率)は90%であった。毛嚢炎1例はやや有用, 伝染性膿痂疹, 感染性粉瘤各1例は有用であり、以上をまとめると、13例中11例が有用以上であり、その有用率84.6%はであった。

4. 副作用

本剤の副作用と思われる自覚症状の異常はなく、本剤使用前、使用後の臨床検査でも本剤のためと思われる異常値は認められなかった(Table 3)。

III. 考 按

グラム陰性桿菌, あるいは従来は非病原菌とされていた菌種および嫌気性菌の台頭がみとめられるものの、細菌性皮膚感染症では依然として *S. aureus* が主要な原因菌である^{6,7)}。しかし、過去6年間の *S. aureus* 235株を用いての当科の成績では、マクロライドに対する感受性は全般にゆるやかに低下してきており⁷⁾、三橋ら^{4,5)}のいう構成型マクロライド耐性株の増加が示唆される。

今回の細菌学的検討では、構成型マクロライド耐性

Table 3 Clinical trials of TMS-19-Q

No.	Case	Diagnosis	Isolated bacteria	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dosage (g)	Surgical treatment	Clinical effect	Side effect	Utility
1	S.S. 49, M	Folliculitis	No growth	800	7	5.6	-	#	-	3
2	Y.K. 40, M	Furuncle	Not done	600	13	7.8	-	##	-	2
3	N.F. 26, M	Furuncle	<i>S. epidermidis</i> <i>S. Staphylococcus</i> → (-) <i>e-Staphylococcus</i> AN (<i>S. mabillorum</i>)	600	6	3.6	-	###	-	2
4	K.Y. 32, M	Furuncle	No growth	600	6	3.6	Incision	##	-	2
5	S.F. 62, F	Furuncle	<i>S. aureus</i> → (-)	600	7	4.2	-	##	-	1
6	K.S. 26, F	Furunculosis	<i>S. aureus</i> → (-)	600	6	3.6	-	##	-	2
7	T.I. 33, M	Furunculosis	Not done	600	7	4.2	-	###	-	2
8	K.M. 24, M	Furunculosis	<i>S. aureus</i> → Unknown	600	7	4.2	-	##	-	1
9	E.S. 42, F	Furunculosis	<i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i>	600	6	3.6	-	×	-	4
10	J.I. 32, F	Furunculosis	<i>S. aureus</i> → (-)	600	6	3.6	-	#	-	2
11	N.S. 20, F	Carbuncle	No growth	600	10	6.0	-	##	-	2
12	K.Y. 22, M	Impetigo contagiosa	<i>S. aureus</i> → (-)	600	14	8.4	-	#	-	2
13	N.M. 42, M	Inflammatory atheroma	No growth	800	7	5.6	-	##	-	2

Clinical effect
 ## Cured
 # Markedly improved
 # Moderately improved
 + Slightly improved
 O Unchanged
 X Aggravated

Utility
 1 Extremely useful
 2 Useful
 3 Slightly useful
 4 Useless
 5 Undesirable

S. aureus が 16 株中 8 株 (50%) に認められ、そのうち 4 株 (Table 2 No. 5~9) は、嵯峨井ら²⁾のいう TMS-19-Q 感受性増強株と考えられた。それらの MIC (10^8 cells/ml) は各々、0.20, 3.13, 12.5, 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、この感受性増強現象は臨床的にもその有効性を充分期待しうるものであろう。この点が、従来のマクロライドにはない本剤の特徴と考えられる。

このような特徴に加え、EM には劣るものの JM, MDM に優る抗菌力と、それら 3 剤以上の感受性を示し、臨床的にも高い有効率と少ない副作用より、本剤は細菌性皮膚感染症に有用な薬剤であると思われる。

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, 1983
- 2) 嵯峨井 均, 斎藤 哲, 清水幹夫: マクロライド系薬剤に対する耐性, 薬剤耐性機構の生化学 (三橋 進編), 263~284, 学会出版センター, 1982

- 3) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 4) KONO, M.; H. HASHIMOTO & S. MITSUHASHI: Drug resistance of staphylococci. III. Resistance to some macrolide antibiotics and inducible system. *Japan, J. Microbiol.* 10: 59~66, 1966
- 5) HASHIMOTO, H.; H. OSHIMA & S. MITSUHASHI: Drug resistance of staphylococci. IX. Inducible resistance to macrolide antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *Japan, J. Microbiol.* 12: 321~327, 1968
- 6) 野波英一郎: 皮膚の細菌感染症. *日本皮膚科学会誌*, 92: 1256~1257, 1982
- 7) 西嶋攝子, 二村省二, 中川光子, 朝田康夫, 下敷領健二, 村田健二郎: 皮膚病巣分離黄色ブドウ球菌, その薬剤感受性とコアグラゼ型について. *皮膚*, 25: 215~221, 1983

CLINICAL AND BASIC STUDIES ON TMS-19-Q IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

HIROSHI HOSOKAWA and YASUO ASADA

Department of Dermatology, Kansai Medical University

MIWAKO HATANAKA and HITOKI IBA

Department of Dermatology, Rakusai New-town Hospital,
Kansai Medical University

NORIFUMI SHIRAI

Department of Dermatology, Kawachi General Hospital

TMS-19-Q, a new macrolide antibiotic, was examined on its *in vitro* antibacterial activity, as well as on its clinical availability. The results obtained were as follows:

1) *In vitro* antibacterial activity against 25 strains of *Staphylococci* (*S. aureus* 16 *S. epidermidis* 9) isolated from various pyodermas: TMS-19-Q was found to be active more than JM and MDM but less than EM. The susceptibility of the clinical isolates against the antibiotic was highest in the four antibiotics.

TMS-19-Q was active against 4 strains out of 8 constitutive macrolide resistant strains of *S. aureus*.

2) Clinical trials; Thirteen cases with various pyodermas (1 folliculitis, 4 furuncle, 5 furunculosis, 1 carbuncle, 1 impetigo contagiosa, 1 inflammatory atheroma) were treated with TMS-19-Q. Twelve cases responded at least moderately to the therapy. Neither side effects nor abnormal laboratory findings attributable to the drug were observed.