

TMS-19-Q・GC 錠の使用経験

滝脇弘嗣・荒瀬誠治・武田克之

徳島大学医学部皮膚科

(主任：武田克之教授)

新しいマクロライド系抗生剤 TMS-19-Q・GC 錠を用いて、細菌性皮膚疾患 9 症例の臨床効果を検討し、同時に 12 症例より起因菌を分離培養して、Ampicillin (ABPC), Cephalexin (CEX), Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), Erythromycin (EM) について MIC を求め本剤と比較した。臨床的に 9 例中 8 例に治効を認め、副作用は血液学的にも全く認めなかった。細菌学的には、分離 15 株 (うち *S. aureus* 7 株) のうち 1/3 に耐性および非感受性菌を認めたが、全体として他剤より優れていた。

TMS-19-Q・GC 錠は皮膚科領域においても治効を期待しうる優れた抗生剤とみなしてよい。

ペニシリン耐性ブドウ球菌用抗生剤として一時代を築いたマクロライド系 (以下マ系と略記) 抗生剤も、耐性菌の増加、さらに広域合成ペニシリンや合成セファロスポリン製剤の開発と繁用による病原菌の変遷につれて、その位置づけも微妙に変化してきている。また Josamycin 以来、新しく開発された目立つ薬剤はなく、皮膚科領域で頻用される機会も少ないのが実情といえよう。しかし、マ系抗生剤は *Mycoplasma* や嫌気性菌に対しての抗生剤としてはなお根強くその活動が評価され、また最近、内科領域で新しい病原体として注目されている *Legionella*^{1,2)} および *Campylobacter*³⁾ に対しても優れた評価がなされており、改めて見直される傾向にあるという。

最近、東洋醸造により開発された新しいマ系抗生剤 TMS-19-Q は Kitasamycin の一成分である Leucomycin A₅ の 3'' 位に propionyl 基を導入した半合成抗生剤で、吸収、代謝の面で従来のマ系抗生剤に比べかなり改善されており⁴⁾、また一部の多剤耐性ブドウ球菌、連鎖球菌、嫌気性菌に対する抗菌力の増強が認められ、従来のマ系抗生剤にない特徴を有する薬剤として期待されている⁴⁾。

今回私たちは細菌性皮膚疾患に TMS-19-Q を使用する機会を得て、臨床的および細菌学的に検討したので報告する。

I. 被験薬剤・対象と実施方法

1. 臨床効果の検討

昭和 57 年 6 月より同年 9 月までに当科を受診した 14 歳から 71 歳までの細菌性皮膚疾患患者 9 症例 (男性 3 例, 女性 6 例) を被験対象とした。疾患の内訳は、毛包炎 4 例, 癰, 化膿性爪囲炎, 表在性リンパ管炎, 化膿性汗腺炎および感染性粉瘤各 1 例であった。

TMS-19-Q・GC 錠は 1 錠中に TMS-19-Q を 100mg 含有する白色楕円球錠で、1 日 600mg を毎食前 3 回に分割経口投与した。投与期間は最低 7 日を原則として症状に応じて延長した。最長投与は 30 日で平均投与日数は 10.9 日であった。

症状観察は毛包炎では硬結、丘疹、膿疱を、その他の疾患では硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹を示標とし、原則として開始時、3 日目、7 日目に経過観察した。

全般改善度は観察日ごとに投薬前と比較した自覚所見を総合して、治癒、著しく改善、かなり改善、やや改善、不変、増悪、および著しく増悪の 7 段階で評価した。また各評価日ごとに臨床的に副作用の有無を観察すると共に、血液学的検査として、赤血球数、Hb、Ht、血小板数、白血球数、白血球分画、赤沈、S-GOT、S-GPT、Al-P、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、電解質、さらに尿検査を投薬開始時と終了時に実施した。

有用性については投与終了後に、全般改善度と改善の速さ、外科的処置の有無、安全性などを考慮して、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくないの 5 段階で評価した。

なお一部の症例を除き、内、外用とも併用薬剤は用いず、積極的な外科的処置も行っていない。

2. 細菌学的検討

臨床効果を検討した 9 症例と、別に 4 症例 (毛包炎 2 例, 癰 2 例) を加えた 13 症例から膿汁を採取し、起因菌の分離、同定、および TMS-19-Q, Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), Erythromycin (EM), Ampicillin (ABPC), Cephalexin (CEX) に対する MIC の測定を日本化学療法学会標準法に準じて実施した。なお前述の 4 症例については、今回の臨床効果の検討は行っていない。

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

No.	Name	Age Sex	In-out patients	Group	Diagnosis	Severity	Activity of disease	Pretreat- ment	Administration		Complication Underlying disease	Surgical treatment	Organisms	MIC TMS (10 ⁶ CFU/ml)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect	Utility
									Daily dose (mg) × Duration (days)	Total dose (g)								
1	K. I.	40 F.	Out	1	Folliculitis	Mild	Stationary	—	600 × 6	3.6	—	—	<i>S. epidermidis</i> (#)	0.20	Eradicated	Cured	—	Extremely useful
2	T. N.	22 F.	In	1	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	600 × 8	4.8	MCTD	Puncture (before adm.)	<i>S. aureus</i> (#)	50	Eradicated	Cured	—	Extremely useful
3	M. I.	21 F.	Out	1	Folliculitis	Severe	Aggravated	Unknown	600 × 11	6.6	—	—	N.D.	—	Unknown	Cured	—	Extremely useful
4	Y. K.	20 F.	Out	1	Folliculitis	Moderate	Aggravated	—	600 × 7	4.2	—	—	<i>Bacillus</i> (#)	0.20	Eradicated	Remarkably improved	—	Extremely useful
5	E. K.	71 M.	Out	2	Carbuncle	Severe	Aggravated	MIXO (Poor)	600 × 30	18.0	Psoriasis vulgaris	Puncture (7th day)	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>E. coli</i> (+)	— 100	Eradicated	Cured	—	Slightly useful
6	H. F.	61 F.	Out	4	Bacterial paronychia	Moderate	Aggravated	—	600 × 7	4.2	Ingrown nail	—	<i>S. aureus</i> (#) <i>Peptococcus</i> sp. (#)	0.20 0.025	Eradicated	Remarkably improved	—	Useful
7	K. T.	14 F.	Out	4	Superficial lymphangitis	Mild	Aggravated	—	600 × 8	4.8	Impetigo Insect bite	—	<i>S. aureus</i> (#)	0.39	radicated	Cured	—	Extremely useful
8	M. M.	27 M.	Out	5	Hydradenitis suppurative	Moderate	Aggravated	—	600 × 7	4.2	Glaucoma	—	<i>S. aureus</i> (#)	12.5	Unknown	Unchanged	—	Useless
9	K. K.	55 M.	Out	5	Infectious atheroma	Mild	Stationary	—	600 × 11	6.6	—	Puncture (before adm.)	<i>S. aureus</i> (#)	0.39	Eradicated	Remarkably improved	—	Useful

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

No.	Name	S-GOT		S-GPT		Al-P		T-Bil.		BUN		S-Cr.		RBC		Hb		Ht	
		B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K. I.		15		9		5.8				11		0.6		399		12.5		39.3
2	T. N.	25	16	34	24	6.7	7.4	0.3	0.2	14	14	0.6	0.6	383	403	12.4	14.2	38.8	40.2
3	M. I.	16	14	3	7	3.4	6.4	0.7	0.7	8	9	0.6	0.7	462	490	13.9	13.8	43.3	43.6
4	Y. K.	17	18	8	15	4.5	4.6	0.5	0.4	14	10	0.8	0.9	413	419	11.7	11.8	37.6	37.8
5	E. K.	27	32	17	21	11.9	11.7	0.4	0.5	11	14	1.3	1.4	385	423	12.0	13.4	38.4	41.6
6	H. F.	18	12	20	13	7.8	7.2	0.5	0.3	12	13	0.8	0.8	486	451	13.7	12.9	43.8	40.6
7	K. T.	19	20	18	18	12.3	11.0	0.3	0.3	10	10	0.8	0.5	450	445	11.7	11.7	37.2	38.0
8	M. M.	22	32	40	47	8.0	9.3	0.7	0.9	12	10	1.1	1.1	513	525	15.0	15.0	47.2	47.6
9	K. K.	21	20	22	22	10.0	9.8	0.5	0.5	14	15	0.8	0.7	531	520	15.9	15.2	48.9	49.0

No.	Name	Plate.		WBC		Eosino.		Baso.		Neu.		Lym.		Mono.		Cl	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K. I.		35		6,900		0		0.5		2/42.5		52.5		1.5		107
2	T. N.	27.5	32	8,900	9,400	0	0	0	0	7/72	12/71	16	11	4	6	106	103
3	M. I.	25	24	5,300	4,900	0	0	2	0	0/59	5/52	33	45	5	0	108	106
4	Y. K.	26.5	27.7	4,200	4,100	2	2	0	0	5/50	5/42	40	46	1	5	105	105
5	E. K.	24.8	21.9	5,800	4,800	4	6	1	0	6/55	10/41	29	41	5	2	107	113
6	H. F.	28	26	6,000	5,700	3.5	4	1	0	2.5/34.5	5/55	55	35	0.3	1	104	108
7	K. T.	23	25	5,500	5,200	4	3	0	1	7/50	5/51	36	38	2	2	108	105
8	M. M.	22.7	27.2	6,500	6,300	2	2	0	0.5	4/75	7.5/64	17	24.5	2	1	106	104
9	K. K.	38.9	32	6,100	5,900	1	2	0	0	5/66	6/62	28	25	0	5	106	105

* Before

** After

II. 成 績

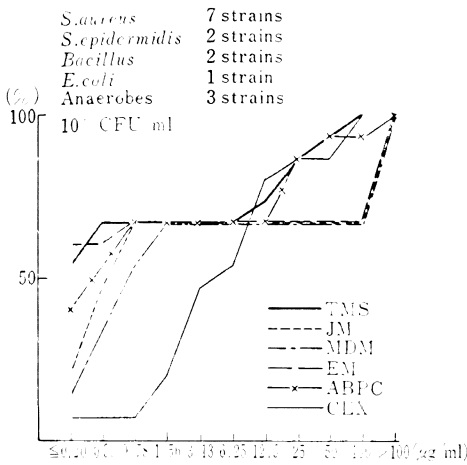
臨床効果については治癒5例, 著しく改善3例, 不変1例で, 有効率(かなり改善以上)88.9%と良好な結果を得た(Table 1)。しかし症例5は治癒例であるが, 投与期間が長く, 外科的処置を加えてあるため, 有用性については“やや有用”にとどめた。本症例と臨床効果のみられなかった症例8は, それぞれ *E. coli* および多剤耐性の *S. aureus* が分離され, TMS-19-Q に対する感受性は低かった。また症例2については, TMS-19-Q 耐性の *S. aureus* が分離されているにもかかわらず治癒し, 極めて有用と判定したが, 症例が入院患者であり, 剃毛, 清拭, ガーゼ交換などのケアが行き届いていた事実を考慮する必要がある。これら3例を除けば, いずれの症例についても臨床的にも細菌学的にも優れた効果をおさめえた。また問診による副作用の有無を確認したが, 認むべき訴えはなく, 血液学的・血液生化学的検

査でも異常は認められなかった(Table 2)。

次に細菌学的検討の結果については, 菌は15株分離され, その内訳は *S. aureus* が7株, *S. epidermidis* が2株, *Bacillus* 2株, *E. coli* 1株, 嫌気性菌が3株培養された。全15株の 10^6 CFU/ml での MIC 分布は TMS-19-Q, EM が優れ, 次いで ABPC, JM, MDM で, CEX が劣っていた(Fig. 1)。しかし TMS-19-Q でも全株の1/3が耐性ない非感受性菌であった。また他のマ系抗生剤に対し $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株5株に対し, TMS-19-Q では $12.5 \mu\text{g/ml}$ 1株, $25 \mu\text{g/ml}$ 2株, $50 \mu\text{g/ml}$ 1株, $100 \mu\text{g/ml}$ 1株と耐性が交叉しない株が認められた。 10^6 CFU/ml では ABPC, CEX の感受性の低下が目立ち, $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が ABPC で60%, CEX で93%を占めた(Fig. 2)。

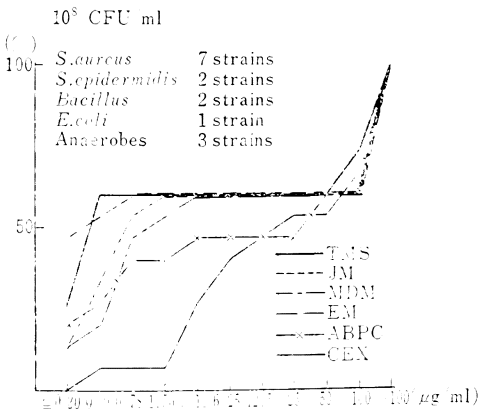
また TMS-19-Q と JM および MDM に対するブドウ球菌9株の感受性相関では, 感受性菌においても耐性

Fig. 1 Susceptibility of organisms isolated from bacterial skin disease



TMS	8	2			1	2	1	1
JM	3	4	3					5
MDM	2	3	3	2				5
EM	9		1					5
ABPC	6	2	2				3	1
CEX	1		2	4	1	4	1	2

Fig. 2 Susceptibility of organisms isolated from bacterial skin disease



TMS	4	5						2	4
JM	2	3	3	1					5
MDM	2	1	4	1	1				6
EM	7	1	1						6
ABPC	3	1	2		1			2	6
CEX				3	2	1	1		2

菌においても TMS-19-Q が JM, MDM にまさる結果を得た (Fig. 3, 4).

III. 考 察

細菌性皮膚疾患の主たる起因菌は、癬や汗腺膿腫など深在性のものでは *S. aureus*, 毛包炎や痤瘡など毛包性

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

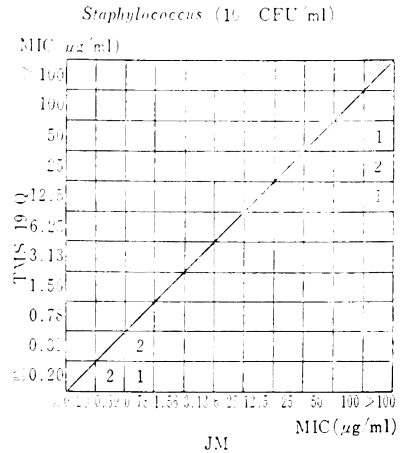
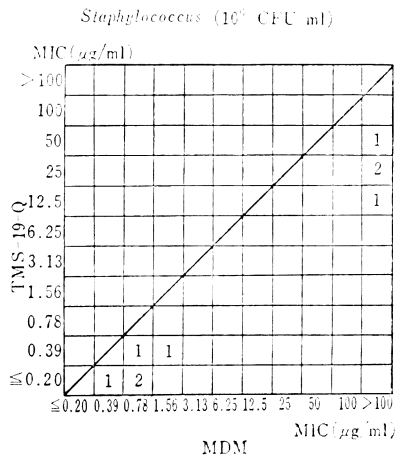


Fig. 4 Correlogram between TMS-19-Q and MDM



疾患ではそれに加え、*S. epidermidis* が多いという⁵⁾。これらの起因菌に対し、経口 β -lactam 系製剤である CEX などは耐性化率が少ないとされ^{5,6)}、しかも広域スペクトラムを有し、副作用も少なく、臨床家にとって“使い易い”製剤とみなされ、著者らも第一選択の抗生剤として採用して来た。

しかし、今回私らが病巣より分離し得た *S. aureus* 7 株では、CEX について 10⁶ CFU/ml 接種菌量による MIC が 6.25 μ g/ml 以上の株が 4 株、10⁸ CFU/ml では 6 株に認められたことは、症例数が少ないとはいえ注目に値する。最近セファロスポリン系薬剤に対する耐性ブドウ球菌の増加が報告され⁷⁾、また臨床的にも同薬剤による治療効果が充分満足できない症例も経験するので、今回の成績はこの事実を充分裏付けていると思われる。

一方、今回治験の機会を得たマ系抗生剤 TMS-19-Q・GC 錠は、臨床的に 9 例中 1 例の無効例をみたが、残り 8 例は治癒 5 例、著しく改善 3 例の優れた治効をおさめた。この優れた成績を得られた背景には、今回用いた TMS-19-Q・GC 錠が、従来マ系抗生剤をあまり吸収できなかった無胃酸症の症例でも血中濃度を高めようように製剂的に工夫され、改良されている事実も見逃せない。また細菌学的検討でも、 10^6 CFU/ml で *S. aureus* 4 株、*E. coli* 1 株、 10^8 CFU/ml で *S. aureus* 5 株、*E. coli* 1 株の耐性ないし非感受性菌を認め、全体として全 15 菌株の感受性分布は広域抗生剤である CEX, ABPC よりも優れた成績をおさめ、さらに従来のマ系抗生剤にもまさる結果を得た。

起因菌としてグラム陽性球菌や嫌気性菌が大半を占める通常の細菌性皮膚疾患に対して優れた治効をおさめ、自覚的にも血液学的にも副作用が全くみられなかった事実から TMS-19-Q・GC 錠は皮膚科領域における感染

性疾患の治療薬として高く評価されよう。

文 献

- 1) 善養寺浩：各種肺炎の臨床、在郷軍人病 (Legionellosis)；最近の動向。肺と心 28：194～203, 1981
- 2) 柏木征三郎，加地正郎：Legionellosis。最新医学 36：2111～2119, 1981
- 3) 池原千衣子，田平公子，山本威久，神尾守房，福本 晃：*Campylobacter jejuni* による小児の急性腸炎。通信医学 34(3)：167～170, 1982
- 4) 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, 1983, 大阪
- 5) 桜井 学，佐藤静生：最近 10 年間の膿皮症と細菌の薬剤耐性について。皮膚臨床 18：33～36, 1976
- 6) 徳田安章：膿皮症の化学療法。皮膚病診療 1：439～443, 1979
- 7) 小酒井 望，森 三樹雄，設楽正登，工藤美保子，森本まり：黄色ブドウ球菌の各種抗生物質に対する感受性の年次推移。Jap. J. Antibiotics 35 (8)：1934～1943, 1982

CLINICAL STUDY ON TMS-19-Q・GC TABLET

HIROTSUGU TAKIWAKI, SEIJI ARASE and KATSUYUKI TAKEDA

Department of Dermatology, Tokushima University, School of Medicine
(Director Prof.: KATSUYUKI TAKEDA)

The clinical efficacy of a new macrolide antibiotic, TMS-19-Q was investigated in 9 patients with suppurative skin diseases. Simultaneously, the causative bacteria were isolated and MIC of ABPC, CEX, JM, MDM and EM against these bacteria were determined and compared to that of TMS-19-Q. Although resistant and non-susceptible bacteria to TMS-19-Q were observed in one-third of 15 strains (including 7 strains of *S. aureus*), this drug was generally superior to other drugs.

As for the clinical efficacy of TMS-19-Q・GC tablet, 8 cases were effective and no side effects were observed. TMS-19-Q・GC tablet is expected to be an excellent antibiotic in the treatment of various infections in dermatological field.