

皮膚科領域における TMS-19-Q・GC 錠の臨床的検討

山野 龍文・安元慎一郎・今山修平・占部治邦

九州大学医学部皮膚科

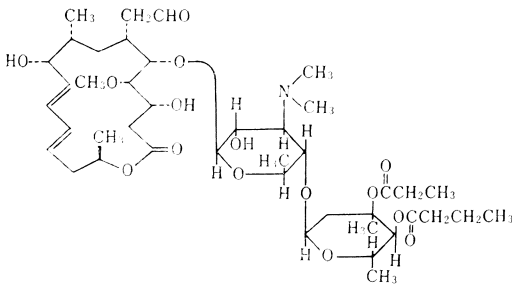
皮膚感染症に対する TMS-19-Q・GC 錠の治療効果，副作用，有用性について 19 例の臨床試験をした結果，以下の結論を得た。

1. 臨床効果の有効率は 84.2% であった。
2. 分離細菌は，ほとんどが *S. aureus* と *S. epidermidis* であった。これらの菌株に対する本剤の MIC は，他のマクロライド系薬剤に比較して有意に低値を示した。
3. 副作用は 1 例（蕁麻疹）あったが，投薬中止により速やかに消失した。
4. 有用性においても 84.2% の高い値を得た。

以上より，TMS-19-Q・GC 錠は皮膚感染症に対して臨床的に有用で，かつ比較的安全な抗生物質であると考えられる。

TMS-19-Q は，東洋醸造株式会社で開発された新しいマクロライド系抗生物質であり，キタサマイシンの一成分であるロイコマイシン A₅ の 3'' 位をプロピオニル化して得られた誘導体である。構造式を Fig. 1 に示す。

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



抗菌力では，グラム陽性球菌，嫌気性菌，マイコプラズマなどに感受性を示し，その MIC は Josamycin (JM)，Midecamycin (MDM) に比べ 1～2 管良好である。また他の 16 員環マクロライドよりもさらに耐性誘導能は低いとされている¹⁾。皮膚科領域感染症では，主にブドウ球菌が起炎菌となっていることが多いが，近年，各種抗生物質に対する耐性菌の増加傾向が認められている²⁾。

TMS-19-Q は耐性非誘導型のマクロライドであり，かつ，JM，MDM，Erythromycin (EM) に対する耐性菌の一部に対しても感受性を示すといわれており，従来のマクロライド剤に比べ，より期待が持てる薬剤と思われる。さらに TMS-19-Q・GC 錠は，製剤に緩衝作用をもたせることによって吸収の個体差を改善させたものである。その血中濃度は従来のマクロライド系抗生物質に

比べ高く，JM の 2 倍のピーク値を示すとされている。

すなわち，臨床においては従来のマクロライド系抗生物質の半量で同程度の効果が期待できるものと考えられる。

我々は，このような特徴をもった TMS-19-Q・GC 錠を表在性化膿性皮膚疾患に使用し，若干の知見を得たので報告する。

I. 対 象

昭和 57 年 6 月から翌年 1 月までに当科を受診した皮膚感染症 19 例に TMS-19-Q・GC 錠を投与し，検討を加えた。

1. 対象疾患

第 1 群	毛嚢炎	4 例
第 2 群	癬	6 例
第 4 群	蜂窩織炎	1 例
	化膿性爪囲炎	2 例
第 5 群	感染性粉瘤	3 例
	皮下膿瘍	3 例

なお，第 3 群にあたる伝染性膿痂疹または膿痂疹性湿疹は，当科においては対象となる症例がなかった。

性別は不問とし，年齢は 16 歳以上に限定した。また，入院，外来の別は問わなかったが，当科では 19 例とも外来患者であった。

2. 除外患者

以下の患者は対象から除外した。

- ① マクロライド剤に過敏症の既往のある患者。
- ② 重篤な肝機能および腎機能障害のある患者。
- ③ 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。
- ④ 直前（2 日以内）まで化学療法剤を使用していた

患者。

- ⑤ 妊婦および授乳中の婦人。
- ⑥ その他、主治医が不適当と認めたもの。

II. 試験の方法

1. 試験薬剤

TMS-19-Q・GC 錠(1錠中、100mg 力価含有する白色楕円球錠)

2. 用法、用量、投与期間

2錠1回分とし、1日3回食前(空腹時)に経口投与した。投与期間は14日間を目標とし、原則として7日間以上は服薬させた。

3. 併用薬剤

当科の19例について、他の化学療法剤(抗生物質、合成抗菌剤)、抗炎症剤、解熱剤などの併用は行っていない。また、局所投与も行なわなかった。

4. 外科的処置

第1群の毛嚢炎1例および第5群の皮下膿瘍3例については、主治医が必要と認めたため穿刺あるいは切開排膿を行なった。

5. 症状、所見の観察、評価

1) 投薬開始時の重症度

皮膚所見の程度、病巣の程度あるいは全身症状から、投薬開始時の重症度を、軽症、中等症、重症の3段階で判定した。

2) 自覚所見

下記の対象群別の評価項目を、0:なし、1:軽度、2:中等度、3:高度、③:高度より増悪、の5段階で判定した。観察日は原則として治療開始日、3日目、7日目、10日目、および14日目とした。

評価項目

- 第1群 丘疹・膿疱・硬結
- 第2群
- 第4群 } 硬結・自発痛・圧痛・発赤・腫脹
- 第5群 }

3) 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以下の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

6. 細菌学的検査および細菌学的効果判定

病巣の細菌学的検査は、原則として治療開始日、3日

目、および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 に保存し一括して行なった。

効果判定は、起炎菌の判明した症例について起炎菌の消長により下記の4段階で判定した。

菌陰性化: 投与前に採取材料より有意菌が認められたが、投与終了後に採取材料より有意菌が認められない場合、または患部が治癒閉塞し細菌検査材料の採取が不可能になった場合

菌交代: 投薬開始日と異なった有意菌が認められた場合

不変: 投薬開始日と同じ有意菌が認められた場合

不明: 排膿はあるが、検査材料の採取が行なわれていない場合

7. 一般臨床検査

治療開始日、投薬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、Ht、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、血中クレアチニン、Na、K、Cl

尿検査: 尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン

8. 副作用

自覚的副作用が認められたときは、その症状、程度、発現の時期、投薬中止の有無、処置、経過などを詳細にわたって記載することにした。

9. 有用性

最終全般改善度、既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

III. 成績

1. 検討症例

本試験における当科での検討症例は前述のように19例で、1例の除外、脱落もなかった。症例一覧をTable 1に示した。

2. 臨床効果

臨床効果は、治癒3例、著しく改善9例、かなり改善4例、やや改善3例であり、かなり改善以上を有効とする有効率は84.2%であった。疾患群別の有効率は、第1群100%、第2群66.7%、第4群66.7%、第5群100%であり、毛嚢炎と感染性粉瘤、皮下膿瘍に対して本剤は特に有効であるように思われた。

Table 1 Clinical results of TMS-19-Q-GC tab.

No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Group	Diagnosis	Severity	Status of disease	Duration of disease (days)	Pretreatment	TMS-19-Q-GC			Complication Underlying disease	Surgical treatment	Clinical effect	Side effect	Utility
											Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)					
1	K.N.	23	M	60	1	Folliculitis	Mild	Stationary	5	-	200 × 3	7	4.2	Psoriasis	-	#	-	2
2	S.S.	27	F	42	1	Folliculitis	Moderate	Stationary	4	-	200 × 3	8	4.8	-	-	#	-	2
3	M.Y.	24	F	53	1	Folliculitis	Mild	Stationary	7	-	200 × 3	14	8.4	-	-	+	-	1
4	N.Y.	19	F	52	1	Folliculitis	Moderate	Aggravated	34	-	200 × 3	10	6.0	-	Punctura (before adm.)	###	-	1
5	M.Y.	56	M	71	2	Furuncle	Moderate	Aggravated	7	ABPC + MDDC	200 × 3	14	8.4	Psoriasis	-	#	-	2
6	F.N.	28	F	57	2	Furuncle	Moderate	Aggravated	7	-	200 × 3	14	8.4	-	-	###	-	2
7	K.O.	41	M	70	2	Furuncle	Moderate	Aggravated	6	-	200 × 3	12	7.2	-	-	#	-	1
8	M.Y.	57	M	72	2	Furuncle	Severe	Aggravated	10	-	200 × 3	15	9.0	-	-	#	-	2
9	A.M.	19	F	48	2	Furuncle	Mild	Stationary	7	-	200 × 3	20	12.0	-	-	+	-	3
10	D.N.	36	M	65	2	Furuncle	Severe	Aggravated	5	-	200 × 3	14	8.4	-	-	+	-	3
11	T.T.	64	F	52	4	Bacterial paronychia	Moderate	Aggravated	10	-	200 × 3	15	9.0	Palmoplantar pustulosis	-	#	-	2
12	T.Y.	30	M	68	4	Bacterial paronychia	Moderate	Aggravated	5	-	200 × 3	14	8.4	-	-	#	-	1
13	J.U.	47	M	65	4	Phlegmone	Moderate	Aggravated	7	-	200 × 3	7	4.2	-	-	+	Urticaria	4
14	T.M.	56	F	37	5	Infectious atheroma	Moderate	Aggravated	10	-	200 × 3	15	9.0	-	-	##	-	1
15	H.A.	39	M	100	5	Infectious atheroma	Severe	Aggravated	21	-	200 × 3	14	8.4	Nephritis	-	##	-	1
16	K.S.	27	M	62	5	Infectious atheroma	Moderate	Aggravated	30	-	200 × 3	20	12.0	-	-	#	-	2
17	S.A.	27	F	51	5	Subcutaneous abscess	Moderate	Remarkably aggravated	7	-	200 × 3	5	3.0	-	Punctura (before adm.)	##	-	1
18	Y.I.	35	M	62	5	Subcutaneous abscess	Severe	Remarkably aggravated	7	-	200 × 3	10	6.0	-	Punctura (before adm.)	##	-	1
19	M.H.	24	M	60	5	Subcutaneous abscess	Moderate	Aggravated	7	-	200 × 3	14	8.4	Atopic dermatitis	Incision (before adm.)	###	-	1

* Poor (treatment for 6 days)

Table 3 Clinical effect classified by type of organisms

Organisms		Clinical effect	卍	卄	卅	+	○	×	××	Total	Effectiveness rate (%)
S. aureus	Single		1	2		2				8	75.0
	Mixed		1	1	1						
Total			2	3	1	2					
S. epidermidis	Single		1	2	1	1				7	85.7
	Mixed		1	1	1						
Total			1	3	2	1					

男女別では、男子 11 例の有効率は 81.8%、女子 8 例のそれは 87.5% で有意差は認められなかった。年齢別でも 16 歳以上 40 歳未満 13 例の有効率は 84.6% であり、40 歳以上 6 例のそれは 83.3% で、これも有意差は認められなかった。

重症度別では、重症例 4 例の有効率は 75.0%、中等症例 12 例のそれは 91.7%、軽症例 3 例のそれは 66.7% であった。これにより、重症度と臨床効果との相関関係を、我々の検討症例では見つけることができなかった。

我々の検討した 19 例中、合併症または基礎疾患を有していたのは 5 例であったが、いずれもその臨床効果はかなり改善以上であった。

投薬後 3 日目に臨床効果を知ることのできた 8 例のうち、全症例で改善傾向（やや改善以上）が認められた。これにより、本剤が速効性を有しているといえるようである。

外科的処置を施行したのは前述のように 4 例であったが、いずれも著しく改善または治癒の成績を示した。積極的な外科的処置と TMS-19-Q・GC 錠の併用は、臨床効果をさらに優れたものとすると思われる。

なお、検討症例 19 例中 1 例のみが本薬投与前に抗生剤を服用していた。この症例は Ampicillin (ABPC) + Dicloxacillin (MDIPC) の抗生剤を 6 日間服用していたが、あまり改善しなかったため、その後 TMS-19-Q・GC 錠を 14 日間服用し、かなり改善の臨床効果を得ている。

3. 細菌学的効果

全症例に対して膿より接種した検査材料について、その細菌同定と MIC 測定を行なった。しかし、19 例中 4 例は細菌が検出されていない。これは、接種後速やかに -70°C に保存する操作を怠った人為的ミスによるものである。

投与開始前に採取した検査材料から細菌が検出された 15 症例のうち、Table 2 のように、のべ 24 株の菌が同定された。このうち、Staphylococcus aureus が 8 株、

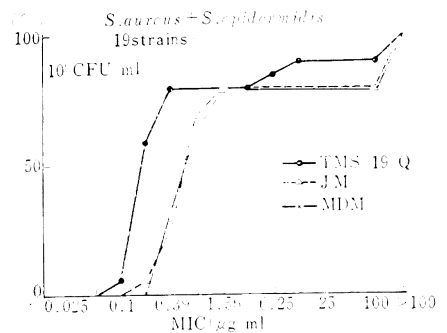
Staphylococcus epidermidis が 11 株で、Staphylococcus 属が圧倒的に多い。他は Propionibacterium acnes 2 株、Streptococcus haemolyticus、α-Streptococcus、F. nucleatum が 1 株ずつであったが、これらはいずれも S. aureus もしくは S. epidermidis との混合感染を起こしたものにみられたものである。なお、菌種別の臨床効果を Table 3 に示す。

このように、TMS-19-Q・GC 錠は S. epidermidis にも S. aureus にも良好な臨床効果を有していると考えられる。

分離菌の消長は Table 2 からわかるように、開始前に菌が検出された 15 症例のうち、8 症例で菌陰性化し、残りの 7 例は不明であった。

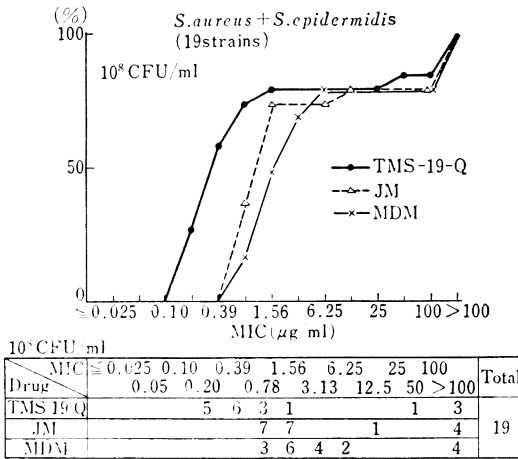
MIC 測定の結果も Table 2 に示した。これによると TMS-19-Q が JM や MDM よりいずれの株に対しても低い MIC 値を示している。これらのうち Staphylococcus 属について、三者に対する感受性分布の表およびグラフを Fig. 2, 3 に示した。これより Staphylococcus 属は、JM や MDM に比べ TMS-19-Q に、より

Fig. 2 Sensitivity distribution



Drug	MIC										Total
	0.025	0.10	0.39	1.56	6.2	25	100	190	190	190	
TMS-19-Q		1	10	4		1	1			2	19
JM		1	4	8	2					4	
MDM			6	6	3					4	

Fig. 3 Sensitivity distribution



感受性が高いといえるであろう。

4. 有用性判定

主治医による有用性の判定では、“極めて有用”9例，“有用”7例，“やや有用”2例，“有用とは思われない”1例で，有用以上の有用率84.2%で好結果を得た。

5. 副作用

副作用としては，第4群の蜂窩織炎の47歳男子において，投薬6日目に蕁麻疹が軀幹・四肢に出現したが，投与中止2日後に消失した。他は，消化器症状・全身倦怠感など，いっさい副作用は認められていない。

また，TMS-19-Q・GC錠投与後，臨床検査値が異常を示した症例は1例もなかった。

V. 総括および考察

近年，新しい抗生物質がつぎつぎと開発され，我々皮膚科領域での治療においても大きな貢献がなされている。

今回我々が実施した本試験の分離菌種は，*S. aureus*と*S. epidermidis*がほとんどであった。日常診療する皮膚感染症の多くは，まだStaphylococcusが主体を

なしていると考えられる。しかし，最近の抗生剤開発の主流を占めるβ-lactam系抗生剤が，抗生剤の過剰使用により増加したと考えられる弱毒菌に対して抗菌力の増強を旨としたため，逆にStaphylococcusに対する抗菌力低下がみられる傾向がある⁹⁾。

そこで，今回我々はTMS-19-QがStaphylococcusをはじめとする皮膚感染症に対して，いかに有効かつ安全かを確認するために本試験を行なった。

臨床効果の有効率は84.2%であり，副作用の有無・細菌学的効果を考慮したTMS-19-Q・GC錠の有用性も84.2%と高い値を示した。

副作用は1例あったが，投薬中止2日目に消失し，重篤なものではなかった。またマクロライド系抗生物質では薬剤アレルギーによる肝障害の報告があるが⁴⁾，本試験では臨床検査値の異常を認めなかった。

また，外科的処置と各種抗生物質の併用が治療に対して良好な結果を与えることは周知の事実であるが⁵⁾，本剤においてもそれが確認された。

本剤の*S. aureus*および*S. epidermidis*に対するMICがJMやMDMと比較して有意に低い値をとることも認められた。

以上の結果より，新しく開発されたTMS-19-Q・GC錠は皮膚感染症に対して臨床的に有用で，かつ比較的安全な抗生物質であることがわかった。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅣ。TMS-19-Q，大阪，1983
- 2) 松本慶蔵編：細菌感染症の動向（起炎菌の正しい決定と感染症の変貌），皮膚感染症（荒田次郎），102～108，医薬の門社，1982
- 3) 深谷一太：化学療法最近の進歩。医薬の門，23：166～170，1983
- 4) Sullivan, D. et al: Erythromycin ethylsuccinate hepatotoxicity. JAMA 243: 1074, 1980
- 5) 酒井克治，他（15施設）：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: 231～251, 1983

CLINICAL STUDIES ON TMS-19-Q·GC TABLET IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

TATSUFUMI YAMANO, SHINICHIRO YASUMOTO, SHUHEI IMAYAMA
and HARUKUNI URABE

Department of Dermatology, Kyushu University, School of Medicine

The clinical effects, side effects and utility of TMS-19-Q·GC tablet were investigated in 19 cases of cutaneous infections diseases. The results obtained were as follows :

1. The clinical efficacy rate was found to be 84.2%.
2. Most of the isolated bacteria were *S. aureus* and *S. epidermidis*. The MIC of this drug against these bacteria was significantly lower than those of other macrolide antibiotics.
3. Side effects were observed in 1 case (urticaria) which disappeared immediately after interruption of medication.
4. Utility rate was as high as 84.2%.

From the above results, TMS-19-Q·GC tablet is a clinically useful and relatively safe antibiotic in the treatment of cutaneous infections diseases.