

TMS-19-Q・GC 錠による臨床試験成績

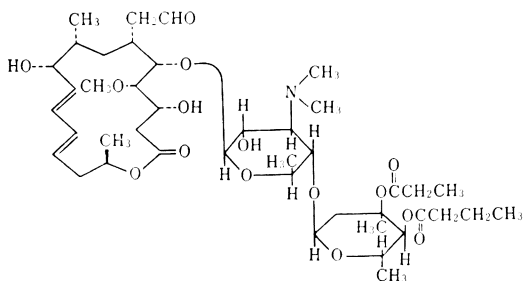
三宮 慶邦・田 中 緑・河西 一秀

東京女子医科大学口腔外科教室

新しく開発された 16 員環マクロライド系抗生物質製剤である TMS-19-Q・GC 錠を口腔外科領域の感染症 19 例に使用し、その臨床効果について検討を行なった。投与法は 1 日 600mg を 3～7 日間投与し、効果を判定した。有効率は 16 例中 14 例が有効で 87.5% であった。細菌学的検索では分離菌のほとんどが α -*Streptococcus* で、その抗菌力は Josamycin(JM) や Midecamycin(MDM) よりも優れていた。臨床検査値での異常所見は認められず、副作用としては 1 例に胃部不快感の発現をみたが、軽度で、服用中止により速やかに消失した。

TMS-19-Q (Fig. 1) はロイコマイシン A₅ から誘導された半合成マクロライドである。TMS-19-Q・GC 錠は 1 錠中に TMS-19-Q 100mg 力価を含有し、血中濃度の個体差を軽減するために特別な製剤処方を施したもので¹⁾、口腔領域の感染症に対して優れた臨床効果の期待される薬剤である。今回私達は、本剤を口腔外科領域の感染症に使用し、その有用性と安全性を臨床的に検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



I. 対象症例および投与方法

1. 投与対象

昭和 57 年 6 月より 12 月までに東京女子医科大学口腔外科を受診した外来患者のうち感染症例 19 例を対象症例として投与した。その内訳は歯周組織炎 16 例と智歯周囲炎 3 例である (Table 1)。

2. 投与方法

本剤 1 回 200mg、1 日 3 回毎食前服用とし 3～7 日間の投与を行なった。また条件を一定にするため消炎鎮痛剤などの併用は可及的にさけるようにしたが、疼痛著しい症例に対しては、投与第 1 日目のみに消炎鎮痛剤を頓用させた (症例 No. 1, 3, 7, 11, 14)。

3. 効果判定基準

本剤の効果判定基準は、日本口腔外科学会抗生物質効

果判定基準²⁾に従い、臨床症状を客観的に点数をもって評価し (Table 2)、判定日は投与開始後 3 日目とし、同日の合計点数を投与開始日の合計点で除した値で判定し、著効 (≤ 0.3)、有効 (< 0.7)、無効 (≥ 0.7) とした。あわせて臨床症状の変化および患者の問診などにより主治医の判定を著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行なった (Table 2)。

4. 細菌検査法

原因菌検索のため、細菌の分離は閉塞膿より needle aspiration で採取した検体を用い行なった。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 10^6 CFU/ml とした。また、他のマクロライド剤、JM, MDM, Erythromycin (EM)、および緊用経口用 β -ラクタム剤である Ampicillin (ABPC)、Cephalexin (CEX) との抗菌力の比較も行なった。

II. 結 果

1. 成績

使用成績は Table 1 に示すように、初日評点が 10 点未満の症例 (症例 No. 17～18) および 3 日目評価を施行できなかった症例 (症例 No. 19) については、薬効評価判定に不適切な症例と考え除外した。点数判定では 16 例中著効 6 例 (37.5%)、有効 8 例 (50%)、無効 2 例 (12.5%) で有効率 (有効以上) は 87.5% であった。一方主治医の判定では、著効 10 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、著効と有効を合わせると 14 例、87.5% であり、点数判定と主治医判定の結果がほぼ同じであった。

また、分離した細菌は Table 3 のようであり、19 例中 16 例の膿汁から、 α -*Streptococcus* 18 株、*S. epidermidis* 2 株、*Lactobacillus* 2 株および嫌気性菌 8 株など計 34 株の菌が分離された。分離菌 34 株に対する TMS-19-Q の抗菌力は他のマクロライド剤と同等もしくはそれ以上の非常に高い感受性を有し、3.13 μ g/ml 以

Table 1-1 Clinical effect of TMS-19-Q-GC tab. treatment

No.	Name	Age Sex	Disease	Phase	TMS-19-Q dose		Isolated Organism	TMS MIC (10 ³ CFU/ml)	Clinical point (beginning)	Ratio		Judgement		Side effect
					Per day (mg)	Term (day)				3rd day Beginning	5th day Beginning	by point	by doctor	
1	K.A.	32 M	Periodontitis	1	600	6	<i>β-Streptococcus</i> (##) <i>B. fincoss</i> (##)	0.025(10 ⁻³) — 0.0063	11	0.27		Excellent	Excellent	
2	H.E.	63 F	Periodontitis	1	600	3	<i>α-Streptococcus</i> (+) <i>α-Streptococcus</i> (+)	0.05 0.1(10 ⁻³)	15	0.40		Good	Good	Stomach discomfort
3	S.S.	45 F	Periodontitis	2	600	3	No growth		20	0.70		Poor	Poor	—
4	T.H.	76 M	Periodontitis	1	600	3	<i>α-Streptococcus</i> (+) <i>α-Streptococcus</i> (##)	0.0125(10 ⁻³) 0.05 (10 ⁻³)	10	0.50		Good	Excellent	—
5	H.S.	19 M	Periodontitis	2	600	6	<i>α-Streptococcus</i> (##) <i>α-Streptococcus</i> (##) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>Lactobacillus</i> sp. (##) <i>S. intermedium</i> (##)	0.05 0.025 0.39 0.025 0.78	17	0.706	0.24	Poor	Fair	—
6	N.K.	34 M	Periodontitis	1	600	3	Yeast-like fungi (+) <i>P. magnus</i> (+) <i>E. lentum</i> (##)	≤0.0063 ≤0.0063(10 ⁻³)	17	0.294		Excellent	Excellent	
7	E.I.	29 F	Periodontitis	2	600	6	<i>B. asaccharolyticus</i> (##) <i>F. nucleatum</i> (##)	0.025 (10 ⁻³) —	16	0.19	0.125	Excellent	Excellent	
8	K.K.	51 F	Periodontitis	1	600	3	<i>α-Streptococcus</i> (+) <i>α-Streptococcus</i> (+)	0.05 0.05 (10 ⁻³)	12	0.33		Good	Good	

* 1 : Aggressive
2 : Stationary
3 : Tendency to remission

Table 1-2 Clinical effect of TMS-19-Q-GC tab. treatment

No.	Name	Age Sex	Disease	Phase	TMS-19-Q dose		Isolated Organism	TMS MIC (10 ⁴ CFU ml)	Clinical point (Beginning)	Ratio		Judgement		Side effect
					Per day (mg)	Term (day)				3rd day/ Beginning	5th day/ Beginning	by point	by doctor	
9	J.S.	20 F	Periodontitis	1	600	3	<i>Neisseria</i> sp. (+) <i>α-Streptococcus</i> (#)	12.5 0.05	10	0.20		Excellent	Excellent	—
10	S.N.	38 F	Periodontitis	2	600	5	No growth		14	0.21	0.21	Excellent	Excellent	—
11	H.O.	27 M	Periodontitis	1	600	3	<i>Lactobacillus</i> sp. (#)	0.2	15	0.33		Good	Excellent	—
12	H.M.	16 M	Periodontitis	1	600	5	Not done	0.2	18	0.39	0.11	Good	Excellent	—
13	K.L.	34 M	Periodontitis	2	600	3	<i>α-Streptococcus</i> (+)	0.025	12	0.50		Good	Good	—
14	Y.T.	24 F	Pericoronitis	1	600	3	<i>α-Streptococcus</i> (+)	0.05	16	0.38		Good	Excellent	—
							<i>α-Streptococcus</i> (#)	0.1						
							<i>α-Streptococcus</i> (+)	0.025 (10 ⁵)						
15	A.K.	34 M	Pericoronitis	1	600	3	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.78	17	0.59	0.29	Good	Good	—
16	M.N.	26 M	Pericoronitis	1	600	3	<i>α-Streptococcus</i> (#)	0.025	13	0.23		Excellent	Excellent	—
							<i>α-Streptococcus</i> (#)	≤0.0063						
							<i>α-Streptococcus</i> (#)	0.05						
17	Y.N.	56 M	Periodontitis	3	600	7	<i>Neisseria</i> sp. (#)	0.78	4	0.50	0.50	—	(Good)	—
18	M.S.	22 M	Periodontitis	2	600	6	<i>B. fragilis</i> (#)	—	8	0.63	0.50	—	(Good)	—
19	S.A.	42 M	Periodontitis	3	600	6	<i>α-Streptococcus</i> (+)	0.025	13	—	0.77	—	(Poor)	—
							<i>α-Streptococcus</i> (+)	0.025						

* 1 : Aggressive
2 : Stationary
3 : Tendency to remission

Table 2 Standard of evaluation

Evaluation of effect

Calendar date					
Treatment date		Start	1 st day	2 nd day	3 rd day
Dose					
Other drugs used in combination					
General condition	Body temperature	0123	0123	0123	0123
	Fatigue	12	12	12	12
	Anorexia	12	12	12	12
	Redness (heat feeling)	024	024	024	024
Local findings	Swelling	012	012	012	012
	Induration	012	012	012	012
	Pain	012	012	012	012
	Trismus	01	01	01	01
Local treatment	Findings of lymph nodes	012	012	012	012
	Side effect				
Total point					

Criteria evaluation

- 1 Body temperature : 0 under 37°C
1 from 37°C to 37.5°C
2 from 37.5°C to 38°C
3 over 38°C
- 2 Fatigue : 1 (-)
2 (+)
- 3 Anorexia : 1 (-)
2 (+)
- 4 Redness (heat feeling)
a. intraoral : 0 (-)
2 Gingival redness in one or two teeth area.
4 Gingival redness in more than three teeth area or redness in the neighboring tissues (buccal mucosa, floor of the mouth etc.)
b. extraoral : 0 (-)
1 Redness or heat feeling of the extraoral area.
2 Redness and heat feeling of the extraoral area.
- 5 Swelling
a. intraoral : 0 (-)
2 Gingival swelling of one or two teeth area.
4 Gingival swelling of more than three teeth area or swelling of the neighboring tissues (buccal mucosa, floor of the mouth etc.)
b. extraoral : 0 (-)
1 Swelling of the extraoral area
2 Much swelling of the face
- 6 Induration : 0 (-)
1 Induration palpable from the extraoral
2 Induration accompanied with the strained skin
- 7 Pain
a. spontaneous pain : 0 (-)
1 Spontaneous pain
2 Severe pain
b. swallowing pain : 0 (-)
1 (+)
c. oppressive pain : 0 (-)
1 (+)
- 8 Trismus : 0 Limitation of movement more than 30 mm
1 Limitation from 20 to 30mm
2 Limitation from 10 to 20mm
3 Limitation less than 10mm
- 9 Findings of lymph nodes :
0 No swelling or swelling without pain
1 Swelling with mobility and oppressive pain
2 Fixed swelling with oppressive pain

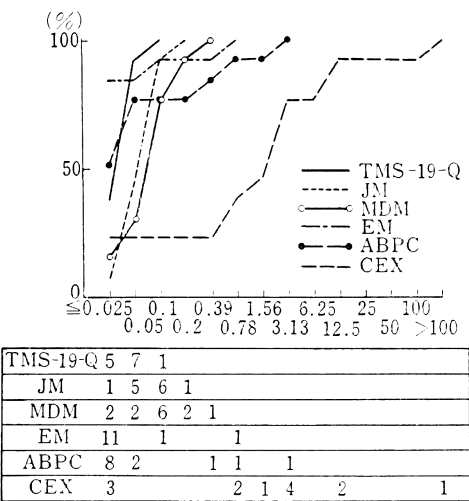
Table 3 Isolated organisms

Case No.	Species	MIC (μg/ml) 10 ⁶ CFU/ml					
		TMS-19-Q	JM	MDM	EM	ABPC	CEX
1	<i>β-Streptococcus</i>	—	—	—	—	—	—
	<i>B. furcosus</i>	≤0.0063	0.05	0.10	0.10	≤0.0063	0.20
2	<i>α-Streptococcus</i>	0.05	0.10	0.20	0.0125	0.05	3.13
	<i>α-Streptococcus</i>	—	—	—	—	—	—
4	<i>α-Streptococcus</i>	—	—	—	—	—	—
	<i>α-Streptococcus</i>	—	—	—	—	—	—
5	<i>α-Streptococcus</i>	0.05	0.025	0.10	0.0125	≤0.0063	0.0125
	<i>α-Streptococcus</i>	0.025	0.10	0.20	0.0125	0.39	12.5
	<i>Lactobacillus</i> sp.	0.025	0.0125	0.025	≤0.0063	0.05	0.10
	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	0.78	0.20	0.39	3.13
	<i>S. intermedius</i>	0.78	3.13	6.25	0.39	0.05	0.78
6	<i>P. magnus</i>	≤0.0063	0.025	0.025	0.0125	≤0.0063	0.39
	<i>E. lentum</i>	—	—	—	—	—	—
7	<i>F. nucleatum</i>	—	—	—	—	—	—
	<i>B. asaccharolyticus</i>	—	—	—	—	—	—
8	<i>α-Streptococcus</i>	0.05	0.10	0.10	0.0125	0.025	3.13
	<i>α-Streptococcus</i>	—	—	—	—	—	—
9	<i>α-Streptococcus</i>	0.05	0.05	0.10	0.025	0.025	0.78
	<i>Neisseria</i> sp.	12.5	25	50	6.25	0.78	50
11	<i>Lactobacillus</i> sp.	0.20	0.20	0.39	0.10	0.025	1.56
13	<i>α-Streptococcus</i>	0.025	0.10	0.025	0.10	3.13	>100
14	<i>α-Streptococcus</i>	0.05	0.05	0.1	≤0.0063	≤0.0063	0.0125
	<i>α-Streptococcus</i>	0.10	0.20	0.39	0.78	0.78	12.5
	<i>α-Streptococcus</i>	—	—	—	—	—	—
15	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	1.56	3.13	0.20	3.13
16	<i>α-Streptococcus</i>	0.025	0.05	0.10	0.0125	0.05	1.56
	<i>α-Streptococcus</i>	≤0.0063	0.10	0.0125	≤0.0063	≤0.0063	≤0.0063
	<i>α-Streptococcus</i>	0.05	0.10	0.10	≤0.0063	0.025	3.13
	<i>Neisseria</i> sp.	0.78	12.5	12.5	3.13	0.10	12.5
17	<i>K. pneumoniae</i>	50	100	>100	25	0.78	1.56
18	<i>B. fragilis</i>	—	—	—	—	—	—
19	<i>α-Streptococcus</i>	0.025	0.05	0.05	≤0.0063	0.0125	0.78
	<i>α-Streptococcus</i>	0.05	0.05	0.05	≤0.0063	0.0125	3.13
	<i>E. lentum</i>	—	—	—	—	—	—

Table 4 Laboratory finding

Case No.		RBC (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelet (10 ³ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
3	Before	390	12.6	37.1	7,900	1	32.3	7	5	8.1	0.9	13.4	1.1
	After	401	12.4	36.1	5,900	0.5	23.0	17	6	7.7	0.9	15.2	1.1
11	Before	543	16.7	51.7	8,100	0.5	19.5	13	10	7.1	0.6	12.1	1.1
	After	540	17.1	51.3	6,100	4	27.7	15	9	6.2	0.5	10.5	1.2
15	Before	524	16.1	46.7	7,300	3	13.2	48	78	13.8	0.3	10.2	0.8
	After	478	14.8	43.5	6,300	6	30.6	20	25	4.5	0.5	14.2	1.1
17	Before	511	16.7	50.2	8,400		22.5	10	6	6.7	0.5	10.1	1.1
	After	468	15.3	45.4	6,000	2	23.4	12	13	7.1	0.5	11.2	1.2
18	Before	526	15.5	45.0	5,100			15	25	8.5	0.5	10.5	1.2
	After	480	13.7	42.2	3,700			17	17	7.1	0.5	11.1	1.2

Fig. 2 *α-Streptococcus* (18 strains)



TMS-19-Q	5	7	1				
JM	1	5	6	1			
MDM	2	2	6	2	1		
EM	11	1			1		
ABPC	8	2		1	1	1	
CEX	3				2	1	4

上の MIC を示した株は *Neisseria* の 1 株と *Klebsiella* の 1 株の計 2 株にすぎなかった。これに比べ、CEX では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が 11 株 48% にも認められた。また、上記株中一番高率に分離された *α-Streptococcus* 18 株の感受性分布を示したものが Fig. 2 であるが、TMS-19-Q は耐性菌もなく全株が $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であり最も優れていた。次いで EM, JM, MDM, ABPC の順で CEX が一番劣った。

2. 副作用

投与 19 例中 1 例に投与後 3 日目に胃部不快感が発現したが、軽度であり、中止後速やかに症状消失している。また臨床血液検査所見において、投与後に本剤投与によると思われる異常は認められなかった (Table 4)。

III. 総括および考察

口腔領域は口腔常在菌叢が形成され、さらに口腔独特の解剖、生理学的環境から比較的容易に感染症のおこり得る状態にある。その起炎菌の多くはグラム陽性菌であり、高井ら³⁾、椎木ら⁴⁾、稗田ら⁵⁾はそれぞれ 81.3%, 74%, 87% の菌検出率を占めるとしており、口腔領域の化膿性炎症に多く関与していることが示唆される。した

がって β -ラクタム剤が第一選択剤となっている。

今回私達は、口腔外科領域感染症に対してマクロライド系抗生物質製剤である TMS-19-Q・GC 錠を投与し、その臨床的効果を検討した。ただし今回効果判定に用いた点数法において投与前点数が 10 点未満の症例と第 3 日目判定のできなかった症例 3 例は解析不適当として除外し、16 例について検討を行なった。その結果点数法による判定では著効 6 例、有効 8 例、無効 2 例であり、主治医による判定では著効 10 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例と非常に高い有効率を示し点数判定と主治医判定はほぼ同様の結果であった。なお効果判定第 3 日目の無効例 (症例 No. 5) も主治医の判断で投与を継続したが、6 日間の投与により症状は改善されている。

今回の臨床分離菌に対する MIC では、TMS-19-Q は EM や ABPC と同等もしくはそれ以上の、また JM, MDM や CEX と比較して明らかに優れた抗菌力を示した。

本剤の副作用としては、胃部不快感、悪心、腹部膨満感や発疹など 2.51% の発現をみる¹⁾、今回の対象においては 19 例中 1 例に軽度の胃部不快感がみられたのみである。また、臨床検査値での異常はみられなかった。

以上の結果より、TMS-19-Q・GC 錠は口腔外科領域の感染症に対して有効かつ安全な抗生物質であると考えられる。

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) 日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会報告書, 1973

3) 高井克意, 他: 口腔外科領域における SM-1652 (Cefpiramide: CPM) の基礎的ならびに臨床的検討。歯薬療法 1: 22, 1982

4) 椎木一雄, 村瀬桂三: 口腔領域化膿性炎からの検出菌と薬剤感性試験成績。歯薬療法 1: 70, 1982

5) 稗田照雄, 他: 口腔領域感染症に対する Bacampicillin (ペングロブ) の使用経験。歯薬療法 1: 111, 1982

CLINICAL EVALUATION OF TMS-19-Q·GC TABLET IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

YOSHIKUNI SANGU, MIDORI TANAKA and ISSHU KAWANISHI

Department of Oral Surgery, Tokyo Women's Medical College

The clinical effects of TMS-19-Q·GC tablet were studied in patients with infectious disease (peri-odontitis 16, pericoronitis 3 cases). TMS-19-Q·GC tablet was given orally 600mg per day for 3~7 days.

In 16 cases evaluated, excellent results were observed in 6, good in 8 and poor in 2 cases. The overall efficacy rate was 87.5%.

As to the side effect, slight stomach discomfort was observed in one case, but no abnormal changes of laboratory findings were noted.

TMS-19-Q·GC tablet was evaluated to be a very effective and safe antibiotic in oral surgery tract infections.