

TMS-19-Q に関する基礎的・臨床的研究

岡本 緩子・前原 敬悟・吉岡 宗・飯田 夕

関西医科大学第一内科

大久保 滉・上田 良弘

関西医科大学付属洛西ニュータウン病院

Leucomycin の誘導体で新しく開発された TMS-19-Q につき、抗菌作用および臨床症例に対する効果を検討して、次のような結果を得た。

臨床より分離した *S. aureus* 26 株に対する MIC をみると TMS-19-Q では、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが 81%、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが 19% と二相性を示し、Erythromycin と似たような感受性分布を示していた。しかし EM 耐性、本剤感受性株も 1 株存在していた。また、Josamycin, Acetyl midecamycin, Leucomycin と比較すると、TMS-19-Q は優れた抗菌力を有していた。

臨床的に 11 例に TMS-19-Q・GC 錠を 1 回 200mg、1 日 3 回投与した。そのうち臨床効果判定の対象となったのは 9 例で、急性気管支炎 4 例と肺炎 1 例に有効、慢性気管支炎の急性増悪例と PAP の各 1 例にやや有効であった。基礎疾患をもつ急性気管支炎には無効と判定された。

副作用は 11 例中 1 例に投与開始後、1 週間で腹部膨満感を来たして中止、他の 1 例に 1 回 200mg、内服三度目に悪心、嘔吐で中止した。

臨床学的検査値には本剤投与によると思われる変化を認めなかった。

マクロライド系抗生剤の開発は Josamycin (JM) 以来、めざましいものはなかったが、今回、東洋醸造株式会社によって開発された TMS-19-Q が登場した。

この製剤は Kitasamycin (LM) の一成分である Leucomycin A₅(LM A₅) の 3'' 位を変換 (propionyl 化) したもので、Fig. 1 のような構造式を有する。

最初、試用に供された TMS-19-Q・O 錠によって臨床的検討が行なわれたが、その後、幅広い pH 領域で速やかに溶出する白色フィルムコート変形錠が胃液酸度の影響が少ないものとして製剤化された。すなわち、グリシンとクエン酸とを用いて処理し、溶出し易くした TMS-19-Q・GC 錠である。

本剤は他の 16 員環マクロライド剤に比べて抗菌力や血中濃度が高いことが確認されている¹⁾。われわれも本

剤につき、基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

【方法】

TMS-19-Q の MIC を測定し、他のマクロライド系抗生剤として Erythromycin (EM), Josamycin (JM), Acetyl midecamycin (9,3''-di-O-acetyl-midecamycin; MOM), および LM のそれと比較した。

測定方法は日本化学療法学会標準法²⁾に従い、Heart infusion agar を用いて寒天平板希釈法で over night 培養液の原液につき MIC を測定した。

1) 教室保存の *S. aureus* 標準株に対する MIC

S. aureus JC-1 に対する MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、*S. aureus* MS および TERAJIMA 株に対して $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) 臨床分離のブドウ球菌に対する MIC

臨床より分離した *S. aureus* 26 株に対する MIC をみると、TMS-19-Q では $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが 21 株、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが 5 株で、二相性を示し、感受性株のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にある (14 株)。

EM でもやはり二相性で、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下が 20 株 (うち 18 株は $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下)、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが 6 株であった。

JM では感受性株は $0.20 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、MOM では $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ と、TMS-19-Q や EM より

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q

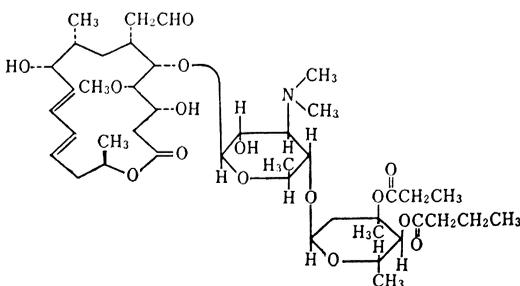
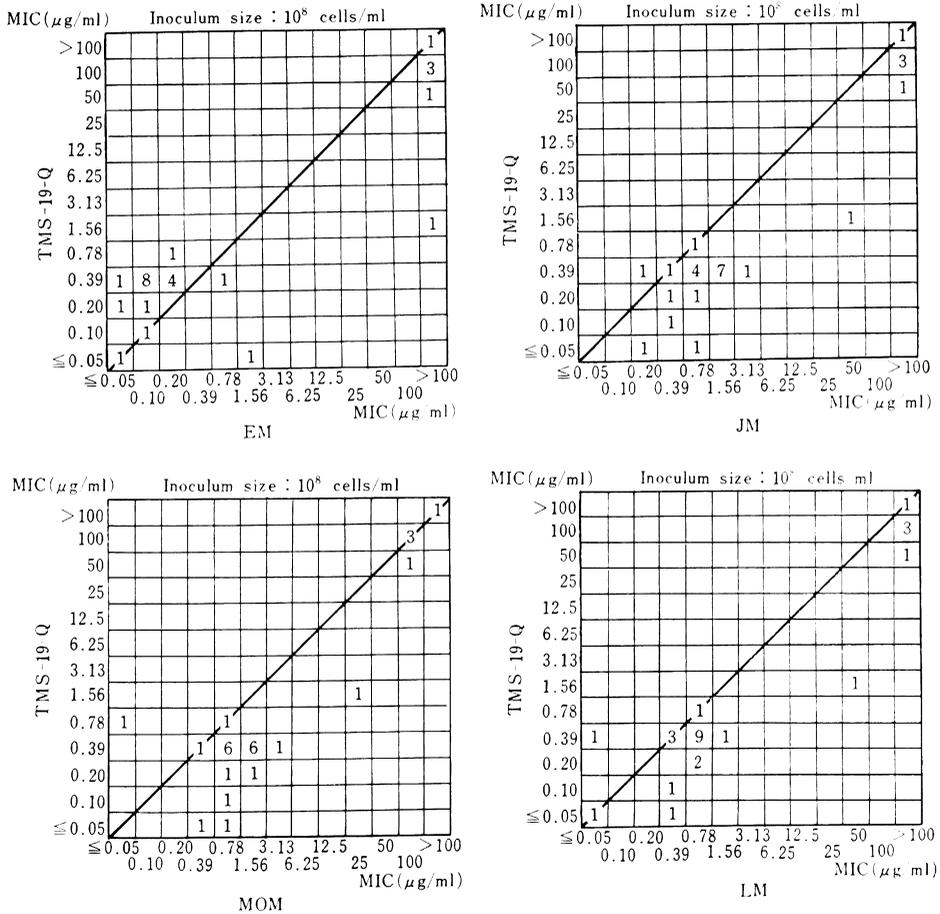


Table 1 Sensitivity distribution (*S. aureus*)

	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
TMS-19-Q	2	1	2	14	1	1					1	3	1	26
EM	3	10	5		1	1							6	26
JM			2	3	7	7	1				1		5	26
MOM				2	10	7	1			1		4	1	26
LM	2		5	12	1						1		5	26

Fig.2 Sensitivity correlogram

(*S. aureus* 26 strains)



も MIC が大きい。LM では感受性株が 0.78 μg/ml 以下に 20 株ある (ピークは 0.39 μg/ml)。

以上のように検討したマクロライド系抗生剤のすべてについて、*S. aureus* は感受性株と耐性株の二つに分かれる (Table 1)。

これらの感受性相関図を Fig. 2 に示した。これで見

ると、TMS-19-Q は、検討したマクロライド系のうち、JM, MOM および LM のどれよりも、ほとんどの株が優れた MIC を示しており、劣るものはそれぞれ 1 株であった。EM は TMS-19-Q より一般にやや低い MIC を示したが、一方、EM に 1.56 μg/ml でありながら本剤に 0.05 μg/ml 以下を示す株があった。

Table 2 Clinical cases treated with TMS-19-Q-GC tablet

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underly. dis.)	Isolated bacteria	Daily dose	Duration (days)	Effect		Side effect
							Clinical	Bacterial	
1	I. K.	54 ♀	Acute bronchitis and Laryngitis (TIA)	<i>H. influenzae</i>	200mg×3 (600mg)	4	Good	Eradicated	—
2	H. M.	18 ♀	Acute bronchitis	Normal flora	600	5	Good	?	—
3	Y. T.	34 ♂	Acute bronchitis	Normal flora	600	4	Good	?	—
4	S. H.	51 ♀	Acute bronchitis	Unknown	600	7	Good	?	—
5	K. H.	62 ♀	Acute bronchitis (Gastric cancer)	Normal flora	600	7	Poor	?	—
6	S. K.	72 ♂	Chr. bronchitis acute exacerbation	Normal flora	600	7	Fair	?	—
7	A. A.	69 ♂	Acute bronchitis→ Pneumonia→Sepsis (Diabetes mellitus Liver cirrhosis)	Sputum; <i>β-Streptococcus</i> → <i>H. influenzae</i> Blood; <i>S. aureus</i>	600	4	Poor	Changed Remain	—
8	S. Y.	73 ♂	Pneumonia	Normal flora	600	7	Good	?	—
9	M. M.	38 ♀	PAP	(<i>M. pneumoniae</i> (-) (CHAT ↑))	600	7	Fair	?	Feeling of abdominal fullness
10	T. F.	42 ♂	Acute bronchitis Hypersensitivity pneumonitis	Normal flora→ <i>K. aerogenes</i> <i>E. cloacae</i>	600	4	/	?	—
11	T. Y.	28 ♀	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	600	1	/	?	Nausea Vomiting

また、耐性株の群では、TMS-19-Q の方がやや MIC が小さい傾向がみられる。1株は TMS-19-Q に 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、EM に 100 $\mu\text{g/ml}$ 、JM に 50 $\mu\text{g/ml}$ 、MOM に 25 $\mu\text{g/ml}$ 、LM に 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 臨床的検討

昭和 57 年 5 月から昭和 58 年 1 月までの間に当科を受診した急性気管支炎 7 例、細菌性肺炎 1 例、PAP 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、急性扁桃炎 1 例の計 11 例につき臨床的效果を観察すると共に、副作用について検討した。うち急性気管支炎の 1 例は過敏性肺臓炎の疑いがあるため、また、急性扁桃炎の 1 例は副作用のため投与を中止したので、臨床的效果判定から除外した。

したがって効果判定の対象症例は 9 例である。

〔投与方法〕

1 回 2 錠 (1 錠中 100mg 含有) を食前に 1 日 3 回投与した。なおすべて、TMS-19-Q-GC 錠を使用した症

例である。投与期間は 4～7 日間である。

〔臨床成績〕

一覧表を Table 2 に示した。

症例 1 急性喉頭炎、気管支炎、54 歳、女。

一過性虚血発作を来したことがあって通院中、急に咽頭痛、嘔声および喀痰を認めるようになった。喀痰中より *H. influenzae* を検出したが TMS-19-Q の 4 日間の投与で、菌の消失、臨床症状の改善を認め有効と判定した。

症例 2 急性気管支炎、18 歳、女。

約 1 週間前より、咳嗽、咽頭痛ならびに微熱が持続するため来院、本剤 5 日間の投与で CRP が陰性化し、平熱となり臨床症状も消失し有効と判定した。

症例 3 急性気管支炎、34 歳、男。

約 1 週間前より咳嗽および喀痰あり、CEX を 1 日 1g 服用していたが無効のため来院した。本剤の 4 日間投与

により、咳嗽、喀痰ともに消失し、有効と判定した。

症例 4 急性気管支炎, 51 歳, 女。

癩癩および梅毒で通院中の患者で、悪感、咳嗽、頭痛さらに発熱を来し、翌日当科を受診した。本剤を7日間投与により諸症状が消失した。有効と判定した。

症例 5 急性気管支炎, 62 歳, 女。

約1年前、胃癌で胃切除し、また数年前、右中葉症候群で右肺葉切除をも受けている。急に咳嗽および喀痰を来して来院。CRP は 3(+), 赤沈値も、平常には1時間値 15 mm であったが 38 mm となった。本剤を7日間投与したが不変で無効と判定、以後 Sultamicillin の投与により軽快した。

症例 6 慢性気管支炎の急性増悪, 72 歳, 男。

心房細動および慢性気管支炎で通院中、39°C 台の発熱および咳嗽を認め、CRP が (5+) となり、赤沈値も1時間 35 mm, 白血球数 16,600 と増加した。本剤を7日間投与し、これら検査値の改善および症状のやや改善を認めたが平熱には至らず、やや有効と判定した。

症例 7 急性気管支炎, 69 歳, 男。

糖尿病および肝硬変で入院中、外泊より帰宅後、発熱および咳嗽が出現、胸部所見では肺炎のような所見は認

められなかった。急性気管支炎と診断し、TMS-19-Q を開始した。なお、喀痰中の菌はA群以外の β -*Streptococcus* を検出した。投与4日目には右肺下野に肺炎像を認め、しかも血中より *S. aureus* を検出(感受性 EM 卅)し、Cloxacillin (MCIPC) を使用し有効であった。以上のことから本例について TMS-19-Q の効果は無効と判定した。

症例 8 肺炎, 73 歳, 男。

約2週間前より咳嗽および微熱を来し、鎮咳剤、消炎剤で経過を観察していたところ右肺中野に滲出性、び慢性の陰影を認め、本剤の投与を開始、7日間で諸症状は消失し有効と判定した。なお本例は TMS-19-Q の投与前後を通じて CRP, 赤沈値は正常であった。

症例 9 PAP, 38 歳, 女。

約1週間前より、咳嗽が出現、喀痰および発熱を伴うようになった。

胸部X線所見より PAP と診断、本剤投与を開始した。1週間目頃より腹部膨満感を訴えはじめたので投与中止した。この時点で咳嗽は軽快、解熱していたが、喀痰が残っていたことにより、やや有効と判定した。

症例 10 42 歳, 男。

Table 3 Laboratory findings before and after treatment

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	GPT (IU)	GOT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	438	13.7	40.1	4,200	0	24	15	126	11	0.8
	A	433	14.3	40.3	4,900	3	27	21	114	14	0.8
2	B	483	11.8	36.0	7,800	1	19	15	196	5	0.8
	A	510	12.9	38.5	6,000	0	13	7	204	6	0.8
3	B	506	15.5	46.5	10,500	4.5	18	13	159	15	1.1
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	B	409	15.5	45.1	3,300	0	46	43	324	7	0.9
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	B	398	11.6	35.2	6,700	2	51	35	220	14	0.9
	A	409	12.5	38.2	7,600	0	38	21	218	11	0.9
6	B	474	13.8	42.1	16,600	2	19	5	172	11	0.9
	A	463	13.6	41.6	8,400	0	21	5	178	8	0.8
7	B	384	13.5	41.1	2,900	0	140	142	354	31	1.5
	A	—	—	—	2,900	0	92	154	—	15	0.9
8	B	482	15.3	46.1	7,900	0	24	9	196	9	0.9
	A	476	15.1	45.2	6,900	1	—	—	—	—	—
9	B	446	12.9	39.5	6,200	2	15	10	123	10	0.8
	A	465	13.8	40.7	5,500	2	18	10	162	12	0.8
10	B	536	17.4	50.2	8,000	4	33	33	361	20	1.1
	A	485	15.5	45.2	5,600	5	24	18	279	12	1.0
11	B	407	13.6	39.2	17,700	0.5	20	11	164	7	0.7
	A	424	13.5	40.3	6,800	1	—	—	—	—	—

この症例は当初、急性気管支炎として本剤投与を開始したが、入院時より血液ガスの状態が悪く (PO_2 55.3 mmHg, PCO_2 40.2 mmHg), 臨床症状と胸部所見が一致せず、本剤投与にも反応しなかったが、以後、自然軽快した。その後、外泊により再び血液ガスの増悪を来し、過敏性肺臓炎の疑いが強いため、本剤の効果判定から除外した。

症例 11 28 歳、女。

急性扁桃炎で本剤、1回 200mg を3回服用時、悪心および嘔吐を来して中止、効果判定から除外した。

副作用として上述のように1例に腹部膨満感、他の1例に悪心、嘔吐を認めた。なお、臨床検査値については本剤投与に基づくと思われる異常を認めなかった (Table 3)。

III. 考按ならびに結語

LM の誘導体で、東洋醸造株式会社で開発された TMS-19-Q について基礎的、臨床的検討を行なった。

基礎的検討については、臨床分離の *S. aureus* 26 株の *in vitro* の感受性は対照とした他のマクロライド系と同様、TMS-19-Q でも二相性の MIC を示し、感受性株と耐性株に分かれた。

TMS-19-Q の MIC は 26 株中 21 株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で、うち 14 株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあった。これを他剤と比較すると、EM より全般的にやや劣るが EM で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性で、TMS-19-Q に対して $1.56 \mu\text{g/ml}$, JM, LM に $50 \mu\text{g/ml}$, MOM に $25 \mu\text{g/ml}$ の MIC という株が 1 株あったことは興味深い。

はじめに作られた TMS-19-Q・O 錠がその後改良さ

れ、pH による溶解の影響を少なくした改良剤 (GC 錠) が開発された。ここに報告した症例はすべて後者を用いたものである。

投与 11 例中、効果判定の対象例は 9 例の気道感染症であるが、急性気管支炎 4 例と肺炎 1 例の計 5 例に有効で胃癌あるいは糖尿病および肝硬変症を基礎にもつ急性気管支炎の 2 例には無効、慢性気管支炎の急性増悪と PAP の各 1 例にはやや有効の成績であった。

副作用として 11 例中、PAP の 1 例に投与 1 週間後、腹部膨満感を来して中止、急性扁桃炎の 1 例は 1 回 200 mg を内服 3 度目で悪心、嘔吐を来して中止した。

臨床検査値には本剤によると思われる変化を認めなかった。

以上のように、TMS-19-Q は *S. aureus* に対する MIC が、EM 以外のマクロライド系抗生剤より優れた成績を示した。

化学療法学会総会での総合結果では *Fusobacterium* や *Bacteroides* にも EM や JM より優れた抗菌力をもつとされ、しかも耐性誘導についても、はじめより TMS-19-Q に接する場合は耐性の誘導はないとされており、今後、マクロライド系抗生剤として主要な位置を占めるものと思われる。

文 献

- 1) TMS-19-Q 概要。東洋醸造株式会社、1980
- 2) 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
- 3) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法: Chemotherapy 23: 1~2, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TMS-19-Q

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, MUNETO YOSHIOKA
and YŪBE IIDA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

HIROSHI OKUBO and YOSHIHIRO UEDA

Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

TMS-19-Q, a newly developed leucomycin derivative, was studied on its antibacterial activity *in vitro*, as well as on its clinical effectiveness. The results obtained were as follows:

1) MIC of TMS-19-Q against *S. aureus* strains isolated from human infection foci: Twenty-six *S. aureus* strains could be divided into two groups according to their sensitivities to the drug, i. e., sensitive ($MIC \leq 1.56 \mu\text{g/ml}$) strains (66%) and resistant ($MIC \geq 50 \mu\text{g/ml}$) ones (34%). The sensitivity pattern of those strains against the drug was similar to that against erythromycin (EM), although one strain highly resistant to EM was sensitive to TMS-19-Q. The latter was found to be more active against those strains than josamycin, acetyl-midecamycin and leucomycin.

2) Clinical trials: Eleven patients of RTI were administered with TMS-19-Q·GC tablets (200mg \times 3/day). In two of the patients the therapy was discontinued due to feeling of abdominal fullness or due to nausea and vomiting. Among the other nine patients, the treatment was effective in seven (acute bronchitis 4, pneumonia 1, PAP 1 and acute exacerbation of chronic bronchitis 1). The remaining two cases of acute bronchitis having underlying diseases could not respond to the therapy.

Laboratory data of those patients showed no abnormal changes attributable to the drug administration.

These results obtained suggest the usefulness of the drug in the clinic.