

TMS-19-Q の使用経験

相沢 春海・越智 規夫・大杉 隆史

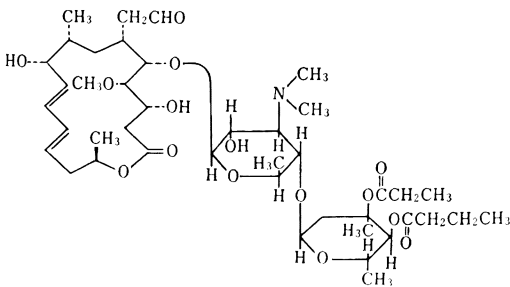
大阪府立羽曳野病院内科

新しく開発された半合成 16 員環マクロライド系抗生物質 TMS-19-Q・GC 錠を急性呼吸器感染症 8 例に投与し、以下の結果を得た。

1. 臨床効果は、著効 2 例、有効 3 例、無効 1 例であり有効率 83.3% であった。他の 2 例は副作用による中止例および治療の申し合わせからはずれたものであり、除外した。
 2. 疾患別にみると、マイコプラズマ肺炎 1 例および気管支肺炎 1 例は著効、急性気管支炎 4 例では有効 3 例、無効 1 例であった。
 3. マイコプラズマ肺炎の 1 例を除く他の 5 例は基礎疾患あるいは合併症をもつ 60 歳以上の高齢者であったが、それらに対する臨床効果は著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例、有効率 80.0% であった。
 4. 副作用として 1 例に胃腸障害および蕁麻疹がみられた。
- 以上より本剤は急性呼吸器感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

TMS-19-Q は東洋薬造(株)にて新しく開発された半合成 16 員環マクロライド系抗生物質であり、Josamycin (JM), Midecamycin (MDM) などに類似の化学構造をもっており (Fig. 1), また抗菌スペクトルも類似しているが、従来のマクロライド耐性菌の一部に対しても抗菌力を有すること、また感受性菌に対しても従来のマクロライド剤に比べ強い抗菌力を示すことなどの特徴を有する¹⁾。今回我々が使用した TMS-19-Q・GC 錠は胃内での安定性、溶出をコントロールすることにより、吸収の個人差の解消、血中濃度の安定性を図った製剤であり、その有用性が期待される薬剤である²⁾。我々は本剤を急性呼吸器感染症に投与し、その効果および副作用を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



I. 方 法

対象とした症例は、昭和 57 年 11 月より昭和 58 年 4 月まで当院内科を受診した急性呼吸器感染症の患者 8 例で、男性 3 例、女性 5 例、年齢は 35 歳～74 歳平均約

60.5 歳と比較的高齢者が多かった。疾患別にはマイコプラズマ肺炎 2 例、気管支肺炎 1 例、急性気管支炎 5 例であった。また投与に先立ち 15 歳以下の小児、妊婦、授乳婦など本剤の治験に不相当と考えられる患者は除外した。使用薬剤は TMS-19-Q・GC 錠 (1 錠中 TMS-19-Q 100mg 含有) とし、投与方法は原則として 1 日 600 mg 分 3 とし、空腹時 (食前 30 分) 経口投与とした。効果判定は胸部 X 線像、体温、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音などの臨床症状、および白血球数、赤沈、CRP などの推移により行ない、本剤の投与により速やかに症状の消失、あるいは著明改善をみたものを著効、明らかな症状の改善をみたものを有効、症状の改善をみたが改善に時間を要したものをやや有効、症状の改善のみられなかったものを無効と判定した。さらにすべての症例に対し投与の前後において分離菌の検索を行ない、起炎菌を把握することとし、細菌学的効果を消失、減少、不変、菌交代、不明の 5 段階で判定した。また、投与の前後において末梢血液検査、肝機能および腎機能検査、尿検査などの臨床検査を行ない安全性を検討した。

II. 成 績

成績の概要を Table 1 に示す。急性呼吸器感染症 8 例に TMS-19-Q・GC 錠を 3～18 日間投与し、1 日投与量は 600mg 6 例、800mg 1 例、900mg から 600mg に変更した 1 例の計 8 例であった。臨床効果は著効 2 例、有効 3 例、無効 1 例、判定不能 2 例、有効率 83.3% という成績であり、判定不能例は副作用により脱落した気管支炎の 1 例、および他抗生剤が併用された TMS-19-Q 単独の効果を判定し得ないマイコプラズマ肺炎 (疑) の

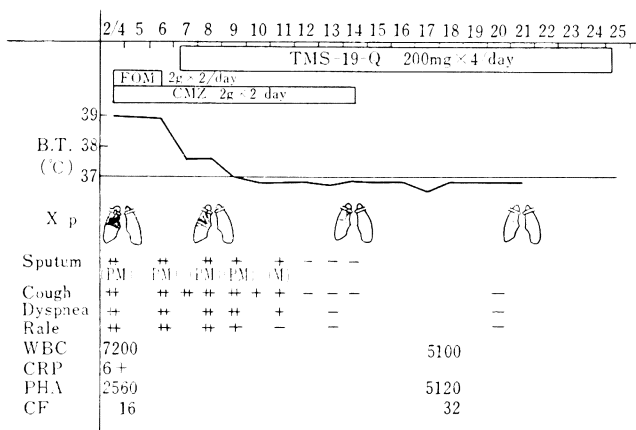
Table 1 Clinical results of TMS-19-Q-GC tab.

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	Antibiotics before administration	Daily dosage	Duration (days)	Concomitant antibiotic	Organism isolated	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Adverse effect
1	67 F	Bronchopneumonia	Moderate	Parkinsonian syndrome	(-)	200mg × 3	14	(-)	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. catarrhalis</i>	Eradicated	Excellent	(-)
2	35 F	Mycoplasma pneumonia	Severe	(-)	CMZ FOM Poor	200mg × 4	16	CMZ	Normal flora	Unknown	Excellent	(-)
3	74 F	Acute bronchitis	Mild	Pulmonary fibrosis	(-)	200mg × 3	14	(-)	Normal flora	Unknown	Good	(-)
4	71 M	Acute bronchitis	Moderate	Pulmonary emphysema	(-)	200mg × 3	14	(-)	<i>B. catarrhalis</i>	Eradicated	Good	(-)
5	71 M	Acute bronchitis	Moderate	Pulmonary emphysema	(-)	200mg × 3	13	(-)	<i>B. catarrhalis</i>	Persisted	Poor	(-)
6	60 M	Acute bronchitis	Moderate	Obsolete pulmonary tuberculosis		200mg × 3	14	(-)	Normal flora	Unknown	Good	(-)
7	68 F	Acute bronchitis	Mild	Diffuse panbron- chiolitis	JM Poor	200mg × 3	3	(-)	<i>B. catarrhalis</i>	Unknown	Not determined	Stomach pain Feeling enlarged of abdomen Urticaria
8	38 F	Mycoplasma pneumonia	Moderate	(-)	EM CMZ Unknown	300mg × 3 200mg × 3	9 5	CMZ	<i>H. influenzae</i>	Unknown	Not determined	(-)

Table 2 Clinical efficacy of TMS-19-Q-GC tab.

	Excellent	Good	Fair	Poor	Not determined	Total (Efficacy rate)
Bronchopneumonia	1					1 (100.0%)
Mycoplasma pneumonia	1				1	2 (100.0%)
Acute bronchitis		3		1	1	5 (75.0%)
Total	2	3		1	2	8 (83.3%)

Fig. 2 Case 2, N. I., F., 35 y. o., Mycoplasma pneumonia



1例の計2例であった。臨床効果の判定可能であった6例を疾患別にみるとマイコプラズマ肺炎1例および気管支肺炎1例はともに著効、急性気管支炎は有効3例、無効1例であった (Table 2)。

起炎菌と考えられる菌は3例より、*B. catarrhalis* 3株、*S. pneumoniae* 1株、*H. influenzae* 1株が分離され、細菌学的効果は消失2例、不変1例、という成績であった。また臨床検査成績では、本剤に起因すると思われる異常値の出現は観察されなかった。

以下に各症例について述べる。

Case 1 N. K., 女 67 歳, 気管支肺炎 (中等症)。

パーキンソン症候群で入院、ドバストン (3 T) の投与で軽快していたが、自宅に外泊し風邪を引いて帰院した。発熱 39°C, 咳嗽頻発, 膿粘性痰 (++)、呼吸困難, 胸部ラ音あり, 赤沈 30mm/hr, CRP (-)。胸部 X 線で左中肺野に陰影を認め, 喀痰より *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* を分離し, 気管支肺炎と診断し, TMS-19-Q-GC 錠の投与を開始した。1回 200mg 1日3回食前投与し, 7日間の投与で陰影消失し, 平熱となり呼吸困難, 胸部ラ音は消失した。また, 喀痰中に *B. catarrhalis*

は残ったが, *S. pneumoniae* は消失していた。14日間の投与で喀痰も消失し, 著効と判定した。副作用は認めなかった。

Case 2 N. I., 女 35 歳, マイコプラズマ肺炎 (重症)。

昭和 58 年 1 月 28 日より高熱持続, 39°C, いろいろ病院を変わり抗生物質の内服, 注射を受けてきたが, 熱が下がらず当科受診し, 2 月 4 日緊急入院する。当日より Fosfomycin (FOM), Cefmetazole (CMZ) の併用点滴投与したが全く解熱せず, X 線では陰影増強しむしろ悪化した。2 月 6 日, 体温 38.9°C, 咳嗽 (++)、膿粘性痰 (++)、呼吸困難 (++)、胸部ラ音 (++)、赤沈 103mm/hr, CRP (6+)、マイコプラズマ PHA 抗体価 2,560 倍であり, マイコプラズマ肺炎として本剤 1 回 200mg, 1 日 4 回投与開始, 翌日より諸症状改善にむかい, 3 日目には平熱となり 7 日間の投与で X 線陰影著明に消退, 症状はすべて消失し著効と判定した (Fig. 2)。

Case 3 T. M., 女 74 歳, 急性気管支炎 (軽症)。

肺線維症の基礎疾患あり。プレドニン投与で安定していたが, 11 月 17 日より全身倦怠感, 喀痰, 咳嗽増強し, 急性気管支炎と診断, 本剤 1 回 200mg 1 日 3 回投与を

開始した。開始時所見：頭重・咽頭発赤・咳嗽・鼻汁など（卅），CRP（+），白血球 9,700。投与7日目にて諸症状かなり改善し，14日目では咳嗽，全身倦怠感は少し残ったもののその他の症状は消失し有効と判定した。

（Case 4 T. I., 男 71 歳，急性気管支炎（中等症）。

昭和 57 年 10 月肺炎腫にて入院，ネオフィリンの点滴と気管支拡張剤で症状軽快していたが，11 月 15 日より咳・痰の増加，息切れの増悪 37.8°C の発熱が続き喀痰から *B. catarrhalis* を分離した。本剤 1 日 600mg を投与し，5 日目で諸症状の回復をみ，12 日間の投与で咳嗽を若干残すのみとなった。また喀痰中に *B. catarrhalis* は見い出されず，有効と判定した。

Case 5 T. M., 男 71 歳，急性気管支炎（中等症）。

肺炎腫にて昭和 55 年 6 月より入院加療中。肺炎腫は高度であり，常時酸素吸入中であった。昭和 58 年 1 月より咳・痰の増加，呼吸困難の増強をきたし，ほとんど体動困難となる。咳嗽（卅），喀痰（卅），息切れ（卅），全身倦怠感（卅），喀痰中に *B. catarrhalis* が検出された。本剤 1 回 200mg 1 日 3 回 14 日間の投与を行なったが症状の改善なく，無効であった。本剤の後 Cefotiam (CTM) を投与し有効であった。

Case 6 H. H., 男 60 歳，急性気管支炎（中等症）。

陳旧性肺結核および呼吸不全の基礎疾患あり，外来にて加療中であったが，昭和 58 年 4 月より 38°C の発熱持続し咳・痰の増加，胸痛あり。本剤 1 日 600mg の投与を開始した。開始時所見は体温 38.5°C，咽喉頭痛，頭痛，咳嗽，全身倦怠感など（卅），喀痰（卅），白血球数 18,600 であり，喀痰培養では常在菌しか検出されなかった。本剤使用後著明に喀痰の減少と咳嗽の減少，解熱あり，2 週間後にはほぼ症状が消失したため有効と判定した。

Case 7 K. M., 女 68 歳，気管支炎（軽症）。

基礎疾患としてびまん性細気管支炎があり，通院中であったが昭和 57 年 11 月下旬より咳，痰増強し，急性気道感染による気管支炎の合併と診断，本剤 1 回 200mg 1 日 3 回の投与を行なった。服用 3 日目に胃痛，腹満感および蕁麻疹が出現，本剤の投与を中止しステロイド剤軟膏で治療軽快した。本剤との因果関係はあると思われる。また，投与を 3 日間で中止したため，臨床効果の判定は不明である。

Case 8 M. T., 女 38 歳，マイコプラズマ肺炎（疑）（中等症）。

本例はいろいろな抗生物質の注射を受けながら肺炎を起こしてきた症例であり，マイコプラズマ肺炎が最も疑われ，かつ本剤の投与が著効を示した症例ではあるが，同時に CMZ が併用されており脱落例とした。

III. 考 察

最近では人口の高齢化とともに高齢者の感染症が増加傾向にあり，種々の基礎疾患，合併症をもつ場合が多い。起炎菌も呼吸器感染症では，従来より主要起炎菌とされてきた肺炎球菌，ブドウ糖醗酵性グラム陰性桿菌などが減少し，*H. influenzae*，ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌が増加し，起炎菌の多様化がみられている²⁾。これらを背景に最近では第 3 世代 Cephalosporins (CEPs) など β -ラクタム系抗生剤の開発が盛んであるが，しかし，一方では急性の感染症，特に軽症から中等症の感染症では肺炎球菌，ブドウ球菌なども多く，依然として無視できず，これらに対する治療剤として，また外来で使用でき安全性の高い薬剤としてマクロライド系抗生物質の重要性は高いものがある。さらにマクロライドは中範囲抗生物質で肺炎マイコプラズマ，オーム病クラミジア，*Legionella pneumophila* などに対しても抗菌力を示し，肺への移行濃度が高く特に呼吸器感染症にとっては有用と考えられる。

今回我々が治験を行なった TMS-19-Q-GC 錠は Kitasamycin の一成分の誘導体³⁾として開発された 16 員環マクロライド系抗生剤で，他の同系薬剤に比べ抗菌力が強く血中濃度の安定などから有用性が期待される薬剤である。我々は本剤をマイコプラズマ肺炎および基礎疾患をもつ 60 歳以上の高齢者に発生した急性呼吸器感染症の計 8 例に投与した。その結果，著効 2 例，有効 3 例，無効 1 例，有効率 83.3% という良好な成績を得た。残り 2 例のうち 1 例は副作用にて脱落し，1 例は抗生剤併用にて脱落しいずれも判定不能であった。60 歳以上の高齢者のみについてみると，5 例中著効 1 例，有効 3 例，無効 1 例，有効率 80.0% であり，高齢者の感染症に対しても充分効果を示すことが判明した。疾患別では，マイコプラズマ肺炎および気管支肺炎の各 1 例にいずれも著効，急性気管支炎には有効 3 例，無効 1 例という結果より，本剤は特に軽症肺炎に有効のようである。起炎菌としては *B. catarrhalis* が分離された例が最も多く，4 例から分離され，他には *S. pneumoniae* 1 株，*H. influenzae* 2 株が分離されたのみであった。*B. catarrhalis* は最近その病原性が指摘されてきた菌種である⁴⁾が，分離例 4 例に対する細菌学的効果は消失 2 例，不変 1 例，不明 1 例であり，TMS-19-Q-GC 錠は *B. catarrhalis* に対し有効であると考えられる。例数を増やしての今後の検討が必要であろう。

本剤の有用性については，副作用が 1 例にみられたものの，83.3% と高い有効率であったこと，高齢者が多く基礎疾患を有する患者が多かったことを考え合わせると，老人の慢性呼吸器疾患に合併した急性感染症に対し

て有用性の高い薬剤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, 大阪, 1983
- 2) 松本慶蔵: 内科学の展望 (第7回) — 呼吸器疾患を中心として — B. 最近の呼吸器感染症 1. 細菌を中心として。日内会誌 69(6): 646~651, 1980
- 3) SAKAKIBARA, H. et al: Acyl derivatives of 16-

membered macrolides I. Synthesis and biological properties of 3'-O-propionylleucomycin A₅ (TMS-19-Q). J. Antibiotics 34: 1001~1010, 1981

- 4) 永武 毅, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 河野俊之: 喀痰から分離された *Branhamella catarrhalis* と非病原性 *Neisseria* の薬剤感受性 — *Branhamella catarrhalis* の病原的意義 —。Chemotherapy 30(12): 1425~1432, 1982

CLINICAL STUDIES ON TMS-19-Q

HARUMI AIZAWA, NORIO OCHI and TAKASHI OHSUGI

Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Habikino Hospital

TMS-19-Q, a newly developed semisynthetic macrolide antibiotic, was administered to 8 cases of acute respiratory infections. Two cases were excluded for clinical assessment due to adverse effect and concomitant therapy with another antibiotic.

Overall clinical efficacy rate was 83.3%: excellent in 1 case of mycoplasma pneumonia and 1 case of bronchial pneumonia, good in 3 of 4 cases of acute bronchitis.

Although all the patients except for 1 case were over 60 years old with underlying diseases or complications, the clinical efficacy rate was 80.0%.

As with side effects, gastrointestinal disorder and urticaria was observed in 1 case.

From the results obtained in the present study, this drug seems to be a useful drug in the treatment of acute respiratory infections.