

TMS-19-Q の基礎的、臨床的検討

沢江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄

九州大学医療技術短期大学部, 第一内科

Kitasamycin の一成分である Leucomycin A₅ の 3'' 位を propionyl 化した新しいマクロライド系抗生物質である TMS-19-Q について、基礎的、臨床的検討を行なった。

1) 臨床分離菌に対する TMS-19-Q の抗菌力を測定したところ、接種菌量が 10⁶ cells/ml のときの MIC が 0.78 μg/ml 以下の占める割合が *S. aureus* 91%, *S. epidermidis* 63%, *S. faecalis* 47% であり、*S. faecalis* では 12.5 μg/ml 以下が 66% であった。しかし、100 μg/ml 以上の高度耐性株が 10~30% に認められた。同時に測定した JM の MIC と比較すると 1~2 段階優れており、MDM とは 2 段階優れていた。

また、TMS-19-Q の主代謝物である LM A₇ と LM V の MIC は、LM A₇ に TMS-19-Q より 1 段階劣るものが多い、LM V は 3~4 段階劣っていた。

2) 肺炎 3 例、急性気管支炎および慢性気管支炎の急性増悪 5 例、急性扁桃炎 1 例の計 9 例に TMS-19-Q・O 錠 1 日 0.6 g、3~42 日間使用したところ、著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例であり、有効率は 87.5% であった。副作用として口唇のしびれ感が 1 例に認められ、臨床検査成績に異常は認められなかった。

TMS-19-Q・GC 錠を肺炎 4 例、急性気管支炎および慢性気管支炎の急性増悪 5 例、慢性気管支炎 1 例、急性扁桃炎 2 例、急性咽頭炎(疑) 2 例、感染性気管支喘息 1 例の計 15 例に、1 日 0.4~0.8 g、2~42 日間使用したところ、著効 1 例、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 2 例で、有効率 61.5% であった。副作用として発疹が 1 例にみられ、GOT, GPT のごく軽度の上昇が 2 例に認められた。

マクロライド系抗生物質の Kitasamycin の一成分である Leucomycin A₅ の 3'' 位を化学的に propionyl 化して得られる TMS-19-Q は、Fig. 1 のような構造をしており、既存のマクロライド系抗生物質と同様に、好気性グラム陽性球菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、L 型菌などに抗菌力を有するとともに、その抗菌力の増強がみられるといわれている^{1,2)}。同時に、製剤法の工夫により TMS-19-Q・O 錠から GC 錠に変更したところ、腸管からの吸収が改善され、個体差の少ない良好な血漿中濃度が得られるようになったといわれている¹⁾。

われわれも TMS-19-Q の抗菌力について検討するとともに、TMS-19-Q・O 錠の臨床的有用性について検討してきたが、さらに TMS-19-Q・GC 錠について臨床応用したときの臨床効果、副作用の有無について検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. TMS-19-Q の抗菌力測定

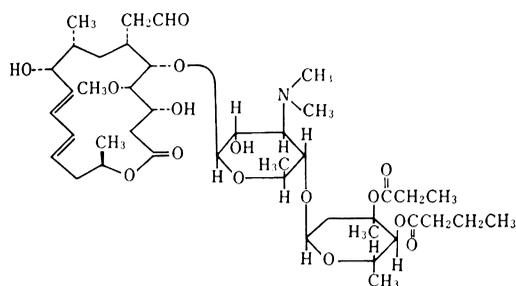
九州大学第一内科入院患者の臨床材料から昭和 56 年 1 月から昭和 57 年 12 月までの間に分離された *S. aureus* 42 株、*S. epidermidis* 8 株、*S. faecalis* 53 株について、日本化学療法学会標準法に準じて TMS-19-Q の最

小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。同時に対照薬としての Josamycin (JM) と Midecamycin (MDM)、および TMS-19-Q の代謝物である Leucomycin A₇ (LM A₇) と Leucomycin V (LM V、4''-debutyrylleucomycin A₅) の MIC を測定した。なお、感受性測定用培地にはハートインフュージョン寒天培地(栄研)を用い、接種菌液はトリプトソイブイオン(栄研)による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈したもの (Inoculum size: 10⁶ cells/ml と表示) を用いた。また、薬剤の溶解および 2 倍希釈系列作成にはメタノールを用い、寒天培地には 2.5% (v/v) 含有されるように調整した。

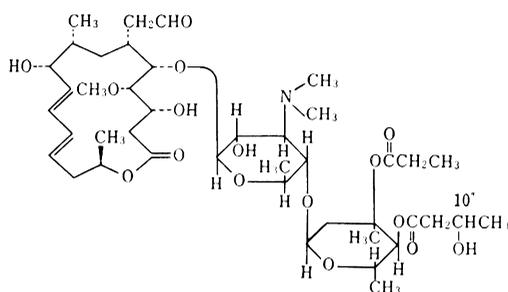
2. 臨床効果と副作用の有無の観察

九州大学第一内科および関連病院内科の入院および外来患者で、昭和 56 年 8 月から昭和 57 年 1 月までの間に経験された肺炎 3 例、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例、急性扁桃炎 1 例の計 9 例に、TMS-19-Q・O 錠を 1 回 200 mg、1 日 3 回空腹時に服用させ、3~42 日間使用したときの臨床効果と副作用の有無を観察し、TMS-19-Q の有用性を検討した。さらに、製剤変更されたため、昭和 57 年 4 月から昭和 58 年 2 月までの間に経験された肺炎 4 例 (うち 1 例は 3 か月後の再発

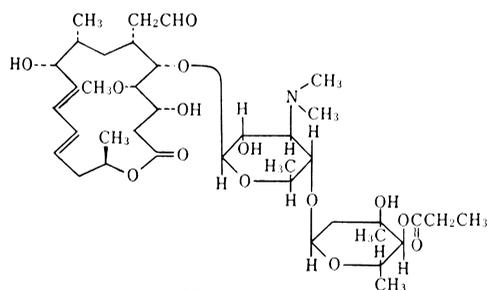
Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q and its metabolites



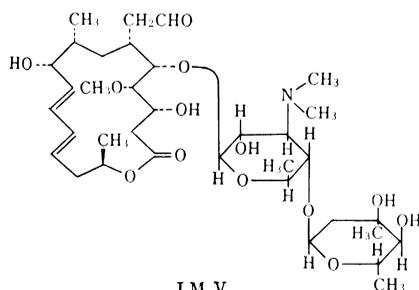
TMS-19-Q



10'-OH-TMS-19-Q



LM A₇



LM V

例, 急性気管支炎 4 例, 慢性気管支炎の急性増悪 1 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性扁桃炎 2 例, 急性咽喉炎 (疑いを含む) 2 例, 感染性気管支喘息 1 例の計 15 例に, TMS-19-Q・GC 錠を 1 回 200mg, 1 日 2 ~ 4 回空復時に, 2~42 日間使用したときの臨床効果と副作用の有無

を検討した。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と胸部 X 線写真や炎症局所所見の改善, 起炎菌の消失や検査成績の正常化などによった。すなわち, 自覚症状の改善とともに炎症局所所見の改善がみられ, 起炎菌の消失や検査成績の正常化がみられたとき“有効”とし, 特に 1 週間以内の短期間に有効であったものを“著効”とした。自覚症状の改善はみられても検査成績の正常化が不充分であったものや, 自覚症状の改善が充分でなかったものを“やや有効”とし, 自覚症状, 炎症局所所見, 検査成績, いずれも改善しなかったものを“無効”とした。また, 最初の炎症所見の乏しかった症例や, 基礎疾患の増悪によるものが主であると考えられた症例では“判定不能”とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を“菌消失”, “菌減少”, “菌残存”, “菌交代”とし, 起炎菌の明らかにできなかった場合の消長は“不明”とした。また, 喀痰の場合に喀痰の喀出が止まり, 菌検索のできなかった場合には“菌消失”とした。

副作用については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 血液学的検査, 血清学的検査をできるだけ定期的に施行し, その成績の変動を観察した。また, 副作用が認められたときには投薬を中止し, 嚴重に経過を観察した。

II. 成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離菌に対する TMS-19-Q の MIC を測定し, 同時に測定した JM および MDM の MIC と比較するとともに, TMS-19-Q の代謝物である LM A₇ と LM V の MIC をも測定した。

S. aureus 42 株では, Table 1 のように, TMS-19-Q は 38 株, 90.5% が 0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力があり, 残る 4 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。JM は 38 株が 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり, TMS-19-Q より 1 段階劣っていた。MDM は 38 株が 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で, さらに 1 段階劣っていた。この 2 剤についても, 残りの 4 株はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。LM A₇ は TMS-19-Q と同数の 38 株が 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で, 残りの 1 株が 100 $\mu\text{g/ml}$, 3 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と, TMS-19-Q より 1 段階近く劣っていた。LM V は 38 株が 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で, その多くは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, TMS-19-Q より 4 段階劣っていた。

S. epidermidis 8 株では, Table 2 のように, TMS-19-Q は 5 株, 62.5% が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で, 残りの 3 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。JM は 5 株が 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 3 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と, TMS-19-Q と全く一致して

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (42 strains) for TMS-19-Q, JM, MDM, LM A₇, and LM V(Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TMS-19-Q			2 (4.8)	26 (66.7)	10 (90.5)								4 (100)
JM				3 (7.1)	26 (69.0)	9 (90.5)							4 (100)
MDM					7 (16.7)	29 (85.7)	2 (90.5)						4 (100)
LM A ₇				5 (11.9)	29 (81.0)	4 (90.5)						1 (92.9)	3 (100)
LM V						1 (2.4)	3 (9.5)	29 (78.6)	5 (90.5)				4 (100)

() : Cumulative percent

Table 2 Susceptibility of *S. epidermidis* (8 strains) for TMS-19-Q, JM, MDM, LM A₇, and LM V(Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TMS-19-Q				5 (62.5)									3 (100)
JM				5 (62.5)									3 (100)
MDM				1 (12.5)	4 (62.5)								3 (100)
LM A ₇				4 (50.0)	1 (62.5)								3 (100)
LM V						5 (62.5)							3 (100)

() : Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *S. faecalis* (53 strains) for TMS-19-Q, JM, MDM, LM A₇, and LM V(Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TMS-19-Q		3 (5.7)	4 (13.2)	12 (35.8)	6 (47.2)	1 (49.1)	5 (58.5)	3 (64.2)	1 (66.0)	1 (67.9)	1 (69.8)		16 (100)
JM			2 (3.8)	3 (9.4)	6 (20.8)	13 (45.3)	1 (47.2)		1 (49.1)	1 (50.9)	1 (52.8)	5 (62.3)	20 (100)
MDM				5 (9.4)	4 (17.0)	15 (45.3)	1 (47.2)					4 (54.7)	24 (100)
LM A ₇			2 (3.8)	3 (9.4)	16 (39.6)	4 (47.2)						3 (52.8)	25 (100)
LM V						9 (17.0)	16 (47.2)						28 (100)

() : Cumulative percent

いた。MDM は 1 株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、4 株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、他は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と TMS-19-Q より 1 段階劣っていた。LM A₇ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ が 4 株で、1 株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、3 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と TMS-19-Q とほぼ同じ抗菌力であった。LM V は 5 株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、残りは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と 2 段階劣っていた。

S. faecalis 53 株では、Table 3 のように、TMS-19-Q は $0.10 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上まで幅広く分布していたが、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下は 35 株、66% であり、しかも $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に 25 株、47.2% と一つの山があり、さらに $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に 8 株と小さい山があった。しかし、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上も 16 株、30.2% とやや多数に認められた。JM は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下は 26 株、49.1% で、その多くが $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、5 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 、20 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と半数が高度耐性株であった。そこで、TMS-19-Q の方が最初の山が 1~2 段階、次の小さな山が 4 段階近く優れていた。MDM は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ が 25 株、47.2% で、残りは 4 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 、24 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、JM よりさらに劣っていた。LM A₇ は 25 株が $0.20 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ で、残りは $100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、感受性株は TMS-19-Q より 1 段階劣るにすぎなかったが、高度耐性株が多くなっていった。LM V は 25 株が $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ で、残りは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と劣る抗菌力であった。

2. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科および関連病院内科の入院および外来患者の呼吸器感染症 9 例に古い剤型の TMS-19-Q・O 錠を使用した。Table 4 に示すように、症例は 41~74 歳の女子 9 例で、肺炎 3 例、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎急性増悪 2 例、急性扁桃炎 1 例であった。何らかの基礎疾患のあるものが 4 例で、起炎菌の明らかなものは *S. pneumoniae*+*H. influenzae* の 1 例のみで、他の 4 例では *P. aeruginosa*、グラム陰性ブドウ糖非醗酵菌、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* などが検出されているが、必ずしも起炎菌と断定できなかった。TMS-19-Q・O 錠使用前に他の抗生剤の使用されていた例は Sulbenicillin (SBPC) の 1 例および Cephalexin (CEX) の 1 例であった。TMS-19-Q・O 錠の使用量は 1 日 0.6 g、3~42 日間で、臨床効果は著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例で、有効率 87.5% と優れた成績であった。副作用として、1 例で口唇のしびれ感を訴えられた。これらの症例の TMS-19-Q・O 錠使用前後の臨床検査成績は Table 5 のとおりで、TMS-19-Q・O 錠使用開始時に白血球増多の認められたのは 2 例にすぎず、CRP 陽性例も 4 例にすぎなかった。そこで、使用例は全体的に軽

症であったといえる。また、TMS-19-Q・O 錠使用後に白血球増多をきたしている症例があるが、投薬終了後 17 日目の成績であり、薬剤と直接関連のあるものとは考えられなかった。さらに、マイコプラズマ肺炎の第 1 例で CRP の悪化がみられたが基礎疾患による変化と考えられた。そのほかの肝・腎機能検査成績には異常は全く認められなかった。

TMS-19-Q の新しい剤型である TMS-19-Q・GC 錠を使用した症例は、Table 6 のように、18~79 歳の男子 5 例、女子 10 例の計 15 例で、肺炎 4 例、急性気管支炎 4 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、慢性気管支炎 1 例、急性扁桃炎 2 例、急性咽頭炎(疑いを含む) 2 例、感染性気管支喘息 1 例であった。何らかの基礎疾患を有するものが 10 例と多く、肺結核、気管支拡張症のあるものが 4 例であった。起炎菌が明らかにできたものは *S. aureus*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae* による 4 例にすぎなかった。あらかじめ抗生剤の投与されていたものが 4 例あり、Minocycline (MINO) はやや効果が認められていたが、Amoxicillin (AMPC)、CEX は無効であった。TMS-19-Q・GC 錠の使用量は 1 日 0.4~0.8 g、主として 0.6 g で、2~42 日間の投与であった。その投与期間も多くは 4 日から 14 日であった。

臨床効果は全体で著効 1 例、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 2 例で、有効率は 61.5% であった。肺炎 4 例では、*H. influenzae* の検出された 1 例が無効で、Bacampicillin (BAPC) が有効であった。他の 3 例はいずれも有効で、特に CEX の無効例や、MINO のやや有効例に有効であった。急性気管支炎および慢性気管支炎の増悪例の 5 例では、いずれも起炎菌が明らかでなく、1 例に寒冷凝集反応および MpHA 価が高かったが、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例であった。このマイコプラズマ抗体価の高かった例では AMPC が無効であり、TMS-19-Q・GC 錠が有効であった。また、CEX 無効例にも有効であったが、この例は寒冷凝集反応だけの上昇が認められた症例であった。一方、やや有効例のうち 1 例は自覚症状の改善はよくみられたが、白血球が増多し CRP の陰性化しなかったもので、他の 1 例は TMS-19-Q・GC 錠の副作用のために投薬中止した症例で、症状の改善は充分にみられていた。慢性気管支炎の 1 例ではやや有効であったが、重症の肺結核とアスペルギルス症があり、基礎疾患が重篤なために十分な治療効果がなかった。急性扁桃炎の 2 例では、1 例は有効であったが、*S. aureus* の分離された例では無効であった。また、急性咽頭炎の 1 例は有効であったが、基礎疾患による変化が大部分であった急性咽頭炎疑いの例では判定不能であった。また感染性気管支喘息の 1 例も判定不能で

Table 4 Clinical results of cases treated with TMS-19-Q-O

Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Antibiotics given before	Dose (g × times/day × days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
R.O.	46	F	33	Pneumonia (Mycoplasma)	ITP, RA	<i>P. aeruginosa</i>	SBPC 4.0g/day × 7 days (Poor)	0.2 × 3 × 41	Good	Unknown	—
S.O.	62	F	52	Pneumonia	Chr. hepatitis	?	—	0.2 × 3 × 19	Good	Unknown	—
K.Y.	67	F	40	Pneumonia	—	Gram(−) GNF	—	0.2 × 3 × 15	Good	Unknown	—
K.T.	54	F	66	Acute bronchitis	Hypertention	?	CFX 1.0g/day × 3 days (Poor)	0.2 × 3 × 3	Good	Unknown	Numbness of lips
Y.Y.	52	F	39	Acute bronchitis	Bronchiectasis	Normal flora	—	0.2 × 3 × 7	Excellent	Unknown	—
T.T.	45	F	51	Acute bronchitis	—	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>E. cloacae</i> (+)	—	0.2 × 3 × 4	Excellent	Unknown	—
F.S.	62	F	51	Exacerbation of chr. bronchitis	—	?	—	0.2 × 3 × 3	Unknown	Unknown	—
K.F.	74	F	44	Exacerbation of chr. bronchitis	Mmigraine	<i>S. pneumoniae</i> (H) <i>H. influenzae</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (+)	—	0.2 × 3 × 42	Fair	Eradicated Persisted Eradicated	—
S.F.	41	F	57	Acute tonsillitis	—	Normal flora	—	0.2 × 3 × 7	Excellent	Unknown	—

Table 5 Laboratory findings of cases treated with TMS-19-Q-GC

Case	Age	Sex	B*	Hemanalysis										CRP†	ESR (mm/hr)	CAT	Mpl/IA	Liver function			Renal function		Urinalysis	
				Hb (g/dl)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Ht (%)	Th (10 ⁶ /mm ³)	WBC (mm ³)	N (%)	E (%)	GOI (U)	GPT (U)	ALP (U)					T-bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/ml)	Prot.	Sugar		
R.O.	46	F	A	17.8	539	55	10.5	6,100	58	0	1-	30	4	640	20	38	72	0.4	10	0.5	-	-		
				13.7	411	42		7,900			3+		4	320	27	73	61	0.7	8	0.5				
S.O.	62	F	A	13.5	350	39		5,800			-	7		40>	194	182	178	0.9	13	0.8	-	-		
				12.2	339	40		5,400			-	8	64	40>	148	147	179	0.7	15	0.7	-	-		
K.Y.	67	F	A	16.0	520	48	24.1	14,800	81	0	2+	38	4	40>	39	22	7.5	0.4	11	0.9	-	-		
				12.7	410	38		7,400	46	9	-	14	4	40>	19	17	8.8	0.2	13	1.1	-	-		
K.T.	54	F	A	13.8	453			5,100	46	4	1+	7	32	40	49	87	103	0.5	10	0.7	-	-		
				14.1	478			6,500	44	1	-	15	4	40>	50	75	111	0.2	15	0.7	-	-		
Y.Y.	52	F	A	13.7	450			5,800	46	1	-	4	32	40>							-	-		
				14.6	474			7,800			-	5		40>										
T.T.	45	F	A	13.6	405			7,600			-	17	4	40	17	13	48	0.5	8	0.7	-	-		
				12.6	415	35	22.2	8,100	69	1	-	9	32	40	19	11	44	0.6	13	0.8	-	-		
F.S.	62	F	A	16.0	529	48		6,700			-	4	4	40							-	-		
				16.1	526	48		10,000			-	3	64	40								-	-	
K.F.	74	F	A	12.2	391	37		3,100	60	6	-	12		40>	13	12	78	0.7	19	0.6	-	-		
				12.8	415	36		7,700	62	1	2-	16	8	40>	22	21	80	0.6	16	0.8	-	-		
S.F.	41	F	A	16.4	528	46		11,600	63	0	5-	4	4	40	19	10	17.6	0.6	7	1.2	-	-		

*B: Before treatment
A: After treatment

Table 6 Clinical results of cases treated with TMS-19-Q-GC

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotics given before	Dose (g × times/ day × days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
J.F.	29	F	45	Pneumonia (PAP)	SLE, Meningitis	Normal flora	MINO 0.2g/ day × 9 days (Fair)	0.2 × 3 × 12	Good	Unknown	—
R.H.	50	F	50	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i>	CEX 1.0g/ day × 2 days (Poor)	0.2 3 × 15	Good	Eradicated	—
R.H.	50	F	48	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i> (H) <i>K. oxytoca</i> (+)	—	0.2 · 4 × 6 0.2 × 3 × 4	Good	Unknown	—
M.O.	79	M	57	Pneumonia	—	<i>H. influenzae</i> (H)	—	0.2 × 3 × 4	Poor	Persisted	—
M.U.	55	M	63	Acute bronchitis	Diabetes mellitus	Normal flora	—	0.2 × 3 × 4	Fair	Unknown	—
M.Y.	22	F	47	Acute bronchitis	—	Normal flora	AMPC 1.0g/ day × 7 days (Poor)	0.2 × 3 × 21	Good	Unknown	—
F.K.	60	F	54	Acute bronchitis	Behçet's disease	Normal flora	—	0.2 × 3 × 2	Fair	Unknown	Eruption
K.T.	56	F	58	Acute bronchitis	—	Normal flora	—	0.2 × 3 × 5	Excellent	Unknown	—
Y.Y.	52	F	39	Exacerbation of chr. bronchitis	Bronchiectasis	Normal flora	CEX 1.0g/ day × 7 days (Poor)	0.2 × 3 × 42	Good	Unknown	—
J.K.	62	M	42	Chr. bronchitis	Pulmonary tuberculosis Aspergillosis	Normal flora	—	0.2 × 3 × 18	Fair	Unknown	—
F.O.	18	M	60	Acute tonsillitis	Drug-hepatitis	Normal flora	—	0.2 × 3 × 12	Good	Unknown	—
M.Y.	26	F	54	Acute tonsillitis	—	<i>S. aureus</i> (H)	—	0.2 · 2 × 3	Poor	Persisted	—
S.F.	31	M	65	Acute pharyngitis	Nephrotic syndrome	Normal flora	—	0.2 × 3 × 11	Good	Unknown	—
K.Y.	72	F	48	Acute pharyngitis susp.	Hashimoto's disease	Normal flora	—	0.2 × 3 × 4	Unknown	Unknown	—
K.H.	45	F	55	Bronchial asthma with infection	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	—	0.2 × 3 × 3	Unknown	Unknown	—

Table 7 Laboratory findings of cases treated with TMS-19-Q-GC

Case	Age	Sex	B*	Hemanalysis							CRP	ESR (mm/h)	CAT	MphA	Liver function			Renal function		Urinalysis		
				Hb (g/dl)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Ht (%)	Th (10 ⁹ /mm ³)	WBC (/mm ³)	N (%)	E (%)					GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/ml)	Prot.	Sugar
J.F.	29	F	A	10.5	357	30	14.4	4,800	45	1	--	93	128	40>	18	45	65	0.2	19	1.2	±	--
			A	10.1	333	30	31.0	5,800	44	1	--	128	48>	48>	17	31	58	0.3	9	0.6	±	--
R.H.	50	F	A	13.8	335	33	5.700	5,700	42	3	±	20	4>	40>	34	52	103	0.2	19	0.9	--	--
			A	14.5	445	43	29.2	5,000	38	3	--	9	4>	46>	25	33	108	0.5	17	0.8	--	--
R.H.	50	F	A	13.4	453	41	23.3	11,000	47	1	1+	17	40>	40>	29	43	87	0.6	20	0.8	--	--
			A	13.8	459	42	5,800	5,800	47	1	--	4	40>	40>	26	21	73	0.6	20	1.0	+	+
M.O.	79	M	A	14.0	398	41	7,600	90	4	--	13	4>	40>	26	21	73	0.6	20	1.0	+	+	
			A	14.5	453	46	9,600	89	2	5+	--	29	4>	40>	25	21	67	0.5	21	1.1	+	+
M.U.	55	M	A	16.5	504		10,300				±	10	4>	40>	31	38	105	0.6	14	1.2	--	HI
			A	15.8	495		11,300					1+	15	4>	40>	36	49	109	0.4	14	1.2	--
M.Y.	22	F	A	13.6	436	40	32.6	6,400	43	2	--	16	128	80	11	11	62	0.4	6	0.9	--	--
			A	15.9	501	48	15.1	6,300	55	1	--	4	128	80	18	8	72	0.3	8	0.9	--	--
F.K.	60	F	A	15.8	507	44	20.9	7,000	48	2	1+	4	4>	40>	25	24	135	0.6	13	1.1	--	--
			A	15.6	519	47	7,200	55	1	2+	--	6	4>	40>	46	39	135	0.3	10	1.1	--	--
K.T.	56	F	A	12.1	373	37	7,900				1+	29	4>	40>	20	17	70	0.5	12	0.9	--	--
			A	11.6	377	34	4,800	61	4	--	--	24	16	40>	25	25	65	0.6	17	0.9	--	--
Y.Y.	52	F	B	13.6	446	40	6,200				3+	10	16	40>	20	16	73	0.3	14	0.8	--	--
			A	13.0	441		5,000	58	1	--	--	3	64	40>	29	19	76	0.5	13	0.8	--	--
J.K.	62	M	A	15.4	473	43	11,300	80	0	6+	24	64	40>	28	23	99	0.3	11	0.8	--	--	
			A	14.2	469	42	13,000					6+	35	61	40>	21	26	97	0.4	12	0.8	±
F.O.	18	M	A	15.3	451	42	9,600	85	0	4+	3	8	40>	71	45	90	1.2	16	1.2	±	--	
			A	16.3	509		8,000	64	1	--	--	4	32	40>	15	6	95	1.0	14	1.0	--	--
M.Y.	26	F	B	13.9	441	42	21.0	5,500			--	16	11	49	11	49	0.9	12	0.9	--	--	
			A	14.2	455	42	25.1	7,100	64	0	--	--	26	10	50	0.8	14	0.8	--	--	--	--
S.F.	31	M	A	17.8	548	48	15,400				4	8>	40>	23	39	110	0.3	13	1.0	+	--	
			A	17.5	553	49	9,100	70	3	--	--	4	40>	40>	33	32	103	0.3	14	0.8	+	--
K.Y.	72	F	A	12.0	394	38	40.7	11,100	74	1	5+	122	4>	40	18	23	82	0.5	19	0.8	--	--
			A	11.9	371	35	43.8	10,800	81	1	6+	96	19	19	78	19	78	0.5	13	0.7	--	--
K.H.	45	F	A	12.5	422	38	4,200	27	4	±	6	8	40>	39	46	172	0.4	15	0.9	--	--	
			A																			

*B: Before treatment
A: After treatment

あった。

副作用として、1例に発疹が認められた。この症例では、特に処置することなく治癒した。TMS-19-Q・GC錠投与前後の臨床検査成績は Table 7 のとおりで、発疹をきたした例で GOT, GPT のごく僅かの上昇がみられたほか、他の1例で GPT の僅かの上昇が認められた。そのほかの検査成績には全く異常が認められなかった。

III. 考 察

Kitasamycin (Leucomycin) は 1953 年に秦博士によって発見された *Streptomyces kitasatoensis* が産生する抗生物質であり、 A_1 , A_{3-9} の 8 成分からなる複合物であることが明らかにされている³⁾。この成分の一つであり、しかも主成分である Leucomycin A_5 の 3'' 位に propionyl 基を挿入することにより、新しい形の抗生物質である TMS-19-Q が作られた²⁾。このものは抗菌力が増強され、JM や MDM よりも 1~2 管優れたものとなり、しかも内服により高い血漿中濃度が得られるといわれている^{1,2)}。さらに、従来処方製剤の TMS-19-Q・O 錠から胃液酸度に影響されないような新しい改良処方製剤の TMS-19-Q・GC 錠になったところ、腸管からの吸収がよくなり、高い血中濃度が得られ、しかも个体差が少なくなったといわれている¹⁾。そこで、われわれも TMS-19-Q の抗菌力を 2~3 の臨床分離菌種について検討するとともに、TMS-19-Q・O 錠ならびに TMS-19-Q・GC 錠の臨床効果と副作用の有無を検討した。

TMS-19-Q の抗菌力については、臨床分離の *S. aureus*, *S. epidermidis* および *S. faecalis* の限られた菌種について測定したが、*S. aureus* と *S. epidermidis* では大部分が 0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、前者に 10%、後者に約 40% の高度耐性株が認められた。一方、*S. faecalis* では半数は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、さらに 15% が 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、30% は高度耐性株であった。これらを同時に測定した JM, MDM の MIC と比較すると、JM より 1~2 段階、MDM より 2 段階優れており、しかも高度耐性株が少なかった。これらの成績は他の施設での成績ともよく一致していた¹⁾。われわれの測定し得なかった *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* にも優れた抗菌力があり、多くは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であるが、*S. pyogenes* の 5% に高度耐性株が認められている。このことはマクロライド耐性株の多い菌種であり、注意しておく必要があろう。また、*Mycoplasma pneumoniae* や L-form 菌にも強力な抗菌力が認められており、嫌気性菌にはグラム陽性、陰性菌いずれにも優れた抗菌力がある¹⁾。

同時に、TMS-19-Q の主な代謝物として認められて

いる LM A_7 と LM V についても MIC を測定したが、LM A_7 は TMS-19-Q より 1 段階劣る抗菌力のもが多く、LM V は 4 段階近く劣っており、両者とも *S. faecalis* の高度耐性株が多くなっていった。

TMS-19-Q を呼吸器感染症を対象として臨床応用したときの臨床効果を有効率でみると、TMS-19-Q・O 錠では 87.5%、TMS-19-Q・GC 錠では 61.5% で、TMS-19-Q・GC 錠の方がむしろ悪い成績であったが、これは重症例が多かったことや *H. influenzae* のような TMS-19-Q が無効な菌種によるものが入っていたためで、全体としては比較的良好に奏効したと思われる。特に CEX や AMPC などの無効例にいずれも有効であったことは、起炎菌の種類による薬剤の選択が重要であることは当然であるが、有用な薬剤であると思われる。また同時に、薬剤の病巣内、臓器内移行性が問題であるが、肝臓によく移行し、肺にも比較的よいといわれている。しかし、血漿中濃度は TMS-19-Q・GC 錠 200mg の内服では 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 程度のピーク値にしかならないようで、増量の必要な場合も出てくるかも知れない。同時に尿中排泄率も 8 時間後で 2.9% と非常に低値である。全国集計での有効率は急性呼吸器感染症が 80%、慢性呼吸器感染症が 41% であるのと比較すると、ほぼ一致する成績かと思われる。

副作用として、TMS-19-Q・O 錠のとき口唇のしびれ感を訴えたものが 1 例、GC 錠のとき発疹 1 例で、7~11% であり、全国平均の 2.5% に比べると高頻度であった。臨床検査成績では 2 例にごく軽度の GOT, GPT の上昇が認められた。これも副作用出現例などであり、全国集計でみられる発現率 0.7~1.1% に比べると高頻度であった。さらに症例を増やして検討する必要がある。

文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム N。TMS-19-Q, 大阪, 1983
- 2) SAKAKIBARA, H.; O. OKEKAWA, T. FUJIWARA, M. OTANI & S. ŌMURA: Acyl Derivatives of 16-Membered Macrolides I. Synthesis and Biological Properties of 3''-O-Propionylleucomycin A_5 (TMS-19-Q). J. Antibiotics 34: 1001~1010, 1981
- 3) HATA, T & S. ŌMURA: Chemical and Biological Studies on Leucomycins (Kitasamycins). Drug and Drug Resistance in Bacteria. I. Macrolide Antibiotics and Lincomycin (ed. S. MITSUHASHI), University of Tokyo Press, pp. 267~291, 1971

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TMS-19-Q

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and YUKIO KUMAGAI

School of Health Sciences, The First Department of Internal
Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on TMS-19-Q, a propionyl derivative of leucomycin A₅, one component of kitasamycins, and results were as follows.

1) Antimicrobial activities

MICs of TMS-19-Q against various clinical isolates were determined with the inoculum size of 10⁸ cells/ml. Cumulative percentages of strains susceptible to 0.78 μg/ml or less were 91% for *S. aureus*, 63% for *S. epidermidis*, and 47% for *S. faecalis*. Percentages of strains resistant to 100 μg/ml were 10~30% for them.

MICs of JM and MDM for the same strains were 2~4 times inferior to those of TMS-19-Q.

2) Clinical efficacy

Three patients with pneumonia, 3 with acute bronchitis, 2 with acute exacerbation of chronic bronchitis and 1 with acute tonsillitis were treated with TMS-19-Q·O tablet daily dose of 0.6g for 3~42 days. Clinical responses were excellent in 3, good in 4, fair in 1, unknown in 1 patient. Side effect was observed in a patient, numbness of lips, and no change was seen in the laboratory findings.

Four patients with pneumonia, 4 with acute bronchitis, 1 with exacerbation of chronic bronchitis, 1 with chronic bronchitis, 2 with acute tonsillitis, 2 with acute pharyngitis and 1 with bronchial asthma with infection were treated with TMS-19-Q·GC tablet daily dose of 0.4~0.8g for 2~42 days. Clinical responses were excellent in 1, good in 7, fair in 3, poor in 2, unknown in 2 patients. Eruption was seen in a patient as side effect of TMS-19-Q·GC tablet. GOT and GPT elevation was seen in 2 patients.