

呼吸器感染症における TMS-19-Q の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・宇塚良夫・力富直人・永武 毅
 宍戸春美・高橋 淳・原田知行・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

TMS-19-Q は、消化管吸収の改善、抗菌力増大ならびに耐性菌に対する抗菌保持を目的に合成されたマクロライド系抗生物質である。そこで、今日の呼吸器感染症における本剤の位置付けを目的に研究を行なった。

呼吸器の主要病原菌に対する本剤の MIC は *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, および *Haemophilus influenzae* に対しては一峰性の分布を示し、それぞれ 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ であり、*Staphylococcus aureus* に対しては、0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の感受性菌 (70%) と >100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌とに分かれた。4 菌種とも、抗菌力は Erythromycin (EM) にやや劣るが、EM 耐性菌の一部にも抗菌力を示した。

慢性気管支炎の 1 例において、TMS-19-Q・GC 錠 200mg 空腹時内服にて、30 分後に血漿中濃度ピーク値 0.52 $\mu\text{g/ml}$, 120 分後に喀痰中濃度ピーク値 0.16 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。

呼吸器感染症 3 例に TMS-19-Q・O 錠, 16 症例に TMS-19-Q・GC 錠, 1 日 300~600mg 分 3 内服 5~14 日間の投与を行ない、O 錠で著効 2, 有効 1, GC 錠で著効 1, 有効 12, やや有効 1, 無効 2 の成績を得た。やや有効ないし無効症例は、いずれも *H. influenzae* が起炎菌として関与したものであった。副作用および臨床検査値異常の出現は全く認められなかった。

以上の結果、本剤は、呼吸器感染症、殊に急性感染症に優れた効果が期待される。ただし、*H. influenzae* に対しては他のマクロライド剤同様、臨床効果は不十分といわざるを得ない。

β -ラクタム剤とアミノグリコシド剤の相次ぐ開発と進歩により、今日の抗菌化学療法は、これら二系統の薬剤が担っているような様相を呈している。しかし、一方で、マクロライド剤、テトラサイクリン剤などの今日的意義の見直しの機運も高まりつつあり。

TMS-19-Q²⁾ は、東洋醸造株式会社が新たに開発したマクロライド剤で Leucomycin (LM) の誘導体である。従来、マクロライド剤は消化管からの吸収が β -ラクタム剤などに比べて劣り、血中濃度を高めるべくエステル化した製剤では肝障害が増加する傾向が認められていた。TMS-19-Q は、これらのマクロライド剤の欠点を改善し、かつ抗菌力の増強を企図したものであり、血中濃度上昇、肝障害の低減、ならびに抗菌力増強が達成されたものとされている。

そこで、我々は、これらの意図が臨床に反映されるか否かを検討するとともに、呼吸器感染症における本剤の位置付けと今日的意義について検討を行なった。

I. 方法および材料

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者喀痰の定量培養にて 10^7CFU/ml 以上に分離され、呼吸器病原性の明確な *Streptococcus pneumoniae* 22 株, *Staphylococcus aureus* 20 株,

Branhamella catarrhalis 26 株, *Haemophilus influenzae* 53 株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

接種菌液は、*S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* は、5% 馬脱線維血添加 Mueller Hinton Broth (BBL), *S. aureus* は Mueller Hinton Broth (BBL), *H. influenzae* は 5% 家兎消化血液加 Brain Heart Infusion Broth (BBL) (Fildes Broth) を用い、37°C 18 時間培養後それぞれ同一の液体培地にて 10^6CFU/ml に希釈して作製した。

感受性測定用培地は、Mueller Hinton Agar (BBL) を用い、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では 5% 馬脱線維血添加、*H. influenzae* では 5% 家兎消化血液添加にて作製し、タイピング・アパラーツ D 型〔武藤器械〕改良型を用いて被験菌を接種し、37°C 18 時間培養にて MIC を測定した。

2. 呼吸器病原 *Haemophilus influenzae* の L 型菌に対する抗菌力

慢性呼吸器感染症患者から分離された病原性の明確な *H. influenzae* 2 株を用いて L 型菌を誘導し、親株、L 型菌、および L 型菌から親株に復帰させたものについ

て、最小発育阻止濃度を測定した。

L型菌誘導および親株への復帰法：詳細は別著^{3,4)}にて報告したが、Ampicillin (ABPC) 1,000 μ g/ml, lysozyme, polyethylene glycol, hemin, nicotinamide adenine dinucleotide, 10% sucrose, および peptone を主成分とする液体培地に、*Neisseria perflava* の培養濾液を 0.5% 添加したものを L 型菌誘導用培地として用い、L 型菌の継代は、L 型菌誘導用培地から lysozyme と polyethylene glycol を除いた培地を用いた。L 型菌誘導用培地 50 ml に、*H. influenzae* の Fildes Broth 37°C 18 時間培養菌液 (10^8 CFU/ml) を 2.5 ml 接種し、37°C 静置培養にて L 型菌の誘導を行なった。誘導した L 型菌は継代用培地で 10 代以上にわたって継代し、親株を含まない L 型菌のみであることは、塗抹標本および 0.45 μ ミリポアフィルター濾液のみによる継代にて確認した。また、L 型菌継代用培地に 1.5% の Bacto Agar [Difco] を加えた寒天培地を用いて L 型菌のコロニーを確認した。

親株への復帰は、寒天培地上の L 型菌コロニーおよび液体培地で増殖した L 型菌液を、5% 家兎消化血液加 Brain Heart Infusion Agar [BBL] (Fildes Agar) に接種し、37°C 18~48 時間培養にて行なった。

L 型菌の MIC 測定法⁴⁾：液体培地希釈法にて測定したが、感受性測定培地には前記 L 型菌継代用培地を用い、各抗生物質の 2 倍希釈系列を作製した。接種菌液は、L 型菌継代用液体培地に約 10^8 CFU/ml に増殖した L 型菌液を用いた。接種菌液 0.1 ml ずつを抗生物質感受性測定用培地に各々接種し、37°C 24 時間培養後、各々の培地から 0.01 ml を L 型菌コロニー形成用寒天平板に接種し、37°C 5 日間培養を行なった。この寒天平板上の L 型菌コロニーの有無を顕微鏡で調べ、L 型菌コロニーの全く認められない抗生物質の最小濃度をもって L 型菌の MIC 値とした。

3. 血中濃度および喀痰中濃度

慢性気管支炎の増悪症例 1 例において、TMS-19-Q-GC 錠 600mg/日 3 分割、空腹時内服による治療を行ない、初回内服後の血中濃度および喀痰中濃度の測定を行なった。

血液はヘパリン加採血管により、1 回 5 ml の全血を採取し、直ちに 0.3 M DFP (Diisopropylfluorophosphate, $C_6H_{14}FO_3P$) を 50 μ l 加え、3,000rpm 10 分の遠心にて 2.0 ml の血漿を採取した。この血漿にアセトニトリル (CH_3CN) 6.0 ml を加えて混和し、15 分静置後、3,000rpm 15 分の遠心にて上清を採取し、室温にて減圧によりアセトニトリルを蒸発除去した後、1/15M リン酸緩衝液 pH 6.5 を 2.0 ml 加えて溶解し、測定用検

体とした。

喀痰は、秤量後 6.0 ml のアセトニトリルを加え、ユニバーサル・ホモジナイザー〔日本精機〕にて混和後、3,000rpm 15 分の遠心にて上清を採取した。室温にて減圧によりアセトニトリルを蒸発除去した後、1/15 M リン酸緩衝液 pH 6.5 を最初の喀痰重量分だけ加えて溶解し、測定用検体とした。

標準曲線用希釈系列は、TMS-19-Q 原末を 1/15 M リン酸緩衝液 pH 6.5 に溶解して作製した。

濃度測定は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。培地は Yeast Beef Agar [Difco] を用い、検定プレート〔日本医化器械〕を使用し、1 孔当りの検体量は 200 μ l とした。標準曲線は、最小自乗法によって求め、各試料の濃度を算出した。

4. 臨床的検討

(1) 対象症例

細菌性咽頭炎 2、急性扁桃炎 2、急性気管支炎 3、肺炎 1、慢性気管支炎 8、慢性肺気腫 2、および慢性細気管支炎 1 の計 19 症例の呼吸器感染症に対して本剤の投与を行なった。

(2) 投与方法・投与量

TMS-19-Q-O 錠 (旧処方製剤) 投与症例 3 例、TMS-19-Q-GC 錠 (消化管吸収改善のための改良処方製剤) 投与症例 16 例であるが、いずれも 1 日 300~600mg 分 3 内服 5~14 日間の投与を行ない、食前服用とした。

(3) 臨床効果の判定

本剤投与前、投与中、投与後に可能な限り細菌培養を実施して起炎菌の決定、起炎菌の消長の追求を行ない、自・他覚所見の改善、臨床検査所見の改善から、私どもの判定基準により、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階で判定した。

(4) 副作用の検討

自覚的ならびに他覚的臨床症状の観察とともに血液学的検査、肝腎機能検査、尿検査などを行ない、副作用の有無を検討した。

(5) L 型菌に対する治療の試み

L 型菌による感染再燃の繰り返しを疑われる慢性細気管支炎 (びまん性汎細気管支炎) 患者 1 例 (前記の対象症例 19 症例中の 1 例) において、 β -ラクタム剤による *Pseudomonas aeruginosa* の親型菌の消失に引き続いて TMS-19-Q-GC 錠 600mg/日、分 3、5 日間投与を行ない、全抗生物質投与中止後の感染再燃までの期間を比較することにより、本剤の L 型菌に対する効果を検討した。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

(1) *S. pneumoniae* (Fig. 1, Fig. 2 および Fig. 3)
 本剤の MIC 分布は、0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に有り一峰性の分布を示した。今回の 22 株中には、2 株のマクロライド剤耐性菌と考えられる菌株が存在し、その 2 株は Erythromycin (EM) で 0.78 $\mu\text{g/ml}$, Josamycin (JM) で 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$, LM で 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と明らかに他の株に比べて高い MIC 値を示したが、TMS-19-Q では 0.20 および 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で他菌株と同じ MIC 値を示した。2 株の耐性菌を除くと、抗菌力は、EM, TMS-19-Q, JM, LM の順に優れ、TMS-19-Q の代謝産物である LM A₇ は TMS-19-Q とほぼ同等の

Fig. 1 Susceptibility of respiratory pathogenic *S. pneumoniae* 22 strains

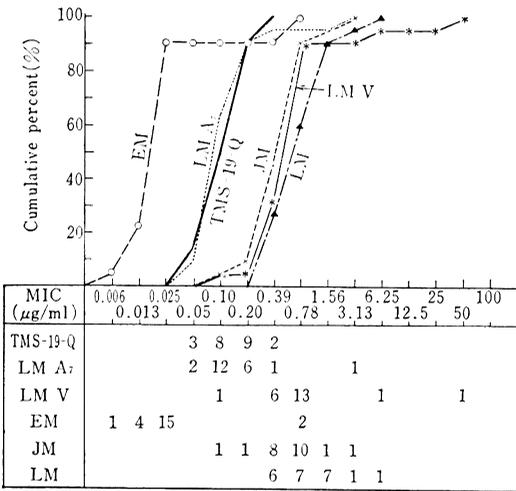


Fig. 2 Susceptibility of respiratory pathogenic *S. pneumoniae* 22 strains

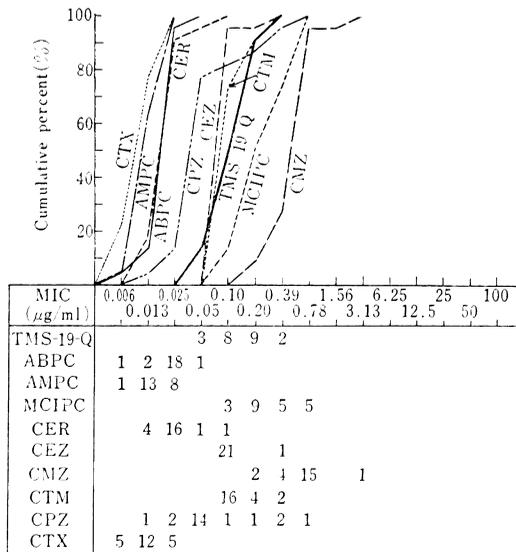


Fig. 3 Correlation of susceptibility of *S. pneumoniae*

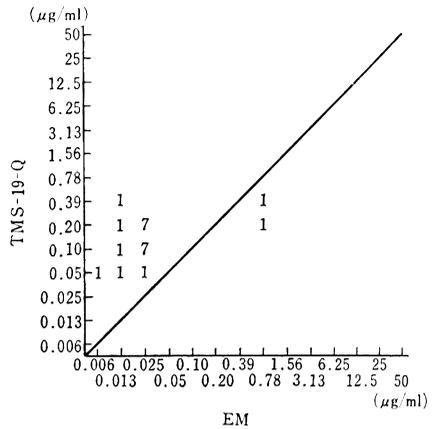
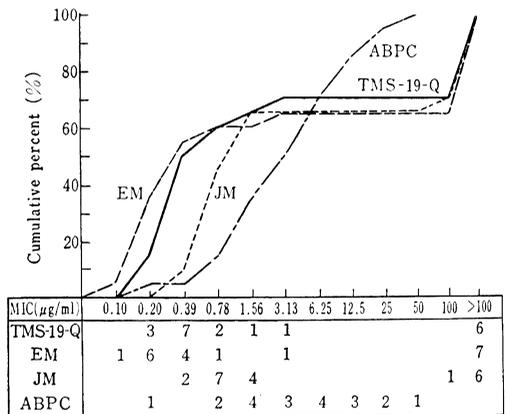


Fig. 4 Susceptibility of respiratory pathogenic *S. aureus* 20 strains



抗菌力を示し、LM V は TMS-19-Q よりは劣るが JM, LM と同等の抗菌力を示した。

β -ラクタム剤と比較すると、ABPC, Amoxicillin (AMPC) および Cefotaxime (CTX), Cephaloridine (CER) よりは抗菌力が劣り、Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM) とほぼ同等の抗菌力を示した。

(2) *S. aureus* (Fig. 4)

本剤の MIC は 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と >100 $\mu\text{g/ml}$ の 2 か所に分布し、感受性菌と耐性菌が明確に分かれた。EM, JM も同様に 2 群に分かれていたが、EM >100 $\mu\text{g/ml}$, JM 100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌 1 株に対し、TMS-19-Q は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力を示した。感受性菌についてのみ抗菌力を比較すると EM, TMS-19-Q, JM の順であった。

(3) *B. catarrhalis* (Fig. 5)

本剤の MIC 分布は 0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に一峰性の分

Fig. 5 Susceptibility of respiratory pathogenic *B. catarrhalis* 26 strains

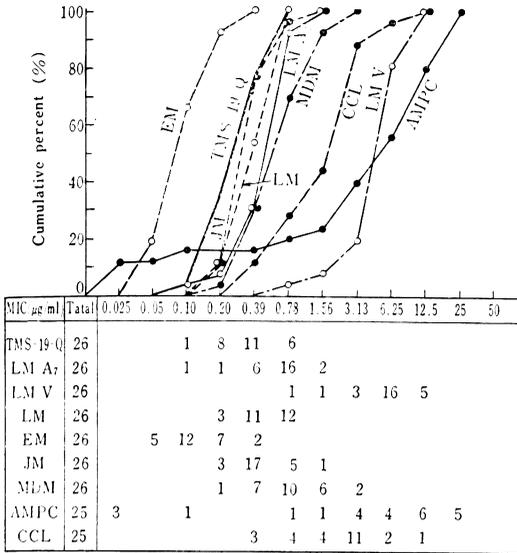
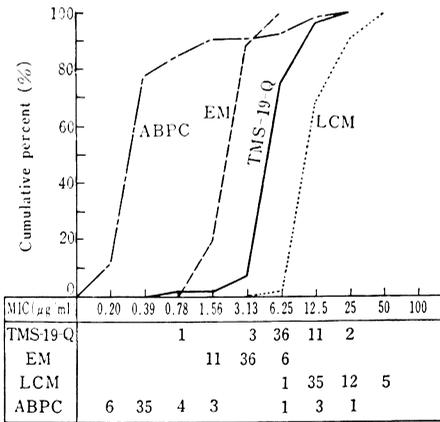


Fig. 6 Susceptibility of respiratory pathogenic *H. influenzae* 53 strains



布を示し、AMPC の幅広い二峰性分布とは非常に異なっている。他のマクロライド剤も本剤同様一峰性の分布を示し、抗菌力は EM, TMS-19-Q, JM, LM, Midecamycin (MDM) の順に優れていた。TMS-19-Q の代謝産物のうち、LM A₇ は本剤とほぼ同等の抗菌力を示したが、LM V は明らかに抗菌力が劣っている。

(4) *H. influenzae* (Fig. 6)

TMS-19-Q の MIC は、0.78 μg/ml 1 株の他は 3.13 ~ 25 μg/ml に分布し、ピークは 6.25 μg/ml であった。EM は 1.56 ~ 6.25 μg/ml に分布し、Lincomycin (LCM) は 6.25 ~ 50 μg/ml と抗菌力が劣っていた。ABPC は 0.2 ~ 1.56 μg/ml および 6.25 ~ 25 μg/ml の二峰性分布

Table 1 MICs of antibiotics against parent strains of *H. influenzae*, their L-forms, and the revertants

Antibiotics	Parent strains and revertants	L-forms
ABPC	0.1 ~ 25 μg/ml*	>1,000 μg/ml
CTX	0.013 ~ 0.05 μg/ml	>1,000 μg/ml
EM	1.56 ~ 6.25 μg/ml	3.13 μg/ml
TMS-19-Q	3.13 ~ 25 μg/ml	0.78 μg/ml
CP	0.39 ~ 6.25 μg/ml	0.39 μg/ml
LCM	12.5 ~ 50 μg/ml	12.5 μg/ml

*: 9.1% of strains tested were β-lactamase-producers

を示し、耐性菌はすべて β-lactamase 産生菌であった。

2. 呼吸器病原 *H. influenzae* の L 型菌に対する抗菌力

Table 1 に L 型菌と、その親株および一度 L 型菌にした後親株に復帰させた菌株の MIC 値を比較して示した。復帰株はコロニーによって MIC 値が異なり、親株は β-lactamase 産生の ABPC 耐性菌であったが、復帰株では、β-lactamase 産生能を失って感受性化したコロニーも認められた。

TMS-19-Q は、親株および復帰株の MIC 分布は 3.13 ~ 25 μg/ml であったが、L 型菌の MIC は 0.78 μg/ml であり、親型菌に比べ、L 型菌に対する抗菌力は明らかに優れていた。

EM は、親型 1.56 ~ 6.25 μg/ml に対し L 型菌 3.13 μg/ml で感受性の変化はなかった。ABPC, CTX の β-ラクタム剤については、L 型菌は >1,000 μg/ml で感受性を示さなかった。

3. 血中濃度及び喀痰中濃度

Table 2 に示したように症例 No. 11 の 62 歳女性、体重 41 kg の慢性気管支炎患者で TMS-19-Q・GC 錠、200 mg 空腹時内服後の血中濃度は、30 分後にピーク値 0.52 μg/ml を示し、以後、1 時間 0.38 μg/ml 2 時間 0.18 μg/ml と漸減した。喀痰中濃度は、投与前および内服後 20 分の喀痰は検出不能であり、内服 80 分後で 0.08 μg/ml、2 時間後 0.16 μg/ml、3.5 時間後で 0.12 μg/ml を示した。本症例は、*S. pneumoniae* による急性増悪症例であり、起炎菌に対する MIC 値は 0.20 μg/ml であり、実測された喀痰中濃度は僅かにこの値を下回ったが、起炎菌は除菌され、臨床効果は有効であった。

4. 臨床的検討

本剤で治療を行なった 19 症例を、TMS-19-Q・O 錠投与の 3 症例と TMS-19-Q・GC 錠投与の 16 症例に分け、概要を Table 3 および 4 に、臨床検査成績を Table

Table 2 Plasma and sputum levels of TMS-19-Q·GC tablet.

Case No. 11, T.A., Female, 62 y.o., 41kg, Chronic bronchitis, rheumatoid arthritis
TMS-19-Q·GC tablet 200mg orally administered before meal
($\mu\text{g/ml}$)

	Before	After administration					
		20 min.	30 min.	60 min.	80 min.	120 min.	210 min.
Plasma level	0		0.52	0.38		0.18	
Sputum level	0	0			0.08	0.16	0.12

Table 3 Results of the treatment with TMS-19-Q·O tablet

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose of TMS-19-Q (mg \times time \times days)	Clinical effect	Side effect
1	F.O.	56	F	47	Acute pharyngitis	Chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> (#) ↓ (-)	N.T.*	200 \times 3 \times 7	Good	(-)
2	S.F.	47	F	48	Acute tonsillitis	Gallstone Hemolytic anemia	<i>S. aureus</i> (##) ↓ (-)	N.T.	100 \times 3 \times 7	Excellent	(-)
3	H.K.	83	M	41	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $1\times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	N.T.	100 \times 3 \times 7	Excellent	(-)

* : Not tested

5 および 6 にそれぞれ示す。

(1) 起炎菌および細菌学的効果

起炎菌の推測できなかった肺炎の 1 例と、*P. aeruginosa* の L 型菌を疑った 1 例を除く 17 症例の起炎菌全 20 株の菌種別細菌学的効果を Table 7 に示す。17 症例中 14 例が単一菌感染、3 例が複数菌感染で、複数菌の組合せはすべて *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の組合せであった。菌種別に頻度と細菌学的効果を見ると、*S. pneumoniae* が 10 株と最も多く、そのすべてが本剤投与で除菌された。次いで *S. aureus* と *H. influenzae* が各々 4 株であるが、*S. aureus* がすべて除菌されたのに対して、*H. influenzae* は 4 株中、急性気管支炎症例で *S. pneumoniae* との複数菌出現の 1 株のみが消失し、慢性気管支炎症例の 3 株は本剤投与後も残存した。特に後者の 3 株中 2 株は、*S. pneumoniae* との複数菌感染であるが、TMS-19-Q により *S. pneumoniae* が除菌された後も本菌のみが残存した。その他の起炎菌は、*Streptococcus pyogenes* および *B. catarrhalis* が各 1 株であり、いずれも本剤により除菌された。

(2) 臨床効果

疾患別臨床効果を Table 8 に示す。TMS-19-Q·O 錠投与の 3 症例では著効 2、有効 1 で有効率 100%、TMS-19-Q·GC 錠投与の 16 症例では、著効 1、有効 12、やや有効 1、無効 2 で有効率 81% であり、全 19 症例での有効率は 84% であった。やや有効および無効の 3 症例はすべて *H. influenzae* が起炎菌として関与し、本剤投与後も *H. influenzae* が残存した症例であった。

(3) L 型菌に対する治療の試み

症例 No. 19, M. N., 73 歳, 女, 慢性細気管支炎, 胃癌 (胃切除術後) 貧血。

胃は 12 年前に切除しており、その後癌の再発はない。約 5 年前から、咳嗽、喀痰の出現増加に気付いており、年間を通じて膿性痰が持続するようになった。某病院にて治療を受けており、初期は *H. influenzae* による増悪を繰返し、その後 *P. aeruginosa* に菌交代したため当科に紹介され転入院した。合成抗菌剤、Cefmenoxime (CMX) と Cefsulodin (CFS) の併用投与などで *P. aeruginosa* は消失し臨床症状が改善するが、薬剤投与を中止すると 2~7 日で *P. aeruginosa* が再出現し臨床

Table 4-1 Results of the treatment with TMS-19-Q-GC tablet

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose of TMS-19-Q ($\text{mg} \times \text{time} \times \text{days}$)	Clinical effect	Side effect
4	M.T.	55	M	43	Acute pharyngitis	Left pneumonectomy Tuberculosis and Aspergilloma	<i>S. pyogenes</i> (##) ↓ (-)	N.T.*	200 × 3 × 7	Good	(-)
5	N.S.	58	F	43	Acute tonsillitis	Chronic bronchitis Angina pectoris	<i>S. aureus</i> (##) ↓ (-)	N.T.	200 × 3 × 7	Good	(-)
6	N.O.	52	F	76	Acute bronchitis	Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.10	200 × 3 × 7	Good	(-)
7	M.M.	77	F	40	Acute bronchitis	Congestive heart failure	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)	0.20	100 × 3 × 5	Good	(-)
8	M.M.	82	F	48	Acute bronchitis	Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ <i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)	0.10 6.25	200 × 3 × 5	Excellent	(-)
9	T.N.	22	M	59	Acute pneumonia	(-)	Normal flore ↓ Normal flora		200 × 3 × 14	Good	(-)
10	H.O.	72	F	64	Chronic bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.20	200 × 3 × 7	Good	(-)
11	T.A.	62	F	41	Chronic bronchitis	Rheumatoid arthritis	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.20	200 × 3 × 7	Good	(-)
12	K.T.	65	M	52	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	N.T.	200 × 3 × 7	Good	(-)

* : Not tested

Table 4-2 Results of the treatment with TMS-19-Q-GC tablet

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose of TMS-19-Q (mg \times time \times days)	Clinical effect	Side effect
13	T.T.	78	M	52	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	N.T.*	200 \times 3 \times 7	Good	(-)
14	K.W.	48	F	58	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ <i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	N.T. N.T. N.T.	200 \times 3 \times 5	Fair	(-)
15	S.O.	64	M	72	Chronic bronchitis	Hypertension Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ <i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ <i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$	N.T. N.T. N.T.	200 \times 3 \times 7	Poor	(-)
16	K.O.	53	M	53	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i> $4 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ <i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$	N.T. N.T.	200 \times 3 \times 5	Poor	(-)
17	S.M.	75	M	50	Chronic pulmonary emphysema	Chronic hepatitis Anemia Renal failure chronica	<i>S. aureus</i> $6 \times 10^6/\text{ml}$ ↓ (-)	N.T.	200 \times 3 \times 5	Good	(-)
18	K.H.	70	M	52	Chronic pulmonary emphysema	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	N.T.	200 \times 3 \times 7	Good	(-)
19	M.N.	73	F	39	Chronic bronchiolitis	Gastric cancer (operated) Anemia	L-form of <i>Paeruginosa</i> suspected		200 \times 3 \times 5	Good	(-)

* : Not tested

Table 5 Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with TMS-19-Q-O tablet

No.	RBC (×10 ⁶)		Hb(g/dl)		Hct(%)		WBC		Stab.(%)		Seg.(%)		Eos.(%)		ESR		CRP		CHA		M.pncumo, CF		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	439	415	12.7	13.0	38.2	38.6	4,000	4,000	1	1	48	43	3	2	17	11	+	-	32 × 32 ×	<4 ×	<4 ×	21	15	12	14	157	141	16	17	0.8	0.9		
2	415	406	12.4	12.5	36.2	35.2	8,400	4,900	9	5	61	45	1	2	26	20	+	-	8 × 16 ×	<4 ×	<4 ×	16	15	11	9	221	216	10	12	0.7	0.7		
3	403	396	13.0	12.6	40.0	37.0	10,600	7,200	2	2	72	54	3	4	30	21	+	-				24	20	18	15	5.3KA	6.4KA	23	18	1.2	1.0		

Table 6 Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with TMS-19-Q-GC tablet

No.	RBC (×10 ⁶)		Hb(g/dl)		Hct(%)		WBC		Stab.(%)		Seg.(%)		Eos.(%)		ESR		CRP		CHA		M.pncumo, CF		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
4	404	404	13.2	12.6	36.8	37.5	6,700	3,700	8	1	51	63	5	6	7	2	2	-	4 × 8 ×			14	15	7	7	181	146	14	12	0.9	0.9	
5	485	454	13.5	12.0	41.7	39.5	3,900	4,100	8	2	50	57	1	2	76	32	+	-	8 × 16 ×			27	26	19	24	210	169	10	11	0.8	0.6	
6	443	437	14.3	14.0	41.6	39.5	7,700	5,400	8	5	57	49	1	1	25	15	+	-				27	28	22	15	9.9KA	10.5KA	17	20	1.1	1.0	
7	499	408	16.2	14.1	48.0	43.0	5,800	4,300	8	6	41	51	1	1	13	4	±	-	4 × 4 ×			18	24	11	11	5.0KA	4.8KA	15	13	1.1	0.9	
8	406	377	13.6	12.6	41.0	40.0	7,900	4,900	1	2	71	48	1	4	8	15	-	-	4 × 4 ×			20	26	11	15	8.3KA	7.0KA	13	16	1.2	1.2	
9	453	481	14.5	15.3	41.4	44.0	5,200	6,200	7	4	48	70	1	2	10	2	+	-	4 × 4 ×	<4 ×	<4 ×	17	16	10	12	165	160	11	11	1.0	0.9	
10	545	523	14.7	14.3	45.9	44.3	8,600	8,300	4	6	47	63	7	5	26	23	2+	+	4 × 4 ×			20	19	8	4	204	206	11	9	0.8	0.9	
11	380	369	12.5	11.7	34.0	33.6	4,400	5,300	12	2	60	78	6	1	126	106	2+	±	32 × 32 ×			25	21	13	9	201	209	20	21	0.8	0.9	
12	430	407	13.8	12.8	40.2	38.0	5,600	4,500	5	4	68	62	1	1	25	18	2+	-				15	15	9	8	195	176	13	13	0.9	0.8	
13	494	479	16.0	15.7	48.0	48.5	9,700	4,800	6	1	64	61	0	5	58	12	6+	+	8 × 16 ×			18	24	13	17	153	145	14	13	1.1	1.3	
14	432	432	13.5	13.4	38.6	40.3	5,500	6,800	2	1	58	65	0	1	5	2	±	-				28	21	20	23	110	97	12	13	0.7	0.9	
15	394	381	11.8	11.2	35.5	33.6	4,900	6,100	5	11	60	64	4	5	10	9	+	+	N.T.	4 ×		20	19	12	14	135	133	13	15	1.1	1.0	
16	464	459	12.5	12.0	38.1	38.4	6,400	7,300	6	6	64	70	2	3	30	31	-	+	16 × 4 ×			34	44	38	32	192	169	10	13	1.0	1.0	
17	304	300	9.3	9.8	29.0	28.0	5,700	4,300	8	4	64	53	4	3	72	61	3+	+				28	31	8	7	4.3KA	4.3KA	26	28	2.8	2.9	
18	436	403	15.2	14.9	45.3	41.8	4,100	3,900	4	3	54	53	5	5	15	12	+	-				19	19	15	13	176	176	11	15	1.0	1.0	
19	306	299	9.1	8.7	26.4	25.8	4,600	4,200	4	4	44	24	5	4	65	65	-	-	256	512		27	22	11	11	154	179	11	13	0.8	0.7	

* : Not tested.

Table 7 Bacteriological response to TMS-19-Q treatment

Species	No. of strains	No. of strains		% of bacteriological cure
		Eradicated	Persisting	
<i>S. pneumoniae</i>	10	10		100 %
<i>S. aureus</i>	4	4		100 %
<i>H. influenzae</i>	4	1	3	25 %
<i>S. pyogenes</i>	1	1		100 %
<i>B. catarrhalis</i>	1	1		100 %
Total	20	17	3	85 %

症状が再び増悪するというを繰り返した。特に CMX と CFS による治療後の 2 回の再燃の経過から、*P. aeruginosa* の L 型菌が残存したために薬剤投与中止後短時日で再燃したことが疑われた。そこで、第 3 回目の CMX と CFS 併用治療により、*P. aeruginosa* が

喀痰から消失し、臨床症状が改善した時点で引続いて TMS-19-Q・GC 錠, 600mg/日, 分 3 投与を 5 日間行なった。抗生物質の投与を中止した後、菌の再出現と臨床症状増悪の有無について観察を続けたが、70 日間にわたって有意の細菌の出現を認めず、臨床症状増悪もなく退院した (Fig. 7)。

(4) 副作用

今回の TMS-19-Q 投与症例全 19 例において、自・他覚的副作用は全く認めず、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も全く認められなかった。

III. 考 察

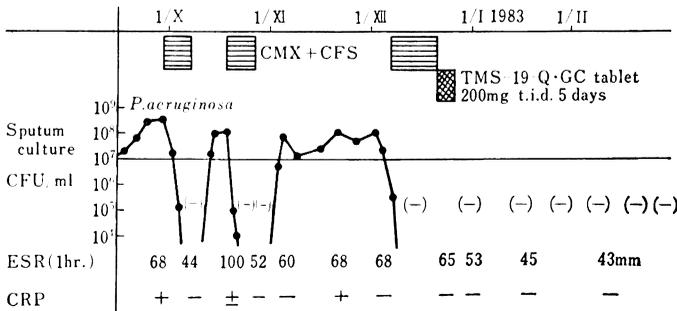
現在、抗菌性化学療剤の臨床使用の大半は β -ラクタム剤が占めており、呼吸器感染症の分野においてもこの変化は明確である。従来、急性上気道感染症および急性気管支炎、急性肺炎の主たる起炎菌は、グラム陽性球菌であり、それに *Mycoplasma pneumoniae* の流行が加わるという形であり、したがって、抗菌力の面からマ

Table 8 Clinical response to TMS-19-Q treatment

Drug	Diagnosis	No. of Cases	No. with response of				% of satisfactory clinical response
			Excellent	Good	Fair	Poor	
O tablet	Acute pharyngitis	1		1			100
	Acute tonsillitis	1	1				100
	Chronic bronchitis	1	1				100
	Subtotal	3	2	1			100
GC tablet	Acute pharyngitis	1		1			100
	Acute tonsillitis	1		1			100
	Acute bronchitis	3	1	2			100
	Acute pneumonia	1		1			100
	Chronic bronchitis	7		4	1	2	57
	Chronic pulmonary emphysema	2		2			100
	Chronic bronchiolitis	1		1			100
Subtotal	16	1	12	1	2	81.3	
Total	19	3	13	1	2	84	

Fig. 7 TMS-19-Q treatment against L-form of *P. aeruginosa*

Case No. 19, M. N., Female, 73 y. o., Chronic bronchiolitis, gastric cancer (operated)



クロライド剤にとって、上記呼吸器感染症の起炎菌頻度は都合の良いものであった。しかしながら、私共のこれまでの報告⁵⁾のように、1970年代に至り、慢性下気道感染症のみならず、急性肺炎や急性気管支炎においても、主要起炎菌の第1位が *S. pneumoniae* から *H. influenzae* に入れ替ったことから、臨床的にマクロライド剤無効の呼吸器感染症が増加することとなった。一方、経口ペニシリン剤の開発においては、AMPCやABPCの消化管からの吸収を高める目的で Talampicillin (TAPC)、Bacampicillin (BAPC) が合成され臨床応用されたことから、抗菌域が呼吸器感染症の主要起炎菌と一致し、かつ消化管からの吸収が良好なこれらの合成ペニシリン剤が、軽症・中等症の呼吸器感染症に対する治療薬の主体を占めるに至ったことは容易に理解されよう。しかしながら、今日、 β -ラクタム剤が抗菌性化学療法剤の大半を占める故か、再び起炎菌の側に大きな変動が起こりつつある。現在顕著な変化として認められているものは、 β -lactamase 産生 ABPC 耐性 *H. influenzae*⁶⁾ の問題および *B. catarrhalis* 感染症の増大である。特に後者は、その多くが β -lactamase 産生株であり、ABPC ばかりでなく、第1世代、第2世代セフェム剤にも耐性を示し、第3世代セフェム剤にすら耐性化の兆しが認められている⁷⁾。これらの起炎菌の変動は、一面からみれば、使用薬剤が一系統のものに偏ったときの危険性を示唆するものであろう。この観点から、抗生物質の選択は、単一のものに偏ることなく、症例に応じて変化をもたせるという考えも首肯されるものであろう。

今回の成績において、*B. catarrhalis* に対する TMS-19-Q の抗菌力は非常に優れたものといえる。殊に、多数の β -lactamase 産生 PC およびセフェム剤耐性菌を含んでいるにも拘らず、本剤ではすべて臨床的に効果の期待できる濃度で菌の発育を抑制しており、1例ではあるが、今回の *B. catarrhalis* 感染の慢性気管支炎で実際にその効果が認められた。

現在、当教室における呼吸器感染症の起炎菌内訳⁸⁾は、慢性気管支炎、慢性細気管支炎、気管支拡張症などの慢性下気道感染症では、単一菌感染で1位 *H. influenzae*、2位 *P. aeruginosa*、3位 *S. pneumoniae*、4位 *S. aureus*、5位 *B. catarrhalis* であり、複数菌感染では、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の混合感染が圧倒的に多い。今回の TMS-19-Q の MIC の成績および血中・喀痰中濃度の成績から、本剤の効果の期待される菌種

は、単一菌感染では約 15% を占めている。急性気管支炎、肺炎では、1位 *H. influenzae*、2位 *S. pneumoniae* であり、本剤の効果の期待される菌種は 22% を占めた。従来からいわれているように、急性感染症でグラム陽性球菌の関与が増すが、現在では下気道感染症や肺炎においては、*H. influenzae* の重要性は顕著であり、本菌種に十分な臨床効果の期待し難いマクロライド剤の使用にあたっては、このことを念頭において症例を選択する必要がある。

上気道感染症においても近年 *H. influenzae* による扁桃炎等が増加しているが、今回の症例にみるように、*S. aureus* や *S. pyogenes* の関与が大きく、この領域では、マクロライド剤の効果の充分期待される。

文 献

- 1) 松本慶蔵: Macrolide 系抗生物質。治療学, 8 (supple-1): 273~279, 1982
- 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 A₅ (TMS-19-Q). J. Antibiotics 34: 1001~1010, 1981
- 3) 穴戸春美, 高橋 淳, 松本慶蔵: *Haemophilus influenzae* L 型菌におよぼす *Branhamella catarrhalis* 培養液の効果。医学のあゆみ 128: 159~160, 1984
- 4) TAKAHASHI, A.; H. SHISHIDO & K. MATSUMOTO: The comparative minimal inhibitory concentrations of respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae*, their L-forms, and the revertants. XIII th International Congress for Chemotherapy, 1983 (Winna)
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症一起炎菌の正しい決定と感染症の変貌一。感染・炎症・免疫 10: 359~371, 1980
- 6) 穴戸春美, 高橋 淳, 他: β -lactamase 産生 Ampicillin 耐性インフルエンザ菌による慢性呼吸器感染症—その臨床細菌学的解析と化学療法—。臨床成人病, 11: 1791~1802, 1981
- 7) 永武 毅, 松本慶蔵, 他: 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: 1425~1432, 1982
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 他: 喀痰内細菌叢定量培養法—臨床的意義と $\geq 10^7$ /ml の再検討—。メディヤサークル 29(5): 181~199, 1984

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF TMS-19-Q IN RESPIRATORY INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, NAOTO RIKITOMI, TSUYOSHI NAGATAKE
HARUMI SHISHIDO, ATSUSHI TAKAHASHI, TOMOYUKI HARADA
and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical
Medicine, Nagasaki University

TMS-19-Q, a new semisynthetic macrolide antibiotic, was invented in order to improve absorption from intestine and antimicrobial activity against both sensitive and resistant strains to macrolide antibiotics. Laboratory and clinical studies were performed on TMS-19-Q to evaluate its usefulness in respiratory tract infection.

MICs of TMS-19-Q against *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*, main respiratory pathogenic bacteria, showed monophasic distribution with ranged 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$, and 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$, respectively. However, against *Staphylococcus aureus*, another main pathogen, biphasic distribution was observed with ranged 0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$ and over 100 $\mu\text{g/ml}$, and higher MIC phase consisted of resistant strains. Antimicrobial activities of TMS-19-Q against those four species were slightly inferior to EM, but TMS-19-Q inhibited growth of some resistant strains to EM.

Concentrations in plasma and sputum were examined after the administration of TMS-19-Q·GC tablet to one patient with chronic bronchitis. Maximum concentrations at the dose of 200mg before meal were observed 0.52 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min. in plasma and 0.16 $\mu\text{g/ml}$ at 120 min. in sputum.

Nineteen cases with respiratory tract infection were treated with daily doses of TMS-19-Q of 300~600mg divided 3 times for 5~14 days. Clinical effects of 3 cases treated with TMS-19-Q·O tablet were excellent in 2 and good in 1. Those of 16 cases treated with TMS-19-Q·GC tablet were excellent in 1, good in 12, fair in 1 and poor in 2. From each 3 cases with dissatisfied clinical result, *Haemophilus influenzae* was isolated as pathogenic bacteria.

No adverse reaction and abnormal laboratory finding was observed.

It was concluded that TMS-19-Q was an useful antibiotic for treatment of respiratory tract infection, especially acute one except for infection caused by *Haemophilus influenzae* as other macrolides.