

TMS-19-Q の臨床分離 *Streptococcus pyogenes* に対する抗菌性に関する検討

中 沢 進・佐 藤 肇・新 納 憲 司・平 間 裕 一・中 沢 進 一

昭和大学医学部小児科，都立荏原病院小児科

近岡秀次郎

総合高津病院小児科

大久保暢夫

東京都立衛生研究所

小児の各種材料より分離した *S. pyogenes* 147 株に対する TMS-19-Q の抗菌力を他の 10 薬剤と比較検討し，以下の結果を得た。

1. 本菌種に対する Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), および既存の macrolide 系抗生物質 (MLs) の最小発育阻止濃度 (MIC) の分布はいずれも二峰性を示し，それぞれは低濃度域の感受性株と高濃度域の耐性株と考えられた。しかし，TMS-19-Q では明確な二峰性を示す分布は得られなかった。なお， $\beta$ -lactam 系抗生物質の MIC はいずれも 0.025  $\mu$ g/ml 以下で，耐性菌は認められなかった。

2. 耐性菌は TC で 113 株 (77.4%)，CP で 83 株 (56.8%)，TMS-19-Q 以外の MLs 70 株 (47.9%) と高率に認められたが，TMS-19-Q に対しては 11 株，7.5% にすぎなかった。

3. TMS-19-Q と TC, CP あるいは TMS-19-Q 以外の MLs との間には感受性相関の認められない菌株が多く観察された。TMS-19-Q 以外の MLs 同士の間には明確な感受性相関が認められた。

4. 今回使用した菌株の T 血清型別は 93 株，64% が 12 型で，その他 1 型，4 型，6 型，28 型などであった。TMS-19-Q に耐性を示した 11 株はいずれも 12 型で，TMS-19-Q 以外の MLs, CP および TC にも耐性を示した。

5. TMS-19-Q は検討した 147 株のうちいずれかの薬剤に耐性であった 118 株に対しても良好な感受性を示し，その中でも MLs に耐性を示す頻度の高い 12 型の菌 93 株に対しても良好な感受性を示した。

*S. pyogenes* は小児科領域感染症における原因菌として重要な位置を占めているが，治療に当って Chloramphenicol, Tetracycline, Macrolides に対する耐性菌の増加が問題点として指摘されてきた。

TMS-19-Q (3'-O-propionylleucomycin A<sub>5</sub>) は東洋醸造株式会社で開発された新しい 16 員環 macrolide 系抗生物質であり，従来の macrolide 系抗生物質に比べ，抗菌力が強いとともに，耐性菌の一部に対しても抗菌力

を有する特徴が確かめられている<sup>1)</sup>。その化学構造を Fig. 1 に示した。

今回，*S. pyogenes* に対する TMS-19-Q の抗菌力を他の薬剤と比較検討する機会を得，本剤の特徴の一部を明らかにする成果が得られたので，今日までの概況について報告する。

## I. 方 法

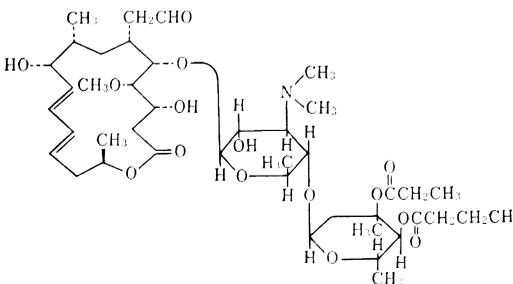
## 1. 供試菌株

最近の小児感染症各種材料から分離され，*S. pyogenes* と同定された 147 株を使用した。

## 2. 供試薬剤

Macrolide 系抗生物質 (MLs) として，TMS-19-Q (TMS), Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), Erythromycin (EM), Lincomycin (LCM) および TMS の生体内代謝産物の一つである Leucomycin A<sub>7</sub> (LM A<sub>7</sub>) を用いた。その他の薬剤として Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Benzylpenicillin (PCG),

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



Ampicillin (ABPC) および Cephaloridine (CER) を使用した。

3. 感受性測定法

感受性測定用培地として5%馬脱纖維素血清を添加したミューラーヒントン培地 (Difco) を用いて、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

4. 血清型別の決定

宮本<sup>3)</sup>の T 因子血清による凝集反応型別法を行ない、血清型を決定した。

II. 結果

1. 各種薬剤の MIC 分布

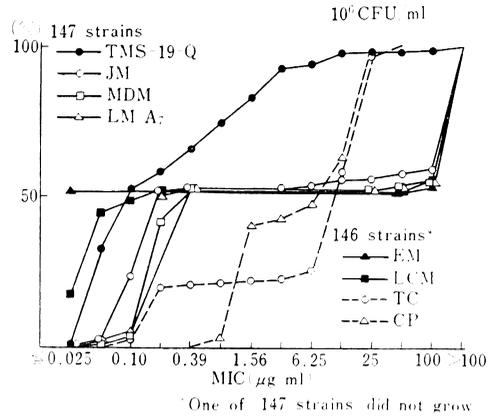
接種菌量の 10<sup>6</sup>CFU/ml における各種薬剤の MIC 分布を Table 1-1~2 および Fig. 2 に示した。既存の MLs の MIC は 0.025 μg/ml 以下あるいは 0.05 μg/ml から 100 μg/ml 以上まで分布していたが、JM, MDM, および LM A<sub>7</sub> では 0.39 μg/ml 以下と 6.25 μg/ml 以上あるいは 50 μg/ml 以上に、EM においては 0.025 μg/ml 以下と 100 μg/ml 以上に二峰性を示す分布であった。

CP では 0.78 μg/ml から 25 μg/ml までとその分布域は最も狭かったが、3.13 μg/ml 以下と 6.25 μg/ml 以上の二峰性の分布を示した。

TC の MIC は 0.10 μg/ml から 50 μg/ml と TMS 以外の MLs と CP の中間の分布を示したが、CP と同様 3.13 μg/ml 以下と 6.25 μg/ml 以上の二峰性の分布を示した。

一方、TMS も他の MLs と同様その MIC 分布は

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. pyogenes* isolated from pediatric infection to various antibiotics



0.025 μg/ml 以下から 100 μg/ml 以上と幅広かったが、他剤と異なり明らかな二峰性は認められず、低い濃度で発育阻止した菌株が多く存在した。各薬剤ごとに二峰性分布の高濃度域の MIC を示した菌株の発現率を求めると、JM, MDM, LM A<sub>7</sub>, EM および LCM で 47.6%, TC で 78.8%, CP で 56.8% であった。TMS では 6.25 μg/ml 以上の MIC を示した菌株は 7.5% にすぎなかった。また、MLs 感受性株に対する TMS の抗菌力は EM および LCM には少々劣るものの、16 員環 MLs である JM, MDM よりは 2~4 倍強く、TC および CP と比較しても低い MIC を示した。

なお、同時に測定した PCG, ABPC および CER の

Table 1-1 Susceptibility of *S. pyogenes* isolated from pediatric infection to various antibiotics

	MIC (μg/ml)														Total
	≤0.025	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	1	47	29	8	12	12	13	14	2	5	1		1	2	147
JM	1	2	31	42	1				2	3		3	2	60	147
MDM		1	4	57	15							2	2	66	147
LM A <sub>7</sub>		2	6	66	3							2	2	66	147
EM	76												2	68	146*
LCM	26	39	6	5									5	65	146*
TC			4	25	1	1	1	1	4	48	57	4		146*	146*
CP						5	55	3	7	24	52			146*	146*

\* : One of 147 strains did not grow.

Table 1-2 MIC of β-lactam antibiotics

	MIC μg/ml				Total
	≤0.0031	0.0062	0.0125	0.025	
PCG	5	73	69		147
ABPC		14	114	19	147
CER	6	54	87		147

Fig. 3 Correlogram of sensitivity between TMS-19-Q and JM

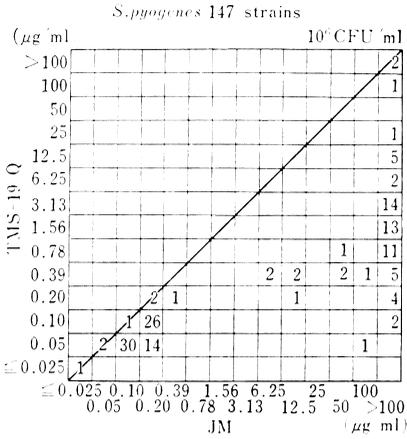


Fig. 6 Correlogram of sensitivity between TMS-19-Q and LCM

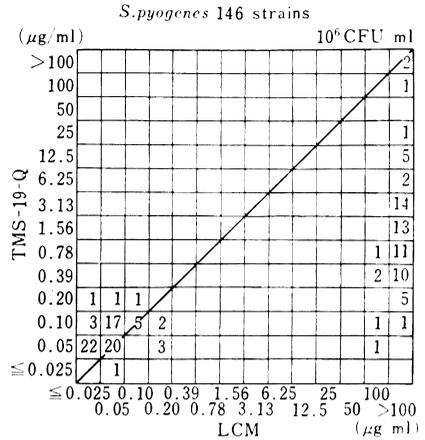


Fig. 4 Correlogram of sensitivity between TMS-19-Q and MDM

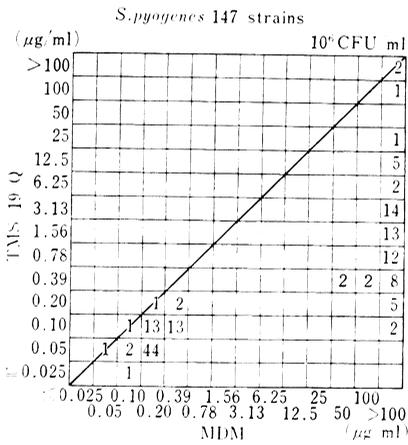


Fig. 9 Correlogram of sensitivity between TMS-19-Q and CP

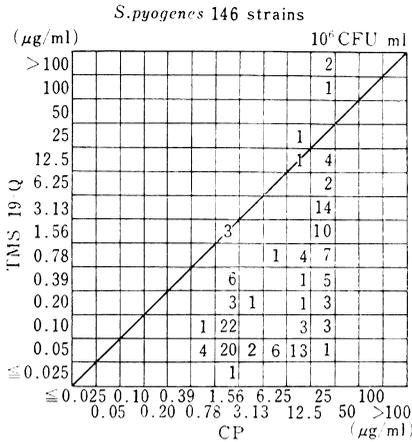


Fig. 12 Correlogram of sensitivity between JM and CP

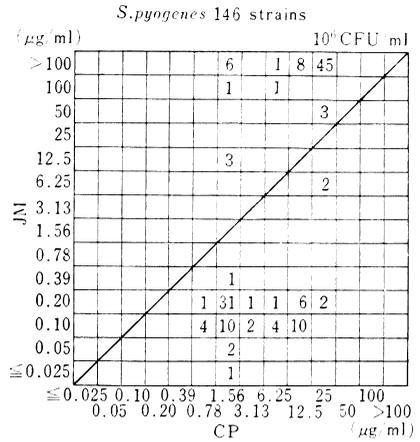


Fig. 10 Correlogram of sensitivity between JM and EM

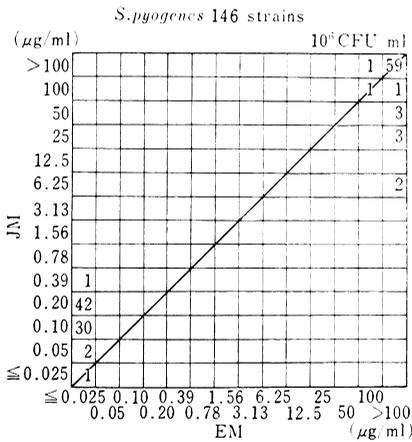


Fig. 13 Correlogram of sensitivity between TC and CP

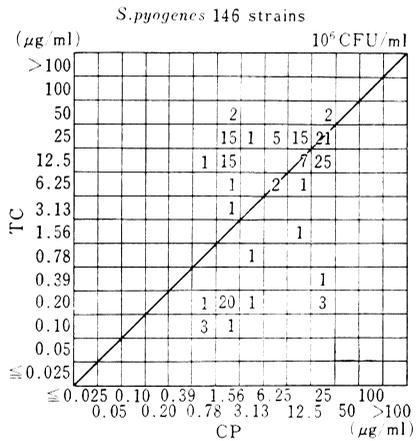
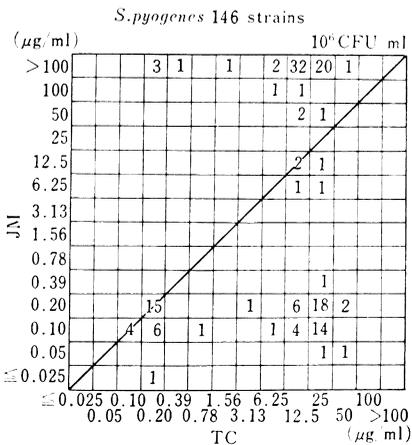


Fig. 11 Correlogram of sensitivity between JM and TC



MICはいずれも 0.025 μg/ml 以下であり、PCGおよび CER が幾分 ABPC よりも低い MIC を示した。

TMS と他の薬剤の感受性相関を Fig. 3~9 に、典型的な MLs として JM と EM の感受性相関を Fig. 10 に、また MLs の代表としての JM と TC あるいは CP との感受性相関を Fig. 11および12 に、CP と TC の感受性相関を Fig. 13 に示した。Fig. 10 から明らかなように EM, JM に代表される TMS 以外の MLs はそれぞれの抗菌力の強さに差は認められるものの同一の感受性相関を示した。TMS 以外の MLs と CP あるいは TC, TC と CP の間には相関が認められない菌株も比較的多く観察された。一方、TMS はいずれの薬剤との間にも相関の認められる菌株が少なかった。

2. 血清型別と耐性の検討

Table 2 Comparison of pattern of drug resistance and serotype

Pattern of resistance	Drug						Serotype						Total	
	TC	CP	MLs**	TMS-19-Q	1	4	5/27	6	11	12	18	22		28
○						8				14			1	2
○		○					7			3			8	5
○			○							10				
○			○							5			1	5
○		○								43				44
○		○		○						11				11
					6									
					6	8	1	7	1	93	2	4	12	12
				0	100		100	0	0	92.5	0	0	83.3	58.3
														80.8

118 strains

Pattern of resistance

Sensitive

Total Resistant rate (%)

\* : Nontypable

\*\* : Other than TMS-19-Q

本試験にて使用した147株の血清型別は1型6株、4型8株、6型7株、12型93株、18型2株、22型4株、28型13株、その他2株、型別不能12株であった。全薬剤のMICが測定可能であった146株の内、MIC分布で示された二峰性の高濃度域の菌株を耐性菌として、血清型別にその耐性パターンを示したのがTable 2である。なお、TMSについては明らかな二峰性を示さなかったため、JMに準じMIC 6.25 µg/ml以上の菌株を仮に耐性菌と定め検討した。

単剤耐性菌はTCのみで認められ12型と4型を主に25株であった。2剤耐性はTCとCP、TCとTMS以外のMLs、CPとTMS以外のMLsに認められ、TC、CP型は6型、28型を主に23株、その他の二剤耐性型はすべて12型で15株であった。TC、CPおよびTMS以外のMLsの3剤に耐性を示した株は44株で12型が殆どであった。また、TMSに耐性を示した11株は他のMLs、CPおよびTCに対しても耐性株であった。これを各薬剤ごとに検討した結果がTable 3であるが、耐性菌が認められない血清型別を除き、TCおよびCPに対してはいずれの菌型も高い耐性率を示したが、MLsに対する耐性菌は12型が殆どで、70株中1株が28型であったにすぎなかった。

検討した147株のうち、いずれかの薬剤に耐性を示した菌株118株に対する各薬剤のMIC分布をTable 4およびFig. 14に、また12型93株に対する各薬剤のMIC分布をTable 5およびFig. 15に示したが、いずれの場合においてもTMSの抗菌力が最も優れていた。

### III. 考 察

溶血性連鎖球菌についてはA群のみならず、B、CあるいはG群も含め小児感染症との関連性に注目され、古くより調査検討がなされている<sup>4)</sup>。また、1965年に全国的な規模で猩紅熱研究会が組織され、A群溶血性連鎖球菌の薬剤感受性と菌型の推移につき年次の検討がなされてきた。

このように小児感染症に重要な地位を占めている溶血性連鎖球菌に対して、種々有効な抗菌性物質が開発されてはきたが、それらの使用頻度が高まるにつれ耐性菌が増加してきたことが大きな問題点として挙げられよう。

大久保ら<sup>5,6)</sup>はCPおよびTCに対するA群溶血性連鎖球菌の耐性菌をMICで25 µg/ml以上を示した菌株と定めているが、本報ではそれぞれの薬剤で示された二峰性感受性分布のうち、高濃度でその発育が抑制される菌株を耐性菌とした。しかし、明確な二峰性分布を示さなかったTMSについては、その感受性分布を考慮してMICが6.25 µg/ml以上の菌株を仮に耐性菌と定め検討した。

Fig. 14 Sensitivity distribution of *S. pyogenes* which resists to any drug, 118 strains

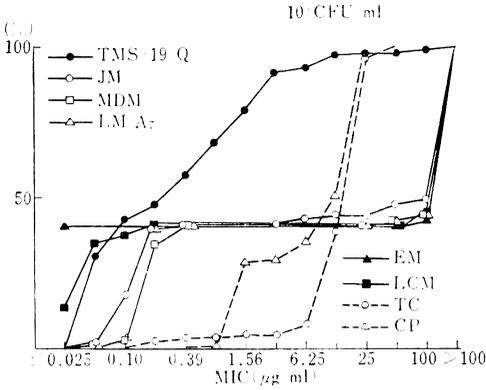


Fig. 15 Sensitivity distribution of *S. pyogenes* serotype 12, 93 strains

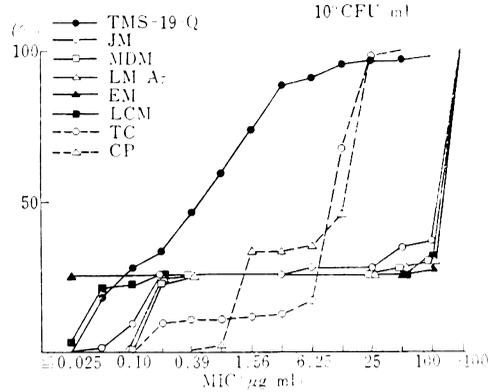


Table 3 Comparison of the incidence of drug resistance and serotype

Serotype \ Drug	4	6	12	28	et**	Others	Total
TC	8 (100%)	7 (100%)	81 (87.1%)	10 (83.3%)	7 (58.3%)	0	113 (77.4%)
CP	0	7 (100%)	62 (66.7%)	9 (75.0%)	5 (41.7%)	0	83 (56.8%)
MLs*	0	0	69 (74.2%)	1 (8.1%)	0	0	70 (47.9%)
TMS-19-Q	0	0	11 (11.8%)	0	0	0	11 (7.5%)
No. of strains	8	7	93	12	12	14	146

\* : Other than TMS-19-Q

\*\* : Nontypable

Table 4 Susceptibility of *S. pyogenes* which resists to any drug, 118 strains (10<sup>6</sup>CFU/ml)

	MIC (µg/ml)														Total
	≤0.025	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		36	14	6	12	12	13	14	2	5	1		1	2	118
JM		2	19	26	1				2	3			2	2	60
MDM		1	2	38	7								2	2	66
LM A <sub>7</sub>		1	3	43	1								2	2	66
EM	48													2	63
LCM	16	25	3	4										5	65
TC				3	1		1		4	48	57	4			118
CP						1	33	1	7	24	52				118

Table 5 Susceptibility of *S. pyogenes*, serotype 12, 93 strains (10<sup>6</sup>CFU/ml)

	MIC (µg/ml)														Total
	≤0.025	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		17	9	5	12	12	13	14	2	5	1		1	2	93
JM		1	8	15					2	3			3	2	59
MDM			1	21	2								2	2	65
LM A <sub>7</sub>			1	22	1								2	2	65
EM	24													2	67
LCM	3	17	1	3										5	64
TC				9	1		1	1	4	47	28	2			93
CP						2	29		2	10	50				93

諸家の報告によると<sup>5,6,7)</sup>、薬剤耐性とT血清型別の間には相関が認められ、TC単独耐性菌は4型に、CP、TC 2剤耐性菌は6型に多く認められ、MLs耐性は12型にその他の薬剤耐性を伴って多く発現するとされている。

今回、我々が使用した *S. pyogenes* 147株の内4型8株はいずれもTC単独耐性、6型7株はすべてTC、CPの2剤耐性株であった。また、TMS以外のMLsについてはほぼ同様の耐性動態を示したため、一括して取り扱ったが、耐性株は70株に認められ、その内69株が12型、1株は28型で、いずれも多剤耐性株であった。これらの成績は前述した報告とよく一致する結果であった。

一方、今回検討した薬剤の内、新しい16員環 macro-lide系抗生物質であるTMS-19-Qは既存のMLsはもとより、CPあるいはTCとも全く異なった成績であった。すなわち、今回検討した147菌株の内、その50~80%がCP、TC、あるいはMLsに対し耐性を示したにもかかわらず、TMSのMIC 6.25 µg/ml以上の菌株は11株、わずか7.1%にすぎなかった。また、いずれかの薬剤に対して耐性を示した118株、あるいはMLs耐性菌の殆どを占めたT血清型別12型の菌株93株に対するMIC分布で6.25 µg/ml以上を示した株はいずれも11株でその発現率はそれぞれ9.3%および11.8%であった。また、その11株はTC、CPおよび他のMLsに対してもいずれも高度耐性株であった。

このように、TMSは開発の経緯および化学構造式からはMLsの一員として位置付けられるが、*S. pyogenes*に対する抗菌力からは、既存のMLsと同じ観点では論じられないと思われる。*S. pyogenes*に対しては今回の我々の成績および既報<sup>6,7)</sup>からβ-ラクタム系抗生物質が良好なMICを示し、耐性菌も見出されず治療上の問題は少ないとも考えられる。しかし、原因菌の確定に時

間がかかること、小児領域感染症の原因菌にはβ-lactam系抗生物質に効果を示さない *Mycoplasma*、*Campylobacter*なども考慮する必要があり、これらの点からMLsやTCは本領域感染症の治療に有効な薬剤であることは言を待たない。近年、血清型別12型の菌株の流行が低下しており、それに伴いMLs耐性 *S. pyogenes*のEM耐性が低下してきたとの報告<sup>8)</sup>もあるが、それでも36%がEMあるいはLCM耐性菌とのことである。

以上の観点からTMSは小児領域感染症の治療面で今後有用な薬剤と考えられた。

#### 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) 日本化学療法学会 MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 宮本 泰：レンサ球菌-A群レンサ球菌の凝集反応による型別法。臨床検査 13: 1085~1091, 1969
- 4) 柳下徳雄、宮地 宏、小野泰治、岡島重孝：最近8カ年の猩紅熱の臨床観察。日本伝染病学会誌、218, 1964
- 5) 大久保暢夫、近藤治美、柏木義勝、柴田 実、小野川 尊：1978~79年分離のA群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と菌型について。感染症学雑誌、56: 2~13, 1982
- 6) 大久保暢夫、柏木義勝、柴田 実、永瀬金一郎：1976~77年猩紅熱患者由来A群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と菌型について。感染症学雑誌、53: 498~504, 1979
- 7) 飯村 達、永瀬金一郎：猩紅熱患者分離A群レンサ球菌菌型の23年間の変遷。感染症学雑誌、56: 1092~1102, 1982
- 8) 藤田晃三、井関憲一、吉岡 一、丸山静男、早苗信隆、前川静枝、山口とも：1978~1980年に臨床分離したA群溶連菌の血清型と抗生剤感受性；Erythromycin耐性率の減少。感染症学雑誌、57: 776~781, 1983

## STUDIES ON ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF TMS-19-Q AGAINST CLINICAL ISOLATES OF *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, KENJI NIINO,

YUICHI HIRAMA and SHIN-ICHI NAKAZAWA

Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University  
and Tokyo Ebara Municipal Hospital

HIDEJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

NOBUO OKUBO

Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

Antimicrobial activity of TMS-19-Q against 147 strains of *S. pyogenes* was compared with those of tetracycline (TC), chloramphenicol (CP) and macrolides (MLs : erythromycin, josamycin, midecamycin, lincomycin and leucomycin A<sub>7</sub> (a metabolite of TMS-19-Q)). The results obtained were as follows :

1. Susceptibility distribution patterns against TC, CP and other MLs were biphasic, and higher MIC phases consisted of resistant strains. However, against TMS-19-Q, no distinct biphasic pattern was observed and almost all strains were sensitive.

2. Resistant ratio in the strains tested were 7.5% (11 strains) to TMS-19-Q, 77.4% (113) to TC, 56.8% (83) to CP and 47.9% (70) to other MLs.

3. In a majority of the strains, no cross-resistance between TMS-19-Q and TC, CP or other MLs was observed, while between other MLs it was obviously observed.

4. Main serotype was type 12 (64%, 93 strains) and others were type 1, 4, 6 and 28. Eleven strains resistant to TMS-19-Q were serotype 12 and were resistant to TC, CP and other MLs.

5. TMS-19-Q inhibited the growth of 118 strains resistant to other drugs and 93 strains of serotype 12 at lower concentrations.