

筋注用 Erythromycin 製剤の使用経験

松下光延・元林 篤・湯浅充雄

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任 徳田源市教授)

(昭和 39 年 9 月 14 日 受付)

はじめに

Penicillin-G のブドウ球菌に対する効果が否定的になるにつれて、耐性ブドウ球菌感染症の治療にマクロライド系抗生物質および合成ペニシリンのはたす役割はだんだん大きくなって来た。

最近におけるマクロライド系抗生物質に対するブドウ球菌の耐性率は 10~20% と考えられており、中でも Erythromycin (EM) は耐性ブ菌感染症治療には、まず第 1 に選択されるべき薬剤といわれている。

EM は元来経口投与が原則とされ、EM base より EM propionate へ、さらに EM estolate へと改良され、その臨床効果も良くなって来ているが、臨床的には必ずしも常に経口投与が可能な症例ばかりとは限らず、重症で非経口的な投与方法によらざるを得ない場合がある。

われわれは、今回 EM の新しい誘導体である EM ethyl succinate の筋注用製剤 (Erythrocin I. M) の提供をうけたので、若干の基礎的事項に加えて本剤の臨床成績を報告する。

1. Erythromycin 感受性の現況

前述のように EM はブ菌感染症に対する第 1 選択剤といわれているので、臨床材料から分離された病原ブ菌について EM に対する感受性を調査してみた。

調査の対象としたブ菌は昭和 38 年 4 月より昭和 39 年 3 月までの 1 年間に本学附属病院中央検査室細菌検査部で検出分離された病原ブ菌のうち Pc-G, SM, CP, Tc, EM および KM のすべてに対する感受性を 3 濃度 Disk 法によつて検査された 401 株についてである。

この集計の結果は Table 1 のようで、Pc-G には 78.1%, SM には 70.5% が全く感受性を示さず、CP には 33.9%, Tc には 39.1%, EM には 22.7% が感受性を示さないことがわかった。これは KM に対する成績が 16.2% であるのと大差はない。

いいかえれば、現在 EM に対しては 77.3% が種々の程度で病原ブ菌は感受性を持つており、EM は他のマクロライド系抗生物質と共にブ菌感染症に対する治療剤として有力なもの 1 つであるといえる。

2. Erythrocin I. M について

本剤は他の EM 誘導体に比して刺戟性が少なく安定

であるといわれる EM ethyl succinate の Polyethylene glycol 溶液であり、1 ml 中、EM ethyl succinate 50 mg, Benzyl Alcohol 9 mg, Butyl Aminobenzoate 20 mg を含んだ粘稠な溶液である。

3. 血中濃度

本剤 100 mg 1 は回筋注後の血中濃度を *Staph. aureus* 209 P を試験菌とする重層法によつて測定した。成人 2 例について行なつた成績は Table 2 のようで 2 時間後に平均 0.8 mcg/ml の peak level を示したが、12

Table 1. 臨床分離病原ブ菌の抗生物質感受性分布

Antibiotics	(卅)	(卍)	(+)	(-)
Pc-G	6 1.4%	27 6.7%	55 13.8%	313 78.1%
SM	3 0.7%	36 8.4%	79 20.4%	283 70.5%
CP	14 3.4%	49 12.2%	178 44.5%	160 33.9%
TC	11 2.7%	24 5.7%	209 52.5%	157 39.1%
EM	23 5.7%	111 27.4%	176 44.2%	91 22.7%
KM	33 8.2%	144 35.6%	159 40.0%	65 16.2%

Table 2. Blood Levels of Erythromycin in Adults after a single Intramuscular Injection of 100 mg. (mcg/ml)

Case No.	1	2	4	8	12 hrs.
1	0.3	0.7	0.5	0.08	Trace
2	0.3	0.9	0.7	0.1	Trace
Average	0.3	0.8	0.6	0.09	Trace

Table 3. Blood Levels of Erythromycin in Adults after the Intramuscular Injection of 100 mg each 6 hours. (mcg/ml)

Case No.	1	2	4	8	24 hrs.
1	0.3	0.6	0.6	0.6	1.02
2	0.2	0.7	0.6	0.8	1.30
Average	0.25	0.65	0.6	0.7	1.16

Table 4. 耐性ブ菌 Erythromycin の感受性

No.	E-M Base (mcg/ml)	E-M ES (mcg/ml)	No.	E-M Base (mcg/ml)	E-M ES (mcg/ml)
1	6.25	6.25	11	50.0	50.0
2	12.5	12.5	12	1.56	1.56
3	25.0	25.0	13	12.5	12.5
4	0.78	0.78	14	1.56	1.56
5	6.25	6.25	15	12.5	12.5
6	25.0	25.0	16	25.0	25.0
7	3.13	3.13	17	50.0	50.0
8	50.0	50.0	18	0.78	0.78
9	50.0	25.0	19	1.56	1.56
10	0.78	0.78	20	3.13	1.56

E-M ES : Erythromycin ethyl succinate.

時間後にはほとんど証明することが出来なかつた。

また本剤 100 mg を6時間毎に筋注した2例の血中濃度は Table 3 のようで peak level に近い血中濃度が維持され、むしろ多少蓄積される傾向を示した。

以上の値は、われわれがかつて行なつた EM 300 mg の経口投与時の血中濃度測定成績と比較して決して劣らないものであり、本剤は比較的よく生体に吸収されるものであると思われる。

Table 5. Clinical Data from Patients treated with Erythrocin I. M.

Case No.	Age	Clinical diagnosis	Microorganism obtained	Dose mg	Clinical Response
1	22	Cystitis acuta	<i>Staph. aureus</i>	300×3	+
2	23	Cystitis acuta	<i>Staph. aureus</i>	300×5	+
3	30	Infect. of Perineal tear	?	300×3	+
4	25	Infect. of Ope. Wound	<i>Staph. aureus</i>	300×3	+
5	32	Mastitis	?	300×6	+
6	30	Pelveoperitonitis	?	300×3	-
7	34	Infect. of Ope. Wound	<i>Staph. aureus</i>	300×4	+
8	52	Parametritis	<i>Staph. aureus</i>	400×3	+
9	37	Cystitis acuta	<i>E. coli</i>	400×3	-
10	36	Pyelocystitis	<i>Staph. aureus</i>	400×5	+
11	47	Cystitis acuta	<i>Staph. aureus</i>	400×3	+
12	55	Pyelocystitis	<i>E. coli</i>	400×5	-
13	47	Pyelocystitis	<i>E. coli</i>	400×7	-
14	32	Parametritis	<i>Staph. aureus</i>	400×5	-
15	29	Infect. of Ope. Wound	<i>Staph. aureus</i>	400×5	+
16	26	Mastitis	?	400×5	-
17	27	Infect. of Ope. Wound	<i>Staph. albus</i>	400×7	+
18	4 d.	Pyodermia	<i>Staph. aureus</i>	200×3	-
19	6 d.	Pyodermia	<i>Staph. aureus</i>	200×3	-
20	5 d.	Pyodermia	<i>Staph. aureus</i>	200×4	+
21	4 d.	Bronchitis	?	200×3	-

4. 抗菌力

ブイヨン希釈法によつて EM ethyl succinate の抗菌力を測定した。*Staph. aureus* 209 P 株の M. I. C. は 0.25 mcg/ml であり、*E. coli* NIHJ 株のそれは 50 mcg/ml であつて、他の EM 誘導体および EM Base の結果と全く一致した。

また、臨床材料より分離した教室保存の耐性ブ菌 20 株に対する本剤の感受性を同じく、ブイヨン希釈法で測定した結果を Table 4 に示した。

この成績でも EM base とその M. I. C. はほとんどが一致した。

したがつて、EM ethyl succinate は他の EM 誘導体に比し少なくとも *in vitro* での抗菌力には差がないと考えられる。

5. Erythrocin I. M の臨床使用成績

本教室 8 例、国立奈良病院産婦人科 7 例、国立舞鶴病院産婦人科 6 例、計 21 症例に本剤を使用した。症例はすべて入院患者で出来る限り起炎菌の分離につとめた。

注射部位は成人ではほとんどの症例では上腕三角筋内投与を行ない、2、3 の症例と新生児は臀筋内投与を行なつた。

その成績を Table 5 に一括表示した。

各症例によつて投与量、投与方法が異なるが、21 症例

中 12 例に有効であり、特に症例 1 の Cystitis および症例 17 の手術創感染には著効を示した。症例 18, 19, 20, 21 はいずれも生後 4 日～6 日の新生児であるが、毎 6 時間に 50 mg (1 ml) ずつ投与しても膿皮症に対して奏効したと思われる症例は 1 例のみであった。

また症例 9, 12, 13 のようなグラム陰性桿菌による尿路感染症には無効であった。

6. 副作用

上腕三角筋内投与、臀筋内投与と注射部位の如何にかかわらず全例が注射局所の疼痛を訴え、特に症例 6, 8 は投与を中止し、症例 14 はこれ以上投与を継続出来なかつた。

また症例 10, 12, 13, 17 はいずれも上腕三角筋内投与を行なつたが、かなり強度な硬結の形成を認めた。症例 18～21 は比較的短期間の臀筋内投与であるが、注射局所の発赤はかなり強度で投与を中止した。

一般に抗生物質の筋肉内投与は疼痛が強く、かつ硬結形成等の随伴現象がみられることが多いが、本剤もこの点について製剤的にもう一工夫ほしいところであり特に十分な経口投与の出来ぬ症例や新生児のために本剤を躊躇なく使用することは出来なかつた。また Allergic Reaction 等他の副作用は 1 例も経験しなかつた。

おわりに

EM ethyl succinate の筋注用製剤について検討し、

次のような結果をえた。

1) 本剤 100 mg 筋注後の血中濃度は 2 時間後に Peak Level の 0.8 mcg/ml を示した。

2) 本剤 100 mg 毎 6 時間投与により有効血中濃度が維持されると考えられる。

3) EM ethyl succinate の抗菌力は EM Base のそれと同程度であつた。

4) 本剤を投与した 21 症例の中ブ菌が証明されたのは 13 症例。その中 10 例に臨床効果を認めた。

5) 注射部位の如何を問わず、全例に注射局所に比較的強い疼痛を訴え 21 例中 4 例に硬結形成を認めた。新生児 4 例は局所の発赤が強く投与を中止した。

徳田教授の御指導後校閲を感謝する。また臨床症例の観察に協力された国立舞鶴病院の青河博士、国立奈良病院の近藤博士に深謝する。

参考文献

- 1) 真下：最新医学，15，6，25，1960.
- 2) 藤井，他：Chemotherapy，8，5，469，1961.
- 3) 青河・産と婦，28，1，138，1961.
- 4) 青河，松下：産婦の世界，13，12，85，1961.
- 5) 真下："，15，7，3，1963.
- 6) 真下：産と婦，31，3，1，1964.
- 7) METZGER, W.I. *et al.* : Antibiotics Annual. 1958～59, 383.