

Acetyl-Spiramycin の 臨 床 研 究

石山俊次・坂部 孝・汐 沙都也・古橋雅一
高橋右一・笠置 達・長崎祥佑・川上 郁
西岡伸也・中山一誠・大島聡彦・岩井重富
岩本英男

日本大学医学部石山外科教室

(昭和 43 年 2 月 23 日受付)

緒 言

1954 年 PINNERT-SINDIO ら及び L. NINENT らにより *Streptomyces ambofaciens* の培養濾液から, Spiramycin が抽出され, 今回さらに協和醸酵工業株式会社より新たに, Spiramycin の誘導体として Acetyl-Spiramycin が開発された。Acetyl-Spiramycin は従来の Spiramycin に比較して, 血中濃度および臓器内濃度等において優れた成績を示すとされており, 我々も基礎的および臨床治療成績について検討したので報告する。以下 Acetyl-Spiramycin を A-SPM, Spiramycin を SPM と略す。

1. A-SPM の抗菌作用に及ぼす諸因子の検討(表 1)

i) 血清の影響

Heart infusion agar に馬血清(極東)を 50%, 25%, 5% の割合にそれぞれ加え, 黄色ブドウ球菌 209 P 株および寺島株に対する A-SPM の最小発育阻止濃度(MIC)

表 1 A-SPM の *Staph. aureus* に対する抗菌作用に及ぼす諸因子の影響 (mcg/ml)

		209 P 株	寺島株
血 清	50%	3.12	6.25
	25%	3.12	6.25
	5%	3.12	6.25
	Control	3.12	6.25
	pH	5	25.0
6		3.12	6.25
7		3.12	6.25
8		1.56	3.12
Control		3.12	6.25
菌 量	10 ⁵	1.56	3.12
	10 ⁶	3.12	6.25
	10 ⁷	3.12	6.25
	10 ⁸	6.25	12.5
	10 ⁹	25.0	50.0
	Control	3.12	6.25

を測定し, 血清非添加群のそれを対照した。50%, 25%, 5% の各血清添加で, 209 P 株に対しては血清を加えない対象と同様に 3.12 mcg/ml で, 寺島株に対しても同様に 6.25 mcg/ml でそれぞれ発育を阻止され, この両株に対する抗菌力は馬血清によつて影響されない。

ii) pH の影響

培地の pH を 5, 6, 7, 8 の 4 段階に調整して黄色ブドウ球菌 209 P 株に対する MIC を測定すると, pH 7.2

表 2 抗菌スペクトル

	SPM	A-SPM
<i>Staph. aur.</i> 209 P	1.56	3.12
" Terajima	3.12	6.25
" Smith	1.56	3.12
" Newman	1.56	3.12
<i>Streptococcus</i> S 23	1.56	3.12
" T 6	3.12	6.25
" T 12	0.8	1.56
" Mg	3.12	6.25
" Cook	3.12	6.25
" <i>faecalis</i>	1.56	3.12
<i>Diplococcus pneum.</i> Type I	1.56	3.12
<i>Micrococcus flavus</i>	0.4	1.56
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.2	0.4
<i>C. diphtheriae</i>	0.4	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	3.12	3.12
" ATCC 6633	3.12	3.12
<i>Bacillus cereus</i>	3.12	3.12
<i>K. pneumoniae</i>	>100	>100
<i>E. coli</i> B	6.25	25
" BMW	100	>100
" K 12	50	100
" NIH	>100	>100
" NO 2 (field)	>100	>100
" NO 14 (field)	>100	>100
<i>Shigella flexneri</i> 2 a	>100	>100
<i>Ps. fluorescens</i>	>100	>100

とした対照群の MIC は 3.12 mcg/ml であつたが、pH 5 では 25 mcg/ml、pH 6 および pH 7 では 3.12 mcg/ml、pH 8 では 1.56 mcg/ml でそれぞれ発育を阻止され、酸性側で抗菌力の減弱が認められた。また、寺島株においても 209 P 株と全く同様の成績を示した。

iii) 菌量の影響

接種菌量を $10^5 \sim 10^9$ に変えて A-SPM の MIC を測定した。209 P 株、および寺島株、両者とも接種菌量による抗菌力の差が認められた。

2. A-SPM の抗菌スペクトル

教室保存の標準株および若干の病巣分離株に対する抗菌スペクトラムを、0.05 mcg/ml から 100 mcg/ml までの濃度系列で寒天平板希釈法により測定した (表 2)。

A-SPM の黄色で菌に対する抗菌力は 3.12~6.25 mcg/ml、連鎖球菌に対しては 1.56~6.25 mcg/ml で発育を阻止するが、この成績は同時に測定した SPM の抗菌力に比しそれぞれ倍数希釈系列の 1 段階高濃度であつた。大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、赤痢菌に対しては両者とも抗菌力は低い。

次に、外科感染症より分離した、コアグラゼ陽性、マンニト分解、および DN-ase 陽性のブドウ球菌 238 株について、A-SPM はか 12 種類の抗生剤に対する感受性分布を、寒天平板希釈法を用い検討した。希釈系列は 100 mcg/ml より 2 倍希釈し、0.05 mcg/ml までとした。増菌培地は Bacto-Peptone (Difco)、pH 7.2 を使用、培養時間は 18~24 時間、また平板培地は Heart infusion agar (栄研) (pH 7.4) に画線し、37°C、24 時間後にその最小発育阻止濃度を測定した (表 3、表 4)。その成績では A-SPM に対する感受性分布は、12.5 mcg/ml に半数以上の 151 株 (63.4%) が分布して高いピークをなし、12.5 mcg/ml 以下で発育を阻止されたもの

は 205 株 (86.1%) であつた。25 mcg/ml 以上を耐性株とみなすと、25 mcg/ml に 26 株 (11.0%)、50 mcg/ml 以上に 7 株 (2.9%) であつた。いつぼう、SPM に対する感受性分布についてみると、12.5 mcg/ml にピークがあり、12.5 mcg/ml 以下に、169 株 (71.0%) が分布しており、25 mcg/ml には 56 株 (23.5%)、50 mcg/ml 以上には 13 株 (5.5%) であつた。他のマクロライド系抗生剤に対する感受性分布では、Erythromycin は 0.2~0.8 mcg/ml の間に 189 株 (79.4%) が分布し、1.56 mcg/ml 以下には 207 株 (87.0%) をしめており、耐性株の分離頻度は 31 株 (13.0%) であつた。Leucomycin に対する感受性分布については、1.56~3.12 mcg/ml の間に 155 株 (65.1%) が分布しており、3.12 mcg/ml 以下に 213 株 (89.5%) の感受性分布を示していた。耐性株の分離頻度は、25 株 (10.5%) であつた。Oleandomycin に対する感受性分布は、3.12 mcg/ml 以下に 179 株 (56.5%) 存在しており、Oleandomycin の耐性限界 3.12 mcg/ml 以上には、104 株 (43.5%) の耐性率を示した。Lincomycin に対する感受性分布は、3.12 mcg/ml 以下に 228 株 (95.7%) をしめており、そのピークは 1.56 mcg/ml を中心として分布していた。また

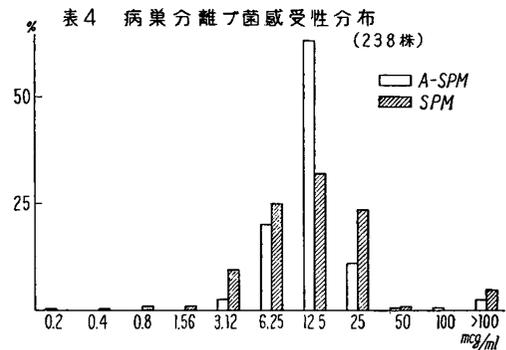


表 3 病巣分離黄色ブ菌感受性分布

mcg/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	計
PC-G	5	5	42	12	10	18	29	22	16	7	14	11	47	238
TC	1		14	39	43	24	24	19	4	5	5	13	47	''
CP			5		2	9	23	106	67	8	9	5	4	''
SM			13	3	22	18	17	24	49	16	14	16	46	''
KM			13	19	15	35	28	43	68	4	2	3	8	''
EM	2	4	89	47	53	12	5	2	3	1	2	3	15	''
OM				12	11	36	75	68	18	4		1	13	''
LM			26	12	20	68	87	8		3	2	3	9	''
SPM				1	2	2	23	60	81	56	2		11	''
A-SPM			1				5	48	151	26	1		5	''
LCM			1	24	79	94	28	2	2	2		1	3	''
NB	11	13	68	114	19	8		3		1	1			''

表 5 A-SPM の 交 叉 耐 性

(mcg/ml)

No.	strain number	Phage type	PC-G	CER	CET	SM	TC	CP	EM	OM	LM	SPM	A-SPM	LCM	NB	GM
1	58	I	>100	25	0.8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6.25	6.25
2	179	NT	3.12	0.4	0.4	>100	>100	6.25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.2	0.8
3	181	Mixed	6.25	1.56	0.4	>100	1.56	6.25	0.8	1.56	1.56	6.25	12.5	0.8	0.2	0.8
4	203	Mixed	1.56	0.4	0.4	0.8	0.8	100	3.12	1.56	>100	12.5	12.5	1.56	0.8	1.56
5	210	Mixed	0.8	0.4	0.4	0.8	0.8	12.5	3.12	>100	3.12	25	12.5	1.56	0.8	0.1
6	216	I	>100	0.4	0.8	>100	6.25	100	100	1.56	3.12	12.5	12.5	25	0.8	1.56
7	226	Mixed	>100	0.8	1.56	0.2	>100	6.25	0.8	1.56	3.12	6.25	6.25	3.12	1.56	0.8
8	237	NT	6.25	0.2	0.4	0.2	1.56	25	50	1.56	3.12	6.25	6.25	>100	0.8	0.1
9	247	II	6.25	0.2	0.8	>100	0.4	12.5	>100	1.56	3.12	12.5	12.5	>100	0.4	0.05
10	261	Mixed	>100	0.4	0.8	0.4	>100	6.25	0.8	1.56	3.12	6.25	0.2	3.12	0.8	0.05
11	271	Mixed	>100	3.12	0.4	>100	0.8	12.5	1.56	12.5	1.56	12.5	12.5	1.56	1.56	0.8
12	325	I	100	3.12	1.56	>100	>100	1.56	>100	6.25	3.12	3.12	6.25	0.8	0.4	1.56
13	327	Mixed	100	3.12	1.56	12.5	1.56	1.56	25	3.12	3.12	3.12	6.25	6.25	0.2	1.56
14	334	Miscel	100	6.25	>100	6.25	3.12	6.25	>100	3.12	3.12	6.25	12.5	3.12	0.2	0.8
15	481	NT	6.25	25	50	100	1.56	12.5	0.8	3.13	3.12	25	25	25	50	0.8
16	571	III	100	1.56	0.4	>100	>100	12.5	0.8	6.25	3.12	6.25	12.5	1.56	0.4	3.12
17	598	I	>100	1.56	0.8	>100	>100	50	>100	>100	3.12	12.5	12.5	3.12	0.4	0.8
18	613	NT	>100	3.12	0.8	>100	>100	6.25	0.8	6.25	1.56	12.5	6.25	3.12	0.4	1.56
19	614	NT	>100	1.56	0.8	25	>100	12.5	0.8	12.5	3.12	12.5	12.5	1.56	0.2	1.56
20	621	NT	>100	1.56	0.8	>100	>100	50	0.8	3.12	0.2	25	12.5	1.56	0.2	1.56

表 7 臨 床 使 用 症 例

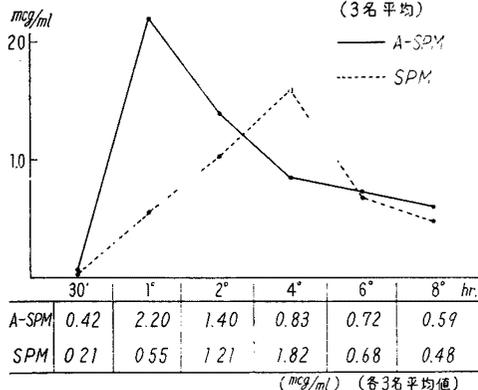
症例	性	年齢	病 名	白血球数	起 炎 菌	1 日 使 用 量 (mg)	使 用 日 数 (日)	使 用 総 量 (mg)	補 助 療 法	副 作 用	効 果
1	♂	36	左 肘 部 瘤	10,000		800	5	4,000	冷湿布	(-)	(-)
2	♂	68	右 足 背 皮 下 膿 瘍	6,800	<i>Staph. aur.</i>	1,600	4	6,400	切 開	(-)	(-)
3	♂	20	右 足 拇 指 瘰 癧	5,000	<i>Staph. aur.</i>	1,600	3	4,800	切 開	(-)	(+)
4	♀	17	左 下 腿 瘤	11,200	<i>Staph. aur.</i>	800	3	2,400	切 開	(-)	(+)
5	♂	36	左 下 腿 瘤	8,700	<i>Staph. aur.</i>	1,600	4	6,400	切 開	(-)	(+)
6	♂	19	左 大 腿 瘤	6,800	<i>Staph. aur.</i>	1,600	6	9,600	切 開	(-)	(+)
7	♂	31	左 膝 部 瘤	9,000	<i>Staph. aur.</i>	1,600	6	9,600	切 開	(-)	(+)
8	♂	19	臀 部 瘤	12,800	<i>Staph. aur.</i>	1,000	5	5,000	切 開	(-)	(+)
9	♂	43	右 足 蜂 窩 織 炎 右ソケイリンパ腺炎	8,800		1,600	3	4,800	冷湿布	(-)	(+)
10	♀	56	左 下 腿 瘤 右ソケイリンパ腺炎	10,200	<i>Staph. aur.</i>	1,600	5	8,000	切 開	(-)	(+)
11	♀	54	右 上 腕 蜂 窩 織 炎	6,400		800	4	3,200	冷湿布	(-)	(+)
12	♀	39	左 腕 窩 リンパ腺炎	9,500	<i>Staph. aur.</i>	1,600	5	8,000	切 開	(-)	(+)
13	♀	33	右 下 腿 瘤	8,900	<i>Staph. aur.</i> <i>α-Strept.</i>	800	3	2,400	切 開	(-)	(+)
14	♂	36	右 足 蜂 窩 織 炎 右ソケイリンパ腺炎	13,600		800	5	4,000	冷湿布	(-)	-

100 mcg/ml 以上に 4 株の高度耐性株が認められた。

病巣分離黄色ブドウ菌より無作為にとり出した 20 株について A-SPM の交叉耐性を検索した(表 5)。OM, LM, SPM の 3 剤に対しては高い交叉耐性が認められるが、

EM に高度耐性の 9 株中 7 株は A-SPM には 12.5 mcg/ml 以下の感受性を示した。他の抗生剤に対しては著るしい交叉耐性はみられなかつた。

表6 A-SPM, SPM 250mg 投与後の血中濃度 (3名平均)



3. 血中濃度 (表 6)

A-SPM および SPM 250 mg を健康成人 3 名にそれぞれ別の時期に内服させ、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間後に採血して測定した。測定法は、Cup 法を用い Penassay agar 6.0 ml を Base agar とし、それに 24 時間斜面培地に培養した。試験菌、*Sarcina lutea* PCI, 1001 株の生理的食塩水浮遊液の菌量、 10^6 を含んだ Penassay agar 4.0 ml を Seed agar として重層し測定した。なお培地の pH は 7.2 とした。3 例平均の血中濃度の成績では、A-SPM は、投与後 1 時間で最高血中濃度、2.2 mcg/ml に達し、以後徐々に減少し、2 時間値では 1.4 mcg/ml、4 時間値で 0.83 mcg/ml、6 時間値で 0.72 mcg/ml、8 時間値でもなお 0.59 mcg/ml を保っていた。いつぼう SPM の血中濃度は、1 時間値で 0.55 mcg/ml、2 時間で 1.21 mcg/ml、4 時間値で 1.82 mcg/ml と最高血中濃度に達し、6 時間値で 0.68 mcg/ml、8 時間値では 0.48 mcg/ml であった。すなわち A-SPM は投与後、1 時間ですみやかに最高血中濃度に達し、以後徐々に減少していくのに対し、SPM は、徐々に血中濃度が上昇し 4 時間でピークとなり以後減少する。

4. 臨床成績 (表 7)

外科感染症 14 例に対し、A-SPM を使用しその臨床効果を検討した。臨床使用症例を疾患別にみると、癰 7 例、癰とリンパ腺炎 1 例、蜂窩織炎とリンパ腺炎 2 例、蜂窩織炎、癰疽、皮下膿瘍、リンパ節炎各 1 例で、全例表在性の急性化膿症であった。起炎菌の検索を行なった 10 例では、*Staphylococcus aureus* 単独感染 9 例、 α -*Streptococcus* との混合感染 1 例であった。

A-SPM の使用量は 1 回 200~400 mg 内服、1 日使用量 800~1,600 mg で、日数は 3~6 日、使用総量は 2,400~9,600 mg、平均 5,600 mg であった。

臨床効果の判定基準は、教室の坂部が日本化学療法学会東日本支部第 12 回及び第 14 回総会で報告した点数による効果判定基準に従った。その成績は、著効 1 例で 7.1%、有効 10 例で 71%、無効 3 例で 21.9% であり、有効率は 78.1% であった。副作用は全く認められなかった。

7. 結語

A-SPM の体液内濃度、抗菌作用に及ぼす諸因子の検討、病巣由来黄色ブ菌の感受性分布ならびに臨床使用成績について検討した。

1) A-SPM 250 mg 内服後の血中濃度は 1 時間で最高濃度に達し、2.20 mcg/ml となり以後徐々に減少し 8 時間値でも 0.59 mcg/ml の濃度を保っていた。いつぼう SPM 250 mg の内服では 4 時間で最高血中濃度に達し、1.82 mcg/ml を示した。A-SPM は SPM に比し速やかに、且つ高い血中濃度が得られる。

2) 抗菌作用に及ぼす諸因子の検討では、血清の影響は認められなかったが、pH の影響では酸性側で抗菌力の減弱が認められた。また、菌量による抗菌力の影響も認められた。

3) A-SPM はグラム陰性桿菌に対しては抗菌力は低く、グラム陽性球菌に対しても SPM に比し抗菌力はやや低い。

4) 病巣から分離した黄色ブ菌、238 株の感受性分布では、12.5 mcg/ml 以下に 86.1% が分布していた。いつぼう SPM の感受性分布では 12.5 mcg/ml 以下に 71.0% が分布していた。OM, LM, SPM と交叉耐性が認められた。

5) 外科感染症患者 14 例の使用成績では著効 7.1%、有効 71%、無効 21.9% であり、有効率 78.1% であった。

6) 副作用は全くなかった。

参考文献

- 1) 中沢昭三, 他: 新しいスピラマイシン誘導体, Acetyl-Spiramycin に関する基礎的研究. *J. Antibiotics*, Ser. B 19-2, 90, 1966
- 2) 高平汎志, 他: Acetyl Spiramycin に関する基礎的研究. *ibid.* Ser. B 19-2, 95, 1966
- 3) 清水喜八郎, 他: Acetyl-Spiramycin の基礎的臨床的研究. *ibid.* Ser. B 19-6, 423, 1966
- 4) 河盛勇造, 他: アセチル スピラマイシンの抗ブドウ球菌性に関する実験的研究. *ibid.* Ser. B 20-1, 10, 1967
- 5) 荒谷春恵, 他: Acetyl-Spiramycin に関する薬学的研究. *ibid.* Ser. B 19-5, 379, 1966
- 6) 余昌英, 他: Acetyl Spiramycin の外科領域における使用経験. *ibid.* Ser. B 19-5, 385, 1966
- 7) 石井哲也, 他: 外科領域における Acetyl Spiramycin の基礎および臨床成績. *ibid.* Ser. B 19-

- 8) 中村隆, 他: Acetyl Spiramycin について。 of antibacterial activity. Brit.J.Pharm. 19:
ibid. Ser. B 19-6, 428, 1966 99-110, 1962
- 9) R.SUTHERLAND: Spiramycin; A reappraisal

A CLINICAL STUDY ON ACETYL-SPIRAMYCIN

S. ISHIYAMA, T. SAKABE, S. USHIO, M. FURUHASHI, U. TAKAHASHI,
T. KASAGI, S. NAGASAKI, I. KAWAKAMI, N. NISHIOKA,
I. NAKAYAMA, S. OSHIMA, S. IWAI & H. IWAMOTO

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University

The result of clinicolaboratory and clinical study on acetyl-spiramycin, which is a new derivative of spiramycin, is presented in this paper.

The highest serum concentration of acetyl-spiramycin was 2.20 mcg/ml on average one hour after single administration of 250 mg orally in healthy adults, while that of spiramycin was 1.82 mcg/ml on average 4 hours after oral administration of 250 mg.

Minimal inhibitory concentration of acetyl-spiramycin to 238 strains of *staphylococcus aureus* in surgical fields was tested. 151 Strains out of 238 (63.4%) were distributed at concentration of 12.5 mcg/ml, and 205 strains (86.1%) were inhibited to growth in concentration less than 12.5 mcg/ml. On anti-staphylococcal activity of acetyl-spiramycin, it seems to have a cross resistance to spiramycin, leucomycin and oleandomycin.

Oral use of 800~1,600 mg of acetyl-spiramycin daily were tried on 14 cases of surgical infections including 9 cases of *staphylococcus aureus* infection and 1 case of mixed infection of *staphylococcus aureus* and α -*streptococcus*. Good clinical response were observed in 11 cases and 1 of them was excellent.