

Acetylspiramycin の臨床検討

上田 泰・松本文夫・中村 昇・斎藤 篤
野田一雄・古屋千鶴子・大森雅久
慈恵医大上田内科

(昭和 43 年 2 月 23 日受付)

Spiramycin から出発した Acetylspiramycin(以下、AC-SPM と略)は Spiramycin(以下、SPM と略)に比較して血中濃度、臓器内濃度ともに高く、感染動物実験でもすぐれた効果のあることが報告されている。私達も本剤について下記の諸点を検討した。

I. 病巣由来の coagulase 陽性ブドウ球菌に対する AC-SPM の感受性

病巣より分離した coagulase 陽性ブドウ球菌 25 株に対する本剤の MIC を 100 mcg/ml から 0.1 mcg/ml までの 2 倍稀釈系列で平板稀釈法によつて測定 (使用培地は heart infusion 寒天培地で、接種菌量は 10^8 で、37 °C 24 時間培養後判定) すると、表 1 の如き成績となる。すなわち感受性は 3.2~25 mcg/ml に分布し、25 株中 17 株が 6.3 mcg/ml 以下で発育が阻止される。いつぼろ、SPM の感受性は 3.2~50 mcg/ml にある。私達の調べたブドウ球菌では両剤との間に有意の差は認められない。

II. 吸収、排泄

1) 血中濃度

健康成人 (5 例) について AC-SPM および SPM を cross over して経口投与し、血中濃度を測定した。両剤ともそれぞれ早朝空腹時 1 回 100 mg あるいは 200 mg 経口投与し、投与後 1, 2, 4, 6 時間の血中濃度を枯草

菌 PCI-219 株を検定菌とした cup 法で測定した。

5 例の血中濃度の平均値は図 1 に示す如くである。両剤の血中濃度を比較すると、100 mg 1 回経口投与では peak は投与後 2 時間値にあり、AC-SPM は 0.82 mcg/ml, SPM は 0.62 mcg/ml を示した。また 200 mg 1 回経口投与の peak (2 時間値) は AC-SPM で 1.0, SPM で 0.72 mcg/ml という値を示し、100 mg, 200 mg 投与のいずれも AC-SPM に高い血中濃度がえられた。血中濃度のその後の消長をみると、AC-SPM 100 mg 経口投与の 4, 6 時間値は 0.4, 0.24 mcg/ml であ

図 1 Acetylspiramycin の血中濃度
健康成人 5 例平均

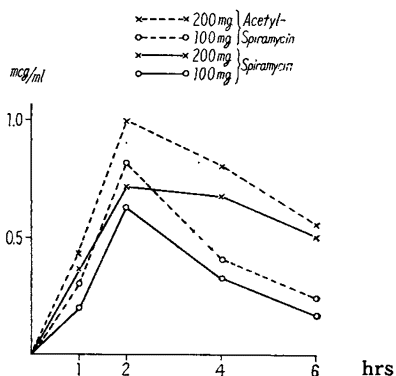


表 1 Acetylspiramycin の感受性 (coagulase positive staphylo.)

25 strains

	MIC mcg/ml													
	0.007	0.015	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	>100
Acetylspiramycin									2	15	5	3		
Spiramycin									4	15	3	1	2	
Nb				12	9	2					1	1		
PC-G				2	4	1	1	1	3	1	1			
SM							2	5	4	2		2		
TC					1	11		1				1		
CP									6	10	1	1		
EM				3	12	1				2	6	1		
KM				2	12	7			1	1	1	1		
DMP-PC								13	12					

り, SPM 100 mg 投与では 0.32, 0.16 mcg/ml であつた。また 200 mg 経口投与ではそれぞれ AC-SPM の 0.8, 0.55 mcg/ml, SPM の 0.68, 0.5 mcg/ml という値が得られ, いずれも AC-SPM のほうが高値を示した。

2) Half life

AC-SPM および SPM の血中濃度の half-life を検討した。100 mg 経口投与時の half-life は AC-SPM

表 2 Acetylspiramycin の尿中濃度尿中回収率 (健常成人 5 例平均)

	Urine level mcg/ml				Total	Recovery %
	0~2	2~4	4~6	6~12 hrs		
200 mg	2.92	6.24	14.39	2.29	6.57	3.29
100 mg	4.21	0.50	2.96	0.37		

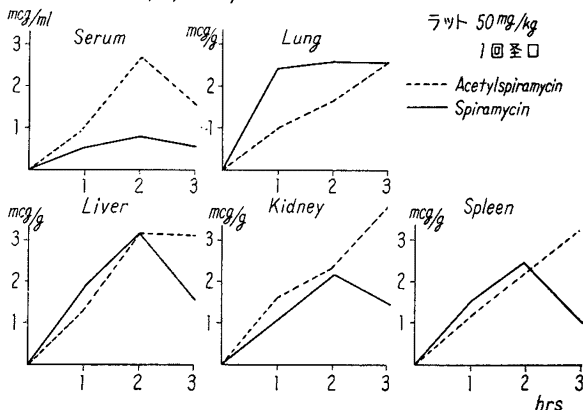
	Urine recoveries mg				Total	Recovery %
	0~2	2~4	4~6	6~12		
200 mg	0.48	1.43	2.92	1.74	6.57	3.29
100 mg	0.43	1.16	0.74	0.60		

表 3 Spiramycin の尿中濃度尿中回収率 (健常成人 5 例平均)

	Urine level mcg/ml				Total	Recovery %
	0~2	2~4	4~6	6~12 hrs		
200 mg	4.25	68.1	259.0	62.5	12.55	6.27
100 mg	4.29	1.96	3.21	0.69		

	Urine recoveries mg				Total	Recovery %
	0~2	2~4	4~6	6~12		
200 mg	0.98	7.21	2.51	1.85	12.55	6.27
100 mg	1.38	0.16	0.95	1.02		

図 2 Acetylspiramycin の臓器内濃度



で 3.9 時間, SPM で 4.1 時間であり, また 200 mg 経口投与ではそれぞれ 7.1 時間, 7.3 時間となり, 両剤の間に有意の差は認められなかつた。

3) 尿中排泄

血中濃度の測定と同時に尿中濃度を測定し, かつ尿中回収率を算出した。両剤とも 1 回 100 mg および 200 mg 経口投与後, 2, 4, 6, 12 時間目の尿を採取し, 血中濃度と同様に PCI 219 株を用い, cup 法によつて尿中濃度を測定した。

AC-SPM と SPM の尿中濃度および尿中回収率は表 2, 3 に示すごとくである。

AC-SPM の尿中濃度は 100 mg 経口投与では 0.50~4.21 mcg/ml, 200 mg 経口投与では 2.29~14.39 mcg/ml であり, SPM の 100 mg 投与では 0.69~4.29 mcg/ml, 200 mg 投与では 4.25~259.0 mcg/ml であつた。すなわち, AC-SPM のほうが尿中濃度は低い。また 12 時間までの尿中回収率は 100 mg 投与では AC-SPM が 1.93%, SPM が 4.51%, 200 mg 投与ではそれぞれ 3.29%, 6.27% と AC-SPM のほうが低値を示した。

尿中排泄の検討では AC-SPM のほうが少ない傾向を示した。

III. 臓器内濃度

健常ラットに AC-SPM と SPM をそれぞれ 50 mg/kg 1 回経口投与した際の血清, 肺, 肝, 腎, 脾内濃度を, 経時的 (1, 2, 3 時間) に測定した。

その臓器内濃度は図 2 に示すごとくである。すなわち AC-SPM の臓器内濃度の高さは, 腎, 肝, 脾, 肺, 血清の順である。そして SPM に比較して各臓器とも高濃度の傾向を示した。

IV. 臨床成績

表 4 のごとく, 急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性扁桃炎 1 例, 計 5 例に AC-SPM を使用した。使用量は 1 回 300 mg, 1 日 4 回 1,200 mg で, 投与期間は 5 日から 10 日, 総量 6~12 g である。原因菌の消失, 白血球数の減少, 赤沈の改善, 発熱その他の自覚症状の消失などからその効果を見ると, 症例 2 の急性気管支炎をのぞく 4 例が本剤に有効に反応した。とくに症例 3, 5 は効果があつた。

副作用としては症例 1 において軽度の悪心, 嘔吐, 心窩部痛などの胃腸障害があつたが, それ以外には著しいものはまだ認められていない。

V. 考按ならびに結語

1) 感受性

coagulase 陽性ブドウ球菌に対する本剤の感受性は他の macrolide 系抗生剤のそれに比較して鋭敏であるとの報告が多いが, 私達の検討成績で

表 4 Acetylspiramycin の 臨 床 成 績

Case	Sex	Age	Clinical diagnosis	Organisms	Administration (g)			Result	Side effect
					Dose/day	Duration	Total amount		
1. H.K.	♂	32	Acute bronchitis	<i>Str. viridans</i>	1.2	7	8.4	+	+
2. F.M.	♂	34	Acute bronchitis	<i>Staph. aureus</i>	1.2	5	6.0	-	-
3. T.O.	♂	29	Acute bronchitis	<i>Str. viridans</i>	1.2	5	6.0	+	-
4. H.O.	♀	24	Tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	1.2	7	8.4	+	-
5. K.K.	♂	60	Chronic bronchitis	<i>Staph. aureus</i>	1.2	10	12.0	+	-

は AC-SPM の感受性は 6.3 mcg/ml に Peak を持ち、SPM のそれと比較して有意というほどの差は認められない。そして他の macrolide 系抗生剤に比較しても、とくに敏感という印象は受けない。

2) 吸収および排泄

AC-SPM は SPM に比較して耐酸性であるために、内服後の血中濃度が高く、持続も長いとされているが、私達の成績では 2 時間の peak および持続時間で SPM にくらべ AC-SPM のほうがやや優れた値を示している。しかし血中濃度の half-life では両剤の間に有意の差は認められない。また尿中回収率は SPM に比較して AC-SPM のほうが劣っている。この成績は AC-SPM は SPM より血中への移行率がよく、かつ長い時間持続することを示すものである。

3) 臓器内濃度

ラットにおける臓器内濃度は SPM より AC-SPM の

ほうが高値を示すが、とくに腎、肝、肺などにかなりよく移行する。

4) 臨床成績

検討症例が少いために明確に臨床効果を批判できないが、私達の小数例では呼吸器系疾患には効果があるようである。

副作用は 1 例に胃腸障害が認められた。

文 献

- 1) A. RAVINA, M. PESTEL, P. ELOY, G. DUCHESNAY, R. ALBOUY & M. REY: A new French antibiotic: Spiramycin. *Antib. Annual 1955/1956*: 223~227, 1956
- 2) E. J. L. LOWBURY & L. HURST: The sensitivity of staphylococci and wound bacteria to erythromycin, oleandomycin and spiramycin. *J. Clin. Path.* 12(2): 163~169, 1959
- 3) 中川圭一, 庄司文久: Acetylspiramycin の臨床的応用. *J. Antibiotics, Ser. B* 19(2): 105, 1966

CLINICAL STUDIES OF ACETYLSPIRAMYCIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, NOBORU NAKAMURA,

ATSUSHI SAITO, KAZUO NODA, CHIZUKO FURUYA and

MASAHISA OMORI

Department of Medicine, Jikei University School of Medicine

We discussed on sensibility, absorption and excretion, concentration in the organs and clinical results of acetylspiramycin.

(1) Sensibility of acetylspiramycin to staphylococci was distributed between 3.2 and 25 mcg/ml, which does not show significant difference from that of spiramycin.

(2) Blood concentration of acetylspiramycin was kept much higher and longer than that of spiramycin, and its urinary recovery rate was low as compared to that of spiramycin.

(3) Concentration in the organs of rats was high as compared to that of spiramycin. Acetylspiramycin showed large amount of transition especially into the kidney, liver and lung.

(4) As to clinical results, acetylspiramycin was effective in 4 out of 5 cases and as to side effects, gastro-intestinal disorder was observed in 1 case.