

小児科領域における Acetyl spiramycin の臨床的検討

藤井良知・紺野昌俊・竹下尚徳  
宇野進・岡田一穂・八森啓  
東大分院小児科

(昭和 43 年 2 月 23 日受付)

Spiramycin (以下, SPM と略す) の誘導体である Acetyl spiramycin (以下, ASP) について coagulase 陽性菌の感受性, 血中濃度, 尿中排泄および臨床使用成績についてしらべたので報告する。

1. Coagulase 陽性菌の ASP に対する感受性について

(実験方法)

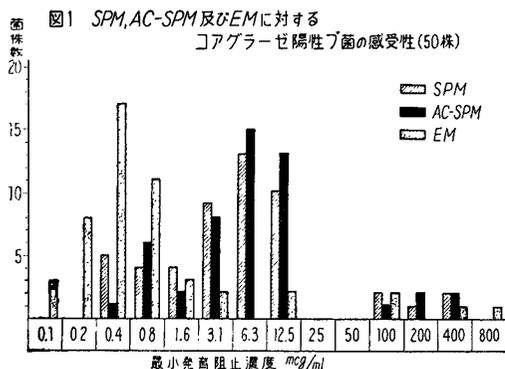
当教室で感冒患児の咽頭より分離した coagulase 陽性菌 50 株について, ASP, SPM および Erythromycin に対する感受性を, 耐性菌研究班が行なっている寒天平板稀釈法<sup>1,2,3)</sup>を用いて測定した。感受性は最小発育阻止濃度 (MIC) であらわした。

(実験成績)

ASP に対する感受性分布は図 1 に示すとおりである。すなわち 6.3 mcg/ml のものが最も多く, 15 株(30%) を占め, 次いで 12.5 mcg/ml のものが 13 株(26%) となり, 以下 3.1 mcg/ml のものが 8 株, 1.6 mcg/ml のものが 2 株, 0.8 mcg/ml のものが 6 株, 0.4 mcg/ml のものが 1 株となつている。その他, 100 mcg/ml またはそれ以上の感受性を示したものが 5 株あつた。

この成績を, SPM に対する感受性分布と比較すると, ASP の成績は SPM のそれよりもやや劣る成績であつた。更に図 2 に示すとおり, 両者の間にはきれいな交叉耐性がみられた。

Erythromycin (以下, EM と略す) に対する感受性分布と比較しても, ASP の感受性分布は, EM のそれよりも劣る成績であつた (図 3)。



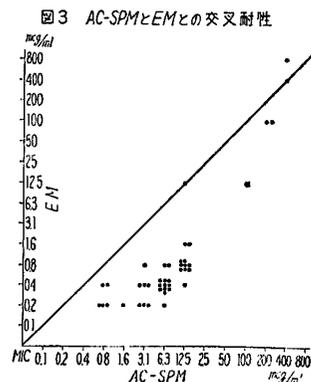
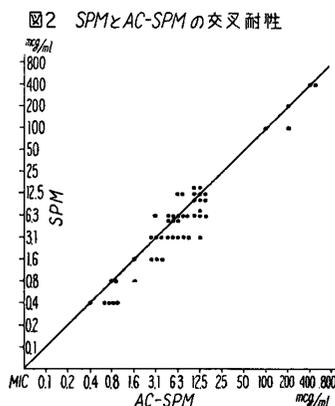
しかも, 両者の間には, ほぼ完全と思われる相関々係がみられた。ことに ASP に対して高度耐性である菌株は, EM に対しても耐性を有していた。

2. 血中濃度及び尿中排泄率

(実験方法)

血中濃度は腎機能の正常な幼児および学童の 3 例 (5 才, 8 才, 11 才) に対して, 早朝空腹時 SPM または ASP を 30 mcg/kg 1 回経口投与し, 服用前および服用後, 2 時間, 4 時間, 6 時間および 8 時間の静脈血を採取した。その血清中の SPM または ASP 濃度の測定については ASP の生体内代謝に関する諸家の報告<sup>4,5,7)</sup>に鑑み, SPM を standard に使用した。いずれも SPM と ASP を cross over してある。

血中濃度測定方法は鳥居・川上の重層法<sup>6)</sup>に従がい,



使用菌株は *Strept. β Calif. No. 1* 株で 0.2 mcg/ml まで測定可能である。

尿中排泄量は、ASP と SPM を cross-over して血中濃度を測定した3例について、血中濃度と同時に薬剤投与後、2時間、4時間、6時間および8時間で尿を回収し、尿量測定後その一部を生食水で希釈し、前記の重層法で尿中の SPM を測定した。

(実験成績)

SPM の血中濃度は表1に示した如く、平均値でみると2時間で1.73 mcg/ml の peak となり、4時間で1.07 mcg/ml、6時間で0.77 mcg/ml、8時間では0.38 mcg/ml 以下の濃度となり、1例はすでに測定不能の値まで低下していた。

これに対し ASP では2時間目の値は、1.20 mcg/ml となり、SPM にくらべてやや低く、4時間目では1.83 mcg/ml と SPM よりやや高い peak を示し、6時間で0.8 mcg/ml、8時間で0.43 mcg/ml となった。

両者の血中濃度を比較すると図4の如く、SPM が投与後2時間で peak を示したのに対し、ASP ではやや遅れ、4時間目に peak があり、ASP が、やや血中濃度が高くなるような傾向が得られた。

尿中排泄率は表2に示す如くなる。SPM, ASP とともに尿中排泄率は4%前後であり、平均すると SPM は 3.41%、ASP は 3.98% である。

3. 臨床使用成績

ASP を16例の小児の急性感染症に使用した成績について述べる。ASP の製剤は、小児用となっている1錠中、SPM として25 mg 含有の錠剤小児用 ASP を使用した。

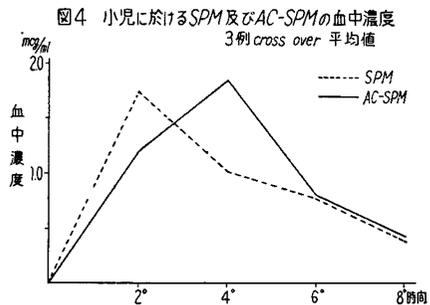
AC-SPM の使用量は SPM として 60~50 mg/kg/日とし1日4回に分けて従来当教室において行なっている投与方法、毎食前と就寝前に投与した。効果の判定は、これも従来当教室で行なっている方法、すなわち、発熱、咽頭、胸部所見等の主症状が AC-SPM 投与後、72時間以内に消失したものを有効、72時間後も消失しない

表1 小児に於ける SPM 及び AC-SPM の血中濃度  
各々 30 mg/kg 1回早期空腹時経口投与 cross over  
鳥居・川上の重層法 使用菌株: *Str. β. Calif. No. 1*

氏名	性	年齢	薬剤及び投与量	血中濃度 (mcg/ml)			
				2時間	4時間	6時間	8時間
N. K.	♀	5才	SPM 500 mg	2.10	1.00	0.70	0.35
			AC-SPM 500 mg	1.90	2.00	0.80	0.40
H. S.	♀	8才	SPM 750 mg	1.70	1.30	0.90	0.40
			AC-SPM 750 mg	0.80	1.80	0.70	0.50
M. R.	♀	11才	SPM 750 mg	1.40	0.90	0.70	N. D.
			AC-SPM 750 mg	0.90	1.70	0.90	0.40
平均			SPM	1.73	1.07	0.77	<0.38
			AC-SPM	1.20	1.83	0.80	0.43

表2 小児に於ける SPM 及び AC-SPM の尿中排泄率

氏名	性	年齢	薬剤・投与量	尿中排泄量 mg (排泄量/投与量 : %)				
				2時間	4時間	6時間	8時間	合計
N. K.	♀	5才	SPM 500 mg	3.12 (0.62)	9.44 (1.89)	10.21 (2.04)	1.98 (0.40)	24.75 (4.95)
			AC-SPM 500 mg	0.64 (0.13)	5.80 (1.16)	14.30 (2.86)	5.20 (1.04)	25.94 (5.19)
H. S.	♀	8才	SPM 750 mg	2.52 (0.34)	12.30 (1.64)	3.80 (0.51)	2.20 (0.29)	20.82 (2.78)
			AC-SPM 750 mg	0.80 (0.11)	4.98 (0.66)	12.40 (1.65)	3.80 (0.51)	21.98 (2.92)
M. R.	♀	11才	SPM 750 mg	1.68 (0.22)	8.20 (1.09)	4.63 (0.62)	4.20 (0.56)	18.71 (2.50)
			AC-SPM 750 mg	0.30 (0.04)	4.52 (0.60)	13.30 (1.77)	4.00 (0.53)	22.12 (2.95)
平均			SPM	2.44 (0.39)	9.98 (1.54)	6.21 (1.06)	2.79 (0.42)	21.43 (3.41)
			AC-SPM	0.58 (0.09)	5.10 (0.81)	13.33 (2.09)	4.33 (0.69)	23.35 (3.98)



ものは無効とした。また、咽頭より検出される病原性細菌は、感染菌としての意義を有する場合が多いので、これらの成績についても表3に示してある。

表3 小児の急性感染症に対する AC-SPM の臨床使用成績  
(各々 60~50 mg/kg 経口投与, 1日4回分服)

臨床診断	例数	咽頭病原性細菌				有効	無効	副作用
		Str. β.	Coag. (+) staph.	D. pm.	H. inf.			
急性咽頭炎	3		2			3	0	0
急性扁桃炎	6	1	5(1)			5	1	下痢 1 腹痛 1
急性気管支炎	5		3(1)		1(1)	3	2	(下痢) 2
急性化膿性頸部 部淋巴腺炎	2		2			2	0	0
合計	16	1	12(2)		1(1)	13	3	3

急性咽頭炎の3例では Coagulase 陽性菌が検出された2例も含めて有効。

急性扁桃炎の6例では溶連菌が検出された1例は有効, Coagulase 陽性菌が検出された5例では4例が有効であった。

急性気管支炎の5例では Coagulase 陽性菌が検出された3例では1例が無効, インフルエンザ菌が検出された1例が無効, 結局5例中3例が有効, 2例が無効の成績を得た。

急性化膿性頸部淋巴腺炎の2例ではともに有効であった。合計16例中, 有効であったのは13例, 有効率は81.2%となる。検出された病原性細菌別に臨床成績を比較すると, 溶連菌が検出された1例は有効, Coagulase 陽性菌が検出された12例では10例が有効, インフルエンザ菌の検出された1例は無効となる。

また, 検討した症例が少ないので断言はできないが, 私達が先に SPM について発表した臨床使用成績から考えると38例中, 30例に有効となり, 有効率は78.9%で, AC-SPM もほぼこのような成績であつてよいと考えている。

#### 4. 副作用

薬剤投与期間は4~10日間であり, 投与終了後, 血液像, 肝および腎機能に異常は認めなかつた。下痢を起したものが1例, 腹痛と下痢を伴ったものが1例であつたが, いずれも軽い症状を呈しただけで, 投薬を中止するという事はなかつた。

#### 5. 剤型の検討

小児用として1錠中 SPM として25mg含有の小さな錠剤(561-AST)の供与を受けたのであるが, 細菌の感受性および血中濃度から考えて, 小児の場合, 50~60 mg/kg/日程度の AC-SPM を投与する時, 体重10kgの小児で1日20錠1回5錠という大量を投与せねばならなかつた。従がつて何錠もとなると, 服用を拒否する幼児が, 全投与30例中14例にあつたということは一考を要する。またその一面, 錠剤を服用できるのは, 普

通は5才以上の小児, 早くても3才以上の子供に限定され, どのような小さな錠剤でも, 乳児, 幼児では容易に服用せしめるということはない。従がつて錠剤をつぶして服用せしめようとして5例の乳児に使用したが, 苦みが強く全例嘔吐してしまった。従がつて, 小児の場合といえども, 100mg程度含有の錠剤が適当であると考えられ, また苦味の少ない散薬またはシロップ剤を考え

ない限り, 乳児および幼児への投与は困難である。

#### 6. 総括及び考按

AC-SPM は Coagulase 陽性菌の感受性分布から考えると SPM はやや劣るとはいうものの, 殆んど試験管で1ないし2本のずれであり, SPM とほぼ同列において考えても差しつかえないと思われる。

しかし, EM との間にも交叉耐性を有しており, ことに EM に対し高度耐性の菌株では, 明らかに SPM にも高度耐性を有しており, 従がつて, SPM は EM 耐性菌にとつて, EM になる Macrolide 系の新抗生物質とはなり得ない。EM 等の1群の Macrolide 系の抗生物質と同列において, 評価されるべきであろう。しかし, Macrolide 系抗生物質に対する耐性菌は日本では, まだまだ少数であることから考えて AC-SPM は, 臨床的には充分に使用し得る薬剤であると考えられる。一面, AC-SPM で不思議に思うことは, これは SPM の検討のさいにも報告しておいたことであるが, AC-SPM への細菌の感受性分布はその血中濃度と比較検討する時, 必ずしも満足すべき値を示していない。すなわち, 血中濃度は, せいぜい2mcg/ml程度であるのに対し, 感受性は6.3~12.5 mcg/mlを示している。このような基礎的な実験資料から考えると, 良好な臨床使用成績は得られないと考えるのが, 通念であるが, AC-SPM の臨床使用成績は, 症例は少ないが, 良好な成績が得られている。

Acetyl spiramycin から Spiramycin へ, Spiramycin から Neospiramycin への生体内代謝過程が明らかになつたとしても, それは良好な臨床成績の理由を説明するのに, 必ずしも充分な資料とはいえない。

このような観点から, 私達は, 純粋に細菌性の肺炎または膿胸のような症例に AC-SPM を使用したいと考えていたのであるが, このような症例は乳児に多く, 剤型の検討でものべた如く, 現在の AC-SPM は乳児には適当なものとはいえず, 検討することはできなかつた。従がつて, 私達は, AC-SPM の血中濃度に比して感受性は必ずしも良好ではないが, 臨床的には, 良好な成績

が得られたことに対する結論は、今後にまちたいと考えている。

ただ、ここでは臨床的にも優れた成績が得られ、副作用も少く、臨床的には充分に使用し得る薬剤であるということに止めておきたい。剤型についても今後、更に検討の余地があると考えている。

#### 7. 結 語

AC-SPM への Coagulase 陽性菌の感受性を調べ、小児における AC-SPM の血中濃度、尿中排泄について検討し、更に臨床使用成績について言及し、2, 3 の考察を行なった。

#### 参 考 文 献

- 1) ブドウ球菌耐性研究班(班長：市川篤二)：ブドウ球菌の薬剤耐性 1。Chemotherapy 14(1)：1~8, 1966
- 2) ブドウ球菌耐性研究班(班長：市川篤二) ブドウ球菌の薬剤耐性。2。Chemotherapy 14 (5)：392~396, 1966
- 3) 衛生検査指針「ブドウ球菌検査指針」：厚生省編纂昭和 33 年度改訂版, 1958
- 4) 清水喜八郎, 陣立恒夫, 島田馨, 奥村有央：Acetylspiramycin の基礎的, 臨床的研究。第 12 回日本化学療法学会東日本支部総会講演要旨
- 5) 中沢昭三, 横田芳武, 南亜夫, 三谷敬子, 吉岡修, 金沢和子, 瀬野幸子, 下山幹雄, 斎藤安正：新しいスピラマイシン誘導体。Acethyl-spiramycin に関する基礎的研究。第 12 回日本化学療法学会東日本支部総会要旨
- 6) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫：重層法(一次元拡散法)によるペニシリン定量法に就いて。ペニシリン 1：281~289, 1948
- 7) 高平汎志, 石井澄洋, 羽田友恒, 加藤博正, 杉山勲敬, 熊部潔, 宇津慶三, 小島良平：スピラマイシン誘導体アセチルスピラマイシンに関する研究。第 13 回日本化学療法学会総会講演要旨

## CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON ACETYL-SPIRAMYCIN IN THE PEDIATRIC FIELD

RYOCHI FUJII, MASATOSHI KONNO, NAOHISA TAKESHITA,  
SUSUMU UNO, KAZUHO OKADA & KEI HACHIMORI  
Department of Pediatrics, Tokyo University Branch Hospital

Sensitivity of coagulase-positive *Staphylococcus* isolated from patients to acetyl-spiramycin was examined and compared with that to spiramycin and erythromycin.

Further, absorption and excretion of acetyl-spiramycin in children were determined by the cross-over method. As a result, the peak of the blood concentration of acetyl-spiramycin appeared a little later, but it showed a tendency to present higher value.

Seeing from the clinical result, acetylspiramycin is a substance which is available for infections of adaptation provided that in future, consideration on forms for children will be necessary.