

Mydecamycin (Medemycin) にかんする研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎・小林千鶴子
 大森雅久・柴 孝也・山路武久
 東京慈恵会医科大学上田内科

I はじめに

Mydecamycin (Medemycin) は *Streptomyces mycarofaciens* nov. sp. から分離生成された国産の macrolide 系新抗生剤である。

私達は本剤の基礎的ならびに臨床的事項について若干の検討を試みた。

II Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する抗菌力

1. 測定方法

病巣由来の coagulase 陽性ブドウ球菌 50 株に対する Medemycin の抗菌力を平板稀釈法で測定した。すなわち、本剤を 100 mcg/ml から 0.2 mcg/ml までの 2 倍稀釈系列に作製した pH 7.2 の heart infusion 寒天培地に 24 時間 bouillon 培養した菌液の 1 白金耳 (内径 1 mm) を画線塗抹法にて接種し、37℃, 20 時間培養後にブドウ球菌に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

また、同様の方法で Erythromycin (EM), Leucomycin (LM), Josamycin (JM) の MIC を測定し、Medemycin のそれと比較した。

2. 成績

Medemycin の coagulase 陽性ブドウ球菌に対する抗菌力は表 1, 図 1 に示すとおりであり、50 株中 25 株 (50%) が 1.6 mcg/ml またはそれ以下で発育を阻止され、LM, JM と類似した感受性分布を示した。なお、同時に測定した標準菌株 209P に対する本剤の MIC は

0.8 mcg/ml である。

Medemycin と LM, EM との抗菌力の相関々係は図 2, 3 に示すとおりである。すなわち、本剤は LM とほぼ同等の MIC を示したが、EM との比較ではとくに感受性菌において、本剤の抗菌力は EM のそれよりも 1~4 段階程度鈍な傾向がうかがわれた。

図 1 Susceptibility of *Staph. aureus* to medemycin (50 strains)

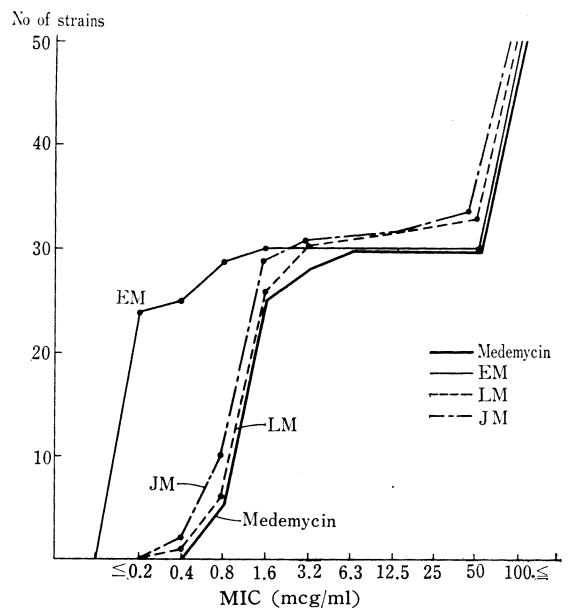


表 1 Susceptibility of *Staph. aureus* to medemycin

(50 strains)

	MIC (mcg/ml)										
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	100≤
Medemycin			5	20	3	2				1	19
EM	24	1	4	1						2	18
LM		1	5	20	4				3		17
JM	1	2	8	19	1		1		2		17

図2 Correllogram between medemycin and LM
(*Staph. aureus* 50 strains)

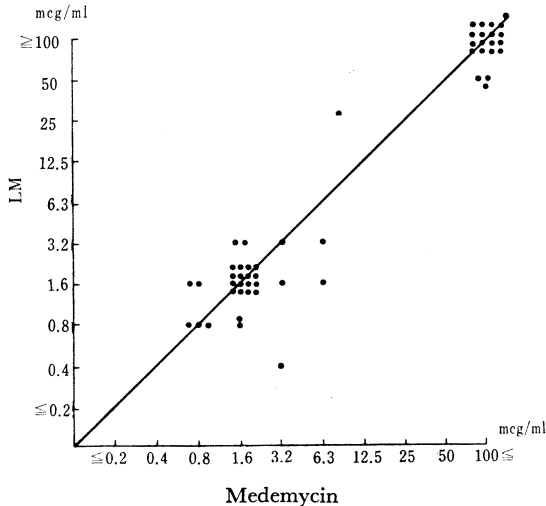
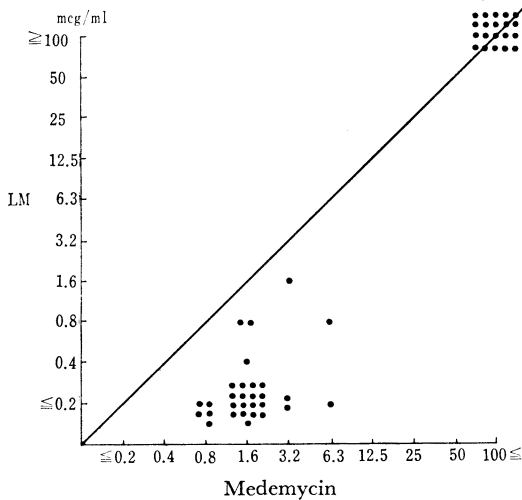


図3 Correllogram between medemycin and EM
(*Staph. aureus* 50 strains)



III 血中濃度

1. 測定方法

Medemycin の血中濃度測定にさきだち、あらかじめ検定菌に枯草菌 PCI-219 株および溶連菌 S-8 株の2菌種を用いた重層法によつて本剤の標準曲線を作製した。なお、稀釈液には pH 7.2 の磷酸緩衝液 (PBS) を用いた。その結果、Medemycin の測定濃度限界は枯草菌 PCI-219 株を用いた場合には 1.6 mcg/ml までであるが、溶連菌 S-8 株では 0.4 mcg/ml まで測定可能なことが判明した(図4)。そこで、本剤の血中濃度の測定は溶連菌 S-8 株を検定菌とし、標準稀釈には pH 7.2 の PBS を用いた重層法によつた。

Medemycin の血中濃度測定に際しては、健康成人5例を対象に本剤 1g を早朝空腹時に1回内服させたのち、1, 2, 4, 6時間に採血して、その血清を測定に供した。

2. 成績

健康成人における Medemycin の血中濃度は図5のとおりである。すなわち、内服1時間後に peak に達して平均 2.18 mcg/ml の値を示したが、以後、2時間値 0.62, 4時間値 0.16 mcg/ml と減少し、6時間では測定不能となつた。

図4 Standard curve of medemycin

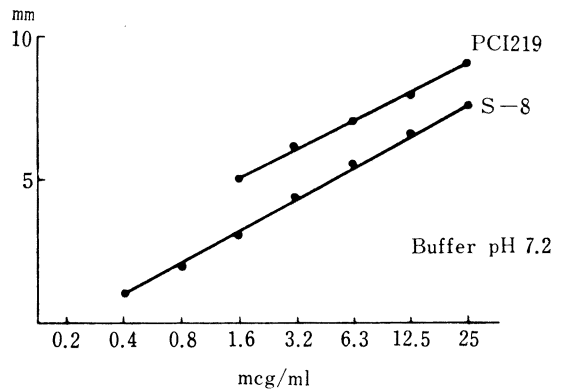
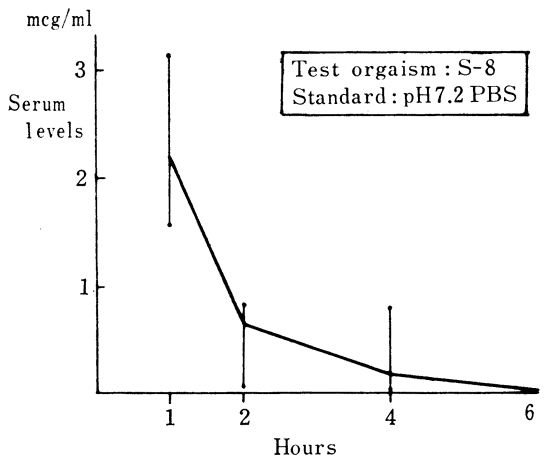


図5 Serum levels of medemycin

Case	Weight	mcg/ml			
		1	2	4	6 hrs
1	29 y. 66 kg	3.12	0.78	—	—
2	25 y. 66 kg	1.56	0.78	—	—
3	22 y. 62 kg	3.12	0.78	—	—
4	22 y. 55 kg	1.56	0.78	0.78	—
5	23 y. 62 kg	1.56	Trace	—	—
Average		2.18	0.62	0.16	—



IV 臓器内濃度

1. 測定方法

体重 200 g 前後の wistar 系 rat を用い、Medemycin 200 mg/kg を 1 回経口使用し、内服後 1, 2, 4, 6 時間にそれぞれ 3 匹あて断頭致死せしめ、血清、肺、肝、腎、脾内濃度を測定した。血清はそのまま、各臓器には pH 7.2 の PBS を 4 倍量あて加え、homogenizer によつて乳化せしめた emulsion の遠沈上清を測定に用いた。測定方法は血中濃度測定と同様に検定菌に溶連菌 S-8 株を用い、pH 7.2 の PBS で希釈した重層法に従つた。

2. 成績

Rat における本剤の臓器内濃度の成績は図 6 のように、肝では内服後 4 時間で peak に達したが、その他の臓器における peak 値は内服 1~2 時間後であつた。各臓器内濃度の peak 時における比較では肝が最も高く 3.5 mcg/ml、ついで脾 2.5 mcg/ml、肺 2.2 mcg/ml、血清 2.0 mcg/ml、腎 1.0 mcg/ml の順であり、本剤の肝、脾および肺への好集中性が示唆された。

V 臨床成績

1. 対象

急性扁桃炎 4 例、急性気管支炎 2 例に本剤を使用した。年齢分布は 22~55 才である。

2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の 1 日使用量を 1,200~1,600 mg とし、3~4 回に分割経口使用した。使用期間は 3~5 日間、総量 3.6~11.2 g である。

3. 成績

臨床効果判定は本剤使用 3 日以内に自・他覚所見の改善が認められたものを著効、4~7 日以内のものを有効とし、本剤の使用によつても症状が改善されないか、増悪するものを無効とした。

各症例に対する Medemycin の臨床効果は表 2 に示すとおりである。本剤使用 3 日目に悪心のため投薬を中止

し、臨床効果不明と判定した 1 例を除いて、他の 5 例にはすべて有効であつた。

副作用としては、1 例に悪心を認めたが、今回の検討成績からは血液、肝、腎に対する影響はみられなかつた。

VI むすび

Medemycin はわが国で開発された macrolide 系新抗生剤である。本剤について抗菌力、血中濃度、臓器内濃度ならびに臨床成績を検討した結果、以下の結論をえた。

図 6 Tissue concentration of medemycin

Rat : 200 mg/kg

Organ	Time (hrs)			
	1	2	4	6
Serum	1.0 mcg/ml	2.0	1.0	<0.4
Lung	<0.4 mcg/g	2.2	2.0	1.0
Liver	2.5	3.0	3.5	3.0
Kidney	1.0	1.0	<0.4	—
Spleen	<0.4	2.5	<0.4	—

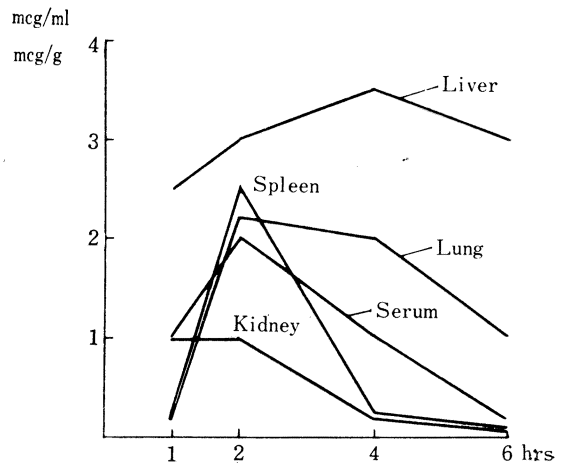


表 2 Clinical results of medemycin

Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day	Duration	Total	Response	Side effect
H. M	22	F	Acute tonsillitis	1200 mg/3 ×	3 days	3.6 g	?	Nausea
A. T	25	F	Acute tonsillitis	1200	5	6.0	Good	—
M. T	25	M	Acute tonsillitis	1200	5	6.0	Good	—
T. H	27	M	Acute tonsillitis	1200	5	6.0	Good	—
T. T	55	M	Acute bronchitis	1200	7	8.4	Good	—
T. Y	28	F	Acute bronchitis	1600/4 ×	7	11.2	Good	—

1. 抗菌力

病巣由来の coagulase 陽性ブドウ球菌 50 株中 25 株が 1.6 mcg/ml またはそれ以下で発育が阻止された。この成績は Erythromycin よりはやや劣るが, Leucomycin, Josamycin のそれに匹敵するものである。

2. 血中濃度

本剤の血中濃度は 1 回 1 g の経口使用で 1 時間後に peak 値 2.18 mcg/ml を示したが, 以後, 漸減して 6 時間後には測定不能となつた。

今回の検討では全例早朝空腹時に本剤を内服せしめたにもかかわらず, 血中濃度にかんがりのばらつきがみられた。このことは本剤の消化管からの吸収, 体内での代謝などに個人差のあることを示唆するものと考えられる。

3. 臓器内濃度

Rat に Medemycin を 200 mg/kg, 1 回経口使用した際の臓器内濃度の peak は肝が最も高く, 以下, 脾, 肺, 血清, 腎の順であつた。この臓器移行性は他の macrolide 剤と類似の傾向である。

4. 臨床成績

本剤を急性気道感染症 6 例に使用し, 扁桃炎の 1 例を除いた 5 例に有効な成績をえた。

副作用は 1 例に消化器障害を認めたが, 血液, 肝, 腎への影響はみられなかつた。

文 献

新薬シンポジウム SF-837 抄録集。第 18 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 1971

Studies on Mydecamycin (Medemycin)

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
JINGORO SHIMADA, CHIZUKO KOBAYASHI, MASAHISA OMORI,
KOYA SHIBA and TAKEHISA YAMAJI

Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. Y. UEDA)

Abstract

Medemycin is a new macrolide antibiotic developed in Japan. Clinical effect, antibacterial activity, blood concentration, and concentrations in various organs were studied with this drug. The conclusions are summarized as following:

1. Antibacterial activity

Twenty-five strains out of 50 strains of coagulase-positive Staphylococci derived from lesions, were inhibited the growth by 1.6 mcg/ml or less of medemycin. This result is equivalent to that of leucomycin or josamycin, though it is slightly inferior to that of erythromycin.

2. Blood concentration

The blood concentration of medemycin attained a peak of 2.18 mcg/ml 1 hour after 1 g was administered once orally, and decreased gradually thereafter. It was undetectable after 6 hours.

The blood levels exhibited some scattering, though the drug was given to all the patients with empty stomach early in the morning. This may suggest that there is an individual difference among the drug absorption from the intestine and its metabolism in the body.

3. Concentrations in various organs

The concentrations in various organs attained the highest peak in liver, followed by spleen, lung, serum and kidney in order, when 200 mg/kg of medemycin were administered once orally in rats. This transference in organs demonstrated a similar tendency to that with other macrolide antibiotics.

4. Clinical results

Medemycin was given in 6 cases of acute respiratory tract infection, and an excellent result was obtained except 1 case with tonsillitis.

As to the side effect of the drug, a disorder of digestive tract was observed in 1 case, and no undesirable influence was noticed on peripheral blood, liver and kidney function.