

SF-837 (ミデカマイシン) に関する基礎的, 臨床的研究

大久保 滉・岡本 緩子・牧野 純子

関西医科大学第一内科

緒 言

本邦, 明治製菓の手によつて開発された新しい macrolide 系抗生物質である SF-837 は, 従来の macrolide 系のなかでも Josamycin や Leucomycin と同等の特性をもち, また, これらと類似の特性をもつ国産抗生物質としてその効果が期待されるものである。

われわれは病的材料から得た細菌の SF-837 の最小発育阻止濃度を測定し, それを他の macrolide 剤, および類似抗生物質と比較した。また健康成人をもちいてその血中濃度ならびに尿中排泄量を測定し, いつぼう内科系感染症に対する治療効果を検討したので, これらの成績を報告する。

I. 抗 菌 力

病巣分離のブドウ球菌, 大腸菌, 変形菌, 緑膿菌および標準菌株, 計 78 株に対する SF-837 の抗菌力を測定し, 同時に Erythromycin (EM), Spiramycin (SPM), Leucomycin (LM, Kitasamycin), Lincocin (LCM) および Josamycin (JM) の感受性を化学療法学会試案に準拠してしらべた。

(1) ブドウ球菌に対する感受性

病巣分離ブドウ球菌 58 株の, SF-837 の感受性分布は, Fig. 1 に実線で示してあるように, その多くは 0.2~3.1 mcg/ml に分布し, そのうち 29 株 (50%) が 0.8~3.1 mcg/ml の MIC をしめしている。また 9 株が 100

mcg/ml 以上の耐性である。これを他の macrolide 系抗生物質あるいはその類似物質と比較すると EM がもつとも MIC の低いものが多く, ついで LCM と JM が同列にあり, つぎに SF-837 と LM がつづき, 最後に SPM, の順の感受性分布になっている。

つぎに, これらの cross sensitivity をみると, Fig. 2, 3, 4, 5, 6 に示すように, EM 耐性菌 19 株のうち 10 株が SF-837 に対し 3.1 mcg/ml 以下の感受性をしめしている。しかし EM 感受性株では SF-837 のほうがその MIC が高い。JM, LM, LCM と SF-837 とはほとんど抗菌力の差がみとめられない。いつぼう, SPM は SF-837 より 2~3 段階 MIC の高いものが多い。なお SF-837 耐性菌は JM, LM, LCM および SPM との間に完全な交叉耐性がみとめられた。また SF-837 の *Staph. aur.* 209P に対する MIC は 0.4 mcg/ml であつた (図で◎で示してある)。

(2) その他の菌の感受性

Table 1 のように, SF-837 は大腸菌 4 株, 変形菌 3 株, 緑膿菌 3 株および *Klebsiella* 3 株に対してすべて 100 mcg/ml 以上の耐性である。いつぼう, 枯草菌 2 株ならびに *Bac. pumilus* 5 株ではほとんどが 0.8 mcg/ml の MIC をしめし, *Sarcina lutea* では 0.05 mcg/ml であつた。

II. 吸収ならびに排泄

枯草菌 PCI-219 株の MIC は 0.8 mcg/ml であるの

Fig. 1 Distribution of M. I. C.

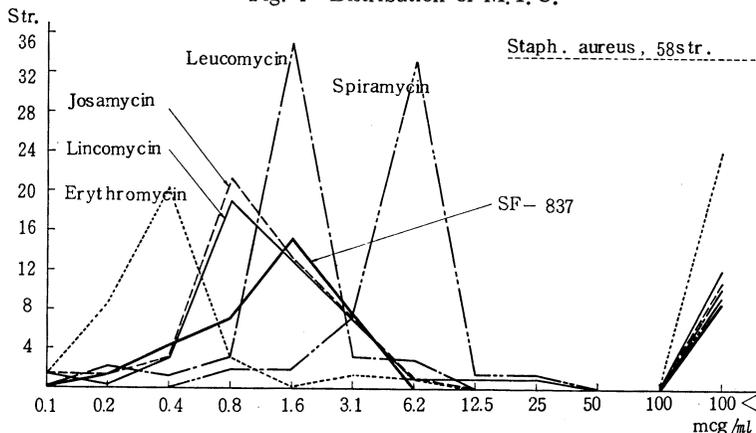


Fig. 2 Cross sensitivity (SF-837 and erythromycin)

Fig. 3 Cross sensitivity (SF-837 and josamycin)

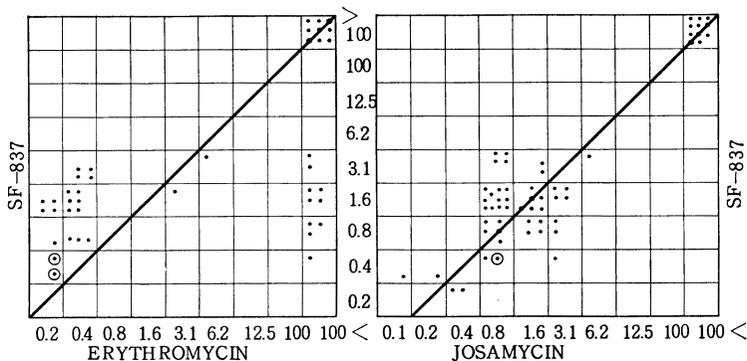


Fig. 4 Cross sensitivity (SF-837 and leucomycin)

Fig. 5 Cross sensitivity (SF-837 and spiramycin)

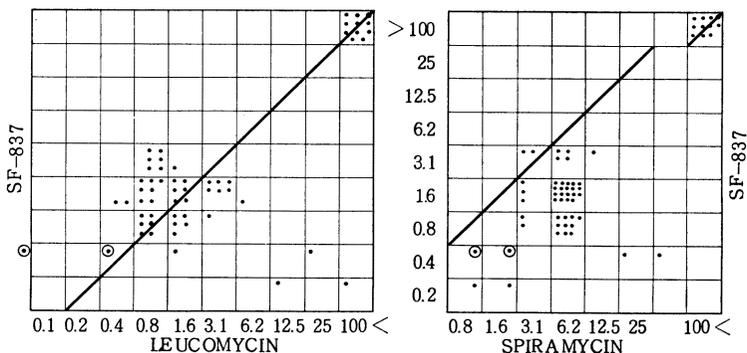
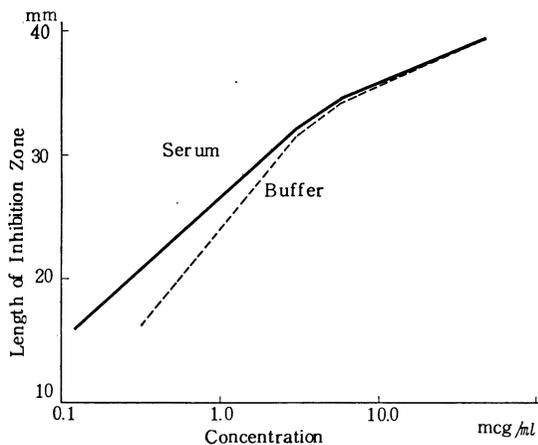
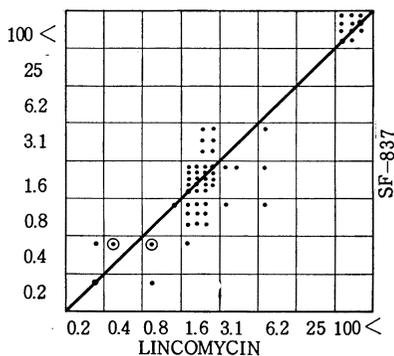


Fig. 6 Cross sensitivity (SF-837 and lincomycin)
Staph. aur. 58 st.

Fig. 7 Standard curves of SF-837
Band culture method (*Sarcina lutea*)



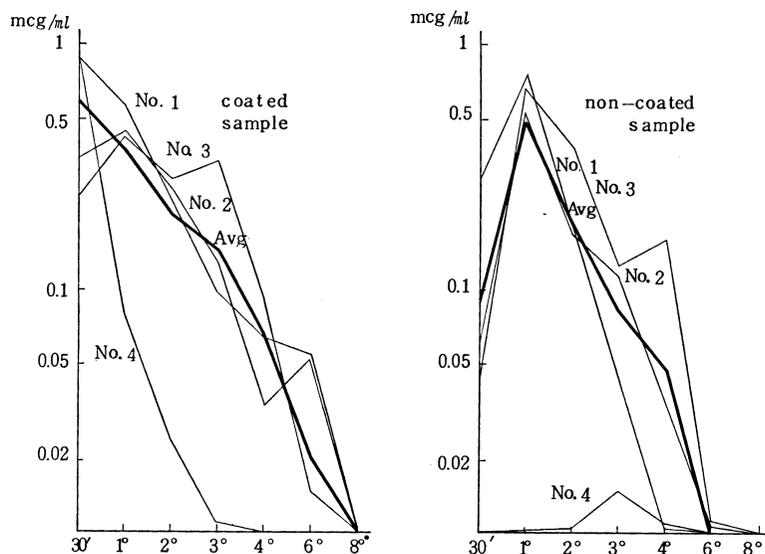
に対し、*Sarcina lutea* のそれは 0.05 mcg/ml であり、また、もともと macrolide 系の血中濃度は低値であり、本剤でもそのことが予測されたので血中濃度および尿中排泄量の測定検定菌として *Sarcina lutea* をもちいた。方法は帯培養法²⁾によつた。

SF-837 をヒト血清および pH 7.2 の緩衝液で希釈し、その阻止帯を比較すると、Fig. 7 のとおり、血清希釈のほうが低濃度のところで阻止帯が長くなる。

Table 1 M.I.C. of various bacteria

		EM	SPM	LCM	LM	JM	SF
<i>E. coli</i>	No. 69	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 76	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 573	100	100<	100<	100<	100<	100<
	JC-2	100	100<	100<	100<	100<	100<
<i>Proteus</i>	No. 8	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 6	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 3	100<	100<	100<	100<	100<	100<
<i>Klebsie.</i>	No. 1	100	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 16	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 3	100	100<	100<	100<	100<	100<
<i>Bac. subt.</i>	PCI-219	0.05	6.2	6.2	6.2	6.2	0.8
	6633						0.8
<i>Bac. pumilus</i>	120-86	0.4	6.2	6.2	0.4	0.4	0.8
	120-87	0.4	0.8	6.2	0.4	0.2	0.8
	120-88	0.4	0.8	6.2	0.4	0.4	0.4
	120-89	0.05	1.6	6.2	0.8	0.4	0.8
	3813	0.2	1.6	6.2	0.8	0.8	0.8
<i>Sarcina lutea</i>		0.025	0.4	0.025	0.1	0.1	0.05
<i>Pseudomonas</i>	No. 9	100	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 30	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 62	100<	100<	100<	100<	100<	100<

Fig. 8 Blood levels in normal human adults (Cross over) (SF-837 1,000 mg p.o.)



よつて、血中濃度測定には血清で希釈したスタンダードを用い、尿中濃度測定には、尿を pH 7.2 緩衝液で 20 倍に希釈し、緩衝液希釈をスタンダードとした。

健康成人 4 名に SF-837 1,000 mg を空腹時に内服させたときの血中濃度と尿中排泄は、Fig. 8, Table 2, 3 のとおりである。このばあい耐胃液性のセルローズ系ポリマー

Table 2 Blood level and urinary recovery in normal human adults¹(1)
 Blood level SF-837 1,000 mg p.o. (coated)
 (in 4 adults) (fasting)

		30'	1°	2°	3°	4°	6°	8°
No. 1	Y.O.	0.9	0.56	0.25	0.13	0.032	0.053	0
No. 2	J.M.	0.34	0.44	0.25	0.1	0.063	0.053	0
No. 3	T.M.	0.23	0.43	0.28	0.33	0.1	0.015	0
No. 4	T.F.	0.08	0.08	0.025	trace	0	0	0
Avg.		0.59	0.40	0.2	0.14	0.05	0.03	0

Urinary excretion

		-2°	-4°	-6°	-8°
No. 1		2.49 mg	4.01	5.61	6.41
No. 2		10.10	29.25	33.37	35.07
No. 3		3.04	5.12	7.04	8.50
No. 4		10.88	18.28	19.78	20.26
Avg.					17.7 (=1.85%)

Table 3 Blood level and urinary recovery in normal human adults (2)
 Blood level SF-837 1,000 mg p.o. (non-coated)
 (in 4 adults) (fasting)

		30'	1°	2°	3°	4°	6°	8°
No. 1	Y.O.	0.27	<u>0.74</u>	0.2	0.04	tr.	tr.	0
No. 2	J.M.	0.06	<u>0.52</u>	0.17	0.11	0.03	tr.	0
No. 3	T.M.	0.04	<u>0.66</u>	0.38	0.12	0.15	tr.	0
No. 4	T.F.	tr.	tr.	tr.	0.05	tr.	0	0
Avg.		0.09	0.48	0.18	0.08	0.04	tr.	0

Urinary excretion

		-2°	-4°	-6°	-8°
No. 1		18.0 mg	21.2 mg	22.2 mg	34.7 mg
No. 2		5.9	7.5	8.8	9.9
No. 3		2.9	7.5	11.5	13.3
No. 4		1.4	3.5	4.2	5.6
Avg.					15.9 (=1.6%)

でコーティングしたものと、していないものとを cross over して比較検討した。前者では4例中2例が早期に血中濃度が上り内服30分後に0.9 mcg/mlに達し、他の2例は1時間後にピークがあり、以後急速に下降して6時間目には、うち3例は測定範囲内にあるが8時間では全例測定不能になっている。個体差が大であるが、いちおう平均をとると、30分0.59 mcg/ml、1時間0.40、2時間0.2、3時間0.14、4時間0.05、6時間0.03 mcg/ml

である。いつぼう、コーティングしていない剤型のほうは4例のすべてが1時間にピークがあり、持続はコーティング剤よりわるく、4時間目に2例が、6時間目には全例が測定不能である。なお血中濃度の経過曲線に肩がみられるのは腸肝循環によるものと思われる。

尿中排泄は (Table 2, 3), ばらつきが大きい8時間でコーティング剤で投与量の0.6~3.5%, 平均1.8%, 非コーティング剤では0.6~3.5%, 平均1.6%の排泄

Table 4 SF-837 臨床使用例

No.	氏名	年齢	性	病名	投 与				効果
					1回量	1日量	日数	総量	
1	中道	63	♂	気管支肺炎	2 cap.	6 cap.	5日	30 cap.	有効
2	中田	38	♂	咽頭炎	2	6	4	24	有効
3	浜田	26	♀	気管支肺炎	2	6	9	54	有効
4	西原	68	♀	気管支肺炎	2	6	4	24	有効
5	福原	67	♀	咽頭炎(慢性膀胱炎)	2	6	4	24	不変

Table 5 SF-837 臨床使用例 (続)

No.	氏名	年齢	性	病名	菌	投 与				効果
						1回量	1日量	日数	総量	
6	富高	24	♀	亜急性喉頭炎		2 cap.	6 cap.	4日	24 cap.	有効
7	末広	36	♀	慢性気管支炎	<i>Microc. α Strept.</i>	2	6	8	48	不変
8	松本	43	♀	慢性扁桃炎(急性増悪)	<i>Hemophilus γ Strept.</i>	2	6	4	24	有効
9	奥田	64	♀	気管支肺炎	痰出ず	2	6	5	30	有効
10	日置	29	♀	瘤		2	6	2	12	有効

率であった。

III. 臨床使用成績

上気道感染症や瘤など合計 18 例に SF-837 を投与したが、以後来院せず効果判定のできなかったものが 8 例あった。よつて経過観察できた 10 例について報告する。その症例対象は Table 4 および 5 にまとめてあるが、投与量は、すべて 1日 1,200 mg (1 cap. = 200 mg) を 3 分して食前 1 時間に内服させた。SF-837 投与後、臨床症状の消失あるいは軽快したものを有効とし、全く効果の認められないものを不変とした。

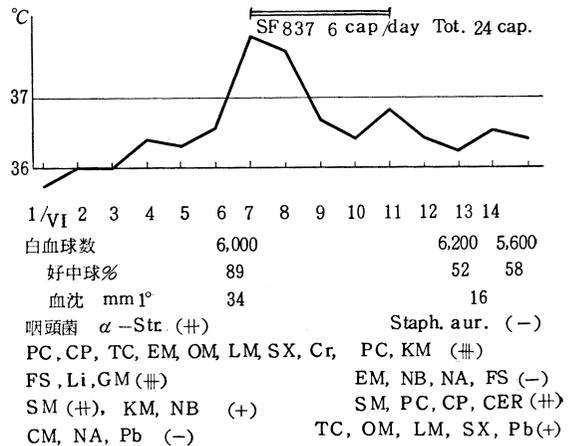
症例 1 は右肺下野に陰影をもつ気管支肺炎で、39.0°C 台の発熱をきたし、3 日目に来院し、赤沈値 1 時間 40 mm, 2 時間 73 mm であった。SF-837 を 1日 6 cap. 4 日間使用により下熱し、病日 10 日目の胸部 X 線写真では陰影も消失し、赤沈値も 1 時間 13 mm となった。

症例 2 は 38.0°C 台の発熱、咽頭痛および咳嗽をきたして第 3 病日に来院し、SF-837 を 4 日間使用により軽快した。

症例 3 は約 1 週間前より咳嗽、喀痰および咽頭痛があり、赤沈値は 1 時間 8 mm であったが右肺下野に陰影を認め、SF-837 を 9 日間使用して陰影の消失をみた。

症例 4 は Fig. 9 に示した 68 才の女で、脳卒中後遺症の患者であるが、急に咳嗽、咽頭痛および 38.0°C に近い発熱をきたし、血沈 1 時間 34 mm で、白血球数は正常範囲にあるが好中球 89% と増多し、咽頭菌培養で α-hemolytic *Streptococcus* が多数証明された。本例に

Fig. 9 症例 No. 4, 68才♀, 気管支炎

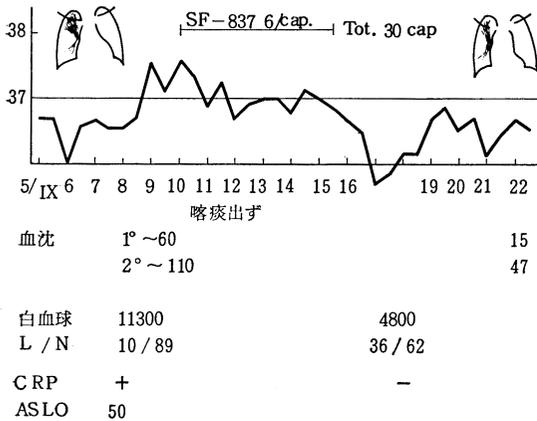


SF-837 を内服させて 3 日目より平熱となり、その後の血沈値は 1 時間 16 mm に低下し、好中球%も正常化した。なお、この患者の咽頭菌の抗生物質感受性はディスク法で OM, LM および LCM に (卅) であった。

症例 5 は片麻痺の患者で慢性膀胱炎があり、咽頭炎を併発して尿および咽頭より感受性の異なるグラム陰性桿菌を検出し、SF-837 を 4 日間使用して一時下熱したが、ふたたび微熱が現われた。種々の疾病を合併しているので効果は判定しにくい、咽頭発赤は不変で、疼痛はやや軽快し、いつばう尿所見も改善されなかつた。

症例 6 は咳嗽および嘔声を主訴として来院した亜急性

Fig. 10 症例 No. 9, 64才, ♀, 気管支肺炎



喉頭炎の患者で、4日間のSF-837の投与により症状の軽快をみた。

症例7は慢性気管支炎で喀痰から *Micrococcus* および α -*Streptococcus* を証明した。SF-837を投与したが症状は不変であった。

症例8は慢性扁桃炎で急性増悪をきたし、扁桃発赤および疼痛が著明となり、咽頭菌の検索で *Hemophilus infl.* および γ -*Streptococcus* を証明し、本剤使用により諸症状が著明に改善された。

症例9はFig. 10に示したように、右肺上野より中野にかけて陰影をみとめた64才の女の気管支肺炎例で、血沈1時間値60mm、白血球11,300、うち好中球89%で、CRPも陽性であった。SF-837を5日間投与してから漸次下熱し、中止1週後の血沈は1時間値15mm、白血球数も投与中止3日目には4,800、好中球も62%となった。

症例10は顔面の癰で、わずか2日間の内服であるが自然治癒の程度を越えて症状が軽快したので有効と判定した。

以上10例中、著効あるいは有効をあわせて8例、不変が2例であった。

なお、1例(症例No. 3)に悪心および腹部膨満感がみとめられた以外、特記すべき副作用はなかった。

IV. 総括

本邦で開発された macrolide 系抗生物質、SF-837の感受性検査および血中ならびに尿中濃度を測定し、かつ臨床例を使用して、つぎのような結果を得た。

すなわち、SF-837は病巣分離ブドウ球菌58株のうち約2分の1(29株)が0.8~3.1mcg/mlのMICであり、EM感性株に対してはMICがやや高いが、EM100mcg/ml以上の耐性株19株中、10株がSF-837に対し3.1mcg/ml以下のMICをしめした。その他の macrolide 系(JM, LM, SPM)およびLCMの耐性株には全く交叉耐性を示した。感性株は一般にSPMより感受性がよく、JM, LM, LCMとは、さほど違わないMICであった。

臨床例についてもその効果を検討したが、少数例ながら macrolide系として期待される程度の効果が認められた。

本剤は耐性を誘導しない国産の新しい macrolide 系抗生剤として応用する価値があるものと考えられる。

文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法。Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 2) 大久保 滉ら：帯培養法。J. Antibiotics 3(11): 741, 1950

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SF-837 (MYDECAMYCIN), A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Moriguchi, Osaka, Japan

Studies were made on SF-837, a new macrolide antibiotic developed in Japan. The results obtained were as follow:

1) The M. I. C. of SF-837 against 58 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from human infectious foci were between 0.2 and 3.1 mcg/ml, except for 9 resistant strains. Although the M. I. C. of erythromycin against the sensitive strains were a little lower than those of SF-837, some of the EM resistant strains (10/19) were found to be sensitive (M. I. C. < 3.1) to SF-837. The M. I. C. distribution of the drug was similar to those of lincomycin, josamycin and leucomycin.

2) The average serum peak level of SF-837 in normal human adults was 0.59 mcg/ml 30 min. after 1,000 mg single oral administration of the "coated" sample, and 0.48 mcg/ml for "non-coated" one. The average urinary recovery of the drug in 8 hours was 1.8% for coated sample and 1.6% for non-coated one.

3) Ten patients with various infections (bronchitis 2, bronchopneumonia 3, upper respiratory tract infections 4, and furuncle 1) were treated with SF-837, and satisfactory effects were obtained in eight of them.