

SF-837 (ミデカマイシン)に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

I. 諸 言

耳鼻咽喉科領域感染症に対する化学療法は、起因菌を決定する場合、感染病巣からの細菌の同定は比較的容易であるが、反面解剖学的部位から常在菌叢の問題が介入し、かならずしも検出菌がすべて病原菌であるとは断定しがたく、したがって細菌感染症に対する化学療法剤の選択投与には臨床医として慎重な態度がのぞましい。

しかし感染症における病原菌の大部分は、各種薬剤に強い抵抗性を示す耐性ブドウ球菌が一連のグラム陰性桿菌とともに分離される機会がはなはだ多い。結局化学療法剤の研究は、病原菌に対して強力な抗菌力を有し、吸収排泄が良好で、しかも生体細胞に与える毒性の少ない新たな抗耐性ブドウ球菌用ならびに抗グラム陰性桿菌用抗生物質の開発に絞られてきたといえよう。

新抗生物質 SF-837 は、明治製菓中央研究所で広島県尾道市の土壌から分離された放線菌の 1 種である *Streptomyces mycarofaciens* nov. sp. の培養液から抽出精製した、本邦で開発された macrolide 系に属する新抗生物質である。

SF-837 の理化学的性状は、無臭で苦味があり、白色または淡黄白色の結晶あるいは結晶性粉末である。本物質の溶解性は、メタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、ベンゼン、エチルエーテルに易溶、石油エーテル、*n*-ヘキサンおよび中性の水には溶解しがたく、室温に 3 カ月保存で力価の低下はまったくみとめられずきわめて安定な物質とされている。また SF-837 の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおりであり、その分子量は 813 で、分子式は $C_{14}H_{27}NO_{15}$ で表わされている。

なお、SF-837 の急性毒性は、マウス LD_{50} が 5,350 mg/

kg (p.o.). >5,000 mg/kg (s.c.), ラット LD_{50} が 12,000 mg/kg (p.o.), >5,000 mg/kg (s.c.) であり、慢性毒性はリスで 30, 150, 300 mg/kg/day を 3 カ月間経口投与で著しい毒性影響はみとめられず、また SF-837 500~1,000 mg/kg を妊娠マウスおよびラットに経口投与をおこなった実験で催奇形作用は明らかでなく、胎仔毒性も著明でなかった。

新抗生物質 SF-837 は、現在 1 Cap. 中に 100 mg および 200 mg 力価含有の Capsule 剤が製品として発表されている。

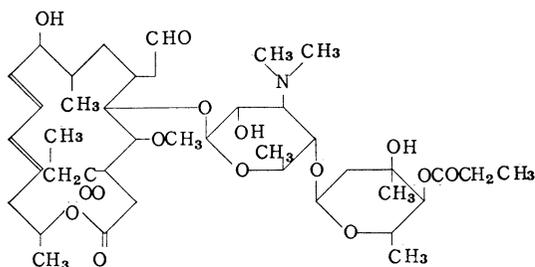
著者は、新抗生物質 SF-837 について試験管内抗菌力、血中濃度、組織内移行濃度などの基礎的検討ならびに耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して臨床応用をおこなった結果、良好な成績をおさめたので、その概要を報告する。

II. 基礎的検討

1) 試験管内抗菌力：抗菌力試験の被検菌は、化膿性中耳炎の耳漏から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株と病巣から分離した *Streptococcus hemolyticus* 14 株、*Diplococcus pneumoniae* 5 株、*Escherichia coli* 47 株、*Klebsiella pneumoniae* 29 株、*Proteus mirabilis* 20 株、*Aerobacter aerogenes* 4 株、*Enterococcus* 12 株および *Pseudomonas aeruginosa* 60 株について日本化学療法学会 MIC 小委員会の指定基準にしたがい寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) をしらべた。すなわち、測定試験培地は、栄研の Heart infusion agar (pH 7.2) を使用し、SF-837 をはじめ他被検抗生物質の培地希釈濃度を 100 mcg/ml を最高濃度とし、以下順次 2 倍階段希釈をおこない、0.19 mcg/ml を最低濃度とした各抗生物質の希釈系列を作製した。培地接種菌は、栄研の Trypto-soy broth で 24 時間増菌培養をおこない、その培養液 10^8 /ml 1 白金耳量を前記培地に画線塗抹をおこない、37°C、24 時間孵卵器内で培養後、培地上集落の発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC を測定した。

SF-837 の抗菌力試験の比較抗生物質は、Leucomycin (LM), Josamycin (JM), Spiramycin (SPM), Oleanomycin (OM), Erythromycin (EM) などの macrolide 系抗生物質と Lincomycin (LCM), Penicillin G (PC-G),

Fig.1 Chemical structure



Aminobenzyl penicillin (AB-PC), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Tetracycline (TC), Oxytetracycline (OTC), Chloramphenicol (CP), Cephalexin (CEX) および Cephaloridine (CER) など 10 種の既知抗生物質について MIC を測定し, SF-837 との抗菌力の程度を比較検討した。

化膿性中耳炎の耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対する SF-837 と他の macrolide 系および類似抗生物質 LCM との抗菌力の比較は, Table 1 に示したとおり, 前述の実験方法にしたがい測定した結果, SF-837 は $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml にわたり広く MIC が分布し, とくに 1.56 mcg/ml に MIC の peak がみとめられた。他の macrolide 系 5 剤および LCM と

の比較では, SF-837 は ≥ 100 mcg/ml の高度耐性株が少なく, LM および JM とほぼ同様な抗菌力を有していた。なお, SF-837 は, 標準菌株の *Staph. aureus* 209 P JC-1 を 1.56 mcg/ml で発育を阻止しえた。また SF-837 は, Table 2 に示したとおり, 他の既知抗生物質との比較ではブドウ球菌に対しては CER より劣るが, 他の抗生剤とはほぼ同等, もしくはやや上まわる抗菌力を示した。

EM 耐性ブドウ球菌と SF-837 感受性株との相関は, 全国耐性ブドウ球菌研究班の規定にしたがい耐性限界値を 1.56 mcg/ml とさだめた場合, Table 3 に示したとおり, EM 耐性 47 株のうち, EM 耐性で SF-837 感受性である菌株が 20 株みとめられたが, SF-837 耐性(27 株)である場合はすべて耐性を示した。

Table 1 Comparison of antibacterial activity of SF-837 with that of other macrolides against 80 coagulase-positive staphylococcal strains

(Agar plate dilution method)

Drugs	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19
SF-837	15	3		2	1	20	25	6	2	6
LM	31	1			1	13	29	4		1
JM	13	6	8	2		17	19	8	2	5
SPM	36	2	3	8	22	9				
OM	29	5	8	2	2	4	8	13	4	5
EM	45	2		1		1	1	6	3	21
LCM	30	1	1	2	4	3	17	15	3	4

* *Staphylococcus aureus* 209 P, JC-1 : 1.56 mcg/ml (SF-837)

Table 2 Comparison of antibacterial activity of SF-837 with that of other antibiotics against 80 coagulase-positive staphylococcal strains

(Agar plate dilution method)

Drugs	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19
SF-837	15	3		2	1	20	25	6	2	6
PC-G	14	10	9	2	10	8	5	5	6	11
AB-PC	5	7	12	7	8	12	9	8	5	7
SM	41		2	1	3	17	7	5	1	3
KM	24		2	1	11	13	20	4	2	3
ADK	14	1	1	1	1	17	21	8	7	9
TC	46		1	5	3	3	6	4	9	3
OTC	48			1	1	9	6	6	5	4
CP	25	9	8	27	8	3				
CEX	5			11	25	17	12	4	3	3
CER	4	1	2	1	8	2	5	9	8	40

Table 3 Sensitivity correlations between SF-837 and erythromycin against 80 coagulase-positive staphylococcal strains

No. of strains	EM	SF-837 (mcg/ml)	No. of strains	EM	SF-837	No. of strains	EM	SF-837
1	100	1.56	26	>100	>100	48	>100	3.13
3	100	3.13	27	>100	<0.19	50	>100	>100
4	>100	>100	28	>100	<0.19	54	>100	>100
5	>100	3.13	30	>100	3.13	56	50	1.56
6	>100	>100	33	>100	1.56	57	12.5	3.13
7	>100	3.13	35	50	<0.19	59	>100	1.56
9	>100	3.13	36	>100	<0.19	61	>100	>100
11	>100	1.56	37	>100	1.56	64	>100	50
12	>100	>100	39	>100	50	65	>100	>100
14	>100	50	40	>100	1.56	68	3.13	1.56
18	>100	3.13	41	>100	1.56	69	100	1.56
20	100	>100	42	>100	1.56	70	>100	1.56
22	>100	>100	43	>100	1.56	73	>100	1.56
23	>100	>100	44	>100	1.56	74	>100	3.13
24	>100	1.56	46	>100	>100	78	>100	12.5
25	>100	3.13	47	>100	3.13			

Table 4 Antibacterial activity of SF-837 to clinical isolates

Organisms	No. of strains	≥100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	(mcg/ml) ≤0.19
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	14							1		3	10
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	5							2	2	1	
<i>Escherichia coli</i>	47	47									
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	29									
<i>Proteus mirabilis</i>	20	20									
<i>Aerobacter aerogenes</i>	4	4									
<i>Enterococcus</i>	12	10					1	1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60	60									

SF-837 の感受性相関は、Fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7 に示したとおり、ブドウ球菌 80 株について PCG, LM, JM, EM, LCM および CP などとは多少交叉する傾向がみられた。

SF-837 の他病巣分離菌の抗菌力は、Table 4 に示したとおり、*Streptococcus hemolyticus* 14 株は $\leq 0.19 \sim 1.56$ mcg/ml, *Diplococcus pneumoniae* は $\leq 0.39 \sim 1.56$ mcg/ml とそれぞれ低い MIC を示したが、*Enterococcus* 12 株は 1.56, 3.13 mcg/ml に各 1 株、他は ≥ 100 mcg/ml で

あつた。*E. coli* 47 株、*Klebsiella pneumoniae* 29 株、*Proteus mirabilis* 20 株、*Aerobacter aerogenes* 4 株および *Pseudomonas aeruginosa* 60 株などの細菌はそれぞれ 100 mcg/ml で発育が阻止されなかつた。

2) 血中濃度：SF-837 の血中濃度の測定方法は、健康成人（肝、腎機能正常）およびヒトロ蓋扁桃肥大症、慢性副鼻腔炎手術例について組織内移行濃度測定に平行してしらべた。本測定方法は、空腹時に SF-837 400 mg と 1,000 mg の経口投与をおこない、30 分、1 時間、

Fig.2 Cross resistance of *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Penicillin G

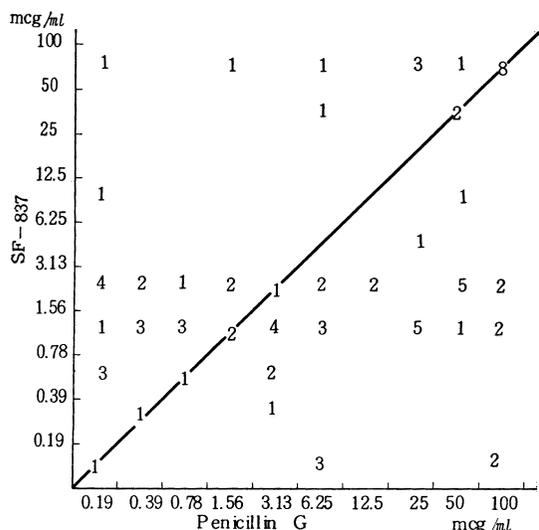
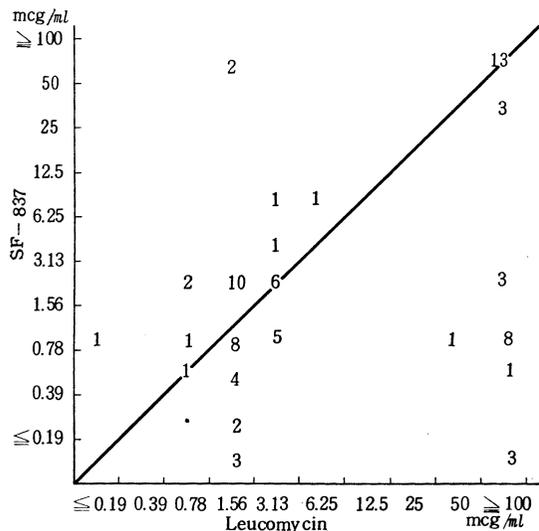


Fig.3 Cross resistance of *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Leucomycin



2時間、4時間、6時間および8時間ごとに経時的に肘静脈から採血し、その分離血清について *Streptococcus hemolyticus* S-8 株を検定菌とする鳥居・川上氏重層法により活性値を測定した。

SF-837 の健康成人の血中濃度は、前述の実験方法にしたがい測定した結果、SF-837 400 mg 経口投与の場合にはまったく活性値の測定は不可能であった。Table 5, Fig. 8 に示したとおり、SF-837 1,000 mg 経口投与の場合、3例平均で30分後では0.27 mcg/ml と低い測定値

を示し、1時間後に1.63 mcg/ml と上昇がみられ最高値に達した。しかし経口投与2時間後には1.1 mcg/ml と減少し始め、4時間後には0.67 mcg/ml とかなり消失した。本剤経口投与6時間後にはほとんど血清活性値は痕跡程度となり、8時間後にはまったく測定不能であった。

また慢性副鼻腔炎の血中濃度は、SF-837 1,000 mg 経口投与で3例平均値が Table 6, Fig. 9 に示したとおり、30分後では0.3 mcg/ml となり、1時間後には1.73

Fig.4 Cross resistance of *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Josamycin

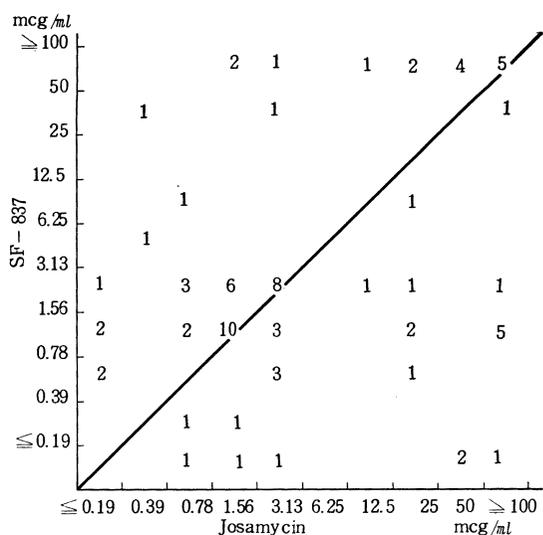


Fig.5 Cross resistance of *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Erythromycin

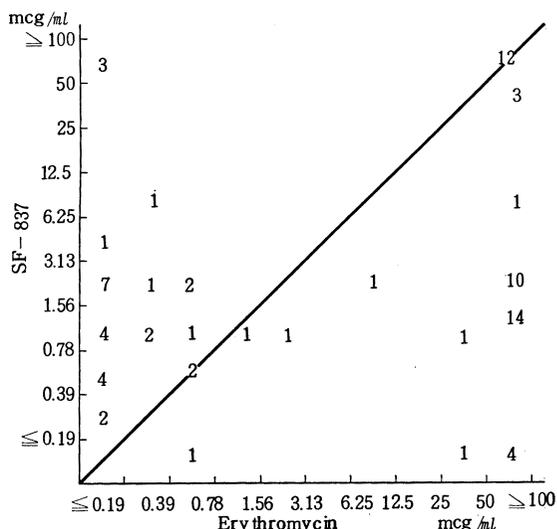


Fig.6 Cross resistances of *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Lincomycin

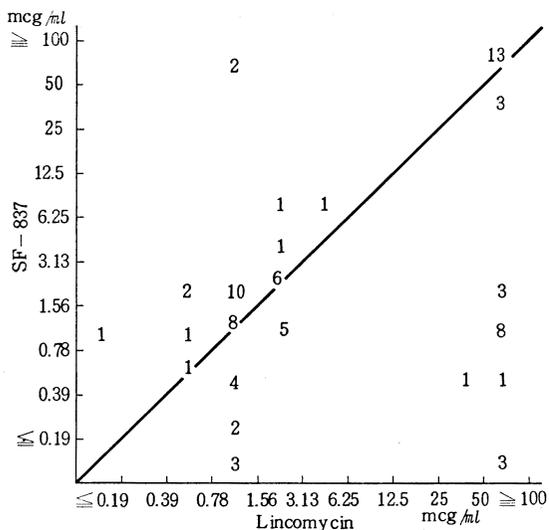


Fig.7 Cross resistance of *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Chloramphenicol

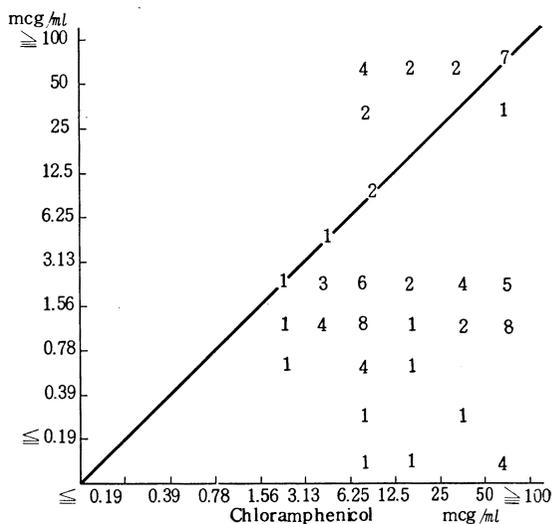


Table 5 Serum level of SF-837 in normal adults (1,000 mg, p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level (mcg/ml)					
					1/2hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1	R.H.	35	F.	52	0.3	1.2	0.9	0.5	trace	—
2	M.I.	32	M.	64	0.3	1.2	0.9	0.5	trace	—
3	A.Y.	32	M.	62	0.2	2.5	1.5	1.0	trace	—
Average					0.27	1.63	1.1	0.67	trace	—

mcg/ml と上昇し peak に達した。経口投与 2 時間後に 0.8 mcg/ml と減少し始め、4 時間後には 0.47 mcg/ml と消失し、経口投与 6 時間後にはほとんど痕跡程度となった。なお、経口投与 8 時間後にはまったく測定不能であった。

健康成人と慢性副鼻腔炎との血中濃度の比較は、Fig. 10 に示したとおり、SF-837 1,000 mg 経口投与で、両者血中濃度の peak が経口投与 1 時間後にみられ、その時間的消長はほぼ同傾向を示し、ほとんど有意差はみとめられなかつた。

3) 組織内移行濃度：SF-837 の組織内移行濃度の測定方法は、SF-837 400 mg および 1,000 mg の経口投与をおこない、血中濃度の peak 時をみて 1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃ならびに上顎洞粘膜組織を 1 g ごと乳化する、これを燐酸 Buffer (pH 7.0) で 5 倍希釈をおこない 24 時間氷庫保存後、その遠沈上清を血中濃度測定の場合に準じ、前述の鳥居・川上氏重層法にて組織内活性値を測定した。

Fig.8 Plasma level of SF-837 in normal adults (1,000 mg, p.o.)... average of 3 cases.

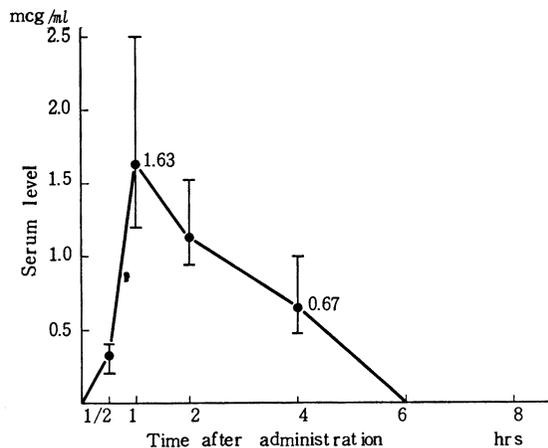


Table 6 Serum level of SF-837 in chronic sinusitis patients (1,000 mg, p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1	T.S.	27	F.	56	0.4	1.5	0.9	0.7	trace	—
2	M.W.	26	M.	58	0.5	1.2	0.5	0.3	trace	—
3	H.I.	34	M.	62	trace	2.5	1.0	0.4	trace	—
Average					0.3	1.73	0.8	0.47	trace	—

Fig.9 Plasma level of SF-837 in chronic sinusitis patients (1,000 mg, p.o.)... average of 3 cases.

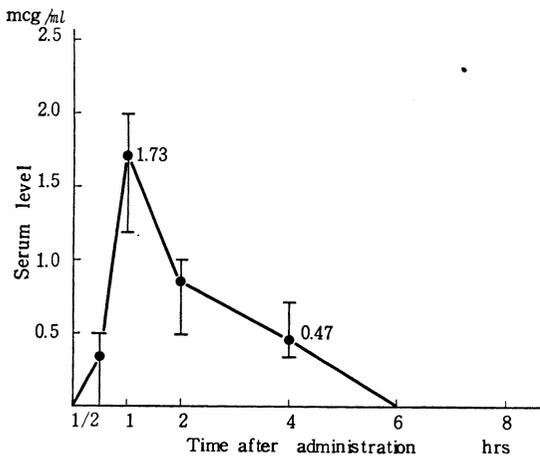


Fig.10 Comparison of plasma level in normal adults with that in chronic sinusitis patients (1,000 mg, p.o.)...

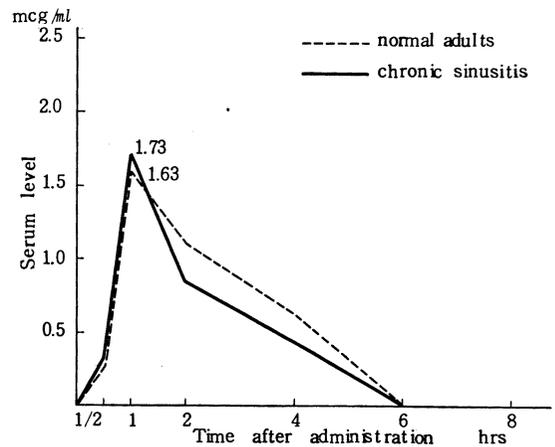


Table 7 Comparison of concentration of SF-837 in serum with that in tissues

(1 hour after a single oral dose of SF-837 1,000 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum level (mcg/ml)	Tissue level (mcg/g)
1	A.Y.	32	M.	62	palatine tonsilla	2.2	0.4
2	H.I.	34	M.	34	//	1.7	0.2
3	M.I.	36	M.	68	//	1.9	0.2
Average						1.9	0.3
4	N.M.	32	M.	54	maxillary sinusitis	2.3	trace
5	M.W.	26	M.	45	//	1.6	trace
6	T.S.	27	F.	56	//	1.2	—
Average						1.7	

SF-837 400 mg 経口投与の場合は、血中濃度測定成績と同様、まったく口蓋扁桃と上顎洞粘膜組織内には移行はみとめられなかつた。SF-837 1,000 mg 経口投与の場合は、Table 7 に示したとおり、ヒト口蓋扁桃 3 例の平

均値は 0.3 mcg/g の組織内移行活性値がえられ、その時点における血中濃度は 1.9 mcg/ml を示した。しかし、SF-837 1,000 mg 経口投与した上顎洞粘膜組織 3 例は、痕跡程度もしくはまったく組織内移行は測定しえなかつ

た。なお、その際の血中濃度の3例平均値は1.7 mcg/mlであつた。

III. 臨床的検討

1) 使用対象：新抗生物質 SF-837 を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染疾患、すなわち Table 8 に示したとおり、急性化膿性中耳炎9例、耳・鼻癰11例、急性耳下腺炎1例、急性副鼻洞炎1例、急性腺窩性扁桃炎14例および扁桃周囲膿瘍1例、総計37例(男22例、女15例)をSF-837の経口投与による臨床的検討の対象とした。

2) 投与方法：SF-837の経口投与は、成人の場合、SF-837を1日1,000~1,600 mg, 3~4回分服させた。なお、SF-837投与に際して感染病巣の膿汁または分泌

物中から細菌の同定検査をおこない、その分離菌についてMICを測定して治療効果検討の参考に供した。

Table 8 Diseases treated with SF-837

Diagnosis	Sex		Total (cases)
	Male	Female	
acute purulent otitis media	7	2	9
furuncle of the ear or nose	6	5	11
acute parotitis		1	1
acute maxillary sinusitis	1		1
acute lacunar tonsillitis	7	7	14
peritonsillar abscess	1		1
Total	22	15	37

Table 9 Therapeutic results of SF-837 (1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (mcg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (g)	Term (day)	Total (g)				
1	T.A.	26	M.	acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i> <i>Diplo. pneum.</i>	1.56	1.2	6	7.2	4	8	—	++
2	K.T.	24	M.	"	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1.2	4	4.8	3	5	—	+++
3	M.S.	26	M.	"	"	3.13	1.2	7	8.4	4	7	—	++
4	Y.S.	6	F.	"	"	1.56	0.8	5	4.0	3	5	—	+++
5	A.T.	43	M.	"	no growth		1.2	4	4.8	3	6	—	++
6	H.K.	12	M.	"	"		0.8	5	4.0	3	6	—	++
7	K.T.	9	M.	"	<i>Strept. hemoly.</i>	0.39	0.8	9	7.2	5	12	—	+
8	S.A.	43	F.	"	"	0.39	1.2	8	9.6	6	11	—	+
9	M.S.	9	M.	"	"	0.19	0.8	5	4.0	3	6	—	++
10	E.I.	34	F.	furuncle of the ear	<i>Staph. aureus</i>	0.39	1.2	4	4.8	3	5	—	+++
11	R.K.	6	F.	"	"	1.56	0.8	5	4.0	4	7	—	++
12	A.S.	8	M.	"	"	1.56	0.8	12	9.6	?	?	—	—
13	K.S.	14	F.	"	"	1.56	1.0	5	5.0	3	5	—	+++
14	M.Y.	11	F.	"	"	3.13	0.8	5	4.0	4	6	—	++
15	S.M.	23	M.	"	"		1.2	5	6.0	3	5	—	+++
16	K.K.	10	M.	"	"	6.25	0.8	5	4.0	3	5	—	+++
17	K.Y.	13	M.	"	<i>Staph. aureus</i>	>100	0.8	5	4.0	3	6	—	++
18	T.N.	15	M.	"	no growth		1.2	6	7.2	4	7	—	++
19	Y.K.	17	F.	"	"		1.2	5	6.0	3	7	—	++
20	M.K.	11	M.	furuncle of the nose	"	1.56	0.8	5	4.0	3	6	—	++
21	J.K.	32	F.	acute parotitis	no growth		1.2	6	7.2	4	7	—	++
22	T.F.	22	M.	acute maxillary sinusitis	<i>Staph. aureus</i>	50	1.6	16	25.6	?	?	—	—

Table 10 Therapeutic results of SF-837 (2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (mcg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects	
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)					
1	T.I.	41	M.	acute unar-sillitis	lacton- <i>Strept. hemoly.</i> <i>Neisseria</i>	0.39	1.2	6	7.2	3	7	—	++	
2	E.A.	38	F.	〃	〃	0.39	1.2	4	4.8	3	6	—	++	
3	Y.A.	25	F.	〃	〃	0.78	1.2	4	4.8	3	6	—	++	
4	Y.T.	28	M.	〃	〃	3.13	1.2	6	7.2	3	7	—	++	
5	A.I.	11	M.	〃	〃	〃	0.8	3	2.4	2	4	—	+++	
6	M.O.	11	M.	〃	〃	〃	0.39	0.8	5	4.0	3	5	—	+++
7	K.S.	35	F.	〃	〃	〃	0.39	1.2	4	4.8	3	5	—	+++
8	S.M.	36	M.	〃	〃	〃	1.56	1.2	6	7.2	3	7	—	++
9	R.O.	36	F.	〃	〃	〃	〃	1.2	5	6.0	3	6	—	++
10	M.N.	25	M.	〃	〃	〃	0.39	1.0	6	6.0	3	6	—	++
11	F.T.	28	M.	〃	<i>Strept. hemoly.</i>	0.19	1.2	4	4.8	3	6	—	++	
12	K.H.	32	F.	〃	〃	0.39	1.2	4	4.8	4	6	—	++	
13	R.K.	33	F.	〃	〃	1.56	1.2	4	4.8	4	6	—	++	
14	M.K.	36	F.	〃	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Staph. aureus</i>	6.25	1.0	4	4.0	3	7	—	++	
15	M.N.	26	M.	periton-sillar abscess	<i>Strept. hemoly.</i>	0.39	1.2	6	7.2	3	6	—	++	

また、SF-837 治験例について臨床的副作用の発現を観察するとともに、SF-837 投与前後の血清電解質、肝機能およびオージオメトリーにおよぼす影響についても検討をおこなった。SF-837 の治療効果を観察する関係上、本剤投与中は他の薬剤の併用はいつさいおこなわなかった。

3) 治療効果の判定基準：SF-837 経口投与による治療効果の判定基準は、いちおう便宜的に著効、有効、やや有効および無効、の4段階に区分判定した。すなわち、SF-837 経口投与後5日以内に全身状態回復し、感染病巣の菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効(++)、同様な状態が10日以内に消退治癒したものを有効(++), SF-837 投与で10日以上治癒に日数を要したものをやや有効(+), 治療開始後まったく治癒改善傾向のみとめられなかったものを無効(-), と判定した。

4) 治療成績：前記投与条件にしたがいSF-837 の臨床効果を耳鼻咽喉科領域における6種類の感染性疾患に投与検討をおこなった結果、その治療成績はTable 9, 10に示したとおりとなつたが、以下SF-837 を投与した各疾患別について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患9例に対してSF-837

1日0.8~1.2gを3~4回分服させた結果、Table 9に示したとおり、耳痛、耳漏流出、菌培養陰転化、鼓膜の膨隆などの主病変は平均4日で軽快し、鼓膜穿孔、発赤などは平均7日で消退治癒した。本疾患の耳漏中から*Staph. aureus* 3株、*Staph. aureus*+*Diplo. pneumoniae* 1例、*Strept. hemolyticus* 3株を分離同定し(培養陰性2例)、その分離菌のMICは<0.19~1.56 mcg/mlであつた。

本疾患に対する治療効果は、著効2例、有効5例およびやや有効2例の結果をえた。

ii) 耳・鼻癰：本症11例に対してSF-837 1日0.8~1.2gを3~4回分服させた結果、疼痛軽快、排膿停止、菌培養陰性化に3日、局所の発赤、腫脹消退に6日を要した。膿汁からの分離同定菌は、*Staph. aureus* 8株がみられ、そのMICは0.39~>100 mcg/mlであつた。ほとんどが1.56 mcg/ml以下で発育が阻止されたが、しかし菌培養陰性が2例あつた。

本症の治療効果は、著効4例、有効6例および無効1例の結果がえられた。

iii) 急性耳下腺炎：本症1例に対してSF-837 1日1.2gを3回分服させた結果、発熱、耳介下部疼痛などは4日で軽快し、局所の腫脹は7日で消退治癒したが、菌の分離同定は不能であつた。

本症の治療効果は有効の結果をえた。

iv) 急性副鼻腔炎：本症1例に対して SF-837 1日 1.6g を4回分服させた結果、鼻内疼痛、頭痛、中鼻道からの排膿、鼻粘膜発赤、X線所見上副鼻腔陰影などは SF-837 投与 16日間のうちではほとんど消失軽快はみられず無効であった。なお、分離菌は *Staph. aureus* をみとめた。

v) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患14例に対して SF-837 1日 1.0~1.2g を3~4回分服させた結果、咽頭痛、嚥下痛、下熱、扁桃膿栓子消失に3日、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは6日以内に消退治癒した。扁桃膿栓子からの分離細菌は、*Strept. hemolyticus* 3株、*Strept. hemolyticus* + *Neisseria* 10例、*Strept. hemolyticus* + *Staph. aureus* 1例の混合感染をみとめ、その分離菌の MIC は $\geq 0.19 \sim 6.25$ mcg/ml の範囲内で菌の発育阻止が可能であった。

本症の治療効果は、著効3例、有効11例の結果がえられた。

vi) 扁桃周囲膿瘍：本疾患1例に対して膿瘍切開排

Fig.11 Audiogram of T. I., 41 y. M.

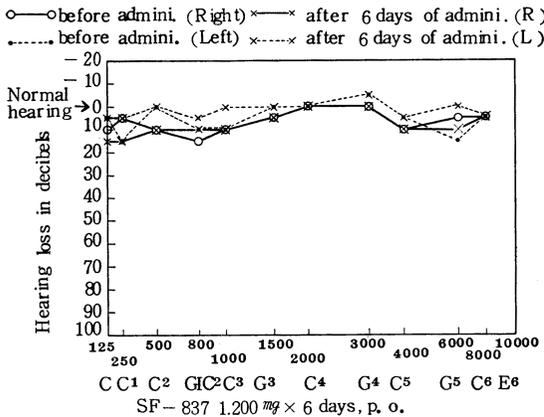


Fig.12 Audiogram of M. N., 26 y. M.

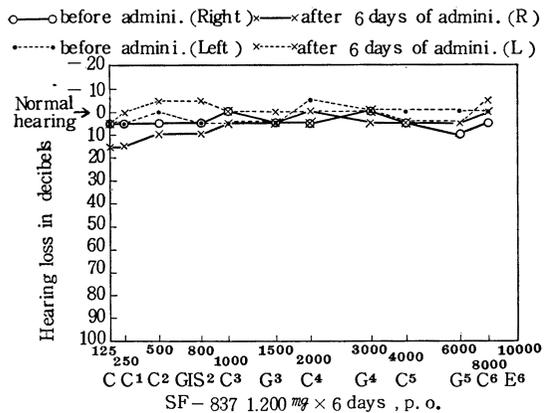


Fig.13 Influence of SF-837 on serum electrolyte level

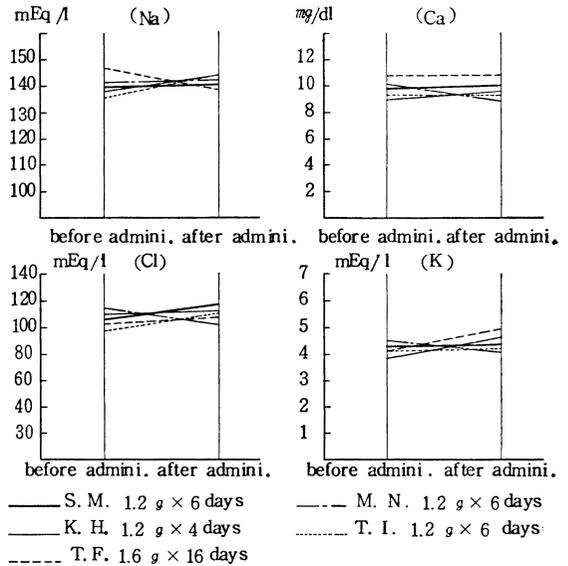
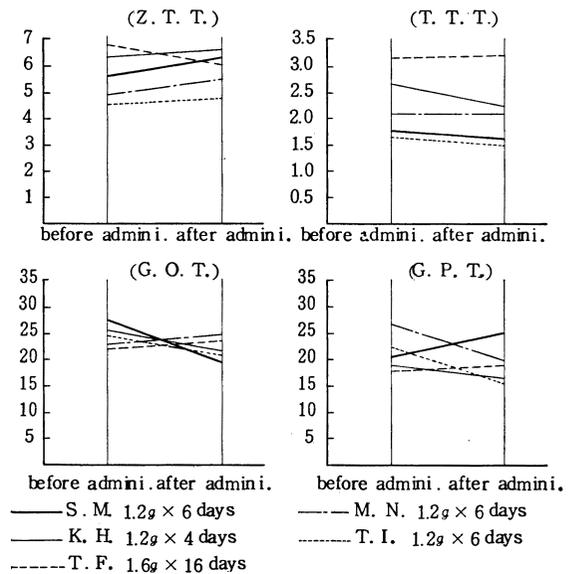


Fig.14 Influence of SF-837 on liver function



膿後、SF-837 1日 1.2g を3回分服させた結果、咽頭痛、嚥下痛、下熱、排膿、浮腫性腫脹などが3日で消失し、菌培養陰性、切開創癒合閉鎖、発赤消退は6日で治癒がみられ有効であった。

5) 副作用：耳鼻咽喉科領域の急性感染疾患 37例に対して SF-837 1日 0.8~1.6g を3~16日間経口投与をおこない臨床効果を検討したが、とくに臨床的に副作用の発現はみとめられなかつた。なお、SF-837 投与前後の比較では、聴力検査 (Fig. 11, 12)、血清電解質 (Fig.

Table 11 Efficacy of SF-837 by species of diseases

diagnosis \ efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total (cases)
acute purulent otitis media	2	5	2		9
furuncle of the ear or nose	4	6		1	11
acute parotitis		1			1
acute maxillary sinusitis				1	1
acute lacunar tonsillitis	3	11			14
peritonsillar abscess		1			1
Total	9	24	2	2	37

33 cases 89%

Table 12 Efficacy of SF-837 by species of bacterial isolates

bacterial isolate \ effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Total (cases)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	4		2	12
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus hemolyticus</i>		1			1
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Diplococcus pneumoniae</i>		1			1
<i>Streptococcus hemolyticus</i>		5	2		7
<i>Streptococcus hemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	3	7			10
no growth		6			6
Total	9	24	2	2	37

13) および肝機能検査 (Fig. 14) において病的数値の変動はみられなかつた。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染性疾患 37 例に対して、SF-837 の経口投与をおこない臨床効果を検討した結果、その疾患別ならびに病巣分離別治療効果は Table 11, 12 に示したとおり、著効 9 例、有効 24 例、やや有効 2 例および無効 2 例となり、著効、有効例を加算すると 33 例 89% の好成績をおさめえた。SF-837 投与の場合、とうぜん *Staph. aureus*, *Strept. hemolyticus*, *Diplococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌などを分離した感染症に有効例が多かつた。なお、SF-837 の臨床効果と病巣分離菌の MIC との相関は、Table 13 に示したとおり、数例の不一致例もみられたが、両者はほぼ平行した関係がみとめられた。

IV. 総括ならびに考按

上気道感染症は、単に細菌による感染症としてだけでは処置しえずウイルス感染症の問題も含まれており、また既述したとおり、常在菌叢における起炎菌に対する解

釈も複雑で容易でない。しかし、上気道炎の細菌培養ではとくにブドウ球菌、レンサ球菌あるいは肺炎双球菌などのグラム陽性球菌の分離が圧倒的に多く、必然的に macrolide 系抗生物質による強力な抗菌効果を期待する場合が生じてくる。

新抗生物質 SF-837 は、明治製菓研究陣により新たに開発された本邦産の macrolide 系抗生物質の 1 つに加えられ、その基礎的検討の段階を経て、ようやくグラム陽性球菌性感染症に対して臨床応用が試みられ治療効果も検討され始めた。

SF-837 の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で化膿性中耳炎の耳漏分離による Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して、SF-837 は $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml にわたり広く MIC が分布していたが、その peak は 1.56 mcg/ml にみとめられた。

SF-837 と他の既知 macrolide 系 5 剤および LCM との比較では、ブドウ球菌に対しては LM, JM などとはほぼ同等で、かならずしも著しい抗菌力の差異はみとめられなかつたが、 ≥ 100 mcg/ml の高度耐性株は比較的少

Table 13 Interrelation between MIC and the clinical response of SF-837

Clinical response	Minimal inhibitory concentration (MIC)										
	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100	mcg/ml
Excellent (卅)		×○		○○		○					
Good (卅)	× ×	×× × ×	×	×○ ×○	×○ ○	×				○	
Fair (+)		× ×									
Poor (-)				○					○		

* ○ *Staphylococcus aureus* (12 strains)× *Streptococcus hemolyticus* (16 strains)

なかつたことは特徴的といえる。

なお、EM 耐性ブドウ球菌 (全国耐性ブドウ球菌研究班の基準による) のうちには、SF-837 感受性株がかなり存在し、SF-837 耐性株はすべて EM に耐性を示したことは、今後 SF-837 が耐性ブドウ球菌用として臨床応用に用いられる場合、注目されるべきことがらといえよう。また、SF-837 と他の macrolide 系抗生物質との感受性相関では、同系統のため多少の交叉耐性を示す菌株がみとめられていた。

他の病巣分離の *Strept. hemolyticus* および *Diplococcus pneumoniae* などはブドウ球菌と同様、 $\leq 0.19 \sim 1.56$ mcg/ml の比較的低濃度で菌の発育阻止が可能であつたが、*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* などの1連のグラム陰性桿菌に対しては 100 mcg/ml で菌の発育阻止が不可能であつた。以上の実験成績から、本剤はあくまでも抗グラム陽性球菌性抗生物質として有用であり、とりわけ耐性ブドウ球菌に対して抗菌効果がのぞみえよう。

SF-837 の血中濃度に関しては、重層法による bioassay によつたが、従来の macrolide 系抗生物質と異なり1回 400 mg 程度の常用投与量ではほとんど bioassay では測定不能であつた。本剤1回 1,000 mg 経口投与では、1時間後に 1.63 mcg/ml とピークに達し、投与4時間後には 0.67 mcg/ml と減少し始めており、6時間後には痕跡程度測定しただけで、慢性副鼻腔炎の場合もほとんど同様な時間的消長を示し、本剤の血中への移行はピーク時も高くなく、急速に胆汁、尿中に排泄されており、macrolide 系の特性ともいふべきか、かならずしも吸収が良好とはいえない。

SF-837 の臓器組織内移行は、前述の血中濃度が比較

的低く、しかも速やかに排泄されており、とくに各臓器組織には肺、脾などが比較的高く、SF-837 1,000 mg 経口投与1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃には 0.3 mcg/g (血中濃度 1.9 mcg/ml) であつたが、上顎洞粘膜組織にはほとんど移行がみとめられなかつた。本剤の bioassay による測定条件にもかなり起因するかもしれないが、本剤は一般的に血中濃度の場合と同様、比較的各臓器組織への移行が低いように思われる。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 37 例に対して SF-837 を1日 800~1,600 mg を 3~4 回分服させ、臨床効果を検討した結果、著効 9 例、有効 24 例、やや有効 2 例および無効 2 例となり、著効、有効例を加算すると 33 例、89% のきわめて良好な治療効果をおさめた。とくに本剤の経口投与は感染病巣から *Staph. aureus*, *Strept. hemolyticus*, *Diplo. pneumoniae* などのグラム陽性球菌を検出した耳鼻咽喉科感染症に対してかなりたかい治療効果を期待しえるものとする。

なお、今回治験例の病巣分離菌の MIC 値と SF-837 の臨床効果とは、ほぼ平行関係がみられており、本剤のすぐれた臨床効果を裏づける結果と思われる。

本剤の副作用に関しては、一部胃腸障害などが報告されているが、本治験例 37 例のうちではとくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はみとめられなかつた。また、SF-837 1日 1,200 mg を 4~16 日間の経口投与前後の比較では、聴力検査、血清電解質および肝機能検査成績にはほとんど悪影響はみられず、他の macrolide 系抗生物質と同様、軽度の胃腸障害程度で著しい副作用の発生はないものと思われるが、本剤を大量、長期間投与をおこなう場合には、とうぜん慎重に治療経過を観察

する必要がある。

V. 結 語

新抗生物質 SF-837 に関して、耳鼻咽喉科領域において基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、つぎのような結論をえた。

1) 試験管内抗菌力：耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して、 $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml にわたり分布し、とくに 1.56 mcg/ml に MIC の peak があり、 ≥ 100 mcg/ml の高度耐性株は少なく、同系の既知抗生剤と多少交叉耐性を示した。 *Strept. hemolyticus*, *Diplo. pneumoniae* などは $\leq 0.19 \sim 1.56$ mcg/ml で阻止されたが、グラム陰性桿菌は 100 mcg/ml で発育阻止が不可能であった。

2) 血中濃度：SF-837 1,000 mg 内服後の血中濃度は、健康成人 3 例平均値が 30 分後に 0.27 mcg/ml となり、内服 1 時間後に 1.63 mcg/ml と最高値に達し、4 時間後に 0.67 mcg/ml と減少した。また、慢性副鼻腔炎の場合も同様な時間的消長傾向を示した。

3) 組織内移行濃度：SF-837 1,000 mg 経口投与 1

時間後に摘出したヒト口蓋扁桃組織には 0.3 mcg/g (血清濃度 1.9 mcg/ml) がえられ、上顎洞粘膜組織では測定しえなかつた。

4) 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 37 例に対して臨床効果を検討した結果、著効 9 例、有効 24 例、やや有効 2 例および無効 2 例となり、著効、有効例を加算すると 33 例、89% のきわめて良好な成績をおさめえた。

5) 副作用：SF-837 1 日 800~1,600 mg を 4~16 日間経口投与をおこなつたが、とくに臨床的に副作用の発現はみとめられなかつた。なお、SF-837 投与前後の比較では、聴力検査、血清電解質ならびに肝機能検査成績には悪影響はなかつた。

なお、本稿の要旨は、第 18 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1971) で発表した。

参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：Josamycin に関する臨床的ならびに実験的研究。Chemotherapy 17 (4) : 721~731, 1969
- 2) 新薬シンポジウム, 「SF-837」, 第 18 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1971

THE FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SF-837 (MYDECAMYCIN)

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Telecommunication Hospital

Fundamental and clinical evaluations of the new macrolide family antibiotic SF-837 were performed with the results which may lead to the following conclusions:

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration of SF-837 was measured by an agar plate dilution method. SF-837 inhibited the growth of 80 strains of coagulase positive *Staphylococcus aureus* at $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml. SF-837 also demonstrated antibacterial effect against *Streptococcus hemolyticus* and *Diplococcus pneumoniae* isolated from clinical specimens.

2) Concentration in blood: The maximal level reached 1.63 mcg/ml on the average one hour after administration of 1,000 mg in healthy adults, and the level was still 0.47 mcg/ml in four hour after the administration.

3) Concentration in tissues: SF-837 activity was demonstrable in concentration of 0.3 mcg/ml in a human platine tonsilla specimen respectively at one hour after administration of 1,000 mg. Corresponding plasma levels of SF-837 were 1.9 mcg/ml respectively.

4) Clinical evaluation: In the clinical tests of SF-837 in otorhinolaryngological infection, it was found that the results were good to excellent response in as many as 33 of 37 cases (89 per cent) by administration.

5) Side effect: The comparative examination of liver, electrocyte and audiogram before and after administration showed no significant disturbances, and SF-837 showed no side effect at all in administration.