

Propionylmaridomycin の基礎的・臨床的研究
 ——呼吸器感染症を中心として——

松本慶蔵・横山紘一・西岡きよ・野口行雄
 宇塚良夫

東北大学医学部第一内科学教室

木村 武・中村良雄・天野克彦・佐藤勝彦
 岩手医科大学医学部第二内科学教室

林 雅 人

平鹿総合病院内科

高 杉 良 吉

岩手県立胆沢病院内科

鈴 木 治

古川市立病院内科

野々村 是 哉

秋田労災病院内科

唐 牛 襄

釜石市民病院内科

I. はじめに

Propionylmaridomycin (PMDM) は武田薬品が開発したマクロライド系抗生物質で、本邦においてその体内代謝系が詳細に検討された点で意義深い抗生物質といえよう。

本報告の特色は、基礎的研究として本剤の扁桃腺内の濃度測定を行なったこと、臨床的研究としてキタサマイシンと PMDM の二重盲検試験を行ない、開票後に PMDM についてのみ選り出し検討をおこなったことおよび細菌性呼吸器感染症を対象を絞ったことの3点にある。従がつて、臨床的検討では各疾患とも重要疾患はこれを対象とせず、中等症以下をその対象とした。

II. 基礎的研究

A) 実験方法

PMDM の扁桃腺内濃度の測定と血中濃度の測定：扁桃腺摘出術予定者に本剤 400 mg を 1 回経口投与し、原則としてその 2 時間後に採血と扁桃腺摘出術を施行した。摘出した扁桃腺は、重量を測定した後、等量の pH 8.0 リン酸緩衝液を加え乳剤とした。濃度測定まで -20°C に凍結保存した。臓器（扁桃腺）内濃度および血中濃度の測定法は、Trypticase soy agar (pH 8.0) を用いたカップ法によつた。被検菌は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いた。

Table 1 Concentration of propionylmaridomycin in blood and tonsil

Case	1	2	3	4	5	6	7	8 *	9 **	10
mcg/ml, g										
Tonsil	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1 [※]	<0.1 [※]	<0.1	<0.1	0	0	0
Blood	<0.1	0.3	<0.1	<0.1	0.25	<0.1	<0.1	0	0	0

※ Adenoid

* 3 hours after oral administration.

** Tonsillectomy, 4 hours after oral administration.

Blood collected 5 hours and 40 minutes after oral administration.

Table 2 Clinical results

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Symptoms	Daily dose × Duration (day)	Isolated organism	Effect
1	Y. S.	37	♂	B	2	1,200 mg × 7 days		††
2	K. K.	42	♀	B	1	"	{ <i>Strepto. viridans</i> <i>Candida</i> <i>Neisseria</i>	††
3	K. M.	42	♀	B	1	"	{ <i>Strepto. viridans</i> <i>Neisseria</i>	+
4	T. C.	44	♀	B	2	"		††
5	A. T.	38	♀	B	2	"		+
6	K. I.	34	♀	B	2	"	Normal flora	††
7	S. K.	77	♂	B	2	"	{ <i>Strepto.</i> <i>Hemophilus</i> <i>Neisseria</i>	+
8	F. F.	32	♀	B	1	"		††
9	S. A.	17	♀	B	2	"	{ <i>Diplo.</i> <i>Neisseria</i>	‡‡
10	J. K.	34	♂	B	1	"	{ <i>Diplo.</i> <i>Neisseria</i> <i>Micro.</i>	+
11	Y. I.	36	♀	B	2	"	<i>Hemophilus</i>	††
12	T. I.	49	♀	B	2	"	Normal flora	††
13	H. I.	22	♀	B	2	"		††
14	M. O.	66	♀	B	2	"		+
15	Y. F.	18	♀	B	1	"		††
16	J. A.	37	♂	T	2	"		+
17	N. S.	23	♂	T	2	"	{ <i>α-Strepto.</i> <i>Neisseria</i> <i>Moraxella</i> <i>Corynebact.</i> <i>α-Strepto.</i>	-
18	M. F.	22	♂	T	2	"		††
19	M. H.	24	♂	T	2	1,200 mg × 5 days	A group <i>β-Strepto.</i>	††
20	K. I.	25	♂	T	2	1,200 mg × 7 days	Normal flora	‡‡
21	Y. M.	32	♂	T	2	1,200 mg × 5 days	A group <i>β-Strepto.</i>	+
22	A. S.	18	♂	T	2	"	Normal flora	‡‡
23	K. F.	27	♂	T	2	1,200 mg × 6 days		-
24	M. H.	29	♀	T	1	1,200 mg × 7 days		††
25	Y. T.	72	♀	P	2	1,600 mg × 14 days		††
26	K. I.	69	♀	P	2	"	Normal flora	‡‡
27	M. O.	29	♂	P	2	"	Normal flora	‡‡
28	Y. S.	38	♀	P	2	"		††
29	K. A.	23	♂	P	2	"	{ <i>α, γ-Strepto.</i> <i>Neisseria</i> <i>Strepto.</i>	-
30	R. F.	17	♀	P	2	"		††
31	J. C.	17	♂	P	2	"	{ <i>Strepto. viridans</i> <i>Neisseria</i>	‡‡
32	S. K.	75	♂	P	2	1,600 mg × 7 days	<i>E. coli</i>	-
33	K. E.	68	♀	P	2	1,600 mg × 14 days	{ <i>S. aureus</i> <i>β-Strepto.</i>	+
34	S. T.	28	♂	P	1	"	Normal flora	††

B : Acute bronchitis
T : Purulent tonsillitis
C : Acute pneumonia

1 : Mild
2 : Moderate

- : Ineffective
+ : Some shat effective
†† : Effective
‡‡ : Very effective

B) 成績

実験成績を Table 1 に示す。すなわち、対象10症例の扁桃腺（または、アデノイド）内本剤濃度はすべて、0.1 mcg/ml 以下であり、血中濃度は No. 2 に 0.3 mcg/ml, No. 5 に 0.25 mcg/ml を認めたにすぎず、他はいずれも 0.1 mcg/ml 以下であつた。

C) 小括

われわれの測定法では血液中に極めて低濃度の PMDM を認めることができたが、扁桃腺（または、アデノイド）には PMDM は測定不可能（0.1 mcg/ml 以下）であつた。われわれの測定法は本剤の臓器内濃度測定法としては後記の化膿性扁桃腺炎に対する臨床効果より考えて不適当であつたと考えられる。抽出法の改善により正しい濃度の測定が可能になると推定される。

III. 臨床的研究

A) 対象

東北地方を中心とした呼吸器感染症が主対象であり、急性気管支炎15症例、化膿性扁桃腺炎9症例、急性肺炎10症例の3群に分類され、合計34症例である。症例を Table 2 に示し、その症度の内訳を Table 3 に示す。ただし上記3疾患は原因菌が細菌と推定される疾患を選択した。その際の細菌感染の推定の指標は、白血球数、喀痰性状、治癒の長引き、喀痰内細菌叢である。

Table 3 Cases treated

Diagnosis	Number of cases	Moderate	Mild
Acute bronchitis	15	10	5
Purulent tonsillitis	9	8	1
Acute pneumonia	10	9	1

B) 薬剤投与方法

急性気管支炎および化膿性扁桃腺炎については、1日

1,200 mg 分3, 7日間経口投与急性肺炎については1日1,600 mg 分4, 14日間経口投与を原則とした。

C) 効果判定基準

臨床症状（発熱、倦怠感、頭痛、鼻汁・閉、咽頭痛、嚥下痛、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喘鳴、呼吸困難、胸痛、咽頭発赤、扁桃発赤腫脹、扁桃白苔、扁桃膿栓、ラ音）、胸部レ線所見、白血球数、赤沈値を中心として判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階とし、判定は主治医によるものを原則としたが一部は合議により判定した。

D) 成績

Table 2, Table 4 に示した。すなわち、Table 2 には投与量、投与日数をも含み、可能な限りの分離菌を示した。ただし、この分離菌は原因菌と断定できない。投与期間は急性気管支炎では全症例原則に従いがい、急性扁桃腺炎では5~7日であり、急性肺炎では1例のみ7日間投与であつた。前記の臨床症状について、本剤の二重盲検試験研究グループの申し合せにのっとり、発熱については0~3、喀痰性状については0~4、その他の症状については0~2と、その程度に従がつて分類を試み、投与前と投与後で、どのように変化したかを数字に置きかえ、その改善率を算出した。数字に置きかえることによつて生ずる諸問題を考慮に入れず機械的に算出した。検査成績、すなわち、白血球数および赤沈値については投与前後の平均値をとつた。胸部レ線写真（急性肺炎のみ）については0~2に分類し、その改善率を算出した。結果を Table 5, 6, 7, Fig 1, 2, 3 に示した。急性気管支炎では Table 5 のとおり、総合判定において無効例はなく著効、有効、やや有効と判定されたものはそれぞれ6.7%、60.0%、33.3%であり、おのおの臨床症状改善率はそれぞれ76.7%、70.0%、55.6%であつた。白血球数は著効、有効例では投与前に白血球増多があり、投与後正常値になつているが、やや有効例では投

Table 4 Clinical effect

	Very effective		Effective		Some shat effective		Ineffective	
	Moderate	Mild	Moderate	Mild	Moderate	Mild	Moderate	Mild
Acute bronchitis (15 cases)	1		9		5		0	
	1	0	6	3	3	2	0	0
Purulent tonsillitis (9 cases)	2		3		2		2	
	2	0	2	1	2	0	2	0
Acute pneumonia (10 cases)	3		4		1		2	
	3	0	3	1	1	0	2	0

Table 5 Acute bronchitis

General clinical effect		Rate of improvement of clinical symptoms	WBC	BSR
Very effective (1 case)	6.7%	76.9%	12,500/5,100	15/15
Effective (9 cases)	60.0%	70.0% (100%~42.7%)	10,300/6,800	26/22
Some shat effective (5 cases)	33.3%	55.6% (75%~22.2%)	7,200/8,700	18/28
Ineffective (2 cases)	0%			

Table 6 Purulent tonsillitis

General clinical effect		Rate of improvement of clinical symptoms	WBC	BSR
Very effective (2 case)	22.2%	96.3% (100%~93.3%)	19,900/6,250	2/25
Effective (3 cases)	33.3%	84.8% (92.3%~75.0%)	12,400/8,900	1/3
Some shat effective (5 cases)	22.2%	48.9% (51.9%~44.4%)	10,000/9,250	9/17
Ineffective (2 cases)	22.2%	26.7% (53.3%~0%)	13,700/9,600	22/40

Table 7 Acute pneumonia

General clinical effect		Rate of improvement of clinical symptoms	WBC	BSR	Rate of improvement in chest X-ray
Very effective (3 cases)	30%	100%	9,500/4,700	32/12	100%
Effective (4 cases)	40%	52.5% (60%~33.3%)	8,400/5,800	34/24	100%
Som shat effective (1cases)	10%	33.3%	11,300/6,900	50/35	100%
Ineffective (2 cases)	20%	39.1%(46.2%~30.0%)	9,750/7,800	78/57	75%

与前が正常値であり、投与後にやや白血球増多が認められた。しかし Fig. 1 の B (急性気管支炎) をみるとやや有効例の 1 例だけが投与前後で白血球増多を示しているほかは、全症例投与後では正常値を示している。赤沈値は著効例で変化なく正常値の上限値を示し、有効例ではほとんど変化なく、正常値には回復せず、やや有効例では投与前に亢進があり、投与後にかえつて亢進を認めている。

化膿性扁桃腺炎では Table 6 のとおり、著効、有効、やや有効、無効と判定されたものは、それぞれ 22.2%、33.3%、22.2%、22.2% であり、おのおの臨床症状改善率はそれぞれ 96.3%、84.8%、48.9%、26.7% であった。白血球数は著効例では投与後正常になり、有効例、やや有効例では投与後ほぼ正常になつている。赤沈値は著効例で投与後にかえつて亢進を認め、有効例は投与前後で正常、やや有効例では投与前正常、投与後にやや亢進、無効例では投与前後とも亢進しているが投与前のほうが亢進が著しい。

急性肺炎では、Table 7 のとおり、著効、有効、やや有効、無効と判定されたものはそれぞれ 30%、40%、10

%、20% であり、おのおの臨床症状改善率はそれぞれ 100%、52.5%、33.3%、37.1% であった。白血球数では、著効例で投与後正常となり、有効例では投与前後も正常、やや有効例では投与後正常、無効例でも投与後正常、赤沈値は、投与後に改善が認められるが正常値にはなつていない。胸部レ線の改善は著効、有効、やや有効例で 100% の改善 (陰影消失) が認められ、無効とされた症例では改善が認められたものの陰影が完全に消失しなかつた。

F) 小括

臨床効果の面からみて、著効、有効をあわせて薬剤効果ありと考え、本剤の有効率を算出した。有効率は急性気管支炎では 15 例中 10 例 66.7%、化膿性扁桃腺炎では 9 例中 5 例 55.5%、急性肺炎では 10 例中 7 例 70% であった。全体では 34 例中 22 例で 64.7% であった。検査成績 (この場合、白血球数、赤沈値、胸部レ線写真に限る) からみて、本剤投与によつて、疾患ともかなりの改善が認められた。しかし、赤沈値は必ずしも臨床効果および臨床症状改善率とは相関しなかつた。

G) 副作用

Fig. 1

Fever

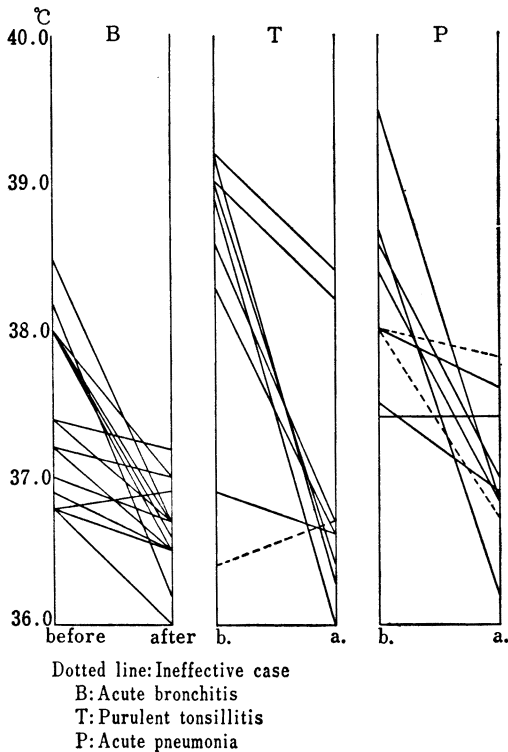


Fig. 2

WBC

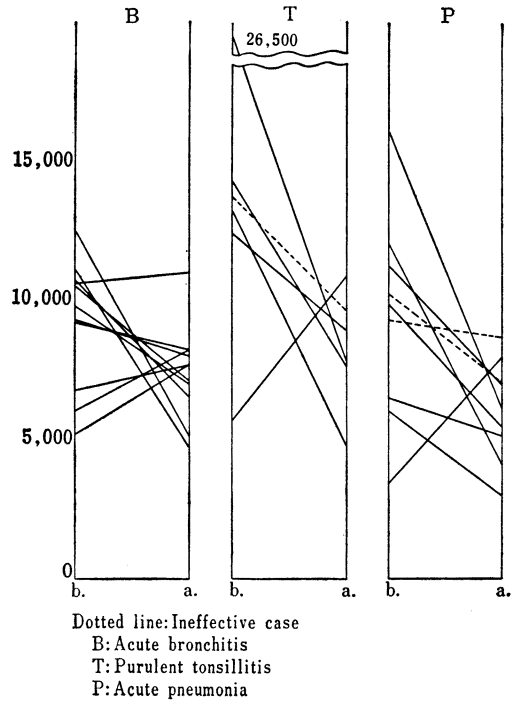
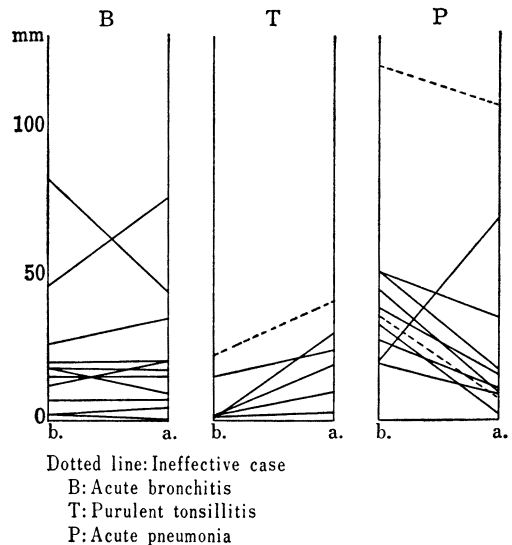


Fig. 3

BSR 1hr.



副作用を訴えたのが34例中6例あり、うち5例は、投与3日目頃からの食欲不振および心窩部不快感であり、投与中止には至らなかった。同時に下痢または嘔気を訴えた症例がそれぞれあった。残る1例は投与2日目で服用直後に嘔吐した。この症例は胃散を同時に服用していたが、3日目よりは消化管鎮痙剤および消化酵素剤を用時に服用させたところ、5日目には症状が消失した。5日目より他剤に変更した。すなわち、従来のマクロライド系抗生物質と比較して特に留意すべき副作用は認められなかった。

H) 考 按

マクロライド系抗生物質は呼吸器によく分布し、血清中濃度より著しく高いこと、さらに病巣においても同様であることはわれわれが既に報告した¹⁾。従がつて、PM-DMが細菌性呼吸器感染症に应用されることは蓋し当然と言えよう。われわれの臨床的研究は二重盲検法という特殊な条件下においてなされたもので、投与の段階において、ある予測を持たないという特性があげられる。PMDMの臨床効果は3疾患群の総計で有効率約65%で、他のマクロライド系抗生物質に劣らぬ効果を期待し得ると考えられる。

本来、細菌性感染症においては、原因菌の消失が化学療法の有効性を決定する重要な指標となるが、急性気管支炎や急性肺炎等の呼吸器感染症においては急性期即ち薬物投与前に原因菌を決定することは極めて困難であり、その上ウイルス感染の関与の予測もまた困難なことが多い。従がつて、細菌の有意感染の推定をいかにすべきかは、抗菌剤の効果を検討するに当つて極めて重要な問題点である。このことは自然治癒例やウイルス感染例の対象よりの除外にも連る。この意味で、われわれは従来細菌感染の指標とされる白血球数、赤沈のような日常検査成績の経過の検討を試みたが、われわれの究極的な目標を解決し得たとはいいがたく、単に投与後の判定では、白血球数の変動が薬効と一致すること、赤沈変動はあまり良い指標とはならないことを知り得たにすぎない。しかし、白血球数の多いもの程良く薬剤に反応したことは、その対象がより良く細菌感染症と選択したということ、さらにかかる疾患に有効性が高いと推定される。根本的に細菌感染の確実な指標は、細菌の直接の分類とその評価にあり、今後、われわれのすすめている喀痰内細菌叢の定量培養による原因菌の決定法²⁾³⁾⁴⁾、急性肺炎における血中細菌培養⁵⁾⁶⁾を試みるなど、多くの努力が必要であることが痛感される。なお、とくに留意すべき本剤の副作用を認めなかった。

IV. 結 論

① PMDM 400mg 経口 1回投与後 2時間の摘出扁桃腺（または、アデノイド）10症例には本剤は、われわれの測定法に依つては 0.1 mcg/ml 以下であつた。

② 中等症、軽症の急性気管支炎15例、化膿性扁桃腺炎 9例、急性肺炎10例、合計34症例に、PMDMを原則として、急性気管支炎、化膿性扁桃腺炎には 1,200mg 分 3,7日間経口投与、急性肺炎には 1,600mg 分4, 14日間経口投与した。有効率は22症例64.7%であつた。

③ 総合判定と臨床症状改善率とは、極めて高度の相関関係が認められた。白血球数はある程度臨床効果と相関関係があつたが、赤沈値とはほとんど相関関係がなかつた。急性肺炎における胸部レ線写真は無効例以外は陰影が完全に消失していた。

④ 副作用は34症例46例に胃腸障害を認めたが、投与中止には至らなかつた。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 他: 抗生物質の体液内濃度測定の問題点とその意義 I 肺 追加発言. 最新医学 28(2): 395~400, 1973
- 2) 中村 隆, 他: 慢性肺気腫を中心とした肺・気管支疾患の喀痰細菌叢とその定量的長期観察. 総合臨床 14(5): 958~964, 1965
- 3) 松本慶蔵, 他: 呼吸器感染症の臨床病理学的診断 (3)—材料採取上の問題点一. 臨床病理 19(12): 9~12, 1972
- 4) 松本慶蔵, 他: 呼吸器感染症. 内科 29(2): 205~214, 1972
- 5) AUSTRIA R. & I. GOLD: Am. Int. Med. 60: 759, 1964
- 6) FIALA, M: Am. J. Med. Sci. 257: 44, 1969

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON
PROPIONYLMARIDOMYCIN, ESPECIALLY
IN ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, KOICHI YOKOYAMA, KIYO NISHIOKA,
YUKIO NOGUCHI and YOSHIO UZUKA
The First Department of Internal Medicine,
Tohoku University, School of Medicine

TAKESHI KIMURA, YOSHIO NAKAMURA, KATSUHIKO AMANO
and KATSUHIKO SATO
The Second Department of Internal Medicine,
Iwate Medical University, School of Medicine

MASATO HAYASHI
Hiraga General Hospital

RYOKICHI TAKASUGI
Iwate Prefectural Isawa Hospital

OSAMU SUZUKI
Furukawa City Hospital

KOREYA NONOMURA
Akita Rōsai Hospital

YUZURU KAROJI
Kamaishi City Hospital

- (1) Propionylmaridomycin (PMDM) is a new macrolide antibiotic developed by the Takeda Chemical Industries, Ltd.
- (2) The concentration of PMDM in tonsils extirpated two hours after a single oral administration of 400 mg of PMDM in ten cases was extremely small by our biological assay method.
- (3) Oral administration of 1200 mg of PMDM in three divided doses daily for 7 days in 15 cases of acute bronchitis and 9 cases of acute purulent tonsillitis and 1600 mg in 4 divided doses daily for 14 days in 10 cases of acute pneumonia, was effective in 22 of the total of 34 cases (64.7%).
- (4) Mild side effects, chiefly gastrointestinal disturbance, were observed in 6 cases.