

Propionylmaridomycin による呼吸器感染症の治療

佐藤和男・佐々木昌子・中井祐之・栗田健吉

東北大学抗酸菌病研究所内科

はじめに

呼吸器疾患において、喀痰内細菌叢と、起炎菌との間にはかなりの隔たりのある場合もあるが、定量的培養を試みると、黄色痰、発熱等を主訴として来院した患者の場合、病原細菌は肺炎双球菌、病原ブドウ球菌、溶連菌が主要な起炎菌である場合が多く¹⁾、細菌性肺炎の場合、マクロライド系薬剤の感受性は肺炎双球菌に対しては97~100%、 β -溶連菌に対しては95~100%、黄色ブドウ球菌に対しては72~75%と良い結果を示している²⁾。肺化膿症の場合はグラム陰性菌が検出されることもあるので広域性の抗生物質が望まれるが³⁾⁴⁾ 頻度としては肺炎双球菌、 β -溶連菌、黄色ブドウ球菌の順に多く、マクロライド系薬剤の効果も期待される。従がつて、これまで、マクロライド系の多くの薬剤が呼吸器感染症に使用されてきたが、この度、新たに開発された propionylmaridomycin (PMDM)⁵⁾ を入手する機会を得たので、患者分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を他のマクロライド系薬剤と比較し、さらに臨床的に、呼吸器感染症に対する効果および副作用を検討した結果を報告する。

研究方法および対象

1. 患者分離菌に対する最小発育阻止濃度

a) 薬剤溶液の調製: propionylmaridomycin, josamycin, leucomycin, erythromycin は、使用時、蒸留水に溶解し、millipore filter (pore size 0.45 μ) を通し、薬剤溶液として使用した。

b) 使用菌株: 当院保存標準株 *Staphylococcus aureus* 209P, *E. coli* B および当院入院患者からの分離株 (*Staphylococcus aureus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus α -hemolyticus*, *Streptococcus β -hemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Pseud. aerg.* 計34株) を使用した。

c) 培地: 増菌用培地として Trypticase soy broth (BBL) を、感受性測定用培地としては Heart infusion agar (栄研) を使用した。

d) 最小発育阻止濃度測定: 日本化学療法学会標準法 (1968年) による寒天平板希釈法に従がつた⁶⁾。

2. 臨床効果の検討

a) 使用対象

肺化膿症2例, 肺炎8例, 扁桃炎3例, 肺混合感染2例の計15例に使用した。

b) 使用量および使用期間

1日量 1.2~2.4g を3~6回に分服, 5~50日におよび, 投与総量は最高 84g に達した。

c) 効果判定

効果の総合判定は、著効, 有効, やや有効, 無効の4段階とし, 肺化膿症, 肺炎には胸部X線写真, 扁桃炎には局所の肉眼所見に最高点を置き, さらに, 体温, 赤沈, 白血球, 愁訴等の推移を加味した。

成績

1. 患者分離菌に対する最小発育阻止濃度

Propionylmaridomycin は, Table 1 に見るとおり, グラム陽性球菌に対し, ひじょうに良好な成績を示し, *Staphylococcus epidermidis* を除いて 1.56 μ g/ml 以下で発育を完全に阻止した。いつぼう, グラム陰性の桿菌に対しては, 他のマクロライド系薬剤と同様, 100 μ g/ml においても, 発育阻止せず, 全く無効であつた。

2. 臨床効果

使用全症例の臨床経過ならびに効果の判定は, Table 2 にまとめられているが, 著効6例, 有効4例, やや有効1例, 無効4例, 副作用として胃腸障害2例, 発疹1例

Fig. 1 a) Case 1 48 Y ♀ Lung abscess

Clinical history	5	10	20	30	40	50
Temp. (°C)	40.2	39.8	39.4	39.0	38.6	38.2
Daily dose	1.2g	"	"	"	"	Total 60g
WBC	14,000	9,300				7,100
ESR	68mm/h	20mm/h				12mm/h
Number of sputum	20	10	5	0	0	
Organism	Diplo. pn (**) : Sputum: Diplo. pn. (**) Sputum: Diplo. pn: 40 10 ⁷ : 10 ⁶ : 16 10 ⁵ : 7 (-)					
Chest X-ray						
Side effect	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

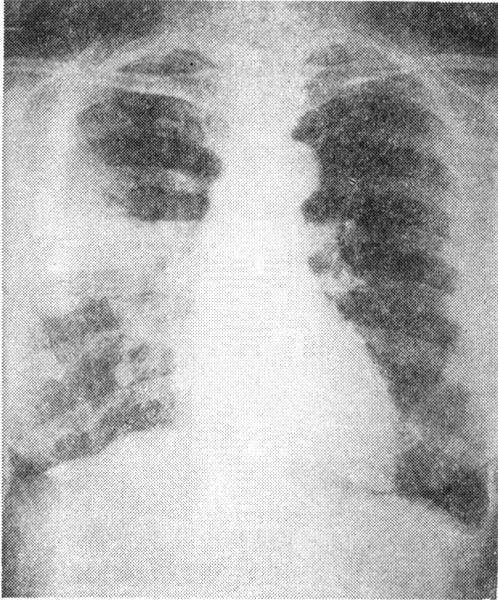
Table 1 Minimal inhibitory concentration of clinical isolates

Organism	Drug	Erythromycin	Leucomycin	Josamycin	Propionylmari- domycin
<i>Diplococcus pn.</i>					
K. S.	(M)	6.25	3.1	3.1	1.56
Y. O.	(M)	0.05	0.39	0.1	0.05
S. H.	(M)	<0.025	0.05	0.025	0.1
Y. D.	(M)	<0.025	0.05	0.05	0.05
N. T.	(M)	<0.025	0.1	0.05	0.05
<i>α-Strept.</i>					
G. A.	(M)	<0.025	0.2	<0.025	0.2
S. K.	(M)	0.05	0.2	0.1	0.2
Z. T.	(M)	0.05	<0.025	<0.025	0.39
H. T.	(F)	<0.025	0.2	0.05	0.1
H. H.	(F)	<0.025	0.2	0.1	0.05
<i>β-Strept.</i>					
S. I.	(M)	<0.025	0.1	0.39	0.1
K. T.	(M)	<0.025	0.39	0.39	0.39
T. K.	(F)	<0.025	0.20	0.05	0.39
Z. T.	(M)	0.05	0.39	0.1	0.2
K. K.	(M)	0.025	0.39	0.2	0.2
H. I.	(M)	100	1.56	1.56	1.56
T. K.	(M)	0.05	0.39	0.39	0.2
<i>Staph. aureus</i>					
209P		0.1	1.56	1.56	0.39
T. S.	(F)	0.1	1.56	0.39	1.56
M. Y.	(F)	0.39	6.25	0.78	1.56
K. O.	(M)	0.39	3.1	1.56	1.56
E. E.	(M)	0.2	3.1	0.39	0.78
K. N.	(M)	0.1	3.1	0.39	1.56
K. T.	(M)	0.2	3.1	1.56	1.56
<i>Staph. epid.</i>					
S. M.	(F)	>100	>100	>100	>100
K. S.	(M)	50	0.78	1.56	0.78
M. G.	(M)	>100	>100	>100	>100
S. Y.	(F)	>100	>100	>100	>100
Y. A.	(M)	>100	>100	>100	>100
<i>Klebsiella pn.</i>					
M. H.	(F)	>100	>100	>100	100
K. S.	(M)	>100	>100	>100	100
<i>E. coli</i>					
B		50	>100	>100	>100
K. T.	(M)	>100	>100	>100	>100
M. A.	(F)	>100	>100	>100	>100
<i>Pseud. aerg.</i>					
M. Y.	(F)	>100	>100	>100	>100
K. T.	(M)	>100	>100	>100	>100

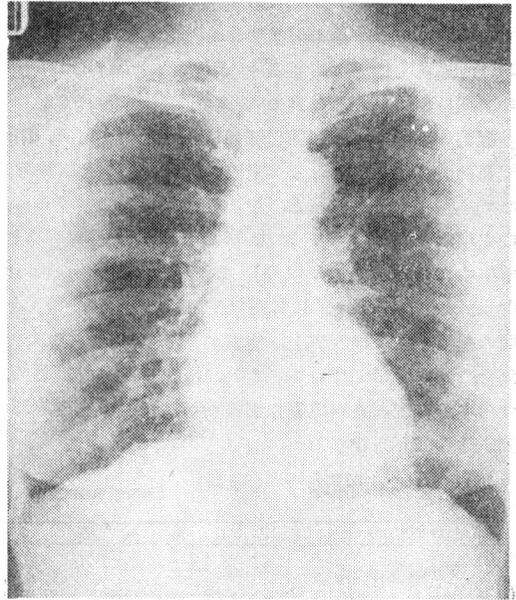
Table 2 Clinical results of propionylmaridomycin

Case	Age, Sex	Diagnosis	Organism	Total dose (g)	Temp.	ESR	WBC	X-ray	Complaints	Result	Side effect
1	48 ♀	Lung abscess	<i>Diplococcus pn.</i>	60.0	↗	↗	↗	Remarkably improve	Sputum → (-)	Excellent	(-)
2	65 ♂	Lung abscess	β- <i>Strept.</i>	42.0	↗	↗	↗	Remarkably improve	Chest pain → (-)	Excellent	G. I. upset (+)
3	36 ♂	Pneumonia	β- <i>Strept.</i>	72.0	↗	↗	↗	Remarkably improve	Cough → (-)	Excellent	G. I. upset (+)
4	31 ♂	Pneumonia Reactive pleurisy	β- <i>Strept.</i>	16.8	↗	↗	↑	Remarkably improve	Cough → (-)	Excellent	(±)
5	11 ♂	Pneumonia	<i>Diplococcus pn.</i>	16.8	↗	↗	↗	Remarkably improve	Cough → (-)	Excellent	(-)
6	59 ♀	Pneumonia	<i>Haemophilus inf.</i>	22.4	↗	↗	↗	Improve	Cough → (-)	Good	(-)
7	24 ♂	Pneumonia	<i>Diplococcus pn.</i>	84.0	↗	↗	↑	Slightly improve	Cough → (-)	Fair	(-)
8	60 ♀	Pneumonia		43.2	↑	↗	↑	No improve	Cough no improve	Poor	(-)
9	24 ♀	Tumor in the cavity of thorax Mixed infection of the lung	α- <i>Strept.</i>	50.4	↗	↑	↘	No improve	Chest pain no improve	Poor	(-)
10	68 ♀	Pneumonia	<i>Diplococcus pn.</i>	16.8	↗	↗	↑	Improve	Cough → (-)	Good	(-)
11	69 ♂	Bronchiectasis Second infection	α- <i>Strept.</i>	6.0	↗	↑	↑	No improve	Fever ^{no} jump- Cough improve	Poor	(-)
12	6 ♂	Pneumonia	<i>Diplococcus pn.</i>	6.0	↗	↗	↗	Remarkably improve	Cough → (-)	Excellent	(-)
13	15 ♂	Angina lacunalis	α- <i>Strept.</i>	8.4	↗	↗	↑	Cole of boil disappear	Sore throat → (-)	Good	(-)
14	27 ♀	Gangrenous tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	26.4	↗	↗	↗	Coat disappear	Sore throat → (-)	Good	(-)
15	36 ♀	Suppurative tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	33.6	↑	↑	↑	Coat no improve	Sore throat no improve	Poor	Eruption (+)

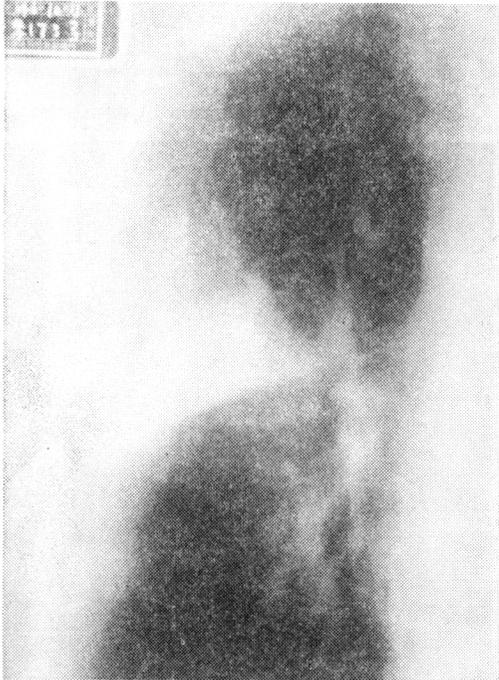
b) Chest X-ray at admission



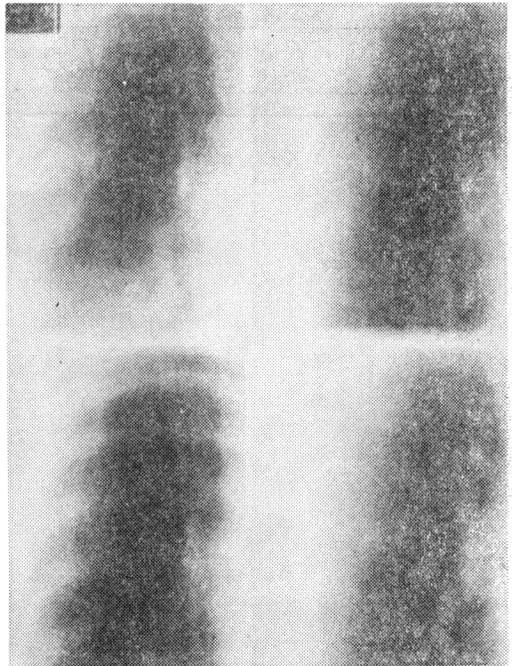
c) Chest X-ray after therapy



d) Chest X-ray tomogram at admission



e) Chest X-ray tomogram after therapy



がみられたが、重篤な副作用は1例も見出されなかつた。

症例中、とくに有効であつた5症例を順に示すと、
症例 1. 48歳 女子 肺化膿症 (Fig. 1 a, b, c, d, e)

発熱、咳嗽、喀痰を主訴とし、昭和46年10月11日本院に入院。入院時、胸部X線写真は、右中肺野に陰影あり、喀痰培養は、原液にて、*Diplococcus pneumoniae* (卅), 10^{-5} 希釈で (卅), 10^{-7} 希釈で, 16 \square (+), 血沈 68-

mm/時, 白血球 14,000 であった。Propionylmaridomycin 1日 1.2g, 50日間, 総量 60g の使用により, 胸部X線写真上, 陰影が消失するとともに, 解熱, 白血球数, 血沈も改善し, 喀痰中 *Diplococcus pneumoniae* の著減をみている著効例である。

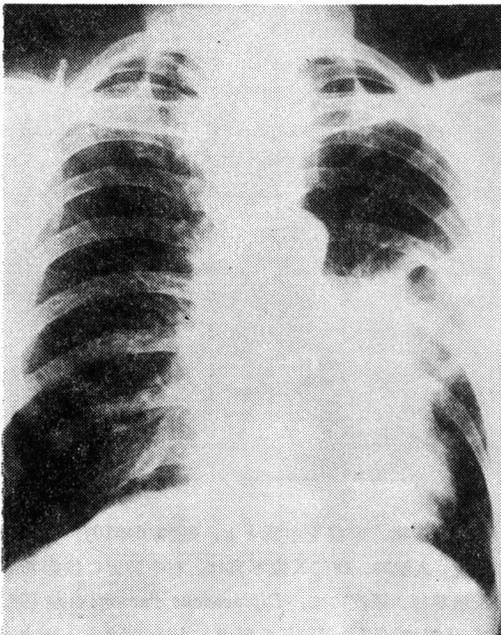
症例 2. 65歳 男 肺化膿症 (Fig. 2. a, b, c, d, e)

発熱, 喀痰を主訴として来院。入院時, 胸部X線写真にて, 左肺中野に空洞と, その周辺に浸潤像が見られ, 白血球増多 (17,000), 血沈 74mm/時と亢進がみられ, 喀痰中には β -Strept. (###) を証明, propionylmaridomycin 1日1.2g, 10日間の使用により, 解熱。30日間の使用で, X線写真上, 空洞消失, 病巣は, 線維, 瘢痕化の傾向を示している。なお, この症例においては, 使用中, 軽度の胃腸障害を認めたが, 治療を継続, 35日間, 総量42gを投与した。

Fig. 2 a) Case 2 66Y ♂ Lung abscess

Clinical history	5	10	20	30	40	50
Temp. (°C)	40	39	38	37	36	
Daily dose	1.2g	"	"	"	"	" Total 42g
WBC	17,000		12,000			13,000
ESR	74mm/h		35mm/h		16mm/h	
Number of sputum	(#)	(+)	(-)	(-)		
Organism	β -Strept. (###)		<i>Kleb. pn.</i> (+)			
Chest X-ray						
Side effect	G.I. upset (+)		" (+)			

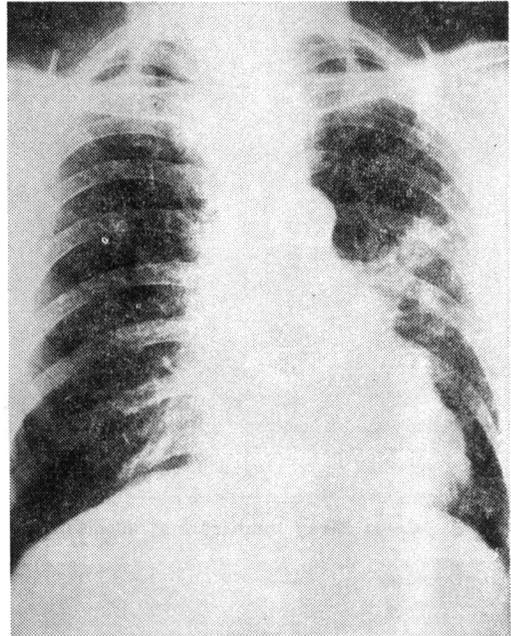
b) Chest X-ray at admission



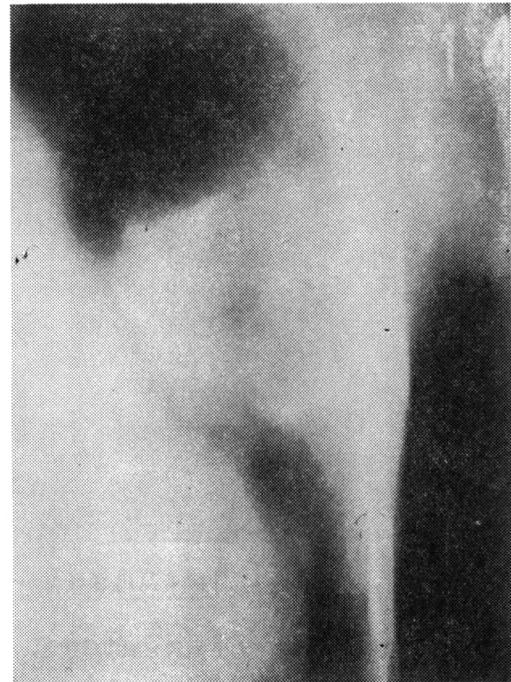
症例 3. 36歳 男 肺炎 (Fig. 3 a, b, c)

発熱, 右胸痛を主訴として昭和46年12月8日入院。胸部X線写真上, 右下肺野に陰影を認め, 喀痰中 β -Strept. (###), 淡黄色透明な胸水を胸腔穿刺により得, 培養した

c) Chest X-ray after therapy



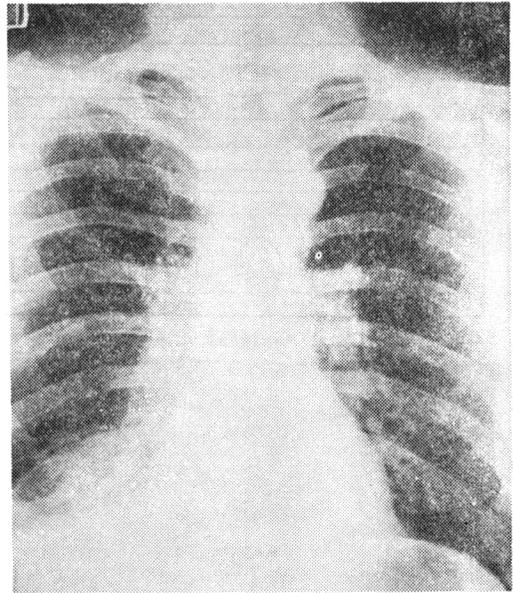
d) Chest X-ray tomogram at admission



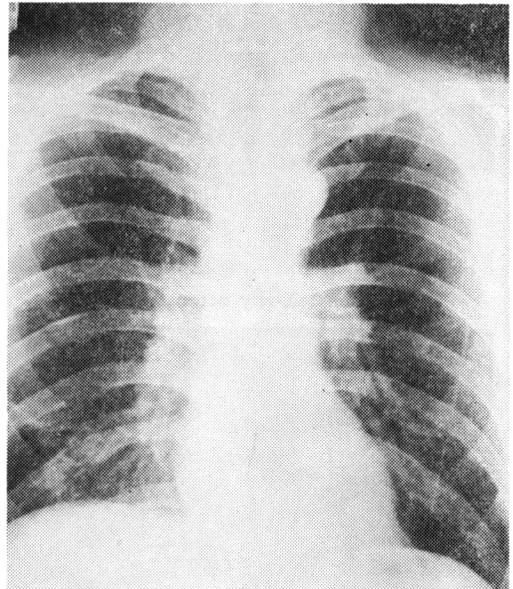
e) Chest X-ray tomogram after therapy



b) Chest X-ray at admission



c) Chest X-ray after therapy



が、これには菌を証明せず。肺炎、反応性肋膜炎として propionylmaridomycin 1日量 2.4g を内服せしめ、ほぼ、2週間で臨床症状の改善とともに胸部X線写真上陰影消失し、わずかに肋膜癒着像を残すのみとなった。なお、この症例も、使用4~5日で、胃腸障害の発現をみたが、治療を中断することなく、良く30日、総量72gの治療に耐えた。

症例 4. 31歳 男 肺炎、反応性肋膜炎

(Fig. 4. a, b, c)

38°C を超えた発熱と、喀痰を主訴として来院。初診時、胸部X線写真は、左肺下野に浸潤像と、横膈肋膜炎の挙上が見られ、喀痰中には β-Strept. (H) を認め、propionylmaridomycin 1日1.2g 3日間の使用により、

Fig. 3 a) Case 3 36Y ♂ Pneumonia

Clinical history	-5	10	20	30	40	50
Temp. (°C)	40 39 38 37 36	[Graph showing temperature decreasing from 40°C to 36°C over 50 days]				
Daily dose	2.4g	"	"	"	"	Total 72g
WBC	6,700			6,400		6,000
ESR	41mm/h		32mm/h			2mm/h
Number of sputum	+	+	±	-	-	-
Organism	β-Strept. (#)		β-Strept. (#)			
Chest X-ray	[X-ray 8/XI]	[X-ray 20/XI]	[X-ray 20/XI]	[X-ray 4/I]	[X-ray 4/I]	[X-ray 4/I]
Side effect	G.I. upset (+)					

解熱、2週間の使用により、陰影は完全消失しておる著効例であり、この症例では、ほとんど副作用を認めなかった。

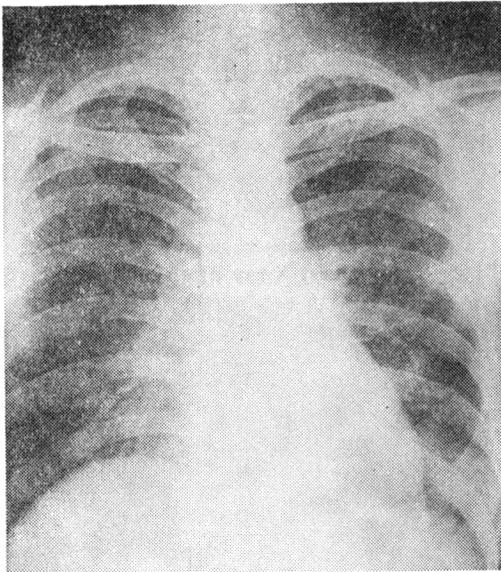
症例 5. 11歳 男 肺炎 (Fig. 5. a, b, c)

発熱 (38.5°C)、咳嗽、喀痰を主訴として来院。初診時、右肺中野に浸潤性陰影、喀痰培養中 *Diplococcus pneumoniae* (H) を認め、propionylmaridomycin 1日1.2g 5日間の服用により、解熱、喀痰量の減少と

Fig. 4 a) Case 4 31Y ♂ Pneumonia, Reactive pleurisy

Clinical history	5	10	15	20
Temp. (°C)				
Daily dose	1.2g	"	"	Total 16.8g
WBC	5,200	6,000	5,800	
ESR	40mm/h	18mm/h	12mm/h	
Number of sputum	(+)	(+)	(-)	(-)
Organism	β-Strept. (#)		β-Strept. (+)	
Chest X-ray				
Side effect	(-)	(±)	(-)	

b) Chest X-ray at admission



c) Chest X-ray after therapy

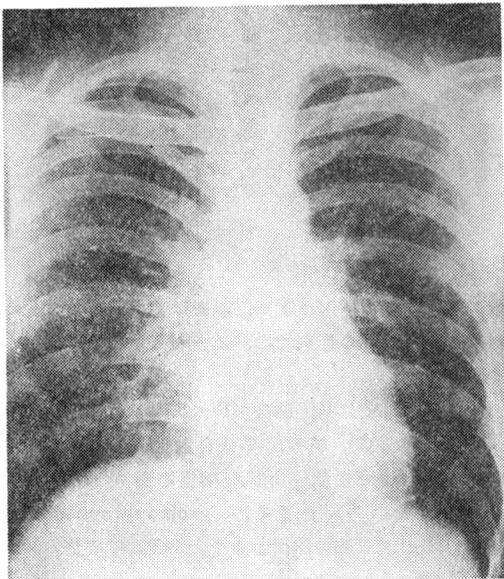
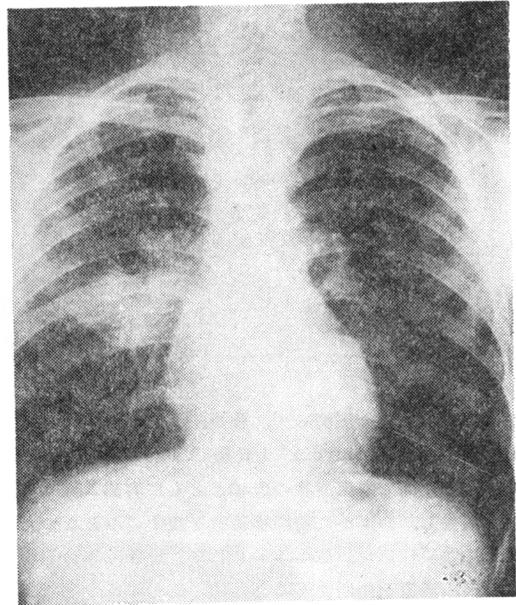


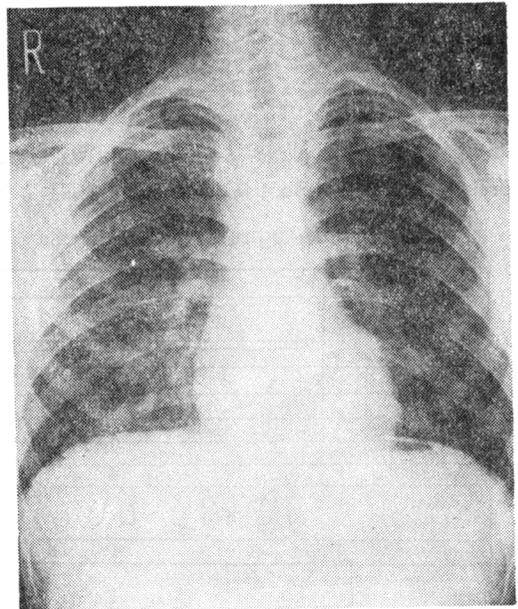
Fig. 5 a) Case 5 11Y ♂ Pneumonia

Clinical history	5	10	15	20	25
Temp. (°C)					
Daily dose	1.2g	"	"	"	"
WBC	11,600	7,900			6,800
ESR	57mm/h		17mm/h	12mm/h	
Number of sputum	(+)	(-)	(-)	(-)	
Organism	Diplo.pn. (#), (-)				
Chest X-ray					
Side effect	(-)	(-)	(-)		

b) Chest X-ray at admission



c) Chest X-ray after therapy



ともに、2週間の投与により胸部X線写真上、陰影が消失している著効例で、この症例も、なんら副作用を認めなかった。

考 案

当院入院患者から分離された菌に対し、propionylmaridomycin は *Staphylococcus epidermidis* を除くグラム陽性球菌に有効であり、その最小発育阻止濃度は erythromycin と同程度か、あるいは若干劣るくらいで、leucomycin, josamycin とは、ほぼ同程度であった。このことはグラム陽性球菌の検出率の高い呼吸器感染症に対して、propionylmaridomycin の有効性を示唆するものであり、また事実、15症例の呼吸器感染症に対するわれわれの臨床的観察からも、このことは裏書きされた形となつている。さらに、さきに開発されたマクロライド系の josamycin⁷⁾ と同様に、この薬剤も、耐性非誘導型の薬剤⁵⁾ として、今後の臨床応用の面での期待がもたれる。なお、われわれの経験した肺化膿症は、たまたま2例とも著効を示しているが、肺化膿症のように重症感染症の場合は2種、時には3種の菌の混合感染で、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌が同時に検出される場合もあるので、このような場合は、他の広域な抗生物質との併用も検討されなければならない。

結 論

1) これまでのマクロライド系薬剤と同様、グラム陰性菌に対しては無効であったが、*Staphylococcus epidermidis* を除く、グラム陽性球菌には有効であった。

2) その最小発育阻止濃度 (MIC) は、josamycin, leucomycin とほぼ同等で、erythromycin と同等か、あるいはいくらか、劣る傾向を示した。

3) 臨床的に、グラム陽性菌が起炎菌と考えられる呼吸器感染症15例中、著効6例、有効4例、やや有効1例、無効4例と、比較的高い有効率を示した。

4) 15例中1例に発疹をみたが、それ以外は軽度の胃腸障害を認めたに過ぎず、重篤な副作用は経験しなかった。

文 献

- 1) 松本慶蔵：呼吸器感染症。内科 29：205～214, 1972
- 2) 原 耕平：肺炎——マイコプラズマ肺炎、細菌性肺炎——。内科 29：1161～1165, 1972
- 3) 岡 捨巳：肺化膿症の問題点。胸部疾患7：971～978, 1963
- 4) 今野 淳, 大泉耕太郎, 林 泉：肺化膿症に対する合成ペニシリン治療。内科 24：1116～1125, 1969
- 5) 大久保 澁：Propionylmaridomycin, 第20回日本化学療法学会総会シンポジウム。大阪, 1972
- 6) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井 望, 古屋 暁一, 紺野昌俊, 藤井良知：最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) 測定法の標準化について。Chemotherapy 16：98～99, 1968
- 7) 三橋 進：ジョサマイシンに関する基礎的研究。Chemotherapy 17：567～571, 1969

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF
PROPIONYLMARIDOMYCIN IN RESPIRATORY INFECTION

KAZUO SATO, MASAKO SASAKI, YUSHI NAKAI and KENKICHI KURITA

Department of Internal Medicine,

The Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Laboratory and clinical investigations were carried out on a new macrolide antibiotic, propionylmaridomycin, and the following results were obtained.

1) Among 34 bacterial strains isolated from the clinical material in our hospital, gram-positive cocci except *Staphylococcus epidermidis* were sensitive, but all gram-negative strains were not sensitive to propionylmaridomycin.

2) Its minimum inhibitory concentrations were nearly comparable to josamycin and leucomycin, while rather inferior to erythromycin.

3) Propionylmaridomycin was administered orally to 15 patients with respiratory infection in the range of 1.2 to 2.4 g daily for 5 to 50 days. Results of this treatment were excellent in 2 lung abscess and 4 pneumonia cases, good in 2 pneumonia and 2 tonsillitis cases, poorly responsive in one pneumonia case. No severe side effect was observed except in one case who developed a measles like exanthema. Thus, it was concluded that propionylmaridomycin would be promising for the treatment of respiratory infection.