

Propionylmaridomycin に関する研究

清水喜八郎・国井乙彦・島田 馨

東京大学医学部第一内科学教室

Propionylmaridomycin は本邦において開発された macrolide 系抗生物質である。本剤についての血中濃度および臨床的検討をおこなったので、その成績について報告する。

I 血中濃度, 尿中濃度

実験方法:

体液濃度の測定方法は

1) 検定菌として *Streptococcus hemolyticus* Cook 株を用いて重層法により、標準曲線作製はリン酸 buffer (pH 7.0) を使用、接種菌量 10^5 /ml、培地としては heart infusion broth に寒天 0.7% の割合に加え、これに綿羊の脱線維血液を 10% に加えたものを使用した。この方法による propionylmaridomycin の測定可能濃度の下限は 0.8~1.6 mcg/ml であった。本剤の *Streptococcus hemolyticus* Cook 株に対する MIC は 0.8 mcg/ml である。

2) 検定菌として *Sarcina lutea* PCI 1001 を用いて薄層カップ法による方法を合せ用いた。標準曲線作製は重層法の場合と同様、リン酸 buffer (pH 7.0) を使用した。接種菌量は 10^8 /ml とし、培地は heart infusion agar を 10 ml Petri 皿に注入し、カップを用いておこなった。この方法による本剤の測定可能濃度の下限は 0.4 mcg/ml であり、本菌に対する propionylmaridomycin の MIC は 0.8 mcg/ml であった。

実験成績:

正常成人 3 例に対して、本剤の普通 1 回投与量 400 mg を経口投与して、2 例については投与後 1 時間、3 時間 5 時間後の血中濃度と 5 時間までの尿中回収率、1 例は投与後 1 時間、3 時間後の血中濃度と 3 時間までの尿中回収率について測定した。

その結果、測定方法を重層法でおこなった場合は、血中濃度は全例で測定不能であり、cup 法においては 2 例において測定不能であり、1 例の血中濃度だけ測定可能で、1 時間値が 0.4 mcg/ml、3 時間値が 0.6 mcg/ml であった。その血中濃度は低い値であった。

尿中排泄は cup 法により測定し、2 例の 5 時間までの回収量、回収率はそれぞれ回収量 1.6 mg、回収率 0.4% と回収量 7 mg、回収率 1.7% であり、他の 1 例は 3 時

間までの回収率は 2.9% (11.8 mg) の成績がえられた。

尿中から本剤の活性物質としての回収率はきわめて低いことがわかった。

Table 1 Blood levels and urine excretion of propionylmaridomycin
dose: 400 mg p. o.

Case	Blood levels			Urine excretion	
	1 hr	3 hr	5 hr	0~3 hr	0~5 hr
1	<0.4 mcg/ml	<0.4	<0.4	—	0.4% (1.6 mg)
2	<0.4	<0.4	<0.4	—	1.7% (7 mg)
3	0.4	0.6	—	2.9% (11.8 mg)	—

II 臨床成績

Propionylmaridomycin を非定型肺炎 5 例、気管支炎 3 例の計 7 例に使用した。非定型肺炎は臨床症状、胸部 X 線写真、寒冷凝集反応、白血球数、血沈などをもとにして診断し、*Mycoplasma* の分離は行なっていない。気管支炎の 2 例は乾性咳嗽のため、喀痰からの起炎菌の分離は行なわなかった。

Propionylmaridomycin は全例に 1 回 400 mg、1 日 3 回 (1200 mg) 経口投与した。

症例 1 は、1 週間前に発熱、数日で解熱したが乾性咳嗽が強く受診、胸部 X 線写真で右下肺野に軟かい陰影を認めた。血沈は 1 時間値 80 mm、白血球 6100、寒冷凝集反応 2048 倍で PAP と診断した。Propionylmaridomycin の投与 4 日目に両手指に痒疹を伴う発疹が出現したので TC に切変えたが、このときは咳嗽が軽減し、血沈も 1 時間 25 mm と改善し、発疹の副作用はあつたが 4 日間の投与で有効と認められた。

症例 2 は、やはり PAP の例であるが、propionylmaridomycin 服用 2 日目から悪心が出現、4 日で投与中止の止むなきに至つた例で、効果判定は不能であつた。

症例 3, 4, 5 は、やはり PAP の例で、症例 3 は 38°C の熱が投与開始翌日に解熱し、1 週間後には咳嗽、胸痛、

Table 2 Clinical results of propionylmaridomycin

Case	Age	Clinical diagnosis	Cold test	agglutination	Daily dose	Duration	Evaluation of efficacy	Side effect
1 MO ♀	31	PAP		2048×	1200 mg	4 days	+	Eruption (4th day)
2 TA ♂	27	PAP		1024×	1200	4	?	Nausea (4th day, drug discontinued)
3 MK ♀	32	PAP		512×	1200	7	+	(-)
4 HH ♀	39	PAP		512×	1200	14	+	(-)
5 FO ♀	28	PAP		256×	1200	9	+	(-)
6 YO ♀	45	Chr. bronchitis		—	1200	4	?	(-)
7 KN ♀	26	Bronchitis		—	1200	7	?	(-)

胸部X線陰影ともに消失した。症例4に投与開始時にはすでに解熱していたが、左中肺野の胸部陰影と胸痛があり、ともに投与10日目前後に消失している。症例5は右中肺野の陰影と39°Cの発熱があり、発熱は propionylmaridomycin 服用4日目に平熱となり、胸部陰影は服用9日目に大部分吸収された。

症例6,7はともに乾性咳嗽を主症状とする気管支炎で、propionylmaridomycin 投与の対象には必ずしも適当と思われる症例ではなかったが、それぞれ4日間、7日間使用し、症状はとくに改善をみていないが、副作用もみられたかった。

症例4,5の2例に propionylmaridomycin 使用前後の肝機能 (GOT, GPT, Alkaline phosphatase, ZTT, Cholesterol) など尿検査を行なつてあるが、肝機能、尿所見ともに異常は認められなかった。

以上、7症例に対して本剤を使用したが、PAPと臨床的に診断しえた5症例に使用し4例に有効であつた。残りの2例は効果判定には適切な症例ではなく、判定不能であつた。投与量全例1日、1200mg分3で投与した。

副作用としては、発疹1例、悪心1例と2例に認め、いずれも投与を中止した。

総 括

1) 本剤の血中濃度、尿中排泄について検討をおこなつた。その結果、本剤の体液濃度の測定は、*Sarcina lutea* を検定菌とするカップ法による測定で0.4 mcg/mlまで測定可能であり、溶連菌を検定菌とする重層法より測定感度がすぐれていた。

2) 成人1回常用量400mg経口投与した3例の健康成人につき血中濃度を測定した成績では、2例では投与後1, 3, 5時間で測定不能であつたが、1例で0.4 mcg/ml (1時間)、0.6 mcg/ml (3時間) の値が与られた。

3) 尿中からの活性物質としての回収率は、低かつた。

4) 本剤を7症例について使用したが、5例のPAPに使用し、4例に有効であつた。副作用としては、発疹、悪心を各1例に認めた。

STUDIES ON PROPIONYLMARIDOMYCIN

KIHACHIRO SHIMIZU, OTSUHIKO KUNII and KAORU SHIMADA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

- 1) Blood level and urinary excretion of propionylmaridomycin were studied.
By the cup method with *Sarcina lutea* PCI 1001 as a standard organism, it was possible to measure the body fluid concentration of 0.4 mcg/ml, which proving was more sensitive than by the double layer method with *Streptococcus hemolyticus* Cook as a standard organism.
- 2) After oral administration of the usual single dose (400 mg) of propionylmaridomycin in three healthy adults the blood level was undetectable in two cases, after one, three and five hours, while 0.4 mcg/ml and 0.6 mcg/ml were measured in the other one case after one and three hours respectively.
- 3) Urinary excretion of active propionylmaridomycin was as low as 0.4~2.9%.
- 4) Seven patients were treated with propionylmaridomycin. The drug was effective in 4 of 5 PAP patients. Adverse reactions were observed in two patients : one was rash, and the other was nausea.