

Propionylmaridomycin に関する基礎的臨床的研究

深谷一太・中村昭司・原中勝征

東京大学医科学研究所内科

北 本 治

杏林大学医学部内科

I. ま え が き

Propionylmaridomycin (PMDM) は武田薬品工業株式会社中央研究所で発見された耐性非誘導型の新マクロライド系抗生物質であり、従来のものと同等の抗菌力を有することが報ぜられている。なお本剤は他のマクロライド剤と同様にその生体内での代謝様式について注目され、種々の検討が行なわれ、代謝物である maridomycin (MDM) および 4''-deacyl-propionylmaridomycin (PMDM-M) と称する物質が分離された。私どもは代謝物をふくめて感受性試験を行ない、原物質についての 2, 3 の実験室的検討を加え、臨床例に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

II. 方法および成績

1. 感受性検査

日本化学療法学会標準法と同時にブイオン1夜培養菌液の100倍希釈液を塗抹した場合とを、黄色ブドウ球菌臨床分離株36株と209P株計37株について施行した成績はTable 1のとおりで両者の間にはあまり大きな差はなく、MIC 1.6 mcg/ml に大多数の株が分布した。100 mcg/ml 以上の耐性菌は3株であった。

標準法にてこれら黄色ブドウ球菌の mydecamycin, LM に対する MIC 値を比較したものが Table 2 であるが、3者に対してほぼ同等の感受性を示しているものと考えられた。

PMDM のブイオン希釈法による MIC 値の測定を黄色ブドウ球菌6株について行ない、1夜培養後に肉眼的発育をみとめない試験管から1白金耳を再び薬剤不含平板に塗抹し、殺菌的 MIC 値を測定した。その成績は Table 3 のとおりで、両者の差はかなりの幅を示した。

PMDM の代謝物である MDM および PMDM-M について、上記黄色ブドウ球菌の感受性値を同様にして測定したところ、Table 4 のとおり PMDM に比し MDM では平板1枚、PMDM-M では平板2枚程度感受性が低いようであった。

Table 1 Influence of inoculum size on sensitivity of *Staphylococcus aureus* to propionylmaridomycin

MIC (mcg/ml)	Inoculum size	
	One loopful of overnight culture of	
	Original	100-fold dilution
≤0.2		2※
0.4		
0.8	2※	7
1.6	26	24
3.1	5	
6.3		
12.5		
25		1
50		
100	1	
>100	3	3

※: Including 209P

Table 2 Comparison of MIC of *Staphylococcus aureus*

PMDM	Mydecamycin	LM	Number of strains
1.6	1.6	3.1	17
1.6	3.1	3.1	2
1.6	1.6	3.1	1
1.6	1.6	1.6	1
1.6	0.8	1.6	1
3.1	1.6	3.1	2
3.1	1.6	1.6	1
3.1	1.6	6.3	1
3.1	6.3	3.1	1
0.8	1.6	3.1	1
100	>100	>100	1
>100	>100	>100	1
209P 0.2	0.4	1.6	

Table 3 Bacteriostatic and bactericidal MIC values of PMDM by broth dilution method

Strains used	Bacteriostatic	Bactericidal
	MIC	mcg/ml
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 1	12.5	200
2	6.3	100
3	1.6	6.3
4	100	200
5	3.1	100
6	6.3	400

Table 4 Sensitivity of *Staphylococcus aureus* to metabolites of PMDM (MIC : mcg/ml)

	PMDM	MDM	PMDM-M
0.8	2※	2	
1.6	26	9※	
3.1	5	21	6
6.3			25※
12.5			2
25			
100	1		
>100	3	4	4

※: Including 209 P

Mycoplasma pneumoniae の臨床分離 4 株について、PPLO 液体培地を用い¹⁾、PMDM, mydecamycin, JM 3 者に対する MIC 値を比較した。Table 5 のとおりすべての株はすべての薬剤に対して良好な感受性値を示した。

Table 5 Sensitivity of *Mycoplasma pneumoniae* (MIC mcg/ml)

	Strains used			
	1	2	3	4
PMDM	0.004	0.008	0.004	0.015
Mydecamycin	0.002	0.008	0.008	0.008
JM	0.008	0.008	0.004	0.008

2. 実験的感染

マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染の治療効果を PMDM と mydecamycin について連日 200 mg/kg を 6 日間経口投与して比較した。その成績は Table 6 のとおりで、膿瘍径から計算した面積の比較で、PMDM は mydecamycin のほぼ 2 分の 1 であつて良い成績を収めた。

Table 6 Therapeutic effect to Staphylococcal subcutaneous infection in mice. Comparison between PMDM and mydecamycin daily oral administration or 6 days at dose of 200 mg/kg

	Diameter of abscess	Average of area
PMDM	6.0 mm × 4.5 mm	23.6 mm ²
	2.5 × 4.5	
	4.5 × 4.5	
	4.0 × 3.5	
Mydecamycin	6.5 × 3.5	45.4 mm ²
	7.0 × 3.0	
	9.0 × 7.0	
	6.5 × 4.0	
Control	9.0 × 7.5	
	9.0 × 5.5	
	All 3 mice died half way	

3. 標準曲線作製

PMDM の各種検体濃度測定用標準曲線を、溶連菌 S8 株を試験菌とする重層法により作製した。

4. 血清蛋白結合

常法により馬血清を用い、48 時間セロファン嚢透析法により測定した結合率の平均は 7.0% と著しく低率であつた (Table 7)。

Table 7 Serum protein binding rate of PMDM against horse serum using cellophane bag dialysis

Experiments	Concentration after dialysis (mcg/ml)		rate
	Against buffer	Horse serum	
I	8.2	7.0	14
II	14	13	7
III	21	21	0
Average			7.0

5. 赤血球吸着

常法によりめん羊赤血球を用い、各種濃度段階における吸着率の平均値を算出すると、Table 8 のとおり 0.75 となり低率であつた。

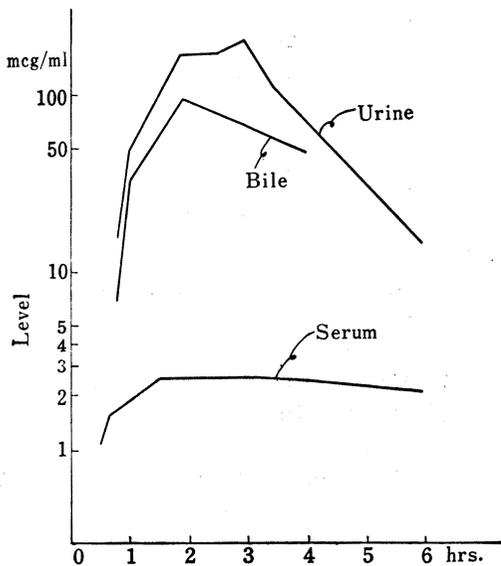
Table 8 Adsorption of PMDM to RBC

Ht %	Concentration of supernatant (mcg/ml)			
	0	16	32	49
I	6.8	7.8	8.4	8.9
II	13	14	15	16
III	28	28	28	29
Average rate of adsorption 0.75				

6. 血中・尿中・胆汁中濃度

家兎に PMDM のアラビアゴム懸濁浮游液 300mg/kg を経口投与したのちの血中・尿中・胆汁中濃度を常法により測定した。その成績は Fig.1 のとおりで、尿中濃度は血中濃度の 100 倍近くに達し、胆汁中濃度も 40~50 倍に達した。麻酔下動物のためか血中濃度は持続的の傾向を示した。

Fig.1 Bile and serum level of PMDM. Oral administration to rabbit at dose of 300 mg/kg



7. 臓器内濃度

マウスに 350 mg/kg の PMDM のアラビアゴム懸濁浮游液を胃内投与したときの臓器内分布の推移を検討した成績は Fig.2 のとおりで、腸内容の高値を別とすると、ピーク値の高さは肝、肺の順で、腎、脾よりは活性物質の検出が不能であつた。

別にマウス臓器ホモジネートによる PMDM 力価の低下を、両者の混和後の残存率であらわすと Table 9 のとおりで、各臓器で著しい力価の低下があることが示された。

8. 臨床使用経験

PMDM を臨床例に使用した成績のまとめは Table 10 のとおりで、呼吸器感染症 5 例中 4 例有効であり、潜伏梅毒 1 例に長期投与した 1 例でも定量補体結合反応は 40× から 10× 希釈まで低下を来し有効と判定された。Fig.3 は肺炎例であるが、PMDM 投与前 GOT 33, GPT 13 であつたものが、1日 1.2g 10日間投与の時点の検査で GOT 107, GPT 41 となり、中止後 5 日目で

Fig.2 Organ distribution to PMDM. Oral administration to mice at dose of 350 mg/kg

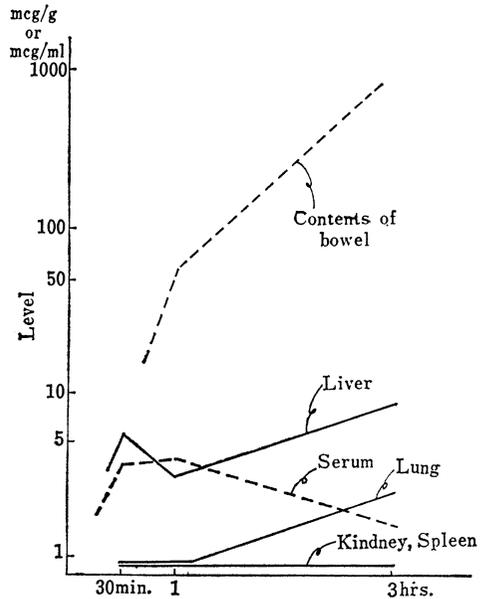


Table 9 Reduction of activity of PMDM by homogenates of mice organ

Organs	Rate of remaining activity (%)
Liver	15
Spleen	23
Kidney	10
Lung	10
Brain	28
Serum	95
Contents of intestine	30

GOT 63, GPT 29 と低下を来した。この数値の変動が PMDM 投与によるものと断定はできないが、一応これに由来すると考えた経過であつた。

Table 11 は赤痢に対する治療成績をまとめたもので、ディスク感受性検査によると CP 単独耐性菌と思われるゾンネ菌による集団赤痢のうちの 5 例に対して PMDM を 5 日間投与した。投与量は年齢に応じて変更した。菌は 4 日目の検査で 2 例は消失し、3 例はまだ陽性であつたが、7 日目の検査では全例陰性となり、終了後 10 日間の観察期間中に再排菌をみとめたものは 1 例もなく、全例有効と判定された。

III. 考 察

PMDM はわが国で開発された抗生物質であり、その

Table 10 Clinical results

Cases	Diagnosis	Organisms	Dosage	Effect	Side reaction
M. T. 65 y. o. ♂	Pneumonia	(<i>Citrobacter</i> ++ <i>Neisseria</i> ++)	1.2 g/day•12 days	Excellent	Elevation of GOT•GPT
R. O. 76 y. o. ♂	Chronic bronchitis	(<i>Klebsiella</i> + Normal flora)	1.2 g/day•17 days	Good	—
M. Y. 58 y. o. ♀	Bronchitis	Normal flora	1.6 g/day•7 days 1.2 g/day•7 days	Good	—
S. I. 25 y. o. ♀	Pharyngitis	Normal flora	1.2 g/day•4 days	Poor	—
K. T. 40 y. o. ♂	Latent lues	Quantitative-CF 40× 10×	1.2 g/day•78 days	Good	—
I. S. 36 y. o. ♂	Tonsillitis	(<i>Staph. aureus</i> Normal flora)	1.6 g/day•4 days	Good	—

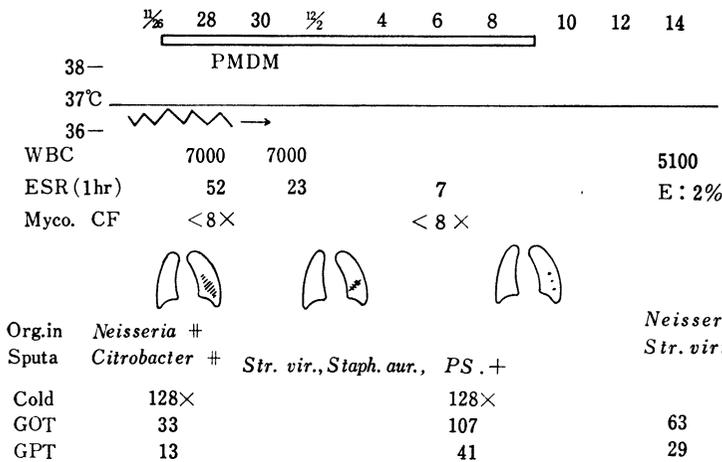
Table 11 Clinical effect of PMDM against shigellosis

Cases	Type of <i>Shigella</i>	Character of stool on admission	Dosage	Course of stool culture	Effect
N. O. 22 y. o. ♀	Sonn. 1	Loose 2×/day	Daily 1.2 g×5 days	{ <i>Shigella</i> disappeared on 4th day Stool normalized	Good
M. A. 11 y. o. ♀	Sonn. 1	Normal	1.0 g×5 days	{On 4th day positive On 7th day disappeared	Good
K. N. 6 y. o. ♂	Sonn. 1	Loose 3×/day	0.6 g×5 days	{On 4th day positive Loose stool. On 7th day disappeared & normal stool	Good
K. N. 14 y. o. ♂	Sonn. 1	Normal	1.2 g×5 days	Same as 2nd case	Good
H. K. 12 y. o. ♂	Sonn. 1	Normal	1.0 g×5 days	On 4th disappeared	Good

Cases of Mass Incidence

Sonnei isolated: single resistant strain to CP by disc sensitivity test.

Fig. 3 M. T. 65y. o. ♂ Pneumonia



の評価としては、従来の国産マクロライド剤である LM, JM, mydecamycin とほぼ同等であるといふことができよう。

PMDM とマウス臓器ホモジネートとの混合により著しい力価の低下がみとめられたが、抽出に当たり有機溶媒を使用すると、ある程度力価の回復がみられることを経験しており²⁾、問題は簡単ではない。従来の方法での力価の低下率はそのまま不活化され、不可逆的である状況を反映している値であるかどうかはさらに検討される必要がある。

臨床例で PMDM 投与中 GOT,

体内代謝にかんしてとくに興味をもたれて詳細な研究が行なわれ、代謝物の分離をはじめとして多くの知見がえられている。私共は従来よりの方法により細菌学的、薬理学的項目の検討を行なつたが、一般的にいつて本物質

GPT の上昇した 1 例が経験されたが、この意義付けはさらに臨床使用例の集積を待つてはじめて決定されるであろう。

マクロライド剤は経口投与剤であるため、主として軽

症例に、しかも呼吸器感染症に使用されることが多いが、臓器とくに肺濃度が高値に達する事実が実際の治療に如何なる意義を有するかは興味深いテーマと考えられる。

IV. 結 論

国産の新マクロライド剤 propionylmaridomycin (PMDM) について2, 3の基礎的臨床的検討を行ない、次の結果をえた。

1. 黄色ブドウ球菌の感受性試験で、LM, mydecamycin とほぼ同等の抗菌力を示した。 *Mycoplasma pneumoniae* についても同様であつた。
2. マウスの実験的黄色ブドウ球菌皮下感染治療効果は mydecamycin よりすぐれていた。
3. 血清蛋白結合率、赤血球吸着率はともに低率であつた。

4. 家兎に経口投与後の胆汁中濃度は血中濃度の40~50倍、尿中濃度は100倍近くに達した。

5. マウスに経口投与後の臓器内濃度は肝で血中濃度を越え、次で肺に高かつた。マウス各臓器のホモジネートの混合により、かなりの力価低下をみとめた。

6. 呼吸器感染症5例に使用し、4例に有効であつた。潜伏梅毒1例および細菌性赤痢5例に対しても有効であつた。うち1例で本剤投与中 GOT, GPT の一過性上昇をみとめた。

文 献

- 1) 北本 治, 深谷一太: 新しい培地による細菌検査法。内科 24(1): 58~63, 1969
- 2) 深谷一太: 第20回日本化学療法学会総会シンポジウム, 1972, 最新医学, 投稿中

LABORATORY STUDIES AND CLINICAL TRIALS WITH PROPIONYLMARIDOMYCIN

KAZUFUTO FUKAYA, SHOJI NAKAMURA and KATSUMASA HARANAKA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

OSAMU KITAMOTO

Department of Internal Medicine, Kyorin Medical College

Summary

On a new macrolide antibiotic, propionylmaridomycin (abbreviated as PMDM), produced in Japan, several laboratory experiments were performed along with clinical evaluation and the following results were obtained.

1. The susceptibility of *Staphylococcus aureus* of clinical isolates was the same grade as that of other macrolide antibiotics such as kitasamycin or mydecamycin. Two metabolites of PMDM were also tested for the antibacterial activity to *Staphylococcus*. Against *Mycoplasma pneumoniae*, the activity of PMDM was also the same as other macrolide antibiotics.

2. The therapeutic effect of PMDM against experimental subcutaneous infection of *Staphylococcus* in mice was superior to that of mydecamycin.

3. Both of the serum protein binding rate and the adsorption rate to red blood cells proved to be low.

4. After oral administration of PMDM to a rabbit, the biliary level reached 40 to 50 fold higher than the serum level at the peak value, the urinary level reaching near 100 fold.

5. After oral administration of PMDM to mice, the organ level exceeded the serum level in the liver at the peak value, being followed by that of the lungs. By mixing the homogenate of each mouse organ with PMDM solution, considerable reduction of PMDM activity was observed in general.

6. Five cases of respiratory infections were treated and good results were obtained in 4 of them. In a case of latent lues and 5 cases of bacillary dysentery, PMDM showed also good effect. The transient rise of GOT and GPT was recorded in one case with pneumonia during the course of PMDM treatment.