Propionylmaridomycin の基礎的臨床的研究

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修・牧野純子
関西医科大学第一内科教室

I 緒 言

Propionylmaridomycin は武田薬品工業株式会社中央研究所で開発された新しいマクロライド系抗生物質で，当初仮りに ML−100 と命名されていたものである（以下略号として "PMDM" を用いる）。この抗生物質は6つの component から成り，そのうち main component である III は70%以上，これに I，II，IV を加えると約95%となり，残りが V，VI である。抗菌力は III を基準とすれば I，II，IV は多少低い程度で，V，VI は 1/2 程度であるが，量的関係から，PMDM の抗菌力はその主成分である III のそれに近いこととなる。体内では速やかに代謝物（大部分がラットでは PMDM-M となる）となり，体内で抗菌力を発揮しているものは実はこれら代謝物であると考えられている[1]。

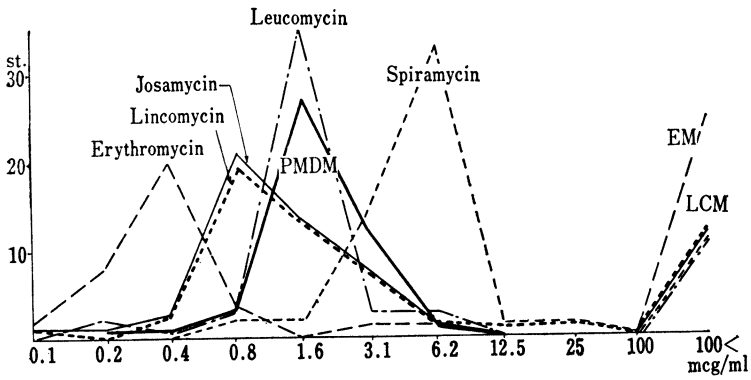
私どもは今回この抗生物質について病巣分離細菌の感受性，吸収，排泄，体内分布を検討し，若干の臨床例にも投与してその効果を観察したのでここに報告する。

II 感受性検査

ブドウ球菌：

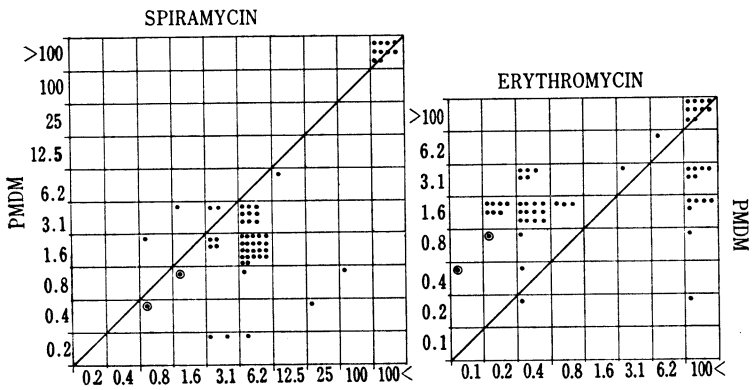
Staph. aur. 58株の PMDM に対する最小発育阻止濃度は，その28株が 1.6 mcg/ml にあり，12株が 3.1 mcg/ml で，11株が 100 mcg/ml 以上のものであつた。これを他の macrolide 系抗生剤および，その類似薬剤と比較して見ると，その感受性分布は，erythromycin(EM)，josamycin(JM)，lincomycin (LCM)，leucomycin (LM) ついで PMDM，spiramycin (SPM) の順になつており，PMDM は LM に似た感受性を示している (Fig. 1)。

Fig. 1 Distribution of sensitivity (MIC)
Staph. aur. 58 st.



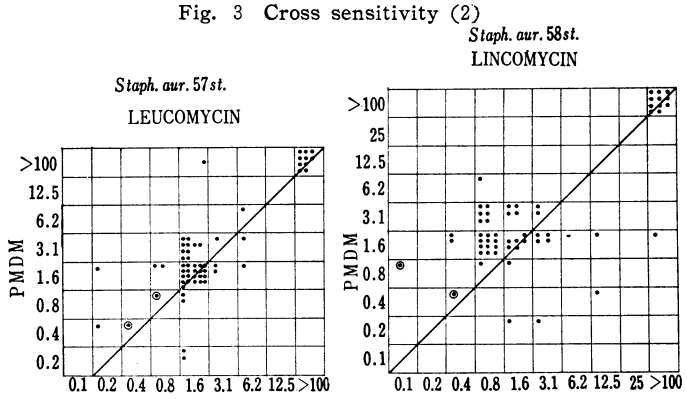
つぎに，これら抗生剤と PMDM との cross resistance を見ると，SPM は PMDM より 1〜2段階感受性が低く，EM は2〜3段階感受性のたかいものが多いが，EM に 100 mcg/ml 以上の耐性株23株中，PMDM に 3.1 mcg/ml 以下の MIC をしめすものが13株あつた (Fig. 2)。

Fig. 2 Cross sensitivity (1)
Staph. aur. 57 st.



LM は PMDM と MIC の一致するものが多く，LCM は PMDM の MIC と一致するものや1〜2段階感受性の上下するものがある (Fig. 3) が，LCM の方に感受性の高いものが多い。

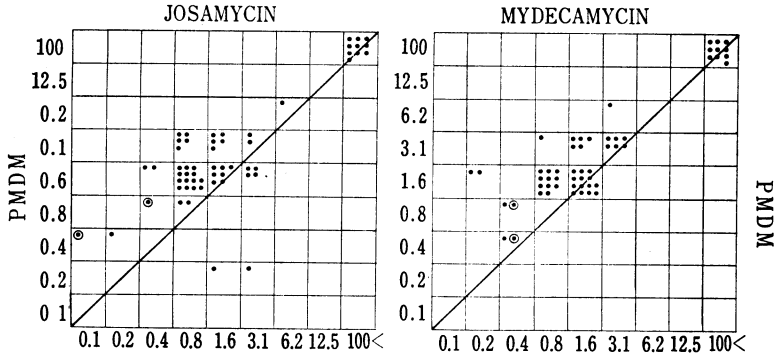
Fig. 3 Cross sensitivity (2)



Staph. aur. 58st.

Fig. 4 Cross sensitivity (3)

Staph. aur. 57st.



JM および mydecamycin (明治製菓中央研究所で開発された新マクロライド系抗生物質) は PMDM の MIC と一致するもの，あるいは1～2段階 PMDM より感受性がよいものが大部分である (Fig. 4)。

その他の菌：

E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas に対しては PMDM は，すべて 100 mcg/ml 以上の耐性で，*B. subtilis, Sarcina lutea, B. pumilus* に対しては 0.4～0.8 mcg/ml の MIC であつた (Table 1)。

III 体液中濃度測定についての基礎的検討

私どもは，はじめに述べたように本物質が6つの component から成り，また体内で速やかに代謝されて代謝物が抗菌力を発揮していると考えられることから，PMDM, PMDM Ⅲ (component Ⅲ) およびその metabolite である PMDM Ⅲ-

Table. 1 Sensitivity of various kinds of bacteria

		EM	SPM	LCM	LM	JM	PMDM
E. coli	No. 69	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 76	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 573	100	100<	100<	100<	100<	100<
	JC-2	100	100<	100<	100<	100<	100<
Proteus	No. 8	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 6	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 3	100<	100<	100<	100<	100<	100<
Klebsiella	No. 1	100	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 16	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 3	100	100<	100<	100<	100<	100<
Bac. subt.	PCI-219	0.05	6.2	6.2	6.2	6.2	0.4
	6633						1.6
Bac. pumilus	120-86	0.4	6.2	6.2	0.4	0.4	0.8
	120-87	0.4	0.8	6.2	0.4	0.2	0.4
	120-88	0.4	0.8	6.2	0.4	0.4	0.4
	120-89	0.05	1.6	6.2	0.8	0.4	0.8
	3813	0.2	1.6	6.2	0.8	0.8	0.4
Sarcina lutea		0.025	0.4	0.025	0.1	0.1	0.4
Pseudomonas aer.	No. 9	100	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 30	50	100<	100<	100<	100<	100<
	No. 62	100<	100<	100<	100<	100<	100<

Fig. 5 Standard curves (1)

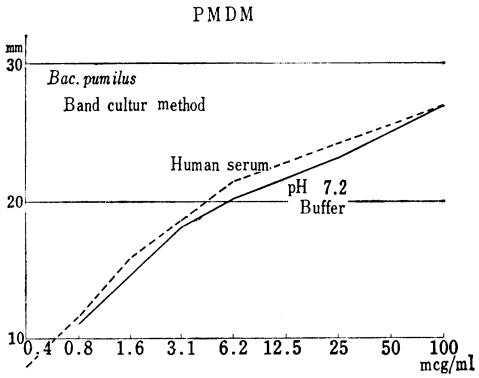


Fig. 6 Standard curves (2)

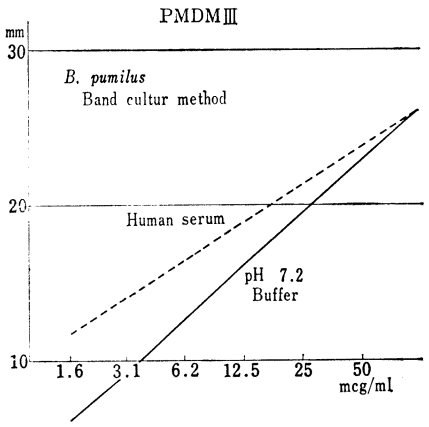
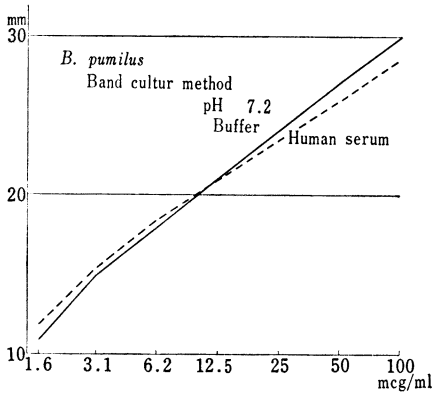


Fig. 7 Standard curves (3)



Mにつき，それぞれ人血清ならびに pH 7.2 のリン酸塩緩衝液で倍数希釈溶液を作製し，その阻止帯を *Sarcina lutea* および *B. pumilus* を検定菌として帯培養法[2]で測定した。

まず *B. pumilus* を検定菌としたばあい PMDM では血清の方がいくらか阻止帯が長く (Fig. 5)，PMDM III

Fig. 8 Standard curves (4)

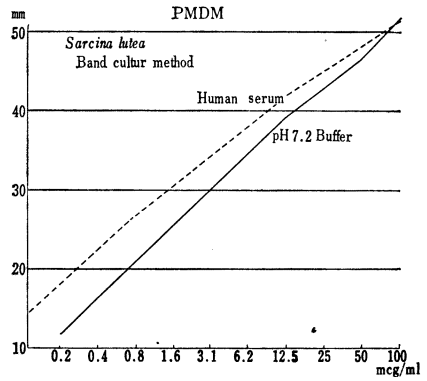


Fig. 9 Standard curves (5)

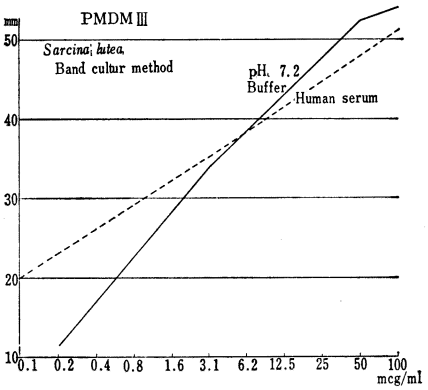
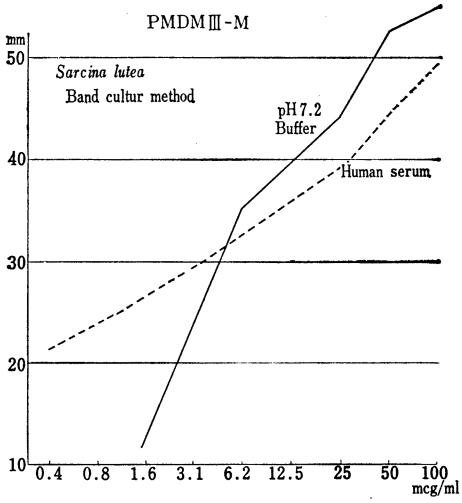


Fig. 10 Standard curves (6)



ではとくに低濃度で差が大きく (Fig. 6)，PMDM III-Mでは差は少ないが血清と緩衝液とが 12.5 mcg/ml のところで交叉し，低濃度ではやはり血清の方が阻止帯が長い (Fig. 7)。しかしいずれの場合も，低濃度 (1.6

mcg/ml 以下）は測定が困難である。

つぎに，*Sarcina lutea* を検定菌とした場合は PMDM も（Fig. 8），PMDMⅢ，PMDMⅢ-M のいずれも低濃度まで阻止帯がでるが，血清希釈との差が *B. pumilus* を用いたときよりもつよく現われ。血清では 0.1 mcg/ml まで測定できる（Fig. 9, 10）。

以上のようにこれら3つの物質の阻止帯の長さをくらべてみるとPMDMⅢがもつとも阻止帯が長く，PMDM，ついで PMDMⅢ-M の順になつているが，血清希釈の場合だけをくらべると大差はない。したがつて体液内濃度測定のばあい血清希釈標準液を用いる限り，また検定菌に *Sarcina lutea* を用いるかぎり，いずれの物質を standard としても大きな差はないように考えられる。

IV 人血中濃度ならびに尿中排泄

上記IIIの実験成績から *Sarcina lutea* を検定菌とする帯培養法で PMDM を pH 7.2 のリン酸塩緩衝液と人血清希釈の両方で溶解して standard curve を作製し，血中濃度の測定には血清希釈の standard curve を，尿中濃度の測定には緩衝液希釈の standard curve をもちいた。

それによると健康成人4名の早朝空腹時1回 1,000 mg 内服の血中濃度は1例が30分ないし1時間目に約 1 mcg/ml，他の1例は1時間目に 0.5 mcg/ml，2時間目に 0.2 mcg/ml 程度証明された（Table 2）。

Table 2 PMDM 1,000 mg per os

Blood levels (mcg/ml)

	30′	1°	2°	3°	4°	6°	8°
No. 1 JM	0	0.13	0.03	0	0	0	0
No. 2 YO	1.0	1.1	0.46	0.052		trace	0
No. 3 KG	0	0	0	0	0	0	0
No. 4 YM	0	0.52	0.21	0.043		trace	0

Urinary excretion

	2°	4°	6°	8°	total	%
No. 1 JM	1.8	5.7	4.75	1.65	13.9	1.4
No. 2 YO	5.5	4.27	2.96	3.24	16.0	1.6
No. 3 KG	0	trace	0	0		
No. 4 YM	1.08	5.25	6.27	1.45	14.05mg	1.41
					Avg.	1.10

[Band culture method…Buffer standard
Test org. : *Sar. lutea*]

尿中排泄も1例は trace，他の3例は 1.4～1.6%（8時間まで）で，4例の平均は1.10%であつた（Table 2）。

V 臓器内濃度

ラットに3匹を1群として，100 mg/kg の PMDM を内服させ，内服後 1, 2, 4 時間目に瀉血死させて肝，脾，腎，肺，筋肉，脳を取り出して，それぞれの臓器を乳鉢ですりつぶして24時間冷蔵庫に放置後，その上清を試料として PMDM の濃度を測定した。

その結果，実測値（Free の PMDM と称する）では Fig. 11 および Table 3 のように2時間目に各臓器のピークがあり，肺にもつとも高く，血中濃度の約8倍を示し，ついで脾，腎，肝の順に高く，筋肉では trace となつている（Table 3）。

Fig. 11 Tissue concentration of PMDM (free)

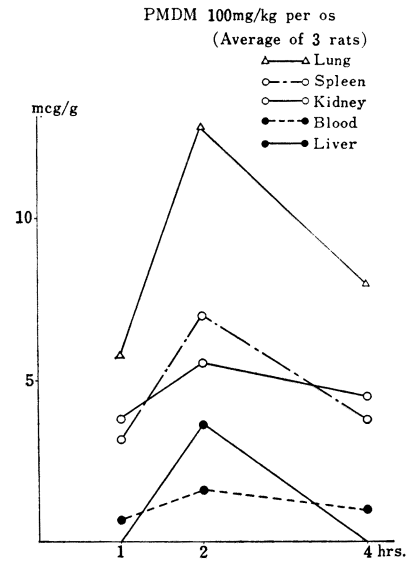


Table 3 Tissue concentration of PMDM (free)
PMDM 100 mg/kg, per os
(Average of 3 rats) (mcg/g)

Tissue \ Time	1°	2°	4°
Liver	0	3.6	0
Spleen	3.35	7.0	3.7
Kidney	3.75	5.5	4.5
Lung	5.95	12.9	8.0
Muscle	0	——	0
Brain	0	0	0
Blood	0.69	1.58	1.0

つぎに，各臓器エマルジョンからの試験管内回収実験では理論値 8, 80 mcg/ml のいずれの場合にも腎<肝<脳<肺<脾の順に回収率がわるく，これはわれわれが

これまでに検討した抗生物質のうち josamycin に似た態度である[3] (Table 4)。

なお，試験管内回収率で補正した臓器内濃度 (total) を Fig. 12 に示してある。これでは腎の方が肺より高濃度となつている。

Table 4 *In vitro* recovery rates of PMDM from organ homogenates
(Average of 3 rats)

Tissue \ Theoretical value	8 mcg/ml	80 mcg/ml
Liver	2.7	16.1
Spleen	4.9	33.7
Kidney	2.1	11.6
Lung	4.9	35.7
Muscle	5.9	59.7
Brain	3.9	37.0
Blood	6.8	47.7

Fig. 12 Tissue concentration of PMDM (total)

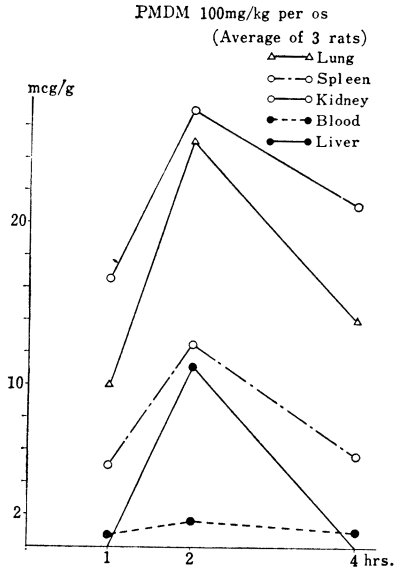


Table 5 Tissue concentration of PMDM (total)
PMDM 100 mg/kg, per os
(Average of 3 rats) (mcg/g)

Tissue \ Time	1°	2°	4°
Liver	0	11.5	0
Spleen	5	12.5	5.7
Kidney	16.5	27.0	21.0
Lung	10.0	25.0	14.0
Muscle	0	——	0
Brain	0	0	0
Blood	0.69	1.58	1.0

以上の成績から PMDM は臓器，ことに肺に集中性があることがうかがわれる。これを，われわれが JM について検討した成績[3] と比較すると，試験管内回収率は PMDM の方が JM よりよく，ことに肝による不活性化が少い。臓器内濃度は JM より一般に高く，ことに肺の濃度が高い。

VI 臨床使用成績

Table 6 のように顎下腺炎および胆嚢炎の各1例，扁桃炎7例，咽喉頭炎5例，急性気管支炎7例，慢性気管支炎11例の計32例に PMDM，1日6カプセル(1.2g)を1日3回に分服させ，その効果を観察した。その結果，扁桃炎2例，咽喉頭炎3例，急性気管支炎1例および慢性気管支炎2例，計8例には有効，胆嚢炎1例，扁桃炎3例，急性気管支炎3例，および慢性気管支炎2例，計9例にはやや有効で，不変が11例であつた。なお表にかかげた残り4例，およびこれら以外に約10例に本剤を使用したが以後来院せず，効果判定が不可能であつた。

副作用としては口内炎，腹部膨満感が各1例ずつあり，また肺結核に合併した気管支炎例で PMDM を使用後4日目から粟粒大の発疹をきたしたものが1例ある。

VII 結　　語

本邦で開発された macrolide 系の新しい抗生剤である propionylmaridomycin の基礎的，臨床的研究を行なつた結果，つぎのような成績を得た。

1) ブドウ球菌に対しては leucomycin や josamycin によく似た感受性をしめし，また erythromycin 耐性菌のうちでも本剤に 3.1 mcg/ml 以下の MIC をもつものがかなりある。

2) *Proteus*, *Klebsiella*, *E. coli* などは感受性がわるい。

3) Propionylmaridomycin および component Ⅲ，あるいは metabolite (PMDM Ⅲ-M) の阻止帯をリン酸塩緩衝液と人血清希釈液につき，かつ検定菌を *Sarcina lutea* と *B. pumilus* の両者で検討した結果，人血清希釈を用い，検定菌として *Sarcina lutea* を用いる限り，いずれの物質を用いても大差ないことを認めた。

4) 人血清濃度は低く，1000 mg 投与で 1 mcg/ml 以下で，尿中排泄率は8時間で4例平均 1.10％であつた。

5) ラットにおける臓器内濃度の実測値（回収率補正なし）は肺にもつとも高く，血中濃度の8倍に達し，ついで脾，腎，肝の順であつた。Josamycin に似た態度を示した。

Table 6 Clinical results

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Symptoms	Organisms	Susceptibility	Daily dose	Duration	Total dose	Clinical effect	Side effect
1	22	F	Tonsillitis	fever cough sore throat	(*S. aureus*) *α-Strept.* *Neisseria*	PC-G, EM, KM, OM MCI-PC, CET, CP AB-PC, TC } +++	400 mg×3	5 day	6 g	++	
2	31	M	〃	fatigue heavy-headedness	(*Micrococcus* + *α-Strept.* +++) *Neisseria* −	PC-G, AB-PC CET, CP, EM } +++ TC, GM +++ OM, KM MCI-PC } +	〃	9	10.8	+	
3	25	M	〃	fever sore throat	(*α-Strept.* ++) *Neisseria* +++	PC-G, MCI-PC, GM AB-PC, EM, OM, TC } +++ KM +	〃	4	4.8	+	
4	18	M	〃	fever sore throat	(*α-Strept.* +++)	PC-G, AB-PC, CP, EM CER, CET, GM } +++ OM, KM ++ MCI-PC, TM +	〃	11	13.2	++	
5	34	M	〃	cough sore throat			〃	8	9.6	+	
6	29	M	〃				〃	4	4.8	?	
7	31	M	〃				〃	4	4.8	?	
8	35	F	Pharyngo-laryngitis	hoarseness sputum cough	(*α-Strept.* −) *Neisseria* ++	PC-G, EM CET, Panf. } +++ AB-PC MCI-PC − GM, OM CP } ++ TC, CER KM } +	〃	10	12.0	++	
9	29	M	〃	fever cough sputum			〃	10	12.0	++	
10	20	F	〃	cough fatigue			〃	4	4.8	++	
11	44	M	〃				〃	4	4.8	?	
12	22	F	〃				〃	4	4.8	−	
13	73	F	Acute bronchitis	fever cough sputum	(*Enterobacter* ++) *Haem. hae.* +	AB-PC, GM LP, TC, SM } +++ KM, Colis. Panf. ++ NA, Carb. + CER −	〃	4	4.8	+	feeling of distention
14	29	M	〃	cough sputum	(*Neisseria* +++ *Bacillus* +++)	PC-G, EM CET, TC AB-PC, CP } +++ Panf. KM, GM ++ CER + MCI-PC OM } −	〃	2	2.4	+	
15	33	F	〃	cough sputum	(gram(+)cocci *γ-Streptococcus*) +	PC-G, CET, AB-PC CP, Panf. GM } +++ OM +, EM − TC KM } +++	〃	3	3.6	?	
16	59	M	〃	cough sputum	(*α-Strept.* ++)	PC-G, CET, MCI-PC AB-PC, CP, Panf. } +++ EM, OM TC KM GM } ++	〃	10	12	+	
17	62	F	〃	fever cough sputum			〃	13	15.6	−	

18	74	M	〃	cough sputum	gram(−)bacilli	PC-G, SM, CP TC, NB EM, LM, OM AB-PC, SI } − KM, GM NA } ++ LCM, FS CER } +	〃	4	4.8	++	
19	19	M	Acute bronchitis	fever cough sputum	(*α-Strept.* ++)	PC-G, CET CP, TC, KM GM, EM, Panf. } +++ AB-PC + MCI-PC −	〃	4	4.8	−	
20	34	F	Chronic bronchitis	chest pain cough sputum	(*α-Strept.*) *Neisseria* } +	PC-G, EM, CER, MCI-PC CP, EM, CET, TC, Panf. AB-PC, KM } +++ OM −	〃	10	12	++	
21	30	F	〃	dyspnea cough sputum	(*α-Strept.* ± *Neisseria* ++ *Haemoph.* −)	PC-G, EM, OM, GM, MCI-PC CP, AB-PC, CER, TC, CET Panf. KM } +++	〃	5	6	−	
22	35	F	〃	cough sputum fatigue	(*α-Strept.* − *Haemophilus* − *Neisseria*)	PC-G, EM AB-PC, CP CET, CER Panf. } +++ CIU-PC OM, TC GM } +++ KM −	〃	9	10.8	−	
23	25	M	〃	sputum	(*Neisseria* +++) *Haemophilus* −	PC-G, EM MCI-PC, CP AB-PC, GM Panf. TC } +++ KM+ OM−	〃	11	13.2	−	
24	21	M	〃	cough sputum			〃	7	8.4	+	
25	29	F	〃	cough sputum	(*α-Strept.* ±) *Neisseria* + (other GPR ±)	PC-G AB-PC Panf. } +++ MCI-PC CET CP, KM TC, EM } +++ OM −	〃	7	8.4	++	
26	27	F	〃	fever cough	*γ-Strept.* (*Enterobac.*)	CP, NA, TC, Colis. KM, SM, GM Panf. } +++ CER ++ AB-PC Carb. } −	〃	4	4.8	−	
27	32	M	〃	fever cough sputum	(*Neisseria* + *α-Strept.* −)	PC-G, CP, CER GM, AB-PC EM, CER, TC } +++ KM ++ MCI-PC OM } −	〃	5	6	−	eruption (miliary)
28	66	M	〃	fever cough sputum	*Staph. ep.* *α-Strept.* (*Achromoba.*)	CP, TC, KM GM, SM, NA } +++ CER Carb. } + Panf. ++ CET AB-PC } +	〃	13	15.6	−	
29	24	F	〃	fever cough sputum headache	(*Micrococcus* +++)	MCI-PC AB-PC CP, Panf. } +++ PC, CET GM } ++ EM, OM TC, KM } +	〃	7	8.4	−	stomatitis
30	34	M	〃				〃	6	7.2	+	
31	62	F	Cholecystitis	fever cough sputum			〃	7	8.4	+	
32	42	M	Lympha-denitis	fever			〃	5	6	−	

6) 経過を観察し得た28例（呼吸器とくに上気道感染を主とする）のうち8例が有効，9例がやや有効であつた。

なお副作用として腹部膨満感1例，発疹1例，口内炎1例が認められた。

7) 全般的評価

本抗生物質は，投与時の血中濃度は低いが臓器ことに肺に高濃度であり，試験管内感受性検査で erythromycin 耐性ブ菌も一部感受性を示すことから，感染症とくに呼吸器感染症に使用する価値があるものと考えられる。

文　献

1) 第20回日本化学療法学会総会シンポジウム（司会 大久保　滉）Propionylmaridomycin 1972，6月，大阪
2) 大久保　滉：内科宝函 2(10)：906，1955
3) 大久保　滉，藤本安男，岡本綏子ほか：Chemotherapy 17(4)：645，1969

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON PROPIONYLMARIDOMYCIN

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO and JUNKO MAKINO
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Osaka

1) *In vitro* sensitivity of clinically isolated strains : Sensitivity of staphylococci (58 strains) against propionylmaridomycin was similar to those against leucomycin and josamycin. Thirteen out of erythromycin-resistant strains were sensitive to propionylmaridomycin (MIC<3.1 mcg/ml). *Proteus*, *Klebsiella* and *E. coli* were resistant to this antibiotic.

2) Basic studies on the assay method for serum concentrations : Comparative studies on the length of inhibition zones produced by propionylmaridomycin, propionylmaridomycin III (main component of propionylmaridomycin) or 4″-deacyl-propionylmaridomycin (main metabolite of propionylmaridmycin), each dissolved in human serum or in buffer solution (pH 7.2), revealed that no significant differences may occur which-ever of those three substaces is used as the standard for biological assay, as far as they are dissolved in human serum and *Sarcina lutea* is used as the test organism.

3) Serum concentrations in humans after oral administration of 1 g propionylmaridomycin were low (≦1 mcg/ml). Average urinary recovery was 1.10% in 8 hours.

4) Distribution into rat organs : The highest tissue concentration of the antibiotic was found in lungs (8× of blood concentration), followed by spleen, kidney and liver. This distribution pattern was similar to that of josamycin, but the tissue levels of propionylmaridomycin were higher than those of the latter.

5) Twenty-eight clinical cases (most of them suffering from respiratory tract infections) were treated with oral propionylmaridomycin (1.2 g daily) administration, which was effective in 17 cases. As the side effects abdominal distension, rash and stomatitis were complained by each one case.

Those findings suggest that this antibiotic should be valuable in the treatment of respiratory tract infections because of its high concentration in lungs as well as its effectiveness to a half of erythromycin-resistant staphylococcus strains.