

Propionylmaridomycin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・羽田 回・浅井俱和

川合焔英・久保研二

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任：塩田憲三教授)

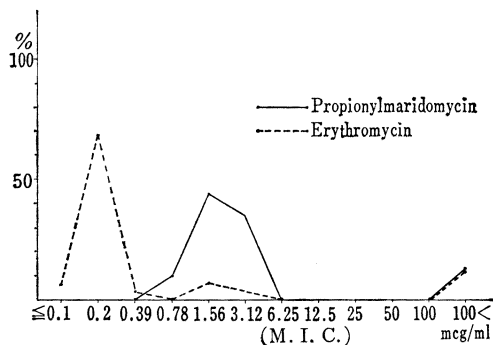
新らしく本邦において開発されたマクロライド系抗生物質 propionylmaridomycin について、基礎的検討を行なうとともに、内科系感染症に使用し、その治療効果ならびに副作用について検討を加えたので、その成績を報告する。

1. 抗 菌 力

諸種の病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 32株について、propionylmaridomycin の試験管内抗菌力を、日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>により測定し、同時に測定した erythromycin (EM) の抗菌力と比較した。なお、標準菌株として測定した *Staph. aureus* FDA 209P, JC-1 に対する propionylmaridomycin と EM の最小発育阻止濃度はそれぞれ 0.78 mcg/ml, 0.39 mcg/ml である。

32株の病巣分離ブドウ球菌の propionylmaridomycin

Fig.1 Distribution of susceptibility of clinically isolated *Staphylococcus aureus* to propionylmaridomycin and erythromycin



と EM に対する感受性分布は Table 1 および Fig. 1 に示したとおり、4 株は propionylmaridomycin 100 mcg/ml 以上の耐性株であるが、他の 28 株は 0.78~3.13 mcg/ml の propionylmaridomycin によつて発育が阻止され、1.56 mcg/ml に感受性の peak が認められた。いづぼう EM に対する感受性は、propionylmaridomycin 同様 4 株は 100 mcg/ml 以上の耐性株で、残りの 28 株は 3.12 mcg/ml 以下の EM で発育が阻止され、感受性分布の peak は 0.2 mcg/ml に存在する。

個々の菌株に対する propionylmaridomycin と EM の抗菌力の比較は、Fig. 2 に示したとおり、両薬剤間に交

Fig.2 Comparison of antimicrobial activity of propionylmaridomycin and erythromycin against clinically isolated *Staphylococcus aureus*

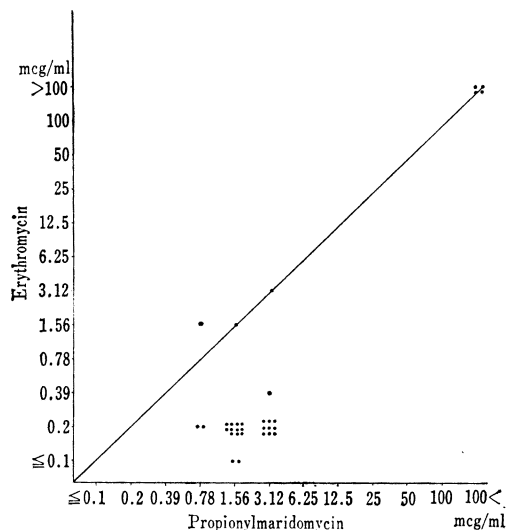


Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated *Staphylococcus aureus* to propionylmaridomycin and erythromycin

Antibiotics	M. I. C. (mcg/ml)												
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<	
Propionylmaridomycin				3	14	11							4
Erythromycin	2	21	2		2	1							4

又耐性の存在が認められ、感性株に対する propionylmaridomycin の抗菌力は EM の抗菌力に比して、1/8 ~ 1/16 と劣ることを認めた。

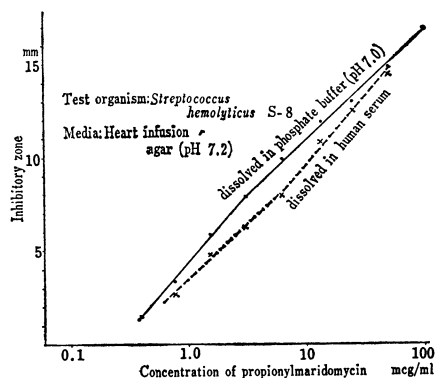
なお、この propionylmaridomycin の抗菌力は、同じくマクロライド系抗生物質である josamycin<sup>2)</sup> および mydecamycin<sup>3)</sup> の抗菌力とほぼ同程度である。

## 2. 吸収ならびに排泄

健康成人に propionylmaridomycin 1回 1g, 空腹時に経口投与した場合の血中濃度の推移と尿中排泄について検討を加えた。

Propionylmaridomycin の濃度(力価)測定は、溶血性連鎖球菌 S-8 株を検定菌とした重層法により行なつたが、この方法による propionylmaridomycin の標準曲線は Fig. 3 に示したとおり、propionylmaridomycin

Fig. 3 Standard curves for the assay of propionylmaridomycin by vertical method



を pH 7.0 の磷酸緩衝液にて希釈した場合と、ひと血清にて希釈した場合では若干の相異を示し、ひと血清希釈の方がやや阻止帯の延長するのを認めたので、実際の測定にあつては、血清は希釈せず、そのまま重層し、ひと血清希釈の標準曲線により濃度を算出し、尿は、pH 7.0 磷酸緩衝液にて 20 倍に希釈して重層し、pH 7.0 磷酸緩衝液希釈の標準曲線により濃度を算出した。

Table 2 Serum levels and urinary excretion after a single oral administration of 1g in healthy volunteers

No.	Body weight (kg)	Sex	Serum level (mcg/ml)					Urinary excretion (0~6 hr)	
			1/2	1	2	4	6 hr.	Amount (mg)	Recovery rate (%)
1	75	m	trace	1.0	0.6	trace	0	147	14.7
2	62	m	trace	0.95	1.65	7.0	3.8	8	0.8
3	64	m	trace	trace	trace	0.85	0.8	31	3.1
4	60	m	?	?	3.0	0.95	trace	91	9.1

成績は Table 2 に示したとおり、対象とした 4 例の被検者の間でかなり、成績にばらつきが認められ、第 3 例は、経口投与後 2 時間までの血清中濃度は 0.6 mcg/ml 以下、4 時間以後も 0.85 mcg/ml を示したにすぎず、第 1 例も投与 1 時間後に 1 mcg/ml の peak を示したにすぎないが、第 2 例は、投与 4 時間後に 7.0 mcg/ml の値を、また第 4 例は、投与 2 時間後に 3 mcg/ml の値を示した。

このように、本剤経口投与後の血清中濃度には、かなりの個人差が認められるが、これは、投与後 peak に達する時間に個人差がかなり認められることよりみても、本剤の消化管よりの吸収はひとによつてかなり差が存在するためではないかと考えられる。

経口投与 6 時間内の尿中回収率を propionylmaridomycin の活性値として測定した成績は Table 2 のとおり、0.8~14.7% とこれまた、かなり個人差を示した。なお、尿中回収率 0.8% を示した対象は、4 例中、投与後の血清中濃度が peak に達するまでに最も長時間を要した症例であり、尿中排泄の悪いためより、むしろ、吸収が遅れたために、投与後 6 時間内の尿中回収率が低く現われたものと考えられる。

## 3. 臨床成績

急性咽喉炎 2 例、急性扁桃炎 2 例、急性気管支炎 1 例、感染を伴つた気管支拡張症 1 例、気管支肺炎 1 例、肺癌に合併した肺化膿症 1 例、計 8 例の呼吸器感染症に propionylmaridomycin を投与した。

Table 3 に propionylmaridomycin 投与対象疾患、起炎菌、propionylmaridomycin 投与量、臨床効果ならびに副作用を一括表示した。

Propionylmaridomycin の投与量は、いずれも 1 日量 1.6g で、0.4g 宛 1 日 4 回、6 時間毎に経口投与した。

臨床効果の判定は、臨床症状の消失とともに起炎菌の消失をみたもの、あるいは、起炎菌の追求が不可能な場合においても、propionylmaridomycin 投与後症状が急速に消失し、propionylmaridomycin 投与中止後も症状

Table 3 Clinical results

Case No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication	Causative organism	Daily dose (g)	Duration (day)	Clinical effect	Side effect
1	N. F.	19	♂	Acute pharyngitis	Chr. nephritis	?	1.6	11	++	-
2	A. I.	58	♀	"	Diabetes mellitus	?	1.6	7	++	-
3	F. M.	42	♂	Acute tonsillitis	-	?	1.6	3	++	-
4	C. T.	28	♀	"	-	?	1.6	4	++	-
5	K. T.	28	♀	Acute bronchitis	-	<i>D. pneumoniae</i>	1.6	1	?	Nausea
6	I. N.	20	♀	Bronchiectasis with infection	-	<i>E. coli</i>	1.6	7	-	-
7	T. M.	31	♀	Broncho-pneumonia	-	<i>Hemophilus</i>	1.6	21	++	-
8	T. T.	70	♂	Pulmonary abscess	Pulmonary cancer	<i>Hemophilus</i>	1.6	61	+	-

再燃をみないものを著効(++)とし、臨床症状が軽快しても起炎菌の消失をみない場合、あるいは propionylmaridomycin 投与中止後再燃を来たした場合は有効(+)とし、臨床的にも細菌学的にも効果の認められない場合を無効(-)とした。

Propionylmaridomycin 投与8例中、著効5例有効1例、無効1例、判定不能1例である。

症例1~4は、急性の上気道感染症であるが、いずれも propionylmaridomycin 投与により急速に症状の軽快をみた著効例である。

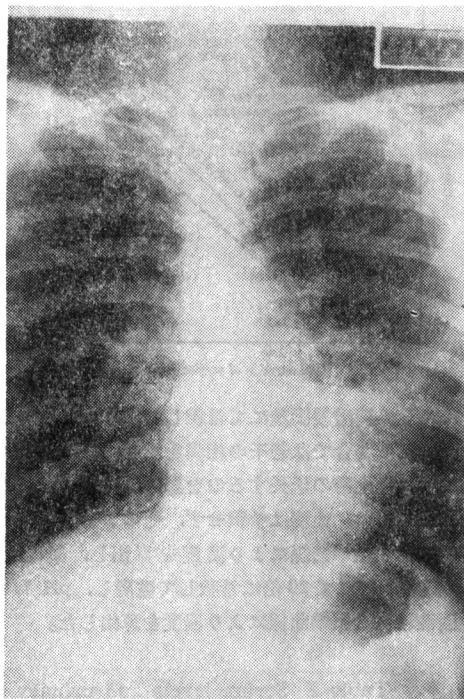
症例5は、喀痰より肺炎球菌を分離した急性気管支炎であるが、propionylmaridomycin 投与第1日目より、悪心、食欲不振を来たし、投薬継続不可能となり、効果判定不能となつた。

症例6は、数年前より、咳嗽、膿性喀痰が出発していた気管支拡張症である。膿性喀痰の増量を来たしたために propionylmaridomycin の投与を開始したが、1週間を経過しても咳嗽、喀痰は全く軽快せず、無効に終つた。なお本例は、propionylmaridomycin 投与前の喀痰より、大腸菌が検出され、これが起炎菌と考えられるため、propionylmaridomycin 無効は当然の結果と考えられる。

症例7は、38°C内外の発熱、咳嗽を訴え、胸部レ線像では、Photo. 1のとおり、左中野に滲出性陰影を認め、喀痰より *Hemophilus* を分離した。Propionylmaridomycin の投与によつて自覚症状は急速に軽快し、2週間後の胸部レ線像は Photo. 2のとおり、更に3週間後の胸部レ線像は Photo. 3のとおり陰影の吸収をみた著効例である。

症例8は、Fig. 4に示したとおり、38.5°C内外の発熱、

Photo. 1. Case 7. No. 1



咳嗽、喀痰を訴え、胸部レ線像でも、Photo. 4のように左肺下野に異常陰影を認め、膿性喀痰より *Hemophilus* を分離した。1日1.6gの propionylmaridomycin の投与によつて翌日より下熱しはじめ、胸部レ線像も、10日目には Photo. 5、さらに28日目には Photo. 6のとおり、異常陰影はほとんど吸収した。このように propionylmaridomycin により肺化膿症は一応軽快をみたが、その後再び同部に異常陰影の出現を認め、気管支鏡検査により

Photo. 2. Case 7. No. 2

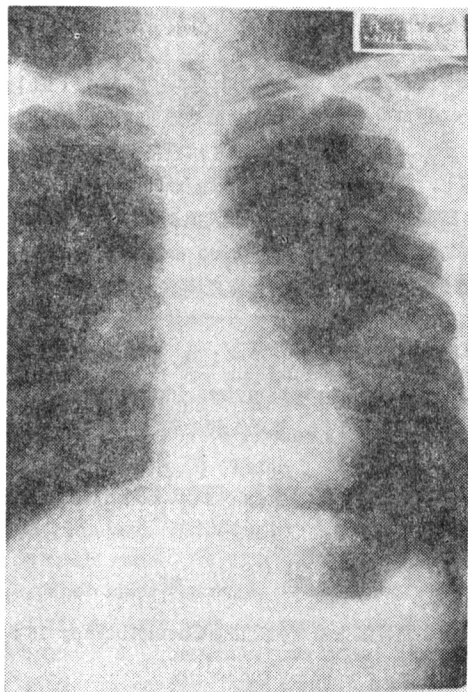
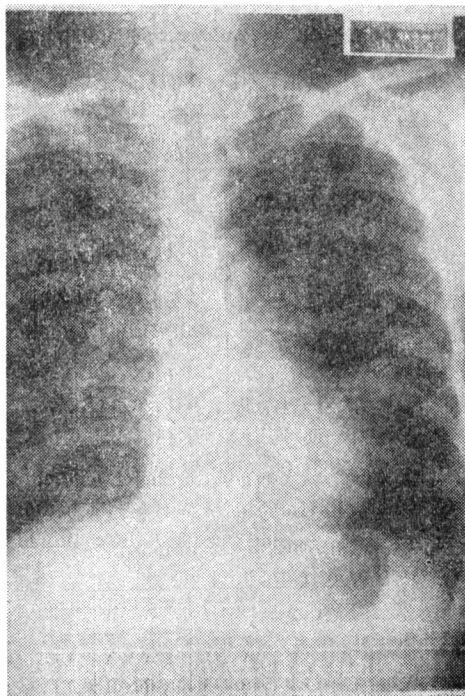


Photo. 3. Case 7. No. 3



肺癌の存在を確認した。

副作用としては、症例 5 において、上記のとおり、悪

Fig. 4 Case No. 8 T. T. 70 Y male  
Pulmonary abscess, Pulmonary cancer

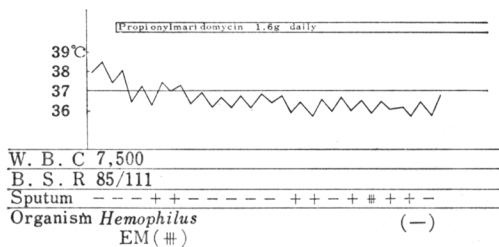
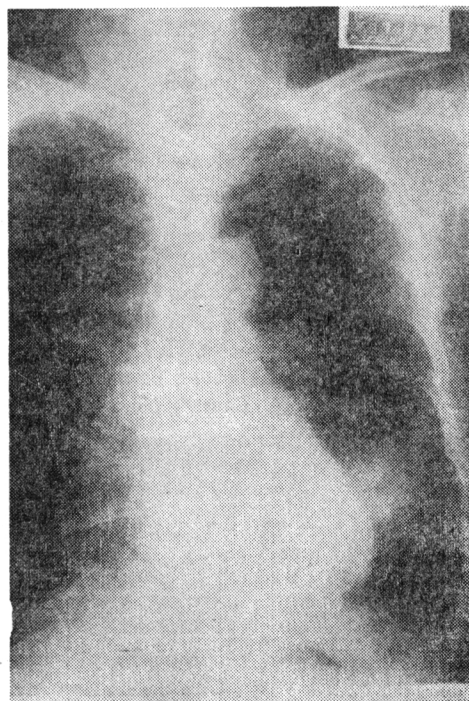


Photo. 4. Case 8. No. 1



心、食欲不振を認めた以外、特記すべき副作用は認められず、比較的長期間投与を行なった症例 7 および 8 においても、末梢血液像、肝機能および腎機能に propionylmaridomycin 投与の影響は認められなかつた。

4. む す び

新らしく本邦において開発されたマクロライド系抗生物質 propionylmaridomycin に検討を加え、以下の成績を得た。

- (1) 病巣分離ブドウ球菌32株に対する propionylmaridomycin と EM の抗菌力を比較検討した結果、4株は、propionylmaridomycin および EM とともに 100 mcg/ml 以上の耐性を示したが、他の 28 株に対する propionylmaridomycin の MIC は 0.78~3.13 mcg/ml を示

Photo. 5. Case 8. No. 2

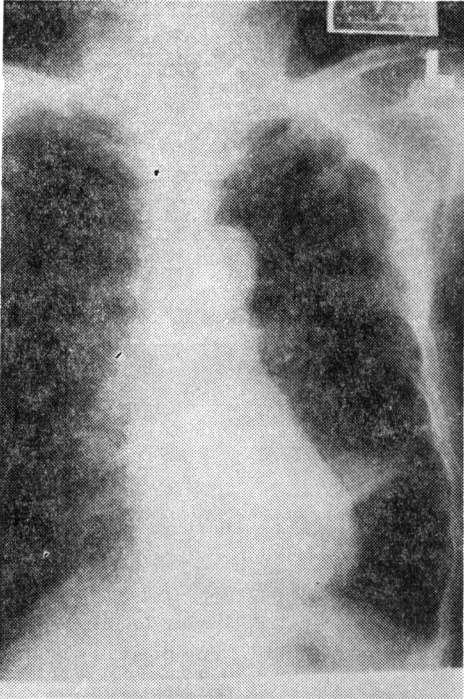
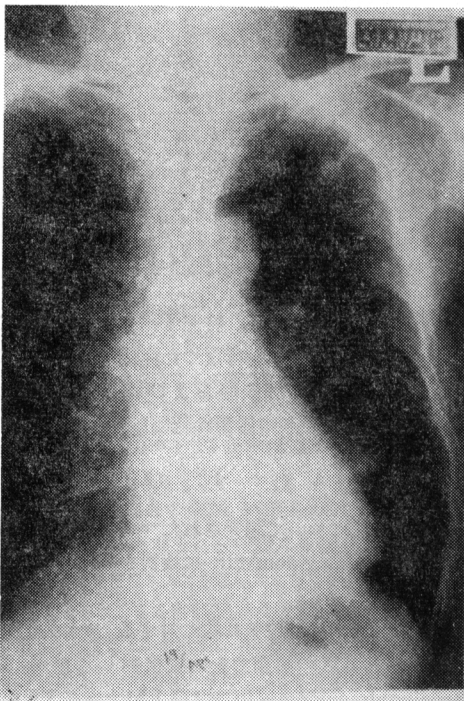


Photo. 6. Case 8. No. 3



し、感受性の peak は 1.56 mcg/ml に存在し、いっぽう EM に対する感受性の peak は 0.2 mcg/ml に存在することを認めた。

(2) 健康成人に propionylmaridomycin 1回 1g 空腹時に経口投与した場合の血清中濃度は、かなりの個人差を示し、血清中濃度の peak は投与後 1~4 時間後に存在し、その値は 1.0~7.0 mcg/ml を示す。

6 時間内の尿中回収率も個人差が大きく、0.8~14.7% である。

(3) 急性咽喉炎 2 例、急性扁桃炎 2 例、急性気管支炎 1 例、感染を伴った気管支拡張症 1 例、気管支肺炎 1 例、肺癌に合併した肺化膿症 1 例、計 8 例の呼吸器感染症に 1 日 1.6g の propionylmaridomycin を投与し、著効 5 例、有効 1 例、無効 1 例、判定不能 1 例の成績を得た。

1 例に、食欲不振、悪心を認めた以外、特に副作用は認められなかった。

#### 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法。Chemotherapy 16: 98, 1968
- 2) 三木文雄, 他: Josamycin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 17: 642, 1969
- 3) 三木文雄, 他: Mydecamycin にかんする基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 投稿中。

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON PROPIONYLMARIDOMYCIN

FUMIO MIKI, TATSUO OZAKI, MEGURU HADA, TOMOKAZU ASAI,  
MICHIHIDE KAWAI and KENJI KUBO

Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

Studies were done on a new macrolide antibiotic, propionylmaridomycin.

- 1) Antibacterial activity of propionylmaridomycin was compared with that of erythromycin against 32 clinical isolates of *Staphylococcus*.

Twenty-eight strains were inhibited at 0.78~3.13 mcg/ml of propionylmaridomycin. The peak distribution of the *Staphylococcus* strains susceptible to propionylmaridomycin was at the MIC of 1.56 mcg/ml, while that of erythromycin was at 0.2 mcg/ml.

Four strains were resistant to the concentration lower than 100 mcg/ml of propionylmaridomycin and erythromycin (Table 1, Fig. 1).

- 2) Serum levels following oral administration of 1g of propionylmaridomycin in healthy adults at fasting were individually different and reached maximum of 1.0~7.0 mcg/ml 1~4 hours after administration.

The urinary recovery within 6 hours was also different individually and was 0.8~14.7% (Table 2).

- 3) Eight patients with the respiratory tract infections (2 acute pharyngitis, 2 acute tonsillitis, 1 acute bronchitis, 1 bronchiectasis with infections, 1 bronchopneumonia and 1 lung abscess complicated with lung cancer) were treated with the daily dose of 6g of propionylmaridomycin. Therapeutic response was remarkable in 5, favourable in 1, negative in 1 and undecided in 1.

No noticeable adverse reactions were observed except anorexia and nausea in 1 patient.