

Propionylmaridomycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

野津手晴男・富松正太・徳永勝正・副島林造

熊本大学医学部徳臣内科学教室

はじめに

Propionylmaridomycin (PMDM) は武田薬品株式会社の研究所で開発された新しい macrolide 系抗生物質であり、グラム陽性球菌に対して抗菌力を有するといわれている。

私どもは PMDM についてブドウ球菌(ブ菌)に対する抗菌力、経口投与後の血中濃度推移を検討し、気道感

染症9例について臨床観察を行なったのでその成績について報告する。

基礎的研究

1) ブドウ球菌に対する試験管内抗菌力

実験方法

使用菌株は患者から分離したブ菌53株を用い、heart infusion agar による平板希釈法により PMDM なら

Table 1 Cross-sensitivity of *Staph. aureus* to propionylmaridomycin and EM

	Propionylmaridomycin											
	mcg/ml	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50 \leq	Total
EM	0.1			1	1							2
	0.2					14	8					22
	0.4					6	15					21
	0.8											
	1.6											
	3.2											
	6.4											
	12.5											
	25											
	50 \leq										8	8
	Total				1	1	20	23				8

Table 2 Cross-sensitivity of *Staph. aureus* to propionylmaridomycin and JM

	Propionylmaridomycin											
	mcg/ml	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50 \leq	Total
JM	0.1											
	0.2											
	0.4			1	1							2
	0.8						1					1
	1.6					20	19					39
	3.2						3					3
	6.4											
	12.5											
	25											
	50 \leq										8	8
	Total				1	1	20	23				8

Table 3 Cross-sensitivity of *Staph. aureus* to propionylmaridomycin and LCM

	Propionylmaridomycin											Total
	mcg/ml	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50 \leq	
LCM	0.1											
	0.2											
	0.4			1	1	8	4					14
	0.8					12	19					31
	1.6											
	3.2											
	6.4											
	12.5											
	25											
	50 \leq										8	
	Total				1	1	20	23				8

びに erythromycin (EM), josamycin (JM), lincomycin (LCM) の感受性検査を行なった。PMDM, EM, JM, LCM とともに mcg/ml によって最小発育阻止濃度 (MIC) を示した。

実験成績

患者由来ブ菌53株に対する PMDM と EM, JM, LCM の感受性は Tabel 1, 2, 3 に示すとおり, 53株中45株が PMDM に対して 0.4~3.2 mcg/ml で発育阻止が認められるが, EM 感受性と比較すると Table 1 に示すとおり, EM では53株中45株が 0.4 mcg/ml 以下の MIC を示しており, 抗菌力は EM に劣ると考えられる。JM 感受性との比較では Table 2 のとおり, JM の MIC の peak も 1.6~3.2 mcg/ml を示し, ほぼ同様の抗菌力を示した。Macrolide 類似抗生物質の LCM との比較では Table 3 のとおり, PMDM がやや劣る結果が得られた。PMDM に対し 50 mcg/ml 以上の MIC を示す耐性株8株は EM, JM, LCM に対しても同じ成績であった。

2) 血中濃度

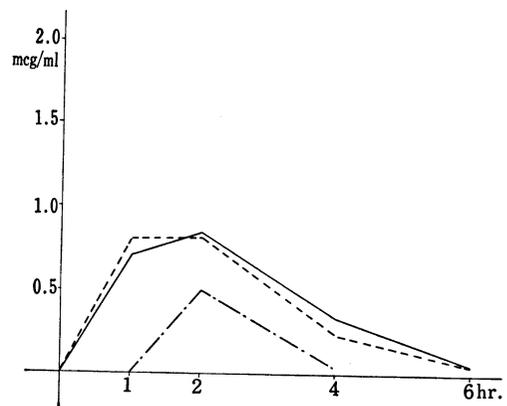
実験方法

血中濃度は PMDM 400 mg あるいは 600 mg を朝食前経口投与し, 投与後 1, 2, 4, 6 時間毎に採血し *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とした平板薄層カップ法を用い測定した。標準曲線は pH8.0 に調製した phosphate buffer で作製した。

実験成績

健康成人を対象として測定し 400 mg 経口投与後の血中濃度は Fig.1 のとおり第1例, 第2例では2時間後に 0.84, 0.82 mcg/ml と上昇したが, 第3例では前2例に比し低値で2時間後 0.5 mcg/ml, 4, 6 時間後は測定不能で個体差がみられた。600 mg 投与後の血中濃度

Fig. 1 Serum levels of propionylmaridomycin following 400 mg oral administration



Case No.	Serum levels (mcg/ml)			
	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	0.74	0.84	0.33	<0.31
2	0.80	0.82	<0.31	<0.31
3	<0.31	0.54	<0.31	<0.31

推移は Fig.2 のとおり第1例, 第2例では1時間後に peak がみられ 2.2~2.6 mcg/ml と上昇したが, 第3例では 0.76 mcg/ml と低値であり, 6時間後はいずれも測定不能であった。600 mg 投与例においても測定値に大きな差がみられ個体差が著明であった。

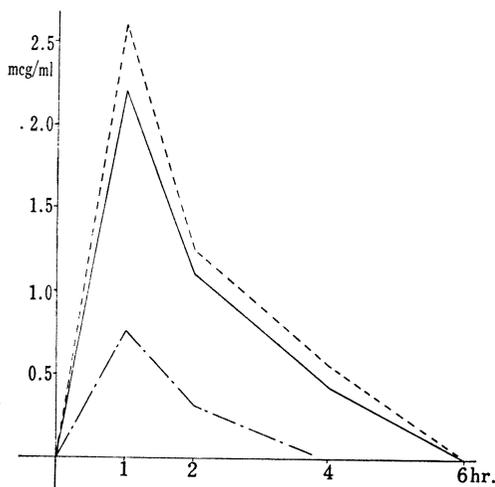
臨床使用成績

私どもは Table 4 に示すとおり9例の呼吸器感染症に対し PMDM を使用しその効果を検討した。疾患別で

Table 4 Clinical results

Case	Organism	Daily dose	Duration	Diagnosis	Clinical passage	Effect	Side effect
1 90Y ♂	<i>Diplococcus pneumoniae</i>	400 mg × 3	10 days	Bronchopneumonia	Abnormal shadow of chest : improve. Reduction of fever WBC : normalize	++	-
2 70Y ♂	<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Staph. albus</i>	400 mg × 3	10	"	Abnormal shadow of chest : improve. Reduction of fever WBC : normalize	++	-
3 56Y ♀	<i>Staph. aureus</i>	400 mg × 3	10	"	Abnormal shadow of chest : improve. Reduction of fever WBC : normalize	++	-
4 70Y ♂	Obscurity	400 mg × 3	3	Pneumonia	Abnormal shadow of chest : no change. Fever : continue	-	-
5 56Y ♀	No- <i>Streptococcus</i>	400 mg × 3	20	Bronchopneumonia Asthma bronchial	Sputum : decrease. Reduction of fever. Abnormal shadow of chest : somewhat improve	+	-
6 65Y ♂	<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Staph. albus</i>	400 mg × 3	15	Pneumonia	Abnormal shadow of chest : vanish. Reduction of fever WBC : normalize	++	-
7 64Y ♂	<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Staph. aureus</i>	400 mg × 3	14	Lung abscess	Abnormal shadow of chest : vanish. Reduction of fever Sputum : decrease	++	-
8 43Y ♂	<i>Staph. aureus</i>	400 mg × 4	14	Bronchopneumoma	Abnormal shadow of chest : improve. Reduction of fever (5 th day). Sputum : decrease	++	-
9 74Y ♀	<i>Strept. hemolyticus</i>	400 mg × 4	7	"	Abnormal shadow of chest : improve. Reduction of fever (3 th day). WBC : normalize	++	-

Fig. 2 Serum levels of propionylmaridomycin following 600 mg oral administration



Case No.	Serum levels (mcg/ml)			
	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	2.2	1.1	0.42	<0.31
2	2.6	1.24	0.55	<0.31
3	0.76	0.32	<0.31	<0.31

気管支肺炎6例, 肺炎2例, 肺化膿症1例で, 起炎菌はいずれも黄色ブドウ菌および連鎖状球菌と考えられる症例で

はある。PMDM 投与法は1日量 1200~1600 mg を分3あるいは分4で投与し, 投与日数は3日から28日にとつてある。これらのうち, 8例の症例では3~5日後に下熱, 喀痰減少, 白血球正常化など各種症状改善がみられるとともに, 胸部レ線上異常陰影も著明に縮小あるいは消失し, 有効と考えられた。症例4では, 治療開始時起炎菌が不明のまま3日間 PMDM 1200 mg 経口投与で治療したが臨床症状の改善がみられず胸部レ線上異常陰影も不変のため, 他剤に変更した。副作用は胃腸障害および肝, 腎機能について検討したが, 全例に認めなかった。

おわりに

Propionylmaridomycin について検討し, 以下の成績を得た。

1) 病巣由来ブ菌に対する抗菌力は, 大部分が 0.4~3.2 mcg/ml で発育阻止され, JM とほぼ同様の抗菌力を認めた。

2) Propionylmaridomycin 400 mg および 600 mg 経口投与後の血中濃度は, 400 mg 投与例では2時間後最高 0.84 mcg/ml, 600 mg 投与例では1時間後に最高 2.6 mcg/ml の血中濃度が認められたが測定値にはばらつきがあり, 個体差が著明にみられた。

3) 9例の呼吸器感染症に使用し, 8例に著効あるいは有効の成績が得られた。副作用は全例に特に認められなかった。

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PROPIONYL MARIDOMYCIN

HARUO NOTSUTE, SHOTA TOMIMATSU, KATSUMASA TOKUNAGA and RINZO SOEZIMA
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kumamoto University

Antibacterial activities of propionylmaridomycin were examined *in vitro* against *Staphylococcus aureus*.

Serum level was studied following a single oral administration of 400 mg or 600 mg of propionylmaridomycin in healthy human adults, and some clinical assessments also performed.

1) The MICs were 0.4~3.2 mcg/ml against 45 of the total 53 strains, and more than 50 mcg/ml against the remaining 8.

2) Following a single oral administration of propionylmaridomycin 400 mg, the serum level reached the maximum of 0.84 mcg/ml at 1 hour, decreasing unmeasurably at 6 hours.

3) Clinical trial: Eight of the nine patients with respiratory infection given propionylmaridomycin showed favorable response to propionylmaridomycin, and no noticeable side reactions were encountered.