

Propionylmaridomycin に関する研究

第1報 基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する応用

原 耕平・斉藤 厚・加藤泰孝
那須 勝・堤 恒雄・中富昌夫
伊勢宏治・籠手田恒敏・金城勇徳

長崎大学医学部第二内科学教室
(主任教授 成島四郎)

はじめに

近年国産の新しい macrolide 系抗生物質の開発がいくつも行なわれているが、今回武田薬品工業株式会社で発見され開発された propionylmaridomycin (以下、PMDM と略記) もこれに属するものである。私達もこれらの macrolide 系薬剤の一部のものについてはすでにその成績を報告したが^{1), 2)}、本剤についても同様の検討を行なった。今回はとくに健康者および各種疾患群における本剤の体内代謝に主眼をおいたが、これは第2報で述べることとし、第1報には既知の macrolide 系薬剤と比較しつつ基礎的な検討と呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した成績を述べることにする。

実験方法および実験成績

1 抗菌作用

実験材料および実験方法：私達が保存している標準株 19株と各種臨床材料から最近分離された *Staphylococcus aureus* 84株, A群 β -*Streptococcus* 72株, *Pneumococcus* 5株, *Streptococcus faecalis* (以下 *Str. faecalis*) 116株および *Str. faecium* 14株, 計291株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を, *Staphylococcus aureus* 209P を対象として日本化学療法学会標準法³⁾に従って測定した。同時に erythromycin (EM), josamycin (JM) および lincomycin (LCM) の抗菌力も測定して本剤と比較した。接種菌は Trypticase soy broth (BBL) に 37°C 一夜培養したもので、これを各抗生剤添加の Heart infusion agar (栄研) に径 2 mm の白金耳で画線塗抹し、さらに 37°C 一夜培養後判定した。

マイコプラズマに対する抗菌力の測定には PPLO 寒天培地に抗生剤を混入して作製し、Mac株 (標準株) の PPLO Broth 37°C, 3日間培養後の 0.02ml を接種、さらに 7日間培養したのち、顕微鏡下で集落の有無を観察することにより判定した。

実験成績：標準株と保存株についての成績は Table 1 に示した。*Str. faecalis* をのぞくと *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性球菌には 1.56 mcg/ml 以下で抗菌力を示し、グラム陽性桿菌である *Bacillus subtilis* にも 0.89 mcg/ml でその発育を阻止した。いづれ、グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC はすべて 100 mcg/ml 以上であり、*E. coli*, *Klebsiella* などにもその抗菌力は認められなかつた。試験管内抗菌力の面では、同時に比較して測定した EM, JM および LCM についてもほぼ同様であり、本剤とは、その抗菌力では各々程度の差は認められたが、抗菌スペクトラムでは全く同じ態度を示した。

上記の結果から、臨床分離株の抗菌力検査はグラム陽性球菌についてのみ行なった (Table 2)。

Staphylococcus aureus 84株の MIC は 0.78~1.56 mcg/ml にそのほとんどが分布し、JM および LCM と完全な交叉耐性を示した。いづれ、EM は感性菌に関しては他の 4 剤よりも数倍の抗菌力を有したが、いづれ 100 mcg/ml 以上の耐性菌が 35 株存在し、このうちの 10 株は本剤に感性であつて 0.78~1.56 mcg/ml でその発育が阻止された (Fig. 1)。これら 10 株の詳細については Table 3 に示した。いずれの株も、マウス皮下膿瘍形成能は極めて強く、検出時各疾患の起炎菌と考えられたものであつた。SC-1 をのぞく 9 株はすべて EM を含有する培地上で PMDM をはじめ JM や LCM にも 400 mcg/ml 以上の高度耐性を示し、SC-1 はこれに加えて OM を含有する培地でも同様の現象が観察された。以上のことから、これらの株は、EM または OM によつて耐性を誘導される株であり、SC-1 は三橋ら^{4,5,6)} のいう B 群、他の 9 株は C 群と考えられ、これらの株に対しては、本剤は良好な抗菌力を示した。

β -*Streptococcus* 72株は全株 1.56 mcg/ml 以下の濃度でその発育が阻止され、耐性菌は認められなかつた。抗菌力では EM が最もすぐれ、全株その MIC は 0.10 mcg

Table 1 Antibacterial spectrum of PMDM and other macrolide antibiotics

Test strain	MIC (mcg/ml)			
	PMDM	EM	JM	LCM
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.78	0.39	0.78	0.39
" Smith	1.56	0.20	0.39	0.78
" Terazima	1.56	0.20	0.78	0.78
<i>Streptococcus haemolyticus</i> S-23	0.20	0.025>	0.05	0.05
" Type 1	0.39	0.013	0.10	0.10
" <i>faecalis</i> 1	100<	100<	100<	100<
" <i>faecium</i> 12	1.56	0.39	0.78	12.5
<i>Diplococcus pneumoniae</i> 30	0.20	0.013>	0.10	0.39
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.025>	0.025>	0.05	0.025>
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	0.39	0.78	0.39	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC 2	100<	100<	100<	100<
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	100<	100<	100<	100<
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kobayashi	100<	100<	100<	100<
<i>Salmonella typhi</i> H-901	100<	100<	100<	100<
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-3	100<	100<	25	100<
" <i>flexneri</i> 2a EW-10	100<	100<	100<	100<
" " 3a EW-14	100<	100<	100<	100<
" <i>boydii</i> EW-29	100<	100<	100<	100<
" <i>sonnei</i> EW-33	100<	25	100<	100<

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates to PMDM, other macrolide antibiotics and LCM

Clinical isolates No. of strain	Drug	MIC (mcg/ml)													
		0.025≤	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphyl. aureus</i> 84 strains	PMDM						6	52			1				25
	EM			2	43	3					1				35
	JM						11	43	4			1			25
	LCM					5	32	16	4	2					25
<i>β-Strept.</i> 72 strains	PMDM			1	26	33	10	2							
	EM	60	8	4											
	JM			10	37	14	11								
	LCM	4	47	17	3	1									
<i>Diplo. pneum.</i> 5 strains	PMDM	1	1	1	2										
	EM	5													
	JM		2	3											
	LCM		1	2	1	1									
<i>Strept. faecalis</i> 116 strain	PMDM					1	21	15	2	1				14	62
	EM		5	1	2	18	15	1	1	2	3	5	8	28	36
	JM					3	14	17	6	1	3	5	8	38	21
	LCM								1	10	21	9		1	74
<i>Strept. faecium</i> 14 strains	PMDM					1	1	7	1		1				3
	EM	1	2	5		1		1	1					3	
	JM						6	2	1	1				3	
	LCM								3	2	4	1		1	2

EM と JM との中間の抗菌力を示した。LCM の MIC は 6.25 mcg/ml, RFP のそれは 12.5 mcg/ml 以上であり、抗菌力は弱かつた。

2 臓器内分布

実験材料および実験方法：体重 170 g 前後の Wistar 系雄 rat を用い、一夜絶食後本剤を 200 mg/kg あて胃内にゾンデを用いて投与した。その後、1/2, 1, 2, 4 および 6 時間後に各 2 匹ずつ屠殺し、血清、肺、肝および腎のそれぞれに含まれる本剤の濃度を、*Sarcina lutea* PCI-1001 (MIC < 0.025 mcg/ml) を被検菌とするカップ法で測定した。各臓器および血清は 0.1M リン酸塩緩衝液 (pH 7.8) でその重量の 3 倍に希釈し、ホモジナイズして、これをそのまま、または上述の緩衝液で適当に倍数希釈したものについて、同様の方法で測定した。使用培地は種層用、基層用とも下記 (1) を、*Sarcina lutea* 浮遊液には (2) を使用した。

(1) 肉エキス 1.5g ブドウ糖 1.0g
酵母エキス 3.0g 寒天 15g
ペプトン 6.0g 蒸留水 1000ml
121°C 分高圧滅菌, pH 7.4 ± 0.1

(2) ペプトン 10g 食塩 12.5g
肉エキス 5g 蒸留水 1000ml
121°C 15分高圧滅菌, pH 7.2 ± 0.1

標準曲線は前記緩衝液で本剤を 1000 mcg/ml から 0.20 mcg/ml まで 2 倍希釈系列を作製し、濃度測定に際し毎回新しく調製して使用した。なお、血清および各臓器による本剤の不活化に対する測定値の補正は行なわなかつた。

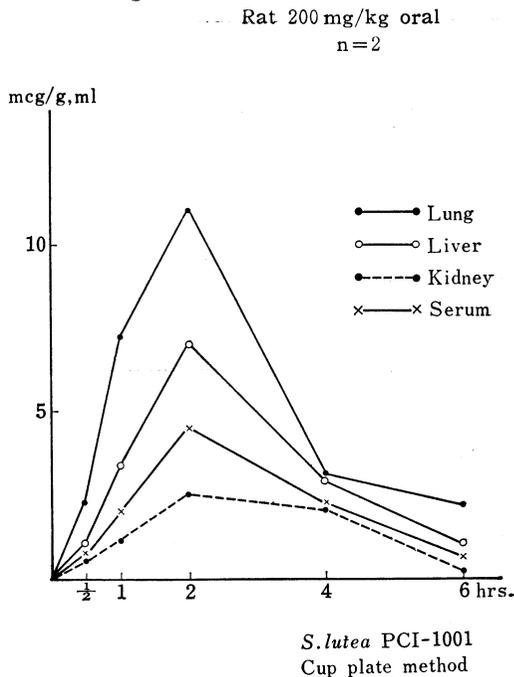
実験成績：Rat 各 2 匹の 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間目における本剤の濃度の平均値を Table 5, Fig. 2 に示した。経時的に肺、肝の濃度が高く、腎、血清の濃度は低値であつた。各臓器および血清の濃度はいずれも胃内投与後 2 時間目にピークがあり、その順位は肺 (11.0 mcg/m), 肝 (7.0 mcg/ml), 血清 (4.5 mcg/ml) および腎 (2.5 mcg/ml) の順であつた。各 rat 間の個体差は

Table 5 Concentration of PMDM in various organs
Rat 200 mg/kg, oral n=2

Organ \ Hour	1/2	1	2	4	6
Lung (mcg/ml)	2.3	7.2	11.0	3.1	2.2
Liver (mcg/g)	1.0	3.4	7.0	3.0	1.0
Kidney (mcg/g)	0.5	1.7	2.5	2.1	0
Serum (mcg/ml)	0.9	2.7	4.5	2.2	0.6

Sarcina lutea PCI-1001
Cup plate method

Fig. 2 Concentration of PMDM in various organs



かなり大きかつたが、肺と肝および血清と腎とは近似した値を示した。腎を除けば、各臓器内に 6 時間後もなお測定可能な濃度が保たれていた。

なお人における血中濃度および臓器内分布については、第 2 報に一括して述べることにする。

3 呼吸器感染症に対する効果

対象、投与方法、効果の判定：呼吸器感染症 11 例すなわち気管支拡張症 1 例、マイコプラズマ肺炎 1 例、急性気管支肺炎 8 例、慢性気管支炎の増悪期 1 例について本剤を投与し、臨床効果を検討した。年齢は 20~79 歳にわたり、男性 8 例、女性 3 例、投与量は全例 1 日量 1200 mg を分 3 内服し、期間は 7~28 日間であつた。臨床効果の判定は、血沈、CRP、白血球数、体温、喀痰の性状と量、咳嗽、胸部 X 線所見などの変化に主眼をおいて、著効 (++) から無効 (-) の 4 段階に分けて判定した。

臨床効果：各症例を Table 6 に示した。全例中等症ないし軽症例で、本剤投与前の喀痰の性状は MLLER & JONES の基準に準じて記載した (例えば P₃ は純膿性痰)。Table 6 における副作用は主として自覚症状により調査し、症例 3 に軽度の食欲不振と心窩部不快感を認めしたが、服薬を中止する程のものではなかつた。その他の症例で特に異常を訴えた例もなかつた。

本剤使用前後の白血球数、赤血球数、血沈、CRP、S-

Table 6 Clinical results with propionylmaridomycin in respiratory infectious disease
Daily dose : 1.2g Together antibiotics (-)

Case	Age Sex	Diagnosis	Nature of sputum	Organism in sputum	Dose		Subject symptom	Effect
					Dura- tion	Total dose		
1 K. I.	65Y ♂	Bronchiectasis	P ₃	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>H. para infl.</i>	28 days	33.6g	(-)	++
2 A. K.	56 ♀	Bronchopneumonia γ.s. 4.5	P ₁ M ₁	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	14	16.8	(-)	+
3 N. H.	20 ♂	Bronchopneumonia γ.s. 4.5	M ₂	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>Kleb. aerg.</i>	21	25.2	(+)	-
4 M. S.	25 ♂	Mycoplasmapneumonia γ.s. 4.5	P ₃	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> Glucose production (-) G (-) bacillus	14	16.8	(-)	++
5 O. S.	56 ♂	Bronchopneumonia γ.s. inf.	P ₃	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>Pneumococcus</i>	7	8.4	(-)	+
6 Y. H.	55 ♀	Chronic bronchitis	P ₂	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>H. parahaem.</i>	21	25.2	(-)	+
7 M. Y.	62 ♂	Bronchopneumonia γ.s. 9.10 l.s. 4.5	P ₃	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>Staph. aureus</i>	21	25.2	(-)	+
8 Y. K.	79 ♂	Bronchopneumonia Cardiac insufficiency γ.s. inf.	P ₃	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	21	25.2	(-)	-
9 S. T.	38 ♀	Bronchopneumonia γ.s. 4.5	P ₁	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>H. para infl</i>	14	16.8	(-)	+
10 M. M.	19 ♂	Bronchopneumonia l.s. inf.	P ₃	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>E. coli</i>	14	16.8	(-)	+
11 M. S.	26 ♂	Bronchopneumonia γ.s. 4.5	P ₂	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>H. haemolyticus</i>	21	25.2	(-)	+

GOT, S-GPT, アルカリフォスファターゼ値および寒冷凝集価の推移を一括して Table 7 に示した。比較的長期にわたり投与した症例 1 および症例 3, 6, 7, 8 をはじめとして, S-GOT, S-GPT およびアルカリフォスファターゼの値に異常を来たした例はなかつた。寒冷凝集反応により異型肺炎を疑われた症例 4 は, マイコプラズマ抗体価 64→128 倍 (CF) で陽性を示した。

総合判定では 11 例中 9 例にはほぼ満足すべき結果を得た。症例 3 (*Kl. aerogenes* を検出) および症例 8 (起炎菌不明) は, CRP, 血沈の悪化を認め, 自覚症状, 胸部レ線の改善も認められず無効と判定した。

マイコプラズマ肺炎の 1 例についての治療経過を Fig. 3 に示した。マイコプラズマ肺炎は極めて自然治癒

の傾向が強いものであるが, すでに述べたように, 本剤が *Mycoplasma pneumoniae* に十分な抗菌力を有することを考えると, 本例においてもその経過の短縮に役立つものと解釈したい。

考察ならびに結語

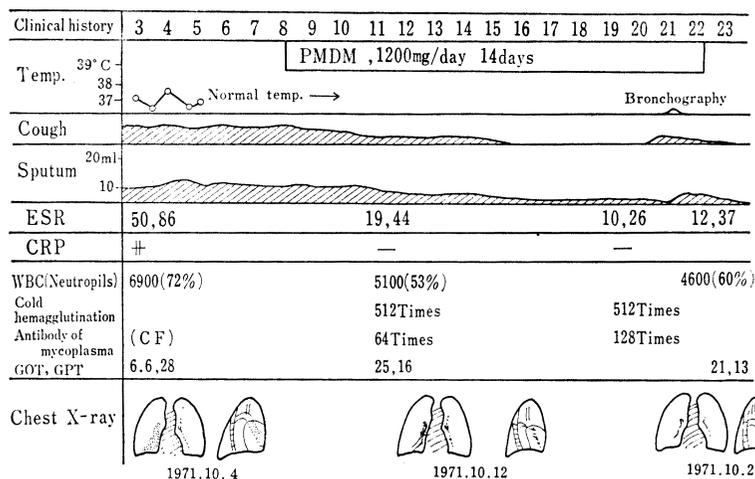
1. 抗菌性: 各種の標準株および保存株に対し, propionylmaridomycin を既知の macrolide 系抗生剤である EM と JM および類似の構造式を有する LCM と比較しつつ抗菌力を調べたところ, 本剤はこれらの薬剤と同様の抗菌スペクトラムを有し, グラム陽性菌には良好な抗菌力を示し, グラム陰性桿菌には無効であった。

次に臨床材料から得られたグラム陽性球菌 291 株の

Table 7 Results of laboratory tests before and after administration of propionylmaridomycin

Case	WBC		RBC		ESR		CRP		GOT		GPT		ALP KA		Cold	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	8700 (70)	5900 (69)	430	414	52 90	37 76	1+	1+	24	29	16	24	8.0	9.0	64*128*64*	
2	6400 (71)	8100 (51)	381	457	60 102	40 84	2+	±	25	26	21	24	9.5	10.5	4*	8*
3	6400 (74)	5400 (73)	476	470	59 100	90 172	1+	3+	22	29	19	21		9.5	8*	16* 4*
4	6900 (72)	4600 (60)	487	488	50 86	12 37	2+	-	6.6	21	28	13	7.0	5.5	512*	512*
5	8300 (67)	5500 (58)	401	410	48 75		±	-	24		25		9.0		256*	
6	10400 (78)	8400 (60)	531	451	14 39	13 34				26		38		8.5		
7	23100 (78)	13200 (58)	352	359	137 147	133 141	5+	1+	58	17	48	10	17.6	10.7	32*	32*
8	6900 (67)	10100 (80)	428	390	1 3	6 16	2+	5+					20.2	10.0	4*	16*
9	8300 (81)	4800 (68)	456	396	78 117	12 36	6+	-	18	12.6	14	19	9.0	7.0	64*	128*
10	5200 (48)	5500 (52)	459	420	27 52	9 27	1+	-	27	24	24	21	8.0	9.0	4*	4*
11					12 32	13 49	1+	1+		84		72		6.0	64*	128*

Fig. 3 Case 4 Clinical result of Mycoplasma pneumonia



MIC 値から得られた成績では、感受性菌であれば、EM の抗菌力が最もすぐれ、本剤は JM や LCM とほぼ同等の抗菌力を示した。最も興味ある現象は *Staphylococcus aureus* 中の EM 耐性株についてであるが、このような菌35株のうち10株は本剤に感受性を有し、これらはすべて三橋ら^{4)~6)}のいう誘導耐性菌であつた。すなわち本剤は JM と同様耐性非誘導のマクロライド系薬剤であり、JM や LCM と完全な交叉耐性を有した。いつぼうこれら誘導耐性菌の由来をみると、いずれも単独あるいは純培養状に検出されていて、その疾患の起炎菌と目されるものであり、このことは臨床的に十分留意の要があると思われた。

β -*Streptococcus* や *Pneumococcus* は現在のところ100%本剤に感受性を有し、とくに他の macrolide 系薬剤と大差はない。*Enterococcus* は macrolide 系薬剤で2群に大別される傾向にあるが、本剤に対しても同様の態度をとり、臨床材料から高頻度に分離される *Streptococcus faecalis* が、本剤をはじめとする被検3剤に耐性菌が多いことも重要なことである。

2. 臓器内濃度: Rat を用いて検討したが、肺、肝に高濃度に移行することが特徴であつた。Rat 間で測定値にややばらつきを示したが、このようなことは従来の macrolide 系薬剤でもみられたことで、各臓器内濃度とその消長の傾向は他の同系統の薬剤とほぼ同様であり、

とくに、肝、肺に高濃度に分布することが特徴である。

3. 臨床成績: 呼吸器感染症11例に使用し、特に肝に対する生化学的検査を行なつたが、1日1200mgの投与では、異常を来した例はなかつた。臨床効果は2例を除きほぼ有効の所見を得た。マイコプラズマ肺炎にも有効で、本剤の MIC 値が Mac 株で 0.05 mcg/ml であつたことから、その効果は期待できるものと考えた。

文 献

- 1) 原 耕平, 那須 勝, 斉藤 厚, 井上和義, 猿渡勝彦, 林 愛, 餅田親子: Macrolide 系抗生剤 Josamycin に関する基礎的検討。臨床と研究 48(5): 235~245, 1971
- 2) 原 耕平, 斉藤 厚, 那須 勝, 猿渡勝彦, 林 愛, 餅田親子: マクロライド系新抗生剤 SF-837 に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 投稿中。
- 3) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井 望, 古屋 暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16(1): 98~99, 1968
- 4) KONO, M.; H. HASHIMOTO & S. MITSUHASHI: Drug resistance of Staphylococci. Resistance to some macrolide antibiotics and inducible system. Jap. J. Microbiol. 10(1): 59~66, 1966
- 5) KONO, M.; T. KASUGA & S. MITSUHASHI: Drug resistance of Staphylococci. Resistance patterns to some macrolide antibiotics in *Staphylococcus aureus* isolated in the United States. Jap. J. Microbiol. 10(2): 109~113, 1966
- 6) HASHIMOTO, H.; H. OOSHIMA & S. MITSUHASHI: Drug resistance of staphylococci. X. Inducible resistance to macrolide antibiotics in *Staphylococcus aureus*. Jap. J. Microbiol. 12(3): 321~327, 1968

STUDIES ON PROPIONYLMARIDOMYCIN,
A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC. I
FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, YASUTAKA KATOH, MASARU NASU, KOJI ISE,
TSUNEO TSUTSUMI, MASAO NAKATOMI, TSUNETOSHI KOTEDA and YUTOKU KINJO
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine,
Nagasaki, Japan

1. Two hundreds and ninety-one strains of gram positive cocci which were isolated from various clinical specimens were studied, and it revealed that erythromycin (EM) was the most active one, as far as the susceptibility of these organisms to the macrolide antibiotics is concerned. The susceptibility of these organisms to propionylmaridomycin was virtually comparable to that of josamycin (JM) and lincomycin (LCM). It was particularly noted that, 10 strains out of 35 which were resistant to EM, were significantly susceptible to propionylmaridomycin as well as JM and LCM. All of these 10 strains were demonstrated invariably to have inducible-drug-resistance, in one strain was induced by EM and OM, it was called Mac. B and in the other nine were only by EM, called Mac. C. The growth of *Mycoplasma pneumoniae* was inhibited with the concentration of 0.05 mcg/ml of propionylmaridomycin.

2. The concentrations of propionylmaridomycin in the various organs of rats were determined by the method of cup-plate technique using *Sarcina lutea* as the indicator organism. The rats were given 200 mg of propionylmaridomycin per kg of body weight by mouth (intra-gastric-administration), and sacrificed serially to take the organs, which were homogenized to determine the concentration of the drug. The peak of the concentrations in each organs were seen at 2 hours after administration. The lung showed always the highest concentration and liver, kidney and serum followed it. In all organs, the concentration to inhibit the microorganism remained for 6 hours after administration.

3. The satisfactory therapeutic effect was recognized in nine cases out of eleven respiratory tract infections treated with propionylmaridomycin. The main side effect was nausea, seen in only one case though it was not necessary to discontinue the drug.

In all cases no significant changes were noted in the liver function tests and hematologic or biochemical examinations.

One case of pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* was treated with this antibiotic and improved satisfactorily after 14 days.