

[illegible]

Table 3 Blood level and excretion in urine of propionylmaridomycin after oral administration in children (1)

Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Blood level (mcg/ml)				Excretion in urine 0~6 hrs.	
				1	2	4	6 hr.	mg	%
9 Y	♂	26	600	1.7	0.64	0.32	0	7.5	1.27
9 Y	♀	35	600	1.25	0.64	0.64	0.46	5.52	0.92
9 Y 2 M	♂	28	600	1.01	0.82	0.52	0.22	6.32	1.05
Mean			600	1.32	0.7	0.49	0.23	6.46	1.08

Blood level and excretion in urine of propionylmaridomycin after oral administration in children (2)

Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Blood level (mcg/ml)				Excretion in urine 0~6 hrs.	
				1	2	4	6 hr.	mg	%
9 Y	♀	34.5	1,000	0.78	1.25	0.64	0	6.5	0.65
12 Y	♀	43	1,000	2.3	0.46	0.32	0	4.67	0.46
13 Y 3 M	♂	46	1,000	1.92	1.11	0.56	0.12	5.26	0.526
Mean			1,000	1.91	0.94	0.51	0.04	5.47	0.547

川上氏等の一次元拡散重層法によつた²⁾。また尿中排泄の測定は服用後6時間目までの尿を蓄尿し、定量は pH 7.2 の buffer solution で10倍に希釈したものを使用した。

a) 600 mg 服用の場合

いずれも早朝空腹時に服用させ、1, 2, 4, 6 時間目の血中濃度に就いて測定を行なつた。3名の血中濃度の平均値からみた peak は1時間目にあり、その値は1.32mcg/ml で、以下低下の傾向を示し、6時間の平均は0.23mcg/ml であつた。

600 mg 内服時の平均値 (3名)

1	2	4	6 時間
1.32	0.7	0.49	0.23 mcg/ml

6時間までの尿中排泄率は0.92~1.27%に分布し、平均1.08%であつた。

b) 1,000 mg 服用の場合

平均値からみて600 mg 服用時に比較して各時間の測定値はわずかながら上昇傾向を示した。また血中濃度の peak も600 mg 服用の場合と同様1時間目にあつた(1.91 mcg/ml)。

1,000 mg 内服時の平均値 (3名)

1	2	4	6 時間
1.91	0.94	0.51	0.04 mcg/ml

尿中排泄率は0.46~0.65%間に分布し、平均0.547%であつた。

B) 臨床的検討 (Table 4)

今回の治療の対象となつたのは主として小児の上・下気道急性感染症5種類、計40例であり、抗生剤としては PMDM のみ使用、他に対症療法を併用して経過を観察した。

(臨床効果判定基準)

肺炎を除く急性呼吸器感染症

++ (著効) ……治療開始後3~4日以内に主症状の著しい改善または消失

+ (有効) …… " " 5~6日以内

肺炎 (大半気管支肺炎)

++ (著効) …… " " 6~7日以内 "

+ (有効) …… " " 8~10日以内 "

(急性扁桃炎……9例)

20~30mg/kg/日、3~10日間の投与例で占められており、咽頭粘液培養上 β -Strept. の証明された症例が多かつたが、9例中6例は治療にあたつて明かな症状の好転をみなかつた。

(急性腺窩性扁桃炎……10例)

いずれの症例も咽頭粘膜の著明な発赤、腫脹と口蓋扁桃腺上に義膜を伴ない、両側顎下淋巴腺の腫脹があり、高熱 (大半39.0°C<) のあつたもののみである。また大半の症例の咽頭粘液培養上溶血性菌、 β -Strept. が証明されている。10例中5例 (50%) は PMDM 投与後4日以内に平温となり、以後再発熱をみず、また1例は5日以内に平温に復している。有効率60%。

Table 4 Clinical results in children

No.	Age-Sex-Body weight (kg)	Diagnosis	Dose					Organism, Sensitivity	Effect	Side effect
			Single dose	Time /Day	Daily dose	Duration (day)	Total dose (g)			
1	4 Y 2 M ♂ 18.0	Acute tonsillitis	0.2	3	0.6	10	6.0	normal flora	-	-
2	6 Y 4 M ♀ 20.6		0.2	3	0.6	3	1.8	<i>β-Strept.</i> (++) PC(++) TC(+) CP(+) EM(++)	-	-
3	6 Y 6 M ♂ 22.6		0.2	3	0.6	5	3.0	<i>β-Strept.</i> (++) PC(++) TC(-) CP(++) EM(++)	-	-
4	6 Y 8 M ♂ 21.4		0.2	3	0.6	3	1.8	normal flora	++	-
5	6 Y 10 M ♀ 19.2		0.4	3	1.2	4	4.8	<i>β-Strept.</i> (++) <i>Haemophilus</i> (+)	+	-
6	7 Y ♀ 24.2		0.2	4	0.8	3	2.4		-	-
7	8 Y 1 M ♂ 29.6		0.2	3	0.6	3	1.8	<i>β-Strept.</i> PC(++) TC(+) CP(+) EM(++) <i>Staph. aureus</i> (++) PC(+) TC(-) CP(+) EM(+)	++	-
8	8 Y 4 M ♂ 28.4		0.2	3	0.6	5	3.0	<i>β-Strept.</i>	-	-
9	12 Y 2 M ♂ 35.6		0.2	4	0.8	3	2.4		-	-
1	5 Y 2 M ♀ 18.4	Acute lacunar tonsillitis	0.2	3	0.6	3	1.8	<i>Staph. aureus</i> PC(+) TC(+) CP(+) EM(++)	++	-
2	6 Y 2 M ♀ 24.5		0.2	3	0.6	5	3.0		-	-
3	6 Y 6 M ♂ 22.6		0.2	4	0.8	4	3.2	<i>β-Strept. Haemophilus</i>	+	-
4	6 Y 7 M ♀ 24.8		0.2	3	0.6	5	3.0	normal flora	-	-
5	7 Y 1 M ♀ 30		0.2	3	0.6	7	4.2	normal flora	++	-
6	7 Y 4 M ♂ 25.6		0.2	3	0.6	4	2.4	<i>Staph. aureus</i> (++) PC(++) TC(+) CP(+) EM(+)	++	-
7	7 Y 6 M ♂ 29.5		0.2	4	0.8	5	4.0	<i>β-Strept.</i> (++) PC(++) TC(-) CP(+) EM(+)	-	-
8	8 Y ♂ 30		0.2	3	0.6	7	4.2		++	-
9	8 Y 6 M ♀ 31.6		0.2	3	0.6	5	3.0	<i>β-Strept. Staphyl.</i>	-	-
10	12 Y 2 M ♀ 41.5		0.2	4	0.8	5	4.0	<i>β-Strept. Haemophilus</i> (+)	++	-
1	4 Y 3 M ♂ 19.5	Acute bronchitis	0.2	3	0.6	8	4.8		++	-
2	5 Y 1 M ♀ 21.5		0.2	3	0.6	6	3.6		+	-
3	5 Y 2 M ♀ 18.5		0.2	3	0.6	8	4.8	<i>β-Strept. pneumo. Haemophilus</i>	+	-
4	6 Y 2 M ♂ 22		0.2	3	0.6	6	3.6	"	+	-
5	6 Y 4 M ♂ 19.5		0.2	3	0.6	5	3.0	normal flora	+	-
6	8 Y 2 M ♀ 30.5		0.2	3	0.6	6	3.6	"	+	-
1	4 Y 2 M ♀ 19.2	Bronchial asthma	0.2	3	0.6	4	2.4	"	++	-
2	5 Y 1 M ♂ 20.5		0.2	3	0.6	6	3.6	"	++	-
3	5 Y 2 M ♀ 22.5		0.2	3	0.6	6	3.6	"	++	-
4	5 Y 4 M ♀ 18.6		0.2	3	0.6	8	4.8	"	-	-
5	9 Y 2 M ♂ 28.5		0.2	3	0.6	6	3.6	"	++	-
6	10 Y 1 M ♀ 32.5		0.4	3	1.2	8	9.6	<i>β-Strept. Haemophilus</i>	+	-
7	12 Y 3 M ♂ 39		0.2	3	0.6	3	1.8	"	++	-

Table 5 Clinical results on pneumonia in children

No.	Age-Sex•weight (kg)	Dose				Sensitivity of organism	Observation at start	Duration until cure (day)	Effect	Side effect
		Single dose (g)	Time/ Day	Daily dose (g)	Dura- tion (day)	Total dose (g)				
1	6 Y 2 M ♂ 27.0	0.2	3	0.6	8	4.8	Normal flora <i>Diplococcus pneu.</i> (PC ++, SM ++, TC ++, EM ++)	4 days ago KT 37.8~39.1°C cough (++) focal at all right lung (L. 10600)	+	-
2	6 Y 9 M ♂ 26	0.2	3	0.6	7	4.2	Normal flora	2 days ago KT 38~39.5°C focal at all left lung (L. 12600)	+	-
3	7 Y 1 M ♂ 31	0.2	3	0.6	7	4.2	<i>Neisseria</i> <i>α-Strept.</i>	2 days ago KT 38~39.0°C focal at lower left lung (L. 11300)	-	-
4	5 Y ♀ 19	0.4	3	1.2	10	12.0	<i>Neisseria α-Strept.</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Diplococcus pneu.</i> (PAP?)	3 days ago KT 37.5~37.9°C cough (++) focal at middle both lung (L. 9000)	+	-
5	5 Y 10 M ♂ 19	0.4	3	1.2	10	12.0	"	2 days ago 38.6~39.2°C focal at all right lung	+	-
6	6 Y 6 M ♂ 21.5	0.4	3	1.2	8	9.6	<i>Staph. aureus</i> <i>β-Strept.</i>	3 days ago 37.8~38.4°C focal at lower both lung (L. 10600)	-	-
7	8 Y ♀ 20	0.4	3	1.2	6	7.2	<i>α-Strept. Neisseria</i> <i>Haemoph.</i>	5 days ago 37.4~37.9°C focal at all left lung (L. 11800)	++	-
8	12 Y 11 M ♀ 39	0.4	3	1.2	8	9.6	"	4 days ago 37.3~38.6°C focal at all right lung	++	-

(急性気管支炎, 気管支喘息, 計13例)

いずれの症例も散在性のラ音, 咳嗽, 発熱を伴った病型であり, 気管支喘息には気管拡張剤, ステロイド等を併用しているが, PMDM 3~8日, 大半5~8日間の使用で13例中12例に明かに治療効果を認めることができた。有効率92%

(気管支肺炎……8例) (Table 5, Fig 1, 2, 3)

Fig. 1 No.4 PAP 5 Y ♀ (19kg)

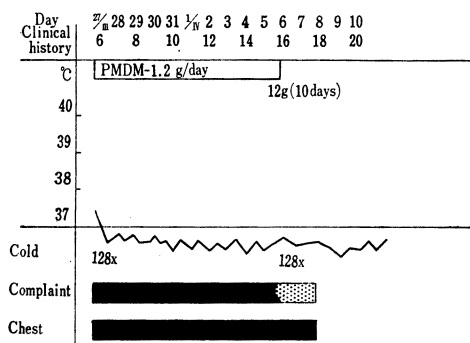


Fig. 2 No.5 Bronchopneumonia 5 Y10M ♂ (19kg)

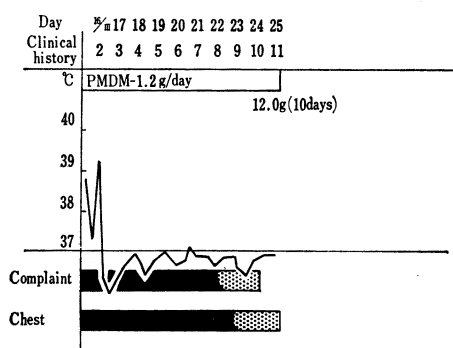
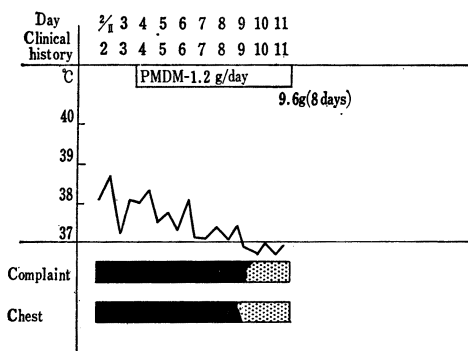


Fig. 3 No.6 Bronchopneumonia 6 Y 6 M ♂ (21.5 kg)



いずれの症例も2~5日前より弛張熱が持続し, 咳嗽, 喀痰の増加, 食慾不振を主症状として来院, 来院時の胸部レントゲン所見, その他の他覚的所見より気管支肺炎の診断で入院したものである。

症例1~3まではPMDM 約20 mg/kg, No. 4~8までは約40~50 mg/kgを6~10日間の投与を行なつて経過を観察した。

入院時の咽頭粘液培養からは肺炎菌, プ菌, *β-Strepto. haemophilus* 菌属等の証明された症例があつた。

No. 1~3症例では治療開始後2~3日目には平温に復し, 4~6日目からは一般状態も好転してきたが病巣部ラ音のほとんど消失するまでには8~9日を要した。

No. 4~8までの症例中 No. 6例をのぞいては治療開始後2~3日目には平温に復したが, No. 6例では5日目に平温となり, 5例中2例 (No. 7, 8症例) では6~7日目に胸部所見はほとんど消失, 他の症例では8~9日目に好転した。No. 5症例は寒冷血球凝集反応の上昇があり, *Mycoplasma* に対する抗体の測定は行なわれなかつたがレントゲン所見等からも肺 *Mycoplasma* 症に入る症例かと思われる。

以上, PMDM 約20~60 mg/kgの投与を行なつて少数例ではあるが小児肺炎の経過に及ぼす影響について観察してみたが, いずれの症例にも臨床効果は認められたが, 50~60 mg/kg 投与群中に胸部所見の早期消失例が多い傾向がみられた。

c) 副作用に関する検討 (Table 6)

比較的長期間の投与を継続した気管支肺炎7例に就いて投与前, 投与後6~10日目 (全例6~10日間投与継続) のGOT, GPT, BUNについて測定を行なつてみたがこの投与期間内においては異常所見はみられなかつた。

また, 今回の検討対象全例に副作用と思われる症状の出現には遭遇しなかつた。

結 び

邦製新 macrolide 製剤 propionylmaridomycin を使用しての小児科領域における検討を行ない以下の成績を収めることができた。

1) 黄色ブ菌に対するMICは0.78~1.56 mcg/mlが約72%であつたが100 mcg/mlのものがわずかにみられた。

2) A群溶連菌に対するMICは0.39~0.78 mcg/mlであつた。

3) 血中濃度の peak は1時間目にあり, 600 mg 内服時 1.32 mcg/ml, 1,000 mg では1.91 mcg/mlで6時間目まで測定可能な血中濃度が持続した。両者の6時間目までの尿中排泄率は0.547~1.08% (平均) 間にあつた。

Table 6 Results of liver and renal function test before and after administration of propionylmaridomycin to bronchopneumonia in children

Age	Sex	Body weight (kg)	Dose		Test day	GOT	GPT	BUN (mg/dl)
5 Y	♀	19	Daily dose 1.2 g	Duration 10 days	Pre-medication	29	14	13.1
			Total dose 12.0 g		Post-medication 10th day	14	16	13.0
5 Y 10 M	♂	19	"		Pre	30	27	13.6
					Post 9th day	40	26	11.7
6 Y 2 M	♀	27	0.6 g	8 days	Pre	22	18	18
			4.8 g		Post 8th day	20	15	22
6 Y 6 M	♂	21.5	1.2 g	8 days	Pre	26	16	12.9
			9.6 g		Post 9th day	24	17	13.2
6 Y 9 M	♂	31	0.6 g	7 days	Pre	19	16	17
			4.2 g		Post 7th day	19	14	21
7 Y 1 M	♀	31	0.6 g	7 days	Pre	26	23	21
			4.2 g		Post 7th day	24	21	19
8 Y	♀	20	1.2 g	6 days	Pre	14	9	22.5
			7.2 g		Post 6th day	15	6	9.9

4) 小児上・下気道感染症 5 種類 40 例を本剤を主体として治療し、約 20~30 mg/kg を投与した上気道感染症では有効率は低かったが、気管支炎、気管支喘息、気管支肺炎では使用期間の関係もあるかと思われるが大半有効な結果が得られ、特に約 40~50 mg/kg 投与した場合の気管支肺炎の経過にこの傾向がみられた。

5) 今回の治療症例中には本剤によると思われる肝、腎、血液障害所見は発見されなかった。

(以上の要旨は昭和 47 年 6 月 10 日、第 20 回日本化学療法学会総会において報告した)

参 考 文 献

- 1) 石山俊次, 他: Chemotherapy 16: 98, 1963
- 2) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫: ペニシリン 1: 281~291, 1947

EVALUATION OF PROPIONYLMARIDOMYCIN IN PEDIATRICS FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE and NAOMICHI FUJII

Tokyo Ebara Municipal Hospital, Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

SYU OKA

Den-enchofu Central Hospital, Department of Pediatrics

HIDEJIRO CHIKAOKA

Takatsu Central Hospital, Department of Pediatrics

KURAYOSHI ARAI

Showa University School of Medicine, Bacteriology

1) Seventy-two percent of the clinical isolates of *Staphylococcus aureus* was susceptible at the MIC of 0.78~1.5mcg/ml and a few strains were susceptible at the concentration of 100mcg/ml of propionylmaridomycin showing similar susceptibility to that of josamycin and mydecamycin.

2) MIC of propionylmaridomycin was 0.39~0.78mcg/ml against A-group *Streptococcus*.

3) Peak serum concentration was 1.32mcg/ml and 1.9mcg/ml at one hour after oral administration at dose of 600 mg and 1,000 mg respectively.

In the latter case measurable concentration sustained for six hours.

Urinary excretion for six hours was 1.08% and 0.54% after 600 mg and 1,000 mg doses, respectively.

4) Propionylmaridomycin was administered to 40 cases of five kinds of upper and lower respiratory infectious diseases in children.

Efficacy against upper respiratory infections at dose of 20~30 mg/kg was unfavourable. However, clinical response was good against bronchial asthma and bronchopneumonia, which may be due to the long dosage period.

5) No untoward findings were observed in liver and kidney functions and hematology.