

小児科領域における propionylmaridomycin に関する 2, 3 の検討

中沢 進・佐藤 肇・渡辺 修・藤井尙道
都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科学教室

岡秀

田園調布中央病院小児科

近岡秀次郎

高津中央病院小児科

新井 蔵吉

昭和大学中央研究検査所細菌部

邦製新 macrolide 製剤 propionylmaridomycin(以下, PMDM と略記)を使用しての小児科領域における一連の検討を行なうことができたので, 以下, 今日までの概況に就いて報告したい。

A) 基 础 的 成 績

1) 各種細菌類に対する MIC 測定成績

測定法は化学療法学会法による劃線平板培養法によつた¹⁾。ブドウ球菌では普通寒天平板培地を、溶連菌では10%馬血液寒天平板培地を使用した。

a) 黄色ブドウ球菌 (40 株) (Table 1)

40株中29株は0.78~1.56 mcg/mlに分布し(約72%),

5 株は 100 mcg/ml で感受性分布状況は他の邦製 macrolide 抗生剤である josamycin, mydecamycin に類似していた。

b) A群溶連菌 (41株) (Table 2)

41株中40株は0.39～0.78 mcg/mlに分布していたが、josamycin, mydecamycinでは41株中 ≤ 0.1 mcg/mlが89株、30株が占めていた成績に比較してやや抗菌力の弱い傾向がみられた。しかし耐性株は発見されなかつた。

2) 血中濃度ならびに尿中排泄測定成績 (Table 3)

(1), (2))

両者の測定法は溶連菌 Cook 株を検定菌とした島居.

Table 1 Sensitivity distribution of *Staph. aureus*

Table 2 Sensitivity distribution of *Strept. hemolyticus* group A

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、抗生素としては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、両側頸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)			
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	β-Strept. (++) PC(++) TC(+) CP(+) EM(++)	- -
3	6 Y 6 M ♂	22.6		0.2	3	0.6	5	3.0	β-Strept. (++) 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	β-Strept. (++) Haemophilus(+)	+ -
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	β-Strept. PC(++) TC(+) CP(+) EM(++) Staph. aureus(++) PC(+) TC(-) CP(+) EM(+)	++ -
8	8 Y 4 M ♂	28.4		0.2	3	0.6	5	3.0	β-Strept.	- -
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	Staph. aureus 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	β-Strept. Haemophilus	+ -
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	Staph. aureus(++) PC(+) TC(+) CP(+) EM(+)	++ -
7	7 Y 6 M ♂	29.5		0.2	4	0.8	5	4.0	β-Strept. (++) 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	β-Strept. Staphyl.	- -
10	12 Y 2 M ♀	41.5		0.2	4	0.8	5	4.0	β-Strept. Haemophilus(+)	++ -
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	β-Strept. pneumo. Haemophilus	+ -
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	β-Strept. Haemophilus	+ -
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•Body weight (kg)	Single dose (g)	Time/ Day	Daily dose (g)	Dura- tion (day)	Total dose (g)	Sensitivity of organism	Observation at start	Duration until cure (day)	Effect	Side effect
1	6 Y 2 M ♂ 27.0	0.2	3	0.6	8	4.8	Normal flora <i>Diphlococcus pneu.</i> (PC ++, SM ++, TC ++, EM ++)	4 days ago KT 37.8~39.1°C cough (++) focal at all right lung (L. 10600)	8	+	-
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)	8	+	-
3	7 Y 1 M ♂ 31	0.2	3	0.6	7	4.2	<i>Neisseria</i> α - <i>Strept.</i>	2 days ago KT 38~39.0°C focal at lower left lung (L. 11300)	9	-	-
4	5 Y ♀ 19	0.4	3	1.2	10	12.0	<i>Neisseria</i> α - <i>Strept.</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Diphlococcus pneu.</i> (PAP ?)	3 days ago KT 37.5~37.9°C cough (++) focal at middle both lung (L. 9000)	8	+	-
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	8	+	-
6	6 Y 6 M ♂ 21.5	0.4	3	1.2	8	9.6	<i>Staph. aureus</i> β - <i>Strept.</i>	3 days ago 37.8~38.4°C focal at lower both lung (L. 10600)	9	-	-
7	8 Y ♀ 20	0.4	3	1.2	6	7.2	α - <i>Strept. Neisseria</i> <i>Haemoph.</i>	5 days ago 37.4~37.9°C focal at all left lung (L. 11180)	6	++	-
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	5	++	-

(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、発熱を伴なつた病型であり、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 5Y ♀ (19kg)

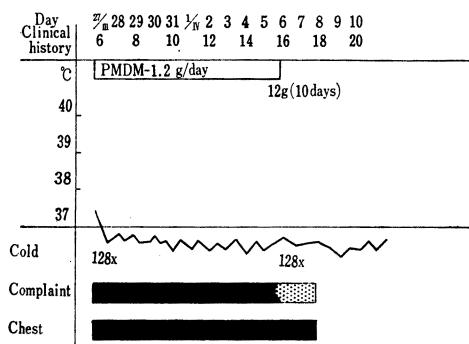


Fig. 2 No. 5 Bronchopneumonia 5Y 10M ♂ (19kg)

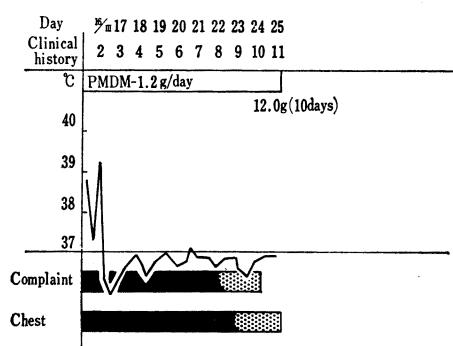
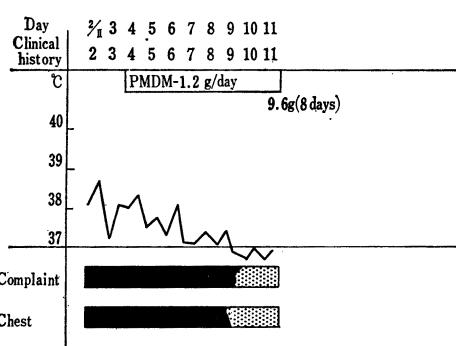


Fig. 3 No. 6 Bronchopneumonia 6Y 6M ♂ (21.5kg)



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20mg/kg、No.4~8までは約40~50mg/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、ブ菌、*β-Streptococcus 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日目には好転した。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20~60mg/kgの投与を行なつて少數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、50~60mg/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0.78~1.56mcg/mlが約72%であつたが100mcg/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0.39~0.78mcg/mlであつた。

3) 血中濃度のpeakは1時間目にあり、600mg内服時1.32mcg/ml, 1,000mgでは1.91mcg/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 Total dose 12.0 g	Pre-medication Post-medication 10th day	29 14	14 16	13.1 13.0
5 Y 10 M	♂	19	"	Pre Post 9th day	30 40	27 26	13.6 11.7
6 Y 2 M	♀	27	0.6 g 4.8 g	Pre Post 8th day	22 20	18 15	18 22
6 Y 6 M	♂	21.5	1.2 g 9.6 g	Pre Post 9th day	26 24	16 17	12.9 13.2
6 Y 9 M	♂	31	0.6 g 4.2 g	Pre Post 7th day	19 19	16 14	17 21
7 Y 1 M	♀	31	0.6 g 4.2 g	Pre Post 7th day	26 24	23 21	21 19
8 Y	♀	20	1.2 g 7.2 g	Pre Post 6th day	14 15	9 6	22.5 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つたが、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つた。

(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, 1968
- 2) 烏居敏雄、川上保雄、小島碩夫: ベニシリソ 1: 281
~291, 1947

EVALUATION OF PROPIONYLMARIDOMYCIN IN PEDIATRICS FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE and NAOMICHI FUJI
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 100 mcg/ml of propionylmaridomycin showing similar susceptibility to that of josamycin and mydecamycin.
- 2) MIC of propionylmaridomycin was 0.39~0.78 mcg/ml against A-group *Streptococcus*.
- 3) Peak serum concentration was 1.32 mcg/ml and 1.9 mcg/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.