

小児科領域における propionylmaridomycin の基礎的ならびに臨床的検討

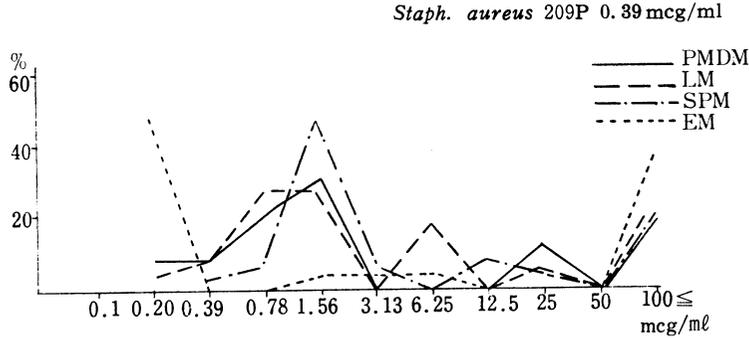
西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

大阪医科大学小児科学教室

グラム陽性菌感染症に対して有効なマクロライド系抗生物質も近年耐性菌の出現によって臨床的にも有効性の乏しい症例に遭遇することが多い。今度武田薬品において開発された新しい耐性非誘導型のマクロライド系抗生物質である propionylmaridomycin (PMDM) はグラム陽性菌と一部のグラム陰性菌につよい抗菌力を示すと

いわれる。しかしマクロライド耐性菌のうちA群耐性菌には従来のこの種のものとは同じで抗菌力はないがB, C群耐性菌には有効であることが分っている。感染実験においてもその治療効果は従来のマクロライド系抗生物質と同じ程度である。著者らは今回本剤について小児科領域における基礎的、臨床的検討を試みたのでその成績について述べる。

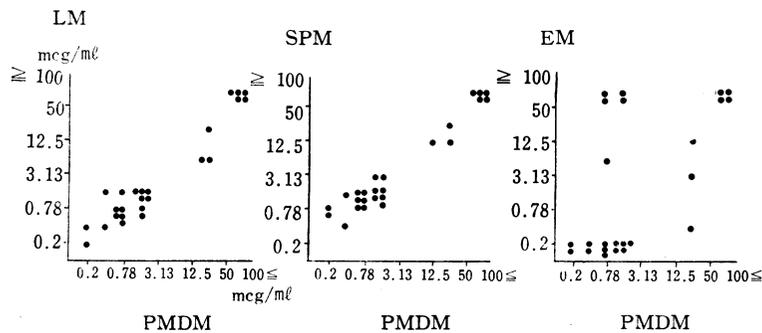
Fig. 1 Sensitivity distribution of coagulase positive *Staph. aureus* to PMDM and other macrolide antibiotics



Coagulase 陽性ブドウ球菌の PMDM 感受性

小児各種感染症病巣由来 coagulase 陽性菌 25 株について日本化学療法学会標準法に則り, heart infusion agar (pH 7.2) を用い平板希釈法で感受性を測定した。なお、同時に leucomycin (LM), spiramycin (SPM), erythromycin (EM) の感受性も測定し、比較した(Fig. 1)。PMDM の感受性分布ピークは 1.56 mcg/ml で、25株中17株は 1.56 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されたが、100 mcg/ml ないし以上濃度で発育する菌株が5株みられた。他のマクロライド系抗生物質も感受性分布はほぼ類似した傾向を示したが EM では 0.2 mcg/ml ないし以下の低い濃度にピークがみられた。PMDM と LM, SPM, EM の感受性相関をみると図示したとおりで (Fig. 2), PMDM と LM および SPM の感受性はほぼ相関したが EM との相関において25株中13株は2~3管 PMDM の抗菌力は劣った。

Fig. 2 Cross sensitivity of coagulase positive *Staph. aureus* to PMDM and other macrolide antibiotics



	No. of strains	MIC (mcg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤
PMDM	25	2	2	6	7				3		5
LM	25	1	2	7	7		2		1		5
SPM	25		1	2	12	2		2	1		5
EM	25	12			1	1	1	1			9

Table 1 Blood level

Case	Age, B. W. (Y) (kg)	Blood level (mcg/ml)				
		1	2	4	6	8 hrs.
S. Y	6, 21	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
A. M	7, 23	2.2	0.26	0.23	N. D.	N. D.
A. I	7, 22	0.36	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

Cup method, *Sarcina lutea* ATCC 9341
Standard: Human serum dilution

Table 2 Excretion in urine

Case	Age, B. W. (Y) (kg)	Excretion in urine (mcg/ml)				Total excretion (mg)	Excretion rate (%)
		2	4	6	8 hrs.		
S. Y	6, 21	2.0	1.2	3.5	0.80	7.50	1.8
A. M	7, 23	23.2	0.92	0.36	0.48	24.96	5.4
A. I	7, 22	7.5	1.0	1.96	0.81	11.27	2.6

Cup method, *Sarcina lutea* ATCC 9341
Standard: 1/10 M Phosphate buffur pH 8.0

PMDM の吸収・排泄

年齢6～7歳の小児3例に PMDM 散体重 kg 当り20 mg 1回空腹時に内服せしめ血中濃度・尿中排泄量を測定した。

採血は内服後1, 2, 4, 6, 8時間に行ない採尿は2, 4, 6, 8時間までの全量を回収して行なつた。

濃度測定法はカップ法で、検定菌として *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を用いた、使用培地はブドウ糖加1.2%普通寒天培地 pH 8.0 で standard としては血中濃度測定時は人血清希釈液を、尿中排泄量測定には1/10 Mリン酸塩緩衝液 pH 8.0 を用いた。なお尿中排泄率は総排泄量と投与量の百分比で示した。

血中濃度は体重 kg 当り 20 mg 1回投与では極めて低く、第1例は測定不能、第2例においてのみ1時間 2.2 mcg/ml, 2時間 0.26 mcg/ml, 4時間 0.23 mcg/ml を示し、第3例では1時間 0.35 mcg/ml で、2時間以後測定不能であつた (Table 1)。

尿中排泄量は投与後8時間までに 7.5 mg, 24.96 mg, 11.27 mg で、排泄率はそれぞれ1.8%, 5.4%, 2.6% であつた (Table 2)。

臨床使用成績

小児気道感染症8例に対し PMDM の治療を試みた。年齢は1～7歳の小児で PMDM を1日体重 kg 当り 25～32 mg 投与、4回に分割内服せしめた。

1日投与量は 275～800 mg で、投与期間は3～9日である。疾患別は扁桃炎3例、咽頭炎2例、肺炎3例で、7例に散剤1例にカプセルを投与した (Table 3)。

臨床効果判定は PMDM 投与後72時間までに主要症状の改善をみたものを有効、72時間経過しても症状の好転なきものを無効とし、原因菌の消長も同じ基準で判定した。効果は8例中有効4例、無効4例で、上気道感染症5例では有効3例、無効2例、肺炎は3例中有効1例であつた。

症例中2, 3の例について経過概要を述べると

症例1. 扁桃炎 顎下淋巴節炎 3歳 女児 (Fig. 3)

3日前より発熱 38.9°C, 腹痛を訴えていたが、嘔吐を来すようになったため来院した。体温 37.8°C, 扁桃腺苔著明、拇指頭大に発赤腫脹していた。PMDM 1日 400

Fig. 3 3Y.F. 14 kg Acute tonsillitis
Inframaxillary lymphadenitis

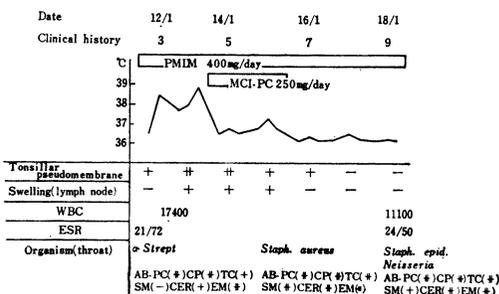


Table 3 Clinical results

No. of case	Diagnosis	Age•Sex (Y)	Daily dose (mg)	Days	Initial complaints	Organism	Days until complaint disappeared	Effect	Side effect
1	Tonsillitis Inframaxillary lymphadenitis	3 F	400	7	fever, cough, vomiting, tonsillar pseudomembrane	<i>α-Strept.</i> <i>Staph. aureus</i>	9 day	Poor	
2	Tonsillitis	3.7 F	400	7	cough, nasal drip, tonsillar pseudomembrane	<i>Staph. aureus</i>	4	Poor	
3	Tonsillitis	4.5 M	800 (cap.)	5	fever, headache, vomiting, tonsillar pseudomembrane	<i>α-Strept.</i>	3	Good	
4	Pharyngitis	8 F	600	4	fever, sore throat, cough, flare & swelling of throat	<i>Staph. epidermidis</i>	2	Good	
5	Pharyngitis	11 F	800	5	fever, cough, sore throat, flare & swelling of throat	<i>α-Strept.</i>	3	Good	
6	Pneumonia	1.9 M	275	9	fever, cough, dyspnea, moist rales	<i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	3	Good	Diarrhea
7	Pneumonia	2 M	325	7	fever, cough, sputum, moist rales	<i>Neisseria</i>	9	Poor	
8	Pneumonia	2 M	450	3	dyspnea, cough, sputum, moist rales	<i>Neisseria</i>	—	Poor	

mg を投与し、3日後には解熱したが、扁桃の膿苔は消失せず、顎下リンパ節の腫脹強度となり、圧痛を伴うようになった。そこで3日目より MCI-PC 1日 250mg を併用した。4日目より扁桃膿苔も軽減し、リンパ節腫脹も5日目には消失した。なお細菌学的検索では来院時の膿苔より *α-Strept.* を証明したが、第5病日には *Staph. aureus* を検出するようになった。薬剤感受性検査で両菌種共 EM には感受性であった。

症例 6. 肺炎 1歳9カ月 男児(Fig. 4, Photo. 1, 2)
来院3日前より 39.0°C の発熱が続き、咳嗽激しく、嘔吐を来すようになったため来院肺炎にて入院した。体温 37.4°C, 呼吸数1分間48, 胸部理学的所見は肺野全般

に極めて粗、胸部レントゲン撮影にて気管支肺炎像を認めた。直ちに PMDM 1日 275 mg を投与し、輸液を行なった。

入院時白血球数 7600/mm³, 血沈1時間値11, CRP 4+ であった。なお咽頭培養にて *Staph. aureus* を純

Photo. 1 Admission

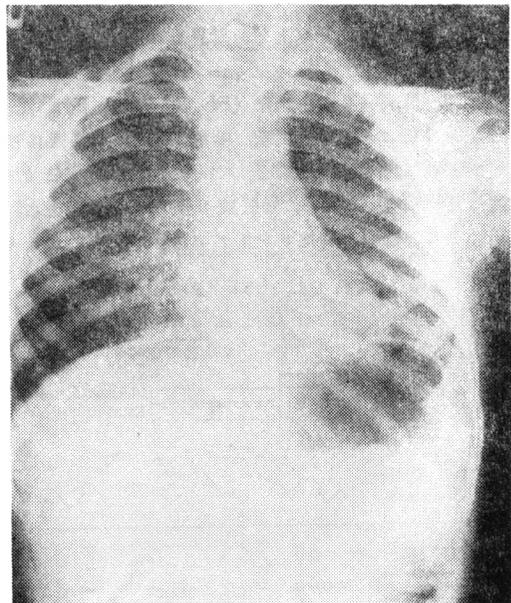


Fig. 4 1Y 9M. M. 11kg Pneumonia

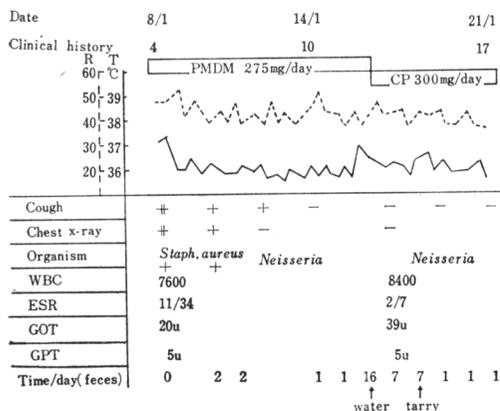
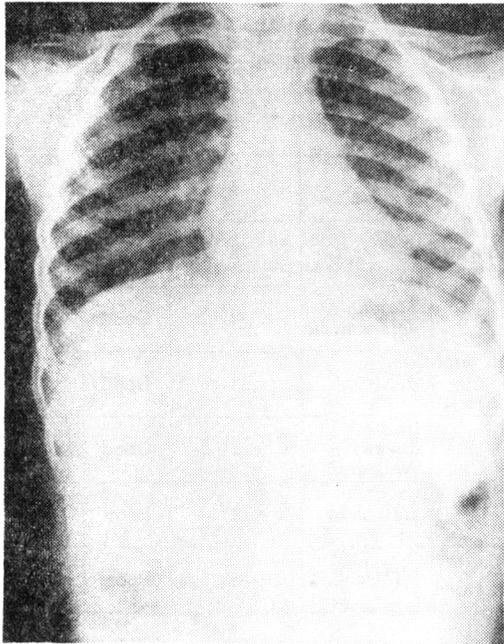


Photo. 2 6th day

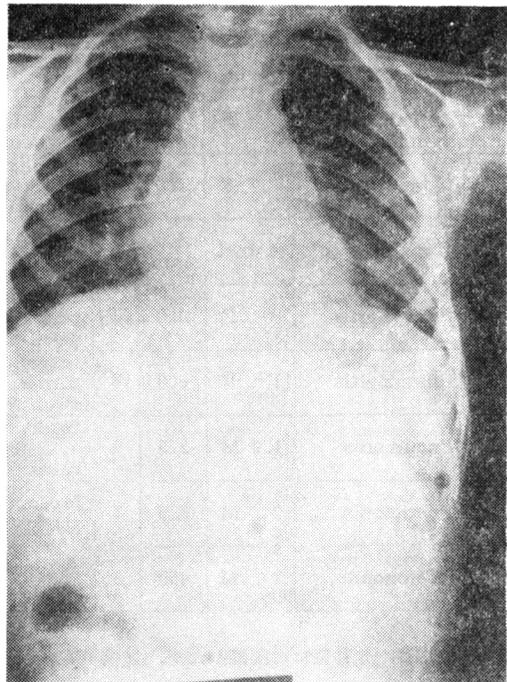


培養状に証明した。PMDM 投与2日目より咳嗽減少，胸部理学的所見も好転し，3日目には解熱した。咽頭培養にて2日後はなお *Staph. aureus* を検出したが，4日目には *Neisseria* を認めるのみであった。咳嗽も6日後には消失経過も極めて順調であったが，第12病日より水様性下痢を来すようになった。そこで CP に変更した。この頃には胸部レントゲン所見も正常となり，第17病日退院した。

症例 8. 肺炎 2歳 男児 (Fig. 5, Photo. 3)

来院4日前より発熱，咳嗽，喀痰の主訴で某医に受診，感冒の診断で通院治療をしていたが症状が好転せず来院した。体温 37.0°C，呼吸数1分間53。聴診上粗，水泡性ラ音を聴取。胸部レントゲン撮影により右気管支

Photo. 3 Admission



肺炎像を認めた。PMDM 1日 450 mg 3日間投与し，漸次症状の好転傾向を示したが，入院4日後より再び咳嗽増強し，一般状態も悪くなつて来た。そこで PMDM の投与を中止し，AB-PC, MCI-PC, EM を併用した。呼吸数も漸次落ち着き，第11病日には咳嗽減少，胸部理学的所見も改善された。なお入院時の咽頭培養では *Neisseria* を検出するのみであった。

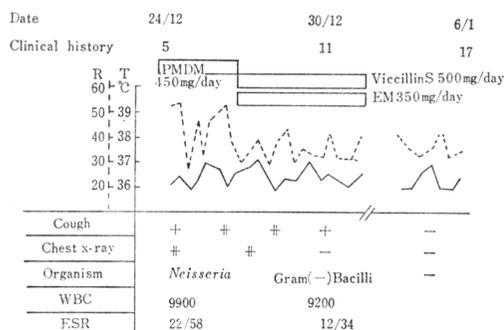
副作用

内服も容易で，とくに服用を忌避するものはなかつたが，症例6の肺炎では本剤1日 275 mg (25 mg/kg) 使用後9日目に激しい下痢を来し，投与を中止した。その他 PMDM 投与前後の血清トランスアミナーゼ，BUN に異常なく，末梢血液所見，尿所見にも異常は認められなかつた。

むすび

マクロライド系抗生物質は従来小児科領域でも気道感染症，各種化膿性疾患に対しその使用度は高かつた。グラム陽性菌に有効な抗生物質として第1次選択薬剤であつたマクロライド系抗生物質も近年耐性菌の増加に伴なつて，臨床的效果は低下を迎えるように思われる。今回開発された propionylmaridomycin もマクロライド系抗生物質耐性菌のA群耐性菌には効果は少く，著者らの

Fig. 5 2Y. M. 15kg Pneumonia



coagulase 陽性ブ菌の感受性分布をみても、SPM に較べややすぐれた傾向をみたが LM とはほとんど差なく、これらの耐性菌にはやはり同様に抗菌力を示すことはできなかつた。ただ EM 耐性で、propionylmaridomycin 感受性菌を 4 株みとめたが、低濃度では EM に較べ抗菌力は 2~3 管劣つた。

吸収、排泄については propionylmaridomycin 散、体重 kg 当り 20 mg 1 回投与したが血中濃度は極めて低く、1 例のみ濃度ピークは投与 1 時間後で 2.2 mcg/ml を示したが、他例はほとんど測定不能であつた。また尿中排泄量も少く、排泄率で 1.8~5.4% で、マクロライド系抗生物質に共通な吸収、排泄パターンを示した。

臨床使用は 8 例の気道感染症について行なつた。効果の上では有効 4 例、無効 4 例となつたが、上気道感染症でブ菌による扁桃炎 2 例の場合には、EM 感受性菌であつたが、本剤による有効性は認められず、この点症例が

少ないが、今後検討の必要があろう、肺炎例でも軽症には有効であつた。

副作用としては肺炎で使用 9 日目に激しい下痢を来し中止した例があつたが、他に特記すべきものはみられなかつた。

新たに開発された本剤は以上の成績からも臨床上使用はできる。しかしこれまでの成績では従来のマクロライド系薬剤に較べ、とくに顕著な成績はえられなかつた。今後なお、臨床的検討が必要であらう。

文 献

- 1) 藤井良知：化学療法剤の効果判定基準小児急性気道感染症。医人14(11)：41~48, 昭和40年
- 2) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会：MIC 測定法の標準化について。Chemotherapy 16：98~99, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF PROPIONYLMARIDOMYCIN

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI and YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of propionylmaridomycin. The results were as follows;

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 25 strains of coagulase positive staphylococci. The peak distribution of staphylococci susceptible to propionylmaridomycin was 1.56 mcg/ml and the growth of 68.0% of these was inhibited in concentration of less than 1.56 mcg/ml.

The antibacterial activity of propionylmaridomycin to *Staphylococcus* was equal to LM and SPM, while it was slightly inferior to EM.

Propionylmaridomycin was given a single oral dose of 20 mg per kg b. w. to 3 children.

The blood levels of propionylmaridomycin in these were low. The maximum blood level was reached at 1 hour after administration, was 2.2 mcg/ml and the blood level was not determined at 6 hours. But the blood level of another cases was not determined.

The excretion rates of propionylmaridomycin in the urine after a single oral dosing were 1.8%, 2.6% and 5.6% respectively up to 8 hours.

Propionylmaridomycin was effective in 4 of 8 cases with the infection of respiratory tract.

No side effects were observed except diarrhea in one case of pneumonia.