

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

柴田清人・伊藤忠夫・藤井修照
品川長夫・西 秀樹・村松 泰
名古屋市立大学医学部第一外科学教室
(主任 柴田清人教授)

武田薬品工業株式会社中央研究所で開発された新マクロライド系抗生剤 propionylmaridomycin について外科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行なったので報告する。基礎的研究としては propionylmaridomycin に対する外科病巣分離の病原性細菌の感受性成績、血中濃度および尿中排泄、胆汁中、膿汁中移行などを測定したが、とくに本物質が体内できわめて速やかに代謝物になるということから胆汁および膿汁中についての本物質の代謝過程を bioautography により検討したので、この点についてはさらに詳細に報告する。

1) 血中濃度および尿中排泄率

Propionylmaridomycin 1回 600mg 空腹時内服投与後の血中濃度および尿中排泄率を検定菌 *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を使用し、ディスク法により測定した。なお、標準曲線は pH 7.4 のリン酸塩緩衝液にて作成し、尿はリン酸塩緩衝液にて10倍に希釈した。健康成人2例の血中濃度は30分値は証明されず1時間値はそれぞれ 0.35, 0.41 mcg/ml であり2時間でやや減少し、0.32,

0.25 mcg/ml を示し、4時間以後は測定不能であった。尿中排泄率は6時間まででそれぞれ0.73%, 0.85%とかなり低率であった (Table 1, 2)。

2) 胆汁中移行濃度 (propionylmaridomycin およびその代謝物)

術中および術後の胆汁採取可能な患者に propionylmaridomycin を投与し胆汁中代謝物の濃度の推移を検討した。各検体については propionylmaridomycin 標準で、見かけ上の総力価を *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とするディスク法で測定したのち、代謝物については酢酸エチルで抽出後シリカゲル薄層クロマトにより分離し、*Sarcina lutea* を検定菌とする bioautography により定量した。なお、propionylmaridomycin (PMDM) およびその metabolite である 4'-deacylpropionylmaridomycin (PMDM-M), maridomycin (MDM), 4'-deacyl-maridomycin (MDM-M) の標準曲線はそれぞれの純末で作成し、力価計算を行なったが unknown metabolite は MDM-M 力価で計算し

Table 1 Blood level following oral administration of propionylmaridomycin (600 mg) in fasting

Case	Age(Y) · B. W. (kg)		Blood level (mcg/ml)				
			30 min.	1	2	4	6 hrs.
I	38	62	0	0.35	0.32	0	0
II	28	55	0	0.41	0.25	trace	0

Table 2 Excretion in urine following oral administration of propionylmaridomycin (600 mg) in fasting

Case	Excretion in urine (mg)				Total excretion	Excretion rate (%)
	~1	1~2	2~4	4~6 hrs.		
I. 38Y 62kg	1.02	1.0	1.13	1.2	4.35 mg	0.73
II. 28Y 55kg	1.3	1.8	1.5	0.5	5.10	0.85
					Mean	0.78

Table 3 Concentration of propionylmaridomycin in bile

Case		Concentration in bile (mcg/ml)							
		(1)	(24)	1	3	4	6	8	12 hrs.
1	30 Y F				275 145	in gall bladder in bile duct			
2	52 Y F					40.0	23.0	12.5	
3	74 Y M					5.0	3.3	5.1	
4	56 Y M	15.0	8.2	4.6	56.0		64.0	10.5	3.9

Table 4 Results of liver function test on the case of concentration in bile determined

Case & Age		Case 3, 74 Y	Case 4, 56 Y	Case 2, 52 Y
Diagnosis		Stone in bile duct	Cancer in head of pancreas	Cancer in head of pancreas
Liver function test	M. G	6 (U)	16	102
	T. B	1.0 ↓ (mg/dl)	3.3	2.0
	D. B	—	1.8 (mg/dl)	11.8
	Z. T. T.	10.3 (U)	18.2	3.9
	T. T. T.	6.6 "	13.2	6.1
	T. P.	5.1 (g/dl)	7.9	—
	GOT	41 (U)	67	94
	GPT	28 "	58	60
	AL-P	6.1 "	28.0	33.5
	LDH	404 "	313	430

た。4症例の propionylmaridomycin の見かけ上の総力価は Table 3 のとおりで、胆石症患者の術前 600 mg 内服投与後 3 時間の胆のう内濃度は 275 mcg/ml と血中濃度の 0.32 mcg/ml よりもはるかに高い値を示した。総胆管内濃度はこれよりやや低い、145 mcg/ml の値を示した。本症例では肝機能障害はみられなかった。他の 3 症例はいずれも術後経時的に胆汁採取可能な患者でそれぞれ総胆管結石で総胆管に T 字管挿入のもの、膵頭部癌で外胆汁瘻を作成したもの、および肝門部空腸 Roux-Y 吻合部にカテーテルを挿入したものである。なお、投与量は空腹時 1 回 600 mg 投与である。また 3 症例の投与前の肝機能は Table 4 に示すとおりで 2 症例では肝障害が証明されている。これらの胆汁中濃度は前述の症例に較べかなり低く、肝機能障害のある症例では peak 値は 40~60 mcg/ml 前後の値であった。また、1 例ではさらに低く、最高 14.6 mcg/ml の値を示すに過ぎなかった。この症例はほとんど正常値を示す肝機能であったが軽度の胆道感染の併発、74 歳という高齢であること、または抗生剤の吸収障害ということなどが低濃度の胆汁移

行に関連したと考えられる。次に経時的に propionylmaridomycin の代謝物の推移を測定した 3 症例の測定値は Table 5, 6, 7 に示すとおりである。実際の代謝物のバイオオートグラムは Fig. 1, 2 に示す。各濃度比率を全体の濃度の%であらわすと、いずれも共通していることは胆汁中では PMDM, PMDM-M, MDM などの成分に比し、かなり代謝された MDM-M, unknown metabolite の占める率が高くなっている (症例 4 (門田) は Table 7, Fig. 3 に示す)。また PMDM-M は経時的にみて症例 2, 3 ではかなり急速に減少し、いずれも 8 時間では証明されていない。しかし 1 例 (症例 4) の胆汁排出障害の強い症例では 12 時間でもなお検出されている (Fig. 3)。

肝障害を有する症例 (2, 4) とほぼ肝機能の正常な症例 3 とそれぞれの metabolite とを比較すると、前者では unknown metabolite の占める率は 30~50% であり (Table 5, 7)、後者の 20% 以下に較べるとかなり高い (Table 6)。とくに興味深いことは症例 4 (Table 7, Fig. 3) でみるとおり最初 propionylmaridomycin

Table 5 Propionylmaridomycin and its metabolites in human bile (Case 2)

Hour	Activity as PMDM	Composition of PMDM metabolites (mcg/ml)					Total activity
		PMDM	PMDM-M	MDM	MDM-M	Unknown (as MDM-M)	
1	—	—	—	—	—	—	—
4	40.0	—	9.25 (9.3)	5.00 (5.0)	42.5 (42.8)	42.5 (42.8)	99.25
6	23.0	—	0.25 (0.89)	0.33 (1.17)	13.75 (48.9)	13.75 (48.9)	28.08
8	23.0	—	—	0.33 (1.18)	13.75 (49.4)	13.75 (49.4)	27.83
12	12.5	—	—	0.13 (0.63)	10.25 (49.6)	10.25 (49.6)	20.63

Hour : Time after administration of PMDM 600 mg

() : %

Table 6 Propionylmaridomycin and its metabolites in human bile (Case 3)

Hour	Activity as PMDM	Composition of PMDM metabolites (mcg/ml)					Total activity
		PMDM	PMDM-M	MDM	MDM-M	Unknown (as MDM-M)	
1	14.6	0.20 (1.7)	0.92 (8.0)	1.4 (12.2)	8.0 (69.9)	0.92 (8.0)	11.44
4	5.0	0.10 (2.4)	0.07 (1.7)	0.35 (8.4)	2.9 (69.9)	0.73 (17.6)	4.15
6	3.3	0.07 (2.0)	0.04 (1.1)	0.43 (12.2)	2.5 (70.8)	0.49 (13.9)	3.53
8	5.1	0.08 (1.2)	±	1.02 (15.7)	4.69 (72.2)	0.71 (10.9)	6.50

Hour : Time after administration of PMDM 600 mg

() : %

Table 7 Propionylmaridomycin and its metabolites in human bile (Case 4)

Hour	Activity as PMDM	Composition of PMDM metabolites (mcg/ml)					Total activity
		PMDM	PMDM-M	MDM	MDM-M	Unknown (as MDM-M)	
1	15.0	±	2.18 (6.7)	3.65 (11.1)	23.53 (71.8)	3.41 (10.4)	32.77
24	8.2	0.36 (1.8)	0.64 (3.2)	2.40 (12.0)	11.20 (56.0)	5.40 (27.0)	20.00
1	4.6	0.25 (1.3)	0.87 (4.4)	2.40 (12.1)	11.33 (57.1)	5.00 (25.2)	19.85
3	56.0	3.63 (1.5)	10.33 (4.3)	13.33 (5.5)	160.0 (66.0)	55.0 (22.7)	242.33
6	64.0	3.00 (2.1)	6.20 (4.3)	9.00 (6.2)	90.0 (62.4)	36.0 (25.0)	144.20
8	10.5	0.20 (1.3)	0.52 (3.3)	1.08 (6.8)	9.60 (60.8)	4.40 (27.8)	15.80
12	3.9	0.14 (1.7)	0.37 (4.5)	0.78 (9.5)	4.40 (53.7)	2.50 (30.5)	8.19

Hour : Time after administration of PMDM 600 mg

() : %

Fig. 1 Bioautogram of propionylmaridomycin and its metabolites

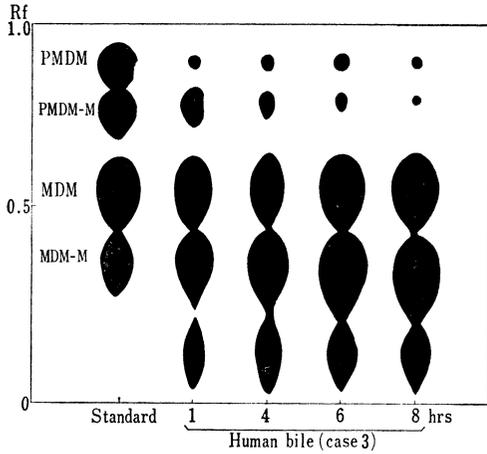
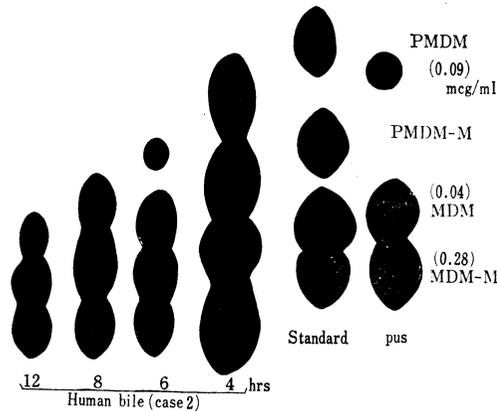
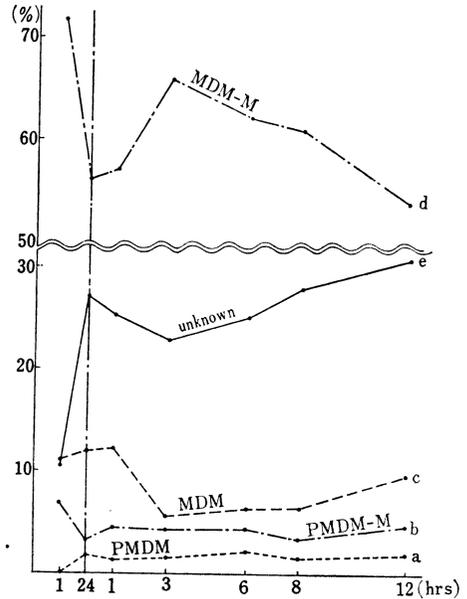


Fig. 2 Bioautogram of propionylmaridomycin and its metabolites



600 mg 投与しても胆汁排出はほとんどみられず、その翌日さらに 600 mg を再投与したが再投与前の胆汁、即ち前日投与後24時間目の胆汁中では unknown metabolite の占める比率は高く(27%)、胆汁排出がみられるようになるとなわずかに下降するが、propionylmaridomycin の再投与の影響でその後徐々に上昇傾向がみられ12時間で 30.5%を示した。これと全く対照的に MDM-M の値は再投与後は一時上昇しその後下降するという逆の現象が

Fig. 3 Change in distribution of propionylmaridomycin and its metabolites in human bile (Case 4)



認められた。このような事実より、MDM-M がさらに unknown metabolite に代謝されるであろうということ、また胆道に閉塞があると unknown metabolite の成分が増加して来ると推定される。

3) 膿汁中移行濃度 (propionylmaridomycin およびその代謝物)

Propionylmaridomycin を 1 回 400 mg 1 日 3 回連続投与後の膿汁中移行濃度を *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とするディスク法で測定した。Table 8 に示すとおり対象は膿胸と頸部リンパ腺炎の患者でいずれも propionylmaridomycin の最終投与後 2 時間に採取した膿汁より、その移行濃度を測定した。2 例のそれぞれの値は 0.26 mcg/ml, 0.21 mcg/ml を示し、1 例では血中濃度とほぼ同程度の移行がみられた。なお膿胸症例では propionylmaridomycin 600 mg 投与後 2 時間の膿汁の bioautography による代謝物の定量を行なった。

Table 8 Concentration of propionylmaridomycin in pus 2 hrs. after oral administration (1200 mg)

Case	Diagnosis	Blood level (mcg/ml)	Concentration in pus (mcg/ml)
T. 69Y 40 kg	Empyema of the chest	0.23	0.26
K. 38Y 58 kg	Lymphadenitis of the neck	—	0.21

測定法に関しては胆汁中の代謝物の測定と全く同様な方法で行なった。その結果、胆汁中の代謝物の動態は Fig. 2 に示すとおりで PMDM が 0.09 mcg/ml, MDM 0.04 mcg/ml, MDM-M 0.28 mcg/ml と、かなり代謝された MDM-M が主体となっていることが判明した。

4) 感受性成績

最近外科的病巣から分離した病原性黄色ブ菌 26 株の propionylmaridomycin に対する抗菌力は 2 峰性を示し、感受性側で 3.2 mcg/ml に peak を示す群と 100 mcg/ml 以上の耐性を示す群に分れ、6.3 mcg/ml 以下に 19 株、全体の 73% が分布している (Fig. 4)。JM, EM と propionylmaridomycin との抗菌力の比較では JM に関しては 1~2 段階 (Fig. 5)、EM に関しては 3 段階程度 (Fig. 6) の抗菌力の低下がみられたが EM 耐性株中 2 株は propionylmaridomycin に対し感受性菌であった (Fig. 5, 6)。なお標準菌株黄色ブ菌 209 株の propionylmaridomycin, EM, JM に対する抗菌力はそれぞれ 1.56, 0.2, 0.78 mcg/ml であった。

Fig. 4 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* (27 strains) to propionylmaridomycin

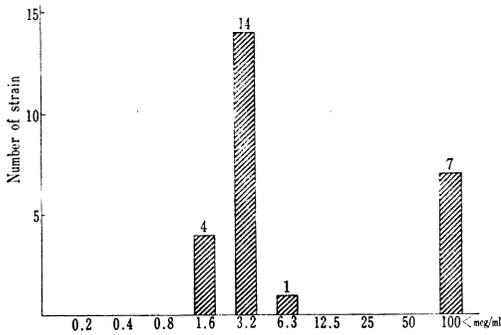


Fig. 5 Comparison of antibacterial activity between propionylmaridomycin and JM (*Staph. aureus*)

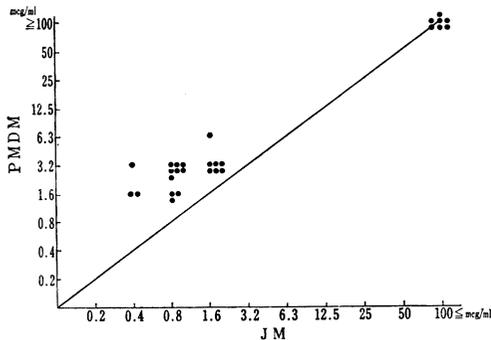
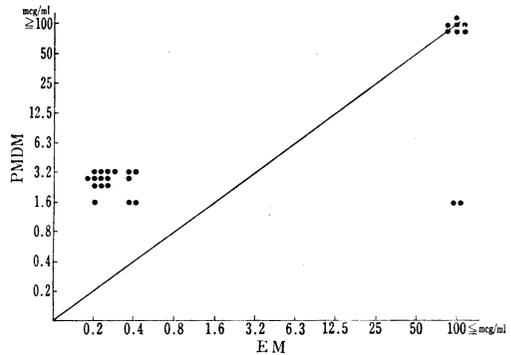


Fig. 6 Comparison of antibacterial activity between propionylmaridomycin and EM (*Staph. aureus*)



5) 臨床使用成績

外科領域における主として表在性軟部組織感染症に propionylmaridomycin を使用した。Table 9 のとおり表在性感染症には瘰癧、膿瘍、癰、乳腺炎、蜂窩織炎などの症例が含まれるが、深在性感染症では 1 例に膿胸症例が入っている。投与量はほとんどが 1 回 2 cap. (400 mg) を 1 日 3 回投与しているが 1 例では 1 cap. 1 日 4 回の投与を行なっている。投与期間は最少 3 日から最高 14 日、平均 6.2 日となっている。起炎菌は大半が黄色ブ菌で、1 例にグラム陰性桿菌が検出され、いずれも単独感染によるものであった。その検出菌と臨床効果との関連性は黄色ブ菌に対し propionylmaridomycin 3.2 mcg/ml の MIC では 1 例は有効、1 例は無効であった。また黄色ブ菌検出例の無効例の 1 例は EM 耐性株であり、2 例は EM 感受性株であった。グラム陰性桿菌検出例の 1 例は有効と判定された。臨床効果の判定は次の基準によった。即ち著効；本剤使用後自覚主要症状のほとんどが 3 日以内に消褪したもの。有効；自覚的の主要症状の 1 つ以上が 5 日以内に緩解ないし消褪。無効；6 日以上使用しても症状の改善が全くみられず、病状の不変、増悪、拡大を来したもの。不明；何らかの理由で薬剤の投与を中止した場合や薬剤の投与と病状の衰退との間に何ら関連性をつかめない場合。

以上の基準により臨床使用成績を判定すると、著効 2 例、有効 12 例、無効 4 例、不明 2 例、有効率 77.8% の臨床効果を得た。なおほとんどの症例は protease を併用しているが切開は効果判定のさまたげになるのでできるだけさけ、やむをえない時は小切開を施行した。また菌検索のため時には穿刺のみを行なった症例もある。副作用としては本剤を内服するようになってから上肢のシビ

Table 9 Clinical results of propionylmaridomycin in surgical field

No.	Age•Sex	Diagnosis	Daily dose	Duration	Organism	Susceptibility	Effect	Side effect	Note
1	24 Y M	Felon of right big toe	400 mg × 3	6 days	<i>Staph. aureus</i>	SM, CP, TC, SPM, CER(##) AB-PC(-)	Good	-	Protease together Removal(-)
2	56 F	Abdominal abscess	400 × 3	6	"	SM, TC(+) CP, KM, CER(##)	Good	-	Protease together Removal(+)
3	26 F	Left suppurative mastitis	400 × 3	6	-	-	Good	-	Protease together Removal(-)
4	33 F	Left suppurative mastitis	400 × 3	9	<i>Staph. aureus</i>	KM, TC, CP, AB-PC, CER, EM(##), PC(+) PMDM 3.2 JM 1.6 EM 0.4	Poor	-	Protease together Puncture
5	25 M	Felon of left forefinger	400 × 3	4	"	PMDM 3.2 EM 0.4 JM 1.6	Good	-	Puncture(+)
6	25 M	Neck lymphadenitis purulenta	400 × 3	3	-	-	Unknown	-	Removal(-)
7	27 F	Furuncle of right forearm	400 × 3	4	<i>Staph. aureus</i>	PC(-), SM(+), OM(-) KM, EM, LM(H) TC, CP(##)	Good	-	Thrust culture from cole of poil. Removal(-)
8	75 M	Infective atheroma on back	400 × 3	4	-	-	Unknown	+	Numbness of upper limb Protease together
9	19 F	Acute suppurative mastitis	400 × 3	8	-	-	Good	-	Protease together Removal(-)
10	22 F	Abscess of left forehead	400 × 3	7	<i>Staph. aureus</i>	KM, TC, CER, EM(##) CP(+), PC(+)	Poor	-	Protease together Removal(+)
11	56 M	Felon of right forefinger	200 × 4	5	GNB	SM(+), CP(##), TC(+) KM(##), LM(-), CER(-) MPI-PC(-) AB-PC(-)	Good	-	Protease together
12	23 M	Gluteal abscess	400 × 3	3	<i>Staph. aureus</i>	EM, CP, SPM(H) AB-PC, CER, TC(##)	Excellent	-	Puncture Protease together
13	35 F	Periproctal abscess	400 × 3	5	-	-	Excellent	-	Removal(-) only one time at start. AB-PC 280 mg i. m. Protease together
14	34 F	Carbuncle on the face	400 × 3	7	<i>Staph. aureus</i>	EM, CP(H), AB-PC, CER (H), SPM(+)	Good	-	Protease together Removal(-)
15	38 F	Felon of left thumb	400 × 3	7	"	EM, CP, TC(H), AB-PC, CER(##), SPM(+)	Good	-	Protease together Removal(+)
16	37 M	Pudendaal phlegmone	400 × 3	14	"	EM, CER(##), CP, AB-PC, SPM(H), TC(+)	Good	-	Protease together Removal(+)
17	43 F	Furuncle on nape of neck	400 × 3	6	-	-	Poor	-	Protease together Removal(+)
18	40 F	Right suppurative mastitis	400 × 3	5	-	-	Good	-	Protease together Removal(-)
19	34 F	Furuncle on left leg	400 × 3	5	<i>Staph. aureus</i>	KM, CP(##), EM(+), TC, SM, PC(-)	Poor	-	Protease together Removal(+)
20	69 M	Empyema of the chest	400 × 3	10	-	-	Good	-	Protease together Puncture

レ感を訴えたものが1例みられた以外消化管障害, アレルギー反応等は認められなかつた。

ま と め

1) 血中濃度および尿中排泄率

Propionylmaridomycin 600 mg 経口投与時の血中濃度は1時間に peak があり, 0.4 mcg/ml 前後を示し, 6時間までの尿中排泄率は0.8% 前後と, かなり低率であつた。

2) 胆汁中移行濃度

Propionylmaridomycin 600 mg 内服時の胆汁中移行濃度は健康成人では血中濃度に比しかなり高濃度で最高275 mcg/ml を示したが肝障害例ではやや低い濃度を認めた。またその代謝物はかなり代謝された 4''-deacylmaridomycin, unknown metabolite の成分が大部分を占め, 胆汁排出障害例では unknown metabolite の

占める割合の増大傾向がみられた。

3) 膿汁中移行濃度

膿汁中移行濃度は血中濃度とほぼ同程度であつたがその代謝物は 4''-deacylmaridomycin が主体を占めていた。

4) 感受性成績

黄色ブ菌26株の propionylmaridomycin に対する抗菌力は2峰性を示し, 6.3 mcg/ml 以下に19株, 全体の73%が占められていた。

5) 臨床使用成績

主として外科的表在性感染症に propionylmaridomycin を使用し, 著効2例, 有効12例, 無効4例, 不明2例, 有効率77.8%の臨床効果を得た。副作用としては1例に上肢のシビレ感を訴えた以外特記すべきものはなかつた。

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON PROPIONYLMARIDOMYCIN

KIYOHITO SHIBATA, TADAO ITO, MICHITERU FUJII, NAGAO SHINAGAWA,
HIDEKI NISHI and YASUSHI MURAMATSU

The First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

Studies were done on basic and clinical studies on propionylmaridomycin.

1) Blood level and urinary excretion

The peak blood level of propionylmaridomycin reached about 0.4 mcg/ml one hour after oral administration of 600 mg.

As low as 0.8% of the activity was excreted in urine for 6 hours.

2) Concentration in bile

Biliary concentration of this macrolide antibiotic revealed comparatively high level of 275 mcg/ml in healthy adults, while that of patients with renal impairment revealed somewhat low level.

The metabolites mostly consisted of 4''-deacylmaridomycin and unknown substances. The unknown substances increased in the patients with malfunction of biliary excretion.

3) Concentration in pus

The concentration of the activity in pus was about the same as that in the blood. 4''-Deacylmaridomycin was the main metabolite in pus.

4) Antibacterial activity

The susceptibility pattern of 26 strains of *Staphylococcus aureus* to this macrolide antibiotic revealed two peaks.

Nineteen strains (73%) were susceptible to the antibiotic at MIC of 6.3 mcg/ml or less.

5) Clinical trials

Of the 20 patients of superficial infectious diseases mainly, 2 showed excellent response, 12 good, 2 unidentified and 4 failed to respond to it.

No adverse reactions were observed but one numbness at the upper limb.