外科における Propionylmaridomycin の吸収・排泄・代謝および臨床応用

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
川村弘志・水足裕子・柴田賀代子
日本大学医学部石山外科

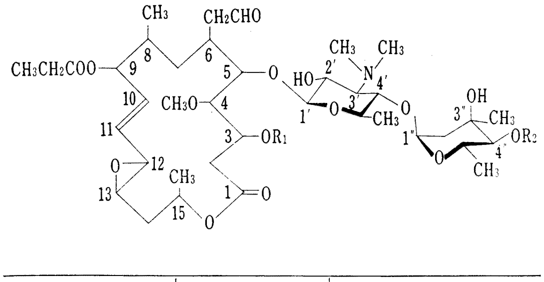
(昭和 49 年 4 月 9 日受付)

はじめに

Propionylmaridomycin (PMDM) は武田薬品工業中央研究所で開発された新マクロライド抗生物質で6つの component からなり，main component であるⅢは70%以上を占め，これと minor component Ⅰ，Ⅱ，Ⅳを加えると約95%となり，minor component Ⅴ，Ⅵは合わせても5%以下である。抗菌力はⅢを標準とすると，Ⅰ，Ⅱ，Ⅳは多少低い抗菌力を示し，ⅤおよびⅥは1/2程度である。本物質の抗菌力は leucomycin, josamycin に類似し，これらと同様に耐性誘導現象がみられない。

PMDM の構造式，化学名，分子式・分子量は Fig. 1 のとおりである。なお本物質は開発当初は ML-100 と命名されていた物質である。

Fig. 1 Propionylmaridomycin



	R_1	R_2
Component Ⅰ	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH(CH_3)_2$
〃 Ⅱ	$COCH_3$	$COCH_2CH(CH_3)_2$
〃 Ⅲ	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH_3$
〃 Ⅳ	$COCH_3$	$COCH_2CH_3$
〃 Ⅴ	$COCH_2CH_3$	$COCH_3$
〃 Ⅵ	$COCH_3$	$COCH_3$

Chemical name : 5-[4′-O-(4″-O-acyl-2″, 6″-dideoxy-3″-C-methyl-α-L-ribohexopyranosyl)-3′, 6′-dideoxy-3′-dimethylamino-β-D-glucopyranosyloxy]-3-acyloxy-12, 13-epoxy-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methyl-9-propionyloxy-10-hexadecen-15-olide

Molecular formulq & weight (component Ⅲ) :
$C_{44}H_{71}NO_{17}$, M. W. 866.05

I. 抗菌スペクトル

教室保存の標準株36株について，PMDM の抗菌スペクトルを，化学療法学会標準法に基づき，Heart infusion agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法により，erythromycin (EM), leucomycin (LM), josamycin (JM) と比較して測定した。グラム陽性球菌のうち *Staphylococcus aureus* の MIC は 0.39～3.13 mcg/ml で LM, JM とは同等の抗菌スペクトルを示したが，EM よりは1～3段階おとる成績であった。Streptococci group でも同様である。

いつぽう，グラム陰性桿菌にはほとんど無効であつた。*E. coli* の大多数株，*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus morganii* 等の MIC はいずれも 100 mcg/ml 以上である (Table 1)。

II. 病巣分離菌の感受性分布

外科病巣由来 *Staph. aureus* 54株に対する感受性試験を，PMDM, PMDM の main component である PMDM-Ⅲおよび PMDM-Ⅲの代謝物である 4″-deacyl-propionylmaridomycin-Ⅲ (4″-deacyl-PMDM-Ⅲ) と他マクロライド系抗生剤，リンコマイシン系抗生物質について感受性分布を検討した。測定方法は上述の化療標準法により比較検討した (Table 2)。その結果，mixture である PMDM は JM, mydecamycin とほぼ同等の distribution を示した。しかし，われわれの成績では PMDM よりも main component である PMDM-Ⅲのほうが約1段階優れた感受性分布を示した。また 4″-deacyl-PMDM-Ⅲは PMDM より約1段階劣る成績であつた。

交叉耐性については，Fig. 2～12 のとおりである。

III. Propionylmaridomycin (PMDM) の吸収・排泄

1) 標準曲線：PMDM の standard curve は *S. lutea* ATCC 9341 株を検定菌とする Cup 法で行なつた。培地は Difco 製 Neomycin assay agar No. 11 を用いた。菌数 10^6 個を含む 5 ml の single layer seed agar を用いた。Standard curve は Fig. 13 のとおりであり，pH 7.0 と pH 8.0 ではほとんど変りないが，human

Table 1 Antibacterial spectrum of propionylmaridomycin

	MIC (mcg/ml)			
	PMDM	EM	LM	JM
1 *Staph. aur.* 209P	0.39	0.39	1.56	0.78
2 *Staph. aur.* JC-1	0.39	0.39	0.78	0.39
3 *Staph. aur.* ATCC 6538	0.78	0.39	1.56	1.56
4 *Staph. aur.* Smith	3.13	0.39	3.13	6.25
5 *Staph. aur.* Terashima	0.78	0.2	0.78	0.78
6 *Staph. aur.* Newman	0.39	0.39	1.56	1.56
7 *Staph. aur.* Rosenbach FDA 209P	0.39	0.39	0.78	0.39
8 *B. pumilus* IFO 12086	0.1	0.2	0.39	0.78
9 *B. pumilus* IFO 12087	0.2	0.2	0.39	0.39
10 *B. pumilus* IFO 12088	0.2	0.2	0.39	0.39
11 *B. pumilus* IFO 12089	0.2	0.05	0.78	0.39
12 *B. pumilus* IFO 3813	0.2	0.1	0.78	0.78
13 *Bacillus cereus mycoides* ATCC 11778	0.78	0.2	0.78	3.13
14 *Bacillus cereus mycoides* ATCC 9654	0.78	0.2	0.78	3.13
15 *Bacillus cereus mycoides* ATCC 5B	0.78	0.2	0.78	3.13
16 *Bacillus subtilis* ATCC 6633	0.39	0.1	0.78	0.39
17 *Strept. faecalis*	0.78	0.05	1.56	6.25
18 *Strept.* Mg	0.05	0.025	0.2	0.2
19 *Strept.* Cook	0.78	0.1	3.13	1.56
20 *Escherichia coli* JC-2	>100	50	>100	>100
21 *Escherichia coli* K12	>100	100	>100	>100
22 *Escherichia coli* C14	>100	100	>100	>100
23 *Escherichia coli* B	12.5	1.56	3.13	6.25
24 *Escherichia coli* BMW	50	12.5	12.5	12.5
25 *Escherichia coli* NIHJ	>100	50	>100	100
26 *Escherichia coli* IAM 1253	>100	50	>100	>100
27 *Shigella sonnei* I	>100	100	100	>100
28 *Shigella flex.* 2a	100	25	50	50
29 *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490	>100	>100	>100	>100
30 *Pseudomonas aeruginosa* Tsuchiji	100	>100	>100	>100
31 *Aerobacter aerogenes* IAM 1102	100	12.5	12.5	12.5
32 *Klebsiella pneumoniae* PCI 602	>100	50	>100	>100
33 *Sarcina lutea* ATCC 9341	0.78	0.025	0.2	0.2
34 *Micrococcus lysodeikticus*	0.78	0.2	0.2	0.2
35 *Proteus morgani* No. 1001	>100	>100	>100	>100
36 *Corynebacterium* No. 21	0.05	0.025	0.05	0.05

serum と monitrol serum では抗菌力に約 1 段階の差を見たため monitrol serum による thin single layer 法を用いた。

2) 血中濃度および尿中濃度：健康成人 4 名につき PMDM 400 mg を早朝空腹時に経口投与し，1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度および尿中濃度を測定した。測定方法は cup 法により検定菌は *S. lutea* ATCC 9341 株を用い培地は Difco 製 Neomycin assay agar を使用した。血中濃度は 400 mg 経口投与後 30 分で平均 0.29 mcg/ml であつた (Table 3, Fig. 14)。

尿中濃度の測定も血中濃度と同様の方法で測定した。400 mg 経口投与後の尿中濃度では最高値は 2 時間にあ

Fig. 2 Cross resistance (1)

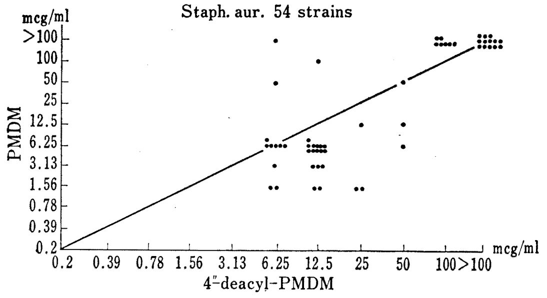


Fig. 3 Cross resistance (2)

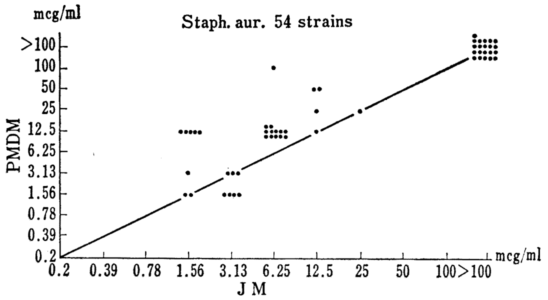


Fig. 4 Cross resistance (3)

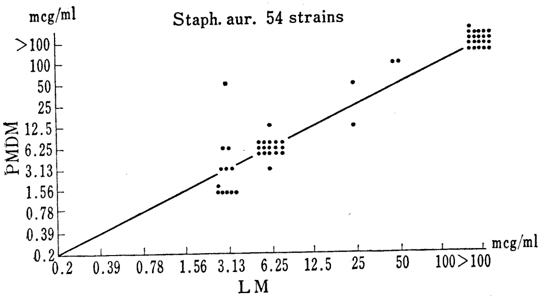


Fig. 5 Cross resistance (4)

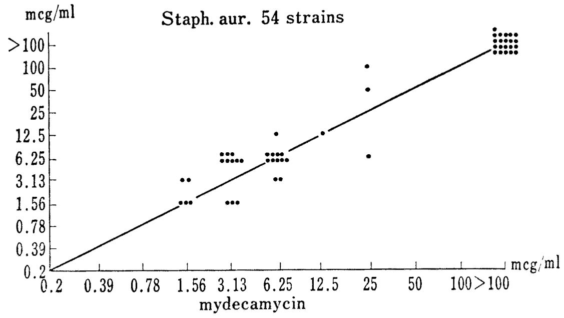


Fig. 6 Cross resistance (5)

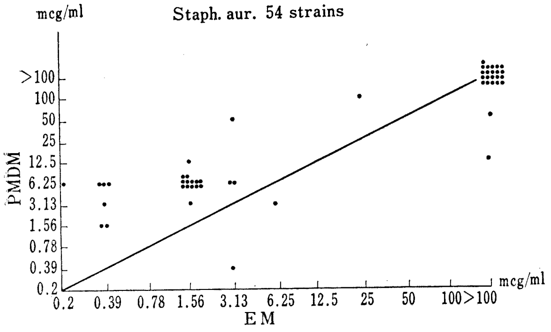


Fig. 7 Cross resistance (6)

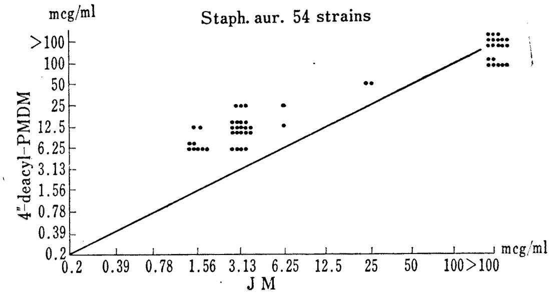


Fig. 8 Cross resistance (7)

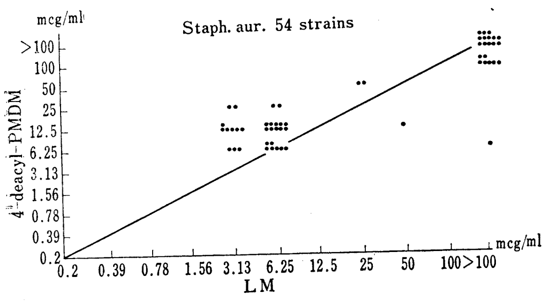


Fig. 9 Cross resistance (8)

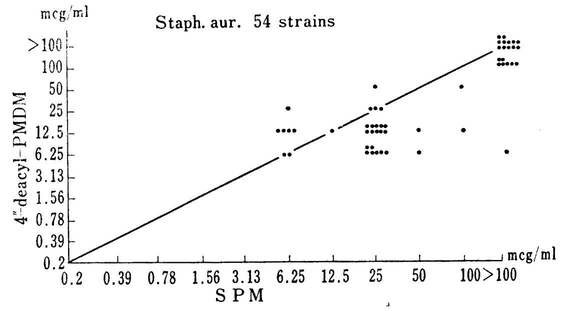


Table 2 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* to propionylmaridomycin in surgical field

(54 strains)

	≦0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 mcg/ml
EM				1	11		14	3	1		1			23
OM							8	4	18					24
LM								11	19		2	1		21
JM							8	19	3	3				21
Mydecamycin							5	12	12	1	3			21
Mydecamycin (M-1)										4	23	5		22
PMDM							6	4	18	2		2	1	21
PMDM-III							7	24	1	2			9	11
4-deacyl-PMDM									11	17	4	2	9	11
SPM									7	1	21	3	1	21
A-SPM									4	7	15	6	1	21
LCM						2	29		1	2				20
CLDM		1	25	6					2	1				19
N-D-CLDM		2	22	8			1	1	1					19
CLDM-Sulf.						4	26	2			2	1		19

Fig. 10 Cross resistance (9)

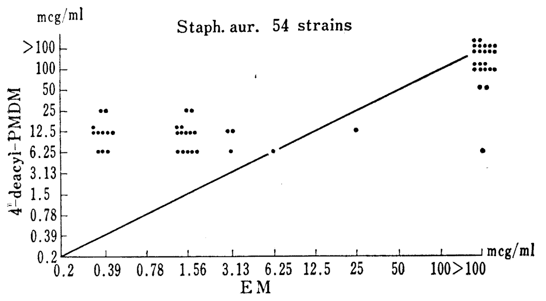


Fig. 11 Cross resistance (10)

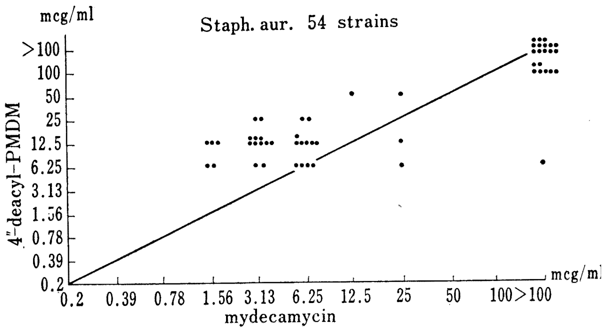


Fig. 12 Cross resistance (11)

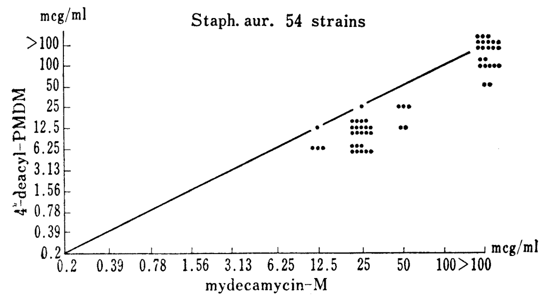


Fig. 13 Standard curve of propionylmaridomycin

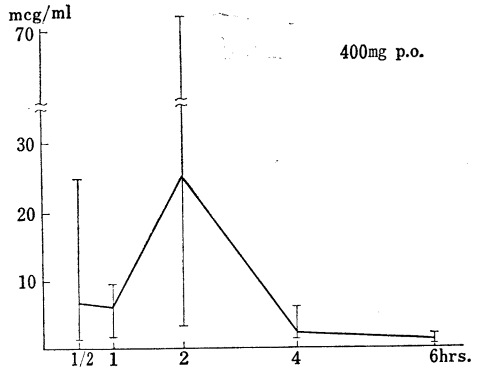


Table 3 Serum levels of propionylmaridomycin

400 mg p. o.

	0	1/2	1	2	4	6	hrs.
A. I. (5.9 mg/kg)	–	0.12	0.15	0.12	0.11	0.09	mcg /ml
I. N. (4.8 mg/kg)	–	0.14	0.42	0.41	0.24	0.24	mcg /ml
H. I. (5.1 mg/kg)	–	0.65	0.78	0.47	0.42	0.33	mcg /ml
K. Y. (6.0 mg/kg)	–	trc.	0.16	0.73	0.30	0.22	mcg /ml
Average	–	0.23	0.38	0.43	0.27	0.22	mcg /ml

Table 4 Urinary excretions of propionylmaridomycin

400 mg p. o.

	1/2	1	2	4	6	hrs.	Recovery
A. I. (5.9 mg/kg)	1.22	7.95	3.25	1.82	2.10	mcg/ml	
	200	65	155	340	240	ml	2.41 mg
	0.27	0.52	0.50	0.62	0.50	mg	(0.60%)
I. N. (4.8 mg/kg)	1.47	2.45	18.0	5.70	1.11	mcg/ml	
	70	93	165	75	55	ml	3.82 mg
	0.10	0.23	3.00	0.43	0.06	mg	(0.96%)
H. I. (5.1 mg/kg)	0.87	5.00	72.0	1.80	0.74	mcg/ml	
	165	30	25	55	85	ml	0.62 mg
	0.4	0.15	1.80	0.10	0.06	mg	(0.16%)
K. Y. (6.0 mg/kg)	24.3	9.60	4.50	2.20	0.80	mcg/ml	
	45	31	60	98	60	ml	1.93 mg
	1.09	0.30	0.27	0.22	0.05	mg	(0.48 %)
Average	6.97	6.20	24.5	2.63	1.19	mcg/ml	2.20 mg
	0.4	0.3	1.39	0.34	0.17	mg	(0.55 %)

Fig. 14 Serum levels of propionylmaridomycin

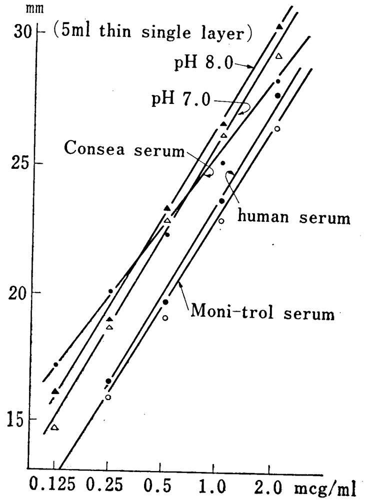
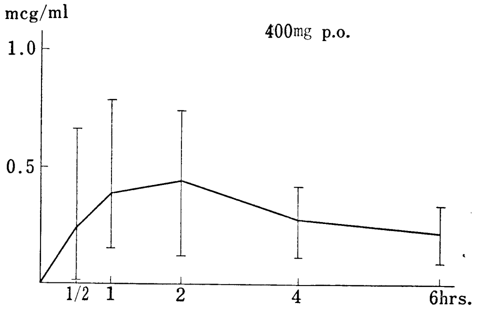


Fig. 15 Urinary excretion of propionylmaridomycin



り，平均 24.5 mcg/ml を示した。6 時間までの平均尿中回収率は 0.55% であつた (Table 4, Fig. 15)。

IV. 臓器内濃度

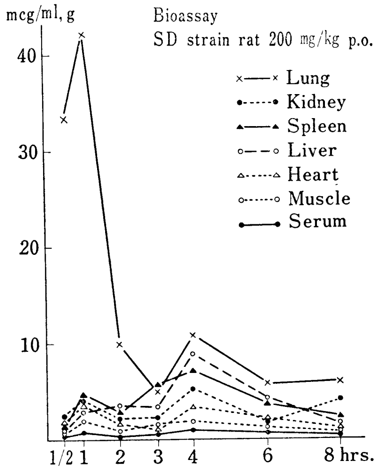
成熟 S.D. 系ラット 3 匹 1 群に PMDM を 20 mg/kg 早朝空腹時に経口投与し，その臓器内移行を検討した。

Table 5 Tissue concentrations of propionylmaridomycin

S. D. rat 20 mg/kg p. o.

	1/2	1	2	3	hrs.
Brain	—	—	—	—	mcg/g
Heart	1.7	3.9	1.9	0.9	mcg/g
Lung	33.0	42.3	9.9	5.0	mcg/g
Liver	1.6	2.7	2.8	2.8	mcg/g
Kidney	1.9	3.9	2.1	1.8	mcg/g
Spleen	1.6	4.3	2.7	5.1	mcg/g
Muscle	0.7	2.3	0.9	1.5	mcg/g
Serum	0.6	0.7	0.4	0.5	mcg/ml

Fig. 16 Tissue concentration of propionyl maridomycin



1/2, 1, 2, 3 時間後に屠殺し脱血後各臓器を剔出し生理食塩水で洗滌, P. B. S. pH 8.0 にて homogenize し遠沈後上清を被検液とし各組織内濃度を paper disk 法にて測定した。その結果, 各臓器とも投与後 1/2 時間に最高値を示し, 肺が最も高く, ついで肝, 筋肉, 血清, 腎, 心, 脳の順であつた (Table 5, Fig. 16)。

V. 生体内代謝

PMDMの生体内代謝を検討するため, thin layer chromatography (TLC) を用い呈色反応 (colorization) および bioautogram を作製した。種々の支持体 (adsorbent) および展開溶媒系 (solvent) を検討した結果, 支持体として Tokyo Kasei 製 silicagel (Spot film) を用い, 溶媒系としては $CHCl_3 : CH_3OH : NH_4OH = 40 : 3 : 20$ が良好な分離能を示した。また発色は 20% H_2SO_4 を用いた。早朝空腹時, 総胆管 T-tube drainage 患者に PMDM 600 mg 服用させ, 胆汁は経時的に採取, 尿は 6 時間までの蓄尿を用い, 胆汁および尿を酢酸エチルで抽出後, bioautogram を作製した。その結果, 胆汁では, 原物質 PMDM は代謝され 4″-deacyl-PMDM, marido-

Fig. 17 TLC of propionylmaridomycin in human urine

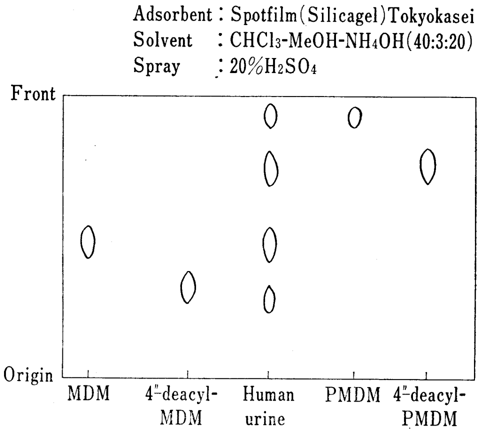


Fig. 18 Bioautograms of propionylmaridomycin metabolites in human urine

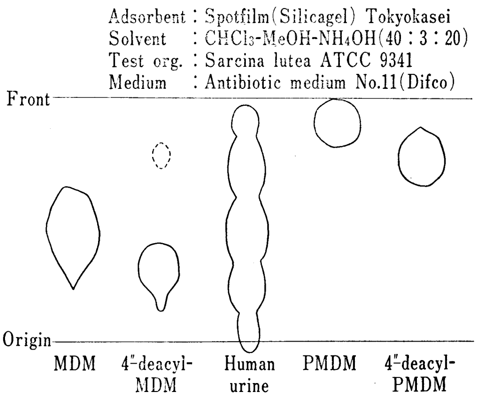


Fig. 19 Bioautogram of propionylmaridomycin metabolites in human bile

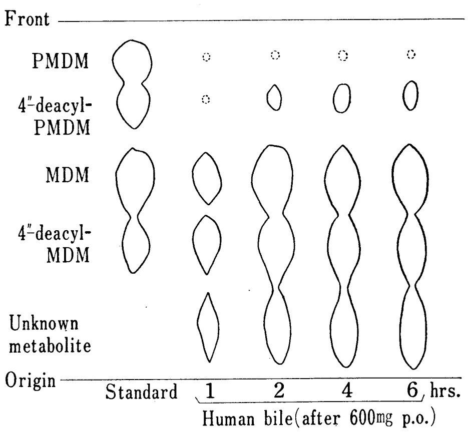
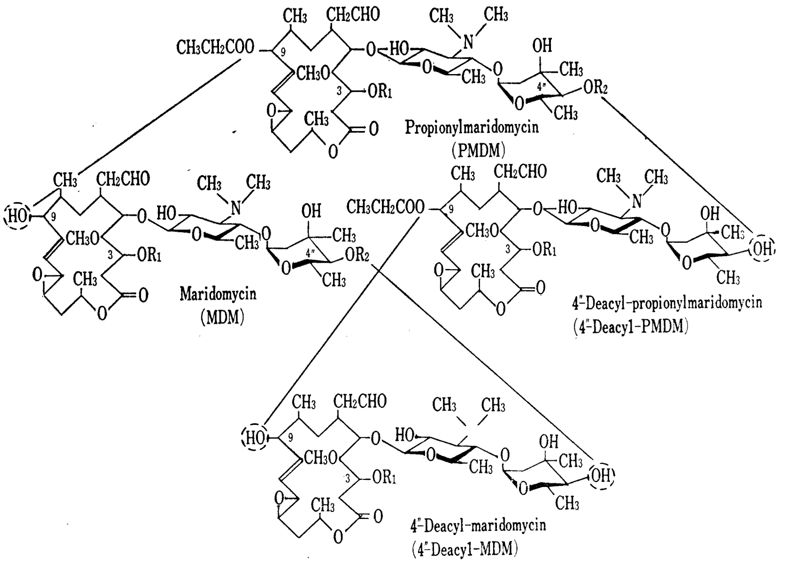


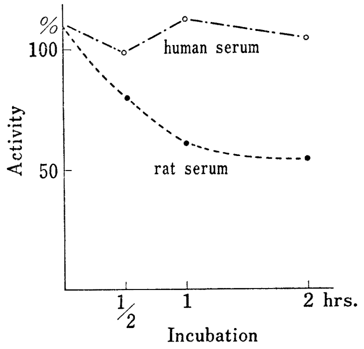
Fig. 20 Metabolites of propionylmaridomycin



	R_1	R_2
Component I	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH(CH_3)_2$
〃 II	$COCH_3$	$COCH_2CH(CH_3)_2$
〃 III	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH_3$
〃 IV	$COCH_3$	$COCH_2CH_3$
〃 V	$COCH_2CH_3$	$COCH_3$
〃 VI	$COCH_3$	$COCH_3$

Fig. 21 Remaining activity of propionylmaridomycin in human and rat serum

1.0 mcg/ml in 50% serum
Incubation : 37℃
Ethanol treat.: ×3
Assay : paperdisc method



mycin (MDM), 4″-deacyl-maridomycin (4″-deacyl-MDM) および unknown の metabolite が Rf の低い位置に認められた。いっぽう，尿においては PMDM, 4″-deacyl-PMDM, MDM および 4″-deacyl-MDM の他に胆汁と同様に unknown の metabolite が認められた。また，尿における発色による成績では unknown spot は認められず，上述の4つの spot を bioautogram と同一 Rf 値に認めた (Fig. 17〜20)。

VI. 血清中 non-specific esterase による影響

PMDM の血清による影響を検討するために，人血清およびラット血清を用い，50% 血清中に PMDM を 1.0 mcg/ml になるような濃度とし，37°C において contact 後 30 分，1時間，2時間に3倍の ethanol で除蛋白し，paper disc 法で PMDM の力価を測定したところ，人血清では時間の経過とともに力価の変動は見られなかったが，ラット血清中では2時間後には約 50% の力価の低下をみた (Fig. 21)。

VII. 臨床成績

外科的感染症 29 例に PMDM を使用しその臨床効果を検討した。投与量は1日量 1,200 mg を1日3回に分け投与したものが 24 例，1日量 800 mg を1日3回に分け投与したものが3例，1日量 600 mg を1日3回に分け投与したものが2例であった。疾患別内訳は 29 例中，infected atheroma が5例，phlegmon が5例，mastitis が 3 例，infected wound が3例，carbuncle が2例，lymphadenitis が3例，abscess が4例，felon osteomyelitis, infected hematoma, infected burn が

Table 7 Clinical responses of propionylmaridomycin

No.	Name	Sex	Age	Disease	Organism	Sensitivity								Dose/day	Days	Adj. therapy	Response
1	T.A.	M	62	phlegmon	*Staph. aur.*	PC-G (+++)	EM (+++)	SM (+++)	CP (+++)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (+++)	CER (+++)	400×3 (mg)	15		poor
2	Y.T.	M	51	infected hematoma	*Staph. aur.*	PC-G (−)	EM (+++)	SM (+++)	CP (−)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (+)	CER (+++)	400×3	13	incision	good
3	S.O.	M	27	acute mastitis	—				—					400×3	6	—	good
4	H.M.	M	23	infected atheroma	*Staph. epid.*	PC-G (+++)	EM (+++)	SM (+++)	CP (+++)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (+++)	CER (+++)	400×3	5	incision	good
5	K.N.	M	45	infected wound	*Staph. epid.*	PC-G (+++)	EM (+++)	SM (+++)	CP (+++)	TC (+)	KM (+++)	AB-PC (+++)	CER (+++)	400×3	3	—	good
6	K.M.	M	22	periproctal abscess	*E. coli* *Strept.*	CL (+++)	NA (+)	SM (+++)	CP (+++)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (+++)	CER (+++)	400×3	5	incision	poor
7	H.T.	M	55	carbuncle	*Staph. aur.*	PC-G (−)	EM (−)	SM (+)	CP (−)	TC (−)		AB-PC (−)	CER (+++)	400×3	10	incision	poor
8	H.K.	F	32	lymphadenitis	—				—					200×4	3	—	good
9	T.S.	M	65	infected atheroma	*Staph. epid.*	PC-G (+++)	EM (+++)	SM (+++)	CP (++)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (+++)	CER (+++)	400×3	3	incision	good
10	K.T.	M	22	infected wound	*Staph. aur.*	PC-G (++)	EM (+++)	SM (+++)	CP (+++)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (++)	CER (+++)	400×3	3	—	good
11	M.K.	M	23	osteomyelitis	*Staph. aur.*				—					400×3	13	—	good
12	I.A.	F	56	phlegmon	—				—					400×3	4	—	good
13	Y.T.	M	31	felon	—				—					400×3	4	—	poor
14	Y.F.	M	36	infected wound	*Staph. aur.*	PC-G (++)	EM (+++)	SM (+++)	CP (+++)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (+++)	CER (+++)	400×3	10	—	good
15	T.I.	F	43	infected atheroma	—				—					400×3	9	incision	poor
16	J.K.	M	52	infected atheroma	*Staph. epid.*	PC-G (+++)	EM (+++)	SM (+++)	CP (+++)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (+++)	CER (+++)	400×3	3	incision	good
17	S.S.	F	7	abscess	*Staph. aur.*	PC-G (+)	EM (+++)	SM (++)	CP (+)	TC (+++)	KM (+++)	AB-PC (+++)	CER (+++)	200×3	7	incision	good

No.	Name	Sex	Age	Disease	Organism	Sensitivity	Dose/day	Days	Adj. therapy	Response
18	K.F.	F	28	supperative mastis	*Staph. epid.*	PC-G (++) EM (+++) SM (+++) CP (+++) TC (+++) KM (+++) AB-PC (+++) CER (+++)	200×4	7	incision	good
19	H.K.	F	32	lymphadenitis	——	——	200×4	7	——	good
20	I.I.	M	45	infected atheroma	*Staph. epid.*	PCG (+++) EM (+++) SM (+++) CP (+++) TC (+++) KM (+++) AB-PC (+++) CER (+++)	400×3	6	——	poor
21	R.W.	F	29	phlegmon	*Staph. aur.*	——	400×3	3	——	good
22	T.Y.	M	30	carbuncle	*Staph. aur.* *Kleb.*	——	400×3	3	——	poor
23	E.K.	F	24	supperative mastitis	——	——	400×3	3	——	good
24	T.O.	M	17	infected burn	Pseud.,	——	400×3	6	——	poor
25	S.A.	F	26	phlegmon	Pseud., *E. coli*	——	400×3	3	——	poor
26	Y.S.	F	10	lymphadenitis		——	200×3	2	——	good
27	M.M.	F	44	phlegmon with abscess	*Staph. aur.*	——	400×3	6	——	good
28	K.T.	M	28	abscess	G(−)rod	EM (−) CP (−) TC (−) KM (+) SM (−) LM (−)	400×3	16	incision	poor
29	K.F.	F	29	abscess	*Staph. aur., Kleb.*	——	400×3	8	incision	poor
*30	T.K.	M	53	contused wound		——	400×3	6	——	good
*31	Y.S.	F	48	fracture	——	——	400×3	12	——	good
*32	S.N.	M	31	fracture	——	——	400×3	3	——	good
*33	J.Y.	M	24	contused wound	——	——	400×3	5	——	good
*34	S.S.	M	46	contused wound	——	——	400×3	3	——	good
*35	K.K.	F	18	burn	——	——	400×3	2	——	good
*36	K.U.	M	29	contused wound	——	——	400×3	2	——	good
*37	S.H.	M	47	contused wound	——	——	400×3	3	——	good
*38	K.M.	F	22	contused wound	——	——	400×3	5	——	good
*39	S.O.	M	22	suture wound	——	——	400×3	5	——	good
*40	T.K.	M	22	suture wound	——	——	400×3	6	——	good
*41	Y.Y.	F	35	bite wound	——	——	400×3	6	——	good
*42	F.K.	F	47	bite wound	——	——	400×3	6	——	good
*43	N.A.	M	8	pierced wound	——	——	200×3	2	——	good
*44	H.M.	M	21	burn	——	——	400×3	3	——	good
*45	H.O.	M	12	pierced wound	——	——	200×3	3	——	good

各1例であつた。起炎菌を検出したものは *Staph. aureus* 8例，*Staph. epidermidis* 6例，*Staph. aureus* と *Klebsiella* との混合感染が2例であつた。臨床効果判定の基準は PMDM 使用後 48 時間までに症状の緩解を認めたものを有効とした。その結果，29 例中 19 例が有効で無効が 10 例，有効率は 65.5% であつた。なお副作用に関しては1例も認めなかつた（Table 6～7）。

結論

PMDM について基礎的および臨床的検討を行ない，次のような結論を得た。

1) 抗菌スペクトラム：Leucomycin, josamycin に類似し，これらと同様に耐性誘導現象がみられない。*Staph. aureus* では 0.39～3.13 mcg/ml の MIC を示した。Streptococci group でも同様の成績であつた。いつぽう，グラム陰性桿菌にはほとんど無効であつた。

2) 病巣分離 *Staph. aureus* 54 株に対する感受性分布を PMDM-III と 4''-deacyl-PMDM-III と他のマクロライド系抗生剤について検討したところ，PMDM は JM, mydecamycin とほぼ同様の成績を示した。Standard curve は pH 7.0 と pH 8.0 ではほとんど変りないが，human serum と monitrol serum では抗菌力に約1段階の差をみた。

3) 血中・尿中濃度および吸収・排泄

PMDM を 400 mg 経口投与し *S. lutea* ATCC 9341 株で cup 法で測定した時，1時間で平均 0.46 mcg/ml，2時間でピークとなり平均 0.48 mcg/ml，6時間で 0.27 mcg/ml であつた。尿中濃度は2時間にピークがあり 24.5 mcg/ml，6 時間までの平均回収率は 0.55% であつた。

4) 臓器内濃度：S.D. 系ラット 3 匹 1 群での実験では，200 mg/kg 経口投与時，肺に最も高く，肝，筋肉，血清，腎，心，脳の順であつた。

5) 生体内代謝：PMDM の生体内代謝について TLC を用いて検討したところ，生体内では PMDM は 4''-deacyl-PMDM, MDM および 4''-deacyl-MDM となり，さらに Rf 値の低い部分に unknown の metabolite を認めた。

6) 臨床使用成績：外科的感染症 29 例に使用し，その結果，19 例に有効で有効率は 65.5% であり，副作用は1例もみられなかつた。

文献

1) MUROI, M.; M. IZAWA, H. ONO, E. HIGASHIDE & T. KISHI: Isolation of maridomycins and structure of maridomycin. II. Experientia 28: 501～502, 1972

2) MUROI, M.; M. IZAWA & T. KISHI: Structure of maridomycin I, III, IV, V and VI, macrolide antibiotics. Experientia 28: 129～131, 1972

3) HIGASHIDA, E.; H. ONO, M. IZAWA & T. KISHI: Maridomycin, a new macrolide antibiotic. I. Fermentation, isolation and structures of maridomycins. Abstract of 11 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 19, Oct. 1971

4) KONDO, M.; T. OISHI, K. ISHIFUJI & K. TSUCHIYA: Maridomycin, a new macrolide antibiotic. III. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity. J. Antibiotics 26: 206～214, 1973

5) MUROI, M.; M. IZAWA, M. ASAI, T. KISHI & K. MIZUNO: Maridomycin, a new macrolide antibiotic. II. Isolation and characterization. J. Antibiotics 26: 199～205, 1973

6) OSONO, T.; K. YANO, F. MIYAMOTO, S. WATANABE, H. ISHIDA, Y. HASEGAWA, I. SONEZAKI, T. SATO & I. TAKAHASHI: Studies on josamycin. III. 1. Bacteriological studies. 2. Protective effect against infections due to pathogenic bacteria. 3. Absorption, excretion, distribution in organs and *in vivo* attitude. Jap. J. Antibiotics 22(2): 159～172, 1969

7) KURIAKI, K.; T. SADO, K. SANO, H. SASAKI & Y. SHIOBARA: A new antibiotic, josamycin. VI. Absorption and distribution of josamycin. Jap. J. Antibiotics 22(3): 226～231, 1969

8) KAWAHARA, K.; T. YOSHIDA, T. WATANABE, K. MIYAUCHI & B. NOMIYA: Bacteriological studies on two metabolites (M_1, M_2) of SF-837. Chemotherapy 20: 633～637, 1972

9) ŌMURA, S.; M. KATAGIRI, I. UMEZAWA, K. KOMIYAMA, T. MAEKAWA, K. SEKIKAWA, A. MATSUMAE & T. HATA: Structure-biological activities relationships among leucomycins and their derivatibves. J. Antibiotics 21: 532～538, 1968

10) FLYNN, E. H.; M. V. SIGAL, Jr., P. F. WILEY & K. GERZOM: Erythromycin. I. Properties and degradation studies. J. Am. Chem. Soc. 76: 3121～3131, 1954

11) 石山俊次，坂部 孝，古橋雅一，高橋右一，笠置 達，長崎祥祐，川上 郁，中山一誠，岩井重富，岩本英男，大島聰彦，鷹取睦美：Josamycin の基礎的及び臨床的検討。Chemotherapy 17(3): 542, 1969

12) 石山俊次，坂部 孝，潮 沙都也，古橋雅一，高橋右一，笠置 達，長崎祥祐，川上 郁，西岡伸也，中山一誠，大島聰彦，岩本英男，岩井重富：新合剤 Leucomycin Composita の基礎的・臨床的検討。第 13 回日本化学療法学会東日本支部総会，Nov. 1966

ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM AND CLINICAL STUDIES ON PROPIONYLMARIDOMYCIN IN THE FIELD OF SURGERY

SYUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI,
MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE, HIROSHI KAWAMURA,
HIROKO MIZUASHI and KAYOKO SHIBATA
The Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

From the laboratory and clinical studies on propionylmaridomycin (PMDM), a new macrolide antibiotic, the following results were obtaind.

1) Antibacterial spectrum

The antibacterial activity of PMDM was similar to that of each known macrolide antibiotic such as leucomycin and josamycin, and this antibiotic did not induce a resistance.

The minimum inhibitory concentrations (MIC) of PMDM were 0.39～3.13 mcg/ml against *Staph. aureus*. The MIC of PMDM for Streptococci group was found to be similar to that of this antibiotic against *Staph. aureus*. But PMDM was ineffective against gram-negative enteric bacteria.

2) The sensitivity distribution for 54 clinical isolates of *Staph. aureus*

The sensitivity distribution was studied on PMDM, 4″-deacyl-PMDM and other macrolide antibiotics. The sensitivity distribution of PMDM was found to be similar to that of josamycin and mydecamycin.

The standard curve at pH 7.0 was similar to that at pH 8.0, but the standard curve was different between that in human serum and in monitrol serum to one tube on antibacterial activity.

3) Serum level and urinary excretion

Serum level and urinary excretion of PMDM were studied by the cup method with *S. lutea* ATCC 9341 as a standard organism. Serum level of PMDM in healthy adults given a single oral dose of 400 mg demonstrated peak level of 0.46 mcg/ml respectively two hours after administration, and serum level at six hours after administration was 0.27 mcg/ml.

Concentration of PMDM in urine demonstrated peak level of 24.5 mcg/ml two hours after administration. The cumulative urinary recovery of PMDM was 0.55% for 8 hours after administration.

4) Tissue concentration

After oral administration of 200 mg/kg PMDM to SD strain rats, the highest tissue concentration of PMDM was found in lungs, followed by liver, muscle, serum, kidneys, heart and brain.

5) Metabolism

The metabolism was studied by thin layer chromatography and bioautography. The administered PMDM was metabolized to 4″-deacyl-PMDM, maridomycin, 4″-deacyl-maridomycin and unknown metabolites.

6) Clinical results

Twenty-nine patients with infections in the field of surgery were treated with PMDM, which was effective in 19 patients (65.5%).

No noticeable side effects were found.