

耳鼻咽喉科領域感染症における MOM (9, 3''-di-O-acetyl midecamycin) の臨床的検討

本村 美雄・坂本 裕・松川 純一・幸田 弘

川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科

(昭和 55 年 5 月 23 日受付)

1979 年 5 月から同年 12 月までの 8 カ月間に川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科において、耳鼻咽喉科領域感染症である急性中耳炎 10 例と急性扁桃炎 9 例の計 19 例に 9, 3''-di-O-acetyl midecamycin (以下、MOM と略す) を投与し、その臨床的效果を検討し、以下の結果を得た。

1. MOM 投与量は 1 日量 600 mg とし、1 日 3 回に分けて経口投与し、投与日数は 2 日から 14 日間 (平均 6.2 日) で、総投与量は 1,200 mg から 8,400 mg (平均 3,694.8 mg) であった。
2. 臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とし、著効と有効の症例をもって有効率を示した。MOM 投与 19 例のうち、著効 9 例、有効 5 例、やや有効 3 例、無効 2 例で、有効率は 73.7% であった。
3. 病巣からの分離菌は、*Staphylococcus aureus*, β -hemolytic *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Micrococcus* であった。*Staphylococcus aureus* と β -hemolytic *Streptococcus* に対しては MOM は臨床的に有効であったが、*Pseudomonas* に対しては無効であった。
4. 各種臨床検査値は、MOM 投与が直接原因と思われる病的変動を示さなかった。
5. 副作用としては、発疹 1 例と胃部不快感 1 例を認めた。
6. 以上の結果を総合すると、MOM は耳鼻咽喉科領域感染症に臨床的に有用な Macrolide 系薬剤の 1 つと考えられる。

I. 緒 言

MOM (Fig. 1) は明治製菓 KK で開発された 16 員環 macrolide, midecamycin (以下、MDM と略す) の diacetyl 誘導体で、3'' 位にアセチル基を導入した点に構造上の特徴がある新しい経口用の抗生物質である。MOM は MDM とほぼ同等の *in vitro* での抗菌力をもち、またその代謝産物も MOM に近い有効性をもつものも確認されている。MOM は *in vivo* 試験では MDM よりかなり優れた臨床成績を示し、より有効性の高い抗生物質と期待されている。MOM は MDM より毒性が低く、吸収・排泄も MDM の約 2 倍以上で、また食事による影響を受けないという特徴があり、MOM の臨床用量

は MDM のそれよりも減少しうる可能性が示唆されている。

著者らは今回、MOM の提供を受け、耳鼻咽喉科領域の感染症に使用したので、その臨床成績について報告する。

II. 研究対象および研究方法

1. 対象

1979 年 5 月から同年 12 月までに川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科外来を訪れた、耳鼻咽喉科領域の感染症のうち、急性中耳炎と急性扁桃炎を MOM の対象とし、前者 10 例、後者 9 例に使用した。その詳細は Table 1 に示した。年齢分布は 18~58 才、性別では男性 8 例、女性 11 例であった。

2. 投与方法および投与量

成人では MOM 100 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 3 回食後に分服させた。投与期間は 7 日間を原則としたが、症例によっては 2~14 日間 (平均 6.2 日) 投与した症例もあった。総投与量は 1,200 mg~8,400 mg (平均 3,694.8 mg) であった。MOM の臨床効果を検討する関係上、他の化学療法剤を併用した症例はないが、急性中耳炎で

Fig. 1 Chemical structure of MOM

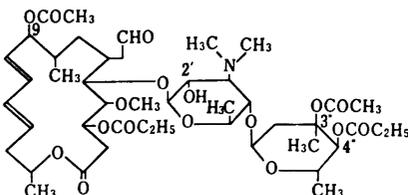


Table 1 Case presentation

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Method of administration			Bacterial isolates	Clinical result	Side effects	Remarks
					Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)				
1	N. N.	38	F	Acute purulent otitis media	600	7	4,200	no growth	Good	(-)	
2	S. O.	47	M	"	600	7	4,200		Good	(-)	
3	T. N.	32	M	"	600	7	4,200		Fair	(-)	Paracetesis at the end of administration
4	H. N.	27	M	"	600	7	4,200	<i>Micrococcus</i>	Excellent	(-)	
5	S. Y.	37	F	"	600	6	3,600		Excellent	(-)	
6	K. H.	58	F	"	600	7	4,200	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)	
7	M. T.	18	F	"	600	3	1,800	<i>Pseudomonas</i>	Poor	(-)	
8	K. K.	33	F	"	600	3	1,800	<i>Pseudomonas</i>	Poor	(-)	
9	Y. K.	45	F	"	600	2	1,200		Excellent	(-)	
10	M. K.	39	M	"	600	3	1,800		Excellent	(-)	
11	Y. K.	38	M	Acute lacunar tonsillitis	600	14	8,400	no growth	Fair	(-)	
12	T. W.	34	F	"	600	5	3,000	normal flora	Excellent	(-)	
13	S. O.	42	F	"	600	7	4,200	β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	(-)	
14	K. O.	38	M	"	600	7	4,200	normal flora	Good	(-)	
15	H. K.	26	M	"	600	7	4,200	normal flora	Excellent	(-)	
16	N. I.	24	M	"	600	7	4,200	<i>S. aureus</i>	Excellent	(-)	
17	T. K.	29	F	"	600	4	2,400	normal flora	Fair	Exanthema	
18	M. W.	35	F	"	600	7	4,200	β - <i>Streptococcus</i>	Good	(-)	
19	K. M.	30	F	"	600	7	4,200	β - <i>Streptococcus</i>	Good	Epigastric distress	

は、外耳道の清拭、鼓膜切開を行なった症例 (No. 3) があった。

3. 臨床効果の判定基準

MOM 投与による臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の4段階として行なった。各段階の判定基準は、以下に示したとおりである。

著効: MOM 投与4日以内に、全身状態が回復し、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛、排膿などが消失ないし治癒したもの。

有効: 同様状態が7日以内にほぼ軽快したもの。

やや有効: 7日の時点で治癒傾向を示すが、なお追加治療を要したもの。

無効: 治療開始後、まったく症状の改善、治癒傾向を示さないもの。

感染症において、薬剤の効果判定には起炎菌の消失を検索して行なうのが妥当であろうが、当科領域ではそれを行なうのは実際には困難な症例が多く、各疾患毎の症状の特殊性を十分に考慮して、各臨床症状の改善をパラメータとして効果判定を行なった。

有効率は、著効と有効を示した症例数の、総症例数に対する割合をもって示した。

4. 分離菌および薬剤感受性検査

起炎菌を検出する目的で、原則として中耳炎では耳漏を、扁桃炎では陰窩部膿栓を滅菌綿棒を使用して採取し、できるだけ速やかに当院細菌検査科にて塗抹、分離培養、同定を行ない、Disc 法により主要抗生剤の薬剤感受性検査を行なった。MOM については、最小発育阻止濃度 (以下、MIC と略す) の測定も行なった。その対照として EM の MIC についても示した。なお、MIC は日本化学療法学会法に準じて測定した。

III. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域疾患 19 例における MOM の個々の治療成績の詳細は Table 1 に示したとおりであった。19 全症例の性、年齢、診断名、MOM の投与量と期間、総投与量、検出菌、臨床効果、副作用、その他を Table 1 に示してある。そのうち MOM の疾患別の臨床効果を Table 2 に示した。著効は 19 例中 9 例、有効は 5

Table 2 Clinical results of MOM

Diagnosis	Clinical results				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute purulent otitis media	5	2	1	2	10
Acute lacunar tonsillitis	4	3	2	0	9
Total	9	5	3	2	19

例、やや有効は 3 例、無効は 2 例であった。有効率をみると、著効と有効例は 14 例で、有効率は 73.7% であった。

次に各疾患別の臨床成績について検討した。

1. 急性中耳炎

MOM を本疾患 10 例 (Nos. 1~10) に使用した。年齢は 18~58 才であった (Table 1)。

投与量は 1 日 600 mg を 3 回分服させた。No. 7 は *Pseudomonas* の検出された例で投与前には耳痛、耳閉感、難聴、鼓膜発赤などの症状はあったが、耳漏はなく、3 日後に鼓膜穿孔、耳漏を生じ、自、他覚症状の増悪をみた。このように *Pseudomonas* ではその薬剤感受性に一致して臨床効果も無効であった。だから菌検出の時点で MOM の投与を中止した。

本疾患に MOM を 2~7 日、平均 5.2 日間の投与を行ない、臨床効果を判定した。No. 3 では耳閉塞感が 7 日後の MOM 投与終了時点でも残存していたので、鼓膜切開を行ない、滲出液の排出があった。これ以後、耳閉塞感の消失をみた。本例に外科的処置を加えたので、その臨床効果の判定では 1 ランク下げてやや有効とした。

本疾患に対する臨床効果では、10 例中著効 5 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率は 70% であった。

2. 急性扁桃炎

MOM を本疾患 9 例 (Nos. 11~19) に使用した。年齢は 24~42 才であった (Table 1)。

投与量は 1 日 600 mg を 3 回に分服させた。

本疾患に MOM を 4~14 日、平均 7.2 日間の投与を行ない、臨床効果を判定した。No. 11 の咽頭痛は 2 日後から軽快し、膿栓も 2 日後に消失したが、扁桃の発赤、腫脹は 7 日後も残存し、14 日後に完全に消失したので、本例の臨床効果をやや有効とした。No. 17 は 2 日後でも咽頭痛、扁桃の軽度の腫脹、膿栓、リンパ節腫脹は残存したが、発赤は消失した。しかし、3 日目に発疹が出現したため翌 4 日目で MOM の投与を中止した。7 日後の再診時点では扁桃の軽度の腫脹、リンパ節腫脹を残すだけで、他の自、他覚症状は総て軽快した。本例の臨床効果の判定は MOM の投与中止時点で行なったので、やや有効とした。

本疾患 9 例に対する臨床効果では、著効 4 例、有効 3 例、やや有効 2 例で、有効率は 77.8% であった。

IV. 臨床成績と病巣分離菌との関係

1. 分類菌の種類

今回、MOM を投与した 19 例のうち細菌検査を行なったのは 14 例であった。2 例は無発育、12 例に分離菌

Table 3 Sensitivity of bacteria isolated from lesions

No. Bacterial isolates	MOM	MDM	EM	LCM	ABPC	CEX	MPIPC	LM	PC	KM	PLB	GM	DKB
6 <i>S. aureus</i>	##	##	##	##	##	##	##	##	##				##
7 <i>Pseudomonas</i>	-				-	-				##	##	##	##
8 <i>Pseudomonas</i>	-				-	-				+	##	+	+
13 β - <i>Streptococcus</i>		##	##	##	##	##	##	##	##				##
16 <i>S. aureus</i>	##	##	##	##	##	##	##	##	##				##
18 β - <i>Streptococcus</i>	##	##	##	##	##	##	##	##	##				##
19 β - <i>Streptococcus</i>	##	##	##	##	##	##	##	##	##				##

Table 4 Sensitivity to MOM and EM

Case	Bacterial isolates	MIC(μ g/ml)	
		MOM	EM
No. 6	<i>S. aureus</i>	3.125	0.39
No. 16	<i>S. aureus</i>	6.25	0.39
No. 18	β - <i>Streptococcus</i>	6.25	<0.1
No. 19	β - <i>Streptococcus</i>	3.125	<0.1
control	<i>S. aureus</i> FDA 209P JG-1	3.125	0.195
control	<i>E. coli</i> NIH JC-2	>100	50

の検査, 同定を行なえた。その内4例は *Streptococcus viridans*, *Neisseria* などの常在菌であった。病巣からの起炎菌としては *Streptococcus aureus* 2株, β -hemolytic *Streptococcus* 3株, *Pseudomonas* 2株, *Micrococcus* 1株の計8株であった (Table 1)。

起炎菌の検出は14例中8例, 57.1%であった。

2. 分離菌の薬剤感受性

分離菌のうち *Staphylococcus aureus* 2株, β -hemolytic *Streptococcus* 3株, *Pseudomonas* 2株についての主要抗生剤の薬剤感受性を Disc 法により測定し, Table 3 に示した。また *Staphylococcus aureus* 2株, β -hemolytic *Streptococcus* 2株については, MOM とその対照として EM の薬剤感受性を MIC 法にて測定し, Table 4 に示した。

なお, 1株は菌数少量であるため薬剤感受性検査を行なわなかった。また *Streptococcus viridans*, *Neisseria*

についても常在菌であるため薬剤感受性検査を行なわなかった。

3. 分離菌の薬剤感受性と臨床効果

分離菌の薬剤感受性と臨床効果との関係を Table 5 に示した。

Staphylococcus aureus 2株は, 急性中耳炎例 (No. 6) と急性扁桃炎例 (No. 16) から分離されたもので, MOM に感受性を示し, 臨床効果も著効で, 薬剤感受性と臨床効果の成績はよく一致した。

β -hemolytic *Streptococcus* 3株は, いずれも急性扁桃炎例 (No. 13, 18, 19) から分離されたものであった。No. 18 と No. 19 の2株は MOM に感受性を示した。No. 13 の1株は株の保存上の手違いから MOM の感受性を検査できなかった。しかし, 臨床効果は著効2例, 有効1例で薬剤感受性と臨床効果とはよく一致した。

Pseudomonas 2株は, 急性中耳炎例 (No. 7, 8) から分離されたものであった。MOM の感受性はなく, 臨床効果も無効であった。

以上の結果から, *Streptococcus aureus* と β -hemolytic *Streptococcus* では MOM は臨床的に有効であって, *Pseudomonas* では無効であった。

V. 臨床検査値の変動

MOM の投与が各種臨床検査値に及ぼす影響を調べるために, MOM の投与前と投与後の時点で臨床検査を行なった。その結果を Table 6, 7, 8 に示した。

臨床検査項目では, 造血機能として赤血球数, 白血球

Table 5 Interrelation between sensitivity and clinical response of MOM by bacterial isolates

Bacterial isolates	Sensitivity of MOM			Efficacy				Total
	(+)	(-)	Unknown	Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>S. aureus</i>	2	0	0	2	0	0	0	2
β - <i>Streptococcus</i>	2	0	1	1	2	0	0	3
<i>Pseudomonas</i>	0	2	0	0	0	0	2	2
Total	4	2	1	3	2	0	2	7

Table 6 Clinical laboratory findings (1)

No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Hematocrit (%)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	419		10,500		17.2		13.5		40.8	
3	408	455	12,400	8,200	20.9	23.9	13.6	14.5	42.1	44.5
6	418	392	10,600	8,800	21.0	22.0	12.9	13.0	39.6	38.2
7	390		7,700		11.2		12.7		38.8	
8	370		3,600		15.8		12.0		36.7	
10	471		7,200		20.7		15.8		45.7	
11	412	444	15,800	7,500	17.0	21.5	14.1	15.9	44.3	48.0
12	391		9,900		20.8		12.5		37.8	
13	417	401	12,900	6,300	20.4	19.8	11.3	11.3	35.5	34.5
15	436	426	5,000	5,000	17.0	19.6	15.1	14.6	44.4	41.5
16	422	437	7,400	11,000	19.0	25.7	14.0	14.4	40.6	41.9
17	458	417	6,700	7,000	19.9	18.3	13.5	13.4	39.4	40.1
18	404		16,000		24.1		11.8		38.4	
19	392	401	6,500	4,400	16.6	17.5	12.6	13.2	35.5	38.7

Table 7 Clinical laboratory findings (2)

No.	S-GOT		S-GPT		Al-Pase	
	before	after	before	after	before	after
1	16		4		102	
3	17	16	9	15	101	89
6	20	25	9	9	128	134
8	15	20	15	15	123	104
10	22		29		118	
11	55	30	29	14	191	140
12	16		13		77	
13	17	22	17	11	110	100
15	17		7		86	
16	25	24	24	25	139	135
17	30	33	31	30	112	110
18	28		20		118	
19	13	24	3	12	65	58

Table 8 Clinical laboratory findings (3)

No.	BUN		S-Creatinine	
	before	after	before	after
1	5.3		0.9	
3	9.8	11.4	1.0	1.2
6	17.4	19.7	1.2	1.2
8	17.1	14.3	0.8	0.8
10	12.1		1.1	
11	7.9	10.5	1.0	0.8
12	9.8		0.7	
13	12.5	10.2	0.7	0.6
15	11.3		1.0	
16	15.9	17.2	1.0	1.0
17	10.2	17.1	0.8	0.9
18	7.9		0.9	
19	10.7	10.4	0.8	0.8

数、血小板数、血色素量、ヘマトクリット値を (Table 6)、肝機能として S-GOT、S-GPT、Al-Pase を (Table 7)、腎機能として BUN、S-Creatinine を (Table 8) に、それぞれ指標として検討した。

全症例にできる限り臨床検査を実施しようとしたが、MOM を投与した 19 例中投与前の検査が行なえたのが 14 例で、投与後の再検査も行なえたのが 8 例であった。19 例中 5 例は MOM の投与前後ともに検査を行なえなかった。なお、表中の空欄は検査を施行していないことを意味している。

赤血球数では、病的変動はみられなかった。

白血球数でも、病的変動はみられなかった。

No. 19 で 6,500 から 4,400 に減少しているが、赤血球数、血小板数、血色素量、ヘマトクリット値には減少傾向が見られず、MOM による造血機能の障害は認められなかった。また No. 16 で 7,400 から 11,000 へと白血球増加の傾向が見られたが、赤血球数、血小板数、血色素量、ヘマトクリット値は微量であって、臨床効果は著効を示した。

血小板数、血色素量、ヘマトクリット値には、異常な病的変動は見られなかった。

S-GOT では、No. 11 の投与前は 55 とやや高値であ

るが、S-GPT は 29 であった。この症例は 1978 年 7 月 24 日の体检で S-GOT 47, S-GPT 46 と僅かな異常を指摘されていた。1978 年 8 月 17 日の再検では、S-GOT 22, S-GPT 15 を示し、とくに肝炎としての治療は受けなかった。MOM 投与開始が 1979 年 5 月 30 日で、この時の検査値が先述の投与前値である。1週間後の 1979 年 6 月 6 日では、S-GOT 21, S-GPT 20 で 2週間後の 1979 年 6 月 13 日の MOM 終了時では S-GOT 30, S-GPT 14 を示した。従って、この症例の肝機能検査値の変動は、MOM の投与と無関係なことを示唆している。

S-GPT, Al-Pase 値については、先述の No. 11 の投与前で、S-GPT 29, Al-Pase 191 とやや高値を示したが、投与後はいずれも正常化していて、MOM 投与による病的変比とは言えなかった。

BUN では、No. 6 で 17.4 から 19.7 に、No. 16 で 15.9 から 17.2 に、No. 17 で 10.2 から 17.1 に上昇したが、いずれも正常範囲内の変動で、病的変動とは断定できなかった。

S-Creatinine では、著明な変動は全く見られなかった。

以上のように、今回の症例では、MOM の投与が直接の原因と思われる各種臨床検査値の病的変動は認められなかった。

VI. 副作用

MOM を 19 例に投与して副作用の認められたのは、No. 17 と No. 19 の 2 例だけであった。その副作用は発疹と胃部不快感であった。その発現率は 10.5% であった。ショックその他の重篤な副作用は全く認められなかった。

No. 17 は 29 才、女性、急性扁桃炎例で、MOM を 1 日量 600 mg, 3 回分服投与し、3 日目に両上腕部と両大腿部に発疹が出現したため、翌 4 日目に MOM の投与を中止し、当院皮膚科を受診した。その際、MOM と発疹との関連性を指摘された。その後、他剤の投与も行なわず、7 日目には発疹は完全に消失した。本例の既往歴では、ピリン、PC で発疹を生ずるという薬剤アレルギーがあり、薬剤過敏症の体質が関連しているものと思われる。他の 18 例についての既往歴では、薬剤アレルギーは認められなかった。

No. 19 は 30 才、女性、急性扁桃炎例で、MOM を 1 日量 600 mg, 3 回分服投与し、3 日目に軽度胃部不快感が出現した。この時点から胃腸薬を併用することになり、翌日から胃部不快感は消失した。そのため MOM の投与は継続し、7 日目には急性扁桃炎は治癒した。

副作用の発現率が 10.5% とやや高率を示したが、今

回の研究では全症例数が 19 例と少数なことも関係している。MOM の投与例がさらに増加すれば、副作用の発現率の低下も期待できると思われる。しかし、他薬剤に過敏症である症例に対しては、他の一般の抗生剤の投与と同様に MOM の投与も慎重に行なうべきであろう。

VII. 考 按

耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症である急性中耳炎 10 例と急性扁桃炎 9 例の計 19 例に対し、新しい Macrolide 系抗生剤である MOM について 1 日量 600 mg の経口投与で検討した。MOM の臨床効果は、著効 9 例、有効 5 例、やや有効 3 例および無効 2 例で、有効率は 73.7% の成績であった。

MOM の分離菌別の治療効果は、*Staphylococcus aureus* と β -hemolytic *Streptococcus* では薬剤感受性と一致して有効であった。*Pseudomonas* では無効であった。*Pseudomonas* は慢性中耳炎ではしばしば検出されるが、今回の治験のように急性中耳炎では比較的稀にしか検出されない。急性中耳炎では *Staphylococcus* が検出されることが最も多い。*Pseudomonas* であれば MOM に感受性がないので、当然 MOM の臨床効果は無効である。今回の治験では *Pseudomonas* の検出が有効率の低下に影響を及ぼしたと考えられる。また急性中耳炎に *Pseudomonas* が検出されるからと言って、急性中耳炎に MOM を first choice に使用できない根拠にはならない。

各種臨床検査値には特記すべき病的変動は認めなかった。

MOM の副作用については、発疹 1 例と胃部不快感 1 例を認めた。

参 考 文 献

- 1) MOM 基礎資料。明治製菓 KK
- 2) 川島正好, 他: 外科領域における 9,3''-diacetylmidecamycin(MOM) の臨床試用成績。第 27 回日本化学療法会総会。福岡, 1979

CLINICAL INVESTIGATION OF MOM (9, 3''-di-O-acetyl
Midecamycin) IN THE ACUTE INFECTIONS OF THE
OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

YOSHIO HOMMURA, YUTAKA SAKAMOTO, JUNICHI MATSUKAWA and
HIROSHI MUTA

Service of Otorhinolaryngology, Kawasaki Municipal Hospital

The clinical effect of MOM (9, 3''-di-O-acetyl Midecamycin) was evaluated in 19 cases of the acute infections of the ear, nose and throat; 10 cases of the acute purulent otitis media, 9 cases of the acute lacunar tonsillitis. The following results were obtained from the clinical and laboratory studies.

1) The clinical results were excellent in 9 cases, good in 5 cases, fair in 3 cases and poor in 2 cases. The effect was observed in 73.7% of the patients treated.

2) The causative bacteria were; 2 strains of *Staphylococcus aureus*, 3 strains of β -hemolytic *Streptococcus*, 2 strains of *Pseudomonas* and 1 strain of *Micrococcus*. Clinically good results were obtained in the patients infected with *Staphylococcus aureus* and β -hemolytic *Streptococcus*.

3) No unfavourable influence was noticed on peripheral blood, liver function nor renal function by the administration of MOM.

4) As side effect with MOM, skin eruption was noticed in 1 case and slight epigastric distress in 1 case.

5) From the results of this series, MOM seems to be useful drug in the treatment of the acute infection of the ear, nose and throat.