

小児科領域における 9,3''-di-o-acetylmidecamycin (MOM)
の基礎的ならびに臨床的検討

藤井良知・篠崎立彦・目黒英典・柱新太郎・小池依子
帝京大学医学部小児科学教室

滝本 昌俊・沖 潤 一・吉 岡 一
旭川医科大学小児科学教室

高 瀬 愛 子・永 松 一 明
札幌市立病院小児科

青山 隆蔵・柿崎 良樹・大 西 彬
藤 田 誠・永田紀四郎・泉 幸 雄
国立弘前病院小児科
弘前大学医学部小児科学教室

菅谷 直子・難波 真美・沖本 由理
中 村 明・寺 島 周・上原すゝ子
千葉大学医学部小児科学教室

中 沢 進・佐 藤 肇・新納 憲司・平間 裕一
成 田 章・中沢 進一・近岡秀次郎・田添 克衛
昭和大学医学部小児科学教室
都立荏原病院小児科
総合高津中央病院小児科

柳沢 公二・保科 弘毅・市橋 治雄
杏林大学医学部小児科学教室

岩崎由紀夫・岩 田 敏・金光 岳文・城崎 慶治
服部 春木・若 林 良・小島 好文・倉辻 忠俊
砂川 慶介・老川 忠雄・小佐野 満・市橋 保雄
慶応義塾大学医学部小児科学教室
大和市立病院小児科

堀 誠・黒須 義宇・豊田 義清・杉田 守正
国立小児病院感染症科
東京慈恵会医科大学小児科学教室

南谷 幹夫・八 森 啓・南川 逸雄・鈴木 正敏
都立駒込病院感染症科

岩井直一・佐々木 明・種田陽一・溝口文子・中村はるひ
名鉄病院小児科

西村忠史・高島俊夫・広松憲二・田吹和雄・高木道生
大阪医科大学小児科学教室
舞鶴共済病院小児科

小 林 裕・春田 恒和・黒木 茂一・大倉 完悦

神戸市立中央市民病院小児科

(昭和 57 年 6 月 17 日受付)

MOM について基礎的ならびに臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* は MOM, MDM, EM に対して幅広い感受性分布を示したが、なかでも EM に対しては明らかな二峰性の分布を示した。そして低濃度での感受性ピークは MOM に対するピークよりも 1~3 管程度低い。しかし、これら 3 菌種の耐性株出現率をみると、いずれも EM に対するものが最も高い。*B. pertussis* は全株 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示したが、EM が最も優れていた。*H. influenzae* は全株 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示した。

2. 吸収・排泄は MOM ドライシロップ剤 10 mg/kg 投与 22 例, 20 mg/kg 24 例について検討した。血中濃度ピークの平均値は 10 mg/kg 投与の場合、投与後 1 時間で 0.756 $\mu\text{g/ml}$, 20 mg/kg 投与の場合、同様に投与後 1 時間で 1.01 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間後までの尿中回収率は 10 mg/kg 投与で平均 1.67%, 20 mg/kg で平均 2.46% であった。

3. 咽頭炎 39 例, 扁桃炎 57 例, 気管支炎 35 例, 肺炎 17 例, マイコプラズマ気道感染症 79 例, 猩紅熱 45 例, 百日咳 26 例, その他(中耳炎, *S. S. S.*) 2 例の計 300 例に対する臨床効果は、著効 53 例, 有効 174 例, やや有効 28 例, 無効 45 例で、有効率は 75.7% であった。1 日投与量より 20 mg/kg 以下, 21~30 mg/kg, 31~40 mg/kg, 41 mg/kg 以上の 4 群に分け、投与量別臨床効果をみたが、有効率においては、統計学的に有意差が認められなかった。細菌学的には、分離菌 117 株中 58 株 (49.6%) が消失した。副作用は 14 例 (3.70%) に観察され、発疹が 4 例, 下痢などの消化器異常が 10 例であった。肝障害などの重篤な副作用はみられなかった。また、検査値異常は GOT 上昇 3 例, GPT 上昇 2 例, GOT・GPT・ビリルビン上昇 1 例, 好酸球増多が 4 例観察されたが、比較的軽度なものであった。

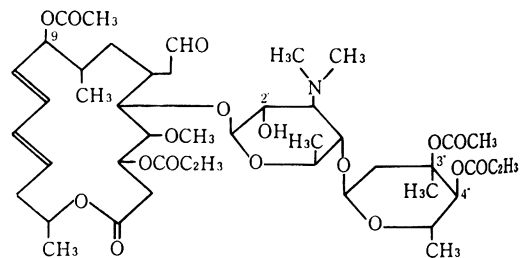
抗生物質の研究開発は近年とみに活発となり、新しいいく種類の薬剤はすでに臨床使用されている。その主流は β -ラクタム系、特にセフェム系抗生物質である。そして実際の臨床の場では抗生物質の発展に伴う感染症の変貌に対応し種々の系の抗生物質が適切に使用されているのが現状である。

さて、マクロライド系抗生物質は、従来、軽症および中等症の呼吸器感染症の選択薬剤として使用され、マイコプラズマ感染症には特に繁用されている。今回、明治製菓研究所で開発された 9,3'-di-o-acetylmidecamycin (MOM) はマクロライド系抗生物質 Midecamycin (MDM) の誘導体で、ラクトン環の 9 位の位置とその環に結合した糖類の 3' 位に 2 個のアセチル基が導入された構造をもつものである (Fig. 1)。マクロライド系抗生物質は本来苦味が強いが、本剤はアセチル基の導入によって特有の苦味がほとんどなくなり、服用はより容易となっている。さて、本剤の抗菌域、抗菌力は原物質の MDM とほぼ同等であるが、動物感染実験での ED_{50} は MDM の約 1/2~1/10 であり、優れた *in vivo* 抗菌活性を有することが明らかにされた。この理由には、本剤が肝で代謝を受けた際に生成される種々の代謝物が MDM

とほぼ同等の抗菌力を有すること、また臓器移行の良いことによると考えられている^{1,2)}。さらに製剤学的な特徴として、本品は非晶体 (amorphous) として製剤化され、吸収の点でも良くなっている³⁾。

ところで、本剤に関しては、1978 年より成人領域において基礎的・臨床的検討が行なわれ、研究成績も多い^{4~6)}。また、本剤は幼若動物を用いた急性・亜急性毒性試験でも成熟動物と同様毒性の少ないことが確認され、吸収試験の結果、その血中への移行は成熟動物の結果とほぼ同等であることも確かめられた。

Fig. 1 Chemical structure of MOM



MOM (9,3'-di-o-acetylmidecamycin)

そこで、われわれは以上の基礎的ならびに成人領域での有効性と安全性に関する諸成績を充分検討し、小児における MOM の基礎的および臨床的検討を 13 施設の共同研究で実施したので、その成績について述べる。

I. 研究材料および方法

1) 試験薬剤

吸収・排泄試験および臨床試験に使用した MOM はドライシロップ剤で、1g 中に MOM 100 mg 力価を含有するものである。

2) MOM 感受性測定

感受性測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾に準じ、heart infusion agar を用いて寒天平板希釈法で実施した。接種菌量は 10^8 cells/ml とした。また、MOM は水に難溶であるため、各薬剤溶液の調整にはメタノールを用いた。

被検菌は臨床例より分離した *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* であるが、一部は最近、臨床例より分離された保存株を用いたものもある。*H. influenzae* は MOM と MDM の感受性を、その他の菌種については、それぞれ MOM, MDM, Erythromycin (EM) の感受性を測定し比較した。

3) MOM の血中ならびに尿中濃度測定

血中濃度および尿中排泄量の測定は MOM 微量定量法に準じて行なった。すなわち、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、Mycin assay agar (pH 7.8~8.0; 共栄製薬製)を用い薄層カップ法あるいはディスク法で測定した。標準溶液ならびに検体希釈には、血中濃度測定の場合は Moni-trol I と 0.1M リン酸緩衝液 (pH 8.0) の等量混合液を、尿中濃度測定には 0.1M リン酸緩衝液 (pH 8.0) を用いた。また、測定感度を高めるための変法として接種菌量を 10^3 ~ 10^4 cells/ml とし、検定培地の種層を 6 ml にする方法も採用した。血中濃度測定に際しての採血は、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間に行なった。尿中排泄量の測定は血中濃度と併行して実施した。投与後 2, 4, 6 時間までそれぞれ全尿を回収して測定し、投与量との比をもって排泄率を表わした。

II. 研究成績

1. 臨床分離菌の MOM 感受性

1) *S. aureus* の MOM 感受性 (Fig. 2A)

薬剤により MIC 測定株数は多少異なるが、*S. aureus* 114 株の MOM 感受性分布をみると、そのピークは、0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、一方 MDM は 0.78 および 1.56 $\mu\text{g/ml}$, EM は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみら

れた。MOM と MDM はほぼ同様の感受性であったが、EM は 1~3 管程度良い抗菌力を示した。しかし、感受性分布をみると、MOM では 0.2 から 6.25 および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布していたが、EM では MOM に比べ幅広く、0.05 から 12.5 および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた。また 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した耐性株の出現頻度は、MOM, MDM, EM でそれぞれ 20.2, 24.5, 32.3% であり、MOM が最も低い。

2) *S. pyogenes* の MOM 感受性 (Fig. 2B)

S. pyogenes 144 株の感受性分布は MOM, MDM, EM の各薬剤とも幅広く、MOM と MDM はほぼ類似の分布を示した。EM に対しては 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に明らかな二峰性分布ピークがみられた。12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した耐性株の出現頻度をみると、MOM 16.7%, MDM 15.0%, EM 24.3% であり、*S. aureus* より出現頻度は低い。

3) *S. pneumoniae* の MOM 感受性 (Fig. 2C)

薬剤によりその株数が異なるが、*S. pneumoniae* 35 株の MOM 感受性分布は、2 株を除き 0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、感受性ピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で 35 株中 31 株 (88.6%) が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止された。一方、MDM の感受性分布は 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ でピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、EM では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の二峰性の感受性分布ピークがみられ、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した株は MOM で 2 株 (5.7%), MDM ではなく、EM で 5 株 (29.4%) であった。すなわち、MOM に比べ EM では耐性株の出現頻度が高かった。また、*S. pneumoniae* では、前記 2 菌種に比べ MOM, MDM 耐性株の出現頻度ははるかに低かった。

4) *B. pertussis* の MOM 感受性 (Fig. 2D)

B. pertussis の感受性は 9 株について測定した。MOM, MDM に対する感受性はいずれも 0.1 から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが、EM では全株 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止され、MOM, MDM よりも 1~3 管程度良い抗菌力を示した。

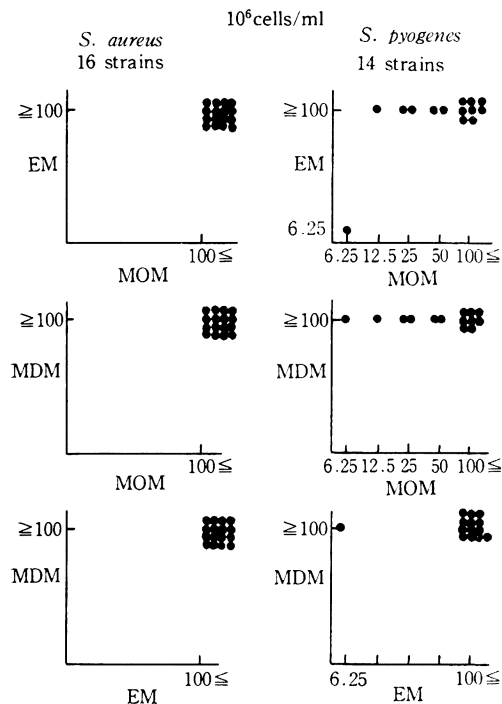
5) *H. influenzae* の MOM 感受性 (Fig. 2E)

H. influenzae 12 株の感受性は MOM と MDM のみ測定された。その感受性は両薬剤とも全株 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

6) MOM 耐性 *S. aureus*, *S. pyogenes* (MIC ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$) の MDM, EM 感受性相関 (Fig. 3)

MOM, MDM, EM に対する感受性が同時に測定された臨床分離菌の中で MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ ないし以上を示したものは、*S. aureus* 16 株、*S. pyogenes* 14 株であった。これらの菌株の感受性相関をみてみると、*S. aureus*

Fig. 3 Crossing-over susceptibility distribution of resistant strains ($\text{MIC} \geq 100 \mu\text{g/ml}$) to MOM, MDM or EM



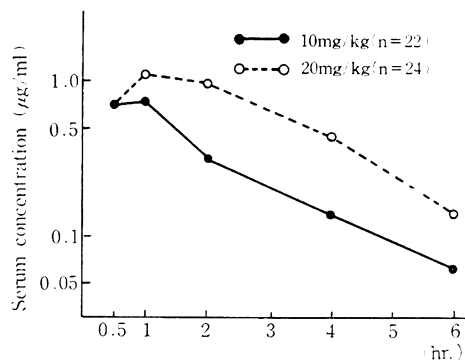
の感受性は全株3薬剤に対していずれも $100 \mu\text{g/ml}$ ないし以上で完全な交叉耐性がみられた。しかし、*S. pyogenes* では、MDM と EM の間には1株を除き完全な交叉耐性がみられたが、MOM と EM、MOM と MDM との間では、20株中14株が $100 \mu\text{g/ml}$ ないし以上の濃度に発現し、完全な交叉耐性を示した。しかし MOM には EM の間で5株、MDM との間で6株が良い感受性を示した。

2. MOM の吸収および排泄

4歳3か月から14歳1か月の患児22例の治療中に、体重 kg 当り MOM 10 mg 力価の本剤を、また2歳から16歳の患児24例に同様に体重 kg 当り MOM 200 mg 力価の本剤を空腹時に経口投与し、血中濃度ならびに尿中排泄量を測定した。

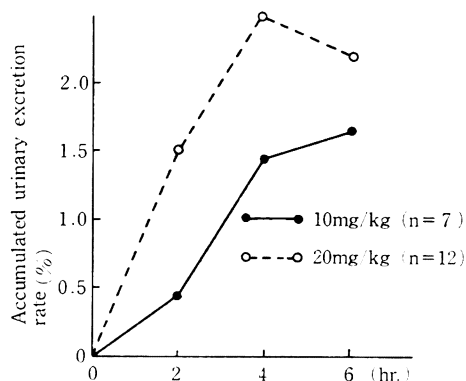
MOM を体重 kg 当り 10 mg 力価投与した場合、その血中濃度は投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間でそれぞれ平均 0.71, 0.76, 0.32, 0.14, 0.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、体重 kg 当り 20 mg 力価経口投与した場合は、それぞれ平均 0.72, 1.01, 0.96, 0.44, 0.14 $\mu\text{g/ml}$ で、標準偏差値からも実測値にはかなりのバラツキが認められた。なお、半減期はそれぞれ 0.96, 1.01 時間であった (Fig. 4)。尿中排泄は体重 kg

Fig. 4 Mean serum concentrations of MOM. MOM was measured by bioassay method. Dry syrup of MOM was administered at the fasting time



Dose mg/kg	Mean serum concentration \pm S.D. ($\mu\text{g/ml}$)					$T_{1/2}$
	30min	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	
10	0.707 ± 0.820	0.756 ± 0.663	0.315 ± 0.347	0.143 ± 0.240	0.063 ± 0.163	0.96 hr.
20	0.719 ± 1.195	1.010 ± 1.135	0.961 ± 0.953	0.437 ± 0.656	0.139 ± 0.297	1.01 hr.

Fig. 5 Mean urinary excretion rates of MOM. MOM was measured by bioassay method. Dry syrup of MOM was administered at the fasting time



Dose mg/kg	Mean value \pm S.D.	Time (hr.)			
		0-2	2-4	4-6	0-6
10	Urinary excretion (mg)	1.00 \pm 0.865	3.36 \pm 7.27	0.647 \pm 0.614	4.92 \pm 7.68
	Urinary excretion rate (%)	0.440 \pm 0.547	1.02 \pm 2.20	0.238 \pm 0.300	1.67 \pm 2.30
20	Urinary excretion (mg)	7.21 \pm 7.28	7.43 \pm 14.7	1.00 \pm 0.695	12.3 \pm 12.0
	Urinary excretion rate (%)	1.50 \pm 1.57	0.96 \pm 1.38	0.20 \pm 0.03	2.20 \pm 1.48

当り 10 mg および 20 mg 力価投与で投与後6時間まで検討した。その例数は 10 mg 力価投与で7例、20 mg 力価投与で12例で、12例中4例は6時間後までの全尿

Table 1 The number of cases treated with MOM dry syrup

The number of all cases treated with MOM (The number of cases used to investigate side effects of MOM)	378cases
The number of cases used to analyse	300cases
The number of cases excluded from the object to analyse *	78cases
* Items	
Viral infections	20cases
Use together with another antibiotics or shortage of MOM treatment	6cases
Others	52cases

Table 2 Distribution of daily dose and daily times

Daily dose (mg/kg) \ Daily times	3 times	4 times	Total
* ~ 20	51	33	84
21 ~ 30	82	17	99
31 ~ 40	41	49	90
41 ~ *	6	21	27
Total	180	120	300

* Minimum daily dose : 12.3mg/kg,
Maximum daily dose : 53.3mg/kg

中排泄量だけを検討した。検討症例はいずれも血中濃度測定と同一例であった。6時間までの尿中排泄量は体重 kg 当り 10 mg 力価, 20 mg 力価投与でそれぞれ平均 4.92, 12.3 mg, 排泄率はそれぞれ平均 1.67, 2.20% であった。投与後 2, 4, 6 時間のいずれにおいても体重 kg 当り 20 mg 投与時の排泄率が良かった (Fig. 5)。

3. MOM の臨床研究成績

1) 対象ならびに用量・用法

(1) 対象症例

MOM の投与を受けた患児は 378 例で、このうち 300 例を解析対象とした。すなわち、ウイルス感染の疑いのあるもの 20 例、他の抗生物質との併用あるいは投与期間の不充分のもの 6 例、臨床効果を判定しうる経過の観察が確実にできなかったもの 52 例、計 78 例を解析より除外した (Table 1)。そして、これらはいずれも臨床効果の検討からは脱落例としたが、副作用検討の資料は得られたため副作用調査に加えた。

(2) 性・年齢分布

解析対象 300 例のうち、男児は 173 例、女児は 127 例であった。3 か月未満のものが男児で 3 例、女児で 4 例で、表示のように大部分が幼児、学童で、男女それぞれ 60.1%, 60.6% を占めた。全体としてみると、男女ともその比率はほとんど同一で背景はほぼ同等であった (Fig. 6)。

(3) 投与量ならびに用法

MOM の 1 日投与量、投与回数、投与日数をみると (Table 2, Fig. 7), 1 日投与量では 20mg/kg 以下の投与例が 84 例, 21~30mg/kg 投与例が 99 例, 31~40mg/kg 投与例が 90 例, 41mg/kg 以上投与した例が 27 例であった。41mg/kg 以上の投与例を除くと、ほぼ投与量別例数は同じであった。20mg/kg 以下の投与例では、1 日 3 回投与が 51 例, 4 回投与が 33 例と 3 回投与例が 60.7% を占めた。21~30mg/kg 投与例では、1 日 3 回投与が 82 例と多く 82.8% を占めた。31~40mg/kg 投

Fig. 6 Sex and age distribution of analysed cases

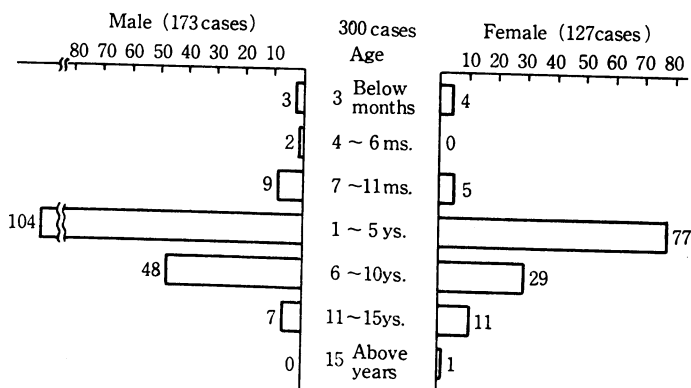
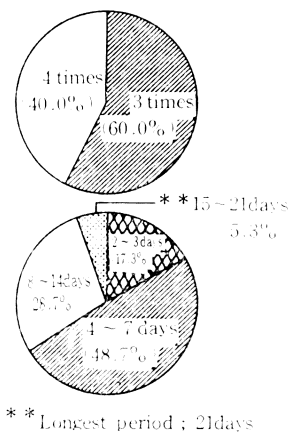


Fig. 7 Distribution of daily times and duration



与例では、1日3回投与が41例、4回投与が49例とほぼ同数、41mg/kg以上の投与例では、1日4回投与が21例と多く77.8%を占め、投与量が多くなるに従って1日4回の投与例が多くなっており、全体として1日3回投与例が180例(60.0%)、4回投与例が120例(40.0%)で3回投与例が多い。

また、投与日数は4～7日間投与例が48.7%とほぼ半数を占めた。次いで8～14日間投与例(28.7%)、2～3日間投与例(17.3%)、15～21日間投与例(5.3%)であり、最長投与日数は21日であった。すなわち、7日間未満の投与例が66.0%を占め軽・中等症の対象疾患が多かったことを反映している。8日間以上の投与例はそのほとんどがマイコプラズマ肺炎および百日咳症例であった。

2) 治療成績

(1) 疾患別臨床効果

解析対象症例の疾患別臨床効果はTable 3に示した。臨床効果の判定は従来、新抗生剤小児科領域共同研究会で用いている藤井の方法⁸⁾に準じた。すなわち、本剤投与後48時間以内に主要症状が消失したものを著効とし、72時間以内に著明な改善を示したものを有効、やや改善したものをやや有効、それ以外を無効とした。その結果、咽頭炎は39例で著効4例、有効30例で有効率87.2%、扁桃炎は57例で著効16例、有効27例で有効率75.4%、気管支炎は35例で著効5例、有効17例で有効

Table 3 Clinical results of MOM(1)

Diagnosis	No. of cases	Exellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pharyngitis	39	4	30	2	3	34/39(87.2)
Tonsillitis	57	16	27	6	8	43/57(75.4)
Bronchitis	35	5	17	4	9	22/35(62.9)
Pneumonia	17	2	13	1	1	15/17(88.2)
Mycoplasma respiratory tract infection	79	20	44	6	9	64/79(81.0)
Scarlet fever	45	4	27	4	10	31/45(68.9)
Whooping cough	26		16	5	5	16/26(61.5)
Others *	2	2				2/2
Total	300	53	174	28	45	227/300(75.7)

* S.S.S.S. : Otitis media

Table 4 Clinical results of MOM (2)
In this table, we evaluated for only the cases that causative organisms were confirmed.

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pharyngitis	31	3	23	2	3	26/31(83.9)
Tonsillitis	40	10	23	1	6	33/40(82.5)
Bronchitis	14	1	7	1	5	8/14(57.1)
Pneumonia	7	2	5			7/7
Mycoplasmal respiratory tract infection	79	20	44	6	9	64/79(81.0)
Scarlet fever	45	4	27	4	10	31/45(68.9)
Whooping cough	26		16	5	5	16/26(61.5)
Others	2	2				2/2
Total	244	42	145	19	38	187/244(76.6)

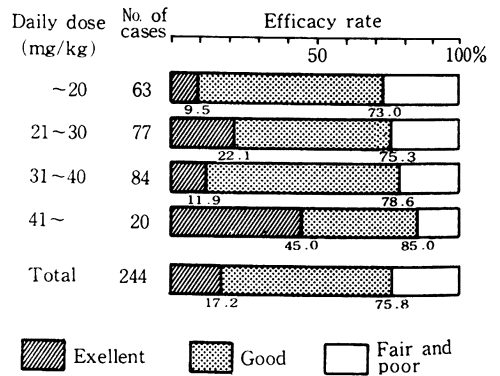
率 62.9%，肺炎は 17 例で著効 2 例，有効 13 例で有効率は 88.2%，マイコプラズマ気道感染症は 79 例と最も多く，それは肺炎 71 例，気管支炎 8 例であったが，著効 20 例，有効 44 例で有効率は 81.0% であった。猩紅熱は 45 例で著効 4 例，有効 27 例で有効率 68.9%，百日咳は 26 例で著効はなく，有効例が 16 例で有効率は 61.5% であった。その他に S. S. S. と中耳炎が各 1 例ずつありいずれも著効例であった。全体として 300 例中著効 53 例，有効 174 例で 75.7% の有効率であった。

Table 4 には解析対象のうち病因の明確な症例，すなわち起炎菌の明らかな症例およびマイコプラズマ，百日咳では臨床検査所見に加え有意の抗体上昇がみられた症例に限定して，疾患別臨床効果を検討した成績を示した。総例数は 244 例で著効 42 例，有効 145 例で有効率は 76.6% と Table 3 に示した成績とはほぼ同様の傾向であった。

(2) 1 日投与量別臨床効果

特に病因が明確に把握できた 244 症例につき 1 日投与量と臨床効果をみると図 (Fig. 8) のように 20mg/kg 以下の投与例は 63 例，21~30mg/kg 投与例は 77 例，

Fig. 8 Clinical effects for four different groups of daily dose



In the excellent rate of above 41 mg/kg/day treatment group, the difference compared with those of other three treatment groups was statistically significant. (P<0.05) For the efficacy rates of four treatment groups, the difference was not statistically significant.

Table 5 Bacteriological effects of MOM

Isolated organisms	No. of strains					Disappearance rate (%)
	Disappeared	Reduced	Exchanged	Unchanged	Recurred	
<i>S. aureus</i>	9		1	2		10/12 (83.3)
<i>S. pneumoniae</i>	7	1	3	2		10/13 (76.9)
<i>S. pyogenes</i>	26	10		32	1	26/69 (37.7)
<i>β-Streptococcus</i>	1	1		2		1/4 (25.0)
<i>H. influenzae</i>	8	1		7		8/16 (50.0)
<i>B. pertussis</i>	1					1/1
Mixed infection	1		1			2/2
Total	53	13	5	45	1	58/117(49.6)

31~40mg/kg 投与例は 84 例と大差はなかったが、41 mg/kg 以上の投与例は 20 例と他の 3 群に比べ少数であった。有効率はそれぞれ 73.0%, 72.7%, 78.6%, 85.0 %で、41mg/kg 以上投与例でやや高く、著効率も投与量の増加に伴い高くなる傾向を認めた。しかし、WILCOXON の順位と検定法で統計学的にこの 4 群間を比較検定すると、20 mg/kg 以下の投与群と 21~30 mg/kg 投与群および 31~40mg/kg 投与群の間には有意差は認められなかったが、41mg/kg 以上の投与群とこれら 3 群の間には 5 %未満の危険率で統計学的有意差が認められた。そこで FISHER の直接確率計算法で有意差発現の個所を細分してみると、著効・有効例では有意差が認められなかったが、著効例に限定すると統計学的有意差が認められた。したがってこの有意差発現は著効率に起因するものであった。しかし、この 41mg/kg 以上の投与群の 20 症例ではマイコプラズマ気道感染症が 11 例、扁桃炎が 5 例と Table 4 に示すように著効率の高い疾患群の症例がこの 80% を占めているためその影響が大きい。

(3) 細菌学的効果

Table 5 に示すように除菌率でみると、*S. aureus* は 83.3%, *S. pneumoniae* は 76.9% の除菌率であった。*S. pyogenes* は 69 株と今回の試験では最も多く分離され、全分離株中 59.0% を占めたが、26 株が消失し除菌率は 37.7% と低かった。A 群以外の *β-Streptococcus* が 4 株分離され、そのうち 1 株が消失し、*S. pyogenes* とほぼ同様の結果であった。*H. influenzae* は 16 株分離され除菌率は 50% で、*B. pertussis* は 1 株分離されたが MOM 投与により消失した。混合感染は 2 例みられ、1 例に *S. aureus* と *S. pneumoniae* が、他の 1 例に *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が検出された。MOM 投与によりこの 4 株はいずれも消失した。すなわち、分離菌総数 117 株中 53 株が消失、13 株が減少、5

Table 6 Side effects of MOM

Clinical side effects		(In 378 cases)	
	No. of cases observed the side effect	Appearance rate (%)	
Exanthema	4	(1.06)	
Diarrhea	5	(1.32)	
Diarrhea and abdominal pain	2	(0.53)	
Diarrhea and blood in stool	1	(0.26)	
Nausea and vomiting	2	(0.53)	
Total	14	3.70%	

Abnormal laboratory findings			
	No. of examined cases	No. of cases observed the ab. lab. fin.	Appearance rate (%)
Elevation of GOT	158	3	(1.90)
Elevation of GPT	159	2	(1.26)
Elevation of GOT, GPT and total bilirubin	31	1	(3.23)
Eosinophilia	146	4	(2.74)
Total		10	

株が菌交代、45 株が不変、1 株、*S. pyogenes* が再検出され除菌率は 49.6% であった。菌交代を起こした 5 例ではそれぞれ *S. pyogenes* (2 株)、*S. aureus*、*H. influenzae*、グラム陰性桿菌に交代した。以上の結果から *S. aureus* と *S. pneumoniae* は MOM 投与により比較的良く除菌されたが、*S. pyogenes* の除菌率は悪かった。

(4) 副作用

MOM 投与による異常臨床症状・所見の有無を 378 例について検討した。その結果は Table 6 に示すとおりで下痢が 5 例 (1.32%) と最も多く、次いで発疹、下痢・腹痛、下痢・血便で、14 例にみられ発現率は 3.70% であった。なお血便は便表面に少量の血液が付着する程度の軽症で、MOM 投与中に消失しており本剤との関係は不明であった。また、血液・尿生化学的臨床検査で投与後に検査値異常を認めたのは GOT 上昇が 3 例 (38→44, 38→47, 32→52 U/L), GPT 上昇が 2 例 (38→64, 32→61 U/L), GOT・GPT・ビリルビン上昇が 1 例 (40→65, 14→43 U/L, 0.4→1.1 mg/dl), 好酸球増多が 4 例 (2→13%, 1→13%, 4→14%, 1→10%) と合計 10 例であった。そしてそれらの発現率は GOT 上昇が 1.90 (3 例/158 例) %, GPT 上昇が 1.26 (2 例/159 例) %, GOT・GPT・ビリルビン上昇が 3.23 (1 例/31 例) %, 好酸球増多が 2.74 (4 例/146 例) % であった。これらの異常値はいずれも軽度であり、また、他に特記すべき異常所見は認められなかった。

III. 考察

MDM のジアセチル体である MOM はマクロライド系抗生物質に共通の肝で代謝を受けるが、その代謝物は MDM とほぼ同等の抗菌力を有し、また、他のマクロライド系抗生物質に比べ非晶体制剤のため吸収が良いという利点を有している。このため MDM に比べると血中濃度は高く、また *in vitro* の抗菌力は MDM とほぼ同等であるが *in vivo* の ED₅₀ は MDM の 1/2~1/10 の値が得られている。また、EM と異なり MOM は耐性非誘導型の薬剤であり⁹⁾、マクロライド系抗生物質使用時にしばしばみられるアレルギー性肝炎を起こすことも少ない¹⁰⁾。すでに成人領域では通常のマクロライド系抗生物質使用量の半量でほぼ同等の臨床効果が得られている。

今回、小児科領域で MOM の基礎的・臨床的検討を実施したが、その結果、抗菌力に関しては検討した 5 菌種において MOM と MDM はほぼ同等の感受性分布を示した。特に EM は *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* のいずれにおいても二峰性の感受性分布を示し、低濃度での感受性ピークは MOM, MDM に比べいずれも 1~3 管程度低いが、耐性株の出現頻度はいずれの菌株においても MOM, MDM より高かった。*S. aureus* では 100 µg/ml 以上濃度に発育する高度耐性株の出現頻度は MOM で 20.2%, EM で 32.3% であり、*S. pyogenes* では感受性分布が幅広く、12.5 µg/ml 以上濃度に発育する耐性株の出現頻度をみると MOM で 16.7%, EM で 24.3% であった。この成績は従来いわれているマクロライド系抗生物質に対する耐性率からみ

ると低いが、20~30% の耐性菌の存在ことが確認された。これらの耐性株の 3 薬剤間の交叉耐性を調べると、*S. aureus* では調査可能であった 16 株全株に交叉耐性が認められたが、*S. pyogenes* では EM に比べ 1~4 管程度 MOM に対して感受性の良い株が数株認められた。今回、*S. aureus* に対しては全株交叉耐性が認められたが *S. aureus* でも EM 耐性で MOM 感受性株の存在することも報告されている⁸⁾。今回、得られた *S. aureus* 感染症に対する細菌学的効果は 83.3% と良いが、症例が少なく今後の検討が必要である。一方、*S. pyogenes* 感染症に対する細菌学的効果は 37.7% とかなり低く、マクロライド系抗生物質に対する *S. pyogenes* の感受性の低下が指摘されている近年、今回の MOM に関する基礎的・臨床的成績からもその使用に際しては慎重であることが要求される。特に吸収・排泄試験成績では 10 mg/kg 投与の血中濃度ピークは 0.76 µg/ml であり、一方 MOM 0.39 µg/ml 以下濃度に感受性を示した株数の百分率を計算すると 52.8% となり、吸収にかなりのバラツキがあること、全例 1 回 10 mg/kg 投与ではないことなどを考え合わせると今回得られた菌消失率はほぼ感受性分布の結果と一致していると思われる。*S. pneumoniae* ではほとんどの株が 0.78 µg/ml 以下の良い MOM 感受性を示し、今回得られた細菌学的効果も消失率 76.9% とほぼ感受性分布の結果と一致した。*B. pertussis* については 9 株全株が 0.39 µg/ml 以下の感受性を示し MOM が同菌種に対し良い抗菌力を有することがわかった。*H. influenzae* では分離菌全株とも MOM に対し耐性を示したが、得られた菌消失率は 50% で抗菌力だけでは説明がつかなかった。

MOM の吸収・排泄を検討した結果、平均血中最高濃度 (空腹時投与) は 10 mg/kg, 20 mg/kg のいずれの投与量においても投与後 1 時間にみられ、最高濃度は 10 mg/kg 投与で平均 0.76 µg/ml, 20 mg/kg 投与で平均 1.01 µg/ml, 半減期はそれぞれ 0.96 時間, 1.01 時間であった。また、得られた実測値 (平均値) を one compartment model に適用するとほぼ simulation curve 上に位置していた。AUC 値を計算すると 10 mg/kg 投与では 1.694, 20 mg/kg 投与では 4.187 の値が得られ dose response を示した。成人の結果⁴⁾と比較するとほぼ同様の吸収パターンを示したが、最高濃度は成人 600 mg 投与で約 2 µg/ml, 小児では 20 mg/kg 投与で約 1 µg/ml であった。他剤、特に EM の小児における経口吸収の結果⁹⁾と比較すると EM estolate の吸収は良いが、EM ethylsuccinate の吸収は今回の MOM の結果と良く類似していた。尿中排泄率は 10 mg/kg 投与では投与後 6 時間までで 1.67%, 20 mg/kg

投与では 2.46% と 10mg/kg 投与の方が若干低かったが成人の結果とはほぼ同一であった。従来のマクロライド系抗生物質の尿中排泄率は低いが本剤も同様の傾向を示した。

臨床検討は小児感染症 378 例について行なった。対象は外来患者が主であるため追跡不十分な症例が 52 例あり、ウイルス感染なども含め 78 例が脱落例となった。対象患児の男女比は約 3 : 2 で男女とも 1 ~ 5 歳の患児が最も多く全体の 60.3% を占めた。1 日投与量は 21~40mg/kg が多く、また投与回数も 3 回分割投与が最も多かった。なお、投与量が増えるに従い 4 回投与が多くなる傾向にあった。全体としては 1 日 4 回投与は 40.0% であった。投与日数は 1 週間以内が多く全体の 66% を占め、軽・中等症の対象患児が多かったことを反映している。投与日数が 8 日以上となった症例はほとんどがマイコプラズマ感染症と百日咳であった。起炎菌の明確な症例の臨床効果で有効率が 80% 以上であった疾患は咽頭炎、扁桃炎とマイコプラズマ気道感染症であった。肺炎は全例有効以上であったが例数が少ないため有効率は論じ難い。著効率では扁桃炎が最も高く (28.1%)、次いでマイコプラズマ気道感染症 (25.3%) であった。これらのことから軽・中等症の上気道感染症とマイコプラズマ気道感染症に対して MOM は良い臨床効果を上げるものと考えられる。猩紅熱に対する有効率は 68.9% と低かったが *S. pyogenes* に対する細菌学的効果の低い (菌消失率が 37.7%) ことを考え合わせても今後本疾患に対する本剤使用には慎重を要する。1 日投与量別の臨床効果をみてみると、疾患群別では 20mg/kg 以下、21~30mg/kg、31~40mg/kg および 41mg/kg 以上の投与群に分けた場合、症例数の不足もあり統計学的な解析は困難であったが、扁桃炎では投与量が増えるに従って有効率が高くなる傾向を認め、特に 41mg/kg 以上の投与群では著効率が他の 3 投与群に比

べ高かった。また、マイコプラズマ肺炎でも同様の傾向が認められた。総合的な検討では 20mg/kg 以下の投与群と 21~30mg/kg、31~40mg/kg の 3 群間には統計学的に著効率、有効率とも有意差が認められなかった。しかし、41mg/kg 以上の投与群ではその著効率が他の 3 群に比べ良く 5.0% 未満の危険率で有意差を認めた。この群はマイコプラズマ気道感染症が過半数を占めており背景の違いが有意差に影響していると考えられる。したがって本剤の 1 日投与量は 20~40mg/kg、3 ~ 4 回分割投与が適当ではないかと考えられる。

細菌学的効果では *S. aureus* と *S. pneumoniae* にはいずれも 80% 近い菌消失率がみられたが、*S. pyogenes* では 37.7% と低い。しかし、今回分離された *S. pyogenes* のうちで咽頭炎、扁桃炎患児から分離された *S. pyogenes* と猩紅熱患児から分離された *S. pyogenes* に対する細菌学的効果を比較すると (Table 7)、咽頭炎・扁桃炎患児から分離された 28 株の *S. pyogenes* のうち 17 株は消失し、消失率は 60.7% であったのに対し猩紅熱患児より分離された 37 株では 5 株 (13.5%) しか消失しなかった。なお、両疾患より分離された *S. pyogenes* に対する MOM の MIC は 0.39~25 μ g/ml で疾患による MIC の偏りはなく原因ははっきりしない。

副作用として臨床的異常症状の発現は 378 例中 14 例にあり発現率は 3.7% であった。すなわち発疹 4 例、下痢などの消化器異常症状が 10 例にみられた。臨床検査値異常は 10 例に現われ、GOT 上昇が 158 例中 3 例 (1.90%)、GPT 上昇が 159 例中 2 例 (1.26%)、GOT・GPT・ビリルビン上昇が 31 例中 1 例 (3.23%)、好酸球増多が 146 例中 4 例 (2.74%) であった。また、マクロライド剤は一般に服用の際に苦いが、本剤はほとんど苦味がなく、味もよく、小児の場合その服用は容易であり、服薬拒否の報告は全くみられなかった。

Table 7 Bacteriological effects of MOM to *S. pyogenes* isolated from different diagnoses

Diagnosis	No. of strains					Disappearance rate (%)
	Disappeared	Reduced	Exchanged	Unchanged	Recurred	
Pharyngitis	8			1		8/9 (88.9)
Tonsillitis	9	5		5		9/19 (47.4)
Bronchitis	2					2/2
Pneumonia	2					2/2
Scarlet fever	5	5		26	1	5/37 (13.5)
Total	26	10		32	1	26/69 (37.7)

IV. 結 語

小児科領域における MOM の基礎的・臨床的検討を多施設共同研究で行ない、その成績と本剤に対する評価について述べた。

MOM は今回の検討においても、マイコプラズマ、肺炎球菌呼吸器感染症、百日咳に優れた効果を示し、その有用性の高いことが明らかにされた。ただブドウ球菌、溶連菌では耐性菌がかなりあり、それら感染症への使用には感受性を充分に考慮した慎重さが要求される。なお、本剤は味も良く小児にとって服用は容易である。

本論文の要旨は第 28 回日本化学療法学会東日本支部総会（東京）において西村が発表した。

文 献

- 1) 庄村知子, 他: 9, 3''-diacetyl midecamycin (MOM) の代謝に関する研究 I. 代謝の基礎的研究。第 27 回日本化学療法学会総会, 福岡, 1979
- 2) 宮内慶之輔, 他: 9, 3''-diacetyl midecamycin (MOM) の代謝に関する研究 II. MOM および代謝物の抗菌活性。第 27 回日本化学療法学会総会, 福岡, 1979
- 3) SATO, T.; A. OKADA, K. SEKIGUCHI & Y. TSUDAI: Difference in Physico-pharmaceutical Properties between Crystalline and Non crystalline 9, 3''-diacetyl midecamycin. Chem. Pharm. Bull. 29 (9): 2675~2682, 1981
- 4) 深谷一太, 庄村知子, 染谷佐和子, 村田信一郎, 梅村甲子郎, 鬼海庄一郎: 9, 3''-diacetyl mide-

camycin (MOM) のヒトにおける吸収, 代謝, 排泄。Chemotherapy 29 (4): 448~457, 1981

- 5) 中川圭一, 小山 優, 勝 正孝, 安達正則, 藤森一平, 片山哲二, 堀江和夫, 黒木達郎, 木村明夫, 小林宏行, 深谷一太: 急性呼吸器感染症に対する 9, 3''-diacetyl midecamycin (MOM) 錠の臨床試験成績。薬物療法 13(8): 499~512, 1980
- 6) 泉川欣一, 富田弘志, 須山尚史, 小森宗敬, 福井信, 岩崎博圓, 池田 璋, 中富昌夫, 原 耕平, 北本 治, 小林宏行, 中川圭一, 小山 優, 横沢光博, 勝 正孝, 奥井津二, 安達正則, 藤森一平, 片山哲二, 関根 理, 薄田芳丸, 青木信樹, 田村昌士: マイコプラズマ肺炎に対する MOM の臨床効果。新薬と臨牀 30(9): 1526~1535, 1981
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂)。Chemotherapy 23(8): 1, 1975
- 8) 藤井良知: 日本化学療法学会第 13 回総会, パネルディスカッション IV. 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, 1965
- 9) KAWAHARAJO, K.; Y. SEKIZAWA & M. INOUE: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of 9, 3''-di-*o*-acetyl midecamycin (MOM), a new macrolide antibiotic. J. Antibiotics 34(4): 436~442, 1981
- 10) NELSON J. D.: Antimicrobial Drugs, Pediatric Pharmacology ed. by S. J. Yaffe, Chap. 12, 167~193, Grune and Stratton, New York, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF MOM(9,3''-DI-O-ACETYL MIDECAMYCIN) IN PEDIATRIC FIELD

RYOCHI FUJII, TATSUHIKO SHINOZAKI, HIDENORI MEGURO,
SHINTARO HASHIRA and YORIKO KOIKE

Department of Pediatrics, Teikyo University, School of Medicine

MASATOSHI TAKIMOTO, JUN-ICHI OKI and HAJIME YOSHIOKA
Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

AIKO TAKASE and ICHIMEI NAGAMATSU
Department of Pediatrics, Sapporo Municipal Hospital

RYUZO AOYAMA, YOSHIKI KAKIZAKI, AKIRA OHNISHI,
MAKOTO FUJITA, KISHIRO NAGATA and YUKIO IZUMI
Department of Pediatrics, Hirosaki National Hospital
and

Department of Pediatrics, School of Medicine, Hirosaki University

NAOKO SUGAYA, MAMI NANBA, YURI OKIMOTO,
AKIRA NAKAMURA, ITARU TERASHIMA and SUZUKO UEHARA
Department of Pediatrics, School of Medicine, Chiba University

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, KENJI SHINNO,
YUICHI HIRAMA, AKIRA NARITA, SHIN-ICHI NAKAZAWA,
SHUJIRO TIKAOKA and TATUE TAZOE
Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University
Department of Pediatrics, Tokyo Ebara Municipal Hospital and
Department of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

KOHI YANAGISAWA, HIROKI HOSHINA and HARUO ICHIHASHI
Department of Pediatrics, School of Medicine, Kyorin University

UKIO IWASAKI, SATOSHI IWATA, TAKEFUMI KANEMITU,
KEIJI JOZAKI, HARUKI HAATORI, RYO WAKABAYASHI,
YOSHIFUMI KOJIMA, TADATOSHI KURATSUJI, KEISUKE SUNAKAWA,
TADAO OIKAWA, MITURU OSHANO and YASUO ICHIHASHI
Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University

MAKOTO HORI, YOSHIE KUROSU, YOSHIKIYO TOYODA and MORIMASA SUGITA
Department of Infectious Disease, National Children's Hospital
and

Department of Pediatrics, School of Medicine, The Jikei University

MIKIO MINAMITANI, KEI HACHIMORI, ITSUO MINAMIKAWA and MASATOSHI SUZUKI
Department of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

NAOICHI IWAI, AKIRA SASAKI, YOICHI TANEDA FUMIKO MIZOKUCHI and HARUHI NAKAMURA
Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

TADAFUMI NISHIMURA, TOSHIO TAKASHIMA, KENJI HIROMATSU, KAZUO TABUKI and MICHIO TAKAGI
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

YUTAKA KOBAYASHI, TSUNEKAZU HARUTA, SHIGEKAZU KUROKI and KAN-ETSU OHKURA
Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of MOM and obtained the following results:

1. The sensitivities of *S. aureus*: 114 strains, *S. pyogenes*: 144 strains and *S. pneumoniae*: 35 strains to MOM, MDM and EM were distributed widely. In particular, two peaks existed clearly in the distribution of sensitivities to EM. The sensitivity of the superior peak of these two was higher by one to three tubes than the peak of MOM in three species. However, the frequency of the resistant strains to EM was the highest among these three drugs. The sensitivities of *B. pertussis*: nine strains to these drugs were below 0.39 $\mu\text{g/ml}$ and those to EM were the highest. The sensitivities of *H. influenzae*: 12 strains to MOM and MDM were above 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

2. The serum concentrations and urinary excretion rate of MOM dry syrup were measured in 22 pediatric patients by oral administration at the dose of 10 mg/kg and in 24 patients at the dose of 20 mg/kg. The peak of mean serum concentrations of MOM for the 10 mg/kg group and the 20 mg/kg group were 0.756 $\mu\text{g/ml}$ and 1.010 $\mu\text{g/ml}$ respectively at one hour after administration. The mean urinary recovery rates of MOM for the former group and for the latter were 1.67% and 2.46% respectively for six hours after administration.

3. The clinical responses of MOM were excellent in 53 cases, good in 174, fair in 28 and poor in 45 out of 300 cases, i. e. 39 cases with pharyngitis, 57 with tonsillitis, 35 with bronchitis, 17 with pneumonia, 79 with mycoplasmal respiratory tract infection, 45 with scarlet fever, 26 with whooping cough, one with S. S. S. S. and one with otitis media. Overall efficacy rate was 75.7%. The difference in the efficacy rate was not statistically significant when the clinical response was compared among groups of four different daily dose, i. e. below 20 mg/kg, 21~30 mg/kg, 31~40 mg/kg and above 41 mg/kg. Fifty-eight out of 117 strains isolated were eradicated. The clinical side effects of MOM in 378 cases (including drop-out cases) were observed in 14 cases (3.70%), i. e. four cases of exanthema and 10 cases of gastro-intestinal abnormality like diarrhea. No severe side effects like hepatitis were observed. As to the clinical laboratory findings of MOM, a slight elevation of GOT in three cases, GPT in two cases, GOT-GPT-total bilirubin in one case and the eosinophilia in four cases were observed, but these were mild.